

の診断に対する画像診断の意義が徐々に大きくなることが期待される。

## 腹腔鏡検査と肝生検組織検査の比較

肝生検組織で小葉構造の乱れや結節形成を確認することは、確実な肝硬変の診断手段であるが、腹腔鏡所見と生検組織所見との乖離もしばしば経験される<sup>5)</sup>。これは、組織診断がごく細い肝組織を用いてなされるので、採取された部位によるサンプリングエラーが生じるためと考えられる。

例えば、比較的大きな結節が形成されるB型肝硬変などの例では、結節全体を生検組織で捉えることは不可能であり、標本中にみられる線維化の形態や程度によって推測するしか診断の方法がない。また、C型慢性肝炎では炎症や線維化の程度に部位差を伴うという特徴があるため、サンプリングエラーが発生しやすいともいわれている。

腹腔鏡では、小葉改染や初期の結節の所見が部分的にあるだけでも明らかに観察しうるので、生検組織所見よりも進行度が高く診断される症例が多い。従来の検討では、腹腔鏡下肝生検でF3と診断された症例の腹腔鏡的診断をみると、B型肝炎では36%、C型肝炎では29%が、腹腔鏡的には肝硬変と診断されていた<sup>5)</sup>。さらに、腹腔鏡を用いないエコー下肝生検においては、腹腔鏡で採取されるよりもさらに細い組織での判断になるため、線維化の進行度判定ではより軽く診断される可能性が高くなる。

このように、肝硬変の病態を確実に診断するには、腹腔鏡に色素撒布法を併用して、肝線維化の程度を正確に把握することが理想的である。エコー下生検のみで診断する場合には、進行度が実際よりも軽く診断される可能性があることを念頭に置き、血液生化学所見や各種画像

所見と併せて慎重に診断する意識をもつことが大変重要である。

## 腹腔鏡検査の合併症と問題点

これまで述べてきたとおり、腹腔鏡検査は、肝硬変を的確に診断するうえで大変有用な検査であり、肝疾患の診断にあたって不可欠とされていた時代もある。しかし、疼痛・気腹による苦痛など被検者に与える負担が大きいこと、血管や腹腔内臓器損傷などの合併症のリスクが高いこと、手間と時間がかかり医療経済的な面から回避される傾向になったことなどから、積極的に行う施設が減少してきた。もちろん、各種画像診断や血液検査の発展によって腹腔鏡を行わなくても肝硬変の病態診断が可能になった影響も大きい。

被検者の立場で考えると、苦痛やリスクをなるべく軽減して確実な診断が得られるのが好ましいわけで、診断のみの目的で行われる腹腔鏡が徐々に減っていることはやむをえないともいえる。ただ、肝硬変の病態を正しく診断するうえで、腹腔鏡で得られる肝表面所見の確認が大変有用であるという点を理解したうえで、肝生検によるunder-diagnosisの可能性も念頭に置き診療を進めることが重要であろう。

### 文献

- 1) 関谷千尋, 長谷部千登美: 色素腹腔鏡による肝疾患の診断法. 消内視鏡 1: 641-647, 1989
- 2) 長谷部千登美: B型・C型慢性肝疾患の診断. 消内視鏡 16: 536-539, 2004
- 3) Sandrin L, et al: Transient elastography: A new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. Ultrasound Med Biol 29: 1705-1713, 2003
- 4) Kanamoto M, et al: Real time elastography for non-invasive diagnosis of liver fibrosis. J Hepatobiliary Pancreat Surg 16: 463-467, 2009
- 5) 長谷部千登美, 他: 慢性肝炎の進展度診断における生検組織所見と腹腔鏡所見の乖離に関する検討. 日消誌 102: 1161-1169, 2005

# 肝細胞癌治療 (RFA, TACE) における分岐鎖アミノ酸顆粒 製剤投与の意義

Implication of administration of branched chain amino acid granules in hepatocellular carcinoma patients treated with radiofrequency thermal ablation or transcatheter arterial chemoembolization.

Key Words ■ HCC, RFA, TACE, 分岐鎖アミノ酸顆粒製剤

西川 浩樹 NISHIKAWA Hiroki

大阪赤十字病院消化器科

## 1

### 当院における 肝細胞癌治療の推移

肝細胞癌(以下HCC)の治療法はこの20～30年の間に飛躍的な進歩を遂げた。現在、HCCに対する有効な治療法として確立されているのは、(a)肝切除術、肝移植、(b)経カテーテル的肝動脈化学塞栓療法(TACE)、(c)穿刺局所療法(経皮的ラジオ波熱凝固療法：RFA、経皮的エタノール局注療法：PEIT、経皮的マイクロ波凝固療法：PMCT)、(d)分子標的薬(ソラフェニブ)であるが、HCCの進行度(腫瘍因子)と肝予備能のバランスを十分に考慮したうえで、個々の症例に適した治療法を選択する必要がある。またHCCの多くはウイルス性肝炎を背景とした肝硬変より発生するため、背景肝病変に対する抗ウイルス薬(インターフェロン、核酸アナログ)投与などのアプローチも重要である。また

肝硬変患者の多くは蛋白質、エネルギー低栄養状態(protein energy malnutrition : PEM)にあり、PEMは肝硬変患者の重要な予後因子のため、進行した肝硬変患者では分岐鎖アミノ酸などの栄養療法も重要な位置を占めるとされる<sup>(1)</sup>。

図1に当院における各治療法別のHCC治療件数の年次別推移を示す。内科的治療においては、1980年代はTACEなどの経カテーテル的治療の独壇場であったが、1990年代に入り経皮的エタノール局注療法(PEIT)が盛んに行われるようになった。また複数の無作為化比較試験によってRFAがPEITをその治療効果において凌駕する事実が判明したことにより、2000年代に入ると、RFAがPEITに代わり穿刺局所療法の中心的存在となってきたのがよく分かる。当院でのHCC治療件数の年次別推移は、まさにこういったHCC治療法の変遷という時代背景をよく表したものであると思われる。

