

肝細胞癌の治療アルゴリズムと内科的治療

山本和秀

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器・肝臓内科学

キーワード：肝細胞癌，ラジオ波焼灼術，分子標的薬

Clinical management of hepatocellular carcinoma

Kazuhide Yamamoto

Department of Gastroenterology and Hepatology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

はじめに

肝細胞癌は我が国において頻度の高い疾患であり、2005年の統計によると男性では癌死亡原因の3番目、女性では4番目を占めている。肝細胞癌の原因として、肝炎ウイルスが関与するものが約90%を占め、そのうちC型肝炎ウイルス（HCV）によるものが約75%、B型肝炎ウイルス（HBV）によるものが約15%である。肝炎ウイルス以外の原因としてアルコール性や自己免疫性肝疾患があげられ、約10%を占めている。この中には最近注目されている脂肪肝炎（NASH）に関連する肝細胞癌も含まれている。

HBVの感染は、我が国では主に出産時における母子感染が原因で起こり、ウイルスのキャリア状態が成立する。従来我が国におけるHBVキャリア率は1～2%と高率であったが、1986年に母子感染防止対策が導入されて以来低下し、現在は19歳以下では0.4%、出生児では0.04%と激減している。HBVキャリアの自然

史において、80～90%のキャリアでは比較的短期間の肝炎期を経て自然にウイルス量が減少し、肝炎の沈静化した低ウイルスキャリア状態へと移行する。しかし10～20%の症例では肝炎期が長期化し、慢性肝炎から肝硬変へと移行する。HBV関連の肝細胞癌は肝硬変の症例から高率に発癌するが、低頻度ながら肝炎が沈静化しているキャリアからも発癌が認められる。

一方、HCVのキャリア率は40歳代以上で高く、しかも年代が高くなるほど高くなる傾向がある。我が国におけるHCV感染のまん延は、1950年代から1960年代を中心に、社会の複合的な要因による感染の結果であると考えられる。HCV感染すると約70%は慢性化し、20～30年かけて慢性肝炎から肝硬変へと進展する。肝硬変からの発癌は年率7%にも達する。

また肝炎ウイルスによる肝疾患のみならず自己免疫性肝疾患や脂肪性肝疾患においても、肝病変が進展するに伴い肝細胞癌のリスクが上昇する。

現在までの臨床的検討から、癌発生の危険群を囲い込むことが可能となっており、発癌を予防することが最も重要である。例えばC型肝炎ではペグインターフェロンとリバビリンの併用療法によりHCVを排除できれば、発癌率は著明に低下する。また、B型肝炎や

平成20年9月受理

〒700-8558 岡山市鹿田町2-5-1

電話：086-235-7216 FAX：086-225-5991

E-mail：kazuhide@md.okayama-u.ac.jp

◆プロフィール◆



1974年 岡山大学医学部卒業
 1978年 岡山大学大学院医学研究科修了
 1980年 川崎医科大学内科講師
 1989年 岡山大学医学部附属病院助手（第一内科）
 1998年 岡山大学医学部附属病院講師（第一内科）
 2003年 岡山済生会総合病院内科診療部長・肝臓病センター長
 2005年 岡山大学医学部臨床教授、岡山大学院非常勤講師
 岡山済生会総合病院副院長
 2007年 岡山大学医歯薬学総合研究科消化器・肝臓内科 教授
 臨床・研究領域
 消化器内科，特に肝疾患を中心に診療。
 ウイルス性肝炎，肝細胞癌，自己免疫性肝疾患などを中心に研究。

自己免疫性肝炎において、肝硬変への進展を抑制できれば、肝細胞癌の発生を低下させることができる。

一方、肝細胞癌の予後改善には、早期診断と治療が重要である。そのためには、肝細胞癌発生の高危険群を設定し、血液検査や画像診断による厳重な経過観察により早期診断が可能となる。肝細胞癌の診断は、血液腫瘍マーカーと画像診断により行われる。すなわち、肝細胞癌の腫瘍マーカーとしては、 α フェトプロテイン (AFP)、AFP-L3 分画、PIVKA-II が用いられている。画像診断としては、超音波検査、ダイナミック CT 検査及びダイナミック MRI を用いてスクリーニングを行う。近年の画像診断の進歩はめざましく、超音波造影剤や新しい MRI 造影剤 (EOB プリモピスト) の登場により、古典的な肝細胞癌のみならず、より早期の前癌病変や高分化型肝細胞癌の診断も可能である。

