

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、ガイドラインの策定：HCV 関連肝細胞癌切除後 DAA 療法および
アルコール性肝疾患関連肝細胞癌切除後断酒の意義

久保 正二 大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵外科学 准教授
(研究協力者) 竹村 茂一 大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵外科学 講師
(研究協力者) 田中 肖吾 大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵外科学 講師
(研究協力者) 新川 寛二 大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵外科学 病院講師

研究要旨

(1) HCV 関連肝細胞癌（肝癌）切除後成績に及ぼす直接作用型抗ウイルス剤（DAA）療法の意義を検討した。DAA-SVR 後肝癌と診断された 23 例を術前 DAA 群、肝癌切除後 DAA を投与し SVR となった 20 例を術後 DAA 群、DAA 療法非施行の 10 例を対照群とし、その治療成績を比較した。その結果、術前 DAA 群の術後無再発生存率は、術後 DAA 群および対照群のそれらに比較して高値であった。また、術前 DAA および術後 DAA 群の術後累積生存率は、対照群のそれに比較して高値であった。肝切除後 DAA 療法は肝癌再発を抑制できなかったものの、肝機能改善あるいは保持（術 1 年後 ALBI grade I）できることによって長期生存に寄与した。(2) アルコール性肝疾患併存肝癌切除後成績に及ぼす術後断酒の意義を検討した。アルコール性肝疾患関連肝癌切除 92 例のうち、術後 1 ヶ月あたり 1 日未満かつアルコール摂取量 20g 未満の場合、術後断酒と定義したところ、飲酒群は 36 例および断酒群は 56 例であった。両群の術後無再発生存率に差はみられなかったが、断酒群の術後累積生存率は飲酒群のそれに比較して高値であった。術後断酒は肝機能の改善あるいは保持により、肝癌術後長期予後が改善すると考えられた。

A. 研究目的

(検討 1) C 型肝炎ウイルス (HCV) 関連肝細胞癌（肝癌）切除後成績に及ぼす直接作用型抗ウイルス剤 (DAA) 療法の意義を検討した。

(検討 2) アルコール性肝疾患併存肝細胞癌に対する肝切除術後断酒の意義を検討した。

SVR となった 20 例を術後 DAA 群、DAA 療法非施行の 10 例を対照群とした。これら 3 群における肝機能の推移、術後無再発生存率、再発危険因子、術後累積生存率および予後不良因子を比較し、DAA 療法の意義を検討した。

(検討 2) アルコール性肝疾患併存肝癌切除後成績に及ぼす術後断酒の意義を検討した。対象はアルコール性肝疾患を背景とした肝癌対して根治切除可能であった初回肝切除 92 例であった。アルコール性肝疾患の診断基準は①HBs 抗原陰性かつ HCV 抗体陰性、②非ウイルス性

B. 研究方法

(検討 1) 対象は初発 C 型肝炎関連肝癌 (HCV 抗体陽性) に対し肝切除を施行した症例のうち、DAA-SVR 後肝癌と診断された 23 例を術前 DAA 群、肝癌切除後 DAA を投与し

慢性肝疾患の診断がない、および③1日あたりアルコール摂取量 60g 以上とした。また、術後 1 ヶ月あたり 1 日未満かつアルコール摂取量 20g 未満の場合、術後断酒と定義したところ、飲酒群は 36 例および断酒群は 56 例であった。それら 2 群の術後無再発および累積生存率、死因および再発部位と肝内再発時の初回治療を比較し、術後断酒の意義を検討した。

