

「肝臓内科レター第106号」発行にあたって

飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

秋も深まり紅葉が美しくなってきました。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9月の活動報告です。

## 肝臓内科 診療実績 〈2023年9月〉

■外来受診人数 1621名（新患 95名 再診 1526名）

■入院患者数 42名（男 22名 女 20名）

一疾患別内訳（重複あり）

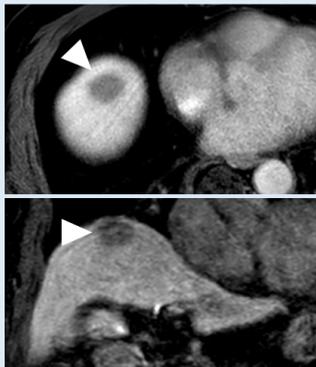
肝細胞癌	16件
肝硬変	15件
アルコール性肝障害、肝炎、肝硬変	5件
胆管癌	5件
胆嚢癌	3件
膵臓癌	0件
胆管細胞癌（肝内胆管癌）	2件
急性胆嚢炎・胆管炎	8件
肝膿瘍	0件
静脈瘤・消化管出血など	4件

■検査・治療件数

経皮的ラジオ波焼灼療法	5件
肝動注塞栓術	2件
PTGBD、PTGBA、PTCD	3件
腹水濃縮再静注法（CART）	4件
ERCP（IDUS・胆道内視鏡・ERBD留置を含む）	7件
放射線治療	1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	9件
レンバチニブ	8件
ソラフェニブ	1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	7件
経口抗C型肝炎ウイルス薬（DAA）治療	9件
核酸アナログ製剤（抗B型肝炎ウイルス）治療	152件

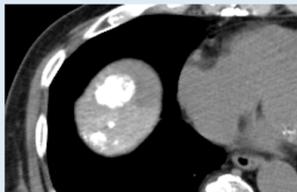
## 代表的なラジオ波焼灼療法の症例 〈2023年9月〉

### 診断時EOB-MRI



肝胆道相。肝右葉横隔膜直下に再発肝細胞癌が確認された。

### TACE施行後



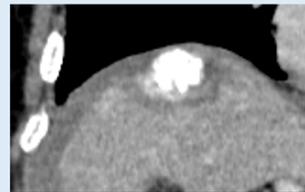
RFA施行の2日前に腹部血管造影下に肝動注化学塞栓療法（TACE）を施行。標的腫瘍に良好なりピオドール沈着を認める。

### 電極位置確認



横隔膜保護とエコーガイド下穿刺の視野確保目的に人工腹水注入後、バイポーラ機CelonPOWERの電極長4cmの電極針3本を穿刺し120W/60KJ/14分12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9月〉

「Potential Predictive Biomarkers of Systemic Drug Therapy for Hepatocellular Carcinoma: Anticipated Usefulness in Clinical Practice」

Kenta Motomura, Akifumi Kuwano, Kosuke Tanaka, Yuta Koga, Akihide Masumoto, Masayoshi Yada

Cancers. 2023 Aug 30;15(17):4345.

<まとめ> 進行肝細胞癌の全身薬物療法は、チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) ソラフェニブ投与しかない状況が続いた後、ソラフェニブ後の二次治療薬としてのレゴラフェニブが開発され、さらに新たな TKI レンバチニブがソラフェニブに対する非劣性を証明して一次療法薬として使用できるようになりました。その後二次治療薬として TKI カボザンチニブと、AFP>400ng/ml が奏効予測のバイオマーカーとして証明されている唯一の薬剤である抗 VEGF 受容体抗体ラムシルマブが登場しました。さらに近年では免疫チェックポイント阻害剤を主体とする免疫複合療法が進行肝細胞癌の標準治療として一次療法に利用できるようになりました。しかし、これらの薬の客観的な反応率は現在わずか 30% ~ 40% であり、副作用の発生率が高くなります。また、その治療効果を予測する実用的なバイオマーカーもありません。このレビューでは、治療導入前に全身療法の治療効果を予測するために実際に使用できる、血液、組織、または画像情報からの進行肝細胞癌の奏効を予測するためのバイオマーカーに関して行われた広範な研究の概要を示しています。

<解説> 飯塚病院肝臓内科ではソラフェニブ登場時から進行肝細胞癌の薬物療法についての臨床研究を行ってきました。臨床の場において、いつも問題になるのは、治療薬の奏効についての予測方法がないことです。治療して効かなかったら次の治療薬という状況がずっと続いているので、治療開始前に奏効を予測するのに有用なものがないかどうか焦点をあてて研究を行ってきました。我々の研究結果も含めて、この総説で取り上げている多数の研究を総合してみると、免疫チェックポイント阻害剤が主体の治療が一次療法となつてからは、結局は治療開始前の腫瘍微小環境における T 細胞免疫の状態が治療効果を左右するということがわかってきました。

## 抄読会で紹介された論文 〈2023年9月〉

「Radiomics nomogram based on multi-parametric magnetic resonance imaging for predicting early recurrence in small hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation」

Xiaojuan Zhang, Chuandong Wang, Dan Zheng, et. al.

