

immuno-dominant CD8⁺ T-cell epitope.⁵² Therefore, there is a limitation to our study, because the number of immunogenic AFP-derived peptides applicable in this study is small. However, the results of the present study suggest that TAE with DC infusion enhances the tumor-specific immune responses. Although these modified immune responses may not be sufficient to prevent HCC recurrence because the

enhanced immune responses are transient and attenuate within 3 months, these results may contribute to the development of novel immunotherapeutic approach for HCC.

Acknowledgements

The authors thank Ms. Maki Kawamura and Ms. Kazumi Fushimi for technical assistance and for their invaluable help with sample collection.

References

- Curley SA, Izzo F, Ellis LM, Nicolas Vauthey J, Vallone P. Radiofrequency ablation of hepatocellular cancer in 110 patients with cirrhosis. *Ann Surg* 2000;232:381-91.
- Mazzafarro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-9.
- Urabe T, Kaneko S, Matsushita E, Unoura M, Kobayashi K. Clinical pilot study of intrahepatic arterial chemotherapy with methotrexate, 5-fluorouracil, cisplatin and subcutaneous interferon-alpha-2b for patients with locally advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology* 1998;55:39-47.
- Ishizaki Y, Kawasaki S. The evolution of liver transplantation for hepatocellular carcinoma (past, present, and future). *J Gastroenterol* 2008;43:18-26.
- Okuwaki Y, Nakazawa T, Shibuya A, Ono K, Hidaka H, Watanabe M, Kokubu S, Saigenji K. Intrahepatic distant recurrence after radiofrequency ablation for a single small hepatocellular carcinoma: risk factors and patterns. *J Gastroenterol* 2008;43:71-8.
- Abdel-Hady ES, Martin-Hirsch P, Duggan-Keen M, Stern PL, Moore JV, Corbitt G, Kitchener HC, Hampson IN. Immunological and viral factors associated with the response of vulval intraepithelial neoplasia to photodynamic therapy. *Cancer Res* 2001;61:192-6.
- Nakamoto Y, Mizukoshi E, Tsuji H, Sakai Y, Kitahara M, Arai K, Yamashita T, Yokoyama K, Mukaida N, Matsushima K, Matsui O, Kaneko S. Combined therapy of transcatheter hepatic arterial embolization with intratumoral dendritic cell infusion for hepatocellular carcinoma: clinical safety. *Clin Exp Immunol* 2007;147:296-305.
- Ayaru L, Pereira SP, Alisa A, Pathan AA, Williams R, Davidson B, Burroughs AK, Meyer T, Behboudi S. Unmasking of alpha-fetoprotein-specific CD4(+) T cell responses in hepatocellular carcinoma patients undergoing embolization. *J Immunol* 2007;178:1914-22.
- Zerbini A, Pilli M, Penna A, Pelosi G, Schianchi C, Molinari A, Schivazappa S, Zibera C, Fagnoni FF, Ferrari C, Missale G. Radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma liver nodules can activate and enhance tumor-specific T-cell responses. *Cancer Res* 2006;66:1139-46.
- Mizukoshi E, Nakamoto Y, Tsuji H, Yamashita T, Kaneko S. Identification of alpha-fetoprotein-derived peptides recognized by cytotoxic T lymphocytes in HLA-A24+ patients with hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 2006;118:1194-204.
- Gollnick SO, Evans SS, Baumann H, Owczarczak B, Maier P, Vaughan L, Wang WC, Unger E, Henderson BW. Role of cytokines in photodynamic therapy-induced local and systemic inflammation. *Br J Cancer* 2003;88:1772-9.
- Gollnick SO, Owczarczak B, Maier P. Photodynamic therapy and anti-tumor immunity. *Lasers Surg Med* 2006;38:509-15.
- Yamamoto N, Homma S, Sery TW, Donoso LA, Hooper JK. Photodynamic immunopotential: in vitro activation of macrophages by treatment of mouse peritoneal cells with haematoporphyrin derivative and light. *Eur J Cancer* 1991;27:467-71.
- den Brok MH, Suttmuller RP, van der Voort R, Bennink EJ, Figdor CG, Ruers TJ, Adema GJ. In situ tumor ablation creates an antigen source for the generation of antitumor immunity. *Cancer Res* 2004;64:4024-9.
- Kotera Y, Shimizu K, Mule JJ. Comparative analysis of necrotic and apoptotic tumor cells as a source of antigen(s) in dendritic cell-based immunization. *Cancer Res* 2001;61:8105-9.
- Sauter B, Albert ML, Francisco L, Larsson M, Somersan S, Bhardwaj N. Consequences of cell death: exposure to necrotic tumor cells, but not primary tissue cells or apoptotic cells, induces the maturation of immunostimulatory dendritic cells. *J Exp Med* 2000;191:423-34.
- Korbelik M, Sun J, Cecic I. Photodynamic therapy-induced cell surface expression and release of heat shock proteins: relevance for tumor response. *Cancer Res* 2005;65:1018-26.
- Takayasu K, Arai S, Ikai I, Omata M, Okita K, Ichida T, Matsuyama Y, Nakanuma Y, Kojiro M, Makuuchi M, Yamaoka Y. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology* 2006;131:461-9.
- Matsui O, Kadoya M, Yoshikawa J, Gabata T, Arai K, Demachi H, Miyayama S, Takashima T, Unoura M, Kogayashi K. Small hepatocellular carcinoma: treatment with subsegmental transcatheter arterial embolization. *Radiology* 1993;188:79-83.
- Yamada R, Kishi K, Sonomura T, Tsuda M, Nomura S, Satoh M. Transcatheter arterial embolization in unresectable hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1990;13:135-9.
- Pelletier G, Roche A, Ink O, Anciaux ML, Derhy S, Rougier P, Lenoir C, Attali P, Etienne JP. A randomized trial of hepatic arterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1990;11:181-4.
- Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1995;332:1256-61.
- Bruix J, Llovet JM, Castells A, Montana X, Bru C, Ayuso MC, Vilana R, Rodes J. Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized, controlled trial in a single institution. *Hepatology* 1998;27:1578-83.
- Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J, Ayuso C, Sala M, Muchart J, Sola R, Rodes J, Bruix J. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1734-9.
- Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, Fan ST, Wong J. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:1164-71.
- Hsu HC, Wei TC, Tsang YM, Wu MZ, Lin YH, Chuang SM. Histologic assessment of resected hepatocellular carcinoma after

