

たのち、前半部ではすでに市販薬として使用されている抗体療法の実際を紹介した。抗体も当初は細胞増殖シグナルを阻止する分子標的薬としての利用が主体であったが、キラーT細胞などのエフェクター細胞をより効率的に作用させる抗体が登場し、免疫療法としての側面が強くなってきた。それとともに実臨床でのこれら抗体の作用機序やがん免疫機構が化学療法学者にも広く理解されるようになってきたことは喜ばしい。

後半部のがんペプチドワクチン療法では、特にキラーT細胞(CTL)を誘導するためのショートペプチド(8~10個のアミノ酸)やその多種カクテルを主体で紹介した。しかし一方では、HPV抗原ロングペプチドワクチンで子宮頸癌の発症を予防できたという報告を始め、ロングペプチドを用いてヘルパーT細胞、キラーT細胞ともに誘導するほうが効果的と考える研究グループも存在する。Nishimuraらは特に多くの癌腫に発現の高いがん抗原(MAGE-A4やSurvivin)のヘルパーエピトープとキラーエピトープを結合させたロングペプチド(40個程度のアミノ酸長)、H/K HELP(helper/killer hybrid epitope long peptide)による各種のがん治療を試みている<sup>14)</sup>。CTLの誘導にIL-2産生などTh1細胞のヘルプが必須であることは言うまでもないが、抗原特異的なTh1細胞が癌局所でサイトカインを産生し、非特異的エフェクター細胞の活性化による抗腫瘍免疫が誘導されることもマウスの実験系では以前から証明されている。Th1はMHCクラスII拘束性であるため、ショートペプチドのクラスI不適合(A24非合致)の患者でもこのワクチンが適合する可能性もある。われわれはこの見地から彼らとの共同研究で進行・再発大腸癌に対するH/K HELPの臨床研究も並行して実施している。このワクチンでTh1反応が効率的に誘導できることは証明できており、近い将来、これらの成果も合わせて報告できるものと考えている。

## 文献

- 1) Jass J: Lymphocytic infiltration and survival in rectal cancer. *J Clin Pathol* **39**: 585-589, 1986
- 2) Okuno K, Sugiura F, Itoh K, et al: Recent advances in active specific cancer vaccine treatment for colorectal cancer. *Curr Pharm Biotechnol* **13**: 1439-1445, 2012
- 3) Naito Y, Saito K, Shibata K, et al: CD8+T cells infiltrated within cancer cell nests as a prognostic factor in human colorectal cancer. *Cancer Res* **58**: 3491-3494, 1998
- 4) Fridman WH, Pages F, Sautes-Fridman C, et al: The immune contexture in human tumors: impact on clinical outcome. *Nat Rev* **12**: 298-306, 2012
- 5) Galon J, Fridman, WH, Pages F: The adaptive immunologic microenvironment in colorectal cancer: a novel perspective. *Cancer Res* **67**: 1883-1886, 2007
- 6) Pages F, Berger A, Matthieu C, et al: Effector memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer. *New Engl J med* **353**: 2654-2666, 2005
- 7) Saeterdal I, Bjoheim J, Listerud K, et al: Frameshift-mutation-derived peptides as tumor-specific antigens in inherited and spontaneous colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* **98**: 13255-13260, 2001
- 8) Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al: Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* **14**: 29-37, 2013
- 9) Hodi FS, O' Day SJ, McDermott DF, et al: Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* **363**: 711-723, 2010
- 10) Ribas A: Tumor immunotherapy directed at PD-1. *N Engl J Med* **366**: 2517-2519, 2012
- 11) Okuno K, Sugiura F, Hida J, et al: Phase I clinical trial of a novel peptide vaccine in combination with UFT/LV for metastatic colorectal cancer. *Exp Ther Med* **2**: 73-79, 2011
- 12) Hazama S: Phase I and II clinical study of cancer vaccine consisting of 5 novel epitope peptides for patients with metastatic colorectal cancer (MCRC). *Ann Oncol* **23**: 460, 2012
- 13) Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al: Regorafenib monotherapy for previously metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicenter, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* **381**: 303-312, 2013
- 14) Takahashi N, Ohkuri T, Homma S, et al: First clinical trial of cancer vaccine therapy with artificially synthesized helper/killer-hybrid epitope long peptide of MAGE-A4 cancer antigen. *Cancer Sci* **103**: 150-153, 2012

OKUNO Kiyotaka, et al

近畿大学医学部外科

〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東 377-2

### 3. Oncoantigen を用いた がんワクチン療法の現状と課題

裕 彰一, 岡 正朗, 奥野清隆

Oncoantigen は腫瘍特異的なタンパク質であり、腫瘍の生存にかかわる免疫原性の高い腫瘍抗原である。Oncoantigen を用いたがんワクチン療法は多くの臨床試験により明らかな抗腫瘍効果をもつことが示された。一方、がん患者では抗腫瘍免疫が抑制されておりワクチン療法の効果を高めるには免疫抑制を制御する必要がある。抗がん剤には免疫抑制解除効果をもつものがあり、ワクチンとの併用効果が期待される。

#### はじめに

がんワクチン療法は世界中で大いなる期待がもたれて開発研究が進んでいる。本邦では中村祐輔教授（現シカゴ大学外科・内科）らが探索・同定したオンコアンチゲン（oncoantigen）由来のエピトープペプチド（epitope peptide）を用い、各地でワクチン療法の共同臨床試験が行われている（Captivation Network）。この有望な結果を受け、現在企業などの治験が進行中である。本稿では oncoantigen などを用いたペプチド

ワクチン療法の現況ならびに今後の課題と展望について概説する。

#### 1) がんワクチン療法に用いる エピトープペプチド

##### 1) Oncoantigen 由来エピトープペプチド

###### i) Oncoantigen の定義

がんペプチドワクチン療法を成功させるためには「効率のよいがん抗原」（oncoantigen）が重要である。Oncoantigen の定義として、①発現ががん細胞特異的

#### 【キーワード&略語】

オンコアンチゲン（oncoantigen）、エピトープペプチド（epitope peptide）、Captivation Network、Treg、MDSC、化学療法

DEPDC1 : DEP domain containing 1

IMP-3 : insulin-like growth factor (IGF)-II mRNA-binding protein 3

KIF20A : kinesin family member 20A

LY6K : lymphocyte antigen 6 complex, locus K

MPHOSPH1 : M phase phosphoprotein 1

RNF43 : ring-finger protein 43

TOMM34 : translocase of outer mitochondrial membrane 34

TTK : TTK protein kinase

VEGFR : vascular endothelial growth factor receptor (血管内皮増殖因子受容体)

Cancer vaccines with epitope peptides of oncoantigens

Shoichi Hazama<sup>1)</sup>/Masaaki Oka<sup>1)</sup>/Kiyotaka Okuno<sup>2)</sup> : Digestive Surgery and Surgical Oncology, Yamaguchi University Graduate School of Medicine<sup>1)</sup>/Department of Surgery, Kinki University Faculty of Medicine<sup>2)</sup> (山口大学大学院医学系研究科消化器・腫瘍外科学<sup>1)</sup>/近畿大学医学部外科学<sup>2)</sup>)

表 HLA-A\*24:02 拘束性エピトープペプチドが同定された oncoantigen と血管内皮増殖因子受容体 (VEGFR)

Oncoantigenの種類	発現しているがんの種類	文献
RNF43	大腸	1
TOMM34	大腸, 肝臓	2
URLC10 (LY6K)	肺, 食道, 膀胱, 胆管, 胃, 膵臓	3
TTK	肺, 食道, 膀胱, 胆管, 大腸, 膵臓	3
KOC1 (IMP-3)	肺, 食道, 胆管, 胃	3
MPHOSPH1	膀胱	4
DEPDC1	膀胱	5
KIF20A	膵臓	6
VEGFR1	すべての腫瘍	7
VEGFR2	すべての腫瘍	8

(がん・精巢抗原, がん胎児抗原) である, ②がん細胞の増殖に不可欠なタンパク質である, ③免疫原性が高く, がん細胞表面に多くの抗原が提示され, 抗原に反応するプリカーサーT細胞の数が多いこと, などがあげられる. 東京大学医科学研究所 (当時) の中村祐輔教授らを中心に cDNA マイクロアレイ技術を駆使して精力的に探索が続けられ, 多くの oncoantigen が同定された (表).

ii) Oncoantigen 由来エピトープペプチドの同定

Oncoantigen 由来のエピトープペプチドを探索する膨大な労力を払った研究により, RNF43 (ring-finger protein 43)<sup>1)</sup>, TOMM34 (translocase of outer mitochondrial membrane 34)<sup>2)</sup>, URLC10 (LY6K: lymphocyte antigen 6 complex, locus K)<sup>3)</sup>, TTK (TTK protein kinase)<sup>3)</sup>, KOC1 [IMP-3: insulin-like growth factor (IGF)-II mRNA-binding protein 3]<sup>3)</sup>, MPHOSPH1 (M phase phosphoprotein1)<sup>4)</sup>, DEPDC1 (DEP domain containing 1)<sup>5)</sup>, KIF20A (kinesin family member 20A)<sup>6)</sup> などの HLA-A\*24:02 拘束性エピトープペプチド\*が同定された. それぞれ, 正常臓器での発現は精巢などに限定されており, 機能的にはがん細胞の増殖に必須のタンパク質で

ある.

