

## 第9章

# 治療後のサーベイランス・ 再発予防・再発治療

## ● はじめに

肝細胞癌の治療は非常に進歩したとはいえ、根治的に治療が行われた後であっても、再発率は依然高く、未解決の問題点である。一方、再発しても、初発と同様の治療法選択が可能であり、治療効果も一定以上期待できる点がほかの癌腫にはない特徴といえる。すなわち肝細胞癌の治療を考えるうえで、再発に対する治療戦略は初発同様に重要であり、この点は本ガイドライン発刊以降変わっていない。

初版（2005年版）および第2版（2009年版）は、再発治療に関するエビデンスが十分でなかったため、基本的に初発肝細胞癌を対象に策定されてきた。再発治療に関する clinical question（以下 CQ、初版では research question に相当）は、手術を扱う第3章における「再発肝細胞癌に対する有効な治療は？」のみで、これに対する推奨（第2版）は「再発肝細胞癌に対しては、初回肝細胞癌に対するのと同じ基準で治療方針を決定することが推奨される。すなわち肝切除が標準治療であり、特に肝機能良好例（非硬変肝症例または Child 分類の A 症例）における単発症例では再切除が推奨される」（推奨グレード B）となっていた。

しかし、再発に対する診療に関するエビデンスの蓄積を受け、初回根治治療後の対応についても、ガイドラインとしてまとめることになり、第3版（2013年版）ではこれらを一括して「第8章 治療後のサーベイランス、再発予防、再発治療」として扱われた。根治治療法として、肝切除、局所療法、肝移植を選び、それぞれ治療後のフォローアップ（再発を拾い上げるサーベイランス）、再発予防法、再発時の治療法選択の3つの命題をかかげた。すなわち、計9つのCQを新設し、いずれも2007年6月以前の論文まで対象を広げて検討した。検討の過程でいくつかの理由により、これら9つのCQは統廃合され、第3版では最終的に6つとなった。

今回、第4版（2017年版）ではこれら6つのCQにつき、第3版以降に新たなエビデンスが得られたか、検討を加えた。根治治療後のフォローアップ法については、強いエビデンスの追加はなく、第3版とほぼ同じ内容となった。根治治療後の再発予防については、殺細胞性抗腫瘍薬の意義がほぼ否定され、また Sorafenib as Adjuvant Treatment in the Prevention of Recurrence of Hepatocellular Carcinoma (STORM) 試験により分子標的治療薬の再発予防効果も否定されたことから、積極的な抗腫瘍治療は推奨されない。一方、第3版発刊時にはインターフェロンが主たる役割を担っていたウイルス肝炎の治療は、直接作用型抗ウイルス薬（DAA）の登場により、長足の進歩を遂げた。DAAによる肝炎コントロールにより、直接肝細胞癌の再発を抑えられるかどうかはまだ十分なエビデンスがないものの、少なくとも肝機能の維持・改善を介した間接的な予後改善効果が期待されている。肝移植後の再発予防に関しては、mTOR (mammalian target of rapamycin) 阻害薬による術後管理の有効性を示唆する報告が出たため、それを反映させた推奨となった。再発に対する治療選択については、第3版で切除と局所療法でCQを分けていたのを、結局は初回治療と同じ strategy で適応を検討するという点では同じということでCQを1つにまとめた。移植後再発については、第3版で切除可能であれば切除を、という推奨であったが、分子標的治

療薬を使用した報告が出たことを反映し、切除不能であれば、分子標的治療薬を考慮、という微修正となった。

本章で扱った5つのCQはいずれもまだエビデンスが十分とはいえない状況だが、第3版発刊時から比べると、少しずつながら考慮に値するデータが出始めている。今後のさらなるエビデンスの蓄積を待って、次回改訂につなげたい。

CQ  
51

## 肝切除後・穿刺局所療法後、どのようにフォローアップするか？

## 推奨

初発時の超高危険群に対するサーベイランスと同様に腫瘍マーカーと画像検査の併用によるフォローアップが推奨される。(強い推奨)

## ■ 背景

肝細胞癌は根治的治療を行っても高率に再発を認めることから、肝切除後・穿刺局所療法後のフォローアップおよび再発後の治療の選択が重要である。

## ■ サイエнтиフィックスステートメント

第3版のCQ52に基づいて本CQ51は作成された。今回の改訂に際し、第3版と同様の検索式を用いて、2012年1月1日から2016年6月30日に発表された論文について検索し、612篇が抽出された。そのなかから「エンドポイントを無再発生存率が全生存率に設定したコントロール群を伴うランダム化比較試験(RCT)あるいはnon-RCTを採用する」という方針の下に一次選択で33篇、二次選択で9篇の論文を新たに採用し、第3版の3篇と合わせて計12篇を採用した。初発時の肝細胞癌サーベイランスと異なり、肝切除後や穿刺局所療法後の再発を検知する高い感度、特異度を有する単独の検査方法やその間隔を比較検討したエビデンスレベルの高い論文は存在しなかった<sup>1-12)</sup>。

## ■ 解説

肝細胞癌発症の超高危険群であるC型肝硬変患者の発癌率が年率約8%<sup>1)</sup>であるのに対し、肝細胞癌の肝切除後の再発率は年率10%以上で5年後には70~80%に達する。また、穿刺局所療法後、超音波検査とdynamic CTを4カ月間隔で行った報告<sup>2)</sup>では、肝細胞癌累積再発率は1年18.6%、5年72.0%である。肝切除後ならびに穿刺局所療法後の再発の早期発見が予後を改善するというエビデンスは十分ではないが、肝切除あるいは穿刺局所療法の長期予後を報告した論文では、再発に対する再肝切除、繰り返す穿刺局所療法の施行が通常記載されていることを考慮すると、根治治療の機会をもたらす点では、治療後のサーベイランスは初発同様に重要であると考えられる。したがって、治療後には最低でも超高危険群に準じた厳密なサーベイランスが必要である。

本ガイドラインのサーベイランスアルゴリズムでは、肝細胞癌発症の超高危険群に対して3~6カ月間隔の超音波検査と腫瘍マーカー測定を軸に、dynamic CT/MRIを併用した定期的スクリーニングを推奨している。ラジオ波焼灼療法(RFA)3, 6, 12, 24カ月後に超音波検査を用いたフォローアップ法<sup>3)</sup>では、肝細胞癌再発の78%が検出可能であったとの報告がある。また、造影超音波検査はRFA後の肝内再発に対して造影CTに比べて正診率は劣るとの報告<sup>4)</sup>があるものの、造影超音波検査による

