

「肝臓内科レター第31号」発行にあたって

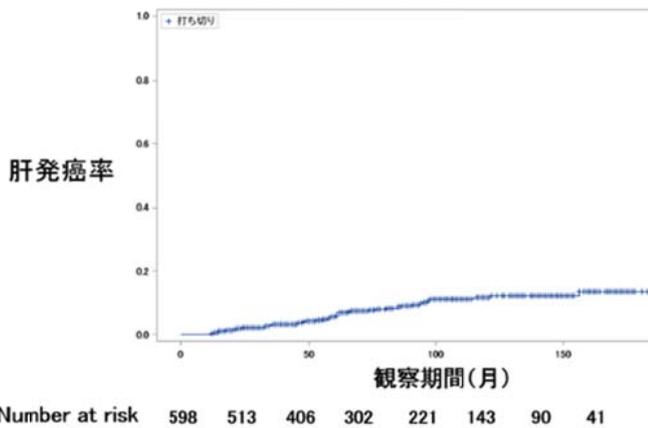
飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

残暑と呼ぶのはいかがでしょうかと思うような猛暑が続いていますが、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。今回は、7月に行われた第53回日本肝癌研究会での当科からの演題発表内容およびトピックについて述べたいと思います。

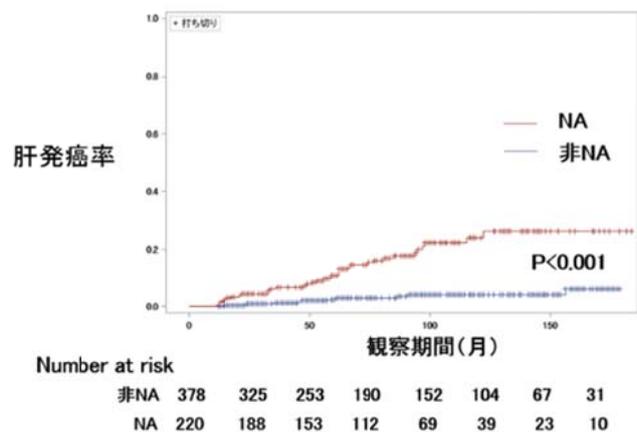
<第53回日本肝癌研究会—飯塚病院肝臓内科からの演題>

前号でB型は区切りと書いたにも関わらず恐縮ですが、肝癌研究会では、前々号に載せたB型肝炎の核酸アナログ (NA) 服用 220 例に、同時期に NA を服用しなかった HBV 持続感染者 378 例を加えて、「2001 年以後の B 型肝炎ウイルス持続感染者の肝細胞癌発癌リスク因子の解析」として発表しました。全 598 例の解析では主な結果は下図のようになりました。全 598 例中 46 例 (NA 投与例 220 例のうち 35 例、非 NA 投与例 378 例のうち 11 例) が肝細胞癌を発症し、累積発症率は全例で 13.6%、NA 服用例 (NA コホート) 26.2%、非 NA 服用例 (非 NA コホート) 6.0%でした ($p < 0.001$)。元来発癌ハイリスク群なので NA を服用しているわけですが、NA 服用例 (NA コホート) の発癌率の高さが Kaplan-Meier でも明らかです。