- transcatheter hepatic arterial embolization. *Cancer* 1986;57:1184-91.
27. Kenji I, Hyodo I, Tanimizu M, Tanada M, Nishikawa Y, Hosokawa Y, Mandai K, Moriwaki S. Total necrosis of hepatocellular carcinoma with a combination therapy of arterial infusion of chemotherapeutic lipiodol and transcatheter arterial embolization: report of 14 cases. *Semin Oncol* 1997;24: S6-71-S6-80.
 28. Kobayashi N, Ishii M, Ueno Y, Kisara N, Chida N, Iwasaki T, Toyota T. Co-expression of Bcl-2 protein and vascular endothelial growth factor in hepatocellular carcinomas treated by chemoembolization. *Liver* 1999;19:25-31.
 29. Xiao EH, Li JQ, Huang JF. Effects of p53 on apoptosis and proliferation of hepatocellular carcinoma cells treated with transcatheter arterial chemoembolization. *World J Gastroenterol* 2004;10:190-4.
 30. Kanai M, Kohda H, Sekiya C, Namiki M. Effects on interleukin 1 alpha and beta production of peripheral blood mononuclear cells from patients with hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial embolization. *Gastroenterol Jpn* 1990;25:662.
 31. Yamazaki H, Nishimoto N, Oi H, Matsushita M, Ogata A, Shima Y, Inoue T, Tang JT, Yoshizaki K, Kishimoto T, Inoue T. Serum interleukin 6 as a predictor of the therapeutic effect and adverse reactions after transcatheter arterial embolization. *Cytokine* 1995;7:191-5.
 32. Itoh Y, Okanoue T, Ohnishi N, Nishioji K, Sakamoto S, Nagao Y, Nakamura H, Kirishima T, Kashima K. Hepatic damage induced by transcatheter arterial chemoembolization elevates serum concentrations of macrophage-colony stimulating factor. *Liver* 1999;19:97-103.
 33. Araki T, Itai Y, Furui S, Tasaka A. Dynamic CT densitometry of hepatic tumors. *AJR Am J Roentgenol* 1980;135: 1037-43.
 34. Sobin LH, Wittekind C. TNM classification of malignant tumors, 6th edn. New York: Wiley-Liss, 2002. 81.
 35. Terayama N, Miyayama S, Tatsu H, Yamamoto T, Toya D, Tanaka N, Mitsui T, Miura S, Fujisawa M, Kifune K, Matsui O, Takashima T. Subsegmental transcatheter arterial embolization for hepatocellular carcinoma in the caudate lobe. *J Vasc Interv Radiol* 1998;9:501-8.
 36. Okamoto H, Shin J, Mion S, Koshimura S, Shimizu R. Studies on the anticancer and streptolysin S-forming abilities of hemolytic streptococci. *Jpn J Microbiol* 1967;11: 323-36.
 37. Nakahara S, Tsunoda T, Baba T, Asabe S, Tahara H. Dendritic cells stimulated with a bacterial product, OK-432, efficiently induce cytotoxic T lymphocytes specific to tumor rejection peptide. *Cancer Res* 2003; 63:4112-8.
 38. Japan LCSGo. Classification of primary liver cancer. English edn. 2. Tokyo: Kanehara, 1997.
 39. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994;19:1513-20.
 40. Mizukoshi E, Nakamoto Y, Marukawa Y, Arai K, Yamashita T, Tsuji H, Kuzushima K, Takiguchi M, Kaneko S. Cytotoxic T cell responses to human telomerase reverse transcriptase in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2006;43:1284-94.
 41. Mizukoshi E, Honda M, Arai K, Yamashita T, Nakamoto Y, Kaneko S. Expression of multidrug resistance-associated protein 3 and cytotoxic T cell responses in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2008;49:946-54.
 42. Ikeda-Moore Y, Tomiyama H, Miwa K, Oka S, Iwamoto A, Kaneko Y, Takiguchi M. Identification and characterization of multiple HLA-A24-restricted HIV-1 CTL epitopes: strong epitopes are derived from V regions of HIV-1. *J Immunol* 1997;159: 6242-52.
 43. Kuzushima K, Hayashi N, Kimura H, Tsurumi T. Efficient identification of HLA-A*2402-restricted cytomegalovirus-specific CD8(+) T-cell epitopes by a computer algorithm and an enzyme-linked immunospot assay. *Blood* 2001;98:1872-81.
 44. Wissniowski TT, Hansler J, Neureiter D, Frieser M, Schaber S, Esslinger B, Voll R, Strobel D, Hahn EG, Schuppan D. Activation of tumor-specific T lymphocytes by radio-frequency ablation of the VX2 hepatoma in rabbits. *Cancer Res* 2003;63: 6496-500.
 45. Korbek M, Kros J, Kros J, Dougherty GJ. The role of host lymphoid populations in the response of mouse EMT6 tumor to photodynamic therapy. *Cancer Res* 1996;56: 5647-52.
 46. Udagawa M, Kudo-Saito C, Hasegawa G, Yano K, Yamamoto A, Yaguchi M, Toda M, Azuma I, Iwai T, Kawakami Y. Enhancement of immunologic tumor regression by intratumoral administration of dendritic cells in combination with cryoablative tumor pretreatment and Bacillus Calmette-Guerin cell wall skeleton stimulation. *Clin Cancer Res* 2006;12: 7465-75.
 47. Machlenkin A, Goldberger O, Tirosh B, Paz A, Volovitz I, Bar-Haim E, Lee SH, Vadai E, Tzehoval E, Eisenbach L. Combined dendritic cell cryotherapy of tumor induces systemic antimetastatic immunity. *Clin Cancer Res* 2005;11: 4955-61.
 48. Ladhams A, Schmidt C, Sing G, Butterworth L, Fielding G, Tesar P, Strong R, Leggett B, Powell L, Maddern G, Ellem K, Cooksley G. Treatment of non-resectable hepatocellular carcinoma with autologous tumor-pulsed dendritic cells. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17: 889-96.
 49. Iwashita Y, Tahara K, Goto S, Sasaki A, Kai S, Seike M, Chen CL, Kawano K, Kitano S. A phase I study of autologous dendritic cell-based immunotherapy for patients with unresectable primary liver cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2003; 52:155-61.
 50. Lee WC, Wang HC, Hung CF, Huang PF, Lia CR, Chen MF. Vaccination of advanced hepatocellular carcinoma patients with tumor lysate-pulsed dendritic cells: a clinical trial. *J Immunother* 2005;28: 496-504.
 51. Lee JS, Thorgerisson SS. Genome-scale profiling of gene expression in hepatocellular carcinoma: classification, survival prediction, and identification of therapeutic targets. *Gastroenterology* 2004; 127:S51-5.
 52. Thimme R, Neagu M, Boettler T, Neumann-Haefelin C, Kersting N, Geissler M, Makowiec F, Obermaier R, Hopt UT, Blum HE, Spangenberg HC. Comprehensive analysis of the alpha-fetoprotein-specific CD8+ T cell responses in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008;48:1821-33.

【文献】

- 1) 成澤邦明：糖原病 Ib 型，小児科診療 2006；11：1633.
- 2) 石原得博：総括研究報告概要 厚生省特定疾患代謝系疾患調査研究班 アミロイドーシス分科会 1998 年度研究報告書.
- 3) Sherlock SD, Dooley J: Diseases of the Liver and Biliary System, 11th edition. Oxford: Blackwell Pub: 2002.

肝腫瘍 hepatic tumor

肝腫瘍は、肝を構成する肝細胞、胆管上皮、間葉組織から発生した腫瘍、または肝以外の原発腫瘍から広がった腫瘍の総称である。

肝原発の悪性腫瘍は、肝細胞癌と胆管細胞癌が大部分を占める。肝原発の良性腫瘍には、肝細胞腺腫、肝血管腫などがある。続発性のものとしては肝外臓器の癌が肝に転移した転移性肝癌がある。

1 肝細胞癌 hepatocellular carcinoma (HCC)

■ 概念

- ◎ 肝細胞癌は、肝細胞由来の上皮性悪性腫瘍である。
- ◎ 大部分が B 型肝炎ウイルス (HBV) ないし C 型肝炎ウイルス (HCV) による慢性肝炎、肝硬変に合併してみられる。
- ◎ 肝内転移、多中心性発癌のため肝内多発することが多く、治療後も残肝から高率に再発する。

■ 病因

慢性肝炎、肝硬変が最大の原因である。わが国では、HBV、HCV の持続感染によるものが大半を占め、約 70% が HCV 陽性、15% が HBV 陽性である。そのほか、アルコール多飲、原発性胆汁性肝硬変、最近注目されている非アルコール性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis: NASH) がある。危険因子としてヘモクロマトーシス、カビの毒素のアフラトキシンが知られている。

肝発癌は、慢性炎症により肝細胞が破壊と再生を繰り返すことにより、遺伝子変異が蓄積し発癌に至ると考えられている。C 型慢性肝炎では、肝線維化の進行とともに発癌率が年率 0.5% から 8% に上昇するが、B 型慢性肝炎では、初期の慢性肝炎やキャリア状態からも発癌がみられる。

■ 病態生理

肝細胞癌は、肝内転移または多中心性発癌により肝内に多発することが多い。肝硬変を背景として発生するため、根治治療後も高率に再発する。肝切除後でも 1 年、3 年、5 年再発率はそれぞれ約 30%、50%、70% といわれている。進行すると高率に門脈、肝静脈、

胆管への脈管侵襲を認める。

腫瘍随伴症候群 (paraneoplastic syndrome) がみられることがあり、低血糖、血球増多症、高カルシウム血症、高コレステロール血症などがある。

■ 病理

肉眼分類は、小結節境界不明瞭型、単純結節型、単純結節周囲増殖型、多結節融合型、浸潤型の 5 型に分けられる。

組織学的には、正常肝組織に類似し、類洞様血液腔の中に、肝細胞類似の腫瘍細胞島がみられる。組織学的分化度から高分化、中分化、低分化、未分化の 4 種に分けられ、組織構造から索状型、偽腺管型、充実型、硬化型に分けられる。大きさが 2 cm 以下で、肉眼的に小結節境界不明瞭型を示し、結節内に門脈域の成分、偽小葉間結合組織を認めるものは、臨床的に良好な予後をとることから早期肝細胞癌という。

特殊型として、肝硬変のない若年成人にみられる fibrolamellar 型があるが、わが国では少ない。

■ 疫学

世界的には、HBV、HCV 感染率の高い地域と一致し、日本、韓国、中国、台湾、東南アジア諸国、イタリアやスペインなどヨーロッパの一部、サハラ砂漠以南のアフリカが好発地帯である。日本国内では、HCV、HBV の分布と一致し、九州、西日本に多い。

わが国における死亡者数は年間約 35,000 人であり、悪性新生物の臓器別死亡原因として第 4 位、男性では第 3 位、女性では 4 位にあたる。

男女比は 2.5:1 で男性に多い。平均年齢は、男性 65.5 歳、女性 69.4 歳であり、男女とも 65~74 歳にピークがあり、年々高齢化が進んでいる。

■ 臨床症状

病初期の肝細胞癌は、腫瘍そのものの症状はまったくない。進行すると、右上腹部痛、腹部膨満感といった腫瘍による症状がみられる。肝硬変を合併することが多いので、腫瘍進行により肝機能が低下すると、黄疸、腹水、浮腫といった肝不全症状がみられる。胆管内に腫瘍が進展すると閉塞性黄疸を呈することがある。腹腔内に破裂した場合は、急激な腹痛と腹部膨満、血圧低下を呈する。門脈内に進展した場合は、門脈圧亢進症が悪化し、難治性腹水や胃食道静脈瘤破裂を認めることがある。

