



最新肝細胞癌治療アルゴリズムの解説

田邊 暢一[†]

IRYO Vol. 76 No. 6 (458-461) 2022

【キーワード】肝細胞癌, 肝癌診療ガイドライン, 肝細胞癌病期分類, Child-Pugh分類

はじめに

肝細胞癌治療は近年の薬物治療の進歩もあって目覚ましい発展を遂げている。しかしその反面、治療選択肢の増加から治療法決定までの過程が複雑化しているのも事実である。肝癌診療ガイドラインは4年毎に改訂されているが、2021年10月に第5版¹⁾が発表された。今回の内容は従来の肝癌治療アルゴリズムにいくつか変更が加えられているのみならず、新たに薬物治療のアルゴリズムも追加されたことが注目点である。本稿ではこの更新された治療アルゴリズムを概説するとともに、今後の展望についても述べてみたい。

肝細胞癌病期分類とChild-Pugh分類

消化器系癌の治療方針を決定する上で最も重視されるものは病期分類になる。しかし肝細胞癌の場合には、背景疾患として肝硬変が存在することが多いため一筋縄ではいかない事情がある。癌に対する積極果敢な治療が肝臓そのものの寿命を縮めてしまっただけではいけないからである。すなわち治療法を選択する際には、最大の治療効果と最小の背景肝ダメージ

を常に考えておく必要があり、その決定は癌の病期と肝予備能(図1)の両軸で決められていく点の特徴となる。それらをまず土台に据え、その上に複数の治療選択肢が配置されていくのである。この点が治療法の選択を難しくしている要因であることは否めないが、予後を左右する重要な部分であるためなおざりにできない過程である。

肝癌治療アルゴリズム2021

2017年10月に発刊された前版の治療アルゴリズム2017²⁾を振り返ってみると、その特徴は肝外転移と脈管侵襲という因子が追加され、治療法として分子標的薬が塞栓や動注と並んで表記された点であった。それまでは有効な治療法が期待できなかった進行期癌が、分子標的薬(TK)ソラフェニブの登場により治療対象として扱えるようになったからである。しかしその後も薬物療法は発展を遂げ、2017年の2次治療薬レゴラフェニブ、2018年には1次治療薬のレンパチニブ、翌2019年には2次治療薬のラムシルマブも保険適応となった。さらに2020年には新たな1次治療薬として複合免疫療法であるアテゾリズマブ/ベバシズマブ、2次治療薬カボザンチニブも登場した。これらの最新の薬物療法を踏まえ、4

国立病院機構仙台医療センター 消化器内科 †医師
 著者連絡先: 田邊 暢一 国立病院機構仙台医療センター 消化器内科
 〒983-8520 宮城県仙台市宮城野区宮城野2-11-12
 e-mail: tanabe.nobukazu.gs@mail.hosp.go.jp
 (2022年8月10日受付, 2022年10月14日受理)

Description of the Latest Hepatocellular Carcinoma Treatment Algorithms
 Nobukazu Tanabe, Department of Gastroenterology, NHO Sendai Medical Center
 (Received Aug. 10, 2022, Accepted Oct. 14, 2022)

Key Words: hepatocellular carcinoma, clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma, staging systems for hepatocellular carcinoma, Child-Pugh classification

	T1	T2	T3	T4
①腫瘍が1つに限られる ②腫瘍の大きさが2cm以下 ③脈管(門脈、静脈、胆管)に広がっていない	①②③ すべて合致	2項目合致	1項目合致	すべて合致せず
リンパ節・遠隔臓器に転移がない	I期	II期	III期	IV期
リンパ節転移はあるが、遠隔転移はない	IVA期			
遠隔転移がある	IVB期			

