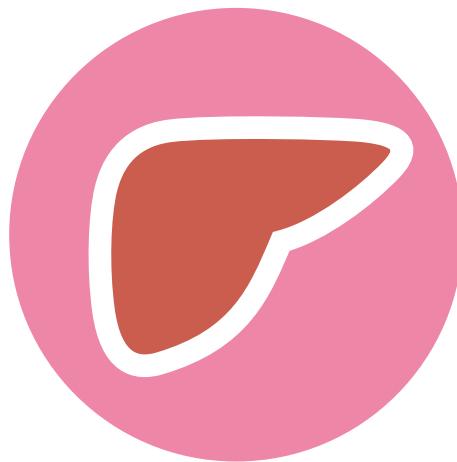


# 肝癌 診療ガイドライン

2021年版

JSH HCC Guidelines 2021

一般社団法人 日本肝臓学会 | 編  
The Japan Society of Hepatology



金原出版株式会社







## 肝癌診療ガイドライン Clinical Question・推奨一覧

### 本ガイドラインについて

### 第1章 診断およびサーベイランス

### 第2章 治療アルゴリズム

### 第3章 予 防

### 第4章 手 術

### 第5章 穿刺局所療法

### 第6章 肝動脈(化学)塞栓療法 TA(C)E

### 第7章 薬物療法

### 第8章 放射線治療

### 第9章 治療後のサーベイランス・再発予防・再発治療



# 肝癌 診療ガイドライン

2021年版

JSH HCC Guidelines 2021

一般社団法人 日本肝臓学会 | 編  
The Japan Society of Hepatology

金原出版株式会社



## ● ガイドライン統括委員会

委員長	四柳 宏	東京大学医科学研究所先端医療研究センター感染症分野 教授 〔理事〕
委 員	榎本 信幸	山梨大学医学部第一内科 教授〔常務理事〕
	玄田 拓哉	順天堂大学医学部附属静岡病院消化器内科 教授
	竹原 徹郎	大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学 教授〔理事長〕
	平松 直樹	大阪労災病院 副院長 兼 消化器内科部長
	持田 智	埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科 教授〔副理事長〕
	米田 政志	愛知医科大学内科学講座(肝胆脾内科) 教授
オブザーバー	黒崎 雅之	武藏野赤十字病院消化器科 副院長 〔理事・B型肝炎/C型肝炎担当オブザーバー〕
	徳重 克年	東京女子医科大学消化器内科 教授 〔非アルコール性脂肪肝炎担当オブザーバー〕
	長谷川 潔	東京大学大学院肝胆脾外科学 教授〔肝癌担当オブザーバー〕
	吉治 仁志	奈良県立医科大学消化器・代謝内科 教授 〔理事・肝硬変担当オブザーバー〕

## ● 肝癌診療ガイドライン改訂委員会

委員長	長谷川 潔	東京大学大学院肝胆脾外科学 教授
副委員長	建石 良介	東京大学大学院消化器内科学 講師
外科系委員	海堀 昌樹	関西医科大学肝臓外科 教授
	久保 正二	大阪市立大学大学院肝胆脾外科学 病院教授
	島田 光生	徳島大学大学院消化器・移植外科 教授
	竹村 信行	国立国際医療研究センター病院肝胆脾外科 診療科長
	永野 浩昭	山口大学大学院消化器・腫瘍外科学 教授
	波多野悦朗	京都大学肝胆脾・移植外科 教授
肝臓内科系委員	相方 浩	広島大学大学院消化器・代謝内科学 准教授
	飯島 尋子	兵庫医科大学消化器内科学(肝胆脾内科) 教授
	上嶋 一臣	近畿大学医学部消化器内科 講師
	大川 和良	大阪国際がんセンター肝胆脾内科 主任部長
	工藤 正俊	近畿大学医学部消化器内科学 教授
	玄田 拓哉	順天堂大学医学部附属静岡病院消化器内科 教授
	土谷 薫	武藏野赤十字病院消化器科 部長
	鳥村 拓司	久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門 教授
	山下 竜也	金沢大学先進予防医学研究センター 准教授
腫瘍内科委員	池田 公史	国立がん研究センター東病院肝胆脾内科 科長

	古瀬 純司	杏林大学医学部腫瘍内科学 教授
放射線科委員	赤羽 正章	国際医療福祉大学医学部放射線医学 教授
	小林 聰	金沢大学量子医療技術学講座 教授
	櫻井 英幸	筑波大学医学医療系放射線腫瘍学 教授
	武田 篤也	大船中央病院放射線治療センター センター長
	村上 卓道	神戸大学大学院医学研究科放射線診断学分野 教授
	本杉宇太郎	甲府共立病院放射線診断科
	渡谷 岳行	東京大学医学部附属病院放射線科 准教授
医療統計委員 (アドバイザー)	松山 裕	東京大学大学院生物統計学 教授
外科系専門委員	伊藤 橋司	国立国際医療研究センター病院肝胆膵外科
	居村 晓	高松市立みんなの病院外科 医長
	國土 貴嗣	東京大学大学院肝胆膵外科学 助教
	田中 肖吾	大阪市立大学大学院肝胆膵外科学 講師
	徳光 幸生	山口大学大学院消化器・腫瘍外科学 助教
	中村 育夫	兵庫医科大学肝胆膵外科 講師
	松井 康輔	関西医科大学肝臓外科 講師
肝臓内科系専門委員	浅岡 良成	帝京大学医学部内科学講座 准教授
	荒井 邦明	金沢大学附属病院消化器内科 講師
	岡本 渉	広島大学病院がん治療センター 准教授
	阪森亮太郎	大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学 講師
	甘樂 裕徳	順天堂大学医学部附属静岡病院消化器内科 助教
	中野 聖士	久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門 助教
	西村 貴士	兵庫医科大学消化器内科学(肝胆膵内科) 講師
	平岡 淳	愛媛県立中央病院消化器内科 主任部長
	南 康範	近畿大学医学部消化器内科 講師
	安井 豊	武藏野赤十字病院消化器科 副部長
放射線科専門委員	井垣 浩	国立がん研究センター中央病院放射線治療科 科長
	祖父江慶太郎	神戸大学医学部放射線診断・IVR 科 講師
	平川 雅和	九州大学病院別府病院放射線科 准教授
	古田 寿宏	東京大学医科学研究所附属病院放射線科 講師
	水本 齊志	筑波大学医学医療系放射線腫瘍学 准教授
	南 哲弥	金沢医科大学放射線医学 教授

## ● 実務協力者

外科系	河口 義邦	東京大学大学院肝胆脾外科学 助教
	新藤芳太郎	山口大学大学院消化器・腫瘍外科学 助教
肝臓内科系	青木 智子	近畿大学医学部消化器内科 助教
	内野 康志	日本赤十字社医療センター消化器内科
	多田 俊史	姫路赤十字病院肝臓内科 部長
	寺島 健志	金沢大学先進予防医学研究センター 特任准教授
	中塚 拓馬	東京大学医学部附属病院消化器内科 助教
	南 達也	東京大学医学部附属病院消化器内科 助教
放射線科	稻葉 浩二	国立がん研究センター中央病院放射線治療科
	江里口貴久	大船中央病院放射線治療センター
	木部 優一	関東労災病院放射線治療科 医員
	桐生 茂	国際医療福祉大学医学部放射線医学 主任教授
	小坂 一斗	金沢大学附属病院放射線部 准教授
	佐藤 洋造	がん研究会有明病院超音波診断・IVR 部 副部長
	佐貫 直子	市立四日市病院放射線科 副部長
	渋谷 圭	群馬大学医学部附属病院放射線科 講師
	下平 政史	名古屋市立大学大学院医学研究科放射線医学分野 准教授
	竹中 亮介	東京大学医学部附属病院放射線科 助教
	鶴崎 正勝	近畿大学医学部放射線診断学部門 教授
	森阪 裕之	山梨大学医学部放射線医学講座 講師
	山門亨一郎	兵庫医科大学放射線医学講座 主任教授
	山田 哲	信州大学医学部画像医学教室 准教授

## ● 肝癌診療ガイドライン外部評価委員会

委員長	佐野 圭二	帝京大学医学部外科学講座 教授
委 員	伊佐山浩通	順天堂大学大学院医学研究科消化器内科学 教授
	國分 茂博	新百合ヶ丘総合病院肝疾患低侵襲治療センター センター長
	坂巻顕太郎	横浜市立大学データサイエンス推進センター 特任准教授
	杉原 健一	東京医科歯科大学 名誉教授
	原留 弘樹	北里大学放射線診断科 教授

(50 音順、敬称略)

### 「肝癌診療ガイドライン」事務局

〒113-0033 東京都文京区本郷3-28-10 柏屋2ビル5階  
一般社団法人 日本肝臓学会



## 2021年版 前文

肝癌診療ガイドラインは初版が2005年に発刊されて以来、今回で第5版になる。ほぼ4年に1度、大改訂を行ってきた。ただし、2020年2月に第4版補訂版が発刊されている。2019年8月に肝細胞癌に対する脳死肝移植のグラフト配分基準が変更され、治療アルゴリズムも修正されたことと、ほぼ同時期に新たに2薬剤が保険収載されたことを受けたものである。この時点で大改訂のほうも進行中だったが、それから1年8カ月の作業を経て、2021年版（第5版）の発刊に至った。

今回の改訂ではいくつか大幅な変更・修正がなされた。ご存知の通り、最近の肝細胞癌に対する薬物療法の進歩は目覚ましく、第4版発刊時（2017年10月）には2剤しか保険収載されていなかつたが、現時点で一次治療、二次治療でそれぞれ3レジメンずつ合計6レジメンが保険収載されている。それをふまえ、従来の治療アルゴリズムを補完する形で新たに「肝細胞癌薬物療法のアルゴリズム」が作成された。有効な薬剤がなかった、あるいはせいぜい1剤しかなかった時代を知る者からみれば、隔世の感がある。まだまだ他の悪性腫瘍の薬物療法アルゴリズムに比すると、簡素に見えるかもしれないが、現在進行中の複数の臨床試験の結果によってはさらに有効な選択肢が増え、「肝細胞癌薬物療法のアルゴリズム」を改訂せざるを得なくなることをむしろ期待したい。

「治療アルゴリズム」の骨格には大きな変更はないが、今回は推奨治療に必ず優先順位をつけ、第2位まで（同率の場合は併記）アルゴリズムに載せることにした。現場の要請と各治療の進歩を反映し、複雑化する傾向の治療アルゴリズムだったが、「シンプルでわかりやすい」という初版以来の理念に少し立ち戻った格好である。また、早期肝細胞癌に対する切除とラジオ波焼灼療法（RFA）を比較するランダム化比較試験（RCT）（SURF trial）の結果を踏まえ、腫瘍数3個以下、腫瘍径3cm以内の条件では切除とRFAが等しく推奨、と変更された。長年の論争に一つの決着がついたことになるだろう。

「サーベイランス・診断アルゴリズム」については、今回から日本医学放射線学会による「画像診断ガイドライン2021年版」と齟齬が生じないよう、配慮した。「画像診断ガイドライン2021年版」の肝臓担当委員に当方の改訂委員会にもご参画いただき、十分議論した。議論を尽くしたうえで両学会の意見が食い違って、多少異なるアルゴリズムになってしまっても、やむをえないと当初は考えていたが、結果的に同じ内容で両ガイドラインに掲載されることになった。異なる学会の共同作業がうまくまとまったという点で画期的であり、現場の混乱を回避できたという点でも良かったと考えている。また、著作権などやや複雑な問題も生じたが、日本肝臓学会と日本医学放射線学会で前向きに検討され、とくに混乱なく合意に至れた。両学会の執行部には深く感謝申し上げたい。

今回の改訂も第2版から第4版同様、日本肝臓学会の限られた予算の中からの資金のみで作業を行なった。さらにコロナ禍のため、会議のほとんど（全22回のうち19回）をWeb開催とせざるをえなかった。1~2週に1度のペースで1時間程度の会議を積み重ねたが、今までにないやり方であり、まさに手探りであった。ただ、比較的出席率は良く、経費節減につながったので、メリットも十分あったと考えている。今後の評価を待ちたい。日常診療でお忙しい中、文字通りボランティ

アで膨大な改訂作業を完遂していただいた改訂委員、専門委員、実務協力者の皆様に心より感謝いたします。また、本改訂事業に多大なるご理解とご協力をいただきました日本肝臓学会竹原徹郎理事長、四柳宏ガイドライン統括委員長はじめ各理事の皆様、中北雄司事務局長に深謝いたします。最後に膨大な編集・校正作業にご尽力いただいた金原出版 須之内和也氏に篤く御礼申し上げます。

2021年10月

肝癌診療ガイドライン2021年版（第5版）改訂委員会 委員長  
東京大学大学院肝胆臍外科学  
長谷川 潔

## 2017年版補訂版 前文

本ガイドラインは2005年の初版刊行以来、ほぼ4年に一度の大改訂が行われており、直近では2017年10月に第4版として改訂された。ただ、昨今の肝癌診療、とくに薬物療法の進歩は著しく、4年に1度の改訂では日常診療の変化にガイドラインのほうがついていけない様相を呈している。そこで日本肝臓学会ガイドライン統括委員会の主導のもと、重要な知見が報告された折にはリアルタイムに改訂を行う方針に改められ、本改訂委員会も常設の新たな組織として、2019年6月に立ち上げられた次第である。

最初に検討対象となったのは、2019年8月1日より肝細胞癌に対する脳死肝移植のレシピエント選択基準に追加された5-5-500基準、および最近保険収載された分子標的治療薬の取り扱いであった(CQ14, 29, 43)。内容の詳細は本書をご覧いただくとして、とくに前者に関する検討の結果、ガイドラインの骨子というべき治療アルゴリズムでも修正が必要ということになった。

第5版の改訂作業は既に始まっているが、完成にはまだ時間を要する状況で、日本肝臓学会ホームページ上の部分改訂で対応するのが通常ではあるが、アルゴリズムの修正を含む比較的重要性の高い改訂という点を鑑み、冊子体としても補訂版を刊行すべきと判断した。今後の診療の参考になれば幸いである。

2020年2月

肝癌診療ガイドライン改訂委員会 委員長  
東京大学大学院肝胆膵外科学  
長谷川 潔

## 2017年版 前文

肝癌診療ガイドラインは初版(2005年版)が厚生労働省診療ガイドライン支援事業のサポートを受け作成された後、日本肝臓学会に改訂作業が引き継がれ第2版(2009年版)、第3版(2013年版)と4年ごとに新しいエビデンスを取り入れて改訂してきた。Evidence based medicine(EBM)の手法を原則として作成された本診療ガイドラインは、わが国の肝癌診療の現場で広く使われ普及している。第3版改訂から4年を経て最新のエビデンスを取り入れて第4版(2017年版)としてここに刊行する次第である。

本ガイドラインは肝癌(主に肝細胞癌)の診療に携わる肝臓専門医・一般医師を含むすべての医師を対象とし、エビデンスとコンセンサスに基づき肝細胞癌のわが国における標準的診断法と治療法を提示するものである。日本肝臓学会企画広報委員会に設置された肝癌診療ガイドライン統括委員会によって改訂方針が決定され、2015年10月に改訂作業が開始された。改訂委員会の構成は日本肝臓学会会員の肝癌診療専門家が中心となり、外科医7名、内科医7名、放射線科医5名、臨床統計学者1名で構成された。さらに、委員を補佐する専門委員を20名、さらに実際の作業を分担していただく実務協力者16名に協力を仰いだ。

ガイドライン作成の原則は初版、第2版、第3版同様にEBMの方法論を尊重するものの、エビデンスとコンセンサスの間をつなぐために新たに一部GRADEシステムを導入して理論的かつシスティマティクに推奨を決定した。エビデンス集作成のための基礎となる文献は2016年6月までのMEDLINE、PubMedからEpubを含めて系統的に検索し、検索総論文数はのべ17,699篇であり、一次選択で2,548篇に絞り込まれ、エビデンスレベルや内容を評価した後に最終的には553篇が採用された。2016年7月以降に発表された重要なエビデンスについては個別に評価し、日常臨床へのインパクトが大きい場合のみ例外的に採用した。

本ガイドラインの中心である「治療アルゴリズム」は厳密にエビデンスに基づいて作成され、簡潔で使い易さを旨とした優れたものであるが、一方で内科的治療の実情をより反映した所謂「コンセンサスに基づく治療アルゴリズム」が2007年に発表され、さらに2010年、2015年に改訂され、最新版は日本肝臓学会編集の『肝癌診療マニュアル第3版』に本ガイドラインの治療アルゴリズム(所謂「エビデンスに基づく治療アルゴリズム」として)とともに掲載されている。日本肝臓学会から2つの治療アルゴリズムが発信される状態となり、海外からもわかりにくいとの批判をあびて来た。今回、本学会企画広報委員会にお

いてダブルスタンダードの状態を解消するよう本改訂委員会に指示があり、エビデンスとコンセンサスに基づく新たな治療アルゴリズムが作成された。

2017年7月7日までに4回の改訂委員会、4回の推奨決定会議が開催され、同月に草稿が完成した。同年7月21日までの期間、日本肝臓学会会員にWeb上で内容を公開して、パブリックコメントを求め、並行して第53回日本肝癌研究会（東京都開催）で公聴会を開催した。パブリックコメントや公聴会でいただいたご意見をもとに修正を加え、最終稿が確定した。外部評価委員会による第三者評価を加え、2017年版ガイドラインの完成を見たわけである。今後、英訳作業を予定している。そして、第5版に向けた次の改訂作業も2~3年以内に開始され、2016年7月以降のエビデンスが加えられる見込みである。

今回の改訂も第2版、第3版同様日本肝臓学会の限られた予算の中からの資金のみで作業を行なった。日常診療でお忙しい中、文字通りボランティアで膨大な改訂作業を完遂していただいた改訂委員、専門委員、実務協力者の皆様に心より感謝いたします。また、本改訂事業に多大なるご理解とご協力をいただきました日本肝臓学会小池和彦理事長、持田智企画広報委員長はじめ各理事の皆様、箱守春樹前事務局長（現顧問）、三上隆美事務局長に深謝いたします。最後に論文検索など実務作業の一部をサポートいただいた（一財）国際医学情報センターEBM研究センター加治美紗子氏、米谷有佳氏、逸見麻理子氏、参考文献の収集・管理にご協力いただいた東京大学肝胆脾外科秘書の伊藤まゆみ氏、膨大な編集・校正作業にご尽力いただいた金原出版 須之内和也氏、森 崇氏、吉田真美子氏の各氏に篤く御礼申し上げます。

2017年10月

肝癌診療ガイドライン2017年版（第4版）改訂委員会 委員長

国立国際医療研究センター

國土 典宏

肝癌診療ガイドライン2017年版（第4版）改訂委員会 委員長補佐

東京大学大学院医学系研究科肝胆脾外科・人工臓器移植外科

長谷川 潔

## 2013年版 前文

肝癌診療ガイドライン初版（2005年版）は、厚生労働省診療ガイドライン支援事業のサポートを受け作成された。わが国初の科学的根拠に基づく診療ガイドラインとして高い評価を受け、肝癌診療の現場で広く利用された。そして、その改訂作業は日本肝臓学会の事業として行われ、第2版（2009年版）が刊行され、引き続き多くの利用者を得てきた。

Evidence based medicine (EBM) の手法を用いて作成された診療ガイドラインは、一般に3~4年ごとに新しいエビデンスを取り入れて改訂される必要があるといわれている。第3版（2013年版）の改訂作業も日本肝臓学会の事業として2011年9月に開始された。改訂委員会の構成は日本肝臓学会会員の肝癌診療専門家が中心となり、外科医7名、内科医5名、放射線科医4名、臨床統計学者1名、医療経済学者1名で構成された。初版、第2版に比べて作業量も増加したため、委員を補佐する専門委員を15名、さらに実際の作業を分担していただく実務協力者17名に協力を仰いだ。

検討領域は、肝細胞癌の予防、診断およびサーベイランス、手術、穿刺局所療法、肝動脈化学塞栓療法(TACE)、化学療法、放射線治療に加え、治療後のサーベイランス、再発予防、再発治療の章が新たに加わった。第2版のクリニカルクエスチョン(CQ) 51を再検討し、廃止・統合・新設などの作業を行い、第3版では57のCQとした。改訂のなかったCQは17件で、21件の改訂が行われ、19のCQが新設された。各改訂委員、専門委員と実務協力者はそれぞれの専門領域を分担した。

ガイドライン作成の原則は、初版、第2版同様にEBMの方法論を尊重し、「専門家の個人的な意見」ができるだけ排除してエビデンスに基づいたコンセンサスを得るよう努めた。エビデンス集作成のための基礎となる文献は引き続きMEDLINE、PubMedが中心となった。第2版の検索範囲が2007年6月までであったため、今回はそれ以降とし2011年12月までのエビデンスを追加した。近年は、出版前にオンラインで公開が前倒しになることがほとんどであるため、2011年12月までにEpubとなった論文も検討対象

とした。検索総論文数は6,750、一次選択で1,648に絞り込まれ、エビデンスレベルや内容を評価した後に最終的には596論文が採用された。このうち初版・第2版と同じ論文が245、新規採用が351論文となつた。したがって、第3版においても論文検索の系統性と再現性が担保された形となり、検索式も掲載されている。また、初版と第2版で附属CD-ROMに記録されていたアブストラクトテーブルは今回は日本肝臓学会ホームページにて公開することとし、附属CD-ROMを省略して軽量化した。

診断（サーベイランス）と治療のアルゴリズムはガイドラインの中心となる部分であり、改訂版のアンケート調査でも実際に最もよく利用されていることが明らかになっている。第2版発刊以降に寄せられた改訂についての意見を参考にしながら、新たなエビデンスを加えて活発な議論が交わされ、簡便さや使いやすさを重視しながら改訂が行われた。

2013年4月までに合計8回の改訂委員会が開催され、同月に草稿が完成した。5~6月の期間、日本肝臓学会会員にWeb上で内容が公開され、パブリックコメントを求めて修正が行われた。並行して第49回日本肝臓学会総会（東京都開催）で公聴会が開催され、討議された後に内容が確定した。今後、英訳作業や外部評価委員会による独立した評価も予定されている。そして、第4版に向けた次の改訂作業も2~3年以内に開始され、2012年1月以降のエビデンスが加えられる見込みである。

今回の改訂も前回同様、日本肝臓学会の限られた予算の中からの資金のみで作業を行った。日常診療でお忙しい中、文字通り「手弁当」で膨大な改訂作業を完遂していただいた改訂委員、専門委員、実務協力者の皆様に心より感謝いたします。特別委員としてご指導いただきました、有井滋樹先生、岡崎正敏先生、幕内雅敏先生には大変お世話になりました。また、本改訂事業に多大なるご理解とご協力をいただきました日本肝臓学会 小池和彦理事長をはじめ各理事の皆様、箱守春樹事務局長に深謝いたします。最後に論文検索をはじめ実務作業のすべてをサポートいただいた（一財）国際医学情報センターEBM研究センター渡辺論史氏、杉本京子氏、森実まゆみ氏、金原出版 森 崇氏、吉田真美子氏に御礼申し上げます。

2013年9月

東京大学医学部肝胆脾外科・人工臓器移植外科  
國土典宏、長谷川 潔

## 2009年版 前文

肝癌診療ガイドライン初版（2005年版）は平成14~15年度厚生労働省診療ガイドライン支援事業のサポートを受け研究班（班長 幕内雅敏）が組織され、2004年6月に草稿が完成した。日本肝癌研究会で公開後、2005年2月に刊行された。わが国初の科学的根拠に基づく診療ガイドラインとして高い評価を受け、肝癌診療の現場で広く利用されている。

Evidence based medicine (EBM) の手法を用いて作成された診療ガイドラインは一般に3~4年ごとに新しいエビデンスを取り入れて改訂される必要があるといわれている。本ガイドライン改訂作業は日本肝臓学会の事業として2006年11月に開始された。改訂委員会の構成は日本肝臓学会会員の肝癌診療専門家が中心となり、外科医6名、内科医4名、放射線科医4名、臨床統計学者1名で、15名中11名が初版からの留任となった。新たにコメディカル2名（看護師1名、放射線技師1名）も委員に加わった。このほかに実務担当者として7名の専門委員の協力を仰いだ。

検討領域は肝細胞癌の予防、診断およびサーベイランス、手術、化学療法、肝動脈塞栓療法、穿刺局所療法に加え、放射線療法が新たに加わった。初版のリサーチエクスチョン (RQ) 58を再検討し、廃止・統合・新設などの作業を行い、改訂版では51のクリニカルエクスチョン (CQ: 読み替え)とした。改訂のなかったCQは2件のみで、42件の改訂が行われ、7つのCQが新設された。各改訂委員と専門委員はそれぞれの専門領域を分担した。コメディカル委員には改訂作業全般を通覧いただき、委員会においてそれぞれの立場からの意見を述べていただいた。

ガイドライン作成の原則は初版同様にEBMの方法論を尊重し、「専門家の個人的な意見」ができるだけ排除してエビデンスに基づいたコンセンサスを得るよう努めた。エビデンス集作成のための基礎となる文献は改訂版においてもMEDLINEが中心となった。初版の検索範囲が2002年11月までであったため、今

回はそれ以降で2007年6月までのエビデンスを追加した。しかし、新設されたCQについては2002年以前までさかのぼる必要があった。初版では領域別に検索式をたてて一次論文選択を行い、二次選択の段階でRQを組み上げていくという作業を行ったが、改訂版ではCQをまず確定してからCQごとの論文検索を行った。検索総論文数は2,950、一次選択で576に絞り込まれ、エビデンスレベルや内容を評価した後に最終的には532論文が採用された。このうち初版と同じ論文が282、新規採用が250論文となった。初版とは検索方法が異なるものの、論文検索の系統性と再現性は担保された形となっている。このため、検索範囲に入らなかった2007年7月以降の論文（エビデンス）は、いかに重要であっても推奨には含めず、解説などの附記にとどめることにした。

診断（サーベイランス）と治療のアルゴリズムはガイドラインの中心となる部分であり、アンケート調査でも実際に最もよく利用されていることが明らかになっている。初版発刊以降に学会などで発表された改訂についての意見を参考にしながら、新たなエビデンスを加えて活発な議論が交わされ、簡便さや使いやすさを重視しながら改訂が行われた。

2009年3月までに合計8回の改訂委員会が開催され、同4月に草稿が完成した。5~6月の期間、日本肝臓学会会員にWeb上で内容が公開され、パブリックコメントを求めて修正が行われた。さらに第45回日本肝臓学会（神戸市開催）で報告・討議された後に内容が確定した。現在英訳作業が進行中で、2010年初頭に日本肝臓学会機関誌『Hepatology Research』に英語版ガイドラインが掲載される予定である。また外部評価委員会によるガイドライン改訂版の独立した評価も進行中である。さらに、第3版に向けた次の改訂作業も2~3年以内に開始され、2007年7月以降のエビデンスが加えられる見込みである。

今回の改訂では初版作成時のような厚生労働科学研究費の支援が得られず、日本肝臓学会の限られた予算の中からの資金補助で作業を行なった。日常診療でお忙しい中、文字通り「手弁当」で膨大な改訂作業を完遂していただいた改訂委員、専門委員、実務協力者の皆様に心より感謝いたします。また、本改訂事業に多大なるご理解とご協力をいただきました日本肝臓学会 井廻道夫理事長、林紀夫前理事長をはじめ各理事の皆様、箱守春樹事務局長に深謝いたします。最後に論文検索をはじめ実務作業のすべてをサポートいただいた（財）国際医学情報センター岡部三輪子氏、秦 卓子氏、平石敦子氏、鈴木博道氏、金原出版 森 崇氏、吉田真美子氏、藤田和香子氏に御礼申し上げます。

2009年8月

日本赤十字社医療センター  
幕内雅敏  
東京大学医学部肝胆膵外科・人工臓器移植外科  
國土典宏

## 2005年版 前文

平成14~15年度の厚生労働省診療ガイドライン支援事業により「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（班長 幕内雅敏）」が組織され、ガイドラインがまとめられた。

診療ガイドラインとは「特定の臨床状況のもとで、適切な判断や決断を下せるよう支援する目的で体系的に作成された文書」である。肝細胞癌の治療においては手術療法、局所療法、塞栓療法など複数の有力な治療法の中から、癌の進行度だけでなく肝障害度を考慮して個々の患者にとって最善の治療を提供しなければならない。これを支援するために国際標準であるEvidence Based Medicine (EBM) の手法にのっとりわが国で初めて作成されたのが本ガイドラインである。

本事業では原発性肝癌のうち肝細胞癌を対象とし、予防、画像診断、腫瘍マーカー、手術療法、経皮的局所療法、化学療法の各分野を網羅するために、日本肝癌研究会の常任幹事を中心として研究班が組織された。各分担研究者は、それぞれの専門領域を担当し、エビデンス集作成のための文献検索、論文の評価を行った。基礎となる文献は主としてMEDLINE（1966~2002）から検索し評価対象とした。機械的に選択された7,118編の論文から一次選択を行うにあたっては、エビデンスレベルの評価法が最も重要である。EBMの基本であるエビデンスレベルの評価法を、肝細胞癌領域において確立し、作業を進める研究者が

共通の理解のもとに一定の基準で行う必要があることが、作業を進める中で再認識された。そのために、臨床疫学の専門家である京都大学（現東京大学）松山裕助教授をアドバイザーとして招き、氏の指導のもとに、肝癌ガイドライン研究班独自のエビデンスレベルの評価法（基準）を確立した（表1-a<sup>註</sup>）。この基準では診断・検査に関する論文の評価が困難なため、さらに別の基準を作成した（表1-b<sup>註</sup>）。

次に、このエビデンススケールを用いて各論文のエビデンスレベルを評価しながら各分野それぞれ約100編程度までの絞り込み（二次選択）を行った。この作業にあたっても論文の評価法についての疑問点を各分担研究者が出し合いながら、できるだけ一定の方法で論文選択ができるよう配慮した。肝細胞癌の領域ではエビデンスレベル1aまたは1bに相当するランダム化比較試験は少なく、エビデンスレベル2に相当する「ランダム割付を伴わない同時または過去のコントロールを伴うコホート研究」や、エビデンスレベル4に相当する「処置前後の比較などの前後比較、対照群を伴わない研究」が圧倒的に多い。これらのレベルの中でさらに論文の優劣をつけて取捨選択をする必要が生じた。このため、各論文の対象症例数、追跡期間、脱落率を調べてそれによるランク付け（エビデンスレベルの亜分類）を行い、二次選択の採択基準とした（表1-c<sup>註</sup>）。この作業のためには論文の抄録だけではなく、本文を詳細に調査する必要があり、膨大な仕事量となった。また、論文の二次選択の段階では、診療における疑問点（research question；リサーチクエスチョン）を念頭におく必要がある。各分担研究者の専門知識を動員して、いわば肝細胞癌診療についての総説を作成するつもりでリサーチクエスチョンを設定し論文の二次選択を行った。最終的には各分野それぞれ約100編程度までの論文が絞り込まれ、エビデンス集（アブストラクトフォーム）が作成された。

さらに、各リサーチクエスチョンに対応するエビデンスをscientific statement（サイエンティフィックステートメント）としてまとめ、どのような診断・治療を行うべきかという「推奨」を作成した。推奨についても肝細胞癌独自のグレードを作成した（表2-a<sup>註</sup>）。また、サイエンティフィックステートメントから導かれる結論が「推奨」という言葉になじまない「科学的事実」である場合には、その「根拠の強さ」のグレードを作成し対応させることにした（表2-b<sup>註</sup>）。各分担研究者が設定したリサーチクエスチョン、サイエンティフィックステートメントのリストを出し合い、その内容についてお互いに評価・批判し合いながら「推奨」をまとめしていく作業を行った。

本ガイドラインの完成直後にガイドライン評価委員会を組織し、本ガイドラインの内容の妥当性や普及・利用可能性についての評価を行っていただき、その評価結果を巻末に掲載した。今後は日本肝臓学会、日本肝癌研究会などで多くの専門家による評価がなされ、本ガイドラインが広く普及することを期待する。本ガイドラインが今後の肝細胞癌の診療に大いに役立つものと信じるが、臨床の現場での判断を強制するものではないし、医師の経験を否定するものでもない。本ガイドラインを参考にした上で、医師の裁量を尊重し、患者の意向を考慮して個々の患者に最も妥当な治療法を選択することが望ましい。

本ガイドラインは今後3～4年ごとに日本肝臓学会において改訂がなされる予定である。最後に肝癌診療で多忙な中、本ガイドライン作成のために膨大な作業をこなし、熱心にご討議いただいた分担研究者、研究協力者の方々、そして、評価委員会の委員の方々に心より感謝いたします。

2005年2月

東京大学医学部肝胆脾外科・人工臓器移植外科 幕内雅敏

註：表1-a, b, cおよび表2-a, bは今回の改訂では使用しなかったため、2021年版には掲載しなかった。

## 肝癌診療ガイドライン 2021 年版 利益相反の開示

＜利益相反事項開示項目＞ 該当する金額区分ごとに、具体的な企業名/団体名および年度（2018～2020 年）を記載し、該当しない場合は「該当なし」と記載する。

■利益相反自己申告項目（日本医学会「診療ガイドライン策定参加資格基準ガイドンス」に準拠）					
1. 企業や営利を目的とした団体の役員、顧問職の有無と報酬額					
基準額：100 万円/企業/年 基額区分：①100 万円≤、②500 万円≤、③1,000 万円≤					
2. 株の保有と、その株式から得られる利益（最近 1 年間の本株式による利益）					
基準額：100 万円/企業/年 基額区分：①100 万円≤、②500 万円≤、③1,000 万円≤					
3. 企業や営利を目的とした団体から特許権使用料として支払われた報酬					
基準額：100 万円/企業/年 基額区分：①100 万円≤、②500 万円≤、③1,000 万円≤					
4. 1 つの企業や営利を目的とした団体より会議の出席料（発表・助言など）に対し支払われた日当、講演料などの報酬					
基準額：50 万円/企業/年 基額区分：①50 万円≤、②100 万円≤、③200 万円≤					
5. 1 つの企業や営利を目的とした団体がパンフレット、座談会記事などの執筆に対して支払った原稿料					
基準額：50 万円/企業/年 基額区分：①50 万円≤、②100 万円≤、③200 万円≤					
6. 1 つの企業や営利を目的とした団体が提供する研究費（産学共同研究、受託研究、治験など）					
基準額：100 万円/企業/年 基額区分：①100 万円≤、②1,000 万円≤、③2,000 万円≤					
7. 1 つの企業や営利を目的とした団体が提供する奨学（奨励）寄附金					
基準額：100 万円/企業/年 基額区分：①100 万円≤、②500 万円≤、③1,000 万円≤					
8. 企業などが提供する寄附講座					
企業などからの寄附講座に所属し、寄付金が実際に割り当てられた 100 万円以上のものを記載					
9. その他の報酬（研究とは直接に関係ない旅行、贈答品など）					
基準額：5 万円/企業/年 基額区分：①5 万円≤、②20 万円≤、③50 万円≤					

氏名（所属）		開示項目 1（役員報酬）	開示項目 2（株式保有）	開示項目 3（特許料）	開示項目 4（講演料）	開示項目 5（原稿料）
		開示項目 6（研究費）	開示項目 7（奨学寄附金）	開示項目 8（寄附講座）	開示項目 9（その他）	
委員長	長谷川 褒 (東京大学)	該当なし	該当なし	該当なし	①中外製薬（2020）、 バイエル薬品（2018）、MSD (2019)	該当なし
	②ニプロ（2020）	①大鵬薬品工業 (2020,2019,2018)	該当なし	該当なし		
副委員長	建石 良介 (東京大学)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
外科系 委員	海堀 昌樹 (関西医科大学)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
	①日本軽油（2020,2019）、ヘ リックスジャパン（2020）	該当なし	ニプロ（2020,2019,2018）	該当なし		
	久保 正二 (大阪市立大学)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	島田 光生 (徳島大学)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
	①小野薬品工業（2019,2018）、 大鵬薬品工業（2020,2019,2018,2017）、 ツムラ（2020,2019,2018）	①アステラス製薬（2019,2018）、 大鵬薬品工業（2020,2019,2018）、 中外製薬（2020,2019,2018）、 ノバルティスファーマ（2019）、MSD（2018）	該当なし	該当なし		
	竹村 信行 (国立国際医療研究センター病院)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	永野 浩昭 (山口大学)	③サイトリミック (2020,2019,2018)、東洋鋼板 (2020,2019)、日本電気 (2019,2018) ①東洋鋼板（2018）、日本電 気（2020）	①大鵬薬品工業 (2020,2019,2018)、日本イ ライアリリー（2019）、MSD (2019,2018)	該当なし	該当なし	
	波多野 悅朗 (京都大学)	該当なし	該当なし	該当なし	①エーザイ（2020,2019）、メ ルク（2018）	該当なし
	①ツムラ（2020,2019）、バナ ソニック（2020,2019）	①エーザイ（2020,2019）	該当なし	該当なし		
肝臓内科 系委員	相方 浩 (広島大学)	該当なし	該当なし	該当なし	③エーザイ（2020） ②エーザイ（2019,2018）、バ イエル薬品（2018） ①日本イライアリリー（2020）、 バイエル薬品（2019）	該当なし
	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし		
	飯島 尋子 (兵庫医科大学)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
	①キヤノンメディカルシスデ ムズ（2020,2019）、GEヘルス ケア・ジャパン（2020）	①アッヴィ（2020,2019）、大 塚製薬（2020,2019,2018）、大 日本住友製薬（2019）、EA ファーマ（2019）	該当なし	該当なし		
	上嶋 一臣 (近畿大学)	該当なし	該当なし	該当なし	③エーザイ（2020,2019,2018） ②日本イライアリリー（2020）、 バイエル薬品（2018） ①日本イライアリリー（2019）	該当なし
大川 和良 (大阪国際がんセンター)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし		
	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
	①東和薬品（2020）	該当なし	該当なし	該当なし		

(続く)

氏名（所属）		開示項目1（役員報酬）	開示項目2（株式保有）	開示項目3（特許料）	開示項目4（講演料）	開示項目5（原稿料）
		開示項目6（研究費）	開示項目7（要学寄付金）	開示項目8（寄付講座）	開示項目9（その他）	
肝臓内科 系委員	工藤 正俊 (近畿大学)	該当なし	該当なし	該当なし	③エーザイ (2020,2019,2018) ②中外製薬 (2020), 日本 イーライリリー (2020,2019), バイエル薬品 (2019,2018) ①EA ファーマ (2018), MSD (2019,2018)	該当なし
		②小野薬品工業 (2018)	②エーザイ (2019) ①アップサイ (2020,2019), エーザイ (2020,2018), 大塚 製薬 (2020,2019,2018), ギリ アド・サイエンシズ (2019,2018), 大日本住友製 薬 (2019), 大鵬薬品工業 (2020,2019,2018), 武田薬品 工業 (2019,2018), 中外製薬 (2020), EA ファーマ (2020,2019,2018)	該当なし	該当なし	
	玄田 拓哉 (順天堂大学)	該当なし	該当なし	該当なし	②アップサイ (2018) ①アップサイ (2019), ギリア ド・サイエンシズ (2019)	該当なし
		該当なし	①アップサイ (2020,2019,2018), 大塚製薬 (2018), 田辺三菱 製薬 (2018), JIMRO (2020,2019,2018)	該当なし	該当なし	
	土谷 薫 (武藏野赤十字病院)	該当なし	該当なし	該当なし	①エーザイ (2020,2019,2018), 中外製薬 (2020), 日本イー ライリリー (2020), バイエ ル薬品 (2020,2019,2018)	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	鳥村 拓司 (久留米大学)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		①ギリアド・サイエンシズ (2018), 興和 (2018), ブリ ストル・マイヤーズスクイブ (2019)	①アップサイ (2020,2019,2018), エーザイ (2020,2019), ギリ アド・サイエンシズ (2018), 武田薬品工業 (2018), EA ファーマ (2020,2019)	該当なし	該当なし	
	山下 竜也 (金沢大学)	該当なし	該当なし	該当なし	②エーザイ (2019,2018), 日 本イーライリリー (2020) ①エーザイ (2020), 中外製 薬 (2020), 日本イーライリ リー (2019), バイエル薬品 (2019,2018), MSD (2019)	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
腫瘍内科 委員	池田 公史 (国立がん研究センター 東病院)	該当なし	該当なし	該当なし	①エーザイ (2019), 中外製 薬 (2020), 日本イーライリ リー (2020,2019), ノバルティ ス ファーマ (2019,2018), バ イエル薬品 (2019,2018)	該当なし
		③アストラゼネカ (2020), 小野薬品工業【受託研究】 (2018), 小野薬品工業【治 験】 (2019), ジェイファーマ (2020), メルクバイオファーマ (2020), Merus.NV. (2020) ②エーザイ (2018), ジェイ ファーマ (2019), シミック (2018), 中外製薬 (2020), ブリストル・マイヤーズ ス クイブ (2019), MSD (2020,2019) ①アストラゼネカ (2019,2018), エーザイ (2020,2019), 小野薬品工業 【受託研究】 (2020,2019), 小 野薬品工業【治療】 (2020,2018), カイオム・バイ オサイエンス (2020), ジェ イファーマ (2018), シミック ク (2019), 武田薬品工業 (2019), 中外製薬 (2019,2018), 日本イーラ イリリー (2020), ノバルティ ス ファーマ (2018), バイエ ル薬品 (2019,2018), ファイ ザー (2019), ブリストル・ マイヤーズ スクイブ (2020,2018), メルクセローノ (2018), メルクバイオファーマ (2019), ヤクルト本社 (2019,2018), ASLAN Pharmaceuticals (2018), Delta-Fly Pharma (2020), EP クルーズ (2020)	該当なし	該当なし	該当なし	

(続く)

氏名（所属）		開示項目1（役員報酬）	開示項目2（株式保有）	開示項目3（特許料）	開示項目4（講演料）	開示項目5（原稿料）
		開示項目6（研究費）	開示項目7（奨学寄付金）	開示項目8（寄付講座）	開示項目9（その他）	
腫瘍内科委員	古瀬 純司 (杏林大学)	該当なし	該当なし	該当なし	③エーザイ（2018） ②エーザイ（2019）、小野薬品工業（2019）、大鵬薬品工業（2018）、バイエル薬品（2019/2018） ①エーザイ（2020）、小野薬品工業（2020/2018）、帝人ファーマ（2018）、日本イーライリリー（2019）、ノバルティス ファーマ（2018）、バイエル薬品（2020）、富士フィルム（2019/2018）、ヤクルト本社（2020/2018）、MSD（2019）	該当なし
		①アステラス製薬（2020）、アストラゼネカ（2020/2018）、小野薬品工業（2020/2019/2018）、ジェイファーマ（2020/2019）、大日本住友製薬（2018）、大鵬薬品工業（2020）、スルクバイオファーマ（2020/2019）、ヤクルト本社（2018）、MSD（2020/2019/2018）	①エーザイ（2019）、小野薬品工業（2020）、第一三共（2018）、大鵬薬品工業（2020/2019）	該当なし	該当なし	
放射線科委員	赤羽 正章 (国際医療福祉大学)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	小林 聰 (金沢大学)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	櫻井 英幸 (筑波大学)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		③日立製作所ヘルスケアビジネスユニット（2020/2019/2018） ①庄内クリエート工業（2020）、立山マシン（2019/2018）、ハーモナイズ（2019/2018）	該当なし	該当なし	該当なし	
	武田 寛也 (大船中央病院)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	①パリアンメディカルシステムズ（2020/2019/2018）	該当なし	該当なし	
	村上 輵道 (神戸大学)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		②キヤノンメディカルシステムズ（2020）、GEヘルスケア・ジャパン（2020/2019） ①フィリップス・ジャパン（2020）、HACARUS（2020） ②シーメンスヘルスケア（2020/2018） ①エーザイ（2018）、ゲルベ・ジャパン（2020/2019/2018）、田中電業商会（2020）、テルモ（2019）、日本メジフィックス（2020/2019）、富士製薬工業（2018）、富士フィルム富山化学生（2020）、富士フィルムメディカル（2019）、富士フィルム RI ファーマ（2018）	該当なし	該当なし	該当なし	
医療統計委員	本杉 宇太郎 (甲府共立病院)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	渡谷 岳行 (東京大学)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
外部評価委員長	佐野 圭二 (帝京大学)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
外部評価委員	伊佐山 浩通 (順天堂大学)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		③味の素（2019/2018）、ヤーモフィッシュ・ジャパン（2018） ①味の素（2020）、日立製作所（2020）、ボストン・サイエンティフィックジャパン（2020）	①ガデリウス・メディカル（2020/2019）、大鵬薬品工業（2020/2019/2018）、ボストン・サイエンティフィックジャパン（2020/2019）、ヤクルト本社（2018）	該当なし	該当なし	
	國分 茂博 (新百合ヶ丘総合病院)	該当なし	該当なし	該当なし	①日本製薬（2018）	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	坂巻 顯太郎 (横浜市立大学)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	杉原 健一 (東京医科歯科大学)	該当なし	該当なし	該当なし	①大鵬薬品工業（2020/2019）	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	原宿 弘樹 (北里大学)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	

# 目 次

肝癌診療ガイドライン Clinical Question・推奨一覧	1
本ガイドラインについて	11
総論	12
改訂作業の実際（各論）	15
<b>第1章 ■ 診断およびサーベイランス</b>	23
はじめに	24
肝細胞癌サーベイランス・診断アルゴリズムの解説	25
CQ1 サーベイランスは、どのような方法で行うか？	30
CQ2 肝細胞癌の診断に有用な腫瘍マーカーは何か？	34
CQ3 腫瘍マーカーの測定は、肝細胞癌の治療効果判定の指標として有用か？	40
CQ4 背景肝疾患の状態に応じて、 AFP のカットオフ値を変える必要があるか？	43
CQ5 肝細胞癌の高危険群において、典型的肝細胞癌の診断に診断能が高い検査は何か？	46
CQ6 慢性肝疾患患者において、造影 CT にて多血性を示すが washout がみられない病変にどのように対応するか？	51
CQ7 慢性肝疾患患者の非多血性病変にどのように対応するか？	56
CQ7a 慢性肝疾患患者の非多血性病変の診断において Gd-EOB-DTPA 造影 MRI は推奨されるか？	
CQ7b 慢性肝疾患患者の非多血性病変の診断において定期的な経過観察は推奨されるか？	
CQ8 腎機能および肝機能低下患者における肝腫瘍の診断には、どの検査法が有用か？	63
CQ9 肝細胞癌の病期診断に頭部 MRI、胸部 CT、骨シンチグラフィー、FDG-PET は必要か？	67
<b>第2章 ■ 治療アルゴリズム</b>	73
はじめに	74
肝細胞癌治療アルゴリズムの解説	75
CQ10 単発肝細胞癌に対し、推奨できる治療法は何か？	77
CQ11 2, 3 個肝細胞癌に対し、推奨できる治療法は何か？	82
CQ12 4 個以上肝細胞癌に対し、推奨できる治療法は何か？	86
CQ13 肝障害度 C (Child-Pugh 分類 C) の肝細胞癌に対し、推奨できる治療法は何か？	89
CQ14 肝細胞癌の肝外転移に対し、推奨できる治療法は何か？	92
CQ15 脈管侵襲陽性肝細胞癌に対し、推奨できる治療法は何か？	97

<b>第3章 ■ 予 防</b>	103
はじめに	104
CQ16 B型慢性肝疾患からの肝発癌予防として推奨できる治療法は何か？	105
CQ17 C型慢性肝疾患からの肝発癌予防として推奨できる治療法は何か？	111
CQ18 ウィルス性・非ウィルス性を問わず慢性肝疾患からの肝発癌予防法として推奨できるのは何か？	115
<b>第4章 ■ 手 術</b>	119
はじめに	120
CQ19 肝切除はどのような患者に行うのが適切か？	121
CQ20 肝切除前肝機能の適切な評価法は？	127
CQ21 安全で合理的な手術術式とは？	131
CQ22 腹腔鏡下肝切除の手術適応は？	135
CQ23 肝切離を安全に行うための手術手技は何か？	139
CQ24 肝切除の周術期管理として有用なものは何か？	143
CQ25 肝切除の術前療法は有用か？	147
CQ26 肝細胞癌に対する肝移植の適応基準は何か？	150
CQ27 肝移植前の治療は移植後の予後を改善するか？	154
<b>第5章 ■ 穿刺局所療法</b>	157
はじめに	158
CQ28 穿刺局所療法はどのような患者に行うのが適切か？	159
CQ29 各穿刺局所療法の選択は、どのように行うのが適切か？	162
CQ30 穿刺局所療法にTACEを併用することで予後を改善できるか？	166
CQ31 造影超音波やfusion imagingは局所治療の治療ガイドとして有用か？	169
CQ32 穿刺局所療法の効果判定に有用な画像診断は何か？	173
<b>第6章 ■ 肝動脈(化学)塞栓療法 TA(C)E</b>	177
はじめに	178
CQ33 TACE/TAEはどのような患者に行うのが適切か？	180
CQ34 塞栓療法において塞栓物質や抗癌剤の選択はどのように行うのが適切か？	184
CQ35 TACEの効果判定に有用な画像診断は何か？	191
CQ36 塞栓療法と分子標的治療薬を併用するのは適切か？	196
CQ37 どのような場合にTACE不応と考えるか？	200
<b>第7章 ■ 薬物療法</b>	205
はじめに	206
肝細胞癌薬物療法アルゴリズムの解説	208
CQ38 薬物療法は、どのような患者に行うのが適切か？	210
CQ39 切除不能進行肝細胞癌の一次薬物療法に何を推奨するか？	213
CQ40 切除不能進行肝細胞癌の二次薬物療法以降の治療に何を推奨するか？	217

CQ41 切除不能進行肝細胞癌に肝動注化学療法は推奨されるか？	222
CQ42 薬物療法の治療効果判定はどのようにするか？	226
<b>第8章 ■ 放射線治療</b>	<b>229</b>
はじめに	230
CQ43 体幹部定位放射線治療はどのような患者に行うのが適切か？	232
CQ44 粒子線治療（陽子線治療、重粒子線治療）はどのような患者に行うのが適切か？	238
CQ45 肝細胞癌の骨転移・脳転移の症状緩和目的に放射線治療は推奨されるか？	244
CQ46 放射線治療後の治療効果判定はどのようにするか？	250
<b>第9章 ■ 治療後のサーベイランス・再発予防・再発治療</b>	<b>255</b>
はじめに	256
CQ47 肝切除後・穿刺局所療法後、どのように経過観察するか？	258
CQ48 肝切除後・穿刺局所療法後の有効な再発予防法は何か？	262
CQ49 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？	268
CQ50 肝移植後、どのように経過観察するか？	275
CQ51 肝移植後の有効な再発予防法は何か？	279
CQ52 肝移植後の再発に対する有効な治療法は何か？	283
<b>肝癌診療ガイドライン 2021年版の外部評価</b>	<b>286</b>
<b>資料 ■ 略語一覧</b>	<b>293</b>
<b>索引</b>	<b>295</b>

検索式・Abstract Table（日本肝臓学会ホームページに掲載 <https://www.jsh.or.jp/medical/>）



---

# 肝癌診療ガイドライン Clinical Question・推奨一覧

## 肝癌診療ガイドライン Clinical Question・推奨一覧

章	CQ No.	Clinical Question
第1章 診断および サーベイラ ンス	1	サーベイランスは、どのような方法で行うか？
	2	肝細胞癌の診断に有用な腫瘍マーカーは何か？
	3	腫瘍マーカーの測定は、肝細胞癌の治療効果判定の指標として有用か？
	4	背景肝疾患の状態に応じて、 AFP のカットオフ値を変える必要があるか？
	5	肝細胞癌の高危険群において、典型的肝細胞癌の診断に診断能が高い検査は何か？
	6	慢性肝疾患患者において、造影 CT にて多血性を示すが washout がみられない病変にどのように対応するか？
	7	慢性肝疾患患者の非多血性病変にどのように対応するか？ a. 慢性肝疾患患者の非多血性病変の診断において Gd-EOB-DTPA 造影 MRI は推奨されるか？ b. 慢性肝疾患患者の非多血性病変の診断において定期的な経過観察は推奨されるか？
	8	腎機能および肝機能低下患者における肝腫瘍の診断には、どの検査法が有用か？
	9	肝細胞癌の病期診断に頭部 MRI、胸部 CT、骨シンチグラフィー、FDG-PET は必要か？
第2章 治療アルゴ リズム	10	単発肝細胞癌に対し、推奨できる治療法は何か？
	11	2, 3 個肝細胞癌に対し、推奨できる治療法は何か？
	12	4 個以上肝細胞癌に対し、推奨できる治療法は何か？
	13	肝障害度 C (Child-Pugh 分類 C) の肝細胞癌に対し、推奨できる治療法は何か？
	14	肝細胞癌の肝外転移に対し、推奨できる治療法は何か？

推奨	推奨の強さ	エビデンスの強さ	頁
1. C型慢性肝疾患患者、B型慢性肝疾患患者、および非ウイルス性の肝硬変患者が肝細胞癌の定期的スクリーニング対象である。	強い推奨	B	
2. 3～6カ月間隔での腹部超音波検査を主体とし、腫瘍マーカー測定も用いたスクリーニングを軸とする。肝硬変患者などの超高危険群ではGd-EOB-DTPAを使用したMRIまたはdynamic CTの併用も考慮する。	強い推奨	B	30
1. 肝細胞癌の補助診断に有用な腫瘍マーカーとして、AFP、PIVKA-II、AFP-L3分画を推奨する。	強い推奨	A	
2. 小肝細胞癌の診断においては2種以上の腫瘍マーカーを測定することを推奨する。	強い推奨	A	34
治療前に腫瘍マーカーが上昇している症例において、治療後にその腫瘍マーカーを測定することは、治療効果判定の指標として有用である。	強い推奨	B	40
肝炎制御下において、 AFP のカットオフ値を従来よりも下げるにより、検査感度は上昇する。	弱い推奨	C	43
典型的肝細胞癌の診断のためには dynamic CT, dynamic MRI, 造影超音波検査のいずれかが勧められる。ただしいずれも施行可能であるなら Gd-EOB-DTPA 造影 MRI を推奨する。	強い推奨	A	46
Gd-EOB-DTPA 造影 MRI による精査を行うことを推奨する。	弱い推奨	B	51
Gd-EOB-DTPA 造影 MRI による精査を行うことを推奨する。	強い推奨	B	56
Gd-EOB-DTPA 造影 MRI（または dynamic CT）を用いた経過観察を推奨する。	強い推奨	B	
1. 腎機能低下患者における造影 CT や造影 MRI は、eGFR が 30～60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> では Gd-EOB-DTPA 造影 MRI, 30 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> 未満では SPIO 造影 MRI、透析患者では SPIO 造影 MRI や dynamic CT の施行を考慮する。	弱い推奨	B	
2. 腎機能が低下し造影 CT や造影 MRI が施行できない患者において、拡散強調像を含めた非造影 MRI やペルフルブタンマイクロバブル造影を含めた超音波は、安全に施行でき、有用である。	強い推奨	B	63
1. 肝外転移の危険因子を有する肝細胞癌患者に対して胸部 CT, FDG-PET を施行することを推奨する。	弱い推奨	C	
2. 骨シンチグラフィーの施行は FDG-PET が施行できない状況であれば考慮してもよい。	弱い推奨	C	67
3. 神経学的所見や肺転移のある肝細胞癌患者に対して、脳転移検索目的に頭部 CT または MRI を考慮してもよい。	弱い推奨	C	
腫瘍径 3 cm 以内では、肝切除または焼灼療法を推奨する。3 cm 超では第一選択として肝切除を推奨する。	強い推奨	A	77
腫瘍径 3 cm 以内では肝切除または焼灼療法を推奨する。3 cm 超では第一選択として肝切除、第二選択として塞栓療法を推奨する。	強い推奨	A	82
第一選択として塞栓療法を推奨する。第二選択として肝動注化学療法または全身葉物療法を推奨する。	強い推奨	B	86
肝障害度 C (Child-Pugh 分類 C) の肝細胞癌は、ミラノ基準内あるいは 5-5-500 基準内*であれば肝移植を推奨する。	強い推奨	B	89
* 遠隔転移や脈管侵襲なし、腫瘍径 5 cm 以内かつ腫瘍数 5 個以内かつ AFP 500 ng/mL 以下			
肝外転移を伴う進行肝細胞癌に対しては薬物療法を推奨する。	強い推奨	A	92

章	CQ No.	Clinical Question
第2章 治療アルゴリズム	15	脈管侵襲陽性肝細胞癌に対し、推奨できる治療法は何か？
第3章 予防	16	B型慢性肝疾患からの肝発癌予防として推奨できる治療法は何か？
	17	C型慢性肝疾患からの肝発癌予防として推奨できる治療法は何か？
	18	ウイルス性・非ウイルス性を問わず慢性肝疾患からの肝発癌予防法として推奨できるのは何か？
第4章 手術	19	肝切除はどのような患者に行うのが適切か？
	20	肝切除前肝機能の適切な評価法は？
	21	安全で合理的な手術術式とは？
	22	腹腔鏡下肝切除の手術適応は？
	23	肝切離を安全に行うための手術手技は何か？
	24	肝切除の周術期管理として有用なものは何か？
	25	肝切除の術前療法は有用か？
	26	肝細胞癌に対する肝移植の適応基準は何か？
	27	肝移植前の治療は移植後の予後を改善するか？
第5章 穿刺局所療法	28	穿刺局所療法はどのような患者に行うのが適切か？
	29	各穿刺局所療法の選択は、どのように行うのが適切か？
	30	穿刺局所療法にTACEを併用することで予後を改善できるか？
	31	造影超音波やfusion imagingは局所治療の治療ガイドとして有用か？
	32	穿刺局所療法の効果判定に有用な画像診断は何か？

推奨	推奨の強さ	エビデンスの強さ	頁
1. 切除可能例では肝切除を推奨する。	強い推奨	B	
2. 切除不能例では全身薬物療法を推奨する。	強い推奨	B	97
3. 肝切除、全身薬物療法が適応とならない場合には肝動注化学療法、塞栓療法を考慮する。	弱い推奨	B	
HBV-DNA 陽性 B 型慢性肝炎・肝硬変の肝発癌予防に核酸アナログ製剤を推奨する。	強い推奨	B	105
C 型慢性肝炎・代償性 C 型肝硬変患者の肝発癌予防に HCV 排除を目的とした抗ウイルス療法を推奨する。	強い推奨	B	111
コーヒー摂取は、肝発癌リスクを減少させる可能性がある。	弱い推奨	C	115
1. 肝切除が行われるべき患者は、肝臓に腫瘍が限局しており、腫瘍径にかかわらず個数が 3 個以下である場合が望ましい。一次分枝までの門脈侵襲例は手術適応としてよい。	強い推奨	B	121
2. 高齢は肝切除の制限因子とはならない。	強い推奨	B	
3. 急性期を乗り越えた破裂肝細胞癌は肝切除の適応となりうる。	弱い推奨	B	
一般肝機能検査に加え ICG 15 分停滞率を測定することを推奨する。手術適応は、これらの値と予定肝切除量とのバランスから決定するのが妥当である。	強い推奨	B	127
小型の肝細胞癌（5 cm 以下）に対しては、小範囲の系統的切除、あるいは縮小手術としての部分切除（特に肝機能不良例）が選択される。大型の肝細胞癌に対しては 2 区域以上の拡大切除（片肝切除を含む）が選択される。	強い推奨	B	131
1. 肝部分切除や肝外側区域切除が可能な肝前下領域（S2, 3, 4, 5, 6）の末梢に存在する 5 cm 以下の単発腫瘍が良い適応である。	強い推奨	B	135
2. 高難度症例への適応は手術難度と施設の経験症例数などを考慮して決定する。	強い推奨	B	
1. 肝流入血流遮断は肝切離中出血量減少に有効である。	強い推奨	B	
2. 中心静脈圧（CVP）低下は肝切離中出血量減少に有効である。	強い推奨	A	139
3. 開腹下片肝切除において hanging maneuver は肝切離中出血量減少に有効である。	弱い推奨	A	
1. 待機的肝切除での腹腔ドレーン留置の有無は、出血・胆汁漏などのリスクを考慮して決定する。	強い推奨	A	143
2. 肝切除後の手術部位感染予防抗菌薬の投与期間は術後 24 時間までを推奨する。	強い推奨	A	
肝細胞癌の予後改善を目的とした術前療法は推奨しない。	弱い推奨	C	147
非代償性肝硬変を伴うミラノ基準内あるいはミラノ基準外でも腫瘍径 5 cm 以内かつ腫瘍数 5 個以内かつ AFP 500 ng/mL 以下（5-5-500 基準）の肝細胞癌に対し肝移植を考慮する。	強い推奨	B	150
肝移植が予定されている肝細胞癌に対する治療は推奨しない。	弱い推奨	C	154
穿刺局所療法は Child-Pugh 分類 A あるいは B の症例で、腫瘍径 3 cm 以下、腫瘍数 3 個以下の場合に推奨する。	強い推奨	A	159
穿刺局所療法として RFA を推奨する。	強い推奨	A	162
比較的大型の腫瘍に焼灼療法を適用する場合には、TACE との併用で予後改善が期待できる。	弱い推奨	B	166
造影超音波や fusion imaging は B モードで描出が困難な肝細胞癌に対する治療ガイドとして有用である。	弱い推奨	B	169
穿刺局所療法の効果判定には、dynamic CT/MRI を推奨する。	強い推奨	B	173

章	CQ No.	Clinical Question
第 6 章 肝動脈(化学)塞栓療法 TA(C)E	33	TACE/TAE はどのような患者に行うのが適切か?
	34	塞栓療法において塞栓物質や抗癌剤の選択はどのように行うのが適切か?
	35	TACE の効果判定に有用な画像診断は何か?
	36	塞栓療法と分子標的治療薬を併用するのは適切か?
	37	どのような場合に TACE 不応と考えるか?
第 7 章 薬物療法	38	薬物療法は、どのような患者に行うのが適切か?
	39	切除不能進行肝細胞癌の一次薬物療法に何を推奨するか?
	40	切除不能進行肝細胞癌の二次薬物療法以降の治療に何を推奨するか?
	41	切除不能進行肝細胞癌に肝動注化学療法は推奨されるか?
	42	薬物療法の治療効果判定はどのようにするか?
第 8 章 放射線治療	43	体幹部定位放射線治療はどのような患者に行うのが適切か?
	44	粒子線治療（陽子線治療、重粒子線治療）はどのような患者に行うのが適切か?
	45	肝細胞癌の骨転移・脳転移の症状緩和目的に放射線治療は推奨されるか?
	46	放射線治療後の治療効果判定はどのようにするか?
第 9 章 治療後の サーベイラ ンス・再発 予防・再発 治療	47	肝切除後・穿刺局所療法後、どのように経過観察するか?
	48	肝切除後・穿刺局所療法後の有効な再発予防法は何か?
	49	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	推奨の強さ	エビデンスの強さ	頁
1. 腫瘍個数 4 個以上もしくは 1~3 個で腫瘍径が 3 cm 超, Child-Pugh 分類 A~B で、手術不能かつ穿刺局所療法の対象とならない多血性肝細胞癌に対する治療法として推奨する。	強い推奨	A	180
2. 門脈腫瘍栓を有する多血性肝細胞癌のうち、手術不能症例に対する治療法として考慮してよい。	弱い推奨	C	
塞栓療法においては、抗癌剤を混合したリピオドール <sup>®</sup> (ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル) と多孔性ゼラチン粒を使用した conventional TACE (cTACE) あるいは、薬剤溶出性の球状塞栓物質を用いた TACE (DEB-TACE) を推奨する。	強い推奨	B	184
Dynamic CT もしくは dynamic MRI を推奨する。	強い推奨	A	191
塞栓療法と分子標的治療薬の併用は、行うことを考慮してもよい。	弱い推奨	B	196
以下の 3 条件のいずれかを満たした場合を TACE 不応と考える。 ①2 回の適切な TACE を行っても標的病変の治療効果が不十分か、新たな肝内病変の出現 ②脈管侵襲、肝外転移の出現 ③腫瘍マーカーの持続的な上昇	弱い推奨	C	200
薬物療法は、外科切除や肝移植、穿刺局所療法、TACE などが適応とならない進行肝細胞癌で、PS 良好かつ肝予備能が良好な Child-Pugh 分類 A 症例に行なうことを推奨する。	強い推奨	A	210
1. 切除不能進行肝細胞癌の一次薬物療法にアテゾリズマブ+ベシズマブ併用療法を推奨する。	強い推奨	A	213
2. 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場合はソラフェニブまたはレンバチニブによる治療を推奨する。	強い推奨	A	
二次薬物療法として、ソラフェニブ治療後画像進行を認め、Child-Pugh 分類 A でソラフェニブに忍容性を示した症例にレゴラフェニブによる治療を推奨する。また、ソラフェニブ治療後画像進行または副作用にて中止した、Child-Pugh 分類 A で AFP 400 ng/mL 以上の症例にラムシルマブによる治療を推奨する。ソラフェニブによる治療歴を有し、全身薬物療法後に増悪した Child-Pugh 分類 A の症例にカボザンチニブによる治療を推奨する。	強い推奨	A	217
外科切除、肝移植、穿刺局所療法、TACE の適応とならない肝内多発または脈管侵襲を伴う進行肝細胞癌では、肝動注化学療法を行ってよい。	弱い推奨	B	222
薬物療法の治療効果判定においては、RECIST または modified RECIST を用いることを推奨する。	強い推奨	A	226
1~3 個の肝細胞癌において、脈管侵襲の有無にかかわらず、切除・穿刺局所療法が施行困難な、Child-Pugh 分類 A~B 7 点、腫瘍径が 5 cm 以下の場合、体幹部定位放射線治療を行ってよい。	弱い推奨	B	232
肝切除・穿刺局所療法が施行困難な肝細胞癌に対して、粒子線治療〔陽子線治療、重粒子（炭素イオン）線治療〕を行ってよい。	弱い推奨	B	238
1. 骨転移に対して疼痛緩和目的の放射線治療を行うことを推奨する。	強い推奨	A	244
2. 脳転移に対して放射線治療を行うことを推奨する。	強い推奨	A	
放射線治療後の治療効果判定は、dynamic CT/MRI を用い、6 カ月以上治療病巣の増大や早期濃染の増大がないことを局所制御とする。	強い推奨	B	250
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経過観察を推奨する。	強い推奨	C	258
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	B	262
肝切除後・穿刺局所療法後の再発に対する治療は、初回治療時の治療アルゴリズムに準ずることを推奨する。	強い推奨	C	268

章	CQ No.	Clinical Question
第9章 治療後の サーベイラ ンス・再発 予防・再発 治療	50	肝移植後、どのように経過観察するか？
	51	肝移植後の有効な再発予防法は何か？
	52	肝移植後の再発に対する有効な治療法は何か？

推奨	推奨の強さ	エビデンスの強さ	頁
肝切除後・穿刺局所療法後と同様、初発時の超高危険群に対するサーベイランスに準じた腫瘍マーカーと画像検査の併用による経過観察を推奨する。	強い推奨	C	275
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。	弱い推奨	C	279
1. 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、不可能であれば薬物療法を考慮する。 2. mTOR 阻害薬非使用例においては投与を考慮する。	弱い推奨	C	283
	弱い推奨	C	



# 本ガイドラインについて

# 総 論

## 1. 目 的

肝癌診療ガイドライン 2021 年版（第 5 版）（以下、本ガイドラインまたは第 5 版と記す）の主たる目的は、本邦における肝癌の診療レベルを地域や施設による格差を解消しつつ（均てん化）、全体として向上させることであり、ひいては肝癌患者の生存期間の延長と生活の質の改善を目指している。本ガイドラインはエビデンスとコンセンサスに基づき、肝癌の本邦における標準的サーベイランス法、診断法と治療法を提示する。なお、本邦の原発性肝癌の 90% 以上は肝細胞癌であるため、本ガイドラインで用いる「肝癌」は肝細胞癌のことを意味する。本邦の原発性肝癌で 2 番目に多い肝内胆管癌については別途策定された肝内胆管癌診療ガイドライン 2021 年版（日本肝癌研究会編）を参照されたい。

## 2. 使用法

本ガイドラインは系統的文献検索で得られたエビデンスを尊重するとともに、本邦の医療保険制度や診療現場の実情にも配慮した肝癌診療専門家のコンセンサスに基づいて作成されており、診療現場において肝細胞癌の治療を実践する際のツールとして利用することができる。具体的には個々の症例のサーベイランス、診断、治療方針を立てるための参考となり、患者・家族へのインフォームド・コンセントの場でも活用できる。ただし、本ガイドラインは肝癌に対する診療方針を立てるための一つの目安を示すものであり、記載されている以外の診療方針や治療法を規制したり、医師の裁量権を制限したりするものではない。患者、施設・地域に特有の条件・事情により、診断、治療方針が変わりうることもできるだけ勘案した推奨を掲げているので、その点を考慮して、推奨内容を参照していただきたい。

また、本ガイドラインは医療訴訟などでの参考資料となることを想定していない。本ガイドラインの記述内容については日本肝臓学会が責任を負うものとするが、個々の治療結果についての責任は直接の治療担当医に帰属すべきもので、日本肝臓学会および肝癌診療ガイドライン改訂委員会（以下、改訂委員会と記す）は責任を負わない。

## 3. 対 象

原則として、肝癌の診療に携わる肝臓専門医・一般医師を含むすべての臨床医を対象とする。

## 4. 今後の改訂

日本肝臓学会が設置したガイドライン統括委員会の方針に基づき、常設の改訂委員会が組織され、原則的に 4 年ごとに大改訂を行う。ただし、日常診療に重大な影響を及ぼす新知見が確認された場合は、改訂委員会の判断で隨時マイナーな改訂を行うこととする。

## 5. 公 開

本ガイドラインが日本全国の肝癌診療現場で広く活用されるために書籍として出版し、さ

表1 診療ガイドライン策定参加者のCOI自己申告項目の開示基準額と金額区分

1. 企業や営利を目的とした団体の役員、顧問職の有無と報酬額	基準額：100万円/企業/年 金額区分：①100万円≤, ②500万円≤, ③1,000万円≤
2. 株の保有と、その株式から得られる利益（最近1年間の本株式による利益）	基準額：100万円/企業/年 金額区分：①100万円≤, ②500万円≤, ③1,000万円≤
3. 企業や営利を目的とした団体から特許権使用料として支払われた報酬	基準額：100万円/企業/年 金額区分：①100万円≤, ②500万円≤, ③1,000万円≤
4. 1つの企業や営利を目的とした団体より、会議の出席（発表、助言など）に対し支払われた日当、講演料などの報酬	基準額：50万円/企業/年 金額区分：①50万円≤, ②100万円≤, ③200万円≤
5. 1つの企業や営利を目的とした団体がパンフレット、座談会記事などの執筆に対して支払った原稿料	基準額：50万円/企業/年 金額区分：①50万円≤, ②100万円≤, ③200万円≤
6. 1つの企業や営利を目的とした団体が提供する研究費（産学共同研究、受託研究、治験など）	基準額：100万円/企業/年 金額区分：①100万円≤, ②1,000万円≤, ③2,000万円≤
7. 1つの企業や営利を目的とした団体が提供する奨学（奨励）寄附金	基準額：100万円/企業/年 金額区分：①100万円≤, ②500万円≤, ③1,000万円≤
8. 企業などが提供する寄附講座	企業などからの寄附講座に所属し、寄附金が実際に割り当てられた100万円以上のものを記載
9. その他の報酬（研究とは直接に関係ない旅行、贈答品など）	基準額：5万円/企業/年 金額区分：①5万円≤, ②20万円≤, ③50万円≤

〔日本医学会. 診療ガイドライン策定参加資格基準ガイドライン. 2017<sup>1)</sup>より引用〕

らに日本肝臓学会などのホームページで公開する。

## 6. 一般向けの解説

旧版の一般向け解説は日本医療機能評価機構医療情報サービス（Minds）に公開されている（<https://minds.jcqhc.or.jp/n/pub/2/pub0018/G0000118>）。

## 7. 資金

本ガイドラインの作成に要した資金は日本肝臓学会の支援によるものであり、その他の組織や企業からの支援は一切受けていない。

## 8. 利益相反（COI）

第1回委員会（2019年7月5日）の後、すべての委員・専門委員から利益相反（COI）を日本肝臓学会事務局に提出していただき、ガイドライン統括委員会で審議され、正式に委員・専門委員が選任された。本ガイドライン発刊前（2021年4月）に改めてCOIを提出していただき、これを公表することにした（p.xiv参照）。なお、COIと議決権、および公表範囲については、ガイドライン統括委員会の審議の結果、以下の通りに決定された。

①日本医学会のCOI規定（表1）<sup>1)</sup>において、各項目の金額区分③に該当する委員は経済的COIありとみなし、関連するclinical question（CQ）での議決権を放棄する。

②学術的COIも考慮する。定義については、各CQで参考文献として引用されている論文の著者（共著者含む）は全員学術的COIありとみなす。

③COIの公表範囲について、第5版からは各委員ごとにCOIを記載することになった。

## 9. 出版後のガイドラインのモニタリング

肝癌診療ガイドライン 2005 年版(初版)に含まれる一部の推奨については、quality indicator と第 17 回全国原発性肝癌追跡調査報告(日本肝癌研究会)を用いて、ガイドラインの普及度が評価された<sup>2)</sup>。また、National Clinical Database に登録されている施設を対象としたアンケート調査により、ガイドラインの遵守度が肝細胞癌に対する肝切除後 mortality に与える影響も評価された<sup>3)</sup>。

本ガイドライン発刊後も全国原発性肝癌追跡調査報告(日本肝癌研究会)のデータを用いて、本ガイドラインの普及度や診療内容の変化、予後改善へのインパクトなどを評価したい。

## ■ 参考文献

- 1) 日本医学会. 診療ガイドライン策定参加資格基準ガイドンス.  
[https://jams.med.or.jp/guideline/clinical\\_guidance.pdf](https://jams.med.or.jp/guideline/clinical_guidance.pdf)
- 2) Higashi T, Hasegawa K, Kokudo N, Makuuchi M, Izumi N, Ichida T, et al. Demonstration of quality of care measurement using the Japanese liver cancer registry. *Hepatol Res* 2011; 41: 1208–15. PMID: 21978019
- 3) Arita J, Yamamoto H, Kokudo T, Hasegawa K, Miyata H, Toh Y, et al. Impact of board certification system and adherence to the clinical practice guidelines for liver cancer on post-hepatectomy risk-adjusted mortality rate in Japan: a questionnaire survey of departments registered with the National Clinical Database. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2021 (Epub ahead of print). PMID : 34043880

# 改訂作業の実際（各論）

## 1. 作成法

- ① 統括委員会：肝癌診療ガイドラインは2005年版（初版）が厚生労働省診療ガイドライン支援事業のサポートを受け作成された後、日本肝臓学会に改訂作業が引き継がれ、2009年版（第2版）、2013年版（第3版）と4年ごとに新しいエビデンスを取り入れて改訂してきた。2017年版（第4版）では改訂委員会の上部組織たる肝癌診療ガイドライン統括委員会が日本肝臓学会企画広報委員会内に初めて設置されたが、第5版では日本肝臓学会によるすべてのガイドラインを統括するガイドライン統括委員会（p.iii参照）が新たに組織され、改訂委員会の委員と改訂方針が決定された。
- ② 作成の基本方針：初版から第4版までと同様、evidence based medicine（EBM）の基本理念に基づき、客観性と再現性を担保する基本方針は踏襲する。ただし、第4版よりエビデンス一辺倒ではなく、患者の益と害のバランスや社会条件なども考慮するよう、新たに一部GRADEシステムの概念を導入したが、この第5版も第4版の方針に従った。
- ③ 2019年7月、暫定的メンバーによる第1回改訂委員会により、改訂作業が開始された。新たに保険収載された薬物療法に関する隨時改訂作業と並行し、2021年発刊を目指した第5版の大改訂を進めていく方針となった。2019年8月30日に開催されたガイドライン統括委員会（p.iii参照）により、委員、委員長、副委員長の就任要件が定められ、改訂委員会の構成が確定した。日本肝臓学会会員の肝癌診療専門家を中心となり、外科医7名、内科医10名、放射線科医7名、臨床統計学者1名に加え、この第5版より腫瘍内科医2名に新たに加わっていただき、合計27名で構成された（p.iii～iv参照）。さらに、委員を補佐する専門委員を23名、実際の作業を分担していただく実務協力者22名に協力を仰いだ（p.iv～v参照）。
- ④ 作成の原則：第2回改訂委員会において、第5版改訂の手順や細部の方針、各章の分担などを検討した。第4版同様、EBMの方法論を尊重するものの、エビデンスとコンセンサスの間をつなぐために新たに一部GRADEシステムを導入し、システィマティクに推奨を決定するという基本方針は踏襲することになった。
- ⑤ CQの吟味：第3回改訂委員会より、第4版のCQをベースに第5版で扱うCQを決めていった。第4版まで取り上げられていた各章における予後予測因子についてのCQは、どの章でもエビデンスレベルの高い予後予測因子が存在しないことから、第5版ではすべて削除する方針となった。また、performance status（PS）や年齢によるサーベイラス、治療選択の違いをガイドラインに記載するかどうかにつき検討したが、PS不良や高齢であっても治療効果があるという論文が出版されやすく（いわゆる選択バイアスや出版バイアス）、既報に基づいてPSや年齢に関するCQや推奨文の作成を行うと、PSや年齢にかかわらず治療を推奨するという結論になってしまう可能性があるということで、第5版ではPSや年齢に関するCQは扱わないことにした。最終的に第4版のCQ55件から廃止・統合・新設などの作業を経て、第5版では合計52件のCQとした。改訂のなかつた、あるいは微修正にとどまったくCQは41件、6件の改訂が行われ、5件のCQ

が新設された。

- ⑥ 記載方法：第4版と同様、サーベイランス・診断と治療アルゴリズム、続いて肝細胞癌の予防、手術、穿刺局所療法、肝動脈化学塞栓療法、薬物療法、放射線治療、治療後のサーベイランス・再発予防・再発治療という9つの章立てとした。
- ⑦ Web-based Guideline 作成システム：第5版改訂では従来の外部委託は行わず、平成31年度（令和元年度）厚生労働行政推進調査事業費補助金（肝炎等克服政策研究事業）「肝癌・重度肝硬変の治療に係わるガイドラインの作成等に資する研究」（研究代表者：小池和彦）の研究費を用いて構築されたガイドライン作成システムを利用することになった。本システムは、1) ガイドライン作成において最も時間のかかる論文選択を効率的に行える、2) 複数の査読者による選択論文の不一致解消をリアルタイムに行える、3) 二次選択における論文PDFファイルの配布を事務局が代行できる、などの利点があり、さらに外部委託費の節約にもつながった。
- ⑧ エビデンスレベル、推奨の強さ：ガイドライン作成の原則は第4版までと同様にEBMの方法論を尊重したが、個々の文献のエビデンスレベルの評価は行わず、各CQに関するエビデンス総体につき、そのレベルを委員会の合議により決定した（図1<sup>1)</sup>）。エビデンスレベルの評価基準については参考<sup>2)</sup>（p.20参照）に示した。また、エビデンスとコンセンサスの間をつなぐため、第4版と同様、一部GRADEシステムを導入して推奨を決定することとしたが、第5版ではDelphi法による無記名投票を実施する方針とした。その方法（議決権の定義、COIに応じた議決権行使の制限、投票の手順など）は改訂委員会内で素案を作成し、ガイドライン統括委員会に諮り、承認を得た（下記に詳述）。また、推奨決定に至るまでの委員会での議論はできるだけ各CQの解説に記載することにした。

第1回委員会：2019年7月5日（ホテル椿山荘東京）

第2回委員会：2019年10月15日（日本外科学会事務局）

第3回委員会：2020年1月14日（日本外科学会事務局）

第4回～第22回委員会（すべてWeb開催）：2020年6月5日、7月30日、9月1日、10月15日、12月10日、2021年1月7日、1月21日、2月4日、2月17日、3月3日、3月11日、3月18日、3月24日、4月1日、4月8日、4月14日、4月22日、4月28日、5月28日

## 2. 文献検索と選択の方法

- ① まず、各CQについて、主副の2名の担当者を決めた。主担当がそのCQに関する責任をもつが、副担当の目を通すことで、客観性を保ちつつ、漏れや見落としを防ぐ目的がある。
- ② 数個のキーワードを選定し、委員および専門委員により検索式を策定した。主副担当は独自に必須文献をあらかじめ選定しておき、検索式による文献検索により、その文献が含まれるかをチェックした。すべて含まれていれば、検索式の妥当性が確認されたと解

1. CQ						
2. 推奨草案						
3. 作成グループにおける、推奨に関連する価値観や好み（検討した各アウトカム別に、一連の価値観を想定する）						
4. CQに対するエビデンスの総括（重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ）						
A（強）      B（中）      C（弱）      D（非常に弱い）						
5. 推奨の強さを決定するための評価項目（下記の項目について総合して判定する）						
推奨の強さに影響する要因	判定	説明				
アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い ・全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 ・逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる。	はい いいえ					
益と害のバランスが確実（コストは含まず） ・望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨度が強くなる可能性が高い。 ・正味の益が小さければ小さいほど、有害事象が大きいほど、益の確実性が減じられ、推奨度が「弱い」とされる可能性が高くなる。	はい いいえ					
推奨の強さに考慮すべき要因						
患者の価値観や好み、負担の確実さ（あるいは相違） 正味の利益がコストや資源に十分に見合ったものかどうかなど						

明らかに判定に当てはまる場合「はい」とし、それ以外は、どちらとも言えないを含め「いいえ」とする

図1 エビデンス評価 Table

〔小島原典子、他 編、Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017<sup>1)</sup>より引用〕

枳し、含まれなかった場合は、検索式の修正を行った。

- ③ 系統的文献検索は 2021 年 1 月末の ePub 公表分まで行い、それ以降に発表された重要なエビデンスについては個別に評価し、日常臨床へのインパクトが大きい場合のみ例外的に採用した。論文のみならず、米国臨床腫瘍学会（ASCO）などの重要学会で発表された抄録も対象に含めることにした。海外で有効性が認められているが、日本で現実的には実施不能な治療については、推奨の形はとらないが、本文中で解説を加えることにした（第 4 版と同様）。
- ④ 検索式により抽出された文献のなかから主副担当が実務担当者のサポート下で、独立して一次選択を行った。お互いの判断を突き合わせ、過不足を調整し、最終的な一次選択文献を決定した。
- ⑤ 一次選択文献を入手し、その内容をチェックし、主副担当が独立して、二次選択を行つ

た。お互いの判断を突き合わせ、過不足を調整し、最終的な二次選択文献を決定した。

- ⑥ 二次選択文献を主副担当が独立して読み込み、改訂委員会で定めた Abstract Table（図2）を作成した。Abstract Table では最終的にガイドラインの推奨や解説に載せる文献の採否も記載し、主副担当の意見を突き合わせ、合議により、最終採否を決定した。

### 3. 推奨の決定

- ① Abstract Table の完成した CQ につき、推奨草案を主副担当の合意の下、作成した。
- ② 審議対象となる CQ とそれに対する推奨文は会議前に回覧し、問題点はメール審議である程度解決しておく。
- ③ COI により議決権放棄となる委員は委員長と副委員長の合議により、事前に決めておく。ただし、放棄した委員も議決前の議論には加わっていただく。
- ④ まず、CQ 担当委員から提案した推奨草案に至った経緯を説明していただく。
- ⑤ さらにエビデンス評価 Table にあるエビデンス総体の総括、推奨の強さを決定するための評価項目につき、委員会としての統一見解を投票の前に決めておく。
- ⑥ 上記見解を踏まえ、また Delphi 法に準拠し、投票前には推奨度をどう考えるべきかを十分に議論する。ガイドラインの基本方針として、「推奨なし」も 1 つの選択肢ではあるが、できるだけ避ける、という点を全委員に周知する。
- ⑦ 第1回目投票（Google フォームによる無記名投票、委員長・副委員長も参加）を行う。推奨の程度を示す、行うことを強く推奨する、行うことを弱く推奨する、行わないことを弱く推奨する、行わないことを強く推奨する、のうち 1 つを選択してもらい、有効投票（議決権放棄者を除く）の 70% の同意集約をもって、全体の意見とする。70% に至らなかった場合、投票結果（各項目の投票数と割合）を公表したうえで、再投票に向かう。
- ⑧ 再度、問題点を絞って、十分議論したうえで、第2回目投票（無記名、委員長・副委員長も参加）を行う。70% に至らなかった場合、投票結果を公表したうえで、再投票に向かう。
- ⑨ 再々度、問題点を絞って、十分議論したうえで、第3回目の投票（無記名、委員長・副委員長も参加）を行う。これでも 70% に至らなかった場合、「推奨なし」とする。
- ⑩ 議決権については基本的にガイドライン統括委員会から承認された委員のみが有することとし、経済的 COI のみならず、学術的 COI（各 CQ で引用された参考文献の著者はすべて学術的 COI に該当すると定義）も勘案し、該当者は自主的に議決権を放棄した。委員が欠席する際、その委員が指名する専門委員が当該委員の意向を受けて、議決権を代行行使することは許容した。専門委員も自身の COI を提出するが、議決権の代行行使に際しては当該委員の COI が代理専門委員に適用されることにした。
- ⑪ 委員と専門委員で構成される改訂委員会にて Abstract Table（図2）がまず提示され、エビデンス総体のレベルと益と害のバランスにつき、評価した（図1）。次に推奨草案について、必要に応じて文言を修正したのち、推奨の強度が上記の手順に沿って、決定された。
- ⑫ 治療アルゴリズムの治療選択肢の取扱い：第5版ではこれまでと異なり、治療アルゴリ

CQ（番号）： CQ名：  
 主担当者名： 副担当者名： 他協力者名：  
 推奨文：

採否	落選理由 (簡単で可)	著者	出版年	doi	PMID	研究 デザイン	目的	対象	症例数	介入	対照	アウト カム	結論	コメント	書誌事項が ない場合、 掲載情報
採用															
非採用															

図2 Abstract Table

ズムの治療選択肢の決定法を事前に規定した。各治療法の有効性についてはそれに関するCQで上記4つのカテゴリーの推奨度により評価することとし、治療アルゴリズムに掲載する治療選択肢については、それぞれの腫瘍条件・肝機能条件のなかでエビデンスに加え、それ以外の社会的・経済的な要素も勘案し、推奨度の強い上位2位までに絞ることにした。同率1位もしくは同率2位と考えられる場合はスラッシュにより表現した。

#### 4. 本文執筆

- ① 推奨決定会議の議論の内容は議事録に残し、できるだけ解説文に盛り込むこととし、主副担当で分担して対処した。
- ② 項目立てを統一し、記載内容を以下のように定義した。
  - ・背景：CQの狙いのようなものを簡単に示す。
  - ・サイエンティフィックステートメント：文献検索の過程から一次選択、二次選択の基準と結果、採用した論文の内容を簡単にまとめる。基本的に内容をそのまま記載し、解釈は加えない。事実のみを客観的に述べる。
  - ・解説：担当委員の解釈を加える。採用した論文でも推奨に生かすとは限らないので、どのような趣旨で生かしたのか、あるいは生かさなかったのかをできるだけ記載する。推奨決定会議の議論はここに反映させる。意見が分かれたなら、それも記載してよい。採用されなかった参考文献の引用も可能とした。推奨決定会議の投票結果も解説の末尾に記載することにした。

#### 5. 公聴会

2021年6月18日、第57回日本肝臓学会総会にて公聴会を開催した〔座長：徳重克年 東京女子医科大学消化器内科教授、平松直樹 大阪労災病院副院長兼消化器内科部長、吉治仁志 奈良県立医科大学消化器・代謝内科教授、長谷川潔 東京大学大学院肝胆膵外科学教授（改訂委員長）〕。

#### 6. パブリックコメント

2021年6月7日～7月5日の期間、日本肝臓学会ホームページに本稿および各アルゴリズム、各CQとそれに対する推奨・本文を掲載し、パブリックコメントを公募した。その情報は日本肝臓学会と日本肝癌研究会のホームページに掲載するとともに、日本肝臓学会理事・

評議員と日本肝癌研究会常任幹事・幹事に対し、それぞれの事務局からメールで周知した。

## 7. 外部評価

佐野圭二帝京大学医学部外科学講座教授を委員長とした外部評価委員会（p.v 参照）を設置し、外部評価を実施していただいた。

### ■ 参考：エビデンスレベルの定義<sup>2)</sup>

#### ● 生存・再発・発癌に関するエビデンス

- ・ランダム化比較試験（RCT）はB、非ランダム化比較試験（NRS）はCからスタート。  
対照のないコホート研究はD。
- ・第III相治験に代表される多施設かつ十分なサンプルサイズを備えているRCTはAにランクアップ。
- ・質の高い複数のRCTがあり、合計サンプルサイズが十分であり、その結果が一貫している場合は、Aにランクアップ。
- ・交絡が適切に調整されている複数のNRSがあり、合計サンプルサイズが十分であり、その結果が一貫している場合は、Bにランクアップ。
- ・交絡が適切に調整されているNRSで、十分なサンプルサイズがあり、効果が大きい場合は1ランクアップ。
- ・生存が望ましいアウトカムである場合に、再発のみが利用可能なアウトカムである場合など、アウトカムが非直接的な場合は、1ランクダウン。

#### A：強いエビデンスの例

1. 十分な規模と質を備えた第III相RCTの結果がある。
2. 1の基準は満たさないが（第II相試験や症例計算がされていないような試験）、複数のRCTがあり、合計サンプルサイズが十分で、一貫した結果が示されている。

#### B：中等度のエビデンスの例

1. RCTのメタアナリシスで有意な効果が示されているが、一貫性に乏しい。
2. 非直接的なアウトカムに関して、RCTのメタアナリシスで一貫した有意な効果が示されている。
3. バイアスを適切に調整したNRSが複数報告されており、一貫した結果がある。

#### C：弱いエビデンスの例

1. 質の高くないRCTが1報のみ報告されており、有意な結果を示している。
2. 非直接的なアウトカムに関して、RCTのメタアナリシスで有意な結果が示されているが、一貫性に乏しい。
3. バイアスが適切に調整されていないNRSが複数報告されており、一貫した結果がある。

#### D：非常に弱いエビデンスの例

- AからCを満たさないもの。

### ●診断に関するエビデンス

- ・適切な患者群が設定されており、妥当な参考基準（reference standard）に基づいて、指標検査（＝検討対象となる検査、index test）の感度・特異度が報告されている場合にAからスタート。
- ・参考検査がすべての患者に一律に適応されていない場合、1ランクダウン。
- ・参考基準が、理想的なものではなく他の代替指標である場合、1ランクダウン。
- ・対象集団が、CQで想定された集団と異なる場合に1ランクダウン。
- ・真陽性だった場合に患者にとって重要なアウトカムに与える影響が少ない（早期癌の診断の生存に与える影響など）場合、1ランクダウン。

#### A：強いエビデンスの例

1. 適切に選択されたすべての対象者に対して、指標検査および参考検査が行われており、感度、特異度が報告されている。
2. 上記基準を満たす複数の研究があり、研究結果が一貫している。

#### B：中等度のエビデンスの例

1. Aのエビデンスと比較して、参考検査がすべての対象者に行われていない。
2. Aのエビデンスと比較して、指標検査陽性例のみに参考検査が行われている。
3. 複数の研究の結果に非一貫性がみられる。

#### C：弱いエビデンスの例

1. Bのエビデンスと比較して、患者集団がCQで想定された集団と異なる。
2. Bのエビデンスと比較して、真陽性結果がアウトカムに与える影響が少ない。
3. 感度のみが報告されている研究。

#### D：非常に弱いエビデンスの例

AからCを満たさないもの。

### ●予後（ベースラインリスク）に関するエビデンス

- ・目的とするアウトカム（発癌、死亡）を縦断的にみたコホート研究をAとしてスタート。
- ・研究に重大な限界（不適切な患者選択、不十分な経過観察、研究間の非一貫性、アウトカムの非直接性、サンプルサイズに起因する不正確さ、出版バイアスなど）が存在する場合、1ランクダウン。

#### A：強いエビデンスの例

1. 目的とするアウトカムに関して十分なイベント数を備えた縦断研究で、経過観察率が高く、患者選択基準が想定するシナリオに合致している。
2. 複数の一貫した結果を示している縦断研究のメタアナリシスで、研究に重大なバイアスが認められない。

#### B：中等度のエビデンスの例

1. 十分なイベント数を備えた縦断研究であるが、バイアス、非直接性、不正確さなどの点で限界を有している。
2. 目的とするアウトカムに対して複数の研究を統合したメタアナリシスがあるが、研究

デザイン上のバイアス, 非一貫性, 非直接性, 不正確さ, 出版バイアスが1つ存在する。

C: 弱いエビデンスの例

1. イベント数が不十分な縦断研究。
2. イベント数が十分な縦断研究であるが, 2つ以上の限界を有している。
3. 複数の研究を統合したメタアナリシスがあるが, 研究デザイン上のバイアス, 非一貫性, 非直接性, 不正確さ, 出版バイアスが2つ存在する。

D: 非常に弱いエビデンスの例

AからCを満たさないもの。

■ 参考文献

- 1) 小島原典子, 中山健夫, 森實敏夫 他編. Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017. 公益財団法人日本医療機能評価機構, 2017.
- 2) 相原守夫. 診療ガイドラインのためのGRADEシステム第3版. 中外医学社, 2018.

