

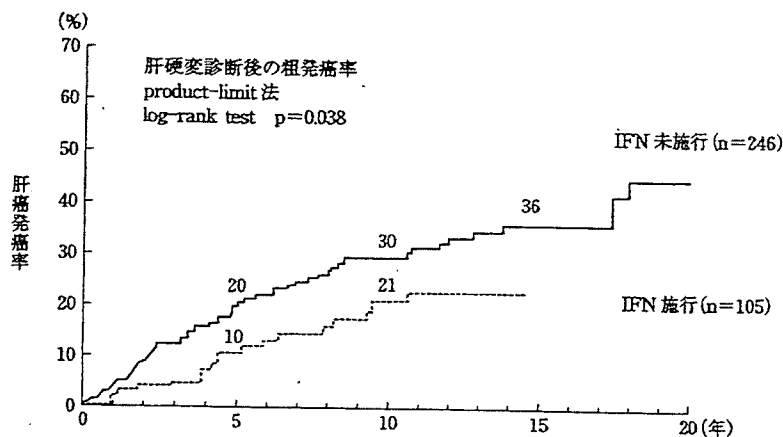


図2 IFN投与の有無によるB型肝炎硬変からの累積肝臓発癌率
1974-99年に診断したHBs抗原(+), HCV抗体(-)の肝硬変351例。

比), ICG 15分値が30%以上の例(30%未満の例に比し2.20倍のハザード比), IFN治療(ハザードが0.39に低下, $p=0.031$)であり, IFNがB型肝炎硬変からの発癌を抑制する結果であった。

3. B型肝炎硬変に対するラミブジン治療

スクレオチドアナログであるラミブジンは口服の抗ウイルス薬で, 副作用も少ないため, 慢性肝炎に対しては各国で広く使用されている。ALTが正常値の2倍以上の高値で経過する場合には, 本剤を使用する適応があるが, 肝臓専門医による投与が望ましい。

e抗原陰性例やe抗原陽性でもHBV-DNAが 10^3 copies/ml以下であれば効果も良好であるが, e抗原陽性でHBV-DNAが 10^3 copies/ml以上の場合には治療効果に限界があり, 6カ月目前後より耐性株の出現が高頻度であるため治療適応は慎重に判断するべきである。いずれの場合も1年以上の長期投与が原則である。HBV-DNAの血中濃度の低下に伴いALT低下・肝炎の安定化が得られ, 肝硬変病変の進行が抑制できる。慢性肝炎症例に比し, ALTの正常化は緩徐にしか起こらず半年またはそれ以上の経過を必要とする場合もある(図3)。IFNでは肝不全症状の増悪や血球減少など強い副作用が出現するため使用できないが, ラミブジンは腹水・脳

症を伴う非代償期肝硬変に対して使用されることがあり²⁻³⁾, しばしば病態の著明な改善をもたらす。

耐性株の出現により, ALTの急上昇・HBV-DNA量増加がみられるが, ラミブジンの投与を急に中止することは危険で避けるべきである。耐性株出現による肝炎急性増悪(breakthrough)に対しては, IFNのほか, 同様な抗ウイルス薬であるアデフォビル(adeфовir)・エンテカビル(entecavir)が有効である。

ラミブジンがB型肝炎慢性肝炎に対して認可されて既に数年になるが, 肝硬変に対しての治療はまだ十分な環境が整っていない。

4. IFN治療の問題点とラミブジンとの使い分け

B型肝炎硬変治療におけるIFN治療の問題点としてあげられるのは, ①治療効果が十分でないこと, ②治療効果判定基準が統一されていないこと, ③治療効果を左右する宿主要因・ウイルス要因が少なくないこと, ④最も効果的な治療方法が未確立であること, ⑤副作用が強いこと, そして⑥ラミブジン治療との関係を含め, 真のIFN治療の適応症例が不明であることなどである。

IFNは抗ウイルス薬として以前より使用され

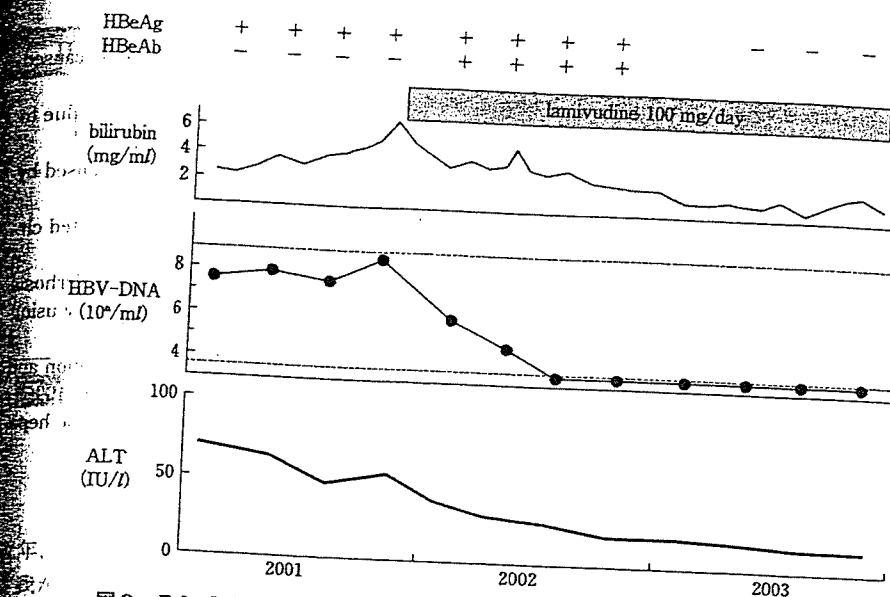


図3 ラミブジン長期投与を行っているB型肝炎硬変症例(44歳男性, HBeAg 陽性)
ALT低下・ビリルビン低下・HBV-DNA低下などの治療効果は緩徐に現れている。

ラミブジンと同様の治療目標で、同様の治療適応の薬剤である。ラミブジンとの使い方は明確ではないが、IFNは注射剤であり、全身倦怠感・うつ病などの副作用もある。ラミブジンにみられるような耐性株の出現はない。両薬剤は、投与期間・薬剤費用・通院時間・副作用出現などについて、患者への十分な説明・協議が必要である。IFN治療は、通常2-3回の間欠長期投与で行われるが、治療開始初期には4週間程度の連日投与が行われることも多い。

B型肝炎硬変に対する肝移植

B型肝炎慢性肝炎からの急性増悪により劇症化した場合や肝硬変では肝移植が考慮される。B型肝炎硬変は最近まで移植後のgraft生着率、生存率が不良で、良い治療適応とはされず、禁忌とされることも多かった。特に、我が国では肝移植のドナーが少なく、先天性胆道閉

鎖症・非感染性肝硬変(原発性胆汁性肝硬変など)・代謝性疾患などの優先順位が高い事情があって、脳死肝移植は当面困難な状態にある。しかし、生体肝移植に関しては、移植前から抗ウイルス薬であるラミブジンを使用し⁵⁹⁾、これによりHBV-DNAを抑制することができれば、移植適応ありとする施設が一般的となっている。ラミブジンの内服で肝移植の成功率が向上するとの成績³²⁾、待ち時間を延長できたという報告²⁾、更に移植そのものが不要になる症例が出現の報告⁷⁾などがなされている。他の肝疾患とは異なり、移植後はHBグロブリンを定期的に注射するなどの処置を行って、HBs抗原が陽性にならないように維持する治療も必要となる。移植前後のラミブジン治療に関しては、今後のランダム化比較試験が待たれる。

劇症肝炎・肝硬変・肝癌合併例など、原疾患により生存率は異なるが、非ウイルス疾患より生存率はやや低い。

■ 文 献

- 1) Ikeda K, et al: Interferon decreases hepatocellular carcinogenesis in patients with cirrhosis caused by the hepatitis B virus. *Cancer* 82: 827-835, 1998.
- 2) Van Thiel DH, et al: Lamivudine treatment of advanced and decompensated liver disease due to hepatitis B. *Hepatology* 44: 808-812, 1997.
- 3) Sponseller CA, et al: Clinical improvement in patients with decompensated liver disease caused by hepatitis B after treatment with lamivudine. *Liver Transpl* 6: 715-720, 2000.
- 4) Kapoor D, et al: Beneficial effects of lamivudine in hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 33: 308-312, 2000.
- 5) Yao FY, et al: Lamivudine treatment is beneficial in patients with severely decompensated cirrhosis and actively replicating hepatitis B infection awaiting liver transplantation: a comparative study using a matched, untreated cohort. *Hepatology* 34: 411-416, 2000.
- 6) Bain VG, et al: Efficacy of lamivudine in chronic hepatitis B patients with active viral replication and decompensated cirrhosis undergoing liver transplantation. *Transplantation* 62: 1456-1462, 1996.
- 7) Villeneuve JP, et al: Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology* 31: 207-210, 2000.



