

消化器疾患診療の最前線

5. 肝細胞癌に対する 内科治療の現況と進歩

手稲溪仁会病院 消化器病センター

副部長 辻 邦彦

【はじめに】

本邦の肝細胞癌(以下、肝癌)は慢性肝疾患を発生母地として、その約80~90%がB型肝炎ウイルス(HBV)とC型肝炎ウイルス(HCV)の持続感染に起因してきた。近年、肝癌の初発年齢は高齢化がすすみ、現在では初発肝癌の平均年齢は70歳台へと突入している。さらに肝癌は他臓器癌と異なり、根治的治療後にも他部位に再発を繰り返すという特徴を有しており、そのため基盤肝病変の肝予備能を損なわない内科的治療の要求度の高い癌腫といえる。本稿では肝癌に対する内科的治療の現況と進歩について概説する。

【成因の変遷：増加しつつある非B非C肝癌】

ウイルス性肝疾患を発生母地とした肝癌は、B型肝炎に対する核酸アナログ療法やC型肝炎に対するIFNを含むDAAs併用療法、さらにはIFN freeのDAAs療法の導入により発癌抑止が現実のものとなりつつある。その一方、食生活の欧米化など生活習慣の変化にともなって、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)など、いわゆる非B非C肝癌が増加しつつある。2014年までに当科で診断した肝癌1,078例の成因の内訳をみると、HCV起因が48%でHBV起因が26%とウイルス性肝癌は全体の76%であるが、原発性胆汁性肝硬変や自己免疫性肝炎起因の2%を除くと、残りはアルコール性と成因不明(NASHを含め)がそれぞれ11%を占めている。さらに、年次別に肝癌の成因の推移をみると前述のようにHCV起因は減少傾向にありHBV起因の頻度は不変で、近年は非B非C肝癌が頻度・実数ともに増加傾向にある。非B非C肝癌は、肥満や耐糖能障害、脂質異常症や高血圧など生活習慣病を合併することが多いが、その裾野は広いために、高危険群としてのfollow upがされないまま進行した状態で発見されることが多く、今後は糖尿病専門医などとの連携も念頭においた新たな危険群の囲い込みの設定が急務である。

【内科的治療法の進歩：

Radiofrequency ablation therapy(RFA)】

RFAは1999年に本邦に導入された肝癌に対する内科的局所治療法である。経皮的エタノール注入療法やマイクロ波凝固療法と違い、一回の穿刺による焼灼で約3cm球形の凝固壊死範囲の獲得が可能であることから広く普及し、現在は2cm以下単発の肝癌に対しては切除と同等の長期成績を示し、肝細胞癌治療アルゴリズムでは2cm単発の場合、切除と併記されるに至った。当科では2014年までにRFAを延べ2,221例に施行しており、初発肝癌に対するRFA後の生存率も5年64%、7年35%と年々向上している。RFAは非侵襲的で繰り返しの効く治療法であり、その有用性を高めるためにさまざまな工夫や支援システムが報告されてきた¹⁾。その中でも最新の支援システムである、超音波ナビゲーション・システムと針先ナビゲーションならびにFusion画像による治療効果判定、さらには新たなRFA機器であるBipolar RFA systemについて紹介する。

1. 超音波ナビゲーション・システム

基盤が慢性肝疾患であるため、肝硬変のmesh patternや減衰など種々の要因により、B-modeのみの超音波検査(US)では肝癌の同定が困難な例が経験される。そのような困難例を克服する手段として、USナビゲーション・システムが開発されるに至った。CTやMRIのvolume dataから、観察中のUS画面に対応するMulti-Planar Reconstruction(MPR)像をリアルタイムに同時表示する技術は、日立メディコ社が2004年に世界で初めて開発し、Real-time Virtual Sonography(RVS)としてUS装置に導入した。その後、GEヘルスケア社からVolume navigation system、東芝メディカルシステムズ社からはSmart fusionとして各社のUS装置に搭載されるに至った。EOB-MRI検査の普及などにも伴って10mm前後の小肝癌が数多く見つかるようになった現在、ナビゲーション・システムは肝癌の診断・治療の支援システムとして欠かすことの出来ないツールとなっている(図1)。参照するvolume dataは一度に最大5相まで取り込むことができるmulti volume機能を有しており、表示したい時相をワンタッチで切り換え、標的病変の同定をすることが瞬時に可能となった。CTやMRIのみならず、治療前のUSのvolume dataからMPR像を作成してreference画像とすることも可能となり、造影モードとの併用も出来、RFA後の焼灼不十分な部位への追加治療時やsafety marginの確認にも有用である。計画的な複数回穿刺が必要な場合は、治療前のUS画像をreference画像とすることで焼灼後に発生するバブリングの影響を受けることなく、2回目以降の穿刺方向が決定できる。さらに現在は、専用のセンサーとブラケットを使用することで位置情報の同期を維持できるReference Sensor機能と、CT撮影時にブラケットを

