

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	酒井 規裕
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第 912 号
学位授与の日付	令和2年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
博士論文名	Effective prevention of sorafenib-related vascular damage induced adverse events and maintenance of hepatic function by dried bonito broth and histidine (鰹だしとヒスチジンによるソラフェニブ関連血管障害の予防および肝機能維持作用)
論文審査委員	主査 教授 阿部 理一郎 副査 教授 西條 康夫 副査 講師 小林 隆

博士論文の要旨

【背景】

ソラフェニブ(sorafenib; 以下SOR)を含むマルチキナーゼ阻害剤は切除不能進行肝細胞癌の予後を延長する。しかし、SORは腫瘍血管のみならず、正常血管をも障害し、高血圧、手足症候群、肝機能低下を引き起こすことが知られている。これらの副作用マネジメントが、長期の治療継続のために重要であるが、今日まで有効な予防法は見つかっていない。申請者らは以前に、末梢血流低下が、副作用の一つである手足症候群の発症に関わり、末梢血管拡張作用を有することが知られている鰹だしの投与が、手足症候群の進行を予防することを報告した。また、血管が蛍光認識されるトランスジェニックメダカを用いた検証において、SORの正常血管障害は鰹だし(dried bonito broth; 以下DBB)の主要成分のアミノ酸であるヒスチジン(以下HIS)投与で减弱することを報告した。一方で、ヒトにおける血管径はCT画像で計測することができ、例えば慢性閉塞性肺疾患における肺血管径は肺高血圧の程度と関連しているなど、様々な場面で有効性が報告されている。そこで、申請者は、これまでの検証結果に基づき、SORによる血管障害の変化の程度をCTで計測するとともに、DBBあるいはHIS投与によって、正常血管径の維持効果があるか、また高血圧、手足症候群、肝機能低下などの副作用の発症が予防できるかを検証するための本研究を行った。

【方法】

①研究プロトコル: 研究プロトコルは新潟大学医学部倫理委員会の承認を受け、かつ大学病院医療情報ネットワークに登録されている。研究に参加した全患者から書面での同意を得て、ヘルシンキ宣言の倫理規則に則り行われた。肝細胞癌でSOR投与が予定され、Performance Status 0-2、Child-Pugh A-Bと肝機能が保たれている患者を対象とした。皮膚障害、または魚、鰹、鰹だしにアレルギーがある患者は不適格とした。患者はSOR群、DBB+SOR群、HIS+SOR群の3群に分け、後2群ではSOR投与1週間前からDBB、HIS投

与を開始した。

②DBB と HIS : DBB は 150ml (0.6g HIS 含有)を、HIS は 22ml (1.65g HIS 含有) を 1 日 1 回、研究期間中は毎日継続して内服投与した。

③血管径の解析 : 血管径は SOR 投与前と投与 1 か月後の CT 画像から再構成された 3 次元画像を基に、Image J software を用いて測定した。

④副作用と血清生化学評価 : 手足症候群の発生や血圧変化は医師、看護師、患者自身により毎日モニターされ、手足症候群は NCI-CTCAE に則りグレード分けされた。採血データは SOR 投与前と投与 1 か月後に測定された。

⑤統計解析 : カテゴリー変数は Mann-Whitney 検定で解析した。各群における血管径や AST、ALT、T.BIL、TC、TG、PT、BUN、CRE、PLT、ALB は Kruskal-Wallis 検定とその後の Dunn の多重比較検定で解析した。ALT と門脈径の関連は Pearson の相関検定で解析した。解析ソフトは SPSS version 21.0 を使用し P 値 0.05 以下を有意な変化とした。

【結果】

①患者背景 : 2014 年から 2018 年で計 18 名の患者が研究に適格としてエントリーされ 3 群に振り分けられた。エントリー時の年齢、性別、体重、肝障害の原疾患、肝硬変の有無、Child-Pugh スコア、HCC の病期、SOR の投与量、治療期間、抗癌剤への反応、治療前の高血圧の有無、CT フォローアップ期間に統計学的な差を認めなかった。

②SOR の血管への影響 : SOR 投与前後で血管造影画像、CT 画像を比較すると、代表的な例では SOR 投与後にいずれも明らかな血管狭小化を認め、CT は血管径を評価する方法として有効であると考えられた。

