

特 集

肝 癌

獨協医科大学 消化器内科

飯島 誠 菅谷 仁 平石 秀幸

はじめに

原発性肝癌取り扱い規約¹⁾では肝癌は肝細胞癌, 胆管細胞癌(肝内胆管癌), 混合型の3種に分類されているが, ここでは原発性肝癌の90%以上を占める肝細胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC). ついて述べる. 肝癌については2005年に診療ガイドライン²⁾が発行された(肝細胞癌を対象としている).

疫 学

わが国におけるがん死亡数の年次推移では肝がん死亡数は増加しており, 2002年には34,637人が肝がんにより死亡している. 部位別には, 男では肺, 胃に次いで第3位, 女では胃, 大腸, 肺に次いで第4位であり, 全体でも第3位である³⁾.

原因ウイルス別の推移では, B型肝炎ウイルスの持続感染による肝細胞癌は人口10万人当たり3~4人のまま20年間以上増減がなく⁴⁾, 非B型の肝がんが増加し続けている. 日本肝癌研究会による第16回全国集計(2000~2001)⁵⁾によれば, 肝細胞癌のうち15.5%がHBs抗原陽性, 71.8%がHCV抗体陽性で肝炎ウイルス関連が約9割を占めている.

地域別では西日本に多く, 死亡率は男では大阪府, 福岡県, 佐賀県, 女では大阪府, 福岡県, 広島県が高い. 死亡率の低い県は男では新潟県, 沖縄県, 秋田県, 女では新潟県, 富山県, 秋田県であった. 地域差の検討では肝がんの罹患率は地域別HCV抗体陽性率と有意な正の相関を示しており, わが国の肝がん罹患率の地域差は, ほぼHCVの感染割合により規定されている^{6,7)}.

肝細胞癌の最大の危険因子はHCVまたはHBVの持続感染であるが, 喫煙と多量飲酒はウイルス感染と重なりと発がんリスクを高める. 近年コーヒーの摂取に発がん予防効果や死亡率を低下させる効果があると報告されている^{8~10)}.

診 断

肝細胞癌は自覚症状に乏しく, 高度進行例でなけれ

ば問診, 身体所見, 血液生化学検査から診断することは困難である.

肝細胞癌は発癌の高危険群, すなわちB型あるいはC型肝炎ウイルスの持続感染群が明らかであるため, それらの症例に対して積極的に腫瘍マーカー測定と画像診断を施行することが早期診断に不可欠である. 診療ガイドラインで示されたサーベイランスのアルゴリズムを図1に示す.

I. 腫瘍マーカー

肝細胞癌の主な腫瘍マーカーにはalpha-fetoprotein (AFP), およびそのレクチン分画である Lensculinaris agglutinin-reactive fraction of alpha-fetoprotein (AFP-L3分画)と protein induced by vitamin K absence or antagonist-II (PIVKA-II)がある. これら3者には相関がなく相補的な関係にあるため同時測定により診断能は向上するが, 現在保険診療上では同一月に2つ以上の算定は認められていない.

- (1) AFP: 健常成人の基準値は20 ng/ml以下である. 急性・慢性肝疾患や妊婦でも上昇を認め, 特異度は50%程度である. 第16回全国調査⁵⁾によると15 ng/mlをカットオフ値とした陽性率は65.5%であった. 解剖学的進展とともに陽性率は上昇する. 高分化型肝細胞癌での陽性率は30~40%と低い^{11,12)}. カットオフ値を20 ng/mlとした場合, 慢性肝炎や肝硬変でしばしば非特異的上昇を認めるため鑑別が問題となる. 慢性肝疾患における上昇は200 ng/ml以下が大半であるため, カットオフ値を200 ng/mlに設定すると特異度は95%程度に改善するが, 陽性率28.8%に低下する.
- (2) AFP-L3分画: AFPの特異度向上を目的として青柳¹³⁾により見出されたレンズマメレクチン親和性のAFP分画である. この分画は二分岐複合型糖鎖の還元末端側のN-アセチルグルコサミンに α 1-6のフコースが結合したフコシル化AFP分画に相当する. 10%あるいは15%以上を陽性とする事が多い. AFP濃度が50 ng/ml以下では再現性が充分

