

肝がん ～肝細胞がん～

#6

大場 大*

*Masaru OBA：東京目白クリニック，順天堂大学医学部肝胆膵外科

[がん看護 28 巻 3 号：283～287, 2023]

治療の全体像と薬物療法

ステージ別標準治療
～肝予備能と腫瘍進展の両者を考慮～

●ステージ I ～IV A

肝予備能と腫瘍進展の両者を勘案しながら，適応に問題がなければ，手術，ラジオ波焼灼療法(RFA)，肝動脈化学塞栓療法(TACE)などの根治的局所治療法の選択が優先される。非代償性肝硬変を伴い，腫瘍径 5 cm 以内かつ腫瘍数 5 個以内かつ腫瘍マーカー： α フェトプロテイン(AFP) 500 ng/mL 以下(5-5-500 基準)の場合には肝移植も検討可能。手術，RFA，TACE の適応がない場合，分子標的薬治療(全身化学療法)，肝動注化学療法や放射線療法(体幹部定位放射線治療・粒子線治療)などが状況に応じて選択される。

●ステージ IV B(肝外転移あり)

分子標的薬治療，肝動注化学療法などほかのがん腫で検討されるステージ別の治療アルゴリズムとは若干異なり，①主に Child-Pugh 分類を用いた肝機能(予備能)の状態，②肝臓外の転移有無，③脈管(門脈・肝静脈など)腫瘍栓の有無や程度，④腫瘍個数，⑤腫瘍径などを総合的に鑑みて，手術もしくは RFA，TACE などの局所療法の適応にならない場合において緩和的治療目的，あるいは前述局所治療につなげることを目指した橋渡し役として化学療法が選択される(図 1，表 1)。

薬物療法と看護

術前・術後薬物療法

●術前・術後化学療法の適応

肝細胞がんに対する術前化学療法(ネオアジュバント)や術後補助化学療法(アジュバント)の有用性を示した明確なエビデンスは

なく，現状は標準治療ではない。ただし，計画的な術前化学療法ではなく，化学療法の導入(インダクション)によって結果的に切除不能であったケースが奏功して切除可能(コンバージョン)となる症例が増えているのも事実であり，肝臓外科医との密な連携をとりながら，漫然と化学療法を行わないことも重要である。また，化学療法の介入によって手術を検討する際には，先述した Child-Pugh 分類のほかに，肝障害度を評価するインドシアニンググリーン(ICG)15 分停滞率にも注視していく必要がある。

