

知っておくべき肝癌の診断と治療

内科的立場から 第2部

広島市立広島市民病院

内科
岩堂 昭太

肝癌診療を始めるに必要な基本情報

1. 症例の元気さ: 活動度 : 年齢や合併症

日常生活動作: ADL: Activity of daily living

BCLC

2. 症例の人生設計: 家族背景 宗教・社会背景

3. 肝臓の元気さ

肝癌診療ガイドライン
肝癌診療マニュアル

4. 肝腫瘍の進展度 (肝腫瘍の元気さ?)

5. 肝癌治療の性格

a. 腫瘍制御の強さ (メリット)

b. 肝臓へのダメージの強さ (デメリット)

c. 症例への負担の大きさ: 疼痛や経済的負担 (デメリット)

肝癌の指摘

日本肝臓学会肝癌診療ガイドライン

肝細胞癌サーベイランスアルゴリズム・診断アルゴリズム(1)

超高危険群: 3~4 カ月毎の超音波検査

3~4 カ月毎の AFP / PIVKA- II / AFP-L3 の測定

6~12 カ月毎の CT / MRI 検査 (Option)

高危険群: 6 カ月毎の超音波検査

6 カ月毎の AFP / PIVKA- II / AFP-L3 の測定

当院内科外来(岩堂外来)

肝癌根治治療後: 再発率が高く、超高危険群よりリスクが高いため、

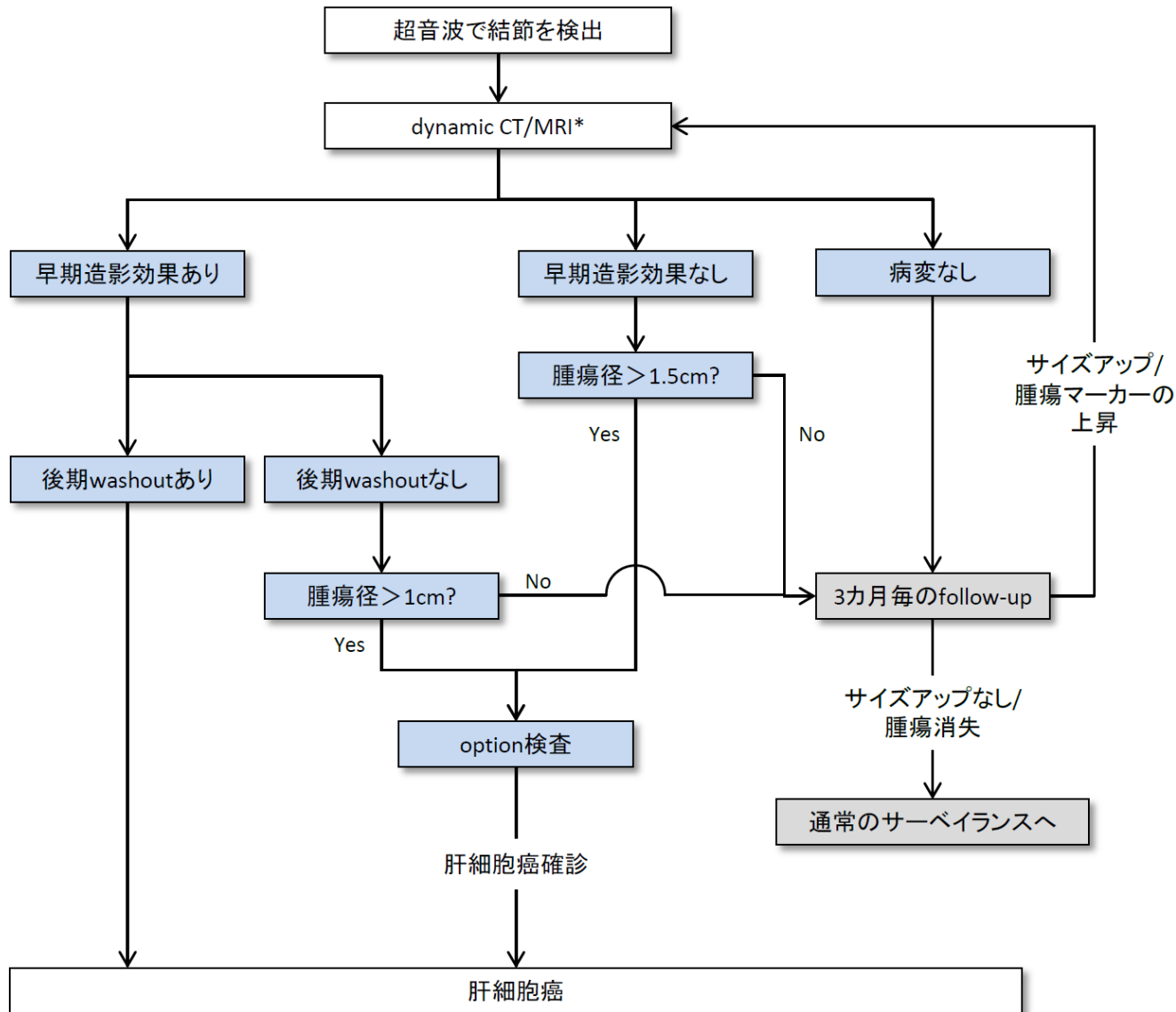
2ヶ月毎の超音波検査またはCT/MRI検査

1~2ヶ月毎のAFP/PIVKA- II /AFP-L3の測定

無再発期間が、3年を経過すると、超高危険群に格下げ。

日本肝臓学会肝臓診療ガイドライン

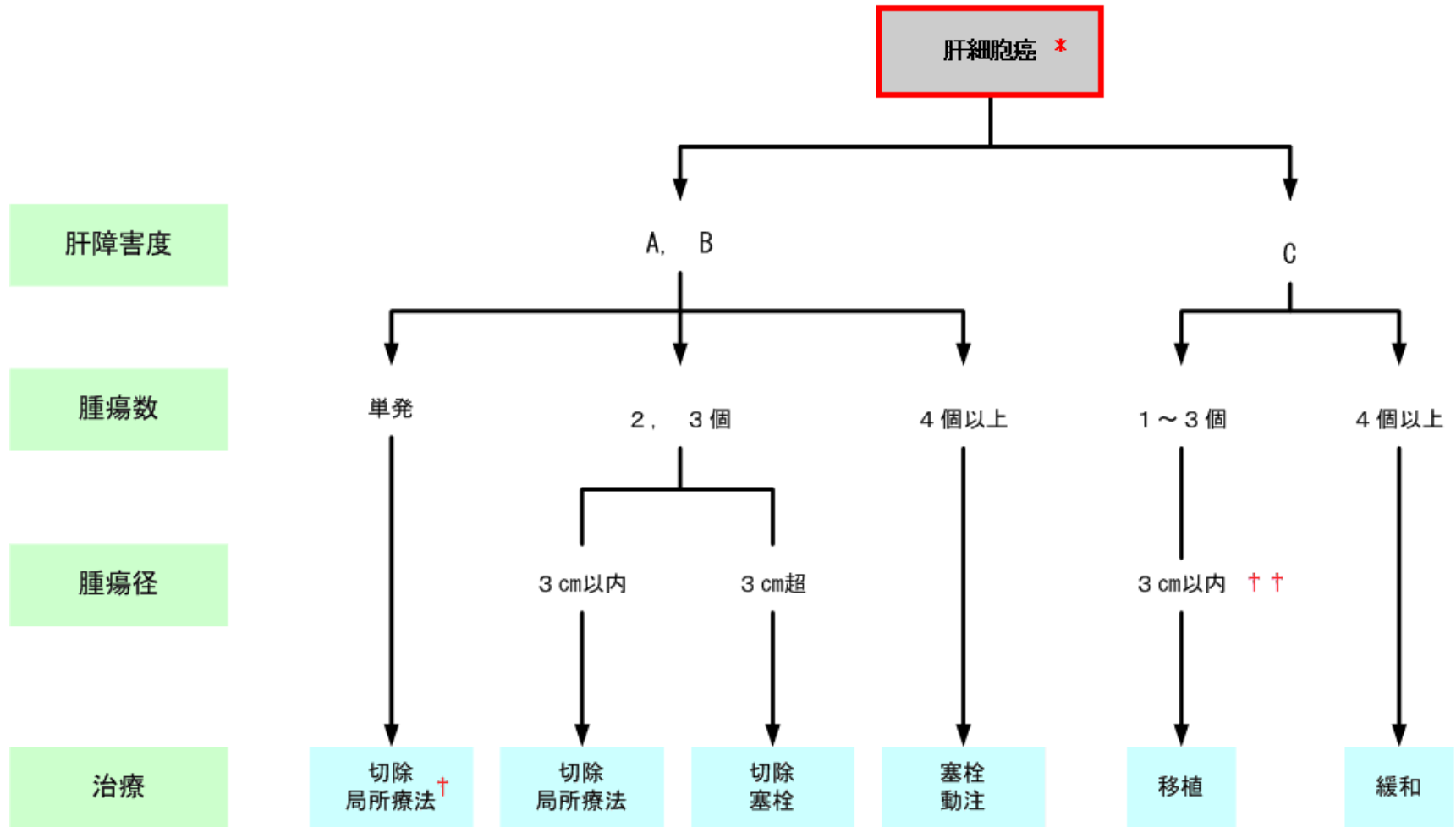
肝細胞癌サーベイランスアルゴリズム・診断アルゴリズム(2)



