

主論文の要旨

**Efficacy and Safety of Sorafenib in Unresectable
Hepatocellular Carcinoma with Bile Duct Invasion**

胆管浸潤を伴う切除不能肝細胞癌における
ソラフェニブの有効性と安全性の検討

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態内科学講座 消化器内科学分野

(指導：藤城 光弘 教授)

田中 卓

【緒言】

肝細胞癌 (HCC) の胆管浸潤は稀であり、過去の報告ではその発生頻度は 1.2%~13% とされている。これらの症例では黄疸を伴うことが多く、肝予備能も低下して治療が困難となる。また胆管浸潤症例は臨床病理学的には悪性度が高く予後は不良であることも知られている。従来、これらの患者群には有効な治療法がなかったため、化学塞栓療法か緩和治療が選択されてきた。

ソラフェニブは切除不能な HCC の第一選択の全身療法として承認されており、現行ガイドラインでは切除不能と考えられる Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) 分類 StageB または StageC の HCC に対してソラフェニブの投与が推奨されている。胆管浸潤症例はこの BCLC 分類 StageC に含まれているが、胆道浸潤を有する HCC に対するソラフェニブの治療成績についてのまとまった報告は我々の知る限り存在しない。

そこで本研究では、胆管浸潤を有する切除不能な進行 HCC 患者に対するソラフェニブの有効性と安全性を明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】

2011 年 6 月から 2018 年 2 月までの間に、当院でソラフェニブ治療を開始した進行肝細胞癌患者 207 例を対象とした。当院におけるソラフェニブ治療の適応としては、外科的切除や局所局所療法の対象とならない BCLC 分類 StageB または StageC に相当する症例、Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG-PS) が 0 または 1、かつ Child-Pugh スコアが 8 点以下の患者としている。これらのうち、画像から抗腫瘍効果が判定でき、転帰が確認できる 175 例を評価対象とした。そのうち胆管浸潤が認められたのは 10 例 (5.7%) であった。胆管浸潤のある HCC (B (+) 群、n=10 例) と胆管浸潤のない HCC (B (-) 群、n=165 例) に分け、抗腫瘍効果と安全性を比較した。

ソラフェニブは 800mg/日の用量で開始され、80 歳以上、体重 50kg 以下、腎機能不良、静脈瘤や腹水の治療歴のある症例については、早期の有害事象による中止を避けるため、初回投与量を 400mg/日とした。ソラフェニブの治療は重篤な有害事象が現れるか、臨床的に腫瘍増大が進行するまで継続された。

胆管浸潤は造影 CT と造影超音波を用いて診断し、日本肝臓癌研究会の分類に基づき胆道浸潤は B1 から B4 まで分類した。胆管浸潤のない症例は B0 に分類した。

抗腫瘍効果は造影 CT をもとに、modified RECIST 分類に従って評価を行った。ソラフェニブ投与開始時、開始から 6 週間後、その後は治療期間中 4~10 週間ごとに造影 CT 検査を実施した。抗腫瘍効果は 6 週間後の奏効率、および最良奏効率の 2 点について検討した。また、抗腫瘍効果の解析は、客観的奏効率 (ORR) および病勢制御率 (DCR) によって評価された。

安全性の評価は、有害事象共通用語規準 (CTCAE) ver4.0 に基づいて評価された。肝機能は、Child-Pugh スコア、アルブミン・ビリルビン (ALBI) グレード、modified-ALBI (mALBI) グレードシステムを用いて評価した。統計解析は、R 3.5.2 (R Foundation

for Statistical Computing, Vienna, Austria) のユーザーインターフェースである easy R (EZR; 埼玉医療センター、日本) を用いて行った。全生存期間 (OS)、無増悪期間 (TTP) を Kaplan-Meier 法で算出し、生存、事象発現率の差を log-rank 検定で評価した。予後因子を同定するために Cox 比例ハザードモデルを用いて解析を行い、単変量解析、および多変量解析を行った。カテゴリ変数はフィッシャーの正確確率検定を用いて分析し、多変量解析にはロジスティック回帰分析を行った。p<0.05 を統計的に有意であると判断した。

本研究は本学倫理委員会の承認 (承認番号 2019-0031) を受け行った。

【結果】

患者背景は男性 142 例と女性 33 例、年齢の中央値は 69 歳 (34~91 歳) であった。B (+) 群における胆管浸潤の程度はそれぞれ B1/B2/B3/B4 : 0/5/2/3 名であった。B (-) 群と B (+) 群の群間の背景は Child-Pugh スコアを除いて、有意差は認めなかった。観察期間の中央値は、B (-) 群で 12.2 ヶ月、B (+) 群で 13.6 ヶ月 (p=0.872) であった。(Table 1)

