令和３年度富山大学第三内科関連病院連携
臨床・研究カンファレンス

プログラム

開催日時：　令和３年11月13日（土曜日）　14時～17時

会　　場：　ホテルグランテラス富山（Zoom同時配信）

＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊　プログラム　＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊＊

開会の辞　安田一朗 教授　（14:00～14:10）

Ⅰ部：　症例の部（14:10～14:40）　（発表 7分，討論 3分）

座長：富山大学附属病院　神原悠輔先生

Ⅰ-1）　C型肝硬変を背景とした4cm大肝細胞癌を有する高齢者に対して疾患フリーを目指して積極的治療を行った一例

富山大学附属病院　伊藤顕太郎 先生

Ⅰ-2）　レンバチニブを用いた集学的治療でdisease freeを維持している多発肝細胞癌の一例

富山大学附属病院　後藤柚乃 先生

Ⅰ-3）　non-*Helicobacter pylori Helicobacter*（NHPH）胃炎７例の検討

富山大学附属病院　荻野万里 先生

Ⅱ部：　臨床研究の部（14:40～16:18）　（発表 8分，討論3分）

座長：富山大学附属病院　藤浪斗 先生

林伸彦 先生

Ⅱ-1）　総胆管結石性胆管炎を疑う症例におけるEUS観察の有用性の検討

厚生連高岡病院　中山優吏佳 先生

Ⅱ-2）　当院における食道癌術前化学療法の検討

富山赤十字病院　小林才人 先生

Ⅱ-3）　当院ESD症例における*H.pylori*除菌後早期胃癌の臨床的特徴

上越総合病院　圓谷俊貴 先生

Ⅱ-4）　高齢者早期胃癌に対するESDの成績

糸魚川総合病院　高橋直希 先生

休　憩　　(15:24～15:34)

Ⅱ-5)　膵管ガイドワイヤー法におけるERCP後Amy値への膵管ステント留置の影響

済生会富山病院　渡邉かすみ 先生

Ⅱ-6)　肝細胞癌における高齢者に対する分子標的薬治療成績の検討

富山大学附属病院　村山愛子 先生

Ⅱ-7)　COVID-19と肝機能障害

高岡市民病院　渕野真代 先生

Ⅱ-8)　膵癌化学療法におけるバイオマーカーとしての血清CA125の変化率の有用性

富山大学附属病院　田畑和久 先生

Ⅲ部：　国内留学の部（16:20～16:50）　（発表 10分，討論 5分）

座長：富山大学附属病院　安藤孝将 先生

Ⅲ-1)　肝細胞癌に対するレンバチニブ治療による腫瘍血流低下度と予後との関係

虎の門病院　村石望 先生

Ⅲ-2)　消化器原発神経内分泌癌に対するラムシルマブ併用化学療法の多施設共同後ろ向き観察研究の軌跡

愛知県立がんセンター　松原裕樹 先生

閉会の辞　佐藤　勉 教授　(16:55～17:00)

＊＊＊

＜抄録＞

Ⅰ-1)　C 型肝硬変を背景とした 4cm 大肝細胞癌を有する高齢者に対して疾患フリーを目指して積極的治療を行った一例

富山大学附属病院　第三内科
〇伊藤顕太郎、村山愛子、林有花、田尻和人、安田一朗

【症例】89 歳男性
【臨床経過】2 型糖尿病・C 型肝硬変のため近医に通院中であった。2020 年 8 月の腹部超音波検査で肝 S6 に腫瘤を指摘され紹介医を受診し、Dynamic CT 検査で肝 S6 に早期濃染され wash out する 42mm の腫瘤を認め、1 型高ウイルス量の未治療 HCV 感染と StageⅡの肝細胞癌と診断された。手術加療は希望されず、内科的治療の方針としたが、積極的な局所制御の上で早期に抗ウイルス薬を導入する方針とした。2020 年 10 月に選択的 TACE、同年 11 月に bipolar 電極を用いた RFA を施行した。治療後は肝表に少量腹水を認め、Child Pugh7 点(GradeB)であったため、12 月から SOF/VEL での治療を開始しウイルス排除を得た。その後治療瘢痕部近傍に 20mm の局所再発を認めたが、2021 年 4 月 RFA を追加施行した。治療後の腹水出現は見られなかった。その後 SVR も確認され、現在再発病変なく肝機能や全身状態良好で経過観察中である。
【考察】高齢者の HCV 未排除 C 型肝硬変を背景とした 42mm 大肝細胞癌であり、治療戦略において工夫を要した。選択的 TACE・bipolar RFA による積極的な局所制御を行い、早期に HCV 排除を行うことで、疾患フリーを達成した。HCV 未排除の高齢者であっても積極的に治療を行うことで予後延長が期待できると考える。

