

<special report>

COVID-19 のアウトブレイク時における肝細胞がん治療のガイダンス

—日本肝がん分子標的治療研究会ワーキンググループレポート—

工藤 正俊^{1)*} 黒崎 雅之²⁾ 池田 公史³⁾ 相方 浩⁴⁾
 平岡 淳⁵⁾ 鳥村 拓司⁶⁾ 坂本 直哉^{7)*}

要旨：本ガイダンスは、COVID-19 パンデミックによって医療が逼迫した状況にあり、肝細胞がんの標準治療への制限を受けている状況を想定して作成したガイダンスである。各々の地域、施設における医療のひっ迫度（COVID-19 患者の入院状況、防護服等の物品、病床数）の状況、時期によって対応は全く異なると考えられるが、今後 COVID-19 パンデミックは第 2 波、第 3 波なども予想され有効なワクチン・薬剤などが開発され接種が全国民に行き渡るまでは 2-3 年程度は持続することが想定されている。本ガイダンスが COVID-19 による医療崩壊の危機に万が一際した場合の肝細胞癌治療のあり方に関しての参考情報となるように願って作成した。

索引用語： 肝細胞癌 COVID-19 アウトブレイク パンデミック
 治療ガイダンス 新型コロナウイルス

1. 背景

2020 年 7 月 8 日時点で世界では 216 カ国において、11,669,259 人が SARS-CoV-2 に感染し、死亡者数は 539,906 人と報告されている¹⁾。2020 年 7 月 8 日時点で、日本では 20,174 人が SARS-CoV-2 に感染し、死亡者数は 980 人と報告されている²⁾。日本の SARS-CoV-2 感染者のうち、入院治療を要する患者は 19,193 人（うち 17,331 人はすでに退院）、また重症患者は 35 人とその感染者数はなお増加の傾向にある²⁾。ただし現時点では人工呼吸器を要する最重症患者は日本政府が 2020 年 4 月 7 日に発出した緊急事態宣言以降は徐々に減少傾向にある。しかし、この緊急事態宣言は 2020 年 5 月 25 日に解除されたため、その後の経済活動の再開により感染

拡大がすでに始まっている。また極めて長い目を見た場合、アジアや欧米からの入国制限の段階的解除に伴う第 2 波、第 3 波にも警戒する必要がある。欧米では短期間の急速な感染拡大（いわゆるオーバーシュート）により医療崩壊がおこり命の選別までもが迫られる事態に陥った国もある。このような国においては当然ながら通常の医療体制は維持できず癌治療や脳・心血管障害、その他の重篤な疾患の治療すらもままならない地域・病院も出ている。

COVID-19 パンデミック状況における癌治療については世界では米国臨床腫瘍学会 (ASCO)³⁾、欧州臨床腫瘍学会 (ESMO)⁴⁾ や National Institute for Health and Care Excellence (NICE)⁵⁾ から、また日本では日本臨床腫瘍学会 (JSMO)⁶⁾ から、SARS-CoV-2 感染がん患者における医療関係者や患者向けの対応が発表されている^{3)~6)}。同様に肝臓領域においても、国際肝がん学会 (ILCA)⁷⁾⁸⁾ や欧州肝臓学会 (EASL)⁹⁾、米国肝臓学会 (AASLD)¹⁰⁾ などから、COVID-19 パンデミックにおける肝疾患診療・肝癌診療のガイダンスが医療従事者むけに発表され活用されてきた^{7)~10)} (Table 1)。

ILCA のガイダンスでは、通院や入院を避けるための遠隔医療、各治療（肝切除・ラジオ波焼灼療法 [RFA]・肝動脈塞栓療法 [TACE]）実施時の適切な患者選択、な

- 1) 近畿大学医学部消化器内科
- 2) 武蔵野赤十字病院消化器科
- 3) 国立がん研究センター東病院肝胆膵内科
- 4) 広島大学大学院医系科学研究科消化器・代謝内科学
- 5) 愛媛県立中央病院消化器内科
- 6) 久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門
- 7) 北海道大学大学院医学研究院内科学講座消化器内科学教室

