

図1 インターフェロン (IFN) 投与・非投与の全体症例からの
肝癌再発率

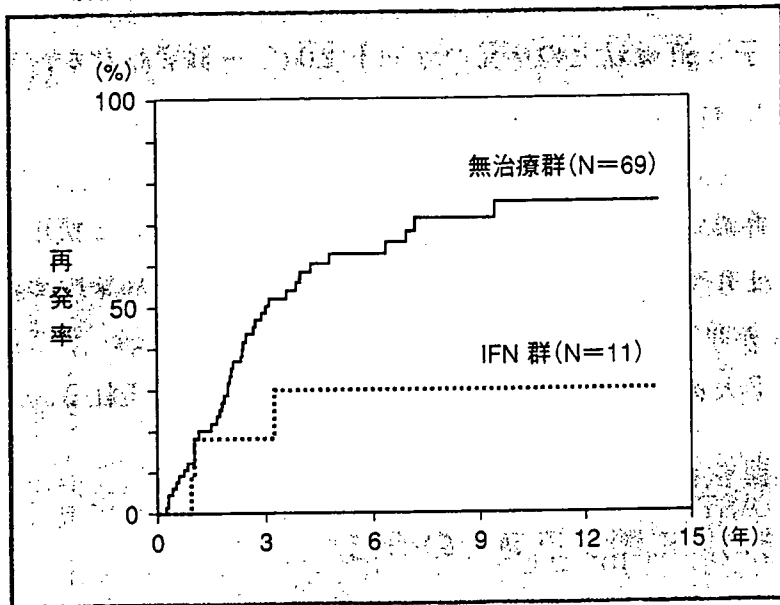
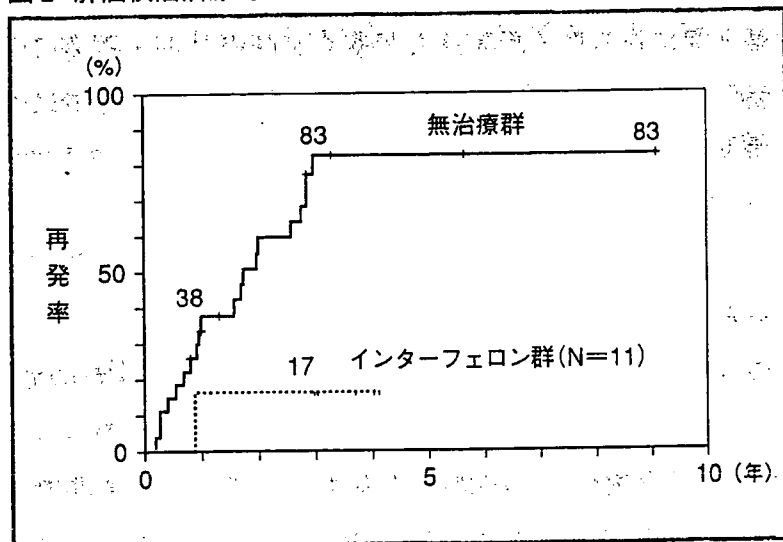


図2 肝癌根治治療時 AST 異常値症例についての肝癌再発率



3) インターフェロン投与別に みた粗肝癌再発率

中央値 4.3 年, 最長観察期間 16.2 年の間に, 全体 80 例のうち 48 例 (60%) に肝癌再発がみられた. この内訳は IFN 群からが 11 例中 3 例, 非治療群からが 69 例中 45 例であった. IFN 群・非治療群からのそれぞれの累積再発率 (図 1) は, 3 年 29.9%, 5 年が 29.9%, 10 年が 29.9%, 15 年が 29.9%, 5 年が 52.4%, 10 年が 63.2%, 15 年が 75.7% であった. 全体では IFN 治療群での肝癌再発率が低い傾向であった (log-rank test, $P=0.06$).

肝癌再発率に肝癌治療時の AST が強く影響するので, AST 高値 (当院の正常上限 38 KIU/L またはこれ以上の値) を示した肝癌症例について検討した. 観察期間中, インターフェロン群から 1 例の再発, 非投与群では 20 例の再発がみられた. 累積発癌率を両群で比較すると (図 2), 1 年再発率はインターフェロン投与群 16.7%, 非投与群 37.9%, 3 年再発率はそれぞれ 16.7%, 83.9% で両群に有意な差がみられた (log-rank test, $P=0.0139$).

4) 根治療法後の再発に寄与する独立要因

Cox 比例ハザードモデルで肝癌根治治療後の再発に寄与する独立要因を多変量解析で検討した結果, ① IFN 治療 ($P=0.037$), ② AST 値 ($P=0.016$), ③ HBVDNA ($P=0.016$) の 3 要因が再発率に有意に関連した. すなわち, IFN 治療を行うことで再発ハザード 0.21

に低下, AST が 38 以上であると再発ハザードは 2.68, HBVDNA が 10^{60} コピー/ml 以上であると再発ハザードは 2.49 であった. これに続いて年齢因子 (50 歳以上の再発ハザード 2.06) が影響したが, 有意水準には達しなかった ($P=0.074$).

3. 評価

本研究は無作為化比較対照試験ではなく, 少数例に IFN を使用したパイロット研究ではあるものの, 患者背景・肝機能・肝癌要因を勘案した多変量解析で, IFN の再発抑制効果が示されている. もちろん, 多施設・多人数を使用した無作為化比較対照試験が望まれる.

B 型肝炎に対する抗ウイルス薬の 再発予防効果に関する海外の報告

Oon ら²⁾ は, 先に発表した B 型肝炎切除後の IFN の再発抑制効果を, 14 年にわたる長期経過観察で示している. 肝硬変合併肝細胞癌の切除後, 化学療法を行った症例の検討で, 天然型 IFN α 1 日 300 万単位 10 日間の投与を 3 ヶ月ごとに繰り返すという方法である. この治療方法で予定完遂した症例では再発例はなく, この間の化学療法単独群では全例再発した. 治療期間中に IFN を減量した 3 症例, 中止した 2 症例, もしくは 30 MU を 6 ヶ月ごとに投与していた 2 症例では肝癌再発がみられたとしている.

