

Takatori H, (金子)	dUTP pyrophosphatase expression correlates with poor prognosis in hepatocellular carcinoma.	Liver Int.	30	438-46	2010
Hamaguchi E, (金子)	Histological course of nonalcoholic fatty liver disease in Japanese patients: tight glycemic control, rather than weight reduction, ameliorates liver fibrosis.	Diabetes Care	33(2)	284-6	2010
Yamashita T, (金子)	EpCAM-positive hepatocellular carcinoma cells are tumor-initiating cells with stem/progenitor cell features.	Gastroenterology	136	1012-24	2009
Nakamura S, (金子)	Palmitate induces insulin resistance in H4IIEC3 hepatocytes through reactive oxygen species produced by mitochondria.	J Biol Chem	284(22)	14809-18	2009
Ando H, (金子)	The hepatic circadian clock is preserved in a lipid-induced mouse model of non-alcoholic steatohepatitis.	Biochem Biophys Res Commun	380(3)	684-8	2009
Mizukoshi E, (中本)	Enhancement of tumor-specific T-cell responses by transcatheter arterial embolization with dendritic cell infusion for hepatocellular carcinoma.	Int. J. Cancer	(in press)		2009
Wu Y, (中本)	Accelerated hepatocellular carcinoma development in mice expressing the Pim-3 transgene selectively in liver.	Oncogene	(in press)		2009
Baba T, (中本)	Crucial contribution of thymic Sirp alpha+ conventional dendritic cells to central tolerance against blood-borne antigens in a CCR2-dependent manner.	J. Immunol.	183(5)	3053-3063	2009
Hirooka M, (恩地)	Virtual puncture line in radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma of the caudate lobe.	AJR Am J Roentgenol	193	W149-151	2009
Uehara T, (恩地)	Usefulness of the hyperechoic rim for assessing the therapeutic efficacy of radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma patients.	Hepatol Res	39	954-962	2009
Hirooka M, (恩地)	Efficacy of laparoscopic radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma compared to percutaneous radiofrequency ablation with artificial ascites.	Dig Endosc	21	82-86	2009

Terai S. (坂井田)	Fish model leads to new findings in liver disease.	Hepatology Research	(in press)		2010
寺井 崇二 藤澤 浩一 坂井田 功	肝発癌制御におけるMaidシグナルの重要性について	消化器科	49(5)	444-4448	2009
Uemura A, (林)	Natural Killer cell is a major producer of interferon γ that is critical for the IL-12-induced antitumor effect in mice	Cancer Immunology, Immunotherapy	(in press)		2010
Sasakawa A, (林)	Activated liver dendritic cells generates strong acquired immunity in α -galactosylceramide treatment	Journal of Hepatology	50	1155-1162	2009
Kohga K, (林)	Anti-cancer chemotherapy inhibits MICA ectodomain shedding by downregulating ADAM10 expression in hepatocellular carcinoma.	Cancer Research	69	8050-8057	2009
Kurokawa M, (林)	Effect of interferon- α 2b plus ribavirin therapy on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis.	Hepatology Research	39	432-438	2009
古瀬純司	肝癌の治療. 腫瘍因子からみた治療戦略. 多発肝細胞癌.	日本臨床	67(3)	421-425	2009
古瀬純司、鈴木英一郎、長島文夫	進行肝細胞癌に対する分子標的薬の臨床試験.	The Liver Cancer Journal	1(2)	33-40	2009
古瀬純司、鈴木英一郎、長島文夫	肝・胆道・膵癌治療の最前線—エルロチニブ, ソラフェニブ	G.I.Research	17(5)	419-424	2009
鈴木英一郎、長島文夫、古瀬純司	肝がん 全身化学療法 of 動向	腫瘍内科	4(4)	328-335	2009
古瀬純司、鈴木英一郎、長島文夫	肝臓癌—ソラフェニブ導入と肝炎ウイルスキャリアの管理	カレントセラピー	27(11)	56-60	2009
古瀬純司、鈴木英一郎、長島文夫	薬の知識. ソラフェニブ (ネクサバル®)	臨床消化器内科	25(1)	129-133	2009

