

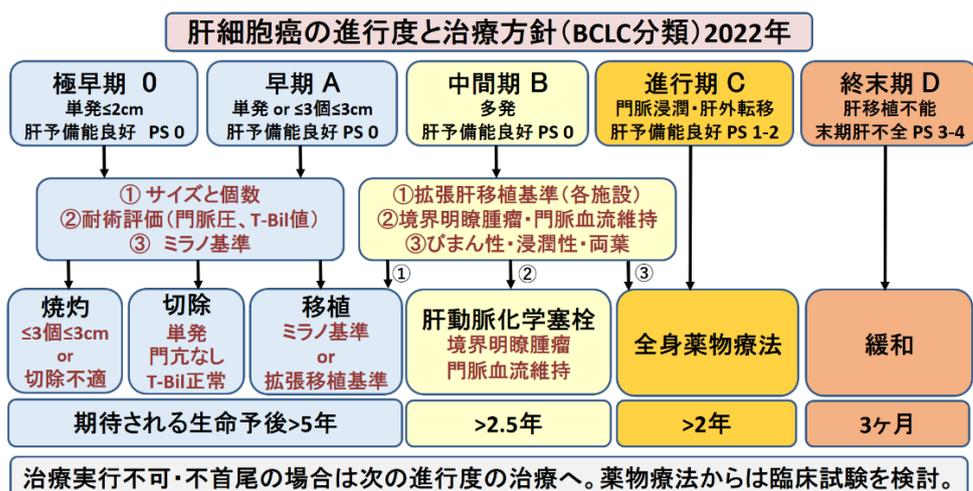
「肝臓内科レター第89号」発行にあたって

飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

今年も早くも半分近く過ぎたこととなります。先生方にはいつも大変お世話になっております。今回は進行肝細胞癌に対する全身薬物療法のまとめです。

<全身薬物療法の位置づけの変化—BCLC分類での扱い>

Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging and treatment strategyは2012年に欧州肝臓学会 (EASL) で作成された肝細胞癌の進行度分類・治療指針で、現在では欧州にとどまらず、言わば国際標準進行度分類として使用されています。日本独自の肝細胞癌の進行度分類・ガイドラインも作成されていますが、新規治療の国際共同試験などは BCLC 分類に沿って行われるので、日本の肝臓専門医も治療方針は別として進行度分類としては BCLC 分類を使用することが多くなっています。



J Hepatol 76: 681-693,2022より引用、要約

能の項目は2012年版ではChild-Pugh分類のみ記載されていたのですが、2018年版からはChild-Pugh分類のみではなくALBIやMELD (Model for End-Stage Liver Disease) スコアなども含めて評価する、とされました。また、従来問題視されていた点として、病態が幅広い「中間期 B (BCLC-B)」に対する治療法が「肝動脈化学塞栓術 (TACE)」のみだったのが、2022年版では条件次第で「肝移植」と「全身薬物療法」の選択肢が加えられています。全身薬物療法の適応範囲がBCLC-CからBCLC-Bの一部にまで広がった形になりました。

BCLC 分類は新たな知見をもとに順次改訂されており、2018年の改訂を経て2022年の最新版が発表されました (左図)。2018年版まではシンプルさも利点の一つでしたが、2022年版は「全身化学療法」の一次・二次治療の詳細から病態進行時や二次治療以降の方針決定の指針まで記載されてかなり煩雑になってしまったので、その部分は1行の文章に要約してみました。

他の大きな変化としては、肝予備

<肝細胞癌の全身薬物療法の推移>

肝細胞癌に対する薬物療法の近年の推移をできるだけ単純な表にしてみました (次頁)。薬剤名の語尾に「ニブ」が付く薬剤は分子標的薬の中の「キナーゼ阻害剤」で剤形としては内服薬、「マブ」が付くものは抗体医薬品で点滴静注される製剤です。

進行肝細胞癌に対する全身薬物療法の推移(太字が新薬)