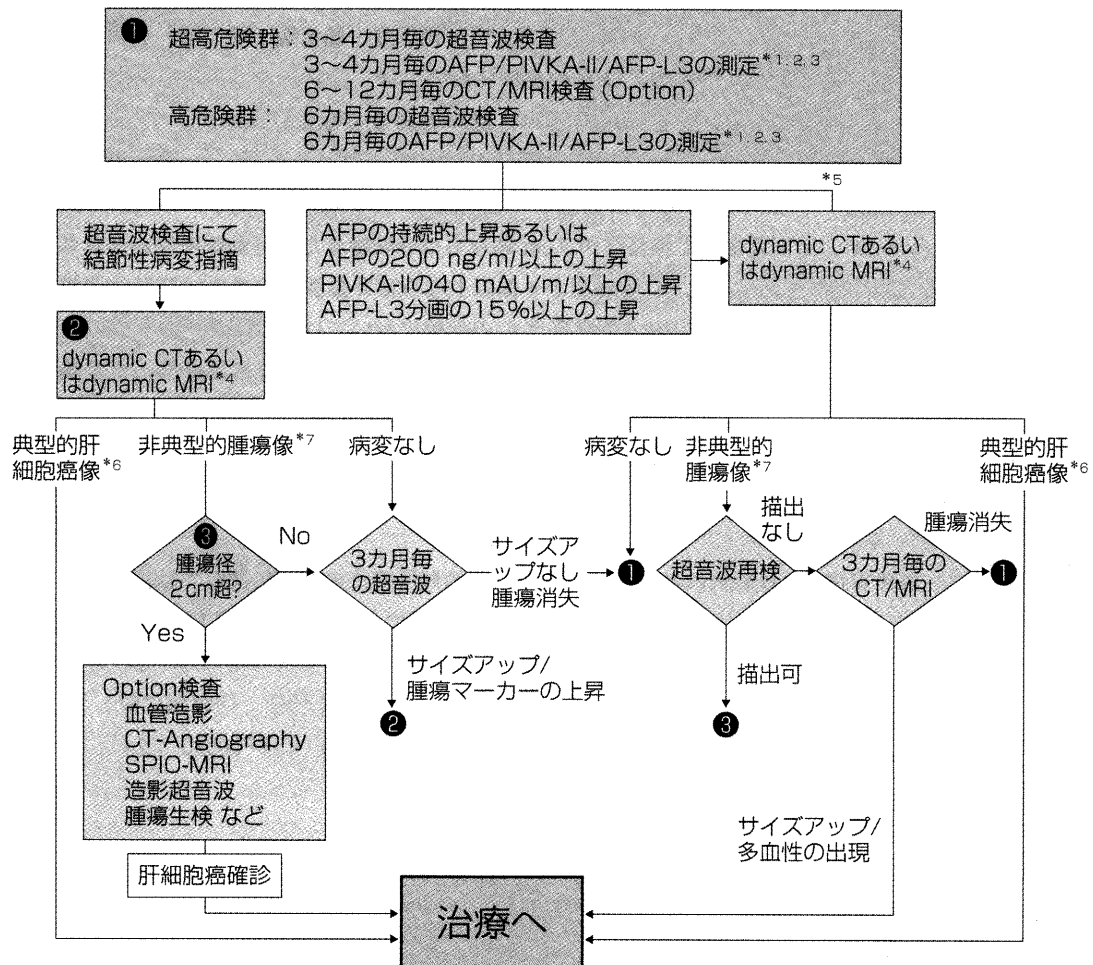


図1 肝細胞癌サーベイランスのアルゴリズム

- *1 現行の健康保険では、腫瘍マーカーは、毎月1種類しか測定できない。
- *2 AFP-L3分画は、肝細胞癌の病名がついていないと測定できない。
- *3 AFPが10 ng/ml以下の場合、AFP-L3分画は測定できない。
- *4 腎機能障害がある場合、ヨード造影剤アレルギーが疑われる場合、dynamic MRIが推奨される。
- *5 定期的なCT/MRI検査として
- *6 動脈相で高吸収域として描出され、静脈相で相対的に低吸収域となるもの。
- *7 胆管細胞癌や転移性肝癌など他の悪性腫瘍が疑われる場合は、各々の精査に進む。

でない。重症肝炎や転移性肝癌で上昇することはあるが、AFP-L3分画は肝細胞癌に特異性が高い。新潟大学の報告¹⁴⁾ではカットオフ値を15 ng/mlに設定すると陽性率65%，特異度96%，正診率74%であった。高分化型肝細胞癌ではほとんど上昇しない。AFP濃度とフコシル化率には相関がなく、互いに独立した因子である¹⁵⁾。L3分画は予後規定因子であり、カットオフ値を18%とした検討で、陽性例は陰性例に対して有意に生存率が低く、stage Iを除く各stage内で陽性例は陰性例に対して有意に生存率が低かったと報告されている¹⁶⁾。AFPが解剖学的進展度に近いパターンをとるのに対し、L3分画はstageと有意な相関は示さず、腫瘍の悪性度を表現

している。

- (3) PIVKA-II：des- γ -carboxy prothrombin (DCP)とも呼ばれる。vitamin K欠乏により産生される凝固活性のない異常プロトロンビンである。AFPと異なり慢性肝炎や肝硬変での偽陽性が少なく特異性が高い。ワーファリン内服、セフェム系抗生物質、vitamin K欠乏をきたすアルコール性肝硬変や閉塞性黄疸で偽陽性がみられる。1997年より40 mAU/mlをカットオフ値とする高感度測定系が導入され、陽性率の向上が得られた。陽性率は50～60%，特異度は90～98%，正診率は70～75%である^{5, 17, 18)}。AFPとの間に相関関係は認めない。陽性例の特徴は、男性に多く、腫瘍径が大きく、門脈浸潤発生率が高

いことである¹⁹⁾。陽性例へのvitamin K₂投与は癌の有無にかかわらずPIVKA-IIの減少あるいは正常化をきたし腫瘍マーカーとして機能しなくなるため注意を要する。

II. 画像診断

画像診断のモダリティーは年々進歩している。外来レベルではまず超音波が用いられ、CTあるいはMRIを加えると多血性の肝細胞癌はほとんど診断可能である。非典型例、高分化型肝細胞癌の診断と進行度の確定には血管造影および動注CTが必要である。それでも診断が確定しない場合には生検による組織診断が行なわれる。

(1) 超音波検査

低侵襲性と簡便性に優れ、1 cm以下の病変も検出可能である。ハーモニクイメージング²⁰⁾の導入により感度が向上した。加えてドプラー検査や造影超音波による血流診断も可能であるため、スクリーニングから精査、治療応用まで広く用いられる。欠点は任意断面での観察の客観性不足、術者の技術による診断精度のばらつき、腸管や肺の空気による死角などである。

A) Bモード法：結節型の進行肝細胞癌の典型的所見は、haloと呼ばれる辺縁低エコー帯（被膜を反映する）と、モザイクパターンと呼ばれる内部が異なるエコーレベルによりいくつかの部分に分けられる像（nodule in noduleとも呼ばれる）である（図2）。高分化型肝細胞癌は脂肪化を反映して高エコーを示すことが多い。

B) ドプラー検査²¹⁾：造影剤を用いず簡易に血流の質や方向を検出できる。パルスドプラー法に加えてカラードプラー法が応用され、さらにパワードプラー法が開発されて血流評価能が向上した。多血性肝細胞癌での特徴は腫瘍辺縁部を取り囲み腫瘍内に流入するバスケットパターンと腫瘍内の豊富な拍動性血流シグナルである。高分化型肝細胞癌ではほとんど血流シグナルは検出されない。

C) 造影超音波検査

i) CO₂動注造影超音波（US-angiography, アンジオエコー）：CO₂、生理的食塩水、血液を混和して作製した炭酸ガスの微小気泡を含む液体を肝動脈に注入して超音波で動脈血流を判定する²²⁾。血管造影時に施行されるため簡便性に欠けるが血流の検出能は鋭敏で全肝の観察もできる。動脈門脈短絡（A-P shunt）での偽陽性を呈さないで鑑別に有用である。

ii) 経静脈的造影超音波：造影剤を静注して腫瘍の血流動態を観察する方法である²³⁾。造影剤は99.9%ガラクトースと0.1%パルミチン酸の混合

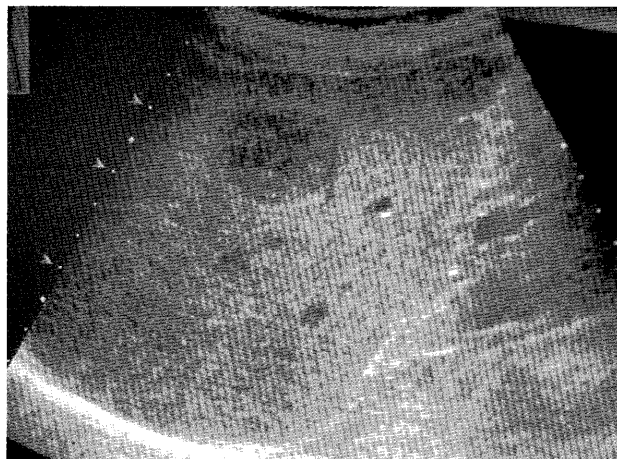


図2 肝細胞癌の超音波像
haloとモザイクパターンを認める。

物を注射用水で調整したもので安全性は高い。造影剤に含まれる微小気泡の超音波による崩壊を信号として映像化する。多血性肝細胞癌では最初の30秒程度までのearly vascular phaseで腫瘍に流入する動脈枝や腫瘍内の血流を認め、次の90秒程度までのlate vascular phaseで腫瘍濃染を認める。数分後のpost vascular phaseでは腫瘍が欠損部として観察される。質的診断、治療効果判定、穿刺治療の際の再発部位同定などに有用で、造影剤アレルギーや腎障害でCTやMRIが施行できない症例でも可能である。外来でも施行でき診断精度も高いが、特殊な装置を要すること、単一断面での検査であり全肝の観察ができないという欠点がある。

