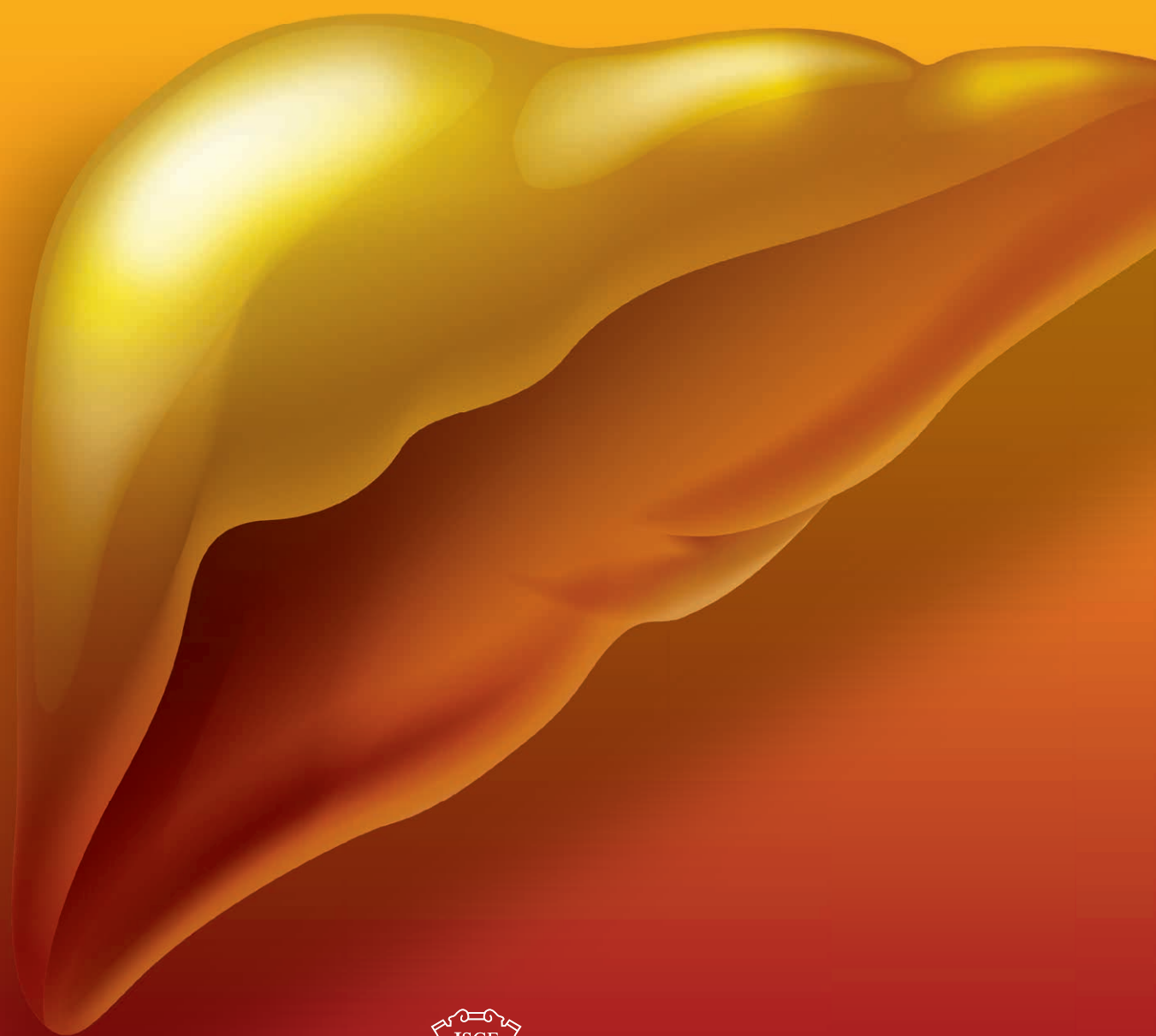


消化器難治癌シリーズ ⑤

肝細胞癌



[編集] 一般財団法人 日本消化器病学会

巻頭言

厚生労働省の令和4年人口動態統計では、死因の第一位は悪性新生物で、部位別では肺(19.9%)が1位、2位以下は大腸(13.8%)、胃(10.6%)、膵臓(10.2%)、肝臓(6.1%)、胆道(4.6%)と消化器癌が続く。これらと食道癌(2.8%)を合計すると、消化器癌は全体の48.1%を占めていた。死に至る難治癌の半分は消化器癌であり、消化器病専門医がその診療に携わっている。日本消化器病学会には3万6千人以上の会員、2万3千人以上の専門医が在籍し、その大部分はいずれかの消化器臓器を専門としている。しかし、大学病院などの大規模医療機関を除くと、消化器病専門医は専門以外の消化器癌の診療にも従事せざるを得ないのが現状である。

消化器難治癌シリーズは、専門医と資格取得前の会員に、専門とする臓器以外の難治癌に関して、最新の動向を紹介する目的で刊行された。下瀬川徹理事長時代に企画され、2019年に小池和彦理事長に交代後、難治癌対策委員会(担当理事:海野倫理)が「膵癌」を発刊した。その後、「胆道癌」(2021年)、「食道癌」(2022年)、「神経内分泌腫瘍(NET, NEC)」(2023年)が刊行されている。

2023年には難治癌対策委員会(担当理事:七島篤志)の構成員が交代し、同委員会は新たな企画として「肝細胞癌」を選定した。肝細胞癌による死亡者数は2003年が最大で、その後は減少傾向にある。抗ウイルス療法の進歩による肝発癌の減少、高リスク群の囲い込みによる早期発見などがその原因である。しかし、最近では脂肪性肝疾患(steatotic liver disease: SLD)に起因する肝細胞癌が増加しており、その早期発見は困難である。また、肝細胞癌は慢性肝疾患を背景として発生するため、根治的治療後も多中心性に再発し、長期予後は必ずしも良好でない。一方、治療法は外科切除、焼灼治療、interventional radiology(IVR)治療、免疫・化学療法、照射療法、肝移植など多岐にわたる。これら治療法は肝予備能を増悪する可能性があり、癌治療と肝予備能温存を両立させる必要がある。

これら肝細胞癌の特殊性を、肝臓以外を専門とする消化器病専門医、会員にご理解いただくために、本冊子を刊行する。ガイドライン、マニュアルの簡易版として、本冊子をご利用いただきたい。

消化器難治癌シリーズ ⑤

肝細胞癌

目次

巻頭言	持田 智	2	
I 疫学	宮明 寿光	4	
II 検査・診断			
①基本的な検査(画像診断・腫瘍マーカー)	馬渡 誠一, 坂江 遥, 上村 修司	8	
②スクリーニング・診断1 ウイルス肝炎	本多 隆, 石津 洋二, 今井 則博, 伊藤 隆徳, 川嶋 啓揮	14	
③スクリーニング・診断2 代謝性肝疾患	高橋 宏和	18	
III 治療			
①治療の基本	井上 淳	20	
②最新の外科手術	永川 寛徳, 曾山 明彦, 江口 晋	23	
③高齢者の治療	小木曾 聡, 石井 隆道, 波多野 悦朗	28	
④最新の薬物治療 ICI, irAEを含めて	寺島 健志	30	
⑤最新の放射線治療1 重粒子線治療	若月 優, 篠藤 誠	38	
⑥最新の放射線治療2 肝動脈化学塞栓療法(TACE)	大須賀 慶悟	42	
コラム	がんゲノムによる医療	金井 雅史	48
おわりに	七島 篤志	50	

疫学

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器内科 宮明 寿光

ポイント

- わが国において肝細胞癌は罹患数、死亡数ともに減少傾向にあるが、約3万8千人が罹患し、死亡数も約2万5千人と多い。
- C型肝炎の治療法の進歩により、C型肝炎を原因とする肝細胞癌は減少傾向にある。
- 非ウイルス性の肝細胞癌は増加している。なかでも肥満や糖尿病といったメタボリック症候群に起因した肝細胞癌が増加している。

① はじめに

肝臓(主に肝細胞癌)は、2019年の統計で37,296例(男性25,339例、女性11,957例)が診断され、男性では前立腺、大腸、胃、肺に次いで5番目に多い。死亡者数は戦後男女とも増加傾向にあったが、2000～2009年頃をピークに、2010年以降は徐々に減少傾向で、2020年の統計では死亡数は24,839例(男性16,271例、女性8,568例)である。死亡者を臓器別にみると、男性では肺、胃、大腸(直腸と結腸)、膵臓、肝臓の順であり、女性では大腸、肺、膵臓、乳房、肝臓の順で、肝臓はいずれも第5位であった。全体でも第5位に位置しており、肺癌75,585例、大腸癌51,788例、胃癌42,315例、膵臓癌37,677例に次いでいた(図1)。

② 世界の肝細胞癌

肝細胞癌は、世界で最も頻度の高い悪性腫瘍の1つである。国際がん研究機関(International Agency

for Research on Cancer : IARC)の公表によると¹⁾、2020年には全世界で19,292,789例が癌に罹患し、うち9,958,322例が死亡している。癌罹患者のうち肝癌は905,677例(男: 632,320例、女: 273,357例)で、悪性新生物の中では第5位(4.7%)であった。また、肝癌による死亡者数は830,180例(男: 577,522例、女: 252,658例)で、その順位は第3位(8.3%)であった。地域別に見ると、年齢標準化率は、東アジアと南東アジア(男性20人/10万人以上、女性10人/10万人以上)、アフリカ中西部(男性15～20人/10万人、女性約8～19人/10万人)でとくに高く、アメリカ大陸、オーストラリア、西ヨーロッパ、北ヨーロッパを含むほとんどの高所得国では、男性7.5人/10万人以下、女性2.5人/10万人以下であり、南ヨーロッパでは中間の割合(男性約10人/10万人、女性約3人/10万人)である。

罹患率は女性より男性の方が2～3倍高く、その差は一般に罹患率の高い地域の方が低い地域より大きい²⁾。世界的には、肝癌の大半は慢性肝炎、肝硬変などの慢性肝疾患を背景として発生している。その原因は、B

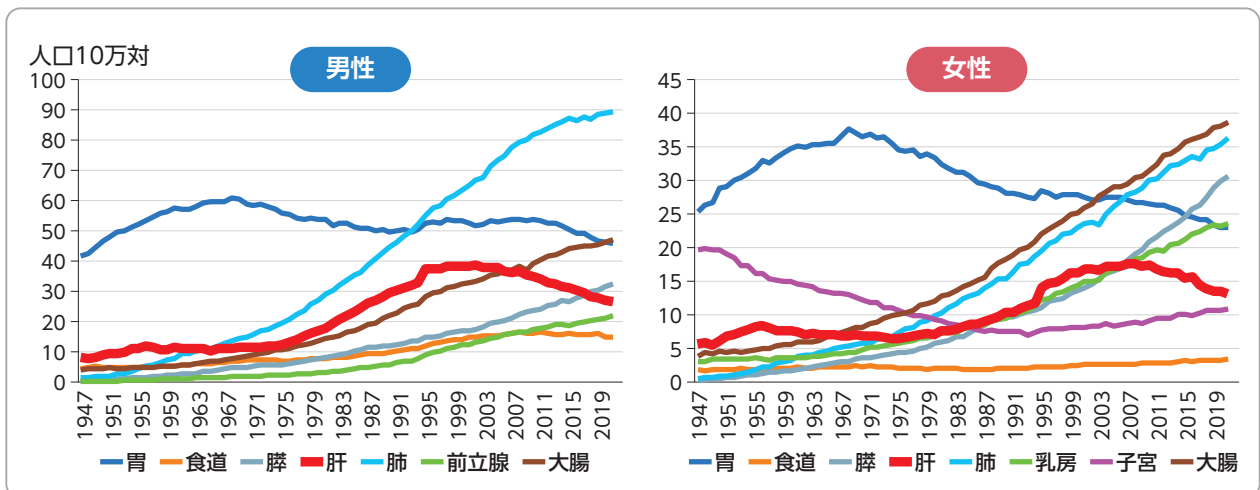


図1 癌の死亡数の年次推移

国立がん研究センターデータより作成

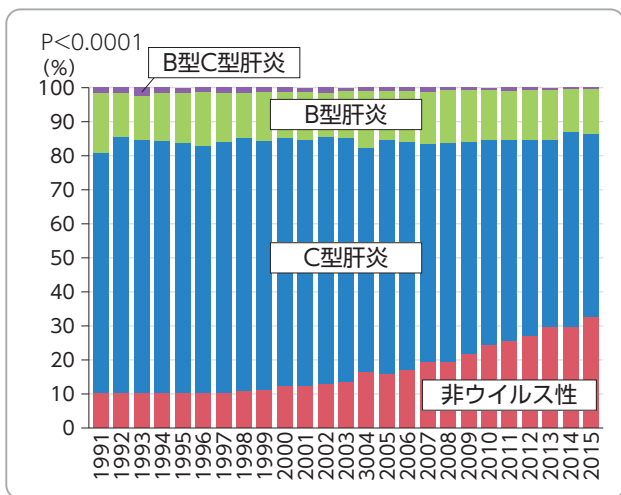


図2 わが国における肝細胞癌の基礎肝疾患の推移

Tateishi R, et al: J Gastroenterol. 2019; 54: 367-376.より作成

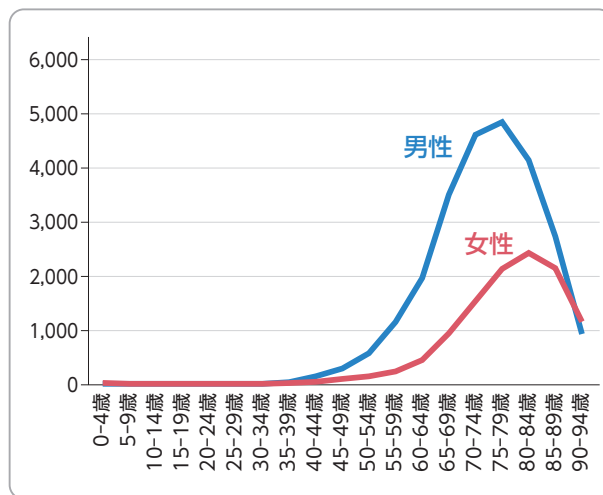


図3 年齢別の肝癌罹患数

国立がん研究センターデータより作成

型肝炎ウイルス (hepatitis B virus : HBV), C型肝炎ウイルス (hepatitis C virus : HCV) の感染, アルコール摂取, 肥満, 糖尿病による脂肪性肝疾患などがあるが, 原因の頻度は世界各地で異なっている。肝癌罹患数の多いアジアとアフリカではHBV感染による肝癌が多い。一方, 欧米やわが国では, HCV感染とともに, アルコール摂取, 肥満, 糖尿病による脂肪性肝疾患を背景とする肝癌が多い³⁾。

③ わが国における肝細胞癌の成因と年次推移 (図2)

わが国では肝癌の約90%は肝細胞癌で, その大部分は慢性肝炎, 肝硬変を背景に発症していることから, 肝細胞の壊死炎症反応の持続が発癌に大きくかわる。これは, 炎症に基づく発癌と捉えられおり, 免疫を介した炎症の持続, それに関連した遺伝子変異や細胞内シグナル伝達の変化など複数の因子が複雑に関与している。また, 高齢患者では肝硬変を背景としない肝細胞癌の発生が少なくないことから, 加齢による免疫応答の変化も関連していると考えられる。わが国における, 肝細胞癌による死亡者数は2000年前後をピークに減少しているが, 年間2万5千例程度が死亡しており, 今後も対策は必要である。また, 高齢化に伴い肝癌患者の年齢分布も高齢化し, 男性では75歳~79歳, 女性では80~84歳の罹患が最も多い (図3)。

肝癌の成因は1990年代前半まではHCV感染が約7割を占めていたが, 直接型抗ウイルス薬 (direct-acting antiviral : DAA) の登場によって, HCVの排除成功率 (sustained virological response : SVR) が飛躍的に向上したことで, HCV関連肝癌は減少して

り, 今後さらに減少することが期待されている。しかし, 高齢者, 線維化進行例および肥満, 糖尿病などの生活習慣病合併例では, SVR後も依然として肝癌のリスクが高いとされる。また, HBV関連肝癌は核酸アナログが使用された後も顕著な減少はみられない⁴⁾。HBVの増殖抑制下での肝発癌機序を解明し, 肝発癌を抑制するような新規薬物の開発が必要である。このようにHBV, HCVといったウイルスに関連した肝癌の撲滅には, まだ多くの課題が残されている。

一方, HBs抗原陰性かつHCV抗体陰性である非B非C型肝炎が増加しており, 全国多施設調査では, 2015年度に新規発症した肝癌の32.5%が非ウイルス性であり, その比率は1990年代以降, 年々増加している。第22回全国原発性肝癌追跡調査報告でも, 2012~2013年に新規診断された肝癌21,104例の91.1%を占める肝細胞癌の症例では, HBs抗原陽性例が13.8%, HCV抗体陽性例が49.2%であり, 非ウイルス性肝疾患から肝発癌している症例は約40%と推定される⁵⁾。

2011~2015年に診断された非ウイルス性肝癌の成因は, アルコール性が32.3%, 非アルコール性脂肪性肝疾患 (non-alcoholic fatty liver disease : NAFLD) が15.1%, 自己免疫性肝炎 (autoimmune hepatitis : AIH) が2.6%, 原発性胆汁性胆管炎 (primary biliary cholangitis : PBC) が2.5%, 分類不能が43.7%であった (図4)⁴⁾。分類不能のなかには, 非アルコール性脂肪性肝疾患 (non-alcoholic steatohepatitis : NASH) が肝硬変に進展して, 肝細胞の脂肪滴が消失したburned out NASHも含まれていると考えられる。また, 肥満人口, 糖尿病の罹患率を考慮すると, NAFLDによる肝癌の比率はより高率で, 今後はさらに増加することが予想される。

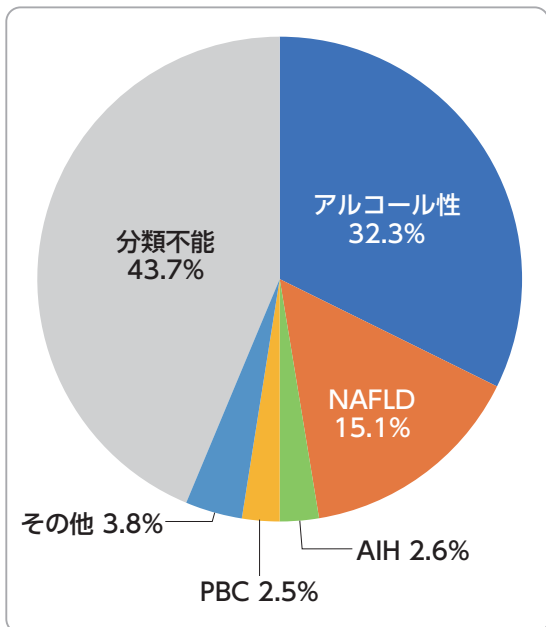


図4 非ウイルス性の肝癌の成因
Tateishi R. et al. J Gastroenterol. 2019; 54: 367-376.
より作成

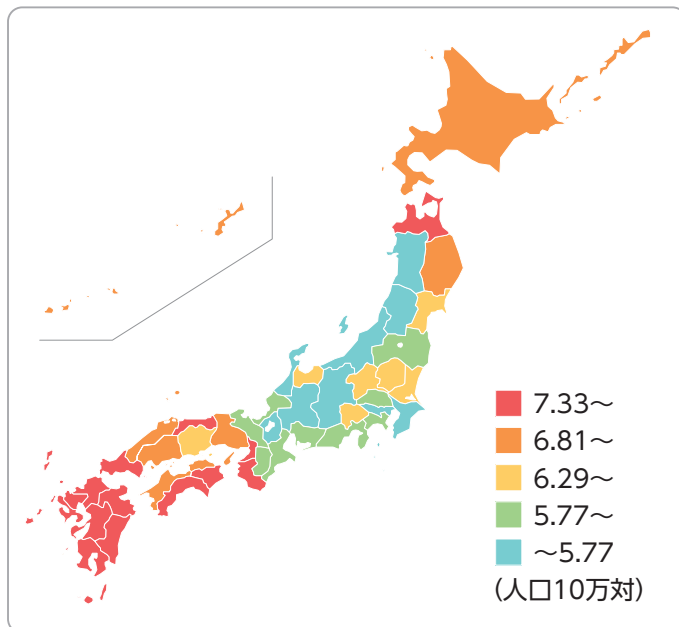


図5 都道府県別、肝癌における死亡者数
国立がん研究センターデータより作成

④ 肝細胞癌死亡者数の地理的分布 (図5)

人口10万人対の肝癌による死亡者数の上位10都道府県に関して、1993年以降の推移をみると、肝癌による死亡率の高い県としては、佐賀県、和歌山県、福岡県、愛媛県など西日本が上位に位置している。1999～2017年は19年連続で佐賀県が第1位であったが、2018年には第2位、2019年には第12位と順位が下がっている。上位10都道府県の約4分の3が、中国、四国、九州地域であることが注目され、とくに西日本で高いことがわかる⁶⁾。

⑤ 肝細胞癌のリスク因子(表1)

1) 肥満, 糖尿病

過去の疫学データより、過体重/肥満がほかの癌と同様に肝細胞癌のリスク上昇と関連することが示唆されている。メタアナリシスによると、標準体重の被験者に対する肥満の被験者で、肝癌のリスク比(risk ratio: RR)が1.17(95%CI 1.02-1.34), 1.89(95%CI 1.51-2.36)であったことが報告されている⁷⁾。

肝癌リスクに対する肥満の影響は、過体重と糖尿病との強い関連によると考えられる。コホート研究では、多数の患者を比較的長期間にわたって調査したところ、糖尿病による肝細胞癌リスクの有意な増加が認められた(RR 2~3)⁸⁾。また2型糖尿病の肝癌の死亡リスクについてのメタアナリシスでは、17の症例対照研究で2.40

(95%CI 1.85-3.11), 25のコホート研究で2.23(95%CI 1.68-2.96)という有意なRRが報告された。また、糖尿病診断から10年経過した場合のRRは3.3であり、糖尿病罹病期間に有意な傾向があることが報告されている。とくに、糖尿病はNAFLDのリスクを増加させる。肝細胞癌と糖尿病を結びつける共通の機序は、高インスリン血症とインスリン抵抗性およびそれに伴うインスリン様成長因子-1(insulin-like growth factor-1: IGF-1)系のアップレギュレーションであると思われる。

2) 飲酒

飲酒と肝癌の関連について、上部消化管の癌に比べてそれほど強くはないが、肝癌のリスク上昇とも関連している。4つのわが国のコホートのプール解析では、ときどき飲酒する人と比較して、男性では1日92gの飲酒でRRは1.66(95%CI 0.98-2.84)であったが、女性では1日23gの飲酒でRRは3.60(95%CI 1.22-10.66)であった。肝癌で死亡した男性1,115人を含む中国の前向き研究では、ハザード比(hazard ratio: HR)は1.21(95%CI 0.92-1.09)であった⁹⁾。

飲酒による肝発癌機序としていくつか考えられているが、1つはエタノール摂取によって肝の薬物代謝酵素(チトクロームP450 2E1など)が誘導され、その結果、前癌物質(ニトロソアミンなど)から発癌物質への代謝活性化が進むことが考えられている。このほか、エタノール摂取あるいは栄養不良による肝内ビタミンAの減少・免疫能低下、エタノールの代謝産物であるアセトアルデヒドによるDNA障害、種々の機序によるエタノールとその代謝産物による肝障害などが考えられる。

表1 肝細胞癌発症の危険因子と関連相対リスク

	相対リスク
HBV	5~103
HCV	15~20
肥満	1.17~1.89
糖尿病	2~3
アフラトキシン	4
アルコール	1.6~3.6
ヘマクロマトーシス	20
ポルフィリン症	>30
喫煙	1.5

Ezzikouri S, et al: Hepatol Int. 2013; 7: 820-831.より改変

3) 喫煙, 嗜好品

疫学的研究の一部で、喫煙と肝癌リスクの正の関連が報告されている。この関連は飲酒とは独立しており、肝硬変から肝癌への進展においてとくに重要であったとする報告もある。ただし、関連がみられなかったとする報告も多く、結論は得られていない。

嗜好品の中で、コーヒーにはミネラルや抗酸化物質、多くのフェノール化合物、メラノイド、ジテルペン(カフェストールやカーウェオールなど)など、肝臓に好ましい影響を与える可能性のある、さまざまな化学物質が含まれている。コーヒーの飲用は、多くの症例対照研究およびコホート研究において、肝癌リスク、とくに肝細胞癌のリスクと逆相関している。

食事と肝癌に関する検討は、アフラトキシンに関するもの以外は少ない。わが国における食品のアフラトキシン汚染はほとんど問題にならないと思われるが、中国における追跡集団内症例対照研究では、尿中アフラトキシンとその代謝物が検出された者の相対危険が4倍上昇していることが報告されている。アフラトキシンの汚染地域の多くはHBV感染の高率地域でもあり、肝癌において慢性HBV感染とアフラトキシン摂取が相乗的に作用している可能性が示唆されている。このほか、野菜の摂取頻度が少ないこと、および血中レチノール濃度低値と肝癌リスク上昇との関連が報告されている。

また、無作為介入研究でレチノイドであるpolyprenoic acidの投与が肝癌再発の頻度を減少させたという報告がある。経口避妊薬服用は肝癌リスク上昇と関連していたとする疫学的研究があるが、この関連は肝炎ウイルス感染が高率の地域においては観察されていない。また、男性肝硬変患者を追跡した結果では、血清テストステロン濃度/エストラジオール濃度比が、その後の肝癌罹患の強い予測因子であるとの報告があり、テストステロンが促進的に、エストラジオールが抑制的に作用しているものと推測されており、肝癌が男性に

高率であることに合致していると考えられる⁹⁾。

4) 遺伝的因子と肝細胞癌

家族歴は、HBVやHCV感染の血清学的マーカーを持たない対象者や、HBV/HCV慢性感染が一般的でないヨーロッパやアメリカの集団でも肝細胞癌のリスクと関連しており、肝炎やほかの主要なリスク因子で調整した後の相対危険率は2倍以上であった。最近のメタアナリシスでは、家族歴のない人に比べて、肝癌の家族歴のある人のリスクが2倍以上高いことが明らかにされている。

いくつかの遺伝性疾患は肝細胞癌リスクと関連している。遺伝性ヘモクロマトーシス患者の肝癌リスクは20倍近くである。また晩発性ポルフィリン症患者では肝癌のリスクが20倍上昇し、急性間歇性ポルフィリン症患者ではリスクが70倍上昇することが報告されている。

遺伝子変異に関しては、歴史的に肝癌形成に関与すると考えられてきた経路(TP53/MDM2, HLA, グルタチオン-S-トランスフェラーゼ/シトクロムP540, TNF- α /TGF- β など)で発生する遺伝的変異が多く報告されている。これらのデータの大部分は東アジア(中国、日本、韓国)で得られたものである。またメタアナリシスでは、TP53, MDM2 SNP309 GおよびGSTT1ヌル遺伝子型が、アジア人と白人の両方において肝細胞癌のリスク上昇に寄与していることが示されている¹⁰⁾。

⚠️ ピットフォール

- HCV排除後も肝細胞癌は認めるため、定期的な検査は必要である。
- B型肝炎を原因とした肝細胞癌の罹患数はほぼ横ばいで、核酸アナログ内服中でも肝細胞癌の発生に注意が必要である。
- 肥満、アルコール多飲が肝細胞癌のリスク因子であり、生活習慣の改善が重要である。

●参考文献

- 1) GLOBOCAN 2020
<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/11-Liver-fact-sheet.pdf>
- 2) Center MM, et al: Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2011; 20: 2362e8.
- 3) Forner A, et al: Lancet. 2018; 391: 1301-1314.
- 4) Tateishi R, et al: J Gastroenterol. 2019; 54: 367-376.
- 5) 工藤正俊, ほか: 肝臓. 2021; 62: 251-299.
- 6) 人口動態統計都道府県別死亡データ
https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/data/dl/index.html#a10
- 7) Larsson SC, et al: Br J Cancer. 2007; 97: 1005e8.
- 8) El-Serag HB, et al: Gastroenterology. 2007; 132: 2557-2576.
- 9) Bosetti C, et al: Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2014; 28: 753-770.
- 10) Ezzikouri S, et al: Hepatol Int. 2013; 7: 820-831.

