

# Gd-EOB-DTPA造影MRIの肝細胞相にて 低信号を呈する非多血性肝腫瘤症例の検討

坂本 梓、喜多 竜一、井口 恵里子、赤穂 宗一郎、越川 頼光、犬塚 義、竹田 治彦、  
金坂 卓、中島 潤、松田 史博、幡丸 景一、邊見 慎一郎、石川 哲朗、齋藤 澄夫、  
西川 浩樹、関川 昭、津村 剛彦、圓尾 隆典、岡部 純弘、木村 達、大崎 往夫  
大阪赤十字病院 消化器科

## はじめに

肝細胞癌は多段階発癌する過程で、血行支配や血行動態が変化し、その変化を捉える血流診断により、病理学的分化度および予後の推測が可能となり、肝癌臨床の現場において重要な役割を果たしてきた<sup>1)3)</sup>。しかし、2008年に肝細胞特異造影剤である、gadolinium ethoxybenzyl diethylene triamine pentaacetic acid (Gd-EOB-DTPA) 造影剤が登場し、従来の血流診断では指摘できない非多血性の結節が多数検出されるようになった。血流診断では前癌病変と早期肝癌の鑑別は困難とされてきたが、EOB-MRIの肝細胞相で低信号を呈する結節は肝細胞癌の検出能が高いことが明らかにされた<sup>4)</sup>。しかし、結節検出能が高い故に、その臨床上の取り扱いにはしばしば苦慮する場面が増えているのも現実である。今回我々は、EOB-MRIの肝細胞相にて低信号を呈し、血管造影下CTにて非多血性を確認した肝腫瘤について、CTHA/CTAPの造影パターン、病理組織、およびその後の経過を検討し、臨床上の取り扱いについて考察した。

## 対象

2008年7月から2010年11月に施行したEOB-MRIの肝細胞相で、周囲肝より低信号を呈し、その前後2ヵ月以内の血管造影下CTにて非多血性を確認した83症例122結節を対象とした。対象症例は男性50例、女性33例、平均年齢71.9±7.4歳、背景肝は慢性肝炎7例、肝硬変76例 (Child-Pugh分類grade A: 66例、Child-pugh分類grade B: 10例)で、慢性肝疾患の成因はHCV71例、HBV7例、非B非C5例、平均腫瘍径は1.5±0.5cmであった。

## 方法

122結節のCTHA/CTAPの造影パターンを検討し、うち78結節は組織学的検査を施行した(生検73結節、手術切除5結節)。上記結節のうち3ヵ月以上経過観察した60結節は、腫瘍径の増大および多血化の有無を観察した。腫瘍長径2mm以上の増大を増大と定義し、多血化の有無はdynamic CT、dynamic MRI、ペルフルタン造影超音波およびCTHAにて確認した。

## Gd-EOB-DTPA造影MRI撮影方法

MRIはPhilips社製 Gyroscan Intera Master Nova Dual(1.5T)ないしは、GE横河メディカルシステム社製 EXCITE Echospeed Plus(1.5T)を使用した。Gd-EOB-DTPA造影剤は0.1mL/kg量を1.5mL/秒で静脈注射し、Dynamic studyはbolus tracking法にて撮影し、肝細胞相は造影剤注射20分後に撮影を行った。

## 結果

### CTHA/CTAPにおける血流パターン

122結節の血流パターンはCTHA/CTAP: iso/isoが21結節、low/isoが21結節、low/highが14結節、low/lowが38結節、iso/lowが28結節であった(図1)。

### 病理組織学的結果

病理組織が得られた78結節の内、69結節(88.5%)は肝癌であった。CTHA/CTAPがiso/isoといった血流診断では全く認識できないような結節においても100%(9/9結節)が組織学的に肝細胞癌であった。

CTAP低吸収群では93.0%、CTAP非低吸収群では

図1 EOB肝細胞相低信号の非多血性肝腫瘍の血管造影下血流パターン

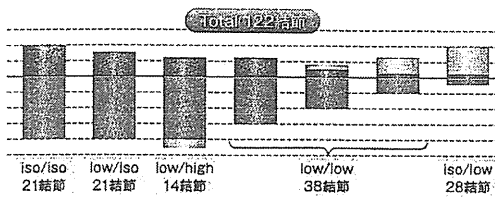


図2 血流パターン別病理学的肝癌の割合

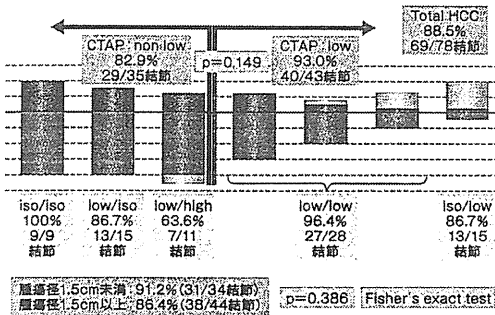
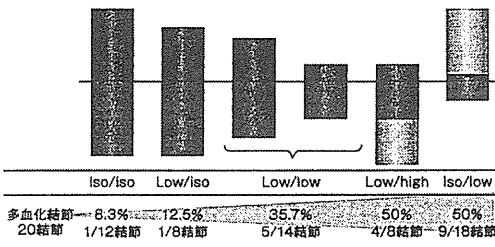


図3 多血化結節の非多血時血管造影下血流パターン



82.9%が組織学的に肝細胞癌であり、両群間に有意差は認めなかった(p=0.149: Fisher's exact test)。腫瘍径別の検討でも、1.5cm以上の群で86.4%、1.5cm未満の群で91.2%が組織学的に肝細胞癌で、両群間に有意差は認めなかった(p=0.386: Fisher's exact test) (図2)。

自然経過の検討

3ヵ月以上自然経過を観察できた60結節の内(平均観察期間: 11.4±5.3ヵ月)、24結節(40.0%)は血流パターン、腫瘍径とも変化を認めず、増大が32結節(53.3%) (非多血性腫瘍径の増大が16結節(26.7%)、多血性増大16結節(26.7%)、多血化が20結節(33.3%) (増大多血16結節(26.7%)、非増大多血4結節(6.7%))にみられた。

表1 累積多血化率(単変量解析)

			n	n	p value*
CTAP	低吸収	非低吸収	32	28	0.364
T2強調像	高信号	等信号	10	50	0.074
拡散強調像	高信号	等信号	7	53	0.618
腫瘍径(cm)	≥1.0	<1.0	52	8	0.057
Tumor doubling time(日)	<400	≥400	21	39	0.002
再発初発	再発	初発	37	23	0.114
他の多血病変の有無	有	無	46	12	0.638
年齢(歳)	≥70	<70	37	23	0.157
性別	男	女	33	27	0.566
AFP(ng/mL)	≥30	<30	31	29	0.360
Alb(g/dL)	<3.5	≥3.5	14	46	0.218
Plt(/uL)	<10万	≥10万	41	19	0.204
PT(%)	<80	≥80	19	41	0.524
Child	B	A	10	46	0.569

\*: Log Rank test

表2 累積多血化率(多変量解析)

	p value*	Hazard ratio	95%CI
Tumor doubling time <400(日)	0.002	5.312	1.821-15.499

\*: Cox Proportional Hazard Model

多血化結節、増大結節の平均腫瘍径はそれぞれ1.6±0.5cm、1.6±0.6cmで、不変結節の1.2cm±0.3cmに比較し有意に大きい結果であった(多血 vs 不変: p=0.008、増大 vs 不変: p=0.011; T test)。

