

市 民 公 開 講 座

# 肝がん

ならないために、  
なってしまったときには

 **大阪赤十字病院**  
OSAKA RED CROSS HOSPITAL

<http://www.osaka-med.jrc.or.jp>

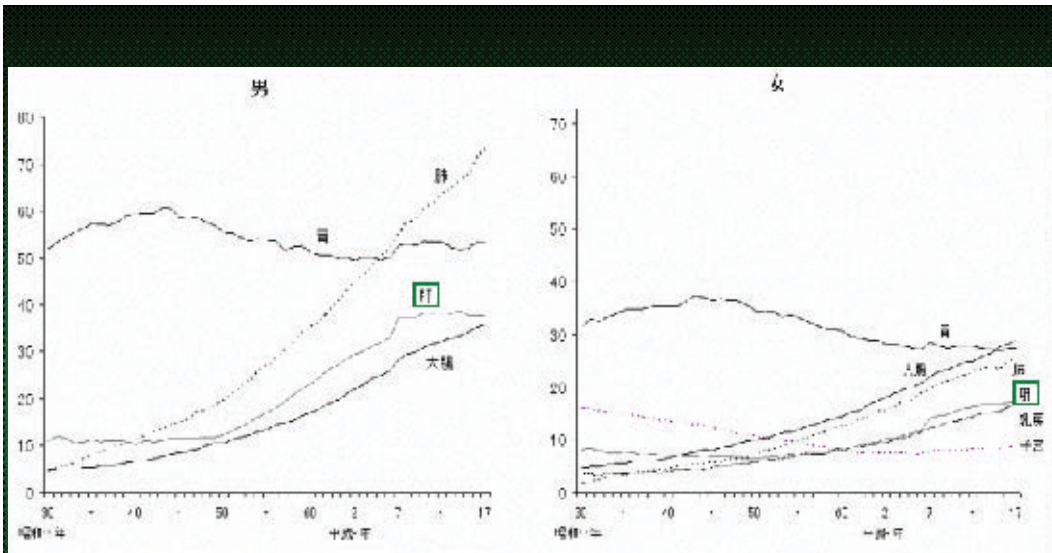
## 目 次

肝がんにならないために、なってしまったときには

大阪赤十字病院 消化器科 大崎往夫

1. 肝がんは働き盛りの男性における死因の主たる原因となっています。————— **2**
2. 肝がんにはハイリスクグループ（がんになりやすい人）があります。————— **4**
3. 肝がんの早期診断のためには定期的な検査が必要です。— **7**
4. 肝がん治療法の変遷 ————— **10**
5. 早期に診断できた肝がんは切らずにラジオ波凝固療法で治せます。————— **12**
6. 当院における肝がんの診断・治療の現状と成績 ——— **16**
7. 肝がんにならないために、再発を防ぐために ————— **19**
8. さいごに ————— **23**





厚労省人口動態統計より

図2. 悪性新生物の主な部位別死亡率(人口10万対)の年次推移

表2. 日本人の死因順位と死亡率2 (2004年度)

死因順位	死因	死亡数(人)	死亡率(人口10万対)
1位	悪性新生物(肝癌を除く)	28821	228.7
2位	心疾患	161524	128.5
3位	脳血管疾患	130624	102.3
4位	肺炎	98858	78.7
5位	肝疾患(肝癌, ウイルス性肝炎を含む)	57076	44.7
6位	不慮の事故	30609	24.3
7位	自殺	30645	24.0
8位	老衰	24388	19.1
9位	腎不全	19408	15.2
10位	慢性閉塞性肺疾患	13652	10.7

2006年度厚生労働省「人口動態統計」より抜粋・改変

表3. 日本人の死因順位と死亡率3(30-69歳, 男性, 2004年度)

死因順位	死因	死亡数(人)	死亡率(30-69歳男性人口10万対)
1位	悪性新生物(肝癌を除く)	61903	180.6
2位	心疾患	23828	69.5
3位	肝疾患(肝癌, ウイルス性肝炎を含む)	18861	56.7
4位	自殺	15760	40.0
5位	脳血管疾患	16448	45.9
6位	不慮の事故	9049	20.7
7位	肺炎	5042	14.7
8位	哮喘	2718	8.0
9位	腎不全	1508	4.4
10位	慢性閉塞性肺疾患	817	2.4

2006年度厚生労働省「人口動態統計」より抜粋・改変

## 2. 肝がんにはハイリスクグループ（がんになりやすい人）があります。

肝臓にできるがん（原発性肝がん）には大きく分けて肝細胞がんと胆管細胞がんの二つのものがありますが、その多くは肝細胞がんです（表4）。以降この肝細胞がんを肝がんと述べます。他臓器のがんにおいても、例えば肺がんにおける喫煙のように、がんにかかりやすい因子（リスクファクター）が存在しています。肝がんにおいてはこのリスクファクターにきわめて強いものがあり、このようなファクターを持っている人をハイリスクグループ（がんになりやすい人）と呼んでいます（表5）。

その一つは肝炎ウイルスです。私たちの病院で診療しました肝がんの患者さんでウイルス検査のできている方2541人の結果を図3に示しました。74%がC型肝炎ウイルス陽性（HCVキャリア；ウイルスに感染しますと通常はウイルスを身体から追い出し抗体を作り、つまり免疫ができてその後はそのウイルスに感染しなくなります。しかしそれができずに身体の中にウイルスを持った状態になること

表4. 肝がん

I. 原発性肝がん	
1. 肝細胞がん	94.2 %
2. 胆管細胞がん	4.1 %
3. その他	1.7 %

第17回全国原発性肝癌診療調査（2002-2003）

### II. 転移性肝癌

表5. 肝細胞癌のハイリスクグループ

1. 肝炎ウイルスキャリアー（HCV>HBV）
2. 慢性肝炎患者（肝硬変重症>肝硬変軽症>慢性肝炎）  
 ICG15>20%, 血小板<15万,  
 Child C（Alb<3.0, Bil>8, 腹水）  
 GPI高値(>80)
3. AFP高値例
4. 50歳以上, 男性。

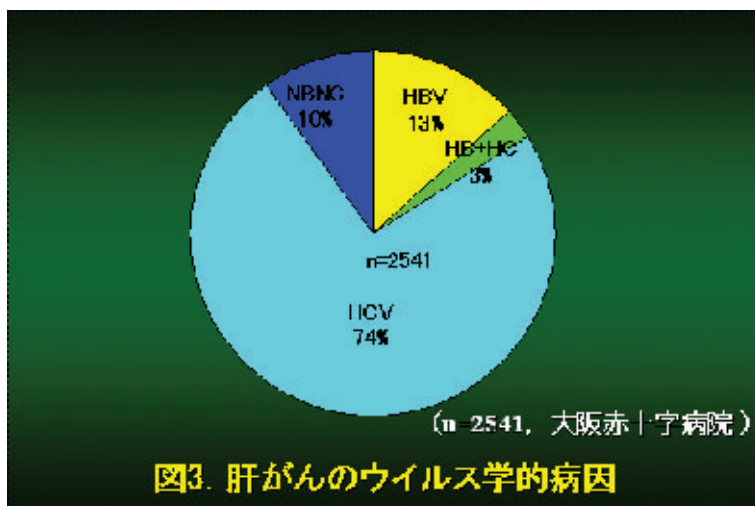


図3. 肝がんのウイルス学的病因

があり、そのような人をキャリアといいますが、13%がB型肝炎ウイルス陽性（HBVキャリア）、両者陽性が3%、いずれのウイルスも持っていない人は10%だけでした。HCVキャリア、HBVキャリアはそれぞれ全人口の1.5%位ですので、HCVキャリアはウイルスを持っていない人の約500倍、HBVキャリアはウイルスを持っていない人の約100倍肝がんになりやすいと言え

ます。

もう一つのリスクファクターは慢性肝疾患です。表6に当院での肝がん患者さん2784人の背景肝病変を示します。肝硬変が78.2%、慢性肝炎が18.8%で肝臓に何も異常を認めない人はわずか1.7%でした。つまり肝がんになる人のほとんどは肝臓に何らかの病気を持っている人であり、逆に肝臓に病気がなければ肝がんにはなることはきわめてまれといえます。肝疾患の原因としては前述のウイルスキャリアが最も多いものですが、他にもアルコール、脂肪肝（単純な脂肪肝ではがんとの関係は非常に少ないのですが、最近増加し注目されています非アルコール性脂肪性肝炎；NASHは肝がんのリスクファクターと考えられています）、原発性胆汁性肝硬変、自己免疫性肝炎、原発性硬化性胆管炎等肝障害をきたすものは全てリスクファクターと考えられます。

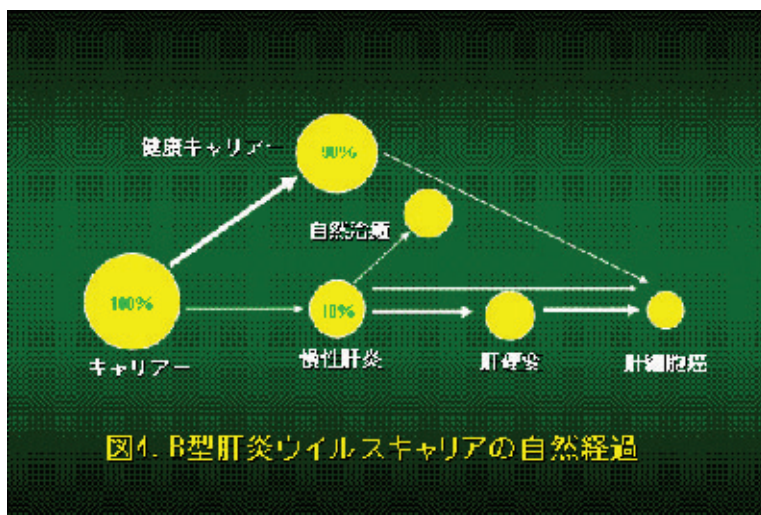
**表6. 肝がんの背景肝病変**  
(n=2784, 大阪赤十字病院)

