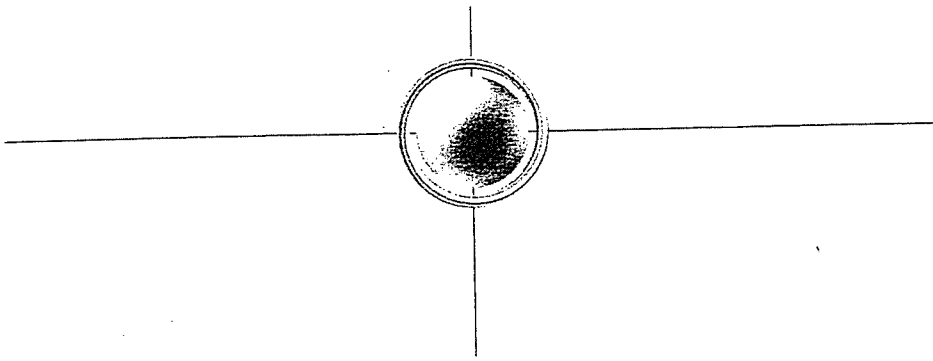


肝臓病学

井廻道夫・熊田博光・坪内博仁・林 紀夫
[編集]



朝倉書店

- 9) Makuuchi M, *et al* : Ultrasonically guided subsegmentectomy. *Surg Gynecol Obstet*, **161**, 346-350, 1985.
- 10) Takayama T, *et al* : High dorsal resection of the liver. *J Am Coll Surg*, **179**, 72-75, 1994.
- 11) Yamamoto J, *et al* : An isolated caudate lobectomy by the transhepatic approach for hepatocellular carcinoma in cirrhotic liver. *Surgery*, **111**, 699-702, 1992.
- 12) Makuuchi M, *et al* : Surgery for small liver cancers. *Sem Surg Oncol*, **9**, 298-308, 1993.
- 13) Nakajima T, *et al* : A histopathologic study of 102 cases of intrahepatic cholangiocarcinoma : histologic classification and modes of spreading. *Hum Pathol*, **19**, 1228-1234, 1988.
- 14) Berdah SV, *et al* : A western surgical experience of peripheral cholangiocarcinoma. *Br J Surg*, **83**, 1517-1521, 1996.
- 15) 山本順司 : 手術適応決定の Knack & Pitfalls 2. 胆管細胞癌. 肝臓外科の要点と盲点 (幕内雅敏, 高山忠利編), pp.52-54, 文光堂, 東京, 1998
- 16) Imamura H, *et al* : Treatment strategy for multiple hepatic metastasis of colorectal carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surgery*, **6**, 23-29, 1999.
- 17) Imamura H, *et al* : Aggressive surgical approach to recurrent tumors after hepatectomy for metastatic spread of colorectal cancer to the liver. *Surgery*, **127**, 528-535, 2000.
- 18) Minagawa M, *et al* : Extension of the frontier of surgical indications in the treatment of liver metastasis from colorectal cancer. *Ann Surg*, **231**, 487-499, 2000.
- 19) 今村 宏 : 手術適応決定の Knack & Pitfalls 3. 転移性肝癌. 肝臓外科の要点と盲点 (幕内雅敏, 高山忠利編), pp.56-58, 文光堂, 東京, 1998.
- 20) 日本肝癌研究会 : 第 12 回全国原発性肝癌追跡調査報告, 1996.
- 21) 日本肝癌研究会 : 第 13 回全国原発性肝癌追跡調査報告, 1998.
- 22) 日本肝癌研究会 : 第 14 回全国原発性肝癌追跡調査報告, 2000.
- 23) Takayama T, *et al* : Surgical resection. *Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma* (Livraghi T, Makuuchi M, Buscarini L, eds), 1st ed, pp.279-294, Greenwich Medical Media, London, 1997.
- 24) Imamura H, *et al* : Prognostic significance of anatomical resection and des-γ-carboxy prothrombin in patients with hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*, **86**, 1032-1038, 1999.
- 25) Inoue K, *et al* : Long-term survival and prognostic factors in the surgical treatment of mass-forming type cholangiocarcinoma. *Surgery*, **127**, 498-505, 2000.
- 26) Nakamura S, *et al* : Resection of liver metastases of colorectal carcinoma. *World J Surg*, **21**, 741-747, 1997.
- 27) Makuuchi M, *et al* : Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct

carcinoma. *Surgery*, **107**, 521-527, 1990.

- 28) 野家 環 : 肝切除特殊手技の Knack & Pitfalls 6. 門脈血栓併用肝切除の適応と手技. 肝臓外科の要点と盲点 (幕内雅敏, 高山忠利編), pp.178-181, 文光堂, 東京, 1998.
- 29) Minagawa M, *et al* : Selection criteria for hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma and portal vein thrombus. *Ann Surg*, **233**, 379-384, 2000.
- 30) Yokoyama I, *et al* : Accelerated growth rates of recurrent hepatocellular carcinoma. *Cancer*, **68**, 2005-2100, 1991.
- 31) Mazzaferro V, *et al* : Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*, **334**, 693-699, 1996.
- 32) Yamamoto J, *et al* : Should hepatomas be treated with hepatic resection? *Cancer*, **86**, 1151-1158, 1999.

25.4 肝悪性腫瘍の内科的治療

a. 治療の一般方針

近年では、慢性肝疾患 (慢性肝炎・肝硬変) が肝細胞癌発症の高危険群であるとの認識が高まり、超音波・CT・MRI によるスクリーニング検査が定期的に行われることが多い。この結果、無症状の小型肝癌が発見される機会が増しており、直径 3 cm 以内で個数も 3 個以内の状態で見られれば、経皮的な内科的局所療法の適応がある。わが国での肝細胞癌は、ウイルス性の肝硬変が基礎病変であることが多く、外科的に切除しても再発率が高いためという理由で、可能な症例では侵襲の少ない内科的局所療法が行われる傾向にある。

小型肝癌に対する内科的局所療法として一般に行われるのは、(1) 経皮的エタノール局注療法 (percutaneous ethanol injection : PEI), (2) 経皮的マイクロ波凝固療法 (percutaneous microwave coagulation therapy : PMCT), (3) ラジオ波凝固療法 (radiofrequency ablation therapy : RFA) の 3 つの治療法である。このうち RFA は直径 3 cm またはこれ以上の良好な壊死巣が一度の治療で得られるため、広く行われ、小型の肝癌では外科治療と並んで標準的な治療法となっている。

直径 3 cm を超える大型肝癌は切除可能な状態であれば、外科治療の成績が再発率・生存率とも

●表 25.8 肝癌に対する外科的・内科的治療の特徴

	長 所	短 所
外科的肝切除	最も根治的 表在性の癌では治療が容易 周囲の転移結節も除去できる 開腹下に詳細な転移検索が可能 単発なら大型肝癌でも治療可能	麻酔・手術に伴う侵襲が大きい 深部の癌では切除部分が大きくなる 肝機能低下症例では行えない 医療費が高価
PEI (経皮的エタノール 局注療法)	内科的に行う簡便な治療 繰り返し行えば根治的 深在性の癌では切除より簡便 機材の準備は最も廉価 医療費が最も安価	小型少数 (3 cm, 3 個以内) の癌が基本 薬剤注入状況で効果がやや不確実 肝表面の癌では治療がやや困難 US で死角となる部位の治療は困難 US で描出不能な肝癌 (CT, MRI のみでしか見えない) の存在 門脈・胆管流入による副作用あり 腹水貯留例では穿刺部出血がありうる
PMCT (経皮的マイクロ波 凝固療法)	内科的に行う簡便な治療 繰り返し行えば根治的 深在性の癌では切除より簡便 穿刺できる腫瘍なら効果は確実	小型少数 (3 cm, 3 個以内) の癌が対象 大型血管の近傍では治療効果不良 肝膿瘍・周囲臓器熱傷の副作用 血管損傷の副作用あり 腹水貯留例では穿刺部出血がありうる
RFA (ラジオ波凝固療法)	内科的に行える簡便な治療 3 cm なら 1 (~2) 回の治療で終了 凝固範囲は PMCT より大きい 穿刺できる腫瘍なら効果は確実	小型少数 (3 cm, 3 個以内) の癌が対象 大型血管近傍では治療効果不良 肝膿瘍・周囲臓器熱傷の副作用 治療による腫瘍播種の懸念
TACE (肝動脈化学塞栓療法)	大型・多発肝癌でも治療可能 肝機能不良例でも施行可能 リビオドール併用で診断的意義あり	根治性が劣り反復治療が必要 高分化型肝癌には無効 門脈浸潤・びまん型では治療効果不良 技術により効果の差あり

