

新しい肝がんの薬物療法

大阪市立大学大学院医学研究科
肝胆膵病態内科

萩原 淳司

最新のトピックス

- 肝がん治療も**免疫チェックポイント阻害薬**の時代
- PD-L1抗体薬 **アテゾリズマブ**が肝がん**に保険適応**
(2020年9月)
- VEGF阻害薬 **ベバシズマブ**との併用で**完全奏効**が期待できる

目次

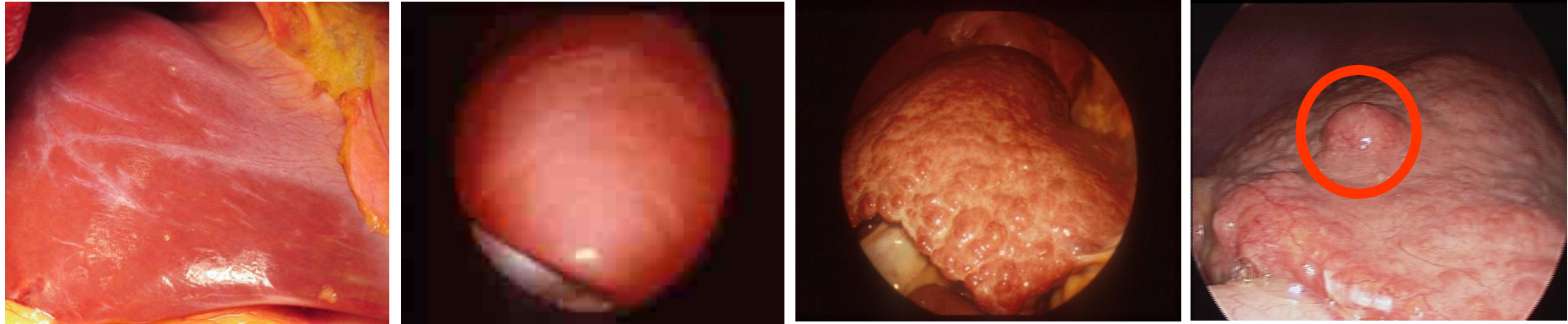
- 肝がんとは
- 肝がんの背景(肝炎・肝硬変)
- 肝がんの診断
- 肝がんの治療
 - 手術
 - 局所治療(ラジオ波焼灼術など)
 - 肝動脈塞栓術(TACE)
 - 全身化学療法

臓器別がん死亡者数

順位	部位	人数	5年生存率
1	肺がん	74,120	31.9 %
2	胃がん	45,226	64.6 %
3	大腸がん	50,681	71.1 %
4	膵がん	34,224	7.7 %
5	肝がん	27,114	32.6 %

