

# 肝臓内科レター

# 20

発行: 飯塚病院肝臓内科 発行日: 2016年9月12日

TEL 0948-22-3800 〒820-8505 福岡県飯塚市芳雄町 3-83 <http://aih-net.com>

「肝臓内科レター第20号」発行にあたって

飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

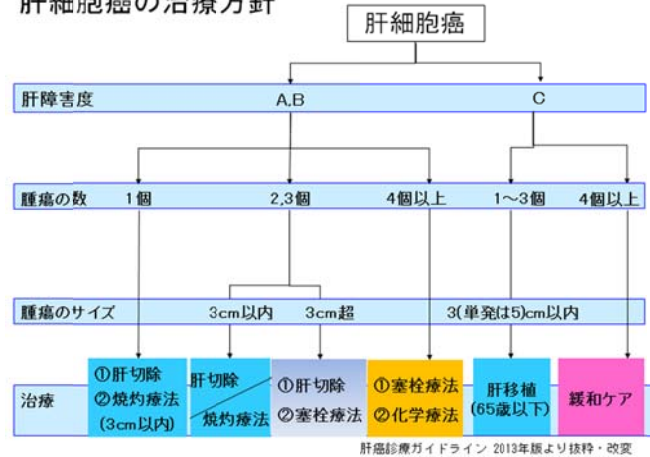
暑さもすこしずつやわらいできました。先生方には平素より大変お世話になっております。肝臓内科レターでは、今年の4月から肝細胞癌の治療について述べてきました。今回は高度進行肝細胞癌に対する主に持続肝動注化学療法について述べていきたいと思ひます。

## 肝細胞癌の進行度分類と高度進行肝細胞癌

肝細胞癌進行度分類(肝細胞癌取り扱い規約)

	T1	T2	T3	T4
①腫瘍個数 単発	①②③ すべて合致	2項目合致	1項目合致	合致せず
②腫瘍径 2cm以下				
③脈管侵襲なし				
肝外転移なし	Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV A
リンパ節転移あり	Stage IV A			
遠隔臓器転移あり	Stage IV B			

肝細胞癌の治療方針

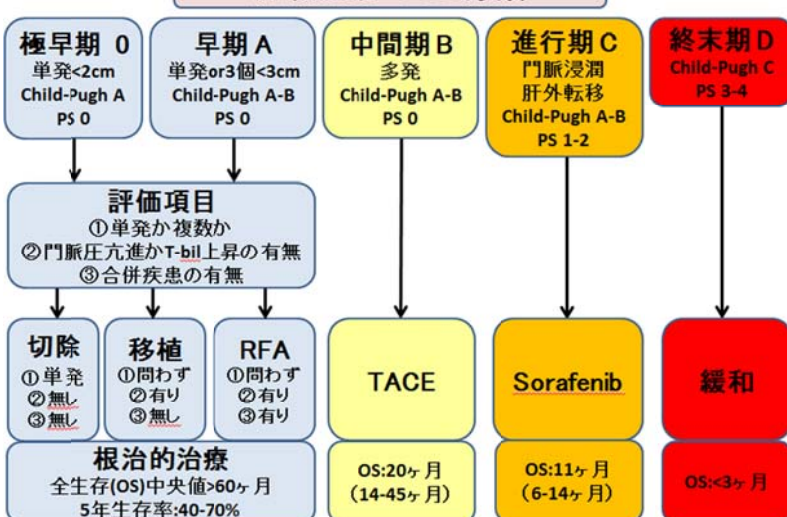


日本の「原発性肝癌取り扱い規約」の肝細胞癌の進行度分類を上左に示します。この分類は改訂を繰り返されつつ長い間使用されてきましたが、あくまでも進行度分類であり、治療法の選択には癌の進行度に加えて肝機能(予備能)の評価が必要です。右上に第15号に載せた日本のガイドラインの治療方針を再掲します。これは概ね良くできているのですが、残念ながら日本国内でしか通用せず、国際的には欧米の肝臓学会で推奨されているBCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) 分類(下図)が一般的です。この分類は、特に日本の肝臓専門医が多くの問題点を指摘していますが、進行度分類・肝機能評価・全身状態評価・予測される予後・推奨される治療法、を

煩雑すぎず、すべて含む点は大いに評価できると思ひます(単純すぎるという批判もあります)。医療文化の違いが大きく日本での治療法選択には使えませんが、グローバル化の現在では英語論文や国際学会の発表においての必要もあり、進行度分類として日本でも次第に広まっています。

「高度進行肝細胞癌 (Highly advanced hepatocellular carcinoma)」という言葉は日本では良く使用されますが、厳密な定義はなく研究ごとに規定されており、ごくおおまかには日本の進行度分類の Stage IV、BCLC 分類での進行期 (Advanced stage) C を指します。