身体所見では、肝硬変の所見、すなわち、黄疸、くも状血管腫、手掌紅斑、肝腫大、腹水、腹壁静脈怒張、肝性脳症、浮腫がみられる。進行すると腫瘍が触診で触れる場合がある。

■ 検査

肝細胞癌の診断の中心は画像検査であり、複数の画像検査を組み合わせて、腫瘍マーカーを補助として診断

することが多く、必ずしも病理学的検査は行われない。

a 腹部超音波検査

肝細胞癌のスクリーニングや経皮的治療に最もよく用いられる。典型的画像は、周囲に低エコー帯 (halo) を伴い、内部エコーはモザイク状である。2 cm 以下の高分化型肝癌では、腫瘍は均一な高エコーあるいは低エコー腫瘍像を呈する。近年、造影超音波検査の登場で、超音波検査で血流診断が可能となり、診断および治療に用いられている (図 68)。

b CT

造影剤を急速静注する dynamic CT が標準的である (図 69)。典型的肝細胞癌では動脈優位相で浸染し、門脈優位相、平衡相で低吸収域となる。平衡相で低吸収の周囲にコロナ様浸染を認めれば診断は確実になる。境界病変や高分化型肝細胞癌の一部では、動脈相で浸染を示さない。近年、マルチディテクター CT (multidetector-row CT: MDCT) にてさらに高精度な画像診断が可能になった。

c MRI

肝腫瘍は一般に、T1 強調像で低信号、T2 強調像で高信号を示す。境界病変および高分化型肝癌の一部では T1 強調像で高信号、T2 強調像で低信号を示す。dynamic MRI では CT と同様の造影パターンを呈する。

網内系に取り込まれる陰性造影剤である超常磁性酸

化鉄コロイド製剤 (SPIO) を用いた MRI では、T2 強調像で高信号を示す。最近、肝特異性造影剤である Gd-EOB-DTPA が開発された。

d 血管造影および血管造影下 CT

選択的腹腔動脈または固有肝動脈造影では、典型的肝細胞癌は腫瘍浸染 (tumor stain) を示す。血管造影の際に、肝動脈から造影を行う肝動脈 CT (CT hepatic arteriography: CTHA)、上腸間膜動脈から間接的に門脈を造影する門脈 CT (CT during arterial portography: CTAP) を行う。典型的肝癌では、CTHA で浸染し CTAP で欠損像を示す。肝細胞癌の腫瘍血流を詳細に把握でき、小病変の検出、腫瘍分化度の推定に有用である (図 70)。

e 腫瘍マーカー

肝細胞癌で用いられる以下 3 つの腫瘍マーカーは相関性がない。そのため複数の腫瘍マーカーを組み合わせる。これらの腫瘍マーカーの陽性や経時的変動が、画像所見の補助診断となる。また、生物学的悪性度や予後予測、経過観察に用いられる。

a) α フェトプロテイン (AFP)

胎児期に肝および卵黄嚢で一過性に産生される胎生蛋白である。感度は 20 ng/mL をカットオフ値とした場合、約 60 % であるが、肝再生時にも上昇するため、慢性肝炎、肝硬変などの良性疾患でも陽性となることがある。一般に 400 ng/mL 以上では肝細胞癌が疑われ、1,000 ng/mL を超えたら、ほぼ肝細胞癌があるといえる。まれに肝癌以外の α フェトプロテイン産生腫瘍によって上昇することがある。

b) AFP-L3 分画

肝細胞癌で上昇する AFP はフコースが付加するため、それをレンズマメレクチンに対する親和性の違いにより分画できる。肝細胞癌では AFP-L3 分画が増加する。15 % をカットオフ値とした場合の感度は 30 % 程度であるが、特異度は 99 % と高く、15 % を超える値が得られた場合は肝細胞癌がある可能性が高い。AFP-L3 陽性例は、生物学的悪性度が高く予後不良とされる。

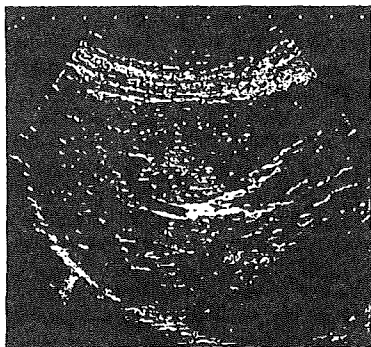


図 68 肝細胞癌の腹部超音波像

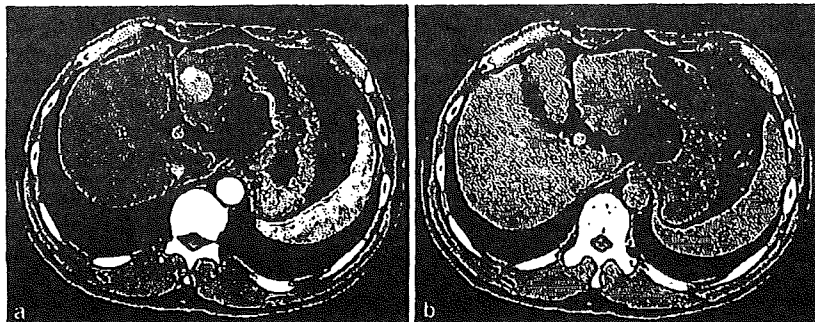


図 69 肝細胞癌の dynamic CT 像

a: 動脈優位相。
b: 平衡相。

肝・胆道・膵疾患

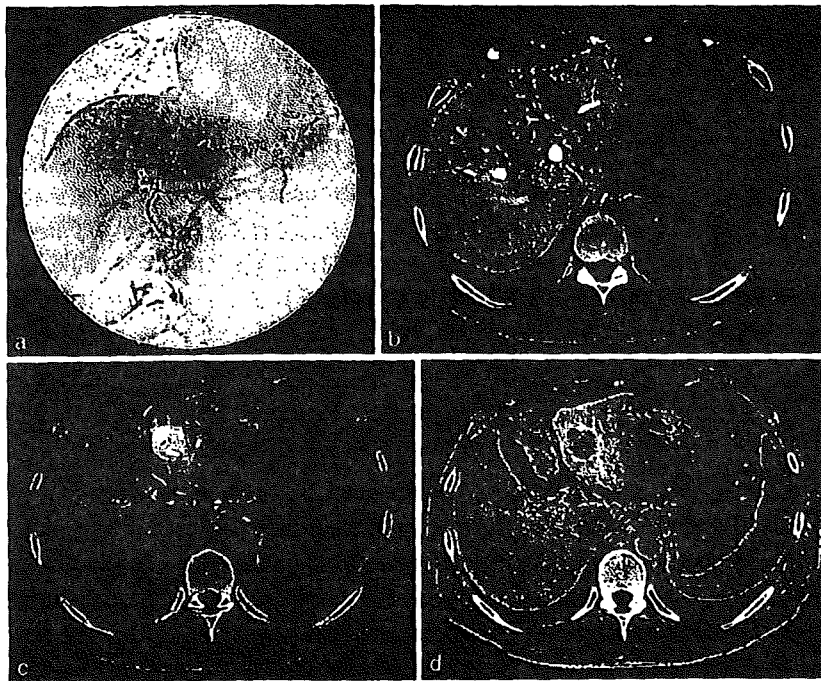


図70 血管造影像および血管造影下CT像

a: 血管造影像。
b: 門脈CT (CTAP)。
c: 肝動脈CT (CTHA) 早期相。
d: 肝動脈CT (CTHA) 遅延相。

c) PIVKA-II

ビタミンK欠乏時産生蛋白-II (protein-induced by vitamin K absence or antagonist-II: PIVKA-II) はビタミンK欠乏時に生じる凝固活性のない異常プロトロンビンでデス- γ -カルボキシプロトロンビン (des- γ -carboxy prothrombin: DCP) とも呼ばれる。カットオフを40 mAU/mLとすると感度は60%程度である。PIVKA-IIは、腫瘍径や門脈侵襲といった生物学的悪性度と関係する。肝細胞癌以外では、閉塞性黄疸や胆汁うっ滞、ワルファリン内服で高値をとる。

f 腫瘍生検

超音波ガイド下の組織生検が可能となったものの、まれではあるが腫瘍播種の合併症は無視できない。生検の適応については慎重に検討する必要がある。画像診断や腫瘍マーカーで診断が確実な場合は容易にすべきではない。