転移・再発肝細胞がんの薬物療法

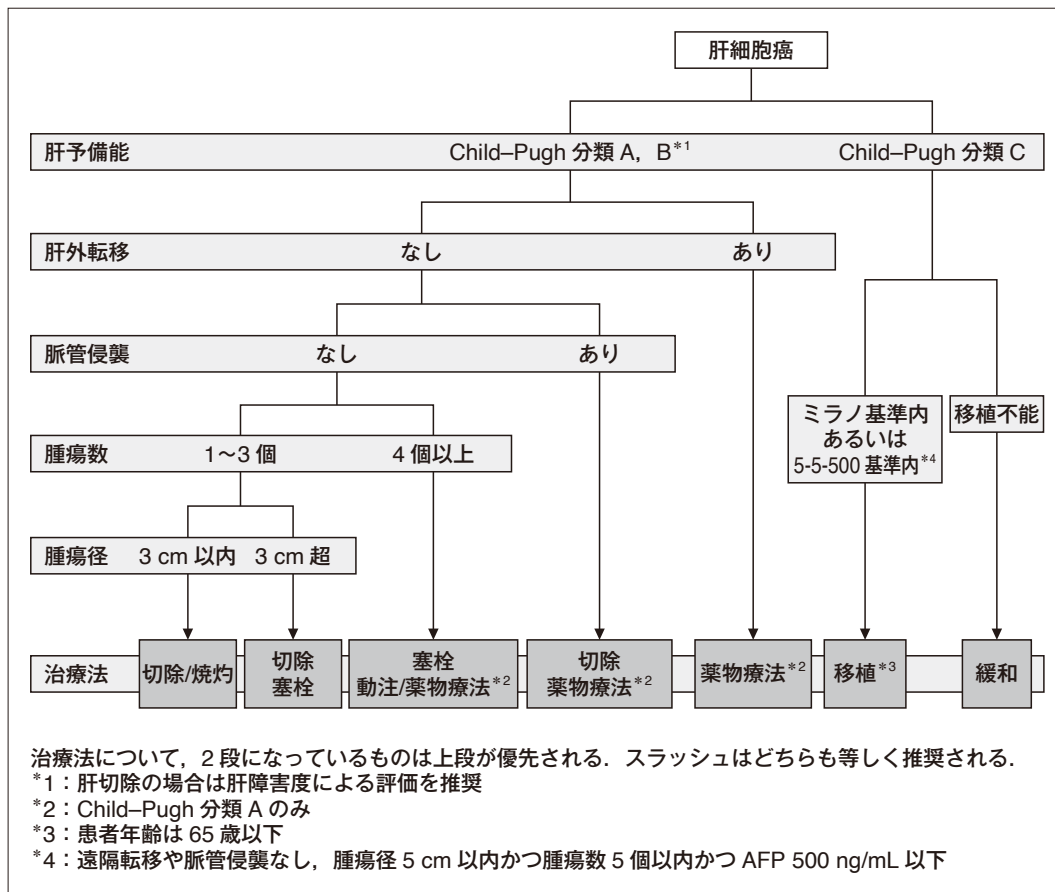
●転移・再発肝細胞がんの薬物療法の適応

肝細胞がんの場合，ほかのがん腫と考え方が異なるのは，再発・転移という出来事と化学療法の適応は同値ではない。根治的な治療である手術や RFA を行っても，再発リスクは常に一定(プラトー)であるため，肝臓内に再発することは決して少なくない。その場合，初回の治療方針アルゴリズムに戻り，手術や RFA が可能であれば，繰り返し根治的局所療法を繰り返す方針が優先される。肝外に転移を認めた場合は薬物療法が強く推奨される。

したがって，肝細胞がんの転移・再発に対する薬物療法の適応については，初発時の考え方と同様で，手術，RFA，TACE などの局所療法が適応とならない症例に対し，PS 良好かつ肝予備能が良好(Child-Pugh 分類 A)である場合にのみ，全身化学療法として分子標的薬治療が選択される。Child-Pugh 分類 B で肝内多発あるいは脈管侵襲が高度であるケースには肝動注化学療法が選択されることもあるが，確固たる標準治療とは言いがたい。

薬物療法と看護のポイント

肝細胞がんに対する全身化学療法は，すべて分子標的薬治療であり，それぞれの薬剤の特徴と代表的な有害事象を理解することで，積極的な対症(支持)療法の介入が可能となる(図 2)。肝細胞がんの発生母地である背景肝には慢性的な肝疾患を抱えている



▲図 1 治療アルゴリズム

[日本肝臓学会：治療アルゴリズム，肝癌診療ガイドライン 2021 年版，第 5 版，76 頁，金原出版，2021 より引用]

▼表 1 Child-Pugh 分類

項目	ポイント	1 点	2 点	3 点
脳症		ない	軽度	ときどき昏睡
腹水		ない	少量	中等量
血清ビリルビン値(mg/dL)		2.0 未満	2.0~3.0	3.0 超
血清アルブミン値(g/dL)		3.5 超	2.8~3.5	2.8 未満
プロトロンピン活性値(%)		70 超	40~70	40 未満
Child-Pugh 分類		A		5~6 点
		B		7~9 点
		C		10~15 点

