

肝細胞癌の治療 Update

文責：消化器内科 高橋健

はじめに

わが国における肝細胞癌(以下、HCC)は、その多くが HCV や HBV 感染に起因する。既にこれらのウイルスに対する有効な治療薬は存在し、特に HCV に関しては、近年、DAA(Direct Acting Antiviral)と呼ばれるカテゴリーの経口抗ウイルス剤が多数開発され、事実上副作用なくほぼ 100%の患者でウイルス駆除が可能となった。HCV 撲滅が視野に入り、HCV 感染による発癌が最も多いわが国では、今後 HCC は減少に転じる見込みである。それでも HCC は依然として患者数も多く、予後も不良な疾患であり、有効な治療法の開発が望まれる。本稿では、HCC の現況と今後の見通しについて、特にがん免疫療法に焦点をあてて述べる。なお、HCC 治療の潮流をおおまかに掴んでもらうことを主旨とするため、臨床試験における具体的なデータの紹介は一部を除いて割愛する。

これまでの流れ～分子標的薬を中心に～

HCC の治療には、外科切除、ラジオ波焼灼(RFA)、分子標的治療、カテーテル治療 (TACE：経動脈的化学塞栓療法)、放射線治療、肝移植などがある。最近のトピックのひとつが分子標的治療の進歩である。2009 年の承認以来 HCC に対する分子標的薬の主役はソラフェニブであったが、2018 年に VEGFR1-3、FGF1-4、RET、KIT など複数のシグナル経路を抑制するマルチキナーゼ阻害剤レンバチニブが承認された。レンバチニブはソラフェニブと比べ奏効率が高く、遠隔転移症例はもちろんのこと、従来であれば TACE しか選択肢とならなかった根治術適応外の肝内多発症例においても有効である。TACE を反復する場合と比べて肝予備能を温存できる利点もあり、最近では、大きさと個数から計算される指標(Up-to-seven 基準)を参考にしながら、レンバチニブをファーストライン治療として早期より導入する症例が多くなっている。

次に、抗 VEGFR2 抗体のラムシルマブも 2019 年に承認され、代表的な腫瘍マーカー AFP が一定基準以上の高値症例では、セカンドライン治療として使用可能となった。実臨床上の正直な実感としては、ラムシルマブの切れ味はレンバチニブと比べて劣る。一方で、ラムシルマブはレンバチニブで経験される煩雑な副作用が少なく、セカンドライン治療の選択肢が広がったことは望ましいといえる。さらには、MET、VEGFR2、AXL、KIT、TIE2、FLT3、RET を標的とするマルチキナーゼ阻害剤カボザンチニブもセカンドラインの治療薬として承認予定である (2020 年 1 月承認申請)。

このように、分子標的薬を中心としてここ数年で急速に変化しつつある HCC 治療であるが、最近話題のがん免疫療法が HCC 領域においても実臨床で応用されようとしており、今後さらに HCC 治療の枠組みが進化する可能性がある。以下、HCC に対するがん免疫療法の最近の潮流について述べる。

HCC に対するがん免疫療法

現在のがん免疫療法は、免疫抑制分子の PD-1 や CTLA-4 を標的とする抗体製剤であるチェックポイント阻害剤が主流であり、HCC 領域でも各国で多数の臨床試験が実施中である。現時点において、わが国で HCC に対して保険適応となっているチェックポイント阻害剤はない。例外的に抗 PD-1 抗体ペンブロリズマブは、MSI-high であることが確認できれば癌腫横断的な使用が承認されているため、現時点でも MSI-high の HCC に対しては投与が可能である。しかし、MSI-high の HCC 症例は頻度がきわめて低く、その適応となる症例はほとんどないため（当院では 1 名に対して投与中）、MSI 基準のクリアを必要としない一般的なチェックポイント阻害剤の承認が期待される。

わが国で最も近い将来承認されると見込まれるのが、抗 PD-L1 抗体アテゾリズマブと抗 VEGFR 抗体ベバシズマブの併用療法である。全身療法を受けていない切除不能肝細胞癌の患者 501 人に対し、ソラフェニブ群を対象としたアテゾリズマブ/ベバシズマブ併用療法の臨床試験（IMbrave150）が行われ、主要評価の OS と PFS において、OS のハザード比 0.58（95%信頼区間：0.42-0.79）、PFS のハザード比 0.59（95%信頼区間：0.47-0.76）の結果であった。さらには、効果が優れるのみならず、アテゾリズマブ/ベバシズマブ併用療法群で QOL の低下が少ないことや、AE が少なく忍容性も勝ることも示された。この結果を受け、わが国では、2020 年 2 月に承認申請されており、2020 年内にも承認される見通しである。

アテゾリズマブ/ベバシズマブ併用療法は、HCC としては初めてとなるがん免疫療法で、しかもファーストライン治療として承認されることになるが、ここで注目すべきは、VEGF シグナル阻害作用をもつベバシズマブが抗 PD-L1 抗体に併用されている点である。一般には、VEGF シグナル阻害薬は、腫瘍への酸素や栄養素の供給遮断（血管新生阻害）と、併用投与される抗癌剤のドラッグデリバリーの改善（腫瘍血管正常化）により抗腫瘍効果を示すと理解されているが、VEGF シグナル阻害は免疫学的にも興味深い作用をもつことが示されつつある。すなわち、VEGF シグナル阻害は、腫瘍微小環境で免疫抑制的に作用する骨髄由来抑制細胞(MDSC)、制御性 T 細胞(Treg)、腫瘍関連マクロファージ(TAM)などを負に制御し、腫瘍免疫を増強させることが報告されている。さらに最近の研究では、VEGF は抗腫瘍免疫の主役である CTL(CD8 T 細胞)に直接作用して CTL を疲弊させるが、VEGF シグナル阻害で疲弊が解除され CTL による抗腫瘍効果が回復することも報告されている。

このように、VEGF シグナル阻害はがん免疫療法と相性がよく、ペンブロリズマブ（抗 PD-1 抗体）とレンバチニブ、ニボルマブ（抗 PD-1 抗体）とレンバチニブなどの臨床試験

でもその有効性が示されつつあり、近い将来、レンバチニブががん免疫療法との併用で用いられることになると見込まれる。

一般に、がん免疫療法は単剤での効果は不十分なことが多いため、VEGF シグナル阻害剤併用の例のように、作用機序の異なる治療を組み合わせることが望ましい。HCC 治療におけるがん免疫複合療法の戦略としては、VEGF シグナル阻害以外に、RFA、TACE、放射線療法などの既存の治療との併用が考えられる。がん免疫の起動の第一ステップは、腫瘍からのがん抗原の放出であるが、RFA、TACE、放射線治療は腫瘍破壊によりこのステップを促進するため、免疫療法のパートナーとして適する。実際に、これらの標準治療を併用するがん免疫複合療法の臨床試験が行われている。

以上、チェックポイント阻害剤を主とする免疫療法の開発について述べた。それ以外にも、患者固有のがん抗原をワクチンにもちいる個別化医療のネオアンチゲンワクチン、ウイルス療法(Oncolytic virus therapy)、最近わが国でも承認され話題になった CAR-T 療法など、別カテゴリーのがん免疫療法でも臨床試験でその有用性が示されつつある。免疫療法は全身性の抗腫瘍効果を誘導でき、さらには、免疫記憶によりその抗腫瘍効果を長期間維持できる利点がある。HCC は異所性・異時性再発を特徴としており、その意味でもがん免疫療法と親和性があると考えられ、今後この分野のさらなる発展が期待される。