

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好く効く特徴を持っている。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。

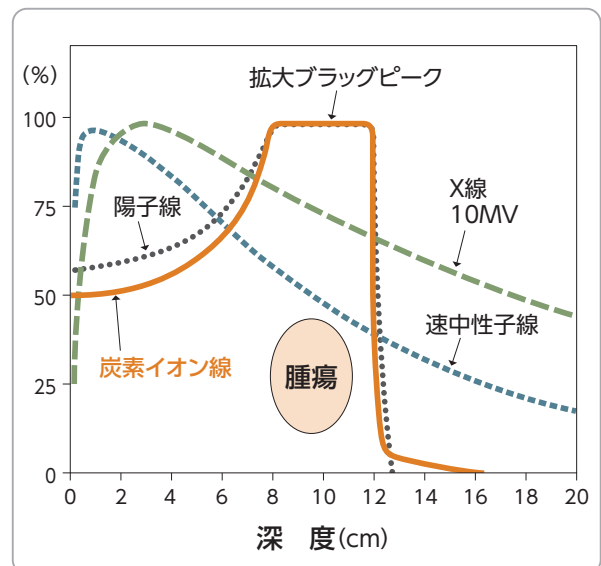
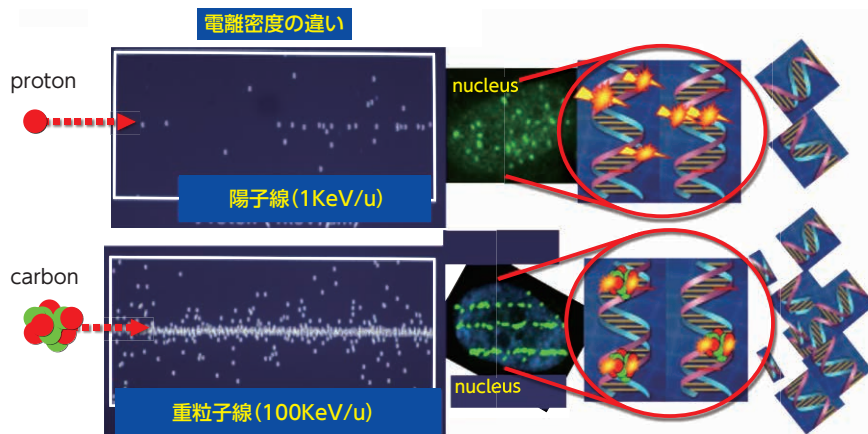


図1 各種放射線の深部線量分布



重粒子線は単位距離あたりに高率に電離を起こす。
=線エネルギー付与(linear energy transfer:LET)が高い。
→DNAの二重鎖切断が高率に起きる(酸素濃度や細胞周期に影響されにくい)

