

# 進行肝癌の治療戦略

葛西眞一・紀野修一\*

## REVIEW ARTICLE

W'Waves

### 進行肝癌とは？

最近、慢性肝炎患者のフォローアップが厳重に行われるようになり、早期の肝細胞癌が発見される機会がふえている。過去10年間の全国原発性肝癌追跡調査報告<sup>1-6)</sup>の統計からみると(表1)、2年ごとの新規登録症例中、画像上細小肝癌と診断された割合は年々増加し、門脈腫瘍栓を画像上診断された割合は減少傾向にある。しかしながら、新規登録症例のうち多発肝癌の割合は依然として40%台と高く、門脈腫瘍栓を診断される割合は減少傾向にあるものの、未だ10%程度存在し、進行した状態で発見される肝癌は少なくない。

手術症例の肉眼的進行程度の傾向をみてみると、ステージI症例の割合の減少と、ステージII症例の割合の増加が認められる(図1)。これは、手術とPEITの得手・不得手を表した結果と考えられ、T1肝癌にはPEITが、T2肝癌には手術が選択されるようになってきたものと推測できる<sup>7)</sup>。一方、ステージIII、IV症例は全手術症例の1/3強で、特にステージIV症例の手術は全体の15%前後と一定している。すなわち、さまざまな治療手段が確立された今日においても、ステージIII、IV症例に対しては手術のもつ意味合いが失われていないものと推測される。

ここで進行肝癌の定義を考えてみる。原発性肝癌取扱い規約<sup>8)</sup>では、T因子を規定する癌腫の「大きさ」、「単発または複数」、「血管侵襲」の3項目のうち、二つ以上の項目が満たされた場合はT3

表1 画像上の細小肝癌, Vp3, 多発肝癌の割合

調査回数	細小肝癌	Vp3	多発肝癌
第8回(1984-85)	7.3%		40.3%
第9回(1986-87)	9.8%		39.4%
第10回(1988-89)	9.3%	13.9%	49.2%
第11回(1990-91)	11.8%	10.7%	47.0%
第12回(1992-93)	14.2%	10.1%	47.8%
第13回(1994-95)	14.9%	9.7%	46.1%

またはT4となり、進行肝癌としている。UICCのTNM分類(第5版)では、T4腫瘍の定義に胆嚢以外の隣接臓器に浸潤する腫瘍と、肝癌破裂を起こした腫瘍がつけ加えられ、これらの癌についても進行肝癌と考えることができよう。第11回の追跡調査報告書<sup>9)</sup>によると、AFP、腫瘍個数、腫瘍径、門脈腫瘍栓の四つが肝癌切除症例の重要な予後因子となっている。したがって、予後の不良な肝癌を進行肝癌と考えた場合、AFP値が高いもの、腫瘍個数が多いもの、腫瘍径が大きいもの、門脈腫瘍栓の存在するものを進行肝癌と定義することができる。

肝癌の治療成績を向上させるためには、併存する肝病変の程度も重要な予後因子と考えられ<sup>9)</sup>、追跡調査報告においても併存肝病変、年齢が重要な予後因子としてあげられている。これらの因子は治療の適否や手段を選択する場合には考慮すべき因子であるが、腫瘍側因子から進行肝癌を定義する場合はあまり意味をもたない。

