

論 文 要 旨

Sorafenib and hepatic arterial infusion chemotherapy for unresectable advanced hepatocellular carcinoma: A comparative study

〔 進行肝細胞癌に対するソラフェニブおよび肝動脈化学療法との
比較 〕

平 峯 靖 也

【目的】

進行肝細胞癌に対する標準化された治療法はこれまで確立されていない。近年、マルチキナーゼ阻害薬ソラフェニブとプラセボを比較した大規模なランダム化比較試験が施行され、ソラフェニブは全生存期間および無増悪生存期間を改善することが証明され、進行肝細胞癌の第一選択薬として推奨されるようになった。本邦でも 2009 年 5 月よりソラフェニブが使用可能となり、徐々に使用症例が増加している。しかし、本邦では、進行肝細胞癌に対する肝動脈化学療法の奏効率は約 30～40%と報告され、進行肝細胞癌に対する治療法として広く用いられ、ソラフェニブと肝動脈化学療法(もしくは他の治療法)を比較検討した報告はなく、両者の位置づけや治療アルゴリズムの確立については、さらなる検証が必要である。本研究では、進行肝細胞癌に対するソラフェニブの治療効果や特性について、肝動脈化学療法と比較検討した。

【対象】

2004 年 7 月から 2010 年 5 月までの期間で、Child-Pugh 分類 A かつ肝内病変が予後を決定すると判断された進行肝細胞癌に対して、肝動脈化学療法が施行された 45 例(HAIC 群)とソラフェニブが投与された 20 例(ソラフェニブ群)を対象とした。両群とも肝動脈化学療法・全身化学療法およびソラフェニブの前治療歴がなく、重篤な基礎疾患や重複癌のない症例とした。また、腫瘍条件は、肝両葉を病変が高度に占拠する症例や Vp3 以上の門脈腫瘍栓を伴う症例とし、肝外病変は径 10mm 未満かつ 2 個以下とした(Stage III～IVb)。

【方法】

両群間の振り分けは、2004 年 7 月から 2009 年 4 月までは HAIC が第一選択とされ、2009 年 5 月以降は十分なインフォームドコンセントの後、HAIC もしくはソラフェニブの一方が選択された。HAIC は 3 種類のレジメンがあり、患者及び家族の意思により選択された。ソラフェニブは 800mg/日とし、必要に応じて減量した。治療効果判定は RECIST ガイドラインに準じて評価し、副作用は有害事象共通用語規準 v3.0 JCOG/JSCO 版に従って評価した。第一選択の治療が中止となった場合、可能な症例には二次療法が施行された。統計学的処理は、独立 2 群間の比較には Mann-Whitney U 検定もしくは Fisher の直接確率計算法、独立多群間の比較には Kruskal-Wallis 検定を用いた。累積生存率は Kaplan-Meier 法を用

い、Log-rank 検定を行った。多変量解析は、ロジスティック回帰分析、Cox 比例ハザードモデルを使用した。P<0.05 を有意とした。

【結果】

1) HAIC 群とソラフェニブ群の生存率および治療効果

ソラフェニブ群は HAIC 群より奏効率(CR+PR)は有意に低かったが(0% vs.22.2%, P=0.025)、腫瘍制御率(CR+PR+SD)と生存率(Kaplan-Meier 法)には有意差はなかった。また、HAIC 群の中止理由は全例(41 例)が病勢の増悪であったのに対し、ソラフェニブ群は 60.0%(12 例)が副作用であった。

2) ソラフェニブ群の投与期間と生存率

ソラフェニブの投与期間が 60 日未満であった I 群(n=11)は、投与期間が 60 日以上の II 群(n=9)や HAIC 群に比較し生存率は有意に低かった(P<0.01 vs. ソラフェニブ-II 群、P<0.001 vs HAIC)。しかし、ソラフェニブ-II 群と HAIC 群の生存率には差はなかった(P=0.73)。また、ソラフェニブ-I 群と II 群の背景因子や中止理由(副作用 or 病勢増悪)に有意差はなかった。