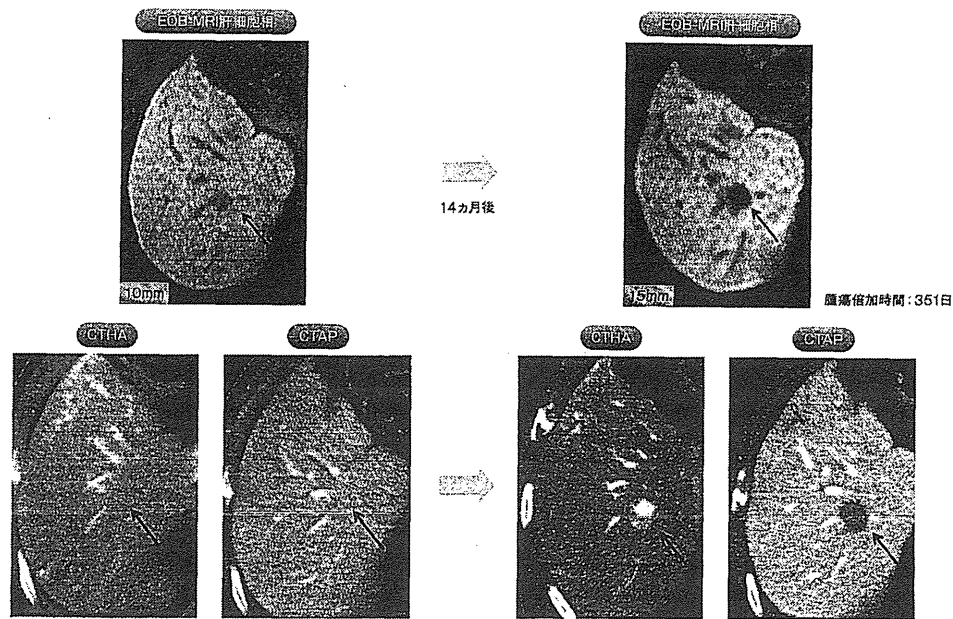
多血化結節の検討

Kaplan-Meier法にて1年間での累積多血化率は24.8%であった。

多血化結節の非多血時の血管造影下血流パターンは、CTHA/CTAP: iso/lowからの多血化が最も多く、図3のごとく多段階発癌における血流パターンが脱分化の方向に進むにつれ、多血化結節の出現が多くなる結果が得られた。

多血化に寄与する因子を単変量解析で検討したところ、腫瘍倍加時間<400日 vs ≥400日の2群間において有意差を認めた(p=0.002; Log Rank test) (表1)。p値が0.02未満の因子に多変量解析を行うと、腫瘍倍加時間<400日が独立した因子として抽出された(p=0.002; Cox Proportional Hazard Model) (表2)。

図4 腫瘍倍加速時間<400日で多血化をきたした1例



CTHA、CTAPで認識できないがEOB-MRI肝細胞相で低信号を呈する10mm大の結節。14ヵ月後に15mm大へと増大し、その2ヵ月後に多血化が確認された。腫瘍倍加速時間は351日であった。

## 考 察

今回の検討において、EOB-MRI肝細胞相で検出される結節を、肝癌分化度診断の基盤となってきた血流診断である血管造影下CTを用いて分類した。その結果、EOB-MRI肝細胞相で低信号を呈する結節の中には、CTHA/CTAP: iso/isoといった、血管造影下CTでも認識できない結節が多数存在した。組織学的検討の結果、門脈血流が低下していない結節や、血流診断では全く認識できない結節においても、約90%が肝細胞癌という結果が得られた。この結果は、EOB-MRIの腫瘍部への取り込みの低下は、多段階発癌過程において門脈血流低下より早期に出現する可能性があるとの報告<sup>5)</sup>と合致する結果であった。腫瘍径別の検討では、腫瘍の大小を問わず、組織学的に肝細胞癌である比率に差は認めなかった。すなわち、EOB-MRI肝細胞相で低信号を呈する結節は、血流診断、腫瘍径によらず、大多数が肝細胞癌であった。

それ故、このような結節を認めた場合、単発病変であれば、積極的に生検精査の上治療を行うべきではないかと考えられる。しかし、非多血性肝細胞癌に対する治療介入が予後の改善に寄与するかは未だエビデンスがない。また、このような結節が複数個存在する症例を

しばしば経験し、それらすべてへの治療介入は現実的に困難な場合も多い。では、どういった結節であれば治療介入を考慮すべきであろうか。

本検討において、多段階発癌における血流パターンが脱分化の方向に進むにつれ、多血化結節の出現が多くなる結果が得られた。この結果は、血流診断による組織学的分化度診断および血流診断は古典的肝癌への進展を予測する上で有用である<sup>11,12)</sup>との従来の報告を支持する結果であったといえる。治療介入を考慮するひとつの因子として、血流診断は重要と思われる。

また、腫瘍径も重要な因子と考えられる。組織学的には10mm前後より早期肝細胞癌へ、15mm前後より脱分化fociを有する早期肝細胞癌へと進展する過程が示唆されるとの報告があり<sup>6,7)</sup>、画像診断的には、EOB-MRI肝細胞相で低信号を呈する15mm以上の非多血性結節において、累積多血化率が高いとの報告もある<sup>8)</sup>。

しかしながら、本検討において、血流診断、腫瘍径は多血化因子として統計学的には抽出されず、腫瘍倍加速時間<400日のみが独立した因子として抽出された。今回の検討では、腫瘍の増大が早いものは多血化のリスクが高く、経過観察中増大するものに関しては治療を考慮する一助になると考えられる(図4)。

同様の検討が多施設にて行われているが、結果は一樣でない。その原因のひとつとして、背景、対象の

ばらつき等が挙げられる。多くの施設が対象症例の非多血性をdynamic CT、dynamic MRIで確認している中、本検討では非多血性の確認をCTHAで行っており、dynamic CTでの検討に比し、精度は高いものと思われる。今後も多施設での検討を重ね、論議を交わす必要があると考えられる。

## まとめ

EOB-MRI肝細胞相で低信号を呈する非多血性結節は、血流診断、腫瘍径によらず組織学的に約90%が肝細胞癌であった。また、多血化因子として腫瘍倍加時間<400日が独立した因子として抽出され、経過観察中の増大が治療を考慮する一助となり得ると考えられた。しかし、血流診断、腫瘍径も治療を考慮する上で重要な因子と思われる。今後も検討、議論を重ねていく必要があると思われる。加えて、非多血性肝細胞癌への早期治療介入が予後の改善につながるかの検討も必要と考えられる。

## 〈文献〉

- 1) Matsui O, Kadoya M, Kameyama T et al : Benign and malignant nodules in cirrhotic livers : distinction based on blood supply. *Radiology* 178 (2) : 493-497, 1991.
- 2) Hayashi M, Matsui O, Ueda K et al : Correlation between the blood supply and grade of malignancy of hepatocellular nodules associated with liver cirrhosis : evaluation by CT during intraarterial injection of contrast medium. *AJR Am J Roentgenol* 172 (4) : 969-976, 1999.
- 3) Hayashi M, Matsui O, Ueda K et al : Progression to hypervascular hepatocellular carcinoma : correlation with intranodular blood supply evaluated with CT during intraarterial injection of contrast material. *Radiology* 225 (1) : 143-149, 2002.
- 4) Ichikawa T, Saito K, Yoshioka N : Detection and characterization of focal liver lesions : a Japanese phase III, multicenter comparison between gadoxetic acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging and contrast-enhanced computed tomography predominantly in patients with hepatocellular carcinoma and chronic liver disease. *Invest Radiol* 45 (3) : 133-141, 2010.
- 5) Kogita S, Imai Y, Okada M et al : Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance images of hepatocellular carcinoma : correlation with histological grading and portal blood flow. *Eur Radiol* 20 (10) : 2405-2413, 2010.
- 6) Sakamoto M, Hirohashi S, Shimosato Y et al : Early stages of multistep hepatocarcinogenesis : adenomatous hyperplasia and early hepatocellular carcinoma. *Hum Pathol* 22 (2) : 172-178, 1991.
- 7) Sakamoto M, Hirohashi S et al : Natural history and prognosis of adenomatous hyperplasia and early hepatocellular carcinoma : multi-institutional analysis of 53 nodules followed up for more than 6 months and 141 patients with single early hepatocellular carcinoma treated by surgical resection or percutaneous ethanol injection. *Jpn J Clin Oncol* 28 (10) : 604-608, 1998.
- 8) Kumada T, Toyoda H, Tada T et al : Evolution of hypointense hepatocellular nodules observed only in the hepatobiliary phase of gadoxetate disodium-enhanced MRI. *AJR Am J Roentgenol* 197 (1) : 58-63, 2011.