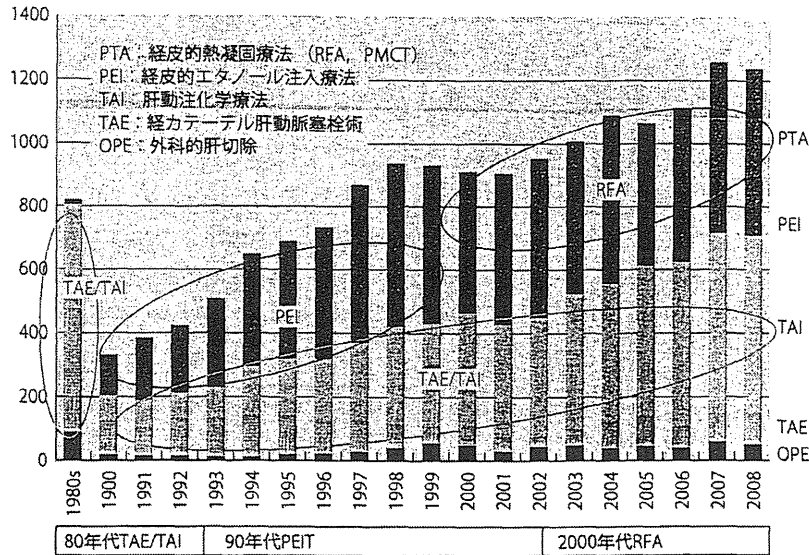


図1 肝細胞癌治療法の年次推移—大阪赤十字病院消化器科—

## 2

### RFA 施行 HCC 症例における 分岐鎖アミノ酸 顆粒製剤投与の意義

RFAは欧米にて開発され，本邦に導入された治療法である。手技が簡便であり，またPEITにおける壊死効果の不確実性，PMCTにおける獲得凝固域が小さいことや胆管障害のリスクが高いことなどの欠点を補完する治療法であることから，1999年にRFAが本邦に本格的に導入されてから急速に普及してきた。

当院においては，(1)腫瘍径3cm以下かつ腫瘍個数3個以下，(2)肝切除適応外症例または肝切除拒否例，(3)超音波下にて穿刺可能な症例，(4)コントロール不能な腹水のない症例，(5)明らかな出血傾向のない症例を一般的なRFAの適応としている。

RFAはその優れた抗腫瘍効果，低侵襲性のために経皮的治療の第一選択として位置付けられ

ているが，RFA治療における問題点のひとつに，根治治療後の再発率の高さがあげられる。当院のデータでは初回単発のHCC症例でさえ，RFA施行後の5年再発率が約80%と非常に高率であった(図2)。よってRFA後の再発に対して十分なサーベイランスを行うとともに，再発抑制のためのさまざまな工夫が必要と思われる。

RFA後の再発抑制の手段として，背景肝の原因疾患に応じた抗ウイルス療法(インターフェロン，核酸アナログ)，肝酵素の低値安定化を目指した肝庇護療法などがあげられるが，血清アルブミン値改善の他にインスリン抵抗性の改善，新生血管の抑制，免疫能の強化などのさまざまな薬理作用を持つ分岐鎖アミノ酸顆粒製剤[リーバクト®(以下リーバクト)]も再発抑制作用を発揮する薬剤として期待されている。

リーバクトは，L-バリン：L-ロイシン：L-イソロイシン=1.2：2：1の配合比率を有する分岐鎖アミノ酸製剤である。当初は低アルブミン血症改善を目的に開発された薬剤であるが，その後の研究によりさまざまな薬理作用をあわ

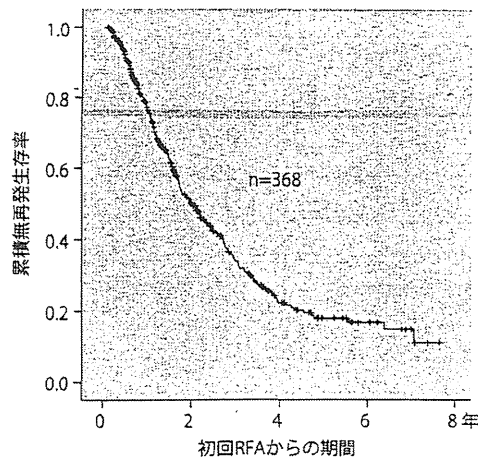


図2 RFA後の累積無再発生存率(初回単発, n=368)  
(文献6より引用)

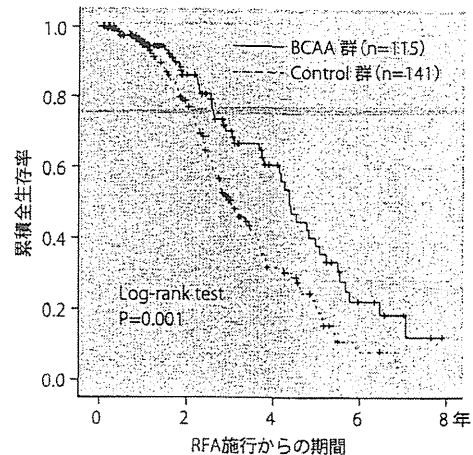


図3 BCAA群とコントロール群におけるRFA後の累積生存率(文献7より引用)

せ持つことが明らかとなった。食道静脈瘤、腹水などの肝硬変に起因する合併症の抑制効果、インスリン抵抗性、酸化ストレスの改善効果の他に、特筆すべき薬理作用として肝発癌抑制効果があげられる。LOTUS試験において、BMI 25以上の肝硬変患者の肝発癌をリーバクトが有意に抑制した結果を踏まえ、「平成22年ウイルス性肝硬変に対する包括的治療のガイドライン」において「肝機能を維持し肝発癌の抑制を目指す」ことを目的としたリーバクトの投与が推奨されていることは周知の事実である<sup>23)</sup>。

しかしながら、リーバクトのHCC根治術後の再発抑制効果についての検討に関しては、いまだ報告が少ないのが現状である。そこで今回われわれはHCCに対するRFA根治術後のリーバクト投与による生存率改善効果、再発抑制効果についての検討を行った。2004年1月から2011年11月までの間に当院にて初発C型慢性肝炎関連HCC(最大腫瘍径3cm以下、腫瘍個数3個以下)に対してRFAを施行された症例のうち、(a) RFA前の血清アルブミン値 $>3.5\text{g/dL}$ の症例(本邦においてリーバクトは血清アルブミン値 $3.5\text{g/dL}$ 以下の肝硬変症例が投与対象

