

歳頃より急激に肝癌症例が増加することを考えると、本邦では肝癌発症年齢に達した C 型慢性肝炎症例が半数以上を占め、インターフェロン (IFN) 療法は高齢者でより重要であると考えられる。

欧米よりの IFN 治療成績の報告を見ると明らかであるが、多数症例の無作為試験などでエビデンスレベルの高いもののほとんどが本邦と比べて明らかに若年である。最近報告された C 型肝硬変症例を対象としたペグ・インターフェロン (PEG-IFN) α 2a/リバビリン併用療法の成績でも平均年齢は 50 歳ほどであり²⁾、本邦の現況とは異なる。これは本邦と米国とでは C 型肝炎が広がった時期に 20 年ほどの差があることが推定されており³⁾、高齢者に対する IFN 治療は現在本邦が抱える大きな課題である。

2. 高齢者 C 型慢性肝炎に対する IFN 治療状況

平成 4 年に IFN 療法が保険認可され、治療を待っていた多数の症例に IFN が一気に行われたが、翌年にうつ病で自殺者が出たこと、間質性肺炎で死亡例が出たことが報道されたため、患者および一般医療家双方に IFN 療法に対する拒否感が広がったことは否めない。また期待よりは著効率が低かったこと、治療適応年齢上限は“65 歳”という認識もあり、高齢者に対して専門医以外では IFN 治療が行われることが少ない。これは高齢者が多い本邦にとっては大いに問題である。

実際に石川県肝炎ウイルス検診で見出された C 型慢性肝炎患者においては 65 歳未満では 115 例中 11 例 (9.6%) に IFN 療法が行われたが、65 歳以上では 307 例中 9 例 (2.9%) にすぎなかった¹⁾。このように肝炎ウイルス検診で症例を拾い上げられても、IFN 治療導入率が高齢者を含め低い理由を検討するために、一般医療者を含め石川県全県下で肝炎診療に関するアンケート調査を行った。その結果として、「IFN 治療を行わない理由 (複数回答)」については“高齢”をあげる医師が多く、次いで“患者拒否”、“GPT 正常”、“禁忌症例”であった (図 1)。また「何歳までが IFN 治療適応と考えるか」という質問には“70 歳以下”が 4 割ともっとも多く、とくに肝臓消化器専門医以外の医師はやや低く考えている傾向があった (図 2)。このように“高齢者 C 型慢性肝炎に対して IFN 治療をどう行うべきか”以前に、いかに高齢者に対しての IFN 治療実施率を上げるかという問題がある。

用語解説

◆肝炎ウイルス検診

潜在する B 型肝炎、C 型肝炎ウイルスキャリアを見出すため平成 14 年より 5 年計画で行われてきた。各地で検診体制、精密検査体制が異なるた

め事後のフォローが統一されていないことが問題である。平成 19 年より対策費が増額され、肝炎検診後のフォローのためのガイドラインが作成中である。

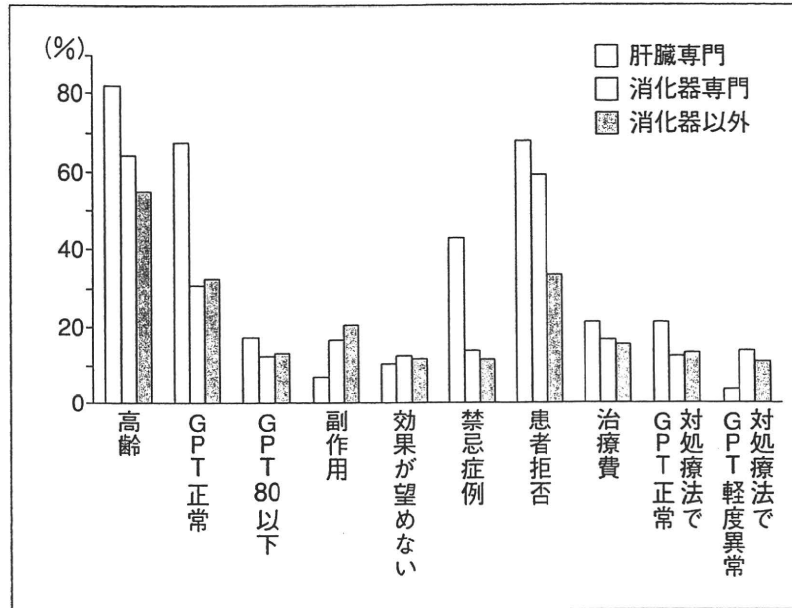


図1 アンケート結果—IFNを投与しない理由は？(複数回答可)
〔鷹取 元, 他: 消化器科 42; 484-490, 2006¹⁾より引用〕

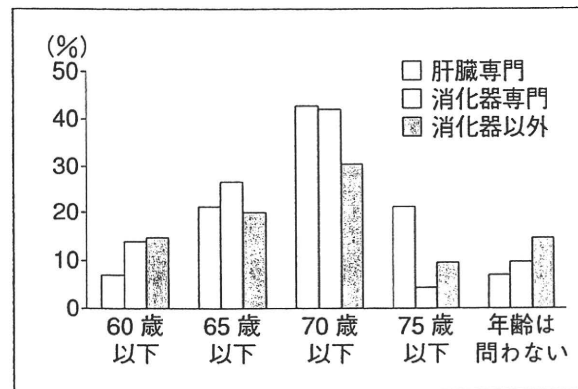


図2 アンケート結果—何歳までがIFN治療の適応と考えるか？
〔鷹取 元, 他: 消化器科 42; 484-490, 2006¹⁾より改変引用〕

II 高齢者C型慢性肝炎に対するIFN療法

Point

- 高齢者でもIFN療法について一度は考えられるべきである。
- 若年者より脱落率が高く、難治例では著効が得られにくい。
- PEG-IFN治療中のこまかなチェックがより重要である。