肝細胞癌 BCLC分類

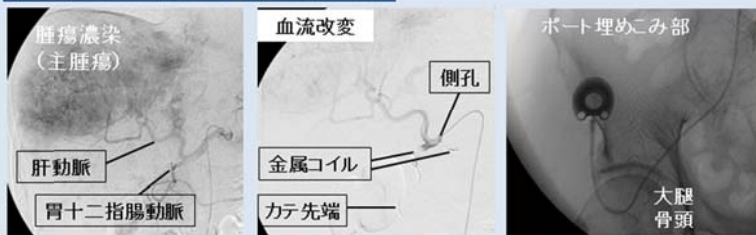


J Hepatol 56:908-943, 2012より引用, 改変

## 持続肝動注化学療法

肝動注化学療法(HAIC: Hepatic Arterial Injection Chemotherapy)には、毎回血管造影を行って one shot で抗がん剤を動注するものと、カテーテルとリザーバー(ポート)を埋め込む持続肝動注化学療法の2つがあります。後者は、胃癌や大腸癌などに行われていた、低用量シスプラチン CDDP と 5-FU を併用した low-dose FP 療法を応用したもので、特に久留米大学第二内科(現消化器内科)の諸先生方は、この治療法の確立・普及に大きく貢献して来られました(Cancer 79;1890-6:1997, Oncol Rep 6;587-591:1999, Cancer 95;588-595:2002 ほか)。私自身が最初に学会抄録を読んだのは 1994 年だと思いますが、当時在籍していた病院では門脈腫瘍栓症例は積極的治療をほぼ諦めていましたが、この治療では CR(著効)例もある、という内容に衝撃を受けたことを今でも覚えています。

### 動注カテーテル-ポート埋め込み



肝動脈閉塞予防のため、抗癌剤はカテ側孔から流出させる。消化管への抗癌剤漏出を防ぐために、金属コイルで消化管への動脈分枝を塞栓する(血流変化)。

カテを反転し鼠径靭帯の頭側ポートを埋め込む。

### ポート穿刺部の管理



4日間持続投与のため、清潔に穿刺フィルムで固定。

動注カテーテルとポートの留置は、カテーテル先端を肝動脈に入れるとカテーテル刺激による肝動脈閉塞のリスクが高くなるため、通常は、胃十二指腸動脈(GDA)コイル法で、カテーテルに側孔をあけ、先端を肝動脈ではなく GDA に入れてコイルで固定し、側孔から固有肝動脈のみに抗癌剤が流れるように留置し、鼠径部にリザーバーを埋め込みます(施設によっては鎖骨下動脈や上腕動脈からカテーテルを挿入される場合もあります)。

レジメンは、久留米大の原法では、CDDP10mg/1hr 動注後 5FU250mg/5hr を動注、5日連続で行い2日休薬、これを4週連続、1ヶ月程度の休薬後は状況に応じて治療を繰り返すというものでした。

飯塚病院肝臓内科で持続肝動注化学療法を導入したのは 2001 年ですが、毎日の針の抜き差しが、当時の業務状況では対応できなかったため、シスプラチン投与を初日のみとし、5FU は 5 日目までバルーンインフューザーで持続動注する変法にしました。結果としてトラブルも少なく、初回導入時は入院ですが、継続治療

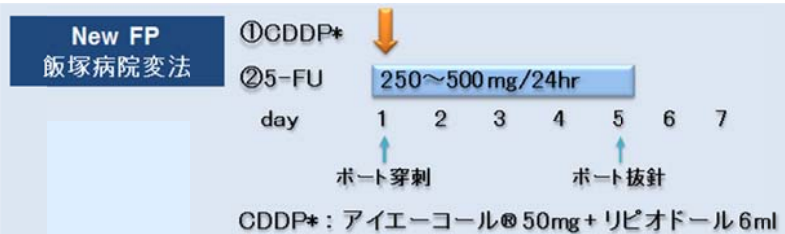
では患者さんが穿刺日と抜針日に来院すれば良いだけの外来治療となり、QOL の点からも理にかなう方法になりました。治療スケジュールは、当初は 4 週連続治療後 2 週休薬が多かったのですが、次第に 2 週治療 2 週休薬に収束しました。



