

Fig. 16.2 A hypothetical model of CSC heterogeneity and hierarchy. Both tumor epithelial cells and stromal cells may express the same markers currently used for the isolation of CSCs. Although CSCs are considered to be metastatic (mesenchymal CSCs?), tumorigenic (epithelial CSCs?), and drug/radiation-resistant (primitive CSCs?), these phenotypes may be distinct in each CSC subtype having distinct stem-cell markers that may be associated with EMT/MET signaling

pathways and stem-cell marker expression in normal hepatic stem/progenitor cells where these tumor-initiating cells may originate. Although primitive hepatic stem cells expressing both epithelial and mesenchymal markers (e.g., CD90+ EpCAM+) do exist in the fetal liver (Dan et al. 2006), it is unclear whether HCC subtypes containing primitive CSCs are present in primary HCC as well as in HCC cell lines that express epithelial and mesenchymal markers. Investigation and characterization of HCCs containing such primitive CSCs will be of interest in the future.

The epithelial–mesenchymal transition (EMT) and the reverse process, termed mesenchymal–epithelial transition (MET), are known to play a crucial role in embryonic development (Hugo et al. 2007). Accumulating evidence indicates that EMT also confers some important malignant traits of cancer, especially metastasis (Turley et al. 2008). CSCs are considered to be more metastatic than non-CSCs, and recently the concepts of CSC and EMT have emerged in the field of breast cancer research (Mani et al. 2008; Morel et al. 2008). In breast cancer, a population expressing low levels of CD24 (an epithelial marker) and high levels of CD44 (a

mesenchymal marker) is known to be representative of breast CSCs (Al-Hajj et al. 2003). Interestingly, activation of the EMT program by the induction of Snail or Twist genes or addition of recombinant TGF- β resulted in the enrichment of a CD24-low CD44-high population that had a high capability to form spheroids in vitro and subcutaneous tumors in vivo (Mani et al. 2008). Induction of oncogenic Ras also induced EMT and enriched the CSC population in breast cancer cells (Morel et al. 2008). In the liver, TGF- β signaling appears to induce the differentiation of hepatic stem/progenitor cells and suppress the development of HCC (Mishra et al. 2009), suggesting that it may not work in the same manner observed in breast cancers. Regardless, the association between the liver CSC phenotypes and the induction of EMT/MET programs is completely unclear and should be pursued in future studies (Fig. 16.2).

5 Conclusions

There is accumulating evidence that liver CSCs play a key role in the development and perpetuation of HCC, and the relevance of targeting CSCs has also become clear. Yet, experimental models for the treatment of HCC are still in the preliminary stages. Identification of useful CSC markers and exploration of their roles in maintaining stem-like traits are critical steps toward the clinical application of the CSC hypothesis for the improved diagnosis and the treatment of HCC.

References

- Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A et al (2003) Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:3983–3988
- Balzar M, Winter MJ, de Boer CJ et al (1999) The biology of the 17-1A antigen (Ep-CAM). *J Mol Med* 77:699–712
- Boman BM, Huang E. (2008) Human colon cancer stem cells: a new paradigm in gastrointestinal oncology. *J Clin Oncol* 26:2828–2838
- Bonnet D, Dick JE. (1997) Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat Med* 3:730–737
- Calmont A, Wandzioch E, Tremblay KD et al (2006) An FGF response pathway that mediates hepatic gene induction in embryonic endoderm cells. *Dev Cell* 11:339–348
- Calvisi DF, Thorgeirsson SS. (2005) Molecular mechanisms of hepatocarcinogenesis in transgenic mouse models of liver cancer. *Toxicol Pathol* 33:181–184
- Challen GA, Little MH. (2006) A side order of stem cells: the SP phenotype. *Stem Cells* 24:3–12
- Chiba T, Kita K, Zheng YW et al (2006) Side population purified from hepatocellular carcinoma cells harbors cancer stem cell-like properties. *Hepatology* 44:240–251
- Chiba T, Zheng YW, Kita K et al (2007) Enhanced self-renewal capability in hepatic stem/progenitor cells drives cancer initiation. *Gastroenterology* 133:937–950
- Clarke MF, Dick JE, Dirks PB et al (2006) Cancer stem cells--perspectives on current status and future directions: AACR Workshop on cancer stem cells. *Cancer Res* 66:9339–9344
- Crosby HA, Kelly DA, Strain AJ. (2001) Human hepatic stem-like cells isolated using c-kit or CD34 can differentiate into biliary epithelium. *Gastroenterology* 120:534–544
- Dabeva MD, Shafritz DA. (2003) Hepatic stem cells and liver repopulation. *Semin Liver Dis* 23:349–362

