

## 主論文要旨

論文提出者氏名：近江 亮介

専攻分野：内科学（消化器・肝臓内科）

指導教授：伊東 文生

主論文の題目：

肝細胞癌に対する TACE 後の治療効果判定における血清ラミニン  $\gamma 2$  単鎖の有用性

共著者：

清川 博史、松本 伸行、奥瀬 千晃、中川 将利、  
吉田 栄作、吉村 徹、清木 元治、越川 直彦、  
安田 宏、伊東 文生

緒言

様々な悪性腫瘍先進部分の細胞質で発現が認められる、血清ラミニン  $\gamma 2$  単鎖 (Ln- $\gamma 2m$ ) の測定は臨床的に有用な肝細胞癌 (Hepatocellular carcinoma; HCC) 診断の新規腫瘍マーカーとなる可能性がある。しかし、Ln- $\gamma 2m$  が HCC の治療効果判定の指標となるかは明らかでない。そこで肝動脈化学塞栓療法 (Transcatheter arterial chemoembolization: TACE) 前後の血清 Ln- $\gamma 2m$  値を測定し、治療効果判定への有用性を検討した。

方法・対象

2013年1月から2018年2月までに、聖マリアンナ医科大学病院およ

び横浜市西部病院にて TACE を施行した HCC 症例 28 例（男性：19 例、女性：9 例、平均年齢値：70 歳）を対象とした。TACE 後 1 週間～1 ヶ月（中央値 7 日：4～25 日）に施行された造影 computed tomography (CT) 画像を用いて、腫瘍縮小効果に基づき判定する RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) 基準に、腫瘍壊死による血流低下を判定に加えた modified RECIST criteria (mRECIST) によりその治療効果を評価した。治療効果は、著効（腫瘍内の濃染部消失、Complete response: CR）、有効（腫瘍壊死効果 50%以上～100%未満または腫瘍縮小率 30%以上～100%未満、Partial response: PR）、不変（PR と PD 以外の効果、Stable disease: SD）、進行（壊死効果に関わらず、腫瘍の 20%以上増大あるいは新病変の出現、Progressive disease: PD）と判定した。また、TACE 術前と術後 7 日の血清の Ln- $\gamma$ 2m 値を化学発光免疫測定法 (Chemiluminescent immunoassay: CLIA) で測定し、CT 画像による治療効果との比較を行った。統計は、治療有効群（CR 例および PR 例）と治療無効群（SD 例と PD 例）の 2 群間における TACE 術後の血清 Ln- $\gamma$ 2m 測定値の比較には Chi-square test を用いた。各治療効果判定群における術前後の 2 群間の血清 Ln- $\gamma$ 2m 測定値の比較には t-test を用いた。 $p < 0.05$  を有意と判定した。全ての解析は GraphPad Prism 6 software (GraphPad Software 社, CA, USA) を用いて行った。

なお、本研究は聖マリアンナ医科大学の生命倫理委員会にて承認されたものである。（承認番号:第 2302 号）

## 結果

全 28 症例は肝硬変症例であり、背景肝疾患は B 型肝硬変 3 例 (11%)、C 型肝硬変 16 例 (57%)、B+C 型肝硬変 1 例 (4%)、非アルコール性脂肪肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis: NASH) 1 例 (4%)、アルコール性肝硬変 5 例 (18%)、アルコール+C 型肝硬変 2 例 (7%) であった。病期

別でみると Stage I : 3 例 (11%)、Stage II : 7 例 (25%)、Stage III : 15 例 (53%)、Stage IVa : 3 例 (11%)、Stage IVb : 0 例 (0%) であった。TACE で用いられた抗癌剤は、シスプラチンが 16 例 (57%)、エピルビシン塩酸塩が 12 例 (43%) であった。また、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル (リピオドール®) は 28 例中 18 例 (64%) で使用されていた。全 28 症例のうち、TACE 後に血清 Ln- $\gamma$  2m 値は 8 例 (29%) で低下し、20 症例 (71%) で上昇を認めた。mRECIST を用いたダイナミック CT 検査による治療効果判定は、CR 5 例 (18%)、PR 11 例 (39%)、SD 5 例 (18%)、PD 7 例 (25%) であった。治療有効群である CR 群と PR 群では、CR 3/5 例 (60%)、PR 4/11 例 (36%) で TACE 後に血清 Ln- $\gamma$  2m 値が有意に低下した ( $p < 0.05$ )。一方、PR 7/11 例 (64%) において TACE 後に血清 Ln- $\gamma$  2m 値は上昇し、CT 画像で 3 ヶ月以内に腫瘍の増悪が認められた。治療無効例である SD 群と PD 群では、SD 5/5 例 (100%) と PD 6/7 例 (86%) において TACE 後に血清 Ln- $\gamma$  2m 値の有意な上昇を認めた ( $p < 0.05$ )。CR が得られた症例のうち、TACE 後に血清 Ln- $\gamma$  2m 値が上昇した 2 例における無再発期間はそれぞれ 9 ヶ月、47 ヶ月であった。CR 群で TACE 後に血清 Ln- $\gamma$  2m 値が低下した 3 例において、1 例は TACE 3 ヶ月後に他病死したが、他 2 例における無再発期間はそれぞれ 42 ヶ月、43 ヶ月であった。PR が得られた症例のうち、TACE 後に血清 Ln- $\gamma$  2m 値が上昇した 7 例における追加治療を要するまでの期間は中央値 2 ヶ月 (範囲 1~3 ヶ月) であった。PR 群で TACE 後に血清 Ln- $\gamma$  2m 値が低下した 4 例においては、1 例で 8 ヶ月間の無再発期間を認めたが、他 3 例ではいずれも 2 ヶ月後に追加治療を要した。

## 考察

本検討で、TACE 後 7 日目に血清 Ln- $\gamma$  2m 値を測定すると、治療有効群 (CR 例と PR 例) では有意に低下を認め、治療無効群 (SD 例と PD 例) では血清 Ln- $\gamma$  2m 値が有意に上昇することが明らかになった。TACE 時

に油性造影剤を併用することが多いため、CT による治療効果判定はその沈着が安定する治療 1 ヶ月後に行われる。Ln- $\gamma$  2m は悪性腫瘍の腫瘍先進部分の細胞質に発現することが報告されている。正常肝組織では Ln-332 は発現していないが、HCC 組織での Ln- $\gamma$  2m 発現が報告されており、切除肝組織を用いた免疫組織化学検討では、腫瘍辺縁の比較的分化度の低い部分で発現が認められる。TACE 後の血清 Ln- $\gamma$  2m 値の低下は、腫瘍辺縁部分を含めて塞栓を反映している可能性がある。本検討結果から、CR 群および PR 群において TACE 後に血清 Ln- $\gamma$  2m 値が上昇した症例がみられたが、これらの機序につき今後、詳細な検討が必要である。TACE 後に血清 Ln- $\gamma$  2m 値が低下した場合には、血清 Ln- $\gamma$  2m はダイナミック CT 検査による治療効果を予測できるバイオマーカーとなる可能性が示唆された。

#### 結論

本研究で血清 Ln- $\gamma$  2m は HCC のサーベイランスだけでなく、治療効果判定の補助的診断に有用な新規腫瘍マーカーとなる可能性が示唆された。