Sun HC ら³⁾ は, 根治的治療を行った B 型肝炎ウイルス関連肝細胞癌に対して IFN 治療を行い, IFN が再発抑制的に働く可能性を示した. 上海の彼らは, 236 例の肝切除施行 B 型肝炎ウイルス陽性肝細胞癌を IFN α 治療群 (500 万単位・週 3 回, 18 ヶ月) と無治療群に無作為割付して, 再発率・生存率を検討した. 治療は再発イベント発生で打ち切りとし, 再発肝癌に対するその後の治療方針は無治療群と同様とした. 解析は intent to treat analysis (ITT) により行われている. 無作為化は良好に行われており, 治療前の背景については差がなかった. 生存期間の中央値は, IFN 群 63.8 ヶ月, 無治療群 38.8 ヶ月であり, 治療群の生存期間は有意に長かった ($P=0.0003$). また, 無再発生存期間の中央値は, それぞれ 31.2 ヶ月・17.7 ヶ月で, 統計学的な有意水準には達しなかったが治療群の方が長い傾向にあった ($P=0.142$). 彼らは, IFN 群では, 再発を先延ばしすることにより生存率

が向上するのであろうと結論している。

2007年になって Lo CM ら⁴⁾は、B型肝炎切除後にIFN α ・週3回・16週間投与を無作為に投与する研究を発表し、IFN投与群では多変量解析でも生存率延長傾向(P=0.063)を認めている。

Jang JW ら⁵⁾は、肝動脈化学療法を行っているB型肝炎ウイルス関連肝癌に対してラミブジン投与の無作為化比較対照試験を行った。彼らが本来行った治験の目的は、化学療法中に起るB型肝炎ウイルスの再増殖を事前に抑え込むことで有害事象を予防することにあつた。73例の連続肝癌症例に対する肝癌治療としてエピルピシン50mg/m²+シスプラチン60mg/m²+リピオドール動注を毎月行い、これら症例をラミブジン群(100mg内服)と無治療群に無作為割り付けた。観察期間内に無治療群では11例(29.7%)がB型肝炎ウイルスの再増殖を来したのに対し、ラミブジン群では1例(2.8%)のみであり、予防的ラミブジンにより肝炎ウイルス再増殖は有意に抑制できた(P=0.002)。さらに、無治療群では肝炎全般(P=0.021)、高度の肝炎(P=0.035)ともにラミブジン群より高率であつた。多変量解析では、chemolipiodolization治療を行ったB型肝炎関連肝癌においては、HBVDNAが10⁴⁰コピー/ml以上であることが唯一のウイルス再増殖に寄与する要因であつた。本研究では、ラミブジン投与により肝炎抑制・生存率延長に役立つとしているが、肝癌無再発生存率、全体生存率に関しては言及されていない。長期経過観察が可能であれば(肝癌の短期再発例が多くなければ)、発癌に直結するHBVDNAの要因を抑制しているので、再発を含めた予後に関しても結果に期待が持たれる。

C型肝炎に対するインターフェロンの再発予防効果

C型慢性肝疾患を基礎疾患として有する肝細胞癌に外科切除などの根治的な治療を施行し、その後の再発を抑制するためにIFN治療の無作為化比較対照試験を行った⁶⁾。

1. 対象・方法

対象は、当院で1997年より2001年までの間に肝細胞癌に対して根治的治療が行えたC型慢性肝疾患合併肝癌34症例とした。全例、腹水・脳症を伴わない臨床病期Iの症例で、年齢の中央値が61歳(51

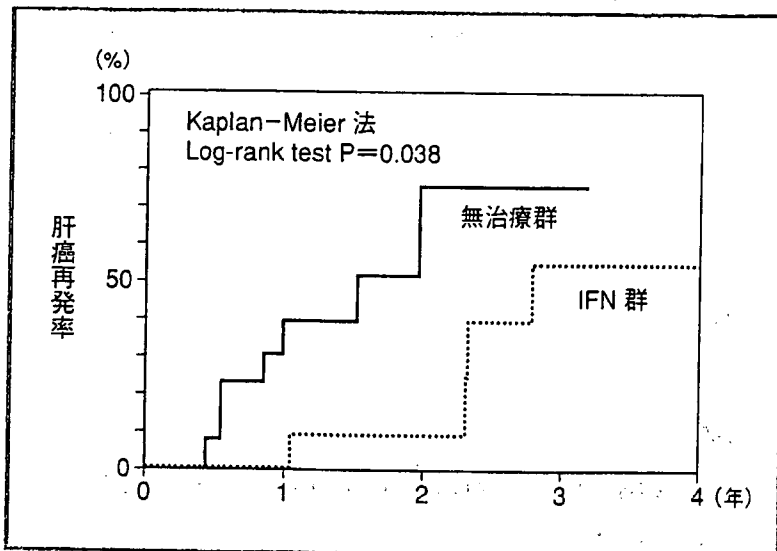
表1 無作為化比較対照試験参加時のC型肝炎ウイルス (HCV) 陽性肝細胞癌症例の背景

	A群 (N=16) IFN 投与群	B群 (N=18) 無治療群
年齢 (歳) (中央値, 範囲)	60 (54 ~ 70)	64.5 (51 ~ 69)
性別 (男:女)	12:4	13:5
背景肝 慢性肝炎:肝硬変	2:14	1:17
AST (IU/L)	29 (15 ~ 101)	42 (7 ~ 66)
アルブミン (g/dl)	3.4 (2.9 ~ 3.9)	3.25 (2.5 ~ 3.9)
ビリルビン (mg/dl)	0.7 (0.5 ~ 1.6)	0.8 (0.4 ~ 1.6)
血小板数 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	119 (50 ~ 292)	109 (51 ~ 415)
治療肝癌 単発:多発	13:3	16:2
腫瘍径 (中央値, 範囲)	22 (12 ~ 45)	19 (14 ~ 30)
肝癌治療 肝切除:局所療法	12:4	11:7

IFN: インターフェロン

～70歳), 男女比は25:9で, 肝硬変31例・慢性肝炎3例であった。34症例は根治的治療(外科的肝切除23例, エタノール局注療法4例, ラジオ波焼灼療法7例)後に, 文書でのインフォームド・コンセントを得, 中央登録方式による無作為化によりA群(IFN投与群)16例とB群(経過観察群)18例とに分けられ, 肝癌再発率を primary end-point として比較検討することとした(表1)。A群では1日600万単位のIFN β を週2回静脈注射する長期投与方法とした。

図3 C型慢性肝疾患に伴う肝細胞癌根治療法後のインターフェロン(IFN)投与の影響(randomized control trial)



2. 成績

3.9年間の観察期間に, A群から4例, B群から7例の肝癌再発がみられ, A群での肝癌再発率が低かった。両群の累積肝癌再発率(図3)を比較すると, 1年再発率はA群0%, B群39%, 2年はA群9%, B群75%で, やはりA群で有意に再発率が低かった(log-rank test: P=0.038)。

