

「肝臓内科レター第90号」発行にあたって

飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

梅雨がなくて蒸し暑い変な7月ですがいかがお過ごしでしょうか。先生方にはいつも大変お世話になっております。今回からは近年の肝細胞癌の全身薬物療法の進歩の中で、飯塚病院肝臓内科で行ってきた臨床研究や、施設として関与できた臨床試験（治験）について紹介したいと思います。

＜進行肝細胞癌に対する全身薬物療法の推移・飯塚病院が参加した治験等について＞

進行肝細胞癌に対する全身薬物療法の年代ごとの推移と、飯塚病院肝臓内科が参加することができた臨床試験を表にしました。

肝細胞癌の薬物療法の推移と飯塚病院が参加した臨床試験

年	標準治療（保険適応）		飯塚病院が参加した臨床試験（薬剤名）	期間
	一次治療薬	二次以降の治療薬		
2009	ソラフェニブ	なし	EVOLVE-1(エベロリムス) REACH(ラムシルマブ) RESORCE(レゴラフェニブ) JET-HCC(チバンチニブ) REACH2(ラムシルマブ)	2010-2013 2010-2014 2013-2016 2013-2016 2015-2017
2017		レゴラフェニブ		
2018	ソラフェニブ レンパチニブ	ソラフェニブ レンパチニブ レゴラフェニブ	VEGF Liver 100(アベルマブ+アキシチニブ) レンパチニブ+ニボルマブ(Phase 1b)	2017-2019 2017-2020
2019		ソラフェニブ レンパチニブ レゴラフェニブ ラムシルマブ		HIMALAYA(デュルバルマブ+トレメリズマブ) カボザンチニブ（国内第II相）
2020	アテゾリズマブ +ペバシズマブ	ソラフェニブ レンパチニブ レゴラフェニブ ラムシルマブ カボザンチニブ		

今回は 2009-2017 年に切除不能肝細胞癌に対する一次治療薬の標準治療であったソラフェニブ治療について、飯塚病院肝臓内科が参加できた臨床試験、および飯塚病院肝臓内科独自で行ってきた臨床研究について述べます。

＜ソラフェニブに関する臨床試験への参加＞

2007年10-11月にソラフェニブ（ネクサバル®）が欧米で承認されましたが、このもとになった臨床試験は欧米の SHARP 試験（NEJM 359;378-90:2008）と中国・台湾・韓国の Asia-Pacific 試験（Lancet Oncol 10;25-34:2009）には日本は含まれていませんでした。日本では個別に安全性・用量確認目的の第I相試験が行われたうえで、1年半遅れで2009年5月に切除不能の進行肝細胞癌に対して保険適応となりました。

飯塚病院肝臓内科はこの国内第I相試験ではなく、2006年から2010年にかけて行われた「根治的治療不能の肝細胞癌に対して肝動注塞栓化学療法（TACE）を施行した患者を対象としたBAY43-9006の第III相臨床試験」に1名の患者さんが参加され、2007年からソラフェニブ治療を経験することができました。この臨床試験はTACE施行後にソラフェニブを投与し無増悪期間をプラセボと比較検討するという内容でしたが、結果としてはソラフェニブ投与の有効性を示すことができませんでした（Eur J Cancer 47;2117-27:2011）。

<飯塚病院独自の肝細胞癌に対するソラフェニブ治療に関する臨床研究>

飯塚病院肝臓内科独自の臨床研究で論文化できたのは以下の2つです。

飯塚病院独自の肝細胞癌のソラフェニブ治療に関する研究論文

① Indicators of sorafenib efficacy in patients with advanced hepatocellular carcinoma.

Yada M, Masumoto A, Motomura K, Tajiri H, Morita Y, Suzuki H, Senju T, Koyanagi T
World Journal of Gastroenterology 20 : 12581-7, 2014

② Hepatitis C virus eradication ameliorates the prognosis of advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib

Kuwano A, Yada M, Nagasawa S, Tanaka K, Morita Y, Masumoto A, Motomura K
Journal of Viral Hepatitis 29: 543-550, 2022

論文①は2009年から2012年に飯塚病院でソラフェニブ治療を行った46症例に関して、治療効果に寄与する因子を後ろ向きに解析したものです。Child-Pugh BはAより全生存期間OSが有意に短いこと、多変量解析では全生存OSに寄与する因子は主腫瘍径が小さいこと、無増悪期間TTPに寄与するのは手足症候群が出ること・肝外病変が主体であることだった、という内容でした(2016年の肝臓内科レター21号にまとめを載せています)。

論文②は昨年解析を行って本年に投稿・採択されたばかりのもので、要約すると、ソラフェニブ治療を受けた

C型肝炎による肝細胞癌でソラフェニブ治療を受けた症例の全生存OSに寄与する因子

項目	単変量解析			多変量解析		
	ハザード比	95%信頼区間	p値	ハザード比	95%信頼区間	p値
年齢	1.01	0.98-1.04	0.6734			
性別(男性/女性)	0.84	0.49-1.55	0.5669			
HCV除去	0.44	0.26-0.72	0.0011	0.46	0.26-0.78	0.0041
ALBI score	3.06	1.76-5.30	< 0.0001	2.29	1.20-4.37	0.012
最大腫瘍径 (cm)	1.2	1.04-1.36	0.0139			
脈管浸潤	1	0.53-1.74	0.9894	1.11	0.94-1.28	0.2152
肝外転移	1.31	0.80-2.08	0.2746			
BCLC	1.12	0.78-1.64	0.5381			
AFP	1	0.99-1.00	0.2739			
PIVKA-II	1	0.99-1.00	0.4279			