年次	一次治療薬	二次以降の治療薬
2007年	ソラフェニブ	なし
2017年		レゴラフェニブ
2018年	ソラフェニブ レンバチニブ	ソラフェニブ レンバチニブ レゴラフェニブ
2019年		ソラフェニブ レンバチニブ レゴラフェニブ ラムシルマブ
2020年	アテゾリズマブ+ベバシズマブ	ソラフェニブ レンバチニブ レゴラフェニブ ラムシルマブ カボザンチニブ

肝細胞癌に対する薬物療法は2007年のソラフェニブの登場後、新たな一次治療薬はなかなか登場してきませんでした。まず2017年に、ソラフェニブが副作用の問題なく使用できた症例に限って、二次治療薬としてレゴラフェニブが使用できるようになりました。レゴラフェニブは簡単に言うとソラフェニブを強力にした薬剤です。

2018年には臨床試験でソラフェニブに対して「非劣性」を示したレンバチニブが使用できるようになり、一次治療薬がソラフェニブか

レンバチニブの2種類になりました。レゴラフェニブはソラフェニブ後のみという制限はありますが、必要があればレンバチニブ→ソラフェニブ短期間投与→レゴラフェニブの順で使用すれば良いので大きな制約ではありません。2019年には AFP400ng/ml 以上の症例であれば前治療薬が何であっても使用できる二次以降の治療薬としてラムシルマブ（抗 VEGF 受容体抗体）が登場しました。

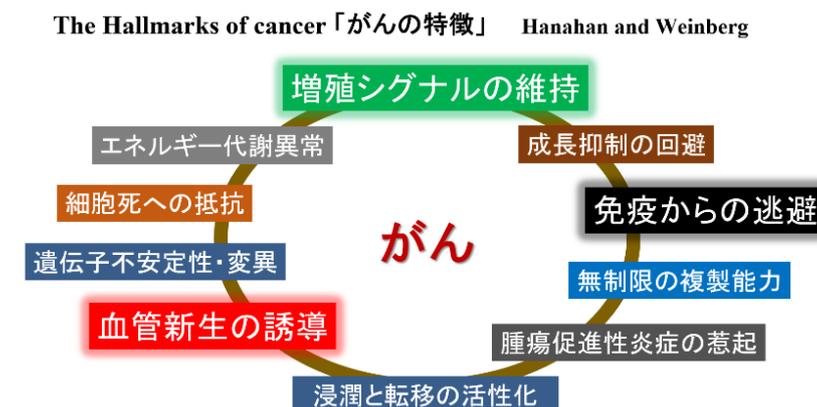
そして2020年に臨床試験でソラフェニブを凌駕する成績をしめしたアテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法が登場しました。ソラフェニブもレンバチニブも二次以降の治療薬という扱いになりました。また、最初から二次以降の治療薬として開発されたカボザンチニブというキナーゼ阻害剤も登場しました。

このような経過で二次以降の治療薬として多数の薬剤がひしめくようになったのですが、「アテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法後」の条件での二次治療でどの薬が最も奏功するのか、二次・三次療法はどういう順番が良いか、などという点については、現在、国内でアテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法を導入した症例を登録して前向きに観察していく多施設共同研究が複数行われており、実臨床データとしての報告はいずれ出てくると思われます。

<現在の肝細胞癌の全身薬物療法のコンセプトについて>

現在の肝細胞癌に対する全身薬物療法について、もう少し別の角度から整理してみます。

2000年に米国人の著明の2人の研究者、Robert Weinberg 博士（現マサチューセッツ工科大学教授）と Douglas Hanahan 博士（現 Swiss Institute for Experimental Cancer Research）が発表した「Hallmarks of Cancer」という総説があります（Cell 100;57-70:2000）。これは、がん研究の成果をまとめて「がんの特徴」を整理し、これらを焦点にして研究して新たな治療法を見いだそうという主旨で発表されたもので、その後のがん研究を導く指針となってきた論文です。その後の研究の成果を踏まえて2011年に「Hallmarks of Cancer: the next generation. (Cell 144;646-74:2011)」と2022年に「Hallmarks of Cancer: New Dimensions. (Cancer Discov. 2;31-46:2022)」(こちらは Hanhan 博士のみが著者)という新たな総説が出ています。左の図は2011年版の論文に掲載された図を日本語訳して単純化したものですが、がんの10個の特徴が掲げられています。