表2 C型肝炎関連肝癌治療後にインターフェロンを投与した研究報告

著者	雑誌	発表年	方法	例数	結果
Ikeda K	Hepatology	2000	RCT	20	再発率抑制 (P=0.0004)
Kubo S	Ann Int Med	2001	RCT	30	再発率抑制 (P=0.037)
Shiratori Y	Ann Int Med	2003	N-RCT	74	生存延長傾向
Hung C H	J Gastr Hepatol	2005	N-RCT	60	再発抑制傾向・生存延長傾向
Sakaguchi Y	Intervirolgy	2005	N-RCT	57	再発抑制 (P=0.01)
Mazzaferro V	Hepatology	2006	RCT	150	後期再発抑制 (P=0.04)

RCT：無作為化比較対照試験

3. 評価

ここで行ったC型肝炎ウイルスに由来する肝細胞癌に対して行った無作為化比較対照試験は34例と少数例の集計であるが、IFN群では無治療群に比して明らかに低い肝癌再発率を示し、IFNが肝癌再発抑制に有効であることが示された。IFN群での再発率曲線が有意に低いのが、このIFNの作用が肝細胞の壊死再生を抑制するような新規肝癌の“発癌抑制作用”だけなのか、微少な肝癌の増大を抑制するような“抗癌作用”も示しているのかなど、その作用メカニズムの早期の解明が望まれる。

C型肝炎に対するインターフェロンの再発予防効果 に関する国内外の報告

これまでに我々の無作為化比較対照試験を含めて、C型肝炎細胞癌治療後にIFN治療を行った研究が6報見られる(表2)^{6~11)}。3報は無作為化比較対照試験、3報はretrospective cohort studyであり、無作為化比較対照試験で有意に再発抑制効果がみられ、他のコホート研究では、再発抑制・生存期間延長などのエンドポイントで傾向差・有意差が報告されている。最近欧州の多施設で行われた無作為化比較対照試験では、全体再発率に差は示されなかったが、IFNは数年経過以後の再発率を抑制すると報告している¹¹⁾。

今後、多施設での大規模な無作為化比較対照試験を行い、IFNの投与量や治療期間の詳細についての情報を含めて、治療効果の確認が行われることが期待される。

インターフェロンの発癌抑制メカニズムと

肝癌再発予防治療の展望

IFN により発癌率抑制が得られる理由として挙げられるのは、IFN の持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り、肝癌根治治療後数年経過以後に発揮されると考えられる“再発抑制効果”である。

IFN が発癌抑制効果を示すとされるもう1つの理由としては、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¹²⁾ 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¹³⁾ は IFN が手術不能ヒト肝細胞癌において、腫瘍の退縮を起すことを報告している。Nakaji ら¹⁴⁾ は、IFN α の肝癌発癌抑制メカニズムを検討した。N-diethylnitrosamine (DEN) で initiation を起し、2-acetylaminofluorene (2-AAF) と肝切除で promotion を起すもので、肝細胞癌は前癌病巣から炎症・線維化を伴わずに発癌する動物モデルである。化学発癌 initiation の時点から IFN を同時に開始し、腫瘍関連遺伝子、細胞周期関連遺伝子を免疫組織学のおよびポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) で pre-neoplastic foci について検討したところ、IFN α 治療は preneoplastic foci の数と平均の大きさ (volume) を小さくし、増殖細胞核抗原 (PCNA) インデックス、Glycylclins の表出を低下させた。IFN 投与は preneoplastic cell の細胞増殖を抑制することを介して40週での腫瘍進展を抑制し、長期の IFN 投与は腫瘍個数・腫瘍 volume の両者を短期投与群よりも抑制する結果を得た。p21 の表出は IFN 投与群で高かったが、p53 表出は変わらなかったことなどより、そのメカニズムは p21 誘導に一部依存しているが、p53 とは独立していると推定している。

IFN の発癌抑制はこれまでは抗ウイルス・抗炎症作用で説明されていたが、ここで示した幾つかの研究のような抗癌作用のメカニズムについても今後の検討が待たれる。

おわりに

ウイルス性慢性肝疾患に伴う肝細胞癌は、多中心性発癌の頻度が高く、その意味では再発が不可避である。肝癌症例の長期予後を改善するためには、IFNを始めとする種々の薬剤による再発予防が不可欠であり、多施設による多数例の検討を通じて、最も適切な治療法の確立が待たれる。

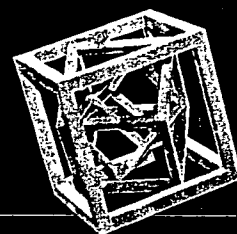
池田 健次

文献

- 1) Someya T, et al: Interferon lowers recurrence rate after surgical resection or ablation of hepatocellular carcinoma. A pilot study of patients with hepatitis B virus-related cirrhosis. *J Gastroenterol* 41: 1206-1213, 2006.
- 2) Oon CJ, et al: Lymphoblastoid alpha-interferon in the prevention of hepatocellular carcinoma (HCC) in high-risk HBsAg-positive resected cirrhotic HCC cases: a 14-year follow-up. *Cancer Invest* 21: 394-399, 2003.
- 3) Sun HC, et al: Postoperative interferon alpha treatment postponed recurrence and improved overall survival in patients after curative resection of HBV-related hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial. *J Cancer Res Clin Oncol* 132: 458-465, 2006.
- 4) Lo CM, et al: A randomized, controlled trial of postoperative adjuvant interferon therapy after resection of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 245: 831-842, 2007.
- 5) Jang JW, et al: A randomized controlled study of preemptive lamivudine in patients receiving transarterial chemo-lipiodolization. *Hepatology* 43: 233-240, 2006.
- 6) Ikeda K, et al: Interferon-beta prevents recurrence of hepatocellular carcinoma after complete resection or ablation of the primary tumor—A prospective randomized study of hepatitis C virus-related liver cancer. *Hepatology* 32: 228-232, 2000.
- 7) Kubo S, et al: Effects of long-term postoperative interferon-alpha therapy on intrahepatic recurrence after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. A randomized controlled trial. *Ann Int Med* 134: 963-967, 2001.
- 8) Shiratori Y, et al: Interferon therapy after tumor ablation improves prognosis in patients with hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus. *Ann Int Med* 138: 299-306, 2003.
- 9) Hung CH, et al: Antiviral therapy after non-surgical tumor ablation in patients with hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus. *J Gastroenterol Hepatol* 20: 1553-1559, 2005.
- 10) Sakaguchi Y, et al: Low-dose, long-term, intermittent interferon-alpha-2b therapy after radical treatment by radiofrequency ablation delays clinical recurrence in patients with hepatitis C virus-related hepa-

- tocellular carcinoma. *Intervirology* 48: 64-70, 2005.
- 11) Mazzaferro V, et al: Prevention of hepatocellular carcinoma recurrence with alpha-interferon after liver resection in HCV cirrhosis. *Hepatology* 44: 1543-1554, 2006.
- 12) Dunk A A, et al: Human lymphoblastoid interferon: in vitro and in vivo studies in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2: 419-429, 1986.
- 13) Lai C.L, et al: Recombinant interferon-alpha in inoperable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Hepatology* 17: 389-394, 1993.
- 14) Nakaji M, et al: IFN-alpha prevents the growth of pre-neoplastic lesions and inhibits the development of hepatocellular carcinoma in the rat. *Carcinogenesis* 25: 389-397, 2004.

