

図3 部位別がん患者5年相対生存率罹患率

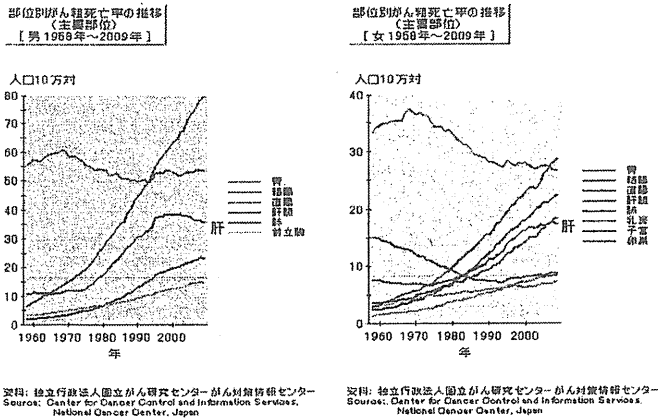


図4 部位別がん粗死亡率の推移

II. 肝癌患者推移の特徴

表1は1981年以降当院において診療した肝細胞癌(以下肝癌)患者3693名の概要である。図5はこれらの性別と診断時平均年齢の年次推移を見たものである。肝癌は男性に多い疾患であり、80年代には男性が80%を占め、女性は20%であったが、女性患者が徐々に増加し2010年には35%となっている。また診断時の年齢は80年代初頭には50歳代であったが、徐々に高齢化し2010年には70歳を超えている。

図6に背景肝の肝炎ウイルスの年次推移を示した。HCV抗体の測定が可能となった90年代にはC型が75-80%を占めていたが、その後減少しており2010年には66%となっている。B型もやや減少傾向にあり10%以下となっている。他方非B非C型(HBs抗原陰性、HCV抗体陰性)は近年急速に増加し2010年には25%を超えB型を

表1 肝細胞癌 3693 例 (1981-2010 年、大阪赤十字病院)

男性/女性	: 2640 (71.5%) / 1053 (28.5%)
年齢	: 64.6 ± 9.5 (17-95 歳)
Child-Pugh A / B / C	: 2115 / 879 / 130 (67.7%) (28.1%) (4.2%)
B / C / B+C / NBNC	: 403 / 2456 / 77 / 417 (12.0%) (73.2%) (2.3%) (12.4%)
LC/CH/Fibrosis/Fatty/etc	: 2626 / 701 / 20 / 12 / 108 (75.7%) (20.2%) (0.6%) (0.3%) (3.1%)
Stage I / II / III / IV A / IV B	: 620 / 1326 / 1055 / 468 / 122 (17.4%) (37.1%) (29.5%) (13.1%) (3.4%)

×モ欄

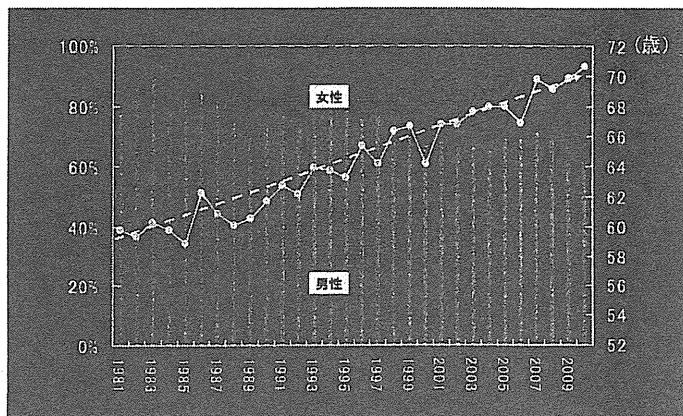


図5 肝細胞癌年次推移—年齢、性別—

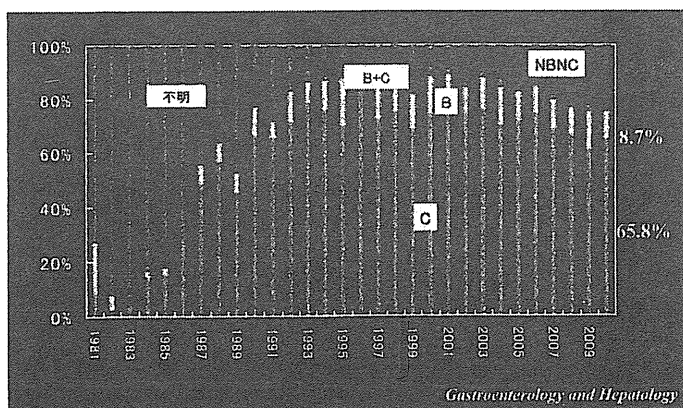


図6 肝細胞癌年次推移—ウイルス—

大きく上回り全体の4分の1を占めている。また肝癌診断時の背景肝病変も多くは肝硬変であるが相対的に慢性肝疾患が増加してきており、肝炎ウイルス陰性あるいは肝硬変に至る前から発癌に注意しなければならない(図7)。

図8に診断時の肉眼進行度を年代別に示した。80年代にはStage I : 5.4%、Stage II : 31.4%であったが2000年代にはそれぞれ

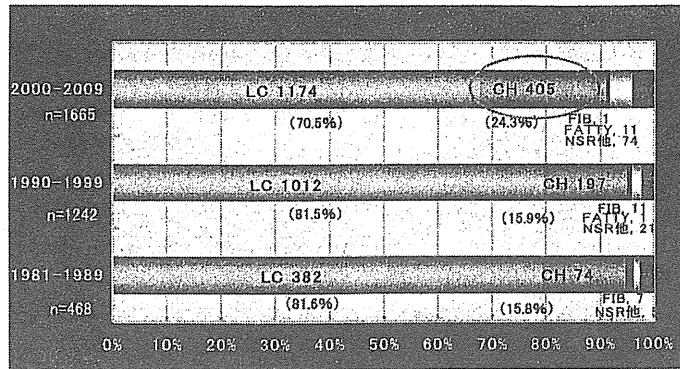


図7 背景肝病変一年代別一

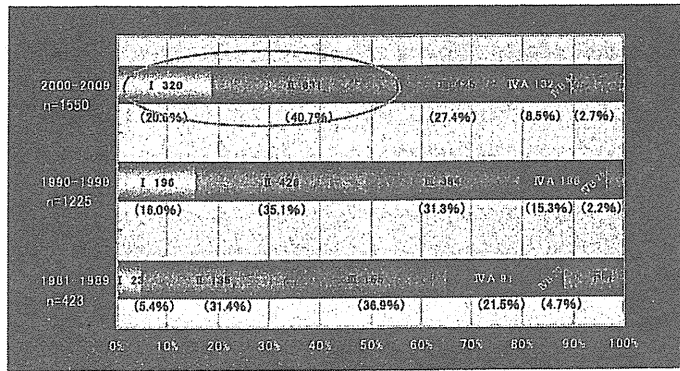


図8 肉眼進行度一年代別一

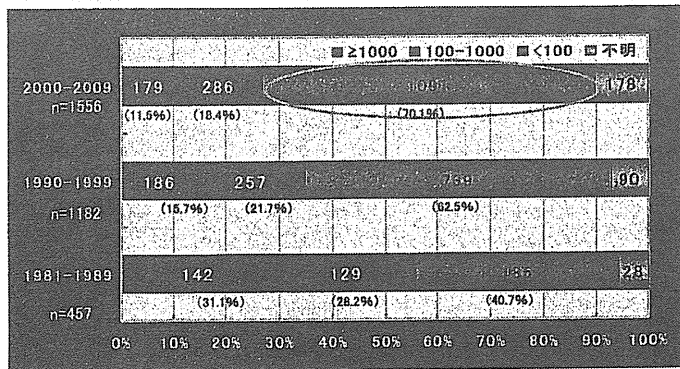


図9 診断時AFP一年代別一

20.6%、40.7%となっており、診断が早期化していることが明らかである。診断時の腫瘍マーカーAFPも80年代には100未満が40.7%であったが、2000年代には70.1%となっており、低値で診断される例が増えている(図9)。PIVKA IIも90年代には40未満が13.2%であったが、2000年代には38.4%となっていた(図10)。いずれも肝癌

