

はSVR率が36%と低率であったのに対し、ISDR変異数0-1でも60歳未満でCore70が野生型であればSVR率は65%であった。ここまでの解析で、年齢、ISDR、Core70を組み合わせることにより、ISDR変異数2個以上の症例、あるいはISDR変異数が0-1個でも60歳未満でCore70が野生型の症例では、治療効果が得られやすいことがわかる。さらに第四判別因子はLDLコレステロールであり、ISDR変異数が0-1個でも60歳未満でCore70が野生型でLDLコレステロールが120 mg/dl以上のSVR率は83%であった。第五判別因子は肝線維化であり、線維化がF0-1のSVR率が64%に対し、F2-4では32%であった。検証により、このモデルの再現性が確認できた。一般検査を用いたモデルでは、AFPや血小板などの肝線維化と関連した因子が上位の判別因子となったのに対し、ウイルス因子を含むモデルでは、肝線維化は下位の因子になったことから、ISDRやCore遺伝子は、線維化よりも治療効果に対するインパクトが高いことが示唆される¹¹⁾。

6 IL28B遺伝子を含むペグインターフェロン・リバビリン併用療法の治療効果予測

2009年にゲノムワイド関連解析(Genome-Wide Association Study: GWAS)により、IL28B遺伝子近傍の1塩基多型(SNP)がC型肝炎に対するペグインターフェロン・リバビリン併用療法の治療効果を規定することが明らかとなった⁵⁻⁷⁾。この知見は世界中で追試、確認され、今やIL28BがC型肝炎の治療効果を規定する最も強力な宿主因子であることが世界的な常識になった。データマイニング解析では、IL28B、血小板数、ISDR、およびHCV RNA量がSVRと関連する因子と

して同定された(図4a)。IL28Bがmajor型で血小板数が14万以上だとSVR率は66%で、さらに治療開始前のHCVRNA量が600 KIU/L未満だとSVR率は90%、600 KIU/L以上だと61%であった。血小板数が14万未満でもISDR変異数が2個以上だとSVRは75%であったが、ISDR変異数が0-1個だとSVRは27%であった。ISDR変異数0-1個と2個以上を比較すると、HCV RNAが陰性化しない無効例はそれぞれ16%、17%と変わらないのに対し、再燃は変異数0-1では57%であり、変異数2個以上の再燃率8%と比較し高い。すなわち、ISDR変異数0-1個であった場合には、たとえ治療中にウイルスが陰性化しても再燃リスクが高いことを念頭におく必要がある。一方、IL28Bがminor型かつ血小板数が14万未満だと無効率は84%でSVR率は7%と極めて難治である¹²⁾。

治療開始後4週でHCV RNAが陰性化した症例は極めてSVR率が高い。そこで治療開始後4週の反応性をデータマイニング解析結果に加味して検討すると、4週時点でウイルスが消失した症例ではIL28Bにかかわらず高率(97%)にSVRが得られるのに対し、4週時点でウイルスが消失しなかった症例では、IL28B、血小板数、ISDRともに治療効果の予測因子となる(図4b)。すなわち、治療開始後4週時点でHCVRNAが陰性化していない症例においても、データマイニングを用いたモデルがSVR予測に有用である¹³⁾。

7 ペグインターフェロン・リバビリン併用療法で12週以内にHCVRNAが陰性化した症例からの再燃の予測

治療開始後13週以降にHCV RNAが陰性化した症例では48週の標準治療では高率に再燃するため、72週間の延長治療が推奨され

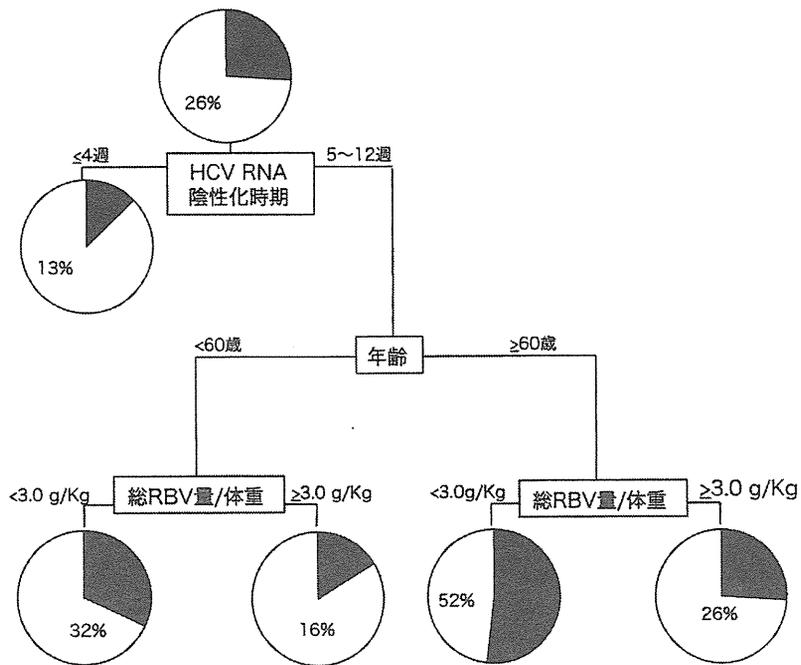


図5 ペグインターフェロン・リバビリン併用療法で12週以内にHCV RNAが陰性化した症例からの再燃の予測モデル(文献14から改変引用)

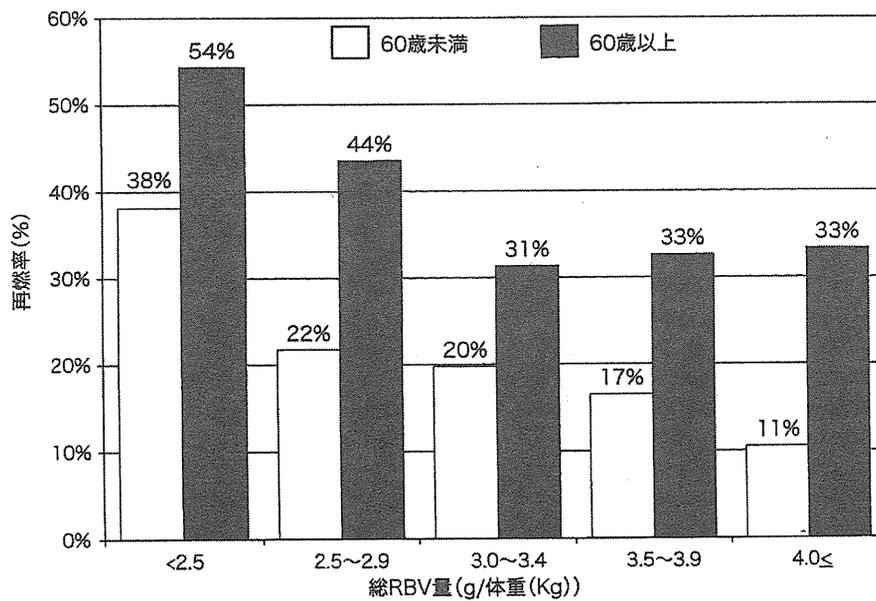


図6 ペグインターフェロン・リバビリン併用療法で12週以内にHCV RNAが陰性化した症例からの再燃と総リバビリン量(文献12から改変引用)