検査・診断 ①基本的な検査(画像診断・腫瘍マーカー)

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
消化器疾患・生活習慣病学

馬渡 誠一, 坂江 遥, 上村 修司

ポイント

- 肝細胞癌は、主に慢性肝炎や肝硬変を背景に発生し、多段階発癌、多中心性発癌といった特徴を持つ。
- 背景肝疾患があり、dynamic CT/MRIによって、動脈相での濃染と門脈相から平衡相での相対的低吸収/低信号がみられれば、画像のみで肝細胞癌と診断できる。
- B型慢性肝炎、C型慢性肝炎、肝硬変のいずれかが存在する患者は、肝細胞癌の高危険群であり、腹部超音波検査を中心にサーベイランスを行う。

① はじめに

肝細胞癌は、主に慢性肝疾患を背景に発生し、肝臓病の死因の大部分を占める疾患である。近年、画像診断や治療法の進歩により、肝細胞癌診療を取り巻く環境は大きく変化してきている。本稿では、肝細胞癌を診断するうえでの基本的な検査について、日本肝臓学会編集『肝癌診療ガイドライン(2021年改訂版)』¹⁾および『肝癌診療マニュアル(第4版)』²⁾をもとに解説する。

② 肝細胞癌の特徴

肝細胞癌は、肝細胞の壊死炎症反応の持続が発癌に大きくかかわっているため³⁾、特にB型慢性肝炎、C型慢性肝炎、肝硬変のいずれかが存在する患者は、肝細胞癌の高危険群であり、定期的なサーベイランスが必要である。このような慢性肝疾患の肝臓には、小結節性病変がしばしば認められ、2cm以下の結節には、細胞密度や構造異型の違いにより、前癌病変である軽度異形結

節や高度異形結節、早期肝細胞癌が含まれる^{3,4)}。これらは一連の増殖性病変と考えられ、異形結節や早期肝細胞癌から通常型の肝細胞癌へ進展するといった、「多段階発癌」という特徴を示す^{5,6)}。また、増殖性小結節性病変と分化度の異なる結節が肝内に複数発生する「多中心性発癌」という特徴も有する^{3,5,6)}。

正常肝細胞は70~80%が門脈で、20~30%が動脈で栄養されているが³⁾、異形結節から典型的な多血性肝細胞癌に至る多段階発癌過程において、まず結節内の既存の動脈血流が低下し、次に門脈血流が次第に低下、腫瘍性の新生血管の造成に伴い、動脈血流が再び増加し、多血化とともに門脈血流がみられなくなる(図1)^{2,7)}。典型的な肝細胞癌になると、被膜や隔壁を形成し、分化度の違いを反映して結節内結節(nodule in nodule)を呈したり、圧迫性の発育様式をとる。さらに、脈管内に侵入して増殖・進展する傾向が強くなり、肝内外の門脈や肝静脈に腫瘍栓を認めることが多い。また、早期肝細胞癌では種々の程度の脂肪沈着を伴うことがある⁴⁾。

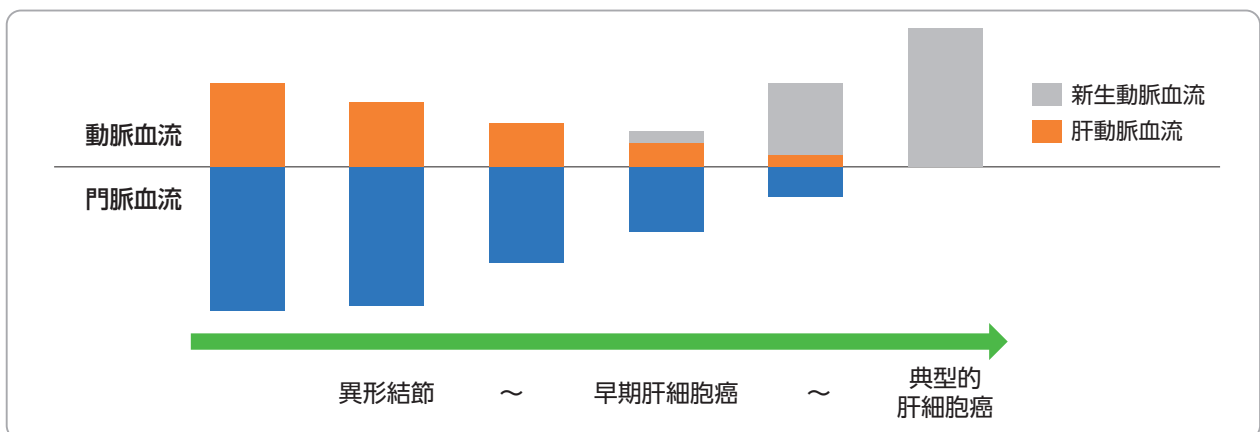


図1 多段階発癌における血流変化

日本肝臓学会編:肝癌診療マニュアル(第4版). 医学書院, 東京, 2020
Hayashi M, et al: Radiology. 2002; 225: 143-149.より改変

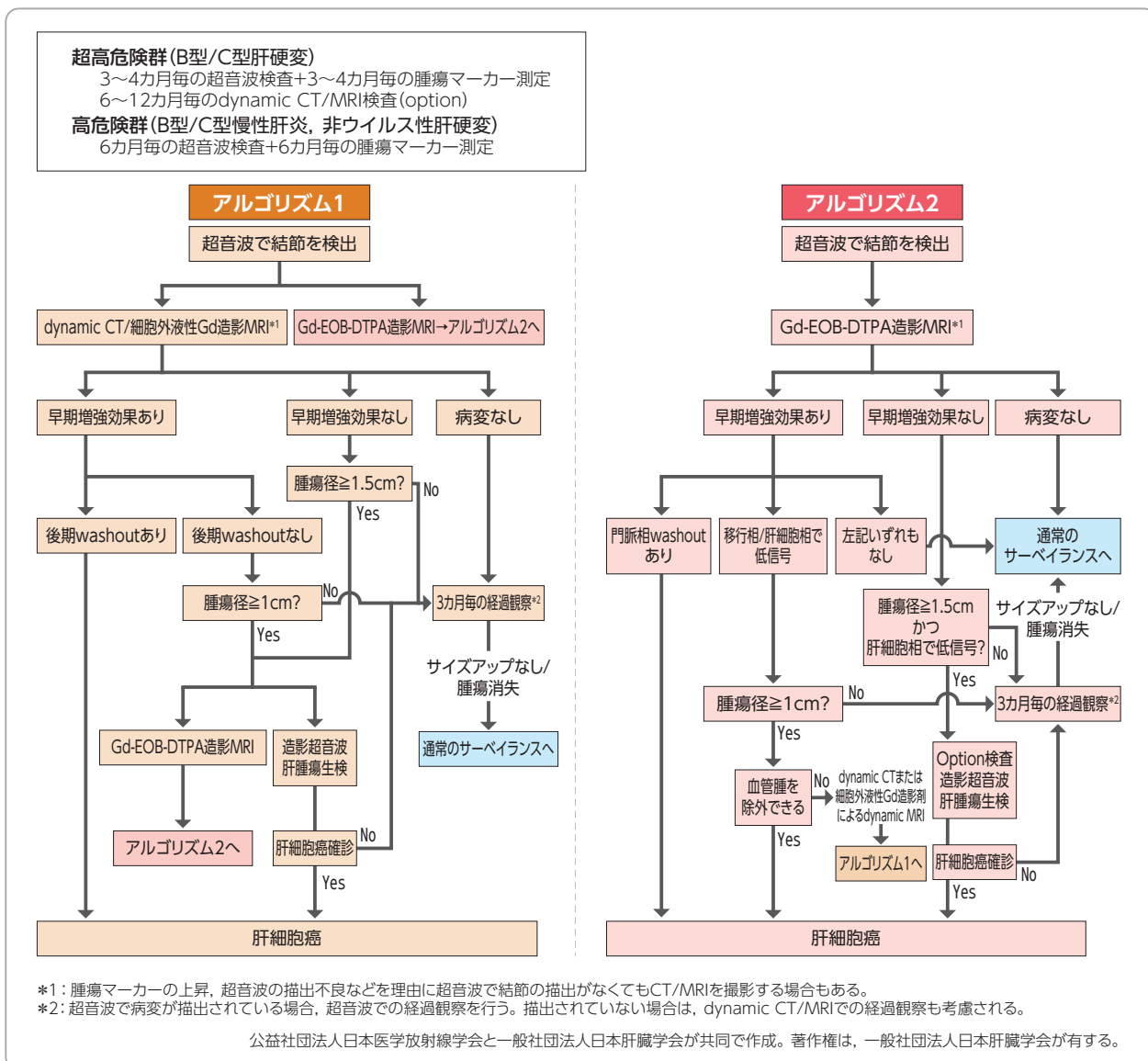


図2 肝細胞癌サーベイランス・診断アルゴリズム

日本肝臓学会 編「肝癌診療ガイドライン 2021年版」2021年, P28-29, 金原出版

③ 肝細胞癌の診断, 検査

1) 画像検査

肝細胞癌の診断は病理学的に確定されるが, 臨床的には画像診断によることが多い。画像検査では, 腹部超音波検査が簡便で侵襲が少なく第一選択の検査である。腹部超音波検査で結節を認めた場合は, サーベイランス・診断アルゴリズム(図2)¹⁾に従い, 検査を進める。肝細胞癌の質的診断には, 造影剤を急速静注して, 経時的に腹部コンピューター断層撮影法(computed tomography: CT), 腹部磁気共鳴画像(magnetic resonance imaging: MRI)撮像を行うdynamic studyが重要で, 肝癌の血行動態ならびに病理組織学的特徴の画像化が可能である。背景肝疾患があり, dynamic CT/MRIによって, 動脈相での濃染と門脈相から平衡相での相対的低吸収/低信号がみられれば, 画像のみで肝細胞癌と診断できる¹⁾。

Gd-EOB-DTPA造影MRI(EOB-MRI)は, dynamic相で肝腫瘍の血流動態把握, 肝細胞相で肝細胞機能を評価可能であり, 肝細胞癌の精密診断に有用である。腎機能低下や造影剤アレルギー, MRI撮影困難など, dynamic CT/MRI撮影困難例では, ペルフルブタンマイクロバブル造影超音波検査も有用である。3分までの血管相, 10分後以降の血管相(kupffer相)の造影欠損を低吸収域(washout)と同様に扱うことが可能である¹⁾。

典型的肝細胞癌の診断のためには, dynamic CT, dynamic MRI, 造影超音波検査のいずれかが勧められるが, いずれも施行可能ならEOB-MRIが推奨される¹⁾。

2) 腫瘍マーカー

肝細胞癌の診断に有用な腫瘍マーカーは, AFP, AFPレクチン分画(AFP-L3分画), およびPIVKA-IIである。AFP, PIVKA-IIには相関を認めないことが知られてお

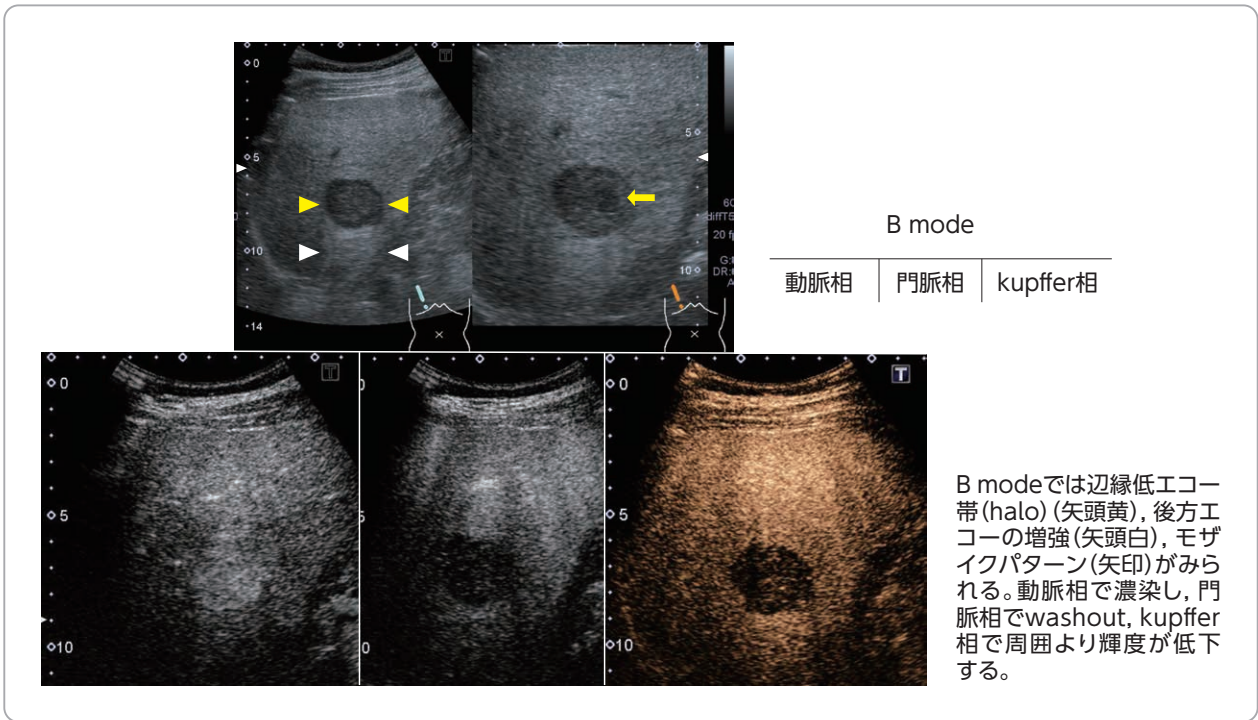


図3 腹部超音波検査 (S6 30mm 肝細胞癌)

り、複数の腫瘍マーカーを組み合わせる。これらの腫瘍マーカーの陽性や経時的変動が肝細胞癌の補助診断となる。

AFPは肝細胞の再生に伴い上昇することから、特異性は低く、経時的な観察が重要である。AFP-L3分画はAFPより特異度が高く、近年高感度AFP-L3分画では、AFP低値例(<20ng/mL)でも測定可能となった⁹⁾。

PIVKA-IIは感度が低い、特異度の高い腫瘍マーカーで、血流の低下(低酸素状態)とも関連して、門脈腫瘍浸潤時に高値となる傾向がある。ビタミンK阻害薬であるワルファリン投与、胆汁うっ滞によるビタミンK吸収障害、欠乏状態では高値を示す。

AFPの持続的上昇あるいは200ng/mL以上の上昇、PIVKA-IIの40mAu/mL以上の上昇、AFP-L3分画の15%以上の上昇を認めた場合は、超音波検査での腫瘍検出の有無にかかわらずdynamic CT/MRIの撮影を考慮する¹⁾。

3) 腫瘍生検

CT, MRIなど以外の撮像法も含めて良悪性の鑑別が困難な場合は、肝腫瘍生検が考慮される。具体的には、dynamic CT/MRIで早期増強効果があるものの、門脈・平衡相でwashoutが認められず、EOB-MRIで血管腫を除外できない1cm以上の結節や、EOB-MRI肝細胞相で低信号を示す1.5cm以上の早期増強効果のない結節は、肝細胞癌の可能性が高いため、腫瘍生検が考慮される(図2)¹⁾。ただし、出血や播種リスクがあり、腫瘍サイズが小さい場合は十分な組織量を採取できず診断できない可能性もある。

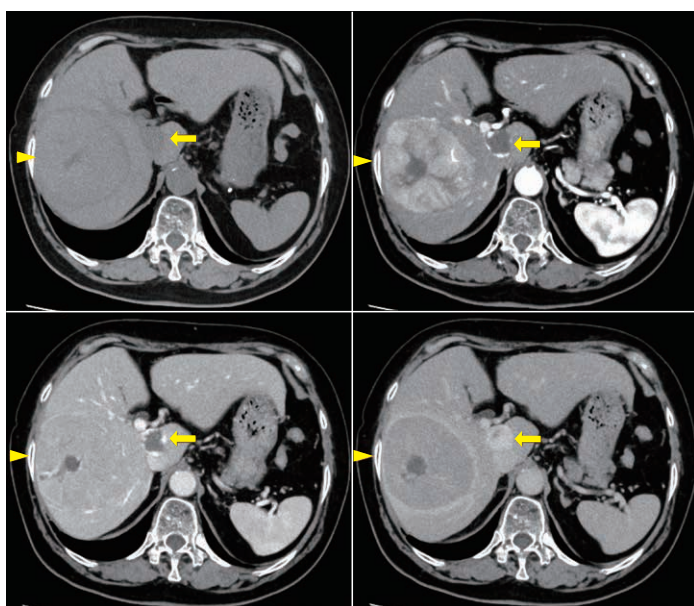
④ 画像検査の実際

1) 腹部超音波検査

典型的な肝細胞癌は、腹部超音波検査にて、被膜を反映した薄い辺縁低エコー帯 (halo)、後方エコーの増強、外側陰影、モザイクパターン、結節内結節といった所見がみられる(図3)。これらの所見は1.5cm以上の結節でみられることが多い。また、異形結節や早期肝細胞癌は被膜を有さないため、境界不明瞭な結節として捉えられる。早期肝細胞癌の一部は脂肪沈着を反映して高エコー病変として描出されるが、血管腫との鑑別に注意が必要である。圧迫性の発育様式は肝細胞癌に特異的ではないが、画像上、肝表面の膨隆として捉えられる。

ペルフルブタンマイクロバブル造影超音波検査では、投与後から30秒程度までの動脈相と30秒後から2~3分程度までの門脈相で、腫瘍への血流をリアルタイムに観察でき、kupffer相ではkupffer機能の低下した部分が周囲実質よりエコー輝度が低下するため、腫瘍の診断に有用である。典型的な肝細胞癌は動脈相で周囲より高輝度となり、門脈相やkupffer相では周囲より輝度が低下する(図3)。

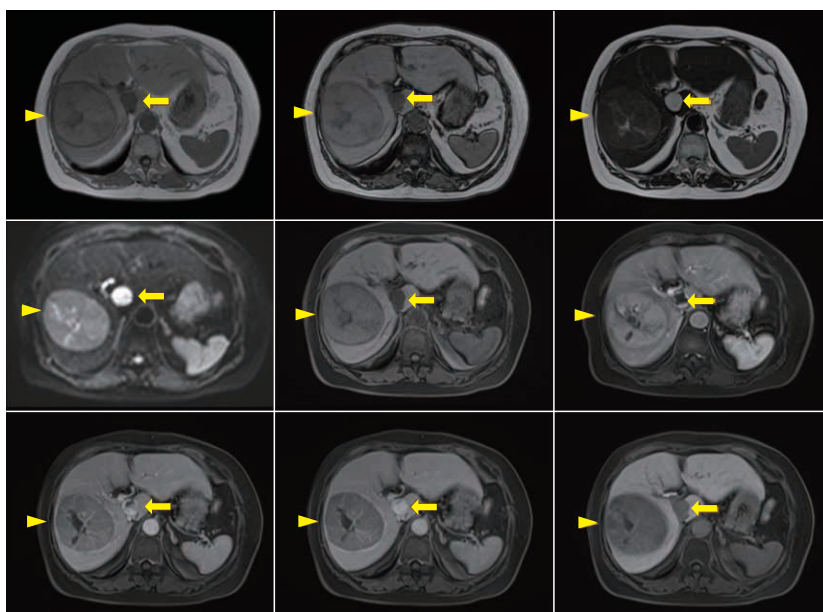
超音波検査の問題点としては、死角の存在があり、右横隔膜下や左葉外側区域の端や、右葉外側の下端は見落としやすい。そのほか、肝表面や尾状葉も注意が必要で、体位変換や呼吸調整などで死角を減らす工夫が必要である。



単純	動脈相
門脈相	平衡相

動脈相で高吸収域として描出され、門脈相、平衡相で周囲肝実質と比較して相対的に低吸収域(washout)を呈する。S1には遷延性の濃染を示す結節があり、血管腫と診断される。

図4 dynamic CT [肝右葉 11cm 肝細胞癌(矢頭), S1 血管腫(矢印)]



T1 in phase	T1 opposed phase	T2
diffusion	造影前	動脈相
門脈相	3分後	肝細胞相

右葉HCCはT1低信号、T2高信号、動脈相で濃染し、肝細胞相で低信号を示す。S1血管腫は、T2で強い高信号、遷延性の濃染を示し、本症例は肝細胞相で低信号である。

図5 EOB-MRI [肝右葉 11cm 肝細胞癌(矢頭), S1 血管腫(矢印)]

2) CT

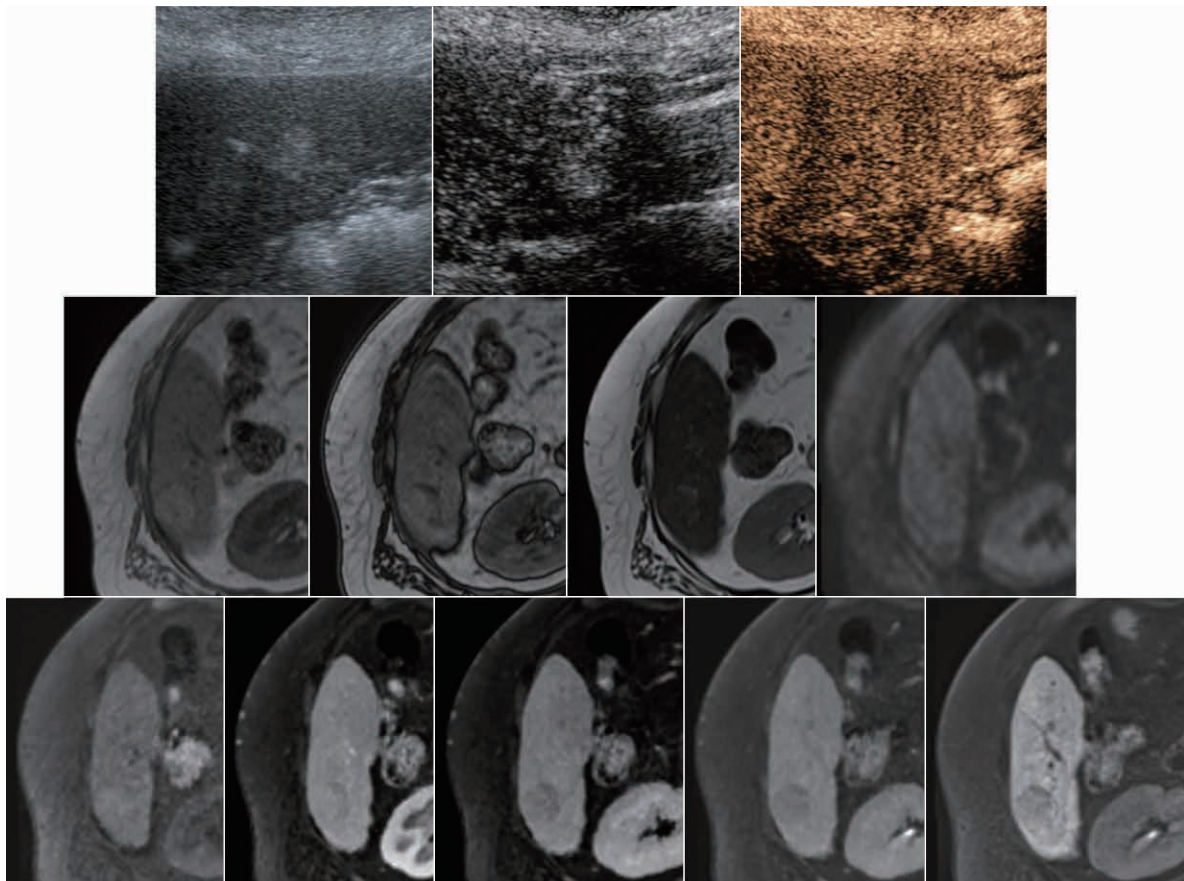
典型的な肝細胞癌は、dynamic CTにおいて、動脈相で高吸収域として描出され、門脈相、平衡相で周囲肝実質と比較して相対的にwashoutを呈する(図4)。被膜は平衡相で高吸収に描出されることが多い。異形結節や早期肝細胞癌の一部では、動脈相で濃染を示さない。

一方、動脈相で早期増強効果があるものの、門脈・平衡相でwashoutが認められない場合、動脈-門脈シャントや静脈還流異常による偽病変、肝海綿状血管腫、限局性結節性過形成などが鑑別としてあがるため²⁾、超音波やMRIなど他の検査との比較が重要である。

造影CT検査においては、被曝とヨード造影剤の副作用として腎症とアナフィラキシーがあるため、注意が必要である。

3) MRI

典型的な肝細胞癌ではT1強調像で低信号、T2強調像で高信号を示す(図5)。異形結節や早期肝細胞癌の一部ではT1強調像で高信号、T2強調像で低信号を示す。MRIでのin phase, opposed phase(out of phase)のT1強調像にてin phase画像と比較しopposed phase画像で信号低下しているときは脂肪沈着が示唆される。Dynamic MRIではCTと同様の造影パターンを示す。



B modeでは境界不明瞭な高エコーで、造影効果を示さず、kupffer相で低エコーを呈さない。T1高信号、Dynamic 動脈相で造影効果を示さず、肝細胞相でわずかに低信号を示す。

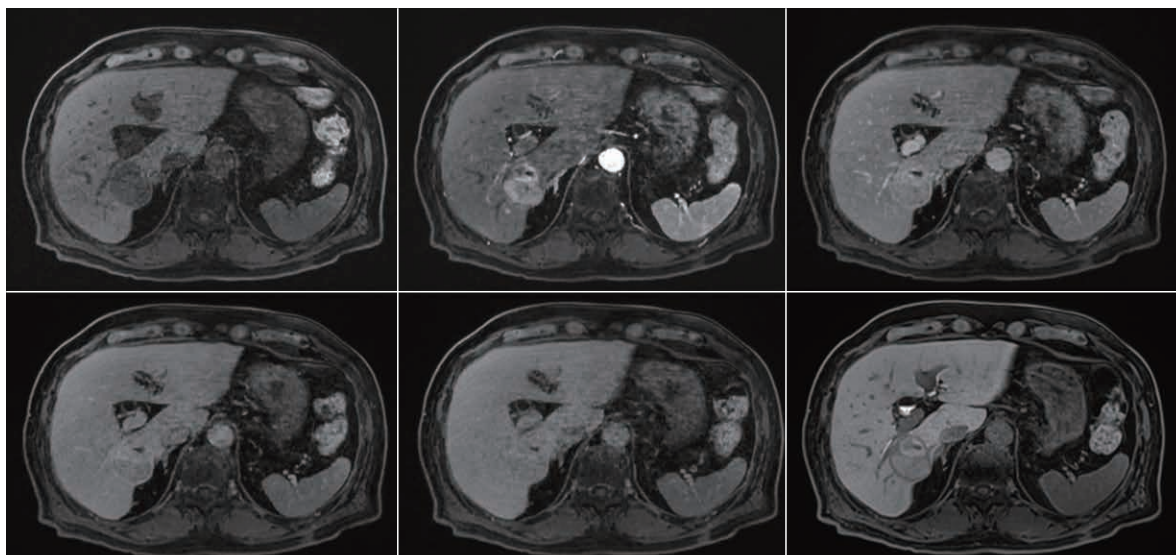
図6 早期肝細胞癌が疑われた1例 (S6 16mm, 上段:超音波, 中, 下段:EOB-MRI)

EOB-MRIでは、Gd-EOB-DTPAが主に肝細胞膜トランスポートである膜輸送タンパク有機アニオン輸送担体1B3 (organic anion-transporting polypeptide 1B3 : OATP1B3) により正常肝細胞に取り込まれ、multidrug resistance-associated protein (MRP) 2によって、胆汁中に排出される³⁾。20分後以降に撮像される肝細胞相では、肝細胞機能の低下した部分が低信号となる。典型的な肝細胞癌では肝細胞相で通常低信号を呈する。早期肝細胞癌などの門脈血流が一部残存し、dynamic studyで描出困難な病変も肝細胞相で低信号結節として捉えられるが、分化度が高いほど取り込み低下が少ないとされる(図6)^{2,9)}。一部の肝細胞癌では高信号を呈することもあり、Wnt-β-cateninシグナルとの関連が示唆されている¹⁰⁾。このような腫瘍では、平衡相の評価が困難である(図7)。一方、肝細胞相では肝内胆

管癌や転移性肝腫瘍など肝細胞機能のない腫瘍も低信号を呈する。加えて、海綿状血管腫も肝細胞相で低信号を呈することがある(図5)ので、dynamic studyの動脈相や門脈相、MRIにおけるその他の撮像などで評価する。

ガドリニウム造影剤の副作用として、腎性全身性線維症(nephrogenic systemic fibrosis : NSF)とアナフィラキシーがある。NSFは腎機能低下患者において発症リスクが上昇するとされ、透析患者、eGFR30mL/min/1.73m²未満の慢性腎臓病、急性腎不全の患者では、ガドリニウム造影剤を投与しない¹⁾。

アレルギーや高度な腎機能低下のためにガドリニウム造影剤使用ができない場合は、超常磁性酸化鉄コロイド製剤(superparamagnetic iron oxide : SPIO)造影が行われる。本製剤は網内系に取り込まれる陰性造影剤であり、T2強調像で正常肝の信号が低下し、腫瘍



pre	動脈相	門脈相
3分後	5分後	肝細胞相

動脈相で濃染し、結節内結節の一部はEOBの取り込みを認めている。
3分、5分後はEOB取り込みを反映してwashoutを認めていない。

図7 肝細胞相でEOBの取り込みを認めた1例 (S6 3.8cm 肝細胞癌)

部は相対的に高信号を示す。

4) 血管造影および血管造影下CT

腹腔動脈または肝動脈からの造影では、典型的肝細胞癌は腫瘍濃染を示す。上腸間膜動脈から行う経動脈性門脈造影下CT (CT during arterial portography : CTAP) では典型的肝細胞癌は血流欠損を示し、肝動脈から造影を行う肝動脈造影下CT (CT hepatic arteriography : CTHA) では、注入開始初期には腫瘍濃染し、注入20~25秒後の2相目ではコロナ様濃染を示す。動脈血流と門脈血流を完全に分離して検出できるため、精密な血流診断が可能である。ただ、侵襲的で、限られた施設においてのみ施行可能なoptionalな検査であり²⁾、肝動注化学塞栓療法 (transcatheter arterial chemo-embolization : TACE) 時には治療開始前に行われることが多い。

⚠️ ピットフォール

- 異形結節や早期肝細胞癌では、内部に既存の門脈域を種々の程度に含んでおり、門脈血、動脈血の両者の供給を受けるため、dynamic CT/MRIでの検査結果に影響する。
- 典型的な肝細胞癌はEOB-MRIの肝細胞相で低信号を呈するが、一部の肝細胞癌ではEOBが取り込まれて高信号を示す。

●参考文献

- 1) 日本肝臓学会編:肝癌診療ガイドライン2021年版. 金原出版, 東京, 2021.
- 2) 日本肝臓学会編:肝癌診療マニュアル(第4版). 医学書院, 東京, 2020.
- 3) 日本肝臓学会編:肝臓専門医テキスト(改訂第3版). 南江堂, 東京, 2020.
- 4) 日本肝癌研究会編:臨床・病理 原発性肝癌取り扱い規約(第6版[補訂版]). 金原出版, 東京, 2019.
- 5) Sugitani S, et al : J Hepatol. 1998 ; 28 : 1045-1053.
- 6) Oikawa T, et al : J Hepatol. 2005 ; 42 : 225-229.
- 7) Hayashi M, et al : Radiology. 2002 ; 225 : 143-149.
- 8) Kagebayashi C, et al : Anal Biochem. 2009 ; 388 : 306-311.
- 9) Kogita S, et al : Eur Radiol. 2010 ; 20 : 2405-2413.
- 10) Ueno A, et al : J Hepatol. 2014 ; 61 : 1080-1087.