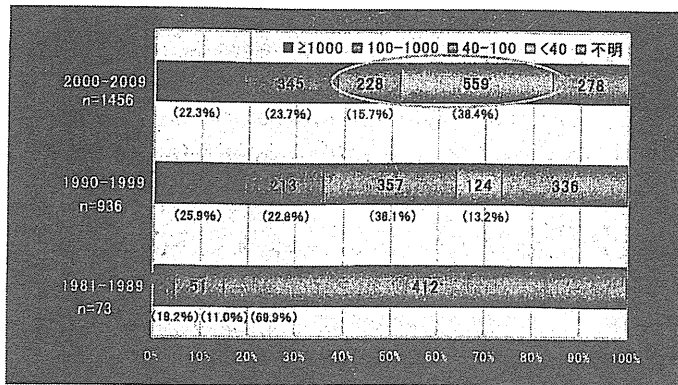


図10 診断時 PIVKA II 年代別一

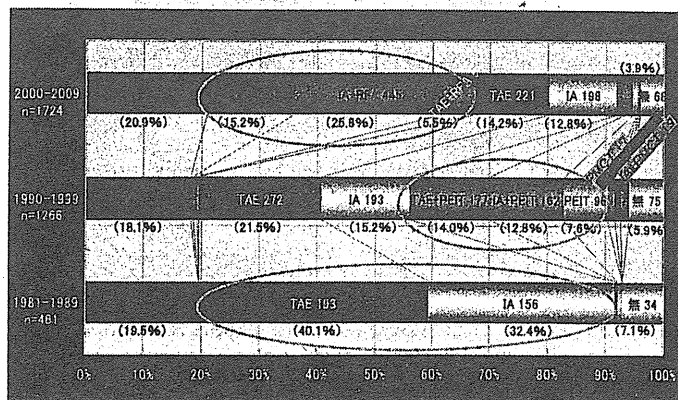


図11 初回治療法年代別一

の診断、特に早期診断における腫瘍マーカーの果たす役割が低くなってきていることを示している。

初回に選択された主たる治療法を図11に示した。各年代とも手術は約20%と一定の率を占めている。内科的治療法では80年代にはカテーテル治療（肝動脈塞栓療法、肝動注）が72.4%とそのほとんどを占めていたが、90年代にはエタノール局注療法（PEI）が開発されPEIおよびそれと組み合わせた治療法が34.4%で最も多くなっていた。2000年代になりRFAおよびそれとの組み合わせた治療法が46.5%と最も多く中心的治療法となっている。

Ⅲ. 肝癌3大治療法とその変遷

癌の3大治療法は手術と化学療法と放射線療法である。肝癌における3大治療法はこれとは大きく異なる。癌に対する最も確実な治療法は切除でありこのことは肝癌においても例外ではなくその一つは手術である。しかし後の二つは経カテーテル療法（肝動脈塞栓療法、以下TAE）と穿刺局所療法である（表2）。第18回全国原発性肝癌追跡調査報告¹⁾によれば2004年-2005年の肝細胞癌治療例（17986例）の

表2 肝細胞癌の治療法

1. 肝切除
2. 経カテーテル治療
・肝動脈塞栓術 (TAE)
・動注化学療法 (One Shot 法、Reservoir 法)
3. 穿刺局所療法
・エタノール局注 (PEIT)、酢酸局注 (PAIT)、熱湯局注 (PHot)
・マイクロウェーブ凝固 (PMCT)、ラジオ波熱凝固療法 (PRFA)
4. 化学療法 (分子標的薬) ?
5. 放射線照射
6. 温熱療法
7. 免疫療法
8. その他

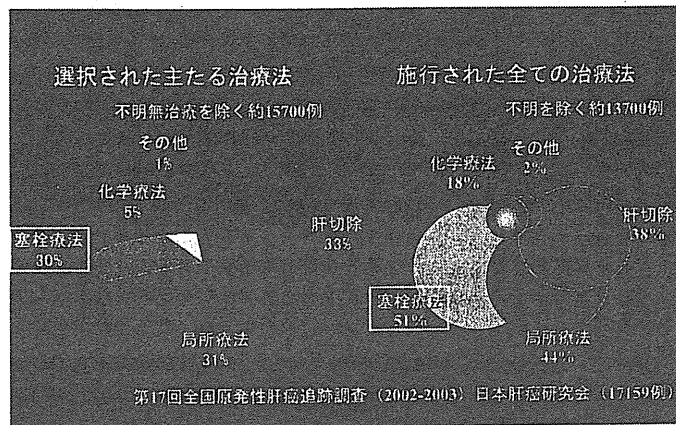


図12 各種治療法件数

内訳は手術 31.7%、局所療法 30.6%、塞栓療法 31.7%で、それぞれが3分の1ずつを占めていた (図12)。

肝癌はしばしば多発性であり、しかもその多くが肝硬変を合併し肝機能上の制限もあるため切除可能例は限られる。また発癌の高いポテンシャルを持った肝疾患を背景としていることから、局所の対処がいかに確実であっても残肝他部位に高率に再発をきたす。そのため再発時の治療のことも考慮して初回治療施行時には犠牲肝容量をできるだけ抑えることが望ましい。これらのことから肝癌治療においては低侵襲療法である IVR として TAE や穿刺局所療法が大きな役割を果たしている。

1983年 Yamada らにより開発された TAE²⁾ は切除不能肝癌に対する有用性が示された初めての治療法であり内科的治療法の幕開けとなるエポックメイキングであった。肝癌組織はほぼ100%肝動脈血に依存しているのに対して、非癌部肝組織は20-30%の肝動脈血流と残り70-80%の門脈血流の二重血行支配を受けている。そのため肝動脈塞栓による血流遮断は非癌部肝組織には軽度の障害を与えるだけで、肝動脈のみにて栄養されている肝癌の選択的壊死をもたらせるものである。その歴然とした抗腫瘍効果により TAE は急速に普及し80年代の標準的治療法となった。