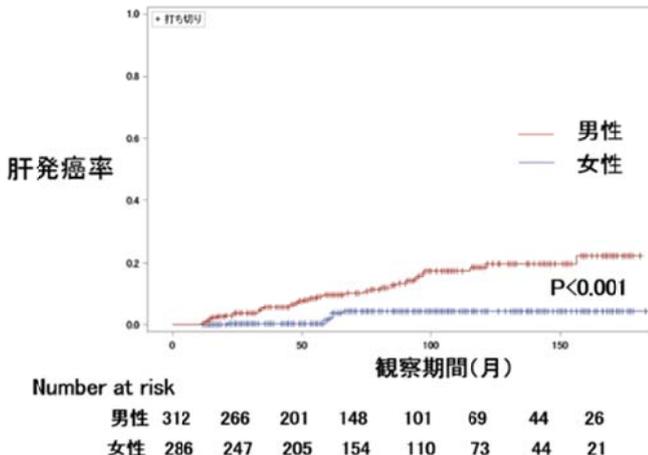
全例での累積肝発癌率



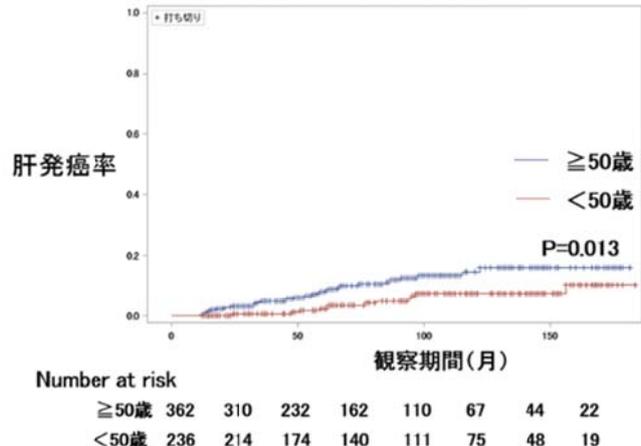
NAコホートと非NAコホートの累積肝発癌率

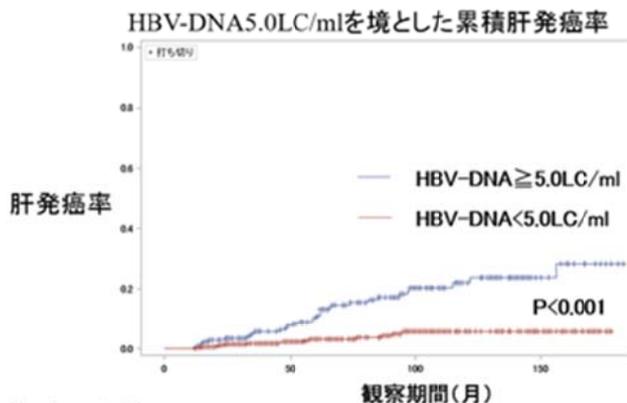


性別の累積肝発癌率



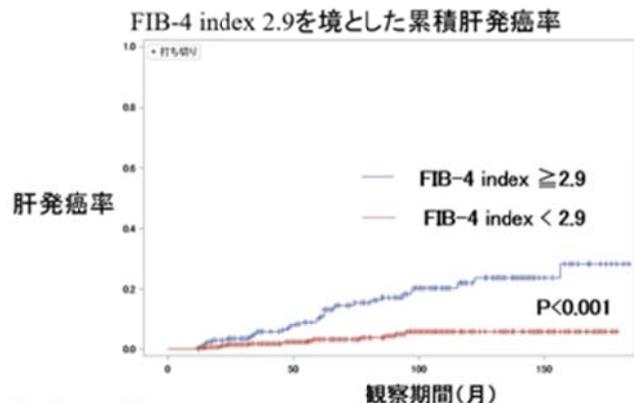
観察開始時50歳を境とした累積肝発癌率





Number at risk

HBV-DNA ≥ 5.0 LC/ml	214	186	148	108	76	46	23	10
HBV-DNA < 5.0 LC/ml	366	310	241	179	131	85	60	29



Number at risk

FIB-4 index ≥ 2.9	130	106	85	60	48	30	19	9
FIB-4 index < 2.9	468	407	321	242	173	112	69	32

全例での解析では、2001年以降の核酸アナログ製剤の時代になっても、やはりB型肝炎での発癌リスクは、男性、50歳以上、HBV-DNA高値（核酸アナログ内服例を含む）、肝線維化進展（FIB4>2.9）が有意な因子であり、概ね従来のB型肝炎発癌リスクと同様である、ということが確認されました（下左表）。また、HBV増殖が核酸アナログにより抑制された場合に、生活習慣系の問題や、ウイルスの耐性などの因子が有意になることも予想されたが、結果は否定的でした。今回、加えた非核酸アナログ服用例378例のうち、発癌例11例を右下の表に示しています。HBV-DNA量が多かった順に上から並べていますが、本来HBV-DNA 4.0 LC/ml以上は核酸アナログを服用しているべきですが、何らかの事情で導入されないままだった人たちがおり、それ以下のウイルス量の発癌者は飲酒歴がある人のみでした。このあたりが核酸アナログ非服用例発癌の実情を示していると思います。