○ 第17回 肝血流動態イメージ研究会 記録集

- Gd-EOB-DTPA低信号非多血結節の経過
- 動注CTの現況と将来
- 細胆管細胞癌の画像所見と腫瘍内間質

監修 角谷 眞澄

# Conventional CTによる動注CT ～今日における臨床的有用性～

喜多 竜一

大阪赤十字病院 消化器科

当院では、年間700-800症例の腹部血管造影検査を施行しているが、血管造影装置とCTが一体となったIVR-CTシステムを採用しているためもあり、そのほぼ全例においてCTHAおよびCTAPを施行している。基本的には、経カテーテル治療に先立って施行するものであり、動注CTを含む各種検査後にリピオドールを含む動注化学塞栓療法などの治療を施行している。診断や治療におけるmodalityは、各施設において得手不得手があると思われるが、筆者らの施設では動注CTを一つの軸として診断・治療に役立てている。症例の蓄積から得られる新たな知見を有意義に将来の診療に活かしていくことは、各々の施設に共通する姿勢と考えるが、本稿では、筆者らが動注CTを軸として肝腫瘍の診断治療をしてきた中で得られた知見を紹介し、現状における動注CTの臨床的有用性について再考する。

## CTHA/CTAPの役割の変遷

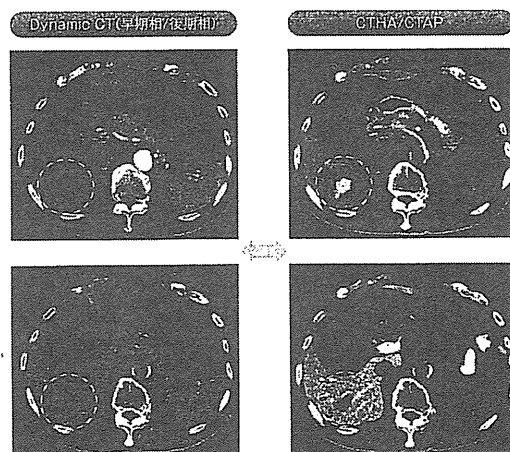
動注CT、すなわちCTHA/CTAPは、肝腫瘍の存在診断および血流診断のgold standardとされてきた。しかしながら、US、CT、MRIなどの画像機器が向上し、撮像プロトコールも改良され、また新規造影剤が開発されるとともに、これらの非侵襲的検査によりかなり正確に肝腫瘍の存在診断、質的診断がなされるようになってきた。特に2008年より本邦においても保険収載されたGd-EOB-DTPA造影MRIは、その機能的診断において肝細胞癌を多段階発癌の早期に検出できる可能性を示唆され、急速に普及するとともに肝腫瘍診断における位置付けを確立しつつある。これらの非侵襲的modalityが発展する中、侵襲を伴う診断である動注CTが、現在どのような役割を担うかについて考察する。

## 動注CTの特徴

### 1. 微小病変および微小血流の描出能

通常の経静脈的造影法では、動脈優位相、門脈優位相として動脈血流や門脈血流画像を代用するが、それぞれ互いの血流が混入するため、詳細なレベルでの比較検討には限界が生じる。CTHA/CTAPが他のmodalityと大きく異なる点は、動脈血流と門脈血流を別個に評価できる点であり、鮮明な画像を提供することにより(図1)、微小な多血性病変をも明瞭に描出することができる。これは、多血性肝細胞癌の術前評価として重要なことであり、詳細な検討により微小な肝内転移が指摘され、術式の変更を迫られることも経験する。また、経静脈的造影法では検出困難な微小動脈血流を経動脈的造影法では検出できる。経静脈的dynamic CTにて検出できなかった動脈血流がCTHAで検出されることはしばしば経験され、当院では前者で乏血性とされた結節の約半数において、CTHAによる精査で多血性を

図1 Dynamic CTとCTHA/CTAPの比較



共に肝S7に多血性腫瘍を描出しているが、CTHA/CTAPの方が鮮明であり、遠位側に向けて伸びる腫瘍栓と思われる高信号の索状構造物まで描出されている。

確認した(図2)。乏血性結節を正確に論じるにあたっては、必要不可欠なmodalityである。

## 2. 動脈血流のみを画像化する

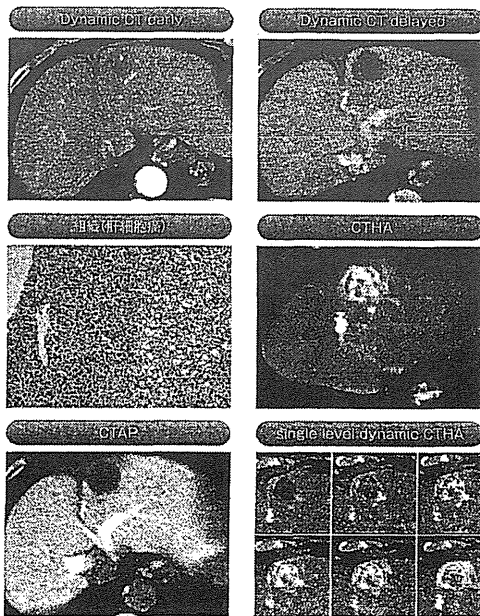
動脈優位相と一般に称されるタイミングでは、多かれ少なかれ門脈血流が画像に影響することは否めない。この門脈血流による影響を排除することにより得られるメリットは何であろうか。CTHAでは門脈血流にマスクされない鮮明な動脈血画像を提供できることから、コロナ様濃染などのドレナージ血流についての知見が得られた<sup>1)-4)</sup>。コロナ様濃染とは、多血性肝細胞癌において、血洞内に流入した動脈血が周辺の非腫瘍部にドレナージされていく際、腫瘍周辺の肝実質が染まり、皆既日食で見られるようなコロナ様の染影が得られる現象である。当初、単一断面でCTHAを連続撮影するsingle level dynamic CTHAにより検討されたが、最近ではCTHAを2相撮影することが普遍化してきたため、画像診断における臨床的有用性が確立されてきた。コロナ様濃染は、被膜を持つ腫瘍において被膜内の細門脈枝を逆流し、圧平衡に達するまで周辺肝実質の門脈枝を逆流する場合と、被膜を持たない腫瘍において周辺肝の類洞に直接ドレナージする場合があります、前者は

比較的厚く歪な濃染像を<sup>1)</sup>、後者では薄く均一な濃染像を呈する傾向がある<sup>2)4)</sup>。一方、多血性腫瘍のうち、濃染する胆管癌では、コロナ様濃染は呈さず、均一な濃染が遷延する傾向がある(図3)<sup>5)6)</sup>。線維性間質の豊富なことを反映する所見であり、混合型肝癌や硬化型肝癌なども含め、画像診断の一助となりうる<sup>7)-9)</sup>。

## 3. 純粋な門脈血流の評価

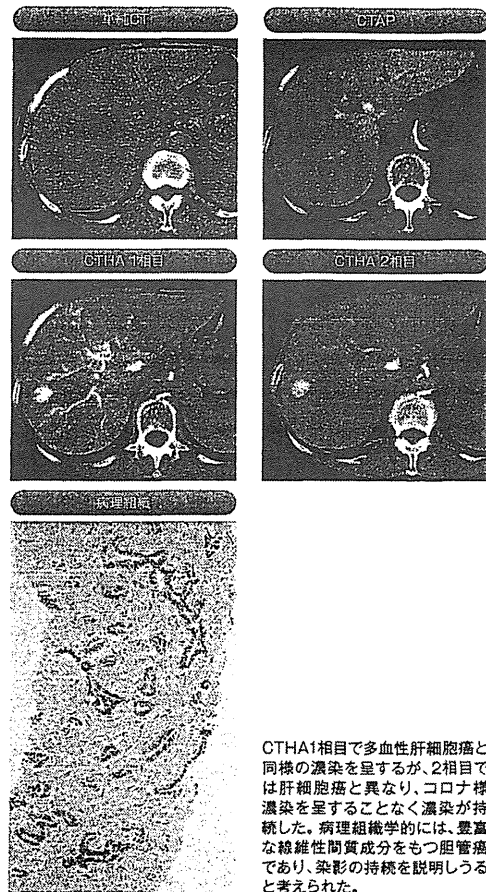
動注CTのもつ決定的な特徴は、CTAPにおいて純粋な門脈血流を画像化している点である。経静脈的血流画像では、門脈血流を門脈優位相として描出するが、これには当然ながら動脈性血流の残存が混じる。したがって、微小な門脈血流の評価には困難を生じ、門脈優位相での信号強度が保たれている場合の評価として、動脈血流要素が高度に残存するのか、あるいは門脈血流自体の信号が強いのかの鑑別は困難である。当院では精査加療の一環として血管造影を軸としている

図2 Dynamic CT画像と動注CT画像の比較



肝左葉に生じた腫瘍は、dynamicCTでは乏血性を呈するように思われたが、CTHAでは内部に動脈血流を認めた。これは、single level dynamic CTHAではいっそう明瞭に認識される(写真は、造影剤注入後、1, 3, 5, 7, 10, 15秒後)。組織学的には高分化肝細胞癌であった。

図3 濃染する胆管癌の1症例



CTHA1相目で多血性肝細胞癌と同様の濃染を呈するが、2相目では肝細胞癌と異なり、コロナ様濃染を呈することなく濃染が持続した。病理組織学的には、豊富な線維性間質成分をもつ胆管癌であり、染影の持続を説明しうると考えられた。



