



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
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
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16405
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95936
Type	doctoral thesis
File Information	KOHYA_Risako.pdf



学位論文

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)**

2025 年 3 月

北海道大学

甲谷 理紗子

学位論文

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)**

2025 年 3 月

北海道大学

甲谷 理紗子

目 次

発表論文目録及び学会発表目録	1 頁
要旨	3 頁
略語表	7 頁
緒言	9 頁
第一章	12 頁
第二章	31 頁
結論	55 頁
謝辞	57 頁
利益相反	58 頁
引用文献	59 頁

発表論文目録及び学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に掲載。

1. Risako Kohya, Goki Suda, Masatsugu Ohara, Takashi Sasaki, Tomoka Yoda, Naofumi Sakurai, Sonoe Yoshida, Qingjie Fu, Zijian Yang, Shunichi Hosoda, Osamu Maehara, Shunsuke Ohnishi, Yoshimasa Tokuchi, Takashi Kitagataya, Kazuharu Suzuki, Naoki Kawagishi, Masato Nakai, Takuya Sho, Mitsuteru Natsuizaka, Kenichi Morikawa, Koji Ogawa, Naoya Sakamoto
Potential Correlation between Changes in Serum FGF21 Levels and Lenvatinib-Induced Appetite Loss in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma Cancers, 15(12)・3257, (2023)

2. Risako Kohya, Goki Suda, Masatsugu Ohara, Shunichi Hosoda, Takuya Sho, Makoto Chuma, Atsumasa Komori, Yuki Kugiyama, Yutaka Yasui, Kaoru Tsuchiya, Masayuki Kurosaki, Joji Tani, Shun Kaneko, Mina Nakagawa, Yasuhiro Asahina, Shinya Maekawa, Nobuyuki Enomoto, Yoshiya Yamamoto, Masaru Baba, Ren Yamada, Takashi Sasaki, Tomoka Yoda, Sonoe Yoshida, Qingjie Fu, Zijian Yang, Osamu Maehara, Shunsuke Ohnishi, Yoshimasa Tokuchi, Takashi Kitagataya, Naoki Kawagishi, Masato Nakai, Mitsuteru Natsuizaka, Koji Ogawa, Naoya Sakamoto
Serum FGF21 as a marker of poor prognosis and treatment response for unresectable hepatocellular carcinoma treated with atezolizumab and bevacizumab JHEP Reports に投稿中

本研究の一部は以下の学会にて発表した。

1. Risako Kohya, Goki Suda, Naoya Sakamoto
Potential Correlation between Changes in Serum FGF21 Levels and Lenvatinib-Induced Appetite Loss in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma Asian Pacific Association for the Study of the Liver,
APASL Oncology 2024 Chiba (APASL Oncology 2024 Chiba)
2024 年 9 月 24 日～9 月 25 日・千葉県
Young Investigator Award 受賞

2. 甲谷理紗子、須田剛生、坂本直哉

切除不能肝細胞癌に対するレンバチニブ治療後の FGF21 の変化と食欲不振の関連性について

JDDW 2024 (Japan Digestive Disease week 2024) KOBE

2024 年 10 月 31 日～11 月 3 日・神戸

要旨

【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、分子標的薬およ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、及び食欲不振と血清 FGF21 値の変化との関連を評価する。第二章では、免疫チェックポイント阻害薬治療を受ける HCC 患者において、血清 FGF21 の予後予測因子としての有用性を検討することを目的とする。

（第一章）

【対象と方法】

2018 年 4 月から 2021 年 10 月の間に北海道大学病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、治療開始後の 1、2、4 週目、また食欲不振の症状が出現する 14 日以内に採取された保存血清を commercial enzyme-linked immunosorbent assay 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、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）および無増悪生存期間（PFS）との関係を Kaplan-Meier 法で評価した。

【結果】

北海道大学病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（ $p < 0.01$ ）、予後が不良であった（全生存期間中央値：15.0 ヶ月 vs. 8.5 ヶ月、 $p = 0.007$ ）。

レンバチニブ開始から 4 週間後の FGF21 値の変化率は、Grade 2 以上の食欲不振を示した患者では、Grade 2 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、Grade 2 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 が上昇していた。

【考察】

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)

【対象と方法】

本研究は、切除不能肝細胞癌患者における血清 FGF21 値と、アテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法の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 2024 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 2024 年 7 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 (下位 75%) 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 および PFS にどのように影響を与えるかを検討した。

【結果】

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 117 名を discovery cohort、独立した 6 施設で同治療を受けた 285 名を validation cohort とし、両コホートを合わせた 402 名を overall cohort として解析した。FGF21 値のカットオフ値は 915 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 12.42 ヶ月、validation cohort で 14.16 ヶ月、overall cohort で 14.13 ヶ月であり、低値群の 29.96 ヶ月、21.55 ヶ月、22.08 ヶ月と比較していずれも有意に短縮していた ($p < 0.001$, $p = 0.003$, $p < 0.001$)。また、FGF21 高値群の PFS 中央値は、Discovery cohort で 5.75 ヶ月、Validation cohort で 5.06 ヶ月、Overall cohort で 5.75 ヶ月であり、低値群の 10.12 ヶ月、8.15 ヶ月、8.84 ヶ月と比較して Discovery cohort と Overall cohort で有意に短縮していた ($p = 0.045$, $p = 0.090$, $p = 0.027$)。さらに、Cox 回帰分析によると、FGF21 高値は OS に関わる予後不良因子であり、ハザード比は 2.20 (95% confidence interval : 1.54–3.14, $p < 0.001$) 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 高値群は全てのコホートにおいて、OS および PFS が低値群よりも有意に短縮していた。

【考察】

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 および PFS 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根拠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】

本研究の第一章では、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 値の上昇が 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 値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。

さらに、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 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。さらに FGF21 高値は PFS が有意に短縮していた。これらの結果は、治療開始前の FGF21 測定が予後評価や治療奏効の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。

略語表

本文中及び図表に記載した略語は以下の通りである。

AE	Adverse Event
AFP	Alpha-Fetoprotein
ALBI	Albumin-Bilirubin
ALT	Alanine Aminotransferase
ANG2	Angiopoietin 2
AST	Aspartate Aminotransferase
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
BMI	Body Mass Index
CI	Confidence Interval
CR	Complete Response
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EMT	Epithelial-to-Mesenchymal Transition
FGF21	Fibroblast Growth Factor 21
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor
HBFL	High Baseline FGF21 Level
HBV	Hepatitis B Virus
HCC	Hepatocellular Carcinoma
HCV	Hepatitis C Virus
HR	Hazard Ratio
ICIs	Immune Checkpoint Inhibitors
KLB	β -Klotho
MASLD	Metabolic-Associated Steatotic Liver Disease
NAFLD	Non-Alcoholic Fatty Liver Disease
NBNC	Non-B Non-C
NR	Not Reached
OS	Overall Survival
PD	Progressive Disease

PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PFS	Progression-Free Survival
PIVKA-II	Protein Induced by Vitamin K Absence or Antagonist-II
PR	Partial Response
PS	Performance Status
QOL	Quality of Life
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SD	Stable Disease
TACE	Transarterial Chemoembolization
TNM	Tumor Node Metastasis
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

緒言

肝細胞癌（hepatocellular carcinoma, HCC）は、肝臓の悪性腫瘍の中で大多数を占める癌であり、慢性肝疾患、特に B 型肝炎ウイルス（hepatitis B virus, HBV）や C 型肝炎ウイルス（hepatitis C virus, HCV）の持続感染が主な発症原因である。また、アルコール関連肝疾患や代謝機能障害関連脂肪性肝疾患（metabolic-associated steatotic liver disease, MASLD）等も HCC のリスク因子となる。これらの肝疾患は長期にわたり肝臓に炎症や線維化を引き起こし、その結果、HCC の発生につながる。

2020 年の統計によると、HCC は、世界で罹患者数が第 6 位である一方、癌関連死の原因としては第 3 位の疾患となり予後不良の癌である（Sung et al, 2021）。特に、肝炎ウイルスの持続感染率が高いアジアやアフリカにおいては、HCC の発生率が高い傾向にある。日本では、HCV に対する抗ウイルス療法の成績向上に伴い肝癌の成因に占める割合が減少傾向にある一方で、非ウイルス性の NBNC（Non-B Non-C）関連の HCC が増加しており（Tateishi et al, 2019）、依然として、HCC は国内の主要な死因の一つとなっている。

進行期の肝細胞癌では、肝切除や肝移植などの根治的治療が困難なことが多く、これにより切除不能肝細胞癌という診断が下される。切除不能肝細胞癌に対しては、化学療法、分子標的治療薬、及び免疫チェックポイント阻害剤（immune checkpoint inhibitor, ICI）などが主要な全身治療の手段である。このうち、分子標的治療薬は、癌の増殖や転移等に係る癌細胞の特定のたんぱく質や遺伝子を標的として作用し癌の増殖を抑制する薬剤であり、切除不能肝細胞癌には、レンバチニブ（lenvatinib）やソラフェニブ（sorafenib）が代表的である。ICI 療法としては、アテゾリズマブ（atezolizumab）＋ベバシズマブ（bevacizumab）併用療法が first-line therapy として使用される（Finn et al, 2020）。

近年、これらの治療法は切除不能肝細胞癌において良好な成績を示しており、標準治療として確立されつつある。しかし、これらの治療はすべての患者において均一な効果を示す訳ではなく、個々の患者における治療反応性や副作用の発現には多様性がある。そのため、治療効果を予測するバイオマーカーや、副作用の早期発見及び対策が求められている（Yang et al, 2020）。

レンバチニブは血管新生・癌細胞増殖を抑制することにより HCC の進行を抑えるが、しばしば食欲不振や倦怠感といった副作用が報告されている (Finn et al, 2021)。これらの副作用は、患者の生活の質 (quality of life, QOL) に悪影響を及ぼすだけでなく、治療の継続を困難にするため、早期の予測と管理が臨床的に重要である。一方、アテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法は IMbrave150 試験において、従来のソラフェニブ療法と比較して生存期間を有意に延長する効果が示されており、現在では進行 HCC に対する第一選択療法として承認されている (Finn et al, 2020)。しかし、すべての患者が同じ治療効果を楽しむわけではなく、治療効果や副作用の予測は依然として難しい状況にある。このため、予後や治療反応を予測する信頼性の高いバイオマーカーの同定が今後の臨床における重要課題である。

近年、線維芽細胞増殖因子 21 (fibroblast growth factor 21, FGF21) が HCC を含む様々な疾患における新たなバイオマーカーとして注目を集めている。FGF21 は、肝臓をはじめとする様々な臓器で産生され、エネルギー代謝、脂質代謝、抗酸化作用などを調節するホルモンとして機能する

(Lewis et al, 2019)。特に肝臓における役割が重要であり、HCC 患者において血清 FGF21 値が上昇することが報告されている (Liu et al, 2022)。また、FGF21 は腫瘍免疫においても機能することが示唆されており、癌の進行と免疫逃避に関与している可能性がある。近年の研究では、FGF21 が腫瘍免疫抑制因子として作用し、癌の進展に寄与する可能性が明らかになりつつある。具体的には、FGF21 が腫瘍において過剰に分泌されることで、CD8+ T 細胞のコレステロール代謝を変化させ、免疫応答を抑制するメカニズムが示されている (Hu et al, 2024)。このため、血清 FGF21 の高値が HCC 患者の予後不良と関連している可能性が示唆されている。既存の研究では、HCC 患者における血清 FGF21 値の上昇が予後不良と関連していることが報告されているが、具体的な治療効果や副作用との関連性については不明な点が多い (Liu et al, 2022)。

以上を踏まえ本研究では、切除不能肝細胞癌に対する主要な治療のうちレンバチニブ治療及びアテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法に焦点を当て、副作用や治療成績等と血清 FGF21 値及びその変化との関連について解析し、血清 FGF21 の臨床的意義を明らかにするとともに、関連する課題を解決することを目指す。

具体的には、レンバチニブ治療においては、治療開始前から治療開始後一定期間までの血清 FGF21 値の推移を評価し、その変化が副作用としての

食欲不振に与える影響を解析する。この解析により、FGF21 が副作用発現の予測因子として信頼性を持つかを検証し、患者の治療リスクを評価するための新たな指標を確立する。また、この指標を活用することで、副作用の早期発見と予防的介入を可能にし、患者の治療継続を支援することで QOL を維持する。さらに、アテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法においては、治療開始時の血清 FGF21 値が治療反応性や予後にどのように影響するかを明らかにする。すなわち、全生存期間（overall survival, OS）、無増悪生存期間（progression-free survival, PFS）との関連性を評価し、FGF21 が治療効果や予後を予測する指標として有用であるかを検証する。

本研究の意義は、進行肝細胞癌治療における FGF21 の臨床的役割を明らかにし、治療効果・予後の向上と副作用管理の改善を通じて、患者ごとに最適化された治療戦略を実現する点にある。血清 FGF21 値をモニタリングすることで、副作用の予測や治療反応性の評価が可能となり、患者の治療継続率を向上させるとともに、QOL の改善にも寄与することが期待される。特に、レンバチニブ治療においては FGF21 が食欲不振の副作用を予測するバイオマーカーとして機能する可能性を示すことで、副作用の早期発見や予防的介入を可能にし、治療継続の支援につながることで肝細胞癌患者の予後延長に寄与することが期待される。また、アテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法では、FGF21 を用いた治療反応性や予後の予測が可能となることで、個別化医療につながるとともに、治療の最適化に寄与することが期待される。以上より本研究により肝細胞癌患者にとって安全で効果的な治療の提供を可能にし、個別化医療、治療の最適化のさらなる発展に向けた基盤を築くことが期待される。

《第一章》

切除不能肝細胞癌患者における血清 FGF21 値の変化と レンバチニブ誘発性食欲不振の関連性の検討

緒言

HCC は、世界的に高い死亡率を示す悪性腫瘍であり、特に肝硬変などの慢性肝疾患を背景に発症することが多い（Llovet et al, 2021）。慢性肝疾患や肝硬変に進展していても症状が現れないことが多く、早期の HCC であっても特有の症状がほとんどないことや、HCC のサーベイランスが十分に実施されていない（Yang et al, 2022）こと等の要因が重なり、HCC は早期発見が困難な癌種の 1 つである。そのため HCC 患者の多くは進行した状態で診断され、切除や局所療法が困難な場合が多い。

肝癌診療ガイドラインにおいては、肝予備能と病期に基づき治療法が選択され、切除や焼灼療法、肝動脈化学塞栓療法、肝動注化学療法が適応とならない進行 HCC に対しては、全身化学療法が行われる（日本肝臓学会, 2021）。

HCC に対する全身化学療法は、2009 年に分子標的薬のソラフェニブが承認されて以降、長年に渡り唯一の標準治療であったがその治療効果は限定的であった。その後の研究と開発の進展により、2018 年にレンバチニブが非切除肝癌に対して承認され、ソラフェニブに対する代替治療としての地位を確立した。さらに、レゴラフェニブやカボザンチニブといった二次治療薬が臨床試験の結果をうけ承認され、治療選択が拡大した。最近では、免疫療法が進行 HCC 治療に対して承認され、アテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法、デュルバルマブ＋トレメリムマブ併用療法など、治療の幅がさらに広がっている（日本肝臓学会, 2021）。これにより、HCC 治療は従来の分子標的薬に加え、複合免疫療法という新たなアプローチが可能となった。

