



Hepatic Resection vs Particle Therapy as an Initial Treatment for Single Hepatocellular Carcinoma: Bi-Institutional Propensity Score-Matched Analysis

大宮, 悟志

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2023-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8594号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100482342>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



学 位 論 文 の 内 容 要 旨

Hepatic Resection vs Particle Therapy
as an Initial Treatment for Single Hepatocellular Carcinoma:
Bi-Institutional Propensity Score-Matched Analysis

初発単発肝細胞癌に対する肝切除と粒子線治療成績の比較：
2施設間での傾向スコアマッチング解析を用いた検討

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
肝胆膵外科学
(指導教員：福本 巧 教授)

大宮 悟志

【緒言】

肝細胞癌は、世界で6番目に多い悪性腫瘍であり、癌関連死亡原因の3番目に多いとされている。早期肝細胞癌に可能な根治的治療法は、肝切除術・ラジオ波焼却療法・肝移植術とされている。しかし、早期肝細胞癌と診断されても、腫瘍径・腫瘍局在・肝予備能・合併症有無などによって、根治的治療が困難なことも多い。近年、肝細胞癌に対する粒子線治療（陽子線治療、重粒子線治療）が、その高い安全性と有効性から注目されている。粒子線治療は、従来の放射線治療と比較して、優れた線量分布や生物学的効果を有するため、悪性腫瘍の治療に非常に有効とされており肝細胞癌に対する有効性も多数報告されている。しかし、粒子線治療と他の局所治療との治療成績を比較した報告は少なく、肝細胞癌治療アルゴリズムにおける粒子線治療の位置づけは、依然として不明である。本研究では、初発単発肝細胞癌に対する肝切除と粒子線治療の長期成績を比較検討した。

【対象と方法】

2000年1月から2015年12月までに、単発かつ脈管侵襲や肝外転移（遠隔転移および/またはリンパ節転移）を認めない肝細胞癌に対して、初回治療として神戸大学医学部附属病院で肝切除術を受けた279名、兵庫県立粒子線医療センターで粒子線治療を受けた275名を対象とした。本研究では、肝切除群と粒子線治療群症例をそれぞれ肝予備能別に比較検討するために、全症例をmodified albumin-bilirubin (mALBI) グレードで分類した。その後、選択バイアスを最小化する目的で、mALBI グレード1/2a群と2b/3群に分けて、各症例に対して傾向スコアマッチング (PSM) を施行した。PSMモデルに用いた共変量は、年齢・性別・ECOG-PS・腫瘍最大径・血清AFPおよびPIVKA-II値とし、1対1のPSM解析を行い長期成績の比較を行った。

【結果】

＜mALBI グレード1/2a群における治療成績＞

PSM解析により、各治療群のmALBI グレード1/2a群は各々145名となり、両群の患者背景因子に有意差は認めなかった。追跡期間中央値は、肝切除群84ヵ月、粒子線治療群67ヵ月であった。肝切除群は粒子線治療群に比べ、全生存期間の延長を示した（全生存期間中央値：130ヵ月 対 85ヵ月、1年、3年、5年、10年全生存率：99%、87%、75%、57% 対 97%、80%、66%、31%、 $p=0.001$ ）。また、肝切除群は粒子線治療群に比べ無増悪生存期間も延長を示した（無増悪生存期間中央値：47ヵ月対30ヵ月、1年、3年、5年無増悪生存率：78%、56%、41% 対 74%、43%、25%、 $p=0.004$ ）。

＜mALBI グレード2b/3群における治療成績＞

PSM解析により、各治療群のmALBI グレード2b/3群は各々53名となり、両群の患者背景因子に有意差は認めなかった。追跡期間中央値は、肝切除群63ヵ月、粒子線治療群36ヵ月であった。肝切除群は粒子線治療群に比べ、全生存期間が延長する傾向がみられたが、有意差は認めなかった（全生存期間中央値：66ヵ月 対 38ヵ月、1年、