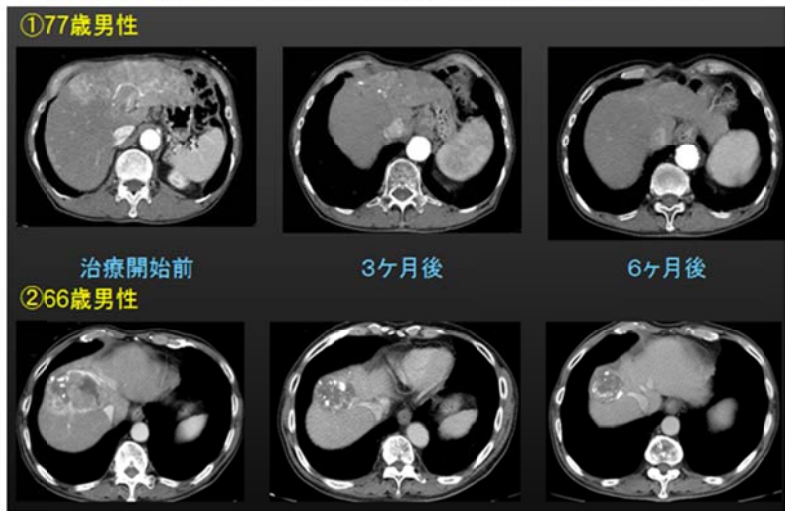
我々の治療成績については、現在 2011 年までのデータベースしかないのですが、CR(著効):PR(有効):SD(不変):PD(進行)が 5:13:24:25 で、奏効率(CR+PR/全例)は 26.8%でした。症例の背景、プロトコルが均一ではなく一概に比較はできませんが、2005 年以降の全国での各施設の報告では奏効率は 24.5~46%となっています(日消誌 2012;109:1335-1345)。

## 新しい持続肝動注化学療法

近年の話題としては、2000 年代前半から CDDP の代わりにインターフェロン IFN の皮下注射を使用する IFN-5FU 療法の登場があり、low dose FP 療法の無効例などに使用されるようになりました。インターフェロンが保険診療において肝細胞癌の治療薬として認可されていないことが難点ですが、CDDP を使用しづらい腎障害を持ってい



**持続肝動注化学療法(New FP療法)による著効例**



る方にも使用できる利点もあります。さらに、粉末シスプラチン(アイエーコール®)が 2004 年に認可されると、low dose FP に粉末シスプラチンとリピオドールの混和液動注を組み合わせた new FP 療法が八女公立病院の永松洋明先生によって始められ、BCLC 分類の進行度 C 症例で奏効率 86.3%、中央生存期間 (MST) 33 ヶ月というすばらしい結果が報告されました (Aliment Pharmacol Ther 2010;32:543-55)。

飯塚病院肝臓内科でも 2007 年から同治療(やはり我々の施設に合わせてのアレンジが入った変法)を導入しました。他臓器転移例も含む全症例での奏効率は 58.6%で、low dose FP と比べて大きく改善され、予後も肝予備能 Child A の Stage IV-A で MST33.3 ヶ月という良好な結果でした(2011JDDW にて発表)。

ただ、new FP ではシスプラチン量が多くリピオ

ドールも使用するので、治療負荷が大きく、肝予備能不良例や高齢者では low dose FP のほうが治療耐容が良い場合があるため、実際には使い分け、ないしは new FP から low dose への移行など、フレキシブルな対処で治療を行うようになっています。

高度進行例に対しての新たな選択肢として、先月お伝えした薬剤溶出性ビーズ(DEB)を用いた TACE が奏功した門脈腫瘍栓症例が報告されました(肝臓 57 巻 3 号 132-134, 2016)。門脈腫瘍栓があるとゼラチンスポンジで動脈を塞栓することで肝梗塞を起こしますが、径が小さな DEB では腫瘍内の動脈に入り込んで塞栓するため、肝動脈枝のフローがある程度保たれ梗塞を起こさないそうです。

先月号での 1 例目報告後、飯塚病院肝臓内科では 2 ヶ月足らずで DEB-TACE が早々に 10 例に達しました。肝予備能不良例や従来の TACE 不応例などの潜在需要があったようです。治療後の症状が軽微で好感触であることもあり、我々としても、門脈腫瘍栓症例にも適応を検討していくことになりそうです。おそらく、今後は全国的にも DEB-TACE と持続肝動注化学療法との選択について議論が出てくるものと思います。

次回は分子標的治療薬ソラフェニブによる肝細胞癌治療について述べたいと思います。

**□外来スケジュール 受付時間(○初診・●再診) 8:00~11:30**

	月	火	水	木	金
本村 健太		●	●	●	
矢田 雅佳		○/●		○/●	●
千住 猛士	○/●	●			○/●
宮崎 将之	●		○/●		○(隔週)
田中 紘介			●	●	○(隔週)
増本 陽秀	●				●

※金曜日の新患は宮崎・田中が交代で担当します。