

肝細胞癌の内科的治療の進歩

† 山村義治

明治鍼灸大学 内科学教室

要旨：我が国では、肝細胞癌の90%以上がB型あるいはC型肝炎ウイルスに起因する肝硬変から発生するため、肝細胞癌のハイリスクグループを設定しやすく、各種画像診断から早期発見が容易である。しかし肝細胞癌の治療は進行度のみではなく肝予備能の制約を受けるという臨床的特徴を持っている。また、多中心性発生や発見時の微小径門脈性転移の存在により常に再発の問題がつきまとい、たとえ早期肝細胞癌であっても肝切除が必ずしも第一選択ではない。肝細胞癌の内科的治療法として肝動脈塞栓術（TAE）が昔より行われている。この治療法は手術適応でない比較的大きい多発性の肝細胞癌にたいして一度に治療できるといふ長所はあるが、局所再発が多い問題点もある。これに対して近年、局所凝固療法が注目され積極的に施行されている。エタノール注入療法（PEIT）は手技が簡便であり、安価に施行でき治療効果も高いため良い評価を受けている。筆者らも15年前より積極的にPEITを施行し、肝予備能の不良な症例でもすぐれた効果を得ている。しかしエタノールという液体が不均一に拡散するため腫瘍壊死範囲が想定しにくいという欠点を持っている。一方、マイクロ波凝固療法（PMCT）は確実な腫瘍壊死範囲が得られるが、壊死範囲が小さく、また合併症もPEITに比べ多いという弱点を持つ。ラジオ波焼灼療法（RFA）は両者の欠点を克服するもので、腫瘍壊死範囲も広く合併症もPMCTより少なく局所制御能がすぐれており、今後の内科的治療の中心的役割を果たすと期待されている。このように近年では外科的肝切除以外にも、上記局所凝固療法の進歩が目覚ましく肝細胞癌の長期予後は改善されつつある。しかし初回治療がいずれであっても治療後の高率の再発という問題が必ずつきまとう。そのため、さらなる予後の改善には各症例ごとに初回治療法を慎重に選択し、再発後には一つの治療にこだわらず新たな他の治療法を検討すること大事であり、最終的には適切な併用療法が予後を左右する。

I. はじめに

昭和40年代、肝臓の画像診断といえば肝シンチグラフィぐらいしかなく、肝細胞癌は進行癌として発見されることがほとんどであり、有効な治療法もなく5年生存率などを論じる以前の問題であった。肝シンチは大体約2cmぐらいの腫瘍の存在がわかる程度であり、質的診断などは全く不可能であった。昭和50年代に入り、ようやくCTや超音波という非侵襲的画像診断法が急速に進歩し肝細胞癌も比較的早期に発見されるようになった。それにつれて外科的肝切除術例数が増加し、系統的亜区域切除術など技術的進歩がみられたわけであるが、併存する肝病変の肝予備能の問題もあり、術後経過や長期成績については決して満足すべきものではなかった。一方、1977年に山田龍作ら¹⁾が、非外科的治療法として肝動脈塞栓術（TAE）を発表し、瞬く間に肝細胞癌の一方の柱としての

地位を確立した。その意味でもこのTAE療法は、今日の肝細胞癌の標準的治療法としての外科的、内科的（非外科的）治療の併用への道を開いたという意味で画期的と評価できる。筆者も20年以上前からTAE療法を行ってきた一人であるが、肝細胞癌の治療についてもう一つのエポックメイキングな出来事は、1983年のいわゆる現在の局所凝固療法の先駆となった経皮的エタノール注入療法（PEIT）の登場である²⁾。PEITはその簡便性、低侵襲性のため日本のみならず欧米へも拡がり、その後のマイクロ波凝固療法³⁾、ラジオ波焼灼療法⁴⁾などのより効果的な局所凝固療法の開発へとつながった。これらにより我々は、肝細胞癌治療に対する武器多く有するようになった。ここでは、近年進歩が著しい肝細胞癌の内科的治療について述べるとともに、肝切除術も含めた現在の肝細胞癌治療の適応、使い分けについて述べる。

Key Words : 肝細胞癌 hepatocellular carcinoma, 内科的治療 non-surgical treatment,

局所凝固療法 local ablation therapy, 経皮的エタノール注入療法 PEIT, ラジオ波焼灼療法 RFA

† 連絡先：〒629-0392 京都府南丹市日吉町保野田ヒノ谷6 明治鍼灸大学 内科学教室

Tel: 0771-72-1181 Fax: 0771-72-0394

e-mail:y_yamamura@meiji-u.ac.jp

II. 肝細胞癌の臨床学的特徴

肝細胞癌はほぼ90%がウイルス性慢性肝疾患から発生する。そのなかで、C型肝炎ウイルスが原因のものは約80%、B型肝炎ウイルスが原因のものは約10%である。また、肝細胞癌の約90%は硬変肝から発生する。このことは肝細胞癌に対するハイリスクグループを設定しやすく、定期的な画像診断や腫瘍マーカーなどのチェックにより早期診断が比較的容易であることを示している。例えば、C型慢性肝炎のstaging分類からみた年間肝細胞癌発生率は、F1で約0.5%、F2で約1-2%、前肝硬変状態であるF3では3-5%、肝硬変であるF4では7-8%といわれている。実際に臨床家の立場から考えると、ウイルス性慢性肝疾患患者はそのstagingに応じた定期的な画像診断回数を設定することで、直径1cm前後の肝細胞癌の発見は容易である。例えば、F1では6~12ヶ月ごと、F2では3~6ヶ月ごと、F3以上では3~4ヶ月ごとのCTやエコーなどの画像診断を行うことが推奨されている⁵⁾。しかし、早期肝細胞癌が発見されても必ずしも肝切除術が第一選択とはならない。すなわち肝細胞癌の治療には癌の進行度とともに背景肝の肝予備能を考慮に入れる必要がある。肝予備能