# 第1章

## 診断およびサーベイランス

## ● はじめに

サーベイランスの有効性が示されるためには、早期発見が根治的な治療を受ける機会を増やし、予後の改善に寄与することが示される必要がある。肝細胞癌は高危険群の設定が容易な癌であり、本邦ではウイルス肝炎合併肝硬変患者を中心とする高危険群を対象に広くサーベイランスが行われてきた。一方で、肝発癌の高危険群はすなわち根治治療後の再発高危険群であり、早期発見、早期治療が必ずしも疾患の治癒に結びつかないという問題がある。

実際、超音波検査単独や超音波検査と腫瘍マーカーの併用によるサーベイランスが、肝細胞癌患者の予後改善をもたらすとのエビデンスは現時点でも不十分であり、主に倫理的な観点から今後もランダム化比較試験（RCT）が行われる可能性は低いと考えられている。

超音波検査と腫瘍マーカー検査は低侵襲な方法であるが、それでもサーベイランスの害として、検査コスト、通院のために仕事を休むことなどによる機会損失、偽陽性だった場合の造影CTや腫瘍生検などのコスト、心理的負担などがあり、サーベイランスの益がこれらを上回る必要がある。サーベイランスの益の期待値は、発癌確率が高いほど、根治的治療を受けられる確率が高いほど大きくなるため、サーベイランスの対象の選定は慎重に行う必要がある。

2021年版（第5版）では、サーベイランスの対象と方法について2017年版（第4版）を踏襲して検討した。第4版からの4年間に、C型肝炎に対する直接型抗ウイルス薬が普及し、多くのC型肝炎患者が持続的ウイルス陰性化（SVR）を達成するようになった。一方で過去30年にわたって、肥満を背景とする非B非C型肝癌が増加し、5割に達しようとしている。肝癌の高危険群の変化に合わせてサーベイランスのあり方も変わっていくことが予想されるが、今後のエビデンスの蓄積を待つ必要がある。

腫瘍マーカーの利用法は、診断、サーベイランス、治療効果指標の3つに大別できると考えられる。画像診断の進歩によって、肝癌の確定診断における腫瘍マーカーの役割は小さくなっている。

サーベイランスにおいては、腹部超音波検査で腫瘍が検出されていない場合に、dynamic CTのようなより感度の高い検査を行うべきかどうかの判断に腫瘍マーカーが用いられる。そのような判断に適した腫瘍マーカーには、陽性尤度比〔陽性であった場合に検査後確率を上昇させる割合＝感度/(1-特異度)〕が大きいことが求められる。先述したC型肝炎のSVRやB型肝炎に対する核酸アナログ製剤投与に伴って、アルファフェトプロテイン（AFP）のベースラインが下がり、新たにカットオフ値を低く設定する必要が生じている。今回、この問題を新たなCQとして取り上げた。

腫瘍マーカーの絶対値は、肝あるいは全身の腫瘍量の総量を代替していると考えができる。治療前後の腫瘍マーカーを測定することによって、治療による腫瘍量の減少効果を客観的に評価することが可能である。以上、診断、サーベイランス、治療効果指標の観点から腫瘍マーカーについて検討を行った。

最終診断は病理組織学的検査に基づくのが原則であるが、焼灼療法や塞栓療法が行われる症例では、画像診断をもって確定診断としている。Dynamic CTあるいはdynamic MRIが必須であるが、乏血性の早期肝癌の診断や腫瘍の存在診断に有用であるGd-EOB-DTPA造影MRIが役割を増している。また、腎機能低下例、肝機能低下例など通常の画像検査が行えない場合に推奨される代替画像検査、肝外転移の検索に用いるべき画像診断検査についても第4版を踏襲して検討を加えた。

# 肝細胞癌サーベイランス・診断アルゴリズムの解説

## 1. サーベイランスの対象

サーベイランスを開始するかどうかの決定は、対象者のリスク評価から始まる。B型慢性肝炎、C型慢性肝炎、肝硬変のいずれかが存在すれば肝細胞癌の高危険群といえる。さらに、年齢、性別、糖尿病の有無、BMI、AST、ALT、血小板、飲酒量、HBV-DNA量（B型慢性肝炎患者）などの危険因子を勘案して検査間隔を決定する。なかでもB型肝硬変、C型肝硬変患者は、超高危険群に属する。なお、核酸アナログ製剤服用中のB型慢性肝炎患者、抗HCV療法によってSVRを達成したC型慢性肝炎患者では、発癌率の低下が認められるが、依然として少なからざる肝発癌リスクが存在するため、サーベイランスを継続する必要がある。

## 2. サーベイランスの方法

3～6カ月間隔での腹部超音波検査を主体とし、腫瘍マーカー測定を併用する。肝硬変患者などの超高危険群ではdynamic CT、細胞外液性Gd造影dynamic MRI、Gd-EOB-DTPA造影MRIの併用も考慮する。

サーベイランスの間隔について、間隔をより短くするほど理論的には腫瘍は小さく発見されるはずであるが、費用は上昇する。より精緻なサーベイランスによってもたらされる腫瘍径の差が臨床上意味のある差であるか、その差が増加する費用に見合うかどうかを勘案する必要がある。また、肝硬変の進展度、肥満度、背景肝疾患の違い、検査機器の性能などによって検出できる最小腫瘍径は異なる。ここでは、超高危険群に対しては、3～4カ月に1回の超音波検査、高危険群に対しては、6カ月に1回の超音波検査を行うことを提案する。肝臓の萎縮、高度肥満、粗糙な肝実質など超音波検査によって肝細胞癌を小さくみつけることが困難であると考えられる例については、dynamic CTあるいはdynamic MRI（Gd-EOB-DTPA造影MRIを含む）の併用も考える。

腫瘍マーカー検査については、AFP、AFPレクチン分画（AFP-L3分画）およびPIVKA-IIを超高危険群では3～4カ月に1回、高危険群では6カ月に1回測定することを推奨する。ただし、2021年現在、上記超高危険群・高危険群に対する月1回のAFPおよびPIVKA-II測定は保険収載となっているが、AFP-L3分画の測定は、肝細胞癌が強く疑われる場合にのみ算定できるとされている。

## 3. 超音波検査で結節性病変を指摘

超音波検査で結節性病変が新たに指摘された場合、dynamic CT、細胞外液性Gd造影dynamic MRI、Gd-EOB-DTPA造影MRIのいずれかを撮影し、鑑別診断を行う。CT用造影剤、MRI用造影剤の禁忌例では造影超音波が推奨される。超音波の描出不良などを理由にサーベイランスとしてCT、MRIを撮影し、結節が検出される場合もある。

AFPの持続的上昇あるいは、200ng/mL以上の上昇、PIVKA-IIの40mAU/mL以上の上昇、AFP-L3分画の15%以上の上昇を認めた場合、超音波検査で腫瘍が検出できなくても、dynamic CT/MRIを撮影することを考慮する。

#### 4. 血流診断

多血化すなわち動脈血流が周囲肝実質に比較して増加することが、典型的肝細胞癌の特徴である。多血化は、dynamic CT, Gd-EOB-DTPA 造影 MRI を含む dynamic MRI の動脈相（早期相）で検出することができる。

##### (1) 早期増強効果あり

###### 1) dynamic CT あるいは細胞外液性 Gd 造影 dynamic MRI の場合

Dynamic CT, 細胞外液性 Gd 造影 dynamic MRI の動脈相で高吸収（高信号）域として描出され、門脈・平衡相で周囲肝実質と比較して相対的に低吸収（低信号）域（washout）として描出された場合、典型的肝細胞癌として治療方針決定に進む。

Dynamic CT および dynamic MRI の禁忌などでペルフルブタンマイクロバブル造影超音波を行った場合、後血管相（Kupffer 相）の造影欠損を washout と同様に扱うことも可能である。ただし、high-flow な海綿状血管腫は早期血管相で造影され、Kupffer 相で造影欠損を示す場合があり、肝細胞癌との鑑別が困難であるため、他の画像検査で除外する必要がある。

Dynamic CT, 細胞外液性 Gd 造影 dynamic MRI の門脈・平衡相で washout が認められない場合、1 cm 未満の病変かつ超音波で描出可能であれば、3 カ月毎に超音波検査で経過観察を行い、腫瘍径の増大あるいは腫瘍マーカーの上昇を認めた場合、再度 dynamic CT あるいは dynamic MRI を撮影する。超音波で描出できない病変の場合、3 カ月毎に dynamic CT あるいは dynamic MRI で経過観察を行う。なお、画像診断で良性であることが確定した病変について経過観察は不要である。

Dynamic CT の門脈・平衡相で washout が認められない腫瘍径 1 cm 以上の結節の場合、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI を行う。肝細胞癌の確定診断が得られれば、治療方針決定に進む。他の撮像法も含めて良悪性の鑑別が困難な場合、造影超音波、肝腫瘍生検を考慮する。

###### 2) Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の場合

門脈相で周囲肝実質と比較して相対的に低信号域（washout）として描出された場合、典型的肝細胞癌として治療方針決定に進む。門脈相で washout が認められない場合、腫瘍径が 1 cm 未満の病変かつ超音波で描出可能であれば、3 カ月毎に超音波検査で経過観察を行い、腫瘍径の増大あるいは腫瘍マーカーの上昇を認めた場合、再度 Gd-EOB-DTPA 造影 MRI を撮影する。超音波で描出できない病変の場合、3 カ月毎に Gd-EOB-DTPA 造影 MRI で経過観察を行う。腫瘍径が 1 cm 以上の場合、移行相/肝細胞相で低信号域として描出されれば、海綿状血管腫は肝細胞相で低信号を示すので同時に施行される MRI の他の撮像法と併せて除外し、除外できた場合は肝細胞癌として治療方針決定に進む。血管腫を除外できない場合は、dynamic CT あるいは、細胞外液性 Gd 造影 dynamic MRI を撮影する。門脈相の washout、移行相/肝細胞相の低信号いずれも認められない場合は、通常のサーベイランスに戻す。

##### (2) 早期増強効果なし

###### 1) dynamic CT あるいは細胞外液性 Gd 造影 dynamic MRI の場合

Dynamic CT, 細胞外液性 Gd 造影 dynamic MRI の動脈相で高吸収（高信号）域として描出されない場合、腫瘍径 1.5 cm 未満かつ超音波で描出可能であれば、3 カ月毎に超音波検査で経過観察を行い、腫瘍径の増大あるいは腫瘍マーカーの上昇を認めた場合、再度 dynamic CT あるいは

dynamic MRIを撮影する。超音波で描出されない病変の場合、dynamic CTあるいはdynamic MRIによる経過観察も考慮される。画像診断で良性であることが確定した病変について経過観察は不要である。

Dynamic CTあるいは細胞外液性Gd造影dynamic MRIの動脈相で高吸収(高信号)域として描出されず、かつ腫瘍径1.5cm以上の場合、Gd-EOB-DTPA造影MRIを撮影する。

## 2) Gd-EOB-DTPA造影MRIの場合

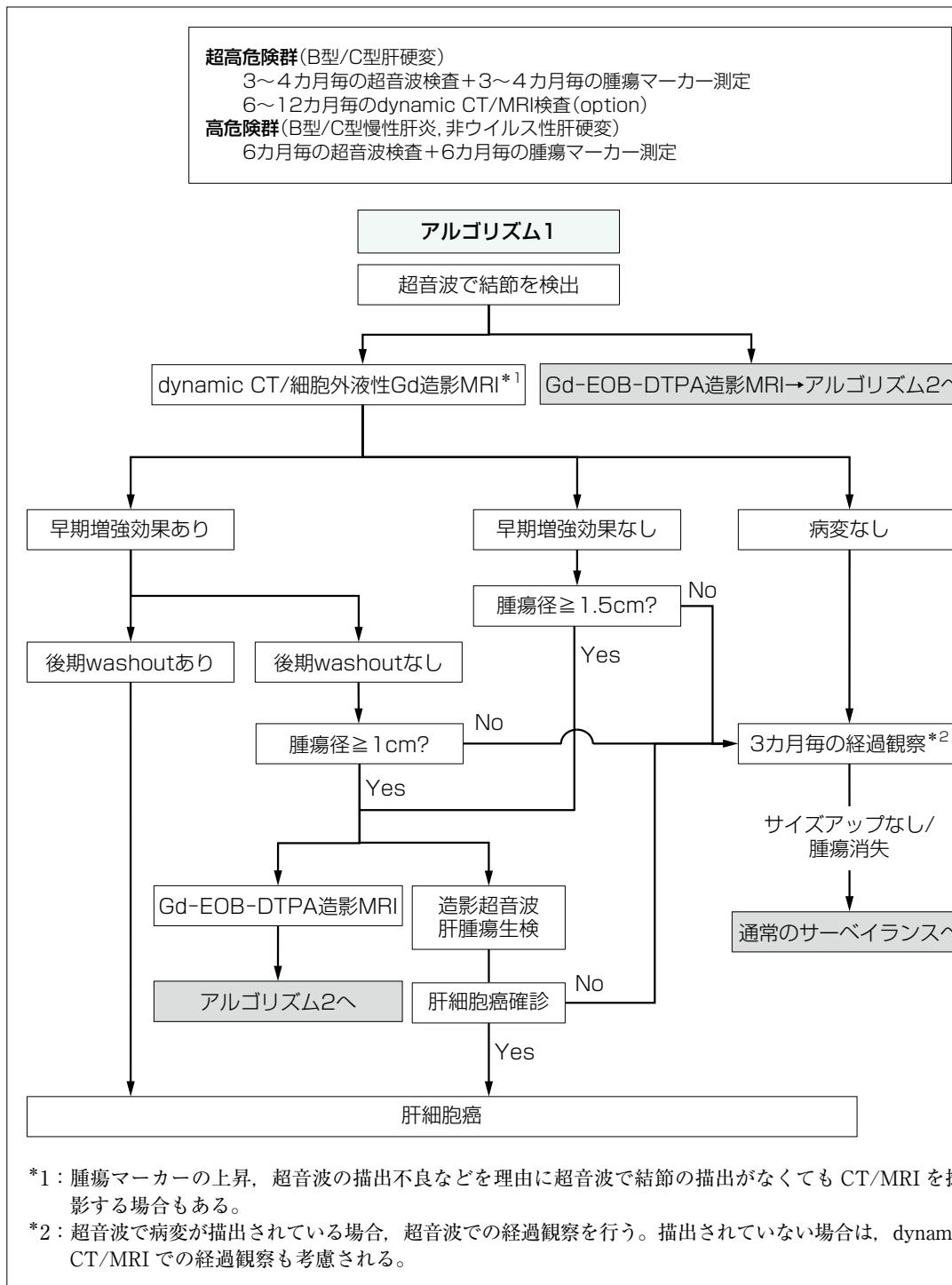
Gd-EOB-DTPA造影MRIの動脈相で高信号域として描出されない場合、腫瘍径1.5cm未満かつ超音波で描出可能であれば、3カ月毎に超音波検査で経過観察を行い、腫瘍径の増大あるいは腫瘍マーカーの上昇を認めた場合、再度Gd-EOB-DTPA造影MRIを撮影する。超音波で描出されない病変の場合、Gd-EOB-DTPA造影MRIによる経過観察も考慮される。画像診断で良性であることが確定した病変について経過観察は不要である。

腫瘍径1.5cm以上かつ肝細胞相で低信号の場合は、造影超音波、肝腫瘍生検などを考慮し、肝細胞癌の確定診断が得られれば、治療方針決定に進む。肝細胞相で低信号でない場合は、超音波で描出可能であれば、3カ月毎に超音波検査で経過観察を行い、腫瘍径の増大あるいは腫瘍マーカーの上昇を認めた場合、再度Gd-EOB-DTPA造影MRIを撮影する。超音波で描出されない病変の場合、Gd-EOB-DTPA造影MRIによる経過観察も考慮される。

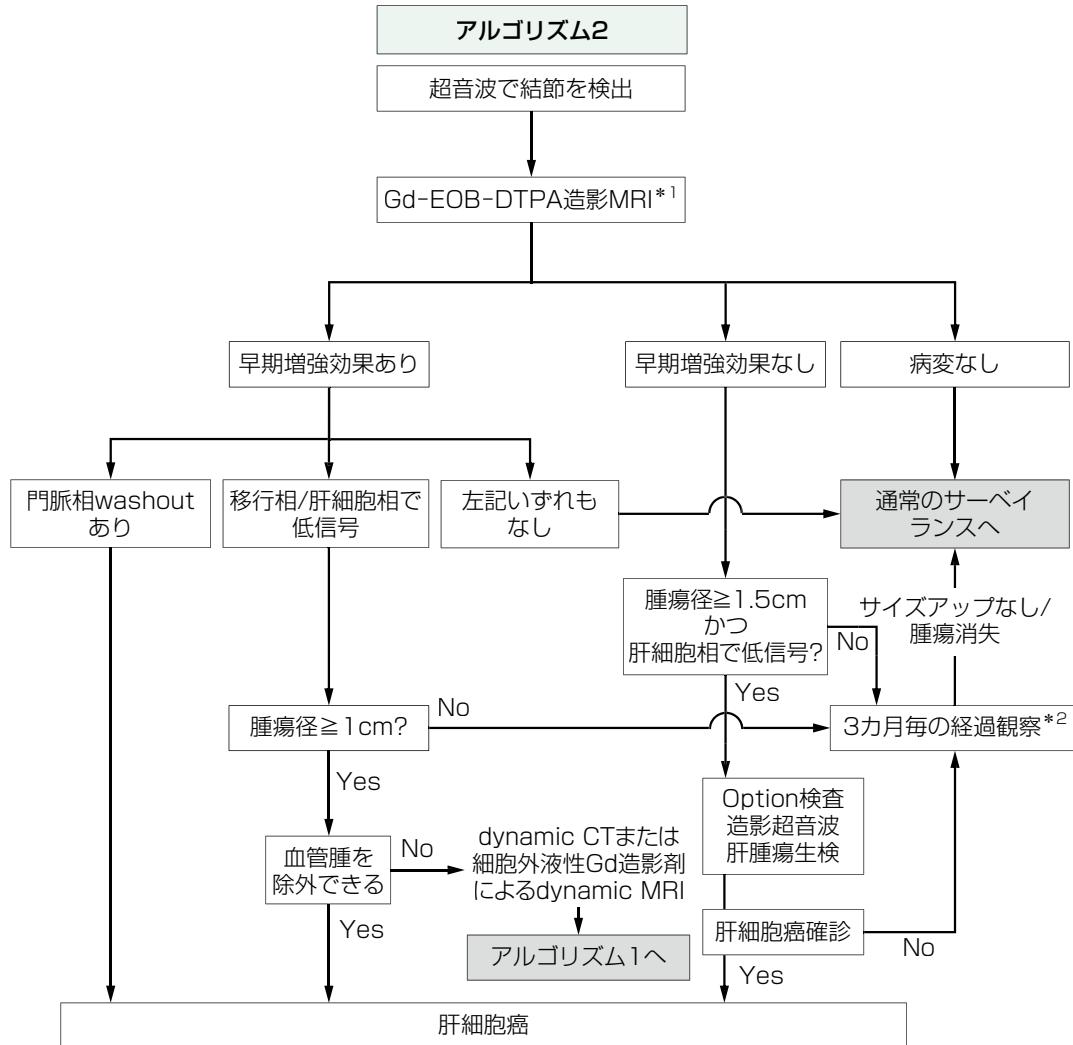
## (3) 他の悪性腫瘍が疑われる場合

動脈相、門脈・平衡相の造影パターンから肝内胆管癌、転移性肝癌などが積極的に疑われる場合、おののの精査を行う。

## ● サーベイランス・診断アルゴリズム ●



公益社団法人日本医学放射線学会と一般社団法人日本肝臓学会が共同で作成。著作権は、一般社団法人日本肝臓学会が有する。



## CQ

## 1

## サーベイランスは、どのような方法で行うか？

## 推奨

1. C型慢性肝疾患患者、B型慢性肝疾患患者、および非ウイルス性の肝硬変患者が肝細胞癌の定期的スクリーニング対象である。 (強い推奨、エビデンスの強さB)
2. 3~6ヶ月間隔での腹部超音波検査を主体とし、腫瘍マーカー測定も用いたスクリーニングを軸とする。肝硬変患者などの超高危険群ではGd-EOB-DTPAを使用したMRIまたはdynamic CTの併用も考慮する。 (強い推奨、エビデンスの強さB)

## ■背景

肝細胞癌は、地域集積性の著しい癌であり、B型肝炎ウイルス(HBV)およびC型肝炎ウイルス(HCV)の関与と生活習慣の影響が大きいとされる。本邦においても肝細胞癌患者の約70%は、B型あるいはC型慢性肝疾患患者である<sup>1)</sup>。ウイルス肝炎以外の肝細胞癌の危険因子は、肝硬変、男性、高齢、アルコール摂取、喫煙、肥満、脂肪肝、糖尿病などである。肝細胞癌サーベイランスの対象と方法について検討した。

## ■サイエンティフィックステートメント

2017年版(第4版)のCQ2の内容を引き継ぎ、本CQは作成された。今回の改訂に際し、第4版検索対象期間以降2016年7月1日から2020年1月31日に発表された論文について検索し、849篇が抽出された。そのなかから「コホート研究のみ。横断研究は省く。危険因子について多変量Cox解析をしているもの、あるいは本CQに関連すると判断されたメタアナリシスおよび前向き試験を採用」という方針の下に一次選択で136篇、二次選択でそのなかから7篇を新たに採用とし、第4版の9篇と合わせて計16篇を採用した。

肝細胞癌サーベイランスに使用するモダリティについて、Singalらは肝硬変症例446例を対象に調査を行った。41例が肝細胞癌と診断され、腹部超音波単独、AFP単独、両者併用で、それぞれ感度44%、66%、90%、特異度92%、91%、83%と腹部超音波と AFPの併用により感度が上昇することを報告している<sup>2)</sup>。Changらも肝硬変症例1,597例の肝癌サーベイランスにおいて AFP、腹部超音波単独よりも両者によるスクリーニングにより感度が向上(99.2%)することを報告している<sup>3)</sup>。また、 AFPのカットオフ値に1年以内の最低の値から2倍以上の上昇を加えることにより特異度も68.3%から71.5%に向上した。早期の病期での検出能に関して、Tzartzevaらは肝硬変症例に関する32の研究を対象にメタアナリシスを行った。13,367例の解析を行い、ミラノ基準内での検出に関して腹部超音波単独で45%であったものが AFPの併用で63%と感度が上昇することを報告している<sup>4)</sup>。

画像検査のモダリティについて、Kim らは、肝硬変症例 407 例のサーベイランスを腹部超音波と Gd-EOB-DTPA を使用した MRI を同時に用いて検出能の比較を行った。43 例が発癌し、感度は、MRI 86.0%、腹部超音波 27.9% で、偽陽性率も 3.0% vs. 5.6% と MRI で低かった<sup>5)</sup>。Pocha らは 163 例の代償期肝硬変患者を対象に 6 カ月毎の腹部超音波と 1 年毎の造影 CT の有用性を比較すべく RCT を行い、年率 6.6% 発癌している集団で、感度、特異度は腹部超音波群で 71.4%、97.5%、CT 群で 66.7%、94.4% と感度において 6 カ月毎の腹部超音波群が優れており、検査費用も腹部超音波群で低いことを報告している<sup>6)</sup>。

定期的検査間隔の違いによる診断時腫瘍径の違いを検討した RCT が 2 篇報告されている。肝硬変症例を対象とした腹部超音波によるサーベイランスに関し 30 mm 以下の肝細胞癌発見率を主要評価項目とし、3 カ月と 6 カ月間隔の比較を行った試験では、主要評価項目に有意差は認めず、全生存率にも差はなかった<sup>7)</sup>。4 カ月と 12 カ月間隔の比較を行った試験も報告されており、4 カ月間隔で 2 cm 以下の早期に検出された症例が多かったが、4 年間の生存率には有意差を認めなかった<sup>8)</sup>。Han らは、400 例の肝細胞癌症例において発見時のサーベイランス間隔で予後の比較を行った。6 カ月以内のサーベイランスで発見された腫瘍の方が有意に小さく、lead-time bias を考慮しても有意に予後が良好であったと報告している<sup>9)</sup>。

### ■ 解 説

肝細胞癌サーベイランスの有効性を示すためには、対象者をランダムにサーベイランスを行う群と行わない群の 2 群に割り付け、全死亡を比較する研究が必要である。しかし、現在までのところ対象者をクラスター単位にランダム割り付けした 2003 年および 2004 年の研究がそれぞれ 1 篇あるのみで<sup>10,11)</sup>、以後この条件に合致する研究は発表されていない。発癌者のみを対象とし、発癌後の全死亡を比較する研究は多く報告されているが、lead-time bias の問題が生じる。Lead-time の推定は、自然経過での腫瘍の倍加時間とサーベイランスで発見された腫瘍と症状で発見された腫瘍における腫瘍径の差から計算されるが、採用されるパラメータの設定次第で計算結果が大きく異なる<sup>12,13)</sup>。定期的な肝細胞癌に対するスクリーニングによって、早期に肝細胞癌が検出され、根治療法につながる<sup>14)</sup>。また、予後改善効果をもたらす可能性があり<sup>15)</sup>、この第 5 版からはサーベイランスは強く推奨されるとして、第 4 版の CQ1 「サーベイランスは推奨されるか？」が本 CQ に統合された。

肝細胞癌サーベイランスにおいて超音波検査に AFP を追加することで、より多くの患者が dynamic CT あるいは MRI による精査を受けることとなるため、理論的に感度は上昇するはずであるが、一方で偽陽性例が増加することから費用対効果は低下する<sup>16)</sup>。サーベイランスの間隔についても同様で、より短い間隔にするほど理論的には腫瘍は小さく発見されるはずであるが、費用は上昇する。よって、より精緻なサーベイランスによってもたらされる腫瘍径の差が臨床上意味のある差であるか、その差が増加するコストに見合うかどうかが問題となる。また、肝硬変の進展度、肥満度、背景肝疾患の違い、検査機器の性能などによって検出できる最小腫瘍径は異なる。検

査コストも国によって大きく異なり、したがって他国で行われた費用対効果分析をそのまま本邦に当てはめることも問題がある。

結果として、推奨は現状を追認する形になった。ただし、肝細胞癌の一般的倍加時間を考慮すると、3カ月未満のサーベイランス間隔が有効である可能性は理論的にも根拠に乏しい。また、Gd-EOB-DTPA を使用したMRI併用による感度・特異度の向上が示されたが、検査費用が腹部超音波の8~9倍であることを考慮すると、この増分費用効果が予想される生存期間の延長分と見合う可能性も低いといわざるを得ない。以上、肝細胞癌サーベイランスは本邦で既に確立され、広く行われているため、従来からの方法を踏襲することとした。

### 投票結果

●推奨文1「C型慢性肝疾患患者、B型慢性肝疾患患者、および非ウイルス性の肝硬変患者が肝細胞癌の定期的スクリーニング対象である」について委員による投票の結果、強い推奨となった。

行うことを行強く推奨する	行うことを行弱く推奨する	行わないことを行弱く推奨する	行わないことを行強く推奨する
100% (22名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

投票総数：22名 (COIにて棄権：1名)

●推奨文2「3~6カ月間隔での腹部超音波検査を主体とし、腫瘍マーカー測定も用いたスクリーニングを軸とする。肝硬変患者などの超高危険群ではGd-EOB-DTPAを使用したMRIまたはdynamic CTの併用も考慮する」について委員による投票の結果、強い推奨となった。

行うことを行強く推奨する	行うことを行弱く推奨する	行わないことを行弱く推奨する	行わないことを行強く推奨する
100% (22名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

投票総数：22名 (COIにて棄権：1名)

### 参考文献

- 1) Kudo M, Izumi N, Kokudo N, Sakamoto M, Shiina S, Takayama T, et al. Report of the 21st Nationwide Follow-Up Survey of Primary Liver Cancer in Japan (2010–2011). Hepatol Res 2021; 51: 355–405. PMID: 33382910
- 2) Singal AG, Conjeevaram HS, Volk ML, Fu S, Fontana RJ, Askari F, et al. Effectiveness of hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2012; 21: 793–9. PMID: 22374994
- 3) Chang TS, Wu YC, Tung SY, Wei KL, Hsieh YY, Huang HC, et al. Alpha-fetoprotein measurement benefits hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis. Am J Gastroenterol 2015; 110: 836–44. PMID: 25869392
- 4) Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, Parikh ND, Marrero JA, Yopp A, et al. Surveillance Imaging and alpha fetoprotein for early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a

- meta-analysis. *Gastroenterology* 2018; 154: 1706–18.e1. PMID: 29425931
- 5) Kim SY, An J, Lim YS, Han S, Lee JL, Byun JH, et al. MRI with liver-specific contrast for surveillance of patients with cirrhosis at high risk of hepatocellular carcinoma. *JAMA Oncol* 2017; 3: 456–63. PMID: 27657493
  - 6) Poch C, Dieperink E, McMaken KA, Knott A, Thuras P, Ho SB. Surveillance for hepatocellular cancer with ultrasonography vs. computed tomography—a randomised study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 303–12. PMID: 23750991
  - 7) Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, Degos F, Henrion J, Fontaine H, et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology* 2011; 54: 1987–97. PMID: 22144108
  - 8) Wang JH, Chang KC, Kee KM, Chen PF, Yen YH, Tseng PL, et al. Hepatocellular carcinoma surveillance at 4- vs. 12-month intervals for patients with chronic viral hepatitis: a randomized study in community. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 416–24. PMID: 23318478
  - 9) Han KH, Kim DY, Park JY, Ahn SH, Kim J, Kim SU, et al. Survival of hepatocellular carcinoma patients may be improved in surveillance interval not more than 6 months compared with more than 6 months: a 15-year prospective study. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 538–44. PMID: 23340065
  - 10) Chen JG, Parkin DM, Chen QG, Lu JH, Shen QJ, Zhang BC, et al. Screening for liver cancer: results of a randomised controlled trial in Qidong, China. *J Med Screen* 2003; 10: 204–9. PMID: 14738659
  - 11) Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130: 417–22. PMID: 15042359
  - 12) Khalaf N, Ying J, Mittal S, Temple S, Kanwal F, Davila J, et al. Natural history of untreated hepatocellular carcinoma in a US cohort and the role of cancer surveillance. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 273–81.e1. PMID: 27521507
  - 13) Midorikawa Y, Takayama T, Shimada K, Nakayama H, Higaki T, Moriguchi M, et al. Marginal survival benefit in the treatment of early hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2013; 58: 306–11. PMID: 23063418
  - 14) Mittal S, Kanwal F, Ying J, Chung R, Sada YH, Temple S, et al. Effectiveness of surveillance for hepatocellular carcinoma in clinical practice: A United States cohort. *J Hepatol* 2016; 65: 1148–54. PMID: 27476765
  - 15) Choi DT, Kum HC, Park S, Ohsfeldt RL, Shen Y, Parikh ND, et al. Hepatocellular carcinoma screening is associated with increased survival of patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 976–87.e4. PMID: 30616961
  - 16) Atiq O, Tiro J, Yopp AC, Muffler A, Marrero JA, Parikh ND, et al. An assessment of benefits and harms of hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2017; 65: 1196–205. PMID: 27775821

## CQ

## 2

## 肝細胞癌の診断に有用な腫瘍マーカーは何か？

## 推奨

1. 肝細胞癌の補助診断に有用な腫瘍マーカーとして、 AFP, PIVKA-II, AFP-L3 分画を推奨する。  
(強い推奨, エビデンスの強さ A)
2. 小肝細胞癌の診断においては 2 種以上の腫瘍マーカーを測定することを推奨する。  
(強い推奨, エビデンスの強さ A)

## ■ 背景

本邦では、肝細胞癌の腫瘍マーカーとして AFP, PIVKA-II, AFP-L3 分画の 3 種が保険収載となっている。

診断目的の腫瘍マーカー測定は、確定診断に用いる場合と、サーベイランスにおいて次のプロセスへのトリガーとして用いる場合に分けられる。画像診断が発達した現在、肝細胞癌の腫瘍マーカーは確定診断に必須ではない。一方、サーベイランスに用いられる場合は、ある閾値を超えたときに検査後確率がどのように変化するかが重要であり、陽性尤度比 [positive likelihood ratio = 感度 / (1 - 特異度)] を指標にすることが望ましい。今回、肝細胞癌の補助診断に有用な腫瘍マーカーについて検討した。

## ■ サイエンティフィックステートメント

本 CQ は、第4版の CQ3, CQ4 を統合して作成された。第4版の CQ3 と同じ検索式を用いて 2016 年 7 月 1 日から 2020 年 1 月 31 日に発表された論文について検索し、341 篇が抽出された。「感度、特異度の両方が報告されている。腫瘍径が層別化されているか限定されている。ゴールドスタンダード基準が明確」という方針の下に一次選択で 97 篇、二次選択で 9 篇を採用し、第4版にて採用された 11 篇と合わせ計 20 篇を採用した。

5 cm 以下の肝細胞癌を対象とした 17 篇の論文における感度、特異度、診断オッズ比、陽性尤度比を検討したシステムティックレビューでは、 AFP の感度はカットオフ値 20 ng/mL で 49~71%，特異度は、49~86%，カットオフ値 200 ng/mL で感度 8~32%，特異度 76~100% であった<sup>1)</sup>。統合された診断オッズ比は、カットオフ値 20 ng/mL, 200 ng/mL でそれぞれ 4.06, 6.99、陽性尤度比はそれぞれ 2.45, 5.85 であった。PIVKA-II の感度は、カットオフ値 40 mAU/mL で 15~54%，特異度は 95~99%，カットオフ値 100 mAU/mL で感度 7~56%，特異度 72~100% であった。統合された診断オッズ比は、カットオフ値 40 mAU/mL, 100 mAU/mL でそれぞれ 21.31, 6.70、陽性尤度比はそれぞれ 12.60, 4.91 であった。 AFP-L3 分画の感度は、カットオフ値 10% で 22~33%，特異度は 93~99%，カットオフ値 15% で感度 21~49%，特異度

94～100%であった。統合された診断オッズ比は、カットオフ値10%, 15%でそれぞれ6.43, 10.50, 陽性尤度比はそれぞれ4.89, 13.10であった。2種類の腫瘍マーカーを組み合わせた場合の診断オッズ比は、6.29～59.81と1種類の腫瘍マーカーのみと比較して向上していた。

C型肝炎患者におけるAFPの診断能に関して検討したシステムティックレビューでは、5篇の論文を採用し、20 ng/mLをカットオフ値とした場合の感度は41～65%，特異度は80～94%，陽性尤度比3.1～6.8，陰性尤度比0.4～0.6と報告している<sup>2)</sup>。

一方、より最近行われたシステムティックレビューでは、49篇の論文を採用し、AFPの感度59% [95%信頼区間(CI):54～63%]、特異度86% (95%CI:82～89%)、PIVKA-IIの感度63% (95%CI:58～67%)、特異度91% (95%CI:88～93%)、AFP、PIVKA-IIのROC曲線下面積をそれぞれ0.83, 0.77と報告している<sup>3)</sup>。ただし、対象を腫瘍径3 cm以下、腫瘍数3個以下に限った場合は、AFPの感度48% (95%CI:39～57%)、特異度89% (95%CI:79～95%)、PIVKA-IIの感度45% (95%CI:35～57%)、95% (95%CI:91～97%)、AFP、PIVKA-IIおよびそれらを組み合わせた場合のROC曲線下面積はそれぞれ0.68, 0.84, 0.83であり、組み合わせによる診断能の向上は認められなかった。

734例の慢性肝炎・肝硬変患者を対象としたコホート研究において、平均観察期間374.5日中に29例に肝発癌を認めた<sup>4)</sup>。AFPのカットオフ値を20 ng/mLとした場合の感度は61.2%，特異度は78.3%，PIVKA-IIのカットオフ値を60 mAU/mLとした場合の感度は41.4%，特異度は90.9%であった。AFPのカットオフ値を40 ng/mL、PIVKA-IIのカットオフ値を80 mAU/mLとし組み合わせた場合の感度は65.5%，特異度は85.5%であった。1,377例の肝細胞癌患者と355例の慢性肝炎・肝硬変患者を対象としたケースコントロール研究において、3 cm未満の腫瘍に関してAFPのカットオフ値を20 ng/mL, 100 ng/mL, 200 ng/mLとした場合の感度はそれぞれ55%, 23%, 14%であり、特異度はそれぞれ94%, 99%, 100%であった。同様にPIVKA-IIのカットオフ値を40 mAU/mL, 100 mAU/mLとした場合の感度はそれぞれ41%, 21%，特異度は97%，100%であった。AFPのカットオフ値を20 ng/mL、PIVKA-IIのカットオフ値を40 mAU/mLとし組み合わせた場合の感度は82%，特異度は91%であった<sup>5)</sup>。AFPおよびPIVKA-IIのROC曲線下面積は、それぞれ0.887, 0.812であり、腫瘍径で層別化して検討したところ、3 cm未満の診断能に関してはAFPの方が有意に優れており、5 cm超の診断能に関してはPIVKA-IIの方が有意に優れていた。372例のC型肝硬変患者を対象としたコホート研究において、2年の経過観察中に34例に肝発癌がみられた。AFP 20 ng/mL, AFP-L3分画10%, PIVKA-II 7.5 ng/mLのカットオフ値で、感度はそれぞれ61%, 36.5%, 39.2%，特異度はそれぞれ71.1%, 91.6%, 89.6%であった。AFP(カットオフ値20 ng/mL), AFP-L3分画(カットオフ値10%), PIVKA-II(カットオフ値7.5 ng/mL)の3つを組み合わせた場合、感度は77%まで上昇した<sup>6)</sup>。B型慢性肝炎患者において106例の肝細胞癌群と100例の対照群を検討した研究では、AFP 20 ng/mL, PIVKA-II 40 mAU/mLのカットオ

フ値で、感度はそれぞれ 57.5%, 51.9%, 特異度は 88.0%, 97.0% であった<sup>7)</sup>。2,830 例の慢性肝疾患患者が参加した肝細胞癌サーベイランスにおいて、肝発癌が認められた 104 例と傾向スコアによってマッチさせた対照 104 例を対象とした研究では、高感度 AFP-L3 分画のカットオフ値を 7%, 10%, 15% とした際の感度はそれぞれ 39.4%, 16.3%, 11.5% であり、特異度はそれぞれ 77.0%, 96%, 100% であった。AFP のカットオフ値を 20 ng/mL, 200 ng/mL とした際の感度は 41.4%, 12.5%, 特異度は 90.4%, 99.0%, PIVKA-II のカットオフ値を 40 mAU/mL とした場合の感度は 34.6%, 特異度は 94.0% であった<sup>8)</sup>。過去に行われた 3 つの RCT を含む 4 つの前向き研究の 689 例のうち、肝発癌が認められた 42 例とマッチさせた対照 168 例を対象とした研究では、AFP のカットオフ値を 5 ng/mL, AFP-L3 分画のカットオフ値を 4% としたときの組み合わせの感度は 79%，特異度は 87% であり、さらに腹部超音波検査単独、腹部超音波検査 + AFP、腹部超音波検査 + AFP + AFP-L3 分画それぞれの感度は 48.6%，88.6%，94.3% と、腹部超音波検査に AFP, AFP-L3 分画を加えることで感度が上昇した<sup>9)</sup>。

### ■ 解説

ベイズの定理によると検査後オッズは、検査前オッズ × 尤度比で表される。肝細胞癌のリスクが最も高い群の年率発癌率が高々 10% であることを考えると、年 2 回のサーベイランス検査で肝細胞癌が検出される検査前確率はおおよそ 5%，検査前オッズは 19 分の 1 となる。腹部超音波検査の結果が陰性であった場合は、検査後オッズは、少なくとも 40 分の 1 程度まで低下するため、腫瘍マーカーが陽性であった場合に肝細胞癌が存在する確率を 10% 以上にするためには、陽性尤度比 5 以上が必要である。これは特異度 95% で感度 25% 以上、特異度 90% で感度 50% 以上に相当する。すなわち、カットオフ値を高めに設定して陽性尤度比を高くしない限り、不必要的確認検査が増加し、費用対効果が低下する。慢性活動性肝炎を合併している患者では AFP の特異度は低いため、少なくともカットオフ値を 100 ng/mL 以上に設定する必要がある。 AFP-L3 分画や PIVKA-II は小肝細胞癌における感度が AFP に劣るが、特異度が高いために、陽性尤度比は AFP よりも優れている。近年、核酸アナログ製剤投与下の B 型慢性肝炎患者および抗ウイルス療法によって SVR を達成した C 型慢性肝炎患者において、 AFP の特異度が向上するという報告がある<sup>10-12)</sup>。今後これらの患者群において、新たなカットオフ値を設定すべきと考えられる。

次に、小肝細胞癌において 2 つの腫瘍マーカーを測定することは、特異度の低下は最小限に抑えつつ、感度を向上させる。2 つ以上の腫瘍マーカーを組み合わせる場合、通常それぞれのカットオフ値を「どちらか片方が」超えた場合を陽性とする。そのため、組み合わせる腫瘍マーカーの数が増加するに従って無条件に感度も上昇するが、当然のことながら特異度は低下する。陽性尤度比は感度/(1 - 特異度) で表されるため、特異度の低下の影響の方が大きく、サーベイランスの場合は、不要な確認検査の増加、診断確定に用いた場合は、陽性でも検査後確率がさほど上昇しないという結果をもたらす。特異度の低下を避けるためには、単独で用いるよりも高いカットオフ値

を採用する必要があり、特に特異度の低い AFP のカットオフ値は、20 ng/mL よりも高く設定する必要がある。また、組み合わせる腫瘍マーカーは相補的であることが望ましく、その点では AFP と PIVKA-II は相関が低いために理想的な組み合わせといえる。

新たに採用した論文のうち 2 篇はメタアナリシスの論文で、1 篇は腹部超音波検査単独より腹部超音波検査に AFP を加えることで感度が上昇すること<sup>13)</sup>、もう 1 篇は PIVKA-II の方が AFP よりも腫瘍サイズ、人種、病因によらず診断精度に優れていることが示された<sup>14)</sup>。

肝細胞癌の腫瘍マーカーとして本邦で最後に認可された AFP-L3 分画の登場から 20 年以上が経過した。グリピカン 3、ゴルジプロテイン 73、オステオポンチン、各種マイクロ RNA<sup>15)</sup>、さらに centromere protein F (CENP-F)<sup>16)</sup> や cytoskeleton-associated protein 4 (CKAP4)<sup>17)</sup>、MFG-E8<sup>18)</sup>、HCC-ART スコア<sup>19)</sup>、 $\gamma$ -GT/AST 比<sup>20)</sup>など各種スコアについて多数の報告がなされたが、今回の検討でもいまだ実用に耐えうるものは見出せなかった。以上、本邦の肝癌診断において保険収載となっている 3 種の腫瘍マーカーの役割は既に確立されている。

### 投票結果

●推奨文 1 「肝細胞癌の補助診断に有用な腫瘍マーカーとして、 AFP、PIVKA-II、 AFP-L3 分画を推奨する」について委員による投票の結果、強い推奨となった。

行うことを 強く推奨する	行うことを 弱く推奨する	行わないことを 弱く推奨する	行わないことを 強く推奨する
100% (22 名)	0% (0 名)	0% (0 名)	0% (0 名)

投票総数：22 名 (COI にて棄権：1 名)

●推奨文 2 「小肝細胞癌の診断においては 2 種以上の腫瘍マーカーを測定することを推奨する」について委員による投票の結果、強い推奨となった。

行うことを 強く推奨する	行うことを 弱く推奨する	行わないことを 弱く推奨する	行わないことを 強く推奨する
100% (21 名)	0% (0 名)	0% (0 名)	0% (0 名)

投票総数：21 名 (COI にて棄権：1 名)

### 参考文献

- 1) Tateishi R, Yoshida H, Matsuyama Y, Mine N, Kondo Y, Omata M. Diagnostic accuracy of tumor markers for hepatocellular carcinoma: a systematic review. Hepatol Int 2008; 2: 17-30. PMID: 19669276
- 2) Gupta S, Bent S, Kohlwes J. Test characteristics of alpha-fetoprotein for detecting hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C. A systematic review and critical analysis. Ann Intern Med 2003; 139: 46-50. PMID: 12834318
- 3) Li C, Zhang Z, Zhang P, Liu J. Diagnostic accuracy of des-gamma-carboxy prothrombin versus

- $\alpha$ -fetoprotein for hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Hepatol Res* 2014; 44: E11–25. PMID: 23834468
- 4) Ishii M, Gama H, Chida N, Ueno Y, Shinzawa H, Takagi T, et al. Simultaneous measurements of serum alpha-fetoprotein and protein induced by vitamin K absence for detecting hepatocellular carcinoma. *South Tohoku District Study Group. Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1036–40. PMID: 10763956
  - 5) Nakamura S, Nouso K, Sakaguchi K, Ito YM, Ohashi Y, Kobayashi Y, et al. Sensitivity and specificity of des-gamma-carboxy prothrombin for diagnosis of patients with hepatocellular carcinomas varies according to tumor size. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2038–43. PMID: 16848811
  - 6) Sterling RK, Jeffers L, Gordon F, Venook AP, Reddy KR, Satomura S, et al. Utility of Lens culinaris agglutinin-reactive fraction of alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxy prothrombin, alone or in combination, as biomarkers for hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 104–13. PMID: 18849011
  - 7) Yoon YJ, Han KH, Kim DY. Role of serum prothrombin induced by vitamin K absence or antagonist-II in the early detection of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 861–6. PMID: 19391065
  - 8) Kumada T, Toyoda H, Tada T, Kiriyma S, Tanikawa M, Hisanaga Y, et al. High-sensitivity Lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein assay predicts early detection of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2014; 49: 555–63. PMID: 24057163
  - 9) Choi J, Kim GA, Han S, Lee W, Chun S, Lim YS. Longitudinal assessment of three Serum biomarkers to detect very early-stage hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2019; 69: 1983–94. PMID: 30153338
  - 10) Wong GL, Chan HL, Tse YK, Chan HY, Tse CH, Lo AOS, et al. On-treatment alpha-fetoprotein is a specific tumor marker for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B receiving entecavir. *Hepatology* 2014; 59: 986–95. PMID: 24123097
  - 11) Kim GA, Seock CH, Park JW, An J, Lee KS, Yang JE, et al. Reappraisal of serum alpha-fetoprotein as a surveillance test for hepatocellular carcinoma during entecavir treatment. *Liver Int* 2015; 35: 232–9. PMID: 24576055
  - 12) Minami T, Tateishi R, Kondo M, Nakagomi R, Fujiwara N, Sato M, et al. Serum alpha-fetoprotein has high specificity for the early detection of hepatocellular carcinoma after hepatitis C virus eradication in patients. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e901. PMID: 26061310
  - 13) Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, Parikh ND, Marrero JA, Yopp A, et al. Surveillance imaging and alpha-fetoprotein for early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2018; 154: 1706–18.e1. PMID: 29425931
  - 14) Xing H, Zheng YJ, Han J, Zhang H, Li ZL, Lau WY, et al. Protein induced by vitamin K absence or antagonist-II versus alpha-fetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review with meta-analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2018; 17: 487–95. PMID: 30257796
  - 15) Sun Q, Li J, Jin B, Wang T, Gu J. Evaluation of miR-331-3p and miR-23b-3p as serum biomarkers for hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma at early stage. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2020; 44: 21–8. PMID: 31053500
  - 16) Li S, Li X, Xu A, Zhang B, He X, Chen H, et al. Screening and clinical evaluation of dominant peptides of centromere protein F antigen for early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Mol Med Rep* 2018; 17: 4720–28. PMID: 29328419
  - 17) Wang Y, Yu W, He M, Huang Y, Wang M, Zhu J. Serum cytoskeleton-associated protein 4 as a biomarker for the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Onco Targets Ther* 2018; 12: 359–64. PMID: 30643433
  - 18) Shimagaki T, Yoshio S, Kawai H, Sakamoto Y, Doi H, Matsuda M, et al. Serum milk fat globule-EGF factor 8 (MFG-E8) as a diagnostic and prognostic biomarker in patients with hepatocellular carcinoma. *Sci Rep* 2019; 9: 15788. PMID: 31673081

- 19) Attallah AM, Omran MM, Attallah AA, Abdelrazeq MA, Farid K, El-Dosoky I. Simplified HCC-ART score for highly sensitive detection of small-sized and early-stage hepatocellular carcinoma in the widely used Okuda, CLIP, and BCLC staging systems. *Int J Clin Oncol* 2017; 22: 332-9. PMID: 27864623
- 20) Wang Q, Chen Q, Zhang X, Lu XL, Du Q, Zhu T, et al. Diagnostic value of gamma-glutamyltransferase/aspartate aminotransferase ratio, protein induced by vitamin K absence or antagonist II, and alpha-fetoprotein in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2019; 25: 5515-29. PMID: 31576097

## CQ

3

## 腫瘍マーカーの測定は、肝細胞癌の治療効果判定の指標として有用か？

## 推奨

治療前に腫瘍マーカーが上昇している症例において、治療後にその腫瘍マーカーを測定することは、治療効果判定の指標として有用である。 (強い推奨、エビデンスの強さ B)

## ■ 背景

肝移植および肝切除では、目的とした腫瘍が完全に摘除されたかは病理学的に評価可能であるのに対して、穿刺局所療法、肝動脈化学塞栓療法（TACE）、薬物療法、放射線治療では、治療効果判定は画像検査によって行われる。また、肝移植・肝切除においても肝外・切除範囲外の遺残癌の評価には、画像検査が用いられる。画像による治療効果判定は、治療の影響による変化のため（AP シャント、リピオドール集積など）、困難な場合も少なくない。腫瘍マーカーによる治療効果判定が、画像による効果判定を補完しうるかについて検討した。

## ■ サイエンティフィックステートメント

本CQは、第4版のCQ5と同一である。今回の改訂に際し、第4版と同様の検索式を用いて2016年7月1日から2020年1月31日に発表された論文について検索し、522篇が抽出された。「治療効果判定に腫瘍マーカーを使用しているもののみを採用」という方針の下に一次選択で9篇を選択、二次選択で4篇を採用し、第4版の8篇と合わせて計12篇を採用した。

根治的穿刺局所療法〔ラジオ波焼灼療法（RFA）、70.7%〕が施行された416例を対象とした研究では、 AFP、PIVKA-II、 AFP-L3 分画の3種のマーカーのうち、治療後の AFP および AFP-L3 分画高値 ( $>100 \text{ ng/mL}/>15\%$ ) が再発を予測する独立した因子であった<sup>1)</sup>。RFA で治療された54例（治療機会72回）を対象とした研究では、 AFP の半減期7日未満の減少は、画像診断による効果判定と独立した無再発生存の予測因子であった<sup>2)</sup>。肝切除が施行された714例の肝細胞癌患者を対象として行われた研究において AFP、PIVKA-II のカットオフ値をそれぞれ 20 ng/mL、40 mAU/mL とした際の切除後の陰転化率は、それぞれ 80.3%、99.6% であった。治療前の AFP、PIVKA-II は 6 カ月以内の再発に関連していたが、2 年以降の再発には関連していなかった<sup>3)</sup>。同様に 165 例の肝切除症例を対象とした研究では、再発症例で AFP が正常化しない症例が有意に多かった。多変量解析の結果、術後最低 AFP 値が有意に再発と関連していた<sup>4)</sup>。また 841 例の肝切除症例を対象とした同様の研究で、1 週間以内の AFP 低下は無再発生存および全生存の独立した危険因子であった<sup>5)</sup>。術前 AFP 高値 ( $>400 \text{ ng/mL}$ ) であった 280 例の肝切除症例を対象とした研究では、術後 3 カ月以内

の AFP 正常化が無再発生存および全生存の独立した危険因子であった<sup>6)</sup>。

RFA が施行された肝細胞癌患者 146 例を対象とした検討では、無再発にもかかわらず AFP が上昇していた症例では AFP は ALT と相関していた。再発もなく AFP も上昇していない症例では ALT も正常であった。カットオフ値を 20 ng/mL とした際の治療前 AFP 陽性例の再発時陽性率は 72.2% であったのに対して、治療前 AFP 陰性例の治療後陽性率は、12.2% であった<sup>7)</sup>。

TACE あるいは放射線塞栓療法 (transarterial radioembolization ; TARE) を受けた 125 例を対象とした研究では、 AFP の 50% 以上の減少は、画像による効果判定とともに独立した予後予測因子であった<sup>8)</sup>。TACE を受けた 376 例 (術前 AFP >20 ng/mL, BCLC Stage B) を対象とした同様の研究では、20% 以上の AFP 減少が全生存の独立した予後予測因子であった<sup>9)</sup>。また、術前 AFP 高値 (>400 ng/mL) で TACE を行った 147 症例を対象とした研究では、30% 以上の AFP 減少は独立した予後予測因子で、画像上 progressive disease と判定されたなかでも良好な予後を示した<sup>10)</sup>。

分子標的治療薬を含む薬物療法を施行された 72 例を対象とした研究では、 AFP の 20% 以上の減少で定義された AFP responder は、画像上 stable disease と判定されたなかでも良好な予後を示した<sup>11)</sup>。全身化学療法あるいは分子標的治療を受けた 107 例を対象とした同様の検討では、50% 以上の AFP 減少は、良好な予後と関連していた<sup>12)</sup>。

### ■ 解 説

サーベイランスにおいてしばしば問題となることであるが、 AFP は背景肝の肝炎の活動性と有意に相關している。そのため、画像上根治的に治療できたと思われる症例において AFP が陰転化しない場合の多くは背景肝由来の AFP を測定していると想定される。一方、 AFP-L3 分画や PIVKA-II のように背景肝の影響を受けにくいため特異度の高い腫瘍マーカーの場合は、治療後の測定値が高い場合に腫瘍の遺残が強く疑われる。

腫瘍の進展度に関して、腫瘍の生物学的悪性度と腫瘍マーカー産生の有無は有意に関連しているとされ、また同一の腫瘍であれば、腫瘍量と腫瘍マーカー値は比例関係にあるため、より進行した肝細胞癌において腫瘍マーカー値の治療効果判定における有用性が高まることが予想される。以上、本邦の肝癌診療において保険収載となっている 3 種の腫瘍マーカーの役割は既に確立されている。

なお、腫瘍マーカー測定が治療効果判定において真に有効であるためには、腫瘍マーカー値が CT などの画像検査のタイミング決定や治療法変更などの臨床判断に用いられることが必要であるが、今回の文献検索の範囲ではそのような研究は見出せなかった。

### 投票結果

- 推奨文「治療前に腫瘍マーカーが上昇している症例において、治療後にその腫瘍マーカーを測定することは、治療効果判定の指標として有効である」について委員による投票の結果、強い推奨となった。

行うことを 強く推奨する	行うことを 弱く推奨する	行わないことを 弱く推奨する	行わないことを 強く推奨する
100% (22名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

投票総数：22名 (COIにて棄権：1名)

### 参考文献

- 1) Tateishi R, Shiina S, Yoshida H, Teratani T, Obi S, Yamashiki N, et al. Prediction of recurrence of hepatocellular carcinoma after curative ablation using three tumor markers. *Hepatology* 2006; 44: 1518-27. PMID: 17133456
- 2) Tsai MC, Wang JH, Hung CH, Kee KM, Yen YH, Lee CM, et al. Favorable alpha-fetoprotein decrease as a prognostic surrogate in patients with hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 605-12. PMID: 20074164
- 3) Yamamoto K, Imamura H, Matsuyama Y, Hasegawa K, Beck Y, Sugawara Y, et al. Significance of alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxy prothrombin in patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 2795-804. PMID: 19669841
- 4) Nobuoka D, Kato Y, Gotohda N, Takahashi S, Nakagohri T, Konishi M, et al. Postoperative serum alpha-fetoprotein level is a useful predictor of recurrence after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep* 2010; 24: 521-8. PMID: 20596642
- 5) Li XL, Zhu XD, Cai H, Li Y, Zhou J, Fan J, et al. Postoperative  $\alpha$ -fetoprotein response predicts tumor recurrence and survival after hepatectomy for hepatocellular carcinoma: A propensity score matching analysis. *Surgery* 2019; 165: 1161-7. PMID: 30846192
- 6) Shen JY, Li C, Wen TF, Yan LN, Li B, Wang WT, et al. Alpha fetoprotein changes predict hepatocellular carcinoma survival beyond the Milan criteria after hepatectomy. *J Surg Res* 2017; 209: 102-11. PMID: 28032546
- 7) Siripongsakun S, Wei SH, Lin S, Chen J, Raman SS, Sayre J, et al. Evaluation of alpha-fetoprotein in detecting hepatocellular carcinoma recurrence after radiofrequency ablation. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 157-64. PMID: 24354994
- 8) Riaz A, Ryu RK, Kulik LM, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Minocha J, et al. Alpha-fetoprotein response after locoregional therapy for hepatocellular carcinoma: oncologic marker of radiologic response, progression, and survival. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5734-42. PMID: 19805671
- 9) Liu G, Ouyang Q, Xia F, Fan G, Yu J, Zhang C, et al. Alpha-fetoprotein response following transarterial chemoembolization indicates improved survival for intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)* 2019; 21: 107-13. PMID: 30017783
- 10) Zhang YQ, Jiang LJ, Wen J, Liu DM, Huang GH, Wang Y, et al. Comparison of  $\alpha$ -Fetoprotein Criteria and Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors for the Prediction of Overall Survival of Patients with Hepatocellular Carcinoma after Transarterial Chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2018; 29: 1654-61. PMID: 30396842
- 11) Shao YY, Lin ZZ, Hsu C, Shen YC, Hsu CH, Cheng AL. Early alpha-fetoprotein response predicts treatment efficacy of antiangiogenic systemic therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2010; 116: 4590-6. PMID: 20572033
- 12) Vora SR, Zheng H, Stadler ZK, Fuchs CS, Zhu AX. Serum alpha-fetoprotein response as a surrogate for clinical outcome in patients receiving systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma. *Oncologist* 2009; 14: 717-25. PMID: 19581525

## CQ

4

## 背景肝疾患の状態に応じて、 AFP のカットオフ値を変える必要があるか？

## 推奨

肝炎制御下において、 AFP のカットオフ値を従来よりも下げるにより、検査感度は上昇する。

(弱い推奨、エビデンスの強さ C)

## ■ 背景

診断目的の腫瘍マーカー測定は、確定診断に用いる場合と、サーベイランスにおいて次のプロセスへのトリガーとして用いる場合に分けられる。画像診断が発達した現在、肝細胞癌の腫瘍マーカー測定は確定診断に必須ではない。一方、サーベイランスに用いられる場合は、ある閾値を超えたときに検査後確率がどのように変化するかが重要であり、陽性尤度比 [positive likelihood ratio = 感度/(1 - 特異度)] を指標にすることが望ましい。

以前より AFP は肝細胞癌の腫瘍マーカーとして広く用いられてきたが、その測定値は、肝癌だけでなく背景肝の肝炎の活動性の影響を受ける。近年の B 型肝炎に対する核酸アナログ製剤や C 型肝炎に対する直接型抗ウイルス薬 (DAA) により、多くの症例で肝炎は制御可能となった。そこで、背景肝の状態に応じた AFP の最適カットオフ値について検討した。

## ■ サイエンティフィックステートメント

本 CQ は今回の改訂で新設されたものである。2000 年 1 月 1 日から 2020 年 1 月 31 日に発表された論文について、新たに設定した検索式を用いて検索し、115 篇が抽出された。「B 型肝炎の核酸アナログ製剤投与下あるいは C 型肝炎の SVR における AFP の感度・特異度を論じた論文を採用」という方針の下に一次選択にて 3 篇を選択し、二次選択においては一次選択された 3 篇を採用した。

エンテカビル内服中で発癌サーベイランスに則り定期画像検査を行った B 型肝炎患者 1,531 例を対象とした前向き-後ろ向きコホート研究では、57 例の発癌が認められ、肝癌診断時の AFP の ROC 曲線下面積は 0.85 (95%CI : 0.73~0.98) であり、従来の AFP カットオフ値 20 μg/L を用いると、感度 38.6%、特異度 98.9% であった。6 μg/L とより低いカットオフ値を用いると、感度は 80.7% に上昇する一方、特異度 80.4% に低下した。エンテカビル治療中の肝癌診断において、 AFP は特異度が高く、従来のカットオフ値よりも低い 6 μg/L を用いると、感度を上げることができると結論づけられている<sup>1)</sup>。

ラミブジンまたはエンテカビルを投与された B 型肝炎患者 256 例を対象とした前向きコホート研究では、 AFP は投与前に比して投与後有意に低下していた。35 例の発

癌が認められ、 AFP はカットオフ値を 10 ng/mL に設定すると、感度 45.7%，特異度 97.3% と、核酸アナログ製剤投与前の AFP の特異度 64.4% に比して特異度は上昇していた<sup>2)</sup>。

インターフェロンによる SVR 達成後の発癌患者 29 例（腫瘍径 3 cm, 腫瘍数 3 個以下）、SVR 達成後の非発癌患者 58 例、SVR 非達成発癌患者 29 例（3 cm, 3 個以下）、SVR 非達成非発癌 C 型肝炎患者 58 例を対象としたマッチド・ケースコントロール研究では、C 型肝炎ウイルス持続陽性者群における肝癌診断において、 AFP の ROC 曲線下面積は 0.83、最適カットオフ値は 17 ng/mL で感度は 51.7% (95%CI: 32.5~70.6)、特異度は 93.1% (95%CI: 83.3~98.1) であった。一方、SVR 後発癌では ROC 曲線下面積は 0.86、カットオフ値 5 ng/mL で、感度は 75.9% (95%CI: 56.5~89.7)、特異度は 89.0% (95%CI: 81.0~97.1)、カットオフ値 17 ng/mL では、感度 24.1% (95%CI: 10.3~43.5)、特異度 100% (95%CI: 90.9~100) であった<sup>3)</sup>。

### ■ 解説

サーベイランスにおいてしばしば問題となることであるが、 AFP は背景肝の肝炎の活動性と有意に関連している。そのため、 AFP は偽陽性も多く、肝癌の診断精度は十分とはいえないかった。しかし、抗ウイルス薬により活動性肝炎が制御された状態では、非癌組織から分泌される AFP は低下するため、従来の AFP のカットオフ値では特異度が高くなる一方で、感度は低くなる。カットオフ値を従来よりも下げることで、感度の上昇が見込める。

採用された上記 3 篇の論文では、いずれも肝炎制御下においては従来のカットオフ値では AFP は特異度が高く、2 篇ではカットオフ値を従来よりも下げることで感度を上昇させることができたという結果であった<sup>1,3)</sup>。従来のカットオフ値を用いると陽性尤度比は最大化するものの、感度が著しく低下するため、カットオフ値を下げることで感度を上昇させることはサーベイランスにおいて妥当と考えられる。

### 投票結果

●推奨文「肝炎制御下において、 AFP のカットオフ値を従来よりも下げることにより、検査感度は上昇する」について委員による投票の結果、弱い推奨となった。

行うことを 強く推奨する	行うことを 弱く推奨する	行わないことを 弱く推奨する	行わないことを 強く推奨する
14.3% (3 名)	85.7% (18 名)	0% (0 名)	0% (0 名)

投票総数：21 名 (COI にて棄権：1 名)

### ■ 参考文献

- 1) Wong GL, Chan HL, Tse YK, Chan HY, Tse CH, Lo AOS, et al. On-treatment alpha-fetoprotein is a specific tumor marker for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B receiving entecavir. *Hepatology* 2014; 59: 986~95. PMID: 24123097
- 2) Kobashi H, Miyake Y, Ikeda F, Yasunaka T, Nishino K, Moriya A, et al. Long-term outcome and hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis B or cirrhosis patients after

- nucleoside analog treatment with entecavir or lamivudine. *Hepatol Res* 2011; 41: 405–16. PMID: 21435126
- 3) Minami T, Tateishi R, Kondo M, Nakagomi R, Fujiwara N, Sato M, et al. Serum alpha-fetoprotein has high specificity for the early detection of hepatocellular carcinoma after hepatitis C virus eradication in patients. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e901. PMID: 26061310

## CQ

5

## 肝細胞癌の高危険群において、典型的肝細胞癌の診断に診断能が高い検査は何か？

## 推奨

典型的肝細胞癌の診断のためには dynamic CT, dynamic MRI, 造影超音波検査のいずれかが勧められる。ただしいずれも施行可能であるなら Gd-EOB-DTPA 造影 MRI を推奨する。  
(強い推奨、エビデンスの強さ A)

## ■ 背景

肝細胞癌の多くは、dynamic CT あるいは dynamic MRI の動脈相において濃染を示し、門脈相あるいは平衡相にて washout を示す。このように画像上、典型的な造影パターンを呈するものを典型的肝細胞癌という。肝硬変患者で 1~2 cm の結節が超音波検査で検出されたとき、造影剤を用いた超音波、CT、MRI のうち 1 つが肝細胞癌に典型的な造影パターンを示せば診断可能である。

本 CQ では典型的肝細胞癌の診断における、各モダリティの診断能について検討する。

## ■ サイエンティフィックステートメント

本 CQ は第 4 版の CQ6 を踏襲している。2016 年以降にエビデンスレベルの高いメタアナリシスやシステムティックレビューが発表されたため、第 4 版で採用された論文はメタアナリシスに含まれないエビデンスを補完するものにとどめて引き続き採用した。第 4 版検索対象期間以降 2016 年 7 月 1 日から 2020 年 1 月 31 日に発表された論文について検索し、429 篇より一次選択で 24 篇を選択した。二次選択で採用された 9 篇のうち詳細が明らかでない 1 篇を除いた 8 篇と、第 4 版の 46 篇のうち必要と思われた 11 篇を合わせて 19 篇を採用した。

肝細胞癌診断に関して Gd-EOB-DTPA 造影 MRI と dynamic CT の診断能比較を行ったメタアナリシスによると、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI は CT よりも有意に高い感度 (0.85 vs. 0.68) を示し、特異度は両者に差がみられなかった (0.94 vs. 0.93)。ROC 解析では MRI の診断能は CT よりも有意に高かった (ROC 曲線下面積 0.79 vs. 0.46)<sup>1)</sup>。

肝細胞癌診断に関して、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI, dynamic CT, dynamic MRI の診断能を比較したメタアナリシスによると、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI と造影 CT の推定感度はそれぞれ 0.881 (95%CI: 0.766~0.944) と 0.713 (95%CI: 0.577~0.819)、推定特異度はそれぞれ 0.926 (95%CI: 0.829~0.97) と 0.918 (95%CI: 0.829~0.963) であった。この差は統計的に有意ではなかった。ただし、小さな病変を有する患者を含む研究に限定すると、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI は造影 CT よりも優れており、推定感度は 0.919 (95%CI: 0.834~0.962) と 0.637 (95%CI: 0.565~0.704)、推定特異度

は 0.936 (95%CI: 0.882~0.966) と 0.971 (95%CI: 0.937~0.987) であった。Gd-EOB-DTPA 造影 MRI と dynamic MRI の比較に関する検討では、推定感度は 0.907 (95%CI: 0.870~0.934) と 0.820 (95%CI: 0.776~0.857)、推定特異度は 0.929 (95%CI: 0.877~0.961) と 0.934 (95%CI: 0.881~0.964) であり、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の方が優れていた<sup>2)</sup>。

2 cm 以下的小肝細胞癌を対象とした場合の Gd-EOB-DTPA 造影 MRI と dynamic CT の診断能を比較したメタアナリシスでは、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI は CT と比較して感度が有意に高かった (0.96 vs. 0.65;  $p < 0.01$ ) が、特異度では有意差を認めなかつた (0.94 vs. 0.98;  $p > 0.05$ )。Gd-EOB-DTPA 造影 MRI と dynamic CT のサマリー ROC 曲線下面積は 0.97 と 0.85 であり、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の方が総合診断能は優れていた<sup>3)</sup>。

Gd-EOB-DTPA 造影 MRI と dynamic CT の肝細胞癌検出感度を比較したメタアナリシスでは、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI と造影 CT の肝細胞癌検出感度は 0.86 (95%CI: 0.76~0.93) と 0.70 (95%CI: 0.58~0.80) で、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI が有意に高い値であった ( $p < 0.05$ )。Gd-EOB-DTPA 造影 MRI と造影 CT の感度は病変が小さくなるにつれて低下したが、すべてのサイズ群において MRI の感度は CT の感度よりも高かった<sup>4)</sup>。

以上の結果はそれ以前のメタアナリシスの結果と矛盾しない<sup>5,6)</sup>。また、肝細胞癌のステージングあるいは治療方針の決定においても MRI は有用である<sup>7-9)</sup>。

また、超常磁性酸化鉄 (SPIO) 造影剤を用いた MRI と dynamic CT との比較でも MRI が優れるとの結果であるが<sup>10-12)</sup>、これは 1 cm 以下的小さな肝細胞癌の検出が優れることによる<sup>13)</sup>。

小型肝細胞癌の診断に対する造影超音波検査の有効性を検討したメタアナリシスによると、造影超音波の診断感度は 0.86 (95%CI: 0.79~0.91)、特異度は 0.87 (95%CI: 0.75~0.94)、陽性尤度比は 7.06 (95%CI: 1.64~30.36)、陰性尤度比は 0.20 (95%CI: 0.14~0.28) であった。診断オッズ比は 33.71 (95%CI: 20.34~55.88)、ROC 曲線下面積は 0.93 (95%CI: 0.90~0.95) であった<sup>14)</sup>。

造影超音波の肝細胞癌スクリーニングの有用性について非造影超音波を対照として比較した前向き RCT において、初回発見時の平均肝細胞癌サイズは、造影超音波群 ( $13.0 \pm 4.1$  mm; 28 例) が非造影超音波群 ( $16.7 \pm 4.1$  mm; 26 例) に比べて有意に小さかった ( $p = 0.011$ )<sup>15)</sup>。

造影超音波と dynamic CT の小肝細胞癌診断能を比較したメタアナリシスによると、造影超音波と dynamic CT の感度は 0.75 (95%CI: 0.70~0.80) と 0.74 (95%CI: 0.68~0.78)、特異度は 0.91 (95%CI: 0.87~0.94) と 0.92 (95%CI: 0.89~0.95)、サマリー ROC 曲線下面積は 0.91 と 0.89 であり、両者の間に有意な統計結果は認められなかつた ( $Z = 0.23$ ,  $p = 0.82$ )<sup>16)</sup>。

TACE 後の残存または再発肝細胞癌の診断における造影 MRI の有用性を検討したメタアナリシスでは、造影 MRI の感度、特異度、陽性尤度比、陰性尤度比、診断オッ

ズ比、およびROC曲線下面積は、91% (95%CI: 87~96%)、93% (95%CI: 85~97%)、12.22 (95%CI: 5.62~26.57)、0.09 (95%CI: 0.05~0.18)、126.99 (95%CI: 34.76~436.99)、0.97 (95%CI: 0.95~0.98) であった<sup>17)</sup>。

### ■ 解説

典型的肝細胞癌診断におけるdynamic CTの果たす役割は大きい。現在、ほとんどの施設にmulti-detector-row CTが普及しており、MRIと比べて安定した画質が得られ、検査時間も短いなどの優位性もある。1回のスキャンが数秒と短く、呼吸停止ができない症例においても画質の劣化が少ない。診断能も小病変以外ではMRIと遜色がない。

Gd-EOB-DTPA造影MRIは小病変を含めた肝細胞癌診断に優れた診断能を示す。一方でMRIは装置の導入、維持にコストがかかる。また1件あたりの検査時間も長いため、施設によっては肝細胞癌の高リスク症例を全例MRIで検査することは難しいと考えられる。また、Gd-EOB-DTPA造影MRIは感度の高い検査であるが、臨床においては全体が早期に濃染する小さな血管腫や多血性の腫瘍形成型肝内胆管癌などとの鑑別に留意する必要がある。

SPIO造影剤は陰性造影剤であり、dynamic撮像ができないなど肝細胞癌の診断における意義は限定的である。腎機能が低下した症例ではヨード造影剤やガドリニウム(Gd)造影剤の使用を避ける必要があるため、SPIO造影剤を用いてMRIを行うことを考慮してもよい。

造影超音波はCT、MRIに比べると客観性に劣るが、血流動態と肝網内系機能を評価することが可能であり、特に第二世代の造影剤が使用できるようになってからは優れた診断能が得られるようになっている。またペルフルブタンマイクロバブルは腎機能障害の有無にかかわらず使用でき、重篤なアナフィラキシー様反応の頻度もヨード造影剤やGd造影剤よりも少ない<sup>18)</sup>。メタアナリシスの結果では造影超音波の肝細胞癌診断能はdynamic CTと比較しても遜色なく、肝細胞癌の診断に用いる画像検査として推奨できる。ただし肥満患者などでは深部の病変は描出が難しいこともあるため注意が必要である<sup>19)</sup>。

肝細胞癌の診断を目的として血管造影が行われることは少なくなっており、今回は検討の対象から外した。経動脈性門脈造影下CT(CTAP)および肝動脈造影下CT(CTHA)を含む血管造影は典型的肝細胞癌の診断において非常に有用な検査ではあるが、肝動脈あるいは上腸間膜動脈への選択的カテーテル挿入が必要であるため他の検査法と比較して侵襲的である。他の検査法で診断がつかない場合や、TACEなど治療手技と併せて施行される場合に限るべきである。

結論として、造影超音波、dynamic CT、Gd-EOB-DTPA造影MRIのいずれの検査法も典型的肝細胞癌の診断に十分有用であり、施設の状況や患者の状態に応じて適切なものを選択することが求められる。ただ、小肝細胞癌に関してはGd-EOB-DTPA造影MRIの診断能はdynamic CTや造影超音波よりも優れているため、施行可能であるならばGd-EOB-DTPA造影MRIを優先して考慮するべきである。

## 投票結果

●推奨文「典型的肝細胞癌の診断のためには dynamic CT, dynamic MRI, 造影超音波検査のいずれかが勧められる。ただしいずれも施行可能であるなら Gd-EOB-DTPA 造影 MRI を推奨する」について委員による投票の結果、強い推奨となった。

行うことを 強く推奨する	行うことを 弱く推奨する	行わないことを 弱く推奨する	行わないことを 強く推奨する
91.7% (22名)	8.3% (2名)	0% (0名)	0% (0名)

投票総数：24名

## 参考文献

- Li J, Wang J, Lei L, Yuan G, He S. The diagnostic performance of gadoxetic acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging and contrast-enhanced multi-detector computed tomography in detecting hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of eight prospective studies. *Eur Radiol* 2019; 29: 6519–28. PMID: 31250172
- Duncan JK, Ma N, Vreugdenburg TD, Cameron AL, Maddern G. Gadoxetic acid-enhanced MRI for the characterization of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging* 2017; 45: 281–90. PMID: 27299482
- Liu X, Jiang H, Chen J, Zhou Y, Huang Z, Song B. Gadoxetic acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging outperformed multidetector computed tomography in diagnosing small hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Liver Transpl* 2017; 23: 1505–18. PMID: 28886231
- Guo J, Seo Y, Ren S, Hong S, Lee D, Kim S, et al. Diagnostic performance of contrast-enhanced multidetector computed tomography and gadoxetic acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging in detecting hepatocellular carcinoma: direct comparison and a meta-analysis. *Abdom Radiol (NY)* 2016; 41: 1960–72. PMID: 27318936
- Wu LM, Xu JR, Gu HY, Hua J, Chen J, Zhu J, et al. Is liver-specific gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging a reliable tool for detection of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease? *Dig Dis Sci* 2013; 58: 3313–25. PMID: 23884757
- Lee YJ, Lee JM, Lee JS, Lee HY, Park BH, Kim YH, et al. Hepatocellular carcinoma: diagnostic performance of multidetector CT and MR imaging—a systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2015; 275: 97–109. PMID: 25559230
- Yoo SH, Choi JY, Jang JW, Bae SH, Yoon SK, Dong Kim DG, et al. Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI is better than MDCT in decision making of curative treatment for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 2893–900. PMID: 2364993123649931
- Cha DI, Lee MW, Kim YK, Kim SH, Park HJ, Rhim H, et al. Assessing patients with hepatocellular carcinoma meeting the Milan criteria: Is liver 3 tesla MR with gadoxetic acid necessary in addition to liver CT? *J Magn Reson Imaging* 2014; 39: 842–52. PMID: 24115384
- Choi SH, Byun JH, Kwon HJ, Ha HI, Lee SJ, Kim SY, et al. The usefulness of gadoxetic acid-enhanced dynamic magnetic resonance imaging in hepatocellular carcinoma: toward improved staging. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 819–25. PMID: 25201507
- Kim SH, Choi D, Kim SH, Lim JH, Lee WJ, Kim MJ, et al. Ferucarbotran-enhanced MRI versus triple-phase MDCT for the preoperative detection of hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184: 1069–76. PMID: 15788575
- Kim YK, Kwak HS, Kim CS, Chung GH, Han YM, Lee JM. Hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: comparison of SPIO-enhanced MR imaging and 16-detector row CT. *Radiology* 2006; 238: 531–41. PMID: 16371577
- Hori M, Murakami T, Kim T, Tsuda K, Takahashi S, Okada A, et al. Detection of hypervasculat hepatocellular carcinoma: comparison of SPIO-enhanced MRI with dynamic helical CT. *J Com*

- put Assist Tomogr 2002; 26: 701–10. PMID: 12439302
- 13) Kim SJ, Kim SH, Lee J, Chang S, Kim YS, Kim SH, et al. Ferucarbotran-enhanced 3.0-T magnetic resonance imaging using parallel imaging technique compared with triple-phase multidetector row computed tomography for the preoperative detection of hepatocellular carcinoma. J Comput Assist Tomogr 2008; 32: 379–85. PMID: 18520541
  - 14) Deng H, Shi H, Lei J, Hu Y, Li G, Wang C. A meta-analysis of contrast-enhanced ultrasound for small hepatocellular carcinoma diagnosis. J Cancer Res Ther 2016; 12 (Suppl): C274–6. PMID: 28230035
  - 15) Kudo M, Ueshima K, Osaki Y, Hirooka M, Imai Y, Aso K, et al. B-mode ultrasonography versus contrast-enhanced ultrasonography for surveillance of hepatocellular carcinoma: a prospective multicenter randomized controlled trial. Liver Cancer 2019; 8: 271–80. PMID: 31602370
  - 16) Huang J, Chen W, Yao S. Assessing diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound and contrast-enhanced computed tomography in detecting small hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2017; 96: e7555. PMID: 28746202
  - 17) Liu HF, Zou LQ, Lu XR, Sheng Y, Wang Q, Ding JL, et al. Diagnostic efficacy of contrast-enhanced MRI in detecting residual or recurrent hepatocellular carcinoma after transarterial chemoembolization: a systematic review and meta-analysis. J Magn Reson Imaging 2020; 52: 1019–28. PMID: 31675170
  - 18) Wilson SR, Burns PN. Microbubble-enhanced US in body imaging: what role? Radiology 2010; 257: 24–39. PMID: 20851938
  - 19) Mandai M, Koda M, Matono T, Nagahara T, Sugihara T, Ueki M, et al. Assessment of hepatocellular carcinoma by contrast-enhanced ultrasound with perfluorobutane microbubbles: comparison with dynamic CT. Br J Radiol 2011; 84: 499–507. PMID: 20959373

**CQ****6**

慢性肝疾患患者において、造影 CT にて多血性を示すが washout がみられない病変にどのように対応するか？

**推奨**

Gd-EOB-DTPA 造影 MRI による精査を行うことを推奨する。

(弱い推奨、エビデンスの強さ B)

**■ 背景**

慢性肝疾患患者における造影 CT などの細胞外液性造影検査において、動脈相で濃染して門脈相から平衡相にかけて washout を呈する病変をみた場合には、典型的な肝細胞癌の画像所見といえる。しかしながら、肝細胞癌でも washout がはつきりと認められない場合があり、血管腫や多血性偽病変との鑑別が問題となる。動脈相で濃染して Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 肝細胞相で低信号を呈する 1 cm 以下の結節 52 病変（悪性 30 病変、良性 22 病変）を対象とした検討では<sup>1)</sup>、肝細胞癌の 16.7% (5/30)、良性の 50% (11/22) が門脈相における washout を認めなかった。つまり、多血性を示し、washout がみられず、かつ肝細胞相で低信号を示す微小病変（1 cm 以下）16 結節中、11 結節が良性、5 結節が肝細胞癌であり両者が混在する。この CQ では動脈相濃染を示す頻度が高い良性病変として血管腫と多血性偽病変を取り上げ、肝細胞癌との鑑別に Gd-EOB-DTPA 造影 MRI が有用であるかを考察する。

**■ サイエンティフィックステートメント**

本 CQ は、第 4 版の CQ7 「Dynamic CT/MRI で典型的所見を示さない肝結節の精査は、何 cm 以上から行うのが望ましいか？」を引き継ぎ、より Question を明確にするために表現を修正した。第 4 版の検索式を用いて 2016 年 7 月 1 日から 2020 年 1 月 31 日に発表された論文について検索し、584 篇が抽出された。そのうち、「肝多血性結節の診断能について病理もしくは臨床経過を reference として検討しているもの」27 篇を一次選択した。二次選択ではそのうち 10 篇を採用した。その後、Question をさらに明確にするため、CQ を「肝細胞癌と血管腫や多血性偽病変などの良性の多血性病変の鑑別について Gd-EOB-DTPA 造影 MRI が推奨されるかどうか」に修正した。採用した 10 篇のうち 7 篇は対象が CQ で想定された血管腫・多血性偽病変ではないため除外した。CQ に合致する 6 篇をハンドサーチで追加し、最終的に計 9 篇を採用した。改訂委員会における voting にて意見が分かれ、その原因として本 CQ が造影 CT または細胞外液性造影 MRI のいずれかの施行後を想定していることによる複雑さが挙げられたため、造影 CT に限定する CQ 文へ変更した。

●多血性偽病変との鑑別で Gd-EOB-DTPA 造影 MRI を施行することは推奨されるか？

慢性肝疾患患者は動脈-門脈短絡（AP シャント）の発達やアルコール多飲者にみら

れる過形成結節などにより、造影CTなどの細胞外液性造影検査で多血性偽病変がしばしば観察される。これらは病理学的に診断が確定することは少なく、臨床的には多血性偽病変と一括りに扱うのが妥当と考えられる。肝細胞癌と多血性偽病変の画像所見や鑑別についてGd-EOB-DTPA造影MRIを用いて直接比較したRCTはみつからなかった。したがって、両者の鑑別について検討された後ろ向き観察研究を以下にまとめる。

アルコール性肝硬変患者における多血性過形成結節28病変と3cm以下の多血性肝細胞癌29病変を対象とした検討では、結節径16mm以下、拡散強調像で低～等信号、門脈相と移行相のいずれかあるいは両方でwashoutを認めない、の3項目が多血性過形成結節を予測する独立した因子であり、これら3項目のうち2項目を認めた場合の多血性過形成結節の診断能は感度92.9% (26/28)、特異度75.9% (22/29)、正診率84.2% (48/57)であり、3項目すべて認めた場合には感度60.7% (17/28)、特異度100% (29/29)、正診率80.7% (46/57)であった<sup>2)</sup>。

血管腫(11病変)とAPシャント(15病変)を含む良性結節28病変(非特異的な良性結節2病変を含む)と肝細胞癌111病変を対象とした検討では、Gd-EOB-DTPA造影MRIによる肝細胞癌の診断能は読影者1が感度95% (107/111)、特異度96% (27/28)で読影者2が感度95% (106/111)、特異度96% (27/28)だった。一方、dynamic CTによる肝細胞癌の診断能は読影者1が感度84% (95/111)、特異度100% (28/28)で読影者2が感度89% (99/111)、特異度100% (28/28)だった。読影者1ではGd-EOB-DTPA造影MRIはdynamic CTより感度が高かった( $p=0.005$ )。読影者2の感度( $p=0.052$ )および読影者1、2の特異度(いずれも $p=0.317$ )には有意差を認めなかつた<sup>3)</sup>。

結節状の形態を呈する多血性偽病変32病変(平均11.5mm)と多血性肝細胞癌123病変(平均16.4mm)を対象とした検討では、肝細胞癌は偽病変に比して有意にサイズが大きい、T2強調像/拡散強調像で高信号を呈する割合が多い、肝細胞相で低信号を呈する割合が多いという結果だった( $p<0.0001$ )。肝細胞相における病変と肝実質の信号比は肝細胞癌の方が有意に低く、0.84をカットオフ値とした場合、感度91% (112/123)、特異度91% (29/32)だった。また、拡散強調像高信号を肝細胞癌と多血性偽病変の診断基準にした場合、感度67% (83/123)、特異度100% (32/32)だった<sup>4)</sup>。

2cm以下の多血性偽病変53病変と肝細胞癌44病変を対象とした検討では、2名の評価者による独立した5段階評価でGd-EOB-DTPA造影MRI(動脈相での濃染と肝細胞相での低信号が診断基準)とdynamic CT(動脈相での濃染と平衡相での低信号が診断基準)の診断能を比較すると、Gd-EOB-DTPA造影MRIの方がdynamic CTよりも感度が高く、特異度には有意差を認めなかつた〔読影者1(Gd-EOB-DTPA造影MRI vs. CT):感度93.9% (31/33) vs. 54.5% (18/33) ( $p=0.001$ )、特異度92.6% (25/27) vs. 96.3% (26/27)、読影者2:感度90.9% (30/33) vs. 54.5% (18/33) ( $p=0.0018$ )、特異度92.6% (25/27) vs. 96.3% (26/27)〕。Az値には有意差を認めなかつた〔読影者1:0.975 vs. 0.892 ( $p=0.069$ )、読影者2:0.966 vs. 0.888 ( $p=0.106$ )〕<sup>5)</sup>。肝切除や焼灼

療法後の再発肝細胞癌 42 病変と多血性偽病変 11 病変を対象とした Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の検討（動脈相で濃染して washout を認めない病変が対象）では、肝細胞相低信号と拡散強調像高信号の組み合わせが両者の鑑別に有用だった。感度（54.8%）と陰性的中率（34.5%）は低かったが、特異度（90.9%）と陽性的中率（95.8%）が高いという結果だった<sup>6)</sup>。

#### ● 血管腫との鑑別で Gd-EOB-DTPA 造影 MRI を施行することは推奨されるか？

Gd-EOB-DTPA 造影 MRI では肝細胞癌以外の病変でも動脈相に強い濃染を示し、移行相から肝細胞相にかけて周囲肝と比較して低信号を呈する、いわゆる pseudo-washout appearance を呈することがあり、造影早期に結節全体が強い濃染を示す high-flow 血管腫は小肝細胞癌との鑑別が問題となることが多い。しかしながら Gd-EOB-DTPA 造影 MRI を用いた血管腫と肝細胞癌の鑑別能を前向きに検討した RCT はこれまでに行われていない。したがって、両者の鑑別について検討された後ろ向き観察研究を以下にまとめた。

Nam らによる Gd-EOB-DTPA 造影 MRI にて pseudo-washout appearance を示す病変径 20 mm 未満の high-flow 血管腫 43 例 50 結節と多血性小肝細胞癌 62 例 113 結節を対象とした検討では、high-flow 血管腫は多血性小肝細胞癌と比較して拡散強調像から求められた apparent diffusion coefficient (ADC) および T2 強調像から求められた contrast-to-noise ratio (CNR) が有意に高いことが示されている。ADC を用いた両者の鑑別能は ROC 曲線下面積で 0.995 (95%CI : 0.969～1.000, 感度 98%, 特異度 97.3%) であり、T2 強調像の CNR を用いた鑑別能、ROC 曲線下面積で 0.915 (95% CI : 0.861～0.953) と比較して有意に優れたことが報告されている。一方、定性的な視覚評価においても拡散強調像を用いた両者の鑑別能は高く（ROC 曲線下面積 0.988～0.999, 感度 90～94%, 特異度 98.2～100%）、読影者間の一致度も高いとされている（ $\kappa$  値 0.80）<sup>7)</sup>。

同様に Choi らによる病変径 20 mm 以上の血管腫 20 結節、肝細胞癌 91 結節、肝内胆管癌 27 結節、混合型肝癌 9 結節、転移性肝癌 9 結節、その他 5 結節の計 161 例 161 結節を対象とした intravoxel incoherent motion (IVIM) と diffusion-weighted imaging を併用した Gd-EOB-DTPA 造影 MRI による検討では、血管腫と肝悪性腫瘍との間で ADC と IVIM における molecular diffusion coefficient ( $D_{slow}$ ) が有意に異なっており、両者の鑑別能は ROC 曲線下面積で ADC が 0.907 (95%CI : 0.850～0.948, 感度 90.0%, 特異度 80.9%),  $D_{slow}$  が 0.933 (95%CI : 0.882～0.967, 愄度 95.0%, 特異度 83.8%) であったことが報告されている。一方、肝悪性腫瘍の間では ADC,  $D_{slow}$  に有意差は認められなかった<sup>8)</sup>。

一方、細胞外液性 Gd 造影剤を用いた MRI 所見を後ろ向きに解析した研究によると、動脈相濃染を認めるが washout がみられない非典型的肝細胞癌においては拡散強調像高信号と被膜様濃染が肝細胞癌と非肝細胞癌の鑑別に有用であった<sup>9)</sup>。

### ■ 解 説

Gd-EOB-DTPA 造影 MRI による肝細胞癌と多血性偽病変の鑑別に関する検討はい

まだ十分になされてはいないが、多血性を示すものの washout がみられない病変は肝細胞癌よりも良性の頻度が高く、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI は高い診断能を有しているようである。両者の鑑別を目的とした場合に、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI が造影 CT より優れているという報告はあるが、他のモダリティ（造影腹部超音波検査、細胞外液性造影 MRI など）と比較して非劣性もしくは優れているという明確な根拠はこれまでに示されておらず、今後の検討課題と考えられる。

肝細胞癌と血管腫との鑑別に関するモダリティ間の診断能比較はまだ十分になされていないが、拡散強調像所見を併用することができる MRI は臨床的に有用といえるかもしれない。両者の鑑別を目的とした場合に、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の診断能を他のモダリティ（造影腹部超音波検査、細胞外液性造影 MRI など）の診断能と直接比較した検討はないが、おそらくは動脈相の増強効果が強く平衡相も評価できる細胞外液性造影 MRI の方が Gd-EOB-DTPA 造影 MRI より優れると考えられる。

以上を踏まえ、造影 CT にて多血性を示すが washout がみられない病変に対して、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI を追加施行することは推奨できる。

### 投票結果

●推奨文「Gd-EOB-DTPA 造影 MRI による精査を行うことを推奨する」について委員による投票の結果、弱い推奨となった。

行うことを行なうことを強く推奨する	行うことを行なうことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する
28.0% (7名)	72.0% (18名)	0% (0名)	0% (0名)

投票総数：25名

### 参考文献

- 1) Park CJ, An C, Park S, Choi JY, Kim MJ. Management of subcentimetre arterially enhancing and hepatobiliary hypointense lesions on gadoxetic acid-enhanced MRI in patients at risk for HCC. Eur Radiol 2018; 28: 1476-84. PMID: 29063251
- 2) Kim SS, Kim SH, Song KD, Choi SY, Heo NH. Value of gadoxetic acid-enhanced MRI and diffusion-weighted imaging in the differentiation of hypervasculär hyperplastic nodule from small (<3 cm) hypervasculär hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic liver cirrhosis: a retrospective case-control study. J Magn Reson Imaging 2020; 51: 70-80. PMID: 31062483
- 3) Chen N, Motosugi U, Morisaka H, Ichikawa S, Sano K, Ichikawa T, et al. Added value of a gadoxetic acid-enhanced hepatocyte-phase image to the LI-RADS system for diagnosing hepatocellular carcinoma. Magn Reson Med Sci 2016; 15: 49-59. PMID: 26104079
- 4) Motosugi U, Ichikawa T, Sou H, Sano K, Tominaga L, Muhi A, et al. Distinguishing hypervasculär pseudolesions of the liver from hypervasculär hepatocellular carcinomas with gadoxetic acid-enhanced MR imaging. Radiology 2010; 256: 151-8. PMID: 20574092
- 5) Sun HY, Lee JM, Shin CI, Lee DH, Moon SK, Kim KW, et al. Gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging for differentiating small hepatocellular carcinomas (< or = 2 cm in diameter) from arterial enhancing pseudolesions: special emphasis on hepatobiliary phase imaging. Invest Radiol 2010; 45: 96-103. PMID: 20057319
- 6) Rimola J, Forner A, Sapena V, Llarch N, Darnell A, Díaz A, et al. Performance of gadoxetic acid

- MRI and diffusion-weighted imaging for the diagnosis of early recurrence of hepatocellular carcinoma. *Eur Radiol* 2020; 30: 186–94. PMID: 31372783
- 7) Nam SJ, Yu JS, Cho ES, Kim JH, Chung JJ. High-flow haemangiomas versus hypervascul ar hepatocellular carcinoma showing “pseudo-washout” on gadoxetic acid-enhanced hepatic MRI: value of diffusion-weighted imaging in the differential diagnosis of small lesions. *Clin Radiol* 2017; 72: 247–54. PMID: 27789027
  - 8) Choi IY, Lee SS, Sung YS, Cheong H, Lee H, Byun JH, et al. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging for characterizing focal hepatic lesions: Correlation with lesion enhancement. *J Magn Reson Imaging* 2017; 45: 1589–98. PMID: 27664970
  - 9) Coty JB, Paisant A, Esvan M, Lonjon J, Seror O, Rode A, et al. A proposal for a useful algorithm to diagnose small hepatocellular carcinoma on MRI. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2020; 32: 74–9 PMID: 31211723

## CQ

7

## 慢性肝疾患患者の非多血性病変にどのように対応するか？

- a. 慢性肝疾患患者の非多血性病変の診断において Gd-EOB-DTPA 造影 MRI は推奨されるか？

## 推奨

Gd-EOB-DTPA 造影 MRI による精査を行うことを推奨する。

(強い推奨, エビデンスの強さ B)

- b. 慢性肝疾患患者の非多血性病変の診断において定期的な経過観察は推奨されるか？

## 推奨

Gd-EOB-DTPA 造影 MRI (または dynamic CT) を用いた経過観察を推奨する。

(強い推奨, エビデンスの強さ B)

## ■ 背景

慢性肝疾患患者における造影検査で動脈相では多血性を示さず、ペルフルブタンマイクロバブル造影超音波あるいは Gd-EOB-DTPA 造影 MRI で正常な肝細胞機能を有さない結節が検出されることが増え、肝細胞癌の前駆病変が含まれることが知られてきた。

非多血性の病変の多血化（癌化）に関する報告は 2011 年の Kumada らの後ろ向き検討<sup>1)</sup>以来多くなされてきたが、この病変の呼称は文献によって異なり定まっていない。このうち Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 肝細胞相で低信号を示すものは検出されやすく、かつ肝細胞相の造影機序から癌化リスクが示唆されるため、LI-RADS HBA Working Group により “HBP hypointense nodule without APHE” が提唱された<sup>2)</sup>。本邦では、早期濃染を認めない病変は「乏血性病変」とも呼ばれることがある。これらの病変には癌の多段階発育のなかにあって多血性・乏血性の境界域にあるものが相当数含まれるであろうこと、早期濃染の検出能がモダリティによって異なることを考慮すると“非多血性病変”が妥当と考えられる。

多血性肝細胞癌に非多血性肝細胞性結節が併存した場合は、併存しない場合に比べて治療後の予後が悪いことが示されている<sup>3-5)</sup>。多血性肝細胞癌治療前に、併存する非多血性病変の鑑別を行うことは必要であると考えられる。

慢性肝疾患患者には肝細胞癌のスクリーニングを目的とした定期的な画像検査が推奨されている。このため、慢性肝疾患患者の肝内に発見された非多血性の病変が経過観察なしに放置されるケースは想定し難い。次に、非多血性病変が発見され次第生検および/または治療を行うべきか否かについて、その効果を検証した RCT はみつから

なかった。このため、経過観察推奨の根拠にはガイドラインなどにおける専門家のコンセンサスならびに非多血性病変が多血化（癌化）する頻度およびその関連因子を探した観察研究を用いた。

### ■ サイエンティフィックステートメント

本CQは、第4版のCQ8「肝硬変患者における早期肝細胞癌の検出において、診断能が高い検査は何か？」を引き継ぎ、よりQuestionを明確にするために表現を修正した。第4版と同様の検索式を用いて2016年7月1日から2020年1月31日に発表された論文について検索し、642篇が抽出された。

そのうち、一次選択で21篇、二次選択で16篇を採用したが、対象例が少数であるものなど5篇は除外とした。ハンドサーチで11篇の文献が追加され、最終的に22篇の文献を採用して以下の考察を行った。

## 1) CQ7a：慢性肝疾患患者の非多血性病変の診断においてGd-EOB-DTPA造影MRIは推奨されるか？

### ■ サイエンティフィックステートメント

Gd-EOB-DTPA造影MRI肝細胞相で低信号を示す非多血性結節のうち進行肝細胞癌が44%、早期肝細胞癌が20%、高度異型性結節が27.5%、低度異形成結節および再生結節が8%である<sup>6)</sup>。選択バイアスがあるが明らかに治療対象とするべき進行肝細胞癌が含まれることに注意が必要である。

Gd-EOB-DTPA造影MRI肝細胞相で低信号を示す非多血性結節の診断能については、多くの研究においてGd-EOB-DTPA造影MRI肝細胞相で検出できた結節を対象としており、Gd-EOB-DTPA造影MRI肝細胞相で検出できなかった結節の診断能についての十分なエビデンスはない。Gd-EOB-DTPA造影MRI肝細胞相で検出した非多血性結節のうち、造影CTでも検出できるのは35%である<sup>7)</sup>。造影CTの非多血性結節の検出率は相対的に低いため、非多血性結節の検出にGd-EOB-DTPA造影MRIは有用であるといえる。各モダリティの肝細胞癌(2cm以下)の診断能は造影CTが53%、造影超音波が68%、Gd-EOB-DTPA造影MRIが77%、CT下血管造影が88%である<sup>8)</sup>。CTおよびMRIで非多血性とされた肝細胞癌のうち、33%が造影超音波で多血性と診断されている<sup>9)</sup>など、1つのモダリティで非多血性と診断されても別モダリティで再検査すると多血性として描出される結節がある。非多血性の診断は複数のモダリティを用いることが望ましいといえる。また、T2強調像や拡散強調像で高信号を示す所見が異形結節と肝細胞癌の鑑別に有用との報告もあり、一般にMRIを施行する意義はあると思われる<sup>10)</sup>。またSPIO造影後の信号強度が、非多血性結節の多血化リスクを層別化するのに有用との報告もある<sup>11)</sup>。

### ■ 解説

以上より、Gd-EOB-DTPA造影MRIによる非多血性結節の検出の意義、予後への寄与についてはいまだ不明確ではある。しかし、非多血性結節の検出はGd-EOB-DTPA造影MRIで優れる傾向にあり、慢性肝疾患患者の肝内肝細胞性病変のマッピ

ングにGd-EOB-DTPA造影MRIは推奨される。注意すべきは、Gd-EOB-DTPA造影MRI肝細胞相で低信号を示す非多血性結節には、その後多血化する早期肝細胞癌や異形成結節だけでなく進行肝細胞癌も含まれていることである。Gd-EOB-DTPA造影MRIを施行することは推奨されるが、Gd-EOB-DTPA造影MRIでも診断がつかない場合もあり、他モダリティや組織診断を合わせて慎重に鑑別を進める必要がある。

### 投票結果

●CQ7a 推奨文「Gd-EOB-DTPA造影MRIによる精査を行うことを推奨する」について委員による投票の結果、強い推奨となった。

行うことを行なうことを強く推奨する	行うことを行なうことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する
88.0% (22名)	12.0% (3名)	0% (0名)	0% (0名)

投票総数：25名

2) CQ7b：慢性肝疾患患者の非多血性病変の診断において定期的な経過観察は推奨されるか？

#### ■ サイエンティフィックステートメント

非多血化病変が多血化（癌化）する頻度について、Suhらによる前向きあるいは後ろ向き観察研究をまとめたメタアナリシスの結果では、Gd-EOB-DTPA造影MRI肝細胞相で検出した非多血性病変の多血化率は1年で18%，2年で25%，3年で30%であった<sup>12)</sup>。

多血化の関連因子に関する既報のほとんどは、後ろ向き観察研究である。対象文献で前向きに評価したものは2篇あり、拡散強調像<sup>13)</sup>、造影超音波検査<sup>9)</sup>の診断的付加価値の検証が主目的で、前項の通りである。

先述のSuhらのメタアナリシス<sup>12)</sup>において、多血化に最も強く関連する因子は発見時の大きさ（9～10mm以上）であった。

文献ごとにみると、非多血性病変の全体を対象とした検討、背景肝やMRIの信号パターンによりさらに限定して対象とした検討が混在している。リスク上昇因子としては病変の大きさ<sup>14-16)</sup>のほか、T2強調像および拡散強調像で高信号を呈すること<sup>13,16)</sup>、肝細胞癌の既往<sup>14,17)</sup>、T1強調像で高信号を呈すること<sup>17)</sup>などが、またリスク低下因子としてはGd-EOB-DTPA造影MRI肝細胞相で高信号を呈すること<sup>15)</sup>が報告されている。このうち3篇の概要を以下に示す。

肝細胞相で高信号を呈する633個の非多血性病変を対象とした検討<sup>15)</sup>では既報よりも多血化の頻度は低く1年で患者ベース4%（95%CI：1.74～9.55%）、病変ベース0.4%（95%CI：0.20～0.95%）であった。多変量解析すると唯一の多血化関連因子は初発時の病変の大きさ（連続値）であった。10mmで分けると未多血化期間に有意差があり（p=0.0022）、1年間の累積多血化率は10mm未満の病変0.10%（95%CI：0.02～0.57%）、10mm以上の病変は1.31%（95%CI：0.56～3.07%）であった。

T2 強調像で高信号を呈さない 60 例 114 個の非多血性病変を対象とした後ろ向きの検討<sup>14)</sup>では、肝細胞癌に転化したのは 21 例 27 病変（観察期間中央値 503 日、203～1,521 日）、肝細胞癌に転化しなかったのは 47 例 87 病変（観察期間中央値 949 日、103～2,541 日）であった。T1 強調像で高信号（ハザード比：2.693, 95%CI：1.157～6.264, p=0.021）、肝細胞癌の既往歴（ハザード比：2.64, p=0.021）、が多血化と関連していた。

T2 強調像で高信号を呈さず、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 肝細胞相で低信号を呈する 97 例 222 個の非多血性病変を対象とした Yang らの後ろ向き検討<sup>17)</sup>では、多変量解析にて初発時の肝細胞癌の既往歴（ハザード比：3.493, 95%CI：1.335～9.138, p=0.011）、T1 強調像で高信号（ハザード比：2.778, 95%CI：1.172～6.589, p=0.020）、拡散強調像で高信号（ハザード比：19.917, 95%CI：7.050～56.271, p<0.001）が有意に多血化と関連していた。また ROC 解析にて増大率（体積倍加時間の逆数）のカットオフ値は  $0.72 \times 10^{-3}$ /日であった。

補足的情報として、非多血性病変を有する患者の予後や肝臓内の他部位の肝細胞癌発生リスクに関する報告が散見される。対象文献では以下がある。

Gyoda ら<sup>7)</sup>の肝切除例を対象とした後ろ向き検討では、非多血性病変の 52.2% は初回肝切除後 3 年目に古典的肝細胞癌に進展していた。また、非多血性結節と異なる部位の古典的肝細胞癌ならびに非多血性結節の 1 年後、3 年後の累積発生率は非多血性結節あり群 36 例（古典的肝細胞癌は各 32.8% と 67.1%；非多血性結節は 14.3% と 27.5%）、なし群 75 例（同じく古典的肝細胞癌は 19.9% と 43.4%；非多血性結節は 4.8% と 18.1%）で有意差がなかった（古典的肝細胞癌は p=0.097；非多血性結節は p=0.280）。このことより、肝切除時に主腫瘍と一緒に非多血性病変も切除すべきかどうかは不明と結論している。次に、HCV 陽性患者の非多血性病変について 12, 18, 24 カ月後の累積多血化率は DAA 治療あり（各 11.8%, 24.2%, 25.2%）・なし（9.1%, 15.2%, 24.9%）で有意差はなかった（p=0.617）<sup>18)</sup>。比較的進行した症例が対象のため選択バイアスが懸念される。

## ■ 解 説

非多血性病変への対応方針について、肝生検について述べた総説によると<sup>19)</sup>、CT、MRI などで典型的な造影効果を示さない肝病変に対して 2011 年の米国肝臓病学会（AASLD）のガイドラインなどは生検を勧めていたが<sup>20,21)</sup>、侵襲性やサンプリングエラーの可能性を考慮し、近年のガイドラインにおいて生検の適用は縮小傾向にある。2017 年の AASLD ガイドライン<sup>22)</sup>では、肝硬変症例において典型的な造影効果を示さない 1～2 cm 大の結節が肝細胞癌である可能性は低いものの、2 つめの画像検査を行うか経過観察を行う必要があるとしている。

経過観察にどの程度の期間、また検査間隔が必要か検討するため、今回の対象文献における観察期間を集計した。Suh らのメタアナリシスで対象となった 16 篇の中央値は 186～886 日、その他の原著論文について非多血性病変の観察期間の代表値（中央値：7 篇、平均値：3 篇）は 167～997 日である。上述の T2 強調像で高信号を呈さ

い非多血性病変の検討<sup>17)</sup>は対象を平均997日（137日～1,804日）経過観察したものである。著者のYangらは、3年間で多血化した病変は3個のみで、いずれも多血化の関連因子を有していたことから、それらの因子がない病変は3年間観察すれば癌化のリスクは低いと考察した。

非多血性病変を経過観察するための画像検査の至適間隔についてエビデンスはなくAASLDのガイドライン<sup>20)</sup>にも記載がない。本ガイドラインの第4版では3カ月後ごとに超音波または造影CT/MRIで経過観察することとされていた。

以上をまとめると、非多血性病変の3年間累積多血化率は30%であるため放置すべきではないと考えられる。ただし、非多血性病変に対する生検と治療の是非について明確なエビデンスはない。近年の専門家の意見によると、初発時に生検を行うことは、その侵襲性と得られる利益のバランスを考慮すると望ましくなく、2つめの造影検査を加えるか画像検査による経過観察を行うこととされている。第4版を踏襲すれば3カ月後ごとに超音波または造影CT/MRIで経過観察することになるが、多血化を捉えるという観点ではCT/MRIが有利であり、施設の事情が許すならばGd-EOB-DTPA造影MRIが望ましいだろう。

### 投票結果

●CQ7b 推奨文「Gd-EOB-DTPA 造影MRI（またはdynamic CT）を用いた経過観察を推奨する」について委員による投票の結果、強い推奨となった。

行うことを 強く推奨する	行うことを 弱く推奨する	行わないことを 弱く推奨する	行わないことを 強く推奨する
88.0% (22名)	12.0% (3名)	0% (0名)	0% (0名)

投票総数：25名

### 参考文献

- 1) Kumada T, Toyoda H, Tada T, Sone Y, Fujimori M, Ogawa S, et al. Evolution of hypointense hepatocellular nodules observed only in the hepatobiliary phase of gadoxetate disodium-enhanced MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 197: 58-63. PMID: 21701011
- 2) Motosugi U, Murakami T, Lee JM, Fowler KJ, Heiken JP, Sirlin CB. Recommendation for terminology: Nodules without arterial phase hyperenhancement and with hepatobiliary phase hypointensity in chronic liver disease. *J Magn Reson Imaging* 2018; 48: 1169-71. PMID: 30347132
- 3) Ogasawara S, Chiba T, Motoyama T, Kanogawa N, Saito T, Shinozaki Y, et al. Prognostic significance of concurrent hypovascular and hypervascular nodules in patients with hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2016; 11: e0163119. PMID: 27649084
- 4) Inoue M, Ogasawara S, Chiba T, Ooka Y, Wakamatsu T, Kobayashi K, et al. Presence of non-hypervascular hypointense nodules on Gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced magnetic resonance imaging in patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32: 908-15. PMID: 27787908
- 5) Matsuda M, Ichikawa S, Matsuda M, Amemiya H, Ichikawa D, Onishi H, et al. Hepatobiliary phase hypointense nodule without arterial phase hyperenhancement as a risk factor for late recurrence (>1 year) of hepatocellular carcinoma after surgery. *Clin Radiol* 2019; 74: 975.e1-

- 975.e9. PMID: 31540704
- 6) Joo I, Kim SY, Kang TW, Kim YK, Park BJ, Lee YJ, et al. Radiologic-pathologic correlation of hepatobiliary phase hypointense nodules without arterial phase hyperenhancement at gadoxetic acid-enhanced MRI: a multicenter study. *Radiology* 2020; 296: 335-45. PMID: 32484414
  - 7) Gyoda Y, Immura H, Ichida H, Yoshimoto J, Ishizaki Y, Kuwatsuru R, et al. Significance of hypovascular lesions on dynamic computed tomography and/or gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced magnetic resonance imaging in patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34: 1242-8. PMID: 30345571
  - 8) Mita K, Kim SR, Kudo M, Imoto S, Nakajima T, Ando K, et al. Diagnostic sensitivity of imaging modalities for hepatocellular carcinoma smaller than 2 cm. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 4187-92. PMID: 20806437
  - 9) Kang HJ, Kim JH, Joo I, Han JK. Additional value of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) on arterial phase non-hyperenhancement observations ( $\geq 2$  cm) of CT/MRI for high-risk patients: focusing on the CT/MRI LI-RADS categories LR-3 and LR-4. *Abdom Radiol (NY)* 2020; 45: 55-63. PMID: 31332503
  - 10) Shin SK, Kim YS, Choi SJ, Shim YS, Jung DH, Kwon OS, et al. Characterization of small ( $\leq 3$  cm) hepatic lesions with atypical enhancement feature and hypointensity in hepatobiliary phase of gadoxetic acid-enhanced MRI in cirrhosis: A STARD-compliant article. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e7278. PMID: 28723741
  - 11) Tanaka Y, Nakazawa T, Inoue T, Yamane K, Kubota K, Uojima H, et al. Superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging is useful in predicting malignant potential of vascular transformation of hypointense hypovascular nodules on gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging. *Hepatol Res* 2017; 47: 1118-26. PMID: 27943555
  - 12) Suh CH, Kim KW, Pyo J, Lee J, Kim SY, Park SH. Hypervascular transformation of hypovascular hypointense nodules in the hepatobiliary phase of gadoxetic acid-Enhanced MRI: a systematic review and meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2017; 209: 781-9. PMID: 28742376
  - 13) Briani C, Di Pietropaolo M, Marignani M, Carbonetti F, Begini P, David V, et al. Non-hypervascular hypointense nodules at gadoxetic acid MRI: hepatocellular carcinoma risk assessment with emphasis on the role of diffusion-weighted imaging. *J Gastrointest Cancer* 2018; 49: 302-10. PMID: 28547117
  - 14) Kim YS, Song JS, Lee HK, Han YM. Hypovascular hypointense nodules on hepatobiliary phase without T2 hyperintensity on gadoxetic acid-enhanced MR images in patients with chronic liver disease: long-term outcomes and risk factors for hypervascular transformation. *Eur Radiol* 2016; 26: 3728-36. PMID: 26670318
  - 15) Sano K, Ichikawa T, Motosugi U, Ichikawa S, Morisaka H, Enomoto N, et al. Outcome of hypovascular hepatic nodules with positive uptake of gadoxetic acid in patients with cirrhosis. *Eur Radiol* 2017; 27: 518-25. PMID: 27255397
  - 16) Cho YK, Kim JW, Kim MY, Cho HJ. Non-hypervascular hypointense nodules on hepatocyte phase gadoxetic acid-enhanced MR images: transformation of MR hepatobiliary hypointense nodules into hypervascular hepatocellular carcinomas. *Gut Liver* 2018; 12: 79-85. PMID: 28798287
  - 17) Yang HJ, Song JS, Choi EJ, Choi H, Yang JD, Moon WS. Hypovascular hypointense nodules in hepatobiliary phase without T2 hyperintensity: long-term outcomes and added value of DWI in predicting hypervascular transformation. *Clin Imaging* 2018; 50: 123-9. PMID: 29353716
  - 18) Toyoda H, Kumada T, Tada T, Mizuno K, Sone Y, Akita T, et al. The impact of HCV eradication by direct-acting antivirals on the transition of precancerous hepatic nodules to HCC: A prospective observational study. *Liver Int* 2019; 39: 448-54. PMID: 30312003
  - 19) Russo FP, Imondi A, Lynch EN, Farinati F. When and how should we perform a biopsy for HCC in patients with liver cirrhosis in 2018? A review. *Dig Liver Dis* 2018; 50: 640-6. PMID: 29636240
  - 20) Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-based diagnosis, staging, and treatment of patients with

- hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2016; 150: 835–53. PMID: 26795574
- 21) Bruix J, Sherman M; American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020–2. PMID: 21374666
- 22) Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2018; 67: 358–80. PMID: 28130846

## CQ

## 8

## 腎機能および肝機能低下患者における肝腫瘍の診断には、どの検査法が有用か？

## 推奨

- 腎機能低下患者における造影 CT や造影 MRI は、eGFR が 30~60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> では Gd-EOB-DTPA 造影 MRI, 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満では SPIO 造影 MRI、透析患者では SPIO 造影 MRI や dynamic CT の施行を考慮する。  
(弱い推奨、エビデンスの強さ B)
- 腎機能が低下し造影 CT や造影 MRI が施行できない患者において、拡散強調像を含めた非造影 MRI やペルフルブタンマイクロバブル造影を含めた超音波は、安全に施行でき、有用である。  
(強い推奨、エビデンスの強さ B)

## ■ 背景

腎機能低下患者においてヨード造影剤や Gd 造影剤は使用が制限され、肝機能低下患者において肝特異性造影剤の増強効果が低下するため、腎機能や肝機能が低下した患者においては検査の制限や診断能の低下が懸念される。今回、これらの患者に対する肝腫瘍の診断に有用な検査について検討した。

## ■ サイエンティフィックステートメント

第 4 版の CQ9 を基に本 CQ は作成された。今回の改訂に際し、2016 年 7 月 1 日から 2020 年 1 月 30 日に発表された肝細胞癌の画像診断に関する文献のうち腎機能障害もしくは肝機能障害患者について述べているもの、または肝腎障害があっても施行可能な検査について述べられているものを検索し 735 篇が抽出された。そのなかから「腎機能または肝機能障害を前提とした診断が主眼の文献、または肝腎障害があっても施行可能な検査についての診断能を数値まで算出しているものを選択する」という方針の下に一次選択で 13 篇、二次選択でそのなかから 5 篇を新たに採用した。第 4 版で採用されていた 14 篇と合わせて計 19 篇を採用した。

拡散強調像は造影 MRI を凌駕することはできないものの、一定の有用性が示されている<sup>1-6)</sup>。また拡散強調像を含めた非造影 MRI による肝細胞癌のスクリーニングプロトコルについても有用とする報告がなされている<sup>7-9)</sup>。

超音波用造影剤であるペルフルブタンマイクロバブルや肝特異性 MRI 造影剤である SPIO は、腎機能に影響を与えず、腎機能低下による副作用増加も知られていない（各添付文書参照）。また、ペルフルブタンマイクロバブルによる造影超音波検査が非造影超音波に比較して肝細胞癌の早期発見と確定診断に有用であることが示されている<sup>10)</sup>。

透析患者における Gd-EOB-DTPA のクリアランスは有意に低下するうえに、肝実

質の増強効果も低下する<sup>11)</sup>ため、投与は勧められない。腎機能低下患者において dynamic CT や dynamic MRI の施行を考慮する際、適切な造影剤や検査法の選択を推定糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate : eGFR) に応じて検討した研究は不十分である。

肝機能低下患者における Gd-EOB-DTPA 造影 MRI は、一定の有用性が示されている<sup>12)</sup>ものの、肝細胞相における増強効果が低下し<sup>13-16)</sup>、肝機能が悪いほど診断能が低下する<sup>12,17)</sup>。肝機能低下患者では SPIO のいわゆる Kupffer 相の増強効果も低下し<sup>18)</sup>、造影超音波の解釈も難しくなる<sup>19)</sup>。肝機能低下患者では、拡散強調像による肝細胞癌診断能も低下する<sup>12)</sup>。Child-Pugh 分類 C に相当するような肝機能低下患者における、検査や造影剤の適切な選択に関する研究は不十分であり、暫定的な推奨も困難である。

## ■ 解説

腎機能低下患者にヨード造影剤や Gd 造影剤がもたらすリスクの各論は本ガイドラインの目的から外れるので、他のガイドラインを引用するにとどめる。eGFR が 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満の腎機能低下患者においてはヨード造影剤投与による造影剤腎症のリスクが上昇する〔「Contrast Media Safety Guidelines 10.0」(<http://www.esur.org/esur-guidelines/>)〕。糖尿病・脱水・うつ血性心不全・痛風・70 歳以上・NSAIDs 服用中などの危険因子が加わると、リスクがさらに高まると考えられている。

腎機能低下患者においては、Gd 造影剤による腎性全身性線維症 (nephrogenic systemic fibrosis ; NSF) 発症リスクが上昇する〔「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」(<http://www.radiology.jp/content/files/649.pdf>)〕。このため、透析患者、eGFR が 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満の慢性腎臓病、急性腎不全の患者では、原則として細胞外液性 Gd 造影剤および Gd-EOB-DTPA を投与しない。利益とリスクを検討したうえで、やむを得ず Gd 造影剤を使用しなければならない場合には、NSF 発症報告の多いガドジアミド水和物やガドベンテト酸ジメグルミンを避ける。

腎機能低下患者において、肝臓精査目的の dynamic CT ないし dynamic MRI の施行を考慮する際、適切な造影剤や検査法の選択を eGFR に応じて検討した研究は不十分である。このため、本ガイドラインにおける推奨は暫定的なものにとどまる。eGFR が 30~60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> では、NSF 発症リスクがあまり高くないことを勘案して、診断能の高い Gd-EOB-DTPA 造影 MRI を推奨する。eGFR が 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満では NSF 発症リスクが高まるので、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI と SPIO 造影 MRI のいずれを推奨すべきか判断が難しいが、前述の日本医学放射線学会/日本腎臓学会からのガイドラインで Gd 造影剤投与については慎重に検討することとの記載があることや、Gd-EOB-DTPA の添付文書に「本剤の投与を避け」との記載があること、頻回投与の可能性が高いことを勘案し、SPIO 造影 MRI を推奨する。透析患者では、Gd 造影剤を避け、SPIO 造影 MRI ないし dynamic CT を施設の事情で選択することを推奨する。

造影超音波は腎機能不良の場合でも安全に施行可能であり有用な検査であるが、検

査者依存の要素があり、病変位置によっては観察困難になることもある。また SPIO 造影 MRI についても施設の事情により施行困難な場合もあると考えられるため、dynamic CT や dynamic MRI が施行できない場合は個別の事情によって非造影 MRI を含めて施行可能な検査から選択して施行することを推奨する。

肝機能低下患者において Gd-EOB-DTPA 造影 MRI は一定の有用性が示されているが、肝細胞相における経時的な肝実質増強効果の上昇が観察されにくく、Child-Pugh 分類 C 相当やインドシアニングリーン (ICG)-R15 が高値の場合はその傾向が強いと報告されている<sup>14,16)</sup>。

### 投票結果

●推奨文 1「腎機能低下患者における造影 CT や造影 MRI は、eGFR が 30~60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> では Gd-EOB-DTPA 造影 MRI、30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満では SPIO 造影 MRI、透析患者では SPIO 造影 MRI や dynamic CT の施行を考慮する」について委員による投票の結果、弱い推奨となった。

行うことを行なうことを強く推奨する	行うことを行なうことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する
13.6% (3名)	86.4% (19名)	0% (0名)	0% (0名)

投票総数：22名 (COI にて棄権：1名)

●推奨文 2「腎機能が低下し造影 CT や造影 MRI が施行できない患者において、拡散強調像を含めた非造影 MRI やペルフルブタンマイクロバブル造影を含めた超音波は、安全に施行でき、有用である」について委員による投票の結果、強い推奨となった。

行うことを行なうことを強く推奨する	行うことを行なうことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する
72.7% (16名)	27.3% (6名)	0% (0名)	0% (0名)

投票総数：22名 (COI にて棄権：1名)

### 参考文献

- 1) Hardie AD, Kizziah MK, Rissing MS. Can the patient with cirrhosis be imaged for hepatocellular carcinoma without gadolinium?: Comparison of combined T2-weighted, T2\*-weighted, and diffusion-weighted MRI with gadolinium-enhanced MRI using liver explantation standard. *J Comput Assist Tomogr* 2011; 35: 711-5. PMID: 22082541
- 2) Park MJ, Kim YK, Lee MW, Lee WJ, Kim YS, Kim SH, et al. Small hepatocellular carcinomas: improved sensitivity by combining gadoxetic acid-enhanced and diffusion-weighted MR imaging patterns. *Radiology* 2012; 264: 761-70. PMID: 22843769
- 3) Park MS, Kim S, Patel J, Hajdu CH, Do RKG, Mannelli L, et al. Hepatocellular carcinoma: detection with diffusion-weighted versus contrast-enhanced magnetic resonance imaging in pretransplant patients. *Hepatology* 2012; 56: 140-8. PMID: 22370974
- 4) Vandecaveye V, De Keyzer F, Verslype C, de Beeck KO, Komuta M, Topal B, et al. Diffusion-weighted MRI provides additional value to conventional dynamic contrast-enhanced MRI for detection of hepatocellular carcinoma. *Eur Radiol* 2009; 19: 2456-66. PMID: 19440718

- 5) Xu PJ, Yan FH, Wang JH, Lin J, Ji Y. Added value of breathhold diffusion-weighted MRI in detection of small hepatocellular carcinoma lesions compared with dynamic contrast-enhanced MRI alone using receiver operating characteristic curve analysis. *J Magn Reson Imaging* 2009; 29: 341–9. PMID: 19161186
- 6) McNamara MM, Thomas JV, Alexander LF, Little MD, Bolus DN, Li YE, et al. Diffusion-weighted MRI as a screening tool for hepatocellular carcinoma in cirrhotic livers: correlation with explant data—a pilot study. *Abdom Radiol (NY)* 2018; 43: 2686–92. PMID: 29500648
- 7) Chan MV, McDonald SJ, Ong YY, Mastrotostas K, Ho E, Huo YR, et al. HCC screening: assessment of an abbreviated non-contrast MRI protocol. *Eur Radiol Exp* 2019; 3: 49. PMID: 31853685
- 8) Kim JS, Lee JK, Baek SY, Yun HI. Diagnostic performance of a minimized protocol of non-contrast MRI for hepatocellular carcinoma surveillance. *Abdom Radiol (NY)* 2020; 45: 211–9. PMID: 31650374
- 9) Han S, Choi JI, Park MY, Choi MH, Rha SE, Lee YJ. The diagnostic performance of liver MRI without intravenous contrast for detecting hepatocellular carcinoma: a case-controlled feasibility study. *Korean J Radiol* 2018; 19: 568–77. PMID: 29962863
- 10) Kudo M, Ueshima K, Osaki Y, Hirooka M, Imai Y, Aso K, et al. B-mode ultrasonography versus contrast-enhanced ultrasonography for surveillance of hepatocellular carcinoma: a prospective multicenter randomized controlled trial. *Liver Cancer* 2019; 8: 271–80. PMID: 31602370
- 11) Gschwend S, Ebert W, Schultze-Mosgau M, Breuer J. Pharmacokinetics and imaging properties of Gd-EOB-DTPA in patients with hepatic and renal impairment. *Invest Radiol* 2011; 46: 556–66. PMID: 21623212
- 12) Kim AY, Kim YK, Lee MW, Park MJ, Hwang J, Lee MH, et al. Detection of hepatocellular carcinoma in gadoxetic acid-enhanced MRI and diffusion-weighted MRI with respect to the severity of liver cirrhosis. *Acta Radiol* 2012; 53: 830–8. PMID: 22847903
- 13) Liang M, Zhao J, Xie B, Li C, Yin X, Cheng L, et al. MR liver imaging with Gd-EOB-DTPA: The need for different delay times of the hepatobiliary phase in patients with different liver function. *Eur J Radiol* 2016; 85: 546–52. PMID: 26860666
- 14) Motosugi U, Ichikawa T, Sou H, Sano K, Tominaga L, Kitamura T, et al. Liver parenchymal enhancement of hepatocyte-phase images in Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging: which biological markers of the liver function affect the enhancement? *J Magn Reson Imaging* 2009; 30: 1042–6. PMID: 19856436
- 15) Nakamura S, Awai K, Utsunomiya D, Namimoto T, Nakaura T, Morita K, et al. Chronological evaluation of liver enhancement in patients with chronic liver disease at Gd-EOB-DTPA-enhanced 3-T MR imaging: does liver function correlate with enhancement? *Jpn J Radiol* 2012; 30: 25–33. PMID: 22160649
- 16) Tamada T, Ito K, Higaki A, Yoshida K, Kanki A, Sato T, et al. Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging: evaluation of hepatic enhancement effects in normal and cirrhotic livers. *Eur J Radiol* 2011; 80: e311–6. PMID: 21315529
- 17) Hwang J, Kim YK, Kim JM, Lee WJ, Choi D, Hong SS. Pretransplant diagnosis of hepatocellular carcinoma by gadoxetic acid-enhanced and diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Liver Transpl* 2014; 20: 1436–46. PMID: 25103727
- 18) Chung YE, Park MS, Kim MS, Kim E, Park J, Song HT, et al. Quantification of superparamagnetic iron oxide-mediated signal intensity change in patients with liver cirrhosis using T2 and T2\* mapping: a preliminary report. *J Magn Reson Imaging* 2010; 31: 1379–86. PMID: 20512890
- 19) Sporea I, Martie A, Bota S, Sirli R, Popescu A, Dănilă M. Characterization of focal liver lesions using contrast enhanced ultrasound as a first line method: a large monocentric experience. *J Gastrointestin Liver Dis* 2014; 23: 57–63. PMID: 24689098

## CQ

9

## 肝細胞癌の病期診断に頭部MRI、胸部CT、骨シンチグラフィー、FDG-PETは必要か？

## 推奨

1. 肝外転移の危険因子を有する肝細胞癌患者に対して胸部CT, FDG-PETを施行することを推奨する。  
(弱い推奨, エビデンスの強さC)
2. 骨シンチグラフィーの施行はFDG-PETが施行できない状況であれば考慮してもよい。  
(弱い推奨, エビデンスの強さC)
3. 神経学的所見や肺転移のある肝細胞癌患者に対して、脳転移検索目的に頭部CTまたはMRIを考慮してもよい。  
(弱い推奨, エビデンスの強さC)

## ■背景

肝細胞癌に対する局所的な治療の適応において、肝外転移の有無は重要である。肝外転移の危険因子を有する肝細胞癌患者について、頻度の高い転移先を肝内病変の治療の前に検索することは有用と考えられる。本CQではどのような患者にどのような方法で肝外転移を検索することが有用か検討する。

## ■サイエンティフィックステートメント

本CQは第4版のCQ10と同じCQである。今回の改訂では、肝細胞癌の転移またはステージングの画像診断に関する文献を2000年1月1日から2020年1月30日までの範囲で検索し、365篇が抽出された。そのなかから「肝細胞癌治療前の遠隔転移の診断能について論じられている文献」を選択する方針の下に一次選択で16篇、二次選択で4篇を採用した。第4版で採用されている21篇と合わせて計25篇を採用した。

肝細胞癌の肝外転移の頻度は初発時点で1.0～2.3%と低いと考えられているが<sup>1,2)</sup>、無症状の肝外転移が15.4%に認められたとした海外からの報告もある<sup>3)</sup>。治療後の経過観察中に肝外転移が出現する頻度は21～24%と報告されている<sup>4,5)</sup>。転移先別の頻度は、肺が6～29%、リンパ節が5～20%、骨が2～10%、副腎が1～10%、脳が0.2～0.6%である<sup>2,5-7)</sup>。肝外転移の危険因子として、肝内病変の進行、門脈腫瘍栓、PIVKA-II $\geq$ 300 mAU/mL、AFP $>$ 100 ng/mL、血小板数 $\leq$ 130 $\times$ 10<sup>3</sup>/μL、食道静脈瘤のないこと、ウイルス肝炎、が報告されている<sup>6,8,9)</sup>。

5 cm以下単発や3 cm以下・3個以下の肝細胞癌について、転移検索目的に胸部CTや骨シンチグラフィーを施行しても新たな転移がみつかるることは稀で、むしろ偽陽性による損失が問題となる<sup>10-12)</sup>。後ろ向き研究ではあるが、CTによる肺転移検出の陽性予測値は5.0%であり、無症候性の早期肝細胞癌で AFPが正常範囲の患者では肺転移や骨転移の検索を省略可能であるとの報告もある<sup>13)</sup>。

肝細胞癌の骨転移は一般に溶骨性で、転移先のおよそ半数は椎体である<sup>1)</sup>。肝細胞

癌骨転移の全身検索には、骨シンチグラフィー<sup>14)</sup>およびFDG-PET<sup>15-19)</sup>が有用である。肝細胞癌骨転移は骨シンチグラフィーでは偽陰性率が比較的高く<sup>12,20)</sup>、骨転移検索に関してはFDG-PETが骨シンチグラフィーに対して感度、特異度とも優れている<sup>17,18)</sup>。

肺転移の検出に関しては胸部CTがFDG-PETよりも検出率が高いと報告されている<sup>18)</sup>。

FDG-PETは、その他の肝外転移の全身検索にも有用である<sup>21)</sup>が、脳転移の感度は低い<sup>15,16)</sup>。FDG-PETによる肝細胞癌の病期診断では9.8%に肝外転移が発見されたと報告されている<sup>22)</sup>。再発肝細胞癌に対するFDG-PETによる肝外転移検索で感度76.6%、特異度98.0%としたメタアナリシスが報告されている<sup>23)</sup>。

また、FDG-PETによる肝内病変へのFDG集積は肝細胞癌の独立した予後予測因子であるとの報告もある<sup>24)</sup>。

肝細胞癌の脳転移は頻度が低い<sup>2,5,6,25)</sup>うえに、ほとんどの脳転移は肺転移を合併する<sup>1)</sup>。

### ■ 解説

肺転移の検索方法としては、胸部CTが標準的に用いられている。腹部dynamic CTに加えて胸部CTを施行すれば、肝内病変の評価に加えて頻度の高い肝外転移のほとんどをカバーすることができる。

肝細胞癌骨転移の全身検索において骨シンチグラフィーは有用だが、肝細胞癌骨転移はときに低集積となる欠点も知られている。FDG-PETは肝細胞癌骨転移の診断において骨シンチグラフィーよりも優れていることが示され、さらにPET/CTのCT情報による骨折や圧迫骨折の情報も評価可能である。また、骨転移以外の肝外転移の検出も可能であるためFDG-PETが施行可能な状況であれば骨シンチグラフィーよりも優先されると考えられる。FDG-PETは骨転移を含めた肝細胞癌肝外転移の診断能に優れており、腹部病変や肺転移だけでは説明のつかない腫瘍マーカー上昇をみた場合に積極的に施行することは妥当であろう。

ただし、FDG-PETは高額な撮像機器および半減期の短い放射性核種を必要とするため現状では施行可能な施設が限られており、FDG-PETの施行が難しい場合には骨シンチグラフィーが代替検査として考慮される。

以上より、肝細胞癌の病期診断において胸部CT、骨シンチグラフィー、FDG-PETは有用であると考えられるため、肝外転移を検索する必要がある場合にはこれらの検査が有用であると考えられる。ただし大規模なRCTやメタアナリシスによるエビデンスの構築が十分ではないものの肝外転移の有病率自体が低く、画像診断による転移の陽性的中率も高くないとする報告もあるため<sup>13)</sup>、新規肝細胞癌症例に対する肝外転移検索はAFPや血管浸潤、多発病変、有症状例など危険因子のない症例においては省略してもよいと考えられる。

また、脳転移検索の有用性に関するエビデンスも乏しい状況であるが、有症状の場合や肺など他臓器転移の状況からリスクの高い症例については脳転移検索が通常行われているという本邦の実情がある。

以上により改訂委員会では、肝外転移検索において胸部 CT, FDG-PET, 頭部 CT/MRI, FDG-PET が利用できない場合の骨シンチグラフィーの施行においていずれも投票による賛成多数で弱く推奨することに決定した。

### 投票結果

●推奨文 1 「肝外転移の危険因子を有する肝細胞癌患者に対して胸部 CT, FDG-PET を施行することを推奨する」について委員による投票の結果、弱い推奨となった。

行うことを行なうことを強く推奨する	行うことを行なうことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する
9.1% (2名)	90.9% (20名)	0% (0名)	0% (0名)

投票総数：22名 (COI にて棄権：1名)

●推奨文 2 「骨シンチグラフィーの施行は FDG-PET が施行できない状況であれば考慮してもよい」について委員による投票の結果、弱い推奨となった。

行うことを行なうことを強く推奨する	行うことを行なうことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する
0% (0名)	100% (22名)	0% (0名)	0% (0名)

投票総数：22名 (COI にて棄権：1名)

●推奨文 3 「神経学的所見や肺転移のある肝細胞癌患者に対して、脳転移検索目的に頭部 CT または MRI を考慮してもよい」について委員による投票の結果、弱い推奨となった。

行うことを行なうことを強く推奨する	行うことを行なうことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する
0% (0名)	100% (21名)	0% (0名)	0% (0名)

投票総数：21名 (COI にて棄権：1名)

### 参考文献

- 1) Natsuzaka M, Omura T, Akaike T, Kuwata Y, Yamazaki K, Sato T, et al. Clinical features of hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastases. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 1781-7. PMID: 16246200
- 2) Uchino K, Tateishi R, Shiina S, Kanda M, Masuzaki R, Kondo Y, et al. Hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis: clinical features and prognostic factors. *Cancer* 2011; 117: 4475-83. PMID: 21437884
- 3) Yi J, Gwak GY, Sinn DH, Kim YJ, Kim HN, Choi MS, et al. Screening for extrahepatic metastases by additional staging modalities is required for hepatocellular carcinoma patients beyond modified UICC stage T1. *Hepatogastroenterology* 2013; 60: 328-32. PMID: 23241421
- 4) Senthilnathan S, Memon K, Lewandowski RJ, Kulik L, Mulcahy MF, Riaz A, et al. Extrahepatic metastases occur in a minority of hepatocellular carcinoma patients treated with locoregional therapies: analyzing patterns of progression in 285 patients. *Hepatology* 2012; 55: 1432-42. PMID: 22109811
- 5) 工藤正俊, 有井滋樹, 猪飼伊和夫, 小俣政男, 神代正道, 坂元亨宇, 他. 第 18 回全国原発性肝癌

- 追跡調査報告（2004～2005）（日本肝癌研究会追跡調査委員会）（解説）. 肝臓 2010; 51: 460-84.
- 6) Bae HM, Lee JH, Yoon JH, Kim YJ, Heo DS, Lee HS. Protein induced by vitamin K absence or antagonist-II production is a strong predictive marker for extrahepatic metastases in early hepatocellular carcinoma: a prospective evaluation. *BMC Cancer* 2011; 11: 435. PMID: 21985636
  - 7) Leong PW, Pua U, Lim KS. Routine staging using chest computed tomography in workup of treatment-naïve hepatocellular carcinoma prior to locoregional therapy: is there a need? *Ann Acad Med Singap* 2017; 46: 282-6. PMID: 28821892
  - 8) Addario L, Tritto G, Cavaglià E, Amodio F, Giannelli E, Di Costanzo GG. Preserved liver function, portal thrombosis and absence of oesophageal varices are risk factors for metastasis of hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 319-24. PMID: 20952262
  - 9) Kanda M, Tateishi R, Yoshida H, Sato T, Masuzaki R, Ohki T, et al. Extrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma: incidence and risk factors. *Liver Int* 2008; 28: 1256-63. PMID: 18710423
  - 10) Koneru B, Teperman LW, Manzaria B, Manzaria C, Facciuto M, Cho K, Reich D, et al. A multicenter evaluation of utility of chest computed tomography and bone scans in liver transplant candidates with stages I and II hepatoma. *Ann Surg* 2005; 241: 622-8. PMID: 15798464
  - 11) Jin YJ, Lee HC, Lee D, Shim JH, Kim KM, Lim YS, et al. Role of the routine use of chest computed tomography and bone scan in staging workup of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 1324-9. PMID: 22322236
  - 12) Chen CY, Wu K, Lin WH, Lan TY, Wang SY, Sun JS, et al. High false negative rate of Tc-99m MDP whole-body bone scintigraphy in detecting skeletal metastases for patients with hepatoma. *J Formos Med Assoc* 2012; 111: 140-6. PMID: 22423667
  - 13) Abdel-Rahman O, Cheung WY. Population-based assessment of the national comprehensive cancer network recommendations for baseline imaging of hepatocellular carcinoma. *Med Oncol* 2019; 36: 26. PMID: 30707324
  - 14) Lee KH, Park JM, Yoon JK, Koh KC, Paik SW, Kim BT. Bone scintigraphy of skeletal metastasis in hepatoma patients treated by TAE. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 1983-6. PMID: 14696448
  - 15) Kim YK, Lee KW, Cho SY, Han SS, Kim SH, Kim SK, et al. Usefulness 18F-FDG positron emission tomography/computed tomography for detecting recurrence of hepatocellular carcinoma in posttransplant patients. *Liver Transpl* 2010; 16: 767-72. PMID: 20517911
  - 16) Sugiyama M, Sakahara H, Torizuka T, Kanno T, Nakamura F, Futatsubashi M, et al. 18F-FDG PET in the detection of extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2004; 39: 961-8. PMID: 15549449
  - 17) Seo HJ, Kim GM, Kim JH, Kang WJ, Choi HJ. 18F-FDG PET/CT in hepatocellular carcinoma: detection of bone metastasis and prediction of prognosis. *Nucl Med Commun* 2015; 36: 226-33. PMID: 25460306
  - 18) Lee JE, Jang JY, Jeong SW, Lee SH, Kim SG, Cha SW, et al. Diagnostic value for extrahepatic metastases of hepatocellular carcinoma in positron emission tomography/computed tomography scan. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2979-87. PMID: 22736922
  - 19) Kawamura E, Shiomi S, Kotani K, Kawabe J, Hagihara A, Fujii H, et al. Positioning of 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography imaging in the management algorithm of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 1722-7. PMID: 24730671
  - 20) Kutaiba N, Ardalan Z, Patwala K, Lau E, Goodwin M, Gow P. Value of bone scans in work-up of patients with hepatocellular carcinoma for liver transplant. *Transplant Direct*. 2018; 4: e408. PMID: 30584589
  - 21) Park JW, Kim JH, Kim SK, Kang KW, Park KW, Choi JI, et al. A prospective evaluation of 18F-FDG and 11C-acetate PET/CT for detection of primary and metastatic hepatocellular carcinoma. *J Nucl Med* 2008; 49: 1912-21. PMID: 18997056
  - 22) Cho Y, Lee DH, Lee YB, Lee M, Yoo JJ, Choi WM, et al. Does 18F-FDG positron emission tomography-computed tomography have a role in initial staging of hepatocellular carcinoma? *PLoS*

- One 2014; 9: e105679. PMID: 25153834
- 23) Lin CY, Chen JH, Liang JA, Lin CC, Jeng LB, Kao CH. 18F-FDG PET or PET/CT for detecting extrahepatic metastases or recurrent hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Eur J Radiol 2012; 81: 2417-22. PMID: 21899970
- 24) Hyun SH, Eo JS, Lee JW, Choi JY, Lee KH, Na SJ, et al. Prognostic value of <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with Barcelona Clinic Liver Cancer stages 0 and A hepatocellular carcinomas: a multicenter retrospective cohort study. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2016; 43: 1638-45. PMID: 26936852
- 25) Chen SF, Tsai NW, Lui CC, Lu CH, Huang CR, Chuang YC, et al. Hepatocellular carcinoma presenting as nervous system involvement. Eur J Neurol 2007; 14: 408-12. PMID: 17388989



## 第2章

# 治療アルゴリズム

## ● はじめに

本ガイドラインで最も多く引用され、臨床的に汎用されてきたのが「治療アルゴリズム」である。2005年版（初版）で肝障害度、腫瘍数、腫瘍径の3因子を基に設定され、最新のエビデンスを採用し治療方法が決められてきた。幕内雅敏初代班長の統括の下、治療法は最大2個までの方針が示され、本邦における肝癌治療の実情に即したもののが採択された。初版の基となったエビデンスはわずか3篇（Ariiらの肝切除と経皮的局所療法、Llovetらの経肝動脈塞栓療法、Mazzaferroらの肝移植）の論文であったが、版を重ねるごとにエビデンスが追加された。

過去には、本ガイドラインにおいて作成された「治療アルゴリズム」の他、本邦の専門家の意見を基に内科的治療の実情をより反映して作成された「コンセンサスに基づく治療アルゴリズム」が2007年に日本肝臓学会編『肝癌診療マニュアル』に掲載され、そのアルゴリズムは2015年の『肝癌診療マニュアル』第3版まで改訂されてきた。本ガイドラインの前版である2017年版（第4版）における最大の変更点は、本ガイドラインのエビデンスに基づく「治療アルゴリズム」と「コンセンサスに基づく治療アルゴリズム」を一本化し、またアルゴリズムの各治療推奨の基礎となるCQが設定されたことである。また、エビデンスの質と推奨の強さを評価するための国際的な基準であるGRADEシステムの考え方・方式を取り入れ、改訂委員会の議論内容が本文に反映された。

アルゴリズムの内容では、2009年版（第2版）で脈管侵襲、肝外転移がある場合の治療方法が付記され、2013年版（第3版）で治療に優先順位が加えられた。第4版より、肝外転移、脈管侵襲の有無がアルゴリズムの治療選択の因子として追加され、また肝移植の適応としてミラノ基準内と記載された。また、本ガイドラインにおいて重要なエビデンスは隨時追加されるという原則に則り、2020年に刊行された2017年版補訂版（第4版補訂版）において、肝細胞癌に対する肝移植の適応基準に5-5-500基準が追加された。

今回の改訂では、アルゴリズム作成の原則は第4版に準じて論文ベースのエビデンス、実臨床で得られたコンセンサスにGRADEシステムを取り入れ、CQ10～15の推奨文が決定された。各CQの推奨文を基に、初版からの原則に従って第二選択までの推奨治療がアルゴリズムに記載された。エビデンスとなる文献は、第4版の検索期間に続く形で、2016年7月1日から2020年1月31日までに発表された論文について検索され、検索対象期間の後に発表された論文も、重要なエビデンスは適宜ハンドサーチで追加された。

2021年版（第5版）治療アルゴリズムは肝予備能、肝外転移、脈管侵襲、腫瘍数、腫瘍径の5因子に基づいて推奨治療が選択されている。本治療アルゴリズムが多くの臨床家に使用され、新しい重要なエビデンスを適宜取り入れながら、さらにより良い形に発展していくことが望まれる。

## 肝細胞癌治療アルゴリズムの解説

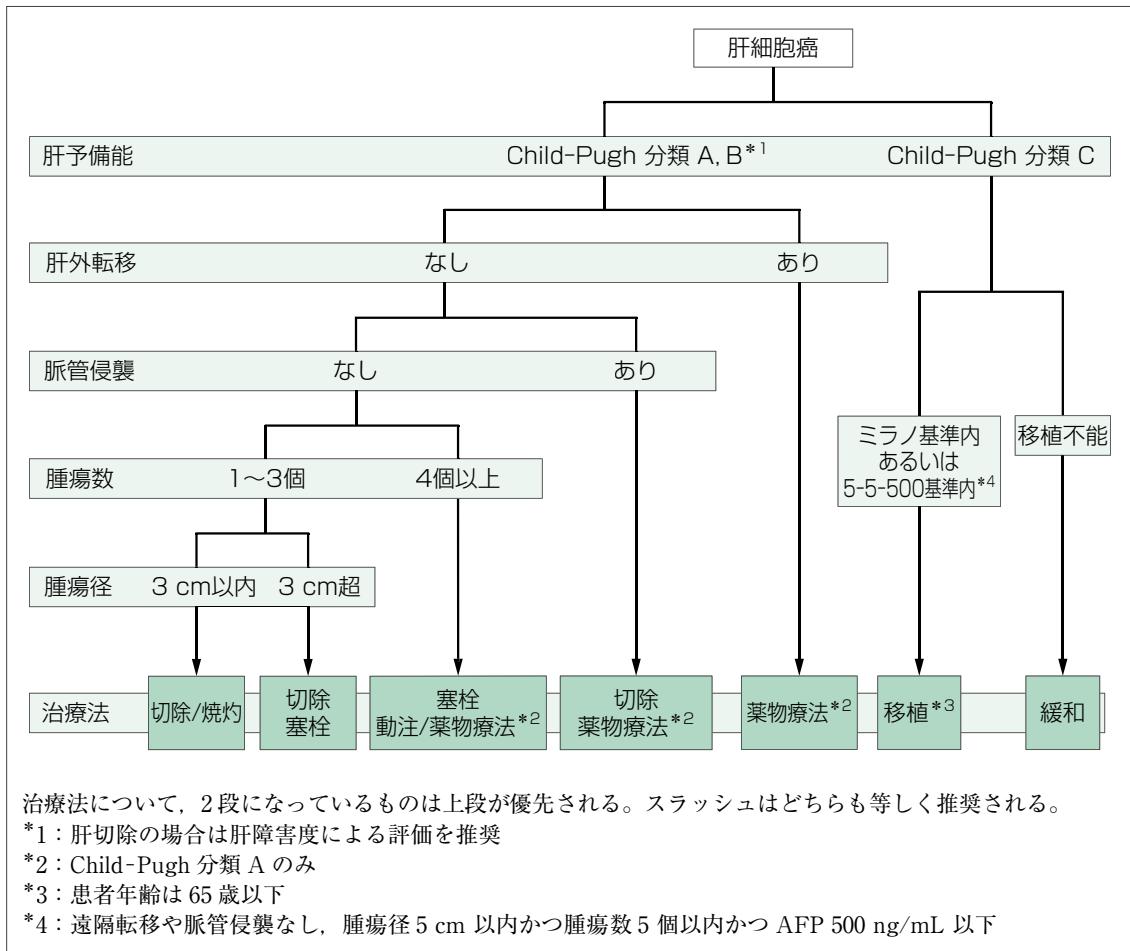
肝細胞癌の治療に関するアルゴリズムを、肝予備能・肝外転移・脈管侵襲・腫瘍数・腫瘍径の5因子を基に設定した。肝予備能評価はChild-Pugh分類に基づいて行い、肝切除を考慮する場合はインドシアニングリーン（ICG）検査を含む肝障害度を用いる。肝外転移、脈管侵襲、腫瘍数、腫瘍径は治療前画像診断に基づいて判定する。

Child-Pugh分類AまたはBの症例においては、肝外転移および脈管侵襲を認めない場合は以下の①～③に示す治療が推奨される。①腫瘍数1～3個、腫瘍径3cm以内ならば肝切除または焼灼療法が選択される。（CQ10参照）。②腫瘍数1～3個で腫瘍径が3cm超ならば第一選択として肝切除、第二選択として塞栓療法が推奨される（CQ10, 11参照）。③腫瘍数が4個以上ならば第一選択として塞栓療法、第二選択として肝動注化学療法または薬物療法が推奨される（CQ12参照）。

次に、Child-Pugh分類Aで肝外転移がある場合は薬物療法が推奨される（CQ14参照）。肝外転移がなく脈管侵襲を伴う場合、切除可能であれば肝切除が、切除不能であれば薬物療法が選択される。また、肝切除と薬物療法に引き続き、塞栓療法、肝動注化学療法も推奨されるが、第二選択までを記載する治療アルゴリズムの原則に則って、今回はアルゴリズムには記載されないこととなった（CQ15参照）。

Child-Pugh分類Cの症例においては、ミラノ基準内（腫瘍数が3個以下で腫瘍径が3cm以内および腫瘍が1個ならば腫瘍径が5cm以内）あるいは5-5-500基準内〔遠隔転移や脈管侵襲なし、腫瘍径5cm以内かつ腫瘍数5個以内かつアルファフェトプロテイン（AFP）500ng/mL以下〕で、患者年齢が65歳以下ならば肝移植が推奨される（CQ13参照）。一方、Child-Pugh分類Cで移植不能ならば緩和ケアが推奨される。なお、移植不能とは腫瘍条件や肝機能条件が不適当なだけではなく、適切なドナーが得られず移植が実施できない場合も含める。

## ● 治療アルゴリズム ●



## CQ

## 10

## 単発肝細胞癌に対し、推奨できる治療法は何か？

## 推奨

腫瘍径 3 cm 以内では、肝切除または焼灼療法を推奨する。3 cm 超では第一選択として肝切除を推奨する。  
(強い推奨、エビデンスの強さ A)

## ■ 背景

単発肝細胞癌に対する推奨治療について、これまでのエビデンスを基にどのような治療法が有効であるか検討した。

## ■ サイエンティフィックステートメント

第4版の検索後の2016年7月1日から2020年1月31日の間に発表された肝細胞癌に関する報告において、肝切除、焼灼療法、肝動脈化学塞栓療法（TACE）、放射線治療、腫瘍数、腫瘍径、予後をキーワードとして論文1,149篇を抽出、49篇を一次選択して内容を検討した。肝細胞癌の治療に関する報告は非常に多いため、ランダム化比較試験（RCT）やメタアナリシスなどエビデンスレベルの高い論文を中心に多施設共同研究やそれぞれの治療において重要な意味をもつ論文も加えて選択し、10篇を二次選択として採用した。

また、第4版で採用された10篇のうち、4篇を非採用とし、情報が更新されたものを1篇追加、検索ワードで検索されなかった、ないしは2020年1月31日以降の発表であるが重要な報告をハンドサーチで5篇追加し、計22篇を採用した。

肝機能が良好で遠隔転移、脈管侵襲を伴っていない肝細胞癌であれば根治治療の適応となる。肝機能不良例は移植または緩和ケアの適応となる。肝機能について、欧米ではChild-Pugh分類のB、Cおよび門脈圧亢進症を伴った症例では肝切除を除外し<sup>1)</sup>、BCLCステージングシステムでも肝切除以外の治療を推奨しているが<sup>2)</sup>、本邦のIshizawaらは門脈圧亢進症を伴った肝細胞癌に対しても小領域肝切除術が安全に施行できることを報告している<sup>3)</sup>。

肝細胞癌の治療において、肝切除とラジオ波焼灼療法（RFA）を比較したRCTはこれまでに8篇報告されている<sup>4-12)</sup>。過去の報告は研究デザインや背景因子に問題があり、第4版まではエビデンスとして採用されなかったが、今回追加された香港のRCT、ならびに本邦のRCTであるSURF試験において、肝切除とRFAの間で治療後の予後に差がないことが報告された。Ngらはミラノ基準内の肝細胞癌に対して、RFAの肝切除に対する優越性を示す研究デザインでRCTを行い、切除（109例）とRFA（109例）の予後を比較した。その結果は、全生存（p=0.531）、無再発生存（p=0.072）とも予後に統計学的な有意差を認めず、RFAの切除に対する優越性は示さ

れなかった<sup>9)</sup>。一方で本邦の Izumi, Kudo らは 3 cm 以内 3 個以下の肝細胞癌に対し、切除の RFA に対する優越性を示す研究デザインで RCT を行い、切除（150 例）と RFA（152 例）の予後を比較したが、全生存（ $p=0.838$ ）、無再発生存（ $p=0.793$ ）とも予後に統計学的な有意差を認めず、切除の RFA に対する優越性は示されなかつた<sup>11,12)</sup>。

今回新たに放射線治療についての論文も採用となった。Bush らは陽子線治療（33 例）と TACE（36 例）の予後を比較した RCT の中間解析で陽子線治療と TACE の短期の生存期間に差はないが局所再発や有害事象は低率であることを<sup>13)</sup>、Kim らは陽子線治療（72 例）と RFA（72 例）の予後を比較した RCT を行い陽子線治療の RFA に対する非劣性を報告した<sup>14)</sup>。また、体幹部定位放射線治療（SBRT）と RFA を、肝機能を因子に含めた傾向スコアマッチングにて比較した報告が 2 篇あり、予後に差はなく局所制御率は SBRT が勝ると報告されている<sup>15,16)</sup>。

### ■ 解説

肝細胞癌の治療方針を選択するにあたり肝予備能評価は Child-Pugh 分類に基づいて行い、肝切除を考慮する場合は ICG 検査を含む肝障害度を用いる。肝機能良好ならば肝切除を推奨している。しかし、本邦と欧米では門脈圧亢進症例（食道静脈瘤の存在または血小板数 10 万/ $\mu\text{L}$  以下）に対する治療方針が異なっている。すなわち、欧米の BCLC ステージングシステムでは門脈圧亢進症例の肝切除を避け、移植や RFA を選択するよう推奨している<sup>17)</sup>。本邦では術前の内視鏡的食道静脈瘤治療や系統的亜区域切除などを組み合わせることで安全に肝切除が施行されている。

肝切除と RFA を比較した RCT が 8 編<sup>4-12)</sup>、RCT のメタアナリシスが 1 篇採用され<sup>18)</sup>、内容につき検討された。第 4 版で検討された過去の報告は、研究デザインや背景因子に問題があり、本邦の実情にそぐわないことからエビデンスとして採用されなかつた。今回採用された Yu らの RCT のメタアナリシスの結果では、長期の無再発生存は切除の方が良いと報告されているが、解析された文献の多くが第 4 版の検討で採用されなかつた論文であり、推奨に反映されなかつた<sup>18)</sup>。2016 年以降の論文で新たに採用となった 3 篇の RCT のうち 1 篇で、Lee らは無再発生存が切除の方が良いと報告したが、登録症例数が 68 例と目標症例数の 217 例に遠く及ばず、治療推奨のエビデンスとしては採用されなかつた<sup>10)</sup>。香港の Ng らはミラノ基準内の肝細胞癌に対し RFA の 3 年無再発生存率における 20% の優越性を示す試験デザインで RCT を行い、切除、RFA とも 109 例の症例で検討したが、3 年無再発生存率は切除 50.9%、RFA 46.6%（ $p=0.072$ ）と両群に統計学的な有意差を認めなかつた<sup>9)</sup>。また、本邦発の切除と RFA の RCT である SURF 試験の結果が 2019 年に Izumi らによって<sup>11)</sup>、続いて 2021 年に Kudo らによって<sup>12)</sup>米国臨床腫瘍学会（ASCO）で発表された。SURF 試験は全生存率、無再発生存率いずれも RFA に対する切除の 10% の優越性を示すことを研究デザインとして行われたが、3 年無再発生存率は切除 49.8%、RFA 47.7%（ $p=0.793$ ）、5 年全生存率は切除 74.6%、RFA 70.4%（ $p=0.838$ ）と有意差を認めず、これらの結果を基に本 CQ では切除と RFA は同等に有効であると結論づけられた。一方で肝切除

例は全身麻酔を必要とし、入院期間が長く、合併症も多いため、RFA の非侵襲性を考え第一選択を RFA とするべきかどうか議論されたが、あくまでもエビデンスとしては 2 つの治療に差がないこと、SURF 試験は本邦からの重要な RCT ではあるが、目標症例数 600 例の半数程度にしか達していないことから、第 4 版の切除を第一選択、焼灼療法を第二選択とする推奨を覆すまでのエビデンスではないと判断され、切除と焼灼療法は同等に有効であると推奨するに至った。

切除と RFA の比較を含む RCT 以外の論文では、韓国のレジストリー研究において Lee らは単発 3~5 cm の肝細胞癌に対し背景をマッチさせて解析を行い、RFA は TACE より予後良好であり切除に匹敵することを報告した<sup>19)</sup>。また Cucchetti らは平均治療効果という手法を用いた観察研究で、切除が RFA や TACE より予後良好な可能性を示唆した。しかし 2 cm 以下では切除と RFA の差は少なくなる<sup>20)</sup>。Takayasu らは日本肝癌研究会の全国原発性肝癌追跡調査報告のデータを後ろ向きに検討し、背景をマッチさせた単発、2 cm 以下の乏血性の肝細胞癌に対する治療において、切除と RFA、エタノール注入療法の間で全生存率に差を認めず、無再発生存率は切除が他 2 群より良好であったと報告した<sup>21)</sup>。いずれの研究もエビデンスレベルにおいて RCT に及ばず、推奨文作成のエビデンスとしては取り入れられなかった。

今回新たに放射線治療についても検討された。放射線治療は外来通院での短期間治療が可能な低侵襲的治療であり、局所療法で穿刺困難な部位の腫瘍や外科治療困難な状態の患者にも適応可能なことが多い。Hara ら<sup>15)</sup>、Kim ら<sup>16)</sup>の背景をマッチさせた報告では、SBRT は RFA と比べ同等の予後と高い局所制御率が報告されている。Shiba らは重粒子（炭素イオン）線治療と TACE の背景をマッチさせた報告で、重粒子線治療の方が生存率、局所制御率ともに優れていたと報告した<sup>22)</sup>。また、Bush らは陽子線治療（33 例）と TACE（36 例）の予後を比較した RCT を行い、陽子線治療と TACE の短期の生存期間に差がなく、局所再発や有害事象が低率であることを中間解析の結果として報告した<sup>13)</sup>。また、Kim らは陽子線治療（72 例）と RFA（72 例）の予後を比較した RCT を行い、陽子線治療の RFA に対する非劣性を示した<sup>14)</sup>。しかし、切除や RFA と比べ他治療と直接比較した高いエビデンスの論文が少ないと、粒子線治療は本邦では保険収載治療でないことなどから、放射線治療を推奨文に記載するには至らないと判断された。しかし放射線治療は他の局所治療の適応が困難な場合の一つの選択肢となりうる。

### 投票結果

●推奨文「腫瘍径 3 cm 以内では、肝切除または焼灼療法を推奨する。3 cm 超では第一選択として肝切除を推奨する」について委員による投票の結果、強い推奨となった。

行うことを行ふことを強く推奨する	行うことを行ふことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する
100% (18 名)	0% (0 名)	0% (0 名)	0% (0 名)

投票総数：18 名 (COI にて棄権：4 名)

## ■ 参考文献

- 1) Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Garcia-Pagan JC, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996; 111: 1018-22. PMID: 8831597
- 2) Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-2. PMID: 21374666
- 3) Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, Takahashi M, Inoue Y, Sano K, et al. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008; 134: 1908-16. PMID: 18549877
- 4) Chen MS, Li JQ, Zheng Y, Guo RP, Liang HH, Zhang YQ, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006; 243: 321-8. PMID: 16495695
- 5) Huang J, Yan L, Cheng Z, Wu H, Du L, Wang J, et al. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Ann Surg* 2010; 252: 903-12. PMID: 21107100
- 6) Feng K, Yan J, Li X, Xia F, Ma K, Wang S, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 57: 794-802. PMID: 22634125
- 7) Liu H, Wang ZG, Fu SY, Li AJ, Pan ZY, Zhou WP, et al. Randomized clinical trial of chemoembolization plus radiofrequency ablation versus partial hepatectomy for hepatocellular carcinoma within the Milan criteria. *Br J Surg* 2016; 103: 348-56. PMID: 26780107
- 8) Fang Y, Chen W, Liang X, Li D, Lou H, Chen R, et al. Comparison of long-term effectiveness and complications of radiofrequency ablation with hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 193-200. PMID: 24224779
- 9) Ng KKC, Chok KSH, Chan ACY, Cheung TT, Wong TCL, Fung JYY, et al. Randomized clinical trial of hepatic resection versus radiofrequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2017; 104: 1775-84. PMID: 29091283
- 10) Lee HW, Lee JM, Yoon JH, Kim YJ, Park JW, Park SJ, et al. A prospective randomized study comparing radiofrequency ablation and hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Treat Res* 2018; 94: 74-82. PMID: 29441336
- 11) Izumi N, Hasegawa K, Nishioka Y, Takayama T, Yamanaka N, Kudo M, et al. A multicenter randomized controlled trial to evaluate the efficacy of surgery vs. radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma (SURF trial). *J Clin Oncol* 2019; 37 (Suppl 15): abstr 4002.
- 12) Kudo M, Hasegawa K, Kawaguchi Y, Takayama T, Izumi N, Yamanaka N, et al. A multicenter randomized controlled trial to evaluate the efficacy of surgery versus radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma (SURF trial): analysis of overall survival. *J Clin Oncol* 2021; 39 (Suppl 15): abstr 4033.
- 13) Bush DA, Smith JC, Slater JD, Volk ML, Reeves ME, Cheng J, et al. Randomized clinical trial comparing proton beam radiation therapy with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: results of an interim analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 95: 477-82. PMID: 27084661
- 14) Kim TH, Koh YH, Kim BH, Kim MJ, Lee JH, Park B, et al. Proton beam radiotherapy vs. radiofrequency ablation for recurrent hepatocellular carcinoma: A randomized phase III trial. *J Hepatol* 2021; 74: 603-12. PMID: 33031846
- 15) Hara K, Takeda A, Tsurugai Y, Saigusa Y, Sanuki N, Eriguchi T, et al. Radiotherapy for hepatocellular carcinoma results in comparable survival to radiofrequency ablation: a propensity score analysis. *Hepatology* 2019; 69: 2533-45. PMID: 30805950
- 16) Kim N, Cheng J, Jung I, Liang J, Shih YL, Huang WY, et al. Stereotactic body radiation therapy vs. radiofrequency ablation in Asian patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2020; 73: 121-9. PMID: 32165253

- 17) Llovet JM, Villanueva A, Marrero JA, Schwartz M, Meyer T, Galle PR, et al. Trial design and endpoints in hepatocellular carcinoma: AASLD consensus conference. *Hepatology* 2021; 73: 158-91. PMID: 32430997
- 18) Yu C, Wu S, Zhao J, Lu J, Zhao T, Wei Y, et al. Evaluation of efficacy, safety and treatment-related outcomes of percutaneous radiofrequency ablation versus partial hepatectomy for small primary liver cancer meeting the Milan criteria: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2020; 44: 718-32. PMID: 31959566
- 19) Lee SH, Jin YJ, Lee JW. Survival benefit of radiofrequency ablation for solitary (3-5 cm) hepatocellular carcinoma: An analysis for nationwide cancer registry. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e8486. PMID: 29095307
- 20) Cucchetti A, Mazzaferro V, Pinna AD, Sposito C, Golfieri R, Serra C, et al. Average treatment effect of hepatic resection versus locoregional therapies for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2017; 104: 1704-12. PMID: 28745399
- 21) Takayasu K, Arii S, Sakamoto M, Matsuyama Y, Kudo M, Kaneko S, et al. Impact of resection and ablation for single hypovascular hepatocellular carcinoma $\leq$ 2 cm analysed with propensity score weighting. *Liver Int* 2018; 38: 484-93. PMID: 29266722
- 22) Shiba S, Shibuya K, Katoh H, Kaminuma T, Miyazaki M, Kakizaki S, et al. A comparison of carbon ion radiotherapy and transarterial chemoembolization treatment outcomes for single hepatocellular carcinoma: a propensity score matching study. *Radiat Oncol* 2019; 14: 137. PMID: 31375120

## CQ

## 11

2, 3個肝細胞癌に対し、推奨できる治療法は何か？

## 推奨

腫瘍径 3 cm 以内では肝切除または焼灼療法を推奨する。3 cm 超では第一選択として肝切除、第二選択として塞栓療法を推奨する。

(強い推奨、エビデンスの強さ A)

## 背景

2個および3個の肝細胞癌に対する推奨治療について、これまでのエビデンスを基にどのような治療法が有効であるか検討した。

## サイエンティフィックステートメント

第4版の検索後の2016年7月1日から2020年1月31日の間に発表された肝細胞癌に関する報告において、CQ10と同じ肝切除、焼灼療法、TACE、放射線治療、腫瘍数、腫瘍径、予後をキーワードとして論文1,149篇を抽出、49篇を一次選択して内容を検討した。RCTやメタアナリシスなどエビデンスの高い論文を中心に多施設共同研究やそれぞれの治療において重要な意味をもつ論文も加えて選択し、5篇を二次選択として採用した。

また、第4版で採用された9篇のうち、2篇を非採用とし、検索ワードで検索されなかった、ないしは2020年1月31日以降の発表であるが重要な報告をハンドサーチで3篇追加し、計15篇を採用した。

CQ10と同様にChild-Pugh分類A（および一部B）で脈管侵襲、肝外転移のない症例が根治的治療の対象となる。

腫瘍径10 cm以上の比較的大きな肝細胞癌に対する肝切除では5年生存率は20～30%と報告され、腫瘍の大きさによる手術適応の制限はないものと考えられる<sup>1-3)</sup>。腫瘍数2個以上の症例に対する肝切除と単発症例に対する肝切除を比較した検討では、単発の長期成績が良好であるが複数個に対する切除禁忌となる要素は認められない<sup>4)</sup>。

一方で、RFAの治療適応は3 cm以下、3個以下とする報告が多い。Murakamiらは3 cm以下、3個以下あるいは5 cm以下単発の肝細胞癌患者に対してRFAあるいはTACEで治療された症例について局所再発率はRFAが有意に優れていたと報告している<sup>5)</sup>。

CQ10でも検討された2、3個までを含む肝細胞癌に対する肝切除とRFAを比較したRCTにおいて<sup>6-9)</sup>、一部の論文で結果は異なるものもあるが、背景やデザインに問題のある研究を除くと、肝切除とRFAに差はみられなかった<sup>7-9)</sup>（CQ10参照）。これらのRCTのほとんどで、2、3個肝細胞癌におけるサブグループ解析はなされていなかったが、唯一本邦のSURF試験において多発腫瘍におけるサブグループ解析が施行

されており、3 cm 以内の 2, 3 個肝細胞癌においては単発同様に、無再発生存期間および全生存期間とも差はないと報告されている<sup>8,9)</sup>。

Llovet らは Child-Pugh 分類 A, B 症例の多発肝細胞癌に対して TACE を用いた RCT を実施し有効性を示している<sup>10)</sup>。

また、本 CQ でも新たに放射線治療についての論文が採用となった。肝切除と RFA の比較と同様に、対象を 2, 3 個に限った文献や、前向き、後ろ向き比較研究の 2, 3 個を対象としたサブグループ解析の報告はないが、適応を 2 個以内、3 個以内とした陽子線治療と TACE<sup>11)</sup>、陽子線治療と RFA の比較<sup>12)</sup>で陽子線治療の非劣性ならびに低率な局所再発率が、体幹部定位放射線治療 (SBRT) と RFA の比較<sup>13,14)</sup>で予後に差がなく局所制御率は SBRT が勝ると報告されている (CQ10 参照)。

## ■ 解 説

3 cm 以下の小型肝細胞癌における治療では、複数の RCT で肝切除と RFA の結果に差はないと報告されている。これらの RCT は単発を多く含む報告がほとんどであり、2, 3 個肝細胞癌におけるサブグループ解析はなされていなかった。唯一、本邦の SURF 試験において多発腫瘍におけるサブグループ解析が施行され、3 cm 以下の 2, 3 個肝細胞癌においては単発同様に、無再発生存期間および全生存期間とも差はないと報告されている<sup>8,9)</sup>。単発も含む RCT の結果の外挿と SURF 試験のサブグループ解析の結果も踏まえ、3 cm 以下の 2, 3 個肝細胞癌においては肝切除と RFA が同等とされた。RCT 以外の論文においては、Cucchetti らの平均治療効果という手法を用いた観察研究において、切除が RFA や TACE より予後良好な可能性を示したが、2 cm 以下の肝細胞癌では切除と RFA の差は少なくなり、2 cm を超える、ないしミラノ基準までの複数腫瘍の場合には切除の予後延長効果は大きくなると報告している。一方で、2 個以上の複数腫瘍では TACE が行われることが多いが、切除できた場合の TACE に対する予後延長効果は大きくなると報告されている<sup>15)</sup>。

RFA の治療適応は 3 cm 以下、3 個以下とする報告が多い。Murakami らは 3 cm 以下、3 個以下あるいは 5 cm 以下単発の肝細胞癌患者に対して RFA あるいは TACE で治療された症例について局所再発率は RFA が有意に低率であったと報告している。しかし、2 cm 以下の肝細胞癌に対しては RFA が有意に優れていたが 2 cm を超えると差は認めなかった<sup>5)</sup>。穿刺局所療法はエタノール注入療法が主流であった頃から、適応を 3 cm・3 個以下とする論文が大多数であり、また、多くの RFA の電極針の焼灼範囲が直径 3 cm 程度とされていることも考慮して、第 4 版から引き続き、3 cm 以下、3 個以下を RFA の適応としている (CQ28 参照)。

一方で、3 cm を超える比較的大きな肝細胞癌において、局所コントロールに優れる治療は肝切除であり、有効な治療法として実臨床で長く実践されているため、他治療との直接比較試験はない。切除と RFA を比較した RCT において、適応をミラノ基準の 5 cm までとするものもあるが、実際には 3 cm を超える症例は少なく、前述のように 3 cm を超える肝細胞癌の治療の第一選択は肝切除とされた。

切除困難な症例に対しては、Llovet らの Child-Pugh 分類 A, B 症例の多発肝細胞

癌に対してTACEを用いたRCTのエビデンスを基に<sup>10)</sup>、TACEが推奨される。

CQ10でも検討された放射線治療について、2、3個の肝細胞癌に限った報告はないが、対象として3個以下まで含む報告であり、放射線治療は他の局所治療の適応が困難な場合の一つの選択肢となりうる（CQ10参照）。

以上より、現時点で得られるエビデンスを基に、第4版に引き続き、2、3個肝細胞癌において、腫瘍径3cm以内では肝切除または焼灼療法を、3cm超では第一選択として肝切除、第二選択として塞栓療法を推奨することとなった。本CQの推奨において、複数のRCTならびにメタアナリシスが存在することから、エビデンスレベルは高いと判断された。

### 投票結果

●推奨文「腫瘍径3cm以内では肝切除または焼灼療法を推奨する。3cm超では第一選択として肝切除、第二選択として塞栓療法を推奨する」について委員による投票の結果、強い推奨となった。

行うことを行強く推奨する	行うことを行弱く推奨する	行わないことを行弱く推奨する	行わないことを行強く推奨する
100% (20名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

投票総数：20名 (COIにて棄権：3名)

### 参考文献

- 1) Lee NH, Chau GY, Lui WY, King KL, Tsay SH, Wu CW. Surgical treatment and outcome in patients with a hepatocellular carcinoma greater than 10 cm in diameter. Br J Surg 1998; 85: 1654-7. PMID: 9876069
- 2) Poon RT, Fan ST, Wong J. Selection criteria for hepatic resection in patients with large hepatocellular carcinoma larger than 10 cm in diameter. J Am Coll Surg 2002; 194: 592-602. PMID: 12022599
- 3) Liau KH, Ruo L, Shia J, Padela A, Gonen M, Jarnagin WR, et al. Outcome of partial hepatectomy for large (>10 cm) hepatocellular carcinoma. Cancer 2005; 104: 1948-55. PMID: 16196045
- 4) Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, Takahashi M, Inoue Y, Sano K, et al. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2008; 134: 1908-16. PMID: 18549877
- 5) Murakami T, Ishimaru H, Sakamoto I, Uetani M, Matsuoka Y, Daikoku M, et al. Percutaneous radiofrequency ablation and transcatheter arterial chemoembolization for hypervascular hepatocellular carcinoma: rate and risk factors for local recurrence. Cardiovasc Intervent Radiol 2007; 30: 696-704. PMID: 17497071
- 6) Huang J, Yan L, Cheng Z, Wu H, Du L, Wang J, et al. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. Ann Surg 2010; 252: 903-12. PMID: 21107100
- 7) Ng KKC, Chok KSH, Chan ACY, Cheung TT, Wong TCL, Fung JYY, et al. Randomized clinical trial of hepatic resection versus radiofrequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma. Br J Surg 2017; 104: 1775-84. PMID: 29091283
- 8) Izumi N, Hasegawa K, Nishioka Y, Takayama T, Yamanaka N, Kudo M, et al. A multicenter randomized controlled trial to evaluate the efficacy of surgery vs. radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma (SURF trial). J Clin Oncol 2019; 37 (Suppl 15): abstr 4002.

- 9) Kudo M, Hasegawa K, Kawaguchi Y, Takayama T, Izumi N, Yamanaka N, et al. A multicenter randomized controlled trial to evaluate the efficacy of surgery vs. radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma (SURF trial): analysis of overall survival. *J Clin Oncol* 2021; 39 (Suppl 15): abstr 4033.
- 10) Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1734-9. PMID: 12049862
- 11) Bush DA, Smith JC, Slater JD, Volk ML, Reeves ME, Cheng J, et al. Randomized clinical trial comparing proton beam radiation therapy with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: results of an interim analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 95: 477-82. PMID: 27084661
- 12) Kim TH, Koh YH, Kim BH, Kim MJ, Lee JH, Park B, et al. Proton beam radiotherapy vs. radiofrequency ablation for recurrent hepatocellular carcinoma: A randomized phase III trial. *J Hepatol* 2021; 74: 603-12. PMID: 33031846
- 13) Hara K, Takeda A, Tsurugai Y, Saigusa Y, Sanuki N, Eriguchi T, et al. Radiotherapy for hepatocellular carcinoma results in comparable survival to radiofrequency ablation: a propensity score analysis. *Hepatology* 2019; 69: 2533-45. PMID: 30805950
- 14) Kim N, Cheng J, Jung I, Liang J, Shih YL, Huang WY, et al. Stereotactic body radiation therapy vs. radiofrequency ablation in Asian patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2020; 73: 121-9. PMID: 32165253
- 15) Cucchetti A, Mazzaferro V, Pinna AD, Sposito C, Golfieri R, Serra C, et al. Average treatment effect of hepatic resection versus locoregional therapies for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2017; 104: 1704-12. PMID: 28745399

## CQ

12

4個以上肝細胞癌に対し、推奨できる治療法は何か？

## 推奨

第一選択として塞栓療法を推奨する。第二選択として肝動注化学療法または全身薬物療法を推奨する。  
(強い推奨、エビデンスの強さ B)

## ■ 背景

いくつかのアルゴリズムで多発肝細胞癌に対する推奨治療が示されており、本ガイドライン第4版発行後に新たな知見も散見される。これまでのエビデンスを基にどのような治療法が有効であるか検討した。

## ■ サイエンティフィックステートメント

第4版のCQ13の内容を引き継ぎ、本CQは作成された。2016年7月1日から2020年1月31日までに発表された論文について検索し、後ろ向き研究であれば多施設共同研究以上、それ以外は前向き試験以上に限る、既存のアルゴリズムで推奨されている治療との比較に限る、という条件の下に多発肝細胞癌に対する治療成績を含む654篇のなかから22篇を一次選択し、二次選択でBCLC Stage Bが解析ないしサブグループ解析されている2篇を採用、第4版で採用された5篇と合わせて計7篇を採用した。

BCLC Stage Bは大きさを問わず4個以上あるいは3cm以上の複数個の肝細胞癌で脈管侵襲や遠隔転移がないものと定義される。したがって厳密に言えば4個未満であっても3cm以上の大きな肝細胞癌はBCLC Stage Bに入ってしまうことには留意しなければならない。また、4個以上の肝細胞癌ではあるが、脈管侵襲を伴うもの、肝外転移を伴うものはそれぞれCQ15、CQ14が担当するものとし、本CQでは脈管侵襲を伴わず、肝外転移を伴わない肝内限局多発肝細胞癌（4個以上）の治療法を検討した。

腫瘍数と肝切除後の成績を検討した報告では、複数個切除で長期成績は低下するが、肝予備能と切除範囲を適切に判断することで安全に肝切除を施行できる<sup>1)</sup>。しかし、腫瘍数に基づく切除限界に関する厳格なエビデンスは見当たらず、一般的に局所治療で推奨されている3個以下を肝切除適応としている。したがって4個以上の場合は肝切除、RFA以外の治療法が推奨される。第4版で記載のあった通り、Llovetら<sup>2)</sup>、Takayasuら<sup>3)</sup>、Nousoら<sup>4)</sup>の報告およびSHARP試験の結果<sup>5)</sup>からTACE、肝動注化学療法、ソラフェニブがそれぞれ対症療法あるいは未治療群と比較して、有効性が示されている。本CQに即した4個以上肝細胞癌の症例に限定して厳密にこれらの治療法を比較した研究は見当たらなかった。

Kudoらは切除不能肝細胞癌におけるソラフェニブのTACE上乗せ効果を検討する

目的で多施設共同試験を行った<sup>6)</sup>。切除不能肝細胞癌 156 例をランダムに TACE+ソラフェニブ群 (80 例), TACE 単独群 (76 例) に割り付け, 無増悪期間, 全生存期間を比較した。この検討では TACE+ソラフェニブ群において有意に長い無増悪期間を示すことが明らかになったが, BCLC Stage B に限定したサブグループ解析[TACE+ソラフェニブ群 (44 例), TACE 単独群 (34 例)]においてもハザード比は 0.45 [95% 信頼区間 (CI) : 0.26~0.78] であり, ソラフェニブ上乗せ効果があったことを示している。

### ■ 解 説

多発肝細胞癌に対して肝切除, 化学療法併用肝切除, TACE などが有効という報告は散見されるがいずれも少数のケースレポートであったり対照群の設定が不明確であったりする。腫瘍数に基づいた治療限界に関するエビデンスレベルの高い報告はいまだ見当たらない。今回の改訂では BCLC Stage B が解析ないしサブグループ解析されている 1 篇の論文を新たに採用した。BCLC Stage B は 4 個以上あるいは 3 cm 以上複数の肝細胞癌で脈管侵襲や遠隔転移がないものと定義される。したがって 4 個未満であっても 3 cm 以上の大きな肝細胞癌は BCLC Stage B に含まれるため, 必ずしも CQ と一致していないことには留意する必要がある。

なお, 一般的に肝切除や RFA では 3 個以下が妥当な治療限界と認識されているが, 2018 年に Hyun らは, BCLC Stage B あるいは C の肝細胞癌担癌患者における肝切除の有用性について TACE と比較した 18 篇の論文のメタアナリシスを行い, TACE と比べて肝切除が 5 年生存率において優れていることを示した<sup>7)</sup>。しかし BCLC Stage B の多くが 4 個未満の肝細胞癌を対象としているため, この論文をもって 4 個以上の肝細胞癌に対して肝切除が妥当とは結論づけられない。

したがって, 第 4 版に引き続き, 多数症例を層別化した比較試験により腫瘍数が 4 個以上ならば TACE/肝動脈塞栓療法 (TAE) を第一選択とするのが妥当と考えられる。また, TACE/TAE 不応の症例では全身薬物療法や局所薬物療法としての肝動注化学療法を採用するのが適当である。TACE/TAE と分子標的治療薬併用の有用性については今後さらなるエビデンスの追加が待たれる。

以上から, 4 個以上肝細胞癌に対しては第一選択として TACE/TAE を推奨し, 第二選択として肝動注化学療法または全身薬物療法を推奨した。いずれの治療法も臨床的に汎用され十分なコンセンサスが得られており強い推奨とした。一方, 肝外転移を有する場合や門脈腫瘍栓を有する場合には, これらの治療法は妥当とはいえず, 他の CQ を参照されたい。

### 投票結果

●推奨文「第一選択として塞栓療法を推奨する。第二選択として肝動注化学療法または全身薬物療法を推奨する」について委員による投票の結果, 強い推奨となった。

行うことを 強く推奨する	行うことを 弱く推奨する	行わないことを 弱く推奨する	行わないことを 強く推奨する
94.7% (18名)	5.3% (1名)	0% (0名)	0% (0名)

投票総数：19名

### ■ 参考文献

- 1) Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, Takahashi M, Inoue Y, Sano K, et al. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008; 134: 1908–16. PMID: 18549877
- 2) Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1734–9. PMID: 12049862
- 3) Takayasu K, Arii S, Kudo M, Ichida T, Matsui O, Izumi N, et al. Superselective transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Validation of treatment algorithm proposed by Japanese guidelines. *J Hepatol* 2012; 56: 886–92. PMID: 22173160
- 4) Nouso K, Miyahara K, Uchida D, Kuwaki K, Izumi N, Omata M, et al. Effect of hepatic arterial infusion chemotherapy of 5-fluorouracil and cisplatin for advanced hepatocellular carcinoma in the Nationwide Survey of Primary Liver Cancer in Japan. *Br J Cancer* 2013; 109: 1904–7. PMID: 24008659
- 5) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378–90. PMID: 18650514
- 6) Kudo M, Ueshima K, Ikeda M, Torimura T, Tanabe N, Aikata H, 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. PMID: 31801872
- 7) Hyun MH, Lee YS, Kim JH, Lee CU, Jung YK, Seo YS, et al. Hepatic resection compared to chemoembolization in intermediate- to advanced-stage hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of high-quality studies. *Hepatology*. 2018; 68: 977–93. PMID: 29543988

## CQ

## 13

## 肝障害度 C (Child-Pugh 分類 C) の肝細胞癌に対し、推奨できる治療法は何か？

## 推奨

肝障害度 C (Child-Pugh 分類 C) の肝細胞癌は、ミラノ基準内あるいは 5-5-500 基準内\*であれば肝移植を推奨する。

(強い推奨、エビデンスの強さ B)

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

## ■ 背景

肝障害度 C (Child-Pugh 分類 C) の肝硬変は、予後不良の末期肝臓病であり、各種治療への忍容性も低い。このため、肝細胞癌合併のいかんによらず、肝移植のみが予後に貢献できる治療とされている。しかし、実際の臨床現場では、近年著しく進歩した低侵襲な治療が、肝障害度 C (Child-Pugh 分類 C) の肝細胞癌に対して行われている場合も少なくない。そのため、肝障害度 C (Child-Pugh 分類 C) の肝細胞癌に対して推奨できる治療について検討した。

## ■ サイエンティフィックステートメント

2016 年 7 月 1 日から 2020 年 1 月 31 日までに報告された肝障害度 C (Child-Pugh 分類 C) または末期肝硬変に合併した肝細胞癌の治療成績を含む論文 580 篇のなかから 1 篇を一次選択し、最終的にこの論文が二次選択でも採用された。第 4 版補訂版に採用されていた 5 篇にこの論文を加え、計 6 篇を採用した。

Mazzaferro らはミラノ基準内（脈管侵襲と肝外転移なし、単発では腫瘍径 5 cm 以下、多発では腫瘍数 3 個以下で腫瘍径が 3 cm 以下）の肝細胞癌を対象に肝移植を行い、Child-Pugh 分類 C 15 例の移植後生存率が 1 年 : 93%，3 年 : 93%，4 年 : 80%，また無再発生存率が 1 年 : 93%，3 年 : 86%，4 年 : 86% と、Child-Pugh 分類 A/B の移植成績と同等であったことを報告している<sup>1)</sup>。また、本邦の多施設での肝細胞癌に対する生体肝移植施行例をまとめた報告では、Child-Pugh 分類 C 156 例の移植後生存率が 1 年 : 75.1%，3 年 : 68.7%，再発率が 1 年 : 9.9%，3 年 : 16.1% であり、Child-Pugh 分類 A/B と同等の成績が示されている<sup>2)</sup>。一方、ミラノ基準内の肝細胞癌に対する経皮的エタノール注入 (PEI) と肝移植の成績を多施設共同で後ろ向きに調査した報告では、Child-Pugh 分類 C では、平均生存期間が肝移植群 95.3 カ月に対して PEI 群 31.5 カ月、無再発期間が肝移植群 139.0 カ月に対して PEI 群 34.8 カ月であり、PEI に比べて肝移植の成績が優れていた<sup>3)</sup>。また、塞栓療法に関する 443 例の肝細胞癌に対する後ろ向きの検討では、Child-Pugh 分類 C では塞栓療法後 6 週以内の死亡および緊急肝移植のリスクが Child-Pugh 分類 A の 5.4 倍、不可逆的な肝障害が出現するリスクが 59 倍であったと報告されている<sup>4)</sup>。また、本邦の肝細胞癌に対する生体肝移

植症例の検討において、遠隔転移や脈管侵襲を認めない腫瘍径5cm以内かつ腫瘍数5個以内かつAFP 500 ng/mL以下(5-5-500基準)の症例においてミラノ基準と同等の低い再発率、高い生存率を保ちながら適応となる患者を最大数にできることが2019年に報告された<sup>5)</sup>。

### ■ 解説

肝細胞癌に対する肝移植は、腫瘍進行度がミラノ基準内であれば良好な予後が期待できる。欧米での肝細胞癌に対する移植は、背景肝の状態を問わないため、代償期肝硬変の患者が一定数含まれた報告である。しかし、非代償性肝硬変に合併した肝細胞癌に対する本邦の移植成績も欧米からの報告と同様に良好であり、肝障害度C(Child-Pugh分類C)の肝細胞癌は、ミラノ基準内であれば肝移植が推奨されると結論した。なお、肝移植は限られた数のドナー肝を用いるため社会的・倫理的側面からレシピエントには適応年齢の上限が設けられることが一般的であり、本邦の脳死肝移植では65歳を上限としている。

肝移植の適応に関して、バイオマーカーを加えるべきかどうかの議論がなされてきたが、日本肝移植研究会(現日本肝移植学会)による本邦の肝細胞癌に対する生体肝移植965例の検討において、腫瘍径を5cmに固定、腫瘍数とAFP、PIVKA-IIを変動させ、ミラノ基準<sup>1)</sup>で達成された5年再発率10%未満、5年生存率70%以上を担保しつつ組み入れ患者が最大になる基準が検討され、5-5-500基準(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 500 ng/mL以下)が生体肝移植の拡大適応として提唱された<sup>5)</sup>(CQ26参照)。

その他の既存の治療については、肝障害度C(Child-Pugh分類C)の肝細胞癌に対して安全に行いうるかどうか、また予後に貢献できるかどうかが問題となる。肝障害度C(Child-Pugh分類C)の肝細胞癌に対する肝切除は、まとまった報告がなく、一般に適応外として取り扱われていると考えられる。穿刺局所療法のなかでPEIに関しては、治療後短期の生存曲線は肝移植を若干上回るもの、最終的な予後は肝移植と比較して不良であった。この結果からは、短期的な治療安全性は問題ないものの、長期的な治療効果には乏しいと判断した。近年、穿刺局所療法の主体となっている焼灼療法に関するまとまった報告は、今回の検索範囲では認められなかった。塞栓療法の長期生存に関する報告はなかったが、今回検索した論文の結果から、肝障害度C(Child-Pugh分類C)の肝細胞癌に対する施行は合併症のリスクが高いと判断した。分子標的治療薬に関する報告は限られたものしか認められなかった。

以上から、肝移植以外の治療を肝障害度C(Child-Pugh分類C)の肝細胞癌に推奨するだけの根拠は得られなかった。また、本邦の全国原発性肝癌追跡調査報告に登録されたChild-Pugh分類C肝細胞癌を用いた後ろ向きコホート研究で、緩和ケアと比較して穿刺局所療法あるいはTACEを行った群の生存率が良いことが、コホート全体および傾向スコアでマッチさせたChild-Pughスコア12点以下のコホートで報告された<sup>6)</sup>。このように、無治療と比較して、肝移植以外の何らかの治療を行った場合に予後改善効果を認めたとする報告もあり、これらを根拠に肝障害度C(Child-Pugh分類C)に

において、肝移植以外の治療選択肢をガイドラインとして示すべきという意見もあった。改訂委員会内で慎重に検討したところ、治療による合併症の頻度や治療関連死など安全性に関するデータが十分示されていないため、移植以外の積極的な治療を推奨するまでには至らないと判断した。肝障害度 C (Child-Pugh 分類 C) の移植以外の治療については、症例と治療方法を慎重に選択する必要がある。

### 投票結果

●推奨文「肝障害度 C (Child-Pugh 分類 C) の肝細胞癌は、ミラノ基準内あるいは 5-5-500 基準内であれば肝移植を推奨する」について委員による投票の結果、強い推奨となった。

行うことを行なうことを強く推奨する	行うことを行なうことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する
87.5% (21名)	12.5% (3名)	0% (0名)	0% (0名)

投票総数：24名 (COI にて棄権：1名)

### 参考文献

- 1) Mazzafferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693-9. PMID: 8594428
- 2) Todo S, Furukawa H; Japanese Study Group on Organ Transplantation. Living donor liver transplantation for adult patients with hepatocellular carcinoma: experience in Japan. *Ann Surg* 2004; 240: 451-9. PMID: 15319716
- 3) Andriulli A, de Sio L, Solmi L, De Carlis L, Troisi R, Grasso A, et al. Survival of cirrhotic patients with early hepatocellular carcinoma treated by percutaneous ethanol injection or liver transplantation. *Liver Transpl* 2004; 10: 1355-63. PMID: 15497162
- 4) Garwood ER, Fidelman N, Hoch SE, Kerlan RK Jr, Yao FY. Morbidity and mortality following transarterial liver chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma and synthetic hepatic dysfunction. *Liver Transpl* 2013; 19: 164-73. PMID: 23008091
- 5) Shimamura T, Akamatsu N, Fujiyoshi M, Kawaguchi A, Morita S, Kawasaki S, et al. Expanded living-donor liver transplantation criteria for patients with hepatocellular carcinoma based on the Japanese nationwide survey: the 5-5-500 rule—a retrospective study. *Transpl Int* 2019; 32: 356-68. PMID: 30556935
- 6) Kitai S, Kudo M, Nishida N, Izumi N, Sakamoto M, Matsuyama Y, et al. Survival benefit of locoregional treatment for hepatocellular carcinoma with advanced liver cirrhosis. *Liver Cancer* 2016; 5: 175-89. PMID: 27493893

## CQ

14

肝細胞癌の肝外転移に対し、推奨できる治療法は何か？

## 推奨

肝外転移を伴う進行肝細胞癌に対しては薬物療法を推奨する。

(強い推奨、エビデンスの強さ A)

## ■ 背景

肝外転移を伴う肝細胞癌は一般には肝内病変も進行していることが多い。このような進行肝細胞癌に対する治療方針はCQ38で検討されているが、肝内病変が制御可能かつ肝外転移に局所治療を検討しうるような状況もしばしば認められる。本CQでは主にこのような場合における局所治療を念頭に肝外転移（肺転移、副腎転移、リンパ節転移、播種）に対する有効な治療方針を検討した。

## ■ サイエンティフィックステートメント

第4版での検索に加えて2016年7月1日から2020年1月31日の間に発表された肝細胞癌の肝外転移、肺転移、リンパ節転移、副腎転移、播種についての英文論文のうち、治療に関するもので、放射線治療ないしinterventional radiology (IVR)、化学療法、切除、塞栓療法、TACE、RFA、凍結融解療法、high-intensity focused ultrasound (HIFU)を主題とする論文111篇を抽出、そのうち症例報告ならびに症例数5例以下の論文、システムティックレビューではないレビューを除く12篇を一次選択し内容を検討した。二次選択として、肺転移、リンパ節転移、播種の切除に関する論文については症例数30例以上、副腎転移については比較的症例数が少ないため20例以上のものを選択したうえで、ガイドラインで扱うのに十分なデータであるかを検討し、肝外病変を有する進行肝細胞癌に対する全身薬物療法に関する文献、ならびに肝外病変の治療が明確に述べられていない文献を除き、5篇を採用した。さらに薬物療法の第III相試験の結果を報告した7篇をハンドサーチにて採用し、今回12篇を採用した。第4版までの採用論文17篇と合わせて最終的に29篇を採用した。

肝外転移を伴う進行肝細胞癌に対する標準治療は、CQ38で検討されている薬物療法であり、現時点で肝細胞癌の一次薬物療法としてアテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法、ソラフェニブ、レンバチニブが、ソラフェニブ後の二次薬物療法としてレゴラフェニブ、ラムシルマブ、カボザンチニブのエビデンスが報告されている。これらの報告の症例選択基準には肝外転移を含んでおり、サブグループ解析では肝外転移を有するサブグループにも薬物療法の効果の一貫性が示されている<sup>1-7)</sup>。本CQは第4版のCQ15-2を踏襲し肝外転移に対する局所治療に焦点を当てて検討した。

肝外転移のなかで肺転移の報告が最も多く10篇報告されており、いずれも後ろ向き

研究で1篇のRFAの報告以外は肺病変の外科切除の報告であった<sup>8-18)</sup>。肝移植後の肺転移治療を除くと、切除後の5年生存率は27.5～66.9%と報告されている<sup>8-12,14-18)</sup>。肝切除後の肺転移に対する切除群と非切除群を傾向スコアでマッチングした各群7例を比較し、切除群の予後が良好であったと報告されている<sup>17)</sup>。肝移植後の肺転移切除も報告されており、切除後の2年生存率30.6%と悪いが、非切除は2年生存率0%であり、切除で長期予後が得られる可能性が述べられている<sup>13)</sup>。また、肺切除と異なり一般的な治療ではないが、32例の肝細胞癌肺転移患者にRFAを施行し生存期間中央値37.7カ月、気胸などの合併症率25%との報告もあった<sup>14)</sup>。

副腎転移の治療に関しては少数だが肝内病変がコントロールされていれば切除の方が他治療より予後良好であるとの報告<sup>19)</sup>、肝移植後の再発も含めた異時性の副腎転移26例に対して副腎摘出を行い、長期予後を得る可能性があるとの報告がある<sup>20)</sup>。

リンパ節転移に関しては、非切除と比べ切除が<sup>21)</sup>、ないしは肝内病変のみに対してTACEを行った群に比べリンパ節転移に対してもTACEを行った群の方が予後良好である<sup>22)</sup>と報告されている。日本肝癌研究会の全国原発性肝癌追跡調査報告における112例のリンパ節転移切除症例では、5年生存率が29.5%であったと報告されている<sup>23)</sup>。CTガイド下RFA治療群と非治療群46例ずつを比較し、6カ月、1年生存率がRFA群でより高かったと報告されている<sup>24)</sup>。

播種の治療については、2篇の論文が採用され、肝機能が保たれている場合には播種切除が非切除と比べ予後が良好であること<sup>25)</sup>、播種切除後39%の5年生存率が得られ、肝内病変がないもしくは良好にコントロールされている場合は播種切除の意義があると報告されている<sup>26)</sup>。

その他の局所治療としては、多発肺転移および副腎・リンパ節転移に対する強度変調放射線治療の一つであるhelical tomotherapyの緩和治療効果が報告されている<sup>27)</sup>。

これらの肝外転移の局所治療の報告には、肝内病変のコントロールが重要であることを述べた報告が多く<sup>10,19,26)</sup>、また肝外転移を有する肝細胞癌342例の報告でも、予後を規定するのはperformance status (PS)と肝内病変の脈管侵襲であるとされている<sup>28)</sup>。肝外病変を切除した85例の検討では全生存期間が27.2カ月と長期生存がみられ、多変量解析で3個以上の切除が予後不良であったと報告されている<sup>29)</sup>。

## ■ 解説

本CQは、肝細胞癌の肝外病変の治療に焦点を当てて文献を検討したが、この分野においては対象が非常に限られてしまうため、肝外病変だけを対象としたRCTやメタアナリシスはなく、検索・検討できたのは後ろ向き研究の結果のみであり、エビデンスレベルの高い論文はない。近年、進行肝細胞癌に対する薬物療法の生存期間延長効果のエビデンスが多く集積されており、これらの生存期間延長効果を示した報告での肝外転移を有する症例のサブグループ解析では生存期間延長効果の一貫性が示されている。このことから肝外転移を伴う進行肝細胞癌に対して薬物療法を推奨した。

第4版では、肝内病変が良好にコントロールされている場合に限り、肝細胞癌肝外転移（肺転移、副腎転移、リンパ節転移、播種）治療の一つの選択肢として、複数の

後ろ向き研究の結果を基に、「肝内病変がない、もしくは良好にコントロールされている場合には、肺転移、副腎転移、リンパ節転移、播種病変に対して局所療法（切除を含む）が選択されることがある」と弱く推奨した。第4版の発刊以降、薬物療法としてソラフェニブ、レゴラフェニブに加えて、アテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法、レンバチニブ、ラムシルマブ、カボザンチニブによる薬物療法のエビデンスが新たに加わり、複数の薬物療法が選択可能となっている。一方、肝外病変に対する局所治療については前述のように後ろ向きの検討のみで高いエビデンスレベルではない。これらから今回肝外病変に対する局所治療に関しては推奨として記載しないことについて改訂委員会で議論された。第4版の推奨が有効な薬物療法があまりなかった時期の推奨であること、肝外病変に対するRFAなどは本邦で行われていないこと、癌腫によらず局所のみが問題となる場合は局所治療を行うことが一般的な治療となっていることなどの意見があり、削除するかどうかについて投票を行い、過半数の同意を得て、最終的に記載しないことになった。

今回、推奨には肝外病変に対する局所治療を記載しないことになったが、肝外病変に対する切除を含む局所治療を否定するものではなく、サイエンティフィックステートメントに記載があるように後ろ向き研究ではあるが、肝外病変に対する局所治療の有効性の報告がある。

### 投票結果

●推奨文「肝外転移を伴う進行肝細胞癌に対しては薬物療法を推奨する」について委員による投票の結果、強い推奨となった。

行うことを行なうことを強く推奨する	行うことを行なうことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する
100% (19名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

投票総数：19名 (COIにて棄権：2名)

### 参考文献

- 1) Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2020; 382: 1894–905. PMID: 32402160
- 2) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378–90. PMID: 18650514
- 3) Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 25–34. PMID: 19095497
- 4) Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018; 391: 1163–73. PMID: 29433850
- 5) Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389: 56–66. PMID: 27932229
- 6) Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, et al. Ramucirumab after sorafenib in

- patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased  $\alpha$ -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 282-96. PMID: 30665869
- 7) Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 379: 54-63. PMID: 29972759
  - 8) Kuo SW, Chang YL, Huang PM, Hsu HH, Chen JS, Lee JM, et al. Prognostic factors for pulmonary metastasectomy in hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 992-7. PMID: 17151787
  - 9) Han KN, Kim YT, Yoon JH, Suh KS, Song JY, Kang CH, et al. Role of surgical resection for pulmonary metastasis of hepatocellular carcinoma. *Lung Cancer* 2010; 70: 295-300. PMID: 20353879
  - 10) Lee CY, Bae MK, Park IK, Kim DJ, Lee JG, Choi JS, et al. Surgical resection for pulmonary metastasis from hepatocellular carcinoma: analysis of prognosis in relation to primary control. *J Surg Oncol* 2010; 101: 239-43. PMID: 20127898
  - 11) Yoon YS, Kim HK, Kim J, Choi YS, Shim YM, Paik SW, et al. Long-term survival and prognostic factors after pulmonary metastasectomy in hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 2795-801. PMID: 20517683
  - 12) Kitano K, Murayama T, Sakamoto M, Nagayama K, Ueno K, Murakawa T, et al. Outcome and survival analysis of pulmonary metastasectomy for hepatocellular carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 41: 376-82. PMID: 21727012
  - 13) Hwang S, Kim YH, Kim DK, Ahn CS, Moon DB, Kim KH, et al. Resection of pulmonary metastases from hepatocellular carcinoma following liver transplantation. *World J Surg* 2012; 36: 1592-602. PMID: 22411088
  - 14) Hiraki T, Yamakado K, Ikeda O, Matsuoka T, Kaminou T, Yamagami T, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for pulmonary metastases from hepatocellular carcinoma: results of a multicenter study in Japan. *J Vasc Interv Radiol* 2011; 22: 741-8. PMID: 21531575
  - 15) Kow AW, Kwon CH, Song S, Kim JM, Joh JW. Clinicopathological factors and long-term outcome comparing between lung and peritoneal metastasectomy after hepatectomy for hepatocellular carcinoma in a tertiary institution. *Surgery* 2015; 157: 645-53. PMID: 25794626
  - 16) Takahashi Y, Ikeda N, Nakajima J, Sawabata N, Chida M, Horio H, et al. Prognostic analysis of surgical resection for pulmonary metastasis from hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 2016; 40: 2178-85. PMID: 27255943
  - 17) Hu Z, Li W, Huang P, Zhou Z, Xu J, Xu K, et al. Therapeutic significance and indications of pulmonary metastasectomy for hepatocellular carcinoma following liver resection. *Int J Surg* 2017; 48: 23-31. PMID: 28987561
  - 18) Wang L, Ye G, Zhan C, Sun F, Lin Z, Jiang W, et al. Clinical factors predictive of a better prognosis of pulmonary metastasectomy for hepatocellular carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2019; 108: 1685-91. PMID: 31445050
  - 19) Park JS, Yoon DS, Kim KS, Choi JS, Lee WJ, Chi HS, et al. What is the best treatment modality for adrenal metastasis from hepatocellular carcinoma? *J Surg Oncol* 2007; 96: 32-6. PMID: 17345596
  - 20) Ha TY, Hwang S, Ahn CS, Kim KH, Lee YJ, Moon DB, et al. Resection of metachronous adrenal metastasis after liver resection and transplantation for hepatocellular carcinoma. *Dig Surg* 2014; 31: 428-35. PMID: 25573138
  - 21) Tomimaru Y, Wada H, Eguchi H, Tomokuni A, Hama N, Kawamoto K, et al. Clinical significance of surgical resection of metastatic lymph nodes from hepatocellular carcinoma. *Surg Today* 2015; 45: 1112-20. PMID: 25205550
  - 22) Wu H, Liu S, Zheng J, Ji G, Han J, Xie Y. Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) for lymph node metastases in patients with hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol* 2015; 112: 372-6. PMID: 26368066

- 23) Hasegawa K, Makuuchi M, Kokudo N, Izumi N, Ichida T, Kudo M, et al. Impact of histologically confirmed lymph node metastases on patient survival after surgical resection for hepatocellular carcinoma: report of a Japanese nationwide survey. *Ann Surg* 2014; 259: 166-70. PMID: 23532111
- 24) Pan T, Xie QK, Lv N, Li XS, Mu LW, Wu PH, et al. Percutaneous CT-guided radiofrequency ablation for lymph node oligometastases from hepatocellular carcinoma: a propensity score-matching analysis. *Radiology* 2017; 282: 259-70. PMID: 27399327
- 25) Lin CC, Liang HP, Lee HS, Huang GT, Yang PM, Ho MC, et al. Clinical manifestations and survival of hepatocellular carcinoma patients with peritoneal metastasis. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 815-20. PMID: 19655437
- 26) Takemura N, Hasegawa K, Aoki T, Sakamoto Y, Sugawara Y, Makuuchi M, et al. Surgical resection of peritoneal or thoracoabdominal wall implants from hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2014; 101: 1017-22. PMID: 24828028
- 27) Jang JW, Kay CS, You CR, Kim CW, Bae SH, Choi JY, et al. Simultaneous multitarget irradiation using helical tomotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with multiple extrahepatic metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74: 412-8. PMID: 18963538
- 28) Uchino K, Tateishi R, Shiina S, Kanda M, Masuzaki R, Kondo Y, et al. Hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis: clinical features and prognostic factors. *Cancer* 2011; 117: 4475-83. PMID: 21437884
- 29) Berger Y, Spivack JH, Heskel M, Aycart SN, Labow DM, Sarpel U. Extrahepatic metastasectomy for hepatocellular carcinoma: Predictors of long-term survival. *J Surg Oncol* 2016; 114: 469-74. PMID: 27334650

## CQ

## 15

## 脈管侵襲陽性肝細胞癌に対し、推奨できる治療法は何か？

## 推奨

1. 切除可能例では肝切除を推奨する。 (強い推奨、エビデンスの強さ B)
2. 切除不能例では全身薬物療法を推奨する。 (強い推奨、エビデンスの強さ B)
3. 肝切除、全身薬物療法が適応とならない場合には肝動注化学療法、塞栓療法を考慮する。 (弱い推奨、エビデンスの強さ B)

## ■ 背景

第4版より新たに設定したCQであり、脈管侵襲陽性肝細胞癌、特に頻度の高い門脈腫瘍症例を中心に有効な治療法を検討した。

## ■ サイエンティフィックステートメント

第4版では、1982年1月から2016年6月までに報告された論文のなかから門脈腫瘍症例、外科切除、化学療法、治療アルゴリズム、treatment allocationをキーワードとして検索し、脈管侵襲陽性肝細胞癌に対する治療に関する論文を12篇採用した。今回、第4版に準じた検索式にて2016年7月1日から2020年1月31日までに報告された論文を87篇抽出し、一次選択にて26篇を選択した。二次選択でこれらのなかから結果が明確でないもの、症例数の少ないものを除外し、本邦の医療の実状に即するものの3篇を新たに採用した。検索式にて検索されなかつたが他CQで採用された当該治療に関するものをハンドサーチとして10篇加え、最終的に13篇を新たに採用、第4版の12篇と合わせて計25篇を採用した。

肝切除、全身薬物療法、肝動注化学療法、TACE、放射線治療による脈管侵襲陽性症例に対する治療成績を順に示す。

門脈腫瘍症例に対する肝切除の5年生存率は10～38%と報告され、外科治療により一定の延命効果が得られている<sup>1,2)</sup>。日本肝癌研究会の全国原発性肝癌追跡調査報告のデータを用いた門脈腫瘍症例の肝切除群（2,093例）と他治療群（4,381例）を後ろ向きに解析し、背景を傾向スコアでマッチさせた1,058例での比較検討<sup>3)</sup>では、肝切除群はChild-Pugh分類Aで有意に予後良好であり、腫瘍栓が門脈一次分枝に限局していれば肝切除は効果的であると報告している。肝切除にドキソルビシンを用いた肝灌流療法を組み合わせた治療も試みられている<sup>4)</sup>が、その効果は限定的であった。また肝静脈腫瘍栓合併肝細胞癌についても、日本肝癌研究会の全国原発性肝癌追跡調査報告のデータを用いた大規模コホート研究の結果<sup>5)</sup>が公表された。Child-Pugh分類Aの肝機能で下大静脈腫瘍栓合併例を除く肝静脈腫瘍栓合併肝細胞癌1,021例で、切除群（540例）と他治療群（481例）の生存期間を比較すると、中央値で4.47年/1.58年

と切除群が有意に良好で、背景を傾向スコアでマッチさせた解析でも有意差がみられた。

分子標的治療薬、免疫チェックポイント阻害薬による全身薬物療法の第III相試験の治療成績は、脈管侵襲陽性に対するサブグループ解析として主に報告されている。一次治療薬であるソラフェニブのSHARP試験のサブグループ解析<sup>6)</sup>によると、脈管侵襲陽性例においてソラフェニブ群（108例）とプラセボ群（123例）の比較にて、ソラフェニブ群で3.2カ月の予後延長効果（ハザード比：0.68, 95%CI: 0.49～0.93）が示されている。アテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法の第III相試験（IMbrave150試験）のサブグループ解析<sup>7)</sup>では、ソラフェニブ群と比較し、併用療法群で予後延長効果（ハザード比：0.53, 95%CI: 0.37～0.76）が示された。一方、レンバチニブの第III相試験（REFLECT試験）のサブグループ解析<sup>8)</sup>ではソラフェニブ群と比較し、レンバチニブの生存期間のハザード比は0.908（95%CI: 0.783～1.054）にとどまった。二次治療薬であるレゴラフェニブの第III相試験（RESORCE試験）における脈管侵襲陽性例のサブグループ解析<sup>9)</sup>では、レゴラフェニブ群における生存期間のハザード比は0.67（95%CI: 0.46～0.98）と良好であった。一方、ラムシルマブ<sup>10)</sup>、カボザンチニブ<sup>11)</sup>の第III相試験におけるサブグループ解析では、予後延長効果を示すには至らなかった。

肝動注化学療法の門脈腫瘍栓症例に対する検討では、背景を傾向スコアでマッチさせた後ろ向きの検討<sup>12)</sup>にて、5-FUとシスプラチニンを用いた肝動注化学療法は対症療法と比較して予後延長効果（生存期間中央値：肝動注化学療法群7.9カ月、対症療法群3.1カ月）があることを報告している。5-FUとシスプラチニンを用いた肝動注化学療法におけるインターフェロン $\alpha$ の併用<sup>13)</sup>に関してはまだ評価が定まっていない。脈管侵襲陽性症例に対する肝動注化学療法（110例）とソラフェニブ（39例）の治療成績を後ろ向きに検討した報告<sup>14)</sup>では、TACE不応に至っていない症例では肝動注化学療法群の生存期間中央値は13.4カ月と、ソラフェニブ群の6.0カ月より有意に予後が良好であった。2020年以降に発表された本邦の1,000例を超える2つの後ろ向き多施設研究<sup>15,16)</sup>では、背景を傾向スコアでマッチさせた肝外病変のない脈管侵襲陽性症例を伴うコホートにおいて、肝動注化学療法群の全生存期間は10.1～15.0カ月と、ソラフェニブ群の7.9～9.1カ月と比較し予後が有意に良好であった。またソラフェニブへの肝動注化学療法の上乗せ効果を検討した第III相試験<sup>17)</sup>では、ソラフェニブ単独治療群と比較し、FOLFOXによる肝動注化学療法併用群は、ソラフェニブ単独群と比較し予後延長効果（生存期間中央値：肝動注化学療法併用群13.37カ月、単独群7.13カ月、ハザード比：0.35 (95%CI: 0.26～0.48, p<0.001)）を示した。

TACEでは、脈管侵襲陽性症例に対するTACE（84例）と対症療法（80例）の前向き試験（非ランダム化）による長期成績比較<sup>18)</sup>にて、1年生存率は30.9% vs. 9.2%とTACEの有効性が報告されている。

放射線治療による門脈腫瘍栓症例への治療成績は、3次元原体照射（3D-CRT）、体幹部定位放射線治療（SBRT）、選択内部放射線療法（SIRT）の治療法を比較した37

篇 2,513 例のメタアナリシス<sup>19)</sup>がある。3D-CRT, SBRT, SIRT の治療間で生存期間に有意差はなかったが、SBRT の奏功率が有意に高かったと報告している。<sup>90</sup>Yttrium を用いた SIRT とソラフェニブを比較した第 III 相試験<sup>20)</sup>では、脈管侵襲陽性症例に対する SIRT 149 例とソラフェニブ 128 例のサブグループ解析にて両治療の生存期間に有意差は認めなかった（ハザード比：1.19, 95%CI：0.92～1.54, p=0.49）。SIRT とソラフェニブを比較した 6 篇のメタアナリシス<sup>21)</sup>の結果でも、門脈腫瘍栓症例に対する両治療の生存期間に有意差はみられなかった（ハザード比：1.00, 95%CI：0.83～1.19, p=0.96）が、脈管侵襲陽性症例（門脈腫瘍栓 and/or 肝静脈腫瘍栓）を対象とした RCT<sup>22)</sup>において、通常分割照射 + TACE 群でソラフェニブ群と比較して治療後 12 週間時点での無増悪生存率（86.7% vs. 34.3%, p<0.001）、治療後 24 週間時点での奏効率（33.2% vs. 2.2%, p<0.001）、生存期間中央値（55.0 週 vs. 43.0 週, p=0.04）がそれぞれ有意に良好であったとの報告もある。

## ■ 解 説

進行肝細胞癌では門脈内へ進展しやすく門脈腫瘍栓は最も重要な予後規定因子である。術前画像診断可能な門脈腫瘍栓は一般に Vp<sub>2</sub>, Vp<sub>3</sub>, Vp<sub>4</sub> であり、そのような肝細胞癌に対する効果的治療法に関するエビデンスレベルの高い報告は乏しく、少数の経験から試験的治療まで多岐にわたり散見される。すなわち肝機能、腫瘍条件、脈管侵襲の程度に応じて、個別に治療戦略が立てられているのが現状である。すべての治療法を総合的に比較検討した研究はない。したがって、現在報告されている治療法のなかから、対症療法やソラフェニブなどを対照として比較検討されたエビデンスレベルの高い治療法で、本邦で施行されている治療法を採用するのが妥当と考えられる。

推奨で示した 4 つの治療法は脈管侵襲の進行度によっては禁忌といえる場合もある。たとえば推奨する治療選択の一つに挙げてはいるが、Vp<sub>3</sub>, Vp<sub>4</sub> に対する塞栓療法は肝梗塞や肝膿瘍のリスクがあり、慎重に行うべきである。Vp<sub>2</sub> に限局した単発肝癌は良い手術適応であり、Vp<sub>3</sub> でも比較的肝機能が保たれていて（Child-Pugh 分類 A）、肉眼的に切除可能であれば、良好な成績が報告されており、肝切除を第一に考慮してもよい場合がある。多発例で広範囲に脈管侵襲が存在するなど、切除の適応外となる場合は肝動注化学療法や全身薬物療法も考慮される。全身薬物療法は優れた試験デザインでの検討が複数報告されており、肝切除適応外の脈管侵襲陽性症例の治療法として推奨できる。肝動注化学療法は後ろ向きの検討が主体であるが、傾向スコアでマッチさせた大規模コホート研究にて対症療法<sup>12)</sup>やソラフェニブ<sup>15,16)</sup>と比較し予後が良好であることが示された。

一方、海外を中心に <sup>90</sup>Yttrium を用いた放射線治療の有効性<sup>23)</sup>、3D-CRT による延命効果<sup>24)</sup>、<sup>90</sup>Yttrium による塞栓療法の有効性<sup>25)</sup>など放射線治療に関する報告も増えてきた。<sup>90</sup>Yttrium を用いた治療は本邦で施行できないという現実的な問題があり、またソラフェニブに対する優越性を証明できなかったことから、SIRT を Vp 陽性の治療として推奨するエビデンスは乏しいと判断した。3D-CRT や SBRT は本邦でも使用可能であり、脈管侵襲陽性症例に対する治療の選択肢となりうるが、放射線治療以外

の治療法と比較したエビデンスは乏しい。TACE と放射線治療との併用がソラフェニブより予後が良好とするエビデンス<sup>22)</sup>が新たに示されたが、この試験で行われた TACE はシスプラチニンの肝動注化学療法が主体であり、本邦の実臨床であまり行われていないプロトコールであった。以上より放射線治療を本 CQ の推奨治療として新たに採用するか検討したが、今回は新たに含めないとの意見が過半数となつたため、解説に記載するにとどめ、現在進行中の RCT の結果を待つことにした。

今回の推奨決定会議では本 CQ の推奨に関して多数の意見が出され、他の CQ に比して長時間を割き、徹底的に議論がなされた。第4版の推奨では「塞栓療法、肝切除、肝動注化学療法または分子標的治療薬が推奨される。(強い推奨)」とすべての治療法を並記していたが、今回の改訂では各治療法の推奨を評価することになった。サイエンティフィックステートメントで記載したエビデンスを踏まえ、投票が行われた。

### 投票結果

●推奨文1「切除可能例では肝切除を推奨する」について委員による投票の結果、強い推奨となった。

行うことを 強く推奨する	行うことを 弱く推奨する	行わないことを 弱く推奨する	行わないことを 強く推奨する
95.7% (22名)	4.3% (1名)	0% (0名)	0% (0名)

投票総数：23名 (COI にて棄権：1名)

●推奨文2「切除不能例では全身薬物療法を推奨する」について委員による投票の結果、強い推奨となった。

行うことを 強く推奨する	行うことを 弱く推奨する	行わないことを 弱く推奨する	行わないことを 強く推奨する
100% (21名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

投票総数：21名 (COI にて棄権：3名)

