

機関番号：32645  
 研究種目：研究活動スタート支援  
 研究期間：2009～2010  
 課題番号：21800055  
 研究課題名（和文） 分子標的治療薬の早期効果予測を目的とした超音波分子標的  
 イメージング法の開発  
 研究課題名（英文） Development of ultrasound based molecular imaging in an attempt  
 to predict early response of antiangiogenic therapy  
 研究代表者  
 杉本 勝俊（SUGIMOTO KATSUTOSHI）  
 東京医科大学・医学部・助教  
 研究者番号：20385032

研究成果の概要（和文）：造影超音波による分子標的癌治療薬 sorafenib の肝細胞癌に対する早期治療効果予測を目的とした研究を行った。その結果、治療効果が認められた群は早期より腫瘍内血流の低下が認められ、さらに、脳症等の重篤な副作用が認められた群では早期より非腫瘍部の血流低下が認められた。このことより、将来的にソナゾイド造影超音波は sorafenib による肝細胞癌治療の画像バイオマーカーとなる可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：We conducted a study to determine the utility of contrast-enhanced ultrasonography (CE US) as a prognostic tool for advanced hepatocellular carcinoma (HCC) patients receiving sorafenib and to identify CE US parameters that correlate with early treatment response. As a results, CE US can be used to quantify dynamic changes in tumor vascularity as early as several days after sorafenib administration in patients with HCC. These early changes in tumor perfusion may be predictive of tumor response at 1 month, and they may be potential surrogate measures of the effectiveness of antiangiogenic therapy in patients with HCC.

交付決定額

（金額単位：円）

|        | 直接経費    | 間接経費    | 合計      |
|--------|---------|---------|---------|
| 2009年度 | 0       | 0       | 0       |
| 2010年度 | 970,000 | 291,000 | 1261000 |
| 年度     |         |         |         |
| 年度     |         |         |         |
| 年度     |         |         |         |
| 総計     | 970000  | 291000  | 1261000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：医用システム

キーワード：造影超音波，分子標的がん治療薬，肝細胞癌，治療効果判定，分子標的バブル，ソナゾイド

#### 1. 研究開始当初の背景

Sorafenib (Nexabar™, Bayer Health Care Pharmaceuticals-Onyx Pharmaceuticals) は、腫瘍の細胞増殖と血管新生を阻害する、切除

不能な肝細胞癌を適応とした世界初の経口キナーゼ阻害剤である。本剤は、欧米や日本を除くアジアにおける大規模第 III 相試験を経て、2009 年 5 月よりわが国でも保険適応と

なった。しかし本剤には、本邦で発売された当初より重篤な有害事象の報告が多くあり、かつ、その高額な薬価を考慮すると、可能な限り早期に治療効果予測を行い、無効の患者には肝動注化学療法等の別の治療に変更することが、患者の予後に対し重要であると考えられる。

## 2. 研究の目的

造影超音波により肝癌分子標的治療薬の早期治療効果予測を行う。

## 3. 研究の方法

2009年6月から2010年10月までに、進行肝細胞癌治療目的でsorafenibを投与した症例の内、造影超音波で経時的に腫瘍部ないし非腫瘍部の血流をモニターすることが可能であった21症例19結節を対象とした。2症例はsorafenibを800mg/dayにて投与開始し、それ以外の17症例は400mg/dayより投与開始した。なお、400mg/dayより投与開始した症例は、1週毎に経過観察を行い問題なければ200mgずつ増量とした。有害事象の評価と対応は、米国国立がん研究所有害事象共通用語基準[National Cancer Center Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0 (CTCAE v3.0).]に従い、Grade1-2では減量を考慮し、Grade3以上では休薬や中止を考慮した。

造影超音波検査はsorafenib投与前(Day0)、投与後1週(Day7)、投与後2週(Day14)、および投与後4週(Day28)の計4回施行した。まず、Bモードで全肝のスキャンを行い、標的病変を決定した。標的病変の決定基準は、①通常呼吸下で観察可能、②腫瘍の境界が明瞭、③肝表から10cm以内、④長径10mm以上の病変、とした。その後、超音波造影剤を静注後、患者の呼吸を停止せず3分間のdynamic imagingを

