

6. 肝障害(ウイルス性肝炎増悪を含む)

近年、抗悪性腫瘍薬の進歩に伴い、多様な分子標的治療薬を含めた抗癌剤が併用される機会は飛躍的に増加している。肝臓はそれら抗悪性腫瘍薬を代謝することにより、さまざまな程度の肝障害を引き起こすこととなる。また、以前よりB型肝炎ウイルス(HBV)キャリアに対し、ステロイドを併用した化学療法を施行し、HBVの急激な再活性化(reactivation)により致死的な重症肝炎を呈したという報告がなされている。さらに、これまでHBV既往感染とされてきたHBs抗原陰性でHBc抗体ないしHBs抗体陽性例でも、肝臓や末梢血単核球中に低レベルながらHBV-DNAが長期間持続的に存在することが明らかになったことから¹⁾²⁾、このような既往感染例からも重症肝炎を発症する“de novo B型肝炎”に対しても注意が必要となっている³⁾。これらの背景を含め、本稿では肝障害とその対策について述べる。

I 血管新生阻害薬による肝障害の分類

① 肝細胞障害性

抗腫瘍薬が直接的に肝細胞に対して障害性を有する血管新生阻害薬およびその代謝産物による障害、または胆汁に排泄され胆道系を傷害することに起因する。

② 肝炎ウイルスの再活性化による肝障害

抗腫瘍薬による免疫抑制効果が引き金となり、肝炎ウイルスの再活性化によって肝障害が引き起こされる場合。HCVの再活性化による肝障害は症例報告にとどまり、化学療法との関連は十分に明らかにされていない。一方、HBVの再活性化はしばしば報告され、重篤な経過をたどることも多く、注意を要する³⁾。

II 各薬剤に特徴的な肝障害

現在、化学療法において使用される血管新生阻害薬は下記の3つである。

① 抗VEGF抗体薬；ベバシズマブ(商品名：アバスタチン)

② マルチキナーゼ阻害薬；スニチニブ(商品名：スーテント)

③ マルチキナーゼ阻害薬；ソラフェニブ(商品名：ネクサバル)

これらは腫瘍血管新生を中心的に制御することが明らかとなった、VEGFとその受容体群に作用する薬剤である。抗VEGF抗体はVEGF自体の中和抗体であり、マルチキナーゼ阻害薬は、チロシンキナーゼファミリーに属するVEGF受容体(VEGFR)の下流でシグナル伝達を特異的にブロックすることで抗腫瘍効果を呈するため⁴⁾、同じ血管新生阻害薬の範疇にあっても、組成も作用点も異なる物質と考えるべきである。以下、各薬剤について個別に詳細を述べる。

(1) ベバシズマブ(アバスタチン)

この薬剤自体は抗VEGF中和抗体であり、細胞内への直接的なシグナル伝達経路を阻害するものではないため、ほか二者と比較しても細胞障害性は比較的少ない。grade 3以上の有害事象の中にも肝障害は含まれていない⁵⁾。むしろ肝類洞血管領域(sinusoidal lesion)の拡張や線維化など、オ

キサリプラチンによって起こる「オキサリプラチン関連肝障害(Ox-associated liver damage)」の程度は、ベバシズマブ併用群で非併用群に比べて有意に軽度であった。ベバシズマブ自体に肝庇護作用があるのではないが、FOLFOX など Ox-based の抗癌剤との併用はむしろ肝障害の頻度を下げると報告されている⁶⁾。

(2) スニチニブ(スーテント)

スニチニブは c-kit, VEGFR, PDGFR を標的とした分子標的治療薬であり、当初イマチニブ耐性の消化管間質腫瘍(GIST)に対する分子標的治療薬として有効性が証明され⁷⁾、さらに腎細胞癌においてサイトカイン療法を上回る効果が報告された⁸⁾。市販後使用成績中間報告では、有害事象が発現したのは95%であるが、そのうち肝機能異常は9%を占め、重篤な有害事象はこのうち2%で、全例腎細胞癌患者であった。このうちCTCAE grade 3以上の有害事象には肝障害は含まれておらず、スーテントに関して肝障害の出現の確率は比較的低いものであろう。欧米では肝細胞癌に対する有効性の検討も行われており、良好な成績を示している⁹⁾。

特定使用成績調査中間報告(2010年5月)によると、安全性解析対象655例中作用全体の発現率は624例(95.2%)、そのうち肝機能異常は比較的少なく60例(9.1%)、そのほかには血中ビリルビン増加、肝障害、高アンモニア血症が続いた。さらに重篤な有害事象とされているのはこのうち14例(2.1%)で、全例腎細胞癌患者であった。重篤な肝胆道系障害の転帰のうち、消失・回復例280件中4例(0.6%)、未回復は5例(0.7%)であった。

(3) ソラフェニブ(ネクサバル)

ソラフェニブは raf, VEGFR, PDGFR を中心としたマルチキナーゼ阻害薬であり、腎細胞癌と肝細胞癌に対して適応が承認されている。特に肝細胞癌症例では肝機能不良もしくは予備能の低い状態が多く、肝障害の出現は常に念頭に置いておかなければならない。肝細胞癌に保険適応となつてから約2,000例の肝細胞癌患者に対して投与した時点で安全性情報として重篤な肝障害の注意が報告されている(2009年11月)。その内訳は肝不全7例、肝性昏睡・肝性脳症28例、肝不全・肝性脳症併発1例(計36例)、うち12例の死亡例であった。その結果、肝細胞癌の患者に対して投与する際に以下のような注意が喚起されている。

- ① 定期的な肝機能検査を行い、異常が認められた場合は速やかに減量もしくは休薬する。
- ② 肝不全・肝性脳症はほとんどが肝硬変の患者にみられているが Child-Pugh A でも発現している例もあり、投与開始から2週間以内と比較的早期の発現例があるため、投与前後での血中アンモニア濃度の測定や意識障害などの臨床症状の有無を観察しながら投与する。市販後の副作用調査(2010年1月)においては、肝胆道系障害は肝機能異常(135件/重篤16例)、血中ビリルビン増加(39/1)、肝障害(37/16)、肝性脳症(29/29)、黄疸(20/11)という結果で、これらは他の有害事象に比べて決して突出しているわけではない。しかしながら腎細胞癌と違い、肝細胞癌患者ではそのほとんどが慢性肝炎もしくは肝硬変に至った症例であり、またその適応も切除不能の肝細胞癌であることから治療開始の時点ですでに肝機能が脆弱な足場での治療が求められる。そのため意識状態や黄疸の有無といった診察はもちろんのこと、血液検査、腹部超音波検査などで肝機能を定期的に観察し、重篤な肝障害に至るのを避けるよう努めるべきであり、万一起こった場合には速やかにその障害の程度に応じた適切な肝庇護治療を開始すべきである。

(4) イマチニブ(グリベック)

イマチニブは bcr-Abl, KIT, PDGFR のチロシンキナーゼを特異的に阻害する。そのためフィ

ラデルフィア染色体が陽性となる CML と (Ph+) ALL, そして c-kit 遺伝子異常のある消化管間質腫瘍(GIST)に対して適応となっている。2004年の市販後調査の結果では, GIST および CML の全収集副作用 377 例 1,056 件の副作用報告のうち, 肝胆道系障害は 2.5%と低く, かつそのほとんどが非重篤なものであった。さらに 2008年 11月の特定使用成績調査の報告においても, 全症例 442 例 1,200 件中, 肝障害は 31 例(7.0%)を示した。これらの結果からイマチニブによる肝障害の頻度は低いといえる。

(5) ニロチニブ(タシグナ)

ニロチニブはイマチニブよりも Bcr-Abl チロシンキナーゼに対し高親和性を有するチロシンキナーゼ阻害薬であり, イマチニブ耐性または抵抗性の慢性期・移行期 CML に適応になっている。2010年に報告された市販直後調査の結果で, 副作用集計 255 例 763 件のうち, 肝胆道系障害に関する有害事象の報告は 3 番目に多く, 90 例 129 件とやや目立つが, 82.9%は非重篤であった。最も多かったものが血中ビリルビン上昇であり, 肝胆道系酵素の臨床検査値の上昇が主なものであった。ニロチニブ使用の際には血中ビリルビン値に気を付けなければならないが, 胆汁うっ滞やその他実際の肝障害との鑑別には他の肝胆道系酵素値との比較や画像所見を参考にしようえて経過観察することが必要である。

(6) ダサチニブ(スプリセル)