本稿では、上述のように定義される進行肝癌の治療戦略について考察し、現在筆者らの行っている進行肝癌に対する手術を中心とした取り組みに

\* 旭川医科大学第二外科学教室

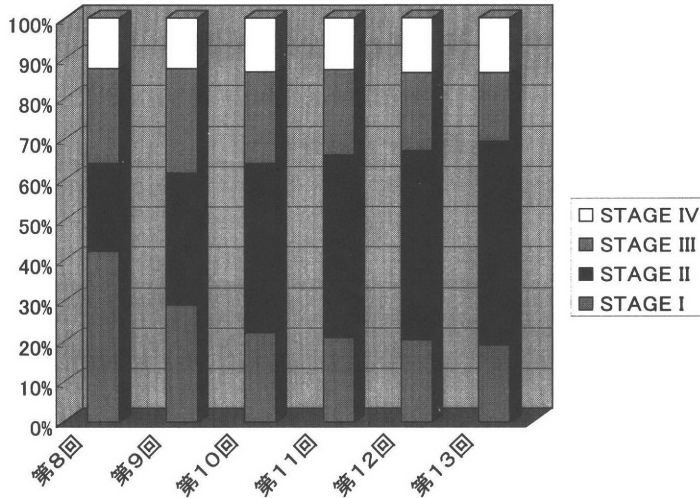


図 1 肉眼的進行程度の推移

表 2 抗腫瘍効果

治療手段	n	CR	PR	MR	NC	PD
PEIT	2775	49.3%	26.5%	9.9%	8.0%	6.4%
MCN	300	66.7%	23.3%	3.0%	4.0%	3.0%
TAE	4959	15.3%	34.3%	18.6%	19.0%	12.9%
Lipiodol	6419	13.0%	30.0%	17.6%	24.6%	14.9%
Chemo	353	2.5%	3.1%	9.1%	34.8%	50.4%

第 13 回全国原発性肝癌追跡調査報告 (1994~1995)

ついて述べる。

**進行肝癌の治療**

肝癌に対する肝切除は、唯一の根治的治療となる可能性をもつ。現在用いられているさまざまな治療手段のうち、肝切除は 100% の局所制御効果を期待できる。第 13 回の追跡調査をもとに<sup>6)</sup>、各種治療法の抗腫瘍効果をまとめると (表 2)、抗腫瘍効果はマイクロ波凝固療法 (MCN)、アルコール注入療法 (PEIT)、塞栓術 (TAE)、リピオドール動注、全身化学療法の順となり、MCN と PEIT は肝切除に次いで局所制御効果が高い治療といえる。しかし、肝切除の局所制御効果が高いとはいえ、肝癌患者の多くは慢性肝疾患を伴うことから、すべての症例に対して手術を選択することはできない。そこで、肝癌の治療法を決定するためには、癌の存在部位、個数、脈管侵襲など腫瘍側因子と肝予備力、肝硬変の程度などの宿主側因子につい

て把握する必要がある。それらの因子を総合的に把握し、肝切除、TAE、TACE、PEIT、MCN、動注、全身化学療法などの治療手段を単独または複合して選択する必要がある。

近年、欧米では肝移植は進行していない肝癌の標準的治療手段となりつつあるが、進行肝癌における肝移植の適応は、臓器不足や高率の術後再発などの問題があるため議論が絶えない (表 3)。肝移植周術期に TAE、放射線治療、全身化学療法を組み合わせることで、3 年生存率が 50~60%、5 年生存率も 50% に達するという報告もみられ、肝移植は進行肝癌に対する有用な治療手段となろう<sup>10-14)</sup>。

(1) 門脈腫瘍栓を有する肝癌

門脈腫瘍栓をもつ肝癌の治療としては、一般に肝切除、TAE、動注療法、全身化学療法が選択されるが、いずれの手段を選択してもその成績は満足できるものではない<sup>15,16)</sup>。唯一、主腫瘍の切除に

表 3 肝硬変合併肝癌に対する肝移植の適応

Favorable prognostic factors	
1.	Small tumor < 5cm
2.	Unicentric tumors
3.	No vascular invasion
4.	Pseudocapsule
5.	Low histology grade

腫瘍栓の摘出を加える手術を行うことで、長期生存を得られる可能性がある<sup>17-19)</sup>。手術により門脈腫瘍栓を摘出することには、①門脈圧亢進状態を改善し食道静脈瘤の破裂を回避しうる、②たとえ腫瘍そのものが切除不能であっても塞栓の摘出によりTAEの適応としうる可能性があるなどの有用性がある<sup>20)</sup>。

切除不能な場合には、TAE、動注療法、全身化学療法が行われる。TAEは門脈本幹に腫瘍塞栓がある場合は禁忌となるが、片側の腫瘍栓の場合には症例を選ぶことで長期生存を得られる可能性がある。また、腫瘍栓に対する放射線治療とTAEの組み合わせも試みられている。最近、低容量のCDDPと5-FUの動注療法が注目されているが<sup>21)</sup>、全身化学療法には未だ有効なレジメンはない<sup>22)</sup>。

(2) 多発肝癌

腫瘍の個数がふえるほど、切除後の予後は不良となる<sup>6)</sup>。一般的には、肝機能が許せば3個程度までの部分切除が可能である。また、多発例でも区域、肝葉に限局する場合も切除の適応である。両葉に多発する場合においても、その切除後の成績は、単発や一葉に限局するものと変わらないとする報告もある<sup>23,24)</sup>。切除不能例では、肝内転移による多発か、多中心性発生による多発かを考え、前者では主としてTAE、動注を、後者では腫瘍径の小さいものに対しては根治治療になりうるPEIT、MCNを選択し、5cm以上の腫瘍径の大きいものに対してはTAE、動注を選択する。

