

6. 造影超音波の定量的評価： 特に分子標的治療薬の効果予測

杉本 勝俊 / 森安 史典 東京医科大学消化器内科

ソラフェニブ (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、切除不能な肝細胞がんを適応とした世界初の経口キナーゼ阻害剤である^{1), 2)}。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^{3), 4)}を経て、2009年5月よりわが国でも保険適用となった。しかし本剤には、わが国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⁵⁾、かつ、その高額な薬価を考慮すると、可能なかぎ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法に変更することが、患者の予後に対し重要であると考えられる。

本稿では、第二世代超音波造影剤であるソナゾイド (第一三共社) を用いた造影超音波による、当科での早期治療効果予測の試みについて解説する。

対象と方法

2009年6月から2010年10月までに、進行肝細胞がん治療目的でソラフェニブを投与した症例のうち、造影超音波で経時的に腫瘍部ないし非腫瘍部の血流を観察することが可能であった21症例19結節を対象とした。ベースラインの患者背景を表1に示す。2症例はソラフェニブを800mg/dayにて投与を開始し、それ以外の17症例は400mg/dayより投与を開始した。なお、400mg/dayより投与を開始した症例は、1週ごとに経過観察を行い、問題がなければ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。

造影超音波検査の撮像条件を表2に示す。造影超音波検査は、ソラフェニブ投与前 (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、すべ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「Aplio XG」(東芝社製)を用い、撮像モードはPS-low、フレームレートは10Hz (fps) とした。フォーカスは、標的病変の下端に設定した。ゲイン、mechanical index (MI) 値は、症例ご

表1 Baseline characteristics of patients

Characteristic	No.
Total	21
Age	68.2 ± 12.3
Sex-Male : Female	18 : 3
Cause of disease-HCV : HBV : Other	12 : 6 : 3
EOCG performance status-0 : 1 : 2 : 3	9 : 10 : 1 : 1
Stage- II : III : IV A : IV B	1 : 4 : 6 : 10
Macroscopic vascular invasion-Absent : Present	11 : 10
Extrahepatic invasion-Absent : Present	11 : 10
Child-Pugh-A : B : C	18 : 3 : 0
Targeted lesion in CEUS (tumor) -Liver : Other	17 : 2
Targeted lesion in CEUS (control) -Liver : kidney	17 : 3

±値は平均±SDを示す。

EOCG : Eastern Cooperative Oncology Group
CEUS : Contrast-enhanced Ultrasonography

表2 定量的評価を目的とした造影超音波検査の撮像条件

診断装置	Aplio XG (東芝社製)
投与量	0.5mL/body
造影モード	PS-low
プローブ	PVT-375BT
送受診周波数	3.75 / 7.5 MHz
ダイナミックレンジ	60dB
フレームレート	10Hz
音圧 (mechanical index : MI)	< 0.2
フォーカスポイント	シングルフォーカス
フォーカスポイント位置	腫瘍下端
時相	静注後3分間
呼吸	安静呼吸