2) VEGFR 由来エピトープペプチド

がん抗原に対するペプチド療法最大の弱点は, 腫瘍抗原や HLA クラス I の発現低下で, がん免疫逃避機構として知られる. 抗原特異的 CTL (cytotoxic T lymphocyte) が生体内に誘導されても CTL ががんを認識できない. その対策として考えられたのが VEGFR (vascular endothelial growth factor receptor) に対する特異免疫の誘導である. VEGFR は腫瘍新生血管に高発現するためクラス I の低下はなく, CTL は腫瘍新生血管を攻撃してがんを兵糧攻めにする. 2 種類の腫瘍新生血管関連抗原として, VEGFR 1<sup>7)</sup> ならびに VEGFR 2<sup>8)</sup> に対するエピトープペプチドも数多く同定されている.

2 エピトープペプチドを用いた新規がんワクチン療法の臨床試験

1) 大腸がん

山口大学では 3 種類の oncoantigen (RNF43, TOMM34, KOC1) と 2 種類の血管新生因子 (VEGFR1, VEGFR2) をターゲットとした HLA-A\*24:02 拘束性エピトープペプチドの供与を受け, 他治療無効の切除不能大腸がんに対するペプチドワクチン療法第 I 相臨床試験を行った<sup>9)</sup>. その結果, 各ペプチドの推奨投与量は 3.0 mg であり, 5 種類のペプチドを混合投与しても CTL 誘導能は十分保たれた. 延べ 18 例で腫瘍完全消失 (CR) を 1 例, 腫瘍制御効果 (SD) を 6 例に認めた. 全

※ エピトープペプチドと HLA クラス I

抗原提示細胞やがん細胞の表面には HLA クラス I に結合した epitope peptide (8~10 個のアミノ酸からなる) が提示されている. CTL はこれのがん抗原を認識して増殖・活性化し, がん細胞を認識して破壊する.

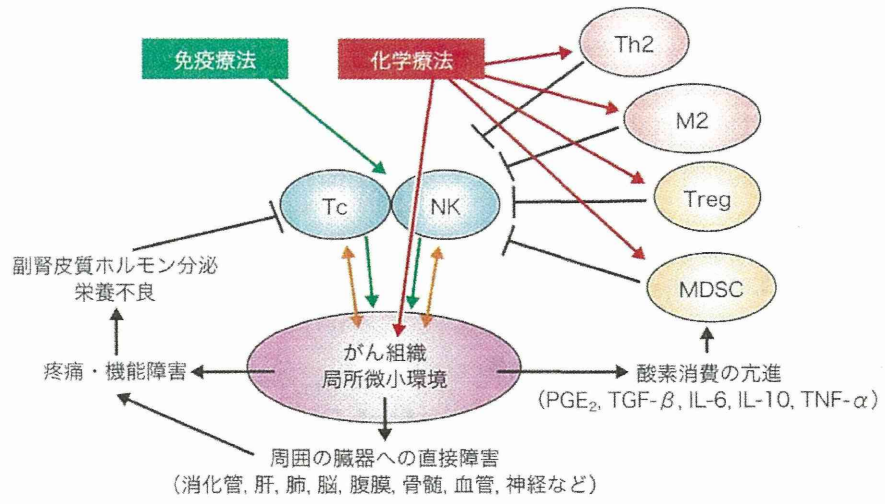


図 がんによる宿主免疫抑制と対策

腫瘍による臓器障害や腫瘍産生因子による負の免疫誘導により、宿主の抗腫瘍免疫は抑制されている。さらに、がん局所微小環境は免疫細胞の攻撃からがんを守るように構築されている。このため、免疫療法単独では著明な抗腫瘍効果を得ることが難しい。化学療法を併用することで直接的にがん組織を崩壊させるとともに、TregやMDSCなどの抑制性免疫を制御することが肝要である

生存期間の中央値 (MST) は11 カ月であり、他治療無効大腸がんとしては良好な成績であった。

また近畿大学でも oncoantigen (RNF43, TOMM34) を用いた進行再発大腸がんに対するがんワクチン療法第1相臨床試験が行われた<sup>10)</sup>。本試験では大腸がん標準化学療法のうち、患者の抗腫瘍免疫を抑制することが少ないUFT + LV (UFT : Tegafur + uracil, LV : Leucovorin) をペプチドに併用した。その結果、著明な腫瘍縮小効果は認めなかったが、23例中16例がSDであった。また、MSTは24.4カ月ときわめて良好であった。現在、RNF43とTOMM34を用いた企業治験が行われており、ペプチドワクチンの薬価収載が待たれる。

2) 膵がん

山上らは膵がんに対するペプチドワクチン療法を精力的に行っている。進行膵がんに対して標準療法であるgemcitabineとVEGFR2由来ペプチドを用いた第1相臨床試験<sup>11)</sup>で安全性を確認した後、転移性/切除不能膵がんに対する第II/III相臨床試験として治験<sup>12)</sup>を行った。その結果、ワクチンの効果を明らかに示唆する結果が得られている。現在、KIF20AとVEGFR1&2の3種類のペプチド併用ワクチン療法の治験が数多く行われており、山口大学でも切除不能膵がんに対する

一次治療としてgemcitabine + ワクチン療法第II相臨床試験を医師主導型臨床試験として進行中である。

3) その他

誌面の都合で詳細を記せないが、食道がん、胃がん、膀胱がんなどに対してもCaptivation Networkで育まれたペプチドワクチン療法の臨床試験が展開され、明らかな臨床効果が示されている。

3 ペプチドワクチン療法の今後の展開

がん患者では腫瘍因子により抗腫瘍免疫が抑制されている。一方、「抗がん剤を使用すると白血球が減少して免疫能が下がる」と思われがちだが、cyclophosphamideやgemcitabineなどは抗腫瘍免疫を増強する。この機序は制御性T細胞 (regulatory T cell : Treg)<sup>13)</sup> や骨髄由来抑制細胞 (myeloid-derived suppressor cell : MDSC)<sup>14)</sup> の発見により明快となった。TregやMDSCはがん患者で増加し、T細胞を強力に抑制してがん免疫逃避に関与する。一方、これらの細胞は化学療法で他の免疫細胞よりも減少しやすく<sup>15)</sup>、立ち上がりも遅い。したがって化学療法後はがんが傷つくと同時に抗腫瘍免疫が誘導されやすく、がんをたく最大チャンスである (図)。FOLFOX療法は大

腸がん標準療法であり、同時にTregを低下させる<sup>15)</sup>。そこで山口大学では先に述べた5種類のペプチドをmFOLFOX6に併用した第II相臨床試験を施行しており、本試験の結果は2013年のASCO総会で報告した。

## おわりに

がんペプチドワクチン療法は確かに特異的な抗腫瘍免疫を誘導し、臨床効果も認められている。しかし単独での抗腫瘍効果は限定されており、免疫誘導を増強する薬剤や、免疫抑制を解除する薬剤を併用した複合免疫療法の開発が必要である。

## 文献

- 1) Uchida, N. et al. : Clin. Cancer Res., 10 : 8577-8586, 2004
- 2) Shimokawa, T. et al. : Int. J. Oncol., 29 : 381-386, 2006
- 3) Suda, T. et al. : Cancer Sci., 98 : 1803-1808, 2007
- 4) Kanehira, M. et al. : Cancer Res., 67 : 3276-3285, 2007
- 5) Kanehira, M. et al. : Oncogene, 26 : 6448-6455, 2007
- 6) Osawa, R. et al. : J. Biomed. Biotechnol., 2012 : 848042, 2012
- 7) Ishizaki, H. et al. : Clin. Cancer Res., 12 : 5841-5849, 2006
- 8) Wada, S. et al. : Cancer Res., 65 : 4939-4946, 2005
- 9) Hazama, S. et al. : J. Clin. Oncol., 29 : abstr 2510, 2011
- 10) Okuno, K. et al. : Exp. Ther. Med., 2 : 73-79, 2011
- 11) Miyazawa, M. et al. : Cancer Sci., 101 : 433-439, 2010
- 12) Yamaue, H. et al. : J. Clin. Oncol., 30 : abstr 223, 2012
- 13) Kan, S. et al. : Anticancer Res., 32 : 5363-5369, 2012
- 14) Frey, A. B. : J. Clin. Invest., 116 : 2587-2590, 2006
- 15) Maeda, K. et al. : Anticancer Res., 31 : 4569-4574, 2011