1. 適 応

高齢者であってもIFN療法の適応は若年者と本質が変わるものではない。

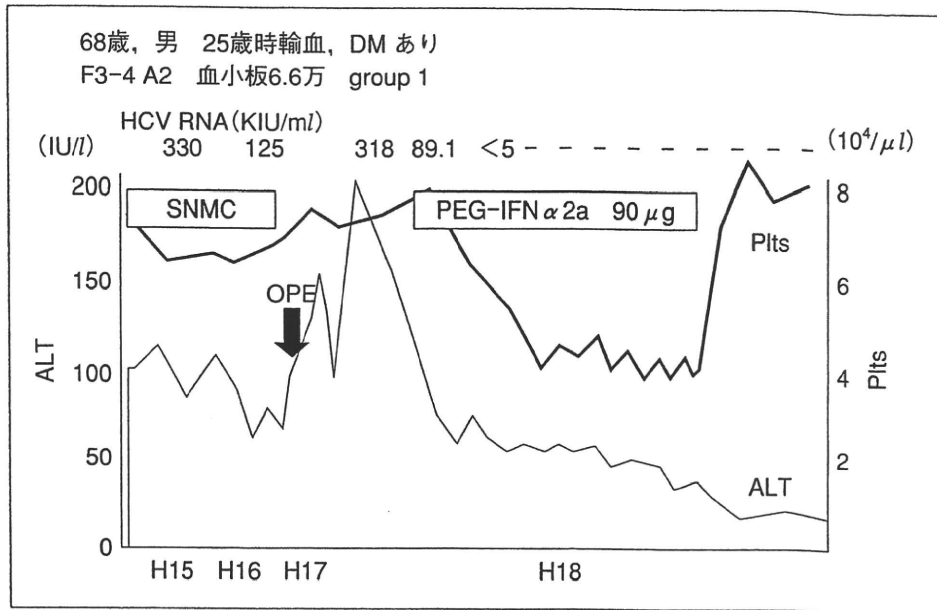


図3 肝癌手術後にIFN療法を行った高齢C型慢性肝炎の1例

日本肝臓学会が出している『慢性肝炎の治療ガイド2006』でもIFN療法の適応に、「原則としてALT異常でHCV感染を認める全ての成人が適応となる」とされている⁴⁾。注釈として「IFN単独療法が75歳、リバビリン併用療法が65~75歳を年齢上限」としているが、高齢者は高血圧、糖尿病などを若年者より合併している症例が多く、とくに患者の予後を規定するほかの重篤な疾患がある場合は適応外と考えざるをえない。また高齢者は肝病態が進行した症例が多く、このことはIFN療法著効率を下げる因子の一つである。若年者より骨髓機能も落ちており脱落例も多い⁵⁾。

しかしながら高齢者を考えるときに、実年齢と身体年齢には個人差があり、適応をネガティブな方向のみに考えると、前述のごとくIFN療法により救われるべき症例もいたずらに経過観察のみされることになってしまう。当科で経験した症例を図3に示すが、66歳時に近医にてIFN療法が考慮されたもののグループ1、高ウイルス症例で著効率が低い、とのことでグリチルリチン製剤(SNMC)投与のみにて観察された。2年後に肝細胞を癌発症し、当施設に紹介され肝切除施行、半年後より本人の意欲もありPEG-IFN α 2a半量48週間投与を行い著効となった。肝硬変症例で血小板数が少なかったものの継続可能であり、とくに大きな副作用も認めなかった。高齢で肝癌治療後であっても今一度IFN治療を考えてみるべきである。

2. 高齢者と若年者のIFN療法の比較

高齢者に対するIFN療法の今までの現状について、当科および関連施設の成績を表1に示す。若年者(65歳未満)103例、高齢者(65歳以上)32例の

表1 若年者と高齢者の IFN 治療成績の比較

		65歳未満(n=103)	65歳以上(n=32)
F因子(F3, 4)		26/101(25.7%)	18/26(69.2%)
著効率	グループ1 高ウイルス量	12/62(19.4%)	1/17(5.9%)
	グループ1 高ウイルス量以外	21/36(58.3%)	10/14(71.4%)
脱落率		13/103(12.6%)	8/32(25.0%)

計135例でIFN療法はPEG-IFN認以前の単独療法、およびリバビリン併用療法である。治療前肝生検では若年では線維化F3以上の進行症例は25.7%であったが、前述のごとく高齢者では69.2%と進行症例が多かった。IFN治療著効率はグループ1、高ウイルス量症例は若年で19.4%であった。高齢では17例中15例でリバビリン併用療法を施行しているがわずかに1例(5.9%)が著効であった。一方、グループ1、高ウイルス量症例以外の条件では高齢者でも著効率は71.4%と良好であった。副作用による治療脱落は若年で12.6%、高齢で25.0%であった。高齢者脱落8例の内容としては精神神経症状3例、倦怠感2例、貧血2例、汎血球減少1例であり精神神経症状が若年者に比べて多かった。

以上より高齢者のIFN治療(PEG-IFN前の時代)の問題点として、①線維化進行例が多く、②グループ1、高ウイルス量症例ではリバビリン併用療法でも著効となりにくい、③治療脱落率が高い、の3点があげられた。しかしながらIFN投与によりウイルス排除が得られなくとも肝癌発生率が低下すること⁶⁾、60歳以上であってもIFN療法を行ったほうが非治療例より肝癌発症が抑制されたこと⁷⁾、肝関連死亡が低下したこと⁸⁾など著効が得られなくとも予後改善のため高齢者に対するIFN治療は意義は高いと考えられる。

3. PEG-IFN療法による高齢者治療

上記のごとく高齢者のIFN療法の実際の成績は著効率、脱落率とも若年者に比して不良であったが、平成14年、15年にPEG-IFN α 2a単独療法、PEG-IFN α 2b/リバビリン併用療法が保険収載され新たな期待がもたれている。まず両療法とも週1回のIFN投与でありコンプライアンスが明らかに良い治療法である。

1) PEG-IFN α 2a 単独療法

PEG-IFN α 2a単独療法は以前と週3回の製剤と比べ倦怠感、食欲不振などの自覚的副作用が軽いことが特徴である。これは高齢者にとっては有利なものであるが、一方うつ病の頻度は変わらないようであり、間質性肺炎、脳血

管障害, 急激な血小板減少の報告もされ注意も要する. 事前採血による血球数の確認が必要であり手間でもあるが毎回確認することは安全のために重要である. 当施設でも高齢, 肝硬変, 肝癌治療後などリバビリン併用療法が困難な症例に使用頻度が高いが, グループ 1, 高ウイルス量症例以外に 24~48 週間投与を行い判定可能な 11 例すべてで著効であった. またグループ 1, 高ウイルス量症例に ALT 低下あるいは肝癌予防を目的に 11 例に投与を行い, 6 例 (54.5%) に ALT の安定が得られている. 投与した 37 例中 8 例 (21.6%) で副作用による中止例があったが, 高齢, 進行症例であることを考えると比較的良好である.

2) PEG-IFN α 2b/リバビリン併用療法

PEG-IFN α 2b/リバビリン併用療法は現在世界標準のもっとも効果の高い IFN 療法である. 現在ウイルス排除を目指して高齢者にも多数の症例に投与されている. 数多くの治療成績が報告されているが, 前述のごとく欧米では検討対象年齢は本邦より若年であり, 日本の高齢 C 型慢性肝炎症例で同等の成績が得られるかは明らかでない. 本邦からの成績がまたれる.

開発治験で問題となったのはやはり高齢者で脱落例が多いことであり, リバビリン関連の貧血であった. 高齢者では腎機能が潜在的に低下していることが一因と考えられる. そこで当施設および関連病院で早期にリバビリン減量を行うことにより, 治療脱落防止が得られるか, グループ 1, 高ウイルス量高齢者 (60 歳以上) で通常投与群と 2 週間後よりリバビリン減量を行う群の 2 群に無作為割付試験を行っている. 表 2 に中間解析結果を示すが, 投与開始 12 週までに HCV RNA 定性陰性が得られた率は若年, 高齢通常投与群, 高齢リバビリン減量群で差はなく, 脱落率は高齢減量群でとくに早期脱落が防止できる可能性が示された. まだ最終結果でないため, 著効率に影響が出るか検討中である. 同様に各施設で Hb 低下のスピードにあわせてリバビリン減量を行ったり, リバビリンクリアランスに応じて投与量を設定するなど工夫がなされており, エビデンスレベルの高い報告が期待される.

