

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	菊川 千尋
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 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) 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)			
論文審査担当者			
主査	教授	大段 秀樹	印
審査委員	教授	岡本 渉	
審査委員	准教授	小林 剛	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>【背景と目的】</p> <p>肝細胞癌(HCC)の治療法として従来, 肝切除や穿刺焼灼療法, 経カテーテル治療などが行われ, こ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ことを目的に研究を行った.</p> <p>【体組成評価法】</p> <p>本検討において, 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</p>			

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、プロトロンビンは活性、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) を使用した。

【各 Study の結果】

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 [kg/m²]) も算出し検討した。観察期間は治療開始からの約 6 ケ月であった。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) 延長に寄与する因子として、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 score 5 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。

以上の結果から、本論文は 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の重要性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、本論文が菊川 千尋に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。