当科における多発肝癌の治療成績を示す(図2)。MCNを集学治療の一手段として用いはじめた1994年からの初回治療例54例の検討である。手術を施行した多発例と単発例の予後曲線には有意差を認めない。手術を施行した多発例11例の治療手段の内訳は、肝切除のみ:2例、肝切除+MCN:3例、肝切除+動注:1例、肝切除+TAE+PEIT:1例、MCNのみ:1例、MCN+PEIT:2例、MCN+TAE:1例で、MCN施行例が7例含まれMCNの局所制御効果の高さがうかがわれる。多発例に関しても手術可能な症例では、肝切除、MCN、PEITなどの局所制御効果の

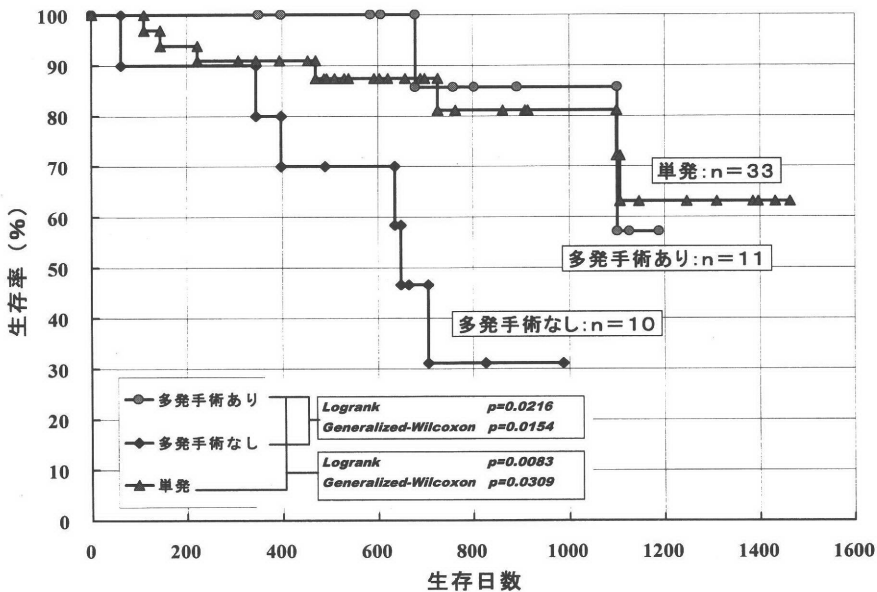


図 2 多発肝癌の治療成績

表 4 当科における肝癌破裂例

Case	Tumor location	Treatment (initial)	Treatment (additive)	Outcome
1 SS	H 1 (L)	OP : Hr 1 (L)	none	dead (6 d)
2 OK	H 4	TAE : Sp	none	dead (11 d)
3 SK	H 4	TAE : Lip+Sp	none	dead (57 d)
4 SS	H 4	TAE : Lip+Sp	none	dead (4 m)
5 TN	H 4, P (+)	TAE : Lip+Sp	TAE, RSVIP	dead (6 m)
6 ZM	H 1 (P), IM (+)	TAE : Lip+Sp	RSVAI+TAI	dead (26 m)
7 IK	H 1 (L), IM (+)	TAE : Lip+Sp	Hr+RSVAI+TAI	alive (42 m)
8 IS	H 2 (MA), SE ?	TAE : Lip+Sp	TAE (rerupture)	dead (44 d)
9 OY	H 4, P (+)	TAE : Lip+Sp	none	dead (2 m)
10 YK	H 2 (PA), IM (+)	TAE : Lip+Sp	Hr+RSVAI	alive (2 m)

Lip ; リピオドール RSVIP ; 腹腔内化学療法  
 Sp ; スポンゼル RSVAI ; リザーバー動注



図 3 肝切除を中心とした集学的治療

高い方法を組み合わせた、積極的な治療が予後改善に有効である。

(3) 腫瘍径の大きい肝癌

腫瘍径 5cm 以上の大きな肝癌では、すでに肝内、肝外転移が存在したり、門脈腫瘍栓を伴うことが多いため、腫瘍径の増大とともにその予後は不良となる<sup>6)</sup>。しかしながら、肝切除が可能な症例では、根治的に切除できた場合の予後は期待できる<sup>25)</sup>。非根治切除に終わった場合は、術後の TAE、動注などが予後延長に寄与する可能性はある。

