

1

# 医療者がん研修会

## 第25回

広島市立広島市民病院  
拠点病院(K-net)

開催日

2009年11月5日(木)

会場

広島市立広島市民病院 講堂

2

広島市立広島市民病院 拠点病院(K-net)  
「がん研修会(第25回)」

## 医療者がん研修会

# 「ここまで来た肝臓治療」

平成21年度 日医師生涯教育講座 第568号

日時：平成21年11月5日(木) 19:00～

場所：広島市立広島市民病院 中央棟10階講堂

### プログラム

座長：広島市立広島市民病院 副院長 荒木 康之 先生

#### 「院内がん登録データで見る-肝臓-」

医療支援センター 診療情報管理室 吉村 敬子

#### 「Gd-EOB-DTPAを用いたHCCのMRI診断」

放射線科 松浦 範明 先生

#### 「肝臓 内科診療のトピックス」

内科 部長 植松 周二 先生

#### 「原発性肝臓(肝細胞癌)に対する外科治療」

外科 部長 塩崎 滋弘 先生

外科 部長 松川 啓義 先生

# 院内がん登録データで見る —肝臓癌—

広島市立広島市民病院  
医療支援センター 診療情報管理室

吉村 敬子

国立がんセンター院内がん登録初級者

# 2007年院内がん登録 腫瘍統計

2331症例

当院診断日および初診日：2007年1月1日～12月31日

診断・治療対象症例 全部位(原発部位)

外来症例・入院症例・(一部セカンドオピニオンを含む)

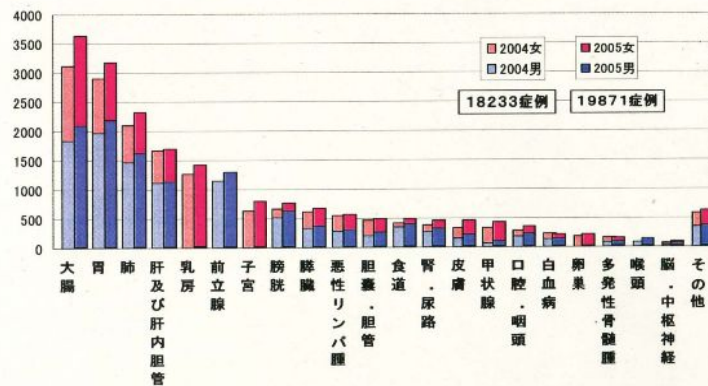
院内がん登録データベースから集計

広島市人口分布：広島市ホームページから

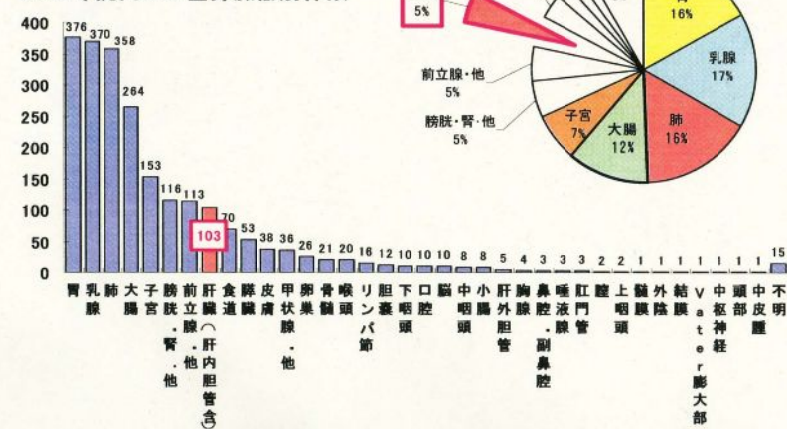
広島県地域がん主要部位罹患数：広島県ホームページから

臓器別ステージ：UICCTNM分類(第6版)

# 広島県のがん登録 (上皮内癌を含む・臓器別男女別罹患数) 2004年・2005年集計

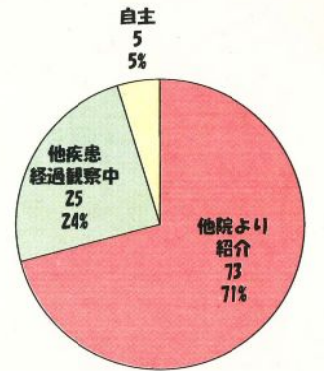


# 広島市民病院 2007年院内がん登録臓器別件数



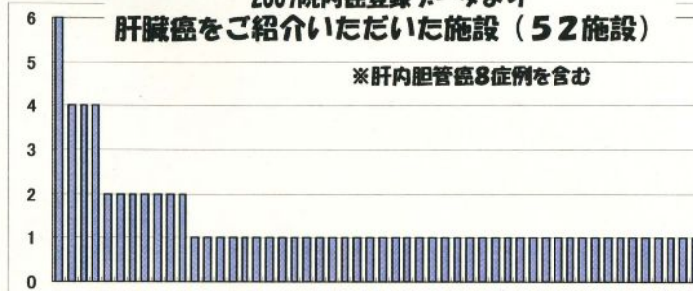


### ⑤ 肝臓癌の患者さんはどの様な機関から紹介・受診されたのでしょうか（来院経路）？



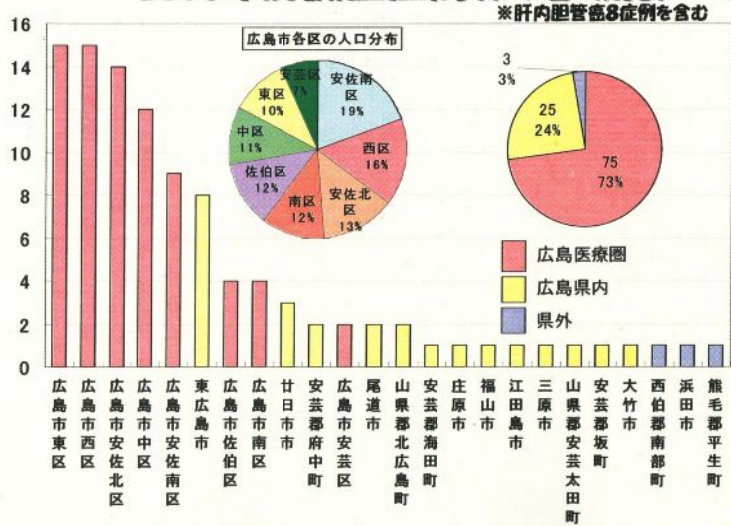
※肝内胆管癌8症例を含む

### ⑥ 2007院内癌登録データより肝臓癌をご紹介いただいた施設（52施設）



西広な太高広河小小福堀広広高広民吉山加横井伊いいい県竹平福武日雨藤藤東東済中黒池炭大数須舟芝名山今東  
 栄島か田藤島村島田お島田島島橋島共島崎川山上運しまでく立野野原井本町田原城広生川田上田竹佐波木医草崎村雲  
 中通む川第共病ワ内ひ生病野岐メ赤浜病内内内内医いだしち安内内内青赤内内内病島会内内内中内宗病院ワ整メク  
 尖信ら病一立院リ科ら協院兼道デ十病院科科臓科院内病たク至科科科臓十科科院院医広科院科科尖科斎院り形モリ  
 病院院内院診病ニク内病院病イ宇院ク科。科院内リ津消医医科字種医療島医青胃ク胃会ニ科リニ  
 院院科療院ツリ科院院カ。リ。胃ク科二病化院院内社連院セ病院臓臓リ臓病ツ科アッ  
 ク所クニクル原ニ内購リ。ツ院器科医器ン院臓臓リ臓病ツ科アッ  
 リツリク爆ッ科科ニ神ク科療科タ小病ッ科ク  
 ニクニク病ク医ッ経クセ|児院ククリ  
 ッククニ院院ク内リン科ニタ科リニ  
 クククックク院ク内リニタ医院ニク

### ⑦ 2007年肝臓癌症例数（地域別）

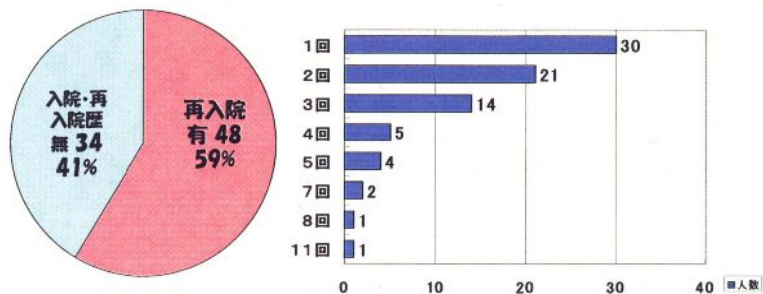


### ⑧ 肝臓癌の年齢別性別症例数



## 肝臓癌・初回治療を含む入院回数 2007年肝臓癌初発82症例に限る (期間2007年1月~2009年10月末)

9



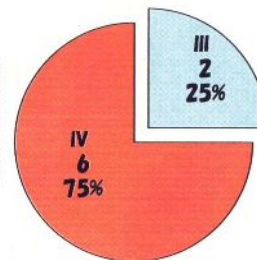
## 肝内胆管癌

10

ステージ別症例数  
取扱い規約(第4版)

### IV期治療法

緩和的治療	2
化学療法	2
経過観察	2



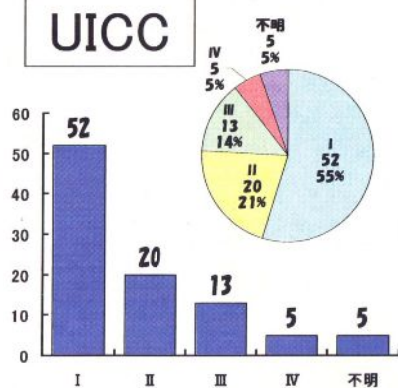
### III期治療法

化学療法+RT	1
手術+化学療法	1

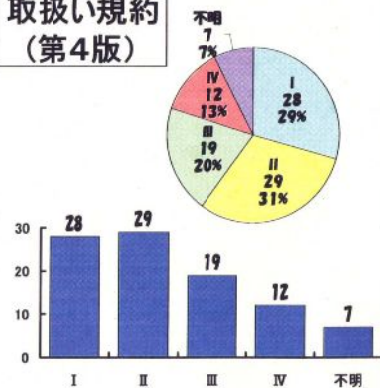
## 肝臓癌のステージ別症例数

11

UICC

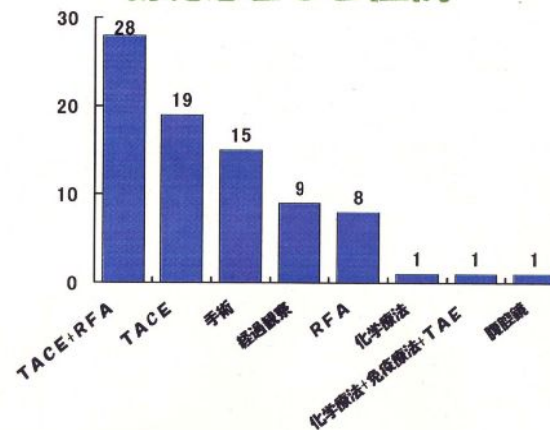


取扱い規約  
(第4版)



## 肝臓癌の治療法(2007年症例) 初発患者82症例

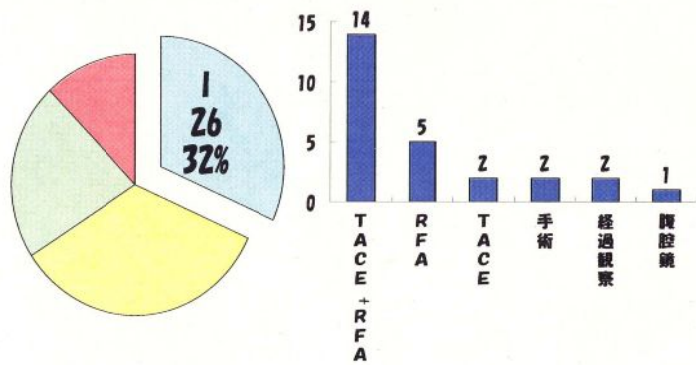
12





### 肝臓癌Stage I期の治療法 取扱い規約 (第4版)

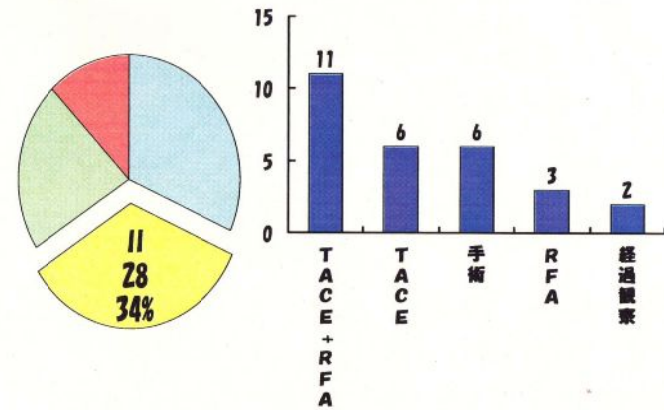
13



### 肝臓癌Stage II期の治療法 取扱い規約 (第4版)

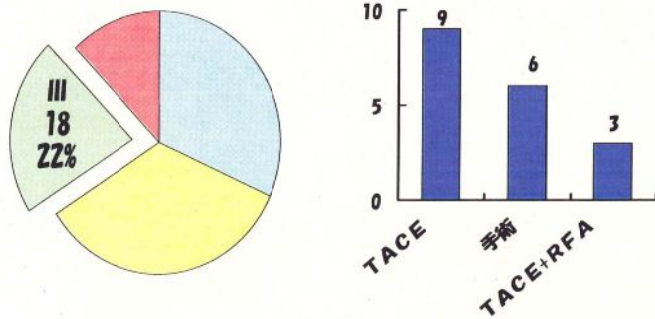
14

6



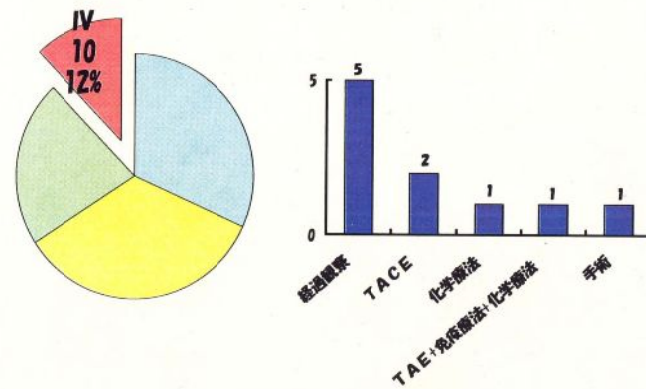
### 肝臓癌Stage III期の治療法 取扱い規約 (第4版)

15



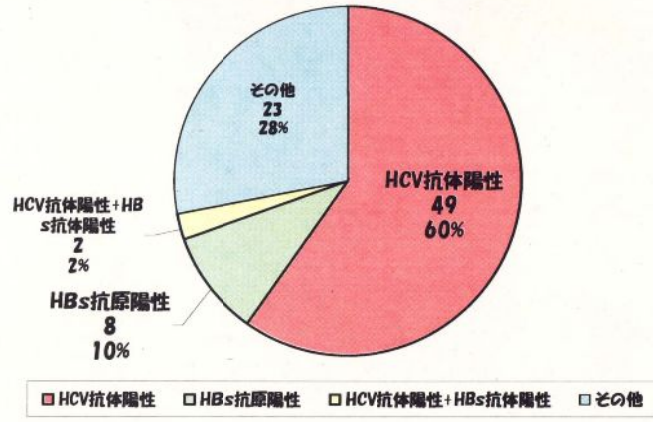
### 肝臓癌Stage IV期の治療法 取扱い規約 (第4版)

16



# 肝臓癌の病因

17



7



①

## Gd-EOB-DTPAを用いた HCCのMRI診断

広島市立広島市民病院放射線科  
松浦範明

②

## 今日の内容

1. Gd-EOB-DTPAとは何か？
2. どういう時に有効なのか？
3. 症例提示（典型例，非典型例）
4. NSF（腎性全身性線維症）について

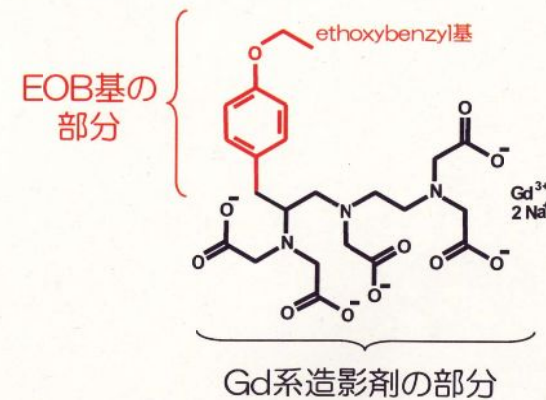
8  
=

## Gd-EOB-DTPAとは何か？ ③

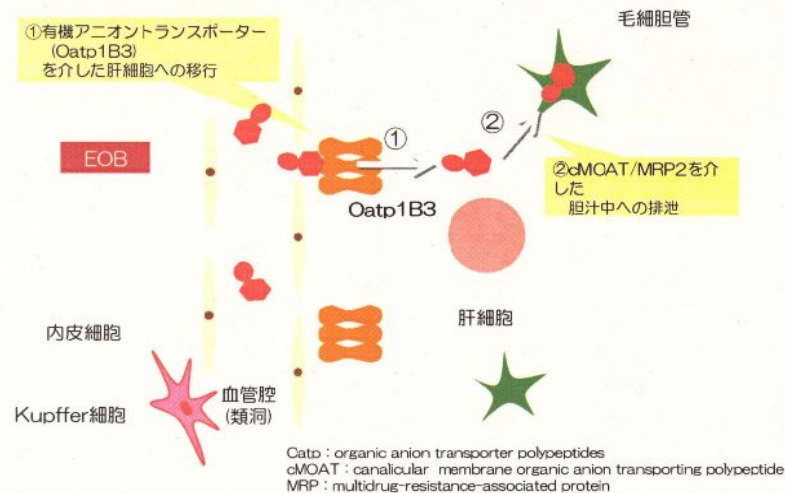
- 2007年に発売となった新しいMRI造影剤。
- 商品名：EOBプリモビスト（以下EOB）。
- 肝特異性造影剤という特徴を持つ。
- ガドリニウム(Gd)の部分とEOB基の部分からなり Gdの部分が細胞外液性造影剤の性質を EOB基の部分が肝特異性造影剤の性質を示す。

