

肝臓がん治療も進歩しています



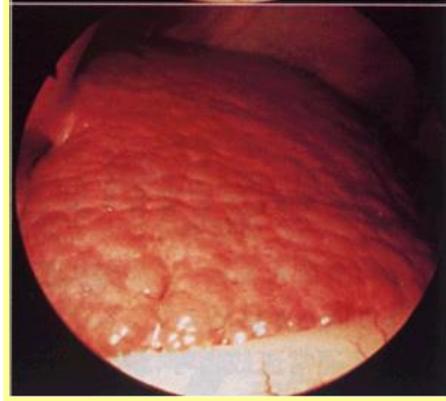
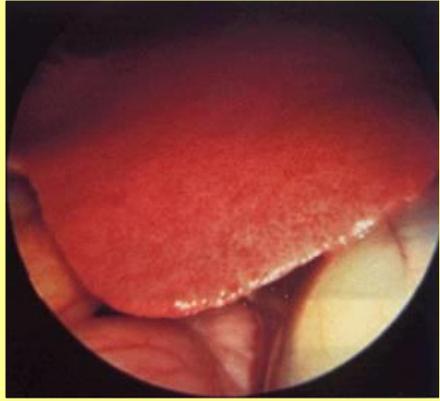
阪和住吉総合病院 消化器センター

矢田 豊

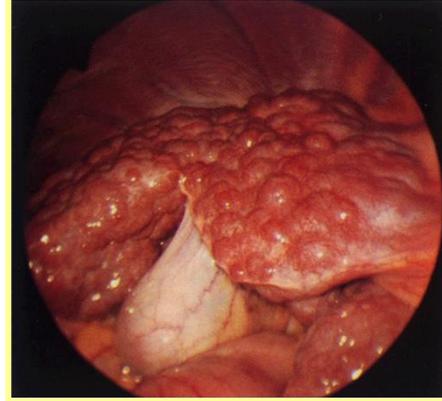
本日の話題

1. **肝癌の基礎知識(心がまえ)**
2. **肝癌治療(内科的治療)の現状**
 - **肝動脈塞栓術**
 - **局所療法～ラジオ波治療(経皮的、腹腔鏡下)**
 - **化学療法(肝動注化学療法、全身化学療法)**
 - **分子標的薬**

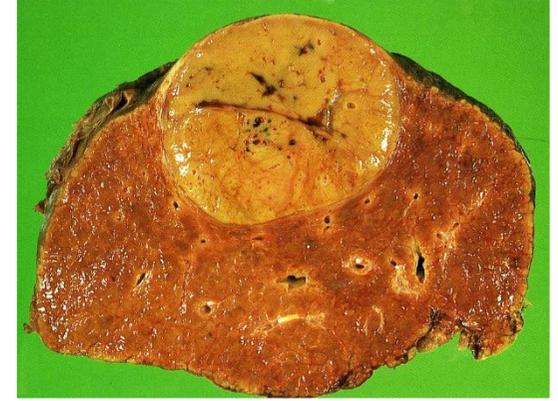
なぜ肝臓が生じるか



慢性肝炎



肝硬変



原因

- ウイルス性 (HCV, HBV)
- アルコール性
- 非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) など



20~30年

肝臓

C型肝硬変 (年率 7%)

B型肝硬変 (年率 3%)

肝癌の特徴(他の消化器癌との相違点)

1. 肝癌になる人を絞り込める

- ほとんどが肝炎ウイルス感染者
(発癌が予測できる)



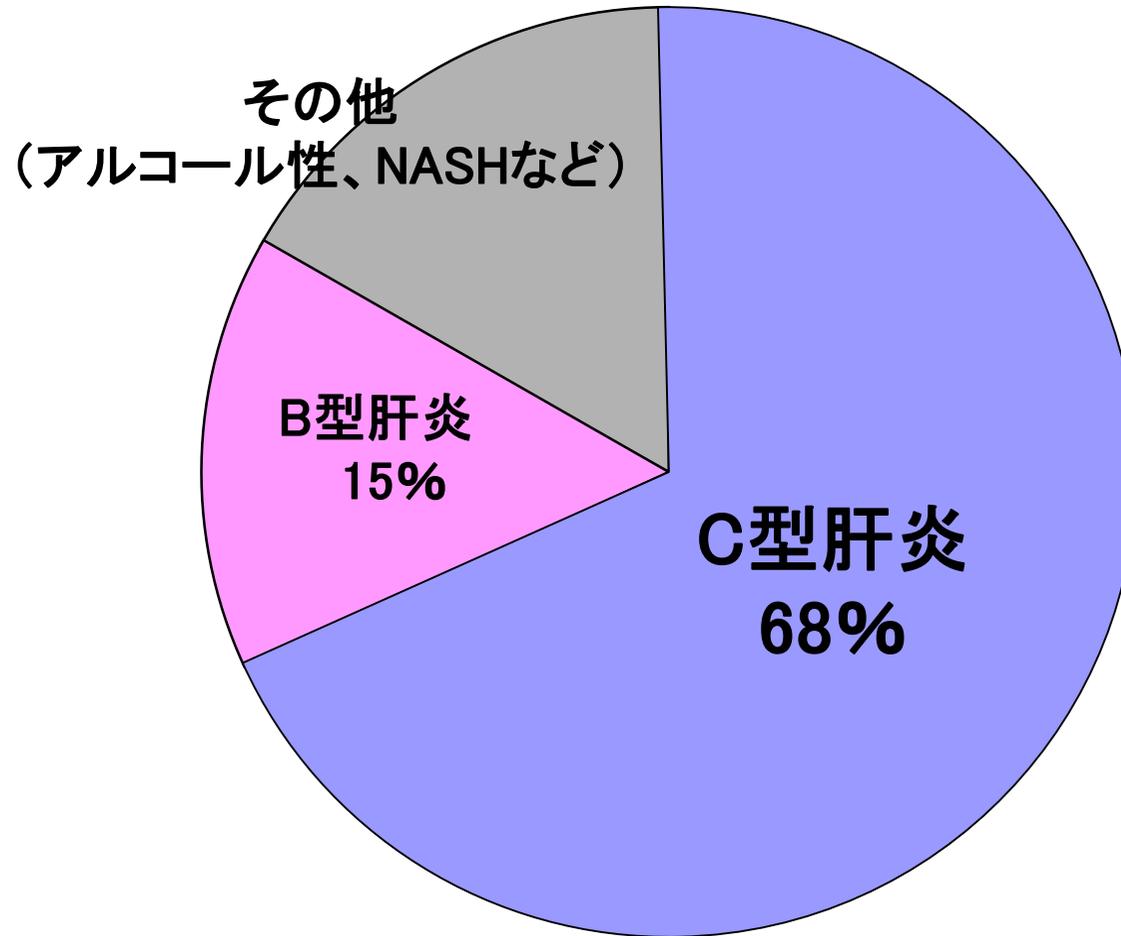
2. 肝癌患者の80%は肝硬変を合併

- 肝癌患者の肝予備能は低下している
- 慢性肝炎、肝硬変の治療が発癌予防になる

3. 他の癌に比べ、再発しやすい

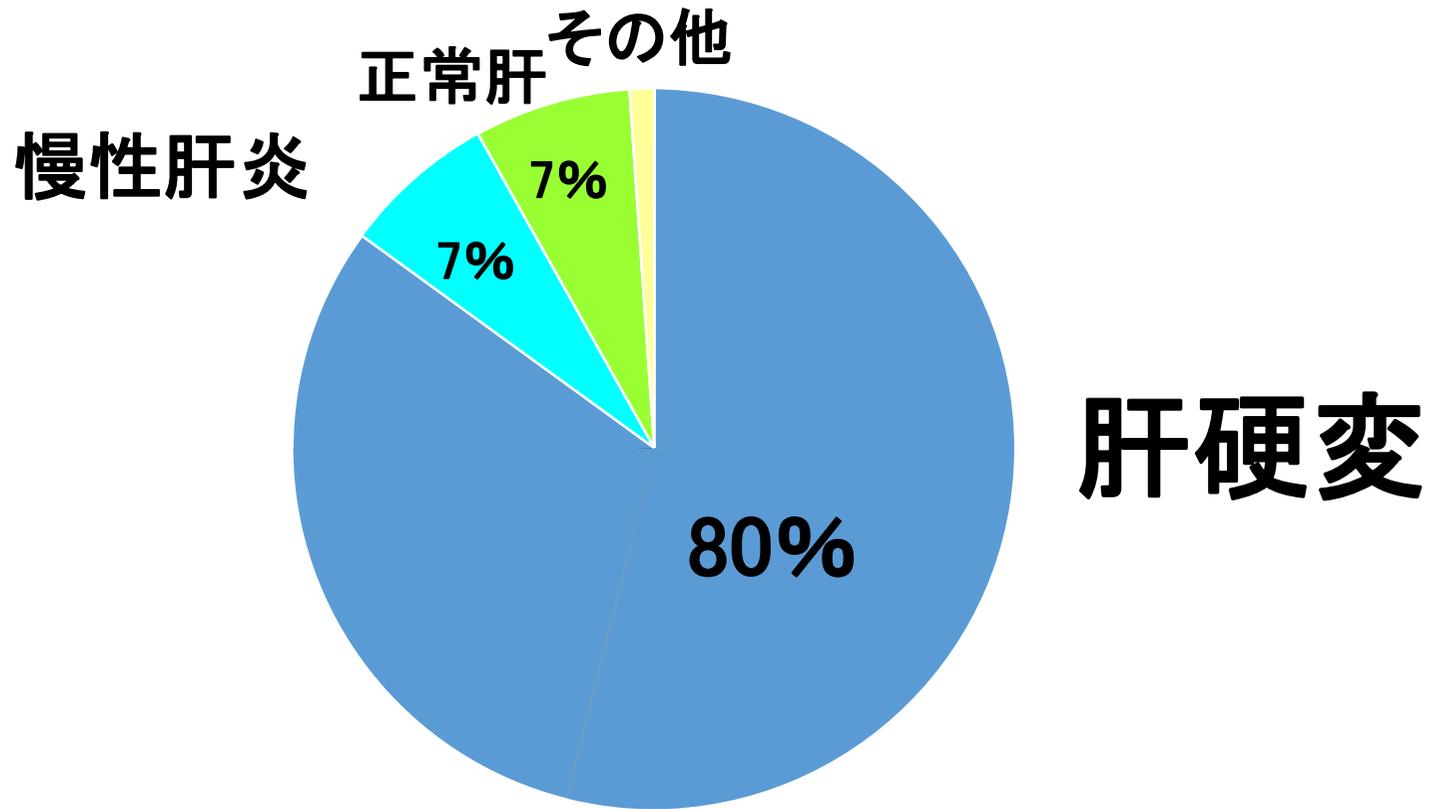
- 治療されても、5年以内に80%の人は再発
- 多くの患者さんは繰り返し治療を受ける