ダサチニブもニロチニブと同様にイマチニブ耐性または抵抗性の CML に対して 2009年に適応となったマルチキナーゼ阻害薬である。2010年 6月時点における使用成績調査の中間解析結果報告によると 838 症例のうち有害事象は 673 例 2,527 件みられ, 肝機能異常や肝障害を含む肝胆道系障害は 57 例(6.8%), うち grade 3 以上は 9 例(1.1%)と比較的少なく, 生化学的検査でも肝胆道系酵素の上昇は 0.1~0.2%前後と少なかった。

(7) エベロリムス(アフィニトール)

エベロリムスは 2010年 1月に切除不能の腎細胞癌に対して適応となった。作用機序はセリン・スレオニンキナーゼの一つである mTOR を阻害することで抗腫瘍効果を呈する, mTOR 阻害薬である。VEGF の産生や血管内皮細胞の増殖に関与しているが, まだ不明な点も多い。先行して免疫抑制剤として使用されており, 免疫抑制作用を併せもつため, HBV の再活性化を誘導する可能性がある。2008年にまとめられた国際共同臨床試験における副作用報告(274 例)では胃腸障害が最も多く, 臨床検査値での異常で γ -GTP の上昇 11 例(4.0%), トランスアミナーゼ値上昇が 4 例(1.5%), 3 例(1.1%), 肝障害は 1 例(0.4%)ときわめて少なかった。薬剤の代謝自体が肝胆道系に及ぼす影響は低いと思われる。

(8) テムシロリムス(トーリセル)

テムシロリムスは 2010年 7月に切除不能の腎細胞癌に対して適応となった mTOR 阻害薬である。作用機序はエベロリムスとほぼ同様であり, 薬剤自体が肝障害を惹起するという有害事象報告はまだないが, 肝機能障害のある場合には血中濃度が上昇すること, HBV 既感染者については再活性化を誘導する可能性があり, エベロリムスと同様に慎重投与事項となっている。

III 薬物療法によるウイルス性肝炎の再活性化

肝細胞癌を発症する素地となる慢性肝炎, 肝硬変を引き起こす HBV, HCV が挙げられるが, HCV の再活性化は症例報告にとどまり, 化学療法との関連も十分明らかにされていないため, 本

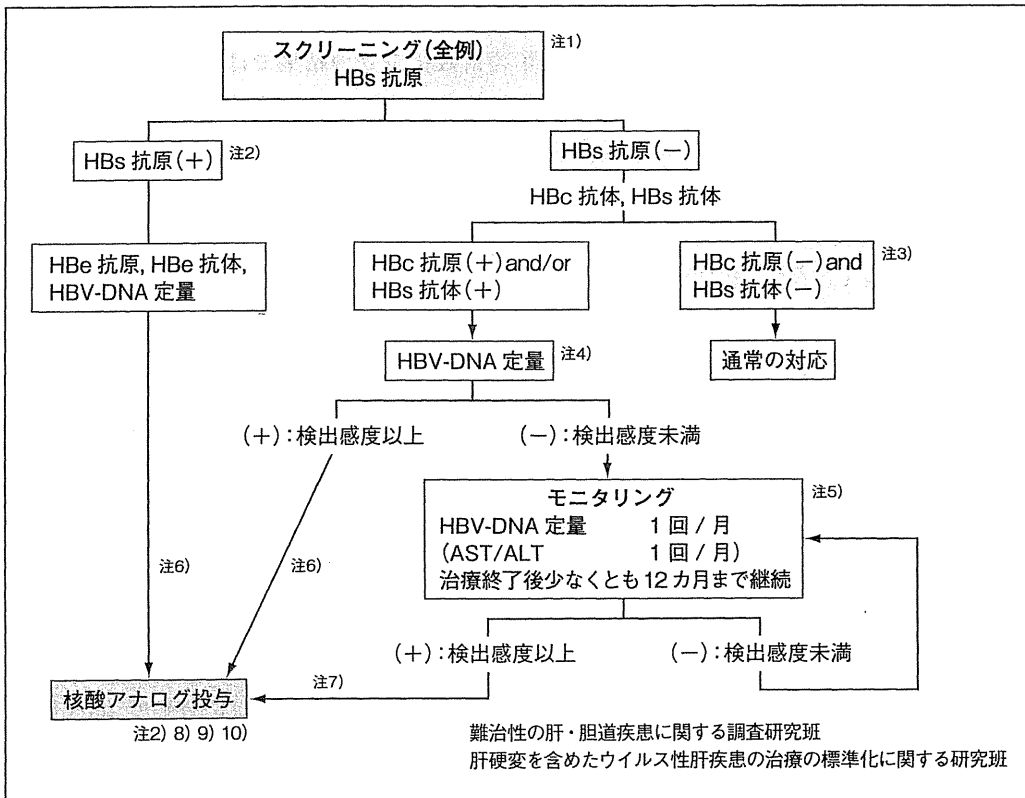


図 1. 免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン(改訂版)³⁾

補足

* 血液悪性疾患に対する強力な免疫・抑制化学療法中あるいは終了後に HBs 抗原陽性あるいは HBs 抗原陰性例の一部に HBV 再活性化により B 型肝炎が発症し、その中には劇症化する症例があり、注意が必要である。その他の疾患においても治療による HBV 再活性化のリスクを考慮して対応する必要がある。また、ここで推奨する核酸アナログ予防投与のエビデンスはなく、劇症化予防効果を完全に保証するものではない。

- 注 1) HBV キャリアおよび既感染者では、免疫抑制・化学療法時に HBV の再活性化が起こることがある。したがって、まず HBs 抗原を測定して、HBV キャリアかどうか確認する。HBs 抗原陰性の場合には、HBe 抗体および HBs 抗体を測定して、既感染者かどうか確認する。HBs 抗原・HBe 抗体および HBs 抗体の測定は、高感度の測定法を用いて検査することが望ましい。
- 注 2) HBs 抗原陽性例は肝臓専門医にコンサルトすること。全ての症例で核酸アナログ投与にあたっては肝臓専門医にコンサルトするのが望ましい。
- 注 3) 初回治療時に HBe 抗体、HBs 抗体未測定の場合は抗体価が低下している場合があり、HBV-DNA 定量検査などによる精査が望ましい。
- 注 4) PCR 法およびリアルタイム PCR 法により実施する。より検出感度の高いリアルタイム PCR 法が望ましい。
- 注 5) リツキシマブ・ステロイド使用例、造血細胞移植例は HBV 再活性化の高リスクであり、注意が必要である。フルダラビンは強力な免疫抑制作用を有するが、HBV 再活性化のリスクは不明であり、今後注意が必要である。
- 注 6) 免疫抑制・化学療法を開始する前、できるだけ早期に投与を開始することが望ましい。
- 注 7) 免疫抑制・化学療法中は HBV-DNA 定量検査が検出感度以上になった時点で直ちに投与を開始する。
- 注 8) 核酸アナログはエンテカビルの使用を推奨する。核酸アナログ投与中は原則として 1~3 カ月に 1 回、HBV-DNA 定量検査を行う。
- 注 9) 下記の条件を満たす場合には核酸アナログ投与の終了を検討して良い。
 スクリーニング時に HBs 抗原(+)例では B 型慢性肝炎における核酸アナログ投与終了基準を満たす場合。スクリーニング時に HBe 抗体(+) and/or HBs 抗体(+)例では、(1)免疫抑制・化学療法終了後、少なくとも 12 カ月間は投与を継続すること。(2)この継続期間中に ALT (GPT)が正常化していること(但し HBV 以外に ALT 異常の原因がある場合は除く)。(3)この継続期間中に HBV-DNA が持続陰性化していること。
- 注 10) 核酸アナログ投与終了後 12 カ月間は厳重に経過観察する。経過観察方法は各核酸アナログの使用上の注意に基づく。経過観察中に HBV-DNA 定量検査が検出感度以上になった時点で直ちに投与を再開する。

稿ではHBV再活性化について述べる。

以前より造血器腫瘍において、ステロイドを併用した化学療法の際にHBVの急激な増殖すなわち再活性化(reactivation)に起因する致死的な重症肝炎の報告はしばしばみられていた¹⁰⁾。近年、HBs抗原陰性でHBc抗体ないしHBs抗体陽性の既感染例、すなわち臨床的には治癒の状態と考えられていた状態であっても、肝臓や末梢血単核球中に低レベルのHBV-DNAが長期間持続的に存在し、臓器移植後や抗CD20抗体リツキシマブといった強力な免疫抑制状態を作り出す薬剤を使用することで、既感染例からもHBVの再活性化により重症肝炎を発症する“de novo B型肝炎”の報告がしばしば報告されている¹¹⁾。このde novo B型肝炎は通常のB型肝炎に比して劇症化する頻度が高率で死亡率も高いことが明らかになっており、注意が必要である。これに対して厚生労働省「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」両班合同のワーキンググループがガイドラインを作成している³⁾。要旨は以下の通りである(図1)。

