

表2 IFN α 全身投与併用5-FU肝動注療法の臨床効果

報告者	症例数	奏功率(%)	CR率(%)	生存率(%)	1年	2年
Kaneko ³⁾ (2002)	29	13/29 (45)	3/29 (10)	有効例	51	33
				無効例	14	7
Ota ⁴⁾ (2005)	55	24/55 (44)	8/55 (15)	全症例	49	29
				CR/PR例	83	54
				NC/PD例	13	0
Obi ⁵⁾ (2006)	116	61/116 (53)	19/116 (16)	全症例	34	18
				CR例	81	59
				PR例	43	18
肝切除 ¹⁰⁾ (2006)	976			全症例	50	33

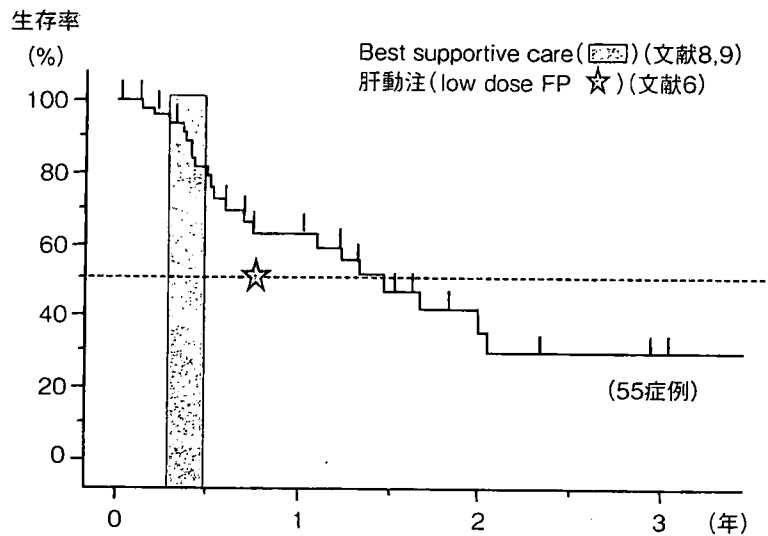


図2 FAIT療法(切除不能症例, Vp4, IM3) (文献4を改変)

剤を併用して45%の奏功率を報告している。われわれ⁴⁾やObiら⁵⁾もほぼ同様の奏功率を報告している。これら3施設の症例だけでも200例以上となるが、その後の成績も依然高い奏功率となっている。われわれの成績では全症例の1年、2年生存率は49%、29%とほぼ肝切除の成績と同等である(表2, 図2)。Obiらやわれわれの報告ではCR例は15~16%認められ、その1年生存率は80%以上であり、外科手術例の成績を上まわっている(図3)。一方、非奏効例(NC/PD)の予後は不良で、1年以上の生存を期待することは難し

い。

4 肝切除と術後IFN α 併用5-FU肝動注補助療法

前述のようにVp3以上の症例では早期肝内再発が多く、切除可能例でも術後補助療法は必須である。また、Vp3以上の症例では食道静脈瘤破裂などの可能性が常に存在する。一方、動注療法なのでカテーテル閉塞の可能性もある。そこで耐術可能であれば門脈腫瘍栓摘出を伴う減量肝切除と本療法による術後補助療法も選択肢の一つと考えられる¹¹⁾。根治

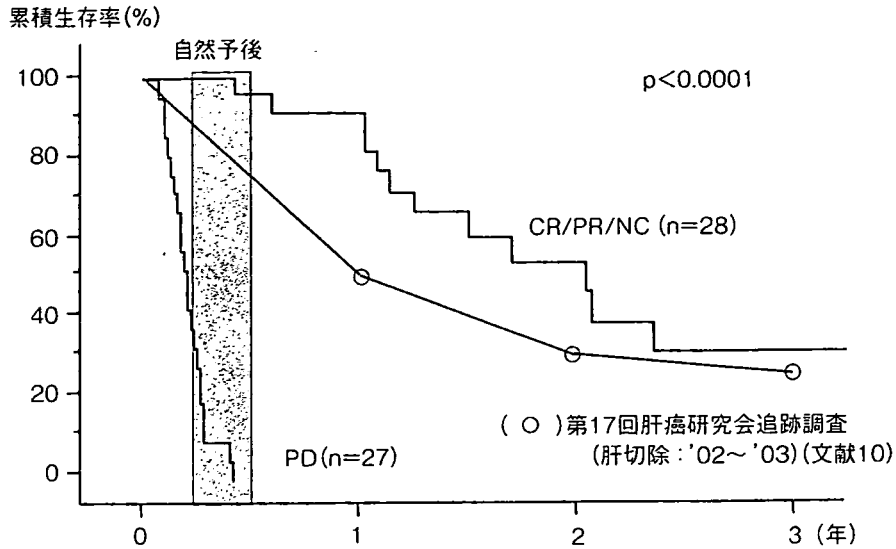


図3 FAIT療法(切除不能例, Vp4, IM3)と肝切除(文献4を改変)

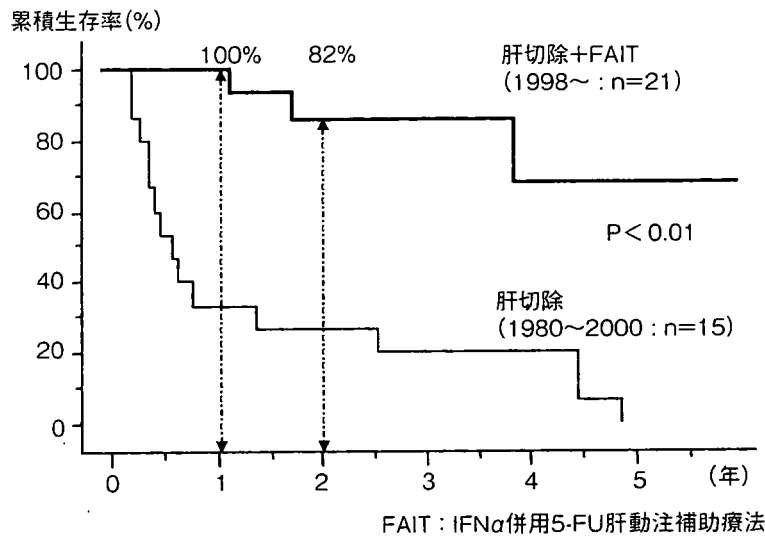


図4 切除可能例に対する術後補助療法としてのFAIT療法(文献11を改変)

度Bの切除例では1年生存率100%, 3年生存率80%以上と従来の肝切除成績に比較して極めて良好である(図4)。しかし, 減量肝切除例(30例)の生存率は切除可能例の全国成績と同等ではあるものの, 非切除例で本療法のみ施行した症例の生存率より良好な予後は得られなかった。その一つの理由としては肝内病巣の進展とともに肺転移などの肝外再発が予後を不良にしている可能性が考えられた。しかし, CR/PR例では1年生存率

100%, 3年生存率も約80%と良好であり, 非切除例と同様の傾向が認められた。

5 IFN α と5-FUの相互作用とその機序

IFN α と5-FUの相互作用については5-FUの代謝, 細胞周期関連蛋白, アポトーシスの増強, 血管新生の抑制, Tリンパ球を介した抗腫瘍免疫機能の増強など, 多くの基礎的検討からその相乗・相加作用が考えられてい

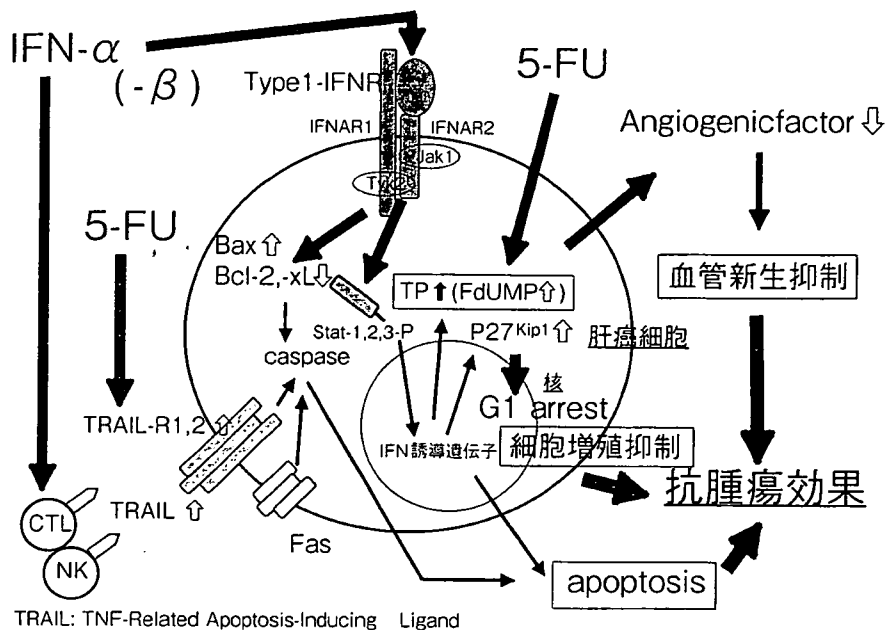


図5 IFN-α併用化学療法的作用機序 (*in vivo, in vitro*).