*Corresponding author: m-kudo@med.kindai.ac.jp,
 sakamoto@med.hokudai.ac.jp

Table 1 COVID-19 パンデミックにおける ILCA ガイダンスならびに EASL ポジションペーパー

	ILCA ⁷⁾⁸⁾	EASL ⁹⁾
一般事項	<ul style="list-style-type: none"> ・院内感染回避のため通院回数を減らし、遠隔診療を適切に利用 ・病院での診察が避けられない場合は、各国のガイダンスに沿って個人防護具 (PPE) を使用 ・治癒的治療の代わりにブリッジング療法や積極的なモニタリングを行う場合、移植、切除、RFA の治療範囲を超えるリスクを減少するため、画像や AFP を含めた綿密なモニタリングを実施 ・可能な限り、「COVID -free」施設での癌治療を実施 	<ul style="list-style-type: none"> ・薬物療法と肝移植のガイドラインに従った治療継続が必要だが、入院を避けるため、可能な限り、遠隔診療・電話外来の利用ならびに医療スタッフの曝露最小化を考慮 ・SARS-CoV-2 感染患者では早期の入院
肝切除	<ul style="list-style-type: none"> ・代償不全リスクが低い患者の選択 ・重症化リスクを高める合併症を有さない患者の選択 代替療法：可能であれば焼灼療法、ブリッジング TA (C) E、SBRT、薬物療法によるブリッジング、積極的な画像診断	NA
肝移植	<ul style="list-style-type: none"> ・ドナーならびにレシピエント保護のため、生体肝移植の一時的な中止を検討 ・移植待機中の患者において、ブリッジング療法により完全奏効を得られる患者は移植の延期を検討 (viable tumor, 重度の肝機能障害を有する患者の移植延期は患者と相談) 代替療法：可能であれば焼灼療法、ブリッジング TA (C) E、ブリッジング SBRT、全身治療によるブリッジング (拒絶反応のリスクを考慮しチェックポイント阻害を除く)、積極的な画像診断	<ul style="list-style-type: none"> ・移植治療や臓器提供が多くの国と地域で削減される可能性があるため、移植待機中の患者は、急性肝不全/慢性肝炎の急性増悪 (ALF /ACLF)、MELD スコア高値 (例外的な MELD を含む)、ミラノ基準上限の HCC など、短期的に予後不良な患者へ限定 ・入院期間を短縮し、他部門での診察回数を減らすため、院内肝移植評価プログラムの簡素化 (眼科、皮膚科、歯科、神経科の診察は、地域の外来で行うなど) 肝移植前 <ul style="list-style-type: none"> ・肝移植前に SARS-CoV-2 の PCR 検査を、ドナーとレシピエントの双方で実施 ・院内 SARS-CoV-2 感染リスクを含む移植に関する診断および治療の手順への同意 ・生体肝移植は個別の状況に応じて検討 肝移植後 <ul style="list-style-type: none"> ・肺炎球菌およびインフルエンザに対するワクチン接種の重要性の十分な認識 ・容態の安定した患者では、血中薬物濃度を含む検査の実施 ・免疫抑制療法の減量の回避 (減量は、専門家と協議の上、特別な状況下でのみ考慮) ・SARS-CoV-2 感染患者では、開始した抗ウイルス療法によって、カルセインおよび/または mTOR 阻害剤の用量調整
RFA	<ul style="list-style-type: none"> ・腫瘍位置による低リスクの患者を選択 ・治療の可能性が高い患者の選択：単一の 3 cm 未満腫瘍 ・重症化リスクを高める合併症を有する患者のリスクベネフィットを検討 代替療法：TA (C) E、SBRT、薬物療法、画像による積極的なモニタリング	<ul style="list-style-type: none"> ・可能な限り RFA の実施を延期
TACE	<ul style="list-style-type: none"> ・代償不全リスクが低い患者の選択 ・重症化リスクを高める合併症を有する患者のリスクベネフィットを検討 ・HAP や Up-to-7 クライテリアのような予後スコアの使用を検討し、最も有益である可能性の高い患者の選択 ・免疫抑制のリスクを軽減するため、TAE、DEB-TACE または TARE を検討 代替療法：薬物療法、画像による積極的なモニタリング	<ul style="list-style-type: none"> ・可能な限り TACE の実施を延期
薬物療法	<ul style="list-style-type: none"> ・治験中の患者に関しては、企業と相談のうえ、追跡スケジュールの変更、治療する病院の変更等を検討 ・PS、Child-Pugh スコア、合併症を考慮し、治療のベネフィットが大きい患者の選択 ・治験中の被験者募集を中断し第一選択薬としてのソラフェニブまたはレンパチニブに変更し、通院回数を最小限に抑える ・免疫チェックポイント阻害剤に関しては、注射による来院増加によるリスクを考慮 ・通院を避けるため、遠隔診療による患者管理 ・郵送を利用した調剤、地域の診療所などでの血液・尿・血圧検査、画像評価の省略、忍容性に応じ臨床的増悪まで治療を継続 代替療法：積極的なモニタリング (必要に応じて画像診断の実施)、支持的緩和ケア	<ul style="list-style-type: none"> ・免疫チェックポイント阻害剤の一時的中止 ・重症度の低い COVID-19 患者において、個別の TKI 継続/減量の判断

Table 2 SARS-CoV-2 感染がん患者の報告

COVID-19 感染割合	COVID-19 感染割合 (がん患者)				
Yu J, et al [13]	Yu J, et al [13]	Liang W, et al [14]	Zhang L, et al [15]	Wang D, et al [16]	Desai A, et al [12]
・ 11,081,000 例中, SARS-CoV-2 感染者は 41,152 例 (0.37%) ※ ※武漢市で報告された COVID-19 感染者の数と割合	・ SARS-CoV-2 感染 1,524 例中, 12 例 (0.79%) ががん患者 内訳 肺がん 7 例 直腸がん 1 例 大腸がん 1 例 膵臓がん 1 例 乳がん 1 例 尿路上皮がん 1 例	・ SARS-CoV-2 感染 1,590 例中, 18 例 (1.13%) ががんサバイバーならびにがん患者 内訳 肺がん 5 例 大腸がん 4 例 乳がん 2 例 膀胱がん 2 例 など	・ SARS-CoV-2 感染 1,276 例中, 28 例 (2.19%) ががん患者 内訳 肺がん 7 例 食道がん 4 例 乳がん 3 例 喉頭がん 2 例 肝細胞がん 2 例 前立腺がん 2 例 など	・ SARS-CoV-2 感染 138 例中, 10 例 (7.24%) ががん患者 内訳不明	11 報のメタアナリシスの結果 (総症例数: 3661 例) から, がん患者の SARS-CoV-2 感染率は 2.0% (95%CI 2.0-3.0) サンプルサイズ ≤100 3.0% (95%CI 1.0-6.0) サンプルサイズ >100 2.0% (95%CI 1.0-3.0)