なお、検討 1 および 2 は大阪市立大学倫理委員会の承認を得て実施された。

C. 研究結果

(検討 1) 3 群の臨床的因子に差はみられなかったが、術前 DAA 群でアルブミン値が高く、AST、ALT および APRI 値は低かった。また、術前 DAA 群で腫瘍径が小さかった。術後 DAA 群で、術 1 年後に AST、ALT および APRI が低下していた。一方、対照群では Child-Pugh 分類や ALBI grade が術後進行した症例がみられた。術前 DAA 群の術後無再発生存率群は、術後 DAA 群および対照群のそれらに比較して高値であった。なお、再発形式の差はみられなかった。多変量解析による再発危険因子は術後 DAA 群、対照群、UICC stage であった。術前 DAA および術後 DAA 群の術後累積生存率は、対照群のそれに比較して高値であった。多変量解析により予後不良因子は術 1 年後 ALBI grade であった。死因をみると、対照群において肝不全による死亡例がみられた。肝切除後 DAA 療法によって肝癌再発は抑制できなかったものの、肝機能改善あるいは保持 (術 1 年後 ALBI grade I) できることによって肝癌切除後長期生存に寄与した。

(検討 2) 飲酒群に比較して、断酒群では BMI 高値例が少なく、腫瘍径 3cm 以上例が少なく、大量肝切除例が多かった。周術期成績に差はみられなかった。両群の無再発生存率に差はみられなかったが、断酒群の累積生存率は飲酒群のそれに比較して高値であった。単変量解析および多変量解析において、術後断酒が予後良好因

子であった。飲酒群に比較し、断酒群では肝臓関連死 (肝癌および肝硬変死) が少なかった。また、断酒群に比較し、飲酒群では Child-Pugh スコアの悪化 (A から B) 例が多かった。したがって、術後断酒は肝機能の改善あるいは保持により、肝癌切除後長期予後が改善すると考えられた。

D. 考察

術前 DAA によって SVR 後に診断された肝癌の予後は、HCV 陽性例に比較して良好であることは報告してきた。今回、術後 DAA 療法の意義をさらに検討した。その結果、術後 DAA 療法は肝癌再発を抑制しなかったものの、術後の肝機能を改善あるいは保持 (術 1 年後 ALBI grade I) することにより、肝不全による死亡はみられず、術後累積生存率が向上した。したがって術後 DAA は肝癌切除後成績を向上させる意義があると考えられた。一方、アルコール性肝疾患併存肝癌において、術後断酒によって術後無再発生存率に差はみられなかったものの、累積生存率は向上した。また、肝臓関連死 (肝癌および肝硬変) が減少し、飲酒群では Child-Pugh スコアの悪化 (A から B) 例が多かった。したがって、術後断酒は肝機能の改善あるいは保持により、肝癌術後長期予後が改善させる意義があると考えられた。

E. 結論

肝癌切除後 DAA 療法によって肝癌再発は抑制できなかったものの、肝機能改善あるいは保持 (術 1 年後 ALBI grade I) できることによって術後長期生存に寄与した。アルコール性肝疾患併存肝癌切除例において、肝癌切除後断酒は肝機能の改善あるいは保持により、癌術後長期予後を改善した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) 論文発表

1. Kawaguchi Y, Kubo S, et al. Effect of diameter and number of hepatocellular carcinomas on survival after resection, trans-arterial chemoembolization, and ablation. *American Journal of Gastroenterology* 2021;116 (8):1698-1708
2. Iida H, Kubo S, et al. Risk factors for incisional hernia according to different wound sites after open hepatectomy using combinations of vertical and horizontal incisions: A multicenter cohort study. *Annals of Gastroenterological Surgery* 2021;5 (5):701-710
3. Kaibori M, Kubo S, et al. Impact of hepatitis C virus on survival in patients undergoing resection of intrahepatic cholangiocarcinoma: report of a Japanese nationwide survey. *Hepatology Research* 2021;51 (8):890-901
4. Tanaka S, Kubo S, et al. Postoperative direct-acting antiviral treatment after liver resection in patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Hepatology Research* 2021;51 (11):1102-1114
5. Kinoshita M, Kubo S, et al. Impact of advancing age on the status and risk of postoperative infection after liver resection. *World Journal of Surgery* 2021;45 (11):3386-3394
6. Shirai D, Kubo S, et al. Impact of alcohol abstinence on survival after hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients with alcohol-related liver disease. *Annals of Medicine and Surgery (London)* 2021;68:102644
7. Shinkawa H, Kubo S, et al. The prognostic impact of tumor differentiation on recurrence and survival after resection of hepatocellular carcinoma is dependent on tumor size. *Liver Cancer* 2021;10 (5):461-472
8. Kinoshita M, Kubo S, et al. Indications of laparoscopic repeat liver resection for recurrent hepatocellular carcinoma. *Annals of Gastroenterological Surgery* 2021;6 (1):119-126
9. Ishihara A, Kubo S, et al. Superiority of laparoscopic liver resection to open liver resection in obese individuals with hepatocellular carcinoma. *Annals of Gastroenterological Surgery* 2021;6 (1):135-148
10. Matsui T, Kubo S, et al. Identification of microRBA-96-5p as a postoperative, prognostic microRNA predictor in non-viral hepatocellular carcinoma. *Hepatology Research* 2021; 52 (1):93-104
11. Shinkawa H, Kubo S, et al. Impact of laparoscopic parenchyma-sparing resection of lesions in the right posterosuperior liver segments on surgical outcomes: a multicenter study based on propensity score analysis. *Surgery (in press)*
12. Kubo S, et al. Liver Cancer Study Group of Japan clinical practice guidelines for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Liver Cancer (in press)*