嘉数英二、上野 義之、近藤泰輝 下瀬川徹	肝硬変でのアミノ酸代謝異常が 樹状細胞に与える影響	肝・胆・膵	58(2)	247-254	2009
嘉数英二、上野 義之、近藤泰輝 下瀬川徹	非代償性肝硬変で出現する血漿 アミノ酸imbalanceは樹状細胞 成熟化を抑制し、分岐鎖アミノ 酸 (BCAA) により改善する。	「薬理と治療」	37	93-96	2009
嘉数英二、上野 義之、近藤泰輝 下瀬川徹	非代償性肝硬変におけるアミノ 酸imbalanceが免疫機構に及ぼ す影響	消化器科	49(2)	190-196	2009
Kakazu E, (上野)	Branched chain amino acids enhance the maturation and function of myeloid dendritic cells ex vivo in patients with advanced cirrhosis.	Hepatology	50(6)	1936-1945	2009
Hiroishi K, (広石)	Strong CD8(+) T-cell responses against tumor-associated antigens prolong the recurrence-free interval after tumor treatment in patients with hepatocellular carcinoma.	J Gastroenterol	(in press)		2010
Inokuchi M, (広石)	Infection of B cells with hepatitis C virus for the development of lymphoproliferative disorders in patients with chronic hepatitis C.	J Med Virol.	81 (4)	619-627	2009
Chung H, (工藤)	Identification and characterization of IgG4-associated autoimmune hepatitis.	Liver Int	(in press)		2009
Kudo M, (工藤)	Single HCC between 2-5cm: the grey zone: Hepatologist's perspective.	J Hepato-Biliary-Pan	(in press)		2009
Tanimoto A, (工藤)	Consensus report of the 2 nd international forum for liver MRI.	Eur Radiol	19	975-989	2009
Nakaoka R, (工藤)	Percutaneous aspiration and ethanolamine oleate sclerotherapy for sustained resolution of symptomatic polycystic liver disease: an initial experience.	AJR Am J Roentgenol	193 (6)	1540-1545	2009
Kudo M, (工藤)	Multistep human hepatocarcinogenesis: correlation of imaging with pathology.	J Gastroenterol	44	112-118	2009

Kim SR, (工藤)	Pegylated interferon plus ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C with high viral load of serum hepatitis C virus RNA, genotype 1b, discontinued on attaining sustained virological response at week 16 after onset of acute pancreatitis.	Digestion	79	36-39	2009
Kim SR, (工藤)	Well-differentiated hepatocellular carcinoma smaller than 15mm in diameter totally eradicated with percutaneous ethanol injection instead of radiofrequency ablation.	Hepatol Int	3	411-415	2009
Inoue T, (工藤)	Value of liver parenchymal phase contrast-enhanced sonography to diagnose the premalignant and borderline lesions and overt hepatocellular carcinoma.	AJR Am J Roentgenol	192	698-705	2009
Kojiro M, (工藤)	Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: A report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia.	Hepatology	49(2)	658-664	2009
Kim SR, (工藤)	Scirrhus hepatocellular carcinoma displaying atypical findings on imaging studies.	World J Gastroenterol	15(18)	2296-2299	2009
Wada M, (工藤)	Association of genetic polymorphisms with interferon-induced haematologic adverse effects in chronic hepatitis C patients.	J Viral Hepati	16	388-396	2009
Nagaki M, (森脇)	Extended treatment duration of peginterferon-alpha-2b plus rebavirin for 72 and 96 weeks in hepatitis C genotype 1-infected late responders.	Aliment Pharm Therap	30	343-351	2009
Shimizu M, (森脇)	Strategy and mechanism for the prevention of hepatocellular carcinoma: phosphorylated retinoid X receptor alpha is a critical target for hepatocellular carcinoma chemoprevention.	Cancer Sci	100(3)	369-374	2009
Shimizu M, (森脇)	Supplementation with branched-chain amino acids inhibits azoxymethane-induced colonic preneoplastic lesions in male C57BL/KsJ- <i>db/db</i> mice.	Clin Cancer Res	15(9)	3068-3075	2009
Adachi S, (森脇)	(-)-Epigallocatechin gallate downregulates EGF receptor via phosphorylation at Ser1046/1047 by p38 MAP kinase in colon cancer cells.	Carcinogenesis	30(9)	1544-1552	2009
Adachi S, (森脇)	p38 MAP kinase controls EGF receptor downregulation via phosphorylation at Ser1046/1047.	Cancer Lett	277	108-113	2009