## Gd-EOB-DTPAとは何か？ ④

### ●構造式



## 肝細胞への移行メカニズム



## これまでのMRI造影剤との違い

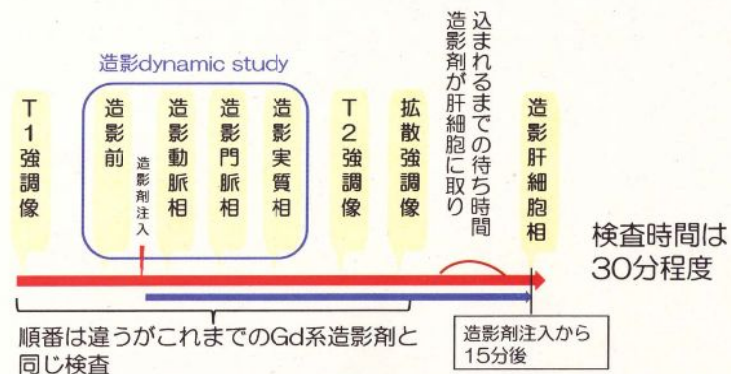
一回の検査で血流情報と機能情報の両方が得られる。

||

これまでのGd系造影剤では血流情報しか得られなかったが、EOBでは血流情報に加えて機能情報が得られる。

## 検査の流れ

撮像するもの：T1強調像、T2強調像、拡散強調像、造影dynamic study、造影肝細胞相









## どういう時に有効なのか?

- ・AP shuntとHCCの鑑別
- ・高分化型HCCの検出
- ・小病変の検出



# ④ どういう時に有効なのか？

・AP shuntとHCCの鑑別/CT・MRIの場合

	単純	造影動脈相	造影実質相
AP shunt	 等吸収/信号	 濃染	 等吸収/信号
HCC	 低吸収/信号	 濃染	 低吸収/信号

はっきりしないことも多い

# ⑪ どういう時に有効なのか？

・AP shuntとHCCの鑑別/CTHA・CTAPの場合

CTAP：経動脈性  
門脈造影下CT

上腸間膜動脈内にカテーテルを置き、そこから経動脈性門脈造影しながらCTを撮像する方法。

CTHA・CTAPは病変  
検出の感度が高い

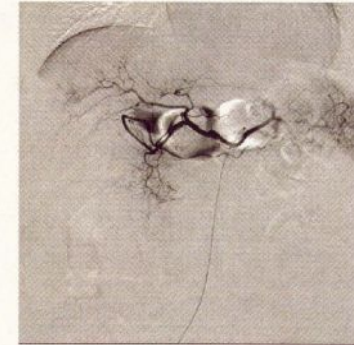


# ⑩ どういう時に有効なのか？

・AP shuntとHCCの鑑別/CTHA・CTAPの場合

CTHA：肝動脈造影下CT

総肝動脈あるいは固有肝動脈内にカテーテルを置き、そこから造影しながらCTを撮像する方法。



# ⑫ どういう時に有効なのか？

・AP shuntとHCCの鑑別/CTHA・CTAPの場合

	CTHA1相目	CTHA2相目	CTAP
AP shunt	 濃染	 濃染	 低吸収
HCC	 濃染	 リング状の濃染	 低吸収

はっきりしないこともある

10  
=



12



## 13 どのような時に有効なのか？

・AP shuntとHCCの鑑別/EOBの場合

AP shuntは血流の異常であり肝細胞の異常ではないので、EOBは取り込まれる。HCCでは取り込みはない。

	肝細胞造影相	
AP shunt		等信号
HCC		低信号

ただし非典型例も存在する

## 14 どのような時に有効なのか？

・高分化型HCCの検出/CT・MRIの場合

高分化型HCCは早期濃染を示さず、造影後期相で低吸収域として認められることが多いが、前癌病変と区別しがたい。

	単純	造影動脈相	造影実質相
高分化型HCC	 低吸収/信号	 等吸収/信号	 低吸収/信号

単純撮像で周囲と等吸収/信号のこともある

## 15 どのような時に有効なのか？

・高分化型HCCの検出/CTHA・CTAPの場合

高分化型HCCはCTHAでは周囲と等吸収、CTAPで周囲より低吸収となることが多い。

	CTHA1相目	CTHA2相目	CTAP
高分化型HCC	 等吸収	 等吸収	 低吸収

## 16 どのような時に有効なのか？

・高分化型HCCの検出/EOBの場合

造影実質相で低吸収/低信号で、かつEOBの取り込みが不良であれば高分化型のHCCが疑われる。

	造影動脈相	造影実質相	肝細胞造影相
高分化型HCC	 等信号	 低信号	 低信号



## どういう時に有効なのか？ (17)

### ・小病変の検出

EOB-MRIでは正常肝領域のみを造影することができる。MRIの高い濃度分解能（＝組織間の信号の差がはっきりしやすい）を利用し、病変部と非病変部との信号差が明瞭となる。

＝小病変の検出がやりやすくなる

## 提示症例一覧

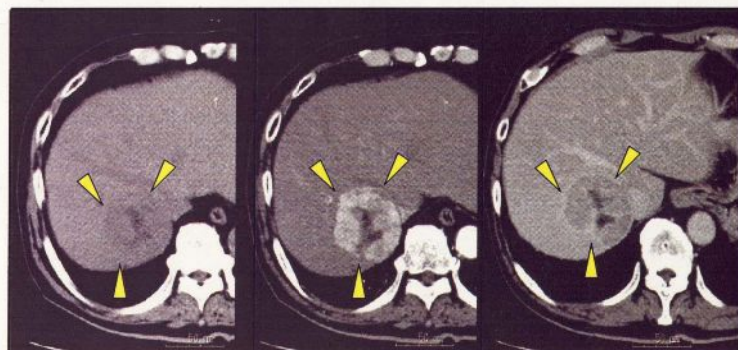
1. 古典的HCCの典型例 その1
2. 古典的HCCの典型例 その2
3. AP shuntとの鑑別に有用だった例
4. CTでは捉えられなかった例
5. 経過観察中に血流が増えた例
6. EOBの取り込みが亢進していたHCCの例
7. EOB-MRIでは捉えられなかったがHCCが疑われる例
8. EOBの取り込みが低下しているが、形態からAP shuntと考えられる例

(18)

13

# 1 70歳代男性。NBNC。体重減少を主訴に施行した腹部CTで偶然肝腫瘤を指摘された (19)

### CT



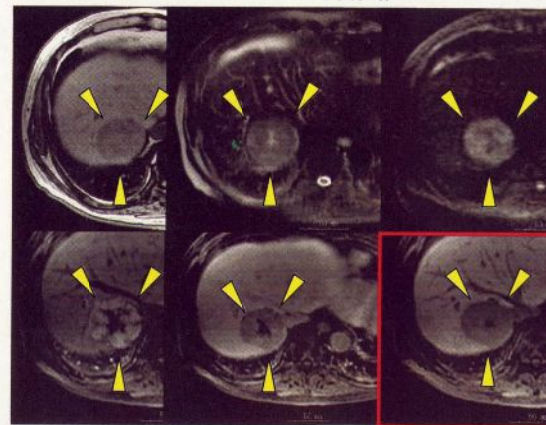
単純

造影動脈相

造影実質相

# 1 70歳代男性。NBNC。体重減少を主訴に施行した腹部CTで偶然肝腫瘤を指摘された (20)

### MRI



T1  
強調  
像

脂肪  
抑制  
T2  
強調  
像

拡  
散  
強  
調  
像

造  
影  
動  
脈  
相

造  
影  
実  
質  
相

肝  
細  
胞  
造  
影  
相



#1 70歳代男性. NBNC. 体重減少を主訴に施行した腹部CTで偶然肝腫瘍を指摘された (21)

結果

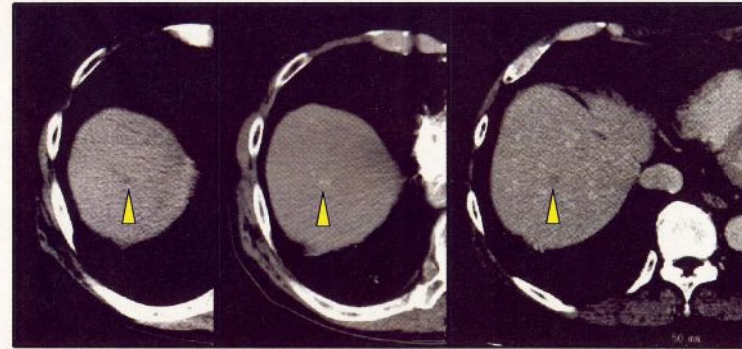
画像からHCCと判断し、肝右葉切除術施行。

中分化型HCC、単純結節  
周囲増殖型  
fc(+), fc-inf(+),  
sf(+), s0, vp0, vv0, va0,  
b0, im0, nl



#2 70歳代男性. LC(C), 10年前にHCCのop. followのCTで肝S8に占拠性病変を指摘された (22)

CT

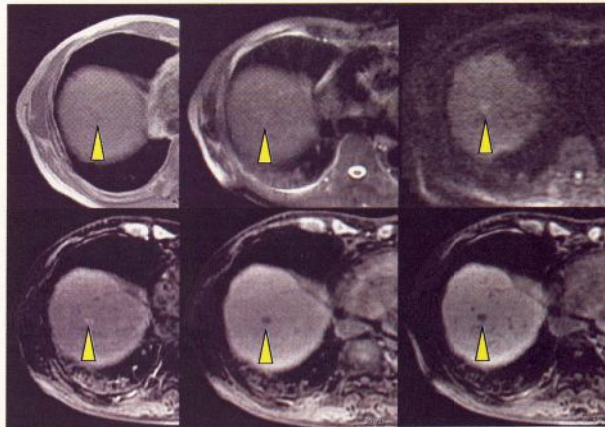


単純 造影動脈相 造影実質相

13

#2 70歳代男性. LC(C), 10年前にHCCのop. followのCTで肝S8に占拠性病変を指摘された (23)

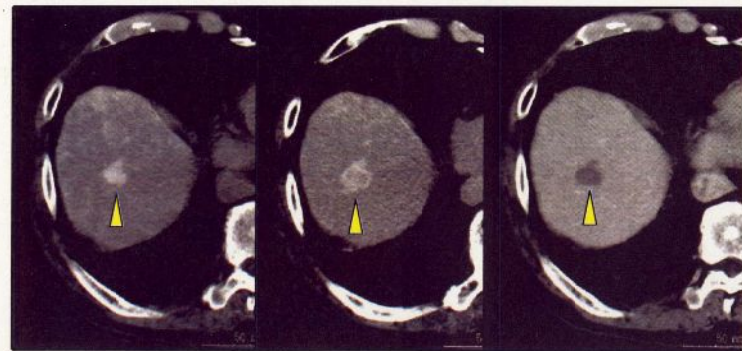
MRI



T1強調像	脂肪抑制T2強調像	拡散強調像
造影動脈相	造影実質相	肝細胞造影相

#2 70歳代男性. LC(C), 10年前にHCCのop. followのCTで肝S8に占拠性病変を指摘された (24)

CTHA/CTAP



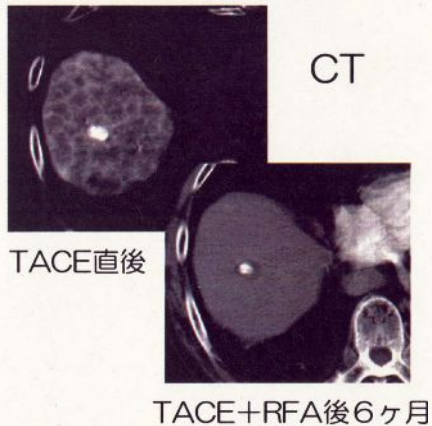
CTHA 1相目 CTHA 2相目 CTAP



#2 70歳代男性. LC(C), 10年前にHCCのop.  
followのCTで肝S8に占拠性病変を指摘された (25)

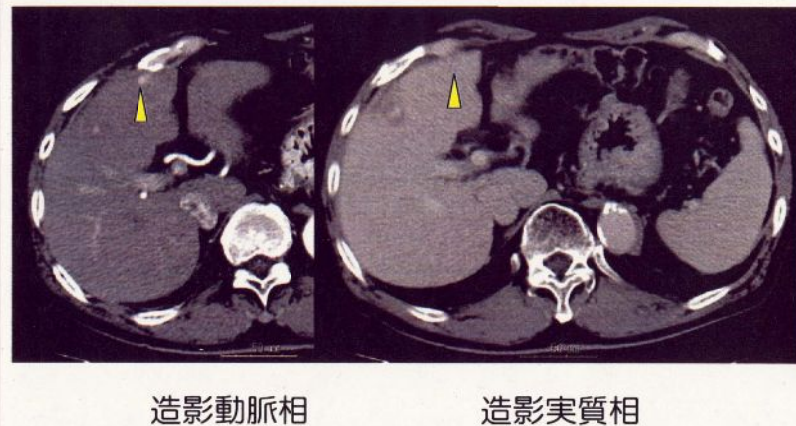
結果

画像からHCCと判断し,  
TACE+RFA施行.  
術後6ヶ月の時点で再発  
なし.



#3 70歳代男性. LC(C), HCCに対してTACE+RFA後.  
followのUSで肝S3に占拠性病変を指摘された (26) 14

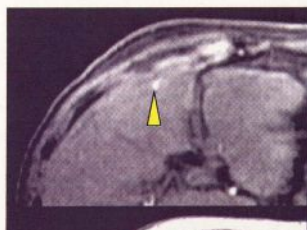
CT



#3 70歳代男性. LC(C), HCCに対してTACE+RFA後.  
followのUSで肝S3に占拠性病変を指摘された (27)

MRI

造影動脈相



造影実質相



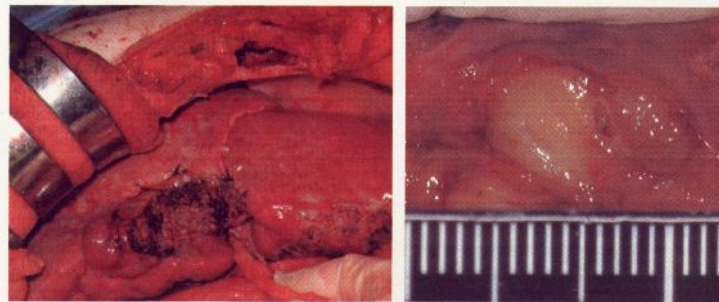
肝細胞造影相



早期濃染して実質相で低信号  
化している. 肝細胞造影相で  
低信号でありHCCと考えられ  
る

#3 70歳代男性. LC(C), HCCに対してTACE+RFA後.  
followのUSで肝S3に占拠性病変を指摘された (28)

結果: 画像よりHCCと判断し, 肝部分切除術施行.



中分化型HCC、単純結節型

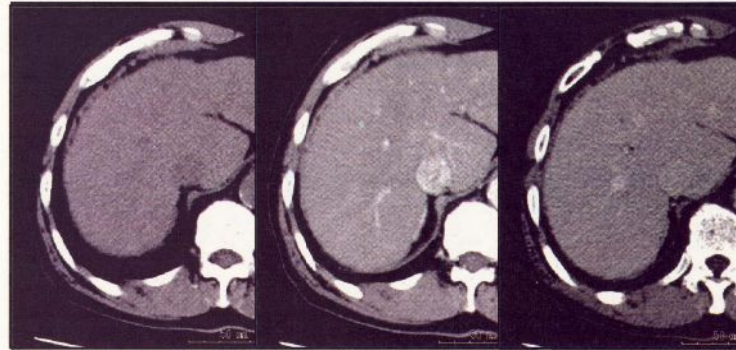
Fc(-),sf(+),s0,vp0,va0,b0,sm(-),lc



#4 70歳代男性. LC(アルコール性), 肝機能障害のため施行したUSでSOLを指摘された

(29)

CT



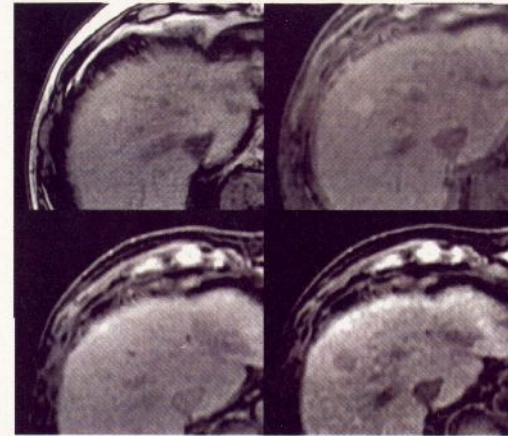
単純 造影動脈相 造影実質相

#4 70歳代男性. LC(アルコール性), 肝機能障害のため施行したUSでSOLを指摘された

(30)

15

MRI



T1 強調像	造影 動脈相
造影 実質相	肝細胞 造影相

造影実質相で周囲と等信号であり高分化型HCCとは断定できない。

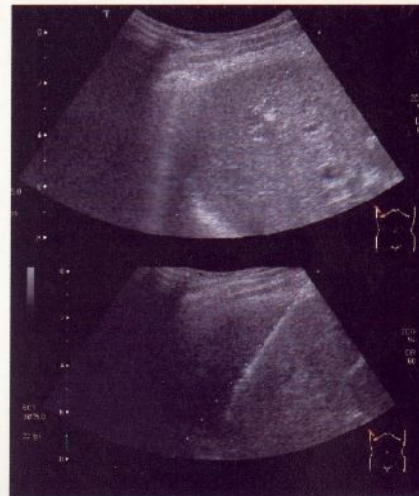
しかし、肝細胞造影相で低信号であり、腫瘍性病変が疑われる。

#4 70歳代男性. LC(アルコール性), 肝機能障害のため施行したUSでSOLを指摘された

(31)

結果

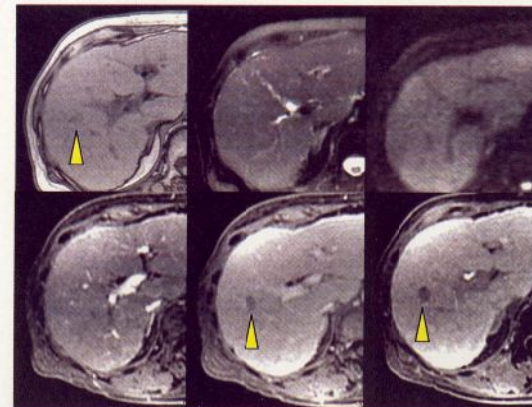
USガイド下生検にて高分化型HCCと確定。RFA施行した。



#5 80歳代女性. LC(C). TACE+RFA後. フォローのUSでS8にSOLを指摘された

(32)

MRI



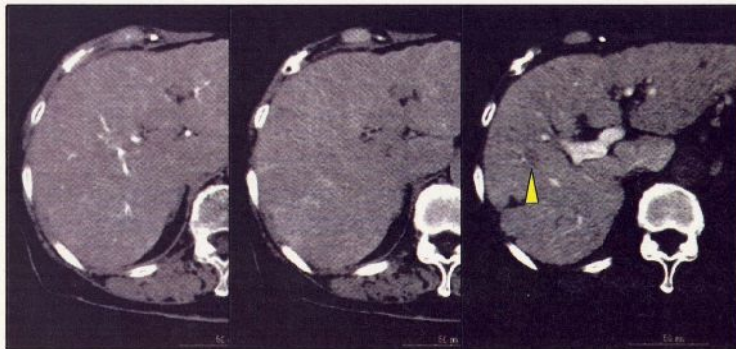
T1 強調像	脂肪抑制 T2 強調像	拡散 強調 像
造影 動脈相	造影 実質相	肝細胞 造影相



#5 80歳代女性. LC(C). TACE+RFA後.  
フォローのUSでS8にSOLを指摘された

33

CTHA/CTAP



CTHA  
1相目

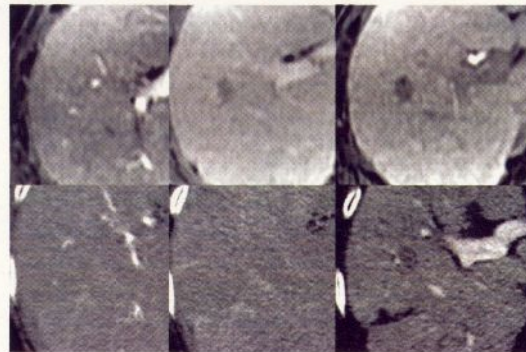
CTHA  
2相目

CTAP

#5 80歳代女性. LC(C). TACE+RFA後.  
フォローのUSでS8にSOLを指摘された

34

画像の評価



MRIでは早期濃染  
がなく造影実質相  
で低信号, EOBの  
取り込み不良.

