

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士(医学)	氏名	鳩岡 正浩
学位授与の条件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目 Usefulness of Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy for Hepatocellular Carcinoma (肝癌に対する肝動注化学療法の有効性) ① Assessment of Outcome of Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma by the Combination of RECIST and Tumor Markers (RECISTと腫瘍マーカーの組み合わせによる進行肝癌に対する肝動注化学療法の効果の評価) ② Comparison of Outcome of Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy and Sorafenib in Patients with Hepatocellular Carcinoma Refractory to Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE不応肝癌に対する肝動注化学療法とソラフェニブ治療結果の比較)			
論文審査担当者			
主査教授	永田 靖 印		
審査委員 教授	杉山 一彦		
審査委員 准教授	村上 義昭		
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>分子標的薬ソラフェニブは、脈管侵襲や肝外転移を合併した進行肝細胞癌（肝癌）や、経カテーテル的肝動脈化学塞栓術（TACE）不応肝癌に対する標準治療薬と位置づけられている。一方で、これまで本邦を中心として、進行肝癌に対する肝動注化学療法（HAIC）の有効性が報告されているが、現在、ソラフェニブとHAICの位置づけや使い分けについて明確な見解は得られていないため、以下の2つの検討を行った。</p> <p>まず、進行肝細胞癌に対する肝動注化学療法におけるRECISTと、腫瘍マーカーの組み合わせによる治療効果予測の検討を行った。</p> <p>これまでHAIC奏効例では予後は良好であり、HAIC不応例においてソラフェニブに切り替えた症例では予後は良好であることを報告してきた。しかしHAICからソラフェニブに切り替える基準は定まっていないため以下の検討を行った。</p> <p>広島大学病院で2000年6月から2015年3月の間にHAICを行ったChild-Pugh分類A、肝外転移非合併の進行肝癌症例364症例のうち、Performance Status ≥ 3、Child-Pugh score ≥ 7、ソラフェニブ治療歴のある症例を除いた156例とした。HAICのレジメンは、リザーバーカテーテルシステムを用いた5FU based regimen(CDDP/5FUまたはIFN/5FU)とし、画像効果判定はRECIST(version1.1)を用いて治療1ヶ月後に造影CTで行った。HAIC1コース後の効果判定は、CR1例(0.6%)、PR29例(18.8%)、SD80例(51.9%)、PD44例(28.6%)であった。Median survival time (MST) は、PR 32.1ヶ月、SD 13.3ヶ月、PD 6.9ヶ月であり、画像効果判定別に予後は層別化された。次にHAIC1コース後の効果判定SDの62症例について、2コース後PDとなるAFP ratio, DCP ratio (各々1コース後の値を1コース前の値で除したものの)のcut off値を、ROC解析を用いて決定した。ROC解析の結果、AFP ratio 1.3 (AUC 0.743, 感度81.8%, 特異度</p>			

58.8%), DCP ratio 1.0 (AUC 0.695, 感度 63.6%, 特異度 58.8%)と決定した。AFP ratio>1.3 かつ DCP>ratio1.0 の群とそれ以外の群の MST は、前者 7.5 ヶ月、後者 13.3 ヶ月であり、AFP ratio>1.3 かつ DCP ratio>1.0 の群は有意に予後不良であった。HAIC1 コース後 SD 症例の予後に寄与する因子として、AFP ratio>1.3 かつ DCP ratio>1.0 が独立した予後不良因子として抽出された。HAIC1 コース後の画像効果判定が SD の症例であっても、AFP ratio>1.3 かつ DCP ratio>1.0 の症例では HAIC 奏効の限界が示唆され、次治療(ソラフェニブ)への切り替えが推奨された。

次に、TACE 不応肝細胞癌に対する肝動注化学療法とソラフェニブ治療の比較検討を行った。これまで筆者らは、進行肝癌に対する HAIC において、TACE 不応が予後不良因子であることを報告してきた。一方、TACE 不応肝癌に対する HAIC とソラフェニブの治療成績の比較は不明であるため、以下の検討を行った。

対象は広島大学病院および関連病院で、HAIC 治療を行った 325 例とソラフェニブ治療を行った 391 例のうち、Child-Pugh 分類 A, 肝外転移非合併, TACE 不応症例の 123 例(HAIC 群 65 例, ソラフェニブ群 58 例)とした。Match case-control study を行い両群 48 例を抽出し、両群の奏効率, Overall survival (OS), Time to progression(TTP), Time to treatment failure (TTTF)の比較を行った。奏効率は HAIC 群 12%, ソラフェニブ群 6%で差は無かった($p=0.4$)。OS はソラフェニブ群 MST 15 ヶ月/HAIC 群 8 ヶ月($p=0.021$), TTTF 中央値はソラフェニブ群 12.2 ヶ月/HAIC 群 4.4 ヶ月($p=0.002$)と、いずれもソラフェニブ群で有意に良好であった。TTP はソラフェニブ群 median 2.8 ヶ月/HAIC 群 4 ヶ月で有意差を認めなかった($p=0.5$)。

本検討では、進行肝癌に対する HAIC 奏効例の予後は良好である一方、非奏効例の予後は不良であること、HAIC 症例に対する画像評価と腫瘍マーカーを組み合わせた効果判定は、HAIC の奏効と予後の評価に有用であること。また、TACE 不応例肝癌に対するソラフェニブは、HAIC に比べ有効であることが示された。

以上の結果から、本論文は進行肝癌に対する HAIC とソラフェニブの使い分けと位置づけを明確化した点で高く評価される。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士(医学)の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。

最終試験の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)	氏名	鳩岡 正浩
学位授与の条件	学位規則第4条第①・2項該当		
<p>論文題目</p> <p>Usefulness of Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy for Hepatocellular Carcinoma (肝癌に対する肝動注化学療法の有用性)</p> <p>① Assessment of Outcome of Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma by the Combination of RECIST and Tumor Markers (RECISTと腫瘍マーカーの組み合わせによる進行肝癌に対する肝動注化学療法の効果の評価)</p> <p>② Comparison of Outcome of Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy and Sorafenib in Patients with Hepatocellular Carcinoma Refractory to Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE不応肝癌に対する肝動注化学療法とソラフェニブ治療結果の比較)</p>			
<p>最終試験担当者</p> <p>主 査 教 授 永 田 靖 印</p> <p>審査委員 教 授 杉 山 一 彦</p> <p>審査委員 准教授 村 上 義 昭</p>			
<p>[最終試験の結果の要旨]</p> <p style="text-align: center;">判 定 合 格</p> <p>上記3名の審査委員会委員全員が出席のうえ、平成30年2月1日の第73回広島大学研究科発表会（医学）及び平成30年2月8日本委員会において最終試験を行い、主として次の試問を行った。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 RESISTによる評価病変に対する抗癌剤治療の効果範囲 2 Sorafenib治療を行った症例の投薬の実際 3 Sorafenibに次ぐ薬剤の効果と副作用 4 HAICと新規薬剤の奏功性と期待 5 HAIC, Sorafenib治療による腫瘍マーカーの変動と予後について 6 Modified RESISTの本研究への応用 <p>これらに対して極めて適切な解答をなし、本委員会が本人の学位申請論文の内容及び関係事項に関する本人の学識について試験した結果、全員一致していずれも学位を授与するに必要な学識を有するものと認めた。</p>			