

# 肝臓内科レター

# 21

発行：飯塚病院肝臓内科 発行日：2016年10月11日

TEL0948-22-3800 〒820-8505 福岡県飯塚市芳雄町 3-83 <http://aih-net.com>

## 「肝臓内科レター第21号」発行にあたって

飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

気持ちの良い季節になりました。先生方には平素より大変お世話になっております。今回は進行期肝細胞癌に対する世界的な標準治療である、分子標的薬ソラフェニブ（ネクサバル®）について述べたいと思います。

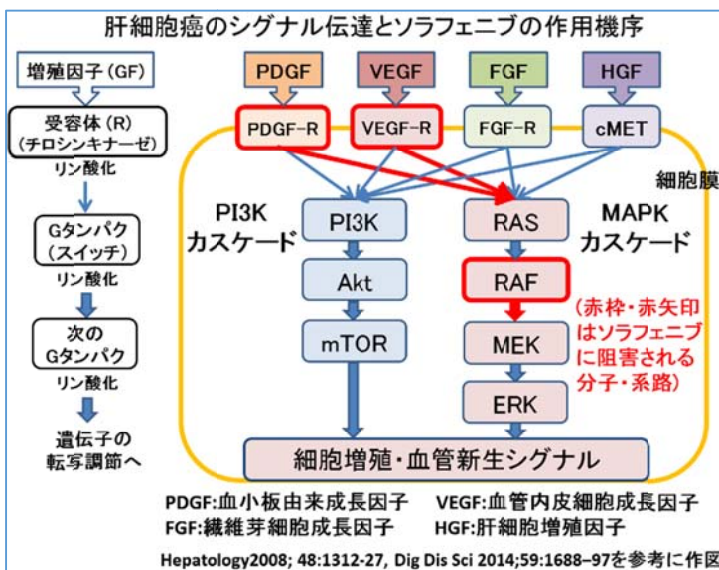
## 分子標的治療薬

従来の抗癌剤は、5FUなどの代謝拮抗薬（DNA合成阻害）、シスプラチンなどの白金化合物（DNA鎖間を架橋し固定）、エピルビシンなどの抗腫瘍性抗生物質（DNA、RNA合成阻害）、いずれも特定の癌細胞を狙ったものではなく、分裂・増殖する細胞にはすべて働きます。副作用の原因は、多くがこの事によるため、癌細胞のみに選択的に働く薬が理想的です。

分子標的薬は、癌細胞と正常な細胞の違いと、その原因になるタンパク分子（標的分子）を見つけ出し、そこを选择性に阻害するよう設計された薬で、標的分子がその疾患の本態に関わる重要なものであるほど強力な効果を発揮します。種類としては、大分子の抗体製剤と小分子のキナーゼ（リン酸化酵素）阻害剤などがあります。

例えば、2001年に登場した慢性骨髄性白血病 CML の治療薬イマチニブ（グリベック®）は、第9・第22染色体の相互転座（フィラデルフィア染色体）により発現する BCR-ABL チロシンキナーゼ（慢性白血病の根本原因—造血幹細胞の増殖シグナルを延々と出し続ける）を选择性に阻害します。治験で完全寛解率 94.5% という劇的な効果を示し、日本でもすぐに承認されました。他に、肺癌に対するゲフィニチブ（イレッサ®）、胃癌・乳癌に対するトラスズマブ（ハーセプチン®）、大腸癌に対するベバシズマブ（アバスタチン®）などがあり、いずれも各種の癌の特定の増殖因子の受容体に結合して作用します。

