
 総 説

肝癌の診断と治療の現状—最近の進歩と今後

堀口 祐爾*、竹内 文康、堀 理恵、長谷川 申
(藤田保健衛生大学消化器内科)

キーワード；肝細胞癌、画像診断、内科的治療、
集学的治療、肝移植

1) はじめに

肝細胞癌 (HCC) は増加の一途にあり、わが国においても最近では年間3.4万人が死亡している。周知のごとくHCCの主因は肝炎ウイルスであり、最近ではC型肝炎ウイルス (HCV) がその70%以上を占めるようになってきている。C型肝炎では、90%以上が肝硬変を経由して発癌し、60歳台半ばの男性に好発するが、最近では女性患者も増加しつつある。

ちなみに、肝硬変症からの累積発癌率を見てみると、B型では、5年で13%、10年で27%であるのに対し、C型では5年で27%、10年で51%と約2倍である¹⁾。またC型では肝硬変症の進行したものに発癌する率が高く、血小板数から見ても10万/ μl 以上と未満では40%と75%の違いがみられるとも報告されている²⁾。

従って、C型肝炎のhigh risk factorとしては、60歳以上の男性、肝硬変症(肝線維化度F₃以上)、AFPの高値変動、血小板数の低下(10万以下)、インターフェロン不応性、低血清アルブミン血症などが想定されている(表1)。

2) 診断法の進歩

i) HCCの診断体系

HCCの診断は、腫瘍マーカーと画像検査で行

われる(図1)。腫瘍マーカーとしては、 α -fetoprotein (AFP) とその分画であるL3分画、PIVKA-IIなどがあるが、画像診断の進歩に伴って最近では早期診断というよりも予後の推定や悪性度の一指標としての意味合が強くなってきている³⁾。画像診断に関しては、表2のごとく毎年のごとくブレイクスルーが生まれている。例を挙げると、超音波 (US) ではパワードプラ法と造影エコー法(CEUS)⁴⁾、CTではマルチスライスCTによる立体画像⁵⁾、磁気共鳴画像 (MRI) では3次元画像や超磁性体酸化鉄剤を用いたSPIO-MRIなどがあり枚挙に暇がない。

それにつれて診断体系も年々変化しつつある。基本的には、まずBモード超音波検査(できればtissue harmonic imaging)を行ない、結節性病変がみられたならばカラードプラ検査で血流評価を行う(図2)。古典的なHCCはこの時点でほとんどが診断でき、CTまたはMRIを併用すれば外来診療レベルで診断が確定する(図1)。次の段階としては、治療戦略決定のための画像診断が必要であり、できれば「癌の分化度や悪性度」の診断が望まれる。そのためにはやや侵襲的ではあるが、血管カテーテルを用いたUS-angiography

表1 C型肝炎の高危険群

-
- 性別 男性>>女性
 - 年齢 60歳以上
 - 組織学的進行度 F₃以上
 - AFP値 高値変動
 - 血小板数 10万以下
 - IFN治療抵抗性
 - アルブミン低値、ICG15'値 \geq 30%
 - 超音波で肝実質内に粗大な結節が散在
-

* 藤田保健衛生大学消化器内科教授
(ほりぐち ゆうじ)

