

「肝臓内科レター第75号」発行にあたって

飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

桜の季節も過ぎ、気持ちの良い天気が続くようになってきました。先生方にはいつも大変お世話になっております。今回からは、肝細胞癌の化学療法について述べていきたいと思っております。

<肝細胞癌に対する従来の殺細胞性抗癌剤の効果>

肝細胞癌に対して、主として血管造影下に肝動脈内投与される抗癌剤には、エピルビシン、アドリアマイシンなどのアンスラサイクリン系抗癌抗生物質や、シスプラチンなどの白金化合物、代謝拮抗薬フルオロウラシルなどがありますが、実はこれらの有効性を証明した臨床研究はなく、日本の肝癌診療ガイドラインでは「推奨される特定の抗癌剤はない」と記載されています（日本肝臓学会編 肝癌診療ガイドライン2017年版）。

全身化学療法は、肝動注と比べて血管造影手技の影響が入らないため、薬効をより厳密に評価するランダム化比較試験(RCT)を行うことができますが、1980-90年代に単剤としてRCTが複数回行われた、アドリアマイシン、5-フルオロウラシル(5-FU)、インターフェロン α は、いずれもプラセボとの有意差を示すことができませんでした(AIment Pharmacol Ther 12;111-126:1998)。

インターフェロンを除くと、従来のいわゆる殺細胞性抗癌剤は、細胞内のDNAや微小管を標的として細胞を傷害するのですが、がん細胞だけでなく正常細胞にも働くため、効果を上げるために投与量を増やすと副作用が厳しくなります。より有効な新しい治療薬を作るためには、がん細胞・組織に特有に存在し、正常細胞・組織には無い、もしくは少ない標的を見つける必要がありました。