1990年 Ebara らにより報告されたエタノール局注療法³⁾は、簡便な経皮的処置で高い局所制御能を示した。90年代はUS、CTによる画像診断が長足に進歩し小さな肝腫瘍の診断能が向上した時期であり、同時期の小型肝癌に対する内科的な中心的治療法となった。しかし肝癌組織は肉眼的にも組織学的にも heterogeneous で、しばしば腫瘍内部に隔壁も存在しており、注入したエタノールが必ずしも腫瘍全域に行き渡らず壊死の確実性に欠けること、また脈管に入ったエタノールが流入領域の肝梗塞を引き起こし長期的には肝萎縮を招来するリスクを持っていることが課題であった。また1994年 Seki らにより報告されたマイクロウェーブ凝固療法⁴⁾は熱による確実な壊死効果を示したが、1回凝固範囲が小さく、2450 MHzの高周波による強力な凝固作用のため胆管障害の高いリスクを持っていた。

他方、欧米では1990年代前半に穿刺局所療法としてラジオ波凝固療法 (Radiofrequency Ablation, RFA)⁵⁾が開発されていた。主として超音波誘導下に電極針を腫瘍に穿刺刺入し、460 kHzの比較的低い高周波により緩やかに腫瘍を熱凝固させるものであり、1999年本邦に本格的に導入された⁶⁾⁷⁾。RFAの効果を特徴的に示す症例を図13に示した。右肝静脈と第Ⅷ亜区域門脈枝とに接しているS8腫瘍はRFAにより壊死化し低吸収域となっている。その凝固域内に腫瘍に隣接していた右肝静脈と第Ⅷ亜区域門脈枝が残存している。RFAは比較的広い範囲の確実な凝固壊死をもたらせるとともに、血流によるクーリング効果 (ラジエーター効果) があり門脈と動脈に伴走する胆管障害のリスクを抑える可能性を示唆している。その高い局所効果と安全性からRFAは2000年代に急速に拡がり肝癌治療の中心的役割を果たす様になった。図14に当施設において施行した全ての治療法の種別治療件数の年次推移 (80年代は10年分の総計) を示した。切除は各年代を通して一定の件数が施行されている。内科的治療法では80年代はほとんどがTAE、肝動注のカテーテル治療であり、90年代はエタノール局注が最も多くなっている。2000年代では件数として最も多いのは肝動注であるがその多くはRFA施行前に腫瘍評価のための血管造影・血管造影下CT施行時に抗癌剤を注入したものであり、主たる治療法としてはRFAが最も多い

年代毎の累積生存率を図15に示した。年代を追う毎に累積生存率

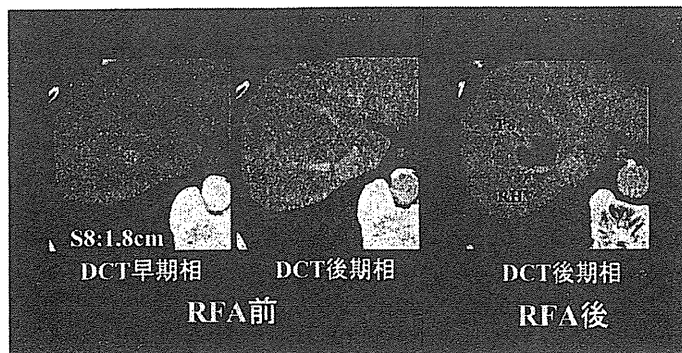


図13 80歳、男性。肝硬変 (C) + 肝癌

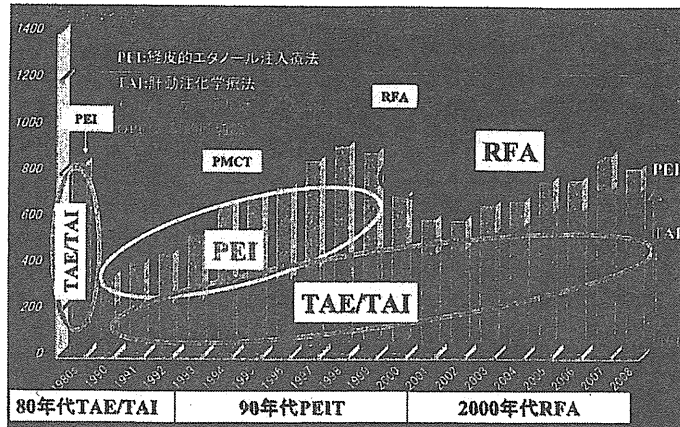


図14 肝細胞癌治療法の年次推移—大阪赤十字病院消化器科—

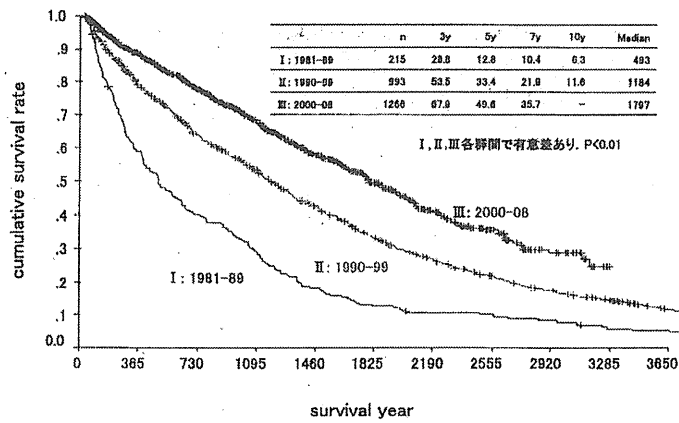


図15 肝細胞癌累積生存率—年代別—

が有意に良好となっている。各種画像診断法の進歩による診断の早期化とそれによる lead-time bias があることを考慮しても内科的各種治療法の開発により予後が改善してきていることは明らかである。

まとめ

1. 1980年代には経カテーテル治療が開発され唯一の内科的治療法であった。
2. 1990年代にエタノール局注療法が開発され小型肝癌を中心に急速に広がった。
3. 2000年代になりラジオ波凝固療法が本格的に導入され小型肝癌の中心的治療法となっている。
4. 1980年以降肝がん治療件数は著明に増加し、診断の早期化と各種治療法の開発により、予後は改善している。

IV. 肝癌治療最新の動向

1. ラジオ波凝固療法 (RFA)

i) RFA の適応と禁忌

RFA が本邦に本格的に導入されて 10 年を超え、多くの経験と検討によりその評価も定まりつつある。技術的にはサイズや個数、肝機能を問わずに施行することは可能ではあるが、望ましい効果を得るためには適応は腫瘍径 3 cm 以下、腫瘍個数 3 個以下、穿刺可能な病変であり、肝機能は Child-Pugh 分類 A もしくは B で、出血傾向がないことである。通常総ビリルビン 3 mg 以下、血小板数 5 万以上、PT 50% 以上が望ましい。コントロール不能な腹水、肝門部に主要な胆管・尿管に隣接する病変、周囲臓器特に大腸に隣接する病変はそれぞれ腹腔内出血、胆管障害、大腸穿孔のリスクがあり原則禁忌である。また肝切除後や、胆管拡張、胆管気腫を有する例も肝膿瘍、胆汁瘻のハイリスクである。しかしこれらの例においても他に治療法がなく、あるいは同療法を選択する意思の強い相対的な適応症例においてはリスクとベネフィットを勘案し十分なインフォームの上、それぞれ予想されるリスクを回避するための対処の上 RFA を施行することも可能である。

