



Title	切除不能肝細胞癌患者における血清FGF21とレンバチニブ治療による食欲不振及び免疫チェックポイント阻害薬治療における予後との関連についての検討 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	甲谷, 理紗子
Description	配架番号 : 2897
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16405号
Issue Date	2025-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95397
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	KOHYA_Risako_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 甲谷 理紗子

学 位 論 文 題 名

切除不能肝細胞癌患者における血清 FGF21 とレンバチニブ治療による食欲不振及び免疫チェックポイント阻害薬治療における予後との関連についての検討

(Study of the Involvement of Serum FGF21 in Lenvatinib-Induced Appetite Loss and Prognosis of Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma)

【背景と目的】

切除不能肝細胞癌（hepatocellular carcinoma, HCC）の患者に対する治療として、分子標的薬及び免疫チェックポイント阻害薬治療が広く使用されているが、これらの治療における予後や副作用の予測因子は十分に解明されていない。Fibroblast Growth Factor 21 (FGF21)は代謝や食欲に深く関与することが知られている因子で、さまざま癌において予後に影響を与える可能性が近年、示唆されている。本研究の第一章では、レンバチニブ治療中の食欲不振が肝予備能や予後に与える影響、及び血清 FGF21 値の変化との関連を評価する。第二章では血清 FGF21 が免疫チェックポイント阻害薬治療を受ける HCC 患者の予後予測因子としての有用性について検討することを目的とする。

【対象と方法】

（第一章）

2018 年 4 月から 2021 年 10 月の間に当院でレンバチニブの治療を受けた切除不能肝細胞癌の患者を対象に、後方視的に検討を行った。血清 FGF21 値は、レンバチニブ治療開始時、及び治療開始後 1、2、4 週目、食欲不振の症状の出現前 14 日以内に採取された保存血清を commercial enzyme-linked immunosorbent assays kit (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA)を用いて測定した。食欲不振は、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version5.0 に基づいて判定した。食欲不振の有無や程度、栄養状態（アルブミン値など）、肝予備能（Child-Pugh score）との関連を解析した。さらに、食欲不振と全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）との関係を Kaplan-Meier 法で評価した。

（第二章）

本研究は、切除不能肝細胞癌の患者における血清 FGF21 値と治療予後との関連を調査するために、3 つのコホートを用いた後方視的多施設研究である。まず、discovery cohort として、NORTE Study Group に所属する施設で 2020 年 10 月から 2022 年 7 月までにアテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法を受けた患者を分析した。次に、独立した 6 施設で 2020 年 10 月から 2022 年 10 月までに同治療を受けた患者を validation cohort として解析し、最後に両コホートを合わせた患者を overall cohort として解析した。患者は、血清 FGF21 値に基づいて FGF21 高値群（上位 25%）と FGF21 低値群に分類され、それぞれの群における治療効果や予後を解析した。治療反応性は、造影 CT や MRI を用いて 1～3 ヶ月ごとに mRECIST 基準に基づいて評価された。さらに、血清 FGF21 値の変動が、アテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法を受けた患者の OS 及び PFS にどのように影響を与えるかが検討された。また、検証のために、ソラフェニブやレンバチニブ治療を受けた患者でも FGF21 値との関連を解析した。

【結果】

（第一章）

当院で対象期間にレンバチニブ治療を受けた切除不能肝細胞癌の患者 63 名が解析対象となった。Grade 2 以上の食欲不振を経験した患者は 23%（14/63）であった。Grade 2 以上の食欲不振を示した患者では、肝機能の Child-Pugh score が悪化し（ $p < 0.01$ ）、予後が不良であること（全生存期間中央値：15.0 ヶ月 vs. 8.5 ヶ月、 $p = 0.007$ ）が示された。

レンバチニブ開始から 4 週間後の FGF21 レベルの変化率は、Grade 2 以上の食欲不振を示した患者では、Grade2 未満の症例に比べて有意に高かった（ $p < 0.001$ ）。さらに、食欲不振が出現する 14 日以内の保存血清が得られた 47 例を解析した結果、Grade 2 以上の食欲不振を経験した患者では、Grade2 未満の症例に比べて FGF21 の変化率が有意に上昇していることが確認され（ $p < 0.05$ ）、食欲不振の症状出現前に血清中 FGF21 が上昇していることが分かった。