肝硬変	2178	78.2(%)
慢性肝炎	522	18.8(%)
肝線維症	18	0.6(%)
脂肪化	4	0.1(%)
異常なし	47	1.7(%)

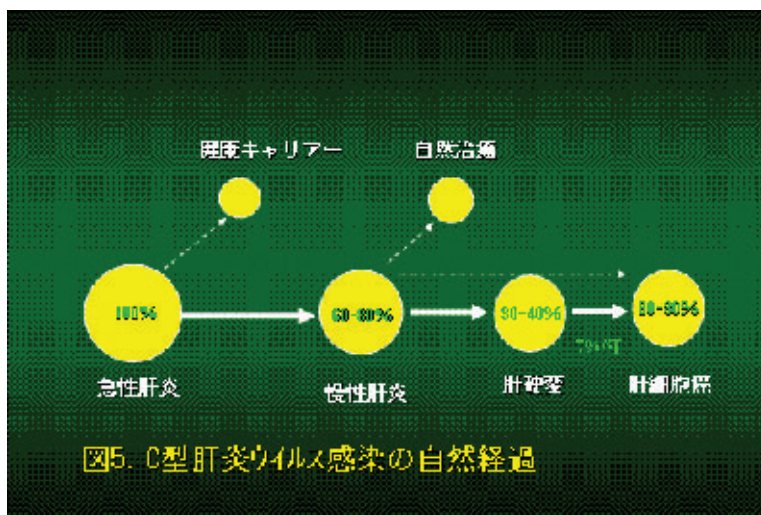
1981-2008年(不明43除く)

最近増加し注目されています非アルコール性脂肪性肝炎；NASHは肝がんのリスクファクターと考えられています）、原発性胆汁性肝硬変、自己免疫性肝炎、原発性硬化性胆管炎等肝障害をきたすものは全てリスクファクターと考えられます。

ウイルスキャリアと慢性肝障害は密接な関係があります。HBVやHCVのキャリアでは慢性肝炎となりやすいからで、逆に日本人の慢性肝障害の多くはこの二つのウイルスが原因となっているからです。図4、図5にHBVキャリア、HCVキャリアの自然経過を示しました。いずれも高率に肝障害をきたし慢性肝炎から肝硬変へと進展します。そして経過中に肝がんになる人もいます。



しかしHBVキャリアとHCVキャリアでは大きく異なる点があります。まずHBVでは成人感染では通常は一過性感染で終わりキャリアとなることはまれです。キャリアのほとんどは3歳までの小児期の感染に起因しており、多くは母子感染であります。ただし近年日本においても都市部を中心に欧米型のHBウイルスが増えて



きており、この型では成人感染においても15-20%がキャリア化するため留意する必要があります。他方HCVでは母子感染は少なく、成人感染において高率（60-80%）にキャリアとなります。感染経路は血液感染であるので、原因としてはHCVがチェックされる以前の輸血、血液製剤、不十分な消毒による医療行為、覚醒剤などの回し打ち、入れ墨などが考えられます。またHBVキャリアの多く（90%）は肝機能には異常を認めず所謂健康キャリアとして一生を送ることができますが、HCV感染では健康キャリアで経過することは少なく、ゆっくりではありますが肝臓の病気は進行し慢性肝炎から肝硬変に進展していきます。さらに肝硬変になりますと高率に（年率6-8%）肝がんを合併してきます。健康キャリア→慢性肝炎→肝硬変→肝がんという一連の流れがあり一つの疾患概念でとらえることができます。他方HBVキャリアではHCVに比して肝がんの合併率は低いのですが、肝硬変のみならず慢性肝炎や健康キャリアにおいても肝がんが合併してきます。HCVと異なる重要な点の一つであり、HBVにおいては肝炎を発症している人だけではなく、肝機能が全く正常な健康キャリアの人においても、がんの早期診断を念頭においた定期的な検診が必要となります。

肝がんの大きなリスクファクター二つについて述べましたが、他にもいくつかのものがああります。他臓器のがんと同様に高齢であること、あるいは肝がんでは男性であることはリスクファクターであります。また肝臓の病気のなかでも病態によってリスクの高さが異なります。最もリスクの高いものはC型肝炎であり、なかでも慢性肝炎よりも肝硬変が、肝硬変でも初期のものより進行したもので発がんのリスクが高くなります。このことは血液検査上でみますと血小板数、アルブミン値が低いほど肝疾患は進展していることが多く発がんのリスクは高いといえます。また腫瘍マーカーであるAFP値は、肝がんがなくても活動性の慢性肝炎や肝硬変でしばしば高くなるのですがこれが高い人、あるいはGOT、GPT値が持続的に高値の人は低い人に比べては肝がんのリスクが高くなります。

### 3. 肝がんの早期診断のためには定期的な検査が必要です。

いずれの臓器のがんでも早期のものでは症状がでることが少なく、また早期診断・早期治療により治癒が期待できるため、検診の重要性が強調されています。肝臓においては早期のがんのみならず、急性肝炎の重症なものを除いて一般に症状がないことが大きな特徴です。肝臓が“沈黙の臓器”と呼ばれている所以です。そのため他疾患に比して検診が一層重要な役割を持っています。表7に肝がんの進行度分類を示しました。一見複雑そうですが、最も早期であるステージ1の肝がんとは腫瘍個数が1個で、サイズが2cm以下のものです。

表7. 肝がんの進行度分類

	図T	リンパ管転移	遠隔転移
Stage I	T1	なし	なし
Stage II	T2	なし	なし
Stage III	T3	なし	なし
Stage IVA	T4 T1, T2, T3, T4	なし あり	なし なし
Stage IVB	T1, T2, T3, T4	なし、あり	あり

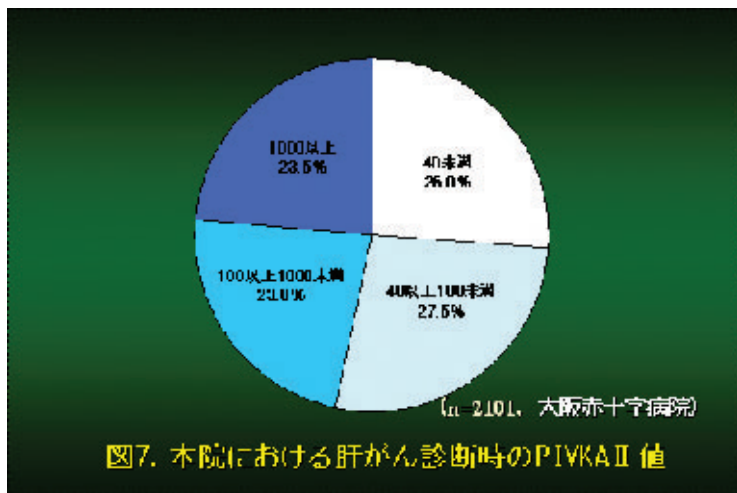
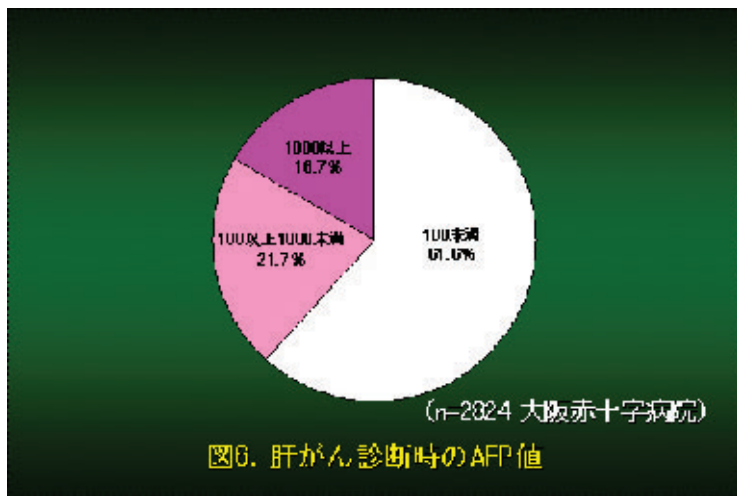
	T1	T2	T3	T4
①腫瘍個数 1個 ②腫瘍径2cm以下 ③臓器浸潤なし	すべて合致	2項目合致	1項目合致	すべて合致せず

肝がんの早期発見には先ず一般の人を対象とした検診により、ウイルスを持っていないか、

肝臓に病気がないか、ということ調べます。これで問題がなければ肝がんのリスクはきわめて低くなります。

次にはハイリスクグループ即ちウイルスのキャリア、あるいは肝臓に何らかの異常のある人で、この人たちは定期的に検査を受けていただく必要があります。その内容は血液検査と画像診断の2本立てです。