- ① スクリーニング検査として、化学療法を受けるすべての症例にHBs抗原、HBc抗体、HBs抗体を測定する。
- ② HBs抗原陽性の場合：HBe抗原/抗体、HBV-DNA定量検査を行う。この時点で慢性肝炎、肝硬変例は肝臓専門医にコンサルトしておくとともに、核酸アナログエンテカビル(バラクルード)の予防投与を実施することが勧められる。
- ③ HBs抗原陰性、HBc抗体ないしHBs抗原陽性の感染既往例の場合はHBV-DNA定量を行い、陽性の場合には核酸アナログの予防投与を行う。陰性の場合には毎月モニタリングを行い、陽性化した時点で直ちに核酸アナログを開始する。核酸アナログ予防投与の投与中止時期に関する明確なエビデンスはないが、HBs抗原陰性でHBc/HBs抗体ともに陽性例では化学療法終了後12カ月間投与を継続し、継続期間内にALTが基準値範囲内であること、HBV-DNAが持続陰性化していれば投与終了も可能であるとされている。

おわりに

今後、血管新生阻害薬を含め、さまざまな分子標的治療薬が承認されつつあり、治療方針の中心になってくることが想定されている。その中にはエベロリムスのようにすでに移植後の免疫抑制剤として使用されているものもあれば¹²⁾、ソラフェニブはサイトカインの分泌を抑制し、T細胞の増殖を抑制することで免疫抑制状態を作り出すという報告もある¹³⁾。今後、治療のパリエーションが増えるに伴い、薬剤自体の肝障害もさることながら、潜在するウイルスの再活性化につながるという、免疫学的な観点も視野に入れて治療にあたるのが肝要である。

(長島文夫・古瀬純司)

【文献】

- 1) Kuhns M, McNamara A, Manson A, et al. Serum and liver hepatitis B virus DNA in chronic hepatitis B after sustained loss of surface antigen. *Gastroenterology* 1992 ; 103 (5): 1649-56.
- 2) Fong TL, Di Bisceglie AM, Gerber MA, et al. Persistence of hepatitis B virus DNA in the liver after loss of HBsAg in chronic hepatitis B. *Hepatology* 1993 ; 18(6): 1313-18.
- 3) 社団法人日本肝臓学会ホームページ「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン(改訂版)」
http://www.jsh.or.jp/medical/documents/HBV_Guideline_correct.pdf

- 4) 渋谷正史. 血管新生にかかわるサイトカイン/成長因子— VEGF と Notch を中心に. 実験医 2009 ; 27(2): 249-55.
- 5) Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leukovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004 ; 350 (23): 2335-42.
- 6) Rubbia-Brandt L, Lauwers GY, Wang H, et al. Sinusoidal obstruction syndrome and nodular regenerative hyperplasia are frequent oxaliplatin-associated liver lesions and partially prevented by bevacizumab in patients with hepatic colorectal metastasis. *Histopathology* 2010 ; 56(4): 430-9.
- 7) Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib: a randomized controlled trial. *Lancet* 2006 ; 368(9544): 1329-38.
- 8) Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007 ; 356(2): 115-24.
- 9) Zhu AX, Sahani DV, Duda DG, et al. Efficacy, safety, and potential biomarkers of sunitinib monotherapy in advanced hepatocellular carcinoma: a phase II study. *J Clin Oncol* 2009 ; 27(18): 3027-35.
- 10) Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology* 2006 ; 43(2): 209-20.
- 11) Hui CK, Sun J, Au WY, et al. Occult hepatitis B virus infection in hematopoietic stem cell donors in a hepatitis B virus endemic area. *J Hepatol* 2005 ; 42(6): 813-9.
- 12) Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008 ; 372(9637): 449-56.
- 13) Houben R, Voigt H, Noelke C, et al. MAPK-independent impairment of T-cell responses by the multikinase inhibitor sorafenib. *Mol Cancer Ther* 2009 ; 8(2): 433-40.

肝癌に対する新規抗癌剤ミリプラチン動注療法の治療効果

池田 健次*

はじめに

肝細胞癌は小型であれば肝切除やラジオ波凝固療法などの根治的治療が可能であるが、大型肝癌・多発肝癌などでは内科的・経カテーテル治療が行われる。従来の経カテーテル治療は、アントラサイクリン系薬剤や白金製剤を動注し、そのあと多孔性ゼラチン粒で塞栓する肝動脈化学塞栓療法(TACE)として行われている。脂溶性造影剤ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルを動注すると、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルが肝癌組織に特異的に停滞する性質を利用して、TACEの際にはこれら水溶性抗癌剤と用手的に混和し、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル混和液として動注使用されることが一般的であった。

2010年より第三世代白金製剤としてヨード化

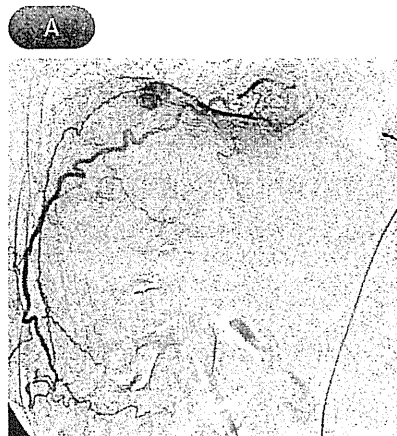
ケシ油脂肪酸エチルエステルに親和性のミリプラチンが承認され、従来の「水と油」を強制的に混和するのではなく、「親油性抗癌剤と油性造影剤」を自然に懸濁することが可能となった。このことにより、肝細胞癌組織に、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルに伴われた白金性抗癌剤が選択的かつ長期停滞することとなり、強い抗癌作用が期待できることとなった。

使用例の実例

1. ミリプラチン動注施行症例(症例1)

70歳代男性。7年前よりC型肝硬変・肝細胞癌として治療を行っており、これまでに、肝切除1回、ラジオ波凝固療法10回、エタノール局注療法3回、TACE5回が行われており、TACEの際にはすで

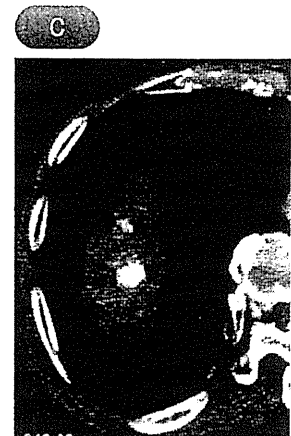
図1 症例1



第11肋間動脈よりの造影で、肝右葉横隔膜直下に直径16mmの多血性肝癌が認められる。



ミリプラチン動注直後の腹部単純撮影。良好なヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル貯留がみられる。



治療10週間後のダイナミックCT像。

*虎の門病院 肝臓センター [〒105-8470 東京都港区虎ノ門2-2-2]

にエピルピシン・シスプラチンの使用歴がある。今回、ダイナミックCTにてS8横隔膜直下に直径16mmの多血性結節が認められ、肝癌再発として精査入院となった。

血管造影では、反復してTACEを行っている経緯があり、S8に新規に出現した肝癌結節は、固有肝動脈・右横隔動脈・肋下動脈・第10肋間動脈などからは栄養されず、唯一、右第11肋間動脈より栄養されていた(図1A)。これに対し右第11肋間動脈よりミリプラチン60mg＋ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル3.0mLを動注した。多孔性ゼラチン粒による塞栓は行わなかった。注入直後の腹部単純撮影ではヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルは腫瘍に良好に貯留している像が見られた(図1B)。

治療翌日・1週間後・10週間後のダイナミックCTでもヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルは腫瘍内に100%の貯留を持続し、腫瘍径は10mmにまで縮小した(図1C)。

2. ミリプラチン使用TACE症例(症例2)

80歳代男性。C型肝硬変を基礎病変に有しており、10年前に単発肝細胞癌が発見され、肝右葉切除が行われている。今回残肝に直径35mmの肝癌結節が新規出現したが、本人希望で内科的治療を行うことになった。

左肝動脈造影では、肝外側区域横隔膜直下、心臓に接する部位に直径35mmの多血性肝癌が認められた(図2A)。左肝動脈よりミリプラチン90mg＋ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル4.5mL動注したのち、多孔性ゼラチン粒にてTACEを施行した。TACE直後の腹部単純撮影では、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルは腫瘍に良好に貯留している像が見られた(図2B)。