■ 診断

肝細胞癌の診断は、HBVやHCVによる肝硬変などの慢性肝疾患が背景にあり、CTやMRIなどの画像診断で典型像を示し、腫瘍マーカーの上昇を認めれば確定的である。確定診断後は、肝内他部位の腫瘍、尿管侵襲、肝外転移の有無を診断する。非典型例では腫瘍生検が必要な場合がある。

鑑別診断としては、転移性肝癌、血管腫、ほかの良性の腫瘍性病変などがあげられる。

■ 治療

肝細胞癌の治療として確立されているものは、肝切

除、肝移植、経皮的局所療法、肝動脈塞栓療法である。治療の選択には、腫瘍進展度と肝予備能を考慮する(図71)。

a 肝切除

肝予備能が良好な単発例に主に行われるが、3個までの多発例や尿管侵襲を伴う進行例でも行われる場合がある。癌が存在する門脈域全域を系統的に切除する肝切除が理想的である。癌の局所制御は高いが、侵襲性、合併症、残肝からの再発率、切除後の肝予備能、肝硬変の進行を考慮し選択しなければならない。

b 肝移植

肝内の微小転移巣と癌発生源母地としての障害肝そのものを取り除き、肝硬変という病態も改善する治療がある。ミラノ基準「腫瘍径3cm以下3個以内また単発5cm以下」がよい適応である。欧米ではほとんど脳死肝移植であるのに対し、日本ではほとんど生体肝移植である。術後の合併症による死亡、移植肝炎の治療、肝細胞癌の再発、免疫抑制薬の投与などの問題がある。

c 経皮的局所療法

肝細胞癌に対する内科的治療の中心的な治療法である。以前は経皮的エタノール注入療法が中心であったが、現在では経皮的ラジオ波焼灼療法が中心的な治療法である。エコーガイド下に経皮的に電極を腫瘍に挿し、ラジオ波を通電し焼灼する方法である。1回の電で直径約3cmの範囲を壊死させることができ、所制御が確実である。腫瘍径3cm以下、腫瘍側

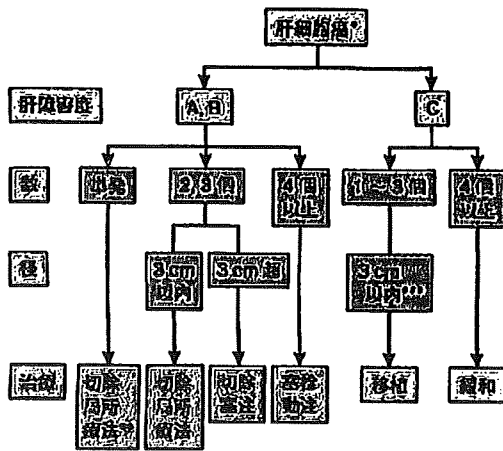


図71 肝細胞癌治療アルゴリズム

* 尿管侵襲、肝外転移がある場合には別途記載。
 ** 肝臓癌 B, 腫瘍径 2 cm 以内では選択。
 *** 腫瘍が単発では腫瘍径 5 cm 以内。
 (科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン作成に関する研究班(編): 科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン, 2005年版, 金原出版: 2005.)

個以下がよい適応である。

d 肝動脈塞栓療法 (TAE)

肝動脈塞栓療法 (transcatheter arterial embolization: TAE) とは、正常肝組織は動門脈の二重支配であるのに対し、古典的な中・低分化肝細胞癌は肝動脈から血流を受けている性質を利用し、担癌領域の肝動脈をゼラチンスポンジにて塞栓することにより阻血壊死させる治療法である。局所制御能はほかの治療に比べ劣るが、多発例や大きな肝細胞癌に選択される。

e 化学療法

肝外転移例、肝内多発例、高度脈管侵襲例といった進行例に行われている。全身化学療法と肝動注化学療法がある。高度脈管侵襲例に対し、肝動注化学療法が試みられ奏効率 40 ~ 50 % の報告もある。最近では、分子標的薬であるソラフェニグによる生存期間延長が報告されている。

f 放射線療法

放射線治療は、多門照射により背景肝への被曝を軽減することができるようになり、再評価されている。骨転移治療にも用いられている。一部の施設では、陽子線や重粒子線を用いた治療が試みられている。

g 予防

治療後は HBV, HCV に対する抗ウイルス療法が行われているほか、レチノイドや経口抗癌剤などの投与による化学的予防が模索されている。

■ 経過・予後

肝細胞癌は、局所制御能の高い治療をしても、背景肝より高頻度に再発する。再発を繰り返すたびに再発までの期間が短くなり、腫瘍数も多くなる傾向がある。進行すると肺、骨、リンパ節、副腎、腹膜などへの転移もみられる。死因のほとんどは肝不全であり、胃食道静脈瘤破裂、肝癌破裂、悪液質もみられる。

肝細胞癌の予後は、腫瘍進展度と背景肝機能に影響される。肝細胞癌の生存率は全国調査報告では、全症例で 3 年 52.5 %、5 年 35.4 % である。肝切除やラジオ焼灼療法を行った症例では 5 年生存率 70 % 以上の報告もある。一方、門脈本幹に腫瘍塞栓を伴う例や遠隔転移を伴う症例の予後は数か月ときわめて不良である。

肝・胆道・膵疾患

2 胆管細胞癌 cholangiocellular carcinoma (CCC)

■ 概念

- ◎ 肝内に発生した胆管上皮に由来する上皮性の悪性腫瘍である。
- ◎ 多くは肝硬変のない肝に発生する。
- ◎ わが国の原発性肝癌の 5 % 以下で肝細胞癌に比べて少ない。

■ 病因

かつて造影剤として用いられたトトロラストとの関連や肝吸虫、肝内結石、硬化性胆管炎、胆道形成異常などに合併するものの報告がある。

■ 病理生理・病理

肝内胆管に腫瘤状に発育するものや胆管に沿って浸潤性増殖を示すものがある。肝細胞癌に比較して、腫瘍内出血や壊死の頻度は少なく、肝門部リンパ節転移を起こしやすい。また、被膜形成はみられず、血管侵襲は少ない。

組織学的には、管状または乳頭状の腺管構造を示す腺癌である。細胞内や腺腔に粘液産生をみる。

■ 疫学

わが国の原発性肝癌の 4.1 % であり、男性にやや多く、肝細胞癌より高齢者に多い。

■ 臨床症状

肝門型では閉塞性黄疸として発症するものが多い。末梢型では高度に進行するまで症状はない。

■ 検査・診断

一般生化学検査では、肝機能異常を認め、特に ALP, γ -GTP などの胆道系酵素の上昇を認める。肝門型では閉塞性黄疸を呈する。腫瘍マーカーでは、CEA や CA19-9 が上昇する。

画像所見では、腹部超音波検査では腫瘍は境界不明瞭な低から等エコーを示す。腫瘍末梢側の胆管拡張が

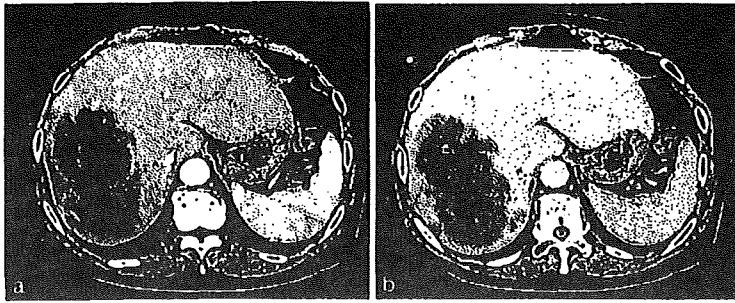


図72 胆管細胞癌の dynamic CT 像
a: 動脈優位相, b: 門脈優位相。

ら発見されることもある。CT, MRI では造影効果の乏しい腫瘍で低吸収または T2 強調で高信号を示す。腫瘍部の胆管不整狭窄または閉塞と末梢の胆管拡張を示すことがある (図 72)。

診断は、背景に慢性肝疾患がないこと、画像所見や腫瘍マーカーより総合的に診断する。鑑別診断として、転移性肝癌と肝外胆管癌があげられる。

■ 治療・予後

肝切除が唯一の根治的治療法であるが治療切除率は低い。切除不能な場合は、閉塞性黄疸に対し胆道ドレーナージやステント留置が行われ、肝動注化学療法や放射線療法が試みられている。全国調査では、5年生存率は 19.6% と予後不良である。