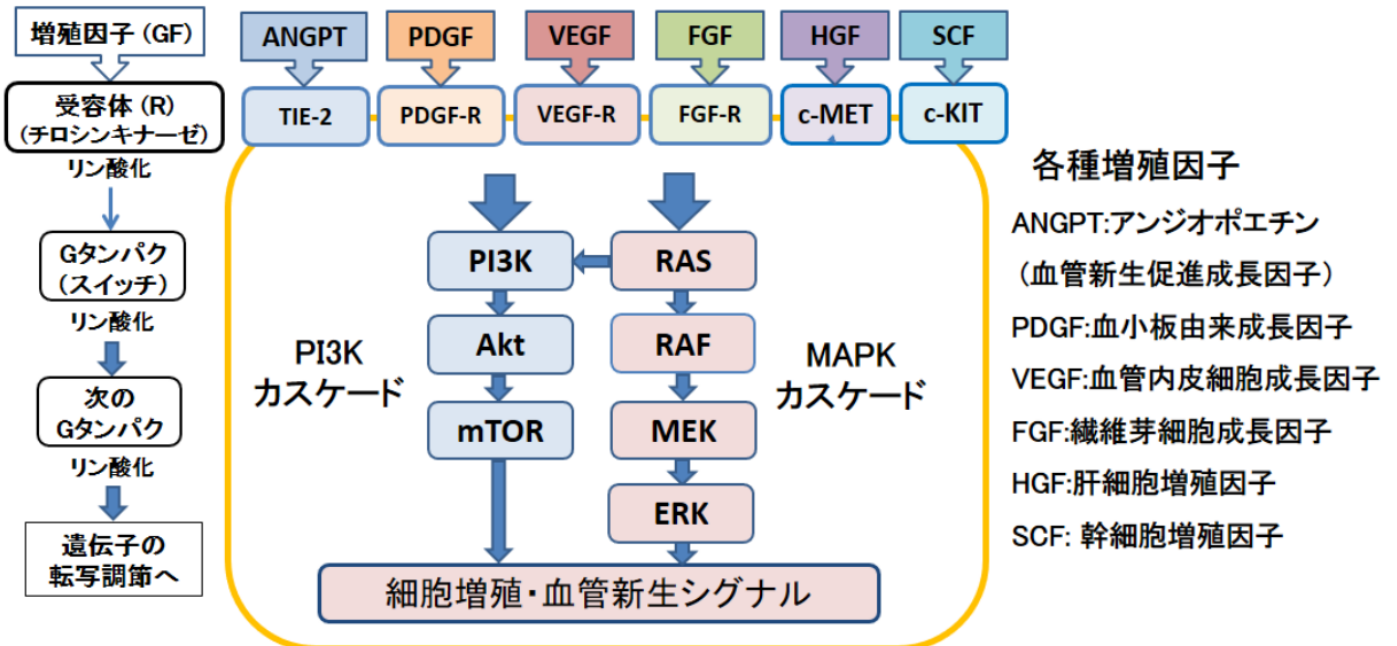
<肝細胞癌の増殖シグナル伝達機構>

がん研究の分野では、1970年代のがん遺伝子「Src 遺伝子」、がん抑制遺伝子「Rb 遺伝子」の発見を皮切りに多数のがん遺伝子・がん抑制遺伝子が判明し、がんは正常細胞にもともと存在しているこれらの遺伝子に変異が生じることによって、がん遺伝子は活性化し、がん抑制遺伝子ではその働きが失われて発癌することがわかりました。

がん遺伝子の活性化は細胞の増殖シグナルの活性化に直接つながるので、1980-1990年代には、細胞内の増殖シグナル伝達の研究がさかんになりました。増殖シグナルは、多くのがん遺伝子がコードしているリン酸化酵素(キナーゼ)が介在して伝達されるため、これらのキナーゼを標的にした治療薬=分子標的薬が開発されるようになりました。初期に登場して劇的に有効だったのが、慢性骨髄性白血病(CML)に対するAb1タンパク質チロシンキナーゼ阻害剤イマチニブ(グリベック®)です。この成功は製薬会社の興味を引き、これを皮切りに多くの種類のがんに対するキナーゼ阻害剤が開発されることになりました(がん-4000年の歴史-第5部「われわれ自身のゆがんだバージョン」早川書房2016年)。

ちなみに、2006年に米国で開始された大型がんゲノムプロジェクトTCGA(The Cancer Genome Atlas)においては、肝細胞癌を含む多様な33種類、9125例のがんを調べた結果、がんの増殖シグナル経路が10種類に区別されています(Cell 173;21-337:2018)。

肝細胞癌の増殖因子シグナル伝達略図



Hepatology2008; 48:1312-27, Dig Dis Sci 2014;59:1688-97
 Journal of Cancer Therapy 4:426-439, 2013を参考に作図

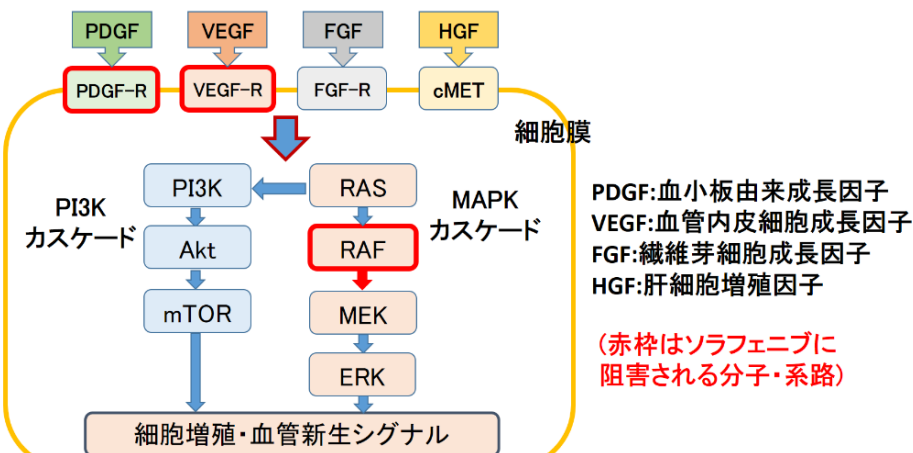
このうち、肝細胞癌の主な増殖シグナルを単純化すると、上の図のようになります。増殖シグナルは、細胞膜の受容体型チロシンキナーゼのリン酸化から始まり、各種キナーゼの働きでリン酸化のシグナルが経路（カスケード）の下流に伝わるようになっていきます。異なる種類の受容体からのシグナルも下流のカスケードは共通しています。なお、肝細胞癌では図内の2つの経路以外に「Wnt/ β カテニン経路」、「ヘッジホッグ経路」が活性化していることが多いのですが、これらを標的とした治療薬は現時点では存在しないため省略しています。