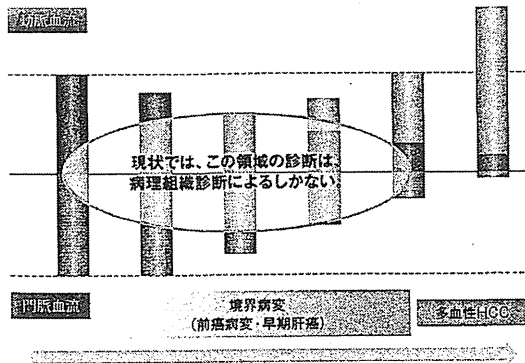
ため、ほぼルーチンに動注CTによる画像評価を施行してきた。このため、乏血性早期肝細胞癌やCTAPにて濃染する結節について知見を得る機会に恵まれた。

a) 肝細胞癌境界病変における門脈血流の変化

癌はあまねく遺伝子異常の蓄積より生じるものであるが、その個々の診断に遺伝子検査を使用できる現状には至っていない。したがって、病理組織検査がgold standardとなるが、形態や画像による診断がそれに追従する。肝細胞癌は、大腸癌等と同様に多段階発癌の形式をとると考えられており<sup>10)</sup>、遺伝子変化や病理学的変化および画像変化などについて、それぞれ断片的に証明されている<sup>11)12)</sup>。血流変化についてはHayashiらがCTHAおよびCTAPを用いた詳細な検討から図4のようなシエマを提唱し、広く認知されるに至ってきた<sup>13)14)</sup>。すなわち、肝細胞癌脱分化のシークエンスにおいて、最初に起きる血流変化は既存の動脈血流の減少であり、ついで門脈血流の減少が起きる。これらは腫瘍細胞の増殖に伴い、細胞密度の増大や間質浸潤と表現される既存門脈域の破壊により引き起こされるものと考えられる。次に、血管新生による動脈血流増加がみられ、従来から知られた多血性肝細胞癌へと進行していく。これは、乏血に陥った腫瘍細胞が、HIF 1 $\alpha$ やVEGFなどの因子を介して血管誘導することによって考えられている<sup>15)16)</sup>。

我々は、肝細胞癌脱分化の初期過程において門脈血流が徐々に減少することに着目し、減少の程度を詳細に調べることで脱分化を推定できないか検討した<sup>17)18)</sup>。本稿では詳細を割愛するが、門脈血流の低下

図4 多段階発癌における血流変化のシエマ



脱分化の進行とともに、以下のステップをたどると考えられている。1)まず、既存の動脈血流が低下し、2)次に、門脈血流が次第に低下する。3)腫瘍性の新生血管が増生してくると、動脈血流が再び増加し、多血化とともに門脈血流の流入は見られなくなる。

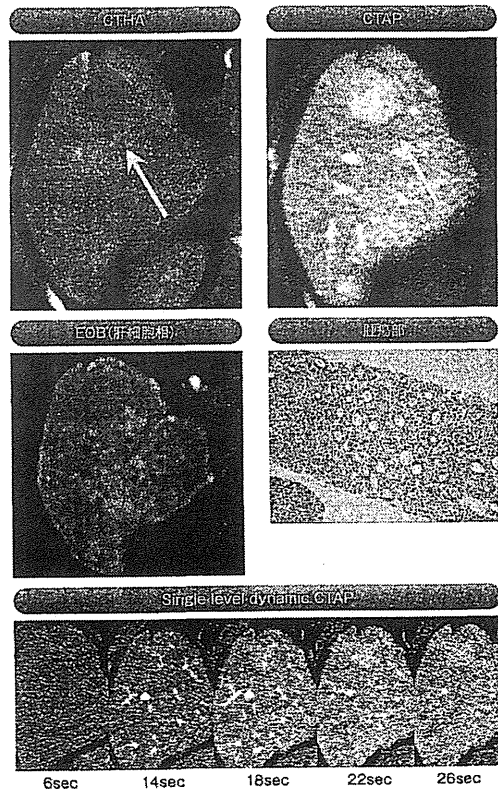
(Hayashi M et al: AJR 172:969-976, 1999 より改変)

する程度を数値化して病理組織像と対比したところ、中等度以上の低下(およそ6割以下に低下)がみられた症例ではほとんどが癌と診断された。一方、軽度低下が観察された症例群においても、すでに癌であった確率が高かった。すなわち病理学的に癌と診断される初期段階まで門脈血流は保たれる傾向が強く、門脈血流の低下を指標に画像検討していたのでは、病理学的な癌化の瞬間(異型性結節と癌の分離)を捉えることはできないと考えられる。しかしながら見方を変え、中等度以上の門脈血流低下が確認された症例は、ほぼ間違いなく病理学的には癌の範疇に属するといえるため、臨床的な治療介入のタイミングを考える上では実際的であり、高い有用性をもつと考えられる。

b) CTAPにて濃染する結節

上記検討をする中で、あるいは多数症例の動注CT像を見ていく中で、本来減少~欠落すると思われる門脈血流が増加している腫瘤を観察することがある(図5)。

図5 CTAPにて濃染する肝細胞癌の1例



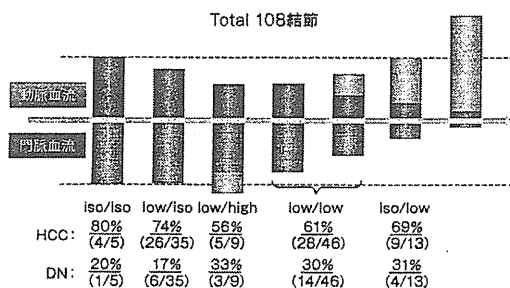
CTHAでは低吸収を呈し、CTAPにて高吸収を呈する。Single level dynamic CTAPでは、門脈血の流入と共に徐々に濃染される像が確認できる。EOB-MRI肝細胞癌相では淡い低信号を呈し、病理組織から角腺管構造を伴う高~中分化肝細胞癌と診断された。



これらの腫瘍に共通することは、動脈血流が低下していることであり、同時に撮像したCTHAでは低吸収像として描出される。CTAPにて濃染する結節には大きく分けて2群が存在し、肝細胞癌多段階発癌の1ステップとしてdysplastic noduleを含む境界病変から高～中分化肝細胞癌までの1群と、過形成を呈する良性結節の1群である<sup>18)</sup>。これは、多血性腫瘍に肝細胞癌とFNHやFNH-like noduleのような過形成結節が存在することに類似する。虚血状態や血流の不均等分布に導かれ、乏血状態を解除しようとする生体反応と理解することができ、多血性肝細胞癌やFNHでは動脈性新生血管が、CTAP濃染結節では門脈性新生血管が発達したものと思われる。

4. 動脈血流減少を指標とした乏血性肝細胞癌の検出  
 前述したように、肝細胞癌脱分化のシーケンスにおいて、最初に起きる血流変化は既存の動脈血流の減少であるとされている<sup>13)14)</sup>。従って、動脈血流の減少を詳細に検討することは、早期肝癌の拾い上げにとって有用と考えられ、当院でもこれらの疑い症例に対して動注CTによる検討を積極的に行ってきた。当院で病理組織を検討しえた境界病変108結節のデータを示す(図6)。これらのうち、CTHAにて動脈血流の低下をきたしていることに着目して症例を拾い上げると、非多血性肝細胞癌72症例のうち59症例、すなわち82%の症例を癌として拾い上げたことになる。病理組織診断にとって替わるものではないが、疑い病変の拾い上げとしては、十分な精度を発揮してきたと思われる。なお、動注CTにて拾い上げられなかった症例は、当時USのみで指摘されたものであるが、最近ではEOB-MRIで指摘されるも動注CTにて指摘しえない結節がみられる。これらについては、次項にて述べる。

図6 非多血性腫瘍における動脈・門脈血流の評価



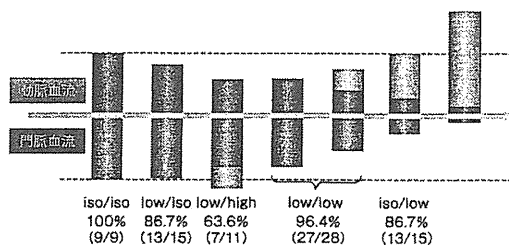
組織診断をしえた108結節において、HCC、DNであった頻度を、CTHA/CTAPのパターン別に示す。動脈性血流の減少を指標に検出した場合、乏血性高分化HCCの82% (59/72結節)を拾い上げられていることになる。

