

令和 6 年 6 月 15 日現在

機関番号：17301

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K16993

研究課題名（和文）肝細胞癌分子標的薬治療の有害事象予測モデルを組み合わせた新規効果予測

研究課題名（英文）A model for predicting adverse events in molecular targeted drug therapy for hepatocellular carcinoma

研究代表者

佐々木 龍（Sasaki, Ryu）

長崎大学・病院（医学系）・助教

研究者番号：90834854

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：進行肝癌治療に対しLenvatinibは高い抗腫瘍効果を認める薬剤だが、有害事象により継続不能な症例も経験し忍容性の予測が重要である。Lenvatinibを導入した症例での血漿マイオカインを測定したところ治療前BDNFとPFSに関連性が認められた。治療前BDNF高値群は有意にPFSが延長し、相対用量強度との相関も認められた。血漿BDNFが分子標的薬の忍容性予測因子として有用な可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

切除不能な進行肝細胞癌に対して薬剤の選択は重要であるが、本検討において治療前の血漿マイオカイン（BDNF）とLenvatinib治療効果の関連性、実際に投与可能であった薬剤量との関連性が認められた。血漿BDNFがLenvatinibの様な分子標的薬の忍容性予測因子として有用な可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Lenvatinib is a drug that shows high anti-tumor effects for unresectable HCC, but many cases cannot continue treatment due to adverse events. We measured plasma myokines in cases with HCC treatment for lenvatinib as 1st line, a correlation was found between pretreatment BDNF and PFS. The PFS was significantly longer in the high BDNF group compared to the low group (5.1 months vs. 11.5 months, $p = 0.038$), and a correlation with RDI was also observed. Plasma BDNF may be useful as a predictor of tolerability of molecular targeted drugs.

研究分野：肝細胞癌

キーワード：血漿マイオカイン Lenvatinib 分子標的薬 肝細胞癌

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

切除不能進行肝細胞癌に対し複数の分子標的薬の効果が実証されているが、その有害事象・治療効果の事前予測は困難である。長らく投与後反応性による治療方針決定は許容されてきたが、複数薬剤が使用可能となり治療効果と継続性(有害事象事前予測)を考慮した選択がなされるべきである。Lenvatinib は既存の薬剤と比較し高い抗腫瘍効果を認める薬剤だが、有害事象により継続不能な症例を多く経験する。実臨床において重要な宿主側因子である有害事象予測と継続性の視点を加えて、薬剤の選択を行うことが肝細胞癌治療にとって極めて有用である。

2. 研究の目的

切除不能進行肝癌薬物療法において骨格筋の重要性が認識されている。近年、骨格筋細胞から他臓器へ影響を及ぼすマイオカインの重要性について議論がなされているが、その有用性については詳細な検討がなされていない。本検討では Lenvatinib (LEN) 投与前後での血漿マイオカイン測定を行い治療成績との比較検討を行った。

3. 研究の方法

長崎大学病院で切除不能進行肝癌に対し 1st line として LEN を導入し治療前後(治療前・治療開始 4 週後・8 週後・12 週後の 4 ポイント)で血漿マイオカインを測定した。血漿マイオカイン測定は Luminex 200 xPONENT (Luminex®) と MILLIPLEX MAP マルチプレックスアッセイキット (Human Myokine Panel HMYOMAG-56K, Merck Millipore®) を用いて 12 種類のサイトカイン濃度をマルチプレックス測定した。LEN 治療効果は RECIST ver1.1、有害事象は CTCAE ver 5.0 に基づき判定し、最終的に解析可能な 55 症例を対象とした。

測定マイオカイン: BDNF、FABP-3、FGF-21、FSTL-1、IL-6、IL-15、Irisin、LIF、Myostatin、Oncostatin M、Osteocrin、Osteonectin

4. 研究成果

LEN 導入し血漿マイオカインを測定可能であった 55 例は年齢 73.0 歳(中央値)、男性 43 例、BCLC stage C 37 例、PS 0/1 51 例、mALBI 1/2a 27 例、Child A 43 例であった。最良効果判定による LEN 治療効果は RECIST CR/PR/SD/PD/NE がそれぞれ 1/10/35/8/1 例であり、OR 20.0%・DC 83.6%であった。median PFS は 7.4 ヶ月・MST 19.9 ヶ月であり既報と同様の治療成績であった。

(1) 血漿マイオカイン経時的推移

マルチプレックス測定した血漿マイオカイン 12 種のうち、測定結果から 5 種の候補を絞り込み(BDNF・FABP・FST・IL-6・LIF)経時的な変化を検討したが、治療前と比較し治療後に有意な変化は認められなかった。

