

表1 有効性まとめ—治験/市販後における有効性—

	市販後			治験	
	治験 日本人 (n=369)	市販後調査 日本人 (n=1,049)	GIDEON 2 [®] PA 日本人 (n=161)	SHARP Sorafenib [®] 日本人 (n=299)	Astra-Pacenic Sorafenib [®] 日本人 (n=149)
OS (中央値, 月)	10.7	9.3	9.3	10.7	6.5
PFS (中央値, 月)	3.0	—	2.6	—	—
TTP (中央値, 月)	—	—	3.3	5.5	2.8
治療成功期間 (中央値, 月)	2.1	2.2	3.0	5.3	3.1
1日用量 (中央値, mg)	—	600	489	797	795
完全奏効 (%)	0.3	0.8	—	0	0
部分奏効 (%)	7	3.7	—	2	3.3
安定 (%)	41	31.2	—	71	54

OS: Overall survival, PFS: Progression-free survival, TTP: Time-to-progression

* 平成23年度厚労科研費 肝がんの新規治療法に関する研究班
市販後調査: 特定使用成績調査 第2回中間報告

おむね5～6%ぐらいであると思われる。多くの症例が、それまでRFAやTACEを繰り返し施行してきたものであり、sharp試験の対象より条件は不利だと思われるが、奏効率はsharp試験よりやや良好となっている。

全生存率(生存期間中央値)は前述の神奈川の報告では8.1カ月⁹⁾、特定成績調査調査で9.4カ月¹⁰⁾、パネルディスカッションの報告では8.8カ月から15.6カ月であった。これもやはり多くがRFAやTACE不耐となった症例を対象としているが、sharp試験と同等もしくはそれより良好な結果であった。近畿大学、九州医療センターではいずれも15.6カ月と良好な結果を得ているが、進行度の比較的早い段階、あるいは肝機能のよい段階で投与している症例が含まれていることも要因の一つと考えられた。他療法failureとなる前に、まずSorefenibを導入し不耐となれば、他療法へ移行することも治療法選択の考え方の一つであることが示された。

3 有害事象とそのコントロール

Sorafenibの作用機序はこれまでの細胞障害性抗癌剤とは全く異なるものであり、副作用も特異的である。またその頻度も高い。Sharp試験では80%以上、本邦の特定使用成績調査でも90%以上に認めている。手足皮膚症候群、下痢、高血圧、肝機能障害、食欲減退などが主たるものである。Sharp試験との比較における特徴はsharp試験では肝障害の頻度はGradeに関わらず1%未満であったが、本邦では28%に認め、SAEの頻度も14%と高く、手足皮膚症候群とともに副作用中止の主たる要因の一つとなっていることである(表2)。大阪大学関連多施設、久留米大学関連多施設の報告では副作用中止のそれぞれ12%、9.8%が肝障害によるものであった。

使用経験の蓄積と副作用コントロール、投与方法の工夫により、分子標的治療導入の頃に比して重篤な副作用が減少し、そのことによる中止

表2 安全性まとめ(副作用)—治験/市販後における安全性—

発現率 (%)	市販後				治験					
	腫瘍学 治験 (n=282)		非腫瘍学 治験 (n=1,025)		CIDEON-2/1A (n=157) 日本人10例を含む		SHARP (n=299)		Asianscific (n=145)	
	Any G	G3/4	Any G	G3/4	Any G	G3/4	Any G	G3/4	Any G	G3/4
手足症候群	49	10	46.8	3.1	24	5	21	8	45	11
下痢	35	4	23.8	2.0	25	3	39	8	25	6
高血圧	31	10	20.4	0.3	7	2	5	2	19	2
食欲不振	28	4	14.4	2.6	9	1	14	<1	13	0
皮疹・落屑	24	3	19.7	3.4	12	3	16	1	20	<1
疲労	22	2	3.7	0.3	14	4	22	4	20	3
脱毛	19	—	9.8	—	6	—	14	—	25	—
悪心	9	1	3.7	0.2	6	<1	11	<1	11	<1
肝機能障害	—	—	28.2	14.4	11	<3	<1	<1	<1	0

SAE : Serious adverse event

*平成23年度厚労科研費 肝がんの新規治療法に関する研究班
市販後調査：特定使用成績調査 第2回中間報告

は少なくなっている。国立がんセンター東病院では手足症候群の発現率は69%あっても、医師、看護師、薬剤師が連携したteam “nexavar”の取り組みにより、同副作用による投与中止例が1例もないことは注目すべきである。薬剤の特性から一定の率の副作用・合併症が起こることは避けられないことであるが、医師・患者双方において副作用の理解と対策をとることにより、副作用中止を減らし得るものであり、薬効を最大限引き出すことが可能となる。

4 適切な投与対象の選別

Sorafenibの適応は肝機能がChild-Pugh A、切除不能で局所療法の対象とならない進行肝癌患者である。治療アルゴリズムに基づけば肝外病変のあるものは無条件に対象となる。肝外病変のないものではまず対象となるのは脈管浸

潤のあるものである。Vp1,2では切除やTACEも選択肢となるが、Vp3,4では持続肝動注がSorafenibが選択肢となる。脈管浸潤陽性例ではSorafenibの効果が低く、他方持続肝動注は早期の効果判定が可能であり、奏効率も高いことから動注治療に積極的な施設ではまず持続肝動注(インターフェロン+5FU, Low dose FP)をしている(杏雲堂病院)。他方腫瘍径3cm以下、3個以下の基準を超える進行例に対しては一般にまずTACEが施行されており、TACE不能、不応例がSorafenibの対象となる。治療対象として大きいこの集団の対処が大きな論議となっている。TACE不能に関しては施設の体制、技術レベルに依存する側面が強い。またTACE不応の判断も幅広い。2度のTACEで効果のないものが不応と定義されているが、これも技術レベルに大きく左右され、またTACEに用いる薬剤も関係してくる。カテーテル治療を得意と

する施設では、可能な限りTACEを繰り返すため不応の判断が遅れる。他方TACEの頻回繰り返しは肝予備能を低下させSorafenibの導入もできなくなる。そのため分子標的治療に重きをおく施設では早期に不応の判断をすることとなる。自施設で得意とする治療法を優先させながらも、分子標的薬の効果を発揮し得る集団の評価と導入時期を考慮した治療法の選択が求められる。

⑥ 投与開始容量, 投与期間

投与開始量に関しては、大きく2つの見解がみられる。添付文書に従い800mgとするものと、高度な副作用と高い減量、中止率に鑑み減量開始とするものである。前者の立場はSorafenibの効果に関してevidenceがあるのは800mgであり、その量で開始されるべきと考えている。国立がんセンター東病院ではintensiveな副作用管理により副作用中止を抑制できておりほとんどの症例で800mgでの開始が可能であったことが紹介された。また近畿大学消化器内科からも減量で開始し増量していくよりも、通常量で開始し副作用出現時に減量していく方が患者さんが受け入れやすいとの意見が述べられた。しかし逆に800mg投与で強い副作用が出ればその後の治療の継続そのものが難しくなるため減量開始の方が投与の継続をしやすいとの意見もある。実際の臨床現場では近畿大学においても、3割は減量にて開始されており、原則800mg投与の立場をとる大阪大学関連多施設の報告でも半数以上(53%)で減量開始、80歳以下、50kg以下の症例以外では800mg投与を原則としている武蔵野赤十字病院でも6割が減量開始であった。久留米大学関連多施設の報告では減量開始が62%であ

り、開始用量の違いで予後に差はないこと、九州医療センターの報告でもやはり開始用量の違いによる予後は差がなく400mg投与が推奨された。特定使用追跡調査では800mg開始と減量開始において有害事象の発生率に差はなかったとされているが、減量開始群では服薬期間が800mg開始群の72日に比して46.5日と短く¹⁰⁾、有害事象に限らず中止に至らざるを得ない他の要素が関わっていることが推測される。