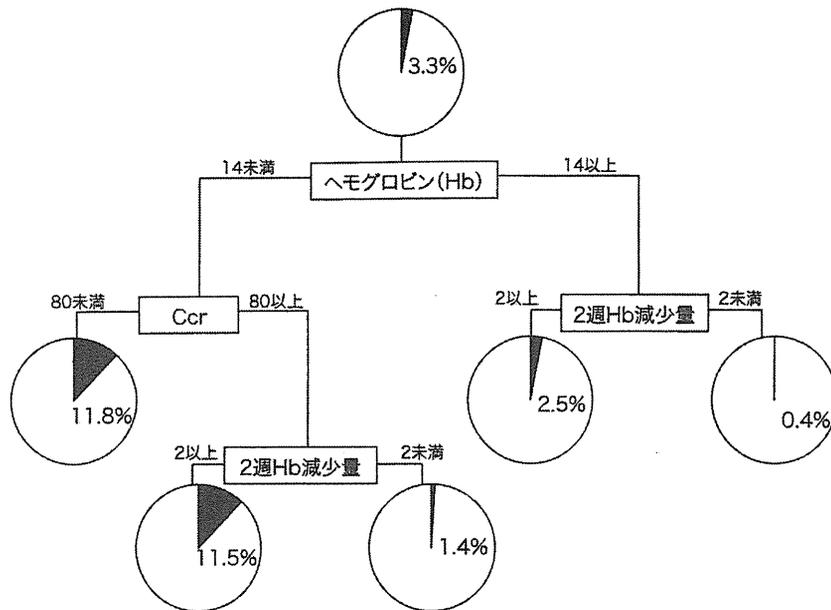


図7 ペグインターフェロン・リバビリン併用療法における貧血の予測モデル (文献15から改変引用)

ている。9～12週にHCV RNAが陰性化した場合でも50歳以上、血小板が13万以下か肝生検でF3の症例では72週投与を考慮するとガイドラインに記載されている。12週以内にHCV RNAが陰性化した症例における再燃は20～30%であるが、上記条件に該当しない場合の明確な治療指針はない。そこで、4週以降12週以内にHCV RNAが陰性化した症例を対象として、再燃と関連する因子をデータマイニング解析で検討したところ、年齢と総リバビリン投与量が重要な因子として抽出された(図5)。年齢が60歳未満からの再燃率は22%に対し、60歳以上では41%であり、60歳未満の症例の中でも体重あたり3.0g以上のリバビリンを投与した症例からの再燃率は16%であったのに対し、3.0g未満では32%であった。60歳以上の高齢者でも同様に、体重あたり3.0g以上のリバビリンを投与した症例からの再燃率は26%であったの

に対し、3.0g未満では52%であり、3.0g以上のリバビリンを投与することにより再燃率が50%減少することが明らかとなった¹⁴⁾。

さらに詳細に60歳以上と60歳未満に分けて、体重あたりのリバビリン量と再燃率との関連を検討すると、60歳未満の若年者では総リバビリン量が多いほど再燃率が低くなるのに対し、60歳以上の高齢者では体重あたり3.0g以上で再燃率は頭打ちになった(図6)。12週以内にHCV RNAが消失した症例は極めて治りやすい症例であり、再燃を抑止して確実にSVRを目指すためには、体重あたり3.0g以上の総リバビリン量を確保するように目標設定して、投与量および治療期間を決める必要がある¹⁴⁾。その際にはリバビリンによる溶血性貧血が障壁であり、高度貧血の予測と適切な対策が重要となる。

8

ペグインターフェロン・リバビリン併用療法における貧血の予測

ペグインターフェロン・リバビリン併用療法の副作用の中でも溶血性貧血の発現頻度は高く、安全性を確保するためには貧血の適切な予測と対策が重要である。高度貧血の予測には治療早期のヘモグロビン(Hb)値の減少が有用であることがすでに示されているが¹⁵⁾、データマイニング解析でも治療開始2週間後のHb減少は有意な貧血リスク因子であった。

データマイニング解析により治療中の高度貧血(Hb < 8.5g/dl)と関連する因子として司定されたのは、治療開始前のHb、クレアチニンクリアランス(Ccr)、および治療開始2週間後のHb減少であった(図7)。貧血リスクが最も高いのは治療開始前のHbが14g/dl未満、Ccrが80 ml/min未満の症例で、次いでCcrが80 ml/min以上であるものの治療開始2週間後のHb減少が2.0 g/dl以上の症例であり、この2群では治療中の高度貧血(Hb < 8.5g/dl)の確率が11%以上であった。これに対し、治療開始前のHbが14g/dl以上で治療開始2週間後のHb減少が2.0 g/dl未満の症例では高度貧血の発現頻度はわずか0.4%であった。このように、治療開始前のHb、Ccr、治療開始2週間後のHb減少量の組み合わせで高度貧血のリスクを早期に診断することが可能である。

9 結語

C型慢性肝炎に対してインターフェロン治療を検討する際には、治療を行わなかった場合の肝発癌リスクの程度と、治療をした場合にSVRが得られる確率を勧告する必要がある。肝線維化の程度は発癌リスクと密接に関

連するが、日常診療の中で肝生検を反復して施行するのは困難である。発癌リスク予測モデルでは、簡単な血液検査の組み合わせで、5年以内の発癌リスクが0~20%以上の症例を同定することができるため、このモデルに個々の症例のデータをあてはめることにより、リアルタイムに発癌リスクを把握することができる。

一方、ペグインターフェロン・リバビリン併用療法の治療効果の予測においては、年齢と性別で判別できるSVR率の範囲は25~60%程度であるが、血小板数や γ GTPなどの一般検査を加味するだけでSVRが70%以上期待できる症例を同定できる。日本でみいだされたウイルス因子であるNS5AやCoreアミノ酸の変異は、治療効果予測に有用でありSVR率80%以上の症例を同定することができる。最も強力な治療効果の予測因子は*IL28B*遺伝子であり、特に現在の標準治療であるペグインターフェロン・リバビリン併用療法ではSVRがほとんど期待できない症例を見分けることが可能になる。*IL28B*遺伝子にISDRやCoreアミノ酸の変異を加味することで予測精度は向上する。ウイルス陰性化後の再燃予測にはISDRが有用である。治療開始後早期のHb減少から高度貧血を予測し、安全性を確保しつつ総リバビリン量を体重あたり3,000 mg以上確保することが再燃抑止のために必要である。

データマイニングの解析結果はフローチャート形式で示されるため、統計の知識がなくても外来やベッドサイドで簡単に臨床利用できることが最大の利点であり、また入手できる医療情報に応じて複数の予測モデルを作成したため、さまざまな実地診療の場で活用できる。発癌リスク予測モデルは、日常診療の中で発癌リスクの程度を意識し、肝細胞

癌のスクリーニング画像検査の計画や、インターフェロン治療の必要性の判断に活用することが可能である。また入手できる臨床情報に応じて、一般検査のみで治療効果を予測するモデル、ウイルス遺伝子や*IL28B*遺伝子解析を含むモデルを使い分けることにより、エビデンスに基づくインフォームドコンセントの一助となる。

文 献

- 1) Sezaki H, Suzuki F, Kawamura Y et al : Poor response to pegylated interferon and ribavirin in older women infected with hepatitis C virus of genotype 1b in high viral loads. *Dig Dis Sci* 54 : 1317-1324, 2009
- 2) Watanabe S, Enomoto N, Koike K et al : Prolonged treatment with pegylated interferon alpha 2b plus ribavirin improves sustained virological response in chronic hepatitis C genotype 1 patients with late response in a clinical real-life setting in Japan. *Hepatol Res* 40 : 135-144, 2010
- 3) Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y et al : Mutations in the nonstructural protein 5A gene and response to interferon in patients with chronic hepatitis C virus 1b infection. *N Engl J Med* 334 : 77-81, 1996
- 4) Akuta N, Suzuki F, Sezaki H et al : Association of amino acid substitution pattern in core protein of hepatitis C virus genotype 1b high viral load and non-virological response to interferon-ribavirin combination therapy. *Intervirology* 48 : 372-380, 2005
- 5) Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M et al : Genome-wide association of *IL28B* with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 41 : 1105-1109, 2009
- 6) Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G et al : *IL28B* is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat Genet* 41 : 1100-1104, 2009
- 7) Ge D, Fellay J, Thompson AJ et al : Genetic variation in *IL28B* predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 461 : 399-401, 2009
- 8) Kurosaki M, Matsunaga K, Hirayama I et al : A Predictive model of response to peginterferon ribavirin in chronic hepatitis C using classification and regression tree analysis. *Hepatol Res* 40 : 251-260, 2010
- 9) Kurosaki M, Hiramatsu N, Sakamoto M et al : Data mining model using simple and readily available factors could identify patients at high risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *J Hepatol* in press.
- 10) Kurosaki M, Sakamoto N, Iwasaki M et al : Pretreatment prediction of response to peginterferon plus ribavirin therapy in genotype 1 chronic hepatitis C using data mining analysis. *J Gastroenterol* 46 : 401-409, 2011
- 11) Kurosaki M, Sakamoto N, Iwasaki M et al : Sequences in the interferon sensitivity-determining region and core region of hepatitis C virus impact pretreatment prediction of response to PEG-interferon plus ribavirin: Data mining analysis. *J Med Virol* 83 : 445-452, 2011
- 12) Kurosaki M, Tanaka Y, Nishida N et al : Pre-treatment prediction of response to pegylated-interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C using genetic polymorphism in *IL28B* and viral factors. *J Hepatol* 54 : 439-448, 2011
- 13) Kurosaki M, Izumi N : Reply to: "Pre-treatment prediction of response to pegylated-interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C using RVR". Decision model incorporating *IL28B* genotype and ISDR could identify patients with high probability of SVR among patients who failed to achieve RVR. *J Hepatol* 2011 in press.
- 14) Kurosaki M, Hiramatsu N, Sakamoto M et al : Age and total ribavirin dose is an independent predictor of relapse among early virological responders to peg-interferon plus ribavirin therapy in chronic hepatitis C revealed by data mining analysis. *Antiviral Therapy* (in press)
- 15) Hiramatsu N, Kurashige N, Oze T et al : Early decline of hemoglobin can predict progression of hemolytic anemia during pegylated interferon and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 38 : 52-59, 2008

