

12 がん免疫療法

はじめに (近年のがんワクチン療法の進展)

近年、がん治療の選択肢の一つとして、比較的副作用の少ない免疫療法が注目されている。本年(2009年)の米国臨床腫瘍学会(ASCO)では、無治療進行濾胞性リンパ腫における化学療法後完全寛解例に対して、自己リンパ腫由来イデオタイプ蛋白ワクチン治療の無作為化二重盲検比較第3相試験の結果、ワクチン群が6カ月以上の寛解状態を維持でき、コントロール群に比べ、有意に無再発生存期間の延長がみられたと報告された¹⁾。また、進行悪性黒色腫に対する大量IL-2併用改変gp100ペプチドワクチン治療の前向き無作為第3相臨床試験の結果、ペプチドワクチン投与群で有意に高い奏効率と、無増悪生存期間の延長がみられ、ペプチドワクチン療法としては、第3相臨床試験で初めて有意な改善を示す報告がなされた²⁾。海外では、各種がんの効果的な腫瘍抗原ペプチド、蛋白、遺伝子、ウイルスベクター、患者自己腫瘍由来抗原蛋白、がん抗原感作樹状細胞を利用したがんワクチンの開発が精力的に行われ、臨床試験が進められている。本稿では、海外にて後期臨床試験まで進められている主ながんワクチン臨床試験と国内のがんワクチン臨床試験につい

て、本年のASCOで報告された最新の情報も含めてがん種別に述べてみたい。

1. 免疫療法について

がん免疫療法は、大きく4種類に分類できる(表1)。抗原非特異的能動免疫療法の一つであるIFN- α 療法やIL-2療法などのサイトカイン療法は、すでに腎細胞がんで実施されている。抗原非特異的受動免疫療法の一つであるLAK療法は、IL-2で活性化したリンパ球を体外で大量培養し、体内に戻す細胞移入療法である。

1991年にベルギーのBoonらが、世界で初めてがん抗原MAGE-1を同定して以来³⁾、多くのがん抗原が次々に同定され、がんの特異的な抗原を標的とした免疫療法の開発が始まった。抗原特異的能動免疫療法には、がん抗原由来のペプチド、蛋白、DNAなどをアジュバントとともに投与し、体内で抗原提示細胞を感作し、エフェクター細胞であるキラーT細胞やヘルパーT細胞を活性化、増殖させるワクチン療法と、体外で患者由来の抗原提示細胞である

表1 がん免疫療法の分類

| | 能動免疫 | 受動免疫 |
|--------|--|-----------------------|
| 抗原特異的 | ワクチン療法(ペプチド、蛋白、遺伝子、ウイルスベクター) 抗原感作樹状細胞療法 | 抗体療法 抗原特異的養子免疫細胞療法 |
| 抗原非特異的 | サイトカイン療法 | LAK療法 |

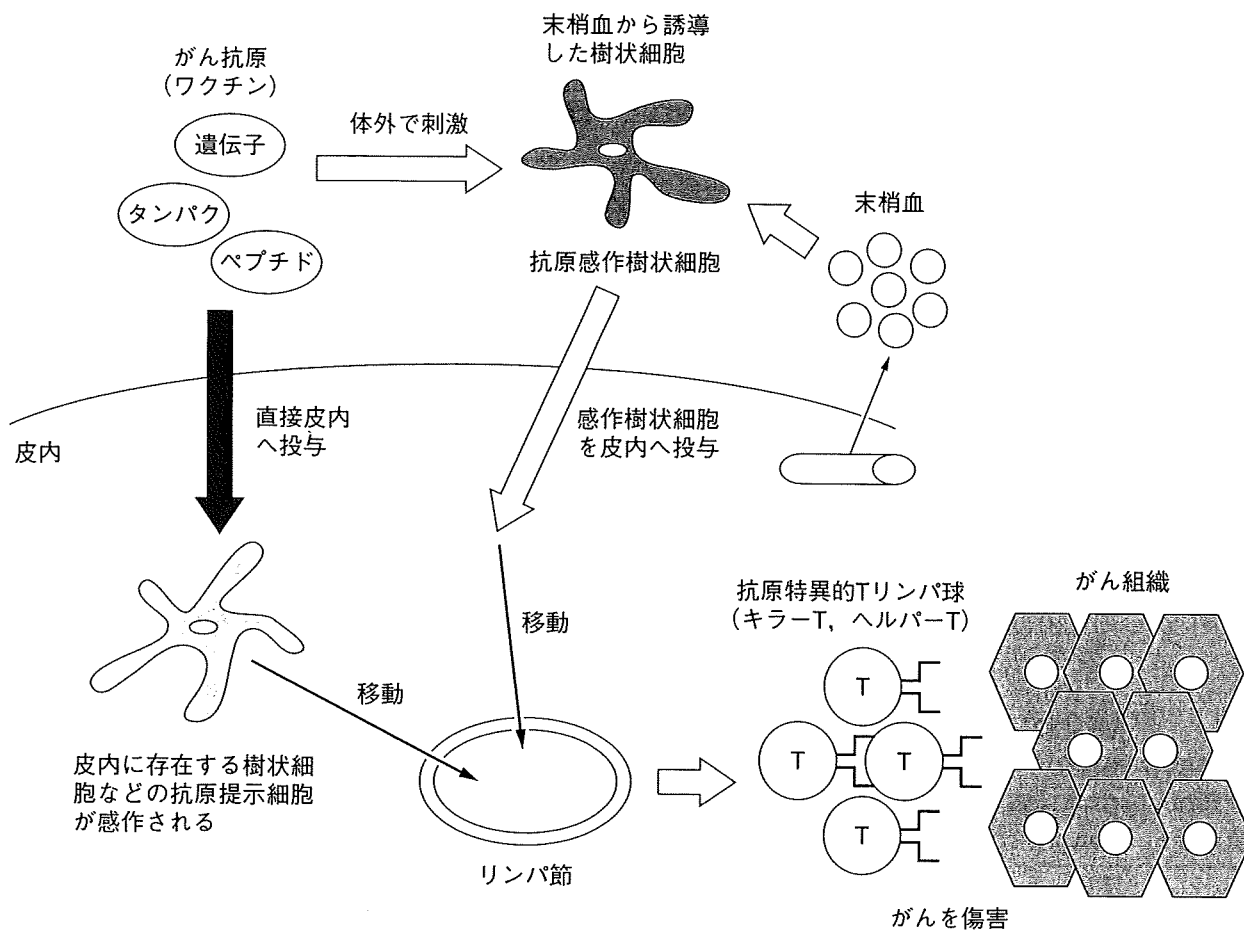


図 1 がんワクチン療法 概念図

樹状細胞を培養し、がん抗原を感作した後、体内へ戻す抗原感作樹状細胞療法がある(図1)。近年精力的に臨床試験が行われ、最も研究が進んでいる悪性黒色腫では第3相臨床試験での有意に高い奏効率と、無増悪生存期間の延長も証明された²⁾。さらに抗原特異的受動免疫療法として、米国国立衛生研究所のRosenbergらは、悪性黒色腫を対象に抗がん剤と全身放射線照射にて体内リンパ球除去前処置後、体外で大量培養した腫瘍浸潤リンパ球(TIL)を体内へ戻すTIL養子免疫細胞療法によって、奏効率70%という驚異的な結果を報告している⁴⁾。この治療方法は、GMP準拠のcell processing center設備や専門的な培養技術などを要するため、どの施設でもできる治療方法ではない。抗体療法は、B細胞リンパ腫に対するrituximab、乳がんに対するtrastuzumabなどすでに広く臨床で使用されており、抗原特異的受動免疫療法に分類される。

国内では、抗原特異的能動免疫療法の中でもペプ

チドワクチン療法が精力的に研究が行われており、ペプチドワクチンの早期創薬化を目的としたプロジェクトが先端医療開発特区(スーパー特区)で採択された。以下では、がん免疫療法のなかでも実地臨床において比較的施行しやすいと思われるワクチン療法、抗原感作樹状細胞療法の国内外の臨床試験の現状について述べる。

2. がん種別のワクチン開発状況について(表2)

1) 肺がん

肺がんでは、GlaxoSmithKline (GSK) 社が、MAGE-A3蛋白ワクチン「MAGE-A3 ASCI」の臨床試験を進めている。Vansteenkisteらは、非小細胞肺がん完全切除後の再発予防目的に、MAGE-A3蛋白ワクチン療法無作為化二重盲検比較第2相臨床試験の結果、術後再発率が27%軽減したと報告した⁵⁾。

表2 がん種別ワクチン開発状況

| 対象がん種 | 開発名, 抗原名 | 投与内容 | 海外/国内 | 開発段階 |
|-------|-----------------|-----------------------------------|-------|------------------|
| 肺がん | MAGE-A3 ASCI | 蛋白 | 海外 | Phase III |
| 肺がん | WT1 | ペプチド | 国内 | Phase I |
| 脳腫瘍 | DCvax-brain | 自己由来腫瘍細胞抽出抗原感作した自己樹状細胞 | 海外 | スイスで承認 |
| 脳腫瘍 | WT1 | ペプチド | 国内 | Phase II |
| 脳腫瘍 | テーラーメイドペプチドワクチン | ペプチド | 国内 | Phase I |
| 脳腫瘍 | 自家ワクチン | 自己由来ホルマリン固定腫瘍 | 国内 | Pilot study |
| 腎細胞がん | Oncophage | 自己由来腫瘍細胞抽出熱ショック蛋白 gp96 | 海外 | ロシアで承認 |
| 腎細胞がん | CA9 | ペプチド | 国内 | Phase II |
| 前立腺がん | Proveng | 前立腺がん抗原 PAP/GM-CSF 融合蛋白感作した自己樹状細胞 | 海外 | Phase III |
| 前立腺がん | テーラーメイドペプチドワクチン | ペプチド | 国内 | Phase I/II |
| 膀胱がん | GV1001 | ペプチド | 海外 | Phase III: 有効示せず |
| 膀胱がん | VEGFR2 | ペプチド | 国内 | Phase I |
| 肝細胞がん | GPC3 | ペプチド | 国内 | Phase I |
| 子宮頸がん | GARDASIL | 遺伝子組み換えウイルス様粒子 | 海外 | 諸外国で承認 |
| 子宮頸がん | Cervarix | 遺伝子組み換えウイルス様粒子 | 海外 | 諸外国で承認 |