国立がん研究センター 2017年発表資料
5年生存率は2006-2008年に診断の患者

肝がんは慢性肝障害を背景に発生



正常肝



慢性肝炎



肝硬変



肝がん

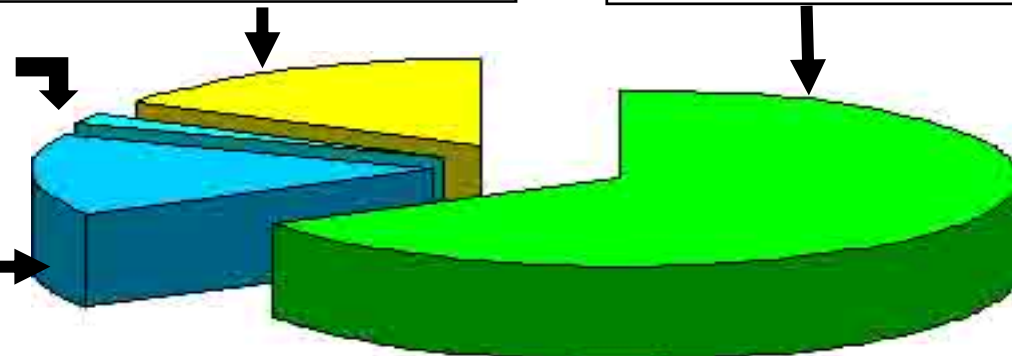
慢性肝障害の原因はB型肝炎やC型肝炎などウイルス性が多い

脂肪肝, アルコールなど 25%

両者陽性 2%

B型肝炎 15%

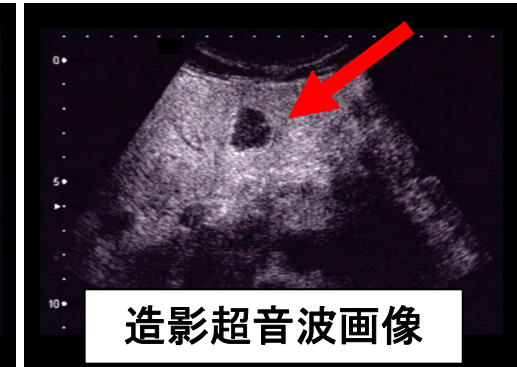
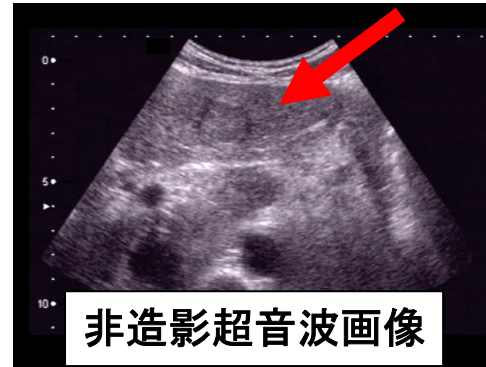
C型肝炎 60%



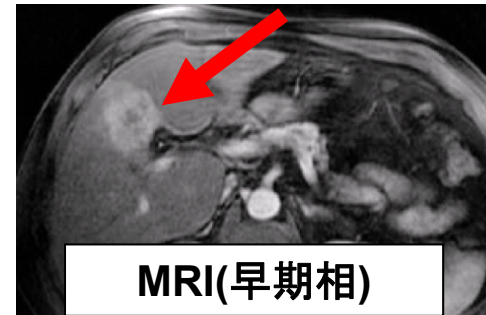
第19回全国原発性肝癌追跡調査報告

肝がんの診断

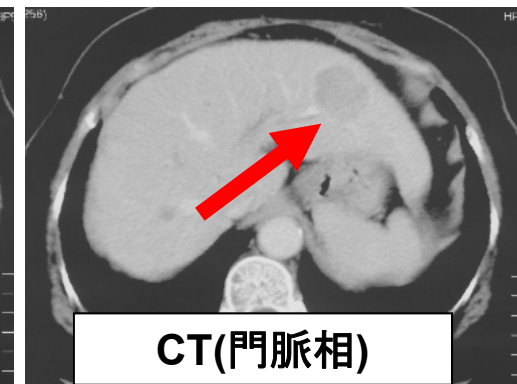
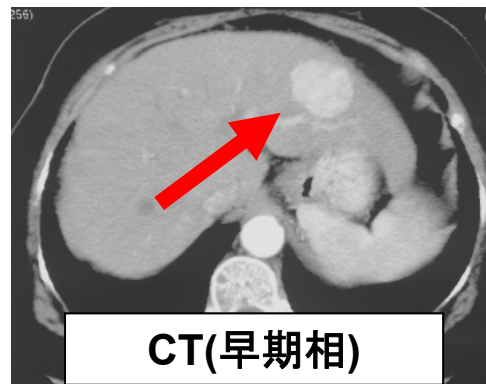
超音波
(造影超音波)



MRI
(EOB-MRI)



CT
(造影CT)



肝がん早期発見のために

- **高危険群**(B型慢性肝炎、C型慢性肝炎、肝硬変)
6ヶ月毎の超音波検査と腫瘍マーカー(AFP/PIVKA-II)測定
- **超高危険群**(B型肝炎硬変、C型肝炎硬変)
3ヶ月毎の超音波検査と腫瘍マーカー(AFP/PIVKA-II)測定
6-12か月毎の造影CT/MRI

肝癌診療ガイドライン(日本肝臓学会、日本肝癌研究会)2017

肝がんの治療

全身状態、背景肝の状態、肝がんの状態、患者さんの希望を考慮し、肝胆膵外科、肝胆膵内科、放射線科で、最適の治療を選択する。

- 全身状態 (Performance Status)
- 背景肝の状態 (Child分類)
- 肝がんの状態 (個数、大きさ、広がり)
- 治療法
 - 手術
 - 局所治療 (ラジオ波焼灼術など)
 - 肝動脈塞栓術 (TACE)
 - 全身化学療法

全身状態 Performance Status (PS)

PS	患者の状態
0	無症状
1	軽労働可
2	50%以上起居
3	50%以上就床
4	終日就床

治療適応の原則

PSが良好であること(PS=0-2)。
栄養状態が良好であること。
臓器機能が保たれていること。

肝予備能(Child分類)

項目	1点	2点	3点
脳症	ない	軽度	昏睡
腹水	ない	少量	中等量
ビリルビン(mg/dL)	2.0未満	2.0-3.0	3.0超
アルブミン(g/dL)	3.5超	2.8-3.5	2.8未満
プロトロンビン(%)	70超	40-70	40未満

