

Figure 2 Cumulative incidence of hepatocellular carcinoma (HCC) development according to treatment effect: (—) sustained virological response; (.....) transient response group; (--) no response; (- ·) cessation.

HCC. There was no significant difference in the cumulative incidence of HCC between the TR and NR groups ($P = 0.394$). In contrast, the cumulative incidence rate of HCC was significantly lower in patients of the SVR group than in those of the NR group ($P = 0.05$). These results indicate that treatment of the TR group with IFN- α -2b plus ribavirin therapy did not reduce HCC development when compared to the NR group.

Risk factors for cumulative incidence of HCC development

Univariate analysis with the log-rank test showed that the following were significant risk factors for the development of HCC; older age (> 65 years) ($P = 0.01$), severe fibrosis ($P = 0.006$), high platelet count ($> 14 \times 10^4/\mu\text{l}$) ($P = 0.017$) and non-SVR ($P = 0.03$).

Stepwise multivariate analyses of these four variables were performed for all patients treated with combination therapy of IFN- α -2b plus ribavirin by Cox's regression analysis, as shown in Table 2. The analysis indicated the following factors as independent significant risk factors related to the development of HCC: older age (risk ratio, 3.23; 95% CI, 1.37–8.56; $P = 0.006$), fibrosis staging (risk ratio, 1.69; 95% CI, 1.04–2.67; $P = 0.033$) and non-SVR to IFN therapy (risk ratio, 3.57; 95% CI, 1.04–12.36; $P = 0.044$).

Cumulative incidence of HCC development according to average serum ALT levels after combination therapy

The average serum ALT levels in 134 patients (96.4%) of the SVR group were < 40 IU/L after completion of the combination therapy, while 63 patients (24.4%) of the non-SVR group showed serum ALT levels of ≥ 40 IU/L. Figure 3 shows Kaplan–Meier estimates of the cumulative HCC incidence according to the average serum ALT levels after combination therapy. The cumulative incidence rate of HCC was significantly lower in patients with average serum ALT levels of < 40 IU/L than with average serum ALT levels of ≥ 40 IU/L ($P = 0.021$).

Cumulative incidence of HCC development according to the treatment effect (SVR vs. non-SVR) in patients showing less than 40 IU/L average ALT levels after the combination therapy

Figure 4 shows Kaplan–Meier estimates of the cumulative HCC incidence according to the treatment effect (SVR vs. non-SVR) in patients who showed less than 40 IU/L average ALT levels after the combination therapy. There was no significant difference in the cumulative incidence rate of HCC between the SVR and non-SVR groups ($P = 0.37$).

Table 2 Risk factors for cumulative incidence of HCC development

Variable	Category	Risk ratio	P value	95% CI
Gender	male	1		
	female	0.34	0.053	0.11–1.01
Age (years)	$65 <$	1		
	$65 \geq$	3.23	0.006	1.37–8.56
Fibrosis	F0/1/2/3/4	1.69	0.033	1.04–2.67
IFN therapy	Non-SVR	1		
	SVR	0.28	0.044	1.04–12.36

CI, confidence interval; IFN, interferon; SVR, sustained virological response.

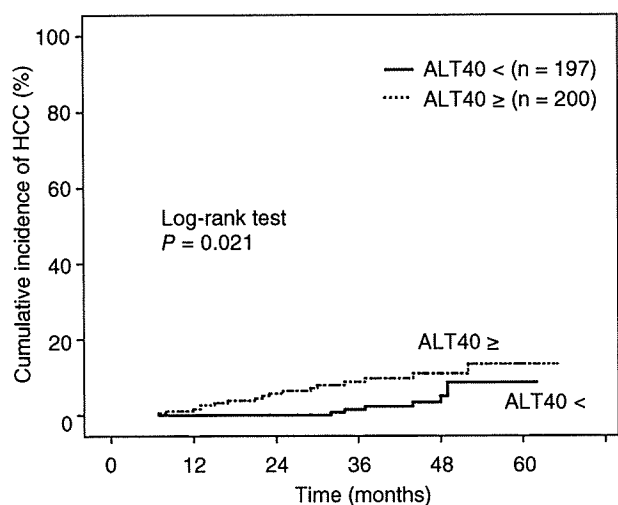


Figure 3 Cumulative incidence of HCC development according to average alanine aminotransferase (ALT) levels after the combination therapy. (—) ALT < 40 IU/ml; (.....) ALT > 40 IU/ml.

DISCUSSION

COMBINATION THERAPIES USING IFN- α -2b or Peg-IFN plus ribavirin have been proven to be more effective in treating for HCV infection than IFN monotherapy.¹⁵⁻¹⁷ However, it has not been accurately

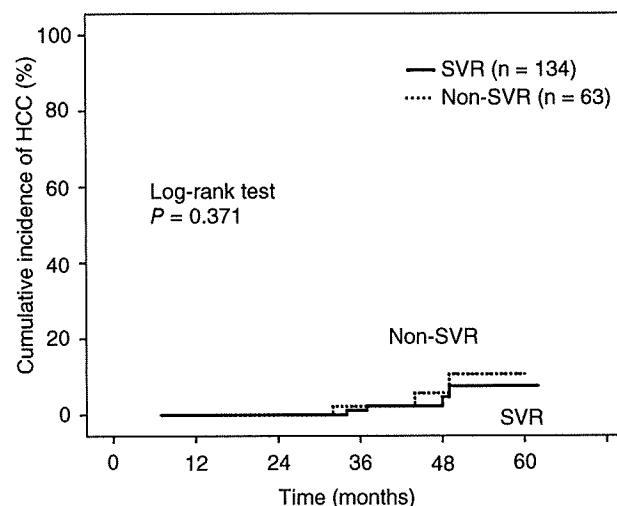


Figure 4 Cumulative incidence of hepatocellular carcinoma (HCC) development according to the treatment effect in patients who showed less than 40 IU/L average alanine aminotransferase (ALT) levels after the combination therapy. (—) Sustained virological response; (.....) non-sustained virological response.

evaluated whether the combination therapies using IFN- α -2b or Peg-IFN plus ribavirin could reduce the development of HCC, and what the risk factors of HCC incidence were in patients infected with HCV. In this study, we retrospectively examined the incidence of HCC with IFN- α -2b plus ribavirin therapy to clarify the indicators of combination therapy for reducing HCC in patients infected with HCV. We also evaluated whether or not SVR or continuous normalization of ALT levels could reduce the risk of development of HCC.

Previous studies have demonstrated that IFN monotherapy has a preventive effect on the development of HCC, especially in patients with SVR.¹²⁻¹⁴ In this study, using the combination of IFN- α -2b plus ribavirin, we obtained almost the same result for the SVR group treated with IFN- α -2b plus ribavirin therapy, which showed a significantly lower possibility of HCC development over a long-term period when compared with the non-SVR group. In contrast, we found no difference in the cumulative incidence of HCC between the TR and NR groups, while Kasahara *et al.* reported that the cumulative incidence of HCC in patients who achieved TR by IFN monotherapy was significantly lower than those with NR.¹³ Recent reports have demonstrated that the combination therapy of IFN- α -2b plus ribavirin is able to induce a SVR in a significant proportion of patients with IFN monotherapy-resistant chronic hepatitis C,^{19,20} suggesting that a viral relapse after IFN therapy is efficiently suppressed by combination with ribavirin. Since the combination therapy was a more effective treatment for HCV infection than IFN monotherapy¹⁵⁻¹⁷ and there are fewer TR patients with combination therapy than with monotherapy, we speculate that not all, but quite a few patients of the TR group given IFN monotherapy corresponded to the SVR group given the combination therapy, and that the TR group given the combination therapy might have been included in the NR group of IFN monotherapy. This would mean that the "TR group given combination therapy" should be distinguished from the "TR group given IFN monotherapy", and might explain why the results of this study were inconsistent with previous reports of the cumulative incidence of HCC in the TR group given IFN monotherapy being significantly lower than those with NR.¹³

The Kaplan-Meier method showed that older age (> 65 years), severe fibrosis (F2-4), high platelet count (> 14×10^4) and non-SVR were significantly associated with the development of HCC. The Cox's regression analysis indicated that older age, fibrosis staging and non-SVR to IFN therapy were significant risk factors related to the development of HCC. These results were

almost comparable with those of previous reports using IFN monotherapy^{12–14,21} and IFN plus ribavirin combination therapy,^{22–24} suggesting that the factors associated with the development of HCC are common among these treatments and that patients of older age, with advanced fibrosis and showing non-SVR to IFN therapy should be followed up carefully for longer periods, even if IFN therapy could be performed completely. In addition, four of the SVR group patients developed HCC at more than 6 months after the treatment, which means these patients need careful follow-up even if SVR has been achieved.²⁵