CTHA/CTAPは  
等吸収/造影不良.



高分化型HCCが疑  
われる.

MRI造影動脈相

MRI造影実質相

MRI肝細胞造影相

CTHA1相目

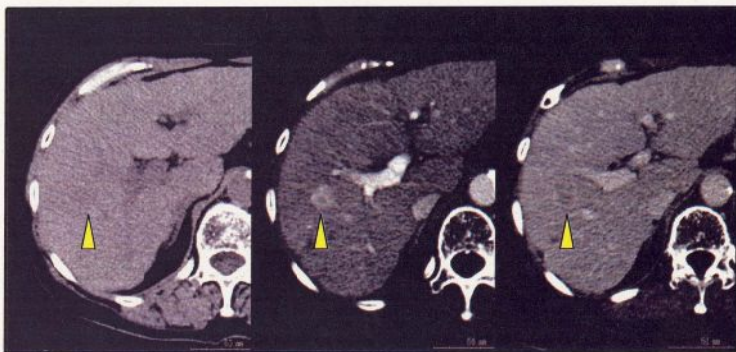
CTHA2相目

CTAP

#5 80歳代女性. LC(C). TACE+RFA後.  
フォローのUSでS8にSOLを指摘された

35

3カ月後のCT



単純

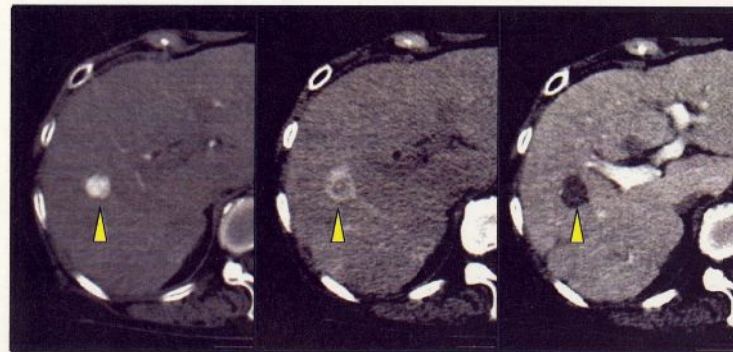
造影動脈相

造影実質相

#5 80歳代女性. LC(C). TACE+RFA後.  
フォローのUSでS8にSOLを指摘された

36

3カ月後のCTHA/CTAP



CTHA  
1相目

CTHA  
2相目

CTAP

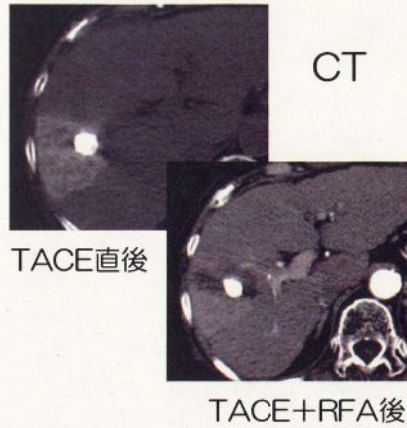
16



#5 80歳代女性. LC(C). TACE+RFA後.  
フォローのUSでS8にSOLを指摘された (37)

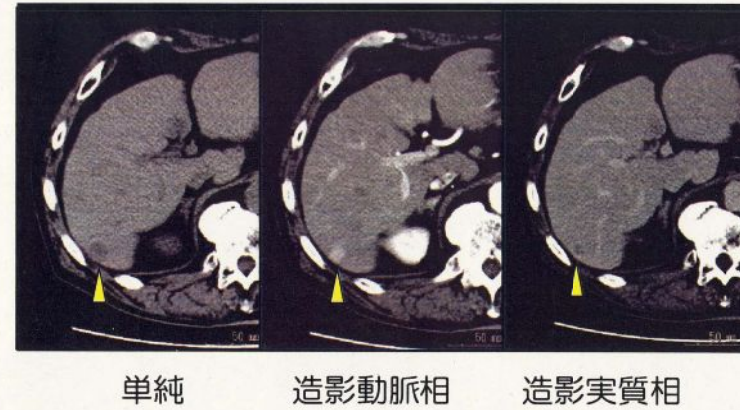
結果

画像からHCCと判断し,  
TACE (エピルピシン  
使用) に加え, RFA施行  
した.



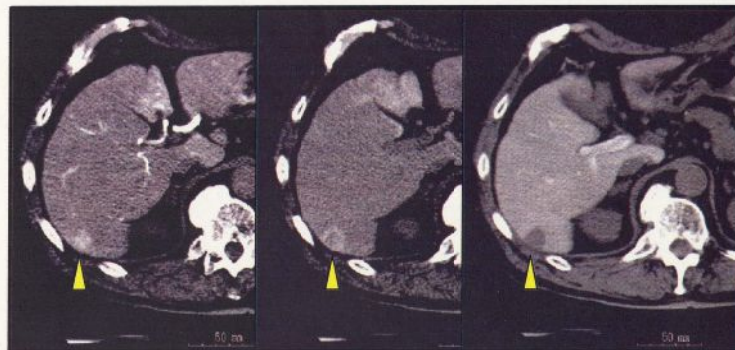
#6 70歳代男性. LC(C+アルコール性). TACE+RFA後.  
フォローのUSで肝にSOLを指摘された (38) 17

CT



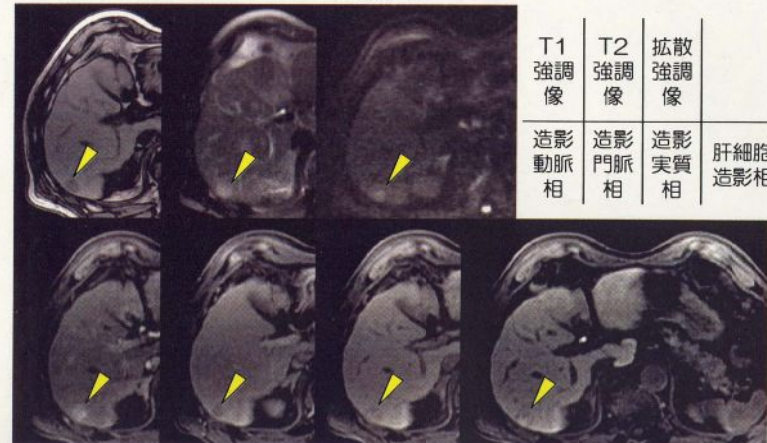
#6 70歳代男性. LC(C+アルコール性). TACE+RFA後.  
フォローのUSで肝にSOLを指摘された (39)

CTHA/CTAP



#6 70歳代男性. LC(C+アルコール性). TACE+RFA後.  
フォローのUSで肝にSOLを指摘された (40)

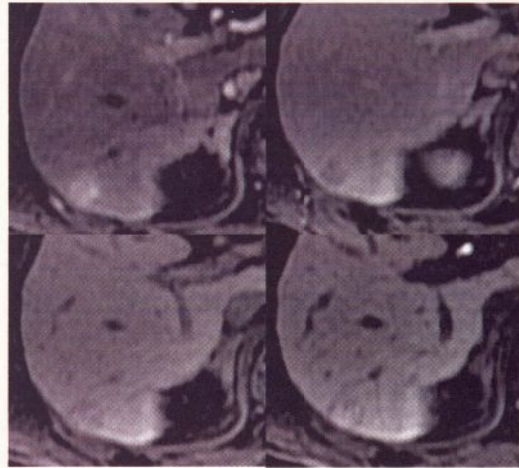
MRI





#6 70歳代男性. LC(C+アルコール性). TACE+RFA後.  
フォローのUSで肝にSOLを指摘された

(41)



MRI

造影 動脈相	造影 門脈相
造影 実質相	肝細胞造 影相

早期濃染は門脈相では低信号化しているが、実質相では再び染まりがみられる。

肝細胞造影相で染まりが強くなっている。

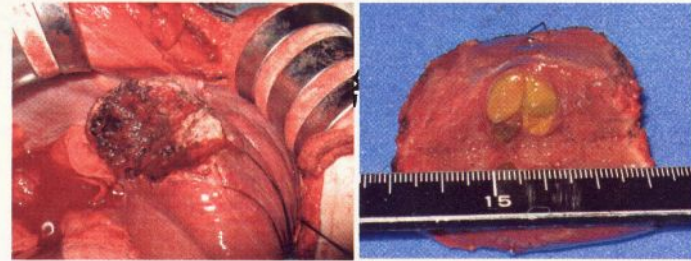
胆汁排泄性HCCか？  
(green hepatoma)

#6 70歳代男性. LC(C+アルコール性). TACE+RFA後.  
フォローのUSで肝にSOLを指摘された

(42)

18  
=

結果：画像よりHCCと判断し、肝部分切除術施行。



中分化型HCC、単純結節周囲増殖型

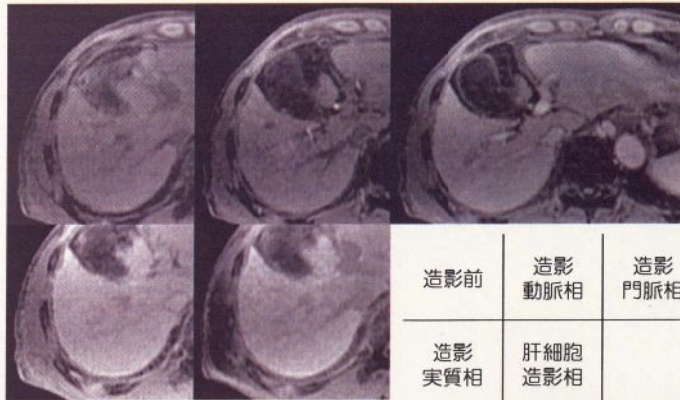
Fc(+),fc-inf(+),sf(+),sO,vO,vaO,bO,imO,SM(-),CH>

green hepatomaかどうかはわからない

#7 60歳代男性. LC(C). フォローのUSで肝にSOLを  
指摘された

(43)

MRI

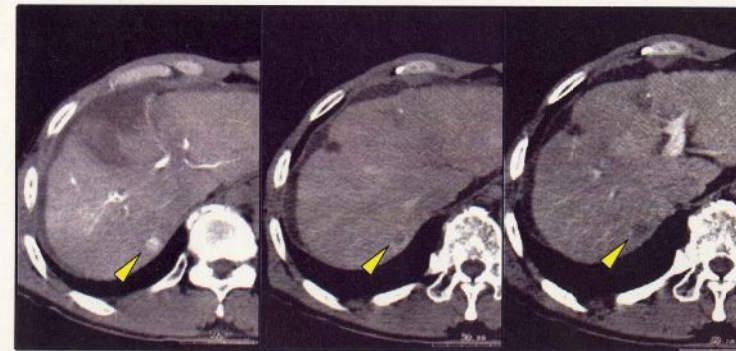


造影前	造影 動脈相	造影 門脈相
造影 実質相	肝細胞 造影相	

#7 60歳代男性. LC(C). フォローのUSで肝にSOLを  
指摘された

(44)

CTHA/CTAP



CTHA  
1相目

CTHA  
2相目

CTAP

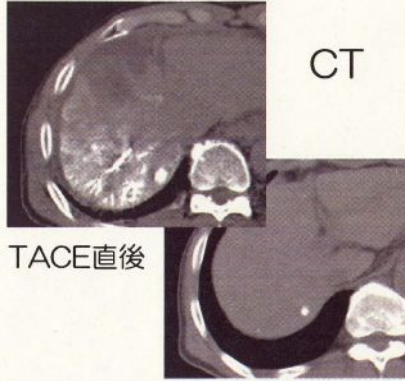


#7 60歳代男性. LC(C). フォローのUSで肝にSOLを指摘された

(45)

結果

画像からHCCと判断した.  
S7の他領域にも既知のHCCがあったので、もろともにTACE (エピルピシン使用) 施行した.



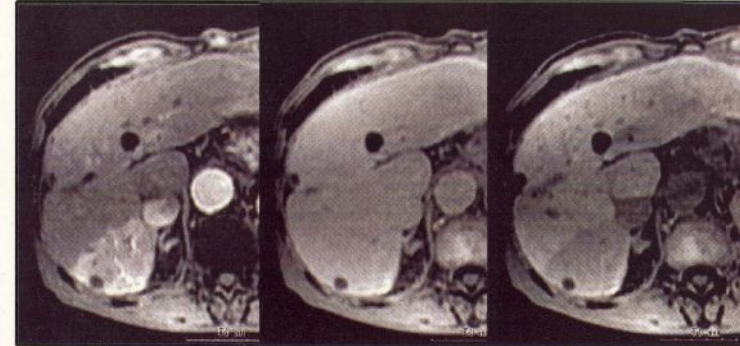
TACE後2ヶ月

#8 80歳代男性. CH(C). 約10年前よりHCCに対してTACEを繰り返されている. follow-upのMRI.

(46)

19

MRI



造影動脈相 造影実質相 造影肝細胞相  
→造影パターンからAP shuntと考えられる

EOB-MRIの問題点

(47)

1. EOBが取り込まれたら全て正常なのか?

EOBの取り込みが亢進するHCCもある.

2. EOBが取り込まれなければ全て腫瘍なのか?

AP shuntでもEOBの取り込みが低下することがある. 前癌病変へのEOBの取り込みの有無については議論がある.

EOBの取り込みの有無だけで評価するのは危険

EOBの取り込みの差の原因

(48)

- ・EOBの肝細胞への取り込みはOATP1B3による.
- ・EOBの肝細胞からの排泄はcMDAT/MRP2による.
- ・これらの発現の有無でEOBの取り込みの様子が変わる.

OATP1B3	cMDAT/MRP2	EOB肝細胞相	
発現あり	発現あり	等~高信号	正常肝 前癌病変? 一部のHCC?
発現あり	発現なし	等~高信号	一部のHCC?
発現なし	発現あり	低信号	
発現なし	発現なし	低信号	HCC



## EOB-MRIの今後の課題

49

非典型例に遭遇することも増えており、  
症例の蓄積や病理との対比が必要。

ただし、非典型例では病変全体の病理像を  
得ることは困難。

## Nephrogenic Systemic Fibrosis (腎性全身性線維症)

10

20  
=

- NSFはガドリニウム造影剤の投与終日から数ヵ月、時に数年後に皮膚の腫脹や硬化、疼痛などにて発症する疾患である。
- 進行すると四肢関節の拘縮を生じて活動は著しく制限される。

## Nephrogenic Systemic Fibrosis (腎性全身性線維症)

57

- 皮膚以外の臓器（肺、肝、筋、骨、横隔膜、腎、心臓等）にも波及して線維化を生じることがある。
- 腎疾患（腎機能障害）例に発生。殆どが透析患者である。
- 現時点での確立された治療法はなく、死亡例も報告されている。



The International Center for Nephrogenic Fibrosing Dermopathy Research : <http://www.icnfdcr.org/>  
Broome DR et al. : AJR 188:586-592(2007)

## ガイドライン※より

⑬

- ・造影MRI検査にあたっては、緊急検査などでやむを得ない場合を除き、腎機能（糸球体濾過量：GFR）を評価すべきである。
- ・臨床的には性別、年齢、および血清クレアチニン値から推算GFR（推算糸球体濾過量：eGFR）を算出して腎機能を評価することが推奨される。
- ・なお、血清クレアチニン値は、できるだけ造影MRI検査日直近のデータを使用する。

※腎障害患者におけるガドリニウム造影剤使用に関するガイドライン 第2版  
NSFとガドリニウム造影剤使用に関する合同委員会

## ガイドライン※より

⑭

21

原則としてガドリニウム造影剤を使用すべきでない病態

- ・長期透析が行われている終末期腎障害。
- ・非透析例でeGFRが30mL/min/1.73m<sup>2</sup>未滿の慢性腎不全。
- ・日本人を対象とした以下の推算式を用いるのが望ましい。  
男性：eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) = 194 × Cr<sup>-1.094</sup> × Age<sup>-0.287</sup>  
女性：eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) = 194 × Cr<sup>-1.094</sup> × Age<sup>-0.287</sup> × 0.739
- ・急性腎不全。

※腎障害患者におけるガドリニウム造影剤使用に関するガイドライン 第2版  
NSFとガドリニウム造影剤使用に関する合同委員会

## まとめ

⑮

- ・Gd-DTPAによりHCCについてより多くの情報が得られるようになった。
- ・AP shuntとの鑑別、高分化型HCCや小病変の検出に特に有効である。
- ・一方で判断に悩む例も増えており、症例の蓄積が必要である。
- ・検査オーダーの際には腎機能の確認をお願いします。