## Gd-EOB-DTPA造影MRIの出現による役割の変化

2008年に本邦において保険収載されたGd-EOB-DTPAによる造影MRIは、血流診断に加え、肝細胞としての働きの一つである取り込み機能を評価し画像化する画期的なmodalityである。機能評価画像としては、肝細胞膜に存在するアジアロ蛋白受容体の機能によるシンチグラムや、Kupffer細胞の数や機能から評価するSPIO-MRIなどが以前より存在したが、腫瘍の存在診断としての利用には十分といえないものがあつた。EOB-MRIの詳細は他稿に譲るが、注目すべき特徴の一つは、境界病変の描出である。前項でも述べたが、肝細胞癌多段階発癌における早期肝癌の拾い上げは重要な課題であり、より簡便に拾い上げうるmodalityとしてのEOB-MRI肝細胞画像の出現はepoch-makingと言わざるを得ない。EOB-MRI肝細胞相にて低信号を呈した乏血性境界病変の動注CT所見と組織学的検討について、2010年11月時点のデータを図7に呈示する。

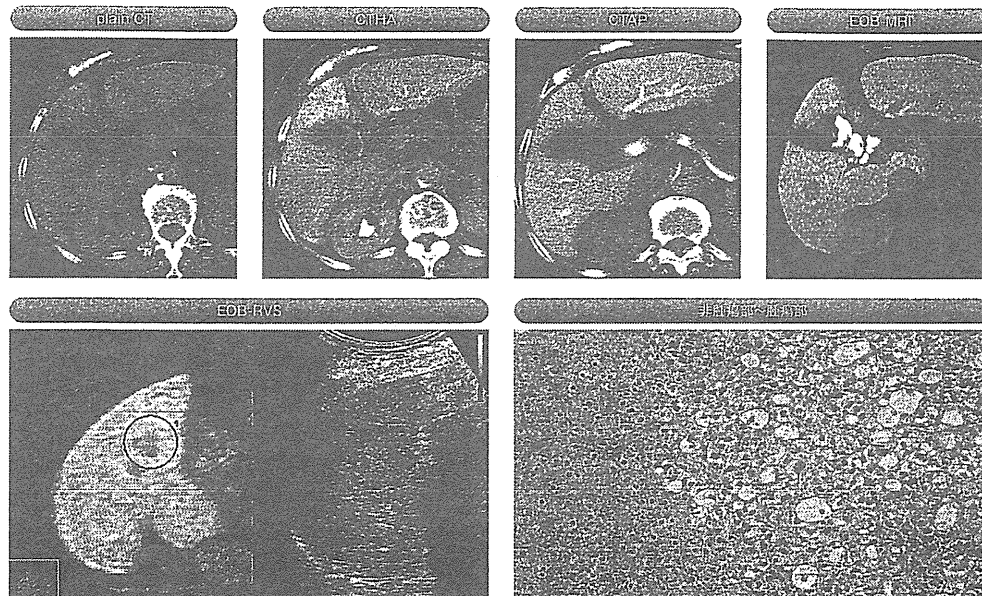
- 1) 組織学的検討をしえた78結節のうち69結節が肝細胞癌であった。CTHA/CTAPパターン別の内訳では、iso/iso: 9/9 (100%)、low/iso: 13/15 (86.7%)、low/high: 7/11 (63.6%)、low/low: 27/28 (96.4%)、iso/low: 13/15 (86.7%)が肝細胞癌であった。CTAPにて高信号を呈する結節には、前述のごとく過形成結節を含むため、肝細胞癌である確率が低くなるが、その他のカテゴリーでは、概ね高い確率で肝細胞癌であった。
- 2) 特記すべきは、CTHA/CTAP: iso/ isoの結節、すなわち動注CTでは検出できない腫瘍で、EOB-MRI

図7 EOB-MRI肝細胞相低信号を呈した乏血性肝細胞性腫瘍が肝細胞癌であった頻度(CTHA/CTAP pattern別)



EOB-MRI肝細胞相にて低信号を呈した78結節中、69結節が肝細胞癌であった。一方、CTHA/CTAPにて検出された69結節の内、60結節が肝細胞癌であった。EOB-MRIにて拾える乏血性高分化HCCの多くは、CTHA/CTAPにて拾えていることがわかる(60/69, 87%)。

図8 EOB-MRI肝細胞相にて低信号を呈し、動注CTにて検出されなかった肝細胞癌



血流画像では指摘しえない腫瘍であったが、EOB-MRI肝細胞相では取り込みの低下が観察された。USでも不明瞭であったが、EOB-MRI肝細胞相をレファランスとしたRVSと対比しながら針生検を施行した。非腫瘍部との境界を示す。被膜をもたず、置換性発育を示す高分化肝細胞癌と診断された。

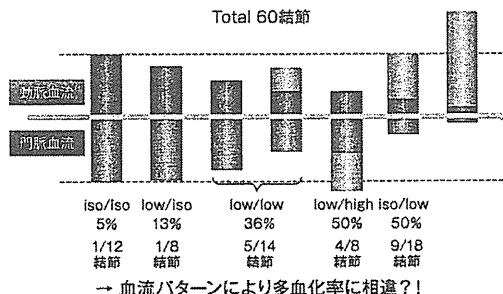
肝細胞相のみで検出可能なものがほぼ全例肝細胞癌であったことである。図8に一例を示す。今まで動注CTは、肝腫瘍の画像診断におけるgold standardとされてきた。Gold standardとされてしまうと、そのmodality自身の欠点は見えてこない。EOB-MRIの出現にて、早期肝癌における血流診断と病理組織診断のわずかなずれが見えてきたことになる。

### EOB-MRIに勝る臨床的有用性?

乏血性肝細胞癌は、肝腫瘍を専門に取り扱う一部の専門医の間で議論されてきたが、EOB-MRIが臨床応用されてからは、広く認知されるに至った。EOB-MRIの最も大きな功績と考えられる。しかしながら、EOB-MRI肝細胞相による診断では、今まで詳細に検討されてきた動脈門脈血流パターンによる分類を無視した包括的診断となってしまう。はたして今まで検討されてきた詳細な血流診断は無駄なのであろうか。

EOB-MRI肝細胞相にて低信号を呈する乏血性境界病変は、図7に示したごとく、CTHA/CTAP: low/highの症例を除いて、いずれも9割程度以上の症例が肝細胞癌と診断され、病理組織学的診断においての差異には

図9 EOB-MRI肝細胞相低信号を呈した乏血性肝細胞性腫瘍における自然経過観察中の多血化率



CTAPにて濃染する結節は、血管新生を起こしはじめているという捉え方から上記の位置付けとした。血流診断において、より脱分化が進行していると思われる群ほど、すなわちグラフにおいて右に向かうほど多血化する頻度が増加している。

乏しかった。しかしながら、これらの生物学的悪性度を検討するため、自然経過観察症例における多血化率を検討すると、以下のような結果が得られた(図9)。血流診断において、より脱分化が進行していると思われる群ほど、すなわちグラフにおいてiso/iso→low/iso→low/low→low/high→iso/lowと、右に向かうほど多血化する頻度が増加している。これは、すなわちEOB-MRI肝細胞相において低信号を呈するとひとくりにされた乏血性境界病変にもmalignant potentialの違いが存在することを意味し、動注CTによる血流診断がそれを

解明する手掛かりと理解することができる。CTAPにて濃染する腫瘍は、乏血というバックグラウンドを基盤に門脈血流が新生増多してきたという観点から、新生血管の出現するタイミングとしての位置付けにしたが、血管新生を始めた群において動脈性多血化率が高いというのは概ね理解に難くない。癌細胞の悪性度は遺伝子異常の多寡や種類により規定されると思われるが、肉眼的病理組織分類では判別しきれない要素があり、分子生物学的手法を用いた組織診断などによる解明が進められている<sup>19)20)</sup>。このような現状においては、詳細な血流診断も悪性度を判定する一助となっていると思われる。

## おわりに

異型性結節はすでにmonoclonalな増殖を呈することが示されており<sup>21)22)</sup>、高度異形成結節と乏血性高分化肝細胞癌を分類することの意義を見直す必要も感じるが、癌という診断名にとらわれず、臨床経過における多血化、増大、転移などのイベントとの相関から腫瘍に対する治療介入の是非を考慮する姿勢が必要と考える。乏血性高分化肝細胞癌に対する治療介入のタイミングについては議論があり、多血化や増大といった予後との相関も含め、本抄録集においても別項にて特集されているので御参照いただきたい。

