

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.

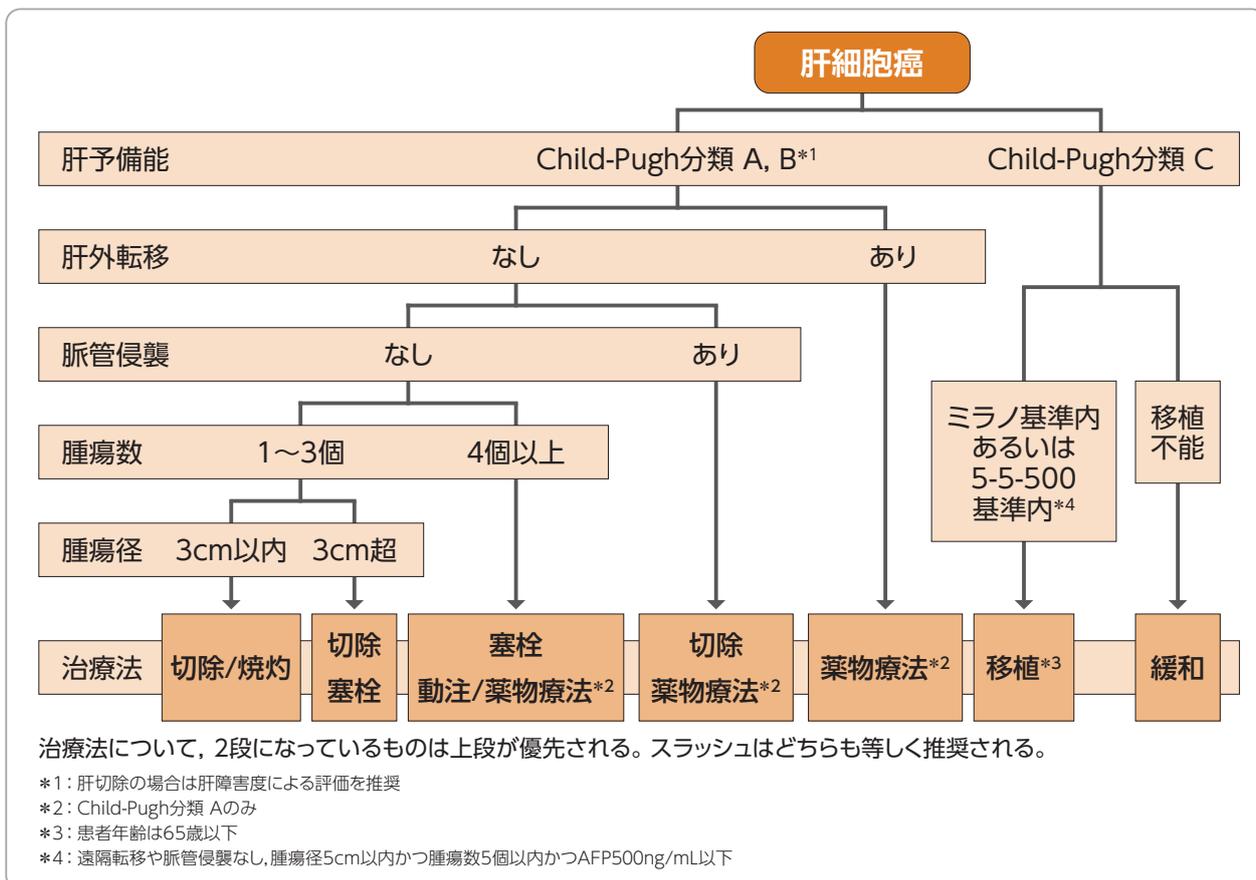


図1 肝細胞癌の治療アルゴリズム

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-

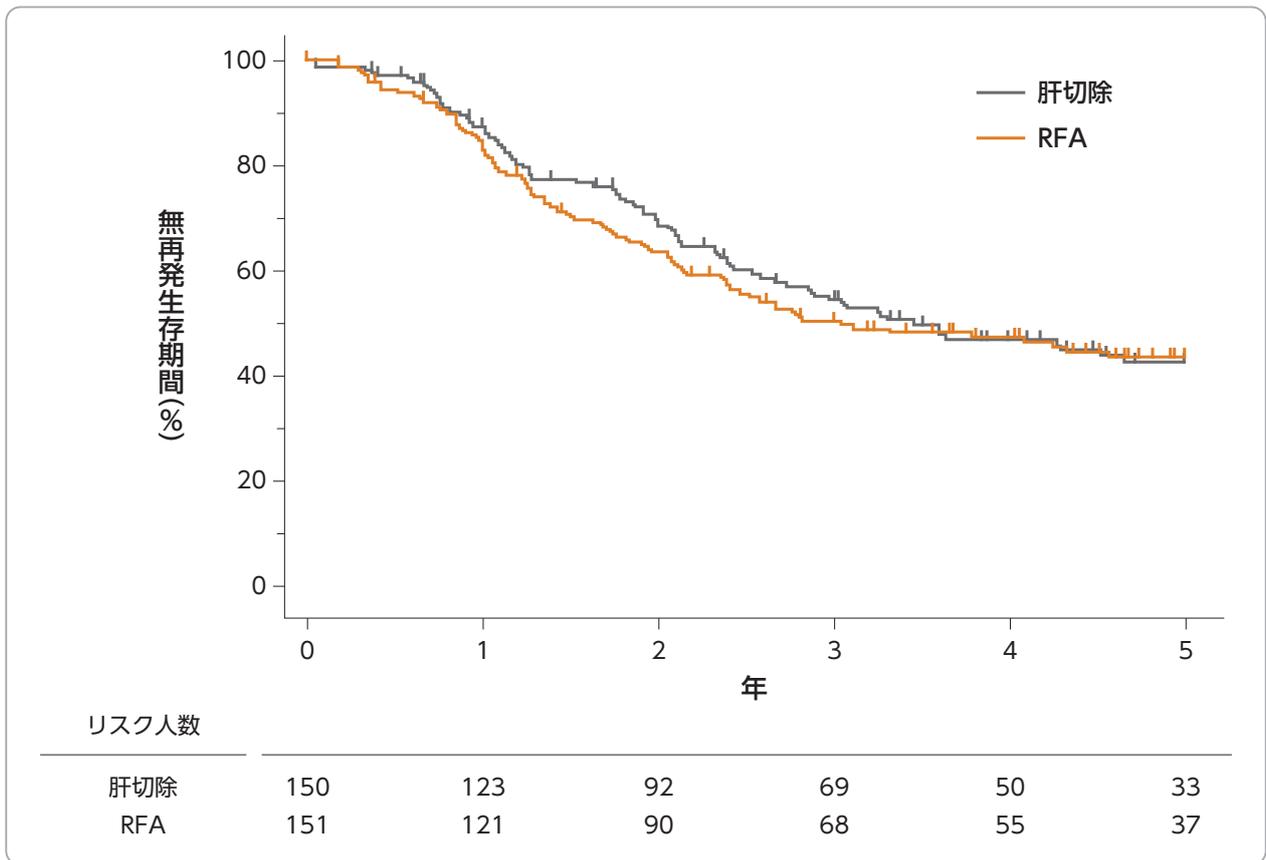


図2 肝切除とRFAの無再発生存期間の比較

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⁾。

