

氏名	西川 知宏
(ふりがな)	(にしかわ ともひろ)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第 号
学位審査年月日	平成30年7月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	The preventive effect of the impaired liver function for antiemetic therapy against chemotherapy induced nausea and vomiting in hepatocellular carcinoma patients (化学療法によって発現する悪心・嘔吐に対する治療は肝細胞癌患者における肝機能の低下を予防し得る)
論文審査委員	(主) 教授 荒 若 繁 樹 教授 田 中 慶 太 朗 教授 富 永 和 作

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《背景・目的》

肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma: HCC) の治療の選択は BCLC 分類 (The Barcelona Clinic Liver Cancer) を用いて決定される。BCLC 分類における Intermediate stage の HCC 患者に対しては肝動脈化学塞栓療法 (transcatheter arterial chemoembolization: TACE) および肝動脈注入化学療法 (hepatic arterial infusion chemotherapy: HAIC) が推奨されているが、その合併症に肝機能の低下があり、治療後の肝機能を維持することが重要である。TACE および HAIC に使用する抗癌剤としてシスプラチンが使用される。シスプラチンは悪心および嘔吐 (chemotherapy induced nausea and vomiting: CINV) を高

頻度に引き起こす薬剤として知られており、患者の栄養不良の原因となり得る。栄養不良は肝機能をさらに低下させてしまうことからシスプラチンを使用した TACE および HAIC を施行する HCC 患者にとって CINV の予防や治療は非常に重要と考えられる。CINV は化学療法後 24 時間以内に発症し主にセロトニンが関与している急性 CINV と 24 時間から数日以内に起きるサブスタンス P が Neurokinin-1 (NK₁) 受容体に結合して起きる遅発性 CINV に大別される。CINV の治療薬として 2009 年に NK₁ 受容体拮抗薬が発売された。今回我々は肝細胞癌に対して、シスプラチンを使用した TACE および HAIC 施行患者における CINV の発症状況に着目して、制吐剤の使用および NK₁ 受容体拮抗薬の併用による肝機能への影響について検討した。

《対象および方法》

2008 年から 2015 年までに大阪医科大学に入院したシスプラチンを用いた初回の TACE および HAIC による治療を受けた HCC 患者 141 人のうち心不全、腎不全、感染を合併していた 4 人を除外した 137 人を対象とし、後ろ向き研究を行った。HCC の病期分類に BCLC 分類を使用し、NK₁ 受容体拮抗薬使用群（制吐剤として NK₁ 受容体拮抗薬、コルチコステロイド、5-HT₃ 受容体拮抗薬を使用）、NK₁ 受容体拮抗薬非使用群（コルチコステロイドおよび 5-HT₃ 受容体拮抗薬を使用）と定義した。137 名の対象者のうち治療前と治療 2 ヶ月後の Child-pugh stage（肝機能の指標）を比較してその stage が低下した群を肝機能低下群とし stage が低下しなかった群を肝機能非低下群と定義した。両群の間で臨床的背景を比較し、肝機能低下のリスク因子を検討した。次に NK₁ 受容体拮抗薬使用群と非使用群に分け、TACE および HAIC 後の HCC 患者の嘔気のタイミング、重症度、回数を記録し、CINV の重症度を CTCAE ver4 を用いて両群間にて比較検討した。加えて、急性と遅発性 CINV の頻度を両群間において比較検討した。TACE および HAIC の治療前と治療後 2 ヶ月後の血清アルブミン値、プロトロンビン時間値および血清総ビリルビン値の変化量を NK₁ 受容体拮抗薬使用群、非使用群の両群間において比較した。