わが国の肝癌の原因



80%はC型肝炎+B型肝炎ウイルス由来

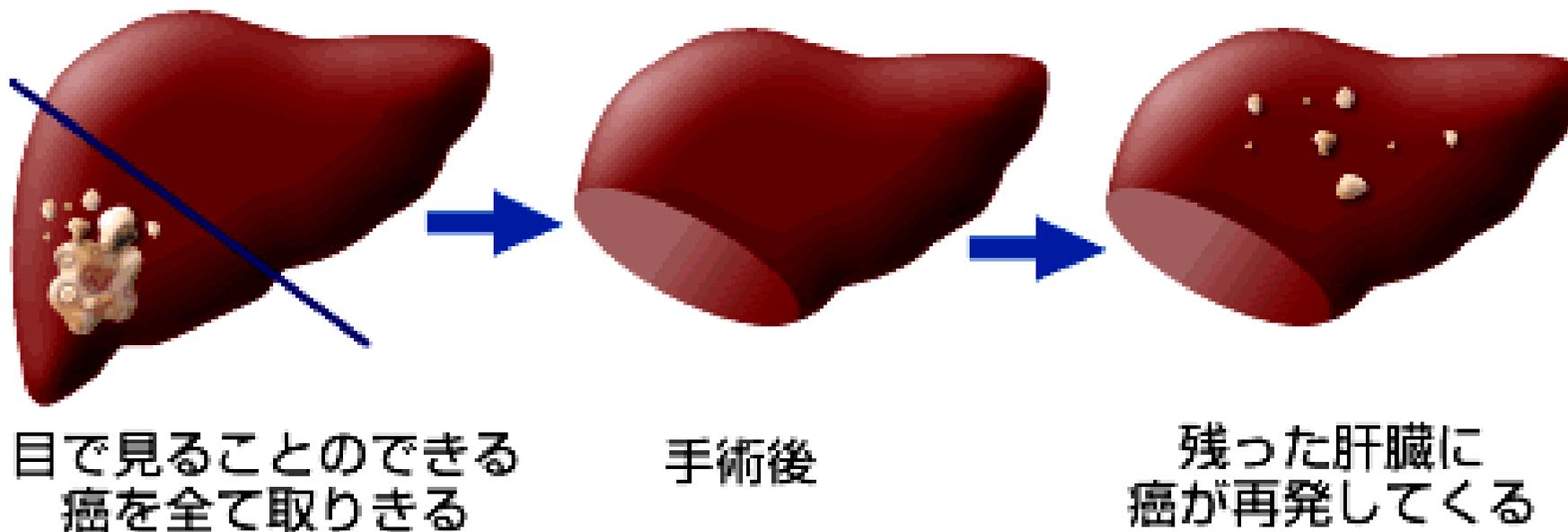
肝癌が生じる肝臓の状態



肝癌の80%に肝硬変、10%に慢性肝炎を合併。

肝臓は再発率が高い

一度根治されても、5年以内に80%の人が再発

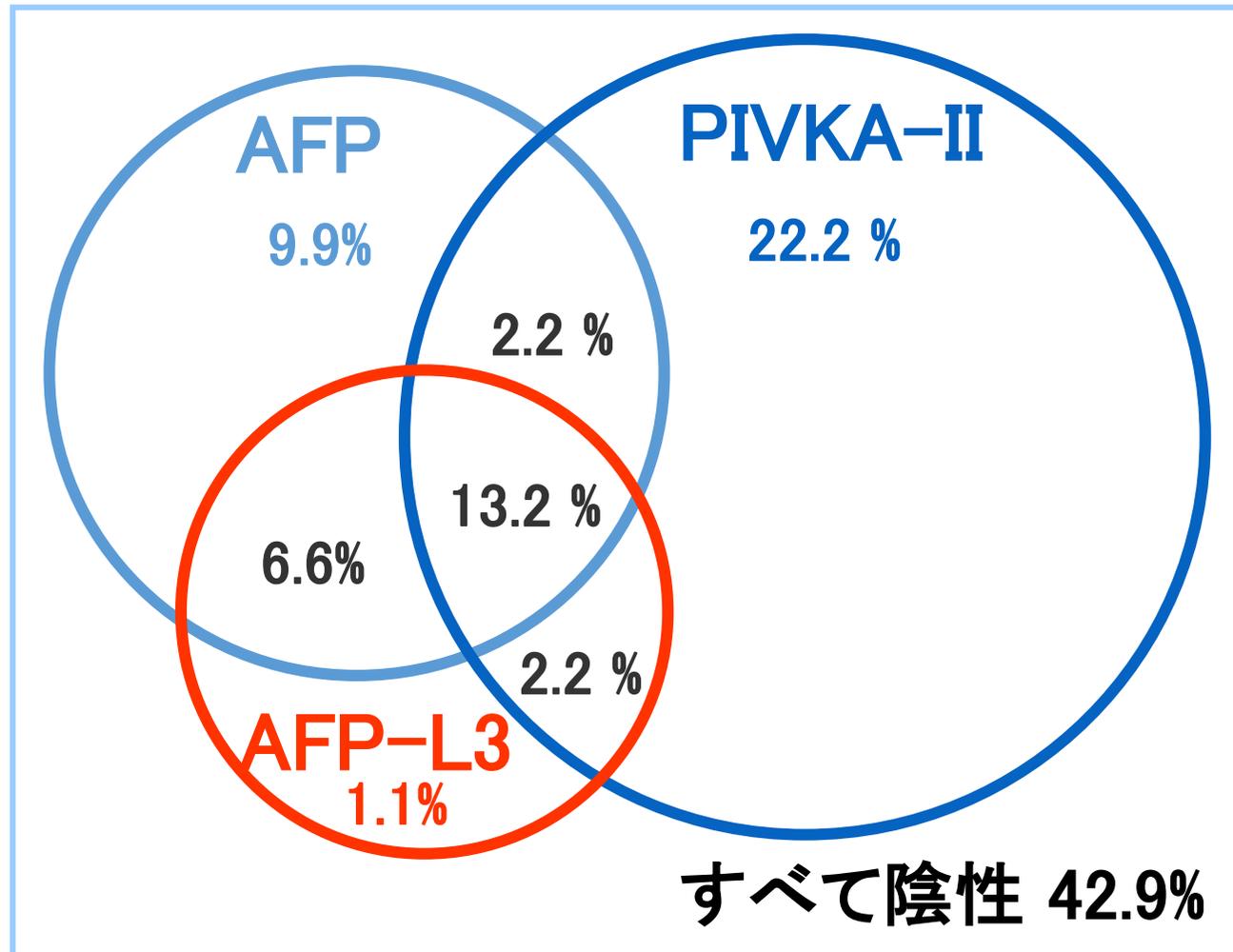


根治後の再発率
15%/年

多くの患者は繰り返し治療を受ける

2005年 第16回全国原発性肝臓癌追跡調査 (2000~2001): 31.7%/2年

初発診断時の肝腫瘍マーカー陽性率



AFP:31.9%

AFP-L3:23.1%

PIVKA-II:39.8%

40%の人は3つのマーカーとも陰性(異常値とならない)

腫瘍マーカーが正常 ~~≠~~ 肝がんなし

肝癌診療のポイント

ハイリスク患者さんの困り込みと積極的な検査・治療

肝癌ハイリスク患者さん

1. ウイルス肝炎・肝硬変(トランスアミナーゼ高値、飲酒者)
2. 50~60歳台の男性
3. 腫瘍マーカー陽性(AFP, AFP-L3, PIVKA-II)
4. 肝癌治療歴がある(手術、局所療法など)