フォローアップはCT/MRIの施行回数を減らせる可能性があるとの報告<sup>5)</sup>がある。したがって、治療後のフォローアップ法の一案として3~4カ月毎の腫瘍マーカー測定、ならびに(造影)超音波検査のみならずdynamic CT, dynamic MRI (Gd-EOB-DTPA造影MRI含む)の併用による画像検査を提案する。初発時の肝細胞癌のstageや背景肝の線維化により術後再発率の上昇が予測されるが、検査コストや放射線被曝の観点から、これ以上の厳密なスクリーニングは非現実的と考える。肝外再発も早期発見により治療の選択肢を拡大し予後を改善する可能性を有するが、臨床症状を認めない場合、肝臓以外の再発に対しどのような画像検査を行うかの推奨はない。実際に、四肢の疼痛や神経症状などの臨床症状を認めた場合、また腫瘍マーカーが再上昇したにもかかわらず肝臓に再発を認めない場合は肝外転移を疑い、CT/MRIやFDG-PET、骨シンチグラフィなどを考慮する。なお、米国肝臓病学会(AASLD)、欧州肝臓学会(EASL)のガイドラインでも、局所療法後の再発に対するサーベイランス法に関する記載があるが、その根拠となる論文は示されていない。AASLDのガイドラインでは、3~4カ月間隔でのdynamic CTまたはMRIでのフォローアップが一案として提示され、2年無再発ならば検査間隔の延長も検討するとしている。またEASLでは、超音波検査を3~4カ月間隔で行う案が提案されている。長期フォローアップにおいて、肝切除治療後の5年目以降、6カ月毎にCTを行った患者は12カ月毎にCTを行った患者に比べ、再発時の腫瘍の大きさが有意に小さかった(1.1 cm vs. 3 cm,  $p=0.045$ )との報告<sup>6)</sup>もあり、最長6カ月までの検査間隔の延長も考慮に入れる。したがって、初発時の超高危険群に対するサーベイランスと同様に腫瘍マーカーと画像検査の併用のフォローアップ法が強く推奨される。

### ■ 参考文献

- 1) Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, et al. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of Hepatocarcinogenesis by Interferon Therapy. *Ann Intern Med* 1999; 131: 174-81. PMID: 10428733
- 2) Tateishi R, Shiina S, Yoshida H, et al. Prediction of recurrence of hepatocellular carcinoma after curative ablation using three tumor markers. *Hepatology* 2006; 44: 1518-27. PMID: 17133456
- 3) Eisele RM, Schumacher G, Lopez-Hänninen E, Neuhaus P. Role of B-mode ultrasound screening in detection of local tumor recurrence in the first year after radiofrequency ablation in the liver. *Cancer Detect Prev* 2007; 31: 316-22. PMID: 17935909
- 4) Zheng SG, Xu HX, Lu MD, et al. Role of contrast-enhanced ultrasound in follow-up assessment after ablation for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 855-65. PMID: 23430451
- 5) Catalano O, Izzo F, Vallone P, et al. Integrating contrast-enhanced sonography in the follow-up algorithm of hepatocellular carcinoma treated with radiofrequency ablation: single cancer center experience. *Acta Radiol* 2015; 56: 133-42. PMID: 24523360
- 6) Ahn SH, Kim SH, Choi GH, Choi JS, Kim KS. The optimal follow-up period in patients with above 5-year disease-free survival after curative liver resection for hepatocellular carcinoma. *J Korean Surg Soc* 2013; 85: 269-74. PMID: 24368984
- 7) Zhang XF, Yin ZF, Wang K, Zhang ZQ, Qian HH, Shi LH. Changes of serum alpha-fetoprotein and alpha-fetoprotein-L3 after hepatectomy for hepatocellular carcinoma: prognostic significance. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2012; 11: 618-23. PMID: 23232633

- 8) Wang XY, Chen D, Zhang XS, Chen ZF, Hu AB. Value of  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT in the detection of recurrent hepatocellular carcinoma after hepatectomy or radiofrequency ablation: a comparative study with contrast-enhanced ultrasound. *J Dig Dis* 2013; 14: 433-8. PMID: 23615075
- 9) Liu D, Fong DY, Chan AC, Poon RT, Khong PL. Hepatocellular carcinoma: surveillance CT schedule after hepatectomy based on risk stratification. *Radiology* 2015; 274: 133-40. PMID: 25162308
- 10) Boas FE, Do B, Louie JD, et al. Optimal imaging surveillance schedules after liver-directed therapy for hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2015; 26: 69-73. PMID: 25446423
- 11) Kim YI, Kim HS, Park JW. Higher Ratio of Serum Alpha-Fetoprotein Could Predict Outcomes in Patients with Hepatitis B Virus-Associated Hepatocellular Carcinoma and Normal Alanine Aminotransferase. *PLoS One* 2016; 11: e0157299. PMID: 27304617
- 12) Tamura Y, Suda T, Arai S, et al. Value of highly sensitive fucosylated fraction of alpha-fetoprotein for prediction of hepatocellular carcinoma recurrence after curative treatment. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 2406-12. PMID: 23595518

CQ  
52

## 肝切除後・穿刺局所療法後の有効な再発予防法は何か？

## 推奨

ウイルス肝炎に起因する肝細胞癌において、肝切除後や穿刺局所療法後の抗ウイルス療法は、再発抑制や生存率の向上に寄与する可能性がある。(弱い推奨)

## ■ 背景

肝細胞癌は、局所根治的に治療が行われても高率に再発を来す。再発を抑制することによって生存率の改善が期待される。有効な再発予防策について検討した。

## ■ サイエнтиフィックスステートメント

本CQは第3版のCQ29とCQ53を統合して作成された。新たに設定した検索式を用いて、2012年1月1日から2016年6月30日に発表された論文について検索し、949篇が抽出された。そのなかから「RCTあるいはメタアナリシスを採用する」という方針の下に一次選択で29篇、二次選択で12篇の論文を新たに採用した。前版の34篇から残した26篇と合わせて計38篇を採用した。

根治肝切除後の術後補助化学療法(殺細胞性)については、いくつかのRCTが報告され、1篇のみ無再発生存改善効果を示しているが<sup>1)</sup>、その他は否定的な評価であり、逆に肝機能を悪化させて予後不良になるとの報告もある<sup>2-4)</sup>。同じく肝切除に限定した術後補助療法として、経肝動脈の治療〔肝動注化学療法や肝動脈化学塞栓療法(TACE)など〕を評価するRCTがみられるが、無再発生存では有意差を認めるものの累積生存では差がなかったとする報告が多い<sup>3,5,6)</sup>。補助的な経肝動脈の治療のメタアナリシスが行われ累積生存率改善効果も報告しているが、投与薬剤や方法がすべて異なっており慎重な評価が必要である<sup>7)</sup>。特殊な例では、門脈腫瘍栓合併例では術後の経門脈的治療やTACEが有効であったとする報告が認められる<sup>8)</sup>。<sup>131</sup>I-リピオドールの肝動脈内投与については短期予後の改善が報告されたが<sup>9)</sup>、続報で長期予後に対する効果は否定された<sup>10)</sup>。

インターフェロン療法( $\alpha$ もしくは $\beta$ )は、B型肝炎ウイルス(HBV)陽性やC型肝炎ウイルス(HCV)陽性肝細胞癌の肝切除や穿刺局所療法後の補助療法として、再発抑制や生存率の改善がいくつかのRCTによって示されてきた<sup>11-14)</sup>。一方、生存率の改善や再発抑制効果が一定のサブグループのみにとどまったとの報告もある<sup>15,16)</sup>。少数例のRCTの結果を統合するメタアナリシスの結果が3篇報告されており<sup>17-19)</sup>、いずれもインターフェロン $\alpha$ の有効性を支持している。その他、HBV陽性肝患者でのアデフォビル投与についてのRCTが報告され、R0切除を行った200例を2群に割付けた結果、アデフォビル投与が無再発生存(ハザード比:0.651)、累積生存(ハザード比:0.420)低下に寄与した<sup>20)</sup>。

分子標的治療の補助療法への応用が期待されるなか、世界202施設、1,114人の患者



を対象に肝細胞癌に対する肝切除あるいは穿刺局所療法後のソラフェニブ内服の再発抑制効果を検討した大規模 RCT (STORM 試験) の結果が 2015 年に報告されたが、主要評価項目である無再発生存期間中央値が 33.3 カ月 vs. 33.7 カ月で効果は示されず、累積生存でも有意差はなかった<sup>21)</sup>。