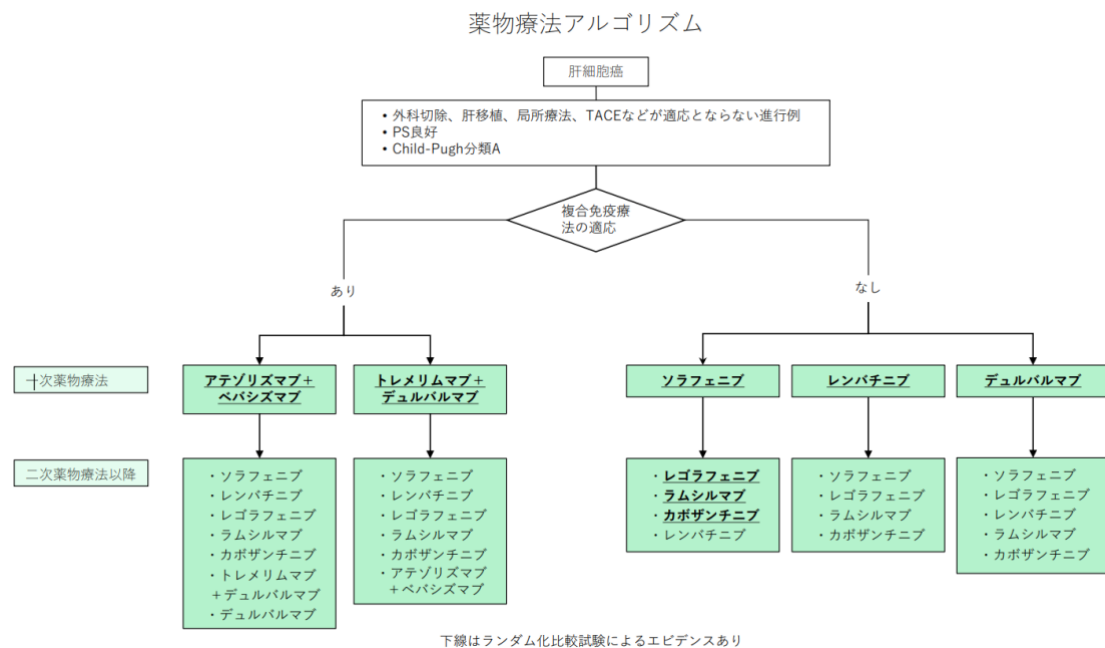


Figure 1. 肝細胞癌の薬物療法アルゴリズム (肝癌診療ガイドライン 2021 年版・2023 年 改定より引用)

Table 1. 肝細胞癌薬物療法の分類と標的分子の一覧

一般名	分類	標的分子
ソラフェニブ	分子標的薬	VEGFR1～3、PDGFRβ、RAF、KIT、FLT3、RET
レゴラフェニブ	分子標的薬	VEGFR、PDGFR、KIT、RET、RAF
レンバチニブ	分子標的薬	VEGFR1～3、FGFR1～4、PDGFRα、KIT、RET
ラムシルマブ	モノクローナル抗体	VEGFR2
アテゾリズマブ + ベバシズマブ	免疫チェックポイント阻害薬 + 血管新生阻害薬	PD-L1 + VEGF
カボザンチニブ	分子標的薬	VEGFR、MET、AXL、RET
デュルバルマブ + トレメリムマブ	免疫チェックポイント阻害薬	PD-L1 + CTLA-4

(Wilhelm et al., 2008; Wilhelm et al., 2011; Kudo et al., 2018; Lu et al., 2008; Fehrenbacher et al., 2017; Ferrara et al., 2004; Xiang et al., 2014; Kelley et al., 2021; Sangro et al., 2013)

薬物療法のうち、レンバチニブは、レンバチニブとそれまでの標準治療であったソラフェニブを比較した第Ⅲ相試験である REFLECT 試験において、レンバチニブ群の OS 中央値は 13.6 ヶ月であったのに対し、ソラフェニブ群では 12.3 ヶ月で非劣性であり（HR 0.92, 95 % CI 0.79–1.06, $p = 0.139$ ）、また PFS の中央値はレンバチニブ群で 7.4 ヶ月、ソラフェニブ群で 3.7 ヶ月とレンバチニブ群で有意に延長を示した（HR 0.66, 95 % CI 0.57–0.77, $p < 0.001$ ）（Kudo et al., 2018）。これにより、レンバチニブは HCC の全身化学療法における重要な薬剤の一つとなっている。

レンバチニブはマルチキナーゼ阻害剤であり、血管内皮増殖因子受容体（vascular endothelial growth factor receptor; VEGFR）や線維芽細胞増殖因子受容体（fibroblast growth factor receptor; FGFR）など複数のシグナル経路に作用し、腫瘍の増殖や血管新生を抑制する（Kudo et al, 2018）。副作用として高血圧（44-45 %）、蛋白尿（32-35 %）、手足症候群（23-27 %）に加え、食欲不振も頻繁に認められる（Kudo et al, 2018）。Shimose らは、食欲不振が 52.5 %の患者に発現し、その内訳は Grade 1 が 22.6 %、Grade 2 が 24.2 %、Grade 3 以上が 5.6 %で、発現時期はレンバチニブ治療開始後 31 日（3～359 日）と報告している（Shimose et al, 2020）。重度の食欲不振は体重減少や栄養不良を引き起こし、肝予備能の指標である Alubumin-Bilirubin（ALBI）Grade や Child-Pugh score の悪化を招く。副作用の重症度は Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）version 5.0 に基づき Grade 1 から 5 で評価され、Grade 2 以上では薬剤の減量や中止が必要となり、治療効果や全生存期間の短縮が報告されている（Shimose et al, 2020）。したがって、食欲不振の予測因子を特定し、早期に対策を講じることが HCC 治療の最適化に重要である。

レンバチニブは特に強い FGFR 阻害作用を持つことで知られている（Matsui J et al, 2008）。FGFR のリガンドである線維芽細胞増殖因子（fibroblast growth factor; FGF）はヒトでは 22 種類あるとされ、構造上の違いにより 7 つのサブファミリーに分類され、癌においては腫瘍血管新生や悪性形質転換などに関わるとされている（Ornitz et al, 2015）。REFLECT 試験のバイオマーカー研究では、レンバチニブ群において FGF19 や 23 が血中で上昇したと報告され（Finn et al, 2021）、今回我々は FGF19、23 と同じ FGF19 サブファミリーに分類される FGF21 に着目した。

近年の研究では、線維芽細胞増殖因子（fibroblast growth factor; FGF）ファミリー、特に FGF21 が代謝や食欲の調節において重要な役割を果たしていることが報告されている（Flippo and Potthoff, 2021a）。FGF21 は内分泌

因子として作用し、肝臓から分泌されることで、脂肪酸の酸化やエネルギー消費の調整に関与するとともに、食欲抑制効果を持つことが示されている（Flippo and Potthoff, 2021b）。マウスの脳室内に FGF21 を直接投与した実験では、食塩水を投与されたマウスと比較して食事摂取量が低下することが報告され（Santoso et al, 2017）、FGF21 は脳神経に作用し食欲を抑制すると考えられている。癌患者や悪液質患者では血清 FGF21 値の上昇が報告されており、代謝異常や栄養不良、HCC の進行および予後不良と関連することが示されている（Franz et al, 2019）。しかし、レンバチニブ治療中の FGF21 変動と食欲不振の関連は不明である。以上より、本研究は、切除不能肝細胞癌の患者におけるレンバチニブ治療中の血清 FGF21 値の変化と食欲不振との関連性を明らかにすることを目的に、検討を行った。

方法

1. 研究種類・デザイン

単施設後ろ向き観察研究

2. 対象となる患者

本研究の対象は、2018 年 4 月から 2021 年 10 月の間に北海道大学病院で、レンバチニブ治療を受けた切除不能肝細胞癌の患者のうち、以下の選択基準（1）を満たし、かつ除外基準（2）のいずれにも該当しない場合を適格とした。

（1）選択基準

- ①画像診断または病理学的に診断された切除不能肝細胞癌の患者
- ②レンバチニブ治療を受け、治療開始から 2 ヶ月以上の追跡が可能であった患者
- ③レンバチニブ治療前及び治療中の保存血清を有する患者。
- ④レンバチニブ治療の副作用及び治療反応が、ダイナミック CT または MRI により 2～3 ヶ月ごとに評価されている患者。
- ⑤本研究への参加についてインフォームドコンセントを行い自由意思による同意が得られた患者、直接の同意取得が困難であった場合は、包括同意を取得しており、オプトアウトで研究の参加を拒否しなかった患者

(2) 除外基準

- ①他の抗がん剤を併用して治療を受けた患者
- ②保存血清がない患者
- ③臨床情報が不十分な患者
- ④本研究参加について自由意志による同意が得られなかった患者

3. 検討項目

- ①レンバチニブ治療中の血清 FGF21 値の変動と食欲不振（Grade 2 以上）の出現との関連について
- ②食欲不振が全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）に及ぼす影響について
- ③血清 FGF21 値の変動と肝予備能（Child-Pugh score）の変動との関連について

4. 治療プロトコール

体重 60kg 未満ではレンバチニブ 8mg、60kg 以上では 12mg が 1 日 1 回経口投与された。

5. 測定項目とその測定方法

① 血清 FGF21 の測定

血清 FGF21 は、レンバチニブ治療開始前、治療開始 1 週間後、2 週間後、4 週間後、ならびに食欲不振が出現する直前の保存血清を用いて測定した。血清は採取後速やかに遠心分離し、-80 °C で保存した。FGF21 の測定には、酵素免疫測定法（Enzyme-Linked Immunosorbent Assay; ELISA）キットを用いて実施し、測定はメーカーのプロトコールに従った（Smith et al, 2019）。

② 臨床情報の収集

臨床情報として、患者の年齢、性別、体重、ECOG Performance status（ECOG PS）、肝細胞癌の病因（HBV、HCV、NBNC）、Child-Pugh 分類による肝機能予備能、バルセロナ臨床肝癌（BCLC）ステージ(Figure 2)、及び腫瘍マーカー（AFP、PIVKA-II）、糖尿病の有無や血小板数、プロトロンビン時間、AST、ALT、総ビリルビン、アルブミンなどの血液検査を含むベースラインでのデータを収集した。

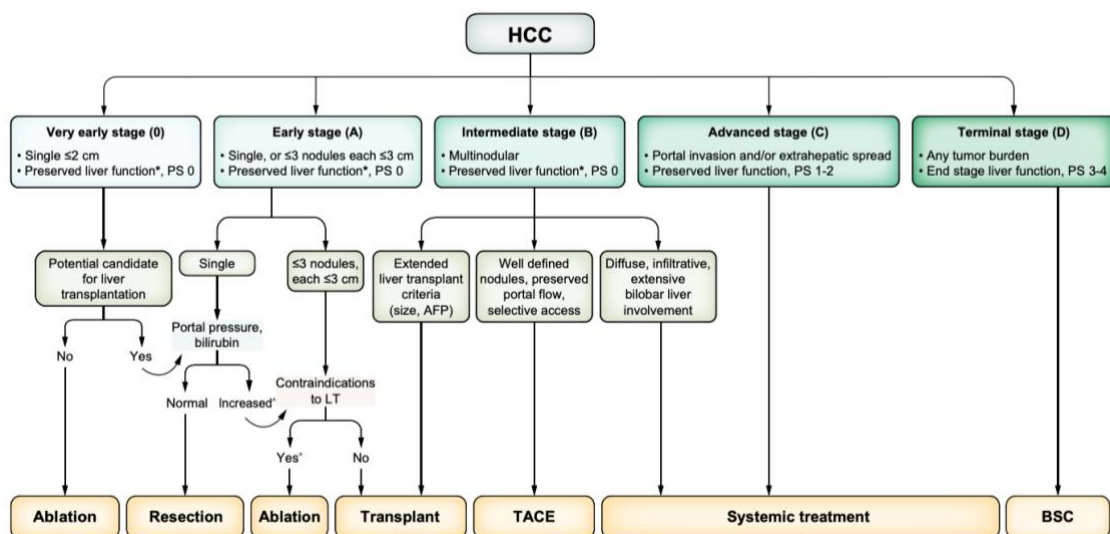


Figure 2. バルセロナ臨床肝癌（BCLC）ステージ（Reig et al, 2022）

上段で HCC の個数やサイズ、脈管侵襲の程度、遠隔転移の有無等で BCLC ステージは 0, A, B, C, D に分類される。全身化学療法はステージ B, C で考慮される。

③ 食欲不振の評価

食欲不振は、レンバチニブ治療中に発生した副作用として評価された。評価は、米国国立がん研究所（NCI）の定める **Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）バージョン 5.0** に基づき、特に **Grade 2** 以上の食欲不振を主要な評価対象とした。

Table 2. CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）ver5.0 における食欲不振の評価基準

Grade	定義
Grade 1	食欲減退があるが、経口摂取は可能
Grade 2	食事量が減少し、栄養補助が必要
Grade 3	経口摂取が著しく減少し、経管栄養または静脈栄養が必要
Grade 4	生命を脅かす状態、緊急処置を要する
Grade 5	死亡

※解析では便宜上、症状がない症例を **Grade 0** と表記した。

④ 肝予備能の評価

肝予備能は、Child-Pugh 分類に基づいて評価した。各患者のアルブミン、総ビリルビン、プロトロンビン時間、腹水の有無、脳症の有無について測定し、各スコアを総合的に評価した。

⑤ 治療反応性の評価

レンバチニブ治療の抗腫瘍効果は、ダイナミック CT または MRI を用いて 2～3 ヶ月ごとに評価された。Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (mRECIST) に基づき、完全奏効 (CR; Complete Response)、部分奏効 (PR; Partial Response)、安定 (SD; Stable Disease)、進行 (PD; Progressive Disease) に分類した。

Table 3. modified RECIST 分類

評価	定義
CR ; Complete response	すべての標的病変において腫瘍内の造影効果が消失
PR ; Partial response	ベースラインの標的病変の直径の合計を基準として、（動脈相における造影効果を伴う）標的病変の直径の合計が少なくとも 30%減少
SD ; Stable disease	PR にも PD にも該当しない症例
PD ; Progressive disease	治療開始以降の（動脈相における造影効果を伴う）標的病変の直径和の最小値を基準として、（動脈相における造影効果を伴う）標的病変の直径の合計が少なくとも 20%増加

⑥ 生存期間 (OS) 及び無増悪生存期間 (PFS) の評価

全生存期間 (OS) は、レンバチニブ治療開始から死亡までの期間として定義した。無増悪生存期間 (PFS) は、治療開始から疾患の進行が確認されるまでの期間として定義した。

7. 統計解析

統計解析は、Prism 9.41 (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA) を使用して行った。カテゴリ変数は Chi-squared test または Fisher's exact test を、連続変数は Student's t-test または Mann-Whitney U test を用いて解析した。複数群の比較は ANOVA 及び Tukey's multiple comparison test を行った。生存解析は Kaplan-Meier method を用い、Log-rank test で群間比較を行った。p 値が 0.05 未満を統計的に有意とした。

8. 被験者を対象とした研究におけるインフォームドコンセント

本研究は「ヘルシンキ宣言 (2013 年 10 月改定)」及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 3 号)」を遵守して実施され、あらかじめ臨床研究実施計画書と患者説明同意文書を北海道大学病院長へ提出し、研究の実施に関して自主臨床研究審査委員会の承認及び病院の許可を得て行われた (自主臨床研究番号：自 017-0521)。研究参加に対して書面による同意が得られた患者、直接の同意取得が困難であった場合は、包括同意を取得しており、オプトアウトで研究の参加を拒否しなかった患者を対象とした。

結果

1. Study flow と患者背景

Figure 3 に Study flow を示す。本研究には、2018 年 4 月から 2021 年 10 月の間に北海道大学病院でレンバチニブ治療を受けた切除不能肝細胞癌の患者 70 例がスクリーニングされた。そのうち 7 例は、臨床情報の不足や保存血清の欠如により除外され最終的に 63 例が本研究の解析対象となった。

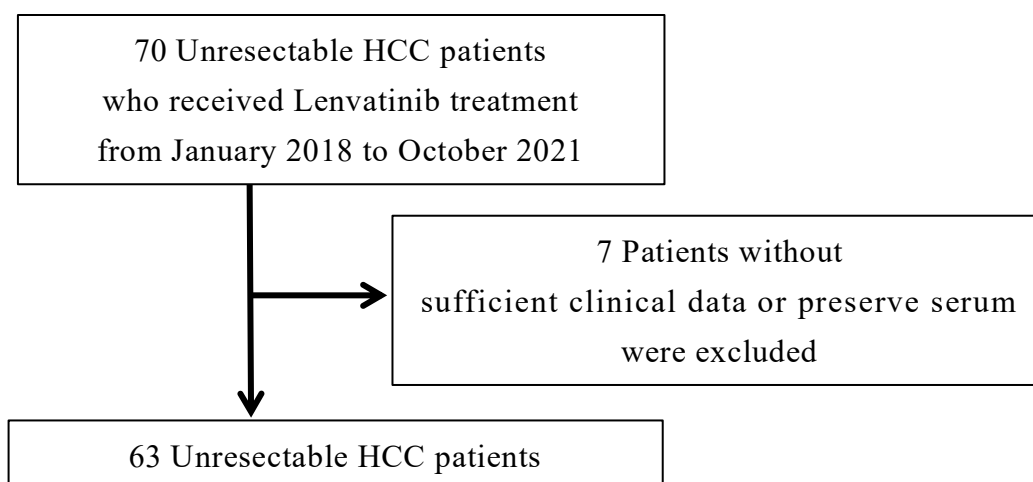


Figure 3. Study Flow

Table 4 に対象となった患者背景を示す。患者の年齢中央値は 70 歳 (範囲 45 歳～88 歳) で、男性が 90.5% (57 例) を占めていた。肝予備能は、Child-Pugh 分類 A が 46 例 (73.0%)、B が 17 例 (27.0%) であった。BCLC stage C が 33 例 (52.4%) を占めていた。アルブミンの中央値は 3.7g/dL (範囲 2.6g/dL～4.6g/dL) であった (Table 3)。