らびに治療の延期などが推奨されている⁷⁾⁸⁾。TACE に関しては Up-to-7 クライテリア等を用いて治療対象を選択する,あるいは代替となる治療も推奨されており,免疫チェックポイント阻害薬の投与間隔の延長によりアウトブレイク状態にある医療機関における肝がん患者の感染リスクを避けることも考慮するよう推奨が明記されている。また EASL のポジションペーパーは ILCA より更に強いガイダンスが提言されており, Locoregional therapies (RFA・TACE など)の延期,免疫チェックポイント阻害剤の一時的中止なども明記されている⁹⁾。

ILCA ならびに EASL のガイダンスを参考に,日本の医療環境 (最も医療環境が逼迫した病院を想定)に則した肝細胞がん治療の方針 (ガイドラインの modification 版)を作成するため,日本肝がん分子標的治療研究会ワーキンググループが発足した。その結果について本レポートを作成したので報告する¹¹⁾。

なお,本レポートは COVID-19 の患者は COVID-19 から回復するまでは当然肝がん治療の対象にならないため,COVID-19 が明確に否定された肝がん患者に対する治療はどうあるべきかを論じたものである。

2. がん患者における SARS-CoV-2 感染と重症化リスク

これまでの報告では,がん患者が SARS-CoV-2 に感染する割合は高く¹²⁾,がん患者が SARS-CoV-2 に感染することで,死亡リスクが高まることが報告されている¹³⁾¹⁴⁾ (Table 2)。中国からの報告では,COVID-19 患者 1590

例のうち,18 例 (1%) ががんサバイバーもしくはがん患者であり,肺がん 5 例,大腸がん 4 例,乳がん 2 例,膀胱がん 2 例を含んでいた¹⁴⁾。これらのがんサバイバーならびにがん患者の集団では,がん患者でない集団と比較して,死亡リスクが高まること,死亡までの期間が短いこと (ハザード比 (HR) : 3.56 (95%CI 1.65-7.69)) が報告されている¹⁴⁾。

がん患者における SARS-CoV-2 感染のリスクファクターとしては,「COVID-19 診断時以前 14 日以内のがん治療」「60 歳以上など高齢」であることが報告されている¹³⁾¹⁵⁾。中国武漢の報告では,3 病院 1,276 例で確認された COVID-19 のうち,がん患者は 28 例 (肺がん 7 例,食道がん 4 例,乳がん 3 例,喉頭がん 2 例,肝細胞がん 2 例,前立腺がん 2 例を含む)であり,全ての患者が何らかのがん治療を過去に受けていた¹⁵⁾。その中で,COVID-19 診断時以前の 14 日以内になん治療を受けている集団は,14 日以内になん治療を受けていない集団と比較すると,14 日以内になん治療を受けている集団では,集中治療室への入院,人工呼吸器の使用,死亡などのイベント発生が有意に高かった (HR : 4.079 (95%CI 1.498-19.748, p=0.010))¹⁵⁾。がん患者の感染率は,がん患者でない集団と比べると,約 2 倍高く (OR (オッズ比) : 2.31 95%CI 1.89-3.02),また 60 歳以上の肺がん患者においては,60 歳以下の肺がん患者と比較し,COVID-19 の感染発生率が高かった (4.3% vs 1.8%)¹⁵⁾。同時期に中国武漢で発表された報告では,1,524 例中,

SARS-CoV-2 感染がん患者は 12 例 (0.79%) であり、肺がんが 7 例、直腸がん、大腸がん、膵臓がん、乳がん、尿路上皮がんが各 1 例であった¹³⁾。これらの結果は、SARS-CoV-2 感染がん患者の潜在リスクを理解するために有益な情報であるが、サンプルサイズが少なく、その中でも SARS-CoV-2 感染肝細胞がんにおける情報は少ない。

肝細胞がんは肝硬変症を合併していることが多く、そのため免疫力の低下に伴い、より SARS-CoV-2 感染リスクが高まることが想定される。さらに SARS-CoV-2 感染を起こした患者の重症化リスクも高まることも想定される。そのため、ILCA や EASL も医療が逼迫した状況に陥った時における肝細胞がんにて特化したガイドランスを発表しているものと考えられる。

今後、日本がオーバシュートをおこし、欧米の国々の様々な悲惨な医療環境になることはない信じたいが万が一の場合の備えは我々肝臓治療医においても重要であると考えられる。

3. COVID-19 と肝機能障害

COVID-19 患者の肝機能障害の発生率は 15~78%、主に AST 及び ALT の異常値、ビリルビン値のわずかな上昇がみられる^{16)~23)}。COVID-19 の軽症例における肝障害は一過性であり、未治療でも改善することがある。重症例では血清アルブミン値が低下するが、低アルブミン血症の機序は不明であり、炎症状態や低栄養も関係している可能性がある。胆道上皮細胞障害のバイオマーカーである γ -グルタミルトランスフェラーゼ (GGT) は、COVID-19 患者の 54% で上昇している¹⁸⁾。