を無視した肝切除は術後肝不全死にいたるだけであり、内科的局所凝固療法でも当然肝予備能の低下が強いものは適応とならない。さらに肺・胃・大腸などとは違い肝臓は全摘出できない臓器であり、発生母地としての慢性肝疾患を残さざるを得ず(いわゆる肝細胞癌の多中心性発生の問題)、これが治療後再発が高い理由の一つとなっている。また、治療後の高再発率については、初診時にすでに存在しているが、いかなる画像診断でも指摘できない微小径門脈性肝内転移巣も重要な因子である。このように肝細胞癌の治療には、背景肝の予備能、高率にみられる治療後再発の2点の問題があり、いかなる治療法を選択するかは純粋に医学的見地のみならず、患者側の希望も当然強く反映されるものであり、最終的には種々の治療法の併用となることが多い。なお、肝予備能の分類としては、「原発性肝癌取り扱い規約」に規定されている肝障害度(表1)とChild-Pughの分類がよく用いられている。

III. 肝細胞癌の病理学的特徴

「原発性肝癌取り扱い規約(第4版, 金原出版, 2000)」によると⁶⁾、肝細胞癌は組織学的に細胞・

表1 肝障害度 (liver damage)

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以上
プロトロンビン活性値(%)		80超	50~80	50未満

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をとる。
(原発性肝癌取り扱い規約 第4版 2000年 金原出版株式会社)


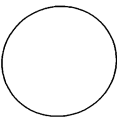



境界が不明瞭	境界が明瞭			境界が不規則
				
小結節境界不明瞭型	単純結節型	単純結節周囲増殖型	多結節癒合型	浸潤型

図1 肝細胞癌の肉眼分類模式図

(原発性肝癌取り扱い規約-第4版, 2000, 金原出版株式会社-より改変.)

構造異型より高分化，中分化，低分化の3段階に分けられ，さらに未分化型が分類される。肝細胞癌は一つの腫瘍内に種々の分化度を示す細胞が混在することが多い。組織構造でみると，索状型，偽腺管型，充実型，硬化型に分類される。肉眼的分類では，小結節境界不明瞭型，単純結節型，単純結節周囲増殖型，多結節癒合型，浸潤型の5つに分類する(図1)。このうち小結節境界不明瞭型は早期肝細胞癌に相当し，境界不明瞭な径1.0～1.6cmの結節としてみられる。組織学的に大部分の腫瘍細胞は高分化型で構成されているが，内部に中分化型を示す部分もある。明瞭な被膜は有さず，腫瘍細胞が肝実質内に置換性に発育する。これらは，他の悪性腫瘍の上皮内癌に相当するものと考えられ，予後を左右する門脈侵襲や肝内転移率は0%である⁷⁾。またこのタイプは，エコー所見では周囲肝よりやや低エコーを示す小腫瘤として描出されることが多いが，高分化型による脂肪沈着が強いものでは高エコー像を呈し，しばしば肝血管腫と誤診されることがあるので，慢性肝疾患，特に肝硬変症例で高エコーを示す小腫瘤が見られた時には必ず早期肝細胞癌を念頭に置く必要がある。これ以外は腫瘍径が小さい高分化型であっても進行癌として取り扱う。単純結節型は背景にある肝硬変の既存の間質の線維成分を巻き込んで膨張性に発育し，腫瘍周辺に明瞭な線維性被膜を有し，内部も隔壁によって分化度の違う腫瘍組織としていくつかの部分に分かれている。このタイプは，エコーでは被膜を示すハロー，それによる側方陰影，内部は隔壁によるモザイクパターンとして認識され，日本では多いタイプであり，膨張性発育をするため治療効果は浸潤型に比べ高い。単純結節型の門脈侵襲は約20%，肝内転移は約5%にみられる⁷⁾。

IV. 肝細胞癌の内科的治療法

肝細胞癌の主な治療法は(表2)，①外科的肝切除術，②内科的治療，の大きく2つに分けられ，内科的治療には，①肝動脈化学塞栓療法(Transcatheter arterial chemoembolization:TACE)と②局所凝固療法(Local ablation therapy)，がある。近年，肝移植が欧米では積極的に行われているが，日本では肝細胞癌の治療法としては普及するにはもう少し時間が必要である。ここでは内科的治療について述べる。

表2 肝細胞癌の主な治療法

①外科的肝切除
②内科的治療
① 肝動脈化学塞栓療法(Transcatheter arterial chemoembolization :TACE)
② 局所凝固療法(Local ablation therapy)
・ 経皮的エタノール注入療法(Percutaneous ethanol injection therapy:PEIT)
・ 経皮的マイクロ波凝固療法(Percutaneous microwave coagulation therapy:PMCT)
・ ラジオ波焼灼療法(Radiofrequency ablation therapy:RFA)
③肝移植

1) 肝動脈化学塞栓療法(TACE)