Table 4. 治療開始前の患者背景

	Total n = 63
Age (years), median (range)	70 (45 – 88)
Sex (Male / Female)	57 / 6
BMI (kg/m²)	24 (17-49)
ECOG Performance status (0 / 1)	47 / 16
History of Diabetes mellitus (0 / 1)	29 / 34
Etiology, n (%)	
HBV	20 (31.7 %)
HCV	11 (17.4 %)
NBNC	32 (50.7 %)
Child-Pugh grade, n (%)	
A	46 (73 %)
B	17 (27 %)
BCLC stage, n (%)	
A	1 (1.6 %)
B	29 (46 %)
C	33 (52.4 %)
TNM classification, n (%)	
2	8 (12.7 %)
3	23 (36.5 %)
4A	19 (30.2 %)
B	13 (20.6 %)
Best overall response	
CR	12 (19 %)
PR	23 (36.5 %)
SD	22 (34.9 %)
PD	6 (9.5 %)
Biochemical analysis, median (range)	
Platelet, *10 ⁴ /μL	16.1 (4.4 – 51.7)
Prothrombin time, %	88.3 (40.7 – 117.7)
Serum albumin, g/dL	3.7 (2.6 – 4.6)
AST, IU/L	38 (15 – 303)
ALT, IU/L	24 (8 – 168)
Total bilirubin, mg/dl	0.8 (0.3 – 3.1)
Alpha-fetoprotein, ng/mL	78.2 (1.6 – 449909)
Alpha-fetoprotein L3, ng/mL	27.2 (0.5 – 99.5)

AST ; aspartate aminotransferase, ALT ; alanine aminotransferase, BCLC; Barcelona Clinic Liver Cancer, BMI ; Body mass index, ECOG; Eastern Cooperative Oncology Group, HBV ; hepatitis B virus, HCV ; hepatitis C virus, NBNC ; non-B non-C, CR ; complete response, PR ; partial response, SD ; stable disease, PD ; progressive disease

2. 食欲不振の出現頻度と食欲不振の重症度で比較した患者背景

Table 5 に示すように、レンバチニブ治療を受けた患者 63 例のうち、食欲不振は 43 例（68 %）で認められた。Grade 1 の食欲不振は 29 例

（46 %）、Grade 2 以上の食欲不振は 14 例（22 %）であった。食欲不振の出現時期の中央値は、治療開始後 21.5 日目（範囲 7-532 日目）であった。

Table 5. レンバチニブ治療中の食欲不振の出現頻度 (n=63)

Grade	Number (Percentage)
Any Grade	43 (68 %)
Grade 1	29 (46 %)
Grade 2	13 (21 %)
Grade 3	1 (2 %)

食欲不振出現患者における臨床像を比較するために Table 6 では、全症例を Grade 2 以上の食欲不振が認められた患者と Grade 2 未満の症例に分けた患者背景を示している。主な背景因子（年齢、性別、肝機能、糖尿病の有無、アルブミン値など）に有意な差は見られなかった。

Table 6. Grade 2 以上の食欲不振がある患者とない患者の患者特性の比較

	Grade 0,1 (n = 49, 78%)	Grade 2,3 (n = 14, 22%)	P value
Age (years), mediana (range)	70 (45 - 82)	72 (54 - 88)	0.252
Sex (Male / Female)	45 / 4	12 / 2	0.607
BMI (kg/m²)	24 (17 - 34)	25 (18-49)	0.136
ECOG Performance status (0 / 1)	37 / 12	10 / 4	0.739
History of Diabetes mellitus (0 / 1)	21 / 28	6 / 8	> 0.999
Etiology, n (%)			
HBV	16	4	0.732
HCV	10	1	
NBNC	23	10	
Child-Pugh grade, n (%)			
A	37	9	0.498
B	12	5	
BCLC stage, n (%)			
A	0	1	0.732
B	22	7	
C	27	6	
TNM classification, n (%)			
2	5	2	0.144
3	19	3	
4A	14	5	
4B	11	3	
Biochemical analysis, median (range)			
Total bilirubin, mg/dl	0.8 (0.3 - 3.1)	0.8 (0.4 - 2.6)	0.733
Platelets. *10 ⁴ /μL	16.0 (4.4 - 51.7)	18.5 (6.5 - 29.5)	0.763
Prothrombin time, %	88.4 (40.7 - 117.7)	87.1 (56.5 - 116.8)	0.792
Serum albumin, g/dL	3.8 (2.7 - 4.6)	3.7 (2.6 - 4.6)	0.275
AST, IU/L	37.0 (15.0 - 303.0)	38.5.0 (18.0 - 153.0)	0.573
ALT, IU/L	26.0 (8.0 - 168.0)	23.5 (13.0 - 48.0)	0.165
Alpha-fetoprotein, ng/mL	92.6 (1.6 - 449909.0)	12.5 (2.2 - 257916.0)	0.451
ALBI grade			
1	17	2	0.262
2	29	10	
3	3	2	

AST ; aspartate aminotransferase, ALT ; alanine aminotransferase, BCLC ; Barcelona Clinic Liver Cancer, BMI ; Body mass index, ECOG; Eastern Cooperative Oncology Group, HBV ; hepatitis B virus, HCV ; hepatitis C virus, NBNC ; non-B non-C, CR ; complete response, PR ; partial response, SD ; stable disease, PD ; progressive disease

3. Grade 2 以上の食欲不振が肝予備能や治療反応、予後に及ぼす影響

続いて Figure 4A に示したように、Grade 2 以上の食欲不振が出現した症例では、治療開始から PD と診断されるまでの Child-Pugh score が有意に上昇していた。

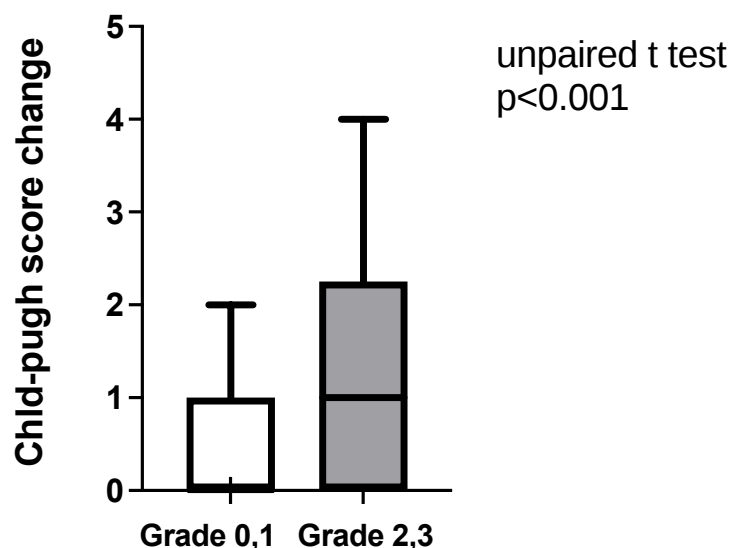


Figure 4A. 食欲不振の重症度で比較した治療開始から PD 判定までの Child-Pugh score の変化

食欲不振 Grade 2 未満と Grade 2 以上の 2 群で比較し Grade 2 以上の群で有意に予備能の悪化を認めた。

また、食欲不振が出現した患者では、その重症度に応じてレンバチニブ治療後にサルベージ治療(*)を実施できた割合が低下する傾向が見られた (Figure 4B)。

(*) 癌治療において、サルベージ治療 (salvage therapy) とは初回の治療が効果を示さなかった場合に実施される二次的・三次的な治療手段を指す。

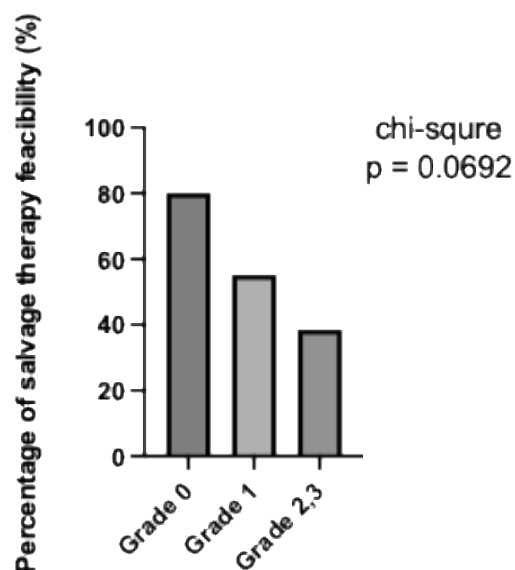


Figure 4B. 食欲不振の重症度で比較したサルベージ治療への移行率
食欲不振の Grade が上がるほどサルベージ治療への移行率は低下する傾向を認めた。

さらに、Figure 5A に示すように、Grade 2 以上の食欲不振が出現した患者（Grade 2,3）は、出現しなかった患者（Grade 0,1）と比較して、全生存期間（OS）が有意に短かった（中央値 15.00 ヶ月 vs. 8.50 ヶ月、ハザード比 2.763, 95%信頼区間[confidence interval, CI]1.03–7.45, $p = 0.007$ ）。一方、無増悪生存期間（PFS）については、食欲不振の有無による有意差は認められなかった（Figure 5B）。

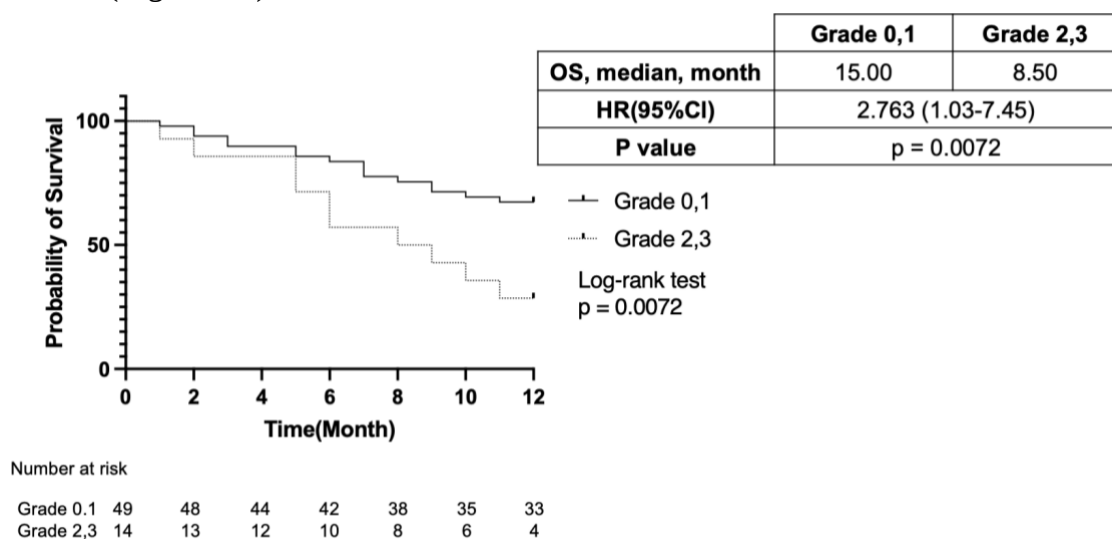


Figure 5A. 食欲不振 Grade 0,1 群と Grade 2,3 群の OS

食欲不振の程度により層別化した 2 群の Kaplan-Meier 曲線を示す。食欲不振 Grade 0,1（実線）、食欲不振 Grade 2,3（点線）

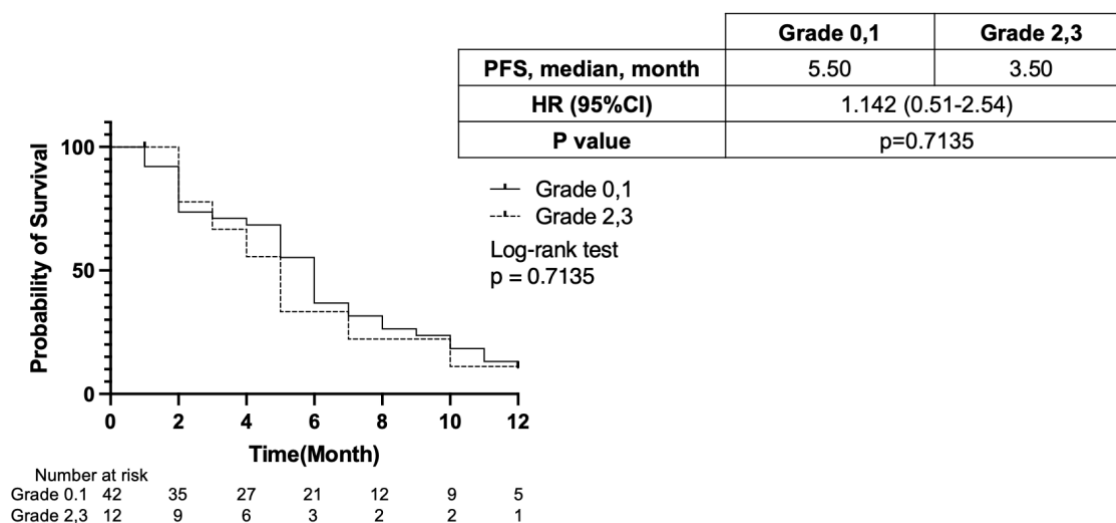


Figure 5B. 食欲不振 Grade 0,1 群と Grade 2,3 群の PFS

食欲不振の程度により層別化した 2 群における Kaplan-Meier 曲線を示す。食欲不振 Grade 0,1（実線）、食欲不振 Grade 2,3（点線）

4. レンバチニブ投与後の FGF21 値の変化

治療開始時のベースラインにおいて血清中 FGF21 値の中央値は 411 pg/mL (149 - 3224)であった (Figure 6)。

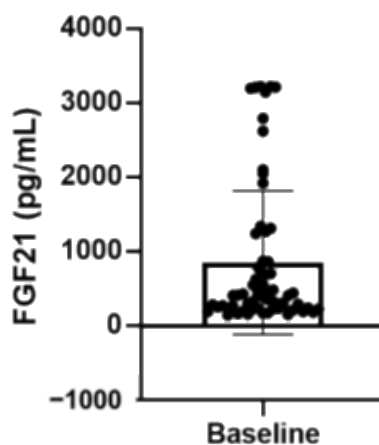


Figure 6. 治療開始時のベースラインにおける血清中 FGF21 値
FGF21 の中央値は 411pg/mL であった。

FGF; fibroblast growth factor

また、全症例において治療開始から 4 週目までに FGF21 値の変化率に有意な上昇は認められなかった (Figure 7)。

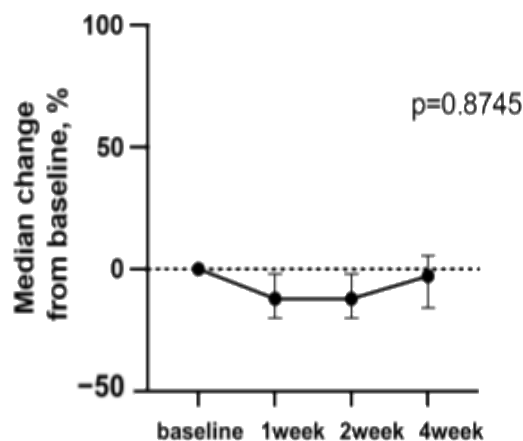


Figure 7. 治療開始から 4 週目までの FGF21 値の変化率

FGF21 の変化率は、「変化率=((後値 - 前値) ÷ 前値) × 100%」として計算した。各測定時期において有意差を認めなかった。

FGF; fibroblast growth factor

5. 食欲不振と血清中 FGF21 値の変化

一方で、食欲不振の症状が出現した中央値 21.5 日に一番近い血清である治療開始後 4 週目の保存血清を用いて解析すると、食欲不振 Grade 2 以上の症例では食欲不振 Grade 2 未満の症例と比較して有意に FGF21 値の変化率が上昇していた ($p = 0.0094$, Figure 8)。また、食欲不振の出現前の 14 日以内の保存血清が得られた 47 例のみでの解析でも、食欲不振 Grade 2 以上では食欲不振 Grade 2 未満の症例と比較して有意に FGF21 値の変化率が上昇しており ($p = 0.0384$, Figure 9)、食欲不振の症状出現に先立って血清中 FGF21 値が上昇していた。

