

生涯教育コーナーを読んで単位取得を！

日本医師会生涯教育制度ハガキによる申告 (0.5単位 1カリキュラムコード)

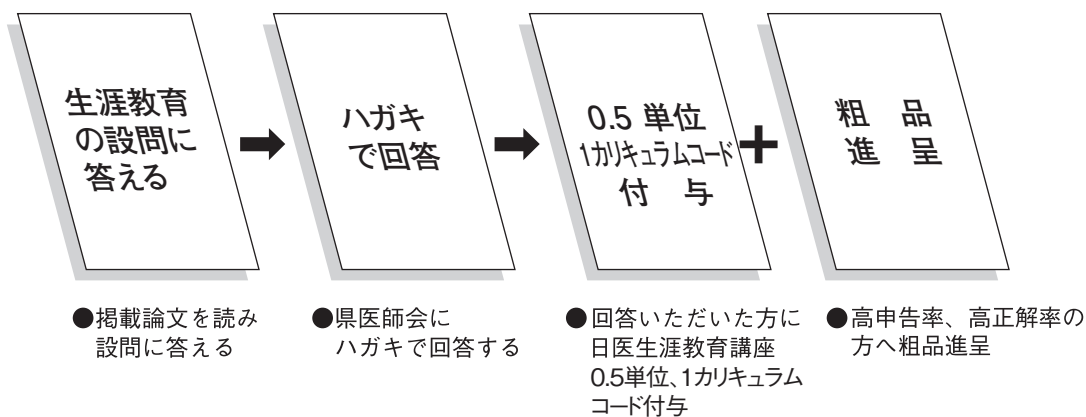
日本医師会生涯教育制度は、昭和62年度に医師の自己教育・研修が幅広く効率的に行われるための支援体制を整備することを目的に発足し、年間の学習成果を年度末に申告することになっております。

これまで、当生涯教育コーナーの掲載論文をお読みいただき、各論文末尾の設問に対し、巻末はがきでご回答された方には日医生涯教育講座5単位を付与いたしておりましたが、この度、平成22年度より、日本医師会生涯教育制度が改正されたことに伴い、6割（5問中3問）以上正解した方に0.5単位、1カリキュラムコードを付与することに致しました。

つきましては、会員の先生方の一層のご理解をいただき、今後ともハガキ回答による申告にご参加くださるようお願い申し上げます。

なお、申告回数が多く、正解率が高い会員につきましては、年に1回粗品を進呈いたします。ただし、該当者多数の場合は、成績により選出いたしますので予めご了承ください。

広報委員会



肝細胞癌の肝動脈塞栓療法：とくにTACEについて

沖縄県立南部医療センター・こども医療センター 放射線科、消化器内科*

我那覇 文清、伊良波 史朗、千代田 啓志*、
嘉数 雅也*、林 成峰*、岸本 信三*

【要旨】

肝細胞癌（HCC）の大部分は動脈血により栄養されており、一方で正常肝の70～80%は門脈血に栄養されている。従って肝動脈を塞栓すれば腫瘍は選択的に虚血に陥り、壊死に至らしめることも可能になる。これが肝動脈塞栓療法の理論的根拠である。1970年代にYamadaら¹⁾により導入されて以来、わが国で広く普及し確立された治療法である。切除や移植を含む外科治療、ラジオ波焼灼（RFA）やエタノール注入などの穿刺局所療法と並んで肝癌治療の三本柱を形成している。三者はそれぞれ違った役割を持ち、日常診療においてはどれも不可欠な治療モダリティである。本稿では、HCCに対する最近の肝動脈塞栓療法について、とくに肝動脈化学塞栓療法（TACE: transcatheter arterial chemoembolization）を中心に概説した。