Ⅰ-2)　<u>レンバチニブを用いた集学的治療で disease free を維持している多発肝細胞癌の一例</u>

富山大学附属病院　第三内科
〇後藤柚乃

【症例】70 歳　女性
【臨床経過】C 型慢性肝炎 SVR 後で近医に通院していたが自己中断していた。体重減少とγ-GTP 上昇を近医で指摘され、前医を受診した。造影 CT で肝 S7 に 8cm 大の巨大腫瘤と両葉に多発する腫瘤を認め、進行肝細胞癌と診断され、に精査加療目的で当院を紹介受診した。多発肝細胞癌(BCLC-C,cT4(Vp1-2)NOMO,Stage ⅣA)、Child Pugh A(5 点)であり、1 次治療としてレンバチニブを開始した。腫瘍濃染の低下を得られ mRECIST で PR 判定となったが、CTCAE Grade３の蛋白尿が出現しレンバチニブ継続困難となった。TACE を併用して、レンバチニブを減量し再開したが蛋白尿と食欲不振が持続し中止した。S7 の主病変は制御されていたが、S4 病変が増大傾向であり RFA を施行した。その後、2 次療法としてソラフェニブを導入し SD を維持していたが、肺に結節影を認めた。HCC は制御されていることから肺病変は切除の方針とし、単孔式左肺底区域切除術が施行され、原発性肺扁平上皮癌であった。S4 に再発病変を認めたが RFA を施行し、その後は無治療で 6 ヶ月間再発なく経過している。
【考察】レンバチニブを用いた集学的治療で disease free を維持している多発肝細胞癌の症例を経験した。レンバチニブは短期腫瘍抑制効果が強いが、減量や休薬が余儀無くされる副作用を多く経験する。レンバチニブ投与で局所効果が得られながらも投与継続が困難な症例は、積極的に他治療を追加することで腫瘍制御の維持や肝予備能と PS の保持が可能となり、予後を改善する可能性があると考えられる。

Ⅰ-3)　non-*Helicobacter pylori Helicobacter*（NHPH）胃炎７例の検討

富山大学附属病院 第三内科
〇荻野万里、南條宗八、寺本彰、高橋冴子、藤浪斗、安田一朗

【緒言】近年、*H.pylori*感染率の低下や除菌後症例の増加により、*H.pylori*以外が原因の胃炎が注目されており、その１つとしてnon-*Helicobacter pylori Helicobacter*（NHPH）胃炎が挙げられる。NHPH感染は人獣共通感染症であり、胃MALTリンパ腫との関連も報告されている。現在当科では国立感染症研究所とのNHPHに関する共同研究を行っており、当院におけるNHPHの現状について報告する。
【方法】2020年1月から2021年3月までに当院で上部消化管内視鏡検査が行われ、NHPHの診断に至った７例を対象とし、臨床背景・経過および内視鏡所見、組織学的所見について後方視的に検討した。
【結果】年齢中央値は46歳（40-61）、7例全例が男性であった。動物飼育歴は５例で認められた。全例が無症状で、健診の上部消化管内視鏡検査において前庭部胃炎を認め、鏡検で大型らせん状菌体を認めたことが発見の契機であった。*H.pylori*検査の結果から、6例がNHPH単独感染であり、1例は*H.pylori*との混合感染が疑われた。単独感染例6例のうち、4例で胃粘膜培養によって*H.suis*が検出され、5例でPCR検査が陽性となった。混合感染例の1例ではNHPH粘膜培養およびPCR検査は未施行であった。内視鏡所見は、単独感染6例のうち5例でClosed-typeⅠの萎縮性胃炎があり、前庭部にいわゆる鳥肌様所見やひび割れ状粘膜、white marbled appearance、びらんが認められた。体部は全例でRAC陽性であり、3例でGERD（Grade A）を認めた。混合感染例の1例ではOpen-typeⅠの萎縮性胃炎があり、体部のRACは陰性、黄色腫や潰瘍瘢痕を認めた。病理所見では、7例全例で大型らせん状菌体が確認された。検出部位は単独感染例6例のうち3例が前庭部、2例が前庭部および体部であった。混合感染例の1例は体部からの検出であった。NHPH診断後、全例で*H.pylori*一次除菌レジメンに従い除菌治療が行われ、混合感染を含めた５/7例は治療後の鏡検で陰性化を確認し、2/7例が今後除菌判定予定である。除菌後の内視鏡像については、単独感染例では前庭部の鳥肌様所見や浮腫状粘膜の改善があり、混合感染例では体部のびまん性発赤、前庭部の浮腫状粘膜の改善を認めていた。
【結論】NHPH胃炎は自覚症状に乏しく、胃の萎縮は軽度だが前庭部に特徴的な所見を認めることが多い。前庭部優位に内視鏡所見があるにも関わらず*H.pylori*検査が陰性である症例については、NHPH感染を疑うことが重要である。また、*H.pylori*除菌時に同時に除菌されている潜在的なNHPH感染症が存在していることも予想され、今後の症例の蓄積による更なる解析が望まれる。