検査・診断 ②スクリーニング・診断1 ウイルス肝炎

名古屋大学大学院医学系研究科 消化器内科学

本多 隆, 石津 洋二, 今井 則博,
伊藤 隆徳, 川嶋 啓揮

ポイント

- B型肝炎症例では自然経過が良好な例も存在するが、肝線維化進展例や高齢者では肝発癌リスクが高くなるため、適切な核酸アナログ (NA) 治療によるウイルス制御が重要である。
- C型肝炎症例では内服薬のみでウイルス排除が95%以上で可能であり、発癌リスクの低下、および肝予備能の改善が期待できるため、より早期のウイルス排除が推奨される。また高齢者や非代償性肝硬変症例においても治療が可能になっている。
- NA治療によってB型肝炎ウイルス (HBV) が制御されている症例や、直接作用型抗ウイルス薬 (DAA) でC型肝炎ウイルス (HCV) が排除された症例でも、長期間にわたり発癌リスクは残存するため、肝細胞癌のサーベイランスの継続が必要である。

① はじめに

一般に肝細胞癌は慢性肝疾患を背景として発癌する。肝細胞癌の原因として、以前はC型肝炎の割合が高かったが、近年のC型肝炎に対する治療効果の向上によりその割合は低下し、アルコール性肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis : NASH) の割合が増加してきている。一方で、B型肝炎による肝細胞癌の割合はほぼ変わっていない。慢性肝炎、肝硬変は自覚症状に乏しいため、専門医への受診勧奨も含めた早期発見、早期治療への取り組みが重要である。

肝細胞癌の特徴として高い再発率があげられる。主な再発様式として、背景の線維化進展によって肝臓内の他部位にも発癌する多中心性発癌と、腫瘍周囲の血管網を通じて周囲に娘病巣が転移する肝内転移の2つがある。

② ウイルス肝炎のスクリーニングと肝病態

わが国におけるウイルス肝炎の罹患率は依然として高く、肝酵素異常を指摘された場合、B型肝炎、C型肝炎のスクリーニングが必須である。また肝酵素が正常でもビリルビン高値やアルブミン低値、血小板低値、超音波やコンピューター断層撮影法 (computed tomography : CT) などの画像検査から肝硬変が疑われる場合には、HBs抗原、C型肝炎ウイルス (hepatitis

C virus : HCV) 抗体を測定し、陽性の場合にはそれぞれさらにB型肝炎ウイルス (hepatitis B virus : HBV) DNAおよびHCV RNAを測定し持続感染と既往感染を鑑別する (図1A,B)。

ウイルス肝炎の確認と同時に肝病態が慢性肝炎なのか、肝硬変まで進展しているか調べる必要がある。これは肝疾患および肝細胞癌を治療する上で肝予備能が重要であり、併存する腹水や食道・胃静脈瘤などに対する検査、予防を含めた治療が必要になるためである (図1C)。

ウイルスの持続感染が確認された場合にはAST、ALTを正常化し肝線維化の進行を抑制するため、B型肝炎では後述する病期を判断し、年齢、HBV DNA量、ALT値、肝線維化の状態と合併症の有無などをもとに、インターフェロン (interferon : IFN) 治療や核酸アナログ (nucleos (t) ide analog : NA) 治療による積極的なウイルス制御の治療の要否を検討する。C型肝炎では直接作用型抗ウイルス薬 (direct acting antiviral : DAA) によるウイルス排除が必要となる (図1B)。

肝細胞癌のスクリーニングは超音波検査と腫瘍マーカーのAFP、PIVKA-IIを確認することが一般的である。超音波検査では肥満や腸管ガスなどにより肝臓全体が観察できない場合や、肝線維化進展例や肝細胞癌を疑う所見がある場合に、血流診断のためダイナミックCTを行う。肝腫瘍の質的診断としてGd-EOB-DTPA造影MRIやソナゾイド®による造影超音波検査を追加することより詳細な診断が可能となる (図1D)。

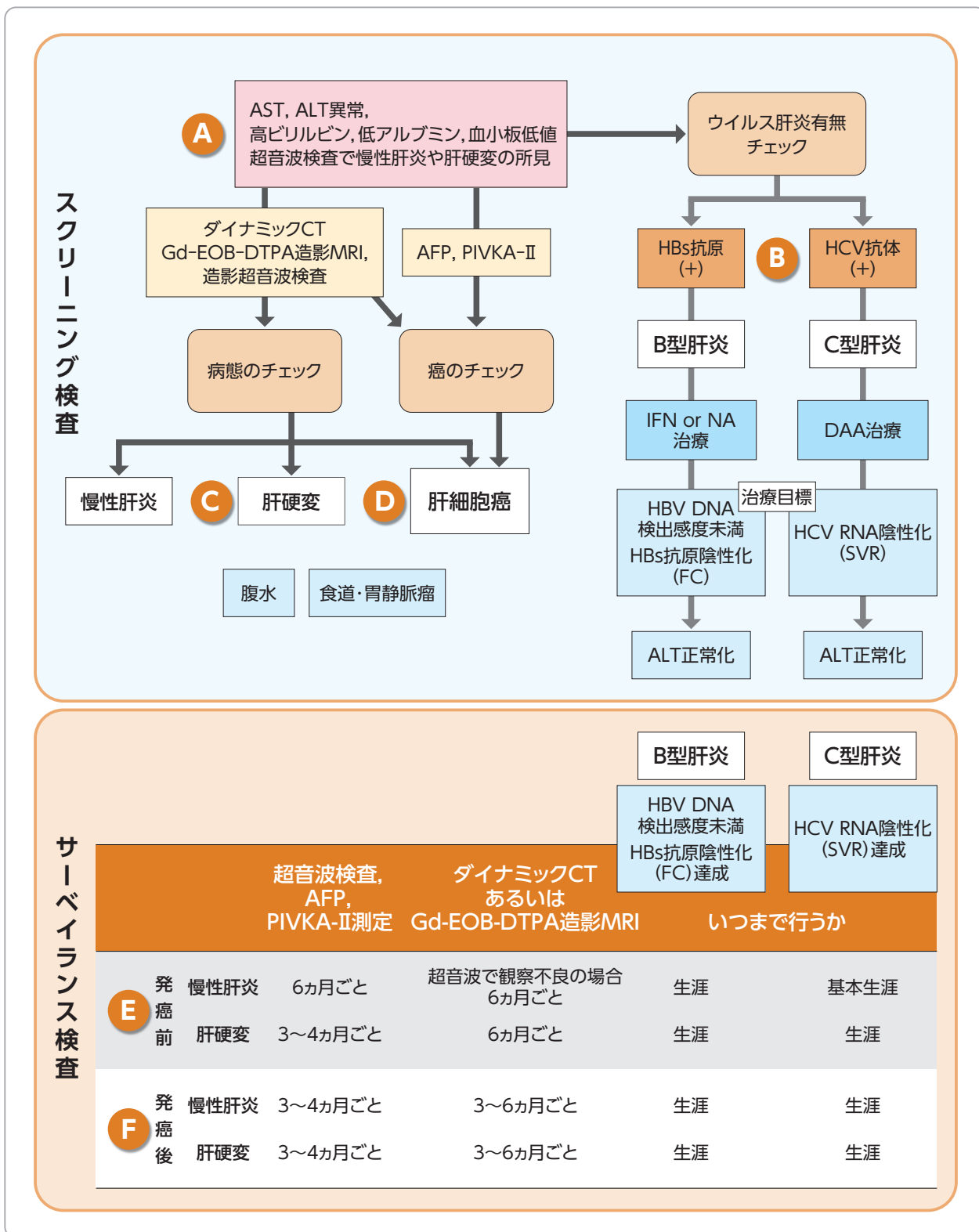


図1 B型肝炎、C型肝炎におけるスクリーニングおよび発癌前、発癌後のサーベイランス検査

(著者作成)

スクリーニング検査でウイルス肝炎と診断され、肝病態が慢性肝炎であった際には、サーベイランスに6か月ごとに超音波検査とAFP、PIVKA-IIの測定を行う。肝細胞癌のリスクがより高い肝硬変症例ではこれらの検査を3~4か月ごとに行うとともに、ダイナミックCTまたはGd-EOB-DTPA造影MRIを6か月ごとに組み合わせて行う^{1,2)}(図1E)。

肝切除術やラジオ波焼灼療法といった肝細胞癌に

対する根治治療後も再発率が高いため、超音波検査とAFP、PIVKA-IIの測定を3~4か月ごと、ならびにダイナミックCTまたはGd-EOB-DTPA造影MRIを術後1年目までの間は3~4か月ごと、その後は3~6か月ごとに行う(図1F)。

以下にそれぞれのウイルスの特徴を示す。

1) B型肝炎

B型肝炎にはAからH, Jまでの遺伝子型(ジェノタイプ

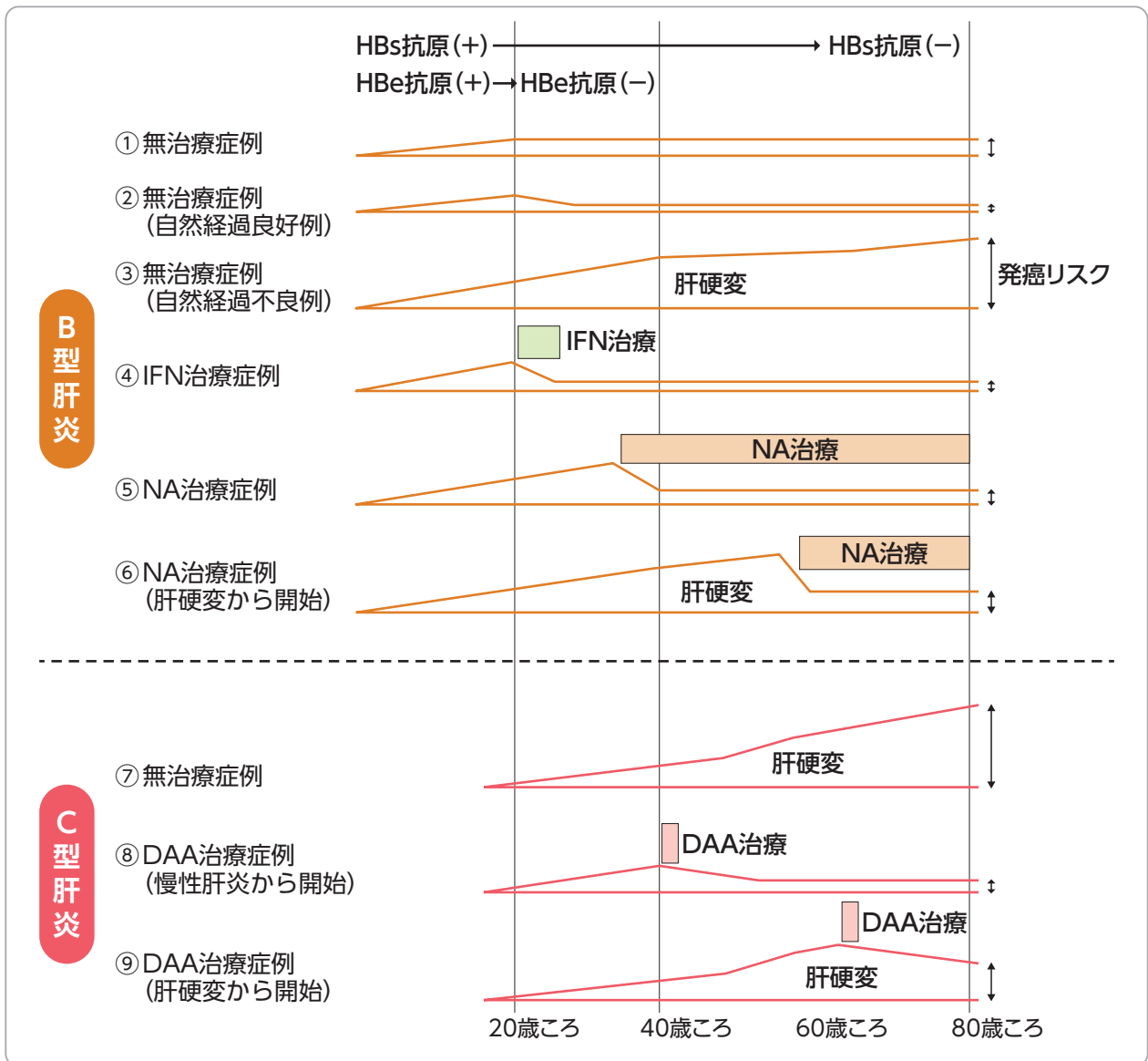


図2 B型肝炎症例, C型肝炎症例における時系列による発癌リスクの概念図

(著者作成)

B型肝炎症例では母子感染および幼少期に感染, C型肝炎症例では20歳ごろに感染したと想定した場合。

プ)があり, 日本で多くみられるジェノタイプB, CのうちCはAやBと比較して発癌率が高いことが知られている。母子感染および幼少期に感染したB型肝炎症例では無症候性キャリアと呼ばれる免疫寛容期を経て, 思春期から40歳くらいまでに多くは自然経過中に免疫応答によるHBV排除が起こり, HBe抗原が陰性化しHBe抗体が陽性化(HBeのセロコンバージョン)し, HBV DNA量が低下する。HBV DNAが $3.3 \log_{10} \text{IU/mL}$ 未満に低下すると多くはALTが正常化し肝炎が鎮静化し非活動性キャリアと呼ばれる状態となる(図2①)。一部には早期にウイルス量が低下し, さらにHBs抗原が消失する予後のよい症例も存在する(図2②)。一方, 肝炎が長期に持続する症例では肝硬変に進展し, 発癌のリスクが高くなる(図2③)。

HBe抗原陽性で肝炎が持続する症例ではIFN治療が行われ, HBe抗原がセロコンバージョンし肝炎が鎮

静化した症例では発癌リスクは低下し, 長期経過後にHBs抗原の陰性化すなわち機能的治癒(functional cure: FC)が得られる症例がみられる(図2④)。近年B型肝炎の治療目標はFCとなっているが, 現状の治療によるFC達成率は低く, より有効な治療法が望まれている。

B型肝炎では, 肝硬変でない慢性肝炎の状態やHBe抗原がセロコンバージョンしたHBe抗原陰性症例や若年の症例からも発癌がみられることがあり注意が必要である。また, HBs抗原が陰性化した症例においても線維化が進展してから, あるいは高齢となってからHBs抗原が陰性化した場合には, 発癌のリスクがある。

B型肝炎症例における発癌のリスクファクターとして, 肝線維化進展, 肝癌の家族歴, 高齢, アルコール多飲, HBV DNA高値, HBs抗原高値, HBコア関連抗原高値, 男性, 糖尿病などが知られている。

B型肝炎症例においてNAのラミブジンによりウイルス量を低下させることにより、発癌が抑制されることがランダム化比較試験で示されて以来、NAにより肝細胞癌のリスクを軽減することが明らかとなっている³⁾。しかし、NA投与症例からも発癌のリスクは持続するため、生涯にわたる画像検査が必要である(図1E,F, 図2⑤, ⑥)。

2) C型肝炎

C型慢性肝炎症例から肝硬変への進展により発癌リスクが高くなる(図2⑦)。

C型肝炎症例では治療の進歩によりウイルス排除が高率に可能となり、IFN治療やIFN+リバビリン治療の時代と比べて副作用が少なく、経口で8~12週と短時間で高率に排除できるDAAが開発され、非代償性肝硬変にも適応が広がっている。

DAA治療によるHCV排除、すなわちウイルスの持続陰性化(sustained virological response : SVR)はC型慢性肝炎、C型代償性肝硬変患者の肝発癌を抑制することが広く示されている⁴⁾(図2⑧, ⑨)。

SVRが得られた場合、発癌リスクの低下と肝予備能の改善が期待できる。また肝疾患関連死だけでなく、非肝疾患関連死も抑制される⁵⁾ことから、副作用の少ないDAA治療ができる現在では予後が短いと予想される場合を除いて、HCV陽性であればウイルス排除を検討するべきである。SVR後の発癌に関するリスク因子は、男性、年齢、飲酒、線維化進展、肥満、糖尿病、

脂質異常症、FIB-4 index高値、 γ GTP高値、治療後AFP高値などがある。SVR後10年以上経過した非線維化進展例における発癌リスクは限定的であるが、発癌することがあるため、生涯にわたる肝癌サーベイランスの継続が必要である。

一方でSVRが得られた症例が増加するなか、サーベイランスを終了できる症例の絞り込みが可能か検討されている。

⚠️ ピットフォール

- B型肝炎症例ではHBe抗原陰性、さらにHBs抗原陰性となっても発癌することがあるため、生涯にわたる画像フォローが必要である。
- B型肝炎症例では、肝硬変でない慢性肝炎あるいは非活動性キャリアの状態や、若年例から発癌することがあるため注意が必要である。
- C型肝炎症例ではHCV排除後も発癌をきたすことがあるため、生涯のフォローが必要となる。

●参考文献

- 1) 日本肝臓学会編:肝癌診療ガイドライン2021年版. 金原出版, 東京, 2021.
- 2) Kudo M, et al: Liver Cancer. 2023;12:95-102.
- 3) Ito T, et al: J Hepatocell Carcinoma. 2023;10:413-428.
- 4) Carrat F, et al: Lancet. 2019;393:1453-1464.
- 5) Nakagawa M, et al: J of Gastroenterology. 2023;58:299-310.

II 検査・診断 ③スクリーニング・診断2 代謝性肝疾患

佐賀大学医学部附属病院 肝疾患センター 高橋 宏和

ポイント

- 脂肪性肝疾患における肝臓サーベイランスでは、線維化進展を伴うハイリスク群の囲い込みが重要である。
- 線維化進展例、肝硬変例では画像検査だけでなく、複数の腫瘍マーカーの測定を行う。
- 既存の腫瘍マーカーや臨床的パラメーターを利用したスコアリングシステムや新規バイオマーカーなど、脂肪性肝疾患からの肝発癌を予測するツールの研究が進行している。

① はじめに

非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease : NAFLD) は肥満人口の増加を背景に世界的に増加しており、わが国においてNAFLDや非アルコール性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis : NASH) を原因とする肝臓は増加傾向にある¹⁾。

2023年、欧米の関連学会や日本肝臓学会の賛同のもと、metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) が新たに定義された。肥満や過体重、糖・脂質代謝異常、高血圧いずれかの合併かつ男性30g/日、女性20g/日未満のアルコール摂取の脂肪肝と定義され、metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH) はMASLDに病理学的炎症かつ風船様変化を伴う病態と定義された²⁾。これらの脂肪性肝疾患の有病率は非常に高い一方で、MASLD全体での肝発癌リスクは低いと考えられ、ハイリスク群の囲い込みが重要である。一方で画像検査や腫瘍マーカーの有用性はウイルス性肝疾患と比較すると低く、注意が必要である。

② 脂肪性肝疾患における肝発癌リスク

NAFLD全体からの肝発癌率は0.01~0.13%/年と推定されているが、NAFLD由来の肝硬変での肝発癌率は0.3~4.7%と上昇する³⁾。肝線維化はNAFLDにおける肝発癌の重要なリスク因子である。そのほかのリスク因子としては、とくに糖尿病などの生活習慣病の合併、高齢、性別 (男性)、PNPLA3などの遺伝子一塩基多型が判明している³⁾。医療資源を考慮した効率

のよい肝臓サーベイランスは、これらのハイリスク患者を囲い込むことであり、日常診療においては肝線維化の予測・診断が最も重要である。Fibrosis 4 (FIB-4) indexは年齢、血小板数、AST、ALTから算出され、肝線維化予測が可能であり、日本消化器病学会・日本肝臓学会のガイドラインでも線維化リスク評価での有用性が示されている⁴⁾。実際にFIB-4高値 (> 2.67) では、肝臓を含む肝臓関連イベントのリスクが上昇することが複数報告されている。

FIB-4 indexが1.3以上の場合、線維化マーカー、エラストグラフィー、または必要に応じて肝生検などを考慮し、線維化を予測・診断する。線維化予測・診断および各線維化ステージに応じた肝臓サーベイランスのフロー図を示す (図)。現状では、各ガイドラインにおいて、Stage 1~2の線維化が存在するものの、Stage 3以上の線維化は否定的であるNAFLDのサーベイランスについては明確にされていない。非肝硬変例の肝臓が全体の20%前後を占めるとする報告があり、また線維化予測・診断には診断能やサンプリングエラーなどの限界も存在することから、線維化を有すると考えられるNAFLDは、肝臓サーベイランスの対象から除外するべきではないと考える。

③ 腫瘍マーカー、画像検査の位置づけ

AFP、PIVKA-II、AFP L3分画の測定については、ウイルス性肝疾患と同様に肝臓サーベイランスに有用である。NAFLD肝臓ではAFPよりPIVKA-IIの陽性率が高いとするわが国からの報告がある⁴⁾。一方で、これら各マーカーの診断能に差がないとする報

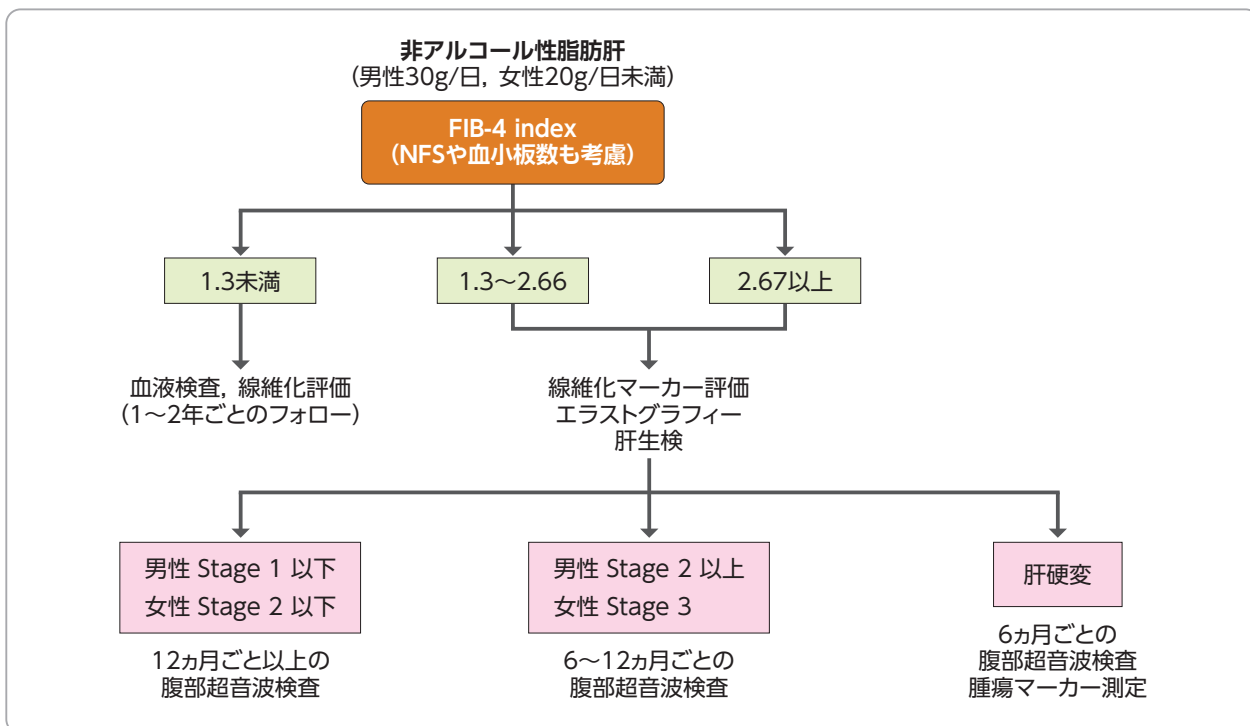


図 NAFLDにおける肝癌サーベイランスのフロー

(文献4を参考に著者私見を含み作成)

FIB-4 indexやNAFLD fibrosis score (NFS), 血小板数や線維化マーカー, エラストグラフィ, 肝生検などで肝線維化を予測・診断し, サーベイランスの頻度を決定する。

告もある⁵⁾。カットオフ値の設定も含めて, NAFLDの肝癌サーベイランスにおける腫瘍マーカー測定の立ち位置は, 今後さらに明確にされる必要がある。少なくとも複数のマーカーの測定は診断能を向上させることから⁴⁾, 肝硬変例では可能な範囲で複数のマーカーを測定すべきである。画像検査は, ウイルス性肝疾患と同様に腹部超音波検査が主体となる。一方で, 高度脂肪化や皮下脂肪, 内臓脂肪によって肝実質の観察が困難な場合は, 造影コンピューター断層撮影(computed tomography: CT)や磁気共鳴画像(magnetic resonance imaging: MRI)を考慮すべきである。腎機能が不良である場合(eGFR 30mL/min/1.73m²), SPIO MRIや造影超音波の使用も考慮され得る⁵⁾。

④ 脂肪性肝疾患における肝癌サーベイランスの今後

脂肪性肝疾患の有病率や腫瘍マーカーおよび画像検査の限界を考慮すると, より簡便かつアクセスに優れた肝癌サーベイランス法の開発が期待されている⁶⁾。GALADスコアは年齢, 性別, AFP, PIVKA-IIを利用した計算式によって得られ, NAFLDにおいても肝癌リスクの評価が可能である。また, 近年のomics解析の進歩によって, 血中のタンパク, 糖タン

パク, microRNAなどが網羅的に解析可能となり, これらを利用したNAFLD肝癌の診断マーカーが研究開発段階にあり, 今後の臨床応用が期待される。また, PNPLA3一遺伝子多型のリスクアレルを同定することで, さらに精度の高い予測が可能になると考えられる。

⚠️ ピットフォール

- 脂肪化が高度な症例や高度肥満症例では腹部超音波によるサーベイランスが不十分な場合があり, 適宜, 造影CTやGd-EOB-DTPA造影MRIなどを考慮する。
- 腫瘍マーカーは, ウイルス性肝疾患と比較してAFPが低値である傾向があり, ハイリスク症例ではAFP L3分画やPIVKA-II測定の併用を考慮する。
- 肝癌サーベイランスと治療や重症化予防は異なる。発癌低リスク患者を無治療でフォローするべきではない。

●参考文献

- 1) Enomoto H, et al: J Gastroenterol. 2021; 56: 158-167.
- 2) Rinella ME, et al: J Hepatol. 2023; 79: 1542-1556.
- 3) Llovet JM, et al: Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2023; 20: 487-503.
- 4) 日本消化器病学会・日本肝臓学会編:肝硬変診療ガイドライン2020(改訂第3版). 南江堂, 東京, 2022.
- 5) 日本肝臓学会編:肝癌診療ガイドライン2021年版. 金原出版, 東京, 2021.
- 6) Ueno M, et al: World J Gastroenterol. 2022; 28: 3410-3421.