に内科的治療より良好である。外科的肝切除は、腫瘍径・腫瘍個数・腫瘍存在部位などの腫瘍の要因に大きく左右され、これに加えて肝予備能が一定以上良好でないと安全な外科切除ができない。単発大型肝癌は外科治療の対象になることが多いが、経過観察をされていなかった慢性肝疾患患者などでは、多発性肝癌、門脈浸潤合併例、非代償期肝硬変合併例など、肝切除ができない症例も多い。このような場合には、反復して内科的治療を行うことが生存期間延長に寄与する。外科切除困難な肝細胞癌症例に対して一般的に行われる治療法は、(4) 肝動脈化学塞栓療法 (transcatheter arterial chemoembolization: TACE または TAE)、(5) (持続) 動注化学療法などである。その他、腫瘍個数が限られている門脈浸潤例などでは (6) 放射線照射が行われることもある。

わが国で広く行われている外科的・内科的治療の特徴を表 25.8 に示す。

b. 経皮的局所治療

1) 経皮的エタノール局注療法 (PEI)

i) 特徴 超音波診断装置以外に特別な機材を要せず、最も安価で簡便に行える治療である。使用する針が細いため出血などのおそれが少ない。薬剤注入という手技のため、他部位へ流出するという不確実性があり、治療の反復を必要とする。

ii) 適応 直径 3 cm 以下の肝癌全般。熱による物理的作用を使用するのではないため、胆嚢や腸管に接する肝表面の腫瘍に対しても安全に施行でき、門脈・肝静脈に接する腫瘍に対しても効果が期待できる。

iii) 手技 超音波ガイド下に腫瘍内に 22 ゲージの細径針を刺入し、純アルコールを注入する。1 本の針からは 2~5 ml 程度のアルコールを注入するが、門脈や肝静脈に流入することもあり、注入開始後はアルコール注入状況をリアルタイムに注意深くモニターすることが必須である。他部位

へ流入する場合には、目標部分への薬剤停滞が不十分となるため、あらかじめ複数本の針を標的に刺入しておいてこれらに順次注入する方法も一般的である。一度の手技で治療を終了することは困難であり、最低数回に分けて治療を行う。治療効果判定は、ダイナミック CTで行うことが多い。

iv) 合併症 アルコールが胆管に流入すると胆管炎・閉塞性黄疸をきたしうる。多量の門脈注入は肝萎縮・腹水貯留をきたす。

2) 経皮的マイクロ波凝固療法 (PMCT)

i) 特徴 マイクロ波は周波数 2,450 MHz で、波長のきわめて短い電磁波を用いて組織を誘電加熱し、腫瘍を壊死に陥らせる治療である。16 ゲージ電極の先端約 1 cm の部分に絶縁体があり、この末梢側と中枢側で電磁波電圧をかける。このため、マイクロ波治療では他の体表部に貼る対極板を必要としない。一方、中枢側の絶縁・熱伝導防止を目的とした 14 ゲージ程度の外套針を使用する必要がある。PEI と比較すると、刺入部位周囲に確実に壊死範囲を形成することができる。

ii) 適応 直径 2.5 cm までの肝癌。

iii) 手技 外套針を腫瘍直前まで刺入し、約 2 cm 長く設定した電極で腫瘍を貫く形で穿刺する。1 分間のマイクロ波の電場・30 秒間の解離電流を交代に出力し、壊死範囲を広げていく。電極に冷却装置のない形式では、電極先端部の焦げつき防止目的で、通電中は電極を回転させることが望ましい。効果確認はダイナミック CT。

iv) 合併症 胆管壊死による肝膿瘍や血管損傷による動脈門脈シャントなど。

3) ラジオ波凝固療法 (RFA)

i) 特徴 RFA はマイクロ波よりも波長の長い電磁波 (460~480 kHz) を用いて、組織を抵抗加熱 (ジュール熱発生) することで腫瘍を壊死に陥らせる。マイクロ波とは異なり、電極から他の体表に貼られた対極板に対して電流を流す。マイクロ波凝固療法より一度に得られる凝固範囲が大きく、およそ直径 3 cm の範囲が壊死となる。ラジオ波電極の種類、繰り返し治療、他の治療手技の併用により壊死範囲を 5 cm 程度に大きくすること

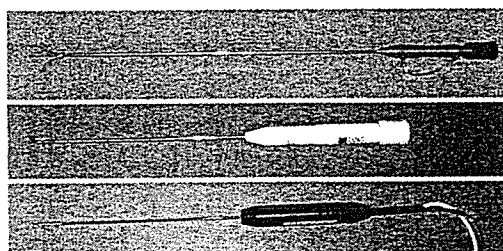
が可能で、肝癌局所治療の主流となっている治療である。

ii) 種類 RFA には現在、①RITA (radiofrequency interstitial tumor ablation) システム、②Boston-Scientific 社の RTC (radiofrequency tumor coagulation) システム、③Cool-tip RF システムが使用可能である。RITA は電極先端から 7 ないし 9 本の弧状の金属 hook が出る構造、RTC は 10~12 本の hook が出る構造であるが、Cool-tip は直線上の電極を使用する (図 25.26, 上から RITA の model 70 電極, RTC の LeVeen 針, Cool-tip 電極)。腫瘍の凝固を温度でモニターする方式、組織インピーダンスでモニターする方式があり、出力も 150~200 ワットとそれぞれのデバイスで特徴を有している。

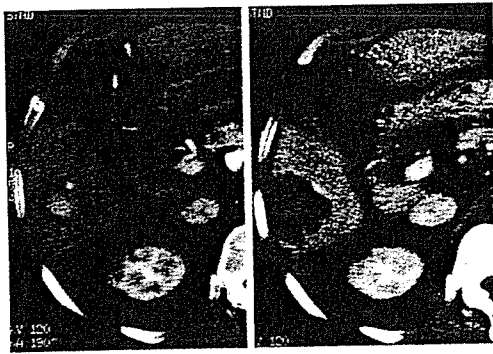
iii) 手技 RFA 装置の種類により異なる。電極は腫瘍内に刺入し、高い温度が持続することやインピーダンス (腫瘍の電気的な抵抗値) が上昇することで治療効果をモニターできる。効果判定はダイナミック CT, MRI などで行う。

iv) 治療適応 3 cm 以下で 3 個以下の結節性肝癌。コントロール不能の腹水、血小板数 5 万 /mm³ 以下、顕性黄疸、胆道再建術後などを伴う症例は禁忌扱いとされている。

v) 治療効果 電極針のまわりに直径 3 cm の球状の壊死巣が形成される (図 25.27)。腫瘍周辺に門脈・静脈などの大血管が走行していると血流によるクーリング効果が起こり、血管近接部の焼灼・凝固がやや不十分になる。逆に、腫瘍が被膜を有していると内部に熱がこもり、腫瘍全体の