る。その機序は基本的にアポトーシスの亢進、細胞増殖抑制、血管新生抑制に帰する(図5)。

一方、これらの機序のいくつかは非癌細胞(肝細胞など)でも起こりえるが、臨床的にはGOT、GPTなどの逸脱酵素の上昇を認めない。IFN αの腫瘍に対する直接的な細胞傷害作用はType 1 IFNレセプターを介すると考えられることから、正常肝細胞におけるその発現低下が関係している可能性が考えられる¹²⁾。

6 Type 1 IFNレセプター (IFNAR2) 蛋白発現と臨床効果

事実、Type 1 IFNレセプター (high-affinityのIFNAR2)の発現は臨床効果に関係する¹³⁾。IFNAR2高発現症例では有意に生存率の延長が認められ、IFNAR2蛋白発現は有意の予後因子となっている(図6)。一方、他の癌腫ではIFN併用効果が認められないとする報告が多いが、その理由として肝細胞癌ではIF-

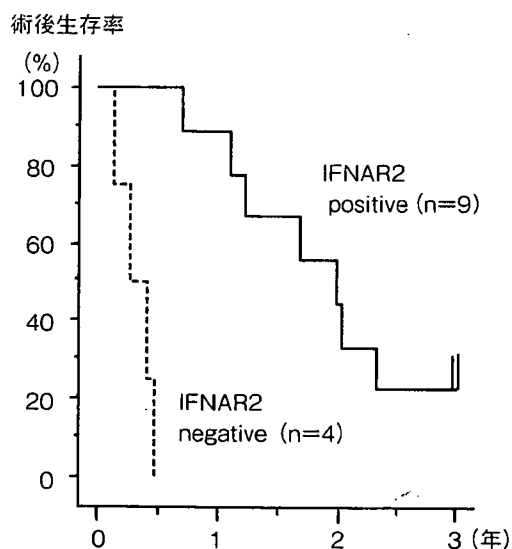


図6 Type 1 IFNレセプター (high-affinityのIFNAR2)発現と術後生存率(文献13を改変)

NAR2高発現症例が多いことが考えられている¹³⁾。

7 おわりに

肝細胞癌患者は慢性肝障害を伴うために、局所療法が中心に進歩し、化学療法が十分に

検討されてこなかった。しかし、局所療法の進歩が限界に近づき、改めて化学療法の重要性が認識されるようになった。事実、IFN併用肝動注療法などにより、極めて予後不良な高度門脈腫瘍栓例でも高頻度に長期生存例が見られている。進行肝癌では臨床効果が直接生存率に反映される。したがって、無作為比較試験により生存率をIFNの有無で比較することがIFNの併用効果を検討するうえで重要となる。最近の前向き無作為比較試験ではIFN α 併用により、生存率の向上が認められている¹⁴⁾。このようにIFN併用効果は*in vitro*, *in vivo*, さらには臨床的にも確認されつつある。肝細胞癌に対する肝移植が実施されている現在、全身化学療法が今後の課題になると考えられる。

文 献

- 1) Lai CL et al : Recombinant interferon-alpha in inoperable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Hepatology* 17 : 389-394, 1993
- 2) 左近賢人, 他 : インターフェロン+5-FUによる治療. *肝臓* 44 : 273-278, 2003
- 3) Kaneko S et al : Combination chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma complicated by major portal vein thrombosis. *Oncology* 62 Suppl 1 : 69-73, 2002
- 4) Ota H, Nagano H, Sakon M et al : Treatment of hepatocellular carcinoma with major portal vein thrombosis by combined therapy with subcutaneous interferon-alpha and intra-arterial 5-fluorouracil; role of type 1 interferon receptor expression. *Br J Cancer* 93 : 557-564, 2005
- 5) Obi S, Yoshida H, Toune R et al : Combination therapy of intraarterial 5-fluorouracil and systemic interferon-alpha for advanced hepatocellular carcinoma with portal venous invasion. *Cancer* 106 : 1990-1997, 2006
- 6) Ando E, Yamashita F, Tanaka M et al : A novel chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombosis of the main trunk of the portal vein. *Cancer* 79 : 1890-1896, 1997
- 7) Ando E, Tanaka M, Yamashita F et al : Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: analysis of 48 cases. *Cancer* 95 : 588-595, 2002
- 8) Llovet JM, Bustamante J, Castells A et al : Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 29 : 62-67, 1999
- 9) Poon RT, Fan ST, Ng IO et al : Prognosis after hepatic resection for stage IVA hepatocellular carcinoma: a need for reclassification. *Ann Surg* 237 : 376-383, 2003
- 10) 肝癌研究会 : 第17回全国原発性肝癌追跡調査報告 (2002~2003) 日本肝癌研究会事務局. 京都, 2006, pp67-68
- 11) Nagano H, Sakon M, Eguchi H et al : Hepatic resection followed by IFN- α and 5-FU for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombus in the major portal branch. *Hepatogastroenterology* (in press)
- 12) Kondo M, Nagano H, Sakon M et al : Expression of interferon alpha/beta receptor in human hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol* 17 : 83-88, 2000
- 13) Ota H, Nagano H, Doki Y et al : Expression of type I interferon receptor as a predictor of clinical response to interferon-alpha therapy of gastrointestinal cancers. *Oncol Rep* 16 : 249-255, 2006
- 14) 永野浩昭, 小尾俊太郎, 波多野悦朗, 他 : 進行肝細胞癌に対するIFN併用化学療法の有用性に関する多施設共同研究—厚労科研 (肝炎対策研究事業) 一. 第42回日本肝癌研究会抄録集, 2006, p68

* * *

特集 肝細胞がん患者にどう対応するか

7. 肝細胞がん薬物治療の新たな動き

1) 肝細胞がんで使用される抗がん剤とその効果 (IFN 併用も含めて)

左近賢人*・永野浩昭**¹⁾・門田守人**²⁾

*西宮市立中央病院外科/院長

**大阪大学大学院医学系研究科消化器外科学 ¹⁾講師, ²⁾教授

View Points !

- ▶ ラジオ波, 肝動脈塞栓療法 (TAE), 手術などの局所療法が化学療法よりも優先される。
- ▶ 肝動注療法ではパイロットスタディが多いものの, 比較的高い奏効率が報告されている。
- ▶ Low dose FP 療法が一般的であるが, ジノスタチンスチマラマーや微粉末化 CDDP 製剤などもある。
- ▶ インターフェロンの全身投与を併用した5-FU 動注療法は両薬剤の相乗効果が期待でき, 報告例数が増加してもその奏効率は約50%である。

肝細胞がんに対する化学療法の位置づけ

- 肝切除や肝動脈塞栓療法 (TAE), ラジオ波, マイクロウエーブ凝固療法など局所療法が優先される。
- 肝細胞がんは抗がん剤に対する感受性が低く, 全身化学療法が治療の主体となる高度進行例の予後は不良とされてきた。肝細胞

がんでは慢性肝炎や肝硬変などの肝障害も合併することから, 化学療法そのものが十分検討されてこなかった経緯もある。肝細胞がん保険適用のある薬剤は意外に少ない (表1)。

- 肝細胞がんの薬物療法は基本的に患者因子 (肝機能と腫瘍の進展度) と治療因子 (薬剤効果と副作用) を総合的に考慮して決定される。

表1 肝細胞がんに適応のある抗がん剤 (本邦)

経口	経口/注射	注射
UFT (テガフル/ウラシル)	シクロホスファミド	5-フルオロウラシル (5-FU) マイトマイシン C (MMC) シタラビン (Ara-C) 塩酸ニムスチン (ACNU) 塩酸ドキシソルピシン (DXR) 塩酸エピルピシン (EPI)* 塩酸ミトキサントロン (MIT) ジノスタチンスチマラマー (SMANCS)* 微粉末化シスプラチン (CDDP)

* 経動脈投与。

- 抗がん剤は単剤だけではなく、他の抗がん剤や biological response modifier (BRM) などとも併用され、実に多くのプロトコルが存在する。このことは逆に肝細胞がんには有効な標準的化学療法が存在しないことを意味している。
- 第17回肝癌研究会報告¹⁾によると化学療法では90%の症例で肝動注が行われ、約46%に奏効 (CR/PR) 例が認められている。しかし、対象患者の腫瘍進展度、肝機能、薬剤の種類と投与量など、背景因子も実に多様であり、十分なエビデンスは得られていない。

