

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	安藤 雄和
学位授与の条件	学位規則第4条第1項2項該当		
論文題目 Analysis of efficacy and safety in atezolizumab plus bevacizumab combination therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (切除不能進行肝細胞癌に対するアテゾリズマブ、ベバシズマブ併用療法の有効性と安全性の解析)			
1) Early Tumor Response and Safety of Atezolizumab Plus Bevacizumab for Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma in Real-World Practice (実臨床における切除不能進行肝細胞癌患者に対するアテゾリズマブ、ベバシズマブ併用療法の早期の抗腫瘍効果および安全性)			
2) Risk factors for Early onset of Proteinuria in Patients Receiving Atezolizumab Plus Bevacizumab for Unresectable Hepatocellular Carcinoma (切除不能進行肝細胞癌患者に対するアテゾリズマブ、ベバシズマブ併用療法を受けた患者における早期の蛋白尿発症のリスク因子)			
論文審査担当者			
主査	教授	大段 秀樹	印
審査委員	教授	杉山 一彦	
審査委員	准教授	岡本 渉	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>【背景】 アテゾリズマブ、ベバシズマブ併用療法は切除不能進行肝細胞癌に対する初の免疫複合療法として2020年9月に承認された。本治療は肝癌診療ガイドラインにおいても1次治療薬として位置づけられている。現在、肝細胞癌患者に対する薬物療法は本治療を含め6レジメンあり、多剤薬物逐次療法が可能となったため早期の治療効果を予測することが重要である。一方、実臨床におけるベバシズマブの休薬による予後の低下が報告され、ベバシズマブ休薬群における蛋白尿の頻度が高いことも示されている。蛋白尿は本治療における主要な有害事象の1つであり、蛋白尿を適切に管理することが本治療の治療効果を維持するために重要である。</p> <p>【目的】 切除不能進行肝細胞癌症例に対するアテゾリズマブ、ベバシズマブ併用療法の早期治療効果を予測する因子を検討し、実臨床における安全性のプロファイルを調査した（Study1）。また、切除不能進行肝細胞癌症例におけるアテゾリズマブ、ベバシズマブ併用療法の蛋白尿のリスク因子を検討した（Study2）。</p> <p>【対象と方法】 （Study1）当院で2020年9月～2021年3月にアテゾリズマブ、ベバシズマブ併用療法で治療された切除不能進行肝細胞癌患者の中で、Performance status が1以下、Child-Pugh分類 Aの40例を対象とした。 （Study2）当院で2020年9月～2021年10月にアテゾリズマブ、ベバシズマブ併</p>			

用療法で治療された切除不能進行肝細胞癌患者の中で、Performance status が 1 以下、Child-Pugh score 7 点以下、治療開始時の蛋白尿が少ない(ディップスティックテスト 1+以下かつ尿蛋白/クレアチニン比 (UPCR) 2.0g/g Cr 未満)の 64 症例を対象とした。

【結果】

(Study1) 治療 6 週前に行われた画像による効果判定(modified RECIST)では PR 9 例, SD 20 例, PD 10 例であった。肝細胞癌の腫瘍マーカーである AFP は、治療前と比較して奏功例では有意に低下し、不応例では有意に上昇していた。6 週目の奏功を予測する因子として多変量解析では、治療 3 週目の AFP 低下が独立する因子として抽出された (オッズ比, 21.3; 95% 信頼区間(CI), 2.01-225.0; $p=0.011$)。また CTCAE grade 3 以上を認めた有害事象として高血圧 (10.0%), 蛋白尿 (7.5%), 肝機能障害 (7.5%), 消化管出血 (7.5%)が認められた。早期の抗腫瘍効果を予測するために 3 週目の AFP が重要であり、有害事象として高血圧、タンパク尿に注意する必要性を示した。

(Study2) 観察期間内に 22 人の患者が蛋白尿を発症し、24 週目における蛋白尿の累積発生率は 34.4%であった。多変量解析では治療開始時の $eGFR \leq 63$ mL/min/1.73² (ハザード比 (HR) 3.807; 95% CI 1.579- 9.180; $p = 0.003$)、高血圧の既往歴 (HR 6.224; 95% CI 1.614- 24.010; $p = 0.008$) および収縮期血圧 ≥ 130 mmHg (HR、2.649; 95% CI、1.133- 6.194; $p = 0.025$) が蛋白尿の危険因子として抽出された。また、蛋白尿を発症した 22 例においてベバシズマブの休薬が必要な UPCR 2g/g Cr 以上を高度蛋白尿と定義し、その危険因子を検討した。多変量解析にて治療中の平均収縮期血圧 > 135 mm Hg (HR、6.909; 95% CI、1.436- 33.230; $p = 0.003$) が唯一の危険因子であり、蛋白尿の管理において治療前だけでなく治療中の血圧コントロールも重要であることが示された。

【考察】

肝細胞癌の腫瘍マーカーとして AFP, DCP (PIVKA-II)が幅広く認知されているが産生のメカニズムも異なり相関関係はないとされている。既存の治療薬であるソラフェニブやレンバチニブでも AFP は治療効果と関連があると報告されており、本治療でも同様に早期の治療効果を反映していた。一方で DCP は低酸素環境下で肝癌細胞の細胞骨格の変化に伴うビタミン K の取り込み低下による産生の増加が以前に報告されている。肝細胞癌に対して広く投与されている抗 VEGF 薬には腫瘍血管新生阻害作用があり、腫瘍を低酸素環境にすることで DCP 産生を促進するため DCP が治療効果を反映できなかったものと考えられた。

また、ベバシズマブによる蛋白尿の発生機序は、NO 産生低下に伴う体循環および糸球体血管内圧上昇だけでなく、ポドサイトや血管内皮細胞の構造が破壊されること、血管内皮細胞の障害による血栓性微小血管症も関与していると報告されている。本研究結果からは、高血圧の既往や腎機能がすでに低下している患者では蛋白尿の発症リスクが高く、蛋白尿発症患者の中では治療中の血圧コントロールが不良な患者では高度の蛋白尿に発展するリスクが高いことが示された。すでに何らかの原因で糸球体障害や高血圧を有する中で、抗 VEGF 薬による血圧の上昇や糸球体構造の破壊が助長され蛋白尿を誘発したものと考えられ、その中で血圧高値が持続することで尿蛋白量が経時的に増加したものと考えられた。

【結論】

今回の研究でアテゾリズマブ、ベバシズマブ併用療法における早期の抗腫瘍効果を

予測するために3週目のAFPの変化が有用であり、蛋白尿の管理において治療前だけでなく治療中の血圧コントロールの必要性を示した。

上記の研究は、切除不能進行肝細胞癌に対するアテゾリズマブ、ベバシズマブ併用療法の有効性と安全性の解析を明らかにした新規性が高く評価される。よって審査委員会委員全員は、本論文が安藤雄和に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。