上記 PEG-IFN 療法が高齢者においても現在主流の治療法と考えられる.

表 2 PEG-IFN α 2b/リバビリン併用療法の成績 (中間解析)

		60 歳未満	60 歳以上	
			通常投与群	リバビリン減量群
12 週までに HCV RNA 定性陰性		41/73 (56.2%)	13/24 (54.2%)	14/25 (56.0%)
累積 脱落 率	12 週以前	7/87 (8.0%)	6/26 (23.1%)	1/26 (3.8%)
	13~24 週	9/87 (10.3%)	6/26 (23.1%)	1/26 (3.8%)
	25 週以後	11/75 (14.7%)	6/24 (25.0%)	2/22 (9.1%)

グループ1, 高ウイルス以外であれば年齢に関係なく十分著効が期待できる。ウイルス排除を目指す, あるいは肝発癌予防であっても, IFN投与が1年以上となる症例が増えることが予想される。改めてであるが, IFN治療に対して高齢者は合併症が多く潜在的に骨髄, 腎をはじめ予備能が低下しており, 眼底などの治療前のチェック, 精神状態, 呼吸器, 皮膚症状, 血球数, 血糖, 甲状腺機能など治療中のチェックも若年者以上に気を配るべきである。

文 献

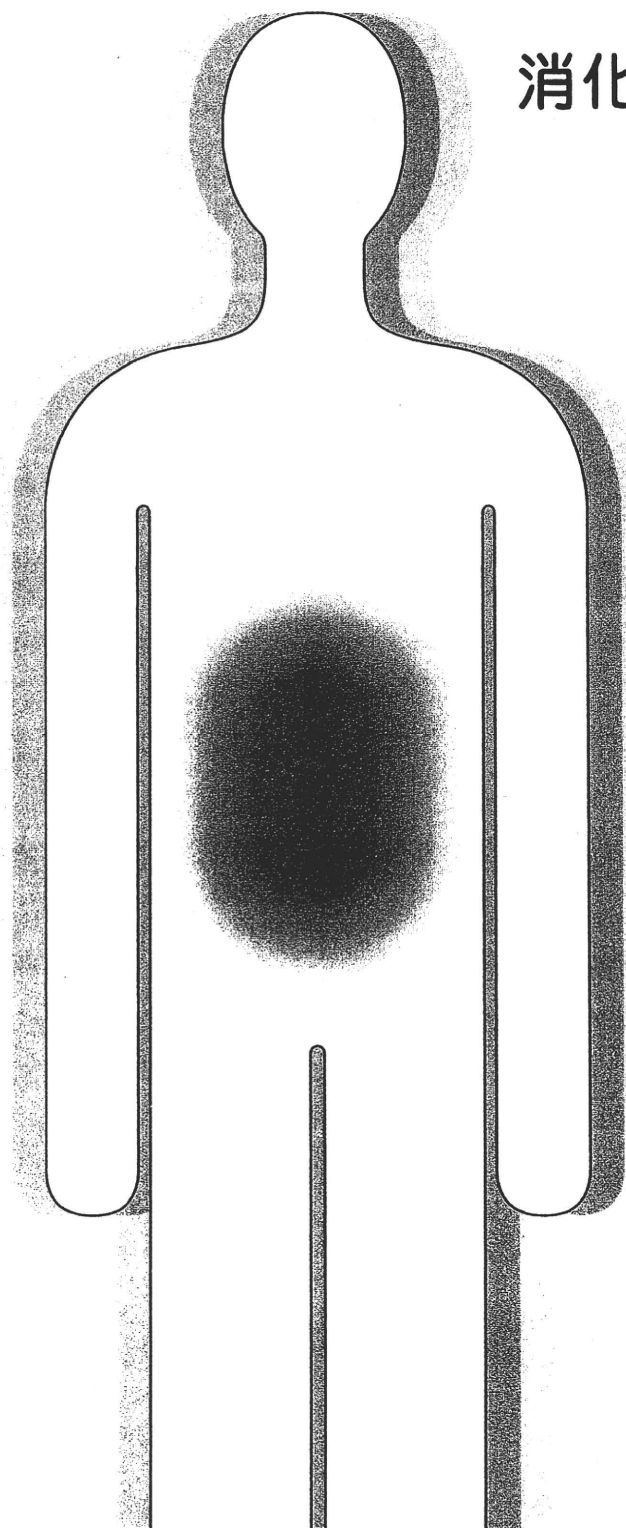
- 1) 鷹取 元, 酒井明人, 金子周一: 高齢者C型慢性肝炎の実態とIFN治療の効果. 消化器科 42:484-490, 2006
- 2) Everson, G. T., Hoefs, J. C., Seeff, L. B., et al.: Impact of disease severity on outcome of antiviral therapy for chronic hepatitis C: Lessons from the HALT-C trial. Hepatology 44:1675-1684, 2006
- 3) Tanaka, Y., Hanada, K., Mizokami, M., et al.: Inaugural article: A comparison of the molecular clock of hepatitis C virus in the United States and Japan predicts that hepatocellular carcinoma incidence in the United States will increase over the next two decades. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99:15584-15589, 2002
- 4) 第2章 C型肝炎. 日本肝臓学会編: 慢性肝炎の治療ガイド. 20-37, 文光堂, 東京, 2006
- 5) 戸川三省, 山田剛太郎: 高齢者C型慢性肝疾患へのインターフェロン治療. 肝胆膵 45:1033-1038, 2002
- 6) Imai, Y., Kasahara, A., Tanaka, H., et al.: Interferon therapy for aged patients with chronic hepatitis C: improved survival in patients exhibiting a biochemical response. J. Gastroenterol. 39:1069-1077, 2004
- 7) Nishiguchi, S., Kuroki, T., Nakatani, S., et al.: Randomized trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis with cirrhosis. Lancet 346:1051-1055, 1995
- 8) Kasahara, A., Hayashi, N., Mochizuki, K., et al.: Risk factors for hepatocellular carcinoma and its incidence after interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. Osaka Liver Disease Study Group. Hepatology 27:1394-1402, 1998

(酒井明人, 金子周一)

肝 癌

消化器 7

編集 坪内 博仁



最新医学社

第4章

管理・治療

特殊な治療

要旨

肝癌の治療法としてガイドライン上推奨はされていないが、原発性肝癌追跡調査においては、毎回一定数の「その他の治療」を受けた症例が報告されている。これらの中から、放射線療法、免疫療法の2つについて、その概略を述べる。これらの治療法はコストや、無作為化比較対照試験（RCT）による科学的根拠に基づく有効性の確認など、幾つかの課題を抱えており、これらを明らかにすることが今後本邦における治療法としての位置付けのために必要であろう。