いずれの立場においても、evidenceのあるのは800mgであること、800mg開始においては重篤な有害事象発現時には機敏に減量対処すること、他方減量開始の場合でも可能な症例においては増量していくことに関しては、コンセンサスが得られている。前述の神奈川の報告では400mg開始が800mg開始に比して有害事象の発現が少ないこと、実際の平均投与量が550mgであったこと、開始用量による生存期間の差が認められなかったことから、日本人における推奨用量に関する検討の必要性も述べられている⁸⁾。今回の特別調査によると投与対象の体重は58kg(中央値)であり、evidenceとなった欧米の試験(sharp試験)と本邦の実臨床の患者さんとは10kg以上の体重差がある。Sorafenibの本邦への導入においては、drug lagを避けるために、本邦では用量設定となるPhase II試験は施行されず、sharp試験のデータに基づき認可された経緯がある。その意味では今後開始用量の検討のみならず、日本人における適正用量の検討も必要かもしれない。

⑥ 効果予測因子, 効果判定と課題

Sorafenibは時には著効をもたらせるが、他方その有害事象の頻度は高く、重篤である。またその薬価も高額であり、漫然たる使用は医療

経済的にも大きな問題である。そのためまず効果の期待できる対象を事前に選別すること、また投与開始後も投与を継続するか否かを判断するため早期に効果判定することが求められる。

前者に関しては治療効果予測のためのバイオマーカーの探索が意欲的に進められている。しかしSharp試験の解析では、Ang2とVEGFが肝癌患者全体の予後予測因子となることが明らかとされたが、Sorafenibの効果予測のバイオマーカーは何も見いだされなかった¹¹⁾。最近、近畿大学からFGF3/FGF4の増強とSorafenib効果との関係が報告されている¹²⁾。しかし少数例での結果に基づくものであり、今後の検証とより有用なバイオマーカーの探索が求められている。

投与後早期の治療効果判定も重要な課題である。ある程度の有害事象があっても投与を継続するのか、肝予備能が低下する前に早期に中止し他療法へ切り替えるのかの判断が必要となるためである。分子標的薬の登場により、肝癌のような多血性腫瘍においては、直接効果判定基準として従来のRECISTに代わって腫瘍濃染の消失に基づき抗腫瘍効果を判定するmodified RECISTが提案され¹³⁾、すでに多くの臨床試験や実臨床にも用いられてきている。分子標的薬の効果が必ずしも腫瘍の縮小を得なくとも腫瘍濃染の消失が抗腫瘍効果あるいは予後にも反映することを根拠としている。しかしながらmodified RECISTにもいくつか問題点が指摘されている。最も基本的な点であるが、消失した腫瘍濃染がその後再濃染することがしばしばみられ、濃染消失が必ずしも壊死を意味しているのではないこと、乏血性のまま増大進展するものがあること、治療によりしばしば腫瘍および濃染部の形態変化が認められ一方測定では客観性に欠けること、同一症例においても複数の腫瘍ではそれぞれ反応が異なること、さらにそ

もそもmodified RECISTで評価できる対象が限定されること、などさまざまな問題点がある⁹⁾。今後より適確にかつ予後を反映するような効果判定基準の確立が望まれる。また直接効果判定のみならず、投与後の効果予測因子としてのバイオマーカーの検討も必要である。VEGF、AFP、PIVKA2の変動と治療効果との関係も報告されているが、いまだ確立されたものは存在しない。より早期の効果判定と効果予測、予後を反映する効果判定基準とバイオマーカーの確立が望まれる。

References

- 1) Yamada R, Sato M, Kawabata M et al : Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. *Radiology* 148 : 397, 1983
- 2) Ebara M, Ohto M, Sugiura N et al : Percutaneous ethanol injection for the treatment of small hepatocellular carcinoma. Study of 95 patients. *J Gastroenterol Hepatol* 5 : 616, 1990
- 3) Rossi S, Fornari F, Buscarini L : Percutaneous ultrasound-guided radiofrequency electrocautery for the treatment of small hepatocellular carcinoma. *J Intervent Radiology* 8 : 97, 1993
- 4) 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, 2000
- 5) 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, 2001
- 6) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al; SHARP Investigators Study Group : Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 359 : 378-390, 2008
- 7) 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
- 8) 沼田和司, 寺田昌弘, 森本 学, 他 : 神奈川進行肝細胞癌治療における Sorafenib の有害事象 : 減量開始例と推奨用量開始例の比較. *肝臓* 51 : 400-402, 2010
- 9) 竹田治彦, 大崎往夫, 犬塚 義, 他 : 肝細胞癌の分子標的薬治療効果判定における modified

- RECISTの妥当性と問題点～当院での経験より.
肝臓 53 : 147-154, 2012
- 10) ネクサバル特定使用成績調査第2回中間報告書 (http://www.nexavar.jp/unmember/hcc_records_about.html)
- 11) Llovet JM, Peña CE, Lathia CD, SHARP Investigators Study Group : Plasma biomarkers as predictors of outcome in patients with advanced hepatocellular carcinoma. Clin Cancer Res 18 : 2290-2300, 2012
- 12) Arao T, Ueshima K, Matsumoto K et al : FGF3/FGF4 amplification and multiple lung metastases in responders to sorafenib in hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2012 Aug 13. doi: 10.1002/hep.25956. [Epub ahead of print]
- 13) Lencioni R, Josep M, Llovet JM : Modified RECIST (mRECIST) Assessment for Hepatocellular Carcinoma. Seminars in Liver Disease 30 : 52-60, 2010

* * *

特集

肝臓診療の最前線

— 知っておきたい診断・治療の新情報 —

Special Article

肝臓診療ガイドライン

長谷川 潔 國土典宏

わが国における sorafenib の成績と使い方

春日章良 古瀬純司

座 談 会

肝臓撲滅のための新戦略

金井文彦 椎名秀一朗 長谷川 潔 山下竜也

■臨床ノート:症例から学ぶピットフォール

大動脈解離疑いで紹介された後腹膜線維症の1例

大関敦子

■比較で学ぶ病理診断 ミニマル・エッセンシャル

第10回 大腸の鋸歯状上皮性病変

伴 慎一

■目でみる症例

無気肺

川上真樹

■診断力をみかくイメージトレーニング

検診で胆嚢壁肥厚を指摘され精査目的に来院した症例/
胆嚢摘出後から繰り返す上腹部痛を主訴に来院した症例/
激しい上腹部痛, 下肢の紫斑で緊急入院した症例

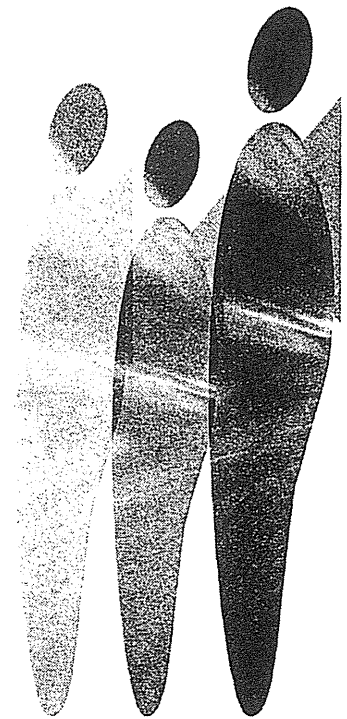
松原三郎

■診療 controversy — medical decision makingのために

臍石のある慢性膵炎の治療

膵管ステントの立場から 瀬座勝志

体外衝撃波結石破砕療法(ESWL)の立場から 笹平直樹



南江堂

《診断とスクリーニング・サーベイランス》 超音波による診断の進歩

大崎 往夫 木村 達 谷口 敏勝*

要 旨

- 肝細胞癌のサーベイランスおよび存在診断における検査法の first line は超音波検査である。
- 肝細胞癌の確定診断はその特徴的な血流動態に基づくものであり、造影検査による早期相における濃染と後期相における灌流欠損である。
- ソナゾイドの登場により造影超音波検査は大きく進歩し、超音波のみでの肝細胞癌の確定診断が可能となった。また defect reperfusion 法の開発は肝細胞癌の診断法としてのみならずサーベイランスにも寄与する可能性をもっている。
- 3D, 4D 超音波の進歩と日常臨床への導入で診断レベルのみならず、超音波誘導下での処置、治療の安全性、確実性の向上が期待される。