ペグインターフェロン/リバビリン併用療法：成績の集大成

平松直樹* 小瀬嗣子* 竹原徹郎*

索引用語：ペグインターフェロン/リバビリン併用療法，薬剤adherence，長期投与，再投与

1 はじめに

ペグインターフェロン (Pegylated interferon; Peg-IFN) / リバビリン (Ribavirin) 併用療法により，C型慢性肝炎に対する治療効果は向上したが，難治性である Genotype 1型高ウイルス量症例における著効率は40～50%と依然低率である¹⁻³⁾。

本稿では，大阪大学を中心としたOLF (Osaka Liver Forum) 参加施設における主として Genotype 1型に対する Peg-IFN/Ribavirin 併用療法の治療成績ならびに同療法の治療成績向上への方策について述べる。

2 Peg-IFN/Ribavirin併用療法 (Genotype 1型)

OLF参加施設において，Peg-IFN/Ribavirin 併用療法の開始登録をされたC型慢性肝炎症例2,788例のうち，治療開始後72週以上経過した genotype1型高ウイルス量の1,173症例を解析対象とした。平均年齢は56.6±9.9歳，男性638例，女性535例，IFN治療歴は，

初回治療650例，前治療再燃216例，前治療無効220例であった。肝組織の線維化(国際分類)はF0/F1/F2/F3/F4がそれぞれ50例，364例，239例，124例，23例で，治療前の平均ALT値は79±61 IU/L，平均血小板値は15.8±5.3万/ μ lであった。治療期間は，原則として標準投与期間である48週であったが，177例については長期(72週)投与を行った。

1. 経時的HCV-RNA陰性化率ならびに著効率

標準投与量より開始し治療を完遂した症例における経時的HCV-RNA陰性化率は，治療開始後12週で50%，48週で80%であった。48週で治療を終了した症例のうち，治療終了時HCV-RNA陰性化例の31%に治療後HCV-RNA再燃を認め，著効率(治療終了24週後のHCV-RNA陰性化率) (sustained virologic response; SVR)は48%であった。

性別での著効率は男女とも48%と同等であった。また，年齢別に60歳未満，60～64歳，65歳以上で区分すると，著効率は順に

Naoki HIRAMATSU et al : Pegylated interferon plus ribavirin combination therapy : compiled results

*大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学 [〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2]

特集 肝癌の診療 Up to date

外科系臨床雑誌

外科治療11

SURGICAL THERAPY

2011 Vol.105 No.5

特集 肝癌の診療 Up to date

- 臨床
- 臨床の実際



永井書店

特集 肝癌の診療 Up to date

肝癌診断のアルゴリズム	泉 並木	419
肝癌治療のアルゴリズム	森田 和豊	429
肝癌に対する造影超音波	今井 康晴	435
肝癌に対する CT・MRI 診断— CTAP は必要か? —	村上 卓道	443
小肝癌の治療—手術 vs RFA—	井上 陽介	453
進行肝癌に対する集学的治療	永野 浩昭	461
肝癌再発予防	小林 剛	467
肝細胞癌に対する分子標的治療薬		
—ソラフェニブの上手な使い方—	土谷 薫	475
肝癌に対する肝移植	小倉 靖弘	484

□ 臨 床 □

- 皮弁採取部の閉創における2-オクチルシアノアクリレートの有用性 宮崎 邦夫 491
- 開腹既往歴のない小腸イレウス症例の検討 高久 秀哉 495

□ 臨床の実際 □

- 腹腔鏡下胆嚢摘出後の良性胆管狭窄との鑑別に難渋した
高齢者胆管癌の一例 西野 豪志 500
- 乳房 Paget 病の3例 太田 裕之 504
- 食道癌に対する化学放射線治療中に発症した多発筋炎の一例 小林 達則 508
- 子宮頸癌術後に発症した硬化性被嚢性腹膜炎によるイレウスの一例 山本 隆嗣 514
- 小腸過誤腫を先進部とした無症候性成人腸重積症の一例 文元 雄一 518

□ お 知 ら せ □ 第21回 日本癌病態治療研究会 (490)

2011年 12 月号特集予告 肝胆膵系疾患に対する腹腔鏡手術

泉 並木* 安井 豊

IZUMI Namiki

YASUI Yutaka

土谷 薫**

TSUCHIYA Kaoru

肝細胞癌の早期発見のために Gd-EOB-DTPA 造影 MRI が重要になっている。とくにダイナミック CT スキャンで乏血性となる結節では、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の肝細胞相 T1 強調画像で低信号となる場合に、高分化型肝細胞癌と診断される場合が多い。さらにソナゾイドを用いた造影超音波は血流の評価のみならず Kupffer 細胞の多寡を判断でき、結節の悪性度の診断に有用である。Gd-EOB-DTPA とソナゾイド造影超音波を組み合わせたアルゴリズムを構築した。

はじめに

わが国の肝細胞癌は 8 割以上が B 型・C 型肝炎ウイルス感染をもとに発症する。そのため定期的な腹部超音波や造影 CT スキャンを受けており、早期の小さい腫瘍として発見される場合が多く典型的な画像所見を呈さないことがしばしばみられる。また、最近 MRI 用の造影剤である Gadolinium-ethoxybenzyl-diethylene-triamide-pentaacetic acid (Gd-EOB-DTPA) や、造影超音波であるソナゾイドが導入されたことによって早期肝細胞癌を適切に診断できるようになった。そこで、これらを組み合わせて適切に肝細胞癌を診断できるアルゴリズムの構築が必要である。日本肝臓学会の肝臓診療マニュアル、科学的根拠に基づく肝臓ガイドラインが作成されて用いられてい

るが、これらを実際の診療で生かしていくことが重要である。

I. 多血性肝腫瘍の診断アルゴリズム

日本肝臓学会から肝臓診療マニュアル¹⁾が作成され、多血性肝腫瘍に対する診断アルゴリズムが示されている(図 1)。これによると、ダイナミック CT スキャンで動脈血が多血で、平衡相で washout を伴う典型的な血流パターンを示す場合には、肝細胞癌と診断される。しかし、動脈血流が多血であっても平衡相で washout を伴わない場合には、血管造影を行って CTHA (CT during hepatic arteriography) と CTAP (CT during arteriportography) を行って血流パターン

