

「肝臓内科レター第98号」発行にあたって

飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

早くも3月になってしまいました。先生方には平素より大変お世話になっております。今月号も肝疾患のまとめ編で、先月の「肝細胞癌」の局所療法に続いて「肝細胞癌」の薬物療法についてです。

<肝細胞癌の薬物療法—分子標的薬(キナーゼ阻害剤)>

・がん細胞が増大する(増殖する)しくみや、がん栄養を届ける腫瘍血管が増えるしくみが研究されて、「増殖シグナル」を抑えることでがんを治す薬が開発されるようになった。

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

・すべてのリン酸化酵素を阻害すると生命維持ができなくなるので、数か所のキナーゼを抑えるような薬が選ばれている。

・進行した肝細胞癌に対しては、有効な薬物療法がなかったが2009年にソラフェニブ(商品名ネクサバル)という分子標的薬が登場した。この薬は癌の進行を遅らせることで効果を発揮した。

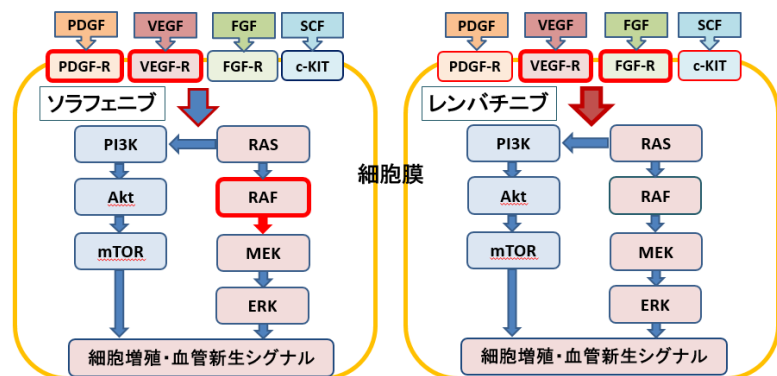
・2018年にはレンバチニブというより強力な効果がある(3割くらいの確率で肝細胞癌を縮小させる)分子標的薬が登場した。

・ソラフェニブやレンバチニブなどの分子標的薬は、がん細胞やがんを栄養する腫瘍血管の「増殖シグナル」の経路を妨げる。増殖シグナルはリン酸化の連鎖で伝わっていく。分子標的薬は狙った何種類かの「リン酸化酵素(キナーゼ)」を阻害する。ソラフェニブやレンバチニブなどの分子標的薬は「キナーゼ阻害剤」とも呼ばれている。

・キナーゼ阻害剤の治療では「手足症候群」や「蛋白尿」の他、下痢・食欲不振・倦怠感などの副作用が高頻度で見られる。

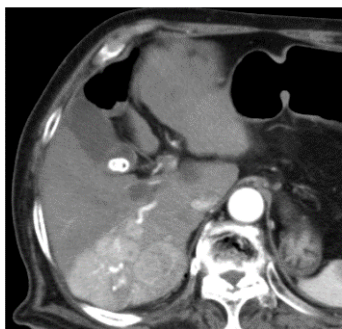
ソラフェニブとレンバチニブの作用機序 赤枠は作用部位

PDGF:血小板由来増殖因子 VEGF:血管内皮細胞増殖因子 FGF:繊維芽細胞増殖因子 HGF:肝細胞増殖因子



Hepatology 2008; 48:1312-27, Dig Dis Sci 2014;59:1688-97, Journal of Cancer Therapy 4:426-439, 2013を参考に作図