発癌要因解析(コックス比例ハザードモデル)

Variate	Univariate analysis HR [95%CI]	P value	Multivariate analysis HR [95%CI]	P value
性別(男性)	4.87 [2.27-10.44]	<0.001*	4.17 [1.87-9.33]	0.0005*
年齢 > 50歳	2.27 [1.17-4.38]	0.015*	2.65 [1.29-5.43]	0.0079*
Fib4 index > 2.9	5.36 [2.98-9.65]	<0.001*	2.30 [1.17-4.55]	0.0163*
HBe Ag +	1.99 [1.03-3.88]	0.04		
NAあり	5.80 [2.94-11.43]	<0.001*		
HBV-DNA>5.0	4.29 [2.26-8.15]	<0.001*	2.19 [1.06-4.52]	0.035*
BMI > 25	0.25 [0.11-0.60]	0.002*		
飲酒	0.98 [0.54-1.79]	0.956	0.83 [0.44-1.57]	0.5694
糖尿病	1.33 [0.66-2.68]	0.765	1.02 [0.50-2.09]	0.9516

NAあり、HBe Ag +はHBV-DNA>5.0 LC/mlとの相関が強いので多変量解析から除外。BMI>25は欠落データが多いため除外した。

非核酸アナログ服用例中の発癌11例

性別	コホート開始時 年齢	観察期間	コホート開始時 HBV-DNA量	HBe抗原	FIB-4index	BMI>25	飲酒	DM
F	52	61	8.2	陰性	3.5152	なし	なし	なし
M	39	156	≥7.6	陽性	1.2158	あり	あり	なし
M	45	24	6.5	陽性	1.2546	なし	あり	なし
M	50	35	6.2	陰性	3.3539	なし	なし	あり
M	58	46	5.3	陰性	3.1818	なし	なし	なし
M	61	87	4.3	陰性	1.1428	なし	あり	あり
M	53	58	3.5	陰性	1.0139	なし	あり	なし
M	52	15	<2.6	陰性	1.3620	なし	あり	あり
M	71	46	<2.6	陰性	1.7560	なし	あり	あり
M	59	91	1.9	陰性	1.7247	なし	あり	なし
M	63	24	ケラシユセズ	陰性	2.7736	なし	あり	なし

演題の結語としては、①核酸アナログはガイドラインに従いHBV-DNA量が多い例に投与されるべきである。

②核酸アナログ導入の検討については、FIB-4indexを参考とし、肝の線維化を生じる前に治療介入を行うことが重要であると考えられた。としました。

<第53回日本肝癌研究会のトピックー放射線治療・粒子線治療>

肝細胞癌に対する根治的治療としての放射線治療は、日本でも欧米でもガイドライン上の標準治療としては扱われていませんが、会場での討論でも、進行肝癌の門脈や肝静脈の腫瘍栓に対する放射線治療は有効・必須という認識が共有されている印象でした。近年は、従来の20~25回分割照射ではなく、多方向から3次元的に放射線を照射し4~12回くらいで終了するSBRT (stereotactic body radiotherapy: 体幹部定位放射線治療)が増えてきており、米国では2016年にSBRTと経皮的ラジオ波焼灼療法(RFA)の予後を後ろ向きで比較して、1年後、2年後の生存率は<2cmで同等、>2cmではSBRTが良好な結果という論文も出ています(J Clin Oncol 34:452-9:2016)。

腫瘍への線量を上げられる重粒子線、陽子線、炭素線などの粒子線治療は、鳥栖の九州国際重粒子線がん治療センターなど、国内で13施設が稼働していますが、これは国際的にみても日本だけの状況だそうです。ただ、

保険診療でなく約 300 万円の自己負担や地域偏在の問題があることは、会場でも指摘されていました。

放射線治療も粒子線治療も近接臓器、特に消化管の障害が問題になります。群馬大重粒子線医学センターから 2010 年から HCC 87 例の重粒子線治療の発表がありました。近接臓器に問題がなければ、以前は 52.8Gy/4 回でしたが、局所再発（重粒子線の局所再発は辺縁ではなく中心から出るそうです）があり、現在は 60Gy/4 回で治療しており、消化管や肝門部であれば 12 回分割で治療するのだそうです。12 回分割であれば消化管付近でも治療可であるが、適応については施設間で差異が出る、とのことでした。