根治治療後再発予防としての養子免疫療法<sup>22)</sup>により再発が抑制されたとの報告があるが、生存率を有意に改善するまでには至っていない。また、acyclic retinoid により無再発生存も累積生存も改善したとの 1996 年の報告<sup>23)</sup>を受けて 401 人の患者を peretinoin 300 mg/日投与群、600 mg/日投与群、プラセボ群の 3 群に分けた RCT が報告され、peretinoin 600 mg 群とプラセボ群との間に無再発生存で有意差を認めた<sup>24)</sup>。治療後補助療法としてのビタミン K については 4 篇の RCT があるが、有効性は否定的である<sup>25-27)</sup>。ビタミンアナログ製剤として、acyclic retinoid とビタミン K を統合解析したメタアナリシスが 1 篇あるが、前者で有効、後者で無効という結果であった<sup>28)</sup>。分岐鎖アミノ酸単独の長期投与の生存率の改善効果は明らかではない<sup>29)</sup>。分岐鎖アミノ酸 + ACE (angiotensin converting enzyme) 阻害薬併用療法による再発抑制効果を示す 1 篇の RCT が報告されたが、治療群の患者数が少数であった<sup>30)</sup>。最近、COX2 (cyclooxygenase 2) 阻害薬であるメロキシカム内服による再発抑制効果が 1 篇の RCT で示されたが累積生存率は不変であった<sup>31)</sup>。この他、<sup>125</sup>I 密封小線源療法を 3 cm 以下の小肝細胞癌の治療後に用いることで無再発生存も生存も改善することを示した 2 篇の RCT が報告された<sup>32,33)</sup>。さらに術後補助療法としての漢方薬 (Cinobufacini + Jiedu 顆粒)<sup>34)</sup>、サイトカイン誘導キラー細胞<sup>35)</sup>、<sup>131</sup>I 標識 metuximab<sup>36)</sup> の使用が無再発生存、生存ともに改善することを示す RCT が各々 1 篇ずつ報告されたが単報である。術後治療ではないが、肝切除術前 TACE<sup>37)</sup> と肝切除に伴うリンパ節郭清<sup>38)</sup> の予後改善効果を検討する RCT が各々 1 篇ずつ報告され、いずれも無再発生存・生存ともに改善効果を認めなかった。

## ■ 解 説

肝細胞癌に対し切除あるいは穿刺局所療法が根治的に行えた場合でも再発率は極めて高く、再発予防が長期生存には重要である。以前より、B 型や C 型肝炎ウイルス関連の肝細胞癌では抗ウイルス療法が試されてきた。術後インターフェロン療法は、HBV 陽性肝細胞癌、HCV 陽性肝細胞癌においていくつかの RCT で肯定、否定さまざまな結果が報告されてきたが、3 篇のメタアナリシスすべてで肝切除後あるいは穿刺局所療法後のインターフェロン治療が無再発生存あるいは累積生存の延長に寄与することが示されており、重要視せざるを得ない。ただし、これらメタアナリシスでも RCT だけでなく前向きコホート研究の結果が含まれているものがあり<sup>18,19)</sup>、第 3 版でも推奨グレード C1 となっていることを踏襲し、弱い推奨とした。第 3 版ではインターフェロン PEG 製剤やインターフェロン長期少量投与法に関する RCT の結果を期待する旨を記したが、その後 DAA が登場したためか、今回の検索では新たな RCT は見当たらなかった。

肝切除に限った (穿刺局所療法を含まない) 文献検索を行うと、エビデンスのほと



んどない術前補助療法に比較して術後補助療法については、TACEなどの経肝動脈的治療を含めて複数のRCTが報告されているが、投与経路・方法にかかわらず標準的なプロトコールは確立しておらず、有効とするプロトコールのさらなる検証が必要である。

これまでHBV陽性肝細胞癌患者での治療後補助としての核酸アナログ投与を検証するRCTがないなか、初めてアデフォビルの有用性が示されたが、いまだ単報であり続報が待たれる。この他にも、ビタミンK、養子免疫療法、acyclic retinoid、COX2阻害薬、分岐鎖アミノ酸、<sup>125</sup>I密封小線源療法などについてRCTが見られたが、結果が否定的であったり単報であったりしたために推奨文には反映しなかった。

### ■ 参考文献

- 1) Xia Y, Qiu Y, Li J, et al. Adjuvant therapy with capecitabine postpones recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection: a randomized controlled trial. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 3137-44. PMID: 20602260
- 2) Ono T, Yamanoi A, Nazmy El Assal O, Kohno H, Nagasue N. Adjuvant chemotherapy after resection of hepatocellular carcinoma causes deterioration of long-term prognosis in cirrhotic patients: metaanalysis of three randomized controlled trials. *Cancer* 2001; 91: 2378-85. PMID: 11413528
- 3) Lai EC, Lo CM, Fan ST, Liu CL, Wong J. Postoperative adjuvant chemotherapy after curative resection of hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Arch Surg* 1998; 133: 183-8. PMID: 9484732
- 4) Hasegawa K, Takayama T, Ijichi M, et al. Uracil-tegafur as an adjuvant for hepatocellular carcinoma: a randomized trial. *Hepatology* 2006; 44: 891-5. PMID: 17006925
- 5) Izumi R, Shimizu K, Iyobe T, et al. Postoperative adjuvant hepatic arterial infusion of Lipiodol containing anticancer drugs in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1994; 20: 295-301. PMID: 8045490
- 6) Kohno H, Nagasue N, Hayashi T, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy after radical hepatic resection for hepatocellular carcinoma (HCC). *Hepatogastroenterology* 1996; 43: 1405-9. PMID: 8975939
- 7) Mathurin P, Raynard B, Dharancy S, et al. Meta-analysis: evaluation of adjuvant therapy after curative liver resection for hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1247-61. PMID: 12755838
- 8) Peng BG, He Q, Li JP, Zhou F. Adjuvant transcatheter arterial chemoembolization improves efficacy of hepatectomy for patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus. *Am J Surg* 2009; 198: 313-8. PMID: 19285298
- 9) Lau WY, Leung TW, Ho SK, et al. Adjuvant intra-arterial iodine-131-labelled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 797-801. PMID: 10459961
- 10) Lau WY, Lai EC, Leung TW, Yu SC. Adjuvant intra-arterial iodine-131-labeled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial-update on 5-year and 10-year survival. *Ann Surg* 2008; 247: 43-8. PMID: 18156922
- 11) Sun HC, Tang ZY, Wang L, et al. Postoperative interferon alpha treatment postponed recurrence and improved overall survival in patients after curative resection of HBV-related hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006; 132: 458-65. PMID: 16557381
- 12) Kubo S, Nishiguchi S, Hirohashi K, Tanaka H, Shuto T, Kinoshita H. Randomized clinical trial of long-term outcome after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma by postoperative interferon therapy. *Br J Surg* 2002; 89: 418-22. PMID: 11952580