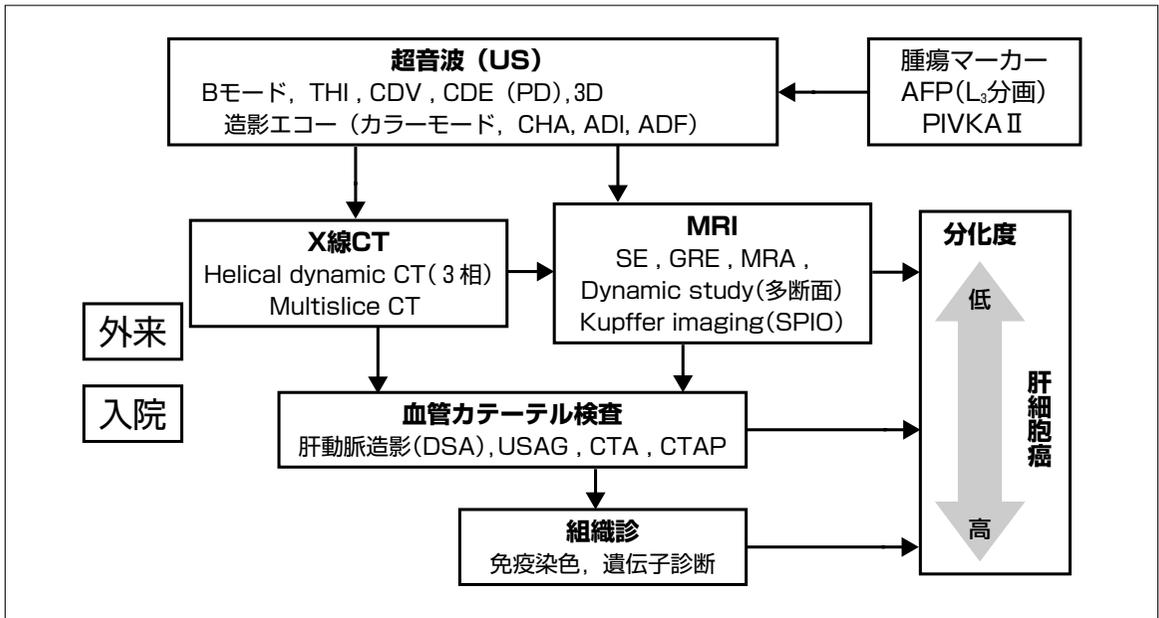


図1 HCCの診断体系-2003-

表2 腹部画像診断法における最近の進歩

1. 超音波 (Ultrasonography, US)
 - Bモード (full-digital化, tissue harmonic imaging, B-flow, 他)
 - カラードプラモード (color Doppler velocity, power Doppler法, 3D display)
 - 造影法 (カラーモード, 2nd harmonic imaging, CHA, ADI, ADF)
 - 体腔内超音波 (EUS, IDUS, IVUS)
2. X線CT (computed tomography)
 - Helical CT (dynamic CT, MPR, 3D, Virtual endoscopy)
 - Mutislice (MD) CT
3. MRI (magnetic resonance imaging)
 - SE法, GRE (FE) 法, 脂肪抑制法, Dynamic MRI (Gd剤),
 - 臓器特異的造影法 (SPIO, Mn剤), 3D, MRA, MRCP
4. 核医学 (nuclear imaging)
 - PET, SPECT

(USAG) やCT-angiography (CTA, CTAP) が行われる。

ii) 画像診断法の最近の進歩

病変の存在診断においてはBモード超音波検査が基本であり、腫瘍径が2 cmを越えるものでは部位を問わず高率に検出することができる。さらに最近のハイエンド機器にはtissue harmonic imaging modeが標準装備されているので、腫瘍の境界や内部エコーがさらに鮮明となり、性状診断能も向上した⁵⁾。

腫瘍性病変が検出されたらカラードプラ (パワ

ードプラ) 法を併用する。古典的なHCCでは動脈血栄養が優位となっているので、腫瘍内に拍動性血流信号が検出される (図2)。我々の経験では、深部病巣 (探触子より8 cm以上以遠) や心拍動の影響を受け易い部位の病変を除けば95%以上で腫瘍内血流信号が検出可能であり⁶⁾、2 cm未満でも血流が増加している場合には確実に鑑別診断が可能となってきている。

