<症例報告>

Sorafenib の投与中止時期について興味深い臨床経過を示した
肝細胞癌の 1 例

宇賀 公宣* 森田 雅範

要旨：症例は 87 歳、男性。85 歳時に肝細胞癌を発症し、肝切除を施行した。以後、多発再発に対し、transcatheter arterial chemoembolization を行ったが奏功せず、sorafenib を導入した。導入 2 カ月後の CT では、腫瘍径の増大が認められたが、腫瘍血流の明瞭な低下も認められた。また、肝臓内外に新規病変の出現も認められたが、肝臓内病変の腫瘍血流は低下した状態であった。Modified RECIST による効果判定では Progressive Disease であった。患者の意思を尊重し sorafenib 投与を継続した所、効果判定後 4 カ月間、画像所見・PIVKA-II の上昇率ともに増悪は認められず病勢の制御が可能となった。導入 6 カ月後の CT にて、肝癌に淡い造影効果が再燃し、PIVKA-II の上昇率増悪も認められ、臨床的な増悪が示唆された。画像効果判定に従い導入 2 カ月後で sorafenib 投与を終了すべきであったとは言い難い経過であり、報告する。

索引用語： sorafenib 肝細胞癌 投与中止 画像効果判定
progressive disease

はじめに

Sorafenib は、Global Phase III 試験 (SHARP 試験)¹⁾ において進行肝細胞癌 (HCC) に対する有効性が確認された分子標的薬である。アジア地域でも追試が行われ²⁾、本邦においても、2009 年 5 月から切除不能な HCC に対して使用が承認された。有効性についての報告^{3,4)} もある一方で、sorafenib の投与中止時期についてはコンセンサスが得られていない⁵⁾。今回、我々は、HCC に対する sorafenib の投与中止時期について示唆に富む症例を経験したので報告する。

症 例

患者：87 歳、男性。

主訴：肝細胞癌治療目的。

既往歴：85 歳、胃癌にて胃前庭部切除術施行。

飲酒歴：なし。

喫煙歴：なし。

現病歴：2009 年 7 月に HCC と胃癌を近医で指摘され、当院を紹介受診した。2009 年 8 月に、肝外側区域切除

術・胃前庭部部分切除術を施行。病理結果は、hepatocellular carcinoma, moderately differentiated, trabecular type ; liver, resection・Well differentiated tubular adenocarcinoma (tub 1) ; stomach, resection であった。その後、HCC の多発再発が CT にて確認されたため、2010 年 3 月から 12 月にかけて、transcatheter arterial chemoembolization (TACE) を 4 回施行するも、肝 S6 の腎臓に近接する病変が増大傾向を示すなど、TACE や局所療法での病勢制御が困難な状態となった。このため、2011 年 2 月から sorafenib (800 mg/day) の内服を開始した。

Sorafenib 投与前血液検査 (Table 1) : T-Bil 0.2 mg/dl, Alb 3.4 g/dl, PT 活性値 97.8%, AST 28 IU/l, ALT 11 IU/l, 血小板数 11.2 万と肝予備能は良好であった。腫瘍マーカーは AFP 4 ng/ml, L3 分画 <0.5%, PIVKA-II 42 mAU/ml であった。

Sorafenib 投与前 CT (Fig. 1) : 肝 S5/8 に 10 mm, 8 mm, 肝 S6 に 29 mm, 15 mm の多血性 HCC の多発再発 (標的病変) が認められた。

開始 2 カ月後 CT (Fig. 2) : 標的病変は全て造影効果が消失し、著明な腫瘍血流の低下が認められた。一方、腫瘍径に関しては、肝 S5/8 結節は 19 mm, 15 mm, 肝 S6, 15 mm の結節は 27 mm と増大傾向であった。肝

Table 1 Laboratory Data

Complete Blood Count		Serum Chemistry		Hepatitis viral marker	
WBC	5630 / μ l	TP	6.7 g/dl	HBs Ag	(-)
RBC	373×10^4 / μ l	Alb	3.4 g/dl	HCV Ab	(-)
Hb	12.5 g/dl	AST	28 IU/l	Tumor marker	
Ht	36.9 %	ALT	11 IU/l		
PLT	11.2×10^4 / μ l	LDH	161 IU/l		
		ALP	551 IU/l		
Blood coagulation test		G-GTP	20 IU/l	AFP	4 ng/ml
		T-Bil	0.2 mg/dl	AFP-L3	<0.5 %
PT-INR	1.01	D-Bil	0.1 mg/dl	PIVKA-II	42 mAU/ml
PT-%	97.8 %	BUN	21.2 mg/dl		
		CRE	0.97 mg/dl		
		Na	141 mEq/l		
		K	4.2 mEq/l		
		Cl	104 mEq/l

Fig. 1 The lesions were typical hepatocellular carcinoma in segment V/VIII, and VI (arrows). Arterial phase (a, c). Portal phase (b, d).