Ⅱ-1)　<u>総胆管結石性胆管炎を疑う症例における EUS 観察の有用性の検討</u>

厚生連高岡病院　消化器内科
〇中山優吏佳

【背景】総胆管結石性胆管炎を疑う症例において CT や MRI では総胆管結石を指摘できない場合がある.ERCP は治療を兼ねた総胆管結石の標準的な診断法とされてきたが,偶発症による死亡例もあることから ERCP の適応は慎重に検討すべきである.コンベックス型 EUS（EUS）による観察では胆管拡張のない 5mm 以下の小結石の描出が可能とされており,偶発症の頻度は 0.042%と安全に施行できる.また EUS の描出能は術者の技能に左右されるが,初学者でも比較的容易に総胆管を描出することが可能であると報告されている.一方で CT や MRI で結石を指摘できない総胆管結石性胆管炎を疑う症例に対する EUS の有用性や安全性を検討した報告は少ないことから,当院でも検討した.
【方法】当院で 2021 年 1 月から 8 月までに総胆管結石性胆管炎を示唆するが,CT あるいは MRI で総胆管結石を認めない症例を対象とし, EUS 観察における総胆管結石の検出能、安全性、術者別の描出能を後方視的に検討した.EUS における総胆管の観察は十二指腸球部,下行部から行った.EUS の観察は初学者 2 名と内視鏡専門医 2 名で施行した.
【結果】対象は 11 例で男女比 5：6,年齢の中央値は 73 歳（20～88 歳）であった.4 例に急性膵炎の合併を認め,8 例は総胆管の拡張を伴わなかった.EUS 観察で総胆管内に結石や胆泥を認めた症例は 6 例であり結石径の中央値は 2mm（2～5mm）であった.6 例に ERCP を施行し結石もしくは胆泥の排出を認めた.EUS 観察の偶発症は認めず,ERCP に関連した偶発症はプレカット時の出血の 1 例であった.CT あるいは MRI,EUS にて総胆管結石を指摘できなかった 5 例は自然排石後と判断し,経口摂取を再開したが胆管炎の再燃を認めなかった.EUS 観察は 8 例で初学者が施行したが全例で総胆管結石の有無の観察は可能であった.
【結論】EUS では CT や MRI で指摘できない小結石を検出することができ,初学者でも総胆管結石の描出は可能であった.また EUS 観察は偶発症を認めず安全であった.CT や MRI で総胆管結石が描出できないが, 総胆管結石性胆管炎を疑う症例において EUS 観察を行うことは ERCP の適応を決める上で有用となる可能性が示唆された.