超音波検査による肝癌の診断○

超音波検査は CT や MRI のような大がかりな装置を必要とせず、比較的廉価で小型の超音波装置さえあれば、時・場所を問わずに施行することができるきわめて簡便・利便な検査法である。X線被曝や針を突き刺す必要もなく非侵襲的であること、さらに結果をリアルタイムに確認できるなどの特徴をもっており、腹部疾患のスクリーニングとしてきわめて適した検査法である。また、しばしば存在診断のみならず性状診断までが可能となり、精密検査としての側面ももち合わせている。

そのため肝癌の診断においても first line の検査と位置づけられている¹⁾(p401, Fig. 1 参照)。典型的(単純結節型)な肝癌では被膜を有し、内部は heterogenous でしばしば隔壁を伴う。超音波ではこれらの肉眼所見を反映し、周囲は薄い辺縁低エコー帯(halo)、内部は隔壁エコーを伴うモザイクパターン、外側陰影(lateral shadow)、後方エコーの増強(posterior enhancement)を呈する。Fig. 1 の症例は腫瘍マーカー上昇にて紹介された C 型肝硬変の超音波像であるが、S5 に認めた 2.5 cm 大の占拠性病変(space occupying lesion: SOL)はこれらの典型的な所見を呈しており、B モードのみ

キーワード：肝癌サーベイランスアルゴリズム、肝癌診断アルゴリズム、ソナゾイド造影超音波、defect reperfusion 法。

* Y. Osaki(統括部長), T. Kimura(部長)(消化器科), T. Taniguchi(超音波検査室)：大阪赤十字病院(☎543-8555 大阪府大阪市天王寺区筆ヶ崎町 5-30)。

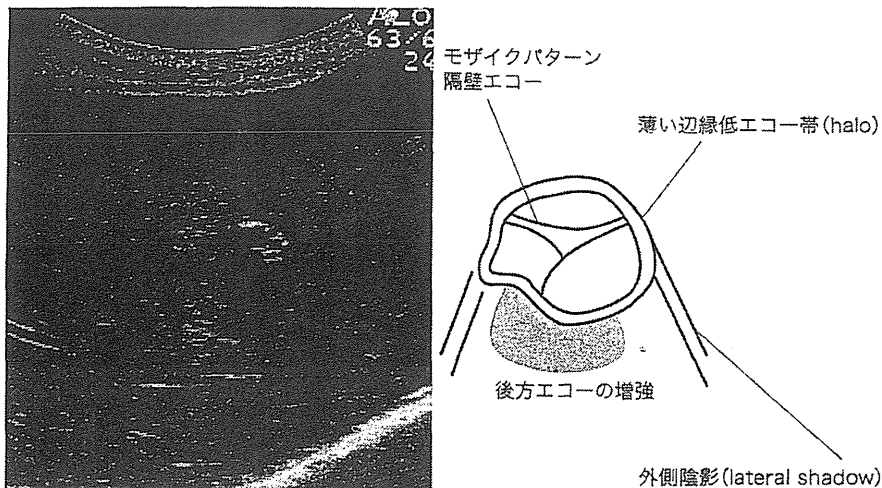


Fig. 1. 超音波検査 B モード

でも肝癌との診断は可能である。しかし、肝癌の肉眼所見はきわめて多彩であり、早期肝癌では内部は均一、脂肪化を伴うものでは高エコーとなり halo の形成はない。周囲浸潤型、塊状型でも辺縁の所見は不明瞭となってくる。また超音波検査は術者の技量と機器のレベルに依存する側面が少なく客観性に乏しい。そのため B モード超音波の主たる目的は存在診断にある。とくにサーベイランスにおいては検出される結節は小さくまだ肝癌の特徴的な所見を備えていないものが多いおさらである。そのため性状診断(肝癌診断)はその特徴的な血流支配に基づく血流診断を基本としている。すなわち造影検査により早期相(動脈相)で濃染し、後期相(門脈相、平衡相、実質相)で灌流欠損(defect)となることである。超音波により存在診断を得て、CT もしくは MRI の造影検査にて典型的な所見を呈するものを肝癌としている。しかし超音波造影剤ソナゾイドの登場により超音波にてもこの血流診断ができるようになり、超音波検査のみでの確定診断も可能となった。

造影超音波とその新しい展開○

2007 年世界に先駆けて本邦にてソナゾイドが認可された。低音圧ではバブルは破壊されず、数

分間にわたり連続送信で血管相を観察することができる。また短時間の高音圧照射によりバブルを破壊し、引き続き低音圧で動脈相を繰り返し観察することが可能となった。さらにソナゾイドは Kupffer 細胞に取り込まれるため血管相のみならず、10 分後以降に安定した後血管相(Kupffer 相)の観察が可能となった。Fig. 2 に前述の症例の造影超音波画像を示す。血管相にて濃染を認め(Fig. 2b)、10 分後の後血管相では造影欠損の低エコーを呈する(Fig. 2c)。

肝癌臨床への造影超音波の導入は、血流診断による確定診断のみならず、早期診断における有用性、あるいは性状診断、さらに再発診断における意義が他のモダリティと比較検討されている。治療面においても B モード超音波では同定が困難であった腫瘍、局所再発部位、治療不十分領域の同定が可能となっており、とくにラジオ波凝固療法(RFA)の支援画像としてその有用性は明らかである²⁾。また高い空間分解能と微細な血管の描出能を有しており治療効果判定においてもその有用性が期待される。肝癌の局所治療後の効果判定に関しては肝癌取り扱い規約では dynamic CT での不染域を、あるいはリピオドール注入例では 1ヵ月以降の CT でのリピオドールの均一な集積を壊

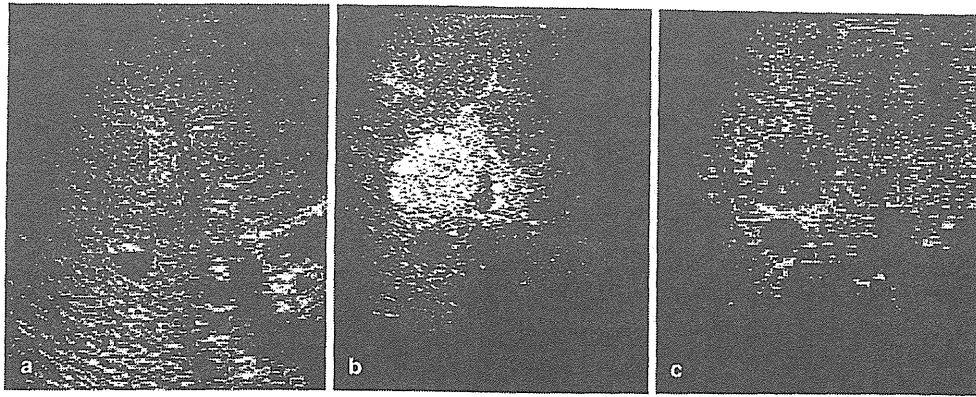


Fig. 2. 超音波検査

a: Bモード(単純)超音波, b: 造影早期相, c: 造影後期相.