3 年、5 年、10 年全生存率：87%、69%、55%、11% 対 85%、55%、39%、10%、 $p=0.198$)。また、両群の無増悪生存期間は同等であった（無増悪生存期間中央値：33 ヶ月対 20 ヶ月、1 年、3 年、5 年無増悪生存率：76%、43%、22% 対 72%、28%、22%、 $p=0.707$)。

〈肝内再発病変に対する治療方法：PSM 後〉

各治療後の肝内再発に対して根治的治療が施行可能であった割合は、mALBI グレード 1/2a 群において肝切除群では粒子線治療群よりも有意に高かった (43.3% 対 24.2%、 $p=0.008$)。同様に、mALBI グレード 2b/3 群において肝切除群は粒子線治療群よりも高い傾向であったが、有意差は認めなかった (25.0% 対 8.3%、 $p=0.173$)。また、肝内再発に対する治療法として粒子線治療が選択された患者の割合は、mALBI グレード 1/2a 群及び 2b/3 群のいずれにおいても、粒子線治療群が肝切除群よりも有意に高かった。

〈治療関連合併症：PSM 後〉

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) グレード 3 以上の有害事象発生割合は、mALBI グレード 1/2a 群において肝切除群と粒子線治療群で有意差は認めなかった (6.9% 対 5.5%、 $p=0.809$)。同様に、mALBI グレード 2b/3 群においても、CTCAE グレード 3 以上の有害事象発生割合は、肝切除群と粒子線治療群で有意差は認めなかった (17.0% 対 11.3%、 $p=0.579$)。

【考察】

初発単発かつ脈管侵襲や肝外転移を認めない肝細胞癌症例における根治的局所治療選択においては、治療開始前の肝予備能評価が重要であることが示唆された。

mALBI グレード 1/2a 群において、肝切除群は粒子線治療群よりも治療成績が有意に良好であった。その理由として、肝切除術の再発予防効果が、肝切除後の良好な全生存率や無増悪生存率に関与している可能性が考えられる。肝細胞癌の主な再発形式としては、経門脈浸潤から門脈担癌領域内への肝内転移が多いことが知られている。肝細胞癌に対する肝切除においては、門脈担癌領域を切除する系統的肝切除術を施行することが多く、術後肝内再発の低減に寄与している可能性が示唆されている。本研究における肝切除群において、mALBI グレード 1/2a 群は mALBI グレード 2b/3 群よりも系統的肝切除術の割合が高い傾向にあった (50% 対 36%、 $p=0.070$)。系統的肝切除は、一般的に肝予備能良好例に対して選択されることが多く、肝予備能良好例である mALBI グレード 1/2a 群における肝切除群が粒子線治療群よりも全生存率や無増悪生存率が有意に良好であった要因の一つの可能性もある。第二の理由としては、肝切除群と粒子線治療群での術後肝内再発に対する治療選択の違いが考えられる。各治療群で治療後肝内再発に対して根治的治療が施行可能であった患者の割合は、mALBI グレード 1/2a 群において、肝切除群が粒子線治療群よりも有意に高かった ($p=0.008$)。肝切除術後の肝内再発に対しては、再肝切除術・ラジオ波焼却療法・粒子線治療など様々

な根治的治療の選択肢があるが、粒子線治療後の肝内再発に対しては、安全性の問題もあり再発治療の治療選択肢が限定されることが多い。このため、肝予備能良好な mALBI グレード 1/2a 群において肝内再発に対する根治的治療の割合が肝切除群で高いことが結果的に両治療間での予後の差につながった可能性が考えられる。一方、mALBI グレード 2b/3 群において、肝切除群と粒子線治療群の予後に有意差は認めなかった。このことは、初回治療の種類に関わらず、肝予備能低下症例の治療成績が同等であることを示唆している。肝予備能不良例である mALBI グレード 2b/3 群においては、腫瘍因子と肝機能因子という予後に直結する 2 つのリスクを抱えており、両者のバランスをとる治療選択が非常に重要である。粒子線治療は、肝切除術よりはるかに低侵襲かつ肝機能への影響も限定的であるため、腫瘍径や腫瘍局在などの因子により肝切除術が困難な症例では、粒子線治療が有効な治療選択となることが期待される。本研究において、mALBI グレード 2b/3 群で、粒子線治療の良好な治療成績が示されたことは、今後の肝細胞癌治療アルゴリズムにおいて非常に重要な意味を持つと考えられる。