消化器の臨床

Clinics in Gastroenterology

Vol.

Grand Rounds

特集

肝細胞癌の局所治療

—どの治療法を選択するか—

症例からみた治療法を選択—どの治療を選ぶか?— 池田健次・小林正宏ほか 341

肝細胞癌の局所治療—より「適」切な「応」用のために— 野口 修 347

局所治療施行の実際

経皮的エタノール注入療法 (PEI) 江原正明・岡部真一郎ほか 351

開腹下マイクロ波凝固壊死療法 高見格子・才津秀樹ほか 360

腹腔鏡的マイクロ波凝固療法 坂口浩樹・関 守一ほか 365

経皮的ラジオ波焼灼術 (RFA) 椎名秀一朗・寺谷卓馬ほか 369

腹腔鏡的ラジオ波焼灼療法 緒田憲夫・井戸健一ほか 375

肝動脈塞栓化学療法 (TACE) 池田公史・奥坂拓志ほか 386

Interventional Segmental Ablation (ISA) 岩崎隆雄・三上恵美子ほか 393

肝細胞癌に対する陽子線照射療法の適応と今後の展望

松崎靖司・千葉俊也ほか 400

ラジオ波による局所治療後の経過観察と再発治療 田中正俊 409

連

■今月の1

十二指腸

■研修医リ

和歌山県

■超音波内

大腸 EU

■画像を診

直腸肛門

■私の趣味

趣味の移

資料・消化器

バックナンバ

次号予告

投稿規定

特集・肝細胞癌の局所治療—どの治療法を選択するか—

症例からみた治療法の実践

—どの治療法を選択するか—

池田健次^{*1)}・小林正宏^{*}・熊田博光^{*2)}

Summary

肝癌は門脈経路で肝内に転移する（肝内転移）以外に、発生母地として慢性肝疾患、特に肝硬変を有することが多く、他部位に新規発癌（多中心性発癌）することも多い。肝癌の治療は、不良な肝実質をできるだけ温存するとともに、背景肝から高率に肝癌が再発しうることを念頭に治療選択する必要がある。肝機能が良好で小型少数の肝癌の場合には、肝切除・経皮的局所治療のいずれもが可能であるが、2～3 cm以上のものでは肝切除の成績がやや良好である。発生部位や患者希望も含めて第一・第二選択程度の治療法の幅は必要と考えられる。再発時の治療のエビデンスは現在のところ少ないが、集学的治療の観点が重要である。

Key Words

肝細胞癌／肝切除／経皮的局所治療／アルゴリズム／多中心性発癌

肝細胞癌の特殊性

わが国では、原発性肝癌の年間死亡者は34,000人を数え、男性癌死亡の第3位、女性では第5位に位置し、依然増加傾向が続いている。肝細胞癌（肝癌）が他の臓器の癌腫と大きく異なる点は、肝癌が慢性肝疾患を基礎疾患として発生することが多く、発生母地が明らかな点である。わが国では肝癌の80パーセント以上がB型（HBV）またはC型肝炎ウイルス（HCV）に由来する肝硬変から発生している。このことは、ウイルス性慢性肝疾患や種々の原因による肝硬変が肝癌発生高危険群としてのcohortを形成していること

を意味し、肝癌早期発見を目指した腫瘍マーカー・画像診断による肝癌スクリーニングが効率的に施行されうることを意味している。もう一つの特徴は、肺・腎・胃などの臓器とは異なり、肝癌は全摘が行えない癌腫であり、発生母地としての慢性肝疾患を残した治療にならざるを得ない治療上の制限である。

癌発生のハイリスク・グループが十分に設定でき有効な肝癌拾い上げが可能なために、他臓器癌と比べて小型の状態で肝癌が発見できる有利な点がある一面、肝癌が再発しやすい（新規に発癌しやすい）という背景を有している特異な癌腫であり、治療後の予後検討・治療法の実践にあたっては、これらの特徴を十分に認識して考察する必要がある。

* 虎の門病院消化器科（いけだ けんじ）、（こばやし まさひろ）、（くまだ ひろみつ）1）医長、2）副院長

一方、肝癌が同時多発したり異時性に再発したりする際には、門脈経由で肝内転移を起こした転移巣による多発や再発もしばしば見られる。多発性肝癌の病態や肝癌再発の治療を考える場合には、肝癌が肝内転移 (intrahepatic metastasis, IM) を示していたのか、肝癌が多中心性に発生 (multicentric carcinogenesis, MC) したのか、の区別が必要である。

慢性肝疾患を基礎病変とする場合、肝癌治療後の再発率は極めて高く、肝癌再発率は同時に肝癌患者の生存予後と密接に関連している。肝癌の治療法選択は、高い再発率・重い肝病変の併存という問題を有していることを認識したうえで行うことが不可欠である。

▶ 肝癌の多発性と再発

肝癌取扱い規約 (第4版)¹⁾には、肝内転移 (IM) と多中心性発生 (MC) との説明がなされている。IM と診断される病変は、①門脈腫瘍栓あるいは、これを基盤として増殖したと考えられる癌病変、②最大癌腫の近傍に多く、離れるにしたがって数が少なくなるような癌病変群、③孤立性の癌病変でも、最大癌腫の近傍にあり、それに比して明らかに小さく、かつ組織型がそれと同様か、分化度が低い癌病変などが挙げられる。一方、MC 病変は、肝細胞癌の複数病変が見られ、上記の肝内転移の定義から明らかに転移性といえない場合、多中心性発生の可能性が高いので、個々の癌別々に癌原発巣に準じて取り扱う。腺腫様過形成や既存の肝構築を保つ早期肝細胞癌、さらに中分化あるいは低分化癌組織の辺縁に高分化癌組織の存在を認める肝細胞癌は、その場で発生し増殖しつつある病変が強く推定され、これら複数病変は多中心性と考えられる。しかし、全ての癌結節が必

ずしも切除されない以上、IM と MC が決定困難な癌病巣も多く見られる。

IM か MC かの鑑別の必要性については、肝癌治療の選択の基本となるほか、①再発メカニズム (撒布・取り残しなど) による治療手技改善、②発癌予防治療の効果判定・作用機序推定、③ IFN 治療の発癌抑制効果の評価、④抗癌剤の治療適応認識、予防的治療適応評価、⑤反復 TAE の効果評価など、さまざまな臨床場面で必要性がある。

▶ 再発形式からみた肝切除後の治療成績

種々の肝癌治療法の中で、肝移植を除いて最も根治的 (腫瘍を十分に取り除くことができる) 治療は、外科的肝切除である。慢性肝疾患の背景疾患があり、必ずしも広い適応を持たない治療であり、また再発率が高いことも事実であるが、「比較的早期の肝癌」を根治的に切除した成績は、再発率・再発形式を通じて肝癌の治療法選択の有用な参考になると考えられる。