- Dan YY, Riehle KJ, Lazaro C et al (2006) Isolation of multipotent progenitor cells from human fetal liver capable of differentiating into liver and mesenchymal lineages. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:9912–9917
- Dean M, Fojo T, Bates S. (2005) Tumour stem cells and drug resistance. *Nat Rev Cancer* 5:275–284
- Dome B, Timar J, Ladanyi A et al (2009) Circulating endothelial cells, bone marrow-derived endothelial progenitor cells and proangiogenic hematopoietic cells in cancer: from biology to therapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 69:108–124
- Dudas J, Mansuroglu T, Batusic D et al (2009) Thy-1 is expressed in myofibroblasts but not found in hepatic stellate cells following liver injury. *Histochem Cell Biol* 131:115–127
- Dunsford HA, Sell S. (1989) Production of monoclonal antibodies to preneoplastic liver cell populations induced by chemical carcinogens in rats and to transplantable Morris hepatomas. *Cancer Res* 49:4887–4893
- Escribano L, Ocqueteau M, Almeida J et al (1998) Expression of the c-kit (CD117) molecule in normal and malignant hematopoiesis. *Leuk Lymphoma* 30:459–466
- Fan J, Li R, Zhang R et al (2007) Effect of Bcl-2 and Bax on survival of side population cells from hepatocellular carcinoma cells. *World J Gastroenterol* 13:6053–6059
- Fausto N. (2004) Liver regeneration and repair: hepatocytes, progenitor cells, and stem cells. *Hepatology* 39:1477–1487
- Fialkow PJ. (1976) Clonal origin of human tumors. *Biochim Biophys Acta* 458:283–321
- Gangenahalli GU, Singh VK, Verma YK et al (2006) Hematopoietic stem cell antigen CD34: role in adhesion or homing. *Stem Cells Dev* 15:305–313
- Gilyarov A.V. (2008) Nestin in central nervous system cells. *Neurosci Behav Physiol* 38:165–169
- Goodell MA, Brose K, Paradis G et al (1996) Isolation and functional properties of murine hematopoietic stem cells that are replicating in vivo. *J Exp Med* 183:1797–1806
- Graf T, Stadtfeld, M. (2008) Heterogeneity of embryonic and adult stem cells. *Cell Stem Cell* 3:480–483
- Hanahan D, Weinberg, RA. (2000) The hallmarks of cancer. *Cell* 100:57–70
- Herlyn M, Steplewski Z, Herlyn D et al (1979) Colorectal carcinoma-specific antigen: detection by means of monoclonal antibodies. *Proc Natl Acad Sci U S A* 76:1438–1442
- Hu C, Li H, Li J et al (2008) Analysis of ABCG2 expression and side population identifies intrinsic drug efflux in the HCC cell line MHCC-97L and its modulation by Akt signaling. *Carcinogenesis* 29:2289–2297
- Hugo H, Ackland ML, Blick T et al (2007) Epithelial – mesenchymal and mesenchymal – epithelial transitions in carcinoma progression. *J Cell Physiol* 213:374–383
- Inada M, Follenzi A, Cheng K et al (2008) Phenotype reversion in fetal human liver epithelial cells identifies the role of an intermediate meso-endodermal stage before hepatic maturation. *J Cell Sci* 121:1002–1013
- Jelnes P, Santoni-Rugiu E, Rasmussen M et al (2007) Remarkable heterogeneity displayed by oval cells in rat and mouse models of stem cell-mediated liver regeneration. *Hepatology* 45:1462–1470
- Jensen CH, Jauho EI, Santoni-Rugiu E et al (2004) Transit-amplifying ductular (oval) cells and their hepatocytic progeny are characterized by a novel and distinctive expression of delta-like protein/preadipocyte factor 1/fetal antigen 1. *Am J Pathol* 164:1347–1359
- Jordan CT, Guzman ML, Noble, M. (2006) Cancer stem cells. *N Engl J Med* 355:1253–1261
- Kamiya A, Kinoshita T, Ito Y et al (1999) Fetal liver development requires a paracrine action of oncostatin M through the gp130 signal transducer. *EMBO J* 18:2127–2136
- Karnoub AE, Dash AB, Vo AP et al (2007) Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis. *Nature* 449:557–563
- Khurana S, Mukhopadhyay, A. (2008) Hematopoietic progenitors from early murine fetal liver possess hepatic differentiation potential. *Am J Pathol* 173:1818–1827
- Kinoshita T, Miyajima, A. (2002) Cytokine regulation of liver development. *Biochim Biophys Acta* 1592:303–312
- Koenig S, Probst I, Becker H et al (2006) Zonal hierarchy of differentiation markers and nestin expression during oval cell mediated rat liver regeneration. *Histochem Cell Biol* 126:723–734

- Kordes C, Sawitzka I, Muller-Marbach A et al (2007) CD133+ hepatic stellate cells are progenitor cells. *Biochem Biophys Res Commun* 352:410–417
- Kuwahara R, Kofman AV, Landis CS et al (2008) The hepatic stem cell niche: identification by label-retaining cell assay. *Hepatology* 47:1994–2002
- Lessard J, Sauvageau, G. (2003) Bmi-1 determines the proliferative capacity of normal and leukaemic stem cells. *Nature* 423:255–260
- Li L, Krantz ID, Deng Y et al (1997) Alagille syndrome is caused by mutations in human Jagged1, which encodes a ligand for Notch1. *Nat Genet* 16:243–251
- Limaye PB, Bowen WC, Orr AV et al (2008) Mechanisms of hepatocyte growth factor-mediated and epidermal growth factor-mediated signaling in transdifferentiation of rat hepatocytes to biliary epithelium. *Hepatology* 47:1702–1713
- Lozier J, McCright B, Gridley, T. (2008) Notch signaling regulates bile duct morphogenesis in mice. *PLoS ONE* 3:e1851
- Ma S, Chan KW, Hu L et al (2007) Identification and characterization of tumorigenic liver cancer stem/progenitor cells. *Gastroenterology* 132:2542–2556
- Ma S, Chan KW, Lee TK et al (2008a) Aldehyde dehydrogenase discriminates the CD133 liver cancer stem cell populations. *Mol Cancer Res* 6:1146–1153
- Ma S, Lee TK, Zheng BJ et al (2008b) CD133+ HCC cancer stem cells confer chemoresistance by preferential expression of the Akt/PKB survival pathway. *Oncogene* 27:1749–1758
- Maetzel D, Denzel S, Mack B et al (2009) Nuclear signalling by tumour-associated antigen EpCAM. *Nat Cell Biol* 11:162–171
- Mani SA, Guo W, Liao MJ et al (2008) The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells. *Cell* 133:704–715
- Masson NM, Currie IS, Terrace JD et al (2006) Hepatic progenitor cells in human fetal liver express the oval cell marker Thy-1. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 291:G45–54
- Michalopoulos GK, Barua L, Bowen WC. (2005) Transdifferentiation of rat hepatocytes into biliary cells after bile duct ligation and toxic biliary injury. *Hepatology* 41:535–544
- Mishra L, Banker T, Murray J et al (2009) Liver stem cells and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 49:318–329
- Mishra PJ, Humeniuk R, Medina DJ et al (2008) Carcinoma-associated fibroblast-like differentiation of human mesenchymal stem cells. *Cancer Res* 68:4331–4339
- Mizrak D, Brittan M, Alison M.R. (2008) CD133: molecule of the moment. *J Pathol* 214:3–9
- Morel AP, Lievre M, Thomas C et al (2008) Generation of breast cancer stem cells through epithelial-mesenchymal transition. *PLoS ONE* 3:e2888
- Murry CE, Keller, G. (2008) Differentiation of embryonic stem cells to clinically relevant populations: lessons from embryonic development. *Cell* 132:661–680
- Niki T, Pekny M, Hellemans K et al (1999) Class VI intermediate filament protein nestin is induced during activation of rat hepatic stellate cells. *Hepatology* 29:520–527
- Nitou M, Sugiyama Y, Ishikawa K et al (2002) Purification of fetal mouse hepatoblasts by magnetic beads coated with monoclonal anti-e-cadherin antibodies and their in vitro culture. *Exp Cell Res* 279:330–343
- O'Brien CA, Pollett A, Gallinger S et al (2007) A human colon cancer cell capable of initiating tumour growth in immunodeficient mice. *Nature* 445:106–110
- Ober EA, Verkade H, Field HA et al (2006) Mesodermal Wnt2b signalling positively regulates liver specification. *Nature* 442:688–691
- Oda T, Elkahoul AG, Pike BL et al (1997) Mutations in the human Jagged1 gene are responsible for Alagille syndrome. *Nat Genet* 16:235–242
- Oertel M, Menthena A, Chen YQ et al (2007) Comparison of hepatic properties and transplantation of Thy-1(+) and Thy-1(-) cells isolated from embryonic day 14 rat fetal liver. *Hepatology* 46:1236–1245
- Oertel M, Menthena A, Chen YQ et al (2008) Purification of fetal liver stem/progenitor cells containing all the repopulation potential for normal adult rat liver. *Gastroenterology* 134:823–832
- Oertel M, Shafritz DA. (2008) Stem cells, cell transplantation and liver repopulation. *Biochim Biophys Acta* 1782:61–74

