

発行：飯塚病院肝臓内科 発行日：2023年8月14日

Tel.0948-22-3800 〒820-8505 福岡県飯塚市芳雄町3-83 <https://aih-net.com>

「肝臓内科レター第103号」発行にあたって

飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

梅雨あけで猛暑が続く日々ですがいかがお過ごしでしょうか。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・抄読会についての本年6月の活動報告です。

肝臓内科 診療実績 〈2023年6月〉

■外来受診人数 1639名(新患91名 再診1548名)

■入院患者数 56名(男41名 女15名)

一疾患別内訳(重複あり)

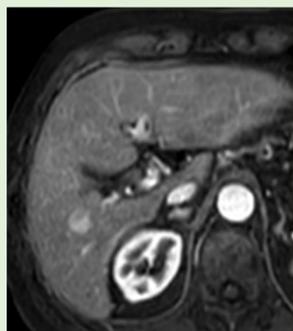
肝細胞癌	28件
肝硬変	20件
アルコール性肝障害、肝炎、肝硬変	7件
胆管癌	4件
胆嚢癌	3件
膵臓癌	0件
胆管細胞癌(肝内胆管癌)	4件
急性胆嚢炎・胆管炎	5件
肝膿瘍	0件
静脈瘤・消化管出血など	4件

■検査・治療件数

経皮的ラジオ波焼灼療法	8件
肝動注塞栓術	4件
PTGBD、PTGBA、PTCD	1件
腹水濃縮再静注法(CART)	1件
ERCP(IDUS・胆道内視鏡・ERBD留置を含む)	5件
放射線治療	9件
アテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法	14件
デュルバルマブ・トレメリマブ併用療法	8件
レンバチニブ	6件
ソラフェニブ	2件
GC(ゲムシタビン+シスプラチン)療法	0件
GC+D(デュルバルマブ)療法	9件
経口抗C型肝炎ウイルス薬(DAA)治療	17件
核酸アナログ製剤(抗B型肝炎ウイルス)治療	159件

代表的なラジオ波焼灼療法の症例 〈2023年6月〉

診断時EOB-MRI



Dynamic 早期相では右葉後区域S6に血流に富む最大径16mmの肝細胞癌を認めた。

TACE施行後



RFA前日に腹部血管造影下に肝動注化学塞栓療法(TACE)を施行。標的腫瘍に淡いリピオドールの沈着を認める。

電極位置確認



電極長2cmのバイポーラ電極針(Celon POWER)を選択。2本の電極針を穿刺し40W/15.1KJ/11分27秒焼灼。焼灼後に電極位置確認のためCT撮影。

焼灼野確認(造影)



焼灼後に造影CTで焼灼範囲が充分であること、出血等の合併症がないことを確認し治療終了。

論文発表 〈2023年6月〉

「Safety and Effectiveness of Lenvatinib in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma in Real-World Clinical Practice: An Observational Post-Marketing Study in Japan」

Furuse J, Izumi N, Motomura K, Inaba Y, Katamura Y, Kondo Y, Yabushita K, Motoyoshi K, Kudo M
Drugs Real World Outcomes. 2023 Jun;10(2):195-205.

<まとめ> この論文は肝細胞癌に対する薬物療法としての分子標的薬レンバチニブの市販後調査における安全性と有効性の報告です。2018年7月から2019年1月の間に、初めてレンバチニブを投与された切除不能肝細胞癌703例(年齢中央値73歳、80.2%男性)が、この前向き多施設観察市販後研究(NCT03663114)に登録され、レンバチニブ投与開始後12か月間追跡調査されました。治療期間の中央値(範囲)は25.3(0.3~68.9)週間でした。有害事象は全グレードでは84.9%、グレード3以上は42.5%の症例で報告され、最も一般的な有害事象(>10%)は、食欲減退、疲労、高血圧、タンパク尿、手掌足底赤血球感覚異常(手足症候群)、甲状腺機能低下症、および下痢でした。703人の患者の全生存期間OS中央値は498.0日でした。mRECIST(肝細胞癌専用の画像評価判定基準)で評価された494症例における奏効率ORR(消失CR+縮小PR)は39.5%(95%信頼区間:35.1~43.9%)でした。導入時に肝機能または腎機能が良好であると、そうでない症例よりも有意に高い奏効率ORRでした。奏効率ORRと全生存期間OSは国際共同第3相試験の日本人での結果と同等か、それよりも良好でした。

<解説> 現在の切除不能肝細胞癌に対する薬物療法の一次療法はアテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法になりましたが、厳密な前向き比較試験の報告はありませんが、実臨床でのレンバチニブの治療成績はアテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法に匹敵している報告が多いです。さらに、4カ国(イタリア、日本、韓国、英国)36施設による共同研究では、進行性非ウイルス性HCCの759症例を対象に行われた後ろ向き解析において、レンバチニブとアテゾリズマブ+ベバシズマブが比較され、非ウイルス性肝細胞癌全体でレンバチニブのほうがOS、PFSともに有意に良好な結果であり、非ウイルス性肝細胞癌をNAFLD/NASHと非NAFLD/NASHに分けた場合、NAFLD/NASH HCC患者において、レンバチニブによる治療がアテゾリズマブ+ベバシズマブと比較して有意な延命効果と関連していることが示されました(ESMO Open. 2022 Dec;7(6):100591.)。