* 超音波の描出不良等を理由に超音波で結節の描出がなくてもCT/MRIを撮影する場合もある。
腎機能低下例, 造影剤アレルギー例などでは造影超音波検査も考慮される。

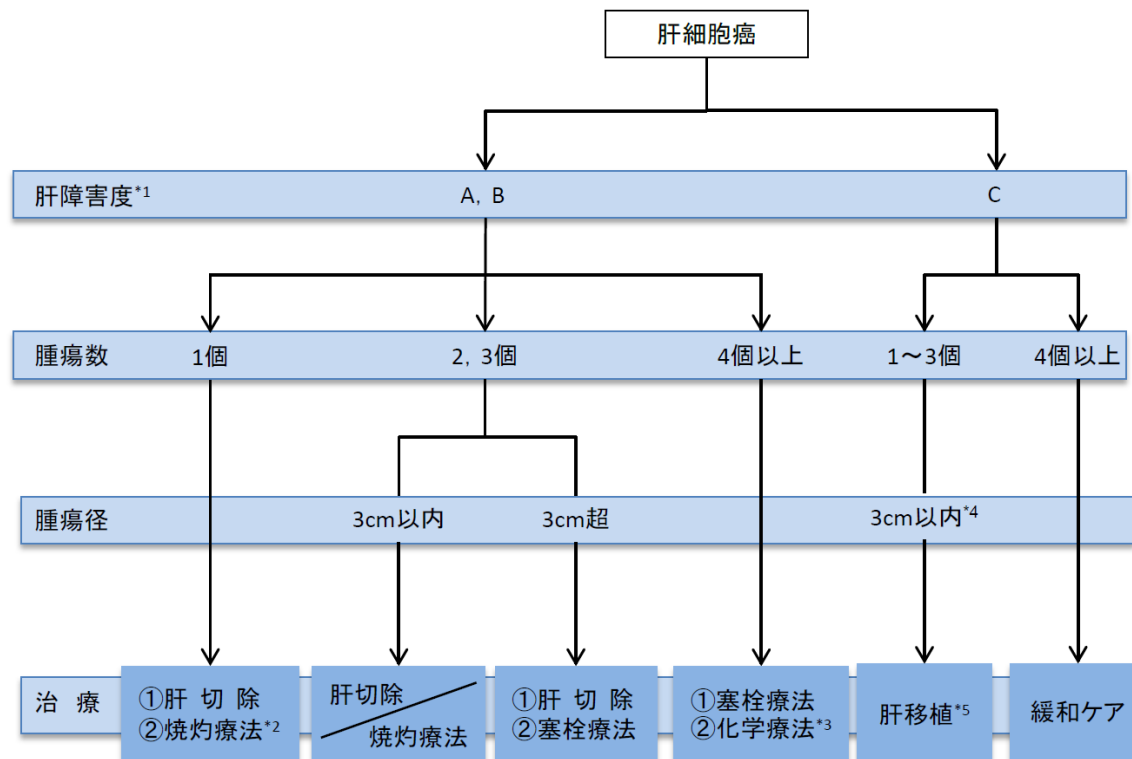
日本肝臓学会肝癌診療ガイドライン(旧)

図2: 肝細胞癌治療アルゴリズム



* 脈管侵襲, 肝外転移がある場合には別途記載
† 肝障害B, 腫瘍径 2 cm 以内では選択
† † 腫瘍が単発では腫瘍径 5 cm 以内

日本肝臓学会肝癌診療ガイドライン(2013年) 治療アルゴリズム



追記

- ・ 脈管侵襲を有する肝障害度Aの症例では肝切除・化学療法・塞栓療法が選択される場合がある。
- ・ 肝外転移を有するChild-Pugh分類 Aの症例では化学療法が推奨される。