経口抗がん剤

- 経口5-フルオロウラシル (5-FU) 製剤の有効性については十分なエビデンスはない。
- ユーエフティ[®]は5-FUのプロドラッグであるテガフルとウラシルとの合剤であり、ウラシルによるDPD (dihydropyrimidine dehydrogenase) の阻害、つまり5-FUの分解抑制が期待される。転移病巣に対する効果や stage IVA 肝細胞がんに対する生存延長効果が報告されている²⁾。
- ティーエスワン[®]は効果が期待されるが、現在は保険適用となっていない。
- 肝細胞がんではエストロゲンレセプターが発現しており、欧米を中心にタモキシフェン (TMX) の効果が検討されてきたが、メタアナリシスではその有効性は確認されていない。

静脈投与制がん剤

- 経静脈的化学療法としてはドキソルビシン (DXR) や シスプラチン (CDDP), 5-FU の報告が多い。DXR単剤での奏効率は約2割である。

表2 肝細胞がんに対する動注化学療法の薬剤の組み合わせと効果 (文献3) を改変

薬 剤	症例数	奏効率 (%)
A) 単剤		
5-FU	7	14
DXR	50	44
EPI	70	14
CDDP	80	47
MIT	31	26
MMC	35	20
B) 多剤併用		
5-FU+CDDP	119	46
5-FU+EPI	10	20
5-FU+EPI+MMC	52	17
5-FU+DXR+MMC	53	8
DXR+MMC	44	34
DXR+MMC+CDDP	76	51
DXR+CDDP+ETP	15	53
EPI+CDDP+ETP	30	43
ETP+CDDP+5-FU	13	46

DXR: ドキソルビシン/EPI: 塩酸エピルビシン/ MIT: 塩酸ミトキサントロン/MMC: マイトマイシン C/CDDP: シスプラチン/ETP: エトポシド

- 塩酸イリノテカン、塩酸ノギテカン、パクリタキセルの第二相試験も行われたが有望な結果は出ていない。ソマトスタチンアナログであるプラバスタチンナトリウムや塩酸ゲムシタピン (GEM) の効果も報告されたが、再確認されていない。
- 多剤併用療法が検討される傾向にある。パイロット的な検討が多く、奏効率も1~4割と異なるが、単剤のそれよりは良い傾向にある。GEMとオキサリプラチンとの併用では比較的高い奏効率が報告されている。

肝動注化学療法

- 遠隔転移を伴わない肝細胞がんでは、局所治療やTAEが無効となった症例では肝動注化学療法が選択されることが多い。5-FU, DXR, CDDPがよく投与されている。単剤での奏効率は14%~47%と高い傾向にあ

表3 門脈腫瘍栓 (Vp 3 以上) 合併肝細胞がんに対する IFN α 全身投与併用5-FU 肝動注療法の成績

報告者	症例数	奏効率 (%)	CR 率 (%)		生存率 (%)	
					1 年	2 年
Kaneko ⁶⁾ (2002)	29	13/29 (45)	3/29 (10)	有効例 無効例	51 14	33 7
Obi ⁷⁾ [*] (2006)	116	61/116 (53)	19/116 (16)	全症例 CR 例 PR 例	34 81 43	18 59 18
Ota ⁸⁾ (2005)	55	24/55 (44)	8/55 (15)	全症例 CR/PR 例 NC/PD 例	49 83 13	29 54 0
肝切除 ¹⁾ (2006)	976			全症例	50	33

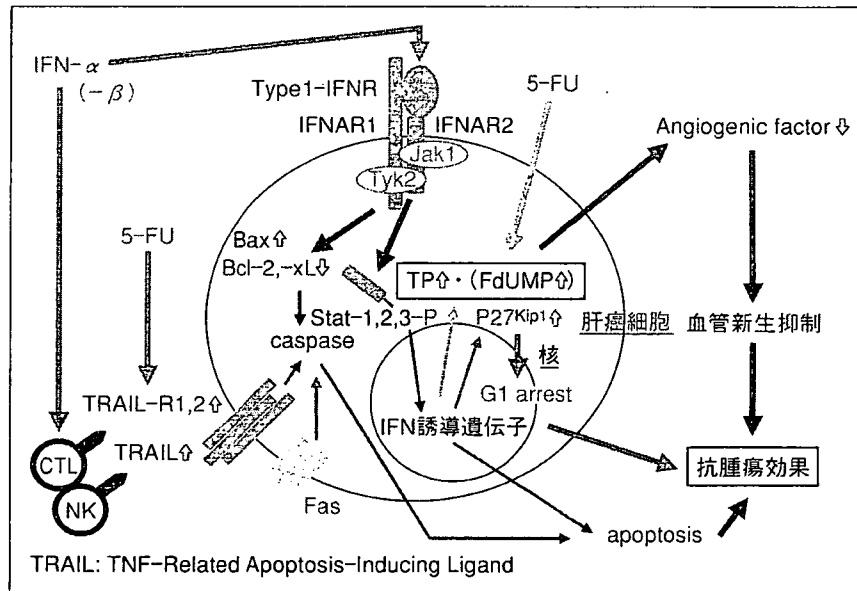


図1 IFN- α /5-FU 併用療法の作用機序 (in vivo, in vitro)

る (表2)。

- 多剤併用が行われる傾向にあり, 全体的に単剤より奏効率は高く, 40%以上の報告も散見される。
- Low dose FP療法はCDDP (10mg/1時間) 及び5-FU (250mg/5時間) を5日間連続投与後に2日間休薬し, これを4週間施行し1クールとするもので, その奏効率は48%と報告されている⁹⁾。
- Low dose FP療法にホリナートカルシウム (12mg/10分) を追加したレジメンでは

症例数は少ないものの, さらに良好な奏効率 (56%) も報告されている。

- ジノスタチンステラマーは油性造影剤リピオドール[®]に可溶性であり, 通常TAEが無効な症例に期待される。
- 微粉末CDDP製剤は65mg/m² (体表面積) を肝動脈内に20~40分間で投与し, 4~6週間休薬し, これを1クールとするものである。CDDP製剤として初めて保険適用となったが, 詳細な臨床データは今後の課題である。

インターフェロン α (IFN α) 併用 化学療法

- IFN- α の単独投与では高い奏効率の報告もあるが、一般には10%以下である。
- 全身化学療法との併用療法ではIFN α とDXR 併用の奏効率は3~14%, IFN α と5-FU では14~21%とやや高い傾向にある。IFN α , 5-FU, DXR 等の3剤以上の併用療法の奏効率は7~17%である⁵⁾。
- 肝動注化学療法との併用では門脈腫瘍栓 (Vp 3 以上) 症例で検討がなされ、約5割の奏効率が報告されている (表3)。本療法の施行例は約200例となっているが、奏効率は約5割と変わりはない。奏効例では肝切除例より予後良好であることから、Vp 3 など進行肝がん症例では長期予後を達成するためには有効な化学療法が不可欠と言える。
- IFN α と5-FU の相乗作用が5-FU の代謝、細胞周期関連蛋白、アポトーシスの増強、血管新生の抑制、Tリンパ球を介した抗腫瘍免疫機能において報告されている (図1)。

文 献

- 1) 日本肝癌研究会：化学療法。第17回全国原発性肝癌追跡調査報告 (2002~2003), 日本肝癌研究会事務局, 京都 (2006) p. 67-68
- 2) Ishikawa T et al: Improved survival with oral administration of enteric-coated tegafur/uracil for advanced Stage IV-A hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 16(4): 452-459 (2001)
- 3) 市田隆文：進行肝細胞癌に対する内科的治療の進歩。日消病会誌100(4): 403-413 (2003)
- 4) Ando E et al: Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *Analysis of 48 cases. Cancer* 95(3): 588-595 (2002)
- 5) 左近賢人ほか：インターフェロン+5-FUによる治療。肝臓 44(6): 273-278 (2003)
- 6) Kaneko S et al: Combination chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma complicated by major portal vein thrombosis. *Oncology* 62 (Suppl 1): 69-73 (2002)
- 7) Obi S et al: Combination therapy of intraarterial 5-fluorouracil and systemic interferon-alpha for advanced hepatocellular carcinoma with portal venous invasion. *Cancer* 106(9): 1990-1997 (2006)
- 8) Ota H et al: Treatment of hepatocellular carcinoma with major portal vein thrombosis by combined therapy with subcutaneous interferon - alpha and intra - arterial 5 - fluorouracil; role of type 1 interferon receptor expression. *Br J Cancer* 93(5): 557-564 (2005)