またその後の追跡調査の結果, 「MAGE-A3 ASCI」投与群にみられた有害事象は, 注射から 24 時間以内の注射部位の軽度の反応と発熱程度で, 化学療法を行った場合と比べると非常に軽かった。この結果より「MAGE-A3 ASCI」の術後の再発リスク減少作用は化学療法と同程度で, 副作用は化学療法に比べ低いことを示した⁶⁾。現在大規模な第 3 相臨床試験が進行中である。

国内では, 岡らが, 肺がん症例 10 例に対して WT1 (Wilms' tumor) ペプチドワクチン療法第 1 相試験の結果, 3 例の腫瘍マーカー低下例を認めたと報告しているが⁷⁾, 国内では肺がんに対するがんワクチン療法の開発が十分進んでいるとはいえない。

2) 脳腫瘍

Northwest Biotherapeutics 社は, 自己由来の腫瘍細胞抽出抗原にて刺激した自己由来樹状細胞をワクチンする「DCvax-brain」をがん治療ワクチンとして初めて開発し, 2007 年スイスで脳腫瘍を対象に承認された。Glioblastoma multiform を対象とした第 1/2 相試験後の長期追跡調査の結果が今年の 2 月に

発表され, 手術, 放射線療法, 化学療法からなる標準治療のみを受けた患者の 5 年生存率は, 5% 未満であるのに対し, DCvax-brain ワクチン群では, 5 生率 25%, 2 生率 68% と非常に良好な結果だったと報告した。現在, 多施設による大規模第 2 相臨床試験が進行中である。

国内では, Izumoto らが, HLA-A24 陽性 glioblastoma multiform を対象にした WT1 ペプチドワクチン療法の第 2 相臨床試験の結果, 21 例中, 2 例部分奏効 PR, 10 例安定 SD と報告している⁸⁾。Yajima らは, 進行悪性グリオーマに対して患者個々に免疫反応のあった 4 エピトープペプチドを選択しワクチンする, テーラーメイド型ペプチドワクチン療法第 1 相臨床試験 21 症例において, 5 例部分奏効 PR, 8 例安定 SD と良好な成績を示した⁹⁾。Ishikawa らは, glioblastoma multiform を対象に自己由来ホルマリン固定腫瘍ワクチン療法のパイロットスタディを行った結果, 12 症例中, 1 例に完全奏効 CR, 1 例部分奏効 PR, 2 例 MR, 1 例安定 SD, 7 例増悪 PD との結果を報告している¹⁰⁾。

3) 腎細胞がん

腎細胞がんでは、Antigenics 社が患者自己由来腫瘍細胞から熱ショック蛋白である gp96 を抽出精製し、投与するワクチン「Onchophage」を開発した。gp96 などの熱ショック蛋白質はシャペロン分子としてがん抗原由来の多種類のペプチドと結合した形で存在しており、自己腫瘍由来 gp96 の抽出精製は同時に、自己腫瘍由来の多種がん抗原ペプチドも精製され、ワクチンされることになる。第3相臨床試験の結果、ワクチン群とコントロール群に全生存期間に差はみられなかったが、無再発生存期間では、ワクチン群で45%改善がみられた。ロシア、EUですでに2008年に承認されている。

国内では、Uemura らが、HLA-A24 陽性進行腎細胞がん(明細胞がん)を対象に、IFN- α 併用 CA9 (carbonic anhydrase 9) ペプチドワクチンの第2相臨床試験について本年の ASCO で報告した¹¹⁾。ワクチン症例21例中、肺、リンパ節転移を有した1例で、完全奏効 CR となり、その後16カ月再発がみられなかった。また、多発肺転移を有した1例が部分奏効 PR となった。他3例安定 SD という、良好な結果を示した。

4) 前立腺がん

前立腺がんでは、Dendreon 社が前立腺がん抗原 PAP (prostatic acid phosphatase) と GM-CSF との融合蛋白で患者由来樹状細胞を刺激し、投与するワクチン「Provenge」を開発した。転移性無症候性のホルモン抵抗性前立腺がんに対して、プラセボ対照無作為二重盲検第3相臨床試験が行われ、無増悪生存期間に統計学的有意差はみられなかったが、全生存期間では有意差がみられ、ワクチン投与群で、生存期間中央値が4.5カ月延長した¹²⁾。

国内では、Noguchi らが、ホルモン抵抗性前立腺がんを対象に、14種類の peptide のうち、vaccine 前血漿中に抗体が存在する4 epitope peptide を患者個々に合わせて選択し、4 peptides 同時ワクチンする personalized peptide vaccine (PPV) を試行した結果を ASCO2009 にて報告した¹³⁾。low dose EMP (280 mg/day) + PPV 群と full doze EMP (560 mg/ml) のみの群で無作為な臨床試験が行われた結

果、low dose EMP + PPV 群での無増悪生存期間が246日間であるのに対し、full dose EMP のみでは85日間であり、PPV 群で優位な延長を認めた。

5) 膵がん

Pharmexia 社は、ヒトテロメラーゼ逆転写酵素由来の class II エピトープペプチドワクチン[hTERT (611-626)], 「GV1001」を開発した。進行膵がんを対照に、gemcitabine 併用 GV1001 ワクチン治療無作為比較第3相臨床試験の結果が、ASCO2009 で報告されたが、GV1001 ワクチン群での有効性を示せなかった¹⁴⁾。

国内では、Yamaue らが、HLA-A24 陽性進行膵がんを対象に、gemcitabine 併用 VEGFR2 ペプチドワクチンの第1相臨床試験の結果を、ASCO2009 で報告した¹⁵⁾。エントリーされた18症例中、1例部分奏効 PR, 11例安定 SD で、disease control rate が、67% (12/18 症例) で、生存期間中央値が8.7カ月だった。現在、オンコセラピー・サイエンス社による大規模な無作為第2相、第3相臨床試験が進行中である。

6) 肝細胞がん

肝細胞がんにおいては、海外では目立った成績を示すがんワクチンは開発されていない。国内では、我々が、HLA-A24, A2 陽性進行肝細胞がんを対象に、Glypican-3 (GPC3) ペプチドワクチンの第1相臨床試験を実施している。安全性に問題はなく、ほぼ全例に末梢血中ペプチド特異的 CTL の頻度の増加が検出され、その頻度には投与量依存性が示唆された。ワクチン後のがん組織内に、CD8 陽性キラー T 細胞が多数浸潤していることが、複数の症例で証明できた。約60%の症例において初回ワクチン投与後2カ月の間に腫瘍マーカー PIVKA-II の低下を認め、RECIST 基準での評価では約60%の症例が SD であった。30 mg, 3回投与の1例に腫瘍の縮小や消失などの著明な臨床効果(部分奏効 PR) が出現した。今後はもう他に治療法がない進行肝細胞がん患者にとって有用であるかを第2相試験で検証するとともに、このようなワクチン療法は元来、腫瘍がない、あるいは CT でみえない腫瘍があったと

しても腫瘍量が少ない状態でこそ威力を発揮すると考えられ、手術やRFAなどの肝細胞がん根治的治療後の再発予防の第2相試験を実施する。GPC3は、肝細胞がんだけでなく、悪性黒色腫、小児がん(肝芽腫、神経芽腫、腎芽腫)、卵巣明細胞がん、卵黄嚢腫瘍、絨毛がん、肺扁平上皮がんにも発現しており、それらのがん種に対しての応用も期待される。

7) 子宮頸がん

以上、がん治療用ワクチンを述べてきたが、がん予防用ワクチンも存在する。子宮頸がんの原因である、ヒトパピローマウイルス(HPV)感染を予防するワクチンとして、米Merck社「GARDASIL」と英GlaxoSmithKline社「Cervarix」が開発され、2006年に米国をはじめ諸外国で承認された。このワクチンの登場により発がん性HPVである16型と18型の感染を予防し、約70%の子宮頸がんが予防可能となった。日本では現在申請中である。

結語

現在のところ、がんワクチン療法としては、抗がん剤を凌駕する腫瘍縮小効果を示せていないのが現状ではあるが、重篤な毒性がほぼないということと、抗がん剤とは異なった機序による抗腫瘍効果を示し、がん種によっては延命効果もみられることから、抗がん剤や分子標的治療薬との併用による相乗効果や、抗がん剤治療に耐えられない患者への適応など、新たながん治療の選択肢の一つに十分なりうる。またワクチンは本来ウイルス感染予防治療として発達してきたが、がんワクチンも今後臨床試験が蓄積されていけば、がん予防にも威力を発揮することが期待されている。免疫学は、まだまだ未知の領域であり、今後この領域からがん治療に対するブレイクスルーを期待したい。