●推奨文3「肝切除、全身薬物療法が適応とならない場合には肝動注化学療法、塞栓療法を考慮する」について委員による投票の結果、弱い推奨となった。

行うことを 強く推奨する	行うことを 弱く推奨する	行わないことを 弱く推奨する	行わないことを 強く推奨する
4.3% (1名)	95.7% (22名)	0% (0名)	0% (0名)

投票総数：23名 (COI にて棄権：1名)

＊＊＊

なお、脈管侵襲とは門脈腫瘍栓のことを意味することが多く、肝静脈腫瘍栓や胆管腫瘍栓に限定した治療成績に関するまとまった報告は極めて限定的であった。肝静脈腫瘍栓合併肝細胞癌については、門脈腫瘍栓同様、比較的肝機能が保たれ、かつ肉眼

的に切除可能であれば肝切除の適応を考慮してよい。他治療において十分なエビデンスを有する報告はなく、肝静脈腫瘍栓に特化した推奨には今回の改訂でも至らなかつた。

## ■ 参考文献

- 1) Pawlik TM, Poon RT, Abdalla EK, Ikai I, Nagorney DM, Belghiti J, et al. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma with major portal or hepatic vein invasion: results of a multicenter study. *Surgery* 2005; 137: 403–10. PMID: 15800485
- 2) Torzilli G, Belghiti J, Kokudo N, Takayama T, Capussotti L, Nuzzo G, et al. A snapshot of the effective indications and results of surgery for hepatocellular carcinoma in tertiary referral centers: is it adherent to the EASL/AASLD recommendations?: an observational study of the HCC East–West study group. *Ann Surg* 2013; 257: 929–37. PMID: 23426336
- 3) Kokudo T, Hasegawa K, Matsuyama Y, Takayama T, Izumi N, Kadoya M, et al. Survival benefit of liver resection for hepatocellular carcinoma associated with portal vein invasion. *J Hepatol* 2016; 65: 938–43. PMID: 27266618
- 4) Ku Y, Iwasaki T, Tominaga M, Fukumoto T, Takahashi T, Kido M, et al. Reductive surgery plus percutaneous isolated hepatic perfusion for multiple advanced hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2004; 239: 53–60. PMID: 14685100
- 5) Kokudo T, Hasegawa K, Matsuyama Y, Takayama T, Izumi N, Kadoya M, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma associated with hepatic vein invasion: a Japanese nationwide survey. *Hepatology* 2017; 66: 510–7. PMID: 28437844
- 6) Bruix J, Raoul JL, Sherman M, Mazzaferro V, Bolondi L, Craxi A, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial. *J Hepatol* 2012; 57: 821–9. PMID: 22727733
- 7) Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2020; 382: 1894–905. PMID: 32402160
- 8) Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018; 391: 1163–73. PMID: 29433850
- 9) Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389: 56–66. PMID: 27932229
- 10) Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased  $\alpha$ -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 282–96. PMID: 30665869
- 11) Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 379: 54–63. PMID: 29972759
- 12) Nouso K, Miyahara K, Uchida D, Kuwaki K, Izumi N, Omata M, et al. Effect of hepatic arterial infusion chemotherapy of 5-fluorouracil and cisplatin for advanced hepatocellular carcinoma in the Nationwide Survey of Primary Liver Cancer in Japan. *Br J Cancer* 2013; 109: 1904–7. PMID: 24008659
- 13) Obi S, Yoshida H, Toune R, Unuma T, Kanda M, Sato S, et al. Combination therapy of intraarterial 5-fluorouracil and systemic interferon-alpha for advanced hepatocellular carcinoma with portal venous invasion. *Cancer* 2006; 106: 1990–7. PMID: 16565970
- 14) Kodama K, Kawaoka T, Aikata H, Uchikawa S, Inagaki Y, Hatooka M, et al. Comparison of clinical outcome of hepatic arterial infusion chemotherapy and sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma according to macrovascular invasion and transcatheter arterial chemoembol-

- lization refractory status. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33: 1780–6. PMID: 29645345
- 15) Ueshima K, Ogasawara S, Ikeda M, Yasui Y, Terashima T, Yamashita T, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy versus sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 2020; 9: 583–95. PMID: 33083282
  - 16) Iwamoto H, Niizeki T, Nagamatsu H, Ueshima K, Nomura T, Kuzuya T, et al. Survival benefit of hepatic arterial infusion chemotherapy over sorafenib in the treatment of locally progressed hepatocellular carcinoma. *Cancers (Basel)* 2021; 13: 646. PMID: 33562793
  - 17) He M, Li Q, Zou R, Shen J, Fang W, Tan G, et al. Sorafenib plus hepatic arterial infusion of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin vs sorafenib alone for hepatocellular carcinoma with portal vein invasion: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2019; 5: 953–60. PMID: 31070690
  - 18) Luo J, Guo RP, Lai EC, Zhang YJ, Lau WY, Chen MS, et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a prospective comparative study. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 413–20. PMID: 20839057
  - 19) Rim CH, Kim CY, Yang DS, Yoon WS. Comparison of radiation therapy modalities for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: A meta-analysis and systematic review. *Radiother Oncol* 2018; 129: 112–22. PMID: 29233562
  - 20) Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, Guiu B, Ilonca AD, Pageaux GP, et al. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1624–36. PMID: 29107679
  - 21) Zou J, Zhu W, Meng H, Luo P, Zhang J. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy versus sorafenib for intermediate–locally advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 13: 271–9. PMID: 30791765
  - 22) Yoon SM, Ryoo BY, Lee SJ, Kim JH, Shin JH, An JH, et al. Efficacy and Safety of Transarterial Chemoembolization Plus External Beam Radiotherapy vs Sorafenib in Hepatocellular Carcinoma With Macroscopic Vascular Invasion: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2018; 4: 661–9. PMID: 29543938
  - 23) Kokabi N, Camacho JC, Xing M, El-Rayes BF, Spivey JR, Knechtle SJ, et al. Open-label prospective study of the safety and efficacy of glass-based yttrium 90 radioembolization for infiltrative hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis. *Cancer* 2015; 121: 2164–74. PMID: 25847227
  - 24) Nakazawa T, Adachi S, Kitano M, Isobe Y, Kokubu S, Hidaka H, et al. Potential prognostic benefits of radiotherapy as an initial treatment for patients with unresectable advanced hepatocellular carcinoma with invasion to intrahepatic large vessels. *Oncology* 2007; 73: 90–7. PMID: 18337620
  - 25) Sangro B, Carpanese L, Cianni R, Golfieri R, Gasparini D, Ezziddin S, et al. Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: a European evaluation. *Hepatology* 2011; 54: 868–78. PMID: 21618574

## 第3章

# 予 防

## ● はじめに

肝細胞癌は正常肝にみられることは少なく、慢性肝疾患を背景として発生することが多い。本邦では2015年以降、C型肝炎ウイルス(HCV)による新規発生肝細胞癌は50%以下に減少し、非B非C型(非ウイルス性)の肝細胞癌が30~40%まで増加している。発癌メカニズムとして肝炎ウイルスによる発癌では免疫を介した炎症の持続、それらに関連した遺伝子変異や細胞内シグナル伝達の変化、さらにB型肝炎ウイルス(HBV)ではウイルスそのものの関与も示唆されている。非B非C型肝細胞癌ではTNF- $\alpha$ 、IL-6などの炎症性サイトカイン、インスリン抵抗性や抗インスリン血症に関連したシグナル伝達系の活性化が発癌に関与することが想定されている。

肝炎ウイルスによる発癌に対する介入方法としては抗ウイルス療法が挙げられ、近年最も進歩が著しいのはHCVに対する抗ウイルス療法である。8~12週間の直接型抗ウイルス薬(DAA)の内服によって、ほぼすべての感染者で持続的ウイルス陰性化(SVR)が得られる。SVRは肝発癌のみならず慢性C型肝疾患患者の全生存における重要な因子であることが多くの研究で証明されている。

HBV感染に関して、核酸アナログ製剤治療群と無治療群の比較では核酸アナログ製剤治療群の有意な発癌抑制効果が示されているが、薬剤ごとの発癌抑制効果については明確なエビデンスはなく、今後の長期観察例での検討が期待される。また免疫寛容期のB型肝炎患者において発癌抑制や全生存期間延長を目的とした核酸アナログ製剤投与を強く推奨するエビデンスはない。今後B型肝炎ウイルス表面抗原(HBs抗原)陰性化を達成しうる薬剤が登場することにより、HBVに対する発癌抑制を目的とした抗ウイルス療法の新時代の到来が期待されている。

最も介入方法の同定が困難な非B非C型肝細胞癌については、肝発癌が死亡の代替指標となるような集団を同定することが求められる。一方で実際の検討では、ウイルス性肝疾患も含めた検討も多く、CQ18では2017年版(第4版)と同様にウイルス性・非ウイルス性を問わない、抗ウイルス療法以外の慢性肝疾患からの肝発癌予防という視点で考察した。介入方法としては薬剤・食事・生活習慣などのさまざまな方法の検討を行い、特定の対象における研究については推奨に含めず解説に記載した。

HCV-SVR後の肝発癌については、高齢・男性・肝線維化進展あり・血小板低値・アルブミン低値などの危険因子が既にエビデンスレベルの高い複数の研究で証明されており、リスクに応じた定期的なサーベイランスをSVR獲得後も継続することが重要である。

## CQ

## 16

## B型慢性肝疾患からの肝発癌予防として推奨できる治療法は何か？

## 推奨

HBV-DNA 陽性 B型慢性肝炎・肝硬変の肝発癌予防に核酸アナログ製剤を推奨する。

(強い推奨, エビデンスの強さ B)

## ■ 背景

B型慢性肝疾患に対する核酸アナログ製剤投与やインターフェロン投与は、HBVの増殖を抑制し、肝の炎症を沈静化させる。抗ウイルス療法が肝発癌予防として推奨される治療かを検討した。

## ■ サイエンティフィックステートメント

本CQは第4版のCQ17を基に作成された。第4版と同様の検索式を用いて2016年7月1日から2020年1月31日に発表された論文について検索し、267篇が抽出された。「発癌をエンドポイントとしたランダム化比較試験(RCT)もしくは対照群を伴う非ランダム化比較試験を採用する」という方針の下に、一次選択で46篇、二次選択で25篇が採用された。第4版にて採用された17篇と合わせ計42篇を採用した。

B型慢性肝炎・肝硬変に対する核酸アナログ製剤投与は、1つのメタアナリシスにおいて78%発癌リスクを減少させ[リスク比:0.22, 95%信頼区間(CI):0.10~0.50]<sup>1)</sup>、また後ろ向きコホート研究では、核酸アナログ製剤(ラミブジン、エンテカビル、テノホビル)を内服することでB型肝炎患者は対照群に比べ累積発癌率が低下した<sup>2-13)</sup>。なお、テノホビルに関する文献はすべてテノホビルジソプロキシルフマル酸塩(TDF)のエビデンスであり、テノホビルアラフェナミド(TAF)による報告は今回の検索範囲には認めなかった。

現在、本邦で第一選択とされている核酸アナログ製剤はエンテカビル、テノホビルであり、Yokosukaらの報告<sup>14)</sup>ではエンテカビルの3年間での耐性ウイルス出現は3.3%、96週時点でのHBV-DNA抑制(HBV-DNA<400 copies/mL)は83%と、ウイルス増殖抑制に有効である。

核酸アナログ製剤投与による肝発癌抑制効果を示したRCTは、今までにラミブジンを使用したもの1篇のみが報告されている<sup>15)</sup>。メタアナリシスについてもラミブジンについての1篇のみであり、第4版に引き続き採用した<sup>1)</sup>。ただし、ラミブジンは現在本邦では耐性の問題から第一選択とはなっていない。エンテカビルはWongらによる1,870例の後ろ向きコホート研究<sup>5)</sup>において肝硬変例に限って発癌を抑制した(リスク比:0.55, 95%CI:0.31~0.99)と報告され、2021年版(第5版)の検索範囲でも1,818例の肝硬変例を対象とした研究で発癌抑制効果を示した(ハザード比:0.40,

95%CI : 0.28~0.57)<sup>11)</sup>。これに対し Hosaka らは傾向スコアマッチング研究において核酸アナログ製剤による肝硬変に限定されない発癌抑制効果が得られた（ハザード比 : 0.37, 95%CI : 0.09~0.55, p = 0.03）としている<sup>3)</sup>。テノホビルは、B型肝硬変無治療291例とテノホビル内服797例との比較で有意に発癌を抑制し（調整ハザード比 : 0.46, 95%CI : 0.29~0.75, p < 0.01)<sup>13)</sup>、別の傾向スコアマッチング研究においても肝硬変・慢性肝炎それぞれの群において有意に発癌率を低下させた<sup>12)</sup>。日本肝臓学会のB型肝炎治療ガイドラインでは①組織学的進展度、②ALT値、③HBV-DNA量を核酸アナログ製剤投与基準としており、必ずしもすべての対象に発癌予防のみを目的として核酸アナログ製剤が投与されるとは限らないが、発癌抑制の観点からも上記基準に沿った核酸アナログ製剤投与が推奨される。

また、免疫寛容期のB型肝炎患者について核酸アナログ製剤が発癌を抑制するかどうかという点からの論文も複数報告されている。免疫寛容期への核酸アナログ製剤投与を肯定する報告として、ALT < 40の免疫寛容期においても核酸アナログ製剤投与が発癌を抑制するという報告<sup>16)</sup>や、ALT正常の免疫寛容期の患者はウイルスが核酸アナログ製剤で持続的に抑制されているB型慢性肝炎患者よりも発癌率が高い（10年 : 12.7% vs. 6.1% ; p = 0.001<sup>17)</sup>、5年 : 2.7% vs. 1.1% ; p < 0.001<sup>18)</sup>）といった報告がある。一方で、ウイルス抑制状態の活動性肝炎と免疫寛容期のB型肝炎は発癌リスクに差がない<sup>19)</sup>、核酸アナログ製剤投与例の方が免疫寛容期の患者と比して発癌率が高い（ハザード比 : 3.44, 95%CI : 1.82~6.52, p < 0.017)<sup>20)</sup>という報告があり、これらの研究からは免疫寛容期への核酸アナログ製剤投与は否定される。いずれも後ろ向き研究のため、現時点では免疫寛容期のB型肝炎に対する核酸アナログ製剤投与を推奨する強いエビデンスはないといえる。

核酸アナログ製剤の薬剤ごとによる発癌抑制効果の比較では、エンテカビルとラミブジンの間に有意差なしとする後ろ向きコホート研究<sup>21~23)</sup>があり、今回の検索範囲では1篇のRCTにおいて、エンテカビルとその他の核酸アナログ製剤（アデフォビル、ラミブジン、エムトリシタビン）を比較し発癌リスクに有意差は認めなかったと報告された<sup>24)</sup>。しかし、この報告はcross overや核酸アナログ製剤2剤併用も含んでいることに注意が必要である。エンテカビルとテノホビルの比較では、メタアナリシス1篇<sup>25)</sup>および4篇の後ろ向きコホート研究<sup>26~29)</sup>でテノホビル群がエンテカビル群と比較して発癌率が低率であったと報告された一方で、5篇の後ろ向きコホート研究<sup>30~34)</sup>ではテノホビル群とエンテカビル群の発癌率は同等であった。

核酸アナログ製剤投与は上記の通り発癌予防に有効であるが、投与例においても少なからず肝発癌がみられ、肝細胞癌サーベイランスは核酸アナログ製剤投与例においても重要である。核酸アナログ製剤投与患者における発癌リスクとしてHBs抗原陰性化<sup>35,36)</sup>、アドヒアランスが良好であること<sup>37)</sup>が発癌低リスクとなる要因として報告されている。

### ■ 解説

インターフェロンについては4つのメタアナリシスが報告されており、インター

フェロン群が核酸アナログ製剤群と比較して発癌率が有意に低下するとするマッチング研究が抽出されたものの<sup>38)</sup>、普遍的な発癌抑制効果は認められていないため推奨には含めなかった。Miyake らは、B型慢性肝炎におけるインターフェロンは発癌抑制効果を認める（リスク差：-5.0%，95%CI：-9.4～-0.5%，p=0.028）がインターフェロンによる治療効果は人種やHBe 抗原の状態により異なり、特にアジア人のHBe 抗原陽性B型慢性肝炎で発癌抑制効果が高いことを報告した<sup>39)</sup>。Sung ら（リスク比：0.66，95%CI：0.48～0.89）<sup>1)</sup>、Yang ら（リスク比：0.59，95%CI：0.43～0.81）<sup>40)</sup>のメタアナリシスにおいてもインターフェロンは有意に発癌を抑制することが報告されている。今回の検索範囲ではペゲインターフェロンとエンテカビルの発癌抑制効果に有意差はなかったとする前向きコホート研究<sup>41)</sup>、インターフェロンがエンテカビルと比較して有意に発癌を抑制したという後ろ向きコホート研究<sup>42)</sup>が報告された。インターフェロンについては、肝硬変例は対象とならない点、発癌抑制効果のエビデンスがいまだ十分とはいえない点に留意する必要がある。

B型慢性肝炎の抗ウイルス療法は第4版から引き続き核酸アナログ製剤投与による発癌抑制のエビデンスが積み重ねられており、長期投与例のアドヒアランスやHBs 抗原レスポンス別の発癌リスクなどエビデンスが蓄積しつつある。

### 投票結果

●推奨文「HBV-DNA 陽性 B型慢性肝炎・肝硬変の肝発癌予防に核酸アナログ製剤を推奨する」について委員による投票の結果、強い推奨となった。

行うことを行なうことを強く推奨する	行うことを行なうことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する
91.3% (21名)	8.7% (2名)	0% (0名)	0% (0名)

投票総数：23名

### 参考文献

- 1) Sung JJ, Tsui KK, Wong VW, Li KC, Chan HL. Meta-analysis: Treatment of hepatitis B infection reduces risk of hepatocellular carcinoma. Aliment Pharmacol Ther 2008; 28: 1067-77. PMID: 18657133
- 2) Eun JR, Lee HJ, Kim TN, Lee KS. Risk assessment for the development of hepatocellular carcinoma: according to on-treatment viral response during long-term lamivudine therapy in hepatitis B virus-related liver disease. J Hepatol 2010; 53: 118-25. PMID: 20471129
- 3) Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Seko Y, Kawamura Y, Sezak H, et al. Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. Hepatology 2013; 58: 98-107. PMID: 23213040
- 4) Kumada T, Toyoda H, Tada T, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, et al. Effect of nucleos(t)-ide analogue therapy on hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis B patients: a propensity score analysis. J Hepatol 2013; 58: 427-33. PMID: 23123221
- 5) Wong GLH, Chan HLY, Mak CWH, Lee SKY, Ip ZMY, Lam ATH, et al. Entecavir treatment reduces hepatic events and deaths in chronic hepatitis B patients with liver cirrhosis. Hepatology 2013; 58: 1537-47. PMID: 23389810
- 6) Coffin CS, Rezaeeaval M, Pang JX, Alcantara L, Klein P, Burak KW, et al. The incidence of

- hepatocellular carcinoma is reduced in patients with chronic hepatitis B on long-term nucleos(t)ide analogue therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 1262-9. PMID: 25312649
- 7) Gordon SC, Lamerato LE, Rupp LB, Li J, Holmberg SD, Moorman AC, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B virus infection and development of hepatocellular carcinoma in a US population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 885-93. PMID: 24107395
  - 8) Chen YC, Peng CY, Jeng WJ, Chien RN, Liaw YF. Clinical outcomes after interruption of entecavir therapy in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with compensated cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 1182-91. PMID: 26381928
  - 9) Kim WR, Loomba R, Berg T, Schall REA, Yee LJ, Dinh PV, et al. Impact of long-term tenofovir disoproxil fumarate on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. *Cancer* 2015; 121: 3631-8. PMID: 26177866
  - 10) Wang JP, Kao FY, Wu CY, Hung YP, ChaoY, Chou YJ, et al. Nucleos(t)ide analogues associated with a reduced risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis B patients: a population-based cohort study. *Cancer* 2015; 121: 1446-55. PMID: 25537961
  - 11) Su TH, Hu TH, Chen CY, Huang YH, Chuang WL, Lin CC, et al. Four-year entecavir therapy reduces hepatocellular carcinoma, cirrhotic events and mortality in chronic hepatitis B patients. *Liver Int* 2016; 36: 1755-64. PMID: 27634134
  - 12) Nguyen MH, Yang HI, Le A, Henry L, Nguyen N, Lee MH, et al. Reduced incidence of hepatocellular carcinoma in cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis B treated with tenofovir-a propensity score-matched study. *J Infect Dis* 2019; 219: 10-8. PMID: 29982737
  - 13) Liu K, Choi J, Le A, Yip TCF, Wong VWS, Chan SL, et al. Tenofovir disoproxil fumarate reduces hepatocellular carcinoma, decompensation and death in chronic hepatitis B patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 50: 1037-48. PMID: 31524304
  - 14) Yokosuka O, Takaguchi K, Fujioka S, Shindo M, Chayama K, Kobashi H, et al. Long-term use of entecavir in nucleoside-naive Japanese patients with chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 2010; 52: 791-9. PMID: 20409606
  - 15) Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 1521-31. PMID: 15470215
  - 16) Chang Y, Choe WH, Sinn DH, Lee JH, Ahn SH, Lee H, et al. Nucleos(t)ide analogue treatment for patients with hepatitis B virus (HBV) e antigen-positive chronic HBV genotype C infection: a nationwide, multicenter, retrospective study. *J Infect Dis* 2017; 216: 1407-14. PMID: 29029102
  - 17) Kim GA, Lim YS, Han S, Choi J, Shim JH, Kim KM, et al. High risk of hepatocellular carcinoma and death in patients with immune-tolerant-phase chronic hepatitis B. *Gut* 2018; 67: 945-52. PMID: 29055908
  - 18) Lee HW, Kim SU, Park JY, Baatarkhuu O, Kim DY, Ahn SH, et al. Prognosis of untreated minimally active chronic hepatitis B patients in comparison with virological responders by antivirals. *Clin Transl Gastroenterol* 2019; 10: e00036. PMID: 31107725
  - 19) Kim HS, Baatarkhuu O, Lee HW, Park YJ, Kim DY, Ahn SH, et al. Fibrosis-matched outcomes between chronic hepatitis B patients with drug-induced virological response and inactive carriers. *Liver Int* 2019; 39: 81-9. PMID: 30280461
  - 20) Cho YY, Lee JH, Chang Y, Nam JY, Cho H, Lee DH, et al. Comparison of overall survival between antiviral-induced viral suppression and inactive phase chronic hepatitis B patients. *J Viral Hepat* 2018; 25: 1161-71. PMID: 29741286
  - 21) Lim YS, Han S, Heo NY, Shim JH, Lee HC, Suh DJ. Mortality, liver transplantation, and hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis B treated with entecavir vs lamivudine. *Gastroenterology* 2014; 147: 152-61. PMID: 24583062
  - 22) Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Touloumi G, Nikolopoulou G, Raptopoulou-Gigi M, Gogos C, et al. Hepatocellular carcinoma risk in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with or without cirrhosis treated with entecavir: HepNet. Greece cohort. *J Viral Hepat* 2015; 22: 120-7. PMID: 25040685

- 23) Kim HS, Kim BK, Kim SU, Park JY, Kim DY, Song KJ, et al. Association between level of fibrosis, rather than antiviral regimen, and outcomes of patients with chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 1647–56.e6. PMID: 27305847
- 24) Hou JL, Zhao W, Lee C, Hann HW, Peng CY, Tanwandee T, et al. Outcomes of long-term treatment of chronic HBV infection with entecavir or other agents from a randomized trial in 24 countries. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 457–67. e21. PMID: 31306800
- 25) Zhang Z, Zhou Y, Yang J, Hu K, Huang Y. The effectiveness of TDF versus ETV on incidence of HCC in CHB patients: a meta analysis. *BMC Cancer* 2019; 19: 511. PMID: 31142283
- 26) Zhang P, Liu Q, Yuan M, Wang L. Tenofovir disoproxil fumarate reduce incidence of HCC development in CHB-patients with compensated cirrhosis. *Infect Agent Cancer* 2018; 13: 30. PMID: 30181772
- 27) Choi J, Kim HJ, Lee J, Cho S, Ko MJ, Lim YS. Risk of hepatocellular carcinoma in patients treated with entecavir vs tenofovir for chronic hepatitis B: a Korean nationwide cohort study. *JAMA Oncol* 2019; 5: 30–6. PMID: 30267080
- 28) Li M, Lv T, Wu S, Wei W, Wu X, Ou X, et al. Tenofovir versus entecavir in lowering the risk of hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis B: a critical systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int* 2020; 14: 105–14. PMID: 31898210
- 29) Yip TC, Wong VW, Chan HL, Tse YK, Lui GC, Wong GL. Tenofovir is associated with lower risk of hepatocellular carcinoma than entecavir in patients with chronic HBV infection in China. *Gastroenterology* 2020; 158: 215–25.e6. PMID: 31574268
- 30) Tsai MC, Chen CH, Hu TH, Lu SN, Lee CM, Wang JH, et al. Long-term outcomes of hepatitis B virus-related cirrhosis treated with nucleos(t)ide analogs. *J Formos Med Assoc* 2017; 116: 512–21. PMID: 27720344
- 31) Kim BG, Park NH, Lee SB, Lee H, Lee BU, Park JH, et al. Mortality, liver transplantation and hepatic complications in patients with treatment-naïve chronic hepatitis B treated with entecavir vs tenofovir. *J Viral Hepat* 2018; 25: 1565–75. PMID: 29998592
- 32) Kim SU, Seo YS, Lee HA, Kim MN, Lee YR, Lee HW, et al. A multicenter study of entecavir vs. tenofovir on prognosis of treatment-naïve chronic hepatitis B in South Korea. *J Hepatol* 2019; 71: 456–64. PMID: 30959156
- 33) Lee SW, Kwon JH, Lee HL, Yoo SH, Nam HC, Sung PS, et al. Comparison of tenofovir and entecavir on the risk of hepatocellular carcinoma and mortality in treatment-naïve patients with chronic hepatitis B in Korea: a large-scale, propensity score analysis. *Gut* 2020; 69: 1301–8. PMID: 31672838
- 34) Wu IT, Hu TH, Hung CH, Lu SN, Wang JH, Lee CM, et al. Comparison of the efficacy and safety of entecavir and tenofovir in nucleos(t)ide analogue-naïve chronic hepatitis B patients with high viraemia: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2017; 23: 464–9. PMID: 28189857
- 35) Kuang XJ, Jia RR, Huo RR, Yu JJ, Wang JJ, Xiang BD, et al. Systematic review of risk factors of hepatocellular carcinoma after hepatitis B surface antigen seroclearance. *J Viral Hepat* 2018; 25: 1026–37. PMID: 29624821
- 36) Yip TC, Wong GL, Chan HL, Tse YK, Lam KLY, Lui GCY, et al. HBsAg seroclearance further reduces hepatocellular carcinoma risk after complete viral suppression with nucleos(t)ide analogues. *J Hepatol* 2019; 70: 361–70. PMID: 30367899
- 37) Shin JW, Jung SW, Lee SB, Lee BU, Park BR, Park EJ, et al. Medication nonadherence increases hepatocellular carcinoma, cirrhotic complications, and mortality in chronic hepatitis B patients treated with entecavir. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 998–1008. PMID: 29880971
- 38) Liang KH, Hsu CW, Chang ML, Chen YC, Lai MW, Yeh CT. Peginterferon is superior to nucleos(t)ide analogues for prevention of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *J Infect Dis* 2016; 213: 966–74. PMID: 26582959
- 39) Miyake Y, Kobashi H, Yamamoto K. Meta-analysis: the effect of interferon on development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol*

- 2009; 44: 470–5. PMID: 19308310
- 40) Yang YF, Zhao W, Zhong YD, Xia HM, Shen L, Zhang N. Interferon therapy in chronic hepatitis B reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Viral Hepat* 2009; 16: 265–71. PMID: 19220736
  - 41) Li SY, Li H, Xiong YL, Liu F, Peng ML, Zhang DZ, et al. Peginterferon is preferable to entecavir for prevention of unfavourable events in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: A five-year observational cohort study. *J Viral Hepat* 2017; 24 (Suppl 1): 12–20. PMID: 29082649
  - 42) Ren P, Cao Z, Mo R, Liu Y, Chen L, Li Z, et al. Interferon-based treatment is superior to nucleos(t)ide analog in reducing HBV-related hepatocellular carcinoma for chronic hepatitis B patients at high risk. *Expert Opin Biol Ther* 2018; 18: 1085–94. PMID: 30182763

## CQ

17

C型慢性肝疾患からの肝発癌予防として推奨できる治療法は何か？

## 推奨

C型慢性肝炎・代償性C型肝硬変患者の肝発癌予防にHCV排除を目的とした抗ウイルス療法を推奨する。

(強い推奨、エビデンスの強さB)

## ■背景

C型慢性肝炎・肝硬変は、本邦における肝細胞癌の最大の高危険群である。抗ウイルス療法によるHCV排除がC型慢性肝疾患からの肝発癌を減少させるかを検討した。

## ■サイエンティフィックステートメント

本CQは第4版のCQ18を基に作成された。2016年7月1日から2020年1月31日に発表された論文について検索し、462篇が抽出された。「発癌または生存をエンドポイントとした検討を採用する」という方針の下に、一次選択で26篇、二次選択で15篇が採用された。現在、C型肝疾患に対する治療は、インターフェロン(IFN)フリーのDAAが日本および海外のガイドラインにおいて推奨されている。二次選択で採用された論文のうちIFN-based治療は4篇、IFN-basedまたはDAA治療が5篇、DAA治療は6篇であった。第4版にて採用された14篇と合わせ、計29篇を採用した。

インターフェロン療法は、C型慢性肝炎・代償性C型肝硬変からの発癌リスクを減少させる。3つのメタアナリシスにおいてC型慢性肝炎・代償性C型肝硬変に対するインターフェロン療法は、有意に発癌リスクを減少させた<sup>1-3)</sup>。抗ウイルス療法後にウイルス陰性化が得られたSVR例と非SVR例を比較した報告では、いずれもSVR例において有意に発癌率が低下することが報告されている<sup>4-18)</sup>。Darvishianら<sup>18)</sup>は46,666例を対象としたコホート研究において、肝発癌のリスクはウイルス自然消失群(spontaneously cleared HCV)と比べ、IFN治療不成功群ではハザード比14.52(95%CI: 9.83~21.47)、非治療群ではハザード比5.85(95%CI: 4.07~8.41)、IFN治療後ウイルス陰性持続群(SVR)ではハザード比2.49(95%CI: 1.52~4.06)であると報告した。

DAA治療は、C型慢性肝炎・代償性C型肝硬変からの発癌リスクを減少させる。Carratら<sup>19)</sup>は9,895例(DAA治療7,344例・非治療2,551例)を対象とした多施設共同前向き研究で年齢・性別・肝線維化進展などを調整した最終結果としてDAA治療は発癌(ハザード比: 0.66, 95%CI: 0.46~0.93)およびすべての原因による死亡(ハザード比: 0.48, 95%CI: 0.33~0.70)のリスクを有意に低下させたと報告した。Singerら<sup>20)</sup>はDAA治療を施行した30,183例をIFN治療12,948例および非治療137,502例と比較し、年齢・性別・肝線維化進展などの因子を調整するとDAA治療群は非治療群

およびIFN治療群に比して有意に発癌リスクが低下したことを示した（調整ハザード比：0.84, 95%CI：0.73～0.96 および調整ハザード比：0.69, 95%CI：0.59～0.81）。その他3篇<sup>21-23)</sup>でもDAA治療でSVRが得られた症例での発癌率低下が示された。Cheungら<sup>24)</sup>はDAA治療が施行された非代償性C型肝硬変406例を非治療261例と前向きに比較し、6ヵ月後の発癌率はDAA治療群・非治療群とともに4.2%であり差は認められなかったことを報告した。

IFN-basedまたはDAA治療を施行した症例を検討した5篇において、Liら<sup>25)</sup>はIFN治療3,534例・DAA治療5,834例を非治療8,468例と比較し、治療群においてDAA治療はIFN治療と比較し発癌率は同等であり（ハザード比：1.07, 95%CI：0.55～2.08）、また治療群（DAAおよびIFN）は非治療群と比較して有意に肝発癌率が低値であったことを報告した。国内の研究ではNagataら<sup>26)</sup>がIFN-based治療1,145例・DAA治療752例について発癌率はDAA治療とIFN-based治療で有意差を認めないことを示した。Toyodaら<sup>27)</sup>はSVRを達成したDAA治療1,086例とIFN治療1,533例を比較し、発癌率はDAA-SVR群で6.23%, IFN-SVR群で3.01%であり、抗ウイルス療法前の年齢・血小板数・AFP・肝線維化進展（F3-4）から算出される肝癌リスクスコアの低値例は有意にIFN-SVR群に多いことを報告した（84.1% vs. 55.6% p<0.0001）。その他2篇<sup>28,29)</sup>でも抗ウイルス療法（DAAおよびIFN）を施行しSVRを得ることにより発癌率が低下すること、SVRとは独立して肝線維化進展・年齢・アルブミン値・血小板数などが発癌と関連することが示された。

### ■ 解説

第4版と同様に「HCV排除を目的とした抗ウイルス療法」について強い推奨とした。第4版ではDAA治療の肝発癌抑制効果について、十分なエビデンスはない記載されているが、その後の大規模なコホート研究でDAA治療によるHCV排除がC型慢性肝炎・代償性C型肝硬変患者の肝発癌を予防することが示された。一方DAA治療では90%以上の症例でSVRが得られるものの、DAA治療例はIFN-based治療と比べ高齢・肝線維化進展例が多く、SVR後の発癌について十分に注意することが必要である。今回採用された論文の多くで抗ウイルス療法開始時に高齢・男性・肝線維化進展あり（F3およびF4）・血小板低下・アルブミン低下などの因子がある場合はSVRが得られた後も定期的に肝癌スクリーニング検査を継続することが推奨されている。またDAA治療ではSVRを得ることが重要であり、DAA治療不成功例ではより慎重な肝癌スクリーニングおよびSVRを目指した再治療の検討が必要である。なお非代償性C型肝硬変患者についてはDAA治療が発癌を抑制するというエビデンスは現時点ではない。

### 投票結果

●推奨文「C型慢性肝炎・代償性C型肝硬変患者の肝発癌予防にHCV排除を目的とした抗ウイルス療法を推奨する」について委員による投票の結果、強い推奨となった。

行うことを 強く推奨する	行うことを 弱く推奨する	行わないことを 弱く推奨する	行わないことを 強く推奨する
100% (23名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

投票総数：23名

## ■ 参考文献

- 1) Miyake Y, Iwasaki Y, Yamamoto K. Meta-analysis: reduced incidence of hepatocellular carcinoma in patients not responding to interferon therapy of chronic hepatitis C. *Int J Cancer* 2010; 127: 989–96. PMID: 19957327
- 2) Zhang CH, Xu GL, Jia WD, Li JS, Ma JL, Ge YS. Effects of interferon treatment on development and progression of hepatocellular carcinoma in patients with chronic virus infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cancer* 2011; 129: 1254–64. PMID: 21710498
- 3) Messori A, Badiani B, Trippoli S. Achieving sustained virological response in hepatitis C reduces the long-term risk of hepatocellular carcinoma: an updated meta-analysis employing relative and absolute outcome measures. *Clin Drug Investig* 2015; 35: 843–50. PMID: 26446006
- 4) Maruoka D, Imazeki F, Arai M, Kanda T, Fujiwara K, Yokosuka O. Long-term cohort study of chronic hepatitis C according to interferon efficacy. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 291–9. PMID: 21793911
- 5) Kurosaki M, Hiramatsu N, Sakamoto M, Suzuki Y, Iwasaki M, Tamori A, et al. Data mining model using simple and readily available factors could identify patients at high risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *C. J Hepatol* 2012; 56: 602–8. PMID: 22027574
- 6) Asahina Y, Tsuchiya K, Nishimura T, Muraoka M, Suzuki Y, Tamaki N, et al.  $\alpha$ -fetoprotein levels after interferon therapy and risk of hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2013; 58: 1253–62. PMID: 23564522
- 7) Dohmen K, Kawano A, Takahashi K, Shigematsu H, Tanaka H, Haruno M, et al. The incidence and risk factors for the development of hepatocellular carcinoma after peginterferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Hepatogastroenterology* 2013; 60: 2034–8. PMID: 24719946
- 8) Harada N, Hiramatsu N, Oze T, Yamada R, Kurokawa M, Miyazaki M, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma in HCV-infected patients with normal alanine aminotransferase levels categorized by Japanese treatment guidelines. *J Gastroenterol* 2013; 48: 535–43. PMID: 22976932
- 9) Hsu CS, Huang CJ, Kao JH, Lin HH, Chao YC, Fan YC, et al. Interferon-based therapy decreases risks of hepatocellular carcinoma and complications of cirrhosis in chronic hepatitis C patients. *PLoS One* 2013; 8: e70458. PMID: 23894660
- 10) Ogawa E, Furusyo N, Kajiwara E, Takahashi K, Nomura H, Maruyama T, et al. Efficacy of pegylated interferon alpha-2b and ribavirin treatment on the risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C: a prospective, multicenter study. *J Hepatol* 2013; 58: 495–501. PMID: 23099187
- 11) Harada N, Hiramatsu N, Oze T, Morishita N, Yamada R, Hikita H, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in hepatitis C patients with normal alanine aminotransferase treated with pegylated interferon and ribavirin. *J Viral Hepat* 2014; 21: 357–65. PMID: 24716638
- 12) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Miyazaki M, Yamada A, Oshita M, et al. Post-treatment levels of  $\alpha$ -fetoprotein predict incidence of hepatocellular carcinoma after interferon therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1186–95. PMID: 24321207
- 13) Moon JC, Kim SH, Kim IH, Lee CH, Kim SW, Lee SO, et al. Disease progression in chronic hepatitis B patients under long-term antiviral therapy. *Gut Liver* 2015; 9: 395–404. PMID: 25473072
- 14) Rutter K, Stättermayer AF, Beinhardt S, Scherzer TM, Steindl-Munda P, Trauner M, et al. Successful anti-viral treatment improves survival of patients with advanced liver disease due to

- chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 521–31. PMID: 25616017
- 15) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, et al. Viral eradication reduces all-cause mortality, including non-liver-related disease, in patients with progressive hepatitis C virus-related fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32: 687–94. PMID: 27577675
  - 16) Lee SH, Jin YJ, Shin JY, Lee JW. Assessment of hepatocellular carcinoma risk based on peg-interferon plus ribavirin treatment experience in this new era of highly effective oral antiviral drugs. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e5321. PMID: 28072684
  - 17) Janjua NZ, Chong M, Kuo M, Woods R, Wong J, Yoshida EM, et al. Long-term effect of sustained virological response on hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C in Canada. *J Hepatol* 2017; 66: 504–13. PMID: 27818234
  - 18) Darvishian M, Janjua NZ, Chong M, Cook D, Samji H, Butt ZA, et al. Estimating the impact of early hepatitis C virus clearance on hepatocellular carcinoma risk. *J Viral Hepat* 2018; 25: 1481–92. PMID: 30047609
  - 19) Carrat F, Fontaine H, Dorival C, Simony M, Diallo A, Hezode C, et al. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. *Lancet* 2019; 393: 1453–64. PMID: 30765123
  - 20) Singer AW, Reddy KR, Telep LE, Osinusi AO, Brainard DM, Buti M, et al. Direct-acting antiviral treatment for hepatitis C virus infection and risk of incident liver cancer: a retrospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47: 1278–87. PMID: 29516535
  - 21) Romano A, Angeli P, Piovesan S, Noventa F, Anastassopoulos G, Chemello L, et al. Newly diagnosed hepatocellular carcinoma in patients with advanced hepatitis C treated with DAAs: A prospective population study. *J Hepatol* 2018; 69: 345–52. PMID: 29551707
  - 22) Calvaruso V, Cabibbo G, Cacciola I, Petta S, Madonia S, Bellia A, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma in patients with HCV-associated cirrhosis treated with direct-acting antiviral agents. *Gastroenterology* 2018; 155: 411–21.e4. PMID: 29655836
  - 23) Lusivika-Nzinga C, Fontaine H, Dorival C, Simony M, Pol S, Carrat F. The dynamic effect of direct-acting antiviral treatments on the risk of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis and chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2019; 26: 1489–92. PMID: 31386252
  - 24) Cheung MCM, Walker AJ, Hudson BE, Verma S, McLauchlan J, Mutimer DJ, et al. Outcomes after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2016; 65: 741–7. PMID: 27388925
  - 25) Li DK, Ren Y, Fierer DS, Rutledge S, Shaikh OS, Re VL3rd, et al. The short-term incidence of hepatocellular carcinoma is not increased after hepatitis C treatment with direct-acting antivirals: An ERCHIVES study. *Hepatology* 2018; 67: 2244–53. PMID: 29205416
  - 26) Nagata H, Nakagawa M, Asahina Y, Sato A, Asano Y, Tsunoda T, et al. Effect of interferon-based and-free therapy on early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2017; 67: 933–9. PMID: 28627363
  - 27) Toyoda H, Tada T, Takaguchi K, Senoh T, Shimada N, Hiraoka A, et al. Differences in background characteristics of patients with chronic hepatitis C who achieved sustained virologic response with interferon-free versus interferon-based therapy and the risk of developing hepatocellular carcinoma after eradication of hepatitis C virus in Japan. *J Viral Hepat* 2017; 24: 472–6. PMID: 27983762
  - 28) Ioannou GN, Green PK, Beste LA, Mun EJ, Kerr KF, Berry K. Development of models estimating the risk of hepatocellular carcinoma after antiviral treatment for hepatitis C. *J Hepatol* 2018; 69: 1088–98. PMID: 30138686
  - 29) Lee YB, Nam JY, Lee JH, Chang Y, Cho H, Cho YY, et al. Differential effect of HCV eradication and fibrosis grade on hepatocellular carcinoma and all-cause mortality. *Sci Rep* 2018; 8: 13651. PMID: 30209336

## CQ

## 18

ウィルス性・非ウィルス性を問わず慢性肝疾患からの肝発癌  
予防法として推奨できるのは何か？

## 推奨

コーヒー摂取は、肝発癌リスクを減少させる可能性がある。

(弱い推奨、エビデンスの強さ C)

## ■ 背景

本CQは第4版のCQ19を基に作成された。近年、非B非C型肝疾患からの発癌が増加しており、これら非ウィルス肝炎に対する肝発癌予防法にも注目が集まっている。しかし実際の検討では、ウィルス性肝疾患も含めた検討も多く、本CQでは「ウィルス性・非ウィルス性」を問わない肝発癌予防として有効な方法を検討した。

## ■ サイエンティフィックステートメント

「肝発癌予防」をキーワードに2016年7月1日から2020年1月31日までの間に報告された文献を検索し、246篇が抽出された。一次選択で18篇を選択し、二次選択にて13篇を採用した。第4版で採用された10篇と合わせて、計23篇を採用した。

コーヒー摂取に関する横断研究では、1日あたり600mL以上のコーヒー摂取例において肝発癌リスクが低下している（リスク比：0.25、95%CI：0.011～0.62）ことが報告されている<sup>1)</sup>。さらに今回採用した2篇のメタアナリシスにおいてもコーヒー摂取による肝発癌リスク低下が示唆されている<sup>2,3)</sup>。これらのメタアナリシスにおいて肝発癌リスク比は、Braviらの報告でコーヒー1日1杯0.85（95%CI：0.81～0.90）、Kennedyらの報告で1日2杯0.65（95%CI：0.59～0.72）とされている。

大規模疫学調査研究において、多価不飽和脂肪酸の摂取は用量依存的に肝発癌リスクを低減することが報告された<sup>4)</sup>。この報告では、高用量摂取群から低用量摂取群まで5群に分けた比較を行い、最低用量9.6g/日に比較して最高用量70.6g/日であり、多価不飽和脂肪酸は用量依存性に肝発癌リスクと関連した〔最も高用量群のハザード比：0.64（95%CI：0.42～0.96）、最も低用量群を1、p=0.03〕。なお、この報告ではエイコサペンタエン酸（EPA）摂取量で5群に分けても同様〔最も高用量群のハザード比：0.56（95%CI：0.36～0.85）〕であると報告しており、多価不飽和脂肪酸のうちEPAの優位性を示している。しかし、HBV・HCV感染で調整を行った後は同様の傾向は得られたものの有意差はなかった。類似の食習慣に関する報告として、欧州から地中海食と肝発癌の関連が報告されており、地中海食のスコアが高いほど発癌リスクが低下することが示された<sup>5)</sup>。

## ■ 解説

コーヒー摂取については肝細胞癌に限定しない発癌率の減少を論じた疫学研究が複

数報告されており、コーヒー摂取に関する肝発癌リスクについての横断研究とメタアナリシスを採用した。

その他の肝発癌予防法として、糖尿病例に対するメトホルミン<sup>6-10)</sup>・脂質異常症に対するスタチン<sup>11-14)</sup>の有用性が報告されている。このうち5篇は台湾のナショナルデータベースを用いた疫学研究であった。メトホルミン・スタチンいずれの報告も、肝発癌リスクを低減するとの結果であり、メタアナリシスにおいても同様の結果が報告されている<sup>15,16)</sup>。糖尿病症例や脂質異常症を有する症例に限定されるが、これらの投薬治療が肝発癌リスクを低下させる可能性がある。また、Kawaguchiらは分岐鎖アミノ酸製剤(BCAA)内服群と非内服群の前向き比較試験を行った<sup>17)</sup>。BCAA内服群と非内服群にはアルブミン・アンモニア・総分岐鎖アミノ酸/チロシンモル比(BTR)・Child-Pughスコア・フェリチンに有意差があったものの、共変量による調整後の多変量解析で、BCAA内服は肝発癌(リスク比:0.45, 95%CI:0.24~0.88, p=0.019)、全死亡(リスク比:0.009, 95%CI:0.0002~0.365, p=0.015)に有意に関与していた(Fine and Gray analysis)と結論づけている。今回、運動についてのコホート研究を1篇採用した。これによると、10歳代から中等度以上の運動を継続すると肝発癌リスクが低下することが示唆されているが、運動を行う年代によっては効果がみられず、今のところその効果は限定的と考えられる<sup>18)</sup>。アスピリンに関しては複数の報告があり、肝発癌リスクの低下が示唆されている<sup>19-21)</sup>。また、三環系抗うつ薬<sup>22)</sup>、アンギオテンシン変換酵素阻害薬・受容体拮抗薬<sup>23)</sup>についても報告があるが、肝発癌リスクの低下効果は示されていない。

非ウイルス性肝癌はウイルス性肝癌と異なり、背景肝疾患に対する介入方法が明確ではない。今後は非ウイルス性肝癌の中心を占める非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)に対する治療で、発癌予防効果が得られるかどうかという点についての前向き検証が期待される。

本CQは対象を限定しない肝発癌予防法に関するCQであり、改訂委員会での討議の結果、コーヒー摂取を推奨の対象とした。比較対照試験ではなく疫学研究が根拠となっていることからエビデンスの強さは、C(弱)と判断した。コーヒー摂取については今回新たに2つのメタアナリシスのエビデンスが加わったのに対し、第4版では推奨の対象としていた多価不飽和脂肪酸については新たなエビデンスの追加はなく1篇の疫学研究のみのままであったため、今回は推奨の対象としなかった。メトホルミン、スタチン、BCAA、アスピリンについては対象を限定した検討であったため、前回同様、推奨には含めなかった。運動についても、前述の通り効果は限定的と考えられたため推奨には含めなかった。

### 投票結果

●推奨文「コーヒー摂取は、肝発癌リスクを減少させる可能性がある」について委員による投票の結果、弱い推奨となった。

行うことを 強く推奨する	行うことを 弱く推奨する	行わないことを 弱く推奨する	行わないことを 強く推奨する
0% (0名)	100% (23名)	0% (0名)	0% (0名)

投票総数：23名

## ■ 参考文献

- 1) Aleksandrova K, Bamia C, Drogan D, Lagiou P, Trichopoulou A, Jenab M, et al. The association of coffee intake with liver cancer risk is mediated by biomarkers of inflammation and hepatocellular injury: data from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr* 2015; 102: 1498–508. PMID: 26561631
- 2) Bravi F, Tavani A, Bosetti C, Boffetta P, La Vecchia C. Coffee and the risk of hepatocellular carcinoma and chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer Prev* 2017; 26: 368–77. PMID: 27111112
- 3) Kennedy OJ, Roderick P, Buchanan R, Fallowfield JA, Hayes PC, Parkes J. Coffee, including caffeinated and decaffeinated coffee, and the risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and dose-response meta-analysis. *BMJ Open* 2017; 7: e013739. PMID: 28490552
- 4) Sawada N, Inoue M, Iwasaki M, Sasazuki S, Shimazu T, Yamaji T, et al. Consumption of n-3 fatty acids and fish reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2012; 142: 1468–75. PMID: 22342990
- 5) Turati F, Trichopoulos D, Polesel J, Bravi F, Rossi M, Talamini R, et al. Mediterranean diet and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2014; 60: 606–11. PMID: 24240052
- 6) Lai SW, Chen PC, Liao KF, Muo CH, Lin CC, Sung FC. Risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients and risk reduction associated with anti-diabetic therapy: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 46–52. PMID: 22085817
- 7) Chen HP, Shieh JJ, Chang CC, Chen TT, Lin JT, Wu MS, et al. Metformin decreases hepatocellular carcinoma risk in a dose-dependent manner: population-based and in vitro studies. *Gut* 2013; 62: 606–15. PMID: 22773548
- 8) Chen HH, Lin MC, Muo CH, Yeh SY, Sung FC, Kao CH. Combination therapy of metformin and statin may decrease hepatocellular carcinoma among diabetic patients in Asia. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1013. PMID: 26091447
- 9) Tseng CH. Metformin and risk of hepatocellular carcinoma in patients with type 2 diabetes. *Liver Int* 2018; 38: 2018–27. PMID: 29956875
- 10) Murff HJ, Roumie CL, Greevy RA, Hackstadt AJ, McGowan LED, Hung AM, et al. Metformin use and incidence cancer risk: evidence for a selective protective effect against liver cancer. *Cancer Causes Control* 2018; 29: 823–32. PMID: 30022336
- 11) Lai SW, Liao KF, Lai HC, Muo CH, Sung FC, Chen PC. Statin use and risk of hepatocellular carcinoma. *Eur J Epidemiol* 2013; 28: 485–92. PMID: 23681775
- 12) Björkhem-Bergman L, Backheden M, Söderberg Löfdal K. Statin treatment reduces the risk of hepatocellular carcinoma but not colon cancer—results from a nationwide case-control study in Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014; 23: 1101–6. PMID: 25074765
- 13) McGlynn KA, Divine GW, Sahasrabuddhe VV, Engel LS, VanSlooten A, Wells K, et al. Statin use and risk of hepatocellular carcinoma in a U.S. population. *Cancer Epidemiol* 2014; 38: 523–7. PMID: 25113938
- 14) Simon TG, Bonilla H, Yan P, Chung RT, Butt AA. Atorvastatin and fluvastatin are associated with dose-dependent reductions in cirrhosis and hepatocellular carcinoma, among patients with hepatitis C virus: Results from ERCHIVES. *Hepatology* 2016; 64: 47–57. PMID: 26891205
- 15) Zhou YY, Zhu GQ, Liu T, Zheng JN, Cheng Z, Zou TT, et al. Systematic review with network meta-analysis: antidiabetic medication and risk of hepatocellular carcinoma. *Sci Rep* 2016; 6: 33743. PMID: 27642100

- 16) Zheng YX, Zhou PC, Zhou RR, Fan XG. The benefit of statins in chronic hepatitis C patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; 29: 759–66. PMID: 28240613
- 17) Kawaguchi T, Shiraishi K, Ito T, Suzuki K, Koreeda C, Ohtake T, et al. Branched-chain amino acids prevent hepatocarcinogenesis and prolong survival of patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1012–8.e1. PMID: 24036055
- 18) Arem H, Loftfield E, Saint-Maurice PF, Freedman ND, Matthews CE. Physical activity across the lifespan and liver cancer incidence in the NIH-AARP Diet and Health Study cohort. *Cancer Med* 2018; 7: 1450–7. PMID: 29533015
- 19) Lee TY, Hsu YC, Tseng HC, Yu SH, Lin JT, Wu MS, et al. Association of daily aspirin therapy with risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. *JAMA Intern Med* 2019; 179: 633–40. PMID: 30882847
- 20) Hwang IC, Chang J, Kim K, Park SM. Aspirin use and risk of hepatocellular carcinoma in a national cohort study of Korean adults. *Sci Rep* 2018; 8: 4968. PMID: 29563592
- 21) Lee M, Chung GE, Lee JH, Oh S, Nam JY, Chang Y, et al. Antiplatelet therapy and the risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients on antiviral treatment. *Hepatology* 2017; 66: 1556–69. PMID: 28617992
- 22) Chen JY, Ren Y, Yan P, Belina ME, Chung RT, Butt AA. Tricyclic antidepressant use and the risk of fibrosis progression in hepatitis C-infected persons: Results from ERCHIVES. *J Viral Hepat* 2018; 25: 825–33. PMID: 29478294
- 23) Ho CM, Lee CH, Lee MC, Zhang JF, Wang JY, Hu RH, et al. Comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers in chemoprevention of hepatocellular carcinoma: a nationwide high-risk cohort study. *BMC Cancer* 2018; 18: 401. PMID: 29631561

## 第4章

# 手術

## ● はじめに

肝切除は肝癌に対して最も根治的な治療である。この領域でのトピックスは肝切除を受ける高齢肝癌患者の増加と、腹腔鏡下肝切除の安全性の向上と普及、および周術期管理法に関するエビデンスの増加である。

近年、高齢肝癌患者に対する肝切除の治療成績が多く発表され、肝切除の適応に関するCQに年齢の因子が加わった。さらに破裂肝癌の成績も蓄積されるようになったため、破裂肝癌に対する内容も加わった。

2016年から血行再建や胆道再建を伴わないすべての肝切除術式が腹腔鏡下肝切除の適応となった。しかし、手術難度が上昇すると、術後合併症や死亡率が上昇することや、高難度手術が行われている施設が限られている現状がある。これらを勘案し、今回の改訂では従来の推奨内容に加えて、高難度手術には慎重に取り組む重要性を強調する内容を加えた。

肝切除手技や周術期管理についてのエビデンスが増加したため、出血制御策や腹腔ドレーンの個々の項目に対するCQから、肝切除の手術手技と周術期管理のCQに変更した。その際、hanging maneuver、予防抗菌薬の内容が加わった。一方、予後予測因子自体は推奨する医療行為ではなく、CQとしてはなじまないことから、予後予測因子に関するCQは削除した。

本邦の肝細胞癌に対する肝移植の適応規準が、従来の非代償性肝硬変を伴うミラノ基準から、非代償性肝硬変を伴うミラノ基準内あるいはミラノ基準外でも腫瘍径5cm以内かつ腫瘍数5個以内かつアルファフェトプロテイン(AFP)500ng/mL(5-5-500基準)に拡大した。しかし、対象が限られている本邦では肝移植前の肝細胞癌に対する治療が予後を改善する十分なエビデンスはないのが現状である。

なお、今回の改訂では、前回の改訂からこれまでの、2016年7月1日から2020年1月31日までに発表された論文について検索し、新たなCQの内容については2020年1月31日までの論文について検索した。

## CQ

19

## 肝切除はどのような患者に行うのが適切か？

## 推奨

1. 肝切除が行われるべき患者は、肝臓に腫瘍が限局しており、腫瘍径にかかわらず個数が3個以下である場合が望ましい。一次分枝までの門脈侵襲例は手術適応としてよい。  
(強い推奨、エビデンスの強さ B)
2. 高齢は肝切除の制限因子とはならない。  
(強い推奨、エビデンスの強さ B)
3. 急性期を乗り越えた破裂肝細胞癌は肝切除の適応となりうる。  
(弱い推奨、エビデンスの強さ B)

## ■ 背景

2013年版（第3版）まではCQ「腫瘍条件からみた肝切除の適応は？」であったが、2017年版（第4版）からは高齢、肝機能やperformance statusなどの観点を取り入れるため、本CQ文に変更となった。

## ■ サイエンティフィックステートメント

前回の改訂よりこれまでの2016年7月1日から2020年1月31日に発表された論文について検索し、892篇が抽出され、これらより19篇が一次選択された。そのなかからエビデンスレベルの高い論文や重要論文計13篇を二次選択した。また、前回採用された15篇中、重要論文11篇を引用し、ハンドサーチで2篇追加した（計26篇）。

肝切除の適応のうち、肝細胞癌の進展度については日本肝癌研究会の提唱する原発性肝癌取扱い規約に記載されている腫瘍の大きさ、個数、脈管侵襲、およびその程度に従って記載する。

腫瘍径については10cm以上の腫瘍に対する肝切除後5年生存率は20～30%程度と報告されている。この成績を他の治療法（経動脈的治療や化学療法）や自然経過と比較した検討はないが、推定される自然経過よりも明らかに優れていることから、腫瘍の大きさに適応の制限はないと考えられる。しかし、肝切除術後早期に再発する症例も少なくない。Limら<sup>1)</sup>は、10cm以上の肝癌切除後の1年以内の再発危険因子として、術前総ビリルビン高値、血小板数低値と門脈腫瘍栓陽性を挙げており、慎重な症例選択も重要である。

腫瘍数については、単発症例が複数個症例よりも切除後成績は良好であるが、複数個でも多中心発生例<sup>2)</sup>、2個までで同じ区域に存在する症例<sup>3,4)</sup>、4個以上で門脈侵襲はない症例<sup>5,6)</sup>などでは切除後の治療成績が良好であったとの報告もある。しかし、腫瘍数の上限についてのエビデンスレベルの高い報告はない。現在、肝切除も局所治療と考えると、ラジオ波焼灼療法（RFA）などで受け入れられている3個までが良い適応と

なる。

門脈侵襲は肝細胞癌の最も強力な予後予測因子であることは多くの研究から明らかになっている。このなかで、腫瘍栓の門脈内の伸展に伴い予後は不良となるが、門脈一次分枝までにとどまる場合（Vp<sub>3</sub>まで）の術後5年生存率は10～40%と報告されている。日本肝癌研究会による全国原発性肝癌追跡調査報告の検討でも、Vp<sub>3</sub>までは肝切除の治療成績は非手術例のそれよりも良好であった<sup>7)</sup>。門脈腫瘍栓を伴う肝細胞癌には薬物療法が選択肢の一つとなるが、Vp<sub>3</sub>症例に対する薬物療法の長期予後が明らかでない現在、手術適応となると考えられる。門脈本幹まで腫瘍栓が伸展している場合（Vp<sub>4</sub>）は、予後不良で一般的には手術適応外とされるが、その程度が軽度である場合には切除成績がVp<sub>3</sub>症例と同等であり、手術適応であるとする報告もある<sup>8)</sup>。また根治術後に肝動注化学療法を行うことで予後が延長したとの報告もある<sup>9)</sup>。

門脈侵襲の他にも肝細胞癌は肝静脈や胆管内に進展し、腫瘍栓を形成することがあり、一般に予後不良と報告されている。しかし、下大静脈腫瘍栓を有する症例においても安全に施行可能な症例が少なくなく、根治切除後の生存期間の中央値が18カ月との報告<sup>10,11)</sup>がある。

胆管内腫瘍栓併存例は、脈管侵襲や低分化型の頻度が高く、肝切除後に早期に高率に再発がみられるため、肝切除に否定的な報告<sup>12)</sup>が多いが、門脈侵襲を伴わない症例や根治切除可能な症例では、長期生存例を得られることもある<sup>13,14)</sup>。報告例の成績が一定ではなく、今後の検討が必要である。

一般的に高齢者は非高齢者に比べ肝切除後合併症の頻度が上昇する報告が多い。本邦における大規模コホート研究では、肝切除後合併症および在院死は70歳代までは増加していくものの、70歳代と80歳以上では合併症および在院死に差はみられなかつた<sup>15)</sup>。全国原発性肝癌追跡調査報告の解析によると、高齢者は非高齢者よりも肝切除後の予後が不良であり、他病死が多い特徴があった<sup>16)</sup>。しかし、他の治療と比較し、肝切除の無再発生存率および全生存率が良好であった<sup>17)</sup>。

破裂肝細胞癌に対しては止血による全身状態の安定が重要であるが、肝動脈塞栓療法（TAE）による止血効果は53～100%と良好である。また、TAE後二期的手術は、一期的手術と比較して30日死亡率も低く、在院死の頻度が低い<sup>18,19)</sup>。さらに、肝切除施行例の生存率はTAEよりも良好である。非破裂例に比較して長期予後は悪いものの、長期予後は非破裂例と同様に破裂因子を除く腫瘍因子に影響されたことが報告されており<sup>20)</sup>、『原発性肝癌取扱い規約第6版補訂版』<sup>21)</sup>においても、肝細胞癌破裂でT因子は変更しないと記載されている。しかし、Child-Pugh分類B症例では注意を要する<sup>19)</sup>。

## ■ 解説

複数の肝細胞癌がみられる場合、主腫瘍と肝内転移、多中心性発癌、およびその両者の場合がある。これらの病態によっても同じ個数の症例でも治療成績は異なると考えられる。肝切除も局所治療ではあるものの、主腫瘍と肝内転移の場合、肝細胞癌の経門脈性転移と関連し、部分切除に比較して系統的肝切除の優位性と関連する。一方、

多中心性発癌の場合、背景肝の発癌ポテンシャルと関連し、穿刺局所療法と同様の適応基準となる。また、個数が増加していくと、肝動脈化学塞栓療法（TACE）に適応が移行していくと考えられる。腫瘍数に関して、Yang ら<sup>22)</sup>は多発症例に対する肝切除後の予後予測式を提唱しており、多発症例に対する肝切除の適応をより層別化して検討する必要がある。

年齢に関しては DPC 制度のデータベースを用いた大規模コホート研究（69 歳以下 13,908 例、70～79 歳 10,805 例、80～84 歳 2,011 例、85 歳以上 370 例）で、加齢とともに脳血管障害、呼吸器疾患、認知症の割合が増加していたが、肝切除後合併症および在院死は 70 歳代までは増加していくが、70 歳代と 80 歳以上の群では差は認められなかった<sup>15)</sup>。本邦では適応を考慮しつつ、肝切除が安全に行われている結果と考えられる。日本肝癌研究会による全国原発性肝癌追跡調査報告（75 歳以上、肝切除 2,020 例、RFA 1,888 例、マイクロ波凝固療法 193 例、TACE 2,389 例）の検討では、肝切除後 3 年無再発生存率 39.6%、5 年全生存率は 67.3% と他の治療よりも良好であった。なお、全生存率は肝切除と RFA で差はなかったが、3 cm 以下に限れば肝切除が良好であった<sup>17)</sup>。したがって年齢は必ずしも適応制限とはならず、高齢者に対しても肝切除を考慮してよいと考えられる。しかし、加齢に伴う ADL 低下、身体的・社会的・精神心理的な衰退、いわゆる performance status、サルコペニアやフレイルが肝切除後の合併症や退院後の自立生活に影響することが報告されており<sup>23～25)</sup>、肝切除の適応決定においては総合的な老年機能評価が重要であると考えられる。

肝細胞癌が破裂した際の腹腔内出血に対しては、緊急 TAE が有効である。止血後、全身状態の把握と癌の進展状況などを精査して肝切除を行う二期的肝切除は、一期的肝切除に比べ、切除率が高く（21～56% vs. 13～31%）、在院死が低い（0～9% vs. 17～100%）ことが報告されている<sup>18)</sup>。全国原発性肝癌追跡調査報告（破裂 1,160 例、非破裂 48,548 例）の検討<sup>20)</sup>において、破裂例での破裂因子を除いた取扱い規約の癌進行度（Stage）と非破裂の Stage を比較したところ、破裂 Stage II は非破裂 Stage III と IVA の間（その 2 つの非破裂群とは有意差あり）、破裂 Stage III は非破裂 Stage IVA と差はない、破裂 Stage IVA は非破裂 Stage IVA と IVB の間（その 2 つの非破裂群とは有意差あり）、破裂 Stage IVB は非破裂 IVB より予後不良（ $p=0.081$ ）であった。すなわち、非破裂例に比較して長期予後は悪いものの、非破裂例と同様に破裂因子を除く腫瘍因子に影響され、破裂例であっても破裂因子を除いた Stage が低い症例では長期予後が期待されることが判明した。また、治療後の成績は肝切除症例の 3 年/5 年生存率は 48.6%/33.9% と TACE（14.1%/6.0%）よりも良好であった。したがって、TAE などで急性期を乗り越えた破裂肝細胞癌は肝切除の適応となりうる。ただし、Child-Pugh 分類 B では注意を要する<sup>19)</sup>。

肝切除は肝障害度 A あるいは Child-Pugh 分類 A 症例を適応とするのが望ましいが、肝機能不良例でも経皮的治療や TACE が難しく、肝切除が必要となる症例がみられる。Child-Pugh 分類 B に対する肝切除に関する多数例での研究はこれまでみられなかったが、2020 年に東洋 9 施設、西洋 5 施設での Child-Pugh 分類 B の肝細胞癌切

除253例の解析結果が報告された<sup>26)</sup>。その結果、90日以内術後合併症は108例(42.7%)に、90日以内死亡は11例(4.3%)に認められ、5年生存率は47%と不良であった。一方、併存疾患がなく、腹腔鏡下での小範囲肝切除であれば合併症の頻度が低く、初発、単発および3cm以下肝細胞癌が長期予後良好因子であった。したがって、適応を考慮すれば、Child-Pugh分類Bであっても肝切除によって良好な予後が期待される。しかし、Child-Pugh分類Bの肝切除例の検討は少なく、具体的な推奨文を作成するに至らなかった。

### 投票結果

●推奨文1「肝切除が行われるべき患者は、肝臓に腫瘍が限局しており、腫瘍径にかかわらず個数が3個以下である場合が望ましい。一次分枝までの門脈侵襲例は手術適応としてよい」について委員による投票の結果、強い推奨となった。

行うことを行なうことを強く推奨する	行うことを行なうことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する
95.5% (21名)	4.5% (1名)	0% (0名)	0% (0名)

投票総数：22名 (COIにて棄権：2名)

●推奨文2「高齢は肝切除の制限因子とはならない」について委員による投票の結果、強い推奨となった。

行うことを行なうことを強く推奨する	行うことを行なうことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する
90.9% (20名)	9.1% (2名)	0% (0名)	0% (0名)

投票総数：22名 (COIにて棄権：1名)

●推奨文3「急性期を乗り越えた破裂肝細胞癌は肝切除の適応となりうる」について委員による投票の結果、弱い推奨となった。

行うことを行なうことを強く推奨する	行うことを行なうことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する
4.3% (1名)	95.7% (22名)	0% (0名)	0% (0名)

投票総数：23名 (COIにて棄権：1名)

### 参考文献

- 1) Lim C, Compagnon P, Sebagh M, Salloum C, Calderaro J, Luciani A, et al. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma larger than 10 cm: preoperative risk stratification to prevent futile surgery. HPB (Oxford) 2015; 17: 611-23. PMID: 25980326
- 2) Kubo S, Nishiguchi S, Hirohashi K, Shuto T, Kuroki T, Minamitani S, et al. Clinicopathological criteria for multicentricity of hepatocellular carcinoma and risk factors for such carcinogenesis. Jpn J Cancer Res 1998; 89: 419-26. PMID: 9617348
- 3) Jiang L, Yan L, Wen T, Li B, Zeng Y, Yang J, et al. Comparison of outcomes of hepatic resection

- and radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma patients with multifocal tumors meeting the Barcelona–Clinic Liver Cancer Stage A Classification. *J Am Coll Surg* 2015; 221: 951–61. PMID: 26362135
- 4) Goh BK, Chow PK, Teo JY, Wong JS, Chan CY, Cheow PC, et al. Number of nodules, Child–Pugh status, margin positivity, and microvascular invasion, but not tumor size, are prognostic factors of survival after liver resection for multifocal hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2014; 18: 1477–85. PMID: 24855028
  - 5) Nojiri K, Tanaka K, Takeda K, Ueda M, Matsuyama R, Taniguchi K, et al. The efficacy of liver resection for multinodular hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res* 2014; 34: 2421–6. PMID: 24778054
  - 6) Kim H, Ahn SW, Hong SK, Yoon KC, Kim HS, Choi YR, et al. Survival benefit of liver resection for Barcelona Clinic Liver Cancer stage B hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2017; 104: 1045–52. PMID: 28480964
  - 7) Kokudo T, Hasegawa K, Matsuyama Y, Takayama T, Izumi N, Kadoya M, et al. Survival benefit of liver resection for hepatocellular carcinoma associated with portal vein invasion. *J Hepatol* 2016; 65: 938–43. PMID: 27266618
  - 8) Kojima H, Hatano E, Taura K, Seo S, Yasuchika K, Uemoto S. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma with tumor thrombus in the major portal vein. *Dig Surg* 2015; 32: 413–20. PMID: 26316188
  - 9) Hatano E, Uemoto S, Yamaue H, Yamamoto M. Significance of hepatic resection and adjuvant hepatic arterial infusion chemotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus in the first branch of portal vein and the main portal trunk: a project study for hepatic surgery of the Japanese Society of Hepato–Biliary–Pancreatic Surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2018; 25: 395–402. PMID: 30091239
  - 10) Li AJ, Zhou WP, Lin C, Lang XL, Wang ZG, Yang XY, et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus: a new classification for surgical guidance. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2013; 12: 263–9. PMID: 23742771
  - 11) Kokudo T, Hasegawa K, Matsuyama Y, Takayama T, Izumi N, Kadoya M, et al; Liver Cancer Study Group of Japan. Liver resection for hepatocellular carcinoma associated with hepatic vein invasion: a Japanese nationwide survey. *Hepatology* 2017; 66: 510–7. PMID: 28437844
  - 12) Qiao W, Yu F, Wu L, Li B, Zhou Y. Surgical outcomes of hepatocellular carcinoma with biliary tumor thrombus: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2016; 16: 11. PMID: 26822229
  - 13) Kasai Y, Hatano E, Seo S, Taura K, Yasuchika K, Uemoto S. Hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombus: surgical outcomes and the prognostic impact of concomitant major vascular invasion. *World J Surg* 2015; 39: 1485–93. PMID: 25651961
  - 14) Kim DS, Kim BW, Hatano E, Hwang S, Hasegawa K, Kudo A, et al. Surgical outcomes of hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombus: A Korea–Japan multicenter study. *Ann Surg* 2020; 271: 913–21. PMID: 30216223
  - 15) Okinaga H, Yasunaga H, Hasegawa K, Fushimi K, Kokudo N. Short-term outcomes following hepatectomy in elderly patients with hepatocellular carcinoma: an analysis of 10,805 septuagenarians and 2,381 octo- and nonagenarians in Japan. *Liver Cancer* 2018; 7: 55–64. PMID: 29662833
  - 16) Kaibori M, Yoshii K, Yokota I, Hasegawa K, Nagashima F, Kubo S, et al. Impact of advanced age on survival in patients undergoing resection of hepatocellular carcinoma: Report of a Japanese Nationwide Survey. *Ann Surg* 2019; 269: 692–9. PMID: 28922205
  - 17) Kaibori M, Yoshii K, Hasegawa K, Ogawa A, Kubo S, Tateishi R, et al. Treatment optimization for hepatocellular carcinoma in elderly patients in a Japanese Nationwide Cohort. *Ann Surg* 2019; 270: 121–30. PMID: 29608544
  - 18) Lai EC, Lau WY. Spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Arch Surg* 2006; 141: 191–8. PMID: 16490898
  - 19) Tanaka S, Kaibori M, Ueno M, Wada H, Hirokawa F, Nakai T, et al. Surgical outcomes for the

- ruptured hepatocellular carcinoma: multicenter analysis with a case-controlled study. *J Gastrointest Surg* 2016; 20: 2021–34. PMID: 27718151
- 20) Aoki T, Kokudo N, Matsuyama Y, Izumi N, Ichida T, Kudo M, et al. Prognostic impact of spontaneous tumor rupture in patients with hepatocellular carcinoma: an analysis of 1160 cases from a nationwide survey. *Ann Surg* 2014; 259: 532–42. PMID: 23478524
  - 21) 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. 金原出版, 東京, 2019, p26.
  - 22) Yang P, Qiu J, Li J, Wu D, Wan X, Lau WY, et al. Nomograms for pre- and postoperative prediction of long-term survival for patients who underwent hepatectomy for multiple hepatocellular carcinomas. *Ann Surg* 2016; 263: 778–86. PMID: 26135698
  - 23) Kishida N, Hibi T, Itano O, Okabayashi K, Shinoda M, Kitago M, et al. Validation of hepatectomy for elderly patients with hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 3094–101. PMID: 25582743
  - 24) Hamaguchi Y, Kaido T, Okumura S, Kobayashi A, Fujimoto Y, Ogawa K, et al. Muscle steatosis is an independent predictor of postoperative complications in patients with hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 2016; 40: 1959–68. PMID: 27071610
  - 25) Tanaka S, Iida H, Ueno M, Hirokawa F, Nomi T, Nakai T, et al. Preoperative risk assessment for loss of independence following hepatic resection in elderly patients: a prospective multicenter study. *Ann Surg* 2021; 274: e253–61. PMID: 31460876
  - 26) Berardi G, Morise Z, Sposito C, Igarashi K, Panetta V, Simonelli I, et al. Development of a nomogram to predict outcome after liver resection for hepatocellular carcinoma in Child–Pugh B cirrhosis. *J Hepatol* 2020; 72: 75–84. PMID: 31499131

## CQ

20

## 肝切除前肝機能の適切な評価法は？

## 推奨

一般肝機能検査に加え ICG 15 分停滞率を測定することを推奨する。手術適応は、これらの値と予定肝切除量とのバランスから決定するのが妥当である。

(強い推奨、エビデンスの強さ B)

## ■ 背景

第4版のCQ21「肝切除前肝機能の適切な評価法は？」を引き継ぐかたちでエビデンスレベルの高い新たな指標の探索を含め、今回も同様のCQが設定された。

## ■ 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4版と同様の検索式を用いて、2016年7月1日から2020年1月31日に発表された論文について検索し、162篇が抽出された。そのなかから、肝切除前の肝機能評価として有用性が示されている論文を絞り込み、一次選択では6篇、二次選択では3篇を新たに採用し、第4版の23篇に追加して計26篇を採用した。

術前肝機能評価としての肝予備能分類として、従来からChild分類<sup>\*</sup>および、その変法であるChild-Pugh分類<sup>\*</sup>が世界的に汎用されている。特に腹水は門脈圧亢進症の指標とされ、コントロール不良であれば手術適応とはならない。欧米では、従来からChild-Pugh分類のB、C症例は手術適応としないのが一般的で、Child-Pugh分類Aの症例でも門脈圧亢進症を併存する場合は肝切除の適応外とする基準を採用している。なお、この基準は欧米の肝癌診療ガイドラインに採用されている<sup>1)</sup>。一方で、門脈圧亢進症は2区域以上の肝切除の禁忌とはならないとの欧米からの報告<sup>2)</sup>や、門脈圧亢進症を有する症例でも、ある程度縮小した肝切除術式を選択すれば術後合併症の増加は認めず適応禁忌ではないとの本邦の報告がある<sup>3)</sup>。

主な肝切除の定量的な術前肝機能評価法としてインドシアニングリーン (ICG) 負荷試験、<sup>99m</sup>Tc-GSA肝シンチグラフィーが挙げられる。ICG負荷試験に関する検討では、術後死亡の予測因子として有用であるとする報告がこれまで数多くなされている<sup>4,5)</sup>。ICG 15 分停滞率は、日本肝癌研究会による肝障害度評価の際の一因子<sup>6)</sup>として採用されており、術前肝機能評価法の標準的な検査となっている。

手術適応基準としてYamanakaらは、ICG 15 分停滞率、肝切除量、年齢から構成

\* : Child分類と一般にいわれているものは、もともとはChild-Turcotte分類が正式な名称である。また、PughがChild-Turcotte分類を改訂したものは、Child-Turcotte-Pugh分類 (CTP分類) が正式な名称であるが、本書では『原発性肝癌取扱い規約』との統一を図るため、Child-Pugh分類という名称を用いることとした。

される肝不全の prediction score を考案し<sup>7)</sup>、術後死亡を正確に予測したと報告している<sup>8)</sup>。また Takasaki らは、ICG 負荷試験の値ごとに異なる許容肝切除量を設定した基準を提唱し<sup>9)</sup>、基準内の肝切除術後の肝不全と死亡は 2% および 0% であったのに対して、基準外の肝切除では、これらはそれぞれ 23% および 1% であったと、その有用性を報告している<sup>10)</sup>。本邦で広く使用されている幕内基準<sup>11)</sup>は腹水、血清総ビリルビン値、ICG 15 分停滞率から肝切除の適応・非適応、さらには切除許容範囲を明示しており、この基準を遵守した 1,056 例の肝切除では手術死亡 0% と報告されている<sup>12)</sup>。

Kokudo らは、血清アルブミン値、ICG 15 分停滞率を用いた Albumin-Indocyanine Green Evaluation(ALICE) grade が、肝切除術後の生存率や術後肝不全の発生予測に有用であることを報告した<sup>13)</sup>。この ALICE grade は、肝切除後の転帰を予測するうえで Child-Pugh 分類より優れており、門脈圧亢進症の有無と組み合わせることで、より有用な肝機能評価分類となる可能性がある<sup>14,15)</sup>。

<sup>99m</sup>Tc-GSA 肝シンチグラフィーについては、組織学的肝障害の評価において ICG 15 分停滞率よりも優れているとの報告<sup>16)</sup>や、単純な術後残肝容積評価よりも <sup>99m</sup>Tc-GSA 肝シンチグラフィーから算出した機能的残肝容積の評価が背景肝障害を伴う症例の術後合併症、手術関連死亡の予測に有用であるとの報告がある<sup>17)</sup>。しかしながら <sup>99m</sup>Tc-GSA 肝シンチグラフィーは核種の使用による施設制限があり一般化していない。

手術適応を決定する際の術前肝機能評価法としては、血液検査を含め日常臨床上得られる Child-Pugh 分類などの情報に加え、定量的な検査法として ICG 負荷試験に関する報告が多い。実際の肝切除に際しては、こうした評価から推定される肝障害の程度と、肝切除の範囲（肝切除量）のバランスから適応を決定するのが妥当と考えられ、本邦を中心に肝予備能と許容肝切除量の関係を示した基準が提案されている。

## ■ 解説

ガラクトース負荷試験、アミノ酸クリアランス試験、アミノピリン呼気試験は第 3 版まではサイエンティフィックステートメントにその有用性について言及されていたが、現在は行われておらず、前回改訂時より記載していない。

その他の指標として、門脈圧亢進症の指標とされる血小板数が術後の合併症や肝不全、術後死亡を予測する危険因子であるとの報告がある<sup>18)</sup>。肝切除量にかかわらず血小板数は術後肝不全の予測に有用であり、特に小範囲切除（切除肝重量 < 100 g）の場合では ICG 15 分停滞率よりも有用な予測因子であるとの Tomimaru らの報告がある<sup>19)</sup>。

閉塞肝静脈圧から肝静脈圧を減じた肝静脈圧格差（hepatic venous pressure gradient; HVPG）の術前測定は、侵襲的ではあるが、術後肝不全予測に有用であるとの報告が散見される<sup>20,21)</sup>。しかしながら、実臨床として術前肝機能評価として HVPG を測定している施設はほとんどない。

近年、肝切除前に肝硬度を測定し、肝硬度と予後との関係を検討した報告が散見され、多くは術前肝硬度測定が術後合併症や術後肝不全の予測に有用であるという内容

の報告である<sup>22-24)</sup>。肝硬度測定に関しては、今後術前肝機能評価として有用となる可能性がある。

本邦の肝癌切除術の手術死亡が3%以下である<sup>25,26)</sup>状況において、術後死亡を評価項目として肝機能からみた適応基準を評価・検証することは実務的・倫理的には現実的ではない。施設の経験症例数（hospital volume）による在院死亡率の差もあり、high-volume hospital の死亡率1.55%に対し low-volume hospital では4.04%と高い結果を報告しており、施設の経験値も手術適応を考慮する際には加味する必要が考えられる<sup>26)</sup>。

今回、検索論文のなかにエビデンスレベルの高い新たな肝機能指標はなかったため、第4版の推奨内容をそのまま採用した。現在でも最も広く行われている肝切除前肝機能評価法はICG 15分停滞率であることに関して、改訂委員会で議論した。

### 投票結果

●推奨文「一般肝機能検査に加えICG 15分停滞率を測定することを推奨する。手術適応は、これらの値と予定肝切除量とのバランスから決定するのが妥当である」について委員による投票の結果、強い推奨となった。

行うことを行強く推奨する	行うことを行弱く推奨する	行わないことを行弱く推奨する	行わないことを行強く推奨する
75.0% (15名)	25.0% (5名)	0% (0名)	0% (0名)

投票総数：20名 (COIにて棄権：1名)

### 参考文献

- 1) Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-2. PMID: 21374666
- 2) Cucchetti A, Ercolani G, Vivarelli M, Cescon M, Ravaioli M, Ramacciato G, et al. Is portal hypertension a contraindication to hepatic resection? *Ann Surg* 2009; 250: 922-8. PMID: 19855258
- 3) Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, Takahashi M, Inoue Y, Sano K, et al. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008; 134: 1908-16. PMID: 18549877
- 4) Lau H, Man K, Fan ST, Yu WC, Lo CM, Wong J. Evaluation of preoperative hepatic function in patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy. *Br J Surg* 1997; 84: 1255-9. PMID: 9313707
- 5) Fan ST, Lai EC, Lo CM, Ng IO, Wong J. Hospital mortality of major hepatectomy for hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis. *Arch Surg* 1995; 130: 198-203. PMID: 7848092
- 6) Liver Cancer Study Group of Japan. The General Rules for the Clinical and Pathological Study of Primary Liver Cancer, 4th Japanese ed, Tokyo, Kanehara-Shuppan, 2000.
- 7) Yamanaka N, Okamoto E, Kuwata K, Tanaka N. A multiple regression equation for prediction of posthepatectomy liver failure. *Ann Surg* 1984; 200: 658-63. PMID: 6486915
- 8) Yamanaka N, Okamoto E, Oriyama T, Fujimoto J, Furukawa K, Kawamura E, et al. A prediction scoring system to select the surgical treatment of liver cancer. Further refinement based on 10 years of use. *Ann Surg* 1994; 219: 342-6. PMID: 8161258
- 9) Takasaki K, Kobayashi S, Suzuki S, Muto H, Marada M, Yamana Y, et al. Predetermining postoperative hepatic function for hepatectomies. *Int Surg* 1980; 65: 309-13. PMID: 7228556

- 10) Ariizumi S, Yamamoto M, Takasaki K. Right hepatectomy for hepatocellular carcinoma in patients with an indocyanine green retention rate at 15 minutes of 10% or higher. *Dig Surg* 2009; 26: 135-42. PMID: 19262066
- 11) Makuuchi M, Kosuge T, Takayama T, Yamazaki S, Kakazu T, Miyagawa S, et al. Surgery for small liver cancers. *Semin Surg Oncol* 1993; 9: 298-304. PMID: 8210909
- 12) Imamura H, Seyama Y, Kokudo N, Maema A, Sugawara Y, Sano K, et al. One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years. *Arch Surg* 2003; 138: 1198-206. PMID: 14609867
- 13) Kokudo T, Hasegawa K, Amikura K, Uldry E, Shirata C, Yamaguchi T, et al. Assessment of preoperative liver function in patients with hepatocellular carcinoma—the albumin-indocyanine green evaluation (ALICE) grade. *PLoS One* 2016; 11: e0159530. PMID: 27434062
- 14) Russolillo N, Forchino F, Conci S, Mele C, Langella S, Ruzzennete A, et al. Validation of the albumin-indocyanine green evaluation model in patients with resected hepatocellular carcinoma and comparison with the albumin-bilirubin score. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2019; 26: 51-7. PMID: 30537424
- 15) Shirata C, Kokudo T, Arita J, Akamatsu N, Kaneko J, Sakamoto Y, et al. Albumin-Indocyanine Green Evaluation (ALICE) grade combined with portal hypertension to predict post-hepatectomy liver failure. *Hepatol Res* 2019; 49: 942-9. PMID: 30849786
- 16) Kwon AH, Ha-Kawa SK, Uetsuji S, Inoue T, Matsui Y, Kamiyama Y. Preoperative determination of the surgical procedure for hepatectomy using technetium-99m-galactosyl human serum albumin (<sup>99m</sup>Tc-GSA) liver scintigraphy. *Hepatology* 1997; 25: 426-9. PMID: 9021958
- 17) Hayashi H, Beppu T, Okabe H, Kuroki H, Nakagawa S, Imai K, et al. Functional assessment versus conventional volumetric assessment in the prediction of operative outcomes after major hepatectomy. *Surgery* 2015; 157: 20-6. PMID: 25482462
- 18) Maithel SK, Kneuertz PJ, Kooby DA, Scoggins CR, Weber SM, Martin RC 2nd, et al. Importance of low preoperative platelet count in selecting patients for resection of hepatocellular carcinoma: a multi-institutional analysis. *J Am Coll Surg* 2011; 212: 638-48; discussion 648-50. PMID: 21463803
- 19) Tomimaru Y, Eguchi H, Gotoh K, Kawamoto K, Wada H, Asaoka T, et al. Platelet count is more useful for predicting posthepatectomy liver failure at surgery for hepatocellular carcinoma than indocyanine green clearance test. *J Surg Oncol* 2016; 113: 565-9. PMID: 26751258
- 20) Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Garcia-Pagan JC, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996; 111: 1018-22. PMID: 8831597
- 21) Cucchetti A, Cescon M, Golfieri R, Piscaglia F, Renzulli M, Neri F, et al. Hepatic venous pressure gradient in the preoperative assessment of patients with resectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2016; 64: 79-86. PMID: 26325538
- 22) Cescon M, Colecchia A, Cucchetti A, Peri E, Montrone L, Ercolani G, et al. Value of transient elastography measured with FibroScan in predicting the outcome of hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2012; 256: 706-12; discussion 712-3. PMID: 23095613
- 23) Wong JS, Wong GL, Chan AW, Wong VW, Cheung YS, Chong CN, et al. Liver stiffness measurement by transient elastography as a predictor on posthepatectomy outcomes. *Ann Surg* 2013; 257: 922-8. PMID: 23001077
- 24) Nishio T, Taura K, Koyama Y, Tanabe K, Yamamoto G, Okuda Y, et al. Prediction of posthepatectomy liver failure based on liver stiffness measurement in patients with hepatocellular carcinoma. *Surgery* 2016; 159: 399-408. PMID: 26209567
- 25) Ikai I, Arii S, Okazaki M, Okita K, Omata M, Kojiro M, et al. Report of the 17th nationwide follow-up survey of primary liver cancer in Japan. *Hepatol Res* 2007; 37: 676-91. PMID: 17617112
- 26) Sato M, Tateishi R, Yasunaga H, Horiguchi H, Yoshida H, Matsuda S, et al. Mortality and morbidity of hepatectomy, radiofrequency ablation, and embolization for hepatocellular carcinoma: a national survey of 54,145 patients. *J Gastroenterol* 2012; 47: 1125-33. PMID: 22426637

## CQ

21

## 安全で合理的な手術術式とは？

## 推奨

小型の肝細胞癌（5 cm 以下）に対しては、小範囲の系統的切除、あるいは縮小手術としての部分切除（特に肝機能不良例）が選択される。大型の肝細胞癌に対しては 2 区域以上の拡大切除（片肝切除を含む）が選択される。

（強い推奨、エビデンスの強さ B）

## ■ 背景

第4版のCQ22「安全で合理的な手術術式とは？」を引き継ぐかたちでエビデンスレベルの高い新たな指標の探索を含め、今回も同様のCQが設定された。

## ■ 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4版と同様の検索式を用いて、2016年7月1日から2020年1月31日に発表された論文について検索し、661篇が抽出された。そのなかから、手術術式あるいは術中操作について安全性、合理性が示されている論文を絞り込み、一次選択では13篇、二次選択では5篇を新たに採用し、第4版の26篇から残した25篇と合わせて計30篇を採用した。

肝細胞癌の多くは、慢性肝疾患を背景としているため、許容肝切除量は正常肝の場合に比べて少なくならざるを得ず、拡大肝切除は施行できない場合が多い。これを鑑み、肝部分切除（腫瘍核出術を含む）による肝細胞癌の肝切除方法が提唱された<sup>1)</sup>。また、肝硬変症例では肝臓が硬く、肝表からの触診では腫瘍が同定できないことが多いため、術中超音波を使用して、肝内の腫瘍の位置を同定しながら肝切除を行う方法が考案され行わされてきた<sup>2)</sup>。

肝細胞癌では、経門脈的に腫瘍が肝内転移することが知られており、理論的な根治の観点からは、当該の門脈支配領域を超音波ガイド下に色素で染色して系統的に切除することが望ましい<sup>3)</sup>。動脈-門脈（AP）シャントや門脈腫瘍栓の存在などにより担癌領域の門脈に対する穿刺・染色が不可能な場合に、隣接する領域を染色（counter-staining）することにより担癌領域を同定して切除する方法<sup>4)</sup>も考案された。また、担癌領域の門脈・動脈・胆管枝を含むグリソン鞘を一括して処理してこの領域を同定し、系統切除を行う方法も考案・施行されている<sup>5,6)</sup>。

肝切除後の予後においては、系統的切除の方が非系統的切除より良好であるとされてきた。最近の報告でも系統的切除の方が予後を改善するという内容の論文がある<sup>7-14)</sup>一方、系統的切除と非系統的切除を傾向スコアを用いてマッチさせた2群で比較すると、累積生存率、無再発生存率には差がないという報告もある<sup>15-17)</sup>。非系統的切除の場合は、切除断端陰性（切除マージン>0 mm）の方が予後は良好であった<sup>18)</sup>。

今回の改訂でも、術式や切除断端による予後の差に関しては言及しなかった。

### ■ 解説

肝切除は、他の臓器の手術に比べて、切除する肝区域、領域の大きさにより、その術式は多岐にわたり、また、内部の構造が直接見えない実質を術中超音波を駆使しながら切除するという、技術的に高度な手術が多い。しかしながら、肝切除術の死亡率、出血量は過去20～30年間で大きく減少しており、手術の技術が確立され安定してきたことを示している。

肝実質を可能な限り温存する術式として、下大静脈に直接流入するS6の肝静脈枝（下右肝静脈）が存在する場合にはこの領域を温存しつつ右肝静脈を根部で処理をする肝切除術<sup>19)</sup>、あるいはS2を温存してS3/4を切除する術式<sup>20)</sup>も報告され行われてきて いる。

尾状葉は肝門板の背側に存在し、ここに存在する腫瘍に対しては通常は腹側の肝実質とともに拡大肝切除をする方法が採用されてきたが、大半の肝細胞癌症例では肝障害を伴うため、この方法は採用できない。これに対して、counterstaining法を駆使して背側から尾状葉を単独切除する高位背方切除<sup>21,22)</sup>や前方から中肝静脈に沿って肝離断を行い単独切除する経肝前方切除<sup>23)</sup>が考案されてきた。

右肝切除を施行する際には右肝を脱転した後に肝切除を行うのが通例であるが、腫瘍が大きい場合には脱転を行うことが困難な場合が多い。このような場合に前方（腹側）からの肝切除を先行させる方法（前方アプローチ）も提唱され、通常の脱転先行の方法よりも短期・長期成績とも良好であったと報告されている<sup>24,25)</sup>。また、肝臓の深部は肝静脈からの出血のコントロールが困難であるが、下大静脈前面の肝裏面にテープを通して肝を挙上させながら肝切離を行う方法が考案され、広く応用されている<sup>26)</sup>。さらにこの方法を、前方アプローチによる右肝切除と組み合わせる術式の有効性も主張されている<sup>27)</sup>。

肝細胞癌は、進展するにつれて主要門脈枝に腫瘍栓を形成することが多い。このような場合に、腫瘍栓を含む門脈を合併切除して当該の肝領域を切除するのが通例であったが<sup>28,29)</sup>、この方法は拡大肝切除あるいは全肝切除（理論上の）を必要とし障害肝での施行は困難であることが多い。これに対して門脈内壁から腫瘍栓のみを除去する肝切除の方法も報告され、通常の方法と長期成績に差がなかったとその有効性が主張されている<sup>30)</sup>。

安全で合理的な手術術式に関して新たな知見を検索したが、検索論文のなかにエビデンスレベルの高い手術術式の報告はなかったため、第4版のCQに対する推奨内容をそのまま採用した。肝細胞癌に対する拡大切除の意義は少なく、肝機能、腫瘍径を考慮したうえで治癒切除が可能であれば小範囲切除が妥当とする現状を踏まえて投票が行われた。

## 投票結果

●推奨文「小型の肝細胞癌（5 cm 以下）に対しては、小範囲の系統的切除、あるいは縮小手術としての部分切除（特に肝機能不良例）が選択される。大型の肝細胞癌に対しては2区域以上の拡大切除（片肝切除を含む）が選択される」について委員による投票の結果、強い推奨となった。

行うことを行なうことを強く推奨する	行うことを行なうことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する
91.3% (21名)	8.7% (2名)	0% (0名)	0% (0名)

投票総数：23名 (COI にて棄権：2名)

## 参考文献

- 1) Kanematsu T, Takenaka K, Matsumata T, Furuta T, Sugimachi K, Inokuchi K. Limited hepatic resection effective for selected cirrhotic patients with primary liver cancer. Ann Surg 1984; 199: 51-6. PMID: 6318677
- 2) Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S. Intraoperative ultrasonic examination for hepatectomy. Ultrasound Med Biol 1983;(Suppl 2): 493-7. PMID: 6100712
- 3) Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S. Ultrasonically guided subsegmentectomy. Surg Gynecol Obstet 1985; 161: 346-50. PMID: 2996162
- 4) Takayama T, Makuuchi M, Watanabe K, Kosuge T, Takayasu K, Yamazaki S, et al. A new method for mapping hepatic subsegment: counterstaining identification technique. Surgery 1991; 109: 226-9. PMID: 1846986
- 5) Takasaki K, Kobayashi S, Tanaka S, Saito A, Yamamoto M, Hanyu F. Highly anatomically systematicized hepatic resection with Glissonean sheath code transection at the hepatic hilus. Int Surg 1990; 75: 73-7. PMID: 2166006
- 6) Yamamoto M, Katagiri S, Ariizumi S, Kotera Y, Takahashi Y. Glissonean pedicle transection method for liver surgery (with video). J Hepatobiliary Pancreat Sci 2012; 19: 3-8. PMID: 21938411
- 7) Cucchetti A, Cescon M, Ercolani G, Bigonzi E, Torzilli G, Pinna AD. A comprehensive meta-regression analysis on outcome of anatomic resection versus nonanatomic resection for hepatocellular carcinoma. Ann Surg Oncol 2012; 19: 3697-705. PMID: 22722807
- 8) Zhou Y, Xu D, Wu L, Li B. Meta-analysis of anatomic resection versus nonanatomic resection for hepatocellular carcinoma. Langenbecks Arch Surg 2011; 396: 1109-17. PMID: 21476060
- 9) Shindoh J, Makuuchi M, Matsuyama Y, Mise Y, Arita J, Sakamoto Y, et al. Complete removal of the tumor-bearing portal territory decreases local tumor recurrence and improves disease-specific survival of patients with hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2016; 64: 594-600. PMID: 26505120
- 10) Kishi Y, Hasegawa K, Kaneko J, Aoki T, Beck Y, Sugawara Y, et al. Resection of segment VIII for hepatocellular carcinoma. Br J Surg 2012; 99: 1105-12. PMID: 22696436
- 11) Lim C, Ishizawa T, Miyata A, Mise Y, Sakamoto Y, Hasegawa K, et al. Surgical indications and procedures for resection of hepatic malignancies confined to segment VII. Ann Surg 2016; 263: 529-37. PMID: 25563884
- 12) Feng X, Su Y, Zheng S, Xia F, Ma K, Yan J, et al. A double blinded prospective randomized trial comparing the effect of anatomic versus non-anatomic resection on hepatocellular carcinoma recurrence. HPB (Oxford) 2017; 19: 667-74. PMID: 28499749
- 13) Moris D, Tsilimigras DI, Kostakis ID, Ntanasis-Stathopoulos I, Shah KN, Felekouras E, et al. Anatomic versus non-anatomic resection for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. Eur J Surg Oncol 2018; 44: 927-38. PMID: 29751946

- 14) Huang X, Lu S. A Meta-analysis comparing the effect of anatomical resection vs. non-anatomical resection on the long-term outcomes for patients undergoing hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)* 2017; 19: 843-9. PMID: 28739076
- 15) Cucchetti A, Qiao GL, Cescon M, Li J, Xia Y, Ercolani G, et al. Anatomic versus nonanatomic resection in cirrhotic patients with early hepatocellular carcinoma. *Surgery* 2014; 155: 512-21. PMID: 24439747
- 16) Hirokawa F, Kubo S, Nagano H, Nakai T, Kaibori M, Hayashi M, et al. Do patients with small solitary hepatocellular carcinomas without macroscopically vascular invasion require anatomic resection? Propensity score analysis. *Surgery* 2015; 157: 27-36. PMID: 25482463
- 17) Marubashi S, Gotoh K, Akita H, Takahashi H, Ito Y, Yano M, et al. Anatomical versus non-anatomical resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2015; 102: 776-84. PMID: 25847111
- 18) Aoki T, Kubota K, Hasegawa K, Kubo S, Izumi N, Kokudo N, et al. Significance of the surgical hepatic resection margin in patients with a single hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2020; 107: 113-20. PMID: 31654406
- 19) Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S, Takayasu K. Four new hepatectomy procedures for resection of the right hepatic vein and preservation of the inferior right hepatic vein. *Surg Gynecol Obstet* 1987; 164: 68-72. PMID: 3026059
- 20) Kawasaki S, Makuuchi M, Harada H, Takayama T, Kosuge T. A new alternative hepatectomy method for resection of segments 3 and 4 of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 175: 267-9. PMID: 1325075
- 21) Takayama T, Tanaka T, Higaki T, Katou K, Teshima Y, Makuuchi M. High dorsal resection of the liver. *J Am Coll Surg* 1994; 179: 72-5. PMID: 8019729
- 22) Midorikawa Y, Takayama T. Caudate lobectomy (segmentectomy 1) (with video). *J Hepatobilary Pancreat Sci* 2012; 19: 48-53. PMID: 21947603
- 23) Yamamoto J, Kosuge T, Shimada K, Yamasaki S, Takayama T, Makuuchi M. Anterior transhepatic approach for isolated resection of the caudate lobe of the liver. *World J Surg* 1999; 23: 97-101. PMID: 9841771
- 24) Liu CL, Fan ST, Cheung ST, Lo CM, Ng IO, Wong J. Anterior approach versus conventional approach right hepatic resection for large hepatocellular carcinoma: a prospective randomized controlled study. *Ann Surg* 2006; 244: 194-203. PMID: 16858181
- 25) Tang JX, Li JJ, Weng RH, Liang ZM, Jiang N. Anterior vs conventional approach right hepatic resection for large hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 7917-29. PMID: 29209133
- 26) Ogata S, Belghiti J, Varma D, Sommacale D, Maeda A, Dondero F, et al. Two hundred liver hanging maneuvers for major hepatectomy: a single-center experience. *Ann Surg* 2007; 245: 31-5. PMID: 17197962
- 27) Wu TJ, Wang F, Lin YS, Chan KM, Yu MC, Lee WC. Right hepatectomy by the anterior method with liver hanging versus conventional approach for large hepatocellular carcinomas. *Br J Surg* 2010; 97: 1070-8. PMID: 20632274
- 28) Wu CC, Hsieh SR, Chen JT, Ho WL, Lin MC, Yeh DC, et al. An appraisal of liver and portal vein resection for hepatocellular carcinoma with tumor thrombi extending to portal bifurcation. *Arch Surg* 2000; 135: 1273-9. PMID: 11074879
- 29) Matsumoto T, Kubota K, Aoki T, Iso Y, Kato M, Shimoda M. Clinical impact of anatomical liver resection for hepatocellular carcinoma with pathologically proven portal vein invasion. *World J Surg* 2016; 40: 402-11. PMID: 26306893
- 30) Inoue Y, Hasegawa K, Ishizawa T, Aoki T, Sano K, Beck Y, et al. Is there any difference in survival according to the portal tumor thrombectomy method in patients with hepatocellular carcinoma? *Surgery* 2009; 145: 9-19. PMID: 19081470

## CQ

22

## 腹腔鏡下肝切除の手術適応は？

## 推奨

1. 肝部分切除や肝外側区域切除が可能な肝前下領域 (S2, 3, 4, 5, 6) の末梢に存在する 5 cm 以下の単発腫瘍が良い適応である。

(強い推奨, エビデンスの強さ B)

2. 高難度症例への適応は手術難度と施設の経験症例数などを考慮して決定する。

(強い推奨, エビデンスの強さ B)

## ■ 背景

腹腔鏡下肝切除は 2010 年 4 月に部分切除と外側区域切除が保険収載となり、2016 年 4 月からは血行再建や胆道再建を伴わないすべての肝切除術式が保険収載された。肝臓内視鏡外科研究会による前向き登録 (2015 年 10 月～2017 年 12 月) では拡大術式での在院死の死亡率は 30 日 0.22% (2/891), 90 日 0.67% (6/891) と低く、さまざまな術式でのエビデンスが報告されるようになったため、今回、腹腔鏡下肝切除の推奨適応について改訂することとなった。

## ■ サイエンティフィックステートメント

今回は 2016 年 7 月 1 日から 2020 年 1 月 31 日までの 263 篇の論文中 13 篇が一次選択された。そのなかから近年増えてきている拡大肝切除、再肝切除などに関するエビデンスレベルの高い論文 9 篇を二次選択した。そして前回採用された論文のうち重要論文 12 篇およびハンドサーチによる 1 篇を加えた計 22 篇を採用した。

腹腔鏡下肝切除と開腹下肝切除の比較において、腹腔鏡下肝切除では拡大視効果と氣腹圧による肝静脈からの出血量低減効果があり、開腹下肝切除に比較して術中出血量が少ないと報告されている<sup>1-3)</sup>。また、肝硬変などの慢性肝疾患を併存することが多い肝細胞癌症例に対する腹腔鏡下肝切除において、開腹下肝切除と比較して、術中出血量、輸血率、腹水などの術後合併症率が低く、在院日数が短いことが報告されている<sup>4-7)</sup>。肝細胞癌に対する長期成績は開腹下肝切除と同等との報告が多く<sup>8-11)</sup>、肝表面に存在する小型肝細胞癌に対しては RFA と比較して局所制御能が優れていると報告<sup>12)</sup>されている。近年では major hepatectomy<sup>13,14)</sup>、再肝切除<sup>15,16)</sup>および巨大肝癌<sup>17)</sup>に対する腹腔鏡下肝切除に関する報告が増え、いずれも腹腔鏡下肝切除が開腹下肝切除よりも術中出血量や術後合併症が少なく、術後在院日数が短いとの結果であった。一方、これらの腹腔鏡下肝切除では手術難易度が術中成績 (Conversion, 手術時間、出血量) および術後成績 (重症合併症、在院死) に影響することが報告されている<sup>18)</sup>。National Clinical Database (NCD) 登録症例 (2011～2017 年) の検討でも、年間に 10