1980年代の切除例を主とした143例の切除例の研究²⁾では、5 cm 以下の肝癌でも真の多中心性発癌は2.4%としかなく、肝内転移による多発がほとんどであると記載されている。画像診断能の十分でなかった時期であり、微小な肝癌の「見落とし」に由来する結論かもしれない。

最近の報告では、精度の高い画像診断のうえで高い技術で外科切除されたものの検討が多く、肝内転移再発が多かったという報告は少ない。Sugimoto ら³⁾は、177例の切除例からの再発のうち転移再発は35例に過ぎず、他の59例は細径針腫瘍生検の結果、異時性多発と考えられた。また、筆者らは異時性多発より転移多発の予後が不良であると述べてい

る。Kosuge ら⁴⁾は、480例の切除後長期予後を検討し、多発例の3分の1は多中心性が考えられ、これらの症例の予後は良好であったが、短期予後は腫瘍侵襲度によることが多くとしている。Poon ら⁵⁾の報告も同様で、1年未満の早期再発80例の危険因子は肝癌破裂・脈管侵襲であったのに対し、1年以後の晩期再発46例では肝硬変の存在であったとし、早期に肝内転移、晩期に多中心性の再発が多いと分析した。

Nakano ら⁶⁾も、病理学的検索で、2 cm 以下・高分化・脈管侵襲なし・被膜なしの早期肝癌では、多発であっても多中心性と考えられ、切除後予後も比較的良好であったとしている。Kubo ら⁷⁾も高分化型肝癌切除36例からの再発は、再発肝癌組織は一部に高分化成分を有しており、全例多中心性再発であったと報告している。

最近ではウイルス学的側面を含めた検討がなされている。Miyagawa ら⁸⁾は、HCV 関連肝癌では多中心性発生の多発例が多いが、予後はHBV とHCV で変わらなかったとしている。Yamamoto ら⁹⁾は、B型で異時多発した肝細胞癌8例について再発腫瘍のclonalityを検討しところ、6例が多中心性、2例が肝内転移と判断している。Maeda ら¹⁰⁾は、B型で*de novo*発癌が多い傾向があり、また分化度が低いことを指摘し、HBV とHCV で発癌過程に相違があることを推定している。

肝癌治療法別にみた予後の比較

これまで、肝癌治療法別にそれぞれの治療法の優劣を比較した報告が見られる。外科治療と経皮的治療との比較に関しては、Kotoh ら¹¹⁾、Livraghi¹²⁾が小型単発肝癌の治療で

はエタノール注入法(PEI)は肝切除との成績は同等であったとしている。Ryu¹³⁾らは3,225例の多施設多数例をretrospective studyで検討し、3 cm 以下3個以内の肝癌で臨床病期I期の症例では、肝切除とPEIとで予後の差はなかったが、同様の肝癌で臨床病期II期の症例ではPEIの予後が良好であったとしている。肝癌研究会全国集計のデータ解析から、Arii ら¹⁴⁾は臨床病期Iの2 cm 以下単発肝癌、2 cm を超える単発肝癌、および臨床病期IIで2 cm を超える2個の多発肝癌の症例では、肝切除が選択された症例の予後が良好で外科治療の意義を報告している。Yamamoto¹⁵⁾らは、小型肝癌に行った肝切除とPEIの比較で、後者が再発率・生存率とも不良であるが、無作為化試験を行わないと評価は難しいとしており、これまでのretrospective studyと同様の結論となっている。

また、肝動脈塞栓術(Transcatheter arterial embolization, TAE)を含む治療の比較では、Ryu ら¹³⁾は3 cm 以上の肝癌で肝機能良好であれば肝切除がPEI・TAEより良いことを示唆し、Arii ら¹⁴⁾も同様TAEの根治性が低いことを示している。Livraghi¹⁵⁾らはまた、ラジオ波治療(RFA)とPEIとの比較で、前者では完全壊死率が高く、多くの腫瘍に適応があるが副作用が多かったとしている。Ikeda¹⁶⁾らもRFA治療はPEIよりも少ない治療回数で完全壊死が得られ、重大な副作用はなく推奨すべき治療としている。

本特集でも経皮的局所治療の中で、RFAが最も根治性が高く効率の高い治療法であることが示されているが、一般的なRFA治療の適応基準を表1に示す。

表1 RFA 治療の適応基準

適応:	・腫瘍が3 cm 以下3 個以内 ・腹水を認めないかコントロール可能 ・ビリルビン 3 mg/dL 以下 ・血小板数 5 万以上
禁忌:	・ペースメーカー装着例
適応慎重例:	・胆道系手術後 (胆道再建後) ・他臓器に接するか近接する腫瘍 ・大血管に接する腫瘍 ・肝動脈塞栓術直後

肝細胞癌治療選択方法の アルゴリズム

2003年のDDW-J学会の際のコンセンサスミーティングで提示された肝臓治療のアルゴリズムを元に若干の改変を加えたものを示す(図1, 2)。肝細胞癌の多発性(単発, 2~3個, 4個以上), 最大腫瘍の直径(2 cm, 2.1~3 cm, 3.1 cm~5 cm, 5.1 cm以上), 脈管侵襲の有無, 肝外転移の有無と, 肝機能因子としてChild分類(A/BまたはC)について評価し治療法の選択基準をまとめた。

肝臓症例が肝機能不良(Child分類C)・肝外転移, 脈管侵襲のいずれも認めない「比較的早期症例」では, 肝切除(Operation, Oと略)・経皮的局所治療(Locoregional therapy, Lと略)を含む根治的な治療が与えられる可能性が高い(図1)。単発で直径2 cm以下の肝臓であれば経皮的局所治療の成績はおおむね肝切除と同等で, 侵襲の少ない内科的治療が選択される。肝内での治療部位によっては肝切除でも良いが, 行われている場合もあり, アルゴリズムの図では第一選択・第二選択としてある。直径2 cm以上の単発例では一般に外科治療の成績が好である。やはり, 全身合併症や年齢

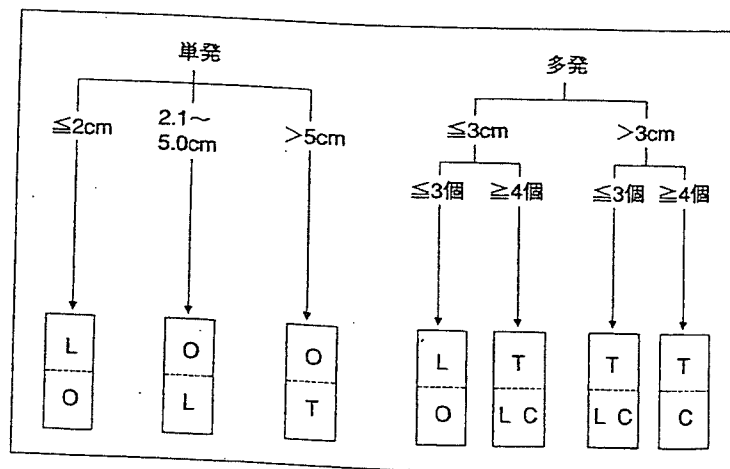


図1 肝臓治療法選択のアルゴリズム(1)
(Child A/B, 肝外転移・脈管侵襲なし)

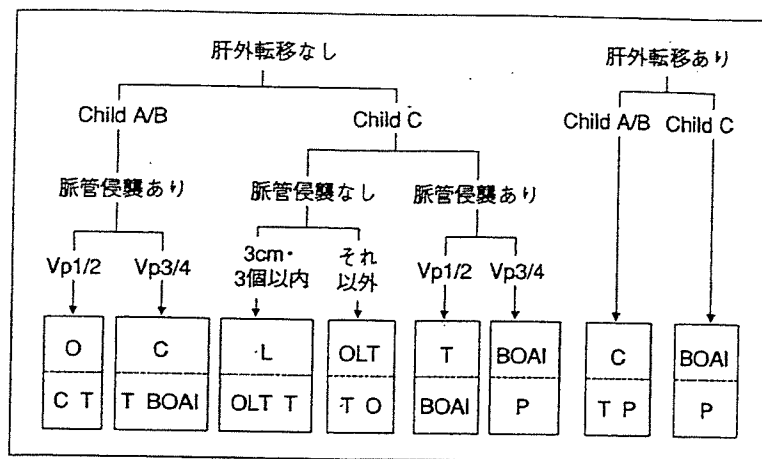


図2 肝癌治療選択のアルゴリズム(2)
(Child C・肝外転移・血管侵襲のいずれかを伴う肝癌)