特集 腫瘍栓のすべて

Ⅲ 切除以外の治療

2. インターフェロンの併用動注療法(2)*

小尾俊太郎**

〔要旨〕 われわれは門脈腫瘍栓を伴った肝細胞癌374例に、インターフェロン(IFN)併用5-FU動注化学療法を行った。治療効果予測因子、予後予測因子を解析した。全体の生存率は0.5年50%、1年29%、2年13%、3年8%であった。治療効果は奏効率44%、完全寛解率14%であった。予後因子は奏効、転移なし、腹水なし、PIVKA-II(DCP)<1,635 mAU/ml、門脈腫瘍栓Vp₃が条件であった。奏効予測因子は、腹水なしとPLT<12.4×10⁴/μlであることが判明した。

はじめに

近年、画像診断の進歩と肝癌高危険群の囲い込みが浸透してきた結果、肝細胞癌の早期診断が可能となり、また治療の進歩も相まって肝細胞癌患者の予後は著しく改善した。しかしながら、90%以上の肝細胞癌はウイルス肝炎を背景としているため再発を繰り返し、やがて16~65%の症例は門脈腫瘍栓をきたし、これらの予後は約6ヵ月と著しく不良である。門脈腫瘍栓をきたすと腫瘍細胞が門脈血流を介して肝内転移を引き起こしたり、門脈血流低下により肝不全を惹起するとともに、門脈圧が亢進して腹水貯留や食道静脈瘤破裂を引き起こす。それゆえ門脈腫瘍栓の存在は病

状を悪化させて、さらなる肝癌治療を困難にする。

門脈腫瘍栓に対する治療として、切除や放射線治療、化学療法があげられる。しかし、切除は肝機能が維持されている症例に限られる。また、放射線治療は病変が限局していないと困難であり肝内に広がった癌は適応にならない。われわれ内科にいたる大部分の門脈腫瘍栓症例は、肝機能不良で肝内全体に広がった病変を合併している。そこで化学療法が必要であった。しかし、過去の検討から全身化学療法では奏効が得られにくいことがわかっており、遠隔転移がない門脈腫瘍栓の症例に動注化学療法が検討された。Andoら¹⁾のlow dose FPを追試したが、われわれの症例は肝機能が低かったことや前治療がかなり行われていたこともあり、副作用で治療の遂行ができなかった。特にcisplatinによる倦怠感や嘔気が強かった。また肝炎の悪化も疑われた^{2,3)}。Urabeら⁴⁾は、methotrexate+5-FU+cisplatin+インターフェロン(IFN)の併用療法を行った。血液毒性が強く、

キーワード：肝細胞癌，門脈腫瘍栓，動注化学療法，インターフェロン

* Combination therapy of intra-arterial 5-FU and systemic interferon

** S. Obi(部長)：杏雲堂病院肝臓科(☎101-0062 東京都千代田区神田駿河台1-8)。

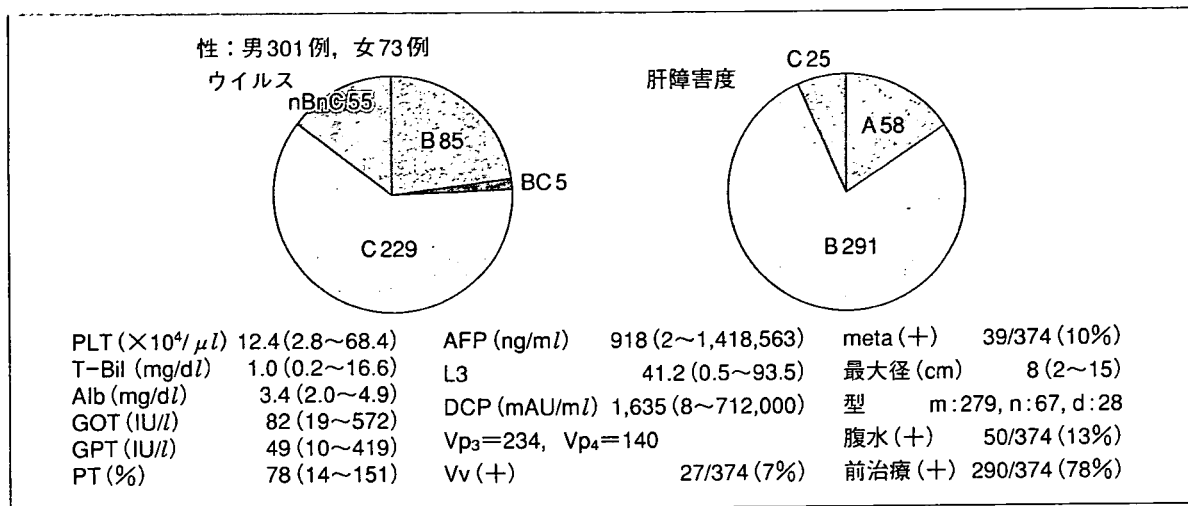


図1. 対象

切除塞栓の適応外となったVp₃₋₄肝細胞癌. 2000年9月~2007年9月にIFN併用5-FU動注化学療法を施行した374例

すでに汎血球減少のある肝硬変合併症例には施行しがたかった. Sakonら⁹⁾のIFN+5-FUのレジメンはもっとも副作用が少なく, 肝硬変を合併した症例でも治療遂行が可能であった.

IFN+5-FUの併用療法は, 1989年にWadlerら⁶⁾によって進行大腸癌において報告された. 1993年にPattら⁷⁾によって, IFN+5-FU(全身投与)併用療法の有効性が肝細胞癌で確認された. これらの報告をもとにわれわれは門脈腫瘍浸潤(Vp₃₋₄)進行肝細胞癌に対してIFN併用5-FU動注化学療法を行い, その有用性を報告⁸⁾した.

I. 対象

2000年9月~2007年9月にVp₃₋₄の門脈腫瘍栓を伴った肝細胞癌374例を対象に, IFN併用5-FU動注化学療法を行った. 治療効果予測因子, 予後予測因子を解析した. 男性301例, 女性73例, 背景肝は61%がC型肝炎由来, 23%がB型肝炎由来であった. 肝障害度は16%がA, 78%がB, 6%がCであった. 各項目の中央値はPLT $12.4 \times 10^4/\mu\text{l}$, T-Bil 1.0 mg/dl, Alb 3.4 mg/dl, GOT 82 IU/l, GPT 49 IU/l, プロトロンビン時間78%, AFP 918 ng/ml, AFP-L3 41.2%, PIVKA-II(DCP) 1,635 mAU/ml, Vp₃ 63%,

Vp₄ 37%, Vvあり7%, 遠隔転移あり10%, 最大径8 cm, 塊状型75%, 結節型18%, びまん型7%, 腹水あり13%, 前治療あり78%であった(図1).

II. 方法

プロトコルを図2に示す. Sakonら⁹⁾の報告に従い, 4週間を1クールとして最初の2週間はIFNと5-FUの併用, 後半の2週間はIFNのみとした. 5-FUは500 mg/日を5日間動注, IFNはnatural-alpha(OIF)を週3回皮下注した. Pegylated(Peg)-IFNが本邦でも発売されたのをきっかけにnatural-alphaからPeg-IFNに切り替えた. Peg-IFNはnatural-alphaと同等の効果が得られた^{9,10)}. 効果判定は各クール終了時にEastern Cooperative Oncology Group(ECOG)クライテリアに準じて行い, progression以外は動注を繰り返した. 統計解析はKaplan-Meier法にて算出した. また, 予後予測因子はCox proportional hazard regression modelで算出した. 効果予測因子はlogistic regression analysisで算出した.