(2) CT

CTは超音波に比べ客観性、再現性が高く、死角もないなどの利点を有する。高速らせんCT（helical scan, spiral scan）の普及により短時間の呼吸停止で全肝の各相撮影が可能になり、さらに近年多検出器を備えたマルチスライスCT（multidetector row CT, MDCT）が開発され高精細、検査時間の短縮、容易で精密な3D画像作製などが実現し肝細胞癌診断におけるCTの役割は重要なものになっている。欠点はX線被曝と、造影剤によるアレルギーや腎障害である。

(A) 造影剤急速静注下CT（ダイナミックCT）

単純撮影の後に造影剤を急速に静注して、早期相（動脈優位）、後期相（門脈優位）、平衡相を撮影することにより腫瘍の存在診断と血流診断（質的診断）が可能である²⁴⁾。多血性肝細胞癌では単純で低吸収～等吸収、早期相で増強効果を認め、後期および平衡相では周囲肝より低吸収というパターンを呈する。断層像で多相観察でき

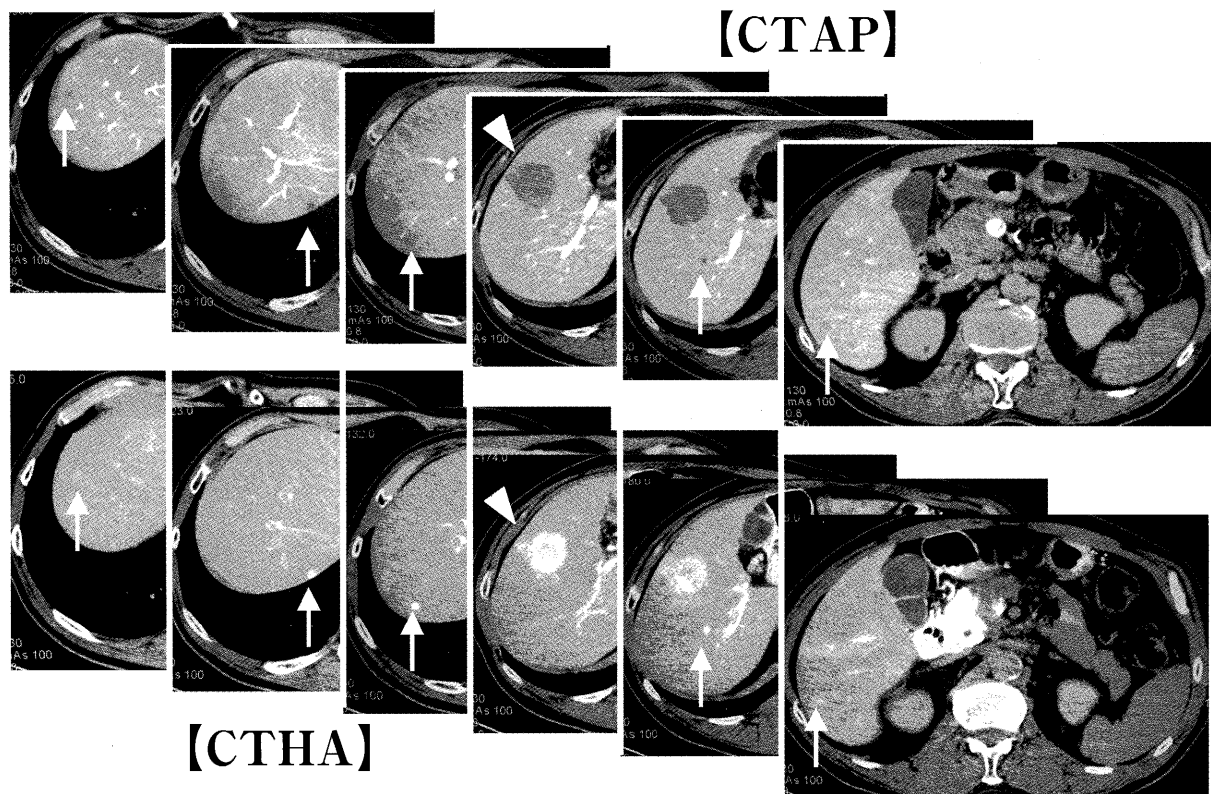


図3 肝細胞癌の動注CT所見

63歳男性。超音波，経静脈的CTで単発の肝細胞癌と診断されていたが，CTAPとCTHAにて主腫瘍（矢頭）の外に5つ的小肝内転移（矢印）が確認された。当初切除や局所療法の方針であったが，この結果から治療はTAEに変更された。

るため，投影像である血管造影より有利である。

(B) 動注CT (CTAP, CTHA)

血管造影とCTを組み合わせ，肝動脈血流と門脈血流を評価する方法である。

i) 門脈造影下CT (CT during arterial portography, CTAP)：上腸間膜動脈または脾動脈にカテーテルを留置し，造影剤を注入して肝実質が門脈血流のみで造影された状態で全肝をスライスする方法で，門脈血流を有さない病変が低吸収域 (perfusion defect) として陰性造影される。微小な肝内転移も検出でき，門脈腫瘍塞栓例では血流欠損域を正確に把握できるなどの利点があるが，転移性肝癌や嚢胞，A-P shuntなども欠損となるため単独での質的診断は困難である。

ii) 肝動脈造影下CT (CT hepatic arteriography, CTHA)：肝動脈に造影剤を注入して肝実質が肝動脈血流のみで造影された状態で全肝をスライスする。病変の動脈血流の詳細な評価と病変の検出能に優れる。

動注CTの利点の一つは，腫瘍の存在診断における精度で，径5 mm未満の肝内転移も検出可能なため進行度確定や治療法選択におけるgold standardになっている(図3)。もう一つの利点は，門脈血流と動脈血流を別々に評価できることから，門脈血流を有する再生結節や腺

