

## 総説

(平成 27 年 6 月 19 日 (金) 開催, 第 146 回東邦医学会例会)

シンポジウム「新たながん分子標的療法の開発に向けて」

# 進行肝細胞癌に対する分子標的治療薬 Sorafenib : 臨床から

永井 英成

東邦大学医学部内科学講座消化器内科学分野 (大森)

**要約** : 進行肝細胞癌の余命は, 診断されてから 3 カ月, 入院してから 2 カ月と言われていたが, この 15 年間で飛躍的に予後の改善がなされている. 肝動注化学塞栓術に代わり, 本邦では 2000 年から肝動注化学療法が積極的に導入され, さらに予後が改善された. 2009 年からは, 分子標的治療薬 sorafenib が保険診療可能となり, 当科では 4 週間の sorafenib 投与と肝動注化学療法を交互に行うことで, sorafenib または肝動注化学療法の単独治療よりも生存期間および奏効率の改善に成功している. この交互治療は, sorafenib を 5-fluorouracil (5-FU) の adjuvant として用いることにより, 5-FU の抗腫瘍効果を最大限に引き出す可能性があり, その治療効果と機序について, 既存治療の肝動注化学療法の有用性ととも, 臨床的立場から述べる.

東邦医学会誌 63(3) : 177-179, 2016

**KEYWORDS** : sorafenib, hepatic-arterial infusion chemotherapy, hepatocellular carcinoma

全世界で毎年 662000 人が, 肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma : HCC) により死亡している. HCC に対する治療は, 肝硬変 (liver cirrhosis : LC) の肝障害度と癌の進行度で治療方針が決められ, 日本肝臓学会提唱のコンセンサスに基づく HCC 治療アルゴリズム 2010 が用いられている. 特に Stage IVA の進行肝細胞癌 (advanced HCC : aHCC) に対しては, 肝動脈化学塞栓術 (transcatheter arterial chemoembolization : TACE), 肝切除, リザーバーカテーテルを用いた肝動注化学療法 (hepatic arterial infusion chemotherapy : HAIC), そして分子標的治療薬である sorafenib (SF) が選択される.

## aHCC に対する HAIC の有用性

2000 年より, 当科では Stage IV の aHCC に対して積極的に HAIC を導入しており, C 型 LC 症例では既存の TACE を用いた治療で得られた生存期間の中央値 (median survival time : MST) 248 日に対して HAIC 導入により 708 日, アルコール性 LC 症例では 253 日が 593 日と有意な生存期間の延長を認め, さらに B 型 LC 症例では 369 日

が 782 日と有意差はなかったが生存期間の延長傾向が認められると報告している<sup>1)</sup>. また当院における HAIC は, 5-fluorouracil (5-FU) の腫瘍への取り込みを促進する leucovorin, そして腫瘍に取り込まれた 5-FU が分解され難くする cisplatin (CDDP) を biochemical modulator として併用した 5-FU を中心とした FP 療法を用いている<sup>2)</sup>. 持続動注時には 6 時間法と 24 時間法があり, JIS score 3 および 4 の症例においては, 6 時間法の MST 226 日に比し, 24 時間法で 496 日と有意な MST 延長が得られることが明らかになり<sup>3)</sup>, 当科では時間依存性の deoxyribonucleic acid (DNA) 阻害を来す殺細胞薬である 5-FU の効果を最大限に発揮させるために, 24 時間持続 HAIC を導入している.

## aHCC に対する分子標的治療薬 SF

2009 年に, 分子標的治療薬 SF が aHCC に対して保険診療で使用可能となった. SF は, 腫瘍血管の新生を抑制する抗 vascular endothelial growth factor (VEGF) レセプター阻害作用と, raf を阻害することで MEK を抑制し

