



岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

Hepatocellular carcinoma patients with increased oxidative stress levels are prone to recurrence after curative treatment : a prospective case series study using the d-ROM test

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2016-06-23 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 鈴木, 祐介 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/20.500.12099/46636">http://hdl.handle.net/20.500.12099/46636</a>

氏名 (本籍)	鈴木 祐 介 (愛知県)
学位の種類	博士 (医学)
学位授与番号	乙第 1467 号
学位授与日付	平成 25 年 5 月 15 日
学位授与要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文題目	Hepatocellular carcinoma patients with increased oxidative stress levels are prone to recurrence after curative treatment: a prospective case series study using the d-ROM test
審査委員	(主査) 教授 湊 口 信 也 (副査) 教授 森 田 啓 之 教授 竹 内 保

### 論文内容の要旨

近年肝細胞癌(HCC)を始め発癌と酸化ストレスとの関連を示唆する文献が散見される。本研究ではこれらの関連性の有無を明らかにするために根治治療を行った stage I / II の HCC 症例の再発期間に酸化ストレスが影響を与えるかどうかを検討した。

#### 【対象・方法】

2006年から2007年に岐阜市民病院で外科的手術またはラジオ波焼灼術(RFA)を行い根治が確認された stage I / II 初発 HCC 連続 45 症例を対象とした。治療は 1 症例が外科的手術, 41 症例が RFA, 3 症例が肝動脈化学塞栓療法(TACE)後に RFA を行った。ダイナミック CT, MRI あるいは血管造影検査による画像検査を用いて早期濃染像と後期抜け像を呈する結節を HCC と診断した。治療後は少なくとも 3 ヶ月毎に画像診断を行い, 初発結節と離れた領域に上記の造影パターンを呈する結節が出現した場合に再発と判断した。酸化ストレスの指標としては, 近年開発された血清を用いて簡便に定量化できる d-ROM(derivatives of reactive oxygen metabolites)を使用し, 患者の d-ROM 値を低値群と高値群の 2 群に分け, 治療後の再発期間を比較検討した。更に再発期間に影響を及ぼす他の因子を Cox 比例ハザード解析にて検討した。

#### 【結果】

患者背景は, 男性 30 症例, 女性 15 症例, 年齢 72 (50-82) 歳, Child-Pugh 分類 A/B/C がそれぞれ 33 症例, 12 症例, 0 症例, d-ROM 値 496 (295-869) Carr U, 観察期間は 1707 (305-2231) 日であった。1 年, 3 年, 5 年無再発率はそれぞれ 60%, 29%, 7%であり, 観察期間中に 41 症例が肝内に再発を認めた(多中心性発癌 36 症例, 肝内転移 5 症例)。単変量解析では d-ROM 値(hazard ratio [HR] 1.0036, 95% confidence interval [CI] 1.0005-1.0070, P = 0.0231), AFP 値 (HR 1.0001, 95% CI 1.0000-1.0002, P = 0.0274), 空腹時血糖 (HR 1.0008, 95% CI 1.0004-1.0157, P = 0.0400)が HCC 再発に寄与する因子であった。更に多変量解析では d-ROM 値 (HR 1.0038, 95% CI 1.0002-1.0071, P = 0.0392), AFP 値 (HR 1.0002, 95% CI 1.0000-1.0003, P = 0.0316)が HCC 再発に対する独立因子であった。Kaplan-Meier 生存解析では, d-ROM 高値群( $\geq 570$  Carr U)は低値群( $< 570$  Carr U)と比較し, また AFP 高値群( $\geq 40$  ng/dL)は低値群( $< 40$  ng/dL)と比較し, それぞれ有意(P = 0.0036 及び P = 0.0185)に無再発期間の短縮を認めた。多中心性発癌症例(n=36)では d-ROM 値と無再発期間が逆相関

傾向を示した(P = 0.0512)。更に肝内転移症例(n=5)(614 ±152) Carr Uは無再発症例(n=4)(474 ±20) Carr Uより d-ROM 値が高い傾向にあった(P = 0.112)。

### 【考察】

本研究では、酸化ストレスが肝細胞癌の再発リスクを上げることを酸化ストレスの血清マーカーである d-ROM を用いて証明した。この研究結果は酸化ストレスと発癌の関連性を示唆するこれまでの報告と一致するものであり、更に酸化ストレスを簡便に定量化できる d-ROM test は HCC 再発を予測する有益な手段となり得ると思われた。また、本研究では多中心性発癌のみならず肝内転移症例においても d-ROM 値が高い傾向にあった。慢性肝疾患患者において酸化ストレスに長期間さらされると、DNA、蛋白質、脂質などの重要な細胞に酸化障害を来し、HCC へ進行し得る悪性クローンが多く産生されると共に、酸化ストレスが脈管浸潤や遠隔転移にも関与している可能性が示唆された。

特に d-ROM 高値患者においては、インターフェロン治療や瀉血、ビタミン E、ビタミン C、セレンウムなどの抗酸化剤の投与など、酸化ストレスを低下させる治療が、肝発癌の予防につながる可能性がある。将来的にはこれらの酸化ストレスを低下させる治療法が、実際に肝発癌を予防し得るかどうかを調べる介入試験が望まれる。

### 【結論】

根治治療を行った stage I / II の初発 HCC 患者のうち、酸化ストレスの指標である d-ROM 値、AFP 値が高値の患者は、再発しやすい事が初めて示された。d-ROM test は HCC 再発の高リスク患者の絞込みに有用であり、d-ROM 値が高値の場合、慎重なフォローアップが必要である。

## 論文審査の結果の要旨

申請者 鈴木祐介 は血清 d-ROM (derivatives of reactive oxygen metabolites) 濃度が AFP 濃度とともにステージ I / II 肝癌根治療法後の再発リスク予測因子であることを多変量解析によって証明した。治療後再発は肝癌患者の長期予後を規定する最も重要な因子であるが、今回の研究結果は血清 d-ROM 濃度によって反映される全身的な酸化ストレス状態が肝癌再発に寄与することを明らかにし、ROS (reactive oxygen species) に対する介入が再発を予防する可能性も示唆した。これらの知見は肝癌診療の将来展開に一つの方向性を与えるものであり、消化器病学、臨床腫瘍学の発展に少なからず寄与するものと認める。

---

### [主論文公表誌]

Yusuke Suzuki, Kenji Imai, Koji Takai, Tatsunori Hanai, Hideki Hayashi, Takafumi Naiki, Yoichi Nishigaki, Eiichi Tomita, Masahito Shimizu, Hisataka Moriwaki : Hepatocellular carcinoma patients with increased oxidative stress levels are prone to recurrence after curative treatment: a prospective case series study using the d-ROM test  
J Cancer Res Clin Oncol 139, 845-52 (2013)