## <筆頭著者プロフィール>

裕 彰一：1986年、山口大学卒業、同大第2外科（現 消化器・腫瘍外科学）に入局し、消化器外科（特に大腸・肛門病）と腫瘍免疫を専攻。'90年、山口大学大学院修了（医学博士）。2007年4月より准教授。大腸・肛門疾患の鏡視下手術、大腸がん化学療法の個別化医療、大腸がんなどに対するがん免疫療法の臨床研究を行っており、次世代がん研究では免疫療法のバイオマーカーと免疫抑制因子を探索している。

## HCV 肝移植前後の抗ウイルス療法

武 富 紹 信\*

索引用語：HCV, 肝移植, インターフェロン, *IL28B*, 経口抗ウイルス薬

## 1 はじめに

近年、本邦でも肝移植は末期肝不全・肝硬変の治療法として定着し、その短期・長期成績も向上した。日本肝移植研究会の症例登録報告によれば、本邦での生体肝移植は着実に増加し、現在では年間400例以上、通算でも2010年末までに6,097例の生体肝移植が行われている。また、症例数の増加に伴い、適切な患者管理や周術期管理の向上が進み、その治療成績も安定してきており、生体肝移植6,097例のグラフト生存率は5年76.0%、10年70.6%と良好な成績が報告されている。

C型肝炎ウイルス(HCV)関連肝疾患は本邦のみならず世界でも、肝移植の適応疾患として最多である。しかし、HCVは肝移植後にほぼ全例でグラフト再感染し、免疫抑制下にあつて急激なウイルス増殖と、それに伴う急速な肝線維化を引き起こす。このためHCV陽性レシピエントの移植後生命予後、およびグラフト予後は、HCV陰性レシピエントのそれと比較し不良とされている。

本稿では肝移植症例に対するHCV抗ウイルス療法とその治療成績について現状を述べ、今後の課題について考察する。

## 2 本邦におけるHCVに対する肝移植の成績

日本肝移植研究会の症例登録報告によれば、2010年末までに施行された初回生体肝移植症例の中でHCVに対する肝移植は5,944例中1,201例(20.2%)であった。そのうちウイルス性肝炎などの肝細胞性疾患は1,066例中462例(43.3%)、肝細胞癌は1,225例中739例(60.3%)であり、おのおの最多の原因となっている。移植後の予後については、肝細胞性疾患の中でHCV群(n=462)の1, 3, 5, 10年累積生存率は77.9%, 71.9%, 68.0%, 59.0%であり、HBV群(n=236)の84.3%, 79.7%, 78.7%, 71.3%と比較して有意に低下している(図1a)。また、肝細胞癌の背景肝病変別の予後は、HCV群(n=739)の1, 3, 5, 10年累積生存率は83.7%, 72.2%, 67.0%, 59.7%であり、HBV群(n=375) 86.1%, 79.2%, 74.1%,

Akinobu TAKETOMI: Antiviral treatment for hepatitis C virus before and after liver transplantation

\*北海道大学大学院医学研究科消化器外科学分野 I (第一外科) [〒060-8638 北海道札幌市北区北15条西7丁目]

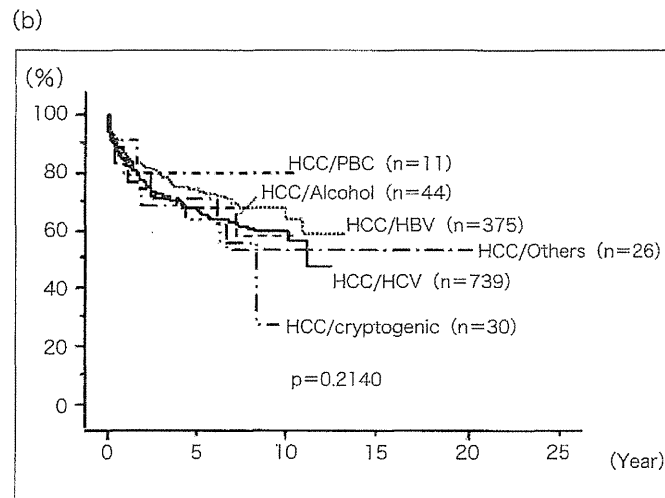
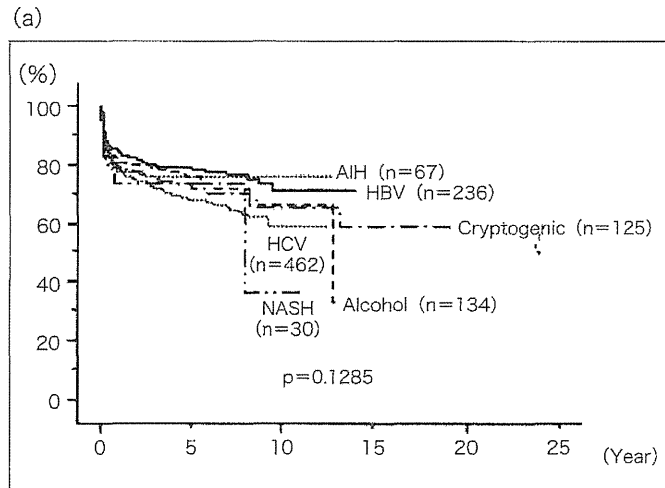


図1 本邦の生体肝移植における背景疾患別の累積生存率  
(a)肝細胞性疾患, (b)肝細胞癌(文献1より引用)

64.0%, アルコール群(n=44) 84.0%, 71.6%, 67.7%, 58.0%と比較すると, HCV群において低率となっている(図1b). これらの結果をふまえると, 肝移植全体の治療成績を向上させるためにも肝移植前後のHCVに対する抗ウイルス療法の成績向上が重要である.

### 3 肝移植前の抗ウイルス療法

C型肝炎に対する肝移植前後の抗ウイルス

療法の是非については, 現時点で一定の見解はない. 肝移植を考慮する時点ではほとんどの症例が非代償性肝硬変まで進行しており, それに伴い全身状態が悪化していることが多く, インターフェロン(IFN)+リバビリン(RBV)を含めた抗ウイルス療法に耐えることができない場合が多い. しかし, 移植前にウイルスが検出感度以下になっているのが理想的ではあるので, 非代償性肝硬変ではあるが

肝機能を含めた全身状態が比較的安定しており、血球減少などの副作用に耐え得る症例に限定して抗ウイルス療法が行われる。

非代償性肝硬変に対してIFN+RBV併用療法を行うときfull-doseで治療を完遂することは難しく、いかに低用量で副作用を抑制しつつSVRもしくは血中HCV-RNA濃度を検出限界以下にすることができるかが重要である。Eversonは非代償性肝硬変124例に対するIFN+RBV併用療法の結果を報告している<sup>2)</sup>。これによれば治療終了時のHCV-RNA陰性化率は46% (124例中57例)であり、SVRは24% (30/124)であった。IFN+RBV併用療法に対する反応性を規定する因子としてはfull-doseの薬剤使用量とHCVゲノタイプ1b型以外であった。この124例中47例に肝移植施行されているが、肝移植時にHCV-RNA陰性であった15例中12例は移植後もHCV-RNA陰性が継続し、肝移植時にHCV-RNA陽性であった32例は移植後も全例HCV-RNA陽性であったと報告している。Fornsらは肝移植待機中の非代償性肝硬変30例にIFN+RBV併用療法を行い、9例(30%)にHCV-RNA陰性化を達成し、6例(20%)に移植後もHCV-RNA陰性が継続したと報告している<sup>3)</sup>。

非代償性肝硬変に対するIFN+RBV併用療法の副作用については、好中球減少50～60%、血小板減少30～50%、貧血30～60%、感染症4～13%など高頻度になることが報告されている<sup>23)</sup>。さらに、Carrionらは41例の肝移植待機中の患者にIFN+RBV併用療法を行い非治療群に比べSBPの発生が有意に高頻度であったことを報告している<sup>4)</sup>。