例を超える腹腔鏡下肝切除を行う施設は54施設（2011年）から255施設（2017年）に増え、50例を超える施設も1施設（2011年）から14施設（2017年）に増加し、腹腔鏡下肝切除は確実に普及している。区域切除以上の難度の高い手術の在院死は2011年の3.6%から2017年の1.0%に減少しているものの、これらの手術を多く行っている施設は限られていた<sup>19)</sup>。

### ■ 解説

腹腔鏡下肝切除は1991年、Reichらが報告して以来、種々の手術機器の進歩に伴い各国で行われるようになった。本邦においては2005年に高度先進医療として認可され、2010年に肝部分切除術と肝外側区域切除術が、さらに2016年には血行再建や胆道再建を伴わないすべての肝切除術式が保険収載された。しかし、腹腔鏡下肝切除は、特に広範囲肝切除において完全に確立した手術手技ではなく、そのリスクも完全には否定できない。部分切除、外側区域切除、亜区域切除後の在院死亡率は0.5%と低く、区域切除以上でも在院死亡率は2011年の3.6%から2017年の1.0%と減少しているものの、区域切除以上の手術を数多く行っている施設は限られている<sup>19)</sup>。したがって、腹腔鏡下肝切除は十分な開腹下肝切除と高難度の内視鏡手術の経験を有するチームのある施設において行われるべき手術である。肝部分切除や肝外側区域切除を超える術式の施行にあたっては、十分な腹腔鏡下肝切除の経験とlearning curveを踏まえて、術前の難易度評価<sup>20)</sup>などを考慮しつつ適応を拡げることが必要である<sup>21,22)</sup>。これらを勘案して、肝前下領域（segment 2～6）の末梢に存在する5cm以下の単発腫瘍が腹腔鏡下肝部分切除や肝外側区域切除の良い適応であり、高難度症例に対する腹腔鏡下肝切除の適応は、手術難度と施設の経験症例数などを考慮して決定することを強く推奨することとした。なおNCDへの前向き登録が義務づけられている。

### 投票結果

●推奨文1「肝部分切除や肝外側区域切除が可能な肝前下領域（S2, 3, 4, 5, 6）の末梢に存在する5cm以下の単発腫瘍が良い適応である」について委員による投票の結果、強い推奨となった。

行うことを行なうことを強く推奨する	行うことを行なうことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する
100% (18名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

投票総数：18名 (COIにて棄権：2名)

●推奨文2「高難度症例への適応は手術難度と施設の経験症例数などを考慮して決定する」について委員による投票の結果、強い推奨となった。

行うことを行なうことを強く推奨する	行うことを行なうことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する
100% (18名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

投票総数：18名 (COIにて棄権：2名)

## ■ 参考文献

- 1) Xiong JJ, Altaf K, Javed MA, Huang W, Mukherjee R, Mai G, et al. Meta-analysis of laparoscopic vs open liver resection for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 6657-68. PMID: 23236242
- 2) Yin Z, Fan X, Ye H, Yin D, Wang J. Short- and long-term outcomes after laparoscopic and open hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a global systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 1203-15. PMID: 23099728
- 3) Takahara T, Wakabayashi G, Beppu T, Aihara A, Hasegawa K, Gotohda N, et al. Long-term and perioperative outcomes of laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma with propensity score matching: a multi-institutional Japanese study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015; 22: 721-7. PMID: 26096910
- 4) Twaij A, Pucher PH, Sodergren MH, Gall T, Darzi A, Jiao LR. Laparoscopic vs open approach to resection of hepatocellular carcinoma in patients with known cirrhosis: systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8274-81. PMID: 25009403
- 5) Morise Z, Ciria R, Cherqui D, Chen KH, Belli G, Wakabayashi G. Can we expand the indications for laparoscopic liver resection? A systematic review and meta-analysis of laparoscopic liver resection for patients with hepatocellular carcinoma and chronic liver disease. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015; 22: 342-52. PMID: 25663288
- 6) Kanazawa A, Tsukamoto T, Shimizu S, Kodai S, Yamazoe S, Yamamoto S, et al. Impact of laparoscopic liver resection for hepatocellular carcinoma with F4-liver cirrhosis. *Surg Endosc* 2013; 27: 2592-7. PMID: 23392977
- 7) Jiang S, Wang Z, Ou M, Pang Q, Fan D, Cui P. Laparoscopic versus open hepatectomy in short- and long-term outcomes of the hepatocellular carcinoma patients with cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2019; 29: 643-54. PMID: 30702362
- 8) Zhou YM, Shao WY, Zhao YF, Xu DH, Li B. Meta-analysis of laparoscopic versus open resection for hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 1937-43. PMID: 21259071
- 9) Li N, Wu YR, Wu B, Lu MQ. Surgical and oncologic outcomes following laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Hepatol Res* 2012; 42: 51-9. PMID: 21988222
- 10) Han HS, Shehta A, Ahn S, Yoon YS, Cho JY, Choi Y. Laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma: Case-matched study with propensity score matching. *J Hepatol* 2015; 63: 643-50. PMID: 25872167
- 11) Sposito C, Battiston C, Facciorusso A, Mazzola M, Muscarà C, Scotti M, et al. Propensity score analysis of outcomes following laparoscopic or open liver resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2016; 103: 871-80. PMID: 27029597
- 12) Ito T, Tanaka S, Iwai S, Takemura S, Haghjihara A, Uchida-Kobayashi S, et al. Outcomes of laparoscopic hepatic resection versus percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma located at the liver surface: A case-control study with propensity score matching. *Hepatol Res* 2016; 46: 565-74. PMID: 26386248
- 13) Wang ZY, Chen QL, Sun LL, He SP, Luo XF, Huang LS, et al. Laparoscopic versus open major liver resection for hepatocellular carcinoma: systematic review and meta-analysis of comparative cohort studies. *BMC Cancer* 2019; 19: 1047. PMID: 31694596
- 14) Takahara T, Wakabayashi G, Konno H, Gotoh M, Yamaue H, Yanaga K, et al. Comparison of laparoscopic major hepatectomy with propensity score matched open cases from the National Clinical Database in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2016; 23: 721-34. PMID: 27685870
- 15) Morise Z, Aldrighetti L, Belli G, Ratti F, Belli A, Cherqui D, et al. Laparoscopic repeat liver resection for hepatocellular carcinoma: a multicentre propensity score-based study. *Br J Surg* 2020; 107: 889-95. PMID: 31994182
- 16) Peng Y, Liu F, Wei Y, Li B. Outcomes of laparoscopic repeat liver resection for recurrent liver

- cancer: a system review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e17533. PMID: 31593128
- 17) Xiang L, Li J, Chen J, Wang X, Guo P, Fan Y, et al. Prospective cohort study of laparoscopic and open hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2016; 103: 1895–901. PMID: 27716899
  - 18) Tanaka S, Kubo S, Kanazawa A, Takeda Y, Hirokawa F, Nitta H, et al. Validation of a difficulty scoring system for laparoscopic liver resection: a multicenter analysis by the Endoscopic Liver Surgery Study Group in Japan. *J Am Coll Surg* 2017; 225: 249–58.e1. PMID: 28408311
  - 19) Ban D, Tanabe M, Kumamaru H, Nitta H, Otsuka Y, Miyata H, et al. Safe dissemination of laparoscopic liver resection in 27,146 cases between 2011 and 2017 from the National Clinical Database of Japan. *Ann Surg* 2020 (Epub ahead of print). PMID: 32209896
  - 20) Ban D, Tanabe M, Ito H, Otsuka Y, Nitta H, Abe Y, et al. A novel difficulty scoring system for laparoscopic liver resection. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014; 21: 745–53. PMID: 25242563
  - 21) Wakabayashi G, Cherqui D, Geller DA, Buell JF, Kaneko H, Han HS, et al. Recommendations for laparoscopic liver resection: a report from the second international consensus conference held in Morioka. *Ann Surg* 2015; 261: 619–29. PMID: 25742461
  - 22) Cheung TT, Han HS, She WH, Chen KH, Chow PKH, Yoong BK, et al. The Asia Pacific consensus statement on laparoscopic liver resection for hepatocellular carcinoma: a report from the 7th Asia-Pacific primary liver cancer expert meeting held in Hong Kong. *Live Cancer* 2019; 7: 28–39. PMID: 29662831

## CQ

23

## 肝切離を安全に行うための手術手技は何か？

## 推奨

1. 肝流入血流遮断は肝切離中出血量減少に有効である。  
(強い推奨, エビデンスの強さ B)
2. 中心静脈圧 (CVP) 低下は肝切離中出血量減少に有効である。  
(強い推奨, エビデンスの強さ A)
3. 開腹下片肝切除において hanging maneuver は肝切離中出血量減少に有効である。  
(弱い推奨, エビデンスの強さ A)

## ■ 背景

これまででは「肝流入血流遮断や中心静脈圧低下は、肝切離中出血量を減少させるか？」という出血量減少に限ったCQであり、肝流入血流遮断および中心静脈圧(CVP)低下が肝切離中出血量減少に有効であることを推奨してきた。今回、肝切離中の手術手技に関する内容全般に変更することとし、「肝切離を安全に行うための手術手技は何か？」とのCQに改訂することにした。

## ■ サイエンティフィックステートメント

今回2000年1月1日から2020年1月31日に発表された論文について検索し、541篇が抽出され、これらより34篇が一次選択された。そのなかから、エビデンスレベルの高い論文や重要論文計6篇を二次選択し、第4版から選択したエビデンスレベルの高い10篇、hanging maneuverの解説のためにハンドサーチで2篇追加し、計18篇を採用した。

肝流入血流遮断に関するランダム化比較試験(RCT)によって、間欠的肝流入血流遮断法(Pringle法)は、肝機能に影響を与えることなく肝切離中出血量を減少させることができている<sup>1,2)</sup>。また、片葉流入血流遮断法の有効性を示す報告<sup>3,4)</sup>や、15分間と30分間のPringle法ではprotease inhibitorの投与により肝機能に対する影響に差がないとの報告<sup>5)</sup>がみられる。一方、近年の手術手技や器具の進歩で、Pringle法で術中出血量に差がみられなかつとの報告もみられるようになっている<sup>6)</sup>。

肝下部下大静脈(IVC)遮断や薬剤などを用いて肝切離中のCVPを低下させることにより、出血量が減少することがRCTを含むメタアナリシスによって示されている<sup>7-9)</sup>。その際、2.1~3.0 mmHgがCVP圧として適切であること<sup>10)</sup>や薬剤などによるCVP低下法よりIVC遮断が有効であったことも示されている<sup>11)</sup>。ただし、CVP低下によっても出血量が減少しなかったとの報告<sup>12)</sup>もある。なお、IVC遮断により肺塞栓が発症したとの報告もあり、注意を要する。

また下大静脈前面にテープングを行い牽引しながら肝を切離する hanging maneuver<sup>13)</sup>は巨大腫瘍や片肝切除などで多用されているが、今回メタアナリシス（15篇：開腹下片肝切除、1篇：開腹下尾状葉切除）により、手術時間短縮、出血量減少および術後合併症の頻度も低下した報告がみられた<sup>14)</sup>。

### ■ 解説

肝切離中の出血を減少させるために Pringle 法が広く行われており、その安全性も確認されている。近年の肝切離手技や機器の進歩により出血量自体が大幅に減少したことなどから、Pringle 法活用の有無によっても術中出血量に差がみられなかつたとの報告や、Pringle 法をルーチンに行うことに否定的な論文も散見された<sup>6)</sup>。したがって、肝切離において Pringle 法は必須ではないものの、一方でその安全性、有用性を減弱させるようなエビデンスはなく、改訂委員会で議論した結果、今回も強く推奨することとした。切除範囲が片葉内に限局される場合は、片葉流入血流遮断法も勧められる。

Pringle 下の肝切離中の出血の多くは肝静脈由来であるため、出血量低下や輸血回避における CVP 低下の有用性は示されており、肝機能や術後短期成績への影響も少ないと報告されている。これらの報告を踏まえて、CVP 低下は強い推奨とした。しかし、長期成績への影響についての検討はみられず、肝切除部位などによる CVP 低下法の適応についての検討も必要である。

Hanging maneuver は 2001 年に Belghiti ら<sup>13)</sup>が報告した肝切離時に用いる方法である。横隔膜に浸潤した巨大腫瘍に対し右肝切除を行った際に、右葉を脱転せず、肝下部下大静脈前面から中・右肝静脈流入部にテープを通して肝表面に誘導し、吊り上げながら肝切離を行い下大静脈に到達後、右肝静脈および短肝静脈の処理のうちに肝右葉実質と冠状間膜および右三角間膜の間を剥離する方法で、腫瘍近傍の脈管損傷のリスクを減らすことを目的としている。その後、hanging maneuver がドナー右肝切除や巨大肝細胞癌症例を対象に普及してきた。最近のメタアナリシス<sup>14)</sup>は RCT 2 篇、後ろ向き研究 14 篇（エビデンスレベル 1b 2 篇、2a 5 篇、2b 8 篇、3a 1 篇）によるものであり、エビデンスレベルは高いものの、転移性肝癌やドナー手術を対象に含む報告もみられることから弱い推奨とした。腹腔鏡下肝切除においてもシステムティックレビューが 1 篇みられるものの<sup>15)</sup>、症例数が少なく、対照（hanging maneuver なし）がない報告であり、十分な評価ができなかったため、今回は開腹下片肝切除時の推奨とした。

また肝静脈合流部や肝静脈浸潤の肝腫瘍に対する肝切除での肝静脈遮断は Pringle 法のみに比べて術中出血量が少なかったとの RCT 1 篇（80 例 vs. 80 例）がみられたが<sup>16)</sup>、この手法の適応などについては今後検討が必要である。

術後胆汁漏予防に肝切離後に胆囊管から総胆管に留置したカテーテルを用いて色素などを注入して胆汁漏の有無を確認する bile leak test が有用でなかったとの RCT<sup>17)</sup>がみられたが、総胆管と交通のない離断型胆汁漏が含まれている可能性がある。また、テスト施行 51 例中 21 例（41%）において、テスト施行時に検出された胆汁漏を修復

し、術後胆汁漏は3例（6%）のみであったと報告されている。一方、胆汁漏のリスクが高い central hepatectomy（中央2区域切除、前区域切除、内側区域切除、それらに近い術式）において bile leak test で胆汁漏が確認された症例（42例）において修復（+減圧チューブ留置）した結果、胆汁漏が10例に減少したとの前向き観察研究<sup>18)</sup>があることから、bile leak test とその対処により術後胆汁漏が防げる症例はあると考えられる。なお、bile leak test は肝門部が露出する術式などでは確認する意義はあると考えられるものの、総胆管と交通のない胆汁漏の検出には無効であることには留意すべきである。

### 投票結果

●推奨文1「肝流入血流遮断は肝切離中出血量減少に有効である」について委員による投票の結果、強い推奨となった。

行うことを行なうことを強く推奨する	行うことを行なうことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する
95.0% (19名)	5.0% (1名)	0% (0名)	0% (0名)

投票総数：20名 (COIにて棄権：1名)

●推奨文2「中心静脈圧（CVP）低下は肝切離中出血量減少に有効である」について委員による投票の結果、強い推奨となった。

行うことを行なうことを強く推奨する	行うことを行なうことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する
100% (20名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

投票総数：20名 (COIにて棄権：1名)

●推奨文3「開腹下片肝切除において hanging maneuver は肝切離中出血量減少に有効である」について委員による投票の結果、弱い推奨となった。

行うことを行なうことを強く推奨する	行うことを行なうことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する
0% (0名)	100% (20名)	0% (0名)	0% (0名)

投票総数：20名 (COIにて棄権：1名)

### 参考文献

- 1) Man K, Fan ST, Ng IO, Lo CM, Liu CL, Wong J. Prospective evaluation of Pringle maneuver in hepatectomy for liver tumors by a randomized study. Ann Surg 1997; 226: 704-11; discussion 711-3. PMID: 9409569
- 2) Scatton O, Zalinski S, Jegou D, Compagnon P, Lesurtel M, Belghiti J, et al. Randomized clinical trial of ischaemic preconditioning in major liver resection with intermittent Pringle manoeuvre. Br J Surg 2011; 98: 1236-43. PMID: 21809337
- 3) Makuuchi M, Mori T, Gunvén P, Yamazaki S, Hasegawa H. Safety of hemihepatic vascular

- occlusion during resection of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 1987; 164: 155-8. PMID: 3810429
- 4) Fu SY, Lau WY, Li GG, Tang QH, Li AJ, Pan ZY, et al. A prospective randomized controlled trial to compare Pringle maneuver, hemihepatic vascular inflow occlusion, and main portal vein inflow occlusion in partial hepatectomy. *Am J Surg* 2011; 201: 62-9. PMID: 20409520
  - 5) Kim YI, Fujita S, Hwang YJ, Chun JM, Song KE, Chun BY. Successful intermittent application of the Pringle maneuver for 30 minutes during human hepatectomy: a clinical randomized study with use of a protease inhibitor. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 2055-60. PMID: 18251159
  - 6) Moggia E, Rouse B, Simillis C, Li T, Vaughan J, Davidson BR, et al. Methods to decrease blood loss during liver resection: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 10: CD010683. PMID: 27797116
  - 7) Fancellu A, Petrucciani N, Melis M, Porcu A, Feo CF, Zorcolo L, et al. Usefulness of Infra-hepatic Inferior Vena Cava Clamping During Liver Resection: a Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Gastrointest Surg* 2018; 22: 941-51. PMID: 29508216
  - 8) Li Z, Sun YM, Wu FX, Yang LQ, Lu ZJ, Yu WF. Controlled low central venous pressure reduces blood loss and transfusion requirements in hepatectomy. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 303-9. PMID: 24415886
  - 9) Hughes MJ, Ventham NT, Harrison EM, Wigmore SJ. Central venous pressure and liver resection: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)* 2015; 17: 863-71. PMID: 26292655
  - 10) Lin CX, Guo Y, Lau WY, Zhang GY, Huang YT, He WZ, et al. Optimal central venous pressure during partial hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2013; 12: 520-4. PMID: 24103283
  - 11) Zhu P, Lau WY, Chen YF, Zhang BX, Huang ZY, Zhang ZW, et al. Randomized clinical trial comparing infrahepatic inferior vena cava clamping with low central venous pressure in complex liver resections involving the Pringle manoeuvre. *Br J Surg* 2012; 99: 781-8. PMID: 22389136
  - 12) Kato M, Kubota K, Kita J, Shimoda M, Rokkaku K, Sawada T. Effect of infra-hepatic inferior vena cava clamping on bleeding during hepatic dissection: a prospective, randomized, controlled study. *World J Surg* 2008; 32: 1082-7. PMID: 18246387
  - 13) Belghiti J, Guevara OA, Noun R, Saldinger PF, Kianmanesh R. Liver hanging maneuver: a safe approach to right hepatectomy without liver mobilization. *J Am Coll Surg* 2001; 193: 109-11. PMID: 11442247
  - 14) Li H, Zhu B, Huang J, Chen X, Wang J, Wu H. Liver hanging maneuver versus conventional approach for open hepatectomy: a meta-analysis. *HPB (Oxford)* 2019; 21: 802-9. PMID: 30606685
  - 15) Rhaiem R, Piardi T, Kellil T, Cagniet A, Chetboun M, Kianmanesh R, et al. The liver hanging maneuver in laparoscopic liver resection: a systematic review. *Surg Today* 2018; 48: 18-24. PMID: 28365891
  - 16) Si-Yuan F, Yee LW, Yuan Y, Sheng-Xian Y, Zheng-Guang W, Gang H, et al. Pringle manoeuvre versus selective hepatic vascular exclusion in partial hepatectomy for tumours adjacent to the hepatocaval junction: a randomized comparative study. *Int J Surg* 2014; 12: 768-73. PMID: 24907420
  - 17) Ijichi M, Takayama T, Toyoda H, Sano K, Kubota K, Makuchi M. Randomized trial of the usefulness of a bile leakage test during hepatic resection. *Arch Surg* 2000; 135: 1395-400. PMID: 11115338
  - 18) Ishii T, Hatano E, Furuyama H, Manaka D, Terajima H, Uemoto S. Preventive measures for postoperative bile leakage after central hepatectomy: A multicenter, prospective, observational study of 101 patients. *World J Surg* 2016; 40: 1720-8. PMID: 26902629

## CQ

24

## 肝切除の周術期管理として有用なものは何か？

## 推奨

1. 待機的肝切除での腹腔ドレーン留置の有無は、出血・胆汁漏などのリスクを考慮して決定する。  
(強い推奨、エビデンスの強さ A)
2. 肝切除後の手術部位感染予防抗菌薬の投与期間は術後 24 時間までを推奨する。  
(強い推奨、エビデンスの強さ A)

## ■ 背景

第4版までは「肝切除において腹腔ドレーン留置は必要か？」という CQ であったが、今回の改訂では腹腔ドレーン留置だけではなく、周術期管理に有用な方法に関する CQ に変更することとなった。

## ■ サイエンティフィックステートメント

2000 年 1 月 1 日から 2020 年 1 月 31 日に発表された論文について検索し、624 篇が抽出され、一次選択で 16 篇を選択、そのなかから周術期管理、術後合併症への影響を観点に入れたエビデンスレベルの高い論文や重要論文 10 篇を二次選択した。また第4版のエビデンスレベルが高い 12 篇およびハンドサーチ 1 篇と合わせて計 23 篇を採用した。

待機的肝切除の際の腹腔ドレーン留置と非留置の RCT によると、ルーチンのドレーン留置は必要であるか、禁忌であるとの報告がある。ドレーン留置により、ドレーン関連合併症、創部合併症、敗血症や感染性液体貯留の頻度が高くなり、在院日数が有意に増加する<sup>1-4)</sup>ことが理由として挙げられている。一方、門脈圧亢進症を伴う肝硬変症例においては腹腔ドレーン留置により、術後腹水に関連した合併症が減少し、在院日数が短くなるため、ドレーン留置を勧める報告もある<sup>5)</sup>。また、出血や胆汁漏のリスクの高い症例を除いた症例においては腹腔ドレーンを留置すべきではないとの報告がみられる<sup>6)</sup>。さらに、ドレーン非留置例において重篤な病態に陥ることがある遅発性胆汁漏症例がみられたとの報告もある<sup>7)</sup>。ドレーン留置による胆汁漏や腹腔内液体貯留に対する治療上の有用性<sup>8,9)</sup>、ドレーン排液中のビリルビン濃度モニタリングによる胆汁漏予測の可能性<sup>9,10)</sup>に関する報告や、胆道再建症例や主要グリソソノ露出例、術中胆汁漏確認例など胆汁漏の高危険群に限っての留置を勧める報告もある<sup>11)</sup>。また、生体肝移植ドナー肝切除では、腹腔ドレナージは必須でないとの報告がある<sup>12)</sup>。

手術部位感染 (SSI) 予防抗菌薬の投与期間に関して、術前から術中投与（術後投与なし）群と術前から術後 3 日間投与群を、および術前から術後 6 時間投与群（1 日群）

とさらに2日間投与した3日群を比較したRCTにおいて、いずれもSSIの頻度に差はみられなかった<sup>13,14)</sup>。また、開腹下肝切除例、腹腔鏡下肝切除例各々の群で比較してもSSIおよび遠隔部位感染の頻度に差はみられず、予防抗菌薬は24時間までの投与が適切であると報告されている<sup>15)</sup>。

### ■ 解説

肝切除は他の腹腔臓器の手術と異なり、慢性肝障害を伴っていることが多く、出血、胆汁漏や難治性腹水に留意する必要がある。待機的肝切除の際のドレーン留置の是非については、1990年代からRCTが施行されているが、症例数が少ないと評価法に問題がみられる報告があり、併存する肝障害の程度や切除術式を考慮した検証が必要である。健康人に施行される生体肝移植ドナー手術にはより慎重な対応が求められ、また近年増加している腹腔鏡下肝切除においても、ドレーン留置の是非を検討する必要がある。これらを勘案し、待機的肝切除での腹腔ドレーン留置の有無は、出血・胆汁漏などのリスクを考慮して決定することを強く推奨することとした。

CDC (Center for Disease Control and Prevention, 米国疾病管理予防センター) の手術部位感染予防のガイドラインでは、「もしドレーンが必要なら、閉鎖式ドレーンを使用し、できるだけ早期に抜去する」ことが推奨されている<sup>16)</sup>。ドレーンの抜去時期に関して、排液の性状などに問題がなければ、術後2日ないし3日以内の抜去が望ましいとの報告がみられる<sup>9,17,18)</sup>。

予防抗菌薬投与に関するRCTは、フロモキセフ1gを術前から術中投与群（術後投与なし）95例と術前から術後3日間投与群95例の比較で、SSIはそれぞれ7.5%, 13.8% (p=0.235) であり、遠隔感染はそれぞれ2.1%, 8.5% (p=0.100) であったとの報告がみられる<sup>13)</sup>。また、フロモキセフ1gを術後6時間まで投与した（1日群）232例とさらに2日間まで投与した（3日群）235例との比較（非劣性試験）では、SSIはそれぞれ9.5%, 9.8% (非劣性 p=0.001) であり、遠隔部位感染はそれぞれ6.9%, 9.4% (非劣性 p<0.001)<sup>14)</sup>と報告されている。また後ろ向き研究であるが、アプローチ別（開腹下、腹腔鏡下）に術後24時間までの投与群と術後3日間の投与群を、傾向スコアマッチングを用いて比較・検討した結果においても、SSIおよび遠隔部位感染に差はみられなかった<sup>15)</sup>。これらの結果から、肝切除後の手術部位感染予防抗菌薬の投与期間は術後24時間までとすることを強く推奨することとした。

近年、ERAS (enhanced recovery after surgery, 術後早期回復プログラム) が肝切除症例にも導入され、RCT、メタアナリシスの結果、術後早期回復のみならず合併症の頻度を減少させたと報告されている<sup>19-22)</sup>。そのなかで疼痛管理は重要な因子であり、IV-PCA (intravenous patient-controlled analgesia, 経静脈的自己調節鎮痛法) は硬膜外麻酔に対し非劣性であったとの報告がある<sup>23)</sup>。ERASは医療費の削減にもつながるため、今後、本邦でも普及すると考えられるものの、ERASを実施するためには麻酔科医やコメディカルとの連携や協力が必要であることや、現時点ではERASの内容に施設間での相違がみられることから、今回は推奨文に取り上げなかった。

## 投票結果

●推奨文1「待機的肝切除での腹腔ドレーン留置の有無は、出血・胆汁漏などのリスクを考慮して決定する」について委員による投票の結果、強い推奨となった。

行うことを行なうことを強く推奨する	行うことを行なうことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する
91.3% (21名)	8.7% (2名)	0% (0名)	0% (0名)

投票総数：23名 (COIにて棄権：1名)

●推奨文2「肝切除後の手術部位感染予防抗菌薬の投与期間は術後24時間までを推奨する」について委員による投票の結果、強い推奨となった。

行うことを行なうことを強く推奨する	行うことを行なうことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する
91.3% (21名)	8.7% (2名)	0% (0名)	0% (0名)

投票総数：23名 (COIにて棄権：1名)

## 参考文献

- 1) Belghiti J, Kabbej M, Sauvanet A, Vilgrain V, Panis Y, Fekete F. Drainage after elective hepatic resection. A randomized trial. Ann Surg 1993; 218: 748-53. PMID: 8257225
- 2) Liu CL, Fan ST, Lo CM, Wong Y, Ng IO, Lam CM, et al. Abdominal drainage after hepatic resection is contraindicated in patients with chronic liver diseases. Ann Surg 2004; 239: 194-201. PMID: 14745327
- 3) Sun HC, Qin LX, Lu L, Wang L, Ye QH, Ren N, et al. Randomized clinical trial of the effects of abdominal drainage after elective hepatectomy using the crushing clamp method. Br J Surg 2006; 93: 422-6. PMID: 16491462
- 4) Kim YI, Fujita S, Hwang VJ, Nagase Y. Comparison of abdominal drainage and no-drainage after elective hepatectomy: a randomized study. Hepatogastroenterology 2014; 61: 707-11. PMID: 26176061
- 5) Fuster J, Llovet JM, Garcia-Valdecasas JC, Grande L, Fondevila C, Vilana R, et al. Abdominal drainage after liver resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a randomized controlled study. Hepatogastroenterology 2004; 51: 536-40. PMID: 15086197
- 6) Arita J, Sakamaki K, Saiura A, Konishi M, Sakamoto Y, Hashimoto M, et al. Drain placement after uncomplicated hepatic resection increases severe postoperative complication rate: a Japanese multi-institutional randomized controlled trial (ND-trial). Ann Surg 2021; 273: 224-31. PMID: 33064385
- 7) Kaibori M, Shimizu J, Hayashi M, Nakai T, Ishizaki M, Matsui K, et al. Late-onset bile leakage after hepatic resection. Surgery 2015; 157: 37-44. PMID: 25262215
- 8) Kyoden Y, Imamura H, Sano K, Beck Y, Sugawara Y, Kokudo N, et al. Value of prophylactic abdominal drainage in 1269 consecutive cases of elective liver resection. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2010; 17: 186-92. PMID: 19727544
- 9) Tanaka K, Kumamoto T, Nojiri K, Takeda K, Endo I. The effectiveness and appropriate management of abdominal drains in patients undergoing elective liver resection: a retrospective analysis and prospective case series. Surg Today 2013; 43: 372-80. PMID: 22797963
- 10) Torzilli G, Olivari N, Del Fabbro D, Gambetti A, Leoni P, Gendarini A, et al. Bilirubin level fluctuation in drain discharge after hepatectomies justifies long-term drain maintenance. Hepatogastroenterology 2005; 52: 1206-10. PMID: 16001662

- 11) Hirokawa F, Hayashi M, Miyamoto Y, Asakuma M, Shimizu T, Komeda K, et al. Re-evaluation of the necessity of prophylactic drainage after liver resection. *Am Surg* 2011; 77: 539-44. PMID: 21679584
- 12) Liu CL, Fan ST, Lo CM, Chan SC, Yong BH, Wong J. Safety of donor right hepatectomy without abdominal drainage: a prospective evaluation in 100 consecutive liver donors. *Liver Transpl* 2005; 11: 314-9. PMID: 15719390
- 13) Hirokawa F, Hayashi M, Miyamoto Y, Asakuma M, Shimizu T, Komeda K, et al. Evaluation of postoperative antibiotic prophylaxis after liver resection: a randomized controlled trial. *Am J Surg* 2013; 206: 8-15. PMID: 23706259
- 14) Takayama T, Aramaki O, Shibata T, Oka M, Itamoto T, Shimada M, et al. Antimicrobial prophylaxis for 1 day versus 3 days in liver cancer surgery: a randomized controlled non-inferiority trial. *Surg Today* 2019; 49: 859-69. PMID: 31030266
- 15) Shinkawa H, Tanaka S, Takemura S, Amano R, Kimura K, Nishioka T, et al. Giving short-term prophylactic antibiotics in patients undergoing open and laparoscopic hepatic resection. *Ann Gastroenterol Surg* 2019; 3: 506-14. PMID: 31549010
- 16) Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20: 250-78; quiz 279-80. PMID: 10219875
- 17) Mitsuka Y, Yamazaki S, Yoshida N, Masamichi M, Higaki T, Takayama T. Prospective validation of optimal drain management “the 3×3 rule” after liver resection. *World J Surg* 2016; 40: 2213-20. PMID: 27138885
- 18) Hokuto D, Nomi T, Yasuda S, Kawaguchi C, Yoshikawa T, Ishioka K, et al. The safety of the early removal of prophylactic drainage after liver resection based solely on predetermined criteria: a propensity score analysis. *HPB (Oxford)* 2017; 19: 359-64. PMID: 28117230
- 19) Noba L, Rodgers S, Chandler C, Balfour A, Hariharan D, Yip VS. Enhanced recovery after surgery (ERAS) reduces hospital costs and improve clinical outcomes in liver surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 2020; 24: 918-32. PMID: 31900738
- 20) Liang X, Ying H, Wang H, Xu H, Liu M, Zhou H, et al. Enhanced recovery care versus traditional care after laparoscopic liver resections: a randomized controlled trial. *Surg Endosc* 2018; 32: 2746-57. PMID: 29234943
- 21) Wang C, Zheng G, Zhang W, Zhang F, Lv S, Wang A, et al. Enhanced recovery after surgery programs for liver resection: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 2017; 21: 472-86. PMID: 28101720
- 22) Kaibori M, Matsui K, Ishizaki M, Iida H, Yoshii K, Asano H, et al. Effects of implementing an “enhanced recovery after surgery” program on patients undergoing resection of hepatocellular carcinoma. *Surg Today* 2017; 47: 42-51. PMID: 27165267
- 23) Hausken J, Fretland ÅA, Edwin B, Andersen MH, Dagenborg VJ, Bjørnelv GMW, et al. Intravenous patient-controlled analgesia versus thoracic epidural analgesia after open liver surgery: a prospective, randomized, controlled, noninferiority trial. *Ann Surg* 2019; 270: 193-9. PMID: 30676382

## CQ

25

## 肝切除の術前療法は有用か？

## 推奨

肝細胞癌の予後改善を目的とした術前療法は推奨しない。

(弱い推奨, エビデンスの強さ C)

## ■ 背景

第4版のCQ28「肝切除前に補助療法を行うか？」を引き継いだCQとなっている。

第4版でも肝切除後の予後改善を目的とした術前補助化学療法として推奨できるものはなかった。

## ■ 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4版と同様の検索式を用いて、2016年7月1日から2020年1月31日に発表された論文について検索し、262篇が抽出された。そのなかから、肝切除前の補助療法の有用性を検討した論文を絞り込み、一次選択では4篇、二次選択では1篇を新たに採用し、第4版からの16篇と合わせて計17篇を採用した。

全身化学療法を術前補助化学療法として施行し、その有効性を検証したエビデンスレベルの高い報告はほとんど認めない。術前補助化学療法としてTAE/TACEを施行した場合、単回では肝機能の低下もわずかで合併症罹患率も低く、腫瘍壊死や縮小効果により、進行肝細胞癌で切除率を向上させる可能性はあるが、予後改善効果については一定の見解は得られていない（文献1～4：有効、文献5～15：無効）<sup>1-15)</sup>。術前肝動注化学療法についても、再発抑制や生存率の改善に対する有効性は認められていない<sup>16)</sup>。

またLiらは、門脈本幹に腫瘍栓を有する肝細胞癌に対する術前放射線治療の有効性を検討し、術前放射線治療施行群で肝切除後の再発率および肝細胞癌関連死亡率は低く、門脈本幹に腫瘍栓を有する進行肝細胞癌に対する放射線治療+肝切除の可能性を報告している<sup>17)</sup>。

## ■ 解説

TAE/TACEを術前補助化学療法として有効とする論文のほとんどが2000年前後までに発表されているが、エビデンスレベルの高い論文は少ない。一方、無効とする論文には、2000年以降のエビデンスを伴ったRCTやメタアナリシスが含まれており、一定の見解は得られていないものの術前補助化学療法としては推奨しなかった。

### 投票結果

●推奨文「肝細胞癌の予後改善を目的とした術前療法は推奨しない」について委員による投票の結果、行わないことに対する弱い推奨となった。

行うことを 強く推奨する	行うことを 弱く推奨する	行わないことを 弱く推奨する	行わないことを 強く推奨する
0% (0名)	0% (0名)	100% (24名)	0% (0名)

投票総数：24名

### 参考文献

- 1) Minagawa M, Makuuchi M, Takayama T, Ohtomo K. Selection criteria for hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus. Ann Surg 2001; 233: 379-84. PMID: 11224626
- 2) Choi SB, Kim KS, Park YN, Choi JS, Lee WJ, Seong J, et al. The efficacy of hepatic resection after neoadjuvant transarterial chemoembolization (TACE) and radiation therapy in hepatocellular carcinoma greater than 5 cm in size. J Korean Med Sci 2009; 24: 242-7. PMID: 19399265
- 3) Zhang Z, Liu Q, He J, Yang J, Yang G, Wu M. The effect of preoperative transcatheter hepatic arterial chemoembolization on disease-free survival after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. Cancer 2000; 89: 2606-12. PMID: 11135222
- 4) Di Carlo V, Ferrari G, Castoldi R, De Nardi P, Bergamo C, Taccagni G, et al. Pre-operative chemoembolization of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. Hepatogastroenterology 1998; 45: 1950-4. PMID: 9951846
- 5) Kang JY, Choi MS, Kim SJ, Kil JS, Lee JH, Koh KC, et al. Long-term outcome of preoperative transarterial chemoembolization and hepatic resection in patients with hepatocellular carcinoma. Korean J Hepatol 2010; 16: 383-8. PMID: 21415582
- 6) Paye F, Jagot P, Vilgrain V, Farges O, Borie D, Belghiti J. Preoperative chemoembolization of hepatocellular carcinoma: a comparative study. Arch Surg 1998; 133: 767-72. PMID: 9688007
- 7) Harada T, Matsuo K, Inoue T, Tamesue S, Inoue T, Nakamura H. Is preoperative hepatic arterial chemoembolization safe and effective for hepatocellular carcinoma? Ann Surg 1996; 224: 4-9. PMID: 8678616
- 8) Choi GH, Kim DH, Kang CM, Kim KS, Choi JS, Lee WJ, et al. Is preoperative transarterial chemoembolization needed for a resectable hepatocellular carcinoma? World J Surg 2007; 31: 2370-7. PMID: 17912587
- 9) Yamasaki S, Hasegawa H, Kinoshita H, Furukawa M, Imaoka S, Takasaki K, et al. A prospective randomized trial of the preventive effect of pre-operative transcatheter arterial embolization against recurrence of hepatocellular carcinoma. Jpn J Cancer Res 1996; 87: 206-11. PMID: 8609071
- 10) Zhou WP, Lai EC, Li AJ, Fu SY, Zhou JP, Pan ZY, et al. A prospective, randomized, controlled trial of preoperative transarterial chemoembolization for resectable large hepatocellular carcinoma. Ann Surg 2009; 249: 195-202. PMID: 19212170
- 11) Wang X, Li J, Peng Y, Dai Y, Xu W. Influence of preoperative transarterial chemoembolization on the prognosis for patients with resectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials. Hepatogastroenterology 2011; 58: 869-74. PMID: 21830407
- 12) Shi HY, Wang SN, Wang SC, Chuang SC, Chen CM, Lee KT. Preoperative transarterial chemoembolization and resection for hepatocellular carcinoma: a nationwide Taiwan database analysis of long-term outcome predictors. J Surg Oncol 2014; 109: 487-93. PMID: 24293372
- 13) Zhou Y, Zhang X, Wu L, Ye F, Su X, Shi L, et al. Meta-analysis: preoperative transcatheter arterial chemoembolization does not improve prognosis of patients with resectable hepatocellular carcinoma. BMC Gastroenterol 2013; 13: 51. PMID: 23509884

- 14) Jianyong L, Jinjing Z, Wentao W, Lunan Y, Qiao Z, Bo L, et al. Preoperative transcatheter arterial chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma: a single center analysis. *Ann Hepatol* 2014; 13: 394–402. PMID: 24927610
- 15) Si T, Chen Y, Ma D, Gong X, Yang K, Guan R, et al. Preoperative transarterial chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma in Asia area: a meta-analysis of random controlled trials. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51: 1512–9. PMID: 27598831
- 16) Mathurin P, Raynard B, Dharancy S, Kirzin S, Fallik D, Pruvot FR, et al. Meta-analysis: evaluation of adjuvant therapy after curative liver resection for hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1247–61. PMID: 12755838
- 17) Li N, Feng S, Xue J, Wei XB, Shi J, Guo WX, et al. Hepatocellular carcinoma with main portal vein tumor thrombus: a comparative study comparing hepatectomy with or without neoadjuvant radiotherapy. *HPB (Oxford)* 2016; 18: 549–56. PMID: 27317960

## CQ

26

## 肝細胞癌に対する肝移植の適応基準は何か？

## 推奨

非代償性肝硬変を伴うミラノ基準内あるいはミラノ基準外でも腫瘍径 5 cm 以内かつ腫瘍数 5 個以内かつ AFP 500 ng/mL 以下 (5-5-500 基準) の肝細胞癌に対し肝移植を考慮する。

(強い推奨、エビデンスの強さ B)

## ■ 背景

肝細胞癌に対する肝移植は、腫瘍そのものの摘出と同時に発癌母地となっている肝硬変を治療することが可能な、理論的に優れた治療法である。しかし、肝移植が臨床応用された初期の症例では、肝細胞癌に対する肝移植は高率に移植後再発を来し、その移植成績は不良であり、積極的な移植適応疾患から除外されていた。1996 年に Mazzaferro らは、術前画像検査における肝細胞癌の大きさと病変数に一定の基準（脈管侵襲と肝外転移なし、単発では腫瘍径 5 cm 以下、多発では腫瘍数 3 個以下で腫瘍径が 3 cm 以下）を設けることで、肝細胞癌を合併していない患者と同等の移植成績が得られることを明らかにした<sup>1)</sup>。この基準はミラノ基準と呼ばれ、現在では肝細胞癌における移植適応のゴールドスタンダードとなっている。本邦でも肝細胞癌合併非代償性肝硬変は、ミラノ基準に合致した症例に限り肝移植が保険認可を受けていた。ミラノ基準は、肝細胞癌の大きさと病変数という単純な要素を評価することにより、その生物学的悪性度が類推できることを示した点で、臨床的に有用な基準であった。しかし一方で、肝画像診断機器や造影剤などが進歩した現在の臨床現場において、1990 年代と同様の基準をそのまま当てはめてよいかという問題点や、ミラノ基準が脳死肝移植を対象とした基準であること、腫瘍径と腫瘍数にバイオマーカーなど別の因子を組み合わせることによりさらに予後予測精度の高い移植適応基準を作成できるのではないかという期待から、肝細胞癌に対する新しい移植適応基準が模索されてきた。

## ■ サイエンティフィックステートメント

検索式を用い、2016 年 7 月 1 日から 2020 年 1 月 31 日に公表された 646 篇を抽出した。術前に評価可能な因子を用いた基準である点と、ミラノ基準との比較成績が記載されているという観点から、一次選択で 11 篇を選択し、二次選択で最終的に 3 篇を採用した。また、2017 年版補訂版（第 4 版補訂版）に採用されていた 17 篇から 15 篇を採用し、計 17 篇を採用した（1 篇は第 4 版補訂版と重複）。

ミラノ基準同様に腫瘍径と腫瘍数に基づいた基準として、6.5 cm 以下単発もしくは 3 cm 以下 3 個以下で腫瘍径の和が 8 cm 以下 (UCSF 基準)<sup>2)</sup>、最大径 5 cm 以下かつ腫瘍数 5 個以内 (Tokyo 基準)<sup>3)</sup>、最大径 7 cm 以下かつ腫瘍数 7 個以内 (up-to seven

基準)<sup>4)</sup>、6 cm 以下単発もしくは 5 cm 以下 3 個以下で腫瘍径の和が 9 cm 以下<sup>5)</sup>などの拡大基準で、ミラノ基準と同等の移植成績が報告されていた。また、腫瘍径と腫瘍数以外の因子として、 AFP や PIVKA-II が肝移植後の予後予測因子となることから<sup>6-10)</sup>、腫瘍径と腫瘍数に AFP あるいは PIVKA-II を組み合わせた移植適応基準が報告されていた。特に、 AFP を組み入れた適応基準は海外を中心に多数の報告があり、ミラノ基準と比較した予後予測能の向上が示されていた<sup>11-16)</sup>。また、本邦の肝細胞癌に対する生体肝移植症例の検討において、遠隔転移や脈管侵襲を認めない腫瘍径 5 cm 以下、腫瘍数 5 個以内かつ AFP 500 ng/mL 以下（5-5-500 基準）の症例においてミラノ基準と同等の低い再発率、高い生存率を保ちながら適応となる患者を最大数にできることが 2019 年に報告された<sup>17)</sup>。

## ■ 解 説

肝細胞癌に対する移植成績を左右する最も重要な要因は、移植後の肝細胞癌再発である。このため、移植後再発リスクの高い症例を移植適応から除外することが必要となる。現在のゴールドスタンダードとなっているミラノ基準は、一定の腫瘍径と腫瘍数の肝細胞癌を対象とすれば、良好な移植成績が得られることを明らかにした点で重要である。しかし、20 年前の基準を現在の画像診断に用いることで、本来移植可能な症例が適応外となってしまっている可能性も考えられる。このため、基準となる腫瘍最大径と腫瘍数に関して複数の拡大基準が報告され、ミラノ基準と遜色のない成績が報告されている。これらの結果を総合すると、ミラノ基準に用いられた 5 cm 以下単発もしくは 3 cm 以下 3 個以下の基準をある程度まで拡大しても、同等の移植成績が得られる可能性は高い。しかし、どの程度まで腫瘍径と腫瘍数を拡大できるかについては、報告により相違があり、いまだに意見は一致していない。一方では、いずれの報告でも対照となっているミラノ基準の移植成績は良好であり、その有用性が改めて確認されている。このような点を踏まえて、現時点での最大腫瘍径と腫瘍数に関する移植適応基準としてはミラノ基準が推奨されると結論した。

術前の AFP や PIVKA-II は肝移植の予後規定因子として多数の報告がある。このため、これら腫瘍マーカーを腫瘍径や腫瘍数と組み合わせることにより、さらに精度の高い移植適応基準の作成が試みられている。特に AFP に関しては、腫瘍径や腫瘍数との組み合わせにより、ミラノ基準と比較して予後予測能が向上することが、前向き試験を含めて複数報告され、その有用性に期待がもたれる。ただし、各報告における移植適応として用いる AFP のカットオフ値の決定方法は一律ではなく、一致した基準値もない。また、PIVKA-II に関しては、欧米で測定している国が少ないためか、本邦からの報告が大部分で、 AFP に関する報告と比較して数がやや少ない。以上の結果から、 AFP もしくは PIVKA-II を移植基準に加えることで精度の高い移植適応基準を作成しうる可能性はあるものの、当初はガイドラインに加えるには時期尚早と判断された。しかし、日本肝移植研究会（現日本肝移植学会）による本邦の肝細胞癌に対する生体肝移植 965 例の検討において、腫瘍径を 5 cm に固定したうえで腫瘍数と AFP、PIVKA-II を変動させ、ミラノ基準<sup>1)</sup>で達成された 5 年再発率 10% 未満、5 年

生存率 70% 以上を担保しつつ組み入れ患者が最大になる基準が検討され、5-5-500 基準（遠隔転移や脈管侵襲を認めない腫瘍径 5 cm 以下、腫瘍数 5 個以内かつ AFP 500 ng/mL 以下）が提唱された<sup>17)</sup>。バイオマーカーとして PIVKA-II も検討されたが、 AFP を基準にした方が組み入れる患者数が多くなったため、 AFP が採用された。また、ミラノ基準内かつ 5-5-500 基準外の患者は少数ながら存在するが、これを非適応とすることは現実的ではないため、ミラノ基準内ないし 5-5-500 基準内が適応とされた。本基準は 2019 年 8 月 1 日、脳死肝移植におけるレシピエント選択基準に追加された。

なお、欧米での肝細胞癌肝移植適応は、背景肝の状態にかかわらず腫瘍進行度のみで決定される。一方、本邦では肝細胞癌に対する治療として肝切除や焼灼療法、塞栓療法などが広く施行されている反面、脳死ドナー数は依然として少なく、肝移植は主に生体ドナーを用いて行われている。このような本邦の臨床現場の実情を考えた場合、非代償性肝硬変を伴い肝移植以外に有効な治療を施行し得ない症例を適応とすることが妥当と考えられ、第 4 版補訂版に引き続き非代償性肝硬変をガイドラインの文言として取り入れた。

### 投票結果

●推奨文「非代償性肝硬変を伴うミラノ基準内あるいはミラノ基準外でも腫瘍径 5 cm 以内かつ腫瘍数 5 個以内かつ AFP 500 ng/mL 以下 (5-5-500 基準) の肝細胞癌に対し肝移植を考慮する」について委員による投票の結果、強い推奨となった。

行うことを行なうことを強く推奨する	行うことを行なうことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する
87.5% (21 名)	12.5% (3 名)	0% (0 名)	0% (0 名)

投票総数：24 名 (COI にて棄権：1 名)

### 参考文献

- 1) Mazzafferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693-9. PMID: 8594428
- 2) Yao FY, Xiao L, Bass NM, Kerlan R, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging. *Am J Transplant* 2007; 7: 2587-96. PMID: 17868066
- 3) Sugawara Y, Tamura S, Makuuchi M. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Tokyo University series. *Dig Dis* 2007; 25: 310-2. PMID: 17960065
- 4) Mazzafferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2009; 10: 35-43. PMID: 19058754
- 5) Guitreau JJ, Cotton RT, Washburn WK, Harper A, O'Mahony CA, Sebastian A, et al. An early regional experience with expansion of Milan Criteria for liver transplant recipients. *Am J Transplant* 2010; 10: 2092-8. PMID: 20883543
- 6) Figueras J, Ibañez L, Ramos E, Jaurrieta E, Ortiz-de-Urbina J, Pardo F, et al. Selection criteria for liver transplantation in early-stage hepatocellular carcinoma with cirrhosis: results of a

- multicenter study. *Liver Transpl* 2001; 7: 877–83. PMID: 11679986
- 7) Todo S, Furukawa H. Living donor liver transplantation for adult patients with hepatocellular carcinoma: experience in Japan. *Ann Surg* 2004; 240: 451–9; discussion 459–61. PMID: 15319716
  - 8) Shimada M, Yonemura Y, Ijichi H, Harada N, Shiotani S, Ninomiya M, et al. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a special reference to a preoperative des-gamma-carboxy prothrombin value. *Transplant Proc* 2005; 37: 1177–9. PMID: 15848661
  - 9) Todo S, Furukawa H, Tada M. Extending indication: role of living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2007; 13 (Suppl 2): S48–54. PMID: 17969069
  - 10) Berry K, Ioannou GN. Serum alpha-fetoprotein level independently predicts posttransplant survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2013; 19: 634–45. PMID: 23536495
  - 11) Toso C, Trotter J, Wei A, Bigam DL, Shah S, Lancaster J, et al. Total tumor volume predicts risk of recurrence following liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2008; 14: 1107–15. PMID: 18668667
  - 12) Toso C, Asthana S, Bigam DL, Shapiro AM, Kneteman NM. Reassessing selection criteria prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma utilizing the Scientific Registry of Transplant Recipients database. *Hepatology* 2009; 49: 832–8. PMID: 19152426
  - 13) Toso C, Meeberg G, Hernandez-Alejandro R, Dufour JF, Marotta P, Majno P, et al. Total tumor volume and alpha-fetoprotein for selection of transplant candidates with hepatocellular carcinoma: A prospective validation. *Hepatology* 2015; 62: 158–65. PMID: 25777590
  - 14) Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including  $\alpha$ -fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology* 2012; 143: 986–94. PMID: 22750200
  - 15) Sasaki K, Firl DJ, Hashimoto K, Fujiki M, Diago-Usó T, Quintini C, et al. Development and validation of the HALT-HCC score to predict mortality in liver transplant recipients with hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 595–603. PMID: 28546007
  - 16) Mazzaferro V, Sposito C, Zhou J, Pinna AD, De Carlis L, Fan J, et al. Metroticket 2.0 model for analysis of competing risks of death after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2018; 154: 128–39. PMID: 28989060
  - 17) Shimamura T, Akamatsu N, Fujiyoshi M, Kawaguchi A, Morita S, Kawasaki S, et al.; Japanese Liver Transplantation Society. Expanded living-donor liver transplantation criteria for patients with hepatocellular carcinoma based on the Japanese nationwide survey: the 5–5–500 rule – a retrospective study. *Transpl Int* 2019; 32: 356–68. PMID: 30556935

## CQ

27

## 肝移植前の治療は移植後の予後を改善するか？

## 推奨

肝移植が予定されている肝細胞癌に対する治療は推奨しない。

(弱い推奨, エビデンスの強さ C)

## ■ 背景

移植前の肝細胞癌に対し移植以外の何らかの治療を加えることは、待機中の腫瘍進行による待機リストからの脱落抑止、あるいは移植後再発率低下という2つの効果が期待され、患者予後の改善につながる可能性がある。また、適応基準を超えた進行度の肝細胞癌に対し移植前治療を行い、適応内まで進行度を下げた（ダウンステージング）後に移植した場合にも適応基準内と同等の移植成績が得られるのであれば、肝移植の適応が広がる可能性もある。

## ■ サイエンティフィックステートメント

検索式を用い、2016年7月1日から2020年1月31日までに公表された240篇を抽出した。一次選択で7篇を選択し、二次選択で最終的に1篇を採用した。この論文を、第4版に採用されていた2篇に加えて、計3篇を採用した。

適応基準内の腫瘍進行度（ステージ）の肝細胞癌に対する移植前治療として穿刺局所療法やTACE/TAEなどの治療を行う試みが複数報告されているが、移植前治療を行わなかった症例と比較して待機脱落率や移植後再発率の低下を明らかにしたエビデンスレベルの高い報告は認められなかった。一方、適応基準外の進行度の肝細胞癌に対するダウンステージングを前向きに検討したYaoらの報告では<sup>1,2)</sup>、単発で腫瘍径8cm以下、2～3病変で各腫瘍径5cm以下、もしくは4～5病変で各腫瘍径3cm以下かつ腫瘍径の総和が8cm以下の症例を対象に穿刺局所療法やTACE/TAEなどの方法でダウンステージングを行った結果、65.3%の患者がミラノ基準内へのダウンステージングに成功した。ダウンステージング後肝移植を受けた症例と、同時期にミラノ基準内で移植を受けた症例の移植成績を比較した結果、全生存率および無再発生存率ともに両群間に差は認められなかった。また、ダウンステージングを企図した患者全体と、ミラノ基準内で待機登録した患者全体の生存にも差は認められなかった。全米臓器分配ネットワーク（United Network for Organ Sharing；UNOS）データベースの後ろ向き解析でも、このダウンステージングプロトコルに則り移植を受けた患者の成績は、ミラノ基準内患者の移植成績と差は認められていない。一方で、対象に制限を設けずダウンステージングを行い成功した患者では、ミラノ基準内患者と比較して移植成績が低下することが報告されている<sup>3)</sup>。

## ■ 解 説

適応基準内の腫瘍進行度（ステージ）の肝細胞癌に対する移植前治療により、待機脱落率や移植後再発率が低下し、最終的な患者の生命予後改善効果が得られるかについては明確な結論は得られていない。一方、適応基準外進行度の肝細胞癌に対するダウンステージングに関しては、前向きの検討でダウンステージングの適応、成功率、患者生存が示され、肝移植まで完遂した症例ばかりでなく（per protocol 解析）、ダウンステージングを企図した患者全体の生存率も対照群と同等であった（intention-to-treat 解析）。この結果は、①ミラノ基準外であるものの一定の腫瘍進行度の範囲にとどまる肝細胞癌であれば、既存の治療により一定数をミラノ基準内にダウンステージングすることが可能である、②ダウンステージング成功例ではミラノ基準内の症例と同等の移植成績が期待できる、③ダウンステージングを企図すること自体が患者の予後を短くするものではない、という事実を示している。すなわち、ダウンステージング後の肝移植は、肝細胞癌に対する治療戦略として成立しうると考えることができ。また、このダウンステージングプロトコルによる移植成績の妥当性は全米データの後ろ向き解析でも確認されている。一方で、これらの報告を解釈するにあたっては、対象患者が本邦の実状と異なることに注意が必要である。報告施設のある米国では、肝移植は主に脳死ドナー肝を用いて行われ、肝細胞癌は背景肝の状態にかかわらず、腫瘍進行度のみで移植適応が決定される。これらの報告でも、対象患者の半数以上は Child-Pugh 分類 A の代償性肝硬変の患者、もしくは Model for End-Stage Liver Disease (MELD) スコア 15 点以下である。一方、脳死ドナーの不足している本邦では、肝移植は主に生体ドナー肝で行われ、肝細胞癌の移植適応はミラノ基準内もしくは 5-5-500 基準内かつ非代償性肝硬変を伴っている症例である。この点から、非代償性肝硬変を伴う本邦の肝細胞癌患者を対象として、同様の移植前治療が安全かつ効果的に行なうか否かについては不明であり、待機脱落が問題となる症例も少ない。

以上の考察から、本邦において移植前治療が肝細胞癌の予後を改善すると結論する十分なエビデンスはないと結論した。

## 投票結果

●推奨文「肝移植が予定されている肝細胞癌に対する治療は推奨しない」について委員による投票の結果、行わないことに対する弱い推奨となった。

行なうことを 強く推奨する	行なうことを 弱く推奨する	行わないことを 弱く推奨する	行わないことを 強く推奨する
0% (0 名)	0% (0 名)	87.5% (21 名)	12.5% (3 名)

投票総数：24 名

## ■ 参考文献

- Yao FY, Kerlan RK Jr, Hirose R, Davern TJ 3rd, Bass NM, Feng S, et al. Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-

- to-treat analysis. *Hepatology* 2008; 48: 819–27. PMID: 18688876
- 2) Yao FY, Mehta N, Flemming J, Dodge J, Hameed B, Fix O, et al. Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: long-term outcome compared to tumors within Milan criteria. *Hepatology* 2015; 61: 1968–77. PMID: 25689978
  - 3) Mehta N, Dodge JL, Grab JD, Yao FY. National experience on down-staging of hepatocellular carcinoma before liver transplant: influence of tumor burden, alpha-fetoprotein, and wait time. *Hepatology* 2020; 71: 943–54. PMID: 31344273

## 第5章

# 穿刺局所療法

## ● はじめに

肝細胞癌に対する穿刺局所療法は、超音波診断装置の発達により導入された治療法であり、1983年に始まった「経皮的エタノール注入療法」が始まりであるといわれている。その後、1996年に「経皮的マイクロ波凝固療法」に続き、2004年に「経皮的ラジオ波焼灼療法」が保険収載され、現在では本邦における穿刺局所療法の主役となっている。穿刺局所療法の特徴としては、外科切除とともに肝細胞癌の根治的治療であることと、比較的侵襲が少なく、近年増加傾向である高齢の症例や外科切除が困難な肝予備能の低下症例に対しても治療が可能なことが挙げられる。

今回の改訂において、2017年版（第4版）から新たに追加されたCQはなく、旧版のCQ36「穿刺局所療法の治療効果予測因子は何か？」を削除し、新版では、CQ28「穿刺局所療法はどのような患者に行うのが適切か？」、CQ29「各穿刺局所療法の選択は、どのように行うのが適切か？」、CQ30「穿刺局所療法にTACEを併用することで予後を改善できるか？」、CQ31「造影超音波やfusion imagingは局所療法の治療ガイドとして有用か？」、CQ32「穿刺局所療法の効果判定に有用な画像診断は何か？」の計5つのCQとした。

CQ28では第4版での検討に用いられた10篇に新たに2篇を加え、計12篇を用いて、穿刺局所療法の適応について腫瘍条件と症例の背景から検討を行い、推奨は前回と同様とした。CQ29では今回新たに6篇を採用し、前回の検討に用いたものと合わせて23篇で各穿刺局所療法の治療成績や合併症を比較検討し、推奨は「穿刺局所療法としてRFAを推奨する」とし、前回弱い推奨であった「消化管穿孔が危惧される場合には人工腹水下RFAやPEIは選択の一つである」は削除した。CQ30では今回2篇を加え、前回の検討で用いた16篇から1篇を除外し計17編で検討した結果、推奨は前回と同様の結果となった。CQ31では新たに採用した8篇と前回用いた11篇を合わせて19篇で治療に用いるガイドの有用性を検討し、推奨は前回と同様となった。最後のCQ32では、造影CT・造影MRI・造影超音波検査を比較した2篇と、前回用いた9編で検討した結果、やはり前回と同様の推奨となった。

今回の改訂では、ほぼ第4版の推奨と同様の結果となった。これにより、穿刺局所療法は今後治療に用いる画像診断装置の進化に伴い治療精度は向上していくことが期待できるものの、既に現段階で確立された治療法として、一般診療に根付いていると解釈できるのではないだろうか。

## CQ

28

## 穿刺局所療法はどのような患者に行うのが適切か？

## 推奨

穿刺局所療法は Child-Pugh 分類 A あるいは B の症例で、腫瘍径 3 cm 以下、腫瘍数 3 個以下の場合に推奨する。  
(強い推奨、エビデンスの強さ A)

## ■ 背景

穿刺局所療法の歴史は経皮的エタノール注入療法 (PEI) から始まり、簡便で低侵襲であることから小型肝癌の治療を容易にした画期的な治療法であった。また、PEI から派生した治療として熱湯注入療法 (PHoT) や経皮的酢酸注入 (PAI) がある。しかし、これらの治療では腫瘍内隔壁や被膜外浸潤を有する症例には治療効果が十分でないとの問題があった。そのため、均一な凝固壊死が誘導できる穿刺局所療法が登場することとなり、経皮的マイクロ波凝固療法 (PMCT) は 1996 年に、ラジオ波焼灼療法 (RFA) は 2004 年にそれぞれ保険収載された。

穿刺局所療法の適応について、腫瘍条件と症例背景の観点から検討を行った。

## ■ サイエンティフィックステートメント

本 CQ は 2017 年版 (第 4 版) の CQ31 の引き継ぎであるため、第 4 版の検索に 2016 年 7 月 1 日から 2020 年 1 月 31 日までに発表された論文を追加検索した。検索式により 285 篇が抽出され、「アウトカムを生存率もしくは合併症とする研究において、腫瘍径、腫瘍数、脈管侵襲、肝外転移、症例背景（肝機能など）を治療適応について論じる論文を採用する」との方針から 40 篇を一次選択とし、さらに内容を検証して 20 篇を二次選択とした。さらに「高いエビデンスレベル」「症例数の多さ」「研究デザインの質の高さ」という基準から最終的に 2 篇を採用した。ただし、今回の改訂から「治療法の比較はアルゴリズムの章でまとめて扱う方針」になることから、第 4 版での 10 篇を合わせた計 12 篇<sup>1-12)</sup>を採用した。

Hasegawa らは日本肝癌研究会の全国原発性肝癌追跡調査報告のデータベースより、2 個および 3 個の肝癌を 2 cm 未満、2~3 cm に分類し、さらに肝障害度 A、B 別の 8 群間で予後を比較したところ、RFA 群では無再発生存率に差を認めなかつたと報告した<sup>1)</sup>。「Child-Pugh 分類 A、単発の 2 cm 以下」と条件を限定すると、より良好な RFA の治療成績（5 年生存率：60~74%）が得られるとの報告がある<sup>1,2)</sup>。

4 個以上の多発肝癌に対して穿刺局所療法が有効とする報告は散見されるが、腫瘍数に基づいた治療限界を検証しているエビデンスレベルの高い報告は見当たらない。

Child-Pugh 分類 C (Child-Pugh スコア 10~11) の肝細胞癌に関する後ろ向きコホート研究にて緩和ケアと穿刺局所療法を比較したところ、全生存期間の中央値が、4.0 カ

月〔95%信頼区間（CI）：2.9～5.1カ月〕と26.0カ月（95%CI：22.4～29.6カ月）で有意差を認めた（ $p<0.0001$ ）<sup>3)</sup>。

### ■ 解説

「腫瘍条件」における適応に関して、かつて穿刺局所療法の中心的治療法であったPEIの時代から治療対象の条件が「3cm以下、3個以下」とする論文が大多数であり、また3cmを超える場合ではPEIの局所再発率は高くなると報告されていた。一方、現在の標準治療であるRFAでは穿刺回数を増やすことで理論上は焼灼範囲の拡大が可能であるが、穿刺回数の増加や広範な焼灼は合併症のリスクになる。肝動脈化学塞栓療法（TACE）を併用することで焼灼範囲の拡大は得られるものの、「3cm超」と適応を拡大するに足るエビデンスは抽出されていない。また、一部の電極針では長軸の焼灼径として3cm超を謳うものもあるが、多くのRFA電極針の焼灼範囲が直径3cm程度とされていることも考慮して、穿刺局所療法の適応は第4版から引き続き「3cm以下、3個以下」を踏襲する。

CQ13「肝障害度C（Child-Pugh分類C）の肝細胞癌に対し、推奨できる治療法は何か？」でも取り上げているように、本邦の全国原発性肝癌追跡調査報告に登録されたChild-Pugh分類C症例の後ろ向きコホート研究から、穿刺局所療法およびTACEによる予後の改善効果が報告された<sup>3)</sup>。これを受け、改訂委員会ではChild-Pugh分類Cにおける治療法選択の拡大を慎重に検討したが、合併症の頻度や治療関連死など安全性に関するデータが十分に示されていないことから、肝移植以外の治療を推奨するには至らないとの判断になった。

「腫瘍径」「腫瘍個数」「肝機能（肝予備能）」以外で治療適応に影響を及ぼしうる要因として「侵襲性」を挙げることができる。RFAと肝切除の治療比較を行った多くの研究<sup>4-11)</sup>では、RFA群で少ない合併症と短い在院日数を報告している。また、「腫瘍部位」「手術歴（胆管空腸吻合、内視鏡的乳頭切開術）」に関しては、本邦のリアルワールドデータ<sup>12)</sup>からRFA実施の妨げに必ずしもなっていない実情が伺える。

本邦から初発肝細胞癌に対する治療法選択の根拠となるエビデンス確立を目的としてSURF試験\*が実施された。SURF試験は、肝機能良好（Child-Pughスコア7点以下）かつ3cm、3個以下の腫瘍条件を満たす初発症例を対象として、肝切除とRFAの有効性を検証したランダム化比較試験（RCT）である。全国49施設から最終的に外科切除群150例、RFA群151例で検討がなされ、外科切除とRFAの3年無再発生存率について有意差を認めず（49.8% vs. 47.7%,  $p=0.793$ ）、周術期死亡も認めなかつた<sup>13)</sup>。ただし、全生存期間は観察期間中のため発表されておらず、その報告が待たれる。また、外科切除と穿刺局所療法の治療目的は「局所コントロールを得る」という意味では同じであるが、穿刺局所療法では腫瘍径が大きくなるほどに焼灼マージンを十分に確保することが難しくなることもあり、腫瘍条件、症例背景、術者自身の技量を鑑みて治療適応を考慮する必要がある。

\*SURF試験：Efficacy of Surgery vs. Radio-frequency ablation on primary hepatocellular carcinoma trial

## 投票結果

●推奨文「穿刺局所療法は Child-Pugh 分類 A あるいは B の症例で、腫瘍径 3 cm 以下、腫瘍数 3 個以下の場合に推奨する」について委員による投票の結果、強い推奨となった。

行うことを行なうことを強く推奨する	行うことを行なうことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する
91.3% (21 名)	8.7% (2 名)	0% (0 名)	0% (0 名)

投票総数：23名 (COI にて棄権：1名)

## 参考文献

- 1) Hasegawa K, Kokudo N, Makuuchi M, Izumi N, Ichida T, Kudo M, et al. Comparison of resection and ablation for hepatocellular carcinoma: a cohort study based on a Japanese nationwide survey. *J Hepatol* 2013; 58: 724-9. PMID: 23178708
- 2) Zhang EL, Yang F, Wu ZB, Yue CS, He TY, Li KY, et al. Therapeutic efficacy of percutaneous microwave coagulation versus liver resection for single hepatocellular carcinoma $\leq$ 3 cm with Child-Pugh A cirrhosis. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42: 690-7. PMID: 26995115
- 3) Kitai S, Kudo M, Nishida N, Izumi N, Sakamoto M, Matsuyama Y, et al. Survival benefit of locoregional treatment for hepatocellular carcinoma with advanced liver cirrhosis. *Liver Cancer* 2016; 5: 175-89. PMID: 27493893
- 4) Chen MS, Li JQ, Zheng Y, Guo RP, Liang HH, Zhang YQ, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006; 243: 321-8. PMID: 16495695
- 5) Huang J, Yan L, Cheng Z, Wu H, Du L, Wang J, et al. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Ann Surg* 2010; 252: 903-12. PMID: 21107100
- 6) Feng K, Yan J, Li X, Xia F, Ma K, Wang S, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 57: 794-802. PMID: 22634125
- 7) Fang Y, Chen W, Liang X, Li D, Lou H, Chen R, et al. Comparison of long-term effectiveness and complications of radiofrequency ablation with hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 193-200. PMID: 24224779
- 8) Qi X, Tang Y, An D, Bai M, Shi X, Wang J, et al. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 450-7. PMID: 24172183
- 9) Xu G, Qi FZ, Zhang JH, Cheng GF, Cai Y, Miao Y. Meta-analysis of surgical resection and radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma. *World J Surg Oncol* 2012; 10: 163. PMID: 22897815
- 10) Ni JY, Xu LF, Sun HL, Zhou JX, Chen YT, Luo JH. Percutaneous ablation therapy versus surgical resection in the treatment for early-stage hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of 21,494 patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013; 139: 2021-33. PMID: 24072235
- 11) Wang Y, Luo Q, Li Y, Deng S, Wei S, Li X. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinomas: a meta-analysis of randomized and nonrandomized controlled trials. *PLoS One* 2014; 9: e84484. PMID: 24404166
- 12) Maeda M, Saeki I, Sakaida I, Aikata H, Araki Y, Ogawa C, et al. Complications after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: a multicenter study involving 9,411 Japanese patients. *Liver Cancer* 2020; 9: 50-62. PMID: 32071909
- 13) Izumi N, Hasegawa K, Nishioka Y, Takayama T, Yamanaka N, Kudo M, et al. A multicenter randomized controlled trial to evaluate the efficacy of surgery vs. radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma (SURF trial). *J Clin Oncol* 2019; 37 (Suppl 15): abstr 4002.

## CQ

29

## 各穿刺局所療法の選択は、どのように行うのが適切か？

## 推奨

穿刺局所療法としてRFAを推奨する。

(強い推奨、エビデンスの強さA)

## ■背景

穿刺局所療法は1980年代のPEIから始まりPAIやPMCTを経て、現在ではRFAがその代表的治療と位置づけられている。そして、RFAの成績および治療効率のさらなる向上を目指して、バイポーラ方式、可変型電極針といった新しい治療デバイスも臨床使用されている。また、穿刺局所療法の新規機器として登場した次世代マイクロ波アブレーションについて、従来のマイクロ波凝固療法（MCT）と区別して「microwave ablation（MWA）」と呼称される機会が増えている。一方、凍結融解壊死療法（cryoablation）、不可逆電気穿孔法（irreversible electroporation；IRE）といった治療システム（本邦ではいずれも肝癌で未承認）も穿刺局所療法に含まれる。

## ■サイエンティフィックステートメント

本CQは第4版のCQ32の引き継ぎであるため、第4版の検索に2016年7月1日から2020年1月31日までに発表された論文を追加検索した。ただし、改訂委員会での討議により本CQで「開腹および腹腔鏡下焼灼療法」も扱う方針となった。検索式より抽出された136篇から17篇を一次選択とし、さらに「エビデンスレベル」「研究デザイン」の観点から6篇を二次選択とした。そして、第4版で採用された19篇のうち17篇（cryoablationに関する2篇を削除）を合わせて計23篇を採用した。

## ●RFAとPEIの治療比較

RCT 5篇<sup>1-5)</sup>とこれらを含んだメタアナリシス6篇<sup>6-11)</sup>が報告されている。うち出版年の新しい2篇のメタアナリシスの結果を示す。Shenら<sup>10)</sup>は生存と局所再発とともにRFAで優れていたと報告している。また、Yangら<sup>11)</sup>の検討ではEuropean study 3件、Asian study 4件、African study 1件に分けてメタアナリシスにて検討したところ、RFAの生存と局所再発の両方について有意性が示されたのはAsian studyであったと報告している。

## ●RFAとMCTの治療比較

RCT 2篇を新たに採用した。Viettiら<sup>12)</sup>の152例を対象としたRCTでは、2年局所再発率に有意差は認めなかったもののRFAでやや高かった。（オッズ比：1.62、95%CI:0.66～3.94、p=0.27）。観察期間は短いが2年生存率に有意差はなく、また合併症も差は認めなかった。Yuら<sup>13)</sup>の203例を対象としたRCTでも同様に局所再発、生存と合併症において有意差を認めなかったと報告されている。一方、Facciorussoら<sup>14)</sup>の

メタアナリシスによる検討では、完全焼灼率について有意差は認めなかった（オッズ比：1.12, 95%CI：0.67～1.88, p=0.67）。局所再発率についても有意差はなかった（オッズ比：1.01, 95%CI：0.53～1.87, p=0.98）ものの、比較的大きな結節の場合ではMCTがRFAより優れていた（ハザード比：0.46, 95%CI：0.24～0.89, p=0.02）。3年生存率でも有意差はなかった（オッズ比：0.95, 95%CI：0.58～1.57, p=0.85）が、RFAで高い傾向であった。また、合併症については、有意でないがMCTでやや多かった（オッズ比：1.63, 95%CI：0.88～3.03, p=0.12）と報告されている。

#### ●合併症について

Bertotら<sup>15)</sup>によるメタアナリシスでは、穿刺局所療法全体の死亡率は0.16%（95%CI：0.10～0.24%）であり、治療法別ではRFA, MCTおよびPEIについて、それぞれ0.16%（95%CI：0.10～0.24%）、0.15%（95%CI：0.08～0.23%）、0.23%（95%CI：0.0～0.58%）であった。重篤な合併症の発生は全体で3.29%（95%CI：2.43～4.28%）であり、治療法別での重篤な合併症の頻度はRFA 4.1%（95%CI：3.3～5.1%）、MCT 4.6%（95%CI：0.7～11.8%）、PEI 2.7%（95%CI：0.28～7.4%）であった。また、Germaniら<sup>9)</sup>のメタアナリシスでは、RFAとPEIの合併症の頻度に差はなかった（オッズ比：1.21, 95%CI：0.89～1.63, p=0.22）。一方、Shenら<sup>10)</sup>の報告によるとPEIと比較し有意差はなかったが、RFAで合併症が多い傾向であった（ハザード比：2.04, 95%CI：0.81～5.15, p=0.059）。

#### ■解説

PEIに関して腫瘍内の線維性隔壁や被膜がエタノールの拡散を障害することは知られており、そのため腫瘍径が大きくなるに従ってPEIの根治性が低下する傾向にある。一方でMCTやRFAでは衛星結節が存在する腫瘍周囲を含めて壊死を誘導できることは有利な点である。RFAとPEIと治療比較したところ、局所再発および生存に関してRFAの優位性を強く示唆する論文<sup>6-11)</sup>が多く抽出される。さらにサブグループ解析では2cm以上の腫瘍径で治療成績の差が大きい傾向であった<sup>9,10)</sup>。ただし、今回の検索でもRFAのデバイス間での治療成績を比較した研究は抽出されておらず、この件に関しては今後の検討課題である。RFAとMCTの治療比較では、新たにRCT2篇が報告され<sup>12,13)</sup>、それ以前に報告されたメタアナリシス1篇<sup>14)</sup>と合わせても治療効果に差を認めない。しかし、本邦で2017年より保険収載となったMWAでは冷却効果（heat sink effect）が少ないために、その原理から短時間で球状に近い焼灼を期待できる。そのため、MWAでより広範囲の焼灼が得られる可能性はあるものの、RFAとの比較において十分なエビデンスは示されていない。さらに、長期予後も含めた考証が必要であることから、現時点ではRFAを第一選択として推奨する。

RFAの開腹下/腹腔鏡下アプローチについて単施設後ろ向きであるが検討された論文が報告されている。腹腔鏡下RFAが経皮的RFAより治療成績が優れるとする報告もあるが<sup>16)</sup>、開腹下/腹腔鏡下RFAと経皮的RFAの間に有意差はないと報告するものが多い<sup>17,18)</sup>。また、システムティックレビューでも開腹下、腹腔鏡下、経皮的RFAにおいて合併症頻度で差がない<sup>19)</sup>ことを考慮すると、経皮的穿刺経路が難しい症例で

は開腹下/腹腔鏡下 RFA は有効な選択肢といえる。

合併症については、各穿刺治療 (RFA, MCT, PEI) 間において合併症全体の発生に差を認めなかつたと報告されている<sup>6,9,10)</sup>。しかし、肝門部近傍や肝外臓器と接するような部位は一般的に合併症が起りやすい<sup>20)</sup>。また、消化管穿孔に限ると PEI と比べて RFA に多く報告されており<sup>17)</sup>、特に術後の瘻着が存在する症例では消化管穿孔の危険性が高まる<sup>21)</sup>。そのため、本邦から報告される多くの後ろ向き研究<sup>20,22,23)</sup>では、このような条件において人工腹水下 RFA や PEI を行うことで経過が良好であった症例を報告している。

### 投票結果

●推奨文「穿刺局所療法として RFA を推奨する」について委員による投票の結果、強い推奨となった。

行うことを行くことを強く推奨する	行うことを行くことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する
100% (23名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

投票総数：23名 (COI にて棄権：1名)

### 参考文献

- 1) Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, Olschewski M, Deibert P, Crocetti L, et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 2003; 228: 235-40. PMID: 12759473
- 2) Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma < or = 4 cm. *Gastroenterology* 2004; 127: 1714-23. PMID: 15578509
- 3) Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Tateishi R, Fujishima T, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2005; 129: 122-30. PMID: 16012942
- 4) Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut* 2005; 54: 1151-6. PMID: 16009687
- 5) Brunello F, Veltri A, Carucci P, Pagano E, Ciccone G, Moretto P, et al. Radiofrequency ablation versus ethanol injection for early hepatocellular carcinoma: A randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 727-35. PMID: 18569991
- 6) Bouza C, López-Cuadrado T, Alcázar R, Saz-Parkinson Z, Amate JM. Meta-analysis of percutaneous radiofrequency ablation versus ethanol injection in hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol* 2009; 9: 31. PMID: 19432967
- 7) Cho YK, Kim JK, Kim MY, Rhim H, Han JK. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology* 2009; 49: 453-9. PMID: 19065676
- 8) Orlando A, Leandro G, Olivo M, Andriulli A, Cottone M. Radiofrequency thermal ablation vs. percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 514-24. PMID: 19174803
- 9) Germani G, Pleguezuelo M, Gurusamy K, Meyer T, Isgrò G, Burroughs AK. Clinical outcomes of

- radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Hepatol* 2010; 52: 380–8. PMID: 20149473
- 10) Shen A, Zhang H, Tang C, Chen Y, Wang Y, Zhang C, et al. Systematic review of radiofrequency ablation versus percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma up to 3 cm. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 793–800. PMID: 23432154
  - 11) Yang B, Zan RY, Wang SY, Li XL, Wei ML, Guo WH, et al. Radiofrequency ablation versus percutaneous ethanol injection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Surg Oncol* 2015; 13: 96. PMID: 25889181
  - 12) Vietti Violi N, Duran R, Guiu B, Cercueil JP, Aubé C, Digklia A, et al. Efficacy of microwave ablation versus radiofrequency ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: a randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3: 317–25. PMID: 29503247
  - 13) Yu J, Yu XL, Han ZY, Cheng ZG, Liu FY, Zhai HY, et al. Percutaneous cooled-probe microwave versus radiofrequency ablation in early-stage hepatocellular carcinoma: a phase III randomised controlled trial. *Gut* 2017; 66: 1172–3. PMID: 27884919
  - 14) Facciorusso A, Di Maso M, Muscatiello N. Microwave ablation versus radiofrequency ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Int J Hyperthermia* 2016; 32: 339–44. PMID: 26794414
  - 15) Bertot LC, Sato M, Tateishi R, Yoshida H, Koike K. Mortality and complication rates of percutaneous ablative techniques for the treatment of liver tumors: a systematic review. *Eur Radiol* 2011; 21: 2584–96. PMID: 21858539
  - 16) Eun HS, Lee BS, Kwon IS, Yun GY, Lee ES, Joo JS, et al. Advantages of laparoscopic radiofrequency ablation over percutaneous radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 2017; 62: 2586–600. PMID: 28744835
  - 17) Asahina Y, Nakanishi H, Izumi N. Laparoscopic radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Dig Endosc* 2009; 21: 67–72. PMID: 19691776
  - 18) Wong J, Lee KF, Yu SC, Lee PSF, Cheung YS, Chong CN, et al. Percutaneous radiofrequency ablation versus surgical radiofrequency ablation for malignant liver tumours: the long-term results. *HPB (Oxford)* 2013; 15: 595–601. PMID: 23458320
  - 19) Mulier S, Mulier P, Ni Y, Miao Y, Dupas B, Marchal G, et al. Complications of radiofrequency coagulation of liver tumours. *Br J Surg* 2002; 89: 1206–22. PMID: 12296886
  - 20) Teratani T, Yoshida H, Shiina S, Obi S, Sato S, Tateishi R, et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma in so-called high-risk locations. *Hepatology* 2006; 43: 1101–8. PMID: 16628706
  - 21) Meloni MF, Goldberg SN, Moser V, Piazza G, Livraghi T. Colonic perforation and abscess following radiofrequency ablation treatment of hepatoma. *Eur J Ultrasound* 2002; 15: 73–6. PMID: 12044857
  - 22) Kondo Y, Yoshida H, Shiina S, Tateishi R, Teratani T, Omata M. Artificial ascites technique for percutaneous radiofrequency ablation of liver cancer adjacent to the gastrointestinal tract. *Br J Surg* 2006; 93: 1277–82. PMID: 16783759
  - 23) Masuzaki R, Shiina S, Tateishi R, Yoshida H, Goto E, Sugioka Y, et al. Utility of contrast-enhanced ultrasonography with Sonazoid in radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 759–64. PMID: 21054516

CQ

30 穿刺局所療法にTACEを併用することで予後を改善できるか？

## 推奨

比較的大型の腫瘍に焼灼療法を適用する場合には、TACEとの併用で予後改善が期待できる。

(弱い推奨、エビデンスの強さB)

## ■背景

焼灼療法前にTACEを行う意義は、血流によるcooling effectを減弱させ焼灼範囲の拡大を得ることである。焼灼療法にTACEを併用することが肝細胞癌患者の予後を改善するかについて検討した。

## ■サイエンティフィックステートメント

本CQは第4版のCQ33の引き継ぎであるため、第4版の検索に2016年7月1日から2020年1月31日までに発表された論文を追加検索した。検索式より抽出された177篇から7篇を一次選択とし、さらに穿刺局所療法vs.TACE+穿刺局所療法の比較試験(RCT, non-RCT)の2篇を二次選択として採用した。なお、第4版で採用された16篇からメタアナリシス1編を「比較的古い年代、雑多な治療法比較、少ない症例数」を理由に不採用とし、計17編を採用した。

## ●焼灼範囲について

Kitamotoらの報告<sup>1)</sup>では、TACE+RFA群ではRFA単独群と比べて有意に大きな壊死がみられた(TACE+RFA群、RFA単独群の焼灼範囲の長径と短径平均値:39.9mm, 32.3mm vs. 34.6mm, 26.0mm; p<0.05)。

Morimotoら<sup>2)</sup>の報告によれば、TACE+RFA群およびRFA単独群で焼灼範囲の長径と短径の平均値がそれぞれ50mm, 41mmと58mm, 50mm(p=0.012)と、TACE+RFA群でRFA単独群に比較して有意に焼灼範囲の増大がみられた。

## ●生存について

TACE+RFAとRFA単独を比較した研究<sup>3-10)</sup>を表1に示す。患者背景が異なるものの、TACE+RFAがRFA単独と比べて有意に生存率が良好であったとする報告が6篇と、差を認めなかったとする報告が2編であった。また、7篇のメタアナリシス<sup>11-17)</sup>においてTACE+RFA群で有意に良好な生存であったと報告されている。

## ■解説

先行するTACEの施行時期については同日から2カ月以内とさまざまであるが、本邦からの報告では1カ月以内とするものが多い。

RFAにTACEを先行することで焼灼範囲の拡大がもたらされることは各報告の一一致した見解であり、その焼灼域の拡大によって治療回数や局所再発の減少に寄与する

表1 肝細胞癌に対するTACE+RFAとRFA単独の比較

著者/発行年	研究デザイン	症例数 (TACE+ RFA/RFA)	腫瘍条件	3年生存率 (%)	5年生存率 (%)	p値
Shibata <sup>3)</sup> /2009	NRCT	46/43	1~2個, 腫瘍径3cm以下	84.5 vs. 84.5	74.0 vs. 72.7(4年)	0.515
Peng <sup>4)</sup> /2010	NRCT	120/120	・単発, 腫瘍径7cm以下 ・2~3個, 腫瘍径3cm以下	75 vs. 64	50 vs. 42	0.045
Kim <sup>5)</sup> /2012	NRCT	82/213	単発, 腫瘍径2~3cm	72 vs. 73	63 vs. 53	0.545
Peng <sup>6)</sup> /2012	RCT	69/70	・TACE後再発 ・1~3個, 腫瘍径5cm以下	69 vs. 47	46 vs. 36	0.037
Peng <sup>7)</sup> /2013	RCT	94/95	1~3個, 腫瘍径7cm未満	66.6 vs. 59	61.8 vs. 45 (4年)	0.002
Song <sup>8)</sup> /2016	NRCT	87/43	ミラノ基準以内	77 vs. 30	66 vs. 18	0.041
Tamai <sup>9)</sup> /2017	NRCT	56/27	単発, 腫瘍径3cm以下	NA	NA	0.001
Chu <sup>10)</sup> /2019	NRCT(傾向 スコア解析)	109/115	単発, 腫瘍径3.1~5cm	57.8 vs. 35.2	41.8 vs. 11.9	<0.001

NRCT: 非ランダム化比較試験, NA: not available

と期待される。特に Morimoto ら<sup>2)</sup>の報告によると、治療セッション数(TACE+RFA vs. RFA: 1.1 vs. 1.4, p<0.01)と局所再発(TACE+RFA vs. RFA: 6% vs. 39%, p=0.012)が有意に少なかった。

TACE+RFAとRFA単独の比較ではTACE+RFAが生存に寄与することを支持する論文が多い。Jiang ら<sup>15)</sup>のメタアナリシス(RCT 8件と後ろ向きコホート11件)を例に挙げると、1年生存率に対するオッズ比が2.14(95%CI: 1.57~2.91, p<0.001), 3年生存率のオッズ比が1.98 (95%CI: 1.28~3.07, p=0.001), 5年生存率のオッズ比が2.70 (95%CI: 1.42~5.14, p<0.001)とTACE+RFAに強い優位性があることが報告された。また、サブグループ解析では腫瘍径の大きい条件でより生存に寄与するとの報告もあることから、推奨を「比較的大型の腫瘍に焼灼療法を適用する場合には、TACEとの併用で予後改善が期待できる」とした。

### 投票結果

●推奨文「比較的大型の腫瘍に焼灼療法を適用する場合には、TACEとの併用で予後改善が期待できる」について委員による投票の結果、弱い推奨となった。

行うこと 強く推奨する	行うこと 弱く推奨する	行わないことを 弱く推奨する	行わないことを 強く推奨する
4.3% (1名)	91.3% (21名)	4.3% (1名)	0% (0名)

投票総数: 23名

### 参考文献

- Kitamoto M, Imagawa M, Yamada H, Watanabe C, Sumioka M, Satoh O, et al. Radiofrequency ablation in the treatment of small hepatocellular carcinomas: comparison of the radiofrequency

- effect with and without chemoembolization. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181: 997–1003. PMID: 14500217
- 2) Morimoto M, Numata K, Kondou M, Nozaki A, Morita S, Tanaka K. Midterm outcomes in patients with intermediate-sized hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial for determining the efficacy of radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization. *Cancer* 2010; 116: 5452–60. PMID: 20672352
  - 3) Shibata T, Isoda H, Hirokawa Y, Arizono S, Shimada K, Togashi K. Small hepatocellular carcinoma: is radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization more effective than radiofrequency ablation alone for treatment? *Radiology* 2009; 252: 905–13. PMID: 19567647
  - 4) Peng ZW, Chen MS, Liang HH, Gao HJ, Zhang YJ, Li JQ, et al. A case-control study comparing percutaneous radiofrequency ablation alone or combined with transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36: 257–63. PMID: 19643561
  - 5) Kim JW, Kim JH, Won HJ, Shin YM, Yoon HK, Sung KB, et al. Hepatocellular carcinomas 2–3 cm in diameter: transarterial chemoembolization plus radiofrequency ablation vs. radiofrequency ablation alone. *Eur J Radiol* 2012; 81: e189–93. PMID: 21353417
  - 6) Peng ZW, Zhang YJ, Liang HH, Lin XJ, Guo RP, Chen MS. Recurrent hepatocellular carcinoma treated with sequential transcatheter arterial chemoembolization and RF ablation versus RF ablation alone: a prospective randomized trial. *Radiology* 2012; 262: 689–700. PMID: 22157201
  - 7) Peng ZW, Zhang YJ, Chen MS, Xu L, Liang HH, Lin XJ, et al. Radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 426–32. PMID: 23269991
  - 8) Song MJ, Bae SH, Lee JS, Lee SW, Song DS, You CR, et al. Combination transarterial chemoembolization and radiofrequency ablation therapy for early hepatocellular carcinoma. *Korean J Intern Med* 2016; 31: 242–52. PMID: 26874512
  - 9) Tamai T, Oshige A, Tabu K, Tabu E, Ijyuin S, Sakae H, et al. Utility of percutaneous radiofrequency ablation alone or combined with transarterial chemoembolization for early hepatocellular carcinoma. *Oncol Lett* 2017; 14: 3199–206. PMID: 28927066
  - 10) Chu HH, Kim JH, Yoon HK, Ko HK, Gwon DI, Kim PN, et al. Chemoembolization combined with radiofrequency ablation for medium-sized hepatocellular carcinoma: a propensity-score analysis. *J Vasc Interv Radiol* 2019; 30: 1533–43. PMID: 31471190
  - 11) Yan S, Xu D, Sun B. Combination of radiofrequency ablation with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 2107–13. PMID: 23361576
  - 12) Lu Z, Wen F, Guo Q, Liang H, Mao X, Sun H. Radiofrequency ablation plus chemoembolization versus radiofrequency ablation alone for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 187–94. PMID: 23134976
  - 13) Ni JY, Liu SS, Xu LF, Sun HL, Chen YT. Meta-analysis of radiofrequency ablation in combination with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3872–82. PMID: 23840128
  - 14) Gu L, Liu H, Fan L, Lv Y, Cui Z, Luo Y, et al. Treatment outcomes of transcatheter arterial chemoembolization combined with local ablative therapy versus monotherapy in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014; 140: 199–210. PMID: 24077865
  - 15) Jiang G, Xu X, Ren S, Wang L. Combining transarterial chemoembolization with radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Tumour Biol* 2014; 35: 3405–8. PMID: 24277379
  - 16) Liu Z, Gao F, Yang G, Singh S, Lu M, Zhang T, et al. Combination of radiofrequency ablation with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: an up-to-date meta-analysis. *Tumour Biol* 2014; 35: 7407–13. PMID: 24777334
  - 17) Wang X, Hu Y, Ren M, Lu X, Lu G, He S. Efficacy and safety of radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinomas compared with radiofrequency ablation alone: a time-to-event meta-analysis. *Korean J Radiol* 2016; 17: 93–102. PMID: 26798221

**CQ****31****造影超音波や fusion imaging は局所治療の治療ガイドとして有用か？****推奨**

造影超音波や fusion imaging は B モードで描出が困難な肝細胞癌に対する治療ガイドとして有用である。

(弱い推奨, エビデンスの強さ B)

**■ 背景**

穿刺局所療法は超音波ガイドで行われるがゆえに、超音波画像で病変を明瞭に描出できるかどうかが治療成功を左右する。さらに、局所再発を未然に防ぐために、治療では腫瘍だけでなく焼灼マージンを含めた焼灼範囲の確保が求められる。そのため、腫瘍の境界を正しく把握することは焼灼マージンを想定するうえで重要である。しかし、①腫瘍自体の境界が不明瞭（被膜形成が不十分など）、②複数の大きな再生結節に小肝癌が紛れている（肝硬変を背景にして）、③治療域に接する小肝癌が同様のエコーパターンを呈する、などの条件では超音波 B モードによる肝癌結節の描出や同定が困難である。このような B モードで描出不良な肝細胞癌に対する穿刺局所療法の工夫として、造影超音波ガイドや fusion imaging ガイドが行われており、これらの治療ガイドの有用性について検討した。

**■ サイエンティフィックステートメント**

本 CQ は第 4 版の CQ34 の引き継ぎであるため、第 4 版の検索に 2016 年 7 月 1 日から 2020 年 1 月 31 日までに発表された論文を追加検索した。検索式より抽出された 68 篇から一次選択として 20 篇を選択し、二次選択で造影超音波ガイド・fusion imaging ガイド治療について比較を行っている 8 篇を採用した。そして、第 4 版で採用された 12 篇のうち 1 篇を除いた 11 篇と合わせ、計 19 篇を採用した。

**● 造影超音波ガイド**

Minami ら<sup>1)</sup>は、B モードで描出不良な肝癌 108 結節について、造影超音波ガイドにて RFA を行ったところ、平均治療セッションは  $1.1 \pm 0.3$  であったと報告している。

Masuzaki ら<sup>2)</sup>は、造影超音波ガイドで RFA を行った 291 例について類似対照群 2,261 例と比較し有意に少ないセッション数で治療を完遂できた (1.33 vs. 1.49,  $p = 0.0019$ ) と報告している。

**● Fusion imaging ガイド**

Minami ら<sup>3)</sup>は、B モードで描出不良な肝細胞癌について、fusion imaging ガイドでの RFA が B モードガイドと比べてより効果的に治療できたと報告している（平均治療セッション : 1.1 vs. 1.3,  $p = 0.021$ ）。

Lee ら<sup>4)</sup>は、B モードと CT/MRI fusion imaging での病変指摘における陽性的中率

を比較したところ、B モードが 78.8% で fusion imaging が 90.5% ( $p=0.0003$ ) であったと報告している。

#### ● 造影超音波と fusion imaging の組み合わせ

Min ら<sup>5)</sup>は、B モードで不明瞭な肝細胞癌について造影超音波と CT/MRI fusion imaging の組み合わせで治療を行ったところ手技成功率 92.0% であったと報告している。

Minami ら<sup>6)</sup>は造影超音波、CT/MRI fusion imaging、両者の組み合わせガイドで 3 年局所再発率を比較したところ、それぞれ 4.9%、7.2%、5.9% で有意差を認めなかつたと報告している。

Ma ら<sup>7)</sup>は、B モードによる RFA と比較して、CT/MRI-CEUS fusion imaging を用いた場合には手技成功率・局所再発率・無再発生存率・全生存期間のいずれも有意に向上したと報告し、また Ju ら<sup>8)</sup>は、30 mm 以上あるいは脈管近傍などの難易度の高い症例で組み合わせガイドが特に有用であると述べている。

#### ● Fusion imaging ガイドの新たな応用

US-US overlay fusion は焼灼直後の焼灼範囲をリアルタイムに把握できる治療支援技術であり<sup>9)</sup>、US-US overlay fusion と従来治療法とを比較したところ、5 mm 以上の safety margin の確保率が有意に高く (89.3% vs. 47.0%,  $p<0.01$ )、局所再発率は有意に低いことが示された (0.8% vs. 6.0%,  $p=0.022$ )<sup>10)</sup>。

Huang ら<sup>11)</sup>は造影超音波、CT/MRI fusion imaging、3-D US-CEUS fusion imaging の 3 群間で RCT を行い、fusion imaging 群で局所再発率が低い傾向（ただし、有意差なし）にあること、難易度の高い部位や多発例で特に fusion imaging が有用であることを報告している。

### ■ 解説

超音波造影剤ペルフルブタンマイクロバブルにより、①どの時相でも連続観察ができる安定的な病変の描出、②Kupffer 相での欠損像をターゲットにできる視認性の向上がもたらされた<sup>12,13)</sup>。さらに、defect re-perfusion imaging<sup>14)</sup>の活用は B モード描出不良の肝細胞癌の局在および質的診断を向上させ、造影超音波ガイドをより効果的にさせている。しかし、深部病変や硬変肝の進行した症例では病変の描出が難しい場合があることに留意が必要である。

Fusion imaging とは、あらかじめ取得された CT や MRI のボリュームデータについて磁気センサーを装着した超音波プローブと位置情報を同期することで、B モード画像と近似の multi planar reconstruction (MPR) 画像をリアルタイムに表示する画像技術である<sup>15-18)</sup>。特に、造影超音波では描出が難しい条件でも参照画像を表示できることは fusion imaging のメリットの一つである。さらに、機器の進歩（アクティブ・トラッカー、位置センサー内蔵プローブなど）により画像調整の精度の向上と手間の軽減が図られている。ただし、肝臓のねじれや呼吸性移動から fusion imaging も必ずしも実像に完全一致するわけではないことは念頭に置かなければならぬ。

造影超音波と fusion imaging を併用した治療報告<sup>6)</sup>では、「B モードで不明瞭であることに加えて、造影超音波もしくは fusion imaging で同定困難」と他群と比べて条件

が厳しいにもかかわらず組み合わせガイドの局所再発率に差がなかった。造影超音波と fusion imaging は競合するものでなく<sup>19)</sup>、状況に合わせて選択もしくは併用することで局所コントロールを目指すことが治療において肝心と思われる。

上記ガイドの目的は「(描出不良な肝細胞癌) ターゲティング」であるが、焼灼範囲の「モニタリング」として新たな fusion imaging の応用が提唱されている。US-US overlay fusion とは、焼灼療法前後の超音波画像の重ね合わせから、焼灼高エコー域に腫瘍像が投影されることで ablative margin を可視化する画像技術である<sup>9,10)</sup>。治療中に ablative margin を評価しながら焼灼を進められることから、US-US overlay fusion の治療応用はより精度の高い焼灼療法 (precise ablation) に寄与するものとして期待される。

以上から第 4 版と同様に造影超音波や fusion imaging は治療ガイドとして有用と判断できる。今回の検索により RCT の 1 篇が加わったが CT/MRI-CEUS, 3D US-CEUS, CEUS の各ガイドを比較して有意差がないというものであった。また、その他のエビデンスについて多くが後ろ向き研究で、症例数も百数十以下であることからエビデンスの強さを B とした。なお、これら造影超音波や fusion imaging は使用する超音波装置に依存する技術であり、造影感度や fusion 技術については機種間に違いがあることに留意する必要がある。

### 投票結果

●推奨文「造影超音波や fusion imaging は B モードで描出が困難な肝細胞癌に対する治療ガイドとして有用である」について委員による投票の結果、弱い推奨となった。

行うことを行なうことを強く推奨する	行うことを行なうことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する
8.7% (2名)	91.3% (21名)	0% (0名)	0% (0名)

投票総数：23名 (COI にて棄権：1名)

### 参考文献

- Minami Y, Kudo M, Hatanaka K, Kitai S, Inoue T, Hagiwara S, et al. Radiofrequency ablation guided by contrast harmonic sonography using perfluorocarbon microbubbles (Sonazoid) for hepatic malignancies: an initial experience. *Liver Int* 2010; 30: 759–64. PMID: 20456042
- Masuzaki R, Shiina S, Tateishi R, Yoshida H, Goto E, Sugioka Y, et al. Utility of contrast-enhanced ultrasonography with Sonazoid in radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 759–64. PMID: 21054516
- Minami Y, Chung H, Kudo M, Kitai S, Takahashi S, Inoue T, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: value of virtual CT sonography with magnetic navigation. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190: W335–41. PMID: 18492875
- Lee MW, Rhim H, Cha DI, Kim YJ, Lim HK. Planning US for percutaneous radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinomas (1–3 cm): value of fusion imaging with conventional US and CT/MR images. *J Vasc Interv Radiol* 2013; 24: 958–65. PMID: 23796082
- Min JH, Lim HK, Lim S, Kang TW, Song KD, Choi SY, et al. Radiofrequency ablation of very-early-stage hepatocellular carcinoma inconspicuous on fusion imaging with B-mode US: value

- of fusion imaging with contrast-enhanced US. *Clin Mol Hepatol* 2014; 20: 61–70. PMID: 24757660
- 6) Minami T, Minami Y, Chishina H, Arizumi T, Takita M, Kitai S, et al. Combination guidance of contrast-enhanced US and fusion imaging in radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma with poor conspicuity on contrast-enhanced US/fusion imaging. *Oncology* 2014; 87 (Suppl 1): 55–62. PMID: 25427734
  - 7) Ma QP, Xu EJ, Zeng QJ, Su ZZ, Tan L, Chen JX, et al. Intraprocedural computed tomography/magnetic resonance-contrast-enhanced ultrasound fusion imaging improved thermal ablation effect of hepatocellular carcinoma: Comparison with conventional ultrasound. *Hepatol Res* 2019; 49: 799–809. PMID: 30907477
  - 8) Ju JX, Zeng QJ, Xu EJ, He XQ, Tan L, Huang QN, et al. Intraprocedural contrast-enhanced ultrasound-CT/MR fusion imaging assessment in HCC thermal ablation to reduce local tumor progression: compared with routine contrast-enhanced ultrasound. *Int J Hyperthermia* 2019; 36: 785–93. PMID: 31431086
  - 9) Minami Y, Minami T, Hagiwara S, Ida H, Ueshima K, Nishida N, et al. Ultrasound-ultrasound image overlay fusion improves real-time control of radiofrequency ablation margin in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Eur Radiol* 2018; 28: 1986–93. PMID: 29196855
  - 10) Minami Y, Minami T, Takita M, Hagiwara S, Ida H, Ueshima K, et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: Clinical value of ultrasound-ultrasound overlay fusion for optimal ablation and local controllability. *Hepatol Res* 2020; 50: 67–74. PMID: 31301213
  - 11) Huang Q, Zeng Q, Long Y, Tan L, Zheng R, Xu E, et al. Fusion imaging techniques and contrast-enhanced ultrasound for thermal ablation of hepatocellular carcinoma—A prospective randomized controlled trial. *Int J Hyperthermia* 2019; 36: 1207–15. PMID: 31813295
  - 12) Maruyama H, Takahashi M, Ishibashi H, Okugawa H, Okabe S, Yoshikawa M, et al. Ultrasound-guided treatments under low acoustic power contrast harmonic imaging for hepatocellular carcinomas undetected by B-mode ultrasonography. *Liver Int* 2009; 29: 708–14. PMID: 18803588
  - 13) Yan SY, Zhang Y, Sun C, Cao HX, Li GM, Wang YQ, et al. Comparison of real-time contrast-enhanced ultrasonography and standard ultrasonography in liver cancer microwave ablation. *Exp Ther Med* 2016; 12: 1345–8. PMID: 27602065
  - 14) Kudo M, Hatanaka K, Maekawa K. Newly developed novel ultrasound technique, defect reperfusion ultrasound imaging, using sonazoid in the management of hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2010; 78 (Suppl 1): 40–5. PMID: 20616583
  - 15) Minami Y, Kudo M, Chung H, Inoue T, Takahashi S, Hatanaka K, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of sonographically unidentifiable liver tumors. Feasibility and usefulness of a novel guiding technique with an integrated system of computed tomography and sonographic images. *Oncology* 2007; 72 (Suppl 1): 111–6. PMID: 18087191
  - 16) Hirooka M, Iuchi H, Kumagi T, Shigematsu S, Hiraoka A, Uehara T, et al. Virtual sonographic radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma visualized on CT but not on conventional sonography. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186 (5 Suppl): S255–60. PMID: 16632685
  - 17) Makino Y, Imai Y, Ohama H, Igura T, Kogita S, Sawai Y, et al. Ultrasonography fusion imaging system increases the chance of radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma with poor conspicuity on conventional ultrasonography. *Oncology* 2013; 84 (Suppl 1): 44–50. PMID: 23428858
  - 18) Liu Z, Wang X, Xing L, Pan Y, Huang S. The application comparison of contrast-enhanced ultrasound and contrast-enhanced computed tomography in radiofrequency ablation treatment for hepatocellular carcinoma. *Cancer Biother Radiopharm* 2019; 34: 621–5. PMID: 31809215
  - 19) Bo XW, Xu HX, Wang D, Guo LH, Sun LP, Li XL, et al. Fusion imaging of contrast-enhanced ultrasound and contrast-enhanced CT or MRI before radiofrequency ablation for liver cancers. *Br J Radiol* 2016; 89: 20160379. PMID: 27626506