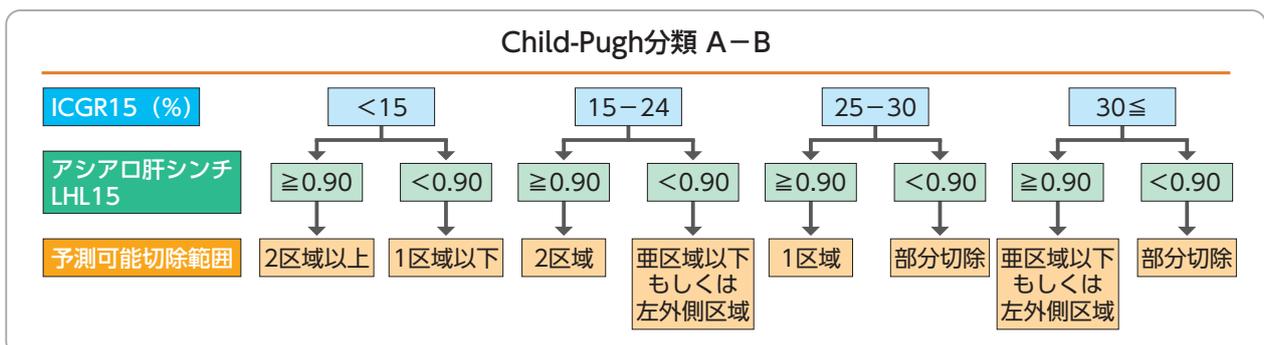


図1 当科における予測可能切除範囲決定

江口 晋, 他:日本臨床. 2009; 67: 520-523.より作成

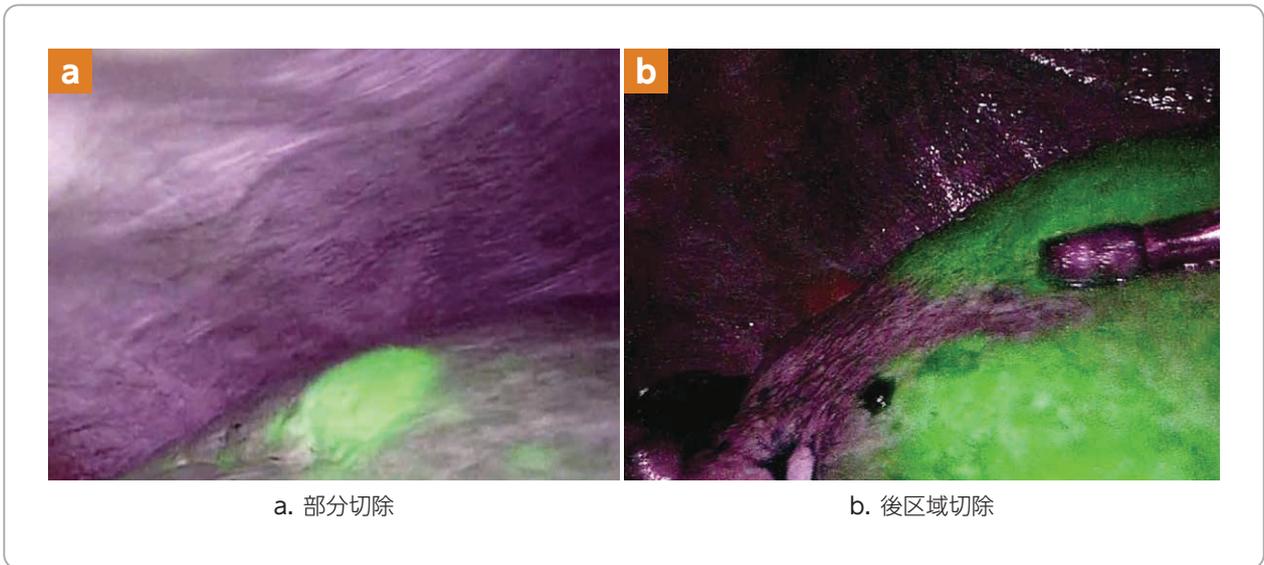


図2 ICGによる切除範囲決定

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に処理している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