Journal of Viral Hepatitis 29: 543-550, 2022を元に作成

症例の多くを占めていたC型肝炎による肝細胞癌では、C型肝炎ウイルスHCVの除去が行われていた症例のほうが、除去されていなかった症例に比べて圧倒的に予後が良好であったことを示したものです。

左の表に解析の対象となった症例の背景と治療成績を示します。HCV除去群とHCV非除去群の全生存OSの中央値は10ヶ月も差が出ていますが、無増悪再発期間PFSは同等で、ソラフェニブの奏効にも差はありませんでした。背景では両群間のアルブミン値に有意差があり、アルブミンとビリルビンから計算されるALBIスコアもHCV除去群で良い傾向でした。全生存OSに寄与する因子の多変量解析ではHCV除去とALBIスコアが抽出されました。HCV除去によって肝予備能が維持されたことが生命予後改善に寄与したと考えられます。

C型肝炎ウイルス除去による進行肝細胞癌ソラフェニブ治療例の生命予後改善

対象: 2009~2021年に飯塚病院肝臓内科でソラフェニブ治療を受けた233例中過去にHCV-RNA陽性であった123例から「ソラフェニブ投与期間2ヶ月未満」「他の慢性肝疾患を合併」を除いた103例(HCV除去43例vs HCV非除去60例)

	項目	全例(103例)	HCV除去(43例)	HCV非除去(60例)	p-value
背景	年齢	75 (69-81)	74 (68-78)	76.5 (69.5-82)	0.1972
	性別(男性/女性)	81/22	35/8	46/14	0.563
	最大腫瘍径 (cm)	2.5 (1.6-4.0)	2.3 (1.5-3.0)	3 (2-5)	0.0756
	肝内腫瘍数>5	61 (59.2%)	27 (62.8%)	34 (56.7%)	0.7643
	アルブミン値(g/dL)	3.5 (3.1-3.8)	3.7 (3.3-3.9)	3.4 (3.1-3.8)	0.0332
	ビリルビン値(mg/dL)	0.8 (0.6-1.2)	0.8 (0.6-1.2)	0.9 (0.625-1.2)	0.7654
	ALBI score	-2.215 (-2.516-1.854)	-2.279 (-2.586- -2.027)	-2.138 (-2.446- -1.766)	0.0647
成績	OS(月)	15.6(14.0-21.8)	24.0(14.9-40.9)	14.1(10.3-15.6)	0.001
	PFS(月)	2.8(2.6-3.2)	3.0(2.6-3.4)	2.8(2.6-3.3)	0.876
	ORR (CR+PR)	11 (10.7%)	5 (11.7%)	6 (10.0%)	0.7429
	DCR (CR+PR+SD)	26 (25.2%)	11 (25.7%)	15 (25.0%)	0.8596

Journal of Viral Hepatitis 29: 543-550, 2022を元に作成

ソラフェニブが登場して治療成績の解析が始まると、我々の論文①でも触れましたが予後には肝予備能が最も重要であることがはっきりしてきました。C型肝炎-肝硬変ではウイルス除去が肝予備能改善に直結します。国

内では、肝細胞癌に対するウイルス除去は手術やラジオ波焼灼療法などの根治的治療後にのみ可能とする考えが根強かったのですが、飯塚病院肝臓内科では根治困難な肝細胞癌症例に関して、肝動注化学塞栓療法 TACE 後など、肝細胞癌の治療を行わないで良い期間を作ることができれば可能な限りウイルス除去を図るようになってきており、積極的ウイルス除去が予後改善には重要であることを主張したいとずっと考えていました。後ろ向き研究ですが、飯塚病院肝臓内科が単施設で解析を行えたことも含めて意義ある報告だと思っています。

＜肝細胞癌症例に対する C 型肝炎ウイルス除去治療の費用対効果について＞

肝細胞癌症例のウイルス除去に消極的・否定的な考えが根強かった背景は、保険診療であることから主に費用対効果の問題が懸念されたためですが、この点についても一応述べておきたいと思います。医療の費用対効果分析では「質調整生存年 (quality-adjusted life year: QALY)」という指標があり、1QALY は「健康な 1 年間」です。

HCV 除去治療法の内訳

治療薬	症例数
インターフェロン	12
ペグインターフェロン	4
ペグインターフェロン+リバビリン	5
ダクラタスビル+アスナプレビル	7
ソフォスブビル+リバビリン	3
ソフォスブビル・レジパスビル	3
エルバスビル+グラゾプレビル	2
グレカプレビル+ピブレンタスビル	1
その他	6
合計	43

日本では 1QALY 増加に見合う医療コストが 500-1000 万円程度が目安とされ (例えば透析の年間治療費は 500 万円)、抗がん剤などでは 750 万円/1QALY が薬価改定の目安になっています (中医協)。HCV 除去のコストは、現在主力のグレカプレビル・ピブレンタスビル (マヴィレット®) の 8 週治療で 300 万円台、肝硬変での 12 週治療で 500 万円以内です。我々の症例で使用された内訳は左の表のようになっており、インターフェロン～ペグインターフェロン時代は 200 万円以内、ダクラタスビル+アスナプレビルで 200 万円台、ソフォスブビル以降の DAA 治療で 500-600 万円以内であり、平均を概算すると 300 万円程度でした。現在では C 型肝炎の肝細胞癌症例はかなり少なくなったので、今後あまり大きな議論になる

こともなさそうですが、費用対効果が見合わないものではないと言えます。

今回は 2009-2017 年に飯塚病院肝臓内科が参加していた臨床試験 (治験) について述べたいと思います。

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