となるため、本検討ではRFA前の血清アルブミン値が $3.5\text{g/dL}$ 以下の肝硬変症例のみを対象とした)、(b) RFAによる焼灼が不十分で治療を終了した症例、(c) RFA後の追跡不能症例、(d) RFA後にインターフェロン療法を施行した症例を除外した256例(リーバクト投与群: 115例 vs コントロール群(肝底保護療法施行群): 141例)を対象とし、2群間における累積全生存率および累積無再発生存率を後方視的に比較検討した。リーバクト投与については患者へのインフォームドコンセントを得た後、主治医判断で決定された。観察期間の中央値はリーバクト投与群で2.5年、コントロール群で2.4年であった。RFA前の血清アルブミンの平均値は、 $3.29 \pm 0.27\text{g/dL}$ (リーバクト群) vs  $3.31 \pm 0.25\text{g/dL}$ (コントロール群)、平均年齢は、 $69.3 \pm 9.4$ 歳(リーバクト群) vs  $70.9 \pm 7.8$ 歳(コントロール群)、最大腫瘍径は、 $1.95 \pm 0.60\text{cm}$ (リーバクト群) vs  $1.96 \pm 0.66\text{cm}$ (コントロール群)であり2群間に有意差は認めず、またその他の背景因子においても2群間に有意差は認めなかった。累積全生存率についての検討では、リーバクト群で1年94.0%、3年70.0%、コントロー

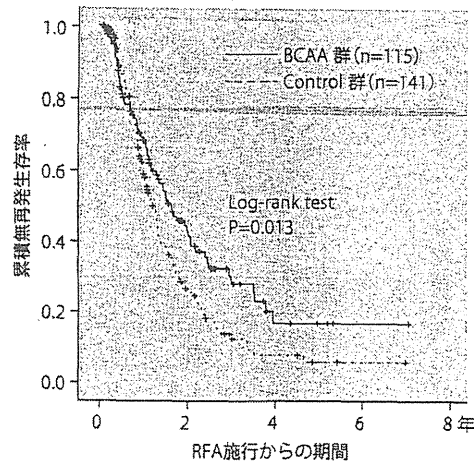
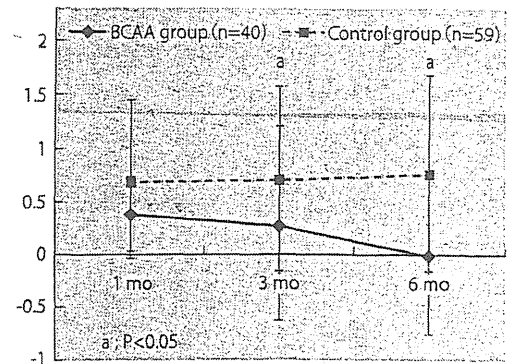


図4 BCAA群とコントロール群におけるRFA後の無再発生存率(文献7より引用)

ル群で1年94.0%、3年49.8%であり、2群間に有意差を認めた(P=0.001) (図3)。累積無再発生存率についての検討でも、リーバクト群で1年61.8%、3年28.0%、コントロール群で1年52.0%、3年12.0%であり、2群間に有意差を認めた(P=0.013) (図4)。特に無再発生存率については、RFA後1年以降に2群間における無再発生存率の差が顕著になる傾向にあり、リーバクト投与は、遺残再発が原因とされるRFA後早期よりも多中心性発癌が原因とされるRFA後早期以降の再発を抑制する可能性が示唆された。累積全生存率についてはLOTUS試験において示されているように<sup>1)</sup>、食道静脈瘤破裂や難治性腹水などの肝疾患関連の有害事象発生の抑制、無再発生存率についてのわれわれの検討で判明したようにRFA後の再発を抑制する効果などが合わさって2群間の累積全生存率に有意な差が生じたものと推察される。

本検討は単一施設による後方視的比較検討であるため、今後多施設による大規模な前向き試験が必要であると思われるが、リーバクトは血清アルブミン値3.5g/dL以下のHCC合併肝硬変患者においてRFA後の生存率改善に寄与する可



Nishikawa H et al. World Journal of Gastroenterology, 2012

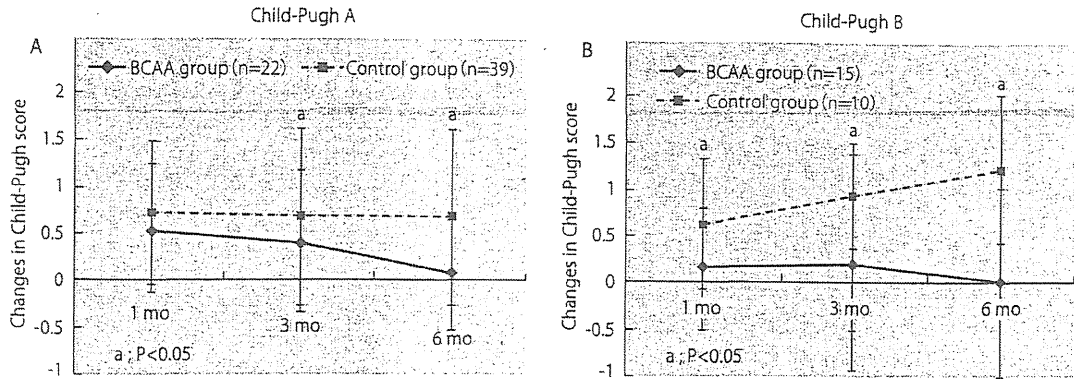
図5 HCCに対するTACE後のChild-Pugh scoreの変化量の推移

能性のある薬剤として期待される。

### 3

## TACE施行HCC症例における分岐鎖アミノ酸顆粒製剤投与の意義

HCCの大部分は動脈血から供給されている。肝動脈塞栓療法(Transcatheter Arterial Embolization: TAE)は腫瘍を栄養する肝動脈内に塞栓物質(ゼラチンスポンジなど)を注入し、栄養動脈を塞栓し腫瘍を阻血壊死に陥らせる方法である。1983年山田らによって報告された本手法は、本邦から発信された切除不能肝細胞癌に対する初めての内科的治療法であり、HCCに対する内科的治療の幕開けともいえるものであった。エピルピシン(ファルモルピシン<sup>®</sup>)などの抗癌剤を経カテーテル的に標的の栄養血管に動注後、塞栓物質を注入する方法と塞栓物質と抗癌剤の混合液を注入する方法が1990年代初期までは施行された。その後、油性造影剤(イオダイズドオイル: リピオドール)が腫瘍内に選択的に集積する事実が判明(抗癌剤の