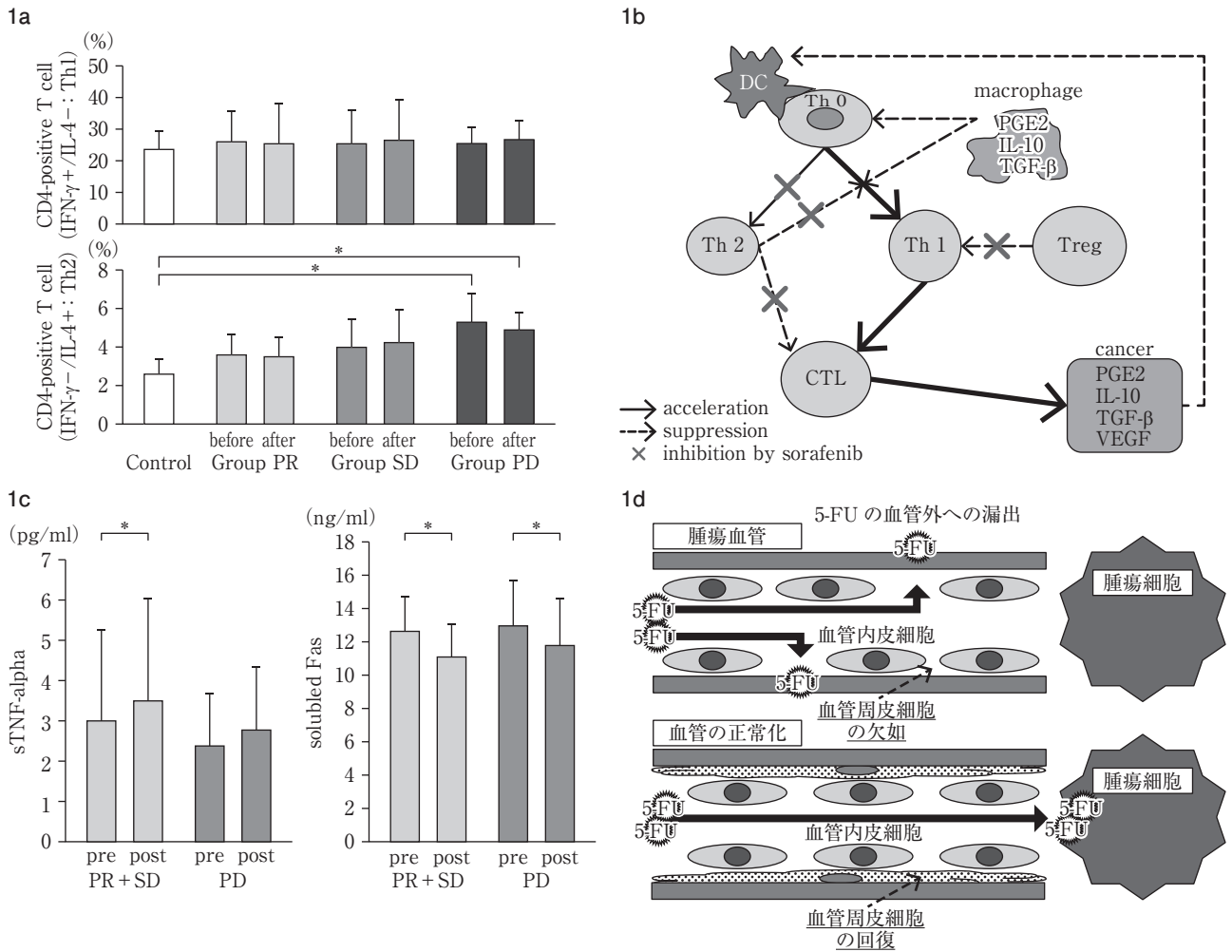


Fig. 1

IFN-γ: interferon-gamma, IL-4: interleukin-4, PR: partial response, SD: stable disease, PD: progressive disease, DC: dendritic cell, CTL: cytotoxic T lymphocyte, PGE2: prostaglandin E2, IL-10: interleukin-10, TGF-β: transforming growth factor-beta, Treg: regulatory T, VEGF: vascular endothelial growth factor, sTNF-alpha: soluble transforming growth factor-alpha, 5-FU: 5-fluorouracil

腫瘍自身を apoptosis へ陥れる作用を持った薬剤である。SF のランダム化比較試験 (phase III Sorafenib Hepatocellular Carcinoma Assessment Randomized Protocol trial : SHARP trial) が欧米を中心に行われ, Child-Pugh (C-P) 分類で class A, 組織学的に診断された切除不能 HCC 患者を対象として, SF 400 mg を 1 日 2 回, 計 800 mg/day が投与された。SF 群に抗腫瘍効果 (奏効割合 : 2.3%) はほとんど認められなかったが, MST も, プラセボ群が 7.9 カ月に対して, SF 群は 10.7 カ月と有意な延長を認めたことが報告された。しかしながら, 既に HAIC を導入することで奏効率および MST の著明な改善が得られる本邦において, SF 単独投与の成績に満足し得ないのは明らかである。また, Vp3 (門脈第一分枝) 以上の門脈浸潤を合併した aHCC 合併 LC 症例は, 余命 2~4 カ月といわれているが, HAIC に interferon (IFN) を併用することで 6.9

カ月に延命可能との報告もされている<sup>4)</sup>。ただし, HCC に対して IFN を用いることは, 保険診療では認められておらず, 自費で IFN を導入できる症例は限られてしまうのが現状である。

### aHCC に対する SF 先行投与後 HAIC 導入の有用性

余命の限られたこのような症例に対して, 保険診療の枠内で加療を行うために, SF を 1 カ月間導入したのちに HAIC を導入し, これを可能な限り交互に行う (SF+HAIC) ことを当科では積極的に行ってきた。これにより, 患者にとって副作用の多い SF の服用が短期間で済み, さらには非常に高額な SF を単独で一生継続することに対する経済的負担の軽減にも寄与した。C-P class A 症例の Stage IVA の aHCC 合併 LC 症例において生存期間を検討