ここでは肝細胞癌に対する治療法選択のアルゴリズムと内科的治療について概説する。

肝細胞癌の治療法選択のアルゴリズム

肝細胞癌の治療アルゴリズムは、2005年厚生労働省診療ガイドライン支援事業「科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン」によって初めてまとめられ提案さ

れた (図1)¹⁾。これは2002年までに出版された英文論文の科学的根拠のはっきりしているものの内、エビデンスレベルの高いものだけに絞って構築した治療アルゴリズムである。この中では、肝障害度、腫瘍個数、腫瘍径により推奨治療が定められている。エビデンスの高い論文に記載された内容から構成されているために、若干現実の治療と乖離する部分もある。例えば、「肝障害度A、Bで単発の場合切除が治療選択」とされ、「肝障害度B腫瘍径2 cm以内では局所療法も選択」となっている。現実には、ラジオ波焼灼療法 (RFA) による局所治療は肝障害度A単発であっても選択されている。現在は局所療法として RFA が一般的に用いられているが、ガイドラインを作成した時点ではエビデンスのある論文としてはエタノール注入療法 (PEI) のデータしか発表されていなかったことによる。また「肝障害度Cで腫瘍が1~3個3 cm以内では移植」となっているが、我が国では脳死肝移植は稀で生体部分肝移植とならざるを得ず、ドナーが必ずしも存在しない。

その後2007年に日本肝臓学会によって「コンセンサスに基づく肝臓治療アルゴリズム」が提案されている (図2)²⁾。このアルゴリズムでは、必ずしもエビデンスはないもののコンセンサスが得られ広く行われてい

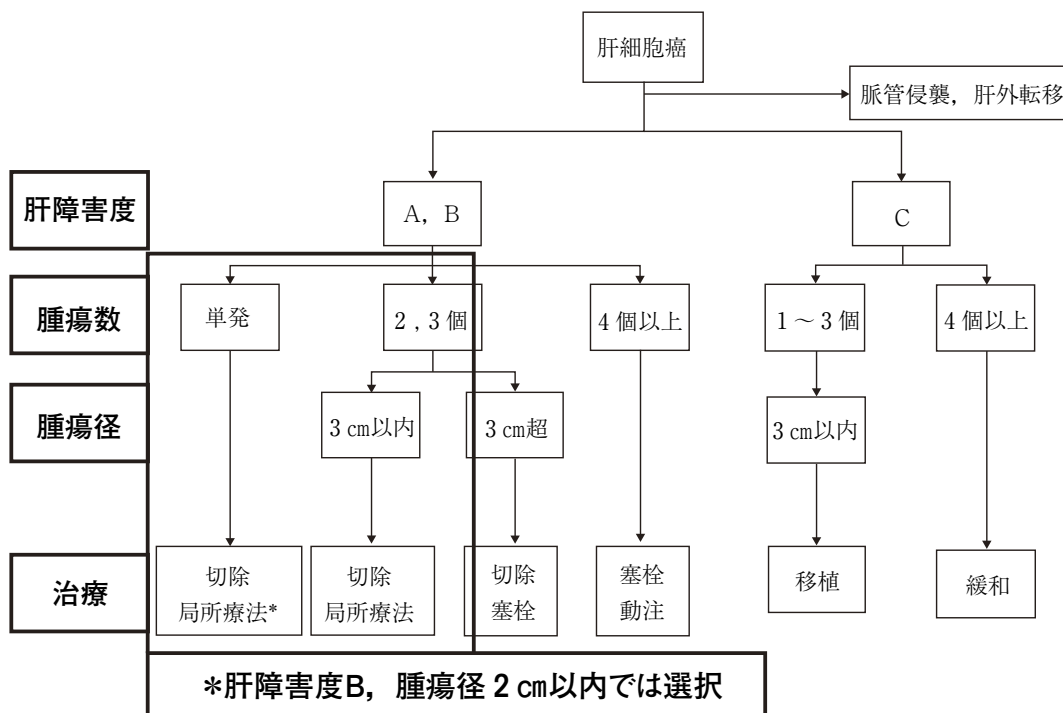


図1 肝細胞癌治療アルゴリズム (2005)