ii) 治療困難な腫瘍に対する工夫

通常 RFA は超音波誘導下に施行しており、B モード超音波で観察、描出できない病変に対しては、何らかの工夫、治療支援システムが必要となる。横隔膜ドーム下で超音波の死角となる部位に存在する病変に対しては人工的に胸水を作成することにより、病変の描出が可能となる。この人工胸水法はエタノール局注のために開発された手技⁸⁾であるが、1 回穿刺凝固域が広く 1 セッションで治療を完了し得る RFA ではその意義は高く一般の手技として広く施行されるようになってきている。また解剖学的には超音波での観察可能部位であるにもかかわらず通常の B モード超音波では描出困難な腫瘍に対しては造影超音波が利用される⁹⁾。日本で開発された超音波造影剤ソナブイドは動脈相における濃染を繰り返し観察できるとともに後血管相において安定した造影欠損像を得ることができ、治療ガイドとしてきわめて有用である。また CT や MRI の DICOM data を用いて超音波断層と同一断層の MPR 像 (仮想超音波画像) を作成し超音波画像と同一画面にリアルタイムに表示する技術 (Real-time virtual sonography; 日立) は近年急速に拡がっており (fusion image; GE, smart fusion; 東芝)、これを支援画像として RFA 施行することは B モード超音波で描出できない腫瘍のみならず RFA 治療の確実性、安全性を高めるためにも有用な方法となっている。

原則禁忌あるいは相対的適応となる例に対してはリスクを少しでも軽減するためにさまざまな工夫や試みがなされている。血小板数の低い例では血小板輸血をしながら、あるいは脾摘や脾動脈塞栓術により、また近年開発されたトロンボロゲン製剤の投与により血小板数を増加させてから施行している。消化管に隣接しており消化管穿孔のリスクの高い例においては人工腹水を作成し消化管との間にスペースを作ることにより安全性を高めて RFA を施行している。また肝門部に主要な胆管に隣接した部位の腫瘍は胆管障害から胆汁瘻そして肝不全を来すため禁忌とされている。代替療法としてエタノール局注が考慮

DICOM

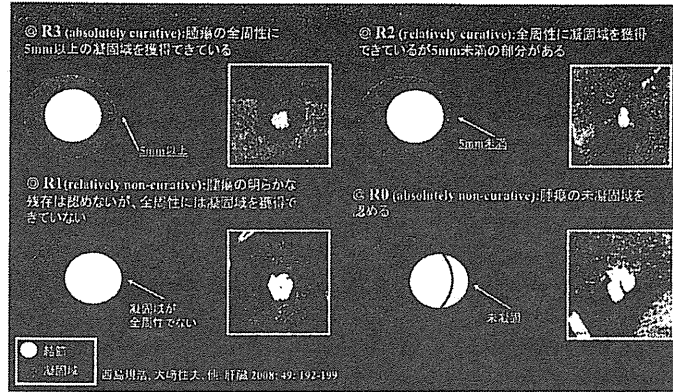


図 16 RFA 治療効果判定

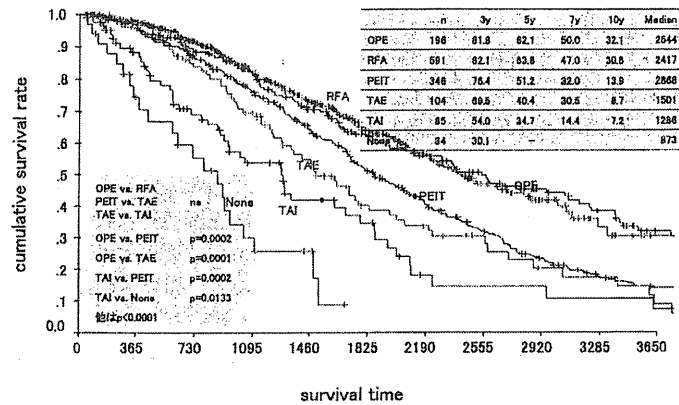


図 17 3 cm 以下, 3 結節以内, 全症例 (n = 1356)

されるが、不耐症等のためそれも困難な例に対しては経鼻的に胆管に挿入したチューブより冷却水を注入し胆管を冷却しながら RFA を施行することも試みられている。

iv) 治療効果判定

RFA の治療効果判定は局所再発に直接関わるものであり、きわめて重要である。通常 RFA 施行前後のダイナミック CT を比較して判定する。原発性肝癌取り扱い規約¹⁰⁾では治療後 CT 後期相の低吸収域が治療前の後期相低吸収域を超えて全周性に覆うものを 100% 壊死 (TE4a) とし濃染の消失のみを TE4b としている。濃染の消失のみでは必ずしも完全壊死とはいえず、切除におけるサージカルマージンに相当する部位を獲得することが重要である。凝固マージン獲得の程度による治療効果判定基準も提唱されており (図 16)¹¹⁾、全周性に凝固マージンが獲得できたものでは局所再発の低いことが示されている。

v) 長期成績

RFA の長期成績は、第 18 回全国原発性肝癌追跡調査¹¹⁾ (日本肝癌研究会、2009 年) によれば最大腫瘍径 2-3cm の肝癌に対する RFA2948 例の 5 年累積生存率は 54.5% である。同調査での 2-5cm

の切除 12801 例の 5 生率 56.8% と差はなく、海外で施行された切除と RFA の無作為比較試験 (RCT) においても差は認められていない¹²⁾。図 17 に当施設における 3 cm 以下、3 cm 以下の肝癌の初回治療法別の累積生存率を示した。RFA の 5 年、10 年累積生存率はそれぞれ 63.8%、30.6% であり、手術のそれぞれ 62.1%、32.1% と差はなかった。初期には RFA がやや良好であるが、7 年目以降では手術がやや良好となる傾向を認めた。現在我が国においても 3 cm 以下、3 個以下の肝癌を対象として切除と RFA の RCT (SURF 試験) が進行しておりその結果が待たれる。

2. 分子標的薬の導入とガイドラインにおける化学療法の位置

前述のように肝癌の 3 大治療法は手術、TAE、穿刺局所療法であり (表 2)、この 3 つが全治療例の 94% を占めている (図 12)。化学療法は 5.5% であったが、その多くは経肝動脈性であり全身化学療法は全体の 0.7% にすぎない。他方近年分子標的薬の開発の動きは著しく、肝癌の分野においても急速に進展している。2008 年 New England Journal of Medicine にソラフェニブの大規模臨床試験 (Sharp study) の結果が報告された¹³⁾。ソラフェニブはセリンスレオニンキナーゼである RAF と VEGF-R、PDGF-R などのチロシンキナーゼを阻害するマルチキナーゼインヒビターである。その全生存期間中央値 (MST)、無増悪期間 (TTP) はそれぞれ 10.7 ヶ月、5.5 ヶ月であり Placebo のそれぞれ 7.9 ヶ月、2.8 ヶ月に比して有意に良好であった ($P < 0.001$ 、図 18、19)。生存期間、無増悪期間を改善することを示したはじめての薬剤であり、欧米に次いで本邦においても 2009 年に適応が追加承認された。本邦での適応は肝機能が Child-Pugh A、切除不能で、TAE や RFA などの局所療法の対象とならない肝癌となっている。そのため Child-Pugh 分類 A で遠隔転移を伴うもの、TAE 不能あるいは不応例に推奨されている。従来これらの集団に対しては肝動注化学療法が選択されることが多く、両者の併用療法も含めて治療法選択の基準が論議されている。

