

## 審査の結果の要旨

氏名 小尾俊太郎

本研究は門脈腫瘍浸潤を伴う高度進行肝細胞癌におけるインターフェロン併用フルオロウラシル動注化学療法の有効性と安全性を明らかにするため、倫理委員会にて承認後書面にて同意を得た116例の門脈浸潤を伴う高度進行肝細胞癌患者をインターフェロン併用5FU動注化学療法で治療して対症療法で治療した26例のHistorical controlと予後を比較検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. 門脈浸潤を伴う高度進行肝細胞癌患者をインターフェロン併用5FU動注化学療法で治療した116例を、26例のhistorical control群と予後を比較検討した。動注を行った患者の生存率は、6ヶ月53%、12ヶ月34%、24ヶ月18%であった。50%生存期間は、6.9ヶ月であった。一方control群の生存率は6ヶ月27%、12ヶ月4%、24ヶ月0%であった。両群間の生存率に有意差を認めた( $P=0.0002$ )。門脈浸潤を伴う高度進行肝細胞癌患者をインターフェロン併用5FU動注化学療法の有効性が示された。

2. 門脈浸潤を伴う高度進行肝細胞癌患者をインターフェロン併用5FU動注化学療法で治療した116例中、Complete Response (CR)は、19名(16.4%)であった。Partial Response (PR)は42名(36.2%)、Stableは2名(1.7%)、Progressionは53名(45.7%)であった。結果として奏効率(CR+PR)は、52.6%であった。CR、PRの維持期間は、それぞれ13.6ヶ月と4.8ヶ月であった。CRの生存率は1年81%、2年59%と良好であったが、Progressionの生存率は不良であった。治療効果は生存期間に影響することが示された。

3. 治療効果予測因子を各種臨床パラメーターから解析すると、HCV抗体陽性例に著効する。

症例が多い傾向にあった（単変量解析  $p=0.0328$ , 多変量解析  $p=0.0519$ ）。また、生存に対する単変量解析と多変量解析の結果、生存予測因子は、腹水 ( $p=0.0004$ ) と AST ( $p=0.0497$ ) であることが示された。

4. 治療前後(1クール終了時)の腫瘍マーカーの推移を観察することによって、治療効果を早期に予測できた。1クール終了後の腫瘍マーカーが減少した患者の多くは、最終的にCR、もしくはPRとなった(感度90%, 特異度80%)。腫瘍マーカーの観察によって早期に治療効果予測ができることが示された。

5. 治療に伴う副作用として、発熱は約90%の患者に認められた。一般に初回のインターフェロン投与に引き続いて起こり、インターフェロンの継続とともに減少した。ASTの上昇、白血球数や血小板数の低下は60-80%の患者で認められたが、これらのために治療を中止した症例は認めず、G-CSF製剤も不要であった。嘔気、嘔吐は、ほとんどがグレード1であったが、約50%の症例で認められた。グレード3の口内炎と鬱病を各1例認めた。これらの症例は、1クールで治療を中止した。動注カテーテルが原因の合併症は認めなかった。結果としてインターフェロン併用5FU動注化学療法の実用性が示された。

以上、本論文は門脈腫瘍浸潤を伴う高度進行肝細胞癌症例において、インターフェロン併用フルオロウラシル動注化学療法の実用性と安全性を明らかにした。本研究はこれまで標準的治療の確立していない門脈腫瘍浸潤を伴う高度進行肝細胞癌症例の治療に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。