(2) 治療前血漿マイオカインと治療効果の関連

治療前 BDNF と PFS に関連性が認められた。6 ヶ月以内の増悪有無をイベントとして治療前血漿 BDNF の best cut off value を算出し(1290pg/ml)、2 群で比較すると治療前 BDNF 高値群は低値群と比較し有意に PFS が延長していた(5.1 ヶ月 vs. 11.5 ヶ月, $p = 0.038$; 図 1)。

(3) 血漿 BDNF 値による背景因子比較

BDNF 高値群と低値群の背景因子を比較したところ BMI・腫瘍進行度・肝予備能に有意差は認められなかったが、BDNF 低値群では握力が低く・減量開始例が多い傾向を認めた($p < 0.05$)。握力に関しては全例での比較、男性例のみでの比較に限定しても BDNF 高値例が有意に高く、BDNF 値と握力に相関を認めた($r=0.273$, $p=0.047$; 図 2)。

(4) 相対用量強度(RDI; Relative dose intensity) と BDNF の関連

LEN 治療効果との関連性が報告される 8w-RDI は BDNF 高値群で 95.0%に対し、低値群では 67.5%であり治療効果の指標とされる 8w-RDI > 70%を達成できている症例では BDNF が有意に高値であった($p = 0.003$; 図 3,4)。有害事象の発生頻度に関しては BDNF での群分けで有意差を認めなかった。