（第二章）

NORTE Study Group の施設でアテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法を受けた 74 名を discovery cohort、独立した 6 施設で同治療を受けた 173 名を validation cohort とし、両コホートを合わせた 247 名を overall cohort として解析した。FGF21 値のカットオフ値は 665.36 pg/mL と算出された。これにより 2 群に比較すると、FGF21 高値群の OS 中央値は、Discovery cohort で 9.36 ヶ月、Validation cohort で

12.81 ヶ月、Overall cohort で 12.62 ヶ月であり、低値群の 34.2 ヶ月、19.48 ヶ月、21.59 ヶ月と比較していずれも有意に短縮していた（全て $p < 0.001$ ）。また、Cox 回帰分析によると、FGF21 高値は独立した予後不良因子であり、ハザード比は 1.93（95% confidence interval : 1.26–2.95, $p < 0.001$ ）と示された。Propensity Score Matching（PSM）によって患者背景の偏りを調整した後でも、FGF21 高値群の OS は依然として低値群よりも有意に短縮していた。一方、PFS にはいずれの cohort でも両群間で有意差は認められなかった。さらに、ソラフェニブ及びレンバチニブ治療群でも FGF21 高値群の OS は低値群に比べて短縮しており、それぞれの中央値は 8.2 ヶ月及び 9.79 ヶ月で、低値群の 14.55 ヶ月及び 18.10 ヶ月と比較して予後不良であった（それぞれ $p = 0.096$ 及び $p = 0.12$ ）。

【考察】

（第一章）

重度の食欲不振（Grade 2 以上）を呈した患者群では、肝機能の悪化（Child-Pugh score の上昇）やサルベージ治療への移行率低下、全生存期間の短縮が認められた。また、血清 FGF21 の上昇は食欲不振の出現前から確認され、FGF21 が早期予測因子となる可能性が示唆された。FGF21 は、視床下部を介した食欲抑制にも関与するホルモンであることが報告されており、本研究の結果とも整合する。FGF21 の動態モニタリングを通じて栄養状態の変化を早期に把握することで、レンバチニブ治療中の HCC 患者に対する適切な介入が可能となり、治療成績の向上が期待される。

（第二章）

本研究では、血清 FGF21 値がアテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法を受けた切除不能肝細胞癌の患者の予後不良因子として重要な役割を果たしていることを示した。FGF21 高値群では、OS が有意に短縮し、Cox 回帰分析でも独立した予後因子であることが確認された。FGF21 はエネルギー代謝や炎症反応の調節に関与し、肝臓の代謝ストレスや損傷に応答して分泌されるホルモンであり、その上昇は腫瘍の進行と関連する可能性がある。また、FGF21 高値群で免疫チェックポイント阻害薬に対する治療反応が不良である傾向が見られたことから、FGF21 は治療効果の指標や、患者特性に応じた治療方針の判断材料としても有用であると考えられる。今後、FGF21 の動態をモニタリングし、治療戦略の最適化を図ることで、HCC 患者の予後改善に寄与することが期待される。

【結論】

（第一章）

第一章の結果より、切除不能肝細胞癌の患者において、レンバチニブ治療中の血清 FGF21 レベルの上昇が Grade2 以上の食欲不振の出現と強く関連していることが明らかになった。特に、血清 FGF21 レベルの変動が食欲不振の出現に先行して起こることから、FGF21 はレンバチニブ治療による副作用の早期予測因子として有用である可能性が示された。今後、FGF21 のモニタリングが、副作用の早期発見や適切な治療介入に役立ち、HCC 患者の治療管理を改善する手段となることが期待される。

（第二章）

第二章では、血清 FGF21 値が切除不能肝細胞癌の患者の予後予測において重要な指標となることが示された。特にアテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法を受けた患者において、治療前の血清 FGF21 値高値は OS の有意な短縮と関連しており、FGF21 が信頼性の高い予後予測バイオマーカーとして機能する可能性が明らかとなった。この結果は、治療開始前の FGF21 測定が予後評価やリスク層別化に役立つことを示唆しており、FGF21 高値患者に対する新たな治療戦略の構築が今後の重要な課題である。