Fig. 2 Two months after the initiation of sorafenib therapy, intratumoral enhancement decreased, but the diameter of the lesions increased (arrows). New lesion was detected in segment VII (arrow head). Arterial phase (a, c). Portal phase (b, d).

S6, 29 mm の結節のみ 17 mm へと縮小していた。また、sorafenib 投与開始時には指摘されなかった新規病変が肝 S7 に認められた。新規に指摘された病変は、標的病変が示した所見同様に、造影効果の低下した結節として描出された。

開始 6 カ月後 CT (Fig. 3) : 肝 S5/8 結節、肝 S6 の腎臓に近接する結節、開始 2 カ月後に新規に指摘された肝 S7 結節の周囲に淡い造影効果が出現した。肝 S6 の増大傾向を示した結節は造影効果の低下を保ったまま 40 mm へと増大傾向であった。

開始 11 カ月後 CT (Fig. 4) : 肝臓内に認められた全ての HCC の造影効果が明瞭となった。

Sorafenib 開始後の経過 : 本症例では、sorafenib を 800 mg/day にて導入した。投与後、手足症候群の出現により一時的に減量を行ったが、基本的には 800 mg/

day を保ったまま治療を行った。治療開始 2 カ月の時点では、肝臓内と左腸骨に新規病変が出現したが、標的病変の造影効果は明らかに低下していた。また、肝臓内の新規病変の造影効果も低下していた。腸骨転移病変は予後を規定する因子とは考えられなかった。Modified RECIST による効果判定では Progressive Disease (PD) であった。患者本人の意思を確認した所、本人の治療継続希望があり sorafenib 投与を継続した。骨転移に対しては、放射線治療 (計 30 Gy) を施行した。同時に zoledronic acid の投与を月に 1 回のペースで開始し、sorafenib 投与終了まで継続投与した。PD 判定から 4 カ月間の観察では、画像所見の増悪や PIVKA-II 上昇傾向の増悪は認められず、病勢は制御されていた。治療開始 6 カ月後になると CT にて、淡い造影効果の再出現が一部の結節に認められた。また、PIVKA-II の上昇率

Fig. 3 Six months after the initiation of sorafenib therapy, slightly intratumoral enhancement appeared in the lesions in segment V/V III and VII. The diameter of the lesions in segment VI increased with decrease of intratumoral enhancement appeared. Arterial phase (a, c). Portal phase (b, d).

の増悪が認められた (Fig. 5). Sorafenib 投与に伴う副作用が軽微である事, performance status (PS) が 0 を維持していたことから, sorafenib 投与を継続した. 治療開始 11 カ月後には, HCC の造影効果は急激に強くなり, 腹水も出現した. 患者本人の倦怠感や食欲不振も強くなっていたことから, 再度, 治療継続について患者本人と話し合いを行い, この時点で sorafenib 投与を終了とした. その後は, 緩和医療を中心とした療養生活を送り, sorafenib 導入から 14 カ月で永眠された.

考 察

現在, HCC に対する sorafenib 投与の治療効果判定には modified RECIST が提唱され, 有効性が報告されている^{6)~8)}. 腫瘍の造影効果の消失を治療効果の因子とし

てとらえる modified RECIST は, 多血性 HCC の治療効果判定において有用と評価されている. 一方で, その評価方法にも限界がある. これは, CT 画像上の造影効果の消失は腫瘍の壊死を必ずしも意味しないという最近の報告からも明らかである⁴⁾⁷⁾. Sorafenib を投与した HCC に対して, この限界を打破する評価方法が臨床では必要とされているものの, 現時点では, modified RECIST を中心とした画像評価と腫瘍マーカーによる総合的な効果判定が臨床では行われている.

この現状において, しばしば問題となるのが, sorafenib の投与中止時期である. Modified RECIST 等の画像診断にて PD と判断した場合に, 直ちに sorafenib の投与を中止することが, HCC 症例において適当であるかについての検討は十分には行われてはいない. 症

Fig. 4 Eleven months after the initiation of sorafenib therapy, intratumoral enhancement showed markedly strong change in all lesions. Arterial phase (a, c). Portal phase (b, d).