各項目のポイントを加算し、その合計点により分類します。

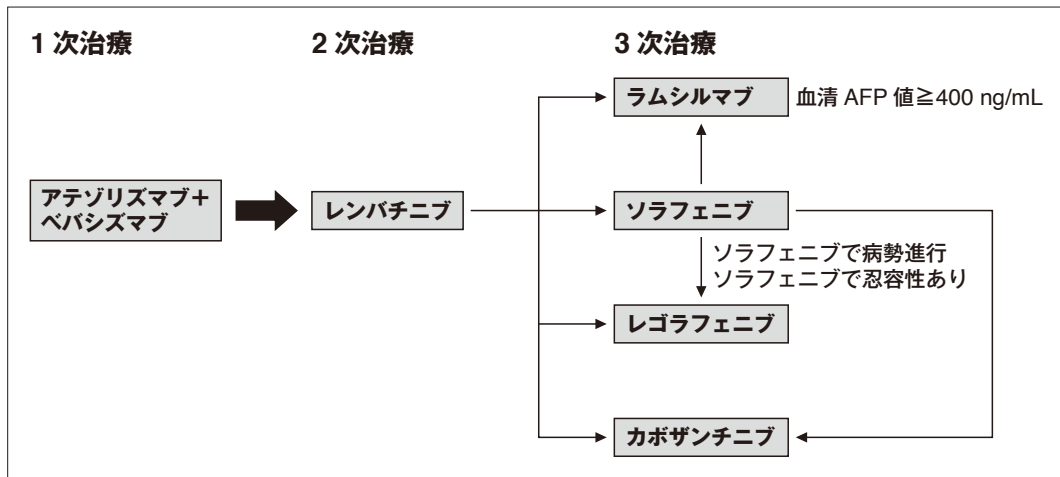
ケースが多く、また場合によっては、先行した局所療法によって肝臓が疲弊しているケースも少なくないため、常に、患者の肝予備能を意識することも重要である。可能な限り副作用の低減をはかりながら薬物療法の有効性が最大限に発揮されることで、肝細胞がん患者の QOL 維持と生存利益が得られるものとする。

【肝細胞がんで使用可能な分子標的薬】

- ・アテゾリズマブ：抗 PD-L1 モノクローナル抗体(免疫チェックポイント阻害薬)
- ・ベバシズマブ：抗 VEGF モノクローナル抗体
- ・レンバチニブ：マルチキナーゼ阻害薬
- ・ソラフェニブ：マルチキナーゼ阻害薬
- ・レゴラフェニブ：マルチキナーゼ阻害薬
- ・カボザンチニブ：マルチキナーゼ阻害薬
- ・ラムシルマブ：抗 VEGFR-2 モノクローナル抗体

アテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法

- ・アテゾリズマブ 1,200 mg/body 点滴静注(3 週毎) 初回 60 分，2 回目以降 30 分
- *投与時はインラインフィルターを使用すること
- ・ベバシズマブ 15 mg/kg 点滴静注(3 週毎) 初回 90 分，2 回目 60 分，3 回目以降 30 分
- *ブドウ糖溶液との混合は力価が減弱するため、避けること



▲図2 肝細胞がん薬物療法アルゴリズム
 [日本肝臓学会：肝臓診療ガイドライン 2021年版，209頁，金原出版，2021を参考に筆者作成]

副作用 [国際共同第Ⅲ相臨床試験 (IMbrave150 試験)]

種類[重篤な副作用(Grade≥3)]	発生頻度
高血圧	37.4%
肝機能障害	22.2%
タンパク尿	2.7%
インフュージョンリアクション	2.7%
大腸炎(下痢含む)	2.4%
倦怠感・食欲減退	2.1%
腎機能障害	0.6%
肺炎	0.6%
皮膚障害	0.6%
甲状腺機能障害	0.3%

