

## 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	鳴戸 謙輔
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 Efficacy and safety of chemoradiation therapy using one-shot cisplatin via hepatic arterial infusion for advanced hepatocellular carcinoma with major macrovascular invasion: a single-arm retrospective cohort study (高度の脈管侵襲を伴う進行肝細胞癌に対するシスプラチン単回肝動注と放射線照射併用療法の有効性と安全性の検討：単施設後ろ向きコホート研究)			
論文審査担当者			
主査	教授	檜井 孝夫	印
審査委員	教授	松浦 伸也	
審査委員	准教授	村上 祐司	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>肝細胞癌（HCC: hepatocellular carcinoma）の治療において脈管侵襲（MVI: macrovascular invasion）を伴う進行癌症例については切除不能であれば全身薬物療法、肝動注化学療法（HAIC: hepatic arterial infusion chemotherapy）の適応があり、MVI に対しては上記に加えて放射線療法（RT: radiation therapy）も適応となっている。全身薬物療法に関する報告では MVI の中で門脈腫瘍栓（PVTT: portal vein tumor thrombosis）の有無が全生存期間（OS: overall survivals）の悪化を招く予後因子と同定されている。その病態としては PVTT により門脈血流が低下し肝予備能が悪化する事、及び門脈圧亢進症の増悪により食道静脈瘤破裂などリスクが増える事である。2009 年適応獲得した sorafenib が全生存期間中央値（MST: median of survival time）15.4 ヶ月であるのに対し、2020 年適応獲得した免疫療法である atezolizumab+bevacizumab 併用療法（atezo+beva）は MST 21.1 ヶ月であった。しかし門脈本幹まで腫瘍栓が及ぶ Vp4 合併 HCC においては sorafenib 5.6 ヶ月、対して atezo+beva 7.6 ヶ月といずれも短くまた有意差はなかった。</p> <p>Vp 症例における先行研究として、当院の藤野らは HAIC 単体より HAIC+RT 併用例の方が奏効率良好であったと報告しており、河岡らは皮下埋込型 reservoir システムを用いて 5-fluorouracil (5-FU) 反復投与レジメンと cisplatin 単回投与レジメンを比較し OS 9.1 対 8.6 ヶ月で有意差がなかったと報告している。本研究では MVI を伴う HCC に対し cisplatin 単回動注 HAIC と MVI への RT の併用療法を行った症例の治療有効性と安全性、及び後治療への移行率を後ろ向きに検討した。</p> <p>2004 年 9 月から 2020 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 0-1, Vp3-4 または Vv2-3 を合併した HCC 患者に対して HAIC と RT 併用療法を行った 32 症例について、OS, 無増悪生存期間（PFS: progression-free survival), 奏効率（ORR: objective response rate), 有害事象について後方視的に解析した。</p> <p>年齢中央値 69.5 歳，男性 28 例/女性 4 例，Child-Pugh score 5/6/7: 9 例/10 例</p>			

/13 例, HBV/HCV/HBV+HCV 9 例/10 例/1 例, 肝内腫瘍占拠率 50%未満 19 例, Vp3/4 13 例/15 例, Vv1/2/3 1 例/1 例/3 例, 肝外転移 10 例であった。本治療プロトコルの後に追加で前進黨物療法を受けた症例は 23 例 (72%) であった。OS の中央値 8.6 カ月, PFS の中央値 3.2 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 4.501、95%信頼区間: 1.61-12.59 ; p=0.041), 初回治療効果判定(判定時期中央値 HAIC 後 1.4 ヶ月) が SD または PD (ハザード比 7.396, 95%信頼区間: 2.639-20.72 ; p<0.001) が有意な独立因子であった。PFS の多変量解析では, 同様に肝内腫瘍占拠率 50%以上 (ハザード比 2.79, 95%信頼区間: 1.247-6.243; p=0.013) が有意な独立因子であった。ORR は全体で 16%, 主腫瘍 116%, MVI 59%であった。全体の初回治療効果判定別の OS 中央値は, CR または PR 例で 10.8 ヶ月, SD または PD 例で 7.3 ヶ月であった。有害事象は 25 名に認められ, 主な有害事象は発熱, 肝酵素上昇, 嘔気であったがそのほとんどが CTCAE グレード 1 または 2 であった。CTCAE グレード 3 以上の有害事象や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 23 例 (72%) が後治療を行い, 6 例が sorafenib, 13 例が lenvatinib, 4 例が pembrolizumab や durubalunab+ tremelimumab 併用の治験薬であった。

本研究では MST 8.6 ヶ月と既報の Vp 症例への治療報告相当の生存期間であったが, ORR は全体で 16%, MVI で 56%であり, 本治療法は従来の 5-FU 反復動注+RT 併用療法と同程度の奏効率であった。また, 初回判定から特に腫瘍栓への奏効率が良好であり, その原因として cisplatin 単回動注から速やかに腫瘍抑制効果の優れた RT へ移行できたことが挙げられる。PVTT 合併 HCC では門脈圧亢進症や肝予備能悪化により薬物療法の選択肢が限られる場合があるが, 速やかな PVTT 改善もあり 72%で後治療としての全身薬物療法が可能であった。これは当院既報である鳩岡らの皮下埋込 reservoir システムを用いた 5-FU ベース反復 HAIC における次治療移行率 42%, 小坂らの reservoir HAIC+RT の 56.9%より優れており, reservoir 埋込システム関連の肝動脈閉塞や感染リスクなどがないことも優れた点と考えられた。HAIC+RT 併用療法の先行で肝予備能を保持し後治療が可能となれば, atezo+beva 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る。

以上の結果から, 本論文は高度の MVI を伴う HCC 患者において, cisplatin 単回肝動注と RT の併用が MVI の迅速かつ効果的な病勢制御を実現する可能性があり忍容性も良好であること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, 本論文が鳴戸 謙輔に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。