

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	内川 慎介
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>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）</p> <p>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）</p> <p>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）</p>			
論文審査担当者			
主査教授	大段 秀樹	印	
審査委員 教授	安井 弥		
審査委員 准教授	上村 健一郎		
<p>〔論文審査の結果の要旨〕</p> <p>これまで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、進行肝癌治療は近年治療の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、その多くで慢性肝炎を併存しており、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にすることがある。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。</p>			

申請者は、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。広島大学病院で 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 (grade 1:2:3: = ≤ -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 ≤ 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。

以上の結果から、本論文は肝細胞癌の化学療法を行う際の肝予備能、腫瘍評価の重要性を示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。