

海外論文の紹介

長崎大学病院 放射線科
末吉英純
(IVR会誌編集委員)

紹介の理由

海外ではHCCのTAEまたはTACEをアスピリンの服用下に行うと予後が改善される報告が散見される。本邦ではあまり注目されていない印象であり、もしかかなり有効であればHCCのTACEの適応拡大につながる可能性もあると思われる。今回、それらの論文の一報を紹介したい。

Edward Boas F, et al.

Aspirin is associated with improved liver function after embolization of hepatocellular carcinoma. *AJR* 2019; 213: 1-7

過去の研究では、アスピリンの使用が肝臓に対する肝動脈化学塞栓療法 (TACE) または肝動脈塞栓術 (TAE) と組み合わせた場合、生存率が改善することが示されている。これらの結果を説明するために、いくつかの理論が提案されている。

まず、第一にアスピリンは抗炎症性である点が挙げられる。肝臓の慢性炎症は、肝硬変やHCCの発症を引き起こす。以前の研究により、アスピリンは慢性肝疾患の死亡率を低下させ、HCCの発症リスクを低下させる。

第二に、アスピリンは血管新生阻害剤であり、低酸素誘発血管新生を阻害する。これは、TAE誘発虚血が血管新生と残存生存腫瘍の成長を促進するのを防ぐ可能性がある。

第三に、アスピリンは解糖系に作用する (抗解糖活性)。グルコースの消費抑制により *in vitro* での腫瘍細胞の生存率が低下し、腫瘍細胞がTAEにより誘発された虚血を生き残る可能性が低くなることが予想される。

これらの3つのメカニズムを区別するために、HCCの塞栓術後の反応、再発、肝機能を調べる。抗炎症メカニズムが支配的である場合、アスピリンを服用している患者はより良い肝機能を保ち、新しいHCCを発症する可能性は低いと予想される。抗血管新生のメカニズムが支配的である場合、アスピリンを服用している患者は塞栓後、病変進行までの時間が長くなると予

想される。もし解糖系作用が支配的であるなら、アスピリンを服用している患者は塞栓に対する反応率が高いと予想される。

この研究の目的は、アスピリンを服用している患者とアスピリンを服用していない患者のHCC塞栓後の反応、進行時間、肝機能を比較し、アスピリンを服用している患者の生存率改善メカニズムを解明することである。

対象と方法

患者選択

2009年6月から2016年4月までにTAEで治療されたHCCの連続登録患者304人 (男性232 [76%], 女性72 [24%]) を検討した。塞栓術前のアブレーションまたはradioembolizationの患者は除外された。公表されている標準プロトコルに従って、静止状態まで粒子塞栓術を実施した。

アスピリンの使用について

最初のTAEの7日前から30日後までにアスピリンを服用した患者 (n=42) と、同じ時間間隔でアスピリンを服用しなかった患者 (n=262) とを比較した。アスピリンの用量は、1日81mgの経口 (35人), 1日325mgの経口 (5人), 1日162mgの経口 (1人), 1日おき81mgの経口 (1人) であった。

カルテのレビューについて

各患者について、塞栓後の腫瘍の反応、初回塞栓後の腫瘍の進行時間、進行した腫瘍の最初の部位 (治療した腫瘍、未治療の腫瘍、または肝外腫瘍)、生存時間、死因、塞栓術の前後の肝機能検査について評価した。塞栓腫瘍の反応は、最初の塞栓の1ヵ月後に行われた造影CTまたはMRIで、固形腫瘍の修正反応評価基準 (mRECIST) によって評価した。

画像評価は各患者のアスピリンの状態を知らされていない腹部画像診断で8年の経験を持つ放射線科医によって評価された。塞栓術後の各時点での平均肝機能値 (総ビリルビン, AST, ALT, アルブミン, およびINR) は、患者の最新の検査値を使用した。塞栓前の肝機能検査は、塞栓の30日前に実施された。

統計分析

カプラン・マイヤー曲線を、ログランク検定によって比較した。2群間の評価項目の割合については、Fisher exact testまたはカイ二乗検定によって比較した。2群間の検査値は、両側t検定と反復測定ANOVA解析によって比較した。p<0.05の値で有意とみなした。

結果

生存について

初回塞栓後は、アスピリン群が、アスピリンなし群にくらべ全生存期間の中央値が有意に長かった (57対23ヵ月, p=0.008)。

アスピリン群とアスピリンなし群間で、AJCCのステージ、Child-Pughスコア、基礎となる肝疾患の原因、

Eastern Cooperative Oncology Groupのパフォーマンスステータス、以前のソラフェニブ療法、または事前の肝切除、併存疾患による術後死亡のリスク (Charlson 併存疾患指数) について差は見られなかった。

腫瘍の反応

アスピリン群とアスピリンなし群の間でmRECISTに基づく反応に差はなかった (88%対90% complete又はpartial response, $p=0.59$)。