● 図 25.26 3 種類のラジオ波治療電極 (上から、RITA, RTC (LeVeen 針)、Cool-tip 各電極)



●図 25.27 ラジオ波凝固療法を施行した症例
79歳男性。治療後(右図)には肝癌の周囲に直径約3cmの造影効果をささない壊死巣が出現している。

良好な壊死になりやすい。最近の大型の電極針デバイスをを用いると最大5cmまでの壊死巣が得られる。

vi) 合併症 肝穿刺による腹腔内出血や胆管損傷、腸管癒着があれば腸管穿孔などがありうる。治療後に肝癌が肝内に撒布したと考えられる症例がまれに報告されている。

c. 外科切除と比較したラジオ波凝固療法(RFA)の治療成績¹⁾

i) 対象・方法 1999年から2003年までの間に当院で診断された直径3cm以下の肝細胞癌は290例で、このうちRFAを施行した153例と肝切除を施行した60例について、予後の比較を行った。腫瘍径の中央値は18mm(範囲:6~30mm)で、単発164例・多発49例であった。RFAはRITA(MODEL 30)・Cool-tip・RTCシステム(30mmまたは35mm LeVeen針)のいずれかを用いて、経皮的に行った。

治療効果の判定は3段階で判定した。grade 1(不完全):治療による壊死範囲が完全に腫瘍を含んでいない, grade 2:治療による壊死範囲が腫瘍を含んでいるが周囲に5mmの安全域をもたない, grade 3:治療による壊死範囲が腫瘍を含み周囲全方向に5mmの安全域を有する。

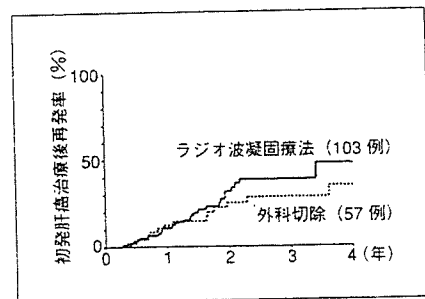
ii) RFA治療による腫瘍壊死効果 1回目RFA後の腫瘍壊死範囲はgrade 1であったのが2

例(1.3%), grade 2が89例(58.2%), grade 3が62例(40.5%)であった。grade 3に達しなかった91例のうち52例が追加治療を行い, 31例がgrade 3に達し, 他の21例はgrade 2にとどまった。初回治療では最終的に, grade 1なし, grade 2が60例(39.2%), grade 3が93例(60.8%)となり治療を終了した。

iii) RFA後の再発率 2.6年の観察期間に合計70例の肝細胞癌再発がみられた。RFA後・肝切除後のそれぞれの再発率は, 1年16.6%, 14.9%, 2年40.3%, 27.1%, 3年50.2%, 30.3%であった。治療後の再発率はRFA群でやや高い傾向にあった($p=0.069$)。これを初発肝癌のみについてみると, RFA後・肝切除後のそれぞれの再発率は, 1年11.1%, 13.8%, 2年31.6%, 26.5%, 3年38.6%, 29.7%であった。治療後の再発率はRFA群でわずかに高い傾向にあった($p=0.54$) (図25.28)。

再発部位別にみると, 肝癌の局所再発(治療部位に一致した再発)は, RFA後・肝切除後でそれぞれ, 1年4.4%, 0%, 2年7.9%, 0%, 3年7.9%, 0%で, 肝切除群からの局所再発は認められなかった($p=0.053$)。

iv) 治療後の壊死範囲からみた局所再発率 初回治療後grade 2となった60例と, grade 3となった93例で累積局所再発率を求めると, 1年は9.6%, 1.2%, 2年は19.1%, 1.2%, 3年は19.1%, 1.2%で, 腫瘍壊死範囲が大きい症例での局所



●図 25.28 初発肝癌治療後の粗再発率(局所再発・異所再発のすべてを含む)
経皮的局所治療(RFA)での再発率は外科切除後よりわずかに高い。

再発率が低い傾向にあった。

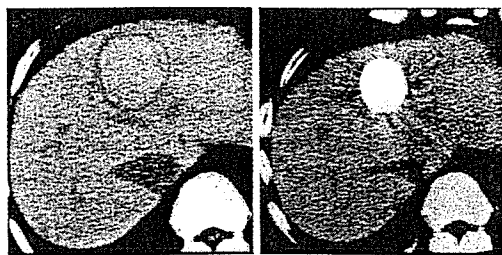
v) 外科治療とRFAとの比較 同期間での比較で、外科切除症例からの局所再発は1例もみられなかったが、RFA症例では全体の7.9%で局所再発を認めた。1回のみ施行のRFAでの入院治療費用は85万円、追加RFA施行例109万円であったが、外科切除は175万円と高価であった。

d. 肝動脈化学塞栓療法 (TACE)

i) 特徴 肝動脈化学塞栓療法は、古典的な多血性肝癌は門脈血流に依存しない特性を利用して、動脈血流を塞栓物質により阻血させ、腫瘍を壊死に陥らせる治療である(図25.29)。

ii) 適応と禁忌 TACEは、多発肝癌・大型肝癌・非代償期肝硬変合併例などに対しても、広い治療適応を有している。肝癌の浸潤や著しい肝硬変のため門脈本幹の血流が乏しいときには、TACEは禁忌である。また、高度の非代償期肝硬変、ビリルビン3mg/dl以上の肝機能障害では、安全なTACEを行うことが困難である。

iii) 手技 Seldinger法でカテーテルを肝動脈に挿入し、これより抗癌剤・リポドールの懸濁液を注入した後、ゼラチンスポンジ細片にて末梢動脈を塞栓する方法が一般的である。固有肝動脈や左右一次分枝から行うTACEは治療効果がやや劣り、反復治療が必要なことが多いが、超選択的にカテーテルを挿入してやや多量のリポドールを用いるsegmental-, subsegmental-TACEの肝癌壊死効果は高い。これは門脈枝までリポド



●図 25.29 肝動脈化学塞栓療法 (TACE) による治療効果 治療3か月後(右図)には、腫瘍に一致したリポドール集積とともに腫瘍径の縮小もみられ、良好な壊死効果を示している。

ールが流入し、動脈・門脈の両者を梗塞状態に陥らせることによる。超選択的カテーテル挿入による塞栓は、肝機能悪化を防ぐためにも重要な手技である。

iv) 副作用 疼痛は、患者年齢や塞栓範囲・塞栓の強さに依存してさまざまな頻度で出現するが、一般に70%以上の患者にみられる。悪心・嘔吐も種々の背景・治療程度により出現頻度が異なるが、約半数以上の症例に認められる。発熱は有効なTACEが行われると、程度の差はあるもののほとんど全例にみられる。胆嚢炎・胆管炎の予防として抗生物質投与がなされることも多い。

v) 治療成績と限界 当院でTACEのみで治療した451症例(腫瘍径中央値35mm, 多発65%)の直接治療効果は、1回のTACE後にCR(画像上完全壊死)が得られたのは88例(19.5%), PR(画像上50%以上壊死)は209例(46.3%)であったが、追加TACEを行うことにより、CR132例(29.3%), PR201例(44.6%)の肝癌壊死率が得られた。全体の3年生存率は47.0%, 5年は22.6%であったが、長期生存のためには、反復治療が必要であった。TACEの今後の問題としては、側副血行路新生による治療効果低下、肝癌自身のTACE抵抗性(悪性度)出現の問題などがある。

e. 動注化学療法

肝動脈留置カテーテルを設置し、これより定期的に抗癌剤を反復注射する治療法である。5-FU単独の持続動注や、低用量CDDP+5-FU併用治療が行われることが多い。門脈浸潤合併、大型塊状型肝癌、TACE抵抗性症例などに主として進行肝癌を対象として行われている。わが国ではlow-dose FP治療として、多くの施設での投与法の統一が得られている。