これらの報告から、移植前の抗ウイルス療法は対象を限定し、慎重に施行すべきと考えられる。特にHCVゲノタイプ1bが多い本邦においては、必要十分な薬剤投与に耐えうる

症例を限定し、移植を見据えて計画的に治療を進めることが重要である。

また、NS3-4Aプロテアーゼ阻害剤の併用については、非代償性肝硬変症例に対する安全性や効果に対する知見が少ない。したがって、今後の非代償性肝硬変を対象とした臨床研究の成果を十分に検討したうえで肝移植待機患者に適応していくべきと考えられる。

#### 4 肝移植後の抗ウイルス療法

肝移植後のIFN+RBV併用療法を中心とする抗ウイルス療法は、予防的治療(pre-emptive therapy)と再感染治療の2つに分けられる。予防的治療は再感染が組織学的もしくは血清学的に確認される前、肝移植後速やか(1～3カ月以内)に抗ウイルス治療を行う方法である。この時期に行う利点としては、感染が成立する前に治療を行うことでウイルス排除の可能性を高めることができる。その一方、高用量の免疫抑制剤にさらされるため効果的なウイルス排除ができない可能性もある。また、血球減少などの副作用の頻度も高い。ChasalaniらはHCV-RNA陽性肝移植後レシピエントを対象に、肝移植後3週以内にIFN治療を開始する予防的治療の効果を無作為化抽出試験(RCT)にて検証した<sup>5)</sup>。IFN投与群54例(peg-IFN alpha-2a 180 μg/週, 48週)において、非投与コントロール群と比較しHCV-RNAレベルの低下と組織学的改善効果は認めたものの、SVRは2例(8%)のみであったと報告している。Bzowejらは115例のレシピエントを対象にpeg-IFN+RBV予防投与群(peg-IFN alfa-2a 135 μg/週, 4週→180 μg/週, 44週)+リバビリン(400 mg/日でスタート, 1,200 mg/日まで漸増; n=55)と観察群(n=60)に分けRCTを行っている<sup>6)</sup>。投与群のSVR達成率は22% (54例中12例)で



あり、観察群でHCV再発を確認したのちに治療を行った14例のSVR達成率21%と比して有意差を認めなかった。さらに移植1年後の全HCV再発率も予防的治療群62%に対し観察群65%と差を認めず、患者およびグラフ累積生存率も同等であった。また組織学的な急性拒絶反応の発生率にも2群間で有意差は認められなかった。これらのことから、peg-IFN+RBV併用療法の予防的投与を支持する積極的なエビデンスはないと考えられる。

一方、HCV再感染後の治療は組織学的に再発を確認した後で抗ウイルス療法を開始する方法であり、多くの臨床研究成果が報告されている。Belliらは組織学的に中等度HCV再発(Grade 4以上かつIshakスコア3まで)を確認した73例を無作為に観察群(n=36)とpeg-IFN+RBV群(n=37)の2群に分け検討した<sup>7)</sup>。治療群で15例(41%)がSVRを達成し、組織学的線維化進行の程度が減少していたと報告している。Xirouchakisらは肝移植後のHCV再発レシピエントに対するpeg-IFN+RBV治療効果のメタアナリシスを行い、SVR達成率はpeg-IFN+RBV投与群41%(29.6~77.7%)に対し、無治療もしくは低用量peg-IFN+RBV投与群9.2%(0~50%)とpeg-IFN+RBV投与群が高率にSVRを達成し得る(HR=0.316, 95% CI 0.185~0.448)とする結果を報告している<sup>8)</sup>。ただし、組織学的な線維化の程度には有意差は認めていない。これまでの諸家の報告でも肝移植後再発HCVに対するpeg-IFN+RBV併用療法のSVR達成率は30~40%前後であるとする報告が多く、通常の慢性C型肝炎に対する治療効果に比較すると低い。投与量、期間、治療時期の工夫やDAAなどの新規薬剤の使用を含め肝移植後の抗ウイルス療法の治療成績を高めていく必要がある。

さらに、肝移植症例における抗ウイルス療法の特徴とし注意すべき点は免疫抑制剤の併用である。RabieらはIFNをベースとした抗ウイルス療法に与えるカルシニューリン阻害剤の影響についてメタアナリシスを行い検討している<sup>9)</sup>。SVRはシクロスポリン群42%(395/945例)に対しタクロリムス群35%(471/1,364例)であり、シクロスポリンのほうがタクロリムスに比較してIFN治療効果に与える影響は少ないとする結果を報告している(RR=1.18, 95% CI=1.00~1.39)。

## 5 肝移植症例における抗ウイルス療法と遺伝子多型

2001年にヒト全ゲノムの配列が決定され、その後の急速な技術革新により、一度に50~100万カ所のSNPが高い精度でタイピング可能となり、さまざまな疾患感受性遺伝子座位が同定されてきた。C型肝炎に関しても*IL28B*遺伝子周辺のSNPがIFN治療効果と強く相関することが報告され、新たな治療戦略の指標として注目されている。本邦では*IL28B*遺伝子近傍に位置するrs8099917(T: major allele, G: minor allele)の多型が<sup>3)</sup>、慢性C型肝炎に対するpeg-IFN+RBV併用療法の治療効果と極めて効率に相関することが明らかとなり、現在では*IL28B*遺伝子多型解析は保険収載され、peg-IFN+RBV併用療法の治療効果予測因子として臨床応用されている。

肝移植症例を考えた場合、レシピエントとドナーが異なる*IL28B*遺伝子多型を持つ組み合わせで移植される可能性もあり、そのような場合のインターフェロン感受性については全く未知であった。われわれはC型肝炎レシピエントに対する生体肝移植における*IL28B*遺伝子多型解析の臨床的意義について報告した<sup>10)</sup>。レシピエント、ドナー両者が

表1 レシピエントおよびドナーの *IL28B* 遺伝子多型と肝移植後 peg-IFN+RBV 併用療法効果

Author	SNP	good (r) good (d)	good (r) poor (d)	poor (r) good (d)	poor (r) poor (d)	文献
Fukuhara T	rs8099917	67% (n=27)	17% (n=6)	20% (n=5)	17% (n=6)	10
Charlton MR	rs12979860	86% (n=7)	42% (n=12)	50% (n=22)	16% (n=10)	11
Lange CM	rs12979860	a strong association of the d- <i>IL28B</i> genotype with SVR (p = 0.008 for CC vs. CT/TT)				12
Eurich D	rs8099917	G-allele was significantly less frequent among SVR recipients, and the genotype GG was not present at all.				13
Coto-Llerena M	rs12979860	83% (n=12)	20% (n=5)	25% (n=36)	30% (n=43)	14
	rs8099917	56% (n=27)	33% (n=9)	27% (n=37)	20% (n=20)	
Kawaoka T	rs8099917	82% (n=11)		33% (n=9)		15

good : good response variant (TT in rs8099917 or CC in rs12979860) , poor : poor response variant (GG or TG in rs8099917 or TT or TC in rs12979860) , r : recipient, d : donor.

major allele であればVR率80%、SVR率57%と高い奏効率が得られるが、いずれか一方がminor allele保有者であると、VR率40%、SVR率20%と、両者がminor allele保有者であった場合のVR率46%、SVR率20%と同程度まで著明に奏効率は低下することが明らかとなり、肝移植後のpeg-IFN+RBV併用治療にはレシピエントのみならずドナーの遺伝子多型も影響する可能性が示唆された。その後、肝移植症例における*IL28B*遺伝子多型の意義についてはさまざまな追試がなされ、レシピエント、ドナー両者がmajor alleleの場合のみ高い奏効率が得られることが明らかとなっている(表1)。

図2はレシピエントおよびドナーの*IL28B*遺伝子多型の組み合わせによるpeg-IFN+RBV治療後の血中HCV-RNA濃度の変化を示している。レシピエント、ドナーともに

major allele であればほとんどの症例で速やかにHCV-RNAが減少しているのがわかる。ただし、ドナー・レシピエントともにmajor allele であってもHCV-RNA量にほとんど変化のない症例もあり、*IL28B*遺伝子多型のみで治療効果が規定されているのではない。今後、*IL28B*遺伝子多型に依存しない治療効果への影響について検討していきたい。