③SOR 関連の血管障害の解析 : CT で総肝動脈 (CHA)、右肝動脈 (RHA)、左肝動脈 (LHA)、脾動脈 (SPA)、腹腔動脈 (CA)、上腸間膜動脈 (SMA)、右腎動脈 (RRA)、左腎動脈 (LRA)、門脈 (PV) を評価した。CHA, RHA, LHA, SPA, RRA, PV で有意に血管径の減少を認めた。

④SOR 関連の血管障害への DBB の効果 : DBB 投与群ではすべての血管で血管径の維持、増加が見られ、CHA, RHA, LHA, SPA, CA, SMA, RRA, LRA, PV であった。また、SOR 単独群に比べ、CHA, RHA, LHA, SPA で有意に血管径増加が認められた。

⑤SOR 関連の血管障害への HIS の効果 : HIS 投与群でもすべての血管で血管径の維持、増加が見られ、CHA, RHA, LHA, SPA, CA, SMA, RRA, LRA, PV であった。また、SOR 単独群に比べ、CHA, RHA, LHA, SPA, RRA, LRA, PV で有意に血管径増加が認められた。RRA, LRA, PV は DBB 投与群よりも有意に増加が認められた。また、手足症候群の発生率は DBB, HIS 投与群でいずれも有意に SOR 単独群よりも低く、血圧上昇も HIS 投与群で少ない傾向であった。

⑥SOR 関連副作用への DBB, HIS の効果 : AST, ALT, T.BIL, TC, TG, PT, BUN, CRE, PLT, ALB は DBB 投与、HIS 投与で有意な変化は認められなかったが、TC, PT の維持、腎機能の維持傾向を認め、肝機能・腎機能に対する保護作用が示唆された。

⑦門脈血流維持と ALB の関係 : SOR 単独群では ALB 低下、DBB 群では ALB の軽度低下、HIS 群では ALB の増加を認めており、PV の血管径と ALB の相関関係を検定すると有意に正の相関が認められ、DBB, HIS 投与による門脈血流維持が肝機能維持に寄与することが示唆された。

【考察と結論】

今回の申請者らの研究で得られた、SOR による正常血管障害と、DBB, HIS によるその予防、減弱効果はこれまでの動物実験の結果に矛盾しない結果であった。DBB や HIS の投与による腎血管径の維持が腎機能保護作用を、末梢血流維持により手足症候群の発症予防を、さらに、HIS 投与により、門脈血流の維持が、血

清 ALB を含む肝機能保護作用を有することが明らかとなり、化学療法継続や予後向上に寄与するものと考えられる。今後、さらに大きな集団での検証や他の分子標的薬においても副作用軽減、臓器機能維持ができれば検証していく必要がある。

審査結果の要旨

「はじめに」

ソラフェニブ(sorafenib; SOR)を含むマルチキナーゼ阻害剤は切除不能進行肝細胞癌の予後を延長する。しかし SOR は正常血管をも障害し、手足症候群などを引き起こす。申請者らは以前に末梢血流低下が手足症候群の発症に関わり、鯉だし (DBB) の投与が、手足症候群の進行を予防し、DBB の主要成分であるヒスチジン (HIS) が血管障害を減弱すると報告した。そこで、DBB あるいは HIS 投与の SOR 副作用への効果を検証した。

「材料及び方法」

血管径はCT画像から再構成された3次元画像を基に、Image J software を用いて測定した。

「結果」

SOR 関連の血管障害へのDBB、HIS の効果：CT で総肝動脈、脾動脈、腹腔動脈、腎動脈、門脈などを評価した。DBB 投与群ではすべての血管で血管径の維持、増加が見られた。また、SOR 単独群に比べ、一部動脈で有意に血管径増加が認められた。HIS 投与群でもすべての血管で血管径の維持、増加が見られた。手足症候群の発生率はDBB、HIS 投与群でいずれも有意に低く、血圧上昇も HIS 投与群で少ない傾向であった。加えて、TC、PT の維持、腎機能の維持傾向を認めた。

「考察と結論」

DBB や HIS の投与による末梢血流維持により手足症候群の発症予防を、HIS 投与により、血清 ALB を含む肝機能保護作用を有することが明らかとなり、化学療法継続や予後向上に寄与する。

「学位論文としての価値の有無」

基礎研究の結果をヒト臨床に応用し、効果を確認した。実臨床へ大いに期待できる内容で、学位論文としての価値があると判断する。