

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

長谷川 潔 東京大学医学部附属病院 肝胆膵外科・人工臓器移植外科 教授
(研究協力者)
國土 貴嗣 東京大学医学部附属病院 肝胆膵外科・人工臓器移植外科 助教
伊藤 橋司 東京大学医学部附属病院 肝胆膵外科・人工臓器移植外科 助教
関 裕介 東京大学医学部附属病院 肝胆膵外科・人工臓器移植外科 特任臨床医

初発の肝細胞癌治療後、再発に対して肝切除を受けた患者につき、背景肝因子、肝機能、腫瘍因子について人口動態解析を行なった

A 研究目的

肝細胞癌患者では治療として肝切除が行われた後も頻回に再発をきたす。再発に対して条件を満たした患者では再肝切除が行われるが、どのような因子が再肝切除率に影響しているかは明らかではない。初発の肝細胞癌治療後、再発をきたした患者における、再肝切除率に影響を与える因子を明らかにする。

B 研究方法

2018年4月1日～2021年1月30日に初発の肝細胞癌と診断され、治療を受けた症例を対象とした。1回目、2回目、3回目に肝切除を受けた症例につき、治療時点での、背景肝因子、肝機能、腫瘍因子について人口動態解析を行なった。また、1回目、2回目、3回目に治療時点で肝切除と穿刺療法を除くその他の治療(以下その他の治療)を受けた症例につき、背景肝因子、肝機能、腫瘍因子について人口動態解析を行なった。

C 研究結果

1回目、2回目、3回目の治療を受けた症例は

8269名、1935名、796名であった。そのうち、肝切除が行われた症例は1回目3628名、2回目220名、3回目29名であった。1回目、2回目、3回目の肝切除時の比較では、初回切除に比べて再発時の肝切除の方が、血清アルブミン値、プロトロンビン値が有意に低値であった。また、初回治療に比べて再発時の肝切除の方が、腫瘍個数が少なく、肝外転移を有する割合が高かった。

1回目の治療で1回目、2回目、3回目に治療時点でその他の治療を受けた症例2984名、1200名、597名であった。各治療回における肝切除とその他の治療を受けた症例の比較では、初回治療では、肝切除群で有意に年齢が若く、腫瘍マーカーが低く、腫瘍因子(腫瘍個数、腫瘍径、脈管侵襲)の進行度が低かった。3回目治療では、手術治療とその他の治療患者の背景因子で差はなく、腫瘍数で有意な差を認め、手術治療群のほうがその他の治療よりも個数が少なかった。

D 考察

肝切除を受けた症例において、1回目、2回目、

3 回目と治療回数が増えるに従って肝機能が有意に低値であり、肝切除による残肝容量の低下の影響が考えられた。また、初回治療に比べて再発時の肝切除の方が、腫瘍個数が少なく、腫瘍条件が良い場合に再肝切除が選択される傾向が伺えた。肝切除とその他の治療の比較では、年齢、腫瘍マーカー、腫瘍因子で有意な差を認め、患者条件と腫瘍条件が良い場合に肝切除が選択される傾向を認めたが、治療回数が増えるにつれて患者条件よりも腫瘍条件が治療選択に寄与すると考えられた。使用したデータの期間が2018年4月1日～2021年1月30日であり、データのアップデートにより複数回治療例の症例数増加が期待され、再肝切除に影響を及ぼす因子につきさらなる解析を行う予定である。

E 結論

肝細胞癌に対して肝切除を行った症例についての人口動態解析を行なった。今後、アップデートされたデータを元に、再発時の再肝切除の有無を目的変数として、多重ロジスティック回帰を用いて、再肝切除に影響を及ぼす因子を分析する。

F 健康危険情報

本研究に伴う健康危険情報は無い。

G 研究発表

1. 論文発表

1. Hasegawa K, Takemura N, Yamashita T, Watadani T, Kaibori M, Kubo S, Shimada M, Nagano H, Hatano E, Aikata H, Iijima H, Ueshima K, Ohkawa K, Genda T, Tsuchiya K, Torimura T, Ikeda M, Furuse J, Akahane M, Kobayashi S, Sakurai H, Takeda A, Murakami T, Motosugi U, Matsuyama Y, Kudo M, Tateishi R. Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2021 Version (5th JSH-HCC

Guidelines). *Hepatol Res.* Online ahead of print. 2023.

