

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：肝細胞癌切除後早期再発予測のノモグラムの作成

久保正二 大阪公立大学大学院医学研究科肝胆膵外科学 客員教授
(研究協力者)

田中肖吾 大阪公立大学大学院医学研究科肝胆膵外科学 講師

新川寛二 大阪公立大学大学院医学研究科肝胆膵外科学 病院講師

木下正彦 大阪公立大学大学院医学研究科肝胆膵外科学 病院講師

肝細胞癌（肝癌）術後の肝外再発と早期肝内再発は予後不良因子であり、治療戦略確立のためには重要な臨床課題である。そこで、肝切除術後の肝外再発と早期肝内再発を術前予測するノモグラムを開発した。1990年6月～2018年12月に当科で根治切除可能であった初回肝切除1206例を対象とした。赤池情報量基準を用いた多変量ロジスティック回帰分析により変数を選択し、肝外再発と早期肝内再発（術後1年以内）を予測するノモグラムを作成した。ノモグラムの予測性能は concordance index で評価し、さらに bootstrapping 法を用いた calibration によりノモグラムの予測値と実測値を比較した。検討項目は年齢、性別、Child-Pugh class、ALT 値、 α -fetoprotein > 200 ng/ml、腫瘍サイズ(3-5 cm, or > 5 cm vs ≤ 3 cm)、多発腫瘍、画像診断静脈侵襲、画像診断門脈侵襲、画像診断腫瘍辺縁不整、切離面腫瘍露出、出血量、肝硬変とした。その結果、肝外再発は95例(7.9%)、早期肝内再発は296例(24.5%)に認められた。肝外再発の予測因子には α -fetoprotein > 200 ng/ml、腫瘍サイズ(3-5 cm, or > 5 cm vs ≤ 3 cm)、画像診断静脈侵襲が選択され、concordance index は0.75であった。早期肝内再発の予測因子には腫瘍サイズ(3-5 cm, or > 5 cm vs ≤ 3 cm)、多発腫瘍、画像診断門脈侵襲、切離面腫瘍露出が選択され、concordance index は0.67であった。calibration による肝外再発と早期肝内再発を予測するノモグラムの予測値と実測値の一致は良好であった。今回、肝癌に対する肝切除術後の肝外再発と早期肝内再発を術前予測するノモグラムを開発した。肝癌に対する治療戦略確立のために本ノモグラムは有用と考えられた。

A 研究目的

肝癌術後の肝外再発と早期肝内再発は予後不良因子であり、治療戦略確立のためには重要な臨床課題である。そこで、肝切除術後の肝外再発と早期肝内再発を術前予測するノモグラムを開発した。

B 研究方法

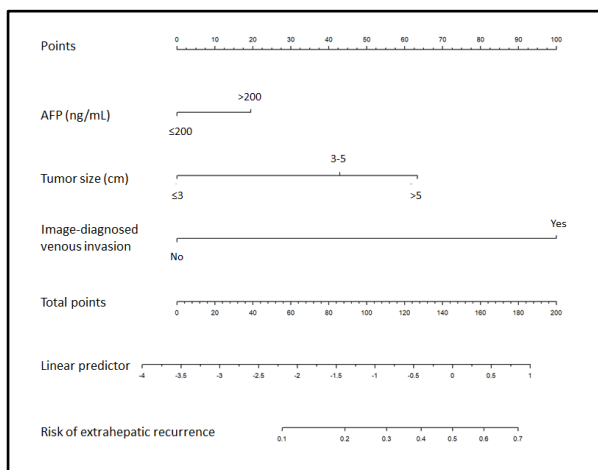
1990年6月～2018年12月に当科で根治切除可能であった初回肝切除1206例を対象とした。赤池情報量基準を用いた多変量ロジスティック回帰分析により変数を選択し、肝外再発と早期肝内再発（術後1年以内）を予測するノモグラムを作成した。ノモグラムの予測性能は concordance index で評価し、さらに bootstrapping 法を用いた calibration によりノ

モグラムの予測値と実測値を比較した。検討項目は年齢、性別、Child-Pugh class、ALT 値、 α -fetoprotein > 200 ng/ml、腫瘍サイズ(3-5 cm, or >5 cm vs \leq 3 cm)、多発腫瘍、画像診断静脈侵襲、画像診断門脈侵襲、画像診断腫瘍辺縁不整、切離面腫瘍露出、出血量、肝硬変とした。

なお、本研究は大阪市立大学（現大阪公立大学）倫理委員会の承認を得て実施された。

C 研究結果

肝外再発は 95 例(7.9%)、早期肝内再発は 296 例(24.5%)に認められた。肝外再発の予測因子には α -fetoprotein > 200 ng/ml、腫瘍サイズ(3-5 cm, or >5 cm vs \leq 3 cm)、画像診断静脈侵襲が選択され、concordance index は 0.75 であった。早期肝内再発の予測因子には腫瘍サイズ(3-5 cm, or >5 cm vs \leq 3 cm)、多発腫瘍、画像診断門脈侵襲、切離面腫瘍露出が選択され、concordance index は 0.67 であった。calibration による肝外再発と早期肝内再発を予測するノモグラムの予測値と実測値の一致は良好であった。