- Overturf K, al-Dhalimy M, Ou CN et al (1997) Serial transplantation reveals the stem-cell-like regenerative potential of adult mouse hepatocytes. *Am J Pathol* 151:1273–1280
- Potter VR. (1978) Phenotypic diversity in experimental hepatomas: the concept of partially blocked ontogeny. The 10th Walter Hubert Lecture. *Br J Cancer* 38:1–23
- Rege TA, Hagood JS. (2006) Thy-1, a versatile modulator of signaling affecting cellular adhesion, proliferation, survival, and cytokine/growth factor responses. *Biochim Biophys Acta* 1763: 991–999
- Ricci-Vitiani L, Lombardi DG, Pilozzi E et al (2007) Identification and expansion of human colon-cancer-initiating cells. *Nature* 445:111–115
- Roskams T, Cassiman D, De Vos R et al (2004a) Neuroregulation of the neuroendocrine compartment of the liver. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 280:910–923
- Roskams TA, Libbrecht L, Desmet VJ. (2003) Progenitor cells in diseased human liver. *Semin Liver Dis* 23:385–396
- Roskams TA, Theise ND, Balabaud C et al (2004b) Nomenclature of the finer branches of the biliary tree: canals, ductules, and ductular reactions in human livers. *Hepatology* 39:1739–1745
- Rossi JM, Dunn NR, Hogan BL et al (2001) Distinct mesodermal signals, including BMPs from the septum transversum mesenchyme, are required in combination for hepatogenesis from the endoderm. *Genes Dev* 15:1998–2009
- Schmelzer E, Wauthier E, Reid LM. (2006) The phenotypes of pluripotent human hepatic progenitors. *Stem Cells* 24:1852–1858
- Schmelzer E, Zhang L, Bruce A et al (2007) Human hepatic stem cells from fetal and postnatal donors. *J Exp Med* 204:1973–1987
- Sell S. (1993) Cellular origin of cancer: dedifferentiation or stem cell maturation arrest? *Environ Health Perspect* 101 (Suppl 5):15–26
- Sell S. (2002) Cellular origin of hepatocellular carcinomas. *Semin Cell Dev Biol* 13:419–424
- Sell S. (2003) The hepatocyte: heterogeneity and plasticity of liver cells. *Int J Biochem Cell Biol* 35:267–271
- Shi GM, Xu Y, Fan J et al (2008) Identification of side population cells in human hepatocellular carcinoma cell lines with stepwise metastatic potentials. *J Cancer Res Clin Oncol* 134: 1155–1163
- Singh SK, Hawkins C, Clarke ID et al (2004) Identification of human brain tumour initiating cells. *Nature* 432:396–401
- Sjoblom T, Jones S, Wood LD et al (2006) The consensus coding sequences of human breast and colorectal cancers. *Science* 314:268–274
- Slack JM. (2008) Origin of stem cells in organogenesis. *Science* 322:1498–1501
- Strain AJ, Crosby HA, Nijjar S et al (2003) Human liver-derived stem cells. *Semin Liver Dis* 23:373–384
- Suetsugu A, Nagaki M, Aoki H et al (2006) Characterization of CD133+ hepatocellular carcinoma cells as cancer stem/progenitor cells. *Biochem Biophys Res Commun* 351:820–824
- Suzuki A, Sekiya S, Onishi M et al (2008) Flow cytometric isolation and clonal identification of self-renewing bipotent hepatic progenitor cells in adult mouse liver. *Hepatology* 48:1964–1978
- Takahashi K, Okita K, Nakagawa M et al (2007a) Induction of pluripotent stem cells from fibroblast cultures. *Nat Protoc* 2:3081–3089
- Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M et al (2007b) Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 131:861–872
- Takaishi S, Okumura T, Wang TC. (2008) Gastric cancer stem cells. *J Clin Oncol* 26:2876–2882
- Tanimizu N, Miyajima, A. (2004) Notch signaling controls hepatoblast differentiation by altering the expression of liver-enriched transcription factors. *J Cell Sci* 117:3165–3174
- Tanimizu N, Nishikawa M, Saito H et al (2003) Isolation of hepatoblasts based on the expression of *Dlk/Pref-1*. *J Cell Sci* 116:1775–1786
- Turley EA, Veiseh M, Radisky DC et al (2008) Mechanisms of disease: epithelial-mesenchymal transition--does cellular plasticity fuel neoplastic progression? *Nat Clin Pract Oncol* 5: 280–290

