

巻頭言

新しい治療薬は新しい革袋に盛れ

小池 和彦*

肝細胞癌(以下、肝癌)に対する治療は、外科的な肝切除療法とそれ以外の非切除療法に大別される。非切除療法は経皮的局所療法、肝動脈塞栓術、および化学療法に分けられる。肝癌は、通常ウイルス肝炎を中心とする慢性肝疾患に発生し、その大部分は肝硬変を合併している。そのため、外科的肝切除の適応となる症例はおおよそ3~4割に限られ、たとえ局所根治的に切除が行われたとしても、5年以内に50%以上、10年以内に70%以上の患者で再発をきたす。一方、他臓器の癌とは異なり遠隔転移は比較的まれで、再発巣の大部分は肝内に発生するという特徴がある。

肝内再発に対しては、再び局所根治的な治療が行われることが多いが、肝切除の場合、繰り返される治療のなかで腫瘍の局所制御が破綻するか、肝予備能が悪化して治療が困難になるかが生命予後を規定することになる。

日本肝臓学会発行の「肝癌診療ガイドライン 2017年版」の肝癌治療に関するアルゴリズムでは、肝予備能、肝外転移、脈管侵襲、腫瘍数、腫瘍径の5因子を基に判定され、肝癌の非切除療法は、一般に、Child-Pugh分類でAあるいはBの肝機能で最大主腫瘍径が3 cm以下、3個以下が適応とされる。

3 cm以下、3個以下という腫瘍条件は、30年以上前、エタノール注入療法時代に設定されたものであるが、この基準にさしたる科学的根拠はない。肝癌治療のhigh volume centerでは、この適応基準を超えて治療されることもあるが、腫瘍径が3 cmを超える場合は、肝動脈化学塞栓術(TACE)との併用が行われることが多い。結節数が4個以上の場合、通常はTACEが第1選択とされるが、とくに主腫瘍に対するTACEの効果が不十分であった場合などに、治療の選択肢は限られたものとなる。この段階で化学療法(薬物療法)が選択肢に挙がってくるが、現在、それは分子標的治療薬である。

癌細胞に発現している特定の分子を阻害することによって治療効果を発揮する薬剤を分子標的治療薬と呼び、おもに細胞増殖にかかわる因子を阻害することで

Kazuhiko Koike

*東京大学大学院医学系研究科消化器内科学(〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1)

効果を発揮する。2009年にソラフェニブの肝臓に対する投与が承認されてから、長らく続く薬が現れなかった。しかし現在、わが国では1次治療としてソラフェニブとレンバチニブが使用可能となっている。どちらもマルチキナーゼ阻害薬と呼ばれる複数のリン酸化酵素を阻害する薬剤であり、おもに血管内皮細胞増殖因子受容体(VEGFR)キナーゼを阻害することにより、腫瘍細胞を栄養する新生血管の増殖を抑制する。基本的には、肝切除・移植・局所療法・TACEの適応のないChild-Pugh Aの患者が投与対象となっており、それらはおもに脈管侵襲合併例、肝外転移合併例であるが、最近ではTACEに先立って投与が行われることもあり、その有効性も確立されつつある。ソラフェニブが無効となった症例には2次治療としてレゴラフェニブも使用可能になっており、さらに、アルファ・フェトプロテイン(AFP) 400 ng/ml以上という限定付きではあるが、VEGFR-2抗体であるラムシルマブも癌化学療法後に増悪した症例に使用可能となっている。また、免疫チェックポイント阻害薬は、現在臨床試験が進行中であるが、肝細胞癌に対しては単独での効果はさほどではない。しかし、分子標的治療薬との併用療法では、かなり効果の高いものが出てきており、近い将来使用可能になることが期待されている。

肝臓の分子標的治療薬は、どうやら、これまでの「最後の一手」には収まらなくなりそうな気配である。TACEに先行させる有効性も知られてきているが、curative therapyとの組み合わせなど、従来の枠組みを超えた投与法も期待される。治療アルゴリズムにも影響を与えるであろう。新しい治療薬は新しい革袋に盛るのがよさそうである。