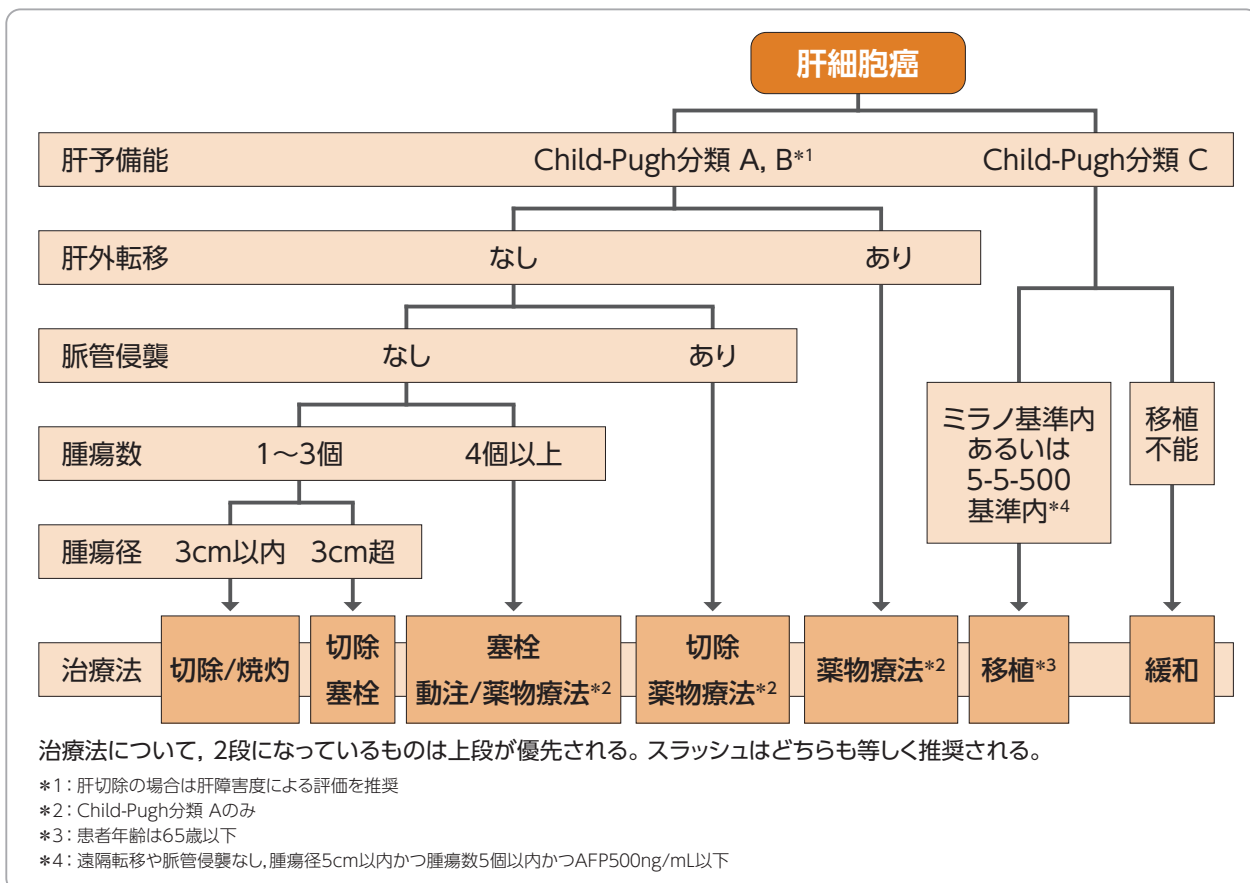


図1 肝細胞癌の治療アルゴリズム

日本肝臓学会 編「肝癌診療ガイドライン 2021年版」2021年, P76, 金原出版

injection : PEI)が行われていたが、より均一な凝固壊死を得られる方法として1996年に経皮的マイクロ波凝固療法(percutaneous microwave coagulation therapy : PMCT)が、2004年にラジオ波焼灼療法(radiofrequency ablation : RFA)が保険収載されており、現在はRFAが代表的治療法として位置付けられている。新規機器としてmicrowave ablation(MWA)と呼ばれる次世代マイクロ波アブレーション法が登場し、より広範囲の焼灼が得られる可能性があるが、RFAとの比較における十分なエビデンスはまだ得られていない。

Child-Pugh分類 AまたはBで、肝外転移および脈管侵襲がなく腫瘍数3個以内、腫瘍径3cm以内なら肝切除または焼灼療法が推奨されている。治療法選択のエビデンス確立のために、わが国においてSURF試験が行われた³⁾。このランダム化比較試験では、Child-Pugh分類 7点以下かつ3cm、3個以内の初発肝細胞癌を対象として肝切除とRFAの有効性を比較されている。その結果、無再発生存期間に有意差を認めなかった(中央値: 肝切除 3.46年 vs. RFA 3.04年, $p=0.58$) (図2)。香港におけるランダム化比較試験でも同様の結果が示されており⁴⁾、肝切除と焼灼療法は同等に有効であると考えられる。

RFAの開腹下・腹腔鏡下アプローチの有効性についても報告されている。経皮的アプローチと比較して治療成績や合併症頻度で差がないとする報告が多く、経皮的穿刺経路が難しい症例では選択肢となりうると考えられる。

④ 多発肝細胞癌に対する治療

4個を超える肝細胞癌に対しては第一選択が肝動脈化学塞栓療法(transcatheter arterial chemoembolization : TACE)ないし肝動脈塞栓療法(transcatheter arterial embolization : TAE)である。TACEが不適ないし不応の場合、第二選択として肝動注化学療法または薬物療法が推奨される。TACEにより肝予備能が悪化しやすい症例や効果が期待できない症例をTACE不適症例として、これらにTACEを施行することは避けるべきであるということが、近年提唱されている⁵⁾。このようなTACE不適の基準として、①TACEの効果が期待できない場合: 単純結節周囲増殖型・多結節癒合型・塊状型・浸潤型・びまん型の腫瘍形態など、②TACE不応になりやすい状態: up-to-seven(最大腫瘍径と個数の和が7まで)基準外、③肝予備能が悪化しやすい状態: up-to-

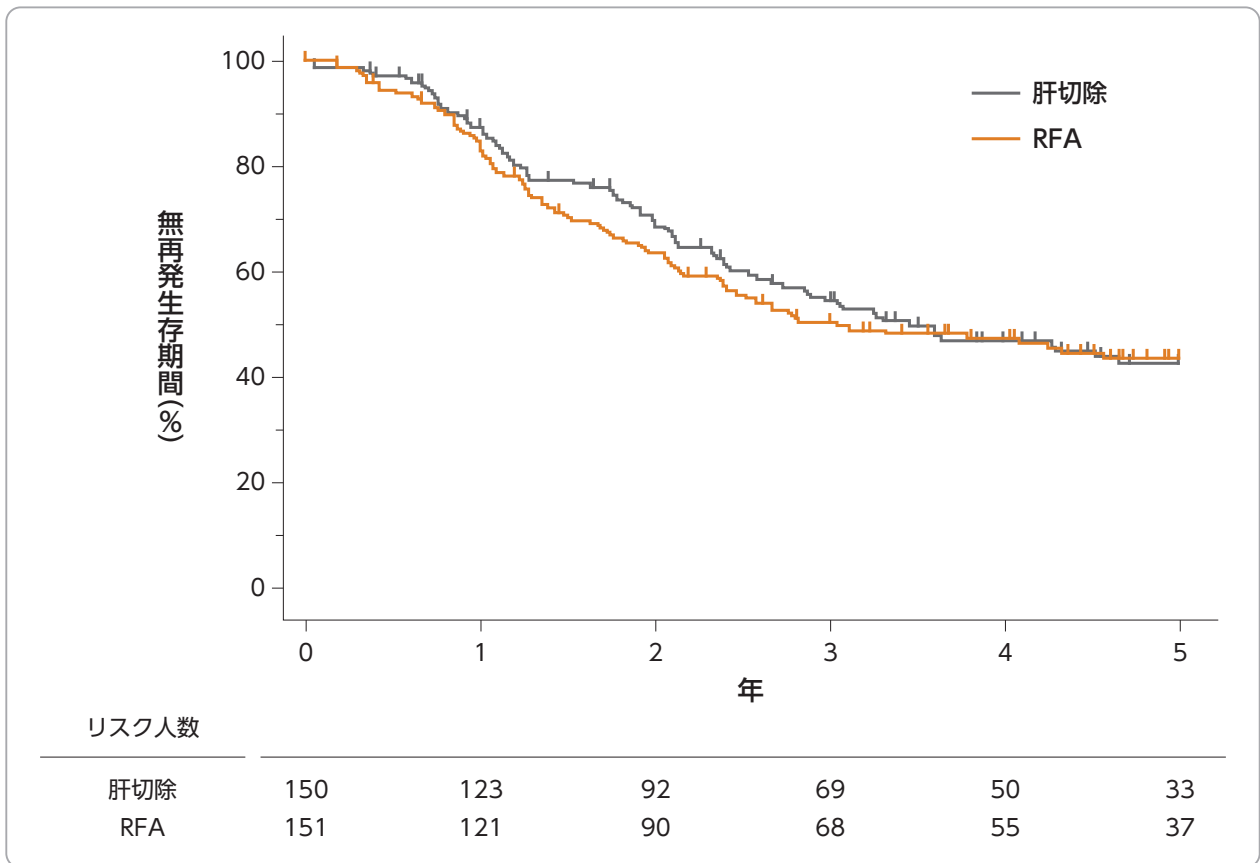


図2 肝切除とRFAの無再発生存期間の比較

Takayama T, et al: Liver Cancer. 2022; 11: 209-218.より引用改変

腫瘍径3cm, 腫瘍数3個以内の初発肝細胞癌を対象としたSURF試験の結果

seven基準外, modified albumin-bilirubin (mALBI) grade 2b, が提唱されている。これらの場合は薬物療法が中心となるが, 薬物療法とTACEの組み合わせによる治療が有効であったことが報告されており, TACEの前に短期間のレンパチニブを投与する方法⁶⁾や, 薬物療法中にTACEを追加する方法⁷⁾がある。

⑤ 脈管侵襲のある肝細胞癌に対する治療

門脈腫瘍栓などの脈管侵襲は予後に大きく影響する。切除可能であれば肝切除が推奨されるが, 門脈腫瘍栓がある場合の肝切除後の生存期間中央値はVp0/Vp1/Vp2/Vp3/Vp4において107.0/80.6/37.0/24.8/14.1ヵ月と報告されており, 門脈本幹まで進展している場合(Vp4)の予後は不良であるため, 一般的にはVp3までが手術適応である¹⁾。分子標的薬, 免疫チェックポイント阻害薬の有効性も示されており, 切除不能な場合は薬物療法が選択される。さらにこれらが適応外の場合, 塞栓療法, 肝動注化学療法が考慮される。放射線治療についてはTACEとの組み合わせや体幹部定位放射線治療における有効性の報告はあるものの, エビデンスとしてはまだ十分でない。

⚠️ ピットフォール

- 肝細胞癌に対する治療は肝予備能を低下させてしまうことがある。肝予備能の低下は次の治療を困難にして予後を悪化させてしまう可能性があり, 治療の範囲や薬物の選択に注意が必要である。
- 肝細胞癌に対する薬物療法はChild-Pugh分類 Aの場合に推奨され, それ以外の一般的な治療が考慮されるのはChild-Pugh分類 Bまでである。Child-Pugh分類 Cの場合, 年齢・腫瘍因子が基準内の場合には肝移植の適応となるため, 移植可能な施設へのコンサルトを考慮する。

●参考文献

- 1) 日本肝癌研究会追跡調査委員会: 肝臓. 2023; 64: 333-381.
- 2) 日本肝臓学会編: 肝癌診療ガイドライン2021年版. 金原出版, 東京, 2021.
- 3) Takayama T, et al: Liver Cancer. 2022; 11: 209-218.
- 4) Ng KKC, et al: Br J Surg. 2017; 104: 1775-1784.
- 5) Kudo M, et al: Liver Cancer. 2020; 9: 245-260.
- 6) Kuroda H, et al: Liver Cancer. 2022; 11: 383-396.
- 7) Kudo M, et al: Gut. 2020; 69: 1492-1501.

治療 ②最新の外科手術

長崎大学大学院 移植・消化器外科 永川 寛徳, 曾山 明彦, 江口 晋

ポイント

- 外科的治療は肝細胞癌に対する効果が高い局所療法の1つである。
- 根治性と肝不全の予防を考慮した効率的な肝切除のため、術前の綿密な肝予備能評価に基づいた術式選択が重要となる。
- 分子標的薬、免疫チェックポイント阻害薬の発展により、従来切除不能であった肝細胞癌に対するconversion surgeryは重要な治療戦略の一環となる。

① はじめに

肝細胞癌に対する外科治療には、肝切除と肝移植がある。肝切除は肝細胞癌に対する最も根治的な治療であるが、歴史的な変遷において、ラジオ波焼灼療法や塞栓療法、全身薬物療法をはじめとする集学的な治療によりその適応は変化し、その術式はより低侵襲となってきた。『肝臓診療ガイドライン2021年版』では、肝切除は、Child-Pugh分類 AまたはBで大きさに関わらず3個以内の腫瘍、また切除可能な脈管侵襲陽性のものが適応となっている¹⁾。一方、近年の全身薬物療法の発展により、4個以上の腫瘍や切除不能と考えられた高度脈管侵襲病変等に対しても、薬物療法後の肝切除(conversion surgery)が新たな治療戦略の1つと考えられるようになった。また、肝移植はChild-Pugh分類の主にCとなる肝硬変に合併した肝細胞癌に適応となるものであり、ミラノ基準²⁾や5-5-500基準³⁾が適応基準となるが、さらなる拡大に関する検討も報告されている。

本稿では、肝切除の系統切除、非系統切除に関する術式から、腹腔鏡や手術支援ロボットなどのモダリティ

選択、さらには肝移植に関する適応について言及する。また、conversion therapyとしての手術治療について述べる。

② 肝切除

1) 系統切除 - 非系統切除

肝細胞癌に対する術式選択において、従来より予後の観点から系統的切除が行われるべきとされ、その本流はおおむね変わらない。しかし、高齢者や予備能の低下した症例に対する縮小手術を重ねるにつれ、断端を確保した非系統的切除の非劣勢を述べる報告もみられる⁴⁾。重要なのは肝予備能の評価であり、根治性と肝不全の予防を考慮した効率的な肝切除を計画する必要がある。インドシアニングリーン(ICG)15分血中停滞率を用いた幕内基準⁵⁾が広く使用されているが、ICG不耐症や閉塞性黄疸症例では信頼性に乏しい。そこで当科では、ICG15分血中停滞率(ICGR15)と99mTc-galactosyl serum albumin(99mTc-GSA)シンチグラフィのLHL15値を用いて肝予備能を評価し、導いた予測可能切除範囲を参考に切離範囲を決定している(図1)⁶⁾。

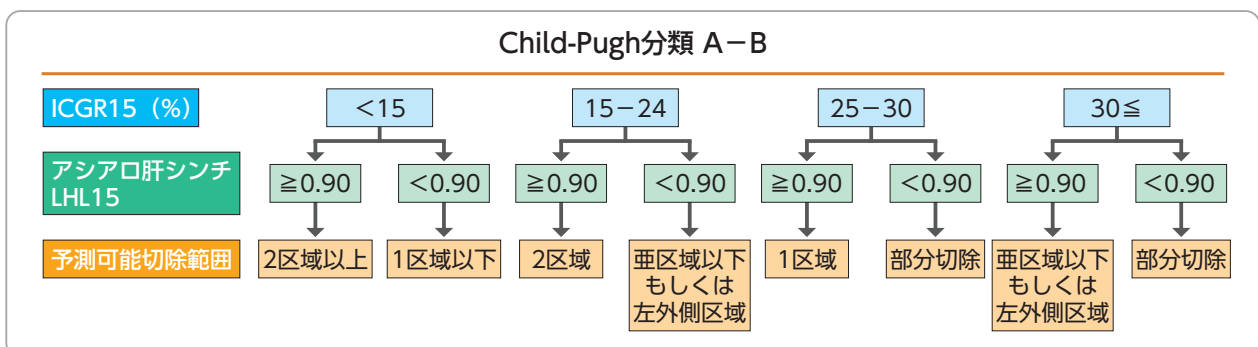
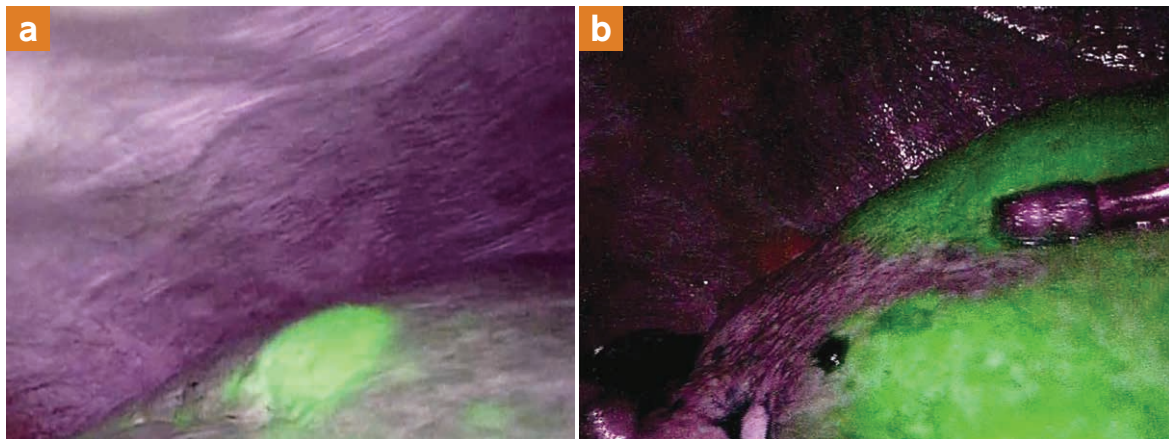


図1 当科における予測可能切除範囲決定

江口 晋, 他:日本臨床. 2009; 67: 520-523.より作成



a. 部分切除

b. 後区域切除

図2 ICGによる切除範囲決定

加えて、SYNAPSE VINCENT®(富士フィルム)などを用いてボリュームメトリーを行うことにより、残肝容積の確保に役立っている。また、同システムを用いた術前シミュレーションにより、三次元画像を構築しグリソンや肝静脈との位置関係を把握しながら解剖学的理解を深め、術中のエコーと照らし合わせて切離線の決定に役立っている。

また、モダリティにかかわらず、すべての手術において重要なのが、サージカルマージンの確保である。ペルフルブタン(ソナゾイド®)を用いた造影エコーは、腫瘍の辺縁を正確に描出することが可能であり、サージカルマージンの確保に有用である。投与は、Kupffer相で行うエコーのタイミングを考えて実施する(投与量 0.015mL/kg体重)。また、ICG蛍光法を用いた術中イメージングもサージカルマージンの確保に有用である。部分切除においては、正常肝症例では術前日までにICG 0.5mg/kg体重を静注し、術中近赤外光観察カメラを使用し病変を同定する(図2a)。系統切除においては、切除区域の流入血流を遮断してICG 2.5mgを静注し、その区域を蛍光陰性領域として切離線を決定するnegative staining法が有用である⁷⁾(図2b)。

2) 腹腔鏡下肝切除

わが国では、2010年4月に腹腔鏡下での肝部分切除および肝外側区域切除が保険収載されたのち、2016年4月には、胆道あるいは血行再建を行わないすべての腹腔鏡下肝切除術が保険収載された。これにより、施設基準はあるものの、全国的な普及がみられることとなった。開腹手術と比較して、短期成績(出血量、手術時間、合併症、在院日数)では良好な結果が得られてお

り、長期成績(OS, PFS)には有意差は認めていない⁸⁾。創の縮小による術後の回復期間短縮はいうまでもないが、術中のメリットとして、開腹手術にはない近接視・拡大視効果による肝実質と脈管構造物を見分ける微細解剖的理解や、caudal viewによるIVC周囲や尾状葉の可視性、操作性があげられる。出血の管理の面においても、開腹手術同様、Pringle法による血流遮断は可能であり、静脈性の出血がみられる場合、開腹手術のような肝挙上による止血操作にやや難があるが、気腹圧の上昇による止血効果が期待できる。実質切離に関しては、Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator (CUSA®) や各種エネルギーデバイス、soft coagulation用の電極は開腹手術同様に使用でき、方向の問題はあるものの、大きな障害とならない。当科では、径3mm程度までの静脈はエネルギーデバイスのみで切離することが多いが、グリソン鞘はできるだけクリッピングした後処理している⁷⁾。デメリットとしては、関節のない鉗子操作による可動域制限が大きい。そのため、術前のポート配置の決定が非常に重要となる。また、腹腔鏡下肝切除の難易度の指標として広く用いられているIWATE criteriaによる難易度の評価は、術者の技量も勘案した手術選択の助けとなる。Hand-assisted laparoscopic surgery (HALS) やハイブリッド手術を用いることで、難易度を下げることが可能である⁹⁾。

3) ロボット支援下肝切除

わが国では、2022年4月よりロボット支援下肝切除が保険適用となり、徐々に施行施設も増えつつある。肝切除に関するロボット支援下手術の優位性については、開腹手術に対する比較では短期成績について示されているが、腹腔鏡手術に対しては優位性を示すデー

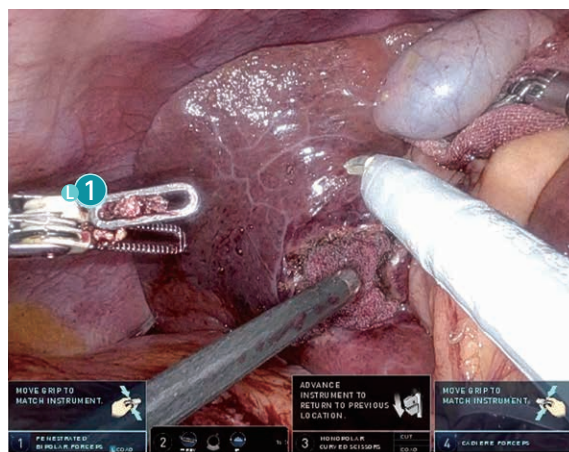


図3 da Vinci Surgical SystemにおけるICG蛍光法 (L1:左1番アーム, R3:右3番アーム)

はまだまだ少なく、一部の報告で手術時間や在院日数、合併症罹患率などに利点が示唆される結果が得られていたり、出血量の減少や、開腹移行や重篤な合併症の発生率低下が示されていたりするのみである¹⁰⁾。

腹腔鏡手術と比較して得られるメリットとしては、まず、ぶれのない視野の安定性があげられる。次に、ロボットの特徴でもある多関節鉗子によって腹腔鏡のデメリットを克服しており、脈管の確保や結紮、縫合操作に利点が多い。デメリットとしては、他臓器手術で既に述べられているように、触覚がないことや鉗子の種類の制限があげられるが、今後の技術の発展により克服可能と考える。現時点においては、実質処理をdouble bipolar techniqueによるcrush and clamp法やシーリングデバイス(Vessel Sealer Extend[®]やSynchroSeal[™])を用いて進めるが、前区域切除など切離面が広範になる場合、ロボット鉗子に加えて、助手ポートよりCUSA[®]を使用することにより、出血量の減少と時間短縮が可能となる¹¹⁾。また、これらのデメリットが緊急出血につながった際の対応プロトコールの整備も重要である。

術中イメージングとしては、当科で用いるda Vinci Surgical System(Xi)(Intuitive Surgical, Inc. California, USA)において、firefly modeを用いて、カメラを交換することなくICG蛍光法を応用することが可能である(図3)。

③ 肝移植

肝細胞癌に対する肝移植は、肝細胞癌だけでなく発生母地となる障害肝を摘出することができる根治的

治療法である。わが国における肝細胞癌に対する肝移植の適応としては、非代償性肝硬変に合併した、遠隔転移と血管侵襲を認めないもので、ミラノ基準²⁾、5-5-500基準³⁾を満たすものが適応となる(図4)。非代償性肝硬変の程度としては、脳死肝移植の場合、Child-Pugh分類10点以上(Grade C)に限定されているが、生体肝移植では施設に適応判断が委ねられており、10点以下、Grade Bであっても適応となり得る。これらの条件を満たす場合、他の疾患に対する肝移植と同等以上の成績が得られることがわかっている¹⁾。しかし、基準を逸脱した症例でも、肝移植により良好な予後が得られることがある。このような経験により、肝細胞癌に対する肝移植の適応を拡大する提唱がなされており、腫瘍径+個数が7以下のUp to Seven¹²⁾や化学療法によってダウンスレージングを得て移植をするUCSF Down-Staging protocol inclusion Criteria¹³⁾などが存在する。

治療成績としては、第23回全国原発性肝癌追跡調査報告によると、ミラノ基準に準拠した場合、1年生存率86.7%、3年生存率81.6%、5年生存率76.9%、10年生存率70.5%と良好な結果が得られている¹⁴⁾。

④ conversion surgery

近年では肝細胞癌に対する薬物療法の発展により、従来切除不能であった進行肝細胞癌のダウンスレージングが得られる症例が出てきた。これらの症例に肝切除を行い良好な予後が得られる場合があるため、conversion surgeryは切除不能進行肝細胞癌に対する治療選択肢の1つと考えられる。

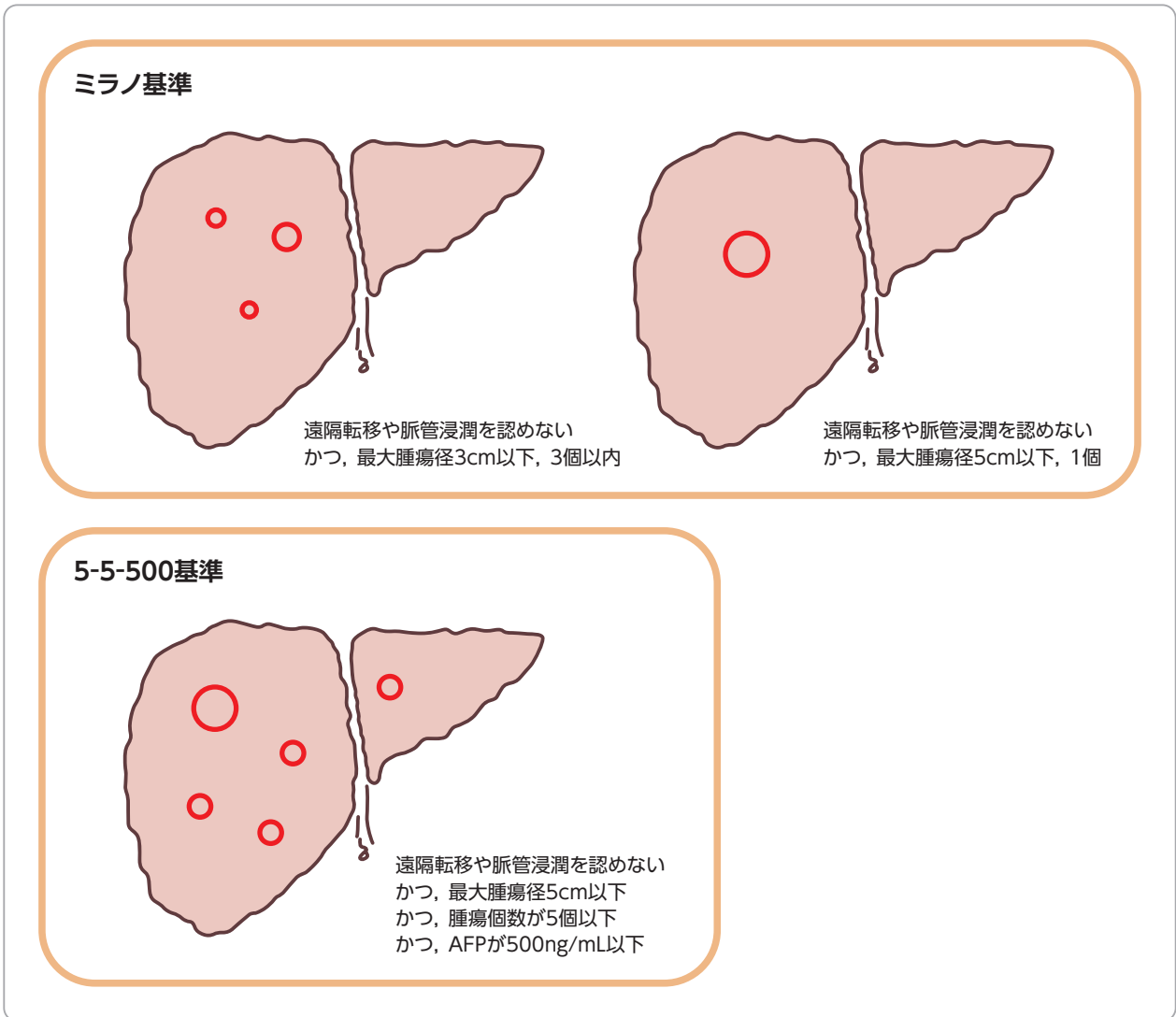


図4 ミラノ基準、5-5-500基準

分子標的薬においては、2009年にソラフェニブが保険適用となった後、2017年にレゴラフェニブ、2018年にレンバチニブ、2019年にラムシルマブ、2020年にカボザンチニブが保険適用となった。また、免疫チェックポイント阻害薬の開発後、肝細胞癌に対しても、2020年に免疫チェックポイント阻害薬であるアテゾリズマブとベバシズマブの併用が、さらに2023年にはデュルバルマブとトレメリムマブも保険適用となり、『肝癌診療ガイドライン』にも記載された。

近年注目されているのは、レンバチニブやアテゾリズマブとベバシズマブの併用後のconversion surgeryであり、LENS-HCC trialにて、レンバチニブ投与後のconversion surgeryでR0手術が可能となったことが報告された¹⁵⁾。また、アテゾリズマブとベバシズマブの併用により手術も含めたconversion therapyでCR(complete response)が得られることが示され、Atezo/Bev followed by curative conversion(ABC conversion)therapyとして報告された¹⁶⁾。当科でもconversion surgeryによってCRが得られた症例を経

験している¹⁷⁾。現在、アテゾリズマブとベバシズマブ併用療法と外科的切除を用いた集学的治療の安全性、有効性を検討する多施設共同第II相臨床研究(RACB試験)が行われている¹⁸⁾。また、デュルバルマブとトレメリムマブの2種の免疫チェックポイント阻害薬を用いて切除不能肝細胞癌で予後改善が得られたことが報告され(HIMALAYA試験)¹⁹⁾、今後、切除不能肝細胞癌に対してもconversion surgeryが治療戦略の1つになる可能性がある。

⑤ おわりに

近年、肝細胞癌に対する治療において、ロボット支援下手術や薬物療法の発展によるconversion surgeryなど、治療モダリティの発展が目覚ましい。これらの知識を常にアップデートし、内科治療、放射線科治療と合わせた集学的治療の一環として、適切なタイミングに適切な術式で外科的治療法を選択する必要がある。

⚠️ ピットフォール

- 低侵襲手術としての腹腔鏡下肝切除やロボット支援下肝切除は専門性の高い領域であり，術者の習熟を要するため，専門施設との連携が重要である。
- 薬物療法の副作用によって手術時期を逸することは，予後を大きく左右する。

●参考文献

- 1) 日本肝臓学会編:肝臓診療ガイドライン2021年版 2023改訂. 金原出版, 東京, 2023.
- 2) Mazzaferro V, et al: N Engl J Med. 1996; 334: 693-699.
- 3) Shimamura T, et al: Transpl Int. 2019; 32: 356-368.
- 4) Marubashi S, et al: Br J Surg. 2015; 102: 776-784.
- 5) Makuuchi M, et al: Semin Surg Oncol. 1993; 9: 298-304.
- 6) 江口 晋, 他:日本臨床. 2009; 67: 520-523.
- 7) 曾山明彦, 他:新田浩幸編. メジカルビュー社, 東京, p43-53, 2022
- 8) Takahara T, et al: J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2015; 22: 721-727.
- 9) Wakabayashi G: Hepatobiliary Surg Nutr. 2016; 5: 281-289.
- 10) Gao FW, et al: Int J Surg. 2023 Nov 3.
- 11) Hawksworth J, et al: Surgical Endoscopy. 2022; 36: 3270-3276.
- 12) Mazzaferro V, et al: Lancet Oncol. 2009; 10: 35-43.
- 13) Yao FY, et al: Liver Transpl. 2005; 11: 1505-1514.
- 14) 日本肝臓研究会:肝臓. 2023; 64: 333-381.
- 15) Tada M, et al: J Clin Oncol. 2022; 40: 458-458.
- 16) Kudo M, et al: Liver Cancer. 2023; 12: 321-338.
- 17) Kurisaki K, et al: Dig Surg. 2023; 40: 84-89.
- 18) Okuno M, et al: BMC Cancer. 2023; 23: 780.
- 19) Sangro B, et al: Ann Oncol. 2023; 34: S168.