また重症 COVID-19 患者では、軽症患者に比べて肝障害が有意に悪化しているとの報告がある²⁴⁾²⁵⁾。SARS-CoV-2 は、SARS-CoV と同様にアンジオテンシン変換酵素 2 (ACE2) を受容体としている。肝細胞と胆道上皮細胞の両方で ACE2 は発現し、胆道上皮細胞の ACE2 発現は肝細胞よりもはるかに高い。このことは、COVID-19 における肝障害発現の機序としては、主に胆道上皮細胞または胆管細胞の障害によるものである可能性が示唆されている¹⁷⁾²⁶⁾²⁷⁾。また免疫介在性肝障害や低酸素血症などとの関連も報告されている¹⁷⁾²⁶⁾。COVID-19 患者の剖検所見によると、macrovesicular steatosis と、軽度の小葉と門脈域の炎症細胞浸潤がみられ、SARS-CoV-2 感染もしくは薬剤による 2 次性の肝障害が原因である可能性が示唆されている²⁸⁾。

上記より、COVID-19 患者の肝機能評価は、ALT、AST、ALP、GGT、アルブミンと総蛋白、総ビリルビン、プロトロンビン時間もしくは INR を含めた検査を

ベースラインで行うことが推奨される。また、COVID-19 のすべての患者、特に重症例や治験薬または適応外使用薬で治療されている症例では、定期的な肝機能検査を実施すべきである。

4. COVID-19 感染リスク軽減を考慮した肝細胞がん治療

本ガイドランスは、COVID-19 パンデミックによって医療が逼迫した状況にあり、肝細胞がんの標準治療への制限を受けている状況・病院を想定して作成したガイドランスである。各々の地域、施設や時期によって状況は異なるため、がん治療によるベネフィットと SARS-CoV-2 感染リスクのバランスは慎重に考慮する必要がある。

4.1 一般的事項

がん患者は化学療法などの抗がん治療によって引き起こされる全身性の免疫抑制により、易感染状態であることが多いため、SARS-CoV-2 に対しても感染リスクが高いこと¹²⁾、さらに感染後も予後不良の可能性が高いことが示唆される¹³⁾¹⁴⁾。従って ILCA のガイドランス同様、可能な限り、「COVID-19 free」施設 (COVID-19 患者を受け入れていない肝臓治療専門施設、もしくは COVID-19 患者が少数でかつ完全にコントロールができており院内感染の懸念のない肝臓治療専門施設) でのがん治療を実施することが推奨される⁷⁾。肝臓治療ガイドライン²⁹⁾に沿った治療の継続は基本であるが、一方、COVID-19 による院内感染の回避、ならびに COVID-19 患者のベッド確保のために、他疾患の入院を可能な限り制限する、もしくは入院期間を短縮することが求められる状況下においては肝がんの治療方針にも一定程度の modification が必要である⁷⁾⁸⁾。

遠隔診療を利用することが望ましいが、日本ではまだ定着しているとは言えないため通院間隔を延長する、もしくはテレフォンプォローアップを検討するなど、地域環境に合わせた治療が求められる⁷⁾⁸⁾。

肝細胞がん治療の特質上、手術や RFA、TACE、HAIC (肝動注化学療法) など入院が必要となる手技も多く、BCLC ステージ A では手術や RFA、BCLC ステージ B では TACE や分子標的薬 (MTA : Molecular Targeted Agent)、BCLC ステージ C では MTA や HAIC が、日本では主となる治療の選択肢となっている³⁰⁾。ガイドラインを遵守した治療は重要でかつ基本であるが、COVID-19 パンデミックの中においては感染リスク軽減を考慮した治療も検討する必要がある。COVID-19 による院内感染を回避したり、COVID-19 患者のベッドを確保する