はじめに

2005年版の『科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン』の中に記されている肝細胞癌治療アルゴリズムの中に登場するのは、切除、局所療法、塞栓、動注、移植、緩和の6種類であり、これ以外の治療法は現状ではエビデンスに基づくものとして推奨されていない¹⁾。しかし、肝癌研究会が行っている原発性肝癌追跡調査の調査票の中には、放射線療法や免疫療法、温熱療法といった治療が列挙されており、また追跡調査の結果をみるとこれらの項目に呼応して、一定数の治療件数が毎回認められる。前項までに述べた治療法に該当しない特殊な治療法、中でも放射線療法と免疫療法について、その概要を説明し、これらの治療法がエビデンスのあるものとして確立しない背景についても考察してみたい。

● キーワード

放射線療法
免疫療法
陽子線照射
重粒子線照射

放射線療法

数多くの固形腫瘍に対して放射線治療は確立した治療法となっているが、一方肝癌については、その効果についてエビデンスレベルの高い報告はない。本邦における第17回全国原発性肝癌追跡調査報告に

よると、肝癌に対する治療施行率において原発性肝細胞癌（HCC）の根治的治療法とされる手術施行率は33.6%である。外科手術以外の治療法の状況は、局所療法31.2%（ラジオ波焼灼療法：RFA 65.8%，経皮的エタノール注入療法：PEI 21.4%，マイクロ波凝固壊死療法：MCT 11.6%），塞栓療法29.6%であり，局所療法と塞栓術が主流を占める。一方，これらに比べ放射線照射療法はわずか1.3%である²⁾。

肝癌に対する放射線治療，特に体外照射の問題点としては，肝腫瘍が深部に存在するために，治療効果の上がる線量を腫瘍に照射するためには相当量の線量が必要であることが挙げられる。健常人の全肝に3週間以上にわたって28～35 Gy（この線量は肝癌の治療に必要な線量に到達していないが）の照射を行ったとき，5年以内に5%以上の頻度で放射線性肝障害が起きるとされており³⁾，もともと肝硬変合併などにより肝予備能の低下している患者に発生することの多い肝細胞癌の治療には不向きとされてきた背景がある。この問題点を克服するために，幾つかの手法が生まれてきた。

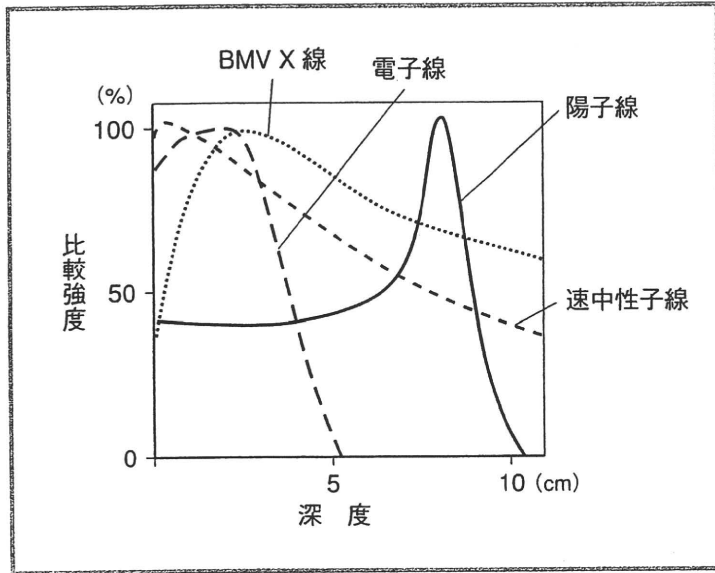
1. 肝細胞癌に対する conformal radiotherapy と定位放射線治療

CT 検査の進歩により，三次元的な位置情報をもとにコンピューター上においてシミュレーションをし，最適な照射方向，範囲，線量を考慮し行われる。原体照射，多門照射法，回転照射法などの照射法の工夫や，呼吸位相同調照射装置の開発⁴⁾など，より限局した部位への高線量照射が試みられている。Conformal radiotherapy は，回転する線源に連動し照射野を変化させ，いろいろな方向から腫瘍の三次元的形態に合わせて照射する方法である。最近ではCTを利用し，切除不能HCCに照射効果があったという報告も散見され，照射治療計画により安全にかつ正確に治療できるとしている⁵⁻⁷⁾。一方，定位放射線治療（stereotactic multiple arcs radiotherapy）とは，多数の角度から細い高エネルギーX線の線束を腫瘍に集中させ照射する照射術である⁸⁻¹⁰⁾。本邦ではTakedaらが⁸⁾，短期間の定位放射線治療によってHCCの良好な局所制御を得られることを報告している。この領域についての知見は集積の途上であり，また今後治療機器の開発の進行に伴って新たなbreakthroughが起る可能性が残されている。

2. 高エネルギーX線

高エネルギーX線は単独療法から始まり，他治療と併用して根治性

図1 陽子線の Bragg-Peak 特性



を高める研究が行われてきている。陽子線や、重粒子線に代表される重イオン線は粒子が生体内で停止するとき Bragg-peak と呼ばれる高線量のピークを形成し、それより後方には放射線が及ばない (図1)。この性質を利用し、病巣への選択的照射治療が可能となった。また、重イオン線は、高い線量集中性に加えて陽子線やX線よりも高い生物効果 (細胞致死作用) を有するため、さらに高い治療効果が期待でき、根治

性と低侵襲性とを兼ね備えた新しい治療法として期待されている。

2006年10月現在で陽子線治療が施行されているのは、世界で18施設、本邦では6施設であり、また現状で炭素線は、世界で3施設、本邦で2施設が稼働している。2005年6月現在、全世界で陽子線治療で42,766人、重イオンで4,520人の患者が治療を受けている¹¹⁾。この中でもHCCに対する粒子線治療は圧倒的に本邦で施行された症例数が多い。

3. 陽子線照射

1983年11月から1998年7月までの期間、高エネルギー物理学研究機構 (KEK) 内の筑波大学陽子線医学研究利用センター (PMRC) において、165例の肝癌患者が第I相/第II相臨床研究としての陽子線治療を施行された¹²⁾。患側1門または2~3門の固定照射により、線量分布調整体を用い病巣のみをその形状に合わせ選択的に照射された。照射線量の中央値は72 Gy (50~88 Gy) で平均総線量は72 Gy、1回線量の中央値は4.5 Gy (2.9~6 Gy)、1回照射平均4 Gy、平均16回照射であった。成績は図2に示すように、観察期間中の局所制御率は5年局所制御率で88.4%であった¹³⁾。全体の生存率は図3の如く、1年79.6% (n=129)、2年57.4% (n=93) および5年24.2% (n=35) であった。また長期的な成績について他施設からの報告はないが、短期間の局所制御率、生存率については、他施設でもほぼ同様の成績が得られている¹⁴⁾。