治療 ③ 高齢者の治療

京都大学医学部 肝胆脾・移植外科 小木曾 聡, 石井 隆道, 波多野 悦朗

ポイント

- 肝移植以外の治療では年齢による治療選択の制限はない。高齢者においても、適切な患者選択を行うことで肝切除も安全に施行可能であり、非高齢者には劣るものの生存期間の向上に寄与する。
- 高齢肝癌患者の治療では、ただ年齢によって治療選択を行うのではなく、腫瘍因子や肝機能に加え、高齢者機能評価に示されているような高齢者の個々の状態を勘案して、治療法を決定する必要がある。

はじめに

わが国が超高齢社会に突入するに合わせ、肝癌患者も高齢化している。2019年の肝癌罹患数37,296人のうち、70歳以上は73.3%、80歳以上は38.0%を占めることが報告されている¹⁾。当科の手術症例においても高齢化が進み、2007～2018年の肝癌に対する初回肝切除では71歳以上が占める割合は45.5%に増加(図1)、2022年の症例のうち65歳以上が占める割合は全症例の44.7%、75歳以上は21.5%であった。これら高齢者の数の増加に伴い、高齢者に対する治療適応も広がってきたが、高齢者は非高齢者に比べて脆弱であり、また心血管系や呼吸器の併存疾患を有することが多く、その治療適応の決定には慎重な判断が必要である。

① 高齢者に対する手術

肝癌に対する手術治療には肝切除と肝移植がある。肝移植は、治療に極めて大きな侵襲を伴うことやドナー

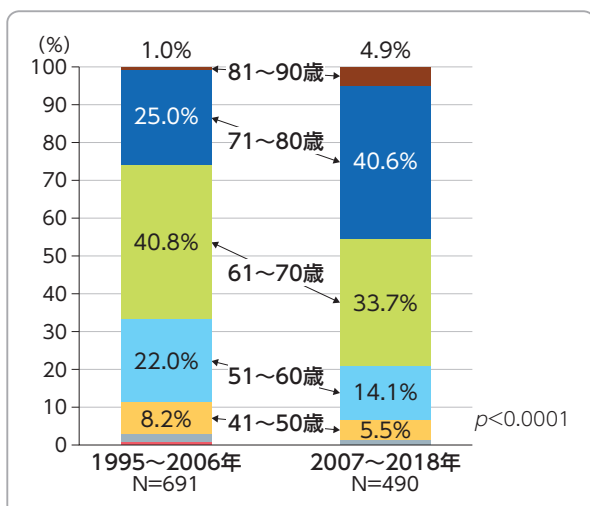


図1 当科における肝切除症例の年齢別の割合

を要するという事情から、その治療適応には年齢が含まれる。脳死肝移植の場合には65歳までが登録可能であり、生体肝移植の場合は施設によって異なるが京都大学では69歳までを適応としている。

一方、肝切除については、高齢であることは必ずしもその制限因子とはされていない²⁾。わが国における大規模コホート研究において、高齢肝癌患者の肝切除は穿刺局所療法やTACEに比べて無再発生存・全生存ともに良好な成績であり³⁾、肝切除後合併症・在院死は70歳代までは年齢とともに増加したものの、70歳代と80歳以上では差がなかった。これは切除適応や術式選択が、高齢者の個々の状態に基づいて決定されているためと考えられる。また、当科の肝癌に対する初回肝切除症例を年齢別に比較すると、無再発生存期間(イベント=肝癌の再発および全ての死亡)は高齢になっても変わらないが、全生存期間は高齢になるほど低下する傾向が認められた(図2)。2007～2018年の成績を1995～2006年と比較すると、若年ほど全生存期間が延長しており、それには無再発生存期間よりも再発後生存期間の向上(同様に若年ほど改善)が大きく寄与していることが読み取れる。高齢者では他病死が増加することとともに、近年になって発展の著しい再発後の治療に対して高齢者ほど忍容性が低いということが反映されているものと思われる。

② 高齢者に対する非手術療法

肝癌に対する手術以外の治療選択肢には、穿刺局所療法、放射線治療、肝動脈(化学)塞栓療法、薬物療法があり、いずれも高齢であることは治療の制限とはされていない²⁾。

穿刺局所療法(ラジオ波焼灼術など)と放射線治療(陽

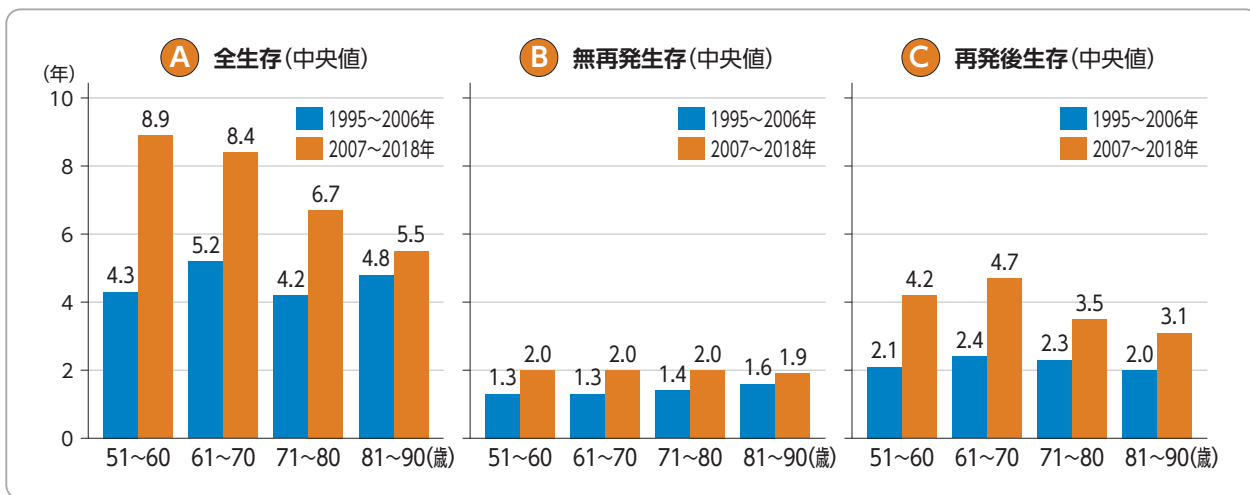


図2 当科における肝切除症例の年齢別・年代別の成績

子線治療や重粒子線治療)はともに外科切除と並ぶ局所治療であるが、肝切除と比べ低侵襲であり、高齢者においても明らかな治療成績の悪化はないことが報告されている。切除が困難な高齢肝癌患者に対しても、これらの局所療法が適応となる場合がある。

肝動脈(化学)塞栓療法は、切除や穿刺局所療法(および放射線治療)の対象とならない多血性肝細胞癌に対して施行され、高齢者に対しても安全に施行可能とされる。腫瘍学的・技術的に切除可能であるがFrailな高齢者であることを理由に切除不能と判断された場合であっても、一定の臓器機能・身体機能(performance status 2以下など)を備えた高齢者であれば、肝動脈(化学)塞栓療法が適応可能なことも多い。

肝癌に対する薬物療法は近年発展が著しく、ソラフェニブやレンバチニブなどのマルチキナーゼ阻害薬に加えてアテゾリズマブ+ベバシズマブ療法やデュルバルマブ+トレメリムマブ療法などの免疫チェックポイント阻害薬が登場した。これらの治療法は80歳以上の高齢肝癌患者にも使用され非高齢者に劣らない有用性があるとされるが、高齢者では薬物療法に対する忍容性が低く有害事象も重篤化しやすいことから、その適応の判断と治療中の経過観察にはやはり慎重さが求められる。

③ 高齢者の個々の状態に対する評価と治療選択

上述のように、肝移植以外の治療においては高齢者であることだけで治療が制限されることはない。高齢者を治療するにあたっては、まずその治療に伴う有害事象に対して耐える状態か否かを考慮する必要がある。全身状態(performance status)、肝予備能に加えて、腎機能や骨髄機能、その他の併存症の有無などを考

表1 高齢者機能評価(geriatric assessment: GA)の例

ドメイン	代表的なGAツール
身体機能	ADL (Activities of daily living) IADL (Instrumental activities of daily life) PS (performance status)
合併症	CCI (Charlson comorbidity index)
薬剤	MAI (Medication Appropriateness Index)
栄養	BMI, MNA (Mini nutritional assessment)
認知機能	MMSE (Mini-mental state examination)
気分	GDS (Geriatric Depression Scale)
社会支援	MOS Social Support Survey
老年症候群	Confusion Assessment Method (せん妄)

慮して判断する。また、高齢者では、有害事象やそれに伴うQOL悪化のリスクに対して、それに見合う予後改善効果が見込めるかどうかについても考慮が必要である。高齢になるほど期待される余命は当然ながら短く、また腫瘍がかなり進行した場合なども治療により期待される延命効果は限局的である。

高齢者の有する身体的・精神的・社会的な機能を定量評価する手法は高齢者機能評価(geriatric assessment: GA)と呼ばれ、ドメインごとに専用のGAツールが開発されている(表1)。JCOGでは、まずはスクリーニングツールとして、これらのドメインを幅広くカバーした簡潔なG8の使用を推奨している。これらの評価結果を実際の治療選択にどのように取り入れていくべきかが今後の課題である。

●参考文献

- 1) 「国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」(全国がん登録)」
https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/cancer/8_liver.html
- 2) 日本肝臓学会編:肝癌診療ガイドライン2021年版. 金原出版, 東京, 2021.
- 3) Kaibori M, et al: Ann Surg. 2019; 270: 121-130.
- 4) Okinaga H, et al: Liver Cancer. 2018; 7: 55-64.
doi: 10.1159/000484178. Epub 2017 Dec 13. PMID: 29662833; PMCID: PMC5892364.
- 5) 日本臨床腫瘍研究グループ: JCOG高齢者研究ポリシー
http://www.jcog.jp/basic/policy/A_020_0010_39.pdf

治療

④最新の薬物療法 ICI, irAEを含めて

金沢大学附属病院 消化器内科 寺島 健志

ポイント

- 進行肝細胞癌に対して分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬(ICI)の有用性が示され、日常臨床に導入されている。
- 今後、各薬剤の位置づけを整理し、どの薬剤をどのような順番で用いるのがよいか検討する必要がある。
- 免疫チェックポイント阻害薬の投与にあたっては免疫関連有害事象(irAE)の発現に注意が必要であり、診療科横断的な診療体制の構築が必要である。

① はじめに

肝細胞癌に対する薬物療法は主に、切除、経皮的治療、肝動脈化学塞栓療法などが適応とならない進行例に対して行われる。わが国では以前より行われていた肝動注化学療法に加えて、2009年にソラフェニブが承認されて以降、盛んに新規薬剤の開発が行われてきた。これまで、一次薬物療法として5レジメン(ソラフェニブ、レンバチニブ、アテゾリズマブおよびベバシズマブ併用投与、デュルバルマブおよびトレメリムマブ併用投与、デュルバルマブ)、二次薬物療法として3レジメン(レゴラフェニブ、ラムシルマブ、カボザンチニブ)の有用性が示され、日常診療に導入されている。

本項ではそれぞれの薬物療法の有効性および安全性についての検証的試験における成績を概説し、各薬剤の実臨床における位置づけを示した上で、免疫関連有害事象(immune-related Adverse Events : irAE)のマネジメントについても解説する。

② ソラフェニブ (SHARP試験およびAsian-Pacific試験)

欧米(SHARP試験)およびアジア(Asian-Pacific試験)において、Child-Pugh分類Aの肝予備能を有する、全身薬物療法歴のない切除不能な進行肝細胞癌患者を対象として、ソラフェニブの有効性および安全性を検討することを目的としたプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験が実施された。

用法・用量は、ソラフェニブ400mgまたはプラセボを1日2回経口投与し、画像上の疾患進行、臨床症状の悪化、死亡、または有害事象もしくは他の理由によ

る試験中止に至るまで投与を継続することとされた。SHARP試験の主要評価項目は、全生存期間(overall survival : OS)および臨床症状が悪化するまでの期間と設定され、いずれかの主要評価項目で統計学的に有意差が認められた場合、ソラフェニブの有用性が検証されたと判断することとされた。一方、Asian-Pacific試験では主要評価項目は設定されなかった。

SHARP試験において、第2回中間解析の結果、OSの中央値は、ソラフェニブ群324日、プラセボ群241日であり、プラセボ群に対するハザード比(95%信頼区間)は0.6931(0.5549-0.8658)で、事前に設定した有意水準を下回ったことから、ソラフェニブ群のプラセボ群に対する優越性が検証された(図1)¹⁾。同様にAsian-Pacific試験において、OSの中央値はソラフェニブ群6.5ヵ月、プラセボ群4.2ヵ月であり、プラセボに対するハザード比は0.68(0.50-0.93)で、統計学的に有意にソラフェニブ群で長かった²⁾。

安全性について、プラセボ群と比較してソラフェニブ群において高率に発現し、注意を要すると考えられた有害事象として、手足皮膚反応、高血圧、皮膚障害、肝障害、下痢などがあげられたが、その後の報告でソラフェニブのオフターゲット効果と抗腫瘍効果との関連が明らかにされている³⁾。したがって、手足皮膚反応の発現頻度を減らし発現時期を遅らせることが示されている尿素配合皮膚軟化剤⁴⁾をソラフェニブ開始前から予防的に塗布するなど、積極的に有害事象対策を行って治療効果を最大限に引き出すことが重要であるとされている。いずれの試験にも日本人患者は参加しておらず、別途実施された国内第I相試験により日本人患者に対する安全性が確認された⁵⁾。

これらの試験結果に基づき、2009年6月、ソラフェ

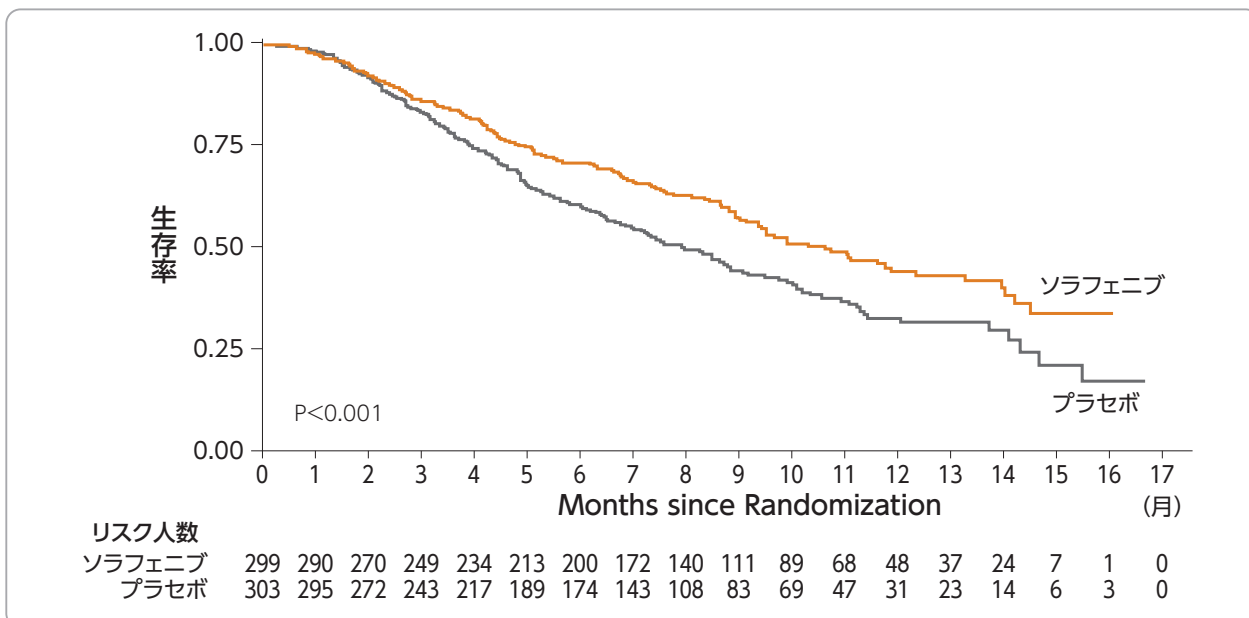


図1 SHARP試験の全生存期間

Llovet JM, et al: N Engl J Med. 2008; 359: 378-390. より引用改変

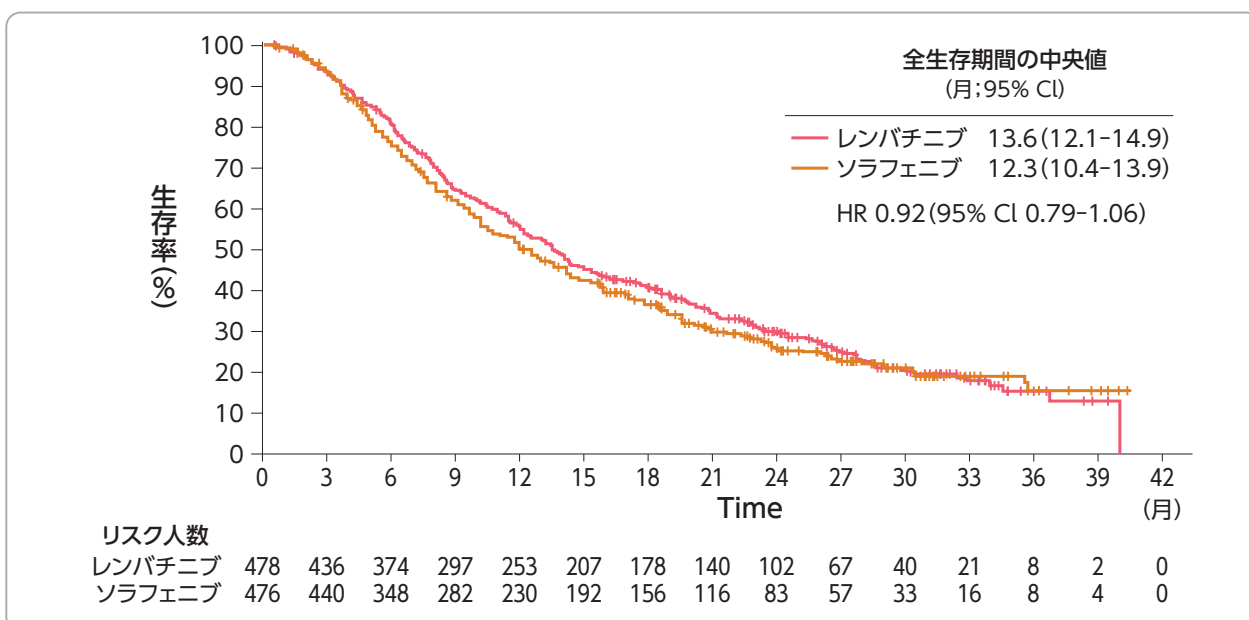


図2 REFLECT試験の全生存期間

Kudo M, et al: Lancet. 2018; 391: 1163-1173. より引用改変

ニブは効能・効果として切除不能な肝細胞癌が追加され、進行肝細胞癌患者に対する標準治療として確立された。以後の進行肝細胞癌領域の薬物療法の開発治療は、一次薬物療法ではソラフェニブを対照群と設定し、二次薬物療法ではソラフェニブに治療歴のある患者を対象としてプラセボを対照群と設定されていることからわかるように、ソラフェニブは長期間、進行肝細胞癌に対する標準治療であり続けた。

③ レンバチニブ (REFLECT試験)

Child-Pugh分類Aの肝予備能を有する、全身薬物療法歴のない切除不能な進行肝細胞癌患者を対象として、レンバチニブとソラフェニブの有効性および安全

性を比較することを目的としたランダム化非盲検比較試験が実施された。

用法・用量は、レンバチニブ群では体重60kg未満の患者および体重60kg以上の患者にレンバチニブ8および12mgをそれぞれ1日1回経口投与し、ソラフェニブ群ではソラフェニブ400mgを1日2回経口投与し、疾患進行または試験中止基準に該当するまで継続することとされた。主要評価項目はOSと設定された。

最終解析の結果、OSの中央値は、レンバチニブ群13.6ヵ月、ソラフェニブ群12.3ヵ月であり、ソラフェニブ群に対するハザード比(95%信頼区間)は0.92(0.79-1.06)で、事前に設定したハザード比の95%信頼区間の上限値が1.08を上回らなかったことから、ソラフェニブ群に対するレンバチニブ群の非劣性が検証

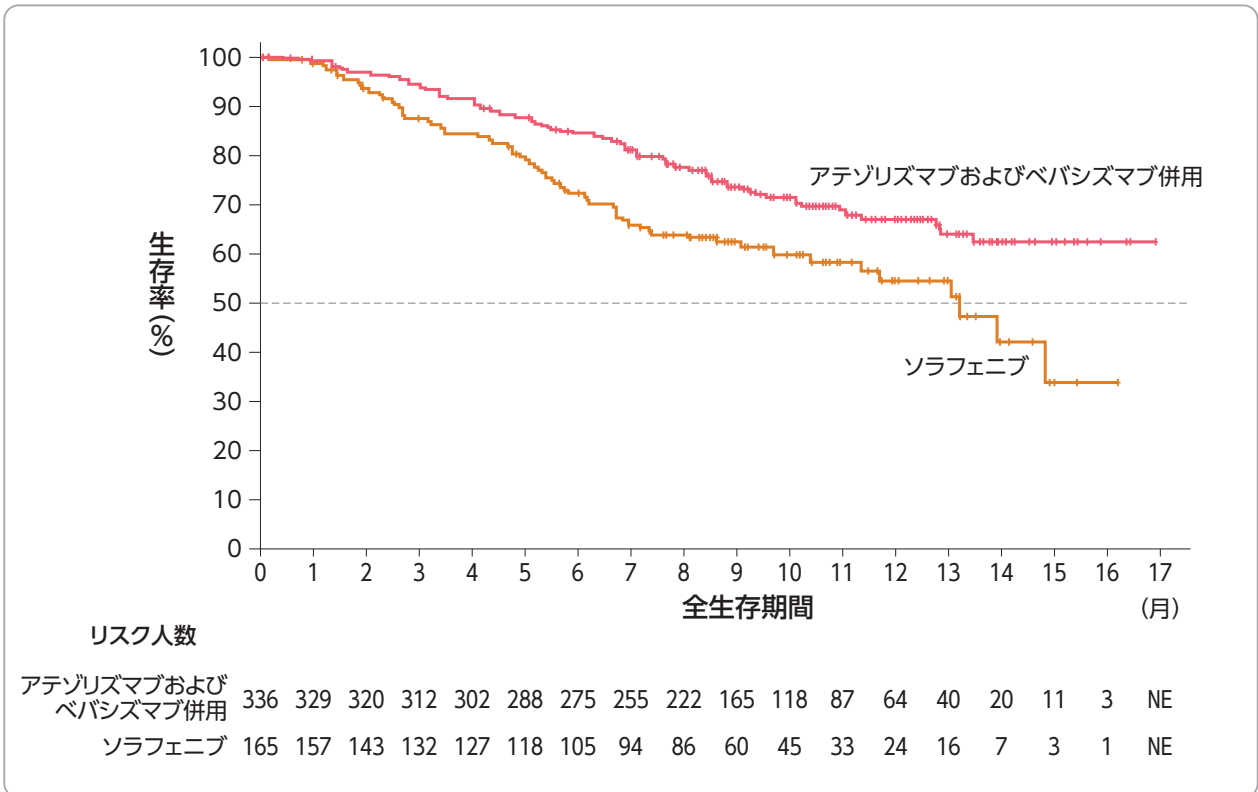


図3 IMbrave150試験の全生存期間

Finn RS, et al: N Engl J Med, 2020; 382: 1894-1905. より引用改変

された(図2)⁶⁾。一方、ソラフェニブ群に対するレンバチニブ群の優越性は示されなかった。

安全性について、ソラフェニブ群と比較してレンバチニブ群において高率に発現し、注意を要すると考えられた有害事象は、高血圧、蛋白尿、体重減少、血小板数減少、食欲減退、肝性脳症などであった。一方、手足皮膚反応や下痢はソラフェニブ群で高率に発現しており、両剤の安全性プロファイルは異なることが示されている⁷⁾。

④ アテゾリズマブ、ベバシズマブ (IMbrave150試験)

Child-Pugh分類Aの肝予備能を有する、全身薬物療法歴のない切除不能な進行肝細胞癌患者を対象として、アテゾリズマブおよびベバシズマブ併用投与とソラフェニブの有効性および安全性を比較することを目的としたランダム化非盲検比較試験が実施された。

用法・用量は、アテゾリズマブおよびベバシズマブ併用投与群では、アテゾリズマブ1,200mgおよびベバシズマブ15mg/kgを3週間隔で静脈内投与し、ソラフェニブ群では、ソラフェニブ400mgを1日2回経口投与し、疾患進行または治験中止基準に該当するまで継続することとされた。主要評価項目はRECIST ver1.1に基づく独立評価機関判定による無増悪生存期間(PFS)

およびOSと設定された。PFSの主要解析およびOSの第1回中間解析の結果、PFSの中央値は、アテゾリズマブおよびベバシズマブ併用投与群6.8ヵ月、ソラフェニブ群4.3ヵ月であり、ソラフェニブ群に対するハザード比(95%信頼区間)は0.59(0.47-0.76)で、事前に設定した有意水準を下回った。また、OSの中央値は、アテゾリズマブおよびベバシズマブ併用投与群未到達、ソラフェニブ群13.2ヵ月であり、ソラフェニブ群に対するハザード比(95%信頼区間)は0.58(0.42-0.79)で、アテゾリズマブおよびベバシズマブ併用投与群のソラフェニブ群に対する優越性が検証された(図3)⁸⁾。

安全性について、ソラフェニブ群と比較してアテゾリズマブおよびベバシズマブ併用投与群において高率に発現し、注意を要すると考えられた有害事象は、高血圧、蛋白尿、そう痒症、発熱、肝機能検査値異常、注入に伴う反応、鼻出血、甲状腺機能低下症、末梢性浮腫などであった。ただし、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象などの発現割合は両群で同等であったこと、EORTC QLQ-C30およびQLQ-HCC18を用いたQOL評価においてソラフェニブ群と比較してアテゾリズマブおよびベバシズマブ併用投与群ではQOL、身体機能、役割機能の悪化までの期間を遅らせたなど全般的に優れた結果であったことが示されている。