①

# 肝癌 内科診療のトピックス

広島市立広島市民病院 内科  
植松 周二

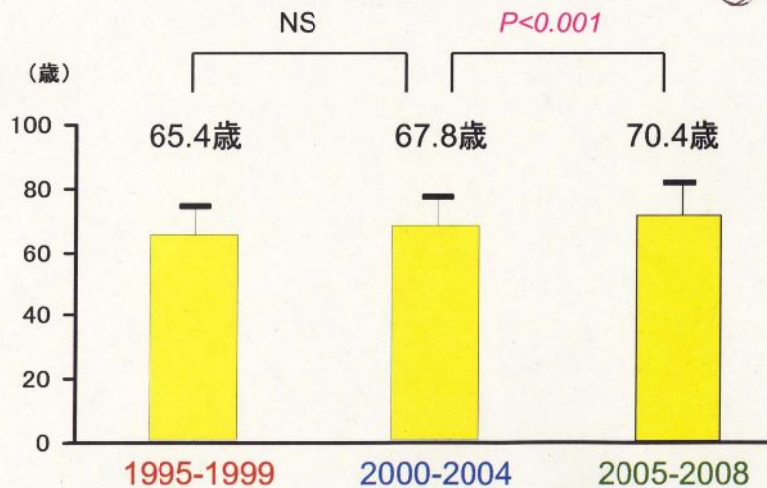
②

22  
=

# 当科における治療成績の推移

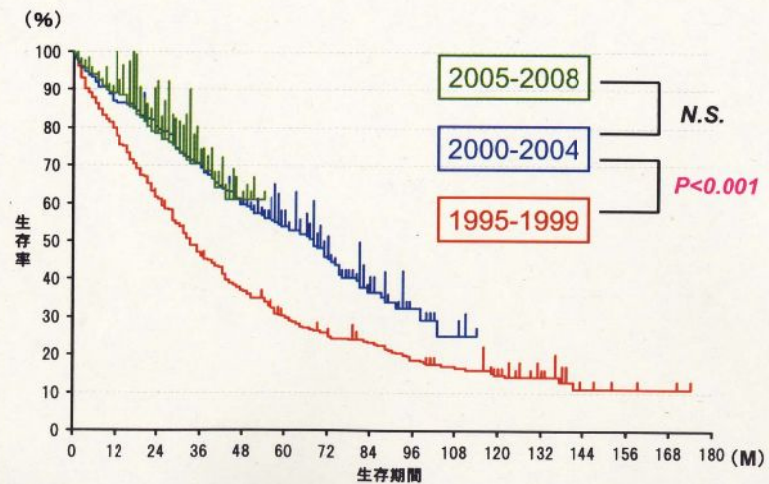
③

## HCC治療開始時年齢



④

## HCC患者の生存率



## JIS score

⑤

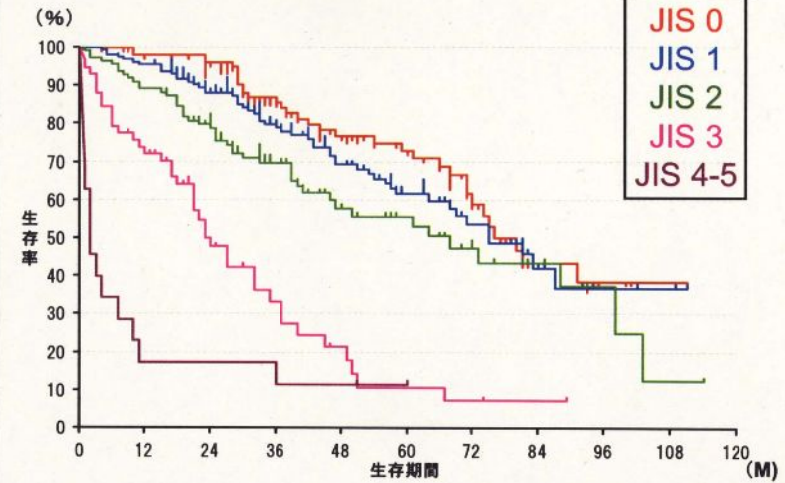
Clinical stage

	I	II	III	IV
Child-Pugh				
A	0	1	2	3
B	1	2	3	4
C	2	3	4	5

## HCC JIS score別生存率 2000-2007

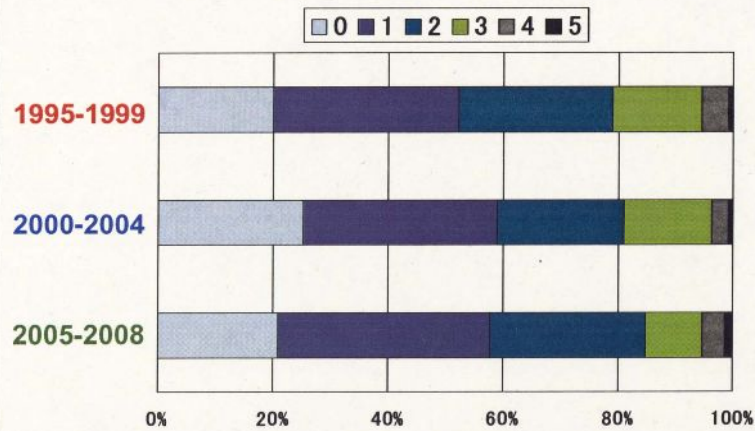
⑥

23  
=



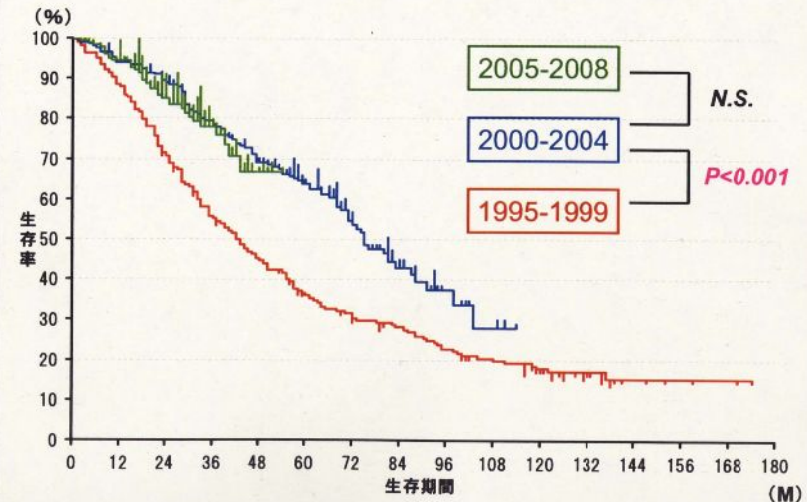
## HCC初回治療時のJISscore

⑦



## HCC患者JIS 0-2 生存率

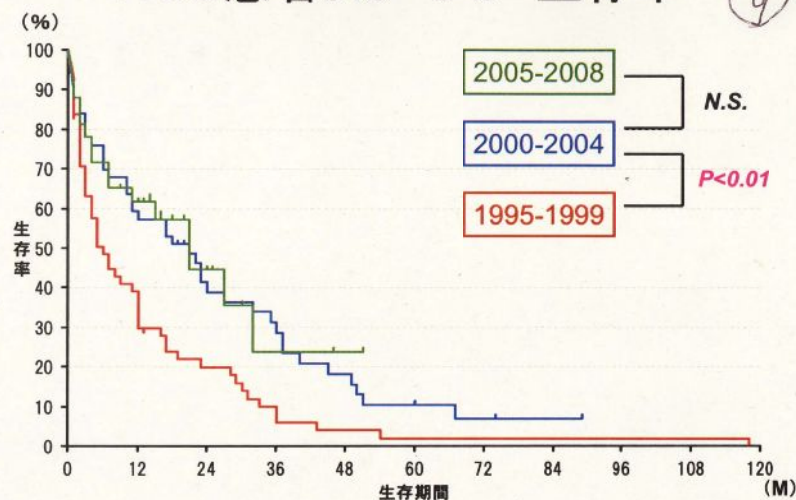
⑧





## HCC患者JIS 3-5 生存率

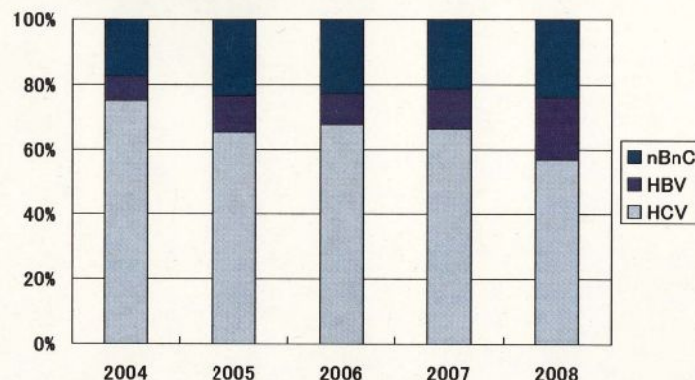
9



## 新規HCC患者の背景肝

10

24  
=



nBnC型肝癌の割合が増加傾向

## 当科のnBnC型肝癌の特徴

11

- B, C型肝炎に比べ**大酒家**の割合が高い(43%)
- B, C型肝炎に比べ**糖尿病**罹患率が高い(49%)
- 飲酒歴のない患者は約7割が女性であり,  
**BMI**が高値(平均25.0)
- アルコール飲酒の有無にかかわらず, 40%以上の患者は**肝機能異常**で経過観察を受けていた

12

肝炎ウイルス陰性でも,  
糖尿病患者や肝機能異常のある患者は,  
年1回は腹部超音波検査を!

# 診断

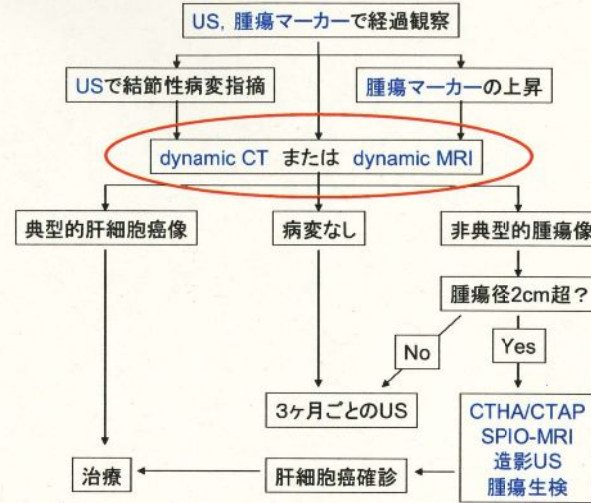
13

## 肝細胞癌サーベイランスのアルゴリズム

科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン2005年版より改変

14

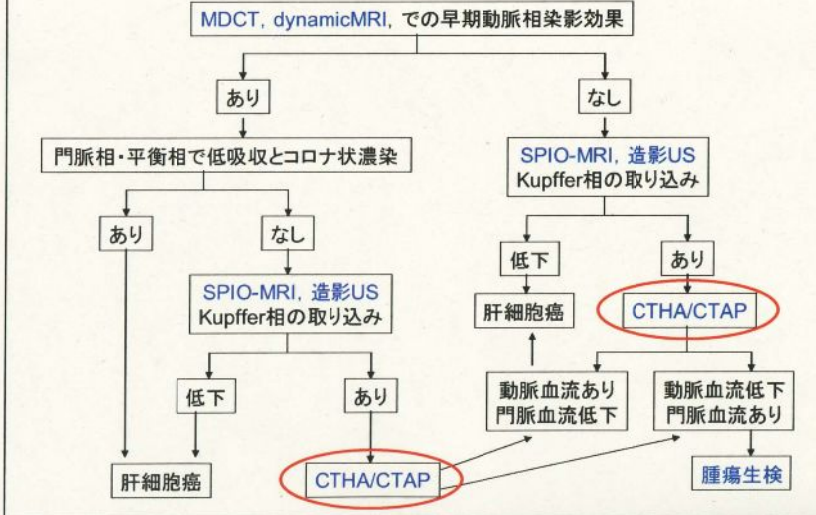
25  
二



## 肝細胞癌の診断アルゴリズム

日本肝臓学会編:肝癌診療マニュアル2007より改変

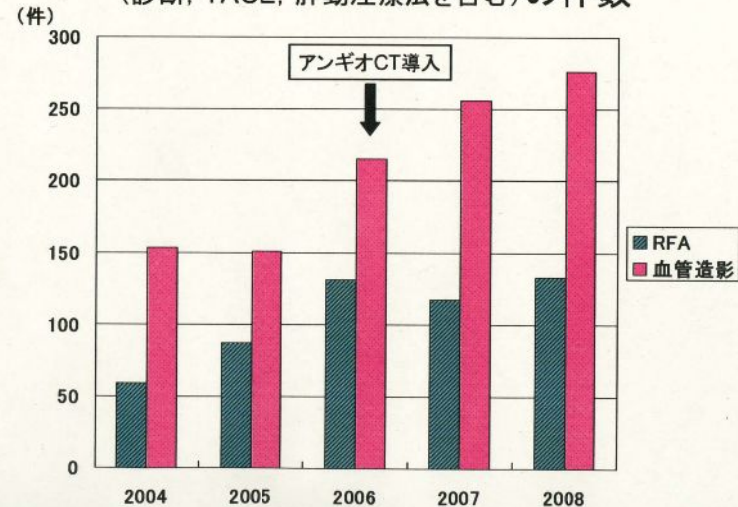
15



## 当科におけるRFAと腹部血管造影検査

(診断, TACE, 肝動注療法を含む)の件数

16

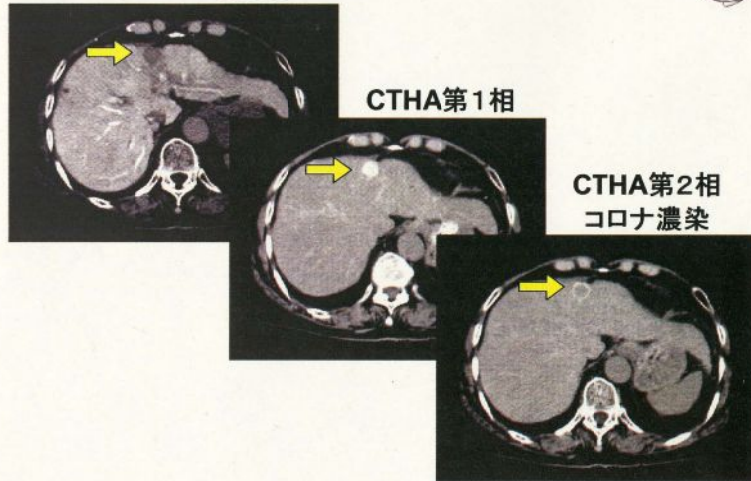




## 中分化型HCCのアンギオCT

CTAP

17



## 肝細胞癌の新しい画像診断

18  
26

- ソナゾイド(perfluorobutane)造影超音波検査
- プリモビスト(Gd-EOB-DTPA)造影MRI検査

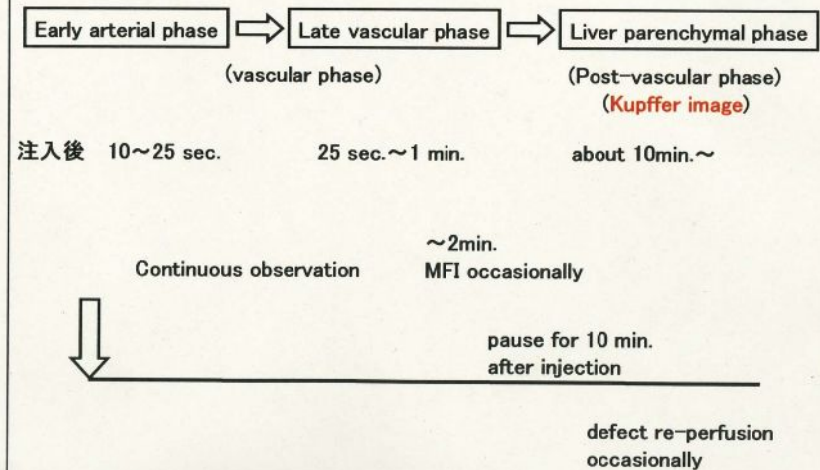
## ソナゾイド造影超音波検査

19

- 血流動態イメージとKupffer相をリアルタイムに観察できる。
- 造影剤の副作用がほとんどない。
- 体表より深部の観察は苦手

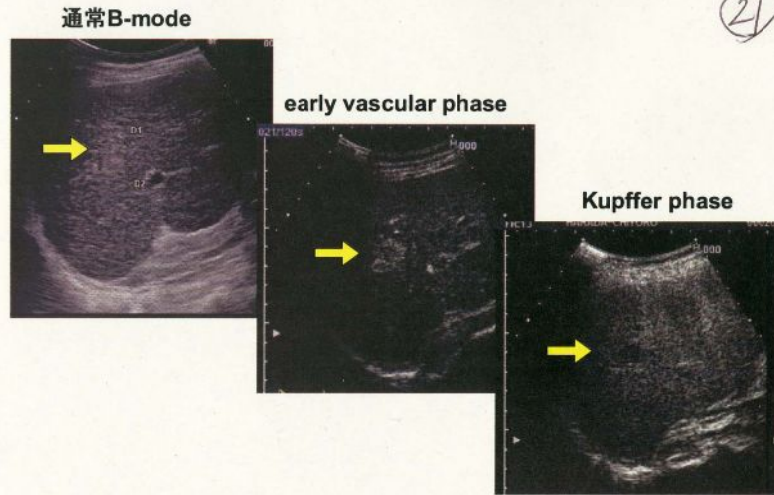
## ソナゾイド造影超音波検査のprotocols

20



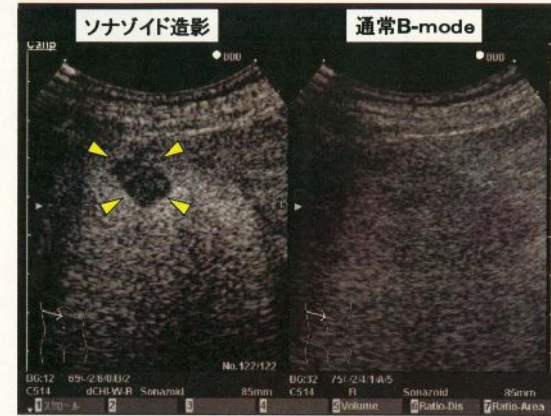
## 高分化型HCCのソナゾイド造影

21



## 肝内胆管癌のソナゾイド造影 (Kupffer相)

22  
27



## プリモビスト造影MRI検査

23

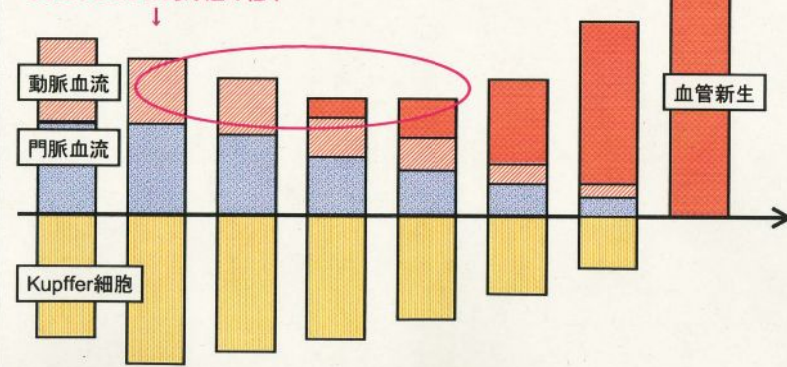
- 血流動態イメージと肝細胞相を評価できる。
- 典型的肝細胞癌では、肝細胞相で欠損像となるが、ときに造影剤を取り込むHCC(ほとんどが中分化型)あり。OATP1B3トランスポーターの発現が関与？
- 肝細胞相での早期肝細胞癌の検出感度が高い。
- 肝機能不良例では評価困難な場合あり。