積極的な肝炎治療

- ・ 肝保護療法による肝機能の安定化
- ・ 核酸アナログ製剤やDAAによるウイルス排除

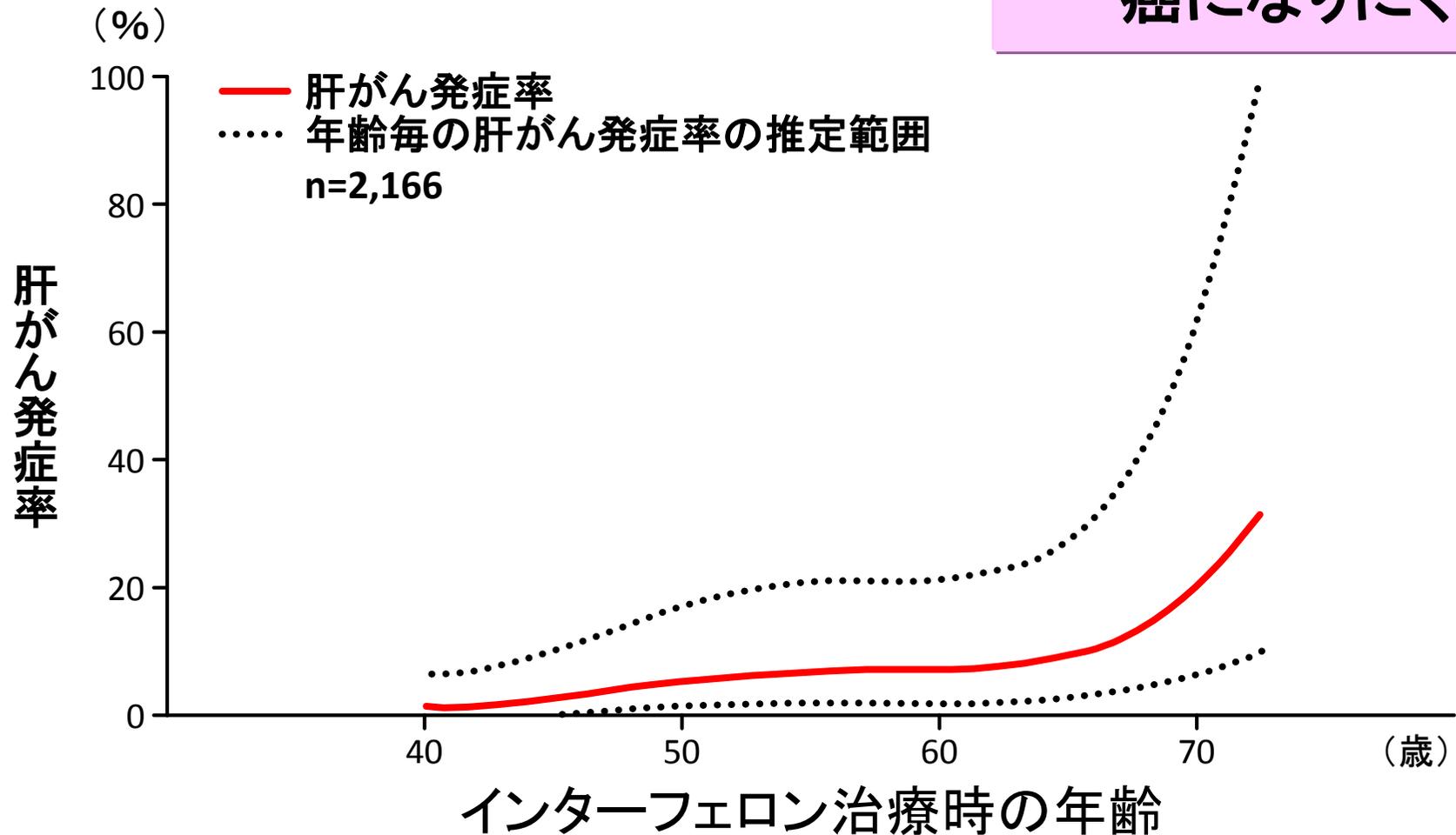
定期的検査

- ・ 1~3ヶ月ごとの採血(肝機能・腫瘍マーカー)
- ・ 3~6ヶ月ごとの超音波検査
- ・ 6ヶ月~1年ごとのCT/MRI検査

治療の時期と肝がんのリスク

治療開始が遅いほど、がんになりやすい →

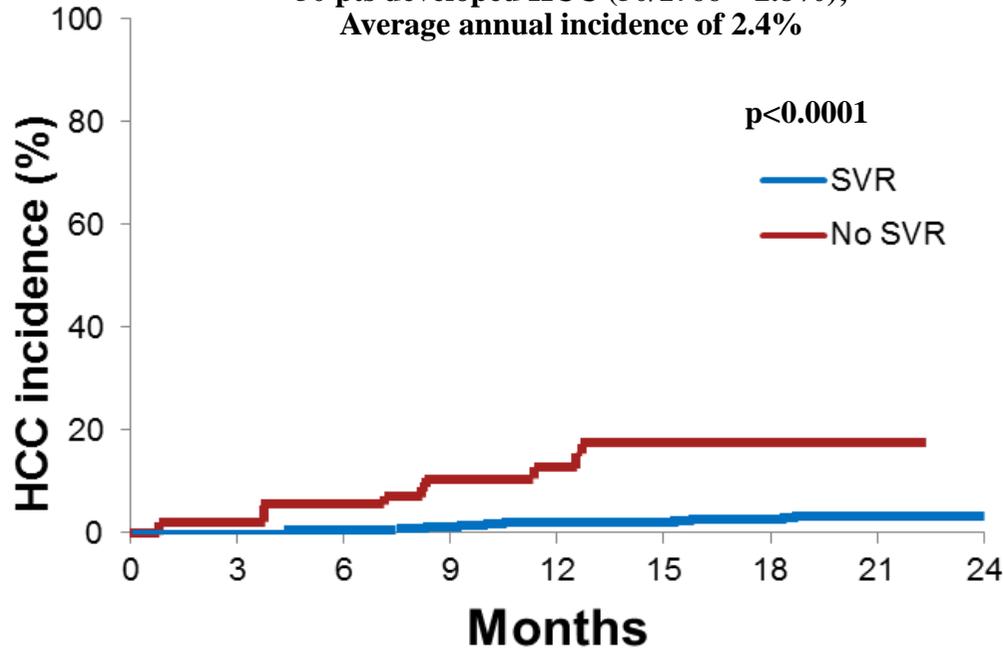
早く治療開始するほど
癌になりにくい



DAA治療によるウイルス排除後(SVR)の肝発がん

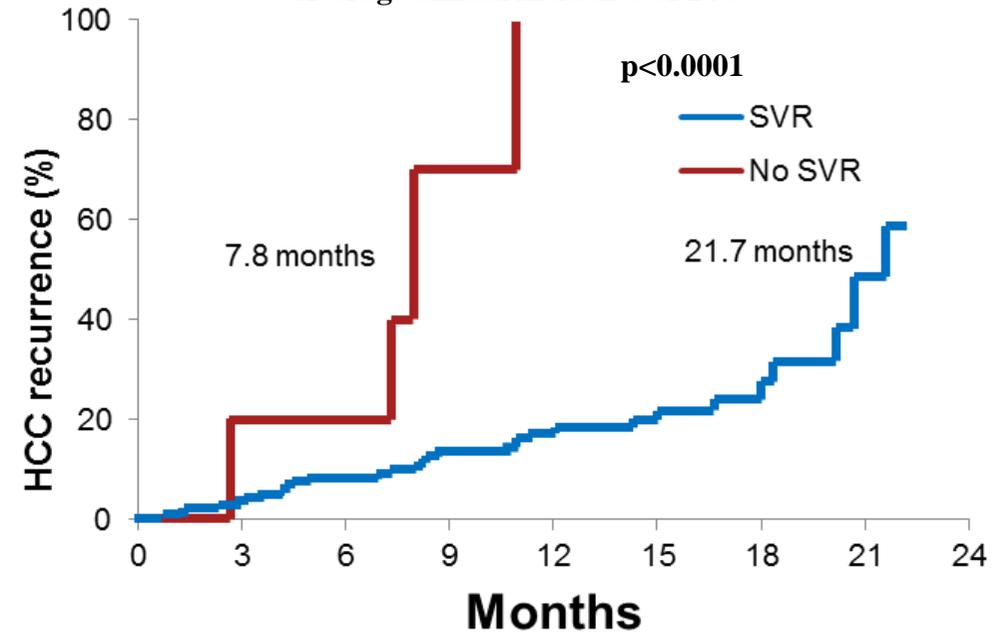
新たな肝癌

1766 pts no previous history of HCC;
50 pts developed HCC (50/1766 – 2.8%);
Average annual incidence of 2.4%



再発した肝癌

161 pts with previously treated HCC; 38 pts developed HCC;
Average annual incidence of 24.8%



- 1927名のC型肝炎患者、他施設共同前向き研究
- 新規発癌、再発とも抑性するが、発癌はゼロでない。

肝癌の治療法

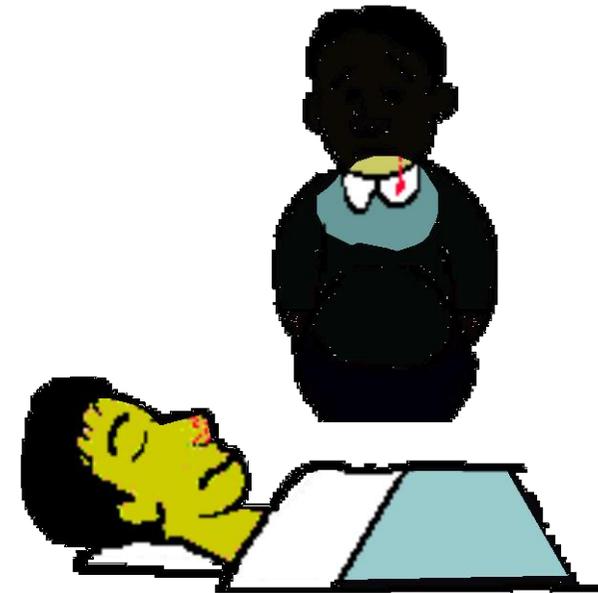
1. 肝切除(開腹手術で)
2. 経皮的局所療法(超音波検査を用いて)
 - エタノール注入療法(PEIT)
 - マイクロ波凝固療法(PMCT)
 - ラジオ波焼灼療法(PRFA)
3. 経動脈的治療(血管造影検査室で)
 - 経カテーテル的肝動脈塞栓術(TAE, TACE)
4. 化学療法
 - 癌が肝臓内に限局: 肝動注化学療法(リザーバーポート)
 - 癌が肝臓外に存在: 全身化学療法
5. 放射線療法: 門脈腫瘍塞栓、リンパ節転移例
6. 肝移植