(注)*1: 内科的治療を考慮する時はChild-Pugh分類の使用も可

*2: 腫瘍径3cm以内では選択可

*3: 経口投与や肝動注などがある

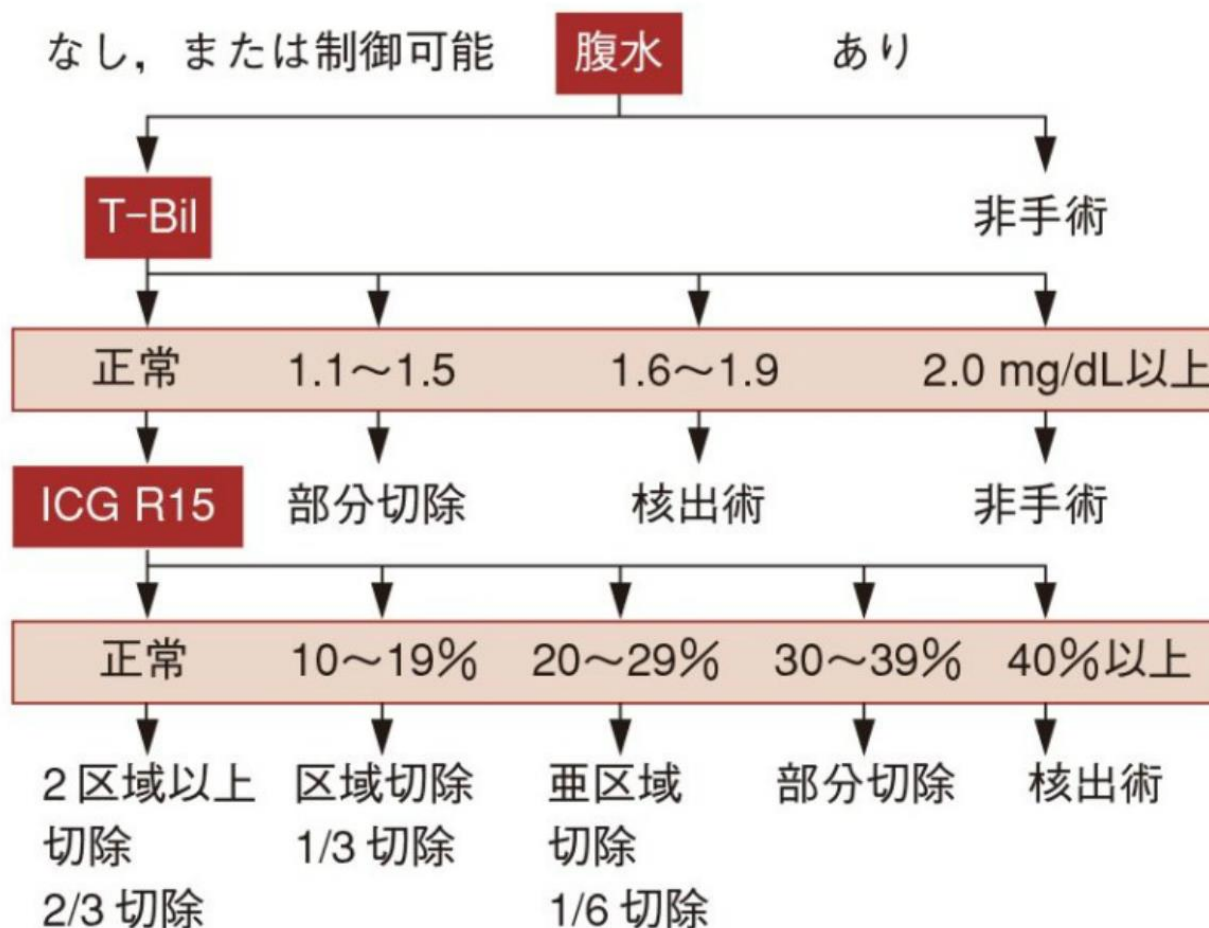
*4: 腫瘍が1個では5cm以内

*5: 患者年齢は65歳以下

図2 エビデンスに基づく肝細胞癌治療アルゴリズム

肝癌治療の進歩により
ガイドラインも随時改訂

肝切除の適応と切除範囲についてのアルゴリズム



肝癌診療マニュアルより引用

幕内雅敏ら: 肝硬変合併肝癌治療のStrategy. 外科診療29:1530-1536, 1987より引用

肝癌診療の目標

well-beingな生活を継続可能に

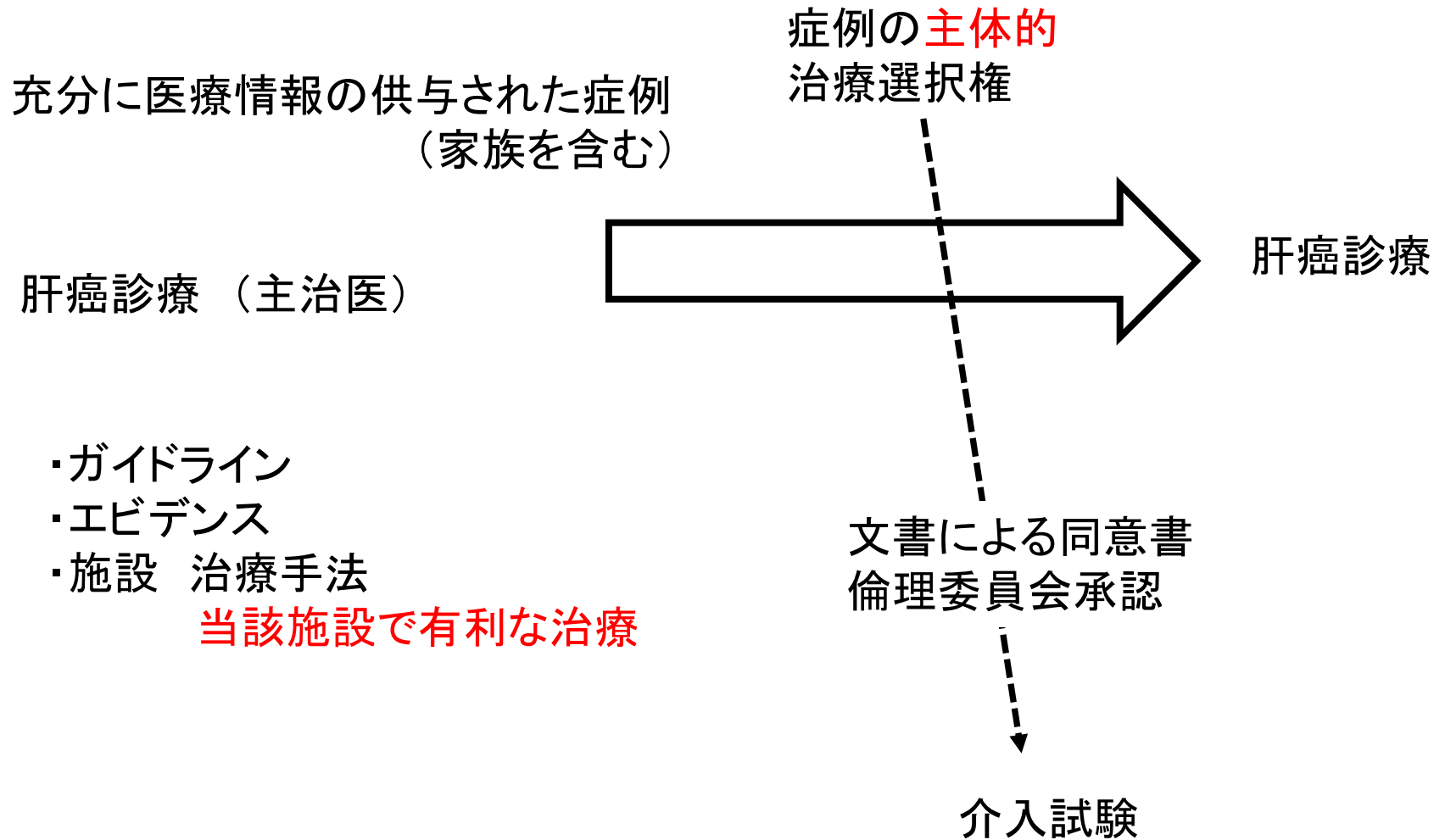
1. 良好な腫瘍制御
2. 背景肝の治療
3. 繰り返す肝癌治療の認容性 許容範囲

肝癌診療後

定期的採血腫瘍マーカー評価

定期的画像検査

肝癌診療の流れ



当院参加臨床介入試験の1例

・SILIUS試験 phaseⅢ 無作為化比較試験

全身化学療法: ソラフェニブ内服に、肝動注化学療法
(ポート埋め込み術後白金製剤アイエーコール持続動注)
の上乗せ効果を診た試験 210例

主幹施設: 近畿大学消化器内科 工藤正俊

Group	Sorafenib (S)	S+HAIC		
	n=102	n=88	HR (95% CI)	P
Median OS (months)	16.1 (13.1–19.2)	16.9 (14.0–19.7)	1.2 (0.8–1.6)	0.456
Median PFS (months)	8.2 (5.1–11.4)	9.2 (7.0–11.4)	1.3 (0.9–1.8)	0.117
Median TTP (months)	5.8 (4.1–7.5)	8.5 (6.6–10.5)	1.5 (1.1–2.0)	0.013
ORR (mRECIST)	17.6%	42.0%		<0.001
DCR (mRECIST)	53.2%	46.8%		0.817
*Patients with main portal vein trunk invasion (MPVI)				
Median OS (months)	6.5 (4.5–8.4)	11.4 (7.3–15.6)		0.034
1-year survival rate	20.2%	46.7%		0.003
2-year survival rate	5.1%	20.0%		0.002

結果: 生存に差が無い。

サブ解析で、門脈浸潤症例に有効性の可能性が示唆された。

症例の元気さ: 日常の活動度

- ・ECOG PS : Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
アメリカ腫瘍学グループの一団体の全身状態の医学的指標

Score 定義

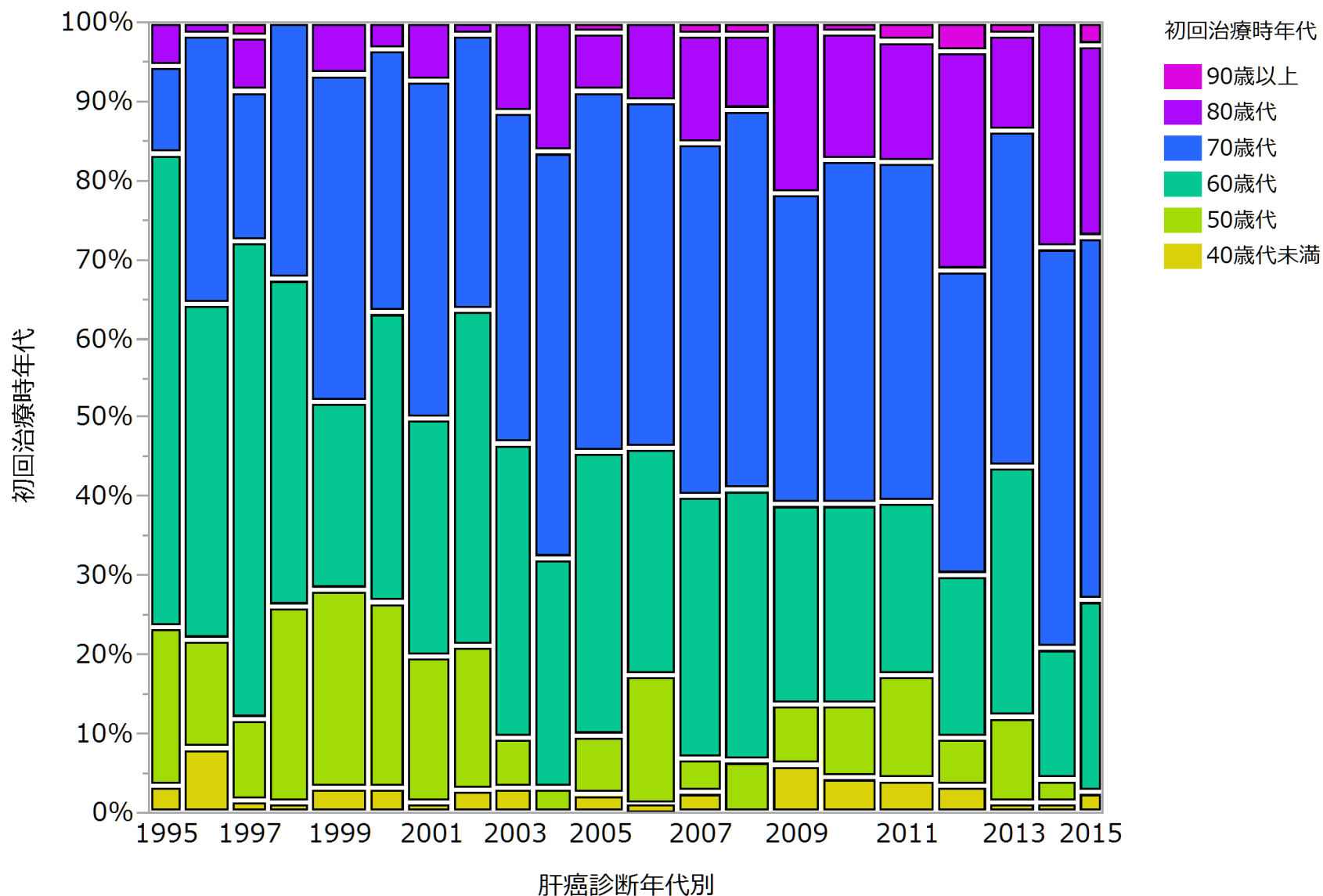
- 1 全く問題なく活動できる。
発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
- 2 肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。
例：軽い家事、事務作業
- 3 歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。
日中の50%以上はベッド外で過ごす。
- 4 限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす。
- 5 全く動けない。
自分の身の回りのことは全くできない。完全にベットか椅子で過ごす。

