肝癌診療ガイドライン

小林 功幸^{a*}, 中村 進一郎^a, 大西 秀樹^a, 歳森 淳一^a, 桑木 健志^a,
萩原 宏明^a, 三宅 康広^a, 白羽 英則^a, 能祖 一裕^a, 八木 孝仁^b,
田中 紀章^b, 山本 和秀^a

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 ^a消化器・肝臓内科学, ^b消化器・腫瘍外科学

Evidence-based clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma

Yoshiyuki Kobayashi^{a*}, Shinichiro Nakamura^a, Hideki Ohnishi^a, Junichi Toshimori^a,
Kenji Kuwaki^a, Hiroaki Hagihara^a, Yasuhiro Miyake^a, Hidenori Shiraha^a,
Kazuhiro Nouse^a, Takahito Yagi^b, Noriaki Tanaka^b, Kazuhide Yamamoto^a

Departments of ^aGastroenterology and Hepatology, ^bGastroenterological Surgery, Transplant, and Surgical Oncology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

はじめに

肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma; HCC) は慢性肝炎, 肝硬変などの慢性肝疾患を背景として発症し, 肝を原発とする悪性腫瘍の約95%を占める。わが国の肝細胞癌の90%は肝炎ウイルス感染を成因とし, 背景肝病変の進行により肝癌の発癌率は上昇する。肝癌患者の約75%がC型肝炎ウイルス (HCV) 感染, 約15%がB型肝炎ウイルス (HBV) 感染が原因である。従って, これら高危険群患者のサーベイランスを行うことが重要である。

肝癌が他の癌種と大きく異なる点は, 肝癌患者の約80%が肝硬変を合併しているため, 肝予備能 (背景肝の障害度) が低下していることである。従って, 肝癌の治療方針を決定する際には, 肝癌の進展度 (腫瘍因子) と肝予備能のバランスを考慮して治療法を選択しなければならない。

2005年3月に厚生労働省診療ガイドライン支援事業によるわが国初の

「科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン¹⁾」が刊行された。その中ではEvidence Based Medicine (EBM) に基づいて, 「肝細胞癌サーベイランスアルゴリズム」と「肝細胞癌治療アルゴリズム」が提案され, 高いエビデンスレベルをもった推奨度の高い診断法および病態に応じた治療法が示されている。本項ではこのガイドラインに基づいた肝癌の診断法および治療法について概説する。

肝細胞癌サーベイランスアルゴリズム

ここでは2005年版の肝癌診療ガイドラインに沿って肝細胞癌のサーベイランスアルゴリズム (図1) について述べる。

1. 高危険群の設定

B型慢性肝炎, C型慢性肝炎, 肝硬変のいずれかが存在すれば肝細胞癌の高危険群といえる。そのなかでもB型肝炎硬変, C型肝炎硬変患者は, 超高危険群に属する。高危険群に男性, 高齢, アルコール多飲の因子が加わるとに発癌の危険性が増す。

2. サーベイランスの実際

サーベイランスの至適間隔に明確なエビデンスはない。ガイドライン

では, 一つの案として, 超高危険群に対しては, 3~4カ月に1回の超音波検査, 高危険群に対しては, 6カ月に1回の超音波検査を行うことを提案している。腫瘍マーカー検査については, エビデンスに従って2つ以上の腫瘍マーカーを測定することを推奨するが, 保険適応上, AFPとPIVKA-II, あるいはAFP-L3分画とPIVKA-IIを交互に測定することを提案している。なお, 平成20年4月1日より肝硬変, B型あるいはC型慢性肝炎患者について, AFPとPIVKA-IIを健康保険で同時に算定可能となった。超音波検査が困難な進んだ肝硬変症例, 肥満症例などでは, 外来医の判断で適宜 dynamic CTあるいは, dynamic MRI 検査を行う。