Grade A: 5-6点

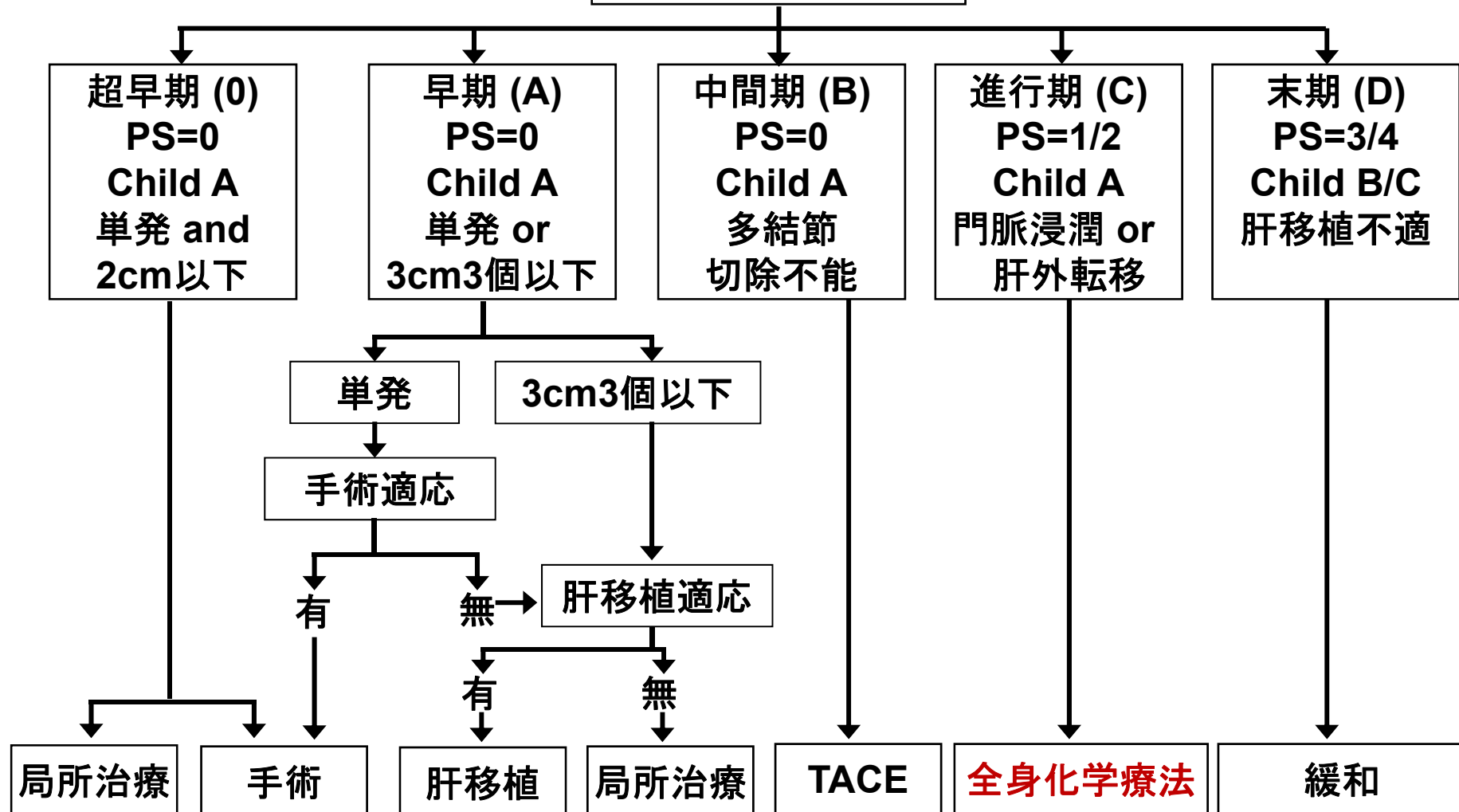
Grade B: 7-9点

Grade C: 10-15点(積極的な治療は難しい)

肝がん治療指針

肝細胞癌

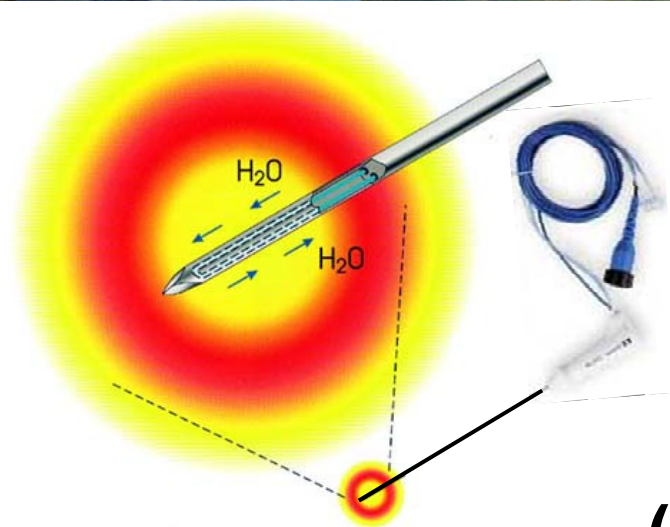
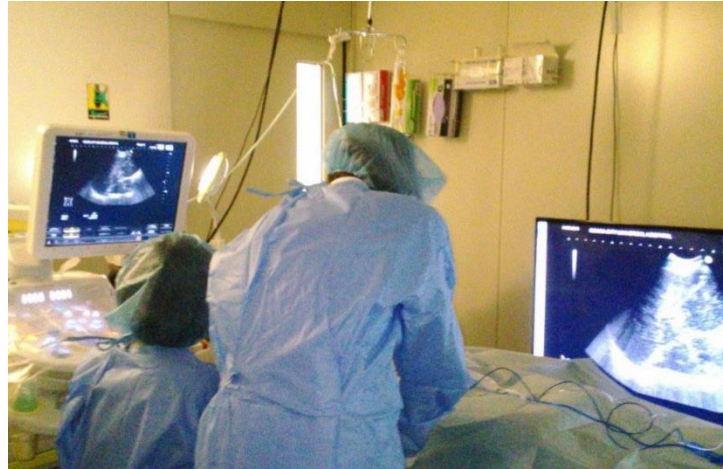
(J of Hepatology 2018)