Tatebe H, (森脇)	Acyclic retinoid synergises with valproic acid to inhibit growth in human hepatocellular carcinoma cells.	Cancer Lett	285	210-217	2009
Shirakami Y, (森脇)	(-)-Epigallocatechin gallate suppresses the growth of human hepatocellular carcinoma cells by inhibiting activation of the vascular endothelial growth factor-vascular endothelial growth factor receptor axis.	Cancer Sci	100(10)	1957-1962	2009
Yasuda Y, (森脇)	(-)-Epigallocatechin gallate prevents carbon tetrachloride-induced rat hepatic fibrosis by inhibiting the expression of the PDGFRbeta and IGF-1R.	Chem Biol Interact	182	159-164	2009
Tsukada Y, (森脇)	Extracellular matrix is required for the survival and differentiation of transplanted hepatic progenitor cells.	Biochem Biophys Res Commun	381	733-737	2009
Nakagawa T, (森脇)	Synergistic effects of acyclic retinoid and gemcitabine on growth inhibition in pancreatic cancer cells.	Cancer Lett	273	250-256	2009
Nouso K, (山本)	Evolution of prognostic factors in hepatocellular carcinoma in Japan.	Aliment Pharmacol Ther.	31(3)	407-414	2010
Miyake Y, (山本)	Autoimmune hepatitis with acute presentation in Japan.	Dig Liver Dis.	42	51-54	2010
Miyake Y, (山本)	Efficacy of ursodeoxycholic acid for Japanese patients with autoimmune hepatitis.	Hepatol Int	3	556-562	2009
Kobashi H, (山本)	Two cases of development of entecavir resistance during entecavir treatment for nucleoside-naive chronic hepatitis B.	Hepatol Int.	3(2)	403-10	2009
Iwasaki Y, (山本)	A randomized trial of 24 versus 48 weeks of peginterferon alpha-2a in patients infected with chronic hepatitis C virus genotype 2 or low viral load genotype 1: a multicenter national study in Japan.	Hepatol Int.	3	468-479.	2009
Miyake Y, (山本)	Clinical features of autoimmune hepatitis diagnosed based on simplified criteria of the International Autoimmune Hepatitis Group.	Dig Liver Dis.	(in press)		

Kubota J, (山本)	Mortality rate of patients with asymptomatic primary biliary cirrhosis diagnosed at age 55 years or older is similar to that of the general population.	J Gastroenterol	44(9)	1000-6	2009
Miyake Y, (山本)	Clinical features of type 1 autoimmune hepatitis in adolescence and early adulthood.	Hepatol Res.	39(8)	766-71	2009
Tanioka D, (山本)	Factors associated with adherence to combination therapy of interferon and ribavirin for patients with chronic hepatitis C: importance of patient's motivation and physician's treatment experience.	Liver Int.	29(5)	721-9	2009
Miyake Y, (山本)	Clinical features of antinuclear antibodies-negative type 1 autoimmune hepatitis.	Hepatol Res	39(3)	241-6	2009
Ikeda K, (池田)	Necessities of interferon therapy in elderly patients with chronic hepatitis C.	American Journal of Medicine	122(5)	479-486	2009
池田健次	発がん予防と再発予防	腫瘍内科	4(4)	336-342	2009
池田健次	ラジオ波凝固療法と肝切除術の比較	医学のあゆみ	231(3)	215-219	2009
Ikeda K, (池田)	Occult hepatitis B virus infection inceases hepatocellular carcinogenesis by eight times in patients with non-B, non-C liver cirrhosis: a cohort study.	Journal Viral Hepatitis	16	437-443	2009
Kawamura Y, (池田)	Efficacy of platinum analogue for advanced hepatocellular carcinoma unresponsive to transcatheter arterial chemoembolization with epirubicin.	Hepatology Resarch	39	346-354	2009
Kobayashi M, (池田)	High serum Des-gamma-Carboxy Prothrombin Level Predict Poor Prognosis after Radiofrequency Ablation of Hepatocellular carcinoma.	Cancer	115	571-580	2009
Hosaka T, (池田)	Predictive factors of advanced recurrence after curative resection of small hepatocellular carcinoma.	Liver International	29	736-742	2009