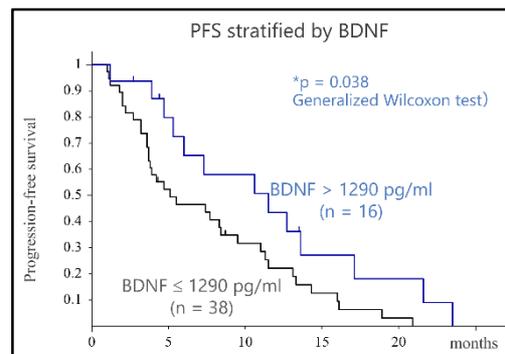


図 1

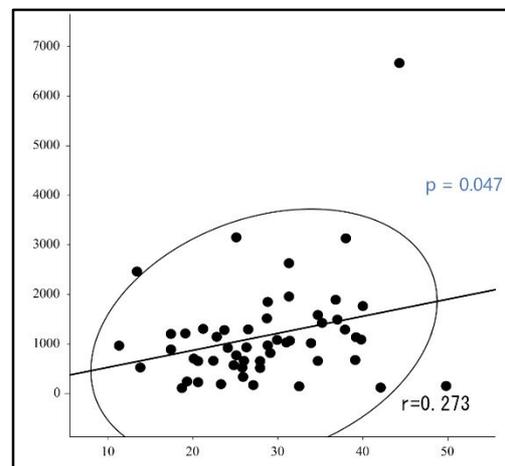


図 2

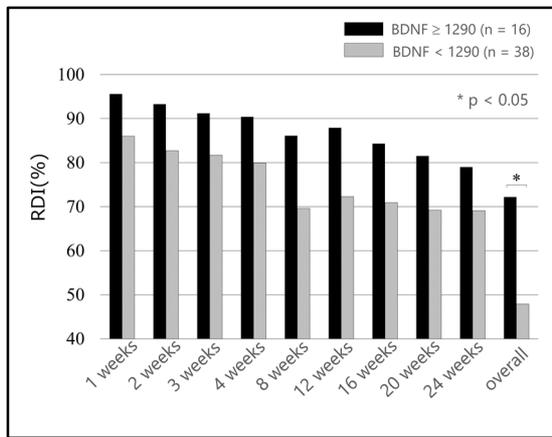


図 3

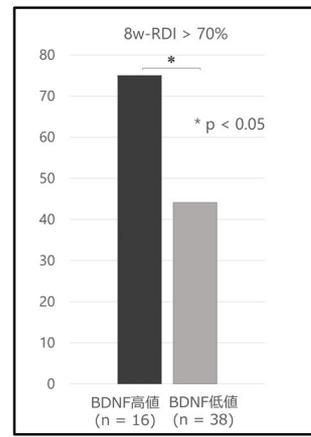


図 4

本検討では治療前血漿 BDNF と LEN 治療効果に差を認めた。血漿 BDNF とサルコペニア・RDI との関連性も認め、血漿 BDNF が TKI の忍容性予測因子として有用な可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Sasaki Ryu, Fukushima Masanori, Haraguchi Masafumi, Honda Takuya, Miura Satoshi, Miyaaki Hisamitsu, Nakao Kazuhiko	4. 巻 101
2. 論文標題 Impact of lenvatinib on renal function compared to sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e29289 ~ e29289
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/MD.0000000000029289	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 NAGATA KAZUYOSHI, SASAKI RYU, IWATSU SHINICHI, FUKUSHIMA MASANORI, HARAGUCHI MASAFUMI, YAMAMICHI SHINOBU, MIURA SATOSHI, MIYAAKI HISAMITSU, TAURA NAOTA, YAMAZAKI TAKUYA, NAKAO KAZUHIKO	4. 巻 42
2. 論文標題 Long-term Outcomes and Prognostic Factors of Stereotactic Body Radiotherapy for Hepatocellular Carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 5001 ~ 5007
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21873/anticancerres.16007	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sasaki Ryu, Nagata Kazuyoshi, Fukushima Masanori, Haraguchi Masafumi, Miura Satoshi, Miyaaki Hisamitsu, Soyama Akihiko, Hidaka Masaaki, Eguchi Susumu, Shigeno Masaya, Yamashima Mio, Yamamichi Shinobu, Ichikawa Tatsuki, Kugiyama Yuki, Yatsuhashi Hiroshi, Nakao Kazuhiko	4. 巻 14
2. 論文標題 Evaluating the Role of Hepatobiliary Phase of Gadoteric Acid-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Predicting Treatment Impact of Lenvatinib and Atezolizumab plus Bevacizumab on Unresectable Hepatocellular Carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 827 ~ 827
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cancers14030827	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 SASAKI RYU	4. 巻 41
2. 論文標題 Liver Function in Older Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma After Administration of Lenvatinib	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 2025 ~ 2032
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21873/anticancerres.14970	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計14件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 佐々木龍、中尾一彦
2. 発表標題 免疫複合療法時代に再考する切除不能進行肝癌Lenvatinib長期使用例の特徴
3. 学会等名 第108回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐々木龍、中尾一彦
2. 発表標題 切除不能進行肝癌薬物療法における治療前EOB-MRI評価の有用性
3. 学会等名 第58回日本肝癌研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐々木龍、中尾一彦
2. 発表標題 Atezolizumab/Bevacizumab併用療法の治療効果予測におけるEOB-MRIの有用性
3. 学会等名 第26回肝がん分子標的治療研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ryu Sasaki, Kazuhiko Nakao
2. 発表標題 Evaluating the Role of Hepatobiliary Phase of EOB-MRI in Predicting Treatment Impact of Atezolizumab plus Bevacizumab on Unresectable Hepatocellular Carcinoma
3. 学会等名 APASL Oncology (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐々木龍、中尾一彦
2. 発表標題 切除不能進行肝癌に対する薬物療法の治療効果予測とEOB-MRIの有用性
3. 学会等名 JDDW 2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐々木龍、中尾一彦
2. 発表標題 実臨床におけるAtezolizumab + Bevacizumab併用療法の後治療
3. 学会等名 第120回消化器病学会九州支部例会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐々木龍、中尾一彦
2. 発表標題 大型肝癌に対する分子標的薬の有効性と安全性
3. 学会等名 第57回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐々木龍、中尾一彦
2. 発表標題 切除不能進行肝癌に対するLenvatinib中止後の後治療
3. 学会等名 第57回日本肝癌研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐々木龍、中尾一彦
2. 発表標題 切除不能進行肝癌に対する分子標的治療薬の腎機能に与える影響
3. 学会等名 第24回肝癌分子標的研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐々木龍、中尾一彦
2. 発表標題 切除不能進行肝癌に対するLenvatinib長期使用例の特徴とon demand TACE併用の意義
3. 学会等名 第44回日本肝臓学会西部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐々木龍、中尾一彦
2. 発表標題 切除不能進行肝癌に対するLenvatinib投与中の肝予備能への影響
3. 学会等名 第22回九州肝癌研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐々木龍、中尾一彦
2. 発表標題 切除不能進行肝癌に対する多剤逐次療法の治療成績
3. 学会等名 第22回肝癌分子標的治療研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐々木龍、中尾一彦
2. 発表標題 切除不能進行肝癌に対するLenvatinibの有効性・安全性と年齢との関連
3. 学会等名 第116回日本消化器病学会九州支部例会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐々木龍、中尾一彦
2. 発表標題 80歳以上の高齢切除不能進行肝癌に対する分子標的薬の治療成績
3. 学会等名 第56回日本肝癌研究会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関