

氏名	くにもと ひでお 國本 英雄		
学位の種類	博士（医学）		
報告番号	乙第 1893 号		
学位授与の日付	令和 3 年 3 月 16 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当（論文博士）		
学位論文題目	Reduction in tumor stain at 2 weeks after treatment initiation is a predictor of the efficacy of lenvatinib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma （切除不能な肝細胞癌患者においてレンバチニブ治療開始後 2 週間での腫瘍濃染低下はレンバチニブの有効性の予測因子である）		
論文審査委員	（主 査） 福岡大学	教授	長谷川 傑
	（副 査） 福岡大学	教授	吉満 研吾
	福岡大学	講師	喜多 知

## 内 容 の 要 旨

### 【目的】

典型的な肝細胞癌（HCC）症例では、造影 CT 検査にて動脈相で濃染され門脈相では低吸収を示します。レンバチニブを含む多くのチロシンキナーゼ阻害薬の効果として、治療効果としてその動脈相での腫瘍濃染が消失する症例を多くみられます。このような多血性腫瘍を特徴とする肝細胞癌においては今まで治療効果判定として mRECIST のような腫瘍濃染の消失が viable な腫瘍の消失として判定されてきました。このたび新規導入されたマルチキナーゼ阻害薬であるレンバチニブは切除不能進行 HCC 患者において使用されるようになり、良い治療効果が得られています。多くの症例ではごく早期の時点より腫瘍濃染の消失が確認されています。そこで我々は切除不能な HCC 患者におけるレンバチニブ治療後 2 週間での腫瘍濃染の減少が 12 週間後の早期治療効果の予測因子であるかどうかを評価しました。

### 【対象と方法】

2018 年 4 月から 2019 年 1 月の間に福岡大学病院に入院した HCC 患者 170 名のうち、レンバチニブ治療を開始された患者は 23 人でした。そのうち 15 人の患者で治療後 12 週間以上の経過フォローをされており、造影 CT 検査にて画像評価がなされていました。それら 15 人の患者を選択し分析しました。レンバチニブ治療開始 2 週間後にそれぞれ造影 CT

検査にて腫瘍濃染の程度、腫瘍サイズ、および腫瘍マーカーの血清レベルの変化などを評価しました。腫瘍濃染の程度の評価は Image J software (National Institutes of Health, USA) を使用して、腫瘍の最大径での腫瘍濃染領域の面積を造影 CT 検査で治療前と治療 2 週間後に測定し、これら 2 つの測定値の比率として求めました。

データは血算、生化学的データを治療前、治療 2 週間後の時点で評価し、肝機能の指標としてアルブミン値や総ビリルビン値、プロトロンビン時間などを測定しました。治療効果判定は mRECIST のガイドラインに従って、最初の 12 週間以内に造影 CT により腫瘍濃染と腫瘍サイズによって評価されました。

統計分析はすべてのデータは正規性について分析され、中央値値として報告しました。検定はマンホイットニー U 検定を使用し、 $\chi^2$  検定は肝機能や腫瘍マーカーなどの因子について、グループ間の比較に使用されました。p 値 < 0.05 は有意であるとみなし、SPSS ソフトウェアバージョンを使用してデータを分析しました。

## 【結果】

mRECIST によって評価されず除外された 8 人の患者のうち、3 人の患者は腫瘍マーカーが減少し、5 人の患者は腫瘍マーカーが上昇していました。選択された 15 人の患者の年齢中央値は 71 歳 (55~85 歳) で、体重は 55.4 kg (43.5~69.8 kg) でした。背景肝疾患は 6 人が慢性 C 型肝炎であり、9 人は肝硬変でした。観察期間中に 15 人すべての患者で AE が発生しました。しかし、重篤なものはありませんでした。治療開始 12 週時点での 15 人の患者の効果判定にて 11 人が部分奏効 (PR) を示し、0 人が不変 (SD)、4 人が悪化進行 (PD) でありました。奏効率 (DCR) は 73.3% でした。12 週時点の治療不応群のすべての患者は、12 週間以内に有害事象によりレンバチニブの減量が必要の状態でありました。

最初の 2 週間時点での造影 CT 検査を用いた腫瘍濃染の評価では、13 人 (86.7%) が腫瘍濃染の低下を認め、そのうち 10 人 (90.9%) が 12 週時点での奏功、3 人 (75.0%) が 12 週時点での不応でした。

2 人のみが 2 週間後の腫瘍濃染の増加を認めていましたが、そのうち 1 人は副作用を懸念してレンバチニブ減量投与開始としていました。また、その 1 人はその後レンバチニブ通常投与量へ増量したところ腫瘍濃染は減少しました。2 週間時点の腫瘍濃染低下率が 0.8 未満の低下を認めた患者は、12 週時点の奏功例 11 人のうち 10 人 (90.9%)、不応例 4 人のうち 1 人 (25.0%) で、有意な差を認めています (p = 0.033)。