武蔵野赤十字病院(武蔵野市) 消化器科 *部長/副院長 **副部長

Key words: ダイナミック CT/Gd-EOB-DTPA/造影超音波/ソナゾイド

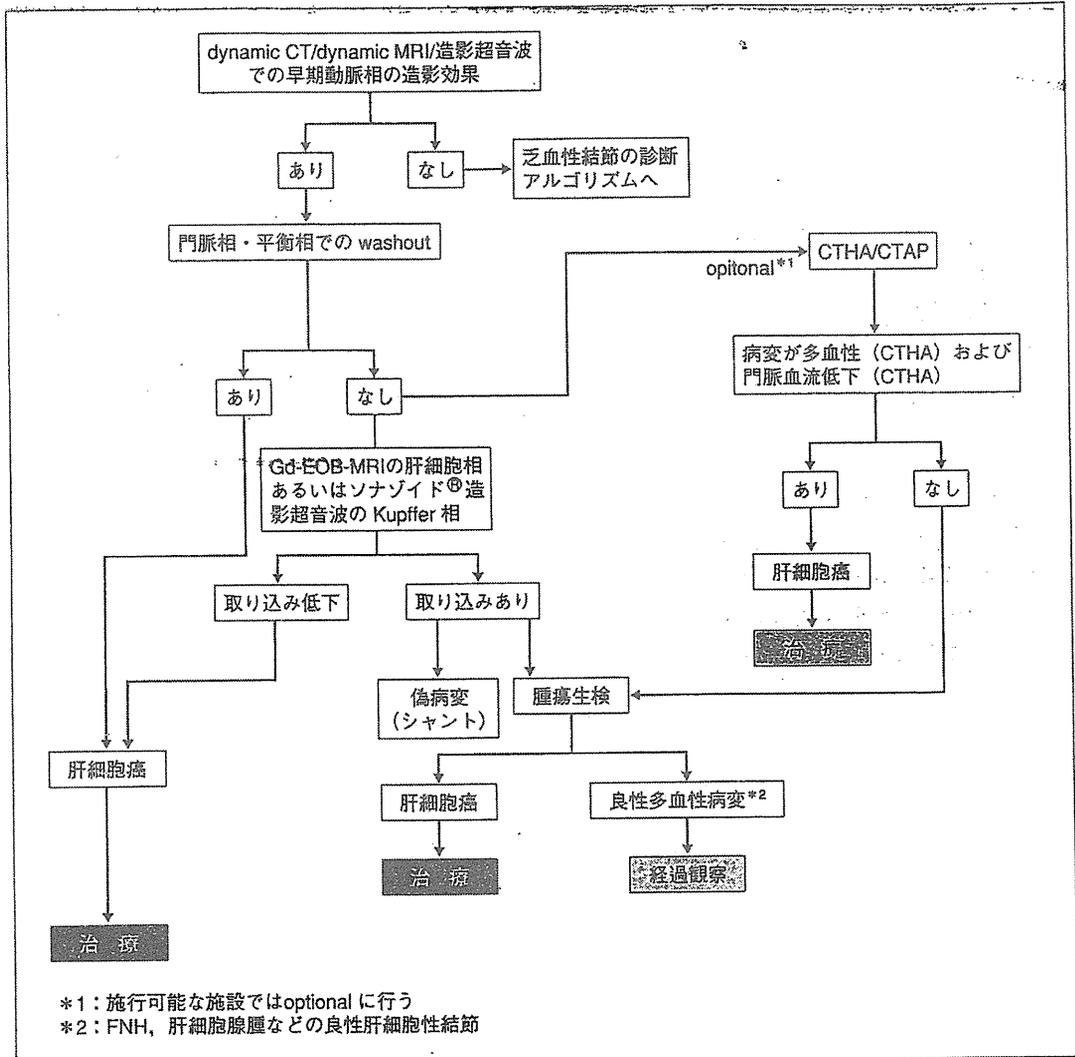


図1 多血性肝腫瘍に対する診断アルゴリズム(文献1より引用)

を解析することが望ましい。多血性腫瘍の血流評価は、ダイナミック CT スキャンよりも CTHA, CTAP の方が優れていることが示されている²⁾。または CTHA や CTAP を行わない場合には Gd-EOB-DTPA を用いた MRI 診断が有用である。Gd-EOB-DTPA はガドリニウムを含有するため、血流の評価が可能であること以外に、肝細胞膜上の transporter である OATP1B3 (OATP 8 ととも呼称される) を介して肝細胞内に取り込まれ、毛

細胆管側に発現する multidrug resistance associated protein 2 (Mrp2) によって胆汁中に排泄される²⁾。肝細胞癌では脱分化過程の早期から OATP1B3 の発現が低下する³⁾⁴⁾ ため、Gd-EOB-DTPA の取り込みが低下し、そのため静注10分以降の肝細胞相の T1 強調画像にて低信号となる。この肝細胞相での低信号は、早期肝細胞癌の診断のためにきわめて有用であるため、アルゴリズムに取り入れられている。松井らの詳細な検討

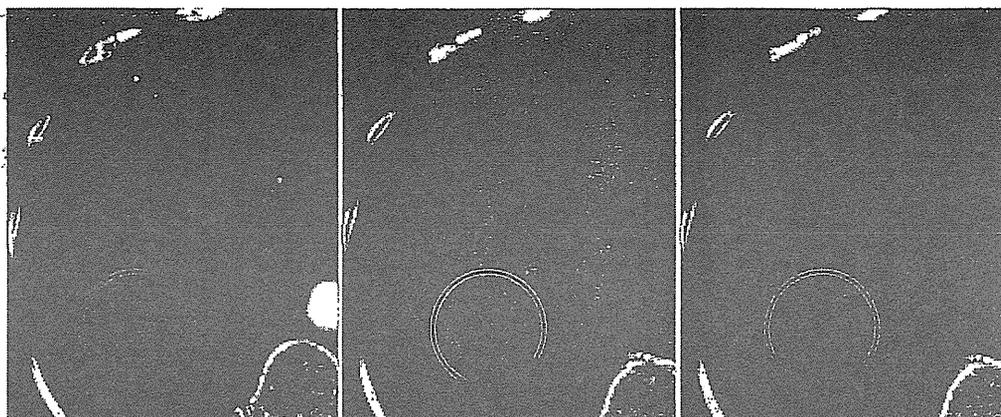


図2 80歳、女性の自己免疫性肝炎症例のダイナミックCTスキャン
a: 動脈優位相 b: 門脈相 c: 平衡相

a | b | c

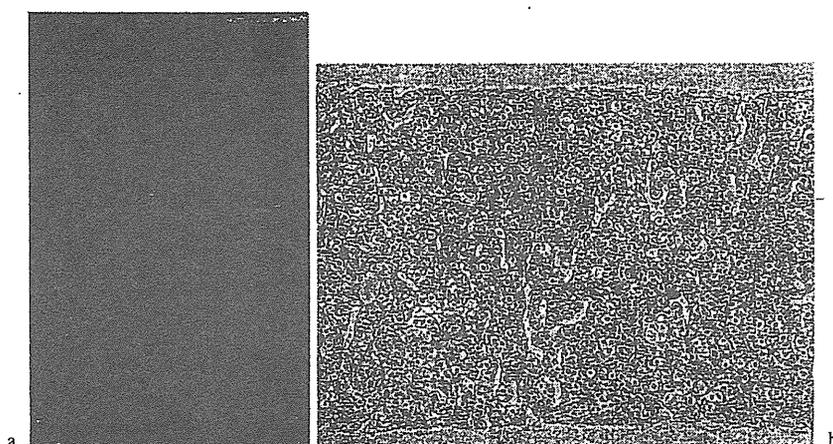


図3 症例1のGd-EOB-DTPA造影MRIの肝細胞相T1強調画像
a: ダイナミックCTスキャンでみられた部位は等信号を呈し、肝細胞癌は否定的である。
b: 腫瘍生検では小型でややN/Cの高い細胞が細索状配列を呈して密に増生し、標本内に門脈域はなく、全体ではほぼ均一な所見であり肝細胞腺腫と診断された。

によって、肝細胞癌の脱分化のきわめて早期に OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1などの OATP ファミリーの発現が低下し Gd-EOB-DTPA が取り込まれなくなるため、早期肝細胞癌の診断に有用である。

さらに超音波造影剤であるソナゾイドは、腫瘍の微細な血流を評価できるのみならず、静注10~20分後に Kupffer 細胞に取り込まれるため、Kupffer 細胞の多寡を評価できる⁹⁾。肝細胞癌で