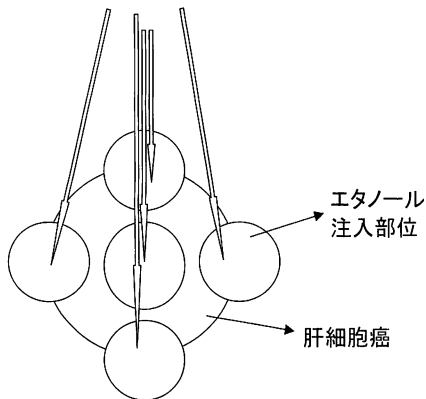
正常肝組織は門脈から約75%，肝動脈から約25%の二重血流支配を受けているが，肝細胞癌は腫瘍表面が門脈血流で栄養されている以外は，ほぼ100%肝動脈のみから血流を受けている。TACEはこの血行動態を利用したもので，肝細胞癌の栄養血管(肝動脈)の塞栓により腫瘍組織を阻血壊死させるが，正常肝組織は門脈血が保たれている限り障害を受けにくい。方法について簡単に述べる。通常セルジンガー法により腹腔動脈造影，経上腸間膜動脈門脈造影を行ったあとマイクロカテーテルを用い，超選択的に腫瘍栄養血管に進める。まずファルモルピシン(あるいはマイトマイシンC)20～40mmgに血管造影剤とそれと同量のリピオドールのエマルジョンを作り，これをマイクロカテーテルから注入していく。次に，1mm角のスポンゼルで塞栓する。通常，肝亜区域(subsegment)レベルの担癌領域塞栓がよく行われるが，可能な限りカテーテルを奥へ進める肝亜区域(subsubsegment)塞栓はさらに効果が高く，正常肝組織への障害も最小限に抑えられる。リピオドールは腫瘍組織に選択的に長期間停留するので，抗がん剤は徐々に主要内部に放出されるため，抗がん剤の動注療法より腫瘍壊死効果は高くなりスポンゼルによる塞栓効果も増強される。TACEの適応は，①腫瘍径径3～5cm以上で両葉多発例，②高度肝障害や高齢のため手術適応のない症例，③腫瘍の局在部位が局所凝固療法に適さない症例，④肝障害度はB以上，である。絶対禁忌は門脈本幹完全閉塞例(肝障害度により左右一次分枝閉塞例も)である。TACE単独療法では被膜外浸潤，周囲の衛星結節，脈管浸潤には効果は不十分であり，局所制御能は他の治療法に

くらべて劣る。そのため他の局所凝固療法の併用や、TACEの繰り返し治療が必要である。また、腫瘍血管の少ない乏血性 (hypovascular) 腫瘍では治療効果は劣る。

2)局所凝固療法 (Local ablation therapy)

a. 経皮的エタノール注入療法 (PEIT)

PEITは強力な脱水固定作用を持つ純エタノールを超音波映像下に腫瘍内に注入し肝細胞癌を壊死に陥らせる治療法である。本法は手技が簡便で低侵襲であり、エタノールも局注針も安価であったため、たちまちのうちに日本のみならず世界へと広がり肝細胞癌治療の主役として高い評価を受けるようになった。我々の行っている方法は基本的に真島ら⁸⁾の報告に準じている。まず、PEIT用器具として、21GPEIT専用針、延長チューブ、純エタノール、0.5、2.0%のカルボカインを用意する。穿刺超音波装置はコンボックス型を用いる。エタノールは、純エタノールを2%カルボカイン1に対して純エタノール10の割合で薄め約91%濃度として腫瘍内に注入している。これにより、エタノール注入時の患者の激しい激痛をかなり軽減できる。まず、22Gの長針で肝被膜を0.5%カルボカインで十分に麻酔する。患者は軽い吸気で息を止めさせ、穿刺ラインを確認しながらPEIT針を腫瘍内にいっきに挿入する。PEITは2人の医師が行うべきもので、1人はPEIT針の挿入、1人はエタノールの注入の役割とする。エタノールが肝実質に入っているやや硬い抵抗を感じているときはそ



$$\text{総注入量} > \frac{4}{3} \pi r (\text{腫瘍半径} + 0.5\text{cm})^3 \text{ (ml)}$$

図2 当科でのPEITの手技

被膜内・外へエタノールが十分拡散するように図のように5カ所に分けて注入する。一回注入量は2~6mlである。

のまま続けるが、抵抗が急になくなったときは胆管や脈管内に注入されていることを示すもので直ちに注入を中止する。胆管内に大量にエタノールが入ると胆汁が凝固され閉塞性黄疸をきたす。門脈内に大量の入ると肝梗塞をきたす危険性がある。PEITでは被膜外に進展した部位に癌の残存がみられることが多く、腫瘍径1cm以上なら5方向に分けて注入し、0.5cmの周辺の安全マージンをとるための注入量をきめる(図2)。一穿刺あたりの