はじめに

肝細胞癌（HCC）はB型肝炎が蔓延する東南アジア、アフリカに多発し、世界的にみて増加の一途である。日本もHCCの多発地域であるが、C型肝炎がその原因の8割を占めているのが疫学的特徴であり、C型肝炎の感染のピークが1950年代であったこととC型肝炎では感染からがん発生は30～40年ほど時を隔てることから本邦におけるHCC発症は現在高齢化しており、最近ではわずかながら減少傾向に転じている。それでもHCCは日本人の癌死の約1割を占め、癌死亡率4位という頻度の高い疾患である。

治療は外科治療、局所療法、肝動脈塞栓療法が三本柱であるが、それぞれ着実に進歩してきた。例えば、この5年ないし10年のラジオ波焼灼（RFA）の発展は目を見張るものがある。小肝癌・少数例（一般的には3cm以下、3個以

内）では良好な局所制御が得られ、切除に匹敵する成績を示す施設もある。同じ穿刺局所療法に経皮的エタノール注入（PEIT）があり、RFA登場以前は局所療法といえばPEITであったが、最近PEITとの比較試験でRFAの優位性が明らかとなり²⁾、役割交代の感がある。現在RFAの適応は、2cm以下の小肝癌で単発、かつ肝予備能が悪く切除不適例（肝障害度B）で第一選択とされているが、とくに癌が異時多発しやすいC型肝炎硬変においては近い将来肝予備能が良い患者でも小肝癌・少数例では標準治療と位置付けられる可能性は高い。

さてRFAの発達、肝移植の保険適応、またごく最近ではソラフェニブ（後述）の導入など治療選択肢が増えつつある中で、筆者らも携わる肝動脈塞栓療法についてガイドライン上の適応を確認し、全国調査での動向を概観するのが本稿の主旨である。また典型的な症例を呈示し



て治療の実際を解説し、今後の展開についても多少言及したい。

1) 肝動脈塞栓療法の用語整理

まず肝動脈塞栓療法について、用語上の混乱があり理解を妨げている面があるので整理したい。肝動脈塞栓療法は広義に「TAE」と表現されることが多いが、ゼラチンスポンジなど固形塞栓物質を用いた塞栓を行うか否か、リポドール使用の有無など行われるカテーテル治療の内容は幅広く、報告例でも用語がまちまちである。そこで原発性肝癌取扱い規約（第5版）では次のように用語を定義している。

- ①肝動脈化学療法（TAI）：抗癌剤の肝動注療法で塞栓物質は使わない。リポドールエマルジョン（抗癌剤とリポドールの混和液）の動注はLip-TAIと記す
 - ②肝動脈塞栓療法（TAE）：ゼラチンスポンジ、多孔性ゼラチン粒などの固形塞栓物質を用いて動脈を塞栓する方法で、抗癌剤は使用しない。
 - ③肝動脈化学塞栓療法（TACE）：抗癌剤と固形塞栓物質を用いて行うもので、リポドールエマルジョン注入後ゼラチンスポンジで塞栓する場合はLip-TACEと記載する。
- なおこのLip-TACEが本邦で最も普及している術式であり、現在「いわゆるTAE」と表現されるHCCカテーテル治療の大多数はこのLip-TACEである。また後述するガイドラインや日本肝癌研究会の追跡調査報告などで「肝動脈塞栓療法」と表記されているものは、主にLip-TACEを指す内容であるが、①のTAIや②のTAEも含まれている。