2) 学会発表

1. Tanaka S, Kubo S, et al. Development of nomogram to predict postoperative loss of independence following liver resection in older adults: a prospective multicenter study with Bootstrap analysis. 第33回日本肝胆膵外科学会学術集会 (2021年6月2日、大阪)
2. Shinkawa H, Kubo S, et al. Management of infectious complications after hepatic resection. 第33回日本肝胆膵外科学会学術集会 (2021年6月2日、大阪)
3. Kinoshita M, Kubo S, et al. Laparoscopic

- liver resection for the posteriorsuperior segmens-standardized technique with caudal vie and transthoracic intercostal trocar. 第33回日本肝胆膵外科学会学術集会 (2021年6月2日、大阪)
4. 田中肖吾、久保正二、他. 直接作用型抗ウイルス薬によるウイルス学的著効後に指摘された C 型肝炎関連肝細胞癌の外科治療成績：傾向スコアマッチングによる比較検討. 第57回日本肝臓学会総会 (2021年6月17日、札幌)
 5. 竹村茂一、久保正二、他. 進行肝がんに対する分子標的薬治療における併用療法の意義. 第57回日本肝臓学会総会 (2021年6月17日、札幌)
 6. 白井大介、久保正二、他. アルコール性肝疾患を背景とした肝細胞癌に対する肝切除術後断酒の意義. 第57回日本肝臓学会総会 (2021年6月17日、札幌)
 7. 新川寛二、久保正二、他. 門脈圧亢進症併存肝細胞癌に対する腹腔鏡下肝切除の意義. 第57回日本肝臓学会総会 (2021年6月17日、札幌)
 8. 久保正二、他. 肝臓診療ガイドライン第5版「公聴会」：第4章 手術. 第57回日本肝臓学会総会 (2021年6月17日、札幌)
 9. 新川寛二、久保正二、他. 肝細胞癌術後肝外再発と早期肝内再発を予測するノモグラムの開発. 第76回日本消化器外科学会総会 (2021年7月7日、京都)
 10. 田中肖吾、久保正二、他. 高齢者に対する肝切除における術前フレイル判定の意義：前向き他施設共同研究からの考察. 第76回日本消化器外科学会総会 (2021年7月7日、京都)
 11. 白井大介、久保正二、他. 肝細胞癌における年齢調整チャールソン併存疾患指数と術後予後との関連. 第76回日本消化器外科学会総会 (2021年7月7日、京都)
 12. 田中肖吾、久保正二、他. 高齢者肝臓の切除治療標準化で残された課題と未来像. 第57回日本肝臓学会 (2021年7月22日、鹿児島)
 13. 田中肖吾、久保正二、他. フレイルを有する高齢者に対する肝切除が短期治療成績に及ぼす影響に関する前向き他施設共同研究. 第83回日本臨床外科学会総会 (2021年11月18日、東京)
 14. 肝細胞癌における肝切除術後感染に対する腹腔鏡下手術の意義. 第34回日本外科感染症学会学術集会 (2021年12月17日、小倉)
- 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