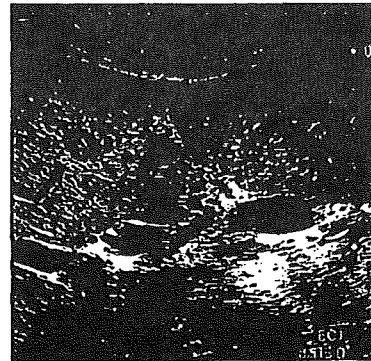


図73 転移性肝癌の腹部超音波像
bull's eye sign (→) を認める。

3 転移性肝癌 metastatic liver cancer

■ 概念

● 肝以外に発生した癌腫または肉腫が肝へ転移したものである。

■ 病因・病理

原発巣からの転移形式は、血行性、リンパ行性、播種性の3つの形式がある。転移の成立機序に関しては、原発臓器からの流出血流やリンパ流と肝との解剖学的位置と肝の腫瘍細胞増殖への適合性の2つの機序が複雑に絡み合っている。

肝内に白色または黄白色の境界明瞭な転移巣が多発してみられ、肝表面では中心部の壊死のため癌臍 (delle) がみられる。組織学的には、基本的に原発巣と同じ病理像を呈する。

■ 疫学

胃癌、大腸癌の頻度が高く、乳癌、肺癌、食道癌、膵癌、悪性黒色腫でもみられる。

■ 臨床症状

多くは無症状で、原発腫瘍の遠隔転移検索や経過観察時に発見される。症状として、腹部膨隆、腹痛、黄疸や体重減少、浮腫の悪液質を認めることがある。腫瘍占換率が 80% を超えると肝不全症状が出現する。

身体所見では、肝腫大または巨大な硬い肝腫瘍が触

れる。原発臓器に応じたリンパ節腫大や原発癌それぞれの所見を認める。

■ 検査

一般生化学検査では、ALP や γ -GTP などの胆道系酵素の上昇と LDH の上昇がみられ、AST や ALT が上昇することもある。肝予備能は保たれていることが多い。腫瘍マーカーは原発巣に特異なものがあれば上昇する。

画像所見では、腹部超音波検査で多発する腫瘍像を呈する。腫瘍辺縁に厚い低エコー帯 (halo) を示す bull's eye sign や腫瘍が集簇し肝実質エコーが粗くなる cluster sign は特徴的な所見である (図 73)。dynamic CT, MRI では、動脈相でリング状浸染を示す (図 74)。CTAP や SPIO-MRI はさらに検出感度が高い。

FDG-PET は、原発巣不明の転移性肝癌の原発巣検索に有用である。

■ 診断

原発巣が確定診断された後に、精密検査や経過観察中に発見された場合、診断は容易である。まれに画像診断にて偶然に発見され、原発巣の検索が行われることがある。その場合、通常は頻度の多い臓器から精査を行うが、生検組織の免疫組織染色や FDG-PET が有用な場合がある。

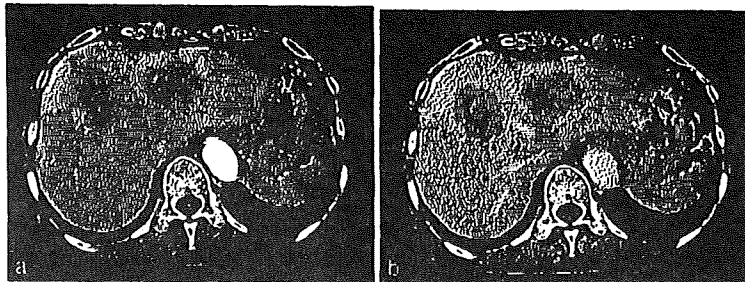


図74 転移性肝癌のdynamic CT像
a: 動脈位相, b: 平衡相。

転移性肝腫瘍と診断した場合は、治療方針決定のため肝外の転移の状態把握も必要になる。

■ 治療

肝切除は、原発巣が制御され、肝外の転移がないか制御可能な症例を対象とすることが多く、大腸癌の肝転移に対して行われることが多い。ラジオ波焼灼療法は、開腹することなく肝転移巣を制御することが可能であり、欧米では大腸癌肝転移に多数行われている。

肝以外の転移の頻度が高く、進行の速い腫瘍では、全身化学療法が唯一の治療となる。大腸癌では、分子標的薬を併用した全身化学療法で比較的良好な成績が報告されている。全身状態の悪い症例では、緩和医療のみとなることもある。

■ 予後

転移性肝癌の予後は、原発巣の状態やその生物学的悪性度も異なるためにさまざまである。一般に予後不良で、50%生存期間は数か月から1年以内である。

4 その他の肝悪性腫瘍

4-1 肝芽腫 hepatoblastoma

胎児期または胎生期の肝実質に類似する悪性腫瘍で、3歳以下の小児の非硬変肝に発生する。肝腫瘍、AFP著増を示し、先天異常に合併することがある。治療の原則は肝切除であり、術前術後の化学療法も併用される。

4-2 肝肉腫 hepatic sarcoma

肝の非上皮性悪性腫瘍には、類上皮性血管内皮腫、血管肉腫、未分化肉腫、横紋筋肉腫が分類されるがきわめてまれである。

4-3 血管肉腫 angiosarcoma

血管内皮由来の悪性度の高い予後不良のまれな腫瘍で、トトロラストや塩化ビニルなど種々の化学物質との関係が報告されている。

5 肝良性腫瘍

5-1 肝細胞腺腫 liver cell adenoma

■ 概念

- ◎ 経口避妊薬との関連が知られており、女性に多い。
- ◎ 正常肝に発生し、通常は単発である。
- ◎ 組織学的には、正常肝に類似した大型の細胞が索状または礫石状に配列し、内部には門脈域や胆管がみられない。

■ 診断・治療

通常臨床症状はなく、画像診断にて偶然発見される。増大した場合は腹腔内出血をきたし、急性腹症として発症することがある。鑑別診断として、限局性結節性過形成や高分化型肝癌があげられる。治療は肝切除である。

5-2 肝血管腫 hepatic hemangioma

■ 概念

- ◎ 肝原発良性腫瘍のうち最も多く、女性に多い。
- ◎ 通常は無症状で、検診や人間ドックの腹部超音波検査にて3~5%程度みつかるといわれる。
- ◎ 巨大な血管腫に播種性血管内凝固が合併するKasabach-Meritt症候群が知られている。

■ 検査・診断

典型例では、腹部超音波検査で境界明瞭な高エコーを示し、dynamic CTで、腫瘍辺縁から中心へと浸染し長期に持続する(図75)。MRIではT2強調で強い高信号を示す。血管腫を疑う場合、治療の必要はなく経過観察をする。慢性肝炎・肝硬変にこのような画像所見がみられた場合は、高分化型肝細胞癌との鑑別を要する。

6 腫瘍類似病変

6-1 異型結節 dysplastic nodule

以前、腺腫性過形成 (adenomatous hyperplasia)

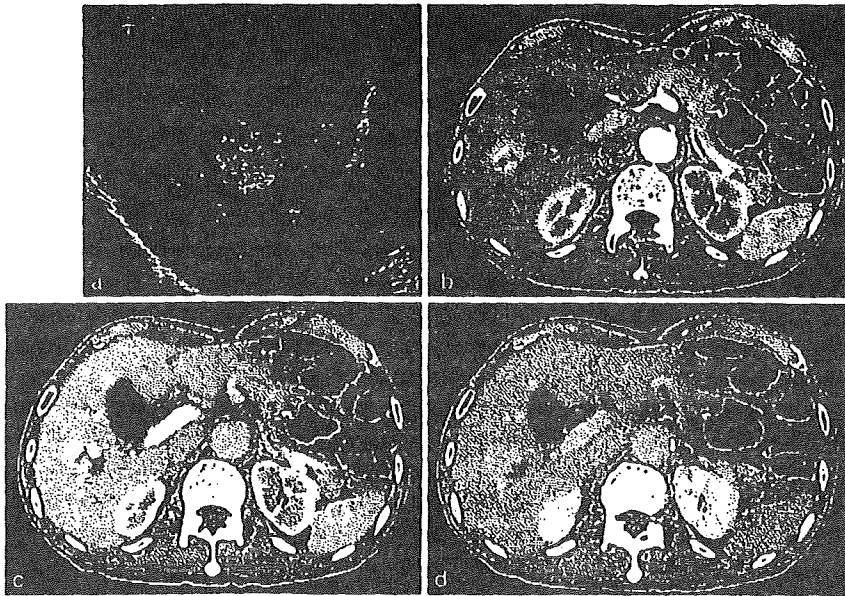


図75 肝血管腫の腹部超音波像とCT像

a: 超音波像.
b: dynamic CT 動脈優位相.
c: dynamic CT 門脈優位相.
d: dynamic CT 平衡相.