図2 生物学的効果比が高い DNA二重鎖切断の頻度

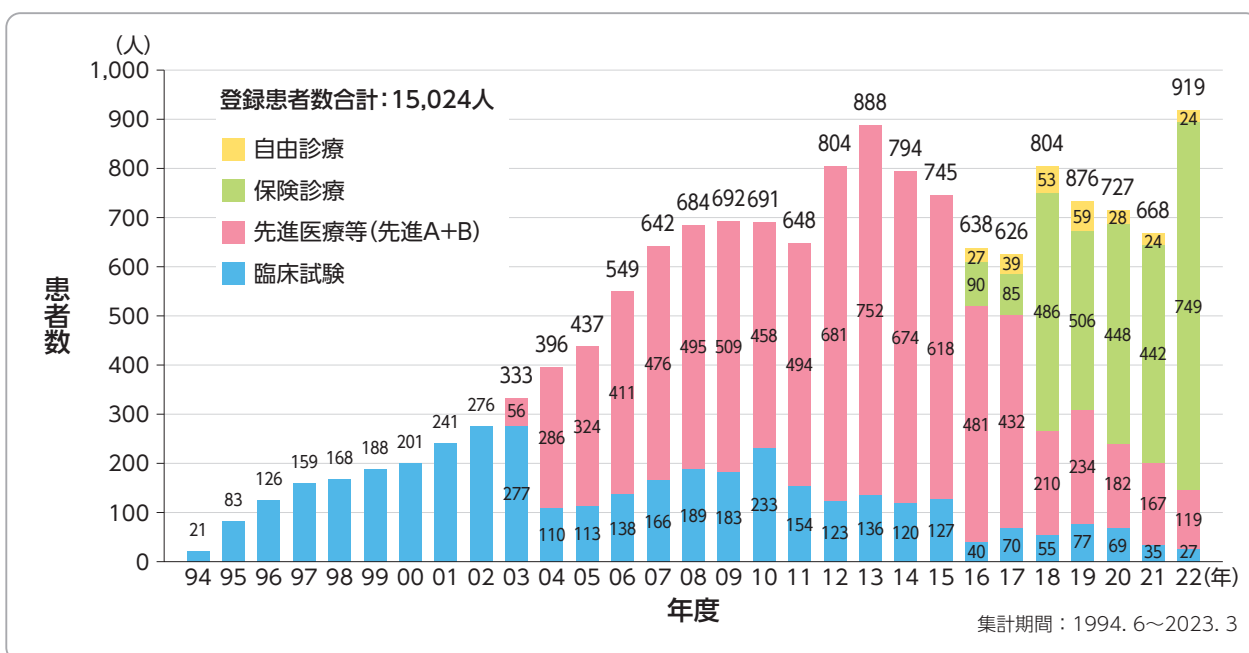


図3 QST病院における重粒子線治療数

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

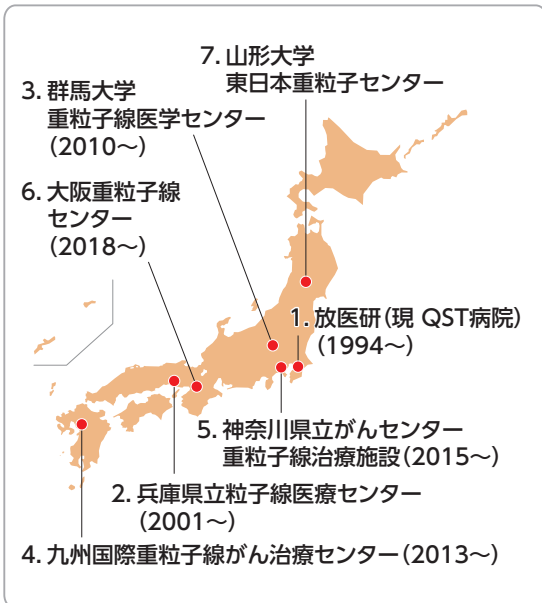


図4 日本の重粒子線治療施設

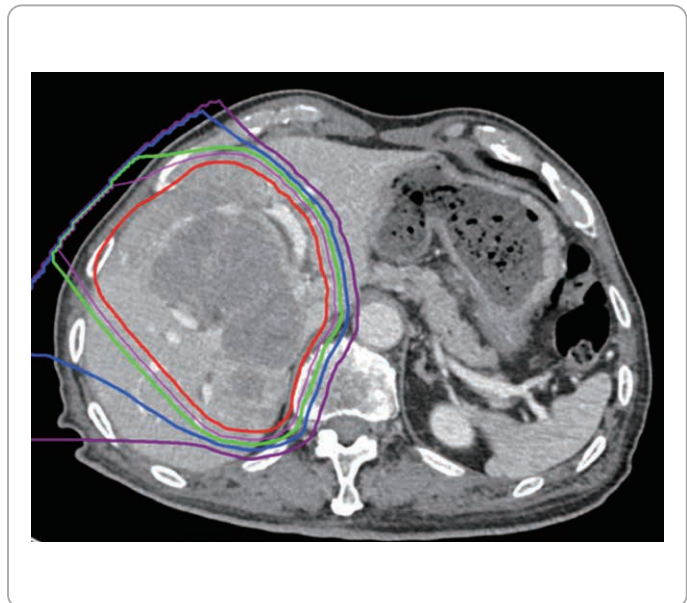


図5 重粒子線治療 60Gy (RBE) / 4Fr.

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性があることから、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、線量の集中性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てい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