12 週時点での奏功群と不応群の間において、治療前および治療開始 2 週でのほとんどの項目に関して有意差は観察されませんでした。レンバチニブ投与休止期間の有無、減量の有無および治療開始後 2 週間での腫瘍濃染の減少の有無においてのみ有意差が観察されました。

レンバチニブ治療の開始後 2 週間で、6 人が腫瘍サイズが増大し、9 人がサイズが縮小しました。腫瘍サイズの変化と腫瘍濃染の変化は、必ずしも一致していませんでした。

本研究では、治療開始2週間での腫瘍濃染の変化の程度は観察しましたが、腫瘍濃染が減少した症例を多く認めました。この結果によってレンバチニブがごく初期の段階において腫瘍濃染の軽減効果があることを示唆しました。また、治療開始後の非常に早い時期（開始2週間後）において、造影CT検査を用いて治療効果を客観的に評価することが可能であることを示しました。このことはこのまま治療を継続すべきかどうかの決定にも役立つと考えられます。腫瘍濃染がレンバチニブ治療開始2週間で減少した場合、十分な副作用管理のもとレンバチニブ治療を継続することにより、12週間で治療効果を得ることができると考えられます。さらに、早期に治療効果を予測することによって、その後のレンバチニブ治療による不必要なPS低下を予防し、次に控える治療選択肢へつながることが可能となると考えられます。奏功例と不応例を比較した研究では、レンバチニブの用量減少と休薬の有無が2群間に有意差を認めました。これはレンバチニブ治療においてはその用量を維持し、治療を休薬なく継続することが治療効果につながると考えられます。

レンバチニブ治療における実臨床データの報告はまだ少ないです。他のキナーゼ阻害薬であるソラフェニブでは2週間後のAFP値が治療効果の予測に役立つという報告はありますが、本研究ではレンバチニブにおいて2週間後のAFP値は予測因子ではありませんでした。

本研究のリミテーションは、まず症例数は少ないことです。将来的には、実際の臨床現場からの多数の症例のデータを蓄積する必要があります。また、観測期間が非常に短かいこともあります。したがって、本研究は標的結節の治療効果を観察しており、全生存期間を他の研究と比較することは現在のところではできません。さらに、今回の症例は多血性肝細胞癌のみを選択しており、腫瘍濃染の少ない低分化型肝細胞癌に関してのレンバチニブの治療効果判定はこの研究の結果では明らかにしていません。

## 【結論】

レンバチニブ治療後2週間での腫瘍濃染の減少は、切除不能なHCC患者における12週間後の有効性の初期マーカーである可能性があります。

## 審査の結果の要旨

本論文は、進行肝細胞癌に対する全身化学療法として新規承認されたレンバチニブ療法において、早期治療効果判定の判定に何が有効かを明らかにするための非介入後ろ向きコホート研究である。年齢、性別などの背景因子や服薬状況、AFPやPIVKA-IIといった腫瘍マーカーを含む血液検査項目、さらには造影CT検査を用いた画像所見の解析を行い、治

療開始 2 週間後の造影 CT 検査早期相での腫瘍濃染の低下がその後の効果判定の予測因子となることを明らかにした。奏功群と不応群の比較において治療開始後 2 週間での腫瘍濃染の低下は奏功群において有意であり、奏功群には腫瘍濃染の低下が 20%以上みられた血流低下症例が不応群と比較して有意に多く認められた。また、2 週間までの服薬量減量や休薬に至った症例が不応群と比較して有意に少ないこともわかった。一方、腫瘍マーカー (AFP、PIVKA-II)、腫瘍径の変化には有意な差を認めなかった。早期に治療効果を予測することによって、重篤な副作用発現を回避でき、その後の治療を行う上で、極めて有用な情報を与えるという点においても、重要な研究と考えられる。

本論文の斬新さ、重要性、研究方法の正確性、表現の明確さは以下の通りである。

#### 1. 斬新さ

従来、肝細胞癌に対する全身化学療法の治療効果判定は、治療開始後 1 か月から 3 か月程度で初めての画像検査にて治療効果判定を行うことが一般的であった。本論文にて治療開始後 2 週間という極めて早期の時点で画像評価を行うことにより、その後の効果群を予測できるとし、その有用性を明らかにしている。また、一般的に肝細胞癌に対する治療効果判定は「mRECIST」という腫瘍が濃染された部分の最大径を測定する方法を用いられてきたが、本研究では治療開始 2 週間後の治療効果判定として、CT 画像における腫瘍濃染の程度を計測するという新たな評価方法を取り込んでおり、非常に斬新さがある。