血液検査では肝機能の異常の有無、ウイルスの有無、その量やタイプ（このことがインターフェロン治療の有効率と関係します）が分かります。また肝がんの特徴的な腫瘍マーカーを調べる必要があります。肝がんの腫瘍マーカーにはAFPとPIVKA II、AFP-L3の3種類があります。肝がん診断時のAFPとPIVKA IIの陽性率（AFP；100ng/ml以上、PIVKA II；100mAU/ml以上）をそれぞれ図6、図7に示しました。いずれのマーカー





ーにおいても陽性率は約半数ぐらいであり、ステージ1に限りましてそれぞれAFP；21%、PIVKA II；14%、AFP-L3；15%程度でしかありません（表8、9、10）。

そのためもう一つの柱である超音波やCTなどの画像診断が大切となります。慢性に経過している肝臓の病気の進展の程度はしばしば血液検査よりも画像診断による肝臓の形態的な変化の方が有用であることがあります。それだけではなく肝がんの診断のためには画像診断は必須の検査といえます。一時代前にはステージ1肝がんの診断はとても困難なものであり1980年代では開腹手術などの際に偶然見つかったものが多くそれでも肝がん全体のわずか5%しかありませんでした。90年代以降超音波、CT機器の進歩により2cm以下の腫瘍の診断が可能となってきており。2000年代にはステージ1のものが20%を超えるようになっていきます（図8）。

ハイリスクグループの方々の定期的な検査における必要な主たる検査項目と施行時期について表11にまとめておきました。また参考までに非常に煩雑なのですが、厚生労働省の研究班が作成しています肝がん早期発見のためのスクリーニング法のチャートを示しておきます（図9）

表8. 本院における肝がん診断時のstage別AFPの陽性率(>100 ng/ml)

	N	Mean±SD	陽性率
I	477	338.9±3582.4	21.4
II	973	1603.1±20739.7	30.5
III	946	5160.0±56547.9	39.4
IVA	381	6489.1±267713.1	67.5
IVB	75	33429.9±107459.6	87.8
Total	2732	9500.9±107202.5	37.8

表9. 肝がん診断時のstage別PIVKA-IIの陽性率(>100mAU/ml)

	N	Mean±SD	陽性率
I	373	92.7±406.8	13.0
II	759	1309.5±7551.0	35.8
III	624	6524.5±56767.5	58.2
IVA	249	56767.5±234954.0	89.6
IVB	55	28582.9±57022.3	74.5
Total	2000	9868.8±85838.1	46.2

（大阪赤十字病院）

表10. 肝がん診断時のstage別AFP-L3の陽性率(>10%)

	N	Mean±SD	陽性率
I	212	5.7±14.8	14.6
II	433	5.2±14.7	19.0
III	330	28.5±268.7	22.4
IVA	113	19.1±26.9	36.0
IVB	31	24.4±31.7	45.2
Total	1119	14.0±144.2	22.0

（大阪赤十字病院）



図8. 肝がん診断時進行度-年代別

### 表11. ハイリスクグループの管理

- 血液検査 (1回/1-3ヶ月)
  - 肝機能検査, 検血
  - 腫瘍マーカー測定  
AFP, PIVKA 2, AFP-L3分画
- 画像診断 (専門医の下で)
  - US: 1回/3-6ヶ月, CT: 1回/6-12ヶ月
  - 必要に応じてMRI, 血管造影

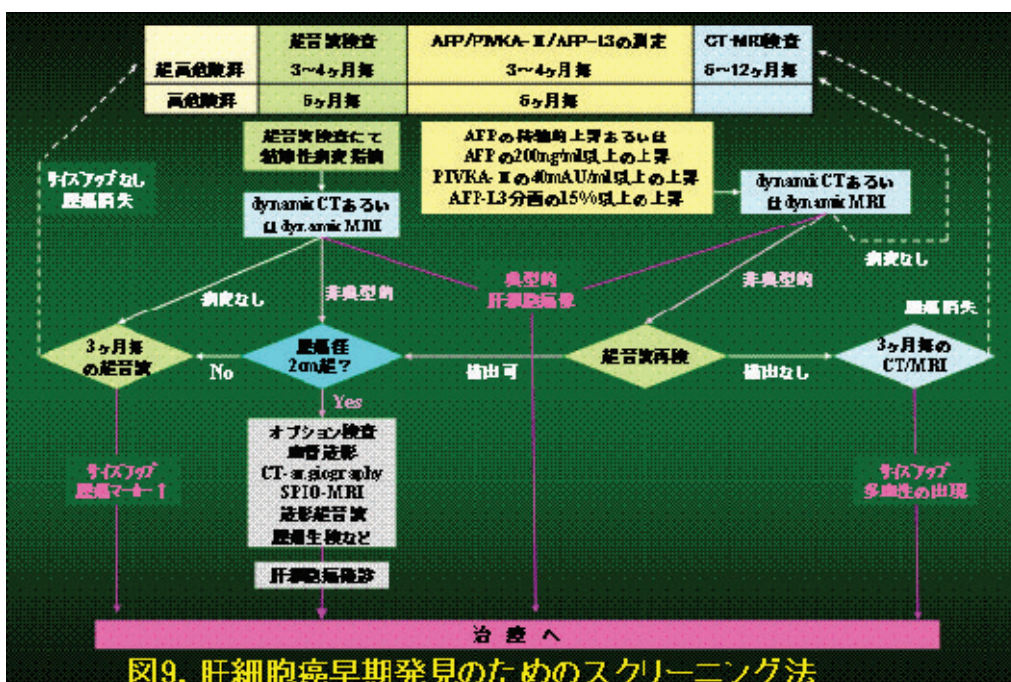


図9. 肝細胞癌早期発見のためのスクリーニング法

## 4. 肝がん治療法の変遷

表12. 肝細胞癌治療法の変遷と最近の動向

### 1980年代

- 肝動脈塞栓療法 (Transcatheter Arterial Embolization, TAE)
- Yamada R. et al: Radiology 148:397-401,1983

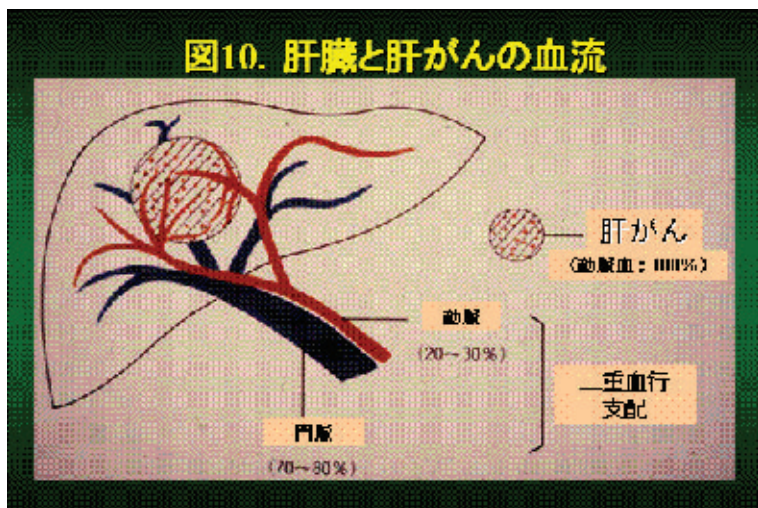
### 1990年代

- 経皮的エタノール局注療法 (Percutaneous Ethanol Injection Therapy, PEIT)
- Ebara M. et al: J Gastroenterol Hepatol 5:616-626,1990
- 経皮的マイクロ波凝固療法 (Percutaneous Microwave Coagulation, PMCT)
- Seki T. et al: Cancer 85:1694-1702,1999

### 2000年代

- 経皮的ラジオ波熱凝固療法 (Percutaneous Radiofrequency Ablation, PRFA)
- 椎名秀一郎 他: 肝臓 41: 24-30,2000
- 大崎往夫 他: 肝臓 42: 22-28,2001

いわゆる“先進国”のなかでは日本は最も肝がんの多い国です。そのこともあり肝がんに対する治療法の多くは日本で開発されてきました。表12に日本における肝がんに対する内科的治療法の歴史を示しました。



1980年代には肝動脈塞栓療法 (TAE、Transcatheter Arterial Embolization) が開発されました。大腿部の動脈を穿刺しカテーテルを挿入、それを肝動脈まですすめ抗がん剤を混ぜたゲラチンスポンジ細片を腫瘍（がん）の栄養動脈に注入、血流を遮断してがんを虚血性壊死に陥らせるものです。非がん部の肝臓は約80%の門脈血流と20%の肝動脈血流で栄養されているのですが（図10）、肝がん組織はほぼ100%肝動脈血流であるという血流支配の特異性のため、TAEによる肝動脈の血流遮断が非がん部肝組織に与えるダメージは低くがん組織の選択的な壊死を引き起こすことができます。その抗腫瘍効果は強く切除不能肝がんに対して評価のできる初めての治療法であり、肝がんに対する内科的治療の幕開けといえるエポックメイキングでした。同療法は急速に普及し、1980年代の手術不能肝がん、非切除肝がんに対する標準的治療法となりました。

