

「肝臓内科レター第79号」発行にあたって

飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

残暑お見舞い申し上げます。先生方にはいつも大変お世話になっております。今回は、先月紹介した、進行肝細胞癌に対する「ラムシルマブ」の飯塚病院肝臓内科での使用経験と、新しい肝予備能評価法「ALBIスコア・グレード」について述べます。

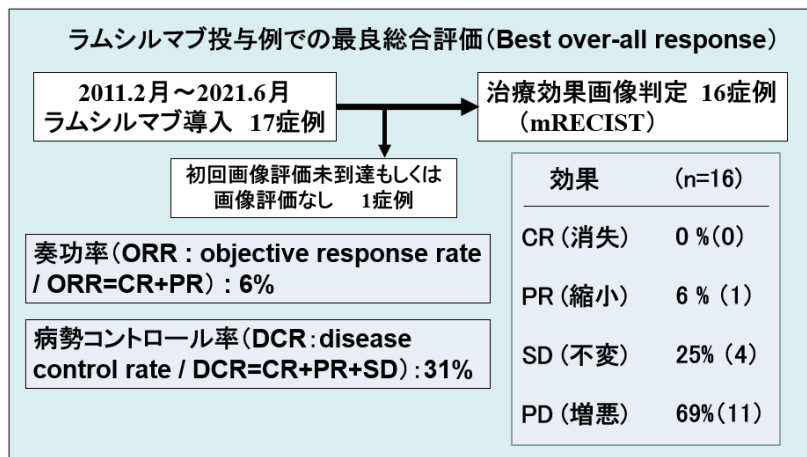
＜飯塚病院肝臓内科のラムシルマブ投与例＞

ラムシルマブ投与17症例（飯塚病院肝臓内科2011.2-2021.6）

年齢(中央値 [範囲])	76 [37-92]	
男性 / 女性	10 / 7	
背景肝疾患 (B / C / NBNC)	2 / 11 / 4	
Child-Pughスコア(5 / 6 / 7 / 8 / 9)	6 / 9 / 0 / 2 / 0	
BCLC stage (A / B / C)	0 / 9 / 8	
mALBI grade (1 / 2a / 2b / 3)	5 / 3 / 8 / 1	
AFP (ng/ml, 中央値 [範囲])	1067.2 [3.9 - 149067.2]	
PIVKA-II (mAU / ml)	1811 [33 - 55438]	
前治療(化学療法) 重複を含む	ソラフェニブ	10例
	レンパチニブ	6例
	カボザンチニブ	1例
	レンパチニブ+ニボルマブ(治験)	1例
	アベルマブ+アキシチニブ(治験)	1例
2次治療 / 3次治療	14例 / 3例	

飯塚病院肝臓内科からはラムシルマブの第3相試験「REACH試験」と「REACH-2試験」両方に合計15名の患者さんが参加されたため、最初のラムシルマブ使用例は2011年に遡ります。プラセボ群があるのでラムシルマブ投与群は約半数の8名でした。ラムシルマブ（サイラムザ®）が2019年6月に「AFP400ng/ml以上の肝細胞癌に対する二次化学療法薬」として保険適応となって以後の症例は9例です。AFP400ng/ml以上に限られたのは「REACH-2試験」以後なので最初の「REACH試験」にはAFPが低い症例が1例含まれていました。

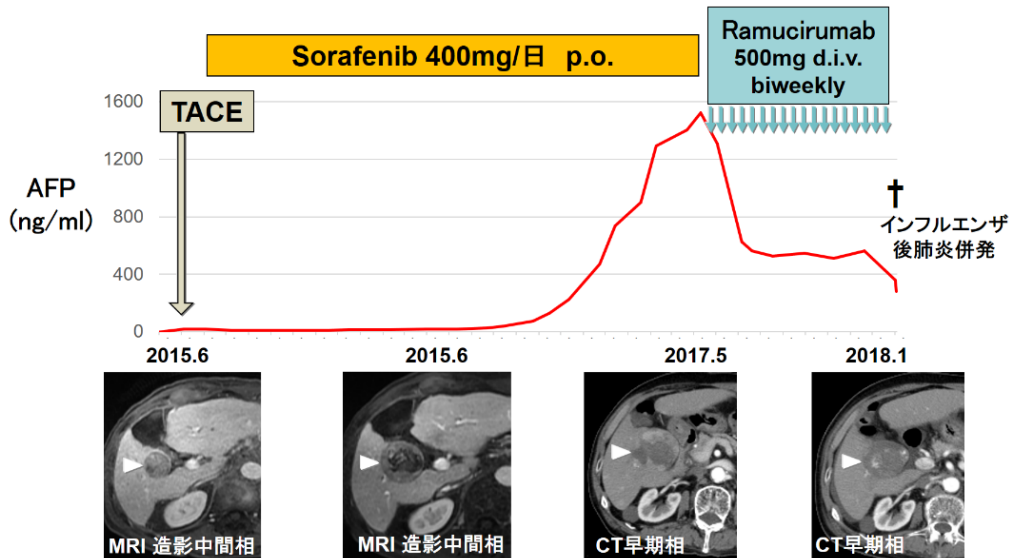
合計17例で観察期間の中央値は10.4ヶ月（最短60日-最長616日）です。1回投与で中止となったのが3例あり、この3例以外の投与期間は、中央値も平均値も4.9ヶ月（148日：最短29日-最長295日）でした。隔週点滴投与なので投与回数は想像いただけだと思います。投与中止になったのは16例で、理由は1例が他疾患での死亡、9例がPD（増悪）、4例が副作用、その他2例でした。投与開始後に画像での効果判定がなされたのは17例中16例で、治療前と比べて最も良かった時の画像上の効果判定結果（最良総合評価）を見ると、CR（著