他方、最近急速に普及してきたヘリカルCTは、ボリュームスキャンで高速スキャンが可能であることから、小腫瘍の検出やHCCの血行動態の把

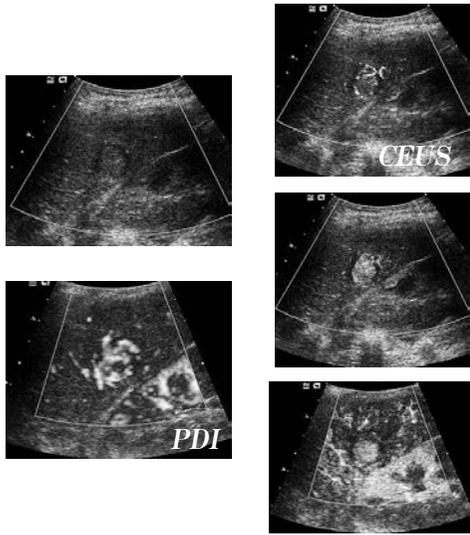


図2 進行肝細胞癌のBモード、パワードブラ像 (PDI)、造影エコー超音波像 (CDUS)

握に大きな進歩をもたらした。通常は3相すなわち単純、動脈早期相、門脈相(後期相)の撮像で十分であり、古典的なHCCでは早期相で濃染、門脈相で欠損像(ヌケ)が認められる。最近ではさらに超高速で体軸方向の分解能に優れたマルチスライスCTが開発され、より多時相の評価や3次元CT(図3)、バーチャル画像へと発展してきた⁵⁾。

MRIもまたHCCの診断には不可欠で、単純MRIではT₁強調画像で低いし等信号、T₂強調画像で高信号を呈するが、高分化型肝癌や腺腫様過形成などでは逆転が見られる。造影MRIとしてはGd-DTPAを用いた全肝ダイナミックMRIが普及しているが、特殊な手法として超磁性体酸化鉄粒子造影剤(SPIO, フェリデックス)を用いたSPIO-MRIがあり、Kupffer細胞の欠如した癌組織では相対的な高信号域として鋭敏に検出される。

最近の画像診断のトピックスに造影超音波(CEUS)がある⁴⁾。元来カラードブラ法の増感剤として開発された経静脈性造影剤がその後空間分解能に優れたBモード法に利用されるようになり、一気に開花した。この診断法の最大の特徴は時間分解能に優れることであり、設定を変えるこ



図3 HCCにおける三次元CT像
もはや診断のための血管造影(カテーテル法)は無用となった。

表3 RFA後の腫瘍焼灼効果判定における造影エコーと造影CTの比較

		enhanced US	
		viable area(+)	viable area(-)
CT	viable area(+)	5	0
	viable area(-)	2	43
		48/50 (96%)	n=50

とによりvascular image(造影剤注入後約40秒間をフレームレート5~8fpsで連続送信して撮像)やperfusion image(同じく40~150秒間を1fpsで間欠送信して撮像)、postvascular image(約5分後に肝臓全体をsweep scanして撮像)が意のままに撮像できる。HCCにおいては腫瘍栄養血管や灌流様式がリアルタイムに診断でき(図2)、近い将来にはHCCの確定診断や治療効果判定の主役の座を占めるようになるであろう(表3)。また、まもなく認可されるであろう第二世代造影剤を用いると少なくともこれまで行われてきたUS angiographyや血管造影下CT(CT angi)は不要のものとなりそうで、医療経済の面でも一つのブレイクスルーとなることは間違いない。

3) 治療法の進歩

画像診断の進歩とともにHCCの治療法も大きく変遷してきた。1980年代には血管カテーテルによる薬剤の選択的注入(targeting)や血管栓塞療法(TAE)、化学栓塞療法(TACE)が一世を風靡した。しかし、最近の日本肝癌研究会の全国

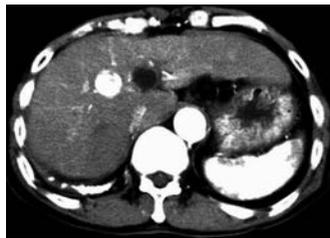
表4 HCCの治療法別累積生存率

(日本肝癌学会研究会1988-1999)

	n	3年	5年	7年	10年
肝切除	21711	60.0	52.3	38.6	27.3
TA (C) E	17821	38.4	20.9	11.2	6.0
PEI	5736	69.9	48.8	36.0	31.4
TAE+PEI	22869	43.0	23.6	12.4	6.9
MCT	828	77.1	57.2	20>	?8
RFA	259	70~80	50~60		