死と判断し治療効果を評価することとされている。同基準を補う視点からわれわれは RFA 後の治療効果判定に関して, dynamic CT でより臨床的意義の高いと思われる効果判定基準を提唱し³⁾, また RFA の治療効果判定におけるソナゾイド造影超音波の有用性についても報告してきた⁴⁾。他方, RFA に比して局所再発率の高い経カテーテル治療においては, dynamic CT での壊死判定は必ずしも臨床的には十分とはいえず, 造影超音波による効果判定の有用性が報告されている⁵⁾。

また 10 分後以降に得られる安定した Kupffer image は高い腫瘍の検出能を有しており, これを用いた新しい造影検査テクニックが考案された。Kupffer image において defect を検出し, ソナゾイドを再静注することにより同部が濃染(perfusion)することにより肝癌の診断をするものである⁶⁾ (defect reperfusion method, Fig. 3)。ソナゾイドの特徴を血流診断に最大限生かした方法であり, その臨床的有用性は高い。Fig. 4 に示す例は肝硬変による変形と粗造な実質エコーのため B モードではまったく描出できない S3; 1.2 cm の肝癌である。Kupffer image で defect を検出 (Fig. 4a), ソナゾイド再静注で濃染を確認し (Fig. 4b), RFA 施行。直後の造影超音波検査血管相にて良好な効果が確認された (Fig. 4c)。

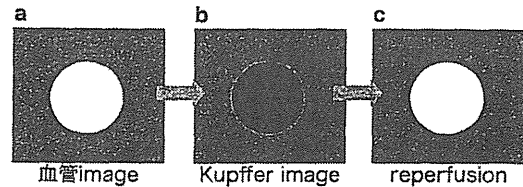


Fig. 3. defect reperfusion method

- a: 血管 image で高エコー(染まる).
- b: Kupffer image で低エコー(抜ける).
- c: ソナゾイド再静注にて, 再び高エコーとなる (reperfusion 陽性).

この安定した Kupffer image では, B モードでは描出できない結節でも Kupffer 細胞を欠如するものでは良好に検出できる。そのため存在診断を目的とするサーベイランスにおいても有用性が期待されている。292 例の肝硬変を対象とした造影超音波の Kupffer image のみを用いたスクリーニングの検討で, B モードでは描出できない 27 結節を検出し, うち 19 結節が肝細胞癌であったことが報告されている⁷⁾。現在サーベイランスとして B モードと造影超音波 Kupffer image とを比較する多施設の prospective control study (SELECTED study) が行われている。その結果によってはサーベイランスガイドラインが書き換えられる可能性がある。

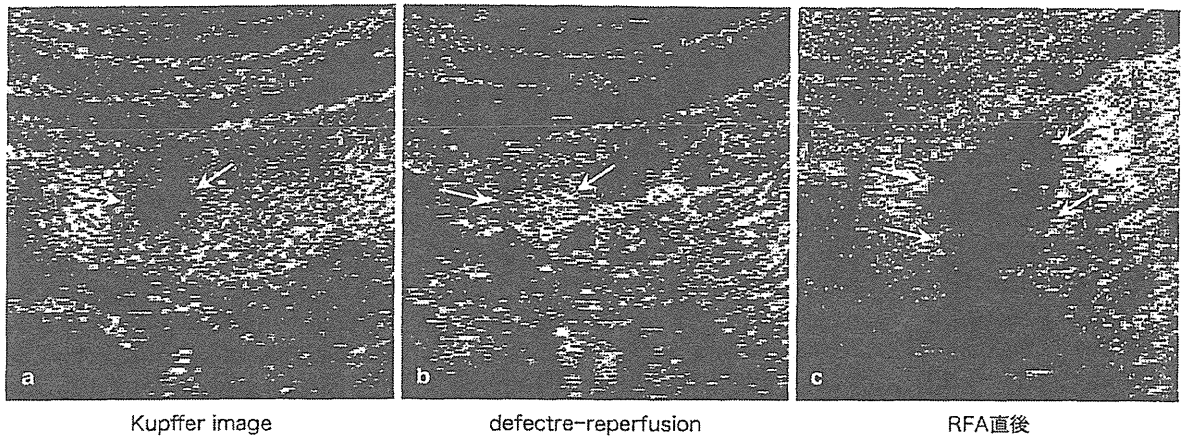


Fig. 4. defect reperfusion method

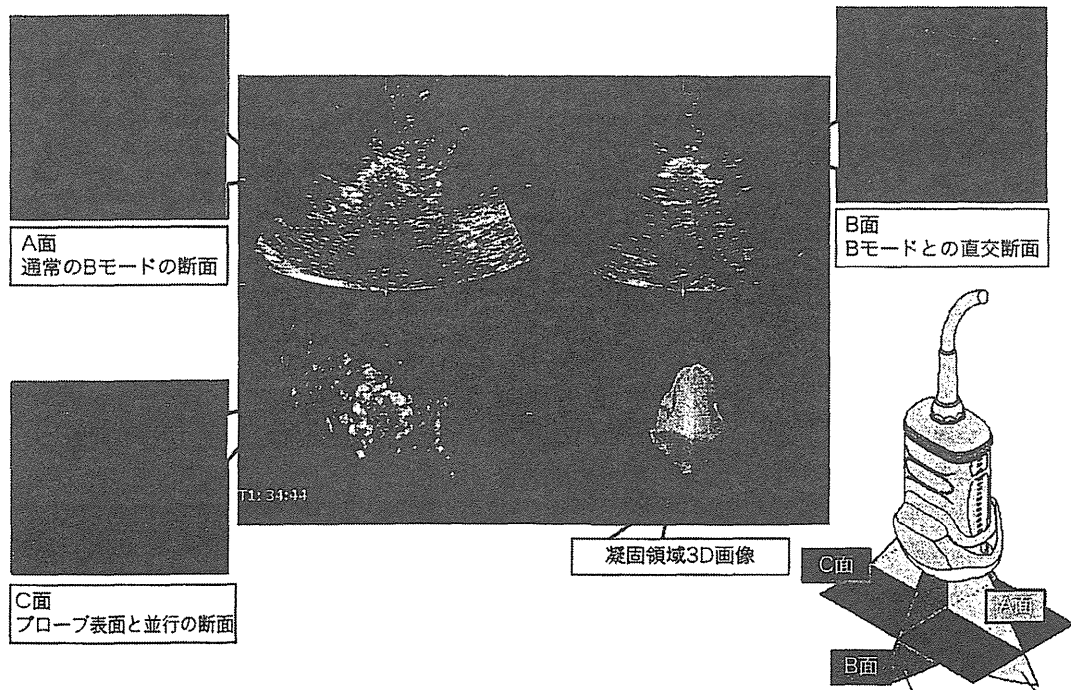


Fig. 5. RFA 施行症例の凝固領域における各断層像と 3D 画像

超音波機器の進歩○

通常の B モード検査法は、プローブから送信された超音波が音響インピーダンスの異なる物質間

の境界で反射し受信する際、受信までの時間を距離に、反射の強さを輝度に変換して画像描出したものである。従来の B モード法では反射された超音波の基本波成分を画像化していたが、近年組織

内を伝播する過程で生ずる高周波成分のうち、主として2次高調波を画像化する手法が開発されTHI(tissue harmonic image)と呼ばれている。THIは高調波を画像化したものであるため、深部感度(penetration)に弱点があったがharmonic技術の進歩により克服され、逆に高調波は音圧の高い部分で発生しやすいことから、THIでは距離分解能の向上、アーチファクトの低減が可能となった。肝腫瘍の診断において検出率、正診率とも向上させている。