1990年代には経皮的エタノール局注療法 (Percutaneous Ethanol Injection; PEI) が開発さ

れました。通常超音波での観察下に腫瘍を穿刺、刺入した針から強力な脱水作用をもつエタノールを腫瘍内に注入し腫瘍を凝固壊死に陥らせるもので、切除やカテーテル治療に比して簡便で繰り返し施行できるため、特に小型の肝がん（通常2-3cm以下）に対しては第一選択療法となりました。しかし注入するエタノールは必ずしも腫瘍全体には行き渡らず腫瘍壊死の確実性が高くないこと、あるいは注入したエタノールが血管内に入り流れて行った部位に壊死や梗塞をおこし長期的には肝萎縮とそれによる肝不全を引き起こすことが問題でした。

その後やはり超音波下に腫瘍を穿刺した針（電極）で2450MHzの高周波（マイクロウェーブ）を流し腫瘍を熱で凝固させる経皮的マイクロウェーブ凝固療法（Percutaneous Microwave Coagulation Therapy, PMCT）が開発されました。刺入された電極針の周囲は確実に熱凝固を得ることができPEIに比して壊死の確実性は高くなりました。しかし1回穿刺での凝固範囲は約1cmと狭く、また強力な熱凝固のためしばしば胆管障害も引き起こすなどの問題を持っていました。

他方1990年代前半に欧米で開発されたラジオ波熱凝固療法（PRFA, Percutaneous Radiofrequency Ablation）では比較的安全にかつ広範囲の凝固を得ることが可能となり、1999年本邦に導入されて以降急速に広がっています。

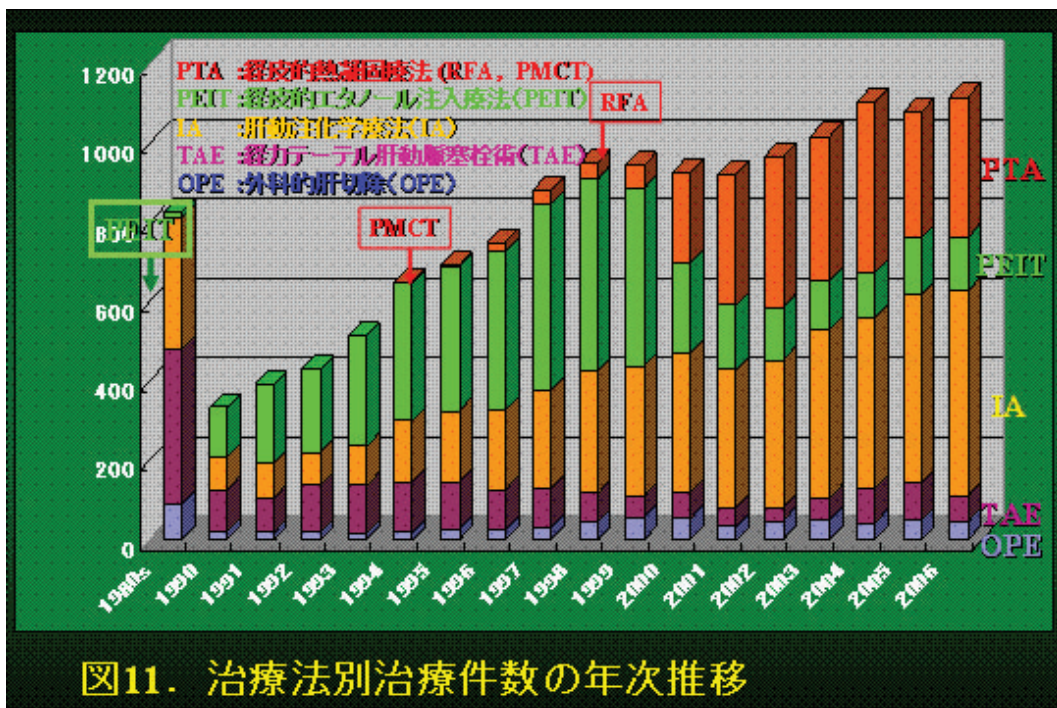


図11に当院における肝がんに対する治療件数を治療法別に年次推移を示しました（1980年代は10年分をまとめて示しています）。当院ではその時代において最も有用と思われる治療法を積極的に導入してきており、治療法選択において主要な治療法は全て施行可能でした。また、同一診療グループが切除の適応決定に関わり、TAE、PEI、PRFA等内科的治療法の全てを施行しています。このことにより担当医の専門分野により治療法の決定が左右されることなく、個々の患者さんにとって最も望ましいと思われる治療法を提供できる体制を作っています。その意味で、当院での治療法の推移は日本における肝がん治療法の変遷を代表しているものといえます。その特徴は先ず治療件数が著明に増えていることです。1980年代は10年間で治療した総

件数が800件余りでしたが、90年代以降急増し近年では年間約1100件となっており、10倍以上に増加しています。肝がんそのものが増加してきたこともありますが、診断レベルが高くなり、また新しい治療法の出現によりそれまで治療できなかったものに対しても治療できるようになっているからといえます。また主体となる治療法が年代により変化していることも明らかです。外科的手術（肝切除）は年間数十例で大きな変動を示してはいませんが、1980年代ではTAEおよび肝動注の経カテーテル治療が治療法のほとんどを占めていました。内科的治療法としてはそれしかなかったため当然の結果といえます。1988年にPEIを本格的に導入、90年代に急速に増加し年間500件を超すようになりました。1994年PMCTを導入し件数は1998年に40件と微増状態でしたが、1999年PRFAを導入し2000年代に入り急増、2001年以降は年間300件を超えています。件数としては肝動注療法が最多となっていますが、これはPRFAやPEIなどの治療例においても、腫瘍の正確な評価と局所治療の効果判定を容易にするために血管造影および血管造影下のCTを施行し、リピオドールの動脈内注入を行っておりその際抗癌剤を注入することが多く、これらがカウントされているためです。主たる治療法としての動注療法は示された件数からおおよそPRFAとPEIの件数を差し引いたものであり、2000年代治療法の主体は明らかにPRFAとなっています。

## 5. 早期に診断できた肝がんは切らずにラジオ波凝固療法で治せます。

**表13. 癌の3大治療法**

1. 手術
2. 化学療法
3. 放射線療法

一般にがんの3大治療法は手術、化学療法、放射線療法です（表13）。がんに対する最も確実な方法はがんを切除する外科的な手術であり、肝がんにおいてもこれは変わりません。しかし第2のものが経カテーテル治療（肝動脈塞栓術等）、第3が経皮穿刺療法（エタノール局注、

ラジオ波凝固療法等）となり化学療法や放射線療法の位置は低いものとなります（表14）。肝がんに対しては有効な抗がん剤がないこと、放射線照射も難しいためですが、肝がん治療における他臓器がんと異なる最も大きな点は、肝がんの多くが背景に肝硬変を持っている

**表14. 肝細胞癌の治療法**

1. 肝切除
2. 経カテーテル治療
  - ・肝動脈塞栓術（TAE）
  - ・動注化学療法（One Shot法、Reservoir法）
3. 穿刺局所療法
  - ・エタノール局注（PEIT）、酢酸局注（PAA）、熱湯局注（PIH）
  - ・マイクロウェーブ凝固（PMCT）、ラジオ波熱凝固療法（PRFA）
4. 化学療法
5. 放射線照射
6. 温熱療法
7. 免疫療法
8. その他

ということにあります。治療の最大の目的はできるだけ長く生きられるようにすることにあるわけですが、肝がんにおいては“がん”によってのみならず合併する肝硬変により寿命が決められることもしばしばです。また肝がんは手術やラジオ波によっていくら確実に“がん”の治療が行われても、発がんのリスクの高い肝硬変を合併しているため肝臓内の他部位に高率（年率15-20%）に再発をきたします。そのため最初に出現した“がん”の治療で肝臓に強い障害を与えますと肝機能の低下を来し、再発時の治療に支障を来します。つまり肝がんの治療においては確実な“がん”の処置とともに非がん部に与えるダメージをできるだけ小さくすることが大切となります。このため肝がん治療においては他臓器がんに比して内科的治療法が非常に高い意義を持っているわけです。

このような理由で小さい肝がんに対しては内科的治療法、近年ではラジオ波凝固療法（RFA）が中心的役割を果たすようになってきました。

ラジオ波を用いた治療はこれまでも体外からラジオ波を照射する温熱療法として試みられてきました。しかし目標部位（がん）を選択的に温度上昇させることは難しく広く普及することはありませんでした。他方経皮的なRFAは“がん”を直接穿刺することにより温度を70℃-100℃以上に上げることができ限局的で確実な熱凝固壊死を可能としました。また同じ熱凝固療法としてそれまで用いられていたマイクロウェーブの周波数は2450MHzですが、それに比してラジオ波の周波数は460KHzとはるかに低くその熱凝固作用はゆるやかであり、電極針の周囲組織を炭化させることなく広い範囲を、いわば“ゆで卵”のように凝固させることができます（図12）。現在日本で用いることのできる装置は3種類ありますが、いずれの装置でも一回の穿刺凝固で約3cmの範囲の凝固を得ることができます（図13、14、15、表15）。このゆるやかな熱凝



図12. 牛摘出肝でのRFA実験



図13. RITAシステム第二世代装置



図14. RTC第二世代RTC装置

図15. Cool-tip RF System (Radionics)