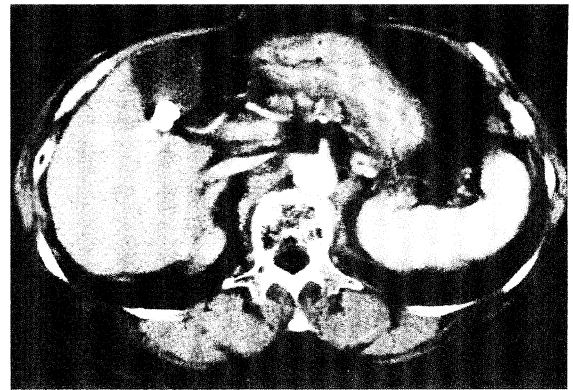


図3. a 早期肝細胞癌 PEIT前CT像

ダイナミックCTで肝後下区域(S₆)に径約1cmの濃染を認める。

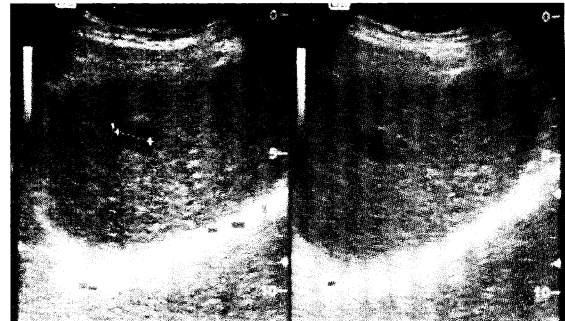


図3. b 早期肝細胞癌 PEIT前エコー像

S₆に長径約1.5cmの周辺肝実質よりやや低エコーを示す腫瘤を認める。



図3. c 早期肝細胞癌 PEIT後CT像

約4mlのエタノールを注入後、治療前のCT上の濃染範囲より大きい壊死像を認める。

注入量は2~6mlである。エタノールが腫瘍内に良好に注入されると、その部位が高エコーとして描出される。図3に我々が経験した径1.2cmの早期肝細胞癌のPEIT前後のエコー、CT画像を示す。この症例は肝性昏睡で入院した既往のある患者で、TACEでも肝不全を悪化させる危険性があると判断しPEITを選択した。2回に分けて行い総注入量は約4mlで特に重篤な合併症もなく、治療後はCTに示すように十分な安全マージンを確保した壊死範囲が得られている。PEITの適応は一般的には結節型で腫瘍径3cm以下、3個以内といわれているが我々は腫瘍径2cm以下としている。肝障害度はBまでである。合併症として疼痛、発熱、腹腔内出血、閉塞性黄疸、肝梗塞、血胸、癌細胞の腹壁播種などがある。我々もこれまで40~50回の穿刺を行ってきたが、1例だけ輸血を必要とするほどの腹腔内出血を経験している。しかし、他の凝固療法と違い、重篤な合併症の発生頻度は1.7~3.2%と比較的少ない。一方、PEITはエタノールという液体を注入するため、腫瘍内への不均一な拡散や隔壁や被膜は透過できないという欠点があり腫瘍組織の壊死範囲を想定し難く、癌細胞の残存や局所再発が他の凝固療法と比べて多い⁹⁾。このため、我々は2cm以上の比較的大きな肝細胞癌に対してPEITとTACEの併用療法を行っている。他施設においても大型の結節性肝細胞癌に、PEITとTACE併用療法は行われており、それぞれの単独療法より有意な生存率の改善が得られたと報告されている^{10), 17)}。TACEでも被膜外、被膜内、隔壁近傍の阻血壊死効果は不十分で癌細胞の残存がみられるが、ここにPEITを併用すると腫瘍内の壊死変化によりエタノールの拡散が容易になり、隔壁や被膜内外にも十分にエタノール効果が発揮され、また一回あたりの大量のエタノール注入が可能となることと、肝動脈が閉塞されているためエタノールの流出が遅くなり、長時間腫瘍内に留まり壊死効果が高まるというのがPEIT・TACE併用療法の理論的背景である⁹⁾。

b. 経皮的マイクロ波凝固療法 (PMCT)

マイクロ波は電磁波であり医療用としては周波数2,450Hz(電子レンジと同じ)が使用されている。マイクロ波の照射により有極性である水分子がぶつかりあい、分子間に大きな摩擦熱が発生する。つまり、組織自らが熱を発生させる(誘電加熱)

ことになる。組織内に存在する水分子の温度上昇に伴う熱凝固のため、的確にマイクロ波電極が腫瘍部に存在すれば一定の範囲は的確に壊死に陥らせることが可能である。方法はもちろん超音波映像下のもとで行うが、PMCTでは1回で焼灼できる範囲が2.0cm×1.5cm程度と小さいわりには、合併症として高エネルギーで焼灼するため胆管損傷、脈管損傷、消化管、胆嚢などの周辺臓器の損傷、腹腔内出血、肝膿瘍と多く、次で述べるラジオ波焼灼療法(RFA)と同様であるため、今後PMCTはRFAに移行していくものと考えられる。

c. ラジオ波焼灼療法(RFA)

RFAは、周波数460~480kHzの中波ラジオに近い周波数帯の電磁波を利用した熱凝固療法である。生体を導電帯とみなし体内に電流を流し組織抵抗(インピーダンス)による抵抗加熱(ジュール熱)により熱凝固をおこなうものである。PMCTと同様に壊死範囲が確実に期待でき、また壊死範囲が小さいというPMCTと違い、一回の焼灼で約3cmという大きな壊死が得られるのが最大の特徴である。現在のところ、3cm以下の肝細胞癌に対する局所凝固療法としては、RFAは総合的にPEITやPMCTに優るというコンセンサスが得られている。すなわち根治性の高さ、凝固範囲の広さ、治療回数の少なさ、入院期間の短さ、合併症の少なさである¹²⁾。しかしまだ長期予後は

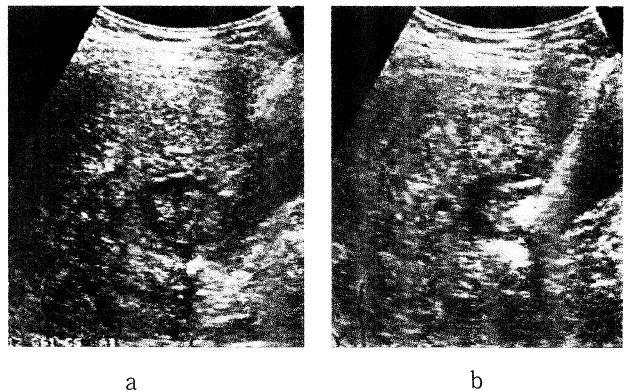


図4 肝細胞癌に対するラジオ波焼灼療法

(日本医師会推薦 肝癌治療の新たな扉を開く経皮的ラジオ波焼灼療法より)

- a. 径約3cmの肝細胞癌にcool-tip型針を挿入した状態。安全マージンを確保するため針の先端は腫瘍より少し突き出ている。
- b. 電流を流し始めると高熱により組織水分が蒸発し、高輝度エコーを示すガスバブルが観察される。