## 6 肝移植前後の抗ウイルス療法としてのDAAの可能性

最近NS3-4Aプロテアーゼ阻害剤の併用により慢性C型肝炎に対するIFN治療効果が劇的に改善している<sup>16)</sup>。しかし、免疫抑制剤の一つであるカルシニューリン阻害剤と代謝酵素が同一であるため肝移植症例に対する使用は注意を要する。Gargらは健康人を対象とした第I相試験においてTelaprevir (TVR)

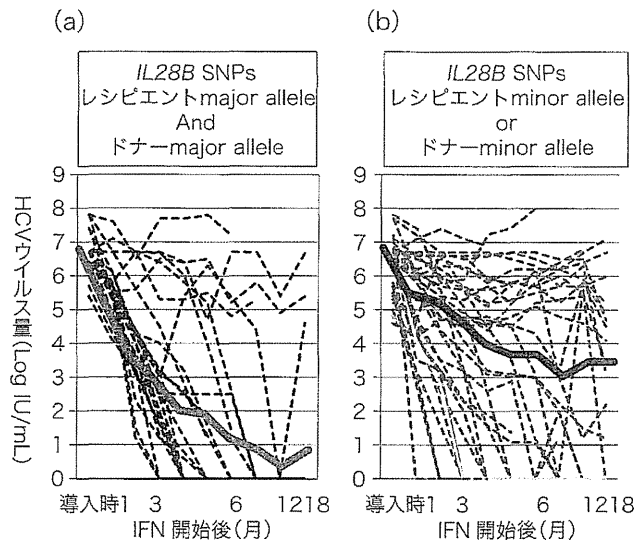


図2 肝移植後 peg-IFN+RBV 併用療法後の血中HCV-RNA濃度の変化～レシピエントおよびドナーの *IL28B* 遺伝子多型の組み合わせによる治療効果への影響

(a) レシピエント rs8099917 T/T (major allele) かつドナー rs8099917 T/T (major allele) の組み合わせ, (b) レシピエント rs8099917 T/G もしくは G/G (minor allele) とドナー rs8099917 T/G もしくは G/G (minor allele) の組み合わせ.

併用時のカルシニューリン阻害剤の血中濃度を測定した<sup>17)</sup>. その結果, シクロスポリンは4.6倍, タクロリムスは実に70倍にも血中濃度が増加することが明らかとなり, 免疫抑制剤使用時のNS3-4Aプロテアーゼ阻害剤併用について注意を喚起している. その後, Wernerらは入院管理のもとカルシニューリン阻害剤を減量し, 嚴重にその血中濃度をモニターしながら peg-IFN+RBV+TVR 3剤併用療法を行うことに成功し, peg-IFN+RBV 無効症例9例中8例において12週終了時点でのHCV-RNA陰性化を確認している<sup>18)</sup>. また, Coilly AらはF2以上の線維化を確認した肝移植レシピエント37例(初回治療18例, 再燃5例, 無効14例)に対しNS3-4Aプロテアーゼ阻害剤を含む3剤併用療法を行いその治療効果を報告している<sup>19)</sup>. 治療終了後HCV-RNA

陰性化率はBoceprevir (BOC) 群72%, TVR群40%であり, SVRはBOC群71%, TVR群20%であった. 副作用として27%に感染症が発症し, 3例(8%)が死亡している. サイクロスポリン投与量はBOC群で1.8分の1, TVR群で3.4分の1に, タクロリムス投与量はBOC群で5.2分の1, TVR群で23.8分の1に減量されていた. NS3-4Aプロテアーゼ阻害剤を含む3剤併用療法は, 肝移植後のC型肝炎再発難治例に対する非常に有効な治療と期待されるが, 移植後管理に精通した肝臓内科医のもとで免疫抑制剤の管理も含め厳重に行う必要がある. また, 今後さまざまな種類のDAAが使用可能となり, より副作用の少ないDAAのみでの肝移植前後の治療法の開発が期待される.

## 7 おわりに

C型肝炎を背景とする肝疾患は本邦のみならず世界的にも肝移植対象疾患の中で多くを占める疾患である。本論文で述べたようにC型肝炎の移植後再発を制御することは肝移植成績の向上につながるため、肝移植医療において克服すべき早急な課題の一つである。NS3-4Aプロテアーゼ阻害剤をはじめとした新しいDAAが登場しつつあるが、これらの治療薬を肝移植医療の現場でいかに使いこなす、HCV再発に対する治療成績を向上させることができるか、今後の展開に期待したい。

### 文 献

- 1) 猪股裕紀洋(日本肝移植研究会), 梅下浩司, 上本伸二: 肝移植症例登録報告. 移植46: 524-536, 2011
- 2) Everson GT: Treatment of hepatitis C in the patient with decompensated cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol 3: S106-112, 2005
- 3) Forns X, García-Retortillo M, Serrano T et al: Antiviral therapy of patients with decompensated cirrhosis to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. J Hepatol 39: 389-396, 2003
- 4) Carrión JA, Martínez-Bauer E, Crespo G et al: Antiviral therapy increases the risk of bacterial infections in HCV-infected cirrhotic patients awaiting liver transplantation: A retrospective study. J Hepatol 50: 719-728, 2009
- 5) Chalasani N, Manzarbeitia C, Ferenci P et al: Peginterferon alfa-2a for hepatitis C after liver transplantation: two randomized, controlled trials. Hepatology 41: 289-298, 2005
- 6) Bzowej N, Nelson DR, Terrault NA et al: PHOENIX: A randomized controlled trial of peginterferon alfa-2a plus ribavirin as a prophylactic treatment after liver transplantation for hepatitis C virus. Liver Transpl 17: 528-538, 2011
- 7) Belli LS, Volpes R, Graziadei I et al: Antiviral therapy and fibrosis progression in patients with mild-moderate hepatitis C recurrence after liver transplantation. A randomized controlled study. Dig Liver Dis 44: 603-609, 2012
- 8) Xirouchakis E, Triantos C, Manousou P et al: Pegylated-interferon and ribavirin in liver transplant candidates and recipients with HCV cirrhosis: systematic review and meta-analysis of prospective controlled studies. J Viral Hepat 15: 699-709, 2008
- 9) Rabie R, Mumtaz K, Renner EL: Efficacy of antiviral therapy for hepatitis C after liver transplantation with cyclosporine and tacrolimus: a systematic review and meta-analysis. Liver Transpl 19: 36-48, 2013
- 10) Fukuhara T, Taketomi A, Motomura T et al: Variants in IL28B in liver recipients and donors correlate with response to peg-interferon and ribavirin therapy for recurrent hepatitis C. Gastroenterology 139: 1577-1585, 2010
- 11) Charlton MR, Thompson A, Veldt BJ et al: Interleukin-28B polymorphisms are associated with histological recurrence and treatment response following liver transplantation in patients with hepatitis C virus infection. Hepatology 53: 317-324, 2011
- 12) Lange CM, Moradpour D, Doehring A et al: Impact of donor and recipient IL28B rs12979860 genotypes on hepatitis C virus liver graft reinfection. J Hepatol 55: 322-327, 2011
- 13) Eurich D, Boas-Knoop S, Ruehl M et al: Relationship between the interleukin-28b gene polymorphism and the histological severity of hepatitis C virus-induced graft inflammation and the response to antiviral therapy after liver transplantation. Liver Transpl 17: 289-298, 2011
- 14) Coto-Llerena M, Pérez-Del-Pulgar S, Crespo G et al: Donor and recipient IL28B polymorphisms in HCV-infected patients undergoing antiviral therapy before and after liver transplantation. Am J Transplant 11: 1051-1057, 2011
- 15) Kawaoka T, Takahashi S, Takaki S et al: Interleukin-28B single nucleotide polymorphism of donors and recipients can predict viral response to pegylated interferon/ribavirin therapy in patients with recurrent hepatitis C after living donor liver transplantation. J Gastroenterol Hepatol 27: 1467-1472, 2012
- 16) Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G et al: Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 364: 2405-2416, 2011
- 17) Garg V, van Heeswijk R, Lee JE et al: Effect of telaprevir on the pharmacokinetics of cyclosporine

- and tacrolimus. *Hepatology* 54 : 20–27, 2011
- 18) Werner CR, Egetemeyr DP, Lauer UM et al :  
Telaprevir-based triple therapy in liver transplant  
patients with hepatitis C virus: a 12-week pilot study  
providing safety and efficacy data. *Liver Transpl*  
18 : 1464–1470, 2012
- 19) Coilly A, Roche B, Dumortier J et al : Safety and  
Efficacy of Protease Inhibitors to Treat Hepatitis C  
After Liver Transplantation, a Multicenter  
Experience. *J Hepatol pii: S0168-8278 : 00613-2,*  
2013 [Epub ahead of print]

