

発行：飯塚病院肝臓内科 発行日：2022 年 10 月 11 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 93 号」発行にあたって

飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

空高くすがすがしい季節になりました。先生方にはいつも大変お世話になっております。今回は、現時点での切除不能肝細胞癌に対する第一選択の薬物療法であるアテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法についての、飯塚病院肝臓内科独自の臨床研究を中心に述べます。

<背景—免疫チェックポイント阻害剤・Wnt/ β カテニン変異・NAFLD/NASH>

免疫チェックポイント阻害剤（抗 PD-L1 抗体）アテゾリズマブ（テセントリク®）と血管新生阻害剤（抗 VEGF 抗体）ベバシズマブ（アバスタ®）を組み合わせた「アテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法」は、第 III 相試験「IMbrave 150」で従来の標準治療薬ソラフェニブを凌駕し、2020 年末に新しい全身薬物療法として多いに期待されて登場しました。

前号で述べたように、その時点ではすでに、肝細胞癌に Wnt/ β カテニン変異があると、免疫チェックポイント阻害剤が奏功しにくい事が報告されていました（Clin Cancer Res. 25:2116-2126:2019）。さらに 2021 年に雑誌 Nature に発表された論文が衝撃をもたらしました。これは、免疫チェックポイント阻害剤の投与が行われた 3 つの第 III 相試験を合わせた計 1600 症例以上でのメタ解析の結果、非アルコール性脂肪性肝疾患 NAFLD もしくは肝炎 NASH による肝細胞癌では予後の改善が見られず、他の原因によるものに比べはるかに治療成績が悪かったというものでした（Nature 592:450-456:2021）。

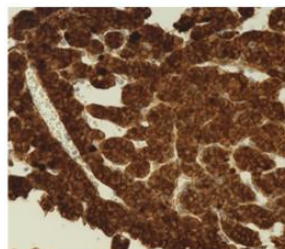
そして見直してみると、IMbrave 150 試験のサブグループ解析で、NASH が含まれる非ウイルス性肝細胞癌は、アテゾリズマブ・ベバシズマブ併用群の全生存期間 OS 中央値 17.0 ヶ月 vs ソラフェニブ群 18.1 ヶ月と全く優位ではなかったのです（J Hepatol. 76:862-873:2022）。誤解をさけるために述べておくと、NAFLD/NASH による肝細胞癌では免疫が抑制されている immune cold な腫瘍が多いのですが、Wnt/ β カテニン変異（CTNNB1 変異）が特に多いわけではありません（J Hepatol. 75:965-878:2021）。Wnt/ β カテニン変異は免疫抑制的な腫瘍になる条件の一つですが、アテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法の治療効果に影響するのかが注目されることになりました。

<飯塚病院肝臓内科のアテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法についての臨床研究>

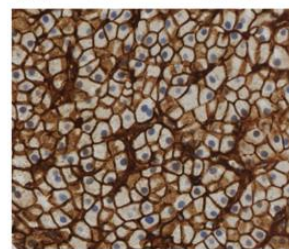
2020 年 12 月から 2021 年 12 月までの間に飯塚病院肝臓内科でアテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法を受けた 55 症例のうち、治療前に腫瘍生検を施行していて治療開始後の観察期間が 6 週間以上あった 24 症例を対象として治療効果を見ていきました。前号で述べた飯塚病院肝臓内科でのレンバチニブ治療の臨床研究では Wnt/ β カテニン変異の有無を EOB-MRI 所見で推定していましたが、今回の研究では、治療前に施行していた腫瘍生検組織で腫瘍内の Wnt/ β カテニンシグナルの活性化が起きているかどうかを免疫染色で確認し、活性化していた群としていなかった群に分けてアテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法の治療効果の差を見るようにしました。免疫染色するのは、活性化されると転写因子なので細胞の核内に移行する β カテニンと、Wnt/ β カテニンシグナルが活性化されると細胞内で増加するグルタミン合成酵素（GS）の二つです。この研究の企画は当科の栗野哲史先生ですが、免疫染色については飯塚病院病理科 大石善丈先生に相談したところ、より良い治療法・治療法選択につながる研究ならば、ということで快く引き受けて下さいました。

免疫染色の結果、Wnt/ β カテニンシグナルが活性化されていたのは 15 例で、活性化されていなかったのは 9 例でした。そして 2 群の治療効果については明らかな差異は認められませんでした（下図）。つまり、Wnt/ β カテニンシグナルが活性化されていると、免疫チェックポイント単独療法では治療効果が悪くなるとされていますが、飯塚病院肝臓内科の症例を見直してみると、アテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法に関しては Wnt/ β カテニンシグナルの活性化は治療効果には影響なさそうである、という結果でした。

Wnt/ β カテニンシグナル活性化とアテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法の治療効果



Wnt/ β カテニン活性化あり



Wnt/ β カテニン活性化なし

治療効果 (RECIST1.1)	Wnt/ β カテニン活性化あり n=15	Wnt/ β カテニン活性化なし n=9	p値
CR (消失)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	0.4299
PR (縮小)	7 (46.7%)	2 (22.2%)	
SD (不変)	3 (20.0%)	2 (22.2%)	
PD (増悪)	5 (33.3%)	4 (44.5%)	
ORR (奏効率: CR+PR)	7 (46.7%)	3 (33.3%)	0.5188
DCR (疾病制御率: CR+PR+SD)	10 (66.7%)	5 (55.6%)	0.5862
生存期間	Wnt/ β カテニン活性化あり n=15	Wnt/ β カテニン活性化なし n=9	p値
PFS (月、無増悪生存期間)	6.9	6.2	0.674