3) 進行肝細胞癌の予後規定因子

進行肝細胞癌の予後規定因子を検討した結果、ソラフェニブ I 群は最も高い危険因子で(hazard ratio [HR]; 3.34 vs. HAIC)、DCP \geq 1000 も独立した予後危険因子であった。さらに、ソラフェニブ-I 群 11 例のうち 7 例は副作用で、4 例は病勢増悪でソラフェニブ治療中止となっており、4 例の病勢増悪を除いた症例のみで生存率および予後因子を副解析したが、上記と同様に副作用によりソラフェニブの投与期間が短かった症例は予後不良であった (P=0.01 vs. ソラフェニブ-II 群、P<0.01 vs HAIC 群)。

【結論及び考察】

ソラフェニブの治療は CR や PD 症例は少ないにも関わらず SD 症例が多い点が特徴と言われているが、今回の我々の検討でも SD 症例が多かった。また、ソラフェニブ治療では副作用などで早期に治療困難となる症例を認めることが報告されているが、我々の検討では、この早期中止者の予後は極めて不良であることを明らかにした。

現在、進行肝細胞癌に対する肝動脈化学療法とソラフェニブ療法の有効性や治療効果を比較した報告はない。今回の検討では、HAIC 群とソラフェニブ群を比較し、腫瘍制御率が同じであれば、奏効率が劣ったとしても、同等の生存率を得られることを明らかにした。我々の検討は後ろ向き研究であり、対象症例数は少ないが、情報が乏しい現状では貴重な結果であると考えられた。従来の化学療法の目的は、腫瘍の消失・縮小(奏効率)に主眼が置かれてきたが、病勢を維持(腫瘍制御)することで生存期間を延長させる概念を持つことも重要であると考えられた。

Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析においてソラフェニブ I 群は最も高い予後危険因子であった。ソラフェニブの副作用はその発現時期と重症度によって進行肝細胞癌の生命予後に大きく影響を与えることが示唆され、副作用に起因する早期離脱者の予知・制御は治療成績向上に向けて、今後の重要な課題であると考えられた。

(Experimental and Therapeutic Medicine, in press)

論文審査の要旨

報告番号	医論第 1476号	氏名	平峯 靖也
審査委員	主査	夏越 祥次	
	副査	中條 政敬	米澤 傑

Sorafenib and hepatic arterial infusion chemotherapy for unresectable advanced hepatocellular carcinoma: A comparative study

(進行肝細胞癌に対するソラフェニブおよび肝動脈化学療法の比較)

マルチキナーゼ阻害薬ソラフェニブはプラセボとの大規模ランダム化比較試験で、進行肝細胞癌に対する有効性が示され、進行肝細胞癌の第一選択薬として推奨されている新規の分子標的治療薬である。進行肝細胞癌に対しては肝動脈化学療法が以前から行われ、その有効性が報告されている。しかし、ソラフェニブと従来行われている他の治療法を比較検討した報告は少ない。今回、学位申請者らは、進行肝細胞癌に対するソラフェニブの治療効果や副作用について、肝動脈化学療法と比較する後ろ向き研究を行った。2004年7月から2010年5月までの期間に、Child-Pugh分類AかつStage III~IVBの進行肝細胞癌に対して肝動脈化学療法が施行された45例(HAIC群)とソラフェニブが投与された20例(ソラフェニブ群)の合計65例を対象とした。1)累積生存率および治療効果の比較、2)ソラフェニブの副作用と投与期間、さらに3)進行肝細胞癌の予後規定因子などについて解析した。