Ⅱ-2)　当院のにおける食道癌術前化学療法の検討

富山赤十字病院　消化器内科
〇小林才人

【背景】JCOG9907 の結果、75 歳以下の stage II/III 期食道癌に対する標準治療は術前化学療法後に外科治療を行うことになっている。一方で 76 歳以上の高齢者（特に PS2 以上）に対する標準治療は確立されていない。
【対象と方法】対象は、当院で 2014 年 8 月から 2021 年 6 月に stage II/III 食道癌に対して術前化学療法を行った 13 例。その安全性と有効性を以下の項目について後方視的に検討し 75 歳以下 9 例と 76 歳以上 4 例を比較した。1)有効性、OS、DFS、2)安全性、有害事象(CTCEA ver4.0)、入院期間、術後合併症、Alb、Cre。なお、治療レジメンは FP 療法または DCF 療法を 2 コース、その後治療評価を行い、外科治療としている。
【結果】患者背景は男性 11 例、女性 2 例。年齢中央値 71 歳（52 歳～78 歳）。75 歳以下 9 例、76 歳以上 4 例。PS 0/1/2 が 4/9/0 例。組織学的診断は全例が扁平上皮癌。臨床病期は II/III 5/7 例。化学療法は FP/DCF 9/4 例。
1)有効性
全生存期間(OS)の中央値は 76 歳以上で 16.5 か月、75 歳以下で 17.5 か月で、有意差(p=0.379)は認めないが 76 歳以上で短い傾向があった。無病生存期間(DFS)の中央値は 76 歳以上で 5.7 か月、75 歳以下で 13.5 か月で、有意差(p=0.140)は認めないが、76 歳以上で再発しやすい傾向があった。
2)安全性
G3 以上の主な有害事象は発熱性好中球減少症を 75 歳以下で 2 例認めた。主な術後合併症は 76 歳以上/75 歳以下で、肺炎（25%/11%）例、縫合不全(50%/22%)例、吻合部狭窄(25%/33%)例、反回神経麻痺(25%/22%)例であった。術後の入院期間中央値は、76 歳以上で 27.5 日、75 歳以下で 21 日で、76 歳以上で長い傾向が見られたが有意差(p=0.224)は認めなかった。また、Alb、Cre に有意な変化は認めなかった。
【結語】少数例の後方視的検討ではあるが、75 歳以上での化学療法は安全に施行可能だが、術後合併症を増加させる可能性があり症例ごとに検討を要する可能性が示唆された。

Ⅱ-3)　<u>当院ESD症例における*H.pylori*除菌後早期胃癌の臨床的特徴</u>

上越総合病院　消化器内科
〇圓谷俊貴、鈴木庸弘、小島康輔、合志聡、佐藤知巳

【背景】2013年より*Helicobacter pylori*（HP）感染胃炎に対する除菌療法が保険収載となり、除菌後早期胃癌が相対的に増加している。当院における早期胃癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）の治療成績、除菌後胃癌の臨床的特徴について検討した。
【対象・方法】2010年7月から2021年3月に当院で早期胃癌に対してESDを施行した早期胃癌症例537例について検討した。検討1：ESD症例の臨床的特徴、治療成績、検討2：除菌後胃癌と未除菌胃癌の比較、検討3： 除菌後経過年数による特徴につき検討を行なった。
【結果】検討1：平均年齢は73歳、男性/女性=387人/150人、初発/異時多発=440/97、背景胃粘膜の萎縮はclosed type/open type=78/459、病変の局在はU/M/L=48/169/320であった。肉眼型はⅠ/Ⅱa/Ⅱb/Ⅱc=22/240/74/201、腫瘍径は16.2±9.8mm、組織型は分化型/未分化型＝512/25であった。深達度はM/SM/MP=471/66/0、水平断端陽性率/垂直断端陽性率/リンパ管侵襲陽性率/脈管侵襲陽性率=6.5%/3.7%/3.3%/1.3%で、治癒切除は461例（85%）であった。検討2：除菌後胃癌は193例（35.9%）、未除菌胃癌は344例（64.1%）であった。除菌後胃癌の割合は 2013 年より年々増加傾向となり、2018 年以降は半数以上が除菌後胃癌であった（2018年54%、2019年52%、2020年54%）。除菌後胃癌は未除菌胃癌に比べ陥凹型が多く（45.0% vs 33.1%）、腫瘍径が小さく（14.4±9.17mm vs 17.1±9.9mm）、背景胃粘膜の萎縮は軽度であった（closed type 20.7% vs 11.0%）。また除菌後胃癌の88例（45%）が除菌後3年未満に指摘された病変であった。検討3：除菌後3年未満を短期群（88例）、4-10年を中期群（73例）、10年以上を長期群（23例）とした。局在は各群L領域に多く、腫瘍径は短期群14.5±9.9mm、中期群13.8±8.3mm、長期群15.9±8.4mmであった。M癌/SM癌は短期群（83/5）、中期群（68/5）、長期群（17/6）と長期群でSM癌の割合が高く、長期群においてM癌/SM癌の最終内視鏡検査からの期間は1.6年/5年とSM癌で期間が長かった。
【結論】現在除菌後胃癌の割合が増加し過半数を占めている。除菌後胃癌は未除菌胃癌と比較して陥凹型が多く、腫瘍径が小さく、除菌後3年未満で発見される事が多い。また除菌後10年以上経過した症例においても定期的な検査により手術の回避を期待できるため、除菌後も継続的な内視鏡検査が必要である。

