

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	小坂 祐未
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 Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy Combined with Radiation Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma with Tumor Thrombosis of the Main Trunk or Bilobar of the Portal Vein (門脈本幹または両枝の腫瘍栓を合併する進行肝細胞癌に対する肝動注化学療法と放射線治療併用療法)			
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	田中 友加	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>肝細胞癌（HCC）は世界的に癌関連死の第 3 位であるが，従来の外科的切除，ラジオ波焼灼療法，動脈化学塞栓療法（TACE），肝動注化学療法（HAIC），放射線療法（RT），分子標的薬（MTA）などの治療法に加えて，最近では免疫療法として Atezolizumab-Bevacizumab 併用療法（Atezo-Bev）が承認され，その生存率は徐々に改善してきている。しかし，門脈腫瘍栓（PVTT）合併 HCC の予後は依然として不良である。PVTT は占拠部位により Vp1～Vp4 に分類され，門脈本幹または両枝に腫瘍栓を認める Vp4 合併 HCC では，しばしば門脈圧亢進症，食道胃静脈瘤破裂のリスク，肝予備能低下などにより十分な治療が行えない。2021 年度版肝細胞癌診療ガイドラインの治療アルゴリズムでは，Vp4 合併 HCC の標準治療は Atezo-Bev であるが，全生存期間中央値 MST 7 ヶ月と極めて不良である。</p> <p>一方，HAIC は PVTT を有する HCC に対して有効であるという報告が多数ある。HAIC とソラフェニブを比較した後方視的コホート研究において，HAIC は PVTT を有する HCC に対してより有効な治療法であったと報告されている。また三次元原体照射の進歩により PVTT への局所照射が可能となり，PVTT 合併 HCC 患者において HAIC と RT の併用で良好な奏効率が得られたという報告もある。しかし，これらの報告は Vp1～Vp4 を対象としており，Vp4 症例のみを対象とした研究はない。本研究では，Vp4 合併 HCC に対する HAIC と RT 併用療法の有効性と安全性を解析した。</p> <p>今回，2004 年 9 月から 2019 年 4 月までの期間で，全身化学療法の既往がなく，Child-Pugh score 5-7，Performance Status 0 または 1，Vp4 を合併した HCC 患者に対して HAIC と RT 併用療法を行った 51 症例について，全生存期間（OS），無増悪生存期間（PFS），奏効率（ORR），有害事象について後方視的に解析した。</p> <p>解析の結果，年齢中央値 65 歳，男性 48 例/女性 3 例，Child-Pugh score 5/6/7 20 例/25 例/6 例，HBV/HCV 13 例/20 例，肝内腫瘍占拠率 50%未満 38 例，肝内腫瘍径中央値 70mm，門脈腫瘍栓 本幹/両枝 47 例/27 例，肝外転移 5 例であった。OS の中央値 12.1 カ月，PFS の中央値 4.2 カ月であった。OS の多変量解析では，肝内腫瘍占拠率 50%以上（ハザード比 3.027、95%信頼区間：1.336- 6.861）；</p>			

p = 0.008), 肝外転移(ハザード比 3.773、95%信頼区間: 1.006- 13.360 ; p = 0.040)が有意な独立因子であった。PFS の多変量解析では, 腫瘍サイズ(ハザード比 2.838、 95%信頼区間: 0.957- 8.416 ; p = 0.042)が有意な独立因子であった。ORR は全体で 19.6%, 主腫瘍 13.7%, Vp4 51.0%であった。全体の治療効果別の OS 中央値は, 奏効例 (CR または PR) で 19.8 ヶ月, SD 例で 14.6 ヶ月, PD/DO 例で 4.2 ヶ月であった。主腫瘍の治療効果別の OS 中央値は, 奏効例で未到達, SD 例で 14.6 ヶ月, PD/DO 例で 4.2 ヶ月であった。PVTT の治療効果別の OS 中央値は奏効例で 19.4 ヶ月, SD 例で 14.6 ヶ月, PD/DO 例で 4.2 ヶ月であった。奏効別に予後は層別化された。有害事象は 44 名に認められ, 主な有害事象は, 悪心, 食欲不振, 全身倦怠感, 発熱で, そのほとんどが CTCAE グレード 1 または 2 であった。CTCAE グレード 3 または 4 の有害事象は, 肝酵素の上昇, クレアチニン値の上昇, 血管炎および肝性脳症であった。古典的または非古典的放射線誘発肝疾患の基準を満たす肝不全を発症した患者はいなかった。また, 本治療終了後に計 29 例 (56.9%) が後治療を行い, そのうち 6 例が手術, 11 例が TACE, 8 例がソラフェニブ, 4 例がレンバチニブであった。

以上の結果から, Vp4 合併進行肝細胞癌に対する新たな治療選択肢としての肝動注化学療法と放射線治療併用療法の有効性、安全性が示された。

本論文は HAIC+RT 併用療法の先行により後治療が可能となれば, Atezo-Bev 併用療法と組み合わせることで, 今後さらなる治療成績の向上が期待され, その臨床的意義が高く評価される。よって、審査委員会委員全員は、本論文が小坂 祐未に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。