効)はなくPR(縮小)が1例のみで、SD(不変)までを加えた病勢コントロール率(DCR)は31%でした。これは「REACH-2試験」のDCR59.9%よりも悪いのですが、無増悪生存期間(PFS)中央値は2.8ヶ月で全く同じで、さらに生存期間(OS)中央値は11.9ヶ月と「REACH-2試験」のOS8.5ヶ月をかなり上回っていました。

副作用については、頻度が高かったものから、腹水8例(47%)、蛋白尿6例(35%)、消化器症状(下痢や食欲不振)6例(35%)、血圧上昇4例(24%)などがあり、治療中止につながったものとしては、黄疸2例(脳症伴うもの1例)、非痙攣性てんかん重積1例、γGTP上昇1例、がありました。17例の中には1-2回の投与のみ

ラムシルマブ投与でPRであった80代男性の臨床経過(飯塚病院肝臓内科)



で中止全般的には、ソラフェニブ(ネクサバル®)などのキナーゼ阻害剤と比較すると、手足症候群や倦怠感などがほとんど無いため、高齢者など身体条件が不良の場合でも使用でき、投薬の減量・休薬などもなく継続が可能でした。

PRの1例の臨床経過を提示しておきます。主腫瘍の画像と腫瘍マーカーAFPの動きを並べています。ソラフェニブ投与でPDとなってラムシル

マブに切り替えという典型的なパターンですが、ラムシルマブ投与開始後、浮腫、下痢、掻痒などの副作用がありました。重篤なものではなく、治療は継続できてAFPは低下し主腫瘍も縮小していました。

実際に投与を継続できた例で多いのは「slow PD」で、ソラフェニブでも同様でしたが、数ヶ月間肝細胞癌の増大を遅延させているようなパターンでした。この数ヶ月間(今回の解析でのPFSだと中央値2.8ヶ月、最長10ヶ月)だけですが、これをキナーゼ阻害剤に比べて軽い副作用で得られる、というところがラムシルマブの臨床での有用性なのです。

<新しい肝予備能の指標 ALBI grade、mALBI grade>

今回のラムシルマブ投与症例の概要を示した最初の表に「mALBI grade」という項目を入れていますので、これについて解説しておきたいと思えます。肝予備能評価としてはChild-Pugh分類が最も広く使用されていますが、この分類は腹水と脳症の程度という曖昧な主観的評価項目を含んでおり、また、検査データでも、例えば総ビリルビンが0.7と1.9(mg/dL)では点数は同じく1点、同様にアルブミンが2.7でも1.8g/dLでも同じ3点で、基準値を跨がない限り差が反映されません。分子標的薬治療の登場後、治療耐容や予後予測により精度が高い肝予備能評価法が必要になってきました。

そこで肝細胞癌の予後に寄与する純粋に客観的な因子が検索されました。まず日本の肝細胞癌症例1313例において、「肉眼的血管浸潤」「アルブミン」「腫瘍の個数」「ビリルビン」「年齢」「男性」を検定する因子として選び、さまざまな腫瘍径と進行度において、これらの予後への寄与を調べると、どの場合でも「アルブミン」「ビリルビン」の2つが有意な因子として残ることが確認されました。そして、統計学的手法を用いて以下に示す計算式と、基準値で3群に分類する「ALBI grade (Albumin-Bilirubin grade)」が作られました。さらに、世界の他の地域の症例や、手術を受けた症例、ソラフェニブ治療を受けた症例などでも、この分類がChild-Pugh分類と同様に使用でき、特にChild-Pugh Aの症例の中で予後の差がある群を見分けられることまで確認されました(JCO33;550-558:2015)。

$$\text{ALBIスコア} = (\log_{10}\text{総ビリルビン}[\mu\text{mol/L}] \times 0.66) + (\text{アルブミン}[\text{g/L}] \times -0.085)$$