図2 累積局所制御曲線

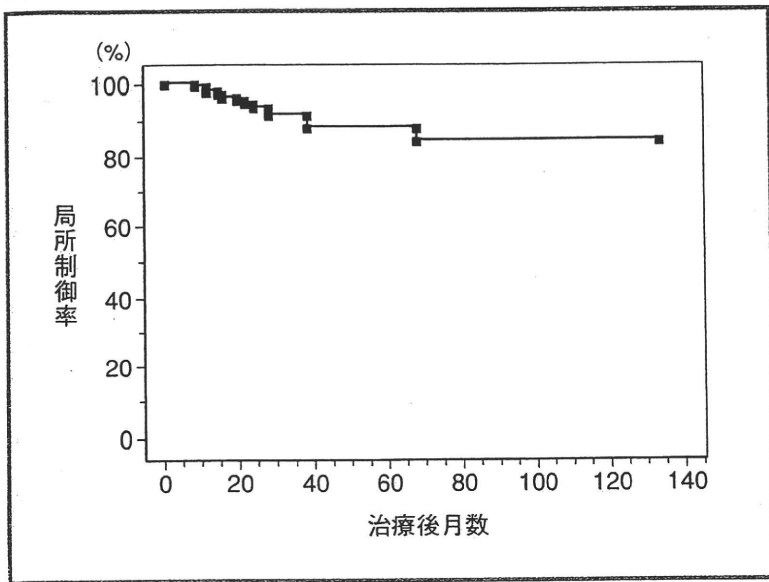


表1に示すごとく、多変量解析により最適な治療効果を得るには、併存肝疾患の重症度と腫瘍数が生存に寄与する因子と判明した。単発で腫瘍径に関係なく、肝機能が慢性肝炎あるいはChild A 肝硬変合併肝細胞癌の5年生存率は52.3%と良好であり、手術とほぼ同等である。とりわけ、陽子線照射療法において腫瘍の大きさが局所制御や生存率に影響しない点を考慮すれば、

焼灼療法の適応になりがたい大きさの単発腫瘍に関しては、肝切除に匹敵しうる治療法となりうる可能性がある。また、尾状葉などの深いところでも十分に照射可能である。さらに、門脈塞栓 (PVTT) を有する症例においても良好な5年生存率が得られている。さらなる検討が必要であるが、陽子線照射療法は高度進行肝細胞癌においても有用な治療法であることが示唆される。治療上の大きな利点は有害事象が少なく、治療は痛みを伴わず、治療中の良好な全身状態 (PS) を保てることである¹⁵⁾。

図3 累積生存曲線 (Child-Pugh 分類別)

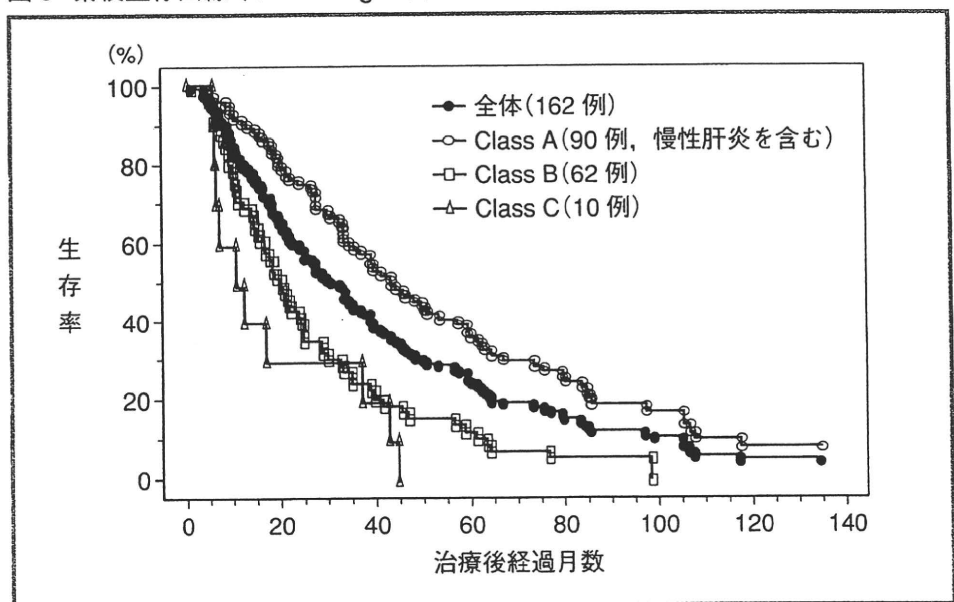


表1 陽子線治療後の生存に寄与する因子の解析 (Cox 比例ハザードモデル)

因子	相対危険率	95 % 信頼区間	P 値
Child - Pugh スコア			
Class A*	1.00		
Class B	0.48	1.452 ~ 3.032	<0.0001
Class C	0.27	1.879 ~ 7.270	0.0002
腫瘍数			
単発	1.00		
多発	0.59	1.165 ~ 2.479	0.0059
最大腫瘍径 (mm)			
50 未満	1.00		
50 以上	1.03	0.680 ~ 1.391	0.8785
前治療 (半年以内)			
あり	1.00		
なし	1.01	0.687 ~ 1.428	0.9586

* : 慢性肝炎, 正常肝を含む

以上を踏まえると、肝細胞癌に対する陽子線照射の基本的な適応基準は次のような症例である。① 手術適応と考えられるが切除を拒否した症例、② 以下のような理由により RFA などの焼灼療法の施行が困難な症例、a. 3 cm を超える肝細胞癌症例、b. 超音波検査 (US) にて描出困難な腫瘍、c. 肝表面、深部、大血管近傍などの局在により腫瘍への穿刺が困難な場合、③ 肝硬変を含む重度の合併症により既存治療が施行しがたい症例、④ 限局的な PVTT、静脈内塞栓例、などを現段階での適応としている。先に述べたように、Child - Pugh A 肝硬変で単発腫瘍であることが最良の成績が得られると考えているが、他の治療法と比較した場合の優位性については明らかになっていないと言えない。特に従来の治療法で十分に制御できると考えられる 3 センチ以下の腫瘍に陽子線照射を積極的に行うのかどうかは、医療経済的な観点からも検証される必要がある。また、RFA での穿刺困難例や腫瘍サイズの問題については、各施設間で基準が異なると考えられるため、厳密な意味での適応設定が難しい。