乏血性境界病変に関しては、今やEOB-MRIにて指摘された病変の精査として動注CTがなされる傾向にある。したがって、EOB-MRI肝細胞相画像にて拾い上げられない病変は、それ以上の検討がなされないことが多い。現時点では動注CTにて指摘され、EOB-MRI肝細胞相にて指摘できない結節の報告は少ないが、その理由の一つとして、このようにEOB-MRI肝細胞相画像が乏血性肝腫瘍診断のスクリーニング的役割を担いはじめたことが挙げられる。Gold standardとされてしまうと、それ自身の欠点は見えてこない。今後新しく現れてくるmodalityの長所短所を見極める試金石としての重要性も含め、血流画像の最高峰としての動注CTが果たすべき役割は、まだまだ残されていると感じる。

## まとめ

我々が動注CTを通じて得た知見および使用状況を紹介した。肝腫瘍の診断には、存在診断、血流診断、機能診断、組織診断などがあるが、より正確な診断を求めれば複数のアプローチが必要となり、高リスク群などの囲い込みがある状況ではより少ないアプローチでの診断が可能と考えられる。多血性肝細胞癌の存在診断としては、他のmodalityの精度が向上しているとはいえ、動注CTはやはり最高峰の診断能をもちgold standardといえるであろう。したがって、手術適応の決定も含め、差し迫った治療の必要性の決定には最も優れていると考えられる。一方、乏血性境界病変の診断においては、侵襲の少ないEOB-MRIに譲るところは大きいですが、血流パターンの詳細な検討から予後予測できる可能性も含め、未だ検討すべき課題が残されていると思われる。

3  
1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22

状況を  
診断、  
診断を  
スク群  
コーチ  
存在  
ると  
らgold  
応の  
は最も  
の診断  
ころは  
非でき  
ている

<文 献>

- 1) Ueda K, Matsui O, Kawamori Y et al: Hypervascular hepatocellular carcinoma: evaluation of hemodynamics with dynamic CT during hepatic arteriography. *Radiology* 206: 161-166, 1998.
- 2) Terayama N, Matsui O, Ueda K et al: Peritumoral rim enhancement of liver metastasis: hemodynamics observed on single-level dynamic CT during hepatic arteriography and histopathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr* 26: 975-980, 2002.
- 3) 喜多竜一、西島規浩、中辻正人 他: 腫瘍血洞から直接類洞に流出する血行路とコロナ様濃染の出現についての考察. *肝臓* 48: 246-248, 2007.
- 4) Kitao A, Zen Y, Matsui O et al: Hepatocarcinogenesis: multistep changes of drainage vessels at CT during arterial portography and hepatic arteriography radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 252: 605-614, 2009.
- 5) 山本雅一、有泉俊一: 濃染する肝内胆管癌の検討. *Liver Cancer* 16: 1-6, 2010.
- 6) 喜多竜一、竹田治彦、赤穂宗一郎 他: 胆細管癌成分を有し、濃染する胆管細胞癌の1例. *Liver Cancer* 17: 82-91, 2011.
- 7) 中島 収、田口 順、隈部 力 他: 混合型肝癌の画像と病理. *消化器画像* 5: 491-498, 2003.
- 8) 上田和彦、松井 修、蒲田敏文 他: 特殊な肝細胞癌—硬化型肝癌. *消化器画像* 5: 475-478, 2003.
- 9) Kurogi M, Nakashima O, Miyaaki H et al: Clinicopathological study of scirrhous hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 21: 1470-1477, 2006.
- 10) Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR et al: Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 319: 525-532, 1988.
- 11) Oda T, Tsuda H, Sakamoto M et al: Different mutations of the p53 gene in nodule-in-nodule hepatocellular carcinoma as an evidence for multistage progression. *Cancer Lett* 15: 197-200, 1994.
- 12) Kudo M. Multistep human hepatocarcinogenesis: correlation of imaging with pathology. *J Gastroenterol* 44: 112-118, 2009.
- 13) Hayashi M, Matsui O, Ueda K et al: Correlation between the blood supply and grade of malignancy of hepatocellular nodules associated with liver cirrhosis: evaluation by CT during intraarterial injection of contrast medium. *Am J Roentgenol* 172: 969-976, 1999.
- 14) Hayashi M, Matsui O, Ueda K et al: Progression to hypervascular hepatocellular carcinoma: correlation with intranodular blood supply evaluated with CT during intraarterial injection of contrast material. *Radiology* 225: 143-149, 2002.
- 15) Kanematsu M, Osada S, Amaoka N et al: Expression of vascular endothelial growth factor in hepatocellular carcinoma and the surrounding liver: correlation with angiographically assisted CT. *AJR Am J Roentgenol* 183: 1585-1593, 2004.
- 16) Nakamura K, Zen Y, Sato Y et al: Vascular endothelial growth factor, its receptor Flk-1, and hypoxia inducible factor-1alpha are involved in malignant transformation in dysplastic nodules of the liver. *Hum Pathol* 38: 1532-1546, 2007.
- 17) 喜多竜一、大崎往夫: 肝癌の日常診療におけるCTHA/CTAPは必須の検査か?—一般臨床への応用とサイエンスへの還元. *肝胆脾画像* 11: 33-43, 2009.
- 18) 喜多竜一: 異型結節・早期肝癌の診断、多血性腫瘍への移行「CT-2」. 第16回肝血流動態イメージ研究会シンポジウム記録集: 肝細胞癌多段階発癌の診断. 31-40, 2010.
- 19) Chuma M, Sakamoto M, Yamazaki K et al: Expression profiling in multistage hepatocarcinogenesis: identification of HSP70 as a molecular marker of early hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 37: 198-207, 2003.
- 20) Di Tommaso L, Franchi G, Park YN et al: Diagnostic value of HSP70, glypican 3, and glutamine synthetase in hepatocellular nodules in cirrhosis. *Hepatology* 45: 725-734, 2007.
- 21) Paradis V, Laurendeau I, Vidaud M et al: Clonal analysis of macronodules in cirrhosis. *Hepatology* 28: 953-958, 1998.
- 22) Okuda T, Wakasa K, Kubo S et al: Clonal analysis of hepatocellular carcinoma and dysplastic nodule by methylation pattern of X-chromosome-linked human androgen receptor gene. *Cancer Lett* 164: 91-96, 2001.

第48回 日本肝臓学会総会

# JSH2012

The 48th Annual Meeting of the Japan Society of Hepatology

ランチョンセミナー 1

■ 2012年6月7日(木) 石川県立音楽堂 ■ 共催: 第48回日本肝臓学会総会/MSD株式会社

## C型肝炎に対する 2剤、3剤療法を含んだIFN治療の実際



司会

工藤 正俊 氏 近畿大学 医学部 消化器内科 教授



講演  
1

演者

C型肝炎慢性肝炎治療の新たな展開  
—Y-PERSから—

坂本 穰 氏 山梨大学 第一内科 准教授・肝疾患センター長



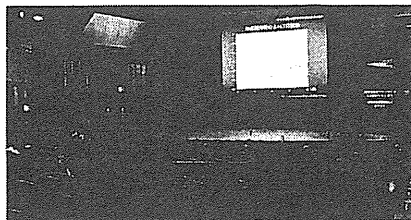
講演  
2

演者

PegIFN/Ribavirin併用療法の  
発癌抑制の検討

大崎 往夫 氏 大阪赤十字病院 消化器科 統括部長

第48回日本肝臓学会総会で開催された本セミナーでは、ペグインターフェロンアルファ-2b (PEG-IFN $\alpha$ -2b; 製品名ペグイントロン) とリバビリン (RBV; 製品名レベトール) にテラプレビル (TVR) を加えた3剤併用療法の有効性と  
その治療予測因子、さらに肝癌発症のリスク  
が高い患者を見極める代替マーカーとしての  
AFP積分平均値の有用性が論じられた。  
司会は近畿大学医学部消化器内科教授の  
工藤正俊氏である。



本記録集に記載されている薬剤の使用にあたっては、各製品添付文書をご参照ください。

講演  
2

## PegIFN/Ribavirin併用療法の 発癌抑制の検討

演者 大崎 往夫 氏 大阪赤十字病院 消化器科 統括部長



### Non-SVR症例に比してSVR症例で 有意に発癌が抑制された

抗ウイルス療法でSVRが得られると、C型慢性肝炎における肝臓の線維化が改善し、肝癌の発生を抑制できることが明らかとなっている。また、non-SVRにおいても、ALTの長期正常化(SBR)を得ることができると発癌が抑制されることも報告されている。さらに、腫瘍マーカーであるAFPは、肝癌の診断のみならず発癌の指標としても、現在注目されている。そこで、当科においてIFN/RBV併用療法を行った症例における効果別累積発癌率を検討するとともに、発癌に関わる各種因子、特にAFPが発癌抑制の代替マーカー(Surrogate Marker)となる可能性について検討した。