肝癌の治療法の選択

治療法は、
「癌の進行度(大きさ, 数)」と「肝臓の元気さ」を考えて選択。

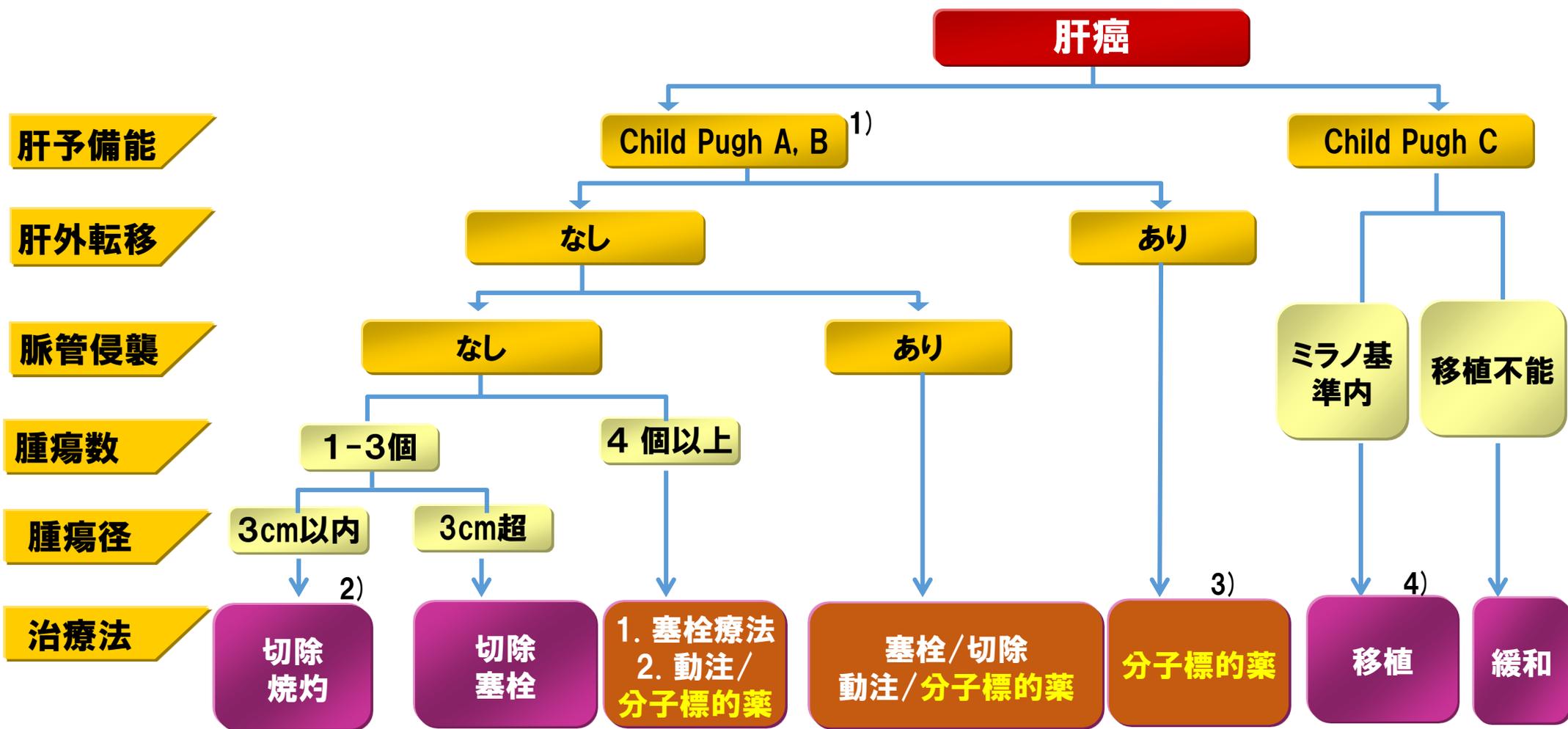
肝臓の元気度(肝予備能)の評価 Child-Pugh分類

項目 \ 点数	1	2	3
脳 症	ない	I~II度	III~IV度
腹 水	ない	軽度	中等度以上
ビリルビン値 (mg/dl)	<2.0	2.0 ~ 3.0	3.0 <
アルブミン値 (g/dl)	>3.5	2.8~3.5	<2.8
プロトロンビン活性値(%)	>70	50 ~ 70	<50



段階 A : 5~6点、B : 7~9点、C : 10~15点

肝細胞癌治療アルゴリズム



1) 肝切除の場合には肝障害度による評価を推奨

2) 腫瘍数1個なら① 切除, ② 局所療法

3) Child Pugh Aのみ

4) 患者年齢は65 歳以下

肝癌の3大治療法

1. 肝切除(開腹手術)

根治性が高い。

侵襲が大きく、危険性がやや高い。

(出血、輸血、肝機能が悪化)

2. 経皮的局所療法(超音波検査を用いて針を刺す)

エタノール注入療法(PEIT)

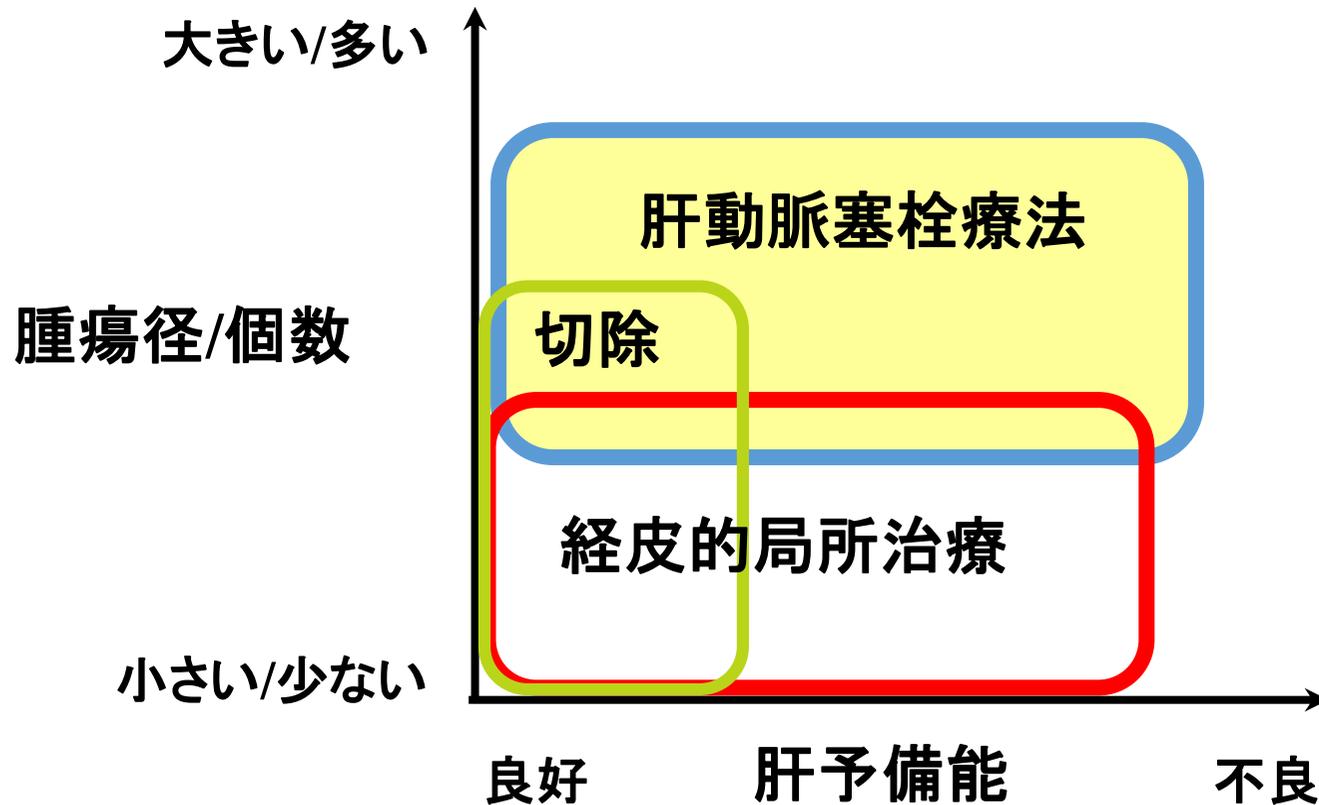
マイクロ波凝固療法(PMCT)

ラジオ波焼灼療法(PRFA)

3. 経動脈的治療(血管造影検査室で)

経カテーテル的肝動脈塞栓術(TAE, TACE)

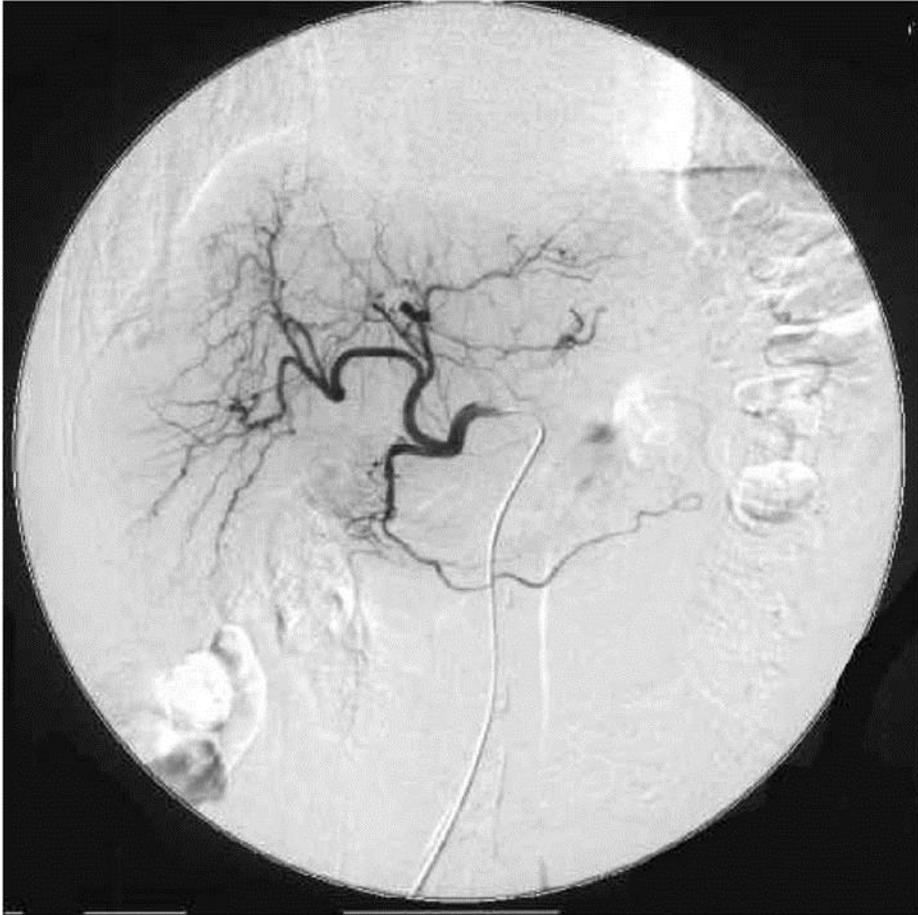
肝動脈塞栓療法



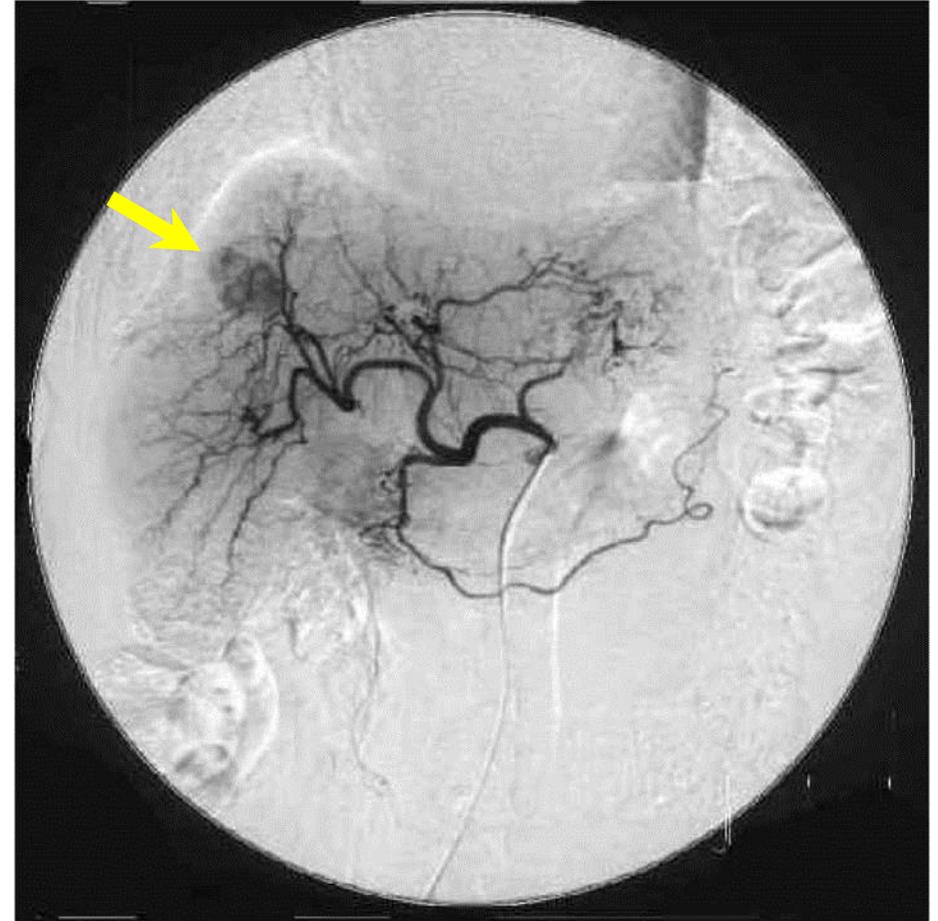
- ・ 日本で開発された治療法
- ・ 肝癌が肝動脈から栄養される(多血性腫瘍)ことを利用
- ・ 当科では3cm以上の肝癌にラジオ波と併用。