消化器疾患 最新の治療 2007-2008



【編集】

菅野健太郎

自治医科大学教授

上西紀夫

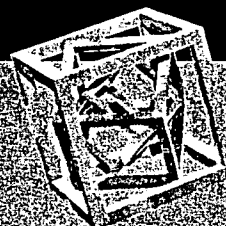
東京大学教授

井廻道夫

昭和大学教授

巻頭トピックス

1. わが国のNERD：診断と治療
2. 選択的COX-2阻害薬の安全性と効果
3. 小腸内視鏡治療の進歩
4. B型慢性肝炎に対する新しい抗ウイルス薬
5. HGFを用いた肝再生療法
6. 消化管拡大内視鏡の進歩
7. 大腸癌の鏡視下手術の現状と展望



17 肝細胞癌

a. 非観血的治療

池田健次

I 疾患の概説

一般的に肝癌というと原発性肝癌、特に肝細胞癌を指すことが多い。わが国では年間約3万5,000人の肝癌死亡者がおり、男性では肺癌・胃癌に次いで第3番に多い。肝細胞癌は、基礎疾患として慢性肝疾患（慢性肝炎または肝硬変）が存在していることが多く、長期に「肝細胞の破壊・再生を繰り返すこと」が肝癌発癌の大きな原因と推定されている。B型肝炎感染例では、ウイルスそのものが発癌を起こしうるとも考えられている。わが国では、肝細胞癌患者の多くがB型またはC型肝炎ウイルスを有し、一部の患者は大酒家である。

B型慢性肝炎患者を経過観察すると、年率約0.5%の発癌者がみられる。同様に、C型慢性肝炎患者では、年率1%強で10年後には13%に発癌がみられ、10年経過以後は年率1.5%と発癌率曲線がやや急峻となる。肝硬変患者からの発癌率は慢性肝炎のそれよりも明らかに高く、B型肝硬変からの年率発癌率は約3%である。一方、C型肝硬変からの年率発癌率は5~7%とさらに多い。

II 診断と検査

肝癌の診断は、腫瘍マーカーと画像診断によって行われる。

AFP（アルファ胎児性蛋白、 α -fetoprotein）は、慢性肝疾患でも変動することがあるが、50~100 ng/ml以上の高値になると肝癌を疑う。PIVKA-II（protein induced by vitamin K absence/antagonist）は3 cm以内の小型肝癌では陽性率が低い、陽性例では肝癌診断の特異性が高い。AFP L3分画は主として肝癌と診断された症例について、癌の生物学的悪性度を推定したり、根治

的治療がなされたかの判定に用いられることが多い。

直径2~3 cmの小型肝癌で発見するためには、慢性肝疾患患者に対して年数回の腹部超音波検査、CT、MRIなどによる定期的な画像診断によるスクリーニングが必須である。

これらの画像診断により肝臓内に腫瘤が発見された場合には、血管造影を含む質的診断が行われる。直径2 cmを超える大きさであれば、血管造影で典型的な「腫瘍濃染」像がみられ、肝癌の診断は容易である。

直径2 cm以下の肝癌のなかには、腫瘍の性格がおとなしい高分化型肝癌を含んでおり、通常の画像診断で肝癌であるとの確定診断が困難なことがある。この場合には、細径針腫瘍生検を行って組織診断を行う。

III 治療の一般方針

近年、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、経皮的な内科的局所療法の適応がある。わが国での肝細胞癌は、ウイルス性の肝硬変が基礎病変であることが多く、外科的に切除しても再発率が高いためという理由で、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3つの治療法である。

直径3 cmを超える大型肝癌は切除可能な状態であれば、外科治療の成績が再発率・生存率とも

に内科的治療より良好である。しかし、多発性肝癌、門脈浸潤合併例、非代償期肝硬変合併例など、肝切除ができない症例も多い。このような場合には、反復して内科的治療を行うことが生存期間延長に寄与する。外科切除困難な肝細胞癌症例に対して一般的に行われる治療法は、①肝動脈塞栓術 [transcatheter arterial (chemo-)embolization: TA(C)E]、②(持続)動注化学療法などである。その他、腫瘍個数が限られている門脈浸潤例などでは③放射線照射が行われることもある。

IV 経皮的局所治療

1 経皮的エタノール局注療法 (PEI)

a. 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恐れが少ない。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。

b. 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。

c. 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2~5 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、最低回数に分けて治療を行う。治療効果判定は、ダイナミックCTで行うことが多い。

d. 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うる。多量の門脈注入は肝萎縮・腹

水貯留をきたす。

2 マイクロ波凝固療法 (PMCT)

a. 特徴

PMCTは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圧をかける。このため、マイクロ波治療ではほか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。刺入部位周囲に壊死範囲を形成することができる。

b. 適応

直径2.5 cmまでの肝癌。

c. 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形で穿刺する。1分間のマイクロ波の電場・30秒間の解離電流を交代に出力し、壊死範囲を広げていく。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にて行う。

d. 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。

3 ラジオ波凝固療法 (RFA)

a. 特徴

RFAはマイクロ波よりも波長の長い電磁波を用いて、組織を抵抗加熱(ジュール熱発生)することで腫瘍を壊死に陥らせる。マイクロ波とは異なり、電極からほかの体表に貼られた対極板に対して電流を流す。マイクロ波凝固療法より一度に得られる凝固範囲が大きく、およそ直径3 cmの範囲が壊死となる。ラジオ波電極の種類、繰り返し治療、ほかの治療手技の併用により壊死範囲を5 cm程度に大きくすることも可能で、肝癌局所治療の主流となっている。

b. 種類

RFAには現在、RITA社の①RITA (Radiofrequency interstitial tumor ablation)、②Boston-Scientific社のRTC (Radiofrequency tumor