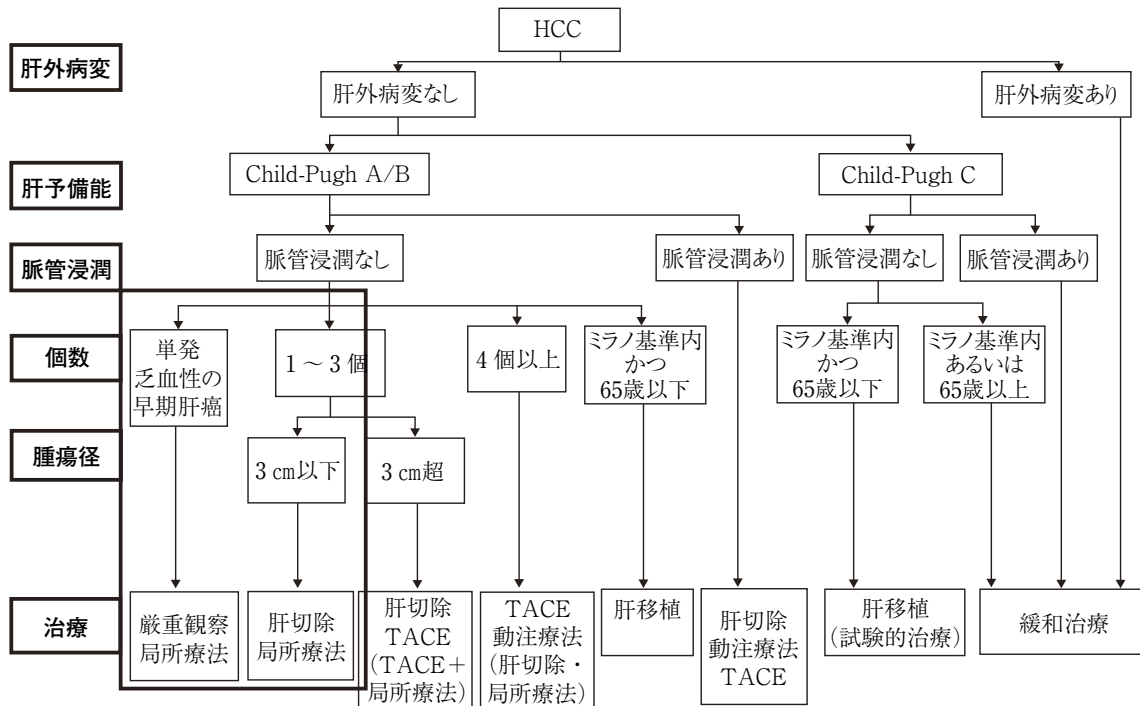


図2 肝細胞癌治療アルゴリズム (JSH コンセンサス2007)

る治療も含まれている。具体的には、肝外病変がなく肝機能がよい脈管浸潤のない3cm3個以下のものに対しては、肝切除もしくは局所療法を行うとされている。腫瘍径が3cmを超えるものでは肝切除もしくはTACEを選択する。TACEを先行させ局所療法を追加することにより、局所療法単独に比べ根治性を期待できるかについてはエビデンスがない。4個以上の病変についてはTACEや動注化学療法が選択される。肝機能が不良なChild-Pugh Cで脈管浸潤がなくミラノ基準内で65歳以下の場合には肝移植を考慮する。また肝外病変が予後決定因子とならない場合には通常の治療アルゴリズムにしたがって治療を行う。

肝細胞癌の内科的治療

肝細胞癌に対する内科的治療の選択は前述のアルゴリズムによって決定される。

1. 局所療法

原則的には3cm以下3個以内の結節が適応となるが、低侵襲であり肝予備能に影響されないため、場合によってはChild-Pugh Cの症例や多数結節の症例もTACEとの併用で行われることがある。