## CQ

32

## 穿刺局所療法の効果判定に有用な画像診断は何か？

## 推奨

穿刺局所療法の効果判定には、dynamic CT/MRI を推奨する。

(強い推奨、エビデンスの強さ B)

## ■ 背景

固形癌の治療効果判定基準として RECIST<sup>1)</sup>が広く用いられている。しかし、肝細胞癌に対する穿刺局所療法においては根治的治療後も病変部が残存することから治療効果を RECIST で正しく判定することは難しい。そのため、肝細胞癌治療の効果判定については腫瘍の壊死効果を評価に取り入れた modified RECIST<sup>2,3)</sup>が欧米で提唱された。また、本邦では『原発性肝癌取扱い規約第5版』に合わせて肝癌治療効果判定基準（2015年改訂版）<sup>4)</sup>が RECICL<sup>5)</sup>として発表されている。穿刺局所療法の効果判定に有用な画像診断に関して検討した。

## ■ サイエンティフィックステートメント

本CQは第4版のCQ35の引き継ぎであるため、第4版の検索に2016年7月1日から2020年1月31日までに発表された論文を追加検索した。検索式より抽出された310篇から5篇を一次選択し、さらにCTとGd-EOB-DTPA造影MRI、造影超音波を比較した論文の2篇を二次選択で採用した。第4版の9篇と合わせて計11篇を採用した。

## ● 単純MRI

Koda らの報告<sup>6)</sup>では、86%の結節において RFA 後に ablative margin が T1WI で高信号 rim として描出された。また、単純MRIとdynamic CTを比較したところ、ablative margin 評価について良好な相関を認めた（ $\kappa$ 係数=0.716）。

## ● Gd-EOB-DTPA 造影MRI (EOB-MRI)

Granata ら<sup>7)</sup>は、病理学的に証明された RFA 後の残存病変（42例）評価について Gd-EOB-DTPA 造影MRIとdynamic CTを比較したところ、Gd-EOB-DTPA 造影MRI（RFA 後1カ月）では感度92%、特異度97%、陽性的中率92%、陰性的中率97%であり、Gd-EOB-DTPA 造影MRIが有意に dynamic CT と比べて良好であったと報告している（ $p<0.05$ ）。

Imai ら<sup>8)</sup>は、根治的 RFA 後の再発病変のサーベイランス（97例）において、3~4カ月おきに造影CTとGd-EOB-DTPA 造影MRIの双方を行って多血性再発病変の検出精度を比較した。観察期間の中央値は385（86~1,141）日であった。48例に認められた66個の再発病変のうち、造影CTは26例（54.2%）、34病変（51.5%）を検出し

た一方, Gd-EOB-DTPA 造影 MRI は 44 例 (91.7%), 59 病変 (89.4%) を検出し, Gd-EOB-DTPA 造影 MRI が有意に dynamic CT と比べて良好であったと報告している ( $p < 0.001$ )。

#### ● 造影超音波

Kudo らの報告<sup>9)</sup>によると defect re-perfusion imaging の手技を用いれば癌遺残部の指摘が容易であり, 造影 CT で指摘できなかった小結節についても肝細胞癌との診断ができた。

Zhou ら<sup>10)</sup>による RFA 後の B モード像における腫瘍境界の経時的変化の研究では, RFA 翌日, 3 日後, 4 日後, 5 日後の腫瘍境界の描出率はそれぞれ 65.2%, 54.3%, 43.5%, 39.1% であった。

Kong ら<sup>11)</sup>は, RFA 後に造影 CT と造影超音波双方を用いて治療効果を検討した(60 例)。その結果, RFA 後 1 カ月ならびに 3 カ月の時点における焼灼領域は, 造影 CT と造影超音波との間で差はなく, かつ良好な相関を認めた ( $r^2 = 0.617$ )。

### ■ 解説

焼灼療法後の治療効果判定では焼灼マージンを含む画像評価における客観性や複数の結節を判定する必要性から dynamic CT/MRI を基本的検査として推奨する。また, 推奨度はエビデンスの大きな内容変更がないため, 推奨決定会議の投票の結果に基づき, 引き続き「強い推奨」である。多くの研究では dynamic CT がゴールドスタンダードとして用いられていることや本邦での検査機器の普及状況から dynamic CT が標準検査として位置づけられる。Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の有用性に関しては, Granata ら<sup>7)</sup>によって遺残病変の検出には dynamic CT より Gd-EOB-DTPA 造影 MRI が優れていること, Imai ら<sup>8)</sup>によってより長期にわたる RFA 後の再発病変のサーベイランスにおいても dynamic CT より Gd-EOB-DTPA 造影 MRI が優れていることが示されている。ただし, 検討した件数が少ないとからさらなるエビデンスの集積が必要である。

焼灼療法後の治療効果判定には造影所見が非常に重要である。しかし, ヨードアレルギーや喘息などのアレルギー疾患の既往, 腎機能障害のある症例では CT/MRI での造影検査を回避しなければならない。特に, 腎性全身性線維症 (nephrogenic systemic fibrosis; NFS) は MRI のガドリニウム (Gd) 造影剤に起因する重篤な遅発性合併症である。腎機能障害が危険因子であり, GFR (糸球体濾過量)  $30 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$  未満では原則として造影検査は禁忌とされる。上記のように造影検査が難しい条件での代替検査として, 単純 MRI や造影超音波は考慮される。単純 MRI では組織性状のコントラスト分解能から腫瘍と焼灼域がそれぞれ明瞭に描出される場合も多い。また, 造影超音波では造影剤における合併症リスクが少なく, 優れた空間・コントラスト・時間分解能を有している。そのため, CT/MRI では partial volume effect によって指摘できない小病変を造影超音波では検出できたとする報告が多い。ただし, Zhou らが報告<sup>10)</sup>するように RFA で焼灼された腫瘍は B モード像で経時に不明瞭になる傾向がある。RFA 後翌日では腫瘍境界が 1/3 の結節で不明瞭であり, 造影超音波を組み合

わせたとしても焼灼マージンの評価という点では制限がある。一方で Kong ら<sup>11)</sup>は、RFA 後 1 カ月、3 カ月における焼灼範囲の検討においては、造影超音波は造影 CT と比較して差がなかったと報告している。

### 投票結果

●推奨文「穿刺局所療法の効果判定には、dynamic CT/MRI を推奨する」について委員による投票の結果、強い推奨となった。

行うことを行なうことを 強く推奨する	行うことを行なうことを 弱く推奨する	行わないことを 弱く推奨する	行わないことを 強く推奨する
91.3% (21 名)	8.7% (2 名)	0% (0 名)	0% (0 名)

投票総数：23 名 (COI にて棄権：1 名)

### 参考文献

- 1) Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009; 45: 228-47. PMID: 19097774
- 2) Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. J Natl Cancer Inst 2008; 100: 698-711. PMID: 18477802
- 3) Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. Semin Liver Dis 2010; 30: 52-60. PMID: 20175033
- 4) 工藤正俊, 上嶋一臣, 久保正二, 坂元亨宇, 田中正俊, 猪飼伊和夫, 他. 肝癌治療効果判定基準 (2015 年改訂版). 肝臓 2015; 56: 116-21.
- 5) Kudo M, Kubo S, Takayasu K, Sakamoto M, Tanaka M, Ikai I, et al; Liver Cancer Study Group of Japan (Committee for Response Evaluation Criteria in Cancer of the Liver, Liver Cancer Study Group of Japan). Response evaluation criteria in cancer of the liver (RECICL) proposed by the Liver Cancer Study Group of Japan (2009 Revised Version). Hepatol Res 2010; 40: 686-92. PMID: 20633194
- 6) Koda M, Tokunaga S, Miyoshi K, Kishina M, Fujise Y, Kato J, et al. Assessment of ablative margin by unenhanced magnetic resonance imaging after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. Eur J Radiol 2012; 81: 2730-6. PMID: 22137612
- 7) Granata V, Petrillo M, Fusco R, Setola SV, di Castelguidone EDL, Catalano O, et al. Surveillance of HCC patients after liver RFA: role of MRI with hepatospecific contrast versus three-phase CT scan-experience of high volume oncologic institute. Gastroenterol Res Pract 2013; 2013: 469097. PMID: 24324487
- 8) Imai Y, Katayama K, Hori M, Yakushijin T, Fujimoto K, Itoh T, et al. Prospective comparison of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI with dynamic CT for detecting recurrence of HCC after radiofrequency ablation. Liver Cancer 2017; 6: 349-59. PMID: 29234638
- 9) Kudo M, Hatanaka K, Maekawa K. Newly developed novel ultrasound technique, defect reperfusion ultrasound imaging, using sonazoid in the management of hepatocellular carcinoma. Oncology 2010; 78 (Suppl 1): 40-5. PMID: 20616583
- 10) Zhou P, Kudo M, Minami Y, Chung H, Inoue T, Fukunaga T, et al. What is the best time to evaluate treatment response after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma using contrast-enhanced sonography? Oncology 2007; 72 (Suppl 1): 92-7. PMID: 18087188
- 11) Kong S, Yue X, Kong S, Ren Y. Application of contrast-enhanced ultrasound and enhanced CT in diagnosis of liver cancer and evaluation of radiofrequency ablation. Oncol Lett 2018; 16: 2434-8. PMID: 30013634



## 第6章

# 肝動脈(化学)塞栓療法 TA(C)E

## ● はじめに

肝癌診療ガイドラインの肝動脈化学塞栓療法 (TACE) は、2009年版（第2版）、2013年版（第3版）、2017年版（第4版）と版を重ねるにつれ少しづつCQが変わってきてている。第2版のCQには、CQ41「どのような症例がTACE/TAEのよい適応か？」、CQ42「TACE/TAEに使用する塞栓物質は何を用いるべきか？」、CQ43「TACE/TAEで（化学）塞栓すべき脈管は？」、CQ44「肝動脈化学塞栓療法（TACE）にイオダイズドオイル（リピオドール）と抗癌剤のエマルジョン注入は必要か？」、CQ45「リピオドールと抗癌剤の混合液（リピオドールエマルジョン）に使用する抗癌剤は何が選択されるべきか？」、CQ46「再TACE/TAEの時期の選択は？」、CQ47「TACE/TAEと他治療法の併用療法は有効か？」の7つが採用されていた。2013年の改訂では、第2版のCQ41はCQ37「どのような症例がTACE/TAEのよい適応か？」としてそのまま残り、第2版のCQ42からCQ45は1つのCQ、CQ38「TACE/TAEにおいて塞栓物質や抗癌剤は何を用いるべきか？」に統一された。第2版のCQ46はCQ39「再TACE/TAEの時期の選択は？」となり、第2版のCQ47「TACE/TAEと他治療法〔ラジオ波焼灼療法（RFA）、手術、動注〕の併用療法は有効か？」は他の治療法の章に吸収させることで第5章からは削除された。第3版には新たにCQ40「TACEの効果判定に有用な画像診断は何か？」が新設された。2017年の第4版では、第3版のCQ37からCQ40の表現は少し変わったが、CQ37「TACE/TAEはどのような患者に行うのが適切か？」、CQ38「TACE/TAEにおいて塞栓物質や抗癌剤の選択はどのように行うのが適切か？」、CQ39「再塞栓療法の時期を決定する因子は何か？」、CQ40「TACEの効果判定に有用な画像診断は何か？」として残り、新たにCQ41「塞栓療法と分子標的治療薬を併用するのは適切か？」、CQ42「どのような場合にTACE不応と考えるか？」が新設された。

2021年版（第5版）では新設されたCQではなく、第4版のCQ39「再塞栓療法の時期を決定する因子は何か？」が削除され残りの5つのCQは第4版から引き継ぐかたちとなっている。

CQ33「TACE/TAEはどのような患者に行うのが適切か？」については推奨に第4版と大きな変更はないが、エビデンスの追加により具体的な条件が加わった代わりにBCLCステージングシステムの記載を削除した。

CQ34「塞栓療法において塞栓物質や抗癌剤の選択はどのように行うのが適切か？」、CQ35「TACEの効果判定に有用な画像診断は何か？」についてはそれぞれいくつかの新しいエビデンスの追加はあったものの、推奨は第4版と同様である。CQ35については第4版同様、dynamic MRIにはGd-EOB-DTPAによる造影MRIも含まれていることに留意されたい。

CQ36「塞栓療法と分子標的治療薬を併用するのは適切か？」については第4版CQ41を引き継いだCQであるが、第4版では「塞栓療法と分子標的治療の併用は、生存期間延長の効果を示す十分な科学的根拠がないので推奨しない。(弱い推奨)」としていたものを第5版では「塞栓療法と分子標的治療薬の併用は、行うことを考慮してもよい。(弱い推奨)」と推奨が変更されている。これは第4版の時点よりも主にソラフェニブとTACE/肝動脈塞栓療法（TAE）の併用療法に関するエビデンスが蓄積され、全生存期間延長を示すことはできなかったものの無再発生存期間を延長した報告もみられたこと、今後さらに両治療の併用による有効性を検討する研究が行われうことへの期待から「行うことを考慮してもよい」との推奨を採択した。

CQ37「どのような場合にTACE不応と考えるか？」については推奨の内容自体は第4版のCQ42とほぼ同様である。ただし第4版の時点に比較すると不応の条件について検証が進んだエビデンスが新たに採用されている(CQ37:文献26 OPTIMIS試験)。一方でOPTIMIS試験は非介入の傾向スコアマッチングを用いた試験であるため、推奨決定会議では依然弱い推奨にとどめるべきであるとの結論に至った。

TACE/TAEに関するエビデンスは強固に検証されているものも少なくないが、比較的新しい治療である分子標的治療薬との併用や、分子標的治療への移行を意識したTACE不応の概念についてはまさに現在エビデンスの構築が進行している段階であり、第4版や第5版では弱い推奨とせざるを得なかつたところがある。今後発表される結果によってはより具体的な条件の追加や推奨度が強まることが期待される。

## CQ

33

TACE/TAE はどのような患者に行うのが適切か？

## 推奨

- 腫瘍個数 4 個以上もしくは 1~3 個で腫瘍径が 3 cm 超, Child-Pugh 分類 A~B で, 手術不能かつ穿刺局所療法の対象とならない多血性肝細胞癌に対する治療法として推奨する。  
(強い推奨, エビデンスの強さ A)
- 門脈腫瘍栓を有する多血性肝細胞癌のうち, 手術不能症例に対する治療法として考慮してよい。  
(弱い推奨, エビデンスの強さ C)

## ■ 背景

本ガイドラインの治療アルゴリズムにおいて, TACE/TAE は手術療法, ラジオ波焼灼療法 (RFA), 薬物療法に並ぶ有効な治療選択肢と位置づけられている。一般に TACE/TAE の治療対象となるのは肝動脈造影像で腫瘍濃染を有する多血性肝細胞癌であり, 古典的肝細胞癌 (中分化型, 低分化型肝細胞癌) もしくは一部の早期肝細胞癌が含まれるが, 肿瘍因子のみでなく患者因子を含めたステージングシステムに沿った治療選択を行うべきである。現状での TACE/TAE の治療選択について検討した。

## ■ サイエンティフィックステートメント

本 CQ は第 4 版の CQ37 の文言を軽微に改変したものである。今回の改訂に際し, 第 4 版と同様の検索式を用いて, 2016 年 7 月 1 日から 2020 年 1 月 31 日に発表された論文について検索し, 557 篇が抽出された。そのなかから「TACE/TAE の適応について議論した論文を採用する」という方針の下に一次選択で 20 篇, 「エビデンスレベルの高い論文を採用する」という方針の下に二次選択で 4 篇を新たに採用した。さらに 2016 年 7 月以降に発表された 4 篇をハンドサーチにて加え, 第 4 版で採用された 16 篇のなかから継続採用された 10 篇と合わせて, 最終的に 18 篇を採用した。

手術不能かつ穿刺局所療法の対象とならない進行肝細胞癌に対する TACE/TAE は欧米を含め標準的な治療法となっている<sup>1,2)</sup>。2000 年代に進行肝細胞癌に対する TACE/TAE は予後向上に寄与するとのランダム化比較試験 (RCT) が 2 篇報告された<sup>3,4)</sup>。いずれも Okuda 分類 III, Child-Pugh 分類 C は対象外とした論文であり, 選択的カテーテル挿入下に, 非癌部肝組織の障害の少ない化学塞栓が施行されている点で本邦での TACE/TAE の方法と変わらないといえる。Cammà らのメタアナリシスでも<sup>5)</sup>, 全体の 2 年死亡率は無治療群と比べ有意に TACE/TAE 群の方が少ない (オッズ比 : 0.54, 95% 信頼区間 : 0.33~0.89, p=0.015) と報告された。Lencioni らのシステムティックレビューでは<sup>6)</sup>, リピオドールエマルジョンとゼラチンスポンジを用いた Lip-TACE の生存期間中央値は 19.4 カ月, 1・3・5 年生存率は 70.3・40.4・32.4%

であった。また有害事象は悪寒、発熱、腹痛、恶心、嘔吐などの塞栓後症候群（47.7%）や肝機能増悪（52%）の頻度が高かったが、肝不全は1.0%，死亡率は0.6%であった。

本邦からは Takayasu らにより、肝切除不能肝細胞癌に対する Lip-TACE の予後向上に寄与する因子に関する、日本肝癌研究会の全国原発性肝癌追跡調査報告の大規模な前向きコホート研究が2篇報告された<sup>7,8)</sup>。1994～2001年の8,510症例の検討が行われた論文では、①本法は切除不能肝細胞癌に対する安全な治療法で5年生存率は25%であり、②同治療法による独立した予後予測因子は、i) 肝障害度、ii) Stage 分類、iii) アルファフェトプロテイン（AFP）（401 ng/mL以上 or 未満）であった。2000～2005年の4,966症例の検討が行われた論文では、①5年生存率は34%と上昇し、②同治療法による独立した予後予測因子は肝障害度、Stage 分類、AFPに加え、PIVKA-II が加わった。

脈管内腫瘍栓を有する症例は禁忌とする報告があるものの<sup>2)</sup>、肝機能障害が軽度の高度進行症例（脈管内腫瘍栓を有する症例や10cm以上の巨大肝細胞癌症例）でもTACE/TAEを中心とした他治療法との併用療法で長期生存可能症例が報告されている<sup>9,10)</sup>。また門脈腫瘍栓を伴う進行肝細胞癌に対するTACE/TAEは予後向上に寄与するとしてメタアナリシスが存在する<sup>11)</sup>。1・3・5年生存率は全体で29・4・1%でありbest supportive care (BSC)と比較して良好で、治療後肝不全の頻度は1%であった。また門脈一次分枝までにとどまる場合には5年生存率は6%で、門脈本幹に進展する場合（0%）と比較して良好であった（p<0.001）。

## ■ 解説

TACE/TAEの治療対象となる肝細胞癌は肝動脈造影像で腫瘍濃染を有する多血性肝細胞癌であり、古典的肝細胞癌（中分化型、低分化型肝細胞癌）もしくは一部の早期肝細胞癌が含まれる<sup>12)</sup>。海外で広く使われるBCLCステージングシステムにおけるTACE/TAEの適応は、Child-Pugh分類のA～B、performance status (PS) 0のStage B (intermediate stage) のみとされる<sup>2)</sup>。これは第4版のガイドラインにおけるChild-Pugh分類AもしくはBで腫瘍個数4個以上（大きさを問わない）もしくは1～3個で腫瘍径が3cmを超える肝細胞癌とほぼ同様である。一方、2005年以降均質な対象症例に対して行われた適応拡大に関するエビデンスレベルの高い論文は出ていないため、Child-Pugh分類Cの肝機能不良例や肝外転移症例におけるTACE/TAEは勧められない<sup>12)</sup>。

現行のガイドラインにおけるTACE/TAEの適応基準は腫瘍因子、肝予備能とも広い範囲を含む。ゆえにより具体的なTACE/TAEの適応を決定するため、いくつかのサブグループ化の試みが報告されている<sup>13-15)</sup>。このような観点から、TACE/TAEの適応基準内であっても最大限の効果が得られにくい病態、すなわちTACE不適の概念が提唱されているが<sup>16,17)</sup>、その妥当性についてはエビデンスがまだ十分であるとはいえないため、推奨文には加えていない。

脈管内腫瘍栓を伴う肝細胞癌にはTACE/TAEに加えて肝切除や薬物療法が適応となる。薬物療法との比較でエビデンスレベルの高い論文が存在しない点、肝切除との

比較を行ったメタアナリシスでTACEは肝切除に生存率で劣る点<sup>18)</sup>に鑑み、手術不能な門脈腫瘍栓を伴う肝細胞癌に対するTACE/TAEの有用性については弱い推奨とした。

### 投票結果

●推奨文1「腫瘍個数4個以上もしくは1～3個で腫瘍径が3cm超、Child-Pugh分類A～Bで、手術不能かつ穿刺局所療法の対象とならない多血性肝細胞癌に対する治療法として推奨する」について委員による投票の結果、強い推奨となった。

行うことを行なうことを強く推奨する	行うことを行なうことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する
95.8% (23名)	4.2% (1名)	0% (0名)	0% (0名)

投票総数：24名

●推奨文2「門脈腫瘍栓を有する多血性肝細胞癌のうち、手術不能症例に対する治療法として考慮してよい」について委員による投票の結果、弱い推奨となった。

行うことを行なうことを強く推奨する	行うことを行なうことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する
0% (0名)	92.0% (23名)	8.0% (2名)	0% (0名)

投票総数：25名

### 参考文献

- 1) Matsui O, Kadoya M, Yoshikawa J, Gabata T, Arai K, Demachi H, et al. Small hepatocellular carcinoma: treatment with subsegmental transcatheter arterial embolization. Radiology 1993; 188: 79-83. PMID: 8390073
- 2) Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2018; 68: 723-50. PMID: 29624699
- 3) Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. Hepatology 2002; 35: 1164-71. PMID: 11981766
- 4) Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. Lancet 2002; 359: 1734-9. PMID: 12049862
- 5) Cammà C, Schepis F, Orlando A, Albanese M, Shahied L, Trevisani F, et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials. Radiology 2002; 224: 47-54. PMID: 12091661
- 6) Lencioni R, de Baere T, Soulé MC, Rilling WS, Geschwind JF. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a systematic review of efficacy and safety data. Hepatology 2016; 64: 106-16. PMID: 26765068
- 7) Takayasu K, Arii S, Ikai I, Omata M, Okita K, Ichida T, et al. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. Gastroenterology 2006; 131: 461-9. PMID: 16890600
- 8) Takayasu K, Arii S, Kudo M, Ichida T, Matsui O, Izumi N, et al. Superselective transarterial

- chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Validation of treatment algorithm proposed by Japanese guidelines. *J Hepatol* 2012; 56: 886–92. PMID: 22173160
- 9) Jang JW, Bae SH, Choi JY, Oh HJ, Kim MS, Lee SY, et al. A combination therapy with transarterial chemo-lipiodolization and systemic chemo-infusion for large extensive hepatocellular carcinoma invading portal vein in comparison with conservative management. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007; 59: 9–15. PMID: 16614848
  - 10) Pinter M, Hucke F, Graziadei I, Vogel W, Maieron A, Königsberg R, et al. Advanced-stage hepatocellular carcinoma: transarterial chemoembolization versus sorafenib. *Radiology* 2012; 263: 590–9. PMID: 22438359
  - 11) Silva JP, Berger NG, Tsai S, Christians KK, Clarke CN, Mogal H, et al. Transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)* 2017; 19: 659–66. PMID: 28552299
  - 12) Ikeda M, Kudo M, Aikata H, Nagamatsu H, Ishii H, Yokosuka O, et al. Transarterial chemoembolization with miriplatin vs. epirubicin for unresectable hepatocellular carcinoma: a phase III randomized trial. *J Gastroenterol* 2018; 53: 281–90. PMID: 28766016
  - 13) Bolondi L, Burroughs A, Dufour JF, Galle PR, Mazzaferro V, Piscaglia F, et al. Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC B) Hepatocellular Carcinoma: proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions. *Semin Liver Dis* 2012; 32: 348–59. PMID: 23397536
  - 14) Yamakado K, Miyayama S, Hirota S, Mizunuma K, Nakamura K, Inaba Y, et al. Subgrouping of intermediate-stage (BCLC stage B) hepatocellular carcinoma based on tumor number and size and Child-Pugh grade correlated with prognosis after transarterial chemoembolization. *Jpn J Radiol* 2014; 32: 260–5. PMID: 24615165
  - 15) Han G, Berhane S, Toyoda H, Bettinger D, Elshaarawy O, Chan AWH, et al. Prediction of survival among patients receiving transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a response-based approach. *Hepatology* 2020; 72: 198–212. PMID: 31698504
  - 16) Kudo M, Han KH, Ye SL, Zhou J, Huang YH, Lin SM, et al. A changing paradigm for the treatment of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: Asia-Pacific primary liver cancer expert consensus statements. *Liver Cancer* 2020; 9: 245–60. PMID: 32647629
  - 17) 日本肝臓学会編. 肝癌診療マニュアル第4版. 医学書院, 東京, 2020.
  - 18) Liang L, Chen TH, Li C, Xing H, Han J, Wang MD, et al. A systematic review comparing outcomes of surgical resection and non-surgical treatments for patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus. *HPB (Oxford)* 2018; 20: 1119–29. PMID: 30056066

## CQ

## 34

## 塞栓療法において塞栓物質や抗癌剤の選択はどのように行うのが適切か？

## 推奨

塞栓療法においては、抗癌剤を混合したリピオドール<sup>®</sup>（ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル）と多孔性ゼラチン粒を使用した conventional TACE (cTACE) あるいは、薬剤溶出性の球状塞栓物質を用いた TACE (DEB-TACE) を推奨する。

(強い推奨、エビデンスの強さ B)

## ■ 背景

本ガイドラインの治療アルゴリズムにおいて、塞栓療法は切除不能肝細胞癌に対して行われる治療である。本治療法は比較的長い期間に複数回にわたって行われることが多く、肝細胞癌患者の経過中において選択される頻度の高い治療法である。使用可能な塞栓物質や抗癌剤も複数あり、それらの組み合わせはさらに多様となる。このように多種の治療選択肢があるなかで、塞栓物質や抗癌剤の選択をどのように行うのがよいか検討する。

なお、本稿において TAE とはリピオドール<sup>®</sup> やゼラチントンボンジ細片、多孔性ゼラチン粒や球状塞栓物質などの塞栓物質を用いて肝細胞癌の栄養血管や血洞を塞栓する治療法、TACE とは前出の塞栓物質を使用する際に抗癌剤を同時に用いる治療法とする。また、cTACE とは抗癌剤を混合したリピオドールエマルジョンと多孔性ゼラチン粒を使用した TACE を指す。また、球状塞栓物質が 2014 年に保険収載となり、薬剤溶出性球状塞栓物質 (drug-eluting beads; DEB) を用いた TACE (DEB-TACE) あるいは球状塞栓物質のみでの TAE (bland TAE) が可能となっている。

## ■ サイエンティフィックステートメント

本 CQ は第 4 版の CQ38 を引き継いだ CQ である。今回の改訂に際し、第 4 版と同様の検索式を用いて、2016 年 7 月 1 日から 2020 年 1 月 31 日に発表された論文について検索し、269 篇が抽出された。そのなかから「異なる塞栓物質あるいは抗癌剤使用の有無における治療成績の比較を行っている論文や、使用した抗癌剤の違いによる治療効果の比較を行っている論文を採用する」という方針の下に一次選択で 35 篇を選択した。さらに、二次選択で症例研究や症例数が 30 例以下の前向き試験を除いて 8 篇を採用、ハンドサーチにて選択した 1 篇を加え、第 4 版の 47 篇から 16 篇を削除し計 40 篇を採用した。

## ● 塞栓物質の選択

1) リピオドール<sup>®</sup> および多孔性ゼラチン粒

2008 年に発表された本邦におけるアンケート結果報告では、リピオドール<sup>®</sup> は

TACE 例の 90% 以上で使用されており、本邦では TACE 時にリピオドール<sup>®</sup>を使用するのが一般的であった<sup>1)</sup>。

リピオドール<sup>®</sup>とゼラチンスポンジ細片を併用した TAE でゼラチンスポンジ細片のみを使用した TAE と比べ生存率が有意に良好という報告がなされている<sup>23)</sup>。

なお、2006 年に、ある程度規格化された無菌の球形の塞栓物質である多孔性ゼラチン粒（粒子径 1 mm と 2 mm：ジェルパート<sup>®</sup>）が保険収載となり、現在はゼラチンスポンジ細片に替えて多孔性ゼラチン粒が用いられている。ゼラチンスポンジ細片と多孔性ゼラチン粒の間には治療効果や副作用の発現率は大差がないという報告がある<sup>4)</sup>。

## 2) 球状塞栓物質

DEB は塞栓物質であるビーズに薬剤をあらかじめ含浸させ、塞栓後に周囲に徐放する性質を利用する。そのため抗癌剤が腫瘍内に高濃度に残存し、末梢血に流出しないため抗癌剤による全身性の副作用が少なく治療効果の高い治療法であるとの短期成績が出ている<sup>5)</sup>。

DEB-TACE と bland TAE の比較試験では、bland TAE と比較して DEB-TACE では有意に腫瘍壊死率が高いとの報告がある<sup>6)</sup>。

また、cTACE と DEB-TACE の比較試験では全生存期間に関しては差がないとする後ろ向き研究が多い<sup>7-17)</sup>が、完全奏効率に関しては cTACE が有意に高いという前向き研究がある<sup>18)</sup>。

有害事象の面では cTACE の方が血中に放出される抗癌剤量が多いとされ<sup>19)</sup>、DEB-TACE と比較して cTACE において腹痛や発熱などの塞栓後症候群の出現は有意に高い<sup>8,9,12,14,20)</sup>。一方、胆管障害の発生は DEB-TACE で多い<sup>12)</sup>という結果が得られている。

ビーズのサイズと治療効果の関係の検討では、ディーシービーズ<sup>®</sup>において、100~300 μm と 300~500 μm の比較では奏効率に差はないものの、小径の 100~300 μm で塞栓後症候群が少なかった<sup>21)</sup>と報告されている。さらに小径の 75~150 μm と 100~300 μm の比較では、奏効率に差はないものの、より小径の粒子で胆道系の合併症が多くみられたと報告されている<sup>22)</sup>。一方、ヘパスフィア<sup>®</sup>については cTACE に比べると血中への抗癌剤の漏出は少ないが、従来品である 50~100 μm とより小径の 30~60 μm の粒子間の治療効果の比較はなされていない<sup>19)</sup>。

なお、欧州における DEB-TACE と cTACE の間のコスト面の比較では、両者に明らかな差はみられていない<sup>23)</sup>。

### ● TACE で使用する薬剤の選択

2 種類の異なる抗癌剤（エピルビシン vs. ドキソルビシン）を使用したリピオドールエマルジョン注入後、ゼラチンスポンジ細片で塞栓療法を行った RCT では<sup>24)</sup>、両者間に副作用の差は認めず、低リスク群では後者の生存率が良好であった（p=0.018）が全体では両者間に差は認めていない。

低用量シスプラチンとドキソルビシンを用いたリピオドールエマルジョン注入後、塞栓（ゼラチンスポンジ細片使用、前者 31%、後者 50%）した症例での生存率比較で

は、前者が後者に比して有意に良好であった ( $p < 0.05$ )<sup>25)</sup>との報告がある。切除不能進行肝細胞癌に対する動注用シスプラチニン製剤を用いたシスプラチニン・リピオドールサスペンションの肝動注化学療法の有用性に関する報告<sup>26,27)</sup>もみられるが、いずれもエビデンスレベルの高いものはない。

シスプラチニン・リピオドールサスペンションによるTACEとドキソルビシン・リピオドールサスペンションによるTACEの比較では、シスプラチニンの治療効果が有意に高いとする報告<sup>28,29)</sup>と有意差はないとする報告<sup>30)</sup>がある。

シスプラチニン・リピオドールサスペンションに多孔性ゼラチン粒などゼラチンスポンジによる塞栓を追加したTACEでは、塞栓なしの肝動注化学療法の場合に比べて治療効果が優れるという報告がある<sup>26)</sup>。

親油性でリピオドール<sup>®</sup>に懸濁しやすいプラチナ製剤であるミリプラチニンを使用したTACEとエピルビシンを使用したTACEを比較した前向き検討では両者の全生存期間に有意差はみられなかったが、ミリプラチニンでは副作用の発生頻度が低いという結果が得られている<sup>31)</sup>。

### ■ 解説

リピオドール<sup>®</sup>は、腫瘍血管および類洞にトラップされ停滞するため、抗癌剤を混合したリピオドールエマルジョンはドラッグデリバリーシステムにおける担体の役目を果たしている<sup>32,33)</sup>。また、本邦では、球状塞栓物質が2014年初頭より特定保険医療材料として保険収載となり、3種類の球状塞栓物質が使用可能となっている。薬剤溶出能をもたないものはbland beads、薬剤溶出能をもつものはDEBと呼称される。肝細胞癌に対してはbland beadsによるbland TAEよりもDEBを用いたDEB-TACEが一般的である。

TACEとTAEの比較に関して、2002年のメタアナリシスでは、進行肝細胞癌に対するTACEがTAEに比して生存率が良好であるとの結果は得られていない。その原因として、対象となるTACEは、ほぼ全肝に施行されたため非癌部肝組織の障害が大きく関与した可能性が挙げられる<sup>34)</sup>。本邦では選択的あるいは超選択的cTACEの施行が主流であり、過去の全肝TACEを基にしたメタアナリシスの結果をそのまま適用することはできず、現状に即した検討が必要である。

なお、本邦では未承認のため使用できないが、ベータ線放出核種である<sup>90</sup>Yttriumを利用した球状塞栓物質を用いた塞栓療法は放射線塞栓療法(transarterial radioembolization; TARE)と呼ばれ、塞栓効果と腫瘍内からの放射線照射を組み合わせた新たな塞栓療法として主に欧米で確立しつつある<sup>35)</sup>。cTACEとの比較では、有効性は同等であったものの、より多血性の性質が少ない腫瘍や脈管侵襲を伴った進行例での治療効果が期待されている。

本邦ではリピオドール<sup>®</sup>を使用したcTACEが主であり、欧米はDEB-TACEが主であるが、それぞれの有効性に明らかな違いは見出せていない。さらに実臨床においては、比較的小型の肝細胞癌に対して根治目的の塞栓療法の場合はcTACEを、巨大な肝細胞癌に対する塞栓療法ではDEB-TACEを行うなど両者は排他的ではなく症例

に応じて使い分けられる場合も多い。したがって塞栓療法で使用する塞栓物質についてはリピオドール<sup>®</sup>とDEBの間に優劣がない状況として、両者のいずれかを塞栓物質として用いることを推奨とした。

リピオドールエマルジョンとして使用される抗癌剤はエピルビシン、ドキソルビシン、マイトイシンC、シスプラチニ、ネオカルチノスタチン<sup>24,33,36-40)</sup>など、さまざまな薬剤が使用されてきた。さらに本邦では水溶性を高めた動注用シスプラチニ製剤が2004年から、リピオドール<sup>®</sup>に懸濁しやすいプラチナ製剤であるミリプラチニが2010年より使用されているが、それら薬剤の違いによるTACEの有効性の差は確認されていないこと<sup>31)</sup>、また、安全性の違いについてのエビデンスレベルの高い報告がなされていないことから、抗癌剤は併用すべきであるが現時点では推奨すべき特定の抗癌剤はない状態である。

改訂委員会では上記に基づき投票を行い、cTACEあるいはDEB-TACEを行うことを強く推奨することが採択された。使用する抗癌剤については推奨すべき特定のものがないため、協議により第5版では推奨文としては掲載しないことにした。

### 投票結果

●推奨文「塞栓療法においては、抗癌剤を混合したリピオドール<sup>®</sup>（ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル）と多孔性ゼラチン粒を使用したconventional TACE（cTACE）あるいは、薬剤溶出性の球状塞栓物質を用いたTACE（DEB-TACE）を推奨する」について委員による投票の結果、強い推奨となった。

行うことを行なうことを強く推奨する	行うことを行なうことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する
100% (24名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

投票総数：24名

### 参考文献

- 1) Satake M, Uchida H, Arai Y, Anai H, Sakaguchi H, Nagata T, et al. Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) with lipiodol to treat hepatocellular carcinoma: survey results from the TACE study group of Japan. Cardiovasc Intervent Radiol 2008; 31: 756-61. PMID: 18389187
- 2) Nakao N, Uchida H, Kamino K, Nishimura Y, Ohishi H, Takayasu Y, et al. Determination of the optimum dose level of lipiodol in transcatheter arterial embolization of primary hepatocellular carcinoma based on retrospective multivariate analysis. Cardiovasc Intervent Radiol 1994; 17: 76-80. PMID: 8013027
- 3) Takayasu K, Arii S, Ikai I, Kudo M, Matsuyama Y, Kojiro M, et al; Liver Cancer Study Group of Japan. Overall survival after transarterial lipiodol infusion chemotherapy with or without embolization for unresectable hepatocellular carcinoma: propensity score analysis. AJR Am J Roentgenol 2010; 194: 830-7. PMID: 20173167
- 4) 山田龍作、澤田敏、打田日出夫、隈崎達夫、平松京一、石井裕正、他. 肝動脈塞栓療法における多孔性ゼラチン粒（YM670）の臨床試験. 癌と化療 2005; 32: 1431-6.
- 5) van Malenstein H, Maleux G, Vandecaveye V, Heye S, Laleman W, van Pelt J, et al. A randomized phase II study of drug-eluting beads versus transarterial chemoembolization for unresectable

- able hepatocellular carcinoma. *Onkologie* 2011; 34: 368–76. PMID: 21734423
- 6) Nicolini A, Martinetti L, Crespi S, Maggioni M, Sangiovanni A. Transarterial chemoembolization with epirubicin-eluting beads versus transarterial embolization before liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2010; 21: 327–32. PMID: 20097098
  - 7) Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, et al; PRECISION V Investigators. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33: 41–52. PMID: 19908093
  - 8) Sacco R, Bargellini I, Bertini M, Bozzi E, Romano A, Petrucci P, et al. Conventional versus Doxorubicin-eluting bead transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2011; 22: 1545–52. PMID: 21849247
  - 9) Gofieri R, Giampalma E, Renzulli M, Cioni R, Bargellini I, Bartolozzi C, et al. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2014; 111: 255–64. PMID: 24937669
  - 10) Duan F, Wang EQ, Lam MG, Abdelmaksoud MH, Louie JD, Hwang GL, et al. Superselective chemoembolization of HCC: comparison of short-term safety and efficacy between drug-eluting LC Beads, QuadraSpheres, and conventional ethiodized oil emulsion. *Radiology* 2016; 278: 612–21. PMID: 26334787
  - 11) Gorodetski B, Chapiro J, Schernthaner R, Duran R, Lin M, Lee H, et al. Advanced-stage hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: conventional versus drug-eluting beads trans-catheter arterial chemoembolization. *Eur Radiol* 2017; 27: 526–35. PMID: 27277261
  - 12) Lee YK, Jung KS, Kim DY, Choi JY, Kim BK, Kim SU, et al. Conventional versus drug-eluting beads chemoembolization for hepatocellular carcinoma: Emphasis on the impact of tumor size. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32: 487–96. PMID: 27503585
  - 13) Liu YS, Lin CY, Chuang MT, Lin CY, Tsai YS, Wang CK, et al. Five-year outcome of conventional and drug-eluting transcatheter arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol* 2018; 18: 124. PMID: 30075752
  - 14) Lee IJ, Lee JH, Lee YB, Kim YJ, Yoon JH, Yin YH, et al. Effectiveness of drug-eluting bead transarterial chemoembolization versus conventional transarterial chemoembolization for small hepatocellular carcinoma in Child–Pugh class A patients. *Ther Adv Med Oncol* 2019; 11: 1758835919866072. PMID: 31447948
  - 15) Monier A, Guiu B, Duran R, Aho S, Bize P, Deltenre P, et al. Liver and biliary damages following transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: comparison between drug-eluting beads and lipiodol emulsion. *Eur Radiol* 2017; 27: 1431–9. PMID: 27436016
  - 16) Wen P, Chen SD, Wang JR, Zeng YH. Comparison of treatment response and survival profiles between drug-eluting bead transarterial chemoembolization and conventional transarterial chemoembolization in Chinese hepatocellular carcinoma patients: a prospective cohort study. *Oncol Res* 2019; 27: 583–92. PMID: 31053181
  - 17) Brown KT, Do RK, Gonen M, Covey AM, Getrajdman GI, Sofocleous CT, et al. Randomized trial of hepatic artery embolization for hepatocellular carcinoma using doxorubicin-eluting microspheres compared with embolization with microspheres alone. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2046–53. PMID: 26834067
  - 18) Ikeda M, Inaba Y, Tanaka T, Sugawara S, Kodama Y, Aramaki T, et al. A prospective randomized controlled trial of selective transarterial chemoembolization using drug-eluting beads loaded with epirubicin versus selective conventional transarterial chemoembolization using epirubicin–lipiodol for hepatocellular carcinoma: The JIVROSG-1302 PRESIDENT study. *J Clin Oncol* 2020; 38 (Suppl 15): abstr 4518.
  - 19) Malagari K, Pomoni M, Moschouris H, Kelekis A, Charokopakis A, Bouma E, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with HepaSphere 30–60  $\mu$ m. Safety and efficacy study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014; 37: 165–75. PMID: 24263774
  - 20) Zhang ZS, Li HZ, Ma C, Xiao YD. Conventional versus drug-eluting beads chemoembolization

- for infiltrative hepatocellular carcinoma: a comparison of efficacy and safety. *BMC Cancer* 2019; 19: 1162. PMID: 31783814
- 21) Padia SA, Shivaram G, Bastawrous S, Bhargava P, Vo NJ, Vaidya S, et al. Safety and efficacy of drug-eluting bead chemoembolization for hepatocellular carcinoma: comparison of small-versus medium-size particles. *J Vasc Interv Radiol* 2013; 24: 301–6. PMID: 23380737
  - 22) Deipolyi AR, Oklu R, Al-Ansari S, Zhu AX, Goyal L, Ganguli S. Safety and efficacy of 70–150  $\mu$ m and 100–300  $\mu$ m drug-eluting bead transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2015; 26: 516–22. PMID: 25704226
  - 23) Cucchetti A, Trevisani F, Cappelli A, Mosconi C, Renzulli M, Pinna AD, et al. Cost-effectiveness of doxorubicin-eluting beads versus conventional trans-arterial chemo-embolization for hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2016; 48: 798–805. PMID: 27263056
  - 24) Kawai S, Tani M, Okamura J, Ogawa M, Ohashi Y, Monden M, et al. Prospective and randomized trial of lipiodol-transcatheter arterial chemoembolization for treatment of hepatocellular carcinoma: a comparison of epirubicin and doxorubicin (second cooperative study). The Cooperative Study Group for Liver Cancer Treatment of Japan. *Semin Oncol* 1997; 24 (2 Suppl 6): S6–38–S6–45. PMID: 9151915
  - 25) Kamada K, Nakanishi T, Kitamoto M, Aikata H, Kawakami Y, Ito K, et al. Long-term prognosis of patients undergoing transcatheter arterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: comparison of cisplatin lipiodol suspension and doxorubicin hydrochloride emulsion. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12: 847–54. PMID: 11435541
  - 26) Kawaoka T, Aikata H, Takaki S, Katamura Y, Hiramatsu A, Waki K, et al. Transarterial infusion chemotherapy using cisplatin–lipiodol suspension with or without embolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2009; 32: 687–94. PMID: 19444503
  - 27) Iwasa S, Ikeda M, Okusaka T, Ueno H, Morizane C, Nakachi K, et al. Transcatheter arterial infusion chemotherapy with a fine-powder formulation of cisplatin for advanced hepatocellular carcinoma refractory to transcatheter arterial chemoembolization. *Jpn J Clin Oncol* 2011; 41: 770–5. PMID: 21459893
  - 28) Kasai K, Ushio A, Sawara K, Miyamoto Y, Kasai Y, Oikawa K, et al. Transcatheter arterial chemoembolization with a fine-powder formulation of cisplatin for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 3437–44. PMID: 20632449
  - 29) Yodono H, Matsuo K, Shinohara A. A retrospective comparative study of epirubicin–lipiodol emulsion and cisplatin–lipiodol suspension for use with transcatheter arterial chemoembolization for treatment of hepatocellular carcinoma. *Anticancer Drugs* 2011; 22: 277–82. PMID: 21360850
  - 30) Sahara S, Kawai N, Sato M, Minamiguchi H, Nakai M, Takasaka I, et al. Prospective comparison of transcatheter arterial chemoembolization with Lipiodol–epirubicin and Lipiodol–cisplatin for treatment of recurrent hepatocellular carcinoma. *Jpn J Radiol* 2010; 28: 362–8. PMID: 20585924
  - 31) Ikeda M, Kudo M, Aikata H, Nagamatsu H, Ishii H, Yokosuka O, et al. Transarterial chemoembolization with miriplatin vs. epirubicin for unresectable hepatocellular carcinoma: a phase III randomized trial. *J Gastroenterol* 2018; 53: 281–90. PMID: 28766016
  - 32) Matsui O, Kadoya M, Yoshikawa J, Gabata T, Arai K, Demachi H, et al. Small hepatocellular carcinoma: treatment with subsegmental transcatheter arterial embolization. *Radiology* 1993; 188: 79–83. PMID: 8390073
  - 33) Kasugai H, Kojima J, Tatsuta M, Okuda S, Sasaki Y, Imaoka S, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma by transcatheter arterial embolization combined with intraarterial infusion of a mixture of cisplatin and ethiodized oil. *Gastroenterology* 1989; 97: 965–71. PMID: 2550311
  - 34) Cammà C, Schepis F, Orlando A, Albanese M, Shahied L, Trevisani F, et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology* 2002; 224: 47–54. PMID: 12091661
  - 35) El Fouly A, Ertle J, El Dorry A, Shaker MK, Dechêne A, Abdella H, et al. In intermediate stage hepatocellular carcinoma: radioembolization with yttrium 90 or chemoembolization? *Liver Int*

- 2015; 35: 627–35. PMID: 25040497
- 36) Nishimine K, Uchida H, Matsuo N, Sakaguchi H, Hirohashi S, Nishimura Y, et al. Segmental transarterial chemoembolization with Lipiodol mixed with anticancer drugs for nonresectable hepatocellular carcinoma: follow-up CT and therapeutic results. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994; 33 (Suppl): S60–8. PMID: 7511069
  - 37) Bronowicki JP, Vetter D, Dumas F, Boudjema K, Bader R, Weiss AM, et al. Transcatheter oily chemoembolization for hepatocellular carcinoma. A 4-year study of 127 French patients. *Cancer* 1994; 74: 16–24. PMID: 7516263
  - 38) Sasaki Y, Imaoka S, Kasugai H, Fujita M, Kawamoto S, Ishiguro S, et al. A new approach to chemoembolization therapy for hepatoma using ethiodized oil, cisplatin, and gelatin sponge. *Cancer* 1987; 60: 1194–203. PMID: 2441837
  - 39) Takayasu K, Muramatsu Y, Maeda T, Iwata R, Furukawa H, Muramatsu Y, et al. Targeted transarterial oily chemoembolization for small foci of hepatocellular carcinoma using a unified helical CT and angiography system: analysis of factors affecting local recurrence and survival rates. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176: 681–8. PMID: 11222205
  - 40) Sahara S, Kawai N, Sato M, Tanaka T, Ikoma A, Nakata K, et al. Prospective evaluation of trans-catheter arterial chemoembolization (TACE) with multiple anti-cancer drugs (epirubicin, cisplatin, mitomycin c, 5-fluorouracil) compared with TACE with epirubicin for treatment of hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012; 35: 1363–71. PMID: 22358993

## CQ

35

## TACE の効果判定に有用な画像診断は何か？

## 推奨

Dynamic CT もしくは dynamic MRI を推奨する。

(強い推奨, エビデンスの強さ A)

## ■ 背景

TACE の効果判定にさまざまなモダリティが用いられており、高いエビデンスレベルで推奨される画像診断の検討が必要である。TACE の効果判定に有用な画像診断について検討した。

## ■ 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4版と同様の検索式を用いて2016年7月1日から2020年1月31日に発表された論文について検索し、381篇が抽出された。そのなかから「TACE の効果判定の方法自体を検討している文献を優先する。TACE 自体の治療効果を検討した大規模前向き試験も、その試験で用いられている効果判定法を参考にするため選択してよい」という方針の下に一次選択で29篇、二次選択で8篇を新たに採用し、第4版の20篇と合わせて計28篇を採用した。

CT が TACE の効果判定の第一選択であることは、広く一般的な見解である。リピオドール CT において病変に完全にリピオドール<sup>®</sup>が集積した場合は病変の98%、集積が不完全な場合は病変の64%に壞死がみられ、集積パターンにより治療効果判定が可能とされている<sup>1)</sup>。腫瘍内のリピオドール集積が不完全であると、造影剤による濃染と不均一なリピオドール集積の区別が困難になり、さらにリピオドール集積が病変部の血流動態に影響を与えると腫瘍濃染の判定が難しくなる<sup>2)</sup>。Dual-energy CT を用いたヨードマップによりリピオドール<sup>®</sup>の集積を有する症例における再発を描出する試みが第3版の発刊以降に報告されているが<sup>3)</sup>、dual-energy CT の治療効果判定に関する新たな文献は追加されなかった。また、CT での評価方法でも、qEASL は RECIST、modified RECIST、EASL 基準よりも TACE 後の治療効果判定として生存率と再発の検出感度が高いとの報告もある<sup>4)</sup>。

造影超音波による TACE 治療効果判定の報告では、残存腫瘍の診断能の検討において造影 CT よりも優れており<sup>5)</sup>、TACE 施行翌日の造影超音波が TACE 施行1カ月の造影 CT よりも残存病変の検出において高い感度を示したとされている<sup>6)</sup>。今回の改訂でも、造影超音波による TACE 治療効果判定の報告では、残存腫瘍の診断能において造影 CT より優れるという報告が引き続き積み重ねられている<sup>7-9)</sup>。ただし造影 CT は造影超音波よりも残存病変同定の特異度が優れているとの報告もある<sup>7)</sup>。TACE 手技中に施行するコーンビーム CT についての報告では、腫瘍の辺縁に沿ってみられる

造影剤貯留がTACE治療効果と関連があること<sup>10)</sup>、コーンビームCTによる灌流画像により残存病変の評価が可能であること<sup>11)</sup>などが報告されているが、現時点ではTACE治療効果判定についてのまとまった報告は今回の改訂においても確認できなかった。薬剤溶出性球状塞栓物質を用いたTACE(DEB-TACE)後の治療効果判定にperfusion CTを使用した2篇では、有用な評価perfusion CTパラメータが示されているが、他画像と比較した検討ではない<sup>12,13)</sup>。

Dynamic MRIのTACE後治療効果判定における有用性については1990年代より報告されている<sup>14,15)</sup>。Dynamic CTとdynamic MRIの比較において、残存病変を過小評価する傾向がCTにみられ<sup>16)</sup>、移植肝を用いた検討ではMRIはCTよりも高い感度および特異度を示したとされている<sup>17)</sup>。リピオドールCT、パワードプラー超音波、dynamic MRIの比較においてはMRIが感度、特異度、正診率において優れていたとされている<sup>18)</sup>。TACE施行1カ月後のdynamic MRIにおいてみられる腫瘍濃染がTACE施行6カ月後の再発巣と高い一致を示し、再発予測の可能性も示されている<sup>19)</sup>。今回新たに採用した13篇のメタアナリシスでは、dynamic MRIはTACE後治療効果判定に有用としているものの、他の画像診断方法との比較は行われていない<sup>20)</sup>。

MRIの拡散強調像による報告では、肝移植での検討で病変部の完全な壊死の評価においてdynamic MRIの方が優れており<sup>21)</sup>、TACE後の再発予測の検討ではリピオドールCTと有意差はみられなかったとされている<sup>22)</sup>。Dynamic MRIに拡散強調像を付加することによりTACE施行後の再発病変の検索において感度は上昇するが、特異度は低下して正診率は変わらないとされており<sup>23)</sup>、拡散強調像の顕著な有用性は示されていない。拡散強調像で得られるパラメータであるapparent diffusion coefficient(ADC)によるTACE治療効果判定を検討する報告がいくつかある。TACE治療後早期のADCがTACEの治療効果判定に有用であり<sup>24)</sup>、またTACE治療前後においてADCが低い症例ではTACE治療効果が不良であったとされている<sup>25,26)</sup>。

FDG-PETを用いたTACE治療効果判定が第3版以降にあり、TACE治療後早期でのFDG-PETによる治療効果判定が生存期間と関連がみられたとされており<sup>27)</sup>、リピオドール<sup>®</sup>が高度に集積している症例においてCTよりもTACE後の残存病変の判定に有用であったとされている<sup>28)</sup>。

## ■ 解説

TACEの治療効果判定は、病変の治療効果評価のみならず、治療方針の決定にも関わる。特に、近年の薬物療法の進歩により、TACE不応後の複数の治療選択肢が存在している現状では、TACE治療効果の評価はますます重要性が増していると考えられる。AFPは肝細胞癌のマーカーであるが、TACE後の再発において異常値とならない症例もしばしばあり、画像が治療効果判定において重要である。TACEの治療効果判定としてdynamic CTが一般的に用いられているが、リピオドール集積そのものの高い吸収値やビームハードニング効果などにより局所再発の評価が困難な場合がある。リピオドール集積に対するdual-energy CTの有用性については現在でも検討中である。MRIにおいてリピオドール<sup>®</sup>による病変描出の妨げはなく、造影剤を用いる

ことにより残存病変を濃染像として描出することが可能である。また、高速3D dynamic撮影法によりCTにも匹敵する薄いスライスでの撮影が可能になり、部分容積効果の影響を受けることなく、微小な濃染を捉えることが可能である。病変の血流診断ばかりでなく、MRIでの拡散強調像、ADCでの評価が、TACE後残存、再発病変の評価に有用との報告もある。加えて、TACEをはじめとして、肝細胞癌の診療において頻回の画像検査が必要であり、放射線被曝の観点からもMRIでの評価が求められてくると考えられ、今後のさらなる検討が必要である。造影超音波検査は、放射線被曝の観点と治療効果判定が造影CTよりも優れていることからも有用であるが、術者の技量に評価能が左右され検査の客観性の観点からは、補助的な運用が現実的である。コーンビームCTによるTACE直後の評価により最終的な治療効果判定を予測する方向もあり、今後のTACE治療後判定の方向性の一つと考える。

検査費用や検査時間の観点より、すべての症例の治療効果判定にMRIを利用することは現実的ではなく、またCTを用いた治療効果判定も臨床的には十分な有用性がある。よって、dynamic CTとdynamic MRIの双方を本ガイドラインでは推奨する。

### 投票結果

●推奨文「Dynamic CTもしくはdynamic MRIを推奨する」について委員による投票の結果、強い推奨となった。

行うことを行強く推奨する	行うことを行弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する
100% (24名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

投票総数：24名

### 参考文献

- 1) Choi BI, Kim HC, Han JK, Park JH, Kim YI, Kim ST, et al. Therapeutic effect of transcatheter oily chemoembolization therapy for encapsulated nodular hepatocellular carcinoma: CT and pathologic findings. Radiology 1992; 182: 709-13. PMID: 1311116
- 2) Kim HC, Kim AY, Han JK, Chung JW, Lee JY, Park JH, et al. Hepatic arterial and portal venous phase helical CT in patients treated with transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: added value of unenhanced images. Radiology 2002; 225: 773-80. PMID: 12461260
- 3) Lee JA, Jeong WK, Kim Y, Song SY, Kim J, Heo JN, et al. Dual-energy CT to detect recurrent HCC after TACE: initial experience of color-coded iodine CT imaging. Eur J Radiol 2013; 82: 569-76. PMID: 23238365
- 4) Zhao Y, Duran R, Bai W, Sahu S, Wang W, Kabus S, et al. Which criteria applied in multi-phasic CT can predict early tumor response in patients with hepatocellular carcinoma treated using conventional TACE: RECIST, mRECIST, EASL or qEASL? Cardiovasc Intervent Radiol 2018; 41: 433-42. PMID: 29086058
- 5) Liu M, Lin MX, Lu MD, Xu ZF, Zheng KG, Wang W, et al. Comparison of contrast-enhanced ultrasound and contrast-enhanced computed tomography in evaluating the treatment response to transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma using modified RECIST. Eur Radiol 2015; 25: 2502-11. PMID: 25702094

- 6) Takizawa K, Numata K, Morimoto M, Kondo M, Nozaki A, Moriya S, et al. Use of contrast-enhanced ultrasonography with a perflubutane-based contrast agent performed one day after transarterial chemoembolization for the early assessment of residual viable hepatocellular carcinoma. *Eur J Radiol* 2013; 82: 1471-80. PMID: 23769188
- 7) Zhong J, Su Z, Zhang Y, Zhang H, Lin P, Tang X, et al. Contrast-enhanced ultrasonography versus contrast-enhanced computed tomography for assessment of residual tumor from hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization: a meta-analysis. *J Ultrasound Med* 2018; 37: 1881-90. PMID: 29380404
- 8) Paul SB, Dhamija E, Gamanagatti SR, Sreenivas V, Yadav DP, Jain S, et al. Evaluation of tumor response to intra-arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: comparison of contrast-enhanced ultrasound with multiphase computed tomography. *Diagn Interv Imaging* 2017; 98: 253-60. PMID: 27692674
- 9) Tai CJ, Huang MT, Wu CH, Tai CJ, Shi YC, Chang CC, et al. Contrast-enhanced ultrasound and computed tomography assessment of hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemo-embolization: a systematic review. *J Gastrointestin Liver Dis* 2016; 25: 499-507. PMID: 27981306
- 10) Suk Oh J, Jong Chun H, Gil Choi B, Giu Lee H. Transarterial chemoembolization with drug-eluting beads in hepatocellular carcinoma: usefulness of contrast saturation features on cone-beam computed tomography imaging for predicting short-term tumor response. *J Vasc Interv Radiol* 2013; 24: 483-9. PMID: 23452553
- 11) Syha R, Grözinger G, Grosse U, Maurer M, Zender L, Horger M, et al. Parenchymal blood volume assessed by C-arm-based computed tomography in immediate posttreatment evaluation of drug-eluting bead transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma. *Invest Radiol* 2016; 51: 121-6. PMID: 26488373
- 12) Marquez HP, Karalli A, Haubenreisser H, Mathew RP, Alkadhi H, Brismar TB, et al. Computed tomography perfusion imaging for monitoring transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Eur J Radiol* 2017; 91: 160-7. PMID: 28629564
- 13) Tamandl D, Waneck F, Sieghart W, Unterhumer S, Kölblinger C, Baltzer P, et al. Early response evaluation using CT-perfusion one day after transarterial chemoembolization for HCC predicts treatment response and long-term disease control. *Eur J Radiol* 2017; 90: 73-80. PMID: 28583650
- 14) Ito K, Honjo K, Fujita T, Matsui M, Awaya H, Matsumoto T, et al. Therapeutic efficacy of transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: MRI and pathology. *J Comput Assist Tomogr* 1995; 19: 198-203. PMID: 7890841
- 15) Castrucci M, Sironi S, De Cobelli F, Salvioni M, Del Maschio A. Plain and gadolinium-DTPA-enhanced MR imaging of hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization. *Abdom Imaging* 1996; 21: 488-94. PMID: 8875869
- 16) Kloeckner R, Otto G, Biesterfeld S, Oberholzer K, Dueber C, Pitton MB. MDCT versus MRI assessment of tumor response after transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33: 532-40. PMID: 19847482
- 17) Hunt SJ, Yu W, Weintraub J, Prince MR, Kothary N. Radiologic monitoring of hepatocellular carcinoma tumor viability after transhepatic arterial chemoembolization: estimating the accuracy of contrast-enhanced cross-sectional imaging with histopathologic correlation. *J Vasc Interv Radiol* 2009; 20: 30-8. PMID: 19028117
- 18) Kubota K, Hisa N, Nishikawa T, Fujiwara Y, Murata Y, Itoh S, et al. Evaluation of hepatocellular carcinoma after treatment with transcatheter arterial chemoembolization: comparison of Lipiodol-CT, power Doppler sonography, and dynamic MRI. *Abdom Imaging* 2001; 26: 184-90. PMID: 11178697
- 19) Kalb B, Chamsuddin A, Nazzal L, Sharma P, Martin DR. Chemoembolization follow-up of hepatocellular carcinoma with MR imaging: usefulness of evaluating enhancement features on one-month posttherapy MR imaging for predicting residual disease. *J Vasc Interv Radiol* 2010; 21:

- 1396–404. PMID: 20688534
- 20) Liu HF, Zou LQ, Lu XR, Sheng Y, Wang Q, Ding JL, et al. Diagnostic efficacy of contrast-enhanced MRI in detecting residual or recurrent hepatocellular carcinoma after transarterial chemoembolization: a systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging* 2020; 52: 1019–28. PMID: 31675170
- 21) Mannelli L, Kim S, Hajdu CH, Babb JS, Clark TW, Taouli B. Assessment of tumor necrosis of hepatocellular carcinoma after chemoembolization: diffusion-weighted and contrast-enhanced MRI with histopathologic correlation of the explanted liver. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193: 1044–52. PMID: 19770328
- 22) Kubota K, Yamanishi T, Itoh S, Murata Y, Miyatake K, Yasunami H, et al. Role of diffusion-weighted imaging in evaluating therapeutic efficacy after transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep* 2010; 24: 727–32. PMID: 20664980
- 23) Yu JS, Kim JH, Chung JJ, Kim KW. Added value of diffusion-weighted imaging in the MRI assessment of perilesional tumor recurrence after chemoembolization of hepatocellular carcinomas. *J Magn Reson Imaging* 2009; 30: 153–60. PMID: 19557734
- 24) Bonekamp S, Jolepalem P, Lazo M, Gulsun MA, Kiraly AP, Kamel IR. Hepatocellular carcinoma: response to TACE assessed with semiautomated volumetric and functional analysis of diffusion-weighted and contrast-enhanced MR imaging data. *Radiology* 2011; 260: 752–61. PMID: 21771960
- 25) Mannelli L, Kim S, Hajdu CH, Babb JS, Taouli B. Serial diffusion-weighted MRI in patients with hepatocellular carcinoma: Prediction and assessment of response to transarterial chemoembolization. Preliminary experience. *Eur J Radiol* 2013; 82: 577–82. PMID: 23246330
- 26) Liu Z, Fan JM, He C, Li ZF, Xu YS, Li Z, et al. Utility of diffusion weighted imaging with the quantitative apparent diffusion coefficient in diagnosing residual or recurrent hepatocellular carcinoma after transarterial chemoembolization: a meta-analysis. *Cancer Imaging* 2020; 20: 3. PMID: 31907050
- 27) Ma W, Jia J, Wang S, Bai W, Yi J, Bai M, et al. The prognostic value of 18F-FDG PET/CT for hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization (TACE). *Theranostics* 2014; 4: 736–44. PMID: 24883123
- 28) Song HJ, Cheng JY, Hu SL, Zhang GY, Fu Y, Zhang YJ. Value of 18F-FDG PET/CT in detecting viable tumour and predicting prognosis of hepatocellular carcinoma after TACE. *Clin Radiol* 2015; 70: 128–37. PMID: 25459673

## CQ

36

## 塞栓療法と分子標的治療薬を併用するのは適切か？

## 推奨

塞栓療法と分子標的治療薬の併用は、行うことを考慮してもよい。

(弱い推奨、エビデンスの強さ B)

## ■ 背景

このCQは、分子標的治療薬であるソラフェニブが広く用いられるようになり、局所治療との併用療法の成績も報告されてきたなかで、第4版で新規に作成されたCQである。

## ■ 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、2016年7月1日から2020年1月31日に発表された論文について検索し、252篇が抽出された。そのなかから「塞栓療法と分子標的治療の併用と併用、複数の分子標的治療薬との併用療法の治療効果比較を行っているoriginal studyを選択する。本邦で実行可能な治療法を優先する」という方針の下に一次選択で54篇、二次選択で15篇を採用した。第4版の15篇から残した11篇と合わせて計26篇を採用した。

TACEとソラフェニブの併用療法の成績はこれまで数多く報告されている。前向き研究としては、単アーム第II相試験として切除不能例に対するDEB-TACEとソラフェニブの併用療法が2011年に報告されており、安全性には問題がなく、忍容性があるという結果であったが、症例数が少ない<sup>1)</sup>。またChaoらが多施設共同第II相試験として、切除不能例に対するcTACEとソラフェニブの併用療法を報告しており、3年生存率は86.1%であった<sup>2)</sup>。他にもDEB-TACE/cTACEとの併用療法の第II相試験が複数報告されており、概ね安全に施行可能であり、有効性が期待される結果であった<sup>3-5)</sup>。

RCTとしては、LencioniらがBCLC Stage B (intermediate stage)に対するDEB-TACEとソラフェニブ（プラセボ対照）併用療法の第II相試験であるSPACE試験が報告されているが、無増悪期間において臨床的に意味のあるソラフェニブの上乗せ効果は証明できなかった<sup>6)</sup>。他にも同様の対象でcTACEとソラフェニブ（プラセボ対照）併用療法の単一施設での試験が実施されており、ソラフェニブ併用群で無増悪期間の有意な延長が得られたと報告された<sup>7)</sup>。また日韓で行われたcTACE後のソラフェニブ（プラセボ対照）併用の第III相試験では、無増悪期間の有意な延長を得ることができなかったが、TACE後のソラフェニブ開始時期など試験デザインが影響した可能性があるとされた<sup>8)</sup>。その後も切除不能例に対して、欧米よりDEB-TACEと

ソラフェニブ（プラセボ対象）併用療法の第III相試験が報告されたが、やはり無増悪期間の有意な延長を示すことができなかった<sup>9)</sup>。しかし、近年本邦からのcTACEとソラフェニブ併用療法の第II相試験で、併用療法群がcTACE単独治療群に対して無増悪期間の有意な延長を得ることができ、初めてソラフェニブの上乗せ効果が示された。この要因として、TACEによる治療継続が困難な状態になるまでは、試験治療を継続可能とした点が挙げられている<sup>10)</sup>。

一方、本来の分子標的治療薬の適応とされるBCLC Stage C (advanced stage)に對しては、TACEとソラフェニブの併用療法の有効性を示唆する後ろ向きコホート研究の報告があり<sup>11-13)</sup>、その後本邦から単アーム第II相試験が報告され、安全性に問題はなく有効性が期待される結果であった<sup>14)</sup>。大規模コホート研究でも、TACEとソラフェニブの併用療法がソラフェニブ単独治療よりも有意に生存期間を延長したと報告された<sup>15)</sup>。しかしcTACEとソラフェニブの併用療法とソラフェニブ単独治療のRCTが報告され、併用療法群で無増悪期間は延長したが、生存期間の有意な延長は認めなかつたという結果であった<sup>16)</sup>。

TACEとソラフェニブの併用療法が有用である因子としては、門脈腫瘍栓を有する症例、治療開始後のソラフェニブ関連の皮膚障害や高血圧などが挙げられている<sup>17-21)</sup>。他の分子標的治療薬との併用療法では、cTACEとソラフェニブまたはスニチニブの併用療法の比較試験があり、cTACEとソラフェニブの併用療法群が生存期間で上回り、忍容性も高かった<sup>22)</sup>。

## ■ 解説

TACEとソラフェニブの併用療法は、安全性については問題がなく忍容性があり、有効性が期待されるという報告が多いが、多くは後ろ向きコホート研究か単アームの第II相試験相当である。RCTでは無増悪期間を延長するとした報告はあるが、ソラフェニブ単独治療に対する併用療法の生存期間の延長を示した報告はなく<sup>6-10,16)</sup>、RCTを含んだメタアナリシスでも同様の結論である<sup>23-26)</sup>。また他の分子標的治療薬との併用療法の有効性を示した前向き研究の報告もない。しかし、今後有効性を示唆する報告が新たに出てくる可能性も考慮して、塞栓療法(TACE)と分子標的治療薬の併用について投票が行われた。

### 投票結果

●推奨文「塞栓療法と分子標的治療薬の併用は、行うことを考慮してもよい」について委員による投票の結果、弱い推奨となった。

行うことを 強く推奨する	行うことを 弱く推奨する	行わないことを 弱く推奨する	行わないことを 強く推奨する
9.1% (2名)	90.9% (20名)	0% (0名)	0% (0名)

投票総数：22名 (COIにて棄権：2名)

## ■ 参考文献

- 1) Pawlik TM, Reyes DK, Cosgrove D, Kamel IR, Bhagat N, Geschwind JF. Phase II trial of sorafenib combined with concurrent transarterial chemoembolization with drug-eluting beads for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3960–7. PMID: 21911714
- 2) Chao Y, Chung YH, Han G, Yoon JH, Yang J, Wang J, et al. The combination of transcatheter arterial chemoembolization and sorafenib is well tolerated and effective in Asian patients with hepatocellular carcinoma: final results of the START trial. *Int J Cancer* 2015; 136: 1458–67. PMID: 25099027
- 3) Erhardt A, Kolligs F, Dollinger M, Schott E, Wege H, Bitzer M, et al. TACE plus sorafenib for the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the multicenter, phase II SOCRATES trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 74: 947–54. PMID: 25173458
- 4) Park JW, Koh YH, Kim HB, Kim HY, An S, Choi JI, et al. Phase II study of concurrent transarterial chemoembolization and sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 1336–42. PMID: 22314421
- 5) Cosgrove DP, Reyes DK, Pawlik TM, Feng AL, Kamel IR, Geschwind JF. Open-label single-arm phase II trial of sorafenib therapy with drug-eluting bead transarterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: clinical results. *Radiology*. 2015; 277: 594–603. PMID: 26069923
- 6) Lencioni R, Llovet JM, Han G, Tak WY, Yang J, Guglielmi A, et al. Sorafenib or placebo plus TACE with doxorubicin-eluting beads for intermediate stage HCC: The SPACE trial. *J Hepatol* 2016; 64: 1090–8. PMID: 26809111
- 7) Sansonno D, Lauletta G, Russi S, Conteduca V, Sansonno L, Dammacco F. Transarterial chemoembolization plus sorafenib: a sequential therapeutic scheme for HCV-related intermediate-stage hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial. *Oncologist* 2012; 17: 359–66. PMID: 22334456
- 8) Kudo M, Imanaka K, Chida N, Nakachi K, Tak WY, Takayama T, et al. Phase III study of sorafenib after transarterial chemoembolisation in Japanese and Korean patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer* 2011; 47: 2117–27. PMID: 21664811
- 9) Meyer T, Fox R, Ma YT, Ross PJ, James MW, Sturgess R, et al. Sorafenib in combination with transarterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (TACE 2): a randomised placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 565–75. PMID: 28648803
- 10) Kudo M, Ueshima K, Ikeda M, Torimura T, Tanabe N, Aikata H, 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. PMID: 31801872
- 11) Choi GH, Shim JH, Kim MJ, Ryu MH, Ryoo BY, Kang YK, et al. Sorafenib alone versus sorafenib combined with transarterial chemoembolization for advanced-stage hepatocellular carcinoma: results of propensity score analyses. *Radiology* 2013; 269: 603–11. PMID: 23864102
- 12) Zhu K, Chen J, Lai L, Meng X, Zhou B, Huang W, et al. Hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: treatment with transarterial chemoembolization combined with sorafenib—a retrospective controlled study. *Radiology* 2014; 272: 284–93. PMID: 24708192
- 13) Zhang Y, Fan W, Wang Y, Lu L, Fu S, Yang J, et al. Sorafenib with and without transarterial chemoembolization for advanced hepatocellular carcinoma with main portal vein tumor thrombosis: a retrospective analysis. *Oncologist* 2015; 20: 1417–24. PMID: 26446238
- 14) Sato Y, Nishiofuku H, Yasumoto T, Nakatsuka A, Matsuo K, Kodama Y, et al. Multicenter Phase II Clinical Trial of Sorafenib Combined with Transarterial Chemoembolization for Advanced Stage Hepatocellular Carcinomas (Barcelona Clinic Liver Cancer Stage C): STAB Study. *J Vasc Interv Radiol* 2018; 29: 1061–7. PMID: 29934260
- 15) Kok VC, Chen YC, Chen YY, Su YC, Ku MC, Kuo JT, et al. Sorafenib with transarterial chemo-

- embolization achieves improved survival vs. sorafenib alone in advanced hepatocellular carcinoma: a nationwide population-based cohort study. *Cancers (Basel)* 2019; 11: 985. PMID: 31311148
- 16) Park JW, Kim YJ, Kim DY, Bae SH, Paik SW, Lee YJ, et al. Sorafenib with or without concurrent transarterial chemoembolization in patients with advanced hepatocellular carcinoma: The phase III STAH trial. *J Hepatol* 2019; 70: 684-91. PMID: 30529387
- 17) Zhong BY, Ni CF, Chen L, Zhu HD, Teng GJ. Early sorafenib-related biomarkers for combination treatment with transarterial chemoembolization and sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma. *Radiology* 2017; 284: 583-92. PMID: 28263701
- 18) Zhao Y, Li H, Bai W, Liu J, Lv W, Sahu S, et al. Early sorafenib-related adverse events predict therapy response of TACE plus sorafenib: A multicenter clinical study of 606 HCC patients. *Int J Cancer* 2016; 139: 928-37. PMID: 27038145
- 19) Peng Z, Chen S, Xiao H, Wang Y, Li J, Mei J, et al. Microvascular invasion as a predictor of response to treatment with sorafenib and transarterial chemoembolization for recurrent intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *Radiology* 2019; 292: 237-47. PMID: 31135299
- 20) Zhang X, Wang K, Wang M, Yang G, Ye X, Wu M, et al. Transarterial chemoembolization (TACE) combined with sorafenib versus TACE for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8: 29416-27. PMID: 28177886
- 21) Yuan J, Yin X, Tang B, Ma H, Zhang L, Li L, et al. Transarterial chemoembolization (TACE) combined with sorafenib in treatment of HBV background hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a propensity score matching study. *Biomed Res Int* 2019; 2019: 2141859. PMID: 31467872
- 22) Xu Q, Huang Y, Shi H, Song Q, Xu Y. Sunitinib versus sorafenib plus transarterial chemoembolization for inoperable hepatocellular carcinoma patients. *J BUON* 2018; 23: 193-9. PMID: 29552783
- 23) Jin PP, Shao SY, Wu WT, Zhao XY, Huang BF, Fu QH, et al. Combination of transarterial chemoembolization and sorafenib improves outcomes of unresectable hepatocellular carcinoma: an updated systematic review and meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol* 2018; 48: 1058-69. PMID: 30272196
- 24) Zeng J, Lv L, Mei ZC. Efficacy and safety of transarterial chemoembolization plus sorafenib for early or intermediate stage hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2016; 40: 688-97. PMID: 27339594
- 25) Cai R, Song R, Pang P, Yan Y, Liao Y, Zhou C, et al. Transcatheter arterial chemoembolization plus sorafenib versus transcatheter arterial chemoembolization alone to treat advanced hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *BMC Cancer* 2017; 17: 714. PMID: 29110700
- 26) Li J, Liu W, Zhu W, Wu Y, Wu B. Transcatheter hepatic arterial chemoembolization and sorafenib for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized, double-blind controlled trials. *Oncotarget* 2017; 8: 59601-8. PMID: 28938663

## CQ

37

どのような場合にTACE不応と考えるか？

## 推奨

以下の3条件のいずれかを満たした場合をTACE不応と考える。

- ①2回の適切なTACEを行っても標的病変の治療効果が不十分か、新たな肝内病変の出現
- ②脈管侵襲、肝外転移の出現
- ③腫瘍マーカーの持続的な上昇

(弱い推奨、エビデンスの強さC)

## ■背景

肝機能がChild-Pugh分類AまたはBで、脈管侵襲がなく、肝内に多発肝細胞癌を認め、そのうち1病変は3cmを超える病変であるか、4個以上の病変が認められる場合にTACEが推奨される。適切なTACEは、肝細胞癌患者の予後に貢献する。しかし、再発病変に対してTACEを追加しても腫瘍制御の困難や、肝機能の悪化を来す症例を経験する。2009年から分子標的治療薬が導入された。TACE不応後症例に対し、TACEを繰り返すよりも分子標的治療に切り替えた方が予後延長に貢献する報告がある。近年、複数の分子標的治療薬が、肝細胞癌に対して保険収載され、TACE不応後の複数の治療の選択肢が示された。したがって、適切な時期にセカンドラインの治療に切り替えるうえで、TACE不応を定義することは重要である。

## ■サイエンティフィックステートメント

「hepatocellular carcinoma」「TACE・embolization」「refractory・failure」をキーワードとして、第5版では、2016年7月1日から2020年1月31日に発表された論文について検索し、112篇が抽出された。そのなかから「TACE不応の定義について言及している論文、TACE不応後の治療や予後、TACE不応の予測因子について議論している論文を採用する」方針の下に一次選択で21篇、二次選択で14篇を採用した。加えてハンドサーチにて5篇を採用し、第4版の11篇と合わせて計30篇を採用した。

2012年および2014年に本邦から以下のTACE不応の定義が専門家のコンセンサスとして提唱された<sup>1,2)</sup>。①薬剤変更や選択血管の再検討を考慮したTACE施行1～3カ月後の治療効果判定のCT/MRIにて、治療結節の造影効果(50%以上)が残存する場合が2回以上続くか、あるいは肝内腫瘍個数が増加している場合が2回以上続く、②脈管侵襲の出現、③遠隔転移の出現、④TACE施行直後にもかかわらず、腫瘍マーカーの一過性の低下のみで上昇傾向が続く。

TACE不応の判断時期に関する明確なエビデンスはないが、TACE後5カ月以内での再発症例では全生存期間不良で、TACE後5カ月以内の再発症例では、TACE以外

の治療を選択すべきとの報告もある<sup>3,4)</sup>。また、外科切除後の肝細胞癌症例では、6カ月以内の2回以上TACEは、予後不良因子であり、TACE不応に関与しているとの報告もある<sup>5)</sup>。1回のTACEで治療効果が得られなくても2回目のTACEで良好な治療効果が得られれば予後が延長するという報告<sup>6)</sup>もあり、2回のTACEで、栄養動脈の再検討や薬剤変更によって効果が異なることが想定されることから、2回以上の治療後にTACE不応を判断することは適当であると考えられる<sup>7)</sup>。上記定義によりTACE不応と判定された後もTACEを続けた場合の予後は、11.5カ月から15.3カ月と報告されている<sup>8-10)</sup>。後ろ向き研究ではあるが、TACE不応後、TACEを繰り返すよりもソラフェニブ投与を行った方が、肝予備能の維持や進行肝細胞癌に至るまでの時間を延ばすことができ、予後の延長が得られるという報告や<sup>8,9)</sup>、TACE単独よりTACEとソラフェニブ投与の併用療法を行った方が良好な予後が得られるといった報告もある<sup>10,11)</sup>。

また、TACE不応患者では5-FU肝動注化学療法よりソラフェニブが有用との報告もあり<sup>12,13)</sup>、TACE不応後も適切なセカンドラインの治療へ移行することにより患者の予後延長が得られる可能性が示されている<sup>14,15)</sup>。TACE不応後にソラフェニブ治療に移行した症例では、24.7カ月から25.4カ月の生存期間中央値が報告されている<sup>8,9)</sup>。ソラフェニブ治療の他にも、TACEに用いる薬剤をエピルビシンからプラチナ製剤へ変更したり<sup>16)</sup>、塞栓物質を球状塞栓物質に変更したりすることで<sup>17)</sup>良好な奏効率が得られるとの報告もあるが、DEB-TACE不応患者でもソラフェニブが有効との報告もある<sup>18)</sup>。TACE不応後のソラフェニブ治療効果に関する文献では、ChE levels $\geq$ 220 U/L症例ではソラフェニブ $\geq$ 400 mg治療が継続可能となるとの報告<sup>19)</sup>やソラフェニブ治療後に門脈侵襲を来す症例では予後不良であるとの報告<sup>20)</sup>もあり、適切な薬物療法の選択が必要と考えられる。

TACE不応にはHIF-1 $\alpha$ やVEGF、C-Metが関与するとの文献や<sup>21,22)</sup>、IL-8、miR-122術前値<sup>23)</sup>などのバイオマーカーを術前に測定することでTACE不応を予測するといった文献もある<sup>24,25)</sup>。

## ■ 解説

現在使われているTACE不応の定義は専門家のコンセンサスから決定されたものであったが、このTACE不応の定義が前向き試験（OPTIMIS試験）にて検証された<sup>26)</sup>。しかしながら、推奨決定会議においては、現在用いられているTACE不応の定義は一定の妥当性は認められるものの、OPTIMIS試験は前向きであるが、非介入の症例蓄積での解析であること、今回の改訂における採用文献にRCTはないことから、弱い推奨と決定された。

TACE不応になれば薬物療法に速やかに切り替えるべきであることは、世界のコンセンサスが得られているものの、現在のTACE不応の基準までTACEを継続すると肝予備能低下のため薬物療法への移行が不可能となる症例が少なからず存在する。TACE不応後の薬物療法の選択肢が複数ある現状では、肝予備能を可能な限り温存した、より一層の適切なTACEが求められる。すなわち、血管造影装置などに装備され

た栄養血管同定のための支援ソフトおよび、細径マイクロカテーテルを使用した超選択的 TACE (ultra selective-TACE) や治療域の血行動態を変更および塞栓物質の圧入が可能なマイクロバルーンカテーテルを用いた balloon occluded-TACE (B-TACE) を、個々の症例さらには個々の病変に対して、肝予備能を可能な限り温存して適切に選択することが必要である。

また、近年、TACE により Child-Pugh 分類 B になりやすい病態や TACE の効果が期待できない病態すなわち、「TACE 不適」症例に TACE を施行することは避けるべきであることが、専門家のコンセンサスとして提唱された<sup>27,28)</sup>。「TACE 不適」の病態は、①TACE 不応になりやすい病態：up-to-seven 基準外のような腫瘍のサイズ、個数の基準、②肝予備能が低下しやすい病態：up-to-seven 基準外、albumin-bilirubin (ALBI) grade 2 以下の病態、③TACE の効果が期待できない病態：単純結節周囲増殖型、多結節癒合型、塊状型、浸潤型、びまん型など腫瘍被膜がなく微小脈管侵襲を高頻度に伴う腫瘍形態、低分化型肝癌などの結節自体の表現型と提唱されている。TACE 不適の病態は TACE 禁忌ということではなく、TACE 不適の病態にレンバチニブなどの奏効率の高い薬物療法を先行させたり、薬物療法と TACE を組み合わせることにより、肝予備能を保ちながら腫瘍制御を行っていくべきであるとのエキスパートオピニオンが提唱されている<sup>29,30)</sup>。

今後は、TACE 不応後の適切な時期に薬物療法へ移行するためにも、適切な TACE と TACE 不応の判定が求められ、薬物療法移行後も、薬物療法継続が困難な症例や薬物療法の効果が不十分な症例では、適切な TACE を追加していくことも考慮すべきである。

### 投票結果

●推奨文「以下の 3 条件のいずれかを満たした場合を TACE 不応と考える。①2 回の適切な TACE を行っても標的病変の治療効果が不十分か、新たな肝内病変の出現、②脈管侵襲、肝外転移の出現、③腫瘍マーカーの持続的な上昇」について委員による投票の結果、弱い推奨となった。

行うことを行強く推奨する	行うことを行弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する
9.1% (2名)	86.4% (19名)	4.5% (1名)	0% (0名)

投票総数：22名 (COI にて棄権：2名)

### 参考文献

- 1) Kudo M, Tateishi R, Yamashita T, Ikeda M, Furuse J, Ikeda K, et al. Current status of hepatocellular carcinoma treatment in Japan: case study and discussion-voting system. Clin Drug Investig 2012; 32 (Suppl 2): 37-51. PMID: 22873626
- 2) Kudo M, Matsui O, Izumi N, Ikeda M, Furuse J, Ikeda K, et al. JSH consensus-based clinical practice guidelines for the management of hepatocellular carcinoma: 2014 update by the Liver Cancer Study Group of Japan. Liver Cancer 2014; 3: 458-68. PMID: 26280007

- 3) Izumoto H, Hiraoka A, Ishimaru Y, Murakami T, Kitahata S, Ueki H, et al. Validation of newly proposed time to transarterial chemoembolization progression in intermediate-stage hepatocellular carcinoma cases. *Oncology* 2017; 93 (Suppl 1): 120–6. PMID: 29258105
- 4) Furuta M, Moriguchi M, Okuda K, Kataoka S, Mizuno N, Takemura M, et al. Impact of insufficient response with an increase in tumor number in predicting transcatheter arterial chemoembolization refractoriness for hepatocellular carcinoma. *Dig Dis* 2018; 36: 385–94. PMID: 29969764
- 5) Jeon MY, Kim HS, Lim TS, Han DH, Kim BK, Park JY, et al. Refractoriness to transarterial chemoembolization in patients with recurrent hepatocellular carcinoma after curative resection. *PLoS One* 2019; 14: e0214613. PMID: 30947275
- 6) Georgiades C, Geschwind JF, Harrison N, Hines-Peralta A, Liapi E, Hong K, et al. Lack of response after initial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: does it predict failure of subsequent treatment? *Radiology* 2012; 265: 115–23. PMID: 22891361
- 7) Piscaglia F, Ogasawara S. Patient selection for transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma: importance of benefit/risk assessment. *Liver Cancer* 2018; 7: 104–19. PMID: 29662837
- 8) Arizumi T, Ueshima K, Chishina H, Kono M, Takita M, Kitai S, et al. Validation of the criteria of transcatheter arterial chemoembolization failure or refractoriness in patients with advanced hepatocellular carcinoma proposed by the LCGSJ. *Oncology* 2014; 87 (Suppl 1): 32–6. PMID: 25427731
- 9) Arizumi T, Ueshima K, Minami T, Kono M, Chishina H, Takita M, et al. Effectiveness of sorafenib in patients with transcatheter arterial chemoembolization (TACE) refractory and intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 2015; 4: 253–62. PMID: 26734579
- 10) Ohki T, Sato K, Yamagami M, Ito D, Yamada T, Kawanishi K, et al. Efficacy of transcatheter arterial chemoembolization followed by sorafenib for intermediate/advanced hepatocellular carcinoma in patients in Japan: a retrospective analysis. *Clin Drug Investig* 2015; 35: 751–9. PMID: 26446004
- 11) Wu J, Li A, Yang J, Lu Y, Li J. Efficacy and safety of TACE in combination with sorafenib for the treatment of TACE-refractory advanced hepatocellular carcinoma in Chinese patients: a retrospective study. *Onco Targets Ther* 2017; 10: 2761–8. PMID: 28603426
- 12) Hatooka M, Kawaoka T, Aikata H, Morio K, Kobayashi T, Hiramatsu A, et al. Comparison of outcome of hepatic arterial infusion chemotherapy and sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma refractory to transcatheter arterial chemoembolization. *Anticancer Res* 2016; 36: 3523–9. PMID: 27354618
- 13) Kodama K, Kawaoka T, Aikata H, Uchikawa S, Inagaki Y, Hatooka M, et al. Comparison of clinical outcome of hepatic arterial infusion chemotherapy and sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma according to macrovascular invasion and transcatheter arterial chemoembolization refractory status. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33: 1780–6. PMID: 29645345
- 14) Kudo M. Systemic therapy for hepatocellular carcinoma: latest advances. *Cancers (Basel)* 2018; 10: 412. PMID: 30380773
- 15) Ogasawara S, Ooka Y, Koroki K, Maruta S, Kanzaki H, Kanayama K, et al. Switching to systemic therapy after locoregional treatment failure: Definition and best timing. *Clin Mol Hepatol* 2020; 26: 155–62. PMID: 31937081
- 16) Seki A, Hori S. Switching the loaded agent from epirubicin to cisplatin: salvage transcatheter arterial chemoembolization with drug-eluting microspheres for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012; 35: 555–62. PMID: 21562932
- 17) Song DS, Choi JY, Yoo SH, Kim HY, Song MJ, Bae SH, et al. DC bead transarterial chemoembolization is effective in hepatocellular carcinoma refractory to conventional transarteral chemoembolization: a pilot study. *Gut Liver* 2013; 7: 89–95. PMID: 23424047
- 18) Klompenhouwer EG, Dresen RC, Verslype C, Laenen A, De Hertogh G, Deroose CM, et al. Safety and efficacy of transarterial radioembolisation in patients with intermediate or advanced stage

- hepatocellular carcinoma refractory to chemoembolisation. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2017; 40: 1882–90. PMID: 28685382
- 19) Takaki S, Fukuhara T, Mori N, Tsuji K. High cholinesterase predicts tolerance to sorafenib treatment and improved prognosis in patients with transarterial chemoembolization refractory intermediate stage hepatocellular carcinoma. *Mol Clin Oncol* 2020; 12: 60–8. PMID: 31814977
  - 20) Lee S, Kang JH, Kim DY, Ahn SH, Park JY, Kim BK, et al. Prognostic factors of sorafenib therapy in hepatocellular carcinoma patients with failure of transarterial chemoembolization. *Hepatol Int* 2017; 11: 292–9. PMID: 28324324
  - 21) Liu K, Min XL, Peng J, Yang K, Yang L, Zhang XM. The changes of HIF-1 $\alpha$  and VEGF expression after TACE in patients with hepatocellular carcinoma. *J Clin Med Res* 2016; 8: 297–302. PMID: 26985249
  - 22) Kajihara J, Tomimaru Y, Eguchi H, Yamada D, Wada H, Tomokuni A, et al. The clinical impact of transcatheter arterial chemoembolization (TACE)-Induced c-Met upregulation on TACE refractoriness in hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 1572–81. PMID: 26725068
  - 23) Kim SS, Nam JS, Cho HJ, Won JH, Kim JW, Ji JH, et al. Plasma microRNA-122 as a predictive marker for treatment response following transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32: 199–207. PMID: 27194671
  - 24) Kim SS, Cho HJ, Won JH, Bae JI, Kang DR, Lee JD, et al. Interleukin-8 level as a prognostic marker in patients with hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization. *Cytokine* 2015; 76: 449–57. PMID: 26163999
  - 25) Hiraoka A, Michitaka K, Kumada T, Izumi N, Kadoya M, Kokudo N, et al. Prediction of prognosis of intermediate-stage HCC patients: validation of the tumor marker score in a nationwide database in Japan. *Liver Cancer* 2019; 8: 403–11. PMID: 31768348
  - 26) Peck-Radosavljevic M, Kudo M, Raoul JL, Lee HC, Decaens T, Heo J, et al. Outcomes of patients (pts) with hepatocellular carcinoma (HCC) treated with transarterial chemoembolization (TACE): global OPTIMIS final analysis. *J Clin Oncol* 2018; 36 (Suppl 15): abstr 4018.
  - 27) Kudo M, Han KH, Ye SL, Zhou J, Huang YH, Lin SM, et al. A changing paradigm for the treatment of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: Asia-Pacific primary liver cancer expert consensus statements. *Liver Cancer* 2020; 9: 245–60. PMID: 32647629
  - 28) 日本肝臓学会編. 肝癌診療マニュアル第4版. 医学書院, 東京, 2020.
  - 29) Kawamura Y, Kobayashi M, Shindoh J, Kobayashi Y, Okubo S, Tominaga L, et al. Lenvatinib-transarterial chemoembolization sequential therapy as an effective treatment at progression during lenvatinib therapy for advanced hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 2020; 9: 756–70. PMID: 33442544
  - 30) Llovet JM, Villanueva A, Marrero JA, Schwartz M, Meyer T, Galle PR, et al. Trial Design and Endpoints in Hepatocellular Carcinoma: AASLD Consensus Conference. *Hepatology* 2021; 73 (Suppl 1): 158–91. PMID: 32430997

## 第7章

# 薬物療法

## ● はじめに

肝細胞癌に対する薬物療法の最初のエビデンスは、2008年に報告されたソラフェニブとプラセボを比較した二重盲検ランダム化比較試験（RCT）のSHARP試験で、ソラフェニブがプラセボと比較して生命予後を改善することが示されたことである。この結果からソラフェニブが進行肝細胞癌に対する一次薬物療法の標準的治療となり、2009年5月から本邦で保険収載となった。

その後、ソラフェニブを対照とした一次薬物療法の開発試験が多く行われたが、ソラフェニブに対して優越性または非劣性を示すことができた薬物療法はなかった。ようやく2017年にレンバチニブがソラフェニブに対して非劣性を示したことが報告され、2018年3月に保険収載となった。さらに2019年に免疫チェックポイント阻害薬であるアテゾリズマブと血管新生阻害薬であるベバシズマブとの併用療法がソラフェニブを対照としたRCTにおいて生存期間延長を示したと報告され、2020年9月に保険収載となった。現在、免疫チェックポイント阻害薬を用いた併用療法の効果を検討する複数の第III相試験が進行中である。

また、ソラフェニブ治療後の二次薬物療法の開発試験も進められ、2017年にソラフェニブにて進行のあった症例に対して、レゴラフェニブが生存期間延長を示したと報告され、2017年6月より保険収載となった。さらに、ラムシルマブがソラフェニブ治療後の二次薬物療法として、アルファフェトプロテイン（AFP）400 ng/mL以上の症例に対して行ったRCTにて生存期間延長を示したと報告され、2019年6月に保険収載になった。カボザンチニブもソラフェニブ治療後の二次薬物療法として、プラセボを対照としたRCTにて生存期間延長を示し、2020年11月に保険収載となった。

このように現在、一次薬物療法としてソラフェニブ、レンバチニブ、アテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法を用いることができ、二次薬物療法としてレゴラフェニブ、ラムシルマブ、カボザンチニブを用いることができるようになった。

一方、本邦では以前から肝内進行例に対して肝動注化学療法が行われてきている。現在複数の全身薬物療法が登場し、肝動注化学療法による治療は減りつつあるものの、主要脈管侵襲例を中心に実臨床では依然として行われている。

今回の改訂ではCQを見直し、2017年版（第4版）のCQ43「切除不能進行肝細胞癌に分子標的治療を行うか？」は、CQ39「切除不能進行肝細胞癌の一次薬物療法に何を推奨するか？」とCQ40「切除不能進行肝細胞癌の二次薬物療法以降の治療に何を推奨するか？」に分けた。第4版のCQ45「薬物療法の治療効果予測因子は何か？」とCQ47「薬物療法の副作用とその対策は何か？」は削除した。また薬物療法の適応として、CQ38「薬物療法は、どのような患者に行うのが適切か？」を新たに追加した。さらに前述のように複数の薬物療法が使用可能となっていることより、今回「薬物療法アルゴリズム」を作成した。

今回の改訂では、2020年1月31日までの英文論文に対して、各CQに設定した検索式により該当した論文についてGuideline Managerを用いWeb上で独立した2名により評価し一次選択を行い、一次選択論文についてアブストラクトを評価し二次選択を行った。意見の不一致については議論のうえ解決した。これまでと同様、塞栓を含む治療、手術前後の薬物療法、第I相第II相レベルの開発中の薬剤や既に使用されなくなった薬剤を用いたものは除外し、さらに抗腫瘍効果判定があいまいなものも除外した。記載不十分やデータ抽出の重複のあるシステムティックレビューも除外

した。

また、検索期限の2020年1月31日以降に報告された大規模RCTの結果に関する論文、および検索式にて検索されなかった重要論文または学会報告についてハンドサーチにて追加した。一次選択以降の論文についてはAbstract Tableにまとめた。

エビデンスレベルについては、エビデンステーブルを基に改訂委員会にて議論し決定した。推奨は担当者で推奨案を作成し、推奨決定会議にてエビデンスレベルを評価した後に議論し決定し、推奨度についてはvotingにて決定した。

今回新たに作成した薬物療法アルゴリズムは薬物療法担当者で草案を作成し、改訂委員でメールを中心に議論し最終案を作成し、改訂委員会にて議論し voting にて決定した。

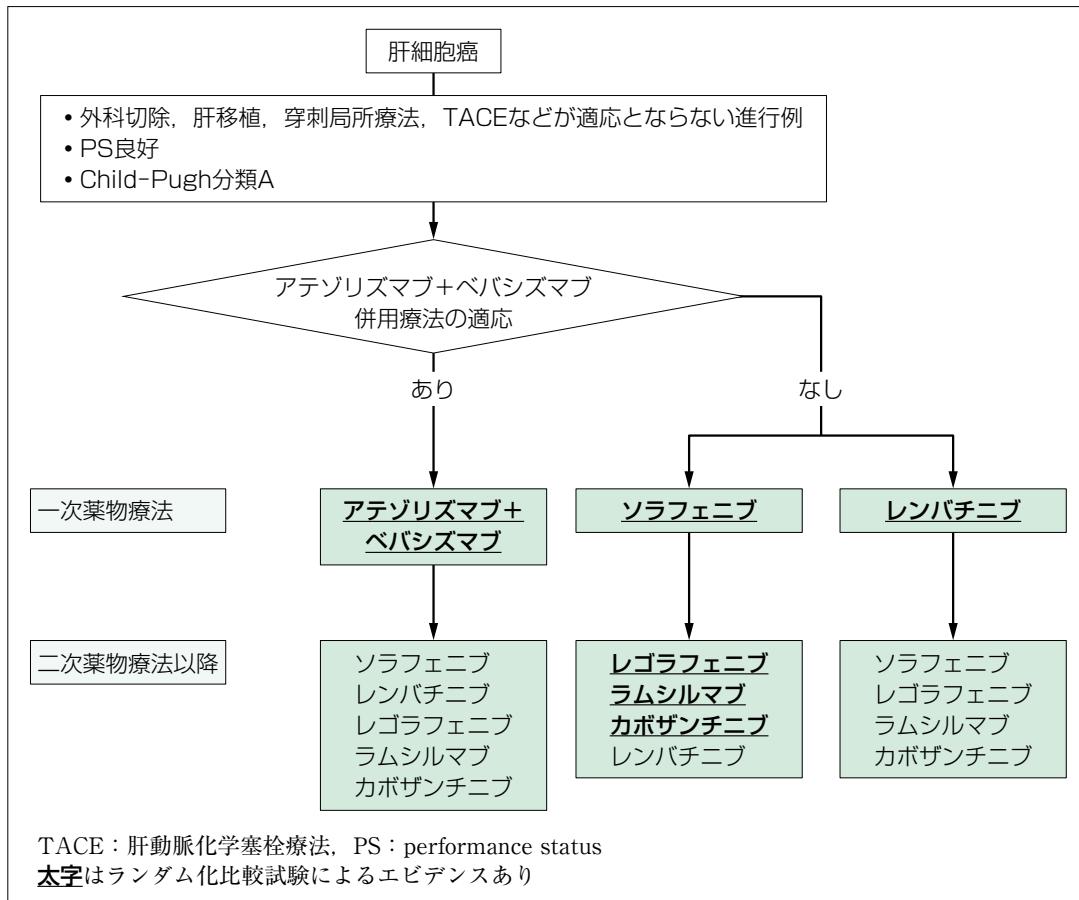
肝細胞癌に対する薬物療法の開発試験が現在も多く行われている。次の改訂までにいくつかの新しいエビデンスが発表され、これらの薬剤が保険収載されることが予想される。これらの新規薬剤に関しては、第4版と同様に学会発表や論文発表された時点ではなく、保険収載となった時点で、速やかにエビデンスを評価し推奨に正式に反映し、日本肝臓学会ホームページにて公開していく方針である。

## 肝細胞癌薬物療法アルゴリズムの解説

肝細胞癌に対する薬物療法が進歩し、本邦でも既に6つの薬物療法が保険収載されていることから、今回薬物療法のアルゴリズムを作成した。CQ38で推奨された薬物療法の対象症例に対して、アテゾリズマブ+ペバシズマブ併用療法の適応の有無を判断し、適応がある場合は一次薬物療法としてアテゾリズマブ+ペバシズマブ併用療法を行うことを推奨し、自己免疫疾患などの併存疾患のために適応がない場合はソラフェニブまたはレンバチニブを推奨する。二次薬物療法以降に関しては、アテゾリズマブ+ペバシズマブ併用療法後のエビデンスはないものの、ソラフェニブ、レンバチニブ、レゴラフェニブ、ラムシルマブ、カボザンチニブによる治療が考慮される。ソラフェニブ後の二次薬物療法以降としてはレゴラフェニブ、ラムシルマブ、カボザンチニブのエビデンスがあり、これらの治療が推奨される。エビデンスはないものの本邦ではレンバチニブによる治療も考慮される。レンバチニブ後の二次薬物療法以降についてエビデンスはないものの、ソラフェニブ、レゴラフェニブ、ラムシルマブ、カボザンチニブが考慮される。

改訂委員会では、アルゴリズムにはエビデンスのあるもののみを記載すべきという意見や、その場合実臨床でアルゴリズムを使用する際にエビデンスがないものは使用できないなどの誤解を招くのではないかという意見があった。しっかりとしたエビデンスがない薬剤についてはしっかりと記載すべきという意見があり、エビデンスのない薬剤に関しては、保険収載となっているため、使用を妨げるものではないことを付記すべきという意見もあった。最終的にエビデンスがある薬剤については太字と下線で示すことになった。このアルゴリズムに対して改訂委員会で投票を行い、過半数の賛成で承認となった。

