

「肝臓内科レター第101号」発行にあたって

飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

異例に早い梅雨入りもあまり異例ではなくなるのかもしれませんが。今年も半年が過ぎました。先生方にはいつも大変お世話になっております。肝臓内科の診療・研究・抄読会についての4月の活動報告です。

## 肝臓内科 診療実績 〈2023年4月〉

■外来受診人数 1519名(新患108名 再診1411名)

■入院患者数 48名(男36名 女12名)

一疾患別内訳(重複あり)

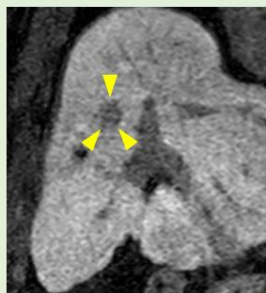
肝細胞癌	19件
肝硬変	27件
アルコール性肝障害、肝炎、肝硬変	12件
胆管癌	8件
胆嚢癌	0件
膵臓癌	0件
胆管細胞癌(肝内胆管癌)	1件
急性胆嚢炎・胆管炎	6件
肝膿瘍	0件
静脈瘤・消化管出血など	3件

■検査・治療件数

経皮的ラジオ波焼灼療法	2件
肝動注塞栓術	3件
PTGBD、PTGBA、PTCD	1件
腹水濃縮再静注法(CART)	1件
ERCP(IDUS・胆道内視鏡を含む)	7件
アテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法	16件
デュルバルマブ・トレメリムマブ併用療法	7件
レンバチニブ	8件
ソラフェニブ	3件
GC(ゲムシタビン+シスプラチン)療法	2件
GC+D(デュルバルマブ)療法	3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	158件

## 代表的なラジオ波焼灼療法の症例 〈2023年4月〉

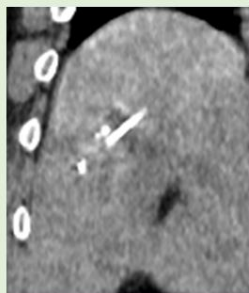
### 治療前



入院前の外来で撮影されたEOB-MRI肝細胞相の冠状断画像。

肝右葉S5/8 17mm大の肝細胞癌。以前に治療した腫瘍の治療痕の近傍に再発している。

### 電極位置確認



電極長3cmのモノポーラ電極針(arfa)を選択。以前の治療痕の影響で視認困難であり1回目の穿刺焼灼後の造影で焼灼範囲不十分であり、2回目の穿刺焼灼後の電極位置確認の画像。

### 焼灼野確認(造影)



2回目焼灼後に造影CTで焼灼範囲が充分であることを確認。

## 論文発表 〈2023年4月〉

「Tumor-infiltrating CD8+ T cells as a biomarker for chemotherapy efficacy in unresectable hepatocellular carcinoma」

Kuwano A, Yada M, Miyazaki Y, Tanaka K, Kurosaka K, Ohishi Y, Masumoto A, Motomura K  
Oncol Lett. 2023 Apr 28;25(6):259.

飯塚病院肝臓内科では進行性肝細胞癌（HCC）に対する薬物療法として認可されているアテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法やレンバチニブの奏効を予測するバイオマーカーについての研究を継続して行っています。この研究では、肝腫瘍生検組織の免疫組織化学染色による CD8 陽性腫瘍浸潤リンパ球（CD8+TIL）の評価が、アテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法、レンバチニブの効果予測に役立つかを調査しました。39 人の HCC 患者を CD8+TIL の高値群と低値群に分類し、治療法別に分けて治療反応を評価しました。アテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法を受けた患者の中で、CD8+TIL 高値は 12 人、低値は 12 人で、高値群は低値群に比べて応答率が改善され、無増悪生存期間も有意に延長されました。レンバチニブ投与を受けた HCC 患者の中では、CD8+TIL 高値が 5 人、低値が 10 人でしたが、これらの群間での応答率や無増悪生存期間には差はありませんでした。本研究の対象者数は限られていますが、結果から CD8+TIL は HCC に対する全身化学療法の反応予測のバイオマーカーとなり得ることが示唆されました。腫瘍生検と免疫染色は HCC の薬物療法を施行している病院であれば施行できるので、患者さんの利益につながる可能性があります。

## 研究会・学会発表 〈2023年4月〉

第 109 回 日本消化器病学会総会（出島メッセ長崎 長崎市 2023年4月6日）

「自己免疫性肝炎による急性肝不全の加療中にビスフォスフォネート製剤による食道穿孔をきたした一例」  
黒坂一輝、栗野哲史、田中紘介、矢田雅佳、増本陽秀、本村健太

B型肝炎オンラインセミナー（飯塚病院 飯塚市 2023年4月13日）

「当院における核酸アナログ内服下での発癌の現状」  
矢田雅佳、古賀勇太、栗野哲史、田中紘介、増本陽秀、本村健太

## 抄読会で紹介された論文

「Safety and efficacy analyses across age and body mass index subgroups in East Asian participants with type 2 diabetes in the phase 3 tirzepatide studies (SURPASS programme)」

Kiyosue T, Dunn J, Cui X, et. al.