局所療法はエタノール注入療法に始まり、マイクロターゼによる焼灼療法を経て、現在ではRFAが主流

となっている。先端に電極をもつ穿刺針を超音波の画像でガイドしながら挿入し、ラジオ波(480KHz)電流を発生して腫瘍を加熱壊死させる。RFAには展開針型(RITA社)とクールチップ型(Radionics社)の2種類があり、クールチップ型が広く用いられている。

腫瘍を完全壊死させるためには十分なsafety marginが必要で、腫瘍全周囲に5mmのmarginをとる。教室では多血性腫瘍ではTACEを先行しており、リピオドールの沈着が腫瘍サイズの目安になりsafety marginの判定に有用である。Child-Pugh A/B、2cm以下、単発例における当科のRFAによる治療成績は、5年生存率71%であった。対象症例の偏りから外科手術との単純比較はできないが、統計的に背景因子を合致させて比較する(propensity analysis)と生存率では両者に有意差は認められなかった。局所の再発率は5年で12%であった。

同じ大きさの腫瘍であっても、場所によりRFAによる治療が困難な結節もある。特に太い脈管の近傍にある結節では、血流によるcooling effectが生じるため、完全凝固が得られにくい。また胆管近傍の結節では熱による胆管損傷を起こす場合があり、内視鏡的経鼻胆管ドレナージ(ENBD)を挿入して冷却しながら行っている。心臓直下や右横隔膜下など穿刺ルートが

取りにくい場所は、人工胸水や人工腹水を注入し、確実にルートを確保する。しかし、肝予備能がよく、RFAが困難な症例では外科的切除あるいは開腹下の RFA を検討する。

2. 肝動脈塞栓術 (TACE)

ガイドラインでは肝障害度がAまたはBで腫瘍個数が2, 3個以内で3cmを超える場合あるいは4個以上の症例を適応としている。コンセンサスに基づくアルゴリズムでは、それに加えて Vp1, Vp2の脈管浸潤を伴う例でも行われることがあるとされている。

多くの肝細胞癌は多血性で動脈支配となっているため、肝動脈からリピオドールと抗癌剤のエマルジョンを注入し、肝動脈を一時的に塞栓することで、腫瘍壊死効果が得られる。リピオドールと混合する抗癌剤としては、アントラサイクリン系抗癌剤の farmorubicin や adriamycin が良く使用されている。抗癌剤非使用 TAE に比べ、化学塞栓術 (TACE) が有効であるとする報告がなされている。最近では、シスプラチン (アイエーコール) を用いた TACE が報告されており、従来のアントラサイクリン系抗癌剤より良好な成績が観察されている³⁾。

しかし、結節の周辺部は門脈血の流入もあるため、TACE のみでは必ずしも完全壊死を期待できない。多発性結節であっても、予後を左右するような結節に対しては RFA を追加することがある。この段階の肝細胞癌では、再発を避けることは困難で、3~6ヶ月の間隔で TACE を繰り返し施行することが多い。

3. 動注化学療法

ガイドラインおよびコンセンサスアルゴリズムでは肝障害度 A, B で腫瘍個数が4個以上、脈管浸潤なし、あるいは脈管浸潤ありの場合に、適応とされている。他臓器に転移がない場合には、リザーバー留置の肝動注化学療法を施行する場合が一般的である。しかし全身化学療法とのランダム化比較試験は行われておらず、ガイドラインでも「エビデンスは乏しいため、今後その有用性の検討が必要」と追記されている。肝動注化学療法としては、low dose FP⁴⁾ や IFN+5-FU⁵⁾ などが一般的に用いられている。CR/PR を合わせた奏効率は約40%である。

4. 全身化学療法

肝外転移を伴う場合に考慮されるが、科学的エビデンスには乏しい。薬剤としては、5-FU, シスプラチン, mitoxantrone, インターフェロンなどが試みられ

ているが単剤での有効率は低い。多剤併用療法が試みられているものの、多数例でのランダム比較試験は行われておらず、どのような組み合わせが優れているのかについては不明である。最近、肺転移を伴う肝細胞癌に対して、TS-1とインターフェロンの併用が有効であったとする報告がある⁶⁾。また、low dose FP や5-FU とインターフェロンの併用も症例報告として有効であったとする報告がある。