Ⅱ-4)　<u>高齢者早期胃癌に対するESDの成績</u>

糸魚川総合病院　消化器内科
〇高橋直希、横田朋学、中田直克、圓谷朗雄

【背景】早期胃癌に対する治療法としては胃粘膜下層剥離術(Endoscopic Submucosal Dissection: ESD)が確立されている。また近年の高齢化社会に伴い、高齢の早期胃癌患者に遭遇する機会が増えている。胃癌治療ガイドラインでは高齢者早期胃癌に対しては内視鏡的切除が推奨されている一方で、生物学的年齢も考慮することとされている。
【目的】当院での高齢者早期胃癌に対するESDの安全性、有効性、予後予測因子を検討する。
【方法】2009年4月1日から2018年3月31日までの間、当院で早期胃癌に対してESDを施行した80歳以上の61例を対象とした。臨床病理学的因子、短期成績(治癒切除率、偶発症、入院日数)、全生存期間、予後予測因子について後方視的に解析した。
【結果】年齢中央値83歳(80-93歳)、ECOG-PS 0/1/2/3が8/33/18/2例、ASA-PS 2/3が29/32例であった。初発/遺残・局所再発/異時性再発が55/2/4例であり、術後病理組織型は高分化/低分化が58/2例であった。治癒切除は43例(70.5%)、偶発症は12例(19.6%)で在院日数は中央値7日(5-45日)であった。入院延長に関連した偶発症は肺炎1例(1.6%)、穿孔1例(1.6%)、胆石性胆管炎(1.6%)であった。9例(14.8%)で異時性再発を認めた。観察期間に死亡は30例（老衰7例、悪性腫瘍 6例、心疾患5例、肺炎4例、脳卒中2例、その他6例）で、胃癌死は0例であった。生存期間中央値は78.6カ月、3年生存率、5年生存率はそれぞれ83.0%、69.1%であった。生存割合に対して単変量解析を行ったところ患者因子として年齢≥83,ECOG-PS ≥2,ASA-PS ≥3,BMI≤21.3,CCI(Charlson Comorbidity Index)≥2,PNI(Prognostic Neutritional Index)≥49,NLR(Neutrophil-Lynphocyte Ratio)≥2.72,LMR(Lymphocyte-Monocyte Ratio)<5.055,PLR(Platelet-Lymphocyte Ratio)≥111.4,mGPS(modified Glasgow Prognostic Score)≥1で有意に予後不良であった。腫瘍因子には有意な予後不良因子は認めなかった。それらの因子に対して多変量解析を行うと、年齢≥83(HR 2.306, 95%CI 1.085-4.901, p値 0.038),LMR<5.055(HR 2.830, 95%CI 1.058-7.570, p値 0.029)が独立した予後不良因子であった。また、非治癒切除例は18例中16例で経過観察を選択されていたが、経過で胃癌死は認めなかった。
【考察】高齢者早期胃癌においてESDは肺炎などに注意が必要であるが、胃癌死の予防に有効である可能性がある。LMRは予後予測因子になりえることが示唆された。また非治癒切除例に対しては、経過観察も考慮されうると考えられた。

Ⅱ-5)　<u>膵管ガイドワイヤー法におけるERCP後Amy値への膵管ステント留置の影響</u>

済生会富山病院　消化器内科
〇渡邊　かすみ、重田　浩平、林　伸彦、芳尾　幸松、菓子井　良郎

【背景・目的】膵管ガイドワイヤー法での胆管挿管はERCP後膵炎のリスク因子であり、膵管ステントの留置がERCP後膵炎の予防に有用であると報告されている。今回、膵管ガイドワイヤー法で胆管挿管を行った症例において、膵管ステントの留置が、ERCP1 日後の Amy 値に与える影響を後方視的に検討した。【対象・方法】2019年4月から2021年9月に当院でERCPを施行した症例を対象とし、ERCP後1日のAmy値を検討した。Amyのカットオフは当院の正常値の3倍である330IU/Lとした。検討にはFisherの正確検定を用いた。【結果】膵管ガイド法は31例で施行され、そのうち膵管ステント(片フラップ付き5Fr.5cm)留置を行ったのは12例であった。ERCP 後 1 日の Amy 値が 330IU/L 以上であったのは膵管ステント留置群で 3/12 例、非留置群で 7/19 例(p=0.0659)であった。重症ERCP後膵炎は膵管ステント留置を行わなかった1例のみであった。【結語】膵管ガイドワイヤー法を用いてERCPを行ったとき、膵管ステント群ではERCP1日後のAmy値は低い傾向を認め、ERCP後膵炎を予防できる可能性がある。