経皮的超音波下局所治療



RFA
(ラジオ波焼灼術)

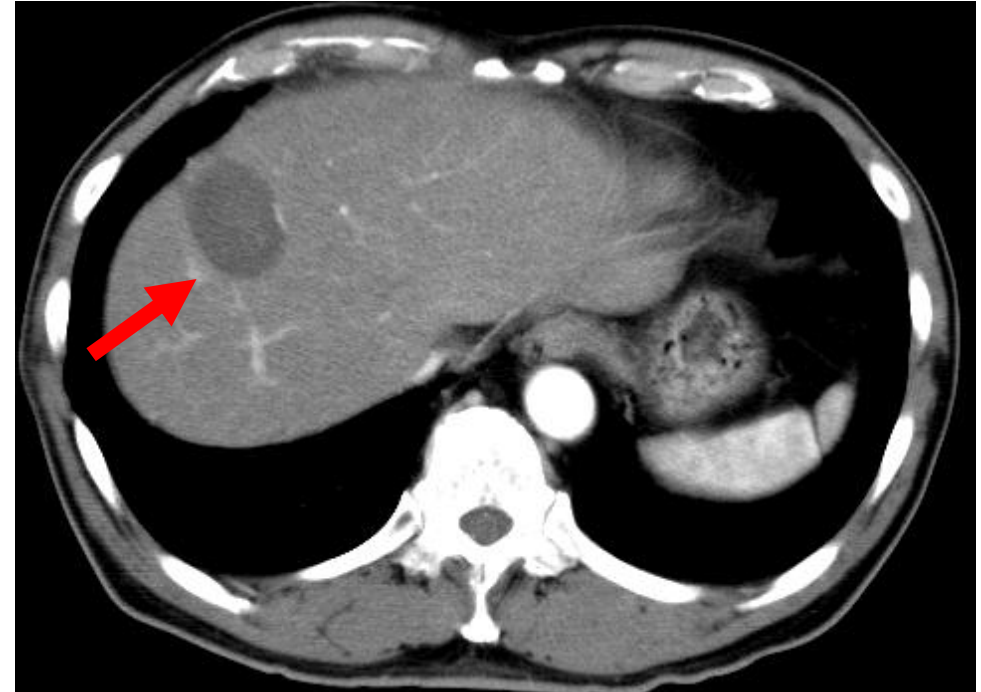


MWA
(マイクロ波焼灼術)