表5 原発性肝癌の治療法-2003-

- 肝切除術
- 肝動脈塞栓術 (TAE、TACE)
- 経皮的エタノール注入療法 (PEI)
- マイクロ波凝固療法 (MCT)
- ラジオ波焼灼療法 (RFA)
- 放射線療法 (陽子線、重粒子線照射)
- 化学療法 (リザーバー、low-dose CDDP + 5-FU、5-FU + IFN)
- 肝移植



Pre-RFA



Post-RFA

図4 HCCにおけるRFA前後のCT像

RFAで十分なsafety marginを持った壊死巣となっている。

集計データ⁷⁾でも明らかなように、TAEの3年生存率は38%、5年生存率は21%、10年生存率6%と決して良好な成績とは言えない(表4)。予後不良の要因としては、腫瘍残存率や再発率が高いこと、肝障害を助長する懸念があることなどが指摘されていた。そんな折、4年前にヨーロッパにてrandomized control studyが行われ、「TAEは確かに腫瘍壊死効果はあるが、生命予後の向上にはあまり寄与していない」と結論付けられた⁸⁾。それに代わって主役の座を占めるようになったのは経皮的治療である(表5)。その一つの経皮的エタノール注入療法(PEI)については、累積生存率は3年で70%、5年で49%、10年で31%とTAEに比べてはるかに良好であるが(表4)、この治療法は元来腫瘍径の小さいものに適用されてきたので、治療効果は腫瘍の大きさにより左右される。全国集計⁷⁾の5年生存率を見てみても、腫瘍径1cm以下では67%、1~2cmでは54%、2~3cmでは43%、3~5cmでは27%と腫瘍径と生存期間には密接な関係が認められている。無論臨

床病期にも左右され、臨床病期Iの5年生存率は60%であるのに対し、臨床病期IIIでは23%とかなりの差異が認められる。いずれにしても、この治療法では壊死範囲に限られるため再発率が高いことが問題であった。そこでより広範囲に焼灼する方法としてマイクロウェーブによる凝固療法(MCT)が登場したが、手技上の問題があって最近ではラジオ波による焼灼療法(RFA)⁹⁾にシフトしてきた(図4)。本法は主に腫瘍径3cm以下で腫瘍個数3個以内、腫瘍径5cm以下で個数1個、血小板数5万以上、血清ビリルビン値3mg/dl以下、腹水がないかコントロールが可能な例に適用される。治療効果については、本法は未だ歴史が浅く長期予後は明らかではないが3年生存率70~80%、5年生存率50~60%と外科手術成績よりも優れる模様である。さらに本法の治療効果を高めるためにTAEに併用したり、複数本の電極を刺入して同時に広範囲に焼灼したり、異なった種類の電極針を使い分けて焼灼する方法が試みられている。なお、超音波映像下穿刺の際に死角と