学会発表 〈2023年6月〉

「肝腫瘍生検組織を用いたCD8浸潤による切除不能肝細胞癌に対する全身化学療法の効果予測」

栗野哲史、古賀勇太、矢田雅佳、田中紘介、増本陽秀、本村健太

第49回日本急性肝不全研究会(2023.6.14 奈良コンベンションセンター 奈良市)

論文化しており(Oncol Lett. 2023 Apr 28;25(6):259) 肝臓内科レターの6月号に簡単なまとめを記載しています。

「造影CT/MRIによる切除不能肝細胞癌に対するアテゾリズマブ/ベバシズマブ療法、レンバチニブ療法の治療効果予測の検討」

栗野哲史、古賀勇太、田中紘介、矢田雅佳、本村健太、増本陽秀

第28回日本肝がん分子標的治療研究会(2023.6.23 京王プラザホテル札幌 札幌市)

論文化されましたので来月号で内容の紹介を行います。

<解説> この2つの発表演題は飯塚病院肝臓内科が臨床研究の大きなテーマとして追求している進行肝細胞癌に対する薬物療法の治療効果予測のバイオマーカーについてのものです。切除や焼灼などの根治的治療が不可能な進行肝細胞癌に対する薬物療法は、治療薬はたくさん登場したものの奏効率は高いとは言えず、治療効果の予測もできないことが問題となっています。

抄読会で紹介された論文

「Morphologic and molecular analysis of liver injury after SARS-CoV-2 vaccination reveals distinct characteristics」 Uzun S, Zinner C, Beenen AC, et al. J Hepatol. 2023 Jun 6;S0168-8278(23)00348-3

<まとめ> COVID-19 ワクチン後の稀に肝障害が起きることがあり自己免疫性肝炎 (AIH) と臨床的、組織形態学的な類似性があります。しかし、COVID-19 ワクチンによる肝損傷 (COVID-19 vaccine-induced liver injury: VILI) と AIH との関連性についてはほとんど知られていません。この論文はワクチン後に肝障害を生じた 6 例を自己免疫性肝炎の 9 例と比較したものです。肝生検での肝組織の形態学的評価、遺伝子発現プロファイリング、免疫応答の比較から、VILI と AIH は類似性があるものの、一部で差異が見られました。VILI ではミトコンドリア代謝や酸化ストレス関連経路の発現が強調され、AIH よりも CD8+ 効果 T 細胞が優位で、T 細胞と B 細胞クローンは VILI でより優位でした。これらの結果から、VILI は AIH とは異なり、薬物誘発性自己免疫様肝炎 (DI-AILH) により近い可能性が示唆されました。COVID-19 ワクチンによる肝障害は AIH と関連があるものの、形態学、経路の活性化、免疫浸潤、TCR 使用において独自の特性を持つことが示されました。したがって、VILI は AIH とは異なる独立した病態であり、完全に回復する可能性があると考えられます。

<解説> COVID-19 の感染後やワクチン接種後に肝障害を生じる例があります。飯塚病院肝臓内科での経験症例についてもいずれ解析して報告できたらと考えています。

「Hepatocellular Carcinoma Immunotherapy and the Potential Influence of Gut Microbiome」

Temraz S, Nassar F, Kreidieh F, et al. Int J Mol Sci. 2021 Jul 21;22(15):7800.

<まとめ> ヒトの腸内微生物叢の破壊は、慢性肝疾患に特徴的な肝細胞の損傷と再生のサイクルに関連していると考えられています。腸内微生物がこの炎症を維持することで癌を発生させる可能性が示唆されています。腸内微生物叢は宿主の代謝と免疫応答に影響を及ぼすため、肝がんの免疫療法や化学療法などの治療戦略への反応にも関与している可能性が考えられます。この論文は総説 (review) で、腸内微生物が肝臓発癌にどのように影響を及ぼすか、現在肝細胞癌の治療に使用されている免疫チェックポイント阻害剤 ICI、および腸内微生物叢が肝細胞癌 (HCC) の免疫療法において重要な役割を果たす可能性を支持する多くの研究結果を紹介しています。例えば、ビフィズス菌単独の経口投与は PD-L1 特異的抗体療法と同程度に腫瘍制御を改善し、併用治療では腫瘍増殖をほぼ消滅させ、樹状細胞の機能の増強により CD8+ T 細胞のプライミングが強化され腫瘍微小環境での蓄積が黒色腫における効果を媒介した (Science. 2015;350:1084-1089.)。進行がんの免疫療法に対する広域抗生物質の影響を調べた後ろ向き研究では、抗生物質の使用により無増悪生存期間と全生存期間が短縮された (Oncoimmunology. 2018;7:e1507670)、などの研究です。

<解説> この総説では、腸内細菌叢と ICI の治療効果の関連についての多くの研究が紹介されていますが、腸内細菌叢をどのようにすると ICI の治療効果が高まるのか、については今後の課題という内容でした。

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	●				●