看護のポイント

アテゾリズマブは免疫チェックポイント阻害薬であるため、他がん種で使用する際に必要なマネジメント事項と同様、全身臓器に起こりうる免疫関連有害事象(irAE)を念頭におきながら看護に努める。上記プロファイルにはないが、承認後国内副作用調査(2020年9月～2021年3月推定使用患者数3,913例対象)において重篤な間質性肺炎、脳炎・髄膜炎、心筋炎、副腎機能障害、重症筋無力症、筋炎・横紋筋融解症なども報告されている。3週毎の治療法であるため、患者の症状を確認する機会が疎かになりやすく、治療日ではなくても、患者の声を常時くみ取れるような体制を整えておく必要がある。

肝細胞がん患者は、背景に慢性肝疾患を抱えていることが多く、さらには先行された局所治療によって肝障害を引き起こしやすいポテンシャルを有している。したがって、重篤な肝機能障害が起こりやすい治療法であることも理解しておく必要がある。

一方で、併用するベバシズマブに特有の高血圧、タンパク尿、出血、穿孔、血栓リスクにも併せて注意を要する。後述するラムシルマブについても同様な管理が求められる。

レンバチニブ

・レンバチニブ 体重60kg以上の場合は12mg、体重60kg未満の場合は8mg 1日1回経口投与

*副作用の発現、重症度に応じて、以下のように減量する。ただし、肝臓に対して先行する局所治療歴がある患者に対しては、状態をみて最初から1段階減量をして投与を開始してもよい。

開始用量	1段階減量	2段階減量	3段階減量
12mg (1日1回)	8mg (1日1回)	4mg (1日1回)	4mg (隔日投与)
8mg (1日1回)	4mg (1日1回)	4mg (隔日投与)	投与の中止

副作用 [国際共同第Ⅲ相臨床試験 (REFLECT 試験)]

種類[重篤な副作用(Grade≥3)]	発生頻度
高血圧	22.1%
タンパク尿	5.7%
血小板減少	4.4%
下痢	4.2%
体重減少	4.0%
食欲減退	3.4%
肝機能障害	3.4%
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2.9%
倦怠感・疲労	2.1%

看護のポイント

レンバチニブ投与前の血中アンモニア値が高いと、肝性脳症のリスクが高くなることが報告されている。国内の特定使用成績調査(2018年7月～2019年1月)では703例中38例にみられ、Grade3以上の発現割合は5.4%であった。

本薬剤のみならず、ほかのマルチキナーゼ阻害薬であるソラフェニブ、レゴラフェニブ、カボザンチニブにおいても皮膚過角化に起因した「手足症候群」が投与開始初期より高頻

度で発現する。予防的措置をあらかじめ講じておかないと重症化しやすく、患者のQOLを下げることになるため、次の事項について、投与前より患者への説明と指導をしておく必要がある。①物理的圧刺激の除去や手足の保護、②角質処理、③尿素製剤やサリチル酸ワセリン軟膏10%などによる保湿剤塗布など。診察時に露わになっていない部位の症状は見逃されやすいため、手掌・足底の観察を怠らないことも大切である。

そのほか、高血圧やタンパク尿、甲状腺機能低下症などは肝細胞がんで使用されるマルチキナーゼ阻害薬特有の副作用であるため、定期的なモニタリングを要する。

さらに、日常のQOLを低下させる食欲減退や倦怠感という副作用の発現割合も少なくない。国内調査では、食欲減退23.9%(3.5% \geq Grade3)、倦怠感21.8%(3.8% \geq Grade3)であった。したがって、マルチキナーゼ阻害薬は血中濃度半減期の短い薬剤であり、ひとたび強い症状が出現した場合には副作用をがまんさせすぎないで気軽に休薬を促し、症状に応じて積極的な減量・対症療法を考慮すべきと考える。漫然とした投与は行うべきではない。

ソラフェニブ

・ソラフェニブ 1回400mg 1日2回経口投与

開始用量	1段階減量	2段階減量
1回400mg (1日2回)	1回400mg (1日1回)	1回400mg (隔日投与)