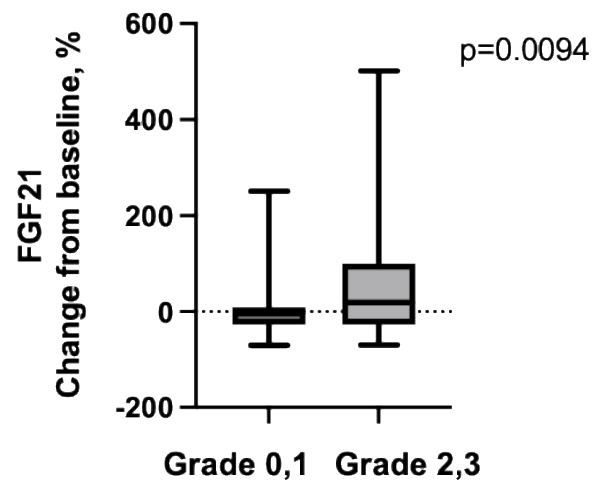


Figure 8. 食欲不振 Grade 2 未満と食欲不振 Grade 2 以上で比較した治療開始後 4 週目の FGF21 値の変化率 (n = 63)
食欲不振 Grade 2,3 が出現した群において FGF21 値が有意に上昇した。

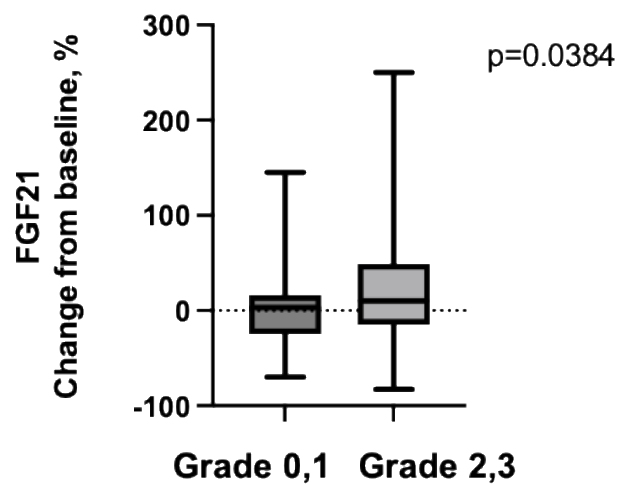


Figure 9. 食欲不振の出現前 14 日以内の保存血清が得られた症例における食欲不振 Grade 2 未満と食欲不振 Grade 2 以上で比較した FGF21 値の変化率 (n = 47)
食欲不振 Grade 2,3 が出現した群において FGF21 値が有意に上昇した。

考察

本研究では、切除不能肝細胞癌の患者におけるレンバチニブ治療中の食欲不振及び血清 FGF21 値の変化を解析し、これらの要因が治療経過や予後に与える影響について検討した。レンバチニブ治療を受けた患者のうち 68 %で食欲不振が出現し、22%が Grade 2 以上の食欲不振が出現していた。Grade 2 以上の食欲不振出現群では PD 判定時に Child-Pugh score の悪化を認め、サルベージ治療への移行率が低く、予後が不良であった。さらに Grade 2 以上の食欲不振出現群では FGF21 が有意に上昇しており、これは食欲不振出現前の変化率も同様の結果であった。本研究の結果により、血清 FGF21 がレンバチニブ治療に伴う食欲不振出現を予測する重要なバイオマーカーである可能性が示唆された。

レンバチニブは、血管内皮増殖因子 (VEGF) 受容体や線維芽細胞増殖因子 (FGFR) 受容体を含む複数のキナーゼを阻害し、血管新生や腫瘍の増殖を抑制することで抗腫瘍効果を発揮する (Shigesawa et al, 2018; Hiraoka et al, 2019)。しかし、治療中には多様な副作用が報告されており、その中でも食欲不振は頻度が高く、治療の継続に影響を与えることが知られている。既報によれば、食欲不振の出現率は全体の約 40-50 %とされ、その多くは軽度であるものの、重度の症状は治療中断や薬剤減量の主要な要因となる (Kudo et al, 2018)。今回の研究では、レンバチニブ治療を受けた患者 63 例のうち 43 例 (68 %) に食欲不振が確認され、そのうち 29 例

(46%) が Grade 1、14 例 (22 %) が Grade 2 以上の重度の食欲不振を示した。特に、Grade 2 以上の食欲不振は薬剤の減量や治療の一時中断が必要とされており (レンバチニブ適正使用ガイド)、その結果、治療効果の低下が懸念される。したがって、食欲不振が治療成績に与える影響を最小限に抑えるためには、患者の栄養状態の適切な管理やサポート体制の構築が必要であると同時に、食欲不振の出現機序の解明が重要である。

FGF21 は、主に肝臓から分泌され、代謝の調節や食欲の抑制に関与するホルモンとして知られている (Flippo and Potthoff, 2021b)。本研究では、レンバチニブ治療開始後の患者群全体のデータを解析した結果、4 週目までに血清 FGF21 値の顕著な上昇は見られなかった。しかし、食欲不振の重症度に基づいて患者を比較すると、Grade 2 以上の重度の食欲不振を呈した患者群では、4 週目の時点で血清 FGF21 値が有意に上昇していることが確認された ($p < 0.05$)。この結果から、FGF21 の上昇がレンバチニブ治療に

よる重度の食欲不振と関連していることが示唆される。先行研究では、FGF21 が視床下部に作用して食欲を抑制するメカニズムが確認されており（Hotta et al, 2013）、FGF21 が中枢神経系を介して食欲不振を引き起こし、その結果として患者の栄養状態に悪影響を及ぼしている可能性が考えられる。

本研究の結果、FGF21 の上昇は重度の食欲不振（Grade 2 以上）の出現と関連していることが示唆された。特に、重度の食欲不振を呈した患者群では、OS の中央値が 8.5 ヶ月と、軽度の食欲不振または非発症の患者群の OS 中央値 15.0 ヶ月と比較して有意に短かった（ $p = 0.007$ ）。また、重度の食欲不振が出現した患者では、レンバチニブ治療後にサルベージ治療が実施できた割合が低い傾向も認められた。これらの結果は、重度の食欲不振が肝予備能の低下や全身状態の悪化をもたらし、追加治療の選択肢を制限する要因となり得ることを示唆している。

さらに、治療中の食欲低下の出現は肝予備能の低下や予後の悪化と関連することから、食欲低下の出現を早期に予測し、迅速に介入することが重要である。本研究で示されたように、FGF21 の動態は食欲低下の予測に寄与する可能性があるため、治療中のモニタリングの一環として有用であると考えられる。特に、早期の介入策を講じることで、患者の栄養状態及び全身状態の悪化を防ぎ、治療効果の向上が期待できる可能性がある。

一方で、本研究にはいくつかの限界が存在する。まず、対象患者数が 63 例と比較的少数であり、特に FGF21 と食欲不振の関連性についての解釈には慎重を要する。このため、より多数例、かつ前向きの研究によって、FGF21 と食欲不振との関連性をより詳細に検証することが求められる。また、本研究では、FGF21 の上昇が食欲不振や肝機能低下の直接的な原因であるか、あるいは他の因子が関与しているかを明確にするには至らなかった。今後の研究においては、これらのメカニズムを精緻に解明する必要がある。

さらに、FGF21 を標的とした治療法の開発や、食欲不振の予防に向けた介入方法についても検討が重要である。特に、FGF21 の動態をモニタリングしつつ、早期の介入策を講じることによって、患者の栄養状態及び全身状態の改善が見込まれる。

本研究の結果、FGF21 はレンバチニブ治療を受ける HCC 患者において、食欲不振や肝機能低下、さらには予後に密接に関連する重要なバイオマーカーであることが示唆された。FGF21 の動態をモニタリングすることで、治療中の副作用や予後を予測し、早期の介入を可能にすることで治療

成績を向上させる可能性がある。特に、FGF21 の増加が顕著な患者に対しては、栄養管理の徹底や治療方針の見直しが必要となると考えられる。今後、FGF21 を標的とした新たな治療法や介入法の開発が進展し、HCC 患者の予後改善に貢献することが期待される。

《第二章》

免疫チェックポイント阻害薬治療を受けた切除不能肝細胞癌患者における血清 FGF21 値の予後予測因子としての有用性の検討

緒言

肝細胞癌（hepatocellular carcinoma ; HCC）は、罹患者数が第 6 位の癌であり、更に癌関連死の原因としては第 3 位に位置する予後不良の悪性腫瘍である（Sung et al, 2021）。早期に発見された場合、手術や局所療法による根治が期待できるが、切除不能肝細胞癌においては最近まで治療選択が限定されており、その予後は依然として不良であった。

近年、免疫チェックポイント阻害薬（immune checkpoint inhibitors ; ICIs）の登場により、進行肝細胞癌の治療に新たな展望が開かれた。特に、抗 PD-L1 抗体であるアテゾリズマブ（atezolizumab）と抗 VEGF 抗体であるベバシズマブ（bevacizumab）の併用療法と従来の治療法であるソラフェニブを比較した IMbrave150 試験において、アテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法の OS 中央値が 19.2 ヶ月に対し、ソラフェニブ群では 13.4 ヶ月であった（HR 0.66, 95% CI 0.52-0.85, $p < 0.001$ ）。また、PFS の中央値はアテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法群で 6.8 ヶ月、ソラフェニブ群で 4.3 ヶ月と報告されており（HR 0.59, 95% CI 0.47-0.76, $p < 0.001$ ）（Finn et al, 2020）、アテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法は切除不能肝細胞癌に対する一次治療としての標準治療の地位を確立した。

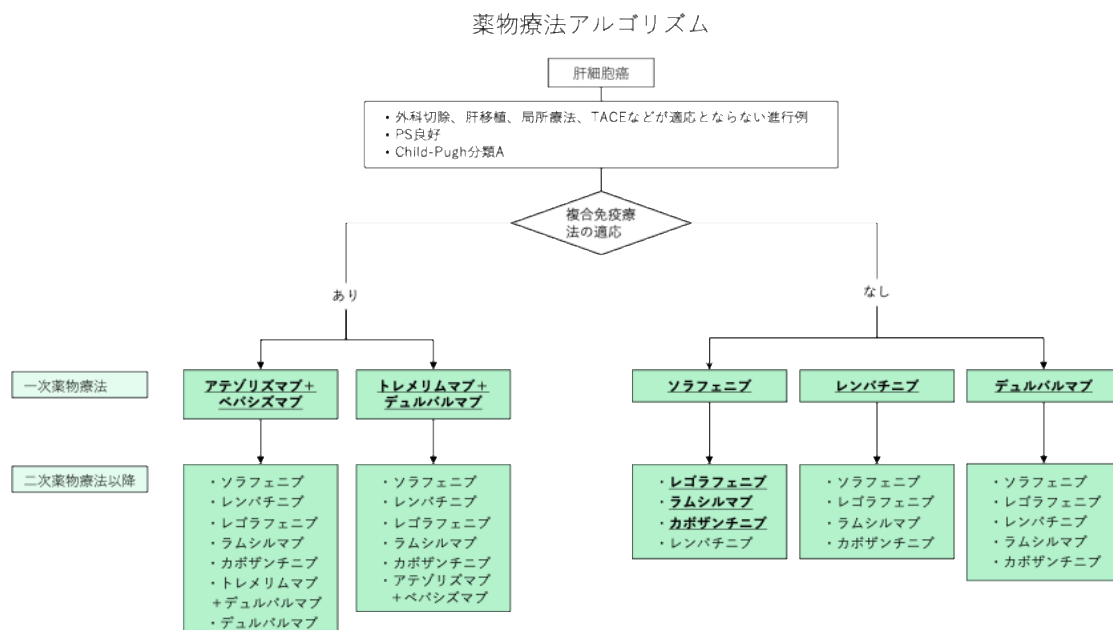


Figure.1 (再掲) 肝細胞癌の薬物療法アルゴリズム (肝癌診療ガイドライン 2021 年版・2023 年 改定より引用)

一方で、HCC における予後因子の同定は依然として临床上重要な課題である。HCC 患者の予後は多くの因子に左右されるが、これまでの研究では、患者の免疫状態や腫瘍の免疫原性が予後に深く関連していることが示唆されている (Zhu et al, 2022)。そのため、ICIs を用いた治療においても、治療効果を予測できるバイオマーカーの同定が求められている。

第一章では、切除不能肝細胞癌に対するレンバチニブ治療について検討した。レンバチニブはマルチキナーゼ阻害剤として VEGFR や FGFR をターゲットとすることで腫瘍の進展を抑制するが、治療中に出現する頻度の高い副作用として食欲不振が報告されている。この食欲不振の出現は、血清 FGF21 値の変化から予測可能であること、及び予後と密接に関連することを明らかにした。これらの知見は、FGF21 が HCC 治療における有用なバイオマーカーとなり得ることを示しており、第二章にではアテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法との関連性を検討することとした。

線維芽細胞増殖因子 21 (Fibroblast Growth Factor 21 ; FGF21) は、肝臓で分泌されるホルモンであり、代謝調節において重要な役割を果たすことが知られている (Lewis et al, 2019)。特に、エネルギー代謝や脂質代謝、糖代謝の調整に関与し、近年では非アルコール性脂肪性肝疾患や糖尿病など

の代謝性疾患との関連が示されている。また、近年の研究により、FGF21 が腫瘍微小環境においても重要な役割を果たし、腫瘍の進展や免疫逃避に関与する可能性が指摘されている (Hu et al, 2024)。さらに、REFLECT 試験のバイオマーカー研究では、治療開始前の FGF21 高値群では FGF21 低値群と比較してレンバチニブ群、ソラフェニブ群の両群において OS が有意に低下していたと報告されている (Finn et al, 2021)。しかしながら、アテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法を受けた HCC 患者における血清 FGF21 の役割や、血清 FGF21 が免疫チェックポイント阻害剤の治療反応や予後に及ぼす影響については、未解明の部分が多い。

本研究では、切除不能肝細胞癌の患者に対してアテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法を受けた患者において、血清 FGF21 の予後不良因子としての有用性について明らかにすることを目的とする。さらに、FGF21 と ICIs 治療の抗腫瘍効果との関連についても検討し、FGF21 が治療予測バイオマーカーとしての有用性について評価する事を目的に検討を行った。

方法

1. 研究の種類・デザイン

多施設後ろ向き観察研究

2. 対象となる患者

Discovery cohort として、2020 年 10 月から 2024 年 7 月までに北海道大学病院と NORTE study group（北海道消化器科病院、北見赤十字病院、釧路労災病院、JCHO 北海道病院、北海道医療センター、市立函館病院）に所属する主要な病院でアテゾリズマブ+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を対象とした。

次に Discovery cohort の結果の検証のため、Validation cohort として NORTE Study Group の施設以外の 6 つの施設(香川大学医学部消化器内科、武蔵野赤十字病院消化器科、横浜市立大学市民総合医療センター消化器病センター、東京医科歯科大学消化器内科、長崎医療センター消化器内科、山梨大学医学部第 1 内科)で、2020 年 10 月から 2024 年 7 月の間にアテゾリズマブ+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を対象に、独立したコホートのデータも調査した。上記の症例のうち、以下の選択基準 (1) を満たし、かつ除外基準 (2) のいずれにも該当しない場合を適格とした。

(1) 選択基準

- ①画像診断または病理学的に確認された切除不能肝細胞癌の患者
- ②アテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法、レンバチニブ、またはソラフェニブによる治療を受け、治療開始から2ヶ月以上の追跡が可能であった患者
- ③治療前及び治療中の保存血清を有する患者。
- ④治療反応が、ダイナミックCTまたはMRIにより2～3ヶ月ごとに評価されている患者。
- ⑤本研究への参加についてインフォームドコンセントを行い自由意思による同意が得られた患者、直接の同意取得が困難であった場合は、包括同意を取得しており、オプトアウトで研究の参加を拒否しなかった患者

(2) 除外基準

- ①アテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法を受けた患者
- ②保存血清がない患者
- ③臨床情報が不十分な患者
- ④本研究参加について自由意志による同意が得られなかった患者

3. 検討項目

- ①治療開始前 FGF21 値に基づいて患者を高値群と低値群に分類した。2群の主要な予後指標として全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）を解析した。
- ②年齢、性別、Child-Pugh 分類などの患者背景や治療効果、有害事象、FGF21 値を補正因子として、Cox 比例ハザードモデルを用いた多変量解析を実施した。

4. 治療プロトコール

切除不能肝細胞癌の患者を対象に、アテゾリズマブ(1,200mg)＋ベバシズマブ(15mg/kg)を3週毎に投与し、治療効果は治療開始6週後に評価された。許容できない有害事象、またはPDが観察された場合は治療を中断または中止した。