すると、HAIC 単独の MST が 426 日であったのに対して、SF+HAIC が 678 日と有意な生存期間の延長を認めた。さらに Vp3 以上の門脈浸潤を伴った aHCC に対する検討では（放射線治療を除外）、C-P class B 症例で HAIC 単独の MST は 228 日、SF+HAIC は 234 日と有意な生存期間の延長を認めなかったが、C-P class A 症例で MST 197 日に対して 315 日と有意な生存期間の延長を認めた。奏効率の検討では C-P class A 症例で HAIC 単独が 16.7% に対して SF+HAIC が 63.6% であり、有意差を認めなかったが奏効率の改善傾向を認めた。さらに年生存率の検討では、C-P class A 症例で SF+HAIC は 1 年生存率 36.4%、2 年生存率 27.3%、3 年生存率 18.2%、4 年生存率 9.1% と、HAIC 単独のそれぞれ 33.3%、0.0%、0.0%、0.0% に比し年生存率の改善を認めた。以上から C-P class A 症例で Vp3 以上の門脈浸潤を伴った aHCC に対しては、HAIC 単独よりも SF+HAIC を用いることがさらなる生存期間の延長を可能にすることが明らかとなった<sup>5)</sup>。

### SF 先行投与の 5-FU に対する相乗効果

なぜ SF 先行投与後に HAIC を導入すると、HAIC 単独に比し抗腫瘍効果が発揮されるかについては、以下のごとく考案される。

① SF の腫瘍の宿主免疫回避機構の抑制作用：HAIC を導入した症例において、治療前後にわたって Th2 細胞分画が有意な症例は、HAIC が効きにくいことを既にわれわれは報告しており (Fig. 1a)、また SF 投与 4 週間後で、Th2 細胞および regulatory T (Treg) 細胞は抑制され、Th1 細胞分画優位な宿主免疫が誘導されることも報告している (Fig. 1b)。つまり SF の先行投与により、Th1 細胞分画優位な宿主免疫へ変化させ、HAIC が効きやすい状況を誘導した可能性が示唆される。

② SF の apoptosis 誘導作用：SF 投与 4 週間後で血清 tumor necrosis factor (TNF)-alpha の増加と可溶性 Fas の低下が認められることを既に報告しており、5-FU によって感受性の上昇した TNF-related apoptosis-inducing ligand に対して、SF 投与により増加した TNF-alpha が結

合しやすくなり apoptosis を誘導する可能性が示唆される (Fig. 1c)。

③ SF の腫瘍血管の正常化：腫瘍血管は血管周皮細胞を欠いており、SF は腫瘍血管の血管周皮細胞を修復して正常化するといわれている<sup>6)</sup>。腫瘍血管が血管周皮細胞を欠いていることで血管外へ漏れていた 5-FU は、SF の先行投与により血管周皮細胞が修復されることにより、血管外への漏出が減少し腫瘍への到達が容易になった可能性が示唆される (Fig. 1d)。

さらに SF 投与後の HAIC 導入の有用性に関して、SF の 5-FU の薬物代謝へ与える影響を検討する必要がある、東邦大学 4 学部合同学術集會を介して東邦大学薬学部病態生化学教室の松貝孝慈准教授と共同研究を行っており、基礎実験から新たに解明された機序について後述して頂く。

稿を終えるにあたり、基礎実験を迅速かつ的確に遂行して下さった松貝孝慈准教授、そして臨床研究を支えて下さった当科教室員、五十嵐良典教授、住野泰清教授に感謝致します。

### 文 献

- 1) Nagai H, Matsui T, Kanayama M, et al: Multimodal therapy for liver cirrhosis patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* **68**: 139-145, 2011
- 2) Nagai H, Sumino Y: Therapeutic strategy of advanced hepatocellular carcinoma by using combined intra-arterial chemotherapy. *Recent Pat Anticancer Drug Discov* **3**: 220-226, 2008
- 3) Nagai H, Kanayama M, Higami K, et al: Twenty-four hour intra-arterial infusion of 5-fluorouracil, cisplatin, and leucovorin is more effective than 6-hour infusion for advanced hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* **13**: 280-284, 2007
- 4) Obi S, Yoshida H, Toune R, et al: Combination therapy of intra-arterial 5-fluorouracil and systemic interferon-alpha for advanced hepatocellular carcinoma with portal venous invasion. *Cancer* **106**: 1990-1997, 2006
- 5) Nagai H, Mukozu T, Ogino YU, et al: Sorafenib and hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. *Anticancer Res* **35**: 2269-2277, 2015
- 6) Jain RK: Barriers to drug delivery in solid tumors. *Sci Am* **271**: 58-65, 1994