また3次元画像は2次元の連続断層画像から構築されるものであり従来retrospectiveに評価されていたが、近年比較的細径で内部に自動でsweepできるプローブ(3Dプローブ)が開発され、演算画像処理速度も向上し、3次元画像をリアルタイムに表示できるようになった(4D超音波)。Fig.5はRFA施行終了時の3D超音波像である。超音波像左上が通常のBモード断層像(A面)、右上がBモードと直行する断層像(B面)、左下がプローブ表面と平衡する断面すなわち穿刺方向と直行する断層像(C面)である。3方向から観察することにより穿刺のズレを補正することが可能となる。また右下は各断層像をトレースすることにより凝固域をボリュームとして示したものであり体積を容易に算出できる。さらに各断面での連続する断層像をまとめて表示することも可能である。4D超音波における空間分解能、リアルタイム性

はまだ満足できるものではない。しかし、装置の改良と技術は確実に進歩しており、きわめて近い将来、超音波による腫瘍の全体像の評価のみならず、周囲臓器との関係、さらには経皮針生検、RFAなどの穿刺処置・治療に活用されその安全性と確実性が向上させることが期待される。

文 献◎

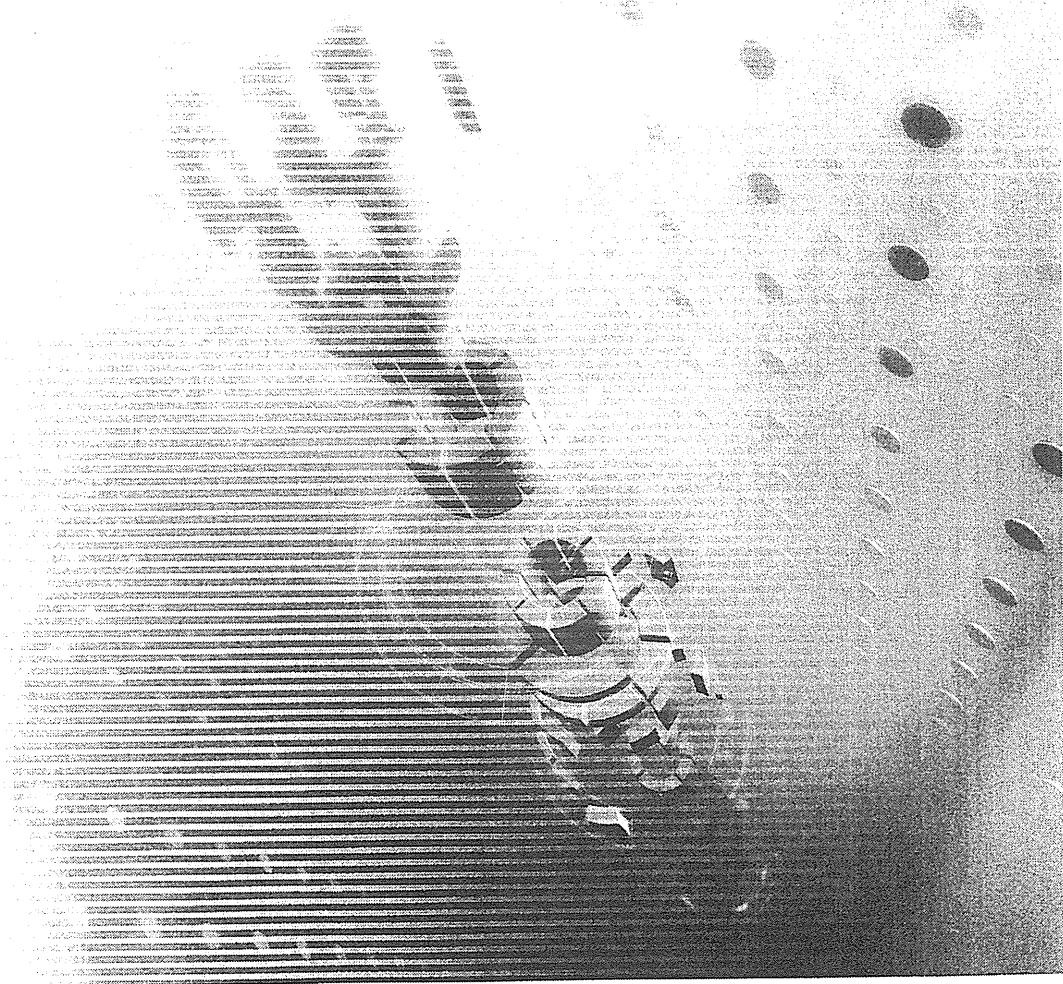
- 1) 肝細胞癌サーベイランスアルゴリズム・診断アルゴリズム。科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン2009年版、日本肝臓学会(編)、金原出版、東京、p10-11, 2009
- 2) Numata K et al: Ablation therapy guided contrast enhanced ultrasonography with Sonazoid for hepatocellular carcinoma lesions not detected by conventional sonography. *J Ultrasound Med* 27: 395, 2008
- 3) Nishikawa H et al: Percutaneous radiofrequency ablation therapy for hepatocellular carcinoma: a proposed new grading system for the ablative margin and prediction of local tumor progression and its validation. *J Gastroenterol* 46: 1418, 2011
- 4) 池田敦之ほか: ソナゾイド造影超音波による肝細胞癌のRFA後治療効果判定: 造影CTとの比較。肝臓 50: 18, 2009
- 5) 坂本 梓ほか: 肝細胞癌に対するTAI, TACE後治療効果判定におけるソナゾイド造影超音波の有用性。肝臓 51: 361, 2010
- 6) Kudo M et al: Newly developed novel ultrasound technique, defect reperfusion ultrasound imaging, using sonazoid in the management of hepatocellular carcinoma. *Oncology* 78[Suppl 1]: 40, 2010
- 7) 工藤正俊ほか: 肝腫瘍診断のNext Stage: ソナゾイド造影: 肝細胞癌のサーベイランスへの応用。肝胆膵画像 13: 13, 2011

別刷

9318-319

The LIVER CANCER JOURNAL

2012.12 Vol.4 No.4



Ⓜ メディカルレビュー社



3以上の肝機能悪化はA群で46例中3例(7%)にとどまるのに対し、B群では47例中21例(46%)に認められ($p=0.001$), B群で有意に肝機能悪化の割合が高かった。多変量解析では腹水あり、Ch-E低値が有意な肝機能悪化予測因子との結果であった(表2)。

2) Child A症例での検討

比較的肝機能がよいとされるChild A症例($n=70$)について同様の検討を行った。Ch-E高値群では41例中1例、Ch-E低値群では29例中10例で肝機能異常を認めており

($p<0.001$)。Ch-E低値は多変量解析にて唯一の独立した肝機能悪化予測因子として抽出された(表2)。

考察

ソラフェニブ治療の予後因子としてChild-Pugh分類や血中AFP値の変動、有害事象の有無などさまざまな因子が報告されている。今回の検討ではソラフェニブ導入時のCh-E低値はソラフェニブ治療における肝機能悪化の危険因子であり、かつ予後不良因子であると考えられた。ソラフェニブ治療を含めた進行肝癌に対する集学的治療において、肝機能

悪化は治療の中断や肝不全への進行など治療経過に重大な影響を及ぼすものと考えられる。Child A症例においても、Ch-E低値の症例に対してはより慎重に経過観察を行う必要があると考える⁴⁾。予後因子や肝機能予後因子については多数の報告があり、今後観察期間と症例数を積み重ねた検討が望まれる。