出典 Common Toxicity Criteria, Version2.0 Publish Date April 30, 1999
http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcv20_4-30-992.pdf

JCOG ホームページ <http://www.jcog.jp/>

JCOG:日本臨床腫瘍研究グループ:国立がん研究センターが中心

肝癌診断時の高齢化 当院データ



高齢者の活動度評価(1)

高齢者機能評価

G8 Screening tool			
	質問項目	該当回答項目	点数
A	過去3か月間で食欲不振、消化器系の問題、そしゃく・嚥下困難などで食事が減少しましたか	0：著しい食事量の減少 1：中等度の食事量の減少 2：食事量の減少なし	
B	過去3ヶ月間で体重の減少はありましたか	0：3kg以上の減少 1：わからない 2：1～3kgの減少 3：体重減少なし	
C	自力で歩けますか	0：寝たきりまたは車椅子を常時使用 1：ベッドや車いすを離れられるが、歩いて外出できない 2：自由に歩いて外出できる	
E	神経・精神的問題の有無	0：高度の認知症または鬱状態 1：中程度の認知障害 2：精神的問題なし	
F	BMI値	0：19未満 1：19以上21未満 2：21以上23未満 3：23以上	
H	1日に4種類以上の処方薬を飲んでいますか	0：はい 1：いいえ	
P	同年齢の人と比べて、自分の健康状態をどう思いますか	0：良くない 0.5：わからない 1：同じ 2：良い	
	年齢	0：86歳以上 1：80歳～85歳 2：80歳未満	
	合計点数 (0～17)		

本質問紙はG8原版をもととしMini Nutritional Assessment (MNA®) 日本語版より該当する項目を引用しています

長島文夫、古瀬純司 杏林医学雑誌 46巻1号 83-86 より引用

高齢者の活動度評価(2)

手段的日常生活動作能力検査(Instrumental ADL ; IADL)

老研式活動能力指標

項 目	配点		評価
	1	0	
1 バスや電車を使って一人で外出ができますか	はい	いいえ	手段的 ADL
2 日用品の買い物ができますか	はい	いいえ	
3 自分で食事の用意ができますか	はい	いいえ	
4 請求書の支払ができますか	はい	いいえ	
5 銀行預金、郵便貯金の出し入れが自分でできますか	はい	いいえ	
6 年金などの書類が書けますか	はい	いいえ	知的 ADL
7 新聞などを読んでいますか	はい	いいえ	
8 本や雑誌を読んでいますか	はい	いいえ	
9 健康についての記事や番組に関心がありますか	はい	いいえ	社会的 ADL
10 友達の家を訪ねることがありますか	はい	いいえ	
11 家族や友達の相談にのることがありますか	はい	いいえ	
12 病人を見舞うことができますか	はい	いいえ	
13 若い人に自分から話しかけることがありますか	はい	いいえ	
注) 手段的 ADL スコア (5 点満点)、 知的 ADL スコア (4 点満点)、 社会的 ADL スコア (4 点満点) でそれぞれの ADL を評価する。 総計を高次 ADL スコアとする。 カットオフ値はない。			

肝予備能評価 肝臓の元気さ

・Child-Turcotte-Pugh分類、Child-Pugh分類

Grade A: 5, 6点、B: 7, 8, 9点、C: 10点以上

	1点	2点	3点
肝性脳症	なし	軽度（Ⅰ・Ⅱ）	昏睡（Ⅲ以上）
腹水	なし	軽度	中程度以上
血清アルブミン値	3.5g/dℓ超	2.8～3.5 g/dℓ	2.8g/dℓ未満
プロトロンビン時間	70%超	40～70%	40%未満
血清総ビリルビン値	2.0 mg/dℓ未満	2.0～3.0 mg/dℓ	3.0 mg/dℓ超

身体障害者：肝機能障害の適応変更：拡大：平成28年4月1日から

・肝障害度

各項目ごとの重症度を求め、2項目以上があてはまる肝障害度に分類。2項目以上があてはまる肝障害度が複数あった場合は、より高い肝障害度に分類。

	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超
プロトロンビン活性値(%)	80超	50～80	50未満