<ソラフェニブ>

がんの10種類の増殖シグナル経路のうち、MAPK (Mitogen-activated protein kinase) カスケードは多くのがんで亢進している主要な増殖シグナル経路です。さまざまな培養細胞や動物実験の結果から、この経路の中でも特に「RAF」のキナーゼを標的とした治療薬が有望と考えられました (Mol. Cancer Ther. 4;677-685:2005)。

バイエルとオニクスという2つの製薬会社が共同して開発が始まり、20万種類の化合物がスクリーニングされてRAFキナーゼに活性を持つ分子が特定され、その構造をもとに約1000の化合物が作成され、その中で最も強くRAFキナーゼと反応したものをさらに改良して最終的に作られたのがBAY43-9006 (ソラフェニブ) でした (Expert Opin Drug Discov. 10;427-39:2015)。

ソラフェニブの作用機序



Hepatology2008; 48:1312-27, Dig Dis Sci 2014;59:1688-97を参考に作図

当初はRAFキナーゼ阻害剤として開発されたソラフェニブですが、その後の研究で、乳癌・大腸癌・非小細胞肺癌の細胞培養とマウスへの細胞移植した実験の結果から、血小板由来成長因子 (PDGF) 受容体、血管内皮細胞成長因子 (VEGF) などの受容体のキナーゼ活性も阻害することがわかりました (Cancer Res 64;7099-7109:2004)。また、肝細胞癌細胞株に対しても同様に有効でした (Cancer Res 66;11851-8:2006)。

まず、69例の難治性固形癌患者を対象とした第I相試験（安全性と薬理的動態の検討が主目的）において、結果として肝細胞癌1例でPR、腎細胞癌1例で約1年以上のSDが得られたことから、両疾患を優先して臨床開発が行われることになりました（J Clin Oncol 23:965-972:2005）。

そして、切除不能進行肝細胞癌を対象とした国際共同第III相試験「SHARP試験」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、ハザード比は0.69（ $p=0.00058$ ）と、わずか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）。SHARP試験はヨーロッパ中心でしたが、中国・台湾・韓国でも「アジア太平洋試験」が行われ、ソラフェニブ群のOS中央値は6.5カ月、プラセボ群は4.2カ月で、ハザード比0.68（ $p=0.014$ ）とこちらも有効性が明らかな結果でした（Lancet Oncol. 10:25-34:2009）。ちなみに、アジア太平洋試験での生存期間が短いのは、B型肝炎を持つ患者が71%にもおよび（SHARP試験では13%）、肝外転移例が多く、全身状態（Performance status: PS）などもより悪かった、などの条件の違いによるものだと考えられています。

これらの臨床試験には日本が含まれていなかったため、独自の第I相試験が行われて日本人における推奨用量及びその忍容性が確認されたうえで（Cancer Sci. 99:159-65:2008）、2009年5月に切除不能の肝細胞癌に対して保険適応となりました。

次号では飯塚病院でのソラフェニブ投与例の統計、ソラフェニブにかなわなかった分子標的薬、ソラフェニブ治療後の二次療法などについて触れたいと思います。

新任医師のご紹介



長澤 滋裕（ながさわ しげひろ） 2015年卒

- 出身地：福岡県
- 出身校：自治医科大
- 専門：肝臓、内科学
- コメント：筑豊の医療に貢献できるようがんばります。
よろしく願いいたします。

	月	火	水	木	金
本村 健太		○/●		●	
矢田 雅佳		○/●		●	●
田中 紘介		●	●	○/●	
栗野 哲史	○/●		●		●
森田 祐輔	●				○/●
長澤 滋裕			○/●		
増本 陽秀	●				●

□外来スケジュール 受付時間（○初診・●再診） 8:00～11:00