(4) 破裂肝癌

破裂肝癌も予後不良な病態で、当科で経験した破裂肝癌 10 例の検討では(表 4)、全肝多発例や腹膜播種例の予後は最長 6 カ月と絶対的に不良である。9 例で初期治療として TAE を用い、止血に成功したが、手術例 1 例は肝不全を併発し術死した。大きな主腫瘍に肝内転移を伴う例では、止血後、

再評価を行い肝切除などで主腫瘍のコントロールができれば、肝内転移巣に対しては動注療法などを組み合わせることで予後を期待できる<sup>26,27)</sup>。

進行肝癌に対する当科の取り組み

肝切除、PEIT、MCN は先に述べたように、局所制御に適した方法である。小さな単結節肝癌では、これら三つの手段をうまく使い分けることで、治療成績を期待でき、患者に対する利益もあるものと考えられる。進行肝癌の場合は、局所制御のみで対処できない癌で、TAE、動注などの全肝に効果のある治療法を加えることを考慮する。

多結節肝癌では、肝炎ウイルスの種類<sup>28,29)</sup>、癌の存在様式によりさまざまな治療手段が考えられるが、局所制御効果をもっとも高い肝切除が可能か否かをまず考える。肝切除可能例では、主腫瘍が大きく、両葉に肝内転移があるような症例であれば、主腫瘍の減量肝切除に TAE、動注などの治療を組み合わせる。両葉に数個の多中心性と考えられる腫瘍がある場合には、肝切除、PEIT、MCN の単独治療やそれらの組み合わせた治療法が選択される。手術を選択した場合には、術前に CTAP などを施行し結節の分布を確認し、個々の結節に対しどの治療手段を用いるかを検討し、綿密に術中超音波を行い、術中 MCN、術中 PEIT を追加する(図 3)。

実際の肝癌治療では、痛み、安静など患者の苦痛を伴う場面にしばしば遭遇するため、十分なイ

ンフォームド・コンセントとQOLを考えた治療を考慮しなければならない。筆者らは、進行肝癌の治療にあたって、術前の画像所見、肝予備力から考えられる最善の集学的治療法を計画し(planned multimodality treatment for advanced HCC)、患者に提示し説明を行っている。計画的な集学的治療を行うことを術前に十分理解してもらうことで、途中で脱落することのないように治療を進めることができると考えている。

### 今後の展望

小さな肝癌の発見がふえているが、未だ進行した状態で発見される肝癌も少なくない。進行肝癌に対して、どのような治療が有効であるかは、背景肝や大きさ、数などを一定にした randomized control study が非常に難しいと考えられるため、しばらく結論はでないものと思われる。現状での進行肝癌に対する有効な治療は、減量を含めた肝切除を中心として<sup>30-34)</sup>、MCN, PEIT, TAE, 動注などを加えていく方法がスタンダードな方法であろう。また、腫瘍の性格に合わせたアジュバントとしてサンドスタチン<sup>35,36)</sup>、タモキシフェン<sup>37,38)</sup>などを用いた薬物療法や、宿主免疫を利用した免疫療法<sup>39,40)</sup>などが新しい集学的治療法の一環として加わってくるものと思われる。さらに、治療後の再発予防策の確立や、併存肝病変を改善する治療法の開発が望まれる。