他の理由で切除が行えない場合には、第二選択として経皮的局所治療の余地がある。5 cmを超える場合には、ラジオ波治療で種々のデバイスを用いても治療の限界があり、第一選択としては肝動脈塞栓術（TAE、Tと略）が現実的である。

多発例では、多中心性発癌（MC）であっても肝内転移（IM）であっても、治療後の再発リスクが高い傾向にあり、少数・小型の例を除いては肝切除や根絶的局所療法の対象とはなりにくい。3 cm以上の症例や4個以上の症例では肝動脈塞栓術が第一選択になり、それが行えない場合には化学療法を考慮する。

一方、肝癌症例が肝機能不良（Child分類B）、肝外転移、血管侵襲のいずれかを有する「進行症例」の場合は、肝切除・経皮的局所治療がなされる可能性は低い（図2）。肝機能良好でVp1～Vp2の軽度の門脈侵襲の場合は切除範囲の大きい肝切除が可能になることがある。切除が不可能であればTAEもしくは動注化学療法（Chemotherapy、Cと略）を行う。Vp3以上の門脈浸潤であれば動注化学療法を中心としたinterventional radiologyによる治療となる。Child分類C

の高度進行肝癌症例であれば、一部の症例で局所療法の適応、一部の症例でTAEを考慮するが、持続化学療法での副作用も出やすく、肝移植（Orthotopic liver transplantation, OLTと略）の適応を考える必要がある。これらが不可能な例では、無治療・対症療法（Palliative therapy、Pと略）とすることが多い。肝外転移の症例では、転移先臓器の不全症状が致命的となりうるかを見極めたうえで、治療方針を慎重に選ぶことになる。

肝癌治療の今後の展望

強力な発癌母地であるウイルス性肝硬変から発生し、高率な発癌予測のもとに早期発見される特異な癌腫である肝細胞癌は、他の癌とは異なったアルゴリズムによる診療形態が必要である。

本項では主として、初発の肝癌に対する治療方法選択について述べたが、今後はIMとMCとのさらなる鑑別の努力と治療方針の洗練、初発・再発病変の効率的な早期発見、発見された肝癌に対しては熟練した手技による集学的治療の洗練、信頼性の高い治療効果判

定が求められる。慢性肝疾患が存在する以上、再発が不可避であることを認識し、発癌および再発抑制治療に努力は向けられるべきである。そして、再発率ではなく、良好な quality of life の上に立った生存率というものがより頻繁に治療効果判定に用いられると思われる。種々の modality の治療法を有効に採用するためにも、個々の治療方法がさらに客観的に比較されることが望まれる。

文 献

- 1) 日本肝癌研究会：臨床・病理 原発性肝癌取扱い規約（第4版）。金原出版，東京（2000）
- 2) Hsu HC, Wu TT, Wu MZ *et al* : Tumor invasiveness and prognosis in resected hepatocellular carcinoma. Clinical and pathogenetic implications. *Cancer* 61 : 2095-2099 (1988)
- 3) Sugimoto R, Okuda K, Tanaka M *et al* : Metachronous multicentric occurrence of hepatocellular carcinoma after surgical treatment-clinicopathological comparison with recurrence due to metastasis. *Oncol Rep* 6 : 1303-1308 (1999)
- 4) Kosuge T, Makuuchi M, Takayama T *et al* : Long-term results after resection of hepatocellular carcinoma : experience of 480 cases. *Hepatogastroenterology* 40 : 328-332 (1993)
- 5) Poon RT, Fan ST, Ng IO *et al* : Different risk factors and prognosis for early and late intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 89 : 500-507 (2000)
- 6) Nakano S, Haratake J, Okamoto K *et al* : Investigation of resected multinodular hepatocellular carcinoma : assessment of unicentric or multicentric genesis from histological and prognostic viewpoint. *Am J Gastroenterol* 89 : 189-193 (1994)
- 7) Kubo S, Kinoshita H, Hirohashi K *et al* : Patterns of and risk factors for recurrence after liver resection for well-differentiated hepatocellular carcinoma : a special reference to multicentric carcinogenesis after operation. *Hepatogastroenterology* 46 : 3212-3215 (1999)
- 8) Miyagawa S, Kawasaki S, Makuuchi M : Comparison of the characteristics of hepatocellular carcinoma between hepatitis and C viral infection : tumor multicentricity in cirrhotic liver with hepatitis B. *Hepatology* 24 : 307-310 (1996)
- 9) Yamamoto T, Kajino K, Kudo M *et al* : Determination of the clonal origin of multiple human hepatocellular carcinomas by clonal and polymerase chain reaction of the integrated hepatitis B virus DNA. *Hepatology* 29 : 1446-1452 (1999)
- 10) Maeda T, Takenaka K, Taguchi K *et al* : Clinicopathological characteristics of surgically resected minute hepatocellular carcinomas. *Hepatogastroenterology* 47 : 450-453 (2000)
- 11) Kotoh K, Sakai H, Sakamoto S *et al* : The effect of percutaneous ethanol injection therapy on small solitary hepatocellular carcinoma is comparable to that of hepatectomy. *Am J Gastroenterol* 89 : 194-198 (1994)
- 12) Livraghi T, Bolondi L, Buscarini L *et al* : Treatment, resection and ethanol injection in hepatocellular carcinoma : a retrospective analysis of survival in 391 patients with cirrhosis. Italian Cooperative HCC Study Group. *J Hepatol* 22 : 522-526 (1995)
- 13) Ryu M, Shimamura Y, Kinoshita T *et al* : Therapeutic results of resection, transcatheter arterial embolization and percutaneous transhepatic ethanol injection in 3225 patients with hepatocellular carcinoma : a retrospective multicenter study. *Jpn J Clin Oncol* 27 : 251-257 (1997)
- 14) Arii S, Yamaoka Y, Futagawa S *et al* : Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas : retrospective and nationwide survey in Japan. The Liver Cancer Study Group of Japan. *Hepatology* 32 : 1224-1229 (2000)
- 15) Yamamoto J, Okada S, Shimada K *et al* : Treatment strategy for small hepatocellular carcinoma : comparison of long-term results after percutaneous ethanol injection therapy and surgical resection. *Hepatology* 34 (4 Pt 1) : 707-713 (2001)
- 15) Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S *et al* : Small hepatocellular carcinoma : treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* 210 : 655-661 (1999)
- 16) Ikeda M, Okada S, Ueno H *et al* : Radiofrequency ablation and percutaneous ethanol injection in patients with small hepatocellular carcinoma : a comparative study. *Jpn J Clin Oncol* 31 : 297-298 (2001)

消化器
Clin

肝細胞
—どの治

B型肝炎の実態

池田 健次*

索引用語：肝細胞癌，B型肝炎ウイルス（HBV），インターフェロン，肝硬変，慢性肝炎

はじめに

わが国の肝細胞癌の約80%が肝硬変を基礎疾患として発癌し，90%以上が慢性肝炎または肝硬変という慢性肝疾患を基礎として発癌する。さらに，その大部分がB型肝炎ウイルス・C型肝炎ウイルスのいずれかが原因であることは，発癌を予知する上で重要な臨床的事実となっている。すなわち，これほど肝細胞癌の発生する高危険群を絞り込むことが可能な癌腫は希有であり，さらにこれほど発癌予防治療の検証の容易な癌腫も稀である。