ICG R₁₅：ICG(インドシアニン・グリーン)負荷試験値。肝機能を測定するための検査の値

肝癌治療 腫瘍制御の強さ評価

腫瘍制御が強い

再発しない

長生きできる

無再発期間

生存期間

無再発生存期間

肝臓が元気

評価方法

例えば生存期間

最初に治療してから亡くなるまでの期間の平均値

亡くならなければ評価できない

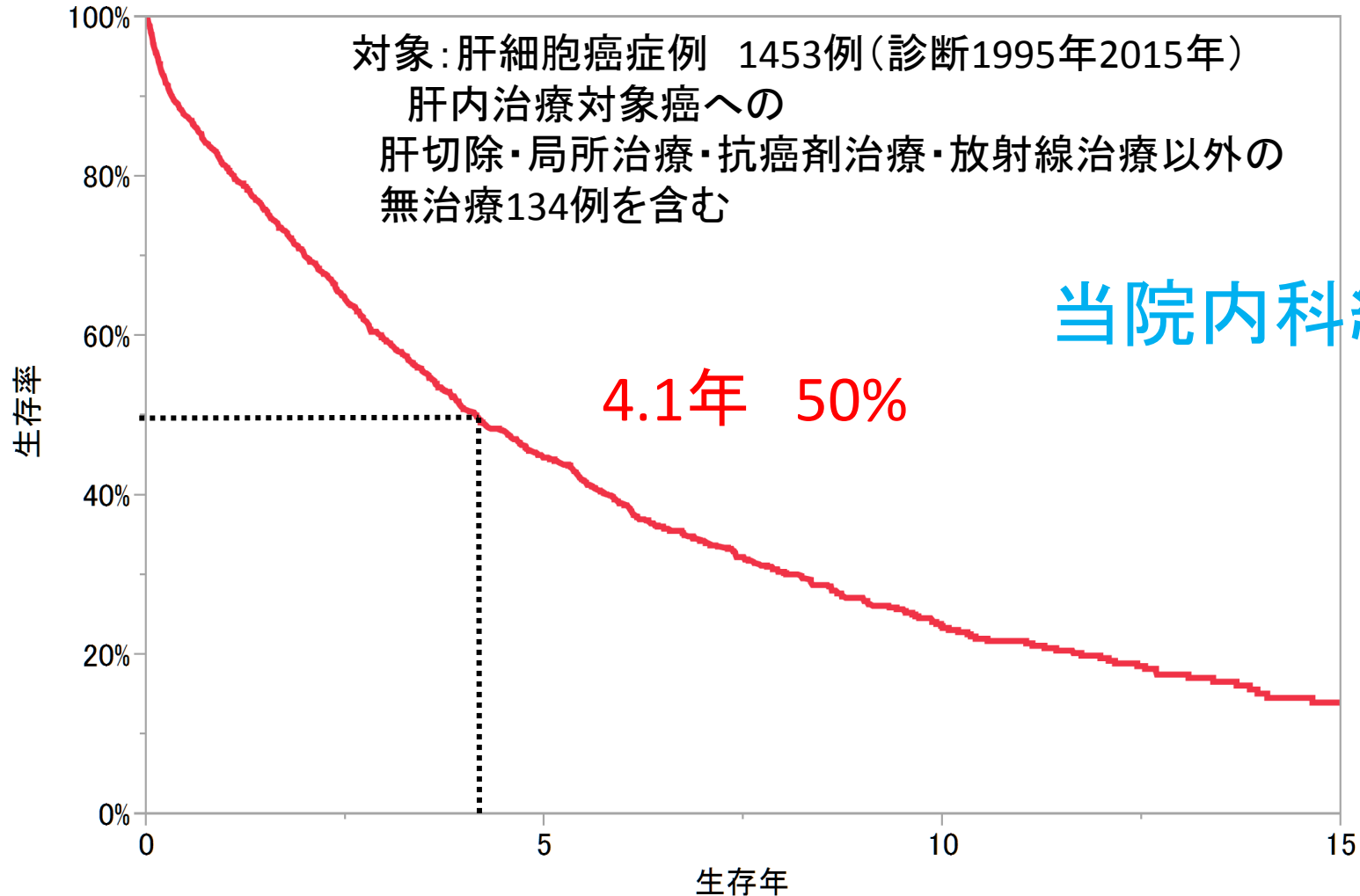
治療後、生存している期間も治療の腫瘍制御効果であり、
評価に含める必要がある。

生存時間分析

肝癌治療 腫瘍制御の強さ評価

・生存率 生存曲線 Kaplan-Miere曲線

平均生存期間:MST 何年たったら半分生存できているか？



肝癌治療
腫瘍制御の強さ評価

対象症例の比較検討

生存曲線: Kaplan-Miere曲線による比較の結論。

対象症例により、意味付けが大きく異なる。

肝切除の適応外でのRFA症例と
肝切除適応症例の
治療後予後比較検討では、治療効果の強さの比較ができない。

肝癌治療

腫瘍制御の強さ評価: 正確にできない理由

・理想対象

- ① 良好な生活活動レベル
- ② 良好な肝予備能
- ③ 肝癌以外では5年から10年は死亡はありえない
- ④ 長生きに精力的である

無作為割り付け: できない

・肝癌治療

肝切除

局所治療 ラジオ波焼灼療法
 エタノール注入療法
 超選択的肝動脈塞栓術
 定位放射線治療

全身化学治療

少しでも腫瘍制御ができ、肝予備能が温存できる環境の優先

肝癌治療

1. 肝移植 死体肝移植
生体肝移植
2. 肝切除
3. ラジオ波焼灼療法
4. マイクロ波焼灼療法
5. エタノール注入療法 薬物注入療法
5. 不可逆電気穿孔法(Irreversible electroporation) 東京医科大学
6. 凍結融解療法
7. 肝動脈塞栓術 超選択的肝動注化学療法後肝動脈塞栓術
8. 肝動注化学療法 1回ワンショット動注療法
リザーバー留置持続動注療法
9. 放射線療法
X線 定位放射線
陽子線
重粒子線
10. 全身化学療法
分子標的薬:内服剤
免疫療法 免疫チェックポイント作動薬
癌抗体療法

癌を取ってしまう

癌にダメージを与える

肝移植

肝切除

癌を壊死：細胞死

局所治療

RFA
MCT
PEIT

放射線
重粒子線

免疫療法

TACE

癌を弱らせる

動注化学療法

全身化学療法

肝癌治療

治療に伴う肝予備能のダメージ

腫瘍制御の強さ

治療に伴う生活レベルの低下

肝癌治療後の再発率の低さ

腫瘍制御のため繰り返す治療

再発の早期発見(小さく検出する)ための
定期的採血・画像検査

癌治療の効果判定 (基準の必要性)

1. 癌を切り取り
2. 癌所見(画像・採血)が消失
3. 癌が大きくなりません
4. 癌の数が増えません
5. 癌進展が遅くなりました

癌治療が効きました？ ？ ？

癌治療の効果判定 (基準の必要性)

- ・RECISTガイドライン 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン 2000年

標的病変

非標的病変

完全奏功:CR:すべての標的病変の消失

部分奏功:PR:標的病変の最長径和が30%以上減少

安定 :SD:PRとPDの間

進行 :PD:治療開始以降に記録された最小の最長径和が
20%以上増加

本文より簡略化

随時、バージョンの改訂が行われている

癌治療の効果判定 (基準の必要性)

日本肝癌研究会 標的結節治療効果度(Treatment Effect:TE)

表 16. 標的結節治療効果度 (Treatment Effect : TE)

TE 4	腫瘍壊死効果 100% ^(註2) または腫瘍縮小率 100% TE 4 a 腫瘍影より大きな壊死巣 TE 4 b 腫瘍影相当の壊死巣
TE 3	腫瘍壊死効果 50%以上, 100%未満 または腫瘍縮小率 50%以上, 100%未満
TE 2	TE 3 および TE 1 以外の効果
TE 1	壊死効果にかかわらず, 腫瘍が 25%増大

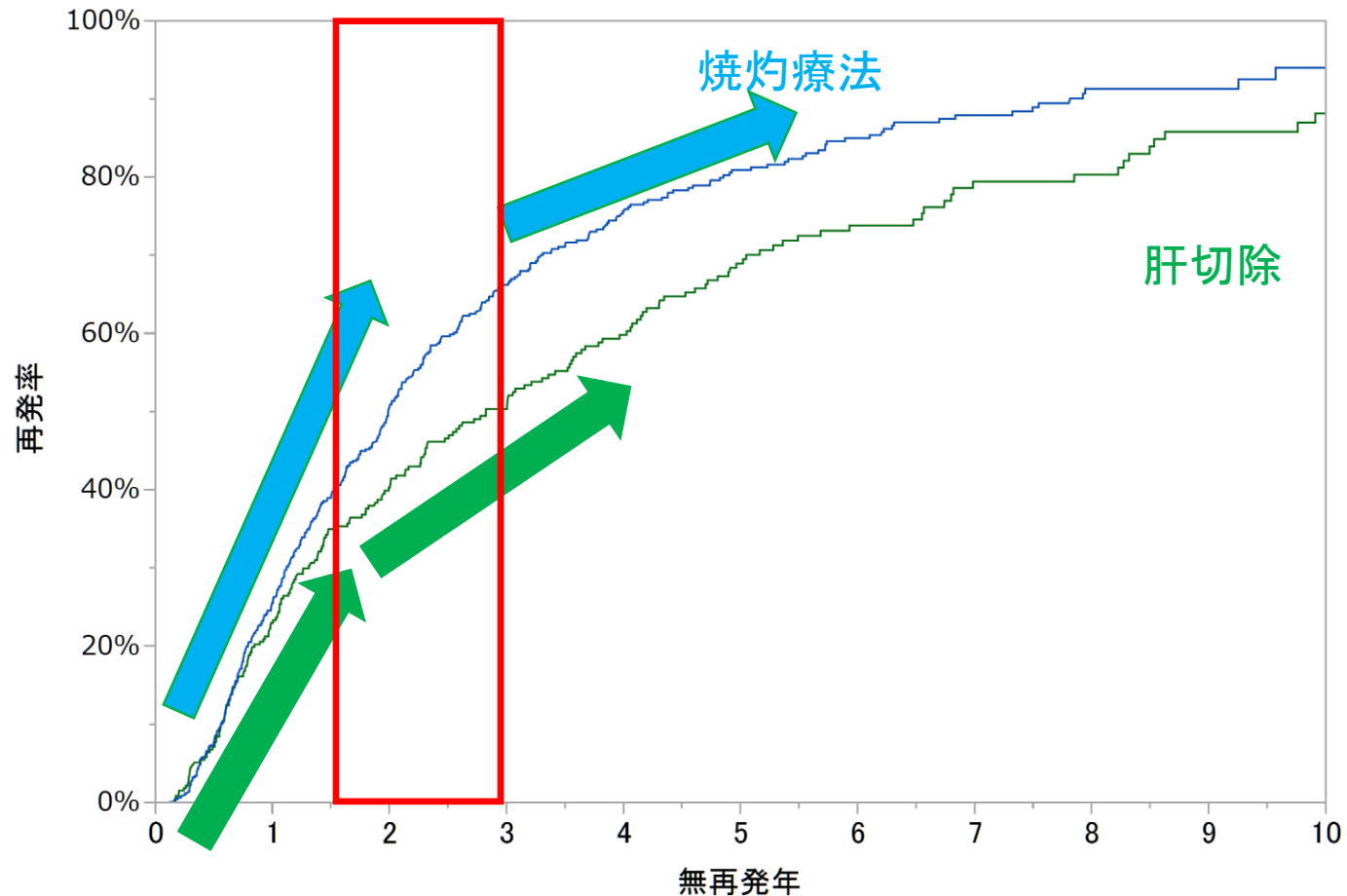
註1: 局所療法 (エタノール注入療法, マイクロ波凝固療法, ラジオ波焼灼療法) においては治療直後に判定する。リピオドールを併用した肝動脈化学療法, 肝動脈塞栓療法や肝動脈化学塞栓療法の治療効果判定は治療後1カ月以降とする。放射線療法においては治療開始後6カ月以内の最大効果で判定する。

註2: 局所療法においては, 治療前にみられたCTの後期低濃度域よりも不染低濃度域が全周にわたりやや広く出現した所見をもって100%壊死(TE4a)とする。また濃染消失のみで, やや広い不染域がない場合はTE4bとする。肝動脈塞栓療法においては, 標的結節全体の縮小傾向, 造影CTによる腫瘍濃染像の欠落, リピオドールを用いた場合は腫瘍全域にわたるリピオドールの濃い集積, リピオドールの集積域の縮小をもって腫瘍壊死効果100%(TE4)とする。放射線治療においても, 壊死が認められれば壊死効果にて評価する。