2) ガイドライン「治療アルゴリズム」と肝動脈塞栓療法の適応

2005年に「科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン（初版）」が出版された。当時東京

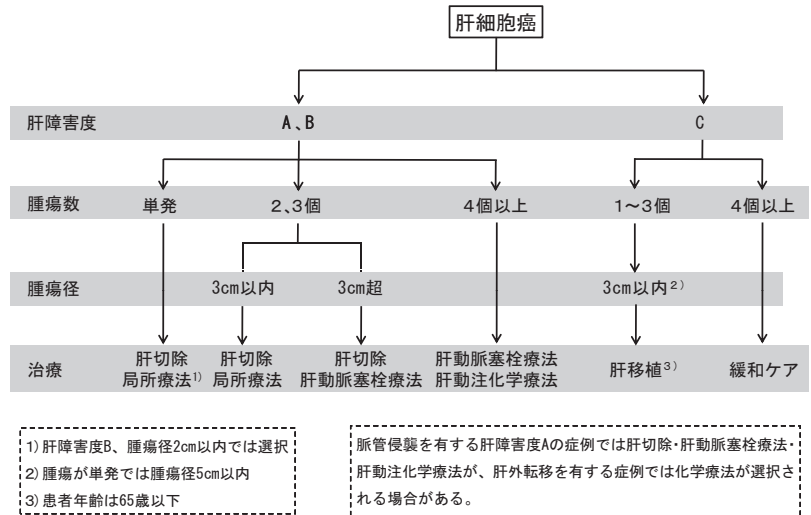


図1：肝細胞癌治療アルゴリズム（肝癌診療ガイドライン2009年版より）

大学肝胆膵外科教授であった幕内氏を班長とし日本肝癌研究会のメンバーが中心となって広範な文献を検討し、予防・診断・治療についてエビデンスに基づき推奨を行ったガイドラインである。その後改訂され、2009年版として最近出版された。この中に肝障害度、腫瘍数、腫瘍径によって推奨治療を定めた治療アルゴリズム（図1）³⁾があり、簡単に紹介する。

肝障害度AまたはBの症例においては、①腫瘍が単発ならば腫瘍径にかかわらず肝切除が推奨される（ただし、肝障害度Bで2cm以内なら穿刺局所療法も選択される）。②腫瘍数が2個または3個で腫瘍径が3cm以内なら肝切除または穿刺局所療法が推奨される。③2個または3個で腫瘍径が3cm超なら肝切除または肝動脈塞栓療法が推奨される。④4個以上なら肝動脈塞栓療法または肝動注化学療法が推奨される。肝障害度Cの症例においては、①単発5cm以内または3個以内・各3cm以下（いわゆるミラノ基準）で、かつ年齢65歳以下なら肝移植が推奨され、②腫瘍数が4個以上では緩和ケアが推奨されている。

この治療アルゴリズムによれば、TACEの適応は肝障害度がAまたはBで、4個以上の多発例、もしくは数個でも3cm以上のサイズを有する場合となる。より臨床的に補足すれば、手術や局所療法の適応とならない多血性HCCで、門脈主幹部から一次分枝に閉塞を認めない例が



一般的なTACE適応とされる。「手術の適応とされない」というのは、肝予備能が悪い場合が主であるが、高齢やPSから臨床的に手術適応外とされる場合も少なくない。「局所療法に適応とされない」というのは、小肝癌・少数例（一般的には3cm以下、3個以内）であっても穿刺困難な部位にあるとか、大きな脈管に接する場所でRFAの効果が期待できないとかいうような理由で実際的に非適応と判断されるものが含まれる。「多血性のHCC（CT/MRIやDSA上、腫瘍が造影剤により濃染するもの）」という条件がつくのは、TACEによる腫瘍への薬剤の集積は血流に依存し、一部の乏血性HCC（早期HCCなど）ではTACEを行っても良好な薬剤分布が得られないことが多く従って十分な治療効果が期待できないからである。「門脈主幹部から一次分枝に閉塞を認めない」というのは、門脈血流が有意に低下している領域に肝動脈の塞栓を行ってしまうと、肝実質を二重に血流支配している両者を阻血することになり、広範な肝梗塞から重篤な肝不全を生じ得るためである。

3) 大規模追跡調査にみるHCC治療概況と肝動脈塞栓療法の役割

日本肝癌研究会による第18回全国原発性肝癌追跡調査報告⁴⁾での各治療法別の生存率を表1に示す。これらは本邦における多数例での治療成績として参考になる。ただし腫瘍の進行度や肝予備能が各治療法の選択された母集団間でかなり異なるため、必ずしもそれら治療法の優劣を比較するデータではない。