その結果、本研究で以下の知見が得られた。

- 1)ソラフェニブ群はHAIC群より奏効率(CR+PR)は有意に低かったが(0% vs.22.2%, P=0.025)、腫瘍制御率(CR+PR+SD)と生存率には有意差はなかった。
- 2)HAIC群の中止理由は全例病勢の増悪であったのに対し、ソラフェニブ群は6割が副作用であった。
- 3)ソラフェニブの投与期間が60日未満であったI群(n=11)は、投与期間が60日以上II群(n=9)およびHAIC群と比べ、生存率は有意に低かった(P<0.01 vs. ソラフェニブ-II群, P<0.001 vs. HAIC)。
- 4)ソラフェニブI群は最も予後不良に寄与する独立危険因子であった(ハザード比;3.34 vs. HAIC)。

従来の化学療法の効果は、腫瘍の消失・縮小で評価する奏効率に主眼が置かれてきたが、ソラフェニブは腫瘍増殖制御を目的とした治療薬である。ソラフェニブは長期投与できた場合には、肝細胞癌の腫瘍増殖を制御し、奏効率は低いにも関わらずHAICと同等の生存率が得られた。また、ソラフェニブの副作用は進行肝細胞癌の生命予後を悪くすることが示された。今後、ソラフェニブの長期投与の効果をもさらに検討することや、副作用の出やすい症例の予知やその対策が重要な課題であると考えられた。

本研究は、進行肝細胞癌に対する新規の分子標的治療法であるソラフェニブ療法の有用性と特性を明らかにしたもので、肝細胞癌の治療にとって意義のある研究である。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。

試験（学力確認）の結果の要旨

報告番号	医論第 1476 号	氏名	平峯 靖也
審査委員	主査	夏越 祥次	
	副査	中條 政敬	米澤 傑

主査および副査の3名は、平成23年6月20日、学位請求者 平峯 靖也君に面接し、学位請求論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

①質問：ソラフェニブの副作用はその作用機序と関係しているのか？

回答：副作用が発生する機序や病態について、現時点では解明されていない。

②質問：肝機能障害はソラフェニブの腫瘍増殖抑制と血管新生の阻害が正常の肝細胞にも作用していることによるのでは？

回答：肝血流低下が関連するという仮説は提唱されているが、明確な機序は解明されていない。

③質問：手足症候群や皮膚症状（発疹・多形紅斑など）は通常の薬剤アレルギー反応と同じか？

回答：角化細胞直接毒性仮説やエクリン汗腺障害仮説などあるがその機序は不明である。また、今回のソラフェニブ症例全例にDLSTを施行したが、特異な結果はでなかった。

④質問：高血圧が発生する機序は腎障害と関係しているのでは？レニン活性など測定しては？

回答：ソラフェニブによる高血圧の発症機序は解明されていない。動脈硬化やNO代謝の変化などが推察されている。血圧の上昇機序が解明されれば、適切な降圧剤の選択やその使用法も決定されると思われる。

⑤質問：ソラフェニブによる肝機能障害について。副作用で中止となった場合、再開することがあるのか。また、その肝機能の中止の目安は？再開して肝機能が非常に増悪した症例はないか？

回答：ASTもしくはALTが200以上で中止。再開する場合には半量の400mg/日から再開することが多いが、ほとんどの症例は、1週間以内に肝機能が悪化するため長期継続はできない。

⑥質問：SHARP試験と今回の研究に体重差があった理由。Performance Status (PS) など関係していなかったか？

回答：PSに両群間で差はない。欧米人と日本人の体格の差である。

⑦質問：ソラフェニブは、腎細胞癌や肝細胞癌以外への適応拡大はないのか？

回答：非小細胞肺癌、胃癌、乳癌などに対する適応拡大に向け研究が行われている。

⑧質問：ソラフェニブの最大投与期間はどれぐらいか？

回答：2011年5月31日時点で475日が最長。

⑨質問：一度中断された後、再開されたソラフェニブ症例の扱いは？長期投与群に入る？

回答：中止後に再開した症例は継続扱いであるが、今回の検討に再開例はない。

⑩質問：ソラフェニブのStable Disease (SD)が多い理由と作用機序は？

回答：ソラフェニブは殺腫瘍効果を示す抗癌剤とは異なり、血管新生を阻害し、腫瘍増大を抑制することで病態を制御する。Slow growingな経過をとる症例が多いため、SDが多くなる。