明らかでないが、最近の臨床データより、2cm以下で単発例に対しては肝切除術と同じ局所制御能を有するといわれている。適応は3cm、3個以下で、3cmを超えるものについては門脈浸潤、結節周囲への肝内転移が高率にみられるため切除可能例では肝切除が勧められる。肝障害度はBまでである。合併症としてPMCTと同様に胆嚢、胆管、腸管損傷に注意する必要がある。現在使用されているRFA針としてRITA社やBoston Scientific社の展開型針とRadionics社の非展開型針のcool-tip針がある。いずれも超音波映像下に外套針を穿刺し、ついで腫瘍内に電極針を入れ焼灼する。単針のcool-tip型電極は展開型針と違い、穿刺ルートの安全性が確保されていたらそれ以外の肝内組織に障害を与えることなく、展開型針より使いやすい。cool-tip型で電流を流し始めると、しばらくして高熱で組織水分が蒸発しガスが発生し、時間が経過するにつれてガスバブルが大きくなるのが観察される(図4)。当然腫瘍周囲全体に5mm以上の安全マージンをとって焼灼することが重要となる。

d. 各治療法の成績

表3に第16回全国原発性肝癌追跡調査報告(1999~2001)による各治療法単独の生存率を示す(表3)。TAE、肝切除、PEIT、PMCTの3年生存率はそれぞれ42.5%、70.5%、65.5%、74.3%である。5年生

表3 肝細胞癌の各治療法の生存率

治療法(症例数)	3年生存率	5年生存率	10年生存率
TAE療法(29,998)※	42.5%	23.5%	6.2%
肝切除(25,228)※	70.5%	54.6%	28.9%
PEIT(15,579)※	65.5%	42.2%	14.3%
PMCT(2,737)	74.3%	51.0%	31.4%

RFA単独施行例では1年生存率95.7%、3年生存率81.4%(2,209症例)

第16回全国原発性肝癌追跡調査報告より(※1990~2001)

生存率についてはそれぞれ23.5%、54.6%、42.2%、51.0%となっている。RFAの3年生存率は81.4%と肝切除やPMCTを上回る良好な成績であるが、5年生生存率以降のデータはまだこれからである。TAE療法の成績が他の治療法と比べて良くないのは、肝予備能や腫瘍の大きさ、数などについて厳しい条件の症例に適応されている場合が多いためと考えられる。

e. 各治療法の選択

「科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン(2005年版)」の肝細胞癌治療アルゴリズムによると¹³⁾、肝障害度AまたはBの症例においては、1)腫瘍が単発なら腫瘍径にかかわらず肝切除が推奨される(ただし、肝障害度Bの症例で腫瘍径が2cm以内ならば経皮的局所療法も推奨される)、2)腫瘍数が2個または3個で腫瘍径が3cm以内なら肝切除術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3cm超ならば肝切除または肝動脈塞栓術が推奨される、4)腫瘍数が4個以上ならば肝動脈塞栓または肝動注が推奨される。肝障害度Cの症例においては、1)腫瘍数が3個以下で腫瘍径が3cm以内(および腫瘍が単発で腫瘍径が5cm以内)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、としている。しかし各医療機関での肝細胞癌の診療にあたっている医療チームの得意とする分野が微妙に違うことと、患者自身の希望などの問題もあり必ずしもこのガイドラインと同じ治療方針とならないのは当然である。また将来的にRFAがPEITやPMCTを凌駕する良好な長期予後の成績が明らかになれば、ガイドラインに示されている局所療法についてはRFAが推奨されようになると考えられる。

V. 症例提示：肝切除とPEITの併用療法が著効した進行肝細胞癌

肝細胞癌は最初に述べたように、初診時の微小経門脈性肝内転移巣の存在と多中心性発生の2つの問題があり、初回治療後の高率な再発をどうするかを臨床家の頭を悩ませるところである。ちなみに国立がんセンターの肝切除638例の再発率は5年で77.9%、10年で88.2%と報告されている¹⁴⁾。また、岡は534例の肝細胞癌患者についてすべての治療全体の5年累積再発率は88.7%であり、治療法別の5年累積再発率は、肝切除が73.3%、経皮的治療は100%、経動脈的治療は98.2%であったと述べている¹⁵⁾。以上からいかなる治療法を選択しても5年間では80%前後という高率な再発がみられる。別の観点からみると再発を前提とした初回治療と再発後の治療法の選択が重要であり、その意味でも各種治療法をいかに有効に併用するかが予後を決定的に左右すると言っても過言ではない。今回我々は、初診時に予後数ヶ月程度と考え