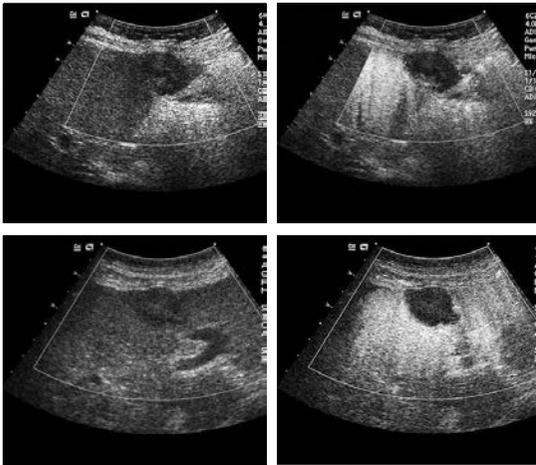


図5 RFA後のBモード超音波像と造影エコー像
造影エコーにて壊死範囲が明確となる。

なる部位に位置する病変に対しては人工胸水法やCT下穿刺法などで対処できるようになった。

治療効果を高めるには、効果判定を正確に行うことも必要である。これまでは造影CTまたはMRIがスタンダードであったが、最近では造影エコー法(CEUS)が加わってきた(図5)。空間分解能と時間分解能に優れるCEUSはわずかな腫瘍残存部も立体的に捉えることができ、経皮的治療を付加する際にも大いに参考となる。簡便性、安全性、経済性を考えると今後治療効果判定のgolden toolとなりそうである。

一方では外科的治療の新しい展開もみられる。まず最近の外科手術成績を見てみると、3年生存率は69%、5年生存率は52%、10年生存率27%と報告されている⁷⁾。ちなみにこれらの成績を左右する因子としては、AFP値、腫瘍個数、脈管浸潤の有無、肝硬変の進行度(肝障害度)、などが挙げられている。特に門脈浸潤(Vp)の程度について5年生存率をみると、Vp0では56%、Vp1では34%、Vp2では27%、Vp3では17%と明らかな差異が認められる⁷⁾。また、HCCの予後に関しては肝障害度や肝予備能も深く関与している。とくに、C型肝炎では基盤にかなり高度の肝硬変症を合併していることが多いので、治療にあたっては常にHCCの根治性と肝予備能の温存と

表6 肝発癌の予防対策

<input type="checkbox"/>	危険因子による囲いこみ 年齢、男性、ウイルス量、血小板数、肝線維化や炎症の程度、インターフェロン治療抵抗性
<input type="checkbox"/>	薬剤による抑制 インターフェロン レチノイド(ビタミンA類縁化合物) 強力ミノファージェンC 小柴胡湯 民間療法薬(アガリクス、AHCC、プロポリス、メシマコブ)

いう相反する問題がつかまとう。そこで最近では治療法の選択や予後の推定における基準としてCancer of the Liver Italian Program (CLIP) score(イタリア)¹⁰⁾やJapan Integrated Staging (JIS) score(日本)¹¹⁾が提唱されている。前者は、Child-Pugh scoreに腫瘍側の因子である腫瘍占拠面積、AFP値、門脈腫瘍栓の有無を加味したもので、後者は日本肝癌研究会からの肝癌取扱い規約¹²⁾に準じたTMN分類を複合したものである。

いずれにしても肝硬変を基盤に発生するHCCは多発発癌や多中心性発癌による再発の問題と肝硬変の進行による肝不全の問題を避けることはできず、さらなる予後向上は自ずと限界があるように思われる。そこで、究極的な治療すなわち肝移植治療が脚光を浴びてきており、近いうちにも保険適応となる見込みである。肝移植の適応基準としてはミラノ基準すなわち①腫瘍径が5 cm以下で、個数が1個、②腫瘍径が3 cm以下で、個数が3個以内、③肝外転移、リンパ節転移、胆管や門脈浸潤なし、が一般的に用いられており、4年生存率は83%と報告されている。わが国においては主に生体肝移植が行われおり、京都大学の適応基準では、①肝外病変がない、②肝静脈や門脈の主要枝への浸潤や腫瘍栓がない、③腫瘍個数や大きさには制限なし、とされている¹³⁾。とは言っても、ミラノ基準を逸脱するものでは予後はそれ程よくなく、最近の報告ではC型肝炎例では移植肝も短期間の内に硬変化するとされており、移植の妥当性については今後の結果を待ちたい。