Hoshida Y, (池田)	Integrative transcriptome analysis reveals common molecular subclasses of human hepatocellular carcinoma.	Cancer Research	69	7385-7392	2009
保坂哲也、他 (池田)	核酸アナログ療法中のB型関連肝癌に対する肝癌再発予測マーカーとしてのHBコア関連抗原の有用性	肝臓	50(10)	588-589	2009
Kobayashi M, (池田)	Development of hepatocellular carcinoma in elderly patients with chronic hepatitis C with or without elevated aspartate and alanine aminotransferase levels.	Scand J Gastroenterol	44	975-983	2009
Ueno T, (佐田)	Epigallocatechin-3-gallate improves nonalcoholic steatohepatitis model mice expressing nuclear sterol regulatory element binding protein-1c in a dipose tissue.	Int J Mol Med	24	17-22	2009

IV. 研究成果の刊行物・別刷

7 Hepatocellular Carcinoma 原発性肝がん(肝細胞がん)

基礎知識

がんの統計(2008年版)によると,わが国の2006年の原発性肝がんによる死亡数は年間33,662人であり,これはがんの死因の約10%を占める¹⁾. 部位別の死亡数では,肝がんは肺,胃,大腸に次いで第4位である. また2002年の罹患数は40,604人で,男性27,876人,女性12,728人と男性が約2倍多い. がん年齢調整死亡率の年次推移では,1990年前半まで増加していたが,男女とも1995年以降減少傾向を認めている¹⁾.

原発性肝がんの病理分類では肝細胞がんが約94%を占める²⁾(各7表-1). 肝細胞がんの背景肝病変として80%以上に肝硬変または慢性肝炎を有し,そのほとんどがC型およびB型肝炎ウイルスによるものである(各7表-2). アルコール,原発性胆汁性肝硬変など原因にかかわらず肝硬変からは肝細胞がんの発症を認める. またアフリカ,東南アジアでは *Aspergillus flavus* や *Aspergillus parasiticus* から産生されるカビ毒素であるアフラトキシンと肝細胞がんとの強い関連が認められている³⁾.

肝細胞がん

肝細胞がんの病理組織学的特徴として血管浸潤,特に門脈腫瘍塞栓が挙げられる. UICCのTNM分類⁴⁾,原発性肝癌取扱い規約⁵⁾の進行度分類では,ともにstagingの重要なfactorとしている(各7表-3,4).

肝細胞がんは根治治療後も高い再発を認めるのが特徴の1つである. 再発様式として肝内転移(intrahepatic metastasis)と多中心性発生(multicentric occurrence)があり,再発後の治療や再発予防としての補助療法を考える上で重要である. 一方,肝外転移は他のがん腫に比べ少なく,診断から2年以内の経過観察中3~4%程度に出現しているのみである²⁾. 頻度の多い転移部位は,肺,骨,リンパ節,副腎,腹膜などである²⁾.