●文献

- 1) Schuster SJ, Neelapu SS, Gause BL, et al. Idiotypic vaccine therapy (BiovaxID) in follicular lymphoma in first complete remission: Phase III clinical trial results. ASCO2009, Abstract; No: 2.
- 2) Schwartzenuber DJ, Lawson D, Richards J, et al. A

- phase III multi-institutional randomized study of immunization with the gp100: 209-217 (210M) peptide followed by high-dose IL-2 compared with high-dose IL-2 alone in patients with metastatic melanoma. ASCO2009, Abstract; No: CRA9011.
- 3) van der Bruggen P, Traversari C, Chomez P, et al. A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. Science. 1991; 254: 1643-7.
- 4) Dudley ME, Yang JC, Sherry R, et al. Adoptive cell therapy for patients with metastatic melanoma: evaluation of intensive myeloablative chemoradiation preparative regimens. J Clin Oncol. 2008; 26: 5233-9.
- 5) Vansteenkiste J, Zielinski M, Linder A, et al. Final results of a multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled phase II study to assess the efficacy of MAGE-A3 immunotherapeutic as adjuvant therapy in stage I B/II non-small cell lung cancer (NSCLC). ASCO2007, Abstract; No: 7554.
- 6) Vansteenkiste J. Phase II randomized study of MAGE-A3 immunotherapy as adjuvant therapy in stage I B/II non-small cell lung cancer (NSCLC): 44-month follow-up, humoral and cellular immune response data. European Lung Cancer Conference (ELCC). 2008; Abstract: 1480
- 7) Oka Y, Tsuboi A, Taguchi T, et al. Induction of WT1 (Wilms' tumor gene)-specific cytotoxic T lymphocytes by WT1 peptide vaccine and the resultant cancer regression. Proc Natl Acad Sci USA. 2004; 101: 13885-90.
- 8) Izumoto S, Tsuboi A, Oka Y, et al. Phase II clinical trial of Wilms tumor 1 peptide vaccination for patients with recurrent glioblastoma multiforme. J Neurosurg. 2008; 108: 963-71.
- 9) Yajima N, Yamanaka R, Mine T, et al. Immunologic evaluation of personalized peptide vaccination for patients with advanced malignant glioma. Clin Cancer Res. 2005; 11: 5900-11.
- 10) Ishikawa E, Tsuboi K, Yamamoto T, et al. Clinical trial of autologous formalin-fixed tumor vaccine for glioblastoma multiforme patients. Cancer Sci. 2007; 98: 1226-33.
- 11) Uemura H, Uejima S, Tanaka M, et al. A phase II study of carbonic anhydrase 9 peptide vaccines with interferon-alfa in advanced renal cell carcinoma. ASCO2009, Abstract; No: 290.
- 12) Small EJ, Schellhammer PF, Higano CS, et al. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. J

Clin Oncol. 2006; 24: 3089-94

- 13) Noguchi M, Uemura H, Kumon H, et al. A randomized trial of personalized peptide vaccine (PPV) plus low-dose estramustine (EMP) versus full-dose EMP in patients with hormone-refractory prostate cancer. ASCO2009, Abstract; No: 3007.
- 14) Buanes T, Maurel J, Liauw W, et al. A randomized phase III study of gemcitabine (G) versus GV1001 in sequential combination with G in patients with unresectable and metastatic pancreatic cancer (PC). ASCO2009, Abstract; No: 4601.
- 15) Yamaue H, Miyazawa M, Ohsawa R, et al. Phase I clinical trial with VEGFR2-epitope peptide and gemcitabine for patients with advanced pancreatic cancer. ASCO2009, Abstract; No: 2567.

〈中津川宗秀 中面哲也〉

基礎知識

がんの統計(2008年版)によると,わが国の2006年の原発性肝がんによる死亡数は年間33,662人であり,これはがんの死因の約10%を占める¹⁾. 部位別の死亡数では,肝がんは肺,胃,大腸に次いで第4位である. また2002年の罹患数は40,604人で,男性27,876人,女性12,728人と男性が約2倍多い. がん年齢調整死亡率の年次推移では,1990年前半まで増加していたが,男女とも1995年以降減少傾向を認めている¹⁾.

原発性肝がんの病理分類では肝細胞がんが約94%を占める²⁾(各7表-1). 肝細胞がんの背景肝病変として80%以上に肝硬変または慢性肝炎を有し,そのほとんどがC型およびB型肝炎ウイルスによるものである(各7表-2). アルコール,原発性胆汁性肝硬変など原因にかかわらず肝硬変からは肝細胞がんの発症を認める. またアフリカ,東南アジアでは *Aspergillus flavus* や *Aspergillus parasiticus* から産生されるカビ毒素であるアフラトキシンと肝細胞がんとの強い関連が認められている³⁾.

肝細胞がん

肝細胞がんの病理組織学的特徴として血管浸潤,特に門脈腫瘍塞栓が挙げられる. UICCのTNM分類¹⁾,原発性肝癌取り扱い規約⁵⁾の進行度分類では,ともに stagingの重要な factor としている(各7表-3,4).

肝細胞がんは根治治療後も高い再発を認めるのが特徴の1つである. 再発様式として肝内転移(intrahepatic metastasis)と多中心性発生(multicentric occurrence)があり,再発後の治療や再発予防としての補助療法を考える上で重要である. 一方,肝外転移は他のがん腫に比べ少なく,診断から2年以内の経過観察中3~4%程度に出現しているのみである²⁾. 頻度の多い転移部位は,肺,骨,リンパ節,副腎,腹膜などである²⁾.

肝内胆管がん

肝内胆管がんは原発性肝がんの3~4%を占める²⁾. したがって,年間罹患数は1,400人程度である. 男女比は1.5:1でわずかに男性に多い²⁾. 肝細胞がんにみられるような肝炎ウイルスとの強い関連はなく,肝硬

各7表-1. 原発性肝がんの病理分類と頻度

| 組織型 | | 男 | 女 | 合計 |
|---------|---|----------|---------|-----------------|
| | | n=13,017 | n=5,196 | n=18,213 |
| 肝細胞がん | hepatocellular carcinoma | 12,341 | 4,818 | 17,159 (94.21%) |
| 肝内胆管がん | intrahepatic cholangiocarcinoma | 470 | 279 | 749 (4.11%) |
| 混合型 | combine hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma | 93 | 30 | 123 (0.68%) |
| 胆管嚢胞腺がん | bile duct cystadenocarcinoma | 15 | 6 | 21 (0.12%) |
| 肝芽腫 | hepatoblastoma | 8 | 4 | 12 (0.07%) |
| 肉腫 | sarcoma | 11 | 8 | 19 (0.10%) |
| その他 | others | 79 | 51 | 130 (0.71%) |

(文献2)より)

各7表-2. 原発性肝がんにおけるB型肝炎およびC型肝炎の陽性率

| | 肝細胞がん | 肝内胆管がん | 混合型 |
|-------|-------|--------|-------|
| HBs抗原 | | | |
| 陰性 | 84.5% | 93.8% | 80.9% |
| 陽性 | 15.5% | 6.2% | 19.1% |
| 判定保留 | 0.0% | 0.0% | 0.0% |
| HCV抗体 | | | |
| 陰性 | 30.3% | 80.6% | 55.7% |
| 陽性 | 69.6% | 19.1% | 44.3% |
| 判定保留 | 0.1% | 0.3% | 0.0% |

(文献2)より)

変の併存もほとんどない。しかし HCV 抗体陽性者が約 21%と、関連が認められている。

1 肝細胞がん Hepatocellular Carcinoma

診断

肝細胞がんは、ほとんどが肝硬変など慢性肝疾患を背景にもち、その経過観察中に発見されることが多い。3~6カ月ごとの腫瘍マーカーと超音波、あるいは dynamic CT/MRI によるスクリーニングがすすめられる。

肝細胞がんの腫瘍マーカーとして α -fetoprotein (AFP), PIVKA II (protein induced by vitamin K absence or antagonist- II), AFP レクチン分画 (AFP-L3) の3種類が広く用いられている。腫瘍サイズが小さいほど感受性は低下する傾向があり、早期診断には限界がある。AFP + PIVKA-II あるいは PIVKA-II + AFP-L3 など組み合わせることにより感受性や特異度が向上し、2種類以上の腫瘍マーカーを測定することが推奨されている⁶⁾。

肝細胞がんは動脈由来の豊富な腫瘍内新生血管が特徴であり、造影検査(造影超音波, dynamic CT, dynamic MRI, 血管造影, 動脈造影 CT)により確定診断が可能である。わが国のガイドラインや欧州肝癌会議 (the European Association for the Study of the Liver : EASL) では、2 cm を超える腫瘍で典型的な画像所見(動脈相で濃染し、造影前あるいは後期相で低吸収域を示す結節性病変)を認める場合には組織病理学的診断は必要ないとの推奨もある^{6,7)}。「典型的画像所見」の確認は少なくとも2つの診断法によることや、腫瘍マーカーとして AFP400 ng/ml 以上の上昇が参考となることなどが記載されている⁷⁾。2 cm 以下の小病変や腫瘍濃染像が認められない場合には、確定診断のため組織生検が必要である。

Stage (病期)分類・治療方法の選択・予後

■ Stage 分類

肝細胞がんの進行度は、腫瘍径・腫瘍数・血管浸潤による T 因子、リンパ節および遠隔転移の有無から分類される。国際分類である UICC の TNM 分類⁴⁾とわが国で広く用いられる原発性肝癌取扱い規約⁵⁾の進行度分類があるが、腫瘍径の扱いなど違いがある(各7表-3, 4)。肝細胞がんではがんの進行度と同時に肝障害度が治療選択や予後に大きくかわる。肝障害度の評価は Child-Pugh 分類(各7表-5)⁸⁾と原発性肝癌取扱い規約の肝障害度(各7表-6)⁵⁾が用いられる。