と呼ばれていたもので、硬変肝にみられる背景の肝構築を大きく破壊していない結節性病変で、軽度異型結節、高度異型結節、早期肝細胞癌と段階的に進行していくと考えられ、前癌病変に相当する。通常大きさは2 cm 以下である。異型結節と診断されたら慎重に経過観察する必要がある。

6.2 限局性結節性過形成 focal nodular hyperplasia (FNH)

非硬変肝にみられる過形成性病変で、通常単発である。症状はなく、画像診断にて偶然発見されることが多い。肝内血流異常に伴う肝細胞の反応性増殖が一因と考えられている。結節内中央に線維化 (central scar) を認めることが特徴であるが、小病変では認めないこともある (図76)。画像所見で中心性瘢痕とその中心から拡張した血管が辺縁へと分布する spoke-wheel sign を認めた場合、診断できる。治療の必要はなく経過観察をする。

7 肝嚢胞 liver cyst

■ 概念

- ◎ 漿液性の内容を有する内壁を単層の上皮細胞で覆われた嚢状病変が肝内にできる先天性の良性疾患である。
- ◎ 病因や発生機序は不明である。嚢胞内壁は単層上皮にて覆われ、内容液は漿液性である。大小さまざま多発例もある。

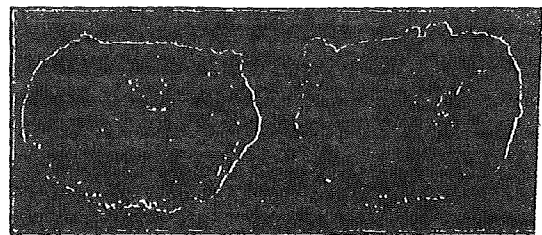


図76 限局性結節性過形成の病理像
中心性瘢痕が放射状に伸びる (→)。

■ 検査・診断

ほとんどは無症状で、腹部超音波検査など画像検査にて偶然発見されることが多い。10 cm 以上の巨大なや多発例で肝腫大が著明となり、腹部膨満感や右肋部痛を認める場合がある。

血液生化学検査では異常を示さない。腹部超音波検査では境界明瞭な内部低エコーを示し、後方エコー増強を伴う。CTでは強い低吸収、MRIではT2強で強い高信号を示す (図77)。

画像診断、特に腹部超音波検査で特徴的な像を示せば診断は容易である。鑑別診断として嚢胞性腫瘍がらる。

■ 治療・予後

予後は良好である。増大する症候性の肝嚢胞では治療が必要である。

無症状であれば定期的な経過観察をする。巨大なものは腹部打撲などで破裂するおそれがあるので生指導を行う。症候性のもものでは、超音波またはCT

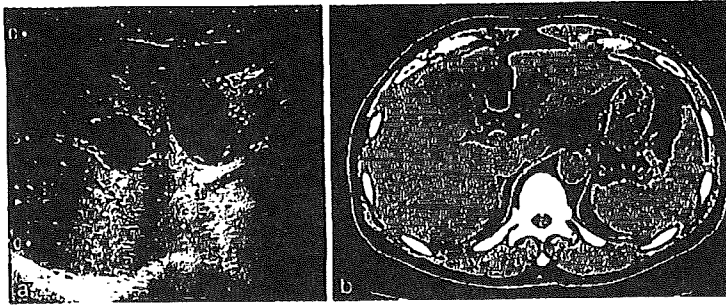


図 77 肝膿瘍の腹部超音波像と CT 像
a: 腹部超音波像,
b: 単純 CT 像。

イド下に膿胞液を排液してエタノールまたはミノマイシンを注入し膿胞内皮の分泌能を低下させ治療する。手術はほとんど行われない。

(山下竜也, 金子周一)

[文献]

- 1) 科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン作成に関する研究班(編): 科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン, 2005年版, 東京: 金原出版: 2005.
- 2) 日本肝臓学会(編): 原発性肝臓取扱い規約, 第5版, 東京: 金原出版: 2008.
- 3) 日本肝臓学会(編): 第17回全国原発性肝臓追跡調査報告, 2006.

肝膿瘍 liver abscess

■ 概念

- 細菌, 真菌や原虫などの病原体が, 肝に感染し膿瘍が形成される。
- 化膿性(細菌性)とアメーバ性とに大別され, わが国では 20:1 の頻度で化膿性が多い。
- 化膿性ではグラム陰性菌, アメーバ性では性行為感染による場合が多い。

1 化膿性肝膿瘍 pyogenic liver abscess

■ 病因・疫学

感染経路は, 経胆道性(胆石, 胆嚢炎, 総胆管結石), 経門脈性(虫垂炎, 憩室炎, 炎症性腸疾患), 経動脈性(敗血症), 直達性, 外傷性, 特発性があるが, 門脈を介した感染が多い。男性に多く 50 歳代にピークがある。糖尿病に合併しやすく, 医原性に生じることがある。単発性と多発性に分類され, 大部分は単発性で右葉に多いが, 胆管炎に併発したものは綿花状の多発肝膿瘍を形成して重篤である。

代表的な起炎菌を表 39 に示す。好気性菌ではグラム陰性菌が多い。嫌気性菌は約半数で菌を同定できない。複数菌感染やβラクタマーゼ産性菌も多い。

■ 臨床症状

弛緩熱または間欠熱, 上腹部痛, 肝腫大が三主徴である。そのほかに食欲不振, 全身倦怠感, 黄疸, 胸水貯留, 肝の圧痛, 脾腫などを認める。

■ 検査

a 血液検査

白血球増加, 貧血, 赤沈亢進, CRP 強陽性などの炎症反応と, 血清 ALP, γ-GTP などの胆道系酵素の高値, AST, ALT の上昇などがみられる。

b 画像所見

原因菌や感染経路によって画像所見は多彩であり, 短期間で画像所見が多彩に変化する場合には本症を強く疑う。

a) X線検査

胸部 X 線にて右横隔膜の挙上や右側胸水貯留の所見を認める。

b) 超音波検査

内部に膿汁貯留や壊死物質を反映する高・低エコー

表 39 肝膿瘍の起炎菌

化膿性	1. 好気性菌
	1) グラム陽性菌
	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus viridans</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Enterococcus faecium</i> など
	2) グラム陰性菌
	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Proteus</i> , <i>Pseudomonas</i> など
	2. 嫌気性菌
	<i>Anaerobic streptococci</i> , <i>Microaerophilic streptococcus</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Bacteroid</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Propionibacterium</i> など
アメーバ性	<i>Entamoeba histolytica</i>
真菌性	<i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>Coccidioides</i> , <i>Mucor</i> , <i>Nocardia</i> , <i>Actinomyces</i> (放線菌症) など

推奨

超音波造影剤は、肝細胞癌に対する超音波検査の診断能を改善する。(グレードA)

■ 背景

日本超音波医学会の肝腫瘍の超音波診断基準では、肝細胞癌に特徴的な B モード超音波所見として「鮮明かつ平滑な境界」「薄い辺縁低エコー帯」「モザイク状内部エコー」「内部エコーの星形無エコー域」「後方エコー増強」「外側陰影」の 6 種の所見を掲げており (LJ06226¹⁾ Level 6)、特に径の大きい腫瘍では肝細胞癌と診断するうえで高い特異度、正診度を有する超音波所見 (LF03120²⁾ Level 1, LF02848³⁾ Level 1, LF02784⁴⁾ Level 1) である。

しかし腫瘍径が小さくなると特徴的な所見をとる頻度が減り、「低エコーパターン」「高エコーパターン」のみであり、その特異度は低下 (LF03120²⁾ Level 1, LF03069⁵⁾ Level 4) するため、転移性肝癌や肝血管腫など他の肝腫瘍との鑑別能には限界がある。

■ サイエнтиフィックスステートメント

造影超音波検査では肝細胞癌は動脈相早期に腫瘍血管が描出される (LF01935⁶⁾ Level 1, LF02058⁷⁾ Level 1, LF10901⁸⁾ Level 1, LF11068⁹⁾ Level 1)。通常のパワードプラー超音波検査と比べ、特に 30 mm 以下の小結節における腫瘍血流の検出能を改善し、その腫瘍血流検出能は CT に匹敵する (LF10317¹⁰⁾ Level 1, LF10593¹¹⁾ Level 1, LF10042¹²⁾ Level 1, LF10570¹³⁾ Level 1)。

またレボピストを用いた実質相では陰影欠損像を示す (LF01908¹⁴⁾ Level 1, LF01921¹⁵⁾ Level 1, LF11068⁹⁾ Level 1)。

非造影超音波検査と比較し、造影超音波検査で病変検出能の改善 (LF10317¹⁰⁾ Level 1)、良悪性病変の鑑別能向上 (LF10782¹⁶⁾ Level 1, LF10945¹⁷⁾ Level 1, LF10777¹⁸⁾ Level 3)、肝細胞癌の分化度診断への有用性が示されているが (LF10425¹⁹⁾ Level 3)、深部病変では診断能は低下する (LF02058⁷⁾ Level 1)。

■ 図解 説

造影超音波検査は現在、装置や撮影法、造影剤の進歩がみられつつある状況であり、肝細胞癌の悪性度、ならびに他の良性疾患との鑑別における有用性が示唆され、その診断能は CT に匹敵する結果が得られている。