- Van Den Heuvel MC, Slooff MJ, Visser L et al (2001) Expression of anti-OV6 antibody and anti-N-CAM antibody along the biliary line of normal and diseased human livers. *Hepatology* 33:1387–1393
- Visvader JE, Lindeman GJ. (2008) Cancer stem cells in solid tumours: accumulating evidence and unresolved questions. *Nat Rev Cancer* 8:755–768
- Vogelstein B, Kinzler KW. (2004) Cancer genes and the pathways they control. *Nat Med* 10:789–799
- Wauthier E, Schmelzer E, Turner W et al (2008) Hepatic stem cells and hepatoblasts: identification, isolation, and ex vivo maintenance. *Methods Cell Biol* 86:137–225
- Weiss TS, Lichtenauer M, Kirchner S et al (2008) Hepatic progenitor cells from adult human livers for cell transplantation. *Gut* 57:1129–1138
- Went P, Vasei M, Bubendorf L et al (2006) Frequent high-level expression of the immunotherapeutic target Ep-CAM in colon, stomach, prostate and lung cancers. *Br J Cancer* 94:128–135
- Wicha MS, Liu S, Dontu, G. (2006) Cancer stem cells: an old idea--a paradigm shift. *Cancer Res* 66:1883–1890; discussion 1895–1886
- Wood LD, Parsons DW, Jones S et al (2007) The genomic landscapes of human breast and colorectal cancers. *Science* 318:1108–1113
- Wu C, Alman BA. (2008) Side population cells in human cancers. *Cancer Lett* 268:1–9
- Yamashita T, Budhu A, Forgues M et al (2007) Activation of hepatic stem cell marker EpCAM by Wnt-beta-catenin signaling in hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 67:10831–10839
- Yamashita T, Forgues M, Wang W et al (2008) EpCAM and alpha-fetoprotein expression defines novel prognostic subtypes of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 68:1451–1461
- Yamashita T, Ji J, Budhu A et al (2009) EpCAM-Positive Hepatocellular Carcinoma Cells Are Tumor-Initiating Cells With Stem/Progenitor Cell Features. *Gastroenterology* 136:1012–1024
- Yang W, Yan HX, Chen L et al (2008a) Wnt/beta-catenin signaling contributes to activation of normal and tumorigenic liver progenitor cells. *Cancer Res* 68:4287–4295
- Yang ZF, Ho DW, Ng MN et al (2008b) Significance of CD90+ cancer stem cells in human liver cancer. *Cancer Cell* 13:153–166
- Yang ZF, Ngai P, Ho DW et al (2008c) Identification of local and circulating cancer stem cells in human liver cancer. *Hepatology* 47:919–928
- Yin AH, Miraglia S, Zanjani ED et al (1997) AC133, a novel marker for human hematopoietic stem and progenitor cells. *Blood* 90:5002–5012
- Yin S, Li J, Hu C et al (2007) CD133 positive hepatocellular carcinoma cells possess high capacity for tumorigenicity. *Int J Cancer* 120:1444–1450
- Yovchev MI, Grozdanov PN, Zhou H et al (2008) Identification of adult hepatic progenitor cells capable of repopulating injured rat liver. *Hepatology* 47:636–647
- Zaret KS, Grompe, M. (2008) Generation and regeneration of cells of the liver and pancreas. *Science* 322:1490–1494
- Zen Y, Fujii T, Yoshikawa S et al (2007) Histological and culture studies with respect to ABCG2 expression support the existence of a cancer cell hierarchy in human hepatocellular carcinoma. *Am J Pathol* 170:1750–1762
- Zender L, Spector MS, Xue W et al (2006) Identification and validation of oncogenes in liver cancer using an integrative oncogenomic approach. *Cell* 125:1253–1267
- Zhou S, Schuetz JD, Bunting KD et al (2001) The ABC transporter Bcrp1/ABCG2 is expressed in a wide variety of stem cells and is a molecular determinant of the side-population phenotype. *Nat Med* 7:1028–1034
- Zou G.M. (2008) Cancer initiating cells or cancer stem cells in the gastrointestinal tract and liver. *J Cell Physiol* 217:598–604

原発性肝臓に対する化学療法

肝細胞癌の治療

- 原発性肝臓のほとんどを占める肝細胞癌では、肝切除など局所治療が中心である。
- 肝臓診療ガイドラインによる肝細胞がん治療アルゴリズムでは、肝障害度と腫瘍の進行度から肝切除、ラジオ波による局所壊死療法（RFA）、肝動脈化学塞栓療法（TACE）の局所治療が選択される（図1）¹⁾。
- 肝動注療法がTACEの適応とならない進行癌に行われる。
- ソラフェニブ（ネクサバル®）の臨床試験の結果から、わが国でも2009年5月、保険適応に承認された。