例によっては投与中止後に急激に病勢が悪化したと感じる症例も経験する。医療経済の観点からもこの問題についての検討は今後重要なことと思われる。

本症例において、投与開始2カ月後の効果判定をmodified RECISTを用いて行くとPDになる。肝内の新規病変と骨転移が出現したためである。しかしながら、標的病変の造影効果は明瞭に低下しており、新規に指摘された肝内病変も造影効果に乏しい所見であった。患者希望によりsorafenib投与を継続したところ、4カ月間の病勢制御が可能であった。Sorafenibの投与継続が、良好な全身状態を保った状態での4カ月間の予後延長をもたらした可能性が高いと思われる。その後、肝内結節は治療開始6カ月後から緩徐に多血傾向を示し、投与開始11カ月後の時点で著明な造影効果の増強が確認された。

治療開始2カ月後に出現した肝内の新規病変は、造

影効果の乏しい結節として指摘され、その後徐々に多血化を示した。標的病変は、一旦造影効果が低下した後に緩徐に多血化した。標的病変の画像経過との類似性から、治療開始2カ月後に出現した新規病変が、高分化型HCCであった可能性は低い。すなわち、sorafenibの主な作用機序である血管新生阻害効果と癌細胞の増殖抑制効果^{9)~11)}が、治療開始時のCT画像上検出できないHCCにも効果を及ぼした可能性を示唆しており、興味深い所見と思われる。

ヒト腎細胞癌移植モデルにおいて、sorafenib投与にて腫瘍血流の低下を保ちながら腫瘍増大を示した例が報告されており¹²⁾、我々の報告と類似している。Hippocrates Mらはmodified RECIST奏功症例の一部において、腫瘍血流の低下した状態での腫瘍増大があり得ることを報告している¹³⁾。一方、川村ら⁴⁾の報告では、sorafenib投与にてHCCの腫瘍濃染が消失した後に副作

Fig. 5 Clinical course

用にて投与を休業したところ腫瘍濃染は再燃し、再燃病変に対する sorafenib 投与は無効であった。これらの報告を考慮すると、開始2カ月後の時点での治療中止は、患者にとって不利益であった可能性がある。開始2カ月後の時点では、sorafenib による抗腫瘍効果が発現していると考えられるからである。骨転移が出現していたが予後規定因子になる可能性は低かった。肝内病変に関しては、腫瘍径の増大や新規病変出現は認められたが、全ての結節の腫瘍血流は低下していたからである。

治療開始6カ月後時点は、この症例において重要な転機であったと考えられる。肝内結節に淡い造影効果が再出現し、PIVKA-IIの上昇率が悪化した。その後、徐々に造影効果は増強し、11カ月後の時点では全ての結節に明瞭な造影効果が認められた。Sorafenib はマルチキナーゼ阻害剤であり、本症例では、HCC が徐々に sorafenib に対する種々の阻害作用に抵抗性を獲得し、最終的に血管新生阻害作用にも抵抗性が生じ始めた時期が投与6カ月後の時点であったものと推察される。

本症例では、腫瘍血流に多血化が認められた6カ月後の時点が治療を中止すべき時期であったと思われる。

以上の事を踏まえると、本症例においては sorafenib 投与開始2カ月後の時点で、PD との画像効果判定ではあったが、投与継続が妥当であったと思われる。本症例は、副作用が比較的軽かったことから長期投与が可能であった。しかし、様々な副作用報告があり、sorafenib の漫然とした投与継続は避けるべきである。最近では sorafenib 投与による消化管穿孔の報告¹⁴⁾もあり、PD と判定した後はリスク・ベネフィットを勘案して慎重投与する必要がある。本症例のように、患者の全身状態が安定し(PS 0)、腫瘍血流の低下や腫瘍マーカーの上昇傾向抑制が示されている状況では投与継続による予後延長効果が期待できる可能性があると考えられる。現状では、sorafenib 不応例に対して5-FUを基軸とした可能性のある治療はあるものの¹⁵⁾¹⁶⁾、エビデンスは確立されていない。新規病変出現の際、肝臓内の新規病変であれば、腫瘍血流が低下しているか否かを検討し、腫瘍血流の低下があれば sorafenib の投与継続は

一つの治療選択肢になりえる。肝臓外の新規病変に関しては、肝外転移病変が予後規定因子にならないと予想される場合は、やはり sorafenib の投与継続を検討する価値はあると思われる。このように、HCC に対して sorafenib 投与を行う際は、新規病変出現のみによる安易な PD 中止ではなく、新規病変の造影パターンや出現臓器も参考にして投与中止時期を考慮すべきと思われる。

結 語

HCC に対する sorafenib 投与では、現行の画像効果判定で PD となる症例の中に投与継続により有益性が得られる症例も存在すると思われる。画像効果判定においては、新規病変の造影効果や出現臓器も因子にした評価方法についての検討が必要と思われる。