5. 測定項目とその測定方法

①血清 FGF21 値の測定

血清 FGF21 値は、治療開始前に患者から採取した血液サンプルを用いて測定した。血清は採取後速やかに遠心分離し、-80°Cで保存した。FGF21 の定量は、酵素免疫測定法（Enzyme-Linked Immunosorbent Assay; ELISA）キットを用いて実施し、測定はメーカーのプロトコールに従った（Smith et al, 2019）。FGF21 値に基づき、患者を高値群と低値群に分類した。

②血清 FGF21 のカットオフ値の設定

Discovery cohort において解析対象とした症例の血清 FGF21 値に基づき、既報に準じて上位 25%の患者を FGF21 高値群、その他の患者を FGF21 低値群とするように設定した（Finn et al, 2021）。

③予後指標の測定

主要な予後指標として全生存期間（Overall Survival; OS）及び無増悪生存期間（Progression-Free Survival; PFS）を設定した。OS はアテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法の開始日から死亡または最終追跡日までの期間と定義し、PFS は治療開始日から腫瘍の進行または死亡までの期間と定義した（Jones et al, 2020）。腫瘍の縮小・進行状況は定期的な画像検査（CT または MRI）を用いて評価し、RECIST（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors）基準に基づいて判定した（Anderson et al, 2016）。

④患者背景及び臨床的特徴の測定

患者の年齢、性別、Child-Pugh 分類、BCLC ステージ、ならびに既往治療歴（肝動脈塞栓療法、放射線治療、化学療法など）を測定し、これらの因子が予後に与える影響を解析した（Brown et al, 2018）

6. 統計解析

統計分析については、Prism ver. 9.1.2 (GraphPad Software, Inc, La Jolla, CA, USA) ソフトウェアパッケージと EZR (Saitama Medical Center, Jichi Medical University) を使用した。連続変数は Mann-Whitney の U 検定を、カテゴリー変数はカイ二乗検定またはフィッシャーの直接確率検定を用いて解析した。すべての p 値は両側検定で、0.05 未満を統計学的に有意であるとした。生存解析には Kaplan-Meier 法を用いて生存曲線を作成し、Log-rank 検定または Generalised Wilcoxon 検定で比較した。

Discovery cohort と Validation cohort を合わせた Overall cohort の患者を対象に、ベースラインの BCLC ステージ、Child-Pugh 分類、性別、年齢、ALT、TNM 分類、門脈侵襲 (Vp)、および AFP など、予後に影響を与える可能性がある変数を考慮して、Propensity Score Matching を行った。Propensity Score Matching の適合性は、Hosmer-Lemeshow 検定を使用して評価した。

予後に関連する因子の検討として、臨床因子と検査値に対して単変量 Cox 回帰分析を使用し、 $p < 0.05$ と統計学的に有意性を示した因子について多変量 Cox 回帰分析を行った。

7. 被験者を対象とした研究におけるインフォームドコンセント

本研究は「ヘルシンキ宣言 (2013 年 10 月改定)」及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 3 号)」を遵守して実施され、あらかじめ臨床研究実施計画書と患者説明同意文書を北海道大学病院長へ提出し、研究の実施に関して自主臨床研究審査委員会の承認及び病院の許可を得て行われた (自主臨床研究番号：017-0521, 020-0267, 022-0052)。研究参加に対して書面による同意が得られた患者、直接の同意取得が困難であった場合は、包括同意を取得しており、オプトアウトで研究の参加を拒否しなかった患者を対象とした。

結果

1. 対象患者

Study Flow を Figure 7 に示す。2020 年 10 月から 2024 年 7 月までに北海道大学病院と NORTE study group においてアテゾリズマブ＋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 123 名のうち、治療前の保存血清または適切な臨床データが揃っていない患者 6 名を除外した合計 117 名が Discovery cohort として解析された。

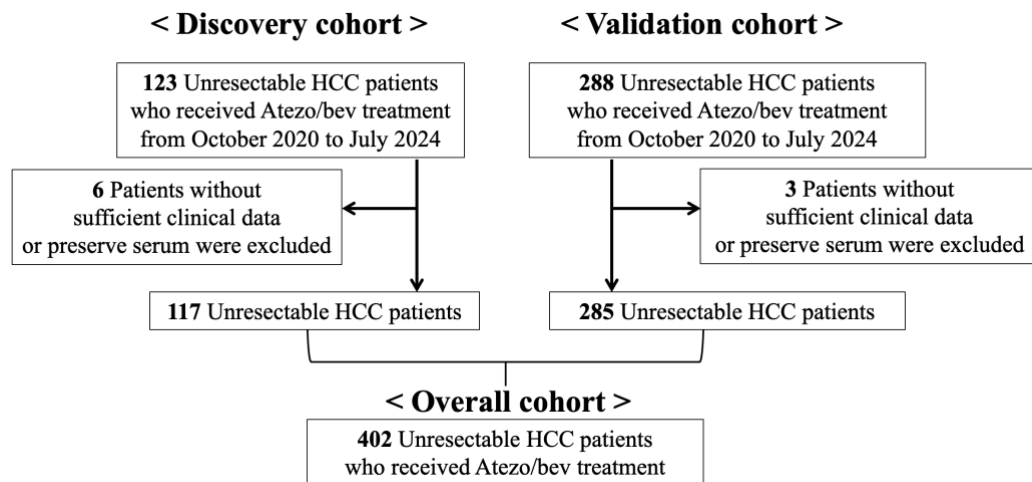


Figure 10. Study Flow

さらに、NORTE Study Group 以外の 6 つの施設 においてアテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法で治療された 288 名の患者のうち、治療前の保存血清または適切な臨床データが揃っていない患者 3 名を除外した合計 285 名が Validation cohort として追加された。両コホートを合わせた 402 名が、Overall cohort として最終的な解析対象となった。

2. Discovery cohort での検討

Discovery cohort における患者背景を Table 7 に示す。患者は、治療開始前の血清 FGF21 値に基づき、「FGF21 高値群（上位 25%）」と「FGF21 低値群（下位 75%）」に分類された。カットオフ値は 915 pg/mL と定義された。対象患者の年齢中央値は 71 歳（範囲 19 歳～87 歳）、男性が 78.6 % を占め、肝予備能は Child-Pugh 分類 A が 96.6 %、B が 3.4 %であった。また、BCLC stage B, C の患者がそれぞれ 41 %, 59 %であった。FGF21 高値群ではアルブミン値が有意に低く、血小板、AST が有意に高かった。

Table 7. Discovery cohort の患者背景

	Total (n = 117)	FGF21 Low (n = 88)	FGF21 High (n = 29)	P-value
Age, years	71 (19–87)	72 (31–87)	70 (19–86)	0.72
Sex, n (%)				
Female	25 (21.4)	19 (21.6)	6 (20.7)	1
Male	92 (78.6)	69 (78.4)	23 (79.3)	
BMI, kg/m²	23.8 (9.8 - 35)	23.8 (15.5 - 35.0)	23.9 (9.8 - 33.0)	0.83
Aetiology, n (%)				
HBV	39 (33.3)	29 (33.0)	10 (34.5)	0.77
HCV	18 (15.4)	15 (17.0)	3 (10.3)	
NBNC	60 (51.3)	44 (50.0)	16 (55.2)	
Child–Pugh grade, n (%)				
A	113 (96.6)	84 (95.5)	29 (100.0)	0.571
B	4 (3.4)	4 (4.5)	0 (0.0)	
TNM stage, n (%)				
2	14 (12)	14 (15.9)	0 (0)	0.06
3	34 (29.1)	22 (25.0)	12 (41.4)	
4A	22 (18.8)	17 (19.3)	5 (17.2)	
4B	47 (40.2)	35 (39.8)	12 (41.4)	
BCLC stage, n (%)				
A	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1
B	48 (41)	36 (40.9)	12 (41.4)	
C	69 (59)	52 (59.1)	17 (58.6)	
FIB-4 index	3.08 (0.87–24.04)	2.99 (0.87–24.04)	3.44 (1.00–15.17)	0.35
Best response, n (%)				
CR	1 (0.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	0.336
PR	33 (28.2)	26 (29.5)	7 (24.1)	
SD	54 (46.2)	38 (43.2)	16 (55.2)	
PD	28 (23.9)	23 (26.1)	5 (17.2)	
NA	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (3.4)	
Biochemical analysis				
Plt, ×10⁴/μL	16.2 (3.6–46.4)	15.3 (3.6–46.4)	19.1 (6.1–41.9)	0.02
PT, %		93.9 (35.3–150.0)	92.7 (15.0–142.2)	0.93
Alb, g/dL	3.8 (2.7–4.8)	3.9 (2.7–4.8)	3.6 (3.0–4.5)	0.02
AST, IU/L	41 (11–672)	34 (11–162)	50 (14–672)	<0.01
ALT, IU/L	27 (7–278)	26 (7–174)	33 (13–278)	0.08
T-Bil, mg/dL	0.8 (0.3–2.9)	0.8 (0.3–2.9)	0.8 (0.5–2.6)	0.93
AFP, ng/mL	83.4 (0.8–290835)	77.2 (0.8–200000)	138.8 (2.9–290835)	0.08

Data are expressed as median (range) unless otherwise indicated.

Abbreviations: AFP, alpha-fetoprotein; ALBI, albumin–bilirubin; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; BMI, body mass index; CI, confidence interval; CR, complete response; FIB-4, fibrosis-4 index; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HR, hazard ratio; NBNC, non-HBV non-HCV; PD, progressive disease; Plt, platelet count; PR, partial response; PT, prothrombin time; SD, stable disease; T-Bil, total bilirubin.

続いて、FGF21 値と OS、及び PFS の関連を解析した結果を Figure 11 に示す。Kaplan-Meier 法による解析では、FGF21 高値群の OS 中央値は 12.42 ヶ月（95% CI 6.05 -19.58）、FGF21 低値群では 29.96 ヶ月（95% CI 18.79 - 未達成）と有意に FGF21 高値群で OS が短かった（ $p < 0.001$ ）（Figure 11A）。また、FGF21 高値群の PFS 中央値は 5.75 ヶ月（95% CI 2.99-未達成）、FGF21 低値群では 10.12 ヶ月（95% CI 7.36-15.24）と FGF21 高値群で有意に PFS も短かった（ $p = 0.045$ ）（Figure 11B）。

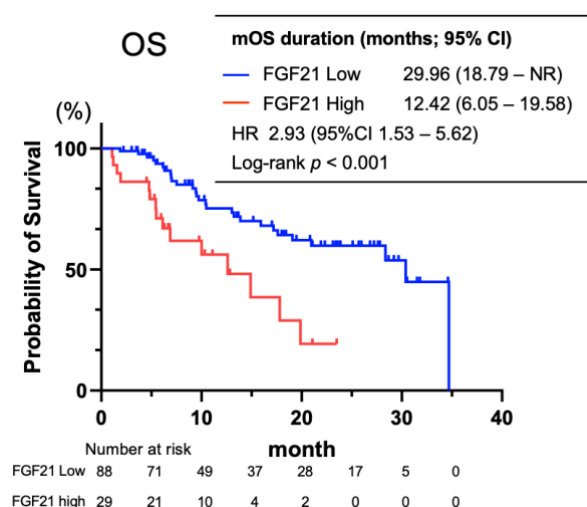


Figure 11A. Discovery cohort で FGF21 高値群と低値群の OS（ $n = 117$ ）治療開始前の FGF21 値により層別化した Kaplan-Meier 曲線を示す。FGF21 Low（青線）；FGF21 低値群、FGF21 High（赤線）；FGF21 高値群。

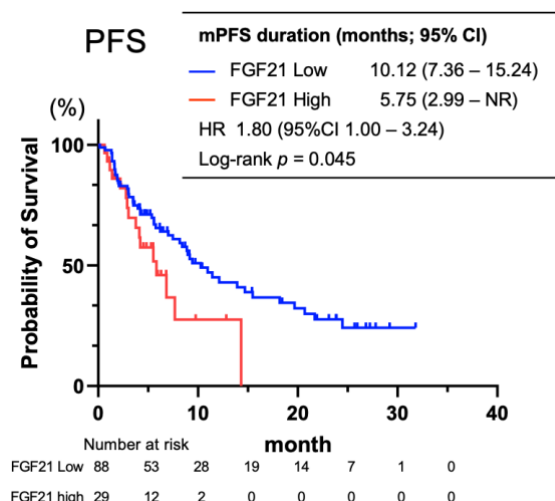


Figure 11B. Discovery cohort で FGF21 高値群と低値群の PFS（ $n = 117$ ）治療開始前の FGF21 値により層別化した Kaplan-Meier 曲線を示す。FGF21 Low（青線）；FGF21 低値群、FGF21 High（赤線）；FGF21 高値群。

Table 8. Propensity Score Matching 後の患者背景

	Total (n = 52)	FGF21 Low (n = 26)	FGF21 High (n = 26)	P-value
Age, years	70 (19 - 86)	69.50 (47 - 84)	70.50 (19 - 86)	0.61
Sex, n (%)				
Female	8 (15.4)	3 (11.5)	5 (19.2)	0.70
Male	44 (84.6)	23 (88.5)	21 (80.8)	
BMI, kg/m²	23.9 (9.80 - 34.2)	23.95 (19 - 34.2)	23.8 (9.8 - 33)	0.41
Aetiology, n (%)				
HBV	16 (30.8)	9 (34.6)	7 (26.9)	0.73
HCV	7 (13.5)	4 (15.4)	3 (11.5)	
NBNC	29 (55.8)	13 (50)	16 (61.5)	
Child-Pugh grade, n (%)				
A	52 (100)	26 (100)	26 (100)	NA
BCLC stage, n (%)				
B	25 (48.1)	13 (50)	12 (46.2)	1
C	27 (51.9)	13 (50)	14 (53.8)	
TNM stage, n (%)				
3	26 (50)	14 (53.8)	12 (46.2)	0.79
4A	6 (11.5)	2 (7.7)	4 (15.4)	
4B	20 (38.5)	10 (38.5)	10 (38.5)	
FIB-4 index	3.14 (1 - 15.17)	3.04 (1.62 - 9.96)	3.50 (1 - 15.17)	0.57
Best response, n (%)				
PR	13 (25)	6 (23.1)	7 (26.9)	0.70
SD	27 (51.9)	13 (50)	14 (53.8)	
PD	11 (21.2)	7 (26.9)	4 (15.4)	
NA	1 (1.9)	0 (0)	1 (3.8)	
Biochemical analysis				
Plt, ×10⁴/μL	16.85 (6.1 - 40.8)	15.95 (8.5 - 32.0)	18.65 (6.1 - 40.8)	0.12
PT, %	92.9 (15 - 142.20)	95.20 (35.3 - 118.4)	92.1 (15 - 142.2)	0.97
Alb, g/dL	3.8 (3 - 4.8)	3.95 (3.2 - 4.8)	3.65 (3 - 4.5)	0.04
AST, IU/L	46.5 (14 - 672)	41.5 (19 - 106)	48 (14 - 672)	0.07
ALT, IU/L	30.5 (12 - 122)	26 (12 - 122)	32.5 (13 - 98)	0.42
T-Bil, mg/dL	0.8 (0.4 - 2.6)	0.8 (0.4 - 1.6)	0.8 (0.5 - 2.6)	0.83
AFP, ng/mL	55.2 (0.8 - 84937.3)	34.1 (0.8 - 15009.5)	87.9 (2.9 - 84937.3)	0.28

Data are expressed as median (range) unless otherwise indicated.

Abbreviations: AFP, alpha-fetoprotein; ALBI, albumin–bilirubin; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; BMI, body mass index; CI, confidence interval; CR, complete response; FIB-4, fibrosis-4 index; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HR, hazard ratio; NBNC, non-HBV non-HCV; PD, progressive disease; Plt, platelet count; PR, partial response; PT, prothrombin time; SD, stable disease; T-Bil, total bilirubin.