腫様過形成，門脈・動脈血流がともに低下した段階の高分化型肝癌など，病理診断に匹敵する鑑別診断能を有することである(図4)²⁵⁾。欠点としては偽陽性の問題があり，胆嚢周囲などにみられるほか，特に微小なA-P shuntが多発しやすい肝硬変ではしばしば腫瘍とA-P shuntの鑑別に苦慮する。また，動注の侵襲性，血管造影室からCT室への移送の煩雑さも有する。

(3) MRI

MRIはCTに比し被曝がなく，前額断や矢状断画像も得られるなど有利であるが，検査時間が長く，多くの施設でCTに比べ予約待ちの期間が長いことが欠点になっている。

典型的な肝細胞癌ではT1強調画像で低信号，T2強調画像で高信号を呈することが多いがCT同様診断には造影が必要である。

A) ダイナミックMRI：ガドリニウム (Gd-DTPA) を造影剤として用いる。腫瘍検出能はダイナミックCTより優れる²⁶⁾。多血性肝細胞癌ではCTと同様に早期相高信号，後期相および平衡相で低信号を呈する (T1強調画像) (図5)。TACE後の効果判定ではリピオドールによるアーチファクトがないためCTより有利である。

B) MRI-SPIO：超常磁性酸化鉄 (superparamagnetic

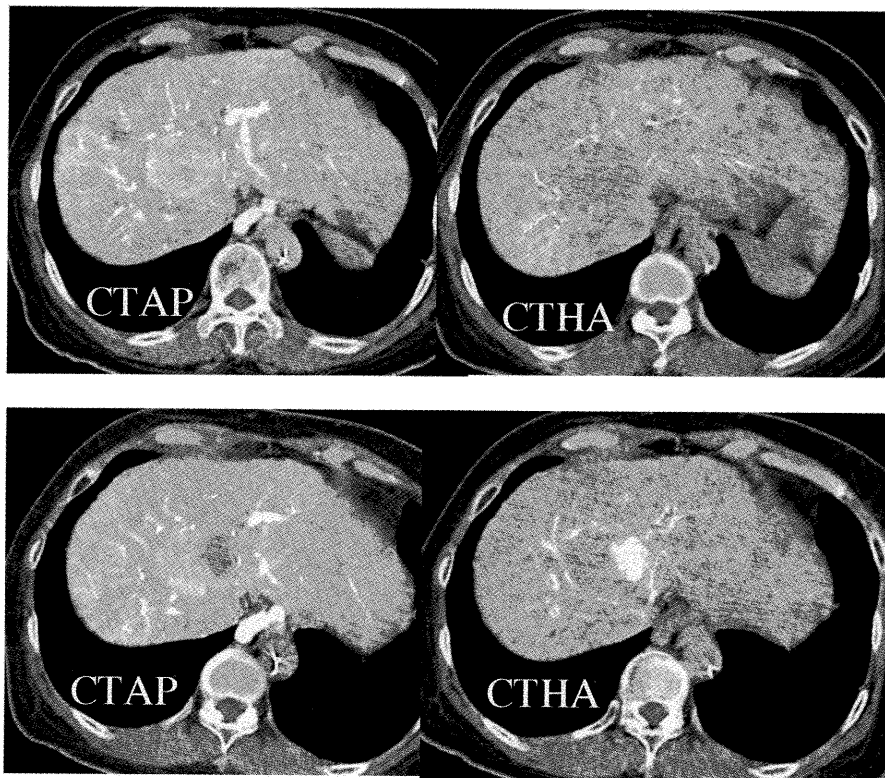


図4 動注CTによる肝腫瘍の質的診断

S4～8に4 cm大の腫瘍を指摘されたB型肝硬変の58歳女性。

上段：腫瘍はCTAPで周囲より高吸収域，CTHAで周囲より低吸収域を呈し，門脈血流増加，動脈血流低下から癌は否定され，大型腺腫様過形成と診断した。

下段：約1年後，過形成結節の内部に門脈血流が欠損し動脈血流の増加した進行肝細胞癌の出現を認めた。

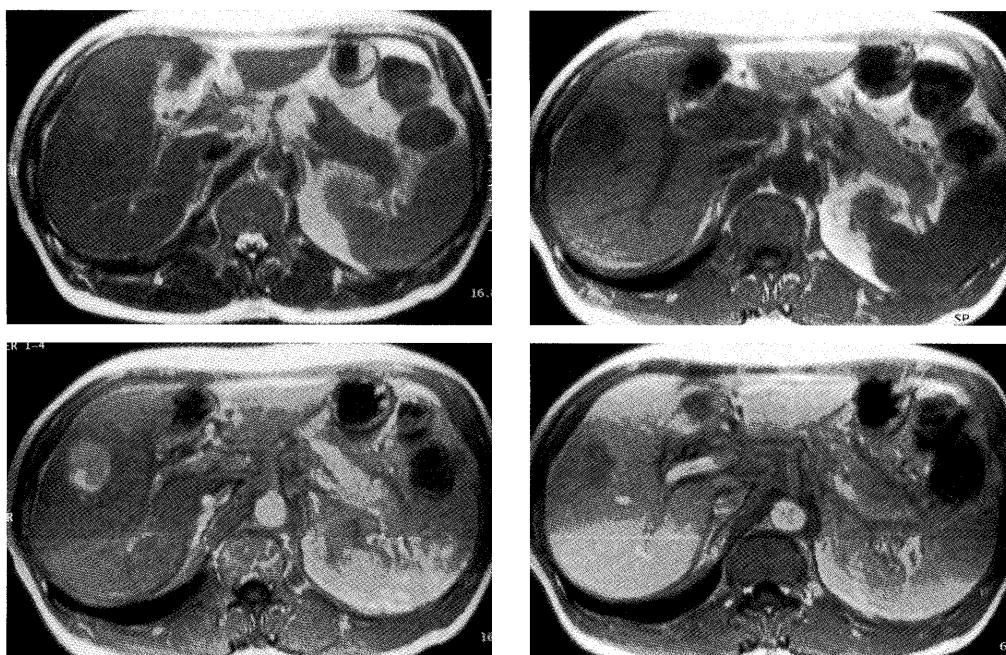


図5 ダイナミックMRI

A：T2強調画像 B：T1強調画像，ガドリニウム製剤静注後，肝細胞癌は造影早期相（C）で高信号を呈し，後期相（D）で造影剤のwash outを認める。



図6 MRI-SPIO

図4と同症例（大型腺腫様過形成）．超常磁性酸化鉄製剤投与後，腫瘍は癌のパターンと異なり周囲肝組織よりもさらに低信号を呈し，Kupffer細胞が密に存在することが示される．

iron oxide；SPIO）製剤を用いた造影MRI法である．通常T2*あるいはT2強調像を用いる．SPIO造影剤は静脈内に投与されると約80%が肝類洞壁細胞に存在するKupffer細胞に貪食され，肝の信号強度を低下させるが，Kupffer細胞を持たない悪性腫瘍は信号低下が起らず，コントラストが向上する．初期の高分化型肝癌，腺腫様過形成，A-P shuntなどKupffer細胞の存在する病変では陰性になるため鑑別に有用である（図6）²⁷⁾．

