

審査結果の要旨

内野 康志

本研究は、ソラフェニブの登場により現在注目されている、肝外転移を伴う進行肝細胞癌に関する研究である。研究1として、肝外転移を伴う進行肝細胞癌症例の予後に関して検討されている。また、研究2として、進行肝細胞癌に対する全身化学療法の選択肢の一つとなりうるインターフェロン併用 5-FU 全身化学療法の成績を検討している。この二つの研究から下記の結果を得ている。

研究1. 肝外転移を伴う進行肝細胞癌の予後

1. 本研究の経過観察中に301例が死亡した。その死因は273例(90.7%)が肝癌関連死、15例(5.0%)が肝癌の進行が原因となっていない肝不全死、13例(4.3%)が他病死であった。肝外転移が直接の死因となったのは、このうち23例(7.6%)であった。23例の内訳は、肺転移に伴う呼吸不全が17例、脳転移からの出血が5例、骨転移に伴う骨折から出血し肝不全が進行した症例が1例であった。肝外転移を伴う進行肝細胞癌症例でも、肝外転移が直接の死因となる場合は少なく、ほとんどは肝内病変の進展が死因となることがわかった。
2. 肝外転移診断後の累積生存率は、1年、2年、3年、5年でそれぞれ39.3%、15.3%、7.4%、4.0%、生存期間中央値は8.1ヶ月(1日-108.7ヶ月)であり、肝外転移診断後の予後は非常に厳しいことが確認された。
3. 肝外転移診断時の患者背景と予後の解析から、予後予測因子として、肝内病変の有無、脈管侵襲の有無、performance statusが重要であることが示された。また、この結果をもとに作成した予後予測スコアリングシステムにより、肝外転移症例の予後を層別化できることが示された。

研究2. 肝外転移症例を含む進行肝細胞癌に対するインターフェロン併用 5-FU 全身化学療法

1. 肝外転移症例を含む進行肝細胞癌223例にインターフェロン併用 5-FU 全身化学療法を行った結果、腫瘍縮小効果は、6例(2.7%)でCR、15例(6.7%)でPR、52例(23.3%)でSD、132例(59.2%)でPDで、奏効率は9.4%、病勢制御率は32.7%、無増悪期間の中央値は2.0ヶ月であった。
2. 全生存期間中央値は6.5ヶ月であった。累積生存率は1年、2年、3年でそれぞれ31.2%、12.7%、7.1%であった。生存期間中央値は、Child-Pugh分類class Aでclass Bに比較して明らかに長かった(9.2ヶ月 vs. 2.8ヶ月,  $P < 0.001$ )。

3. 治療開始時の患者背景と予後の解析から、performance status 0 以外、Child-Pugh 分類 class B、肉眼的脈管侵襲陽性が予後不良因子であることが示された。
4. grade 3 以上の有害事象を 28 例（12.6%）で認めた。頻度の高い有害事象は、白血球減少（13.9%）、血小板減少（5.8%）であった。その他の主な非血液毒性は、口内炎（6.2%）であった。進行肝細胞癌患者に対する本治療の安全性が示された。

以上、本論文はこれまで詳細が明らかでなかった肝外転移を伴う進行肝細胞癌症例の予後、予後予測因子、死因を明らかにした。また、進行肝細胞癌症例に対する全身化学療法の選択肢の 1 つとしてのインターフェロン併用 5-FU 全身化学療法の治療成績の詳細が示された。本研究は、肝外転移を伴う進行肝細胞癌症例の診療上重要な臨床情報を与え、さらに今後の新たな治療法の開発に際しても貢献すると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。