

論文名 : Effective prevention of sorafenib-related vascular damage induced adverse events and maintenance of hepatic function by dried bonito broth and histidine.

新潟大学大学院医歯学総合研究科

氏名 酒井 規裕

【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) 投与で減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。
- ② DBB 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、治療前的高血圧の有無、CT フォローアップ期間に統計学的な差を認めなかった。
- ② SOR 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。
- ③ SOR 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。
- ④ SOR 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。
- ⑤ SOR 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。
- ⑥ SOR 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】

【別紙 2】

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るかを検証していく必要がある。

論文名：○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○ (要約)

新潟大学大学院医歯学総合研究科

氏名 ○○ ○○

(以下要約を記入する)