装着して撮影するとFusion利用時に自動位置合わせが可能となるActive Tracker機能が追加された。この新機能によって、RFA中に体位変換をしても再設定する必要がなくなり、より正確で効率的なナビゲーションが可能となった。

2. 針先ナビゲーション

当初、針先ナビゲーションとしてNeedle trackingが開発されたが、適応となる針の太さが18G以上の細い針であったために生検針のみが対応となり、RFAに使用することは出来なかった。その後、10Gから17Gまでの太さに対応するVirtu TRAXが導入され、fusionと連動してRFAの支援に使用することが可能となった(図2)。Virtu TRAXは、RFA治療時に使用する穿刺針の手元にGPSセンサーを取り付け、針先の位置情報を登録することで仮想の針先の位置をUS画像やreference画像に表示させることを可能とさせ、RFA施行中の針先のモニタリングが出来るようになった。

肝癌に対するRFA施行時に、皮下脂肪や肝硬変のmesh patternにより肝内のエコーレベルの減衰が強く、針先端を確実に認識することが困難な例が経験される。また、2013年よりmultipolarでの焼灼可能なBipolar RFA systemも使用可能となったが、針先端の認識には多少の慣れが必要である。そのような場合、US probeに沿ってVirtu TRAXを用いることで確実に針先端を追跡して表示することが可能となった。さらに穿刺ルートが脈管などの障害物により安全に確保しづらい場合、US probeから離れた部位から穿刺しても針が走査断面と交差する位置をVirtual表示することが可能となり、穿刺ルートの自由度が得られるようになった。当科では外套針を使用することで針のたわみを克服して、容易に針先の視認が可能となった。また、複数回穿刺の症例では、焼灼後のバブリングの影響を受けずに針先の視認が容易となった。さらに呼吸によるズレも確認が可能である。このようにVirtu TRAXはより安全で確実なRFAを施行する上で、新たな支援ツールと思われる²⁾。

3. Fusion画像による治療効果判定

RFAの治療効果判定時に治療前後のaxial CT画像を見比べる場合、呼吸状態や肝臓のrotationが問題



図1 超音波ナビゲーション・システム

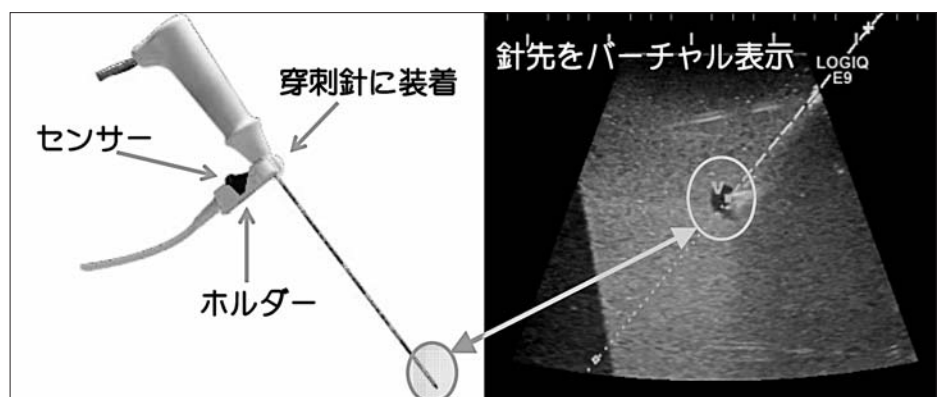


図2 針先ナビゲーション

となることから、ワークステーションによるfusionが有用である。さらにワークステーション上で腫瘍を抽出することで、焼灼予定域などの設定も可能となってきた。Fusion画像によるRFAの治療効果判定はsafety marginの視認が簡便となり、欠かすことの出来ない診療ツールといえる³⁾。

4. Bipolar RFA system

従来、本邦で使用可能なRFA電極は単針と展開針の2種類とともにmonopolar型の電極針であったが、2012年7月末に本邦で初となるbipolar型RFA systemが薬事承認され、2013年2月より使用可能となった。Bipolar型電極によるRFAは、1) 単針で穿刺性に優れている、2) アプリケータが安価である、3) 同時に3本まで穿刺可能なmultipolar systemであり、1回の治療が短時間で計画的により大きな壊死範囲の獲得が可能である、4) 局所の通電のため対極板が不要である という特徴を有している。このような利点を持ち合わせることから、穿刺が非癌部を介さない肝表面の病変や、穿刺経路上の脈管損傷の回避、大型病変に対する計画的焼灼など従来のmonopolar型電極による治療では高度な技術を要した症例において、bipolar型電極の使用によって克服することが可能となった。従来、大きな焼灼

範囲を獲得するために重ね焼きをした場合は焼灼後のバブリングによるアーチファクトが問題点であったが、bipolar型電極を複数本用いたmultipolar systemを使用することで、計画的に短時間で大きな焼灼範囲の獲得も可能となり、RFAの選択肢がさらに充実した(図3)。