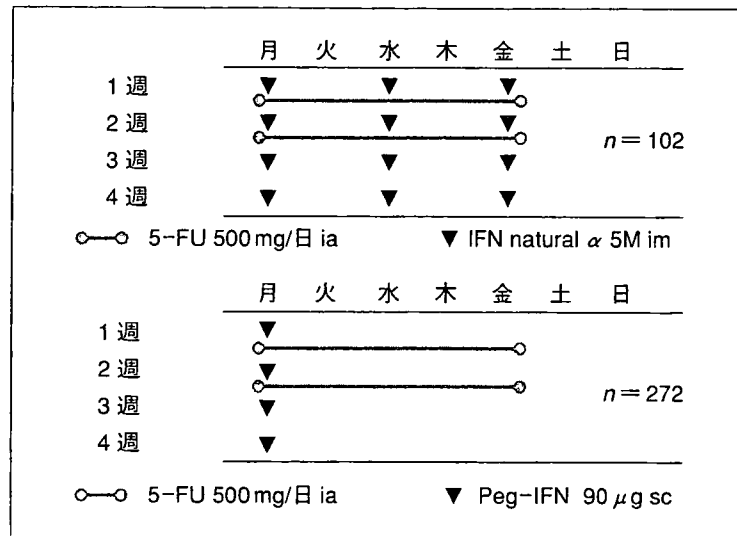


図2. プロトコール
ia: 動注, im: 筋注, sc: 皮下注

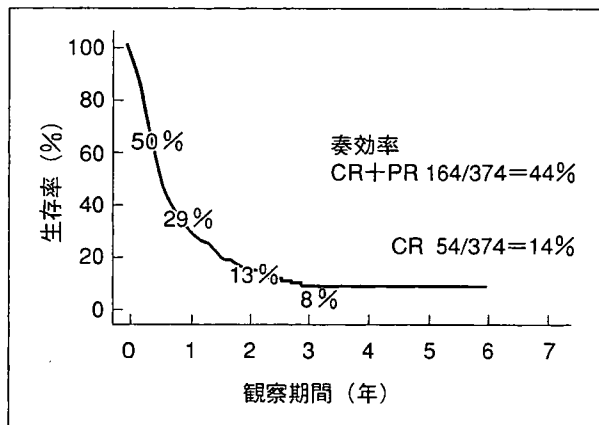


図3. 効果 (n=374) [2007年10月1日現在]
ECOG クライテリア. CR 54例, PR 110例,
SD 47例, PD 163例

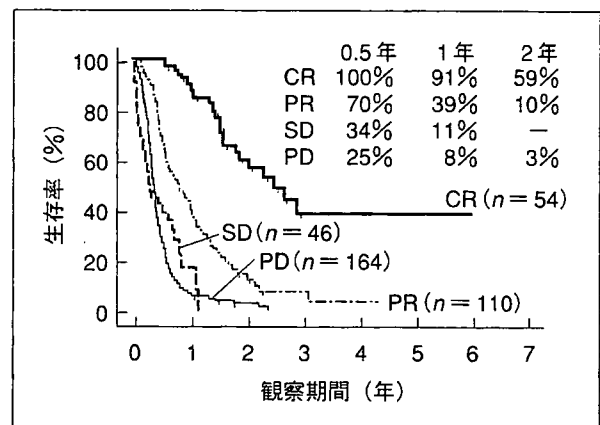


図4. 治療効果別生存率 (n=374) [2007年10月1日現在]

III. 結 果

IFN併用5-FU動注化学療法を施行した374例, 全体の生存率は0.5年50%, 1年29%, 2年13%, 3年8%であった(図3). 治療効果は, complete response (CR) 54例(14%), partial response (PR) 110例(29%), stable disease (SD) 47例(13%), progression disease (PD) 163例(44%)であった. 奏効率は44%, 完全寛解率は

14%にのぼった. 奏効はそのまま生存に寄与した. 効果別生存曲線を図4に示す. CRは1年生存率91%, 2年生存率59%ともっとも良好であった. PRは1年生存率39%, 2年生存率は10%であった. これに対してPDは1年生存率がわずかに8%と不良であった.

予後予測因子を21項目のパラメーターを用いて検討した(表1). 単変量解析の結果, 年齢, Vp, 転移, 腹水, T-Bil, Alb, GOT, プロトロンビ

表1. 予後因子の解析(2007年10月1日現在)

a. 予後因子単変量解析

	Exp	95% CI	p
性別(男)	0.997	0.750 ~ 1.325	0.9811
年齢 < 65 歳	1.263	1.006 ~ 1.586	0.0442
前治療なし	1.265	0.968 ~ 1.651	0.0846
HCV 以外	1.204	0.952 ~ 1.524	0.1215
Vp ₃	0.553	0.436 ~ 0.702	< 0.0001
Vv ₀	0.782	0.510 ~ 1.198	0.2586
転移なし	0.580	0.407 ~ 0.826	0.0025
腹水なし	0.358	0.259 ~ 0.484	< 0.0001
PLT < 12.4 × 10 ⁴ /μl	0.885	0.706 ~ 1.110	0.2918
T-Bil < 1.0mg/dl	0.614	0.488 ~ 0.776	< 0.0001
Alb < 3.4mg/dl	1.477	1.177 ~ 1.854	0.0008
GOT < 82IU/l	0.617	0.491 ~ 0.775	< 0.0001
GPT < 49IU/l	1.002	0.788 ~ 1.257	0.9882
PT < 78%	1.314	1.047 ~ 1.648	0.0183
AFP < 918ng/ml	0.709	0.565 ~ 0.890	0.0030
L3 < 41.2%	1.112	0.886 ~ 1.395	0.5430
DCP < 1,635mAU/ml	0.639	0.509 ~ 0.802	0.0001
腫瘍径 < 8cm	0.747	0.594 ~ 0.890	0.0030
massive 以外	1.126	0.874 ~ 1.451	0.3568
IFN natural α	0.885	0.691 ~ 1.134	0.3333
効果なし	4.107	3.177 ~ 5.309	< 0.0001

b. 予後因子多変量解析

	Exp	95% CI	p
効果なし	4.154	3.153 ~ 5.472	< 0.0001
転移なし	0.510	0.340 ~ 0.736	0.0003
腹水なし	0.556	0.395 ~ 0.783	0.0008
DCP < 1,635mAU/ml	0.696	0.549 ~ 0.883	0.0028
Vp ₃	0.740	0.570 ~ 0.960	0.0236

ン時間, AFP, PIVKA-II, 腫瘍径, 奏効が予後因子(表1, 網かけ)となった。これらに対して多変量解析を行うとVp, 転移, 腹水, PIVKA-II, 奏効の5項目が予後因子と判明した。奏効はもっとも強力な予後規定因子であった。そこで奏効(治療効果)予測因子を20項目のパラメーターを用いて解析した(表2)。単変量解析の結果, 前治療, Vp, 腹水, PLT, T-Bil, GOT, PIVKA-IIが有意因子(表2, 網かけ)として残った。これらに対して多変量解析を行った結果, 腹水とPLT

が奏効の予測因子であることが判明した。

IV. 結 論

予後因子は奏効が得られること, 転移がないこと, 腹水がないこと, PIVKA-II < 1,635 mAU/ml(中央値), 門脈腫瘍塞栓がVp₃にとどまっていることが条件であった。奏効予測因子としては, 腹水がないこととPLT < 12.4 × 10⁴/μl(中央値)であることが判明した。

これらをまとめると, Vp₃₋₄の門脈腫瘍塞栓を

表2. 効果予測因子の解析(2007年10月1日現在)

a. 効果予測因子単変量解析

	Exp	95% CI	p
性別(女)	0.760	0.455 ~ 1.270	0.2950
年齢 > 65歳	1.223	0.812 ~ 1.843	0.3357
前治療あり	2.172	1.290 ~ 3.659	0.0035
HCV	1.486	0.973 ~ 2.271	0.0669
Vp ₄	0.458	0.296 ~ 0.709	0.0005
Vvあり	1.205	0.550 ~ 2.641	0.6407
転移あり	0.609	0.303 ~ 1.227	0.1651
腹水あり	0.357	0.180 ~ 0.709	0.0032
PLT > 12.4 × 10 ⁴ /μl	0.619	0.400 ~ 0.934	0.0222
T-Bil > 1.0mg/dl	0.551	0.364 ~ 0.835	0.0050
Alb > 3.4mg/dl	1.233	0.819 ~ 1.856	0.3164
GOT > 82IU/l	0.486	0.321 ~ 0.736	0.0007
GPT > 49IU/l	0.897	0.596 ~ 1.350	0.6009
PT > 78%	1.425	0.945 ~ 2.147	1.4250
AFP > 918ng/ml	0.676	0.448 ~ 1.019	0.0611
L3 > 41.2%	1.112	0.624 ~ 1.416	0.7662
DCP > 1,635mAU/ml	0.592	0.392 ~ 0.894	0.0126
腫瘍径 > 8cm	0.721	0.478 ~ 1.088	0.1192
massive	1.038	0.649 ~ 1.661	0.8749
Peg-IFN	0.933	0.590 ~ 1.474	0.7659

b. 効果予測因子多変量解析

	Exp	95% CI	p
腹水あり	0.424	0.206 ~ 0.871	0.0195
PLT > 12.4 × 10 ⁴ /μl	0.584	0.368 ~ 0.928	0.0226