- 13) Lin SM, Lin CJ, Hsu CW, et al. Prospective randomized controlled study of interferon-alpha in preventing hepatocellular carcinoma recurrence after medical ablation therapy for primary tumors. *Cancer* 2004; 100: 376-82. PMID: 14716774
- 14) Chen LT, Chen MF, Li LA, et al. Long-term results of a randomized, observation-controlled, phase III trial of adjuvant interferon Alfa-2b in hepatocellular carcinoma after curative resection. *Ann Surg* 2012; 255: 8-17. PMID: 22104564
- 15) Lo CM, Liu CL, Chan SC, et al. A randomized, controlled trial of postoperative adjuvant interferon therapy after resection of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2007; 245: 831-42. PMID: 17522506
- 16) Mazzaferro V, Romito R, Schiavo M, et al. Prevention of hepatocellular carcinoma recurrence with alpha-interferon after liver resection in HCV cirrhosis. *Hepatology* 2006; 44: 1543-54. PMID: 17133492
- 17) Zhang CH, Xu GL, Jia WD, Ge YS. Effects of interferon alpha treatment on recurrence and survival after complete resection or ablation of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cancer* 2009; 124: 2982-8. PMID: 19296539
- 18) Singal AK, Freeman DH Jr, Anand BS. Meta-analysis: interferon improves outcomes following ablation or resection of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 851-8. PMID: 20659285
- 19) Shen YC, Hsu C, Chen LT, Cheng CC, Hu FC, Cheng AL. Adjuvant interferon therapy after curative therapy for hepatocellular carcinoma (HCC): a meta-regression approach. *J Hepatol* 2010; 52: 889-94. PMID: 20395009
- 20) Huang G, Lau WY, Wang ZG, et al. Antiviral therapy improves postoperative survival in patients with hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Ann Surg* 2015; 261: 56-66. PMID: 25072444
- 21) Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1344-54. PMID: 26361969
- 22) Takayama T, Sekine T, Makuuchi M, et al. Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: a randomised trial. *Lancet*. 2000; 356: 802-7. PMID: 11022927.
- 23) Muto Y, Moriwaki H, Ninomiya M, et al. Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, polyprenoic acid, in patients with hepatocellular carcinoma. Hepatoma Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 1561-7. PMID: 8628336
- 24) Okita K, Izumi N, Matsui O, et al. Peretinoin after curative therapy of hepatitis C-related hepatocellular carcinoma: a randomized double-blind placebo-controlled study. *J Gastroenterol* 2015; 50: 191-202. PMID: 24728665
- 25) Hotta N, Ayada M, Sato K, et al. Effect of vitamin K2 on the recurrence in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 2073-7. PMID: 18251162
- 26) Kakizaki S, Sohara N, Sato K, et al. Preventive effects of vitamin K on recurrent disease in patients with hepatocellular carcinoma arising from hepatitis C viral infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 518-22. PMID: 17376044
- 27) Yoshida H, Shiratori Y, Kudo M, et al. Effect of vitamin K2 on the recurrence of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2011; 54: 532-40. PMID: 21574174
- 28) Chu KJ, Lai EC, Yao XP, et al. Vitamin analogues in chemoprevention of hepatocellular carcinoma after resection or ablation—a systematic review and meta-analysis. *Asian J Surg* 2010; 33: 120-6. PMID: 21163409
- 29) The San-in Group of Liver Surgery. Long-term oral administration of branched chain amino acids after curative resection of hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *Br J Surg* 1997; 84: 1525-31. PMID: 9393270
- 30) Yoshiji H, Noguchi R, Ikenaka Y, et al. Combination of branched-chain amino acids and angiotensin-converting enzyme inhibitor suppresses the cumulative recurrence of hepatocellular carcinoma.

- noma: a randomized control trial. *Oncol Rep* 2011; 26: 1547–53. PMID: 21874260
- 31) Takami Y, Eguchi S, Tateishi M, et al. A randomised controlled trial of meloxicam, a Cox-2 inhibitor, to prevent hepatocellular carcinoma recurrence after initial curative treatment. *Hepatol Int* 2016; 10: 799–806. PMID: 26846471
  - 32) Chen K, Xia Y, Wang H, Xiao F, Xiang G, Shen F. Adjuvant iodine-125 brachytherapy for hepatocellular carcinoma after complete hepatectomy: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2013; 8: e57397. PMID: 23468980
  - 33) Chen K, Chen G, Wang H, et al. Increased survival in hepatocellular carcinoma with iodine-125 implantation plus radiofrequency ablation: a prospective randomized controlled trial. *J Hepatol* 2014; 61: 1304–11. PMID: 25064436
  - 34) Zhai XF, Chen Z, Li B, et al. Traditional herbal medicine in preventing recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma: a multicenter randomized controlled trial. *J Integr Med* 2013; 11: 90–100. PMID: 23506690
  - 35) Lee JH, Lee JH, Lim YS, et al. Adjuvant immunotherapy with autologous cytokine-induced killer cells for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2015; 148: 1383–91 e6. PMID: 25747273
  - 36) Bian H, Zheng JS, Nan G, et al. Randomized trial of [<sup>131</sup>I] metuximab in treatment of hepatocellular carcinoma after percutaneous radiofrequency ablation. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106. pii: dju239. PMID: 25210200
  - 37) Kaibori M, Tanigawa N, Kariya S, et al. A prospective randomized controlled trial of preoperative whole-liver chemolipiodolization for hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 1404–12. PMID: 22271410
  - 38) Wu X, Li B, Qiu J, et al. Hepatectomy Versus Hepatectomy With Lymphadenectomy in Hepatocellular Carcinoma: A Prospective, Randomized Controlled Clinical Trial. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49: 520–8. PMID: 25564411

CQ  
53

## 肝移植後の有効な再発予防法は何か？

## 推奨

肝移植後の mTOR 阻害薬による管理は肝細胞癌の再発を抑制する可能性がある。

(弱い推奨)

## ■ 背景

肝臓診療ガイドライン第3版のCQ54と同様のCQである。肝細胞癌合併肝硬変肝不全に対する肝移植後の問題点の一つは肝細胞癌の再発である。肝移植後の免疫抑制は拒絶反応の予防のため必須であるが、同時に腫瘍の進展に寄与する可能性がある。以下のステートメントは肝移植後の免疫抑制剤の管理の違いによって再発が予防されるか、という観点で論じた。

## ■ サイエンティフィックステートメント

今回の改訂に際し、第3版と同様の検索式を用いて、2012年1月1日から2016年6月30日までの間に発表された論文について検索し、116篇が抽出された。そのなかから21篇の論文が一次選択され、そこから2篇のRCT、2篇のメタアナリシス、4篇の後ろ向きコホートの計8篇の論文を採択した。また、第3版で選択されていた8篇の論文のうち、6篇はそのまま採用とし2篇を不採用とした。

近年、免疫抑制と抗腫瘍効果を併せ持つ mTOR (mammalian target of rapamycin) 阻害薬による肝細胞癌に対する肝移植後の管理について報告が蓄積されている。Geisslerらは mTOR 阻害薬であるシロリムス (SRL) の使用について多施設共同ランダム化比較試験を行った<sup>1)</sup>。肝移植525例についてSRL使用群261例、未使用群264例の移植後3年無再発生存率はそれぞれ80.6%、72.3%、5年生存率はそれぞれ79.4%、70.3%と有意差を認めた。ただし全期間での無再発生存率、全生存率には差を認めなかった。ミラノ基準外の症例では1年生存率のみ97.2%、90.0%と有意差を認めた。Tosoらは脳死肝移植70例に対しSRLを使用し、ミラノ基準内の34例と基準外の36例で4年無再発生存率がそれぞれ73%、75%と差がないことを示し、また、副作用の観点からもSRLは肝移植において有用である可能性を報告した<sup>2)</sup>。VivarelliらのSRLの使用の有無によるそれぞれ31例のmatched cohort studyでは、SRL使用群の3年無再発生存率86%に対し、SRL未使用群では56%であり、再発率の低下にSRLの使用が有意に寄与する可能性を示した<sup>3)</sup>。米国の大規模なデータベースを用いた肝細胞癌に対する肝移植単独症例2,491例を含む解析では、SRLを使用した109例の5年生存率83.1%に対し、使用していない2,382例の5年生存率は68.7%であり、多変量解析では抗CD25モノクローナル抗体を用いた抗体導入療法とともに再発抑制に対し好ましい影響をもつ独立した因子であることが示されている<sup>4)</sup>。Álamoらは mTOR 阻害薬を使用した16例はカルシニューリン阻害薬 (CNI) を使用した89例に比べて有意