Oncology Letters 24: 216, 2022をもとに作成

症例数が少ないことが危惧されましたが、トピックとなっている領域であり、単一施設からの報告として以下のように論文発表することができました。

Therapeutic efficacy of atezolizumab plus bevacizumab for hepatocellular carcinoma with with WNT/ β -catenin signal activation

Kuwano A, Yada M, Narutomi F, Nagasawa S, Tanaka K, Kurosaka K, Ohishi Y, Masumoto A, Motomura K

Oncol Lett. 24: 216, 2022

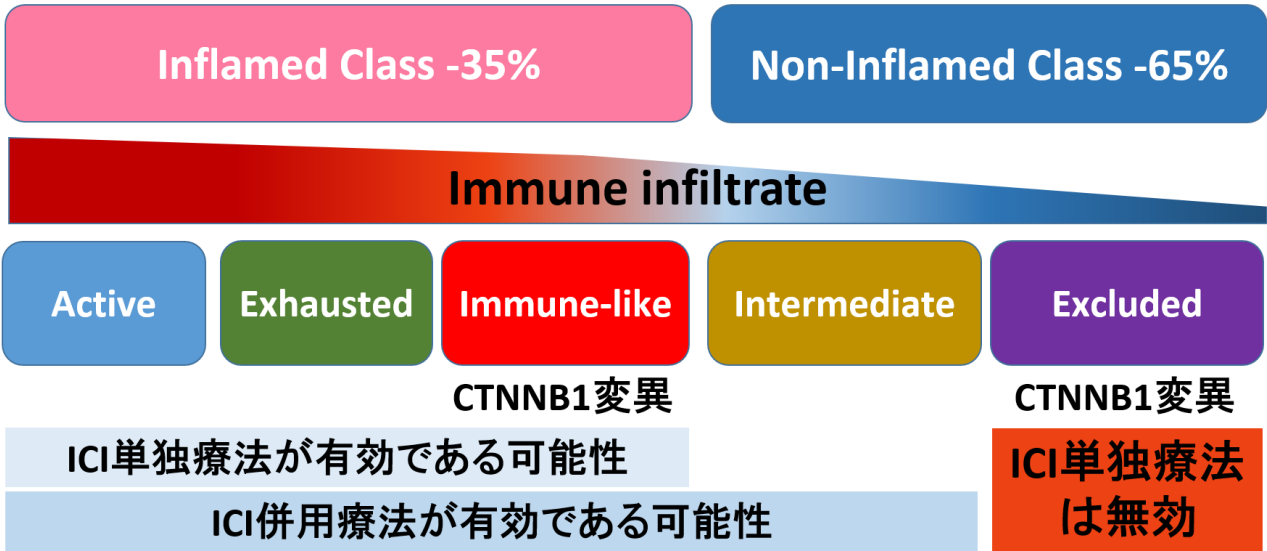
<Wnt/ β カテニン変異があっても腫瘍に炎症がある immune like class の存在が判明>

今年の 4 月になり、飯塚病院肝臓内科の臨床研究を裏付けるような、新しい肝細胞癌の免疫学的分類に関する研究論文が発表されました (Gut 2022:gutjnl-2021-325918)。先月号で紹介した肝細胞癌の免疫学的分類では、30%弱が腫瘍に炎症がある inflamed hot tumor の「immune class」で、残りの炎症が生じていない non-inflamed cold tumor が、「immune intermediate class」と Wnt/ β カテニン変異を伴う「immune exclusion class」に分けられています。そのうえで「immune exclusion class」では免疫チェックポイント阻害剤が奏功しないのではないか、と言われていました。

そこで、「immune class」を提唱したマウントサイナイ病院を中心とする研究者たちは、Wnt/ β カテニン変異 (CTNNB1 変異) が本当に腫瘍内での炎症を抑えているかどうかについて、切除された 240 の肝細胞癌と非癌部のサンプルを使用して解析を行いました。結果、CTNNB1 変異がある腫瘍はその 70-85%が免疫反応が微弱でしたが、15-30%は CCL5 という T リンパ球を誘導する炎症性サイトカインを過剰発現し、CD8 陽性 T リンパ

球（細胞障害性 T リンパ球）の腫瘍内への浸潤を生じていました。そして、この Wnt/β カテニン変異（CTNNB1 変異）があるにもかかわらず腫瘍に炎症を生じている群を「immune like class」とし、肝細胞癌を新たに下図の様に分類しなおしました。

肝細胞癌の新しい免疫学的分類



Gut 2022:gutjnl-2021-325918、 Gut 2022:gutjnl-2022-327132 を参考に作成

この研究結果からも、CTNNB1 変異の有無＝Wnt/β カテニンシグナルが活性化されているかどうかだけでは、免疫チェックポイント阻害剤を使用した治療法の有効性の予測の精度が上がらないことがはっきりしてきました。

飯塚病院肝臓内科ではアテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法に限らず、肝細胞癌の全身薬物療法の有効性を予測するバイオマーカーについての研究を継続しています。また新しい研究結果がまとまった段階で先生方にご紹介できたらと思っております。

次号では、2017 年以降に飯塚病院肝臓内科が参加することができた臨床試験（治験）について述べたいと思います。

肝臓内科 外来担当医師

	月	火	水	木	金
本村 健太		○/●		●	
矢田 雅佳	●	○/●		●	●
田中 紘介		●	●		○/●
栗野 哲史	○/●		●		●
黒坂 一輝				○/●	
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