治療2ヵ月後のCT動脈造影(図2C)、左肝動

脈造影(図2D)でも、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルは腫瘍に100%貯留し、腫瘍濃染の出現は認められなかった。

動脈注射後の直接治療効果

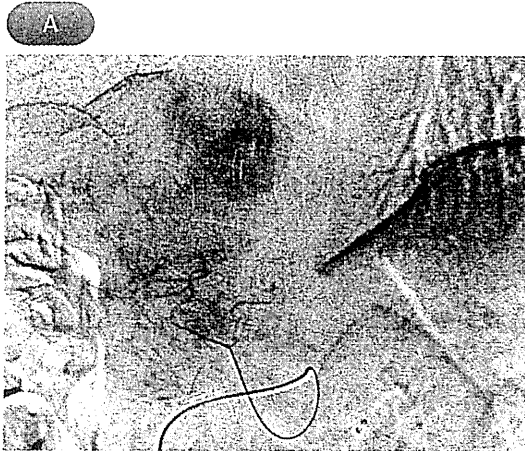
2010年7月までにミリプラチンを投与した肝細胞癌203例のうち、経皮的治療などの併用治療を行わない抗癌剤動注治療(TAI)・TACE治療を行った後、3ヵ月後(2.5～4ヵ月後)の画像診断を行い、治療効果判定を行った90例を対象とした。

症例の年齢中央値は73歳(45～85歳)、男性63例・女性27例で、Child-Pugh分類Aは71例、Bが19例であった。肝癌発生でみると初発例11例、再発例79例、TACEの既往のない例が26例、ある例が64例であった。肝癌結節が単発であったのは14例、多発が76例で、腫瘍径の中央値は20mm(10～113mm)であった。

ミリプラチン動注を行った90例全例でみると、TE 4(ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル100%貯留) 23例(26%)、TE 3(ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル50～99%) 26例(29%)、TE 2(ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル貯留0～49%) 27例(30%)、TE 1(病変増大・増加) 14例(16%)であった。

これをミリプラチン動注のみ(Lipiodolizationのみ、すなわちLp-TAI)の29例でみると、TE 4は5例(17%)、TE 3が7例(24%)、TE 2が11例(38%)、TE 1が6例であった。一方、ミリプラチン動注後に多孔性ゼラチン粒塞栓を行った(TACE) 61例でみると、TE 4は18例(30%)、TE 3が19例(31%)、TE 2が16例(26%)、TE 1が8例(13%)であった。TE 4＋TE 3の奏効例をみると、前者では29例中12例(41%)、後者では61例中37例(61%)と後者で高い傾向であった($p=0.086$)。

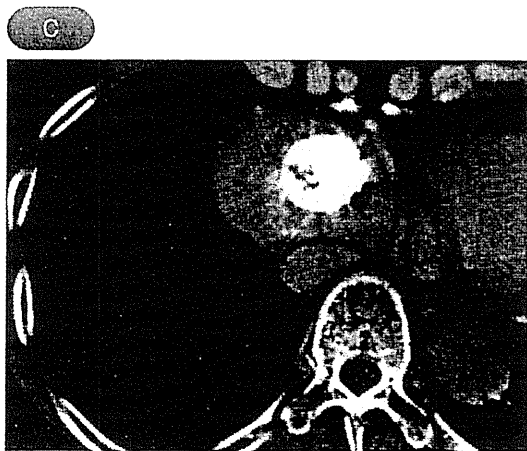
図2 症例2



A 左肝動脈造影で、外側区域横隔膜直下に35mmの多血性肝癌がみられる。



B ミリプラチン動注併用TACE施行直後の腹部単純撮影。



C ミリプラチン動注+TACE治療後2ヵ月後のダイナミックCT。



D 治療2ヵ月後の左肝動脈造影。

肝癌の背景からみた直接治療効果

肝癌に対するミリプラチン動注療法の直接治療効果を、TAI初回例とTAI既往例に分けて検討した。TAIを行うのが初回であった26例では、TE 4は11例(42%)、TE 3が10例(39%)、TE 2が5例(19%)、TE 1はなかった。一方、TAIを行った既往のある64例でみると、TE 4は12例(19%)、TE 3が16例(25%)、TE 2が22例(34%)、TE 1が14例(22%)であった。TE 4+TE 3の奏効例を比較すると、前者では26例中21例(81%)、後者では64例中28例(44%)と、TAI初回例で有意に治療効果は良好であった($p=0.0014$)。

肝癌が単発か多発であるかによる治療効果の比較を行った。肝癌が単発であった14例では、TE 4+TE 3の奏効を示したのは11例(79%)であったのに対し、多発であった76例では38例(50%)のみが奏効例であり、単発症例での治療効果が高い傾向であった($p=0.0778$)。

同様に最大腫瘍の腫瘍径の大きさによる治療効果の比較を行った。腫瘍径が20mm以下であった48例では25例(52%)がTE 4+TE 3の奏効を示したのに対し、21mm以上であった42例では24例(57%)が奏効を示し、両群に明らかな差は認められなかった($p=0.63$)。

ミリプラチン動脈注射による副作用

1. 白金製剤の腎臓に及ぼす影響

血清クレアチニン1.5～2.5mg/dLの腎障害患者4例に、ミリプラチン動注療法を行い、1週間後、2週間後、4週間後の経過観察を行ったが、血清クレアチニンの変動は全例±0.2mg/dLの変動であり、腎機能の悪化を認めた例は1例もなかった。

2. ICG15分値に及ぼす影響

ミリプラチンTAIもしくはTACEを行い、治療直前と治療1週間後にICG15分値を測定した49例について、動注療法・TACE治療が肝機能に及ぼす影響を検討した。治療前のICG15分値の中央値は21%（最小3%、最大61%）、治療1週後のICG15分値の中央値は21%（最小3%、最大58%）であった。1週間後のICG15分値が10%未満の変動にとどまったのは36例（73%）、10%以上悪化したのは5例（10%）、10%以上改善したのは8例（16%）で、ICG15分値で見ると、明らかな肝機能の悪化は認められなかった。

3. ミリプラチン動注による血管障害

ミリプラチン動注施行後に再血管造影を行った12症例では、動脈シャント形成・動脈閉塞・治療肝葉萎縮などの血管系副作用の見られた症例はなかった。

薬剤の特徴と将来

ミリプラチンは肝細胞癌の動注化学療法を目的として開発された、DACH構造を有する白金製剤であり、側鎖にミスチン酸をもつことで親油性を向上し、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエス

テルへの懸濁性を良好にしたものである。肝動注を行うと、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルとともに腫瘍局所に長時間滞留し、白金活性体物質DPCを徐放し、腫瘍細胞内で白金-DNA架橋（アダクト）を形成し、強力な腫瘍増殖抑制効果を発揮する。

現在のところ、肝細胞癌におけるLipiodolization（ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルと懸濁して行う動注化学療法）として使用することのみが承認されており、多孔性ゼラチン粒併用によるTACEの施行に関しては、安全性・有効性が確認されていない。

肝細胞癌結節の大きさに応じて、ミリプラチンの投与量を決定することは、ほかの薬剤を使用したTACEと同様である。肝機能不良例、肝動脈-門脈シャント例、肝動脈-肝静脈シャント例、門脈血流が著しく不良な例、門脈腫瘍栓合併例では、Lipiodolizationに伴う合併症の危険があるため、超選択的投与を行ったり投与量を減らしたりするなどの必要がある。

Lipiodolizationのみで約半数の症例に奏効が得られることより、従来の抗癌剤より高い成績が得られることが推定される。このことは、肝機能不良例などTACEが困難な症例では第一に選択できる治療であるといえる。また、肝動注を行うことで血管閉塞・動脈-門脈シャント・肝葉萎縮などの血管障害の副作用が少なく、安全な反復治療に適している。また、ミリプラチンの活性体DPCは、各種のシスプラチン耐性癌細胞株に対して弱い交叉耐性示すのみで、シスプラチン無効肝癌症例など、「従来のTACEに抵抗性」の肝癌症例に対しても治療効果が期待される。

今後は、従来のアントラサイクリン系抗癌剤、ほかの白金製剤との適切な比較試験を通じて抗癌作用の「実力」を確認するとともに、ヨード

化ケシ油脂肪酸エチルエステルとの配合比などより最適な投与方法についての検討が必要である。また、長期的には「無進行再発率」や生存率におよぼす影響についても早期に明らかにされていくことが期待される。