Nishikawa H et al. World Journal of Gastroenterology, 2012

図6 Child-Pugh 分類別のTACE前後におけるChild-Pugh scoreの変化量の推移

担体)し、リピオドールと抗癌剤の混合液(リピオドールエマルジョン)を注入後に塞栓物質を注入する化学塞栓療法(Transcatheter Arterial Chemoembolization: TACE)が本邦の多くの施設において施行されるようになってきた。すなわちTACEは血流支配ののつとった抗癌剤による局所的な化学療法と塞栓物質による阻血効果を利用した治療法である。1990年代中頃までは切除不能と判断された腫瘍濃染像を有する多血性のHCCの大多数はTACE/TAE療法が施行されていた。その後種々の経皮的凝固療法の導入により、切除不能HCCでかつ経皮的凝固療法の対象外とされているHCCが当院も含め、TACE/TAEの対象としている施設が多い。

高安らは、TACEを施行されたHCC患者の予後因子として、(a)腫瘍進行度、(b)腫瘍マーカー、(c)肝障害度をあげており、また肝予備能の維持の重要性も強調している<sup>4)</sup>。実臨床の場では、TACEそのものの肝に対する侵襲およびTACE後症候群に代表される有害事象のために、TACE後に肝予備能の低下を招く症例も決して少なくはなく、TACE後に出現した腹水のために、再発HCCに対するその後の十分な治療が施行不可能であった症例もわれわれは経験している。

そういった背景を踏まえ、今回われわれはTACE施行HCC患者におけるリーバクト投与の意義について検討を行った<sup>5)</sup>。

2004年1月から2010年1月までの間に当院にてTACE単独治療を施行され、その後HCCに対する治療未施行にて6カ月以上経過観察可能であった99例を対象とした。それらをリーバクト投与例(40例)とコントロール症例(59例)に分類し、おのおののTACE前後におけるChild-Pugh (CP) scoreの推移(変化量)を1カ月後(1カ月後CP score-TACE前CP score)、3カ月後(3カ月後CP score-TACE前CP score)、6カ月後(6カ月後CP score-TACE前CP score)と経時的に比較検討を行った。リーバクトはTACE施行の少なくとも1カ月前から投与された。

2群間における平均年齢は、69.9 ± 8.8歳(リーバクト群) vs 73.2 ± 10.1 (コントロール群)、最大腫瘍径は、3.34 ± 1.67 cm (リーバクト群) vs 3.59 ± 1.47 cm (コントロール群)であった。HCCのStage別にはStage I/II/III/IVA 症例が0/12/23/5例(リーバクト群)、1/11/35/12例(コントロール群)であった。全症例での検討では、TACE施行3、6カ月後で2群間においてCP scoreの変化量に有意差を認め(図5)。画

像的な検討では, リーバクト投与群において腹水の出現が抑制される傾向にあった。TACE施行HCC患者においてもリーバクト投与は腹水出現などの肝疾患関連有害事象を抑制する可能性が示唆された。

Child-Pugh分類別の検討においても同様の傾向を認めた。特にChild-Pugh B症例では, コントロール群においてTACE後に徐々に悪化する傾向を認めた。Child-Pugh BからChild-Pugh Cへと肝予備能が増悪してしまうと, 肝癌治療ガイドライン上はTACEの適応から外れることになる。またHCCは再発が必至なため, TACE症例ではTACEを繰り返す必要のある症例が多い。リーバクトは, 特にChild-Pugh B症例といった肝予備能不良例においてTACEを繰り返すためには重要な薬剤であると思われる。本稿では詳細は述べないが, 切除不能進行HCCに対する分子標的薬治療においても, おそらく同様のことがいえると推察される。

## 4

### おわりに

HCC治療, 特にRFA, TACEという視点から当院のデータを踏まえつつ, リーバクト投与の意義について論じた。肝予備能の維持, 再発抑制という観点から本薬剤はHCC治療において重要な役割を果たすものと考えられる。

### References

- 1) Moriwaki H, Shiraki M, Fukushima H et al : Long-term outcome of branched-chain amino acid treatment in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 38 : S102-S106, 2008
- 2) Muto Y, Sato S, Watanabe A et al : Long-Term Survival Study Group : Effects of oral branched-chain amino acid granules on event-free survival in patients with liver cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 3 : 705-713, 2005
- 3) Muto Y, Sato S, Watanabe A et al : for the Long-Term Survival Study (LOTUS) Group : Overweight and obesity increase the risk for liver cancer in patients with liver cirrhosis and long-term oral supplementation with branched-chain amino acid granules inhibits liver carcinogenesis in heavier patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 35 : 204-214, 2006
- 4) Takayasu K, Arii S, Ikai I et al : Liver Cancer Study Group of Japan : Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology* 131 : 461-469, 2006
- 5) Nishikawa H, Osaki Y, Inuzuka T et al : Branched-chain amino acid treatment before transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 18 : 1379-1384, 2012
- 6) Nishikawa H, Osaki Y, Iguchi E et al : Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: the relationship between a new grading system for the ablative margin and clinical outcomes. *J Gastroenterol*, 2012 (in press)
- 7) Nishikawa H, Osaki Y, Iguchi E et al : The Effect of Long-term Supplementation With Branched-chain Amino Acid Granules in Patients With Hepatitis C Virus-related Hepatocellular Carcinoma After Radiofrequency Thermal Ablation. *J Clin Gastroenterol*, 2012 (in press)

