

「肝臓内科レター第100号」発行にあたって

飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

緑が深く気持ちの良い季節になりました。先生方にはいつも大変お世話になっております。おかげさまで肝臓内科レターも第100号となりました。今の時代に紙媒体で郵送して届ける形式もどうかと思わなくもないですが、当面は現状で継続させて頂きたいと考えております。今回は、肝臓内科の診療・研究・抄読会についての3月の活動報告です。

肝臓内科 診療実績 〈2023年3月〉

■外来受診人数 1581名(新患96名 再診1485名)

■入院患者数 42名(男29名 女13名)

一疾患別内訳(重複あり)

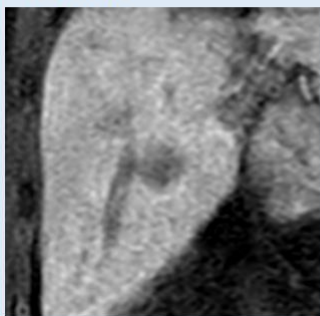
肝細胞癌	15件
肝硬変	20件
アルコール性肝障害、肝炎、肝硬変	12件
胆管癌	7件
胆嚢癌	2件
膵臓癌	0件
胆管細胞癌(肝内胆管癌)	3件
急性胆嚢炎・胆管炎	15件
肝膿瘍	2件
静脈瘤・消化管出血など	2件

■検査・治療件数

経皮的ラジオ波焼灼療法	5件
肝動注塞栓術	8件
PTGBD、PTGBA、PTCD	7件
腹水濃縮再静注法(CART)	3件
ERCP(IDUS・胆道内視鏡を含む)	8件
放射線治療	4件
アテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法	19件
レンバチニブ	11件
ソラフェニブ	1件
GC(ゲムシタビン+シスプラチン)療法	3件
GC+D(デュルバルマブ)療法	2件
経口抗C型肝炎ウイルス薬(DAA)治療	10件
核酸アナログ製剤(抗B型肝炎ウイルス)治療	164件

代表的なラジオ波焼灼療法の症例 〈2023年3月〉

治療前



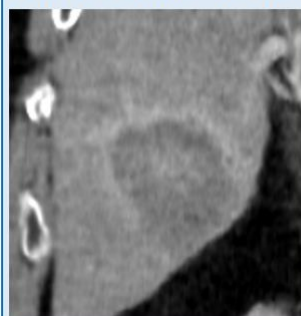
S5 18mm大の肝細胞癌。入院前の外来で撮影されたEOB-MRI肝細胞相の冠状断画像。右肝静脈に接しており冷却効果による焼灼不良のリスクあり。

電極位置確認



血流による冷却に強い電極長3cmのバイポーラ電極針(Celon POWER)を選択。3本の電極針で腫瘍を挟むように穿刺し位置確認。90W/25KJ/8分28秒焼灼。

焼灼野確認(造影)



焼灼後に造影CTで焼灼範囲を確認しました。

研究会・学会発表 〈2023年3月〉

HCC Conference (エーザイ株式会社主催 TKP ガーデンシティ博多新幹線口 福岡市 2023年3月3日)

「当院の肝臓治療における腫瘍免疫の検討」

栗野哲史、黒坂一輝、田中紘介、矢田雅佳、増本陽秀、本村健太

肝細胞癌に Wnt/ β カテニン変異があると免疫チェックポイント阻害剤に抵抗性になるとされている。飯塚病院肝臓内科の症例において、免疫チェックポイント阻害剤 ICI ではない分子標的薬レンパチニブでは、Wnt/ β カテニン変異の有無で治療効果に有意な差は見られなかった (Kuвано A, et al. Mol Clin Oncol. 2022;16(2):53.)。同様に、ICI アテゾリズマブ・血管新生阻害剤 (抗 VEGF 抗体) ベバシズマブ併用療法でも Wnt/ β カテニン変異の有無で治療効果に有意な差は見られなかった (Kuвано A, et al. Oncol Lett. 2022 18;24(1):216.)。