*ただし、肝臓に対して先行する局所治療歴がある患者には、状態をみて最初から減量をして投与を開始してもよい。忍容性が困難な場合は投与中止。その場合、後治療でのレゴラフェニブ投与は不可。理由は、ソラフェニブと構造式が酷似しているため。

*診療ガイドラインでは、レンバチニブと同列に2次治療として位置付けられているが、レンバチニブと比較して明らかに低い奏効割合や手足症候群に代表される患者にとってつらい副作用の高発現を考慮すると、2次治療として選択するのは現実的にむずかしいと考える。本稿では3次治療以降のサルベージ治療として扱う。

副作用 (REFLECT 試験)

種類[重篤な副作用(Grade \geq 3)]	発症頻度
高血圧	13.1%
手掌・足底発赤知覚不全症候群	11.4%
肝機能障害	6.3%
下痢	3.6%
倦怠感・疲労	2.5%

看護のポイント

レンバチニブの項目参照

・肝臓に対して先行する局所治療歴がある患者には、状態をみて最初から減量して投与を開始してもよい。休薬も柔軟に対応。

レゴラフェニブ

・レゴラフェニブ 1日1回160mg 食後に3週間連日経口投与し、その後1週間休薬(これを1サイクルとして投与を繰り返す)

開始用量	1段階減量	2段階減量
160mg(1日1回)	120mg(1日1回)	80mg(1日1回)

副作用 [国際共同第Ⅲ相臨床試験(RESORCE 試験)]

種類[重篤な副作用(Grade \geq 3), ソラフェニブ治療後]	発生頻度
手足症候群	13.1%
高血圧	12.8%
下痢・胃腸障害	7.2%
倦怠感・疲労	6.9%

看護のポイント

レンバチニブの項目参照

・肝臓に対して先行する局所治療歴がある患者には、状態をみて最初から減量して投与を開始してもよい。休薬も柔軟に対応。

カボザンチニブ

・カボザンチニブ 1日1回60mg 食前に経口投与

*食事の1時間前から食後2時間までの間の服用を避ける。

開始用量	1段階減量	2段階減量
60mg(1日1回)	40mg(1日1回)	20mg(1日1回)

副作用 [国際共同第Ⅲ相臨床試験(CELESTIAL 試験)]

種類[重篤な副作用(Grade \geq 3), ソラフェニブ治療歴あり]	発生頻度
肝機能障害・肝不全	16.9%
手掌・足底発赤知覚不全症候群	16.7%
高血圧	14.8%
下痢	9.0%
疲労・無力症	12.5%

看護のポイント

レンバチニブの項目参照

・肝臓に対して先行する局所治療歴がある患者には、状態をみて最初から減量して投与を開始してもよい。休薬も柔軟に対応。

ラムシルマブ

*血清AFP値が400ng/mL以上であることが条件。

・ラムシルマブ 8mg/kg 点滴静注(2週毎)初回60分、2回目以降30分

*タンパク質透過型のフィルターを使用

*ブドウ糖溶液との混合は不可

*インフュージョンリアクションに注意

副作用 [国際共同第Ⅲ相臨床試験 (REACH 試験)]

種類[重篤な副作用(Grade \geq 3), ソラフェニブ治療歴あり]	発生頻度
肝機能障害・肝不全	19.1%
高血圧	12.6%
タンパク尿	2.2%
出血	5.1%

看護のポイント

☞ アテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法のベバシズマブ

の項目参照

文 献

- 1) 日本肝臓学会：肝癌診療マニュアル，第4版，医学書院，2020
- 2) 日本肝臓学会：肝癌診療ガイドライン2021年版，第5版，金原出版，2021
- 3) Finn RS et al: Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med **382**(20): 1894-1905, 2020
- 4) Kudo M et al: Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. Lancet **391**(10126): 1163-1173, 2018
- 5) Shindoh J et al: Time-to-Interventional Failure as a New Surrogate Measure for Survival Outcomes after Resection of Hepatocellular Carcinoma. J Gastrointest Surg **24**(1): 50-57, 2020