The incidence of HCC has been reported to be lower in patients with normal ALT levels, even if serum HCV-RNA was positive 6 or 12 months after IFN monotherapy, when compared to those without a biochemical response,^{13,26,27} suggesting that the aim of IFN therapy for patients infected with HCV should be not only HCV eradication, but also the achievement of a biochemical response in order to reduce the incidence of HCC. In this study, we divided the patients into two groups, one with persistently normal serum ALT levels and the other with elevated serum ALT levels based on “the average serum ALT levels” after completion of IFN therapy. We then evaluated the cumulative HCC incidence of each group using the Kaplan–Meier estimation. Our data showed that patients with continuous normalization of ALT levels have a lower possibility of HCC development than those showing elevated ALT after the combination therapy, suggesting that continuous normalization of ALT levels after the combination therapy is an important factor for reducing HCC development. Interestingly, based on the Kaplan–Meier estimates of the cumulative HCC incidence according to the treatment effect in patients who showed less than 40 IU/L average ALT levels after the combination therapy, we found no difference in HCC incidence rates between the SVR group and non-SVR group. Figure 1 shows that the combination therapy is strongly associated with a reduced incidence of HCC in the patients who attain SVR, which seems to be a means for achieving normalization of serum ALT levels in HCV patients. However, it was also shown that, even in the non-SVR group, patients with persistently normal serum ALT levels achieved a reduced risk of HCC development. Taken together, our aim of treatment for patients infected with HCV is to primarily completely eradicate HCV. Next, for the non-SVR group patients, we would speculate that maintaining normalization of ALT levels by some other treatments may prevent HCC development in HCV-infected patients with abnormal serum ALT levels even if

SVR is not achieved. Other treatments should be used to decrease serum ALT levels to below the upper limit of the normal range. Hopefully, the new treatments such as those with protease inhibitors can be helpful for these patients.²⁸

Although IFN monotherapy in CHC patients has been demonstrated to be associated with reducing the incidence of HCC, especially in patients who attain SVR,^{12–14} what actually occurs in IFN plus ribavirin combination therapy has not been clarified and the indicator for reducing HCC in patients infected with HCV has not been defined. We showed that this combination therapy could reduce the incidence of HCC and that older age, severe fibrosis and non-SVR were risk factors for HCC development. This therapy can increase the SVR patient ratio, and SVR or continuous normalization of ALT levels after combination therapy using IFN- α -2b plus ribavirin reduce the incidence of HCC in patients with HCV infection. Therefore, this therapy can not only avert the advance of the disease toward liver cirrhosis, but also decrease the risk of HCC. IFN plus ribavirin combination therapy is beneficial for HCV patients from both aspects. In conclusion, the present study shows that the attainment of SVR or continuous normalization of serum ALT levels induced by the combination therapy has a significantly beneficial effect on the clinical course of HCV patients by decreasing the incidence of HCC.

REFERENCES

- 1 Takayasu K, Arii S, Ikai I *et al.* Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology* 2006; 131: 461–9.
- 2 Taura K, Ikai I, Hatano E, Fujii H, Uyama N, Shimahara Y. Implication of frequent local ablation therapy for intrahepatic recurrence in prolonged survival of patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatic resection: an analysis of 610 patients over 16 years old. *Ann Surg* 2006; 244: 265–73.
- 3 Shimada K, Sano T, Sakamoto Y, Kosuge T. A long-term follow-up and management study of hepatocellular carcinoma patients surviving for 10 years or longer after curative hepatectomy. *Cancer* 2005; 104: 1939–47.
- 4 Kiyosawa K, Tanaka E, Sodeyama T. Hepatitis C virus and hepatocellular carcinoma. In: Reesink HW, ed. *Current Studies in Hematology Blood Transfusion*. Basel: Karger, 1998; 161–80.
- 5 Di Bisceglie AM, Goodman ZD, Ishak KG, Hoofnagle JH, Melpolder JJ, Alter HJ. Long-term clinical and histopathological follow-up of chronic post-transfusion hepatitis. *Hepatology* 1991; 14: 969–74.

- 6 Tong MJ, el-Farra NS, Reikes AR, Co, RL. Clinical outcome after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med* 1995; 332: 1463–6.
- 7 Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M *et al.* Interferon therapy reduces the risk of hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. *Ann Intern Med* 1999; 131: 174–81.
- 8 Okanoue T, Itoh Y, Minami M *et al.* Interferon therapy lowers the rate of progression to hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C but not significantly in an advanced stage: a retrospective study in 1148 patients. *J Hepatol* 1999; 30: 653–9.
- 9 Hagiwara H, Hayashi N, Mita E *et al.* Quantitative analysis of hepatitis C virus RNA in serum during interferon alfa therapy. *Gastroenterology* 1993; 104: 877–83.
- 10 Davis GL, Balart LA, Schiff ER *et al.* Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alpha. A multicenter randomized controlled trial. *N Engl J Med* 1989; 321: 1501–6.
- 11 Hiramatsu N, Hayashi N, Kasahara A *et al.* Improvement of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients treated with natural Interferon alpha. *J Hepatol* 1995; 22: 135–42.
- 12 Ikeda K, Saitoh S, Arase Y *et al.* Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis C. A long-term observation study of 1643 patients using statistical bias correction with proportional hazard analysis. *Hepatology* 1999; 29: 1124–9.
- 13 Kasahara A, Hayashi N, Mochizuki K *et al.* Risk factors for hepatocellular carcinoma and its incidence after interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998; 27: 1394–402.
- 14 Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S *et al.* Randomized trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 1995; 346: 1051–5.
- 15 McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER *et al.* Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485–92.
- 16 Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR *et al.* Peginterferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975–82.
- 17 Manns MP, McHutchinson JG, Gordon SC *et al.* Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001; 358: 958–65.
- 18 The METAVIR Cooperative Group. Inter- and intra-observer variation in the assessment of liver biopsy of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994; 20: 15–20.
- 19 Poynard T, Marcellin P, Lee SS *et al.* Randomized trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet* 1998; 352: 1426–32.
- 20 Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V *et al.* Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1493–9.
- 21 Makiyama A, Itoh Y, Kasahara A *et al.* Characteristics of patients with chronic hepatitis C who develop hepatocellular carcinoma after a sustained response to interferon therapy. *Cancer* 2004; 101: 1616–22.
- 22 Hung CH, Lee CM, Lu SN *et al.* Long-term effect of interferon alpha-2b plus ribavirin therapy on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *J Viral Hepat* 2006; 13: 409–14.
- 23 Namiki I, Asahina Y, Kurosaki M *et al.* Development of hepatocellular carcinoma after interferon therapy in chronic hepatitis C. *Intervirology* 2005; 48: 59–63.
- 24 Yu ML, Lin SM, Chuang WL *et al.* A sustained virological response to interferon or interferon/ribavirin reduces hepatocellular carcinoma and improves survival in chronic hepatitis C: a nationwide, multicentre study in Taiwan. *Antivir Ther* 2006; 11: 985–94.
- 25 Ikeda M, Fujiyama S, Tanaka M *et al.* Clinical features of hepatocellular carcinoma that occur after sustained virological response to interferon for chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 122–8.
- 26 Arase Y, Ikeda K, Suzuki F *et al.* Interferon-induced prolonged biochemical response reduces hepatocarcinogenesis in hepatitis C virus infection. *J Med Virol* 2007; 79: 1485–90.
- 27 Suzuki K, Ohkoshi S, Yano M *et al.* Sustained biochemical remission after interferon treatment may closely be related to the end of treatment biochemical response and associated with a lower incidence of hepatocarcinogenesis. *Liver Int* 2003; 23: 143–7.
- 28 Sarrazin C, Rouzier R, Wagner F *et al.* SCH 503034, a novel hepatitis C virus protease inhibitor, plus pegylated interferon alpha-2b for genotype I nonresponders. *Gastroenterology* 2007; 132: 1270–8.

IX. 肝癌の治療

腫瘍因子からみた治療戦略

多発肝細胞癌

Treatment strategy of multiple hepatocellular carcinoma

古瀬純司

Key words : 多発肝細胞癌, 肝内転移, 多中心性発生, 肝動脈化学塞栓療法, 化学療法

はじめに

肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma) は肝内に複数の病変を認める多発肝細胞癌の病態を示す場合が多く, 病変数は治療戦略上大きな要素となる。肝細胞癌に対する治療選択のガイドラインとして, 我が国では肝癌診療ガイドラインが作成され, 単発, 2 または 3 個, および 4 個以上で治療選択が異なってくる。更に肝細胞癌では多発の病態として肝内転移と多中心性発生があり, 治療選択や予後も異なる。

本稿では, 多発肝細胞癌の概念や診断, 治療

選択について概説する。

1. 概念・定義

日本肝癌研究会の全国原発性肝癌追跡調査報告 (第 17 回; 2002-2003) では, 16,187 例中, 単発 57.9%, 2 個以上 42.1% であり, ほぼ半数が多発肝細胞癌である¹⁾。肝内の多発病変については, その成因として, 主病巣からの肝内転移 (intrahepatic metastasis) と多中心性発生 (multi-centric occurrence) があり (表 1)²⁾, 治療選択と予後の推定に大きくかかわってくる。

肝細胞癌の多中心性発生の診断として, 分子

表 1 多発肝細胞癌の種類 (文献²⁾より引用)

肝内転移	1) 門脈腫瘍栓 (portal vein tumor thrombus) あるいは, これを基盤として増殖したと考えられる癌病変 2) 最大の癌腫の近傍に多く, 離れるに従って数が少なくなるような癌病変群 3) 孤立性の癌病変でも, 最大の癌腫の近傍にあり, それに比して明らかに小さく, かつ組織型がそれと同様か, 分化度が低い癌病変
多中心性発生	肝細胞癌の複数病変がみられ, 以下のその場で発生し増殖しつつある病変が強く推定される病変 1) 腺腫様過形成 (adenomatous hyperplasia) や既存の肝構築を保つ早期肝細胞癌 2) 中分化, あるいは低分化癌組織の辺縁に高分化癌組織の存在を認める肝細胞癌