【結論】

初発単発かつ脈管侵襲や肝外転移を認めない肝細胞癌に対して、肝機能良好で手術可能症例では、肝切除術は粒子線治療より有効である。一方、肝切除困難例や肝予備能不良例では、粒子線治療が肝切除術の有効な代替治療となる可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 3259 号	氏 名	大宮 悟志
論文題目 Title of Dissertation	<p>Hepatic Resection vs Particle Therapy as an Initial Treatment for Single Hepatocellular Carcinoma: Bi-Institutional Propensity Score-Matched Analysis</p> <p>初発単発肝細胞癌に対する肝切除と粒子線治療成績の比較：2施設間での傾向スコアマッチング解析を用いた検討</p>		
審査委員 Examiner	<p>主 査 上田 佳秀 Chief Examiner</p> <p>副 査 小谷 穂治 Vice-examiner</p> <p>副 査 横 崎 孝 Vice-examiner</p>		

（要旨は1，000字～2，000字程度）

〔目的〕

肝細胞癌において根治的治療法は、肝切除術・ラジオ波焼却療法・肝移植術とされているが、早期肝細胞癌と診断されても、腫瘍径・腫瘍局在・肝予備能・合併症有無などにより、根治的治療が困難なことも多い。近年、粒子線治療（陽子線治療、重粒子線治療）は、従来の放射線治療と比較して、優れた線量分布や生物学的効果を有するため、悪性腫瘍の治療として注目されており、肝細胞癌に対する粒子線治療においても安全性と有効性について多数報告されている。しかし、粒子線治療と他の局所治療との治療成績を比較した報告は少なく、肝細胞癌治療アルゴリズムにおける粒子線治療の位置づけは、依然として不明である。本研究では、初発単発肝細胞癌に対する肝切除と粒子線治療の長期成績を比較検討した。

〔方法ならびに成績〕

I. 方法

2000年1月から2015年12月までに、初発単発かつ脈管侵襲や肝外転移（遠隔転移および/またはリンパ節転移）を認めない肝細胞癌に対して肝切除術を施行した279名および粒子線治療を施行した275名を対象とした。本研究では、全症例をmodified albumin-bilirubin (mALBI) グレードで分類し、選択バイアスを最小化する目的で、mALBI グレード 1/2a 群と 2b/3 群に分けて、各症例に対して傾向スコアマッチング (PSM) を施行した。PSM モデルに用いた共変量は、年齢・性別・ECOG-PS・腫瘍最大径・血清AFP および PIVKA-II 値とし、1対1の PSM 解析を行い長期成績の比較を行った。

II. mALBI グレード 1/2a 群における治療成績

PSM 解析により、各治療群の mALBI グレード 1/2a 群は各々145名となり、両群の患者背景因子に有意差は認めなかった。追跡期間中央値は、肝切除群 84 ヶ月、粒子線治療群 67 ヶ月であった。肝切除群は粒子線治療群に比べ、全生存期間の延長を示した（全生存期間中央値：130 ヶ月 対 85 ヶ月、5 年全生存率：75% 対 66%、 $p=0.001$ ）。また、肝切除群は粒子線治療群に比べ無増悪生存期間も延長を示した（無増悪生存期間中央値：47 ヶ月対 30 ヶ月、5 年無増悪生存率：41% 対 25%、 $p=0.004$ ）。