討 論

【小俣】ありがとうございました。また期待の薬剤が出てきました。外国での展開はどうですか。

【池田】この薬はまだ日本でしか出ていませんので、日本でしか治験もされていませんし、外国での論文は全くありません。

【小俣】是非、TAの世界でもこのようなものを外に持って行っていただければと思います。また、2年後にお願いできますか。

【池田】宜しくお願い致します。

【小俣】ありがとうございました。

* * *

13. 肝細胞癌の治療

虎の門病院肝臓内科部長 池田健次

key words hepatocellular carcinoma, sorafenib, radiofrequency ablation, DC Bead, surgery, transcatheter arterial chemoembolization

動 向

本稿は肝細胞癌の外科的・内科的治療の最新の進歩をレビューするものであるが、ページ数に限りがあるため、外科治療、ラジオ波焼灼治療(RFA)、肝動脈塞栓療法のうち新規の塞栓物質、肝動脈動注療法、分子標的薬について述べることにし、通常の肝動脈化学塞栓療法・マイクロ波凝固療法・エタノール局注療法などについては割愛することとした。

A. 肝癌の外科治療

外科治療の最近の研究に関しては、肝移植を除いては新規の切除手技など斬新なものは少なく、他治療特にラジオ波焼灼療法との比較試験・他治療の併用意義、肝切除後の予後因子などに関する研究が主であった。

1. 肝切除の手技に関する検討

従来から議論のあった、系統的亜区域切除の臨床的意義に関して、最近でも、有用性を認めない見解と認める見解の両者が示されている。すなわち、Tanakaら¹⁾の系統的切除の有用性を認めないとする報告であり、他は肝臓研究会集計²⁾や

Kobayashiら³⁾の有用性を認めるという報告である。Tanakaらは125例のretrospectiveなデータであり、前者は、系統的亜区域切除を行った群では再発率・生存率のいずれをとっても非解剖学的局所切除を行った群と差がないため、肝機能温存を主眼とした手術を行うことが重要としている。一方、Eguchiら²⁾の多施設のretrospectiveな5,781例のデータは大規模な集積比較研究、Kobayashiら³⁾は233例の単一施設での研究であるが、いずれも、相対的に再発率の低い軽度の肝障害症例に系統的切除が選ばれているという、retrospectiveな研究としてのバイアスを払拭するには至っていない。Nanashimaら⁴⁾は、系統的肝切除は目指すべきものではあるが、肝機能不良例では、腫瘍を露出しない部分的肝切除が行えれば再発率・生存率の両者とも良好な成績が得られたとして、「中間的な」報告を行った。

わが国では長い間、肝切除の際の切除断端についてはこれを十分にとらなくても再発に対する影響は少ないとされてきたが、Shimadaら⁵⁾は、局所治療対象となる人の肝切除例での検討を行い、再発リスクの低い人、若年・非C型、腫瘍径25mm以上の人では切除断端10mmを確保した方がよいと論じている。また、中国のLiuら⁶⁾は、

尾状葉切除114例を集計し、尾状葉に発生した肝癌だけは切除断端の因子が生存に関与したと報告している。

肝切除術の際に行う工夫として、Gotohら⁷⁾はインドシアニン・グリーン (ICG) 蛍光により腫瘍を可視化するナビゲーションシステムの有用性を報告した。彼らは肝切除数日前にICGを静注し、術中に肝表面を赤外線に近い周波数の蛍光で観察する方法で、単発と考えられた10例中4例で新規の肝癌結節を発見し、これを十分に取り除くことができたとしている。

2. 肝切除に対する併用療法

Zhouら⁸⁾は、108例の肝細胞癌の無作為化比較試験で、術前に肝動脈化学塞栓療法 (TACE) を行っても予後が改善しないことを示した。わが国でも1990年前後に厚生省研究班の多施設共同研究として同様の無作為化試験が行われTACE施行・無施行でほとんど差がなかったと報告されている。しかしZhouらの研究では、有意差こそないものの、再発率 ($p=0.087$)、無再発生存率、全生存率でTACE施行群の方が良好な傾向を示していることに関心がもたれる。わが国のデータとは異なり、98%がB型肝炎陽性、5cm以上の肝癌のみを対象としたなどの背景の違いも留意しなければならないであろう。

手術中に行う併用療法として、Itohら⁹⁾は41例の多発性肝癌に対する外科治療のなかで、術中局所ablationを併用することの有用性を示し、香港のCheungら¹⁰⁾も、肝切除術施行19例でラジオ波焼灼療法 (RFA) を併用して治療適応拡大の意義を示した。

Lauら¹¹⁾は、肝切除後のアジュバント治療として¹³¹I-リポドール動注を施行する無作為化比較試験の成績をLancet(1999)に報告し再発抑制・無再発生存期間延長の効果を発表しているが、彼らはこれら43例の長期成績をintention-to-treat

の立場で示した。中央値66カ月の観察期間中に投与群21例中10例 (47.6%) が再発し、無投与群22例では14例 (63.6%) が再発した ($p=0.29$)。投与群・無投与群での無再発生存率の比較を行うと、5年ではそれぞれ66.7%, 36.4% ($p=0.0433$)、7年で66.7%, 31.8% ($p=0.0243$)、10年で47.6%, 27.3% ($p=0.0892$)であった。また10年の全体生存率の比較でも、投与群52.4%, 無投与群27.3%と¹³¹I-リポドール単回動注の有用性が認められたとしている。本研究は、比較的進行例の多いB型肝炎関連肝癌が多い背景であり、また、C型より異所性多発再発の率の低い集団でもあるため、わが国の肝癌症例の実情とは異なるものの、初回治療法が10年という長期の予後に影響することを示した数少ない論文となっている。同年にオーストラリアのNgら¹²⁾も、肝切除・局所治療後の34例に¹³¹I-リポドール動注を行いその有用性を報告している。中国のXiaら¹³⁾は、肝切除後の60例に対して無作為化比較試験を行い、カペシタビン投与群では再発時期が遅く、再発率も低下し、生存期間が改善することを示した。これら中国から報告されることの多い「残存している腫瘍組織に対するアジュバント治療」は、多中心性再発の多い本邦の肝癌の治療とは大きく異なることが想像される。

Vp2以上の門脈浸潤をきたしている進行肝癌25例の肝切除後に行う併用療法として、Imuraら¹⁴⁾はインターフェロン α +5-FU+シスプラチンの投与を行った10例と行わなかった15例をretrospectiveに比較した。無再発生存率には差がなかったが、薬物治療を行った群では再発6例中3例が単発再発であったのに対し、行わなかった群では再発11例中10例が多発再発もしくは肝外再発を示し、再発形式の違いをもたらす可能性を示した。Huiら¹⁵⁾は肝切除後に活性化キラー細胞を使用するアジュバント治療を無作為化比較試験で行っている。この切除後免疫療法は無治療

群よりも無再発生存率が高いことを示したが、全生存率には影響しないとした。

2009年から2010年にかけて、肝切除など肝癌根治治療後にインターフェロンを投与すると再発や生存に有利かどうか、という点についてのメタアナリシスが3編報告されている。Zhangら¹⁶⁾は α インターフェロンを投与した無作為化比較試験6件、600例の集積で、根治治療後の再発率を低下させ、1年全生存率を向上させているとした。Breitensteinら¹⁷⁾も7つの研究、620例でインターフェロンの意義を検討し、2年死亡率のリスクが0.65に低下 ($p < 0.001$) するとしたが、再発抑制効果のリスクは0.86 ($p = 0.013$) とインパクトが少ないことを示した。2010年になってSingalら¹⁸⁾は、10件の無作為化比較試験・645例のC型肝炎細胞癌メタアナリシスで、インターフェロンが再発抑制 (オッズ比0.26, $p < 0.00001$), 5年生存率ではオッズ比0.31でインターフェロン治療が有利であるとした。また、治療でSVR(ウイルス排除)となった症例ではそうでない症例に比し、再発率で0.19, 生存率で0.31のオッズ比になるとして、インターフェロン治療の有用性が明らかであるとした。

3. 肝切除症例での再発因子・予後因子

肝切除時の臨床因子の再発に及ぼす要因の論文は、わが国では最近あまりみられなくなってきているが、欧米や中国では、これら臨床因子解析の報告が散見される。イタリアからは、単独施設464例の症例集積研究¹⁹⁾で、単発大型肝癌の治療予後は良好で、2~3個の多発でも局所治療より生存率がよかったとしている。3個以上の多発であれば局所治療と同等の予後であったとし、肝切除の適応を拡大していく方向と、外科の立場での内容である。予後規定因子は肉眼的脈管侵襲であったとし、C型を中心とするわが国に似た状況を追認している。アメリカから²⁰⁾は、5cm以上