### 文 献

- 1) 第8回全国原発性肝癌追跡調査報告, 日本肝癌研究会, 1988.
- 2) 第9回全国原発性肝癌追跡調査報告, 日本肝癌研究会, 1990.
- 3) 第10回全国原発性肝癌追跡調査報告, 日本肝癌研究会, 1992.
- 4) 第11回全国原発性肝癌追跡調査報告, 日本肝癌研究会, 1994.
- 5) 第12回全国原発性肝癌追跡調査報告, 日本肝癌研究会, 1996.
- 6) 第13回全国原発性肝癌追跡調査報告, 日本肝癌研究会, 1998.
- 7) Sasaki Y, Imaoka S, Nakano H, Ishikawa Q, Ohigashi H, Yasuda T, Nakamori S, Kameyama M, Hiratsuka M, Kabuto T, Furukawa H, Kasugai H, Inoue A, Fujita M, Inoue E. Indication for hepatectomy for hepatocellular carcinoma—What stage of the disease is the best indication for surgery?, *J Hep Bil Pancr Surg*, 5: 14-17, 1998.
- 8) 日本肝癌研究会. 原発性肝癌取扱い規約(第3版), 1992.
- 9) Sasaki Y, Imaoka S, Masutani S, Ohashi I, Ishikawa O, Koyama H, Iwanaga T. Influence of coexisting cirrhosis on long-term prognosis after surgery in patients with hepatocellular carcinoma. *Surgery*, 112: 515-521, 1992.
- 10) Philosophe B, Greig PD, Hemming AW, Cattral MS, Wanless I, Rasul I, Baxter N, Taylor BR, Langer B. Surgical management of hepatocellular carcinoma: resection or transplantation?, *J Gastrointest Surg*, 2: 21-27, 1998.
- 11) Ranjan D, Johnston TD. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma, *Hepatogastroenterology* 45: 1369-1374, 1998.
- 12) Marcos-Alvarez A, Jenkins RL, Washburn WK, Lewis WD, Stuart KE, Gordon FD, Kane RA, Clouse ME. Multimodality treatment of hepatocellular carcinoma in a hepatobiliary specialty center. *Arch Surg*, 131: 292-298, 1996.
- 13) Cherqui D, Piedbois P, Pierga JY, Duvoux C, Vavasseur D, Tran Van-Nhieu J, LeBourgeois JP, Julien M, Fagniez PL, Dhumeaux D. Multimodal adjuvant treatment and liver transplantation for advanced hepatocellular carcinoma. A pilot study. *Cancer*, 73: 2721-2726, 1994.
- 14) Cherque D. Role of adjuvant treatment in liver transplantation for advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 5: 35-40, 1998.
- 15) 猪飼伊和夫, 山本雄造, 尾崎信弘, 坂井義治, 嵐原康行, 山岡義生. 肝硬変合併肝細胞癌の外科. *日外会誌*, 98: 691-696, 1997.
- 16) Katsumori T, Fujita M, Takahashi T, Satoh O, Ichijima S, Nakamura T, Morishita H, Ohno K, Nakano Y, Maeda T. Effective segmental chemoembolization of advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombus in the portal vein. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 18: 217-221, 1995.
- 17) Tanaka A, Morimoto T, Ozaki N, Ikai I, Yamamoto Y, Tsunekawa S, Kitai T, Yamaoka Y. Extension of surgical indication for advanced hepatocellular carcinoma: is it possible to prolong life span or improve quality of life?, *Hepatogastroenterology*, 43: 1172-1181, 1996.
- 18) Tanaka A, Morimoto T, Yamaoka Y. Implications of surgical treatment for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in the portal vein. *Hepatogastroenterology*, 43: 637-643, 1996.
- 19) 上田政和, 都築俊治. 進行・再発肝癌に対する外科治療. *日外会誌*, 92: 1327-1329, 1991.
- 20) Kumada K, Ozawa K, Okamoto R, Takayasu T, Yamaguchi M, Yamamoto Y, Higashiyama H, Morikawa S, Sasaki H, Shimahara Y, et al. Hepatic resection for advanced hepatocellular carcinoma with removal of portal vein tumor thrombi. *Surgery*, 108: 821-827, 1990.
- 21) Ando E, Yamashita F, Tanaka M, Tanikawa K. A novel chemotherapy for advanced hepatocellular