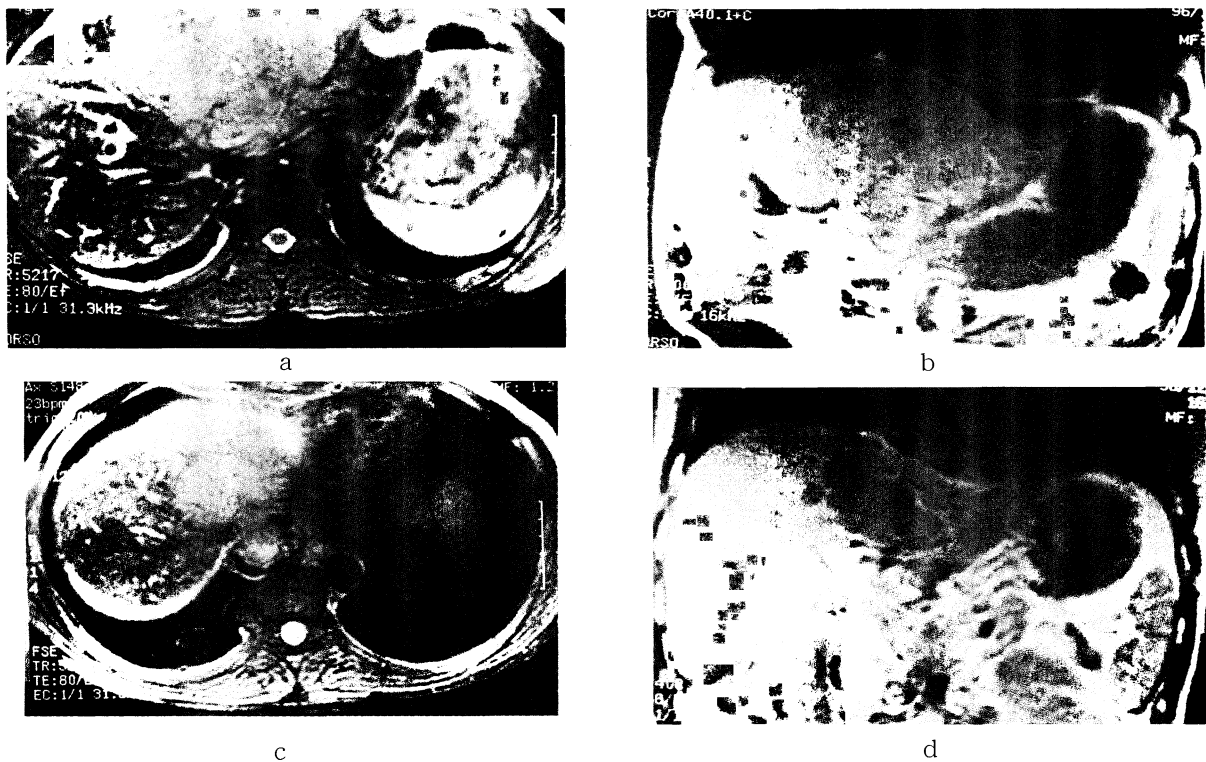


図5 腹部MRI

aはT₂強調の横断像, bはT₁強調の冠状像である. 左葉全域を占拠する巨大肝腫瘍が描出されている. cはT₂強調の別の横断面であるが, 下大静脈に浸潤した腫瘍が認められる. dはT₁強調の別の冠状面である. 右心房内に腫瘍塞栓を認める.

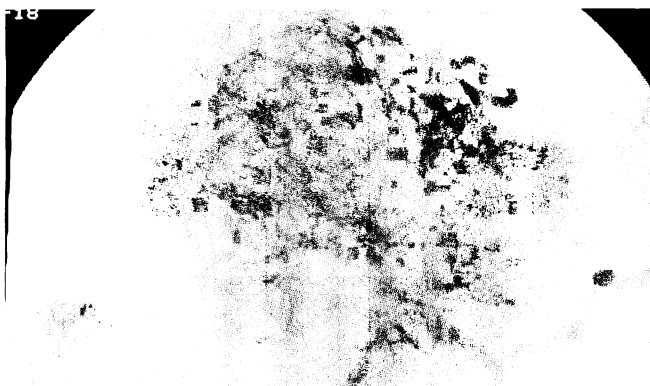


図6 腹部DSA

静脈相では肝左葉全体広がる腫瘍濃染を認め, 右葉後下区域には肝内転移巣と考えられる淡い染まりがみられる.

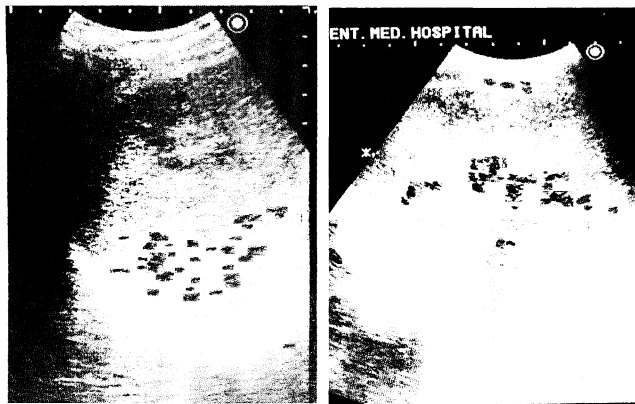
た進行肝細胞癌に対して, 肝切除とPEITの併用を行い長期生存(治癒と考えられる)している貴重な症例を経験したのでここに提示する.

症 例: 40歳代男性. 主訴は肝腫瘍の精査. 現病歴では町検診で肝機能障害を指摘され某病院受診. 腹部CTで巨大肝腫瘍を指摘され精査目的で本院紹介入院となった. 入院時検査成績では血清T-Bil:1.0mg/dl(0.2~1.1), AST:191IU/l(6~38),

ALT:137IU/l(5~42), Albumin:5.0g/dl, 血算ではPLT: $7.8 \times 10^3/\text{mm}^3$, 凝固系検査ではPT:13.6 sec(10.8~13.5), ICGR₁₅:4%(0~10)であった. 肝細胞癌の腫瘍マーカーは, AFP:491, 139ng/ml(20以下), PIVKA-II:>20,000mAU/ml(40以下)と著明に上昇していた. ウイルスマーカーはHBsAg(+), HBeAg(-), HCVAb(-)であった. これらより, B型肝炎に発生した進行肝細胞癌と診断した. なお, 上記データより肝障害度はAである. 上部消化管内視鏡検査では弓隆部に胃静脈瘤を認めた. 入院後に腹部MRIを施行した(図5). T₂強調の横断像(図5. a)とT₁強調の冠状像(図5. b)ではほぼ左葉全域を占拠している長径約15cm以上の巨大腫瘍が認められる. また, 腫瘍は下大静脈に浸潤し(図5. c), 右房内に腫瘍塞栓を形成していた(図5. d). 腹部DSAでは(図6), 肝左葉全体に広がる腫瘍濃染像がみられ, 肝右葉後下区域(S₆)には肝内転移巣と考えられる淡い染まりがみられた. MRIとDSA画像よりこの症例は最も進行したStageIV Bの肝細胞癌であり, 形態学的には浸潤型と考えた. しかし, 肝障害度はAであり年齢も40代前半と若かったため, 京都府立医科大学附属病院転院のうえ肝左葉切除術及び下大

静脈と心房内腫瘍除去が行われた。手術後経過は順調でAFPの低下もみられ、経過観察のため再び本院内科通院となったが、すぐにAFPの再上昇がみられ、右葉の肝内転移巣の治療目的で本院再入院となった。再施行した腹部DSAではS₆以外にも後上区域(S₇)に淡い染まりがみられこれも肝内転移巣と考えた。腹部エコーではS₆の転移巣は径約2cmで周辺がやや低エコーを示す腫瘤として認められた(図7. a)。S₇の転移巣は境界が不明瞭であり正確な大きさの判定は困難であった