Junji Furuse: Department of Internal Medicine, Medical Oncology, School of Medicine, Kyorin University 杏林大学医学部 腫瘍内科

0047-1852/09/¥40/頁/JCLS

生物学的手法や遺伝子解析による試みが行われている。B型肝炎ウイルス(hepatitis B virus: HBV)関連の肝細胞癌において、HBV DNAの組み込みパターンを解析することにより、多中心性発生が証明されている。Sakamotoらは、1人の患者から切除された2つの離れた病変において、Southern blot法を用いてHBV DNAのclonalityを解析し、それぞれ異なった組み込みパターンが認められたことから、これらが独立して発生した肝細胞癌であると報告している³⁾。また、Sheuらは、DNA fingerprinting法により9人中7人の肝細胞癌患者において、異なったHBV DNAのclonalityをもつ複数の病変があることを確認している⁴⁾。Odaらは、p53癌抑制遺伝子の変異を検索することにより肝細胞癌の多段階発育や多中心性発生の診断が可能と報告している⁵⁾。

しかし、実際の臨床では、原発巣(多中心性発生)か転移巣(肝内転移)か診断が困難な場合が多く、画像診断での特徴や臨床経過が大きな判断根拠となる。

2. 診 断

多発肝細胞癌の診断としては、複数の病変の検出すなわち数の診断と、それが肝内転移によるものか多中心性発生によるものかの病態診断に分けられる。多くの肝細胞癌では動脈から血流が供給されており、造影早期で濃染され、後期でwash outによる欠損像として描出される。早期の高分化型肝細胞癌では動脈血流を受けることが少なく、腫瘍内血流を欠く場合が多い。一部では門脈支配の優位を示す病変もみられる。中分化癌あるいは低分化癌では動脈血流が増大し、最終的には動脈血のみの支配となる⁶⁾。それぞれの病変が異なる画像所見を示し、動脈血流の少ない病変あるいはそれを含む病変では多中心性発生を示唆し、動脈相で濃染する均一な病変は肝内転移を考える。

画像診断の発達により、極めて小病変の検出が可能となり、かなり正確な診断が行われるようになってきた。現在、数の診断として、超音波、dynamic CT、MRI、血管造影、動脈造影

CTが行われている。超音波は最も簡便な検査法として最初に行われることが多く、他の検査法で検出されない早期の小肝癌が描出されることも多い。造影超音波検査により腫瘍内血流の診断や造影後期でのfilling defectによる小病変の検出能も上がっている。CTはmulti-detector-row CT(MDCT)が主流であり、空間分解能、時間分解能の高い画像データ収集により小病変の検出が可能となっている。超音波や造影CT(dynamic CT)の造影パターンにより、腫瘍の性状が把握され、多中心性発生か肝内転移かの診断の補助となる。MRIの画像も急速に向上しており、更に拡散強調画像など新しい診断法が行われている。動脈造影CTは肝動脈から造影してCT撮影を行うCT during hepatic arteriography(CTA)と経上腸間膜動脈的に門脈造影を行って撮影するCT during arterial portography(CTAP)が行われる。肝細胞癌の病変はCTAで高吸収域として描出され、CTAPでは非腫瘍部の肝組織が門脈血流により染まり、腫瘍部は門脈血流を欠くため低吸収域となる。しかし、CTやMRIの診断能が発達しており、血管造影を用いた診断としての意義は少なくなっている。

3. 臨床的特徴と予後

多発肝細胞癌では同時性多発と異時性多発の2つの面を考える必要がある。肝細胞癌は比較的早期から経門脈性の肝内転移をきたしやすい。根治的な治療が行われても、検出されない微小転移巣が既に存在し、早期に多発性の再発を認めることも少なくない。また、多くの肝細胞癌の背景にHBVあるいはC型肝炎ウイルス(HCV)の感染による慢性炎症を伴っており、異時性の多中心性発生も考慮する必要がある。Aizawaらは、C型肝炎の肝線維化の違いによりsevere fibrosisとmild fibrosisでは累積肝細胞癌発症率はそれぞれ8年で28%、6%、13年で45%、23%であり(年間発症率3.5%、0.75%)、有意差を認めたと報告している(relative risk: 3.48, 95%CI: 1.51-8.06, p=0.004)⁷⁾。

単発例と多発例においては、当然予後に差が

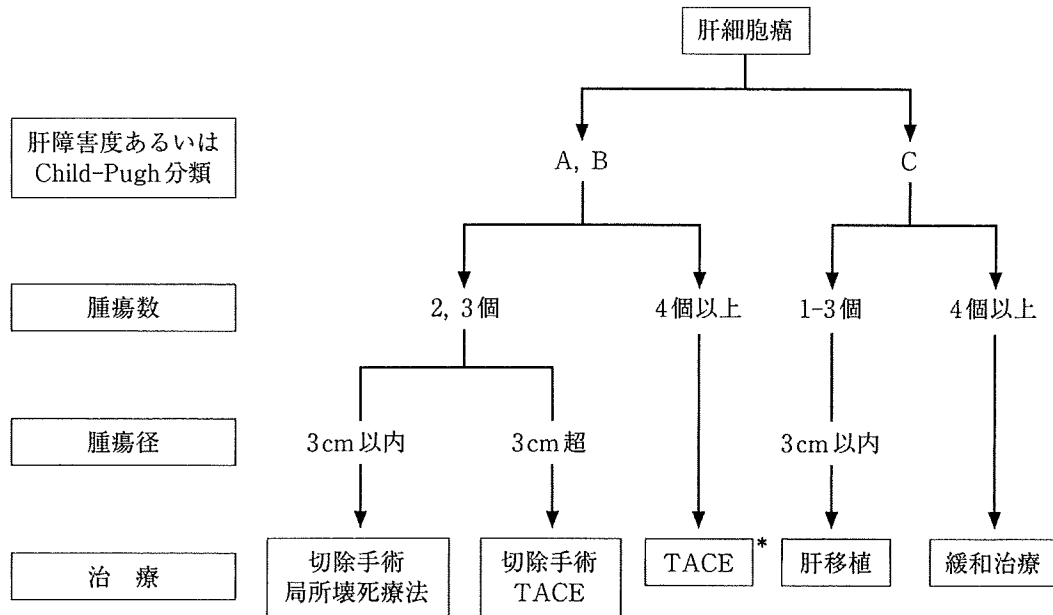


図1 多発肝細胞癌の治療戦略(肝癌診療ガイドライン‘肝細胞癌治療アルゴリズム’⁹⁾を基に作成)

TACE: 肝動脈化学塞栓療法. *TACEの無効例, 血管侵襲, 肝外転移例では今後, 全身化学療法が適応となる.

みられる。日本肝癌研究会の全国原発性肝癌追跡調査報告によると、肝切除において単発、2個、3個以上と腫瘍数の増加に伴い5年生存率もそれぞれ59.2%、46.4%、30.0%と低下している⁹⁾。多中心性発生例と肝内転移例の予後の差については、正確な診断が困難な場合が多く実際の臨床では難しいが、Okusakaらは、根治的に切除された多発肝細胞癌において、原発性肝癌取扱い規約の基準に基づき、多中心性発生例と肝内転移例に分類し、その予後を検討している⁸⁾。それによると3年無再発生存率と3年生存率はそれぞれ23%、8%と92%、51%であり、多中心性発生例で有意に良好な予後が得られたとしている⁸⁾。

4. 治療

肝細胞癌の治療においては、腫瘍数、大きさ、腫瘍塞栓の有無などの進行度と肝障害度に応じた治療選択が必要である。また、同じ多発癌でも多中心性発生例と肝内転移例では治療戦略も異なってくる。多中心性発生ではそれぞれが局所にとどまっていることから、効果的な局所治療により根治を目指した治療が選択されるべき

である。一方、肝内転移では顕在病変の治療だけでなく、微小転移巣を考慮した治療を選択することが基本的な考え方となり、初回治療あるいは再発時において、肝動脈化学塞栓療法(transcatheter arterial chemoembolization: TACE)など経動脈的治療を組み合わせた併用療法が必要となる。実際の臨床では3個以内であれば多中心性発生の可能性が高く、切除やラジオ波焼灼療法などの局所壊死療法が適応となり、4個以上であれば肝内転移の関与が高いと判断され、TACEが適応となるというのが一般的なコンセンサスである。

多発肝細胞癌の治療戦略として、我が国の肝癌診療ガイドライン‘肝細胞癌治療アルゴリズム’では、肝障害度A、Bかつ2、3個であれば、腫瘍径3cm以内なら切除あるいは局所壊死療法、3cm超なら切除あるいはTACEが推奨されている(図1)⁹⁾。これは日本肝癌研究会の追跡調査に基づいており、腫瘍径2cm以内では腫瘍数2個および3個での治療成績は肝切除、局所壊死療法(エタノール注入)で差はなく、また腫瘍径2-5cmでも2個あるいは3個での治療成績は両者で有意差はないと報告されている¹⁰⁾。

また切除, エタノール注入療法(PEI), TACEの後ろ向き比較試験では腫瘍径3cm以下, 3個以内, 肝機能良好例で切除とPEIでは差がなかったものの, TACEでは有意に予後不良であったと報告されている¹¹⁾. 局所壊死療法は一般に腫瘍径3cm以下で適応されており, 上記のアルゴリズムのような治療選択となる. 一方, 肝障害度Cの肝機能不良例ではこれらの治療は原則として適応にならない. 3個以内, 腫瘍径3cm以下(単発は5cm以内)であれば肝移植が, それ以外は症状緩和治療が勧められる.