Table 3 SARS-CoV-2 感染リスク軽減を考慮した肝細胞がん治療（日本肝がん分子標的治療研究会）

	日本肝がん分子標的治療研究会による肝臓治療ガイダンス (COVID-19 アウトブレイクによる医療逼迫時)
一般事項	<ul style="list-style-type: none"> ・可能な限り、「COVID-free」施設でのがん治療を考慮（COVID-19 free 施設とは COVID-19 患者を受け入れていない肝臓治療専門施設、もしくは COVID-19 感染者が少数でかつ完全にコントロールができており院内感染の懸念がない肝臓治療専門施設を指す）。 ・ガイドラインを遵守した治療は重要であるが、COVID-19 による院内感染の回避、COVID-19 患者のベッド確保のため、入院を可能な限り避け、通院を可能な限り減らすための代替療法や工夫を患者個人の希望に合わせて考慮 ・遠隔診療を利用することが望ましいが、通院間隔の延長、テレフォンプォロアアップの検討など、地域環境に合わせた治療を考慮
肝切除	<ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者への感染予防のため PCR 検査スクリーニングの術前実施 ・重症化リスクを高める合併症を有さない患者の選択 ・腫瘍の肉眼分類や分化度、悪性度を考慮した上で、緊急を要さないケースにおいて、可能な限り肝切除の延期を考慮 ・RFA、薬物療法によるブリッジング等の代替治療による入院期間の短縮ならびに入院の回避を検討³¹⁾ 代替療法：RFA、薬物療法によるブリッジング
RFA	<ul style="list-style-type: none"> ・腫瘍の肉眼分類や分化度、悪性度を考慮した上で、可能な限り RFA の延期を考慮 ・重症化リスクを高める合併症を有する患者のリスクベネフィットの検討 ・薬物療法によるブリッジング等の代替治療による入院の回避を検討 代替療法：薬物療法
TACE	<ul style="list-style-type: none"> ・腫瘍の肉眼分類や分化度、悪性度を考慮した上で、TACE の延期を考慮 ・重症化リスクを高める合併症を有する患者のリスクベネフィットの検討 ・Up-to-7, ALBI などの指標を用い、Up-to-7 out や ALBI grade2 (特に mALBI grade2b) などの TACE 不適患者での薬物療法の検討^{7)30)35~40)}。 ・腫瘍の肉眼分類・分化度を考慮した上で、TACE 不適患者（単純結節周囲増殖型、多結節癒合型、低分化型など）での薬物療法の検討^{41)~43)}。 ・薬物療法等（奏効率の高い薬剤が望ましい）の代替治療による入院の回避を検討^{8)30)32)41~47)}。 代替療法：薬物療法
薬物療法	<ul style="list-style-type: none"> ・PS, ALBI grade・Child-Pugh スコア、合併症を考慮し、治療ベネフィットが大きい患者の選択 ・免疫チェックポイント阻害剤が承認された際に、SARS-CoV-2 感染リスクが依然として高い場合は、ILCA や EASL のガイダンスに即して通院頻度や感染リスクの減少のため、一時的中断や投与間隔の延長を考慮^{7)~9)48~51)} ・通院頻度と副作用管理を考慮した注射剤ならびに経口薬の選択 ・既存治療で副作用等が安定している患者へは個別に通院回数の減少、テレフォンプォロアアップなどの検討
HAIC	<ul style="list-style-type: none"> ・全身薬物療法の優先（入院の回避を検討、エビデンスを考慮） ・好中球減少症、血小板減少症をきたすレジメンや長期入院をきたす HAIC を可能な限り回避 ・重症化リスクを高める合併症を有する患者のリスクベネフィットの検討 ・薬物療法無効例の高度脈管侵襲症例などベネフィットのある患者選択を実施^{30)52~54)} 代替療法：薬物療法

といった側面から入院を可能な限り避け、通院頻度を可能な限り減らすための代替療法や工夫を患者個人の希望にも配慮しながら検討していく必要がある (Table 3). COVID-19 の蔓延に伴い、これらの手技の実施や延期は、医学的観点及び限りある医療資源の効率的かつ効果的な配分の観点から、多角的に検討して判断することが必要となる。何よりも欧米の病院のように人員、入院ベッド、防護服などの物品が不足した状況に置か

れた病院においては肝がん患者の通常診療は不可能であり COVID-19 free の病院への紹介なども検討すべきと思われる。

4.2 肝切除

PCR 検査のスクリーニングを術前に実施することは医療従事者の二次感染を防止する上でも必須である。また重症化リスクを高める合併症を有さない適切な患者選択を行うべきである。腫瘍の肉眼分類や分化度、

進行度を考慮した上で、緊急を要さないケースにおいては、切除の延期・入院の回避を検討する。また3cm 3個以下の結節についてはSURF trialの結果も踏まえ低侵襲かつ入院期間の短縮を目的としてRFAを積極的に考慮する³¹⁾。また肝切除の延期を考慮する場合には外来診療で導入可能な薬物療法によるブリッジ等の代替治療により、腫瘍増殖を抑制しながらCOVID-19のリスクベネフィットを判断した上で適切な手術時期を決定する。

4.3 RFA

手術よりは短いもののRFAも医療従事者との濃厚接触が一定時間必要である。従って今後、PCR検査がより簡便に行えるようになれば、RFA予定の患者にも可能な限りPCRの検査を行うことが望ましい。また、腫瘍の肉眼分類や進行度(サイズ、個数)、分化度などのRFAに対する適応と、合併症リスクを含めたリスクベネフィットを考慮しリスクがベネフィットを上回る患者には(人員、防護服などの物品、入院病床の不足などが顕在化した医療崩壊に近い病院においては)緊急を要さないケースにおいては、RFAの延期・入院の回避を検討する。もしくはCOVID-19 freeの専門病院に紹介・転院を勧める。またRFAのベネフィットがある患者についても腫瘍抑制効果を期待して薬物療法によるブリッジ等の代替治療により、(医療崩壊に近い病院においては)適切な時期まで入院延期または紹介・転院先でのRFAを検討する。

4.4 TACE

RFA同様TACEも一定時間の医療従事者との濃厚接触が避けられないため、可能な限りTACE前にPCR検査を行うことが望ましい。腫瘍の肉眼分類や分化度、進行度を考慮した上で、TACEの適応を考慮する。合併症のリスクや重症化リスクを高める合併症を有する患者のリスクベネフィットを検討する。Up-to-7 criteria³²⁾³³⁾、ALBI grade³⁴⁾などの指標を用い、Up-to-7 outやALBI grade2(特にmALBI grade2b)³⁵⁾などのTACE不適患者では薬物療法の検討を行う^{7)30)32)36)~40)}。また一般的にTACEの対象となるような巨大肝がんについても奏効率の良い分子標的薬にて代替する。また腫瘍の肉眼分類・分化度を考慮した上で、TACE不適患者(単純結節周囲増殖型、多結節癒合型、低分化型など)では薬物療法を検討する^{41)~43)}。薬物療法等(奏効率の高い薬剤が望ましい)の代替治療により、入院の回避・延期を検討する^{30)32)39)41)~47)}。