■ 治療方法の選択

治療選択は、がん進行度と肝障害度に応じて決定され、肝癌診療ガイドライン(2005年版)による肝癌

各7表-3. 肝がんの TNM 分類 (UICC)

| Stage | T | N | M |
|-------------|-------|-------|----|
| Stage I | T1 | N0 | M0 |
| Stage II | T2 | N0 | M0 |
| Stage III A | T3 | N0 | M0 |
| Stage III B | T4 | N0 | M0 |
| Stage III C | any T | N1 | M0 |
| Stage IV | any T | any N | M1 |

T1 : Solitary without vascular invasion
 T2 : Solitary with vascular invasion or multiple \leq 5 cm
 T3 : Multiple > 5 cm or invades major branch of portal or hepatic vein
 T4 : Invades adjacent organs other than gallbladder or perforates visceral peritoneum
 N1 : Regional

(文献4)より)

各7表-4. 肝細胞がんの進行度分類

| Stage | T因子 | N因子 | M因子 |
|------------|----------------|--------|-----|
| Stage I | T1 | N0 | M0 |
| Stage II | T2 | N0 | M0 |
| Stage III | T3 | N0 | M0 |
| Stage IV A | T4 | N0 | M0 |
| | T1, T2, T3, T4 | N1 | M0 |
| Stage IV B | T1, T2, T3, T4 | N0, N1 | M1 |

T因子

がん腫の「個数」, 「大きさ」, 「脈管侵襲」の3項目によって規定される。
 ①腫瘍個数: 単発, ②腫瘍径: 2 cm 以下,
 ③脈管(門脈, 肝静脈, 胆管)侵襲なし
 T1 : ①, ②, ③すべて合致, T2 : 2項目合致, T3 : 1項目合致,
 T4 : すべて合致せず

N因子

N0 : リンパ節転移を認めない, N1 : リンパ節転移を認める

M因子

M0 : 遠隔転移を認めない, M1 : 遠隔転移を認める

(日本肝癌研究会: 臨床・病理原発性肝癌取扱い規約第4版, 金原出版, 2001)

胞がん治療アルゴリズムが目安となる(各7図-1)⁶⁾。肝細胞がんでは肝外転移が少ないこと、肝内病変のコントロールが肝機能維持につながることなどから、局所治療が優先される。基本的には Child-Pugh C の肝機能不良例は肝移植を除き治療適応にならない。

各7表-5. Child-Pugh 分類^{5,8)}

| 項目 | ポイント | | |
|-------------------------------|-------------|------------------|-------------|
| | 1点 | 2点 | 3点 |
| 脳症 | ない | 軽度 | ときどき昏睡 |
| 腹水 | ない | 少量 | 中等量 |
| 血清ビリルビン値 (mg/dl) | < 2.0 | 2.0 ~ 3.0 | > 3.0 |
| 血清アルブミン値 (g/dl) | > 3.5 | 2.8 ~ 3.5 | < 2.8 |
| プロトロンビン時間延長 (秒) または活性値 (%) | < 4 > 70 | 4 ~ 6 40 ~ 70 | > 6 < 40 |

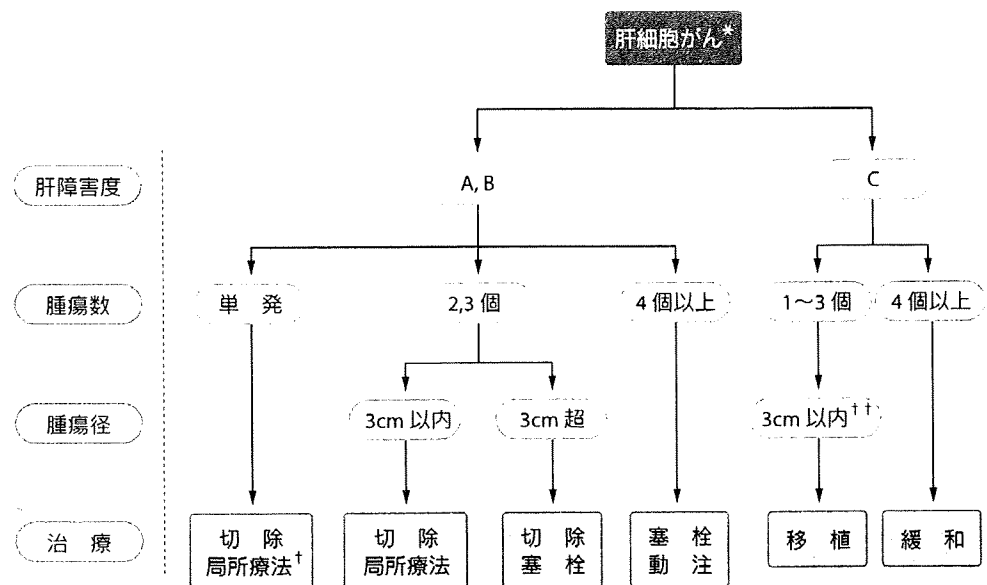
Child-Pugh 分類 A : 5~6点, B : 7~9点, C : 10~15点

(文献 5, 8) より)

各7表-6. 原発性肝癌取扱い規約による肝障害度 (liver damage)

| 項目 | 肝障害度 | | |
|-------------------------|-------|-----------|---------|
| | A | B | C |
| 腹水 | ない | 治療効果あり | 治療効果少ない |
| 血清ビリルビン値 (mg/dl) | < 2.0 | 2.0 ~ 3.0 | > 3.0 |
| 血清アルブミン値 (g/dl) | < 3.5 | 3.0 ~ 3.5 | < 3.0 |
| ICG R ₁₅ (%) | < 15 | 15 ~ 40 | > 40 |
| プロトロンビン活性値 (%) | > 80 | 50 ~ 80 | < 50 |

(日本肝癌研究会：臨床・病理 原発性肝癌取扱い規約 第4版，金原出版，2001)



各7図-1. 肝細胞がん治療アルゴリズム

* : 脈管侵襲，肝外転移がある場合には別途記載

† : 肝障害度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，金原出版，2005)

■ 予 後

肝細胞がんではがん進行度、肝障害度が予後因子となる。主な予後因子を次にあげる⁷⁾。

① がん進行度

TNM stage, 腫瘍数 (単発・多発), 腫瘍径, 血管侵襲の有無が重要な予後因子となる。特に門脈腫瘍栓は強い予後因子となっている。特に 2 cm 以下・単発では早期肝細胞がんが多く、予後良好である。

② 肝障害度

Child-Pugh 分類が強い予後因子となる。

進行度別の予後として、5 年生存率は TNM stage I 63%, stage II 45%, stage III 28%, stage IV 6%, 肝障害度別の 5 年生存率は、Child-Pugh A 46%, B 24%, C 1%と報告されている⁸⁾。

治療方法

■ 局所療法

肝切除、局所壊死療法、動脈化学塞栓療法が標準治療法として位置付けられ、肝障害度とがんの進行度 (腫瘍数、腫瘍径) に応じて選択される。

① 肝切除

最も根治性が高い局所治療であり、他の治療に優先する⁹⁾。肝障害度に応じて切除許容度が決まり、切除適応も決定される。

【適 応】

- ・肝障害度 (Child-Pugh) : A または B
- ・腫瘍数 : 3 力以下

② 局所壊死療法

切除不能例が適応となる。2 cm 以下の小さい病変では切除と同等の成績が得られることから、切除可能例でも適応可能である⁶⁾。ラジオ波焼灼療法 (radiofrequency ablation : RFA) が最も普及している。エタノール注入療法 (percutaneous ethanol injection : PEI) は RFA が困難な場合 (表面や太い血管近傍など) や RFA の補助として行われることが多い。いずれの治療でも造影 CT による確実な効果判定を行い、十分な safety margin を確保する。

【適 応】

- ・切除不能, 2 cm 以下の小病変
- ・進行度 : 腫瘍径 3 cm 以下, 腫瘍数 3 力以下
明らかな門脈腫瘍塞栓, 肝静脈腫瘍塞栓, 遠隔転移がない
- ・肝機能 : 腹水がない, あるいはコントロール可能
黄疸がない (T-Bil ≤ 3.0 mg/dl)
出血傾向がない
- ・その他 : 超音波で全体が良好に描出される
重篤な合併症がない

③ 肝動脈化学塞栓療法 (transcatheter arterial chemoembolization : TACE)

切除、局所壊死療法が適応とならない症例が適応となる。無作為化比較試験およびメタアナリシスにより無治療に比べ生存期間の延長が確認されている^{10,11)}。

epirubicin あるいは cisplatin とリピオドールのエマルジョンとゼラチンスポンジ細片を用いた塞栓が一般的である。どちらが優れているかについてのエビデンスはないが、現在両者の第Ⅲ相試験が進行中である。

2006 年 8 月、多孔性ゼラチン粒 (Gelpart[®]) が肝細胞がんに対する塞栓材として保険承認されている。

TACE 後 1~2 カ月で造影 CT による効果判定を行い、リピオドールの集積が不十分で早期濃染の残存を認める場合は追加治療を行う。

【適 応】

- ・ 切除、局所壊死療法が適応とならない
- ・ 進行度：多発例あるいは単発で径 3 cm 超
門脈 1 次分枝、本幹に腫瘍塞栓がない
- ・ 肝機能：腹水がない、あるいはコントロール可能
黄疸がない (T-Bil ≤ 3.0 mg/dl)
出血傾向がない
- ・ その他：造影剤アレルギーがない
動脈閉塞・狭窄などカテーテルの挿入に支障がない
重篤な合併症がない