伴った肝細胞癌に対するIFN併用5-FU動注化学療法のよい適応基準は、「切除適応のない門脈腫瘍浸潤で遠隔転移や腹水を認めない症例かつPLT < 12.4 × 10⁴/μlでVp₃止まりの症例」がIFN併用5-FU動注化学療法のよい適応である。この適応基準を満たす症例は97例(26%)であったが、この群の奏効率は62%であった。CR 21例(22%), PR 39例(40%)にのぼった。適応基準外の症例における奏効率は38%であった。また適応基準を満たした群の生存率は6ヵ月66%, 1年40%であったのに対し、適応基準外の症例はわずかに6ヵ月43%, 1年25%であった。

おわりに—今後の展望

奏効予測因子は、PLT < 12.4 × 10⁴/μlであった。Ukaら¹¹⁾も効果予測因子を解析し、HCV抗体陽性とperformance status(PS)をあげている。HCV抗体が予測因子となった背景はおそらく血小板低下であろう。なぜPLTが低いほうが効くのか不明である。Poonら¹²⁾は血清中のvascular endothelial growth factorレベルが、PLTと相関することを報告している。ここにPLTと奏効の相関を解く鍵があると思われる。

肝細胞癌に対する分子標的薬の開発状況

金井文彦* 建石良介** 小尾俊太郎***
椎名秀一朗** 吉田晴彦** 小俣政男**

索引用語：肝細胞癌、分子標的薬、血管新生阻害剤

1 はじめに

肝細胞癌は、手術・経皮的ラジオ波焼灼療法・肝動脈塞栓療法が肝内病変の治療に有効である一方、遠隔転移・血管内浸潤・胆管浸潤をきたすと予後は不良であり、発癌抑止とともに有効な化学療法の開発が望まれている。近年の生命科学の進歩は、このような標準治療の無効な肝細胞癌に有効な薬剤を生み出しつつある。本稿では、2007年11月現在、肝細胞癌に対して開発の進められているいわゆる分子標的薬のいくつかを作用機序別に解説するとともに薬剤開発の問題点を論じる。

2 肝細胞癌治療の標的分子

Sorafenib (Nexavar[®])は肝細胞癌患者の全生存期間を44%延長し(SHARP試験)¹⁾、欧米で肝細胞癌に対する適応を取得した。生存予後を改善した初の全身化学療法は肝癌患者の光明であり、半ば諦められていた肝細胞癌

に対する薬剤開発の原動力となっている。癌細胞と正常細胞の違いを遺伝子レベル・分子レベルで明らかにし、癌の増殖・転移に必要な分子を特異的に抑えて治療する薬剤が、いわゆる分子標的薬とされている。従来の抗悪性腫瘍薬も何らかの標的を持つが、分子標的薬が創薬や設計の段階から分子標的を定めている点で異なる。最も早く成功をおさめたのがimatinib mesylate (Gleevec[®])、trastuzumab (Herceptin[®])、gefitinib (Iressa[®])であり、いずれもtyrosine kinaseを介する細胞内シグナル伝達の基礎研究の積み重ねの上に開発された画期的な薬である。

肝細胞癌はアジアに多いが欧米に少ないことから、他の癌と比較して増殖・進展の分子メカニズムの研究が遅れている。巨額の研究開発費を投じるメガファーマが欧米に偏在していることから薬剤開発も遅れていた。肝細胞癌の決定的治療標的分子は同定されていないが、一方、腎細胞癌とともに最も腫瘍血管

Fumihiko KANAI et al: Molecular targeting therapy for hepatocellular carcinoma

*東京大学医学部附属病院 22 世紀医療センター臨床薬効評価学 [〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1]

東京大学大学院医学系研究科消化器内科学, *佐々木研究所附属杏雲堂病院肝臓科

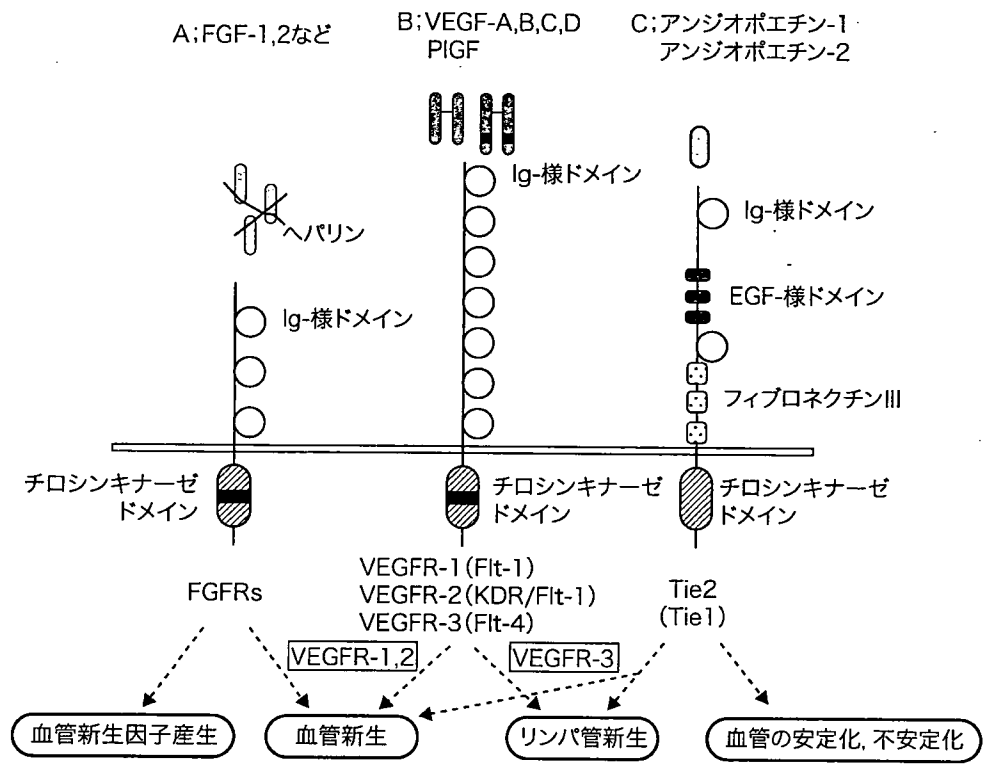


図1 主な血管新生因子とシグナル伝達系(文献2より改変)

VEGFとその受容体は血管内皮細胞の発生・分化・増殖に、アンジオポエチンとその受容体は血管内皮細胞と血管平滑筋細胞(壁細胞・ペリサイト)との相互作用を介して、血管の安定化や血管リモデリング、血管成熟過程に参与する。FGFは血管内皮細胞の増殖のみならず血管新生因子産生など多彩な生理作用を持つ。また、図には示されていないが、PDGFとその受容体は血管平滑筋細胞を介した血管構築の安定化に重要である。

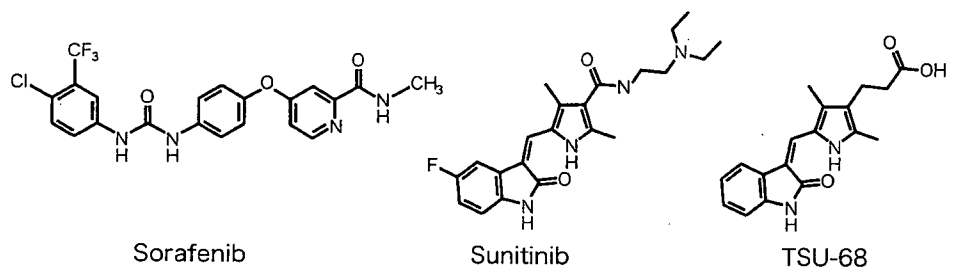


図2 開発の進んでいる VEGF 受容体チロシンキナーゼ阻害剤の構造式

に富み、動脈塞栓術が標準治療と位置づけられるほぼ唯一の癌である。数年前まで、血管新生阻害剤は単剤での有効性に暗雲が垂れ込んでいたが、腎細胞癌に有効である兆しが見えるや否や肝細胞癌にも適応を拡大すべく世界中で開発が進められている。