肝内胆管がん

肝内胆管がんは原発性肝がんの3~4%を占める²⁾. したがって,年間罹患数は1,400人程度である. 男女比は1.5:1でわずかに男性に多い²⁾. 肝細胞がんにみられるような肝炎ウイルスとの強い関連はなく,肝硬

各7表-1. 原発性肝がんの病理分類と頻度

組織型	男		女		合計	
	n=13,017		n=5,196		n=18,213	
肝細胞がん	hepatocellular carcinoma		12,341	4,818	17,159 (94.21%)	
肝内胆管がん	intrahepatic cholangiocarcinoma		470	279	749 (4.11%)	
混合型	combine hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma		93	30	123 (0.68%)	
胆管嚢胞腺がん	bile duct cystadenocarcinoma		15	6	21 (0.12%)	
肝芽腫	hepatoblastoma		8	4	12 (0.07%)	
肉腫	sarcoma		11	8	19 (0.10%)	
その他	others		79	51	130 (0.71%)	

(文献2)より)

各7表-2. 原発性肝がんにおけるB型肝炎およびC型肝炎の陽性率

	肝細胞がん	肝内胆管がん	混合型
HBs抗原			
陰性	84.5%	93.8%	80.9%
陽性	15.5%	6.2%	19.1%
判定保留	0.0%	0.0%	0.0%
HCV抗体			
陰性	30.3%	80.6%	55.7%
陽性	69.6%	19.1%	44.3%
判定保留	0.1%	0.3%	0.0%

(文献2)より)

変の併存もほとんどない。しかし HCV 抗体陽性者が約 21%と、関連が認められている。

1 | 肝細胞がん Hepatocellular Carcinoma

診断

肝細胞がんは、ほとんどが肝硬変など慢性肝疾患を背景にもち、その経過観察中に発見されることが多い。3~6カ月ごとの腫瘍マーカーと超音波、あるいは dynamic CT/MRI によるスクリーニングがすすめられる。

肝細胞がんの腫瘍マーカーとして α -fetoprotein (AFP)、PIVKA II (protein induced by vitamin K absence or antagonist- II)、AFP レクチン分画 (AFP-L3) の3種類が広く用いられている。腫瘍サイズが小さいほど感受性は低下する傾向があり、早期診断には限界がある。AFP+PIVKA-II あるいは PIVKA-II +AFP-L3 など組み合わせることにより感受性や特異度が向上し、2種類以上の腫瘍マーカーを測定することが推奨されている⁶⁾。

肝細胞がんは動脈由来の豊富な腫瘍内新生血管が特徴であり、造影検査(造影超音波、dynamic CT、dynamic MRI、血管造影、動脈造影 CT)により確定診断が可能である。わが国のガイドラインや欧州肝臓会議(the European Association for the Study of the Liver : EASL)では、2 cmを超える腫瘍で典型的な画像所見(動脈相で濃染し、造影前あるいは後期相で低吸収域を示す結節性病変)を認める場合には組織病理学的診断は必要ないとの推奨もある⁶⁾。「典型的画像所見」の確認は少なくとも2つの診断法によることや、腫瘍マーカーとして AFP400 ng/ml 以上の上昇が参考となることなどが記載されている⁷⁾。2 cm以下の小病変や腫瘍濃染像が認められない場合には、確定診断のため組織生検が必要である。

Stage (病期)分類・治療方法の選択・予後

■ Stage 分類

肝細胞がんの進行度は、腫瘍径・腫瘍数・血管浸潤による T 因子、リンパ節および遠隔転移の有無から分類される。国際分類である UICC の TNM 分類⁴⁾とわが国で広く用いられる原発性肝癌取扱い規約⁵⁾の進行度分類があるが、腫瘍径の扱いなど違いがある(各7表-3, 4)。肝細胞がんではがんの進行度と同時に肝障害度が治療選択や予後に大きくかわる。肝障害度の評価は Child-Pugh 分類(各7表-5)⁸⁾と原発性肝癌取扱い規約の肝障害度(各7表-6)⁵⁾が用いられる。

■ 治療方法の選択

治療選択は、がん進行度と肝障害度に応じて決定され、肝癌診療ガイドライン(2005年版)による肝細

各7表-3. 肝がんの TNM 分類 (UICC)

Stage	T	N	M
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage III A	T3	N0	M0
Stage III B	T4	N0	M0
Stage III C	any T	N1	M0
Stage IV	any T	any N	M1

T1 : Solitary without vascular invasion
 T2 : Solitary with vascular invasion or multiple \leq 5 cm
 T3 : Multiple > 5 cm or invades major branch of portal or hepatic vein
 T4 : Invades adjacent organs other than gallbladder or perforates visceral peritoneum
 N1 : Regional