④ 肝移植

肝機能不良例（肝障害度 C）かつ肝移植のミラノ基準¹⁹⁾（腫瘍数 3 個以下・腫瘍径 3 cm 以内または単発・腫瘍径 5 cm 以内、血管浸潤なし）合致例に推奨される。ミラノ基準合致例では保険適応が承認されている。

⑤ 放射線治療

陽子線や重粒子線の臨床試験が行われている^{13,14)}。局所コントロール率は、陽子線で 2 年 96%、重粒子線で 1 年、5 年それぞれ 92%、81%と良好な成績が報告されている。しかし、陽子線治療では 3 年無増悪生存率が 16%、3 年生存率が 62%、重粒子線治療では 3 年生存率が 50%と局所コントロールに比べ生存率は不良であり、課題が残されている。

肝切除、局所壊死療法、肝動脈塞栓療法では、いずれもその安全性は確立しているが、治療関連死亡や重篤な合併症の報告もある（各 7 表-7）。

肝切除、局所壊死療法の局所コントロールについては一般に良好であるが¹⁹⁻²¹⁾、他部位再発を含めた再発率は 5 年の経過観察で 70~90%程度と高率であり（各 7 表-8）¹⁹⁾、他部位再発への対応は局所治療共通の重要な課題である。これまで interferon、acyclic retinoid、vitamin K₂などの有効性を示唆する報告がみられ²²⁻²⁵⁾、interferon や retinoid による無作為化比較試験では治療群で再発抑制や生存期間の延長が示されている²²⁻²⁴⁾。しかし、いずれも症例数が少ないこと、保険適応の問題などから局所療法後の標準的な補助療法は確立していない。retinoid はその後、国内の多施設共同無作為化比較試験が、製薬会社主導の治験として実施されている。

各 7 表-7. 肝切除、局所壊死療法、動脈塞栓化学療法の治療関連死亡率、合併症発生率および主な合併症

| | 肝切除 ^{13,16)} | ラジオ波焼灼療法 ¹⁷⁾ | 動脈化学塞栓療法 ¹⁸⁾ |
|------------|-----------------------|---|-------------------------|
| 治療関連死亡率 | 1.4~2.2% | 0.3% | 0~10% |
| 重篤な合併症の発生率 | 0.3~5.6% | 2.2% | 5.6% |
| 主な合併症 | 腹腔内出血、肝不全、MRSA 腸炎 | 胆管炎・胆嚢炎、肝膿瘍、腹膜炎、敗血症、胸腔内、腹腔内、胆道内出血、消化管穿孔、肝不全、がん細胞の播種 | 肝不全、胆嚢炎、肝膿瘍、消化管出血 |

各 7 表-8. 肝切除、局所壊死療法の生存率と再発率

| | n | 3-year DFSR | 5-year DFSR | 3-year OSR | 5-year OSR | local recurrence rate | author | year |
|------------------|-----|-------------|-------------|------------|------------|-----------------------|----------|---------------------|
| PEI | 39 | 30.3% | 9.7% | 82.1% | 59.0% | 13% | Yamamoto | 2001 ¹⁹⁾ |
| hepatectomy | 58 | 44.7% | 25.7% | 84.4% | 61.5% | - | | |
| conventional PEI | 52 | 17% | - | 50% | - | 34.8% | Lin | 2004 ²¹⁾ |
| high dose PEI | 53 | 20% | - | 55% | - | 24% | | |
| RFA | 52 | 37% | - | 74% | - | 14% | | |
| RFA | 118 | 40% | - | 81% | - | 2% | Shiina | 2005 ²¹⁾ |
| PEI | 114 | 18% | - | 68% | - | 11% | | |

DFSR: disease-free survival rate, OSR: overall survival rate

■ 化学療法

化学療法は上記の局所治療が適応とならない例および遠隔転移例が適応となる。肝細胞がんに対する化学療法は肝動脈から注入する経動脈性化学療法（動注化学療法）と経静脈あるいは経口による全身化学療法に分けられる。肝細胞がんでは肝硬変など慢性肝障害を背景にもつ例が多いことから、肝障害を助長するリスクも大きい。Child-Pugh C の肝機能不良例では化学療法は禁忌である。

① 動注化学療法 (各7表-9)

切除不能な巨大腫瘍や高度門脈腫瘍塞栓例および TACE 無効例が適応となる。動注化学療法剤として epirubicin, mytomicin C, fluorouracil (5-FU) に加え、2004 年 7 月、cisplatin (アイエーコール[®]) の保険適応が承認された。最近では 5-FU+cisplatin や 5-FU+interferon で高い奏効率が報告されているが^{26),27)}、いずれも前向きな臨床試験による検証はない。動注化学療法の生存に関するエビデンスは乏しい。

② 全身化学療法

動注化学療法と同様、局所治療が適応とならない例、TACE 無効例および遠隔転移例に適応される。

従来の殺細胞性抗がん剤を用いた化学療法では、20%以上の奏効率が得られても肝機能への影響など

各7表-9. 肝動注化学療法のレジメン

(血管造影に準じた前投薬・準備を行う)

● cisplatin (アイエーコール[®])

- 調整方法
 - cisplatin (65 mg/m²) 100 mg あたり 70 ml の生理食塩水を加えて溶解する。
生理食塩水は、湯浴 (約 50℃) で加温したものをを用いて、強く振り混ぜ溶解し、溶解後は速やかに投与する。
- 腎毒性軽減のための処置
 - (1) 投与前, 1,000~2,000 ml の輸液を 4 時間以上かけて投与する。
 - (2) 投与時から投与終了後, 1,500~3,000 ml の輸液を 6 時間以上かけて投与する。
 - (3) 投与中は, 尿量確保に注意し, 必要に応じてマンニトールおよびフロセミドなどの利尿薬を投与すること。
- 有害事象, 有効性を評価し, 4~6 週毎に最高 6 回まで繰り返す。
- 禁忌
 - 重篤な腎障害のある患者。
 - 白金を含む薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者。
 - 妊婦または妊娠している可能性のある婦人。

【レジメン例】

| | | |
|---------|---|---------------|
| day 1 | ① 生理食塩液 1,000 ml | 10:00~14:00 |
| | ② 生理食塩液 100 ml + 5-HT ₂ 受容体拮抗薬 1A + dexamethasone 8 mg | 動注前に点滴 |
| | ③ cisplatin 65 mg/m ² | 20~40 分間かけて動注 |
| | ④ D-mannitol 200 ml | 1 時間で点滴 |
| | ⑤ 維持液 500 ml | 14:00~18:00 |
| | ⑥ 維持液 500 ml + 生理食塩液 500 ml | 18:00~22:00 |
| | ⑦ 維持液 500 ml | 22:00~翌朝まで |
| day 2,3 | ① 生理食塩液 100 ml + metoclopramide 2A + dexamethasone 4 mg | 30 分で点滴 |
| | ② 生理食塩液 1,000 ml | 6 時間で点滴 |
| day 4,5 | ① 生理食塩液 1,000 ml | 6 時間で点滴 |

● epirubicin

- epirubicin 60 mg/m² を 20~40 分間かけて動注。
- 有害事象, 有効性を評価し, 3~4 週毎に繰り返す。
- 総投与量が 500 mg/m² を超えないこと。
- 注意: epirubicin 50 mg/body を超えると血液毒性, 肝障害が強くなる場合があり, 注意を要する。
- 禁忌
 - 心機能異常またはその既往歴のある患者。
 - 本剤に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者。
 - 心毒性をもつ他の抗がん剤による前治療が限界量 (塩酸ドキソルピシンでは総投与量が 500 mg/m², 塩酸ダウノルピシンでは総投与量が 25 mg/kg など)。



から予後改善には反映されず²⁸⁾、標準的化学療法は確立していなかった。2007年、マルチキナーゼ阻害剤 sorafenib の国際試験により、進行肝細胞がん患者における生存期間の延長が確認され、標準治療薬として位置づけられてきている。

④ 化学療法と肝炎ウイルス治療

B 型肝炎患者の化学療法、免疫抑制剤による治療時、肝炎の再燃が生じ、ときに重症化することから、予防的な抗ウイルス薬の投与がすすめられる。化学療法施行例では HBs 抗原陽性例はもちろん、HBs 抗原陰性例や HBs 抗体陽性例でも肝炎の再燃が起こりうるので抗ウイルス治療の対象となる。lamivudine の投与は化学療法 7 日前から開始し、化学療法終了後少なくとも 12 カ月継続する²⁹⁾。また同様の抗ウイルス薬の entecavir は耐性株の出現が少なく、lamivudine に変えてもよい。現時点では B 型肝炎患者での予防的投与の明確なガイドラインはなく、肝炎の専門家と連携しながらの対応が必要である。

C 型肝炎者の化学療法では C 型肝炎の制御を目的とした interferon などの抗ウイルス治療は、通常行わない。

最新の動向

分子標的治療薬による臨床試験が多く行われている。2007 年、RAF キナーゼ、VEGFR-1-3、PDGFR- β (などを標的とするマルチキナーゼ阻害薬 sorafenib のプラセボコントロールによる無作為化比較試験 SHARP trial の結果が報告され、無治療群に比べ治療群で初めて生存期間の延長が確認された (各 7 表-10)³⁰⁾。薬物関連の有害事象 (副作用) は 13% に認め、主なものは下痢、手足皮膚反応、などであり、肝障害の頻度は 1% 未満であった。この結果により、2007 年 10 月、11 月と欧米で相次いで肝細胞がんに適応が承認された。わが国では肝細胞がんに対する第 I 相試験が行われ、欧米と同じ推奨用量が示されている (各 7 表-11)³¹⁾。わが国でも 2009 年 5 月、適応が承認され、今後、進行肝細胞がんに対する全身化学療法の標準治療として位置づけられるものと考えられる。