\* \* \*

## RFA

西川 浩樹\* 大崎 往夫\*

索引用語：経皮的ラジオ波熱凝固療法，効果判定，予後

## 1 はじめに

肝細胞癌は，その多くがC型肝炎ウイルスやB型肝炎ウイルスあるいはその他の要因による慢性肝疾患を背景としているため，肝細胞癌を根治的に治療できた後でも，高率に残肝に播種性または多中心性に再発をきたすという特徴を持っている。そのため根治性の高い局所療法として外科的肝切除が第一選択とされるが，肝硬変を併発していることが多く，また治癒を求めることが困難な疾患であるため，外科的切除の対象となる症例は限定的である<sup>1)</sup>。また，近年，わが国の肝細胞癌患者は顕著に高齢化していて，外科的切除に次ぐ低侵襲な治療が強く求められている。

1999年本邦に導入された経皮的ラジオ波熱凝固療法(以下RFA)はその高い安全性と有効性から急速に普及した<sup>2,3)</sup>。その後経皮的エタノール局注療法(PEI)よりもその局所制御能において優れていることが過去の無作為化前向き試験によって証明され<sup>4,5)</sup>，現在，

穿刺局所療法の適応がある肝細胞癌患者に対してはRFAが第一選択として推奨されている。しかしながら，RFA施行後の治療効果判定については，一般的に腫瘍に対して全周性の凝固域(ablative margin)を獲得することが理想とされながらも，効果判定法については必ずしも定まった見解があるとはいえない。RFA施行時の治療効果判定における造影MRIやソナゾイド造影エコー法の有用性についての報告も認められるが<sup>6,7)</sup>，長時間の検査時間を要する造影MRIは日常臨床において実用的とはいえず，またソナゾイド造影エコー法ではRFA後の標的結節を同定しがたいために正確なablative marginの測定が困難であるなどの問題点を抱えており，より簡便で正確な効果判定の手法の確立が求められている。

本稿では，当科において肝細胞癌に対するRFA後の治療効果判定法として使用している油性造影剤(リピオドール)と造影CTを用いた治療効果判定法(Radicality (R)判定法)に

Hiroki NISHIKAWA *et al* : Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: A proposal of new grading system for the ablative margin and clinical outcome

\*大阪赤十字病院消化器科 [〒543-8555 大阪府大阪市天王寺区筆ヶ崎町5-30]



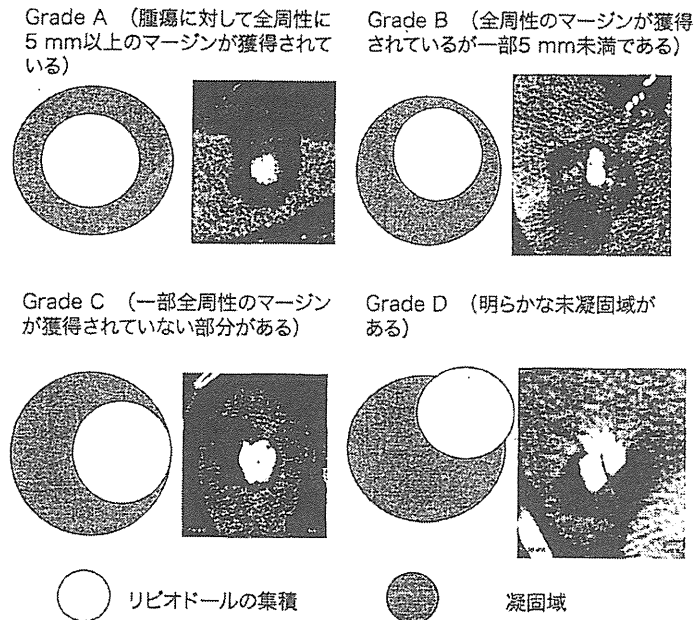


図1 文献12より一部改変して引用

ついて概説するとともに、R判定法を用いたRFA施行肝細胞癌患者の予後について述べる。

2

肝細胞癌患者に対するRFAの適応、手技とRFA施行時の治療

1. 効果判定法の概略

当科では外科的手術を希望しない、または外科的手術の適応がない肝細胞癌患者で、1)腫瘍径3 cm以下かつ腫瘍個数3個以内、2)血小板数5万/mm<sup>3</sup>以上、3) Prothrombin time (PT) 40%以上、4)コントロール不能の腹水がない、5)経皮的に穿刺可能である、という5項目を満たす症例をRFAの対象症例としている。しかし、上記の条件を逸脱する症例においても、患者が希望し、技術的に可能かつ生存に寄与する可能性があると判断した場合にはRFAを施行している。RFA施行の前処置として、RFA治療室に入室する直前にpentazocine 15 mg 1Aを筋注し、

全例、局所麻酔のみの意識下で、超音波誘導下に経皮的に行っている。術中に強い疼痛を訴えた場合は、buprenorphine 0.2 mg/A, 1/2Aを適宜静脈内投与して対応している。現在使用しているRFA装置は展開型で針の固定されるRFA system (Boston Scientific)と簡便で使いやすい単針のCoo-tip RF system (Covidien)であり、腫瘍の局在と形態により使い分けている。頻用しているのはCool-tip RF Systemであり、出力は50 Wから開始し、2 cmニードルは80 Wまで3 cmニードルは120 Wまで1分ごとに10 Wずつ段階的に出力を上げる。2 cmニードルは6分間、3 cmニードルは3回ブレイクするか、12分間通電した時点で終了としている。横隔膜直下病変で、通常のB-mode超音波にて描出困難または穿刺困難と考えられる症例に対しては人工胸水法(当科では2001年より導入)を使用している<sup>9)</sup>。消化管隣接病変に対しては、消

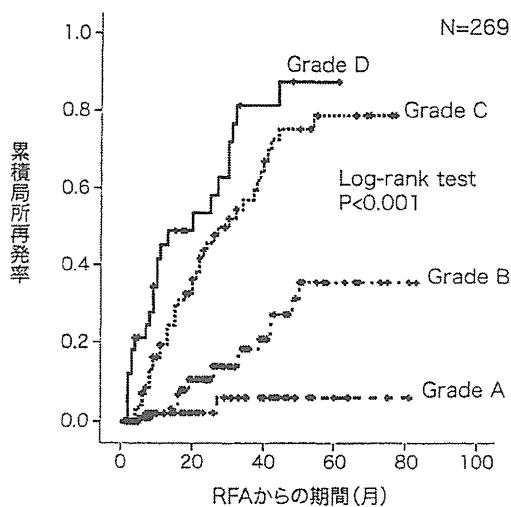


図2 R grade別のRFA後累積局所再発率  
文献12より一部改変して引用

化管熱傷を予防する目的で、人工腹水法(当科では2002年より導入)を使用している<sup>9)</sup>。

また、通常のB-mode超音波にて描出困難な症例、追加治療症例に対しては、標的結節または標的部位をより明確に同定するために、Realtime virtual sonography (RVS; 日立メディコ(株)、2003年より導入)やソナゾイド造影エコー法(2007年より導入)を治療支援画像として併用している<sup>10,11)</sup>。