(4) 血管造影

CT・MRIとの比較で血管造影の検出感度が劣るとの報告やその侵襲性から肝細胞癌診断における血管造影は重要性が低下し，診療ガイドラインでも「肝細胞癌診断のためには血管造影は勧められない」とされている．現在肝細胞癌に対する血管造影の意義は併施される動注CT，CO₂動注造影超音波と治療応用（IVR）に重点が置かれている．

血管造影はコンピュータ演算処理を用いたdigital subtraction angiography（DSA）が主流である．濃度分解能に優れ，造影時にリアルタイムで画像が得られる．多血性肝細胞癌の典型的所見は動脈相における血管増生と静脈相における腫瘍濃染である（図7）．投影像のため背腹方向の立体的把握が困難である．初期の高分化型肝細胞癌などの乏血性腫瘍はとらえられない．

Ⅲ. 生検診断と病理

生検はほとんど超音波ガイド下に細径針で施行される．侵襲性や播種の危険から，腫瘍マーカーと画像診断で診断できない場合が適応となる．したがって2 cm以下の乏血性腫瘍が対象とされることが多く，病理学的には高分化型肝細胞癌と境界病変がほとんどである．高分

化型肝細胞癌の病理所見の特徴は，不規則な細索状配列，核胞体比増大を伴う細胞の小型化と細胞密度の増大，染色性の増強，腺房様および偽腺管構造，脂肪化である¹⁾が，細径針による微小な検体ではしばしば診断は困難である．類似病変としては腺腫様過形成，異型腺腫様過形成，大再生結節などがある．生検診断の問題点は，(1)腫瘍が採取されていない可能性(2)分化度の異なる部分が混在している場合全体像がとらえられない(3)腫瘍部と非腫瘍部が採取されていないと診断が困難，などである．

層別化・予後病期分類

予後病期分類としてCancer of the Liver Italian Program（CLIP）score²⁸⁾が知られている．CLIPスコアはChild-Pugh stage，腫瘍形態，AFP，門脈腫瘍塞栓の有無の4項目からなるスコアリングシステムで，スコア0～6の7段階に症例を層別化するものである（表1）．これに対して本邦から新たな層別化法としてJapan Integrated Staging（JIS）scoreが提唱された²⁹⁾．JISスコアは日本肝癌研究会のTMNステージ¹⁾とChild-Pugh stageから算出してスコア0～5の6段階に層別化するもので（表2），各スコア間の生存率に有意差を認め，より明確な層別化が実現されている（図8）．このようなスコア化は治療法間の成績比較，施設間比較などの客観的評価に有用である．

治 療

A. 予防と発がん抑制

HCVによる肝硬変からの発癌は年率5～7%ときわめて高率であり，その予防には肝炎の鎮静化が重要である．C型肝炎にインターフェロンを用いた場合，ウイルスの消失が得られれば当然発癌のリスクは激減するが，HCVが消失しなくてもトランスアミナーゼの正常化が得られれば発癌や治療後の再発が抑制される．インターフェロンの適応がない場合，グリチルリチン製剤静注やウルソデオキシコール酸内服などでトランスアミナーゼの鎮静化を図ることで発癌抑制効果が得られる．

B. 治療法

外科的治療（肝切除）と内科的治療に大別される．内科的治療は穿刺局所療法と肝動脈塞栓術（transcatheter arterial embolization, TAE）が重要である．各治療法は腫瘍の状態（径，局在，個数）と肝予備能から選択される．診療ガイドラインでは肝障害度，腫瘍数，腫瘍径の3因子を基に設定された治療アルゴリズムが呈示されている（図9）²⁾．基本的には，切除可能なら肝切除術（小さいものは局所療法も可），切除不能なら経皮的局所療

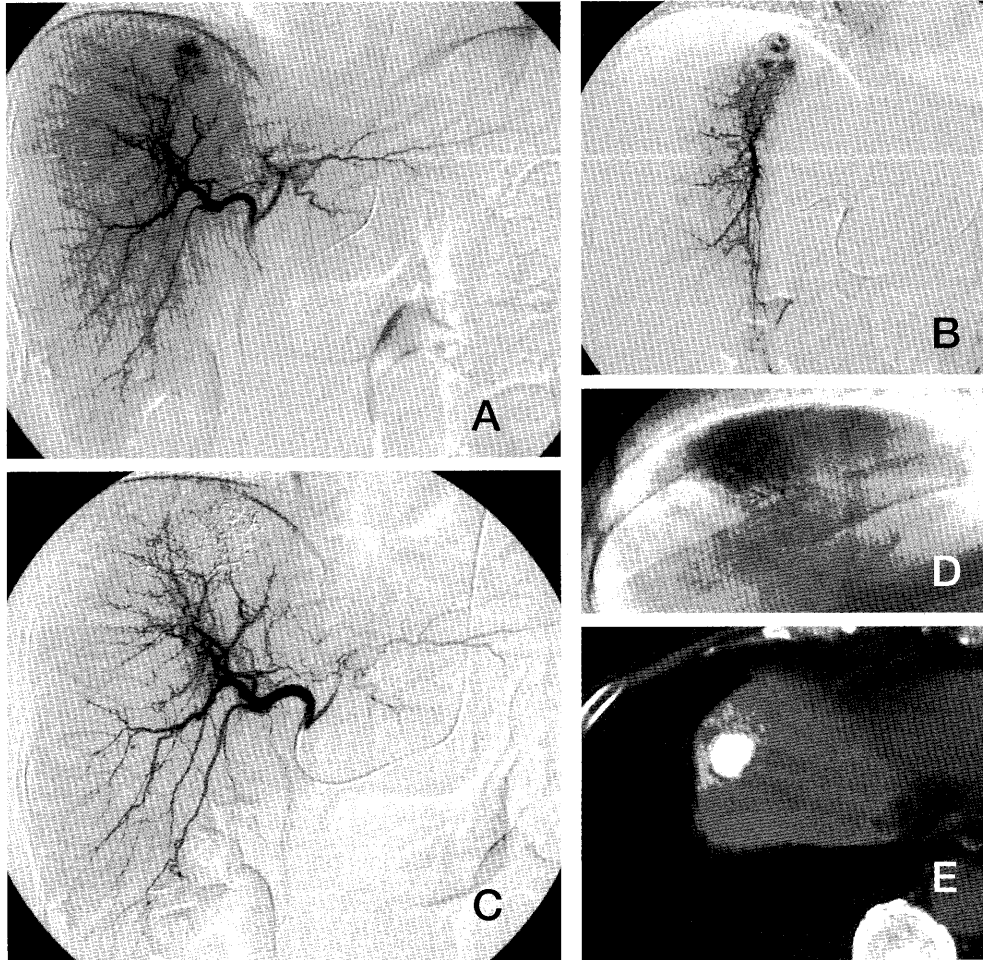


図7 肝細胞癌に対する亜区域動脈塞栓術 (62歳女性)