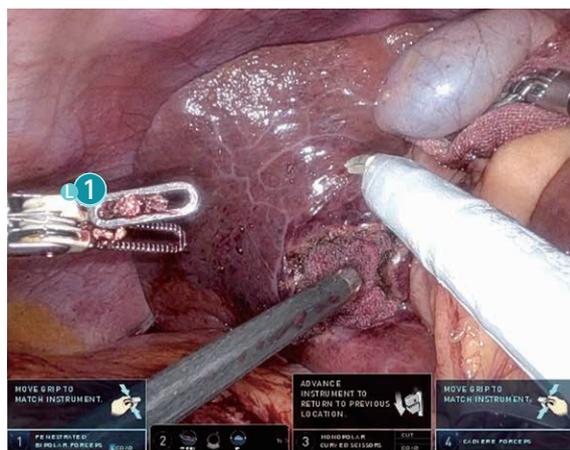


図3 da Vinci Surgical SystemにおけるICG蛍光法 (L1:左1番アーム, R3:右3番アーム)

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。

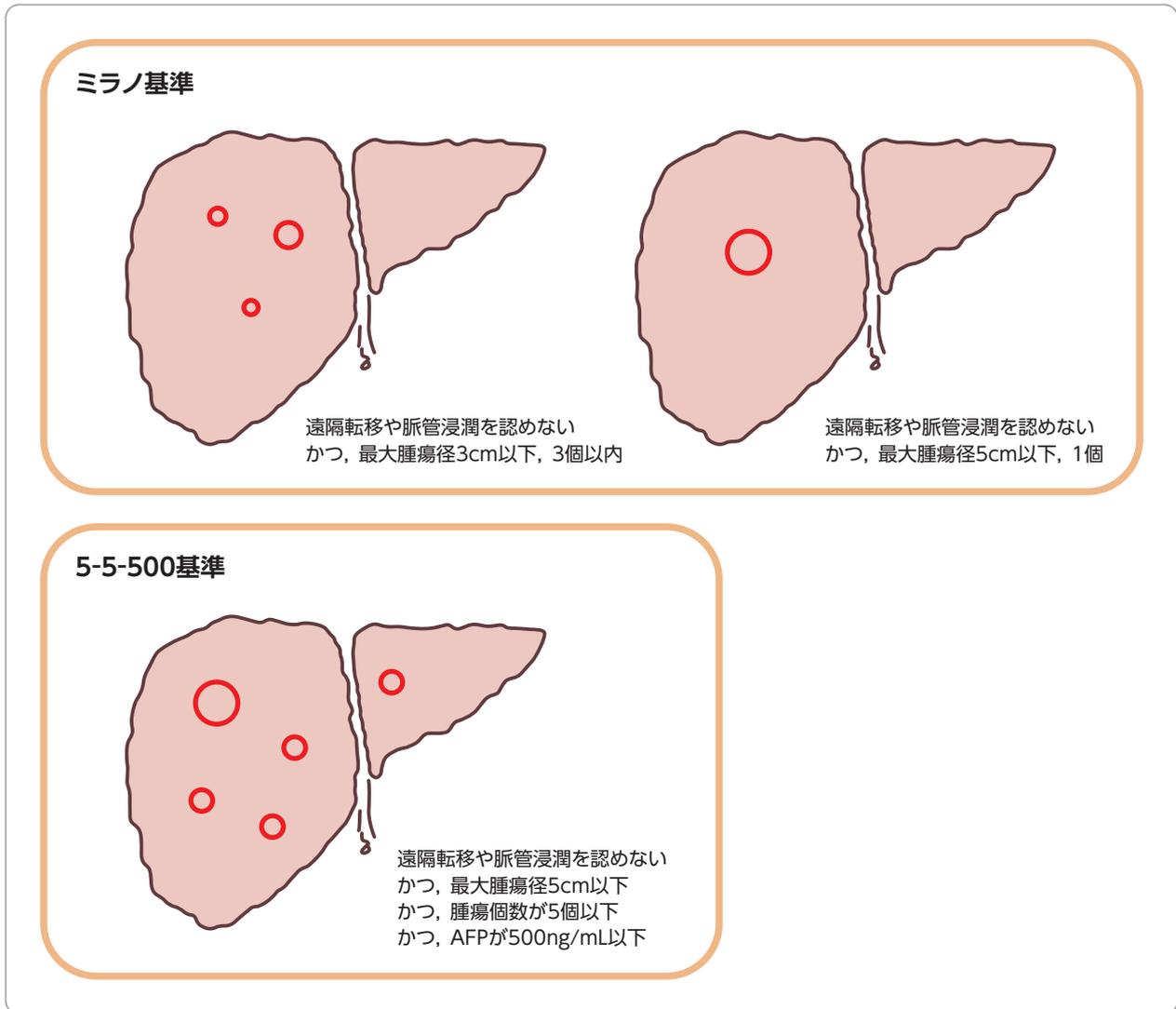


図4 ミラノ基準、5-5-500基準

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