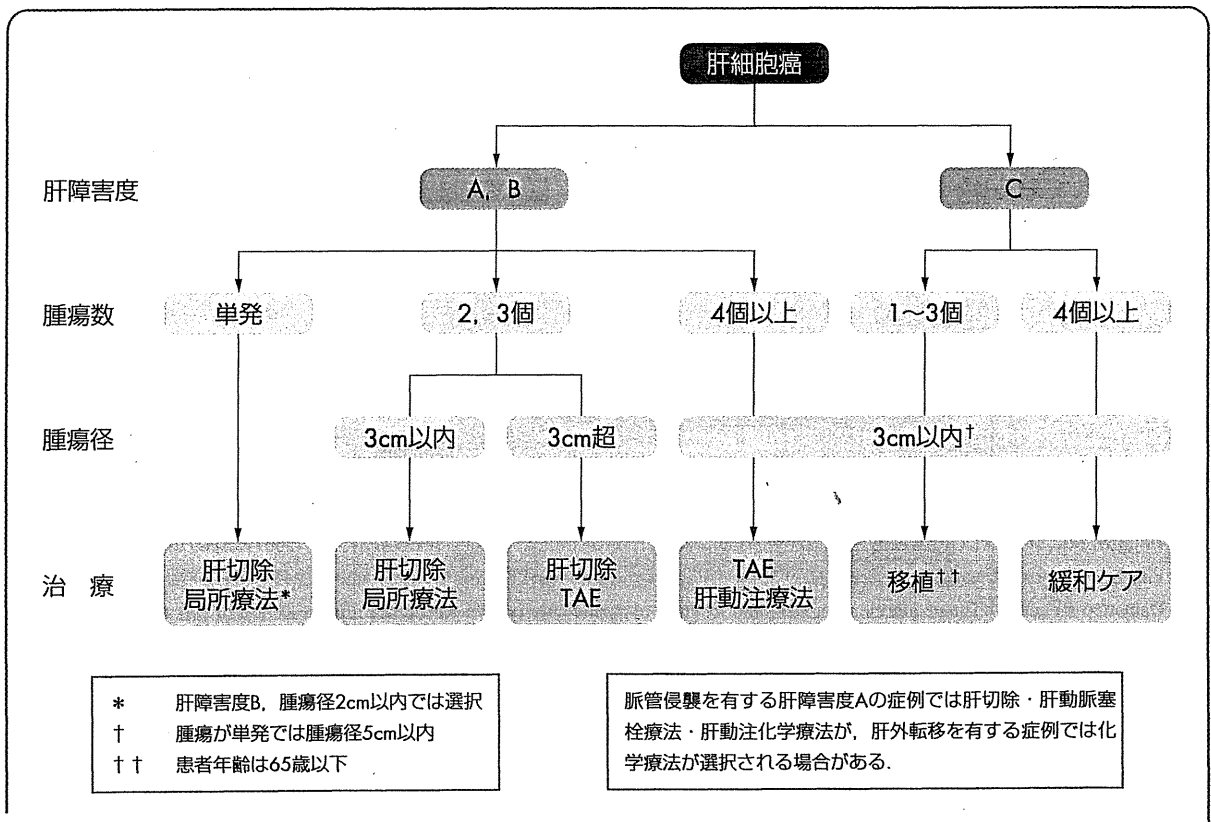


図1 肝細胞がんの治療アルゴリズム

TAE：肝動脈塞栓療法

(文献1) より転載)

- ソラフェニブは肝機能の良好 (Child-Pugh A) かつ肝外転移例, 脈管浸潤例, あるいは TACEの適応とならない例での標準治療と位置付けられている (図2)²⁾.
- ソラフェニブの切除あるいはラジオ波治療後の補助療法, TACEとの併用, 肝動注療法との併用での安全性や有効性はいずれも確認されていない.

■ ソラフェニブの臨床試験

1 ソラフェニブ

- 上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor ; EGFR) の下流であるRafキナーゼとVEGFR-1,3, PDGFR-βなど血管新生のシグナル伝達を標的とするマルチキナーゼ阻害薬である.
- 第I相試験により, 400mg/回, 1日2回内服, 連日投与が次相の用法・用量と決定された³⁾.

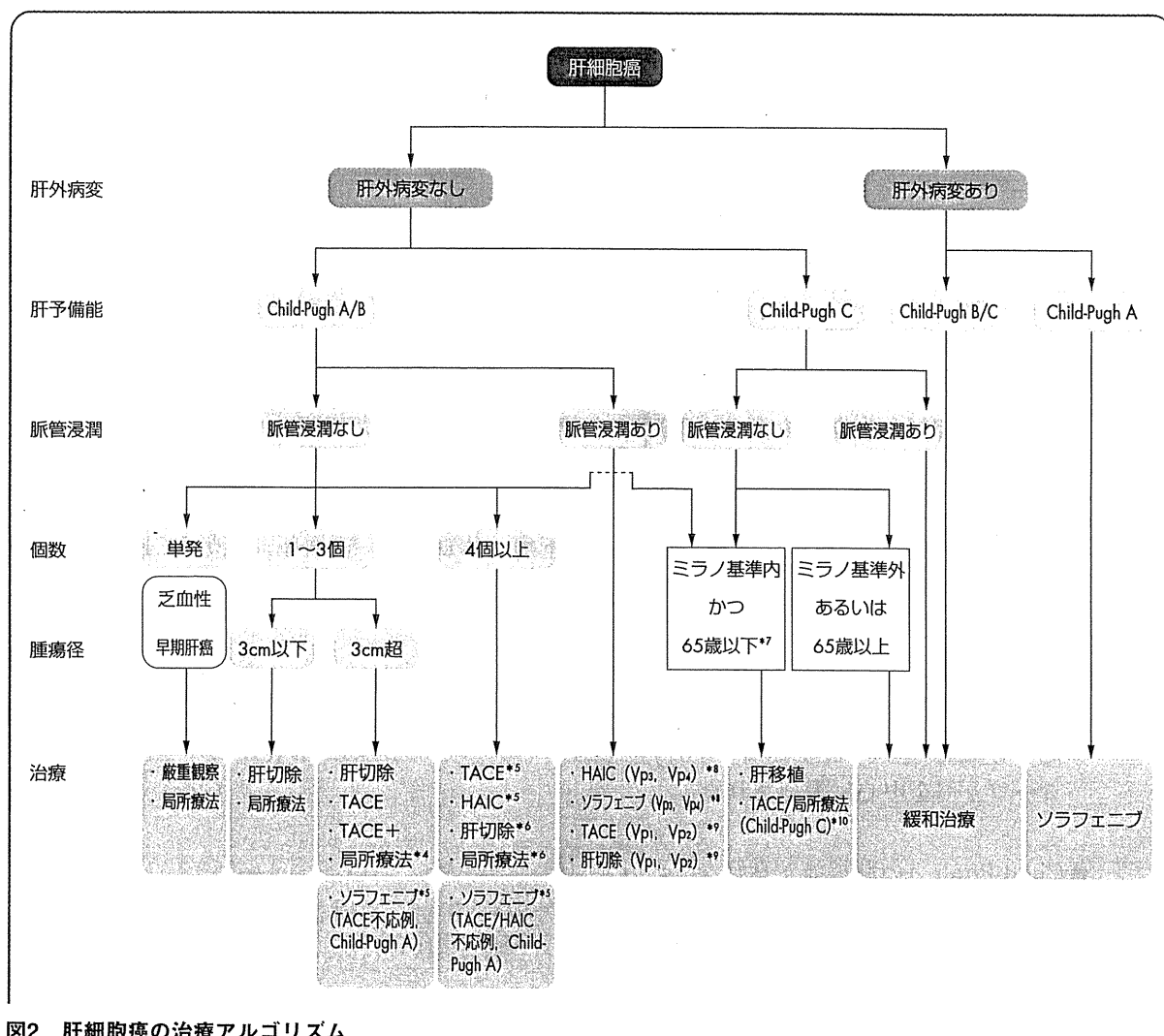


図2 肝細胞癌の治療アルゴリズム

(文献2) より転載)