さらに、Discovery cohort における Propensity Score Matching 後の患者背景を Table 8 に示す。Propensity Score Matching 後の患者背景は、2 群間でよく一致していた。（Hosmer-Lemeshow 検定 $p = 0.74$ ）。

次に、Propensity Score Matching 後の FGF21 値と OS、及び PFS の関連を解析した結果を Figure 12 に示す。患者背景が十分に一致した Propensity Score Matching 後の条件下でも FGF21 高値群は OS と PFS が共に有意に短いことが確認された。OS の中央値は FGF21 高値群で 12.42 ヶ月、FGF21 低値群で 34.2 ヶ月であり（ $p = 0.025$, Figure 12A）、PFS の中央値は FGF21 高値群で 15.75 ヶ月、FGF21 低値群で 8.84 ヶ月であった（ $p = 0.024$, Figure 12B）。

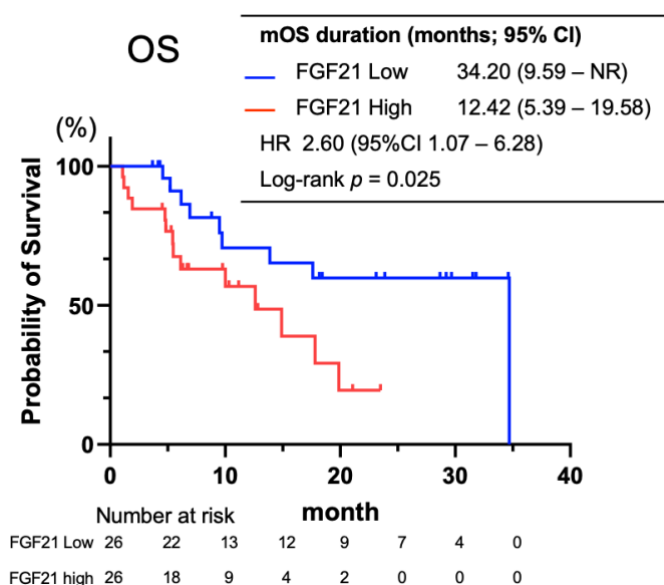


Figure 12A. Discovery cohort で Propensity Score Matching 後の FGF21 高値群と低値群の OS

治療開始前の FGF21 値により層別化した Kaplan-Meier 曲線を示す。FGF21 Low（青線）；FGF21 低値群、FGF21 High（赤線）；FGF21 高値群。

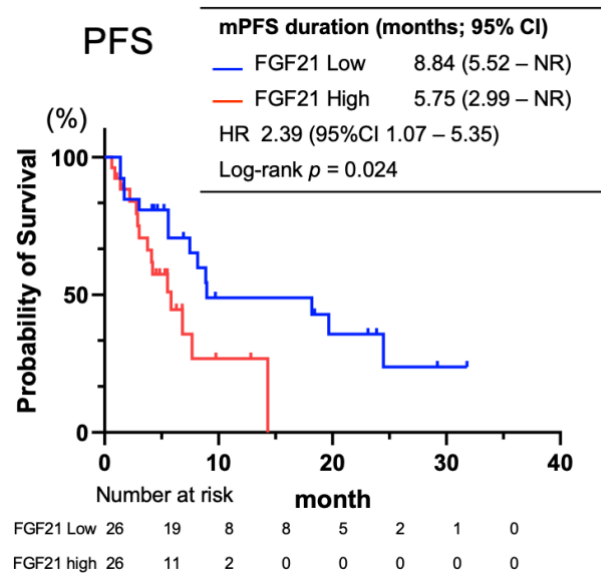


Figure 12B. Discovery cohort で propensity Score Matching 後の FGF21 高値群と低値群の PFS

治療開始前の FGF21 値により層別化した Kaplan-Meier 曲線を示す。

FGF21 Low（青線）；FGF21 低値群、FGF21 High（赤線）；FGF21 高値群。

3. Validation cohort での検討

Validation cohort（2020 年 10 月から 2024 年 7 月にアテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法を受けた 285 名）の患者背景を Table 9 に示す。

Table 9. Validation cohort の患者背景

	Total (n = 285)	FGF21 Low (n = 231)	FGF21 High (n = 54)	P-value
Age, years	74 (24–91)	73 (24–91)	78 (53–89)	0.02
Sex, n (%)				
Female	56 (19.6)	44 (19.0)	12 (22.2)	0.57
Male	229 (80.4)	187 (81.0)	42 (77.8)	
BMI, kg/m²	23.2 (14.4 - 41.6)	23.2 (15.0 - 41.6)	23.3 (14.4 - 36.6)	0.41
Aetiology, n (%)				
HBV	47 (16.5)	38 (16.5)	9 (16.7)	0.56
HCV	102 (35.8)	86 (37.2)	16 (29.6)	
NBNC	136 (47.7)	107 (46.3)	29 (53.7)	
Child–Pugh grade, n (%)				
A	240 (84.2)	199 (86.1)	41 (75.9)	0.11
B	44 (15.4)	31 (13.4)	13 (24.1)	
C	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0)	
TNM stage, n (%)				
2	34 (11.9)	25 (10.8)	9 (16.7)	0.358
3	122 (42.8)	104 (45.0)	18 (33.3)	
4A	39 (13.7)	31 (13.4)	8 (14.8)	
4B	90 (31.6)	71 (30.7)	19 (35.2)	
BCLC stage, n (%)				
A	8 (2.8)	8 (3.5)	0 (0.0)	0.12
B	131 (46.0)	111 (48.1)	20 (37.0)	
C	146 (51.2)	112 (48.5)	34 (63.0)	
FIB-4 index	3.13 (0.09–32.80)	2.91 (0.09–32.80)	4.12 (0.12–15.75)	0.08
Best response, n (%)				
CR	12 (4.2)	12 (5.2)	0 (0.0)	0.012
PR	74 (26.0)	58 (25.1)	16 (29.6)	
SD	100 (35.1)	89 (38.5)	11 (20.4)	
PD	56 (19.6)	39 (16.9)	17 (31.5)	
NA	43 (15.1)	33 (14.3)	10 (18.5)	
Biochemical analysis				
Plt, ×10⁴/μL	14.3 (3.7 - 44.9)	14.1 (3.7 - 44.9)	15.6 (8.4 - 40.3)	0.029
PT, %	91.9 (34.0–155.3)	91.2 (34.0–155.3)	92.0 (41.0–131.0)	0.94
Alb, g/dL	3.6 (2.1–4.7)	3.6 (2.1–4.7)	3.4 (2.4–5.4)	0.01
AST, IU/L	41 (3–552)	39 (3–349)	54 (15–552)	<0.01
ALT, IU/L	28 (5–386)	28 (5–174)	27 (9–386)	0.49
T-Bil, mg/dL	0.8 (0.3–3)	0.8 (0.3–2.4)	0.8 (0.4–3)	0.20
AFP, ng/mL	82.8 (0.5–1133450.0)	89.2 (1–1133450)	77.7 (0.5–628992)	0.326

Data are expressed as median (range) unless otherwise indicated.

Abbreviations: AFP, alpha-fetoprotein; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; BMI, body mass index; CI, confidence interval; CR, complete response; FIB-4, fibrosis-4 index; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HR, hazard ratio; NBNC, non-HBV non-HCV; PD, progressive disease; Plt, platelet count; PR, partial response; PT, prothrombin time; SD, stable disease; T-Bil, total bilirubin.

Validation cohort でも、FGF21 高値群は、FGF21 低値群に比べ OS が有意に短いことが確認された。すなわち、FGF21 高値群の OS の中央値は 14.16 ヶ月（95% CI 8.97–17.15）、FGF21 低値群では 21.55 ヶ月（95% CI 17.51–24.21）であった（ $p = 0.003$, Figure 13A）。しかし、PFS については 2 群間で有意な差を認めなかった（Figure 13B）。

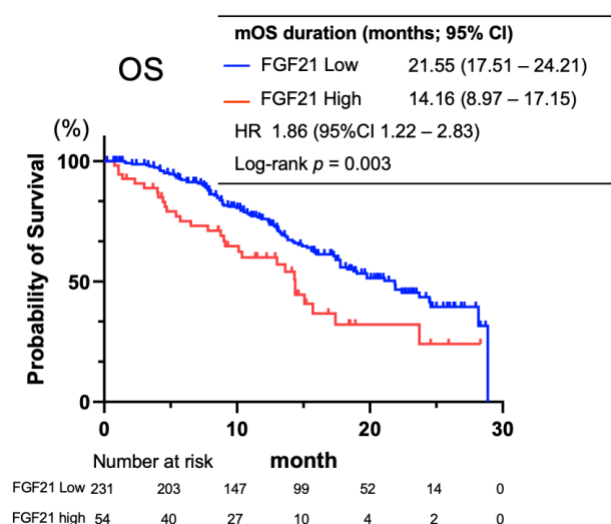


Figure 13A. Validation cohort で FGF21 高値群と低値群の OS（ $n = 285$ ）治療開始前の FGF21 値により層別化した Kaplan-Meier 曲線を示す。FGF21 Low（青線）；FGF21 低値群、FGF21 High（赤線）；FGF21 高値群。

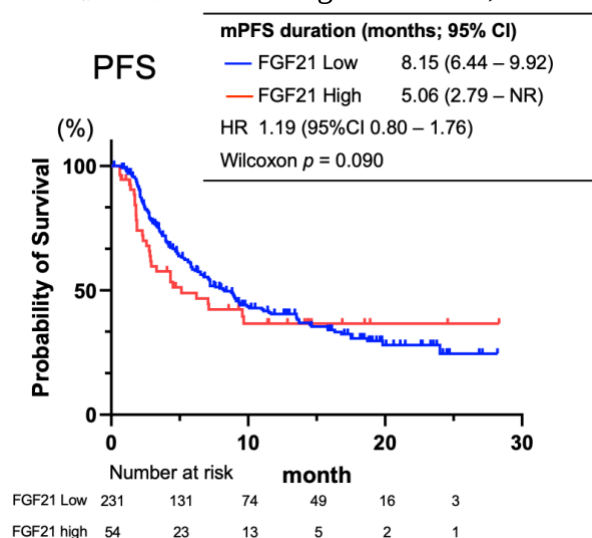


Figure 13B. Validation cohort で FGF21 高値群と低値群の PFS（ $n = 285$ ）治療開始前の FGF21 値により層別化した Kaplan-Meier 曲線を示す。FGF21 Low（青線）；FGF21 低値群、FGF21 High（赤線）；FGF21 高値群。

さらに、Validation cohort における Propensity Score Matching 後の患者背景を Table 10 に示す。Propensity Score Matching 後の患者背景は、2 群間でよく一致していた。（Hosmer–Lemeshow 検定 $p = 0.72$ ）。

Table 10. Propensity Score Matching 後の患者背景

	Total (n = 98)	FGF21 Low (n = 49)	FGF21 High (n = 49)	P-value
Age, years	76.5 (44 - 89)	75 (44 - 89)	78 (53 - 89)	0.77
Sex, n (%)				
Female	20 (20.4)	9 (18.4)	11 (22.4)	0.8
Male	78 (79.6)	40 (81.6)	38 (77.6)	
BMI, kg/m²	23.1 (14.38 - 36.64)	22.8 (15 - 34.23)	23.43 (14.38 - 36.64)	0.66
Aetiology, n (%)				
HBV	16 (16.3)	8 (16.3)	8 (16.3)	0.86
HCV	33 (33.7)	18 (36.7)	15 (30.6)	
NBNC	49 (50)	23 (46.9)	26 (53.1)	
Child-Pugh grade, n (%)				
A	75 (76.5)	37 (75.5)	38 (77.6)	1
B	23 (23.5)	12 (24.5)	11 (22.4)	
TNM stage, n (%)				
2	17 (17.3)	9 (18.4)	8 (16.3)	0.89
3	30 (30.6)	14 (28.6)	16 (32.7)	
4A	5 (5.1)	2 (4.1)	3 (6.1)	
4B	14 (14.3)	6 (12.2)	8 (16.3)	
BCLC stage, n (%)				
B	37 (37.8)	18 (36.7)	19 (38.8)	1
C	61 (62.2)	31 (63.3)	30 (61.2)	
FIB-4 index	3.66 (0.12 - 15.75)	2.78 (0.17 - 15.35)	4.14 (0.12 - 15.75)	0.18
Best response, n (%)				
CR	3 (3.1)	3 (6.1)	0 (0)	0.02
PR	27 (27.6)	11 (22.4)	16 (32.7)	
SD	29 (29.6)	20 (40.8)	9 (18.4)	
PD	22 (22.4)	7 (14.3)	15 (30.6)	
NA	17 (17.3)	8 (16.3)	9 (18.4)	
Biochemical analysis				
Plt, ×10⁴/μL	14.4 (3.7 - 40.3)	14.3 (3.7 - 29.1)	14.5 (8.40 - 40.3)	0.21
PT, %	92 (41 - 131)	92 (49 - 131)	92.3 (41 - 131)	0.61
Alb, g/dL	3.6 (2.4 - 4.7)	3.6 (2.5 - 4.7)	3.4 (2.4 - 4.5)	0.01
AST, IU/L	45.50 (15 - 260)	38 (16 - 259)	53 (15 - 260)	0.03
ALT, IU/L	28.5 (8 - 147)	31 (8 - 127)	27 (9 - 147)	0.78
T-Bil, mg/dL	0.8 (0.3 - 3)	0.8 (0.3 - 2)	0.8 (0.4 - 3)	0.54
AFP, ng/mL	82.8 (0.5 - 1133450)	41.8 (2 - 1133450)	82.8 (0.5 - 628992)	0.27

Data are expressed as median (range) unless otherwise indicated.

Abbreviations: AFP, alpha-fetoprotein; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; BMI, body mass index; CI, confidence interval; CR, complete response; FIB-4, fibrosis-4 index; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HR, hazard ratio; NBNC, non-HBV non-HCV; PD, progressive disease; Plt, platelet count; PR, partial response; PT, prothrombin time; SD, stable disease; T-Bil, total bilirubin.

次に、Propensity Score Matching 後の FGF21 値と OS、及び PFS の関連を解析した結果を Figure 14 に示す。患者背景が十分に一致した Propensity Score Matching 後の条件下では OS、PFS とともに FGF21 高値群で低下していた。OS は FGF21 高値群が 14.16 ヶ月（95% CI 10.22–23.39）、FGF21 低値群が 21.59 ヶ月（95% CI 17.18–未達成）で有意差が見られた（ $p = 0.029$, Figure 14A）。また、PFS は FGF21 高値群が 4.44 ヶ月（95% CI 2.73–9.53）、FGF21 低値群が 11.33 ヶ月（95% CI 7.13–16.56）で有意差が見られた（ $p = 0.031$, Figure 14B）。

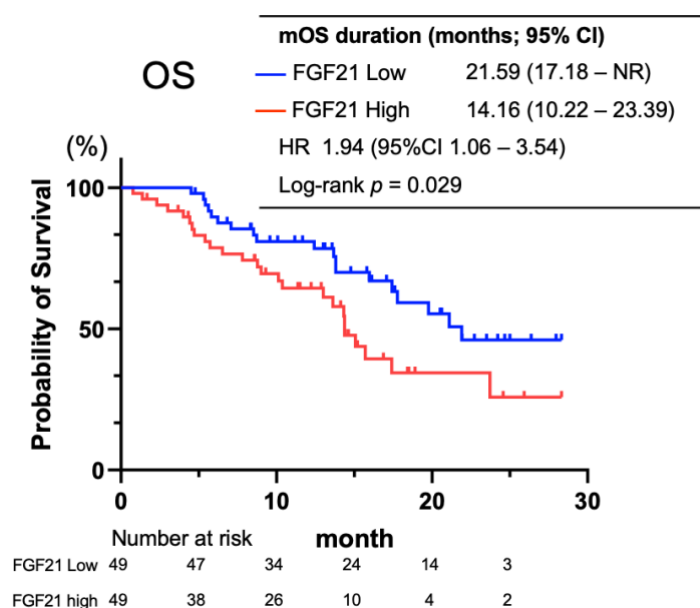


Figure 14A. Validation cohort で propensity Score Matching 後の FGF21 高値群と低値群の OS

治療開始前の FGF21 値により層別化した Kaplan-Meier 曲線を示す。FGF21 Low（青線）；FGF21 低値群、FGF21 High（赤線）；FGF21 高値群。

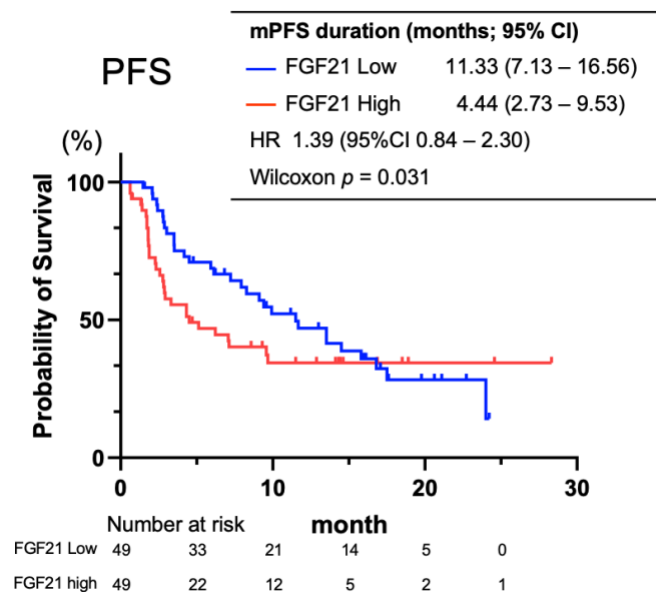


Figure 14B. Validation cohort で propensity Score Matching 後の FGF21 高値群と低値群の PFS

治療開始前の FGF21 値により層別化した Kaplan-Meier 曲線を示す。FGF21 Low（青線）；FGF21 低値群、FGF21 High（赤線）；FGF21 高値群。