に再発率が低く (6.2% vs. 19.1%), 拒絶反応もなく, 重篤な有害事象, 死亡もなかったとしている<sup>5)</sup>。また, 上記を含むメタアナリシスでは, SRL 使用例は非使用例に比べ1年 [オッズ比: 4.53, 95%信頼区間 (CI): 2.31~8.89], 3年 (オッズ比: 1.97, 95%CI 1.29~3.00), 5年 (オッズ比: 2.47, 95%CI: 1.72~3.55) の生存率が改善され, さらに SRL 使用例は非使用例に比べ再発率が減じられる (オッズ比: 0.42, 95%CI: 0.21~0.83) としている。また, SRL 使用の有無による急性細胞性拒絶や肝動脈血栓症などの移植後合併症の差はないとしている<sup>6)</sup>。同様のメタアナリシスでも SRL 使用例は CNI 使用例に比べ再発率 (オッズ比: 0.30, 95%CI: 0.16~0.55), 再発関連死亡 (オッズ比: 0.29, 95%CI: 0.12~0.70), 全死亡 (オッズ比: 0.35, 95%CI: 0.20~0.61) は有意に低かった<sup>7)</sup>。

CNI については以前から使用量と再発の関連について報告がある。Vivarelli らはシクロスポリン A (CyA) を基にした免疫抑制を行った脳死肝移植 70 例 (7 例で再発) について後ろ向きに検討を加え, ミラノ基準内外, 病理学的脈管侵襲の有無, 肝細胞癌の組織学的分化度などの因子を含めて検討を行ったところ, 多変量解析で CyA に対する曝露が高い場合, 再発の可能性が上昇すると報告した。曝露量は, 測定ポイントにおける CyA の血中濃度と結果時間から台形公式 (trapezoidal rule) により, 血中濃度の時間曲線下面積 (area under the blood concentration time curve; AUC) を求め, 経過観察時間で除したものと本報告中では定義されている<sup>8)</sup>。同グループは, CyA (79 例) とタクロリムス (Tac) (60 例) を合わせた後報にて, CyA 220 ng/mL そして Tac 10 ng/mL を閾値とした同様の解析を行い, CNI に対する過度の曝露が再発率と関連があるとしている<sup>9)</sup>。血中濃度の測定方法は統一され, 諸因子を含めた多変量解析がなされているものの他病死は除外されており, 拒絶反応に関する詳述はない。Rodríguez-Perálvarez らはミラノ基準内における 5 年再発率は CNI 高用量曝露 (Tac 平均トラフ > 10 ng/mL もしくは CyA 平均トラフ > 300 ng/mL) 36 例は 22.0% であり, 低用量曝露 106 例の 7.0% と比べ有意に高率であったと報告している<sup>10)</sup>。

## ■ 解説

第3版では, CNI に対する過度の曝露が肝移植後の再発と関連するという結果を基に推奨文が作成された。今回 mTOR 阻害薬の有無による RCT が報告され SRL の有用性が示されたので推奨文を変更した。

免疫抑制剤は移植後の拒絶反応を抑制するために必須である。免疫抑制剤の種類の選択, 維持レベルの血中濃度の調整は病態に応じて行われている。また, 終生におよぶ免疫抑制による感染症のリスクや, 腎機能障害などの副作用の蓄積を極力避けるため, 過度の投与は回避するのが通常である。しかし再発を抑制する意図で過度に低用量での投与を試み, 拒絶反応により移植片を失ってしまった場合は元も子もないため, 濃度の調節のみに再発抑制効果を期待する戦略は好ましいとはいえない。mTOR 阻害薬は免疫抑制, 抗癌作用の両者を併せ持つため肝細胞癌に対する肝移植後の管理としてはより可能性のある薬剤である。Cytotoxic agent を用いた肝細胞癌に対する肝移植後の術後補助療法の RCT, システマティックレビューでその有用性も報告されていた

が、本邦では肝細胞癌に対する術後補助療法のエビデンスもなく今回の推奨文には反映しなかった<sup>11,12)</sup>。また、HCV 関連肝細胞癌に対する肝移植後のインターフェロン治療<sup>13)</sup>、周術期のプロスタグランディン E1 使用<sup>14)</sup>についても報告があったがいずれも後ろ向きの検討であり単一施設からの報告であったため推奨文には反映しなかった。今回、有用性が示された mTOR 阻害薬であるが、本邦では保険適用がなく使用経験が限られるため、その点を考慮し「弱い推奨」とした。

#### ■ 参考文献

- 1) Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zülke C, et al. Sirolimus Use in Liver Transplant Recipients With Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase 3 Trial. *Transplantation* 2016; 100: 116-25. PMID: 26555945
- 2) Toso C, Meeberg GA, Bigam DL, et al. De novo sirolimus-based immunosuppression after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: long-term outcomes and side effects. *Transplantation* 2007; 83: 1162-8. PMID: 17496530
- 3) Vivarelli M, Dazzi A, Zanello M, et al. Effect of different immunosuppressive schedules on recurrence-free survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transplantation* 2010; 89: 227-31. PMID: 20098287
- 4) Toso C, Merani S, Bigam DL, Shapiro AM, Kneteman NM. Sirolimus-based immunosuppression is associated with increased survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010; 51: 1237-43. PMID: 20187107
- 5) Álamo JM, Bernal C, Marín LM, et al. Antitumor efficacy of mammalian target of rapamycin inhibitor therapy in liver transplant recipients with oncological disease: a case-control study. *Transplant Proc* 2012; 44: 2089-92. PMID: 22974919
- 6) Liang W, Wang D, Ling X, et al. Sirolimus-based immunosuppression in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Liver Transpl* 2012; 18: 62-9. PMID: 21964956
- 7) Menon KV, Hakeem AR, Heaton ND. Meta-analysis: recurrence and survival following the use of sirolimus in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 411-9. PMID: 23278125
- 8) Vivarelli M, Cucchetti A, Piscaglia F, et al. Analysis of risk factors for tumor recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: key role of immunosuppression. *Liver Transpl* 2005; 11: 497-503. PMID: 15838913
- 9) Vivarelli M, Cucchetti A, La Barba G, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma under calcineurin inhibitors: reassessment of risk factors for tumor recurrence. *Ann Surg* 2008; 248: 857-62. PMID: 18948815
- 10) Rodríguez-Perálvarez M, Tsochatzis E, Naveas MC, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors early after liver transplantation prevents recurrence of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2013; 59: 1193-9. PMID: 23867318
- 11) Zhang Q, Chen H, Li Q, et al. Combination adjuvant chemotherapy with oxaliplatin, 5-fluorouracil and leucovorin after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a preliminary open-label study. *Invest New Drugs* 2011; 29: 1360-9. PMID: 21809025
- 12) Lin HS, Wan RH, Gao LH, Li JF, Shan RF, Shi J. Adjuvant chemotherapy after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a systematic review and a meta-analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2015; 14: 236-45. PMID: 26063023
- 13) Kohli V, Singhal A, Elliott L, Jalil S. Antiviral therapy for recurrent hepatitis C reduces recurrence of hepatocellular carcinoma following liver transplantation. *Transpl Int* 2012; 25: 192-200. PMID: 22151471
- 14) Kornberg A, Witt U, Kornberg J, Friess H, Thrum K. Treating ischaemia-reperfusion injury with prostaglandin E1 reduces the risk of early hepatocellular carcinoma recurrence following liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 1101-10. PMID: 26282466