肝がん RFA施行例

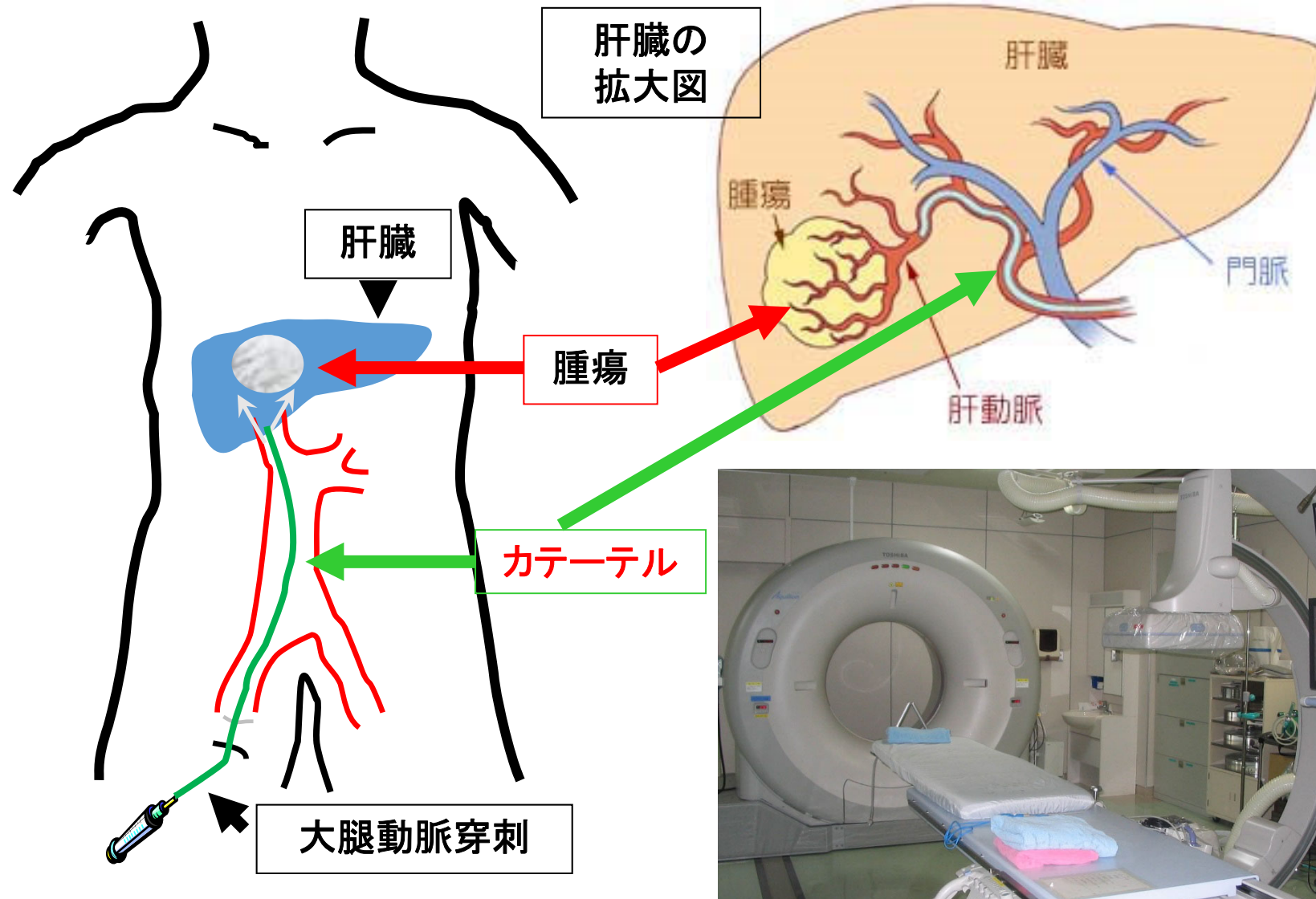


治療前



治療後

経カテーテル的肝動脈塞栓術 (TACE)