2 進行肝細胞癌に対する第Ⅱ相試験⁴⁾

- 肝細胞癌患者を対象に多数例で有効性と安全性をみることを目的として第Ⅱ相試験が実施された。
- 対象はChild-Pugh AとBの肝細胞癌患者137例（Child-Pugh A 98例，B 38例，不明1例）であり，400mg/回，1日2回内服，連日投与が用いられた。
- 奏効率は2.2%と低かったものの，増悪までの期間（TTP）中央値5.5ヵ月，全生存期間（OS）中央値9.2ヵ月と有効性が示唆された。
- 安全性についてもグレード3の毒性は疲労感9.5%，下痢8.0%，手足皮膚反応5.1%と忍容性が得られた。
- Child-Pugh A 14例，B 8例での薬物動態では，AUCとC_{max}がChild-Pugh Aに比べBでやや高かったが，有意な差は認めなかった。

3 日本人肝細胞癌患者での第Ⅰ相試験⁵⁾

- 薬物動態，安全性，推奨用量などを明らかにする目的で実施された。
- 他の固形癌や米国・ヨーロッパと同様の薬物動態および忍容性が確認され，推奨用量も400mg/回，1日2回と決定された。
- Child-Pugh AとBも薬物動態上大きな差は認めなかった。
- 症例数は27例と少ないものの，TTP中央値4.9ヵ月，OS中央値15.6ヵ月と良好な結果が得られた。
- 主な有害事象は表1の通りであり，皮疹，下痢，体重減少，高血圧，疲労がChild-Pugh Aに比べBで多く認められた。

4 SHARP試験⁶⁾

- 進行肝細胞癌を対象としたソラフェニブによるプラセボ対照ランダム化比較試験であり，ヨーロッパを中心に実施された。
- Child-Pugh Aの肝機能が良好な例のみが対象とされた。
- ソラフェニブは400mg/回，1日2回内服，連日投与が用いられた。
- OS，TTPともにソラフェニブ群で有意に良好であった（表2）。

表1 ソラフェニブの臨床試験で認められた主な有害事象

有害事象	SHARP試験 ⁶⁾ (n=299)	Asia-Pacific試験 ⁷⁾ (n=150)	日本の第 I 相試験 ⁸⁾ (n=27)
皮疹	16%	20%	56%
下痢	39%	26%	56%
手足皮膚反応	21%	45%	44%
疲労	22%	20%	37%
体重減少	9%	—	30%
掻痒	8%	—	30%
脱毛	14%	25%	29%
食欲低下	14%	13%	22%
高血圧	5%	19%	19%
皮膚乾燥	8%	—	11%
悪心	11%	11%	—
嘔吐	5%	—	—
声の変化	6%	—	—
肝機能異常	<1%	—	—
腹痛	8%	—	—
出血	7%	—	—

表2 進行肝細胞癌患者におけるソラフェニブによるプラセボ対照無作為化第 III 相試験 (SHARP試験およびAsia-Pacific試験) の治療成績

	SHARP 試験 ⁶⁾		Asia-Pacific 試験 ⁷⁾	
	ソラフェニブ	プラセボ	ソラフェニブ	プラセボ
症例数	299	303	150	76
全生存期間中央値	10.7 カ月 ^a	7.9 カ月	6.5 カ月 ^c	4.2 カ月
無増悪期間中央値	5.5 カ月 ^b	2.8 カ月	2.8 カ月 ^d	1.4 カ月
抗腫瘍効果				
PR	2.3%	0.7%	3.3%	1.3%
SD	71%	67%	54%	27.6%
PD	18%	24%	30.7%	54%
治療関連有害事象の頻度	80%	52%	81.9%	38.7%

ハザード比 (ソラフェニブ/プラセボ) : ^a 0.69 (p<0.001), ^b 0.58 (p<0.001), ^c 0.68 (p=0.014), ^d 0.57 (p=0.0005)

PR : partial response, SD : stable disease, PD : progressive disease

5 Asia-Pacific試験⁷⁾

- B型肝炎の多いアジアを中心に実施されたプラセボ対照ランダム化比較試験である。
- SHARP試験と同様の対象で、同じ用法用量が用いられた。
- TTP, OS自体はSHARP試験に比べて不良であったが、ハザード比は同等の成績が得られた (表2)。
- SHARP試験との違いは、performance status (PS) が悪い症例が多い、BCLC stage Cの割合が高い、肝外転移、特に肺転移が多いなど、患者背景の違いによるものと推察されている。

■ ソラフェニブの適応

- 病理学的あるいは臨床的に肝細胞癌と診断されている。
- 切除手術、ラジオ波焼灼療法などの局所壊死療法の適応がない、肝動脈化学塞栓療法の効果が見込めない、あるいは実施が困難である。
- 肝機能が保たれている（Child-Pugh分類A）。
- 重篤な合併症がない。

■ 有害事象とその対策

1 一般的な注意

- 頻度の高い有害事象は手足皮膚反応、下痢、疲労、高血圧、食思不振などである（表1）。
- 経口剤による治療は原則として外来通院で開始されることが多く、頻度の高い有害事象については予め患者に十分な説明を行い、対策を講じておく必要がある。
- 皮疹、手足皮膚反応、高血圧、肝障害などは治療開始から1～2週の早期に起こることが多く、初めの4週間は少なくとも週1回のチェックが必要である。
- 肝性脳症、肝不全が治療開始後早期に発現することがあり、注意勧告が行われている。200IU/mLを超えるAST/ALTの上昇、あるいは2.0mg/dL以上の総ビリルビン値の上昇を認めた場合は直ちに中止するなど、適切な対応が必要である。

2 手足皮膚反応

- 足に合った履きやすい靴、圧のかかる手作業は控える。など手足の保護、保湿剤の塗布による角質化の防止など、予防の重要性を十分指導する。
- 発現した場合はその程度に応じて、ステロイド軟膏、鎮痛剤、休薬などの対応を行う。

3 休薬・減量

- 日常生活に支障のするような手足皮膚反応、重篤な肝障害（200IU/mLを超えるAST/ALTの上昇、2.0 mg/dL以上の総ビリルビン値の上昇）、持続する高度の下痢、その他重篤な非血液毒性が認められた場合、直ちに休薬する。
- 回復後、治療を継続するメリット・デメリットを考慮し、可能なら減量して治療を再開する。