⑪質問：SD症例の肝細胞癌は病理学的にどのような状態になっているのか。

回答：画像診断では腫瘍濃染を認めるので、病理学的には活動性の残存した病変として存在していると推察される。

- ⑫質問：HAIC 群とソラフェニブ群は、ともに効果判定は同様の条件で施行されたか。
回答：CT 画像および腫瘍マーカーを用いて同じ条件で評価した。
- ⑬質問：対象が 107 例 (Figure 1. A) から 65 例 (Figure 1. B) に減った理由はなぜか。
回答：最初の 107 例は HAIC もしくはソラフェニブを投与した全症例である。しかし、HAIC は主に肝内病変に対して効果があるため、遠隔転移が存在する症例に関しては、肝内病変が予後を決定すると判断された症例のみを選択したので症例数が異なっている。
- ⑭質問：早期にソラフェニブの副作用が出現した症例の死因は、副作用そのものか、それとも、ソラフェニブの内服が不可能となったことによる病勢の増悪か。
回答：病勢に変化はなかった。副作用自体、もしくは副作用で全身状態が悪化し、回復が遅れた結果、二次的に感染や多臓器不全を合併することで死亡した。
- ⑮質問：TACE の回数などの前治療歴の差が、バイアスとして結果に影響している可能性はないか。
回答：その点是否定できない。しかし、前治療歴のある症例のみや TACE の回数を限定して 2 群間の生存率を比較したが有意差はなかった。バイアスとして最も考慮すべき点はソラフェニブ群に HAIC の二次療法が施行された症例が含まれていたことである。しかし、この点に関しては、観察期間はソラフェニブ群の二次療法が 1 コース終了する前とし、可能な限り HAIC の影響を排除した。
- ⑯質問：ソラフェニブ群は Performance Status (PS) :Grade0-1 を対象としているが、HAIC 群は Grade0-2 までを対象としている。これが予後に影響している可能性はないか。
回答：HAIC の PS : Grade 2 は約 2 割しか存在せず、PS-2 を除いての比較検討はしていない。
- ⑰質問：SHARP 試験と今回のソラフェニブの治療効果は同等と考えてよいか。
回答：奏効率及び腫瘍制御率、生存期間などはほぼ同等の結果が得られたと考える。
- ⑱質問：ソラフェニブを服用しても、患者の PS は保持されているか。
回答：一律 800mg/日の投与では、患者の PS は低下する可能性がある。
- ⑲質問：効果を予測できる臨床的な因子やバイオマーカーがあるか。
回答：PR 症例は治療初期に一過性に PIVKA-II が上昇するという報告があり、効果を予測できるバイオマーカーとなる可能性がある。また、リン酸化 ERK もそのようなバイオマーカーとして注目されている。
- ⑳質問：進行肝癌に対する理想的な分子標的治療薬の使用法はどのように考えるか。
回答：現段階ではソラフェニブを体重換算にて使用し、その後に HAIC へ移行する。併用療法が保険上可能となれば、ソラフェニブは HAIC と併用することが望ましいと考える。
- ㉑質問：再発を繰り返す肝細胞癌に対して、ソラフェニブは、アジュバント療法になりえるか。
回答：現在、TACE や手術後のアジュバント療法として臨床試験が行われ、予後を 1.5 倍～2 倍延長できる可能性が報告されている。今後の臨床試験の結果に注目していきたい。
- ㉒質問：背景肝によるソラフェニブの治療効果の差はないか。
回答：今回は C 型肝炎に起因する肝癌が多かったが、その点は詳細には検討していない。現在、非 B 非 C が増加傾向であるが、今後、さらに症例を蓄積し、非アルコール性脂肪肝炎やウイルス性肝炎を含めた背景肝における効果の差も検討していきたい。

以上の結果から、3 名の審査委員は本人が大学院博士課程修了者と同等あるいはそれ以上の学力・識見を有しているものと認め、博士 (医学) の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。