抗腫瘍効果に関しては 6 週間の ORR (B (-) 群 vs B (+) 群; 17.6% vs 20.0%、p=0.692) と DCR (B (-) 群 vs B (+) 群; 72.8% vs 80.8%、p=1.000) とともに B (-) 群と B (+) 群の間で有意差を認めなかった。(Table 2)

全生存期間 (OS) 無増悪生存期間 (TTP) とともに、B (-) 群と B (+) 群の間で有意差は認めなかった (OS: 14.8 ヶ月 vs 14.1 ヶ月、p=0.780、TTP: 3.4 ヶ月 vs 5.7 ヶ月、p=0.277) (Figure 1)。両群を合わせた本研究の全体の患者の OS に関連する治療前因子を検討、単変量解析では、mALBI グレード (grade 1/2a)、AFP レベル (400ng/mL 未満)、BCLC 病期 (ステージ B)、門脈浸潤 (なし) の 4 因子が同定された。多変量解析では治療前の mALBI グレード (p=0.002) および門脈浸潤の有無 (p<0.001) の 2 つの因子が治療後の OS 延長に寄与する因子として同定された。また治療開始後の OS に延長に寄与する因子に関しては単変量解析にて、初期 6 週間の ALBI スコアの変化、6 週間後時点の抗腫瘍効果、6 週間後時点の AFP 比の 3 つの因子が同定され、多変量解析では、ALBI スコアの変化 (p=0.012) と 6 週目の抗腫瘍反応 (p<0.001) の 2 因子が同定された。(Table 3)

閉塞性黄疸のためソラフェニブ投与開始前に胆道ドレナージが必要な症例が 2 例あり、胆管ステント留置により黄疸が改善した後にソラフェニブを安全に開始しえた。B (+) 群ではソラフェニブ投与中に胆管炎を発症した患者は 5 例であった。胆管炎発症例では診断後ソラフェニブの一時的休薬し速やかに内視鏡的介入を行い、症状の改善の後にソラフェニブ治療を再開した。胆道トラブルに関連したソラフェニブの一時的な休薬期間の中央値は 10 日間であった。

有害事象 (AE) の発生頻度に関しては、B (-) 群と B (+) 群ですべてのグレードの AE 発生率 (95.8% vs 90.0%、p=0.382) およびグレード 3~4 の AE 発生率 (35.2% vs 40.0%、p=0.744) と有意差は認められなかった。初回減量までの期間中央値は 17 日

であり、両群間に差はなかった [B (-) 群 vs B (+) 群 : 19 日 vs 17 日、 $p=0.614$]。ソラフェニブの治療期間は両群間で差がなかった [B (-) 群 vs B (+) 群 : 6.9 ヶ月 vs 7.1 ヶ月、 $p=0.447$]。

【考察】

今回の結果から、胆管浸潤を有する HCC 患者に対するソラフェニブの全生存期間、TTP、抗腫瘍効果は、胆管浸潤を有しない患者と比較して少なくとも同等であることが示された。今回の検討において、良好な OS に関連する因子に関しては門脈浸潤がないことと、治療開始時での mALBI grade1 または 2a が良好な予後に寄与する重要な因子であることが明らかになり、胆管浸潤の有無は影響を与えていなかった。また、胆管浸潤患者において、ソラフェニブ投与開始 6 週間後の抗腫瘍反応の判定は、ソラフェニブ治療の継続の指標として有用であると考えられた。胆管浸潤患者における閉塞性黄疸のドレナージに関しては、進行した HCC では肝機能障害が背景にあるため、予後の改善には寄与しない可能性があることが過去に報告されているが、本研究ではソラフェニブ開始前にドレナージを行った胆管浸潤患者 2 例では肝機能が改善し、安全にソラフェニブを導入することができた。

本研究にはいくつかの制約があり、第一に本研究は単施設、後方視的研究であり、無作為化されていないことである。第二に、サンプル数が特に胆管浸潤例で少ないことである。したがって、本研究で得られた知見を確認するためには、より多くの患者を対象とした独立した集団での追加研究が望ましいと考えられた。

【結語】

ソラフェニブは胆管浸潤を有する進行性肝細胞癌患者において、有効かつ比較的 safely 導入できる治療である可能性があると考えられる。