4. Overall cohort での検討

Overall cohort（discovery cohort と validation cohort を合わせた cohort）の患者背景を Table 11 に示す。対象患者の年齢中央値は 73 歳（範囲 19 歳–91 歳）、男性が 79.9 %を占め、肝予備能は Child-Pugh 分類 A が 87.8 %、B が 11.9 %、C が 0.2 %であった。また、BCLC stage A, B, C の患者がそれぞれ 2.0 %, 44.5 %, 53.5 %であった。また、FIB4-index、アルブミン値、血小板、AST で有意差を認めた（ $p = 0.04$, $p < 0.01$, $p < 0.01$, $p < 0.01$ ）。

Table 11. Overall cohort の患者背景

	Total (n = 402)	FGF21 Low (n = 319)	FGF21 High (n = 83)	P-value
Age, years	73 (19–91)	73 (24–91)	74 (19–89)	0.1
Sex, n (%)				
Female	81 (20.1)	63 (19.7)	18 (21.7)	0.76
Male	321 (79.9)	256 (80.3)	65 (78.3)	
BMI, kg/m²	23.4 (9.8–41.6)	23.4 (15–41.6)	23.4 (9.8–36.6)	0.53
Aetiology, n (%)				
HBV	86 (21.4)	67 (21)	19 (22.9)	0.30
HCV	120 (29.9)	101 (31.7)	19 (22.9)	
NBNC	196 (48.8)	151 (47.3)	45 (54.2)	
Child–Pugh grade, n (%)				
A	353 (87.8)	283 (88.7)	70 (84.3)	0.41
B	48 (11.9)	35 (11.0)	13 (15.7)	
C	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	
BCLC stage, n (%)				
A	8 (2)	8 (2.5)	0 (0)	0.15
B	179 (44.5)	147 (46.1)	32 (38.6)	
C	215 (53.5)	164 (51.4)	51 (61.4)	
TNM stage, n (%)				
2	48 (11.9)	39 (12.2)	9 (10.8)	0.89
3	156 (38.8)	126 (39.5)	30 (36.1)	
4A	61 (15.2)	48 (15.0)	13 (15.7)	
4B	137 (34.1)	106 (33.2)	31 (37.3)	
FIB-4 index	3.08 (0.09–32.80)	2.93 (0.09–32.8)	3.83 (0.12–15.75)	0.04
Best response, n (%)				
CR	13 (3.2)	13 (4.1)	0 (0)	0.15
PR	107 (26.6)	84 (26.3)	23 (27.7)	
SD	154 (38.3)	127 (44.4)	27 (37.5)	
PD	84 (20.9)	127 (39.8)	27 (32.5)	
NA	44 (10.9)	33 (10.3)	11 (13.3)	
Biochemical analysis				
Plt, ×10⁴/μL	16.6 (3.6–426.0)	14.3 (3.6–46.4)	16.8 (6.1–41.9)	<0.01
PT, %	92.0 (15.0–155.3)	92.0 (34–155.3)	92.0 (15–142.2)	0.99
Alb, g/dL	3.6 (2.1–4.8)	3.7 (2.1–4.8)	3.5 (2.4–4.5)	<0.01
AST, IU/L	41 (3–672)	38 (3–349)	54 (14–672)	<0.01
ALT, IU/L	28 (5–386)	28 (5–174)	30 (9–386)	0.1
T-Bil, mg/dL	0.8 (0.3–3)	0.8 (0.3–2.9)	0.8 (0.4–3)	0.22
AFP, ng/mL	82.8 (0.5–1133450)	80.1 (0.8–113345)	82.8 (0.5–628992)	0.07

Data are expressed as median (range) unless otherwise indicated. Abbreviations: AFP, alpha-fetoprotein; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; BMI, body mass index; CI, confidence interval; CR, complete response; FIB-4, fibrosis-4 index; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HR, hazard ratio; NBNC, non-HBV non-HCV; PD, progressive disease; Plt, platelet count; PR, partial response; PT, prothrombin time; SD, stable disease; T-Bil, total bilirubin.

全体の 402 名からなる Overall cohort の OS、及び PFS の解析結果を Figure 15 に示す。Overall cohort においても、FGF21 高値群の OS 中央値は 14.13 ヶ月（95% CI 9.99–17.15）、FGF21 低値群では 22.08 ヶ月（95% CI 18.76–27.96）と有意に FGF21 高値群で OS が短かった（ $p < 0.001$, Figure 15A）。また、FGF21 高値群の PFS 中央値は 5.75 ヶ月（95% CI 3.25–9.43）、FGF21 低値群では 8.84 ヶ月（95% CI 7.13–10.81）と FGF21 高値群で有意に PFS が低下していた（ $p = 0.027$, Figure 15B）。

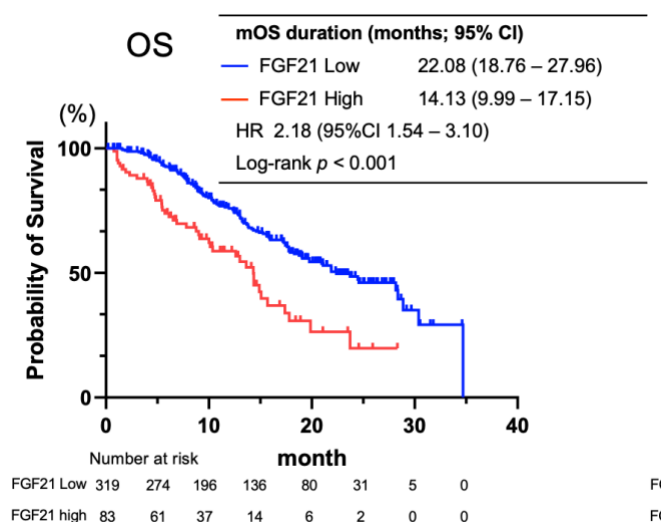


Figure 15A. Overall cohort で FGF21 高値群と低値群の OS（ $n = 402$ ）治療開始前の FGF21 値により層別化した Kaplan-Meier 曲線を示す。FGF21 Low（青線）；FGF21 低値群、FGF21 High（赤線）；FGF21 高値群。

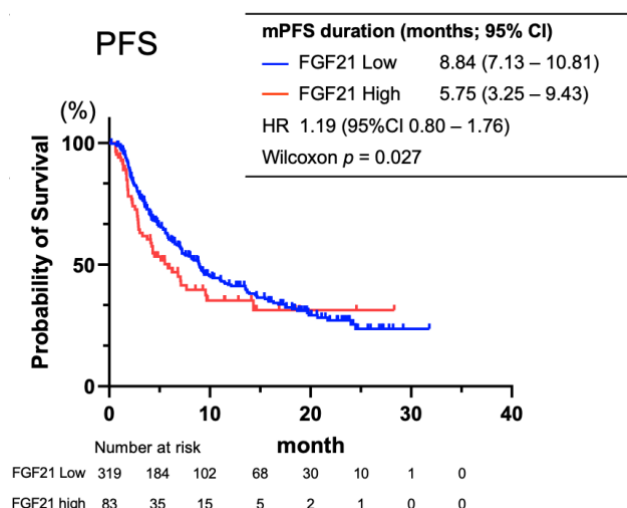


Figure 15B. Overall cohort で FGF21 高値群と低値群の PFS（ $n = 402$ ）治療開始前の FGF21 値により層別化した Kaplan-Meier 曲線を示す。FGF21 Low（青線）；FGF21 低値群、FGF21 High（赤線）；FGF21 高値群。

さらに、Overall cohort における Propensity Score Matching 後の患者背景 2 群間でよく一致していた (Table 12, Hosmer–Lemeshow 検定 $p = 0.14$)。

Table 12. Propensity Score Matching 後の患者背景

	Total (n = 156)	FGF21 Low (n = 78)	FGF21 High (n = 78)	P-value
Age, years	43 (27.6)	26 (33.3)	17 (21.8)	0.28
Sex, n (%)				
Female	36 (23.1)	19 (24.4)	17 (21.8)	0.85
Male	120 (76.9)	59 (75.6)	61 (78.2)	
BMI, kg/m²	23.4 (9.8 - 36.64)	22.99 (15.02 - 33.96)	23.8 (9.8 - 36.64)	0.71
Aetiology, n (%)				
HBV	32 (20.5)	16 (20.5)	16 (20.5)	0.04
HCV	52 (33.3)	33 (42.3)	19 (24.4)	
NBNC	72 (46.2)	29 (37.2)	43 (55.1)	
TNM stage, n (%)				
2	16 (10.3)	7 (9)	9 (11.5)	0.96
3	59 (37.8)	31 (39.7)	28 (35.9)	
4A	5 (3.2)	2 (2.6)	3 (3.8)	
4B	23 (14.7)	12 (15.4)	11 (14.1)	
Child–Pugh grade, n (%)				
A	137 (87.8)	71 (91)	66 (84.6)	0.33
B	19 (12.2)	7 (9)	12 (15.4)	
BCLC stage, n (%)				
B	63 (40.4)	32 (41)	31 (39.7)	1
C	93 (59.6)	46 (59)	47 (60.3)	
FIB-4 index	3.54 (0.12 - 32.8)	3.25 (0.12 - 32.8)	3.84 (0.12 - 15.75)	0.26
Best response, n (%)				
CR	5 (3.2)	5 (6.4)	0 (0)	0.06
PR	43 (27.6)	20 (25.6)	23 (29.5)	
SD	59 (37.8)	33 (42.3)	26 (33.3)	
PD	29 (18.6)	10 (12.8)	19 (24.4)	
NA	20 (12.8)	10 (12.8)	10 (12.8)	
Biochemical analysis				
Plt, $\times 10^4/\mu\text{L}$	15.45 (5.4 - 44.9)	14.25 (5.4 - 44.9)	16.5 (6.1 - 41.9)	0.02
PT, %	92.15 (15 - 146.1)	92.1 (50.7 - 146.1)	92.15 (15 - 142.2)	0.86
Alb, g/dL	3.6 (2.1 - 4.8)	3.60 (2.1 - 4.8)	3.5 (2.4 - 4.5)	0.07
AST, IU/L	47 (12 - 672)	43 (12 - 272)	52.50 (14 - 672)	0.04
ALT, IU/L	29 (6 - 127)	29 (6 - 127)	28.50 (9 - 113)	0.99
T-Bil, mg/dL	0.8 (0.3 - 3)	0.8 (0.3 - 2.4)	0.8 (0.4 - 3)	0.26
AFP, ng/mL	105.3 (0.5 - 852122.7)	107.8 (1.3 - 852122.7)	98.55 (0.5 - 628992)	0.31

Data are expressed as median (range) unless otherwise indicated. Abbreviations: AFP, alpha-fetoprotein; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; BMI, body mass index; CI, confidence interval; CR, complete response; FIB-4, fibrosis-4 index; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HR, hazard ratio; NBNC, non-HBV non-HCV; PD, progressive disease; Plt, platelet count; PR, partial response; PT, prothrombin time; SD, stable disease; T-Bil, total bilirubin.

続いて、Propensity Score Matching 後の FGF21 値と OS、及び PFS の関連を解析した結果を Figure 16 に示す。OS は FGF21 高値群が 14.16 ヶ月（95% CI 9.99 - 17.15）、低値群が 29.96 ヶ月（95% CI 15.05 - 未達成）で有意差があり（ $p = 0.002$, Figure 16A）、PFS は FGF21 高値群が 5.06 ヶ月（95% CI 2.99 - 9.43）、低値群が 9.30 ヶ月（95% CI 5.85 - 15.25）で有意差を認めた（ $p = 0.028$, Figure 16B）。

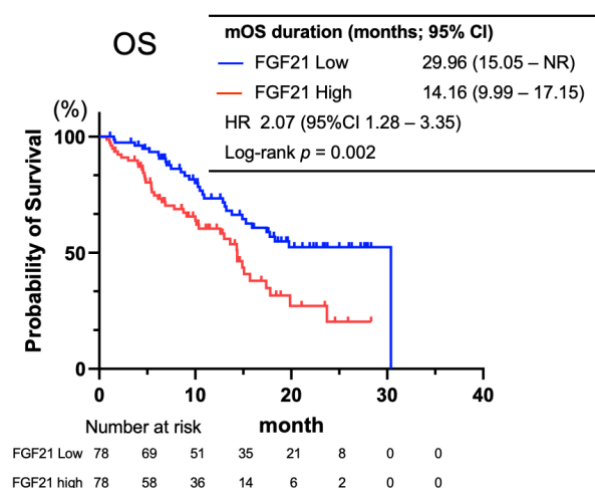


Figure 16A. Overall cohort で propensity Score Matching 後の FGF21 高値群と低値群の OS

治療開始前の FGF21 値により層別化した Kaplan-Meier 曲線を示す。FGF21 Low（青線）；FGF21 低値群、FGF21 High（赤線）；FGF21 高値群。

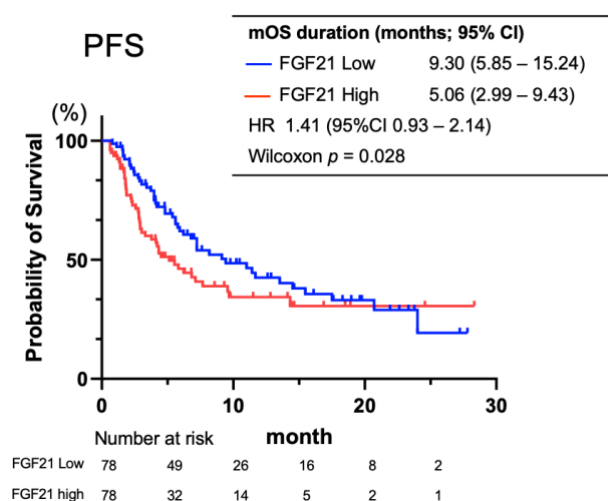


Figure 16B. Overall cohort で propensity Score Matching 後の FGF21 高値群と低値群の PFS

治療開始前の FGF21 値により層別化した Kaplan-Meier 曲線を示す。FGF21 Low（青線）；FGF21 低値群、FGF21 High（赤線）；FGF21 高値群。

5. 生存に寄与する因子の単変量解析、及び多変量解析

生存に寄与する因子の単変量解析、多変量解析の結果を Table 13 に示す。解析結果によると、血清 FGF21 高値であることは独立した予後不良因子であり、ハザード比は 2.20 (95% CI 1.54 - 3.14, $p < 0.001$) であった。

Table 13. 生存に寄与する単変量解析と多変量解析の結果

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR (95% CI)	<i>P</i> -value	HR (95% CI)	<i>P</i> -value
Age > 73, years	1.12 (0.821–1.52)	0.480		
Male	0.96 (0.67–1.39)	0.831		
Child–Pugh grade B,C	4.04 (2.75–5.94)	<0.001	3.28 (2.19–4.90)	<0.001
BCLC stage C	1.61 (1.17–2.20)	0.003	1.23 (0.88–1.72)	0.219
FIB4 index >3.08	1.67 (1.22–2.29)	0.001	1.40 (1.01–1.94)	0.044
AFP > 82.8, ng/mL	2.13 (1.55–2.92)	<0.001	1.81 (1.30–2.53)	<0.001
FGF21 > 915, pg/mL	2.18 (1.54–3.10)	<0.001	2.20 (1.54–3.14)	<0.001
BMI < 23.4, kg/m ²	1.52 (1.12–2.08)	0.008	1.457 (1.06–2.00)	0.019
Platelet, ×10 ⁴ /μL	1.11 (0.82–1.51)	0.480		

Abbreviations: AFP, alpha-fetoprotein; ALBI, albumin–bilirubin; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; BMI, body mass index; FIB-4, fibrosis-4 index.