5. 新規分子標的薬

癌の増殖・転移に関わる分子を特異的に抑制する治療薬として分子標的薬が開発されている。既に肝細胞癌以外の領域において導入されており、一定の評価が得られている。従来の標準的治療に替わる有望な治療法として期待されている。

1) Sorafenib (Nexavar)

ソラフェニブは Raf/MEK/ERK シグナル伝達経路における Raf キナーゼ活性阻害作用および受容体チロシンキナーゼ活性阻害作用を有する経口マルチキナーゼ阻害剤である。米国では2005年に進行性腎細胞癌に対して承認され、遅れて本邦においても承認されている。肝細胞癌を対象にした Phase III 試験 (SHARP study)⁷⁾ では、ソラフェニブ群の全生存期間の中央値が10.7ヶ月に対しプラセボ群が7.9ヶ月であり44%の改善が認められた。また time to progression においても、プラセボ群の2.8ヶ月に比べ、ソラフェニブ群では5.5ヶ月と延長が認められている。この結果を受けて、米国では承認された。我が国においても、TACE 後の肝細胞癌を対象として Phase III 試験が行われている。有害事象として、リパーゼ上昇、アミラーゼ上昇、皮疹/落屑、手足皮膚反応などが認められている。進行肝癌に対して経口剤で有用性の確認された初めての薬剤であり、我が国においても承認されれば期待される薬剤である。また本剤と他の治療法との併用療法も期待される。

2) Sunitinib (Sutent)

スニチニブは血管内皮成長因子受容体 (VEGFR), 血小板由来成長因子受容体 (PDGFR), コロニー刺激因子受容体 (CSF-1R), fms 様チロシンキナーゼ 3 (FLT3), RET, KIT などを阻害する経口キナーゼ阻害剤である。進行腎細胞癌、消化管間質腫瘍の治療薬として承認されている。現在、ソラフェニブを対照とした治験が計画されている。

3) TSU-68

大鵬薬品工業が開発中の低分子経口血管新生阻害剤であり、VEGFR, PDGFR, FGF を阻害する。国内で、肝細胞癌と乳癌を対象とした試験が進められている。

4) レチノイド

核内ホルモン受容体に属するレチノイン酸受容体に結合し、これらを活性化する化合物の総称である。肝細胞癌の再発抑制を目指した非環式レチノイド (NIK-333) は日本オリジナルで、RAR および RXR を介する転写活性化作用、前癌細胞のアポトーシスの誘導、発癌抑制効果などが期待されている⁸⁾。第Ⅱ/Ⅲ相試験が行われている。

5) その他の薬剤

TAC-101は RAR α に結合し、分化誘導作用やアポトーシス誘導作用が期待されている。Bevacizumab (Avastin) は大腸癌に用いられているが、単剤では効果が限定的であることから抗癌剤との併用が試みられている。PI-88はヘパラーゼ阻害、マトリックス分解・血管新生阻害を有しており、切除後の肝細胞癌再発を抑制する可能性が報告されている。

肝細胞癌の再発防止

肝細胞癌は慢性肝障害を背景に発生することから、根治後の再発が高率であることが知られている。RFA後の1年再発率は20%、5年再発率は80%にもものぼる。この再発をいかに抑制するかが肝細胞癌の予後改善に重要である。

1. HCV 関連肝細胞癌

1) 根治後に HCV 排除を目指した IFN 治療

C型肝炎に合併した肝細胞癌では、再発が高率であることより、根治後に積極的に再発を抑制する治療が必要である。C型慢性肝炎において IFN 治療により HCV 排除に成功すれば著明に発癌率を抑制することが知られている。肝癌根治後の IFN 治療について、IFN の種類、量、投与期間はさまざまであることが報告されているが、1回目の再発や累積生存率は有意に抑制できないが、長期的な予後の改善の可能性が示唆されている⁹⁾。もちろん、ウイルス排除に成功すれば予後改善効果が示されている。しかし、背景肝に肝硬変を合併し血小板や肝予備能が低下している場合は、副作用や合併症の関係から IFN 治療が困難なことも少なくない。