肝障害度A, Bかつ4個以上の場合にはTACEが選択される. 多発肝細胞癌におけるTACEの有用性はランダム化比較試験およびメタアナリシスで検証されている. Llovetらは, 切除不能肝細胞癌を対象(65-77%が多発例)にgelatin spongeとdoxorubicinによるTACE, gelatin spongeのみの塞栓療法(TAE)および保存的治療のみ(対照群)の3群によるランダム化比較試験を行い, 2年生存率がTACE 63%, TAE 50%, 対照群 27%と対照に比べTACEで有意に予後が良好であったと報告している¹²⁾. また, 6つのランダム化比較試験のメタアナリシス(503例)でも塞栓療法による2年生存率の有意な改善が示されている(オッズ比0.53, $p=0.017$)¹³⁾.

門脈腫瘍塞栓や肝静脈腫瘍塞栓を伴う多発肝細胞癌や巨大腫瘍の場合, TACEの適応はなく, 標準的な治療法は確立していない. そのような例に対して動注化学療法が行われることが多い. 動注化学療法では高濃度の抗癌剤を肝細胞癌に直接投与することにより, 局所濃度を高め, 全

身への影響を抑えることが治療の根拠となっている. cisplatin単独, 5-FU+cisplatin, 5-FU+interferonなどのレジメンが主に行われ, 全身化学療法に比べ高い奏効率が得られている. しかし, 生存に関する有用性は十分に検証されており, 肝臓診療ガイドラインでも十分な科学的根拠がないとされている.

全身化学療法は, 切除, 局所壊死療法, TACEなどの局所療法が適応とならない, あるいは無効の場合に適応となる. これまで多くの臨床試験が行われてきたが, 生存期間に寄与する標準治療は確立していなかった. 近年, 癌の進展, 増殖にかかわる様々なシグナル伝達が明らかとなり, それらをターゲットとした分子標的薬の開発が行われてきている. その中で, 上皮成長因子レセプター(EGFR)の下流であるRAFキナーゼとVEGFR-1-3, PDGFR- β などを標的とするマルチキナーゼ阻害薬 sorafenib を用いて, placebo controlのランダム化比較試験が行われた¹⁴⁾. その結果, 全生存期間中央値は sorafenib 群 10.7 カ月, control 群 7.9 カ月, ハザード比 0.69(95%CI: 0.55-0.87, $p<0.001$)と control 群に比べ sorafenib 群で有意な生存期間の改善が確認され¹⁴⁾, 欧米を中心に多くの国で肝細胞癌に適応が承認されている. 我が国でも保険適応の承認が待たれており, 局所治療の適応とならない多発肝細胞癌(肝外転移を含む)に対する標準治療として確立していくものと考えられる. 更に現在, 肝細胞癌に対し, 多くの分子標的薬が開発されており¹⁵⁾, 今後, 多発肝細胞癌の予後改善につながるものと期待される.

■ 文 献

- 1) 日本肝癌研究会追跡調査委員会(委員長工藤正俊): 第17回全国原発性肝癌追跡調査報告(2002-2003). 肝臓 48: 117-140, 2007.
- 2) 日本肝癌研究会(編): 肝内転移と多中心性発生. 臨床・病理 原発性肝癌取扱い規約, 第5版, p43, 金原出版, 2008.
- 3) Sakamoto M, et al: Multicentric independent development of hepatocellular carcinoma revealed by analysis of hepatitis B virus integration pattern. Am J Surg Pathol 13: 1064-1067, 1989.
- 4) Sheu JC, et al: Multiple hepatocellular carcinomas at the early stage have different clonality. Gastroenterology 105: 1471-1476, 1993.
- 5) Oda T, et al: Mutation pattern of the p53 gene as a diagnostic marker for multiple hepatocellular carcinoma. Cancer Res 52: 3674-3678, 1992.
- 6) Hayashi M, et al: Correlation between the blood supply and grade of malignancy of hepatocellular

nodules associated with liver cirrhosis: evaluation by CT during intraarterial injection of contrast medium. *AJR Am J Roentgenol* 172: 969-976, 1999.

- 7) Aizawa Y, et al: Analysis of factors affecting the appearance of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. A long term follow-up study after histologic diagnosis. *Cancer* 89: 53-59, 2000.
- 8) Okusaka T, et al: The prognosis of patients with hepatocellular carcinoma of multicentric origin. *Hepatogastroenterology* 43: 919-925, 1996.
- 9) 科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン作成に関する研究班: 科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン, 2005年版, 金原出版, 2005.
- 10) Arii S, et al: Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. The Liver Cancer Study Group of Japan. *Hepatology* 32: 1224-1229, 2000.
- 11) Ryu M, et al: Therapeutic results of resection, transcatheter arterial embolization and percutaneous transhepatic ethanol injection in 3225 patients with hepatocellular carcinoma: a retrospective multi-center study. *Jpn J Clin Oncol* 27: 251-257, 1997.
- 12) Llovet JM, et al: Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 359: 1734-1739, 2002.
- 13) Llovet JM, Bruix J: Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 37: 429-442, 2003.
- 14) Llovet JM, et al: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 359: 378-390, 2008.
- 15) Furuse J: Growth factors as therapeutic targets in HCC. *Crit Rev Oncol Hematol* 67: 8-15, 2008.

Special Articles

肝細胞癌薬物治療の最前線

② 進行肝細胞癌に対する 分子標的薬の臨床試験

杏林大学医学部
腫瘍内科教授
古瀬 純司

同 助教
鈴木 英一郎

同 准教授
長島 文夫

癌の増殖や転移など、分子生物学的特性に基づく分子標的薬の開発が活発に行われ、多くの癌種で新しい薬剤が用いられてきている。2007年、肝細胞癌においてもマルチキナーゼ阻害薬であるソラフェニブを用いた無作為化比較試験により全生存期間の改善が確認され、進行肝細胞癌の標準治療薬と位置づけられつつある。新しい標準治療の開発には質の高い臨床試験が必須であり、肝細胞癌でもより有効な治療法の確立に向けた取り組みが数多く行われている。

Key words ▶▶▶

■肝細胞癌

■分子標的薬

■臨床試験

■無作為化比較試験

■ソラフェニブ

はじめに

肝細胞癌の治療は、一般に癌進行度と肝障害度に応じて治療選択が行われ、肝切除などの局所療法から化学療法までその治療法は多岐にわたる。肝細胞癌に対する治療選択については、わが国では「肝癌診療ガイドライン」による肝細胞癌治療アルゴリズムが出されているが、化学療法については有効な薬剤はもちろん適応についても科学的根拠のある推奨はないとされている。一方、癌の進展・増殖に関わるさまざまな分子生物学的特徴が明らかになり、それらを標的とした分子標的薬の開発が活発に行われ、肝細胞癌においてもマルチキナーゼ阻害薬であるソラフェニブの無作為化比較試験によ

り生存期間の延長が初めて報告された。しかし、ソラフェニブ単独ではまだ十分満足できる治療成績とはいえず、今後分子標的薬を中心にさまざまな治療法の開発や試みがなされていくものと考えられる。本稿では、最近行われた分子標的薬の臨床試験を中心に、その意義や今後の課題と動向について述べたい。

I ソラフェニブの臨床試験

ソラフェニブは、上皮成長因子受容体(epidermal growth factor receptor ; EGFR)の下流であるRafキナーゼと血管内皮増殖因子受容体(vascular endothelial growth factor receptor ; VEGFR)-1~3, 血小板由来増殖因子受容体(platelet-derived growth factor receptor ; PDGFR)- β などを標的とするマルチキナーゼ阻害薬である。分子標的治療としては、癌細胞自体の増殖因子であるEGFシグナル伝達経路と血管内皮増殖の両方の阻害が理想的であり、複数の標的分子を阻害するマルチキナーゼ阻害薬が開発されてきた。進行肝細胞癌を対象としたソラフェニブによる無作為化比較試験として、これまで欧州中心のSHARP試験とアジア中心のAsia-Pacific試験の2つが行われており¹⁾²⁾、それぞれの位置づけや役割が異なる。SHARP試験は、単アームの第II相臨床試験の結果を踏まえての有効性と安全性を検証するための無作為化比較試験であり、この試験を理解するには第I, II相臨床試

験の報告から読む必要がある。

さまざまな癌種で行われた第I相臨床試験において肝細胞癌の患者1例で奏効例が認められたため³⁾、肝細胞癌患者を対象に多数例で有効性と安全性をみることを目的として第II相臨床試験が計画された⁴⁾。すなわち、ソラフェニブを標準治療薬として検証する意味があるか否かの探索的試験という位置づけである。対象はある程度広く、Child-Pugh分類A/Bの両方を含んで3段階に症例集積が行われ、137例と第II相臨床試験としては比較的多数例が登録された。さらに、薬物動態、有効性の予測因子の探索も同時に行われた。その結果、奏効率は2.2%と低かったものの、増悪までの期間(time to progression ; TTP)中央値5.5ヵ月、全生存期間(overall survival ; OS)中央値9.2ヵ月と有効性が期待