低用量CDDP+5-FU併用療法の場合、シスプラチン(CDDP)10mg+5-FU250mgを1日量として経カテーテル的に動注、これを1週間に5日投与する。これを4週間繰り返し行い1クールとする。明らかな病変進行がなければ(NC以上なら)、これを1~2か月の休薬の後に繰り返す。門脈浸潤合

併例を含む進行肝癌症例で有効性が認められている。PR以上の奏効率は20~50%、非進行例・初回治療例も含めると40~60%程度との報告が多い。過去にCDDP動注療法の既往がある場合、TACEを反復治療しながら治療抵抗性となった症例を対象とした場合などの奏効率は不良である。PR以上の奏効率が得られた患者では、ほとんどの場合、生存期間延長効果がみられる。

最近、主として進行肝癌に対して、持続5-FU動注療法に加えてインターフェロン筋肉注射を併用する治療もなされ、PR以上の奏効率は20~50%、CR率も15%みられるとの報告もある。PR以上の奏効率が得られた患者では、ほとんどの場合、生存期間延長効果がみられる。

f. 肝癌治療法別にみた予後の比較

これまで、肝癌治療法別にそれぞれの治療法の優劣を比較した報告がみられる。外科治療と経皮的治療との比較に関しては、Kotohら³⁾、Livraghiら³⁾が小型単発肝癌の治療ではPEIは肝切除との成績は同等であったとしている。Ryuら⁴⁾は3,225例の多施設多数例をretrospective studyで検討し、3 cm以下3個以内の肝癌で臨床病期I期の症例では、肝切除とPEIとで予後の差はなかったが、同様の肝癌で臨床病期II期の症例ではPEIの予後が良好であったとしている。肝癌研究会全国集計のデータ解析から、Ariiら⁵⁾は臨床病期Iの2 cm以下単発肝癌、2 cmを超える単発肝癌、および臨床病期IIで2 cmを超える2個の多発肝癌の症例では、肝切除が選択された症例の予後が良好で外科治療の意義を報告している。Yamamotoら⁶⁾は、小型肝癌に行った肝切除とPEIの比較で、後者が再発率・生存率とも不良であるが、無作為化試験を行わないと評価は難しいとしており、これまでのretrospective studyと同様の結論となっている。

また、TACEを含む治療の比較では、Ryuら⁴⁾は、3 cm以上の肝癌で肝機能良好であれば肝切除がPEI・TAEよりよいことを示唆し、Ariiら⁵⁾も同様TAEの根治性が低いことを示している。Livraghiら³⁾はまた、RFAとPEIとの比較で、前者では完全

壊死率が高く多くの腫瘍に適応があるが副作用が多かったとしている。Ikedaら⁸⁾もRFA治療はPEIよりも少ない治療回数で完全壊死が得られ、重大な副作用はなく推奨すべき治療としている。

g. 肝癌の特性と治療法選択の考え方

肝癌は直径2~3 cmの大きさになると、門脈経由で肝内各所に転移を始める(肝内転移多発)。一方、肝癌症例は基礎疾患として慢性肝炎患、とりわけ肝硬変を有していることが多く、いったん根治的に切除しても、新規の発癌を起こして再発することも多い(多中心性多発)。臨床的にはこの2つの多発形式を明確に区別することは必ずしも容易ではないが、前者による多発のほうが悪性度が高く、生存率に及ぼす影響が大きい。肝癌の治療法は、(1)多発性、(2)腫瘍径、(3)肝機能の重症度、の3点から適した治療法が選択されることが多く、さらに、(4)癌の存在部位(肝表面か深部か)を考慮することもある。

肝癌に対して行われるさまざまな治療法は、「根治性」「多中心性発癌の起こりやすさ」「肝予備能」など、すべての観点を考慮して決定すべきで、ただ1つの治療法が最も優れているということはない。種々の治療法を柔軟に組み合わせて行うこと(集学的治療)こそが、肝癌患者の生活の質(quality of life)や生存率の向上につながる。

[池田健次]

■文献

- 1) Ikeda K, Kobayashi M, Saitoh S, *et al* : Cost-effectiveness of radiofrequency ablation and surgical therapy for small hepatocellular carcinoma of 3 cm or less in diameter. *Hepatol Res*, **33**, 241-249, 2005.
- 2) Kotoh K, Sakai H, Sakamoto S, *et al* : The effect of percutaneous ethanol injection therapy on small solitary hepatocellular carcinoma is comparable to that of hepatectomy. *Am J Gastroenterol*, **89**, 194-198, 1994.
- 3) Livraghi T, Bolondi L, Buscarini L, *et al* : No treatment, resection and ethanol injection in hepatocellular carcinoma : a retrospective analysis of survival in 391 patients with cirrhosis. Italian Cooperative HCC Study Group. *J Hepatol*, **22**, 522-526, 1995.
- 4) Ryu M, Shimamura Y, Kinoshita T, *et al* : Therapeutic

- results of resection, transcatheter arterial embolization and percutaneous transhepatic ethanol injection in 3225 patients with hepatocellular carcinoma : a retrospective multicenter study. *Jpn J Clin Oncol*, 27, 251-257, 1997.
- 5) Arii S, Yamaoka Y, Futagawa S, *et al* : Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas : a retrospective and nationwide survey in Japan. The Liver Cancer Study Group of Japan. *Hepatology*, 32, 1224-1229, 2000.
 - 6) Yamamoto J, Okada S, Shimada K, *et al* : Treatment strategy for small hepatocellular carcinoma : comparison of long-term results after percutaneous ethanol injection therapy and surgical resection. *Hepatology*, 34 (4 Pt 1), 707-713, 2001.
 - 7) Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, *et al* : Small hepatocellular carcinoma : treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. *Radiology*, 210, 655-661, 1999.
 - 8) Ikeda M, Okada S, Ueno H, *et al* : Radiofrequency ablation and percutaneous ethanol injection in patients with small hepatocellular carcinoma : a comparative study. *Jpn J Clin Oncol*, 31, 297-298, 2001.

