

から予後改善には反映されず<sup>28)</sup>、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<sup>29)</sup>。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- $\beta$ （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）<sup>30)</sup>。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）<sup>31)</sup>。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<sup>32,33)</sup>。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)。

7

### 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, ≤ 5 cm)	6, 7, 10, 11, 12)
II	単発かつ血管浸潤あり	切除	6, 7)
	多発かつ ≤ 5 cm	肝動脈化学塞栓療法 > 肝移植 (肝機能低下例, ≤ 3 cm かつ 3 個)	10, 11, 12)
III A	—	肝動脈化学塞栓療法 <sup>*</sup> 全身化学療法 (sorafenib) <sup>**</sup>	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 (アイエコール<sup>®</sup>) 65mg/m<sup>2</sup>, 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/m<sup>2</sup>, 30 分で点滴静注, 週 1 回, 3 週投与, 1 回休業, 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 日間休業する. 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/m<sup>2</sup> (S < 1.25 m<sup>2</sup> : 80mg, 1.25 ≤ S < 1.5 m<sup>2</sup> : 100mg, S ≥ 1.5 m<sup>2</sup> : 120mg/body/day).

# 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 $\alpha$ -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, 境界不整な腫瘤, 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 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  $\leq$  5cm

T3: Multiple > 5cm 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。

エピルピ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。

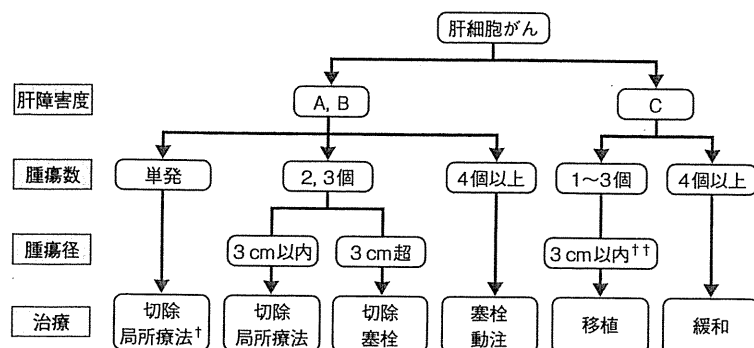


図1 肝細胞がん治療アルゴリズム

\* 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+ドキソルビシン+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- $\beta$ 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、ゲムシタビンや 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。現状ではゲムシタビンあるいは S-1 が用いられる。

(古瀬純司)

# 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

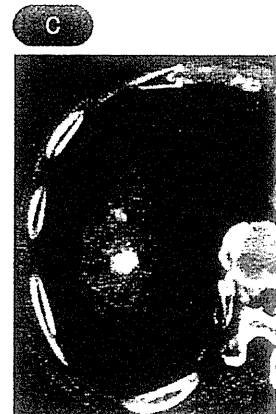
図1 症例1



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〕

にエピルビシン・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。

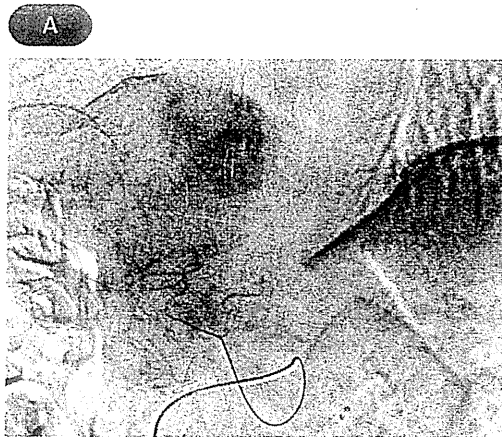
症例の年齢中央値は73歳(45～85歳)、男性63例・女性27例で、Child-Pugh分類Aは71例、Bが19例であった。肝癌発生でみると初発例11例、再発例79例、TACEの既往のない例が26例、ある例が64例であった。肝癌結節が単発であったのは14例、多発が76例で、腫瘍径の中央値は20mm(10～113mm)であった。

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。

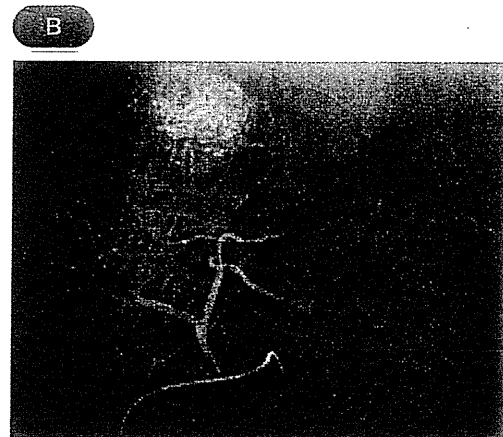
これをミリプラチン動注のみ(Lipiodolizationのみ、すなわちLp-TAI)の29例でみると、TE 4は5例(17%)、TE 3が7例(24%)、TE 2が11例(38%)、TE 1が6例であった。一方、ミリプラチン動注後に多孔性ゼラチン粒塞栓を行った(TACE) 61例でみると、TE 4は18例(30%)、TE 3が19例(31%)、TE 2が16例(26%)、TE 1が8例(13%)であった。TE 4+TE 3の奏効例をみると、前者では29例中12例(41%)、後者では61例中37例(61%)と後者で高い傾向であった( $p=0.086$ )。