III. mALBI グレード 2b/3 群における治療成績

PSM 解析により、各治療群の mALBI グレード 2b/3 群は各々53名となり、両群の患者背景因子に有意差は認めなかった。追跡期間中央値は、肝切除群 63 ヶ月、粒子線治療群 36 ヶ月であった。肝切除群は粒子線治療群に比べ、全生存期間が延長する傾向がみられたが、有意差は認めなかった（全生存期間中央値：66 ヶ月 対 38 ヶ月、5 年全生存率：55% 対 39%、 $p=0.198$ ）。また、両群の無増悪生存期間は同等であった（無増悪生存期間中央値：33 ヶ月対 20 ヶ月、5 年無増悪生存率：22% 対 22%、 $p=0.707$ ）。

IV. 肝内再発病変に対する治療方法：PSM 後

各治療後の肝内再発に対して根治的治療が施行可能であった割合は、mALBI グレード 1/2a 群において肝切除群では粒子線治療群よりも有意に高かった（43.3% 対 24.2%、 $p=0.008$ ）。同様に、mALBI グレード 2b/3 群において肝切除群は粒子線治療群よりも高い傾向であったが、有意差は認めなかった（25.0% 対 8.3%、 $p=0.173$ ）。また、肝内再発に対する治療法として粒子線治療が選択された患者の割合は、mALBI グレード 1/2a 群及び 2b/3 群のいずれにおいても、粒子線治療群が肝切除群よりも有意に高かった。

V. 治療関連合併症：PSM 後

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) グレード 3 以上の有害事象発生割合は、mALBI グレード 1/2a 群において肝切除群と粒子線治療群で有意差は認めなかった（6.9% 対 5.5%、 $p=0.809$ ）。同様に、mALBI グレード 2b/3 群においても、CTCAE グレード 3 以上の有害事象発生割合は、肝切除群と粒子線治療群で有意差は認めなかった（17.0% 対 11.3%、 $p=0.579$ ）。

〔考察〕

mALBI グレード 1/2a のような肝機能良好群では、肝切除群は粒子線治療群よりも治療成績が有意に良好であった。その理由として、一般的に肝細胞癌の主な再発形式としては、経門脈浸潤から門脈担癌領域内への肝内転移が多いことが知られており、肝予備能良好な肝切除症例においては、門脈担癌領域を切除する系統的肝切除術を施行することが多く、肝予備能良好例である mALBI グレード 1/2a 群における肝切除群が粒子線治療群よりも全生存率や無増悪生存率が有意に良好であった要因の一つである可能性がある。第二の理由としては、肝切除術後の肝内再発に対しては、再肝切除術・ラジオ波焼却療法・粒子線治療など様々な根治的治療の選択肢があるが、粒子線治療後の肝内再発に対しては、安全性の問題もあり再発治療の治療選択肢が限定されることが多く、肝切除群と粒子線治療群での術後肝内再発に対する治療選択の違いが予後に影響した一因と考えられた。一方、mALBI グレード 2b/3 群において、肝切除群と粒子線治療群の予後に有意差は認めなかった。このことは、初回治療の種類に関わらず、肝予備能低下症例の治療成績が同等であることを示唆している。粒子線治療は、肝切除術よりはるかに低侵襲かつ肝機能への影響も限定的であるため、腫瘍径や腫瘍局在などの因子により肝切除術が困難な症例では、粒子線治療が有効な治療選択となることが期待される。

本研究は、初発単発かつ脈管侵襲や肝外転移を認めない肝細胞癌に対する肝切除と粒子線治療成績について研究したものであるが、従来ほとんど行われなかった mALBI グレードを用いて肝機能別に PSM 解析を行う詳細な比較検討により、肝切除あるいは粒子線治療の選択においては、治療開始前の肝予備能評価が重要であることを明らかにした報告である。初発単発かつ脈管侵襲や肝外転移を認めない肝細胞癌に対して、肝機能良好で手術可能な症例では、肝切除術は粒子線治療より有効である。一方、肝切除困難例や肝予備能不良例では、粒子線治療が肝切除術の有効な代替治療となる可能性が示されたことは、今後の肝細胞癌治療アルゴリズムにおいて重要な知見を得たものとして価値ある業績であると認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。