は Kupffer 細胞数が減少するため、ソナゾイド静注10分以降の後期相で低エコー病変としてとらえられる。これらの2つがアルゴリズムに取り入れられた。すなわち、多血性肝腫瘍がみられ washout を伴わない場合には Gd-EOB-DTPA 造影MRIの肝細胞相かソナゾイド造影超音波の Kupffer 相で取り込みがみられない結節の場合には、肝細胞癌と診断する。しかし、いずれかで取り込みがみられる場合には、動脈・門脈(AP)シ

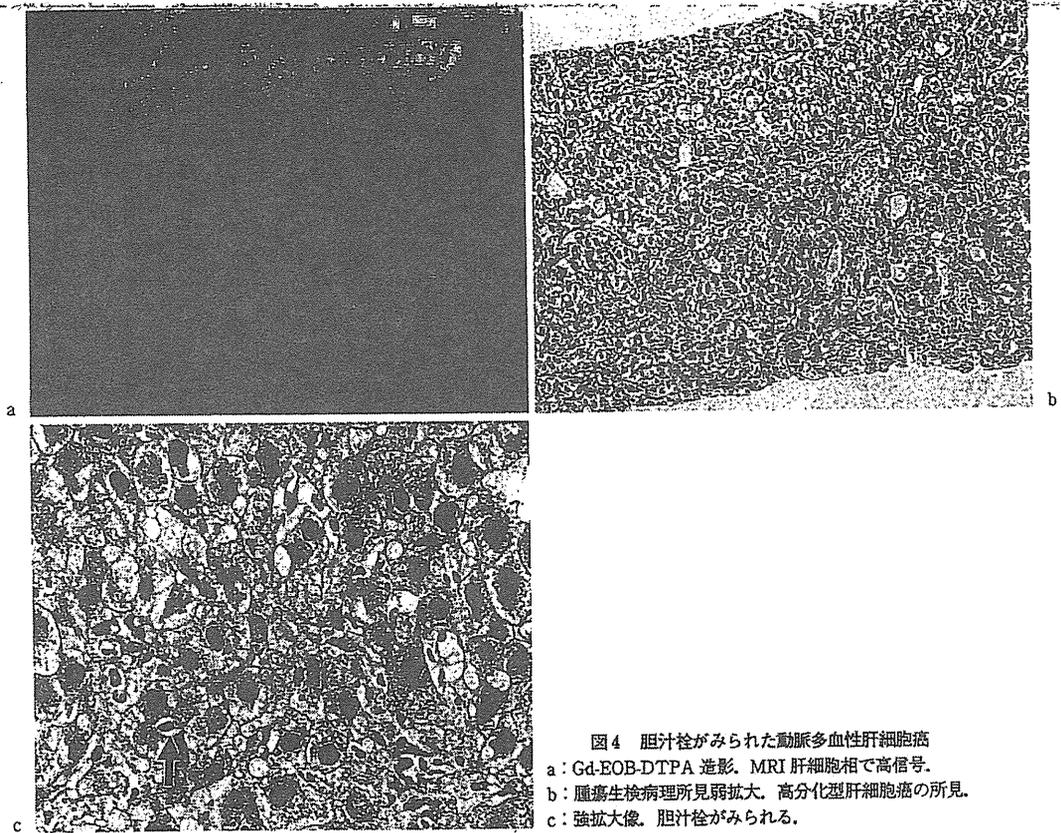


図4 胆汁栓がみられた動脈多血性肝細胞癌
 a: Gd-EOB-DTPA 造影. MRI 肝細胞相で高信号.
 b: 腫瘍生検病理所見弱拡大. 高分化型肝細胞癌の所見.
 c: 強拡大像. 胆汁栓がみられる.

ヤントなどの偽病変である場合がある。また、肝細胞腺腫などの両性腫瘍の場合があるため、これを除外するアルゴリズムとなっている。

実際の症例を提示する。症例は80歳女性で2005年に自己免疫性肝炎と診断され当科に通院加療されていた。2009年に肝S7にダイナミックCTスキャンにて動脈多血性となる腫瘍が指摘された(図2a)。この腫瘍は門脈相や平衡相でwashoutはみられなかった(図2b, c)。

Gd-EOB-DTPA 造影MRIを施行すると、肝細胞相でT1強調画像では等信号となり、肝細胞癌は否定的であった(図3a)。そのため、超音波ガイド肝腫瘍生検を施行した。病理組織学的検討では、小型でややN/Cの高い細胞が細索状配列を呈して密に増生し、標本内に門脈域はなく、全体ではほぼ均一な所見であり肝細胞腺腫と診断され

た(図3b)。このようにGd-EOB-DTPAの取り込みが低下せず肝細胞癌を否定できる例がみられる。

しかし、多血性肝細胞癌であってもGd-EOB-DTPAの肝細胞相で低信号とならない例外的な結節が存在することを念頭においておく必要がある。これは、肝細胞癌の細胞膜表面に存在するGd-EOB-DTPAの取り込みに関与するtransporterであるOTAP1B3の発現が充進した結節の場合に乖離がみられる。典型的な症例を提示する。B型慢性肝炎に合併した多血性肝細胞癌症例であるが、Gd-EOB-DTPA造影MRIの肝細胞相T1強調画像で高信号を呈していた(図4'a)。この症例の腫瘍生検の病理組織所見は、高分化型肝細胞癌であったが、胆汁栓がみられる(図4b, c)。この例ではOATP1B3の発現が充進してい

ると考えられ、Gd-EOB-DTPA の取り込みが亢進し、典型的な肝細胞癌であっても Gd-EOB-DTPA の肝細胞相で高信号になったものと考えられる。したがって多血性肝細胞癌では、一部の OATP1B3 の発現が亢進した例を除けば、Gd-EOB-DTPA の肝細胞相の取り込み低下を検討す

