

論文内容要旨

Prognostic factors for the patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with systemic therapy

(切除不能肝細胞癌に対する全身薬物療法の予後因子に関する検討)

1) The analysis of muscle volume measured by bioelectrical impedance in patients with hepatocellular carcinoma treated with first-line atezolizumab plus bevacizumab combination therapy or first-line lenvatinib

(切除不能肝細胞癌患者におけるアテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法, レンバチニブ治療中の生体電気インピーダンス分析装置による筋肉量解析)

Oncology, 101(8): 491-501, 2023.

2) Outcomes of patients with Child-Pugh B and unresectable hepatocellular carcinoma undergoing first-line systemic treatment with sorafenib, lenvatinib, or atezolizumab plus bevacizumab

(Child-Pugh grade B の切除不能な肝細胞癌患者における全身薬物療法の成績)

Oncology, In press

主指導教員：岡 志郎教授

(医系科学研究科 消化器内科学)

副指導教員：山内 理海講師

(広島大学病院 がん化学療法科学)

副指導教員：宮内 睦美教授

(医系科学研究科 口腔顎顔面病理病態学)

菊川 千尋

(医系科学研究科 医歯薬学専攻)

肝癌は悪性新生物の中で世界的には第3位の死亡者数であり、その約80%を肝細胞癌(HCC)が占める。HCC治療として従来、肝切除や穿刺焼灼療法、経カテーテル治療などが行われ、それらの適応とならない切除不能肝細胞癌(uHCC)に対し、2008年にソラフェニブが使用可能となった。2017年にレンバチニブのソラフェニブに対する非劣勢が示され、近年ではアテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法が適応承認された。このようにuHCCに対する様々な全身薬物治療が登場しuHCC患者の治療選択肢は広がっているが、肝癌診療ガイドラインにおいて薬物療法は肝予備能が良好なChild-Pugh分類A症例に行うことが強く推奨されており、肝予備能不良例における有効性についての報告は少ない。また慢性肝疾患患者は肝で処理しきれないアンモニア分解を筋肉で代償するためサルコペニアを伴うことが多い。サルコペニアは筋肉量の減少と筋力低下により定義される疾患概念であり、HCC患者においてサルコペニアは独立した予後因子とされている。骨格筋量の減少はHCCの全身薬物療法を受けた患者において予後不良因子であるという報告がいくつかあるが、いずれもCTで測定した骨格筋量を用いた検討であり、被爆という懸念点がある。以上のように肝予備能不良例やサルコペニアを伴うHCC患者における薬物治療についてはアンメットニーズであり、このような患者群における治療選択の一助となるよう本検討を行った。本検討では電気インピーダンス分析装置(BIA)である

Inbody 720®またはInbody 770® (BioSpace Co.Ltd.,Seoul, Korea)で体組成評価した。BIAは「人体に電流を流した際に発生するインピーダンスから人体を構成する成分を定量的に測定する技術」であり、被爆を伴わない検査である。骨格筋量が四肢、体幹別に測定でき、その他脂肪量や、浮腫を反映した細胞外水分比(ECW/TBW)が測定可能である。サルコペニアではECW/TBWが高くなる傾向にある。肝予備能の指標としてはアルブミン値、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分類やアルブミン値、ビリルビン値より算出されるmodified ALBI(mALBI)を用いた。

Study1:uHCC患者の全身薬物療法中の骨格筋量、ECW/TBW等体組成の変化をBIA法で測定した。当院にてuHCCに対する全身薬物療法1次治療としてアテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法またはレンバチニブを投与されたChild-Pugh AかつECOG performance status (PS) 0/1である患者のうち、BIAによる定期的な体組成評価を受けることができた109例を対象とした。BIAにより四肢、上肢、下肢別の骨格筋指数(SMI;四肢または上肢または下肢の骨格筋量/身長²の2乗[kg/m²])も算出し検討した。観察期間は治療開始からの約6ヶ月であった。多変量解析(二項ロジスティック回帰分析)で、レンバチニブを投与された患者のProgression free survival(PFS)延長に關与する因子として、治療開始前の上肢SMIが男性 ≥ 1.86 、女性 ≥ 1.4 ($p=0.02$)、ECW/TBW < 0.400 ($p=0.01$)、Child-Pugh score5点($p=0.004$)であることが抽出された。この結果から治療開始前のBIAによる体組成評価は、特にレンバチニブによる治療を受ける場合にHCC患者の予後予測に有用である可能性が示唆された。

Study2:全身薬物療法1次治療としてソラフェニブ、レンバチニブまたはアテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法を受けたChild-Pugh AまたはB、かつPS 0/1の患者を対象としそれぞれの予後を検討した。Child-Pugh grade、Child-Pugh score、mALBI grade別にOverall

survival(OS), PFS を比較したところ有意に層別化された(カプランマイヤー法). Child-Pugh grade B 症例の OS 延長に寄与する因子について, 多変量解析(二項ロジスティック回帰分析)をおこなったところ, Child-Pugh score 7 点($p=0.022$), 肝外転移なし($p=0.003$)が抽出された. さらに Child-Pugh score 7 点の症例で同様の解析を行ったところ mALBI grade が 1 もしくは 2a, 2b であること($p=0.015$)と肝外転移なし($p=0.020$)が抽出された. Child-Pugh B 症例の PFS 延長に寄与する因子としてアテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法群($p=0.008$), 肝外転移なし($p<0.002$), 肝内腫瘍占拠率 50%未満($p=0.008$)が多変量解析にて抽出された. これらの結果から Child-Pugh grade B の予備能不良例であっても, Child-Pugh score 7 点かつ mALBI grade 1 もしくは 2b の比較的予備能の良い症例であればアテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法の効果が期待できる可能性が示唆された.

以上より, uHCC 患者に対する全身薬物療法において, 治療前の肝予備能および体組成を評価することは重要と考えらえる.