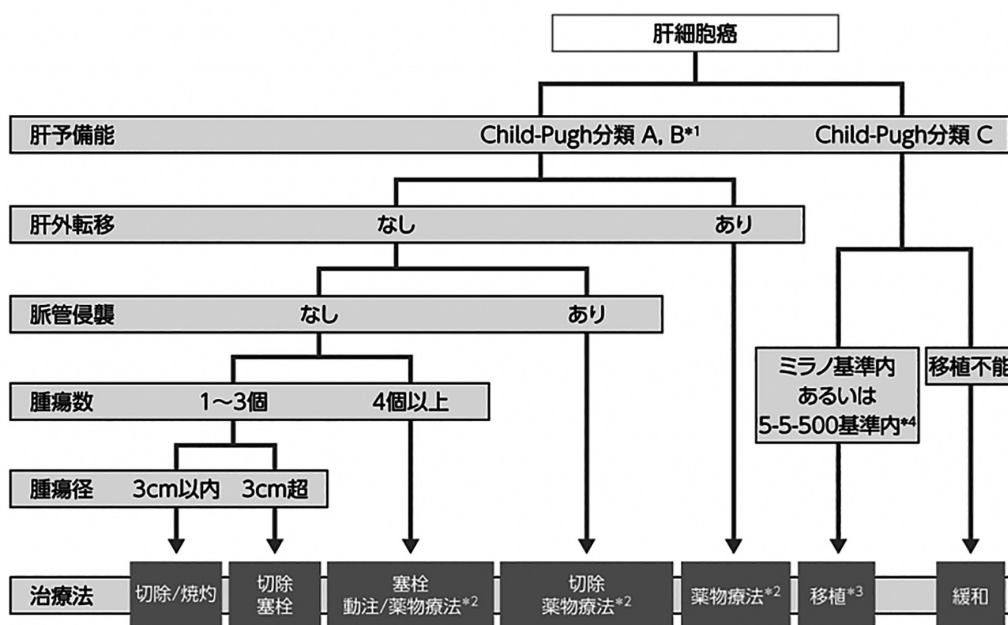
項目	ポイント	1点	2点	3点
脳症		ない	軽度	ときどき昏睡
腹水		ない	少量	中等量
血清ビリルビン値 (mg/dL)		2.0未満	2.0~3.0	3.0超
血清アルブミン値 (g/dL)		3.5超	2.8~3.5	2.8未満
プロトロンビン活性値 (%)		70超	40~70	40未満

各項目のポイントを加算しその合計点で分類する。

Child-Pugh分類	ポイント	分類
Child-Pugh分類	5~6点	A
	7~9点	B
	10~15点	C

図 1 左：肝細胞癌病期分類 右：Child-Pugh分類

(日本肝癌研究会編. 臨床・病理 原発性肝癌取扱い規約 第6版補訂版より一部改変して転載)



治療法について、2段になっているものは上段が優先される。スラッシュはどちらも等しく推奨される。

*1：肝切除の場合は肝障害度による評価を推奨

*2：Child-Pugh分類Aのみ

*3：患者年齢は65歳以下

*4：遠隔転移や脈管侵襲なし、腫瘍径5cm以内かつ腫瘍数5個以内かつAFP 500ng/mL 以下

図 2 肝癌治療アルゴリズム (日本肝臓学会編「肝癌診療ガイドライン2021年版」より)

年を経た2021年10月に最新版の肝癌診療ガイドライン第5版が発表となった¹⁾(図2)。このアルゴリズムでは、肝予備能・肝外転移・脈管侵襲・腫瘍数・腫瘍径の5つの因子を基に推奨治療を決定する点では前版と同じだが、いくつか変更点があり以下に示す。