れば肝細胞癌を適切に診断できる。

II. 乏血性肝腫瘍における Gd-EOB-DTPA 肝細胞相の意義

乏血性肝細胞癌のうち、Gd-EOB-DTPA 造影

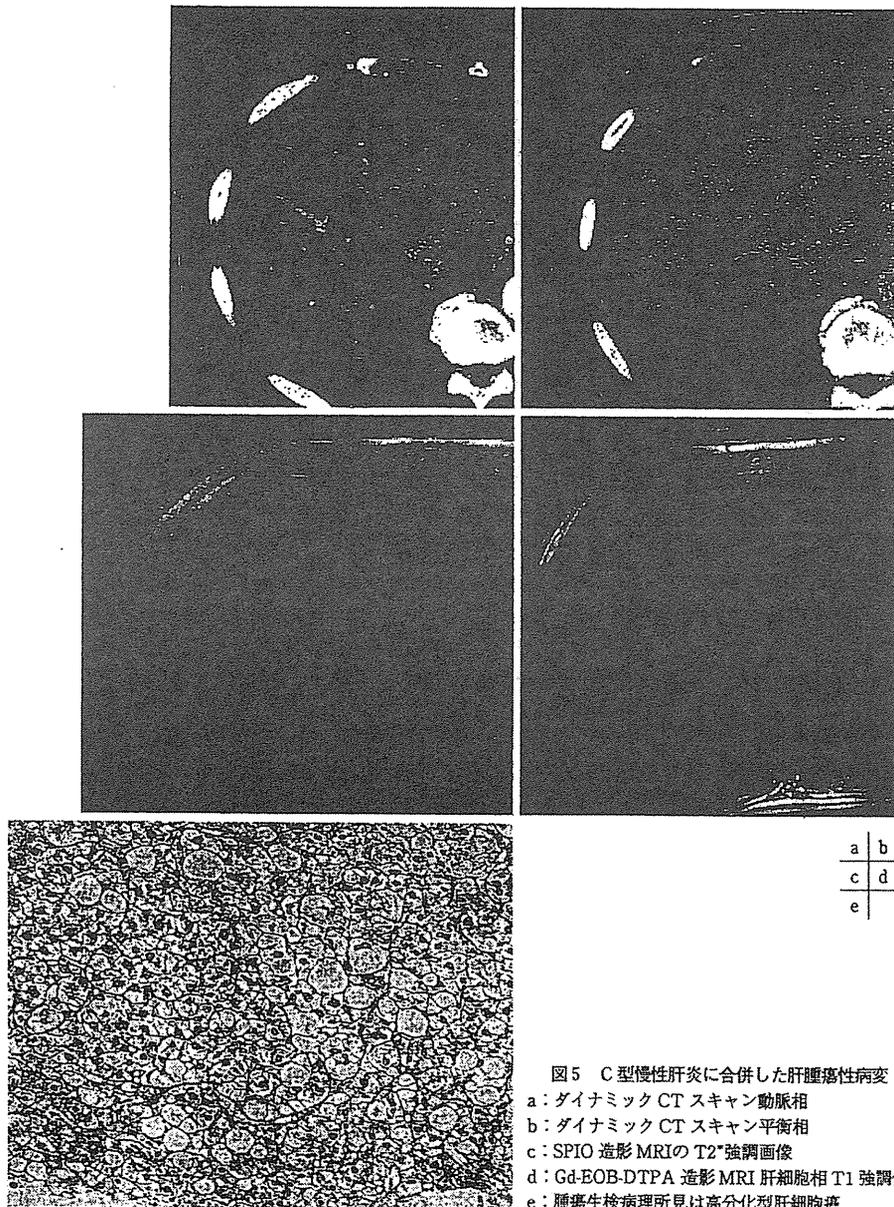


図5 C型慢性肝炎に合併した肝腫瘍性病変
 a: ダイナミックCTスキャン動脈相
 b: ダイナミックCTスキャン平衡相
 c: SPIO造影MRIのT2*強調画像
 d: Gd-EOB-DTPA造影MRI肝細胞相T1強調像
 e: 腫瘍生検病理所見は高分化型肝細胞癌

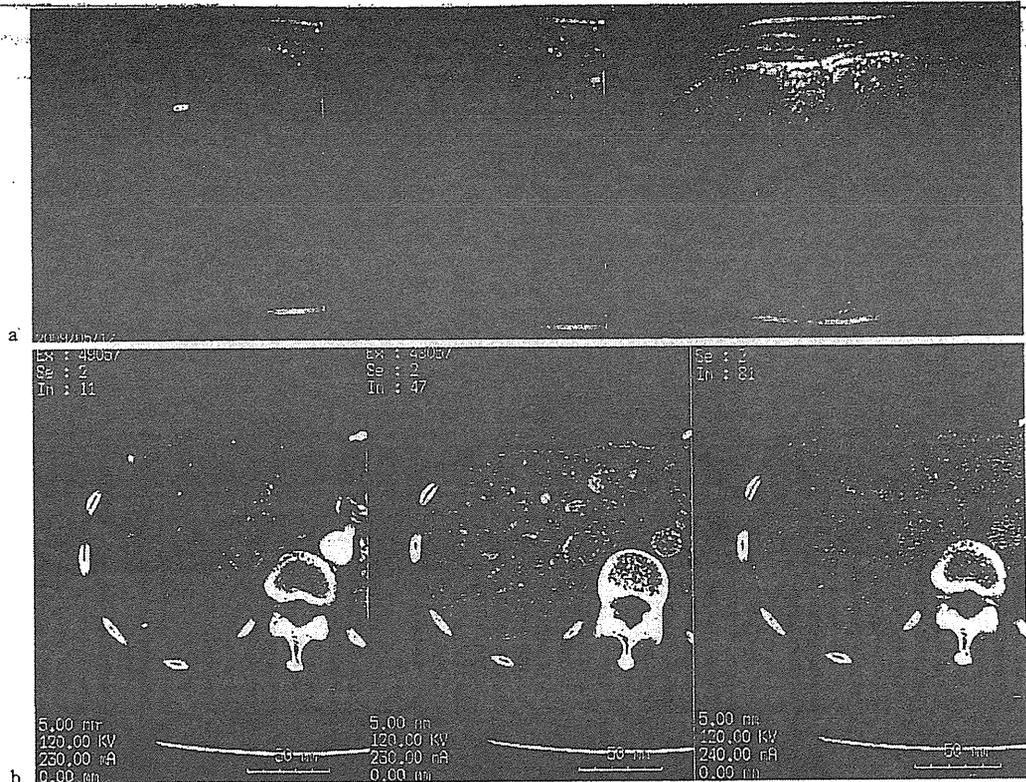


図6 C型慢性肝炎例でGd-EOB-DTPA造影MRIの肝細胞相で多数の信号低下病変がみられた症例
 a(上段): Gd-EOB-DTPA造影MRIの肝細胞相T1強調画像
 b(下段): 同じ症例のダイナミックCTスキャンの動脈相

MRIの肝細胞相のT1強調画像で取り込み低下がみられ、高分化型肝細胞癌と診断できる症例が多くなった。実際に、C型慢性肝炎の症例でダイナミックCTスキャンによる動脈相が乏血性(図5a)で、平衡相で低吸収となり(図5b)、Superparamagnetic iron oxide(SPIO)造影MRIのT2*強調画像で等信号(図5c)となる結節があげられる。この結節はGd-EOB-DTPA造影MRIの肝細胞相で低信号となり(図5d)、腫瘍生検の病理所見で高分化型肝細胞癌(図5e)と診断された。このように従来では診断できなかった早期肝細胞癌が、Gd-EOB-DTPAを用いることによって診断できるようになり、早期診断が容易になった。

しかし、Gd-EOB-DTPA造影MRIの肝細胞

相T1強調画像で低信号となっても、肝細胞癌でない例が存在する。実際に、C型慢性肝炎例でGd-EOB-DTPA造影MRIの肝細胞相T1強調画像で多数の信号低下する結節がみられた(図6a)例で、ダイナミックMRIでは腫瘍がみられなかった例が存在する(図6b)。この例の腫瘍生検では慢性肝炎の所見のみであった。したがって、Gd-EOB-DTPA造影MRIの肝細胞相で取り込み低下がみられる病変が、すべて肝細胞癌ではないことに留意すべきである。

III. 乏血性肝腫瘍における造影超音波の意義

ソナゾイドを用いた造影超音波では、静注1分以内の血流評価が可能になったほか、静注10~20

表1 乏血性肝腫瘍に対するGd-EOB-DTPA造影MRIの肝細胞相T1強調像とソナゾイド造影エコーのKupffer相所見と腫瘍生検病理所見の対比

CEUS		組織所見			
Kupffer相		高分化型HCC	中分化型HCC	低分化型HCC	その他
hypo	n=75	n=29	n=34	n=3	n=9
iso	n=14	n=11	n=2	n=0	n=1