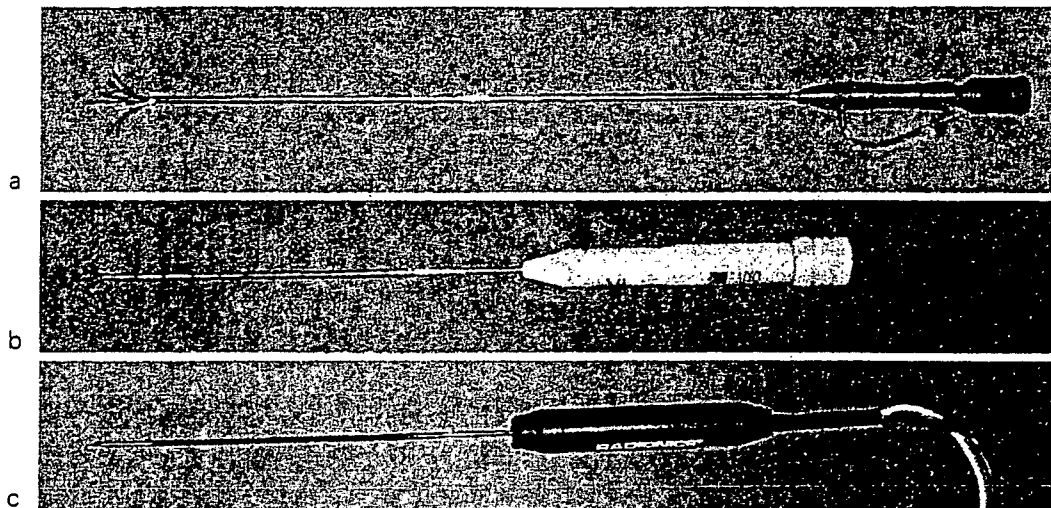


図1 3機種のリジオ波治療電極
 a: RITA システム (model 70 電極)
 b: RTC システム (LeVeen 針)
 c: Cool-tip RF システム

coagulation), ③ Radionics 社の Cool-tip RF System が使用可能である。RITA は電極先端から7ないし9本の弧状の金属 hook が出る構造, RTC は 10~12 本の hook が出る構造であるが, Cool-tip は直線上の電極を使用する (図1)。腫瘍の凝固を温度でモニターする方式, 組織インピーダンスでモニターする方式があり, 出力も 100~200 ワットとそれぞれのデバイスで特徴を有している。

c. 手技

RFA 装置の種類により異なる。電極は腫瘍内に刺入し, 高い温度が持続することやインピーダンス (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。

d. 治療適応

3 cm 以下で3個以下の結節性肝癌。コントロール不能の腹水, 血小板数 $5 \text{ 万}/\text{mm}^3$ 以下, 顕性黄疸, 胆道再建術後などを伴う症例は禁忌扱いである。

e. 治療効果

電極針のまわりに直径 3 cm の球状の壊死巣が形成される (図2)。腫瘍周辺に門脈・静脈などの大血管が走行していると血流によるクーリング効果が起こり, 血管近接部の焼灼・凝固がやや不十分になる。逆に, 腫瘍が被膜を有していると内

部に熱がこもり, 腫瘍全体の良好な壊死になりやすい。最近の大型の電極針デバイスを用いると最大 5 cm までの壊死巣が得られる。

f. 合併症

肝穿刺による腹腔内出血, 胆管損傷, 腸管癒着があれば腸管穿孔などがありうる。治療後に肝癌が肝内に散布したと考えられる症例がまれに報告されている。

V 肝動脈化学塞栓療法 (trans-catheter arterial chemoembolization: TACE)

1 特徴

肝動脈化学塞栓療法は, 古典的な多血性肝癌は門脈血流に依存しない特性を利用して, 動脈血流を塞栓物質により阻血させ, 腫瘍を壊死に陥らせる治療である (図3)。

2 適応と禁忌

TACE は, 多発肝癌・大型肝癌・非代償期肝硬変合併例などに対しても, 広い治療適応を有している。肝癌の浸潤や著しい肝硬変のため門脈本幹の血流が乏しいときには, TACE は禁忌である。また, 高度の非代償期肝硬変, ビリルビン 3

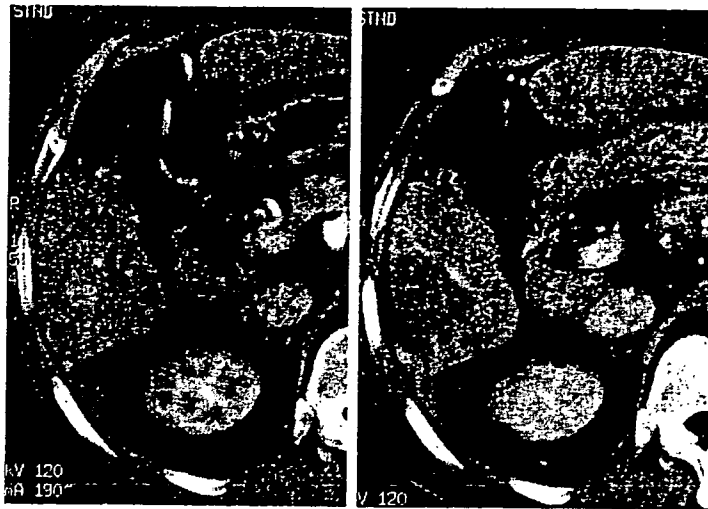


図2 ラジオ波凝固療法の治療効果
治療後は直径約3 cmの壊死巣が出現している。

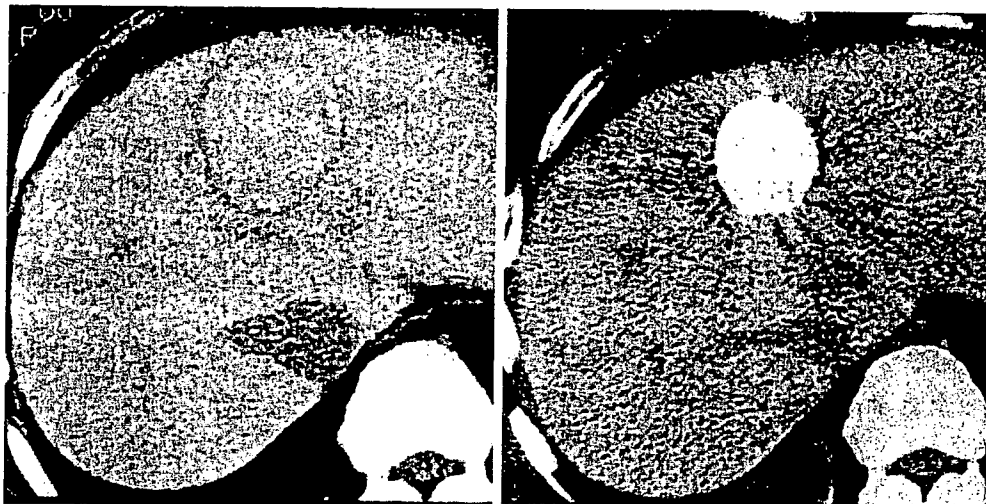


図3 肝動脈化学塞栓療法 (TACE) の治療効果
治療後は、リピオドールの強い集積がみられ、良好な壊死状態を反映している。

mg/dl以上の肝機能障害では、安全なTACEを行うことが困難である。

3 手技

Seldinger法でカテーテルを肝動脈に挿入し、これより抗癌剤・リピオドールの懸濁液を注入したあと、ゼラチンスポンジ細片にて末梢動脈を塞栓する方法が一般的である。固有肝動脈や左右一次分枝から行うTACEは治療効果がやや劣り、反復治療が必要なことが多いが、超選択的にカテーテルを挿入してやや多量のリピオドールを用いるsegmental-, subsegmental-TACEの肝癌壊