され、第III相臨床試験に進む価値があるものと判断された(表1)。安全性についても、grade 3の毒性は疲労感9.5%、下痢8.0%、手足皮膚反応5.1%と、十分な忍容性が認められた⁴⁾。

SHARP(Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol)試験は、プラセボを用いた無作為化比較試験であり、国際治験として実施された¹⁾。プラセボを用いた試験が妥当か否かは、標準治療があるかどうかにかかる。これまで進行肝細胞癌を対象とした第III相臨床試験は、ドキシソルビシン、タモキシフェン、インターフェロン、ドキシソルビシンやシスプラチンなどの併用療法(PIAFレジメン)など多数行われているが、標準治療として認知された治療法は確立されていなかった。2008年のヘルシンキ宣言でもプラセボコントロー

表1. 肝細胞癌に対するソラフェニブの第II相臨床試験⁴⁾

n	137
Tumor response	
Partial response	3 (2.2%)
Minor response	8 (5.8%)
Stable disease(≥ 16 weeks)	46 (33.6%)
Progressive disease	48 (35.0%)
Not available	32 (23.4%)
Median TTP	5.5 months
Median OS	9.2 months
Toxicity	[All grades]
Hand-foot skin reaction	42 (30.7%)
Rash/desquamation	23 (16.8%)
Alopecia	14 (10.2%)
Fatigue	41 (29.9%)
Diarrhea	59 (43.1%)
Nausea	22 (16.1%)
Anorexia	19 (13.9%)
Stomatitis	15 (10.9%)
Vomiting	14 (10.2%)

② 進行肝細胞癌に対する分子標的薬の臨床試験

ル試験は既存の証明された治療法がないときに利用できることされており、今回のSHARP試験は妥当と考えられる。しかし、それがどこでも受け入れられるかはまた別であり、症例のほとんどが欧州から登録され、米国からの登録例が極めて少なかったという限界もあった。日本は試験自体に参加できていない。

SHARP試験の試験デザインを表2にまとめた。主な患者選択基準は、組織学的な肝細胞癌の確認、進行肝細胞癌、ECOG performance status (PS) 0～2, Child-Pugh分類A, 全身化学療法歴なしなどである。主要評価項目は、OSと症状増悪までの期間 (time to symptomatic progression) である。第Ⅱ相臨床試験ではChild-Pugh分類Bの患者も含めて行われたが、肝機能不良例では癌の進行以外の要因での死亡リスクが高くなることから、本試験ではソラフェニブの生存への貢献をより確実に検証するため、Child-Pugh分類Aの患者のみが対象とされた。本試験では

コントロールの生存期間中央値を7ヵ月とし、ソラフェニブにより40%の生存期間の改善を見込んで9.8ヵ月として予定症例数を560例に設定している。

2005年3月～2006年4月までにソラフェニブ群299例、プラセボ群303例が登録され、両群の患者背景に有意な差はみられなかった(表3)。主要評価項目であるOSはソラフェニブ群10.7ヵ月、プラセボ群7.9ヵ月であり、ハザード比0.69(95%信頼区間(CI): 0.55～0.87, $p < 0.001$)と、両者間に明らかな統計学的有意差を認めた(表4, 図1)。もう1つの主要評価項目である症状増悪までの期間では、差は認められなかった。副次評価項目であるTTPは、ソラフェニブ群5.5ヵ月、プラセボ群2.8ヵ月であり、ハザード比0.58(95%CI: 0.45～0.74, $p < 0.001$)と、両者間に明らかな統計学的有意差を認めた。ソラフェニブ群に多く認められた主な有害事象(all grades)は、体重減少, 脱毛, 手足皮膚反応, 食欲低下, 下痢, 声の変化, 高血圧,

腹痛であり、特にgrade 3/4の有害事象は手足皮膚反応(ソラフェニブ群 vs プラセボ群: 8% vs < 1%)と下痢(8% vs 2%)で、両者に有意差を認めた。以上をまとめると、ソラフェニブは十分な忍容性があり、進行肝細胞癌患者の生存期間延長が確認された初めての治療薬であると報告された。その結果、2007年秋に欧米で肝細胞癌に対する適応が承認されている。

SHARP試験の成功により、ソラフェニブは進行肝細胞癌に対する標準治療薬として認識されてきたが、いくつかの課題も挙げられている(表5)。SHARP試験と並行して、アジア太平洋地域の患者での安全性と有効性を確認するため、アジア太平洋地域での第Ⅲ相臨床試験(Asian-Pacific試験)が行われた²⁾。Asian-Pacific試験では、SHARP試験と同じ用法・用量でソラフェニブ群とプラセボ群に2:1で割り付けられた。両試験の背景因子の違いをみると、Asian-Pacific試験ではB型肝炎(hepatitis B; HB)ウイルス患者が70%以上と多

表2. 進行肝細胞癌患者におけるソラフェニブとプラセボの無作為化第Ⅲ相臨床試験(SHARP試験)のデザイン¹⁾

主要評価項目	OS Time to symptomatic progression
副次評価項目	TTP
デザイン	国際多施設共同 二重盲検プラセボ対照無作為化第Ⅲ相臨床試験(ソラフェニブ群 vs プラセボ群)
割付因子	門脈腫瘍栓 and/or 肝外転移 ECOG PS 地域
仮説	生存期間中央値を7ヵ月から9.8ヵ月(40%)に改善 検出力90%, $\alpha = 0.02$ (片側), 予定症例数560例, 死亡数424例

表 3. 進行肝細胞癌患者におけるソラフェニブとプラセボの無作為化第Ⅲ相臨床試験 (SHARP 試験および Asia-Pacific 試験) の患者背景

	SHARP study ¹⁾		Asia-Pacific study ²⁾	
	Sorafenib	Placebo	Sorafenib	Placebo
n	299	303	150	76
Median age	64.9	66.3	51	52
Male	87%	87%	85%	87%
Region : Europe and Australia	88%	87%	—	—
HCV/ HBV/ Alcohol	29/19/26%	27/18/26%	71/11/NA%	78/4/NA%
ECOG PS 0/1/2	54/38/8%	54/39/7%	25/69/5%	28/67/5%
BCLC stage B/C	18/82%	17/83%	4/96%	4/96%
Macroscopic vascular invasion	36%	41%	36%	34%
Extrahepatic spread	53%	50%	69%	68%
Lymph nodes	30%	21%	31%	34%
Lung	22%	19%	52%	45%
Child-Pugh A	95%	98%	97%	97%

BCLC stage : Barcelona Clinic Liver Cancer staging classification

表 4. 進行肝細胞癌患者におけるソラフェニブとプラセボの無作為化第Ⅲ相臨床試験 (SHARP 試験および Asia-Pacific 試験) の治療成績

	SHARP study ¹⁾		Asia-Pacific study ²⁾	
	Sorafenib	Placebo	Sorafenib	Placebo
n	299	303	150	76
Median OS	10.7 mo ^a	7.9 mo	6.5 mo ^c	4.2 mo
TTP	5.5 mo ^b	2.8 mo	2.8 mo ^d	1.4 mo
Overall response				
Partial response	2%	1%	3.3%	1.3%
Stable disease	71%	67%	54.0%	27.6%
Progressive disease	18%	24%	30.7%	54.0%
Overall incidence of treatment-related adverse events	80%	52%	81.9%	38.7%

ハザード比 (sorafenib/placebo) … a : 0.69 (p < 0.001), b : 0.58 (p < 0.001), c : 0.68 (p = 0.014), d : 0.57 (p = 0.0005)

数を占めていること、PSが悪い症例が多いこと、BCLC stage Cの割合が高いこと、肝外転移、特に肺転移が多いことが挙げられる(表3)。治療成績は、PS不良例やより進行した患者が多いことが反映

したためかTTPとOSそのものはSHARP試験に比べて短かったが、TTPとOSのハザード比は同等の成績が得られている(表4、図2)。すなわち、肝細胞癌の疫学や地域での違いを超えてソラフェニブの

有効性が確認されたことになる。

Ⅱ 日本でのソラフェニブに関する臨床試験

わが国では、日本人での薬物動態、安全性、推奨用量などを明らかに

②進行肝細胞癌に対する分子標的薬の臨床試験

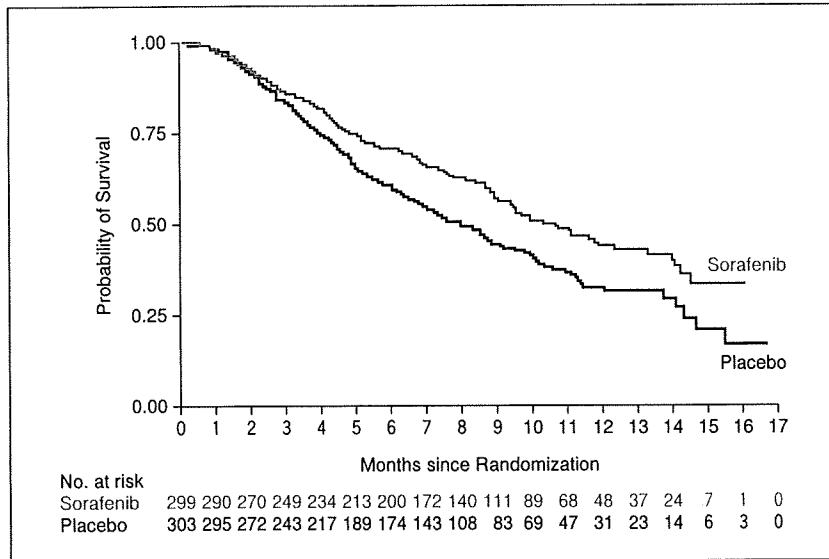


図1. ソラフェニブによる SHARP 試験の OS¹⁾

OS中央値は、ソラフェニブ群10.7ヵ月に対しプラセボ群7.9ヵ月と、ソラフェニブ群で有意な生存期間の延長が得られた(ハザード比0.69(95%CI: 0.55~0.87, p<0.001))。