多くの疫学的な観察では，HBV関連の慢性肝疾患患者は多くが数10年にわたる長期の経過をたどり，一部の症例は病変の進行がなく良性の経過をたどる一方，一部の症例は進行性で肝硬変・肝細胞癌への進展を示す^{1,2)}。ここでは，当院で経験した慢性肝炎・肝硬変症例に対して行ったインターフェロン（IFN）治療のうち，①B型慢性肝疾患の自然経過での肝癌発癌率，②B型慢性肝炎に対する各種治療の効果，③B型肝硬変

に対するIFN治療について，発癌予防の観点からその成績を述べる。

自然経過におけるB型慢性肝炎・肝硬変からの発癌率

1. 慢性肝炎からの発癌率

1) B型慢性肝炎からの肝癌発癌率

1976年から1998年までの間に当科で腹腔鏡肝生検により確定診断したB型慢性肝炎について，818例について検討した。全例初期血清でHBs抗原陽性・第Ⅱ世代HCV抗体陰性が測定されており，診断時に肝細胞癌が合併していないことが確認されている。このうち，これまでの経過観察期間にステロイド・インターフェロン・ラミブジンを全く使用していない297例について発癌率の算出を行った。観察期間の中央値は8.6年（範囲：0.1～24年）であった。発癌率の計算はKaplan-Meier法，発癌率間の有意差検定はlog-rank testを使用した。

B型慢性肝炎297例からの累積肝細胞癌発癌率は，5年2.9%，10年7.2%，15年9.9%，20年20.3%であった。これを新大

Kenji IKEDA : Hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus

*虎の門病院消化器科 [〒105-8470 東京都港区虎ノ門2-2-2]

- 3) Perrillo RP, Lai CL, Liaw YF et al : Predictors of HBeAg loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. *Hepatology* 36 : 186-194, 2002
- 4) Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV, Dimou E et al : Efficacy of long-term lamivudine monotherapy in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 32 : 847-851, 2000
- 5) Chang TT, Lai CL, Liaw YF et al : Enhanced HBeAg seroconversion rates in Chinese patients on lamivudine. [Abstract] *Hepatology* 30 : 420A, 1999
- 6) Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y et al : Favorable efficacy of long-term lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B: An 8-year follow-up study (in submission)
- 7) Akuta N, Suzuki F, Kobayashi M et al : Virological and biochemical relapse according to YMDD motif mutant type during long-term lamivudine monotherapy. *J Med Virol* 71 : 504-510, 2003
- 8) Akuta N, Suzuki F, Kobayashi M et al : The influence of hepatitis B virus genotype on the development of lamivudine resistance during long-term treatment. *J Hepatol* 38 : 315-321, 2003
- 9) Perrillo R, Schiff E, Yoshida E et al : Adefovir dipivoxil for the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B mutants. *Hepatology* 32 : 129-134, 2000
- 10) Levine S, Hernandez D, Yamanaka G et al : Efficacies of entecavir against lamivudine-resistant hepatitis B virus replication and recombinant polymerase in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 46 : 2525-2532, 2002
- 11) Liaw YF, Sung JJY, Chow WC et al : Effect of lamivudine on disease progression and development of liver cancer in advanced chronic hepatitis B: a prospective double-blind placebo-controlled clinical trial. *Hepatology* 38 (Suppl) : 262A-263A, 2003
- 12) Ikeda K, Arase Y, Kobayashi M et al : Consistently low hepatitis B virus DNA levels in patients from hepatocellular carcinoma with HBV-related cirrhosis. *Intervirology* 46 : 94-98, 2003
- 13) Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K et al : Histological improvements after a three-year lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B: YMDD mutants did not or did not. *Intervirology* 46 : 164-170, 2003
- 14) Ahmed A, Keefe EB : Lamivudine therapy and chemotherapy-induced reactivation of hepatitis B virus infection. *Am J Gastroenterol* 94 : 245-248, 1999
- 15) Chan HLY, Tsang SWC, Hui Y et al : The effect of lamivudine and predictors of mortality in the flare-up of chronic hepatitis B with lamivudine. *Hepatitis* 9 : 424-428, 2002
- 16) Akuta N, Tsubota A, Suzuki F et al : Long-term prognosis by lamivudine monotherapy for acute exacerbation in chronic hepatitis B: emergence of YMDD motif mutant and breakthrough hepatitis - an open cohort study. *Hepatology* 38 : 91-97, 2003
- 17) Zöllner B, Petersen J, Schröter M et al : Increase in risk of lamivudine resistance in hepatitis B virus subtype adw. *Lancet* 357 : 155-156, 2001
- 18) Zöllner B, Petersen J, Schöfer P et al : Seroconversion dependent response of hepatitis B virus during the early phase of lamivudine treatment. *Gastroenterology* 123 : 1273-1277, 2002
- 19) Kao JH, Liu CJ, Chen DS : Hepatitis B virus genotypes and lamivudine resistance. *J Hepatol* 36 : 303-305, 2002
- 20) Sugauchi F, Orito E, Ichida T et al : Hepatitis B virus of genotype B with or without recombinant with genotype C over the precore region and the core gene. *J Virol* 76 : 5985-5992, 2002

* * *

肝癌発癌率
(%)

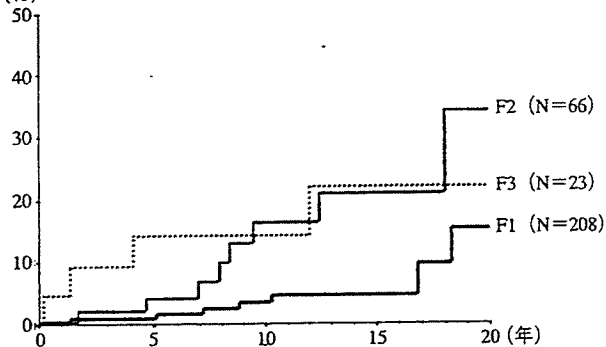


図1 肝炎病期別にみたB型慢性肝炎からの累積肝癌発癌率

肝癌発癌率
(%)

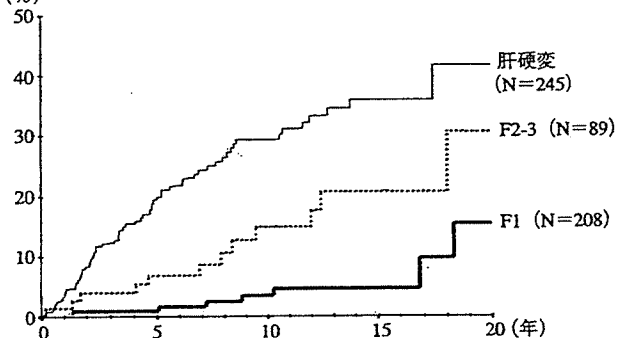


図2 慢性肝炎と比較したB型肝炎硬変からの肝癌発癌率

山分類による慢性肝炎進行度別に発癌率を検討すると(図1), 5年発癌率はF1(208例), F2(66例), F3(23例)でそれぞれ, 0.5%, 3.8%, 14.0%, 10年発癌率はそれぞれ 3.0%, 16.0%, 14.0%, 15年発癌率は 4.2%, 20.7%, 21.8%, 20年発癌率が 14.9%, 33.9%, 21.8%であった。3群間には発癌率の有意差が認められた($P = 0.0061$)が, C型慢性肝炎のそれとは異なり, 病期の進行に比例して必ずしも発癌率が高くなるということとはなかった。

2) B型慢性肝炎からの発癌に寄与する要因

無治療B型慢性肝炎297例について, 肝

細胞癌発癌率を高める要因をCox比例ハザードモデルで検討した。多変量解析の結果, ①肝炎病期($P = 0.0042$), ②多量飲酒歴($P = 0.027$)の2要因が独立要因として認められ, 有意水準($P < 0.05$)には達しなかった。これに③慢性肝炎診断時e抗原陽性例($P = 0.078$)が続いた。すなわち, F1病期とF2/F3病期では発癌ハザード比が4.1倍あり, 慢性肝炎診断時までに多飲酒歴(飲酒量が500kg以上)の患者はそれ以外の患者に比し2.97のハザード比を示した。e抗原陽性例は陰性例に比して2.42のハザード比を示した。飲酒歴は年齢・性別と密接であるが, B型慢性肝炎からの