対象は2002年1月~2009年3月に当科でIFN/RBV併用療法を行ったC型慢性肝炎512例のうち、治療効果判定と発癌の有無が検討可能な382例。なお、SBRは治療終了後24週時点でのALT正常化(当院ALT基準値:4~44IU/L)とし、ALT値とAFP値については、治療開始から治療終了24週後までに測定した値を積分し観察期間で平均化した積分平均値(以降ALTi, AFPiと表記)に注目した。

対象のSVR率は48.4%

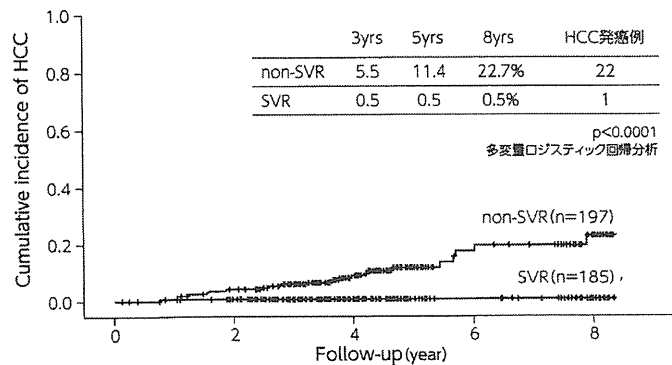
(185例)、SBR率は74.9%(286例)で、non-SVR症例の51.3%(101例)はSBR症例であった。

8年間の観察期間において、SVR症例における発癌例は1例、non-SVR症例では22例で、5年間と8年間の累積発癌率はSVR症例でそれぞれ0.5%と0.5%、non-SVR症例では11.4%と22.7%であり、non-SVR症例に比してSVR症例で有意に発癌が抑制されていた(図1)。また、SBR症例における8年間の累積発癌率は10.2%、non-SBR症例では20.7%で、non-SBR症例に比してSBR症例で有意( $p<0.027$ :多変量ロジスティック回帰分析)に発癌が抑制されていた。

### SVRとAFP積分平均値が 発癌に關する有意な独立因子であった

一方、性別で比較した累積発癌率には有意差は認められなかったが、高齢になるほど累積発癌率は

図1 累積発癌率—ウイルス学的効果別—



大崎往夫ほか、第28回犬山シンポジウム, 2010.



## C型肝炎に対する2剤、3剤療法を含んだIFN治療の実際

高くなり、70歳未満に比して70歳以上で有意 ( $p=0.0390$ : 多変量ロジスティック回帰分析) に累積発癌率は高くなっていた。また、治療前血小板数 (PLT値) が15万/ $\mu\text{L}$ 未満の症例 ( $p=0.0007$ : 同)、A因子が2-3の症例 ( $p=0.0297$ : 同)、F因子が3-4の症例 ( $p=0.0002$ : 同) では、それぞれPLT値 $\geq 15$ 万/ $\mu\text{L}$ 、A因子が0-1、F因子が0-2の症例に比して累積発癌率は有意に高かった。

治療前ALT値については、30IU/L、40IU/L、50IU/Lを境に比較しても有意差はみられなかったが、積分平均値で比較すると、ALTi値が低い症例ほど累積発癌率は低く、特にALTi $\geq 50$ IU/Lの症例はALTi $< 50$ IU/Lの症例に比して累積発癌率の差が大きかった ( $p=0.0002$ : 同)。

治療前のAFP値10.0ng/mLを境に累積発癌率を比較しても有意差はみられなかったが、積分平均値で比較すると、AFPi $\geq 10.0$ ng/mLの症例はAFPi $< 10.0$ ng/mLの症例に比して、有意 ( $p<0.0001$ : 同) に累積発癌率が高かった。

そこで、単変量解析で発癌および発癌抑制に関わる因子を求めたところ、SVR ( $p<0.0001$ )、SBR ( $p=0.0273$ )、年齢 (70歳; $p=0.0390$ )、A因子 ( $p=0.0297$ )、F因子 ( $p=0.0002$ )、PLT (15万/ $\mu\text{L}$ ;  $p=0.0007$ )、ALTi (30IU/L; $p=0.0090$ )、AFPi (10ng/mL;  $p<0.0001$ ) が有意であり、治療前AFP値 (10ng/mL) と治療前ALT値は有意ではなかった。さらに、多変量解析においてはSVR ( $p=0.0432$ ) とAFPi ( $p=0.0500$ ) が有意な独立した因子であった。

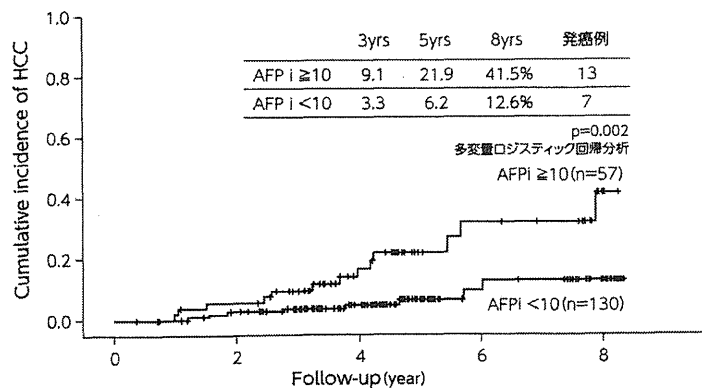
### Non-SVR症例では性別とAFP積分平均値が発癌に關与する有意な独立因子であった

次に、non-SVR症例における発癌に關与する因子を検討した。

Non-SVR症例における累積発癌率を、SBR症例とnon-SBR症例、性別、年齢別 (60、65、70歳を境に比較)、A因子 (2-3と0-1で比較)、F因子 (3-4と0-2で比較)、治療前PLT値 (15万/ $\mu\text{L}$ を境に比較)、治療前ALT値 (30、40、50IU/Lを境に比較)、ALTi (30、40、50IU/Lを境に比較)、治療前AFP値 (10ng/mLを境に比較)、AFPi (10ng/mLを境に比較) で検討したところ、男性 ( $p=0.022$ )、F因子3-4 ( $p=0.023$ )、治療前PLT値 $< 15$ 万/ $\mu\text{L}$  ( $p=0.022$ )、そしてAFPi $\geq 10$ ng/mL ( $p=0.002$ ) の症例は有意に累積発癌率が高いことが明らかになった (図2)。

そこで、non-SVR症例 (197例) における発癌および発癌抑制に関わる因子を単変量解析で求めたところ、性別、F因子、血小板数 (15万/ $\mu\text{L}$ )、ALT (80IU/L)、AFPi (10ng/mL) で、多変量解析では性別 ( $p=0.0053$ ) とAFPi (10ng/mL;  $p=0.0004$ ) が発癌および発癌抑制に關与する有意な独立因子であった (図3)。

図2 Non-SVR例でのAFP積分平均値別累積発癌率



大崎往夫ほか、第28回犬山シンポジウム、2010。

また、AFP値と他の因子との相関関係を検討したところ、治療終了24週後のAFP値(<10ng/mL)は、AFPiと極めて高い相関(r=0.963)を認めた。つまり、全症例およびnon-SVR症例のいずれにおいても、治療終了24週後のAFP値が10ng/mL以下の症例では発癌率が有意に低値であるといえる。また、AFPiは発癌抑制のSurrogate Markerとなると思われた。

**IFN治療によりALT値だけでなくAFP値の低下が認められた**

次に、当科でIFN治療を受けた382例を対象に、治療前と治療中のALT値・AFP値の変化をretrospectiveに検討したところ、ALT値で50IU/L、AFP値で10ng/mL程度の低下がみられた。一方、肝庇護療法を受けた86例を対象にした同様の検討では、ALT値で30IU/L程度の低下がみられたが、AFP値の低下は認められなかった。

**AFP値をPEG-IFN $\alpha$ -2b/RBV併用療法で10ng/mL以下にすることは、肝癌の発生を抑制する上で非常に重要**

当科でIFN/RBV併用療法を行った全症例について総括すると、治療前AFP値が10ng/mL未満の症例(211例)における発癌例は6例(2.8%)であったが、治療前AFP値が10ng/mL以上の症例(110例)では14例(12.7%)であった。しかし、治療前AFP値が10ng/mL以上の症例でも治療によってAFP値が10ng/mL未満になった症例(51例)における発癌例は2例(4.0%)で、治療によってもAFP値が10ng/mL以上の症例(59例)における発癌例は12例(20.3%)であった。つまり、治療前のAFP値が10ng/mL以上でも、治療によって10ng/mL未満になると、発癌率は治療前AFP値が10ng/mL未満の症例とほぼ同等になる。