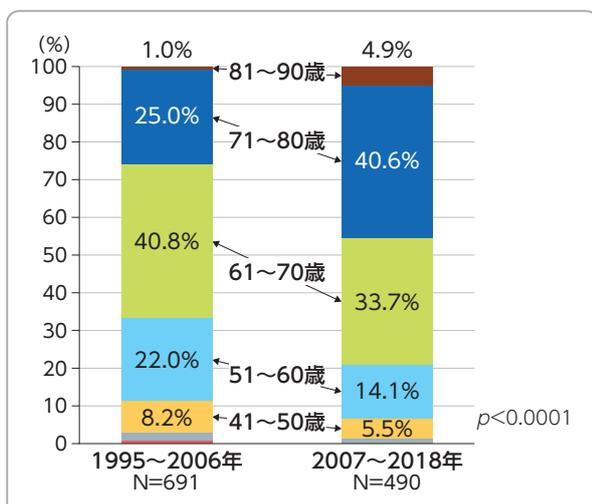


図1 当科における肝切除症例の年齢別の割合

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

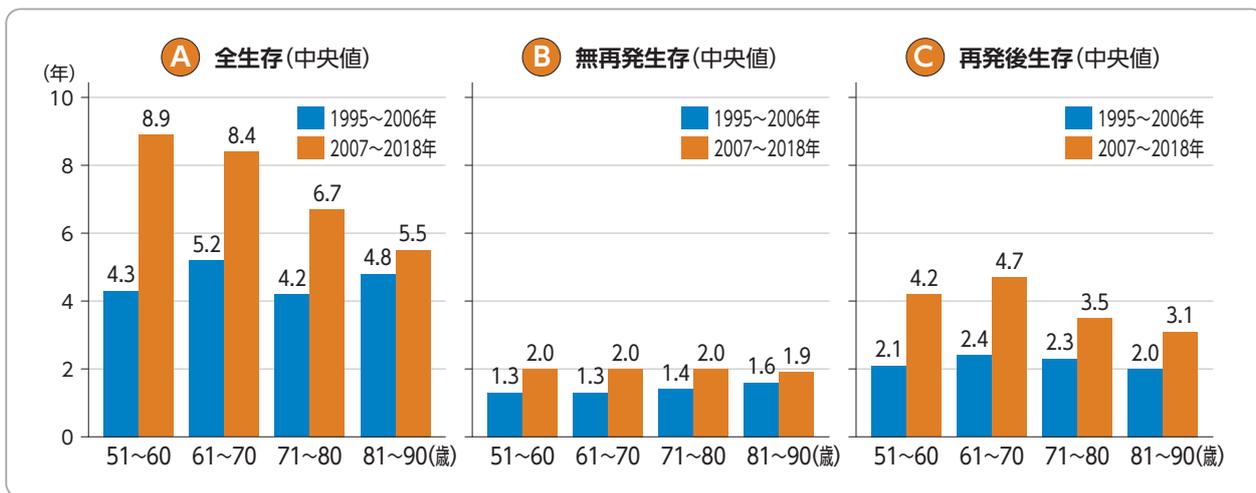


図2 当科における肝切除症例の年齢別・年代別の成績

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

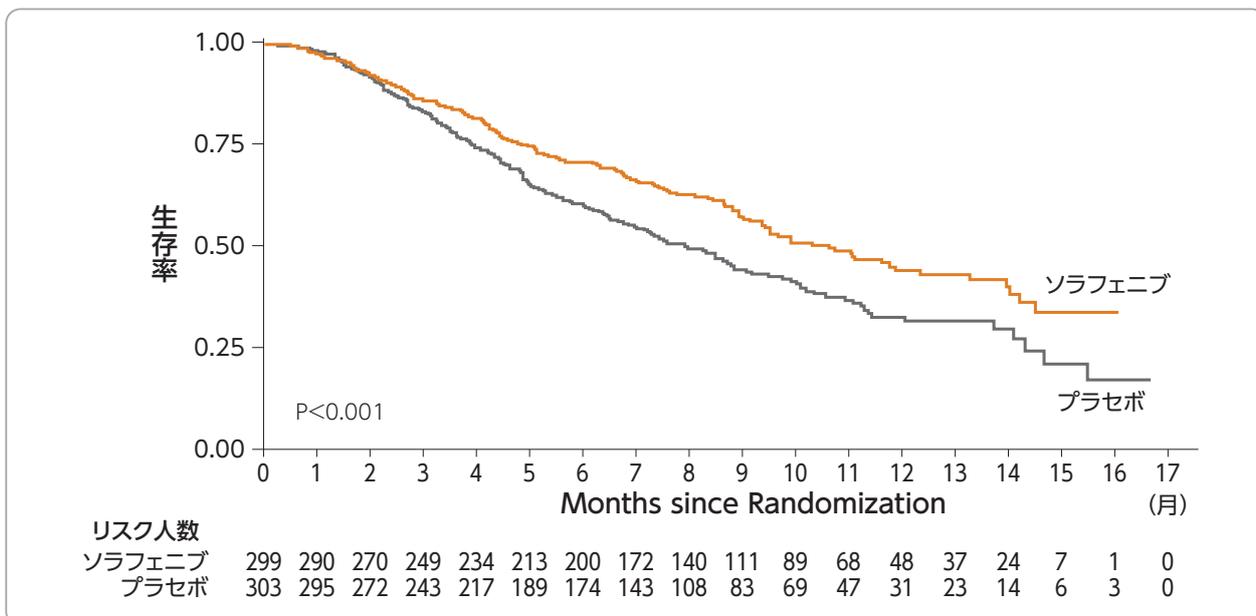