レンバチニブ治療で見られる特徴—腫瘍血流の著しい低下



導入前

AFP 17.4 ng/ml
PIVKA-II 23870 mAU/ml
Child-Pugh 5点



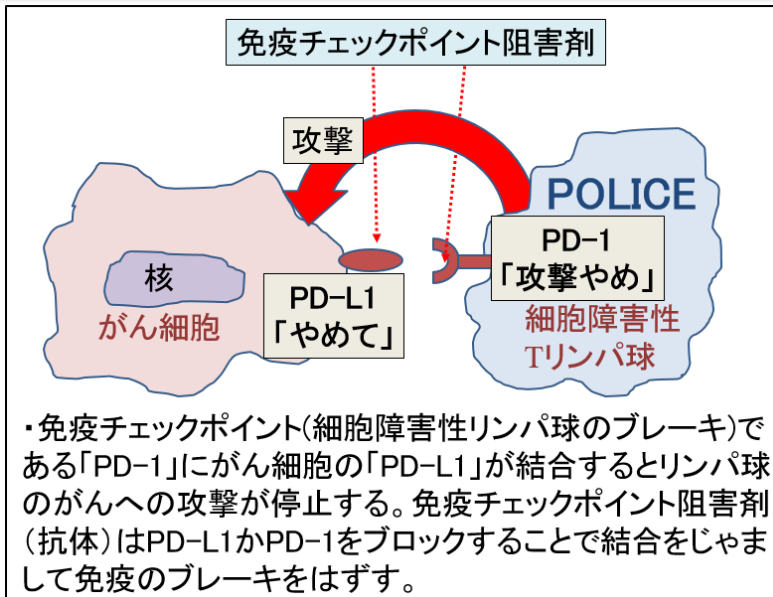
導入1.5ヶ月後

AFP 3.2 ng/ml
PIVKA-II 9793 mAU/ml
Child-Pugh 7点

キナーゼ阻害剤の副作用「手足症候群」



<肝細胞癌の薬物療法—免疫複合療法>



・2020年に進行した肝細胞癌に対する薬物療法(化学療法)としてアテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法が使用できるようになった。これは、免疫チェックポイント阻害剤(抗PD-L1抗体)アテゾリズマブ(テセントリク®)と血管新生阻害剤(抗VEGF抗体)ベバシズマブ(アバスタチン®)を組み合わせた治療。

・「VEGF(血管内皮増殖因子)」は、がんの栄養血管を増やす最も強力な増殖因子。

・VEGFはがんの栄養血管を増やすと同時にがんに対する免疫を抑制する効果を持つ。

・抗VEGF抗体はVEGFの免疫抑制作用を阻害するため、チェックポイント阻害剤との併用で相乗効果が期待される。

・アテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法は肝予備能が不良だと治療の結果が良くないことがわかってきた。

・副作用としては蛋白尿が多く、長期投与で免疫チェックポイント阻害剤使用に伴う免疫関連有害事象irAEが見られる。

・進行肝細胞癌の治療で重要なことは肝予備能を悪化させないこと。肝予備能さえよければ次の治療法がある。

・進行肝細胞癌の治療での問題点は治療が効くかどうか前もって予測する「バイオマーカー」がないこと。

今月号で肝疾患のまとめ編は終了で、次号からは肝臓内科レターのスタイルをちょっと変えてみようと思います。

血管内皮増殖因子VEGFの腫瘍免疫抑制作用

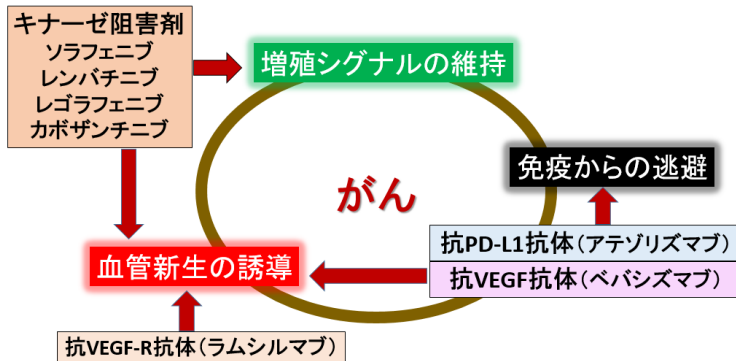
- ①樹状細胞の成熟を阻害してCTLの活性化を妨げる
- ②腫瘍に浸潤するCTLを減少させる
- ③がんを味方する抑制性T細胞(Treg)や腫瘍関連マクロファージ(TAM)、骨髄由来抑制細胞(MDSC)を増殖・腫瘍へ集積させる

(Nat Med 2: 1096-1103, 1996, Front Oncol. 4: 70, 2014, Future Oncol. 16: 975-989, 2020)

抗VEGF抗体はVEGFの免疫抑制作用を阻害する
(Front Oncol. 4: 70, 2014, Future Oncol. 16: 975-989, 2020)

チェックポイント阻害剤との併用で相乗効果が期待される。

現在の肝細胞癌の全身化学療法のコンセプト



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