CQ  
54

## 肝切除後・穿刺局所療法後の再発に対する有効な治療法は何か？

## 推奨

肝切除後・穿刺局所療法後の再発に対しては、初回治療時と同じ治療アルゴリズムの適応である。(強い推奨)

## ■ 背景

肝細胞癌に対する肝切除後の治療成績について、1980年代に比べ1990年代の累積生存率は著明な改善を認めるものの、切除後の無再発生存率には差はないことから、初回治療後の再発治療の進歩が長期予後の改善に寄与するとされる<sup>1)</sup>。

## ■ サイエнтиフィックスステートメント

第3版のCQ55およびCQ56を統合して本CQ54は作成された。今回の改訂に際し、第3版と同様の検索式を用いて、2012年1月1日から2016年6月30日に発表された論文について検索し、148篇が抽出された。そのなかから「エンドポイントを無再発生存率か全生存率に設定したコントロール群を伴うRCTあるいはnon-RCTを採用する」という方針の下に一次選択で32篇、二次選択で13篇の論文を新たに採用し、第3版の11篇と合わせて計24篇を採用した。また、第3版で引用された再発肝細胞癌に対する穿刺局所療法に関する論文(1篇)と切除不能の初発肝細胞癌に対するTACEに関する論文(1篇)は、対象がワンアームであることから今回は除外した。肝細胞癌に対する肝切除後の治療成績について初回治療後の再発治療の進歩が長期予後の改善に寄与することを報告した論文を1篇追加した<sup>1)</sup>。肝外病変に対する治療に関しては新たな予後予測因子について言及されていることから2016年9月に発表された文献を1篇追加した<sup>2)</sup>。

肝切除後の再発肝細胞癌(肝単独再発)に対する再切除例と非切除治療例の成績の比較では、切除群が予後良好と報告されている<sup>3,4)</sup>。ただし、再発例のうち実際に切除の適応となった症例は11~30%程度にとどまる。再肝切除後の予後因子としては初回肝切除時と同様に、脈管侵襲、残肝機能、腫瘍数が挙げられているが<sup>5-7)</sup>、さらに再発までの期間が短いと予後不良であると一貫して報告されている<sup>3,4,6,7)</sup>。

肝切除後の再発肝細胞癌に対する治療法と予後との関係を報告した論文は2篇みられ、2篇とも再発に対する治療法自体が予後規定因子であると報告している<sup>8,9)</sup>。

Kishiらは、肝切除後の再発肝細胞癌に対して肝切除とTACE、経皮的エタノール注入(PEI)/RFAとその他の治療を受けた患者を比較し、肝切除とTACE、PEI/RFAを受けた患者はその他の治療を受けた患者に比べ予後が良く、特に小型腫瘍、再発までの期間が長い、肝外転移なしの再発症例において、治療の意義ありと報告した<sup>10)</sup>。肝切除後の再発肝細胞癌に対して肝切除と穿刺局所療法を比較した論文では、同等の成績であるとの報告がある<sup>11,12)</sup>。一方、肝切除、穿刺局所療法、TACEを比較した論



文では肝切除および穿刺局所療法は同等の成績で TACE はそれらより劣る<sup>13)</sup>との報告や、肝切除と TACE を比較したメタアナリシスでは肝切除は TACE より予後が良い<sup>14)</sup>との報告がある。また、術後早期の再発であれば TACE は肝切除や穿刺局所療法と同等の成績であるとの報告<sup>15)</sup>もある。切除後の再発肝細胞癌に対する肝移植の是非については、初回治療時に切除と移植のいずれの治療を選択すべきであるかという問題に帰着するので他項に譲る。しかし、肝切除後の再発肝細胞癌に対して肝切除、肝移植、RFA、TACE、化学療法を比較した結果、肝切除と肝移植は同等の成績であったと報告されている<sup>16)</sup>。

穿刺局所療法後の再発肝細胞癌に関して Rossi らが、肝細胞癌に RFA を繰り返した 696 例について検討したところ、初回治療の 3 年および 5 年再発率は 70.8%、81.7% (年率について、局所再発 6.2%、他部位再発 35%) であった。3 年および 5 年の全生存率と無病生存率は、それぞれ 67.0%、40.1% および 68.0%、38.0% であった<sup>17)</sup>。Portolani らが、Group 1: 穿刺局所療法 (PEI: 24 例, RFA: 12 例) 後再発に肝切除 (36 例), Group 2: 肝切除後再発で再切除 (26 例), Group 3: 肝切除後再発で穿刺局所療法 (31 例) について検討したところ、1, 3, 5 年生存率についてグループ間で有意差はなかった (Group 1: 92%, 73%, 43%, Group 2: 95%, 73%, 31%, Group 3: 96%, 78%, 41%)<sup>18)</sup>。Okuwaki らによると、肝細胞癌に RFA を行った 115 例の他部位再発は 59 例 (51.3%) に認め、他部位再発後における 1, 3, 5 年生存率はそれぞれ 92.7%、55.4%、43.7% であった。また、他部位再発に対して RFA を行った群では TACE を行った群に比べて有意に生存率が高かった (3 年生存率: 77.2% vs. 28.5%)<sup>19)</sup>。

Imai らは、RFA 後の再発肝細胞癌に対して肝切除と RFA を比較したところ、無病生存率、累積生存率ともに有意な差を認めず、局所再発に対して一部の症例では切除が推奨されるが、RFA も許容範囲内の長期予後であった<sup>20)</sup>。Xie らは、RFA 後の再発肝細胞癌に対して外科的切除 (移植を含む) と RFA を比較したところ、無病生存率、累積生存率ともに有意な差を認めず、RFA 後局所再発に対しては RFA が第一選択で適応外であれば切除を検討すべきと結論づけている<sup>21)</sup>。

肝細胞癌に対して肝切除もしくは RFA 後の肝内再発をまとめて報告した論文は 2 篇みられた。Eisele らは、肝内再発に対して RFA と再肝切除を行った 2 群を比較し、予後に差はないと報告した<sup>22)</sup>。Chan らは、肝移植、肝切除、RFA を行った 3 群を比較し、移植または肝切除が予後良好で肝切除が不可能であれば肝移植が有用であると報告した<sup>23)</sup>。

## ■ 解 説

肝細胞癌に対する肝切除後、おおよそ 2 年で 50%、5 年で 80% の症例に再発を認めるとされている。肝細胞癌に対する肝切除後再発の特徴は肝内再発の頻度が高いことであり、初回再発の 90% 以上が肝内再発で、またそのほとんどが肝単独再発であるとされる。肝切除後の肝再発については、転移によるものに加え、切除後の残存肝からの新しい肝細胞癌の発生 (異時多中心性再発) が寄与するとされている。異時多中心性再発に対する治療方針は、理論的には初発時のそれと同じになる (背景肝の発癌リ

スクの経時的な変化がないと仮定した場合)。しかし、日常の臨床病理学的な検討からは、これらと肝内転移による再発の鑑別は困難であるため、初発の肝細胞癌に対する治療方針とどのように異なる態度をとるべきかが問題となる。