陽子線治療はあくまで局所療法であることから、肝細胞癌の臨床的特徴を考慮すると、技術的には可能であっても、肝内に散在する 4 個

以上の肝細胞癌には適応しがたいと考えている。最後に、総ビリルビン値 3.0 mg/dl 以上、難治性腹水や消化管に近接した腫瘍は、技術的な観点から禁忌であると考えている。また、照射の適応を決めるとき、重要なことは腫瘍と消化管との位置関係である。腫瘍と消化管が最低 2 cm は離れていないと、消化管に障害を起す。難治性の潰瘍や出血を起すことがある。胃、十二指腸、大腸との位置関係が重要となってくる。また、遅延性の胆管へのダメージが起る可能性があり、肝門部への照射も注意が必要である。これらは相対的禁忌の範疇であると考えている。

4. 重粒子線治療

重イオン治療に関しての臨床試験は、1995年より放射線医学総合研究所において開始された。炭素イオンを用い、HCC に対しても第 II 相臨床成績がすでに報告された¹⁶⁾。経過観察年数が短い¹⁶⁾が、陽子線と同等の良好な成果が報告されている。現時点においては、おおむね陽子線の成績と局所制御に関しては同じであるが、今後長期の成果を検討しなければならない。照射線量、照射回数の違いなど、陽子線と手法が若干異なる面があるので、今後陽子線とのすみわけをしていく必要がある。

上記のように、放射線照射は肝癌治療の 1 つの選択肢として残るべき魅力的な特性を備えている。問題は、従来の方法での限界であった、腫瘍以外の肝組織へのダメージを克服していくために、どのようなアプローチを追求するのかということであろう。Conformal radiation のような方法をさらに refine していくという方向性と、重荷電粒子線のような特性を持った放射線を用いるという方向性の 2 つが提示されている。いずれの方法も、各施設間で設定や適応などがまちまちであること、またこれらの装置が一般的でなく、患者アクセスの面で制限があることなどの理由により標準的な治療というにはいまだ遠いのが現状である。現段階では、陽子線や重粒子線照射は優れた効果が得られることが数カ所の施設のデータから明らかになっているが、経済的なシミュレーションに関しては、施設の建設に要する膨大な費用が厳しい問題の 1 つである。費用対効果という観点でも、他の治療法 (RFA など) と比較した検討はなく、今後明確にされる必要がある。

免疫療法

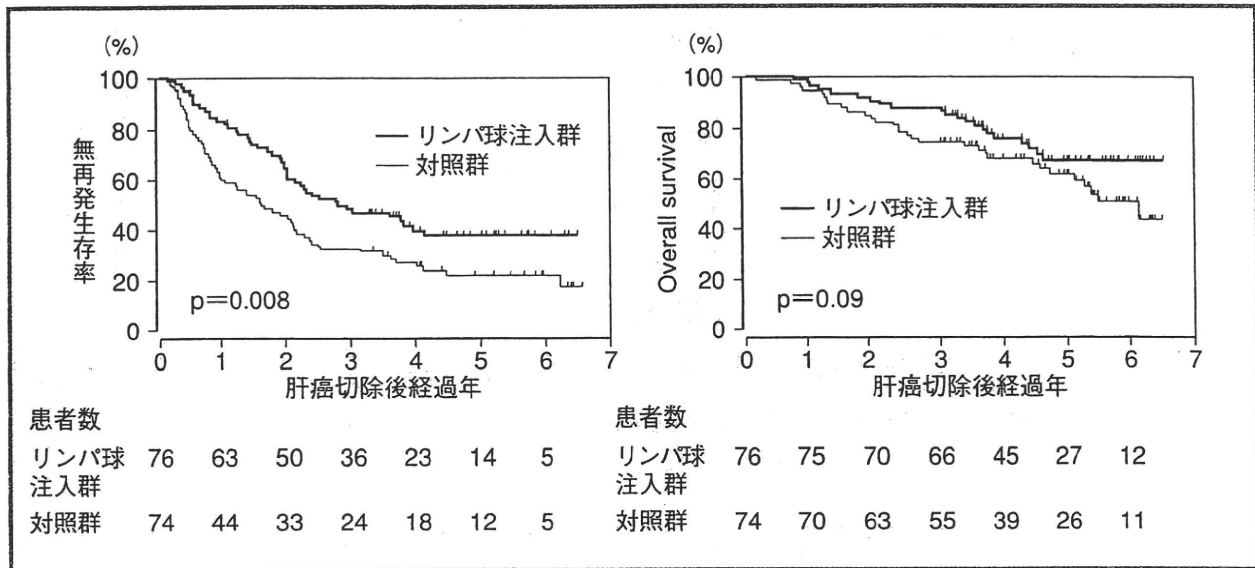
免疫療法と称される治療法は枚挙にいとまがないが、その基本的なコンセプトは、何らかの方法でがん細胞に対する免疫力を高め、がん細胞を殺傷することにあると考えられる。我が国の現状では研究レベル、もしくは自費診療という形で多くの国内施設で臨床応用がなされている。一言で免疫療法と言っても、がん免疫を得る方法はさまざまであり、すべてを同列に論じるのは難しいが、大まかには ① サイトカインの注入による非特異的な免疫反応増強、② リンホカイン活性化キラー (LAK) 細胞や活性化リンパ球などの effector cell の注入による免疫反応増強、③ 抗原提示細胞の注入による免疫反応増強、④ 自己がん抗原の導入の4つのカテゴリーに分類できる¹⁷⁾。

古くは高用量のインターフェロン- α の投与により、肝癌患者の生命予後が延長したとする報告があり、免疫システムを刺激することの重要性が示唆されてきた¹⁸⁾。インターロイキン2 (IL-2) についても肝癌患者への有効性が示されたが¹⁹⁾、硬変肝に対する毒性のため、広く普及するに至らなかった。IL-12, 腫瘍壊死因子 (TNF) α , TNF 関連アポトーシス誘導リガンド (TRAIL) といった他のサイトカインについても、実験動物でのデータはあるが、ヒト肝癌での試験は行われていない。

いわゆる養子免疫療法は古くから行われてきたが、非特異的な活性化リンパ球を体内に注入するといった古典的な手法から、現在では腫瘍特異的な抗原を認識させたリンパ球を増幅させる方法の開発が進んでいる。

2000年に国立がんセンターから発表された randomized study は、肝癌切除後の患者に対し非特異的なT細胞を *in vitro* で増殖させ、患者体内に再注入するという方法の効果を非投与群と比較している²⁰⁾。約4.4年の観察期間中、リンパ球を注入した群では対照群に比較して18%再発率が低下 ($45 \pm 59\%$ vs. $57 \pm 77\%$) し、相対的リスクを41%低下させた (95% CI 12~60, $p=0.01$) としている (図4)。Overallの生存率は対照、リンパ球注入群とも差がみられなかったが、免疫療法を受けた群は再発なしでの生存率については有意に高く ($p=0.01$)、あるいは肝癌に限定した場合の生存率が有意に高かった

図4 肝癌切除後の活性化リンパ球注入の効果 (文献²⁰⁾より引用)