したがって、C型慢性肝炎患者のAFP値をPEG-IFN $\alpha$ -2b/RBV併用療法で10ng/mL以下にすることは、肝癌の発生を抑制する上で非常に重要と考えられる。

図3 肝発癌に関わる因子 Non-SVR症例(単変量および多変量解析)

因子	単変量	多変量(単変量でp<0.1)		
	p	Risk ratio	90%CI	p
性(男/女)	0.0224	0.274	0.111-0.680	0.0053
年齢(<60/≥60)	0.6650			
年齢(<70/≥70)	0.0890			
Serogroup(I/II)	0.7957			
A因子(0, 1/2, 3)	0.0605			
F因子(0-2/3, 4)	0.0234			
血小板数(<15万/≥15万)	0.0020			
ALT(<30/≥30)	0.1710			
ALT(<50/≥50)	0.0650			
ALT(<80/≥80)	0.0414			
ALTI(<30/≥30)	0.3390			
ALTI(<40/≥40)	0.1528			
ALTI(<50/≥50)	0.0571			
AFP(<10/≥10)	0.1238			
AFPi(<10/≥10)	0.0018	5.128	2.069-12.710	0.0004
HbCAb(+/-)	0.9528			

大嶋往夫ほか. 第28回犬山シンポジウム, 2010.

第48回 日本肝臓学会総会

JSH2012

ランチョンセミナー 1



MSD

製造販売元【資料請求先】

MSD株式会社

〒102-8667 東京都千代田区九段北 1-13-12 北の丸スクエア  
<http://www.msd.co.jp/>

2012年7月作成  
PEG1258109-0713

# SORAFENIB PRACTICE BOOK

監・編集

市田 隆文

順天堂大学医学部附属静岡病院消化器内科教授

## Sorafenib 治療の実践!!

多数症例の使用経験を踏まえた  
治療の実践と問題点の解決を示す

アーグメティア



## Sorafenib 治療の現状と問題点

Sorafenib Treatment: Current Status and Issues

Key Words: 肝細胞癌治療・Sorafenib・効果予測因子・Sorafenib投与開始量・RECIST

大崎 往夫

大阪赤十字病院 消化器科

【要旨】進行肝癌の治療として Sorafenib が導入されて3年が経過した。これまでの殺細胞性抗癌剤とは異なる機序と副作用をもつ分子標的治療は、肝臓内科医にとってもはじめて経験であり、手探りでの導入が実状であった。すでに15,000例近くに投与されているが、治療法の詳細に関しては必ずしもコンセンサスは得られてはいない。後発の薬剤の開発が進んでおらず、今後3年間は、時には劇的な効果を示すが、総じて奏効率は低く、特異的な強い副作用を有するこの薬剤をいかに使いこなすかが重要な課題となっている。投与量、治療効果とその評価、治療対象の選定、副作用の防止と管理など、治療における極めてプラクティカルな問題について現状のコンセンサスと課題についてまとめた。

### はじめに

癌の3大治療法は手術、化学療法、放射線照射である。しかし肝細胞癌においては、第1の柱である手術は同じであるが、後の2つはカテーテル治療、穿刺局所療法であり他臓器癌とは大きく異なる。肝細胞癌に対しては有効な抗癌剤がなく、腫瘍に限局した放射線照射が難しかったためである。第2の柱であるカテーテル治療(肝動脈塞栓療法)は80年代に本邦にて開発され<sup>1)</sup>、切除不能な進行肝癌の治療法として急速に拡がった。第3の柱、穿刺局所療法もやはり90年代に本邦にて開発されたエタノール局注療法<sup>2)</sup>が先駆けであり、2000年代に入りラジオ波凝固療法が欧米より導入され小型肝癌の標準的治療として浸透した<sup>3-5)</sup>。

他方、2000年代以降、癌細胞と正常細胞の違いをゲノムレベル・分子レベルで解明し、癌の増殖や転移に必要な分子を特異的に抑えることを目的とした創薬・分子標的療法において長足の進歩があった。肝細胞癌治療においても multikinase inhibitor である Sorafenib が開発され、多数例を対象とした無作為化比較試験にて全生存率と無増悪期間改善のevidenceが示され<sup>6)</sup>、2009年本邦においても手術不能で局所療法の対象とならない肝癌の治療薬として認可された。

肝癌治療にたずさわる臨床医にとって本格的な化学療法は初めてのことであり、またこれまでの殺細胞性抗癌剤とは異なる機序と副作用を有する分子標的薬治療は、時に得られる劇的な治療効果とともに、特異的な強い副作用に驚き、手探りで治療していたのが実状であった。

まさにその時期2000年1月、各施設の経験の交流と共有を目的として分子標的研究会が発足し2012年6月に第6回を迎えた。製造販売元であるバイエル薬品(株)によると2012年8月1日までの約3年間に投与が事前登録された症例数は14,256例となっている。この数値は第18回全国原発性肝癌追跡調査(2004～2005年)の無治療例を除く全治療例数16,598例(切除5,968例、局所療法5,500例、塞栓療法5,693例、他1,095例)<sup>7)</sup>に匹敵するものであり、多数の治療例が集積されている。しかしながら治療施設数も1,621施設に上っており、個々の施設での例数は限られている。実際の投与方法、副作用のコントロール法などにおいてはまだまだ手探り状態が続いているのが実態である。

他方Sorafenibに続く分子標的薬開発は数多くの試験が施行され、高い期待を持たれていたが、目立った進捗を見せていない。1st line薬剤としてSorafenibとhead to headの比較試験をしていたSunitinib、Linifanibは、2011年にいずれもnegative studyとなった。また1st line、2nd line、TACE adjuvantの3試験を進めていたbrivanibも昨年12月2nd line試験が、本年7月1st line試験の結果が公表されいずれも有効性を示すことができず、TACE adjuvant試験も8月に新規登録をクローズし、Brivanibの開発は中止となった。他に1st lineとしてE7080、Dovitinibなど、2nd lineとしてEverolimus、Ramucirumabなど、またTACE combinationとしてTSU-68が開発中であるが、実臨床に出てくるにはまだかなりの時間を要する。現段階でわれわれ臨床医が手にしている分子標的薬はSorafenibのみである。今後少なくとも3年間は、時には劇的な効果を得ることができるが、総じて奏効率は低く、副作用の強いこの唯一の武器をいかに上手に使っていくかということが臨

床的な課題となっている。

これらの状況を鑑みて第6回研究会会長の市田隆文先生は“Sorafenib治療の実践—多数症例の治療経験をふまえた治療の実践と問題点の解決を示す—”とのタイトルでパネルディスカッションを企画された。本パネルではSorafenib治療の実状と問題点を明らかにし、その対処法について添付文書では表されない、極めてプラクティカルな指針を示すことにあった。

## 2 治療効果に関して(表1)

直接腫瘍効果に関してはSharp試験<sup>8)</sup>では299例の投与例でCR;0例、PR;7例(2.3%)のみであったがSDは211例(71%)で、病勢制御率は73.3%と高率であった。主要評価項目である全生存率はプラシーボの7.9カ月に比して、10.7カ月と有意な改善を認めた。

他方本邦ではこれまで本研究会においても1例、2例ずつではあるが、かなりの数のCR、PR例が報告されている。肝臓学会誌に掲載された神奈川多施設共同研究からの初期経験の報告<sup>9)</sup>では76例中CR、PRがそれぞれ2例、3例で奏効率6.6%、大阪赤十字病院の報告<sup>9)</sup>では56例中CR、PRがそれぞれ1例ずつで奏効率3.4%(その後110例の段階で奏効率5.5%)となっている。第6回分子標的研究会パネルでは比較的経験症例の多い施設(国立がん研究センター東病院127例、近畿大学188例、武蔵野赤十字病院108例、大阪大学関連多施設224例、久留米大学関連多施設133例、杏雲堂病院78例、九州医療センター78例)からの報告を受けたが、奏効率は4.6%から9%であった。特定使用成績調査第2回中間報告書<sup>10)</sup>では1,006例の検討においてPR以上が4.5%(評価された692症例のみを対象とすると6.6%)であり、奏効率はお