CT と比較して、造影超音波検査は放射線被曝がないこと、ヨードアレルギー症例、腎機能低下例でも施行可能であることが長所であるが、一度に複数の病変の質的診断を行うことは困難であること、肝内に死角が存在することなど短所もあり、また客観性が劣る点も考慮するとまだ補助診断としての位置づけにとどまると考えられる。第二世代の超音波造影剤に関しては日本では未承認の SonoVue, Optison を用いた検討

が今回の検索で対象となり、現在日本で普及しているソナゾイドは対象外であった。ソナゾイドは持続的な造影効果をもたらすことから、診断能、客観性の改善が期待され、今後の知見の集積が待たれる。

参考文献

- 1) LJ06226 日本超音波医学会医用超音波診断基準に関する委員会. 肝臓癌の超音波診断基準公示のお知らせ (1988-11-30). 超音波医学 1989; 16 (1) : 108-111.
- 2) LF03120 Yoshida T, Matsue H, Okazaki N, Yoshino M. Ultrasonographic differentiation of hepatocellular carcinoma from metastatic liver cancer. J Clin Ultrasound 1987; 15 (7) : 431-7.
- 3) LF02848 Nihei T, Ebara M, Ohto M, Kondo F. [Study of sonographic findings of small hepatocellular carcinoma based on its pathologic findings]. Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi 1992; 89 (6) : 1360-8.
- 4) LF02784 Gibo Y, Desmet V. Study of the usefulness and the limits of ultrasonic diagnostic criteria for diagnosis of liver tumours. Acta Gastroenterol Belg 1992; 55 (5-6) : 405-14.
- 5) LF03069 Maringhini A, Cottone M, Sciarrino E, Marceno MP, La Seta F, Fusco G, et al. Ultrasonography and alpha-fetoprotein in diagnosis of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. Dig Dis Sci 1988; 33 (1) : 47-51.
- 6) LF01935 Tanaka S, Ioka T, Oshikawa O, Hamada Y, Yoshioka F. Dynamic sonography of hepatic tumors. AJR Am J Roentgenol 2001; 177 (4) : 799-805.
- 7) LF02058 Ding H, Kudo M, Onda H, Suetomi Y, Minami Y, Maekawa K. Hepatocellular carcinoma : depiction of tumor parenchymal flow with intermittent harmonic power Doppler US during the early arterial phase in dual-display mode. Radiology 2001; 220 (2) : 349-56.
- 8) LF10901 Yamamoto K, Shiraki K, Nakanishi S, Fuke H, Hashimoto A, Shimizu A, et al. Usefulness of digital subtraction imaging with Levovist in the diagnosis of hepatocellular carcinomas. Oncol Rep 2005; 13 (1) : 95-9.
- 9) LF11068 Numata K, Isozaki T, Morimoto M, Sugimori K, Kunisaki R, Morizane T, et al. Prospective study of differential diagnosis of hepatic tumors by pattern-based classification of contrast-enhanced sonography. World J Gastroenterol 2006; 12 (39) : 6290-8.
- 10) LF10317 Jung EM, Kubale R, Jungius KP, Jung W, Lenhart M, Clevert DA. Vascularization of liver tumors - preliminary results with Coded Harmonic Angio (CHA), phase inversion imaging, 3D power Doppler and contrast medium-enhanced B-flow with second generation contrast agent (Optison). Clin Hemorheol Microcirc 2006; 34 (4) : 483-97.
- 11) LF10593 Wen YL, Zhou P, Kudo M. Detection of intratumoral vascularity in small hepatocellular carcinoma by coded phase inversion harmonics. Intervirology 2004; 47 (3-5) : 169-78.
- 12) LF10042 Giorgio A, Ferraioli G, Tarantino L, de Stefano G, Scala V, Scarano F, et al. Contrast-enhanced sonographic appearance of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis : comparison with contrast-enhanced helical CT appearance. AJR Am J Roentgenol 2004; 183 (5) : 1319-26.
- 13) LF10570 Strobel D, Raeker S, Martus P, Hahn EG, Becker D. Phase inversion harmonic imaging versus contrast-enhanced power Doppler sonography for the characterization of focal liver lesions. Int J Colorectal Dis 2003; 18 (1) : 63-72.
- 14) LF01908 Kitamura H, Kawasaki S, Nakajima K, Ota H. Correlation between microbubble contrast-enhanced color doppler sonography and immunostaining for Kupffer cells in assessing the histopathologic grade of hepatocellular carcinoma : preliminary results. J Clin Ultrasound 2002; 30 (8) : 465-71.
- 15) LF01921 Dill-Macky MJ, Burns PN, Khalili K, Wilson SR. Focal hepatic masses : enhancement patterns with SH U 508 A and pulse-inversion US. Radiology 2002; 222 (1) : 95-102.
- 16) LF10782 Xu HX, Liu GJ, Lu MD, Xie XY, Xu ZF, Zheng YL, et al. Characterization of small focal liver lesions using real-time contrast-enhanced sonography : diagnostic performance analysis in 200 patients. J Ultrasound Med 2006; 25 (3) : 349-61.
- 17) LF10945 Quaiá E, Calliada F, Bertolotto M, Rossi S, Garioni L, Rosa L, et al. Characterization of focal liver lesions with contrast-specific US modes and a sulfur hexafluoride-filled microbubble con-

- trast agent : diagnostic performance and confidence. *Radiology* 2004 ; 232 (2) : 420-30.
- 18) LF10777 von Herbay A, Vogt C, Haussinger D. Pulse inversion sonography in the early phase of the sonographic contrast agent Levovist : differentiation between benign and malignant focal liver lesions. *J Ultrasound Med* 2002 ; 21 (11) : 1191-200.
 - 19) LF10425 Nicolau C, Catala V, Vilana R, Gilibert R, Bianchi L, Sole M, et al. Evaluation of hepatocellular carcinoma using SonoVue, a second generation ultrasound contrast agent : correlation with cellular differentiation. *Eur Radiol* 2004 ; 14 (6) : 1092-9.

CO 15 造影超音波検査, RVS (real-time virtual sonography) は局所治療の治療ガイドとして有用か?

推奨

造影超音波検査, RVS は局所治療の治療ガイドとして有用である。
(造影超音波: グレード B, RVS: グレード C1)

■ サイエンティフィックステートメント

肝細胞癌に対する穿刺局所療法に際して, レボピスト造影超音波ガイド下で施行した群では, 非造影超音波ガイド下の群と比べ, 有意に治療セッション数が少なく, また一度の治療で十分な治療効果が得られる症例が多い (LF10062¹⁾ Level 1)。

通常の超音波検査で認識・同定し難い肝細胞癌に対して, RVS (real-time virtual sonography: 超音波像と同一断面の CT 像を同時に表示する装置) ガイド下で穿刺を行うと, より正確に効果的に焼灼が可能であったとの報告がある (LF12083²⁾ Level 3)。

■ 解説

2007年6月までの論文で, 穿刺局所療法における造影超音波検査や RVS の有用性を検討した報告は少数にとどまった。

2007年7月以降, 造影超音波検査や RVS を治療ガイドとした穿刺局所療法に関し, 複数の有用性を示す報告があり, 持続的に観察が可能なソナゾイドも使用可能になったことから, 今後有用性が高まることが期待される。

■ 参考文献

- 1) LF10062 Minami Y, Kudo M, Chung H, Kawasaki T, Yagyu Y, Shimono T, et al. Contrast harmonic sonography-guided radiofrequency ablation therapy versus B-mode sonography in hepatocellular carcinoma: prospective randomized controlled trial. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188 (2): 489-94.
- 2) LF12083 Kawasoe H, Eguchi Y, Mizuta T, Yasutake T, Ozaki I, Shimonishi T, et al. Radiofrequency ablation with the real-time virtual sonography system for treating hepatocellular carcinoma difficult to detect by ultrasonography. *J Clin Biochem Nutr* 2007; 40 (1): 66-72.