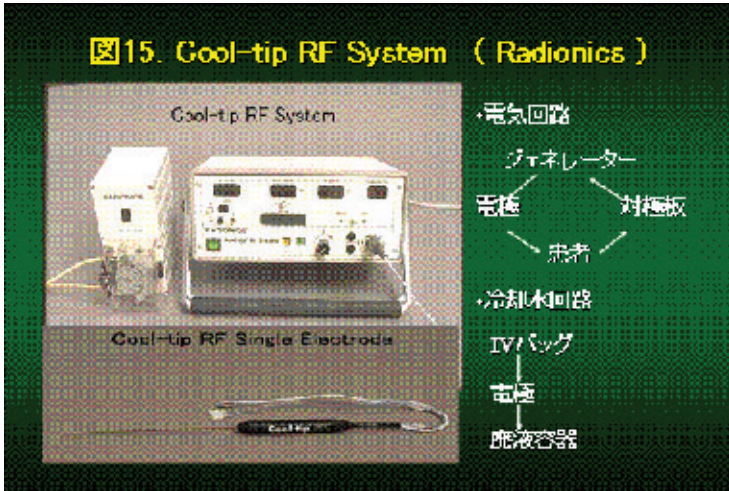


表15. RFA3装置、マイクロウェーブ凝固比較実験(牛摘出肝)

電極針	凝固条件	凝固域
RITA 3 cm (15G)	ΔTC 95° 48 s+10 m	33 x 30 mm
	10 50w 2m, ΔTC 95° 10m	34 x 36 mm
	70° 1m, 80° 1m, 100° 10m	36 x 45 mm
RTC 3.5 cm(15G+)	40w 1m, 50w 1m, 60w 2m53s	40 x 38 mm
	80w 2.5m	32 x 43 mm
Cooled-tip (17G)	auto 3m	25 x 35 mm
	manual ; impedance <90Ω	36 x 45 mm
Microwave (14G-)	80w 1m	10 x 18 mm

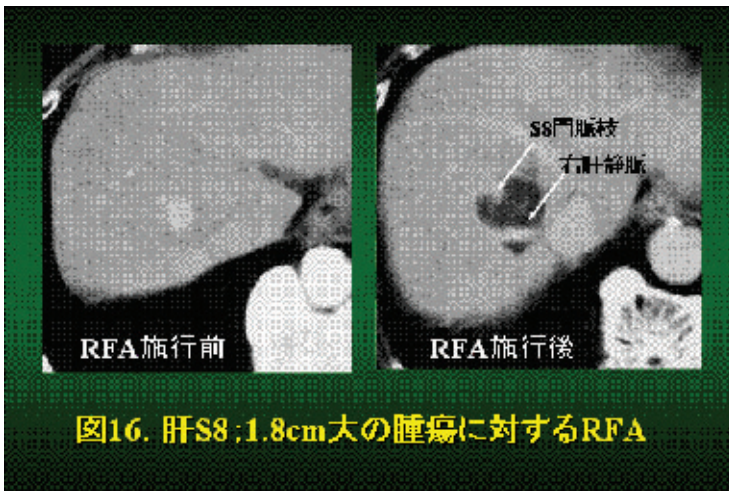


図16. 肝S8:1.8cm大の腫瘍に対するRFA

固作用はRFAの大きな特徴であり、血流によるクーリングエフェクトを受けやすく治療後のCTで凝固域内に凝固を免れた血管が残存している所見を認めることがしばしばあります(図16)。このことは門脈や肝動脈の血流がそれに伴走する胆管を守り、胆管損傷を軽減させ得ることを示唆しています。RFAは比較的広い範囲の凝固を可能としただけでなく、胆管傷害などの合併症を軽減し得る可能性を有しており、効果と安全性の両面から高い期待度を持った治療法といえます。

当院では1999年6月に同療法を導入し2007年9月までに1085人の患者さんの2625個の腫瘍に対して2619回のRFAを施行しました(表16)。平均腫瘍径は2cm、腫瘍の存在部位は全ての肝区域にわたっています。副作用と合併症を表17、18に示しました。これまで幸いRFAによる死亡例はありませんが、表18に示したものの以降のものも含めて3例で手術を必要としました。頻度としては高いものではありませんが、重篤な合併症には留意が必要です。

**表16. PRFA (1999.6-2007.9)**

患者 : 1085例, 2625結節, 2619セッション  
 年齢 : 68.1 ± 8.8 (Mean ± SD, 34-89)  
 性別 : 男/女 = 722/363  
 背景肝病変 : CH/LC/others = 221/787/77  
 ウイルスマーカー : B/B+C/C/NBNC = 109/25/316/135

平均腫瘍径 : 2.0 ± 0.9 cm (0.5-10.5 cm)

部位(%) : S1; 1.3%, S2; 6.5%, S3; 11.0%, S4; 12.0%  
 S5; 12.7%, S6; 13.8%, S7; 15.8%, S8; 27.0%

使用機種

Cool-Tip: 1841セッション, RITA: 514セッション, RTC: 162セッション

**表17. 副作用**

**副作用**

発熱37度以上 : 14/31例(45.2%), 平均 2.2日

38度以上 : 5/31例(16.1%), 平均 1.8日

疼痛 : 8/31例(25.8%), 平均 1.0日

嘔気, 嘔吐 : 5/31例(16.1%), 平均 1.2日

**表18. 合併症と転帰 (2162結節, 2639回, 2006.5現在)**

**合併症と処置**

主要な胆管狭窄	: 3/2162 (0.1%)	→ スtent留置, ドレナージ	軽快
Biloma (肝膿瘍)	: 2/2162 (0.1%)	→ 経皮ドレナージ	軽快
血胸	: 2/2162 (0.1%)	→ 1例手術	軽快
気胸	: 2/2162 (0.1%)	→ 1例ドレナージ	軽快
大腸穿孔	: 1/2162 (0.05%)	→ 手術	軽快
膈膵腺下膿瘍	: 1/2162 (0.05%)	→ 経皮ドレナージ	軽快
胸壁播種	: 1/2162 (0.05%)	→ 切除	軽快
膵膜播種	: 1/2162 (0.05%)	→ 切除	軽快
乳房胸水, 腹水	: 1/2162 (0.05%)	→ 経皮ドレナージ	軽快
膵膜炎	: 1/2162 (0.05%)	→ 絶食点滴(1週間)	軽快
胃潰瘍	: 1/2162 (0.05%)	→ 投薬	軽快
肝梗塞	: 4/2162 (0.2%)	腹腔内出血	: 1/2162 (0.05%)
門脈血栓	: 2/2162 (0.1%)	胆道出血	: 1/2162 (0.05%)
血圧低下	:	重区域胆管拡張	:

**重篤例 : 14/2162 (0.6%)**

**死亡例 : 0/2162 (0%)**



## 6. 肝がんの診断・治療の現状と成績 (大阪赤十字病院)

1981年以降当院では3000人以上の肝がん患者さんの診療をしてきました。図17にこれらの方々の年齢と性別の推移を示します。この間の変化の特徴は1. 年齢が高齢化しておりこの四半世紀で平均年齢が約10歳高くなっている、2. 近年女性の患者さんおよび肝炎ウイルス陰性の患者さんが増加してきている(図17、18)、3. 診断時腫瘍はStage1、2、腫瘍マーカーの低値例が増えており比較的早期での診断例が増加している(9ページ図8)、ことです。

