

論文内容要旨

The importance of hepatic functional reserve in sequential therapy with molecular targeted agents for advanced hepatocellular carcinoma

(進行肝細胞癌に対する分子標的薬逐次療法における肝予備能の重要性)

1) Clinical outcomes of sorafenib treatment failure for advanced hepatocellular carcinoma and candidates for regorafenib treatment in real-world practice

(ソラフェニブ不応進行肝細胞癌患者におけるレゴラフェニブ治療適格症例の検討)

Hepatology research, 48: 814-820, 2018.

2) Trends in hepatic functional reserve of patients with hepatocellular carcinoma treated with tyrosine kinase inhibitors

(肝細胞癌に対するチロシンキナーゼ阻害剤治療中の予備能推移に関する検討)

Oncology, In press

主指導教員：茶山 一彰教授

(医系科学研究科 消化器・代謝内科学)

副指導教員：田中 信治教授

(広島大学病院 内視鏡医学)

副指導教員：Hayes Clair Nelson 准教授

(医系科学研究科 消化器・代謝内科学)

内川 慎介

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

従来、肝細胞癌の内科的治療は経カテーテル療法、経皮的局所治療などの肝内局所治療のみで肝外転移症例の積極的な治療は存在しなかった。しかし2008年にソラフェニブの有効性が報告され、肝細胞癌治療は大きく変化し肝外転移症例も積極的な治療適応となった。以後10年近く肝細胞癌の全身化学療法としてソラフェニブが用いられてきた。2016年にレゴラフェニブ、2019年にラムシルマブのソラフェニブ Progression disease (PD) 後の2次治療としての有効性が示された。2017年にはレンバチニブがソラフェニブに対する非劣性が示された。このように進行肝細胞癌治療は近年、更なる転換期を迎えておりこれらの分子標的薬を組み合わせた逐次療法の効果が期待されている。しかしいずれの臨床試験も対象は肝機能良好な症例であり、肝機能不良症例への有効性、安全性は証明されておらず、投与は推奨されていない。肝細胞癌患者においてはその他の固形癌と違い、その多くで慢性肝疾患を併存しており、治療アルゴリズムでは腫瘍因子だけでなく予備能因子も考慮されている。経カテーテル療法は脈管侵襲および遠隔転移を伴わない中等度進行肝癌の標準治療とされているが、経カテーテル療法の反復は予備能の低下を招き、分子標的薬への移行を困難とすることがある。また分子標的薬1次治療から2次治療への移行に際しても予備能が良好に維持される必要があり、分子標的薬逐次療法の恩恵を受けるには経過中の予備能推移を考慮した治療計画を立てる必要がある。本検討における肝機能の指標としてアルブミン値、ビリルビン値、プロトロンビン活性、腹水、脳症から判定されるChild-Pugh分類、アルブミン値、ビリルビン値より計算されるALBI gradeを用いた。

Study1: ソラフェニブ症例を対象に2次治療移行可能例の1次治療前予測因子について検討した。2006年6月から2016年9月までの間にChild-Pugh A, ECOG performance status (PS) 0/1, ソラフェニブ800mgで開始した肝細胞癌患者160例を対象とした。そのうち147例が最終的にProgressive disease (PD)判定された。2次治療移行可能例をPD時Child-Pugh AかつPS 0/1と定義した場合、PD症例の約50%が2次治療候補となった。多変量解析(二項ロジスティック回帰分析)で2次治療候補の予測因子として1次治療開始前のアルブミン >3.5 g/dL ($p<0.01$), 1次治療開始前に脈管侵襲が無いこと($p<0.01$)が抽出された。この結果より、分子標的薬に先行する治療中にアルブミン値の推移や脈管侵襲の出現といった予備能因子、腫瘍因子の評価を適切に行うことが分子標的薬への移行および逐次療法の遂行において極めて重要である。

Study2: 分子標的薬1次治療中の肝予備能の推移を検討した。当院で2009年8月から2019年10月に1次治療ソラフェニブ800mgもしくはレンバチニブ8mg/12mgを開始した、Child-Pugh AかつPS 0/1の肝細胞癌患者のうち、予備能の指標としてALBI score/grade(grade1:2:3: = ≤ -2.60 : < -2.60 to ≤ -1.39 : > -1.39 , とともに低いほど予備能良好)が治療前, 2, 4, 6か月後と経時的に測定可能であった74例を対象とした。ALBI scoreは開始前 -2.53 , その後経時的に増加し2か月後 -2.45 , 4か月後 -2.44 , 6か月後 -2.36 まで悪化した($p<0.01$: Wilcoxon符号順位和検定)。腫瘍の病勢進行の指標であるTime to progression (TTP)によるサブグループ解析ではrapid PD群($TTP \leq 3.8$ ヶ月)において開始前ALBI score -2.54 , 2か月後ALBI score -2.38 と早期より有意に($p<0.05$: Wilcoxon符号順位和検定)肝予備能の増悪を認めた。4か月後のALBI scoreはrapid PD群 -2.24 , Slow PD群($TTP > 3.8$ ヶ月) -2.60 , 6か月後はrapid PD群 -2.18 , Slow PD群 -2.49 とrapid PD群で有意に(4か月後; $p<0.05$, 6か月後; $p<0.01$: analysis of covariance (ANCOVA))肝予備能不良であり、病勢進行の予備能低下への関与が示唆された。この結果から肝癌の分子標的薬逐次療法遂行において病勢進行に伴う肝予備能の悪化を考慮した次治療への切り替えを判断する必要がある。現在、多剤の分子標的薬が肝細胞癌に対して使用可能となったが、それらを有効に用いるためには上述のように治療前および治療中の肝予備能評価、腫瘍評価が極めて重要である。