一般に悪性腫瘍では遺伝子変異量 (TMB) や免疫チェックポイントのリガンド PD-L1 の発現が ICI の治療効果予測のバイオマーカーとなるが、肝細胞癌ではこれらが少ない。肺癌や大腸癌、乳癌では腫瘍内の CD8 陽性リンパ球の浸潤が ICI の治療効果と相関することが報告されている。飯塚病院肝臓内科で、治療導入前に腫瘍生検を行った 39 例における検討で、CD8 陽性リンパ球浸潤がある症例ではアテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法の無増悪生存期間が有意に延長しており、レンパチニブ療法では有意差はなかった。腫瘍生検での CD8 陽性リンパ球浸潤の確認は全身薬物療法の治療効果予測のバイオマーカーとなる可能性が示唆された (Kuвано A, et al. Oncol Lett. 2023 in press)。

(なお、この研究会では、飯塚病院肝臓内科からの依頼により、東邦大学医療センター大森病院消化器内科教授 永井英成先生に、『免疫療法時代における BCLC 別にみた Lenvatinib の有用性』という題で特別講演をしていただきました。先生の貴重なご講演に深謝申し上げます。)

Hepatocellular carcinoma Web Seminar (エルガーラ会議室 福岡市 2023年3月14日)

「HCV elimination 時代における肝臓診療」

栗野哲史、黒坂一輝、田中紘介、矢田雅佳、増本陽秀、本村健太

① C 型肝炎ウイルス除去後 (HCV-SVR 後) 発癌リスク因子の解析

・飯塚病院肝臓内科で経口抗 C 型肝炎ウイルス薬 (DAA) 治療を受けた 956 例中、肝臓の既往 183 例・非代償性肝硬変 12 例・ウイルス除去失敗もしくは 1 年以内のドロップアウト 182 例・ウイルス除去後 1 年以内の発癌 12 例を除く 567 症例の解析。

・性別や年齢は無関係であった・終了時 Fib-4 index > 3.24 で発癌率が高い・終了時 PLT $< 14.8 \times 10^4/\mu\text{L}$ 発癌率が高い・終了時 AST > 23 IU/L で発癌率が高い・終了時の AFP > 3.8 ng/mL で発癌率が高い・これらすべての多変量解析では治療終了時 AFP > 3.8 ng/mL のみが独立した発癌因子。 (Kuвано and Yada et al. JVH 2022;29:35-42)

② 肝細胞癌治療における C 型肝炎ウイルス HCV 除去の意義

・飯塚病院肝臓内科で進行肝細胞癌に対して従来の標準治療薬ソラフェニブで治療を行った 233 症例中 HCV-RNA 陽性であったのは 123 名で、ソラフェニブ投与期間 2 ヶ月未満・B 型肝炎・HIV・原発性胆汁性胆管炎・自己免疫性肝炎等の他の肝疾患を有する 20 名を除外した 103 人に関して C 型肝炎ウイルス除去の予後に与える影響を検討した。

・HCV 除去していた患者では OS が良好であった (24.0 ヶ月 vs. 14.1 ヶ月; $p=0.001$)

・要因として HCV 除去で肝予備能を保持したことがあげられる

・肝細胞癌治療において治療成績改善のためには薬剤の選択など癌の因子だけでなく背景肝に考慮した肝予備能の維持が必要である。 (Kuвано and Yada et al. JVH 2022;29:543-550)

抄読会で紹介された論文

「Low Baseline CXCL9 Predicts Early Progressive Disease in Unresectable HCC with Atezolizumab Plus Bevacizumab Treatment」

Hosoda S, Suda G, Sho T, et. al.

Liver Cancer 2023;12:156-170

まとめ 北海道大学を中心とした研究グループの論文です。切除不能肝細胞癌患者において、アテゾリズマブとベバシズマブの治療は効果的であるが、約 20%の患者では増悪 (PD) が発生し予後が悪化する。この研究では、治療開始後 6 週間で早期 PD が見られた患者を対象に、サイトカインアレイ (複数のサイトカイン検出・定量アッセイ) と遺伝子解析が行われた。その結果、治療開始前の CXCL9 が早期 PD 患者で有意に低いことが判明した。CXCL9 が低い患者では、アテゾリズマブとベバシズマブによる早期 PD が 35.3%発生し、無増悪生存期間が短くなることが示された。これにより、基準時の血清 CXCL9 の低さが、切除不能肝細胞癌患者においてアテゾリズマブとベバシズマブ治療による早期 PD を予測する可能性があることが示唆された。