肝単独再発に対して治療群と未治療群、あるいは肝切除と他の治療を比較した検討は後ろ向きのコホート研究にとどまり、したがって各治療の適応症例の選択というバイアスがかかっている。これらの背景因子を考慮して多変量解析を行った報告はいくつかあり、いずれも再切除が非切除に対する独立した予後良好因子であったとしている<sup>3,4)</sup>が、publication biasの可能性については考慮が必要である。再発肝細胞癌に対する再肝切除症例の予後因子の検討については、40~80例程度の報告（後ろ向きのコホート研究、または治療前後の比較のみ）がある。これらの報告では、再肝切除後の生存予後は、同じ施設の初発肝細胞癌に対する切除後のそれとほぼ同等である。初回切除から再肝切除までの期間がこれらの比較では無視されていることを考慮すると、再肝切除後の良好な結果は再切除症例の選択バイアスを反映したものと考えられる。おそらく、初発時と同様の適応基準により症例選択をすることにより、事実上、異時多中心性発生による再発症例に対して選択的に切除を施行していると考えられる。切除後の予後因子としては、初回切除時と同様に脈管侵襲の有無が共通して挙げられており、また初回切除から再発までの期間（1年未満と以上で区分）が予後因子となっているとする報告が多いのも、前述の推測の傍証と考えられる。以上より、再発肝細胞癌に対する治療方針としては、初発肝細胞癌と同様の基準を用いて決定すべきであると記載した。ただし、切除後に短期間で再発した場合は、初回時とは異なる治療方針で臨むのが妥当であるかもしれない。

初回切除後の再発肝細胞癌に対する穿刺局所療法の検討はいくつかあり、予後因子の検討では腫瘍径やAFP値、また再肝切除症例と同様に初回切除から再発までの期間により予後が左右されるとするものが多い<sup>24)</sup>。

切除後再発に対する肝切除、RFA、TACEを比較した報告がある。肝切除、RFAとTACE群との間に予後の差はないとの報告<sup>25)</sup>もあるが、肝切除とRFAが同等の成績でTACEがそれより劣るという報告が多い<sup>11-13)</sup>。いずれもエビデンスレベルの高いものではなく、初回肝細胞癌と同様の基準を用いて選択すべきであると考えられた。

肝移植における脳死肝ドナーの圧倒的な不足という事情を鑑みて、初発肝細胞癌に対しては肝切除を行い、その後の経過中に再発を認め腫瘍が移植の適応基準内（ミラノ基準）の場合に移植を行うという方針も主張されており、salvage transplantationとよばれている。しかし、この方針の是非は、初発の肝細胞癌に対して切除と肝移植の双方が適応であった場合に、最初から肝移植を行うか、初回は肝切除を行うかという議論であり、他項に譲った。一方、初回肝切除時には肝移植の適応外であったが、再発時の腫瘍条件が適応基準内であった症例に対しての肝移植の是非は議論すべき問題である。これについては1篇の報告があり、5例に肝移植を行い18カ月の追跡期間で、全員生存（4例無再発、1例16カ月後に再発）していると報告している<sup>26)</sup>。今後の検討課題である。

肝外再発に関しては、今版で新たに肝外転移に関する CQ15-2 が作成されたので、そちらを参照されたい。

今回、穿刺局所療法後の再発に対する治療法として外科的治療（移植を含む）と穿刺局所療法が比較検討された報告が新たに2篇みられた<sup>20,21)</sup>。いずれの論文でも、穿刺局所療法は外科的切除と同等の成績を示したことから、穿刺局所療法後の肝細胞癌再発に対して穿刺局所療法は根治性と肝予備能を考慮して検討するべきと考えられる。

#### ■ 参考文献

- 1) Taura K, Ikai I, Hatano E, Fujii H, Uyama N, Shimahara Y. Implication of frequent local ablation therapy for intrahepatic recurrence in prolonged survival of patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatic resection: an analysis of 610 patients over 16 years old. *Ann Surg* 2006; 244: 265-73. PMID: 16858190
- 2) Takahashi Y, Ikeda N, Nakajima J, et al. Prognostic Analysis of Surgical Resection for Pulmonary Metastasis from Hepatocellular Carcinoma. *World J Surg* 2016; 40: 2178-85. PMID: 27255943
- 3) Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wong J. Intrahepatic recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma: long-term results of treatment and prognostic factors. *Ann Surg* 1999; 229: 216-22. PMID: 10024103
- 4) Chen WT, Chau GY, Lui WY, et al. Recurrent hepatocellular carcinoma after hepatic resection: prognostic factors and long-term outcome. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30: 414-20. PMID: 15063895
- 5) Shimada M, Takenaka K, Taguchi K, et al. Prognostic factors after repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 1998; 227: 80-5. PMID: 9445114
- 6) Minagawa M, Makuuchi M, Takayama T, Kokudo N. Selection criteria for repeat hepatectomy in patients with recurrent hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2003; 238: 703-10. PMID: 14578733
- 7) Roayaie S, Bassi D, Tarchi P, Labow D, Schwartz M. Second hepatic resection for recurrent hepatocellular cancer: a Western experience. *J Hepatol* 2011; 55: 346-50. PMID: 21147184
- 8) Tabrizian P, Jibara G, Shrager B, Schwartz M, Roayaie S. Recurrence of hepatocellular cancer after resection: patterns, treatments, and prognosis. *Ann Surg* 2015; 261: 947-55. PMID: 25010665
- 9) Wang K, Liu G, Li J, et al. Early intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy treated with re-hepatectomy, ablation or chemoembolization: a prospective cohort study. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41: 236-42. PMID: 25434327
- 10) Kishi Y, Saiura A, Yamamoto J, et al. Repeat treatment for recurrent hepatocellular carcinoma: is it validated? *Langenbecks Arch Surg* 2011; 396: 1093-100. PMID: 21847622
- 11) Chan AC, Poon RT, Cheung TT, et al. Survival analysis of re-resection versus radiofrequency ablation for intrahepatic recurrence after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 2012; 36: 151-6. PMID: 22030561
- 12) Song KD, Lim HK, Rhim H, et al. Repeated Hepatic Resection versus Radiofrequency Ablation for Recurrent Hepatocellular Carcinoma after Hepatic Resection: A Propensity Score Matching Study. *Radiology* 2015; 275: 599-608. PMID: 25559235
- 13) Ho CM, Lee PH, Shau WY, Ho MC, Wu YM, Hu RH. Survival in patients with recurrent hepatocellular carcinoma after primary hepatectomy: comparative effectiveness of treatment modalities. *Surgery* 2012; 151: 700-9. PMID: 22284764
- 14) Wang DY, Liu L, Qi XS, et al. Hepatic Re-resection Versus Transarterial Chemoembolization for the Treatment of Recurrent Hepatocellular Carcinoma after Initial Resection: a Systematic Review and Meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16: 5573-78. PMID: 26225712
- 15) Zhang X, Li C, Wen T, et al. Appropriate treatment strategies for intrahepatic recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma initially within the Milan criteria: according to