## ● 薬物療法アルゴリズム ●



## CQ

38

## 薬物療法は、どのような患者に行うのが適切か？

## 推奨

薬物療法は、外科切除や肝移植、穿刺局所療法、TACE などが適応とならない進行肝細胞癌で、PS 良好かつ肝予備能が良好な Child-Pugh 分類 A 症例に行うことを推奨する。

(強い推奨、エビデンスの強さ A)

## ■ 背景

肝細胞癌は高頻度に再発を繰り返し、最終的には外科切除や肝移植、穿刺局所療法、肝動脈化学塞栓療法(TACE)の適応とならない進行肝細胞癌に進展することが多い。このような場合に全身薬物療法が行われるが、癌の進行とともに全身状態が悪化していたり、臓器機能が低下していたりすることが多いため、薬物代謝および有害事象の観点から投与に際しては患者の全身状態 (performance status; PS) や臓器機能を考慮する必要がある。本 CQ では、薬物療法の適応について推奨を検討する。

## ■ サイエンティフィックステートメント

第4版におけるCQ43「切除不能進行肝細胞癌に分子標的治療を行うか？」に、治療適応を含め、各薬剤の推奨に関する記載がされていたが、近年の薬物療法の発達に伴い、保険収載された薬剤が増加し、複雑化してきているため、2021年版（第5版）においては、本CQであるCQ38「薬物療法は、どのような患者に行うのが適切か？」、CQ39「切除不能進行肝細胞癌の一次薬物療法に何を推奨するか？」、CQ40「切除不能進行肝細胞癌の二次薬物療法以降の治療に何を推奨するか？」の3つのパートに分割することとなった。

新たに設定したCQであるため、2000年1月1日から2020年1月31日に発表された論文について設定した検索式を用いて363篇が抽出された。一次選択にて25篇を選択し、二次選択にて6篇を採用し、ハンドサーチにて1篇を追加し、最終的に計7篇を採用した。

本CQについては各種薬剤の治験（第III相試験）の組み入れ条件が参考となる。以下、各薬剤の治験組み入れ条件を示す。

一次薬物療法としてアテゾリズマブ+ペバシズマブ併用療法とソラフェニブを比較する第III相試験の組み入れ条件は、全身療法未治療で、測定可能病変を有する切除不能または転移性肝細胞癌で、Child-Pugh分類AかつECOG performance status 0または1の症例であった<sup>1)</sup>。

一次薬物療法としてレンバチニブとソラフェニブを比較する第III相試験の組み入れ条件は、切除不能肝細胞癌で、Child-Pugh分類AかつECOG performance status

0 または 1 の症例であった<sup>2)</sup>。

一次薬物療法としてソラフェニブとプラセボを比較する第 III 相試験の組み入れ条件は、薬物療法歴のない切除不能肝細胞癌で、Child-Pugh 分類 A かつ ECOG performance status 0 または 1 の症例であった<sup>3,4)</sup>。

二次薬物療法としてレゴラフェニブとプラセボを比較する第 III 相試験の組み入れ条件は、切除、穿刺局所療法、塞栓療法対象外の進行肝細胞癌で、また、ソラフェニブに忍容性があり、ソラフェニブ治療の効果が画像診断上進行と診断された Child-Pugh 分類 A かつ ECOG performance status 0 または 1 の症例であった<sup>5)</sup>。

二次薬物療法としてラムシルマブとプラセボを比較する第 III 相試験の組み入れ条件は、ソラフェニブ治療にて進行またはソラフェニブに不耐となった AFP 400 ng/mL 以上の切除不能肝細胞癌で、Child-Pugh 分類 A かつ ECOG performance status 0 または 1 の症例であった<sup>6)</sup>。

二次あるいは三次薬物療法としてカボザンチニブとプラセボを比較する第 III 相試験の組み入れ条件は、前治療歴（過去にソラフェニブ治療を含む計 2 剂までの全身療法を許容）のある切除不能肝細胞癌で、Child-Pugh 分類 A かつ ECOG performance status 0 または 1 の症例であった<sup>7)</sup>。

以上、現在保険収載されている薬物療法の開発試験における組み入れ条件として、1) 切除不能肝細胞癌であること、2) 肝予備能が Child-Pugh 分類 A であること、3) ECOG performance status が 0 か 1 であること、の 3 条件が共通している。

## ■ 解 説

薬物療法の開発においては、有効性、安全性を確認するために、対象に対する条件設定が必要となる。肝細胞癌に対する薬物療法のターゲットは、切除などの局所治療が対象となる腫瘍状態に対する再発あるいは増悪抑制を目的とするものと、局所治療では治療困難な腫瘍状態に対するものに大別される。現在までにこれらを対象とした薬物療法の開発が数多く行われているが、保険収載に至っているものは後者のみであり、補助化学療法は確立していない。すなわち現在、保険収載されている薬剤の開発対象（治験の組み入れ条件）は、「切除不能肝細胞癌」であり、またこれら薬物の開発治験（第 III 相試験）の組み入れ条件が、ECOG performance status が 0 か 1、かつ肝予備能が Child-Pugh 分類 A であったことから、本 CQ に対する推奨は、「外科切除や肝移植、穿刺局所療法、TACE などが適応とならない進行肝細胞癌で、PS 良好かつ肝予備能が良好な Child-Pugh 分類 A 症例」とした。言いかえれば、この条件においてのみ有効性、安全性が確認されている。すなわち、この条件で有効性および安全性が担保されているということになる。

エビデンスの強さに関しては、本条件と別条件を比較した第 III 相試験が存在しないため、エビデンスレベルを決定することは難しいが、今回適応について採用した各種薬物療法の論文が第 III 相試験である RCT であることから、エビデンスの強さ A とした。

### 投票結果

●推奨文「薬物療法は、外科切除や肝移植、穿刺局所療法、TACE などが適応とならない進行肝細胞癌で、PS 良好かつ肝予備能が良好な Child-Pugh 分類 A 症例に行うことを推奨する」について委員による投票の結果、強い推奨となった。

行うことを 強く推奨する	行うことを 弱く推奨する	行わないことを 弱く推奨する	行わないことを 強く推奨する
100% (20名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

投票総数：20名 (COI にて棄権：4名)

＊＊＊

改訂委員会では「TACE などが適応とならない」状況は少ないので、必要ではないのではないかという意見があったが、治験の選択基準で「TACE などが適応とならない」は条件に入っていることが多いため、対象患者の条件として組み込んだ。

### ■ 参考文献

- 1) Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2020; 382: 1894–905. PMID: 32402160
- 2) Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018; 391: 1163–73. PMID: 29433850
- 3) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378–90. PMID: 18650514
- 4) Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 25–34. PMID: 19095497
- 5) Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389: 56–66. PMID: 27932229
- 6) Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased alpha-fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 282–96. PMID: 30665869
- 7) Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 379: 54–63. PMID: 29972759

## CQ

39

## 切除不能進行肝細胞癌の一次薬物療法に何を推奨するか？

## 推奨

- 切除不能進行肝細胞癌の一次薬物療法にアテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法を推奨する。  
(強い推奨, エビデンスの強さ A)
- 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場合はソラフェニブまたはレンバチニブによる治療を推奨する。  
(強い推奨, エビデンスの強さ A)

## ■ 背景

肝細胞癌は高頻度に再発を繰り返し、最終的に外科切除や肝移植、穿刺局所療法、TACE の適応とならない進行肝細胞癌に進展することが多い。このような切除不能肝細胞癌に対して分子標的治療薬であるソラフェニブの有効性が2008年に報告された。この報告は薬物療法とプラセボを比較した最初の報告である。その後、レゴラフェニブ、レンバチニブ、ラムシルマブ、カボザンチニブ、アテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法が肝細胞癌の薬物療法として有効性を示した。一次薬物療法として何を推奨すべきか検討する。

## ■ サイエンティフィックステートメント

第5版では、第4版のCQ43「切除不能進行肝細胞癌に分子標的治療を行うか？」を一次薬物療法と二次薬物療法に分割しCQ39, CQ40とした。これらのCQに対する検索式については第4版の検索式を変更し、CQ39とCQ40に関する論文を併せて検索した。2016年7月1日から2020年1月31日に発表された論文について124篇が抽出された。そのなかから、RCTを中心に一次選択で11篇を選択し、二次選択でこれらから9篇を新たに採用した。これらのうち6篇は既に2017年版補訂版（第4版補訂版）で採用された論文と重複しており、新規追加は3篇であった。さらに重要論文として、学会報告1篇を採用し、第5版では新たに計4篇を採用した。第4版補訂版で採用されている20篇からサブグループ解析など3篇を削除し17篇を採用し、CQ39, CQ40として合わせて最終的に21篇を採用した。このなかから一次薬物療法に関連する11篇をCQ39に採用した。

ソラフェニブは、外科切除や肝移植、穿刺局所療法、TACE が適応とならない症例のうち、performance status (PS) が良好で、肝機能がChild-Pugh分類Aの症例を対象として、プラセボと比較して有意に生存期間延長を示した<sup>1,2)</sup>。また、システムティックレビューにおいてもソラフェニブの効果と安全性が報告された<sup>3)</sup>。

一次薬物療法として、ソラフェニブを対照としてスニチニブ、brivanib、linifanibを比較するRCTが行われたが、いずれも優越性または非劣性を示す有意な結果はみら

れなかった<sup>4-6)</sup>。ソラフェニブに対するエルロチニブの併用効果を検討する RCT が行われたが、有意な生存期間延長を示さなかった<sup>7)</sup>。レンバチニブは、ソラフェニブを対照として RCT が行われ、生存期間延長における非劣性を示した<sup>8)</sup>。ソラフェニブに対するドキソルビシンの併用効果を検討する RCT が行われたが、有意な生存期間延長を示さなかった<sup>9)</sup>。ニボルマブはソラフェニブを対象として RCT が行われたが、有意な生存期間延長を示さなかった<sup>10)</sup>。アテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法は、ソラフェニブを対照とした RCT において生存期間延長を示した<sup>11)</sup>。

### ■ 解説

近年の肝細胞癌に対する薬物療法の開発は目覚ましく、一次薬物療法としては第4版の発刊以降レンバチニブ、ソラフェニブ+ドキソルビシン併用療法、ニボルマブ、アテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法の4篇の RCT の報告がある。このように多くの RCT の報告が出てきたことより、第4版で採用されたソラフェニブのサブグループ解析などの3篇はエビデンスレベルが高くないために今回は削除した。

ソラフェニブは2008年にSHARP試験としてプラセボと比較して生存期間延長を示し、その後2009年にAsia-Pacific試験として同じく生存期間延長を示した<sup>12)</sup>。その後既報のシステムティックレビューでもソラフェニブの有効性が示されており<sup>3)</sup>、切除不能肝細胞癌に対するソラフェニブの有効性に関して十分にエビデンスレベルの高い報告がある。本邦では2009年5月から切除不能肝細胞癌に対して保険収載となった。

進行肝細胞癌に対するソラフェニブの有効性の報告をきっかけに、ソラフェニブを対照として、スニチニブ、brivanib、linifanibといった分子標的治療薬、ソラフェニブ+エルロチニブ併用療法、ソラフェニブ+ドキソルビシン併用療法が検討されたが、いずれの RCT も主要評価項目である生存期間延長における優越性または非劣性を示すことができなかった<sup>4-7,9)</sup>。

レンバチニブは、ソラフェニブと比較して主要評価項目である生存期間延長における非劣性を示し<sup>8)</sup>、2018年3月に切除不能肝細胞癌に対して保険収載となった。このため、一次薬物療法としてソラフェニブに加えて、レンバチニブによる治療も用いることができるようになった。

がん薬物療法として、免疫チェックポイント阻害薬を用いた治療開発が盛んに行われている。肝細胞癌の一次薬物療法として免疫チェックポイント阻害薬であるニボルマブが検討されたが、ソラフェニブを対照として行われた RCT では生存期間延長を示さなかった<sup>10)</sup>。その後免疫チェックポイント阻害薬であるアテゾリズマブと血管新生阻害薬であるベバシズマブとの併用療法は、ソラフェニブを対照とした RCT において生存期間延長を示し<sup>11)</sup>、2020年9月に切除不能肝細胞癌に対して保険収載となった。これまでの一次薬物療法としてソラフェニブまたはレンバチニブが用いられてきたが、ソラフェニブと比較してアテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法が有意な生存期間延長を示していること、アテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法をレンバチニブと直接比較する RCT は行われていないが、レンバチニブはソラフェニブに対して生存期間延長の優越性を示すことができず非劣性のみしか示すことができていないこと

から、一次薬物療法としてアテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法を推奨した。

ただし、自己免疫疾患などの併存症のためアテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法による治療が適さないと判断されるような症例に対しては、これまで用いられてきたソラフェニブまたはレンバチニブによる治療を推奨した。

### 投票結果

●推奨文1「切除不能進行肝細胞癌の一次薬物療法にアテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法を推奨する」について委員による投票の結果、強い推奨となった。

行うことを行なうことを強く推奨する	行うことを行なうことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する
100% (19名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

投票総数：19名 (COIにて棄権：4名)

●推奨文2「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場合はソラフェニブまたはレンバチニブによる治療を推奨する」について委員による投票の結果、強い推奨となった。

行うことを行なうことを強く推奨する	行うことを行なうことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する
100% (19名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

投票総数：19名 (COIにて棄権：4名)

### 参考文献

- 1) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378–90. PMID: 18650514
- 2) Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 25–34. PMID: 19095497
- 3) Shen A, Tang C, Wang Y, Chen Y, Yan X, Zhang C, et al. A systematic review of sorafenib in Child-Pugh A patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 871–80. PMID: 24100749
- 4) Cheng AL, Kang YK, Lin DY, Park JW, Kudo M, Qin S, et al. Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 4067–75. PMID: 24081937
- 5) Johnson PJ, Qin S, Park JW, Poon RTP, Raoul JL, Philip PA, et al. Brivanib versus sorafenib as first-line therapy in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma: results from the randomized phase III BRISK-FL study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3517–24. PMID: 23980084
- 6) Cainap C, Qin S, Huang WT, Chung IJ, Pan H, Cheng Y, et al. Linifanib versus sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2015; 33: 172–9. PMID: 25488963
- 7) Zhu AX, Rosmorduc O, Evans TR, Ross PJ, Santoro A, Carrilho FJ, et al. SEARCH: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2015; 33: 559–66. PMID: 25547503

- 8) Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018; 391: 1163–73. PMID: 29433850
- 9) Abou-Alfa GK, Shi Q, Knox JJ, Kaubisch A, Niedzwiecki D, Posey J, et al. Assessment of treatment with sorafenib plus doxorubicin vs sorafenib alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma: phase 3 CALGB 80802 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2019; 5: 1582–8. PMID: 31486832
- 10) Yau T, Park JW, Finn RS, Cheng A, Mathurin P, Edeline J, et al. CheckMate 459: a randomized, multi-center phase III study of nivolumab (NIVO) vs sorafenib (SOR) as first-line (1L) treatment in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC). *Ann Oncol*. 2019; 30 (Suppl 5): V874–5. (abstr 6572)
- 11) Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux MD, Kim TY, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2020; 382: 1894–905. PMID: 32402160

## CQ

40

切除不能進行肝細胞癌の二次薬物療法以降の治療に何を推奨するか？

## 推奨

二次薬物療法として、ソラフェニブ治療後画像進行を認め、Child-Pugh分類Aでソラフェニブに忍容性を示した症例にレゴラフェニブによる治療を推奨する。また、ソラフェニブ治療後画像進行または副作用にて中止した、Child-Pugh分類Aで AFP 400 ng/mL以上の中止した症例にラムシルマブによる治療を推奨する。ソラフェニブによる治療歴を有し、全身薬物療法後に増悪したChild-Pugh分類Aの症例にカボザンチニブによる治療を推奨する。

(強い推奨、エビデンスの強さA)

## ■背景

肝細胞癌は高頻度に再発を繰り返し、最終的に外科切除や肝移植、穿刺局所療法、TACEの適応とならない進行肝細胞癌に進展することが多い。このような切除不能肝細胞癌に対して分子標的治療薬であるソラフェニブの有効性が2008年に報告された。その後、レゴラフェニブ、レンバチニブ、ラムシルマブ、カボザンチニブ、アテゾリズマブ+ペバシズマブ併用療法が肝細胞癌の薬物療法として有効性を示した。二次薬物療法として何を推奨すべきか検討する。

## ■サイエンティフィックステートメント

第5版では、第4版のCQ43「切除不能進行肝細胞癌に分子標的治療を行うか？」を一次薬物療法と二次薬物療法に分割しCQ39、CQ40とした。これらのCQに対する検索式については第4版の検索式を変更し、CQ39とCQ40に関する論文を併せて検索した。2016年7月1日から2020年1月31日に発表された論文について124篇が抽出された。そのなかから、RCTを中心に一次選択で11篇を選択し、二次選択でこれらから9篇を新たに採用した。これらのうち6篇は既に第4版補訂版で採用された論文と重複しており、新規追加は3篇であった。さらに重要論文として、学会報告1篇を採用し、第5版では新たに計4篇を採用した。第4版補訂版で採用されている20篇からサブグループ解析など3篇を削除し17篇を採用し、CQ39、CQ40として合わせて最終的に21篇を採用した。このなかから二次薬物療法に関連する10篇<sup>1-10)</sup>をCQ40に採用した。

二次薬物療法として、ソラフェニブ治療後の症例に対して、プラセボを対照としてbrivanib、エペロリムス、tivantinib、S-1を比較するRCTが行われたが、いずれも生存期間延長を示さなかった<sup>1-4)</sup>。レゴラフェニブは、ソラフェニブ治療後画像進行を認め、ソラフェニブに忍容性のある（治療終了前28日間で20日以上の期間1日400mg以上の内服が可能）Child-Pugh分類Aの症例に対するプラセボを対照としたRCTに

において、有意に生存期間延長を示した<sup>5)</sup>。ラムシルマブは、ソラフェニブ治療後の症例に対するプラセボを対照としたRCTにおいて生存期間を延長しなかったが<sup>6)</sup>、サブグループ解析にて AFP 高値 (400 ng/mL 以上) の症例において生存期間延長を認めた。この結果の検証のため、一次薬物療法としてソラフェニブ治療後の症例で、 AFP 高値 (400 ng/mL 以上) かつ Child-Pugh 分類 A の症例を対象にプラセボを対照としたRCTが行われ、ラムシルマブは生存期間延長を示した<sup>7)</sup>。カボザンチニブは、ソラフェニブ治療歴を有し、全身薬物療法後に増悪した Child-Pugh 分類 A の症例にプラセボを対照として行われたRCTにおいて、生存期間延長を示した<sup>8)</sup>。ADI-PEG 20 (pegylated arginine deiminase) は二次薬物療法以降の症例にプラセボを対照として行われたRCTにおいて、生存期間延長を認めなかつた<sup>9)</sup>。ペムプロリズマブはソラフェニブ治療後の症例を対象にプラセボを対照として行われたRCTにおいて、生存期間延長を認めなかつた<sup>10)</sup>。

### ■ 解説

近年の肝細胞癌に対する薬物療法の開発は目覚ましく、二次薬物療法としては第4版の発刊以降ラムシルマブ、カボザンチニブ、ADI-PEG 20、ペムプロリズマブの4篇のRCTの報告がある。

ソラフェニブ治療後の二次薬物療法では分子標的治療薬 brivanib、エベロリムス、殺細胞性抗癌薬の S-1 がプラセボと比較検討されたが、主要評価項目である生存期間における優越性を示すことができなかつた<sup>1-3)</sup>。Tivantinib は、肝細胞癌腫瘍組織中の MET 高発現症例に対するプラセボを対照としたRCTにおいて生存期間を延長しなかつた<sup>4)</sup>。

レゴラフェニブは、ソラフェニブ治療後画像進行を認め、ソラフェニブに忍容性のある（治療終了前 28 日間で 20 日以上の期間 1 日 400 mg 以上の内服が可能）Child-Pugh 分類 A の症例に対するプラセボを対照としたRCTにおいて、二次薬物療法として初めて生存期間延長を示した<sup>5)</sup>。本邦では 2017 年 6 月からがん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌に対して保険収載となった。

ラムシルマブは、ソラフェニブ治療後、画像進行だけでなく副作用による中止を含む症例に対するプラセボを対照としたRCTにおいて生存期間延長を示さなかつたが<sup>6)</sup>、 AFP 400 ng/mL 以上の症例に対して行ったRCTにて生存期間延長を示した<sup>7)</sup>。本邦では 2019 年 6 月にがん化学療法後に増悪した AFP 400 ng/mL 以上の切除不能な肝細胞癌に保険収載となった。

カボザンチニブは、ソラフェニブ治療歴を有し、全身薬物療法後に増悪した Child-Pugh 分類 A の症例に対するプラセボを対照としたRCTにおいて生存期間延長を示した。この試験では 27% の症例がソラフェニブ以外の 1 剤の全身療法歴があり、三次薬物療法としてカボザンチニブによる治療を受けていた<sup>8)</sup>。本邦では 2020 年 11 月からがん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌に対して保険収載となった。

ADI-PEG 20 はソラフェニブ以外の全身薬物療法も含む 1 剤以上の全身療法後の症例に対するプラセボを対照としたRCTにおいて生存期間延長を示さなかつた<sup>9)</sup>。ペム

プロリズマブはソラフェニブ治療後の症例を対象にプラセボを対照としてRCTが行われ、主要評価項目である全生存と無増悪生存期間はプラセボと比較して延長を示していたが、事前に統計学的に設定した有意基準を達成せず、有効性を示さなかった<sup>10)</sup>。

このように二次薬物療法として生存期間延長を示すことができた治療は、レゴラフェニブ、ラムシルマブ、カボザンチニブの3剤による治療である。これらの治療はいずれも一次薬物療法としてソラフェニブ治療後の症例に対して行われたRCTであり、アテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法やレンバチニブ治療後の症例に対して行われた結果ではない。

海外のガイドラインでは、アテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法後の治療としてソラフェニブまたはレンバチニブを記載しているガイドラインもあるが、アテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法後やレンバチニブ後の二次薬物療法について推奨できるエビデンスレベルが十分に高い報告はないため、ガイドラインとして、これらの治療後の二次薬物療法として推奨できる治療法は現時点ではない。ソラフェニブ後の二次薬物療法としてレゴラフェニブ、ラムシルマブ、カボザンチニブをそれぞれのRCTの症例選択条件を付記し推奨した。

### 投票結果

●推奨文「二次薬物療法として、ソラフェニブ治療後画像進行を認め、Child-Pugh分類Aでソラフェニブに忍容性を示した症例にレゴラフェニブによる治療を推奨する。また、ソラフェニブ治療後画像進行または副作用にて中止した、Child-Pugh分類Aで AFP 400 ng/mL以上の中止した症例にラムシルマブによる治療を推奨する。ソラフェニブによる治療歴を有し、全身薬物療法後に増悪したChild-Pugh分類Aの症例にカボザンチニブによる治療を推奨する」について委員による投票の結果、強い推奨となった。

行うことを行なうことを強く推奨する	行うことを行なうことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する
100% (18名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

投票総数：18名 (COIにて棄権：5名)

＊＊＊

今回の推奨は、アテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法後やレンバチニブ後の二次薬物療法を否定しているのではなく、実臨床ではアテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法やレンバチニブが一次薬物療法として行われた場合は、一次薬物療法で用いられた薬剤以外の治療が二次薬物療法として選択されるものと思われる。しかし、一次薬物療法として、アテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法またはレンバチニブを用いた後の二次薬物療法の選択の根拠となるべき十分なエビデンスがまだ報告されていないことから、推奨として取り上げなかった。今後はこれらの一次薬物療法後の二次治療選択に関わるエビデンスの報告に期待する。

近年、臓器横断的ゲノム診療が進み、本邦では2018年12月からがん化学療法後に

増悪した進行・再発の microsatellite instability (MSI)-High を有する 固形癌に対して標準的な治療が困難な場合に限りペムブロリズマブが保険収載となっている。また、2019年6月からは neurotrophic receptor tyrosine kinase (NTRK) 融合遺伝子陽性の進行・再発の 固形癌に対してエヌトレクチニブが保険収載となっている。これらの臓器横断的ゲノム診療について改訂委員会で検討した結果、MSI-High を有する 固形癌に対するペムブロリズマブについては、肝細胞癌が治験患者に含まれていないこと、肝細胞癌患者では MSI-High は極めて低頻度であること<sup>11)</sup>、一次薬物療法としてペムブロリズマブと同じ経路に作用する抗 PD-L1 抗体であるアテゾリズマブが使用できることから、推奨文に掲載するものではないと判断した。NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の 固形癌に対するエヌトレクチニブについても、肝細胞癌が治験患者に含まれていないこと<sup>12)</sup>、肝細胞癌患者では NTRK 融合遺伝子は極めて低頻度であること<sup>13)</sup>から、同様に推奨文は掲載しないこととした。ただし腫瘍組織や血液を用いたがん遺伝子パネル検査などでこれらの遺伝子異常などがみられ、標準的な治療が困難な場合は治療の選択肢となりうる。

### ■ 参考文献

- 1) Llovet JM, Decaens T, Raoul JL, Boucher E, Kudo M, Chang C, et al. Brivanib in patients with advanced hepatocellular carcinoma who were intolerant to sorafenib or for whom sorafenib failed: results from the randomized phase III BRISK-PS study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3509-16. PMID: 23980090
- 2) Zhu AX, Kudo M, Assenat E, Cattan S, Kang YK, Lim HY, et al. Effect of everolimus on survival in advanced hepatocellular carcinoma after failure of sorafenib: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312: 57-67. PMID: 25058218
- 3) Rimassa L, Assenat E, Peck-Radosavljevic M, Pracht M, Zagonel V, Mathurin P, et al. Tivantinib for second-line treatment of MET-high, advanced hepatocellular carcinoma (METIV-HCC): a final analysis of a phase 3, randomised, placebo-controlled study. *Lancet Oncol* 2018; 19: 682-93. PMID: 29625879
- 4) Kudo M, Moriguchi M, Numata K, Hidaka H, Tanaka H, Ikeda M, et al. S-1 versus placebo in patients with sorafenib-refractory advanced hepatocellular carcinoma (S-CUBE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 407-17. PMID: 28497756
- 5) Bruix J, Qin S, Merle P, Huang YH, Bodoky G, Pracht M, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389: 56-66. PMID: 27932229
- 6) Zhu AX, Park JO, Ryoo BY, Yen CJ, Poon R, Pastorelli D, et al. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 859-70. PMID: 26095784
- 7) Zhu AX, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, Kudo M. Ramucirumab in advanced hepatocellular carcinoma in REACH-2: the true value of  $\alpha$ -fetoprotein. *Lancet Oncol* 2019; 20: e191. PMID: 30942178
- 8) Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 379: 54-63. PMID: 29972759
- 9) Abou-Alfa GK, Qin S, Ryoo BY, Lu SN, Yen CJ, Feng YH, et al. Phase III randomized study of

- second line ADI-PEG 20 plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in patients with advanced hepatocellular carcinoma. Ann Oncol 2018; 29: 1402-8. PMID: 29659672
- 10) Finn RS, Ryoo BY, Merle P, Kudo M, Bouattour M, Lim HY, et al. Pembrolizumab as second-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma in KEYNOTE-240: a randomized, double-blind, phase III trial. J Clin Oncol 2020; 38: 193-202. PMID: 31790344
  - 11) Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science 2017; 357: 409-13. PMID: 28596308
  - 12) Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. Lancet Oncol 2020; 21: 271-82. PMID: 31838007
  - 13) Choi S, Park S, Cho YA, Park CK, Ha SY. Clinical significance of Trk receptor expression as a new therapeutic target in hepatocellular carcinoma. Pathol Oncol Res 2020; 26: 2587-95. PMID: 32623639

## CQ

41

## 切除不能進行肝細胞癌に肝動注化学療法は推奨されるか？

## 推奨

外科切除、肝移植、穿刺局所療法、TACE の適応とならない肝内多発または脈管侵襲を伴う進行肝細胞癌では、肝動注化学療法を行ってよい。 (弱い推奨、エビデンスの強さ B)

## ■ 背景

肝動注化学療法は、その手技の特殊性はあるものの、国内では多数例を対象に実施されてきた。高濃度の抗癌剤を肝細胞癌に直接投与することが可能であり、また結果として全身の抗癌剤の濃度も低く抑えられ、全身への副作用の頻度は低くなると考えられている。切除不能進行肝細胞癌に対する肝動注化学療法の推奨について検討した。

## ■ サイエンティフィックステートメント

新たに設定した検索式を用いて、2016年7月1日から2020年1月31日の期間で63篇を抽出した。まず一次選択で28篇を選択した。次に、肝動注化学療法を50例以上施行した試験結果を中心に、二次選択で9篇を採用した。さらに、2020年2月以降に発表された2篇をハンドサーチで加え、最終的に11篇を新たに採用した。また第4版までの採用論文26篇のうち、第4版CQ44のサイエンティフィックステートメントで引用されている7篇も引き続き採用し、付表のみで採用していた論文は不採用とし、最終的に18篇を採用した。

インターフェロン全身投与とシスプラチニン肝動注化学療法を併用したインターフェロン・シスプラチニン併用肝動注化学療法群を、シスプラチニン単独肝動注化学療法群、best supportive care (BSC) 群と比較した小規模のRCT<sup>1)</sup>で、インターフェロン・シスプラチニン併用肝動注化学療法群の生存期間中央値は、シスプラチニン単独肝動注化学療法群、BSC に比較して有意に延長がみられた。インターフェロン併用 5-FU 肝動注化学療法の成績をヒストリカルコントロールと比較した報告<sup>2)</sup>では、生存率の有意な改善がみられた。日本肝癌研究会の全国原発性肝癌追跡調査報告のデータベースに登録された初発肝細胞癌症例を対象とした検討にて、5-FU とシスプラチニンを用いた肝動注化学療法施行群と BSC 群を比較した傾向スコアマッチング法を用いた解析<sup>3)</sup>では、BSC に比較して肝動注化学療法施行群では予後が良好（ハザード比：0.60, p<0.0001）であり、4 結節以上、または門脈腫瘍栓症例でも同様に肝動注化学療法施行群では予後が良好であった。

進行肝細胞癌に対する肝動注化学療法とソラフェニブの治療成績を比較した後ろ向きの解析では、ソラフェニブ治療と比較して肝動注化学療法の奏効率は良好であった<sup>4,5)</sup>（特に、TACE に感受性がありかつ脈管侵襲陽性の場合<sup>6)</sup>）。進行肝細胞癌に対する

る肝動注化学療法とソラフェニブの治療成績を比較したメタアナリシスでは、ソラフェニブ治療と比較して肝動注化学療法が治療効果は高く、予後も良好であった<sup>7)</sup>。進行肝細胞癌に対する肝動注化学療法とソラフェニブの治療成績を比較した傾向スコアマッチング法を用いた後ろ向きの解析では、2015年までの検討<sup>8,9)</sup>では予後に有意差を認めなかったものの、2016年以降に発表されたより大規模なコホートに対する検討ではソラフェニブ治療と比較して肝動注化学療法の方が予後は良好であることが示された<sup>10)</sup>（特に、肝外病変がない場合<sup>11)</sup>、肝外病変がないかつ脈管侵襲陽性の場合<sup>12)</sup>）。

一方、進行肝細胞癌に対するソラフェニブ治療において、シスプラチンを用いた肝動注化学療法の上乗せ効果を検証した第II相試験<sup>13)</sup>では、ソラフェニブ単独治療と比較してソラフェニブと肝動注化学療法の併用は生存期間延長を示したものの、5-FUとシスプラチンを用いた肝動注化学療法の上乗せ効果を検証した第III相試験では、ソラフェニブ単独治療と比較してソラフェニブと肝動注化学療法の併用療法は有意な生存期間延長を示せなかった<sup>14)</sup>。門脈腫瘍栓を伴う進行肝細胞癌に対するソラフェニブ治療において、FOLFOXを用いた肝動注化学療法の上乗せ効果を検証した第III相試験では、ソラフェニブ単独治療と比較してソラフェニブと肝動注化学療法の併用療法の方が予後は良好であった<sup>15)</sup>。

他に、肝外転移を伴う進行肝細胞癌に対する肝動注化学療法の治療成績を比較した後ろ向きの解析では、肺転移を伴う症例と比較して肺以外の転移を伴う症例が予後は良好であった<sup>16)</sup>。また、進行肝細胞癌に対する肝動注化学療法の治療成績を肝予備能別に比較した後ろ向きの解析<sup>17,18)</sup>では、Child-Pughスコア8または9以上の症例と比較して、それ未満の肝予備能良好例の予後が良好であった。

## ■ 解説

今回採用した11篇の論文の特徴は、進行肝細胞癌に対する肝動注化学療法とソラフェニブの治療成績を比較した解析がほとんどであったことである。すなわち、9篇が肝動注化学療法に対してソラフェニブ治療を対照とした論文であり、そのうち、単純に肝動注化学療法とソラフェニブの治療成績を比較した論文が7篇、ソラフェニブ単独治療とソラフェニブと肝動注化学療法の併用療法を比較した論文が2篇（RCT）であった。9篇のうち8篇の論文において、ソラフェニブ治療と比較して肝動注化学療法の方が良好な成績が得られた。

第4版の解説において、「肝動注化学療法の予後改善を証明するにはソラフェニブなどの分子標的治療薬との質の高い比較試験が望ましいが、現実的には難しく、行われていない」とされていたが、そのような比較が困難な状況のなか、今回RCTが2篇採用された。その2篇はいずれも進行肝細胞癌に対するソラフェニブ治療において肝動注化学療法の上乗せ効果を検証したものであり、一つは「門脈腫瘍栓を伴う場合、ソラフェニブ単独治療と比較してソラフェニブと肝動注化学療法の併用療法が予後は良好であった」というものであり、もう一つは「ソラフェニブ単独治療と比較してソラフェニブと肝動注化学療法の併用療法は有意な生存期間延長を示せなかった」というものであった。

一方、単純に肝動注化学療法とソラフェニブの治療成績を比較した論文によくある特徴としては、肝外病変がない場合または脈管侵襲陽性の場合において、ソラフェニブ治療と比較して肝動注化学療法の方が予後は良好であることが挙げられる。

これらの結果を踏まえると、ソラフェニブ治療に対して肝動注化学療法の優越性を証明できなかったRCTが存在するうえに、ソラフェニブ治療と比較して肝動注化学療法の方が良好な成績が得られた報告では、「門脈腫瘍栓を伴う」「肝外病変がない」「脈管侵襲陽性」などの「条件」が付くことが多かった。このことを反映し、第4版の推奨では「肝内病変進行肝細胞癌では、肝動注化学療法を行ってよい（弱い推奨）」であったものを、今回の改訂では「肝内多発または脈管侵襲を伴う進行肝細胞癌では、肝動注化学療法を行ってよい」へと変更し、推奨の強さについて改訂委員会での投票となった。

### 投票結果

●推奨文「外科切除、肝移植、穿刺局所療法、TACEの適応とならない肝内多発または脈管侵襲を伴う進行肝細胞癌では、肝動注化学療法を行ってよい」について委員による投票の結果、弱い推奨となった。

行うことを 強く推奨する	行うことを 弱く推奨する	行わないことを 弱く推奨する	行わないことを 強く推奨する
15.0% (3名)	85.0% (17名)	0% (0名)	0% (0名)

投票総数：20名 (COIにて棄権：3名)

### 参考文献

- 1) Chung YH, Song IH, Song BC, Lee GC, Koh MS, Yoon HK, et al. Combined therapy consisting of intraarterial cisplatin infusion and systemic interferon-alpha for hepatocellular carcinoma patients with major portal vein thrombosis or distant metastasis. *Cancer* 2000; 88: 1986-91. PMID: 10813709
- 2) Obi S, Yoshida H, Toune R, Unuma T, Kanda M, Sato S, et al. Combination therapy of intraarterial 5-fluorouracil and systemic interferon-alpha for advanced hepatocellular carcinoma with portal venous invasion. *Cancer* 2006; 106: 1990-7. PMID: 16565970
- 3) Nouso K, Miyahara K, Uchida D, Kuwaki K, Izumi N, Omata M, et al. Effect of hepatic arterial infusion chemotherapy of 5-fluorouracil and cisplatin for advanced hepatocellular carcinoma in the Nationwide Survey of Primary Liver Cancer in Japan. *Br J Cancer* 2013; 109: 1904-7. PMID: 24008659
- 4) Sung PS, Yang K, Bae SH, Oh JS, Chun HJ, Nam HC, et al. Reduction of intrahepatic tumour by hepatic arterial infusion chemotherapy prolongs survival in hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res* 2019; 39: 3909-16. PMID: 31262920
- 5) Kang MK, Park JG, Lee HJ. Comparison of clinical outcomes between sorafenib and hepatic artery infusion chemotherapy in advanced hepatocellular carcinoma: A STROBE-compliant article. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e0611. PMID: 29703062
- 6) Kodama K, Kawaoka T, Aikata H, Uchikawa S, Inagaki Y, Hatooka M, et al. Comparison of clinical outcome of hepatic arterial infusion chemotherapy and sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma according to macrovascular invasion and transcatheter arterial chemoembolization refractory status. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33: 1780-6. PMID: 29645345

- 7) Zhuang BW, Li W, Xie XH, Hu HT, Lu MD, Xie XY. Sorafenib versus hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol* 2019; 49: 845–55. PMID: 31063184
- 8) Fukubayashi K, Tanaka M, Izumi K, Watanabe T, Fujie S, Kawasaki T, et al. Evaluation of sorafenib treatment and hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma: a comparative study using the propensity score matching method. *Cancer Med* 2015; 4: 1214–23. PMID: 26044168
- 9) Shiozawa K, Watanabe M, Ikebara T, Kogame M, Matsui T, Okano N, et al. Comparison of sorafenib and hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma: a propensity score matching study. *Hepatogastroenterology* 2014; 61: 885–91. PMID: 26158136
- 10) Lyu N, Kong Y, Mu L, Lin Y, Li J, Liu Y, et al. Hepatic arterial infusion of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin vs. sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018; 69: 60–9. PMID: 29471013
- 11) Iwamoto H, Niizeki T, Nagamatsu H, Ueshima K, Nomura T, Kuzuya T, et al. Survival benefit of hepatic arterial infusion chemotherapy over sorafenib in the treatment of locally progressed hepatocellular carcinoma. *Cancers (Basel)* 2021; 13: 646. PMID: 33562793
- 12) Ueshima K, Ogasawara S, Ikeda M, Yasui Y, Terashima T, Yamashita T, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy versus sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 2020; 9: 583–95. PMID: 33083282
- 13) Ikeda M, Shimizu S, Sato T, Morimoto M, Kojima Y, Inaba Y, et al. Sorafenib plus hepatic arterial infusion chemotherapy with cisplatin versus sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma: randomized phase II trial. *Ann Oncol* 2016; 27: 2090–6. PMID: 27573564
- 14) Kudo M, Ueshima K, Yokosuka O, Ogasawara S, Obi S, Izumi N, et al. Sorafenib plus low-dose cisplatin and fluorouracil hepatic arterial infusion chemotherapy versus sorafenib alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma (SILIUS): a randomised, open label, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3: 424–32. PMID: 29631810
- 15) He M, Li Q, Zou R, Shen JX, Fang WQ, Tan GS, et al. Sorafenib plus hepatic arterial infusion of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin vs sorafenib alone for hepatocellular carcinoma with portal vein invasion: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2019; 5: 953–60. PMID: 31070690
- 16) Lyu N, Kong Y, Pan T, Mu L, Li S, Liu Y, et al. Hepatic arterial infusion of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin in hepatocellular cancer with extrahepatic spread. *J Vasc Interv Radiol* 2019; 30: 349–57.e2. PMID: 30819477
- 17) Miyaki D, Aikata H, Honda Y, Naeshiro N, Nakahara T, Tanaka M, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma according to Child–Pugh classification. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 1850–7. PMID: 23020312
- 18) Terashima T, Yamashita T, Arai K, Kawaguchi K, Kitamura K, Yamashita T, et al. Response to chemotherapy improves hepatic reserve for patients with hepatocellular carcinoma and Child–Pugh B cirrhosis. *Cancer Sci* 2016; 107: 1263–9. PMID: 27315783

## CQ

42

## 薬物療法の治療効果判定はどのようにするか？

## 推奨

薬物療法の治療効果判定においては、RECISTまたはmodified RECISTを用いることを推奨する。

(強い推奨、エビデンスの強さA)

## ■ 背景

一般的な薬物療法の治療効果判定には、一方向での腫瘍の縮小を評価したRECIST<sup>1,2)</sup>が汎用されている。しかし、肝細胞癌は多血性であり、腫瘍内血流の低下も治療効果として捉えることもあり、肝細胞癌に特有のmodified RECIST<sup>3)</sup>も用いられている。肝細胞癌に対してこれまでに報告された効果判定基準を踏まえ、有効性が証明されたアテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法<sup>4)</sup>、ソラフェニブ<sup>5,6)</sup>、レンバチニブ<sup>7)</sup>、レゴラフェニブ<sup>8)</sup>、ラムシルマブ<sup>9)</sup>、カボザンチニブ<sup>10)</sup>の計6レジメンのRCTで用いられた治療効果判定方法を勘案したうえで、推奨される治療効果判定を検討する。

## ■ サイエンティフィックステートメント

第5版では、2016年7月1日から2020年1月31日に発表された論文について検索し52編が抽出された。そのなかから、RCTを中心に一次選択で15篇を選択し、二次選択でこれらから5篇を新たに採用した。第4版で採用された論文を再評価し、このなかよりRCTを2篇追加した。さらに重要論文として、ハンドサーチでRCTを1篇と効果判定方法に関する論文を7篇採用し、第5版では計15篇を採用した。なお、第4版で採用された後ろ向きの検討である論文は採用しなかった。

一般的な薬物療法の治療効果判定には、RECIST version 1.1<sup>2)</sup>が最も汎用されている基準である。1臓器あたり最大2病変で、一方向での腫瘍の縮小を評価した基準で、腫瘍内の血流の低下は考慮しない。肝細胞癌においては、腫瘍内血流の消失も考慮したmodified RECIST<sup>3)</sup>、EASL基準<sup>11)</sup>、RECICL<sup>12)</sup>、Choi基準<sup>13)</sup>などが用いられている。また、近年、免疫チェックポイント阻害薬の登場に伴い、がんの増悪の確定も考慮したiRECIST<sup>14)</sup>も登場した。肝細胞癌の薬物療法の効果判定基準として、有効性が証明された上記6レジメンのRCT<sup>4-10)</sup>、全7試験において使用された効果判定方法を表1に示す。

全7試験で、RECISTでの治療効果判定は行われていた。また、アテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法、レンバチニブ、レゴラフェニブの3試験ではmodified RECISTによる治療効果判定も行われていた。

## ■ 解説

肝細胞癌の標準治療として、ソラフェニブが登場した際には、腫瘍縮小が得られに

表1 切除不能肝細胞癌に対する薬物療法の治療効果判定方法

抗癌剤/レジメン	効果判定法1	効果判定法2	試験名	文献
ソラフェニブ	RECISTv1.0	—	SHARP	5
ソラフェニブ	RECISTv1.0	—	Asia-Pacific	6
レンバチニブ	modified RECIST	RECISTv1.1	REFLECT	7
アテゾリズマブ+ベバシズマブ	RECISTv1.1	modified RECIST	IMbrave150	4
レゴラフェニブ	modified RECIST	RECISTv1.1	RESORCE	8
ラムシルマブ	RECISTv1.1	—	REACH-2	9
カボザンチニブ	RECISTv1.1	—	CELESTIAL	10

くいこともあり、腫瘍内の血流の低下を評価することの重要性も指摘された<sup>15)</sup>。特に、レンバチニブは腫瘍濃染の消失が高率に認められ、治療効果として評価すべきとの意見も多く、modified RECIST も使用されるようになり<sup>7)</sup>、第4版では腫瘍内血流を考慮した基準を用いることを推奨した。しかし、近年のアテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法<sup>4)</sup>に代表される複合免疫療法の登場で、肝細胞癌においても腫瘍の縮小が期待できるようになり、腫瘍内血流の消失を評価せず、腫瘍縮小のみを評価するRECISTで十分との意見もある。RECISTは測定が簡便であり、測定者間の差も認めにくいことから、試験間での比較も容易になる。また、肝細胞癌の薬物療法は、今後も腫瘍縮小は期待できるようになると思われ、RECIST または modified RECIST による治療効果判定を用いることを推奨することとした。

## 投票結果

●推奨文「薬物療法の治療効果判定においては、RECIST または modified RECIST を用いることを推奨する」について委員による投票の結果、強い推奨となった。

行うことを行ふことを強く推奨する	行うことを行ふことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する
95.5% (21名)	4.5% (1名)	0% (0名)	0% (0名)

投票総数：22名 (COIにて棄権：3名)

## 参考文献

- Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. J Natl Cancer Inst 2000; 92: 205-16. PMID: 10655437
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009; 45: 228-47. PMID: 19097774
- Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. Semin Liver Dis 2010; 30: 52-60. PMID: 20175033
- Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2020; 382: 1894-905. PMID: 32402160

- 5) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378–90. PMID: 18650514
- 6) Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia–Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 25–34. PMID: 19095497
- 7) Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018; 391: 1163–73. PMID: 29433850
- 8) Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389: 56–66. PMID: 27932229
- 9) Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased  $\alpha$ -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 282–96. PMID: 30665869
- 10) Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 379: 54–63. PMID: 29972759
- 11) Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al; EASL Panel of Experts on HCC. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona–2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001; 35: 421–30. PMID: 11592607
- 12) Kudo M, Kubo S, Takayasu K, Sakamoto M, Tanaka M, Ikai I, et al. Response Evaluation Criteria in Cancer of the Liver (RECICL) proposed by the Liver Cancer Study Group of Japan (2009 Revised Version). *Hepatol Res* 2010; 40: 686–92. PMID: 20633194
- 13) Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, Faria SC, Macapinlac HA, Burgess MA, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: Proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1753–9. PMID: 17470865
- 14) Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol* 2017; 18: e143–52. PMID: 28271869
- 15) Lencioni R, Montal R, Torres F, Park JW, Decaens T, Raoul JL, et al. Objective response by mRECIST as a predictor and potential surrogate end-point of overall survival in advanced HCC. *J Hepatol* 2017; 66: 1166–72. PMID: 28131794

## 第8章

# 放射線治療

## ● はじめに

放射線治療は侵襲性が低く、高齢や合併症をもった患者にも負担なく適応できる特徴があり、現在多くの悪性腫瘍に対する根治的治療として選択されるとともに、腫瘍による症状の緩和を目的とした治療としても広く用いられている。

X線透視を治療計画に用いた2次元照射法が一般に行われていた1970年代頃までは、肝細胞癌に対する放射線治療はあまり行われてこなかった。当時の技術では、肝内の腫瘍に正確に狙いをつけることが困難であったため、病巣よりも広い範囲を照射せざるを得ず、根治を目指した高線量を照射すると肝障害のリスクが懸念されたためである。

1980年代頃から行われるようになった3次元原体照射法では、CT画像を用いて肝内の腫瘍を3次元的に同定することが可能となり、不必要に照射される正常肝体積が大きく減少した。同時に線量体積ヒストグラムを用いた肝障害リスクの定量的な評価・予測が可能となった。このため脈管侵襲陽性肝細胞癌など、他の治療が適応困難な症例を主な対象として放射線治療が行われるようになった。しかし、放射線治療のみで局所の治癒を目指すことは、この段階でもまだ困難であった。

近年、コンピュータの進歩による治療計画アルゴリズムの改良、腫瘍の形状に合わせ線量集中性を高める強度変調放射線治療（IMRT）の開発、3次元画像による画像誘導の高精度化、時間軸を考慮した呼吸性移動への対策などの技術が進み、これに治療装置の技術革新が並走することで、変化する腫瘍の位置を正確に捉え、根治を目的とした線量を病巣に投与しつつ、周囲の正常組織への線量を低減することが可能となった。治療技術としては、従来の通常分割照射（1回2Gy前後の線量）よりも1回あたり大線量の放射線を短期間で精密に照射する体幹部定位放射線治療（SBRT）や粒子線治療（陽子線治療、重粒子線治療）などが開発され、本邦でもさまざまな疾患・病態に対して利用されている。肝細胞癌に対しては、線量分布と肝障害のバランスの観点から、根治的治療として主にSBRTと粒子線治療が用いられている。

前回の改訂では、肝細胞癌治療における放射線治療として、局所の治癒を目指した治療強度の高いモダリティとしてのSBRTおよび粒子線治療と、手術や肝動脈化学塞栓療法（TACE）などに対する補助療法としての3次元原体照射法（通常分割照射）に区分して記載した。今回のシステムティックレビューの新たな特徴として、SBRTおよび粒子線治療について、穿刺局所療法やTACEなどの他の標準療法とのランダム化比較試験（RCT）の結果や傾向スコアによる比較論文が公表されるようになった点が挙げられる。いずれも、既存の標準治療と比べて劣勢であるという報告はなく、同等性もしくは一部のエンドポイントでは優越性が示されている。今後さらに多くのエビデンスの蓄積が期待されるため、SBRTと粒子線治療の高精度放射線治療については、2017年版（第4版）から引き続きCQとして掲載した。一方で線量強度が弱いため制御率がやや落ちる3次元原体照射法に関する報告は、局所の治癒を目的とした放射線治療としてのSBRTや粒子線治療に置き換えられつつあるためかなり減少しており、改訂委員会での議論の結果、今回の改訂ではCQから取り下げることとした。

また、転移性腫瘍に対する放射線治療は、原発臓器にかかわらず一般に実施されており、肝細胞癌に特異的なエビデンスは少ないが、本ガイドラインが広く一般の臨床医に利用されることを踏まえ、骨転移および脳転移についてのCQを第4版に引き続き掲載した。

さらに、肝細胞癌の放射線治療後の腫瘍の縮小には一定の時間がかかること、縮小の速度にもばらつきがあることが臨床的に知られていることから、他の治療法の効果判定とは異なった考え方が必要と考えられたため、放射線治療後の効果判定の方法について新規CQとして取り上げることとした。

今回のシステムティックレビューにおいて、根治的な意味をもつ放射線治療と他の標準療法とのRCTの結果や傾向スコアによる比較論文が公表されるようになった点から、本分野での放射線治療のエビデンスは構築されつつあると考えられる。現時点で薬物療法と放射線治療の併用などの臨床試験も進んでおり、今後さらに肝細胞癌に対する放射線治療の役割が明らかになることが期待される。

CQ

43

体幹部定位放射線治療はどのような患者に行うのが適切か？

## 推奨

1～3個の肝細胞癌において、脈管侵襲の有無にかかわらず、切除・穿刺局所療法が施行困難な、Child-Pugh分類A～B7点、腫瘍径が5cm以下の場合、体幹部定位放射線治療を行ってよい。

(弱い推奨、エビデンスの強さB)

## ■背景

体幹部定位放射線治療（SBRT）は限局した標的腫瘍に対し従来の通常分割照射よりも1回あたり大線量の放射線を短期間で精密に照射する方法であり、従来の通常分割放射線治療より局所制御の向上と周囲臓器の有害事象の低減を可能にする。また、肝細胞癌に対して手術・穿刺局所療法が医学的な理由（手術：耐術能がないなど、穿刺局所療法：標的腫瘍が大血管・胆管・横隔膜に近接している、標的腫瘍が超音波で描出できないなど）で施行困難な場合においても、SBRTは施行可能である<sup>1)</sup>。これらの利点から、SBRTは肝細胞癌に対する局所治療として近年普及してきている。本項ではどのような肝細胞癌患者にSBRTを行うのが適切かについて検討した。また、本項はSBRTの適応に関するものではあるが、本ガイドラインをSBRT施行の際の参考とすることを考慮して線量分割・処方方法についても記載した。

## ■サイエンティフィックステートメント

第4版のCQ48を引き継いで本CQは作成された。今回の改訂に際し、第4版と同様の検索式を用いて2016年7月1日から2020年1月31日に発表された235篇を抽出した。まず、一次選択で50篇を選択した。次に、文献本文の内容を検討し、肝細胞癌に対してSBRTを用いた治療成績に関する第I～II相試験3篇とメタアナリシス1篇の計4篇を二次選択で採用した。また、第4版で採用された文献のうち第I～II相試験に関する5篇を採用し、脈管侵襲陽性肝細胞癌に対してソラフェニブと通常分割+TACEを比較したRCT1篇をハンドサーチで追加し計10篇<sup>2-11)</sup>を採用した。

採用した8篇の第I～II相試験の報告<sup>2-9)</sup>から以下の知見が得られた。

試験内の肝細胞癌全患者を対象に2年以上の治療成績を報告した文献において、2/3年局所制御率が94.6～97%/90～96.3%，2/3年全生存率が68.7～84%/66.7～76%とそれぞれ報告された<sup>2-4,6,9)</sup>。

肝細胞癌の個数について、3篇で単発肝細胞癌のみを治療対象とし<sup>2,3,9)</sup>、2篇で1～3・4個の少数個の肝細胞癌を治療対象としていた<sup>5,8)</sup>。残りの3篇では適格基準に肝細胞癌の個数に制限を設けていなかった<sup>4,6,7)</sup>が、そのうちSBRTを施行した肝細胞癌の個数を報告しているものでは、2個ないし3個までの肝細胞癌を治療していた<sup>4,6)</sup>。

治療対象患者の手術・穿刺局所療法の可否について、7篇で手術・穿刺局所療法が医学的な理由により困難と判断された患者をSBRTの治療対象とし<sup>2-8)</sup>、残りの1篇では手術・穿刺局所療法が医学的な理由で困難と判断された、あるいはそれらの治療法を拒否した患者を対象としていた<sup>9)</sup>。

肝機能について、2篇でChild-Pugh分類Aのみを治療対象としていた<sup>2,7)</sup>。残りの6篇ではChild-Pugh分類A～Bを治療対象としており<sup>3-6,8,9)</sup>、そのうち5篇ではChild-Pugh分類A～B7点を治療対象としていた<sup>4-6,8,9)</sup>。Child-Pugh分類AまたはA～B7点を治療対象とし、試験内の全患者を対象に有害事象について検討した報告では、Grade3以上の肝胆道系酵素の上昇は1.7～28.6%であり<sup>2,4-7,9)</sup>、SBRT前と比較したSBRT後のChild-Pughスコアの2点以上の上昇は1.7～34.3%であった<sup>2,4,5,9)</sup>。

肝細胞癌の腫瘍径について、4篇で腫瘍径が4～6cmまでの肝細胞癌のみを治療対象とし<sup>2,3,8,9)</sup>、残りの4篇で腫瘍径が10～15cmまで、あるいはサイズに制限を設げず大きな肝細胞癌も治療対象としていた<sup>4-7)</sup>。また、腫瘍径の総和について、複数個の肝細胞癌をSBRTの治療対象とした5篇のうち、1篇が1～3個までを治療対象として腫瘍径の総和に6cm以下の制限を設けていた<sup>8)</sup>。残りの4篇では腫瘍径の総和に制限を設けていなかった<sup>4-7)</sup>。

SBRTの線量分割、線量処方方法ならびにそれに伴う標的腫瘍の線量不均一性は報告によってさまざまであった<sup>2-9)</sup>。総線量は24～60Gy、1回線量は4～20Gy、分割回数は3～6回であった<sup>2-9)</sup>。

1篇の脈管侵襲陽性（門脈腫瘍栓 and/or 肝静脈腫瘍栓）の肝細胞癌を対象としたRCTにおいて、通常分割照射+TACE群でソラフェニブ群と比較して治療後12週間時点での無増悪生存率（86.7% vs. 34.3%，p<0.001）、治療後24週間時点での奏効率（33.2% vs. 2.2%，p<0.001）、生存期間中央値（55.0週 vs. 43.0週，p=0.04）がそれぞれ有意に良好であったと報告された<sup>10)</sup>。

1篇の脈管侵襲陽性（門脈腫瘍栓）を伴う肝細胞癌に対する前向き・後ろ向きの報告（SBRT群は後ろ向きの報告のみ）を対象としたメタアナリシスにおいて、SBRT群で通常分割照射±TACE群と比較して奏効率が有意に高かったと報告された（70.7% vs. 51.3%，p=0.031）<sup>11)</sup>。

## ■ 解説

SBRTの肝細胞癌に対する治療効果として、複数の前向き試験で高い局所制御率（2/3年：94.6～97%/90～96.3%）、と高い生存率（2/3年：68.7～84%/66.7～76%）が報告されている<sup>2-4,6,9)</sup>。前向き試験のほとんどが手術・穿刺局所療法が施行困難と判断された患者を治療対象としたうえでの治療成績であり<sup>2-8)</sup>、SBRTは手術・穿刺局所療法が施行困難な肝細胞癌患者に対して有効な局所治療であると考えられる。また、SBRTの前向き試験の多くで局所未治療の肝細胞癌に加えTACE不応例やラジオ波焼灼療法（RFA）、TACE、手術などの局所治療後再発例も治療対象として高い局所制御率を報告しており<sup>3-8)</sup>、局所未治療の肝細胞癌に加え、他の局所治療後不応・再発した肝細胞癌もSBRTの良い治療対象であると考えられる。肝細胞癌に対するSBRT

と放射線治療以外の局所治療、化学療法、ならびに経過観察と治療成績を比較したRCTは今まで報告されていない。SBRTとRFAの治療成績について肝機能を調整因子としたうえで傾向スコア分析を用いて後ろ向きに比較した研究において、SBRTはRFAと比較して局所制御が有意に良好で全生存が同等であると報告され<sup>12,13)</sup>、SBRTがRFAに匹敵する効果を有する可能性が示唆されている。腫瘍径が2~3cm以上の肝細胞癌に対しては、SBRTがRFAと比較して局所制御が良好である可能性が複数の傾向スコア分析を用いた後ろ向きの報告から示唆されている<sup>13,14)</sup>。また、SBRTとTACEの治療成績について傾向スコア分析を用いて後ろ向きに比較した研究から、SBRTがTACEと比較して局所制御<sup>15-18)</sup>ならびに全生存<sup>15,17,19)</sup>が有意に良好であったとの報告があり、SBRTはTACEと比較してより有効な局所治療である可能性が示唆されている。

SBRTの適応となる肝細胞癌の個数について厳密な規定はない。今日までに報告されている前向き試験のうち多くが複数個の病変に対しSBRTを施行していた<sup>4-8)</sup>。そのうち最も多いもので4個までを治療対象としていた<sup>5)</sup>ことに、本ガイドラインの治療アルゴリズムとの整合性を加味して、1~3個の肝細胞癌をSBRTの適応として推奨することとした。

肝細胞癌に対するSBRTの有害事象の一つに肝機能低下があり、SBRTの適応を検討する際には肝機能に留意する必要がある。これまで報告された前向き試験の多くでChild-Pugh分類A~B7点を治療対象とし、有害事象として肝機能低下が比較的低い重症度・頻度で報告されている<sup>2,4-7,9)</sup>。そのため、Child-Pugh分類A~B7点では肝機能低下を考慮した適切な線量制約の下であればSBRTを安全で有効な局所治療として施行可能であると考えられるため、SBRTの適応として推奨することとした。その他、消化管に高線量が照射された場合に消化管の出血・潰瘍・穿孔が生じることがあるため<sup>1,20)</sup>、SBRTの可否や線量分割を検討する際には標的腫瘍と消化管の距離・位置関係に留意する必要がある。

SBRTの治療対象となる肝細胞癌のサイズについても厳密な規定はなく、海外で行われた前向き試験では腫瘍径が10cmを超えるような大きな肝細胞癌に対してもSBRTを施行していた<sup>4-7)</sup>。しかし、本邦から報告された前向き試験においては腫瘍径4~5cm以下の肝細胞癌を治療対象としていた<sup>3,9)</sup>ことに加え、本邦では腫瘍径が5cm以下の肝細胞癌がSBRTの保険適用となることから、腫瘍径が5cm以下の肝細胞癌をSBRTの適応として推奨することとした。SBRTを施行する肝細胞癌の個数ならびに腫瘍サイズが大きくなるほど正常肝への照射線量が増加することには十分注意する必要がある。正常肝への照射線量を考慮した適切な線量制約の下でSBRTを施行することが重要である。

肝細胞癌に対するSBRTの線量分割、線量処方法は前述のようにさまざまであり、現時点で強く推奨されるものはない。線量分割について、本邦からTakedaらが報告した単施設第II相試験<sup>3)</sup>では35~40Gy/5回を、Kimuraらが報告した多施設第II相試験であるSTRSPH試験<sup>9)</sup>において40Gy/5回をそれぞれ用いていた。線量処方法に

については両者とも計画的腫瘍体積の95%が処方線量でカバーされるようにし、前者では最大線量の60～80%を、後者では70%をそれぞれ計画的腫瘍体積の辺縁にフィットさせる等線量曲線への処方を用いていた。本邦で肝細胞癌に対してSBRTを施行する際にはこれらの線量分割ならびに線量処方法が参考になると考えられる。

脈管侵襲陽性肝細胞癌に対しては以前より放射線治療として通常分割照射あるいは通常分割照射とTACEを組み合わせた治療（通常分割照射±TACE）が行われることがあり、複数の前向き試験の結果が報告されている<sup>10,21-23</sup>。そのうち、Yoonらが脈管侵襲陽性（門脈腫瘍栓 and/or 肝静脈腫瘍栓）の肝細胞癌を対象としたRCTにおいて、通常分割照射+TACE群でソラフェニブ群と比較して無増悪生存率、生存期間中央値、奏効率がそれぞれ有意に良好であったと報告した<sup>10</sup>。また、Kooらが下大静脈腫瘍栓を伴う肝細胞癌を対象とした前向き試験で、通常分割照射+TACE群でヒストリカルコントロールのTACE群と比較して奏効率（42.9% vs. 13.8%, p<0.01）、無増悪生存率（71.4% vs. 37.9%, p<0.01）、全生存期間（中央値：11.7カ月 vs. 4.7カ月, p<0.01）がそれぞれ有意に良好であったと報告した<sup>21</sup>。以上より、脈管侵襲陽性肝細胞癌に対して放射線を用いた治療が有効である可能性が示唆されている。

近年、脈管侵襲陽性肝細胞癌に対するSBRTの治療成績が後ろ向きに複数報告されている<sup>24,25</sup>。Rimらが門脈腫瘍栓を伴う肝細胞癌に対する前向き・後ろ向きの報告を対象としたメタアナリシスにおいて、SBRT群で通常分割照射±TACE群と比較して奏効率が有意に高かったと報告し（70.7% vs. 51.3%, p=0.031）<sup>11</sup>、脈管侵襲陽性肝細胞癌に対してSBRTが通常分割照射±TACEと比較してより有効である可能性が示唆されている。

前述のようにSBRTの肝細胞癌に対する高い治療効果が報告されているものの、肝細胞癌に対するSBRTが他の局所治療、薬物療法、経過観察と比較して臨床成績を改善することを示したRCTがこれまで報告されていないことも背景に推奨が議論された。

### 投票結果

●推奨文「1～3個の肝細胞癌において、脈管侵襲の有無にかかわらず、切除・穿刺局所療法が施行困難な、Child-Pugh分類A～B7点、腫瘍径が5cm以下の場合、体幹部定位放射線治療を行ってよい」について委員による投票の結果、弱い推奨となった。

行うことを行なうことを強く推奨する	行うことを行なうことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する
8.7% (2名)	91.3% (21名)	0% (0名)	0% (0名)

投票総数：23名 (COIにて棄権：1名)

### 参考文献

- 1) Ohri N, Dawson LA, Krishnan S, Seong J, Cheng JC, Sarin SK, et al. Radiotherapy for hepatocellular carcinoma: new Indications and directions for future study. J Natl Cancer Inst 2016; 108:

- djw133. PMID: 27377923
- 2) Durand-Labrunie J, Baumann AS, Ayav A, Laurent V, Boleslawski E, Cattan S, et al. Curative irradiation treatment of hepatocellular carcinoma: a multicenter phase 2 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020; 107: 116-25. PMID: 32001057
  - 3) Takeda A, Sanuki N, Tsurugai Y, Iwabuchi S, Matsunaga K, Ebinuma H, et al. Phase 2 study of stereotactic body radiotherapy and optional transarterial chemoembolization for solitary hepatocellular carcinoma not amenable to resection and radiofrequency ablation. *Cancer* 2016; 122: 2041-9. PMID: 27062278
  - 4) Jang WI, Bae SH, Kim MS, Han CJ, Park SC, Kim SB, et al. A phase 2 multicenter study of stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma: Safety and efficacy. *Cancer* 2020; 126: 363-72. PMID: 31747476
  - 5) Weiner AA, Olsen J, Ma D, Dyk P, DeWees T, Myerson RJ, et al. Stereotactic body radiotherapy for primary hepatic malignancies—Report of a phase I/II institutional study. *Radiother Oncol* 2016; 121: 79-85. PMID: 27566894
  - 6) Kang JK, Kim MS, Cho CK, Yang KM, Yoo HJ, Kim JH, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable hepatocellular carcinoma as a local salvage treatment after incomplete transarterial chemoembolization. *Cancer* 2012; 118: 5424-31. PMID: 22570179
  - 7) Bujold A, Massey CA, Kim JJ, Brierley J, Cho C, Wong RKS, et al. Sequential phase I and II trials of stereotactic body radiotherapy for locally advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1631-9. PMID: 23547075
  - 8) Lasley FD, Mannina EM, Johnson CS, Perkins SM, Althouse S, Maluccio M, et al. Treatment variables related to liver toxicity in patients with hepatocellular carcinoma, Child-Pugh class A and B enrolled in a phase 1-2 trial of stereotactic body radiation therapy. *Pract Radiat Oncol* 2015; 5: e443-9. PMID: 25899219
  - 9) Kimura T, Takeda A, Sanuki N, Ariyoshi K, Yamaguchi T, Imagumbai T, et al. Multicenter prospective study of stereotactic body radiotherapy for previously untreated solitary primary hepatocellular carcinoma: The STRSPH study. *Hepatol Res* 2021; 51: 461-71. PMID: 33217113
  - 10) Yoon SM, Ryoo BY, Lee SJ, Kim JH, Shin JH, An JH, et al. Efficacy and safety of transarterial chemoembolization plus external beam radiotherapy vs sorafenib in hepatocellular carcinoma with macroscopic vascular invasion: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2018; 4: 661-9. PMID: 29543938
  - 11) Rim CH, Kim CY, Yang DS, Yoon WS. Comparison of radiation therapy modalities for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: A meta-analysis and systematic review. *Radiother Oncol* 2018; 129: 112-22. PMID: 29233562
  - 12) Hara K, Takeda A, Tsurugai Y, Saigusa Y, Sanuki N, Eriguchi T, et al. Radiotherapy for hepatocellular carcinoma results in comparable survival to radiofrequency ablation: a propensity score analysis. *Hepatology* 2019; 69: 2533-45. PMID: 30805950
  - 13) Kim N, Cheng J, Jung I, Liang JD, Shih YL, Huang WY, et al. Stereotactic body radiation therapy vs. radiofrequency ablation in Asian patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2020; 73: 121-9. PMID: 32165253
  - 14) Wahl DR, Stenmark MH, Tao Y, Pollock EL, Caoili EM, Lawrence TS, et al. Outcomes after stereotactic body radiotherapy or radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2016; 34: 452-9. PMID: 26628466
  - 15) Jun BG, Kim SG, Kim YD, Cheon GJ, Han KH, Yoo JJ, et al. Combined therapy of transarterial chemoembolization and stereotactic body radiation therapy versus transarterial chemoembolization for  $\leq 5$  cm hepatocellular carcinoma: Propensity score matching analysis. *PLoS One* 2018; 13: e0206381. PMID: 30379885
  - 16) Bettinger D, Gkika E, Schultheiss M, Glaser N, Lange S, Maruschke L, et al. Comparison of local tumor control in patients with HCC treated with SBRT or TACE: a propensity score analysis. *BMC Cancer* 2018; 18: 807. PMID: 30092781
  - 17) Shen PC, Chang WC, Lo CH, Yang JF, Lee MS, Dai YH, et al. Comparison of stereotactic body

- radiation therapy and transarterial chemoembolization for unresectable medium-sized hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019; 105: 307–18. PMID: 31175903
- 18) Su TS, Liang P, Zhou Y, Huang Y, Cheng T, Qu S, et al. Stereotactic body radiation therapy vs. transarterial chemoembolization in inoperable Barcelona Clinic Liver Cancer stage a hepatocellular carcinoma: a retrospective, propensity-matched analysis. *Front Oncol* 2020; 10: 347. PMID: 32266136
  - 19) Wong TC, Chiang CL, Lee AS, Lee VH, Yeung CS, Ho CH, et al. Better survival after stereotactic body radiation therapy following transarterial chemoembolization in nonresectable hepatocellular carcinoma: a propensity score matched analysis. *Surg Oncol* 2019; 28: 228–35. PMID: 30851906
  - 20) Sanuki N, Takeda A, Kunieda E. Role of stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 3100–11. PMID: 24696597
  - 21) Koo JE, Kim JH, Lim YS, Park SJ, Won HJ, Sung KB, et al. Combination of transarterial chemoembolization and three-dimensional conformal radiotherapy for hepatocellular carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78: 180–7. PMID: 19926229
  - 22) Yamada K, Izaki K, Sugimoto K, Mayahara H, Morita Y, Yoden E, et al. Prospective trial of combined transcatheter arterial chemoembolization and three-dimensional conformal radiotherapy for portal vein tumor thrombus in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 113–9. PMID: 12909223
  - 23) Shirai S, Sato M, Suwa K, Kishi K, Shimono C, Kawai N, et al. Single photon emission computed tomography-based three-dimensional conformal radiotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73: 824–31. PMID: 18755560
  - 24) Matsuo Y, Yoshida K, Nishimura H, Ejima Y, Miyawaki D, Uezono H, et al. Efficacy of stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis/inferior vena cava tumor thrombosis: evaluation by comparison with conventional three-dimensional conformal radiotherapy. *J Radiat Res* 2016; 57: 512–23. PMID: 27053259
  - 25) Shui Y, Yu W, Ren X, Guo Y, Xu J, Ma T, et al. Stereotactic body radiotherapy based treatment for hepatocellular carcinoma with extensive portal vein tumor thrombosis. *Radiat Oncol* 2018; 13: 188. PMID: 30253783

CQ

44

粒子線治療（陽子線治療、重粒子線治療）はどのような患者に行うのが適切か？

### 推奨

肝切除・穿刺局所療法が施行困難な肝細胞癌に対して、粒子線治療〔陽子線治療、重粒子（炭素イオン）線治療〕を行ってよい。

（弱い推奨、エビデンスの強さB）

### 背景

荷電粒子線は有限の飛程をもち、その線量集中性に優れる物理学的特性から、X線と比較して肝機能を温存しつつ病巣に高線量を照射することが容易である。肝細胞癌に対する粒子線治療は局所治療の新たな選択肢として期待されているが、腫瘍背景や患者背景からどのような患者に対して有効性が期待できるか検討した。

### サイエンティフィックステートメント

本CQは第4版CQ49を引き継いで作成された。今回の改訂に際し、第4版と同様の検索式を用いて2016年7月1日から2020年1月31日に発表された文献を検索し、78篇が抽出された。そのなかから「無再発生存期間もしくは全生存期間を評価項目とした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24篇、二次選択で17篇、二次選択以降に公表されたRCT1篇をハンドサーチで追加し、第4版の18篇と合わせて36篇を採用した。

RCTは2篇が抽出された。1篇はミラノ基準もしくはUCSF基準で肝移植の適応とされる症例に対して陽子線治療とTACEを比較した第III相試験で、69症例の中間解析において陽子線治療群〔70.2Gy (RBE)/15回/3週間〕とTACE群で2年生存率に差は認めなかつたが、2年局所制御率は陽子線治療群88%、TACE群45%と陽子線治療が良好であった。また、有害事象による治療後30日以内の合計入院日数は、陽子線治療群24日、TACE群113日であり、陽子線治療群で有意な入院期間の短縮が報告されている<sup>1)</sup>。もう1篇は3cm以下、2病変以下の再発肝細胞癌を対象として陽子線治療とRFAを比較した第III相試験で、主要評価項目の局所無増悪生存率は陽子線治療群で92.8%、RFA群で83.2%と陽子線治療群で有意に良好で、陽子線治療のRFAに対する非劣性が示されている<sup>2)</sup>。

前向き単群試験は陽子線治療については6つの、重粒子線治療については3つの研究が抽出された<sup>3-10)</sup>。ほとんどの報告で手術および穿刺局所療法の適応が困難なもの（拒否例を含む）を治療対象としていた。局所制御率は陽子線治療では2年で88～96%、5年で87.8～90.2%<sup>3-7,11)</sup>、重粒子線治療では3年81～95%、5年90～95%と報告されている<sup>8-10)</sup>。局所効果の線量依存性については陽子線治療第I相試験において60Gy (RBE)/20回、66Gy (RBE)/22回、72Gy (RBE)/24回と線量を増加するにつ

れ有意に腫瘍の完全奏効率が高くなったとの報告がある<sup>11)</sup>。全生存率に関しては、陽子線治療では2年で59~66%，3年で33%，5年で38.7~42.3%<sup>1,5-7,11)</sup>，重粒子線治療では3年で50%，5年で25~36.3%であった<sup>8-10)</sup>。単一施設における陽子線治療と重粒子線治療の比較では、局所制御、全生存率ともに有意差を認めなかったとの報告がある<sup>12)</sup>。X線治療との比較では、傾向スコアを用いた研究やメタアナリシスなどが3篇あり、粒子線治療で肝障害が少なく、有意に予後が良好であることが示されている<sup>13-15)</sup>。

後ろ向きではあるが、脈管侵襲陽性肝細胞癌に対しては有効性を示唆する多数の報告があり、門脈腫瘍栓症例の生存期間中央値が13.2~22カ月<sup>16-18)</sup>，未治療の脈管侵襲陽性肝細胞癌症例の5年生存率が34%<sup>19)</sup>，単発の下大静脈腫瘍栓症例で2年生存率が64%<sup>20)</sup>との報告がある。

有害事象としては肝不全、消化管障害、肋骨骨折、肺臓炎などが認められており、Grade 3以上の有害事象の頻度は3.2~8.1%と報告されている<sup>8-10,21-31)</sup>。肝機能については治療前後で有意な悪化を認めなかったとの複数の報告がある<sup>3,5,10,11,30)</sup>。腫瘍径の大きいものや肝門部や消化管に近接した病変に対しても線量や照射範囲の調整により安全に治療が可能であることが報告されており、病変の局在による予後の差はないとする<sup>21,30,32,33)</sup>。重粒子線治療では高齢者でも急性期の有害事象なく治療でき、サルコペニア合併患者において明らかな治療成績の悪化はないことが報告されている<sup>34,35)</sup>。予後予測因子としては、インドシアニングリーン（ICG）15分停滞率が特にChild-Pugh分類Aの症例について有用であることが示されている<sup>36)</sup>。

## ■ 解説

肝細胞癌に対する粒子線治療は1980年代から行われている。これまで治療施設が限られていたことからエビデンスは限られていたが、近年、世界的な治療施設数の増加に伴ってRCTや前向き研究により良好な局所制御効果が確認されるようになってきている（表1）。

2篇のRCTで、切除および穿刺局所療法が困難な肝細胞癌に対して陽子線治療はTACEよりも高い局所効果を有し入院期間を短縮できること、小径肝細胞癌に対する局所効果においてRFAに対して非劣性であることが示されている。他の治療法との関係についてはより高いレベルでの研究が必要であるが、切除および穿刺局所療法が困難な肝細胞癌に対しては現時点で一定の有効性が示されており、有害事象も少ないとから治療対象として推奨してよいと判断した。

また多くの後ろ向き観察研究から、TACEの適応となりにくい脈管侵襲陽性肝細胞癌や巨大肝細胞癌、高齢者などの脆弱性を有する症例に対する有用性も報告されており、他の治療手段が限られる場合には粒子線治療はこれらの病態における治療選択肢として有用な可能性がある。いずれもX線治療と比べて高線量が投与されているが、有害事象は低率であることが報告されている。

陽子線治療と重粒子線治療は物理的な線量分布や生物学的効果、それに基づく総線量や分割回数などの設定に若干の差異があるものの、現時点で肝細胞癌に対しては両者の治療成績や適応となる病態に明らかな違いはない。

表1 肝細胞癌に対する粒子線治療の前向き試験の結果

	研究方法	患者数	治療方法・線量分割	局所制御	生存	晚期有害事象
<b>陽子線</b>						
Bush ら <sup>1)</sup>	RCT	33	70.2 Gy (RBE)/15回	88% (2年)	MST 30力月 PFS 48%(2年) OS 59% (2年)	重篤な障害は稀 2例が肝不全による入院
Kim ら <sup>2)</sup>	RCT	80	66 Gy (RBE)/10回	LPFS 92.8% (2年) 85.8% (3年) 75.4% (4年) 83.0% (4年)	91.7% (2年) 80.8% (3年)	G3 以上の有害事象なし
Bush ら <sup>3)</sup>	第II相	76	63 Gy (RBE)/15回	60/76例	PFS 中央値 36力月	5/76例にG2有害事象 血液検査上、有意な肝機能低下なし
Hong ら <sup>4)</sup>	第II相	49	58.05~67.5 Gy (RBE)/15回	94.8% (2年)	MST 49.9 力月	4例のG3有害事象
Fukumitsu ら <sup>5)</sup>	第II相	51	66 Gy (RBE)/10回	87.8% (5年)	38.7% (5年)	3例の肋骨骨折と1例のG3放射線肺臓炎 8例がCPクラス悪化
Kawashima ら <sup>6)</sup>	第II相	30	76 Gy (RBE)/20回	96% (2年)	66% (2年)	8例の肝不全 ICG R15<20%の9例には肝不全発生なし
Kim ら <sup>11)</sup>	第I相	27	60 Gy (RBE)/20回~72 Gy (RBE)/24回	71.4%~83.3% (3年)	42.3% (5年)	G2以上の晚期有害事象なし CPスコアの1点悪化が4例
Hong ら <sup>7)</sup>	第I相	15	45~75 Gy (RBE)/15回	1/15例に辺縁再発	33% (3年)	1例のG1消化管出血 1例のG5消化管穿孔
<b>重粒子線</b>						
Kato ら <sup>8)</sup>	第I/II相	24	49.5~79.5 Gy (RBE)/15回	81% (3年)	25% (5年)	重篤な肝障害なし CPスコア2点を超える悪化なし
Tsujii ら <sup>9)</sup>	第I/II相 第II相	82 44	48~70 Gy (RBE)/4~12回 52.8 Gy (RBE)/4回	87% (3年) 95% (3年)	26% (5年) 35% (5年)	(記載なし) (記載なし)
Kasuya ら <sup>10)</sup>	第I/II相	124	52.8~69.6 Gy (RBE)/4, 8, 12回	91.4% (3年) 90.0% (5年)	50.0% (3年) 25.0% (5年)	血液以外のG3以上4例

MST: 生存期間中央値, PFS: 無増悪生存率/期間, OS: 全生存率, LPFS: 局所無増悪生存率, CP: Child-Pugh

以上より、肝細胞癌に対する粒子線治療（陽子線治療、重粒子線治療）は低侵襲で高い局所効果を有し、標準的な局所治療が適さない肝細胞癌に対して有効な治療選択肢と考えられる。本邦では2016年から日本放射線腫瘍学会が国内の治療法を統一し、主に先進医療として実施されている。

### 投票結果

- 推奨文「肝切除・穿刺局所療法が施行困難な肝細胞癌に対して、粒子線治療〔陽子線治療、重粒子（炭素イオン）線治療〕を行ってよい」について委員による投票の結果、弱い推奨となった。

行うことを 強く推奨する	行うことを 弱く推奨する	行わないことを 弱く推奨する	行わないことを 強く推奨する
8.7% (2名)	91.3% (21名)	0% (0名)	0% (0名)

投票総数：23名 (COIにて棄権：1名)

## ■ 参考文献

- 1) Bush DA, Smith JC, Slater JD, Volk ML, Reeves ME, Cheng J, et al. Randomized clinical trial comparing proton beam radiation therapy with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: results of an interim analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 95: 477-82. PMID: 27084661
- 2) Kim TH, Koh YH, Kim BH, Kim MJ, Lee JH, Park B, et al. Proton beam radiotherapy vs. radiofrequency ablation for recurrent hepatocellular carcinoma: A randomized phase III trial. *J Hepatol* 2021; 74: 603-12. PMID: 33031846
- 3) Bush DA, Kayali Z, Grove R, Slater JD. The safety and efficacy of high-dose proton beam radiotherapy for hepatocellular carcinoma: a phase 2 prospective trial. *Cancer* 2011; 117: 3053-9. PMID: 21264826
- 4) Hong TS, Wo JY, Yeap BY, Ben-Josef E, McDonnell EI, Blaszkowsky LS, et al. Multi-institutional phase II study of high-Dose hypofractionated proton beam therapy in patients with localized, unresectable hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol* 2016; 34: 460-8. PMID: 26668346
- 5) Fukumitsu N, Sugahara S, Nakayama H, Fukuda K, Mizumoto M, Abei M, et al. A prospective study of hypofractionated proton beam therapy for patients with hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74: 831-6. PMID: 19304408
- 6) Kawashima M, Furuse J, Nishio T, Konishi M, Ishii H, Kinoshita T, et al. Phase II study of radiotherapy employing proton beam for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1839-46. PMID: 15774777
- 7) Hong TS, DeLaney TF, Mamon HJ, Willett CG, Yeap BY, Niemierko A, et al. A prospective feasibility study of respiratory-gated proton beam therapy for liver tumors. *Pract Radiat Oncol* 2014; 4: 316-22. PMID: 25194100
- 8) Kato H, Tsujii H, Miyamoto T, Mizoe J, Kamada T, Tsuji H, et al. Results of the first prospective study of carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 1468-76. PMID: 15275734
- 9) Tsujii H, Mizoe J, Kamada T, Baba M, Tsuji H, Kato H, et al. Clinical Results of Carbon Ion Radiotherapy at NIRS. *J Radiat Res* 2007; 48 (Suppl A): A1-13. PMID: 17513896
- 10) Kasuya G, Kato H, Yasuda S, Tsuji H, Yamada S, Haruyama Y, et al. Progressive hypofractionated carbon-ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma: combined analyses of 2 prospective trials. *Cancer* 2017; 123: 3955-65. PMID: 28662297
- 11) Kim TH, Park JW, Kim YJ, Kim BH, Woo SM, Moon SH, et al. Phase I dose-escalation study of proton beam therapy for inoperable hepatocellular carcinoma. *Cancer Res Treat* 2015; 47: 34-45. PMID: 25381830
- 12) Komatsu S, Fukumoto T, Demizu Y, Miyawaki D, Terashima K, Sasaki R, et al. Clinical results and risk factors of proton and carbon ion therapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2011; 117: 4890-904. PMID: 21495022
- 13) Qi WX, Fu S, Zhang Q, Guo XM. Charged particle therapy versus photon therapy for patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2015; 114: 289-95. PMID: 25497556
- 14) Sanford NN, Pursley J, Noe B, Yeap BY, Goyal L, Clark JW, et al. Protons versus photons for unresectable hepatocellular carcinoma: liver decompensation and overall survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019; 105: 64-72. PMID: 30684667

- 15) Hasan S, Abel S, Verma V, Webster P, Arscott WT, Wegner RE, et al. Proton beam therapy versus stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma: practice patterns, outcomes, and the effect of biologically effective dose escalation. *J Gastrointest Oncol* 2019; 10: 999–1009. PMID: 31602338
- 16) Lee SU, Park JW, Kim TH, Kim YJ, Woo SM, Koh YH, et al. Effectiveness and safety of proton beam therapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *Strahlenther Onkol* 2014; 190: 806–14. PMID: 24589917
- 17) Sugahara S, Nakayama H, Fukuda K, Mizumoto M, Tokita M, Abei M, et al. Proton-beam therapy for hepatocellular carcinoma associated with portal vein tumor thrombosis. *Strahlenther Onkol* 2009; 185: 782–8. PMID: 20013087
- 18) Kim DY, Park JW, Kim TH, Kim BH, Moon SH, Kim SS, et al. Risk-adapted simultaneous integrated boost–proton beam therapy (SIB-PBT) for advanced hepatocellular carcinoma with tumour vascular thrombosis. *Radiother Oncol* 2017; 122: 122–9. PMID: 28034460
- 19) Fukuda K, Okumura T, Abei M, Fukumitsu N, Ishige K, Mizumoto M, et al. Long-term outcomes of proton beam therapy in patients with previously untreated hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 2017; 108: 497–503. PMID: 28012214
- 20) Sekino Y, Okumura T, Fukumitsu N, Iizumi T, Numajiri H, Mizumoto M, et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma associated with inferior vena cava tumor thrombus. *J Cancer Res Clin Oncol* 2020; 146: 711–20. PMID: 31776663
- 21) Imada H, Kato H, Yasuda S, Yamada S, Yanagi T, Kishimoto R, et al. Comparison of efficacy and toxicity of short-course carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma depending on their proximity to the porta hepatis. *Radiother Oncol* 2010; 96: 231–5. PMID: 20579756
- 22) Abei M, Okumura T, Fukuda K, Hashimoto T, Araki M, Ishige K, et al. A phase I study on combined therapy with proton-beam radiotherapy and in situ tumor vaccination for locally advanced recurrent hepatocellular carcinoma. *Radiat Oncol* 2013; 8: 239. PMID: 24131485
- 23) Sorin Y, Ikeda K, Kawamura Y, Fujiyama S, Kobayashi M, Hosaka T, et al. Effectiveness of particle radiotherapy in various stages of hepatocellular carcinoma: a pilot study. *Liver Cancer* 2018; 7: 323–34. PMID: 30488022
- 24) Chadha AS, Gunther JR, Hsieh CE, Aliru M, Mahadevan LS, Venkatesulu BP, et al. Proton beam therapy outcomes for localized unresectable hepatocellular carcinoma. *Radiother Oncol* 2019; 133: 54–61. PMID: 30935582
- 25) Shiba S, Shibuya K, Katoh H, Kaminuma T, Miyazaki M, Kakizaki S, et al. A comparison of carbon ion radiotherapy and transarterial chemoembolization treatment outcomes for single hepatocellular carcinoma: a propensity score matching study. *Radiat Oncol* 2019; 14: 137. PMID: 31375120
- 26) Spychaliski P, Kobiela J, Antoszewska M, Błażyńska-Spychaliski A, Jereczek-Fossa BA, Hoyer M. Patient specific outcomes of charged particle therapy for hepatocellular carcinoma—A systematic review and quantitative analysis. *Radiother Oncol* 2019; 132: 127–34. PMID: 30825961
- 27) Oshiro Y, Mizumoto M, Okumura T, Fukuda K, Fukumitsu N, Abei M, et al. Analysis of repeated proton beam therapy for patients with hepatocellular carcinoma. *Radiother Oncol* 2017; 123: 240–5. PMID: 28366501
- 28) Igaki H, Mizumoto M, Okumura T, Hasegawa K, Kokudo N, Sakurai H. A systematic review of publications on charged particle therapy for hepatocellular carcinoma. *Int J Clin Oncol* 2018; 23: 423–33. PMID: 28871342
- 29) Shibuya K, Ohno T, Terashima K, Toyama S, Yasuda S, Tsuji H, et al. Short-course carbon-ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma: A multi-institutional retrospective study. *Liver Int* 2018; 38: 2239–47. PMID: 30240527
- 30) Shibuya K, Ohno T, Katoh H, Okamoto M, Shiba S, Koyama Y, et al. A feasibility study of high-dose hypofractionated carbon ion radiation therapy using four fractions for localized hepatocellular carcinoma measuring 3 cm or larger. *Radiother Oncol* 2019; 132: 230–5. PMID: 30366726
- 31) Yasuda S, Kato H, Imada H, Isozaki Y, Kasuya G, Makishima H, et al. Long-term results of high-

- dose 2-fraction carbon ion radiation therapy for hepatocellular carcinoma. *Adv Radiat Oncol* 2020; 5: 196–203. PMID: 32280819
- 32) Mizumoto M, Okumura T, Hashimoto T, Fukuda K, Oshiro Y, Fukumitsu N, et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: a comparison of three treatment protocols. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: 1039–45. PMID: 20888707
  - 33) Sugahara S, Oshiro Y, Nakayama H, Fukuda K, Mizumoto M, Abei M, et al. Proton beam therapy for large hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: 460–6. PMID: 19427743
  - 34) Shiba S, Abe T, Shibuya K, Katoh H, Koyama Y, Shimada H, et al. Carbon ion radiotherapy for 80 years or older patients with hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* 2017; 17: 721. PMID: 29115938
  - 35) Shiba S, Shibuya K, Katoh H, Koyama Y, Okamoto M, Abe T, et al. No deterioration in clinical outcomes of carbon ion radiotherapy for sarcopenia patients with hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res* 2018; 38: 3579–86. PMID: 29848713
  - 36) Mizumoto M, Oshiro Y, Okumura T, Fukuda K, Fukumitsu N, Abei M, et al. Association between pretreatment retention rate of indocyanine green 15 min after administration and life prognosis in patients with HCC treated by proton beam therapy. *Radiother Oncol* 2014; 113: 54–9. PMID: 25248924

CQ

45

## 肝細胞癌の骨転移・脳転移の症状緩和目的に放射線治療は推奨されるか？

### 推奨

- 骨転移に対して疼痛緩和目的の放射線治療を行うことを推奨する。  
(強い推奨, エビデンスの強さ A)
- 脳転移に対して放射線治療を行うことを推奨する。  
(強い推奨, エビデンスの強さ A)

### 背景

転移性脳腫瘍および転移性骨腫瘍に関しては、原発臓器を限定しないで行われたRCTが多数報告されており、放射線治療が標準的に行われている。固形癌に関する限り一般的には、原発臓器や病理組織型によって放射線治療の方針を変えることのエビデンスは確立していない。骨転移・脳転移に対する放射線治療の有効性および意義について、肝細胞癌に限定した特定の治療方針の必要性を中心に検討した。

### サイエンティフィックステートメント

第4版のCQ15-1を引き継いで本CQは作成された。今回の改訂に際し、第4版と同様の検索式を用いて2016年7月1日から2020年1月31日の文献を検索したところ、303篇が抽出された。これらのなかからタイトルおよびアブストラクトに基づいて57篇を一次選択し、その後、一次選択した文献の本文の内容を検討した。肝細胞癌の骨転移もしくは脳転移に対する放射線治療成績に関する文献を後ろ向き研究を含めて選択し、また、原発臓器を限定しない骨転移もしくは脳転移を対象としたRCT、RCTを主体とした文献を対象としたシステムティックレビューおよびメタアナリシスを選択した結果、31篇が二次選択され、第4版以前で採用された19篇と合わせて計50篇を採用した。

肝細胞癌のみの骨転移を対象としたエビデンスレベルの高い臨床試験は行われていないが、他臓器原発の癌からの骨転移患者を対象にしたRCTおよびそれらの研究を対象としたメタアナリシスから、骨転移による疼痛緩和に対する放射線治療の有効性は一貫して示されている<sup>1-4)</sup>。しかし、これらのRCTに肝細胞癌症例が含まれているものはほとんどない。肝細胞癌の骨転移症例に放射線治療を行った後ろ向きの解析でも、疼痛緩和の効果は報告されているものの<sup>5-9)</sup>、他臓器の癌からの骨転移に対する放射線治療と比較して、治療効果が低い傾向や高線量投与での有効性を指摘する報告も複数あり<sup>10-15)</sup>、一般的な骨転移とは異なる線量分割法での放射線治療が望ましい可能性も示唆されている。一般的に骨転移を有する肝細胞癌症例の予後が不良であることから<sup>16,17)</sup>、治療期間の短い8Gy単回照射も行われている<sup>18-25)</sup>。

転移性脳腫瘍についても、肝細胞癌のみを対象としたエビデンスレベルの高い臨床試験は行われていない。他臓器原発の癌からの脳転移患者を対象にしたRCTおよびメタアナリシスに基づき、全脳照射および定位放射線治療（SRT）を適切に組み合わせた治療が標準治療として確立している<sup>26-41)</sup>。肝細胞癌の脳転移症例を対象にした文献は後ろ向きの解析のみしかみられないものの、放射線治療を行うことによって無治療の場合よりも生存期間が延長するとの報告が複数みられる<sup>42-46)</sup>。なお、近年全身治療の進歩によって肝細胞癌に多数の分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害薬が用いられるようになったが、それらと脳転移への放射線治療を併用することは安全性を損なわないという報告がある<sup>47)</sup>。

### ■ 解 説

遠隔転移に対する治療に際して重要な点は、腫瘍による症状の緩和および予防である。特に、脳転移例では腫瘍制御が生存に直結することとなるため、適切な治療方針の選択は極めて重要である。原発臓器を限定することなく骨転移・脳転移を組み込んだ放射線治療についてのRCTは多数行われており、それらの結果はほぼ一貫している。一般には放射線治療の適応や線量分割法を、原発臓器や病理組織型によって調整することのエビデンスは乏しく、その点では治療方針に関してのエビデンスは十分に確立していると考えられる。ただしサイエンティフィックステートメントにも示した通り、肝細胞癌の遠隔転移例を組み込んで行われているエビデンスレベルの高い研究はほとんどなく、肝細胞癌の遠隔転移に対してこれらの記載が当てはまるか否かはわからない。

肝細胞癌のみの骨転移もしくは脳転移を対象とした報告は後ろ向き研究がいくつかみられるのみで、エビデンスは限られているが、放射線治療の意義を否定する文献はみられず、他の臓器の癌の骨転移・遠隔転移と同様の基準で適応を決めて構わないと考えられる。ただし、他の原発臓器の癌を対象とした放射線治療よりもその成績が低い傾向を示し、治療強度を上げることを提倡する文献が複数みられる。しかし、特定の線量分割法が優れるとする報告も認められない。

また近年の放射線治療技術の進歩に伴い、1回高線量を照射することで局所の治療効果を高めるSBRTが可能となった。遠隔転移病変に対して局所治療を行うことの予後改善効果には議論があるが、他病変が制御されているいわゆるオリゴ転移の症例に対するSBRTは本邦でも2020年度から保険収載されたため、検討の余地がある。通常分割照射と比較しても除痛効果が高かったという報告もある一方で<sup>48)</sup>、SBRT後の骨密度の低下や骨折の増加の報告もあり慎重な適応判断が求められる<sup>49,50)</sup>。

なお、骨転移、脳転移とも肝細胞癌症例が含まれるRCTがほとんどないため、エビデンスの強さはBが妥当ではないかとの意見も出たが、癌種を問わず行われたRCT結果と矛盾する結果を報告している肝細胞癌症例に対する後ろ向き研究があるわけではないことから、議論の結果、エビデンスの強さはAにしてよいと最終的に判断した。

### 投票結果

●推奨文1「骨転移に対して疼痛緩和目的の放射線治療を行うことを推奨する」について委員による投票の結果、強い推奨となった。

行うことを強く推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する
91.7% (22名)	8.3% (2名)	0% (0名)	0% (0名)

投票総数：24名

●推奨文2「脳転移に対して放射線治療を行うことを推奨する」について委員による投票の結果、強い推奨となった。

行うことを強く推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する
87.5% (21名)	12.5% (3名)	0% (0名)	0% (0名)

投票総数：24名

### 参考文献

- 1) Wu JS, Wong R, Johnston M, Bezjak A, Whelan T; Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Supportive Care Group. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 594-605. PMID: 12573746
- 2) McQuay HJ, Collins SL, Carroll D, Moore RA. Radiotherapy for the palliation of painful bone metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001793. PMID: 10796822
- 3) Chow E, Zeng L, Salvo N, Dennis K, Tsao M, Lutz S. Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012; 24: 112-24. PMID: 22130630
- 4) Chow R, Hoskin P, Chan S, Mesci A, Hollenberg D, Lam H, et al. Efficacy of multiple fraction conventional radiation therapy for painful uncomplicated bone metastases: A systematic review. *Radiother Oncol* 2017; 122: 323-31. PMID: 28089482
- 5) Choi C, Seong J. Predictive factors of palliative radiotherapy response and survival in patients with spinal metastases from hepatocellular carcinoma. *Gut Liver* 2015; 9: 94-102. PMID: 25071067
- 6) Sakaguchi M, Maebayashi T, Aizawa T, Ishibashi N, Fukushima S, Saito T. Radiation therapy and palliative care prolongs the survival of hepatocellular carcinoma patients with bone metastases. *Intern Med* 2016; 55: 1077-83. PMID: 27150858
- 7) Hayashi S, Tanaka H, Hoshi H. External beam radiotherapy for painful bone metastases from hepatocellular carcinoma: multiple fractions compared with an 8-Gy single fraction. *Nagoya J Med Sci* 2014; 76: 91-9. PMID: 25129995
- 8) Habermehl D, Haase K, Rieken S, Debus J, Combs SE. Defining the role of palliative radiotherapy in bone metastasis from primary liver cancer: an analysis of survival and treatment efficacy. *Tumori* 2011; 97: 609-13. PMID: 22158492
- 9) Choi J, Lee EJ, Yang SH, Im YR, Seong J. A prospective Phase II study for the efficacy of radiotherapy in combination with zoledronic acid in treating painful bone metastases from gastrointestinal cancers. *J Radiat Res* 2019; 60: 242-8. PMID: 30445597
- 10) Nakamura N, Igaki H, Yamashita H, Shiraishi K, Tago M, Sasano N, et al. A retrospective study of radiotherapy for spinal bone metastases from hepatocellular carcinoma (HCC). *Jpn J Clin*

- Oncol 2007; 37: 38–43. PMID: 17142252
- 11) Kaizu T, Karasawa K, Tanaka Y, Matuda T, Kurosaki H, Tanaka S, et al. Radiotherapy for osseous metastases from hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 57 patients. Am J Gastroenterol 1998; 93: 2167–71. PMID: 9820391
  - 12) Choi Y, Kim J, Lee I, Seong J. Dose escalation using helical tomotherapy improves local control in spine metastases from primary hepatic malignancies. Liver Int 2014; 34: 462–8. PMID: 23859251
  - 13) Choi SH, Chang JS, Jeong YH, Lee Y, Yun M, Seong J. FDG–PET predicts outcomes of treated bone metastasis following palliative radiotherapy in patients with hepatocellular carcinoma. Liver Int 2014; 34: 1118–25. PMID: 24528941
  - 14) Kim T, Cha HJ, Kim JW, Seong J, Lee IJ. High dose and compartmental target volume may improve patient outcome after radiotherapy for pelvic bone metastases from hepatocellular carcinoma. Oncotarget 2016; 7: 53921–9. PMID: 27259272
  - 15) Jung IH, Yoon SM, Kwak J, Park JH, Song SY, Lee SW, et al. High-dose radiotherapy is associated with better local control of bone metastasis from hepatocellular carcinoma. Oncotarget 2017; 8: 15182–92. PMID: 28146433
  - 16) Bhatia R, Ravulapati S, Befeler A, Dombrowski J, Gadani S, Poddar N. Hepatocellular carcinoma with bone metastases: incidence, prognostic significance, and management—single-center experience. J Gastrointest Cancer 2017; 48: 321–5. PMID: 28891006
  - 17) Park J, Yoon SM. Radiotherapy for mandibular metastases from hepatocellular carcinoma: a single institutional experience. Radiat Oncol J 2019; 37: 286–92. PMID: 31918467
  - 18) Lutz S, Balboni T, Jones J, Lo S, Petit J, Rich SE, et al. Palliative radiation therapy for bone metastases: Update of an ASTRO Evidence-Based Guideline. Pract Radiat Oncol 2017; 7: 4–12. PMID: 27663933
  - 19) Westhoff PG, Verdam MGE, Oort FJ, Jobsen JJ, van Vulpen M, Leer JWH, et al; Dutch Bone Metastasis Study Group. Course of quality of life after radiation therapy for painful bone metastases: a detailed analysis from the Dutch Bone Metastasis Study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016; 95: 1391–8. PMID: 27315664
  - 20) Chow R, Hoskin P, Hollenberg D, Lam M, Dennis K, Lutz S, et al. Efficacy of single fraction conventional radiation therapy for painful uncomplicated bone metastases: a systematic review and meta-analysis. Ann Palliat Med 2017; 6: 125–42. PMID: 28249544
  - 21) Rich SE, Chow R, Raman S, Zeng KL, Lutz S, Lam H, et al. Update of the systematic review of palliative radiation therapy fractionation for bone metastases. Radiother Oncol 2018; 126: 547–57. PMID: 29397209
  - 22) Nguyen QN, Chun SG, Chow E, Komaki R, Liao Z, Zacharia R, et al. Single-fraction stereotactic vs conventional multifraction radiotherapy for pain relief in patients with predominantly non-spine bone metastases: a randomized phase 2 trial. JAMA Oncol 2019; 5: 872–8. PMID: 31021390
  - 23) Chow R, Hoskin P, Schild SE, Raman S, Im J, Zhang D, et al. Single vs multiple fraction palliative radiation therapy for bone metastases: Cumulative meta-analysis. Radiother Oncol 2019; 141: 56–61. PMID: 31445837
  - 24) Spencer K, Velikova G, Henry A, Westhoff P, Hall PT, van der Linden YM. Net pain relief after palliative radiation therapy for painful bone metastases: a useful measure to reflect response duration? A further analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2019; 105: 559–66. PMID: 31344434
  - 25) Pin Y, Paix A, Le Fèvre C, Antoni D, Blondet C, Noël G. A systematic review of palliative bone radiotherapy based on pain relief and retreatment rates. Crit Rev Oncol Hematol 2018; 123: 132–7. PMID: 29482774
  - 26) Horton J, Baxter DH, Olson KB. The management of metastases to the brain by irradiation and corticosteroids. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 1971; 111: 334–6. PMID: 5541678
  - 27) Patil CG, Pricola K, Garg SK, Bryant A, Black KL. Whole brain radiation therapy (WBRT) alone