($p=0.04$). このような古典的な免疫療法は、腫瘍に対し非特異的なリンパ球を注入することになるため、効果発現のためには相当数のリンパ球が必要となる。これに対して、体外でがん特異抗原をリンパ球に提示し、がん特異的な細胞障害性T細胞にする手法が一部のがんについて行われてきており、肝癌についても実験的な報告が存在する²¹⁾。しかし、実際に体外でがん特異的T細胞を増殖させるのは多段階を踏む必要があり、臨床応用されるには至っていない。

むしろ現在では、抗原提示細胞である樹状細胞にがん抗原を認識させて、これを体内に注入することでがん特異的なT細胞を増やし、がん免疫を獲得させようとする試みが多くなされている。例えば、Leeらは単球由来の樹状細胞を患者自身の肝癌組織によって刺激し、これを静脈注射した。13%の患者に partial response がみられ、また最初の5回(1回/週)の樹状細胞注入のみでなく、継続して定期的に月1回の注入を行った群で良好な生存率を得たとしている²²⁾。

また、がん抗原として用いられるものもさまざまであり、 α フェトプロテイン (AFP) のような比較的肝癌一般に多く発現しているタンパク質をターゲットとするもの、B型肝炎ウイルス (HBV) やC型肝炎ウイルス (HCV) などの感染ウイルスをターゲットとするもの、よりオーダーメイドに近い形で、未知の抗原をターゲットとする方法として患者がん組織やその溶解液を抗原として用いる方法、などが考えられている。AFP をターゲットとして行った肝癌に対する免

疫療法の第I相臨床研究が報告されているが、これによると、AFPに特異的なペプチドと不完全フロイントアジュバントを混合した物をワクチンとしてAFP陽性のHCC患者に注射し、その後リンパ球を取り出して、AFPに対する特異的Tリンパ球を増加することを確認している²³⁾。また、ホルマリン固定したがん組織を抗原として用い、アジュバントと混合して患者体内に注入する手法も見られており、Kuangらはこの方法により、合計41例の肝癌患者に対し、肝切除後にワクチン療法を行った群と非投与群をランダムに割り振って経過を観察したところ、ワクチン投与により再発リスクが81%低下したと報告している²⁴⁾。

最近の報告では、HCV陽性の肝癌患者においては、樹状細胞によるcytotoxic T細胞の誘導能が低下している可能性が指摘されており²⁵⁾、これが肝癌治療における免疫療法の限定した効果と関連しているのかどうかはさらに検討がなされなくてはならない。常に指摘されることではあるが、これらの治療法を受ける患者はさまざまな治療を受けられない状態になり、最終的な治療として免疫療法を受け入れているという背景があり、この段階ですでに予後がかなり限定されているため、他の治療法に比したアドバンテージが適正に評価できているとは言えないという問題点がある。また、免疫療法の開発に携わる多くの研究者も認めていることだが、免疫療法単独でがんを完全に縮小、消滅させたりすることは困難であると考えられる。従来の治療法に免疫療法を加えて、再発率の低下を評価するといった手法が今後必要なのかも知れない。項目の初めにも述べたことだが、免疫療法の有効性、科学的意味は十分に理解されるようになってきた。しかしながら、依然として標準的な方法が確立されてはおらず、しばらくは自費診療ベースの治療にとどまる可能性が高い。これを打破するには、1つは細胞処理の煩雑性を簡略化する方法論の開発や、客観性を得るために同一手法の多施設試験などを行っていく必要がある。

おわりに

残念ながら、『科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン』²⁾には放射線療法、免疫療法についての科学的根拠に関する項目はない。これらの治療は、第I相/第II相試験のみの結果を踏まえて施行されてい

るのが現状である。本邦における HCC に対する放射線照射療法は従来の照射方法に加え, conformal radiotherapy と体幹部定位放射線治療が施行されており, さらに陽子線, 重粒子線などの新しい粒子線治療は, 効果的かつ安全で耐用性に富み, さらには繰り返し可能であることが第 II 相試験では示されてきたが, 一般的に普及するには至っていない。免疫療法もいまだアジュバント療法, 高度進行例に対する治療などとしての応用が現状である。これらの治療法はコストや, RCT による科学的根拠に基づく有効性の確認など幾つかの課題を抱えており, これらを明らかにすることが今後本邦における放射線照射療法, 免疫療法の位置付けのために必要であろう。