各 7 表-10. 進行肝細胞がん患者における sorafenib とプラセボの無作為化第 III 相試験 (SHARP trial)

| | sorafenib | プラセボ | HR (sorafenib/プラセボ) | p 値 |
|-------------------------------------|-----------|--------|------------------------|----------|
| n | 299 | 303 | | |
| median overall survival | 10.7 mo | 7.9 mo | 0.69 | 0.0006 |
| time to progression | 5.5 mo | 2.8 mo | 0.58 | 0.000007 |
| overall response PR | 2.3% | 0.7% | | |
| SD | 71% | 67% | | |
| PD | 18% | 67% | | |
| progression-free rate at 4 month | 62% | 42% | | |
| serious adverse event (SAE) | 52% | 54% | | |
| drug-related treatment emergent SAE | 13% | 9% | | |

(文献 30) より)

各 7 表-11. 肝細胞がんに対する sorafenib の投与量・減量・有害反応

| | |
|--------|---|
| 用法・用量 | 【治療開始時】 一回 400 mg, 朝, 夕食後一日 2 回, 連日内服 |
| 減 量 | CTCAE v3.0 の Grade 3 あるいは継続困難な有害事象が出現した場合は中止。有害事象が改善後、治療継続のメリットを判断して減量再開する。 |
| | 【減量：第一段階】 一回 400 mg, 朝または夕食後一日 1 回, 連日内服 |
| | 【減量：第二段階】 一回 400 mg, 朝または夕食後一日 1 回, 隔日内服 |
| 主な有害反応 | 手足皮膚反応、皮疹、下痢、高血圧、食欲低下、脱毛、悪心、血清リパーゼ・アミラーゼ上昇、間質性肺炎、など |

2 | 肝内胆管がん Intrahepatic Cholangiocarcinoma

診断

肝内胆管がんは肉眼所見の反映として、境界不整な腫瘍、辺縁の濃染所見、超音波では辺縁低エコー帯を認める。腫瘍末梢側の胆管拡張を伴うことが多い。病理組織学的には腺がんであり、消化管がんなど他の腺がんからの転移性肝がんとの鑑別が必要である。切除不能例では組織生検による診断が必須である。

Stage (病期)分類・治療選択・予後

UICC による TNM 分類では、原発性肝がんとして肝細胞がんと同じ分類が用いられる。

外科切除が唯一の根治的治療法であり、標準治療である。しかし、肝細胞がんの肝硬変のような高危険群がみられず、早期症状に乏しい。そのため早期発見が難しく、切除不能の場合が多い。

切除不能例の治療法としては放射線療法、化学療法が行われるが、十分なエビデンスはない。

切除後の予後因子は、切除断端のがん陽性、リンパ節転移、血管浸潤、腫瘍数などが報告されている^{32,33)}。化学療法は胆道がんとして行われることが多い(「各論 8. 胆道がん」の項を参照)。

治療方針のまとめ

【肝細胞がん】

| Stage (UICC) | サブグループ | 1st line の治療方法・レジメン | 文献 |
|--------------|--------------|--|-------------------|
| I | ≤ 3cm, 単発 | 切除, 局所壊死療法>肝移植(肝機能低下例) | 6, 7, 12) |
| | > 3cm, 単発 | 切除>肝動脈化学塞栓療法>肝移植(肝機能低下例, ≤ 5cm) | 6, 7, 10, 11, 12) |
| II | 単発かつ血管浸潤あり | 切除 | 6, 7) |
| | 多発かつ≤ 5cm | 肝動脈化学塞栓療法>肝移植(肝機能低下例, ≤ 3cm かつ3個) | 10, 11, 12) |
| III A | — | 肝動脈化学塞栓療法 ¹⁾ 全身化学療法(sorafenib) ¹⁾ | 10, 11) 30) |
| III B | — | 切除>肝動脈化学塞栓療法, 全身化学療法(sorafenib) | 6, 7) |
| III C | リンパ節転移 1~2 個 | 切除 | 6, 7) |
| | 多発リンパ節転移 | 全身化学療法(sorafenib) | 30) |
| IV | 孤立性転移 | 切除 | 6, 7) |
| | 多発転移 | 全身化学療法(sorafenib) | 30) |

* : 巨大腫瘍、高度門脈塞栓、肝静脈塞栓ではリスクが大きく、日本では動注化学療法がしばしば行われる：cisplatin (アイエーコール[®]) 65mg・m²、肝動脈内のカテーテルから 20~40 分で投与。4~6 週毎、4~6 回まで。

** : sorafenib : 800 mg・day, 朝夕分 2, 連日
sorafenib : 1 回 400mg, 朝, 夕食後 1 日 2 回, 連日内服

【肝内胆管がん】

| Stage (UICC) | 1st line の治療方法・レジメン | 文献 |
|--------------|----------------------|---------------------|
| I | 切除 | 32, 33), (胆道 3, 15) |
| II | 切除>全身化学療法 | (胆道 3, 15, 21~25) |
| III A | 切除>全身化学療法 | (胆道 3, 15, 21~25) |
| III B | 切除>全身化学療法 | (胆道 3, 15, 21~25) |
| III C | 全身化学療法 : GEM or TS-1 | (胆道 23~25) |
| IV | 全身化学療法 : GEM or TS-1 | (胆道 23~25) |

GEM : gemcitabine

1,000 mg・m², 30 分で点滴静注, 週 1 回, 3 週投与, 1 回休薬, 4 週毎に繰り返す。

TS-1 : tegafur・gimeracil・oteracil potassium

初回投与 (1 回量) を体表面積に合わせて 40mg~60mg・回。朝食後および夕食後の 1 日 2 回, 28 日間連日経口投与し, その後 14 日間休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。1 回投与量は 80 mg・m² (S < 1.25 m² : 80mg, 1.25 ≤ S < 1.5 m² : 100mg, S ≥ 1.5 m² : 120mg・body・day)。

[参考文献]

- 1) 財団法人がん研究振興財団：がんの統計2008年版。(http://www.fpcr.or.jp/publication/pdf/statistics2008.pdf)
- 2) 日本肝癌研究会追跡調査委員会. 第17回全国原発性肝癌追跡調査報告(2002-2003). 肝臓, 48 : 117-140, 2007.
- 3) Okuda K, Takayasu K : Primary malignant tumors of the liver. Hepatobiliary disease. Edited by Okuda K. Blackwell Science, 343-389, 2001.
- 4) TNM Classification of malignant tumours. Sixth edition. Liver. UICC. Ed Sobin LH, Wittekind Ch, 82-83, Wiley-Liss, New York, 2002.
- 5) 日本肝癌研究会：臨床・病理 原発性肝癌取扱い規約. 2000年11月第4版. 金原出版, 2001.
- 6) 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年版. 金原出版, 2005.
- 7) Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al : Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. J Hepatol, 35 : 421-430, 2001.
- 8) Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al : Transection of the esophagus for bleeding esophageal varices. Br J Surg, 60 : 646-654, 1973.
- 9) Kudo M, Chung H, Osaki Y : Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score) : its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). J Gastroenterol, 38 : 207-215, 2003.
- 10) Llovet JM, Real MI, Montana X, et al : Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma : a randomized controlled trial. Lancet, 359 : 1734-1739, 2002.
- 11) Llovet JM, Bruix J : Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma : Chemoembolization improves survival. Hepatology, 37 : 429-442, 2003.
- 12) Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al : Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N Engl J Med, 334 : 693-699, 1996.
- 13) Kawashima M, Furuse J, Nishio T, et al : A phase II study of radiotherapy employing proton beam for hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol, 23 : 1839-1846, 2005.
- 14) Kato H, Tsujii H, Miyamoto T, 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.
- 15) Kanematsu T, Furui J, Yanaga K, et al : A 16-year experience in performing hepatic resection in 303 patients with hepatocellular carcinoma : 1985-2000. Surgery, 131 : S153-158, 2002.
- 16) Makuuchi M, Sano K : The surgical approach to HCC : our progress and results in Japan. Liver Transpl, 10 : S46-52, 2004.
- 17) Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, et al : Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation : complications encountered in a multicenter study. Radiology, 226 : 441-451, 2003.
- 18) Camma C, Schepis F, Orlando A, et al : Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma : meta-analysis of randomized controlled trials. Radiology, 224 : 47-54, 2002.
- 19) Yamamoto J, Okada S, Shimada K, et al : Treatment strategy for small hepatocellular carcinoma : comparison of long-term results after percutaneous ethanol injection therapy and surgical resection. Hepatology, 34 : 707-713, 2001.
- 20) Lin SM, Lin CJ, Lin CC, et al : Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma < or = 4cm. Gastroenterology, 127 : 1714-1723, 2004.
- 21) Shiina S, Teratani T, Obi S, et al : A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. Gastroenterology, 129 : 122-130, 2005.
- 22) Muto Y, Moriwaki H, Ninomiya M, et al : Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, polyprenoic acid, in patients with hepatocellular carcinoma. Hepatoma Prevention Study Group. N Engl J Med, 334 : 1561-1567, 1996.
- 23) Ikeda K, Arase Y, Saitoh S, 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.
- 24) Kubo S, Nishiguchi S, Hirohashi K, 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 Intern Med, 134 : 963-967, 2001.
- 25) Habu D, Shiomi S, Tamori A, et al : Role of vitamin K₂ in the development of hepatocellular carcinoma in women with viral cirrhosis of the liver. JAMA, 292 : 358-361, 2004.
- 26) 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.
- 27) 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.