1) 腫瘍径 3 cm以内の治療法推奨順位:「切除」と「焼灼」が「/」で併記され、同等に有効との扱

いとなった。

2) 「分子標的薬」の表記変更: 前版では「分子標的薬」と表記されていたが、複合免疫療法も含めた薬物療法の種類が増えたため「薬物療法」と表現が改められた。

3) 脈管侵襲「あり」の治療法表記変更: 上段に「切除」があり優先順位が上となった。もちろんこれは切除可能な場合に優先されるという意味で

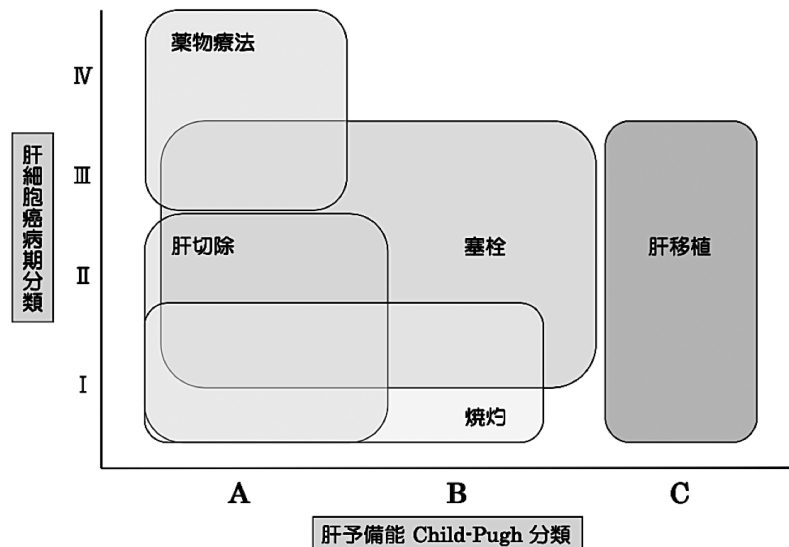


図3 肝癌治療法選択座標図（肝癌治療アルゴリズム2021より筆者作成）

あり，多くの症例では切除の有無にかかわらず下段の「薬物療法」の適応と思われる．注意点としては，治療法2段表記の原則から「塞栓（TACE）」が省略されているが，依然として推奨治療であることに変わりはない．また「塞栓」に関しては，TACTICS試験³⁾の結果を踏まえてTKIとTACEの併用も推奨項目に認められた点も注目値する．

- 4) 肝移植の適応基準追加:従来の「ミラノ基準内」に加えて，「腫瘍径5cm以内かつ腫瘍数5個以内かつAFP500 ng/ml以下」という「5-5-500基準」が追加された．

以上から主な治療法を癌の病期と肝予備能の2軸の座標に当てはめると図3のようになる．多少のオーバーラップは含まれるが，肝予備能良好で病期の低い場合には切除や焼灼が主役となり，病期の進んだ場合には薬物療法が優先治療であること，またそれらの治療の中間的な位置にTACEがあることがわかる．

薬物療法アルゴリズム2021

第5版で新たに掲載されたアルゴリズムである¹⁾．現在本邦では免疫チェックポイント阻害剤を含めた6つの薬物療法が保険収載されており，それらが推奨される共通の前提条件として「外科切除や肝移植，局所療法，TACEなどが適応とならない進行肝細胞癌で，PS（パフォーマンスステータス）良好かつ

肝予備能が良好なChild-Pugh分類A症例」となっている（図4）．そしてまずはじめに「アテゾリズマブ+ベバシズマブ」併用療法の適応有無を考慮することになった．自己免疫性疾患などの併存疾患のためこの治療が適さないと判断された場合には，他の一次薬物療法として「ソラフェニブ」，「レンパチニブ」があげられる．また二次薬物療法として使用可能な薬剤には「レゴラフェニブ」，「ラムシルマブ」，「カボザンチニブ」があげられるが，「レゴラフェニブ」は「ソラフェニブ」使用後の忍容性が確認できた症例のみが対象となること，「ラムシルマブ」はAFPが400 ng/ml以上の患者が対象となることの使用上の条件となっている．

今後の展望

薬物療法は現在も複数の試験が行われている．一次薬物療法としては2種類の免疫チェックポイント阻害剤併用の「デュルバルマブ+トレメリムマブ」⁴⁾，免疫チェックポイント阻害剤と分子標的薬併用の「アテゾリズマブ+カボザンチニブ」⁵⁾，二次薬物療法としては「アテゾリズマブ+ベバシズマブ」併用療法後の「アテゾリズマブ+レンパチニブ（ソラフェニブ）」などがある．また，治療アルゴリズムには記載されていないが放射線療法は標準治療が困難な症例においても安全に施行できる利点から有力な局所治療選択肢であり，体幹部定位放射線治療（SBRT）では門脈腫瘍栓においてもその効果が報告されている⁶⁾．そして今年から陽子線治療と重粒