の大型肝癌切除後予後因子の分析がなされ、肝線維化は無再発生存率・全生存率に影響しなかったと結論している。78例という少数例の検討であり、アメリカでの肝切除手技の問題、NASHなど背景の違いが問題になると考えられるが、わが国では多数例であればやはり肝線維化因子は出てくると想像される。オーストラリアから²¹⁾は、大型肝癌10cm以上でも肝切除は十分でき、予後不良因子は肝硬変合併・低分化型組織であると、平凡な結論がされている。わが国からは、非B非C型あるいはNASH(非アルコール性脂肪性肝炎)の症例増加を受けて、非C型肝炎細胞癌の予後因子として、切除断端5mm, 多発性があげられるという報告²²⁾もされている。

術中・術後の要因として、血液製剤を使用した症例の予後が不良であること²³⁾や術直後の白血球増多が予後不良因子²⁴⁾という報告が、いずれも日本の同一施設からなされている。

わが国で実際に使用されている腫瘍マーカーのうち、AFPを分析した論文²⁵⁾があり、腫瘍径に比して高値を示す(それほど大きくないのにAFPが非常に高い)場合には予後が悪いとするものであった。AFP/腫瘍体積という簡単な指標で、臨床感覚に一致する報告²⁵⁾である。そのほかの血清あるいは尿中物質による再発・予後を左右する因子として、血中レチノール結合蛋白4(RBP4)²⁶⁾、尿中トリプシンインヒビター²⁷⁾の報告がある。

切除肝組織の分析でも再発・生存率との関連を述べた報告が数編ある。Ryuら²⁸⁾は、506例の肝切除後中央値43カ月観察した研究で、MTA1(Metastatic tumor antigen 1)の免疫組織学的検討を行ったところ、MTA1は81例(17%)に陽性であったが、非癌周囲組織には全例陰性であった。MTA1陽性肝癌では、大きな腫瘍径 ($p = 0.04$), 腫瘍外増殖 ($p = 0.03$), 微小血管侵襲 ($p = 0.008$) などと有意に相関し、これに組織学的

分化度 ($p=0.056$) が関連した。MTA1は年齢・性別・Child-Pugh分類、被膜浸潤などとは関連しなかったが、HBV関連肝癌で陽性率が高いことに関心が持たれた。MTA-1陽性肝癌では、再発率が有意に高く、生存率が有意に低いことがわかり、これがHBV関連肝癌で特に目立つ傾向であった。切除肝組織内浸潤マクロファージの検討を行った研究が中国から2つあり、それぞれは別の結果を報告している。Dingら²⁹⁾は、肝細胞癌組織内および辺縁部に浸潤したマクロファージが多ければ再発率・生存率に不良な要因となつてい、肝癌周囲のマクロファージは予後に影響しないとしている。一方、Liら³⁰⁾は、肝細胞癌浸潤マクロファージは予後良好のマーカーだと、逆の説明をしている。免疫組織学的手法で、前者がCD68モノクローナル抗体を用いているのに対し、後者はCD45ROという違った指標を用いているという以上に、マクロファージ機能に関しては未解決である。同様に、中国からオステオポンチンに関して、切除後予後を検討した論文が3編出されている。Huangら³¹⁾は、肝癌組織でオステオポンチンが高発現およびcaspase-3の低発現とは肝細胞癌肝切除後の予後不良因子になると発表し、Chenら³²⁾もオステオポンチン発現は生存率悪化要因であると同時にStage Iでは再発率を高める要因であるとした。Yangら³³⁾も切除肝組織について、マイクロアレイを用いてオステオポンチン・CD44発現を同時に検討し、これらが同時に陽性であるときの再発率・生存率が不良であることを示しており、いずれの研究でもオステオポンチンの意義は同様であった。

切除肝組織中のCOX-2 (cyclooxygenase-2)の意義について、ドイツと中国とから報告がある。Schmitzら³⁴⁾は、COX-2高発現は初期高分化型肝癌の特徴で、おとなしい腫瘍性格とともに予後良好のマーカーであるとしている。中国のHeら³⁵⁾はB型肝炎切除例の非腫瘍部の検討を行い、

肝癌再発は「非癌部」COX-2で左右され、その高発現はALT高値・脈管侵襲と相関すると述べている。無再発生存率はCOX-2高値例で有意に不良であり、腫瘍部の検討と非腫瘍部の検討での大きな「喰い違い」はさらに検討の余地がある。

その他、肝癌の生物学的特性としての脈管浸潤・遠隔転移、そして最終的な生存に寄与する要因がさまざまな手法で基礎的に研究されている。Shiら³⁶⁾は、肝癌の転移を制御するバイオマーカーとしてX-linked アポトーシス阻害タンパク(XIAP)を研究し、肝癌の転移・再発を抑制するためにXIAPが標的分子となりうることを示唆した。Tanakaら³⁷⁾は、107例のretrospectiveな肝癌切除症例についてマイクロアレイを用いたゲノム表出状態について検討し、Aurora kinase Bの過表出が進行再発 (aggressive recurrence) に最も寄与する要因で、生存率とも関連があるとした。Budhuら³⁸⁾は、最近注目されている癌関連バイオマーカーであるmicroRNAsが肝癌の転移に関連しているかどうかを検討した。根治的肝切除を行った241例について、癌部・非癌部あわせて482の標本でmicroRNAs表出プロファイルを検討し、20のmicroRNAsプロファイルが転移・再発に関連していることを示した。Laiら³⁹⁾は、肝切除組織のHCPR-1 (hepatocellular carcinoma-related protein 1) のmRNA発現を検討して予後の独立要因であることを報告している。その他、VEGF・PD-ECGFが切除後の独立した予後因子であること⁴⁰⁾、Wnt-1はウイルス性肝細胞癌の再発に関連するバイオマーカーであること⁴¹⁾、腫瘍周囲のマクロファージCSF-1レセプター高発現が予後不良因子であること⁴²⁾などの報告もある。

Wangら⁴³⁾は、233例のprospectiveな肝切除でAAH [aspartyl- (asparaginy) -beta-hydroxylase]をマイクロアレイで発現の検討を行った。多変量解析では、AAHの過剰発現は肝切除後の肝癌再

発リスクを3.16倍 ($p < 0.001$) にし、生存率を2.71倍悪くするとし、これまでのバイオマーカーに比して優れているとしている。また最近話題の幹細胞の関連では、Yangら⁴⁴⁾は、腫瘍血管新生に関連する肝幹細胞/progenitor細胞のバイオマーカーとして、CD19, CD133, Nestin+CD44, VEGFなど14種類のマーカーを測定し、多変量解析でCD133, CD44, Nestin, MVD (microvessel density) が再発・生存に独立に影響している臨床データを発表している。

4. 肝切除と経皮的局所治療との比較

2006年に中国のChenら⁴⁵⁾は、直径5cm以下単発の肝細胞癌180例を経皮的局所治療群と肝切除群に分け、無作為化比較試験として初めて報告した。2008年以後も、無作為化・非無作為化比較試験を通して、肝切除と経皮的局所治療とを比較した研究が多数報告された。

まず、無作為化比較試験ではないがイタリアのGuglielmiら⁴⁶⁾は、200例の肝硬変合併肝細胞癌患者について、RFA治療109例と肝切除91例の予後を比較した。著者らの1施設での経験で肝癌は6cm以下の症例である。生存期間の中央値は肝切除群57カ月に対してRFA群28カ月と有意に肝切除群で長かった ($p = 0.01$) が、Child分類B症例・多発肝癌症例では両群に差はなかった。3cm以下の肝癌では、無再発生存率・全生存率での差は認められなかったが、3cmを超える症例では肝切除が多変量解析でも有意によい予後であったとして、わが国の一般的な考え方と同様な成績を示している。Hiraokaら⁴⁷⁾も日本の単一施設としてのデータをまとめ、3cm以下であれば肝切除とRFAとは同様の成績で、3年・5年までの肝癌再発率・全生存率は変わらなかったと報告した。

経皮的治療後にしばしば見られる局所再発・追加治療についての検討も出始めた。韓国のCho

ら⁴⁸⁾は、早期の肝癌に対して肝切除とRFAを行った症例を観察し、マルコフモデルを使って分析した。その結果、初回RFAを行って局所再発しこれに肝切除を行った例と、はじめから肝切除を行った例で全生存率に差はなかったとまとめた。イタリアのPortolaniら⁴⁹⁾は、初回治療は肝切除・RFAのどちらにしてもさほどは変わらないが、初回治療が経皮的治療であった場合の局所再発に関しては、大きな追加切除を要するという見解を示している。