2. Ichida A, Kokudo T, Shimada S, Hatano E, Kubo S, Kato Y, Ishikawa Y, Mori A, Baba H, Matsuyama Y, Endo I, Yamaue H, Yamamoto M, Kokudo N, Hasegawa K. Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma with Tumor Thrombus in the Inferior Vena Cava or Right Atrium: A Large-scale Multicenter Survey Conducted in Japan. *Ann Surg* Online ahead of print. 2022.
3. Famularo S, Donadon M, Cipriani F, Fazio F, Ardito F, Iaria M, Perri P, Conci S, Dominioni T, Lai Q, La Barba G, Patauner S, Molfino S, Germani P, Zimmiti G, Pinotti E, Zanello M, Fumagalli L, Ferrari C, Romano M, Delvecchio A, Valsecchi MG, Antonucci A, Piscaglia F, Farinati F, Kawaguchi Y, Hasegawa K, Memeo R, Zanus G, Griseri G, Chiarelli M, Jovine E, Zago M, Abu Hilal M, Tarchi P, Baiocchi GL, Frena A, Ercolani G, Rossi M, Maestri M, Ruzzenente A, Grazi GL, Dalla Valle R, Romano F, Giuliante F, Ferrero A, Aldrighetti L, Bernasconi DP, Torzilli G; HE.RC.O.LE.S. Group. Machine Learning Predictive Model to Guide Treatment Allocation for Recurrent Hepatocellular Carcinoma After Surgery. *JAMA Surg* Online ahead of print. 2022.
4. Kokudo T, Kokudo N, Hasegawa K. Oncological benefit of anatomic resection for patients with hepatocellular carcinoma. *Surg Today* Online ahead of print. 2022.
5. Kokudo T, Ishizawa T, Nagata R, Ichida A, Mihara Y, Kawaguchi Y, Akamatsu N, Kaneko J, Arita J, Kokudo N, Hasegawa K. Optimal tumor numbers in surgical candidates for multiple hepatocellular carcinomas. *Surgery* 172(4):1174-1178 2022.
6. Arita J, Ichida A, Nagata R, Mihara Y,

- Kawaguchi Y, Ishizawa T, Akamatsu N, Kaneko J, Hasegawa K. Conversion surgery after preoperative therapy for advanced hepatocellular carcinoma in the era of molecular targeted therapy and immune checkpoint inhibitors. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 29(7):732-740 2022.
7. Imamura H, Hasegawa K, Soejima Y, Saiura A. Regarding "Postresection Period-Specific Hazard of Recurrence as a Framework for Surveillance Strategy in Patients with Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter Outcome Study". *Liver Cancer* 11(5):483-486 2022.
- ## 2.学会発表
1. 高山 真秀、長谷川 潔. 切除不能肝細胞癌に対する conversion surgery を目指した集学的治療 -アテゾリズマブ/ベバシズマブ併用療法の使用経験-. 第 44 回日本肝臓学会東部会 (2022 年 11 月 26 日、仙台)
 2. 市田 晃彦、有田 淳一、高山 真秀、伊藤橋司、渡邊 元己、宮田 明典、西岡 裕次郎、國土 貴嗣、河口 義邦、赤松 延久、金子 順一、長谷川 潔. 肝細胞癌に対するコンバージョン手術を企図した薬物療法-レンバチニブとアテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法の特徴-. 第 84 回日本臨床外科学会総会 (2022 年 11 月 26 日、福岡)
 3. 國土 貴嗣、有田 淳一、市田 晃彦、河口 義邦、西岡 裕次郎、渡邊 元己、宮田 明典、赤松 延久、金子 順一、長谷川 潔. 多発肝細胞癌に対する肝切除の有用性の検討. 第 84 回日本臨床外科学会総会 (2022 年 11 月 24 日、福岡)
 4. 建石 良介、長谷川 潔. 肝癌診療ガイドライン. 第 60 回日本癌治療学会学術集会 (2022 年 10 月 22 日、神戸)
 5. 赤松 延久、長田 梨比人、三原裕一郎、西岡 裕次郎、河口 義邦、石沢 武彰、市田 晃彦、有田 淳一、金子 順一、長谷川 潔. 肝細胞癌に対する salvage 生体肝移植についての考察. 第 77 回日本消化器外科学会総会 (2022 年 7 月 20 日、横浜)
 6. Akihiko Ichida, Junichi Arita, Etsuro Hatano, Susumu Eguchi, Akio Saiura, Hiroaki Nagano, Junichi Shindoh, Masaji Hashimoto, Nobuyuki Takemura, Kojiro Taura, Yoshihiro Sakamoto, Yu Takahashi, Yasuji Seyama, Yasuharu Sasaki, Kohei Uemura, Norihiro Kokudo, Kiyoshi Hasegawa. Multicenter prospective study to evaluate the efficacy of lenvatinib to achieve conversion surgery for initially unresectable hepatocellular carcinoma: LENS-HCC trial. 第 34 回日本肝胆膵外科学会・学術集会 (2022 年 6 月 11 日、松山)
 7. 河口 義邦、白田 力、長田 梨比人、三原裕一郎、市田 晃彦、石沢 武彰、赤松 延久、金子 順一、有田 淳一、長谷川 潔. 肝細胞癌の borderline resectable カテゴリー:肝癌診療ガイドラインからみた位置づけ. 第 58 回日本肝癌研究会 (2022 年 5 月 12 日、東京)
 8. 長谷川 潔、市田 晃彦、河口 義邦、三原裕一郎、長田 梨比人、宮田 明典、國土 貴嗣、石沢 武彰、金子 順一、赤松 延久、有田 淳一. 肝細胞癌に対する外科治療. 第 43 回癌免疫外科研究会 (2022 年 5 月 26 日、京都)
 9. 日高 匡章、江口 晋、市田 晃彦、有田 淳一、波多野 悦郎、齋浦 明夫、永野 浩昭、進藤 潤一、橋本 雅司、竹村 信行、田浦康二郎、阪本 良弘、高橋 祐、脊山泰治、佐々木泰治、上村 剛平、國土 典宏、長谷川 潔. 切除不能肝細胞癌に対するレンバチニブ投与によるコンバージョン手術ー多施設前向き研究 LENS-HCC trialー. 第 58 回日本肝癌研究会 (2022 年 5 月 13