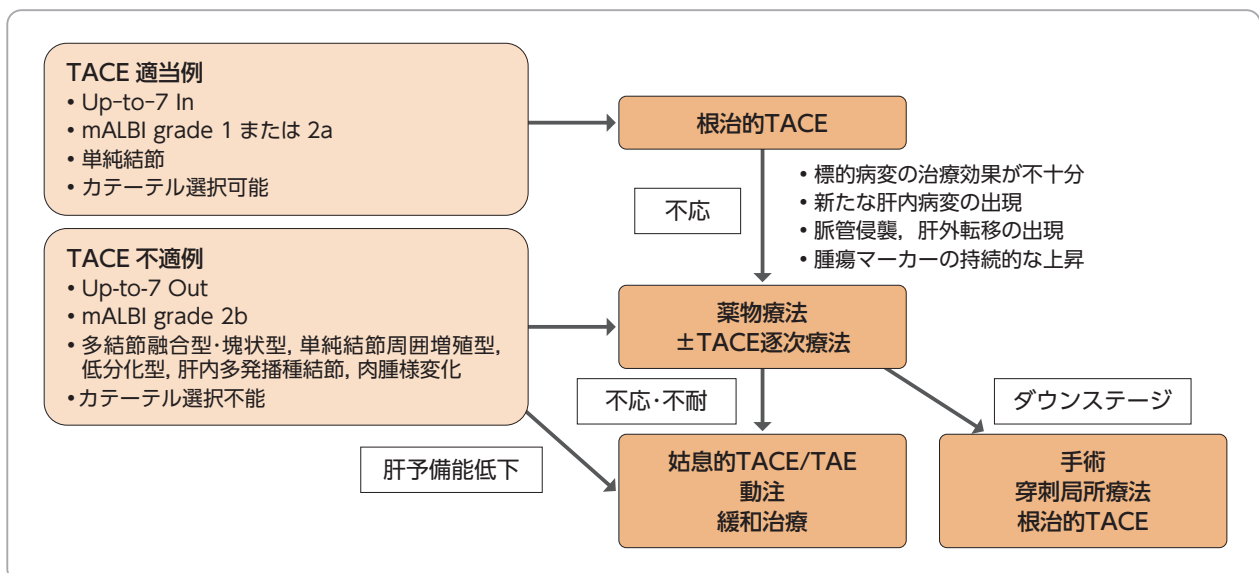
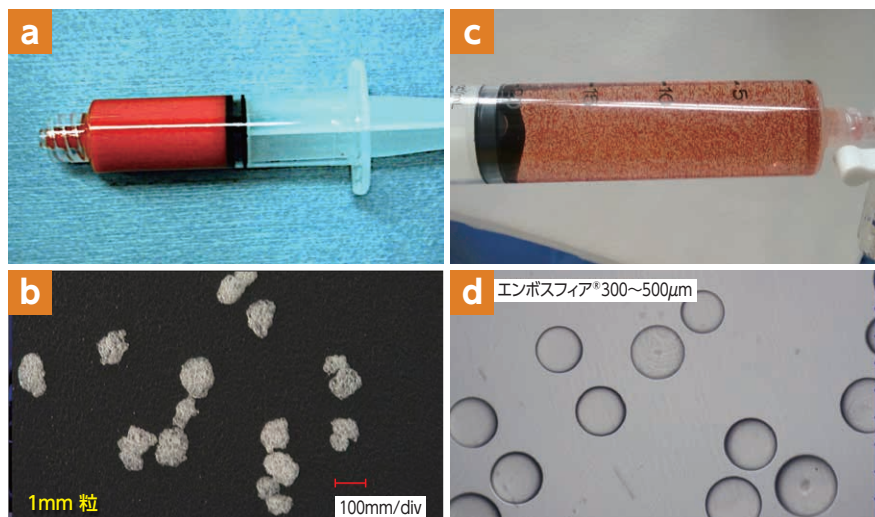