表5. SHARP試験で挙げられたソラフェニブの意義と問題点

意義
●統計学的に生存期間の延長が証明された初めての治療法である。
●40%の生存期間を延長するという仮説が証明された。
●十分な忍容性があり、臨床的に使用できる。
問題点
●Child-Pugh分類Aの患者のみを対象としている。
●登録のほとんどが欧州からに限られている。
●利益を受ける対象患者が明確ではない。
●コストの問題。

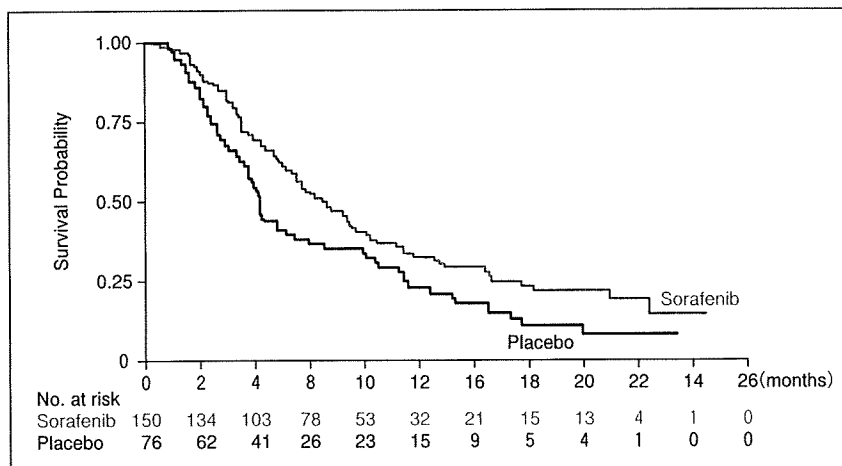


図2. ソラフェニブによる Asia-Pacific 試験の OS²⁾

OS中央値は、ソラフェニブ群6.5ヵ月に対しプラセボ群4.2ヵ月とソラフェニブ群で有意に良好であり、SHARP試験と同等のハザード比であった(ハザード比0.68(95%CI: 0.50~0.93, p=0.014))。

する目的でソラフェニブの第I相臨床試験が行われた⁵⁾⁶⁾。肝細胞癌、他癌種ともに米国・欧州と同様の薬物動態および忍容性が確認されたことから、推奨用量も400mg 1日2回内服(bid)と決定された。肝細胞癌患者での第I相臨床試験では、用量は200mg bidと400mg bidの2レベルで、それぞれChild-Pugh分類A/Bの患者6例ずつを予定して計画された。その結果27例が登録され、奏効率3.7%、TTP中央値4.9ヵ月、OS中央値15.6ヵ月と、欧米で行われた第II相臨床試験と同等以上の治療成績が得られた。また、有害事象も皮疹(56%)、下痢(56%)、手足皮膚反応(44%)、疲労(37%)、食欲低下(22%)、高血圧(19%)と、欧米と同様のプロファイルであった。用量規定毒性は400mg bidの1例で手足皮膚反応を認めたのみであり、日本人でも忍容性は十分あるものと考えられた。

日本においても肝細胞癌での適応承認を得るためには、ソラフェニブを用いた無作為化比較試験が求められる。欧米と同様の用法・用量が決定されたことからSHARP試験に参加することも可能であったが、全身化学療法歴のない患者でのプラセボコントロール試験の実施は難しいと判断された。一方、肝動脈化学塞栓療法(transcatheter arterial chemoembolization; TACE)後であれば全身化学療法は併用しないのが通常であるため、TACEで効果が得られた症例を対象にプラセボコントロー

ルの無作為化比較試験が実施された⁷⁾。ソラフェニブは、局所治療が適応とならない進行肝細胞癌での有効性が証明された後、局所治療との併用療法や補助療法としての有用性が期待されている。本試験は局所治療の補助療法としては初めての試験であり、その意義は極めて大きいものと考えられる。本試験では、1回あるいは2回のTACEで25%以上の腫瘍の壊死あるいは縮小が得られた患者をランダム化して、ソラフェニブ群とプラセボ群に割り付けた。主要評価項目は増悪までの期間であり、両群で400例以上の大規模な比較試験である。本臨床試験はすでに追跡期間に移行しており、近い将来結果が明らかになるものと期待される。さらに、わが国では肝動注療法が盛んに行われており、ソラフェニブとの併用が期待されている。しかし、ソラフェニブへの上乗せの有効性と安全性は全く確立されておらず、第I相からの臨床試験が求められる。現在、厚生労働省奥坂班でシスプラチン(CDDP)肝動注との併用による第I相臨床試験などが行われている。

III 肝機能不良例での適応

わが国でもソラフェニブは2009年5月に肝細胞癌に対する適応が追加承認され、すでに一般臨床での使用が可能である。その適応はSHARP試験に基づいて切除不能の進行肝細胞癌が対象であり、Child-Pugh分類B/Cの肝機能不良例では有用性は確立されていない

いとされている。欧米の第II相臨床試験では137例中38例がChild-Pugh分類Bの患者であり、2008年のASCOにおいてChild-Pugh分類Bの患者38例のサブ解析結果が報告された⁸⁾。それによると、Child-Pugh分類Bの患者はChild-Pugh分類Aの患者98例に比べ、薬物動態ではやや血液濃度が高くなるものの曲線下面積(area under the curve; AUC)_{0-8h}(mg,h/L)とC_{max}(mg/L)ともに類似しており、また毒性の発現も大きな差は認めなかったとされている。しかし、ビリルビン上昇、腹水、脳症など肝機能に関連する毒性の頻度が高く、治療期間やTTP、OSも短かったとされた⁸⁾。わが国での第I相臨床試験ではChild-Pugh分類A/Bの患者が同数で検討され、AUC_{0-12h}とC_{max}は両者で差は認めず、推奨用量も同じように決定された⁷⁾。しかし、同試験の症例数は少なく、またChild-Pugh分類Bはscoreで7~9点と多様であり、多数例での検討が必要である。現在、わが国でChild-Pugh分類A/Bの患者を同時期に登録して前向きに評価する第II相臨床試験が計画されている。同試験では、主要評価項目をTTP、副次評価項目を安全性とOSに設定している。

IV ソラフェニブ以外の分子標的薬の臨床試験

進行肝細胞癌患者を対象としたソラフェニブ以外の薬剤による臨床試験としては、①ソラフェニブとのhead to headの無作為化比較

試験(first line)、②標準治療であるソラフェニブへの上乗せ効果を狙う併用療法の比較試験、③ソラフェニブ耐性後のプラセボコントロールによる比較試験(second line)に分けられる。多くの分子標的薬において単独あるいは併用による第I相臨床試験あるいは第II相臨床試験が行われ、有効性が示唆される結果が報告されている(表6)⁹⁾⁻²²⁾。

First lineの化学療法としては、スニチニブとグリバニブがすでに大規模な無作為化比較試験に進んでいる。スニチニブはVEGFR-2、PDGFR、c-Kitを主な標的としたソラフェニブに類似のマルチキナーゼ阻害薬である。これまで米国と欧州・アジアを中心に2つの第II相臨床試験が行われ¹⁷⁾¹⁸⁾、ソラフェニブとほぼ同等の成績が報告された(表6)。米国での試験では37.5mg/日、4週間連続内服後2週間休薬のスケジュールが用いられ、忍容性が確認されているが¹⁸⁾、欧州・アジアの試験では50mg/日、4週間連続内服後2週間休薬のスケジュールが用いられ、grade 3/4の血小板減少(43%)、好中球減少(24%)、中枢神経症状(24%)、脱力感(22%)、出血(14%)、4名の死亡例が出ている¹⁷⁾。スニチニブの無作為化比較試験では37.5mg/日の用量が設定され、1,200例と非常に多数の症例集積が予定されている。