JJNスペシャル 2006 **79**
THE JAPANESE JOURNAL OF NURSING

実践 肝疾患ケア

編集 池田 健次 虎の門病院 肝臓科部長

宗村美江子 虎の門病院 看護部長

医学書院

肝疾患診療の動向

肝疾患患者数の推移

わが国では、1980年代半ばにB型肝炎ウイルス（HBV）に対する母子感染予防事業が本格的に行なわれるようになり、新規にHBVに感染する小児は激減した。また、1988年にC型肝炎ウイルス（HCV）の測定が可能となり、1990年以後いち早く献血血液に対してHCVのスクリーニングが行なわれるようになり、輸血後肝炎の大部分を占めていたC型肝炎感染も新たな感染はほとん

どみなくなった。

しかし、これまでに感染したC型肝炎・B型肝炎患者は、それぞれ人口の1～1.5%存在すると推定され、わが国では両者で約300万人のウイルス陽性者が存在する。

一方、欧米よりは少ないものの、アルコール性肝障害患者、脂肪肝・非アルコール性脂肪性肝炎（いわゆるNASH）などは、食生活の変化などで増加しつつある。

肝疾患患者の高齢化

1990年頃よりC型肝炎に対してインターフェロン治療が盛んに行なわれ、治療効果の良好な人は完治に至った。その一方で、治療効果が上がらなかった患者が、病状の進行した例を中心に肝臓外来を受診するようになり、患者の高齢化がみられる。

筆者の施設の肝臓専門外来を受診したHCV陽性慢性肝疾患患者7200例の年齢の推移をみると（図1）、1975年には中央値が40歳代であったのが、1990年には50歳代、2000年には60歳代になっている。

外来患者全体の高齢化に伴い、インターフェロン治療を受ける患者の年齢も高くなりつつある。C型慢性肝炎に対してインターフェロンが保険認可された1992年には、治療を受ける患者年齢は中央値49歳であったが、2000～2004年には55歳となり、治療症例の高齢化は著しい。

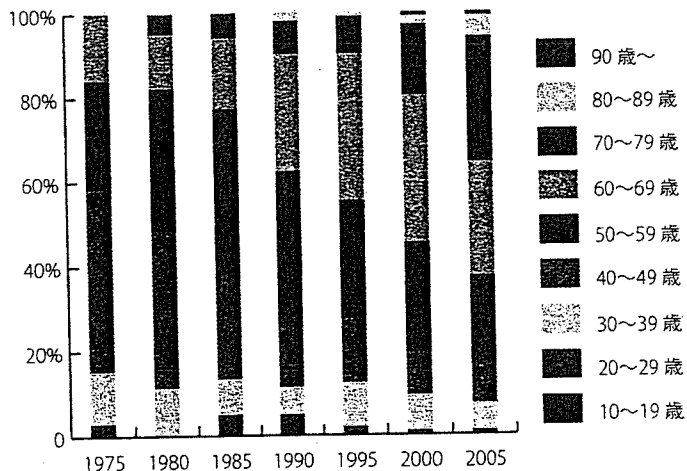


図1 虎の門病院通院中のC型慢性肝疾患患者の年齢分布

■肝癌の増加と高齢化

ウイルス性肝疾患では、慢性肝炎・肝硬変と悪化していく一連の経過中に、肝癌の発癌がみられることが知られている。

C型肝硬変の患者は年率7%もの高い肝癌の発癌率を示し、このうち男性や高齢者ではいっそう高い発癌の危険性を有している。肝癌が高齢となって発生しやすい理由として、肝硬変がより進行した段階になっていること、高齢化による免疫能・体力的な低下があること、さらに高齢者には副作用の懸念から積極的な肝疾患治療が控えられること、など種々な要因が考えられている。

■ウイルス肝炎の減少と 脂肪肝の微増

B型・C型肝炎ともに新規の慢性肝炎患者の発生は著しく減少しているなかで、A型サブタイプのB型肝炎感染が増加しつつある。これは成人になって急性肝炎として初感染するが、高率に慢性化することが知られており、急性肝炎の段階で治癒させる努力が必要である。

C型肝炎も、輸血スクリーニングや医療現場での注射器などの使い捨て化により、医療提供の過程を感染経路とする新規感染はほとんどなくなった。

しかし、医療現場の外ではピアス・入れ墨・覚せい剤自己注射などを介して、少ないながらもいまだに新規感染者は後を絶たない。

ウイルス肝炎の減少傾向に対して、アルコール性肝疾患・非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)は徐々に増加しつつある。アメリカ合衆国など欧米諸国に比べると比率は低いものの、肥満者のなかには肝硬変に進行する可能性のある脂肪肝が潜んでいることを認識

刻々と変化する肝疾患 周辺 事情



しなければならない。

新しい薬剤による ウイルス肝炎の治療

■ B型肝炎の新しい治療薬 「核酸アナログ製剤」

1980年代から用いられていたインターフェロンに加えて、核酸アナログ製剤がB型肝炎ウイルスを強力に抑える薬剤として使用されるようになった。このうちラミブジン(商品名:ゼフィックス)は、ウイルス増殖を強力に抑制することでトランスアミナーゼ(ALT値)を低下させ、肝炎の安定化を目指すものである。

ラミブジンには、目をみはるような高い治療効果とともに、大きな弱点が存在する。ラ

ENOTE
NASH

non-alcoholic steato-hepatitis の略。

ミブジン内服を中断すると非常に強い肝炎の活性化を惹起して、時に劇症化の危険なども伴う場合があること、ラミブジン治療が長期にわたると、高率にB型肝炎ウイルスの「耐性化」が起こることである。

ラミブジンの長期投与が余儀なくされる一方、3年で半数前後の患者にウイルスの耐性株が出現するというジレンマを解決する薬剤として、アデフォビル（商品名：ヘプセラ）やエンテカビルが使用可能となった。これらの薬は、内服を忘れると肝炎の強い急性増悪を起こすことがあるため、長期持続的に内服継続が必要である。

B型肝炎の治療で、インターフェロンか核酸アナログか、どちらが優れているか、どちらを選択すべきかについての結論は出ておらず、個々の症例について判断すべきとされている。

■ C型肝炎の新しい治療薬

従来からのインターフェロンを他の薬剤で修飾するかたちで、コンセンサス・インターフェロン、ベグ・インターフェロンなどが使用可能となった。

このうち、週1回のみ皮下注射すればよいベグ・インターフェロンは、副作用も少なく長期間使用可能となったため、1年間の長期投与が基本となり、ウイルス排除を目指す治療成績が向上した。

さらに、内服薬であるリバビリンを併用して治療を行なう「ベグ・インターフェロン/リバビリン併用療法」は、これまで治療効果不良とされてきた1b型かつ高ウイルス量の慢性肝炎に対しても48%の完治の可能性が得られるとして、いわゆる難治性C型肝炎の標準的な治療となった。

現在、C型慢性肝疾患患者の高齢化に伴っ

て、インターフェロン治療を受ける患者も高齢化が進み、若年者よりも副作用の出現が強く、その頻度も高いので問題になっている。今後は、個々の患者に合わせた、副作用の起こりにくいインターフェロン治療法を個別的に考えることが必要となる。また、うつ病の起こりにくいベータ・インターフェロンや少量長期治療などの選択をしていく必要もある。

■ ウイルス性慢性肝疾患の治療の目標

B型肝炎・C型肝炎ともにウイルス排除が第1目標である。

B型の場合には、ウイルス量が減少すれば肝炎が鎮静化し、肝癌発癌率が低下する。

C型では、ウイルス量と病変進行は相関せず、トランスアミナーゼと肝病変進行・肝癌発癌率が比例することがわかっているため、インターフェロンでウイルス排除ができない場合には、トランスアミナーゼ低下すなわち肝炎鎮静化を目指す治療が行なわれる。

B型肝炎・C型肝炎ともに、病態が進行した場合に、肝癌が発生することが命取りになることが多く、ウイルス排除ができない場合には、「発癌を抑制する」ことが治療の目標になってくる。

肝癌診療の進歩

■ 画像診断の進歩

ここ数年間に、多くの施設はX線CT装置に multidetector CT (MDCT) を導入し、肝細胞癌の検出力・診断能の改善が進んでいる。これらは、より正確な診断によって治療方針を定める役に立つのみならず、侵襲的な生検や血管造影の肩代わりとなり患者の負担

NOTE

MDCT

多列検出器型X線CT, multidetector CT の略。X線の検出器を複数用いたCTで、検出力の向上のほか、検査時間の短縮といったメリットもある。マルチスライスCTともいう。