が、最大で約5cm前後の浸潤型転移巣を示した(図7. b)。これら肝内転移巣の治療としてTACEも選択肢に入れていたが、もともとあった腹腔動脈と肝動脈のバリエーションとその後の手術の影響の2つの理由で選択的にカテーテルを腫瘍近くまで挿入するのが困難であること、転移巣にはTACEはあまり有効でなくしかも境界不明瞭な浸潤型であったことより我々は治療法としてPEITを選択した。S₆、S₇の転移巣に対して計8回に分けて総量50ml前後のエタノールを注入した。途中38℃以上の発熱とALTが400~500IU/lまで上昇した肝機能障害などの合併症がみられたが、1週間の休息後PEITの継続は可能であった。最後のPEIT終了後よりAFPが低下し始めたため退院とした。CT上ではS₆からS₇に連続する大きな壊死巣がみられた。退院後3年目と6年目にAFPの再上昇がみられたがいずれも遅発性の単発肺転移であり胸腔鏡下肺部分切除を行った。現在初診時より9年3ヶ月経過しているが、画像上もAFPなどの血液検査上も再発の徴候なく原疾患は治癒したと考えている(図8)。



a b

図7 PEIT前腹部エコー

- a. 後下区域(S₆)の転移巣は径約2cmで周辺がやや低エコーを示していた。
- b. 後上区域(S₇)の転移巣は境界不明瞭で、最大径約5cmの腫瘤として描出された。

下大静脈浸潤した肝細胞癌は早期に肺転移をきたし、その予後は極めて悪く1年以上の生存例は稀である。本症例がここまでの長期生存が可能になった理由にはいくつかのことが考えられる。①患者の肝予備能が良好であり、また年齢も比較的

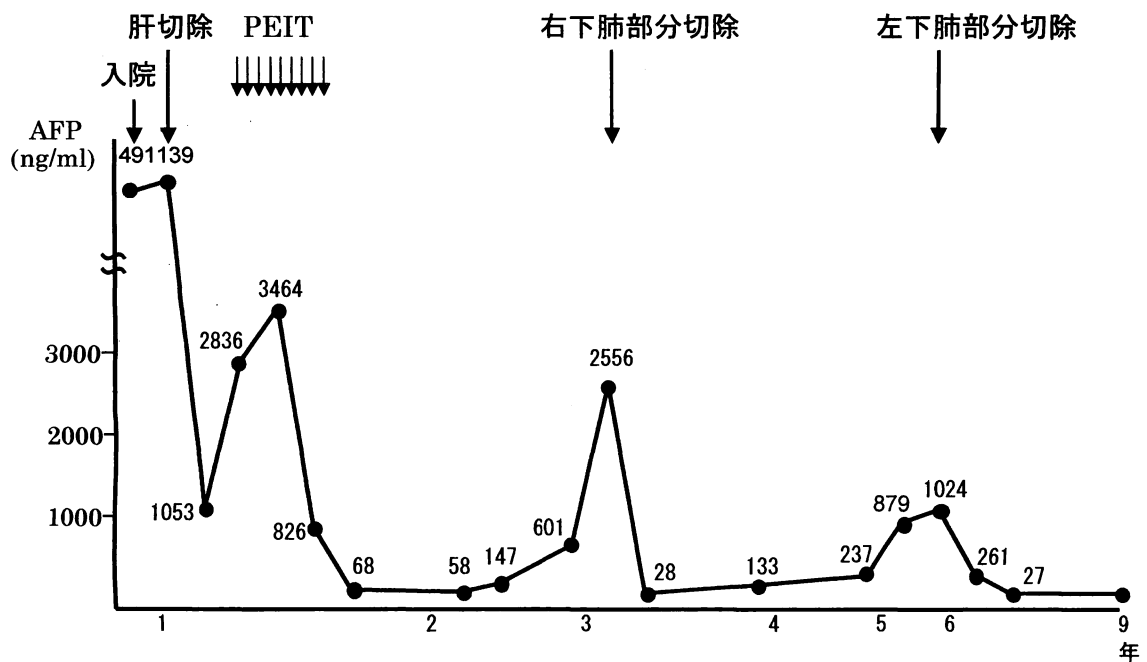


図8 臨床経過

若かったため大手術を施行できうる心、肺、腎機能であった、②手術により下大静脈や右心房浸潤病巣も含めて肝内転移巣以外の原発巣が完全に除去できた、③肺転移が単発で遅発性に発生した、④PEITが肝内転移巣に著効した、などが挙げられる。特に、PEITの役割がここでは大きいと考えられた。先に述べたようにPEITの欠点としてエタノールという液体を注入するためエタノールの拡散範囲が不均一となり壊死範囲の想定が困難である。しかし本症例では、浸潤型肝転移巣に対して想定外のところへもエタノールが浸透し、浸潤性に発育している癌細胞にもその効果が及んだと考えられる。TACEあるいはPMCT、RFAなどの局所凝固療法を選択していればこのような効果が得られたかどうか疑問である。また、PEITはRFAなどを行うことが難しい胆嚢近傍や消化管に近い肝表面に存在する腫瘍のも安全に行えるという利点もあるため、今後も肝細胞癌の治療に一定の役割をはたすものと考えられる。