3 肝細胞癌に対する開発中の分子標的薬

1. 血管新生阻害剤

血管の分子生物学が進み、血管新生は癌の増殖と転移を促進させる重要な因子であること、血管新生に多くの促進因子と抑制因子が関与し、周囲組織を含む複雑な相互連関の中

表1 肝細胞癌に対して開発の進む分子標的薬

薬剤	標的分子	開発段階	企業名など
Sorafenib (Nexavar®)	VEGFR, PDGFR, c-Kit, Flt-3, B-raf	Approved	Bayer
Sunitinib (Sutent®)	VEGFR, PDGFR, c-Kit, Flt-3	II	Pfizer
TSU-68	VEGFR, PDGFR, FGFR	II	Taiho
ZD6474 (Zactima®)	VEGFR, EGFR, Ret	II	AstraZeneca
ABT-869	VEGFR, PDGFR, FGFR	II	Abbott
Pazopanib	VEGFR, PDGFR, c-Kit	I	GlaxoSmithKline
BMS-582664 (Brivanib®)	VEGFR, FGFR	I	Bristol-Myers Squibb
Bevacizumab (Avastin®)	VEGF	II	Genentech
PI-88	Heparanase	II	Progen
NIK-333	RAR, RXR	II / III	Kowa
TAC-101	RAR	II	Taiho
TM-411 (Tamibarotene®)	RAR	II	Zeria
E0167	(Vitamin K2)	II	Eisai
Thymalfasin (Zadaxin®)	(Immunomodulator)	II	SciClone
GV1001	Telomerase	II	Pharmexa
PXD101 (Belinostat®)	HDAC	I / II	Curagen
RAD001	mTOR	I / II	Novartis
LY2181308	Survivin	I / II	Eli Lilly / Isis Pharmaceuticals
Bortezomib (Velcade®)	Proteasome	II	Millennium/NIH
SB-715992 (Ispinesib®)	Kinesin Spindle Protein	II	NCI
AZD6244	MEK	II	AstraZeneca

で血管構築がなされることが明らかにされた。これらの諸因子は、生理的な血管形成のみならず、癌における病的な腫瘍血管の形成にも関与する²⁾。中でもVEGFは中心的役割を果たすことから阻害剤開発が最も進んでいる(図1, 図2, 表1)。

1) Sorafenib (Nexavar®)

前項で解説されているので簡単に触れる。ドイツBayer Health Care社と米国Onyx Pharmaceuticals社は2007年8月、sorafenibが、アジア太平洋地域で行われた肝細胞癌患者を対象とした第3相試験でも全生存期間と無増悪生存期間を延長したと発表した。中国、韓国、台湾から226人の患者が参加し、進行または全身化学療法の治療歴のない肝癌患者を対象に二重盲検無作為化プラセボ対照試験が実施された。SHARP試験のみならず、

アジアでも有効性と安全性を証明するデータが出たが、欧米では腎細胞癌に引き続き肝細胞癌の適応取得となった。肝細胞癌に対する各種治療法が最も発達したわが国においてこれらの試験結果がそのまま受け入れられるかは検証が必要だが、今後国際的には肝細胞癌に対する全身療法ではsorafenibを対照群とした試験が要求されることとなろう。

2) Sunitinib (Sutent®)

Sunitinibは、血管内皮成長因子受容体(VEGFR: Vascular Endothelial Growth Factor Receptor), 血小板由来成長因子受容体(PDGFR; Platelet-Derived Growth Factor Receptor)のみならず、コロニー刺激因子受容体1型(CSF-1R), fms様チロシンキナーゼ3(FLT3), RET, KITなどを阻害する低分子経口キナーゼ阻害剤である。抗血管新生作用

のほか、KIT, FLT3, RETなど癌の成長に重要な分子をも阻害することで抗癌作用を発揮する。sunitinibは、進行性腎細胞癌およびimatinib mesylate耐性または不耐の消化管間質腫瘍患者の治療薬として欧米をはじめ世界40カ国以上で承認され、肝細胞癌、乳癌、非小細胞肺癌、結腸直腸癌をはじめさまざまな固形癌に対する臨床試験が進められている。進行性肝細胞癌患者37名を対象としたsunitinibの非盲検第2相試験の結果によると、単剤療法をうけた1例でPR、35%でSDが得られた。sunitinib投与により腫瘍血流量は平均39%減少し、46%の患者で腫瘍壊死が認められた。グレード3および4の毒性として血小板減少(35%)、好中球減少(24%)、中枢神経症状(24%)、無力症(22%)、および出血(14%)が認められた³⁾。

3) TSU-68

大鵬薬品工業が開発中の低分子経口血管新生阻害剤であり、VEGFR, PDGFR, FGF (Fibroblast Growth Factor)を阻害する。海外・国内で多種の癌を対象とした第1相試験施行後、現在、国内で肝細胞癌と乳癌を対象とした試験が進められている。肝細胞癌に対する試験は、Child-Pugh分類に基づく肝機能別の安全性とpharmacokineticsを評価する第1相と有効性・安全性を評価する第2相からなる⁴⁾。計35症例の試験はほぼ終了し、有効性・安全性評価の段階にある。

開発の進むこれら3つのangiokinase inhibitorの阻害活性プロファイルと、有効性・毒性を比較することは、新たな薬や併用療法開発の参考となろう(表1)。

4) その他の血管新生阻害剤

上記以外にも、阻害活性プロファイルの異なるangiokinase inhibitorは各社が開発のしを削っている(表1)。

Bevacizumab (Avastin[®])は、単剤では肝細胞癌への効果が限定的であることから、大腸癌同様抗悪性腫瘍薬との組み合わせが試みられている⁵⁾。

新規作用機序の薬剤としてPI-88がアメリカFDAから肝癌再発予防薬としてFast Track指定を受けている。PI-88はオーストラリアのバイオテック企業・Progen Pharmaceuticals社が開発を進めるヘパラン硫酸の作用を模倣する薬剤で、ヘパラーゼを阻害することで、細胞外マトリックスの分解を防ぐ作用があるとともに、VEGF, FGF-1, FGF-2と直接結合して血管新生作用を減弱させる。台湾の6施設で行われた第2相試験の結果、肝細胞癌の切除を受けた患者の再発を抑える可能性が明らかとなった。

2. レチノイド

レチノイドは、核内ホルモン受容体スーパーファミリーに属するレチノイン酸受容体(レチノイン酸レセプター (RAR) α, β, γ とレチノイドXレセプター (RXR) α, β, γ)に結合し、これらを活性化する化合物の総称である。最も重要な生体内レチノイドはall-trans-レチノイン酸(ATRA)で、RAR α, β, γ すべてを活性化する。1987年、ATRA投与で急性前骨髄球性白血病(APL)患者に完全寛解がもたらされた報告以来、ATRAおよびその類似化合物はAPLの治療に用いられている。一方、数多くの合成レチノイドが合成され、固形癌に対しての医薬品としての性状を改善する試みも行われている(表1)。

1) NIK-333

肝細胞癌の再発抑止を目指した、レチノイドによるchemopreventionは日本オリジナルである。(2E, 4E, 6E, 10E)-3, 7, 11, 15-Tetramethy-2, 4, 6, 10, 14-hexadecapentaenoic acidは、RARおよびRXRを介する転写活性化作

用および、HL-60細胞(ヒト急性前骨髄性白血病由来細胞)に対する分化誘導作用を有しており、肝細胞の前癌細胞のアポトーシスによる除去および分化誘導による発癌抑制効果が期待されている。本化合物を肝細胞癌治療後の患者に1年間投与したところ、肝細胞癌の再発を抑制する⁶⁾とともに、生存率を高めた⁷⁾。これらの結果を受けて日研化学(現、興和株式会社)がコード番号NIK-333として開発を進め、2007年11月現在、第Ⅱ/Ⅲ相試験が行われている。

2) TAC-101

核内のRAR α に結合して転写活性を高め、細胞の分化誘導、アポトーシス誘導、細胞増殖阻害、転移阻害、血管新生阻害など複数の作用機序で抗癌効果を発揮することが期待されている。米国Texas大学MD Anderson Cancer Centerで実施されたTAC-101の第Ⅰ/Ⅱ相試験では、評価可能であった21人中12人でSDが得られた。大鵬薬品工業は肝細胞癌に対するTAC-101の開発を進めている。

3. ビタミンK2

ビタミンK2は、止血機構賦活ビタミンとして、また骨粗鬆症における骨量・疼痛の改善に対する製造承認を得て広く使用されている。ビタミンKは、細胞増殖抑制⁸⁾、分化誘導作用、アポトーシス誘導作用などを介して抗癌効果を有することが報告されている。一方、肝細胞癌では細胞内ビタミンKが欠乏しており、プロトロンビンの生成に支障をきたすことから異常プロトロンビン(DCP; Des- γ -carboxy-prothrombin)が生成される。これらをふまえ、ビタミンK2(開発コード番号:E0167)の肝細胞癌再発抑制効果を検討する多施設共同の第2相臨床試験が行われたが、中間解析において期待通りの効果が認められず中止となった。試験結果の詳細を分析

中とのことである。

以上、他にも異なる作用機序の薬剤が多数開発途上であり(表1)、<http://www.cancer.gov/clinicaltrials>や<http://clinicaltrials.gov/>などからも最新情報の入手が可能である。

