

厚生労働行政推進調査事業費補助金（肝炎等克服政策研究事業）  
分担研究報告書

エビデンスの構築・ガイドライン策定

泉 並木 武蔵野赤十字病院 消化器科 院長

研究要旨

BCLC ステージ B かつ Child-Pugh A で初回 TACE にて治療した例の Child-Pugh B への肝機能悪化関連因子の検討

A. 研究目的

BCLC ステージ B かつ Child-Pugh A の症例は、原則 TACE によって治療するアルゴリズムになっている。肝細胞癌に対して分子標的治療薬によって治療が可能になっているが、分子標的薬は Child-Pugh A の例のみが適応である。そこで TACE によって治療された症例で、Child-Pugh B へ肝機能が悪化する因子を解析し、分子標的治療薬に移行すべき時期を検討することを目的とした

B. 研究方法

BCLC ステージ B かつ Child-Pugh A の症例で初回 TACE によって治療された 265 例で、TACE を繰り返す間に Child-Pugh B に悪化する因子について、単変量と多変量で解析した。解析項目は、腫瘍径と腫瘍数及びこれらを加算した up-to-7 基準内か外か、アルブミン値とビリルビン値で計算できる肝予備能の指標である ALBI スコア、血小板数、プロトロンビン時間と Child-Pugh スコアを含んで解析した。

（倫理面への配慮）

C. 研究結果

初回 TACE 後、Child-Pugh A が維持されて

いたのは 1 年で 80%、3 年で 37%であった。5 年後では 19.3%に低下していた。Child-Pugh B に悪化する因子を多変量解析すると、治療前の Child-Pugh が 6 点であること、ALBI grade が 2 点であることと腫瘍径と腫瘍数の和である up-to-7 基準外であることが有意な因子であった。Up-to-7 内の症例では Child-Pugh A が維持されていたのは、初回 TACE 後 46.0 か月であったのに対して、up-to-7 外例では 22.2 か月で有意差がみられた。さらに、治療前 ALBI grade 1 点であった例では、Child-Pugh A 持続期間が 52.1 か月にあったのに対して、ALBI grade 2 点の例では 22.3 か月で有意に短かった（図 1）。

これらを考慮すると、初回 TACE で治療された Child-Pugh A 症例では、up-to-7 基準を逸脱するか、もともと ALBI grade 2 点のいずれかの場合には、Child-Pugh B に悪化するリスクが高く、TACE にこだわらずに分子標的治療薬への切り替えを考慮すべきであると考えられた。

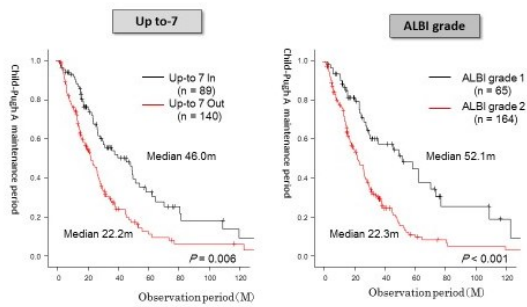


図 1. BCLC ステージ B かつ Child-Pugh A で初回 TACE によって治療された 275 例において、Child-Pugh A の維持期間を up-to-7 基準内か外か、ALBI grade 1 点か 2 点で比較 up-to-7 以外または ALBI grade 2 点の例では Child-Pugh A の維持期間が有意に短かった。

#### D. 考察

進行した肝細胞癌に対して複数の分子標的治療薬が使用可能となり、BCLC ステージ B の症例においては、TACE から分子標的治療薬に移行する時期も見極めが重要になっている。TACE の回数や TACE 不応の判断が重要であるという指摘があるが、客観的な指標は少ない。さらに、TACE 前にあらかじめ Child-Pugh B に悪化しやすい症例を把握して、すみやかに分子標的治療薬へ移行する例を見極めておくことが重要である。今回、多数例の Child-Pugh A かつ BCLC B の症例で初回 TACE によって治療した例において、Child-Pugh B へ悪化するのに関与する因子を解析したところ、up-to-7 基準逸脱例と ALBI grade 2 点であることが独立した因子であった。Up-to-7 基準外または ALBI grade 2 点の場合には、TACE にこだわらずに分子標的治療薬による治療を考慮すべきであると考えられる。

#### E. 結論

BCLC ステージ B かつ Child-Pugh A で初回 TACE によって治療した例においては、up-to-7 基準逸脱あるいは ALBI grade 2 点のいずれかである場合には、Child-Pugh B に肝予備能が低下しやすいため、分子標的治療薬への移行を考慮すべきである。

#### F. 健康危険情報

特別にはない。

#### G. 研究発表

##### 1) 論文発表

1. Yasui Y, Tsuchiya K, Kurosaki M, Takeguchi T, Takeguchi Y, Okada M, Wang W, Kubota Y, Goto T, Komiyama Y, Higuchi M, Takaura K, Hayashi T, Takada H, Tamaki N, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Asahina Y, Enomoto N, Himeno Y, Izumi N. Up-to-seven criteria as a useful predictor for tumor downstaging to within Milan criteria and Child-Pugh grade deterioration after initial conventional transarterial chemoembolization. *Hepatol Res*. 2018;48(6):442-450.
2. Higuchi M, Tamaki N, Kurosaki M, Watakabe K, Osawa L, Wang W, Okada M, Shimizu T, Takaura K, Takada H, Kaneko S, Yasui Y, Tsuchiya K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Izumi N. Prediction of hepatocellular carcinoma after sustained virologic responses using magnetic resonance elastography. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018 in press.
3. Yasui Y, Abe T, Kurosaki M, Matsunaga K, Higuchi M, Tamaki N, Watakabe K, Okada M, Wang W, Shimizu T, Takaura K, Masugi Y, Nakanishi H, Tsuchiya K, Takahashi Y, Itakura J, Sakurai U, Hashiguchi A, Sakamoto M, Izumi N. Non-invasive liver fibrosis assessment correlates with collagen and elastic fiber quantity in patients with hepatitis C. *Hepatol Res* 2019;49(1):33-41.
4. Yasui Y, Kurosaki M, Komiyama Y, Takada H, Tamaki N, Watakabe K, Okada M, Wang W, Shimizu T, Kubota Y, Higuchi M, Takaura K, Tsuchiya K, Nakanishi H, Takahashi Y, Itakura J, Enomoto N, Izumi N. Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein

predicts early occurrence of hepatocellular carcinoma after sustained virologic response by direct-acting antivirals for hepatitis C virus. Hepatol Res. 2018;48(13):1131-1139.

2) 学会発表

1. 中西裕之、黒崎雅之、泉並木. 肝硬変合併症治療における L-carnitine の臨床的意義についての検討. 第 42 回日本肝臓学会東部会シンポジウム 6 (2018 年 12 月 7 日、東京)
2. 土谷薫、黒崎雅之、泉並木. 更なる長期生存を目指した進行肝細胞癌における分子標的治療～治療導入のタイミングと現状の問題点～. 第 42 回日本肝臓学会東部会シンポジウム 2. (2018 年 12 月 7 日、東京)
3. 泉並木. 肝細胞癌における分子標的薬治療の進歩. 第 22 回日本肝臓学会大会 (2018 年 11 月 2 日、神戸)
4. 土谷薫、黒崎雅之、泉並木. SVR 後発癌例の画像的特徴と肝癌治療後症例における抗ウイルス療法の臨床的意義. 第 22 回日本肝臓学会大会(2018 年 11 月 2 日、神戸)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

- 1) 特許取得：なし
- 2) 実用新案登録：なし
- 3) その他：なし