<第 53 回日本肝癌研究会のトピックー肝動脈化学塞栓療法(TACE)>

薬剤溶出性ビーズ(DEB)を利用した肝動注化学塞栓療法(TACE)と従来のリピオドールを使用した conventional TACE (c-TACE) の比較の演題は多数あり、DEB-TACE は腫瘍サイズが 5cm 超、両葉多発、肝予備能不良 (Child B) などの場合 c-TACE よりも良い、といったことがコンセンサスになってきています。また、巨大腫瘍に対して抗癌剤を含浸しないエンボスフィア®というビーズを使用して肝動脈塞栓療法を行い (Bland TAE と言います)、残存した腫瘍に対して c-TACE を行うのが有効という発表もありました (田中利洋先生 (奈良県立医大放科))。これは、従来巨大な主腫瘍を伴う多発肝癌例で行われることがある、主腫瘍だけ切除する、いわゆる減量手術の血管造影治療版です。飯塚病院でもすでに数例に対して行っていますが、有効なのは確かだと感じています。

抗癌剤を含浸させる DEB-TACE と抗癌剤を使用しない Bland TAE のランダム化比較試験は複数行われており全生存 (OS) や無増悪生存期間 (PFS) に有意差なしという結論が優勢になっています (World J Gastroenterol 20; 3069-77:2014)。従来の c-TACE でも抗癌剤併用が有効であるということを証明した研究がないことも合致しますが、現時点では、世界中で TACE から抗癌剤なしの TAE に移行する傾向はありません。決定的な臨床研究がなされていないからですが、これらの抗癌剤は既に古いものでもあり、多額の費用をかけて前向きで症例数が十分な研究が行われることはないでしょう。次号で述べますが、いずれこのような議論も不要になるかもしれません。

「進行肝癌に対する治療戦略」というセミナーで、能祖一裕先生 (岡山市民病院) が「肝癌治療においてシスプラチンをどう活かすか」という非常に示唆に富む講演をされました。要約すると、シスプラチン動注は一定の割合で完全寛解を得ることができるため治療の選択肢からははずせないが、TACE 後の症例では、TACE2 回群、3 回群、4 回以上群を見ると TACE 回数が増えるごとに奏効率が減り、4 回以上群では 0%になる。シスプラチン+5-FU の持続動注化学療法でも、やはり TACE 回数が増えるごとに奏効率が減る。ただし TACE4 回以上群でも 2 割弱くらいは奏効するのでシスプラチン動注よりはまし。TACE 後は本来ならソラフェニブ (ネクサバル®) 内服に移行すべき症例が多いので、治療戦略はあらかじめ先まで良く考えて選択する必要がある、という内容でした。

TACE は比較的低侵襲で幅広い状況に対応できるため、肝細胞癌の中等度進行例の治療において TACE の繰り返しを選択する比率はどうしても高くなります。ただし TACE をやたらと繰り返すと、TACE が奏効しなくなる「TACE 不応」という状態になり、癌の増大と肝予備能の悪化を招き、その後の予後が不良になることが問題となっています。現在の進行肝細胞癌治療では、「TACE 不応」を的確に判断して無駄な TACE を繰り返さず、ソラフェニブ内服への切り替えを行う、というのが標準となりつつあります。

さて、少し長くなってしまったので今号はここで一旦終わりますが、実は今回の肝癌研究会での最大のトピックは新しい分子標的治療薬でした。次回、その部分についてのまとめと、肝癌研究会のサテライトで行われたバイポーラ研究会というラジオ波焼灼療法の研究会で発表した内容をお伝えしたいと思います。

	月	火	水	木	金
本村 健太	○/●	●	●	●	
矢田 雅佳		○/●		○/●	●
宮崎 将之	○/●		●		○/●
田中 紘介		●	○/●	●	
増本 陽秀	●				●

受付時間 8:00~11:30
(○初診・●再診)