死効果は高い。これは門脈枝までリピオドールが流入し、動脈・門脈の両者を梗塞状態に陥らせることによる。超選択的カテーテル操作とこれに基づく塞栓は肝機能悪化を防ぐためにも重要な手技である。

4 治療成績と限界

当院でTACEのみで治療した451症例(腫瘍径中央値35 mm, 多発65%)の直接治療効果は、1回のTACE後にCR(画像上完全壊死)が得られたのは88例(19.5%), PR(画像上50%以上壊死)は209例(46.3%)であったが、追

加 TACE を行うことにより, CR 132 例 (29.3%), PR 201 例 (44.6%) の肝癌壊死率が得られた. 全体の3年生存率は47.0%, 5年は22.6%であったが, 長期生存のためには, 反復治療が必要であった. TACE の今後の問題としては, 側副血行路新生による治療効果低下, 肝癌自身の TACE 抵抗性 (悪性度) 出現の問題などがある.

VI 持続動注化学療法

肝動脈留置カテーテルを設置し, これより定期的に抗癌剤を反復注射する治療法である. 5FU 単独の持続動注や, 低用量 CDDP + 5FU 併用治療が行われることが多い. 門脈浸潤合併, 大型塊状型肝癌, TACE 抵抗性症例などに主として進行肝癌を対象として行われている. わが国では low-dose FP 治療として, 多くの施設での投与方法の統一が得られている.

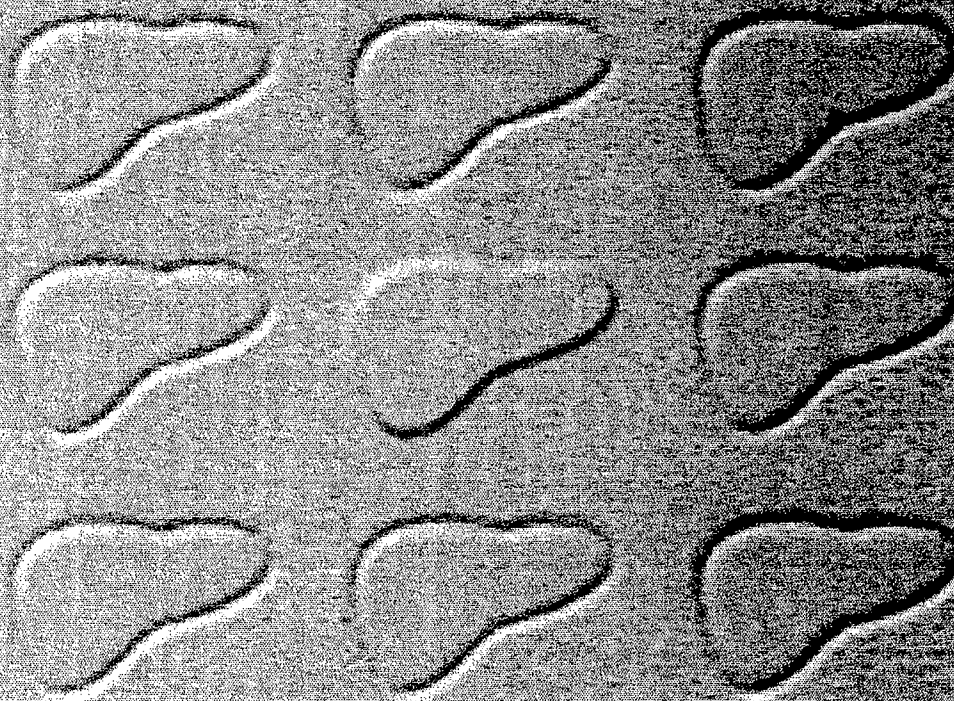
低用量 CDDP + 5FU 併用療法の場合, シスプラチン (CDDP) 10 mg + 5-FU 250 mg を1日量

として経カテーテル的に動注, これを1週間に5日投与する. これを4週間繰り返し行い1クールとする. 明らかな病変進行がなければ (NC 以上なら), これを1~2ヵ月の休薬のあとに繰り返す. 門脈浸潤合併例を含む進行肝癌症例で有効性が認められている. PR 以上の奏成功率は20~50%, 非進行例・初回治療例も含めると40~60%程度との報告が多い. 過去に CDDP 動注療法の既往がある場合, TACE を反復治療しながら治療抵抗性となった症例を対象とした場合などの奏成功率は不良である. PR 以上の奏成功率が得られた患者では, ほとんどの場合, 生存期間延長効果がみられる.

最近, 主として進行肝癌に対して, 持続5FU 動注療法に加えてインターフェロン筋肉注射を併用する治療もなされ, PR 以上の奏成功率は20~50%, CR 率も15%みられるとの報告もある. PR 以上の奏成功率が得られた患者では, ほとんどの場合, 生存期間延長効果がみられる.

肝癌診療 マニュアル

編集 財団法人 日本肝臓学会



医学書院

D 肝癌の疫学とハイリスク患者の設定

a. 肝癌の疫学

肝細胞癌は世界中の癌腫の中で最も多いものの1つである。肝細胞癌は地域集積性の著しい癌であり、東南アジア、中国、サハラ砂漠以南のアフリカでの発症が特に多く、日本での発症率・有病率も高い。

肝細胞癌は他臓器の癌に比して、原因が推定できるものが多い。このうち、B型肝炎ウイルス(HBV)やアフラトキシンとの関連は古くから知られている。1988年のC型肝炎ウイルス(HCV)の同定が可能となったことにより、HBVに加えてHCVが肝細胞癌の大きな原因になることが報告された。

世界中で肝癌とHBV、HCVとの関連について、さまざまな疫学調査や症例対照研究がなされているが、HBVが主な原因となっている地域は、インド、中国、韓国、タイ、台湾などである。一方、HCVが肝細胞癌の主たる原因とされているのは、米国、イタリア、スペイン、日本、フランス、ギリシアなどであり、国により肝炎ウイルスの重要性、比重が異なっている。