この10個の特徴のうち、現在の肝細胞癌に対する薬物療法の標的になっているものは「増殖シグナル」「免疫」「血管新生」の3箇所です。

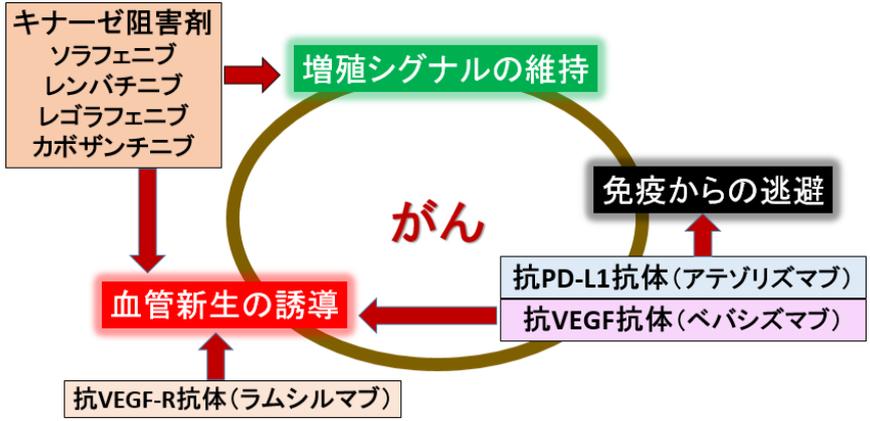
増殖シグナルの抑制を狙ったものが、キ

ナーゼ阻害剤です。キナーゼ阻害剤はマルチキナーゼ阻害剤なので、細胞表面の複数の増殖因子の受容体（チロシンキナーゼ活性を持つ）に結合して作用する他、ソラフェニブ、レゴラフェニブは細胞内部のシグナル伝達の

経路のキナーゼ「RAF」にも結合して増殖シグナル伝達を阻害します。薬剤によってどの受容体・キナーゼに強く結合するかの特性が異なるのですが、肝細胞癌に対するキナーゼ阻害剤は VEGF 受容体に結合して「血管新生」のシグナル伝達を抑制する性質が共通しています。

2020 年から臨床で使用できるようになったアテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法はがん細胞の増殖シグナルを直接は抑制しないのですが、「免疫」の強化と「血管新生」

現在の肝細胞癌の全身薬物療法のコンセプト



の抑制によってキナーゼ阻害剤のソラフェニブを上回る効果を示しました。

では、「増殖シグナル」「免疫」「血管新生」の 3 箇所を抑えると良い結果が得られるのではないかというアイデアが当然出てきます。チェックポイント阻害剤であるペンブロリズマブ（抗 PD-1 抗体）とレンバチニブ（キナーゼ阻害剤）の肝細胞癌に対する併用療法は第 I 相試験（既に臨床で承認・使用されている薬剤の組み合わせなので正確には「Phase Ib」という探索的試験）において全生存 OS 中央値が 22.3 ヶ月という良好な成績が発表され（JCO 38;2960-2970:2020）、現在第 III 相試験「Keynote-524」が行われています。この組み合わせは 2022 年 2 月には「根治切除不能又は転移性腎細胞癌」に対して適応承認されており、第 III 相試験の結果次第で肝細胞癌に使用できるようになるかもしれません。

次号からは、肝細胞癌の全身薬物療法に関しての飯塚病院肝臓内科の臨床研究や参加させていただいた治験の論文などについてまとめていきたいと思います。

肝臓内科 外来担当医師

	月	火	水	木	金
本村 健太		○/●		●	
矢田 雅佳	●	○/●		●	●
田中 紘介		●	●		○/●
栗野 哲史	○/●		●		●
黒坂 一輝				○/●	
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