- the recurrence pattern. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27: 933–40. PMID: 25933127
- 16) Tranchart H, Chirica M, Sepulveda A, et al. Long-term outcomes following aggressive management of recurrent hepatocellular carcinoma after upfront liver resection. *World J Surg* 2012; 36: 2684–91. PMID: 22851144
  - 17) Rossi S, Ravetta V, Rosa L, et al. Repeated radiofrequency ablation for management of patients with cirrhosis with small hepatocellular carcinomas: a long-term cohort study. *Hepatology* 2011; 53: 136–47. PMID: 20967759
  - 18) Portolani N, Baiocchi GL, Coniglio A, et al. Sequential multidisciplinary treatment of hepatocellular carcinoma: the role of surgery as rescue therapy for failure of percutaneous ablation therapies. *J Surg Oncol* 2009; 100: 580–4. PMID: 19697354
  - 19) Okuwaki Y, Nakazawa T, Kokubu S, et al. Repeat radiofrequency ablation provides survival benefit in patients with intrahepatic distant recurrence of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2747–53. PMID: 19603009
  - 20) Imai K, Beppu T, Chikamoto A, et al. Salvage treatment for local recurrence of hepatocellular carcinoma after local ablation therapy. *Hepatol Res* 2014; 44: E335–45. PMID: 24552247
  - 21) Xie X, Jiang C, Peng Z, et al. Local Recurrence after Radiofrequency Ablation of Hepatocellular Carcinoma: Treatment Choice and Outcome. *J Gastrointest Surg* 2015; 19: 1466–75. PMID: 26014717
  - 22) Eisele RM, Chopra SS, Lock JF, Glanemann M. Treatment of recurrent hepatocellular carcinoma confined to the liver with repeated resection and radiofrequency ablation: a single center experience. *Technol Health Care* 2013; 21: 9–18. PMID: 23358055
  - 23) Chan AC, Chan SC, Chok KS, et al. Treatment strategy for recurrent hepatocellular carcinoma: salvage transplantation, repeated resection, or radiofrequency ablation? *Liver Transpl* 2013; 19: 411–9. PMID: 23447460
  - 24) Yang W, Chen MH, Yin SS, et al. Radiofrequency ablation of recurrent hepatocellular carcinoma after hepatectomy: therapeutic efficacy on early- and late-phase recurrence. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186: S275–83. PMID: 16632688
  - 25) Kishi Y, Saiura A, Yamamoto J, et al. Repeat treatment for recurrent hepatocellular carcinoma: is it validated? *Langenbecks Arch Surg* 2011; 396: 1093–100. PMID: 21847622
  - 26) Facciuto ME, Koneru B, Rocca JP, et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria. Results of liver resection, salvage transplantation, and primary liver transplantation. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 1383–91. PMID: 18320284

CQ  
55

## 肝移植後の再発に対する有効な治療法は何か？

## 推奨

肝移植後の再発に対しては可能であれば再発病巣の切除を、不可能であれば分子標的治療薬を考慮してもよい。 (弱い推奨)

## ■ 背景

第3版のCQ57と同様のCQである。肝細胞癌合併肝硬変肝不全に対する肝移植後の再発は一定の確率で存在するがその治療法について示されたものはない。再発時の患者の状態と再発部位で治療方針が決定される。以下のステートメントは肝移植後の再発に対する有効な治療法は何か、という観点で論じた。

## ■ サイエнтиフィックステートメント

今回の改訂に際し、第3版と同様の検索式を用いて、2012年1月1日から2016年6月30日までの間に発表された論文について検索し、127篇が抽出された。そのなかから21篇の論文を一次選択し、最終的に2篇のメタアナリシスを採択した。一次選択された21篇の論文のうち16篇はすべて後ろ向きの報告であり、採択したメタアナリシスでの解析対象となっており、また第3版で選択されていた5篇の論文もすべて同様であったため不採用とした。

de'Angelisらのメタアナリシスでは、肝移植後の再発肝細胞癌に対する治療法の安全性と有効性について61件の研究について解析されている<sup>1)</sup>。移植後の肝細胞癌の平均再発率は16%、移植から再発までの期間の中央値は13カ月(2カ月~132カ月)、67%が肝外再発で、再発後の生存期間中央値(MST)は12.97カ月であった。肝内外の限局した再発に対する切除27例のMSTは42カ月で、重篤な術後合併症もなく、術後死亡もなかったとしている。また、切除の対象とならない全身性の転移に対してソラフェニブ単剤で治療された76例もしくはmTOR(mammalian target of rapamycin)阻害薬が併用された68例のMSTはそれぞれ12.1カ月、18.2カ月であった。主な副作用は、消化器症状、手足症候群、高血圧、倦怠感などで、副作用のため42.1%は減量が必要とされ9.6%は治療が中断されている。ソラフェニブとmTOR阻害薬の併用についての23件の研究のうち6件は重篤な副作用が出現したと報告しており4例が死亡していた。他の治療によるMSTはTACE(40例)で11.2カ月、全身化学療法(35例)で5.79カ月、best supportive care(54例)で3.3カ月と報告している。

Mancusoらのメタアナリシスでは、移植後の再発肝細胞癌に対するソラフェニブの安全性と生存について17件の研究が選択され解析されている<sup>2)</sup>。移植から再発までの期間は中央値で13.6カ月(7カ月~38.1カ月)、肝内再発、肝内外再発、肝外再発は中央値でそれぞれ14.5%、26.2%、56.8%であった。ソラフェニブのGrade3以上の副作用発生頻度(中央値)は倦怠感16.1%、消化管毒性18%、皮膚障害22.5%で、心血管



系は0%であった。副作用のため、42.8%は減量が必要とされ、31.9%は中断されていた。113例はmTOR阻害薬と併用されており、2例(1.8%)が消化管出血で死亡しているため、その併用に対しては注意を喚起している。生存について記載のあった8件で解析された1年生存率は63%(18%~90%)と報告している。

### ■ 解説

肝移植は、癌病巣のみならず癌発生の母地である病的肝を含めた全肝を摘出した後に同所性に置換する。その後に認められる再発病巣は、すでに血中に存在していた癌細胞の播種性の病変であると考えられている。ただし肝内再発はその播種性病変の一環か、グラフトにおける肝炎の再燃、肝硬変への進行に伴う*de novo*発癌の可能性も否定しえない。近年、肝移植後の再発に対する治療報告も蓄積しつつあるが、RCTや大規模前向き研究はない。以上より、今回の採択論文は後ろ向き報告をまとめたメタアナリシスのみとし「弱い推奨」とした。

治療別に見ると肝内もしくは肝外の孤立性病変に対する切除成績が最も優れていたが、再発形式、再発部位、患者背景など相応のバイアスを考慮し、推奨文では「可能であれば」と付記した。肝内転移巣に対してはTACEの治療報告が多く、また近年ではRFAの報告も蓄積しつつある。いずれも重篤な合併症の報告はないが、肝移植における胆道再建法は、胆管胆管吻合のみならず胆管空腸吻合が行われている症例も少なくないことより、TACE、RFAは胆管炎や肝膿瘍などの重篤な合併症を招く可能性も否定できないため、その点を考慮し推奨とはしなかった。

転移が全身に広がっている場合、cytotoxic agentによる全身化学療法よりも分子標的薬であるソラフェニブの方がMSTが良好であったが、副作用のために減量もしくは中止せざるを得ない症例も報告されている。また、免疫抑制剤としてmTOR阻害薬を併用した場合、MSTは良好だが死亡例の報告もあるため、保険適用ではない本邦では、現時点での使用は限定されるべきである。なお、これら薬物治療においては、今後の症例の蓄積が期待される。

### ■ 参考文献

- 1) de'Angelis N, Landi F, Carra MC, Azoulay D. Managements of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: A systematic review. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 11185-98. PMID: 26494973
- 2) Mancuso A, Mazzola A, Cabibbo G, et al. Survival of patients treated with sorafenib for hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2015; 47: 324-30. PMID: 25641331