結語

切除不能進行肝癌のソラフェニブ治療において治療前の血清Ch-E値は肝機能予後および生命予後を反映する鋭敏かつ簡便なマーカーである。

表1. 全生存期間への寄与因子

Variable	No. of pts	OS	P-value univariate	HR	95% CI	P-value multivariate
Total	70	275				
年齢	70>/70<	35/35	301/340	0.833		
性別	男性/女性	57/13	350/290	0.149		
HBsAg	陽性/陰性	14/56	175/340	0.786		
TNM stage	Ⅲ/ⅣA+ⅣB	28/42	350/281	0.132		
BCLC stage	B/C	28/42	350/281	0.163		
CLIP score	0 or 1/2~4	30/40	340/275	0.132		
門脈浸潤	陽性/陰性	12/58	275/340	0.175		
骨転移	陽性/陰性	11/59	145/340	0.010	3.367	0.121~0.730
血清AFP	200</200>	34/36	275/386	0.283		
BIL	>1/1>	22/48	361/281	0.843		
ALB	>3.5/3.5>	34/36	290/301	0.087	0.997	0.436~2.278
AST	>50/50>	36/34	281/334	0.324		
ALT	>50/50>	22/48	340/290	0.786		
Ch-E	>140/140>	41/29	350/150	0.004	2.612	1.174~5.810
PT	>80/80>	42/28	301/290	0.831		
Cre	>1/1>	16/54	340/290	0.702		

表2. 肝障害発現への寄与因子

Variable	No. of pts	P-value univariate	HR	95% CI	P-value multivariate
全症例					
BIL	>1/1>	34/59	0.041	1.881	0.564~6.273
ALB	>3.5/3.5>	56/37	0.015	0.729	0.138~3.840
AST	>50/50>	51/42	0.045	0.824	0.179~3.798
ALT	>50/50>	30/63	0.040	4.269	0.933~19.545
Ch-E	>140/140>	46/47	<0.001	0.061	0.010~0.373
腹水	陽性/陰性	20/73	0.003	4.454	1.146~15.055
Child A症例					
BIL	>1/1>	22/48	0.029	1.496	0.293~7.635
ALB	>3.5/3.5>	36/34	0.190		
AST	>50/50>	36/34	0.007	2.330	0.268~20.247
ALT	>40/40>	29/41	0.163	2.104	0.374~11.851
Ch-E	>140/140>	41/29	<0.001	0.122	0.022~0.676

References

- 1) Llovet JM, et al ; SHARP Investigators Study Group : Plasma biomarkers as predictors of outcome in patients with advanced hepatocellular carcinoma. Clin Cancer Res **18** : 2290-2300, 2012
- 2) Raoul JL, et al : Relationship between baseline hepatic status and outcome, and effect of sorafenib on liver function : SHARP trial subanalyses. J Hepatol **56** : 1080-1088, 2012
- 3) Fernández Prieto RM, et al : Update on the current role of plasma cholinesterase. Rev Esp Anestesiol Reanim **58** : 508-516, 2011
- 4) Takeda H, et al : Impact of pretreatment serum cholinesterase level in unresectable advanced hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib. Molecular and Clinical Oncology : 2013 (in press)

進行肝細胞癌患者に対するソラフェニブ療法における 血中コリンエステラーゼ値の意義についての検討

大阪赤十字病院消化器科

竹田 治彦, 西川 浩樹, 井口恵里子, 大原 芳章, 中島 潤, 松田 史博, 坂本 粹, 邊見慎一郎, 幡丸 景一, 齋藤 遼夫, 那須 章洋, 米門 秀行, 喜多 竜一, 岡部 純弘, 木村 達, 大崎 往夫

背景

切除不能進行肝癌に対するソラフェニブ療法の予後因子についてこれまでさまざまな報告がなされてきた¹⁾²⁾。その大半に前治療歴を有するわが国の進行肝癌症例においては、ソラフェニブ投与中の肝機能悪化がしばしば治療経過を左右すると思われ、治療前の肝予備能が重要と考えられてきた。これまで治療前の肝機能評価としてChild-Pugh分類が広く用いられてきたが、肝機能を鋭敏に反映すると考えられる血中コリンエステラーゼ(Ch-E)値³⁾については、ソラフェニブ治療との関連においてまとまった報告がない。今回われわれは、肝機能の指標として血中Ch-E値に注目し、治療経過に及ぼす影響につき検討した。

対象と方法

対象は当院で2009年6月～2012年2月までにソラフェニブを投与した切除不能進行肝癌症例102例のうち、ソラフェニブ導入時に血中Ch-E値を測定していた93例である。ソラフェニブ導入時のCh-E値(中央値は138IU/L)に応じて、A群46例(Ch-E>140IU/L)とB群47例(Ch-E<140IU/L)に群別し、全生存期間(OS)および肝機能予後との関連につきレトロスペクティブに解析した。

A群とB群の患者背景としては、年齢や体重、癌の進行度や前治療などに有意差は認めなかったが、背景肝機能に有意差を認めた(Child Aの

比率 A群:B群=89%:62%)ため、Child A患者でのサブグループ解析を追加した。

統計解析: OSはKaplan-Meier法およびlog rank法にて解析したうえで、Cox proportional hazard modelにて多変量解析を行った。一方、肝機能との関連はFisher's exact testおよび多重ロジスティック解析にて解析した。

結果

1. OSと治療前Ch-Eの関連について

1)全症例での検討

全93例のOSは中央値で275日であり、A群350(±49.9)日、B群143(±17.9)日(p=0.009)と有意差をもってA群が良好であった(図1)。単変量解析では血清Ch-E値低値、血清ALB値低値、骨転移あり、腹水あり、が予後不良因子であり、多変量

解析では骨転移および腹水ありが有意な予後不良因子として残った。

2)Child A症例での検討

開始時Child Aの70例のみに限定して解析を行うと、Ch-E高値群(n=41):Ch-E低値群(n=29)=350日:150日とやはりOSに有意な差を認め(図1)、多変量解析でも骨転移とともにCh-E低値が有意な予後不良因子として抽出された(表1)。

2. 肝機能悪化と治療前Ch-Eの関連について

1)全症例での検討

ソラフェニブ導入後にGrade 3以上の肝機能悪化(AST上昇, ALT上昇, T-BIL上昇, 肝性脳症, CTCAE ver.4.0に準ずる)をきたし、副作用中止ないし中断に至った症例は全102例中24例存在した。Grade

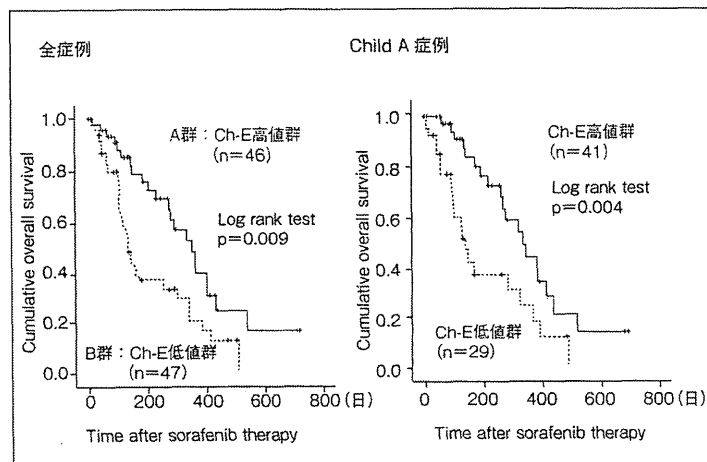


図1. 全生存期間

別刷

P312-B3

The LIVER CANCER JOURNAL

2012.12 Vol.4 No.4



Ⓜ メディカルレビュー社

ソラフェニブ投与中に間質性肺炎を発症した進行肝細胞癌の3症例

大阪赤十字病院消化器科

竹田 治彦, 西川 浩樹, 井口恵里子, 大原 芳章, 中島 潤, 松田 史博, 坂本 梓, 遠見慎一郎, 嶋丸 景一, 齋藤 遼夫, 那須 章洋, 米門 秀行, 喜多 竜一, 岡部 純弘, 木村 運, 大崎 往夫