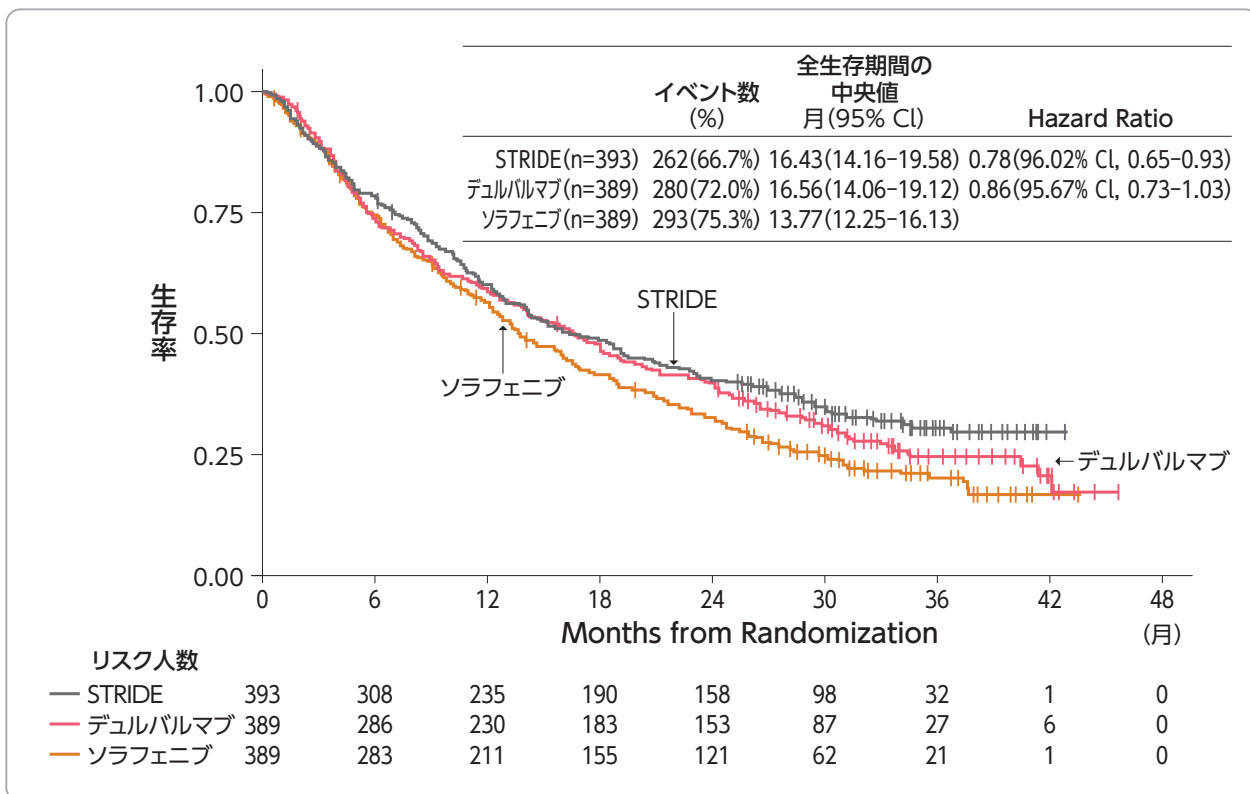


図4 HIMALAYA試験の全生存期間

Abou-Alfa GK, et al: NEJM Evid. 2022; 1. より引用改変

⑤ デュルバルマブ, トレメリムマブ (HIMALAYA試験)

Child-Pugh分類Aの肝予備能を有する、全身薬物療法歴のない切除不能な進行肝細胞癌患者を対象として、デュルバルマブおよびトレメリムマブ併用投与またはデュルバルマブ単剤投与とソラフェニブの有効性および安全性を比較することを目的としたランダム化非盲検比較試験が実施された。

用法・用量は、デュルバルマブおよびトレメリムマブ併用投与群はデュルバルマブ1,500mgおよびトレメリムマブ300mgを1回投与し、その後デュルバルマブを4週間隔で静脈内投与する群 (STRIDE群)とデュルバルマブ1,500mgおよびトレメリムマブ75mgを4回、4週間隔で投与し、その後デュルバルマブ1,500mgを4週間隔で静脈内投与する群 (Durva/Treme75群)があったが途中でDurva/Treme75群の登録が中止された。デュルバルマブ単剤群はデュルバルマブ1,500mgを4週間隔で静脈内投与し、ソラフェニブ群はソラフェニブ400mgを1日2回経口投与し、疾患進行または治験中止基準に該当するまで継続することとされた。主要評価項目はOSと設定された。

最終解析の結果、OSの中央値はSTRIDE群16.4ヵ月、デュルバルマブ単剤群16.6ヵ月、ソラフェニブ群13.8ヵ月であり、ソラフェニブ群に対するハザード

ド比 (有意水準に対応した信頼区間) はSTRIDE群0.78 (0.65-0.93)、デュルバルマブ単剤群0.86 (0.73-1.03)で、ソラフェニブ群に対するSTRIDE群の優越性、およびソラフェニブ群に対するデュルバルマブ単剤群の非劣性がそれぞれ検証された (図4)⁹⁾。一方、ソラフェニブ群に対するデュルバルマブ単剤群の優越性は示されなかった。

安全性について、ソラフェニブ群と比較してSTRIDE群において高率に発現し、注意を要すると考えられた有害事象は、皮膚障害 (そう痒症、発疹)、肝機能検査値異常、内分泌障害 (甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害)、消化管障害、筋炎、心筋炎、腎障害、注入に伴う反応などであった。また、ソラフェニブ群およびデュルバルマブ群と比較してSTRIDE群において重篤な有害事象などの発現率が高いものの、大部分がデュルバルマブの休薬などにより管理可能でデュルバルマブにおいて既知の有害事象であり、Grade3以上の有害事象、投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象などの発現割合は両群で同等であった。

⑥ レゴラフェニブ (RESORCE試験)

Child-Pugh分類Aの肝予備能を有する、ソラフェニブによる治療後に増悪した切除不能な進行肝細胞癌患者を対象として、レゴラフェニブとプラセボの有効性

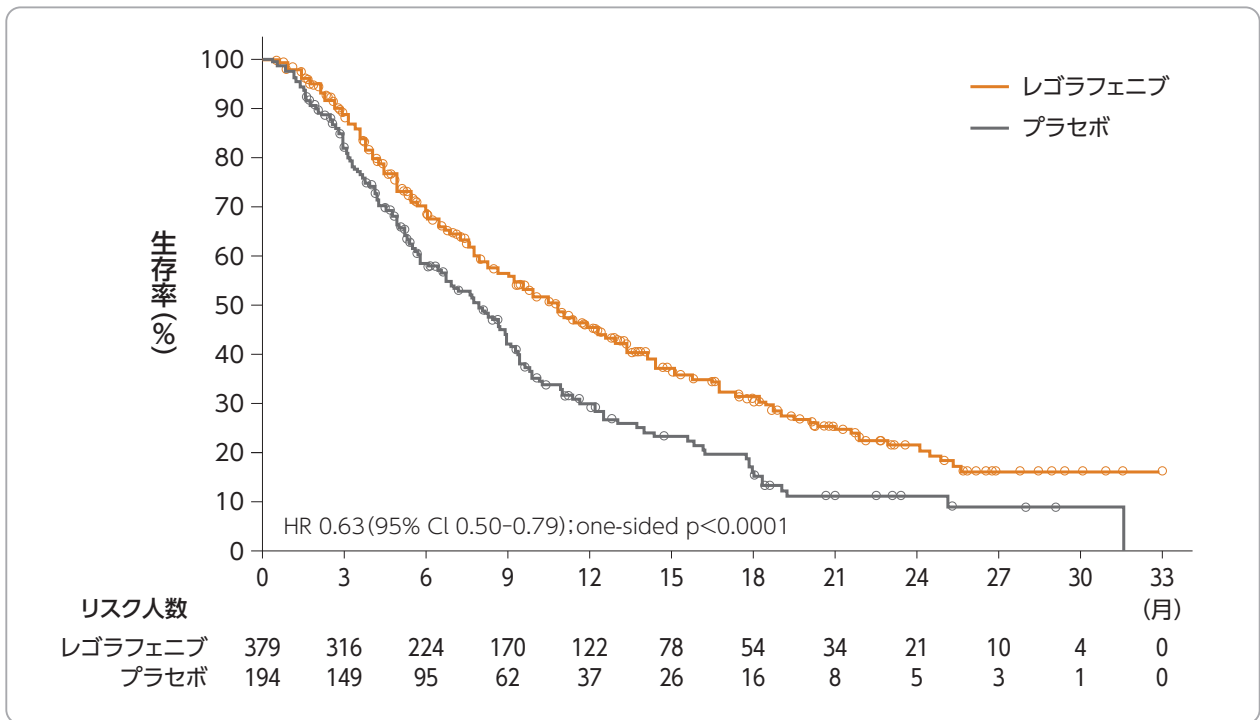


図5 RESORCE試験の全生存期間

Bruix J, et al: Lancet. 2017; 389: 56-66. より引用改変

および安全性を比較することを目的とした二重盲検ランダム化比較試験が実施された。

用法・用量は、4週間を1サイクルとして、レゴラフェニブ160mgまたはプラセボを1日1回3週間連日経口投与し、その後1週間休薬することとされ、疾患進行または治験中止基準に該当するまで継続することとされた。主要評価項目はOSと設定された。

最終解析の結果、OSの中央値は、レゴラフェニブ群10.6ヵ月、プラセボ群7.8ヵ月であり、プラセボ群に対するハザード比(95%信頼区間)は0.627(0.500-0.785)で、レゴラフェニブ群のプラセボ群に対する優越性が検証された(図5)¹⁰⁾。

安全性について、プラセボ群と比較してレゴラフェニブ群において高率に発現し、注意を要すると考えられた有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群、下痢、食欲減退、高血圧、発熱、発声障害(嗄声)などであった。レゴラフェニブの特徴として、ソラフェニブと化学構造式が似ており、安全性プロファイルも同様であることがあげられる。RESORCE試験ではソラフェニブを有害事象により中止した症例は選択基準には含まれていなかったことから、レゴラフェニブはソラフェニブで忍容性が確認された症例のみ適切な対象と考えられる。

⑦ ラムシルマブ(REACH-2試験)

Child-Pugh分類Aの肝予備能を有する、ソラフェニブによる治療歴を有する切除不能な進行肝細胞癌患者

のうち、血清AFP値が400ng/mL以上の患者を対象として、ラムシルマブとプラセボの有効性および安全性を比較することを目的とした二重盲検ランダム化比較試験が実施された。

用法・用量は、ラムシルマブ8mg/kgまたはプラセボを2週間隔で静脈内投与し、疾患進行または治験中止基準に該当するまで継続することとされた。主要評価項目はOSと設定された。

最終解析の結果、OSの中央値は、ラムシルマブ群8.51ヵ月、プラセボ群7.29ヵ月であり、プラセボ群に対するハザード比(95%信頼区間)は0.710(0.531-0.949)で、ラムシルマブ群のプラセボ群に対する優越性が検証された(図6)¹¹⁾。

安全性について、プラセボ群と比較してラムシルマブ群において高率に発現し、注意を要すると考えられた有害事象は、疲労、末梢性浮腫、高血圧、蛋白尿、腹水、鼻出血などであったが、ラムシルマブ群のrelative dose intensityが中央値で97.9%と高く、忍容性は良好であると考えられる。REACH-2試験の対象が血清AFP 400ng/mL以上に限定されたのは、先行したREACH試験における部分集団解析の結果に基づくものであるが¹²⁾、ラムシルマブの作用機序を踏まえるとAFP高値は直接的ではなく、何らかのサロゲートマーカーと考えられ、至適なAFP値のcut-offも定かではないが、わが国における効能・効果は血清AFP値が400ng/mL以上の患者に限定されている。

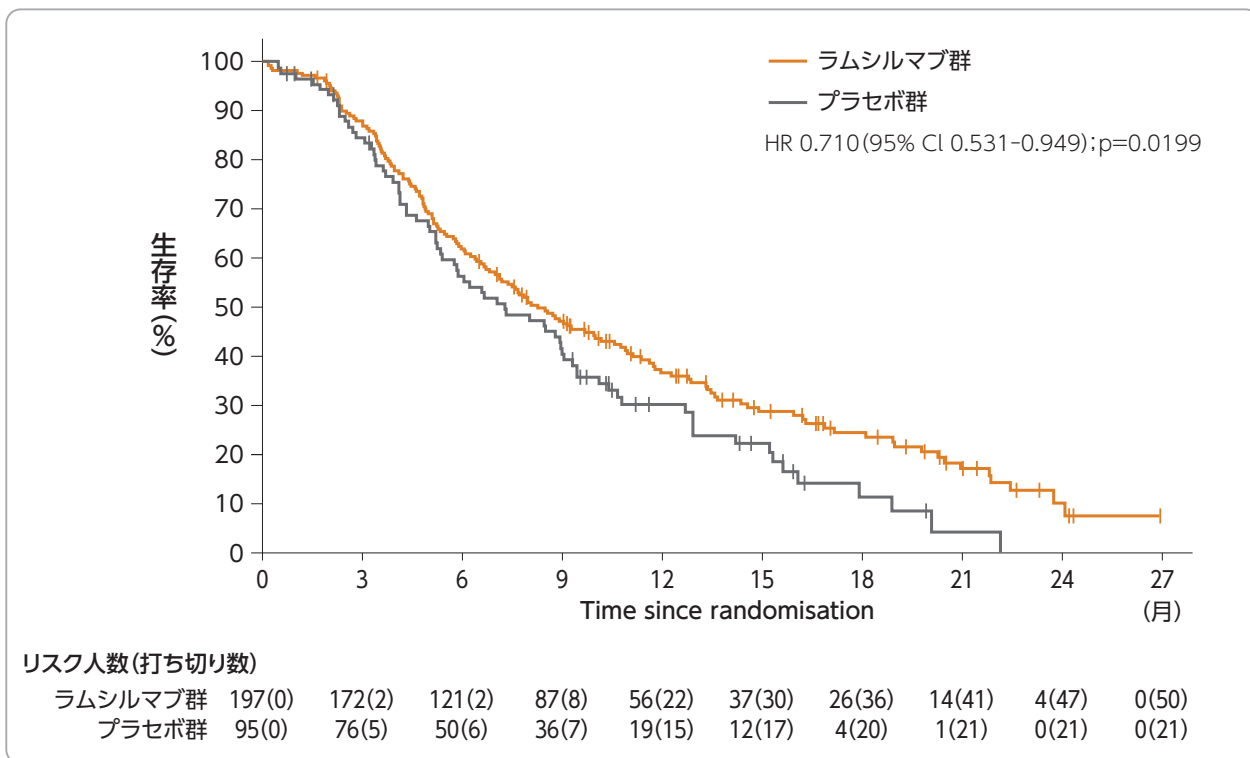


図6 REACH-2試験の全生存期間

Zhu AX, et al: Lancet Oncol. 2019; 20: 282-296. より引用改変

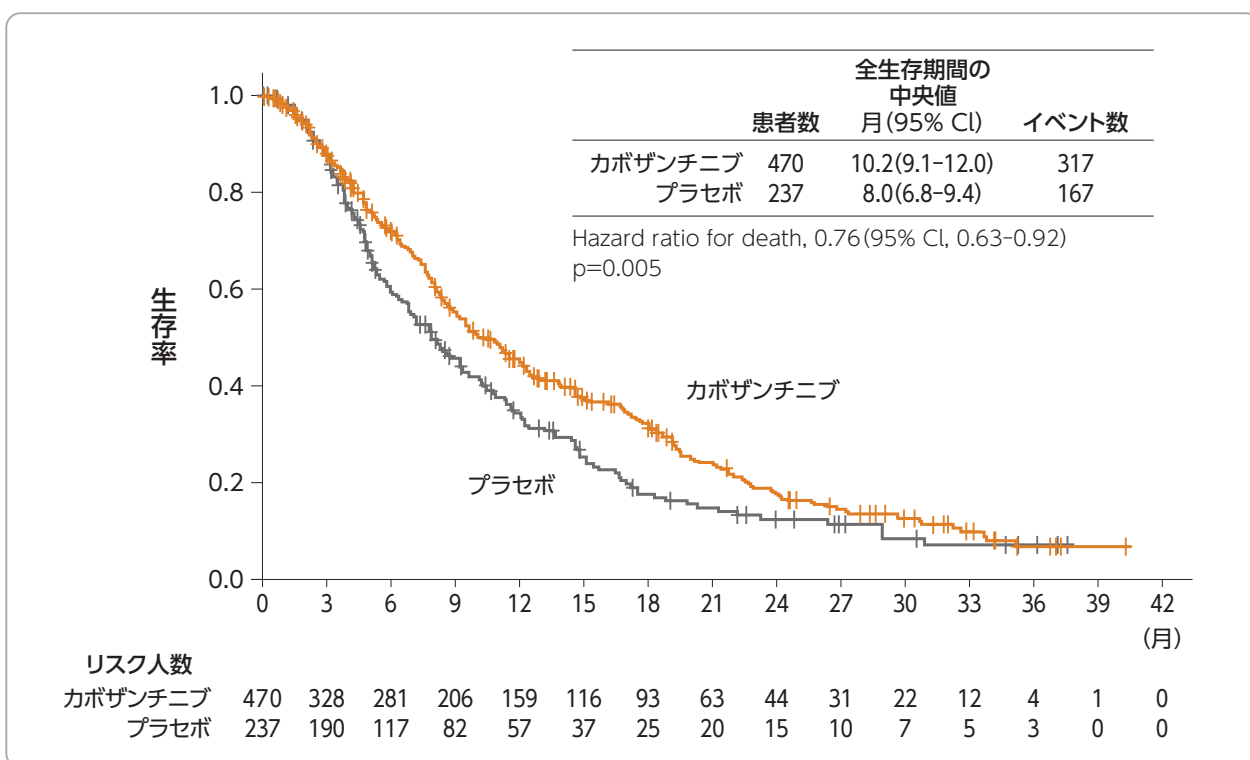


図7 CELESTIAL試験の全生存期間

Abou-Alfa GK, et al: N Engl J Med. 2018; 379: 54-63. より引用改変

⑧ カボザンチニブ(CELESTIAL試験)

Child-Pugh分類Aの肝予備能を有する、ソラフェニブを含む1または2つの全身薬物療法歴を有する切除不能な進行肝細胞癌患者を対象として、カボザンチニブとプラセボの有効性および安全性を比較することを目的とした二重盲検ランダム化比較試験が実施された。

用法・用量は、カボザンチニブ60mgまたはプラセボ

を1日1回連日経口投与することとされ、疾患進行または治験中止基準に該当するまで継続することとされた。主要評価項目はOSと設定された。

OSの第2回中間解析の結果、OSの中央値は、カボザンチニブ群10.2ヵ月、プラセボ群8.0ヵ月であり、プラセボ群に対するハザード比(95%信頼区間)は0.76(0.63-0.92)で、カボザンチニブ群のプラセボ群に対する優越性が検証された(図7)¹³⁾。

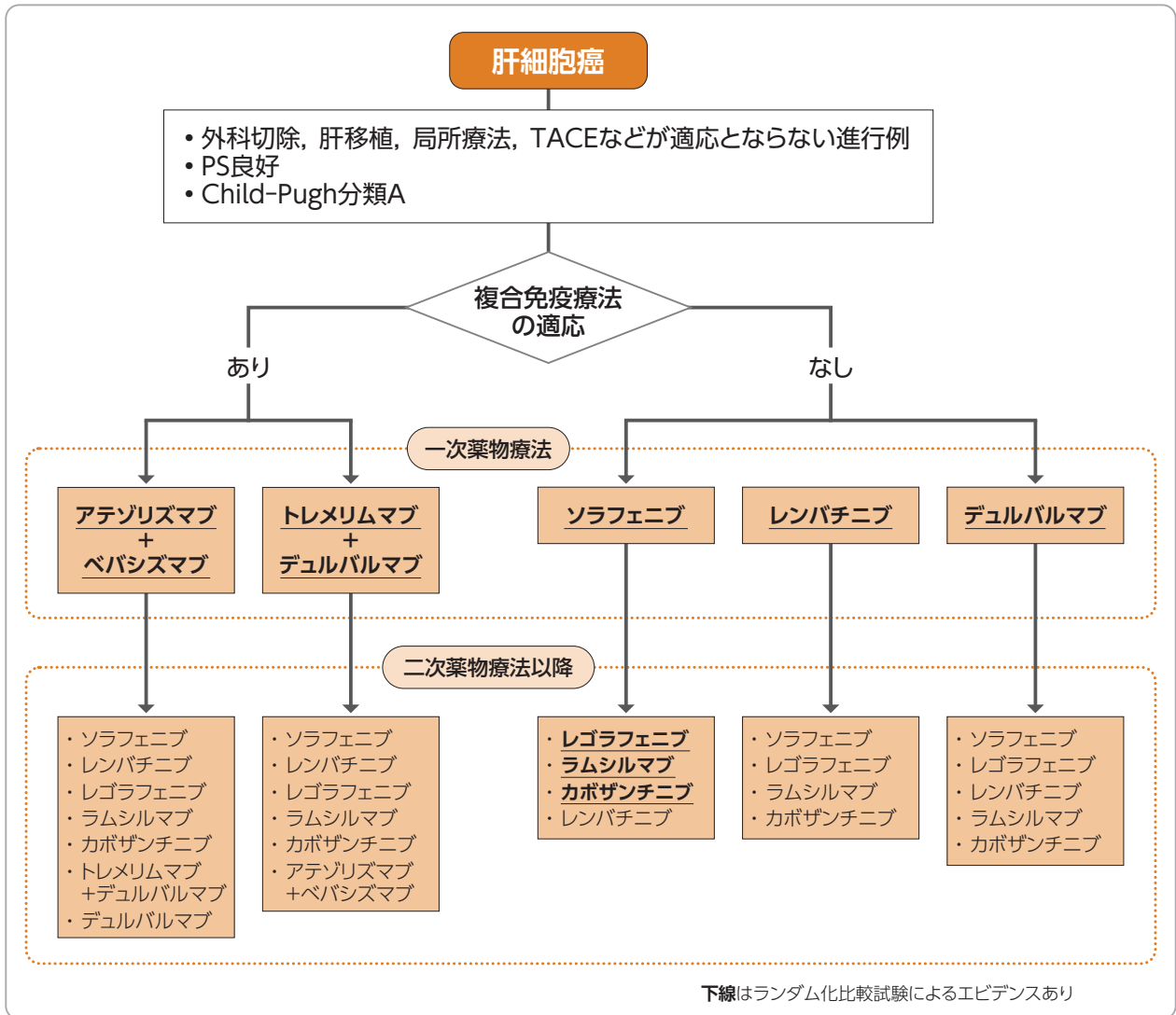


図8 肝癌診療ガイドラインにおける肝癌薬物療法のアルゴリズム

TACE：肝動脈化学塞栓療法，PS：performance status

日本肝臓学会 編『肝癌診療ガイドライン2021年版』2023年5月
https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/medical/ (2024年2月参照)

安全性について、プラセボ群と比較してカボザンチニブ群において高率に発現し、注意を要すると考えられた有害事象は、下痢、食欲減退、手掌・足底発赤知覚不全症候群、疲労、悪心、高血圧などであった。日本人患者はCELESTIAL試験には参加しておらず、別途、国内第Ⅱ相試験が実施され、これらの有害事象の発現割合は外国人患者と比較して発現割合が高いものの、ソラフェニブ以降、日常診療で導入されているマルチキナーゼ阻害薬と同様の安全性プロファイルであった。

⑨ 肝癌薬物療法のアルゴリズムと残された課題

ここまで紹介した薬剤は、それぞれ開発治験として実施され、ソラフェニブまたはプラセボを対照群とした第Ⅲ相試験においてその有用性が検証された薬剤であり、2023年に一部改訂された『肝癌診療ガイドライ

ン2021年版』（日本肝臓学会編）においては、肝癌薬物療法のアルゴリズムが図8のように示されている。ソラフェニブに対する優越性が検証されたアテゾリズマブおよびベバシズマブ併用投与、デュルバルマブおよびトレメリムマブ併用投与と同様に一次薬物療法の標準治療として優先して適応が判断され、それらの適応がない患者に対しては、ソラフェニブに加えて、ソラフェニブに対する非劣性が検証されたレンパチニブ、デュルバルマブ単剤が併記されている。また、二次薬物療法以降の治療としては、一次薬物療法で用いなかった薬剤が併記されている。

実際に薬物療法を選択する際にあたって、一次薬物療法としてアテゾリズマブおよびベバシズマブ併用投与とデュルバルマブおよびトレメリムマブ併用投与のどちらを選択するか、一次薬物療法としてそれらを選択した場合に二次薬物療法としてどの薬剤を用いるかといった論点についてはこれまでエビデンスがないの

が現状である。また、肝細胞癌患者の大部分は背景に慢性肝疾患を有しており肝予備能が低下した症例が多い。有用性が検証された開発治験の対象は肝予備能が良好な症例に限定されており、肝予備能が不良な患者に対する薬物療法の有用性は明らかではない。また、二次薬物療法以降の治療導入にあたって肝予備能低下が障害となる症例も多く、薬物療法中は肝予備能を維持することが重要である。このように、実臨床では開発治験の対象患者とは治療ライン、腫瘍因子、肝予備能などが異なる患者においても用いられることがあり、そのような患者においてもそれぞれの薬剤が期待される抗腫瘍効果を発揮できるのか今後明らかにする必要がある。

⑩ 免疫関連有害事象のマネジメント

このように、肝細胞癌に対しても免疫チェックポイント阻害薬の有用性が示され日常臨床で頻用されているが、わが国では2014年に初めて悪性黒色腫に対してニボルマブが承認されて以降、さまざまな癌種に対して免疫チェックポイント阻害薬が承認され、いまや多くの癌種において免疫チェックポイント阻害薬単独または他の薬剤との併用が薬物療法の主役を担っている。一般的には従来の殺細胞性抗癌剤や分子標的薬と比較して有害事象の頻度は低いとされている。ただし、殺細胞性抗癌剤や分子標的薬とは作用機序が異なり、過度の免疫反応による免疫チェックポイント阻害薬に特徴的な有害事象が存在し、さまざまな臓器に発現し多彩であるといった特徴があり、頻度は高くないものの致死的になったり後遺症を残したりする事象もある。したがって、投与前の確認事項、治療中のモニタリング、治療の実施体制などで留意すべき点も多い。

免疫チェックポイント阻害薬の投与にあたって、ほとんどの施設ではすでに体制が整えられているものと考えられるが、消化器内科医は自科で投与する際には各専門科へコンサルトする側にある。さらに、消化管

障害や肝機能検査値異常については各科からコンサルトされる側にあり、それぞれの対応が求められる。

免疫関連の有害事象が発現した際には、重症度別の対応が各種ガイドラインなどで示されており、わが国の『がん免疫療法ガイドライン』（日本臨床腫瘍学会編）や海外のガイダンスが参考になる¹⁴⁾。基本的にはCTCAEなどで評価された重症度が軽度(Grade1)の場合は慎重に経過観察することとし、検査間隔を縮めることを検討する。Grade2では免疫チェックポイント阻害薬の投与を延期し、さらなる精査を考慮する。Grade3以上では治療を中止して入院加療とし、精査を行った上で、高用量(1~2mg/体重kg)のステロイドの静注を考慮する。ステロイド投与後はさらに密に経過観察して症状や所見の推移を確認する。免疫関連の消化器症状/所見の場合、ステロイド投与後は比較的速やかに改善することが多い。ステロイドの長期投与にはさまざまな有害事象や合併症の懸念があるものの、急速に減量したり中止したりすると有害事象が再燃する懸念があることから1ヵ月以上かけてゆっくり減量し、10mg/日以下で維持投与する。一方、ステロイド開始後数日経っても軽快しない場合は免疫抑制薬を追加する。ただし、これらはあくまで参考であり、個々の患者や事象によって異なる対応が求められることもあり、あらかじめ院内または周囲施設との連携においてどのように対応していくのかを規定しておくことが望ましい。

●参考文献

- 1) Llovet JM, et al: N Engl J Med. 2008; 359: 378-390.
- 2) Cheng AL, et al: Lancet Oncol. 2009; 10: 25-34.
- 3) Granito A, et al: Ther Adv Gastroenterol. 2016; 9: 240-249.
- 4) Ren Z, et al: J Clin Oncol. 2015; 33: 894-900.
- 5) Furuse J, et al: Cancer Sci. 2008; 99: 159-165.
- 6) Kudo M, et al: Lancet. 2018; 391: 1163-1173.
- 7) Terashima T, et al: Hepatol Res. 2021; 51: 190-200.
- 8) Finn RS, et al: N Engl J Med. 2020; 382: 1894-1905.
- 9) Abou-Alfa GK, et al: NEJM Evid. 2022; 1.
- 10) Bruix J, et al: Lancet. 2017; 389: 56-66.
- 11) Zhu AX, et al: Lancet Oncol. 2019; 20: 282-296.
- 12) Zhu AX, et al: Lancet Oncol. 2015; 16: 859-870.
- 13) Abou-Alfa GK, et al: N Engl J Med. 2018; 379: 54-63.
- 14) Dougan M, et al: Gastroenterology. 2021; 160: 1384-1393.