4.5 薬物療法

脈管侵襲陽性や肝外転移のある症例には一般的に薬物療法が推奨されている。

薬物療法についてはPS、ALBI grade・Child-Pughスコア、合併症を考慮し、治療のベネフィットが大きい患者を選択する。すなわち、肝機能不良例などのリスクが大きい患者では治療待期として通院回数を減らすことも考慮する。本邦において肝細胞がんに対する免疫チェックポイント阻害剤は承認されていない(2020年5月時点)。承認された際にSARS-CoV-2感染リスクが依然として高い場合は、ILCAやEASLのガイダンスにしたがって通院頻度や感染リスクの減少のため、投与間隔の延長を考慮する^{7)~9)48)~51)}。通院による感染リスク軽減目的で通院頻度と副作用管理を考慮して、注射剤か経口薬を慎重に使い分ける。薬物療法中の患者は重症化リスクが高い¹⁴⁾ことを念頭においてがん患者以外の人よりもさらに強い外出自粛を指導する。また薬物治療導入後は短期間で頻回に外来受診しなくても済むように導入早期からテレフォンプォローアップなどを活用した細やかな管理を考慮する。また薬物治療導入後、比較的時間の経過している患者でかつ副作用等が安定している患者へは個別に通院回数の減少、テレフォンプォローアップなどを検討する。

4.6 HAIC

HAICのための持続動注カテーテルの留置はパンデミック状態においては感染リスクと治療必要度を検討して決定する。脈管浸潤が明確でない場合はこれまでのエビデンスを考慮して全身薬物療法を優先する^{52)~55)}。また別の観点として好中球減少症、血小板減少症をきたす殺細胞性抗がん剤レジメンや長期入院・頻回来院を要するHAICは可能な限り避ける。また重症化リスクを高める合併症を有する患者のリスクベネフィットを検討する。薬物療法無効例の高度脈管侵襲症例などベネフィットのエビデンスがある患者^{30)52)~54)}についてはHAICを考慮するが自施設の医療逼迫時にはCOVID-19 freeの施設への紹介も検討する。

4.7 肝移植

肝移植についてはILCAのガイダンスではRFA、TACE、薬物療法によるブリッジが推奨されている。我が国においては日本移植学会の「新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の移植医療における基本指針」に従うことが推奨される⁵⁶⁾。すなわち肝移植についてはCOVID-19アウトブレイクの状況が改善するまで移植は可能な限り延期するのが望ましい。

5. おわりに

本ガイダンスはあくまで関東地区・関西地区、北海道、福岡などの大都市圏でこれまで感染拡大が集中し、特に重症患者から中等患者までCOVID-19の多くを受け入れて入院ベッド数不足や人員不足、防護服などの物品不足など医療が実際にひっ迫し肝細胞がんの通常診療を制限せざるを得なかった病院も実際に出現したこと、さらに今後の第2波、第3波でそのような病院が再び出現する可能性もあることを想定して作成された。2020年7月8日時点では日本国内の肝癌治療施設でも通常診療が可能である病院も多いと思われるが、今後年余にわたって第2波、第3波と続く可能性を考えると医療崩壊に近い状態に陥った病院において肝がん治療はどうあるべきかをあらかじめ考えておくことは意味があることと考える。日本においては今後も欧米のようなオーバーシュートに引き続く凄惨な医療崩壊は起こらず肝癌診療については正常におこなえることを念じつつも、COVID-19パンデミックによる医療崩壊時の肝癌治療について一石を投じる目的で本ガイダンスを作成した。