表1 B型肝炎硬化からの肝癌発癌率を高める独立要因。肝硬化診断時の臨床情報を変数としたCox比例ハザードモデル。

無治療B型肝炎硬化245例。Cox比例ハザードモデル

変数	カテゴリー	ハザード比 (95%信頼区間)	P値
年齢	1 : < 44 歳	1	0.0001
	2 : ≥ 45 歳	4.33 (2.12 - 8.87)	
性別	1 : 女性	1	0.029
	2 : 男性	2.63 (1.11 - 6.25)	
血小板数	1 : ≥ 10 万/mm ³	1	0.0079
	2 : < 10 万/mm ³	2.44 (1.27 - 4.76)	
e抗原	1 : (-)	1	0.019
	2 : (+)	2.19 (1.14 - 4.22)	
ICG15 分値	1 : < 25 %	1	0.052
	2 : ≥ 25 %	1.94 (0.99 - 3.80)	

ては、肝炎病期のほかにウイルスの状態
関与していることが示唆される。

2) 肝硬化からの発癌率

① B型肝炎硬化からの肝癌発癌率

1974年から1999年までの間に腹腔鏡肝生
で診断されたB型肝炎硬化245例について、
発癌率をprospectiveに検討した。慢性
肝炎の検討同様、全例初期血清でHBs抗原
陽性・第1世代HCV抗体陰性が測定されて
おり、診断時に肝細胞癌が合併していないこ
とが確認されている。自然経過での肝癌発癌
率の検討なので、すべての症例で、これまで
経過観察期間にステロイド・インターフェ
ロン・ラミブジンを全く使用していない。観
察期間の中央値は6.9年(範囲: 0.1年~24
年)であった。

B型肝炎硬化245例からの累積肝細胞癌発癌
率は、5年19.7%、10年29.8%、15年
33.3%、20年42.1%であった。これを新大
分類別にみた慢性肝炎からの発癌率と比較
すると(図2)、慢性肝炎より明らかに発癌率
が高いことがわかる。図ではF2/F3を一つ
の発癌率曲線に示してあるが、肝硬化ではこ
れよりも明らかに高い発癌率曲線を示

した。

2) B型肝炎硬化からの発癌に寄与する要因

無治療B型肝炎硬化245例について、肝細
胞癌発癌率を高める要因をCox比例ハザード
モデルで検討した(表1)。多変量解析を行
うと、①年齢(P=0.0001)、②性別(P=
0.029)、③血小板数(P=0.0079)、④e抗原
(P=0.019)、の4要因が独立要因として挙
げられ、有意水準(P<0.05)には達しないが、
これに⑤ICG15分値(P=0.052)が続いた。
すなわち、45歳以上の肝硬化症例ではこれ
未満の症例の4.33倍であり、男性では女性
に対し発癌ハザードが4.63倍であった。さ
らに、血小板数が10万/mm³未満の例はこれ
以上の例に比し2.44倍の発癌ハザードを示
し、e抗原陽性例は陰性例の2.19倍のハ
ザード比を示した。

3 B型慢性肝炎に対する各種治療の 発癌抑制効果

1976年から1996年までの間に当科に入院
し、腹腔鏡肝生検で確定診断したB型慢性
肝炎818例について、過去に行ったステロ
イド投与(主としてステロイド離脱療法)や

インターフェロン治療が肝癌発癌率を抑制したか否かについて検討した。患者の年齢の中央値は35歳(範囲:12~73歳)で、男性645例・女性173例で男女比は3.73であった。e抗原抗体系を測定した809例中545例がe抗原陽性で、ASTの中央値は59IU/L(範囲:10~2192)、ALTの中央値は104IU/L(範囲:2~3240)、血小板数の中央値は18.8万/mm³(範囲:3.3~51.5万)であった。

1. インターフェロンの発癌率に及ぼす影響

過去にインターフェロン治療のみを行った(ステロイド投与を行っていない)166例と、全く無治療の297例のB型慢性肝炎について肝癌発癌率を求めた。

慢性肝炎診断後の粗肝癌発癌率を比較すると、インターフェロン・無治療群からの発癌率は、5年がそれぞれ2.2%、2.9%、10年発癌率が5.9%、7.2%、15年発癌率が12.4%、9.9%、20年発癌率が12.4%、20.3%で、両群に有意差はなかった。B型慢性肝炎からの発癌にインターフェロンがどれだけ寄与しているかを知るために、Cox比例ハザードモデルにより背景要因を共変量(肝炎病期・飲酒歴)で補正して、インターフェロンの作用をみた。インターフェロンを使用することによる発癌ハザードの低下は0.97($P=0.94$)のみであり、やはり、B型慢性肝炎を総体としてみた場合の発癌率抑制効果は明らかではなかった。

2. ステロイド治療歴の発癌率に及ぼす影響

ステロイド治療はほとんどがe抗原陽性の慢性肝炎に対して行われたステロイド離脱療法であったため、ステロイドの発癌抑制効果はe抗原陽性例のみの545例で検討を行っ

た。ステロイド治療施行歴のある248例とステロイド・インターフェロンのいずれも治療歴もない297例とを比較した。ステロイド治療例・無治療群からの発癌率はそれぞれ0.4%、1.9%、10年発癌率は2.4%、7.9%、15年発癌率が10.1%、14.3%、20年発癌率が17.7%、22.9%であった。ステロイド治療群では有意に発癌率が高かった(log-rank test, $P=0.0285$)。

ステロイド治療歴が実際に発癌抑制効果を持っているかを確認する目的で、Cox比例ハザードモデルにより多変量解析を行った。e抗原陽性545例で肝癌発癌に寄与する要因は肝炎病期のみであったが、ステロイド治療因子を投入してモデルを作った。ステップワイズ法で変数選択したモデルでは、①肝炎病期($P=0.0005$)、②ステロイド治療歴($P=0.0095$)の2つを用いる場合が最終モデルとなった。F1症例に比しF2/F3症例は2.98倍の発癌ハザードを示し、ステロイド治療歴が発癌ハザードを0.37に低下させた。

4 B型肝硬変に対するIFNの発癌抑制効果

B型肝炎ウイルス(HBV)は、種々の臓器が測定可能となっていることにより、細胞でのHBV組み込みの存在など、疫学的な検討が進んでおり、HBVの肝癌発癌への関与が示唆されている。B型肝硬変と診断された患者に対して、長期のIFN投与を行うと発癌率が抑えられるか否かについて、多数例についてretrospectiveに検討した³⁾。

1. 対象・方法

対象は、1974年より1995年までの肝臓生検で確定診断されたHBV

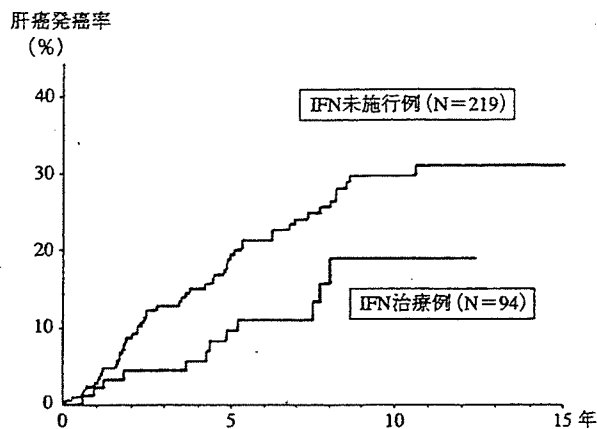


図3 B型肝硬変からの肝癌発癌率
インターフェロン治療施行例と無治療例との比較。

HCV抗体陰性のB型肝硬変313例で、IFN治療を行った94例(30.0%)とIFN治療を行わなかった219例との肝癌発癌率を比較した。

IFN治療を行った群と行わなかった群での背景因子を比較すると、IFN治療群では年齢の中央値は41歳で未治療群より3歳若年、男性例の比率がやや高かった。また、治療群ではe抗原陽性率が65.6%で未治療群の46.0%より有意に高く、トランスアミナーゼ値も高値の傾向であった。