池上 正・松崎 靖司

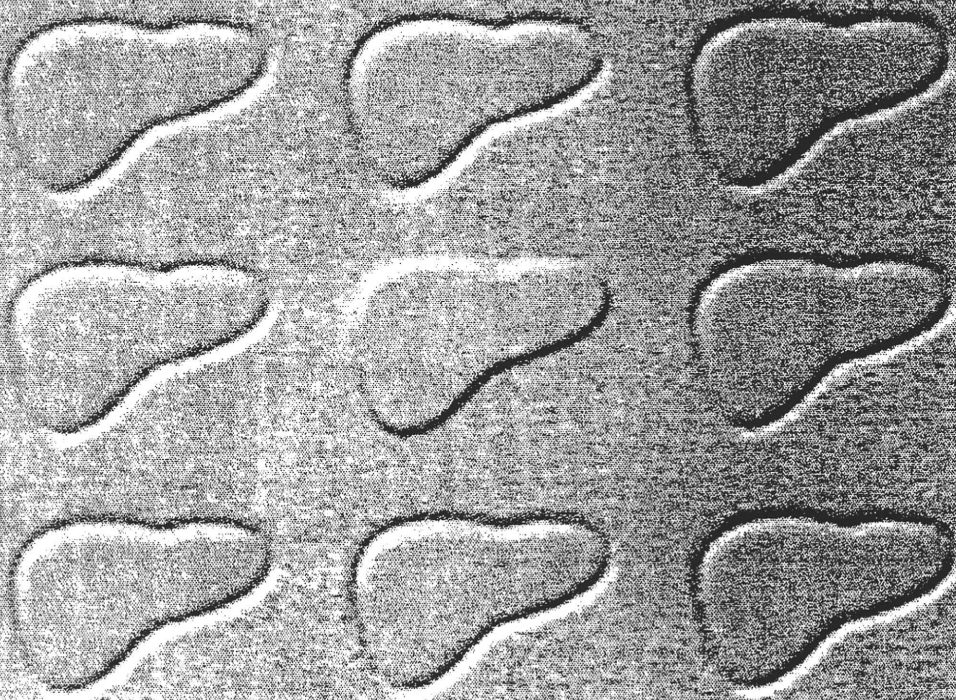
文 献

- 1) 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン作成に関する研究班: 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン 2005 年度版. 金原出版, 東京, 2005.
- 2) 日本肝癌研究会: 第 17 回原発性肝癌追跡調査報告 (2002-2003), 2006.
- 3) Emami B, et al: Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21: 109-122, 1991.
- 4) 大原 潔, 他: 肝癌集学的治療における肝部分照射の放射線耐容. *日本医放会誌* 50: 146-154, 1990.
- 5) Kim TH, et al: Three-dimensional conformal radiotherapy of unresectable hepatocellular carcinoma patients for whom transcatheter arterial chemoembolization was ineffective or unsuitable. *Am J Clin Oncol* 29: 568-575, 2006.
- 6) Mornex F, et al: Feasibility and efficacy of high-dose three-dimensional-conformal radiotherapy in cirrhotic patients with small-size hepatocellular carcinoma non-eligible for curative therapies-mature results of the French Phase II RTF-1 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66: 1152-1158, 2006.
- 7) Seong J, et al: Clinical results of 3-dimensional conformal radiotherapy combined with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma in the cirrhotic patients. *Hepatol Res* 27: 30-35, 2003.
- 8) Takeda A, et al: Hypofractionated stereotactic radiotherapy with and without transarterial chemoembolization for small hepatocellular carcinoma not eligible for other ablation therapies: Preliminary results for efficacy and toxicity. *Hepatol Res* 2007. (in press)
- 9) Choi BO, et al: Fractionated stereotactic radiotherapy in patients with primary hepatocellular carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 36: 154-158, 2006.
- 10) Cheng SH, et al: A pilot study of three-dimensional conformal radiotherapy in unresectable hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 14: 1025-1033, 1999.
- 11) Sisterson J: A newsletter for those interest-

- ed in proton, light ion and heavy charged particle radiotherapy. *PARTICLES* 36: 11, 2005.
- 12) Matsuzaki Y, et al: A new, effective, and safe therapeutic option using proton irradiation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 106: 1032-1041, 1994.
 - 13) Chiba T, et al: Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: a retrospective review of 162 patients. *Clin Cancer Res* 11: 3799-3805, 2005.
 - 14) Kawashima M, et al: Phase II study of radiotherapy employing proton beam for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 23: 1839-1846, 2005.
 - 15) 松崎靖司, 他: 肝細胞癌に対する陽子線照射療法の効用-とくに QOL の面より. 肝臓病 Up-date (三田村圭二 編), p150-156. 南光堂, 東京, 1997.
 - 16) Kato H, et al: Results of the first prospective study of carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59: 1468-1476, 2004.
 - 17) Butterfield LH: Immunotherapeutic strategies for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 127: S232-241, 2004.
 - 18) Lai CL, et al: Recombinant interferon- α in inoperable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Hepatology* 17: 389-394, 1993.
 - 19) Palmieri G, et al: Ultra-low-dose interleukin-2 in unresectable hepatocellular carcinoma. *Am J Clin Oncol* 25: 224-226, 2002.
 - 20) Takayama T, et al: Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 356: 802-807, 2000.
 - 21) Margalit M, et al: Suppression of hepatocellular carcinoma by transplantation of ex-vivo immune-modulated NKT lymphocytes. *Int J Cancer* 115: 443-449, 2005.
 - 22) Lee WC, et al: Vaccination of advanced hepatocellular carcinoma patients with tumor lysate-pulsed dendritic cells: a clinical trial. *J Immunother* (1997) 28: 496-504, 2005.
 - 23) Butterfield LH, et al: T-cell responses to HLA-A*0201 immunodominant peptides derived from alpha-fetoprotein in patients with hepatocellular cancer. *Clin Cancer Res* 9: 5902-5908, 2003.
 - 24) Kuang M, et al: Phase II randomized trial of autologous formalin-fixed tumor vaccine for postsurgical recurrence of hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 10: 1574-1579, 2004.
 - 25) Ohno T, et al: Impaired cytotoxic T lymphocyte inductivity by dendritic cells derived from patients with hepatitis C virus-positive hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 37: 276-285, 2007.

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

腫瘍マーカー

a. 総論

現在、肝細胞癌の代表的腫瘍マーカーには AFP(α -fetoprotein)¹⁾, AFP-L3 分画(レンズマメ結合性 AFP)^{1,2)} および PIVKA-II (protein induced by vitamin K absence or antagonist-II)^{3,4)} の3種類がある。最近では超音波、CT、MRIなどの画像診断を定期的に行うことにより小さなサイズの肝細胞癌の発見は比較的容易となり、早期発見のために腫瘍マーカーを使用することは少なくなった。しかし画像診断には装置依存性、術者依存性の問題があり、補助手段としての腫瘍マーカーの測定は依然重要である。

腫瘍マーカーに求められるのは、①存在診断(早期診断、進展度診断(stage分類))、②質的診断(鑑別診断、悪性度診断)、③治療効果判定・再発診断の3点である。これらをすべて満たす腫瘍マーカーは現在のところ存在しない。しかし、3種類の腫瘍マーカーを効果的に組み合わせることによりその診断率は向上する。

今回の検討では組織学的に診断された慢性肝炎71例、肝硬変90例、腺腫様過形成(AH)13例、早期肝細胞癌(高分化型肝細胞癌)14例、進行肝細胞癌(最大径3cm以下、中・低分化型肝細胞癌)82例の計270例を対象として検討した。

1) AFP

AFPの問題点は慢性肝疾患においても上昇し特異性に欠けることである¹⁾。カットオフ値を20 ng/mlとすると(図5-1)、慢性肝炎、肝硬変、腺腫様過形成(AH)、早期肝細胞癌および進行肝細胞癌の陽性率はそれぞれ9/71(12.7%)、17/90

(18.9%)、5/13(38.5%)、3/14(21.4%)および37/82(45.1%)で、肝細胞癌を診断するうえでの感度41.7%、特異度82.2%であった。一方、カットオフ値を200 ng/mlとすると、慢性肝炎、肝硬変、AH、早期肝細胞癌および進行肝細胞癌の陽性率はそれぞれ0/71(0.0%)、0/90(0.0%)、1/13(7.7%)および0/14(0.0%)、10/82(12.2%)となり、感度10.4%、特異度99.4%であった。カットオフ値を上げることによって特異度は増したが感度が低下した。このようにAFPは種々の状態で増加するため、軽度の上昇の場合には、肝細胞癌との鑑別には他の血清学的検査の動態および画像診断などを参考とする必要があり、かつ経過を追うことが重要である¹⁾。

2) AFP-L3分画

AFP-L3分画はAFPの特異性を向上させることを目的としてAFPの複合型糖鎖の癌性変化の

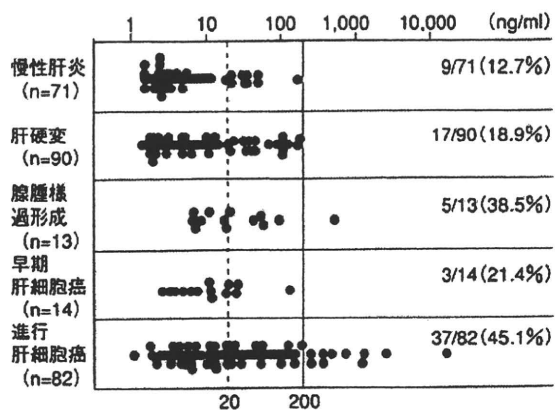


図5-1 慢性肝疾患におけるAFP