

氏名	前田 浩史
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	甲第 664 号
学位授与年月日	令和 4 年 3 月 23 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 2 項該当
学位論文名	肝細胞癌肝外転移症例の特徴と予後
論文審査委員	(委員長) 教授 力山 敏 樹 (委員) 教授 村田 一 素 准教授 河田 浩 敏

論文内容の要旨

1 研究目的

肝外転移する肝癌の分子メカニズムとして epithelial-mesenchymal transition(EMT)や肝癌幹細胞マーカー発現などが挙げられている。しかし、それらは初発時から発現するのか、あるいは転移直前に形質転換が起きるためかは不明である。また EMT や幹細胞には多数のマーカーがあるため、どれが肝癌に適しているかは一定の見解が得られていない。

また、肝細胞癌(HCC)の肝外転移は肺が最も多いと報告されている。しかし、自治医科大学附属病院では骨転移症例を多く経験する。また進行肝癌への分子標的薬導入により肝外転移の部位や予後に変化が生じた可能性がある。これまで進行肝癌に対する分子標的薬の治療効果報告は多数あるが、肝外転移にフォーカスした研究は少なく、本研究を立案した。そこで本研究では HCC の肝外転移を来しやすい分子の同定、2.当院での HCC 肝外転移部位の検討、3. HCC 肝外転移症例の予後 (治療別や部位別)

2 研究方法

本研究は自治医大倫理委員会の承認に基づいて行われた(第 臨 A19-154 号)。tyrosine kinase inhibitors(TKIs)が使用可能となった 2009 年 5 月以降に HCC 発症した 825 人、そのうち経過中に肝外転移を発症した患者 127(15.4%)人について解析した。フォローアップ期間は 2009 年 5 月 1 日から 2019 年 12 月 31 日までとした。本研究で投与した TKI は sorafenib、lenvatinib、regorafenib であった。また、従来治療とは、外科手術、radiation therapy(RT)、transcatheter arterial chemoembolization(TAI)、transhepatic arterial infusion(TACE)とした。

3 研究成果

肝癌組織 20 例で免疫染色を行った。20 例のうち肝外転移を有する症例 13 人と肝外転移を有しない症例 7 人であった。骨転移を有する症例は 10 人、骨転移を有しない症例は 10 人であった。はじめに PTEN と Akt 染色を全例で行ったが、PTEN は癌部で(11/20, 55%)で染色性が低下したが、非癌部では(19/20, 95%)は陽性となった。一方、Akt は転移を有しない癌部および非癌部でそれぞれ(13/20, 65%)、(8/20, 40%)で陽性となり、転移を有しない症例で有意に染色を認めた。

Phospho-Akt は染色を行った 10 例すべてで陰性であり、肝外転移の有無とは関係を認めなかった。次に、癌幹細胞マーカーである EpCAM と Nanog について検討した。EpCAM は癌部および非癌部ともに染色された。一方、Nanog は癌部で(3/10, 30%)、非癌部で(3/10, 30%)陽性であり、肝外転移症例との関連性は認めなかった。

肝細胞癌肝外転移は、127 人(15.4%)に認め、転移部位は骨、リンパ節、肺の順であった。肝外転移症例の生存期間中央値は、7.0 ヶ月で 1 年生存率は 36.4%、3 年生存率は 7.9%であった。127 人中、96 人は TKI または従来治療を含む何らかの治療を受け、31 人は無治療であった。生存期間中央値は治療群 8.4 ヶ月、無治療群 2.8 ヶ月であり、治療群の予後は有意に延長した。治療群のうち (immune checkpoint inhibitor(ICI)を除く)TKI 投与群は 65 人であり、生存期間中央値は、12.1 ヶ月で 1 年生存率 51.5%、3 年生存率は 11.7%であった。一方 TKI 非投与群は 25 人で、生存期間中央値は 4.1 ヶ月、1 年生存率 13.1%、3 年生存率は 0%であった。患者背景をそろえるため、生存率を Child Pugh A または B で比較すると、両群とも TKI が有意に生存の延長を認めた。また転移診断後に TKI 開始された症例に限定しても TKI 投与で予後延長を認めた。TKI 群 65 人のうち、29 人は TKI 単独、36 人は TKI と従来治療の組み合わせが行われ、従来治療を加えても有意な予後延長は認めなかった。また TKI 群 65 人のうち、41 人がソラフェニブ、16 人がレンバチニブそれぞれ単剤で使用されたが、ソラフェニブとレンバチニブの予後に有意差は認めなかった。また肺転移と骨転移で生存率に有意差はなかった。