図1 SHARP試験の全生存期間

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

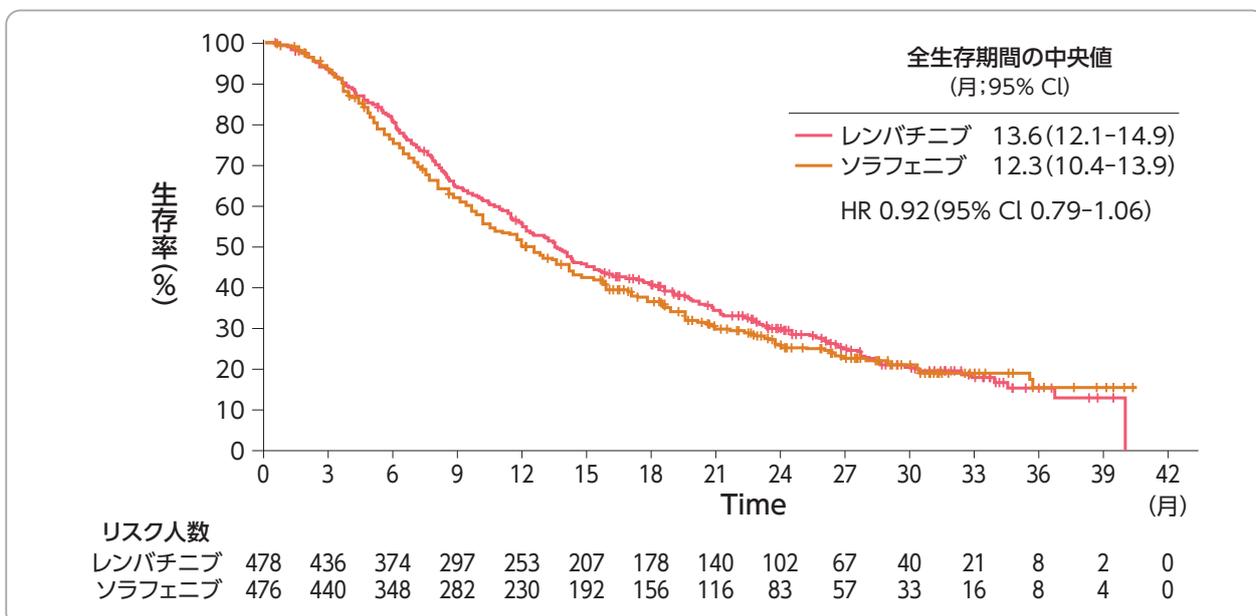


図2 REFLECT試験の全生存期間

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

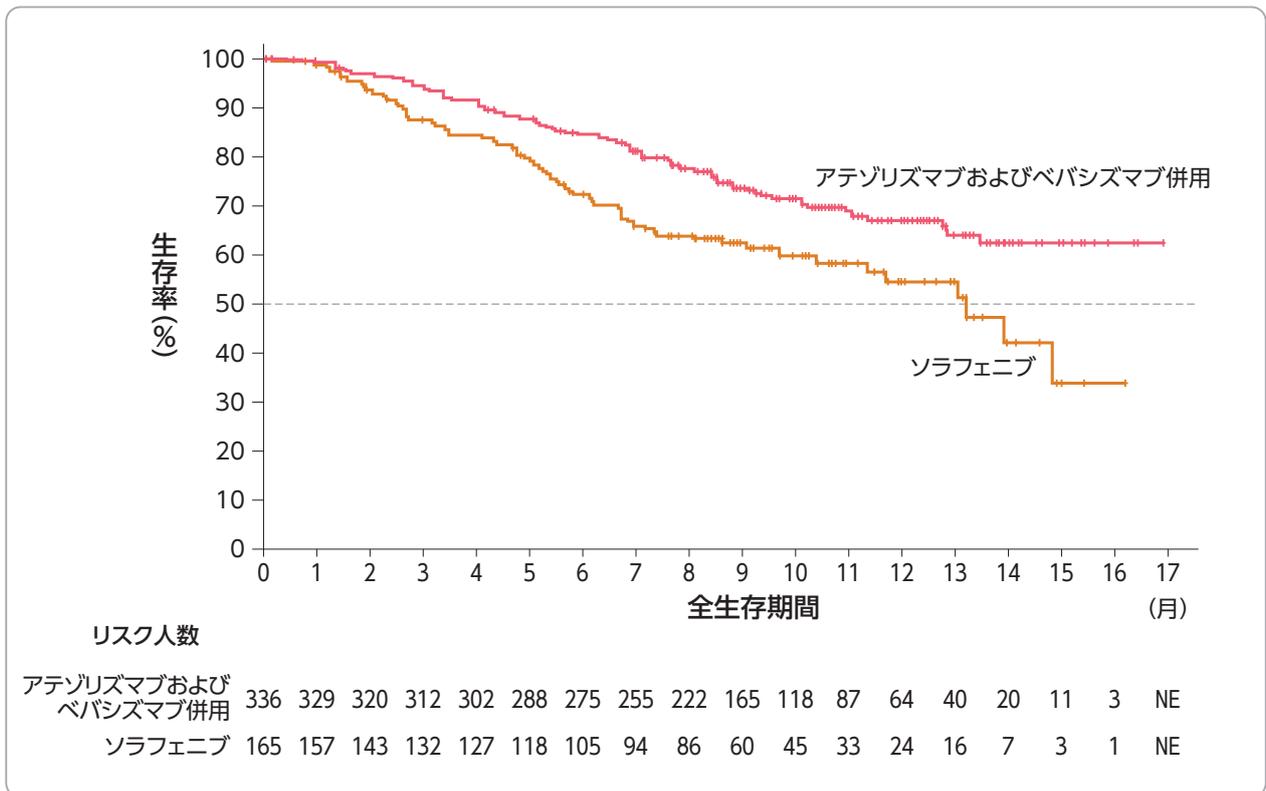