進行

進行までの期間の中央値は、アスピリンなし群で5.2ヵ月、アスピリン群で6.2ヵ月であった ($p=0.42$)。既に進行している患者では、最初の進行部位に関して差はなかった ($p=0.77$)。

死 因

アスピリンなし群では、142人中127人(89%)の患者が画像診断でHCCの進行とともに死亡した。アスピリン群では、8人中7人(88%)の患者が画像診断でHCCの進行とともに死亡した ($p=1.00$)。HCC進行なしに死亡したアスピリンなし群の15人(11%)の患者の死因は、肝不全(3人)、肺炎(2人)、出血性静脈瘤(1人)、および不明(9人)であった。HCCの進行なしに死亡したアスピリン群の1人の患者の死因は肝不全であった。

肝機能

塞栓術前は、アスピリン群とアスピリンなし群の平均ビリルビンレベルに差はなかった (0.8 vs 0.9mg/dL, $p=0.11$)。ビリルビンレベルは、塞栓後、1日 (0.9対1.3, $p<0.001$)、1ヵ月 (0.9対1.2, $p=0.048$)、および1年 (0.8対1.0, $p=0.021$) を測定した場合、アスピリン群で有意に低かった。

塞栓術の前に、アスピリン群とアスピリンなし群との間でアルブミンレベルまたはINRに差はなかった。塞栓術の1ヵ月後および4ヵ月後、アルブミンレベルはアスピリンなし群で著しく悪化した。ASTレベルは、塞栓術の前と1ヵ月後の両方でアスピリンなし群で著しく悪化した。塞栓術前のALTレベルは、アスピリンなし群で著しく悪化した。統計解析では、塞栓術後の肝機能検査結果の変化が、アスピリン群とアスピリンなし群で有意に異なっていた。

考 察

今回の検討で、アスピリン療法は、肝機能検査の改善とHCCのTAE後の生存率の改善の両方に関連していることが示された。これらの結果は、アスピリンが塞栓術にて治療されたHCC患者に対して肝保護的であることを示唆している。

以前の論文のデータは、アスピリンが肝臓の炎症を軽減し、肝機能を改善することで生存を改善するという理論を裏付けている。他の非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID) もHCCの塞栓術時に服用した場合、生存率の改善と関連している。また以前の研究により、アスピリンを服用している慢性肝疾患の患者は、肝線維症が減少し、慢性肝疾患の死亡リスクが減少しているこ

とが示されている。動物実験による研究でも、慢性B型肝炎のマウスモデルで肝炎、肝線維症、HCCの発生が減少することが示されている。

アスピリン群の肝機能の改善は、塞栓後少なくとも1年間持続した。今回の研究では、アスピリン群は塞栓術の前後でASTの結果が良好だったが、ビリルビンとアルブミンのレベルは塞栓後にのみ良好だった。この結果は、アスピリンが慢性肝疾患患者の肝機能を改善できるが、その効果はTAE後により顕著であることを示唆している。

反応と進行までの時間の差がないことは、患者集団におけるアスピリンの抗解糖活性または抗血管新生活性を反映していないものと思われる。今回の患者集団のほとんどは毎日81mgのアスピリンを服用していた。In vitro実験では、320mgの経口投与後のアスピリンのピーク血漿濃度よりも高い濃度でのアスピリンの抗血管新生および抗解糖効果が示されている。将来的には、アスピリンの最適な用量、経路 (経口または血管内)、およびNSAIDの種類を調べて、抗炎症、抗解糖、および抗血管新生効果が生じる最適な組み合わせを評価する必要がある。

この研究の主なlimitationは、レトロスペクティブ研究であることである。したがって、その他の複雑な要因がアスピリンを服用している患者の生存率の改善に関与している可能性がある。しかし過去の動物研究の結果とレトロスペクティブ研究での人間におけるデータは、NSAIDの使用と肝臓の炎症の減少との関係を裏付けている。通常、アスピリンと β 遮断薬は一緒に摂取されるため、アスピリンではなく β 遮断薬が生存率の改善に関与する可能性がある。しかし、 β 遮断薬は門脈の血流を低下させるため、肝機能の改善は期待されない。

結 論

アスピリンの使用は、TAE後の肝機能の改善とHCC患者の生存率の改善に関連している。TAEによる腫瘍の反応や進行するまでの時間について関連はなかった。これらの結果はランダム化比較試験で確認する必要がある。

コメン ト

この論文では、アスピリンの使用は、TAE後の肝機能の改善とHCC患者の生存率の改善に寄与していることが示されている。特に全生存期間の中央値が2倍ほど長いことは興味深い。機序としてはTAE後の主にアスピリンの抗炎症性効果により肝機能が改善され、生存率が改善されたものと思われる。今後、さらにアスピリンの最適な用量、投与経路などを調べることで、より強い抗炎症、抗解糖、および抗血管新生効果が生じる最適な使用法がわかれば、さらに予後が改善される可能性があり、今後の研究成果が期待される。