4 考察

本研究では、はじめに手術検体による骨転移を含めた肝外転移をきたしやすい分子の同定を試みたが、関与する分子の同定には至らなかった。本研究の肝外転移の部位の最多は骨であったが、骨転移症例への放射線療法目的に当院紹介となった症例が多いことが寄与したと考えられた。TKI 登場前の既報と本研究結果との比較では、生存中央値に大きな差がないが、本研究で 1 年および 3 年生存率が延長した。これは転移症例の 24%は肝予備能や Performance status(PS)低下のため、治療を受けず、また 20%が TKI 以外の従来治療を受けたため、約半数の症例は TKI 登場前の治療と大差がなかったためと考えられる。一方、1 年および 3 年生存率の延長は TKI 投与が寄与したと考えられる。実際 TKI 治療群は従来治療群と比較し生存期間中央値や 1 年および 3 年生存率を改善した。また、TKI と従来治療を組み合わせた群は TKI 単独の治療と比較し、予後を改善しなかった。TACTICS 試験(TACE 単独 vs TACE+ソラフェニブ)ではソラフェニブ追加群で切除不能 HCC 症例の無増悪生存期間を改善させた。TACTICS 試験では参加登録時に肝外転移症例は含まれていなかったが、ソラフェニブ投与が脈管侵襲や肝外転移症例の減少を示しており、ソラフェニブが病勢コントロールに寄与したと考えられる。なお TKI+TACE/TAI vs TKI+RT、肺転移 vs 骨転移、ソラフェニブ vs レンバチニブで比較しても生存期間には差がなかった。ただし本研究の TKI の 73%はソラフェニブ使用であり、TKI の比較評価にはさらなる検討が必要と考えられる。転移部位間の予後に関しては、報告により差があり一定の見解が得られていない。また転移症例にフォーカスして TKI +従来治療 vs TKI 単独で比較した研究は最初と考えられる。

本研究にはいくつかの限界がある。本研究は後ろ向き研究であり、従来治療法には、複数の治療法が含まれ、それらの併用や治療回数の違いがある症例も含まれる。臨床現場では、複数の転移部位を有する巨大 HCC に対して、肝細胞癌の破裂予防に TACE、骨転移の疼痛緩和のため放

射線治療、さらには TKI が併用されるケースがある。よって単一の従来治療と TKI との比較は困難であった。本研究では、従来治療法の有効性を示すことができなかったが、従来療法の使用を否定するものではない。例えば、QOL 悪化防止のため、一つの選択肢として重要であると考えている。

最近行われた IMbrave150 試験にて、肝外転移を含む進行肝癌患者において ICI +VEGF 阻害剤がソラフェニブよりも優れていることが示された。肝外転移を有する患者では、アテゾリズマブとベバシズマブの併用療法は、ソラフェニブと比較し、生存期間中央値 17.8 ヶ月、10.4 ヶ月であり、生存期間の延長を認めた。このように、ICI と VEGF 阻害剤を併用した治療は、近年、肝外転移患者に対する標準治療となっている。後ろ向き研究において、ICI、TKI、TACE の 3 剤併用療法は、ICI、TKI の 2 剤併用療法に比べて予後良好を示した。現在、ICI をベースとした複数の臨床試験が、切除不能な HCC に対して行われており、TACE などの従来療法を含むものも含まれている。我々の研究は、ICI 療法時代における従来療法の位置づけを強調するものかもしれない。それでも、肝外転移を有する HCC 患者に対する最良の治療法を決定するためには、さらなる研究が必要である。