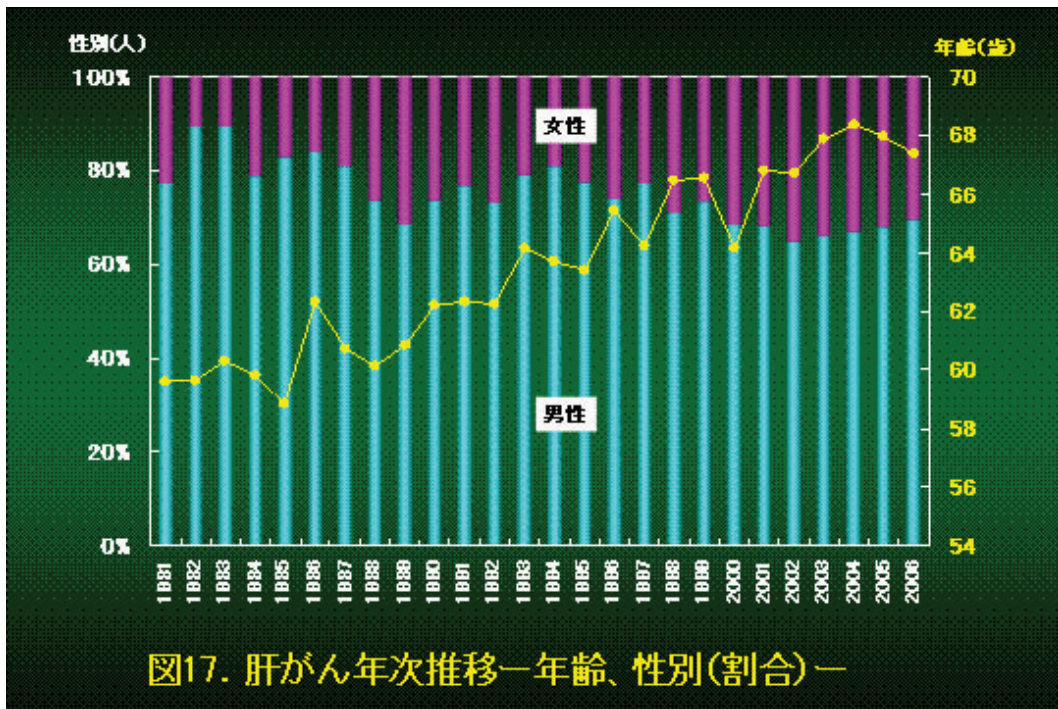


図17. 肝がん年次推移—年齢、性別(割合)—

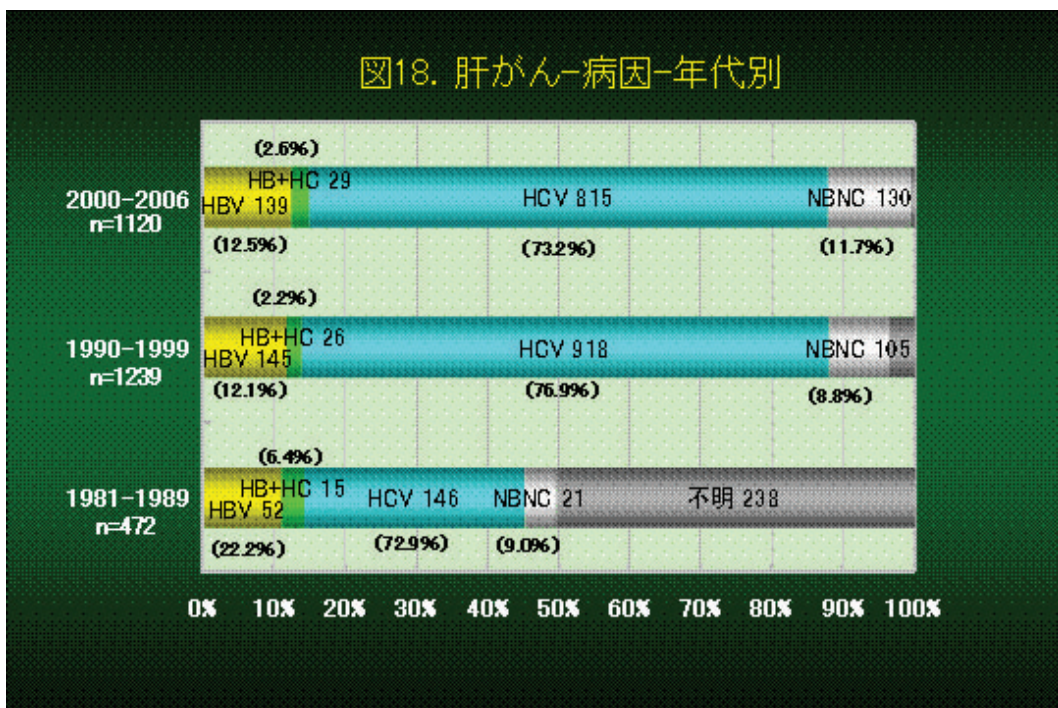


図18. 肝がん—病因—年代別

当院でフォローアップを受けていただいている患者さんでは、多くの場合肝がんの診断は超音波検査で異常（腫瘍）を指摘され、CT検査で確定診断していることが一般的です。しかし肝がんにもさまざまなタイプのものがあり、超音波やCTでは典型的な所見を認めず、MRIや血管造影および血管造影下のCT、あるいは肝腫瘍生検（顕微鏡による細胞の検査）にてはじめて確定診断されている方も少なくありません。これらの検査法を定期的に、かつ組み合わせて総合的に診断することが必要です。

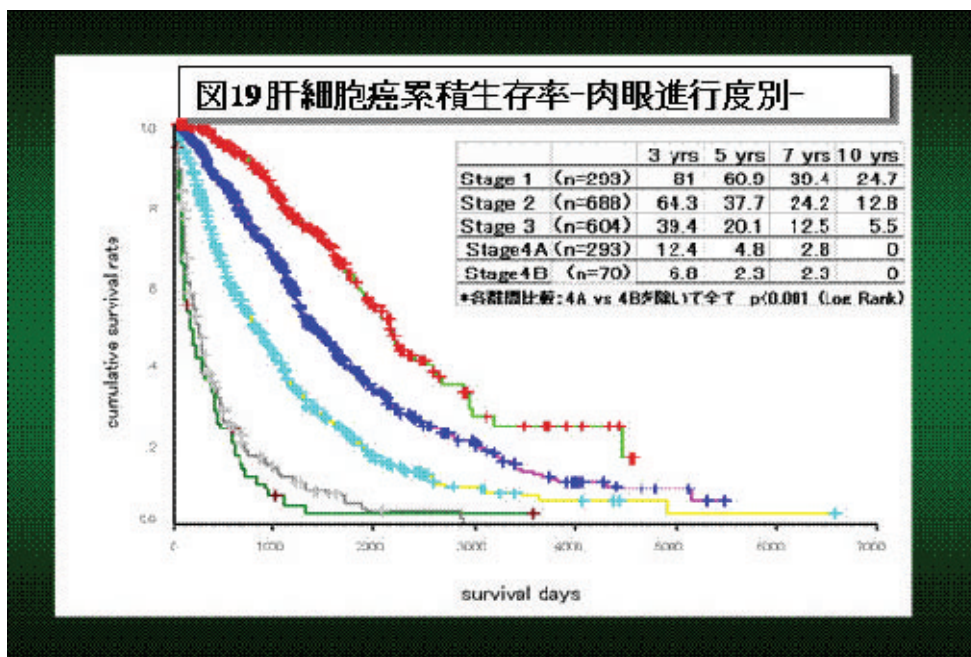
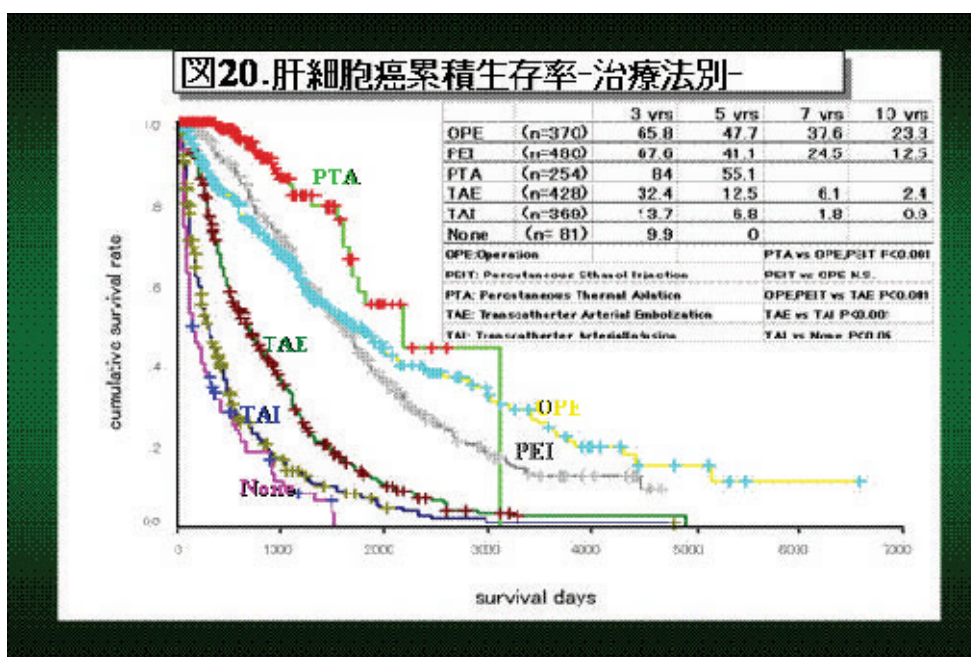
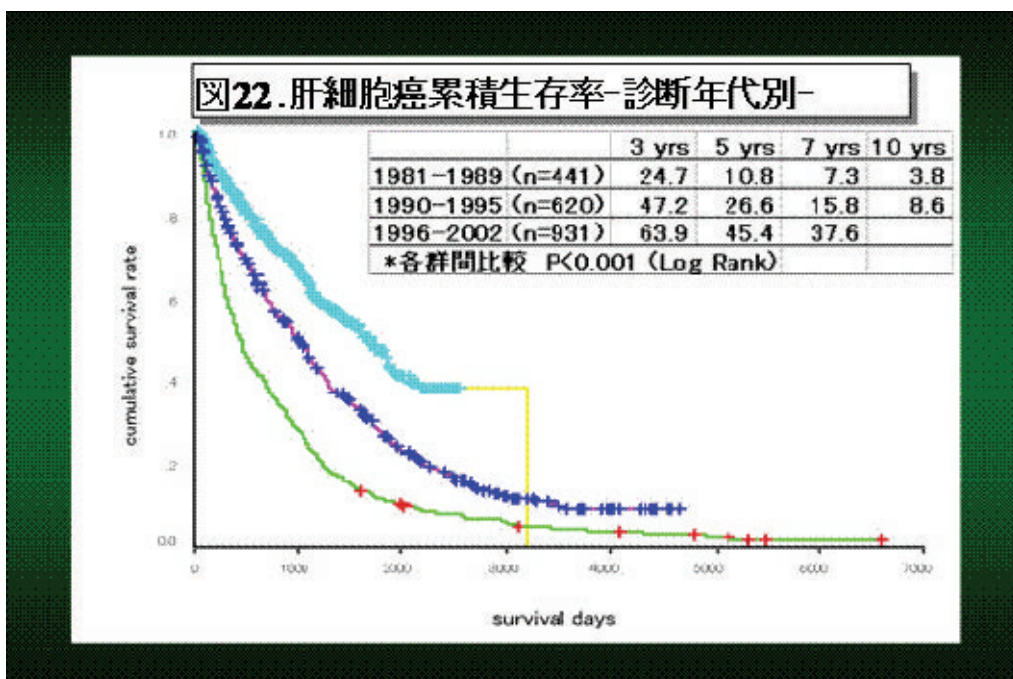
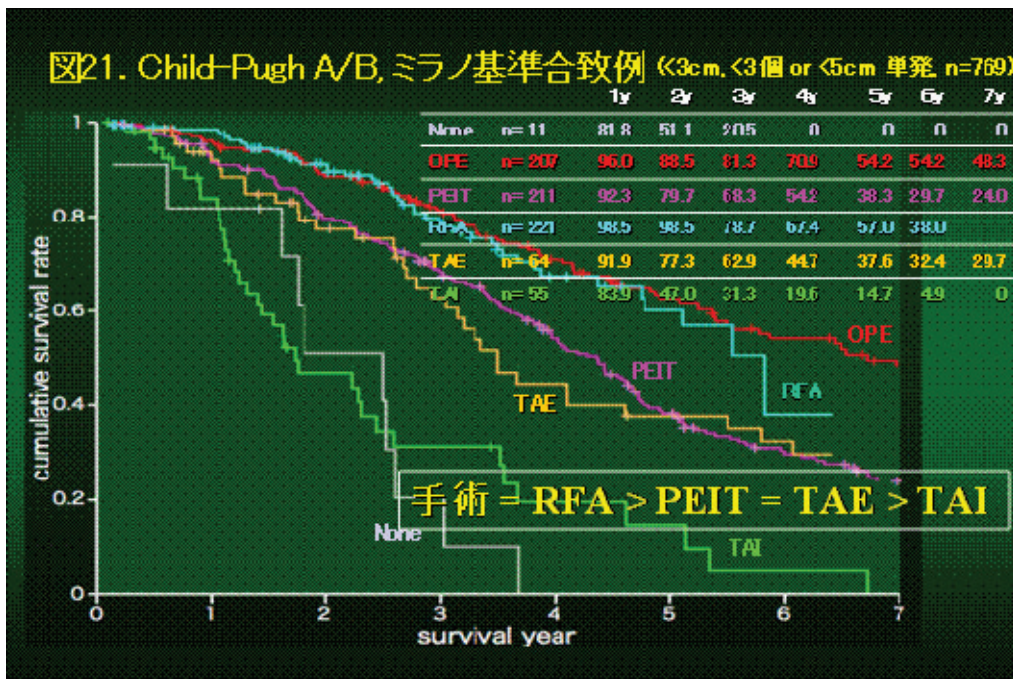