表1

| 治療法 | n | 生存率(%) | | |
|--------|-------|--------|------|------|
| | | 1年 | 3年 | 5年 |
| 肝切除 | 25066 | 88.2 | 69.5 | 54.2 |
| ラジオ波焼灼 | 9643 | 95.0 | 76.7 | 56.3 |
| 肝動脈塞栓 | 31600 | 76.5 | 43.2 | 24.1 |
| 肝移植 | 183 | 72.6 | 63.4 | 56.7 |

第18回全国原発性肝癌追跡調査報告(2004-2005)より

同報告によれば2004～2005年の間に行われたHCC患者に対する初回治療の選択は、手術（切除・肝移植）31.7%、局所療法30.6%、肝動脈塞栓療法31.7%と3者はほぼ同等であり、どの治療法も臨床的に不可欠な治療モダリティと言える。肝動脈塞栓療法に関しては、とくに初発例ではより根治的な切除やRFAが望ましいとされるが、実際は肝予備能や腫瘍の進行度などから肝動脈塞栓療法が選択されることも3割程度あり、治療数全体に占める割合は過去数回の追跡調査をみてもほぼ横ばいである。また再発症例においては6～7割が肝動脈塞栓療法により治療されており、肝動脈塞栓療法は多くのHCC患者にとって何れかの時期に経験する裾野の広い治療で、臨床的な役割は大きい。

4) TACEの治療成績

日本肝癌研究会による大規模コホート研究⁵⁾があり、これがTACEの最もまとまった成績と考えられる。1994～2001年までに登録されたTACE症例（初回治療）8,510例を対象とした前向き研究で、1、3、5、7年生存率はそれぞれ82、47、26、16%であった。なおStage Iかつ肝障害度Aに限定すると5年生存率は52%で、この成績は切除に匹敵する。多変量解析による有意な予後因子は、肝障害度、腫瘍径、腫瘍数、門脈侵襲、AFP値であった。一方、治療関連死は0.5%（44例）に生じており、原因は肝不全、癌死、肝癌破裂、静脈瘤破裂などであった。

5) TACEの実際

典型的な症例を提示しながら、実際のTACEの治療方法を解説する。

症例：70代後半の男性、C型肝硬変患者。20代に輸血歴あり。高血圧、不整脈で通院していた医院での腹部エコー検査で右葉後上区域（S7）に5cmの腫瘍を指摘された。Child-Pughスコアでの評価は5点（腹水なし、肝性脳症なし、血液検査はT.Bil 0.8mg/dL、Alb 4.1g/dL、PT 82%）で肝予備能は保たれてお