● 減量方法は、下記のとおりである。

- ・ ソラフェニブ 400mg/回, 1日2回内服⇒400mg/回, 1日1回内服
- ・ ソラフェニブ 400mg/回, 1日1回内服⇒400mg/回, 1日1回隔日内服

(古瀬純司/北村 浩/廣川 智/高須充子/長島文夫)

■ 参考文献

- 1) 日本肝臓学会編：科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン2009年版. 金原出版, 東京, 2009.
- 2) 日本肝臓学会編：肝臓診療マニュアル, 第2版. 医学書院, 東京, 2010.
- 3) Strumberg D, et al : Phase I clinical and pharmacokinetic study of the Novel Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor BAY 43-9006 in patients with advanced refractory solid tumors. J Clin Oncol, 23 :965-972, 2005.
- 4) Abou-Alfa GK, et al : Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol, 24: 4293-4300, 2006.
- 5) Furuse J, et al : Phase I study of sorafenib in Japanese patients with hepatocellular carcinoma. Cancer Sci, 99: 159-165, 2008.
- 6) Llovet JM, et al : Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med, 359: 378-390, 2008.
- 7) Cheng AL, et al : Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol, 10: 25-34, 2009.

6. 肝がん

関連分子標的治療薬

Sorafenib (p.318参照) / Brivanib (p.262参照) / Sunitinib (p.319参照) / Linifanib

肝がん

原発性肝がんの90%以上を占める肝細胞がんはほとんどがB型肝炎あるいはC型肝炎を背景に発症し、肝硬変や慢性肝炎の併発を認めることから、治療選択には肝機能の評価が重要である。治療法は肝切除などの局所療法から化学療法まで多岐にわたるが、化学療法については有効な薬剤はもちろん、適応についても科学的根拠のある推奨はないとされてきた。最近の分子標的治療薬の開発から、肝細胞がんにおいても多くの分子標的治療薬が臨床試験で試され、RAFキナーゼ、VEGFR-1、VEGFR-3、PDGFR- β などを標的としたマルチキナーゼ阻害剤 Sorafenib により生存期間の延長が初めて報告された¹⁾。我が国でも2009年5月、肝細胞がんに適応が承認されている。

化学療法の適応

肝細胞がんに対する化学療法は、肝切除、局所壊死療法、肝動脈化学塞栓療法 (TACE) の局所治療が無効あるいは適応困難な例 (高度門脈腫瘍塞栓など)、および肝外転移例が適応となる。また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く、肝障害度C (Child-Pugh C) の肝機能不良例では化学療法は禁忌である。2009年の肝がん診療ガイドラインでは「肝外転移を有する例で化学療法が選択される場合がある」という記載にとどまっているが、Sorafenib の適応承認以降、一般臨床でも広く使われてきている。

Sorafenib による治療成績

進行肝細胞がん患者を対象として、Sorafenib を用いたプラセボコントロールによるランダム化比較試験 (SHARP trial) が実施された。2005年3月から2006年4月までに Sorafenib 群 299 例、プラセボ群 303 例が登録され、全生存期間 (OS) 中央値が Sorafenib 群 10.7 カ月、プラセボ群 7.9 カ月と、両群に明らかな有意差を認めた (ハザード比 0.69, $p < 0.001$)。また無増悪期間 (TTP) 中央値も Sorafenib 群 5.5 カ月、プラセボ群 2.8 カ月、と Sorafenib で有意に良好であった (ハザード比 0.58, $p < 0.001$, 図)¹⁾。さらにB型肝炎の多いアジア・太平洋地域で同様のランダム化比較試験 (Asian-Pacific trial) が行われ、OS 中央値が Sorafenib 群 6.5 カ月、プラセボ群 4.2 カ月と、SHARP trial と同様、Sorafenib 群で有意に良好であった (ハザード比 0.68, $p = 0.014$)²⁾。

我が国では日本人肝細胞がん患者での薬物動態、安全性、推奨用量などを明らかにする目的で第I相臨床試験が行われた³⁾。その結果、肝細胞がん以外の日本人患者およびヨーロッパで行なわれた第I相臨床試験と同様の薬物動態および忍容性が確認され、推奨用量も 400mg、1日2回と決定された。同試験では症例数は少ないものの、有効性も同等であった。

Sorafenib の副作用と適正使用

切除術やラジオ波焼灼療法 (radio frequency ablation: RFA) など局所治療が適応とならず、TACE の効果も期待できない場合の標準治療は Sorafenib による化学療法となっている。Sorafenib は 400mg/回、

1日2回、連日経口投与が標準用法用量であり、手足皮膚反応、皮疹、肝障害、高血圧などの有害事象に応じて休薬、減量が必要である。特に、手足皮膚反応で治療継続が困難になる場合が多く、予防や状況に応じて保湿剤やステロイド軟膏、鎮痛剤などを用いた管理が必要である。製造販売後の調査では早期の肝障害、肝不全、肝性脳症が報告されている。これらの有害事象は治療開始から2週以内に発症することが多く、治療開始1カ月以内は頻回のチェックが必要である。

局所治療との併用

TACEで25%以上の壊死効果あるいは縮小が得られた肝細胞がん患者を対象としたSorafenibとプラセボによるランダム化比較試験が日本と韓国で行われた。主要評価項目のTTPはSorafenib群の中央値5.4カ月、プラセボ群の中央値3.7カ月とSorafenibで良好であったが、有意差は認めなかった（ハザード比0.87, $p = 0.252$)⁴⁾。手足皮膚反応などの有害事象による早期中止が多かったことがその理由の1つと考えられる。

その他、TACEの併用による比較試験、切除あるいはRFA後の比較試験がSorafenibだけでなく、Brivanibなどいくつかの分子標的治療薬で実施されている。

新しい分子標的治療薬の開発

Sorafenibと類似のVEGFRなどを標的とするマルチキナーゼ阻害薬やmTOR, IGF1R, c-met, MEKなどを標的とした新しい薬剤での開発が進んでいる。Sorafenibとのhead to head, Sorafenib耐性後の二次治療、Sorafenibとの併用療法が主な試験デザインとなっている。Sunitinib, Brivanib, Linifanibでは単剤での第II相臨床試験が行われ^{5)~7)}, Sorafenibとの第III相臨床試験が行われている。

<文献>

- 1) Llovet, J. M. et al. : N. Engl. J. Med., 359 : 378-390, 2008
- 2) Cheng, A. L. et al. : Lancet Oncol., 10 : 25-34, 2009