図19に治療の有無にかかわらず当院で診療した全ての肝がん患者さんの生存率をステージ（進行度）別にみたものを示しました。早いステージで診断すればそれだけ生存期間が長くなるのが明らかです。診断時期が早ければ少なくとも早く診断された期間は生存期間が長くなるのですが、最も重要なことは早く診断できればより有効な治療を受けることができることです。図20に各種治療法別の生存率を示しました。PTAがPercutaneous Thermal Ablationの



ことで少数のマイクロウェーブ例も含まれますが、ほとんどがRFAです。OPEが手術、PEIがエタノール局注、TAEが肝動脈塞栓療法、TAIが肝動注、Noneが無治療です。肝動注や肝動脈塞栓療法は進行した患者さんに行っていることが多く、この結果は治療を受けた患者さんの進行度や肝硬変の程度は考慮していませんので単純に各治療法の成績の比較はできません。しかし手術、PEI、RFAが他療法より良さそうなことはわかります。図21にChild-Pugh AおよびB（肝硬変の進行度を軽いものからA、B、Cと分類しておりA,Bはそれぞれ初期および中期）でミラノ基準を満たす腫瘍（腫瘍径が3cm以下で腫瘍個数が3個以下もしくは腫瘍径5cm以下で腫瘍個数1個）に限って治療法別の生存率を示しました。これを見ますと比較的早期の肝がんでは手術とRFAがほぼ同等（ただし6年以降の長期生存率では手術が良い可能性があります）で最も成績が良く、続いてPEI、TAE、TAIと考えると良さそうです。



つまり肝がんは可能な限り早期に診断し、根治率の高い治療法（手術、RFA）を施行することが望ましく、ステージ1（2cm以下、単発）では手術でなくとも、きわめて身体に対する負担の低いRFAで手術と同等の効果を得ることができると思われます。

図22に時代毎の治療成績を示しましたが、1980年代、1990年代、2000年代と確実に治療成績は向上してきています。ハイリスクグループの定期的なフォローアップと超音波・CTなどの画像診断法の進歩により肝がんの早期診断ができるようになってきていること、また治療においてもより根治性の高いRFAなどの治療法が開発され手来していること、さらにがんのみならず背景となっている慢性肝炎や肝硬変に対しても積極的に治療をしてきていることの結果と考えられます。

## 7. 肝がんにならないために、再発を防ぐために

前述しましたように、肝がんにはハイリスクグループが存在しています。つまり“がん”になるリスク（危険）のある人たちがわかっているわけです。その人たちに対してリスクファクターを除去する適切な対処ができれば“がん”を防ぐことができるわけであり、その意味では簡単とはいえませんが予防することのできる数少ない“がん”ということができます。

予防は先ずハイリスクの人をつくらないようにすることです（一次予防、表19）。そのためには血液製剤の肝炎ウイルスチェックを確実にし、医療行為での感染を防ぐこと、また刺青や覚醒剤等の回しうちなどをしないように感染に対する啓蒙を高めることです。またB型肝炎に対してはワクチンがあります。全国民が受けることができればいいのですが、現在のところは認められていません。家族内にHBキャリアがいる人、あるいは医療従事者等感染の機会のある人においては、ワクチン接種が必要です。

次にハイリスクグループに対する予防です。既述しましたように慢性の肝臓の病気の多くは進行性で慢性肝炎から肝硬変へ進展し、それとともに肝がんの発生率が高くなります、逆に言いますとこの進行を止めてやり、さらに肝臓の病気を治すことができれば肝がんの発生を抑えることができるのです（図23）。

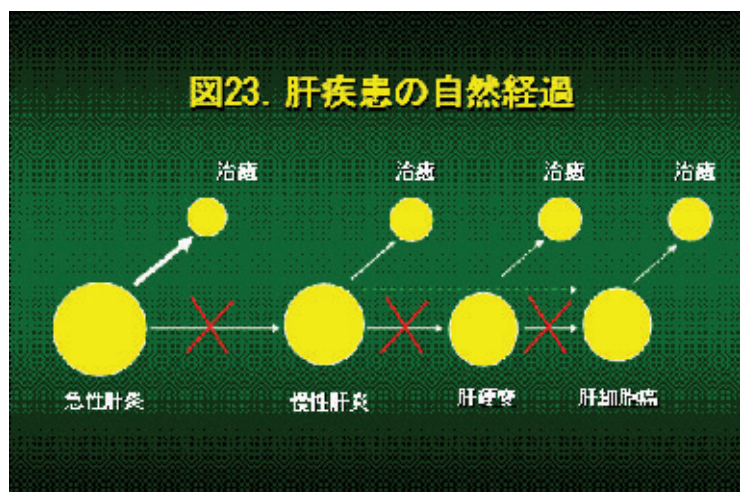
**表19. 肝発がん予防**

**一次予防**

- 1- 一般の人を対象としたもの
  - ・輸血製剤の肝炎ウイルスチェック
  - ・衛生意識の向上(薬の回しうち, 刺青, 性行為)
  - ・肝炎ウイルス検診
- 2- 感染高危険群を対象としたもの
  - ・B型肝炎ワクチン
  - ・HBグロブリン

**二次予防**

- 1- 高発症状態(ハイリスクグループ)の人を対象としたもの
  - ・慢性肝炎連抗ウイルス療法(インターフェロン他)
  - ・慢性肝疾患対症療法(強力はオシフェルシド, ウルソ他)
  - ・化学予防(ピタニチン?, レチノイド?)
- 2- 症根治療後の一次発がん予防
  - ・インターフェロン, ピタニチン, レチノイド



最も患者さんの多いC型肝炎ではインターフェロン治療が鍵となります。これまでの多くの検討において、インターフェロンを投与した人では投与していない人に比して発がん率が低くなること、投与した人のなかでもインターフェロンが著効（ウイルスが消えて肝機能も正常化する）した人では、そうでない人よりもさらに発がん率が低くなることが明らかとなっていました（表20）。C型肝炎に対するインターフェロン治療は1992年に健康保険で治療が認められました（表21）。しかし日本人に多いジェノタイプ1型でウイルス量の多い人においては当時のインターフェロン単独の治療での有効率（著効率）は数パーセントしかありませんでした。2001年インターフェロン（商品名イントロンA）とリバビリン（レベトール）の併用療法が認可され、1型高ウイルス量における有効率（著効率）は18%となりました。2004年12月にペ

**表20. IFN治療効果と肝発癌**

治療効果	例数	オッズ比 (95% CI)	p値
ウイルス学的効果			
持続性	789	0.197 (0.099-0.392)	<0.001
非持続性	1568	0.631 (0.434-0.918)	0.016
生化学的効果(GPT値)			
持続性	984	0.197 (0.104-0.375)	<0.001
非持続性			
軽度上昇	651	0.358 (0.206-0.622)	<0.001
上昇	722	0.910 (0.616-1.344)	>0.2