腹部血管造影検査

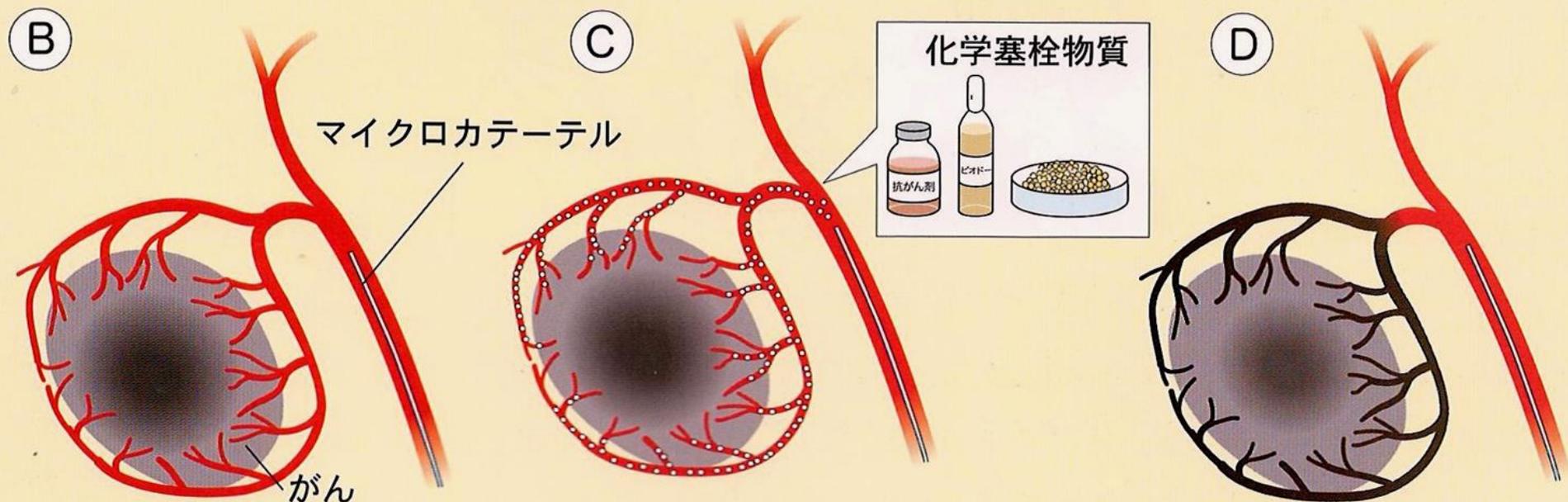
肝動脈造影



腫瘍血管の増生(肝がん)



経カテーテル的肝動脈化学塞栓術(TACE)



DSA: デジタルサブトラクションアンギオグラフィー

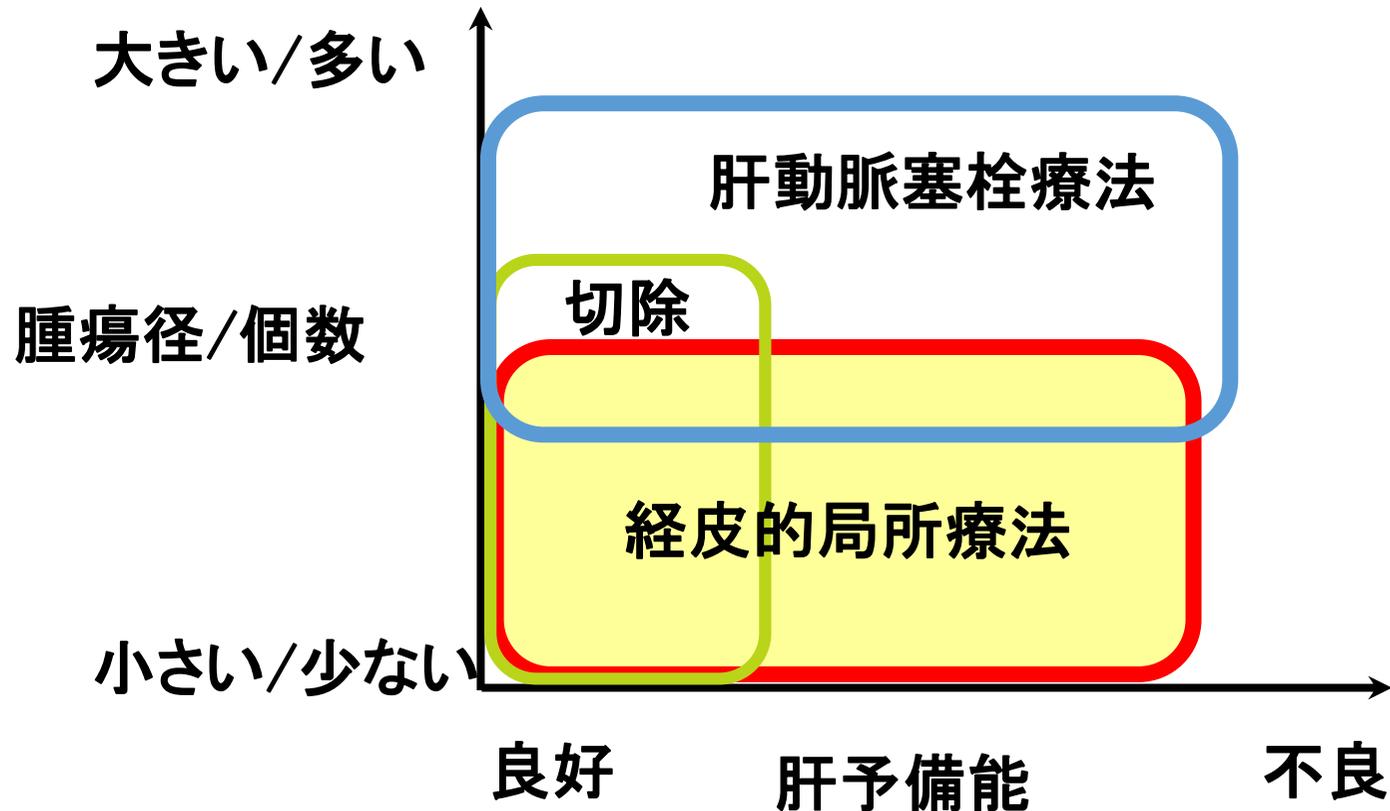
肝癌



肝癌にリピオドールが沈着
治療直後にCT診断

肝臓の二重血流支配(門脈と肝動脈)を利用

肝癌3大治療法の適応



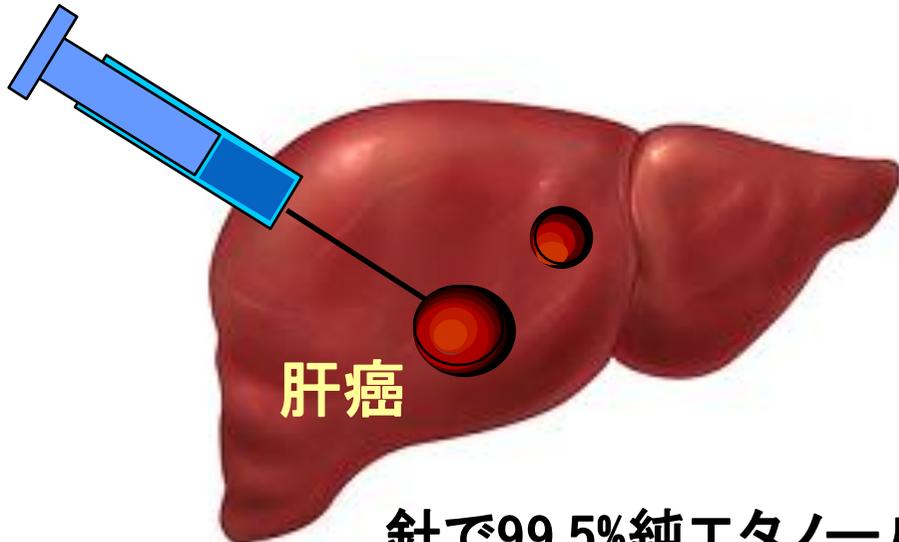
- 1) 2cm 以下の肝癌では、ラジオ波と肝切除はほぼ同じ成績。
- 2) 2cm 以上、1個の肝癌の肝切除の成績は良好。

肝切除が可能であれば、手術が望ましい。(日本肝臓学会 2002)

経皮的局所療法の歴史(変遷)

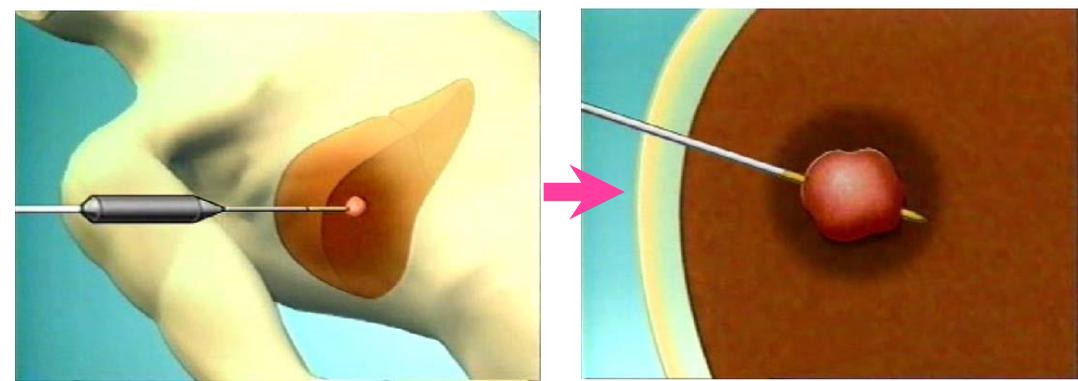
1. エタノール注入療法 (PEIT)
2. マイクロ波凝固療法
3. ラジオ波焼灼療法
4. 次世代型マイクロ波凝固療法