- carcinoma with tumor thrombosis of the main trunk of the portal vein. *Cancer*, 79: 1890-1896, 1997.
- 22) Okada S. Chemotherapy in hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology*, 45 Suppl 3: 1259-1263, 1998.
  - 23) Wu CC, Ho WL, Lin MC, Yeh DC, Wu HS, Hwang CJ, Liu TJ, P'eng FK. Hepatic resection for bilobar multicentric hepatocellular carcinoma: is it justified?, *Surgery*, 123: 270-277, 1998.
  - 24) Sugo H, Yoshimoto J, Kojima K, Futagawa S. Surgical treatment for multicentric hepatocellular carcinoma according to clonality. *Hepatology Research*, 10: 101-110, 1998.
  - 25) Noguchi T, Kawarada Y, Kitagawa M, Ito F, Sakurai H, Machishi H, Yamagiwa K, Yokoi H, Mizumoto R. Clinicopathologic factors influencing the long-term prognosis following hepatic resection for large hepatocellular carcinoma more than 10 cm in diameter. *Semin Oncol*, 24: S 6-7-S 6-13, 1997.
  - 26) Shimada R, Imamura H, Makuuchi M, Soeda J, Kobayashi A, Noike T, Miyagawa S, Kawasaki S. Staged hepatectomy after emergency transcatheter arterial embolization for ruptured hepatocellular carcinoma. *Surgery*, 124: 526-535, 1998.
  - 27) Shuto T, Hirohashi K, Kubo S, Tanaka H, Hamba H, Kubota D, Kinoshita H. Delayed hepatic resection for ruptured hepatocellular carcinoma. *Surgery*, 124: 33-37, 1998.
  - 28) Yamanaka N, Tanaka T, Tanaka W, Yamanaka J, Yasui C, Kuroda N, Takada M, Okamoto E. Correlation of hepatitis virus serologic status with clinicopathologic features in patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 79: 1509-1515, 1997.
  - 29) Shiraishi M, Hiroyasu S, Nagahama M, Tomita S, Miyahira T, Kusano T, Furukawa M, Muto Y. Characteristics of hepatocellular carcinoma in patients with negative virus markers: clinicopathologic study of resected tumors [In Process Citation]. *World J Surg*, 23: 301-305, 1999.
  - 30) Yamamoto K, Takenaka K, Kawahara N, Shimada M, Shirabe K, Itasaka H, Nishizaki T, Yanaga K, Sugimachi K. Indications for palliative reduction surgery in advanced hepatocellular carcinoma. The use of a remnant tumor index. *Arch Surg*, 132: 120-123, 1997.
  - 31) 緒方俊郎, 奥田康司, 田中秀一郎, 他. 進行肝細胞癌減量手術における補助療法としての Cisplatin, 5-fluorouracil 少量持続肝動注療法の有用性. *癌と化学療法*, 24: 1661-1664, 1997.
  - 32) Sitzmann JV, Abrams R. Improved survival for hepatocellular cancer with combination surgery and multimodality treatment. *Ann Surg*, 217: 149-154, 1993.
  - 33) Yamamoto M, Iizuka H, Matsuda M, Nagahori K, Miura K, Itakura J. The indications for tumor mass reduction surgery and subsequent multidisciplinary treatments in stage IV hepatocellular carcinoma. *Surg Today*, 23: 675-681, 1993.
  - 34) Asahara T, Itamoto T, Katayama K, Nakahara H, Okamoto Y, Hino H, Ono E, Dohi K, Nakanishi T, Kitamoto M, Moriwaki K, Yuge O. Indications for palliative reduction surgery for hepatocellular carcinoma with multiple intrahepatic metastases. *Hiroshima J Med Sci*, 47: 115-120, 1998.
  - 35) Raderer M, Hejna MH, Kurtaran A, Kornek GV, Valencak JB, Oberhuber G, Vorbeck F, Virgolini I, Scheithauer W. Successful treatment of an advanced hepatocellular carcinoma with the long-acting somatostatin analog lanreotide. *Am J Gastroenterol*, 94: 278-279, 1999.
  - 36) Kouroumalis E, Skordilis P, Thermos K, Vasilaki A, Moschandrea J, Manousos ON. Treatment of hepatocellular carcinoma with octreotide: a randomised controlled study. *Gut*, 42: 442-447, 1998.
  - 37) Jonas S, Bechstein WO, Heinze T, Kling N, Lobeck H, Tullius SG, Steinmueller T, Neuhaus P. Female sex hormone receptor status in advanced hepatocellular carcinoma and outcome after surgical resection. *Surgery*, 121: 456-461, 1997.
  - 38) Cheng AL, Yeh KH, Fine RL, Chuang SE, Yang CH, Wang LH, Chen DS. Biochemical modulation of doxorubicin by high-dose tamoxifen in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology*, 45: 1955-1960, 1998.
  - 39) Haruta I, Yamauchi K, Aruga A, Komatsu T, Takasaki K, Hayashi N, Hanyu F. Analytical study of the clinical response to two distinct adoptive immunotherapies for advanced hepatocellular carcinoma: comparison between LAK cell and CTL therapy. *J Immunother Emphasis Tumor Immunol*, 19: 218-223, 1996.
  - 40) Yamamoto M, Fujii H. Optimal locoregional immunochemotherapy after tumor-mass reduction for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology*, 42: 567-577, 1995.