考察

本研究では、切除不能肝細胞癌の患者を対象に、アテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法開始前の血清 FGF21 値と予後との関連を検討した。その結果、治療開始時に血清 FGF21 が高値であった患者群では、OS の短縮が認められ、FGF21 が予後不良に関連する重要な因子であることが明らかとなった。

HCC は、罹患率及び死亡率が共に高く、進行期では治療選択肢が限られるため、予後不良な疾患とされる (Sung et al, 2021)。近年、アテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法を含む免疫チェックポイント阻害薬を用いた治療が導入され、切除不能肝細胞癌の治療成績は改善したが、治療効果には個人差が大きく、その予測因子の同定が急務とされている (Finn et al, 2020)。本研究では、治療開始前の FGF21 値を解析することで、治療効果を予測する新たなバイオマーカーとしての可能性を検討した。

具体的には、FGF21 高値群は、Discovery cohort において 12.42 ヶ月 (95% CI 6.05 -19.58)、FGF21 低値群では 29.96 ヶ月 (95% CI 18.79 -未達成) と有意に FGF21 高値群で OS が短かった ($p < 0.001$)。また、FGF21 高値群の PFS 中央値は 5.75 ヶ月 (95% CI 2.99-未達成)、FGF21 低値群では 10.12 ヶ月 (95% CI 7.36-15.24) と FGF21 高値群で有意に PFS も短かった ($p = 0.045$)。

次に Validation cohort では、FGF21 高値群は、FGF21 低値群に比べ OS が有意に短いことが確認された。すなわち、FGF21 高値群の OS の中央値は 14.16 ヶ月 (95% CI 8.97-17.15)、FGF21 低値群では 21.55 ヶ月 (95% CI 17.51-24.21) であった ($p = 0.003$)。しかし、PFS については 2 群間で有意な差を認めなかった。一方で、患者背景が十分に一致した Propensity Score Matching 後の条件下では OS、PFS とともに FGF21 高値群で低下していた。具体的には OS は FGF21 高値群が 14.16 ヶ月 (95% CI 10.22-23.39)、FGF21 低値群が 21.59 ヶ月 (95% CI 17.18-未達成) で有意差が見られた ($p = 0.029$)。また、PFS は FGF21 高値群が 4.44 ヶ月 (95% CI 2.73-9.53)、FGF21 低値群が 11.33 ヶ月 (95% CI 7.13-16.56) で有意差が見られた ($p = 0.031$)。

さらに、Discovery cohort と Validation cohort を統合した Overall cohort でも同様の結果が得られ、FGF21 高値群の OS 中央値は 14.13 ヶ月 (95% CI 9.99-17.15)、FGF21 低値群では 22.08 ヶ月 (95% CI 18.76-27.96) と有意

に FGF21 高値群で OS が短かった ($p < 0.001$)。また、FGF21 高値群の PFS 中央値は 5.75 ヶ月 (95% CI 3.25–9.43)、FGF21 低値群では 8.84 ヶ月 (95% CI 7.13–10.81) と FGF21 高値群で有意に PFS もが短かった ($p = 0.027$)。最後に、Cox 比例ハザードモデルを用いた多変量解析では、独立した予後因子として特定された (ハザード比: 2.20; 95% CI: 1.54 - 3.14; $p < 0.001$)。これらの結果は、FGF21 が切除不能肝細胞癌患者の予後を予測するための強力なバイオマーカーとして機能することが明らかとなった。

FGF21 は肝臓から分泌され、エネルギー代謝や脂質代謝、糖代謝の調整に重要な役割を果たしている (Flippo and Potthoff, 2021a)。従来、非アルコール性脂肪肝疾患や糖尿病などの代謝性疾患のバイオマーカーとして注目されてきたが、腫瘍微小環境において腫瘍進展や免疫逃避を促進する可能性も指摘されている (Hu et al, 2024)。具体的には、FGF21 は CD8+T 細胞のコレステロール代謝に影響を与え、T 細胞疲弊を誘導することが報告されている。この作用は、AKT-mTORC1-SREBP1 シグナル伝達経路を活性化し、コレステロール合成を過剰に促進することで生じ、結果として T 細胞の抗腫瘍活性を低下させる (Hu et al, 2024)。また、FGF21 を高分泌する大腸癌細胞株をマウスに移植した後に腫瘍のサイズを経時的に観察した実験では、コントロールと比較して抗 PD-1 抗体を単独で投与された群よりも抗 PD-1 抗体と抗 FGF21 抗体を併用した群において腫瘍の増殖が抑制されたと報告されている (Hu et al, 2024)。以上から、今後は FGF21 をターゲットとした治療戦略が重要と考えられる。

本研究にはいくつかの限界がある。まず、本研究は後ろ向きコホート研究であり、対象患者が治療を受けた期間や施設が限られているため、本研究結果を他の症例に広く適用するには限界がある。また、血清 FGF21 の測定が治療開始前の 1 回のみであり、治療経過に伴う FGF21 値の変動を評価できなかった点も制約である。FGF21 の経時的変化が腫瘍進行や治療反応にどのように影響を与えるかを解明するためには、さらなる前向き研究が必要である。

本研究の結果は、FGF21 が腫瘍免疫を介して切除不能肝細胞癌の予後に悪影響を及ぼす重要な因子であるとの報告を支持するものであり、更に初めて免疫チェックポイント阻害にてもその影響を十分には改善しえない事を示した報告となる。これにより、FGF21 は免疫チェックポイント阻害剤による治療が行われた症例においても予後を予測するための有力な因子であり、HCC 患者の治療計画を改善するための重要な役割を担う可能性がある。

今後は、FGF21 高値症例に適応した効果的な治療戦略を構築することが重要な課題となる。特に、FGF21 を標的とした新しい治療法の開発や、治療効果を見極めるためのモデルの構築が求められる。これにより、治療効果を正確に評価し、患者ごとの病態に応じた最適な治療計画の立案が可能となると考えられる。

結論

①本研究で得られた知見

本研究では、切除不能肝細胞癌の患者におけるレンバチニブ及びアテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法に関して、以下の新たな知見を得た。

- ・レンバチニブ治療において、治療開始後の血清 FGF21 値の上昇が食欲不振と有意に関連し、FGF21 が副作用の早期予測因子として有用である可能性が示唆された。

- ・アテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法において、血清 FGF21 高値群の患者は OS と PFS が共に有意に短く、FGF21 が予後不良の独立した予測因子として有用である可能性が確認された。

②新知見の意義

本研究の知見は、血清 FGF21 が切除不能肝細胞癌の患者の治療効果や副作用の予測において有用なバイオマーカーとなり得ることを示している。特に、以下の臨床的意義が考えられる。

- ・レンバチニブ治療中における FGF21 モニタリングにより、副作用リスクの高い患者を早期に特定し、予防的措置を講じることで患者の生活の質を維持しつつ治療を継続できる可能性がある。

- ・アテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法における FGF21 測定によって、予後不良リスクの高い患者を早期に識別し、個別化医療の推進や適切な治療戦略の構築が可能となる。

③今後の研究の展開

本研究の知見に基づき、今後は以下の点について更なる研究が求められる。

- ・多施設共同研究による外的妥当性の検証：全国規模の多施設共同研究を通じて、より多くの症例を対象に FGF21 の有用性を検証し、外的妥当性を確立する。
- ・ FGF21 カットオフ値の最適化：治療環境や患者背景に応じた適切なカットオフ値を見極め、臨床現場での実用性を高める。

④今後の課題

本研究での課題及び今後の研究に向けた課題として以下が挙げられる。

- ・他のバイオマーカーとの併用による予測精度の向上：肝機能や免疫応答を反映する他のマーカーとの併用により、予測精度をさらに高める。
- ・長期的な FGF21 動態の評価：短期間での FGF21 変動を評価したが、長期的な FGF21 の推移と最終的な治療結果との関連性についても追跡調査が必要である。

謝 辞

まず、本研究にご協力頂いた全ての患者様、ならびにそのご家族に心より感謝申し上げます。

本研究を遂行するにあたり、有益な御指導・御助言を賜りました北海道大学大学院医学研究院 内科学講座消化器内科学教室 坂本直哉教授に深く感謝申し上げます。

さらに、研究に対する心構え、実際の研究方法さらにはデータの解釈や論文の作成に至り、様々な面において御指導・御援助を賜りました北海道大学大学院医学研究院 内科学講座消化器内科学教室講師 須田剛生先生ならびに同教室助教 大原正嗣先生にも厚く御礼申し上げます。

また、臨床における技術指導や、検体の採取などにご尽力頂きました、北海道大学病院消化器内科 肝臓グループの諸先生方に、心より深く感謝申し上げます。

2025年3月

甲谷 理紗子

利益相反

開示すべき利益相反状態はない。

引用文献

Anderson RT, Weber RS and Johnson CJ (2016). Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST): Guideline Revisions. *Oncology Reports* 30, 5-12.

Brown AR, Moore D, Smith E, Johnson L, Lee K, Williams S, Taylor M and Anderson R (2018) Factors Influencing Long-Term Cancer Survival. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 27, 745-752.

Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J, Park K, Smith D, Artal-Cortes A, Lewanski C, et al (2016) Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *The Lancet* 387, 1837-1846.

Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W (2004) Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nature Reviews Drug Discovery* 3, 391-400.

Finn RS, Kudo M, Cheng AL, Wyrwicz L, Ngan RKC, Blanc JF, Baron A, Park JW, Vogel A and Deckert A (2021) Pharmacodynamic Biomarkers Predictive of Survival Benefit with Lenvatinib in Unresectable Hepatocellular Carcinoma: From the Phase III REFLECT Study. *Clinical Cancer Research* 27, 4848-4858.

Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, Kudo M, Breder V, Merle P and Kaseb AO (2020) Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *The New England Journal of Medicine* 382, 1894-1905.

Flippo KH and Potthoff MJ (2021a) Metabolic messengers: FGF21. *Nature Metabolism* 3 309–317.

Flippo KH and Potthoff MJ (2021b) Metabolic Control Through FGF21: Current Insights. *Trends in Cell Biology* 31, 335-344.

Franz K, Ost M, Otten L, Herpich C, Coleman V, Endres AS, Klaus S, Muller-Werdan U and Norman K (2019) Higher serum levels of fibroblast growth factor 21 in old patients with cachexia. *Nutrition* 63–64, 81–86.

Hiraoka A, Kumada T, Kudo M, Tada T, Toyoda H, Kariyama K, Ogawa C, Atsukawa M, Itobayashi E, Tajiri K, et al (2019) Real-life practice of lenvatinib for unresectable hepatocellular carcinoma in Japan: Multicenter analysis. *Cancer Medicine* 8, 3676–3683.

Hotta N, Toyoda H, Tada T, Kudo M, Hayashi K, Shimizu S, Takeda H, Maeda M, Matsuo K, Tanaka J, et al (2013) Usefulness of Smart Fusion imaging-guided radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Hepatology Research* 43, 485–491.

Hu C, Qiao W, Li X, Xu L, Wang X, Wang X, Wang Y, Zhang Y and Zhang L (2024) Tumor-Secreted FGF21 Acts as an Immune Suppressor by Rewiring Cholesterol Metabolism of CD8(+) T Cells. *Cell Metabolism* 36, 45-59.

Jones TR, Daniels J, Smith L and Brown A (2020) Statistical Analysis in Oncology Research: Importance of Kaplan-Meier Estimations. *Statistics in Medicine* 39, 389-399.

Kelley RK, Rimassa L, Cheng AL, Kaseb A, Qin S, Zhu AX, Chan SL, Melgar K, Abada PB, Merle P (2021) Cabozantinib in combination with atezolizumab in patients with previously treated advanced hepatocellular carcinoma: a multicentre, phase 1b trial. *The Lancet Oncology* 22, 992-1003.

Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, Baron A, Park JW, Han G, Jassem J, et al (2018) Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 391, 1163–1173.

Lewis JE, Ebling FJP, Samms RJ, Tsintzas K and Stephens JW (2019) Going Back to the Biology of FGF21: New Insights. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 30, 491-504.

Liu ZY, Luo Y, Fang AP, Zhang YJ and Chen Y (2022) High Serum Fibroblast Growth Factor 21 Is Associated with Inferior Hepatocellular Carcinoma Survival: A Prospective Cohort Study. *Liver International* 42, 663-673.

Lu D, Zhang H, Koo H, Tonra JR, Balderes P, Prewett M, Corcoran E, Mangalampalli V, Bassi R, Anselma DJ, et al (2008) A fully human recombinant IgG1 monoclonal antibody targeting VEGFR-2 efficiently blocks receptor activation and tumor-induced angiogenesis in vivo. *Cancer Research* 68, 467-474.

Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky E, Roayaie S, Lencioni R, Koike K, Zucman-Rossi J and Finn RS (2021) Hepatocellular carcinoma. *Nature Reviews Disease Primers* 7, 6.

Matsui J, Yamamoto Y, Funahashi Y, Tsuruoka A, Watanabe T, Wakabayashi T, Uenaka T, Asada M (2008) E7080, a novel inhibitor that targets multiple kinases, has potent antitumor activities against stem cell factor producing human small cell lung cancer H146, based on angiogenesis inhibition. *Int J Cancer* 122(3), 664-71.

Ornitz DM, Itoh N (2015) The Fibroblast Growth Factor signaling pathway. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol* 4(3), 215-66.

Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, Kelley RK, Galle PR, Mazzaferro V, Salem R, et al (2022) BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *Journal of Hepatology* 76, 681–693.

Sangro B, Gomez-Martin C, de la Mata M, Inarrairaegui M, Garralda E, Barrera P, Lopez M, Morras I, Adalia R, Maurel J, et al (2013) A clinical trial of CTLA-4 blockade with tremelimumab in patients with hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology* 59, 81-88.

Santoso P, Nakata M, Shiizaki K, Boyang Z, Parmila K, Otgon-Uul Z, Hashimoto K, Satoh T, Mori M, Kuro-O M, et al (2017) Fibroblast growth factor 21, assisted by elevated glucose, activates paraventricular nucleus NUCB2/Nesfatin-1 neurons to produce satiety under fed states. *Sci Rep* 7, 45819.

Shigesawa T, Suda G, Kimura M, Shimose S, Iwamoto H, Niizeki T, Nakashima N, Maehara O, Yamada R, Sho T, et al (2020) Baseline angiopoietin-2 and FGF19 levels predict treatment response in patients receiving multikinase inhibitors for hepatocellular carcinoma. *JGH Open* 4, 880–888.

Shimose S, Iwamoto H, Niizeki T, Shirono T, Noda Y, Kamachi N, Okamura S, Nakano M, Satani M, Koga H, et al (2020) Clinical usefulness of lenvatinib for unresectable hepatocellular carcinoma in real-world practice: Multicenter analysis. *Cancer Medicine* 9, 1235–1242.

Smith J, Brown P, Lee K, Johnson A, Williams R, Taylor D, Harris M, Martin L, Thompson S and Clark E (2019) Survival outcomes among patients with hepatocellular carcinoma in a large integrated US health system: a retrospective analysis. *Journal of Clinical Oncology* 37, 1230–1239.

Smith R, Brown T, Johnson M, Lee K and Williams S (2019) Application of ELISA for Clinical Biomarker Research. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 57, 112-118.

Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A and Bray F (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 71, 209-249.

Wilhelm SM, Adnane L, Newell P, Villanueva A, Llovet JM, Lynch M (2008) Preclinical overview of sorafenib, a multikinase inhibitor that targets both Raf and VEGF and PDGF receptor tyrosine kinase signaling. *Molecular Cancer Therapeutics* 7, 3129-3140.

Wilhelm SM, Dumas J, Adnane L, Lynch M, Carter CA, Schütz G, Thierauch KH, Zopf D, Mumberg D, Baum A (2011) Regorafenib (BAY 73-4506): a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. *International Journal of Cancer* 129, 245-255.

Xiang Q, Chen W, Ren M, Wang J, Zhang L (2014) Cabozantinib suppresses tumor growth and metastasis in hepatocellular carcinoma by a dual blockade of VEGFR2 and MET. *Clinical Cancer Research* 20, 2959-2970.

Yang JD, Kim W, Matsumoto T, Hainaut P, Nakamura H, Roberts LR and Sakamoto M (2019) A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 16, 589–604.

Zhu AX, Abbas AR, de Galarreta MR, Guan Y, Lu S, Koeppen H, Zhang W, Hsu CH, He AR, et al (2022). Molecular Correlates of Clinical Response and Resistance to Atezolizumab in Combination with Bevacizumab in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Nature Medicine* 28, 1599-1611.

日本肝臓学会 (2021 年). 肝臓診療ガイドライン 2021 年版 薬物療法アルゴリズム 2023 年変更. In 一般社団法人 日本肝臓学会.
https://www.jsh.or.jp/lib/files/medical/guidelines/jsh_guidlines/medical/guideline_jp_2021_cq39_algorithm.pdf (2024 年 10 月 1 日参照).