From: J. Hepatol. 1999;41:174-81. 杉本

**表21. C型慢性肝炎に対する治療法認可の推移**

1992年1月	インターフェロン(活動性肝炎)
1998年9月	インターフェロン(非活動性肝炎)
2000年3月	インターフェロン再治療(条件付)
2001年12月	インターフェロンα2b・リバビリン併用療法(イントロンA・レベトール)
2001年9月	コンセンサスインターフェロン(アトファエオン)
2002年2月	インターフェロン1年間投与
2003年12月	PEGインターフェロン(ペガシス)
2004年12月	PEGインターフェロン・リバビリン併用療法 (PEGイントロン・レベトール) グループ1高ウイルス量48W
2005年4月	インターフェロンα自己注射
2006年1月	PEGインターフェロン・リバビリン併用療法 (PEGイントロン・レベトール) グループ2高ウイルス量, インターフェロン無効再燃例(低ウイルス量)24W
2006年4月	LC(C)にβIFN(グループ1高ウイルス量を除く)
2007年3月	ウルソ600mg
2007年3月	PEGインターフェロン・リバビリン併用療法 (ペガシス・コペガス)

グインターフェロン（ペグイントロンA）とリバビリンの併用療法が認可されこれが今日の標準的治療となっています。その有効率は48%となりました。まだ半数以下ではありますが、それでもかつては数%であった有効率が48%となっており、放置すれば進行する病気であることを考えますときわめて意義の高い治療法といえます。

B型肝炎においても治療法は大きく進歩しています。1986年にインターフェロンが認可されました。その後長い間新しい抗ウイルス薬は出てきませんでした。しかし2000年にラミブジン（ゼフィックス）、2004年アデフォビル（ヘプセラ）、2006年エンテカビル（バラクルード）

**表22. B型肝炎に対する治療法認可の推移**

1986年9月	インターフェロンβ (フェロン)
1988年3月	インターフェロンα
1992年9月	インターフェロンα
2000年11月	ラミブジン(ゼフィックス)
2002年1月	インターフェロンβM投与
2004年12月	アデフォビル(ヘパセラ)
2005年10月	B型肝炎硬変にラミブジン、アデフォビル
2006年9月	エンテカビル

とたて続けに新しい薬が認可されました(表22)。これらは核酸アナログと呼ばれるものですが、HBウイルスを抑える作用が強く、長期の服薬にて肝疾患の進行と肝がんの発生を抑制することが明らかとなっています。インターフェロンよりも抗ウイルス作用が強く、副作用や合併症はほとんどなくきわめて有用性の高い治療法です。

C型肝炎においても、B型肝炎においても原因療法としてのウイルス駆除が第一ですが、それができない人、あるいはそれらの治療が無効であった人では対症療法としAST (GOT)、ALT (GPT) を下げるための治療をします。ウイルスを駆除して肝機能を正常化できれば最も望ましいのですが、ウイルスが駆除できなくても肝機能 (AST、ALT) が正常化すれば肝疾患の進行、さらに肝がんの発生も抑制することができます。そのためには強力ネオミノファーゲンCの注射やウルソの服薬が必要となります(表23、24)。

**表23. C型慢性肝炎の治療**

- I. 原因療法: C型肝炎ウイルスの排除
  - インターフェロン, ペグインターフェロン
  - リバビリン(レバトール<sup>®</sup>), (プロテアーゼインヒビター)
- II. 対症療法: 肝炎を抑え肝硬変への進行を遅らせる。(GOT, GPTを低下させる)
  - 強力ネオミノファーゲンC
  - ウルソ
  - 他(瀉血)

**表24. B型慢性肝炎の治療**

- I. 原因療法: B型肝炎ウイルスの排除
  - インターフェロン
  - ラミブジン(ゼフィックス)
  - アデフォビル(ヘパセラ)
  - エンテカビル(バラクルード)
- II. 対症療法: 肝炎を抑え肝硬変への進行を遅らせる。(GOT, GPTを低下させる)
  - 強力ネオミノファーゲンC
  - ウルソ
  - 他

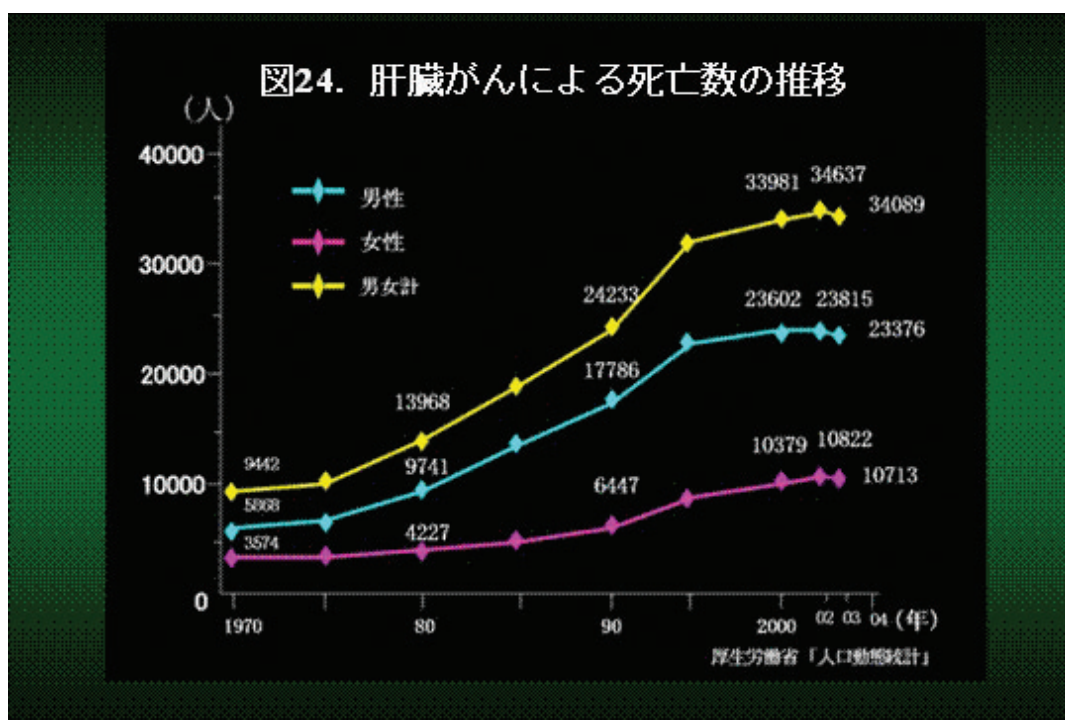
また一度肝がんになり根治的な治療ができた方においては再発を抑制するための治療が大切です。そのために有用と考えられているものとして、インターフェロン、レチノイドの二つがあります。少し前までビタミンKが有用ではないかと考えられ、臨床試験（治験）が行われましたが、その結果2006年11月に無効であることが明らかとなりました。現在レチノイドが臨床試験（治験）中であり、2008年中には中間的な結果が明らかにされる予定です。インターフェロンは治験としては行われていませんが、多くの臨床的な検討が行われています。これまでの検討では発がん率を抑制することが明らかとなっており、再発においても抑制できるものと考えられています（表25）。

### 表25. 肝がん根治治療後の再発予防

1. 直接作用による再発予防
  - ・インターフェロン
  - ・レチノイド(治験中)
  - ・ビタミンK(2006年治験の結果無効であることが判明)
2. 背景肝病変のコントロール
  - ・肝炎ウイルス抑制  
(C型肝炎;インターフェロン, B型肝炎;核酸アナログ)
  - ・GOT, GPTの低値コントロール
  - ・肝代謝の改善(タンパク代謝)

## 8. さいごに

繰り返しますが、肝がんにはハイリスクグループ（がんになりやすい人）があります。そのことはハイリスクグループに対する有効な治療を行うことができれば肝がんは予防することができることを意味しています。他臓器の多くのがんではいまだに原因も予防法もわからずがんの罹患と死亡数が増えています。肝がんも1970年代から90年代後半までは急速に増加していました。しかし90年代後半から増加が鈍り2000年代に入りほぼ平衡状態となりついに2003年にはわずかではありますが減少に転じました（図24）。このことは肝がんを減らし治療するためにこれまで取り組まれてきたことの成果であります。1992年C型慢性肝炎に対するインターフェロンが認可されて以降、それを軸としたさまざまな治療が行われ、慢性肝炎の多くの方々がこの治療により治っています。これらの方々からの肝がんの発生の減少や、診断・治療法の進歩によりたとえ肝がんになってもより長期の生存を得ることができるようになってきていることにより肝がんでの死亡数の減少がもたらされているものと思われます。



しかしながらまだまだ医療機関にかかっておられない方が多数おられるのも現実です。肝臓は沈黙の臓器であるため症状がなくご自分ではわからないためです。少なくとも肝炎検診をお受けいただき、異常を認める方は是非これまで述べてきました医学医療の大きな進歩によってもたらされた利点を享受していただきたく思います。そのことにより肝がんは遠くない将来劇的に減らすことができるものと思われます。そのために本冊子が少しでもお役に立てることができれば幸いです。

2007年10月27日



**著者：大崎 往夫（大阪赤十字病院 消化器科部長）**

著者略歴：大阪赤十字病院内科医員、副部長、部長を経て2004年より現職。日本消化器病学会専門医、指導医、学会評議員。日本肝臓学会専門医、指導医、学会評議員。日本超音波医学会専門医、指導医、学会評議員。日本肝臓学会幹事