《結果》

肝機能低下群と非低下群における臨床的背景の単変量解析では、BCLC 分類の stage、シスプラチンの投与量、NK₁ 受容体拮抗薬の使用の有無において有意差が認められた。それらの因子について多変量解析を行った結果、BCLC 分類の stage と NK₁ 受容体拮抗薬の使用の有無が肝機能低下の独立したリスク因子であることが示された。次に NK₁ 受容体拮抗薬の使用群と非使用群を比較したところ、TACE および HAIC 後の CINV の発生率は NK₁ 受容体拮抗薬非使用群では 50% 認めたものの、NK₁ 受容体拮抗薬の使用群では 6.2% と有意に低下していた。急性期 CINV の割合は NK₁ 受容体拮抗薬非使用群において高く、使用群では遅発性 CINV の割合が高かった。CINV の平均持続時間においては両群間に差を認めなかった。CINV の症状として吐気、嘔吐、食欲不振の 3 種類の副作用が報告され、それらの重症度を CTCAE ver4 を用いて検討した。両群ともに Grade3 以上の副作用は認めなかった。吐気、食欲不振の 2 つの症状は、NK₁ 受容体拮抗薬使用群、非使用群の両群で同様に観察された。しかし、嘔吐を認めた 14 人は、NK₁ 受容体拮抗薬非使用群でのみで認められていた。次に、NK₁ 受容体拮抗薬使用群と非使用群において TACE および HAIC 治療前と治療 2 ヶ月後の血清アルブミン値、プロトロンビン時間値および血清総ビリルビン値の変化量を比較した。栄養状態の指標である血清アルブミン値の低下量は NK₁ 受容体拮抗薬使用群にて有意に低く、肝機能の指標の一つであるプロトロンビン時間値の低下量、血清総ビリルビン値の上昇量も NK₁ 受容体拮抗薬使用群で有意に低かった。

《結論》

本研究では、TACE および HAIC 後に肝機能低下を有する患者では BCLC 分類の進行した stage と NK₁ 受容体拮抗薬非使用が独立した危険因子であることが示された。TACE、HAIC 後の肝機能は、NK₁ 受容体拮抗薬による治療で維持されていた。この結果は NK₁ 受容体拮抗薬が CINV を強く抑制することで、食欲低下を防いで栄養状態の維持に寄与したことによると考えられた。シスプラチンを使用する TACE および HAIC に伴う CINV に対して NK₁ 受容体拮抗薬は有効であり、栄養状態を維持して肝機能の低下を防ぐ効果が示

唆された。

論文審査結果の要旨

肝細胞癌 (HCC) の治療において BCLC 分類における intermediate stage の HCC 患者に対し肝動脈化学塞栓療法 (transcatheter arterial chemoembolization: TACE) および肝動脈注入化学療法 (hepatic arterial infusion chemotherapy: HAIC) が推奨されている。治療時に使用するシスプラチンは悪心と嘔吐 (chemotherapy induced nausea and vomiting: CINV) を高頻度に引き起こす薬剤として知られている。CINV は患者の栄養不良とそれに伴う肝機能低下の原因となるため、CINV の予防や治療はシスプラチンを使用する TACE および HAIC を施行する HCC 患者にとって非常に重要である。申請者は、シスプラチンを使用した TACE、HAIC の副作用である CINV および肝機能に対する CINV 治療薬 Neurokinin-1 (NK₁) 受容体拮抗剤の影響について検討した。初回にシスプラチンを用いて TACE および HAIC 治療を受けた HCC 患者 137 名において、治療前と治療後 2 ヶ月の Child-pugh stage を比較し、肝機能低下群と非低下群に分け、両群間の臨床的背景とリスク因子を検討した。その結果、BCLC 分類の stage と NK₁ 受容体拮抗薬非使用が肝機能低下のリスク因子であることが示された。次に NK₁ 受容体拮抗薬使用群と非使用群に分け、TACE および HAIC 後の HCC 患者における CINV の頻度と重症度を検討した。また、治療前と治療 2 ヶ月後の血清アルブミン値、プロトロンビン時間および血清総ビリルビン値の変化量を両群間で比較した。TACE および HAIC 後の HCC 患者における CINV の発生率は NK₁ 受容体拮抗薬使用群で有意に低かった。治療前と治療 2 ヶ月後の肝機能と栄養状態は、NK₁ 受容体拮抗薬使用群で肝機能および栄養状態ともに維持されていた。NK₁ 受容体拮抗薬はシスプラチン使用の TACE および HAIC の治療後の CINV を抑制することから、栄養状態の悪化を防ぎ、肝機能の低下を予防し得ることが示唆された。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条第 1 項に定めるところの博士 (医学) の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition 61(3): 222-227, 2017