経皮的エタノール注入療法 (PEIT)



- 手技は容易、かつ安価。
- 液体注入のため効果が不十分
(隔壁、被膜を有する肝癌)
- 繰り返し治療するため、入院期間は長い。

ラジオ波焼灼療法(RFA)



- 腫瘍に電極を挿入し、ラジオ波(460KHz)で60~80°Cに加熱し、凝固壊死
- 1回の焼灼で3cmの壊死
- 少ない治療回数と短い入院期間
- 低侵襲で治療成績も従来法に勝るため、肝癌局所療法的主流

ラジオ波治療室



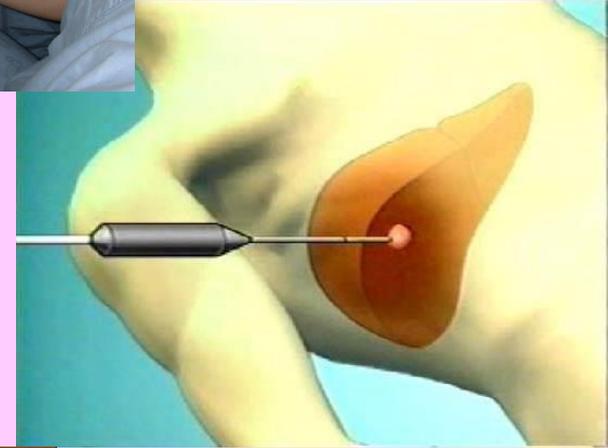
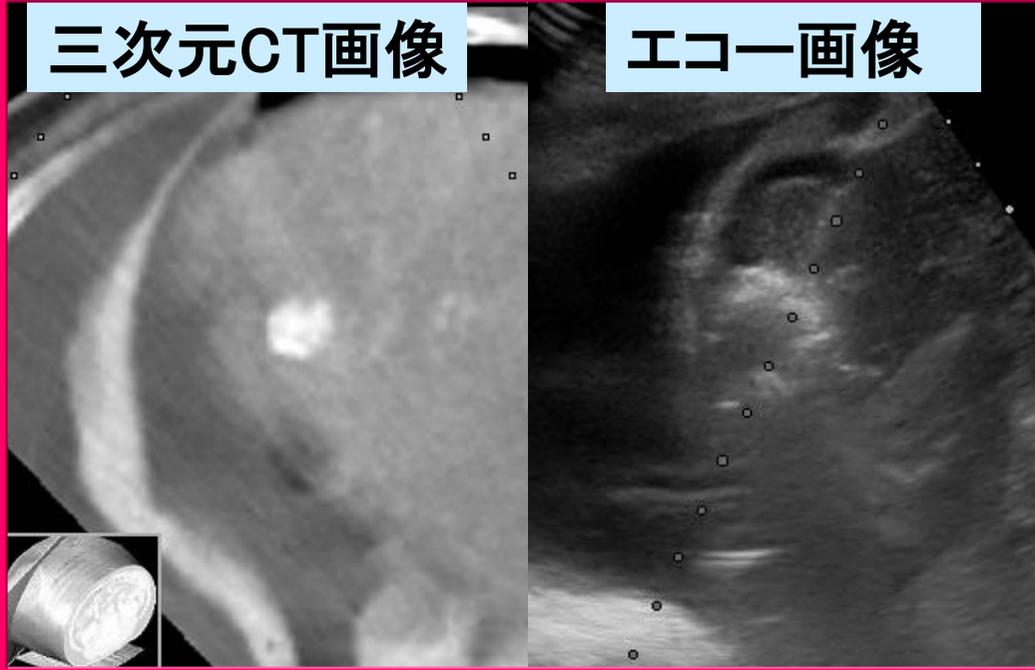
- RVS対応エコー: 腫瘍をCT画像とエコー画像で同時に描出
- RFA治療ベッド→肝臓の背中側など、あらゆる方向から治療できる

ラジオ波治療の方法

RVS対応エコー（CT画像とエコー画像を同時に表示）

三次元CT画像

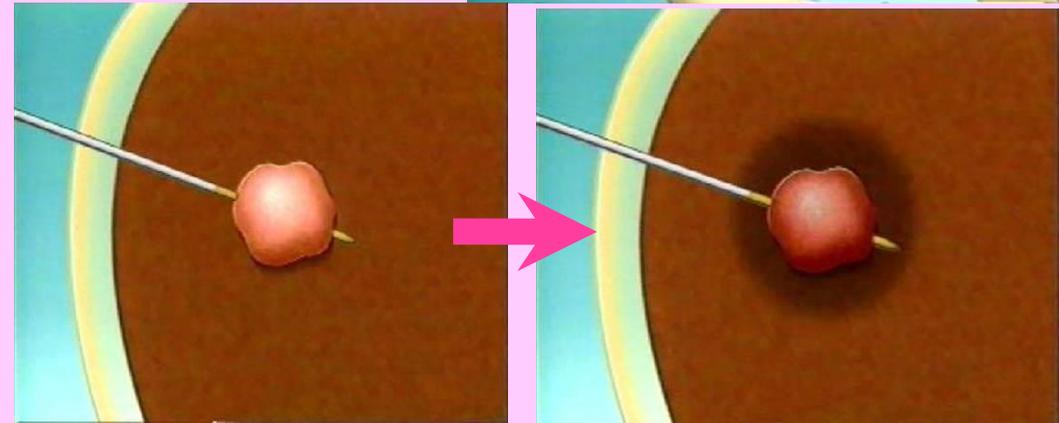
エコー画像



エコー下に電極を腫瘍に挿入し通電

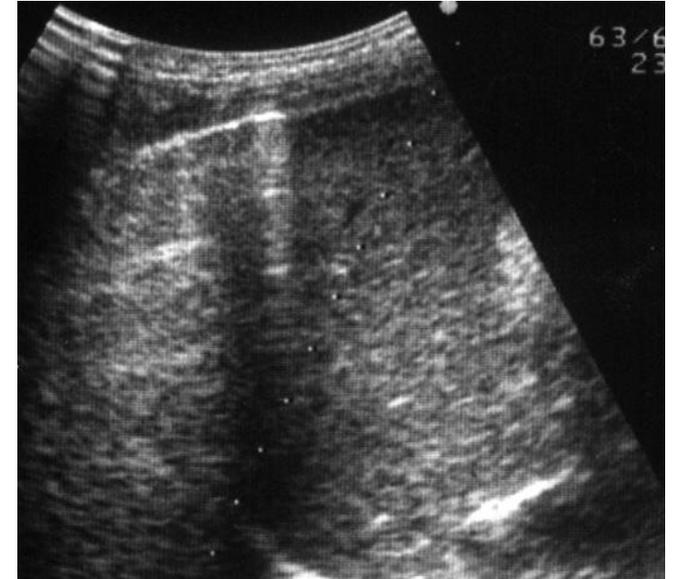
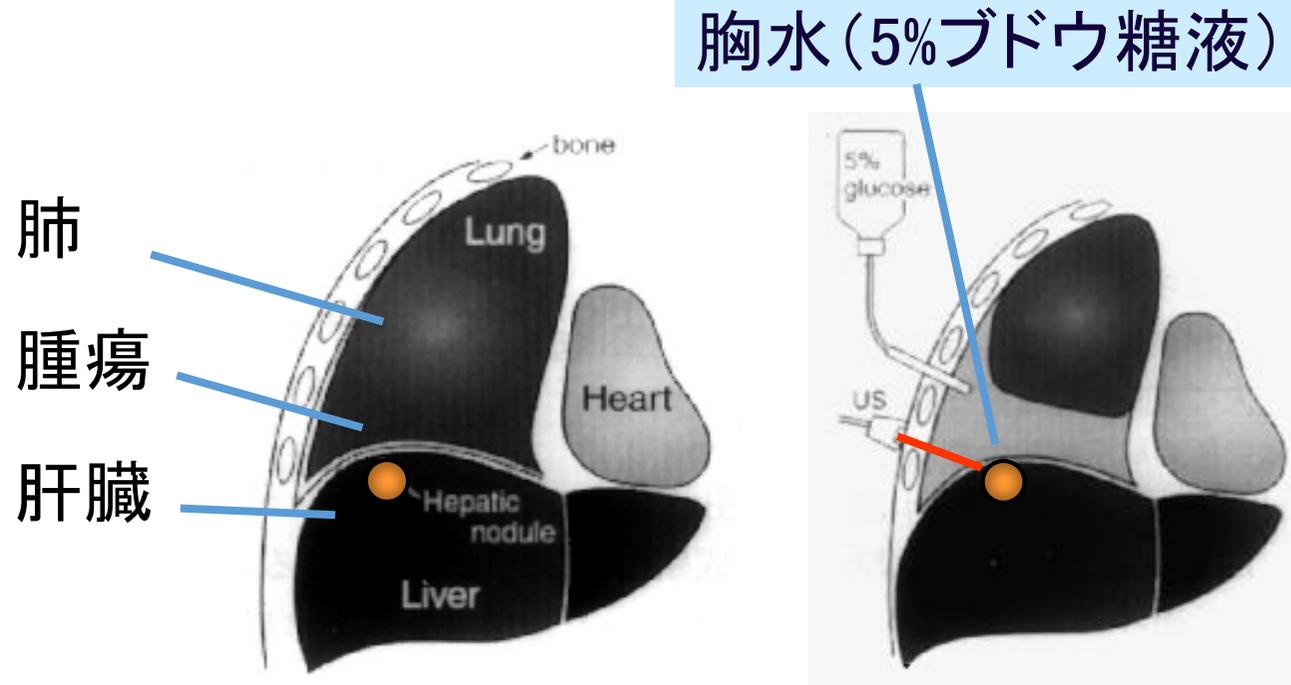
電極は2種類