当科ではRFA施行前に原則として血管造影下にCT during hepatic arteriography (CTHA)とCT during arterial portography (CTAP)を施行し、腫瘍の大きさ、個数、局在などのより正確な診断を行っている。その際、油性造影剤(イオダイズドイル:リピオドール)が多血性の肝細胞癌に対して選択的に集積するという性質を利用してリピオドール単独またはリピオドールと抗癌剤(主としてエピルピシンとマイトマイシン)との混合物質を経カテーテル的に動注している。リピオドールの上記性質のため、RFA後の効果判定目的に施行する造影CT(原則としてRFA後1週間

以内に施行)において、腫瘍の局在が明瞭に認識されることとなり、同時にRFAによるablative marginが容易に測定可能となる。そのablative marginの程度に応じて、以下のごとく、4段階の効果判定分類を行っている。

1) Grade A: 腫瘍に対して全周性に5 mm以上のablative marginが獲得されている, 2) Grade B: 全周性のablative marginが獲得されているが一部5 mm未満である, 3) Grade C: 一部全周性のablative marginが獲得されていない部分がある, 4) Grade D: 明らかな未凝固域がある(図1)<sup>12)</sup>。これがわれわれの提唱する根治度評価(Radicality; R判定)法である。患者の承諾が得られる限り上述のGrade B以上の凝固域を獲得できるまでRFAを施行することを原則としている。以降、この効果判定法を用いた当科での成績を呈示する。

### 3 R判定法を用いた再発率の検討

#### 1. 局所再発

2004~2011年までの間にRFAを施行した初回単発の肝細胞癌症例269例(多血性病変のみ)の累積局所再発率を図2に示す。局所再発は凝固域に接した新規病変と定義した。Grade CあるいはGrade Dで治療を終了した症例は、(1)標的病変がドーム直下、心臓直下、腸管近傍などの治療困難部位に位置するため追加RFA治療が困難、(2)呼吸停止不良、Bモード超音波での腫瘍の視認不良のため追加RFA治療における安全性が確保できない、(3)1回目のRFA後の腹水の出現、(4)追加RFA治療に対して患者の同意が得られないなどの理由により、Grade B以上の凝固域が得られないまま治療を終了した症例であった。

図2に示すように、累積局所再発率はR判定法による分類と密接な相関を認めた。すな

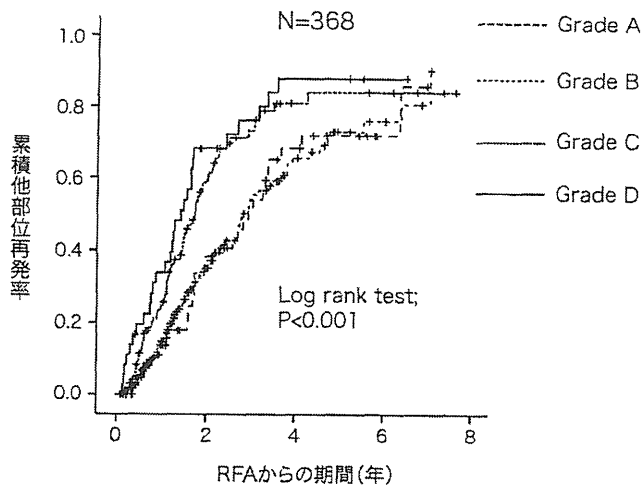


図3 文献13を一部改変して引用

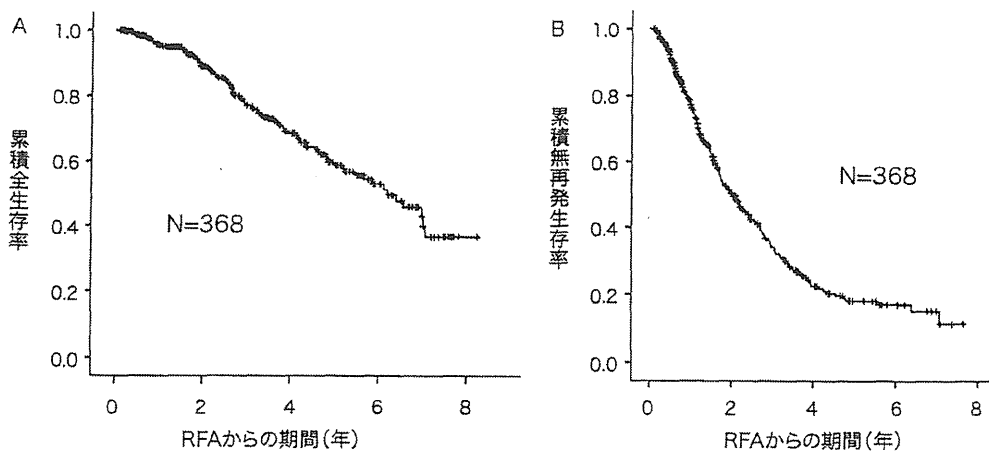


図4 文献13を一部改変して引用

わち、獲得凝固域に応じて局所再発率が有意に低下する傾向を認めた。(P<0.001)また局所再発に寄与する因子として単変量解析では腫瘍径、des- $\gamma$ -carboxy prothrombin (DCP)、R判定が有意な因子として抽出されたが、多変量解析ではR判定のみが有意な因子として抽出され、R判定法がRFA後の局所再発を予測するうえで有用な手法であることが立証された<sup>12)</sup>。

## 2. 他部位再発

2004～2012年までにRFAを施行した初回単発肝細胞癌症例(368例、多血および乏血性病変含む)での累積他部位再発(局所再発以外の再発、肝外遠隔再発を含む)率を図3に示す<sup>13)</sup>。Grade A vs. Grade BおよびGrade C vs. Grade Dでは累積他部位再発率に統計学的有意差は認められないものの、全体としては有意差が認められた(P<0.001)。他部