フォローアップからみた再発率
当院肝癌1995年から2015年

肝切除:327

凝固療法:610 (RFA:401 PEI:153 MCT:56) 肝切除適応外症例



無作為化比較試験ではありません

肝癌診療

- ・最終的に、主治医の提案のもと
症例または症例の家族の意向による
- ・治療適応は、社会的要素も加味される
- ・終生の定期通院が必要とされる

当院肝癌治療内容

- ・肝切除
- ・ラジオ波焼灼療法
超音波ガイド下 造影超音波下
 人工腹水作成下
 人工胸水作成下
- （CTガイド下）
- ・エタノール注入療法
- ・肝動脈塞栓術
- ・肝動注化学療法
1回
ポ^oート作成下持続動注
- ・定位放射線療法
- ・全身化学療法 ソラフェニブ

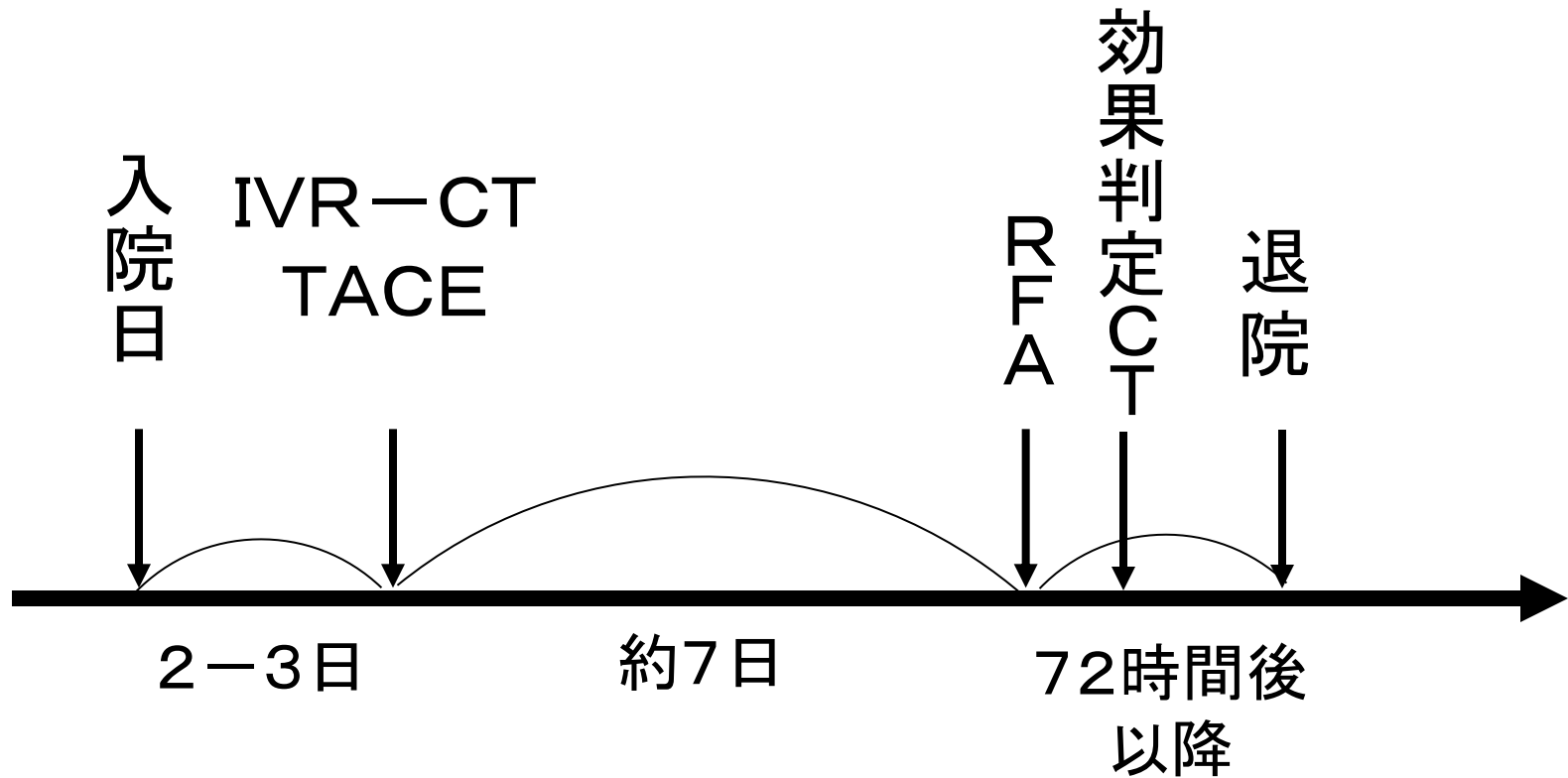
超音波ガイド下経皮的ラジオ波焼灼療法

1. (通常の)RFA
2. 人工胸水下RFA
3. 人工腹水下RFA
4. ソナゾイド静注後後血管相下RFA
- (5. ENBD冷却下RFA)

当院外科と共同

6. 開腹下RFA
7. 腹腔鏡下RFA

施行曜日：火曜日と木曜日の午後
効果判定：翌日、肝ダイナミックCT



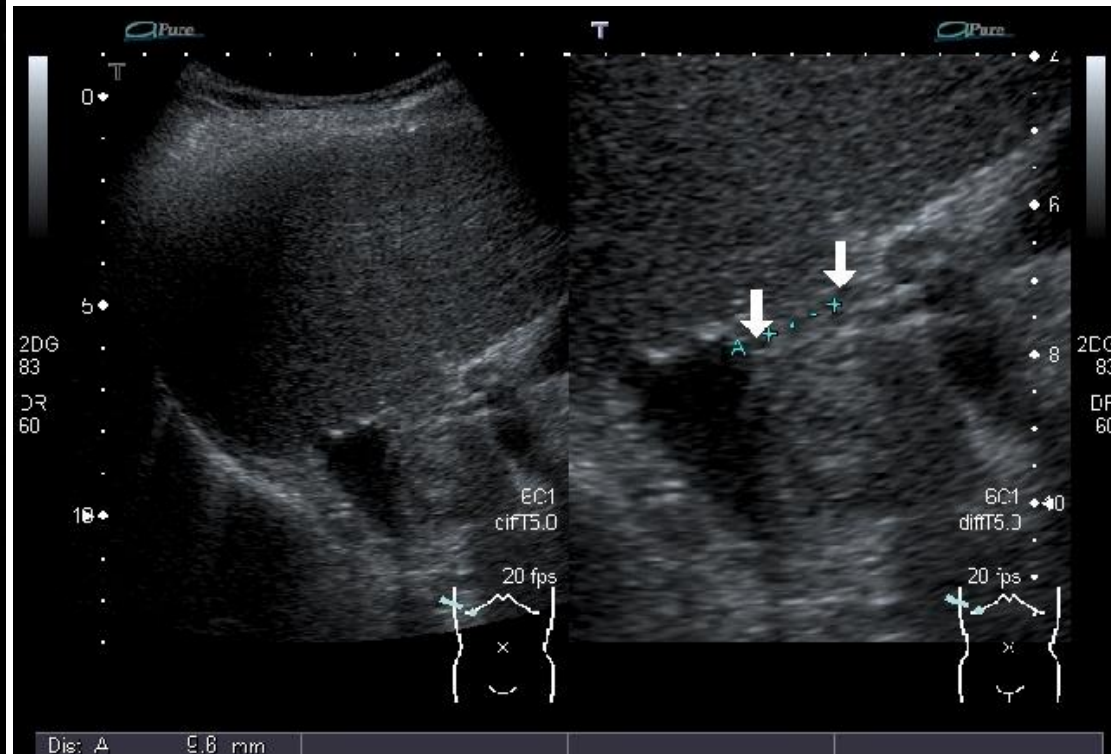
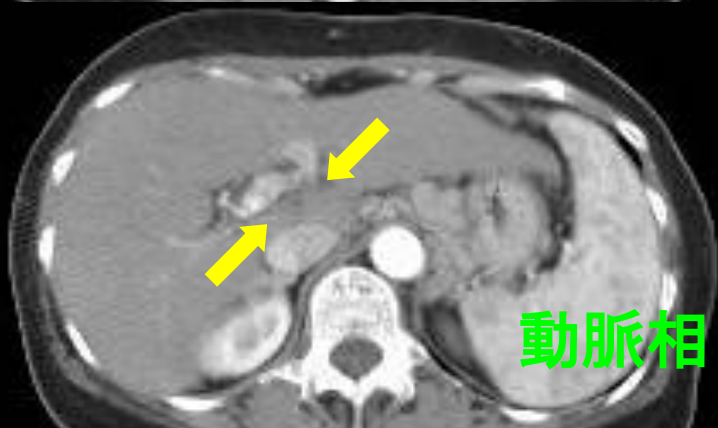
多血性結節については、原則、
TACE後、
約1週間後に、RFA施行。

