



岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

Prevention of Second Primary Tumors by an Acyclic Retinoid in Patients with Hepatocellular Carcinoma -- Updated Analysis of the Long-Term Follow-Up Data --

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2008-02-22 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 高井, 光治 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12099/14868

氏名(本籍) 高井光治(香川県)
 学位の種類 博士(医学)
 学位授与番号 乙第 1404号
 学位授与日付 平成 17年 7月 20日
 学位授与の要件 学位規則第4条第2項該当
 学位論文題目 Prevention of Second Primary Tumors by an Acyclic Retinoid in Patients with Hepatocellular Carcinoma
 —Updated Analysis of the Long-Term Follow-up Data—
 審査委員 (主査) 教授 森 脇 久 隆
 (副査) 教授 森 秀 樹 教授 小 澤 修

論文内容の要旨

<はじめに>

臓器での癌発生が臨床的に明らかになる前に、潜在癌の発生と増殖をアポトーシスや分化誘導にて消去していくことが、癌化学予防の目的である。肝発癌は、臨床疫学的に長い年月を要し慢性肝炎、肝硬変を経て発症することから、持続する肝細胞壊死と再生を繰り返しながら遺伝子異常が蓄積していくものと推測され、多段階発癌が示唆されている。また肝癌の場合、病理学的、分子生物学的な解析からも、多中心性発癌が指摘されていることから、肝全体では複数の細胞において、この多段階発癌が平行して進んでいることが示唆される(field cancerization)。したがって初発肝癌が発見された時点では、すでに画像診断ではみることのできない微小な肝癌が肝内に潜在している可能性が示唆される。肝細胞癌はその約90%がウィルス性肝硬変から発症する発癌母地の明確な癌であり、ウィルス性肝硬変からの一次肝発癌は年率5~7%、初発肝癌の根治療法後に見られる二次肝発癌は年率30%を超え、共に予後が改善しない原因となっている。我々の教室で開発した非環式レチノイドは、RXRのリン酸化を抑えて機能を回復させる作用を持ち、肝癌細胞に増殖抑制と細胞死を誘導する新しいコンセプトを持った予防・治療薬である。

我々は1996年と1999年に非環式レチノイドによる二次肝発癌予防効果を臨床的に示唆する成績を発表した。研究デザインはRandomized Controlled Trialにより行った。

<対象>

岐阜大学第一内科および関連病院において1991年から1993年に根治療法が行われた肝細胞癌89症例。

<方法>

89症例をレチノイド群(44症例)とプラセボ群(45症例)に無作為に分け、レチノイド群には非環式レチノイド600mgを、プラセボ群には偽薬を1年間もしくは肝癌再発まで経口投与した。それぞれの患者について定期的に採血と画像診断にて二次肝癌の発生を調査した。

<結果>

2003年10月までの観察にてレチノイド群では44例中23例(52%)に、プラセボ群では45例中28例(62%)に肝癌の発生を認めた。わずか一年間のレチノイド経口投与により数年間二次肝癌の発生を抑制し、生命予後も改善することが証明された。

<目的>

非環式レチノイドが、これまでのインターフェロンやグリチルリチン製剤とは異なり、clonal deletionやclonal inhibitionを介した二次肝発癌予防効果を持つことを明らかにし、その有効期間を検討する。

<方法>

岐阜大学第一内科と関連病院で経過観察された上記89例中42症例(レチノイド群 21症例 プラセボ群 21症例)

例) について、1990年9月から2003年10月までの一般肝機能、血算、AFPL3、PIVKA2を再度検討した。

<結果>

一般肝機能、血算について両群間には有意差はみられず、トランスアミナーゼにも有意差は認められなかった。投与前のAFP PIVKA2ともに両群間に有意差は認められなかった。AFPL3 (プラセボ群 1.5 ± 3.4 レチノイド群 2.2 ± 8.2)、PIVKA2 (プラセボ群 25.9 ± 17.8 レチノイド群 19.4 ± 10.4)。プラセボ群では投与前AFPL3陽性例4/21 (19%)であったが、投与後は12/21 (57%)と増加していた ($p < 0.05$)。またAFPL3値も有意に上昇していた ($p < 0.01$)。一方レチノイド群では、投与前AFPL3陽性例5/21であったが、投与後は1/21と減少していた ($p < 0.1$)。またAFPL3値も有意に低下していた ($p < 0.01$)。PIVKA2が投与前と比較して1.5倍以上上昇した症例は、レチノイド群で2例に対して、プラセボ群で6例と多い傾向がみられた。またAFPL3分画の上昇かつPIVKA2 1.5倍以上を示した症例はプラセボ群でのみ5例 (24%) みられた ($p < 0.05$)。

PIVKA2が投与前より1.5倍以上の上昇をみせた陽性例と、それ以下の陰性例に分けると、レチノイド群はプラセボ群に比べ、2次発癌率は低下し ($p < 0.001$)、生存率は高くなっていた ($p < 0.005$)。Cox's proportional hazards modelにて解析するとAFPL3とPIVKA2は独立した因子であった。

レチノイドの有効期間を、ワイブル検定により計算すると投与開始後51週目から199週目までの間、薬の効果が期待できた。

<考察>

一次肝癌が見られた時点では、既に肝全体が高癌化状態にあるかあるいは肝内にすでに癌化した顕微鏡レベルでの細胞集団 (クローン) が存在しているものと考えられる。臨床においてはこのような芽の存在を指摘することはできないが、潜在癌の存在を示唆するAFPL3やPIVKA2の上昇を抑制したことから、このような二次肝癌の芽を肝から除去したものと考えられ、それにより投与終了後も肝発癌に至るまでには多段階をのぼる期間を要し、数年間にわたり発癌に至らないものと思われる。

<結論>

非環式レチノイドは、インターフェロンやグリチルリチン製剤でみられる肝壊死や炎症の沈静化を介さず、肝発癌を抑制したものと思われる。投与期間中より潜在癌の存在を示唆するAFPL3やPIVKA2の上昇を抑制し、その後の二次肝発癌を抑制したことより、臨床例において非環式レチノイドによる潜在癌の消去 (Clonal deletion) が行われたと思われる、この効果はわずか1年間 (48週) の投与で約4年 (199週) 持続する。

<おわりに>

多中心性に高癌化状態にある肝から癌クローンを除去する際にはIFNなどのimmunopreventive agentとレチノイドなどchemopreventive agentとの併用も考慮される。非環式レチノイドはIFN受容体の発現を亢進させ、肝細胞のIFN感受性を高めることにより協調的に細胞死を誘導することが証明されており将来の臨床応用が期待される。

論文審査の結果の要旨

申請者 高井光治は、非環式レチノイドの肝発癌抑制効果が、インターフェロンやグリチルリチンのそれとは異なり、抗炎症作用を介するものではないこと、1年投与の有効期間が4年まで及ぶこと、AFPL3やPIVKA2が効果の中間マーカーとなることを示した。これらの知見は非環式レチノイドの臨床開発を進める上で極めて重要であり、消化器病学、肝臓学の進歩に少なからず寄与するものと認める。

[主論文公表誌]

Prevention of Second Primary Tumors by an Acyclic Retinoid in Patients with Hepatocellular Carcinoma

Intervirology 48, 39-45 (2005).