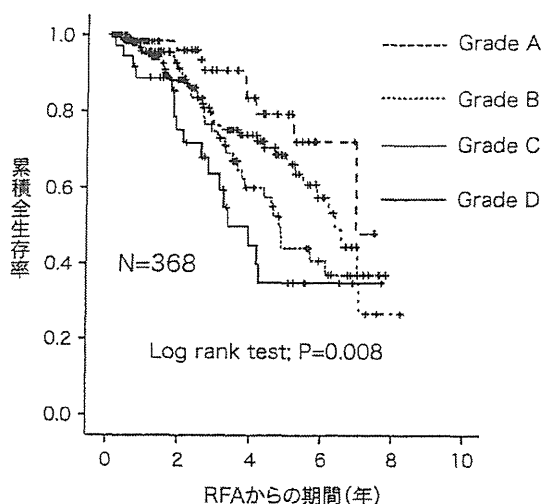


図5 文献13を一部改変して引用

位再発においても Grade B 以上の凝固域獲得が必要と思われ、特に Grade C, D 症例では凝固不十分な部位における微小な衛星結節などの存在が将来的な他部位再発に関与している可能性が考えられた。また他部位再発に寄与する因子として R 判定以外に、血小板数, albumin 値, bilirubin 値, aspartate aminotransferase (AST) 値, gamma glutamyl transpeptidase (GGT) 値などが抽出され、背景肝病変のコントロールの重要性が示唆された。B 型慢性肝炎を背景とする肝細胞癌患者で、核酸アナログ投与によりウイルス量が低値に抑えられている症例では、有意に RFA 後の再発率が低値であった<sup>13)</sup>。

#### 4 R判定法を用いた全生存率の検討

上述の 368 例における累積全生存率、累積無再発生存率を図 4A, B に示す<sup>13)</sup>。全症例での RFA 後累積 5 年全生存率は約 60%、RFA 後累積 5 年無再発生存率は約 80% であり、過去の報告とほぼ同様の結果であった。また図 5 に示すように獲得凝固域に応じて全生存率

が改善する傾向を認めた ( $P=0.008$ )。その他に全生存に寄与する因子として、腫瘍径, albumin 値, PT 値, 早期再発の有無などがあげられ、腫瘍因子, 宿主因子などを考慮した治療戦略の重要性も示唆された。Grade A 症例と Grade B 症例での比較では、累積全生存率に有意差が認められたものの ( $P=0.046$ )、背景因子において Grade A 症例の方が Grade B 症例より腫瘍径が小さくかつ肝予備能が良好な傾向にあり、全生存率という視点からは Grade A と Grade B では本質的な差異は乏しいものとも考えられた<sup>13)</sup>。

#### 5 おわりに

当科において用いている肝細胞癌患者に対する RFA 後の治療効果判定法としての、リポドールの性質に着目した R 判定法の概略と、R 判定別の予後についての成績を呈示し、若干の考察を加えた。肝細胞癌に対する RFA 治療において全周性の ablative margin の獲得が理想とされる従来からの指摘は、R 判定法を用いた解析によってその妥当性が示された。諸々の事情により全周性の ablative margin が獲得できなかった症例 (Grade C, D 症例) における追加治療の是非 (手術を施行するのかなど) についてはさらなる検証が必要と思われる。

#### 文 献

- 1) Bruix J, Sherman M : Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 42 : 1208-1236, 2005
- 2) 椎名秀一郎, 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
- 3) 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
- 4) Shiina S, Teratani T, Obi S et al : A randomized

- controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 129 : 122-130, 2005
- 5) Cho YK, Kim JK, Kim MY et al : Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology* 49 : 453-459, 2009
  - 6) Tokunaga S, Koda M, Matono T et al : Assessment of ablative margin by MRI with ferucarbotran in radiofrequency ablation for liver cancer: comparison with enhanced CT. *Br J Radiology* 85 : 745-752, 2012
  - 7) 池田敦之, 木村 達, 他 : 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 : 362-370, 2009
  - 8) 木村 達 : 人工胸水法の実際—横隔膜ドーム下腫瘍に対するRFA. 気腹針による作製法—artificial pleural effusion method. *肝癌. ラジオ波凝固療法の実践テクニック* P66-69, 大崎往夫編, 中山書店
  - 9) 木村 達 : 人工腹水法の実際—腸管隣接部位腫瘍に対するRFA. 気腹針による作製法—artificial ascites method. *肝癌. ラジオ波凝固療法の実践テクニック* P82-85, 大崎往夫編, 中山書店
  - 10) 大崎往夫, 杉之下与志樹, 木村 達, 他 : 肝細胞癌に対するIVR-RVSを用いたラジオ波熱凝固療法の有用性—. *Medix* 42 : 15-20, 2004
  - 11) Minami Y, Kudo M, Kawasaki T et al : Treatment of hepatocellular carcinoma with percutaneous radiofrequency ablation: usefulness of contrast harmonic sonography for lesions poorly defined with B-mode sonography. *AJR Am J Roentgenol* 183 : 153-156, 2004
  - 12) Nishikawa H, Osaki Y, Kimura T 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 : 1418-1426, 2011
  - 13) Nishikawa H, Osaki Y, Kimura T et al : Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: the relationship between a new grading system for the ablative margin and clinical outcomes. *J Gastroenterol*. 2012 In press

\* \* \*

玉田 尚

高槻赤十字病院 消化器科部長

データマイニング法を用いた、C型代償性肝硬変に対するペグインターフェロン アルファ-2a,2b  
及びリバビリン併用治療の効果予測因子の解析

高槻赤十字病院 消化器科 玉田 尚

研究要旨：C型慢性肝炎に対するインターフェロン療法は1992年の認可以来20年近くの間広く臨床応用され、治療効果は投与前のウイルスのジェノタイプやウイルス量に大きく依存することが分かった。2004年に認可されたペグインターフェロンとリバビリンの併用療法でようやく50%前後の治癒率になってきたが、従来C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善に対する治療法は、国内では週3回投与のインターフェロン単独療法のみであり、ジェノタイプ1型で、かつ高ウイルス量(500KIU/mL以上)の患者については抗ウイルス治療が認められておらず、新たな治療の選択肢が求められていた。