- A: 肝動脈造影で右横隔膜下に腫瘍濃染を認める。
- B: マイクロカテーテルによる超選択的造影。A8域の腫瘍濃染が描出され、さらに末梢からTACEを施行した。
- C: 治療後の肝動脈造影。腫瘍濃染は消失し非腫瘍部の血流は温存されている。
- D: 治療後単純X線像。腫瘍および周囲門脈枝にリピオドールの集積を認める。
- E: リピオドール-CT。腫瘍に100%のリピオドール集積を認め、周囲にもリピオドールが集積している。

表1 CLIP score

項目	スコア		
	0	1	2
Child-Pugh ステージ	A	B	C
腫瘍形態	単発と腫瘍体積 ≤ 50%	多発と腫瘍体積 ≤ 50%	塊状型あるいは腫瘍体積 > 50%
AFP (ng/ml)	< 400	≥ 400	
門脈内腫瘍塞栓	なし	あり	

表2 JIS score

項目	スコア			
	0	1	2	3
Child-Pugh ステージ	A	B	C	
日本肝癌研究会TMN分類	I	II	III	IV

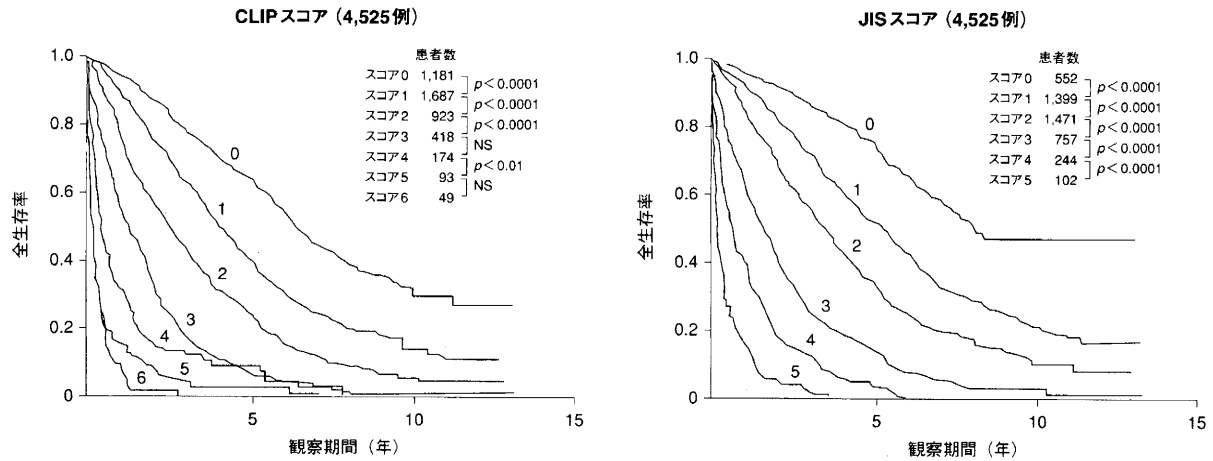


図8 CLIPスコア, JISスコア別の生存率曲線の比較²⁹⁾
 JISスコアではすべてのスコア間で生存率に有意差がみられ, 良好に層別化されている.

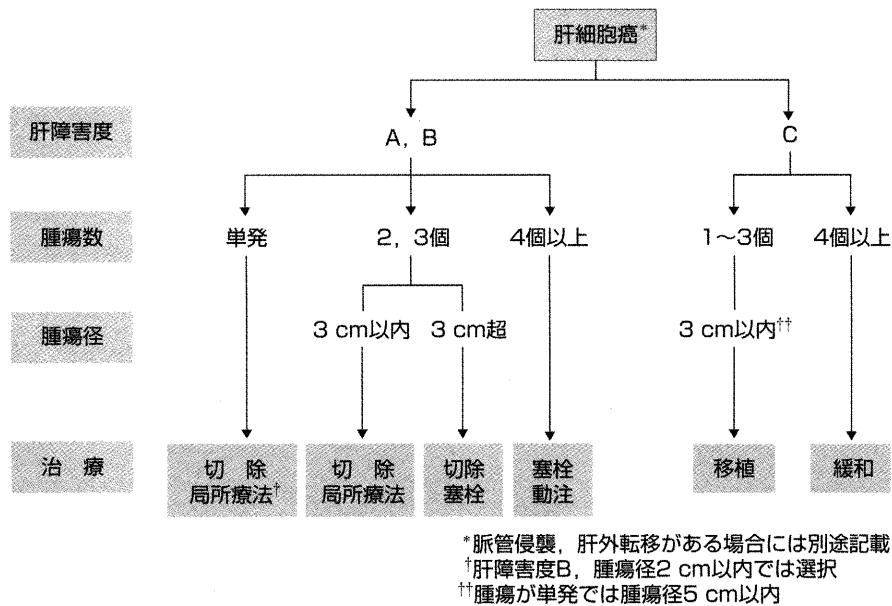


図9 肝細胞癌治療アルゴリズム

法 (+ 肝動脈塞栓術), 切除も局所療法も適応がないものは肝動脈塞栓術あるいは動注化学療法, 肝不全など積極的治療で予後改善が望めない場合は緩和治療, という考え方である.

I. 外科的治療

(1) 肝切除術

侵襲は大きいのが切除範囲内の腫瘍を確実に除去できる点で最も根治的な治療法である. 第16回全国調査⁵⁾での切除率は27%で, 手術死亡率は0.9%と低く, 1990年~2001年の12年間の全切除例の3, 5, 10年生存率は70.5%, 54.6%, 28.9であった. 詳細は別稿を参照されたい.

(2) 肝移植

近年肝細胞癌に対する肝移植の有効性が評価され, 適応は拡大している. 脳死肝移植に期待できない現状では生体肝移植が主体であるが, エビデンスは充分でなく適応の確立が望まれる. 移植についても詳細は別稿を参照されたい.