#### 2. 重要性

全身化学療法を行う上で、患者の全身状態、すなわち「Performance Status (PS)」を保つことは非常に重要である。現在の本邦における肝細胞癌患者は高齢化している。そして、高齢患者は全身化学療法に伴う副作用の出現によって若年者と比較して PS の低下が顕著に現れやすいと考えられるため、不必要な副作用を強いることは回避することが望ましい。そのため、レンバチニブ治療において、早期に治療効果を予測することで、治療継続の意義や必要性を適切に把握できるとともに、PS 低下が起こる前に二次治療への切り替えタイミングを逃さずマネジメントすることが可能となるという点においても、非常に重要な研究である。

#### 3. 研究方法の正確性

本研究は、「福岡大学医に関する倫理委員会」の審査にて承認のもと行われた (承認番号 U20-05-004)。研究で使用された CT 画像検査は同一施設にて一定のプロトコルに則って撮影されており、また視覚的な主観による誤差を避けるために画像解析は解析ソフト「Image J software (National Institutes of Health, USA)」を使用した。また、本研究は論文化され、厳選なるレフリーによる査読を経て肝細胞癌において精通している英文誌である「Oncology」 (インパクトファクター: 2.9) にすでに掲載されており、研究方法の正確性は担保されている。

#### 4. 表現の明確さ

論文のなかでは本研究の目的や方法、結果および考察については明瞭かつ詳細に記載されている。特に結果においては統計学的手法を用いて有意差を示されており、図表を用

いて明確に表現されている。

## 5. 主な質疑応答

申請者と審査員により以下ものを含む多数の質疑応答があり、活発な討議が行われた。

- Q. 2週間目の腫瘍濃染の程度の評価に Image J を用いたとあるが、主要結節のみを評価したのか、例えば3個だけを評価したのか？
- A. 主要結節のみを評価している。
- Q. 主要結節の評価は一部のCT値で評価するのか、腫瘍全体の面積内で評価するのか？
- A. 2週間目の評価では、視覚的に濃染している部分を腫瘍として評価し、そこを範囲として選択し、その面積全体のCT値の平均の変化率を評価している。12週目の評価は純粋にmRECISTを用いて濃染部位の最大径を評価している。
- Q. Table3での奏効群と不応群の比較にて薬剤中止した症例数とTable2の中断症例数に違いがあるのはどうしてなのか？
- A. 休薬症例と治療中止症例の違いである。Table3は休薬したがまた治療再開している症例を含んでいる。Table 1では完全に治療中止となった症例である。
- Q. 全例レンバチニブが初回治療というわけではないのか？
- A. 全例レンバチニブが初回治療というわけではなく、前治療として手術やRFA、TACEなど他の治療をされた症例も含まれている。
- Q. 対象の15例以外の170例は薬物治療のほかどのような治療をしたのか？
- A. 根治治療として手術や焼灼術、また肝動脈化学塞栓術を行った症例もある。
- Q. 今後症例を増やして妥当性を検証するのであれば、何例の症例数が必要と考えているのか？
- A. 多変量解析が必要になってくるので、その有意差が出るには最低でも40例は必要になるのではないかと考えている。
- Q. 評価にmRECISTを用いているが、RECISTで評価すると結果は変わってくるのか？
- A. RECISTでは腫瘍サイズの変化が重要になるが12週間ではほとんどの症例が縮小していないのでRECISTでの評価では結果は変わってくると考えられる。また、レンバチニブによる腫瘍サイズの縮小というより、内部血流の低下、ひいては、腫瘍内部の壊死を早期に起こし、それが引いては、後の腫瘍サイズの縮小という治療効果を示す薬剤では、mRECISTのほうが効果を判定するには適切と考えられている。
- Q. 本研究でレンバチニブを使用した症例はどのように決めたのか？
- A. 切除不能な肝細胞癌として転移や高度脈管浸潤があるAdvanced stageの症例。また、肝内に留まっても他の治療では根治治療ができないと判断された症例であり、主にup to 7 outの症例が含まれていた。
- Q. 本研究で観察されたのは多血の腫瘍だけだったのか？
- A. 多血の腫瘍だけである。その点は、本研究のlimitationであるが、肝細胞癌の多くは多血性腫瘍として認められるので、今回はそのようなクライテリアを用いて症例を集

めた。

- Q. 服薬量と血流低下の関連はあるのか？やはり服薬量が少ないと血流低下も少ないというのわかるが、乖離した症例はなかったか？例えば、服薬量が少なくても血流が低下する症例など。そのような解析は行っているか？
- A. 服薬量と血流低下には関係があると考え。今回はそのような検討は行わなかったが、ある程度の服薬量がなければ、抗腫瘍効果はないと考えられる。

本論文は、斬新さ、重要性、研究方法の正確さ、表現の明瞭性を示したうえで、上記のような質疑に対して申請者により適切な応答がなされ、審査委員での討議の結果、学位論文に値すると評価された。