16

造影超音波検査は、TACE や局所療法の治療効果判定に有用か？

推奨

造影超音波検査は、TACE や局所治療効果判定に有用である。(グレード B)

■ サイエンティフィックステートメント

TACE 治療部の vascularity 残存を造影超音波検査は感度よく検出し、治療効果判定、再発予測に有用 (LF10024¹⁾ Level 1, LF10316²⁾ Level 1, LF10779³⁾ Level 1, LF10810⁴⁾ Level 3) であるが、造影 CT と比較して感度が優れているとの報告 (LF10024¹⁾ Level 1, LF10779³⁾ Level 1) と、差を認めないとする報告がある (LF10810⁴⁾ Level 3)。

RFA の治療効果判定において、造影 CT と比較して造影超音波検査は一致率が高く、感度、特異度に明らかな差を認めないとする報告が多い (LF10029⁵⁾ Level 1, LF10653⁶⁾ Level 1, LF10404⁷⁾ Level 3, LF10781⁸⁾ Level 1, LF10734⁹⁾ Level 3) が、治療マージンの評価が困難とする報告もある (LF10029⁵⁾ Level 1)。

■ 解説

TACE で用いたリビオドールは CT で高信号を呈するため、治療後の vascularity 残存を CT で判定することが容易ではないが、造影超音波検査ではリビオドールによる影響が少なく vascularity の残存を感度よく検出できる。

RFA の治療効果判定では、マージンを含む効果判定の客観性の高さ、複数の治療対象結節を効果判定する必要性などから造影 CT 検査が一般的に使用されている。しかしヨードアレルギーを有する症例や腎機能低下例など造影 CT を撮影することが困難な場合もあり、また CT による被曝回数を減らすという観点から、RFA の治療効果判定を造影超音波検査で代替できる可能性が示された。

■ 参考文献


- 1) LF10024 Minami Y, Kudo M, Kawasaki T, Kitano M, Chung H, Maekawa K, et al. Transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma : usefulness of coded phase-inversion harmonic sonography. *AJR Am J Roentgenol* 2003 ; 180 (3) : 703-8.
- 2) LF10316 Jung EM, Kubale R, Jungius KP. Vascularization and perfusion of hepatocellular carcinoma : assessment with contrast-enhanced ultrasound using perflutren protein-type A microspheres. *Clin Hemorheol Microcirc* 2005 ; 33 (1) : 63-73.
- 3) LF10779 Youk JH, Lee JM, Kim CS. Therapeutic response evaluation of malignant hepatic masses treated by interventional procedures with contrast-enhanced agent detection imaging. *J Ultrasound Med* 2003 ; 22 (9) : 911-20.
- 4) LF10810 Kono Y, Lucidarme O, Choi SH, Rose SC, Hassanein TI, Alpert E, et al. Contrast-enhanced ultrasound as a predictor of treatment efficacy within 2 weeks after transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2007 ; 18 (1 Pt 1) : 57-65.
- 5) LF10029 Wen YL, Kudo M, Zheng RQ, Minami Y, Chung H, Suetomi Y, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma : therapeutic response using contrast-enhanced coded phase-inversion harmonic sonography. *AJR Am J Roentgenol* 2003 ; 181 (1) : 57-63.
- 6) LF10653 Vilana R, Llovet JM, Bianchi L, Sanchez M, Pages M, Sala M, et al. Contrast-enhanced

- power Doppler sonography and helical computed tomography for assessment of vascularity of small hepatocellular carcinomas before and after percutaneous ablation. *J Clin Ultrasound* 2003 ; 31 (3) : 119-28.
- 7) LF10404 Kim CK, Choi D, Lim HK, Kim SH, Lee WJ, Kim MJ, et al. Therapeutic response assessment of percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma : utility of contrast-enhanced agent detection imaging. *Eur J Radiol* 2005 ; 56 (1) : 66-73.
 - 8) LF10781 Choi D, Lim HK, Lee WJ, Kim SH, Kim YH, Kim SH, et al. Early assessment of the therapeutic response to radio frequency ablation for hepatocellular carcinoma : utility of gray scale harmonic ultrasonography with a microbubble contrast agent. *J Ultrasound Med* 2003 ; 22 (11) : 1163-72.
 - 9) LF10734 Gaiani S, Celli N, Piscaglia F, Cecilioni L, Losinno F, Giangregorio F, et al. Usefulness of contrast-enhanced perfusional sonography in the assessment of hepatocellular carcinoma hypervascular at spiral computed tomography. *J Hepatol* 2004 ; 41 (3) : 421-6.



第 4 章

化学療法・ 放射線治療



◎ はじめに

肝細胞癌に対する化学療法に関する論文は、他の悪性腫瘍に対する化学療法のように多数の症例を検討したランダム化比較試験（RCT）といったエビデンスレベルの高いものは少ない。また、さまざまな化学療法が報告されているが、対照群を伴わない phase I / II 相当の前向き研究や後ろ向き研究が多い。2007 年 6 月までの検索論文では、進行肝細胞癌に対する治療として、標準的な化学療法は確立されていない。ただし、2008 年 7 月にソラフェニブの進行肝細胞癌への有効性が大規模二重盲検 RCT で示されており、今後標準治療になる可能性がある。わが国でも 2009 年 5 月に承認された。

2008 年現在、保険診療で肝細胞癌が適応疾患として認められている抗癌剤は、以下の薬剤であり、このガイドラインにある他の抗癌剤は現在保険適応がない。

アルキル化剤（マスタートド類）	シクロホスファミド
代謝拮抗薬（ピリミジン系）	フルオロウラシル（5-FU）、 テガフル・ウラシル配合剤（UFT）、 シタラビン
抗生物質（アントラサイクリン系）	ドキソルビシン、エビルビシン、 ミトキサントロン
抗生物質（その他）	マイトマイシン C
白金製剤	シスプラチン*
分子標的薬	ソラフェニブ

（*：動注製剤）

■ 文献の選択

英語文献として、MEDLINE をデータベースとして、1982～2002 年 10 月第 3 週までを検索対象期間とし、研究デザインが Guideline, Systematic Review, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial (RCT), Controlled Clinical Trial (CCT), Clinical Trial, Multi-Center Study, Cohort Study, Case-Control Study, Case Series を対象に、「Hepatocellular carcinoma」, 「Chemotherapy」をキーワードに検索した 855 件について Abstract を評価した。

日本語文献については、医学中央雑誌をデータベースとして、「肝細胞癌」, 「化学療法」などをキーワードとして検索した 2,103 件について抄録を評価した。

原則として英語文献を採択し、評価は、論文形式、症例数、研究デザインを基に選択した。また塞栓を含む治療、手術前後の化学療法、開発中の薬剤や使用されなくなった薬剤を用いたものは除外した。抗腫瘍効果判定があいまいなものも除外した。

改訂では、さらに 2007 年 6 月までの文献に対して、各 Clinical Question に設定した検索式により該当した論文について Abstract を評価した。

第 1 節 化学療法

CQ
31

肝細胞癌化学療法はどのような症例に行われるか？

推奨

化学療法の適応について科学的根拠がある推奨はない。(グレード C1)

■ サイエнтиフィックステートメント

化学療法の適応そのものを検討した論文はなかったため、肝細胞癌に対する化学療法を検討した論文の中の対象症例選択について検討した。

肝細胞癌に対する化学療法は、手術、TAE、経皮的治療など既存の治療適応外の症例を対象に行われていた。肝細胞癌の進行度に関しては明確な記載がないものもあり、報告により一定でなかった。記載のあるものでは、門脈本幹やその一次分枝に腫瘍栓を有する症例、肝内両葉多発例、遠隔転移を有する例に行われていた。

全身化学療法の効果因子を検討した報告で、performance status 2~3、腹水あり、腫瘍の肝占有率 50%以上、門脈本幹腫瘍塞栓、血清ビリルビン値 2.0 mg/dl 以上に該当する症例では奏効例がないため、高度進行肝細胞癌、高度肝機能低下例では全身化学療法は推奨されないと結論していた (LF02440¹⁾ Level 4)。

肝動注化学療法に関しては、腫瘍栓を有する症例、または肝内多発例に対して行われていた。

遠隔転移を伴う進行肝細胞癌に関しては、遠隔転移症例のみを対象にした報告があり (LF10238²⁾ Level 4, LF10192³⁾ Level 4)、遠隔転移症例を適応外とする科学的根拠もなかった。

■ 解説

化学療法の適応そのものに関して論じた論文はなかったため、科学的根拠がある推奨はなかった。今回、化学療法の適応についてそれぞれの論文の症例選択を参考にまとめた。

ほとんどの対象症例が、既存の治療法である肝切除、局所療法、塞栓療法の適応外またはそれらで治療困難な症例を対象としていた。対象の選択基準は、使用する薬剤により、白血球数 (好中球数)、血小板数、performance status、腎機能 (血清クレアチニン値)、肝機能 (血清ビリルビン値、アミノトランスフェラーゼ)、心機能 (心筋梗塞の既往など) などにそれぞれ基準を設けていた。

■ 参考文献

- 1) LF02440 Nagahama H, Okada S, Okusaka T, Ishii H, Ikeda M, Nakasuka H, et al. Predictive factors for tumor response to systemic chemotherapy in patients with hepatocellular carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 1997 ; 27 (5) : 321-4.
- 2) LF10238 Ikeda M, Okusaka T, Ueno H, Takezako Y, Morizane C. A phase II trial of continuous infusion of 5-fluorouracil, mitoxantrone, and cisplatin for metastatic hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2005 ; 103 (4) : 756-62.
- 3) LF10192 Park SH, Lee Y, Han SH, Kwon SY, Kwon OS, Kim SS, et al. Systemic chemotherapy with doxorubicin, cisplatin and capecitabine for metastatic hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* 2006 ; 6 : 3.