一方、外科切除が優れているという立場も多い。Abu-Hilalら⁵⁰⁾は、68例の年齢・性別・腫瘍径・Child-Pugh分類でマッチさせた5cm以下単発肝癌について検討したところ、再発率は有意に肝切除で低く、この再発率が全生存率に影響する独立要因であったことを示し、肝切除術の優位性を示した。同様にHasegawaら⁵¹⁾は、日本肝癌研究会の全国集計の17,149例の結果をretrospectiveデータとしてまとめた。肝癌治療2年後の再発率の比較では、肝切除35.5%，ラジオ波焼灼療法(RFA) 55.4%，エタノール局注療法(PEI) 73.3%であり、多変量解析でも肝切除が再発率を低める有意な独立要因であった。カナダのMolinariら⁵²⁾は、マルコフモデルで肝移植適応にならない肝癌症例について、肝切除とRFAの治療成績を比較した。再発率やQOL調整生存率でみると、肝切除術施行が有意に良好な成績であったとしている。ただし、彼らも75歳以上の高齢ではRFAが最良の選択肢であり、再発例に対する肝切除とRFAは同等の成績であるといっている。また、生存のベネフィットは両者で変わらないとしている。韓国のKimら⁵³⁾も肝切除治療が無再発生存率・再発回数で優れているが、全生存率・再発形式・治療法選択などでは両群でほぼ同じであったと述べている。

単なる肝切除と経皮的治療の治療選択にとどまらず、両者の治療選択の基準作りや再発肝癌の治

療方針決定などを目的とした研究も現れている。Uenoら⁵⁴⁾は、ミラノ基準内にある比較的早期の肝癌に対する比較を行い、単発で肝機能良好例には肝切除を選択するのがよく、肝機能にこだわらず切除不能の単発肝癌や多発肝癌にはRFAを行うことがよいのではないかと述べている。外科的な開腹下RFA治療は経皮的治療よりも優れているとも加えている。再発肝癌の治療を比較して、Liangら⁵⁵⁾はRFAのほうが侵襲が少なく、再発例に対しては細切除よりもRFA治療の方が優れているとしている。全体で110例と症例数が少なく、若年で肝機能のよいB型慢性肝疾患が多いなど、わが国とは異なっている事情にも注意を払うべきであろう。

最後に、肝切除と経皮的治療の比較として初めてのメタアナリシス⁵⁶⁾が出版された。分析は1個の無作為化比較試験・9個の非無作為化比較試験の再解析で、「肝切除ができる症例では」肝切除施行のほうが成績良好とし、特に3cmを超えるものでの優位性がみられたとしている。しかし著者らは、この初めてのメタアナリシスでは内容のエビデンスレベルが低く、評価は慎重にすべきであるとまとめている。

B. 肝癌に対するラジオ波焼灼療法(RFA)

1. RFAの新しいデバイス、工夫

新しいタイプのRFA機器として、電極冷却型バイポーラ電極を使用した大型肝癌治療の初期成績が報告された⁵⁷⁾。肝癌は5cmから9cmの26例で、1症例1～2回の治療が行われた。27結節中22個(81%)で完全壊死が得られ、平均14カ月の観察期間で14%の局所再発、24%の異所再発がみられたとしている。肝機能良好で脈管侵襲のない大型肝癌では、肝切除以外に治療オプションとして今後広く行われる可能性があると思われる。マルチチャンネルタイプのラジオ波凝固装置

InLine Multichannel Radiofrequency Device (ILMRD)は、開腹術下に使用可能で、肝切除術の際の出血量減少・肝門部クランプの時間を短縮できるとして登場している⁵⁸⁾。さらに、大型肝癌に対して治療可能な展開針型のバイポーラ電極が初めて報告されている^{59,60)}。短時間で大型の焼灼が可能な特徴が示されているが、適応や他の機種との得失はまだ不明である。

特に新しい手法ではないが、CTガイド下穿刺によるRFAがいくつか報告されている。ギリシアのLasprasら⁶¹⁾は、放射線科でCT下RFA 232例のまとめを行っている。直接腫瘍を確認して行っている割には、治療成功率87%、局所再発率22%とやや不良で、CT下穿刺の有用性が不明である。一方、韓国のParkら⁶²⁾は、USでの視認が不可能な肝癌66例97結節に行ったCT下RFAの成績を発表している。3～39mmの腫瘍径に対して行った腫瘍制御率は6カ月84%、12カ月74%とやや不良で、重大な合併症は6例(気胸5例、穿刺ルート播種1例)がみられている。同様に経肺的CT下RFAを22例に施行したKatoら⁶³⁾は、平均8カ月の経過観察で局所制御率92%、9回の治療(38%)に気胸を起こしている。

2. RFAの適応と適応拡大

Livraghiら⁶⁴⁾は多施設共同研究で、2cm以下単発の218例の肝細胞癌治療について、RFAと肝切除を比較した。ここでは局所の持続制御率と治療関連合併症について検討しているが、局所の持続制御率は中央値31カ月で216例(97.2%)に得られ、治療侵襲も少ないことより、RFAが小型肝癌の基本的治療であるとしている。N'Kontchouら⁶⁵⁾は欧米での235例のRFA治療の経験から、腫瘍径が大きければ局所再発の原因になるが、全生存率には影響しないとして、5cmまでの腫瘍径までは根治療法としてRFAが第一選択になりうることを論じている。Cheungら¹⁰⁾

は、肝切除術にRFAを併用することにより、外科治療の適応拡大、裏を返せば肝切除を行うことによりRFA治療の適応範囲を広げることを推奨している。高齢化するわが国では、75歳以上の高齢者63例にRFA治療を行い、Performance statusが良好な小型肝癌には若年者と同様に治療が可能であることも報告されている⁶⁶⁾。

制御不能の腹水が認められる患者に対してはRFA治療は相対的禁忌とされているが、韓国のChaら⁶⁷⁾は、腹水のある19例に対してRFAを施行した。2例で出血合併症を伴ったが、死亡例はなく、安全であると報告している。肝外転移巣に対する積極的なRFA治療も試みられており、門脈主幹部浸潤骨転移40例の報告⁶⁸⁾、副腎転移6例の報告⁶⁹⁾などで、それぞれRFAの有用性が述べられている。

3. RFAの副作用とその防止

わが国ではRFA治療が導入されすでに10年が経過し、治療に伴う副作用は出揃い、個々の事象に対してもリスク要因や対策がとられている現状である。現在でも積極的に考えていかなければならない問題として、(i) 肝機能悪化の問題、(ii) 悪性細胞撒布の問題、(iii) 胆管合併症などが挙げられる。

Kurodaら⁷⁰⁾は、Child分類B・Cの肝機能不良例でRFA施行後の肝機能悪化が多いと述べた。アルブミン値の低下が目立ち、特にChild-Pughスコア9点以上の肝障害例では肝機能悪化に注意すべきであると指摘している。

RFA施行時に腫瘍内圧が上昇することは知られており、これに対して実験的・臨床的に肝癌細胞撒布の危険があるかどうかについて検討が進められている。Hirakawaら⁷¹⁾は、全身麻酔下の生体ブタの実験で、あらかじめリピオドールや色素を貯留させた部位に対してRFA焼灼を加えると、内圧上昇に伴ってこれらが肝内他部位に「飛び散

る」ことを示した。台湾のFernandesら⁷²⁾は、RFA焼灼中にしばしば遭遇する「ポン」という破裂音がその後の腫瘍細胞の撒布に関係するかをprospectiveに検討した。クールチップ電極を用いた76例・100結節の治療では、58結節(58%)にpopping音が聞かれたが、聞かれなかった群に比して早期再発や生存率には差を認めなかったと述べている。イタリアのLatteriら⁷³⁾は、RFAの際の肝癌細胞撒布についてprospectiveな観察を行った。93例145回のRFA治療のうち71例は経皮的、22例は開腹下に行われたが、経皮的治療の1例(1.4%)に起こったが、開腹下症例では認めなかった。彼らは、展開針を使用して治療後に収納する手技が発症を抑えられる可能性がある考察している。Imamuraら⁷⁴⁾は、1031例・1845結節に対して行った多数回のRFA治療を集計し、33例の腫瘍撒布があったと報告した。肝内散布しやすい腫瘍は低分化型肝癌であり、これを知るための代わりのマーカーとしては大きな腫瘍径・腫瘍マーカー高値があげられるとした。