3. 超音波検査で結節性病変を指摘

超音波検査で結節性病変が新たに指摘された場合, dynamic CTあるいは, dynamic MRI を撮像し, 鑑別診断を行う。

4. Dynamic CT/MRI による診断

典型的肝細胞癌像とは, 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結節と定義される。それ以外の結節は, すべて非典型的であるが, 肝内胆管癌, 転

平成21年1月受理
*〒700-8558 岡山市鹿田町2-5-1
電話: 086-235-7218
FAX: 086-225-5991
E-mail: ykobaya@md.okayama-u.ac.jp

- *1 平成20年4月1日より HCC の診断確定目的であれば AFP と PIVKA-Ⅱ を健康保険で同時に算定可能。
- *2 AFP-L3 分画は、肝細胞癌の病名がついていないと算定できない。
- *3 AFP が10ng/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。

図1 肝細胞癌サーベイランスアルゴリズム

移性肝癌，その他の良性肝腫瘍などが積極的に疑われる場合，各々の精査を行う．ガイドラインには触れていないが，2008年より MRI 用の肝細胞特異性造影剤として Gd-EOB-DTPA（プリモビスト®）が登場し，高分化型肝細胞癌などの乏血性結節でも多くの場合肝細胞造影相で低信号を示し検出が可能となった．今後エビデンスの蓄積が期待さ

れる．

5. Dynamic CT/MRI で結節性病変を指摘

腫瘍マーカー高値のため，あるいはサーベイランス目的で行った dynamic CT/MRI 検査で非典型的腫瘍像が描出された場合，まず超音波検査の再検を行い，描出できた場合は，腫瘍径 2 cm を区切りとして経過観察を行う．超音波で描出できな

い場合，dynamic CT あるいは，dynamic MRI にて腫瘍径の経過観察を行う．

6. 腫瘍マーカーの上昇

AFP は，特異度が低いため，低すぎるカットオフ値は，positive predictable value（陽性的中率）を下げる．一方 AFP の持続的上昇は，癌の存在を強く示唆する．PIVKA-Ⅱ，

AFP-L3 分画については、それぞれ 40mAU/ml, 15% が最も効率がよい。よって、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、超音波検査で腫瘍が検出できなくても、dynamic CT あるいは dynamic MRI を撮像することを提案している。

7. 腫瘍径

腫瘍径 2 cm を一応の基準として、dynamic CT あるいは dynamic MRI で典型的肝細胞癌の画像を呈さず、さらに他の肝悪性腫瘍が否定的である場合、経過観察を行うことを提案している。

8. 腫瘍径の経過観察

腫瘍径の経過観察は、超音波で描出可能な場合は超音波で、dynamic CT あるいは dynamic MRI でのみ描出可能な場合は描出可能な検査で行う。検査間隔は、3 カ月を一応の

目安とし、腫瘍径に有意な増大傾向がみられた場合、治療の適応となる。

9. Option 検査

血管造影検査、血管造影下 CT、SPIO-MRI、造影超音波検査、肝腫瘍生検は、optional な検査として、精査目的に担当医の裁量で行う。

肝細胞癌治療アルゴリズム

肝細胞癌の病態に応じた治療法の選択基準として『幕内班アルゴリズム』が推奨されている（図 2）。このアルゴリズムは、肝障害度・腫瘍数・腫瘍径の 3 因子を基に推奨される治療法が設定されている。まず、原発性肝癌取り扱い規約（第 5 版）²⁾ で規定されている肝障害度（表 1）によって肝予備能を評価し、根治的な治療が可能か否かを決定する。

肝障害度 A または B と肝予備能が比較的良好な症例においては、1) 腫瘍が単発ならば腫瘍径にかかわらず肝切除が推奨され、ついで局

所療法が推奨される（ただし、肝障害度 B の症例で腫瘍径が 2 cm 以内ならば経皮的局所療法が選択される）。

2) 腫瘍数が 2 個または 3 個で腫瘍径が 3 cm 以内ならば肝切除または経皮的局所療法が推奨される。3) 同腫瘍数で腫瘍径が 3 cm 超ならば肝切除または肝動脈塞栓療法が推奨される。4) 腫瘍数が 4 個以上ならば肝動脈塞栓療法または肝動注化学療法が推奨される。