VI. 結 語

- 1) 肝細胞癌治療の原則は、肝予備能の低下を最低限に抑え、抗腫瘍効果を最大限に高めることである。
 - 2) RFAは今後の内科的治療の中心的役割が期待されているがその長期予後はまだ明らかでない。
 - 3) PEITはRFAの施行できない大きな脈管、胆管、胆嚢、あるいは他臓器に隣接する症例に、RFAの補助手段として今後も一定の役割を有する。
 - 4) 初回治療がいずれであれ、初診時にすでに存在している微小経門脈性肝内転移巣や、多中心性発生により初回治療後、早期に高率に再発するという問題が必ずつきまといこれが肝細胞癌治療の最大の課題である。
 - 5) 肝細胞癌治療のもう一つの原則は、再発を前提とした初回治療と再発後の治療法の選択が重要であり、症例ごとに各治療法をいかに有効に併用するかが予後を決定的に左右する。
- 2) 杉浦伸之, 高良健司, 大藤正雄ら:超音波映像下経皮的エタノール注入による小肝細胞癌の治療. 肝臓, 24:920, 1983.
 - 3) Seki T, Wakabayashi M, Nakagawa T, et al: Ultrasonically guided percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinoma. Cancer, 74:817-825, 1994.
 - 4) Rossi S, Di Stasi M, Buscarini E, et al: Percutaneous RF interstitial thermal ablation in the treatment of hepatic cancer. AJR, 167:759-768, 1996.
 - 5) 内原正勝:肝発癌率と経過観察のポイント. 泉並木編:ここがポイント C型・B型肝炎, 肝癌の診療, 南江堂, 東京, pp38-41, 2005.
 - 6) 神代正道, 坂本享宇, 中沼安二ら:第II部 病理学的事項. 日本肝癌研究会編:臨床・病理原発性肝癌取り扱い規約, 金原出版株式会社, 東京, pp26-68, 2000.
 - 7) 中島 収:小型肝細胞癌の病理. 山中若樹, 田中正俊, 坂本享宇編:肝細胞癌治療マニュアル, 南江堂, 東京, pp9-13, 2002.
 - 8) 真島康夫, 藤本隆史, 谷川久一:細小肝癌の治療法—その適応と予後(1)エタノール局注療法を中心に. 臨床消化器内科(日本メディカルセンター, 東京), 7:531-535, 1992.
 - 9) 田中克明, 森本 学, 斉藤 聡ら:局所治療と肝動脈塞栓術の併用. 山中若樹, 田中正俊, 坂本享宇編:肝細胞癌治療マニュアル, 南江堂, 東京, pp147-152, 2002.
 - 10) Tanaka K, Nakamura S, Numata K et al:The long term efficacy of combined transcatheter arterial embolization and percutaneous ethanol injection in the treatment of patients with large hepatocellular carcinoma and cirrhosis. Cancer, 82:78-85, 1998.
 - 11) Lencinoni R, Paolicchi A, Moretti M et al: Combined transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection for the treatment of large hepatocellular carcinoma. Eur Radiol, 8:439-444, 1998.
 - 12) 工藤正俊:2. Local ablation therapy. 肝臓, 44:240-248, 2003.
 - 13) 幕内雅敏, 板井悠二, 斎田幸久ら:肝細胞癌治療アルゴリズム(図2)の解説. 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版, 金原出版株式会社, 東京, pp10-11.
 - 14) 山崎 晋, 小菅智男, 高山忠利ら:切除療法, 肝・胆・膵, 31:223-230, 1995.
 - 15) 岡 博子:再発診断とフォローアップ. 山中若樹, 田中正俊, 坂本享宇編:肝細胞癌治療マニュアル, 南江堂, 東京, pp200-203, 2002.

参考文献

- 1) Yamada R, Sato M, Kawabata M, et al: Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. Radiology. 148: 397-401, 1977.

Advancement in non-surgical treatment of hepatocellular carcinoma

†YAMAMURA Yoshiharu

Department of Internal Medicine, Meiji University of Oriental Medicine

Abstract

In Japan, 90% of hepatocellular carcinoma (HCC) cases arise from cirrhosis caused by Hepatitis B and C viruses. Therefore, it is relatively easy to establish the high risk group of HCC, and early detection is facile from various types of diagnostic imagings.

However, treatment of HCC has the clinical characteristic of being limited by not only staging but also hepatic reserve. Furthermore, the problem of recurrence always exists due to multicentric occurrences and, via the portal vein, micrometastasis that were already present at the time of HCC detection. Even if the hepatocellular carcinoma is at its early stages, hepatectomy is not necessarily the first-choice treatment. Transcatheter arterial embolization (TAE) has been performed as a non-surgical treatment of HCC. This method has the advantage of providing simultaneous treatment of relatively large, multiple hepatocellular carcinomas that are not suitable for surgical treatment. However, numerous local recurrences are problematic issue of this method. Recently, local ablation therapy has gained interest and has been actively performed. Percutaneous ethanol injection therapy (PEIT) has been highly rated because of its simple and easy procedure, low cost, and good therapeutic effect. I have been actively performing PEIT since 15 years ago, and I have obtained excellent results even in cases with poor hepatic reserve. Since the liquid, ethanol, diffuses unevenly, the drawback is the difficulty of predicting the extent of tumor necrosis. In contrast, a reliable extent of tumor necrosis can be obtained by percutaneous microwave coagulation therapy (PMCT), but its disadvantages are the small extent of necrosis and more complications than PEIT.

Radiofrequency ablation therapy (RFA) overcomes the drawbacks of both of these methods. RFA has a large extent of tumor necrosis, less complications than PMCT, and good ability of local tumor control. RFA is expected to play a central role in the non-surgical treatment of hepatocellular carcinoma. As mentioned above, other than hepatectomy, the aforementioned local ablation therapy has recently achieved impressive advancement, and long-term prognosis of HCC is being improved. However, whichever initial treatment is performed, a high rate of recurrence after the initial treatment invariably remains a problem. In order to further improve the prognosis, it is important carefully select the initial treatment for each patient, and not to focus on only one treatment after recurrence and to examine new treatments. Ultimately, the prognosis is influenced by appropriate combination of therapies.

† To whom correspondence should be addressed.

Meiji University of Oriental Medicine, Hiyoshi-cho, Nantan-shi, Kyoto 629-0392, Japan