図3 IMbrave150試験の全生存期間 Finn RS, et al: N Engl J Med, 2020; 382: 1894-1905. より引用改変

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。

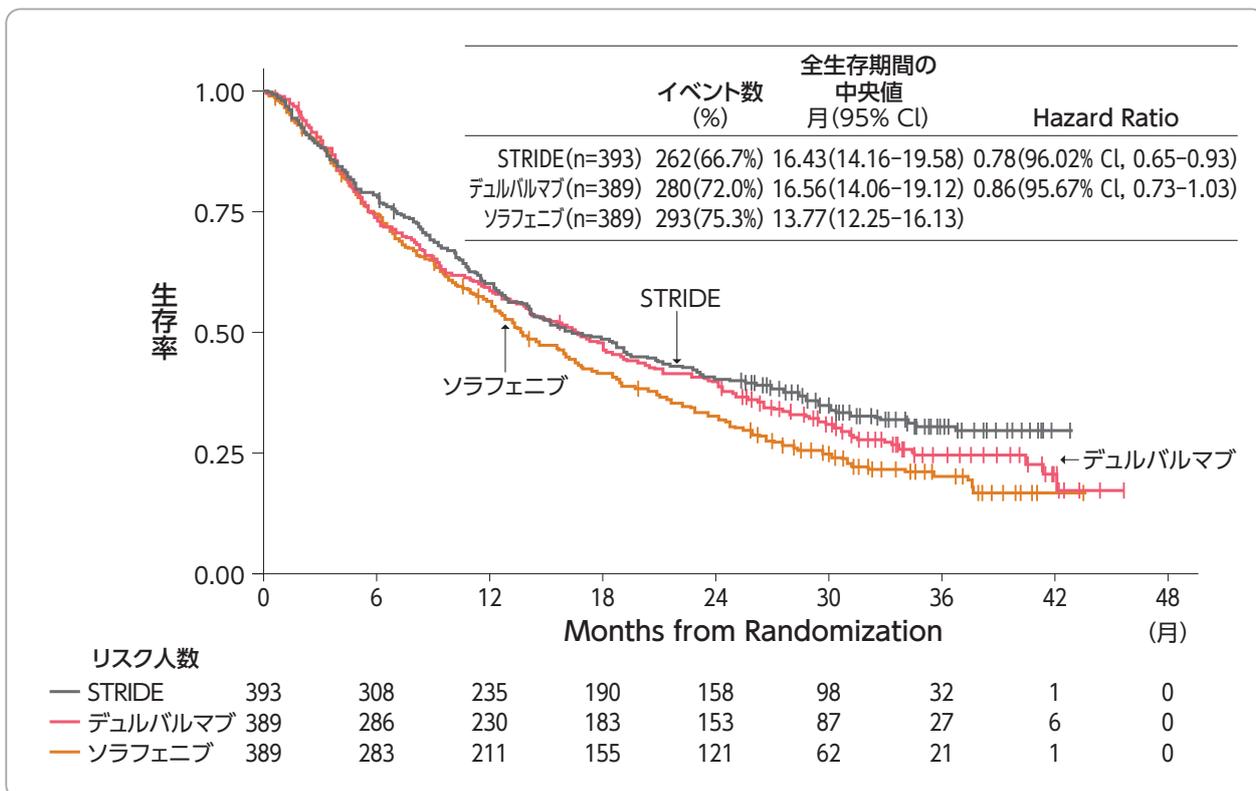


図4 HIMALAYA試験の全生存期間

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) があつたが途中で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