肝障害度 C の肝予備能が不良な症例においては、1) 腫瘍数が 3 個以下で腫瘍径が 3 cm 以内および腫瘍が単発で腫瘍径が 5 cm 以内、いわゆるミラノ基準を満たすならば肝移植が推奨される。2) 腫瘍数が 4 個以上ならば緩和ケアが推奨される。なお、脈管侵襲を有する肝障害度 A の症例では肝切除が、肝外転移を有する症例では化学療法が選択される場合がある。

*脈管侵襲、肝外転移がある場合には別途記載

†肝障害度 B、腫瘍径 2 cm 以内では選択

††腫瘍が単発では腫瘍径 5 cm 以内

図 2 肝細胞癌治療アルゴリズム

表1 肝障害度 (liver damage)

臨床所見，血液生化学検査所見により3度に分類する．各項目別に重症度を求め，そのうち2項目以上が該当した肝障害度をとる．

項目 \ 肝障害度	A	B	C
腹水	ない	治療効果あり	治療効果少ない
血清ビリルビン値 (mg/dl)	2.0未満	2.0-3.0	3.0超
血清アルブミン値 (g/dl)	3.5超	3.0-3.5	3.0未満
ICG R ₁₅ (%)	15未満	15-40	40超
プロトロンビン活性値 (%)	80超	50-80	50未満

2項目以上の項目に該当した肝障害度が2ヵ所に生じる場合には高い方の肝障害度をとる．たとえば，肝障害度Bが3項目，肝障害度Cが2項目の場合には肝障害度Cとする．

次に，推奨される各治療法を概説する．

1. 肝切除

肝切除は肝癌に対する最も根治的な治療法である．その手術適応は肝癌の進行度と肝予備能の総合評価によって決定される．肝予備能の評価は国際的分類として普及しているChild-Pugh分類が一般的であるが，本邦では術後死亡の予測因子であるICG 15分停滞率を細分化した幕内基準により切除許容範囲を決定している．第17回全国原発性肝癌追跡調査報告³⁾では，術死亡率は0.8%と低く，術前評価，手術手技，周術期管理の向上により，肝切除の安全性は著しく向上している．

2. 経皮的局所療法

経皮的局所療法は肝予備能を温存しながら同時に局所根治性の高い治療法であり，肝硬変合併肝癌が大半を占める本邦において広く普及してきた．本治療法としてはまずエタノール注入療法 (percutaneous ethanol injection therapy ; PEIT) が開発され，普及したが，その後，より根治性の高い熱凝固療法であるマイクロ波凝固療法 (microwave coagulation therapy ; MCT)，ラジオ波焼灼療法 (radiofrequency ablation therapy ; RFA) が開発されている．現在では

最も根治性の高いRFAが経皮的局所療法の第一選択となっている．

1) ラジオ波焼灼療法

RFAは主として超音波ガイド下に腫瘍内に電極を挿入し，ラジオ波と呼ばれる周波数500KHzの電磁波を通電することにより，腫瘍を熱凝固壊死させる治療法であり，1回の通電で直径約3cmの球形の範囲が焼灼される．本法は焼灼範囲の広さと高い局所根治性を持つと同時に肝予備能を温存した治療であることにより，切除不能の肝予備能低下例においても施行可能な治療法である．腫瘍の局在に関して厳密な制限はないが，肝門部病変，門脈・胆管に近接する病変，他臓器に近接する病変，尾状葉 (特にSpiegel葉) に存在する病変については慎重な選択が必要である．また，肝細胞癌は初回根治後も高率に繰り返し再発することより³⁾，肝予備能を比較的温存したラジオ波治療は再発肝癌に対しても有効な治療法である．さらに，侵襲度が低いことより入院期間が比較的短く，治療後における患者のQOLが高い．本邦では2004年4月に保険適用となっており，今後さらなる長期予後成績を評価していく必要がある．