- 28) Yeo W, Mok TS, Zee B, et al. A randomized phase III study of doxorubicin versus cisplatin·interferon alpha-2b/doxorubicin fluorouracil (PIAF) combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst*, 97 : 1532, 2005.
- 29) Kohrt HE, Ouyang L, Keeffe EB : Systematic review : lamivudine prophylaxis for chemotherapy induced reactivation of chronic hepatitis B virus infection. *Aliment Pharmacol Ther*, 24 : 1003-1016, 2006.
- 30) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al : Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*, 359: 378-390, 2008.
- 31) Furuse J, Ishii H, Nakachi K, et al : Phase I study of sorafenib in Japanese patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci*, 99 : 159-165, 2008.
- 32) Valverde A, Bonhomme N, Farges O, et al : Resection of intrahepatic cholangiocarcinoma : a Western experience. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 6 : 122-127, 1999.
- 33) Inoue K, Makuuchi M, Takayama T, et al : Long-term survival and prognostic factors in the surgical treatment of mass-forming type cholangiocarcinoma. *Surgery*, 127 : 498-505, 2000.

古瀬純司

7

2

肝・胆・膵

1

原発性肝がん

原発性肝がんは多彩な病理組織型を呈するが、約 94 % が肝細胞がん、約 4 % が肝内胆管がん、ほとんどがこの 2 型である。肝細胞がんは C 型肝炎や B 型肝炎など慢性肝疾患に合併することが多く、肝障害度はがんの進行度とともに治療選択において重要な因子となる。肝細胞がんでは肝切除、ラジオ波焼灼療法、肝動脈化学塞栓療法など、局所治療がほとんどの患者に対して初回治療として行われる。これらの局所治療で制御できない場合、肝外転移のある場合は薬物療法の適応となり、最近、大規模な第Ⅲ相試験の結果、ソラフェニブによる薬物療法が標準治療として位置づけられている。肝内胆管がんでは切除が第 1 選択の治療であり、切除不能あるいは再発例では薬物療法が行われる。薬物療法は胆道がんと同様にゲムシタピンあるいは S-1 が多く用いられている。

1) 概要

わが国における原発性肝がんの罹患数は、2002 年で 40,604 人、死亡数は 2006 年で 33,662 人であり、男女別罹患数は男性 27,876 人、女性 12,728 人と男性が約 2 倍である。がん年齢調整死亡率の年次推移では、1990 年前半まで増加していたが、男女とも 1995 年以降減少傾向を認めている。

原発性肝がんの病理分類では、肝細胞がんが約 94 % を占め、次いで肝内胆管がんが 4 % と多く、その他の混合型、胆管嚢胞腺がんなどは 1 % 未満である。肝細胞がんの背景肝病変として 80 % 以上に肝硬変または慢性肝炎を有し、HCV 抗体陽性 69.6 %、HBs 抗原陽性 15.5 % とほとんどに C 型および B 型肝炎ウイルスの感染を認めている。アルコール、原発性胆汁性肝硬変など原因にかかわらず肝硬変からは肝細胞がんの発症を認め、また非アルコール性脂肪肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis: NASH) からの発症も問題となっている。

肝細胞がんは肝細胞に類似した組織・細胞形態を示し、肉眼的には小結節境界不明瞭型、単純結節型、単純結節周囲増殖型、多結節癒合型、浸潤型に分けられる。しばしば門脈や肝静脈に浸潤し、腫瘍塞栓を形成する。血行性による肝内転移と、新たながんの発生による多中心性発生の再発様式がある。

肝内胆管がんは肝炎ウイルスとの強い関連はなく、肝硬変の併存もほとんどないが、HCV 抗体陽性者が約 19 % で関連が認められる。肉眼的には腫瘤形成型、胆管浸潤型、胆管内発育型に分けられる。組織型は基本的に腺がんである。

2) 臨床症状・所見

肝細胞がん自体による症状は、通常、進行するまで認められない。肝細胞がんの症状は、慢性肝炎や肝硬変など慢性肝疾患による症状や症候とがん自体によるものに整理できる (表 1)。

肝内胆管がんも早期には症状を認めず、胆管閉塞による黄疸、リンパ節転移など肝外転移による疼痛が初発症状となることが多い。検診などでの血液検査上胆道系酵素の異常、スクリーニングの超音波検査で肝内胆管の拡張や肝腫瘍の検出を契機に診断されることも少なくない。

3) 診断

(1) 肝細胞がん

肝細胞がんはほとんどが肝硬変など慢性肝疾患を背景にもち、その経過観察中に発見されることが多い。早期診断のためには B 型肝炎、C 型肝炎患者では 3～6 カ月ごとの腫瘍マーカーと超音波あるいは dynamic CT/MRI による経過観察が必要である。

表1 肝細胞がんの症状・症候

| | |
|-------------------|---|
| 1. 肝機能障害に基づく症状・症候 | 倦怠感, 腹水, 肝性脳症, 黄疸など |
| 2. 門脈圧亢進による症候 | 食道・胃静脈瘤破裂による消化管出血, 腹水, 肝性脳症. 高度門脈腫瘍栓例において頻度が高い |
| 3. がん自体による症状 | |
| 1) 腹腔内への破裂 | 肝表面の病変では肝破裂による腹腔内出血を認める場合がある. 突然の腹痛, 貧血, 大量出血ではショック状態となる. 緊急に動脈塞栓療法を行う必要がある |
| 2) 肝内病変の進行による症状 | 腹部圧迫感, 腹部膨満感, 疼痛など |
| 3) 肝外転移による症状 | 骨転移による疼痛, 脊椎転移による神経症状, 肺転移による呼吸症状, リンパ節転移による疼痛など |

肝細胞がんの腫瘍マーカーとして α -fetoprotein (AFP), PIVKA-II (protein induced by vitamin K absence or antagonist-II), AFP レクチン分画 (AFP-L3) の3種類が広く用いられている. 腫瘍サイズが小さいほど感受性は低下する傾向があり, 早期診断には限界がある. AFP+PIVKA-IIあるいはPIVKA-II+AFP-L3など組み合わせることにより感受性や特異度が向上し, 2種類以上の腫瘍マーカーを測定することが推奨されている.

肝細胞がんは動脈由来の豊富な腫瘍内新生血管が特徴であり, 造影剤を用いた検査 (造影超音波, dynamic CT, dynamic MRI, 血管造影, 動脈造影CT) による造影パターンから診断が可能である. 典型的な画像所見 (動脈相で濃染し, 造影後期相で低吸収域を示す結節性病変) およびAFPの上昇を認める場合には, 組織病理学的診断は必要ないというコンセンサスが得られている. むしろ, 腫瘍の穿刺によるがん細胞の播種のリスクを避けるべきである. 2 cm以下の小病変や腫瘍濃染像が認められない場合 (早期肝細胞がん, 一部の高分化肝細胞がん) は, 確定診断のため組織生検が必要である.

肝細胞がんの鑑別診断としては限局性結節性過形成 (focal nodular hyperplasia: FNH), 血管筋脂肪腫, 血管腫, 肝細胞腺腫, 一部転移性肝がんなど腫瘍濃染を認める腫瘍があげられる.

(2) 肝内胆管がんの診断

肝内胆管がんは肉眼所見の反映として, 境界不整な腫瘍, 辺縁の濃染所見, 超音波では辺縁低エコー帯を認める. 腫瘍末梢側の胆管拡張を伴うことも多い. 病

表2 原発性肝がんのTNM分類 (UICC)

| | | | |
|------------|-------|-------|----|
| Stage I | T1 | N0 | M0 |
| Stage II | T2 | N0 | M0 |
| Stage IIIA | T3 | N0 | M0 |
| Stage IIIB | T4 | N0 | M0 |
| Stage IIIC | Any T | N1 | M0 |
| Stage IV | Any T | Any N | M1 |

T1: Solitary without vascular invasion

T2: Solitary with vascular invasion or multiple ≤ 5 cm

T3: Multiple > 5 cm or invades major branch of portal or hepatic vein

T4: Invades adjacent organs other than gallbladder or perforates visceral peritoneum

N1: Regional

理組織学的には腺がんであり, 消化管がんなど他の腺がんからの転移性肝がんとの鑑別が必要である. 切除不能例では組織生検による診断が必須である.

4) 治療

(1) 病期分類

肝細胞がんおよび肝内胆管がんを含めた原発性肝がんの進行度は, 腫瘍径・腫瘍数・血管浸潤によるT因子, リンパ節転移のN因子および遠隔転移のM因子から分類され, 国際分類のUICCのTNM分類 (表2) とわが国の原発性肝癌取扱い規約の進行度分類が用いられる. 肝細胞がんではがんの進行度と同時に肝障害度が治療選択や予後に大きくかわる. 肝障害度の評価はChild-Pugh分類 (表3) と原発性肝癌取扱い規約の肝障害度があるが, 最近では国際的な臨床試験も多くChild-Pugh分類が多く用いられてきている.

(2) 予後

肝細胞がんではがん進行度, 肝障害度が予後因子となる. がん進行度としては, TNM stage, 腫瘍数 (単発・多発), 腫瘍径, 血管侵襲の有無が重要な予後因子となる. とくに門脈腫瘍塞栓は強い予後因子となっている. 日本肝癌取扱い規約によるTNM stage別の5年生存率はstage I 65%, stage II 58%, stage III 40%, stage IV 19%であり, とくに2 cm以下・単発では早期肝細胞がんが多く, 予後良好である. 肝障害度としてChild-Pugh分類別の5年生存率は, Child-Pugh A 53%, B 36%, C 0%と報告され, 強い関連を認めている.