エルロチニブはEGFRチロシンキナーゼ阻害薬であり、早くから第II相臨床試験が行われた。これ

② 進行肝細胞癌に対する分子標的薬の臨床試験

表6. ソラフェニブ以外の分子標的薬による第I相あるいは第II相臨床試験^{9)–22)}

Agent	Targets	n	Response rate	Median PFS/TTP	Median OS	Author
Erlotinib	HER1/EGFR	38	9%	3.2 mo	13.0 mo	Philip (2005) ⁹⁾
Erlotinib		40	0	3.1 mo	6.3 mo	Thomas (2007) ¹⁰⁾
Lapatinib	HER1/EGFR+HER2	40	5%	2.3 mo	6.2 mo	Ramanathan (2006) ¹¹⁾
Cetuximab	EGFR	32	0	8 wk	—	Gruenwald (2007) ¹²⁾
Cetuximab		30	0	1.4 mo	9.6 mo	Zhu (2007) ¹³⁾
Bevacizumab	VEGF	46	13%	6.9 mo	12.4 mo	Siegel (2008) ¹⁴⁾
Bevacizumab/erlotinib	VEGF+EGFR	40	25%	9.0 mo	15.6 mo	Thomas (2009) ¹⁵⁾
Bevacizumab/erlotinib		51	6%	—	—	Hsu (2009) ¹⁶⁾
Sunitinib	VEGFR-2/PDGFR/c-Kit	37	3%	4.8 mo	10.4 mo	Faivre (2007) ¹⁷⁾
Sunitinib		34	3%	3.9 mo	9.8 mo	Zhu (2008) ¹⁸⁾
TSU-68	VEGFR/PDGFR/FGFR	36	9%	2.1 mo	13.1 mo	Kanai (2008) ¹⁹⁾
Brivanib	FGFR, VEGFR	55*	9%	2.8 mo	10.0 mo	Raoul (2009) ²⁰⁾
		46**	3%	1.4 mo	9.8 mo	
ABT-869	VEGFR, PDGFR	44	7%	5.4 mo	9.3 mo	Toh (2009) ²¹⁾
RAD-001	mTOR	39	3%	—	—	Chen L (2009) ²²⁾

* : first line, ** : second line

まで2つの第II相臨床試験が行われ⁹⁾¹⁰⁾, いずれも奏効率は低く, 無増悪生存期間(progression free survival; PFS)も3ヵ月程度とそれ程よくない。単独での開発は行われておらず, ソラフェニブへの上乗せ効果を狙った併用療法がプラセボを用いた第III相臨床試験として実施されている⁷⁾。その他, ソラフェニブとの併用としてはRAD-001が第I/II相臨床試験として実施されている⁷⁾。

ベバシズマブは単独¹⁴⁾あるいはエルロチニブとの併用¹⁵⁾¹⁶⁾, さらにゲムシタピン+オキサリプラチンとの併用²³⁾など, 多くの第II相臨床試験が行われている。なかでもベバシズマブ+エルロチニブは, 米国のMD Anderson Cancer Centerで行われた第II相臨床試験に

おいて奏効率, TTP, OSともに良好な治療成績が得られ, ソラフェニブに勝るものと期待された。しかし, 多施設での再現性やベバシズマブ単独でも良好な成績が得られており, 併用の意義が明らかではないなどの問題点から, 大規模な第III相臨床試験は行われていない。現在, TTPを主要評価項目としてベバシズマブ+エルロチニブとソラフェニブの無作為化第II相臨床試験が実施されている⁷⁾。

おわりに

肝細胞癌においても, 分子標的薬により初めて生存期間の延長に寄与する化学療法が確立した。今後, ソラフェニブを中心に, head to head(first line), second line, あるいはソラフェニブとの併用と

しての新しい分子標的薬, さらに根治治療後の補助療法やTACEとの併用療法など, 多くの臨床試験が実施あるいは計画されている。いずれも, それぞれの薬剤の特徴を生かした使い方と質の高い臨床試験による開発が必要と考えられる。

References

- 1) Llovet JM, et al : Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* **359** : 378-390, 2008
- 2) Cheng AL, et al : Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma : a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* **10** : 25-34, 2009
- 3) Strumberg D, et al : Phase I clinical and pharmacokinetic study of the Novel Raf kinase and vascular

- endothelial growth factor receptor inhibitor BAY 43-9006 in patients with advanced refractory solid tumors. *J Clin Oncol* **23** : 965-972, 2005
- 4) Abou-Alfa GK, et al : Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* **24** : 4293-4300, 2006
- 5) Minami H, et al : Phase I and pharmacokinetic study of sorafenib, an oral multikinase inhibitor, in Japanese patients with advanced refractory solid tumors. *Cancer Sci* **99** : 1492-1498, 2008
- 6) Furuse J, et al : Phase I study of sorafenib in Japanese patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* **99** : 159-165, 2008
- 7) <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=hepatocellular+carcinoma>
- 8) Abou-Alfa GK, et al : Is sorafenib (S) safe and effective in patients (pts) with hepatocellular carcinoma (HCC) and Child-Pugh B (CPB) cirrhosis? *J Clin Oncol* **26** (suppl.) : 2008 (ASCO 2008, abstract #4518)
- 9) Philip PA, et al : Phase II study of Erlotinib (OSI-774) in patients with advanced hepatocellular cancer. *J Clin Oncol* **23** : 6657-6663, 2005
- 10) Thomas MB, et al : Phase II study of erlotinib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer* **110** : 1059-1067, 2007
- 11) Ramanathan RK, et al : Phase II study of lapatinib, a dual inhibitor of epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase 1 and 2 (Her2/Neu) in patients (pts) with advanced biliary tree cancer (BTC) or hepatocellular cancer (HCC). A California Consortium (CCC-P) Trial. *J Clin Oncol* **24** (suppl.) : 2006 (ASCO 2006, abstract #4010)
- 12) Gruenewald V, et al : A phase II open-label study of cetuximab in unresectable hepatocellular carcinoma : Final results. *J Clin Oncol* **25** (18S) : 2007 (ASCO 2007, abstract #4598)
- 13) Zhu AX, et al : Phase II study of cetuximab in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* **110** : 581-589, 2007
- 14) Siegel AB, et al : Phase II trial evaluating the clinical and biologic effects of bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* **26** : 2992-2998, 2008
- 15) Thomas MB, et al : Phase II trial of the combination of bevacizumab and erlotinib in patients who have advanced hepatocellular carcinoma. *Clin Oncol* **27** : 843-850, 2009
- 16) Hsu C, et al : A phase II study of bevacizumab (B) and erlotinib (E) in combination for Asian patients (pts) with advanced/metastatic hepatocellular carcinoma (HCC) : An interim safety report. *J Clin Oncol* **27** (suppl.) : 2009 (ASCO 2009, abstract #4585)
- 17) Faivre SJ, et al : Assessment of safety and drug-induced tumor necrosis with sunitinib in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol* **25** (18S) : 2007 (ASCO 2007, abstract #3546)
- 18) Zhu AX, et al : Efficacy, safety, and potential biomarkers of sunitinib monotherapy in advanced hepatocellular carcinoma : a phase II study. *J Clin Oncol* **27** : 3027-3035, 2009
- 19) Kanai F, et al : Final result of a phase I / II trial of the oral anti-angiogenesis inhibitor TSU-68 in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* **26** (suppl.) : 2008 (ASCO 2008, abstract #4589)
- 20) Raoul JL, et al : An open-label phase II study of first- and second-line treatment with brivanib in patients with hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol* **27** (suppl.) : 2009 (ASCO 2009, abstract #4577)
- 21) Toh H, et al : A phase II study of ABT-869 in hepatocellular carcinoma (HCC) : Interim analysis. *J Clin Oncol* **27** (suppl.) : 2009 (ASCO 2009, abstract #4581)
- 22) Chen L, et al : Randomized, phase I, and pharmacokinetic (PK) study of RAD001, an mTOR inhibitor, in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol* **27** (suppl.) : 2009 (ASCO 2009, abstract #4587)
- 23) Zhu AX, et al : Phase II study of gemcitabine and oxaliplatin in combination with bevacizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* **24** : 1898-1903, 2006

特

集

消化器疾患に対する分子標的治療の最前線！

Gastrointestinal
Research

肝・胆道・膵癌治療の最前線 —エルロチニブ，ソラフェニブ

古瀬純司* 鈴木英一郎* 長島文夫*

Summary

肝・胆道・膵癌は予後不良の難治性の悪性腫瘍であり，従来から有効な化学療法の確立が望まれていた。胆道・膵癌では，ゲムシタピンが広く用いられているが，奏効率など抗腫瘍効果は十分満足できるものではなく，ゲムシタピンとの併用療法のレジメンが数多く試みられてきた。そのなかで，EGFR チロシンキナーゼ阻害薬エルロチニブがゲムシタピンとの併用で切除不能膵癌患者において唯一統計学的に有意な生存期間の延長を示している。肝細胞癌では従来の抗がん剤は一定の抗腫瘍効果を認めるものの生存期間の改善は得られなかったが，マルチキナーゼ阻害薬ソラフェニブを用いたプラセボとの無作為化比較試験により生存期間の延長が報告された。現在，ソラフェニブは肝細胞癌の標準化学療法と位置づけられている。

Key words

膵癌 肝細胞癌 分子標的薬 エルロチニブ ソラフェニブ

はじめに

膵癌の化学療法は，5-フルオロウラシル (5-FU) とのランダム化比較試験の結果ゲムシタピン (GEM) が標準治療として位置づけられ¹⁾，10年以上が過ぎている。この間さまざまな GEM-bases の併用療法や分子標的薬が試されてきたが，有効性と安全性から GEM を明らかに超える治療法は確立していない。そのなかで上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor : EGFR) 阻害薬であるエルロチニブと GEM の併用療法は唯一統計学的に有意差を示したレジメンである²⁾。一方，肝細胞癌では従来の殺細胞性抗がん剤では

生存期間の改善が得られておらず，分子標的薬に期待が集まっていた。最近，マルチキナーゼ阻害薬ソラフェニブが無作為化比較試験により進行肝細胞癌患者の予後の改善を示し，初めて標準治療薬として確立した³⁾。本稿では，肝・胆道・膵癌におけるエルロチニブとソラフェニブの臨床試験や治療成績などについて述べる。

