

別紙 1-1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 田中 卓

論 文 題 目

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)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

小寺 泰弘 


名古屋大学教授

委員

有馬 寛 


名古屋大学教授

委員

清井 仁 

名古屋大学教授

指導教授

藤田 克弘 

論文審査の結果の要旨

別紙 1-2

今回、自院にて経験した切除不能肝細胞癌 207 例を対象に、胆管浸潤の合併の有無によるソラフェニブの抗腫瘍効果と安全性を検討した。その結果、胆管浸潤を有する肝細胞癌患者に対するソラフェニブの全生存期間、無増悪期間、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。また、今回の検討において、全生存期間に関連する因子に関しては門脈浸潤がないことと、治療開始時での肝予備能評価において mALBI grade1/2a 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が、ソラフェニブ治療の継続の指標として有用であることが示唆された。





本研究に対し、以下の点を議論した。

- 1 今回の検討にて、従来より予後が不良とされている胆管浸潤合併例についても、減黄管理や合併症管理を密に行うことで安全に薬物療法を遂行し、予後延長が期待できる可能性が示された。現在はソラフェニブの他にレンバチニブ、ラルシズマブ、免疫チェックポイント阻害剤であるアテゾリズマブなども使用可能となっており、これらの薬物療法においても応用しうる可能性があると考えられる。しかし、今回の検討における胆管浸潤症例自体が少ないため、多施設での前向きでの検討が望まれる。
- 2 腫瘍進行(PD)判定後の治療に関して、分子標的薬の登場以降少量でも継続することで、増悪後の生存期間(post progression survival)を延長させることが知られており、自験例においても、胆管浸潤の有無を問わず半数以上の症例で用量を減量しソラフェニブを継続し、緩和ケアに移行した症例が 13%であった。
- 3 今回の胆管浸潤症例で、その治療経過において抗腫瘍薬が胆管浸潤部に特に効果を示し浸潤部が縮小した所見は認めておらず、胆管浸潤例において、薬物療法中に肝予備能が維持されたことは、胆管浸潤による閉塞性黄疸や出血による胆管閉塞などの胆管合併症への密な介入により、従来では肝予備能悪化を来し治療中断を余儀なくされた経過を、その予備能低下期間を短く留めたことが肝予備能維持に大きく寄与していると推察される。
- 4 今回の症例に関しては、全例で薬物療法導入以前に造影エコーを行っており、エコーにて胆管浸潤の評価を行っており、そのため 2 次分子以降の末梢胆管への浸潤も評価し得ている。

本研究は胆管浸潤を伴う肝細胞癌の治療を確立する上で、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	田中 卓
試験担当者	主査	小寺 泰弘 	副査 ₁	有馬 寛 
	副査 ₂	清 野 仁 	指導教授	蔣 成 亮 弘 
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 今回の研究結果を踏まえた今後の治療展望について 2. 無増悪期間と全生存期間の差が大きいが、ソラフェニブ治療において効果判定にて増悪と判定した後の治療について 3. 抗腫瘍薬の胆管浸潤縮小効果が肝予備能に影響した可能性に関して 4. CTで判別が困難なレベルの微細な胆管浸潤の評価について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、消化器内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				