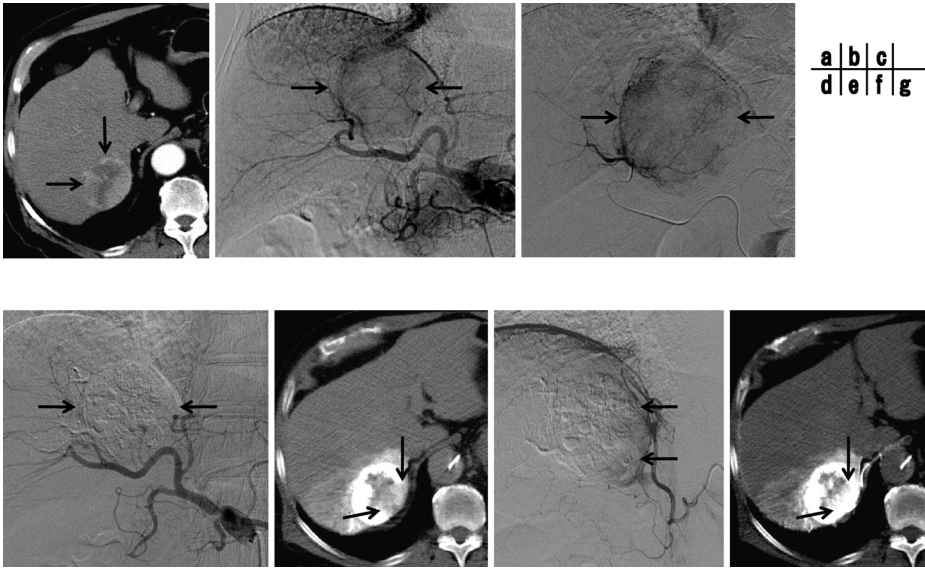


図2：TACE症例

り、肝癌取扱規約の肝障害度Aに相当。腫瘍マーカーは、AFP 63ng/mL、PIVKAlI 77AU/mLとそれぞれ軽度上昇を認めた。ダイナミックCTでは、造影剤ボラス投与開始約30秒後の早期動脈相で濃染し（図2a矢印）、180秒後の後期相では造影剤の洗い出しを示す典型的な多血性HCCの所見であった。

治療は、単発のHCCで手術も考慮されたが希望せず、TACEを選択した。右大腿動脈穿刺で5Fr.カテーテルを肝動脈まで進め、DSAを撮影したところ腫瘍濃染を認めた（図2b矢印）。2.2Fr.マイクロカテーテルをA7（S7亜区域枝）に進め、選択的造影を行ったところ腫瘍全体が濃染した（図2c矢印）。マイクロカテーテルをこの位置のままTACEを施行。まず造影剤で溶解したエピルビシン40mgとリピオドール4mlを三方活栓でポンピングしてエマルジョンを作成し、これをマイクロカテーテルより緩徐に注入。その後A7の血流が完全に途絶するまでゼラチンスポンジ細片（著者はゼルフフォームシートを鋏で0.5mm角程度にカットして作成している）を注入し、塞栓を行った。再度肝動脈でDSAを行い、腫瘍全体のリピオドールエマルジョンの集積と腫瘍濃染の消失を確認（図2d矢印）。念のためCTも施行してリピオドールエマルジョンの腫瘍への集積を確認したところ、腫瘍の背側の一部に集積欠損を認

めた（図2e矢印）。右下横隔動脈の関与を疑って選択的造影（図2f矢印）を行ったところ腫瘍濃染が疑われたため、同動脈で造影剤を注入しながらのCT（CTA: Computed tomography during angiography）も施行したところ集積欠損部に濃染が確認された（図2g矢印）。右下横隔動脈からの供血が確認できたので、同

動脈でエピルビシン10mgとリピオドール1mlのリピオドールエマルジョンを追加し、ゼラチンスポンジ細片の塞栓も行った。

この症例は、その後3カ月毎に腫瘍マーカーチェックと造影ダイナミックCTまたはエコー検査で経過観察されたが、2年半後異所性に再発し2回目のTACEを施行した。その後は再発なく、現在経過観察中である。

6) 治療のポイント

TACEを行う上で著者が最も留意していることは、できるだけ腫瘍に関与する動脈のみを丁寧に選択してリピオドールエマルジョン注入とゼルフフォーム塞栓を行うことであり、それによって局所に十分な薬剤投与とより強い腫瘍阻血が得られる。また非担癌領域には薬剤や塞栓の影響が及ばず、TACE後の肝障害も軽減できる。TACEが選択される肝癌患者は自ずと多発例が多いわけであるが、そうであってもなるべく選択的にTACEを行うことは抗腫瘍効果および肝予備能温存の両面に優れ、肝癌患者の予後向上に寄与する⁶⁾。

実際に選択的TACEを行う上で重要なポイントはやはり手技的な要素であり、近年のマイクロカテーテルの性能向上はこれに大きく貢献している。また血管造影装置（DSA）とCTを組み合わせたIVR-CT（図3：カテーテルを入



れたまま台をスライドさせCTのガントリーに入ることにより、即座にCTも撮影できるシステム)は、TACEの治療精度を格段に高めた。DSAのみでは責任血管がはっきりしない場合に、疑わしい動脈にマイクロカテーテルを進め造影剤を注入しながらCTを撮影し腫瘍の濃染を確かめることにより、腫瘍への供血の有無が容易に判断できる。供覧した症例でも、TACE中にCT(図2e)やCTA(図2g)を行うことによって治療のやり残しを防ぐことができた。著者の施設ではTACEの全例にIVR-CTを利用しており、治療の意思決定に大きく役立っている。