1 膵，胆道癌における EGFR の発現とエルロチニブ

EGFR は EGF のチロシンキナーゼ受容体であり，HER1, *ErbB1* とよばれ，*ErbB2* (HER2), *ErbB3*, *ErbB4* とともに ErbB 受容体に属する。

*FURUSE Junji, SUZUKI Eiichiro, NAGASHIMA Fumio/杏林大学医学部腫瘍内科

表 1. ゲムシタピン単独とゲムシタピン+エルロチニブ併用療法の第Ⅲ相試験 (PA3 試験)

	ゲムシタピン+エルロチニブ	ゲムシタピン+プラセボ	
患者数	285	284	
奏効率	8.6%	8.0%	NS
病勢制御率	57.5%	49.2%	$P=0.07$
無増悪生存期間中央値	3.75ヵ月	3.55ヵ月	ハザード比 0.77 ($P=0.004$)
全生存期間中央値	6.24ヵ月	5.91ヵ月	ハザード比 0.82 ($P=0.038$)
1年生存率	23%	17%	$P=0.023$
Grade 3/4 の全有害反応	62%	57%	
疲労感 (Grade 3/4)	15%	15%	
感染 (Grade 3/4)	17%	16%	
下痢 (Grade 3/4)	6%	2%	
皮疹 (Grade 3/4)	6%	1%	
間質性肺炎様症候群	2.1%	0.4%	
治療関連死亡	6/285	0/284	

有害反応については、ゲムシタピン+エルロチニブ (n=282)、ゲムシタピン+プラセボ (n=280) で解析した。
(Moore MJ et al, 2007²⁾より引用)

細胞膜上のリガンド結合ドメインに EGF やトランスフォーミング成長因子 (transforming growth factor : TGF)- α のリガンドが結合すると、それまで単量体として存在していた EGFR はほかの EGFR と二量体を形成する。それについて、EGFR の細胞内チロシンキナーゼが活性化され、リン酸化が起こる。その結果、Ras/Raf/MAPK, PI3-K/AKT, STAT などのシグナル伝達経路を介して細胞の分化、増殖がコントロールされる。EGFR の過剰な発現、遺伝子増幅や遺伝子変異、構造変化がおきると、発癌や癌の増殖、浸潤、転移などに関与するとされている⁴⁾。膵癌においても EGFR の過剰発現および癌の増殖や予後との関連が報告され^{5)~7)}、またヒト膵癌の動物モデルにおいて、EGFR チロシンキナーゼのブロックによりその増殖や転移が抑制されることが示されている⁸⁾。一方、胆道癌でも EGFR の発現に関する報告は多数認められているが、胆道癌自体、胆管癌、胆嚢癌、乳頭部癌など多様な癌の集合であり、部位により EGFR の発現程度も異なっているようである。EGFR より *ErbB-2* の発現頻度が高く、また胆嚢癌で高頻度の傾向が報告され

ている⁹⁾¹⁰⁾。

エルロチニブは EGFR チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) であり、EGFR チロシンキナーゼのアデノシン三リン酸 (ATP) 結合部位で ATP と競合阻害する経口薬である。膵癌では GEM との併用による二重盲検化プラセボ対照の第Ⅲ相試験 (PA3 試験) がおこなわれ、これまでの GEM 併用化学療法では唯一 GEM 単独にくらべ有意な生存期間の延長が得られた薬剤である²⁾。また胆道癌ではエルロチニブの単アームによる第Ⅱ相試験が実施され、42 例中 3 例で奏効例が得られている。また、生存期間 (overall survival : OS) 中央値および無増悪生存期間 (progression-free survival : PFS) 中央値はそれぞれ 7.5ヵ月、2.6ヵ月と単剤としてはまずまずの治療成績であったが¹¹⁾、その後の開発はおこなわれていない。

2 | 膵癌におけるゲムシタピン+エルロチニブ併用療法

GEM+エルロチニブ併用の第Ⅲ相試験 (PA3 試験) では、切除不能進行膵癌患者が GEM+エ

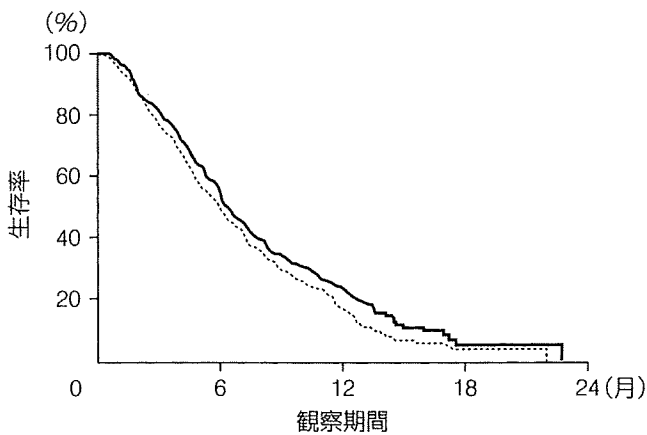


図 1. ゲムシタピン単独 (点線) とゲムシタピン+エルロチニブ併用療法 (実線) の生存曲線
生存期間中央値がゲムシタピン単独群 5.9ヵ月、ゲムシタピン+エルロチニブ併用群 6.2ヵ月と、その差は 2 週間足らずであったが、両群に統計学的有意差が認められた。(ハザード比 0.82, $P=0.038$) (Moore MJ *et al.*, 2007²⁾より引用)

ルロチニブ群と GEM+プラセボ群に 1 対 1 で無作為に割り付けされ、施設、ECOG PS (0 or 1 vs. 2)、進行度 (局所進行 vs. 転移) により層別化された。GEM は、 $1,000 \text{ mg/m}^2$ 、30 分で静脈内点滴、7 週連続投与、1 週休薬 (1 サイクル目)、その後 3 週連続投与、1 週休薬 (2 サイクル以降) により投与され、エルロチニブは 100 mg/日 または 150 mg/日 を経口投与された。本試験の主要評価項目は OS であり、群間における生存期間のハザード比 0.75 を検出力 80%、有意差水準 (両側検定) 5% で検定するために、イベント数 (死亡数) 381、予定登録数 450 例と設定された。

主要評価項目の OS は GEM+プラセボ群にくらべ GEM+エルロチニブ群で良好であり、ハザード比 0.82 (95% CI : 0.69-0.99 ; $P=0.038$) と統計学的有意差が得られた (表 1, 図 1)。毒性については、皮疹、下痢、感染、口内炎が GEM+エルロチニブ群で高頻度に認められたが、両群とも忍容性が得られたとされている。しかし、GEM+エルロチニブ群において、間質性肺炎 2 例、敗血症 2 例、脳神経血管障害 1 例、好中球減少性敗血症 1 例、計 6 例の治療関連死が認められ

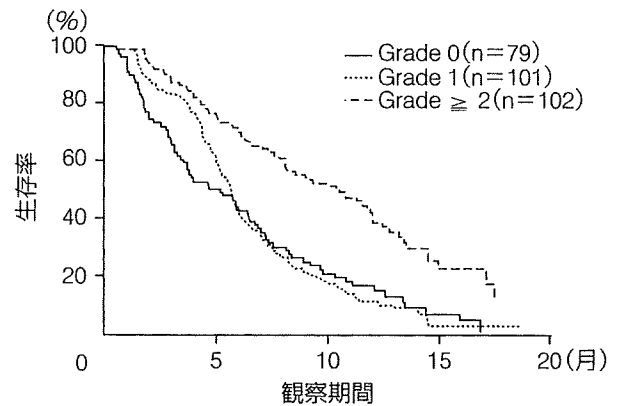


図 2. ゲムシタピン+エルロチニブ併用療法を受けた患者における皮疹の grade 別生存曲線
Grade 2 の皮疹を認めた患者では Grade 0, 1 の皮疹の患者にくらべ、有意に予後良好であった。($P < 0.001$) (Moore MJ *et al.*, 2007²⁾より引用)

た。また、治療関連と考えられる間質性肺炎患者類似症候群は両群で 8 例に認められ、内 7 例が GEM+エルロチニブ群、1 例が GEM+プラセボ群とエルロチニブ併用群で高頻度であった。

GEM+エルロチニブ併用療法は GEM 単独にくらべ有意な生存期間の延長が得られたとはいえ、その差はわずかであり、ハザード比も当初の見込みである 0.75 は達成できていない。しかし、現在の GEM 単独以外に標準治療がない状況を考えると、エルロチニブの上乗せ効果の期待できる対象患者が明らかになれば膵癌治療の臨床的意義があるものと考えられる。本試験ではエルロチニブの効果と EGFR の発現との関係が解析されている。EGFR 陽性 86 例 (53%) と陰性 76 例 (47%) において EGFR の状態と奏効率、病変安定化 (stable disease : SD) 率との関連は認められず、EGFR 陽性群と陰性群のハザード比はいずれも GEM+エルロチニブ群で良好であった (EGFR 陽性 0.80 ; 95% CI 0.50-1.26, 陰性 0.83 ; 95% CI 0.51-1.34)。つまり、EGFR の発現とエルロチニブの効果に関連は認められていないことになる。

一方、おもな有害反応である皮疹と治療成績との関連が検討されている。エルロチニブを投与された 282 例中、皮疹なし 79 例あるいは Grade 1