肝がん TACE施行例



治療前

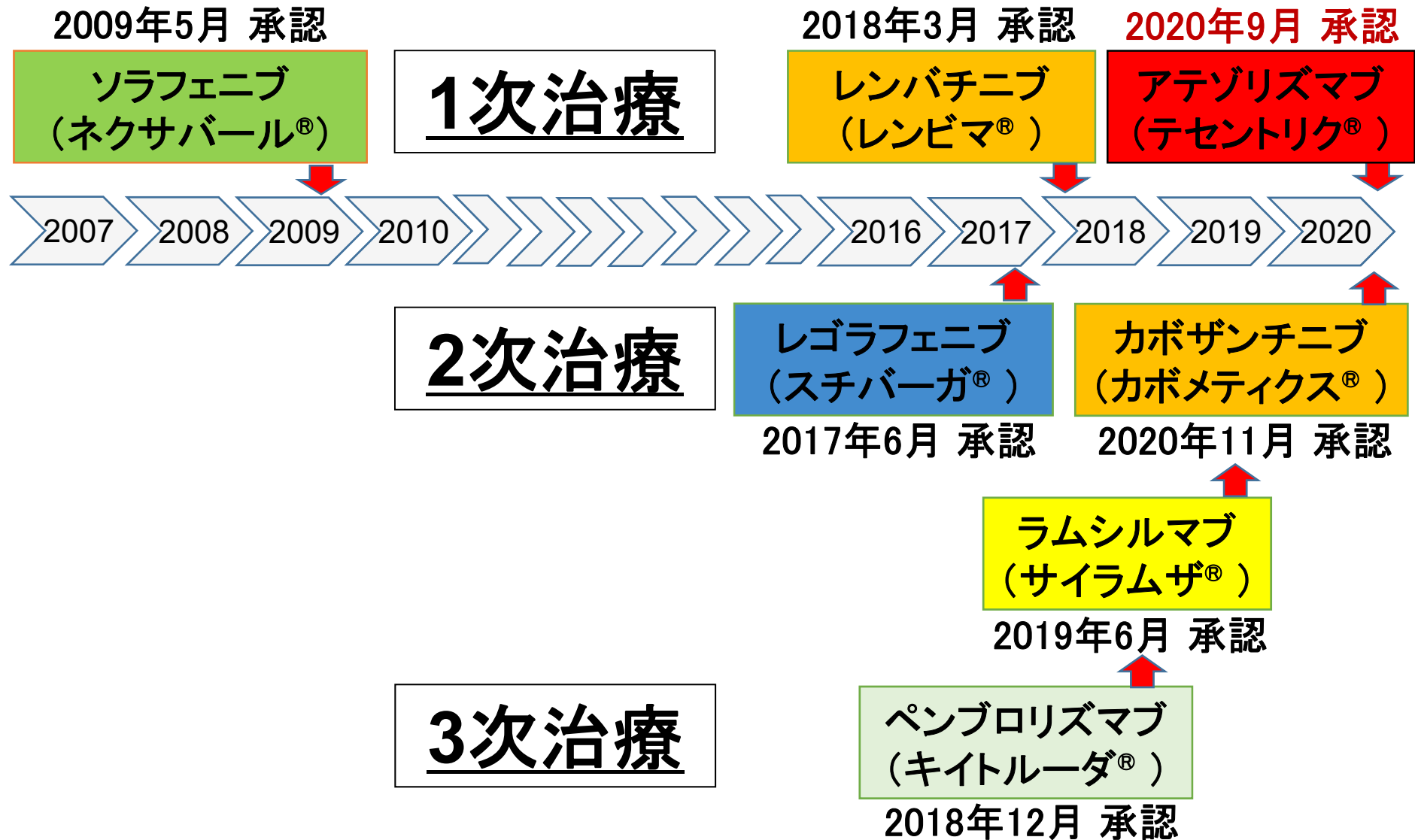


治療後

全身化学療法

- 進行肝がんに対する全身化学療法薬は、長きに亘り分子標的薬であるソラフェニブしかなかったが、**免疫チェックポイント阻害薬**に分類される抗PD-L1抗体である**アテゾリズマブ**とVEGF阻害薬の**ベバシズマブ**の併用が2020年9月に**保険承認**され**第1選択薬**となった。
- **アテゾリズマブ**と**ベバシズマブ**の併用で**完全奏効**が期待できる。

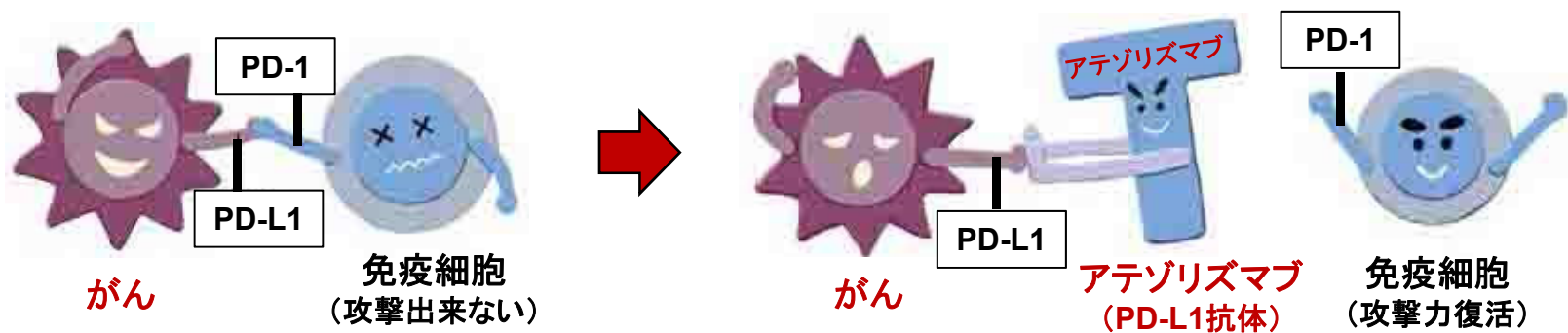
全身化学療法の歴史



免疫チェックポイント阻害薬とは

- がんに対する**免疫細胞**の攻撃力を復活させる
- 京都大学の**本庶佑**らが開発し**ノーベル賞**を受賞
- PD-1抗体、PD-L1抗体などがある

薬品名	商品名	発売	肝がんへの適応
ニボルマブ	オプジーボ®	2014年	適応なし
ペンブロリズマブ	キイトルーダ®	2016年	2018年 3次治療
アテゾリズマブ	テセントリク®	2018年	2020年 1次治療