ポイント

- 2022年4月より外科的切除の困難な大型(4cm以上)の肝細胞癌に対する重粒子線治療が陽子線治療とともに保険適用となった。
- 重粒子線治療は高い線量集中性と生物学的効果で肝臓にやさしい治療である。
- 外科切除が困難な巨大肝細胞癌に対する根治的な治療選択肢となる。

① 重粒子線治療の肝細胞癌治療の中での位置付け



肝細胞癌治療における重粒子線治療の役割は限定的であり、『肝癌診療ガイドライン2021年版』における治療アルゴリズムには重粒子線治療は記載されていないが、「切除・穿刺局所療法が施行困難な症例に対して行ってよい」と記載されている¹⁾。

この中で2022年4月の診療報酬改定により、肝細胞癌に対する重粒子線治療は、陽子線治療とともに「外科的切除の困難な大型(4cm以上)の肝細胞」に対して保険適用となり、今後の普及が期待される状況となっている。重粒子線治療はその物理学的な特性から高い線量集中性を持っており、肝細胞癌治療においては正常肝細胞への影響を最小限にすることが期待されており、巨大肝細胞癌や肝機能が低下している症例においても、肝機能低下を最小限にしての治療が期待されている^{2,3)}。

② 重粒子線治療とは



これまでに放射線治療に用いられている重粒子線には炭素イオン、ネオンイオンなどがあるが、現在日本で行われている重粒子線治療は炭素イオンを用いた治療である。この重粒子線は加速器により光の70%程度の高エネルギーまで加速すると透過力の大きい電離放射線となり、組織に電離や励起を引き起こし減速し、その飛程の終端近くで、エネルギーを急激に放出して止まり、ブラッグ・ピーク(bragg peak)と呼ばれる線量分布を形成する(図1)。また、重粒子線はこの優れた線量分布のほか高いlinear energy transfer(LET:線エネルギー付与:粒子がある距離を通過した時に組織に与

える平均エネルギー)を持っている。この重粒子線の高LET放射線としての特徴は、粒子の飛跡に沿って起こる高密度の電離によりDNAの二重螺旋を高率に直接切断することができるため、細胞を殺傷する効果がX線に比べて2~3倍高い(RBE:生物学的効果比2~3)点があげられる(図2)^{4,5)}。さらにX線などの低LET放射線に抵抗性の低酸素細胞に富む癌でも比較的良好な特徴を持っている。このため、この重粒子線は線量分布と生物効果の両方に秀でた治療粒子といえ、従来の放射線抵抗性腫瘍にも大量で強力な線量を集中させ、周囲の正常組織の照射線量を最小限に抑えることが可能となる。

この治療法は、これまでの手術による切除や化学療法および従来の放射線治療では治すことのできなかった癌を完治させる可能性がある。また、病変臓器および周辺組織の形態と機能も温存でき、患者のQOLの向上も期待されている。

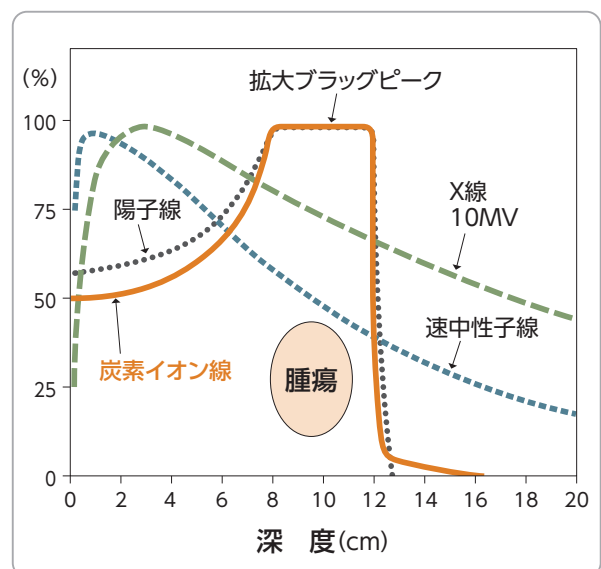


図1 各種放射線の深部線量分布

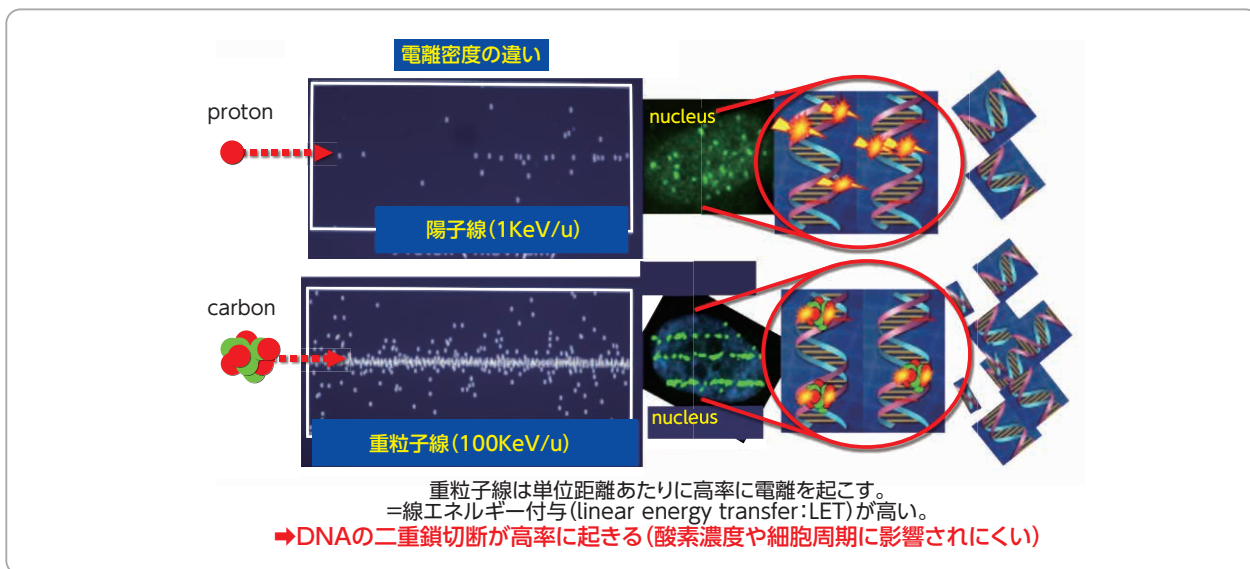


図2 生物学的効果比が高い DNA二重鎖切断の頻度

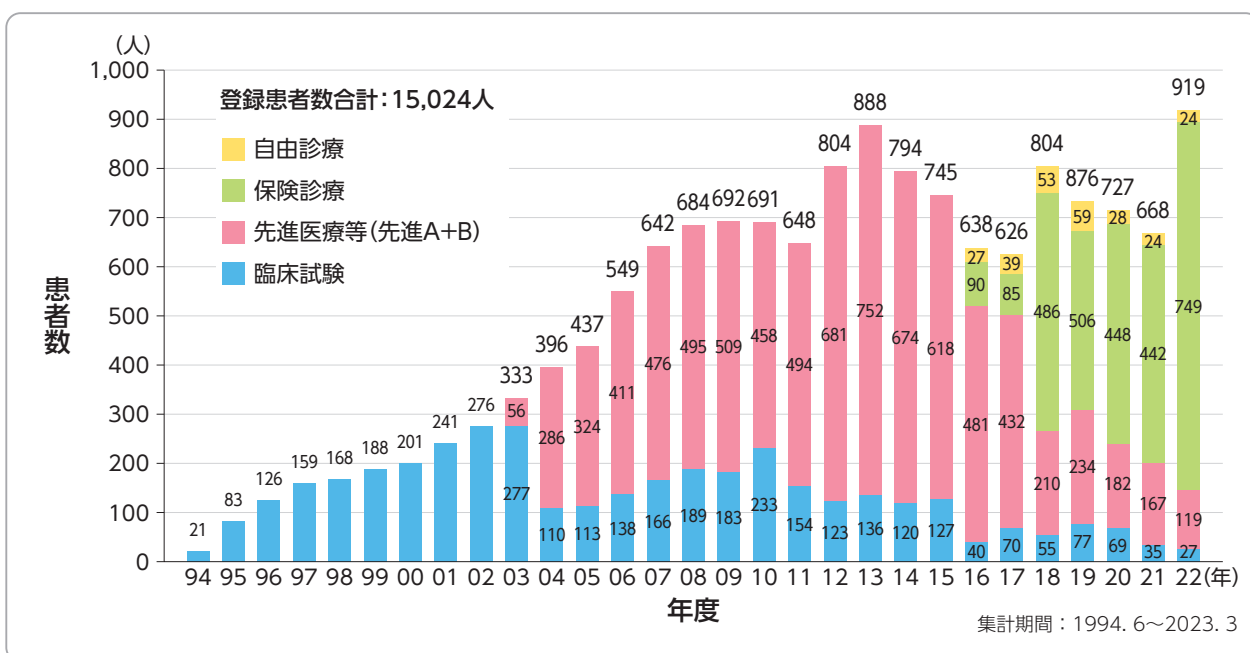


図3 QST病院における重粒子線治療数

③ 重粒子線治療の歴史

重粒子線治療研究は、1975年から1992年まで米国ローレンスバークリー研究所の原子核実験用重イオン加速器により開始され、約400名の患者が治療されたが科学予算削減の影響を受けて中断した。その後、本格的な重粒子線治療はわが国が「対がん10ヵ年総合戦略」(1983年～)の一環として継いだ。放射線医学総合研究所(現QST病院)では、医療専用の重粒子加速器(HIMAC)により1994年6月から炭素イオン線によるがん治療の臨床試験を開始した。2003年からは先進医療として治療が行われてきており、現在までにQST病院だけで累計で15,000例を超える症例に対して重粒子線治療が行われてきている(図3)。

重粒子線治療の有効性が評価され、2016年に「限局性の骨軟部腫瘍」が保険適用となったのを皮切りに、2018年に「口腔・咽喉頭の扁平上皮癌を除く頭頸部腫瘍」および「限局性および局所進行性前立腺癌」に適用拡大され、2022年4月の診療報酬改定では、新たに「手術による根治的な治療法が困難である肝細胞癌(長径4cm以上のものに限る)」、「手術による根治的な治療法が困難である肝内胆管癌」、「手術による根治的な治療法が困難である局所進行性膀胱癌」、「手術による根治的な治療法が困難である局所大腸癌(手術後に再発したものに限る)」、「手術による根治的な治療法が困難である局所進行性子宮頸部腺癌」の5疾患に対する重粒子線治療が新たに保険適用となった。

現在QST病院で治療されている患者の約8割弱が保

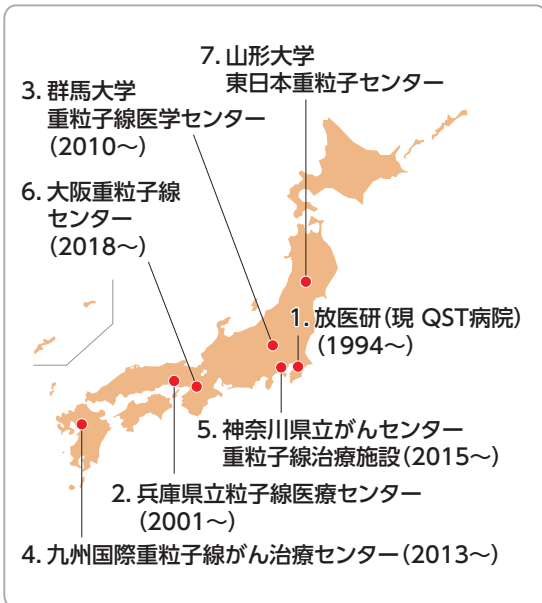


図4 日本の重粒子線治療施設

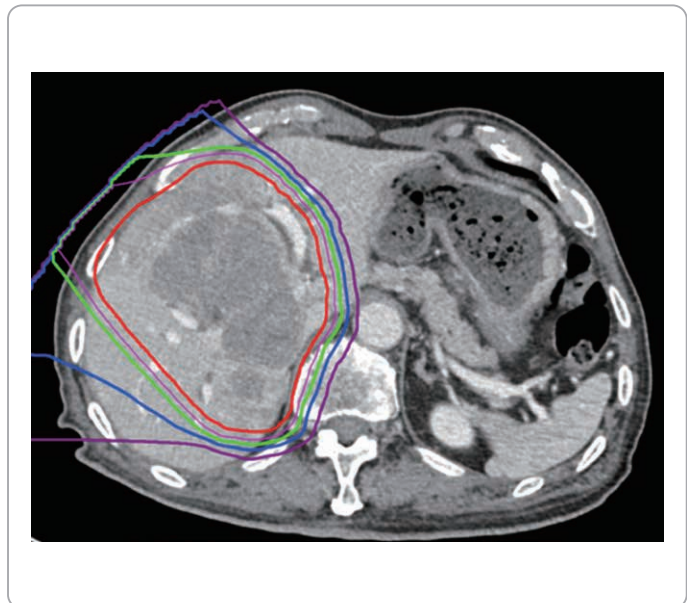


図5 重粒子線治療 60Gy (RBE) / 4Fr.

険適用で行われている状況であり、現在も腎臓癌・食道癌などの先進医療で行われている疾患の保険適用に向けた作業を進めている。

④ 重粒子線治療施設

重粒子線治療装置の小型化とともに日本全国で治療施設が建設され、現在、量子科学技術研究開発機構QST病院、兵庫県立粒子線医療センター、群馬大学重粒子線医学センター、九州国際重粒子線がん治療センター、神奈川県立がんセンター重粒子線治療施設、大阪重粒子線センター、山形大学東日本重粒子センターと日本では7施設で重粒子線治療が行われている(図4)。これは2023年12月現在、全世界で稼働中の重粒子線治療施設16施設の半数弱が日本で行われていることになり、治療患者数で見ると7割近くが日本で治療されており、まさに世界の最先端を日本が走っている治療法である。

近年はアジアを中心に重粒子線治療施設の建設が進められている。さらにローレンスバークリー研究所での中断から重粒子線治療施設がなかった米国でも治療施設の建設が始まっており、世界中から注目されている治療である。

⑤ 肝細胞癌に対する粒子線治療の治療成績

今回保険適用の拡大に際して、既存治療と粒子線治療の成績の比較を行うため、既存治療の放射線治療(三次元原体照射)のシステマティックレビューが行われた(ここでは、重粒子線治療と陽子線治療を合わせた形で

解析が行われた)。さらに、システマティックレビューの結果と合わせて解析できるように背景を合わせる形で、粒子線治療の前向き全例登録データから症例を抽出して解析を行い、生存率についてメタ解析を行い治療成績の比較を行った^{6,7)}。システマティックレビューでは大型(平均腫瘍径7.2cm)の肝細胞癌に対する放射線治療の2年生存率が42.5%、3年生存率が26.5%、生存期間中央値が18.4ヵ月であった。一方、平均腫瘍径7.2cmになるように設定した最大径4.2cm以上の大型の肝細胞癌に対する粒子線治療の前向き全例登録データの結果は、2年生存率が66.6%、3年生存率が49.1%、生存期間中央値が32.8ヵ月であった。生存率で比較すると大型の肝細胞癌に対する粒子線治療は既存治療の放射線治療と比較して、生存率において優越性を示すことができ、この結果を受けて、2022年4月から腫瘍径4cmを超える大型の肝細胞癌に対する粒子線治療の保険適用が認められた。

一方で、小型の肝細胞癌に対する粒子線治療に関しても同様に既存治療の体幹部定位放射線治療と粒子線治療の比較解析として、システマティックレビューおよび前向き全例登録データから症例を抽出し、メタ解析が行われた。システマティックレビューでは小型(平均腫瘍径2.2cm)の肝細胞癌に対する体幹部定位放射線治療の2年生存率が80.6%、3年生存率が70.4%であった。平均腫瘍径2.2cmになるように設定した最大径3.5cm以下の大型の肝細胞癌に対する粒子線治療の前向き全例登録データの結果は2年生存率が81.8%、3年生存率が71.6%であった。生存率で比較すると小型の肝細胞癌では粒子線治療は体幹部定位放射線治療と比較して

優越性を示すことができなかったため、小型の肝細胞癌(4cm未満)に関しては保険適用とならなかった。

2023年10月現在、肝細胞癌の粒子線治療(重粒子線治療および陽子線治療)の保険適用の条件としては、①長径4cmを超える大型の肝細胞癌である、②外科的切除が困難である、③肝外に病変を認めないとなっており、長径4cm未満の肝細胞癌に関しては引き続き先進医療での治療を行うこととなっている(2024年の診療報酬改定に4cm未満の肝細胞癌に関しては、低肝機能症例や脈管侵襲陽性症例に対する粒子線治療の保険適用を目指している状況である)。

肝細胞癌の治療は原則として、大型の肝細胞癌であっても、外科的切除術が可能な症例は外科的切除が推奨されるが、合併症や肝機能、病変の位置などによって外科的切除が困難な症例が重粒子線治療の適応となる。特に外科切除困難な脈管浸潤陽性の肝細胞癌や、巨大な肝細胞癌症例では根治的な治療選択肢をあきらめて、薬物療法が選択されることも多くあるが、このような症例に対して根治的な選択肢として放射線治療、特に重粒子線治療の存在意義があると考えられる(図5)。

⑥ 放射線治療の中での重粒子線治療の立ち位置

通常放射線治療とのすみ分けとしては、通常放射線治療(三次元原体照射)とのすみ分けと、体幹部定位照射とのすみ分けが考えられる。

まず通常放射線治療に対しては、上述のように、システマティックレビューの結果との比較でも有意に重粒子線治療の優位性が示されている。一方、今回保険適用となった切除困難な4cm以上の大型肝細胞癌に関しては、体幹部定位照射の適応は5cmまでとなっていることから、体幹部定位照射の適応とならない多くの症例が重粒子線治療の対象と考えられる。

4cm以下の小型の肝細胞癌に関しては、体幹部定位照射のよい適応と考えられ、今回の重粒子線治療と体幹部定位照射の治療成績比較においても、治療効果に関しては有意な差を示すことはできなかった。しかしながら重粒子線治療は体幹部定位照射以上に高い線量集中度があることから、肝機能が低下した症例などで、重粒子線治療の優位性が期待されている³⁾。現状としては、腫瘍径4cm以下の小型の肝細胞癌に対する粒子線治療(重粒子線治療および陽子線治療)は保険適用となっておらず、先進医療での治療となっている。今後さら

に粒子線治療の症例を先進医療として集積することで、2024年度以降の診療報酬改定での適用拡大を期待している。

また粒子線治療には大きく陽子線治療と重粒子線治療の2つが用いられており、いずれも2022年の診療報酬改定で4cm以上の肝細胞癌に対して保険適用となった。肝細胞癌に対する治療では、現状では適応などでは両者に大きな違いはなく、治療効果に関してもほとんど差がないとされている。若干ではあるが、線量の集中度が重粒子線治療の方が高いことから、腸管が近接している症例などで、重粒子線治療が有利な可能性があると考えられている。一方で治療期間は異なっており、陽子線治療は10~38回(2~7週)であるのに対して、重粒子線治療は2~12回(2日~3週)となっており、より短期間の治療が可能となっている。しかしながら陽子線治療施設・重粒子線治療施設ともに日本国内では限られており、陽子線・重粒子線にこだわらず近隣の治療施設を選択することが望ましいと考えられる。

⑦ 最後に

近年、B型肝炎やC型肝炎により経過観察されている患者においては、比較的小型の肝細胞癌としてみつかることが多いが、アルコール性肝炎やNASH、NAFLDといった非ウイルス性の肝炎患者では、偶発的に腹部エコーやCTで大きな肝細胞癌が見つかるケースも散見されている。肝細胞癌の大きさや、合併症の問題、年齢、肝機能などから、標準的な根治治療である外科的切除が困難と判断され、断念する症例も多く存在していると考えられる。一方で、重粒子線治療は合併症の有無や年齢は治療の適応判断にほとんど関連しないため、大部分の症例で治療の適応になると考えられる。また肝機能が高度に低下している症例であっても安全に治療ができる可能性があることが示されている³⁾。外科的切除が困難であっても、1~3個以内で肝外に病変を認めない大きな肝細胞癌に対しては重粒子線治療が根治的な治療選択肢の1つになることが期待される。

●参考文献

- 1) 日本肝臓学会編:肝癌診療ガイドライン2021年版. 金原出版, 東京, 2021.
- 2) Shibuya K, et al: Liver International. 2018; 38: 2239-2247.
- 3) Hiroshima Y, et al: Cancer Med. 2023; 12: 14004-14014.
- 4) Ando K, et al: Int J Radiat Biol. 1998; 74: 129-138.
- 5) Kanai T, et al: Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999; 44, 201-210.
- 6) Igaki H, et al: Int J Clin Oncol. 2018; 23: 423-433.
- 7) Mizumoto M, et al: Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2023; 30: 50360-3016.

治療 ⑥最新の放射線治療2 肝動脈化学塞栓療法(TACE)

大阪医科薬科大学医学部 放射線診断学教室 大須賀 慶悟

ポイント

- 肝動脈化学塞栓療法(TACE)は、BCLC stage Bの肝細胞癌に対する標準治療とされてきたが、腫瘍数・サイズが不均一な集団のため、細分化が進んでいる。
- 従来型のconventional TACEは、薬剤溶出ビーズ(DEB)を用いたTACEよりも局所制御に優れるが、肝機能障害も強いため、肝機能をなるべく温存する選択的TACEに努めることが重要である。
- TACE不応・不適の肝細胞癌には、肝予備能が保たれている間に分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬など薬物療法への移行や薬物療法を先行することにより予後を改善する可能性がある。

① はじめに

肝動脈化学塞栓療法(transcatheter arterial chemoembolization : TACE)は、肝切除や穿刺局所療法が不能の肝細胞癌やこれらの再発に対する主軸治療として長年普及してきた。特にわが国では、血管造影装置の画質・性能向上やマイクロカテーテルの細径化など技術の進歩により、根治性の高い超選択的TACEが成熟してきた。しかし、従来TACEの対象例には、腫瘍因子・肝予備能や生物学的悪性度において多様性があり、TACEが必ずしも有益でない症例も含まれる。一方、近年、分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬を用いた薬物療法の発達が目覚ましく、TACE不応・不適例における薬物療法への移行や併用が新たな課題となっている。本稿では、TACEの適応、方法や薬物療法時代を迎えた現在の位置付けについて整理しておく。

② TACEの適応

『肝癌診療ガイドライン2021年版』ではTACEは、「4個以上もしくは1～3個で腫瘍径3cm以上、Child-Pugh分類AまたはBで手術不能かつ穿刺局所療法の対象とならない多血性肝細胞癌」に強く推奨されている。また、「門脈腫瘍栓を有する多血性肝細胞癌のうち手術不能例に考慮してよい」と弱く推奨されている¹⁾。第24回全国原発性肝癌追跡調査報告によれば、TACEは、初発肝細胞癌の24.8%に施行され、肝内再発には38.8%と最も多く施行されている²⁾。

国際的にはバルセロナ病期分類(Barcelona Clinic Liver Cancer : BCLC) stage B, すなわち、肝予備能が保たれ、癌関連症状がなく、脈管浸潤や肝外転移のない多発肝細胞癌に対してTACEが標準治療とされてきた。しかし、BCLC stage Bは、腫瘍径や個数に幅があ

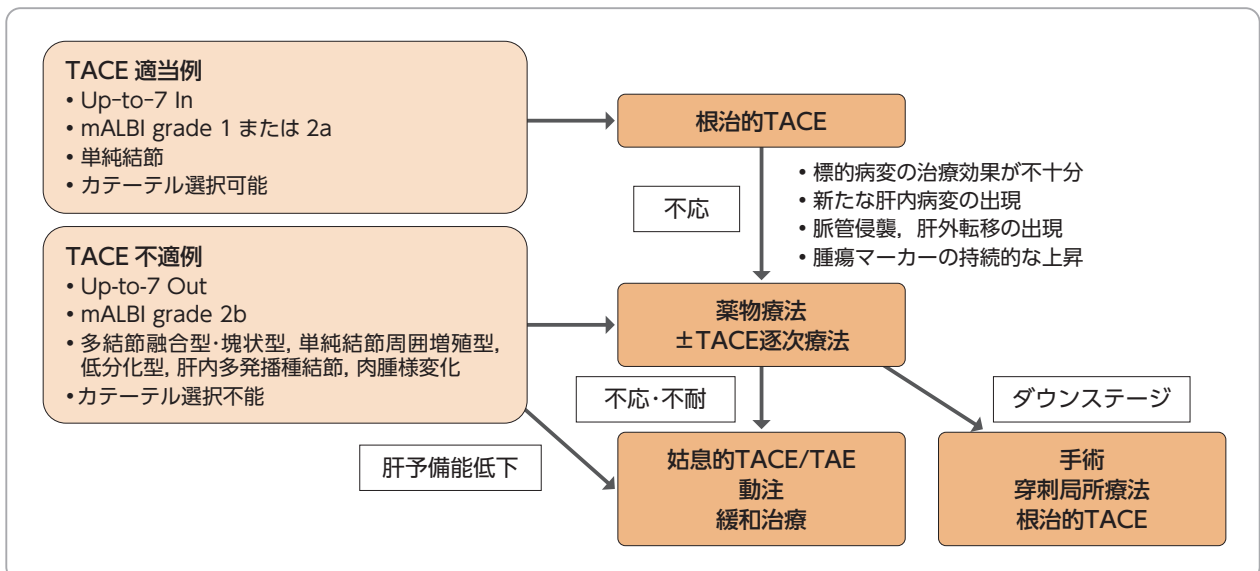
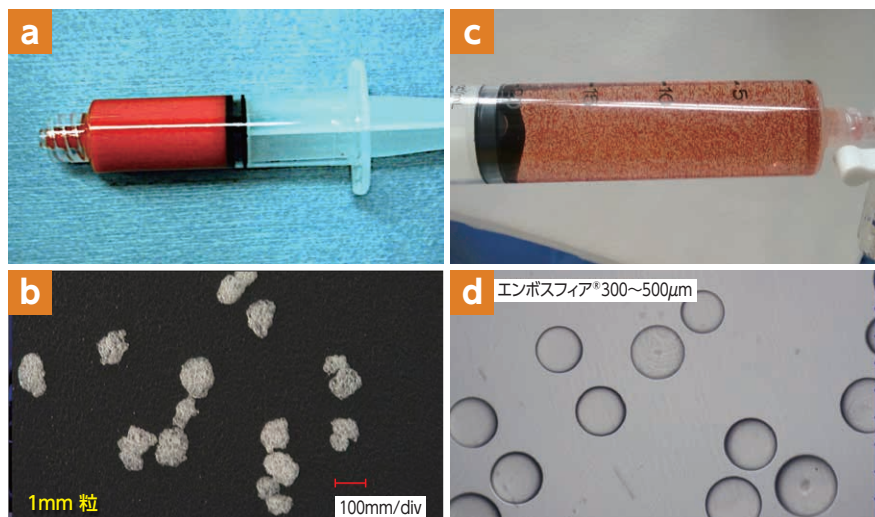


図1 BCLC stage B HCCに対する最近の治療戦略

(著者作成)



- a. リピオドール® 抗癌剤混合液 (リピオドール® 5mL, エピルピシン50mg, ヨード造影剤2.5mLでwater-in-oil emulsionを調整)
 b. 多孔性ゼラチン粒 1mmの拡大像 (日本化薬株式会社提供)
 c. DC-Bead 100~300µm浮遊液 (エピルピシン50mg, ビーズ2mL, 2倍希釈ヨード造影剤18mLで調整)
 d. エンボスフィア® 300~500µmの拡大像 (日本化薬株式会社提供)

図2 TACE/TAEで用いる薬剤・塞栓物質

る不均一な集団のため、2022年の改訂では第一選択治療に応じて3つに亜分類された³⁾。すなわち、Stage B1は拡大ミラノ基準内の肝細胞癌、Stage B2は門脈血流が保たれカテーテルで選択可能な境界明瞭な肝細胞癌、Stage B3はびまん・浸潤・広範囲の両葉病変で、それぞれ肝移植、TACE、薬物療法が第一選択治療とされた。腫瘍量の指標には個数と大きさ (cm) の和が7以内 (In) が超えるか (Out) で分けるUp-to-7基準がよく用いられ、腫瘍量の多いUp-to-7 OutではTACEの効果が不十分になりやすい。また、Up-to-7基準にChild-Pugh分類を加味したKindai基準では、Up-to-7 InかつChild-Pugh分類AがTACEの最適な条件としている⁴⁾。

肝予備能低下例では、薬物療法が適応とならないため、肝障害を悪化させないよう選択的TACEを分割して行うなどの対応が必要である。TACE以外の治療も含めて、各科の専門医や多職種が集まり、年齢・肝予備能・併存疾患・患者の価値観など総合的に勘案した治療選択が求められる (図1)。

③ TACE不応・不適について

TACEを反復すると、次第に肝動脈の荒廃、肝予備能低下や治療反応性の低下を招くため、薬物療法の機会を逸さないようTACE不応・不適の概念がわが国を中心に提唱されている⁵⁾。

1) TACE不応:以下のいずれかを満たすもの

- ①2回の適切なTACEを行っても標的病変の治療効

果が不十分か新たな肝内病変の出現

- ②脈管侵襲, 肝外転移の出現
 ③腫瘍マーカーの持続的な上昇

2) TACE不適:以下のいずれかを満たすもの

- ①TACE不応になりやすい病態としてUp-to-7 Out
 ②TACEによりChild-Pugh分類Bになりやすい病態としてUp-to-7 Out (特に両葉多発結節) とALBI grade 2〔特にmodified ALBI (mALBI) grade 2b〕
 ③TACEの効果が期待できない病態として、多結節融合型・塊状型 (浸潤型・びまん型)、単純結節周囲増殖型、低分化型、肝内多発播種結節、TACE後肉腫様変化

④ TACEの方法

1) cTACE

従来型のconventional TACE (cTACE) では、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル (リピオドール®) と抗癌剤の混合液を注入後、1~2mmの粒状のゼラチンスポンジ (GS) である多孔性ゼラチン粒 (ジェルパート) で栄養動脈を塞栓する。塞栓性と薬剤徐放性を高めるため、リピオドール® (mL) とヨード造影剤に溶解した抗癌剤溶液 (mL) の混合比率は2:1~3:1で、シリンジを20回以上ポンピングして調整したwater-in-oil emulsion (油の中に抗癌剤を含む水滴が存在) の状態が望ましい (図2)。