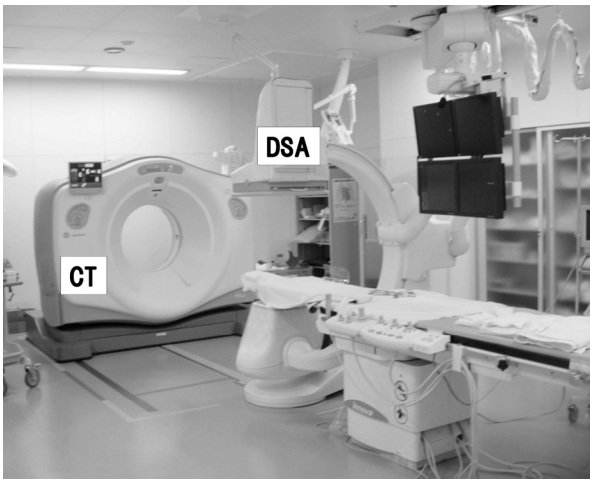


図3：IVR-CTシステム

7) 今後の課題や新規治療

TACEにおける抗癌剤の選択：

現在TACEにおいてリピオドールと混和する抗癌剤の選択は、エピルビシン/アドリアマイシン/シスプラチンの単剤使用、あるいはエピルビシン/アドリアマイシンとマイトマイシン併用などが一般的である。それぞれ安全性や有効性は示されているが、抗腫瘍効果の優劣が未だ不明である。これまで前向き比較試験がなかったことによるが、リピオドールやゼラチンスポンジの血管内使用が本邦では認可されていない(にもかかわらず、全国津々浦々で数十年の治療実績があるという不思議)ことも、厳格な臨床試験を組みにくいひとつの理由といわれる。これまでエピルビシンまたはアドリアマイ

シンをファーストラインとする施設が多い中、シスプラチンを用いてより高い治療効果を示す施設もある。最近リピオドールと親和性の高いシスプラチン製剤(ミリプラチン)が認可され期待されているが、これまでシスプラチンでは胆管炎や全身的有害事象(嘔気嘔吐や食思不振など)の発生がより多い可能性も指摘されており、今後の良質な比較試験が待たれるところである。

薬剤溶出性ビーズ：

新規治療としては、欧米を中心に開発が進められている薬剤溶出性ビーズ(Drug Eluting Beads)がある。高容量抗癌剤を含ませた生体吸収性ポリマーからなる数百 μ m径の球状物質で、塞栓剤として標的血管に留まり抗癌剤を徐放する⁷⁾。わが国では未承認であるが、今後導入に際してはLip-TACEとの比較検討が必要となろう。

他治療法との併用：

RFAの発展は冒頭に述べた通りであるが、その適応の拡大傾向の中でより大きなHCC(例えば3cm以上)を治療する場合に局所再発が問題となってくる。TACEを前もって行うことによりRFAの焼灼域を拡大することができるため、あるサイズを超える場合はTACE併用の意義がある。今後はどのようなケースにTACE併用が推奨されるかを、より明確にしていくことが必要である。

分子標的治療薬の導入：

HCC治療における最近のトピックスは分子標的治療薬ソラフェニフの登場であろう。腫瘍細胞の増殖の抑制と腫瘍の血管新生を阻害する作用を持つ。欧米多施設のRCTで進行期HCCの生存期間延長が示され⁸⁾、本邦でも進行期HCCの標準治療薬として承認された。TACEを繰り返していくうちに治療反応性が悪くなる症例は臨床的によく経験するところであるが、そのようなTACE不応例に対しては動注化学療法も全身化学療法も奏功せずこれまで有効な後療法が存在しなかった。そのためできなくなるところまでTACEを繰り返す、というのが