肝がんに対する免疫チェックポイント阻害薬

アテゾリズマブとベバシズマブの併用

3週毎に点滴

2020年9月 保険承認済

高額医療費対象

アテゾリズマブとベバシズマブ



保険
診療

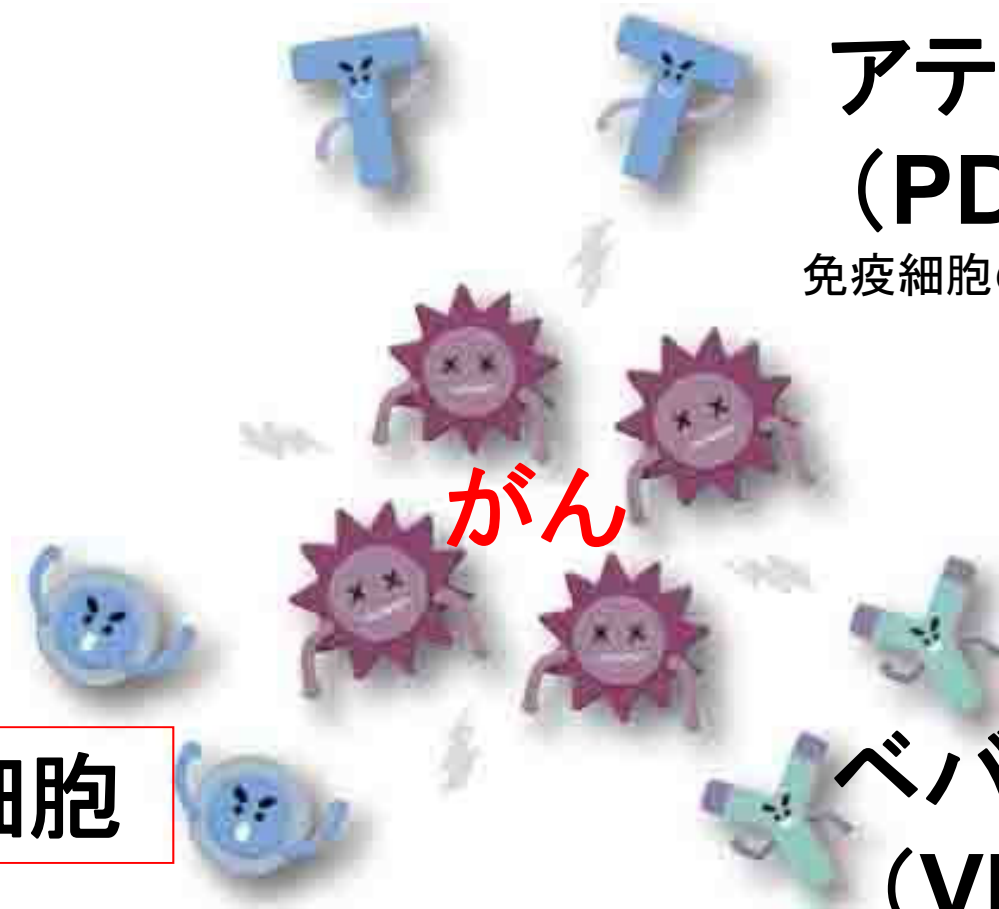
高額
医療費
対象



薬物名 アテゾリズマブ
商品名 テセントリク®
投与量 1200 mg /回
薬価 **637,152円** /回

薬物名 ベバシズマブ
商品名 アバスチン®
投与量 1.5 mg /体重/回
薬価 **308,463円** /回
(体重=60kgと仮定)