抗癌剤は、エピルビシン、マイトマイシン、シスプラチン、ミリプラチンなどが使われるが、薬剤による効果の差は明らかでない。栄養動脈から注入されたりピオドール[®]は、腫瘍のドレナージや胆管周囲血管叢を介して周囲の門脈や類洞に分布し、GSによる動脈との同時塞栓効果で強い阻血効果を発揮する⁶⁾。しかし、塞栓範囲が広がると肝障害が増強するため、亜区域・亜々区域レベル以上の選択的治療が望ましい(図3)。大型病変や両葉多発病変では、片葉や区域ごとに分割する二期的治療も考慮される。

2) DEB-TACE

抗癌剤を含浸させた球状の薬剤溶出ビーズ(drug-eluting bead : DEB)を腫瘍の栄養動脈より注入する方法である。現在、ポリビニルアルコール製のDCビーズ(図2)と高吸水性ポリマー製のヘパスフィア[®]が市販されている。これらはビーズ素材が陰性に荷電し、イオン交換機序により陽性に荷電したエピルビシンを含浸できる。また、ヘパスフィア[®]は吸水能により非荷電性のシスプラチンも含浸できる。DEBの粒子径は、100~300 μ mや300~500 μ mが主に使われ、形状不整なGSよりも末梢に到達しやすく、腫瘍の内部や辺縁を塞栓すると同時に薬剤が徐放される。

塞栓途中で腫瘍内に造影剤のプーリング(vascular lake)が出現することがあり、出血予防のため適宜GSを追加する。後述のPRESIDENT試験の結果で局所制御はcTACEに劣ることが示されているが、塞栓後症候群や肝機能障害など副作用が少ないことより、高齢者、多発例や肝予備能低下例で行われる傾向がある。

3) TAE

Transarterial embolization (TAE)は、巨大肝細胞癌や肝予備能低下例に対する減量治療として、抗癌剤を併用せずに球状のエンボスフィア[®](図2)やGSなど塞栓物質単独で行う治療である。TAE後の残存腫瘍に対してTACEを追加する場合がある。

また、腫瘍内圧の上昇や壊死部の脆弱性による肝細胞癌の破裂は、腹腔内出血や出血性ショックに陥るため、TAEが止血処置としても行われる。再出血に注意が必要で、状態安定後にTACEや肝切除を追加することが多い。破裂後のフォローアップでは、腹膜播種の検索が必要である。

5) 術後管理と合併症

治療後約4時間は穿刺部の圧迫とベッド上安静が必要である。深部静脈血栓症予防のため、弾性ストッキング

を着用する。脱水や造影剤腎症予防のため、輸液と尿量確保を行う。胆道系感染症予防のため、抗生物質の予防投与を行う。腹痛、発熱、悪心・嘔吐、倦怠感、食思不振などの塞栓後症候群に対しては、消炎鎮痛剤・ステロイド・胃粘膜保護剤・制吐剤・肝庇護剤などを用いる。広範囲な塞栓では、肝不全・肝梗塞、食道静脈瘤悪化、胆管虚血による胆管炎・胆汁嚢胞(biloma)や肝膿瘍を招く恐れがある。胆嚢動脈や胃動脈に抗癌剤や塞栓物質が迷入すると、急性胆管炎・胆嚢壊死、胃潰瘍などが生じる。特に、内視鏡的乳頭切開術や外科的胆道再建術の既往例は、胆管虚血や胆道感染症を起こしやすい。また、巨大肝細胞癌では、急激な壊死による腫瘍崩壊症候群に注意が必要である。肝静脈腫瘍栓や胸膜癒着により肝静脈や肺静脈へのシャントがあれば、肺塞栓や脳塞栓を生じる危険がある。

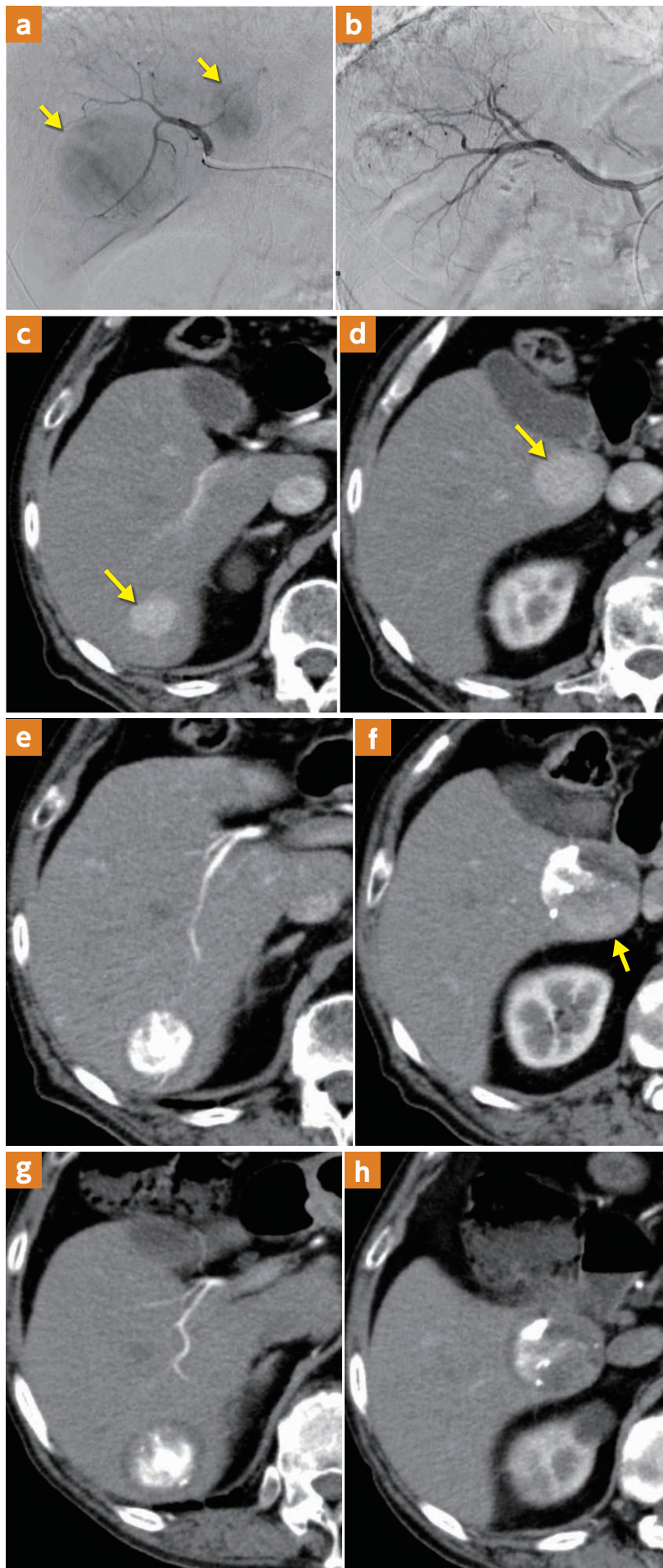
6) 治療成績

多くの肝細胞癌患者では、TACE以外の追加治療も行われるため、TACE単独の治療成績は評価しにくい。しかし、初回TACEのCR(complete response)達成が有意な予後因子とされ、選択的TACEの方が非選択的TACEよりも高いCR率が得られる^{6,7)}。平均径3~4cmの肝細胞癌に亜区域レベル以上の選択的cTACEを行った場合、病理学的完全壊死は78~83%の症例で得られる。しかし、腫瘍径が5cmを超えるとCR率は25%まで低下する⁶⁾。また、cTACEではピオドール[®]注入後の門脈の描出度が高いほど局所制御効果も高く、塞栓領域全体に描出された場合、腫瘍周囲に限定あるいは描出されない場合と比べて、1年後局所再発率が有意に低い(7.9% vs. 24.8%, 85.7%, $p=0.0485$, $p<0.0001$)⁶⁾。

cTACEとDEB-TACEの比較については、国内で実施されたPRESIDENT試験で3ヵ月後CR率はcTACE群がDEB-TACE群よりも有意に高いが(75.2% vs. 27.6%, $p<0.0001$)、発熱、倦怠感、ALT・BIL高値などの有害事象もcTACE群で有意に高頻度であった⁷⁾。第24回全国原発性肝癌追跡調査では、初回治療例のcTACEの中央生存期間は38.7ヵ月、5年生存率は34.0%で、Child-Pugh分類Aに限ると中央生存期間46.7ヵ月、5年生存率40.0%であった²⁾。

7) 薬物療法時代におけるTACE

近年、分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬な



(症例)

80代男性 アルコール性肝硬変
Child-Pugh分類A 5点。
肝切除2年後の再発HCC。S1, S7の
病変に選択的TACEを施行した。
4ヵ月後より残存病変に対してアテゾ
リズマム・ベバシズマブによる薬物療
法を開始した。

a, b.
TACE前・後の血管造影：S1, S7の
病変(矢印)に対して選択的TACEを
施行した。

c, d.
TACE前の造影CT：S1とS7に早期濃
染される結節あり(矢印)。

e, f.
3ヵ月後の造影CT：S1の結節はリピオ
ドール[®]欠損部が造影される(矢印)。
S7の結節は濃染残存なし。

g, h.
薬物療法開始4ヵ月後の造影CT：S1,
S7の結節とも濃染は消失している。

図3 TACE不応後に薬物療法に移行したHCC

表1 複合免疫療法とTACE併用の第Ⅲ相臨床試験

試験名 (ID)	治療群	症例数	主要評価項目
EMERALD-1 (NCT03778957)	TACE+デュルバルマブ+ベバシズマブ TACE+デュルバルマブ TACE+各プラセボ	710	PFS
EMERALD-3 (NCT05301842)	TACE+トレメリムマブ+デュルバルマブ+レンバチニブ TACE+トレメリムマブ+デュルバルマブ TACE	525	PFS
LEAP-012 (NCT04246177)	TACE+ペムプロリズマブ+レンバチニブ TACE+各プラセボ	950	PFS, OS
CehckMate74W (NCT04340193)	TACE+ニボルマブ+イピリムバブ TACE+ニボルマブ+イピリムバブ・プラセボ TACE+各プラセボ	765	TTTP, OS
TALENTACE (NCT04712643)	TACE+アテゾリズマブ+ベバシズマブ TACE	342	TTTP, OS

PFS: progression free survival, OS: overall survival, TTTP: time to TACE progression

上島一臣: 日消誌. 2022; 119: 414-422. より引用改変

ど肝細胞癌に対する薬物療法の進歩が著しく、『肝臓診療ガイドライン2021年版』では、塞栓療法と分子標的治療薬の併用は行うことを考慮してもよい(弱い推奨, エビデンスの強さB)とされている。薬物療法は、基本的にChild-Pugh分類Aが対象のため、TACEを過剰に反復して肝機能が悪化すれば薬物療法が行えず予後にも影響する。

TACE不応後のソラフェニブ移行群とTACE継続群を前向き観察研究で比較したOPTIMIS試験では、中央生存期間はそれぞれ16.2ヵ月, 12.1ヵ月で、TACE不応時の薬物療法への移行による予後の改善が示された(8)。さらに、血管新生抑制や腫瘍血管の正常化などの作用で再発抑制も期待される分子標的薬では、TACEとの併用も注目される。

TACTICS試験では、ソラフェニブとTACEの併用により、TACE単独よりも中央無増悪生存期間が有意に延長した(25.2ヵ月 vs. 13.5ヵ月, $p=0.006$)⁹⁾。

TACE単独とレンバチニブ併用群を比較したTACTICS-L試験では、奏効割合は88.7%, CR割合は67.7%と高い腫瘍縮小・壊死効果を示し、レンバチニブ併用によるTACEの効果の改善が示唆された¹⁰⁾。特に、Up-to-7 OutのTACE不適例では、薬物療法を先行するレンバチニブ-TACE逐次療法(LEN-TACE)や、ア

テゾリズマブ・ベバシズマブ療法でダウンステージ後に根治治療に移行するABC conversion therapyも行われている。さらに、アテゾリズマブ, デュルバルマブ(以上, 抗PD-L1抗体), ペムプロリズマブ, ニボルマブ(以上, 抗PD-1抗体), イピリムマブ(抗CTLA抗体)など免疫チェックポイント阻害薬を用いた複合免疫療法とTACE併用の臨床試験も活発に行われている(表1)⁴⁾。

一方で、薬物療法の不応・不耐例や薬物療法の適応にならない超高齢者や肝予備能低下例も一定数存在するため、個々の結節や部位に応じて超選択的cTACEやDEB-TACEの余地も残されている。

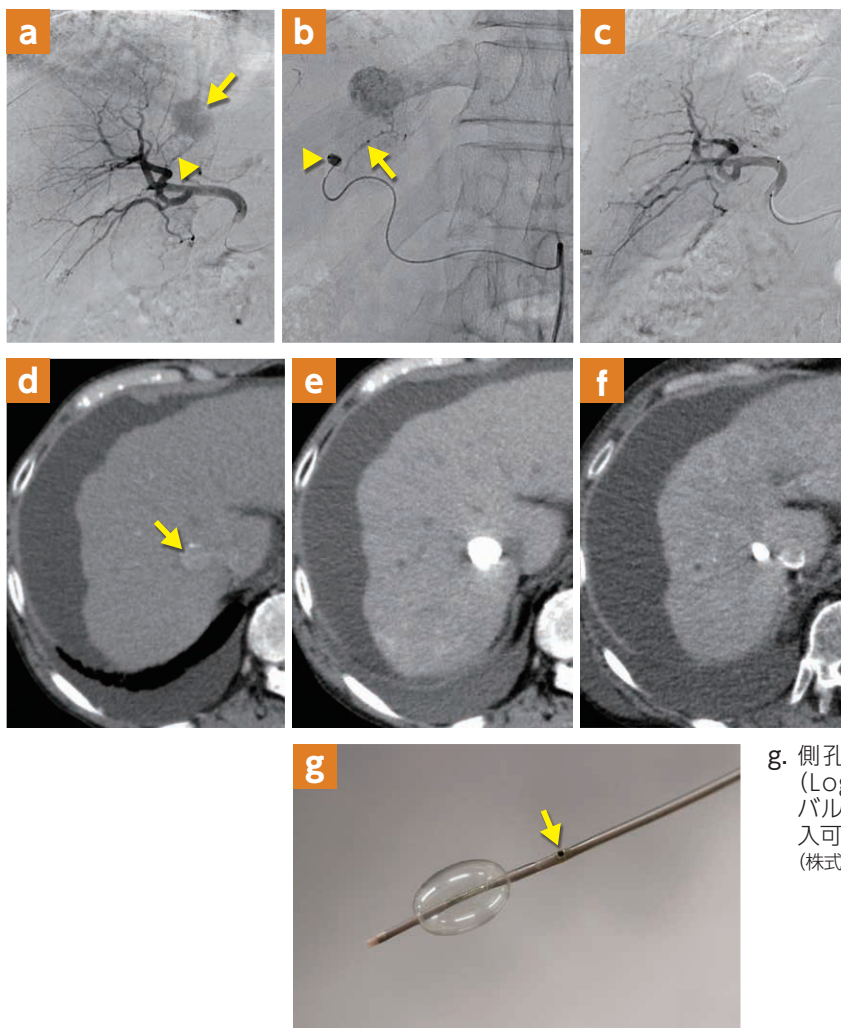
⑧ まとめ



TACEは、肝切除・穿刺局所療法不能肝細胞癌に対する主軸治療であり、cTACE, DEB-TACE, TAEなど各方法の特徴を理解して適切に使い分ける必要がある。従来、少数・小型から多発・進行・再発例まで幅広い集団を対象に行われてきたが、TACE不応・不適の明確化により薬物療法への移行や併用が進んでいる。

TACEは集学的治療の一環であり、長期成績の向上のためには、精度の高い超選択的なカテーテル技術で根治を目指し、肝機能の温存に努めることが重要である。

(症例) 70代男性 B型肝炎硬変 Child-Pugh分類B 9点。
初回TACE 5ヵ月後の再発HCC。S8深部の病変に対してTACEを施行した。



- a. 総肝動脈造影:右肝動脈から急峻に分岐する栄養動脈(矢印)より腫瘍濃染(矢印)を認める。栄養動脈へのマイクロカテーテルの選択挿入は困難であった。
- b. マイクロバルーン(矢印)を右肝動脈で膨らませて、側孔より薬剤を注入した。栄養動脈(矢印)から腫瘍に向かうリピオドールの流れを認める。
- c. TACE後の血管造影:腫瘍濃染は消失している。
- d. TACE前の造影CT:S8深部に早期濃染される結節あり。
- e. 1週間後の造影CT:病変への良好なりピオドール貯留を認める。
- f. 1年後の造影CT:病変は縮小し再発を認めない。

- g. 側孔付マイクロバルーンカテーテル(Logos Switch)先端部の拡大写真。バルーン手前の側孔(矢印)より薬剤を注入可能である。
(株式会社パイオラックスメディカルデバイス提供)

図4 側孔付マイクロバルーンカテーテルを用いたTACE

⚠️ ピットフォール

- 巨大肝細胞癌やTACE反復後の再発肝細胞癌では、下横隔動脈、肋間動脈、内胸動脈を始めとする肝外側副路が発達することが多い。治療歴や腫瘍の局在に応じた血管解剖に精通するとともに、マイクロカテーテルを腫瘍近傍まで挿入し、正常枝の非標的塞栓を避ける必要がある。
- 高度の動脈-門脈(AP)シャントを伴う肝細胞癌では、薬剤の門脈への流入を防ぐため、予めGSや金属コイルでAPシャントを減らした後に、TACEを行うことがある。
- マイクロカテーテルの選択挿入が困難な中枢動脈から急峻に分岐する細い栄養動脈では、側孔付マイクロバルーンを用いることにより、バルーン末梢側の血流を一時遮断しながら側孔より栄養動脈に薬剤を誘導することができる(図4)。

●参考文献

- 1) 日本肝臓学会編:肝癌診療ガイドライン2021年版. 金原出版, 東京, 2021.
- 2) 日本肝癌研究会編:第24回全国原発性肝癌追跡調査報告書(2016-2017). 2022.
- 3) Reig M, et al: J Hepatol. 2022; 76: 681-693.
- 4) 上島一臣:日消誌. 2022; 119: 414-422.
- 5) 日本肝癌研究会編:肝癌診療マニュアル第4版. 医学書院, 東京, 2020.
- 6) Miyayama S, et al: J Vasc Interv Radiol. 2016; 27: 1269-1278.
- 7) Ikeda M, et al: Liver Cancer. 2022; 11: 440-450.
- 8) Peck-Radosavljevic M, et al: J Clin Oncol. 2018; 36(15_suppl): 4018.
- 9) Kudo M, et al: Gut. 2020; 69: 1492-1501.
- 10) Kudo M, et al: Cancers (Basel). 2019; 11: 1084.

がんゲノムによる医療

京都大学大学院医学研究科 腫瘍薬物治療学講座 金井 雅史

ポイント

- 現在保険で使えるがん遺伝子パネル検査は5種類ある。
- がん遺伝子パネル検査申し込みから結果説明までに約1~2ヵ月かかるので、適切なタイミングで申し込むことが求められる。
- *FGFR2*融合遺伝子に対する*FGFR*阻害薬やTMB-HIに対する免疫チェックポイント阻害薬など、がん遺伝子パネル検査を行わないと使えない薬剤がある。

癌の主な原因である遺伝子変異は、同じ癌種であってもそのパターン(ゲノムプロファイル)は個々の患者さんで異なる。従来より*KRAS*や*EGFR*といった特定のがん関連遺伝子のみをターゲットとしたゲノム検査は存在したが、次世代シークエンス技術(next generation sequencing: NGS)の開発により、生検組織のような少量の検体を用いて、数百の癌関連遺伝子のゲノムプロファイルを一度に解析することが可能となった。このような検査は「がんゲノムプロファイリング検査」または「がん遺伝子パネル検査」と呼ばれている。

米国では2012年頃より臨床導入されて以後急速に普及し、癌診療の現場で広く用いられている。国内でも2015年頃より一部の施設でがん遺伝子パネル検査は自費診療や臨床研究として実施されてきたが、2018年より国によるゲノム医療の体制整備が本格化し、2019年6月に「OncoGuide™ NCCオンコパネルシステム」と「FoundationOne®CDx」の2つのがん遺伝子パネル検査が保険診療で実施可能となった。現在はこの2つのがん遺伝子パネル検査に加えて、RNAのプロファイリング機能を備えた「GenMineTOP」、また末梢血検体を用い循環腫瘍DNA(ctDNA)を測定する「FoundationOne®Liquid CDx」「Guardant360CDx」の計5つの検査が保険適用となっている。末梢検体を用いるがん遺伝子パネル

検査は「リキッドバイオプシー」とも呼ばれている。これら5つのがん遺伝子パネル検査の特徴を表にまとめた。なおリキッドバイオプシーは腫瘍検体を用いるがん遺伝子パネル検査に適した検体がない、もしくは腫瘍検体を用いるがん遺伝子パネル検査に出検したがDNAの品質不良等により検査が不成功に終わった場合にのみ選択することが可能である。がんゲノムプロファイリング検査の保険点数は56,000点で、患者1人につき1回しか実施することができない。さらにはがん遺伝子パネル検査の申し込みの際には以下の3点に留意する必要がある。

1つ目は対象患者さんに条件があること。すべての癌患者ががん遺伝子パネル検査を受けられるわけではない。手術で根治が見込めるような患者は対象外となる。保険適用となるのは以下の2つの条件を満たす患者に限られている。

- ア) 標準治療がない固形がん患者又は局所進行若しくは転移が認められ標準治療が終了となった固形がん患者(終了が見込まれる者を含む)
- イ) 全身状態及び臓器機能等から、本検査施行後に化学療法の適応となる可能性が高いと主治医が判断した患者

2つ目は検査申し込みのタイミングに制約があること。上の(ア)の条件に書かれているように、標準治療が確立されている癌種においては初回化学療法開始前に検査を申し込むことができない。一方、がん遺伝子パネル検査は検査申し込みから患者への結果返却まで約1~2ヵ月かかる。標準治療が終了してから検査を申し込んでいては検査結果を待つ間に患者の全身状態が悪化し、せっかく候補の治療薬が見つかったも間に合わないということが起こりえる。先に述べた(ア)の条件には「終了が見込まれる者を含む」とも書かれているので、臨床医はこれを上手く活用して、適切なタイミングで検査を申し込むことが求められる。なお検査タイミングを標準治療終了後に制限しているのはわが国ぐらいで、米国を含む諸外国ではこのようなルールはない。むしろ初回化学療法開始前にゲノ

表 がん遺伝子パネル検査

検査名	OncoGuide™ NCC オンコパネルシステム	FoundationOne® CDx	GenMineTOP	FoundationOne® Liquid CDx	Guardant 360CDx
用いる臨床検体	腫瘍組織 (FFPE) 非腫瘍組織 (末梢血 2mL以上)	腫瘍組織 (FFPE)	腫瘍組織 (FFPE) 非腫瘍組織 (末梢血 2mL以上)	末梢血 (8.5 mL×2本)	末梢血 (10 mL×2本)
測定対象	腫瘍DNA, 正常DNA	腫瘍DNA	腫瘍DNA, 腫瘍RNA, 正常DNA	循環腫瘍DNA (ctDNA)	循環腫瘍DNA (ctDNA)
解析対象遺伝子数 (融合遺伝子数)	124 (13)	324 (36)	737 (455)	324 (36)	74 (6)
TMB-Hの評価	可	可	可	可 (薬事承認対象外)	不可
MSI-Hの評価	可	可	不可	可 (薬事承認対象外)	可
コピー数異常	可(増幅のみ)	可	可	可 (薬事承認対象外)	可(増幅のみ)
製造販売元	シスメックス株式会社	中外製薬株式会社	コニカミノルタ REAL 株式会社	中外製薬株式会社	ガーダントヘルス ジャパン株式会社

ムプロファイリング検査を行った方が、治療薬へのアクセス割合も高くなるという臨床試験結果も報告されており¹⁾、本ルールの見直しが期待されている。

3つ目はがん遺伝子パネル検査を実施できる施設が限られていること。がん遺伝子パネル検査は厚生労働省から指定されたがんゲノム医療中核拠点病院(13施設)/がんゲノム医療拠点病院(32施設)/がんゲノム医療連携病院(218施設)(施設数は令和5年4月1日現在の情報)でのみ実施できる²⁾。さらにゲノムプロファイリングの結果を患者に説明する前に、エキスパートパネルと呼ばれる専門家会議でその結果を検討することが保険償還の要件となっている。このエキスパートパネルを開催できるのはがんゲノム医療中核拠点病院とがんゲノム医療拠点病院に限られており、がんゲノム医療連携病院で実施されたがん遺伝子パネル検査の結果は、エキスパートパネル実施施設に検討を依頼する必要がある。がん遺伝子パネル検査数の増加に伴いエキスパートパネル実施施設の負担が大きくなっている。日本医療政策機構による政策提言『「がんゲノム医療」への患者アクセスの改善に向けて』の中

でもその改善が重要課題の1つとしてあげられており、エキスパートパネルで検討すべき症例の大幅な絞り込みなど、思い切った合理化の推進が提案されている³⁾。

がん遺伝子パネル検査の検査結果に基づく治療を受けることができた患者の割合は10%弱と報告されており、高くない⁴⁾。一方、*FGFR*融合遺伝子を有する胆道癌に対するペミガチニブやフチバチニブ、またTMB-Hに対して臓器横断的な適応があるペムブロリズマブはがん遺伝子パネル検査を行わないと適応の有無が評価できない。

近年、薬剤開発はゲノム情報に基づくものが主流となっており、ゲノム医療は今後ますます重要になると予想される。

●参考文献

- 1) Matsubara J, et al : JAMA Netw Open. 2023 ; 6 : e2323336.
- 2) <https://www.mhlw.go.jp/content/001119147.pdf>
- 3) <https://hgpi.org/research/ncd-20230810.html>
- 4) https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2022/1104/index.html

おわりに

難治癌シリーズは、この度新しく選出された委員との協議により、第5弾として、「肝細胞癌」を取り上げるようになった。肝細胞癌は現在でも頻度が高い疾患でありながら、難治癌として臨床医を悩ませる場合も少なくない。日常臨床で接する機会が多い現代病である代謝性肝障害からの発癌が増加しており、また新しい治療法が多彩に開発されているパラダイム・シフトの時代にあると考えられる。

肝細胞癌は日本人が高齢化している現代では、これまでのようにウイルス性疾患や自己免疫疾患など限られた成因を持つ患者のみならず、誰もが罹患する可能性がある疾患と言える。まず、その疫学の変遷をまとめているので、多くの臨床医にこの時代の流れを認識していただきたい。

各論では、検査・診断において基本となる内容から精密な検査まで解説しているので、検査のステップを学んでいただきたい。ウイルス性疾患はスクリーニングである程度早期発見が可能となっているが、代謝性疾患においては日常臨床で早期に発見することが困難な場面にも遭遇する。そのような場合は成人代謝異常の血液検査、各種検診の段階での異常から、スクリーニングすべき集団も絞られてくると考えられる。

治療法については、外科領域では早期の段階で低侵襲手術が普及し、何度も切除を行うことが可能となっている。肝予備能が不良な患者に対しても、わが国では肝臓移植手術がどの地域でも行える。高齢者では治療法の工夫によって延命効果や治癒も期待できるが、他疾患同様にフレイルなどを考慮しつつ対処することが重要となる。進行癌の治療は、過去10年ほどの薬物治療のパラダイム・シフトが劇的かつ日々変化していく中で、適格な治療選択によって切除不能でも生命予後の延長が得られるようになってきた。わが国では治療可能性分類も提案されている中で、局所治療との組み合わせが今後の予後向上に期待できる。放射線治療においては低侵襲で効果のある新しい粒子線治療と、肝動脈塞栓治療も確実な局所制御の選択肢の1つになっている。がんゲノム診断とオーダーメイド治療も本疾患の領域で欠かせないので、これからのテーマとして専門領域のコラムに取り上げた。

本難治癌シリーズは、約3万5千人の会員を有する裾野の広い日本消化器病学会員に、非専門領域の難治癌の基礎的知識を持っていただき、一人でも多くの患者さんの命を救うという本学会の使命を担っている。前回までの難治癌対策委員と海野倫明担当理事のご助力で、広く会員に周知できる実践的な内容として発展してきた。これまでの消化器難治癌シリーズと合わせてご愛読いただき、さらにこれからも会員の皆様のお役に立てるよう、また時代に即した内容を提供できるよう、新たな対策委員とともに発刊に努めたいと思う。本シリーズへの感想なども学会にいただければ幸甚である。

消化器難治癌シリーズ — 肝細胞癌

2024年4月1日

発行：一般財団法人日本消化器病学会

編集：日本消化器病学会 難治癌対策委員会[肝細胞癌]

担当委員：七島 篤志 宮崎大学医学部外科学講座 肝胆膵外科学分野

委員：赤澤 祐子 長崎大学病院医歯薬学総合研究科 組織細胞生物学

(五十音順)

石原 立 大阪府立病院機構大阪国際がんセンター 消化管内科

江崎 幹宏 佐賀大学医学部附属病院 消化器内科

大塚 隆生 鹿児島大学病院 消化器外科

大塚 英郎 東北大学病院 総合外科

加藤 健 国立がん研究センター中央病院 頭頸部・食道内科

川嶋 啓揮 名古屋大学大学院医学系研究科 消化器内科学

上村 修司 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 消化器疾患・生活習慣病学

武藤 学 京都大学医学部附属病院 腫瘍薬物治療学講座

制作協力：株式会社 協和企画