経年的な肝細胞癌発生率の検討では、日本や米国で近年発生数が増加している。

b. B型肝炎ウイルスと肝細胞癌発癌

HBVが肝癌発癌と強く関連していることは疫学的、臨床的に疑いのない事実であるが、その発癌メカニズムは十分には明らかにされていない。

HBVそのものの宿主への組み込みを介する直接の発癌作用と、長期にわたる慢性の肝炎状態や肝硬変という病態を基盤とする「間接的な」発癌作用の両者の存在が推定されている。

慢性肝炎から肝硬変に至る慢性肝疾患をきたしたHBV感染では、病期が進行するほど肝癌発生のリスクが高まり、アジア諸国では自然経過での発癌率は無症候性キャリアからは年率0.1%、慢性肝炎からは0.5~1%、肝硬変からは2.5~10%

と推定されている。わが国でのHBV関連肝硬変からの年率発癌率は2.5~3%で、欧米より報告されている代償期肝硬変からの年率発癌率1.5~2.0%よりやや高い。

肝硬変非合併肝細胞癌は、わが国では20~30%といわれている。HBV感染に伴う肝細胞癌では、肝病変の軽微な状態に肝細胞癌が発生する危険も少なくなく、HCV感染に比較してその発生する頻度が高いことが知られている。特に若年で線維化の少ない肝疾患に合併する肝細胞癌では、HBVが原因となっていることがほとんどである。

Brechtら(1985)はHBs抗原陰性肝細胞癌20例の癌組織の検討で、17例にHBV DNAの配列を認め、これが発癌と関連していることを示唆した。わが国でも、肝癌組織中に組み込みされたHBV DNAを検出し、これが肝癌の原因となっている可能性があるとの報告をしている。血清検査でHBs抗原陰性でもnested PCRで検出可能な低レベルのHBV感染の存在することがあると認識されてきた(silent HBV感染, occult HBV感染)。その後、HBs抗原陰性・HCV抗体陰性の「非B非C型肝炎」では33~69%にoccult HBV感染が報告されており、やはり肝癌発癌との関連が示唆されている。B型慢性肝炎・肝硬変を母地とする肝細胞癌では、血清e抗原陽性やHBV DNA定量、mutant HBV DNA測定により、発癌率、再発率の予測のことができることが報告されている。

c. C型肝炎ウイルスと肝細胞癌発癌

トランスジェニックマウスによる動物実験ではHCVのコア蛋白に直接の発癌作用が示されているが、ヒトでのHCVの直接的な発癌誘発作用の証明はなく、HCV関連肝細胞癌は多くの場合には慢性肝疾患、特に肝硬変の存在を基礎に発生する。

HCV保持者全体からの発癌率について詳細は

明らかにされていない。症例対照研究で HCV 抗体もしくは HCV RNA 陽性者の発癌に関する相対危険度は種々研究されているが、大規模な C 型慢性肝炎患者のコホートを無治療で prospective に観察した報告はほとんどない。わが国で組織学的に診断した C 型慢性肝炎 1,500 例の prospective な観察では、5 年発癌率 4.8%、10 年発癌率 13.6%、15 年発癌率 26.0% と報告されている。

C 型肝硬変症例でも症例対照研究での相対危険度が示されている一方、わが国ではいくつかのコホート研究で prospective な発癌率が計算されており、また RCT の対照群が無治療 C 型肝硬変からの発癌率を示している。わが国での C 型肝硬変からの発癌率は年率 5~7% と推定されており、対象肝硬変の診断方法による発癌率の差異が考えられている。フランスの 2 病院で行われたコホート研究では、Child 分類 A の C 型肝硬変 416 例からの 5 年発癌率は 13.4% で、わが国よりやや低い発癌率を報告している。

C 型慢性肝炎からの発癌発癌率を高める独立要因の検索で、Ikeda ら(1998)はコホート研究による Cox 比例ハザードモデルにより、進行した肝炎病期、 γ -GTP 高値、輸血歴のないこと、アルブミン低値、500 kg 以上の飲酒歴などの因子を挙げている。同様の研究方法で、C 型肝硬変からの発癌に寄与する独立要因として、AFP 高値 (≥ 20 ng/ml)、高年齢 (≥ 55 歳)、多飲酒歴 (≥ 500 kg) を挙げている。Degos ら(2000 年)も C 型肝硬変からの発癌率を高める要因をやはり比例ハザードモデルで検討し、年齢、男性、食道静脈瘤存在、血小板減少、ビリルビン値を挙げている。Tarao ら(1999)は、HCV 肝硬変では ALT 高値 (80 単位以上) が持続する症例では発癌率が高いことを報告し、HCV での発癌発癌がトランスアミナーゼ上昇・肝細胞回転亢進により促進されることを示している。

C 型慢性肝疾患からの発癌発癌率に HCV のウイルス量の多寡は影響しないが、サブタイプによる違いについては、発癌率を高めるという報告と発癌率には影響しないという報告の両者がある。

d. 他の肝炎ウイルス・他の肝疾患および胆管細胞癌

HBV・HCV 以外の肝炎ウイルスによる肝癌発癌はまれである。Huo ら(1996 年)は 42 例の HDV 陽性症例と 255 例の HDV 陰性症例の比較で、HBV 関連肝細胞癌発生に HDV は関与していないことを示した。Yoshida ら(2000)は 224 例の肝細胞癌の症例対照研究で、TTV と肝細胞癌との関連は少ないことを示し、TTV 感染が C 型慢性肝疾患の予後を変えることはなく、肝細胞癌診断後の経過も変えないと報告した。Noguchi ら(2000)は病理学的な検討で、非 B 非 C 型の肝細胞癌は 326 例の切除例中 13 例 (4.0%) で、肝硬変合併率も 15.4% と低率であり、同時性・異時性多発はいずれもなかったことなど、HBV・HCV 関連の肝癌とは異なると記載している。

その他、肝癌の発癌母地として、アルコール性肝障害、原発性胆汁性肝硬変、自己免疫性肝炎 (ルポイド肝炎)、ヘモクロマトーシス、Budd-Chiari 症候群などの肝疾患が挙げられ、またアフラトキシン、トロトラストなどによる化学発癌も明らかにされている。

Yamamoto ら(1993)は、肝切除を行った 50 例の肝内胆管癌の調査で 16 例 (32%) が HCV 抗体陽性、5 例 (10%) が HBs 抗原陽性、1 例 (2%) が両者陽性であり、慢性肝疾患の経過中に小型肝内胆管癌が発見されやすいとした。Kobayashi ら(2000)は、HCV 陽性肝硬変が胆管細胞癌の高危険群であるとして長期経過観察し、prospective にみた胆管細胞癌の発癌率曲線を初めて描き、胆管細胞癌の発生母地としての HCV 肝硬変の位置づけを明らかにした。

e. 肝癌のハイリスク患者の設定

慢性肝疾患がなく肝炎ウイルス感染もない人から肝癌が発癌してくることは例外的である。わが国では、何らかの慢性肝疾患があるか、HBV、HCV のいずれかの保因者であることが第一の肝癌のハイリスク群である。C 型肝硬変はその中でも発癌リスクが高く、このうち男性、高齢、低アルブミン血症、高 AFP 血症、低血小板血症、