本邦での市販後調査 (2373 例) によると重篤な副作用は 17.6% であり Sharp study に比してむしろ低値ではあったが、重篤な肝胆道系の副作用は 5.7% と高値であり、また薬剤との関連の疑われる死亡例も 1.6% あった。副作用の多くは 1 ヶ月以内に発現しており、アドバイザリーコミッティーから使用に関する注意喚起が行われ投与 1 ヶ月以内は 1 週間毎に観察検査することが推奨されている。また TAE や動注との併用、切除後のアジュバント療法等に関してはグローバルの開発試験や国内の医師主導型臨床試験、厚生省の研究班などで検討されている。

ソラフェニブだけではなく現在多数の分子標的薬の開発試験が行われている。スニチニブはその強い毒性のため開発が中止されたが、最も開発の進んでいるのはプリバニブである。VEGF-R と FGF-R に対する dual selective inhibitor であり、ソラフェニブとの head-to head 試験、ソラフェニブ不応・不耐例に対するセカンドライン試験、TACE 併用試験が進行している。他にもエベロリムス、ラムシルマブ、ABT-869 等さらに TSU-68、E7080 等国内メーカーのものも含めて多数の開発試験が進行中である。これらの結果如何によって肝癌治療体

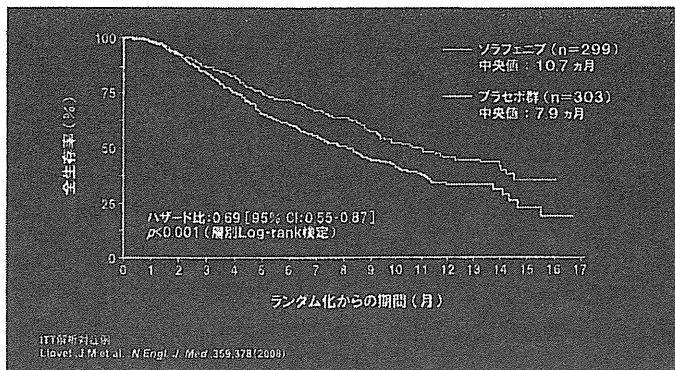


図 18 SHARP: 全生存期間

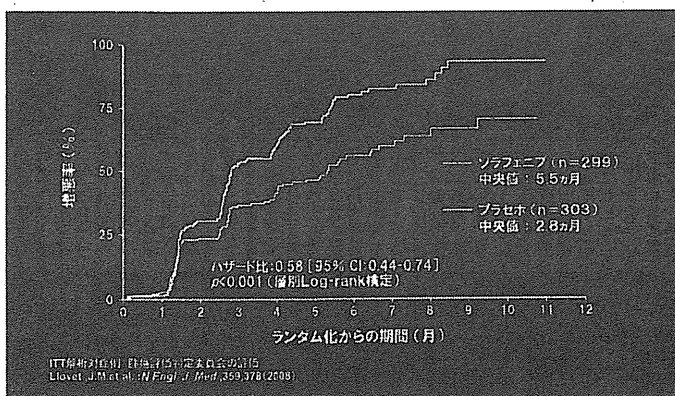


図 19 SHARP: 病勢進行までの期間

系の中に分子標的薬による化学療法の位置が確定してくる。分子標的薬による化学療法が肝癌治療の第4の柱としてなり得るのかどうかは2010年代の最大の課題といえる。

文 献

- 1) 日本肝癌研究会追跡調査委員会: 第18回全国原発性肝癌追跡調査報告 (2004-2005). 肝臓 51: 460-484, 2010.
- 2) Yamada R, Sato M, Kawabata M et al. Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. Radiology. 148: 397-401. 1983.
- 3) Ebara M, Ohto M, Sugiura N et al: Percutaneous ethanol injection for the treatment of small hepatocellular carcinoma. Study of 95 patients. J Gastroentel Hepatol 5: 616-626, 1990.
- 4) Seki T, Wakabayashi M, Nakagawa T: Ultrasonically guided percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinoma. Cancer 74: 817, 1994
- 5) Rossi S, Fornari F, Buscarini L: Percutaneous ultrasound-guided radiofrequency electrocautery for the treatment of small he-

- patocellular carcinoma. J Intervent Radiology 8 : 97-103. 1993
- 6) 椎名秀一朗, 寺谷卓馬, 小尾俊太郎, 他 : Cool-tip 型電極を用いた経皮的ラジオ波焼灼療法による肝細胞癌の治療. 肝臓 41 : 24-30. 2000
 - 7) 大崎往夫, 木村達, 国立裕之, 他 : 肝細胞癌に対する経皮ラジオ波熱凝固療法 (RFA) の検討. 肝臓 42 : 22-28. 2001
 - 8) 片山和宏, 柄川悟志, 前山晋吾, 他 : 横隔膜直下肝細胞癌に対する診断と治療の新しいアプローチ法 : 人工胸水 (Artificial pleural effusion method) による検討. 肝臓 40 : 68, 1999
 - 9) Minami Y, Kudo M, Chung H, et al. Contrast harmonic sonography-guided radiofrequency ablation therapy versus B-mode sonography in hepatocellular carcinoma: prospective randomized controlled trial. AJR Am J Roentgenol. 188 : 489-94. 2007
 - 10) 臨床・病理原発性肝癌取り扱い規約. 日本肝癌研究会編. 金原出版株式会社. 東京. 2009. p29-34
 - 11) 西島規浩, 大崎往夫, 喜多竜一, 他. : 肝細胞癌に対する RFA における効果判定基準の提唱—局所再発率の検討から— . 肝臓 49 : 192-199, 2008
 - 12) Chen MS, Li JQ, Zheng Y, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. Ann Surg. 243 : 321-8. 2006
 - 13) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V., et al: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Eng J Med. 359 : 378-390. 2008

問題 1. 近年の肝癌患者推移の特徴に関して正しいものを選び。

1. 診断時年齢が高くなっており、4半世紀で約10歳高齢化している。
2. 近年女性患者が増加しており、性差はほぼなくなっている。
3. 背景肝病変はC型が最も多く、次いでB型、非B非C型である。
4. 背景肝病変では慢性肝炎からの発癌が増えており、肝硬変と変わらなくなっている。
5. 早期診断が可能となっており診断時肉眼進行度はStage Iが最も多い。

問題 2. 穿刺局所療法（RFA、PEI、PMCT）の特徴について誤っているものを選び。

1. 小型肝癌に対するPEIの効果は高いが、獲得される壊死の確実性は高くない。
2. PMCTでは確実な熱凝固を得られるが、1回穿刺凝固範囲が小さく胆管障害のリスクがある。
3. RFAによる熱凝固は、炭化をおこすことなく広い範囲の凝固が可能である。
4. RFAでは血流によるクーリング効果があり胆管障害のリスクが低く安全性が高い。
5. RFAの凝固域内にはしばしば血管の残存を認めるが、血管壁に浸潤した腫瘍細胞も熱凝固壊死に陥っている。