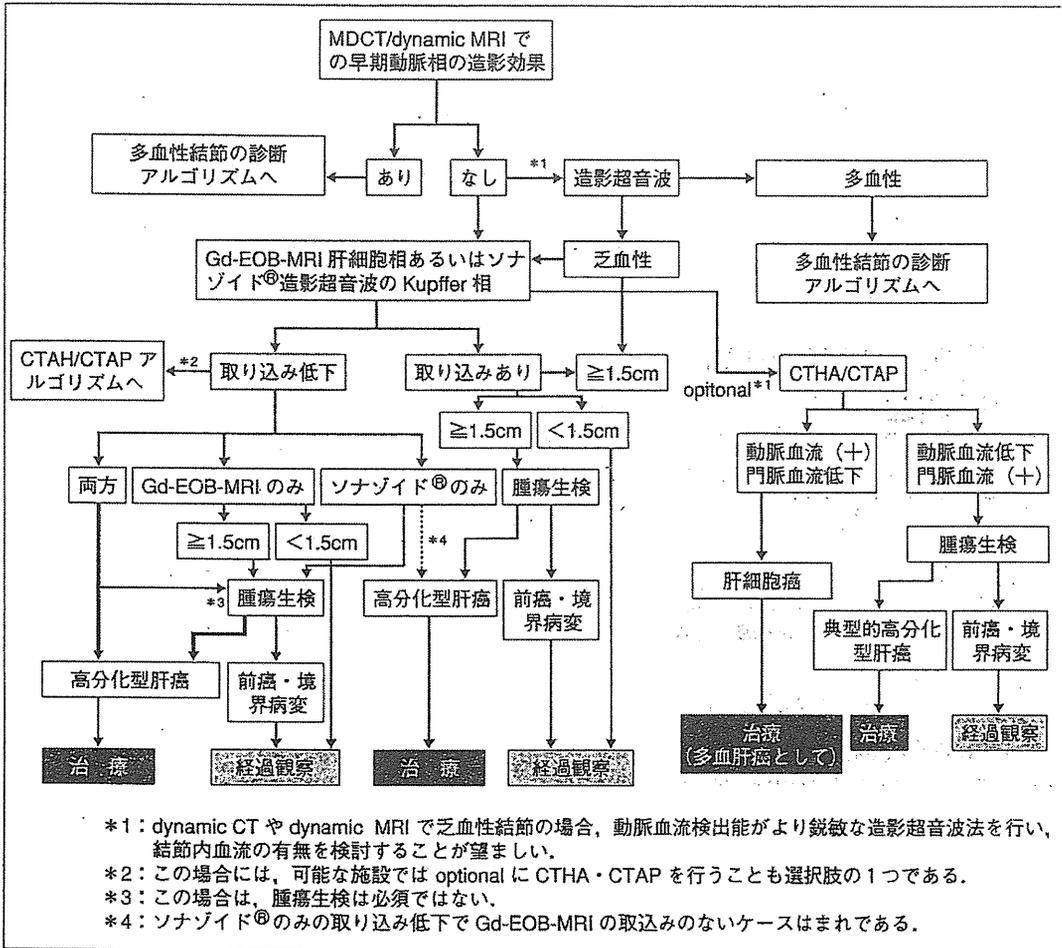


図7 乏血性肝細胞性結節の診断アルゴリズム(文献6より引用)

分経過後の Kupffer 相における観察で、腫瘍内の Kupffer 細胞の多寡を推定することが可能になった。血流を詳細に検討することによって、腫瘍の脱分化度を推定することが可能であるが、習熟を要するため一般診療には適していない。しか

し、Kupffer 相での評価は比較的容易であり術者による差が少ないため、アルゴリズムに取り入れるべきである。

Gd-EOB-DTPA 造影所見とソナゾイド造影超音波の Kupffer 相を比較検討すると、等エコー

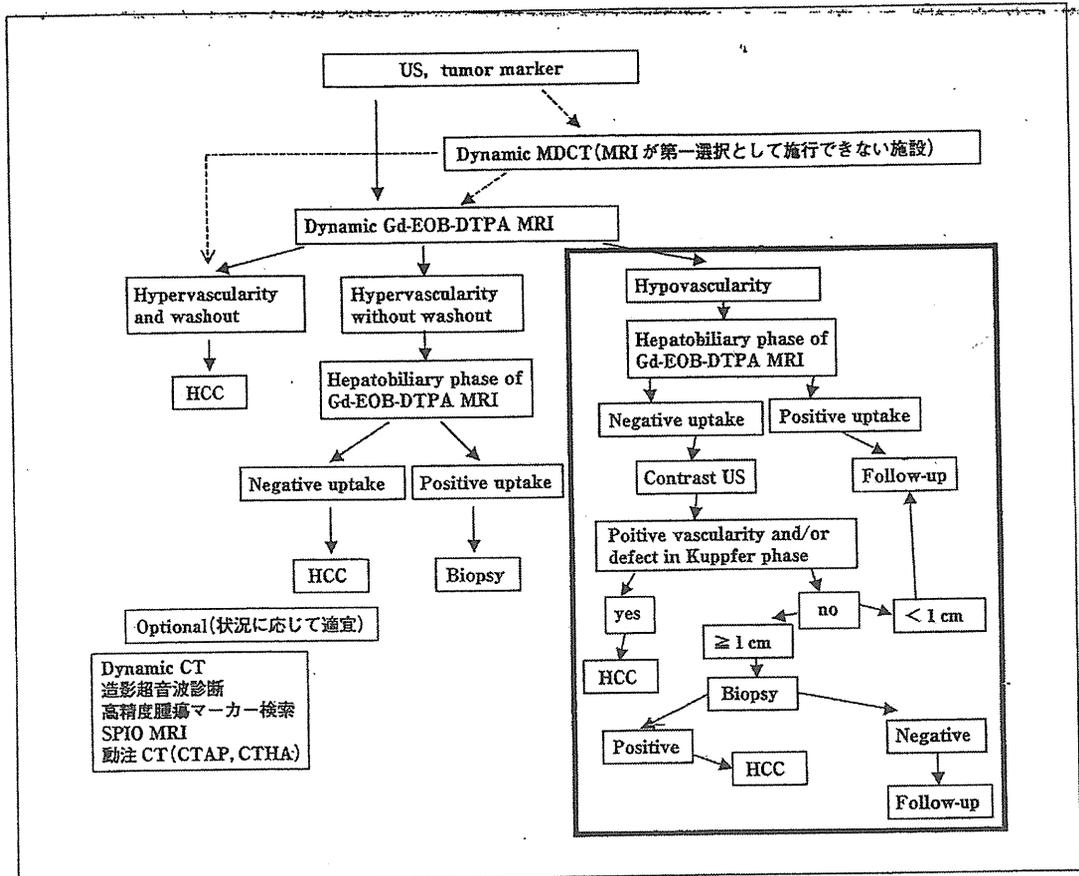


図8 乏血性肝腫瘍の診断アルゴリズム(厚生労働省有井班;サブグループ長:松井修教授)

であっても高分化型肝細胞癌であることが多かったため(表1), Gd-EOB-DTPA 造影MRIの方が早期肝細胞癌の診断感度がよいことが確認される。しかし, ソナゾイド造影超音波の Kupffer相で低エコーとなった場合には, 高分化型肝細胞癌が多くを占めるが, 中から低分化型肝細胞癌も数多くみられた。したがって, 造影超音波による Kupffer相が低エコーである場合には, 早期の治療が必要となる結節であることが多い。

IV. 乏血性肝腫瘍に対する診断アルゴリズム

肝癌診療マニュアルでは乏血性肝腫瘍の診断アルゴリズムが示されている(図7)⁶⁾。この中には

CTHA・CTAPが含まれ, 腫瘍生検を行うことが多く実際の一般臨床で施行できない場合が多い。

乏血性肝腫瘍について腫瘍径と病理所見の関連を多施設で解析した。厚生労働省有井班に所属する内科系と放射線科系の多施設共同研究を行ったところ, 腫瘍径が1 cm, 1.5 cmで分けても肝細胞癌の頻度には差がみられなかった。多血性肝細胞癌や切除例の検討とは異なり, 乏血性腫瘍で, 生検で診断するという条件で解析すると腫瘍径と肝細胞癌か否かに明確な関連は見いだせなかった。しかし, 腫瘍径1 cm以下の症例を正確に腫瘍生検を行的確な病理診断を得ることが困難なことや, アメリカ肝臓病学会のガイドラインでは

腫瘍径 1 cm で治療指針が異なっていることから、わが国でも 1 cm でその後の方針を決定することが望ましいと考えられる。有井班で作成された乏血性肝腫瘍の診断アルゴリズムを図 8 に示した。とくに四角で囲った部分が乏血性肝腫瘍の診断指針となる。

文 献

- 1) 泉 並木, 工藤正俊, 松井 修: 多血性肝細胞癌の診断アルゴリズム, 肝臓診療マニュアル第 2 版, 日本肝臓学会(編), pp53-56, 医学書院, 東京, 2010.
- 2) 松井 修, 北尾 梓, 小林 聡ほか: 早期肝細胞(肝癌多段階発癌)の画像診断. 肝臓 52: 415-428, 2011.
- 3) Narita M, Hatano E, Arizono S, et al: Expression of OATP 1B3 determines uptake of Gd-EOB-DTPA in hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol 44: 793-798, 2009.
- 4) Kitao A, Zen Y, Matsui O, et al: Hepatocellular carcinoma: signal intensity at gadoxetic acid-enhanced MR Imaging- correlation with molecular transporters and histopathologic features. Radiology 256: 817-826, 2010.
- 5) Numata K, Luo W, Morimoto M, et al: Contrast-enhanced ultrasound of hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol 2: 68-82, 2010.
- 6) 工藤正俊, 泉 並木, 松井 修: 乏血性肝細胞性結節(境界病変, 異型結節, 早期肝癌)はどのような場合に治療すべきか. 肝臓診療マニュアル第 2 版, 日本肝臓学会(編), pp56-59, 医学書院, 東京, 2010.