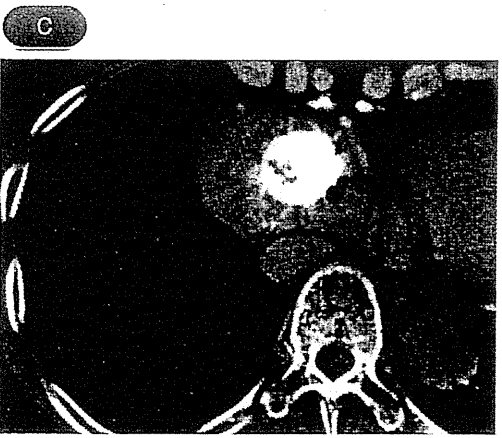
図2 症例2



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。



ミリプラチン動注併用TACE施行直後の腹部単純撮影。



ミリプラチン動注+TACE治療後2ヵ月後のダイナミックCT。



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をし、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<sup>1)</sup>の系統的切除の有用性を認めないとする報告であり、他は肝癌研究会集計<sup>2)</sup>や

Kobayashiら<sup>3)</sup>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<sup>2)</sup>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<sup>3)</sup>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<sup>4)</sup>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<sup>5)</sup>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<sup>6)</sup>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<sup>7)</sup>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<sup>8)</sup>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<sup>9)</sup>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<sup>10)</sup>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<sup>11)</sup>は、肝切除後のアジュバント治療として<sup>131</sup>I-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<sup>131</sup>I-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<sup>12)</sup>も、肝切除・局所治療後の34例に<sup>131</sup>I-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<sup>13)</sup>は、肝切除後の60例に対して無作為化比較試験を行い、カペシタピ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<sup>14)</sup>はインターフェロン $\alpha$ +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<sup>15)</sup>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<sup>16)</sup>は $\alpha$ 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<sup>17)</sup>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<sup>18)</sup>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、わが国では最近は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<sup>19)</sup>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<sup>20)</sup>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ものと想像される。オーストラリアから<sup>21)</sup>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<sup>22)</sup>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<sup>23)</sup>や術後の白血球増多が予後不良因子<sup>24)</sup>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<sup>25)</sup>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<sup>25)</sup>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)<sup>26)</sup>、尿中トリプシンインヒビター<sup>27)</sup>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<sup>28)</sup>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<sup>29)</sup>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るといい、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<sup>30)</sup>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<sup>31)</sup>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<sup>32)</sup>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<sup>33)</sup>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<sup>34)</sup>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<sup>35)</sup>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<sup>36)</sup>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<sup>37)</sup>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った。Budhuら<sup>38)</sup>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表出プロフィールを検討し、20のmicroRNAsプロフィールが転移・再発に関連していることを示した。Laiら<sup>39)</sup>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<sup>40)</sup>、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<sup>41)</sup>、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<sup>42)</sup>などの報告もある。

Wangら<sup>43)</sup>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<sup>44)</sup>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<sup>45)</sup>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<sup>46)</sup>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I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り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<sup>47)</sup>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<sup>48)</sup>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<sup>49)</sup>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<sup>50)</sup>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<sup>51)</sup>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Molinarira<sup>52)</sup>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<sup>53)</sup>も肝切除治療が無再発生存率・再発回数の点で優れているが、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<sup>54)</sup>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<sup>55)</sup>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<sup>56)</sup>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<sup>57)</sup>。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<sup>58)</sup>。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<sup>59,60)</sup>。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Lasparasら<sup>61)</sup>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<sup>62)</sup>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<sup>63)</sup>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<sup>64)</sup>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<sup>65)</sup>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<sup>10)</sup>

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が推奨されている。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<sup>66)</sup>。

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<sup>67)</sup>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<sup>68)</sup>、副腎転移6例の報告<sup>69)</sup>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<sup>70)</sup>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<sup>71)</sup>は、全身麻酔下の生体ブタの実験で、あらかじめ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<sup>72)</sup>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<sup>73)</sup>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<sup>74)</sup>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替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<sup>75)</sup>により報告されている。彼らはこのmultiphasic CTを繰り返し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<sup>76)</sup>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<sup>77)</sup>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分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<sup>78)</sup>は、3.3～7cm (平均5.0cm)のやや大型の肝癌に対して、ドキシソルピシン溶出ビーズ (DEB) + ドキシソルピシン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48cm<sup>3</sup>であったが、DEB動注後には75.5cm<sup>3</sup>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<sup>79)</sup>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<sup>80)</sup>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<sup>81)</sup>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<sup>82)</sup>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<sup>83)</sup>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<sup>84)</sup>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<sup>85)</sup>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<sup>86)</sup>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<sup>87)</sup>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<sup>88)</sup>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<sup>89)</sup>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 Bead<sup>TM</sup>）、新規の塞栓物質（Embosphere<sup>TM</sup>、Hepasphere<sup>TM</sup>）などの報告が多数ではじめた。

Lencioniら<sup>91)</sup>は、ドキシソルピシンを用いた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<sup>92)</sup>はPRECISION Vスタディでドキシソルピシン使用DC Bead<sup>TM</sup>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か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<sup>93)</sup>は、24例の肝細胞癌にドキシソルピシン使用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か月で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<sup>94)</sup>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。