実情であった。まずはこうした症例に対するソラフェニフの役割が期待されるところである。今後はTACEなど他治療法との併用、あるいは切除やRFAなど根治的治療後の再発抑制目的でのアジュバント治療などに有効性が認められれば、さらにソラフェニフの適応は拡大していくであろう。

おわりに

肝癌治療における肝動脈塞栓療法を、とくにTACEを中心に概説した。近年の肝癌治療全体をみるとむしろ他の治療法の発達があり、TACEの役割は以前よりも限定的になる傾向にあると思われる。しかし実態としては依然肝癌治療の大きな担い手であり、今後もより良い治療効果を模索しつつ、新しい治療法との使い分けを検定していく必要がある。

文献

1. Yamada R, Sato M, Kawabata M, et al: Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. *Radiology* 148:397-401, 1983
2. Shiina S, Teratani T, Obi S, et al: A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 129:122-130, 2005
3. 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン (2009年度版) 日本肝癌研究会編、金原出版
4. 第18回全国原発性肝癌追跡調査報告 (2004-2005)、日本肝癌研究会
5. Takayasu K, Arii S, Ikai I, et al: Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology* 131:461-469, 2006
6. 我那覇文清、児山健、貞岡俊一ら：肝細胞癌に対する肝動脈塞栓術：選択的治療の意義 日本医放会誌 65:240-247, 2005
7. Varela M, Real MI, Burrel M, et al.: Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol* 46: 474-481, 2007
8. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 359:378-390, 2008



Q **UESTION!**

次の問題に対し、ハガキ（本巻末綴じ）でご回答いただいた方で6割（5問中3問）以上正解した方に、日医生涯教育講座0.5単位、1カリキュラムコード（●●●●）を付与いたします。

問題

肝細胞癌に関して次の1)～5)設問に対し、○か×印でお答えください。

- 1) 肝細胞癌は日本人の癌死の約1割を占めている。
- 2) 肝癌診療ガイドライン治療アルゴリズムでのTACEの適応は、肝障害度がAまたはBで、4個以上の多発例もしくは数個でも3cm以上のサイズを有する肝細胞癌である。
- 3) 門脈主幹部が腫瘍栓によって閉塞している肝細胞癌は、TACEの良い適応である。
- 4) 最近の全国調査によると、肝癌患者に対して実際に施行された治療は、手術（切除・肝移植）が3割、局所療法が3割、肝動脈塞栓療法が3割とほぼ同程度の頻度であった。
- 5) TACEの実際の方法としては、抗癌剤とリピオドールを混和したものを腫瘍の栄養動脈に注入し、その後にゼラチンスポンジ細片で動脈を塞栓する方法が一般的である。

C **ORRECT**
A **NSWER!**

10月号(Vol.46)
の正解

**心房細動のカテーテルアブレーション
「発作性および持続性心房細動の治療戦略
：One Way Dragging 手技の有効性」**

問題

次の心房細動に関して次の設問1～5に対し、○か×印でお答え下さい。

1. 心房細動の原因となる期外収縮の多くは上大静脈から発生する。
2. 心房細動の治療効果は薬物治療がカテーテルアブレーションより優る。
3. 心房細動による血栓症の予防にはアスピリン製剤の投与を行う。
4. 先端から水が出るIrrigationカテーテルは、過度な温度上昇を予防できる代わりに、焼灼効果はやや劣る。
5. 心房細動の原因として、以前は弁膜症などの基礎心疾患が多かったが、最近の傾向として、高血圧、糖尿病、肥満といった生活習慣病の割合が多くなった。

正解 1.× 2.× 3.× 4.× 5.○

お詫びと訂正

12月号に掲載しました生涯教育コーナーの設問正解部分表記（64頁）に誤りがありましたので、下記のとおり訂正し、お詫び申し上げます。

(正) 1.○ 2.× 3.○ 4.○ 5.○
(誤) 1.× 2.○ 3.× 4.× 5.×