

Disease complexity and nodule-specific responses to atezolizumab plus bevacizumab in  
advanced hepatocellular carcinoma

(進行性肝細胞癌に対するアテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法における病態  
の複雑性と結節特異的反応)

千葉大学大学院医学薬学府

先端医学薬学専攻

(主任：加藤直也教授)

弓田 冴

【背景と目的】肝臓はタンパク質合成、解毒、代謝に不可欠な臓器であり、肝動脈と門脈の二重血流により栄養供給され、類洞構造と免疫寛容を特徴とする。また、肝細胞癌は慢性肝炎や肝硬変を背景に発生することが多く、これらの肝臓の解剖学的・生理学的特性は、腫瘍進展や治療効果に大きく影響する。特に免疫寛容な微小環境は、原発性肝癌や転移性肝腫瘍に対する免疫療法の応答に特異性をもたらす。進行肝細胞癌は臨床的に不均一な腫瘍であり、異なる大きさの腫瘍病変、脈管浸潤 (microvascular invasion, MVI)、肝外転移 (extrahepatic metastases, EHM) を伴うことが多い。これらの腫瘍は分子生物学的に異なる特性を持ち、治療応答の差異を示す可能性がある。腫瘍サイズ、MVI、EHM、腫瘍マーカー (AFP 値) 上昇といった疾患進行の指標は、臨床転帰に重要な影響を与える。近年、進行肝細胞癌に対する全身薬物治療は、マルチキナーゼ阻害剤から、アテゾリズマブ (抗 PD-L1 抗体) + ベバシズマブ (抗 VEGF 抗体) 併用療法 (Atez/Bev) を含む免疫複合療法の時代へと移行しつつある。Atez/Bev は、ベバシズマブによる免疫抑制的な腫瘍微小環境の解除と、アテゾリズマブによる免疫活性化を組み合わせることで、相乗的に抗腫瘍効果を高める。進行肝細胞癌に対する薬物治療の第 III 相試験では、全生存期間 (OS) が主要評価項目となっているが、無増悪生存期間 (PFS) や腫瘍縮小との関連性は明確でない。特に、腫瘍負荷や MVI、EHM といった因子が治療反応に影響を与える可能性があり、免疫療法時代における治療戦略の最適化が求められる。本研究では、Atez/Bev に対する治療反応パターンを詳細に解析し、生存率、病勢進行、腫瘍縮小パターンの関連性を検討することで、進行肝細胞癌における併用免疫療法の有効性に関する新たな知見を提供することを目的とした。

【方法】進行肝細胞癌患者 183 例を対象に、517 個の肝内病変と 88 個の肝外病変の治療反応を、系統的な画像評価により解析した。予後不良因子として、肝外転移 (EHM)、脈管侵襲 (MVI)、高 AFP 値 ( $\geq 400$  ng/mL)、大型肝内腫瘍 ( $\geq 5$  cm) に着目し、これらの因子による層別化解析を実施した。個々の腫瘍の反応パターンは、RECISTv1.1 基準に基づいて評価し、無増悪生存期間 (progression free survival, PFS)、全生存期間 (overall survival, OS)、および腫瘍縮小率の相関関係

について解析を行った。

【結果】 PFS 中央値は 8.0 ヶ月、OS 中央値は 22.6 ヶ月、奏効率は 19.7%であった。大型肝内腫瘍（ $\geq 5\text{cm}$ ）では特徴的な治療反応を認め、完全奏効は得られなかったものの、小型腫瘍と比較して進行までの期間が長く、独特な生物学的挙動を示した。PFS と OS の相関は腫瘍サイズにより異なり（相関係数：大型 0.659 vs 小型 0.483）、臨床試験デザインにおける重要な知見となった。腫瘍の部位による反応パターンの解析では、同一症例内の肝内病変は均一な反応を示し（相関係数 0.682）、MVI を有する腫瘍も関連する血管浸潤部と同様の反応を示した。一方、肝内・肝外病変間の反応相関は弱かった（相関係数 0.474）。予後因子の影響については、EHM は PFS と OS 両方に影響を与え、AFP 高値と大型腫瘍は OS のみに影響した。MVI の存在は生存期間への影響を認めなかった。