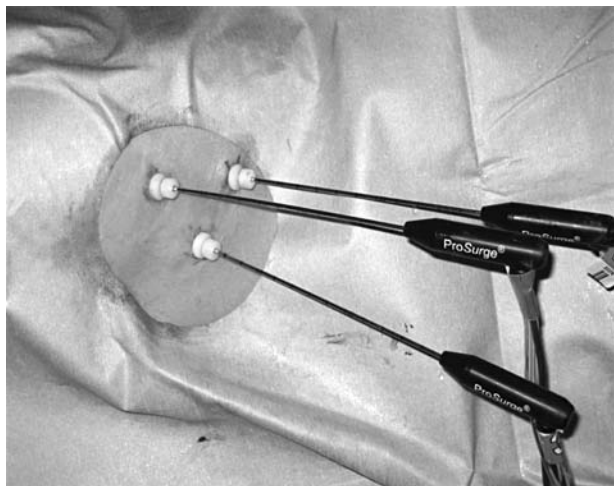


図3 Multipolar RFAの実際

【TACEの新たな展開】

切除やRFAなど根治的治療が施行できない肝癌に対する治療法は動脈化学塞栓療法(TACE)であることは言うまでもない。前述の治療アルゴリズムでは、腫瘍個数が4個以上ではTACEが第一選択肢で、3個以内でも腫瘍径が3cm以上あるいは脈管侵襲がある場合はTACEが推奨されている。さらには肝予備能がChild-Pugh Cと不良な場合においても、65歳未満でミラノ基準内であればTACEの適応が明記されている。欧米でもBCLC分類のadvanced stage BにおいてTACEは第一選択肢と明記されている。従来、本邦のTACEは再発や新規病変が認められた場合に適宜、施行するon demand型で施行されており(欧米はscheduled TACE)、マイクロカテーテルやIVR-CTを駆使することで選択的なTACEが施行されてきた。抗癌剤は主にアントラサイクリン系やシスプラチンが用いられてきたが、2014年より本邦においても抗癌剤をchargeした球状塞栓物質(ビーズ)の使用が可能となった。均一な粒子径をもつビーズはより末梢側の均等なレベルで腫瘍に局限した標的塞栓をかなえるものである。現在、使用可能な薬剤溶出性ビーズ(Drug-eluting beads: DEB)はDC-BeadとHepaSphereの2種類である。DC-Beadは高容量のEpirubicinを含有することで長期間の徐放効果が期待でき、HepaSphereはシスプラチンを含有できることが特徴である。従来のリピオドールを用いたTACEと比較するとDEB-TACEは肝毒性が少なく、肝予備能や全身状態に与える影響は軽微である。今後、その適応や従来のTACEとの使い分けに関しては技術的に世界をリードしているわが国

からのエビデンスの発信を期待するところである。

【分子標的治療の現況と今後の展望】

分子標的治療薬のSorafenibは、腫瘍の血管内皮細胞における血管新生シグナル伝達を阻害するマルチキナーゼ阻害剤である。切除不能な進行期の肝癌約600例を対象とした欧米多施設の大規模第Ⅲ相RCT(SHARP試験)の結果、生存期間中央値が10.7ヵ月と対照群と比べ有意に延長したことから初のエビデンスを有する経口抗癌剤として認可された。欧米ではBCLC分類のadvanced stage Cで、Sorafenibは第一選択肢として推奨されている。本邦では2009年より認可され、現時点までに約23,700例に使用されている。現在、本邦においてその有効性を高めるために、TACEや肝動注化学療法との併用試験が進行中であり結果がもたれるところである。さらに次なる分子標的治療薬として、受容体チロシンキナーゼ阻害剤のLenvatinibやHGFのリガンドであるC-met阻害剤のTivantinibの肝癌に対する第Ⅲ相試験が国内で実施中であり期待がもたれている。

【おわりに】

肝癌の高齢化が進む現在、非侵襲的で体に優しい内科的治療法へのニーズは高まるばかりである⁴⁾。治療法や支援システムの進歩がより安全で確実な治療へと結びつき、肝癌の予後延長につながるものと確信される。

参考文献

- 1) Tsuji K, Nishimori H, Sakurai Y, et al. Efficacy and long-term outcome of laparoscopic microwave coagulation or radiofrequency ablation therapy for surface-type hepatocellular carcinoma. *Dig Endosc* 2004 ; 16 : 117-121
- 2) Tomonari A, Tsuji K, Yamazaki H, et al. Feasibility of the virtual needle tracking system for percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res*. 2013 ; 43(12) : 1352-1355
- 3) Tomonari A, Tsuji K, Yamazaki H, et al. Feasibility of fused imaging for the evaluation of radiofrequency ablative margin for hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2013 ; 43(7) : 728-734
- 4) Yamazaki H, Tsuji K, Nagai K, et al. Efficacy and long-term outcomes of radiofrequency ablation in the elderly with hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res*. 2014 ; 44(11) : 1095-1101