

(論文博士) (様式 4)

学位論文の内容の要旨

畑中 健 印

主論文

Analyses of objective response rate, progression-free survival, and adverse events in hepatocellular carcinoma patients treated with lenvatinib: A multicenter retrospective study (レンバチニブの治療をうけた肝細胞癌患者における奏効率、無増悪生存期間、有害事象の解析)

副論文

Lenvatinib for hepatocellular carcinoma patients with nonviral infection who were unlikely to respond to immunotherapy: A retrospective, comparative study (免疫療法が効きにくい非ウイルス性の肝細胞癌患者に対するレンバチニブの治療成績：後ろ向き比較試験)

主論文の要旨

背景：レンバチニブは経口のマルチキナーゼ阻害剤であり、進行肝細胞癌(HCC)の患者を対象としたランダム化比較試験で、これまで第一選択薬であったソラフェニブに対して非劣勢が証明され(Lancet 391: 1163-1173, 2018)、2018年には進行HCCの第一選択薬となった。本稿では、レンバチニブの治療をうけたHCC患者を対象に、奏効率、無増悪生存期間、有害事象に係る因子を検討した。

方法：2018年3月から12月までに群馬県内の基幹病院でレンバチニブの治療をうけた94例のHCC症例を対象に、後ろ向きに検討した。

結果：患者の年齢中央値は73歳(四分位範囲 66-79.3)、男性は74例(78.7%)、背景肝疾患はB型肝炎ウイルスが7例(7.4%)、C型肝炎ウイルスが52例(55.3%)、アルコールが14例(14.9%)、それ以外の慢性肝疾患が21例(22.3%)であった。Child-Pugh class Aが80例(85.1%)、class Bが14例(14.9%)、ALBI grade 1が27例(28.7%)、ALBI grade 2が64例(68.1%)、ALBI grade 3が3例(3.2%)であった。BCLC early stageは1例(1.1%)、intermediate stageは22例(23.4%)、advanced stageは71例(75.5%)であった。奏効率は30.4%、病勢制御率は78.5%であり、無増悪生存期間は5.4か月(95%信頼区間 3.9-6.9)であった。多変量解析では、BCLC intermediate stageが奏効率(odds ratio 3.78, 95% CI 1.14-12.5, p=0.030)と無増悪生存期間(hazard ratio 0.49, 95% CI 0.26-0.94, p=0.030)に係る因子であった。有害事象は、食欲不振が56例(59.6%)と最も多く、次に、疲労が45例(47.9%)、高血圧が40例(42.6%)、蛋白尿が37例(39.4%)、手足症候群が31例(33.0%)であった。食欲不振は、肝機能が良好であるALBI grade 1の症例では33.3%(9/27例)であったが、ALBI grade 2または3の症例では、70.1%(47/67例)と有意に高かった(p=0.001)。疲労は、ALBI grade 1の症例では25.9%(7/27例)であったが、ALBI grade 2または3の症例では56.7%(38/67例)と有意に高かった。

結語：BCLC intermediate stageの症例では、奏効率および無増悪生存期間が良好であり、ALBI grade 1の症例では、有害事象が少なかった。レンバチニブの適応として、BCLC intermediate stageでALBI grade 1が望ましいと考えられた。

副論文の要旨

背景：アテゾリズマブ(抗PD-L1抗体)とベバシズマブ(抗VEGF抗体)の併用療法は、ランダム化比較試験(Imbrave150 NEJM 382: 1894-1905, 2020)でHCCの標準治療であったソラフェニブと比較して、全生存期間および無増悪生存期間の延長が報告され、2021年にはHCCの全身薬物治療の一次治療に推奨されている(Hepatology 73: 158-191, 2021)。しかし、B型慢性肝炎またはC型慢性肝炎を背景とするウィルス性疾患由来のHCC症例と比較して、アルコールやNASHなどを背景とする非ウィルス性疾患由来の症例は、全生存期間が不良であった。非ウィルス性疾患のHCC患者では、アテゾリズマブとベバシズマブ併用療法の恩恵を受けにくく、後治療でレンバチニブを含めたシークエンシャル療法の継続が重要となる。レンバチニブにおける背景肝疾患別の治療成績を比較した報告はこれまでなかったため、本研究では比較検討をした。

方法：2018年3月から2020年9月までに、群馬県内の基幹病院でレンバチニブの治療を受けた139例を対象として、ウィルス性と非ウィルス性の背景肝疾患別に比較した。

結果：年齢中央値は72歳で、116例(83.5%)が男性であった。背景肝疾患に応じて、84例(60.4%)がウィルス性、55例(39.6%)が非ウィルス性となった。年齢、性別、肝機能、腫瘍因子などを含めた患者背景は両群間で統計学的有意差は見られなかった。奏効率はウィルス性疾患では36.0%、非ウィルス性疾患では33.3%と両群で有意差なかった($p=0.77$)。無増悪生存期間(7.5か月 vs. 7.6か月, $p=0.94$)および全生存期間(19.2か月 vs. 28.5か月, $p=0.71$)においても、両群間で有意差はみられなかった。多変量解析では、ウィルス性疾患は、全生存期間、無増悪生存期間に係る因子ではなかった。有害事象においても、両群間でほぼ有意差は認めなかった。

結語：レンバチニブは、背景肝疾患に拘らず、良好な治療成績を示した。背景肝疾患に応じた治療戦略は有効な可能性が示唆された。