2) 再発抑制・生存率向上を目的とした少量長期 IFN 療法

副作用や合併症の関係もあり、ウイルス排除を目的とせず、ALT 改善や IFN の抗腫瘍効果を期待して少量長期に投与する試みがなされている。RCT や case control study などが報告されており、長期投与において再発率の抑制や生存率の改善効果が示されている¹⁰⁾。

3) 再発防止のための炎症抑制治療

慢性肝炎や肝硬変からの発癌において ALT を低下させ、炎症を抑えることが発癌を有意に抑制することはよく知られている。2次発癌抑制においても同様に重要である。強力ネオミノファーゲンC、ウルソデオキシコール酸、瀉血療法などにより抗炎症療法を積極的に行う。

2. HBV 関連肝細胞癌

逆転写酵素阻害剤である核酸アナログは HBV の複製を抑制し、肝機能を改善させる。肝細胞癌治療後においても核酸アナログの使用により、肝予備能を改善し、治療法の選択肢を拡げることが可能である。癌治療後に核酸アナログを使用することが発癌抑制につながるかどうかについてはエビデンスがない。

おわりに

肝細胞癌は我が国において癌死亡の主要な疾患の一つであり、その対策が急務である。現在までに手術成績の向上や RFA の導入により予後は改善してきているが、繰り返す再発や進行癌に対する新たな治療法の開発が求められている。また慢性肝炎を母地として発生するため、肝炎ウイルスに対する対策が再発防止に必須であり新たな治療法の確立が期待されている。

文 献

- 1) 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン, 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン作成に関する研究班編, 金原出版, 東京 (2005).
- 2) 肝癌診療マニュアル, 日本肝臓学会編, 医学書院, 東京 (2007).
- 3) Maeda S, Shibata J, Fujiyama S, Tanaka M, Noumara S, Sato K, Tomita K: Long-term follow up of hepatic arterial chemoembolization with cisplatin suspended in iodized oil for hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* (2003) 50, 809-813.
- 4) Ando E, Tanaka M, Yamashita F, Kuromatsu R, Yutani S, Fukumori K, Sumie S, Yano Y, Okuda K, Sato M: Hepatic

- arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis : analysis of 48 cases. *Cancer* (2002) 95, 588-595.
- 5) Obi S, Yoshida H, Toune R, Unuma T, Kanda M, Sato S, Tateishi R, Teratani T, Shiina S, Omata M : Combination therapy of intraarterial 5-fluorouracil and systemic interferon-alpha for advanced hepatocellular carcinoma with portal venous invasion. *Cancer* (2006) 106, 1990-1997.
 - 6) Nakamura M, Nagano H, Wada H, Noda T, Ota H, Damdinsuren B, Marubashi S, Miyamoto A, Takeda Y, Umeshita K, Dono K, Monden M : A case of hepatocellular carcinoma with multiple lung, spleen, and remnant liver metastasis successfully treated by combination chemotherapy with the novel oral DPD-inhibiting chemotherapeutic drug S-1 and interferon-alpha. *J Gastroenterol* (2006) 41, 1120-1125.
 - 7) Llovet J, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliverira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Parta C, et al. : Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *New Engl J Med* (2008) 259, 378-390.
 - 8) Muto Y, Moriwaki H, Saito A : Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid in patients with hepatocellular carcinoma. (1999) 340, 1046-1047.
 - 9) Shiratori Y, Shiina S, Teratani T, Imamura M, Obi S, Sato S, Koike Y, Yoshida H, Omata M : Interferon therapy after tumor ablation improves prognosis in patients with hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus. *Ann Intern med* (2003) 138, 299-306.
 - 10) Kudo M, Sakaguchi Y, Chung H, Hatanaka K, Hagiwara S, Ishikawa E, Takahashi S, Kitai S, Inoue T, Minami Y, Ueshima Y : Long-term interferon maintenance therapy improves survival in patients with HCV-related hepatocellular carcinoma. A matched case-control study. *Oncology* (2006) 72, S132-138.