## 発癌における血行動態とKupffer細胞量の変化

24

再生結節 ⇒⇒⇒ 異型結節 ⇒⇒⇒ 早期HCC ⇒ 高分化型HCC ⇒ 中分化型HCC

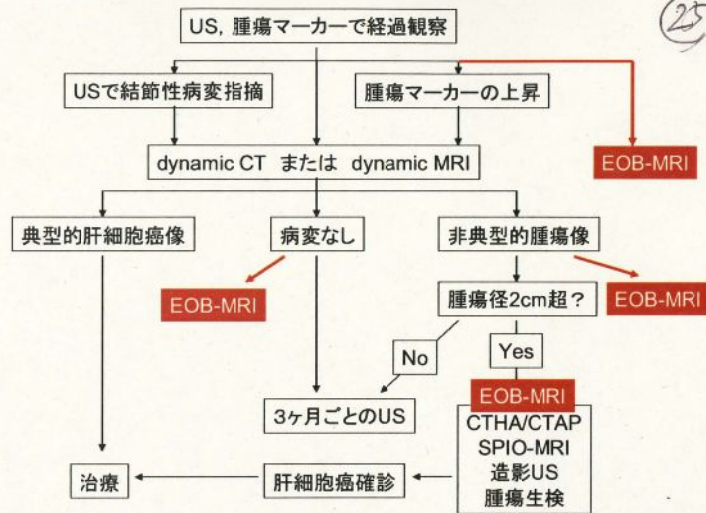
Gd-EOB-EDTA取り込み低下





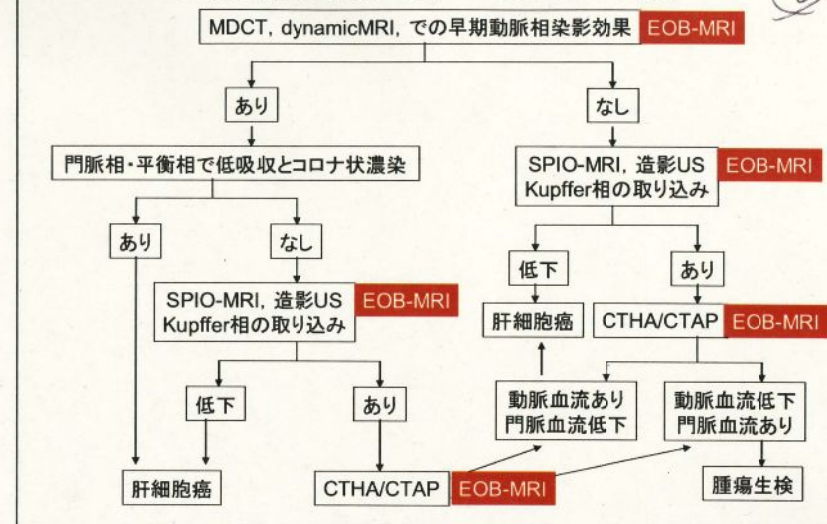
## 肝細胞癌サーベイランスのアルゴリズム

科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン2005年版より改変



## 肝細胞癌の診断アルゴリズム

日本肝臓学会編:肝癌診療マニュアル2007より改変



27

病理組織所見とEOB-MRI所見は  
必ずしも合致せず、今後の課題あり

今のところは

EOB-MRIにより、  
マークする病変をピックアップ！  
ただし、  
検査時間が長いのが難点

## 腫瘍マーカー

- AFP (15ng/mL ≤ 陽性率64%)

良性肝疾患でも上昇あり。

HCVコア蛋白による細胞回転の増加に伴って上昇？

10ng/mL以上が持続する症例は将来、発癌の可能性が高く、IFN治療によるAFPの低下が発癌抑制につながる。

- DCP (PIVKA-II) (40mAU/mL ≤ 陽性率59%)

腫瘍径が大きいと陽性率高い。

脈管侵襲と関連あり。

ビタミンK欠乏・阻害で異常高値、ビタミンK投与で著明に低下。

• AFP-L3 (10% ≤ 陽性率35%)

肝細胞癌に特異性高い。  
肝内転移の有無と関連あり。  
治療後も陽性であれば、癌の残存あり。

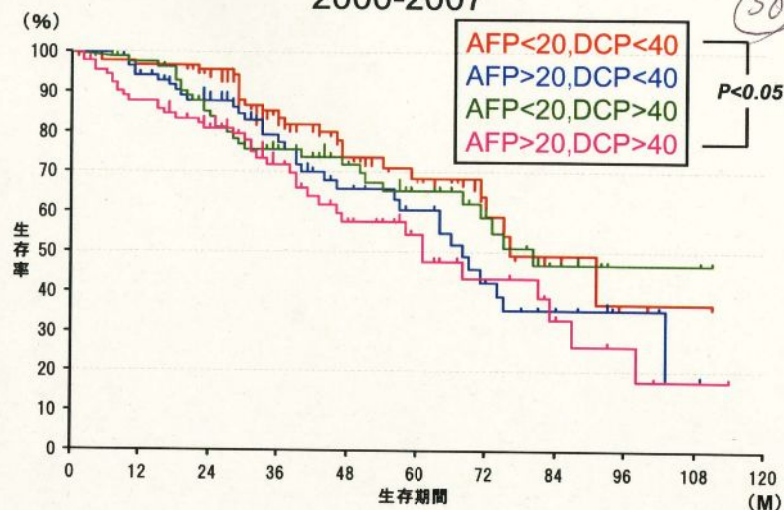
• 高感度AFP-L3 (LBA-EATA法)

AFP > 2ng/mlで測定可能  
従来法で陽性率5%の母集団で、40%陽性とのデータあり  
AFP正常の慢性肝疾患でも陽性率15%

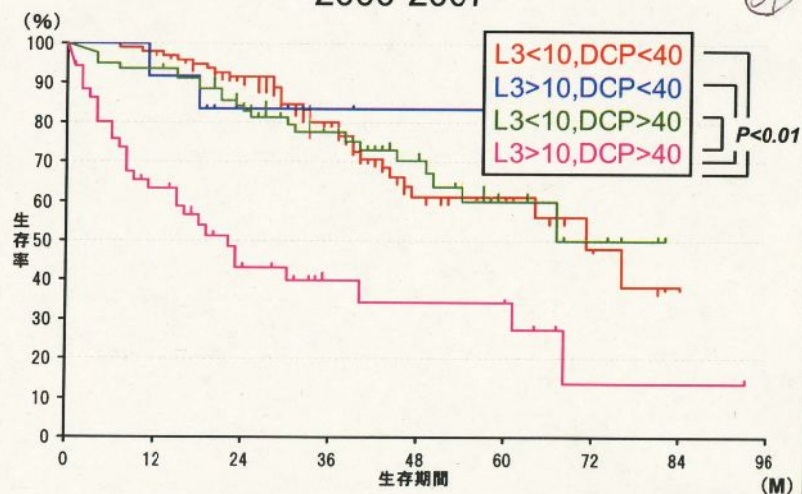
→ L3が陽性でも、癌があるといえなくなる。  
%ではなく、絶対値での評価が必要となるかも。

29

HCC JIS 0-2 AFP,DCP高低別生存率  
2000-2007



HCC JIS 0-2 AFP-L3,DCP高低別生存率  
2000-2007



治療

32



# 肝細胞癌の治療

33

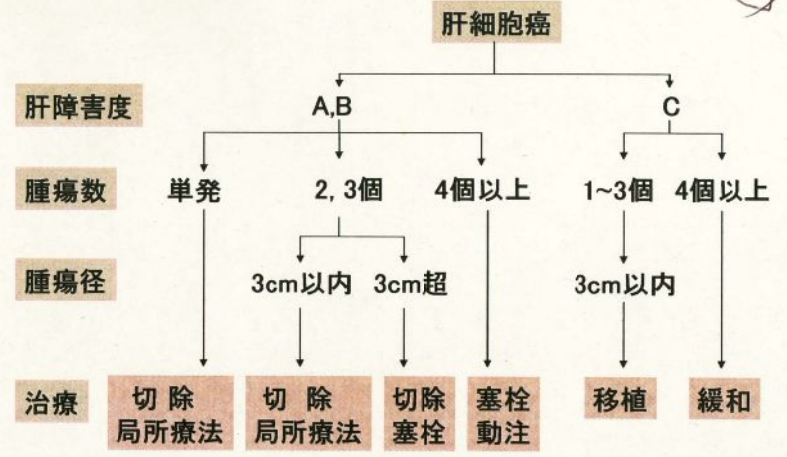
- 外科的切除
- ラジオ波焼灼療法 (RFA)
- 肝動脈化学塞栓術 (TACE)
- 化学療法
- 放射線療法

# 肝細胞癌治療のアルゴリズム

科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン作成に関する研究班 2005

34

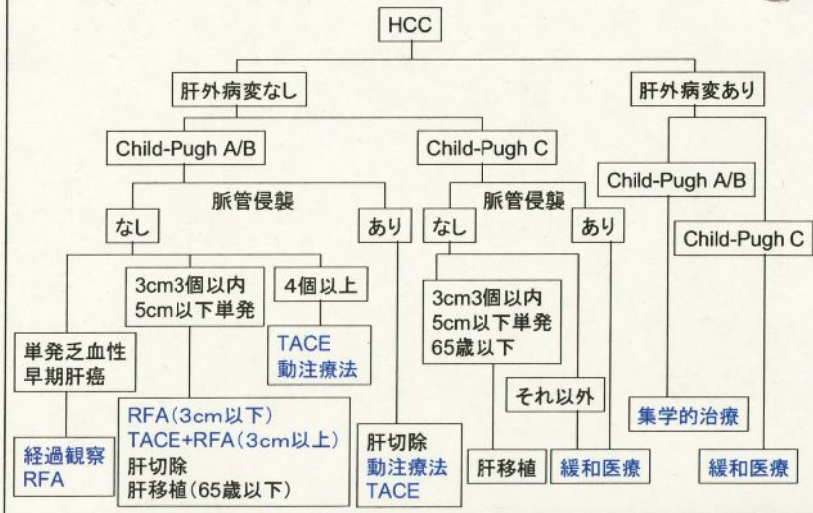
30



# コンセンサスに基づく肝細胞癌治療のアルゴリズム

日本肝臓学会編:肝癌診療マニュアル2007より改変

35



# ラジオ波焼灼療法 (RFA)

36

## RFAの工夫

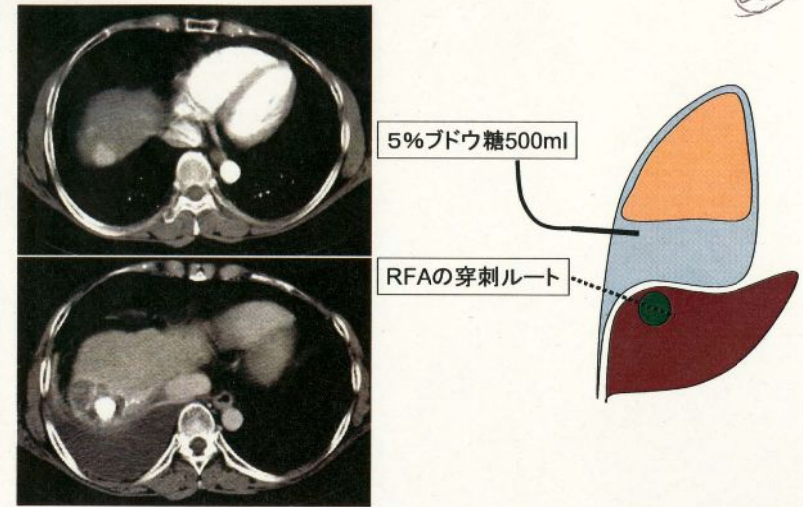
37

- 人工胸・腹水
- ENBD併用
- RVSの利用
- ソナゾイド造影

## 人工胸水下RFA

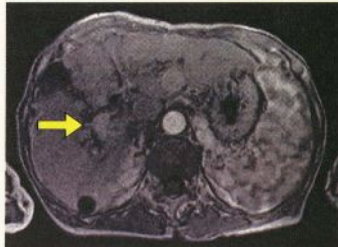
38

31



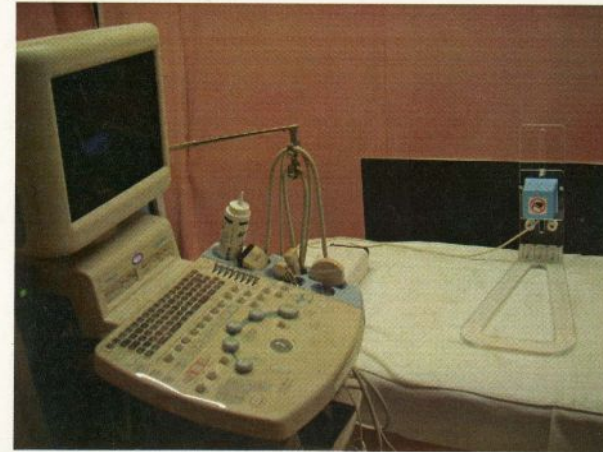
## ENBD下RFA

39



## Realtime Virtual Sonography

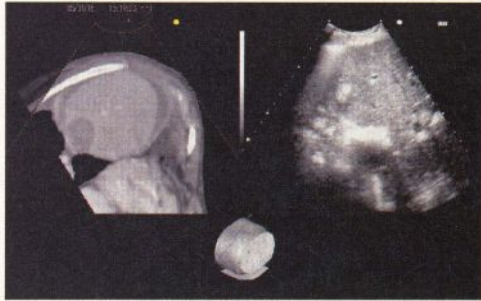
40





## RVSの手順

- 1) CT撮影 (MD-CT, 3mm スライス)
- 2) 画像情報の超音波装置に移行
- 3) 超音波画像とCT画像の位置情報を同期
- 4) 検査開始



41

## ソナゾイド造影下RFA

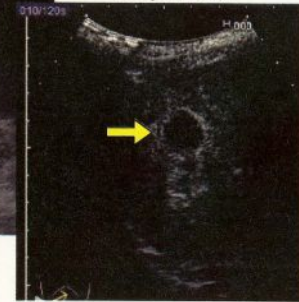
治療前



TACE後



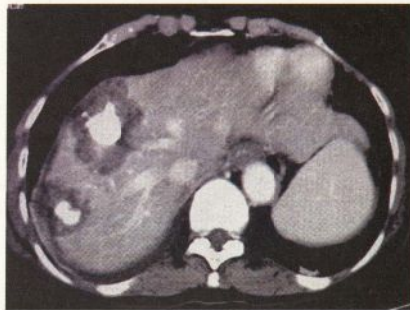
ソナゾイド造影  
Kupffer相



42

32  
=

## 当科では多血性HCCには TACE + RFA



43

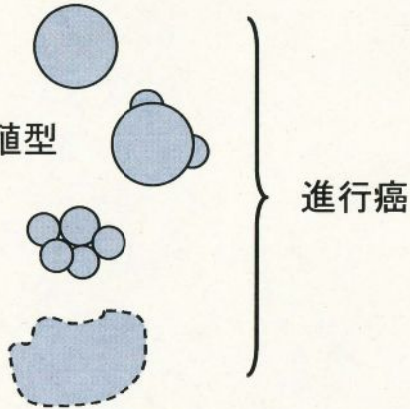
- リピオドールがmerkmalになる。
- TACE後, 1週間後にRFA → 焼灼範囲を広く取れる。
- TACE後, 1ヵ月後にRFA → 腫瘍が縮小し焼灼範囲が狭くてすむ。

44

RFAの適応は3cm、3個以下といわれているが、腫瘍の形状に要注意

## 肝細胞癌の肉眼分類

- 小結節境界不明瞭型 = 早期肝細胞癌
- 単純結節型
- 単純結節周囲増殖型
- 多結節癒合型
- 浸潤型

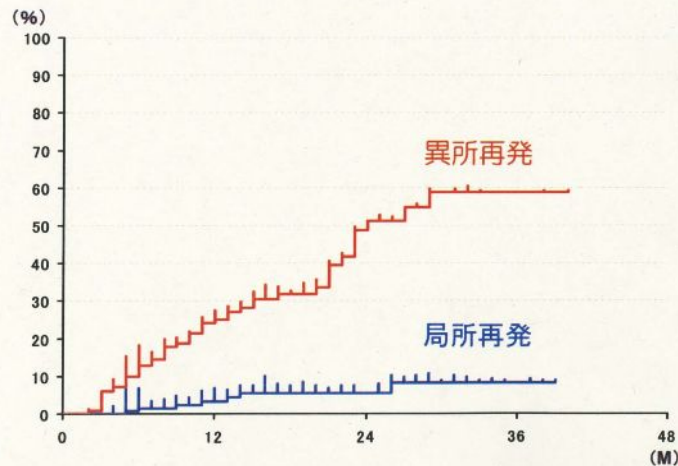


多結節癒合型, 浸潤型は,  
TACEによるリポドール貯留が不十分  
RFA後の局所再発が多い



RFAが可能でも  
切除を検討

## RFA後の再発率



## 肝細胞癌の再発抑制

- HCV症例に対するIFN療法
- HBV症例に対する核酸アナログ療法



治療後の再発抑制効果,  
予後延長効果に期待

- 非環式レチノイド(ビタミンA誘導体)  
..... 治験中にて, 今秋, キーオープン



49

# 転移性肝臓に対するRFA

## 転移性肝がんRFA患者背景 (n=74) 50

岡山大学肝癌グループ2008年

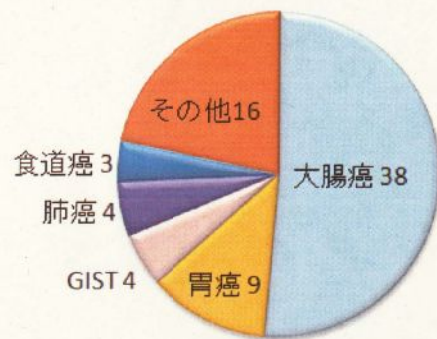
34

年齢 (中央値, 歳)	63.0 (range, 33-85)
男/女	46/28
腫瘍数 単発/多発	38/36
最大腫瘍径 (中央値, mm)	22 (range, 8-47)
平均観察期間 (日)	585

51

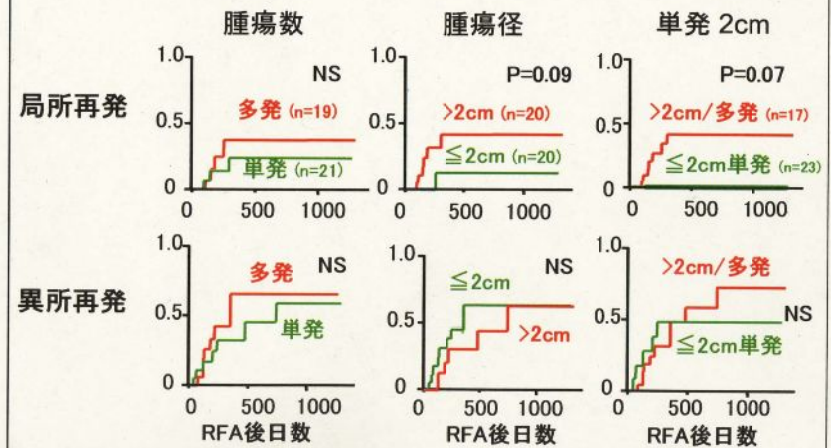
## 転移性肝臓RFA症例の原発巣

全RFA症例 (n=74)