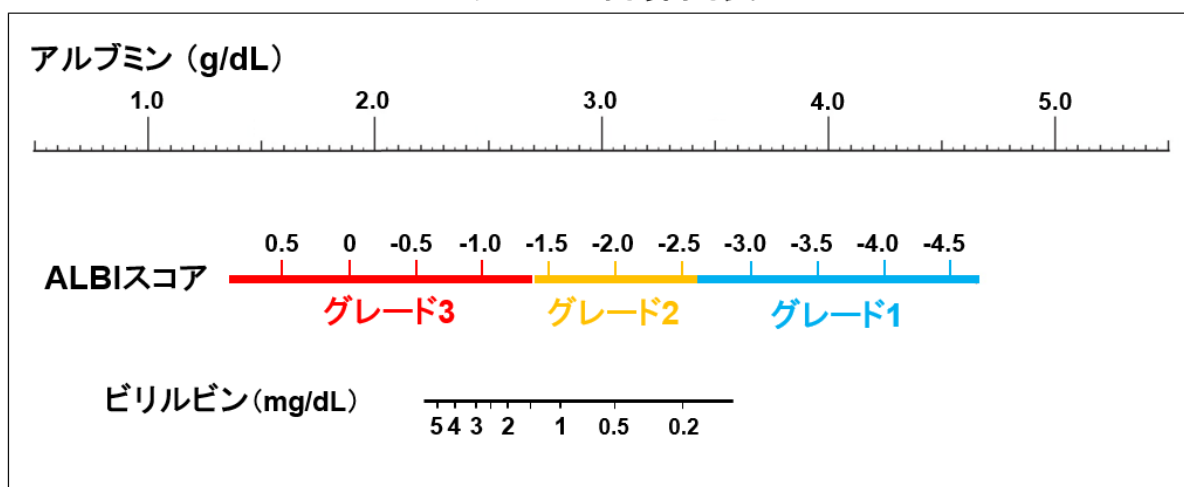
日本の慣用単位での計算式は

$$(\log_{10}(\text{総ビリルビン}[\text{mg/dL}] \times 17.1) \times 0.66) + (\text{アルブミン}[\text{g/dL}] \times 10 \times -0.085)$$

$$\text{Grade 1} \leq -2.60 < \text{Grade 2} \leq -1.39 < \text{Grade 3}$$

グレード1が肝予備能良好、2は微妙、3は不良となります。対数があるので暗算できませんし結果がマイナス値なのでピンと来ないと思いますが、計算式を下のように図表にすると定規でアルブミンとビリルビン値を直線で結べばグレードがわかり、ALBIスコアが何を見ているかも直観的に理解できます。アルブミン値の影響がとても大きく、肝細胞癌の予備能・予後予測で一番重要なのはやはりアルブミンだということがわかると思います。

ALBIグレード計算図表



JCO33: 550-558, 2015 を参考に作成

実際の分子標的薬治療の対象症例はグレード2が多いため、その中での予後予測をさらに正確にするために「mALBI grade (modified Albumin-Bilirubin grade)」が考案されました。これは、手術前の肝予備能評価で良く使われる ICG15 分停滞率 (ICGR15: 1mg/kg 当量のインドシアニングリーン ICG を静注した 15 分後の一胆汁に排泄されなかった一血中 ICG 残存率) 30%に相当する ALBI スコアが-2.27 であるため、これを境にして-2.27 未満をグレード2a、以上をグレード2bに分けるものです (Liver Cancer 6:377-379:2017)。

ALBI スコア・グレードは今後、肝予備能評価として少なくとも肝臓専門医の中では広まっていく可能性が高いと思います。例えば2aまでは肝細胞癌の状況次第で手術が選択肢になりますが、2bでは手術は困難かも、という目安になります。手術前ならば術式次第ではグレード1なら術前の ICG 負荷試験は省略可になるかもしれません。アルブミンもビリルビンも昔から重要だった肝機能の検査値ですが、使い方応用編というところですね。

今回は、ソラフェニブに劣らないことを証明して、2018年から2020年までの肝細胞癌の化学療法の主役となっていた分子標的薬レンバチニブについて述べます。

	月	火	水	木	金
本村 健太		○/●		●	
矢田 雅佳		○/●		●	●
田中 紘介		●	●	○/●	
栗野 哲史	○/●		●		●
森田 祐輔	●				○/●
長澤 滋裕			○/●		
増本 陽秀	●				●

□外来スケジュール 受付時間 (○初診・●再診) 8:00~11:00

