

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

切除不能肝細胞癌に対するアテゾリツマブ+ベバシズマブ併用療法の効果にかかわる因子、とくに筋肉量との関連性

泉 並木 武蔵野赤十字病院 院長

切除不能肝細胞癌に対するアテゾリツマブ+ベバシズマブ併用療法の効果にかかわる因子、特に筋肉量の増減との関連について解析した。筋肉量は腰椎 L3 レベルの CT スキャンを筋肉の断面積量で算出し、治療開始前と 6~14 週間目を比較した。筋肉量が低下しない例では、低下例と比較して無増悪生存率(PFS)が長いことが判明した。アテゾリツマブ+ベバシズマブ併用療法中は BCAA をはじめとした栄養療法と運動療法によって筋肉量を保つことが治療効果の改善につながる。

A 研究目的

切除不能肝細胞癌に対して、第一選択薬としてアテゾリツマブ+ベバシズマブが広く用いられているが、その治療効果と関連する因子は明らかになっていない。肝細胞癌に併発する肝硬変では筋肉量(skeletal muscle mass; SMI) の減少が病態に関与することが報告されているが、肝細胞癌の治療効果との関連は明らかになっていない。そこで、アテゾリツマブ+ベバシズマブ治療を行った症例について、筋肉量の変化と治療効果の関連を検討した。

B 研究方法

(倫理面への配慮)

切除不能肝細胞癌に対して、第一選択薬としてアテゾリツマブ+ベバシズマブ治療を施行した 32 例について、腰椎 L3 レベルの CT スキャンによって、筋肉量の面積を算出して SMI とし、治療効果との関連を検討した。筋肉量は、治療前と治療開始 6~14 週間目に測定した。SMI は L3 レベルの CT スキャン画像を用いて Slice Omatic ソフトウエアによって測定し、日

本肝臓学会のガイドラインに準拠して男性 $\leq 42\text{cm}^2/\text{m}^2$ 、女性 $\leq 32\text{cm}^2/\text{m}^2$ を pre-sarcopenia と定義し、治療開始 6~14 週間目と比較して減少していたか否かで区別した。治療開始後に造影 CT スキャンを行い、肝細胞癌に対する治療効果は mRECIST 基準によって判定し、無増悪生存率や肝機能、腫瘍マーカーとの関連を検討した。また、治療効果と腫瘍マーカーの推移、好中球/リンパ球数比、腫瘍ステージとの関連について解析した。

(倫理面への配慮) 臨床試験の目的・方法、治療の副作用、患者に関する個人情報等の守秘義務、患者の権利保護等について十分な説明を行い、患者が熟考するに十分な時間と理解の後に書面による同意を得たうえで臨床試験を遂行した(新 GCP に遵守)。既に医療保険が認められている治療法においても上記に準じて書面の同意書を得ている。

C 研究結果

SMI は 32 例中 18 例で減少しており、14 例で不変であった。SMI 不変群と低下群で、無増

悪生存率(PFS)を比較したところ、有意に不変群の方が低下群より PFS が長かった (図)。

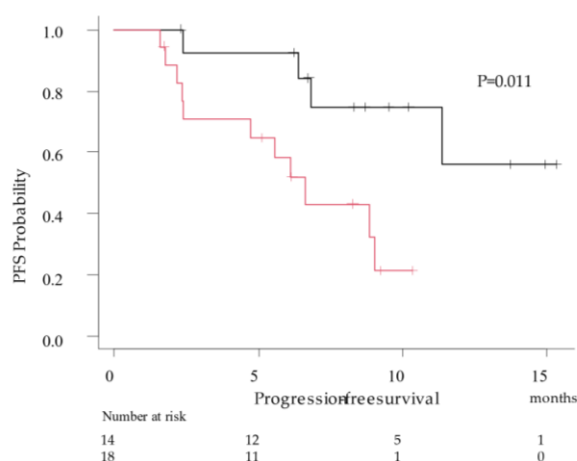


図 SMI 低下例 (赤) は不変例 (黒) に比較して有意に PFS が短い。

D 考察

アテゾリツマブ+ベバシズマブ併用療法は第一選択薬としての効果が高いことが確認された。さらにこの効果を改善させるために、筋肉量を保っておくことが重要である。切除不能の肝細胞癌に対する薬物治療中には、栄養状態をたもち運動など日常生活を指導していくことが重要である。