Ⅱ-6)　肝細胞癌における高齢者に対する分子標的薬治療成績の検討

富山大学附属病院　第三内科
〇村山愛子、田尻和人、林有花

【背景】肝細胞癌(HCC)に対して経口分子標的薬が広く使われている。近年のHCC患者高齢化に伴い、治療適応を何歳まで設定するかは日常臨床において重要な課題である。
【目的】高齢HCC患者に対する分子標的薬治療の適応年齢の上限を検討する。
【方法】当科および当科関連施設においてソラフェニブ（Sor)、レンバチニブ（LEN）をそれぞれ全身化学療法の一次治療として導入された症例につき、その背景、治療成績との関連につき導入時年齢80歳以上、85歳以上に分け後方視的に検討した。
【結果】Sor101例、Len64例のうち、80歳以上はSor　9例、Len　18例、85歳以上はSor　0例、Len 7例に投与されており、Lenの方がより高齢者に投与されていた。80歳以上とそれ未満の群で比較すると、肝予備能としてmALBI 1/2a/2b/3=13/6/7/1 vs 46/37/51/4、BCLC stage A/B/C=0/14/13 vs 1/57/80であり、比較的進行した肝予備能保持された症例に投与されていた。mRESISTで評価しえた症例での奏効率は30 vs 26%、疾患制御率は90 vs 65%で、治療効果の年齢による違いはなく、有害事象に関しても大きな違いはみられなかった。生存成績としては、80歳以上とそれ未満において、PFS中央値はSor 155 vs 97日、Len 246 vs 212日であり、OSはSor 683 vs 479日、Len 402 vs NR日で、2群間に有意差はみられなかった。85歳以上とそれ未満においては、Len治療群のみとなるが、PFS中央値は268 vs 212日、OSは402 vs 641日で2群間に有意差はみられなかった。
【考察】年齢による治療成績の差は明らかでなく、治療導入できるPS、肝予備能があれば積極的に治療介入する意義があると思われた。ただし副作用管理にはより慎重な対応が必要と考えられた。
【結語】年齢による治療適応の上限の設定は適当とはいえず、PS、肝予備能で治療適応を決定することが重要と思われた。

Ⅱ-7)　COVID-19 と肝機能障害

高岡市民病院　消化器内科
〇渕野真代、中谷敦子、蓮本祐史、大澤幸治、伊藤博行

【背景】COVID-19 は 2019 年 12 月に中国武漢で発生し、世界中で感染拡大を起こしている。COVID-19 の一部、特に重症例で肝機能障害を伴うことが知られているが、厚生労働省作成の「新型コロナウイルス感染症(COVID-19)診療の手引き」では、重症化リスク因子に肝機能障害は含まれていない。そこで、今回当院の COVID-19 症例から肝機能障害が増悪予測因子となりうるか否かを検討した。
【方法】2020 年 4 月 1 日から 2021 年 8 月 31 日までに当院に入院した COVID-19 患者 366 例中、小児 22 例、採血未施行 12 例を除いた 332 例を対象とした。カルテより患者背景(年齢・性別、身長・体重、発症日、喫煙歴)、重症度、基礎疾患、免疫抑制剤使用歴、入院時採血結果、治療内容、転帰を抽出・解析した。
【結果】年齢中央値 48 歳(18-101 歳)、男性 192 例、女性 140 例、発症日から入院までの中央値 2 日(0-17 日)であった。背景に肥満のある患者(BMⅠ25 以上)は 119 例(35.8%)、脂質異常症のある患者は 36 例(10.8%)、入院時/初診時に肝機能障害を認める症例は 99 例(29.8%)であった。最終的な重症度は軽症 141 例(42.5%)、中等症Ⅰ146 例(44.0%)、中等症Ⅱ36 例(10.8%)、重症 9 例(2.7%)であった。入院時/初診時は軽症で、経過中に中等症Ⅰ以上に増悪した患者は 36 例（中等症Ⅰ24 例、中等症Ⅱ10 例、重症 2 例）であった。軽症のまま推移した 141 例を軽症群、経過中に増悪した 36 例を増悪群とし、増悪予測因子を単変量解析すると、悪性腫瘍、肥満、ALT 高値、AST 高値、CRP 高値が有意であった。これらを多変量解析すると、CRP 高値(OR　6.39(95%CI:2.08-19.6)，　P=0.001)と AST 高値(OR　2.94(95%CI:1.23-7.020)，　P=0.015)が独立した増悪予測因子として有意であったが、ALT 高値(OR　0.87(95%CI:0.24-3.17)，P=0.826)は有意ではなかった。
【結論】海外の文献では肝機能障害が重症化の独立した予測因子との報告があるが、一定の見解は得られていない。COVID-19 における肝機能障害の機序としては複数の要因が考えられる。更なる症例の蓄積と検討を要するが、今回の検討では AST 高値が増悪予測因子となり得る可能性が示唆された。