4 今後の課題

1. 肝障害の及ぼす安全性への影響と至適用量の決定

経口投与した薬物は消化管で吸収され門脈経由で肝臓に入り、一部が分解・代謝され体循環血液中に入る。体循環に到達する薬物は、消化管で吸収された量よりも少なくなる(first-pass effect)ため、静脈内投与と異なりバイオアベイラビリティが低下する。肝疾患患者ではfirst-pass effect低下により血中濃度が高くなり、副作用を発現する可能性がある。肝毒性も問題となる。細胞毒性を持つ抗悪性腫瘍薬の至適用量は最大耐量で決定されるが、分子標的薬の場合は理想的には最小有効量である。分子標的薬は最大耐量と最小有効量の差が大きいことが期待されるが、従来の抗悪性腫瘍薬と毒性プロファイルが異なり、予想もつかない副作用が起こる可能性もある。

2. 治療効果判定法

RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)ガイドライン⁹⁾は固形癌の治療効果判定の世界標準であるが、肝細胞癌においてもいくつかの問題点がある。血管新生阻害剤投与時にしばしば見られる壊死を伴う腫瘍の計測、SDが過小評価される、従来より重宝されてきたAFP、L3、PIVKA IIの腫瘍マーカーが単独では評価に用いることができないなどである。

3. 日本が世界に遅れをとらないために

日本の新薬承認時期が海外より数年遅い間

題(ドラッグラグ)が深刻化しており、問題を解決するには我が国の医薬品の開発時期を海外と同調させる必要がある。国際共同治験実施にあたっては、民族的要因はもちろん各国での医療環境の違いを十分考慮して計画することが必要であるが、上市時期を早める、多人種の多量データが短期間で収集可能、副作用の頻度・重症度の正確な把握が可能、開発コスト抑止などメリットが多い。

欧米のメガファーマは豊富な研究資金を費やし、化合物スクリーニング、Combinatorial Chemistry, 立体構造解析, CADD (Computer Aided Drug Design) などにおいて圧倒的な技術力で薬剤開発を進めている。中国、韓国などでは日本より安く治験が実施できることもあり、ウイルス肝炎・肝細胞癌・胃癌などアジアに多い疾患の治験が日本抜きで実施されている。わが国も審査、治験データの評価方法を見直し、最初からグローバル治験に参画できるような態勢作りを急ぐべきである。薬の開発と一般診療は明確に線引きされるものではない。高い医療レベルを持つわが国が、アジア諸国の医療環境を改善し、薬剤開発においても先導的役割を果たすことが期待される。

5 おわりに

肝細胞癌に対して開発の進められている分子標的薬に関し、公開されている情報をもとに解説した。抗悪性腫瘍薬やTACEとの併用により血管新生阻害剤の効果を高める試みとともに、肝細胞癌の治療標的分子や治療効果を予測するマーカーの探索が重要である。

文 献

- 1) Llovet J et al : Sorafenib improves survival in advanced Hepatocellular Carcinoma: Results of a Phase III randomized placebo-controlled trial (SHARP trial) . J Clin Oncol, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S, 2007 (Abstract No. LBA1)
- 2) 渋谷正史：癌と血管の密接な関わり一癌の血管新生阻害療法へ向けて一癌と血管新生の分子生物学. 渋谷正史編, 南山堂, pp3-12
- 3) Faivre SJ et al : Assessment of safety and drug-induced tumor necrosis with sunitinib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S, 2007 (Abstract No. 3546)
- 4) Kanai F et al : New feasibility study design with hepatocellular carcinoma: A phase I/II study of TSU-68, an oral angiogenesis inhibitor. J Clin Oncol, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S, 2006 (Abstract No.4145)
- 5) Sun W et al : Combination of capecitabine, oxaliplatin with bevacizumab in treatment of advanced hepatocellular carcinoma (HCC) : A phase II study. J Clin Oncol, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S, 2007 (Abstract No. 4574)
- 6) Muto Y et al : Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, polyprenoic acid, in patients with hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 334 : 1561-1567, 1996
- 7) Muto Y et al : Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid in patients with hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 340 : 1046-1047, 1999
- 8) Otsuka M et al : Vitamin K2 inhibits the growth and invasiveness of hepatocellular carcinoma cells via protein kinase A activation. Hepatology 40 : 243-251, 2004
- 9) 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン (RECISTガイドライン) 日本語訳JCOG版

* * *

Current Organ Topics:	Liver, Pancreas, Biliary Tract 肝・胆・膵 癌
	I. 肝細胞癌 小尾俊太郎 (杏雲堂病院肝臓内科)

[Jpn J Cancer Chemother 34(10):1559-1562, October, 2007]

はじめに

本邦でみられる肝がんの大部分(95%以上)が肝細胞由来の肝細胞がんであるので、これから述べる肝がんは肝細胞がんを指すことにする。改めていうまでもなく、肝がんは本邦で著しい増加を示し、現在年間3万人を超える死亡数である。2012年までは、この増加が続くと予想されている。また本邦でみられる肝がんの90%以上が、C型肝炎ウイルス(HCV)ならびにB型肝炎ウイルス(HBV)の持続感染者であり、これら肝炎ウイルスの持続感染による慢性肝疾患(慢性肝炎、肝硬変)から、肝がんが発生するの周知の事実である^{1,2)}。特にHCV感染の増加は、戦後本邦における社会的あるいは医療事情により、感染者が増加したものとされる。そして感染より35年前後で発がんが発見されることも明らかになった。肝細胞がんは高危険群の設定が可能なので、これらの患者集団を定期的に超音波検査等で経過観察することによって、肝がんの早期発見が可能となっている³⁾。さらに高危険群の患者に、抗ウイルス療法を行うことによって、発がん予防が可能となってきた^{4,7)}。

多くの悪性腫瘍の中で、その原因が明らかであり、高危険群が明確に設定され早期発見が可能であり、しかも発がん予防が可能となっているものは、肝がん以外にない。近年米国や中国をはじめとするアジア諸国では、肝がん患者が急増している⁸⁾。本邦における肝がん撲滅対策を成功させることが、諸外国の肝がん対策にも貢献するであろう。

1. 診 断

2007年1月に臨床応用が開始された次世代造影剤 Sonazoid と新たな診断技術として Fibroscan を取り上げる。

肝がんにおける造影超音波の臨床応用については、肝腫瘍の鑑別診断^{9,10)}のみならず、ラジオ波焼灼術の治療支援、さらに治療効果や再発診断にも有用であることが報告^{11,12)}されてきた。しかし、Levovist は高音圧間欠送信によってマイクロバブルを崩壊させながら血流画像を得るため、リアルタイム性に乏しく造影持続時間が短いことが欠点であった。一方、2007年1月に臨床応用が開

始された次世代造影剤 Sonazoid は、中音圧(MI=0.2~0.4)で共振により、強い非線形信号を持続的に発するので、vascular phase においても late phase においても、リアルタイムに血流画像が得られる利点がある。また Sonazoid は Levovist 以上に Kupffer 細胞に貪食されやすいことから、後期相においても Kupffer イメージが得られるという利点がある^{13,14)}。しかも Kupffer イメージが持続的に得られることから、全肝スクリーニング検査を反復して行うことができるので、腫瘍の検出能が飛躍的に向上する¹⁵⁾。さらに、Kupffer イメージは、肝細胞がんの分化度診断にも寄与する可能性がある¹⁶⁾。このように、次世代超音波造影剤 Sonazoid の登場により肝臓の画像診断が大きく変化し、造影超音波の占める役割が向上していくものと思われるが、その際に検査者の造影超音波についての知識や技術の習得度が診断能を大きく左右することになるだろう。

Fibroscan は非観血的に肝弾性を測定できる elastometer であり、線維化ステージとの良好な相関が報告されている^{17,18)}。われわれはこの Fibroscan を用いて、C型慢性肝炎・肝硬変における肝がんのリスク算定が行えるかを検討した¹⁹⁾。2004年9月から2005年2月までに東京大学消化器内科に入院した初発のHCV陽性肝細胞がん患者連続49例と同時期に外来を受診したC型慢性肝炎・肝硬変患者83例を対象として、年齢、性別、総ビリルビン、アルブミン、AST/ALT比、血小板数、Fibroscanによる肝弾性値(以下FS値)、APRI(AST to Platelets Ratio Index)について検討した。総ビリルビン値、FS値、血小板数、GOT/GPT比は対数変換を行い、肝がんの有無を従属変数、リスク因子を独立変数とし、多重ロジスティック回帰分析を用いて発がんに寄与する因子を解析した。多変量解析の結果、FS値 odds ratio 36.66, p-value 0.0002, 年齢 odds ratio 1.064, p-value 0.0318 となり、Fibroscan は C 型慢性肝炎・肝硬変患者における肝細胞がんのリスク算定に有用であることが示された。この結果を確かめるために、現在 Prospective Study を遂行中である。