52

## 腫瘍因子 vs 再発形態



53

転移性肝癌に対するRFAでは、

- 2cm以下の腫瘍の局所コントロールは良好
- 肝内異所性再発が問題

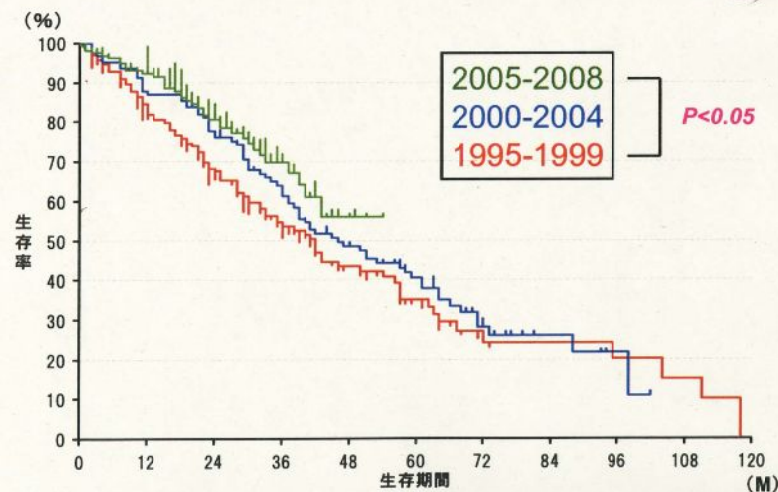
54

35  
二

## 肝動脈化学塞栓術(TACE)

## 初回治療TACE症例の生存率

55



## TACEに頻用する抗癌剤

56

- エピルビシン(ファルモルビシン)
- アイエーコール

2剤の有効性を比較検討するRCTが進行中



## 塞栓物質

(M)

- ジェルパート(多孔性ゼラチン球)  
従来のスポンゼル細片と同程度の塞栓効果。
- スフェレックス(微小でんぷん球:DSM)  
抗癌剤と混合して使用する。  
血中アミラーゼの作用で、数十分で溶解する。
- 球状塞栓物質(beads)  
抗癌剤を含有するものとしないものがある。  
1年以内に使用可能となる予定。  
通常のTACEと有効性の比較検討が必要。

## 当科で主に施行している化学療法

(JA)

- 肝動注療法(TACE無効例, 不能例に試行)  
CDDP + リピオドールのワンショット動注後,  
5-FUの5時間持続動注
- リザーバー動注療法(Vp3~4症例に試行)  
low dose FP + Peg-IFN皮下注
- ティーエスワン内服 + Peg-IFN皮下注
- ネクサバール内服

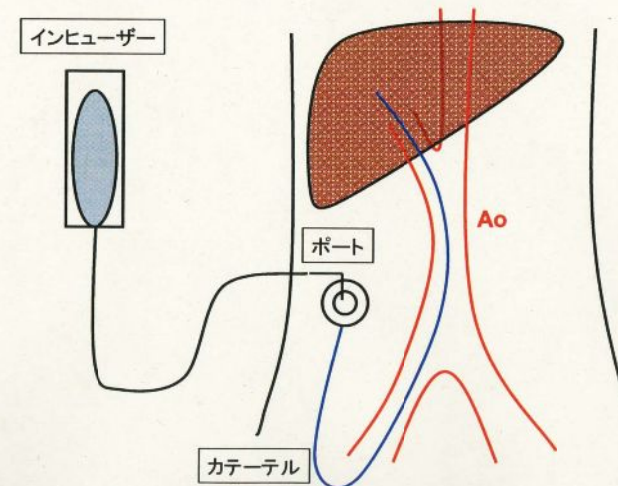
## 化学療法

(JA)

36

## リザーバー動注療法

(60)



対象

2006~2008年に当科にて  
low dose FP + peg-IFN + RT併用療法  
を施行した門脈腫瘍塞栓 (Vp3-4) を伴う  
進行肝細胞癌10例

方法

5-FU 250mg + CDDP 10mg / body / day



1クール(2W投1W休)



Peg-IFN  $\alpha$ -2b 50  $\mu$ g / body / day

\* Vp3~4の症例は初回治療時に腫瘍塞栓部にtotal 40~50Gy  
の放射線照射を並行して施行した。

症例

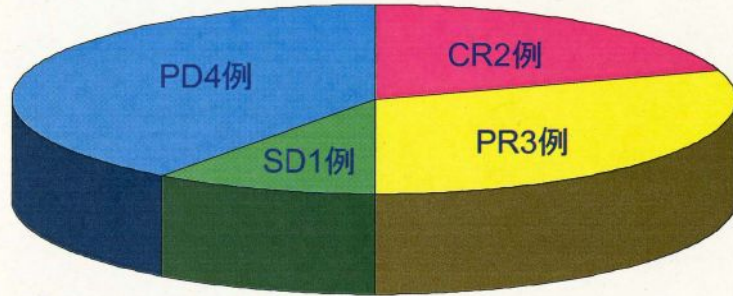
	性	年齢	背景肝	PS	Stage	Vp	Child-Pugh
1	F	51	HBV	0	IVA	3	B
2	M	61	HCV	0	IVA	4	A
3	M	58	HBV	0	IVA	4	A
4	M	69	HCV	0	IVA	3	A
5	M	66	HCV	0	IVA	3	A
6	F	61	HBV	1	IVA	3	A
7	M	59	HBV	0	IVA	4	A
8	M	65	HCV	0	IVA	3	A
9	M	65	HBV	0	IVA	3	A
10	M	66	アルコール	0	IVA	4	B

	性	年齢	背景肝	AFP(ng/ml)	L3(%)	DCP(mAU/ml)
1	F	51	HBV	2900	7.8	574
2	M	61	HCV	66840	59.6	151000
3	M	58	HBV	13866	5.7	120000
4	M	69	HCV	112	54.7	6390
5	M	66	HCV	13399	23.7	945
6	F	61	HBV	1775	82.7	561
7	M	59	HBV	2.3	0	14800
8	M	65	HCV	973	26.7	10100
9	M	65	HBV	584	44.0	895
10	M	66	アルコール	4520	23.1	394000

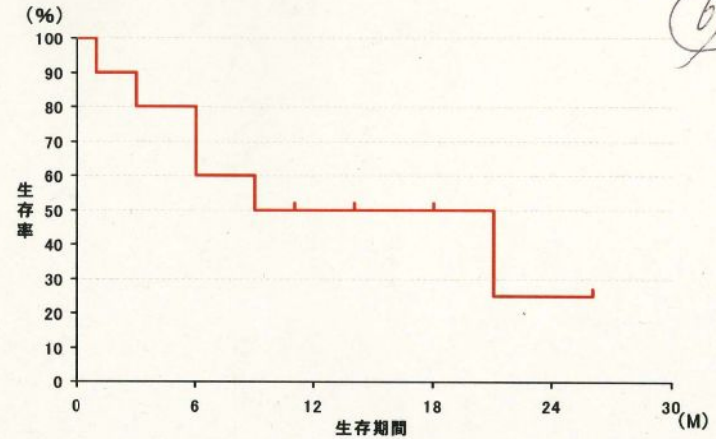


病勢コントロール率 CR+PR+SD  
60%

65



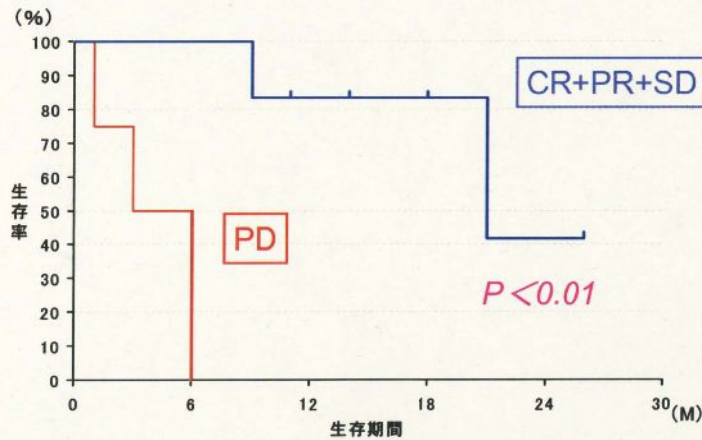
生存率



68 38

治療効果別生存率

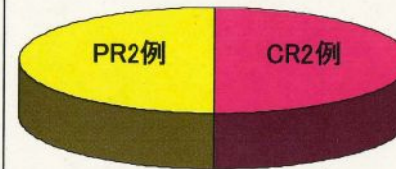
67



背景ウイルス別の奏効率

6A

HCV(+) 症例  
奏効率100%



HBV(+) 症例  
奏効率20%



HBV(+) 症例には効きにくい?

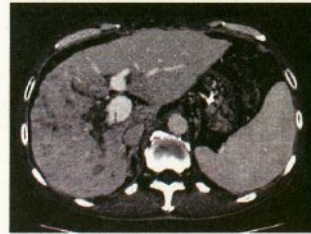
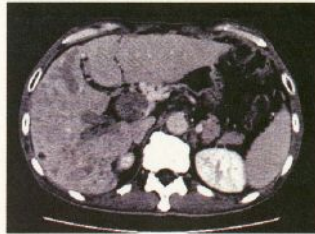
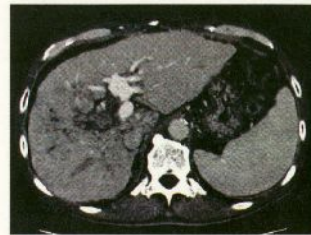




## Low dose FP+peg-IFN+RT奏効症例

Pre

Post



73

74

40

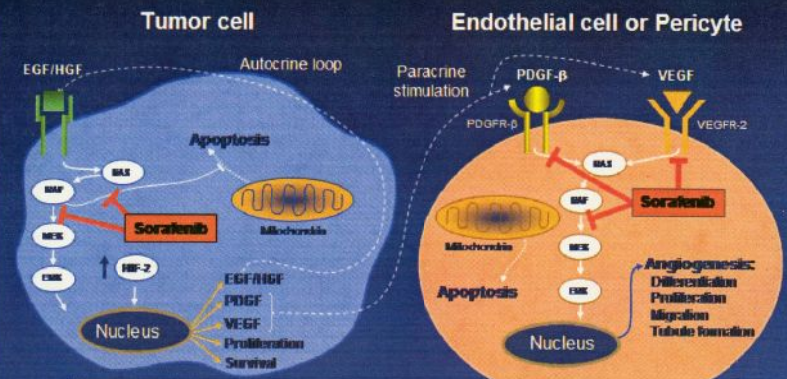
- 当科のLow dose FP + Peg-IFN  $\alpha$ -2bおよびRT併用療法は、安全に施行できた。
- 奏効例では長期生存が期待できた。
- HCV(+)症例で奏効しやすく、HBV(+)症例に奏効しにくい傾向があるかもしれない。

75

新しい抗癌剤(分子標的薬)  
ネクサバル(ソラフェニブ)

76

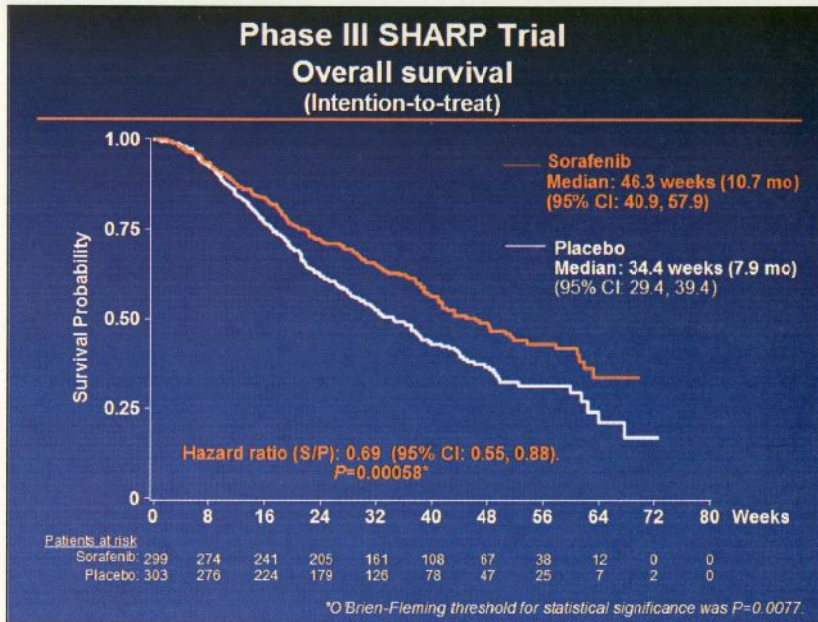
## Sorafenib Targets Both Tumor-Cell Proliferation and Angiogenesis



腫瘍の増殖と血管新生を阻害

Wilhelm S et al. Cancer Res. 2004;64:7099-7109.





77

## 国内患者選択基準

78

1. 局所療法の適応とならない肝細胞癌
2. Child-Pugh A
3. PS 0~1
4. ヘモグロビン 8.5 g/dL 以上
5. 好中球 1500 / $\mu$ L より大
6. 血小板 7.5万 / $\mu$ L より大
7. 総ビリルビン 2.0 mg/dL 未満
8. AST,ALT 基準値上限の5倍未満

41

## 除外基準

79

1. 高血圧なし
2. 血栓塞栓症, 虚血性心疾患の既往なし
3. 人工透析なし
4. 脳転移なし
5. 全身化学療法の併用なし
6. 妊娠なし

## ネクサバールの副作用

80

海外第Ⅲ相試験  
発現率79.5%

国内第Ⅰ相試験  
発現率96.3%

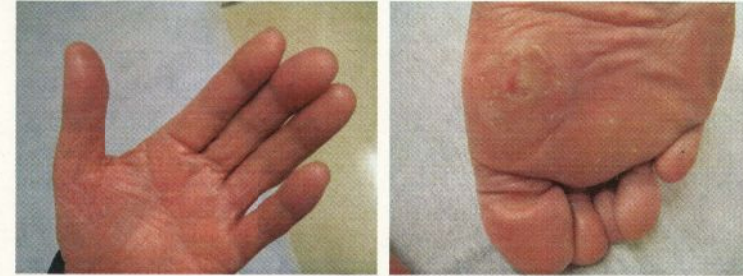
- |                |                  |
|----------------|------------------|
| • 下痢(39.1%)    | • リパーゼ上昇(88.9%)  |
| • 全身倦怠(21.5%)  | • アミラーゼ上昇(59.3%) |
| • 手足症候群(21.2%) | • 発疹(55.6%)      |
| • 発疹(15.8%)    | • 下痢(55.6%)      |
| • 脱毛(13.8%)    | • 手足症候群(44.4%)   |



## 特に注意を要する副作用

- 出血
- 肝機能障害
- 間質性肺疾患
- 高血圧
- 手足症候群
- 皮膚症状 (Stevens-Johnson症候群など)
- 心筋虚血
- 腓酵素の上昇
- リンパ球, 血小板減少

## ネクサバルによる手足症候群



- 投与前に角質肥厚の処理
- 皮膚軟化剤 (尿素剤) の使用
- ステロイド系消炎外用剤の使用

## 当科におけるネクサバル投与例

症例	Child-Pugh	投与理由	副作用 (Grade)	転帰
1 39F	A	肺転移	1	PD
2 74F	A	リンパ節転移	1	PR
3 69M	A	リンパ節転移	3 (肝障害)	SD
4 56M	A	骨転移	3 (手足症候群)	SD
5 66M	A	骨転移	1	SD
6 67F	A	肺転移	3 (皮膚症状)	判定未
7 83M	A	TACE困難	3 (手足症候群)	中止

## ネクサバル 奏効症例



## ネクサバルはSDを期待した治療

AS

従来の全身化学療法、リザーバー動注療法と  
どちらを選択すべきか？

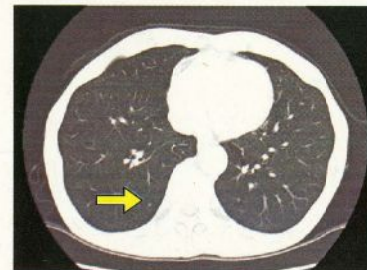
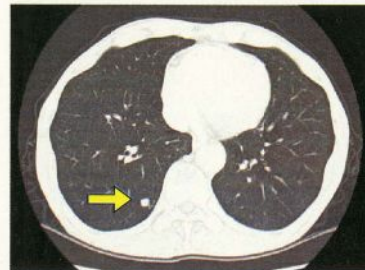
私見  
肝外転移症例にはネクサバル  
肝内局限症例には動注療法

## ティーエスワン+IFN 奏効症例

AS

Pre

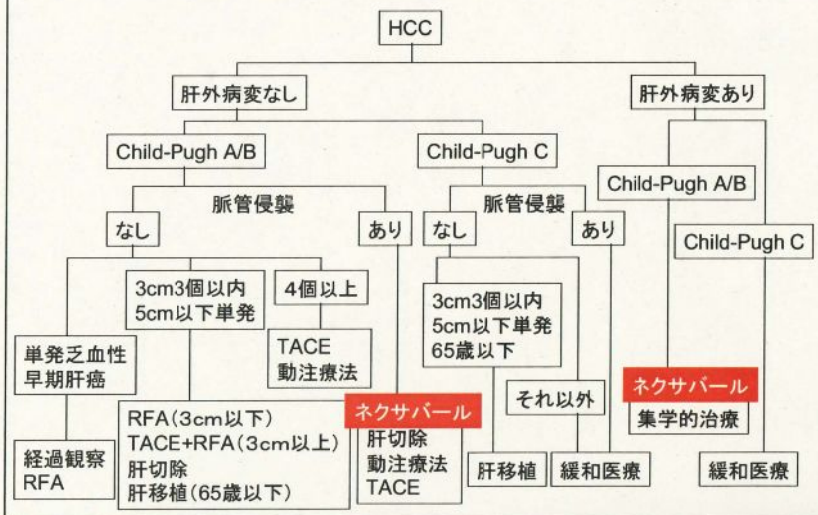
Post



43

## 肝細胞癌治療のアルゴリズム

AS



## 今後の課題

AS

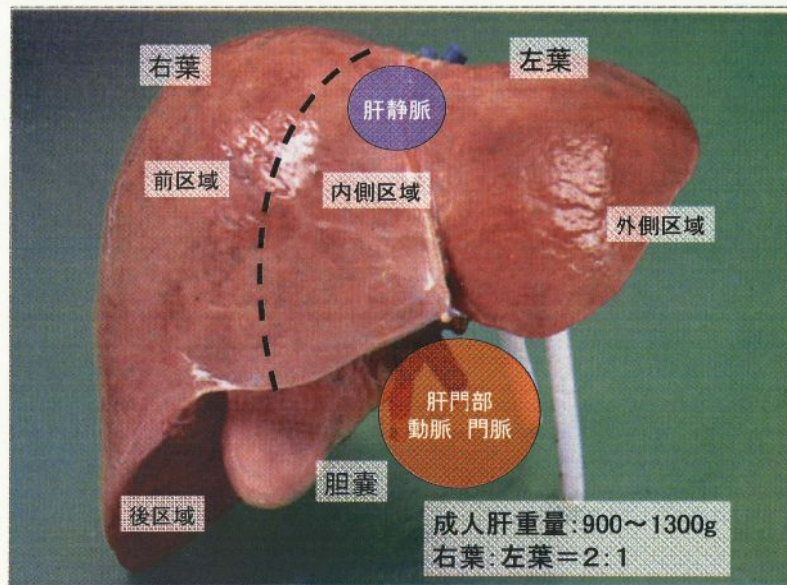
- 動注療法とどちらが有効か？
- TACEとの併用効果は？
- 局所療法(RFA, 手術)後のアジュバント効果は？
- 他の全身化学療法との併用効果は？
- 他の分子標的薬との併用効果は？