軽減につながっている。

MRI（核磁気共鳴画像）では、超常磁性体酸化鉄（superparamagnetic iron oxide：SPIO）を使用した画像診断により、鑑別の難しかった動脈・門脈シャントや、結節状の偽病変を肝癌結節から区別しやすくなり、広く使用されるようになってきている。

■ 肝癌治療法の進歩

直径3cm以下かつ3個以内の小型肝癌の治療法として、内科的な経皮的ラジオ波凝固療法（radiofrequency ablation：RFA）が標準的治療として広く行なわれるようになった。ラジオ波凝固療法により、直径3cm以下の小型の肝癌は、外科手術に匹敵する治療成績をあげるようになり、肝硬変合併例の多い肝癌患者の身体的負担の軽減、入院期間の短縮、医療コストの低減などの波及効果が得られるようになった。

ラジオ波凝固療法により、外科治療に加えてエタノール局注療法（percutaneous ethanol injection：PEI）やマイクロ波凝固療法（percutaneous microwave coagulation：

PMCT）による治療を行なう症例はわが国全体で減少した。

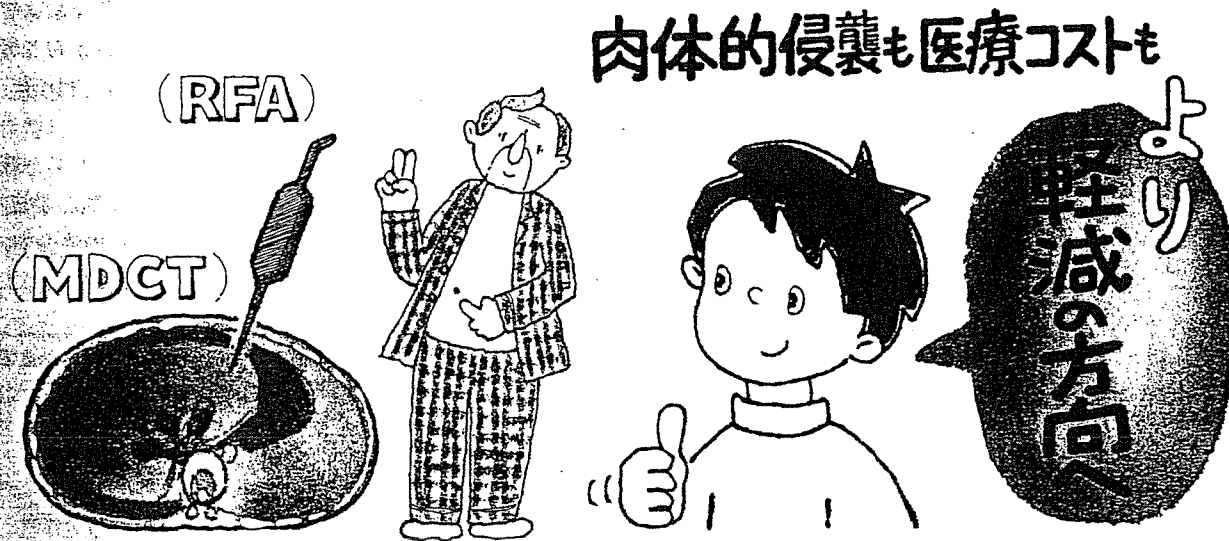
抗癌剤では、従来のアドリアマイシン、マイトマイシン、スマンクスなどの薬剤に加えてシスプラチンが肝動注用として認可され、単独で、また肝動脈塞栓術と併用して行なわれるようになった。

■ 肝癌発癌抑制・再発抑制の方向性

肝細胞癌は、背景にウイルス性慢性肝疾患があることが多く、肝切除やラジオ波凝固療法により現存する肝癌腫瘍を除去もしくは壊死に陥らせても、他部位から新規の肝癌が出現する「異所再発」の可能性が高い。実際に、これらの「根治的な」治療を行なっても、この異所再発が患者生命を脅かすことがほとんどである。

このため、生存率向上のためには、新規発癌予防・肝癌再発予防の観点が必要でない。

現在、インターフェロンのほか、ビタミンK製剤やレチノイド（ビタミンA）が肝癌再発抑制に有用であろうと考えられ、研究が進められている。



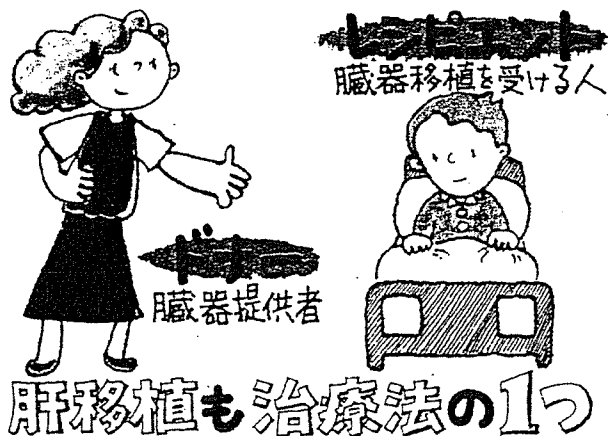
肝移植をめぐる状況

わが国でも移植ネットワークが完備し、脳死による肝移植が可能となって5年経過しているが、国内での脳死肝移植はまだ数十例に過ぎない(2006年までに33例)。臓器提供の意思を示している人が少ないうえに、脳死判定となる症例が少ないことがその理由である。

このためわが国では、ほとんどが近親者をドナーとする生体肝移植として行なわれ、その数はすでに数千人の単位となっている。

肝移植の適応は、これまで小児・先天性代謝疾患などが優先的と考えられていたが、生体肝移植ではドナーとレシピエントがそろって意思を示している場合には、多くの肝疾患が治療適応となる。ウイルス性肝硬変はもちろんのこと、肝癌合併肝硬変も肝移植の適応疾患で、患者に予後や治療を説明する際には、「肝移植も治療法の1つである」ことを説明する必要がある。

生体肝移植には、技術的な側面にとどまらない多くの課題が伴うため、配慮が必要である(▶p.169)。



肝疾患治療に関するガイドライン

従来は専門医の知識・技術などのノウハウをもとに、治療法の裁量性が広く認められていた。しかし、最近では科学的な根拠の説明が求められ、また治療の場も外来に移りつつあるなどの時代背景から、診断・治療に関する「マニュアル」「ガイドライン」が整備されつつある。これにより、一般内科医や患者にも診療の概観ができるとともに、個々の患者全員が「標準的な治療」を受けることが期待できるようになった。

われわれ専門医は、これまで開発してきた診断・治療技術が一般的な診療として普及することを願う一方で、今後もよりよい治療を探求し続けているため、これらのガイドラインは今後も改訂されていくと思われる。ここでは、現時点の最新版を紹介したい。

慢性肝炎治療ガイドライン

日本肝臓学会から「慢性肝炎診療マニュアル」(2001年)¹⁾、厚生労働省研究班から「慢性肝炎治療ガイドライン」(2003年、2004年、2005年)²⁾が相次いで出版された。

前者は、ウイルス性肝炎を中心として、疫学、ウイルス学、血液検査、診断の手順と手法、B型肝炎・C型肝炎の治療方針が網羅され、肝癌予防の立場による広範な啓発書になっている。

後者は、肝炎患者の個々の背景に合わせて「推奨される」治療方法の具体的方向性を示している。

■ 肝癌治療ガイドライン

厚生労働省研究班により、「科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン」(2005年)³⁾がまとめられた。肝癌が起こりそうな高危険群設定、肝癌拾い上げ方法(スクリーニング)の実際、肝機能・肝癌の状態に合わせた個々の患者に対する治療法の選択、外科的・内科的治療法の特徴・限界などについて、肝癌診療に携わる専門医に対する具体的なメッセージが述べられている。