5 結論

肝癌の肝外転移に関する分子の同定には至らず、臨床背景も既報と同じ結果であった。肝外転移症を有する肝癌においては、TKI は従来治療法と比較して、予後を改善した。一方、TKI に従来治療法を追加しても、予後は改善できなかった。

論文審査の結果の要旨

学位審査では、委員から下記のような意見・質問・指摘がなされた。

肝外転移を伴う進行肝がんに対する分子標的薬 (TKI) は肝内・肝外病変の両病変に効果を示し、overall survival (OS) の延長に寄与すること、さらに従来治療の追加治療は OS に影響はしないことを示した。今までにも TKI と従来治療の追加に関する報告はあるが、肝外転移を有する症例での報告は少ないため新規性はあると考える。また、本論文は OS を延長しない追加治療は必要ないとの趣旨であるため、今後の臨床にも有用なデータと考える。

提出された学位論文は英文、体裁に問題があるが、既に I.F. 6.102 の雑誌に accept されているようなので、今後の糧にしていいただければと審査会でお伝えした。

数編の副論文を出されていますが、first author の論文はないことは残念である。4 年間の大学院生活で少なくとも症例報告は年に 1 報程度出せたと思う。今後、医学博士として research mind をもって臨床・研究に従事してもらいたい。

プレゼンテーション全体および主要論文自体はまとまっており、学位論文の構成をそれに合わせて修正してもらえれば十分に「合格」に値するものになると考える。学位論文の修正にあたって改善して欲しいポイントを二点挙げる。

- ・シェーマ等を用いて他分野の方でも分かりやすいような構成を心がけて欲しい。

例えば、症例の選択やグループ分けについてもよくあるようにシェーマで示してあると、それぞれのデータがどの群とどの群との比較であるのか分かりやすくなると思う。分子機構などに

についてもプレゼンテーションで用いられた図や Review のシェーマを引用し実験結果に移る前の導入部で事前に説明しておくとう理解しやすいと考える。

- ・実施した病理組織学的検討について追加する必要がある。

学位論文のテーマを「肝細胞癌肝外転移の特徴と予後」としている。主要論文は予後の部分にフォーカスされていたが、肝外転移の特徴について Negative データも含めて病理組織学的検討結果をまとめる必要があると考える。Positive データの出ている c-Met については未発表なのですべてを盛り込むことはできないと思われるが、今後の方向性・発展性を示しつつ締めくくるとより良い学位論文になると思われる。

繰り返しになるが、アクセプトされた論文は先生がこれまで行ってきた実験や研究のごく一部であり、かつ症例の後ろ向き検討である。この論文の内容だけを学位論文として提出されても合格とすることは出来ない。ネガティブデータであってもこれまで検討してきた病理結果や、c-Met の検討結果を加え、全体として厚みのある学位論文に修正・提出して頂きたい。

これらの質問や指摘事項に真摯に対応し、申請者の苦勞が垣間見える厚みのある学位論文に仕上がった。従って、学位審査は合格とする。

最終試験の結果の要旨

今まで行ってこられた研究の総括から、今回の研究に至る道程を示され、発表は理解しやすい内容であった。しかし、本論文は retrospective study であり、現存するデータを収集し、解析したに過ぎない点は憂慮される。また、追加治療で OS が変わらなかった理由の質問に対して審査員を納得できる説明はなかったことから、今後、データの意義についての深い科学的考察を行うよう期待したい。また、追加治療を行うかどうかは、患者の希望で決定しているとのことだが（本質問は審査会で行っていない）、追加治療が医学的必要により行われていないのであれば、本検討による結果の真偽が疑われることになる。

Theme 2 として発表された c-Met を強く発現している肝がんでは骨転移を来しやすいという内容は興味深い。しかし、審査会では、腎がんにおける骨転移の機序について述べられていたが、c-Met 陽性がん細胞が骨に転移しやすい機序の説明にはなっていなかった。c-Met 陽性細胞の骨親和性や epithelial-mesenchymal transition (EMT) などとの関連についての今後の研究に期待したい。

最終試験時の発表では、1次審査で発表したネガティブデータの病理結果は加えていなかったが、これらを加えた学位論文へ修正されたため、総合的に合格と判定する。