E 結論

アテゾリツマブ+ベバシズマブ併用療法は、切除不能肝細胞癌の治療として有用であり、治療中に筋肉量をたもつことが治療効果の改善に重要であることが示された。

F 健康危険情報

特になし。

G 研究発表

1.論文発表

1. Ajmera V, Kim BK, Yang K, Majzoub AM, Nayfeh T, Tamaki N, Izumi N, Nakajima A, Idilman R, Gumussoy M, Oz DK, Erden A, Quach NE, Tu X, Zhang X, Nouredin M, Allen AM, Loomba R. Liver Stiffness on Magnetic Resonance Elastography and the

MEFIB Index and Liver-Related Outcomes in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Participants. *Gastroenterology* 2022; 163:1079-83.

2. Kaneko S, Tsuchiya K, Yasui Y, Tanaka Y, Inada K, Ishido S, Kirino S, Yamashita K, Hayakawa Y, Nobusawa T, Matsumoto H, Kakegawa T, Higuchi M, Takaura K, Tanaka S, Maeyashiki C, Tamaki N, Takahashi Y, Nakanishi H, Irie T, Ariizumi SI, Kurosaki M, Izumi N. Conversion surgery for hepatocellular carcinoma after tyrosine kinase inhibitor treatment. *JGH Open* 2022; 21:301-310.
3. Higuchi M, Tamaki N, Kurosaki M, Inada K, Kirino S, Yamashita K, Hayakawa Y, Osawa L, Takaura K, Maeyashiki C, Kaneko S, Yasui Y, Takahashi Y, Tsuchiya K, Nakanishi H, Itakura J, Loomba R, Enomoto N, Izumi N. Longitudinal association of magnetic resonance elastography-associated liver stiffness with complications and mortality. *Aliment Pharmacol Ther* 2022; 55:292-301.
4. Kaneko S, Kurosaki M, Tsuchiya K, Yasui Y, Hayakawa Y, Inada K, Tanaka Y, Ishido S, Kirino S, Yamashita K, Nobusawa T, Matsumoto H, Kakegawa T, Higuchi M, Takaura K, Tanaka S, Maeyashiki C, Tamaki N, Takahashi Y, Nakanishi H, Izumi N. Clinical evaluation of Elecsys PIVKA-II for patients with advanced hepatocellular carcinoma. *PLoS One* ; 2022; 10: 17(3):e0265235.
5. Hayakawa Y, Tsuchiya K, Kurosaki M, Yasui Y, Kaneko S, Tanaka Y, Ishido S, Inada K, Kirino S, Yamashita K, Nobusawa T, Matsumoto H, Kakegawa T, Higuchi M, Takaura K, Tanaka S, Maeyashiki C, Tamaki N, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Asahina Y, Okamoto R, Izumi N. Early experience of