Front Oncol. 2022 Nov 10;12:1013770. doi: 10.3389/fonc.2022.1013770. eCollection 2022.

<まとめ> ラジオ波焼灼療法 RFA による治療を受けた小型肝細胞癌 HCC 患者 90 人を対象に、遡及的分析が行われました。患者は、2 年以内の再発に応じて 早期再発群 (n=38) と非早期再発群 (n=52) の 2 つのグループに分けられました。術前の T1WI、T2WI、および造影 MRI (CE-MRI) をラジオミクス分析に使用し、最も予測性の高い特徴が、複数の統計学的解析を使用して選択され、これらの組み合わせによるラジオミクスノモグラム (予測モデル) が構築されました。ノモグラムの予測効率は、受信者動作特性曲線下面積 (AUC: 予測モデルの診断能力を示す指標で、1 に近いほど正確に疾患を予測できることを意味する) を使用して評価されました。

結果として、T1WI、T2WI、および CE-MRI 撮影に基づく予測モデルは、検証コホートの AUC が 0.812 で、最高の予測性能を示しました。このモデルにアルブミンレベル、腫瘍数の臨床危険因子を組み合わせたトレーニングコホートおよび検証コホートにおける術前予測ノモグラムの AUC は、それぞれ 0.869 および 0.812 でした。MRI 検査結果を基にしたノモグラムは、RFA 後の小型 HCC の早期再発に対する高い予測値を有しており、HCC 患者の個別化されたリスク層別化およびさらなる治療の意思決定に役立つ可能性があります。

<解説> ラジオミクスとは、CT や MRI 画像を統合的に解析し、診断の効率と精度を高め、予後を予測する研究分野です。同様の研究が切除後の再発予測に有用という報告はすでに出ており、この研究では、RFA 後の小型肝細胞癌（HCC）の早期再発を予測する際の有用性を評価した、という内容でした。早期再発のリスクが高い患者であるかどうかを特定できれば治療後のフォローアップの際の対応に役に立つ可能性があります。

「A double-blind randomized placebo-controlled trial of albumin in outpatients with hepatic encephalopathy: HEAL study」

Andrew Fagan , Edith A Gavis , Mary Leslie Gallagher , et. al.

J Hepatol. 2023 Feb;78(2):312-321. doi: 10.1016/j.jhep.2022.09.009. Epub 2022 Sep 22.

<まとめ> 明らかな肝性脳症からの回復後も、生活の質 QOL を低下させる潜在性肝性脳症が持続する可能性があります。この研究では、肝性脳症の既往があつて標準的治療を受けている患者における、アルブミンと生理食塩水の MHE と QOL への影響を決定するための二重盲検、プラセボ対照のランダム化臨床試験を行っています。肝硬変と肝性脳症の既往がある症例もしくは、低アルブミン血症のある外来患者が治療中の肝性脳症を持っていた場合には研究に含まれました。参加者はランダム化され、5 週間にわたり週 1 回、25%IV アルブミン 1.5g/kg または生理食塩水のいずれかを投与されました。潜在性肝性脳症は、心理測定的肝性脳症スコア (PHES)、Stroop Test (認知機能と注意制御の評価に使用される心理学的テスト)、フリッカー周波数テスト (CFF テスト: 一定の周波数で点滅する光が連続光として見える最も高い周波数を識別する能力を測定) のいずれかを使用して定義されました。48 人 (各グループ 24 人) の参加者がランダム化され、PHES と Stroop Test の潜在性肝性脳症の改善はアルブミングループが大きく、認知機能と心理社会的 QOL についてもアルブミングループのみで改善されていました。また、アルブミングループでは炎症性サイトカイン IL-18 および内皮機能不全マーカーの有意な減少が観察されました。結果として、アルブミン投与は、肝性脳症の標準治療にもかかわらず認知機能と生活の質に問題がある患者において、考慮される治療選択肢となり得ると考えられます。

<解説> 日本ではあまり研究対象にされませんが、欧米では顕性 (明らかな) 肝性脳症に至らないごく軽度の肝性脳症 (MHE) についての研究が多くなされています。特に、潜在性脳症は自動車運転中の事故率が上昇することが問題視されています。例えば、167 人の肝硬変患者に Inhibitory control test (短時間に設問に正確に対応できるかを見る検査) で潜在性脳症 (欧米の分類の Minimal) の有無を診断して 1 年間追跡調査し、潜在性脳症があると、交通事故を起こす相対リスクが 5.77 倍であったと言う検査結果が報告されています (Bajaj JS, et. al, Hepatology 50:1175-1183, 2009)。今回紹介した論文では、潜在性脳症がある人の状況を改善させるには何がよいか、ということに対する回答を、エビデンスレベルが高い前向きランダム化対象試験 RCT で出していることに大きな意義があります。著者らは、アルブミン投与が認知機能と心理社会的生活の質の向上と関連していることを発見した、としており、この結果が検証されれば、肝性脳症に対する治療後にも認知機能の障害と QOL 低下を示す患者にアルブミン投与を検討することがガイドラインに記載されるようになるかもしれません。

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	●				●