

織田賞を受賞して：
「肝細胞癌の診断と治療，特に新規薬剤・治療法の開発研究」



近畿大学医学部消化器内科学

工藤 正俊

この度，伝統ある織田賞を授与して頂きました。関係の諸先生方，小池和彦理事長（当時），高山忠利選考委員長はじめ日本肝臓学会の会員の先生方に心より感謝申し上げます。研究題目の「肝細胞癌の診断と治療，特に新規薬剤・治療法の開発研究」に関する研究は私が1978年京都大学を卒業し研修医・消化器内科医として18年間を過ごした神戸市立中央市民病院在籍時代ならびに1997年に現在の近畿大学に移ってから一貫して行ってきた研究課題であり，この研究内容で受賞できたことは私にとっては大きな喜びです。

神戸市立中央市民病院には1979年に赴任しましたが，其のころ，病院には腹水，黄疸を有する患者さんが急増してきており，このような患者さんで消化器内科病棟はあふれかえっていました。またこの病院の救急は現在でもそうですが毎日夕方5時から朝の9時までに150人以上の救急患者を受け入れるという戦場のような病院でした。救急外来には食道静脈瘤破裂などの吐血患者，腹水，黄疸を呈する患者さんが毎日のよ

うに多数搬送されてくるという状況でこのうち多くの方が実際には肝細胞癌を合併していました。日本の統計を見ても1978年頃から肝細胞癌患者が急増してきておりますので丁度神戸でもそれに符号するような時期に私は神戸市立中央市民病院に身をおいたということになり運命的なものを感じます。当初，研修医の頃は内視鏡医を目指していた私ですが，このような急速に増加する肝癌患者を目の当たりにして次第に私の関心事は肝癌の早期診断・治療へと移っていきました。

当時は電子スキャンの超音波装置も，腹部CT，MRIもない時代でしたので肝細胞癌の診断はAFP高値とコロイド肝シンチで行い確定診断は腹腔動脈の根本からの血管造影で行うというものでありました。また唯一の治療法が外科切除で切除できない方については腹腔動脈からの抗癌剤のワンショット動注のみでした。従って1980年代の主たるテーマの一つが右葉切除や左葉切除に耐術するかどうかの肝予備能評価法の研究でありました。私は従来にない新しい肝予備能評価法

を開発したいと考えておりましたが、そのような矢先に米国の学会で知り合った Prof. Stadalnik と Dr. Vera に出会い哺乳動物の肝細胞膜表面にのみ存在するアジア糖タンパク受容体 (ASGPR) の *In Vivo* 定量を行うことが Functional hepatocyte を表現するため良い肝予備能指標になるのではないかと考え UC Davis との共同研究を開始しました。1987年から1989年までのカリフォルニア大学留学を挟んでこのイメージング法の実用化に成功し、さらには *In Vitro* Assay での ASGPR 量との相関性も証明 (この業績により1989年の米国核医学会 Berson-Yalow 賞を受賞) することが出来たため日本の企業との共同で製品化することになりました。第1相、2相試験は神戸市立中央市民病院で行い、全国の第3相試験を経て保険適応を受け現在では広く使用されるようになった「アジアロシンチ」の開発につながりました。

また1989年帰国後は電子スキャン超音波装置も普及しCTも普及してしまっていたので「超音波では検出できるが血管造影では濃染しない結節」が急増していたこともあり、このような結節の正体を突き止めたいという欲求が募ってきました。それらを背景にCO₂ microbubble を動注して行ういわゆるUS angioを開発しました。門脈血流評価は当時金沢大学の松井 修先生が始められたCTAPを導入し生検による病理診断や natural course などと血流動態の対比を行う研究に没頭しました。また様々な病理の研究班 (神代正道先生、廣橋説雄先生、坂元亨宇先生) にも所属させて頂き「早期肝癌」の病理もご指導頂き勉強することができました。このころから世界的な病理医の集まりである Laennec Liver Society にもメンバーとして参加させて頂くようになり2009年にHepatologyに出版された早期肝癌に関するInternational Consensus paperの共著者にもさせて頂きました。

ブレイクスルーとなるような画像診断の進歩は当時目覚ましく2007年1月には超音波造影剤ソナゾイドがそして2008年1月にはEOB-MRIが認可され肝細胞癌の画像診断は一気に進歩したといっても過言ではありません。この領域でも多少の仕事をさせて頂きましたが一つ挙げるとするとソナゾイド静注後の10分後のKupffer phase で再静注を行う Defect Re-perfusion Imaging を開発したことであります。この手法は肝癌のスクリーニングのみならずB-mode超音波で見えない肝癌の検出、治療支援に極めて有用な手法として定着し肝細胞癌の臨床を大きく変えたといっても過言で