Ⅱ-8)　<u>膵癌化学療法におけるバイオマーカーとしての血清 CA125 の変化率の有用性</u>

富山大学附属病院　第三内科
〇田畑和久、元尾伊織、安藤孝将、作村美穂、梶浦新也、植田亮、細川歩、松野潤、中村佳史、井上祐真、林伸彦、安田一朗

【背景】 血清 CA125 は，卵巣癌の治療効果や病状の進行を予測するバイオマーカーである．しかし，膵癌において， CA125 と腹膜播種との関連や， 化学療法における測定の有用性などに関する報告はない． 本研究では，膵癌化学療法における血清 CA125 の動態と腹水量の関係について検討した．

【方法】 3 施設において 2014 年から 2021 年に化学療法を受けた切除不能膵癌 99 例を対象とした． 腹水量は CT 検査で， 腹水なし， 少量， 中等量， 大量に分類し， 腹水の奏効は腹水が 1 段階以上減少した場合と定義した． 化学療法導入前の血清 CA125 と腹水量の関係、膵癌 1 次治療の Overall survival (OS)に関連する単変量・多変量解析、血清 CA125 変化率と腹水の奏効の関連について後方視的に検討した．

【結果】化学療法導入前の血清 CA125 の中央値は腹水なし，少量，中等量，大量でそれぞれ 37.5, 282, 543, 565U/mL であり，腹水なしに比べて腹水症例では血清 CA125 は有意に高かった．血清 CA125 高値群の OS は，血清 CA125 正常群に比べて不良であり（12.4 カ月　vs　21.8 カ月、p=0.0018），膵癌 1 次治療の OS に関する単変量・多変量解析の結果，GPS スコア(HR 2.59， p=0.0066)，PS(HR 3.32， p=0.019)，CA19-9(HR 2.25， p=0.0052)，CA125(HR 1.92， p=0.033)が予後不良因子であった．また， 化学療法前後における血清 CA125 と腹水量の変化は， 血清 CA125 変化率の cut off 値を 1.24U/mL/day とした場合， AUC 0.99， 感度 94%，特異度 89%と強い関連性を示した． 更に， 治療中の定期的な血清 CA125 測定により， 血清 CA125 変化率が計算された 67 例を，血清 CA125 変化率の cut off 値により血清 CA125 低下群（53 例）と非低下群（14 例）に分けると，低下群で有意に OS は良好であった（18.0 カ月 vs 7.4 カ月，p=0.0002）．

【結論】本検討により， 1. 治療前の血清 CA125 値が腹水量を反映すること， 2. 血清 CA125 の変化率が予後を反映することが明らかとなり， 膵癌化学療法中のバイオマーカーとなる可能性が示唆された．

Ⅲ-1)　<u>肝細胞癌に対するレンバチニブ治療による腫瘍血流低下度と予後との関係</u>

虎の門病院　肝臓センター
〇村石望、川村祐介、小林正宏、藤山俊一郎、保坂哲也、瀬崎ひとみ、芥田憲夫、斎藤聡、鈴木文孝、鈴木義之、池田健司、荒瀬康司、大久保悟志、進藤潤一、橋本雅司、熊田博光