\* \* \*

## 肝疾患に対する外科治療 肝細胞癌に対する治療法

折茂 達也   神山 俊哉   横尾 英樹   柿坂 達彦  
若山 顕治   敦賀 陽介   蒲池 浩文   武冨 紹信

### 要 旨

肝細胞癌における治療の中心は手術，肝動脈塞栓療法，穿刺局所療法であり，それに加え近年急速に発達した分子標的薬が重要な位置を占める。肝細胞癌に対する内科的治療である肝動脈塞栓療法，穿刺局所療法は肝予備能が低下している症例にも適応でき，良好な腫瘍制御能をもつが，最も効果的な局所制御能をもつ治療法は肝切除である。肝予備能が良好な肝細胞癌症例には解剖学的切除が有効であり，また近年手術の低侵襲化の方向として腹腔鏡下肝切除が急速な普及をみせている。ミラノ基準を満たす症例の肝移植は良好な成績であるが，さらに肝移植の適応基準を拡大する機運が高まっている。分子標的薬であるソラフェニブは肝細胞癌に対し生存期間，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，現在ソラフェニブ以外にも多数の分子標的薬の開発が行われ，新たな薬剤の登場によってより有効な治療体系が構築されることが期待される。

Key Words：肝細胞癌，肝動脈塞栓療法，穿刺局所療法，肝切除，肝移植

### はじめに

癌の3大治療法は手術，化学療法，放射線療法であるが，肝細胞癌の治療法はこれとは異なる様相を呈する。肝細胞癌における3大治療法は手術，肝動脈塞栓療法，穿刺局所療法であり，それに加え近年急速に発達した分子標的薬が重要な位置を占める。Evidence based medicine (EBM) の手法を用いて作成された肝癌診療ガイドラインの初版は2005年2月に刊行され，2009年にはその改訂版が出版されており，わが国初の科学的根拠に基づく診療ガイドラインとして高い評価を受け，肝癌診療の現場で広く利用されている。このガイドラインでは肝細胞癌の治療に関するアルゴリズム

ムを，肝障害度・腫瘍数・腫瘍径の3因子を基に設定しているが，手術療法，局所療法，塞栓療法，肝移植など複数の有力な治療法の中から，癌の進行度だけでなく肝障害度を考慮して個々の患者にとっての最善の治療が提示されている。本稿ではこれらの肝細胞癌の治療について概説する。

### 肝動脈塞栓療法

肝動脈塞栓療法 (transcatheter arterial embolization: TAE) は1983年 Yamada らによって開発された，肝細胞癌が肝動脈血流依存の腫瘍であることを利用した治療法である<sup>1)</sup>。一般的には抗瘍剤を併用した肝動脈化学塞栓療法 (transcatheter arterial chemoembolization: TACE) が行われることが多い。肝細胞癌はほぼ肝動脈依存性であるが，非癌部肝組織は20-30%の肝動脈

と70-80%の門脈血流の二重支配を受けている。肝細胞癌は肝硬変などの障害肝を背景に多発することが多く、肝予備能の制約上から手術可能例は限定される。そのような症例に肝動脈依存の肝細胞癌に選択的壊死をもたらすTAEはよい適応である。近年ではマイクロカテーテルを用いた区域塞栓術や亜区域塞栓術が主流となり、より少ない副作用で高い治療効果が得られるようになった<sup>2)</sup>。もう一つの経カテーテル治療として肝動注化学療法があり高い抗腫瘍効果が期待できるため、TACEの適応とならない進行肝細胞癌に対して広く行われている。しかし生存率改善に寄与するエビデンスは現在のところ得られていないため、標準治療としては確立していない。

### 穿刺局所療法

肝細胞癌に対する穿刺局所療法としては、経皮的エタノール局注療法 (percutaneous ethanol injection: PEI)、マイクロウェーブ凝固療法 (microwave coagulation therapy: MCT)、ラジオ波凝固療法 (radiofrequency ablation: RFA) がある。PEIは1990年Ebaraらにより報告され、小型肝細胞癌に対し高い局所制御能を持つことから当時の内科的治療の中心的役割を担った<sup>3)</sup>。しかし肝細胞癌は内部がheterogeneousで内部に隔壁を有することも多く、壊死の確実性にかけることが問題であった。1994年SekiらはMCTを報告し<sup>4)</sup>、熱凝固により壊死効果は確実となったが、一回の凝固範囲が狭く2450MHzの高周波による強力な凝固作用による胆管障害が問題であった。一方欧米では1990年代前半RFAが開発され<sup>5)</sup>、460MHzの比較的低い高周波で緩やかに熱凝固させることが特徴で、比較的広い範囲の確実な凝固壊死をもたらすことから本邦にも導入され、その高い局所制御能と安全性から2000年代に入り急速な広がりをみせた。PEIとRFAを比較したRCTのメタアナリシスでは5つのうち4つのRCTでRFAが有意に優れた生存率を上げ、1つでは同等であった<sup>6)</sup>。またRFAの方が再発率も低く抗腫瘍効果も高いと報告されており、現在はRFAが穿刺局所療法の中心的役割を担っている。

RFAは高い局所制御能をもつ反面、特徴的な再発形式として門脈腫瘍栓を伴う急速な進展形式をとる場合があり、これは肝切除後ではほとんどみられない再発形式である。さらに不十分な焼灼が腫瘍細胞の悪性度を増すとの報告がみられており<sup>7,8)</sup>、注意を要する。

現在本邦で、内科および外科が共同して3cm以下、3個以内の肝細胞癌を対象とした肝切除とRFAの全国多施設RCT (SURF試験) が行われており、その結果が待たれる。

### 肝 切 除

癌に対する最も確実な治療法は外科的切除であり、肝細胞癌においても同様である。肝切除には門脈支配領域を系統的に切除する解剖学的切除と非解剖学的切除 (部分切除) がある。肝細胞癌の転移様式として経門脈的な肝内転移が多いため、主腫瘍のみならずその微小転移巣を一括切除する解剖学的切除はより確実な手術法と考えられ、肝予備能が良好な症例には積極的に適応されてきた<sup>9)</sup>。本邦の全国原発性肝癌追跡調査報告の検討では、2-5cmの単発肝細胞癌に対しては解剖学的切除が非解剖学的切除に比べ有効であるとの報告がなされている<sup>10)</sup>。当科の検討でもミラノ基準内の肝細胞癌に対しては、解剖学的切除は予後の改善に寄与していた<sup>11)</sup>。

肝細胞癌の多くは障害肝を背景に発生するため、肝細胞癌に対する肝切除の特殊性として背景肝の肝予備能の評価が必須である。本邦ではICG負荷試験が肝予備能の評価として一般的で、ICG検査値を勘案したいわゆる幕内基準がその高い安全性から広く用いられている。当科でもICG検査値を肝予備能の評価として活用し、一部幕内基準から逸脱した症例の手術も行っているが、8年間で793例中1例(0.1%)の死亡例を認めるのみである<sup>12)</sup>。一方、欧米ではビリルビン値と門脈圧が肝切除の評価項目として用いられている<sup>13)</sup>。

肝切除における術前診断として、診断機器の進歩とともに3次元シミュレーションが臨床に導入されるようになり、より正確な術前シミュレーションが可能になった。3次元画像ソフトを用いることで、肝臓の脈管と腫瘍の位置関係を立体イメージとして描出でき、さらに門脈支配肝領域、肝静脈還流領域、切除予定肝容積などが具体的に算出できる。そのため術前に腫瘍との位置関係から処理すべき門脈、肝静脈を想定し、肝機能に応じた最適な肝切除を術前にシミュレーションできるようになった<sup>14,15)</sup>。

近年肝切除に対しても腹腔鏡手術が導入され、その低侵襲性が評価され急速に普及してきている<sup>16,17)</sup>。当初は部分切除、外側区切除など限定された肝切除のみ

に適応されていたが、最近では右葉切除、左葉切除などのいわゆる major hepatectomy にも応用されるようになった<sup>18)</sup>。今後も手術器具の進歩、手術術式の改良によりますます発展することが期待される分野である。