背景

これまでにEGFRやVEGF, mTORなどを標的とした分子標的薬による重篤な合併症として間質性肺炎が報告されてきた。ソラフェニブに関連した間質性肺炎はこれまでも報告されているが¹⁾²⁾, その病態や臨床像については明らかになっていない。今回われわれは、当院でソラフェニブ導入後に間質性肺炎を呈した進行肝細胞癌(HCC)の3症例につき、その臨床像を検討した。

症例

1. 症例1 (図1)

76歳男性。HCV陽性、Child-Pugh 5点。肝S8の単発HCCに対してラジオ波焼灼術(RFA)後、リンパ節転移を認め、stage IVAと診断した。手術が予定されたが、術前の呼吸機能検査にて拘束性障害を認めたため(胸部X線写真は異常なく無症状)、手術は中止となりソラフェニブを導入した。内服5日目に熱発、呼吸苦が出現し、胸部X線、CTにて肺野に間質陰影を認めた。LDH 321IU/L, KL6 518IU/mL, CRP 8.6mg/dL。ソラフェニブによる間質性肺炎を疑い、ソラフェニブを中止しPSL 20mg/日の内服を開始した。呼吸苦、熱発は速やかに消失し、7日後のCTで寛解を確認した。ソラフェニブに対する薬剤リンパ球刺激試験DLSTが陽性と判明し、ソラフェニブによる薬剤性肺炎と診断した。

2. 症例2 (図2)

75歳男性。心胸術後、呼吸器外科に通院加療中。HCV陽性、肝癌術後再発に対してTACEを繰り返し

たが不応でありソラフェニブを導入した。Child-Pugh 6点。ソラフェニブ開始翌日より熱発が続き、第11病日に40℃の熱発と低酸素血症を認め内服中止した。CTにて両側肺野の蜂巣肺を認め、血液検査ではKL6 1470U/mL, SP-D 388U/mL, CK 1,006IU/L, LDH 553IU/L, CRP 6.6mg/dL, IgE 4,150U/mLであった。血液培養、喀痰培養は陰性であった。確定診断目的の気管支鏡検査では気管支粘膜に発赤や腫脹を認めず、膿の貯留を認めなかった。また、気管支肺胞洗浄液はリンパ球優位でLDH上昇を認め、培養にて有意な所見を認めなかった。以上より薬剤性間質性肺炎と診断し、ステロイドパルス療法を施行した。いったん若干の改善傾向を示したが、再度呼吸状態が悪化し、呼吸不全にて死

亡した。

3. 症例3 (図3)

77歳男性。HCV陽性の肝硬変を背景とした多発肝癌stage IIIに対してTACE施行後、仙骨転移を認めたためソラフェニブを導入した。導入時Child-Pugh 6点, stage IVBであった。開始後Grade 2の肝障害および手足症候群を認め、適宜減量しながら順調に経過していた。第38病日より咳嗽、熱発が出現し、40日目に急激な呼吸困難を認め、CTで全肺野に間質陰影を認めたためソラフェニブを中止した。各種培養検査は陰性であった。ソラフェニブとの関連については明らかではなかったが、感染を示唆する所見を得られず、薬剤との関連が否定できないため、広域スペクトラムの抗生剤と

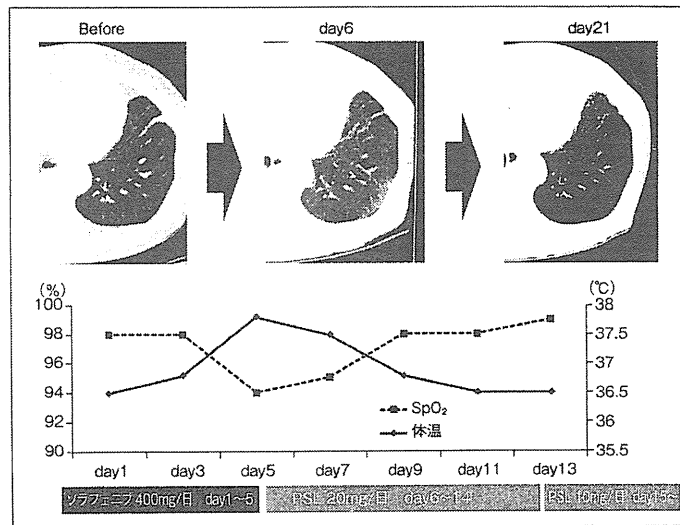


図1. 治療経過(症例1)

もにステロイドパルス療法を開始した。しかし状態は改善せず第52病日に死亡した。

考察

進行癌に対する化学療法施行中に発症する呼吸不全については、細菌性肺炎、薬剤性肺炎、癌性リンパ管

症などの鑑別を要する。本症例は3例ともCTで間質陰影を呈し、KL6あるいはSP-Dが高値であり、各種培養検査、血液検査など諸検査にて感染症は否定的であった。いずれも喫煙歴があり、またソラフェニブ開始前1ヵ月以内の呼吸機能検査で%

VCが47%、58%、76%と全例拘束性肺障害を認めていたが、開始前のCTでは間質陰影は認めなかった。

肺線維化の病態にEGFやVEGFの制御が関わると報告される一方で、EGFRチロシンキナーゼ阻害薬であるゲフィチニブ、VEGF抗体であるベバシズマブによる間質性肺炎が報告されている。血管形成や血管透過性に関与し肺胞構造と機能維持に寄与するVEGFの作用がソラフェニブにより抑制されることが急性肺障害につながる可能性が考えられるが³⁾、現時点で詳細は不明である。

当院での3症例はいずれも喫煙歴と肺疾患既往のある高齢男性であったが、発症の危険因子についてはいまだ報告がなく今後の検討が必要である。

結語

ソラフェニブ投与中の間質性肺炎は致命的になりうる病態である。呼吸苦や熱発、聴診上fine crackleが認められた際には間質性肺炎の可能性を疑い早期に画像診断を行って、速やかにステロイド治療を行うことが望ましい。発症機序や危険因子についてはいまだ明らかではなく、今後の検討が望まれる。

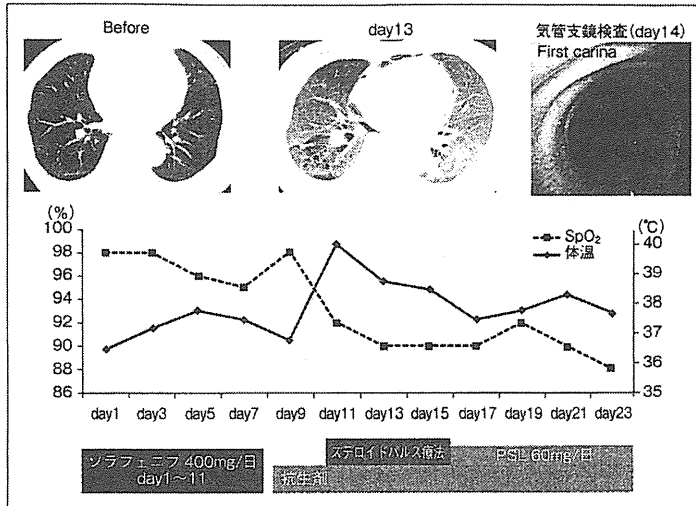


図2. 治療経過(症例2)