4. RFA治療の効果判定と画像

RFA施行後の新規肝癌の増殖速度は無治療の自然経過の病変より早いことがParkら⁷⁵⁾により報告されている。彼らはこのmultiphasic CTを繰り返し行って算出した増殖速度から、RFA後の画像経過観察は2.5カ月ごとに行うことが望ましいとしている。

Remppら⁷⁶⁾は腫瘍の壊死効果を推定するためにMRサーモグラフィーを行った。MRガイド下RFA治療の際に、温度分布マップと壊死域、無造影域などの検討を行い、47例中45例で温度マップが作成可能であった。撮像法により温度と壊死域の相関(係数0.81～0.82)が得られた。新しい試みであるが、治療効果「判定を行う」にはやや弱い数字である。局所療法後の再発に関与する要因として、腫瘍マーカーや低分化型組織があ

げられるが、Imaiら⁷⁷⁾は、MRIでのT2強調画像でのCNR (contrast-to-noise ratio) 所見は低分化型肝癌を非侵襲的に見つけることのできる所見であると述べている。

5. RFA治療への併用療法

Lencioniら⁷⁸⁾は、3.3～7cm (平均5.0cm) のやや大型の肝癌に対して、ドキシソルビシン溶出ビーズ (DEB) + ドキシソルビシン50～125mg 肝動注併用RFA治療のパイロット試験を20例に行った。RFA治療後の壊死域は48cm³であったが、DEB動注後には75.5cm³に増大した。重大な合併症はなく、肝機能の増悪も見られず、目標病変が12例 (60%) で完全壊死に陥ったとしている。

Yamakadoら⁷⁹⁾は、RFA + TACE併用治療を行い、これを肝切除の成績と比較している。これは104例の早期の肝癌についてretrospective studyを行ったもので、内科的なRFA + TACE治療で無再発生存率・全体生存率ともに外科とほぼ同じ成績が得られたとしている。Kagawaら⁸⁰⁾も同様のretrospectiveな検討を行い、RFAにTACEを併用した62例の検討で肝切除とほぼ同様の成績を得ている。Takakiら⁸¹⁾は、5cm～10cmの大型肝癌20例・32結節の治療でRFAにTACEを併用して治療を行った。大型でありながら、局所再発は30カ月の観察期間に5例 (25%) のみであり、5年無再発生存率14%、5年全生存率41%と良好だったとしている。

RFAにTACEを併用することの意義に関して、2008年以後、1つの症例対照研究、3つの無作為化比較試験が報告されている。中国のPengら⁸²⁾は、7cm以下単発もしくは3cm以下3個以内の肝癌症例120例RFA + TACEを行い、これにマッチした120例のRFA単独施行例を比較した。全生存率は併用療法群でわずかに良かったのみで有意差がなかった ($p=0.45$) が、5cm以上群のみ ($p=0.031$)、多発群 ($p=0.032$) では併

用療法群での生存率が有意に良好であった。2008年Chengら⁸³⁾は、3cmを超えるやや大型の肝癌に対して、RFA + TACE (肝動脈化学塞栓療法)、TACE単独、RFA単独の無作為化比較試験を行った。併用治療96例、TACE単独95例、RFA単独100例に割り付けられ、生存率・直接治療効果が検討された。生存期間の中央値は、それぞれ37カ月 (治療4.4コース)、24カ月 (3.4コース)、22カ月 (3.6コース) で、併用治療を行った群の生存率が最も良好であったとしている。2009年Shibataら⁸⁴⁾は、3cm以下の小型肝癌89症例に対してRFA + TACE併用とRFA単独治療について無作為化比較試験を行った。4年局所再発率は、併用療法群で17.6%、RFA単独群で14.4%で差がなく ($p=0.797$)、4年生存率もそれぞれ72.7%、74.0%と差がなかった ($p=0.515$)。彼らは直径3cm以下の小型肝癌であれば併用治療の必要性はないと結論づけている。2010年Morimotoら⁸⁵⁾は、3.1～5cmの中等大の肝癌37症例を対象として、RFA単独施行群とRFA + TACE併用群として比較した。焼灼域の短径はRFA群、RFA + TACE併用治療群で41mm、50mmで併用群が大きく、局所再発率もそれぞれ39%、6%と併用群で低かった ($p=0.012$)。治療に要したセッション数も1.4回対1.1回であり、RFAにTACEを併用する意義が認められたと記している。

RFA治療にエタノール局注療法 (PEI) を併用する意義について、2008年以後2つの報告がみられる。Kurokohchiら⁸⁶⁾は、2007年の報告に続いて、全身麻酔下にRFA + PEIを行った治療成績を報告した。Wongら⁸⁷⁾はretrospectiveな検討で、高危険部にある肝細胞癌に対してRFA + PEI併用療法を行うと若干再発率が低下すると記載している。

6. RFAと他治療の比較

RFA治療と外科切除との比較に関しては、外科治療の項目に記したので、ここでは、RFAとそれ以外の治療の比較を行った論文のレビューを行う。

Shiinaらは2005年にラジオ波凝固療法(RFA)とエタノール局注療法(PEI)治療に関して無作為化比較試験を行ってRFAの有用性を示しているが、Brunelloら⁸⁸⁾も同様に、小型肝癌に対してRFAとPEIの無作為化比較試験を行っている。RFA群70例・PEI群69例の比較で、1年の完全壊死率はRFAが65.7%、PEIが36.2%と有意にRFAが高かった($p=0.0005$)が、肝硬変患者での生存に関する差はみられなかったとしている。肝癌高危険群に行われるこれら比較試験では、再発後2回目以後の治療の選択方法など倫理的に施行困難なことが示唆されている。

2010年には15mm以下の微小肝癌に対するRFAとPEIとの比較論文⁸⁹⁾が発表されている。23例で10個の結節は10mmのクールチップRFA、15個の結節はPEIで治療したretrospective研究であるが、RFAでの再発率(20%)はPEI(13.3%)より高く、また再発までの期間が短かったことより、微小な肝癌ではPEIの方が優れていると記している。少数例であり、またクールチップが10mm針を使用しているなど、バイアスが強いかもしれない。米国からは、ミラノ基準内の比較的早期の肝癌症例に対して、局所治療と支持療法のみとの比較試験の結果が報告されている。162例中110例が局所治療、52例が支持療法(無治療)に割り付けられた。ミラノ基準内生存期間は局所治療群644日、支持療法群162日であった($p<0.001$)として、小型肝癌に対する局所療法施行の意義を「正式に」認めた論文になっている。

C. 肝細胞癌に対する塞栓療法・動注療法

1. 新しい塞栓物質

欧米ではすでに開発が進められていた抗癌剤徐放性ビーズ(Drug-eluting beads, DEBまたはDC BeadTM)、新規の塞栓物質(EmbosphereTM, HepasphereTM)などの報告が多数ではじめた。

Lencioniら⁹¹⁾は、ドキソルビシンを用いたDrug-eluting beadsを20例の肝細胞癌患者に対して使用したのパイロット研究を報告している。合併症や肝機能悪化はなく、治療後造影検査で、完全壊死(CR)12例(60%)、90%以上壊死6例(30%)が得られ、他の2例は腫瘍増大をきたしたという結果であった。Lammerら⁹²⁾はPRECISION Vスタディでドキソルビシン使用DC BeadTMの無作為化比較試験を施行した。212例をDC Bead群と通常TACE群の2群に分け6カ月後の画像診断による抗腫瘍効果を調べるものであるが、DC Bead群ではEASL基準のCR率が27%で通常TACE群の22%よりやや高く、objective response率52%(vs 44%)、病変制御率63%(vs 52%)などもやや高かったが、有意差には至らなかった。Child AよりもB症例、ECOG 0よりも1症例、両葉症例、再発症例での客観的効果は有意に良好で、「進行例での有効性」が高かったとしている。Sadickら⁹³⁾は、24例の肝細胞癌にドキソルビシン使用DC Beadを総計69回使用した成績を発表した。平均腫瘍径は30カ月で3.8cmが3.0cmに縮小($p<0.0001$)し、安全で早く効果が出るとコメントしている。Dhanasekaranら⁹⁴⁾は、切除不能肝癌71例をDC Bead群45例と通常TACE群26例に分け、効果を比較した。全症例での診断からの生存期間中央値は610日、284日で、DC Bead群が有意に長く($p=0.03$)、病期別のサブ解析でも生存期間は有意に長かった、と生存に関するadvantageを強調した論文である。