

審査結果の要旨

報告番号	甲 第 1336 号	氏名	鈴木 浩之
審査担当者	主 査	赤木 由人	(印)
	副主査	ス下	(印)
	副主査	中島 収	(印)
<p>主論文題目：Efficacy and tolerability of Sorafenib plus metronomic chemotherapy S-1 for advanced hepatocellular carcinoma in preclinical and clinical assessments (和訳：前臨床および臨床における肝細胞癌に対するソラフェニブとメトロノミック S-1 併用療法の有効性と忍容性の評価)</p>			

審査結果の要旨 (意見)

本研究は進行肝細胞癌に対して現在よりも効果的な薬物療法を探索した研究である。方法は、ソラフェニブと TS-1 の 2 剤を用いた低用量、頻回投与のメトロノミック療法で、その安全性と効果を in vivo, in vitro の両面から検討したものである。治療効果としては in vivo で薬剤による血管新生阻害でアポトーシスを惹起させ抗腫瘍効果が得られたことを示した。また、用いた肝がんモデルがウイルス性肝がんと脂肪肝からの肝がんモデルであり、実臨床への応用の可能性を示した。In vitro では予後延長まではいかなかったが、部分的な効果がみられたことを示した。安全性に関しては in vivo ではメトロノミック療法の有用性を示し、in vitro では優位な副作用を示さなかったという結果である。

In vitro であるパイロットスタディからは容量の設定や、頻回投与することで耐性ができないか、外科治療への橋渡し、さらには他の薬剤の選択などの検討を広げる課題があるが、学位研究に相当すると判断する。

論文要旨

分子標的薬であるソラフェニブは、進行性肝細胞癌患者の延命効果を有するが、その疾患制御率は限られている。その抗腫瘍効果を増強する可能性を探求するため、ソラフェニブとメトロノミック S-1 化学療法との併用療法の有効性と忍容性を前臨床および臨床的に評価した。この併用療法の抗腫瘍効果および毒性を HAK-1B 移植マウスモデルと HCC 自然発癌マウスモデルを用いて評価した。引き続き、2011 年 7 月から 2015 年 6 月までに当院でソラフェニブ治療を受けた 363 人の進行肝細胞癌患者を対照群として、併用療法を受けた 12 例の進行肝細胞癌症例の抗腫瘍効果と安全性を比較するパイロット研究を実施した。マウスモデルでは、併用療法によって抗腫瘍効果の増強が認められ、腫瘍内部では、血管数の減少・虚血の増強・アポトーシスの増加が認められた。臨床的には、ソラフェニブ単剤の奏効率：5.2%に対して併用療法の奏効率：16.7%と有意に高値であった。一方で、全生存期間と無増悪期間には有意差は認められなかった。また、併用療法の中止が必要となる重篤な有害事象は出現しなかった。結論：ソラフェニブとメトロノミック S-1 の併用療法は、進行肝細胞癌患者に効果があり、かつ忍容性があると考えられた。