II. 内科的治療

(1) 穿刺局所療法

肝外から腫瘍を穿刺して温度差または薬物注入により壊死させる方法である. 主に経皮的に超音波ガイド下に施行されるが, CTガイド下, 開腹下や腹腔鏡下でも施行される.

A. ラジオ波焼灼療法 (Radiofrequency Ablation,

RFA)：電極を肝細胞癌に刺入し、電極周囲を450 KHzのラジオ波により誘電加熱して癌を壊死させる方法である。本邦では1999年頃に導入された新しい治療法である³⁰⁾。1回の焼灼で約3 cmの範囲を確実に壊死させることができ、経皮的マイクロ波凝固療法より壊死範囲が大きく、経皮的エタノール注入療法より確実な壊死範囲が得られることから急速に普及し、局所療法の主流になっている。適応は原則として径3 cm以内3個以下で、門脈腫瘍塞栓、肝外転移、高度出血傾向、コントロール不能の腹水がないことである。合併症として隣接臓器(胆道、大腸、心)の熱傷、肝膿瘍、腹腔内出血などがある。

B. 経皮的エタノール注入療法 (PEI, PEIT)：経皮的局所療法として最初に導入された。超音波ガイド下に穿刺針を腫瘍に刺入して無水エタノールを注入して壊死させる方法である。一般的な適応は径3 cm以内、3個以下である。第16回の全国集計ではPEIで治療された肝細胞癌の1, 3, 5, 10年生存率は92.4%, 65.5%, 42.2%, 14.3%であった⁵⁾。エタノール以外の物質を注入する方法として、経皮的酢酸注入療法や経皮的熱湯注入療法がある。

C. 経皮的マイクロ波凝固療法 (PMCT)：電極を超音波ガイド下に腫瘍に刺入し、電子レンジと同じ原理で熱を発生させて壊死させる方法である³¹⁾。壊死範囲が1.5 cmと小さく、その後登場したRFAが主流となっている。

(2) カテーテル療法

肝動脈に挿入したカテーテルを介して施行される血管内治療で、肝動脈塞栓術と動注化学療法に大別される。

A. 肝動脈塞栓術

肝の二重血行支配を背景として、肝細胞癌の栄養動脈である肝動脈枝の塞栓により腫瘍を虚血・壊死に陥らせ、かつ非腫瘍部は門脈血流により壊死を免れる、という理論を基にした治療法である。現在は腫瘍血管に集積する性質のある油性造影剤リピオドールと抗癌剤のエマルジョンを動注後にゼラチンスポンジで塞栓する手技、すなわち肝動脈化学塞栓術 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE) が標準である。さらに、担瘤亜区域動脈枝またはより末梢にマイクロカテーテルを進め、リピオドールを担瘤門脈分枝まで流入させ、腫瘍周囲組織も含めて壊死させる亜区域動脈塞栓術 (segmentalまたはsubsegmental Lp-TAE, 図7)³²⁾ は高い抗腫瘍効果と非腫瘍部温存を実現できるため可及的に本法で施行すべきである。

禁忌は肝不全 (肝障害度C, 特に総ビリルビン3 mg/dl以上)、門脈本幹または1次分枝閉塞例、肝外胆

管切除術後 (胆管壊死、肝膿瘍をきたしやすい) である。

TACEは周囲も含め腫瘍にリピオドールが欠損なく貯留する場合は完全壊死が期待できるが、切除やRFAに比べ根治性に劣る。腫瘍の個数や径は制約とならないこともあり、切除や局所療法の適応のない進行例に対する姑息的治療という位置付けになっている。第16回全国集計⁵⁾では、1, 3, 5年生存率は76.8%, 42.5%, 23.5%であった。塊状型やびまん型、腫瘍の全肝多発、門脈浸潤例は効果が劣る。

(B) 動注化学療法

TAE不能例や無効例、すなわち全肝に腫瘍が多発している場合、門脈腫瘍塞栓例、TAE無効例が主な対象である。問題点は全身化学療法に対する優位性や標準的薬剤選択にエビデンスが不足していることである。薬剤はCCDPと5FUの併用 (FP) が最も多く用いられている。近年インターフェロン併用5FU動注療法の良好な成績が報告されている³³⁾。

リザーバー動注は、動注カテーテルを留置してリザーバーポートに接続して皮下に埋め込み、繰り返し治療する方法であり、通院でも動注が可能である³⁴⁾。肝動脈閉塞を防ぐためにカテーテルを胃十二指腸動脈に留置して側孔から肝動脈に薬剤を投与する手技、寄生動脈として機能しうる下横隔動脈の塞栓、右胃動脈や胃十二指腸動脈の塞栓など精密なIVR手技が要求される。

血管造影時に1回抗癌剤溶液を動注する、ワンショット動注は効果に乏しいが、肝細胞癌に保険適応を取得した動注用高濃度シスプラチン製剤が2004年に発売され、臨床試験の良好な成績 (奏功率32.6%) から注目されている。

(3) ビタミンK

PIVKA-II (DCP) 高値例は門脈浸潤発生が多く¹⁹⁾、予後不良である。PIVKA-IIはビタミンKと強い関連があり、ビタミンKはPIVKA-II陽性肝細胞癌治療後の投与で門脈浸潤発生を抑制し、生命予後を改善した³⁵⁾。

(4) 非環式レチノイド

レチノイド (ビタミンAとその類縁化合物の総称) は分化誘導、増殖抑制、アポトーシス誘導作用を有する。肝細胞癌では、初発肝癌の根治的治療後の再発を抑制した³⁶⁾。機序として、初発肝癌が発生した時点で多中心性に存在する潜在病変 (malignant clone) のクローンをレチノイドが排除すると考えられている。