人工胸水RFAの一例

S1: 尾状葉

術前画像

S1 : 径24mm : 高エコー結節



C-P score 7, grade B

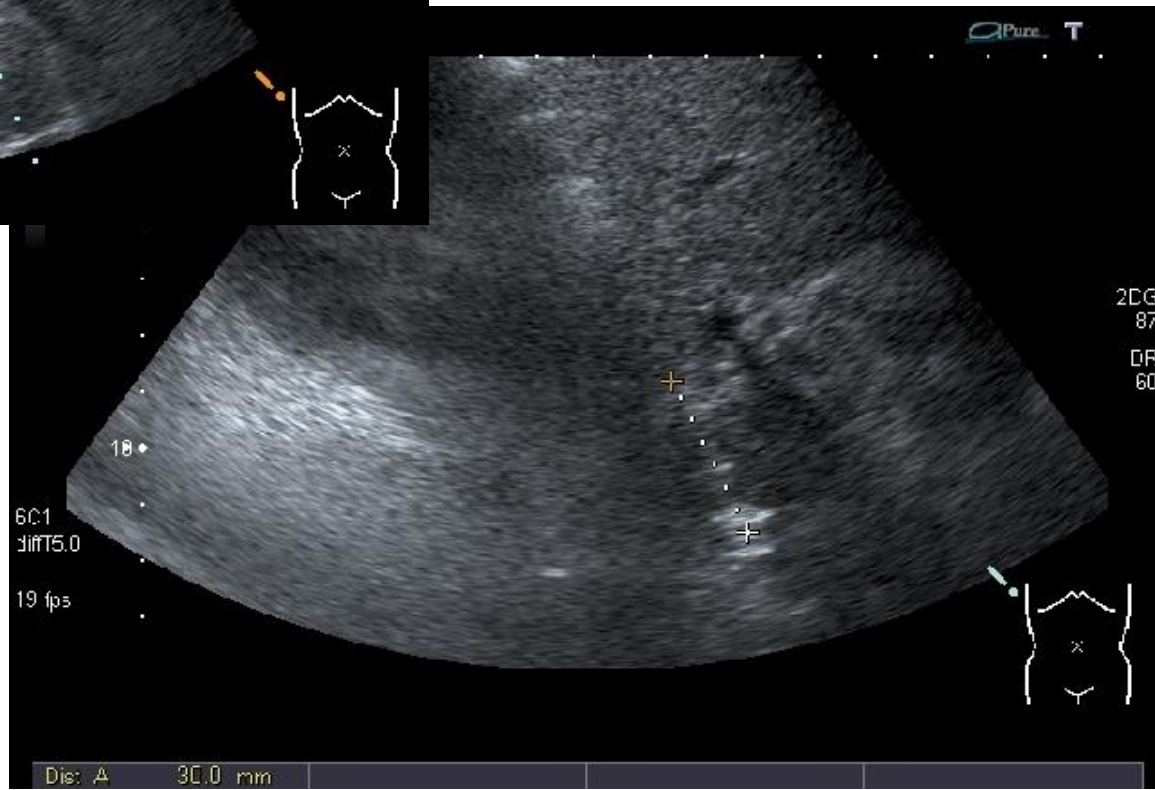
AFP 27.2 ng/ml

PIVKA-2 16 mAU/ml

人工胸水下RFA



人工胸水下RFA



2007年2月

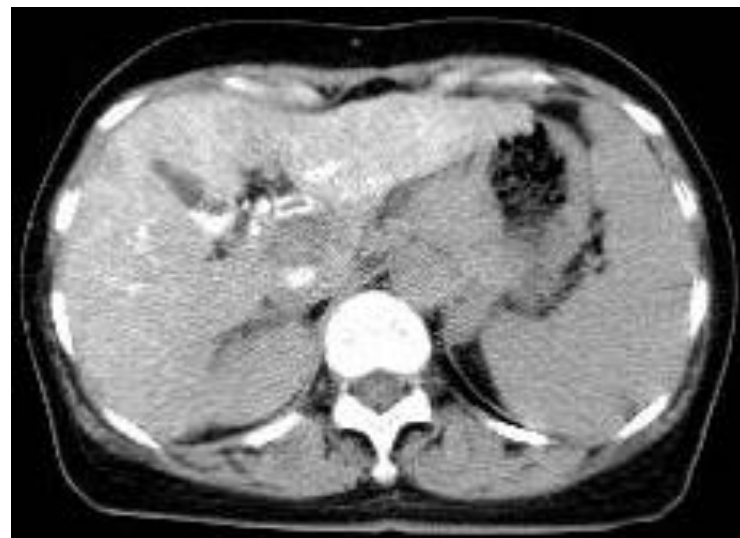
効果判定CT



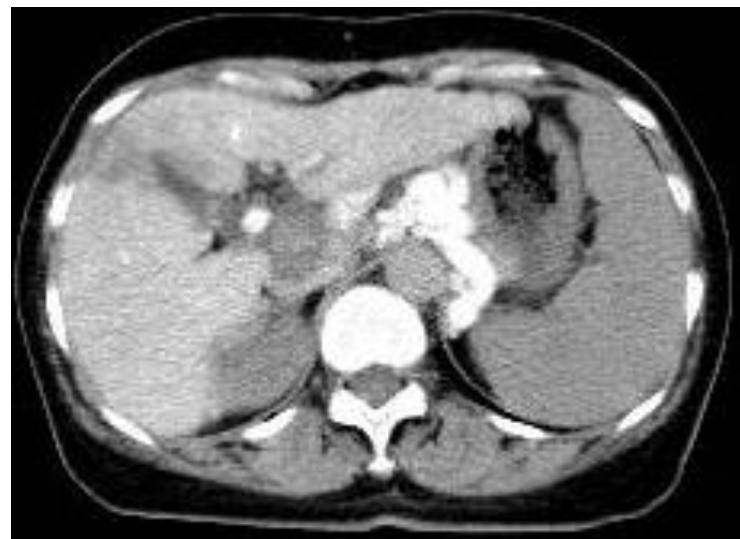
乏血性結節：焼灼範囲判定困難
穿刺・焼灼のリスク高

→経過観察

約4ヵ月後局所再発

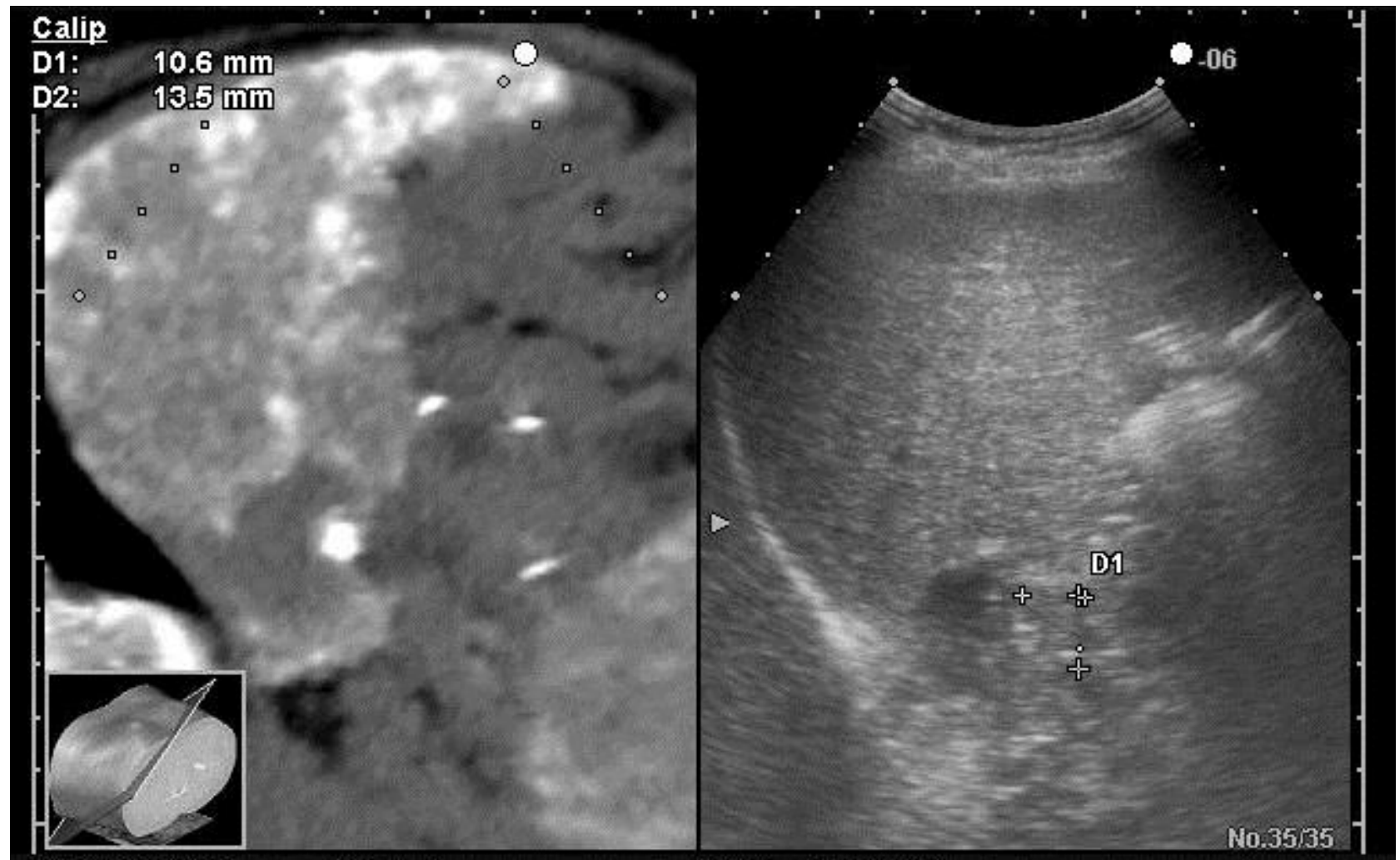


CTA

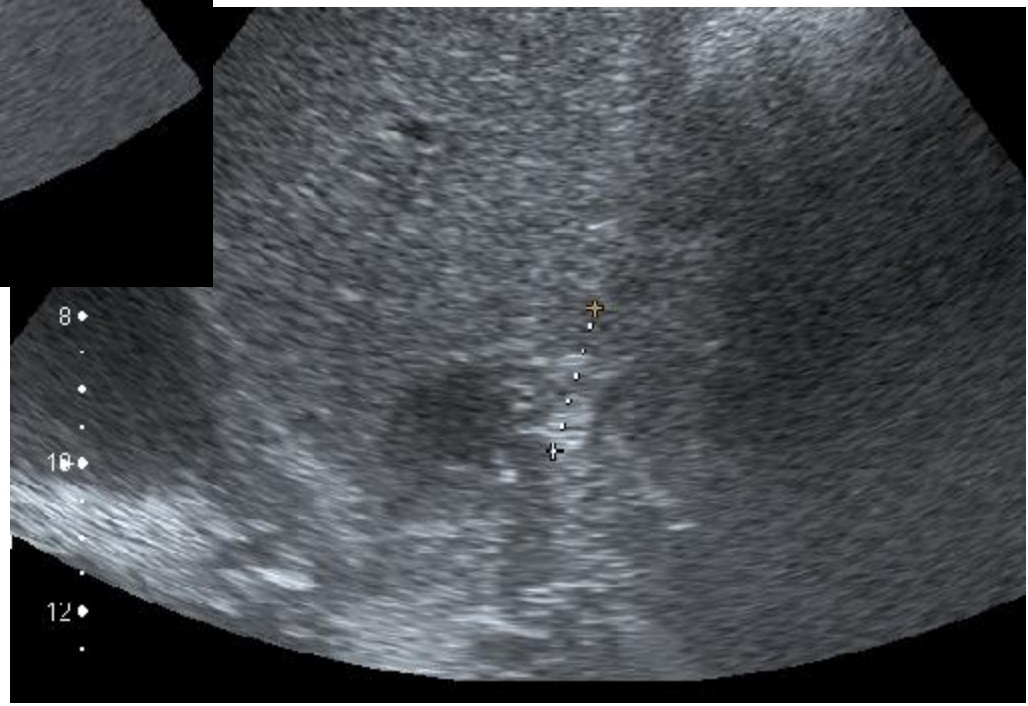


CTAP

術前RVS