ICG 15 分値高値などの要因は、発癌率をいっそう高める。B 型肝硬変は C 型肝硬変の約半分の発癌率を示し、肝細胞癌発癌の明らかなハイリスク群をなす。B 型慢性肝炎では、e 抗原が陰性でトランスアミナーゼが安定していれば病変が進行しないことも多く、一般的には肝病変進行・肝癌発癌のリスクは少ない。しかし、発癌率は低いながらも HBs 抗原が陽性であるだけの安定したキャ

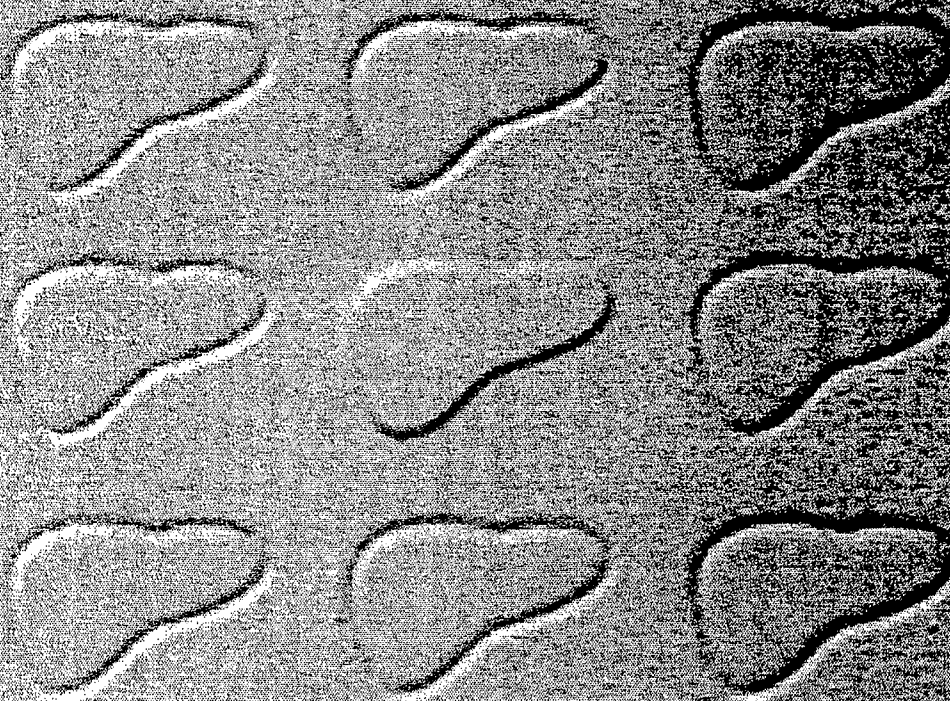
リアから発癌することがあり、臨床的にしばしば問題となる。絶対数は多くないものの、これら HBs 抗原陽性者では、これ以上の発癌高危険群を絞り込むことがやや困難である。

以上から、肝硬変、C 型慢性肝炎、B 型慢性肝炎、男性、高齢、アルコール摂取、アフラトキシンなどが肝発癌の危険因子として挙げられる。

(池田健次)

肝癌診療 マニュアル

編集 財団法人 日本肝臓学会



医学書院

肝癌の治療効果判定の仕方

7

A RFA 後の治療効果判定

ラジオ波焼灼療法 (radiofrequency ablation therapy ; RFA) は、経皮的に行われる肝癌の「低侵襲的」治療法であるが、これは経皮的・局所麻酔で行われることが多いことに加えて、壊死に陥らせる肝組織が全体として少ないことに由来する。これは、肝癌が肝表面から深部に存在する場合に大きな意味があり、肝表面部分に大きな損傷を加えずに、腫瘍の存在部分のみを壊死に陥らせる点が、外科的肝切除術にはない大きな特長となっている。

肝癌に対する低侵襲的な RFA が、より根治的治療と考えられている肝切除より劣ると考えられている点は、① 局所再発率がやや高いこと、② 治療後に腫瘍の急速進展・腫瘍撒布が起こる可能性がありうることである。後者に関しては、無治療で自然経過中の肝癌や肝切除後の肝癌でも起こりうる腫瘍の悪性化過程であり、これが RFA で特に高いかどうかに関しては結論が出ていない。ここでは、RFA 治療後に行う治療効果判定について、局所再発の問題を中心に述べる。

a. RFA 治療中の効果判定

肝細胞癌に対して超音波ガイド下に RFA を行っている場合には、熱凝固の進行に伴って発生する水蒸気のパブルの発生状況により、壊死範囲の「推定」を行うことが可能である。水蒸気の発生が少なく高エコー化する範囲が小さくとどまれば不十分な壊死であることが確実であるが、腫瘍径に比し大型の高エコー化部分を得られても十分な壊死範囲が形成されたとの判定にはならない。

パブル発生による高エコー化部分の大きさと最

終的な壊死範囲の大きさは十分な比例関係にあるが、① 見えなくなった腫瘍の輪郭との関連がつかめないこと、② パブルは周囲組織・血流の影響を受けて不均一に発生し不均一に分布すること、③ パブル発生が腫瘍壊死を直接証明しているものではないこと、④ 超音波断層検査では腫瘍の 3 次元的な壊死範囲を正確に把握することが困難であること、などの理由で治療中のエコー操作のみで「効果判定」を行うには大きな限界がある。

b. RFA 治療直後の一般的な画像診断 —CT と MRI

造影剤を使用した dynamic CT または造影 MRI が RFA 後の治療効果判定に適している。このうち、解像度や実地医家の慣れなどの理由から、dynamic CT 検査が RFA 後の治療効果判定方法とされる場合が多い。RFA 治療で肝癌が完全壊死に陥りその後再発するか否かに関しては、画像的に腫瘍より全方向に 5 mm 大きな壊死域を得ることが重要とされており、多くの施設での共通の見解となっている。

単純 CT 撮影では、治療部位は境界不鮮明な低吸収値域としてみられる。動脈相での評価で、凝固部位に一致した非造影域がみられるが、被包化された肝癌結節であれば、熱が内部にこもる結果、本来の腫瘍の形態のまま同じ大きさの壊死巣が得られることもある。腫瘍の周辺部分に、ドーナツ状ではなく限局的な結節が造影されれば、壊死に陥らなかった腫瘍が残存していることを示唆する。治療後数日以内の早期に行った dynamic CT 動脈相では、凝固部位の周辺部がドーナツ状に造