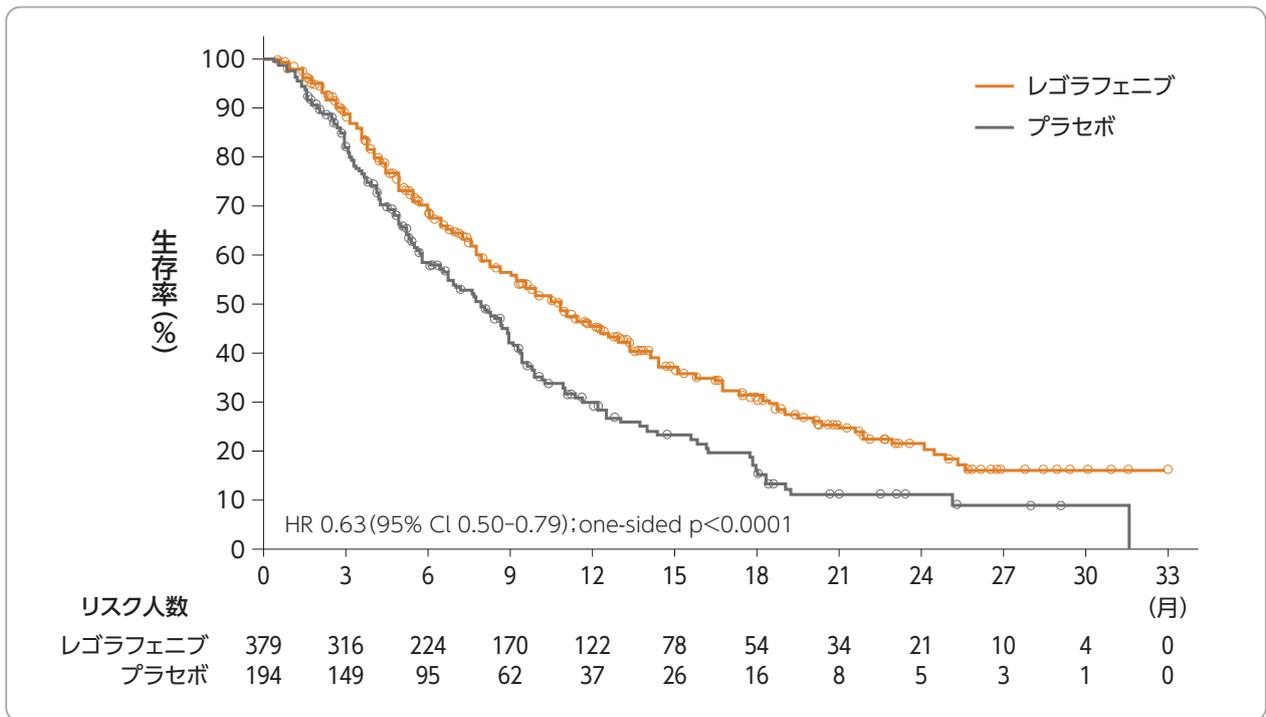


図5 RESORCE試験の全生存期間

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。

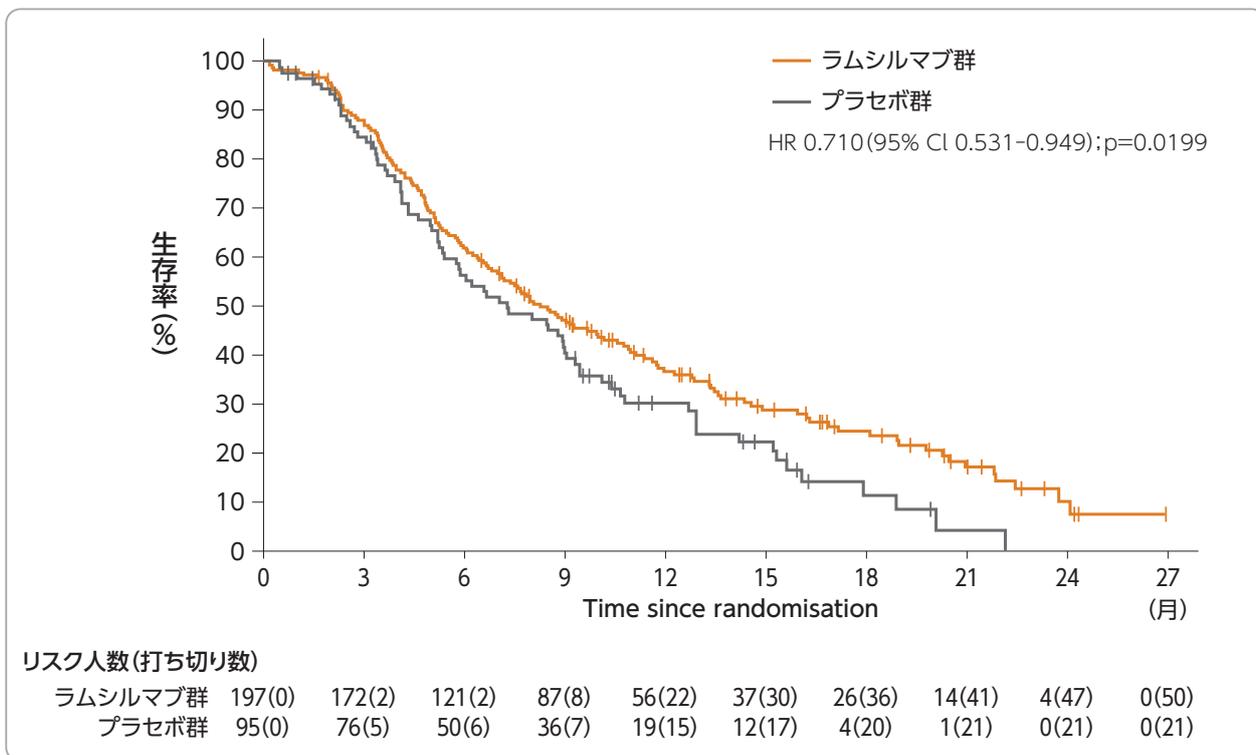


図6 REACH-2試験の全生存期間

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