### 肝 移 植

肝細胞癌に対する肝移植は、癌の摘出に加えその発生源である障害肝も同時に治療できることから理想的な治療法である。Mazzaferro らはミラノ基準（5 cm 以下単発、または 3 cm 以下 3 個以下）を満たす症例での肝細胞癌に対する肝移植の成績を報告し、4 年生存率 75%、4 年無再発生存率 83% と良好であったことから、以降ミラノ基準が肝細胞癌に対する肝移植の世界的な基準となった<sup>19)</sup>。しかし現在では画像診断の進歩に伴いより小さな病変まで診断可能となり、さらに生体肝移植が主流の日本では肝移植が第一選択ではないため、他治療後に再発を繰り返した後に肝移植が選択されることが多いことなど、ミラノ基準発表当時とは肝細胞癌を取り巻く状況が大きく異なっている。そのためわが国では、独自の基準を設けミラノ基準外の症例にも肝移植を拡大している施設がほとんどである。本邦からは「5 cm 以下、5 個以下」<sup>20)</sup>、「5 cm 以下、10 個以下、PIVKA-II 値 400 mAU/ml 以下」<sup>21)</sup>、「5 cm 未満もしくは PIVKA-II 値 300 mAU/ml 未満」<sup>22)</sup>などの基準が報告されている。一方海外ではカナダから腫瘍容積と AFP 値を組み合わせた基準<sup>23)</sup>や、最近フランスからミラノ基準に AFP 値を加えた新しい基準<sup>24)</sup>が報告された。このようにミラノ基準以外の多くの基準では AFP や PIVKA-II などの腫瘍マーカーを診断基準のなかに含めている。ミラノ基準は優れた基準であるが、ミラノ基準外の症例でも肝移植により良好な成績が期待できる症例が存在することは事実であり、肝移植適応を見直す機運が高まっている。

### 分子標的薬

肝細胞癌の治療は前述の TACE, RFA, 肝切除、肝移植が中心に行われ、全身化学療法はほとんど行われていなかった。しかし進行肝細胞癌に対し、分子標的薬であるソラフェニブとプラセボを比較したランダム化比較試験（SHARP 試験）が欧米を中心に行われ 2008 年に報告された<sup>25)</sup>。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。ソラフェニブ群の全生存期間中央値（MST）、無増悪期間（TTP）はそれぞれ 10.7 カ月、5.5 カ月であり、プラセボ群のそれぞれ 7.9 カ月、2.8 カ月に比べ有意に良好であった。ソラフェニブ群に抗腫瘍効果はほとんど認められなかった（奏功割合：2.3%）が、病勢制御割合はソラフェニブ群で 43%、プラセボ群で 32% でありソラフェニブ群で有意に良好であった。SHARP 試験と同様なランダム化比較試験（Asia-Pacific 試験）が日本を除くアジア諸国で行われ、ソラフェニブ群はプラセボ群に対し全生存期間と無増悪期間において有意な延長が認められた<sup>26)</sup>。ソラフェニブは生存期間、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 2009 年 5 月にわが国でも切除不能肝細胞癌に適応として認可された。現在ソラフェニブ以外にも多数の分子標的薬の開発が行われており、今後の展開が期待されている。

### 結 語

肝細胞癌の治療の 3 本の柱は肝動脈塞栓療法、穿刺局所療法、手術であり、それに加えソラフェニブが重要な位置を占める。ソラフェニブの登場後、肝細胞癌の治療体系に変革をもたらしており、今後も新たな薬剤の登場によってより有効な治療体系が構築されることが期待される。

### 文 献

- 1) Yamada R, Sato M, Kawabata M, et al. Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. *Radiology* 1983 Aug; 148(2): 397-401
- 2) Matsui O, Kadota M, Yoshikawa J, et al. Small hepatocellular carcinoma: treatment with subsegmental transcatheter arterial embolization. *Radiology* 1993 Jul; 188(1): 79-83
- 3) 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* 1990 Nov-Dec; 5(6): 616-626
- 4) Seki T, Wakabayashi M, Nakagawa T, et al. Ultrasonically guided percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1994 Aug 1; 74(3): 817-825
- 5) Rossi S, Di Stasi M, Buscarini E, et al. Percutaneous radiofrequency interstitial thermal ablation in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *Cancer J Sci Am* 1995 May-Jun; 1(1): 73-81



- 6) Orlando A, Leandro G, Olivo M, et al. Radiofrequency thermal ablation vs. percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2009 Feb ; 104(2) : 514-524
- 7) Obara K, Matsumoto N, Okamoto M, et al. Insufficient radiofrequency ablation therapy may induce further malignant transformation of hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int*. 2008 Mar ; 2(1):116-123.
- 8) Yoshida S, Kornek M, Ikenaga N, et al. Sub-lethal heat treatment promotes epithelial-mesenchymal transition and enhances the malignant potential of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2013 May 31. [Epub ahead of print]
- 9) Hasegawa K, Kokudo N, Imamura H, et al. Prognostic impact of anatomic resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2005 Aug ; 242(2) : 252-259
- 10) Eguchi S, Kanematsu T, Arai S, et al. Comparison of the outcomes between an anatomical subsegmentectomy and a non-anatomical minor hepatectomy for single hepatocellular carcinomas based on a Japanese nationwide survey. *Surgery* 2008 Apr ; 143(4) : 469-475
- 11) Kamiyama T, Nakanishi K, Yokoo H, et al. The impact of anatomical resection for hepatocellular carcinoma that meets the Milan criteria. *J Surg Oncol* 2010 Jan 1 ; 101(1) : 54-60
- 12) Kamiyama T, Nakanishi K, Yokoo H, et al. Perioperative management of hepatic resection toward zero mortality and morbidity: analysis of 793 consecutive cases in a single institution. *J Am Coll Surg* 2010 Oct ; 211(4) : 443-449
- 13) Bruix J, Sherman M. American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011 Mar ; 53(3) : 1020-1022
- 14) Kamiyama T, Nakagawa T, Nakanishi K, et al. Preoperative evaluation of hepatic vasculature by three-dimensional computed tomography in patients undergoing hepatectomy. *World J Surg* 2006 Mar ; 30(3) : 400-409
- 15) Radtke A, Sotiropoulos GC, Molmenti EP, et al. Computer-assisted surgery planning for complex liver resections: when is it helpful? A single-center experience over an 8-year period. *Ann Surg* 2010 Nov ; 252(5) : 876-883
- 16) Kamiyama T, Kurauchi N, Nakagawa T, et al. Laparoscopic hepatectomy with the hook blade of ultrasonic coagulating shears and bipolar cautery with a saline irrigation system. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2005 ; 12(1) : 49-54
- 17) Nguyen KT, Gamblin TC, Geller DA. World review of laparoscopic liver resection-2, 804 patients. *Ann Surg* 2009 Nov ; 250(5) : 831-841
- 18) Buell JF, Cherqui D, Geller DA, et al. The international position on laparoscopic liver surgery: The Louisville Statement, 2008. *Ann Surg* 2009 Nov ; 250(5) : 825-830
- 19) Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996 Mar 14 ; 334(11) : 693-699
- 20) Sugawara Y, Tamura S, Makuuchi M. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Tokyo University series. *Dig Dis* 2007 ; 25(4) : 310-312
- 21) Ito T, Takada Y, Ueda M, et al. Expansion of selection criteria for patients with hepatocellular carcinoma in living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2007 Dec ; 13(12) : 1637-1644
- 22) Taketomi A, Sanefuji K, Soejima Y, et al. Impact of des-gamma-carboxy prothrombin and tumor size on the recurrence of hepatocellular carcinoma after living donor liver transplantation. *Transplantation* 2009 Feb 27 ; 87(4) : 531-537
- 23) Toso C, Asthana S, Bigam DL, et al. Reassessing selection criteria prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma utilizing the Scientific Registry of Transplant Recipients database. *Hepatology* 2009 Mar ; 49(3) : 832-838
- 24) Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including  $\alpha$ -fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology* 2012 Oct ; 143(4) : 986-994
- 25) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008 Jul 24 ; 359(4) : 378-390
- 26) Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009 Jan ; 10(1) : 25-34

## Summary

### Treatment for hepatocellular carcinoma

Tatsuya ORIMO, Toshiya KAMIYAMA  
 Hideki YOKOO, Tsubiko KAKISAKA  
 Kenji WAKAYAMA, Yousuke TSURUGA  
 Hirofumi KAMACHI, Akinobu TAKETOMI

Department of Gastroenterological Surgery I, Hokkaido University Graduate School of Medicine

The main treatments for hepatocellular carcinoma (HCC) are transcatheter arterial embolization (TAE), radiofrequency ablation (RFA), liver resection and liver transplantation. In addition, molecular targeted therapy has recently come to occupy an important position in HCC treatment. Liver resection provides the most effective local control when hepatic functional reserve is sufficient, whereas TAE and RFA also provide local control and can be adapted to patients whose hepatic functional reserve has declined. If patients with HCC have a good hepatic functional reserve, anatomical resection is more effective than non-anatomical resection. Laparoscopic liver resection

has spread rapidly in recent years as a less invasive form of surgery. Liver transplantation for HCC that meets the Milan criteria has a good outcome, but the momentum to expand the indication for liver transplantation is further increased. Sorafenib is the first molecular targeted drug that shows a survival benefit in terms of overall survival and time to progression. New drugs are being actively investigated for the treatment of HCC and the development of new treatment systems is highly anticipated.