2cm電極、6分焼灼
3cm電極、12分焼灼



人工胸水法を用いたラジオ波治療

1. 通常エコーで見えない病変を描出できる
2. 多くの穿刺経路が確保でき、安全に治療できる

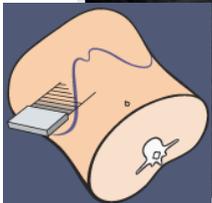
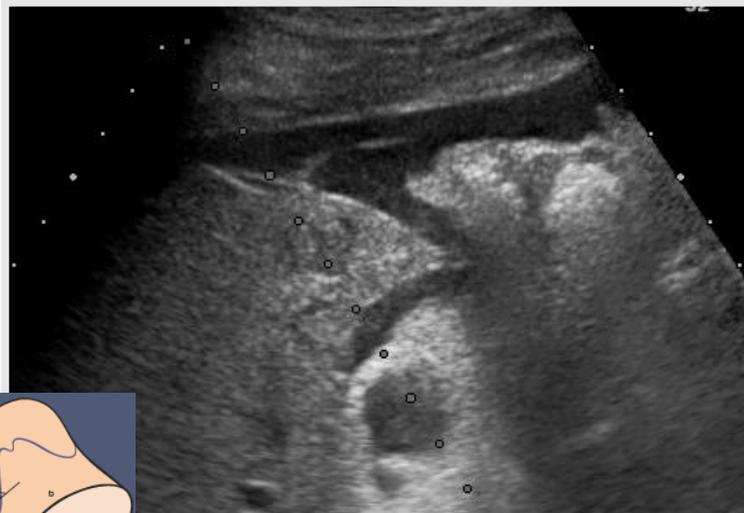


胸水は2~5日で自然に吸収され消失。排液の必要なし。

人工腹水法を用いたラジオ波治療

他臓器(消化管、胆嚢)の損傷を回避できる

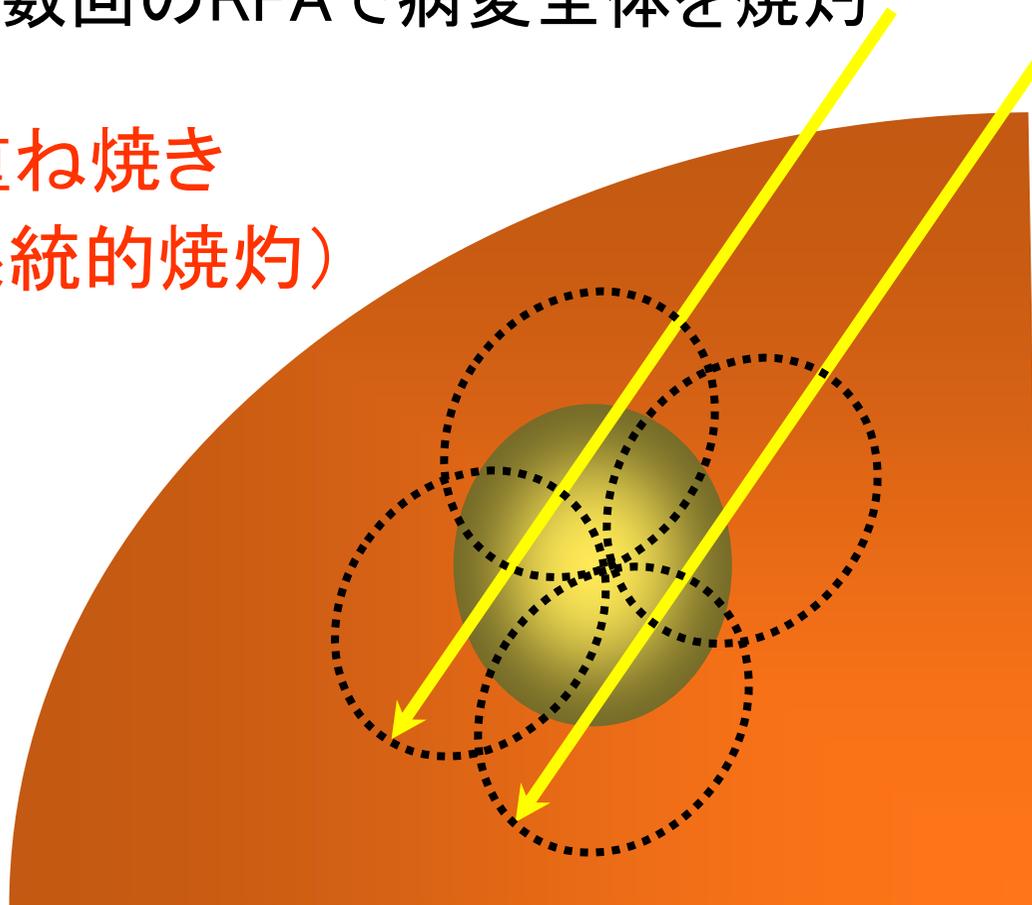
肝癌(1.7cm)



大きな病変に対するラジオ波治療

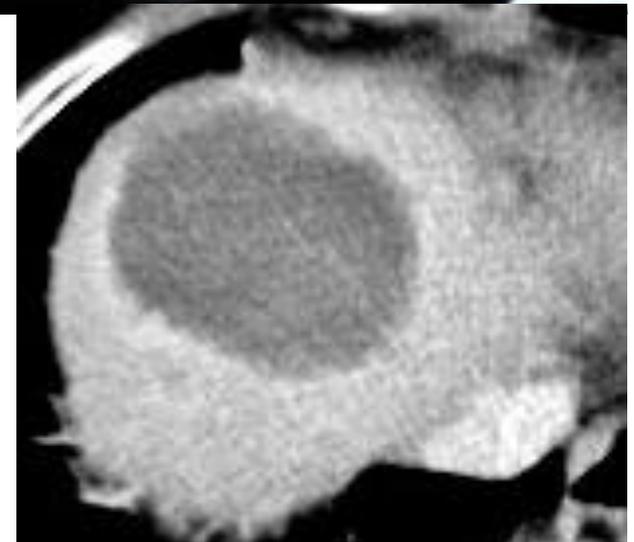
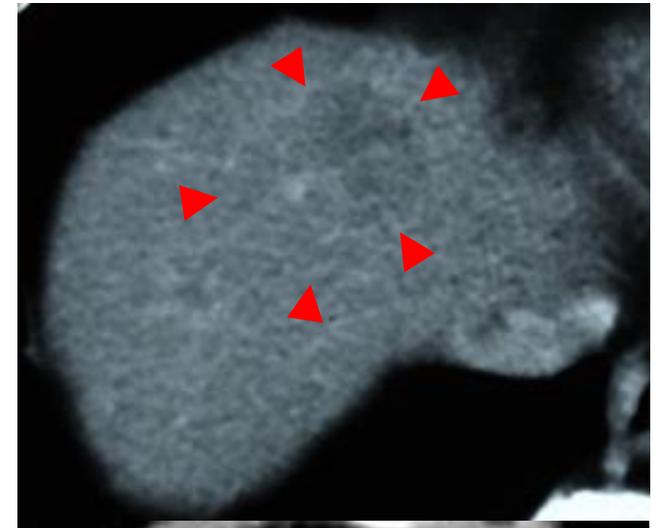
腫瘍の複数部位に電極を入れ、
複数回のRFAで病変全体を焼灼

重ね焼き
(=系統的焼灼)