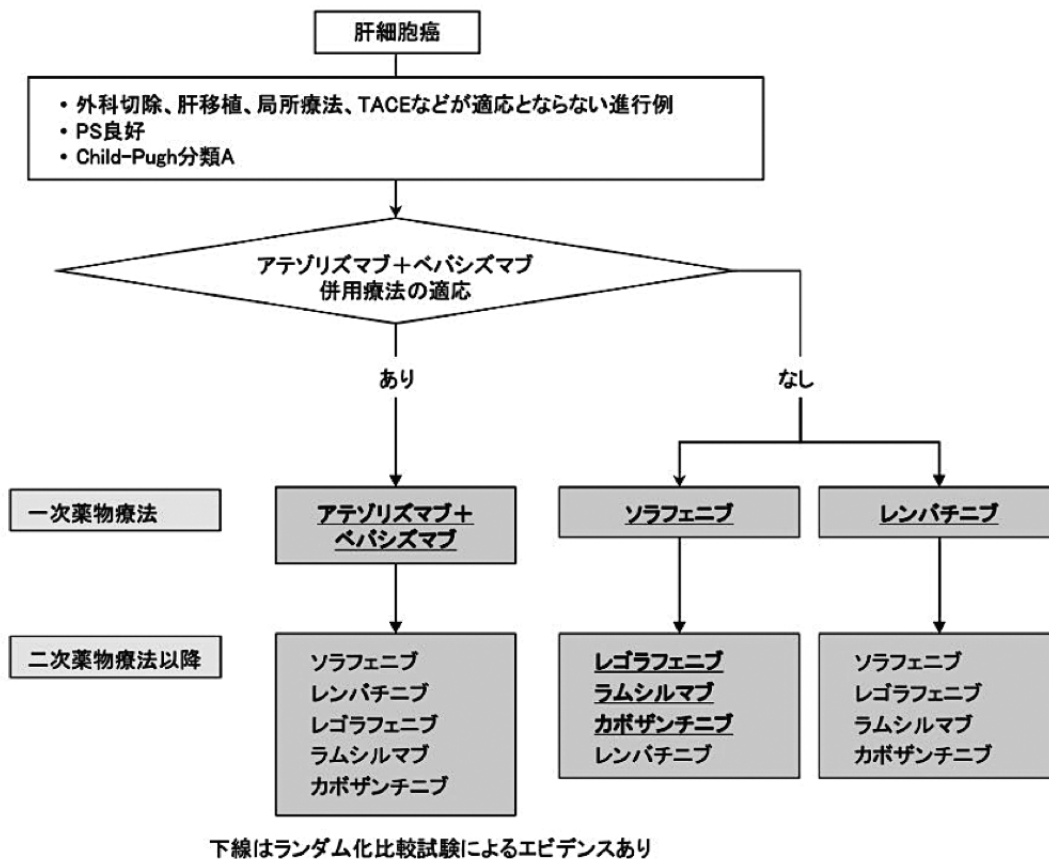


図 4 肝細胞癌薬物療法アルゴリズム (日本肝臓学会編「肝癌診療ガイドライン2021年版」より)

子線治療が「手術による根治的な治療法が困難な場合で、長径4 cm以上の症例」を条件に保険適応となった⁷⁾。脈管侵襲例やより大型の腫瘍においても肝障害を低く抑えて施行できるため、今後は重要な治療選択肢の一つとして期待される。

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して申告なし。

[文献]

- 1) 日本肝臓学会編. 肝癌診療ガイドライン2021年版. 東京：金原出版：2021.
- 2) 日本肝臓学会編. 肝癌診療ガイドライン2017年版. 東京：金原出版：2017.
- 3) Kudo M, Ueshima K, Ikeda M, et al. Randomised, multicentre prospective trial of transarterial chemoembolisation (TACE) plus sorafenib as compared with TACE alone in patients with hepatocellular carcinoma:TACTICS trial. Gut 2020 ; 69 : 1492-501.
- 4) Abou-Alfa GK, Chan SL, Kudo M, et al : Phase 3 randomized, open-label, multicenter study of

tremelimumab and durvalumab as first-line therapy in patients with unresectable hepatocellular carcinoma : HIMALAYA. In 2022 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium. Presented January 21, 2022. Abstract 379.

- 5) Kelley RK, Yau T, Cheng AL, et al. Cabozantinib plus atezolizumab versus sorafenib as first-line systemic treatment for advanced hepatocellular carcinoma : Results from the randomized phase III COSMIC-312 trial. Ann Oncol 2021 ; 33 : 114-6.
- 6) Rim CH, Kin CY, Yang DS, et al. Comparison of radiation therapy modalities for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: A meta-analysis and systematic review. Radiother Oncol 2018 ; 129 : 112-22.
- 7) 厚生労働省. 令和4年度診療報酬改定説明資料等について. https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000196352_00008.html