はないと考えています。この手法は2008年5月に発表以来、全国の医療機関に瞬く間に広がりこの手技を初めて掲載した雑誌「肝臓」2008年6月号の同論文は2010年、2011年と2年間連続で日本肝臓学会機関紙 Highest Citation 賞を授与して頂きました。

また、肝細胞癌の予後予測 staging 法として TNM stage と Child-Pugh grade を点数化して足し算するという単純な方法が意外に予後の層別化につながるという趣旨の所謂 Japan Integrated Staging (JIS) score を2003年に考案 (J Gastroenterol 2003) しましたがこの論文ならびに Validation の論文 (Hepatology 2004) はそのいずれもが300回を超える citation で国際的にも大きなインパクトを与えたものと自負しています。最近では ALBI score や ALBI-T score などが予後予測に優れるとの発表が相次いで行われておりこの分野でも進歩がみられますが、それと同時に比較・提示される JIS score も現在でも決して見劣りしない充分な層別化能を有している、と改めて思い返している次第です。

新規分子標的薬・新規治療法の開発に関する研究に関しては企業治験・医師主導型臨床試験 (治験) の両方ともに注力してきましたが Global 治験ではブリバニブ TACE (BRISK-TA)、レンバチニブ (REFLECT)、オランチニブ (ORIENTAL) の Global PI としてプロトコルの立案・作成、PMDA での機構相談、臨床試験の主導、結果の解釈、論文作成などにメインに関わりました。また S-1 の 2nd line (S-CUBE) では National PI として同様のことを行ってきました。またソラフェニブ Post TACE、ブリバニブ 1st line (BRISK-FL)、ブリバニブ 2nd line (BRISK-PS)、エベロリムス 2nd line (EVOLVE-1)、レゴラフェニブ 2nd line (RESORCE)、ラムシルマブ 2nd line の 2 回目試験 (REACH-2) 及び CheckMate040 試験 (Phase I/II) では Global Steering Committee (GSC) member としてプロトコルの立案・作成、定期的な global teleconference などを通じて臨床試験の遂行、論文作成にも深く関与させて頂きました。更に Non Interventional な GIDEON study、BRIDGE study や OPTMIS study にも GSC member として参画しその遂行に尽力し論文文化しました。結果的にこれらの臨床試験のうち現時点で positive study として成功したのは RESORCE 試験 (GSC member)、REFLECT 試験 (Global PI) と REACH-2 (GSC member) 試験の3つのみですが3試験とも過去の失敗した negative trial に学んで trial design を工夫したことが

成功要因であると自負しています。この試験の成功により我が国ではレゴラフェニブが昨年4月に承認されレンバチニブも今年3月に承認されました。また CheckMate040 (GSC member) の結果により米国ではニボルマブがFDAに承認されております。

医師主導臨床試験としてはPIとして進行肝臓における標準薬であるソラフェニブに対して動注化学療法の上乗せ効果があるかどうかについてのPhase 3の検証試験 (SILIUS study) を行いましたが残念ながらnegativeの結果でありました。しかしVp4には併用療法が有効であること、脈管浸潤がない例では動注化学療法はソラフェニブ単剤以上の予後延長効果がないこと、responderにはsurvival venefitがあることなどを初めて前向き試験で証明することができました。2018年にはTACEにソラフェニブを併用することでTACE単独よりPFS, OSの延長が得られるのではないか、との仮説のもと過去の5件の失敗臨床試験 (Post TACE, SPACE, TACE-2, BRISK-TA, ORIENTAL) の失敗原因を解析しendpointをTACE独自のものにすることによりpositive試験とすることが出来ました (TACTICS trial)。この結果は2018年のASCO-GIで口頭発表し海外メディアを含め大きな反響がありました。これを早急に論文化することにより今後、世界および日本の肝臓診療ガイドラインに取り入れられTACE+分子標的薬が標準治療として確立される可能性もある、と期待しております。

現在は免疫療法、および免疫療法と分子標的薬とのコンビネーション治療が肝細胞癌治療の大きな柱になるものと期待されております。従って今後数年以内に肝細胞癌治療のパラダイムは大きく変化するものと期待されています。

私もこの度の織田賞の受賞の名に恥じないようこの領域の臨床研究をさらに推し進め、日本から世界に対して引き続き発信していくべく尽力したいと考えています。

この度は誠にありがとうございました。