撮像し、超音波診断装置内のハードディスクにrow, liner dataとして画像を記録した。なお、全ての検査は同一の肝臓内科医が施行した。超音波診断装置はAplioXG(Toshiba, Japan)を用い、撮像モードはPS-low、フレームレートは10 frame per secondとした。フォーカスは標的病変の下縁に設定した。ゲイン、MI値は症例毎に最適化し、同一患者では、同一な値とした。超音波造影剤はソナゾイドを用い、0.5ml/bodyを静注し生食10mlを1ml/secのスピードでフラッシュした。さらに、注射部位は症例間で同一とした。

画像解析はオフラインで、画像解析ソフトであるCHI-Q(Toshiba, Japan)を用いて行った。腫瘍部全体および非腫瘍部に関心領域(ROI)を設定し、造影超音波を行った各時点(Day0, Day7, Day14, Day28)において時間輝度曲線(time intensity curve: TIC)を作成した。さらに、それらのTICからpeak intensityを計測し、peak intensity ratio(DayX/day0)を算出し、症例間の比較を行った。なお、非腫瘍部のROIは可能な限り腫瘍部と同じ深さで、かつ同じ大きさになるように設定した。非腫瘍部のROIは可能な限り肝実質に定めたが、肝実質にROIが置けない一部の症例には、腎実質部にROIを定めた。

奏功レベルの評価は、治療開始前および1カ月後に撮像した造影CTないしMRIを用い、RECIST(response evaluation criteria in solid tumors version 1.1)にしたがって2名の放射線科医の合議により診断した。それらの奏功レベルと腫瘍部のpeak intensity ratioを症例毎に比較した。さらに、副作用の発現と非腫瘍部のpeak intensity ratioも症例毎に比較した。

## 4. 研究成果

RECISTによる治療1カ月後の奏功レベルの

評価では, complete response (CR): 0/21 (0%), partial response (PR): 0/21 (0%), stable disease (SD): 14/21 (66.7%), progressive disease (PD): 7/21 (33.3%)であった。

CTCAE v3.0の基準でgrade3以上を呈したのは6症例(30.0%)であった(一部重複あり)。

治療1カ月後にSDと判定された群の腫瘍部のDay7(0.57±0.35)およびDay14(0.79±0.48)におけるpeak intensity ratioは, PDと判定された群(Day7:1.39±0.68/Day14:2.00±0.85)と比べ統計学的有意に低下していた(Day7:p=0.02/Day14:p<0.01)。さらに, CTCAE grade3以上の有害事象が認められた群の非腫瘍部のDay14におけるpeak intensity ratio(0.54±0.22)は, 認められなかった群(2.16±2.09)と比べ統計学的有意に低下していた(p=0.01)。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計3件)

1. 杉本勝俊, ソラフェニブによる肝細胞癌の血流変化—ソナゾイド造影 US による早期効果予測の可能性—, The Liver Cancer Journal, 査読なし, 2巻, 2010, 328-329
2. 杉本勝俊, 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, 査読有, 51巻, 2010, 227-235
3. 杉本勝俊, Sorafenib 投与後早期に代謝性脳症を併発し死亡した進行肝細胞癌の1例, 査読あり, 50巻, 2009, 595-597

[学会発表] (計1件)

杉本勝俊, ソラフェニブによる肝細胞癌の血流変化—ソナゾイド造影 US による早期効果予測の可能性—, 日本肝臓学会総会, 2010年5月27日, ホテルメトロポリタン山形

#### 6. 研究組織

(1) 研究代表者

杉本勝俊 (KATSUTOSHI SUGIMOTO)

研究者番号: 20385032

(2) 研究分担者

( )

研究者番号:

(3) 連携研究者

( )

研究者番号: