

発行：飯塚病院肝臓内科 発行日：2024年7月8日

TEL0948-22-3800 〒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114号」発行にあたって

飯塚病院 院長 本村 健太

梅雨あけが待ち遠しい時期になりました。先生方にはいつも大変お世話になっております。このたび、私が院長を拝命し、肝臓内科部長に田中紘介が就任いたしました。今後とも飯塚病院肝臓内科をよろしくお願い申し上げます。今回は肝臓内科の診療・研究・抄読会についての5月の活動報告です。

肝臓内科 診療実績 〈2024年5月〉

■外来受診人数 1586名（新患 76名 再診 1510名）

■入院患者数 53名（男 36名 女 17名）

一疾患別内訳（重複あり）

肝細胞癌	24件
肝硬変	29件
アルコール性肝障害、肝炎、肝硬変	13件
胆管癌	3件
胆嚢癌	1件
膵臓癌	0件
胆管細胞癌（肝内胆管癌）	0件
急性胆嚢炎・胆管炎	5件
肝膿瘍	1件
静脈瘤・消化管出血など	6件

■検査・治療件数

経皮的ラジオ波焼灼療法	3件
肝動注塞栓術	3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）	5件
放射線治療	6件
アテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法	13件
デュルバルマブ・トレメリムマブ併用療法	8件
レンバチニブ	12件
ソラフェニブ	0件
GC（ゲムシタビン+シスプラチン）療法	1件
GC+D（デュルバルマブ）療法	10件
経口抗C型肝炎ウイルス薬（DAA）治療	3件
核酸アナログ製剤（抗B型肝炎ウイルス）治療	132件

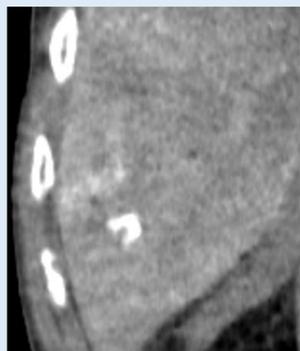
代表的なラジオ波焼灼療法の症例 〈2024年5月〉

診断時EOB-MRI
（肝細胞相/冠状断）



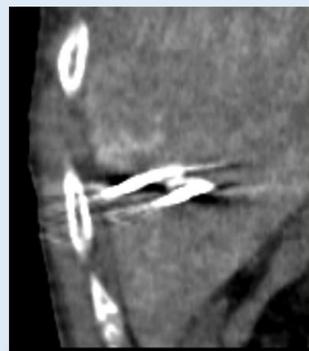
肝S5/6に径13mmの
肝細胞癌。

RFA施行前
（冠状断）



TACE施行後のリピオ
ドール残存を確認。

電極位置確認
（冠状断）



バイポーラの電極長
2cmの電極針2本を穿刺
し40W/14KJ/12分焼灼。

治療後造影CT
（冠状断）



焼灼範囲が充分で出血等
の合併症がないことを確
認し治療終了。

論文発表 〈2024年5月〉

「Dynamics of the neutrophil-to-lymphocyte ratio during lenvatinib treatment for unresectable hepatocellular carcinoma」

Kuwano A, Yada M, Koga Y, Tanaka K, Ohishi Y, Masumoto A, Motomura K

Oncol Lett. 2024 May 10;28(1):309

<まとめ> 免疫チェックポイント阻害剤が進行肝細胞癌の標準治療として承認され、腫瘍免疫微小環境 (TIME) が肝細胞癌治療に大きく影響を与えることが示されています。好中球対リンパ球比 (NLR) は TIME に関連しており、さまざまな癌種において予後や治療効果と関連しています。本研究では、レンバチニブ治療を受けた 101 人の肝細胞癌患者における NLR の動態を調査しました。治療開始時、1 か月後、3 か月後の NLR 値はそれぞれ 2.78 ± 2.20 、 2.61 ± 1.86 、 2.66 ± 2.36 であり、有意差はありませんでした ($P=0.733$)。著効または縮小を達成した患者では、最良の治療効果が見られた時の NLR は 1.65 ± 0.56 であり、治療開始時 (2.05 ± 0.78) より有意に低下しました ($P=0.023$)。レンバチニブが奏効しなかった患者では、病勢進行時の NLR は 3.68 ± 3.19 であり、治療開始時 (2.78 ± 1.79) より有意に上昇しました ($P=0.043$)。レンバチニブが奏効しなかった 6 人のうち 5 人は、病勢進行時の腫瘍浸潤 CD8 陽性 T リンパ球が少数でした。患者数が少ないですが、NLR はレンバチニブの治療効果と関連していました。これらの知見は、レンバチニブが免疫調節剤となり得る可能性を示唆しています。

<解説> 免疫チェックポイント阻害剤を含む免疫複合療法が切除不能肝細胞癌の標準治療となりましたが、奏効例はせいぜい 4 割以内にとどまっています。奏効しない原因の多くが腫瘍内に腫瘍を攻撃する T リンパ球の浸潤が少ない immune cold と呼ばれるような状態であることがわかっており、このような腫瘍免疫環境を改善する方法が模索されています。免疫複合療法登場の前の標準治療薬であったレンバチニブがその方法のひとつになり得るかもしれない、という内容です。飯塚病院肝臓内科が焦点を当てている研究内容の一つです。

学会・研究会発表 〈2024年5月〉

第 110 回 日本消化器病学会総会 (2024.05.09-2024.05.11 アスティとくしま 徳島市)

癌免疫微小環境解析による進行肝細胞癌の複合免疫療法効果予測

山本修平、小玉尚宏、栗野哲史、本村健太、田畑優貴、西尾啓、古田訓丸、疋田隼人、巽智秀、竹原徹郎

抄読会で紹介された論文 〈2024年5月〉

「Portal vein tumour thrombosis radiotherapy improves the treatment outcomes of immunotherapy plus bevacizumab in hepatocellular carcinoma: a multicentre real-world analysis with propensity score matching」 Cuiping Tang, Qin He, Jian Feng, et al. Front Immunol 2023 Oct 19;14:1254158.