解説 CXCL9 (ケモカイン (C-X-C モチーフ) リガンド 9) は、インターフェロン γ (IFN- γ) によって誘導されるケモカインです。ケモカインは、細胞間の情報伝達を担当し、特に免疫応答において重要な役割を果たしています。がんにおいては、CXCL9 は腫瘍微小環境における T 細胞やナチュラルキラー (NK) 細胞の移動と浸潤を促進し、腫瘍細胞の増殖や浸潤を抑制する役割が報告されています (Cancer Treat Rev. 2018;63:40-47)。肝細胞癌の薬物療法において、治療効果を事前に予測できるバイオマーカーが確立されていないことは臨床では大きな問題であり、研究会発表の項にあるように飯塚病院肝臓内科でも研究の焦点にしています。この研究で検出された CXCL9 は、予測の精度はともかく、血清サンプルで検出できるのは利点です。

「Multiomics identifies the link between intratumor steatosis and the exhausted tumor immune microenvironment in hepatocellular carcinoma」

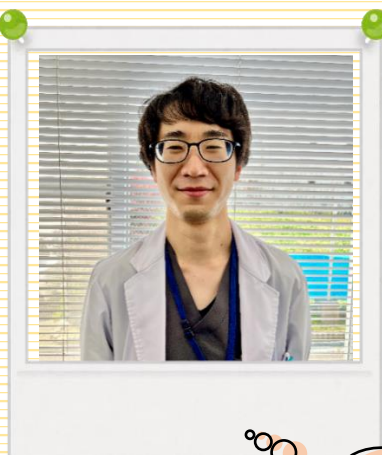
Murai H, Kodama T, Maesaka K, et.al.

Hepatology. 2023 Jan 1;77(1):77-91.

まとめ 大阪大学を中心とした研究グループの論文です。免疫療法は肝細胞癌 HCC の標準治療法となっていますが、効果は限定的です。近年増加している非ウイルス性 HCC の免疫療法に対する感受性を特定するために、分子異常と腫瘍免疫微小環境 (TIME) をプロファイリングしました。非ウイルス性 HCC は 3 つの分子クラス (クラス I、II、III) に分類され、患者の予後が最も予後の悪いクラス I は TP53 変異と関連し、最も予後の良いクラス III は CTNNB1 変異と関連していました。脂肪性 HCC は、非ウイルス性 HCC の 23%を占め、T 細胞の消耗、M2 マクロファージおよびがん関連線維芽細胞 (CAF) の浸潤、PD-L1 の高発現、TGF- β シグナルの活性化を特徴とする TIME を示しました。MR 画像で確認された脂肪性 HCC 患者は、抗 PD-L1 および抗 VEGF 抗体を使用した併用免疫療法で有意に長い PFS (無増悪生存期間) を示しました。

解説 腫瘍組織のトランスクリプトーム解析 (転写産物解析) で非ウイルス性 HCC の性状と腫瘍免疫微小環境を見ると、脂肪に富んだ HCC では T リンパ球は浸潤しているのに癌に味方する M2 マクロファージや線維芽細胞に邪魔されていて、そのような症例は MRI で確認でき、アテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法が奏効することがわかった、という内容です。症例数は少ないのですが、MRI で脂肪に富む癌の治療成績がすごく良く、臨床応用可能で精度の高い治療効果予測につながる可能性が高い研究結果だと思われます。

新任医師のご紹介



古賀 勇太 (こが ゆうた) 2021年卒

- 出身地：福岡県
- 出身校：九州大学
- 専門：肝臓、内科学
- コメント：今年度より着任しました古賀勇太と申します。まだまだ医師として未熟ではありますが、患者さんに満足してもらえるよう精一杯頑張らせて参ります。どうぞよろしくお願いいたします。

よろしくお願いいたします!

肝臓内科 外来担当表

	月	火	水	木	金
本村 健太		○/●		●	
矢田 雅佳	●	○/●		●	●
田中 紘介		●	●		○/●
栗野 哲史	○/●		●		●
古賀 勇太				○/●	
長澤 滋裕			○/●		
増本 陽秀	●				●

□外来スケジュール 受付時間 (○初診・●再診) 8:00~11:00