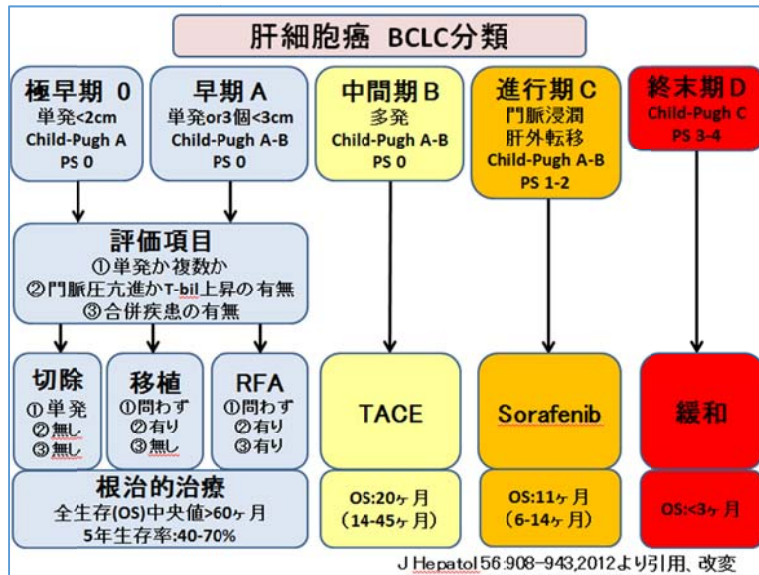
## ソラフェニブ



肝細胞癌など固形癌の多くは、CML に比べ発癌・進展のしくみはるかに複雑です。決定的な標的分子は見つかっていませんが、癌の増殖・進行に関する細胞内シグナル伝達の研究が進み、肝細胞癌を含む複数の癌種で、各種増殖因子の受容体からのリン酸化シグナルで始まる MAPK（分裂促進因子活性化蛋白質キナーゼ）カスケードとと呼ばれるシグナル伝達系が、正常細胞よりも亢進していることがわかりました。左図は、肝細胞癌の増殖シグナル伝達を私の理解の範囲で簡略化したものです。ソラフェニブは、MAPK カスケードを含むシグナル伝達系を複数の箇所でも阻害するマ

ルチキナーゼ阻害剤で、乳癌・大腸癌・肺癌の培養細胞株の増殖を抑制し (Cancer Res 64;7099-7109:2004)、肝細胞癌細胞株に対しても同様に有効と判明しました (Cancer Res 66;11851-8:2006)。

## BCLC分類での進行期肝細胞癌の標準治療



ソラフェニブは、切除不能進行肝細胞癌約 600 例を対象とした二重盲検・プラセボ対象の RCT 「SHARP trial」において、プラセボ群の中央生存期間 (MST) 7.9 ヶ月に対してソラフェニブ群 10.7 ヶ月と、たったの 3 ヶ月ですが、抗がん剤として、全身化学療法で初めて肝細胞癌に対する予後改善効果が証明されました (N Engl J Med 359:378-90:2008)。内服薬なので、この RCT には全く隙がありません。アジア・太平洋でも同様の結果が発表され (Lancet Oncol 10:25-34:2009)、2009 年に日本でも承認されました。左図は、前号にも掲載した、世界基準となりつつある肝細胞癌の BCLC 分類です。これらの RCT の結果から、進行

期 C の推奨治療法にはソラフェニブのみが記されることになりました。

### ソラフェニブの効果と副作用の特徴

SHARP trialでは、CR (著効) は 0%、PR (有効) 2%と、奏効率 (CR+PR/全例) はたったの 2%にすぎませんでした。この試験で特徴的であったのは、病勢制御率 (CRかPRかSDが 4 週以上維持できる率) 43%という部分です。つまり、ソラフェニブは、従来の抗癌剤治療のように腫瘍縮小効果を期待するのではなく、現状維持が目標の治療ということになります。



副作用で主なものには、手足症候群、血圧上昇、消化器症状 (下痢・食欲不振)、脱毛が挙げられます。手足症候群はソラフェニブに特徴的な副作用であり、手掌や足底など、普段から圧力や摩擦のかかるところに、ひりひり感、発赤、角質が厚くなる、などの症状が出て、重症化すると疼痛と水疱の形成から日常的な活動が困難になる、というもので、症状に応じて減量、休薬基準が決められています。われわれの経験上、副作用の中で、治療中止や不応と判断する原因になるものは、手足症候群よりも下痢による衰弱が多いです。

### ソラフェニブの効果に寄与する因子

#### 進行肝細胞癌におけるソラフェニブの効果に寄与する因子

(World J Gastroenterol 2014 Sep 21; 20(35): 12581-7)

**対象:** BCLC分類Cでソラフェニブ治療を30日以上受けた46例  
**性別:** 男:女=39:7 平均年齢70.6±9.6歳(48-85歳)  
**原因肝疾患:** B型:C型:他=9:26:11 Child-Pugh A:B=30:16  
**主腫瘍径>5cm:<5cm=13:33 肝内:肝外主体=28:18**