- 日、東京)
10. 赤松 延久、長谷川 潔. 肝癌に対する肝移植の適応拡大にからむ諸問題. 第58回日本肝癌研究会(2022年5月12日、東京)
 11. 長谷川 潔. 肝細胞癌に対する外科治療の発展. 第81回日本医学放射線学会総会(2022年4月16日、横市)
 12. 国土 貴嗣, 石沢 武彰, 長田 梨比人, 市田 晃彦, 河口 義邦, 三原 裕一郎, 赤松 延久, 金子 順一, 有田 淳一, 長谷川 潔. 肝静脈腫瘍栓合併肝細胞癌の手術成績の検討—単施設データと多施設調査研究との比較—. 第122回日本外科学会定期学術集会(2022年4月16日、Web・熊本)
 13. 増田 崇, 遠藤 裕一, 長谷川 潔, 河口 義邦, 高山 忠利, 泉 並木, 山中 若樹, 工藤 正俊, 島田 光生, 金子 周一, 馬場 秀夫, 小池 和彦, 小俣 政男, 幕内 雅敏, 松山 裕, 猪股 雅史, 国土 典宏. 小型肝細胞癌に対する腹腔鏡下肝切除、開腹肝切除と経皮的ラジオ波焼灼療法の治療成績の比較: SURF trial 付随研究. 第122回日本外科学会定期学術集会(2022年4月14日、web・熊本)
 14. 赤松 延久, 市田 晃彦, 長田 梨比人, 三原 裕一郎, 河口 義邦, 石沢 武彰, 有田 淳一, 金子 順一, 長谷川 潔. 肝細胞癌に対する salvage LDLT、primary LDLT、肝切除の適応についての考察. 第122回日本外科学会定期学術集会(2022年4月14日、熊本)
 15. 長谷川 潔. 肝細胞癌に対する外科治療の発展と今後について-東京大学の取り組み. 第81回日本医学放射線学会総会.(2022年4月16日、横浜)
 16. 河口 義邦, 白田 力, 長谷川 潔. 肝癌治療アルゴリズムの推奨基準を越えた腫瘍条件に対する肝切除の成績. 第108回日本消化器病学会総会.(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: 特になし
- 2.実用新案登録: 特になし
- 3.その他: 特になし