Diabetes Obes Metab. 2023 Apr;25(4):1056-1067.

**まとめ：** この研究は、東洋系人種（特に 94%が日本人）の 2 型糖尿病患者における新薬 tirzepatide の安全性と有効性を評価しています。分析は、年齢と体重指数（BMI）によってサブグループ化され、複数の臨床試験（SURPASS-1、-3、-4、-5、J-mono、J-combo）からのデータを使用しました（SURPASS Program は tirzepatide という GIP/GLP1 共受容体作動薬の有効性と安全性を評価した臨床試験群です）。

全体として、tirzepatide は HbA1c（血糖値を示す指標）、ウエスト周囲、BMI の減少を引き起こし、これは投与量に依存的で、年齢や BMI のサブグループに影響されませんでした。脂質プロファイルの改善はサブグループ間で同様であり、その安全性プロファイルもサブグループ全体で広く類似していました。ただし、65 歳以上の

患者では、副作用のために薬物を中止するケースが多く見られました。

結論として、この分析は、tirzepatide が東洋系の 2 型糖尿病患者に対して、年齢や BMI の違いにかかわらず、一貫した安全性と有効性を示していることを明らかにしています。

**解説：**インクレチンは、食事を摂取したときに腸から分泌され、血糖値や食欲の調節に重要な役割を果たすホルモンで、主に GLP-1（グルカゴン様ペプチド-1）と GIP（グルコース依存性インスリン分泌促進ポリペプチド）の 2 種類があります。GLP-1 受容体作動薬は糖尿病薬として使われていましたが、2023 年 3 月に GLP-1 受容体作動薬 semaglutide が肥満症の治療薬として承認されました。tirzepatide は GIP と GLP1 両方の受容体に作用するアゴニストで 2 型糖尿病患者を対象とした semaglutide とのランダム化比較試験で HbA1c も体重低下のいずれも優れていました（N Engl J Med. 2021 Aug 5;385(6):503-515）。この論文は東洋人での安全性と有効性を確認した内容です。非アルコール性脂肪性肝炎/肝疾患（NASH/NAFLD）についての効果も期待されています。

「Risk of liver fibrosis associated with long-term methotrexate therapy may be overestimated」

Atallah E, Grove J, Crooks C, et al.

J Hepatol. 2023 May;78(5):989-997

**まとめ：**長期的なメソトレキセート（MTX）療法による肝硬変リスクを評価しました。2014 年から 2021 年まで、リウマチや乾癬が 2 年以上診断された成人患者を英国 6 カ所から前向きに募集しました。MTX グループは、6 ヶ月以上 MTX を服用した患者を含み、非曝露グループは MTX を一度も使用しなかった患者を含みます。これらの患者 999 人を対象に、非侵襲的な肝硬変マーカーである一過性弾性波イメージング（TE）と肝線維化マーカー（ELF スコア）を用いて肝臓の健康状態を調査しました。結果として、MTX の累積投与量や投与期間が肝硬度の上昇と関連していないことが示され、肝硬変のリスクは糖尿病や非ステロイド性抗炎症薬の定期使用とより強く関連していました。これらの結果から、MTX に起因する肝硬変のリスクは過去に過大評価されていた可能性があります。

**解説：**この論文は前向き研究で実臨床の場で可能な限り厳密に検証した内容だと言えます。しかしながら、飯塚病院肝臓内科では、メソトレキセートの長期投与を受けている患者さんで、他に飲酒、肥満、糖尿病などの肝線維化の要因がない肝硬変が数名確認されています。この論文が抄読会で報告された際には、観察期間中央値 72 ヶ月（36-132 ヶ月）が決定的に短すぎるのではないかと、という意見が強かったです。

なお、ELF スコアは、年齢、血清ヒアルロン酸、プロコラーゲン III アミノ酸末端ペプチド、組織メタプロテアーゼ阻害物質 1 を組み合わせた計算式で算出される肝線維化の指標です（肝臓 56 巻 543-545, 2015）。

## 肝臓内科 外来担当表

受付時間（○初診・●再診）8:00～11:00

	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	●				●