肝疾患診療の将来展望

■ 社会・経済の動向が与える影響

他の医学分野と同様、肝疾患領域についても、診断・治療・看護の行為に関しての客観的なエビデンス(有効性の証拠)が求められる。

社会全体の高齢化、労働人口の減少を受けて、医療費が増加の一途をたどっている。このため、医療経済的な観点からは、これまでの「出来高払い制」から疾患名によって医療費が決められてしまう「定額制」の導入がすでに始まっている。

医療制度的にみても、医療費全体の抑制を目指し、より安価・簡便・短時間でできる診断・治療法にシフトしつつある。たとえば、同程度の治療成績が得られるのであれば、小型肝癌の治療は外科切除ではなく、内科的ラジオ波凝固療法が推奨されるという方向である。

■ 技術の進歩が与える影響

一般的な医学の進歩を反映して、できるだけ非侵襲的な診断方法が選ばれる時代になりつつある。たとえば、腹腔鏡や肝生検の代わりに、血液検査の組み合わせで慢性肝炎か肝硬変かを鑑別したり、超音波を使用して肝臓の弾性を測定して、肝病変の進行度を診断する方法がある。肝臓の組織を採取する肝生検は、短期間ながらも入院を要し、生検部からの出血の危険もありうる侵襲検査であり、近い将来は施行件数が激減する可能性がある。

同様に、最近導入が進んでいる multi-detector CT には血管造影と同程度の診断能があるため、入院を要し、費用もかかる血管造影は「診断のみを目的とする」場合には行なわれない方向にある。

病院全体のシステム化・IT化も進みつつある。電子カルテの適切な利用は、患者データの共有や過去あるいは他科の資料の参照を容易にし、医学・看護上の客観的な情報をより得やすくし、診療上の問題や成果を明らかにするとともに、その集計なども行ないやすい。その一方で、看護師や医師が患者と向き合っただけで本来の診療行為が減少する弊害も指摘されている。

これからの医療者にとって、診療をめぐる社会・経済・技術などの変化に対応することはもちろん必要だが、どのような変化が起きたとしても、患者・看護師・医師が相互にかかわり合う十分な環境が忘れられないようにする必要がある。

■ 文献

- 1) 日本肝臓学会企画広報委員会(編):慢性肝炎診療マニュアル。医学書院、2001。
- 2) 熊田博光:(厚生労働科学研究費補助金・肝炎等克服緊急対策研究事業)B型およびC型肝炎ウイルスの感染者に対する治療の標準化に関する臨床的研究。2005。
- 3) 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(編):科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン。金原出版、2005。

臨床消化器病学

◆
石井裕正
朝倉 均
税所宏光
幕内博康

【編集】

◆
朝倉書店

27. 肝炎ウイルスによる肝外病変

●a. 概念

肝炎ウイルスは、肝以外の臓器や組織にも障害を引き起こすことが知られている。これらを総称して肝外病変と呼ぶ。特にC型肝炎ウイルス(HCV)は、さまざまな肝外病変を引き起こすことが知られている(表E.44)¹²⁾。ここでは、今後さらにその機序を明らかにする必要があると考えられている病態を中心に供述する。

●b. A型肝炎ウイルス(HAV)と肝外病変

○1) 急性腎不全

重症肝炎例に合併することが多いが、通常の急性肝炎例にも見られ、A型急性肝炎の1%前後に出現するといわれる。発生機序は明らかではないが、A型肝炎では血中免疫複合体が高頻度に検出され、エンドトキシンも他のウイルス肝炎に比べ高頻度に検出されることから、エンドトキシン、免疫複合体、ウイルスによる直接障害、循環不全、肝障害による代謝産物の関与など種々の要因が考えられている。

○2) 血液疾患

合併する血液疾患として、赤芽球癆、再生不良性貧血、溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病などが報告されている。これらの血液疾患は重篤な合併症であり、その発生機序はまだ明らかにさ

●表 E.44 肝炎ウイルスの肝外病変

HAV	HBV	HCV
急性腎不全	糸球体腎炎	クリオグロブリン血症
血液疾患	多発性動脈炎	膜性増殖性糸球体腎炎
赤芽球癆	皮膚疾患	晩発性皮膚ポルフィリン症
再生不良性貧血	Gianotti 病	Sjögren 症候群
血小板減少症	関節リウマチ	悪性リンパ腫
心筋障害	多発性筋炎	筋炎
筋炎	血液疾患	心筋障害
血管炎	赤芽球癆	口腔癌
髄膜炎	血小板減少症	扁平苔癬
髄膜炎	再生不良性貧血	糖尿病
Guillain-Barré 症候群		間質性肺炎
		Mooren 角膜潰瘍
		関節リウマチ

れていないが、造血細胞に対するウイルスの直接障害を示唆する報告もある。

○3) その他

心筋障害、髄膜炎、髄膜脳炎、Guillain-Barré症候群、肺炎、自己免疫性肝炎の誘発、耐糖能異常などがある。

●c. B型肝炎ウイルス (HBV) と肝外病変

○1) 腎疾患

HBV キャリアやB型慢性肝疾患では、数%~20%の頻度で蛋白尿を認め、組織学的には膜性腎症など糸球体病変の所見が得られる頻度が高い。

肥厚した糸球体基底膜にHBe抗原の沈着を認めることが多く、HBe抗原と抗体の免疫複合体が糸球体に沈着することが原因であろうと考えられている。

○2) 多発性動脈炎

病因は不明であるが、10~54%にHBV感染の合併が認められる。治療法として、ステロイドを用いる方法と、インターフェロン (IFN) や抗ウイルス薬を用いる方法などがある。

○3) 皮膚疾患：Gianotti 病

Gianotti 病では、肝機能障害とHBs抗原が証明される。

○4) その他

関節リウマチ、Schönlein-Henoch 紫斑病、多発性筋炎、血小板減少症、再生不良性貧血などがある。

●d. C型肝炎ウイルス (HCV) と肝外病変

○1) クリオグロブリン血症

混合型クリオグロブリン血症では血管壁に免疫複合体が沈着し、局所で補体系が活性化され血管炎、腎障害、紫斑、関節痛、浮腫などが発症すると考えられている。C型慢性肝炎患者におけるクリオグロブリン陽性率は高率であると報告されているが、クリオグロブリン血症とHCV genotypeには関連性を認めていない。また、クリオグロブリンそのものからHCV抗体やHCV-RNAが検出されることもわかっている。Misianiらは、IFN治療終了後、HCVの排除に伴い、血管炎の改善と血中クリオグロブリンレベルの低下を認めたと報告している。

○2) 膜性増殖性糸球体腎炎 (MPGN)

HCV感染症にはMPGNの発症率が高いことが報告されている。わが国ではOhtaらが、C型慢性肝炎患者の腎病変の合併について臨床病理学的に検討を行い、腎生検953例中MPGNは12例に認められ、そのうちHCV抗体陽性は4例(33%)であり一般供血者に比べ有意に高率であったと報告している。現在IFN療法は、予後が悪いHCV-MPGN症例に対して最も効果の期待できる治療法である。

○3) 晩発性皮膚ポルフィリン症 (PCT)

HCVとPCTの関連を示唆する報告が相次いでなされ、スコットランドでは、本症の91%にHCV抗体が陽性であったと報告されている。しかし、その病因論的意義については不明である。なお、HCV抗体陽性のPCTにIFNを投与することで、HCV-RNAが消失するだけでなく皮膚症状も軽快したことを示す報告がある。今後HCVによるPCTの発症機序を解明する必要がある。