図1 BCLC stage B HCCに対する最近の治療戦略

(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。

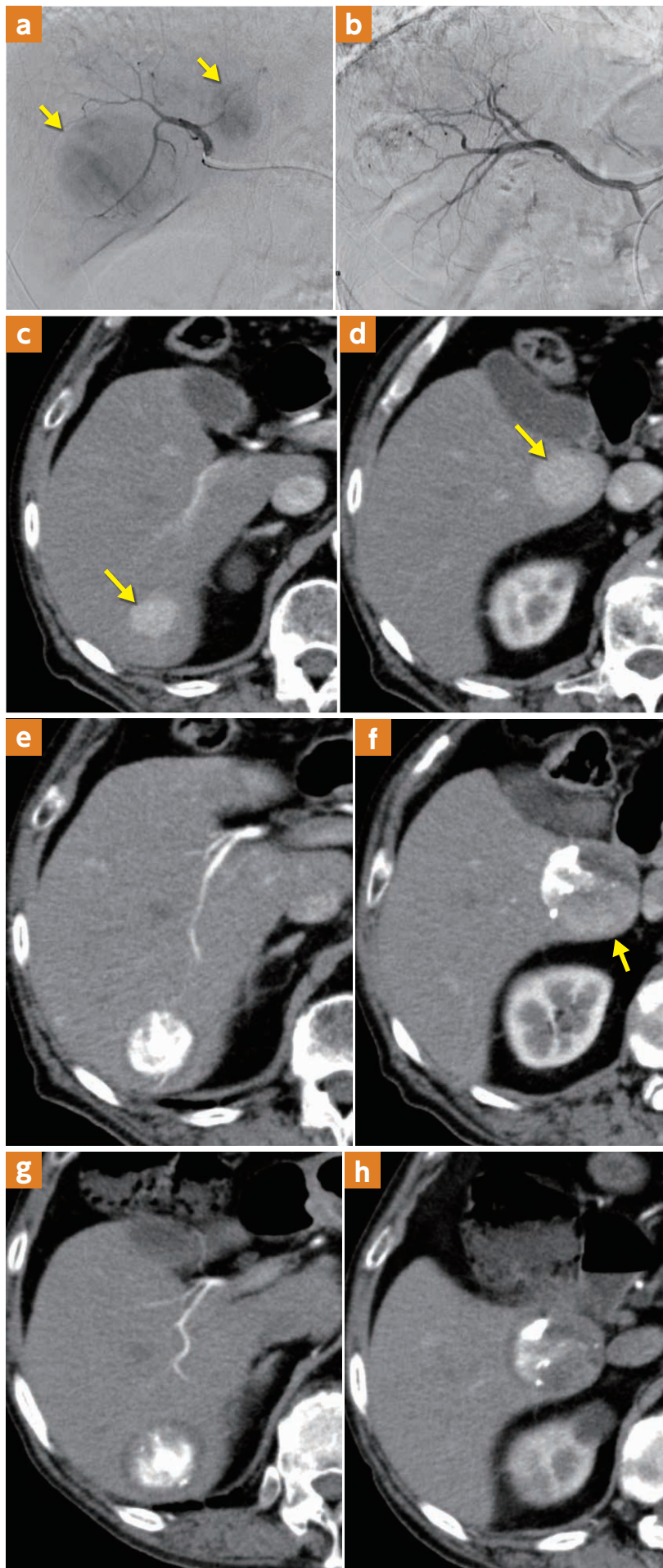
6) 治療成績

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+トレメリマブ+デュルバルマブ+レンバチニブ TACE+トレメリマブ+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、『肝癌診療ガイドライン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。

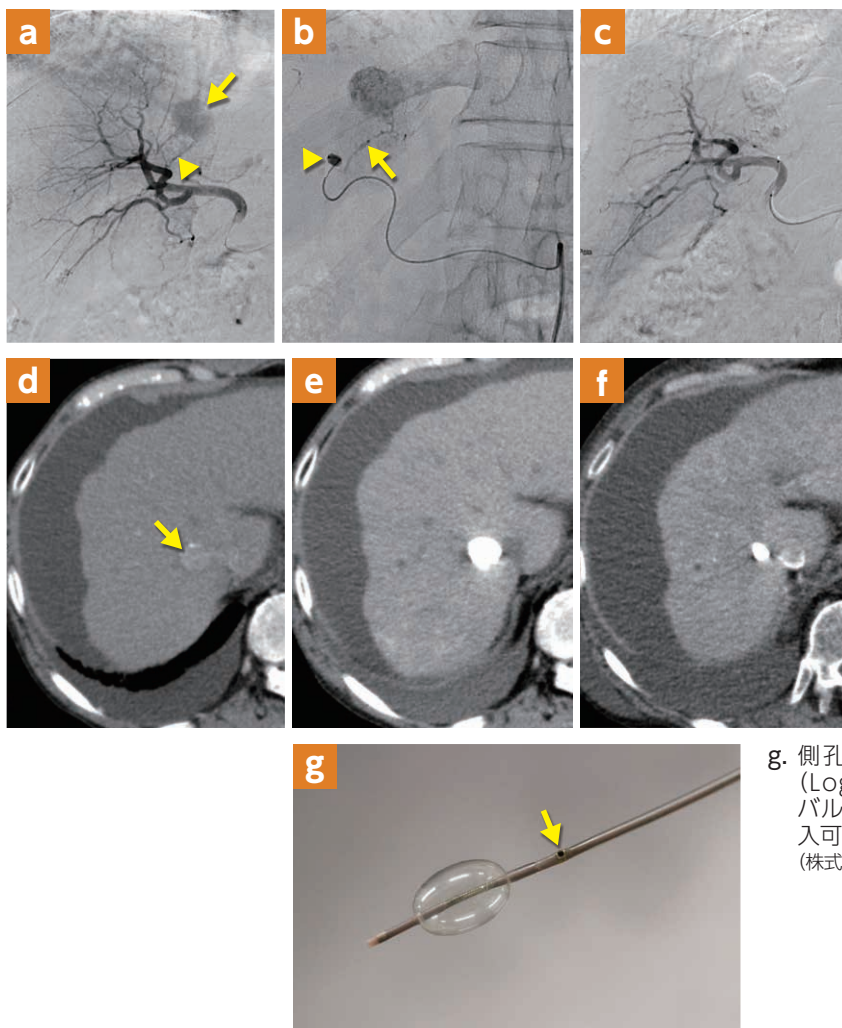
⑧ まとめ



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)は個々の患者さんと異なる。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に限られていること。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プ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