【背景と目的】肝細胞癌（Hepatocellular carcinoma ; HCC)に対するレンバチニブは、既報の通り、腫瘍の血流低下効果が強いため、生物学的悪性度の高い腫瘍においても初期の奏功が期待できる薬剤である。しかし、腫瘍血流の低下度と腫瘍分化度や予後との関係性は明らかとなっていない。本研究では初期の造影 CT における腫瘍血流低下度とその後の経過との関係を検討した。
【方法】2018 年 4 月から 2020 年 11 月までに、当院で肝内多血性 HCC に対してレンバチニブで治療を施行した計 109 例のうち、治療前後の腫瘍 CT 値測定が経時的に可能であった 63 例を対象とした。腫瘍 region of interest（ROI）の CT 値を測定し、治療開始前および治療開始後 2 週から 12 週での血流変化の指標とした。また、肝内多血性病変は Type-2（均一濃染を示すパターン)、Type-3（内部不均一濃染を示すパターン)、Type-4（不整リング状濃染を示すパターン）の 3 パターンに分類し、予測腫瘍分化度として評価した。治療開始前と比較した腫瘍 ROI における CT 値の最大低下率（ROI 低下率）と生存期間との関係を検討した。レンバチニブ治療後の生存期間に関与する潜在的交絡因子を判定するために多変量解析を行った。
【結果】予測腫瘍分化度が高悪性度であるほど ROI 低下率は上昇した。ROI 低下率 40%以上ではより高悪性度である傾向（P=0.064）が示唆された。ROI 低下率 40%以上、40%未満では無増悪生存期間（PFS）に差は認めなかった（P=0.773）が、増悪後生存期間（PPS）の中央値はそれぞれ 6.2 カ月、13.2 カ月と ROI 低下率 40%以上で成績が悪い結果（P=0.012）となった。多変量解析により、ROI 低下率 40%以上は PPS の増悪要因として抽出された(hazard ratio, 2.993; 95% confidence interval, 1.196-7.490; P=0.019).
【考察】腫瘍 ROI 低下率が著明な腫瘍では、PPS の成績が有意に悪く、生物学的悪性度が高い傾向が要因として示唆された。レンバチニブ投与後早期の ROI 低下率 40%以上の著明な血流低下は、高悪性度な腫瘍に対してもレンバチニブが高い奏功性を発揮することを反映する一方で、悪性度や予後を推測するサロゲートマーカーとしての有用性が示唆された
【結語】HCC に対するレンバチニブ治療において初期の腫瘍 ROI の低下が強く、初回の治療効果が高い例では悪性度を鑑みた予後評価の再考も憂慮すべきである。

Ⅲ-2)　消化器原発神経内分泌癌に対するラムシルマブ併用化学療法の多施設共同後ろ向き観察研究の軌跡

愛知県がんセンター　薬物療法部
〇松原 裕樹

【背景】神経内分泌癌（NEC: Neuroendocrine carcinoma）は肺癌、消化器癌、前立腺癌など多くの臓器に発生する癌の稀な組織型であるが、その組織学的特徴から臓器横断的に疾患概念が提唱され、治療開発が進められてきている。消化器原発NECにおいては標準治療が確立されておらず、肺小細胞癌に準じたエトポシド+シスプラチンとイリノテカン+シスプラチンがみなし標準治療とされ、これらを比較する第3相試験（JCOG1213）が進行中である。一方、2次治療以降においては少数例の報告に限定され、肺小細胞癌に準じたアムルビシンや、各臓器腺癌に準じた化学療法レジメンが選択されている。近年、消化器原発NECに対する血管新生阻害薬の有効性を示唆する基礎的検討や後ろ向き観察研究が報告されてきており、今回、消化器原発NECに対する血管内皮増殖因子受容体2（VEGFR2: Vascular endothelial growth factor receptor 2）阻害薬であるラムシルマブを含む化学療法の有効性を検討する多施設共同後ろ向き観察研究を計画した。

【方法】

参加施設は西日本がん研究機構（WJOG: West Japan Oncology Group）の消化器グループで募集された。対象となったのはラムシルマブ併用化学療法を2015年3月から2020年6月の間で施行された胃原発NECと2016年5月から2020年6月の間で施行された大腸原発NECで、1次治療でプラチナ製剤を含む化学療法が施行され、不応・不耐となっている症例であった。

【今回の報告に関して】

本研究はまだ解析段階であり、本研究の背景を中心に報告したい。