IFN治療は1日600万単位の α または β -IFNの投与を基本とし、週2回の間歇投与を2ヶ月もしくはそれ以上の期間行った。治療を行った94例での投与期間の中央値は10ヶ月で、2例は5年間を超えて長期投与を行った。94例中2例では4万/mm³以下の血小板減少に至り、IFNの投与量減量を必要とした。

その他、精神症状や骨髄抑制などの副作用により投与を中止した症例はなかった。

経観測例の脱落例は24例(7.7%)の例があり、この症例も含めた経過観測期間の中央値は7.0年(最短0.1年、最長22.3年)であった。

2. 成績

1) 粗肝癌発癌率の比較(図3)

観測期間の中央値7.0年の間に、IFN治療群・未治療群からはそれぞれ10例(10.6%)、51例(21.3%)の発癌例がみられた。IFN治療群・未治療群での3年累積発癌率はそれぞれ4.5%、13.3%、5年発癌率はそれぞれ、7.0%、19.6%、10年はそれぞれ17.0%、30.8%で、IFN治療群では有意に発癌率が低かった(log-rank test, $P = 0.012$)。

2) 発癌に寄与する独立要因

多変量解析の結果、B型肝硬変からの肝癌発癌に影響する因子は、①積算飲酒量($P = 0.028$)、②AFP値($P = 0.011$)、③ICGR15分値($P = 0.029$)、④IFN使用(ハザード比0.39, $P = 0.031$)の4要因が独立要因であり、IFNの使用により発癌率が低下することが示された。

すなわち、IFNを使用しない状態では、B型肝硬変からの発癌率を高める要因は、積算飲酒量が500kg以上であること(これより少ない例と比べて3.27倍のハザード比)、AFP値が20ng/ml以上(20ng/ml未満に比し3.02倍のハザード比)、ICGR15分値が30%以上の

例(30%未満の例に比し2.20倍のハザード比)であった。Retrospectiveな研究であるので、これら発癌率に有意に影響する3要因で治療群・非治療群の背景因子を同等となるように多変量解析を行うと、IFN治療により発癌ハザードが0.39に低下し($P = 0.031$)、明らかにIFNがB型肝炎硬変からの発癌を抑制することが判明した。

3. B型肝炎硬変に対するIFN治療の現状と今後

IFNの短期療法は高率にHBVの再燃をもたらすため、ここではIFNを6カ月以上の長期間歇的に使用する方法で行うことが重要である。これはretrospectiveな研究であるが、単変量および多変量解析にて、IFN長期療法が発癌率を有意に低下させることが判明した。

IFNが発癌抑制効果を示すひとつの理由として考えられるのは、微小な早期肝癌に対する直接的な抗癌作用である。ヌードマウスの実験では、Dunkら⁴⁾はlymphoblastoid IFNが肝癌細胞に対して強力な抗増殖活性を示したことを報告している。Laiら⁵⁾はIFNが手術不能ヒト肝細胞癌において、腫瘍の退縮を起こすことを報告している。発癌率抑制のもうひとつの理由として挙げられるのは、IFNのもつ抗ウイルス活性である。肝細胞の破壊・再生に基づく肝細胞回転の亢進状態を、IFNの抗ウイルス効果が間接的に発癌抑制的に作用する可能性である。そのほか、IFNの発癌抑制効果の理由としてさらに、肝細胞回転を介さない直接的な抗ウイルス作用、抗発癌作用も推定される。

いずれにせよ、臨床的なB型肝炎硬変からの発癌抑制効果の成績を踏まえて、より基礎的なB型肝炎・肝硬変からの発癌メカニズムの解明が必要であり、その上でIFNの評

価な発癌抑制効果が研究される必要が考えられる。

5 病態の相違と治療方法の選択

最近ヌクレオシド・アナログとしてさまざまな薬剤が実地臨床・治験薬として登場している。このうち、ラミブジンはB型肝炎のな治療効果に至るまで多くの知見が蓄積してきた。今後、実際の臨床の場で、B型肝炎に対する治療薬としてはラミブジンIFNより優れているのか、これはHBeAg陽性例にも陰性例にもいえることである。IFNと同様な長期投与で良いのか、それと比較して最良の治療法が選択されないであろう。また、発癌抑制効果もIFNと同様にみられるかも、長期経過観察で明らかにしていく必要がある。

文 献

- 1) Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y et al: Disease progression and hepatocellular carcinoma in patients with chronic viral hepatitis: a prospective observation of 2215 patients. *J Hepatol* 27: 930-938, 1998
- 2) Ikeda K, Saitoh S, Koida I et al: A multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma: A prospective observation of 750 patients with viral and alcoholic cirrhosis. *Hepatology* 18: 47-53, 1993
- 3) Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y et al: Interferon- α decreases hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis caused by hepatitis B - A pilot study. *Cancer* 82: 827-835, 1993
- 4) Dunk AA, Ikeda T, Pignatelli M et al: Human lymphoblastoid interferon: *in vitro* and *in vivo* effects in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 7: 186-191, 1986
- 5) Lai CL, Lau JY, Wu PC et al: Recombinant interferon- α in inoperable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Hepatology* 18: 389-394, 1993

特集◇消化器疾患における最近の話題(II) — 肝 臓

肝臓に対する局所治療 — その長期予後と肝切除例との比較

池田 健次 虎の門病院消化器科

Key words : 肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma), 局所治療 (locoregional therapy), ラジオ波凝固療法 (radiofrequency ablation therapy)

はじめに

近年、慢性肝疾患（慢性肝炎・肝硬変）が肝細胞癌（以下、肝癌）発癌の高危険群であるとの認識が高まり、超音波・X線CT・MRIによるスクリーニング検査が定期的に行われることが多い。この結果、無症状の小型肝癌が発見される機会が増しており、直径3 cm以内で、個数も3個以内の状態が発見されれば、ここに示す経皮的な内科的局所療法の適応がある。わが国での肝癌は、ウイルス性の肝硬変が基礎病変であることが多く、肝癌を外科的切除しても再発率が高いため、可能な症例では侵襲の少ない内科的局所療法が行われる傾向にある。

肝癌に対する内科的局所療法として一般に行われるのは、①経皮的エタノール局注療法 (percutaneous ethanol injection, PEI), ②経皮的マイクロ波凝固療法 (percutaneous microwave coagulation therapy, PMCT), ③ラジオ波凝固療法 (radiofrequency ablation therapy, RFA) の三つの治療法である。2004年4月以後RFAが保険診療可能となり、すべての治療法が通常の診療手技として施行可能となった。

I. 各局所治療法の特徴と方法

1. 経皮的エタノール局注療法 (PEI)

〔特徴〕超音波診断装置以外に特別な機材を要せず、最も安価で簡便に行える治療である。使用する針が細いため出血などのおそれが少ない。薬剤注入という手技のため、他部位へ流出するという不確実性があり、治療の反復を必要とする。

〔適応〕直径3 cm以下の肝癌全般。熱による物理的作用を使用するのではないため、胆嚢や腸管に接する肝表面の腫瘍に対しても安全に施行でき、門脈・肝静脈に接する腫瘍に対しても効果が期待できる。

〔手技〕超音波ガイド下に腫瘍内に22ゲージの細径針を刺入し、純アルコールを注入する。1本の針からは2~8 ml程度のアルコールを注入するが、門脈や肝静脈に流入することもあり、注入開始後はアルコール注入状況をリアルタイムに注意深くモニターすることが必須である。他部位へ流入する場合には、目標部分への薬剤停滞が不十分となるため、あらかじめ複数本の針を標的に刺入しておいてこれらに順次注入する方法も一般的である。一度の手技で治療を終了することは困難であり、最低数回に分けて治