問題 3. 分子標的薬 sorafenib について誤っているものを選び。

1. VEGF-R と FGF-R を分子標的とする dual selective inhibitor である。
2. 頻度の高い副作用は手足皮膚症候群、高血圧、下痢、食欲減退、肝機能障害である。
3. 海外の大規模臨床試験の結果に比して、本邦では肝性脳症を含めた肝胆道系の重篤な副作用の頻度が高い。
4. 投与1ヶ月間は週1回の頻度での観察・検査が推奨されている。
5. 海外での大規模臨床試験では完全著効例は1例もなかった。

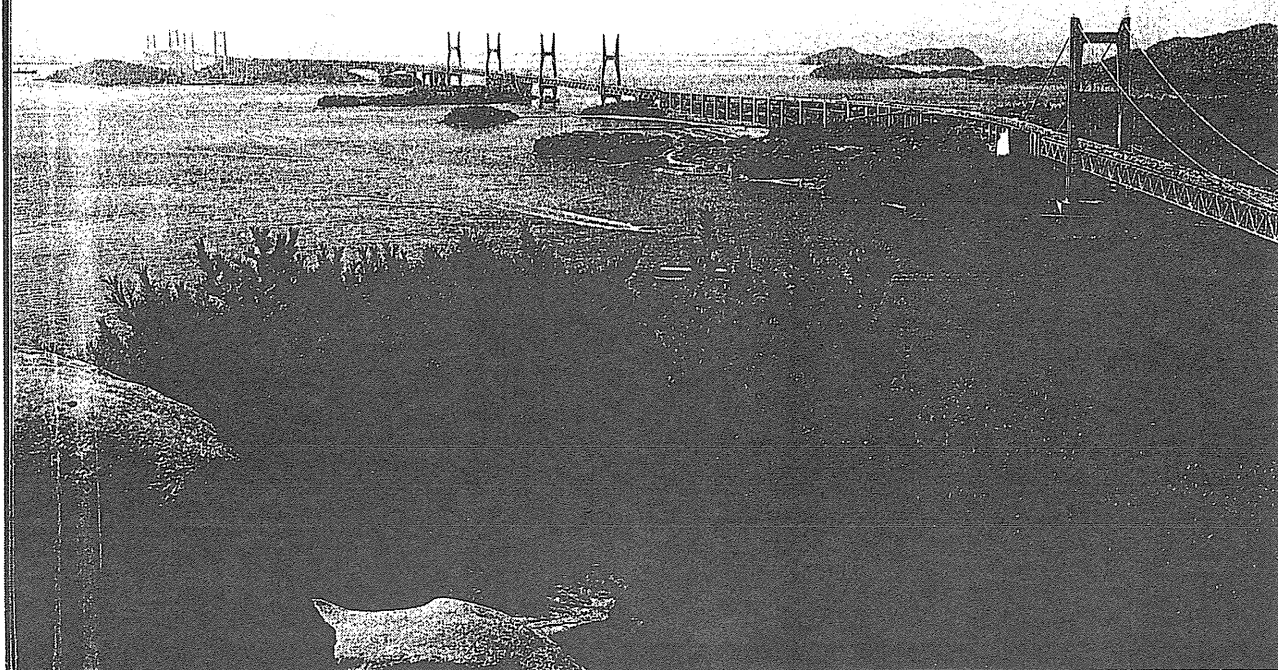


平成23年度
日本肝臓学会
後期教育講演会テキスト

会期 平成23年 **12月10日** (土)

会場 **岡山コンベンションセンター**

日本肝臓学会生涯教育委員会・第39回日本肝臓学会西部会



4) 肝細胞癌 (治療)

司会：金子 周一先生 (金沢大学 恒常制御学)

演者：大崎 往夫先生 (大阪赤十字病院 消化器科)



おおさき ゆきお
大崎 往夫

所属
大阪赤十字病院 消化器科 部長
(京都大学医学部消化器内科臨床教授)
(近畿大学医学部消化器内科非常勤講師)

略歴
1979年3月 神戸大学医学部卒業
6月 大阪赤十字病院内科研修医
1982年4月 大阪赤十字病院内科医員

1993年4月 大阪赤十字病院内科副部長
2004年1月 大阪赤十字病院消化器科部長

専門分野
肝細胞癌の早期診断とIVR、ウイルス肝炎

主な所属学会等
日本肝臓学会専門医、指導医、学会評議員
日本超音波学会専門医、指導医、学会評議員
日本消化器病学会専門医、指導医、学会評議員
日本肝癌研究会、幹事
日本消化器内視鏡学会専門医
日本臨床腫瘍学会暫定指導医
International Liver Cancer Association

厚生労働省研究班 (現在)
肝癌；国土班、肝癌；工藤班、B型肝炎；池田グループ、肝
線維化；工藤班、肝疾患；泉班

4) 肝細胞癌 (治療)

大阪赤十字病院 消化器科 大崎 往夫

メモ欄

I. 肝癌患者の推移とその特徴

表1は1981年以降当院において診療した肝細胞癌（以下肝癌）患者3693名の概要である。図1はこれらの性別と診断時平均年齢の年次推移を見たものである。肝癌は男性に多い疾患であり、80年代には男性が80%を占め、女性は20%であったが、女性患者が徐々に増加し2010年には35%となっている。また診断時の年齢は80年代初頭には50歳代であったが、徐々に高齢化し2010年には70歳を超えている。

図2に背景肝の肝炎ウイルスの年次推移を示した。HCV抗体の測定が可能となった90年代にはC型が75-80%を占めていたが、その後減少しており2010年には66%となっている。B型もやや減少傾向にあり10%以下となっている。他方非B非C型（HBs抗原陰性、HCV抗体陰性）は近年急速に増加し2010年には25%を超えB型を大きく上回り全体の4分の1を占めている。また肝癌診断時の背景肝病変も多くは肝硬変であるが相対的に慢性肝疾患が増加してきており、肝炎ウイルス陰性あるいは肝硬変に至る前から発癌に注意しなければならない。

図3に診断時の肉眼進行度を年代別に示した。80年代にはStage

男性/女性	2640 (71.5%) / 1053 (28.5%)
年齢	64.6±9.5 (17-95歳)
Child-Pugh A/B/C	2115 / 879 / 130 (57.3% / 23.8% / 3.4%)
B/C/B/C/NBNC	403 / 2456 / 77 / 417 (11.0% / 66.8% / 2.1% / 11.3%)
D/C/H/Fibrosis/Fatty/etc	2626 / 701 / 20 / 12 / 108 (71.1% / 19.0% / 0.5% / 0.3% / 2.9%)
Stage I/II/III/IV	620 / 1326 / 1055 / 468 / 122 (17.0% / 36.0% / 28.6% / 12.7% / 3.3%)