肝癌治療は新しいステージへ！



# ① 原発性肝癌(肝細胞癌)に対する外科治療

広島市立広島市民病院外科肝胆膵グループ  
塩崎滋弘, 松川啓義



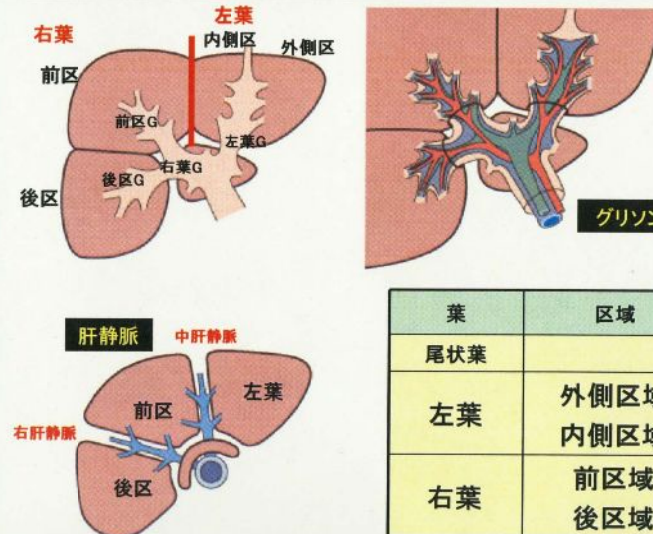
## ② 肝癌の分類

### ■ 原発性肝癌

- 肝細胞癌 hepatocellular carcinoma(HCC)
- 肝内胆管癌(胆管細胞癌) intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC)
- 混合型肝癌
- 肝芽腫
- 細胆管癌, 胆管嚢胞腺癌, 未分化癌 etc.

### ■ 転移性肝癌

## ③ 肝臓の構造—葉・区域



44  
二

③

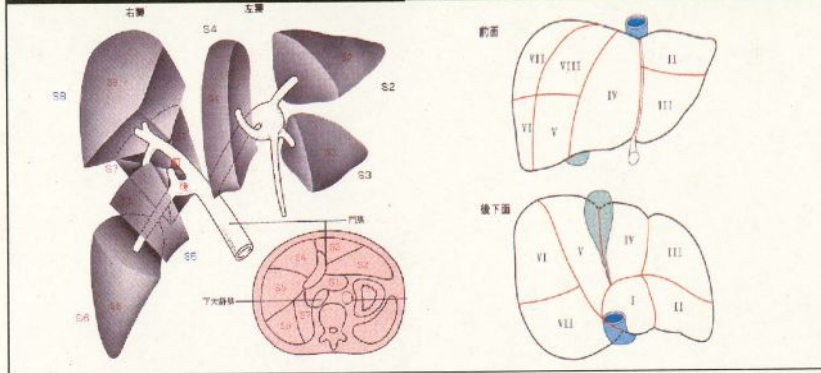
④



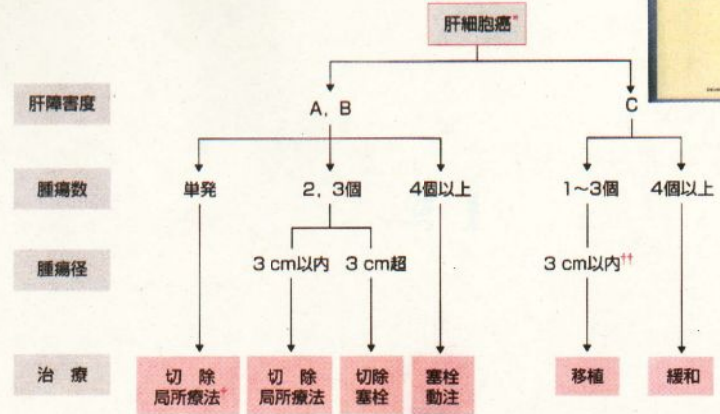
## 肝臓の構造 -亜区域-

肝臓はグリソンによって4つの区域と8つの亜区域に分かれている

葉	区域	亜区域
尾状葉		S1
左葉	外側区域	S2, S3
	内側区域	S4
右葉	前区域	S5, S8
	後区域	S6, S7

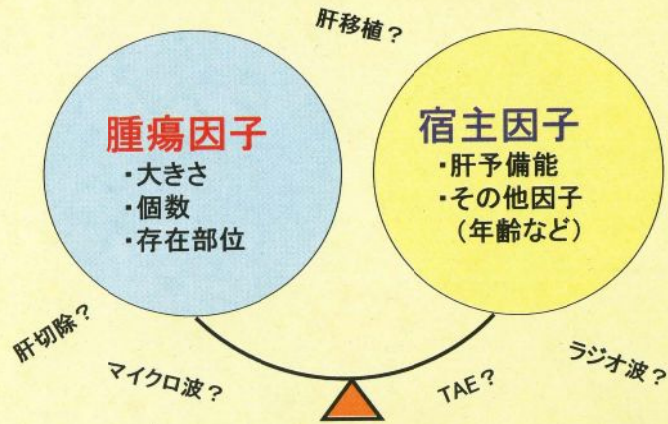


## 肝細胞癌治療のアルゴリズム



\* 脈管侵襲、肝外転移がある場合には別途記載  
 肝障害度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  
 科学的根拠に基づく 肝癌診療ガイドライン 2005年度版から

## 肝細胞癌治療法の選択



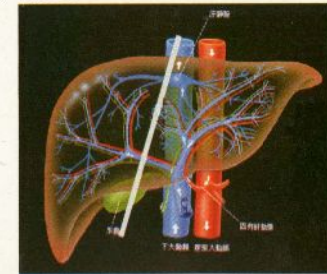
## 肝切除術

### 系統的肝切除

- 肝亜区域切除術 HrS
- 肝区域切除術 Hr1
  - 外側区域切除 Hr1(L)
  - 内側区域切除 Hr1(M)
  - 前区域切除 Hr1(A)
  - 後区域切除 Hr1(P)
- 葉切除 (肝2区域切除術) Hr2
  - 左葉切除 Hr2(LM)
  - 右葉切除 Hr2(AP)
  - 中央2区域切除 Hr2(AM)
- 3区域切除 Hr3

### 非系統的肝切除

- 肝部分切除術 Hr0





## 肝予備能

9

肝臓は切除後再生する能力を有するが、それは各々の肝機能によって異なる。  
肝予備能は肝再生能力を示し、肝切除を行った際にどれくらい回復できるかを術前に推測する指標である。

肝切除量は肝予備能によって決定される。  
肝予備能を超える肝切除の場合、肝不全の可能性が高まる。

代表的な肝予備能検査

- ◆ ICG検査: 15分停滞率 (ICGR<sub>15</sub>) 血漿消失率 (K-ICG)
- ◆ アシアロ肝シンチグラム……黄疸に左右されない

## 肝障害度 Liver damage

10

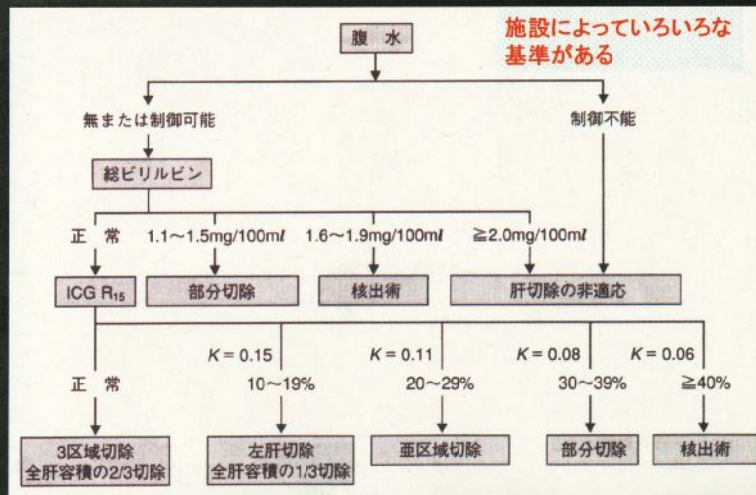
項目 \ 肝障害度	A	B	C
腹水	ない	治療効果あり	治療効果少ない
血清ビリルビン値 (mg/dl)	2.0未満	2.0~3.0	3.0超
血清アルブミン値 (g/dl)	3.5超	3.0~3.5	3.0未満
ICG R <sub>15</sub> (%)	15未満	15~40	40超
プロトロンビン活性値 (%)	80超	50~80	50未満

46

肝障害度Cには切除適応はない!

## 肝切除適応基準

11



(幕内基準)

## 当科における肝機能の評価

12

- ・葉切除以上の肝切除症例で ICG、CT volumetry、アシアロ肝シンチグラムを行う。
- ・予定術式とCT volumetryより肝実質切除率を算出し、兵庫医大予後得点で評価する。

兵庫医大予後得点

$$Y1 = -84.6 + 0.933 \times (\text{肝実質切除率}) + 1.11 \times (\text{ICGR}_{15}) + 0.999 \times (\text{年齢})$$

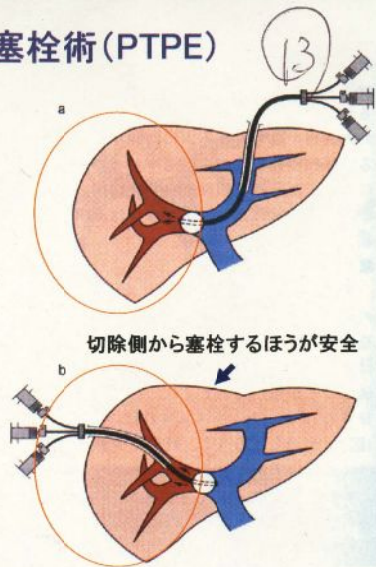
Y1 ≤ 45 安全域  
 45 < Y1 < 55 境界域  
 55 ≤ Y1 危険域

予後得点が安全域を逸脱する場合PTPEを考慮



## 経皮経肝的門脈塞栓術 (PTPE)

切除予定肝の門脈を塞栓し  
予定残肝の容量を増やす  
(塞栓した側は動脈血流  
のみとなる)

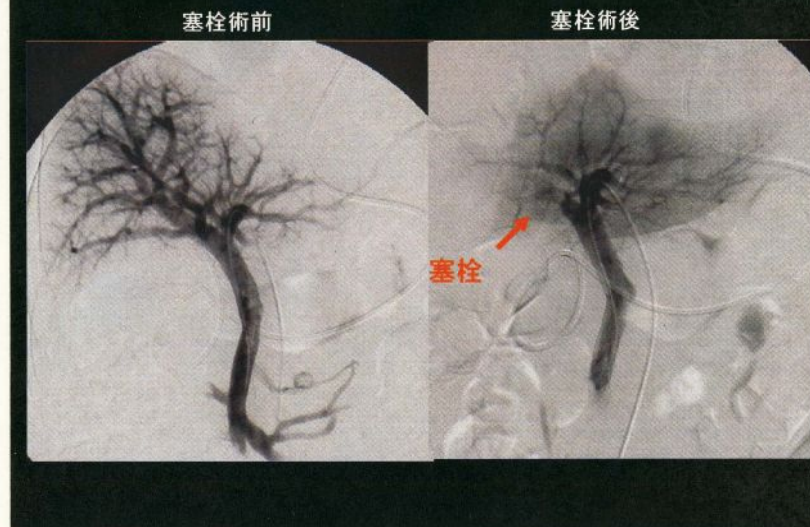


塞栓後2~3週で手術。  
その前に肝予備能を評価し最終的な適応を決める

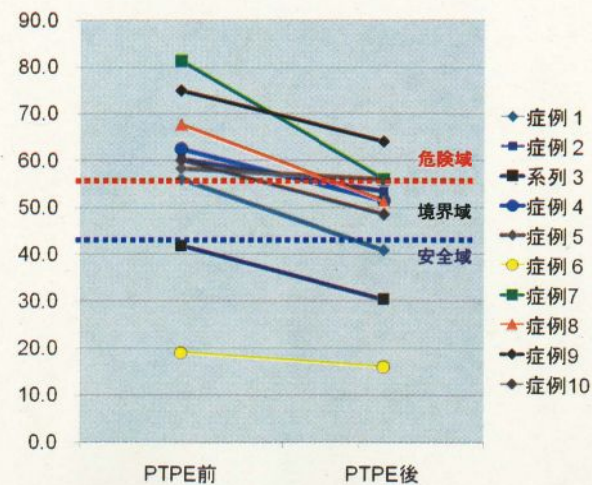
## PTPE前後の切除率と術式

症例	年齢性	疾患名	ICGR15	PTPE前 切除率%	PTPE後 切除率%	術式
1	64M	胆管癌	14	57.7	47.6	IHPD(拡大右葉切除)
2	67M	ICC	22.1	62.3	55.9	拡大右葉切除
3	61M	胆嚢癌	4.4	65.0	49.5	IHPD(拡大右葉切除)
4	71F	胆嚢癌	10.6	69.9	59.0	右3区域切除
5	68M	HCC	16.3	58.4	49.9	拡大右葉切除
6	38M	転移性肝癌	9	60	56	左3区域切除
7	78M	肝門部胆管癌	24.4	74.4	58	肝右葉切除
8	71M	胆嚢癌	10.7	73.3	57	拡大右葉切除
9	67M	肝門部胆管癌	16	82	62.2	拡大右葉切除
10	70F	ICC	12	67.3	56.3	拡大右葉切除

## PTPEの実際



## PTPE前後の予後得点の変化





## 肝切除時の工夫

### ・ 肝阻血法

全肝阻血法 (Pringle法), 片葉阻血法

### ・ 術中超音波検査

### ・ 肝実質の離断 (機器の進歩)

用手的肝破碎法

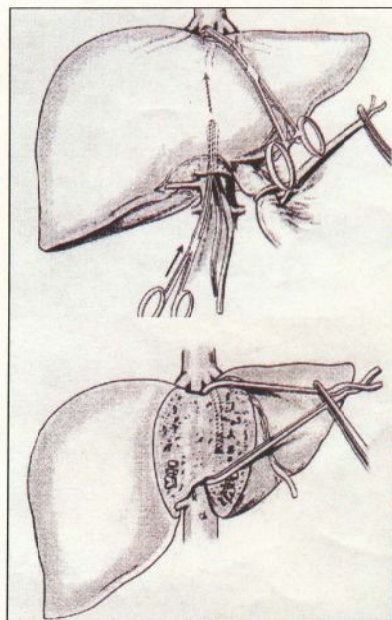
超音波外科用吸引装置 (CUSA)

生食滴下型パイポラ

その他 (ウォータージェットメス, LCS など)

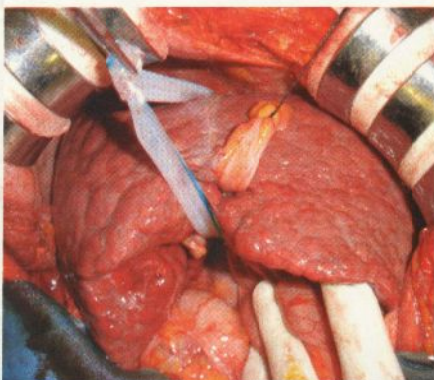
### ・ Hanging Maneuver method

(17)



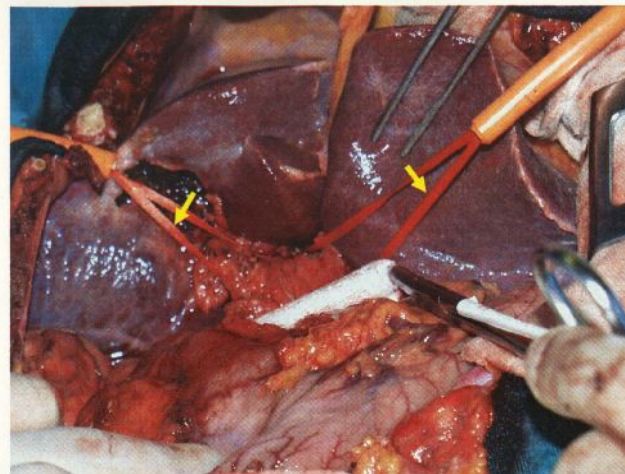
### Hanging Maneuver Method (Belghiti法)

肝右葉切除, 拡大右葉切除時など



(18)

## 肝阻血法 Pringle法



肝門を鉗子やターニケット(↑)などで阻血したのち肝切除を行う。通常15分阻血, 5分開放を繰り返す。

(18)

48  
=

## 当科の肝細胞癌手術例

初回治療	手術回数	例数
手術	初回切除	320
	再肝切除(2回目)	30
	再々肝切除(3回目)	1
RFA、TAEなど	初回切除	23
計		374

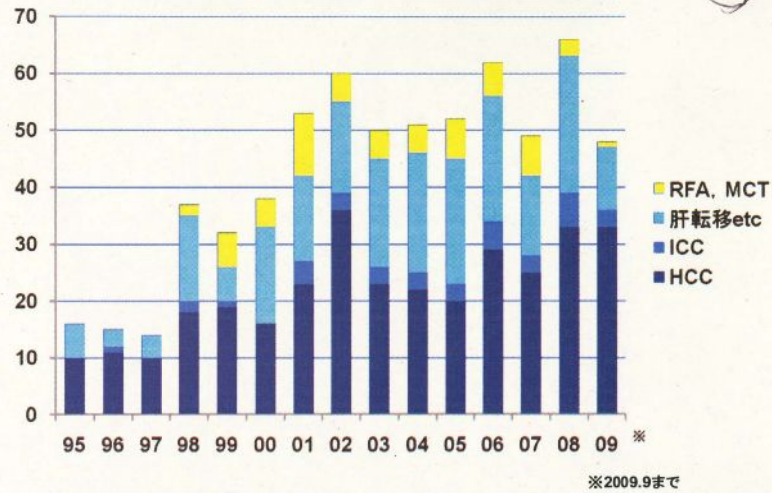
1981~2009.9

(20)