○4) Sjögren 症候群

Koikeらは、HCVトランスジェニックマウスにおける唾液腺炎の発現を報告した(発現率84.1%)²⁾。彼らは、HCVエンベロープ蛋白発現トランスジェニックマウスでは、肝の組織変化は見られないが、涙腺、唾液腺にsialadenitisの出現を確認し、HCVとSjögren症候群類似唾液腺炎との関連を明らかにするとともに、特にHCVのエンベロープ蛋白が唾液腺炎の発症に深く関与していることを示唆した。

○5) 悪性リンパ腫

non-Hodgkin B-cell lymphoma (NHL) ではHCV感染が高いこと、そしてC型慢性肝疾患患者には腫大した腹部リンパ節がしばしば観察され、リンパ節からはHCV-RNA(+)鎖が検出されることがわかっている。Ferriらは、B-cell NHL患者50例のうちHCV感染率は34%に達し、この率はhealthy controlsの1.3%に比較しきわめて高率であったと報告している。さらに彼らは、C型慢性肝炎患者500例における悪性リンパ腫合併の発生頻度は、2.8%で(14例、diffuse B-cell NHL)、14例全員に

末梢血リンパ球から HCV-RNA が検出されたと報告している。HCV はリンパ球に感染し増殖するが、HCV には逆転写酵素もなく宿主細胞のゲノムにも組み込まれず、癌遺伝子の存在も現在のところ証明されていない。

○6) 心筋障害

心筋疾患と HCV との関連も注目されている。拡張型心筋症や肥大型心筋症において、高頻度に HCV 抗体が検出されると報告されている。Matsumori らは、拡張型心筋症の血中 HCV 抗体陽性率は 16.7% (6/36 例)、肥大型心筋症では 15.7% (8/51 例) であり、ともに虚血性心疾患の HCV 感染率 (2.5%) よりも有意に高率であったと述べている。さらに彼らは、心筋生検組織や剖検心から (+) 鎖とともに (-) 鎖の HCV-RNA が検出されることを報告し、HCV が心筋内で増殖している可能性を示した⁴⁾。HCV 感染者は、非感染者に比して不整脈、高血圧症などをはじめとする種々の循環疾患の罹患率が高いことを示す報告もある。また、HCV と筋障害の直接的な関連は証明されていないが、筋炎と HCV を示唆する報告がある。

○7) 扁平苔癬

扁平苔癬患者には高率に HCV 感染が見られる。特に、日本、イタリア、スペインでは高率で、北部九州では 64.4% である。われわれの検討した扁平苔癬患者には、約 8 割に肝疾患を認め、このことは大規模な疫学調査からも同じ結果が得られている⁹⁾。今までに OLP の発症にかかわるウイルス側の因子として HCV genotype やウイルス量との関連、OLP の免疫組織学的検討、IFN 療法との関連、HCV 感染を伴った難治性 OLP に対する治療、組織中における HCV の存在と増殖などが検討されてきた⁹⁾。いずれの結果からも、HCV はこれらの疾患の病因として重要な役割を担っていると考えられるが、さらに詳細な検討が必要である。

○8) その他

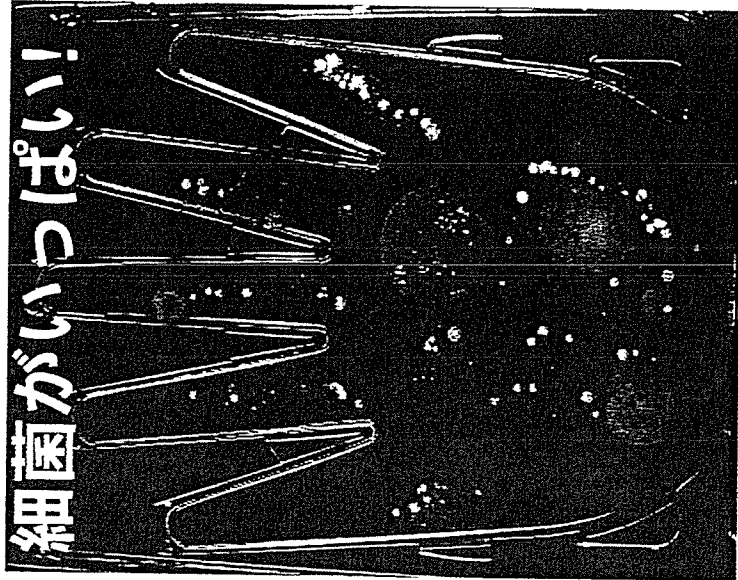
Mooren 角膜潰瘍、糖尿病、間質性肺炎、間接リウマチ、皮膚病変などがある。

[長尾由実子・佐田通夫]

■文 献

- 1) Pawlotsky JM, Yahia MB, Andre C, *et al* : Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis : A prospective case-control study. *Hepatology* 19 : 841-848, 1994.
- 2) 長尾由実子, 佐田通夫 : C 型肝炎と肝外病変. *日消誌* 96 : 1249-1257, 1999.
- 3) Koike K, Moriya K, Ishibashi K, *et al* : Sialadenitis histologically resembling Sjögren syndrome in mice transgenic for hepatitis C virus envelope genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 94 : 233-236, 1997.
- 4) Matsumori A, Ohashi N, Sasayama S : Hepatitis C virus infection and hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Int Med* 129 : 749-750, 1998.
- 5) Nagao Y, Sata M, Tanikawa K, *et al* : Lichen planus and hepatitis C virus in the Northern Kyushu region of Japan. *Eur J Clin Invest* 25 : 910-914, 1995.
- 6) Nagao Y, Sata M : Hepatitis C virus and lichen planus. *J Gastroenterol Hepatol* 19 : 1101-1113, 2004.

医療者の共同作業による 病院感染対策



速乾式手指消毒薬使用前

編
佐川公矯
石竹達也
藤丸知子

五 絃 舎

五 絃 舎



9784901810494

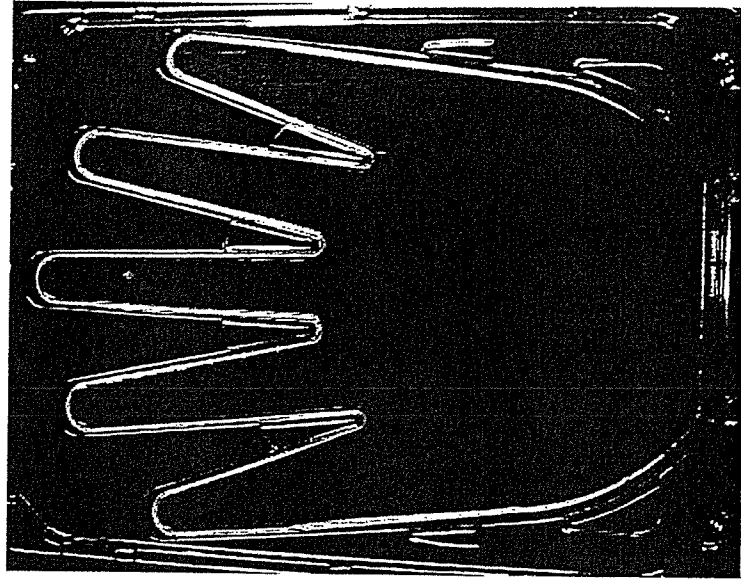


1923347017007

ISBN4-901810-49-9

C3347 ¥1700E

定価(本体1,700円+税)



速乾式手指消毒薬使用後