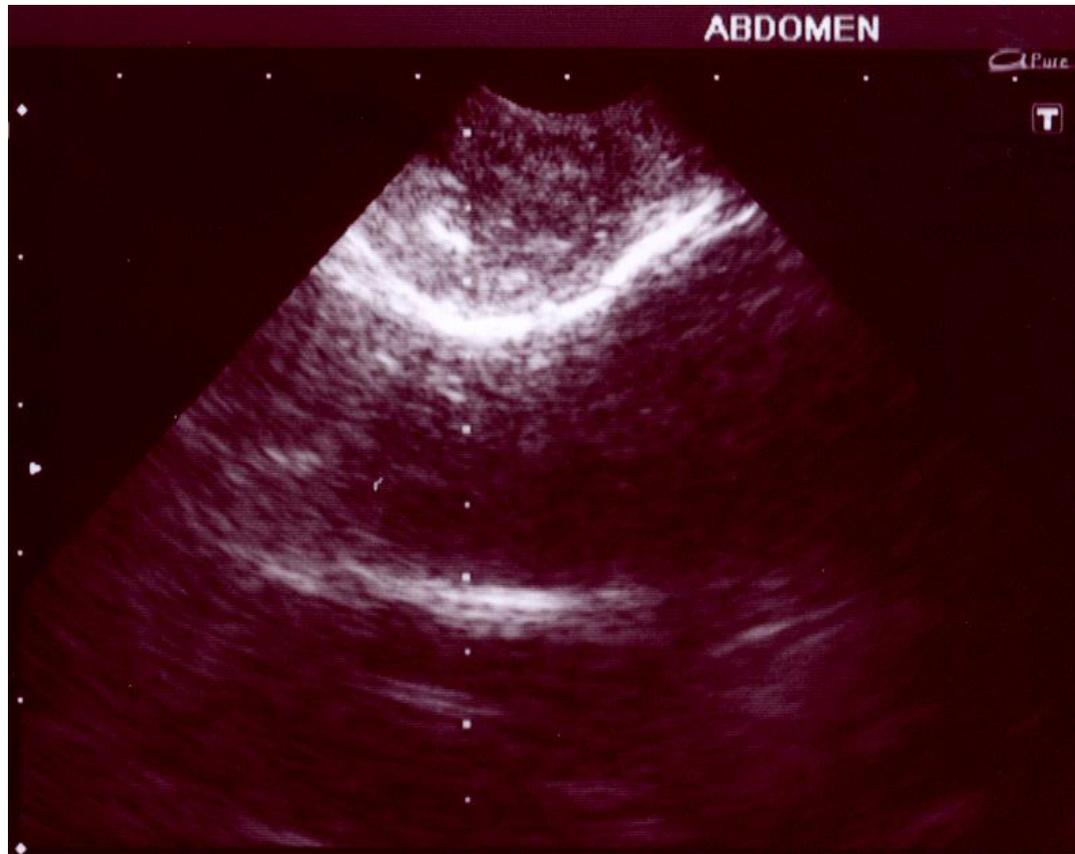


下見エコー時に穿刺経路、回数、焼灼時間を
十分に検討

S7, 4.5cm大HCC
腫瘍生検/高分化型



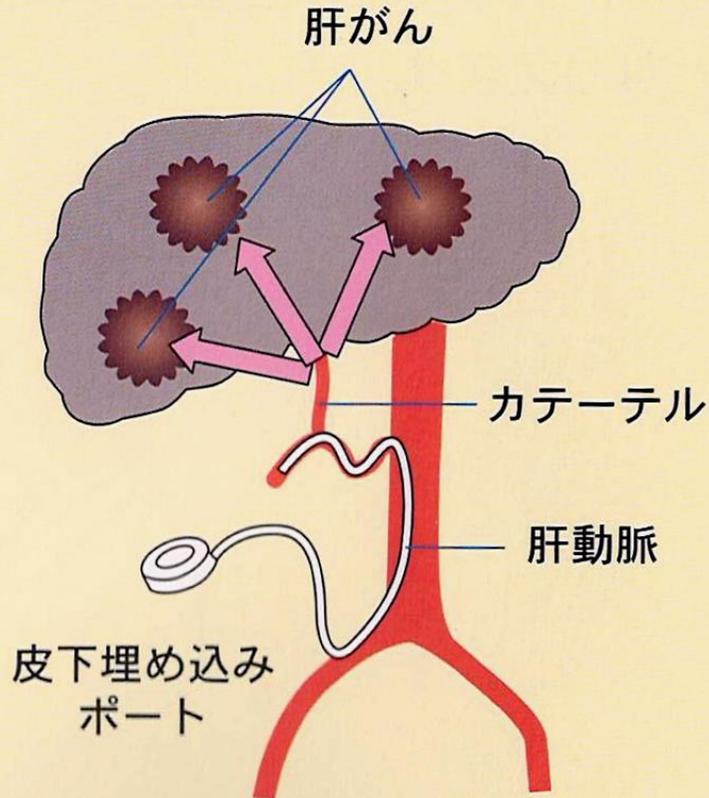
腹腔鏡下ラジオ波治療



経皮的RFAでは、根治性と安全性はしばしば拮抗→腹腔鏡下で

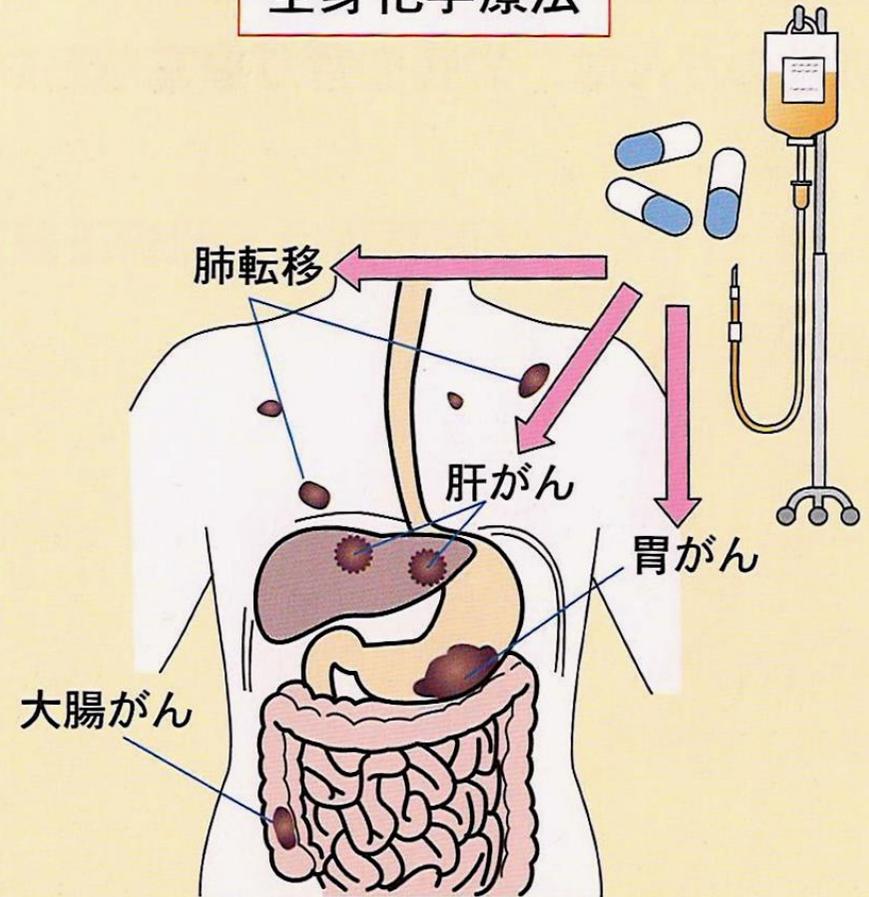
肝癌の化学療法

肝動注化学療法



- 肝動脈にカテーテルを留置
- 皮下のポートから抗がん剤を投与すると、肝動脈から肝がんへ直接分布

全身化学療法



- 経口または経静脈投与で全身に抗がん剤が分布

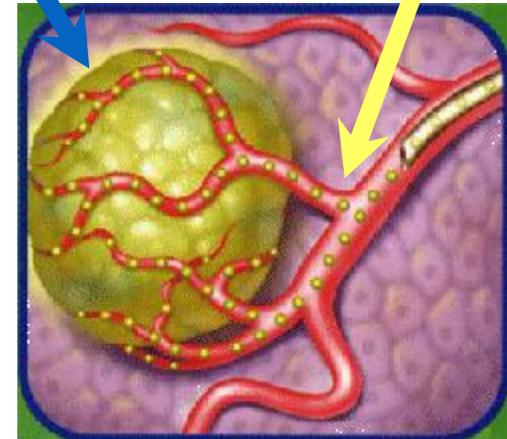
分子標的治療薬による肝がん治療



- がん細胞の増殖に必要な特定の分子を標的として創られた薬
- がん細胞に強く発現している細胞増殖に関する因子を抑制

癌細胞の増殖抑制
(Raf)(FGF)

血管内皮細胞
の増殖抑制
(PDGFR, VEGFR)



適応: 切除不能な肝細胞癌

(肝外病変のあるC-P A例は第一選択)



ソラフェニブ(ネクサバル)
1回2錠を1日2回

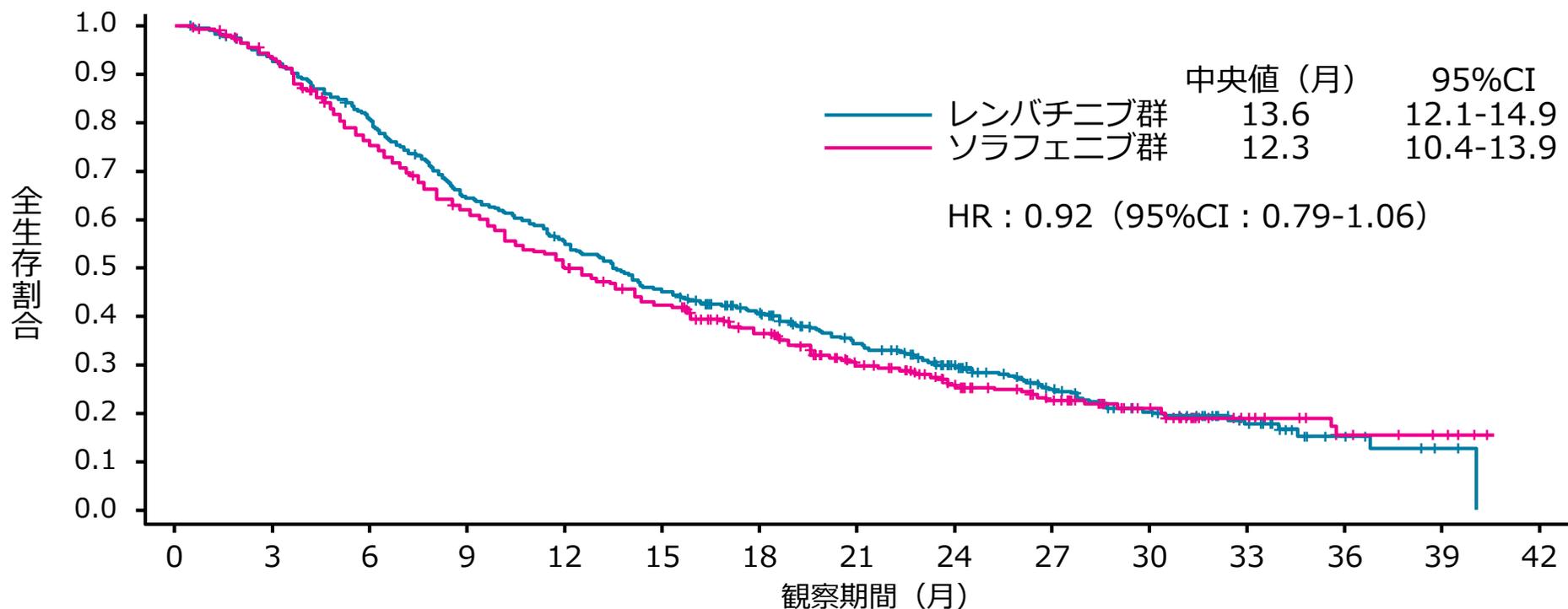


レソバチニブ(レンビマ)
1回3~2錠を1日1回

マルチキナーゼ阻害剤

副作用: 手足症候群、高血圧など

レンバチニブの効果: 全生存期間 (OS)



Patients at risk

レンバチニブ群	478	436	374	297	253	207	178	140	102	67	40	21	8	2	0
ソラフェニブ群	476	440	348	282	230	192	156	116	83	57	33	16	8	4	0

Kudo M et al., Lancet. 2018

- 分子標的薬の第一選択薬はレンバチニブ
- レンバチニブ＋肝動脈化学塞栓術など併用療法も推奨
- レンバチニブ無効例にはソラフェニブへ移行 ～などで治療効果を高める

分子標的薬の副作用

手足症候群

皮膚の炎症(紅斑)
角化, 水疱/浮腫
出血, 潰瘍, 疼痛



ソラフェニブ

- 高血圧
- 下痢
- 手足症候群
- 倦怠感、食欲不振
- 脱毛
- 出血(消化管, 気道, 脳, 口腔, 鼻)
- 血中アミラーゼ/リパーゼ上昇

レンバチニブ

- 高血圧
- 下痢
- 手足症候群
- 倦怠感、食欲不振
- 血小板減少
- 肝性脳症
- 蛋白尿
- 甲状腺機能低下症

慢性肝炎・肝臓治療の考え方

肝臓の治療

(ラジオ波、手術、肝動脈塞栓術、分子標的薬、化学療法)

慢性肝炎 ~~→~~ 肝硬変 ~~→~~ 肝臓 ~~→~~ 肝臓の再発

DAA/核酸アナログ

DAA/核酸アナログ

DAA/核酸アナログ

栄養療法(アミノ酸製剤など)

肝がんの最新治療

症状がない ~~≠~~ 病気がない
(症状がなくても検査、治療を受ける)

肝癌の原因である慢性肝炎、肝硬変を治療する

B型・C型肝炎

- 肝硬変、肝がんへの進行を防ぐ
- 経口薬(核酸アナログ、DAA)によるウイルス治療

肝がん

- ウイルス排除後も癌はできる
- 定期的な画像検査で早期発見・早期治療

肝癌治療は年々進歩しており、集学的治療により予後の改善が期待できる。