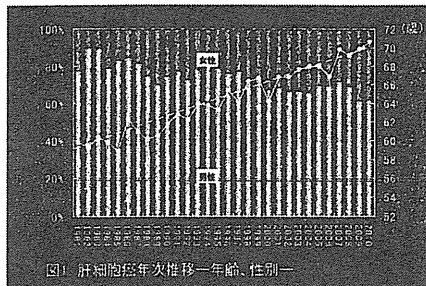


図1 肝細胞癌年次推移—年齢、性別—

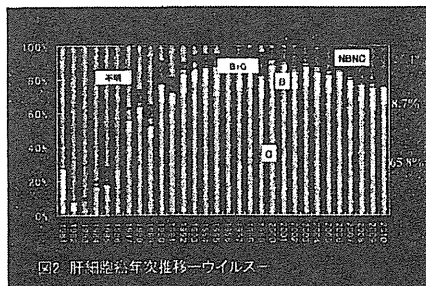


図2 肝細胞癌年次推移—ウイルス—

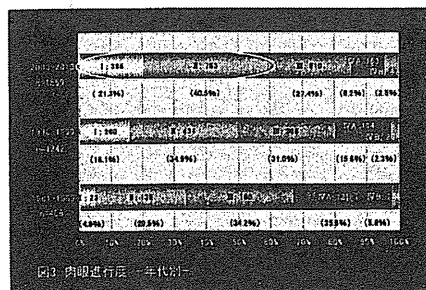


図3 肉眼進行度—年代別—

I ; 4.9%, Stage II ; 29.5%であったが2000年代にはそれぞれ21.3%, 40.5%となっており, 診断が早期化していることが明らかである. 診断時の腫瘍マーカー AFPも数値のみを示すが80年代には100未満が40.8%であったが, 2000年代には70.0%となっており, 低値で診断される例が増えている. PIVKA IIも同様であり90年代には40未満が13.4%であったが, 2000年代には41.6%となっていた. いずれも肝癌の診断, 特に早期診断における腫瘍マーカーの果たす役割が低くなってきていることを示している.

初回に選択された主たる治療法を図4に示した. 各年代とも手術は約20%と一定の率を占めている. 内科的治療法では80年代にはカテーテル治療(肝動脈塞栓療法, 肝動注)が72.3%とそのほとんどを占めていたが, 90年代にはエタノール局注療法(PEI)が開発されPEIおよびそれと組み合わせた治療法が34.2%で最も多くなっていった. 2000年代になりRFAおよびそれとの組み合わせの治療法が46.2%と最も多く中心的治療法となっている.

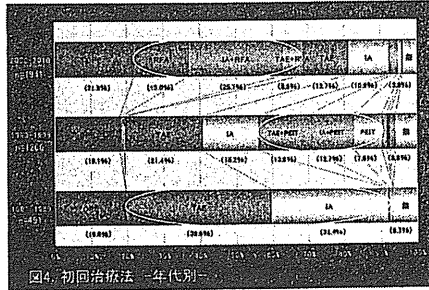


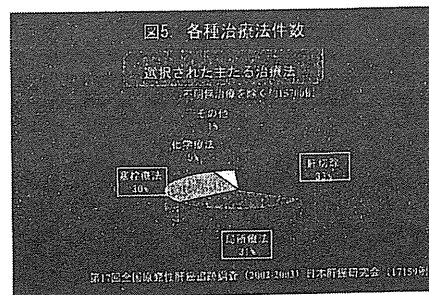
図4. 初回治療法(年代別)

Ⅲ. 肝癌3大治療法とその変遷

癌の3大治療法は手術と化学療法と放射線療法である. 癌に対する最も確実な治療法は切除でありこのことは肝癌においても例外ではなくその一つは手術である. しかし後の二つは全く異なり, 経カテーテル療法(肝動脈塞栓療法, 以下TAE)と穿刺局所療法である(表2). 第18回全国原発性肝癌追跡調査報告¹⁾によれば2004年—2005年の肝細胞癌治療例(17986例)の内訳は手術31.7%, 局所療法30.6%, 塞栓療法31.7%で, それぞれが3分の1ずつを占めていた(図5).

表2. 肝細胞癌の治療法

1. 肝切除
2. 経カテーテル治療
3. 肝動脈塞栓術(TAE)
4. 動注化学療法(One Shot法, Reservoir法)
5. 穿刺局所療法
 - ・エタノール局注(PEIT), 酢酸局注(PAIT), 熱湯局注(PHot)
 - ・マイクロウェーブ凝固(PMCT), ラジオ波熱凝固療法(PRFA)
6. 化学療法(分子標的薬)?
7. 放射線療法
8. 温熱療法
9. 免疫療法
10. その他



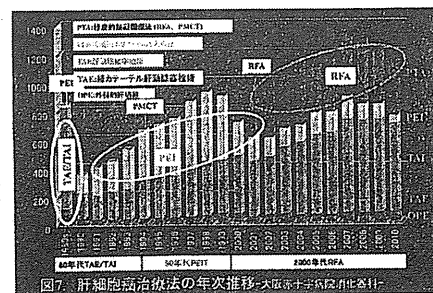
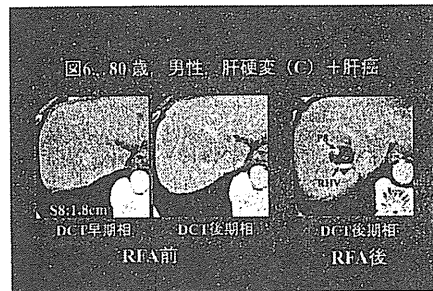
肝癌はしばしば多発性であり, しかもその多くが肝硬変を合併し肝機能上の制限もあるため切除可能例は限られる. また発癌の高いポテンシャルを持った肝疾患を背景としていることから, 局所の対処がいかに確実であっても残肝他部位に高率に再発をきたす. そのため再発

時の治療のことも考慮して初回治療施行時には犠牲肝容量をできるだけ抑えることが望ましい。これらのことから肝癌治療においては低侵襲療法であるIVRとしてTAEや穿刺局所療法が大きな役割を果たしている。

1983年Yamadaらにより開発されたTAE²⁾は切除不能肝癌に対する有用性が示された初めての治療法であり内科的治療法の幕開けとなるエポックメイキングであった。肝癌組織はほぼ100%肝動脈血に依存しているのに対して、非癌部肝組織は20-30%の肝動脈血流と残り70-8%の門脈血流の二重血行支配を受けている。そのため肝動脈塞栓による血流遮断は非癌部肝組織には軽度の障害を与えるだけで、肝動脈のみにて栄養されている肝癌の選択的壊死をもたらせるものである。その歴然とした抗腫瘍効果によりTAEは急速に普及し80年代の標準的治療法となった。