文 献

- 1) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378—390
- 2) Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma. *Lancet Oncol* 2009; 10: 25—34
- 3) 森本 学, 沼田和司, 近藤 正, 他. 進行肝細胞癌に対する Sorafenib の有効性と安全性—Kanagawa Liver Study Group による多施設共同研究—. *肝臓* 2010 ; 51 : 411—417
- 4) 川村梨那子, 関 寿人, 池田耕造, 他. ソラフェニブ投与にて肝細胞癌の腫瘍濃染像の消失を認め、減量・休薬により濃染像が再出現した 1 症例. *肝臓* 2011 ; 52 : 50—55
- 5) 杉本勝俊, 齋藤和博, 本定三季, 他. Sorafenib 治療開始早期より画像所見に著明な変化を呈したが、死亡した進行肝細胞癌の 1 例. *肝臓* 2010 ; 51 : 227—235
- 6) 村上英介, 相方 浩, 宮木大輔, 他. 肝細胞癌のソラフェニブ治療効果判定における RECIST, modified RECIST, RECICL 基準の比較. *肝臓* 2011 ; 52 : 322—324
- 7) 竹田治彦, 大崎往夫, 犬塚 義, 他. 肝細胞癌の分子標的薬治療効果判定における modified RECIST の妥当性と問題点—当院での経験より. *肝臓* 2012 ; 53 : 147—154
- 8) Edeline J, Boucher E, Rolland Y, et al. Comparison of Tumor Response by Response Evaluation Criteria Solid Tumors (RECIST) and Modified RECIST in Patients Treated With Sorafenib for Hepatocellular Carcinoma. *Cancer* 2011; Epub ahead of print
- 9) Keating GM, Santoro A. Sorafenib: a review of its use in advanced hepatocellular carcinoma. *Drugs* 2009; 69: 223—240
- 10) Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4293—4300
- 11) Furuse J, Ishii H, Nakachi K, et al. Phase I study of sorafenib in Japanese patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 2008; 99: 159—165
- 12) Schor-Bardach R, Alsop DC, Pedrosa I, et al. Does arterial spin-labeling MR imaging-measured tumor perfusion correlate with renal cell cancer response to antiangiogenic therapy in a mouse model? *Radiology* 2009; 251: 731—742
- 13) Hippocrates M, Katerina M, Panagiotis G, et al. Intermediate and advanced hepatocellular carcinoma treated with the antiangiogenic agent sorafenib. Evaluation with unenhanced and contrast-enhanced ultrasonography. *Medical Ultrasonography* 2012; 14: 87—94
- 14) 中山奈那, 相方 浩, 河岡友和, 他. Sorafenib 内服中に腸管穿孔を合併した肝細胞癌の 1 例. *肝臓* 2011 ; 52 : 777—783
- 15) 平野玄竜, 喜多村祐次, 志賀 洋, 他. カルボプラチンと 5-FU の全身化学療法が有効であった肺転移を伴う肝細胞癌の 1 例. *肝臓* 2011 ; 52 : 42—49
- 16) Uka K, Aikata H, Mori N, et al. Combination therapy of oral fluoropyrimidine anticancer drug S-1 and interferon alpha for HCC patients with extrahepatic metastases. *Oncology* 2008; 75 (1-2): 8—16

A case of hepatocellular carcinoma treated sorafenib therapy showing interesting clinical course about treatment interruption

Kiminori Uka*, Masanori Morita

A 87-years-old man with hepatocellular carcinoma (HCC) was treated with surgical resection at 85-years-old. Multiple recurrent HCC was treated with transcatheter arterial chemoembolization (TACE). Because TACE showed unsatisfactory effect, he was treated with sorafenib therapy. Two months after the initiation of sorafenib therapy, dynamic computed tomography (CT) showed decrease of intratumoral enhancement. However, new lesion was pointed out, and modified RECIST showed progressive disease. Intrahepatic new lesion showed decrease of intratumoral enhancement. Sorafenib therapy was continued at his request. The next 4 months, CT and PIVKA-II plasma levels did not get worse. Six months after the initiation of the therapy, PIVKA-II plasma levels showed marked elevation, and intrahepatic HCC showed intratumoral enhancement. In this case, sorafenib therapy should not be interrupted at 2 months after the initiation of sorafenib therapy.

Key words: sorafenib HCC treatment interruption

Kanzo 2012; 53: 602—609

Department of Gastroenterology, Kochi Health Sciences Center

*Corresponding author: kiminori_uka@khsc.or.jp