平成23年7月に、ペグインターフェロン アルファ-2a及びリバビリン併用療法がさらに12月にペグインターフェロン アルファ-2b及びリバビリン併用療法がC型代償性肝硬変に認可された。今回この新しい治療法の効果を左右する因子をデータマイニング法を用いて解析する。

#### A. 研究目的

C型代償性肝硬変患者に対する、ペグインターフェロン アルファ-2a,2b及びリバビリン併用療法の治療効果の予測因子をデータマイニング法を用いて解析する。

#### B. 研究方法

全国の62施設の赤十字病院において、C型代償期の肝硬変患症例にペグインターフェロン アルファ-2a,2b(遺伝子組換え、皮下注)を週1回48週間皮下に投与し、合わせてリバビリン錠を内服しウイルス血症の改善を評価する。

目標症例数：100例以上

評価項目：

・主要評価項目：下記説明変数によるデータマイニングでの治療効果予測因子を求める。

(説明変数)

##### 1) 宿主因子

年齢、性別、身長、体重、BMI、WBC、好中球数、Hb値、血小板数、Staging、Grading、ALT値、AST値、ALB値、 $\gamma$ GTP、Child-Pughのポイント数 A：5~6、AFP、PIVKA II、脾摘の有無、PSEの有無、IL28B 等

##### 2) ウイルス因子

HCV-RNA量、セロタイプ(ジェノタイプ)、Core70/91の変異、ISDRの変異等

##### 3) 薬剤因子

治療期間中のアミノ酸製剤の内服の有無、PEG-IFN量、RBV量、投与期間等

##### 4) 社会的因子

独居の有無、在宅中の介護者の有無 都市形態の分類、コーヒー摂取の有無等

副次評価項目：SVR率ならびにAFP値正常化率、ALT正常化率

#### C. 研究結果

本院倫理委員会の審査を通過し、本研究が開始されたのは平成24年1月からであり、第一例は、74歳の高齢であったが、48週の投与を終了した。現在まで高槻赤十字病院で11例施行したが、1例も脱落していない。さらにセロタイプ2が5例もあり肝硬変未治療例の中にSVRの期待できる症例が多くあることが示唆される。

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業（肝炎関係研究分野））  
分担研究報告書

D. 考察

症例数が未だ少ないために考察は確定していないが、肝疾患バスの普及とともに、特にセロタイプ2の症例中心に埋もれている治療対象患者が発掘され、高齢化が進むC型代償性肝硬変にペグインターフェロン アルファ-2a、2b及びビリバビリン併用療を行うことで未治療で放置された患者の救済の可能性はある。

E. 結論

未定

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)  
なし



データマイニング法を用いた、C型代償性肝硬変に対するペグインターフェロン アルファ-2a, 2b  
及びリバビリン併用治療の効果予測因子の解析

高槻赤十字病院 消化器科 玉田 尚

研究要旨：C型慢性肝炎に対するインターフェロン療法は1992年の認可以来20年近くの間広く臨床応用され、治療効果は投与前のウイルスのジェノタイプやウイルス量に大きく依存することが分かった。2004年に認可されたペグインターフェロンとリバビリンの併用療法でようやく50%前後の治癒率になってきたが、従来C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善に対する治療法は、国内では週3回投与のインターフェロン単独療法のみであり、ジェノタイプ1型で、かつ高ウイルス量（500KIU/mL以上）の患者については抗ウイルス治療が認められておらず、新たな治療の選択肢が求められていた。

平成23年7月に、ペグインターフェロン アルファ-2a及びリバビリン併用療法がさらに12月にペグインターフェロン アルファ-2b及びリバビリン併用療法がC型代償性肝硬変に認可された。今回この新しい治療法の効果を左右する因子をデータマイニング法を用いて解析する。

#### A. 研究目的

C型代償性肝硬変患者に対する、ペグインターフェロン アルファ-2a、2b及びリバビリン併用療法の治療効果の予測因子をデータマイニング法を用いて解析する。

#### B. 研究方法

全国の62施設の赤十字病院において、C型代償期の肝硬変患症例にペグインターフェロン アルファ-2a、2b(遺伝子組換え、皮下注)を週1回48週間皮下に投与し、合わせてリバビリン錠を内服しウイルス血症の改善を評価する。

目標症例数：100例以上

評価項目：

・主要評価項目：下記説明変数によるデータマイニングでの治療効果予測因子を求める。

(説明変数)

##### 1) 宿主因子

年齢、性別、身長、体重、BMI、WBC、好中球数、Hb値、血小板数、Staging、Grading、ALT値、AST値、ALB値、 $\gamma$ GTP、Child-Pughのポイント数 A：5～6、AFP、PIVKA II、脾摘の有無、PSEの有無、IL28B 等

##### 2) ウイルス因子

HCV-RNA量、セロタイプ(ジェノタイプ)、Core70/91の変異、ISDRの変異等

##### 3) 薬剤因子

治療期間中のアミノ酸製剤の内服の有無、PEG-IFN量、RBV量、投与期間等

##### 4) 社会的因子

独居の有無、在宅中の介護者の有無 都市形態の分類、コーヒー摂取の有無等

副次評価項目：SVR率ならびにAFP値正常化率、ALT正常化率

#### C. 研究結果、

本院倫理委員会の審査を通過し、本研究が開始されたのは平成24年1月からであり、第一例は、74歳の高齢であったが、48週の投与を終了した。現在まで高槻赤十字病院で11例施行したが、1例も脱落していない。さらにセロタイプ2が5例もあり肝硬変未治療例の中にSVRの期待できる症例が多くあることが示唆される。

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業（肝炎関係研究分野））  
分担研究報告書

## D. 考察

症例数が未だ少ないために考察は確定していないが、肝疾患パスの普及とともに、特にセロタイプ2の症例中心に埋もれている治療対象患者が発掘され、高齢化が進むC型代償性肝硬変にペグインターフェロン アルファ-2a、2b及びビリバビルン併用療を行うことで未治療で放置された患者の救済の可能性がある。

## E. 結論

未定

## G. 研究発表

## 1. 論文発表

なし

## 2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）  
なし

長谷部 千登美

旭川赤十字病院 消化器内科部長