### 当科の肝臓手術症例数

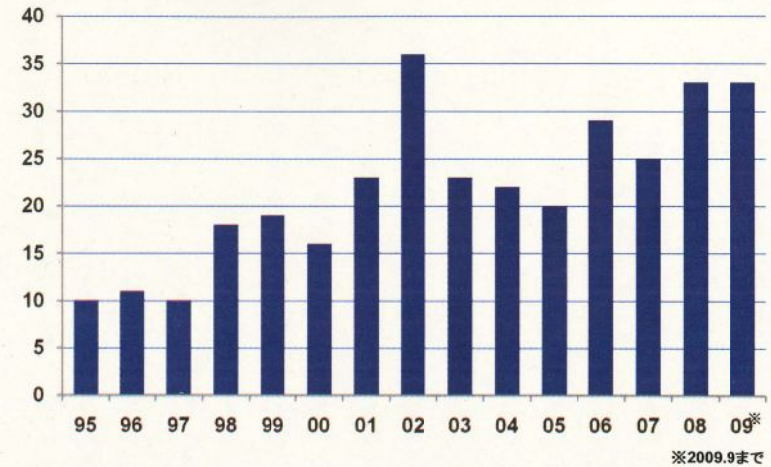
21



### 当科の肝細胞癌切除症例数

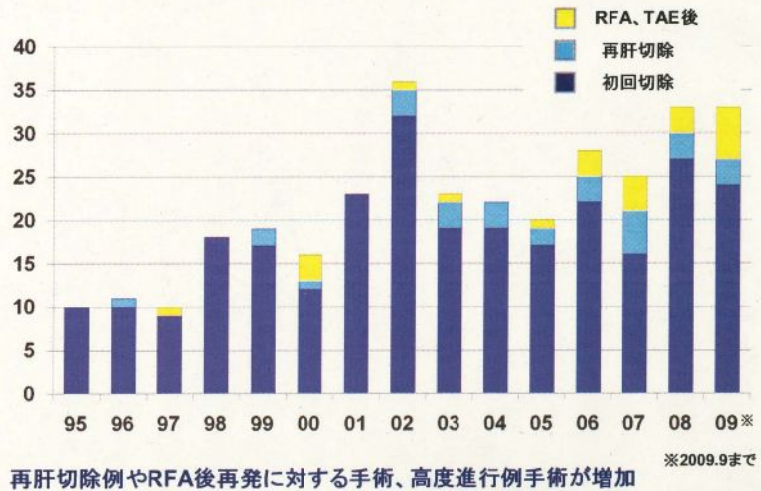
22

49



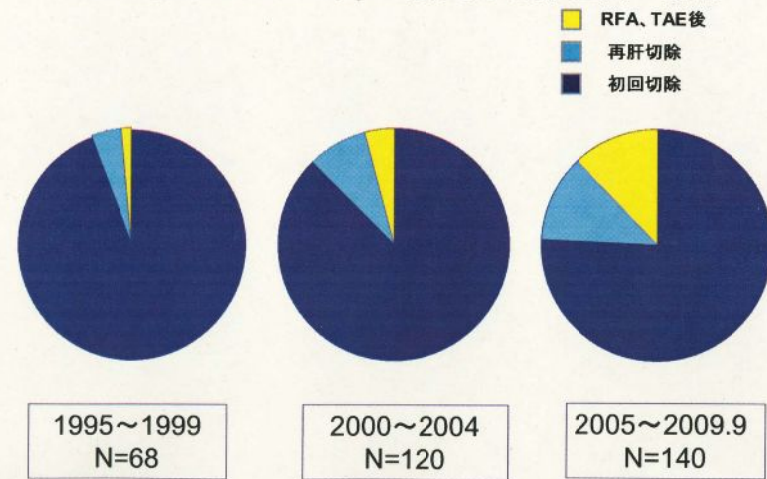
### 初回治療からみた肝細胞癌切除例

23



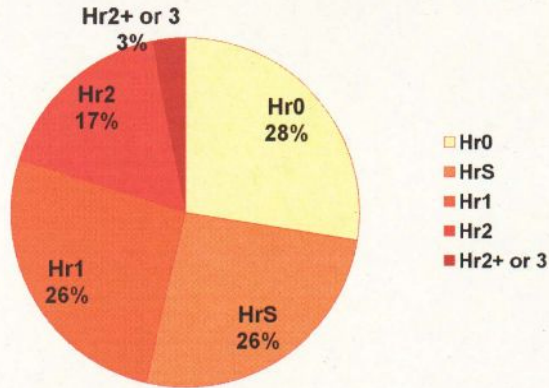
### 再肝切除およびRFA,TAE後再発切除症例の割合

24

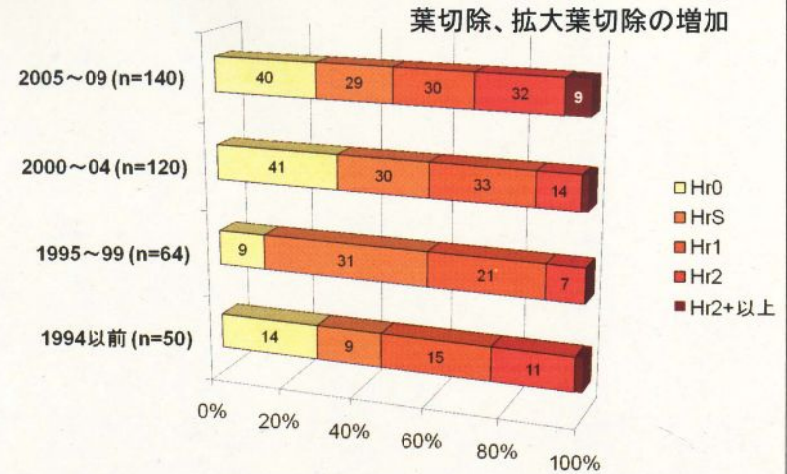




### 肝細胞癌切除例の術式 (n=374) (25)



### 年代別肝細胞癌切除例の術式 (26)



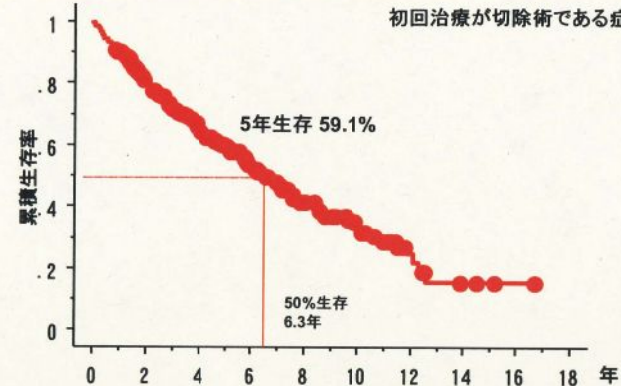
### 肝細胞癌各治療法の累積生存率の比較 (27)

第17回全国原発性肝癌追跡調査報告より

治療法	n	生存率					
		1年	2年	3年	4年	5年	10年
肝切除	27062	87.8	78.3	69.2	61.1	53.4	27.7
ラジオ波焼灼	5478	94.9	85.7	76.7	67.2	57.3	—
マイクロ波凝固壊死療法	3183	93.0	83.2	71.1	59.7	49.2	18.5 (9年)
肝動脈塞栓	30490	74.5	55.1	40.2	29.0	21.3	4.5

### 広島市民病院の肝細胞癌切除例の累積生存率 (28)

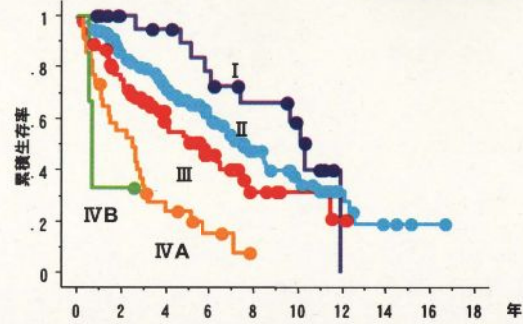
初回治療が切除術である症例



HCC	症例数	1年	2年	3年	4年	5年	10年
当院	300	90.3	79.7	71.5	64.2	59.1	33.6
全国	27,062	87.8	78.3	69.2	61.1	53.4	27.7

広島市民病院の手術時病期別肝細胞癌切除例の累積生存率

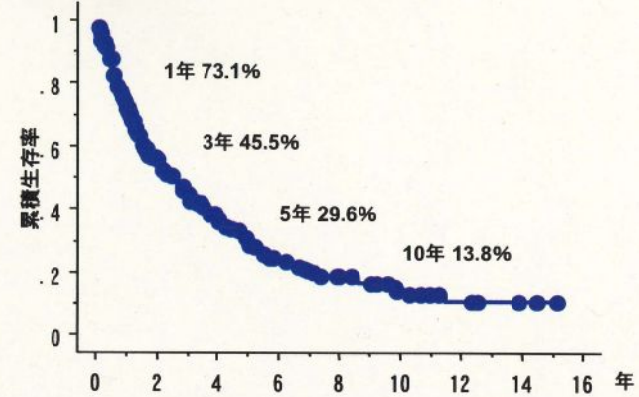
初回治療が切除術である症例



stage	症例数	1年	2年	3年	4年	5年	10年
I	25	100	100	95.0	95.0	89.4	58.7
II	161	94.4	84.6	79.4	71.6	66.5	36.2
III	74	87.8	75.1	66.2	56.7	50.6	31.6
IV A	35	73.5	55.1	33.7	23.8	23.8	-
IV B	3	33.3	33.3	-	-	-	-

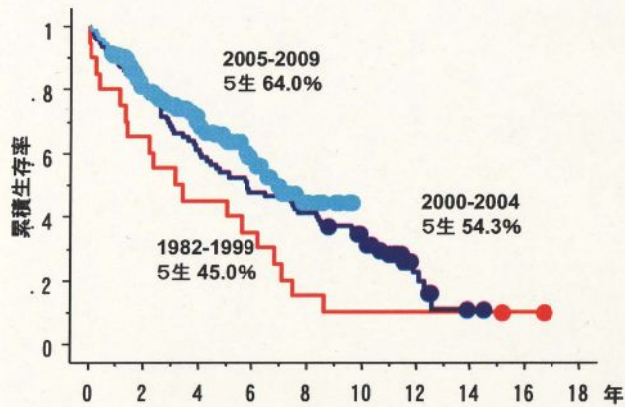
29

肝細胞癌切除例の無再発累積生存率



30  
51

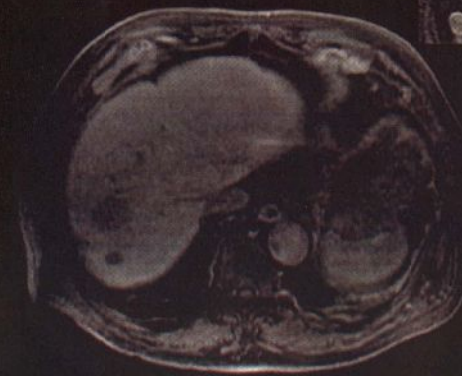
肝細胞癌切除例の年代別累積生存率



31

80歳代男性 HCV-Ab(+)

5年前にHCC初回手術: 肝S5/6部分切除  
176cm, 95kg

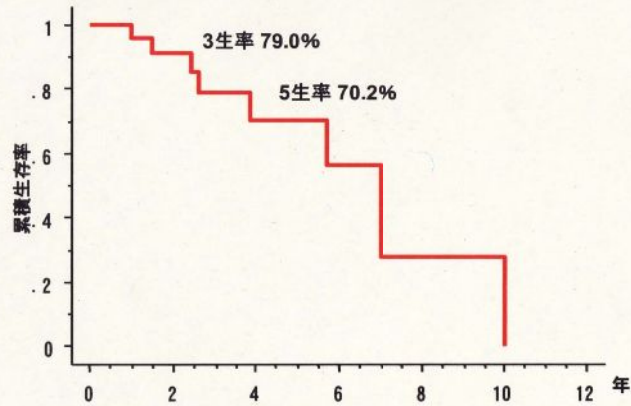


VIDEO  
肝右葉切除(再肝切除)

32



### 肝細胞癌再肝切除例30例の再切除からの累積生存率



### 肝細胞癌に対する肝移植の適応基準と本邦肝移植数

#### ミラノ基準

- ・ 肝切除対象外
- ・ 単発 5cm以下
- ・ 多発 3個以下 かつ 径3cmまで
- ・ かつ画像で肝外転移や肝内大血管浸潤がない

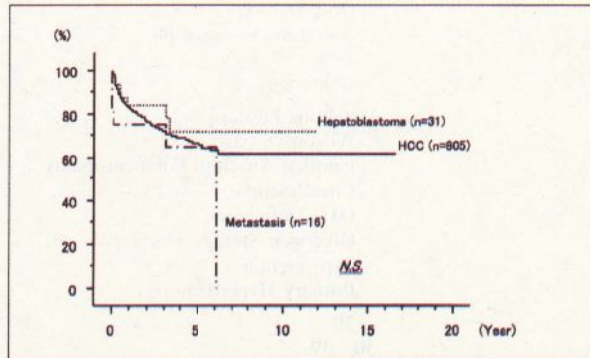
#### 京都大学基準

5cm未満の腫瘍が10個以下 かつPIVKA-II 400AU/ml以下  
International Liver Cancer Association (ILCA) 2008より

本邦における肝移植数 1964-2006			
全体	4330		
生体肝移植		4292	
死体肝移植		38	
うち 肝細胞癌			805

日本肝移植研究会 肝移植症例登録報告(移植 Vol.43 No.1)

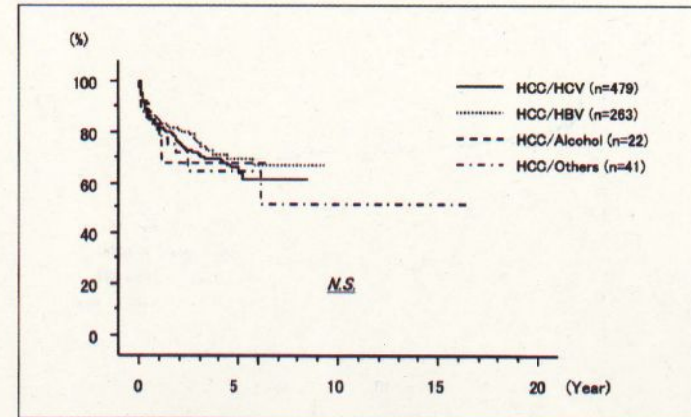
### 生体肝移植における腫瘍性疾患の累積生存率



	1年	2年	3年	4年	5年	10年
HCC	82.9	—	72.8	—	65.9	62.0

日本肝移植研究会 肝移植症例登録報告(移植 Vol.43 No.1)より抜粋

### 生体肝移植における肝細胞癌の累積生存率



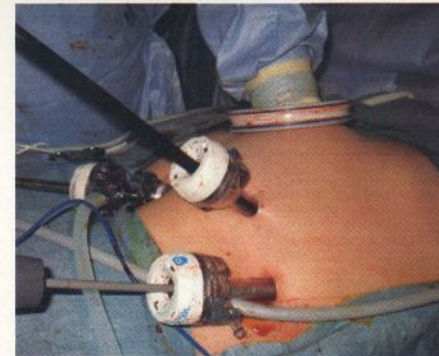
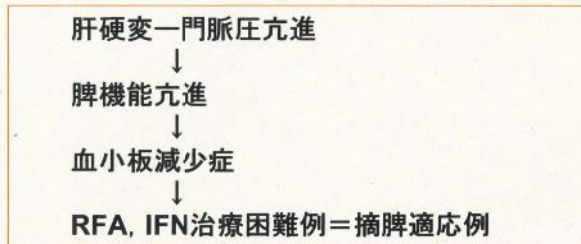
日本肝移植研究会 肝移植症例登録報告(移植 Vol.43 No.1)より抜粋



## 肝細胞癌の予防あるいは治療のための摘脾術

### HALS

(Hand-Assisted Laparoscopic Surgery) 37



### HALS (摘脾)



38  
53

## 脾機能亢進(汎血球減少)に対する脾摘出症例 39

年代	年齢・性	手術理由	併施手術	肝細胞癌	手技
2006	66F	RFAなど	肝左葉切除	あり	開腹
	70F	RFA		あり	開腹
2007	69F	RFA	肝部分切除	あり	開腹
	59F	INF, 化学療法		あり	開腹
2008	60M	INF治療		なし	HALS
2009	62M	INF治療		あり	HALS
	57F	INF治療		なし	HALS
	60F	INF治療		あり	HALS
	61M	INF治療		あり	HALS

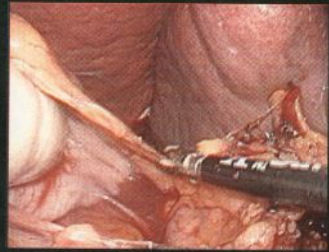
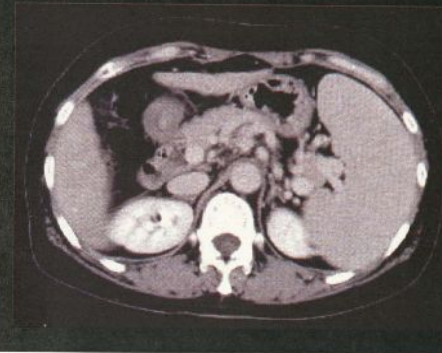
## 脾機能亢進(汎血球減少)に対する脾摘出症例 40

年齢・性	手技	術後日数	手術時間	出血量ml	脾重量g	術前PLT	術後PLT
66F	開腹	13	4h55m	370	—	8.1	20.5
70F	開腹	15	2h06m	145	—	4.1	17.4
69F	開腹	14	3h12m	470	454	4.6	23.3
59F	開腹	8(転科)	1h49m	210	—	5.4	11.6
60M	HALS	11	2h42m	140	310	6.0	12.8
62M	HALS	8	2h36m	305	282	3.7	10.6
57F	HALS	16 (SPV血栓)	2h19m	110	636	6.4	31.9
60F	HALS	9	2h54m	150	210	7.6	18.3
61M	HALS	9	1h55m	5	487	5.5	22.9



50歳台女性  
C型慢性肝炎  
IFN治療のため摘脾

ビデオ



④

## まとめ

- 肝細胞癌に対する外科治療は適応の明確化や周術期管理の向上によって治療成績が向上している。④
- 肝細胞癌に対して外科治療は中心的な治療法であるとともに、集学的治療法の1手段の役割を担っている。
- 肝細胞癌に対する治療は多様化しており、内科、外科、放射線科などの密接な協力によって今後治療成績の向上が期待される。

54