- curative treatment of hepatocellular carcinoma in patients with viral hepatitis. *The British journal of surgery* 96 : 975-981, 2009.
- 26) Tanimoto Y, Tashiro H, Aikata H, et al: Impact of Pegylated Interferon Therapy on Outcomes of Patients with Hepatitis C Virus-Related Hepatocellular Carcinoma After Curative Hepatic Resection. *Annals of surgical oncology*, 2011.
 - 27) Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al: Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *The New England journal of medicine* 364 : 2405-2416, 2011
 - 28) Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al: Telaprevir for retreatment of HCV infection. *The New England journal of medicine* 364 : 2417-2428, 2011.
 - 29) Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al: Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *The New England journal of medicine* 351 : 1521-1531, 2004.
 - 30) Yamamoto M, Arii S, Sugahara K, et al: Adjuvant oral chemotherapy to prevent recurrence after curative resection for hepatocellular carcinoma. *The British journal of surgery* 83 : 336-340, 1996
 - 31) Hasegawa K, Takayama T, Ijichi M, et al: Uracil-tegafur as an adjuvant for hepatocellular carcinoma: a randomized trial. *Hepatology* 44 : 891-895, 2006.
 - 32) Xia Y, Qiu Y, Li J, et al: Adjuvant therapy with capecitabine postpones recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection: a randomized controlled trial. *Annals of surgical oncology* 17 : 3137-3144, 2010.
 - 33) Izumi R, Shimizu K, Iyobe T, et al: Postoperative adjuvant hepatic arterial infusion of Lipiodol containing anticancer drugs in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 20 : 295-301, 1994.
 - 34) Kohno H, Nagasue N, Hayashi T, et al: Postoperative adjuvant chemotherapy after radical hepatic resection for hepatocellular carcinoma (HCC). *Hepato-gastroenterology* 43 : 1405-1409, 1996.
 - 35) Ono T, Nagasue N, Kohno H, et al: Adjuvant chemotherapy with epirubicin and capecitabine after radical resection of hepatocellular carcinoma: a prospective randomized study. *Seminars in oncology* 24 : S6-18-S6-25, 1997.
 - 36) Lai EC, Lo CM, Fan ST, et al: Postoperative adjuvant chemotherapy after curative resection of hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Archives of surgery* 133 : 183-188, 1998
 - 37) Kwok PC, Lam TW, Lam PW, et al: Randomized controlled trial to compare the dose of adjuvant chemotherapy after curative resection of hepatocellular carcinoma. *Journal of gastroenterology and hepatology* 18 : 450-455, 2003.
 - 38) Shuqun G, Mengchao W, Han C, et al: Combination transcatheter hepatic arterial chemoembolization with thymosin alpha on recurrence prevention of hepatocellular carcinoma. *Hepato-gastroenterology* 51 : 1445-1447, 2004.
 - 39) Tanaka S, Shimada M, Shirabe K, et al: A novel intrahepatic arterial chemotherapy after radical resection for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepato-gastroenterology* 52 : 862-865, 2005.
 - 40) Zhong C, Guo RP, Li JQ, et al: A randomized controlled trial of hepatectomy with adjuvant transcatheter arterial chemoembolization versus hepatectomy alone for Stage III A hepatocellular carcinoma. *Journal of cancer research and clinical oncology* 135 : 1437-1445, 2009.
 - 41) Peng BG, He Q, Li JP, et al: Adjuvant transcatheter arterial chemoembolization improves efficacy of hepatectomy for patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus. *American journal of surgery* 198 : 313-318, 2009.
 - 42) Mathurin P, Raynard B, Dharancy S, et al: Meta-analysis: evaluation of adjuvant therapy after curative liver resection for hepatocellular carcinoma. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 17 : 1247-1261, 2003.
 - 43) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *The New England journal of medicine* 359 : 378-390, 2008.
 - 44) Takayama T, Sekine T, Makuuchi M, et al: Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 356 : 802-807, 2000.
 - 45) Muto Y, Moriwaki H, Ninomiya M, et al: Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, polyphenolic acid, in patients with hepatocellular carcinoma. Hepatoma Prevention Study Group. *The New England journal of medicine* 334 : 1561-1567, 1996.
 - 46) Lau WY, Lai EC, Leung TW, et al: Adjuvant intra-arterial iodine-131-labeled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial-update on 5-year and 10-year survival. *Annals of surgery* 247 : 43-48, 2008.
 - 47) Yoshida H, Shiratori Y, Kudo M, et al: Effect of vitamin K2 on the recurrence of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 54 : 532-540, 2011.
 - 48) Ishiyama K, Ohdan H, Ohira M, et al: Difference in cytotoxicity against hepatocellular carcinoma between liver and periphery natural killer cells in humans. *Hepatology* 43 : 362-372, 2006.
 - 49) Ohira M, Ohdan H, Mitsuta H, et al: Adoptive transfer of TRAIL-expressing natural killer cells prevents recurrence of hepatocellular carcinoma after partial hepatectomy. *Transplantation* 82 : 1712-1719, 2006.

特集

肝癌の診療 Up to date

肝細胞癌に対する分子標的治療薬

—ソラフェニブの上手な使い方—

Molecular-targeted therapy for hepatocellular carcinoma

土谷 薫 ^{*1}	泉 並木 ^{*2}	落合・高德 ^{*3}
<i>TSUCHIYA Kaoru</i>	<i>IZUMI Namiki</i>	<i>OCHIAI Takanori</i>
勝田 絵里子 ^{*3}	藍原 有弘 ^{*3}	田中 真二 ^{*4}
<i>KATSUTA Eriko</i>	<i>AIHARA Arihiro</i>	<i>TANAKA Shinji</i>
有井 滋樹 ^{*5}		
<i>ARII Shigeki</i>		

分子生物学的研究の進歩は癌の増殖機構を分子レベルで解明することを可能にした。その一つの大きな成果が分子標的薬の開発である。肝細胞癌に対しては multikinase inhibitor であるソラフェニブがその先陣を切った。本稿では実際の臨床現場でこれを使用する立場からその適応、具体的な投与方法、投与量、効果判定のポイント、副作用とその予防・対策を中心に述べた。今後もさらに発展する治療法であると期待されるが、さまざまな薬剤の開発とともに、各々の患者における効果予測のためのバイオマーカーの研究も重要であろう。

I. 分子標的薬とは？従来の抗がん剤との違いとは？

1. 分子標的薬について(概論)

分子標的薬はがん細胞が特異的にあるいは過剰に発現している分子(蛋白、遺伝子)を障害することを目的に作られている。これに対して従来から使用されている殺細胞性(cytotoxic)抗がん剤は細胞が生存を維持し、細胞分裂をするためのDNA合成、修復、転写、蛋白合成、あるいは分裂に際し発現するチユプリンの合成や機能を障害

することにより、効果を示す。すなわち従来の殺細胞性抗がん剤はがん細胞と正常細胞の両方に作用するが、両者の感受性の差(相対的な殺細胞性効果)により抗腫瘍効果を発揮する。よって正常細胞もかなりの程度に障害をうける。

これに対して静細胞性(cytostatic)抗がん剤である分子標的薬は、その標的分子ががん細胞の生命維持にきわめて重要で、正常細胞の生存にほとんど影響がない分子であれば、治療効果および安全性の高い有用な薬剤となる。がん分子標的薬は分子量の大きい抗体薬と分子量の大きい低分子化合物の2つに大別される。ソラフェニブ(ネクサ

武蔵野赤十字病院(武蔵野市) 消化器科 *副部長 **部長/副院長 **東京医科歯科大学大学院肝胆膵・総合外科学 **准教授 **教授
 Key words: 肝細胞癌/ソラフェニブ/効果判定/副作用

0433-2644/11/¥50/頁/JCOPY