3. 肝動脈化学塞栓療法

肝動脈塞栓療法 (transcatheter

arterial embolization ; TAE) は切除不能な肝癌に対してわが国で最も高頻度に施行される治療法である．栄養血管である肝動脈血流を遮断することより典型的な多血性肝細胞癌が治療適応となる．また，抗癌剤を併用することより，肝動脈化学塞栓療法 (transcatheter arterial chemo-embolization ; TACE) とも呼ばれている．動脈血流の豊富な多血性肝細胞癌のうち，肝切除・局所治療の適応とならない多発例，肝予備能不良例が良い適応である．一方，動脈血流の乏しい高分化型肝細胞癌，びまん型肝細胞癌は治療効果が期待できない．門脈本幹およびその一次分枝の閉塞例，肝不全症例は一般的な禁忌である．マイクロカテーテルを用いた区域・亜区域レベルのsegmental TACEが標準治療となっている．塞栓物質としては，抗癌剤と油性造影剤であるlipiodolの混合物 (エマルジョン) と多孔性ゼラチン粒 (ジェルパート®) を用いている．抗癌剤としてはエピルビシン，ドキソルビシン，マイトマイシンC，シスプラチンなどが用いられている．

4. 肝動注化学療法

肝動注化学療法 (hepatic arterial infusion chemotherapy ; HAIC) は肝癌の栄養血管である肝動脈に選択的に抗癌剤を頻回投与する治療法である．全身化学療法と比較し，比較的高い奏功率を有しており，患者のQOLを低下させることなく治療可能である．肝切除などの根治的治療法やTACEが無効である高度進行肝癌患者が治療の対象となる．具体的には①門脈腫瘍塞栓合併例，②びまん型肝癌，③両葉に多発する肝癌，④塊状型肝癌などである．禁忌としては，肝予備能不良例，汎血球減少，腎機能低下例などが挙げられる．治療の実際は，皮下埋め込み式リザーバー留置術を行う．カテーテル留置

に際しては、金属コイルを用いた血流改変術により肝動脈の一本化を行う。本邦で汎用されている肝動注化学療法のプロトコールは①CDDP 併用 5-FU (low dose FP) あるいは②IFN 併用 5-FU (FU arterial infusion and interferontherapy ; FAIT) のいずれかが多い。十分なエビデンスがなく、今後、本治療法の無作為化比較試験などによる有効性の検証が必要である。

5. 全身化学療法

2008年、multikinase inhibitor であるソラフェニブ⁴⁾が進行肝細胞癌の予後を改善することが明らかとなった。今後、脈管侵襲や肝外転移を有する高度進行肝癌症例に対する治療効果の評価やさらなる分子標的薬の開発が期待されている。

6. 肝移植

肝移植は欧米では肝癌の主たる治

療法であり、脳死肝移植が広く行われている。本邦ではドナーの不足により、2004年1月よりミラノ基準を満たした肝細胞癌を合併した非代償性肝硬変に対して生体肝移植が保険適応となっており、良好な治療成績が得られている。一方で、移植後肝炎の再発が問題となっており、B型肝炎ウイルスに対する予防的治療は確立しているが、C型肝炎ウイルスに対する治療法が模索されている。

おわりに

本ガイドラインは高いエビデンスレベルをもった推奨度の高い診断法および治療法が示されており、肝癌患者の予後に寄与しているものと考えられる。一方で、ガイドラインを参考にしながらも、個々の肝癌患者の病態に応じた最も妥当な治療法を選択することが重要である。

文 献

- 1) 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン2005年版, 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) 原発性肝癌取扱い規約 第5版, 日本肝癌研究会編, 金原出版, 東京 (2008).
- 3) 肝臓: 第17回全国原発性肝癌追跡調査報告 (2002~2003), 日本肝癌研究会編, 日本肝臓研究会, 大阪 (2006) pp 117-140.
- 4) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, et al. : SHARP Investigators study Group : Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med (2008) 359, 378-390.