**方法:** ①全生存(OS)、無増悪期間(TTP)、②有害事象の評価と  
 ③-⑥OS、TTPに寄与する因子の特定

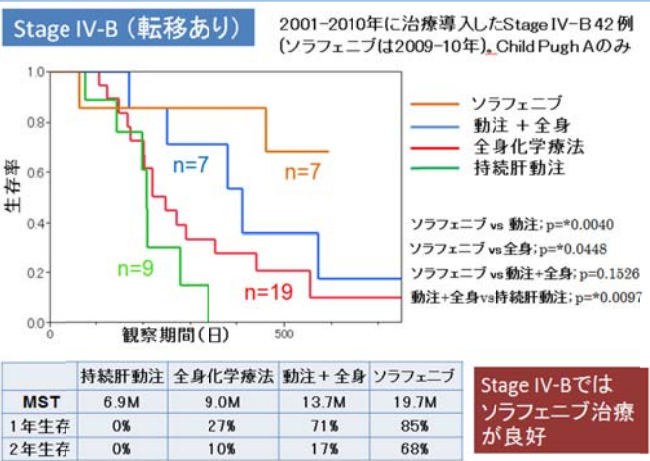
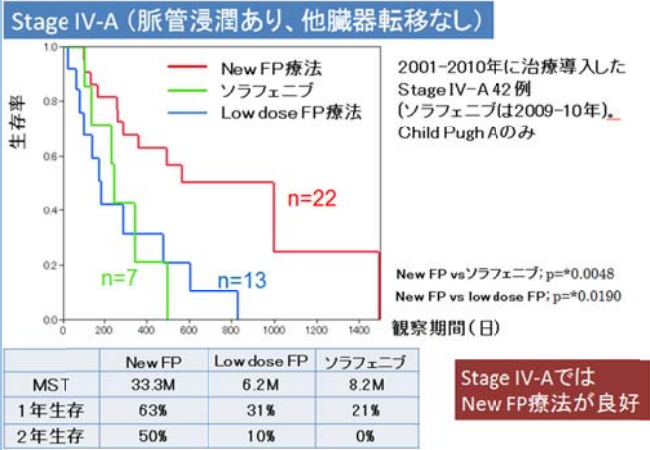
**結果:** ①全生存中央値は373日 無増悪期間は112日  
 ②手足症候群22(47.8%)、高血圧19(41.3%)、下痢15(32.6%)  
 ③原因肝疾患は全生存にも無増悪期間にも関連せず。  
 ④Child-Pugh BはAよりOSが有意に短い(462日vs 242日)。  
 ⑤OSでは主腫瘍径が、多変量解析で唯一有意な因子。  
 ⑥TTPの延長に寄与するのは、多変量解析で、  
 肝外病変主体と手足症候群が出ることの2つの因子。

肺癌のゲフィニチブではEGFR変異の有無、トラスズマブでの胃癌・乳癌ではHer2陽性かどうかなど、事前に効果を予測できるマーカーがあるのですが、肝細胞癌とソラフェニブでは今のところ臨床で有用なものはありません。そこで、マーカーではなく、奏功に關与する臨床条件があるかどうかについて、飯塚病院肝臓内科での2009年から2012年の初期の46症例を、後ろ向き研究で矢田雅佳が解析しています (左)。

効果に寄与する因子として、①主腫瘍径が小さいこと、②手足症候群が出ること、③肝外病変が主体 (肝内に大きな病変がない) であることについては、同時期の多数の報告と合致していました。

# ソラフェニブと持続肝動注化学療法との使い分け

高度進行肝細胞癌の治療別生存率(飯塚病院肝臓内科)



前号で紹介した、持続肝動注化学療法は、RCT がないため BCLC 分類では認められず、ガラパゴス化していますが、日本では広く行われており、後ろ向き研究では、全生存率はソラフェニブと持続肝動注で差がない、という結果が報告されています (J Dig Dis 16:505-12:2015)。

持続肝動注が奏功した長期生存例を何例も経験すると、国際標準とはいえ、CR が出ずに現状維持しか狙えないソラフェニブを選択することにはためらいがあります。では、各治療法は、どのような症例が望ましいのか、飯塚病院肝臓内科でも過去に検討しました (2011JDDW のシンポジウム

で田尻博敬が発表)。

脈管浸潤を伴う高度進行症例 (日本の分類で Stage IV-A) では持続肝動注 (New FP 療法) が優れ、遠隔転移例 (Stage IV-B) ではソラフェニブが良い、という結論でした。なお、下図の全身化学療法とは、鎖骨下静脈にカテーテルポートを埋め込み、動注と同様のスケジュールで化学療法を行うもので、ソラフェニブ登場前に、転移例に施行していたものです。

これらの検討の結果から、ソラフェニブの良い適応は、

①Child-Pugh 分類 A、②遠隔転移症例が挙げられ、あまり

良い適応ではないものには、①Child-Pugh 分類 B、②主腫瘍が大きなもの、③門脈腫瘍塞栓などの脈管浸潤例が挙げられます。また、TACE 不応症例では、不応の判断を早期に行い、無駄な治療を繰り返さずにソラフェニブや持続肝動注へ移行したほうが良いと言われています (J. Microwave Surg 32:13-18:2014)。

飯塚病院肝臓内科では、カンファレンスにおいて、症例ごとにこれらの条件・治療効果を皆で十分に検討したうえで、柔軟に治療法を使い分け、あるいはスイッチしていくように心がけています。また、進行例の予後改善のためにも、ソラフェニブに続く新しい分子標的薬の治験 (ほとんどが RCT) には積極的に参加するようにしています。

さて、7ヶ月にわたって飯塚病院での肝細胞癌の主な治療について、ひととおり述べさせていただきました。次号からはしばらく B 型肝炎についての話に移りたいと思います。

## □外来スケジュール 受付時間 (○初診・●再診) 8:00~11:30

	月	火	水	木	金
本村 健太		●	●	●	
矢田 雅佳		○/●		○/●	●
千住 猛士	○/●	●			○/●
宮崎 将之	●		○/●		○ (隔週)
田中 紘介			●	●	○ (隔週)
増本 陽秀	●				●

※金曜日の新患は宮崎・田中が交代で担当します。