局所再発追加焼灼(人工胸水)



効果判定CT

TE4a



初回治療(RFA):2006年10月から、約5年6ヶ月生存。
肝予備能低下のため繰り返しRFA困難となり永眠された。

TACE症例

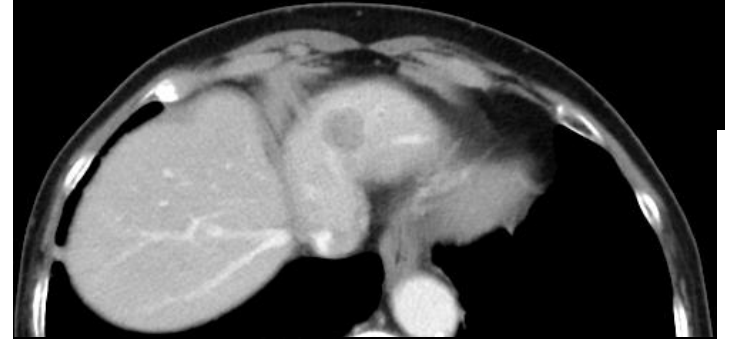
S2単発

術前CT

動脈相



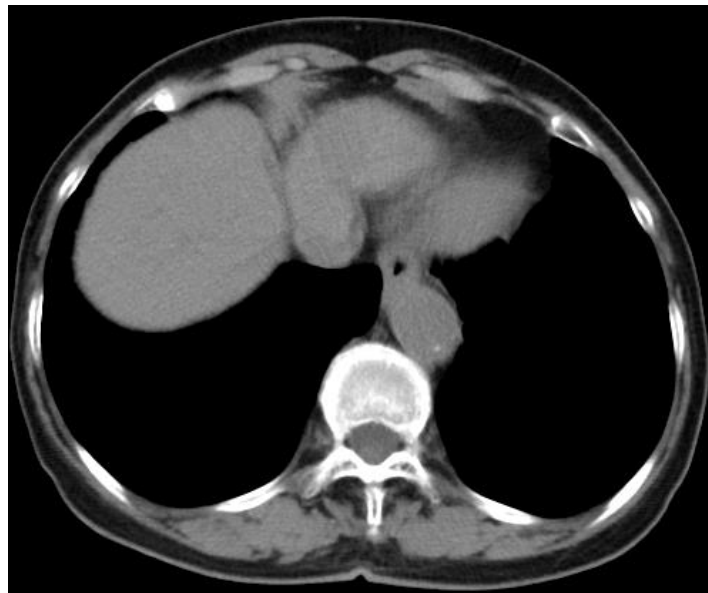
門脈相



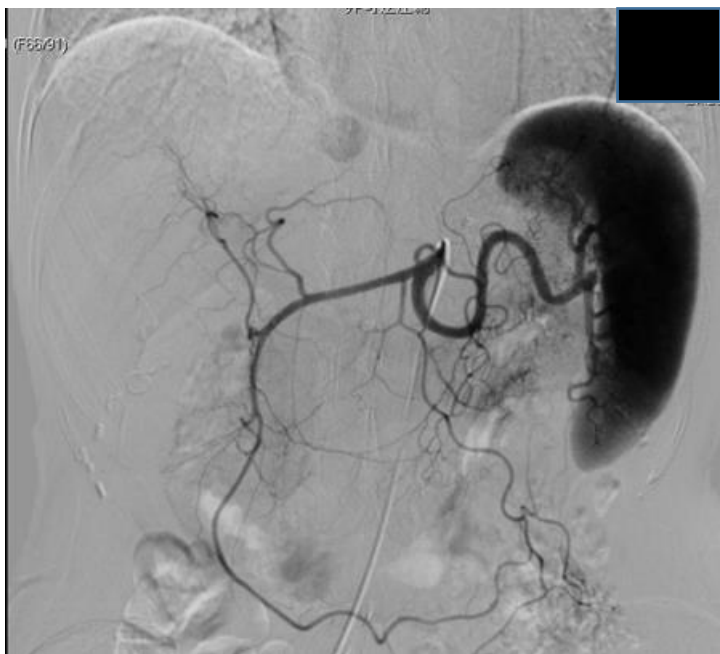
平衡相



単純



TACE:IVR:血管内治療



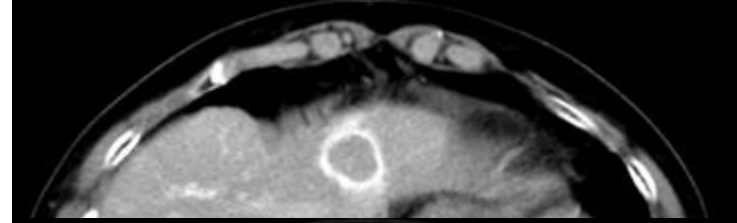
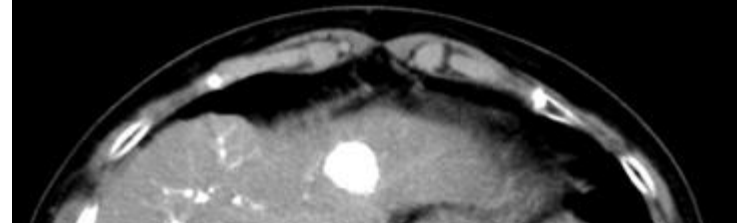
血管造影

門脈造影CT

固有肝動脈CT
1相

2相
コロナサイン

術直後
リピオドールCT
TE4b-TE3





ご静聴ありがとうございました