D 考察

肝癌切除術後の肝外再発と早期肝内再発を術前予測するノモグラムを開発したが、肝外再発と早期肝内再発を予測するノモグラムの予測値と実測値の一致は良好であった。したがって、本ノモグラムは、肝外再発と早期肝内再発

を予測するだけでなく、適切な肝切除適応の選択や肝切除後の補助薬物療法の適応決定に有用であることが考えられる。

E 結論

今回、肝癌に対する肝切除術後の肝外再発と早期肝内再発を術前予測するノモグラムを開発した。肝癌に対する治療戦略確立のために本ノモグラムは有用と考えられた。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

1.論文発表

- Shinkawa H, Hirokawa F, Kaibori M, Kabata D, Nomi T, Ueno M, Ikoma H, Nakai T, Iida H, Tanaka S, Komeda K, Kosaka H, Hokuto D, Hayami S, Morimura T, Matsumoto M, Maehira H, Takemura S, Kubo S. 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* 2022;171(5):1311-1319
- Morise Z, Aldrighetti L, Belli G, Ratti F, Cheung TT, Lo CM, Tanaka S, Kubo S, Okamura Y, Uesaka K, Monden K, Sadamori H, Hashida K, Kawamoto K, Gotohda N, Chen K, Kanazawa A, Takeda Y, Ohmura Y, Ueno M, Ogura T, Suh KS, Kato Y, Sugioka A, Belli A, Nitta H, Yasunaga M, Cherqui D, Halim NA, Laurent A, Kaneko H, Otsuka Y, Kim KH, Cho HD, Lin CC, Ome Y, Seyama Y, Troisi RI, Berardi G, Rotellar F, Wilson GC, Geller DA, Soubrane O, Yoh T, Kaizu T, Kumamoto Y, Han HS, Ekmekcigil E, Dagher I, Fuks D, Gayet B, Buell JF, Ciria R, Briceno J, O'Rourke N, Lewin J, Edwin B, Shinoda M, Abe Y, Hilal MA, Alzoubi M, Tanabe M,

- Wakabayashi G. An international retrospective observational study of liver functional deterioration after repeat liver resection for patients with hepatocellular carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2022;14(11):2598
3. ○ Okushin K, Tateishi R, Takahashi A, Uchino K, Nakagomi R, Nakatsuka T, Minami T, Sato M, Fujishiro M, Hasegawa K, Eguchi Y, Kanto T, Kubo S, Yoshiji H, Miyata H, Izumi N, Kudo M, Koike K. Current status of primary liver cancer and decompensated cirrhosis in Japan: launch of a nationwide registry for advanced liver diseases (REAL). *J Gastroenterol* 2022;57(8):587-597
 4. Uchida-Kobayashi S, Kageyama K, Takemura S, Matsumoto K, Odagiri N, Jogo A, Kotani K, Kozuka R, Motoyama H, Kawamura E, Hagihara A, Yamamoto A, Fujii H, Tanaka S, Enomoto M, Tamori A, Miki Y, Kubo S, Kawada N. Efficacy of rechallenge transcatheter arterial chemoembolization after lenvatinib treatment for advanced hepatocellular carcinoma. *JGH Open*. 2022 Sep 21;6(11):754-762.
 5. ○ Kinoshita M, Tanaka S, Kodai S, Takemura S, Shinkawa H1, Ohira G, Nishio K, Tauchi J, Kanazawa A, Kubo S. Increasing incidence and severity of post-hepatectomy adhesion around the liver may be influenced by the hepatectomy-related operative procedures. *Asian J Surg* 2023;46 (1): 228-235
 6. ○ Kubo S, Nagano H, Tsujie M, Seo S, Gotoh K, Wada H, Nakashima S, Ioka T. Microsatellite instability in patients with hepato-biliary-pancreatic malignancies in clinical practice (KHBO 1903). *Int J Clin Oncol* 2022;27 (8):1340-1347
 7. ○ Shirai D, Shinkawa H, Kabata D, Takemura S, Tanaka S, Amano R, Kimura K, Ohira G, Nishio K, Tauchi J, Kinoshita M, Kubo S. Laparoscopic liver resection reduces postoperative infection in patients with hepatocellular carcinoma: a propensity score-based analysis. *Surg Endosc* 2022;36(12):9194-9203
 8. Tanaka S, Noda T S, Komeda K, Kosaka H, Iida H, Ueno M, Hokuto D, Ikoma H, Nakai T, Kabata D, Shinkawa H, Kobayashi S, Hirokawa F, Mori H, Hayami S, Moriyama R, Matsumoto M, Ishizawa T, Kubo S, Kaibori M. Surgical outcomes for hepatocellular carcinoma in patients with Child–Pugh class B: A retrospective multicenter study. *J Gastrointest Surg* 2023;27(2):283-295
 9. Tanaka S, Kubo S, Ishizawa T. Positioning of minimally invasive liver surgery for hepatocellular carcinoma: From laparoscopic to robot-assisted liver resection. *Cancers (Basel)* 2023;15(2):488
 10. Aramaki O, Takayama T, Matsuyama Y, Kubo S, Kokudo N, Kurosaki M, Murakami T, Shiina S, Kudo M, Sakamoto M, Nakashima O, Fukumoto T, Iijima H, Eguchi S, Soejima Y, Makuuchi M. Reevaluation of Makuuchi's criteria for resecting hepatocellular carcinoma: A Japanese nationwide survey. *Hepatol Res* 2023 Feb;53(2):127-134
 11. Nomi T, Kaibori M, Tanaka S, Hirokawa F, Hokuto D, Noda T, Ueno M, Nakai T, Ikoma H, Iida H, Matsui K, Komeda K, Hayami S, Eguchi H, Matsumoto M, Morimura R, Maehira H, Yoshikawa T, Kubo S. Short- and long-term outcomes of laparoscopic versus open repeat liver resection for hepatocellular carcinoma: A multicenter study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2023;30(3):283-292
- 2.学会発表
1. 荒牧 修、久保正二、他. 肝細胞癌切除術