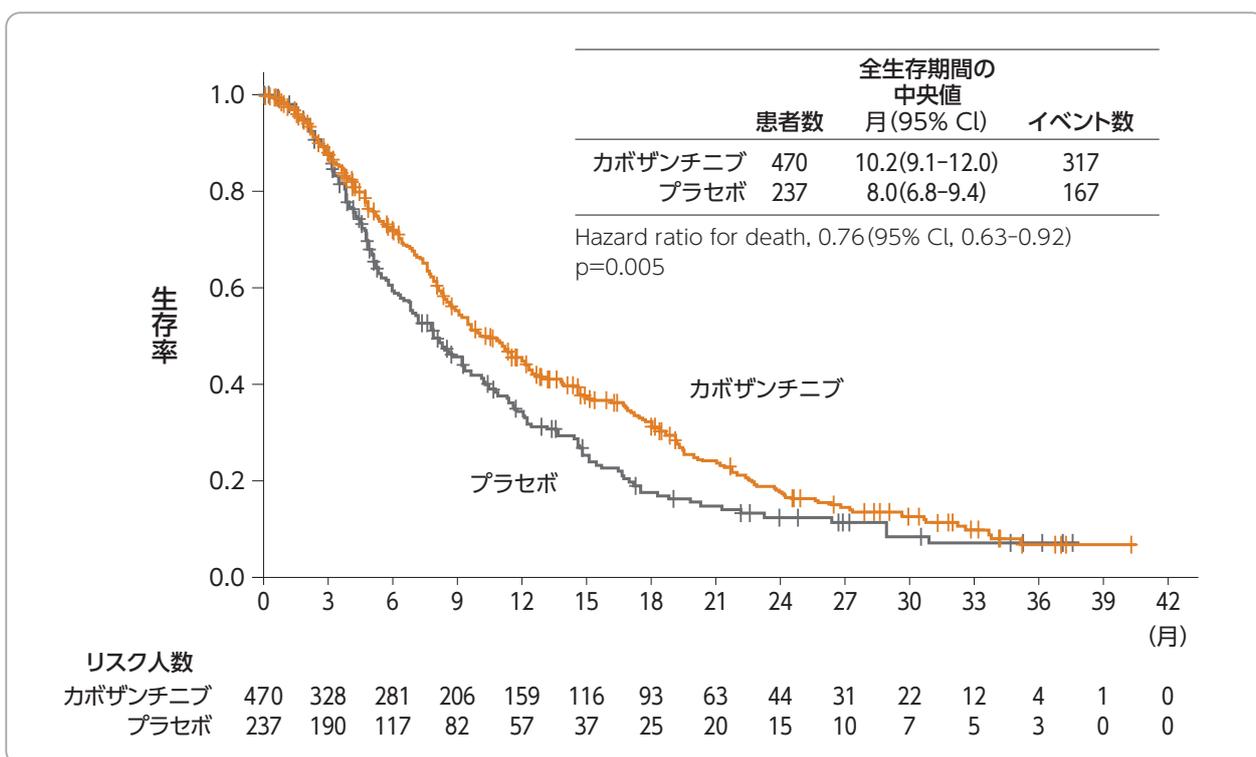


図7 CELESTIAL試験の全生存期間

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⁾。

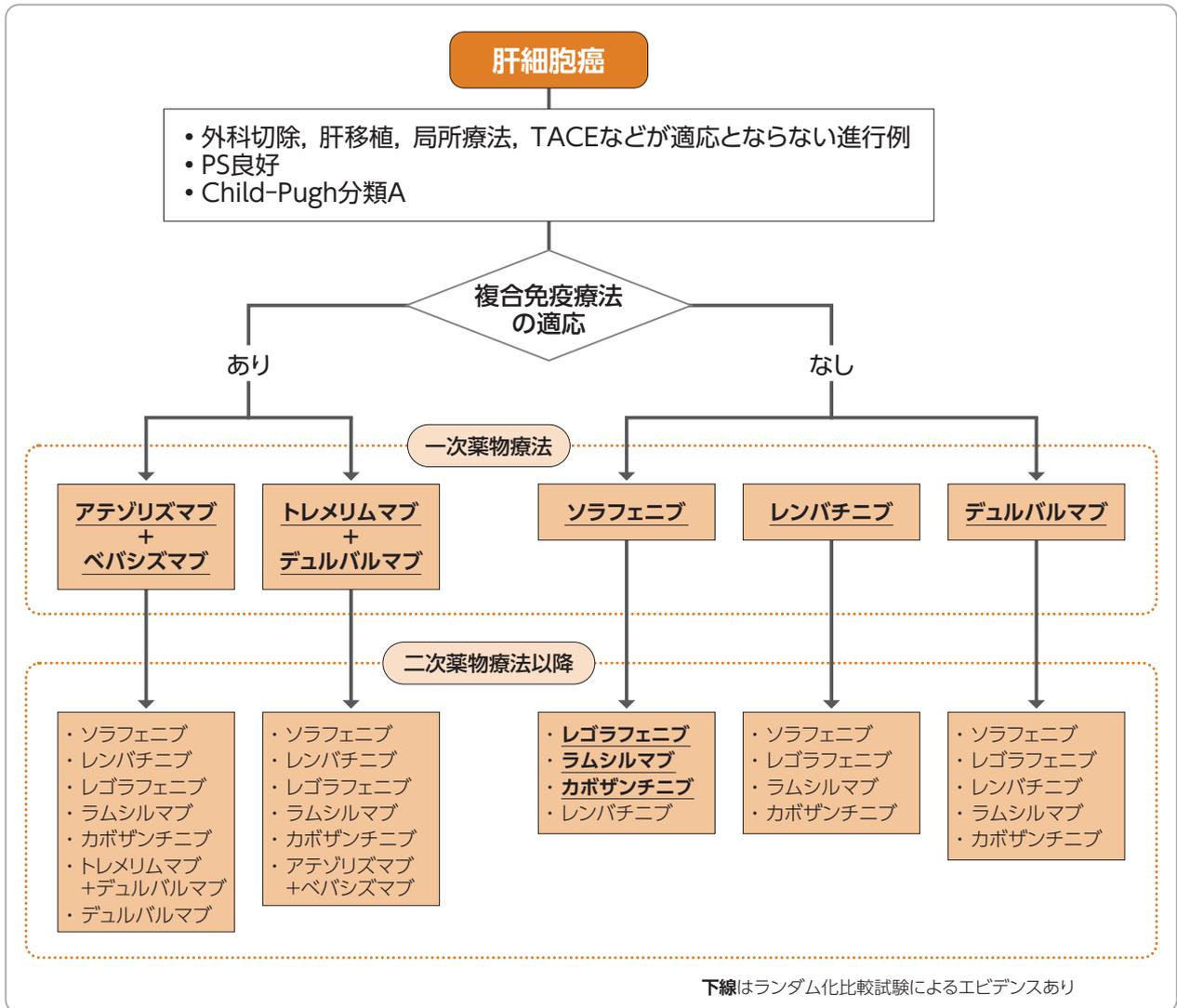


図8 肝癌診療ガイドラインにおける肝癌薬物療法のアルゴリズム

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.