肝内胆管がんの切除後予後因子としては, 切除断端のがん陽性, リンパ節転移, 血管浸潤, 腫瘍数などが

表3 Child-Pugh分類

| 項目 | ポイント | 1点 | 2点 | 3点 |
|------------------|------|------|---------|--------|
| 脳症 | | なし | 軽度 | ときどき昏睡 |
| 腹水 | | なし | 少量 | 中等量 |
| 血清ビリルビン値 (mg/dL) | | <2.0 | 2.0~3.0 | >3.0 |
| 血清アルブミン値 (g/dL) | | >3.5 | 2.8~3.5 | <2.8 |
| プロトロンビン時間延長 (秒) | | <4 | 4~6 | >6 |
| (INR) | | <1.7 | 1.7~2.3 | >2.3 |

Child-Pugh分類A:5~6点, B:7~9点, C:10~15点

報告されている。

(3) 治療

① 肝細胞がんに対する治療

肝細胞がんに対する治療選択はがんの進行度と肝障害度に応じて決められ、肝癌診療ガイドラインによる肝細胞がん治療アルゴリズムが示されている(図1)。基本的にはChild-Pugh Cなど肝機能不良例は肝移植を除き治療適応にならない。肝細胞がんでは肝外転移が少ないこと、肝内病変のコントロールが肝機能維持につながるなどから、局所治療が優先される。肝切除、局所壊死療法、肝動脈化学塞栓療法が標準治療法として位置づけられる。

a. 肝切除

もっとも根治性が高い局所治療であり、他の治療に優先する。肝障害度に応じて切除許容量が決まり、切除適応も決定される。一般的な切除適応は、Child-Pugh AまたはB、腫瘍数3カ所以下としてコンセンサスが得られている。

b. 局所壊死療法

切除不能例が適応となる。3 cm以下、3病変以内が一般的な適応としてコンセンサスが得られている。2 cm以下の小さい病変では切除と同等の成績が得ら

れることから、切除可能例でも適応可能である。方法として、エタノール注入療法、マイクロ波凝固療法、ラジオ波焼灼療法(radiofrequency ablation: RFA)などが行われているが、RFAがもっとも普及している。いずれの治療でも造影CTによる確実な効果判定を行い、十分なsafety marginを確保することが重要である。

c. 肝動脈化学塞栓療法(transcatheter arterial chemo-embolization: TACE)

切除、局所壊死療法が適応とならない症例が適応となる。無作為化比較試験により、無治療に比べ生存期間の延長が確認されている。

エピルビシンあるいはシスプラチンとリピオドールのエマルジョンとゼラチンスポンジ細片を用いた塞栓が一般的である。2006年8月、多孔性ゼラチン粒が肝細胞がんに対する塞栓材として保険承認されている。TACE後1~2カ月で造影CTによる効果判定を行い、リピオドールの集積が不十分で早期濃染の残存を認める場合は追加治療を行う。

d. 肝移植

肝機能不良例(肝障害度C)かつ肝移植のミラノ基準(腫瘍数3個以下・腫瘍径3 cm以内または単発・腫瘍径5 cm以内、血管浸潤なし)合致例に推奨される。ミラノ基準合致例では保険適応が承認されている。

e. 放射線治療

陽子線や重粒子線の臨床試験が行われている。局所コントロール率は、陽子線で2年96%、重粒子線で1年、5年それぞれ92%、81%と良好な成績が報告されている。しかし、陽子線治療では3年無増悪生存率が16%、3年生存率が62%、重粒子線治療では3年生存率が50%と局所コントロールに比べ生存率は不良であり、課題が残されている。

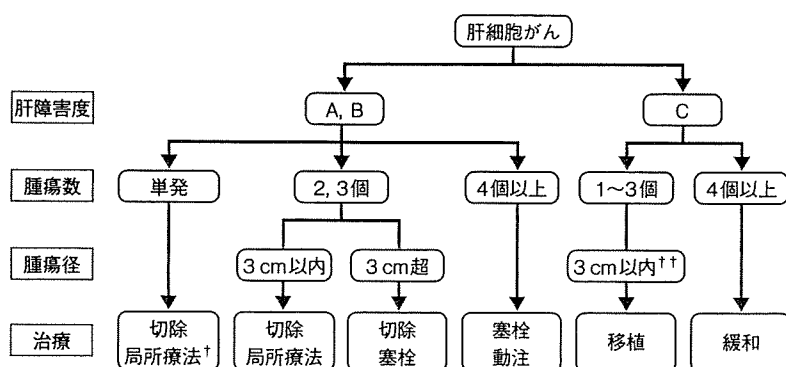


図1 肝細胞がん治療アルゴリズム

* 脈管侵襲、肝外転移がある場合には別途記載

† 肝障害度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

肝癌診療ガイドライン2005年版(金原出版)引用改変

肝細胞がんでは肝外転移として骨転移をしばしば認める。疼痛緩和治療として放射線治療が適応される。

f. 薬物療法

薬物療法は、上記の局所治療が適応とならない例および肝外転移例が適応となる。肝細胞がんに対する薬物療法は、肝動脈から注入する経動脈性薬物療法（動注薬物療法）と経静脈あるいは経口による全身薬物療法に分けられる。child-pugh Cの肝機能不良例では薬物療法は原則として禁忌である。

動注薬物療法は、切除不能な巨大腫瘍や高度門脈腫瘍塞栓例およびTACE無効例が適応となる。動注薬物療法剤としてエピルビシン、5-FU、シスプラチンなどが用いられ、特に低用量5-FU+シスプラチンや5-FU+インターフェロンが頻用されている。

全身薬物療法は、これまでシスプラチン+インターフェロン+ドキシルビシン+5-FU (PIAF regimen) など20%以上の奏効率が得られたレジメンも認められているが、標準治療は確立していなかった。2007年、RAFキナーゼ、VEGFR-1-3、PDGFR- β などを標的とするマルチキナーゼ阻害薬ソラフェニブのプラセボコントロールによる無作為化比較試験の結果が報告され、無治療群に比べ治療群で初めて生存期間の延長が確認された。治療関連の重篤な有害事象 (Grade 3) は下痢 (8%)、手足皮膚反応 (8%)、高血圧 (2%)、腹痛 (2%) であった。今後肝外転移を有する例や局所治療が適応にならない進行例に対する標準治療として位置づけられるものと考えられる。

B型肝炎患者の薬物療法、免疫抑制剤による治療では、肝炎の再燃が生じ、ときに重症化することから、予防的な抗ウイルス薬の投与が勧められる。薬物療法施行例ではHBs抗原陽性例はもちろん、HBs抗原陰性例やHBs抗体陽性例でも肝炎の再燃が起こりうるため、ラミブジンあるいはエンテカビル抗ウイルス治療の予防治療が推奨される。C型肝炎患者の薬物療法ではIFNなどの抗ウイルス治療は通常行わない。

② 肝内胆管がんに対する治療

肝内胆管がんでは外科切除が唯一の根治的治療法であり、標準治療であるが、実際には切除不能の場合が少なくない。切除不能例の治療法としては放射線治療、薬物療法が行われるが、肝内胆管がんのみでの臨床試験はなく、十分なエビデンスは確立していない。薬物療法は胆道がんと同様に、ゲムシタピンやS-1

を用いたレジメンが使われている。

(4) 副作用、合併症

肝細胞がん標準治療として行われている肝切除、局所壊死療法、肝動脈化学塞栓療法では、いずれもその安全性は確立しているが、治療関連死亡や重篤な合併症も認められている。重篤な合併症は、肝不全、肝・胆道の感染、腹腔内、胆管、消化管への出血などである。

(5) 予防

B型およびC型肝炎の制御が肝細胞がんの予防につながる。すでにB型肝炎の免疫グロブリンやHBワクチンによりB型肝炎キャリアの新規発生は大幅に抑えられている。C型肝炎についても輸血でのスクリーニングや医療機器の使い捨て器具が徹底され、新規患者の抑制につながっている。

C型肝炎肝硬変からの肝細胞がんの発症予防として、インターフェロンが有用である。C型肝炎肝硬変患者を対象としたインターフェロンによる無作為化比較試験では、肝細胞がんの発症がインターフェロン群4%、コントロール群38%と報告されている。

●この項の キーポイント

- 原発性肝がんのほとんどを占めるのは肝細胞がんであり、多くはC型およびB型肝炎の感染に起因する慢性肝疾患から発症する。
- 肝細胞がんの診断は、造影剤による早期濃染と後期相のwash outが特徴的である。
- 肝内胆管がんは原発性肝がんの4%を占める腺がんであり、肝細胞がんとはまったく異なる。
- 肝細胞がんの治療はがんの進行度と肝障害度によって選択され、切除、ラジオ波による局所治療、肝動脈化学塞栓療法が標準治療である。
- 局所治療が適応にならない、あるいは肝外転移のある肝細胞がんでは全身薬物療法が適応になり、ソラフェニブで生存期間の延長が確認されている。
- 肝内胆管がんは切除術が第1選択の治療となるが、切除断端のがん陽性、リンパ節転移、血管浸潤、腫瘍数が予後因子となる。
- 切除不能肝内胆管がんでは全身薬物療法が適応となるが、標準治療は確立していない。現状ではゲムシタピンあるいはS-1が用いられる。

(古瀬純司)