4) 肝発癌および肝癌再発の抑制

前述したごとく、肝癌のhigh risk groupが徐々に明らかとなり、肝発癌の予防ないし抑制策が視野に入ってきた(表6)。特に最近では、HCV陽性肝硬変からの発癌率が年率で5~7%にも上るので、重要な課題となってきている。また、根治的な治療を行っても多中心性発癌と思われる再発(二次発癌)が少なからず認められるので、薬剤による発癌予防が切望されている。そこでまずインターフェロンによるウイルス排除と肝線維化の抑制、ひいては発癌の抑制が試みられている¹⁴⁾。確かに、インターフェロン治療の著効例はもとより、やや有効であった例でも発癌率は有意に低いことが報告¹⁾されているし、肝癌の手術後にインターフェロンを用いると再発率を低減できるとも報告されている。癌細胞のアポトーシスによる発癌抑制には以前より小柴胡湯が有用であるとされ、また岐阜大学のグループはビタミンAの誘導体であるレチノイドを投与することにより、肝発癌の抑制に成功している¹⁵⁾。また、代替医療の一環であるサプリメント(アガリクス、AHCC、メシマコブ、など)の投与も時に有効であるようにも思われる。いずれにしても、予防という観点に立つと安全で安価であることが第一条件で、決して肝障害を助長することがあってはならない。

5) おわりに

以上、肝細胞癌の診断と治療における現状を概説してみた。肝癌の診断は行き着くところまで進歩し、早期発見は容易となった。一方、治療もすでに内科、外科の壁を越えて集学的な治療が不可欠となり、さらに肝移植時代に突入しようとしている。しかし、発癌を予防することでできればそれに越したことはなく、今後の新しい展開に期待したい。

〔文 献〕

- 1) 斎藤 聡。肝細胞癌の再発と再発予防。医学と薬学 2003; 50: 71-75
- 2) 清水 勝、大西弘生、森脇久隆、他。肝癌対策最前線-超高リスク群の設定と効率的スクリーニング法 Frontiers in Gastroenterology 2002; 7: 239-246
- 3) 熊田 卓、豊田秀徳、葛谷貞二、他。腫瘍マーカーからみた肝細胞癌治療方針の考え方。医学と薬学 2003; 50: 15-21
- 4) 工藤正俊。肝腫瘍の造影ハーモニックイメージング。工藤正俊著 医学書院 東京、2001
- 5) 堀口祐爾、久保裕史、竹内文康、他。肝癌: 診断と治療の最前線 画像診断総論 癌の臨床 2001; 47: 979-986
- 6) 浅野正裕、久保裕史、堀口祐爾。肝細胞癌の血流評価におけるパワードブラ法の有用性の検討 日本画像医学会雑誌 2000; 19; 21-27.
- 7) 日本肝癌研究会。第15回全国原発性肝癌追跡調査報告。日本肝癌研究会 2002
- 8) Bruix J, Llove JM, Castells A, et al. Transcatheter embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized, control trial in a single institution. Hepatology 1998; 27: 1578-1583
- 9) Lencioni R, Cioni D, Bartolozzi C. Percutaneous radiofrequency thermal ablation of liver malignancies; techniques, indications, imaging findings, and clinical results. Abdom Imaging 2001; 26; 345-360.
- 10) The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. Prospective validation of CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Hepatology 2000; 31: 840-845
- 11) Kudo M, Chung H, Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and proposed for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). J Gastroenterol 2003; 38: 207-215
- 12) 本肝癌研究会: 臨床・病理 原発性肝癌取扱い規約(第4版) 金原出版、東京、2000
- 13) 田中紘一、上田幹子。多様化する肝癌治療法 ③移植 Frontiers in Gastroenterology. 2003; 8: 214-218
- 14) Ikeda K, Saitoh S, Arase Y, et al. Interferon beta prevents recurrence of hepatocellular carcinoma after complete resection or ablation of the primary tumor-A prospective randomized study of hepatitis C virus-related liver cancer. Hepatology 2000; 32: 228-232
- 15) 森脇久隆。肝癌の予防(高危険群からの発癌予防) 日本臨床 2001; 59: 764-768