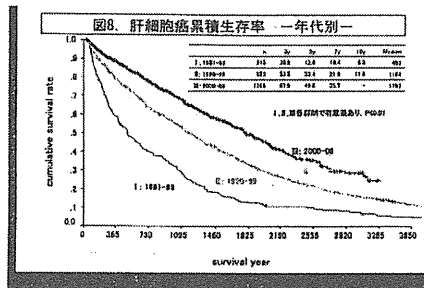
1990年Ebaraらにより報告されたエタノール局注療法³⁾は、簡便な経皮的処置で高い局所制御能を示した。90年代はUS,CTによる画像診断が長足に進歩し小さな肝腫瘍の診断能が向上した時期であり、同時期の小型肝癌に対する内科的な中心的治療法となった。しかし肝癌組織は肉眼的にも組織学的にもheterogeneousで、しばしば腫瘍内部に隔壁も存在しており、注入したエタノールが必ずしも腫瘍全域に行き渡らず壊死の確実性に欠けること、また脈管内に入ったエタノールが流入領域の肝梗塞を引き起こし長期的には肝萎縮を招来するリスクを持っていることが課題であった。また1994年Sekiらにより報告されたマイクロウェーブ凝固療法⁴⁾は熱による確実な壊死効果を示したが、1回凝固範囲が小さく、2450MHzの高周波による強力な凝固作用のため胆管障害の高いリスクを持っていた。

他方、欧米では1990年代前半に穿刺局所療法としてラジオ波凝固療法 (Radiofrequency Ablation, RFA)⁵⁾が開発されていた。主として超音波誘導下に電極針を腫瘍に穿刺刺入し、460kHzの比較的低い高周波により緩やかに腫瘍を熱凝固させるものであり、1999年本邦に本格的に導入された^{6,7)}。RFAの効果を特徴的に示す症例を図6に示した。右肝静脈と第VIII門脈区域枝とに接しているS8腫瘍はRFAにより壊死化し低吸収域となっている。その凝固域内に腫瘍に隣接していた右肝静脈と第VIII門脈区域枝が残存している。RFAは比較的広い範囲の確実な凝固壊死をもたらせるとともに、血流によるクーリン



グ効果（ラジエーター効果）があり門脈と動脈に伴走する胆管障害のリスクを抑える可能性を示唆している。その高い局所効果と安全性からRFAは2000年代に急速に拡がり肝癌治療の中心的役割を果たす様になった。図7に当施設において施行した全ての治療法の種別治療件数の年次推移（80年代は10年分の総計）を示した。切除は各年代を通して一定の件数が施行されている。内科的治療法では80年代はほとんどがTAE、肝動注のカテーテル治療であり、90年代はエタノール局注が最も多くなっている。2000年代では件数として最も多いのは肝動注であるがその多くはRFA施行前に腫瘍評価のための血管造影・血管造影下CT施行時に抗癌剤を注入したものであり、主たる治療法としてはRFAが最も多いといえる。

年代毎の累積生存率を図8に示した。年代を追うとともに累積生存率は有意に良好となっている。各種画像診断法の進歩による診断の早期化とそれによるlead-time biasがあることを考慮しても内科的各種治療法の開発により予後が改善してきていることは明らかである。



IV. 肝癌治療最新の動向

1. ラジオ波凝固療法 (RFA)

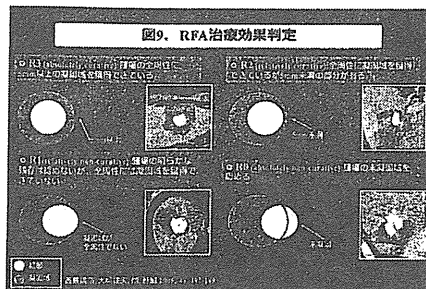
i) RFAの適応と禁忌

RFAが本邦に本格的に導入されて10年を超え、多くの経験と検討によりその評価も定まりつつある。技術的にはサイズや個数、肝機能を問わずに施行することは可能ではあるが、望ましい効果を得るためには適応は腫瘍径3cm以下、腫瘍個数3個以下、穿刺可能な病変であり、肝機能はChild-Pugh分類AもしくはBで、出血傾向がないことである。通常総ビリルビン3mg以下、血小板数5万以上、PT50%以上が望ましい。コントロール不能な腹水、肝門部で主要な胆管・脈管に隣接する病変、周囲臓器特に大腸に隣接する病変はそれぞれ腹腔内出血、胆管障害、大腸穿孔のリスクがあり原則禁忌である。また肝切除後や、胆管拡張、胆管気腫を有する例も肝膿瘍、胆汁瘻のハイリスクである。しかしこれらの例においても他に治療法がなく、あるいは同療法を選択する意思の強い相対的な適応症例においてはリスクとベネフィットを勘案し十分なインフォームの上、それぞれ予想されるリスクを回避するための対処の上RFAを施行することも可能である。

ii) 治療困難な腫瘍に対する工夫

通常RFAは超音波誘導下に施行しており、Bモード超音波では観察、描出できない病変に対しては、何らかの工夫、治療支援システムが必要となる。横隔膜ドーム下で超音波の死角となる部位に存在する病変に対しては人工的に胸水を作成することにより、病変の描出が可能となる。この人工胸水法はエタノール局注のために開発された手技⁹⁾であるが、1回穿刺凝固域が広く1セッションで治療を完了

し得るRFAではその意義は高く一般的手技として広く施行されるようになってきている。また解剖学的には超音波での観察可能部位であるにもかかわらず通常のBモード超音波では描出困難な腫瘍に対しては造影超音波が利用される⁹⁾。日本で開発



された超音波造影剤ソナゾイドは動脈相における濃染を繰り返し観察できるとともに後血管相において安定した造影欠損像を得ることができ、治療ガイドとしてきわめて有用である。またCTやMRIのDICOM dataを用いて超音波断層と同一断層のMPR像(仮想超音波画像)を作成し超音波画像と同一画面にリアルタイムに表示する技術(Real-time Virtual Sonography; 日立)は近年急速に拡がっており(Fusion Image; GE, Smart Fusion; 東芝), これを支援画像としてRFA施行することはBモード超音波で描出できない腫瘍のみならずRFA治療の確実性, 安全性を高めるためにも有用な方法となっている。

原則禁忌あるいは相対的適応となる例に対してはリスクを少しでも軽減するためにさまざまな工夫や試みがなされている。血小板数の低い例では血小板輸血をしながら,あるいは脾摘や脾動脈塞栓術により, また近年開発されたトロンボポイエチン製剤の投与により血小板数を増加させてから施行している。消化管に隣接しており消化管穿孔のリスクの高い例においては人工腹水を作成し消化管との間にスペースを作ることにより安全性を高めてRFAを施行している。また肝門部で主要な胆管に隣接した部位の腫瘍は胆管障害から胆汁瘻そして肝不全を来すため禁忌とされている。代替療法としてエタノール局注が考慮されるが, 不耐症等のためそれも困難な例に対しては経鼻的に胆管に挿入したチューブより冷却水を注入し胆管を冷却しながらRFAを施行することも試みられている。

iv) 治療効果判定

RFAの治療効果判定は局所再発に直接関わる

ものであり, きわめて重要である。通常RFA施行前後のダイナミックCTを比較して判定する。原発性肝癌取り扱い規約¹⁰⁾では治療後CT後期相の低吸収域が治療前の後期相低吸収域を超えて全周性に覆うものを100%壊死(TE4a)とし濃染の消失のみをTE4bとしている。濃染の消失のみでは必ずしも完全壊死とはいえず, 切除におけるサージカルマージンに相当する部位を獲得することが重要である。凝固マージン獲得の程度による治療効果判定基準も提唱されており¹¹⁾, (図9)全周性に凝固マージンが獲得できたものでは局所再発の低いことが示されている¹²⁾ (図10)。