本ガイダンスが今後、医療がひっ迫した病院における肝がん治療のあり方を考える上で参考になれば幸いである。

文 献

- World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic 2020.
https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200604-covid-19-sitrep-136.pdf?sfvrsn=fd36550b_2
- 厚生労働省. 新型コロナウイルス感染症について.
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/topics_shingata_09444.html
- American Society of Clinical Oncology (ASCO). Coronavirus Resources.
<https://www.asco.org/asco-coronavirus-information>
- European Society for Medical Oncology (ESMO). COVID-19 and cancer.
<https://www.esmo.org/covid-19-and-cancer>
- COVID-19 rapid guideline: delivery of systemic anticancer treatments.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng161>
- Japanese Society of Medical Oncology (JSMO). 新型コロナウイルス感染症 関連情報.
<https://www.jsmo.or.jp/>
- International Liver Cancer (ILCA). COVID-19 & Liver Cancer.
<https://ilca-online.org/covid19andlivercancer/>
- International Liver Cancer (ILCA). MANAGEMENT OF HCC DURING COVID-19 ILCA GUIDANCE.
https://mcusercontent.com/ab4445175c75a57073d4ad02d/files/04c3c6de-7f63-4bb6-86a3-6c3e56242728/ILCA_COVID_19_.pdf
- Boettler T, Newsome PN, Mondelli MU, et al. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. *JHEP reports: innovation in hepatology* 2020; 2: 100113
- AASLD Clinical Insights for Hepatology and Liver Transplant Providers During the COVID-19 Pandemic.
<https://easleu/news/easl-escmid-position-paper-on-covid19-and-the-liver/>
- Kudo M, Kurosaki M, Ikeda M, et al. on behalf of Japan Association of Molecular Targeted Therapy for HCC (JAMTT-HCC): Treatment of Hepatocellular Carcinoma (HCC) during the COVID-19 Outbreak: The Working Group Report of JAMTT-HCC. *Hepatology Research* 2020 (in press)
- Desai A, Sachdeva S, Parekh T, et al. COVID-19 and Cancer: Lessons From a Pooled Meta-Analysis. *JCO global oncology* 2020; 6: 557—559
- Yu J, Ouyang W, Chua MLK, Xie C. SARS-CoV-2 Transmission in Patients With Cancer at a Tertiary Care Hospital in Wuhan, China. *JAMA oncology* 2020
- Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *The Lancet Oncology* 2020; 21: 335—337
- Zhang L, Zhu F, Xie L, et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology* 2020
- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Jama* 2020
- Xu L, Liu J, Lu M, et al. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver in-*

- ternational: official journal of the International Association for the Study of the Liver 2020; 40: 998—1004
- 18) Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *The Lancet Gastroenterology & hepatology* 2020; 5: 428—430
 - 19) Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet (London, England)* 2020; 395: 507—513
 - 20) Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet Infectious diseases* 2020; 20: 425—434
 - 21) Zhao D, Yao F, Wang L, et al. A comparative study on the clinical features of COVID-19 pneumonia to other pneumonias. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2020
 - 22) Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory medicine* 2020; 8: 475—481
 - 23) Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)* 2020; 395: 497—506
 - 24) Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England journal of medicine* 2020; 382: 1708—1720
 - 25) Cai Q, Huang D, Ou P, et al. COVID-19 in a designated infectious diseases hospital outside Hubei Province, China. *Allergy* 2020
 - 26) Chai X, Hu L, Zhang Y, et al. Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage After 2019-nCoV Infection. *bioRxiv* 2020 ; 2020.2002.2003: 931766
 - 27) Wong SH, Lui RN, Sung JJ. Covid-19 and the digestive system. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2020; 35: 744—748
 - 28) Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory medicine* 2020; 8: 420—422
 - 29) Kokudo N, Takemura N, Hasegawa K, et al. Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2017 (4th JSH-HCC Guidelines) a 2019 update. *Hepatology research: the official journal of the Japan Society of Hepatology* 2019
 - 30) 日本肝臓学会. 「肝臓診療マニュアル」第4版, 医学書院, 東京, 2020
 - 31) Izumi N, Hasegawa K, Nishioka Y, et al. A multicenter randomized controlled trial to evaluate the efficacy of surgery vs. radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma (SURF trial). *J Clin Oncol* 2019 [ASCO 2019, LBA]; 37 (suppl 15): 4002
 - 32) Kudo M, Ueshima K, Chan S, et al. Lenvatinib as an Initial Treatment in Patients with Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma Beyond Up-To-Seven Criteria and Child-Pugh A Liver Function: A Proof-Of-Concept Study. *Cancers* 2019; 11
 - 33) Bolondi L, Burroughs A, Dufour JF, et al. Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC B) Hepatocellular Carcinoma: proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions. *Semin Liver Dis* 2012; 32: 348—359
 - 34) Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach—the ALBI grade. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2015; 33: 550—558
 - 35) Hiraoka A, Kumada T, Tsuji K, et al. Validation of Modified ALBI Grade for More Detailed Assessment of Hepatic Function in Hepatocellular Carcinoma Patients: A Multicenter Analysis. *Liver cancer* 2019; 8: 121—129
 - 36) Kimura H, Ohkawa K, Miyazaki M, et al. Subclassification of patients with intermediate-stage (Barcelona Clinic Liver Cancer stage-B) hepatocellular carcinoma using the up-to-seven criteria and serum tumor markers. *Hepatology international* 2017; 11: 105—114
 - 37) Eso Y, Takai A, Takahashi K, Ueda Y, Taura K, Marusawa H, Seno H. Combination of Mac-2 Binding Protein Glycosylation Isomer and Up-To-Seven Criteria as a Useful Predictor for Child-Pugh Grade Deterioration after Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma. *Cancers* 2019; 11