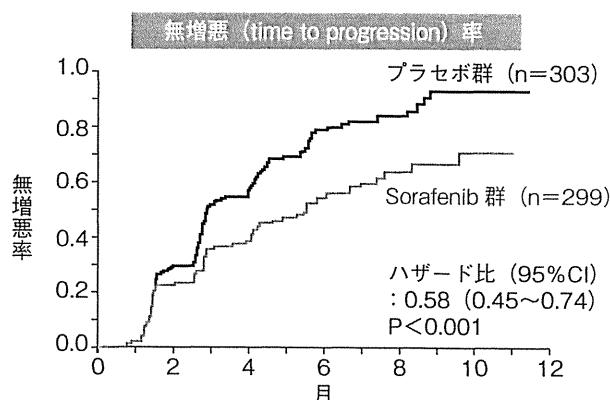
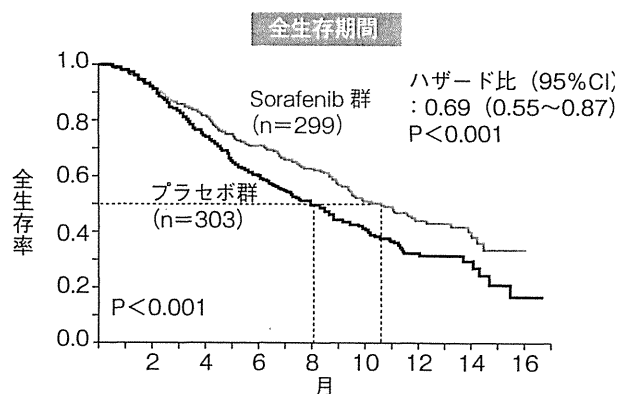
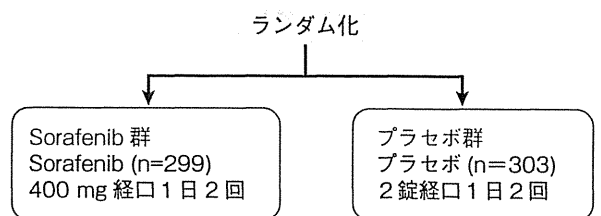


図 SHARP 試験の概要と結果

文献1より

- 3) Furuse, J. et al. : Cancer Sci., 99 : 159-165, 2008
- 4) Okita, K. et al. : 2010 Gastrointestinal Cancers Symposium : Abstr LBA128, 2010
- 5) Zhu, A. X. et al. : Cancer J., 15 : 263-268, 2009
- 6) Toh, H.C. et al. : ECCO/ESMO 2009, Abstr PD-6517, 2009
- 7) Raoul, J. L. et al. : J. Clin. Oncol., 27 : Abstr 4577, 2009

(古瀬純司, 鈴木英一郎, 長島文夫)

7 Hepatocellular Carcinoma 原発性肝がん(肝細胞がん)

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⁴⁾,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 n=13,017	女 n=5,196	合計 n=18,213
肝細胞がん	12,341	4,818	17,159 (94.21%)
肝内胆管がん	470	279	749 (4.11%)
混合型	93	30	123 (0.68%)
胆管嚢胞腺がん	15	6	21 (0.12%)
肝芽腫	8	4	12 (0.07%)
肉腫	11	8	19 (0.10%)
その他	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害度が治療選択や予後に大きくかわる。肝障害害度の評価は 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) による肝細

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 ≤ 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 IVA	T4	N0	M0
Stage IVB	T1, T2, T3, T4	N1	M0
Stage IVB	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

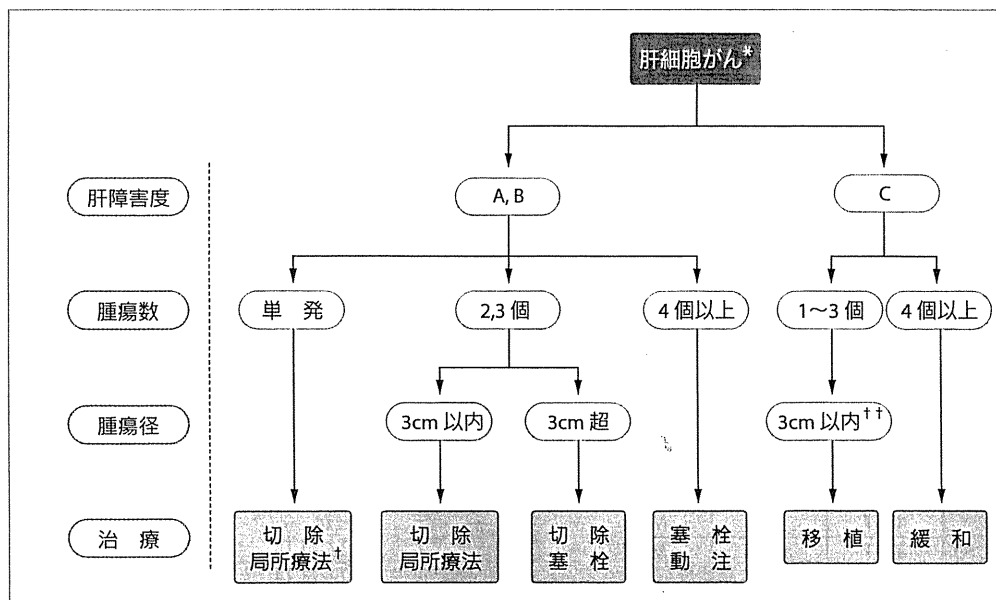
Child-Pugh 分類 A : 5~6点, B : 7~9点, C : 10~15点

(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⁹⁾。

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⁶⁾。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。

【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 \leq 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¹²⁾（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%，重粒子線では 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 ^{15,16)}	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 ²⁰⁾
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
 - 1. 重篤な腎障害のある患者。
 - 2. 白金を含む薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者。
 - 3. 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
 - 1. 心機能異常またはその既往歴のある患者。
 - 2. 本剤に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者。
 - 3. 心毒性をもつ他の抗がん剤による前治療が限界量 (塩酸ドキソルビシンでは総投与量が 500 mg/m², 塩酸ダウノルビシンでは総投与量が 25 mg/kg など)。