【考察】本研究は、進行肝細胞癌に対する免疫複合療法の治療反応パターンを詳細に解析した初めての研究である。肝臓の特異な微小環境と多様な腫瘍進展パターンを考慮し、レトロスペクティブながら厳密な画像解析を行い、肝内および肝外腫瘍の挙動を詳細に評価した。特に、5cm 以上の大きな肝内腫瘍では完全奏効は認められなかったものの、小型腫瘍と比較して PFS と OS の関係が異なる特徴的な応答を示した。この結果は、従来の研究と一致し、腫瘍サイズが Atez/Bev の効果に影響を与えることを示唆する。さらに、大型腫瘍を有する症例の進行パターンを解析したところ、治療初期の安定期を過ぎると、小型腫瘍を有する症例と比べて標的病変の増大と新規病変の出現におけるイベント発生率はほぼ同じで PFS が同程度であったが、OS は短縮する傾向が見られた。これは、大型腫瘍における病勢安定が必ずしも長期生存に結びつかない可能性を示している。肝臓の免疫寛容性が免疫療法の効果を低下させることは知られており、特に腫瘍負荷の大きい肝細胞癌ではこの影響が顕著であると考えられる。実際、悪性黒色腫や頭頸部癌でも、腫瘍負荷が免疫療法の効果を左右することが報告されており、肝細胞癌でも同様の現象が確認された。肝内大型腫瘍を有する場合、PFS と OS の相関に不一致が生じ、臨床データの解釈に影響

響を及ぼす可能性がある。本研究の結果は、今後のランダム化試験において肝内腫瘍径を層別化因子として考慮すべきであることを示唆している。また、本研究では、同一症例内の複数の肝内腫瘍の治療反応が比較的一貫しており（相関係数 0.682）、腫瘍微小環境の均一性が示唆された。これは、容易にアクセス可能な肝内病変を用いたバイオマーカー解析が有効である可能性を示している。肝内大型腫瘍は奏効率が低いものの、腫瘍縮小が見られると小型腫瘍の応答も向上する傾向があり、局所療法との併用が有効である可能性がある。外科切除、放射線療法、TACE との統合戦略が、Atez/Bev 治療後の無病生存状態を達成する鍵となるかもしれない。本研究の結果から、大型腫瘍に対しては局所療法を併用する治療戦略の最適な順序を検討するための臨床試験が求められることが示唆された。一方で、肝内と肝外病変の応答パターンには明確な差があり、EHM が PFS と OS に最も大きな影響を与えていた。これにより、EHM 発生前に早期に免疫療法を開始することで治療効果向上につながる可能性が示唆された。本研究では、微小血管浸潤(MVI) に対する併用免疫療法の効果についても詳細に解析した。MVI は肝細胞癌の予後不良因子の一つであり、腫瘍進展や転移のリスクを高めることが知られている。MVI を有する患者の治療反応パターンを分析し、MVI を伴う病変と周囲の腫瘍との間に類似した治療反応が見られることを明らかにした。この結果は、IMbrave150 試験のサブグループ解析とも一致し、Atez/Bev 療法が MVI 陽性患者において生存期間の延長をもたらすことを示している。

**【結論】** 進行肝細胞癌に対する Atez/Bev 治療において、MVI を有する症例にも一定の奏功を示すことと肝内腫瘍の大きさによって治療反応にばらつきがみられることが分かった。肝内大型腫瘍を有する場合、PFS と OS の相関に不一致が生じ、臨床データの解釈に影響を及ぼす可能性がある。本研究の結果は、今後のランダム化試験において肝内腫瘍径を層別化因子として考慮すべきであることを示唆している。