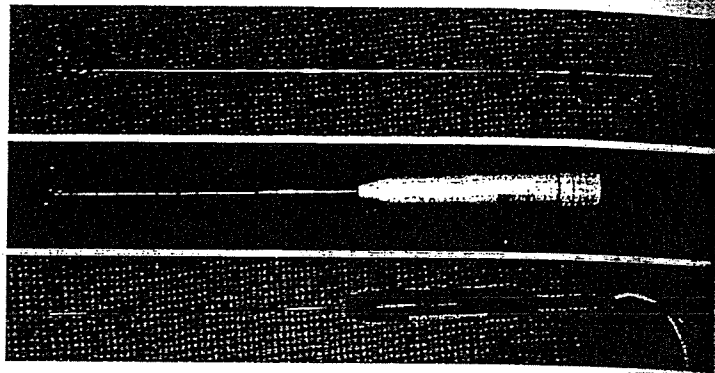


図1 3種類のラジオ波凝固療法電極

療を行う。治療効果判定は、ダイナミックCTで行うことが多い。

〔合併症〕アルコールが胆管に流入すると胆管炎・閉塞性黄疸をきたし得る。多量の門脈注入は肝萎縮・腹水貯留をきたす。

2. 経皮的マイクロ波凝固療法 (PMCT)

〔特徴〕マイクロ波は周波数2,450 MHzで、波長の極めて短い電磁波を用いて組織を誘電加熱し、腫瘍を壊死に陥らせる治療である。16ゲージ電極の先端約1 cmの部分に絶縁体があり、この末梢側と中枢側で電磁波電流を流す。このため、PMCTでは他の体表部に貼る対極板を必要としない。一方、中枢側の絶縁・熱伝導防止を目的とした14ゲージ程度の外套針を使用する必要がある。PEIと比較すると、刺入部位周囲に確実に壊死範囲を形成することができる。

〔適応〕直径2.5 cmまでの肝癌。

〔手技〕外套針を腫瘍直前まで刺入し、約2 cm長く設定した電極で腫瘍を貫くかたちで穿刺する。1分間のマイクロ波・30秒間の解離電流を交代に通電し、壊死範囲を拡げていく。電極に冷却装置のない形式では、電極先端部の焦げつき防止目的で、通電中は電極を回転させることが望ましい。効果確認はダイナミックCTで行う。

〔合併症〕胆管壊死による肝膿瘍や血管損傷による動脈門脈シャントなどがあり得る。

3. ラジオ波凝固療法 (RFA)

〔特徴〕RFAはマイクロ波を用いた電磁波(460~480 kHz)を用いて抗加熱(ジュール熱発生)による壊死に陥らせる。マイクロ波は他の体表に貼られた対極板を必要としない。PMCTより一度に得られる壊死範囲が広く、およそ直径3 cmの範囲が壊死範囲となる。RFAは電極の種類、繰り返し治療の併用により壊死範囲を5 cm程度に拡大することが可能で、肝癌局所治療の主要な治療である。

〔種類〕RFAには現在、①Oncor社のRITA (radiofrequency interstitial therapy), ②Boston-Scientific社のRFA (radiofrequency tumor coagulation), ③Covidien社のCool-tip RF Systemが代表的である。RITAは電極先端から7本の金属hookが出る構造、RTCは1本の金属hookが出る構造であるが、Cool-tipの電極を使用する(図1)。RITAはLeVeen 70電極、RTCのLeVeen 70電極、Cool-tip電極)。腫瘍の凝固を目的とする方式、組織インビージョン方式があり、出力も90~200 Wのデバイスで特徴を有している。

〔手技〕RFA装置の種類によって電極は腫瘍内に刺入し、高い温度で

インピーダンス（腫瘍の電気的な抵抗値）が上昇することで治療効果をモニターできる。効果判定はダイナミックCT, MRIなどで行う。

【合併症】胆管損傷。腸管癒着があれば腸管穿孔などがあり得る。

II. 外科切除と比較したラジオ波凝固療法の治療成績

1. 対象・方法

1999年から2003年までの間に当院で診断された直径3 cm以下の肝癌は290例であるが、このうち153例に対してRFA, 60例に肝切除, 5例に肝動脈塞栓術, 32例にPEI・PMCTもしくはその他の姑息的治療法を施行した。このうちRFAまたは肝切除をした213例について、治療後の比較を行った。

腫瘍径の中央値は18 mm（範囲：6～30 mm）で、単発164例・多発49例であった。RFAはRITA (model 30)・Cool-tip・RTCシステム (30 mmまたは35 mm LeVeen針) のいずれかを用いて、経皮的に行った。

治療効果の判定は3段階で判定した。Grade 1（完全）：治療による壊死範囲が完全に腫瘍を含んでいない, grade 2：治療による壊死範囲が腫瘍を含んでいるが周囲に5 mmの安全域を持たない, grade 3：治療による壊死範囲が腫瘍を含み周囲全方向に5 mmの安全域を有する。

2. 成績

a) RFAによる腫瘍壊死域

1回目RFA後の腫瘍壊死範囲はgrade 1であったのが2例 (1.3%), grade 2が89例 (58.2%), grade 3が62例 (40.5%)であった。Grade 3に達しなかった91例のうち52例が追加治療を行い, 31例がgrade 3に達し, 他の21例はgrade 2にとどまった。初回治療では最終的に, grade 1なし, grade 2が60例 (39.2%), grade 3が93例 (60.8%)となり, 治療を終了した。

b) RFA後の再発率

2.6年の観察期間に合計70例の肝癌再発が

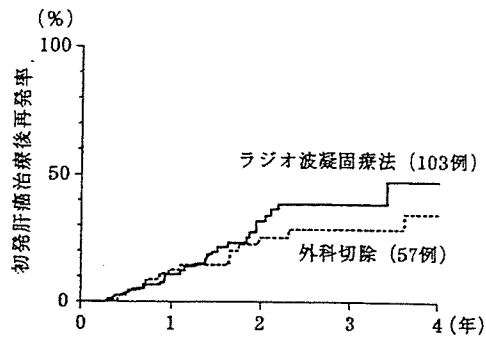


図2 初発肝癌治療後の再発率
局所再発・異所再発のすべてを含む。

みられた。RFA後・肝切除後のそれぞれの再発率は, 1年16.6%, 14.9%, 2年40.3%, 27.1%, 3年50.2%, 30.3%であった。治療後の再発率はRFA群でやや高い傾向にあった ($p=0.069$)。これを初発肝癌のみにしてみると, RFA後・肝切除後のそれぞれの再発率は, 1年11.1%, 13.8%, 2年31.6%, 26.5%, 3年38.6%, 29.7%であった。治療後の再発率はRFA群でわずかに高い傾向にあった ($p=0.54$) (図2)。

再発部位別にみると, 肝癌の局所再発（治療部位に一致した再発）は, RFA後・肝切除後でそれぞれ, 1年4.4%, 0%, 2年7.9%, 0%, 3年7.9%, 0%で, 肝切除群からの局所再発は認められなかった ($p=0.053$)。

c) 治療後の壊死範囲からみた局所再発率

初回治療後grade 2となった60例と, grade 3となった93例で累積局所再発率を求めると, 1年は9.6%, 1.2%, 2年は19.1%, 1.2%, 3年は19.1%, 1.2%で, 腫瘍壊死範囲が大きい症例での局所再発率が低い傾向にあった。

d) RFAの副作用・合併症

RFAでは腹痛, 術後の肝機能障害が高率にみられた。数日にわたる37～38°Cの発熱は46例 (30.0%) にみられ, 38°Cを超える発熱は29例 (19.0%) にみられた。7例では治療時に嘔吐がみられた。131例 (85.6%) ではトランスアミナーゼ上昇がみられ, 122例では前値の2倍以