Key words: hepatocellular carcinoma, TAE, RFA, hepatectomy, liver transplantation

## 2. 虫垂炎の診断

## —— 病理・画像診断\*

下國達志  
本間重紀高橋典彦  
崎浜秀康皆川のぞみ  
西田 睦

武富紹信\*\*

〔要旨〕急性虫垂炎の画像診断として、腹部超音波検査とCT検査が汎用されている。超音波検査は非侵襲的で簡便でありながら、虫垂炎の各病期を反映した虫垂壁の詳細な層構造を描出することができる。一方、CT検査は回盲部を中心とした腹腔内全体の状況を、客観的かつ広範囲に描出することができる。それぞれの検査の利点・問題点を把握しつつこれらを最大限に活用し、個々の症例に最適の治療を選択することが肝要である。

## はじめに

急性虫垂炎は、緊急手術の判断が求められる外科的疾患としてもっとも頻度が高い。典型的な虫垂炎であれば、虫垂炎を反映する各種の理学所見<sup>1)</sup>や血液検査での炎症反応上昇をもって診断が可能である。しかしながら、カタル性虫垂炎など保存的治療が可能な症例での虫垂切除や、小児例・妊娠例・高齢者などの典型的理学所見を示さない症例での診断の遅れによる症状重篤化<sup>2,3)</sup>など、これらの所見だけでは対応できない場合も少なくはない。急性虫垂炎においても画像診断による病態評価および適切な治療戦略の決定が求められる。本稿では、虫垂炎を客観的に診断・治療するために必要な虫垂炎の病理所見および画像所見を供覧する。

## I. 虫垂炎の病理所見

虫垂炎の発症機序として、①糞石やリンパ濾胞<sup>4)</sup>などによる虫垂内腔の閉塞により虫垂内腔圧・静脈圧の上昇から虫垂壁の虚血が生じ、そこに細菌が侵入し壊死・穿孔を生じるという説、②細菌・ウイルスによる腸管感染により虫垂の粘膜潰瘍が生じ、そこに細菌が侵入し壊死・穿孔を生じるという説がある<sup>1)</sup>。虫垂内腔圧が減少すれば炎症は可逆的で自然に軽快する可能性がある<sup>5)</sup>が、圧上昇が持続すると循環障害が進行することで虫垂壁の梗塞・穿孔を生じるとされている。

こうした発症機序をふまえて、本邦では急性虫垂炎を病理学的分類に穿孔した場合を加えて以下のように分類している<sup>1)</sup>。

## 1. カタル性 (catarrhal appendicitis) [図1a]

炎症が粘膜に局限した状態。粘膜に軽度の好中球浸潤を認め、びらん・潰瘍などを伴う状態。虫

キーワード：虫垂炎診断，病理組織所見，腹部超音波検査，腹部CT検査

\* The diagnosis of acute appendicitis ; histopathological findings and imaging study

\*\* T. Shimokuni, N. Takahashi (講師), N. Minagawa, S. Homma, H. Sakihama (消化器外科 I), M. Nishida (副部長) (超音波センター), A. Taketomi (教授) (消化器外科 I) : 北海道大学.

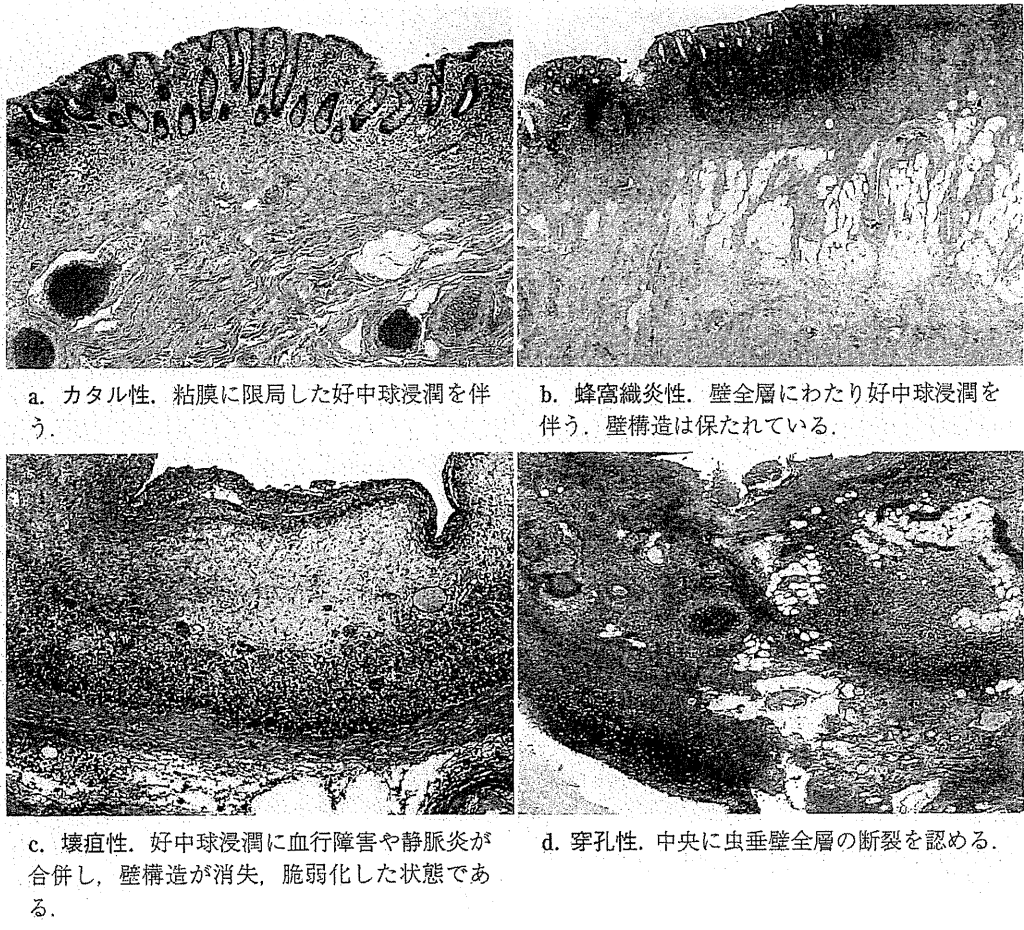


図1. 虫垂炎の病理組織像(HE染色, 中拡大像)

垂内腔に好中球やフィブリンの滲出を認める.

2. 蜂窩織炎性 (phlegmonous appendicitis) [図1b]

虫垂壁全層にわたり好中球浸潤を認める. この段階ではまだ虫垂壁の構造は保たれている.

3. 壊疽性 (gangrenous appendicitis) [図1c]

壁全層の好中球浸潤に血行障害や血栓性静脈炎などを合併することで, 虫垂壁構造が消失し薄く脆弱化した状態. 一部に壊死を認める.

4. 穿孔性 (perforative appendicitis) [図1d]

虫垂壁に穿孔部が認められるもの. 虫垂壁の大部分は壊疽性虫垂炎の所見と一致する. 壁周囲に膿瘍腔を認める.

II. 虫垂炎の画像所見

腹部単純X線像では糞石の存在を確認できるこ

とがあるが, その頻度は5%程度である<sup>6)</sup>. また下部消化管内視鏡検査やbarium検査では, 虫垂については診断困難な場合が多い. さらにMRIでは腸管の蠕動運動により小病変の評価が困難である. 虫垂炎の診断に現在汎用されている検査は腹部超音波検査とCT検査である.

1. 腹部超音波検査

1981年にDeutschら<sup>7)</sup>, 1986年にPuylaert<sup>8)</sup>が虫垂炎診断における超音波検査の有用性を報告して以来, 本検査は急速に広がり, 現在は虫垂炎診断の中心的役割をはたしている. 2004年Terasawaraらは, 小児例を除いたsystematic reviewで, 急性虫垂炎に関する超音波検査の感度・特異度が86%・81%との結果を報告している<sup>9)</sup>. さらに2006年Doriaらは, メタアナリシスの結果として小児例での超音波検査の感度・特異度が88%・