併用療法の作用機序



**アテゾリズマブ
(PD-L1抗体)**

免疫細胞の攻撃力を復活させる

免疫細胞

**ベバシズズマブ
(VEGF抗体)**

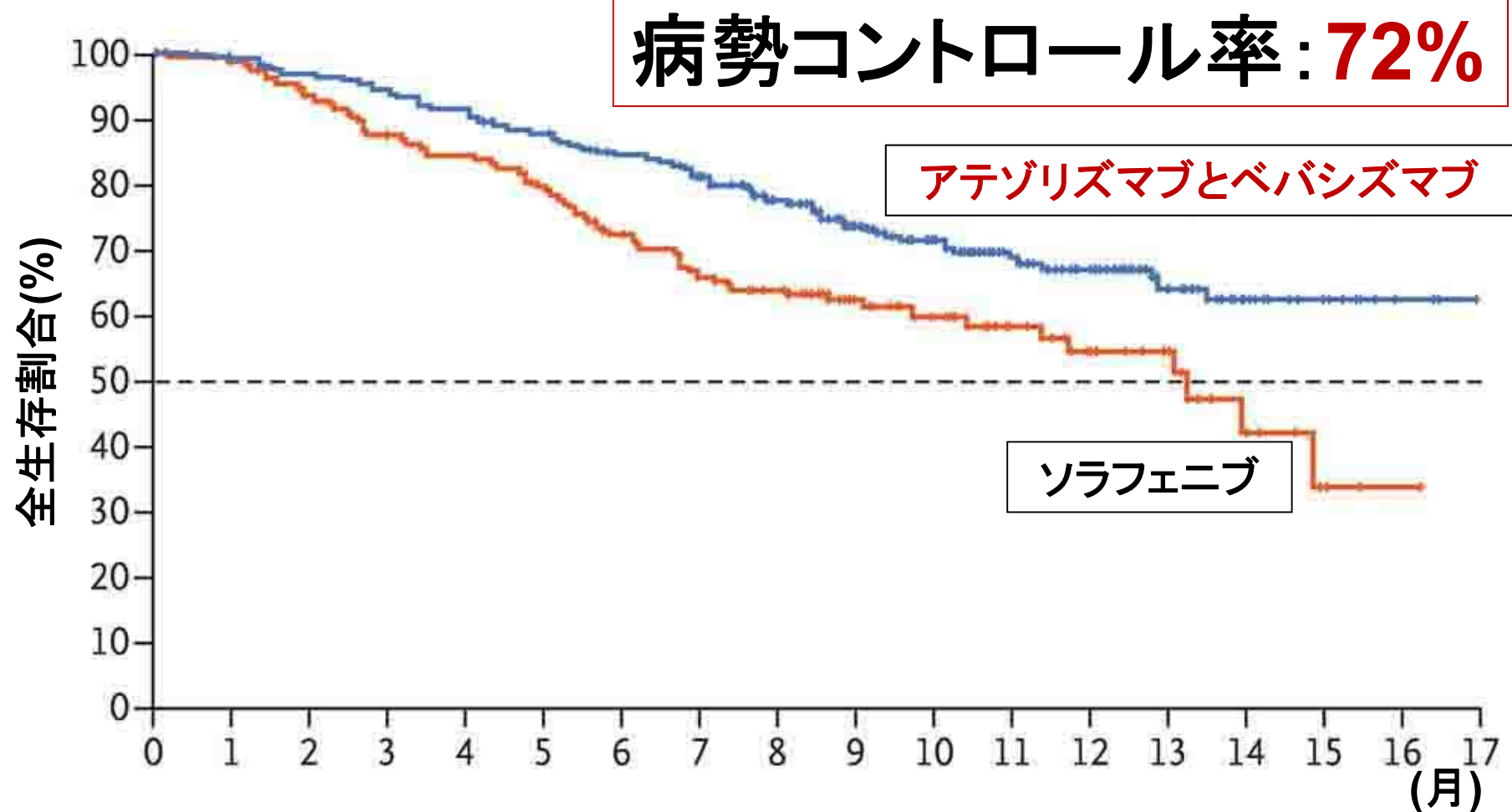
環境を整える 栄養血管を阻害

奏効率

病勢コントロール率 (DCR)	完全奏功(CR)	10 %
	部分奏功(PR)	23 %
	病態安定(SD)	39 %
	病態増悪(PD)	20 %

Cheng *et. al.*, ESMO 2019, NEJM 2020

全生存期間



Cheng *et. al.*, ESMO 2019, NEJM 2020

アテゾリズマブとベバシズマブ施行例

(症例1)

● 84歳 男性 (初発から1年)

● 背景肝: 肝硬変
(Child A/5, HCV)

● 前治療:
手術 1回
TACE 2回

● 併存疾患: 高血圧

● 主な副作用: 蛋白尿

	AFP (ng/mL)
治療前	7353
1か月後	783
2か月後	63
3か月後	7
4か月後	2 (正常化)
:	:
24か月後	2 (正常維持)

アテゾリズマブとベバシズマブ施行例

(症例2)

- 67歳 男性 (初発から11年)
- 背景肝: 肝硬変
(Child A/5, HBV)
- 前治療:
 - RFA/PEIT 3回
 - TACE 8回
 - 抗がん剤
 - ソラフェニブ不耐
 - レンバチニブ不応
 - ラムシルマブ不応
- 主な副作用: 皮疹

	AFP (ng/mL)
治療前	1139
1か月後	171
2か月後	13 (正常化)

併用療法の副作用

アテゾリズマブ

- 注入に伴う過敏症
- 間質性肺炎
- 肝機能異常
- 下痢、大腸炎
- 皮膚障害
- 甲状腺機能異常
- 神経障害
- 糖尿病

ベバシズマブ

- 注入に伴う過敏症
- 間質性肺炎
- 出血
- 消化管せん孔、瘻孔
- 蛋白尿
- 高血圧
- 血栓
- 創傷治癒遅延

肝がんの現状

- 慢性肝障害患者、特にB型・C型肝炎患者は肝がんを発症し易いため、定期的な検査が必要である。
- 肝がんの治療は多岐に及ぶが、肝がん治療指針と患者さんの希望を考慮して最適な治療法を選択する事が重要である。

大阪市立大学医学部附属病院

- 地域がん診療連携拠点病院
- 肝疾患診療連携拠点病院
(地域の病院・診療所との連携)
- 初診受付 午前9時～10時30分
- 緩和ケアチーム
- 相談支援センター
- セカンドオピニオン

市大病院受診には
紹介状が必要です

市大病院は
ハルカスの
並びにあります