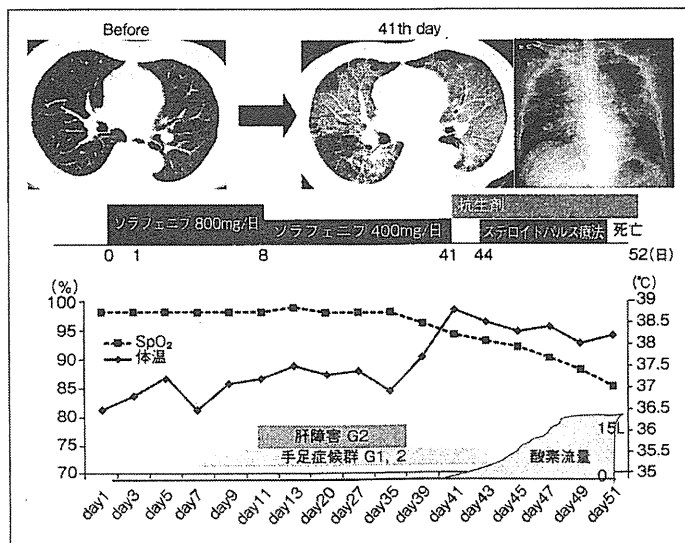


図3. 治療経過(症例3)

References

- 1) Llovet JM, et al ; SHARP Investigators Study Group : Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med **359** : 378-390, 2008
- 2) Myung HJ, et al : Sorafenib-induced interstitial pneumonitis in a patient with hepatocellular carcinoma : a case report. Gut Liver **4** : 543-546, 2010
- 3) Mura M, et al : Vascular endothelial growth factor and related molecules in acute lung injury. J Appl Physiol **97** : 1605-1617, 2004

今月の主題 肝硬変update
より良き診療のために
肝硬変の診断法

腹腔鏡・肝生検の位置づけ

長谷部千登美 細木 卓明 関谷 千尋

medicina

第49巻 第7号 別刷

2012年7月10日 発行

医学書院

腹腔鏡・肝生検の位置づけ

長谷部 千登美・細木 卓明・関谷 千尋

ポイント

- ★肝硬変の正確な診断のために、腹腔鏡の意義は大きい。
- ★腹腔鏡診断は、特に初期の肝硬変の診断において、画像診断よりも信頼性が高い。
- ★腹腔鏡診断は、肝生検組織診断に比べて進行度が高く診断されることが多い。

腹腔鏡検査は、腹壁を通して腹腔鏡を挿入し、肝表面の凹凸や色調などを観察し、肉眼的な肝表面像から肝疾患の病態診断をつける手段である。また、同時に直視下に肝生検を行い、病理組織診断に用いられる肝組織を採取することにも重要な意義がある。

本検査は、肝表面の所見を直接観察しうるので、肝硬変の特徴である再生結節の有無を正確に診断することが可能であり、ごく細い組織のみから判断しなければいけない肝生検組織診断に比べ、肝硬変の診断という点に関しては信頼性の高い検査である。

しかし、腹腔鏡は侵襲の大きな検査であるため、各種の画像検査や血液検査によって肝予備能・肝線維化の程度がほぼ推測しうようになった近年においては、診断の目的のみで行われることは少なくなりつつある。本稿では、腹腔鏡検査の意義と肝硬変診療における位置づけに

焦点をしぼって概説する。

腹腔鏡検査の方法

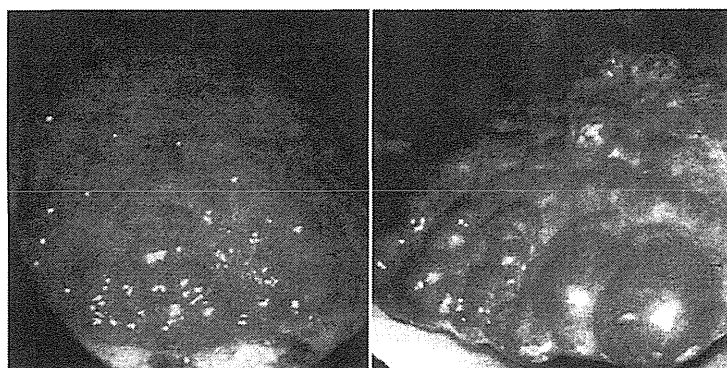
腹腔鏡検査は、二酸化炭素などの気体を腹腔内に注入(気腹)し、そのスペースに腹腔鏡を挿入して肝表面の観察を行う。観察可能な肝表面は、外側区・内側区・S5/8の腹側表面などである。多くの場合、肝表面の観察に引き続いて、直視下に生検を行う。腹腔鏡下肝生検によく用いられるシルバーマン針は外径が約2 mmと太いが、スポンゼルなどを用いて確実に止血することができるので、肝硬変症例に対しても比較的安全に組織を採取することができる。

腹腔鏡所見の見方： 各種肝硬変における特徴

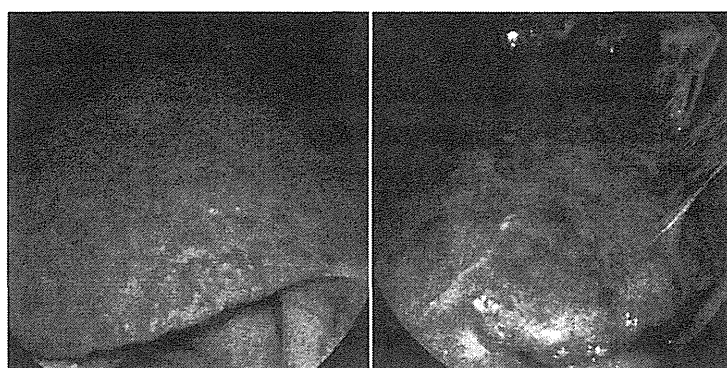
肝硬変の診断においては、増生した線維により肝実質部が分断されて生じる結節の所見を確認することが、最も重要な診断根拠となる。結節の存在診断に際しては、色素撒布法を併用して肝表面の陥凹部を強調して観察すると、微細な結節の診断が可能となる¹⁾。

結節の性状は、肝硬変の原因疾患によって大きな違いがみられる²⁾。

はせべ ちとみ・ほそぎ たかあき：旭川赤十字病院消化器内科 ☎070-8530 北海道旭川市曙1条1-1-1
せきや ちひろ：北海道社会保険病院内科



【図 1】 B 型肝硬変の腹腔鏡所見



【図 2】 C 型肝硬変の腹腔鏡所見

- ・ **B 型肝硬変**：比較的大きく、隆起の強い結節が観察されることが多い(図 1)。
- ・ **C 型肝硬変**：肝表面の凹凸の程度に部位差を伴うことが多く、やや小さめで隆起の弱い結節が不規則な分布で見られることが多い(図 2)。
- ・ **アルコール性肝硬変**：非常に微細な結節が生じることが特徴的で、一見すると肝表面が平坦に見えることもある。
- ・ **自己免疫性肝炎**：広範な区域性の壊死の結果、粗大な陥凹が形成されて、いわゆる癍痕肝の所見を呈することが多い。

このような疾患ごとの肝表面像の特徴は、生検組織所見で捉えることは難しく、腹腔鏡検査の大きな特徴といえる。

腹腔鏡検査と画像検査の比較

肝硬変の診断に際しては、実際には腹部 CT や超音波検査などの画像検査が参考にされる場合が多い。いずれの画像においても、肝全体の变形や、腫大・萎縮の程度、表面の凹凸、脾腫、腹水や側副血行路の存在などから肝硬変の診断が下される。これらの所見は進行した肝硬変症例ではしばしば認められるが、比較的初期の肝硬変においてははっきりしないことが多い。したがって、初期肝硬変の診断法としては明らかに腹腔鏡検査が優れている。

近年では、超音波を応用した肝硬度測定(Fibroscan[®]、real-time tissue elastography⁴⁾など)の方法も実用化されており、今後は肝硬変