- versus WBRT and radiosurgery for the treatment of brain metastases. Cochrane Database Syst Rev 2010;(6): CD006121. PMID: 20556764
- 28) Tsao M, Xu W, Sahgal A. A meta-analysis evaluating stereotactic radiosurgery, whole-brain radiotherapy, or both for patients presenting with a limited number of brain metastases. Cancer 2012; 118: 2486-93. PMID: 21887683
  - 29) Sahgal A, Aoyama H, Kocher M, Neupane B, Collette S, Tago M, et al. Phase 3 trials of stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiation therapy for 1 to 4 brain metastases: individual patient data meta-analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015; 91: 710-7. PMID: 25752382
  - 30) Chang UK, Kim MS, Han CJ, Lee DH. Clinical result of stereotactic radiosurgery for spinal metastasis from hepatocellular carcinoma: comparison with conventional radiation therapy. J Neurooncol 2014; 119: 141-8. PMID: 24803002
  - 31) Ammirati M, Nahed BV, Andrews D, Chen CC, Olson JJ. Congress of neurological surgeons systematic review and evidence-based guidelines on treatment options for adults with multiple metastatic brain tumors. Neurosurgery 2019; 84: E180-2. PMID: 30629219
  - 32) Gaspar LE, Prabhu RS, Hdeib A, McCracken DJ, Lasker GF, McDermott MW, et al. Congress of neurological surgeons systematic review and evidence-based guidelines on the role of whole brain radiation therapy in adults with newly diagnosed metastatic brain tumors. Neurosurgery 2019; 84: E159-62. PMID: 30629211
  - 33) Gruber JJ, Cobbs CS, Olson JJ. Congress of neurological surgeons systematic review and evidence-based guidelines on the use of stereotactic radiosurgery in the treatment of adults with metastatic brain tumors. Neurosurgery 2019; 84: E168-70. PMID: 30629225
  - 34) Khan M, Lin J, Liao G, Li R, Wang B, Xie G, et al. Comparison of WBRT alone, SRS alone, and their combination in the treatment of one or more brain metastases: Review and meta-analysis. Tumour Biol 2017; 39: 1010428317702903. PMID: 28675121
  - 35) Chao ST, De Salles A, Hayashi M, Levivier M, Ma L, Martinez R, et al. Stereotactic radiosurgery in the management of limited (1-4) brain metastases: systematic review and International Stereotactic Radiosurgery Society practice guideline. Neurosurgery 2018; 83: 345-53. PMID: 29126142
  - 36) Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, Farace E, Cerhan JH, Anderson SK, et al. Effect of radiosurgery alone vs radiosurgery with whole brain radiation therapy on cognitive function in patients with 1 to 3 brain metastases: a randomized clinical trial. JAMA 2016; 316: 401-9. PMID: 27458945
  - 37) Kayama T, Sato S, Sakurada K, Mizusawa J, Nishikawa R, Narita Y, et al. Effects of surgery with salvage stereotactic radiosurgery versus surgery with whole-brain radiation therapy in patients with one to four brain metastases (JCOG0504): a phase III, noninferiority, randomized controlled trial. J Clin Oncol 2018; 36: 3282-9. PMID: 29924704
  - 38) Patil CG, Pricola K, Sarmiento JM, Garg SK, Bryant A, Black KL. Whole brain radiation therapy (WBRT) alone versus WBRT and radiosurgery for the treatment of brain metastases. Cochrane Database Syst Rev 2017; 9: CD006121. PMID: 28945270
  - 39) Kępka L, Tyc-Szczepaniak D, Bujko K, Olszyna-Seremanta M, Michalski W, Sprawka A, et al. Stereotactic radiotherapy of the tumor bed compared to whole brain radiotherapy after surgery of single brain metastasis: Results from a randomized trial. Radiother Oncol 2016; 121: 217-24. PMID: 27793446
  - 40) Churilla TM, Handorf E, Collette S, Collette L, Dong Y, Aizer AA, et al. Whole brain radiotherapy after stereotactic radiosurgery or surgical resection among patients with one to three brain metastases and favorable prognoses: a secondary analysis of EORTC 22952-26001. Ann Oncol 2017; 28: 2588-94. PMID: 28961826
  - 41) Schimmel WCM, Gehring K, Eekers DBP, Hanssens PEJ, Sitskoorn MM. Cognitive effects of stereotactic radiosurgery in adult patients with brain metastases: a systematic review. Adv Radiat Oncol 2018; 3: 568-81. PMID: 30370357

- 42) Choi HJ, Cho BC, Sohn JH, Shin SJ, Kim SH, Kim JH, et al. Brain metastases from hepatocellular carcinoma: prognostic factors and outcome: brain metastasis from HCC. *J Neurooncol* 2009; 91: 307-13. PMID: 18949445
- 43) Park TY, Na YC, Lee WH, Kim JH, Chang WS, Jung HH, et al. Treatment options of metastatic brain tumors from hepatocellular carcinoma: surgical resection vs. gamma knife radiosurgery vs. whole brain radiation therapy. *Brain Tumor Res Treat* 2013; 1: 78-84. PMID: 24904896
- 44) Yamakawa Y, Moriguchi M, Aramaki T, Mitsuya K, Asakura K, Sawada A, et al. Brain metastasis from hepatocellular carcinoma: The impact of radiotherapy on control of intracranial hemorrhage. *Hepatol Res* 2015; 45: 1071-5. PMID: 25470452
- 45) Ogino A, Hirai T, Serizawa T, Yoshino A. Clinical features of brain metastases from hepatocellular carcinoma using gamma knife surgery. *Acta Neurochir (Wien)* 2018; 160: 997-1003. PMID: 29500607
- 46) Nam HC, Sung PS, Song DS, Kwon JH, Nam SW, Yoon DJ, et al. Control of intracranial disease is associated with improved survival in patients with brain metastasis from hepatocellular carcinoma. *Int J Clin Oncol* 2019; 24: 666-76. PMID: 30788672
- 47) Tallet AV, Dhermain F, Le Rhun E, Noël G, Kirova YM. Combined irradiation and targeted therapy or immune checkpoint blockade in brain metastases: toxicities and efficacy. *Ann Oncol* 2017; 28: 2962-76. PMID: 29045524
- 48) Sprave T, Verma V, Förster R, Schlampp I, Bruckner T, Bostel T, et al. Randomized phase II trial evaluating pain response in patients with spinal metastases following stereotactic body radiotherapy versus three-dimensional conformal radiotherapy. *Radiother Oncol* 2018; 128: 274-82. PMID: 29843899
- 49) Yoo GS, Park HC, Yu JI, Lim DH, Cho WK, Lee E, et al. Stereotactic ablative body radiotherapy for spinal metastasis from hepatocellular carcinoma: its oncologic outcomes and risk of vertebral compression fracture. *Oncotarget* 2017; 8: 72860-71. PMID: 29069831
- 50) Sprave T, Verma V, Förster R, Schlampp I, Hees K, Bruckner T, et al. Local response and pathologic fractures following stereotactic body radiotherapy versus three-dimensional conformal radiotherapy for spinal metastases—a randomized controlled trial. *BMC Cancer* 2018; 18: 859. PMID: 30170568

CQ

46

放射線治療後の治療効果判定はどのようにするか？

## 推奨

放射線治療後の治療効果判定は、dynamic CT/MRI を用い、6 カ月以上治療病巣の増大や早期濃染の増大がないことを局所制御とする。

(強い推奨、エビデンスの強さ B)

## ■ 背景

固形癌の治療効果判定基準として、腫瘍の縮小を評価した RECIST1.1<sup>1)</sup>が広く用いられている。一方、典型的に多血性の形態をとる肝細胞癌においては、治療が行われても必ずしも腫瘍の縮小を伴わない。このため、腫瘍の壊死効果を評価に取り入れた modified RECIST<sup>2)</sup>、RECICL<sup>3)</sup>などが用いられている。しかし、肝細胞癌に対する放射線治療では、治療後も画像上は腫瘍が残存し、縮小率や縮小速度にばらつきが大きいため、既存の治療効果判定基準で正しく効果判定を行うことは難しく、誤って治療不応と判断されることが懸念される。今回、放射線治療後の効果判定基準について検討した。

## ■ サイエンティフィックステートメント

本CQは2021年版（第5版）で新たに追加されたものであるため、2010年1月1日から2020年1月31日までに報告された「放射線治療後の治療効果についての研究」または「放射線治療の有効性についての前向き試験」についての論文を検索し、抽出された440篇から一次選択として関連性の高い33篇を選択した。さらに二次選択として、治療効果の画像評価方法について検討した4篇と、治療効果の判定方法について記載のある前向き試験（対象症例が20例以上）9篇を採用し、ハンドサーチにより重要と思われるものを2篇追加し、計15篇<sup>4-18)</sup>を採用した。

## ● 放射線治療後の治療効果についての研究

Kimura ら<sup>4)</sup>は、肝細胞癌に対するSBRT後の59例67病変の経時的な画像変化をdynamic CTを用いて評価した。このうち約3割で治療後3カ月後も早期濃染が残存していたが、治療後6カ月後には大半で血流低下を認めた。Sanuki ら<sup>5)</sup>も、早期濃染のある肝細胞癌42例へSBRTを実施し、dynamic CT上でmodified RECISTにて治療効果を評価したところ、完全奏功率が治療後3、6、12カ月でそれぞれ24%、67%、71%と経時的に増加し、早期濃染が2年以上残存する例も認めた。Mendiratta-Lala ら<sup>6)</sup>はSBRT後に肝移植を行った6例と腫瘍マーカーが正常化した4例をdynamic MRIまたはCTにて評価した。その結果、病理学的または血清学的に腫瘍が制御されても、画像上の早期濃染は治療後12カ月後も残存し、血流残存は生存腫瘍の残存を示すわけではないと報告している。また、同グループが62例67病変をdynamic

MRI にて画像追跡した結果<sup>7)</sup>、治療後 3~6 カ月後の modified RECIST による評価では完全奏効が 25%、不变が 75% となっており、治療後 12 カ月後に 58% で早期濃染の残存を認めた。

#### ● 放射線治療の有効性についての前向き試験

前述の検索条件と採用基準に基づき論文を抽出したところ、結果的に SBRT および粒子線治療に関するものに絞られた<sup>8-16)</sup>。いずれの研究も評価には dynamic CT/MRI が用いられ、効果判定基準は 4 篇で RECIST、5 篇で modified RECIST が使用されていた。ただし、これらの試験で「奏効率」をエンドポイントとしていたのは 1 篇のみであり、他はすべて、治療病巣の無増悪を局所制御と判断し、「局所制御率」を算出していた。

### ■ 解 説

放射線治療は腫瘍細胞障害（細胞分裂能の障害とそれに引き続く細胞死）をもたらすことで効果を発揮するため、必ずしも焼灼療法や塞栓療法のように治療後早期に壊死や血流低下を伴わない。今回採用した放射線治療後の治療効果判定についての研究はいずれも、腫瘍血流が 1~2 年と長期に残存することや、腫瘍縮小の観察に長期間を要することを示している。このため、早期濃染の有無による効果判定は困難であり、放射線治療後の治療効果判定は、治療病巣の増大がない（無増悪）ことを「局所制御」とすることが望ましい。この場合は、RECIST や modified RECIST などのいずれの評価方法を用いるかは結果に影響しないと考えられる。また、「奏効率」を評価する場合は、判定時期に注意が必要である。複数の報告より、最大効果が得られるまでに少なくとも 6 カ月程度を要すると考えられるため、治療後の経時的变化の特徴を理解して十分な期間を設定することが望ましい。画像評価のタイミングは、3~4 カ月毎の dynamic CT もしくは MRI が望ましく（CQ47 参照）、治療病巣に明らかな増大があった場合は局所再発と判断される。

評価モダリティについては dynamic CT/MRI を基本とするが、治療効果の判断が腫瘍血流の変化に依存しない拡散強調 MRI の有用性も報告されており<sup>17,18)</sup>、今後の検討課題である。

### 投票結果

●推奨文「放射線治療後の治療効果判定は、dynamic CT/MRI を用い、6 カ月以上治療病巣の増大や早期濃染の増大がないことを局所制御とする」について委員による投票の結果、強い推奨となった。

行うことを 強く推奨する	行うことを 弱く推奨する	行わないことを 弱く推奨する	行わないことを 強く推奨する
95.5% (21 名)	4.5% (1 名)	0% (0 名)	0% (0 名)

投票総数：22 名 (COI にて棄権：1 名)

## ■ 参考文献

- 1) Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45: 228–47. PMID: 19097774
- 2) Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010; 30: 52–60. PMID: 20175033
- 3) Kudo M, Kubo S, Takayasu K, Sakamoto M, Tanaka M, Ikai I, et al; Liver Cancer Study Group of Japan (Committee for Response Evaluation Criteria in Cancer of the Liver, Liver Cancer Study Group of Japan). Response Evaluation Criteria in Cancer of the Liver (RECICL) proposed by the Liver Cancer Study Group of Japan (2009 Revised Version). *Hepatol Res* 2010; 40: 686–92. PMID: 20633194
- 4) Kimura T, Takahashi S, Kenjo M, Nishibuchi I, Takahashi I, Takeuchi Y, et al. Dynamic computed tomography appearance of tumor response after stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma: How should we evaluate treatment effects? *Hepatol Res* 2013; 43: 717–27. PMID: 23356835
- 5) Sanuki N, Takeda A, Mizuno T, Oku Y, Eriguchi T, Iwabuchi S, et al. Tumor response on CT following hypofractionated stereotactic ablative body radiotherapy for small hypervascular hepatocellular carcinoma with cirrhosis. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 201: W812–20. PMID: 24261388
- 6) Mendiratta-Lala M, Gu E, Owen D, Cuneo KC, Bazzi L, Lawrence TS, et al. Imaging findings within the first 12 months of hepatocellular carcinoma treated with stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018; 102: 1063–9. PMID: 29029891
- 7) Mendiratta-Lala M, Masch W, Shankar PR, Hartman HE, Davenport MS, Schipper MJ, et al. Magnetic resonance imaging evaluation of hepatocellular carcinoma treated with stereotactic body radiation therapy: long term imaging follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019; 103: 169–79. PMID: 30213751
- 8) Choi C, Koom WS, Kim TH, Yoon SM, Kim JH, Lee HS, et al. A prospective phase 2 multicenter study for the efficacy of radiation therapy following incomplete transarterial chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 90: 1051–60. PMID: 25303890
- 9) Jang WI, Bae SH, Kim MS, Han CJ, Park SC, Kim SB, et al. A phase 2 multicenter study of stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma: Safety and efficacy. *Cancer* 2020; 126: 363–72. PMID: 31747476
- 10) Durand-Labrunie J, Baumann AS, Ayav A, Laurent V, Boleslawski E, Cattan S, et al. Curative irradiation treatment of hepatocellular carcinoma: a multicenter phase 2 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020; 107: 116–25. PMID: 32001057
- 11) Kasuya G, Kato H, Yasuda S, Tsuji H, Yamada S, Haruyama Y, et al; Liver Cancer Working Group. Progressive hypofractionated carbon-ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma: Combined analyses of 2 prospective trials. *Cancer* 2017; 123: 3955–65. PMID: 28662297
- 12) Bush DA, Smith JC, Slater JD, Volk ML, Reeves ME, Cheng J, et al. Randomized clinical trial comparing proton beam radiation therapy with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: results of an interim analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 95: 477–82. PMID: 27084661
- 13) Takeda A, Sanuki N, Tsurugai Y, Iwabuchi S, Matsunaga K, Ebinuma H, et al. Phase 2 study of stereotactic body radiotherapy and optional transarterial chemoembolization for solitary hepatocellular carcinoma not amenable to resection and radiofrequency ablation. *Cancer* 2016; 122: 2041–9. PMID: 27062278
- 14) Lasley FD, Mannina EM, Johnson CS, Perkins SM, Althouse S, Maluccio M, et al. Treatment variables related to liver toxicity in patients with hepatocellular carcinoma, Child–Pugh class A and B enrolled in a phase 1–2 trial of stereotactic body radiation therapy. *Pract Radiat Oncol*

- 2015; 5: e443–9. PMID: 25899219
- 15) Bujold A, Massey CA, Kim JJ, Brierley J, Cho C, Wong RKS, et al. Sequential phase I and II trials of stereotactic body radiotherapy for locally advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1631–9. PMID: 23547075
  - 16) Bush DA, Kayali Z, Grove R, Slater JD. The safety and efficacy of high-dose proton beam radiotherapy for hepatocellular carcinoma: a phase 2 prospective trial. *Cancer* 2011; 117: 3053–9. PMID: 21264826
  - 17) Oldrini G, Huertas A, Renard-Oldrini S, Taste-George H, Vogen G, Laurent V, et al. Tumor response assessment by MRI following stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2017; 12: e0176118. PMID: 28441447
  - 18) Yu JI, Park HC, Lim DH, Choi Y, Jung SH, Pai SW k, et al. The role of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the treatment response evaluation of hepatocellular carcinoma patients treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 89: 814–21. PMID: 24969795



## 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他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。

2005年版（初版）および2009年版（第2版）は、再発治療に関するエビデンスが十分でなかつたため、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、2013年版（第3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、穿刺局所療法、肝移植を選び、それぞれ治療後の経過観察（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つの命題を掲げた。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。

2017年版（第4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。根治治療後の経過観察法については、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、殺細胞性抗癌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版で切除と穿刺局所療法で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。

今回、2021年版（第5版）では第4版の5つのCQのなかに肝移植の経過観察についてのCQがなかったため、新たにCQ50「肝移植後、どのように経過観察するか？」を加えた。さらに前半

(CQ47, 48, 49) を「肝切除後・穿刺局所療法後」に関する CQ とし、後半 (CQ50, 51, 52) を「肝移植後」に関する CQ に並べ替えた。今回も第4版同様にエビデンスレベルの高い報告は少なく、「肝切除後・穿刺局所療法後」に関する CQ47, 48, 49 と「肝移植後」に関する CQ51 について推奨文はほぼ同じ内容となった。新たに作られた CQ50 「肝移植後、どのように経過観察するか？」について、二次選択での採用は1篇のみでかつエビデンスレベルの高い論文は存在しなかったが、改訂委員会では「初発時の超高危険群に対するサーベイランスに準じた腫瘍マーカーと画像検査の併用による経過観察」の重要性に関して異論はなく、「強い推奨」となった。また、CQ52 「肝移植後の再発に対する有効な治療法は何か？」では、肝移植後の肝細胞癌再発症例に対する mTOR 阻害薬の有用性を示す報告がみられたことから、第4版の推奨文に追記することとなった。

本章で扱った6つのCQはいずれもいまだエビデンスが十分とはいえない状況だが、第4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

47

## 肝切除後・穿刺局所療法後、どのように経過観察するか？

## 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経過観察を推奨する。

(強い推奨、エビデンスの強さC)

## 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・穿刺局所療法後の経過観察および再発後の治療の選択が重要である。

## サイエンティフィックステートメント

第4版のCQ51に基づいて本CQは作成された。今回の改訂に際し、第4版と同様の検索式を用いて、2016年7月1日から2020年1月31日に発表された論文について検索し、356篇が抽出された。そのなかから「経過観察のプロトコールと再発病変の詳細（サイズ、個数、門脈侵襲の有無）が記載されているコホート研究あるいはランダム化比較試験（RCT）を採用する」という方針の下に一次選択で14篇、二次選択で9篇を新たに採用し、第4版の12篇と合わせて計21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>1-21)</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、治療後の経過観察は初発時のサーベイランスと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経過観察が必要である。

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経過観察法<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経過観察は 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、治療後の経過観察法の一案として 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。

術前の肝細胞癌の stage や背景肝の線維化といった危険因子により術後再発率の上昇が予測されるが、根治的焼灼療法を行った患者のうち術前リスクが高かった症例（3 cm 以下多発または 3~5 cm 単発）は経過観察の間隔が短い方（<4 カ月毎）が長い方（4~6 カ月毎）より有意に全生存期間が良好で、術前リスクが低かった症例（3 cm 以下単発）では変わらなかったとする報告<sup>6)</sup>や、肝切除または焼灼療法を行った患者のうちで年齢と PT-INR を考慮したリスクスコアが高リスクの症例は 3 カ月毎の経過観察の方が 6 カ月毎の経過観察よりも有意に全生存期間が良好で、低リスクの症例では差がなかった<sup>7)</sup>とする報告がある。一方、術前の腫瘍サイズ・腫瘍個数・微小脈管侵襲などを考慮したリスクによらず、治癒切除後 2~4 カ月毎に経過観察を行った症例と 4~6 カ月毎に経過観察を行った症例で、全生存期間の違いがなかったとする報告<sup>8)</sup>もあり、検査コストや放射線被曝なども考慮すると、前述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どれくらいの頻度で行うかの推奨はない。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、骨シンチグラフィーなどを考慮する。

米国肝臓病学会（AASLD）、欧洲肝臓学会（EASL）のガイドラインでも局所治療後の再発に対する経過観察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、肝切除後は少なくとも 3~6 カ月毎の画像検査とアルファフェトプロテイン（AFP）測定（最初の 1 年間さらに間隔を短くすることを考慮）、穿刺局所療法後は少なくとも最初の 1 年間は 3 カ月毎でその後少なくとも 6 カ月毎の CT または MRI を実施すべきと記載されている。また EASL では、根治切除後の経過観察の間隔を最初の 1 年間は 3~4 カ月間隔で行う案が提案されている。

長期の経過観察に関しては、肝切除治療後 5 年目以降に再発した患者のうち、6 カ月毎に CT を行っていた患者は 12 カ月毎に CT を行っていた患者に比べ、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>9)</sup>がある。また、術後 2 年以降に再発した患者のうち画像診断と AFP による定期的（6 カ月以内毎）な経過観察を受けていた患者は受けていなかった患者に比べて治癒可能な治療を行えた割合が有意に高く生存が有意に長かったとの報告<sup>10)</sup>や、治癒切除後 10 年以上生存した症例では 10 年未満であった症例よりも定期経過観察（6 カ月以内毎）を受けていた症例が有意に多く、定期経過観察は 10 年以上の生存に関連する独立した予後予測

因子であったとの報告<sup>11)</sup>があることから、長期無再発例においても最長6カ月までの間隔で経過観察を行うことが推奨される。

したがって、肝切除後・穿刺局所療法後は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を併用する経過観察法が強く推奨される。

肝切除後・穿刺局所療法後の再発リスクを予測するマーカーについてエビデンスレベルの高い論文は存在しないが、治療後に AFP や AFP-L3 分画が低下しないこと (non-response) が再発予測因子になることを示した報告が散見されており<sup>12-15)</sup>、このような集団には慎重な経過観察が必要であると考えられる。

推奨決定会議では、肝切除後・穿刺局所療法後の経過観察法に研究目的を限定したエビデンスレベルの高い論文はないものの、肝細胞癌に対する根治治療後の再発率が極めて高いことを考慮すると、少なくとも初発時の超高危険群に対するサーベイランスに準じた考え方を取ることが望ましいと考えられること、初発時の超高危険群に対するサーベイランスに対するエビデンスの強さが B であることを考慮すると、本 CQ では対象集団が異なるためエビデンスの強さを C とすることが決定されたうえで、投票が行われた。

### 投票結果

●推奨文「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経過観察を推奨する」について委員による投票の結果、強い推奨となった。

行うことを 強く推奨する	行うことを 弱く推奨する	行わないことを 弱く推奨する	行わないことを 強く推奨する
78.3% (18人)	21.7% (5人)	0% (0名)	0% (0名)

投票総数：23名

### 参考文献

- Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, Arakawa Y, Ide T, Sata 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
- Tateishi R, Shiina S, Yoshida H, Teratani T, Obi S, Yamashiki N, et al. Prediction of recurrence of hepatocellular carcinoma after curative ablation using three tumor markers. Hepatology 2006; 44: 1518-27. PMID: 17133456
- Eisele RM, Schumacher G, Lopez-Hanninen 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
- Zheng SG, Xu HX, Lu MD, Xie XY, Xu ZF, Liu GJ, 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
- Catalano O, Izzo F, Vallone P, Sandomenico F, Albino V, Nunziata A, 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) Liu W, Zheng Y, Zou R, Shen J, He W, Yang Z, et al. Impact of follow-up interval on patients with hepatocellular carcinoma after curative ablation. *BMC Cancer* 2018; 18: 1186. PMID: 30497418
- 7) Lee M, Chang Y, Oh S, Cho YY, Jung DE, Kim HH, et al. Assessment of the surveillance interval at 1 year after curative treatment in hepatocellular carcinoma: risk stratification. *Gut Liver* 2018; 12: 571-82. PMID: 29730905
- 8) He W, Zheng Y, Zou R, Shen J, Yang J, Qiu J, et al. Long- versus short-interval follow-up after resection of hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study. *Cancer Commun (Lond)* 2018; 38: 26. PMID: 29784036
- 9) 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
- 10) Xu XF, Xing H, Han J, Li ZL, Lau WY, Zhou YH, et al. Risk factors, patterns, and outcomes of late recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: a multicenter study from China. *JAMA Surg* 2019; 154: 209-17. PMID: 30422241
- 11) Li ZL, Yan WT, Zhang J, Zhao YJ, Lau WY, Mao XH, et al. Identification of actual 10-year survival after hepatectomy of HBV-related hepatocellular carcinoma: a multicenter study. *J Gastrointest Surg* 2019; 23: 288-96. PMID: 30334177
- 12) 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
- 13) Tamura Y, Suda T, Arii S, Sata M, Moriyasu F, Imamura H, 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
- 14) 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
- 15) Yu SJ, Kwon JH, Kim W, Yoon JH, Lee JM, Lee JY, et al. Initial alpha-fetoprotein response predicts prognosis in hepatitis B-related solitary HCC patients after radiofrequency ablation. *J Clin Gastroenterol* 2018; 52: e18-26. PMID: 28795996
- 16) Wang XY, Chen D, Zhang XS, Chen ZF, Hu AB. Value of <sup>18</sup>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
- 17) 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
- 18) Boas FE, Do B, Louie JD, Kothary N, Hwang GL, Kuo WT, et al. Optimal imaging surveillance schedules after liver-directed therapy for hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2015; 26: 69-73. PMID: 25446423
- 19) Li ZL, Wu H, Wei YP, Zhong Q, Song JC, Yu JJ, et al. Impact of surveillance in chronic hepatitis B patients on long-term outcomes after curative liver resection for hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2020; 24: 1987-95. PMID: 31388886
- 20) Min JH, Kim YK, Choi SY, Kang TW, Jeong WK, Kim K, et al. Detection of recurrent hepatocellular carcinoma after surgical resection: Non-contrast liver MR imaging with diffusion-weighted imaging versus gadoxetic acid-enhanced MR imaging. *Br J Radiol* 2018; 91: 20180177. PMID: 29927634
- 21) Kim JH, Min YW, Gwak GY, Paik YH, Choi MS, Lee JH, et al. The utility of gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging in the surveillance for postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e5666. PMID: 28002336

## CQ

48

## 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、エビデンスの強さB)

## ■ 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。

## ■ サイエンティフィックステートメント

本CQは第4版のCQ28とCQ52を統合して作成された。新たに設定した検索式を用いて、2016年7月1日から2020年1月31日に発表された論文について検索し、211篇が抽出された。そのなかから「RCTあるいはRCTのみの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32篇、二次選択で4篇を新たに採用した。第4版の38篇から残した36篇と合わせて計40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、経肝動脈的治療〔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結果が多い<sup>3,5,6)</sup>。近年B型肝炎ウイルス（HBV）陽性切除例のRCTにおいて術後TACE施行例は有意に無再発生存（ハザード比：0.68）および3年生存（ハザード比：0.59）が良好であると報告された<sup>7)</sup>。補助的な経肝動脈的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>8)</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>9)</sup>。

インターフェロン療法（ $\alpha$ もしくは $\beta$ ）は、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>10-13)</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>14,15)</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>16-18)</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。HBV陽性患者についてR0切除例におけるRCTでは

アデフォビル投与が無再発生存、累積生存向上に寄与した<sup>19)</sup>ことが以前より報告されている。根治切除後の核酸アナログ製剤治療は低 HBV-DNA 例においても無再発生存 ( $p=0.016$ ) および累積生存 ( $p=0.004$ ) 向上に寄与した<sup>20)</sup>。根治切除・焼灼療法後早期に核酸アナログ製剤+ペグインターフェロン $\alpha$  48 週投与を行った群 (early combination) は 1 年後のペグインターフェロン併用群 (late combination)・核酸アナログ製剤単独投与群・核酸アナログ製剤非投与群と比較し、B 型肝炎ウイルス表面抗原 (HBs 抗原) 減少率、全生存期間、無再発生存期間が有意に良好であったことが 447 例の RCT で報告された<sup>21)</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 例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>22)</sup>。

根治治療後再発予防としての養子免疫療法<sup>23)</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>24)</sup>を受けて 401 例の患者を 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>25)</sup>。現在 HBV 陽性肝癌根治療法後の第 III 相試験が進行中である。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>26-28)</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>29)</sup>。分岐鎖アミノ酸製剤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>30)</sup>。分岐鎖アミノ酸製剤+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なかった<sup>31)</sup>。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 RCT で示されたが、累積生存率は不変であった<sup>32)</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>33,34)</sup>。さらに術後補助療法としての漢方薬 (Cinobufacini + Jiedu 顆粒)<sup>35)</sup>、サイトカイン誘導キラー細胞<sup>36)</sup>、<sup>131</sup>I 標識 metuximab<sup>37)</sup>、Huaier 顆粒<sup>38)</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。肝切除術前 TACE<sup>39)</sup>と肝切除に伴うリンパ節郭清<sup>40)</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、HBV や HCV 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4版を踏襲し、弱い推奨とした。HCV陽性肝癌根治療法後のDAA治療はRCTが倫理的に困難であるため「RCTあるいはRCTのみのメタアナリシスを採用する」という方針での採用論文は存在しなかった。HBV陽性肝癌根治療法後の核酸アナログ製剤についてはアデフォビルの他に2篇RCTが報告されエビデンスレベルは高いが、術後早期にペゲインターフェロンを併用するかについては続報が待たれる。

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、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。切除・穿刺局所療法・TACE後の免疫チェックポイント阻害薬の再発予防効果については現在複数の臨床試験が進行中であり、今後の報告が注目されている。

ビタミンK、養子免疫療法、acyclic retinoid、COX2阻害薬、分岐鎖アミノ酸製剤、<sup>125</sup>I密封小線源療法、Huaiier顆粒などについてRCTがみられたが、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。術前補助療法については推奨されるものは存在しなかった。

### 投票結果

●推奨文「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」について委員による投票の結果、弱い推奨となった。

行うことを 強く推奨する	行うことを 弱く推奨する	行わないことを 弱く推奨する	行わないことを 強く推奨する
28.6% (6人)	71.4% (15人)	0% (0名)	0% (0名)

投票総数：21名 (COIにて棄権：3名)

### 参考文献

- 1) Xia Y, Qiu Y, Li J, Shi L, Wang K, Xi T, 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, Matsuyama Y, Imamura H, Sano K, 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, Ii T, Yagi M, Matsui O, 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, Yamanoi A, Uchida M, Ono T, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy after radical hepatic resection for hepatocellular carcinoma (HCC). *Hepatogastroenterology* 1996; 43: 1405–9. PMID: 8975939
- 7) Wang Z, Ren Z, Chen Y, Hu J, Yang G, Yu L, et al. Adjuvant transarterial chemoembolization for HBV-related hepatocellular carcinoma after resection: a randomized controlled study. *Clin Cancer Res* 2018; 24: 2074–81. PMID: 29420221
- 8) Mathurin P, Raynard B, Dharancy S, Kirzin S, Fallik D, Pruvot FR, et al. Meta-analysis: evaluation of adjuvant therapy after curative liver resection for hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1247–61. PMID: 12755838
- 9) 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
- 10) Sun HC, Tang ZY, Wang L, Qin LX, Ma ZC, Ye QH, 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
- 11) 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
- 12) Lin SM, Lin CJ, Hsu CW, Tai DI, Sheen IS, Lin DY, 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
- 13) Chen LT, Chen MF, Li LA, Lee PH, Jeng LB, Lin DY, 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
- 14) Lo CM, Liu CL, Chan SC, Lam CM, Poon RTP, Ng IOL, et al. A randomized, controlled trial of postoperative adjuvant interferon therapy after resection of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2007; 245: 831–42. PMID: 17522506
- 15) Mazzaferro V, Romito R, Schiavo M, Mariani L, Camerini T, Bhoori S, et al; HCC Italian Task Force. Prevention of hepatocellular carcinoma recurrence with alpha-interferon after liver resection in HCV cirrhosis. *Hepatology* 2006; 44: 1543–54. PMID: 17133492
- 16) 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
- 17) 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
- 18) 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
- 19) Huang G, Lau WY, Wang ZG, Pan ZY, Yuan SX, Shen F, et al. Antiviral therapy improves post-operative survival in patients with hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Ann Surg* 2015; 261: 56–66. PMID: 25072444
- 20) Huang G, Li PP, Lau WY, Pan ZY, Zhao LH, Wang ZG, et al. Antiviral therapy reduces hepatocellular carcinoma recurrence in patients with low HBV-DNA levels: a randomized controlled

- trial. Ann Surg 2018; 268: 943–54. PMID: 29521740
- 21) Qi W, Zhang Q, Xu Y, Wang X, Yu F, Zhang Y, et al. Peg-interferon and nucleos(t)ide analogue combination at inception of antiviral therapy improves both anti-HBV efficacy and long-term survival among HBV DNA-positive hepatocellular carcinoma patients after hepatectomy/ablation. J Viral Hepat 2020; 27: 387–96. PMID: 31755220
- 22) Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, Chau GY, Yang J, Kudo M, et al.; STORM investigators. 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
- 23) Takayama T, Sekine T, Makuuchi M, Yamasaki S, Kosuge T, Yamamoto J, et al. Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: a randomised trial. Lancet 2000; 356: 802–7. PMID: 11022927
- 24) Muto Y, Moriwaki H, Niromiya M, Adachi S, Saito A, Takasaki KT, et al. Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, polyprenoid acid, in patients with hepatocellular carcinoma. Hepatoma Prevention Study Group. N Engl J Med 1996; 334: 1561–7. PMID: 8628336
- 25) Okita K, Izumi N, Matsui O, Tanaka K, Kaneko S, Moriwaki H, et al.; Peretinoin Study Group. 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
- 26) Hotta N, Ayada M, Sato K, Ishikawa T, Okumura A, Matsumoto E, et al. Effect of vitamin K2 on the recurrence in patients with hepatocellular carcinoma. Hepatogastroenterology 2007; 54: 2073–7. PMID: 18251162
- 27) Kakizaki S, Sohara N, Sato K, Suzuki H, Yanagisawa M, Nakajima H, 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
- 28) Yoshida H, Shiratori Y, Kudo M, Shiina S, Mizuta T, Kojiro M, et al. Effect of vitamin K2 on the recurrence of hepatocellular carcinoma. Hepatology 2011; 54: 532–40. PMID: 21574174
- 29) Chu KJ, Lai EC, Yao XP, Zhang HW, Lau WY, Fu XH, 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
- 30) 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
- 31) Yoshiji H, Noguchi R, Ikenaka Y, Kaji K, Aihara Y, Yamazaki M, et al. Combination of branched-chain amino acids and angiotensin-converting enzyme inhibitor suppresses the cumulative recurrence of hepatocellular carcinoma: a randomized control trial. Oncol Rep 2011; 26: 1547–53. PMID: 21874260
- 32) Takami Y, Eguchi S, Tateishi M, Ryu T, Mikagi K, Wada Y, 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
- 33) 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
- 34) Chen K, Chen G, Wang H, Li H, Xiao J, Duan X, 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
- 35) Zhai XF, Chen Z, Li B, Shen F, Fan J, Zhou WP, 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
- 36) Lee JH, Lee JH, Lim YS, Yeon JE, Song TJ, Yu SJ, et al. Adjuvant immunotherapy with autologous cytokine-induced killer cells for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2015; 148: 1383–91.e6. PMID: 25747273

- 37) Bian H, Zheng JS, Nan G, Li R, Chen C, Hu CX, 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: dju239. PMID: 25210200
- 38) Chen Q, Shu C, Laurence AD, Chen Y, Peng BG, Zhen ZJ, et al. Effect of Huaier granule on recurrence after curative resection of HCC: a multicentre, randomised clinical trial. *Gut* 2018; 67: 2006-16. PMID: 29802174
- 39) Kaibori M, Tanigawa N, Kariya S, Ikeda H, Nakahashi Y, Hirohara J, et al. A prospective randomized controlled trial of preoperative whole-liver chemolipiodolization for hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 1404-12. PMID: 22271410
- 40) Wu X, Li B, Qiu J, Shen J, Zheng Y, Li Q, 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

49

## 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する治療は、初回治療時の治療アルゴリズムに準ずることを推奨する。

(強い推奨、エビデンスの強さC)

### 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>。

### サイエンティフィックステートメント

第4版のCQ54に基づいて本CQは作成された。今回の改訂に際し、第4版と同様の検索式を用いて、2016年7月1日から2020年1月31日に発表された論文について検索し、403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38篇、二次選択で13篇を新たに採用した。第3版(CQ55, CQ56)で採用された16篇のうち9篇と第4版の二次選択の13篇のうち12篇を採用し、計34篇を採用した。

今回の二次選択13篇の内訳は、RCT 1篇、non-RCT 10篇（バイアスを適切に調整した報告は6篇）、メタアナリシスは2篇で前回に比べサンプル数が多い報告が多くみられた。しかし、今回RFA後再発治療に関する論文はみられず、第4版で採用した論文をそのまま採用した。肝外再発に関しては、肝外転移に関するCQ14があるため、第4版で採用した肝外病変に対する治療に関する文献1篇を除外した。

肝細胞癌に対する肝切除後、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もあり、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>2,3)</sup>が、出版バイアス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予測因子の検討についての数十篇の報告（後ろ向きのコホート研究、または治療前後の比較のみ）があるが、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。切除後の予後予測因子としては、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）が予後予測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。

肝細胞癌治療後の肝内再発に対する治療として、主に肝切除、RFA、TACE、肝移植、薬物療法などが挙げられ、それぞれの治療成績を比較した多くの報告があった。今回RCTは1篇のみで、ミラノ基準内の肝細胞癌に肝切除を繰り返した場合とRFAを繰り返した場合の累積生存と無再発生存は同等であるとの報告であった<sup>4)</sup>。TACEに関して、初発肝細胞癌と再発肝細胞癌にTACEを施行した場合、患者背景の傾向スコアマッチング後の成績は同等であったことより初発肝細胞癌に対するTACE治療ガイドラインは再発肝細胞癌にも適用されうるとの報告があった<sup>5)</sup>。

#### ● 肝切除後再発肝細胞癌

肝切除後の再発肝細胞癌（肝単独再発）に対する治療を比較した報告が散見される。再切除例と非切除治療例の成績の比較では、再切除群が予後良好と報告されている<sup>2,3,6)</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。再肝切除後の予後予測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>2,3,6-9)</sup>、さらに再発までの期間が短いと予後不良であると貫して報告されている<sup>2,3,6,8,9)</sup>。肝切除後の再発肝細胞癌に対する治療法と予後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予測因子であると報告している<sup>10,11)</sup>。肝切除後再発肝細胞癌に対するRFAの検討はいくつもあり、予後予測因子の検討では腫瘍径やAFP、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>12)</sup>。肝切除後再発肝細胞癌に対して肝切除とRFAを比較した場合、同等の成績であるとの報告がある<sup>13,14)</sup>。肝切除とTACE（TACE+RFA）を比較した論文は4篇あり、3個までの肝内再発は肝切除がTACEより成績は良い<sup>15)</sup>との報告や、メタアナリシスで切除はTACEより予後が良い<sup>16)</sup>との報告があった。また、Yagiらは年齢、腫瘍サイズ、腫瘍数からなる予測スコアを使用すると、スコア0の患者は肝切除を、スコア2/3の患者はTACEを治療すべきで、スコア1の患者は肝機能に応じて治療法を決定すべきと報告した<sup>17)</sup>。腫瘍径5cm以下の再発肝細胞癌について肝切除とTACE+RFAを比較した場合、同等

の成績であったとの報告もある<sup>18)</sup>。一方、肝切除、RFA、およびTACEを比較した場合、肝切除およびRFAは同等の成績でTACEはそれより劣るとの報告があつた<sup>11,19)</sup>。また、ソラフェニブ群とソラフェニブ+TACE-RFA群を比較した場合、ソラフェニブ+TACE-RFA群の方が生存期間を延長させたとの報告があつた<sup>20)</sup>。一方、TACE群とTACE+ソラフェニブ群を比較した場合、肝切除後のBCLC intermediate stage再発のなかでも微小脈管侵襲ありの症例や進行再発癌（門脈腫瘍栓や肝外転移を伴う）ではTACE+ソラフェニブ群の方が成績が良かったとの報告があつた<sup>21)</sup>。

#### ●穿刺局所療法後再発肝細胞癌

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>22)</sup>。Portolaniらが、Group 1：穿刺局所療法〔経皮的エタノール注入（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>23)</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>24)</sup>。穿刺局所療法後の再発に対する治療法として外科治療（移植を含む）と穿刺局所療法が比較検討された報告が2篇みられた<sup>25,26)</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>25)</sup>。Xieらは、RFA後の再発肝細胞癌に対して外科切除（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>26)</sup>。いずれの論文でも、穿刺局所療法は外科切除と同等の成績を示した。

#### ●肝切除または穿刺局所療法後再発肝細胞癌

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3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、予後に差ないと報告した<sup>27)</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>28)</sup>。Maらは肝切除もしくはRFA後の肝内再発に対してサルベージ肝移植は再切除に比べて無病生存期間、全生存期間が優れており、再切除後の再発では移植不可能な再発が多く、適切な時期にサルベージ肝移植を行うことが重要と報告した<sup>29)</sup>。

### ● 穿刺局所療法またはTACE 後再発肝細胞癌

今回、RFA または TACE 後の再発についての報告が 1 篇あった。Orimo らは、RFA または TACE 後の肝内再発に対して肝切除を行った場合と未治療の肝細胞癌に対して肝切除をした場合で長期と短期の治療成績は同等であったことから、RFA または TACE 後の肝内再発に対して肝切除は容認できると報告した<sup>30)</sup>。

### ● 再発肝細胞癌に対する肝移植

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、サルベージ肝移植と呼ばれている。しかし、この方針の是非は、初発の肝細胞癌に対して肝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、再発時の腫瘍条件が肝移植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。再発肝細胞癌に対して肝移植と肝切除を比較した報告は 3 篇（2 篇のメタアナリシスを含む）ある。再発肝細胞癌に対する肝移植は肝切除と比較して全生存期間は同等で手術関連合併症は肝切除よりも劣っているが、無病生存期間の面では利点があると報告している<sup>31-33)</sup>。肝切除後の再発肝細胞癌に対して肝切除、肝移植、RFA、TACE、薬物療法を比較した場合、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>34)</sup>。全体的な生存率とドナー不足の現状を考えると、依然として肝切除は再発肝細胞癌の重要なオプションであるといえる。

### ● 肝外再発

肝外再発に関しては、肝外転移に関する CQ14 を参照されたい。

### ■ 解 説

前述のサイエンティフィックステートメントで検討した肝切除後・穿刺局所療法後の再発肝細胞癌治療におけるエビデンスは、いずれも初回肝細胞癌の治療アルゴリズムに大きく逸脱する報告はなく、肝切除後・穿刺局所療法後の再発に対する治療は初回肝細胞癌の治療アルゴリズムに準するべきであると考えられた。ただし、初回治療直後の早期再発など再発時期によっては治療アルゴリズムを逸脱することも考慮してもよい。

推奨決定会議では、「推奨文に対するエビデンスの総括」について、再発肝癌に対して治療アルゴリズムに準じて行なうことが再発の抑制と生存期間の延長につながるかどうかの報告がなく、関連する RCT とメタアナリシスが少ないとから「エビデンスの強さ C」であるが、治療アルゴリズムに準じた場合の不利益が少なく日常臨床では再発時に治療アルゴリズムに準ずることが多いことを考慮して投票が行われた。

### 投票結果

●推奨文「肝切除後・穿刺局所療法後の再発に対する治療は、初回治療時の治療アルゴリズムに準ずることを推奨する」について委員による投票の結果、強い推奨となった。

行うことを 強く推奨する	行うことを 弱く推奨する	行わないことを 弱く推奨する	行わないことを 強く推奨する
95.7% (22人)	4.3% (1人)	0% (0名)	0% (0名)

投票総数：23名

### 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) Poon RTP, 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
- 3) Chen WT, Chau GY, Lui WY, Tsay SH, King KL, Loong CC, et al. Recurrent hepatocellular carcinoma after hepatic resection: prognostic factors and long-term outcome. Eur J Surg Oncol 2004; 30: 414-20. PMID: 15063895
- 4) Xia Y, Li J, Liu G, Wang K, Qian G, Lu Z, et al. Long-term effects of repeat hepatectomy vs percutaneous radiofrequency ablation among patients with recurrent hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial. JAMA Oncol 2020; 6: 255-63. PMID: 31774468
- 5) Kim DS, Lim TS, Jeon MY, Kim BK, Park JY, Kim DY, et al. Transarterial chemoembolization in treatment-naïve and recurrent hepatocellular carcinoma: a propensity-matched outcome analysis. Dig Dis Sci 2019; 64: 3660-8. PMID: 31187326
- 6) Yoh T, Seo S, Taura K, Iguchi K, Ogiso S, Fukumitsu K, et al. Surgery for Recurrent Hepatocellular Carcinoma: Achieving Long-term Survival. Ann Surg 2021; 273: 792-9. PMID: 31058698
- 7) Shimada M, Takenaka K, Taguchi K, Fujiwara Y, Gion T, Kajiyama K, et al. Prognostic factors after repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma. Ann Surg 1998; 227: 80-5. PMID: 9445114
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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
- 11) Wang K, Liu G, Li J, Yan Z, Xia Y, Wan X, 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
- 12) Yang W, Chen MH, Yin SS, Yan K, Gao W, Wang YB, et al. Radiofrequency ablation of recurrent hepatocellular carcinoma after hepatectomy: therapeutic efficacy on early- and late-phase recurrence. AJR Am J Roentgenol 2006; 186 (5 Suppl): S275-83. PMID: 16632688
- 13) Chan ACY, Poon RTP, Cheung TT, Chok KSH, Chan SC, Fan ST, 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
- 14) Song KD, Lim HK, Rhim H, Lee MW, Kim YS, Lee WJ, 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
- 15) Midorikawa Y, Takayama T, Moriguchi M, Yagi R, Yamagishi S, Nakayama H, et al. Liver resection versus embolization for recurrent hepatocellular carcinoma. World J Surg 2020; 44: 232-40.

- PMID: 31605170
- 16) Wang DY, Liu L, Qi XS, Su CP, Chen X, Liu X, 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: 5573-8. PMID: 26225712
  - 17) Yagi R, Midorikawa Y, Moriguchi M, Nakayama H, Aramaki O, Yamazaki S, et al. Liver resection for recurrent hepatocellular carcinoma to improve survivability: a proposal of indication criteria. *Surgery* 2018; 163: 1250-6. PMID: 29452700
  - 18) Peng Z, Wei M, Chen S, Lin M, Jiang C, Mei J, et al. Combined transcatheter arterial chemoembolization and radiofrequency ablation versus hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma after initial surgery: a propensity score matching study. *Eur Radiol* 2018; 28: 3522-31. PMID: 29536241
  - 19) 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
  - 20) Peng Z, Chen S, Wei M, Lin M, Jiang C, Mei J, et al. Advanced recurrent hepatocellular carcinoma: treatment with sorafenib alone or in combination with transarterial chemoembolization and radiofrequency ablation. *Radiology* 2018; 287: 705-14. PMID: 29390197
  - 21) Peng Z, Chen S, Xiao H, Wang Y, Li J, Mei J, et al. Microvascular invasion as a predictor of response to treatment with sorafenib and transarterial chemoembolization for recurrent intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *Radiology* 2019; 292: 237-47. PMID: 31135299
  - 22) Rossi S, Ravetta V, Rosa L, Ghittoni G, Viera FT, Garbagnati F, 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
  - 23) Portolani N, Baiocchi GL, Coniglio A, Grazioli L, Frassi E, Gheza F, 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
  - 24) Okuwaki Y, Nakazawa T, Kokubu S, Hidaka H, Tanaka Y, Takada J, 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
  - 25) Imai K, Beppu T, Chikamoto A, Mima K, Okabe H, Hayashi H, et al. Salvage treatment for local recurrence of hepatocellular carcinoma after local ablation therapy. *Hepatol Res* 2014; 44: E335-45. PMID: 24552247
  - 26) Xie X, Jiang C, Peng Z, Liu B, Hu W, Wang Y, et al. Local recurrence after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: treatment choice and outcome. *J Gastrointest Surg* 2015; 19: 1466-75. PMID: 26014717
  - 27) 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
  - 28) Chan AC, Chan SC, Chok KS, Cheung TT, Chiu DW, Poon RTP, et al. Treatment strategy for recurrent hepatocellular carcinoma: salvage transplantation, repeated resection, or radiofrequency ablation? *Liver Transpl* 2013; 19: 411-9. PMID: 23447460
  - 29) Ma KW, Chok KSH, She WH, Chan ACY, Cheung TT, Dai WC, et al. Defining optimal surgical treatment for recurrent hepatocellular carcinoma: a propensity score matched analysis. *Liver Transpl* 2018; 24: 1062-9. PMID: 29451360
  - 30) Orimo T, Kamiyama T, Yokoo H, Wakayama K, Shimada S, Einama T, et al. Salvage hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation and/or transcatheter arterial chemoembolization: a propensity score-matched analysis. *Dig Surg* 2018; 35: 427-34. PMID: 28903105
  - 31) Kostakis ID, Machairas N, Prodromidou A, Stamopoulos P, Garoufalidou Z, Fouzas I, et al. Comparison between salvage liver transplantation and repeat liver resection for recurrent hepatocellular carcinoma: a propensity score-matched analysis. *Am J Transplant* 2019; 19: 101-10. PMID: 30700000

- cellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Transplant Proc* 2019; 51: 433-6. PMID: 30879559
- 32) Wang HL, Mo DC, Zhong JH, Ma L, Wu FX, Xiang BD, et al. Systematic review of treatment strategy for recurrent hepatocellular carcinoma: salvage liver transplantation or curative locoregional therapy. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e14498. PMID: 30813151
  - 33) Lim C, Shinkawa H, Hasegawa K, Bhangui P, Salloum C, Gavara CG, et al. Salvage liver transplantation or repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma: an intent-to-treat analysis. *Liver Transpl* 2017; 23: 1553-63. PMID: 28945955
  - 34) Tranchart H, Chirica M, Sepulveda A, Massault PP, Conti F, Scatton O, 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

## CQ

50

## 肝移植後、どのように経過観察するか？

## 推奨

肝切除後・穿刺局所療法後と同様、初発時の超高危険群に対するサーベイランスに準じた腫瘍マーカーと画像検査の併用による経過観察を推奨する。

(強い推奨、エビデンスの強さ C)

## ■ 背景

肝細胞癌に対して肝移植を行っても一定の確率で再発を認めることから、肝移植後の経過観察および再発後の治療の選択が重要である。

## ■ サイエンティフィックステートメント

本CQは今回の改訂に際し、第5版で新設されたものである。「肝細胞癌」「肝移植」「サーベイランス」をキーワードとして、2000年1月1日から2020年1月31日までに報告された論文について検索し、341篇が抽出された。そのなかから「経過観察の画像診断の方法について述べたものを採用する」という方針の下に一次選択で7篇、二次選択で1篇<sup>1)</sup>を採用した。肝移植後の至適経過観察法に関するエビデンスレベルの高い論文は存在しなかったが、経過観察の重要性に関しては異論がなく、改訂委員会で協議の結果「肝癌再発の経過観察のプロトコールと再発率が記載されている観察研究あるいはRCT」を追加することとなった。肝移植後肝癌再発に対する予防、治療に関するCQ51、CQ52の採用論文のなかから上記を満たす文献を11篇<sup>2-12)</sup>追加し、さらにそのうちの1篇<sup>12)</sup>に引用されていた経過観察のプロトコールに関する後ろ向き観察研究を1篇<sup>13)</sup>追加して、最終的に計13篇を採用した。

肝移植が臨床応用された初期においては、肝細胞癌に対する肝移植は高率に移植後再発を来していたことからその移植成績は不良であったが、ミラノ基準をはじめとした肝細胞癌に対する移植適応基準を設けることにより、肝細胞癌を合併していない患者と同等の移植成績が得られている。一方で、肝移植後の累積肝癌再発率は12.5～21.4%と報告<sup>1-13)</sup>され決して少なくない。また、経過観察法に関しても術後早期に関しては少なくとも3～6カ月間隔の画像検査、腫瘍マーカーを軸になされている<sup>1-13)</sup>ことが多いが、定まったものはない。

Liu<sup>1)</sup>らの単施設後ろ向き研究では、125例の肝細胞癌患者（ミラノ基準外37例：29.6%を含む）に対して肝移植を施行し、胸腹部CTあるいは胸部CTと腹部MRI画像を術後3カ月毎に5年間、それ以降は6カ月毎に実施することの有用性を検討した。平均84.3カ月の観察期間において24例（19.2%）の再発を認め、2年以内に14例（11.2%）、3～5年までに9例（7.2%）、5年以降に1例（0.8%）再発を認めた。Frailty

model を用いて解析したところ、3～12カ月間隔のサーベイランスでは、無再発生存期間に差は認められなかったとしている。また、24例の再発例のうち、1例を除くすべての症例で追加治療が行われたが、再発後の生存期間中央値は14カ月であった。本報告では、画像撮影回数を減らしてもサーベイランスの利益を損なうことではなく、検査に伴う患者負担の軽減につながると結論しているが、少なくない再発率と再発後の予後が不良であることを考慮すると、解釈には注意を要する。また、Hwang<sup>13)</sup>らの単施設後ろ向き研究では、肝細胞癌に対して生体肝移植を行った334症例において、移植後5年間は1～3カ月毎の腫瘍マーカー測定、3～6カ月毎の腹部骨盤部dynamic CTと胸部X線、追加検査として4～12カ月毎の胸部単純CTを行い、5年目以降も定期的に採血、画像検査を用いた経過観察を行ったところ、周術期死亡16例を除いた318例における肝癌再発は平均77カ月の観察期間において68例（21.4%）であったと報告している。また、このうちミラノ基準内肝細胞癌に対する肝移植後では243例中36例に再発が認められ、3年以内の再発が30例と多かったが3年以後でも散発的に6例に再発を認めた。一方、ミラノ基準外肝細胞癌においては全例3年以内の再発であり、このうちAsan基準内（腫瘍径5cm以内かつ腫瘍個数6個以内）では33例中3例に、Asan基準外では42例中29例に再発を認め、Asan基準外では有意に再発率が高かったとしている。再発リスクに応じた経過観察法を提唱するとともに、ハイリスク症例における術後3年間の綿密な経過観察の重要性ならびにミラノ基準内であっても長期的な経過観察の必要性を指摘している。

### ■ 解説

肝移植後再発の早期発見が予後を改善するというエビデンスは乏しいが、限局した再発であれば切除も考慮されることや全身薬物療法による治療機会が得られる点において、移植後の経過観察は他の肝細胞癌の根治治療後と同様に重要であると考えられる。米国のNCCN（National Comprehensive Cancer Network）ガイドラインでは、移植後2年間は3～6カ月間隔での AFP測定ならびにCT、MRIを、それ以後は6～12カ月間隔で経過観察を行うことが提唱されているが、その根拠となる論文は示されていない。

肝移植後の経過観察法に関するエビデンスは少なく、改訂委員会では弱く推奨するのか、強く推奨するのかで議論が分かれた。移植後の再発率は2割程度で移植の適応基準を遵守すれば再発率は低く、また、移植後1年を過ぎればさらに再発は少なくなること、再発パターンとして肝外転移が多いことについて議論となつたが、最終的には、NCCNのガイドラインにおいても肝移植後2年間は3～6カ月毎の画像による経過観察が推奨されていること、肝移植の場合は再発時の治療法は異なることもあるが、同じ肝細胞癌を扱っており再発を発見する方法論は同じと考えられることより、肝切除や穿刺局所療法で得られたエビデンスを外挿することに問題がないことを確認し、投票となつた。

## 投票結果

●推奨文「肝切除後・穿刺局所療法後と同様、初発時の超高危険群に対するサーベイランスに準じた腫瘍マーカーと画像検査の併用による経過観察を推奨する」について委員による投票の結果、強い推奨となった。

行うことを 強く推奨する	行うことを 弱く推奨する	行わないことを 弱く推奨する	行わないことを 強く推奨する
100% (25名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

投票総数：25名

＊＊＊

肝移植後にも肝切除後・穿刺局所療法後と同様、最低でも超高危険群に準じた厳密な経過観察が必要である。

## 参考文献

- 1) Liu D, Chan AC, Fong DY, Lo CM, Khong PL. Evidence-based surveillance imaging schedule after liver transplantation for hepatocellular carcinoma recurrence. *Transplantation* 2017; 101: 107-11. PMID: 28009758
- 2) Vivarelli M, Cucchetti A, Piscaglia F, Barba GL, Bolondi L, Cavallari A, 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
- 3) Vivarelli M, Cucchetti A, La Barba G, Ravaioli M, Gaudio MD, Lauro A, 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
- 4) Vivarelli M, Dazzi A, Zanello M, Cucchetti A, Cescon M, Ravaioli 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
- 5) 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
- 6) Rodríguez-Perálvarez M, Tsochatzis E, Naveas MC, García-Caparrós C, O'Beirne J, Poyato-González A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors early after liver transplantation prevents recurrence of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2013; 59: 1193-9. PMID: 23867318
- 7) 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
- 8) Zhang Q, Chen H, Li Q, Zang Y, Chen X, Zou W, 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
- 9) Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zülke C, Lamby PE, Proneth A, Duvoux 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
- 10) Rodríguez-Perálvarez M, Guerrero M, Barrera L, Ferrín G, Álamo JM, Ayllón MD, et al. Impact of early initiated everolimus on the recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Transplantation* 2018; 102: 2056-64. PMID: 29757893
- 11) Xu SL, Zhang YC, Wang GY, Yang Q, Liu B, Zhang J, et al. Survival analysis of sirolimus-based immunosuppression in liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Clin Res*

- Hepatol Gastroenterol 2016; 40: 674-81. PMID: 27825633
- 12) Jung DH, Tak E, Hwang S, Song GW, Ahn CS, Kim KH, et al. Antitumor effect of sorafenib and mammalian target of rapamycin inhibitor in liver transplantation recipients with hepatocellular carcinoma recurrence. Liver Transpl 2018; 24: 932-45. PMID: 29710388
  - 13) Hwang S, Moon DB, Ahn CS, Kim KH, Ha TY, Song GW, et al. Risk-based long-term screening for hepatocellular carcinoma recurrence after living donor liver transplantation. Transplant Proc 2013; 45: 3076-84. PMID: 24157040

## CQ

51

## 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。

(弱い推奨, エビデンスの強さ C)

## ■ 背景

第4版のCQ53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薬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4版と同様の検索式を用いて、2016年7月1日から2020年1月31日までの間に発表された論文について検索し、108篇が抽出された。そのなかから11篇が一次選択され、そこから1篇のRCT、1篇のメタアナリシス、2篇の後ろ向きコホートの計4篇を採用した。また、第4版で選択されていた14篇をそのまま採用とし計18篇を採用した。

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の報告が蓄積されている。2005年頃より、mTOR阻害薬が肝移植後の肝細胞癌再発率低下に寄与する可能性を示唆する観察研究<sup>1-4)</sup>が報告されるようになった一方で、一部では否定的な報告も認められた<sup>5)</sup>。近年、Geisslerら<sup>6)</sup>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RCTを行い、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。またミラノ基準外の症例では1年生存率のみそれぞれ97.2%、90.0%と有意差を認めた。さらにJengら<sup>7)</sup>は、同じくmTOR阻害薬であるエベロリムス(EVR)使用群と未使用群の安全性と有効性を検証した多施設共同RCTを行い、このうち移植前より肝細胞癌を有していたEVR使用群56例と未使用群62例とのサブグループ解析において、術後12カ月時点の肝癌再発はEVR使用群では認められなかつたが未使用群で8.1%に認めたと報告している。

上記に加え、SRL使用と肝移植後肝細胞癌再発に関する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>8)</sup>。同様のメタアナリシスでもSRL使用例はカルシニューリン阻害薬（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>9)</sup>。さらに近年のメタアナリシスで、SRLとEVRを含むmTOR阻害薬を肝移植後6カ月以内に投与開始された症例では、mTOR阻害薬使用例で拒絶反応を増加させることなく1年（オッズ比：1.09, 95%CI：1.01～1.18）、3年（オッズ比：1.1, 95%CI：1.01～1.21）の無再発生存率と、1年（オッズ比：1.07, 95%CI：1.02～1.12）、3年（オッズ比：1.1, 95%CI：1.02～1.19）、5年（オッズ比：1.18, 95%CI：1.08～1.29）の生存率が改善されたとの報告がある<sup>10)</sup>。

一方、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らはシクロスボリン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>11)</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>12)</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>13)</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、第4版ではmTOR阻害薬の有無によるRCTの結果からSRLの有用性が示され推奨文を変更し、今回はmTOR阻害薬の有用性を支持するエビデンスが追加された。

免疫抑制薬は移植後の拒絶反応を抑制するために必須である。免疫抑制薬の種類の選択、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て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。殺細胞性抗癌薬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、システム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>14,15)</sup>。また、HBV関連肝細胞癌に対する肝移植後のステロイド投与のない免疫抑制薬レジメン<sup>16)</sup>、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>17)</sup>、周術期のプロスタグランディンE1使用<sup>18)</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、本邦で保険収載されたのは2018年2月であり、まだ長期の使用経験がないことも考慮して投票が行われた。

## 投票結果

●推奨文「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」について委員による投票の結果、弱い推奨となった。

行うことを行なうことを強く推奨する	行うことを行なうことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する
4.2% (1名)	91.7% (22名)	4.2% (1名)	0% (0名)

投票総数：24名

## 参考文献

- 1) Toso C, Meeberg GA, Bigam DL, Oberholzer J, Shapiro AMJ, Gutfreund K, 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
- 2) Vivarelli M, Dazzi A, Zanello M, Cucchetti A, Cescon M, Ravaioli 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
- 3) 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: 2087107
- 4) Álamo JM, Bernal C, Marín LM, Suárez G, Serrano J, Barrera L, 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
- 5) Rodríguez-Perálvarez M, Guerrero M, Barrera L, Ferrín G, Álamo JM, Ayllón MD, et al. Impact of early initiated everolimus on the recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Transplantation* 2018; 102: 2056-64. PMID: 29757893
- 6) Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zülke C, Lamby PE, Proneth A, Duvoux 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
- 7) Jeng LB, Lee SG, Soin AS, Lee WC, Suh KS, Joo DJ, et al. Efficacy and safety of everolimus with reduced tacrolimus in living-donor liver transplant recipients: 12-month results of a randomized multicenter study. *Am J Transplant* 2018; 18: 1435-46. PMID: 29237235

- 8) Liang W, Wang D, Ling X, Kao AA, Kong Y, Shang Y, et al. Sirolimus-based immunosuppression in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Liver Transpl* 2012; 18: 62-9. PMID: 21964956
- 9) 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
- 10) Grigg SE, Sarri GL, Gow PJ, Yeomans ND. Systematic review with meta-analysis: sirolimus- or everolimus-based immunosuppression following liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 49: 1260-73. PMID: 30989721
- 11) Vivarelli M, Cucchetti A, Piscaglia F, Barba GL, Bolondi L, Cavallari A, 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
- 12) Vivarelli M, Cucchetti A, La Barba G, Ravaioli M, Gaudio MD, Lauro A, 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
- 13) Rodríguez-Perálvarez M, Tsochatzis E, Naveas MC, García-Caparrós C, O'Beirne J, Poyato-González A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors early after liver transplantation prevents recurrence of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2013; 59: 1193-9. PMID: 23867318
- 14) Zhang Q, Chen H, Li Q, Zang Y, Chen X, Zou W, 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
- 15) 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
- 16) Wei Q, Xu X, Wang C, Zhuang R, Zhuang L, Zhou L, et al. Efficacy and safety of a steroid-free immunosuppressive regimen after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Gut Liver* 2016; 10: 604-10. PMID: 27074818
- 17) 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
- 18) 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

52

## 肝移植後の再発に対する有効な治療法は何か？

## 推奨

1. 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、不可能であれば薬物療法を考慮する。 (弱い推奨、エビデンスの強さ C)
2. mTOR 阻害薬非使用例においては投与を考慮する。 (弱い推奨、エビデンスの強さ C)

## ■ 背景

第4版のCQ55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。

## ■ サイエンティフィックステートメント

今回の改訂に際し、第4版と同様の検索式を用いて、2016年7月1日から2020年1月31日までの間に発表された論文について検索し、108篇が抽出された。そのなかから11篇を一次選択し、最終的に第4版で採用となっている2篇のメタアナリシスと、再発後の分子標的治療薬投与に関する2篇の後ろ向き研究の計4篇を採用した<sup>1-4)</sup>。

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篇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例の生存期間中央値は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 阻害薬が併用された68例の生存期間中央値はそれぞれ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。他の治療による生存期間中央値は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Grade 3以上の副作用

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。

上記のメタアナリシスの後に Xu ら<sup>3)</sup>は、肝細胞癌合併肝硬変に対する生体肝移植後に免疫抑制薬として mTOR 阻害薬であるシロリムスを使用しなかった症例において、肝癌再発後にシロリムス投与に変更した症例では変更しなかった症例よりも再発後の生存期間が優位に延長（中央値：12 カ月 vs. 8 カ月、 $p = 0.039$ ）したと報告している。また Jung ら<sup>4)</sup>は、肝移植後の肝細胞癌再発症例に対するソラフェニブと mTOR 阻害薬の有用性を、両剤の使用の有無で 4 群（両剤投与なし：139 例、mTOR 阻害薬のみ：16 例、ソラフェニブのみ：54 例、両剤投与あり：23 例）に分けて比較検討を行い、再発後生存期間はソラフェニブ投与の有無では差は認められなかった（ハザード比：1.25、95%CI：0.91～1.73、 $p = 0.18$ ）が、mTOR 阻害薬投与では有意に改善し（ハザード比：2.25、95%CI：1.58～2.92、 $p < 0.001$ ）、また mTOR 阻害薬投与群におけるソラフェニブ投与の有無では再発後生存期間に差はなかった（ $p = 0.26$ ）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、既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、今回の採用論文は、前回採用された後ろ向き報告をまとめたメタアナリシスに加え、mTOR 阻害薬使用と肝癌再発後の予後に言及した後ろ向き研究 2 篇を追加し、「弱い推奨」とした。

治療別にみ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、殺細胞性抗癌薬による全身化学療法よりも分子標的治療薬であるソラフェニブの方が生存期間中央値が良好であったが、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、免疫抑制薬として mTOR 阻害薬を併用した場合の生存期間中央値は良好との報告もあり、mTOR 阻害薬非使用例においては mTOR 阻害薬併用への変更も考慮してよいと考えられる。しかし、ソラフェニブと mTOR 阻害薬の併用に関する安全性ならびに有効性は確立し

ておらず、有害事象による死亡例の報告もあり注意を要する。ソラフェニブ以外の分子標的治療薬に関してはレゴラフェニブに関する観察研究が1篇報告されていたが、対照群のない単アーム研究であり今回は採用とはしなかった<sup>5)</sup>。免疫チェックポイント阻害薬であるアテゾリズマブの臓器移植歴のある患者への使用は、臨床試験上の除外基準となっていたこと、また腎移植歴のある患者に対して類薬を投与した際に移植臓器拒絶反応の発現が報告され医薬品リスク管理計画（RMP）に重要な潜在的リスクと記載されていることから、注意が必要である。いずれにせよ、進行肝細胞癌に対する新規薬物療法の出現により、肝移植後再発肝癌における使用に関しても今後の症例の蓄積と予後の検討が必要である。

### 投票結果

●推奨文1「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、不可能であれば薬物療法を考慮する」について委員による投票の結果、弱い推奨となった。

行うことを 強く推奨する	行うことを 弱く推奨する	行わないことを 弱く推奨する	行わないことを 強く推奨する
4.2% (1名)	95.8% (23名)	0% (0名)	0% (0名)

投票総数：24名

●推奨文2「mTOR阻害薬非使用例においては投与を考慮する」について委員による投票の結果、弱い推奨となった。

行うことを 強く推奨する	行うことを 弱く推奨する	行わないことを 弱く推奨する	行わないことを 強く推奨する
0% (0名)	100% (24名)	0% (0名)	0% (0名)

投票総数：24名

### 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, Perricone G, Enea M, Galvano A, 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
- 3) Xu SL, Zhang YC, Wang GY, Yang Q, Liu B, Zhang J, et al. Survival analysis of sirolimus-based immunosuppression in liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2016; 40: 674-81. PMID: 27825633
- 4) Jung DH, Tak E, Hwang S, Song GW, Ahn CS, Kim KH, et al. Antitumor effect of sorafenib and mammalian target of rapamycin inhibitor in liver transplantation recipients with hepatocellular carcinoma recurrence. Liver Transpl 2018; 24: 932-45. PMID: 29710388
- 5) Iavarone M, Invernizzi F, Czauderna C, Sanduzzi-Zamparelli M, Bhoori S, Amaddeo G, et al. Preliminary experience on safety of regorafenib after sorafenib failure in recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. Am J Transplant 2019; 19: 3176-84. PMID: 31365177

## 肝癌診療ガイドライン 2021 年版の外部評価

佐野圭二\*，伊佐山浩通\*\*，國分茂博\*\*\*，  
坂巻顕太郎†，杉原健一††，原留弘樹†††

### 目的

今回の第5版改訂においても、第4版（2017年）までのガイドライン公表の際と同じく外部評価を行った。平成14年度に公益財団法人日本医療機能評価機構が開始したEBM普及推進事業〔Minds（マインズ）：Medical Information Network Distribution Service〕がガイドラインについて2014年に定めた「診療上の重要度の高い医療行為について、エビデンスのシステムティックレビューとその総体評価、益と害のバランスなどを考慮し、最善の患者アウトカムを目指した推奨を提示することで、患者と医療者の意思決定を支援する文書」<sup>1)</sup>という定義に照らし合わせて今回の内容を客観的かつ多角的に評価し、ガイドラインにフィードバックさせることが目的である。ただし今回も第4版に対する外部評価の際と同じくガイドライン公表直前に行われることとなり、次回改訂の参考とされることを目的とした。

### 評価方法

外部評価委員として、今回のガイドライン改訂に携わっていない肝臓専門評価者（肝癌専門医）3名（内科、外科、放射線科各1名）、専門外評価者（肝癌診療を専門としないが臨床ガイドラインに精通する医師）として2名（内科、外科各1名）と生物統計専門家1名の計6名が選任された。その6名によって独立した評価を行い、その評価を集積して解析した。

今回も診療ガイドラインを評価するツールとして、第4版と同様 AGREE II<sup>2)</sup>を用いて評価した（表1）。AGREE IIにおいては領域別に質問が分類されており各質問項目について7段階で評価する。AGREE IIの領域は、「対象と目的（3項目）」「利害関係者の参加（3項目）」「作成の厳格さ（8項目）」「提示の明確さ（3項目）」「適用可能性（4項目）」「編集の独立性（2項目）」の6領域（計23項目）に分けられている。各項目は、総合評価の最後の質問を除いて、「全くあてはまらない（1点）」から「強くあてはまる（7点）」までの7段階で評価される。そして最後に総合評価として2つの質問があり、この2つの質問のうち1つはガイドライン全体の質を「低い（1点）」から「高い（7点）」までの7段階で評価し、最後に「推奨する」「推奨する（条件付き）」「推奨しない」の3段階で推奨度を評価する（表1）。各項目の評価点から各領域の満点を100%とした獲得点数をパーセンテージに変換したスコア（領域別スコア、scaled domain score）を計算し、そのスコアを基にガイドラインの優れている領域と劣っている領域を、各項目に記載欄が設けられているコメントとと

\* Keiji Sano, 帝京大学医学部外科学講座 教授

\*\* Hiroyuki Isayama, 順天堂大学大学院医学研究科消化器内科学 教授

\*\*\* Shigehiro Kokubu, 新百合ヶ丘総合病院肝疾患低侵襲治療センター センター長

† Kentaro Sakamaki, 横浜市立大学データサイエンス推進センター 特任准教授

†† Kenichi Sugihara, 東京医科歯科大学 名誉教授

††† Hiroki Haradome, 北里大学放射線診断科 教授

もに評価した。

今回の外部評価において、評価ツールも評価者も第4版と同一である点から、今回の評価と以前の評価を比較し、さらに特記すべきと考えられる変化に関して記載を加えた。

## 結 果

領域ごと、項目ごとの得点と領域別スコアを表1に示す。各領域での専門外評価者の評価は、肝臓専門評価者と比較して、領域4「提示の明確さ」、領域5「適用可能性」でそれぞれ16%、20%ずつ低かった（表1）。評価者全体の領域別スコアを検討すると、領域2「利害関係者の参加（64%）」と領域5「適用可能性（53%）」が低評価であったが、総じて第4版よりも改善している印象であった（図1）。

項目ごとの評価として、評価者全員で特に評価が低かった（スコア率60%以下）項目は4つあり、第4版の6項目に比較すると減少した。領域2「利害関係者の参加」においては項目5「対象集団（患者、一般市民など）の価値観や希望が調べられた」が19%と第4版よりもさらに低く評価された。第4版同様ガイドライン改訂委員に患者代表が選ばれておらず、加えて日本肝臓学会総会での公聴会、日本肝臓学会ホームページ上のパブリックコメント募集のいずれもが会員対象であったため、患者の声がいまだ反映できていない状況が改善されていないと判断されたことがその理由である。領域3「作成の厳密さ」では、項目11「推奨の作成にあたって健康上の利益、副作用、リスクが考慮されている」の評価が肝臓専門評価者（67%）と専門外評価者（44%）で分かれたが、特に専門外評価者から「利益の記載に比して合併症・副作用の記載に乏しいCQが多い」と指摘された。領域5「適用可能性」では4項目のうち2項目で低評価であった。まず項目18「ガイドラインの適用にあたっての促進要因と阻害要因が記載されている（56%）」と項目20「推奨の適用に対する潜在的な資源の影響が考慮されている（33%）」では、第4版同様移植医療、分子標的治療薬、粒子線治療など高度・高額医療において治療可能施設の充足度やコストベネフィット・保険適用に関する記載が不十分であると評価された。

第4版と比較して高評価であった項目として、まず領域1の項目1「ガイドライン全体の目的が具体的に記載されている」と項目3「ガイドラインの適用が想定される対象集団（患者、一般市民など）が具体的に記載されている」がある。いずれも今回卷頭の「総論」に明記されていることが評価された。また領域3「作成の厳密さ」の項目7「エビデンスを検索するために系統的な方法が用いられている（78%）」と項目8「エビデンスの選択基準が明確に記載されている（86%）」の評価は第4版と比較して評価が上がった。これは卷頭の「改訂作業の実際（各論）」に文献検索式についての記載が復活したこと（項目7）、そしてAbstract Tableを用いたエビデンス評価の方法が詳細に記載されていること（項目8）を反映していると思われる。しかし評価者より今回使用した文献の検索エンジン（PubMedやCochraneなど）を記載すべきと指摘があった。領域5「適用可能性」の項目21「ガイドラインにモニタリングや監査のための基準が示されている（61%）」においても評価が上がった。第4版では全項目中最低評価であったが、今回「総論」に「出版後のガイドラインのモニタリング」との項目を立てて論じられ高評価となった。しかし専門外評価者からは「モニタリング・監査を具体的にどのように行うかに関する記載がない」などまだ不十分との評価（44%）であった。

表1 AGREE II での各項目におけるスコア率

Domain (領域)	Item (項目)		評価項目〔日本語暫定訳〕
1 Scope and Purpose (対象と目的)	1	The overall objective(s) of the guideline is(are) specifically described.	ガイドライン全体の目的が具体的に記載されている。
	2	The health question(s) covered by the guideline is (are) specifically described.	ガイドラインが取り扱う健康上の問題が具体的に記載されている。
	3	The population (patients, public, etc.) to whom the guideline is meant to apply is specifically described.	ガイドラインの適用が想定される対象集団（患者、一般市民など）が具体的に記載されている。
2 Stakeholder Involvement (利害関係者の参加)	4	The guideline development group includes individuals from all relevant professional groups.	ガイドライン作成グループには、関係する全ての専門家グループの代表者が加わっている。
	5	The views and preferences of the target population (patients, public, etc.) have been sought.	対象集団（患者、一般市民など）の価値観や希望が調べられた。
	6	The target users of the guideline are clearly defined.	ガイドラインの利用者が明確に定義されている。
3 Rigour of Development (作成の厳密さ)	7	Systematic methods were used to search for evidence.	エビデンスを検索するために系統的な方法が用いられている。
	8	The criteria for selecting the evidence are clearly described.	エビデンスの選択基準が明確に記載されている。
	9	The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described.	エビデンス総体（body of evidence）の強固さと限界が明確に記載されている。
	10	The methods for formulating the recommendations are clearly described.	推奨を作成する方法が明確に記載されている。
	11	The health benefits, side effects, and risks have been considered in formulating the recommendations.	推奨の作成にあたって、健康上の利益、副作用、リスクが考慮されている。
	12	There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence.	推奨とそれを支持するエビデンスとの対応関係が明確である。
	13	The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication.	ガイドラインの公表に先立って、専門家による外部評価がなされている。
	14	A procedure for updating the guideline is provided.	ガイドラインの改訂手続きが示されている。
	15	The recommendations are specific and unambiguous.	推奨が具体的であり、曖昧でない。
	16	The different options for management of the condition or health issue are clearly presented.	患者の状態や健康上の問題に応じて、異なる選択肢が明確に示されている。
	17	Key recommendations are easily identifiable.	重要な推奨が容易に見つけられる。
4 Clarity of Presentation (提示の明確さ)	18	The guideline describes facilitators and barriers to its application.	ガイドラインの適用にあたっての促進要因と阻害要因が記載されている。
	19	The guideline provides advice and/or tools on how the recommendations can be put into practice.	どのように推奨を適用するかについての助言・ツールを提供している。
	20	The potential resource implications of applying the recommendations have been considered.	推奨の適用に対する、潜在的な資源の影響が考慮されている。
	21	The guideline presents monitoring and/or auditing criteria.	ガイドラインにモニタリングや監査のための基準が示されている。
6 Editorial Independence (編集の独立性)	22	The views of the funding body have not influenced the content of the guideline.	資金提供者の見解が、ガイドラインの内容に影響していない。
	23	Competing interests of guideline development group members have been recorded and addressed.	ガイドライン作成グループメンバーの利益相反が記録され、適切な対応がなされている。
7 Overall Guideline Assessment (ガイドライン全体の評価)	1	Rate the overall quality of this guideline.	このガイドラインの全体の質を評価する。
	2	I would recommend this guideline for use.	このガイドラインの使用を推奨する。

肝臓専門			専門外			全体			参考
得点	率	領域別スコア	得点	率	領域別スコア	得点	率	領域別スコア (第5版)	第4版の領域別 スコア
20	94%	85%	20	94%	89%	40	94%	87%	71%
17	78%		19	89%		36	83%		
18	83%		18	83%		36	83%		
18	83%	67%	17	78%	61%	35	81%	64%	72%
7	22%		6	17%		13	19%		
20	94%		19	89%		39	92%		
17	78%	80%	17	78%	78%	34	78%	79%	77%
17	78%		20	94%		37	86%		
15	67%		16	72%		31	69%		
19	89%		19	89%		38	89%		
15	67%		11	44%		26	56%		
17	78%		19	89%		36	83%		
19	89%		17	78%		36	83%		
20	94%		18	83%		38	89%		
18	83%	85%	15	67%	69%	33	75%	77%	80%
18	83%		15	67%		33	75%		
19	89%		16	72%		35	81%		
14	61%	63%	12	50%	43%	26	56%	53%	43%
17	78%		11	44%		28	61%		
9	33%		9	33%		18	33%		
17	78%		11	44%		28	61%		
20	94%	94%	20	94%	92%	40	94%	93%	76%
20	94%		19	89%		39	92%		
18	83%		18	83%		36	83%		
Yes	3		Yes	3		Yes	6		
Yes with modification	0		Yes with modification	0		Yes with modification	0		
No	0		No	0		No	0		

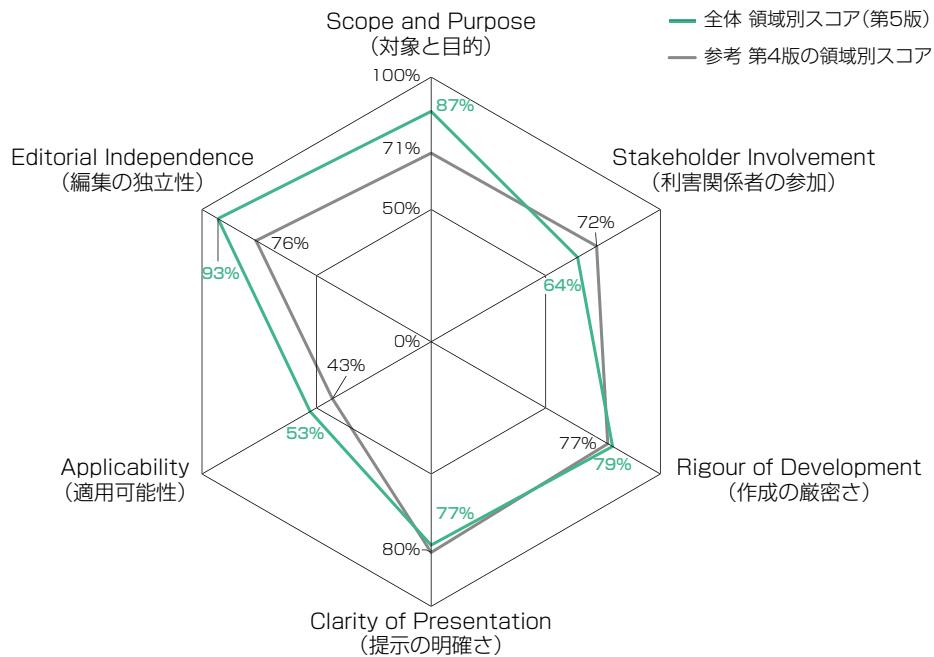
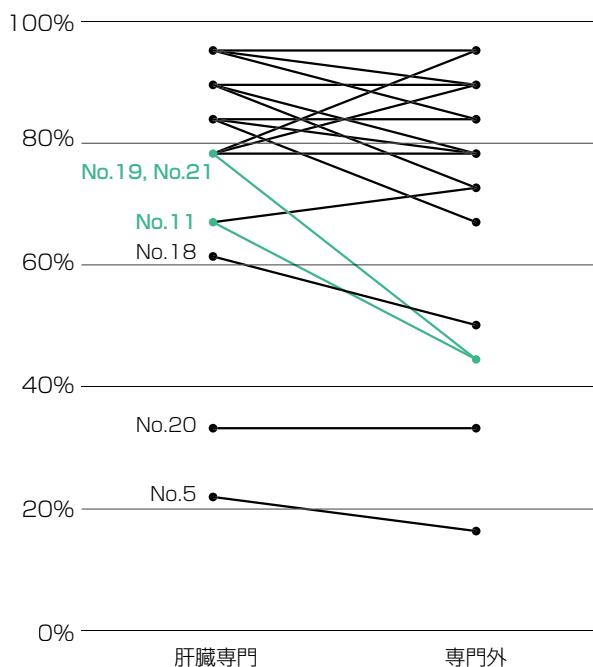


図1 領域別スコア

図2 肝臓専門評価者と専門外評価者による各項目別スコアの相違  
緑線：肝臓専門評価者と専門外評価者の評価が20%以上乖離したもの

肝臓専門評価者と専門外評価者を比較してその評価が20%以上乖離したものは、前述の領域3「作成の厳密さ」の項目11「推奨の作成にあたって健康上の利益、副作用、リスクが考慮されている」、領域5「適用可能性」の項目21「ガイドラインにモニタリングや監査のための基準が示されている」

に加えて、領域 5「適用可能性」の項目 19「どのように推奨を適用するかについての助言・ツールを提供している」の 3 項目であったが、いずれも専門外評価者の方が低評価であった（図 2）。項目 19 に関して特に専門外評価者から、誰でも理解できるよう教育ツール、患者向け解説サイドリーダー（Web 上で公開、パンフレット作成など）、アプリなどを用意すべきとの意見が出された。総じて専門医向けに作成されていて、専門外の医師・患者にとって記述が不足している印象がもたれた。

その他、特筆すべきコメントを列挙する。まずガイドラインの題名であるが、「総論」で記載されているように肝内胆管癌の診療ガイドラインが上梓されたこともあり、このガイドラインもはつきりと「肝細胞癌診療ガイドライン」と変更すべきとの意見で一致した。

今回項目 6 でガイドラインの利用者を「肝癌診療に携わる肝臓専門医・一般医師を含むすべての臨床医」と規定しているが、チーム医療を基本とし、またインフォームドコンセントのもと患者自身が治療法を選択する現在の医療において、ガイドラインの対象を他の医療関係者はもとより患者・一般市民も含めるべきとの意見でも一致した。さらに項目 4 に関連して、ガイドラインの作成グループに緩和ケア・看護師・患者などからも選出すべきとの意見が出された。また項目 16 において、特に年齢に代表されるような患者の状況を加味した治療法の選択についての記載が委員から求められた。

全体的には各 CQ のサイエンティフィックステートメントで推奨の根拠となった主なエビデンスの具体的な統計学的数値を記載してほしいとの意見や、アルゴリズムは CQ の結果を総括したものであるべきはずが「治療アルゴリズム」と章が作成されてアルゴリズムに関する CQ が設定され、さらにその後の治療法別の CQ においても一部重複した CQ が設定されている（移植の適応に関する CQ：CQ13 と CQ26、など）、などの指摘があった。その他に細かい点であるが、文言の統一（特に検査に関する文言）がなされていないことも指摘された。

全体評価としては、「ガイドライン全体の質」のスコア率は 83% と第 4 版での 75% を上回っており、「推奨するかどうか」の質問には、全員「推奨する」で、「推奨する（条件付き）」や「推奨しない」の評価はなかった。

## まとめ

今回、肝癌診療ガイドライン 2021 年版の外部評価を AGREE II に基づいて行った。次のガイドライン改訂の際に参考にしてもらいたいと考える提案を列挙する。

- ・ガイドラインの題名を「肝細胞癌診療ガイドライン」と変更する
- ・ガイドラインの対象集団を臨床医だけでなく患者含め一般市民にまで広げるとともに、そのような人にも Web 上でのサイドリーダー・パンフレット・アプリなどを用いてわかりやすく解説する
- ・ガイドライン改訂委員につき、緩和ケア・看護師・患者などからも選出する
- ・当ガイドラインのモニタリング・監査の方法を具体的に決めておく
- ・各 CQ の推奨文を導き出したエビデンスにつき、より詳細にサイエンティフィックステートメントで説明する
- ・ガイドラインの適用にあたっての促進要因と阻害要因（コストなど）、施設資源・医療経済の観点

(特に移植医療・分子標的治療薬・粒子線治療などにおいて) の検討をさらに加える

## 引用文献

- 1) 森實敏夫, 吉田雅博, 小島原典子 編. Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014, 東京, 医学書院, 2014.
- 2) Brouwers M, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *J Clin Epidemiol*. 2010; 63: 1308–11. PMID: 20656455

## 資料

## 略語一覧

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases	米国肝臓病学会
AFP	alpha-fetoprotein	アルファフェトプロテイン
AFP-L3 分画	alpha-fetoprotein isoform, lectin affinity	AFP レクチン分画
BCLC group	Barcelona Clinic Liver Cancer group	—
CQ	clinical question	クリニカルクエスチョン, 臨床疑問
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTAP	CT during arterial portography	経動脈性門脈造影下 CT
CTHA	CT during hepatic arteriography	肝動脈造影下 CT
DAA	direct acting antiviral	直接型抗ウイルス薬
DEB	drug-eluting beads	薬剤溶出性球状塞栓物質
EASL	European Association for the Study of the Liver	欧州肝臓学会
EBM	evidence based medicine	科学的根拠に基づく医療
FDG	<sup>18</sup> F-fluorodeoxyglucose	<sup>18</sup> F-フルオロデオキシグルコース
Gd	gadolinium	ガドリニウム
Gd-EOB-DTPA	gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid	(肝細胞特異性 MRI 造影剤)
HBe 抗原	hepatitis B e antigen	B 型肝炎ウイルス e 抗原
HBs 抗原	hepatitis B surface antigen	B 型肝炎ウイルス表面抗原
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
ICG	indocyanine green	インドシアニングリーン
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴撮像法
NASH	nonalcoholic steatohepatitis	非アルコール性脂肪性肝炎
PAI	percutaneous acetic acid injection	経皮的酢酸注入
PEI	percutaneous ethanol injection	経皮的エタノール注入
PET	positron emission tomography	陽電子放出形 CT
PIVKA-II	protein induced by vitamin K absence or antagonist-II	—
PMCT	percutaneous microwave coagulation therapy	経皮的マイクロ波凝固療法
RCT	randomized controlled trial	ランダム化比較試験
RECICL	Response Evaluation Criteria in Cancer of the Liver	(肝癌治療効果判定基準)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	(固体がんの効果判定規準)
RFA	radiofrequency ablation	ラジオ波焼灼療法
SBRT	stereotactic body radiotherapy	体幹部定位放射線治療
SPIO	superparamagnetic iron oxide	超常磁性酸化鉄
SVR	sustained virologic response	持続的ウイルス陰性化
TACE	transcatheter arterial chemoembolization	肝動脈化学塞栓療法
TAE	transcatheter arterial embolization	肝動脈塞栓療法



# 和文索引

## あ

アテゾリズマブ 206, 213  
アルゴリズム 25, 75, 208

## い

インターフェロン併用 5-FU 肝動注化学療法 222  
インターフェロン療法 111, 262  
異時多中心性再発 268

## え

エビデンスレベル 16  
——の定義 20  
エピルビシン 185  
エンテカビル 105

## か

カットオフ値 34  
カボザンチニブ 206, 217  
下大静脈腫瘍栓 122  
外部評価 286  
核酸アナログ製剤 104, 105  
確定診断 24  
肝移植 75, 89  
——, 再発 279, 283  
——, 適応基準 150  
肝外側区域切除 135  
肝外転移 67, 75, 92  
肝機能評価 127  
肝梗塞 99  
肝硬度 128  
肝細胞癌サーベイランス・診断アルゴリズム 25  
肝細胞癌治療アルゴリズム 75  
肝細胞癌薬物療法アルゴリズム 208  
肝腫瘍生検 26  
肝障害度 89, 127  
肝静脈圧格差 128  
肝静脈腫瘍栓 97  
肝切除 77, 82, 121  
肝切離中出血量 139  
肝動注化学療法 86, 222

## 肝動脈化学塞栓療法

→TACE 参照  
肝動脈塞栓療法 →TAE 参照  
肝膿瘍 99  
肝発癌予防 105, 111, 115  
肝部分切除 131, 135  
肝予備能 75  
肝流入血流遮断 139  
間欠的肝流入血流遮断法 139  
感度 34  
緩和ケア 75

## き

機能的残肝容積 128  
喫煙 30  
球状塞栓物質 184  
強度変調放射線治療 230  
局所再発 160, 162

## く

グリソン鞘一括処理 131

## け

系統的切除 131  
経過観察 256  
——, 肝移植後 275  
——, 肝切除後 258  
——, 穿刺局所療法後 258  
経皮的エタノール注入療法 159  
経皮的酢酸注入 159  
経皮的マイクロ波凝固療法 159  
経門脈性転移 122

## こ

コーヒー摂取 115  
抗ウイルス療法 105, 111  
高位背方切除 132  
高危険群 25  
骨シンチグラフィー 67  
骨転移 67, 244

## さ

サーベイランス 24, 256  
サルベージ肝移植 270  
再肝切除 269

## 再発治療

256  
——, 肝移植後 283  
——, 肝切除後 268  
——, 穿刺局所療法後 268  
再発予防 256  
——, 肝移植後 279  
——, 肝切除後 262  
——, 穿刺局所療法後 262  
在院日数 143

## し

シクロスボリン 280  
シスプラチニン 186  
シロリムス 279  
ジェルパート 185  
持続的ウイルス陰性化 104  
手術 127  
腫瘍径 75, 121  
腫瘍数 75, 121  
腫瘍栓 122  
腫瘍内血流 226  
腫瘍濃染 180  
腫瘍マーカー 24, 30, 40  
重粒子線治療 238  
出血量 139  
術前補助化学療法 147  
術前放射線治療 147  
術中超音波 131  
焼灼マージン 169  
焼灼療法 77, 82  
診断オッズ比 34  
腎機能低下患者 63  
腎性全身性線維症 64, 174

## す

スクリーニング 30  
スタチン 116  
推奨の強さ 16

## せ

生体ドナー 152  
穿刺局所療法 158  
線量体積ヒストグラム 230  
全脳照射 245

## そ

ソラフェニブ 206, 213  
創部合併症 143  
造影超音波 46, 169

## た

タクロリムス 280  
ダウンステージング 154  
多価不飽和脂肪酸 115  
多血性肝細胞癌 180  
多孔性ゼラチン粒 184  
体幹部定位放射線治療 230, 232  
待機的肝切除 143  
単発肝細胞癌 77  
炭素イオン線治療 238  
胆管内腫瘍栓 122  
胆汁漏 143

## ち

治療効果判定 40  
—, TACE 191  
—, 穿刺局所療法 173  
—, 薬物療法 226  
中心静脈圧 139  
中等度のエビデンス 20, 21  
超音波ガイド 169  
超音波検査 24, 30  
超高危険群 25  
直接型抗ウイルス薬 104

## つ

強いエビデンス 20, 21

## て

テノホビル 105  
定位放射線治療 245  
典型的肝細胞癌 46

## と

ドキソルビシン 185  
ドレーン 143  
凍結融解壊死療法 162  
透析患者 63  
疼痛緩和 244

動脈相 51  
特異度 34

## ね

年齢 75

## の

脳死ドナー 152  
脳転移 67, 244

## は

破裂肝細胞癌 121  
播種 92  
肺転移 67, 92  
敗血症 143

## ひ

ビタミンK 263  
非代償性肝硬変 90, 150

## ふ

部分切除 131  
副腎転移 92  
腹腔鏡下肝切除 135  
腹腔ドレーン 143  
分岐鎖アミノ酸製剤 116, 263  
分子標的治療薬 213

## へ

ベイズの定理 36  
ベバシズマブ 206, 213  
ペルフルブタンマイクロバブル 26, 170  
平衡相 51  
片葉流入血流遮断法 139

## ほ

補助療法 147  
放射線塞栓療法 186  
放射線治療 230

## ま

幕内基準 128  
慢性肝疾患 36

## み

ミラノ基準 74, 89, 150, 154  
ミリプラチン 186  
脈管侵襲 75, 97, 121  
脈管内腫瘍栓 181

## め

メトホルミン 116  
免疫チェックポイント阻害薬 206

## も

門脈圧亢進症 77, 127  
門脈合併切除 132  
門脈腫瘍栓 97, 181  
門脈侵襲 121  
門脈相 51

## や

薬物療法 206

## よ

予後（ベースラインリスク）に関するエビデンス 21  
予後改善効果 147  
陽子線治療 238  
陽性尤度比 34  
弱いエビデンス 20, 21, 22

## ら

ラジオ波焼灼療法 →RFA 参照  
ラミブジン 105  
ラムシルマブ 206, 217

## り

リピオドール 184  
リンパ節転移 92  
利益相反 13  
粒子線治療 230, 238

## れ

レゴラフェニブ 206, 217  
レンバチニブ 206, 213

# 欧文索引

<p><b>A</b></p> <p>Abstract Table 18 AFP 24, 25, 30, 34, 40 AFP-L3 分画 25, 34 AGREE II 286</p>	<p>eGFR 64 evidence based medicine (EBM) 15</p>	<p>PIVKA-II 25, 34 PMCT 159 Pringle 法 139</p>
<p><b>B</b></p> <p>B 型肝炎ウイルス →HBV 参照 B 型肝硬変 105 B 型慢性肝炎 105 BCLC ステージングシステム 181</p>	<p>FDG-PET 67, 192 fusion imaging 169</p>	<p><b>R</b></p> <p>RECICL 173, 226 RECIST 226 RFA 82, 159, 162 —, 併用 166</p>
<p><b>C</b></p> <p>C 型肝炎ウイルス →HCV 参照 C 型肝硬変 111 C 型慢性肝炎 111 Child-Pugh 分類 75, 89, 127, 159 Choi 基準 226 COI 13 conventional TACE (cTACE) 184 cooling effect 166 counterstaining 法 132 CVP 139</p>	<p>Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 25, 46, 56 GRADE システム 15</p>	<p><b>S</b></p> <p>SBRT 230, 232 SPIO 造影剤 47 STORM 試験 263 SURF 試験 78, 160 SVR 104</p>
<p><b>D</b></p> <p>DAA 104 DEB-TACE 184 Delphi 法 16 drug-eluting beads (DEB) 184 dual-energy CT 191 dynamic CT 25, 30, 46, 173, 191 dynamic MRI 25, 46, 191</p>	<p>HBP hypointense nodule without APHE 56 HBV 30, 104, 105 HCV 30, 104, 111 hospital volume 129</p>	<p><b>T</b></p> <p>TACE 82, 86, 147, 178 —不応 200 —不適 202 —, 併用 166</p>
<p><b>E</b></p> <p>EASL 基準 226</p>	<p>ICG 15 分停滞率 127 ICG 負荷試験 128</p>	<p><b>W</b></p> <p>washout 51 Web-based Guideline 作成システム 16</p>
	<p><b>M</b></p> <p>lead-time bias 31 learning curve 136</p>	<p><b>数字</b></p> <p>modified RECIST 173, 226 mTOR 阻害薬 279 multi-detector-row CT 48</p>
	<p><b>P</b></p> <p>PAI 159 PEI 159 performance status 121</p>	<p>5-5-500 基準 75, 89, 150 <sup>90</sup>Yttrium 99, 186 <sup>99m</sup>Tc-GSA 肝シンチグラフィー 128</p>



## 肝癌診療ガイドライン 2021年版

---

2005年2月28日 第1版(2005年版)発行  
2009年11月24日 第2版(2009年版)発行  
2013年10月15日 第3版(2013年版)発行  
2017年10月20日 第4版(2017年版)発行  
2020年2月20日 第4版補訂版(2017年版補訂版)発行  
2021年10月25日 第5版(2021年版)第1刷発行  
2021年12月10日 第2刷発行

---

編 者 一般社団法人 日本肝臓学会

発行者 福村 直樹

発行所 金原出版株式会社

〒113-0034 東京都文京区湯島 2-31-14

電話 編集 (03)3811-7162

営業 (03)3811-7184

FAX (03)3813-0288 ©日本肝臓学会, 2005, 2021

振替口座 00120-4-151494

検印省略

<http://www.kanehara-shuppan.co.jp/> Printed in Japan

---

ISBN 978-4-307-20440-8

印刷・製本／三報社印刷㈱

**JCOPY** <出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複製は著作権法上での例外を除き禁じられています。複製される場合は、そのつど事前に、出版者著作権管理機構(電話 03-5244-5088, FAX 03-5244-5089, e-mail : [info@jcopy.or.jp](mailto:info@jcopy.or.jp))の許諾を得てください。

小社は捺印または貼付紙をもって定価を変更致しません。

乱丁、落丁のものはお買上げ書店または小社にてお取り替え致します。

# 定評ある 金原出版の診療ガイドライン

2021.10

## 食道癌診療ガイドライン 2017年版

日本食道学会／編

◆B5判 148頁 ◆定価3,080円(本体2,800円+税10%)

## 胃癌治療ガイドライン 2021年7月改訂[第6版]

日本胃癌学会／編 医師用

◆B5判 164頁 ◆定価1,650円(本体1,500円+税10%)

## 大腸癌治療ガイドライン 2019年版

大腸癌研究会／編

医師用

◆B5判 152頁 ◆定価1,870円(本体1,700円+税10%)

## 遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2020年版

大腸癌研究会／編

◆B5判 152頁 ◆定価1,980円(本体1,800円+税10%)

## 十二指腸癌診療ガイドライン 2021年版

十二指腸癌診療ガイドライン作成委員会／編

◆B5判 120頁 ◆定価3,300円(本体3,000円+税10%)

## 肝癌診療ガイドライン 2021年版

日本肝臓学会／編

◆B5判 320頁 ◆定価4,180円(本体3,800円+税10%)

## 肝内胆管癌診療ガイドライン 2021年版

日本肝癌研究会／編

2021年版

◆B5判 88頁 ◆定価3,300円(本体3,000円+税10%)

## 脾癌診療ガイドライン 2019年版

日本脾臓学会

脾癌診療ガイドライン改訂委員会／編

◆B5判 328頁 ◆定価3,740円(本体3,400円+税10%)

## 頭頸部癌診療ガイドライン 2018年版

日本頭頸部癌学会／編

◆B5判 192頁 ◆定価3,520円(本体3,200円+税10%)

## 肺癌診療ガイドライン 悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む 2020年版

日本肺癌学会／編

◆B5判 496頁 ◆定価4,950円(本体4,500円+税10%)

## 乳癌診療ガイドライン 2018年版

日本乳癌学会／編

◆B5判 400頁 ◆定価5,500円(本体5,000円+税10%)

## ①治療編 ②疫学・診断編

◆B5判 320頁

◆定価4,400円(本体4,000円+税10%)

## 子宮頸癌治療ガイドライン 2017年版

日本婦人科腫瘍学会／編

◆B5判 224頁 ◆定価3,520円(本体3,200円+税10%)

## 子宮体がん治療ガイドライン 2018年版

日本婦人科腫瘍学会／編

◆B5判 264頁 ◆定価3,740円(本体3,400円+税10%)

## 卵巣がん・卵管癌・腹膜癌治療ガイドライン 2020年版

日本婦人科腫瘍学会／編

◆B5判 224頁 ◆定価3,740円(本体3,400円+税10%)

## 腹膜播種診療ガイドライン 2021年版

日本腹膜播種研究会／編

◆B5判 212頁 ◆定価3,300円(本体3,000円+税10%)

## 脳腫瘍診療ガイドライン 2019年版

日本脳腫瘍学会／編

◆B5判 208頁 ◆定価4,180円(本体3,800円+税10%)

## がん免疫療法ガイドライン 第2版

日本臨床腫瘍学会／編

◆B5判 162頁 ◆定価2,420円(本体2,200円+税10%)

## 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018年版 補訂版

日本血液学会／編

◆B5判 428頁 ◆定価5,500円(本体5,000円+税10%)

## WHOガイドライン 成人・青年における 薬物療法・放射線治療による がん疼痛マネジメント

木澤 義之・塩川 満・鈴木 勉／監訳

◆B5判 132頁 ◆定価2,640円(本体2,400円+税10%)

## がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2020年版

日本緩和医療学会／編

◆B5判 200頁 ◆定価2,860円(本体2,600円+税10%)

## がん薬物療法における 職業性曝露対策ガイドライン 2019年版

日本がん看護学会・日本臨床腫瘍学会・日本臨床腫瘍薬学会／編

◆B5判 180頁 ◆定価2,420円(本体2,200円+税10%)

 金原出版



〒113-0034 東京都文京区湯島2-31-14 TEL03-3811-7184 (営業部直通) FAX03-3813-0288

本詳細、ご注文等はごちらから <https://www.kanehara-shuppan.co.jp/>



ISBN978-4-307-20440-8  
C3047 ¥3800E



9784307204408

定価4,180円  
(本体3,800円+税10%)



1923047038005



# 肝癌 診療ガイドライン

2021年版