<まとめ> 肝細胞癌 (HCC) 患者において、門脈腫瘍血栓 (PVTT) に対する放射線治療後の免疫チェックポイント阻害剤 (ICIs) とベバシズマブ併用療法の有効性と安全性が評価されました。113 人の PVTT を伴う HCC 患者の後ろ向きデータから、傾向スコアマッチング (PSM) 分析に基づいて、PVTT 放射線治療群 (放射線治療 + ICIs + ベバシズマブ) と対照群 (ICIs + ベバシズマブ) を作成し、両群間の無進行生存期間 (PFS)、客観的奏効率 (ORR)、病勢制御率 (DCR)、および PFS に影響を与える可能性のある要因を分析しました。また、有害事象 (AEs) も比較しました。PSM の各群 47 人の患者において、PVTT 放射線治療群では、放射線治療前後の好中球およびリンパ球数、好中球対リンパ球比 (NLR)、CRP、CD4、CD8、および CD4 対 CD8 比に有意な差が見られました ($P < 0.05$)。PVTT 放射線治療群の患者はより長い PFS を示し (中央値、9.6 ヶ月対 5.4 ヶ月、 $P < 0.001$)、3、6、9、12 ヶ月

の PFS 率はそれぞれ 97.87%対 94.19%、80.85%対 44.68%、53.19%対 6.38%、23.40%対 0.00%でした (P < 0.001)。ORR (48.94%対 27.66%、P = 0.0339) および DCR (97.87%対 82.98%、P = 0.0141) にも有意な差が見られ、重篤な AEs は観察されませんでした。多変量 Cox 分析では、AFP 発現、HCC の大まかな分類、PVTT のタイプ、肝外転移、PVTT 放射線治療、および PVTT の減少が PFS に影響を与える独立した要因であることが示されました (P < 0.05)。PVTT に対する放射線治療後の ICI とベバシズマブ併用療法は安全であり、患者の PFS をさらに延長する可能性があります。

<解説> 放射線治療は照射部の腫瘍増殖を抑制できるのは当然ですが、同時に腫瘍崩壊による免疫系へのがん抗原曝露が増えることから、照射局所以外の部位での抗腫瘍免疫の増強効果が得られる「アブスコパル効果」が期待されています。この論文は PSM で確からしさを増そうとしているわけですが、やはり後ろ向きの検討なので信頼性には限界があるわけです。

「Randomized trial of anakinra plus zinc vs. prednisone for severe alcohol-associated hepatitis」
Samer Gawrieh, Srinivasan Dasarathy, Wanzhu Tu, et al.
J Hepatol. 2024 May;80(5):684-693.

<まとめ> 重症アルコール関連肝炎 (SAH) に対する承認された治療法は存在しません。28 日間のグルココルチコイド療法は 30 日の生存率は改善しますが、90 日の生存率は改善しません。この研究は第 IIb 相二重盲検ランダム化試験として、SAH に対するアナキンラ (IL-1 拮抗剤) と亜鉛の併用療法 (A+Z) とプレドニゾン療法を比較し、第 7 日の Lille スコア (重症アルコール性肝炎 (SAH) の予後を評価するために特に設計されたスコア) を治療中断の目安として評価しました。

MELD スコア (肝移植の必要性を評価するために使用されるスコア) 20-35 の SAH 患者が、「14 日間のアナキンラ 100 mg を皮下注射と 90 日間の亜鉛硫酸 220 mg を経口摂取する群」74 人と、「30 日間のプレドニゾン 40 mg を経口摂取する群」73 人に無作為に割りつけられました。プレドニゾンは、第 7 日の Lille スコアが 0.45 を超えた場合 (改善が得られなかった場合) は中止されました。主要評価項目は 90 日全生存率でした。

中間分析後、プレドニゾンが A+Z よりも 90 日全生存率 (90%対 70%、p=0.018) および移植なしの生存率 (88%対 64%、p=0.004) が高かったため試験は早期に中止されました。A+Z 群では急性腎障害の発生が多かった (45%対 22%、p=0.001) が、感染症の発生率は両群で類似していました (A+Z 31%対プレドニゾン 27%、p=0.389)。データは、SAH 患者に対するグルココルチコイドの継続的な使用を支持しており、第 7 日の Lille スコアが 0.45 を超える場合は治療を中断すべきです。

<解説> アナキンラ (IL-1 拮抗剤) と亜鉛の併用療法 (A+Z) は、良い結果が期待されたのですが、プレドニゾンが A+Z よりも優れた 90 日の全生存率および移植なしの生存率を示したため、試験は早期に中止されました。重症アルコール性肝炎に対してのこのような厳密なランダム化試験は、日本ではなかなか行うことが難しいものの一つです。

肝臓内科 外来担当医師

	月	火	水	木	金
田中 紘介	●	●	●		○/●
栗野 哲史	○/●		●		●
鈴木 秀生		○/●		●	●
高平 順朗	●			○/●	
長澤 滋裕			○/●		
本村 健太		○/●		●	

□外来スケジュール 受付時間 (○初診・●再診) 8:00~11:00