- atezolizumab plus bevacizumab therapy in Japanese patients with unresectable hepatocellular carcinoma in real-world practice. *Invest New Drugs* 2022; 40:392-402.
6. Yamashita K, Kurosaki M, Nakanishi H, Tanaka Y, Ishido S, Inada K, Kirino S, Hayakawa Y, Matsumoto H, Nobusawa T, Kakegawa T, Higuchi M, Takaura K, Tanaka S, Maeyashiki C, Kaneko S, Tamaki N, Yasui Y, Tsuchiya K, Takahashi Y, Miyazaki R, Ashikaga T, Enomoto N, Izumi N. Simple algorithm to narrow down the candidates to receive echocardiography in patients with chronic liver disease for suspected pulmonary hypertension. *JGH Open* 2022; 16:774-781.
 7. Ishido S, Tsuchiya K, Kano Y, Yasui Y, Takaura K, Uchihara N, Suzuki K, Tanaka Y, Miyamoto H, Yamada M, Matsumoto H, Nobusawa T, Keitoku T, Tanaka S, Maeyashiki C, Tamaki N, Takahashi Y, Nakanishi H, Sakurai U, Asahina Y, Okamoto R, Kurosaki M, Izumi N. Clinical Utility of Comprehensive Genomic Profiling in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Cancers* 2023; 24: 719. doi: 10.3390.
 8. Matsumoto H, Tsuchiya K, Nakanishi H, Hayakawa Y, Yasui Y, Uchihara N, Suzuki K, Tanaka Y, Miyamoto H, Ishido S, Yamada M, Keitoku T, Nobusawa T, Higuchi M, Takaura K, Tanaka S, Maeyashiki C, Tamaki N, Takahashi Y, Kurosaki M, Asahina Y, Okamoto R, Izumi N. Clinical Usefulness of Monitoring Muscle Volume during Atezolizumab Plus Bevacizumab Therapy in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Cancers* 2022; 21: 14(14):3551. doi: 10.3390.
 9. Kirino S, Tamaki N, Kurosaki M, Kaneko S, Inada K, Tanaka Y, Ishido S, Yamashita K, Nobusawa T, Matsumoto H, Hayakawa Y, Kakegawa T, Higuchi M, Takaura K, Tanaka S, Maeyashiki C, Yasui Y, Takahashi Y, Tsuchiya K, Nakanishi H, Okamoto R, Izumi N. Alanine aminotransferase levels as therapeutic targets after nucleotide/nucleoside analog therapy in patient with chronic hepatitis B. *Hepatol Res* 2023; 53: 35-43.
 10. Keitoku T, Tamaki N, Kurosaki M, Inada K, Kirino S, Uchihara N, Suzuki K, Tanaka Y, Miyamoto H, Ishido S, Yamada M, Nobusawa T, Matsumoto H, Higuchi M, Takaura K, Tanaka S, Maeyashiki C, Kaneko S, Yasui Y, Takahashi Y, Tsuchiya K, Nakanishi H, Asahina Y, Okamoto R, Izumi N. Effect of fatty liver and fibrosis on hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis B who received nucleic acid analog therapy. *J Viral Hepat* 2023; 30: 297-302.
- ## 2.学会発表
1. 泉並木 特別発言 シンポジウム 2 肝がんのマネジメントー発がん予防・内科治療・外科治療・再発予防 第 58 回日本肝臓学会総会 (2022 年 6 月 2 日、横浜市)
 2. 土谷薫、黒崎雅之、泉並木. Up to seven criteria out of the BCLC stage B 切除不能肝癌の治療戦略 第 58 回日本肝臓学会総会シンポジウム 2 (2022 年 6 月 2 日、横浜市)
 3. 中西裕之、黒崎雅之、泉並木. 肝性腹水に対する tolvaptan 治療の奏功・予後と神経体液性因子の関係に関する検討 第 58 回日本肝臓学会総会パネルディスカッション 2 (2022 年 6 月 2 日、横浜市)
 4. 黒崎雅之、板倉潤、泉並木. 全国規模のレジストリ研究の効果と問題点 第 58 回日本肝臓学会総会パネルディスカッション 4 (2022 年 6 月 3 日、横浜市)
 5. 高浦健太、黒崎雅之、泉並木. 進行肝細胞癌患者における加齢と筋肉量の関連およ

び治療法別の加齢による影響の検討 第
58 回日本肝臓学会総会ワークショップ 3
(2022 年 6 月 2 日、横浜市)

6. 黒崎雅之、板倉潤、泉並木. DAA 治療不成功例の薬剤耐性と再治療成績 第 108 回日本消化器病学会総会シンポジウム 12 (2022 年 4 月 21 日、東京)
7. 土谷薫、黒崎雅之、泉並木. 肝外転移を伴う切除不能肝癌に対する新規治療戦略～肝内転移の有無と肝外転移部位に着目して～ 第 108 回日本消化器病学会総会シンポジウム 13 (2022 年 4 月 23 日、東京)

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