(5) その他

放射線照射は肝機能への影響や効果の点から肝細胞癌には適さず、門脈腫瘍塞栓や骨転移に対して用いられる。重粒子線、陽子線も有用であるが施設が限られている。

文 献

- 1) 日本肝癌研究会編：原発性肝癌取扱い規約第4版，金原出版，東京，2001.
- 2) 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，科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン2005年度版 金原出版株式会社.
- 3) 厚生労働省大臣官房統計情報部編：平成13年人口動態統計，2001.
- 4) 田中純子，吉澤浩司：肝炎・肝がん対策 癌と化学療法31，6864-870，2004.
- 5) 日本肝癌研究会：第16回全国原発性肝癌追跡調査報告(2000-2001)，日本肝癌研究会事務局，京都，2004.
- 6) 津熊秀明，田中英夫：C型肝炎の疫学.C型肝炎，林紀夫，清澤研道編.医学書院，東京，112-119，1996.
- 7) Tanaka H, Hiyama T, Okubo Y, et al. : Primary liver cancer incidence rates related to hepatitis-C virus infection : a correlational study in Osaka, Japan. *Cancer Causes and Control*, **5** : 61-65, 1994.
- 8) Kuper H, Tzonou A, Kaklamani E, et al. : Tobacco smoking, alcohol consumption and their interaction in the causation of hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer.*, **85** (4) : 498-502, 2000.
- 9) Gelatti U, Covolo L, Franceshini M, et al. : Coffee consumption reduces the risk of hepatocellular carcinoma independently of its aetiology : a case-control study. *J Hepatol.*, **42** (4) : 528-534, 2005.
- 10) Kurozawa Y, Ogimoto I, Shibata A, et al. : Coffee and risk of death from hepatocellular carcinoma in a large cohort study in Japan. *Br J Cancer.*, **93** (5) : 607-610, 2005.
- 11) Mita Y, Aoyagi Y, Yanagi M, et al. : The usefulness of determining des-gamma-carboxy prothrombin by sensitive enzyme immunoassay in the early diagnosis of patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer.*, **82** (9) : 1643-1648, 1998.
- 12) Okuda H, Nakanishi T, Takatsu K, et al. : Serum levels of des-gamma-carboxy prothrombin measured using the revised enzyme immunoassay kit with increased sensitivity in relation to clinicopathologic features of solitary hepatocellular carcinoma. *Cancer.*, **88** (3) : 544-549, 2000.
- 13) Aoyagi Y, Suzuki Y, Isemura M, et al. : Differential reactivity of alpha-fetoprotein with lectins and evaluation of its usefulness in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Gann* : **75** (9) : 809-815, 1984.
- 14) 青柳 豊： α -fetoprotein (AFP) L3分画. 日医雑誌, **131** (5) : 607-610, 2004.
- 15) Aoyagi Y, Suzuki Y, Isemura M, et al. : The fucosylation index of alpha-fetoprotein and its usefulness in the early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Cancer.*, **15** ; **61** (4) : 769-774, 1988.
- 16) Aoyagi Y, Isokawa O, Suda T, et al. : The fucosylation index of alpha-fetoprotein as a possible prognostic indicator for patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer.*, **83** (10) : 2076-2082, 1998.
- 17) Okuda H, Nakanishi T, Takatsu K, et al. : Measurement of serum levels of des-gamma-carboxy prothrombin in patients with hepatocellular carcinoma by a revised enzyme immunoassay kit with increased sensitivity. *Cancer.*, **85** (4) : 812-818, 1999.
- 18) 鈴木 宏，赤羽賢浩，田中正俊，他：PIVKA-II測定キットED-036の臨床評価. 肝・胆・膵, **33** (6) : 1069-1076, 1996.
- 19) Koike Y, Shiratori Y, Sato S, et al. : Des-gamma-carboxy prothrombin as a useful predisposing factor for the development of portal venous invasion in patients with hepatocellular carcinoma : a prospective analysis of 227 patients. *Cancer.*, **91** (3) : 561-569, 2001.
- 20) Tanaka S, Oshikawa O, Sasaki T, et al. : Evaluation of tissue harmonic imaging for the diagnosis of focal liver lesions. *Ultrasound Med. Biol.*, **26** : 183-187, 2000.
- 21) Tanaka S, Kitamura T, Fujita M, et al. : Small hepatocellular carcinoma : differentiation from adenomatous hyperplastic nodule with color Doppler flow imaging. *Radiology.*, **182** (1) : 161-165, 1992.
- 22) Kudo M, Tomita S, Tochio H, et al. : Sonography with intraarterial infusion of carbon dioxide microbubbles (sonographic angiography) : value in differential diagnosis of hepatic tumors. *AJR.*, **158** (1) : 65-74, 1992.
- 23) 松井 修，工藤正俊：消化器疾患の造影エコー. 南山堂，2003.
- 24) Lim JH, Kim CK, Lee WJ, et al. : Detection of hepatocellular carcinomas and dysplastic nodules in cirrhotic livers : accuracy of helical CT in transplant patients. *AJR.*, **175** (3) : 693-698, 2000.
- 25) Hayashi M, Matsui O, Ueda K, et al. : Progression to hypervascular hepatocellular carcinoma : correlation with intranodular blood supply evaluated with CT during intraarterial injection of contrast material. *Radiology.*, **225** (1) : 143-149, 2002.
- 26) Rode A, Bancel B, Douek P, et al. : Small nodule detec-

- tion in cirrhotic livers : evaluation with US, spiral CT, and MRI and correlation with pathologic examination of explanted liver. *J Comput Assist Tomogr.*, **25**(3) : 327-336, 2001.
- 27) Imai Y, Murakami T, Yoshida S, et al. : Superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance images of hepatocellular carcinoma : correlation with histological grading. *Hepatology.*, **32**(2) : 205-212, 2000.
- 28) THE CANCER OF THE LIVER ITALIAN PROGRAM (CLIP) INVESTIGATORS : A new prognostic system for hepatocellular carcinoma : a retrospective study of 435 patients : the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology.* **28**(3) : 751-755, 1998.
- 29) Kudo M, Chung H, Haji S, et al. : Validation of a new prognostic staging system for hepatocellular carcinoma : the JIS score compared with the CLIP score. *Hepatology.*, **40**(6) : 1396-1405, 2004.
- 30) 椎名秀一朗, 寺谷卓馬, 小尾俊太郎, 他 : Cool-tip型電極を用いた経皮的ラジオ波焼灼療法による肝細胞癌の治療. *肝臓*, **41** : 24-30, 2000.
- 31) Seki T, Wakabayashi M, Nakagawa T, et al. : Ultrasonically guided percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinoma. *Cancer.*, **74**(3) : 817-825, 1994.
- 32) Matui O, Kadoya M, Yoshikawa J, et al. : Segmental transcatheter arterial embolization for small hepatocellular carcinomas : Local therapeutic effect and 5-year survival rate. *Cancer Chemother Pharmacol.*, **33** : 543-549, 1993.
- 33) Sakon M, Nagano H, Dono K, et al. : Combined intraarterial 5-fluorouracil and subcutaneous interferon-alpha therapy for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in the major portal branches. *Cancer.*, **15** ; **94**(2) : 435-442, 2002.
- 34) 荒井保明 : 動注用カテーテル留置. 腹部血管造影ハンドブック (大友邦編集). 中外医学社, 東京, 158-168, 1999.
- 35) 小池幸宏, 白鳥康史, 椎名秀一朗, 他 : VitaminK2投与による肝癌患者の予後改善. *Acta Hepatologica Japonica*, **45**(Suppl 1) : A31, 2004.
- 36) Muto Y, Moriwaki H, Shiratori Y. : Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid in patients with hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.*, **340**(13) : 1046-1047, 1999.