- における幕内基準の検証:日本肝癌研究会
全国集計データ解析. 第 122 回日本外科学
会定期学術集会 (2022/4/1、熊本)
2. 新川寛二、久保正二、他. Intermediate stage
HCC に対する Upfront surgery よる治療戦
略. 第 122 回日本外科学会定期学術集会
(2022/4/1、熊本)
 3. 木下正彦、久保正二、他. 再肝切除におけ
る腹腔鏡下手術の適応とは? <手術難易
度を踏まえた適応判断>. 第 122 回日本外
科学会定期学術集会 (2022/4/1、熊本)
 4. 白井大介、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 122 回日本外科学会定期学術集会
(2022/4/1、熊本)
 5. 新川寛二、久保正二、他. Intermediate stage
肝細胞癌に対する肝切除を主軸とした治
療戦略. 第 108 回日本消化器病学会総会
(2022/4/21、東京)
 6. 新川寛二、久保正二、他. 人工知能による
深層学習を活用した肝細胞癌の術前 CT 画
像を用いた早期再発予測モデルの開発.
第 58 回日本肝癌研究会 (2022/5/1、東京)
 7. Iida H, Kubo S, et al. Superiority of CRP-
Albumin-Lymphocyte index (CALLY index)
as a non-invasive prognostic biomarker after
hepatectomy for hepatocellular carcinoma. 第
34 回日本肝胆膵外科学会学術集会
(2022/6/10、松山)
 8. Tanaka S, Kubo S, et al. Short- and long-term
outcomes after liver resection in elderly with
frailty. 第 34 回日本肝胆膵外科学会学術集
会 (2022/6/11、松山)
 9. 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. 第 34
回日本肝胆膵外科学会学術集会 (2022/6/11、
松山)
 10. Shirai D, Kubo S, et al. Laparoscopic liver
resection reduces postoperative infection in
patients with hepatocellular carcinoma. 第 34
回日本肝胆膵外科学会学術集会 (2022/6/11、
松山)
 11. Okada T, Kubo S, Impact of type IV collagen
7s domain (7s collagen) on posthepatectomy
liver failure (PHLF) in patients undergoing
liver resection of hepatocellular carcinoma
(HCC). 第 34 回日本肝胆膵外科学会学術
集会 (2022/6/11、松山)
 12. 新川寛二、久保正二、他. 肝切除術後手術
部位感染に対する治療戦略. 第 77 回日本
消化器外科学会総会 (2022/7/20、横浜)
 13. 木下正彦、久保正二、他. 当科における腹
腔鏡下再肝切除の適応および肝切除術後
癒着防止に向けた取り組み. 第 77 回日本
消化器外科学会総会 (2022/7/20、横浜)
 14. 岡田拓真、久保正二、他. 肝細胞癌術後肝
不全に対する治療戦略. 第 77 回日本消化
器外科学会総会 (2022/7/20、横浜)
 15. 田中肖吾、久保正二、他. 高齢者肝切除後
の末永い自立生活を目指した取り組み-フ
レイルの観点から-. 第 77 回日本消化器外
科学会総会 (2022/7/22、横浜)
 16. 田中肖吾、久保正二、他. COVID-19 アウ
トブレイクが肝細胞癌外科治療に及ぼし
た影響. 第 30 回日本消化器関連学会週間
(2022/10/28、福岡)
 17. 太田将仁、久保正二、他. 肝細胞癌切除症
例における予後予測因子に関する検討:多
施設共同研究. 第 30 回日本消化器関連学
会週間 (2022/10/28、福岡)
 18. 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術前予測するノ
モグラム. 第 30 回日本消化器関連学会週
間 (2022/10/29、福岡)
 19. 木下正彦、久保正二、他. 安全な腹腔鏡下
再肝切除を目指した適応基準の設定と手
術手技. 第 85 回日本臨床外科学会総会
(2022/11/24、福岡)

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