- 38) Izumoto H, Hiraoka A, Ishimaru Y, et al. Validation of Newly Proposed Time to Transarterial Chemoembolization Progression in Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma Cases. *Oncology* 2017; 93 (Suppl 1): 120—126
- 39) Kudo M. A New Treatment Option for Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma with High Tumor Burden: Initial Lenvatinib Therapy with Subsequent Selective TACE. *Liver cancer* 2019; 8: 299—311
- 40) Ueshima K, Nishida N, Hagiwara S, et al. Impact of Baseline ALBI Grade on the Outcomes of Hepatocellular Carcinoma Patients Treated with Lenvatinib: A Multicenter Study. *Cancers* 2019; 11
- 41) Kawamura Y, Ikeda K, Hirakawa M, et al. New classification of dynamic computed tomography images predictive of malignant characteristics of hepatocellular carcinoma. *Hepatology research: the official journal of the Japan Society of Hepatology* 2010; 40: 1006—1014
- 42) Kawamura Y, Kobayashi M, Shindoh J, et al. (18)F-Fluorodeoxyglucose Uptake in Hepatocellular Carcinoma as a Useful Predictor of an Extremely Rapid Response to Lenvatinib. *Liver cancer* 2020; 9: 84—92
- 43) Kawamura Y, Kobayashi M, Shindo J, et al. Pre-treatment heterogeneous enhancement pattern of hepatocellular carcinoma may be a useful new predictor of early response to lenvatinib and overall prognosis. *Liver Cancer* 2020 (Epub ahead of print)
- 44) Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet (London, England)* 2018; 391: 1163—1173
- 45) Yamashita T, Kudo M, Ikeda K, et al. REFLECT—a phase 3 trial comparing efficacy and safety of lenvatinib to sorafenib for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: an analysis of Japanese subset. *Journal of gastroenterology* 2020; 55: 113—122
- 46) Kudo M. Extremely High Objective Response Rate of Lenvatinib: Its Clinical Relevance and Changing the Treatment Paradigm in Hepatocellular Carcinoma. *Liver cancer* 2018; 7: 215—224
- 47) Kudo M, Han KH, Ye SL, et al. A changing paradigm for the treatment of Intermediate-stage hepatocellular carcinoma: APPLE Expert Consensus Statement. *Liver Cancer* 2020 (Epub ahead of print)
- 48) Gillessen S, Powles T. Advice Regarding Systemic Therapy in Patients with Urological Cancers During the COVID-19 Pandemic. *European urology* 2020
- 49) EAU Guidelines Office Rapid Reaction Group. An organisation-wide collaborative effort to adapt the EAU guidelines recommendations to the COVID-19 era. <https://uroweb.org/guideline/covid-19-recommendations/>
- 50) NCCN Short-Term Recommendations for Non-Small Cell Lung Cancer Management During the COVID-19 Pandemic. https://www.nccn.org/covid-19/pdf/COVID_NS_CLC.pdf
- 51) ESMO management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: Breast cancer. <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/breast-cancer-in-the-covid-19-era>
- 52) Kudo M, Ueshima K, Yokosuka O, et al. Sorafenib plus low-dose cisplatin and fluorouracil hepatic arterial infusion chemotherapy versus sorafenib alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma (SILIUS): a randomised, open label, phase 3 trial. *The lancet Gastroenterology & hepatology* 2018; 3: 424—432
- 53) Ogasawara S, Ueshima K, Ikeda M, et al. Sorafenib versus hepatic arterial infusion chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma: A Japanese multi-center large cohort study. *J Clin Oncol* 2019; 37 (suppl): abstr 323
- 54) He M, Li Q, Zou R, et al. Sorafenib Plus Hepatic Arterial Infusion of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin vs Sorafenib Alone for Hepatocellular Carcinoma With Portal Vein Invasion: A Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology* 2019; 5: 953—960
- 55) Ikeda M, Shimizu S, Sato T, et al. Sorafenib plus hepatic arterial infusion chemotherapy with cisplatin versus sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma: randomized phase II trial. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology* 2016; 27: 2090—2096

56) 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の移植医療における基本指針, 第 4 版, 日本移植学会, 2020 年 5 月 29 日.

<https://square.umin.ac.jp/jst-covid-19/images/guidance4.pdf>

本論文内容に関連する著者の利益相反:

工藤正俊(報酬額: エーザイ(株), 小野薬品工業(株), MSD(株), BMS, Roche, 講演料: エーザイ(株), バイエル薬品(株), MSD(株), BMS, 日本イーライリリー(株), EA ファーマ(株), 研究費・助成金などの総額: 小野薬品工業, 奨学(奨励)寄付などの総額: ギリアド・サイエンシズ(株), 大鵬薬品工業(株), 大日本住友製薬(株), 武田薬品工業(株), 大塚製薬(株), EA ファーマ(株), アッヴィ合同会社, エーザイ(株)), 黒崎雅之(講演料: エーザイ(株), バイエル薬品(株)), 池田公史(講演料: バイエル薬品, エー

ザイ(株), 日本イーライリリー, 奨学(奨励)寄付などの総額: バイエル薬品(株), エーザイ(株), 小野薬品工業(株), プリストル・マイヤーズ・スクイブ, アストラゼネカ(株), 中外製薬(株), メルクセロノ(株), ノバルティスファーマ(株), MSD(株), 相方浩(講演料: エーザイ(株), バイエル薬品(株)), 平岡淳(講演料: 大塚製薬(株), エーザイ(株), バイエル薬品(株)), 坂本直哉(講演料: ギリアド・サイエンシズ(株), 中外製薬(株), バイエル薬品(株), 大塚製薬(株), 第一三共製薬(株), アステラス製薬(株), 武田薬品工業(株), エーザイ(株), 奨学(奨励)寄付などの総額: ギリアド・サイエンシズ(株), エーザイ(株), MSD(株), 大塚製薬(株), アッヴィ合同会社, あすか製薬(株)), 鳥村拓司(研究費・助成金などの総額: アッヴィ合同会社, 奨学(奨励)寄付などの総額: エーザイ(株))