(文献4)より)

各7表-4. 肝細胞がんの進行度分類

Stage	T因子	N因子	M因子
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage III	T3	N0	M0
Stage IV A	T4	N0	M0
	T1, T2, T3, T4	N1	M0
Stage IV B	T1, T2, T3, T4	N0, N1	M1

T因子

がん腫の「個数」、「大きさ」、「脈管侵襲」の3項目によって規定される。

①腫瘍個数：単発、②腫瘍径：2 cm 以下、

③脈管(門脈、肝静脈、胆管)侵襲なし

T1 : ①, ②, ③すべて合致、T2 : 2項目合致、T3 : 1項目合致、

T4 : すべて合致せず

N因子

N0 : リンパ節転移を認めない、N1 : リンパ節転移を認める

M因子

M0 : 遠隔転移を認めない、M1 : 遠隔転移を認める

(日本肝癌研究会：臨床・病理 原発性肝癌取扱い規約 第4版、金原出版、2001)

胞がん治療アルゴリズムが目安となる (各7図-1)⁶⁾。肝細胞がんでは肝外転移が少ないこと、肝内病変のコントロールが肝機能維持につながることなどから、局所治療が優先される。基本的には Child-Pugh C の肝機能不良例は肝移植を除き治療適応にならない。

各7表-5. Child-Pugh 分類^{5,6)}

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	2.0 ~ 3.0	> 3.0
血清アルブミン値 (g/dl)	> 3.5	2.8 ~ 3.5	< 2.8
プロトロンビン時間延長 (秒) または活性値 (%)	< 4 > 70	4 ~ 6 40 ~ 70	> 6 < 40

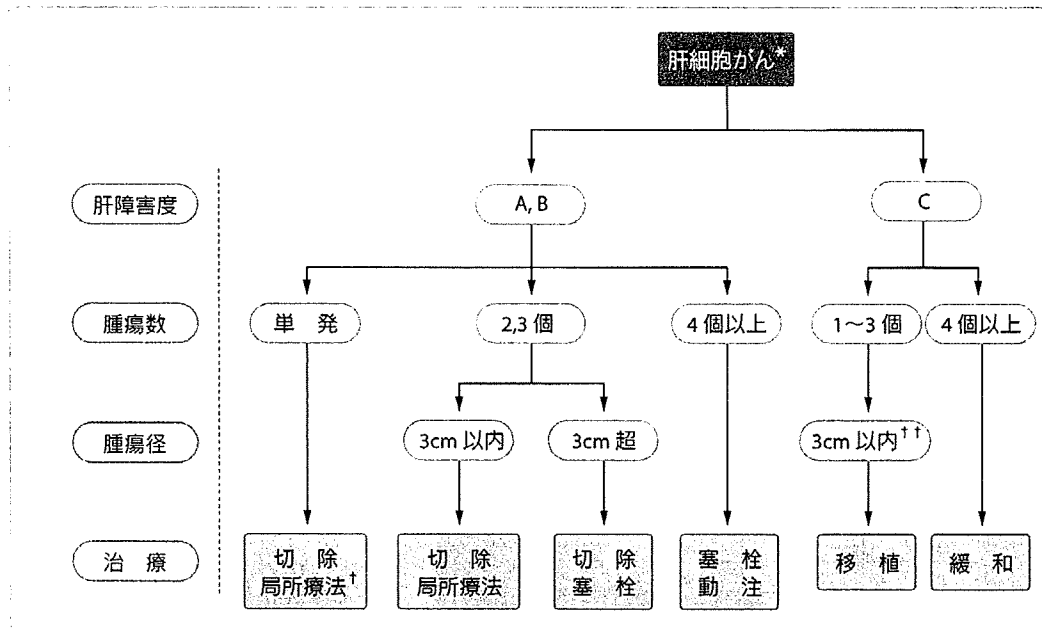
Child-Pugh 分類 A : 5~6点, B : 7~9点, C : 10~15点

(文献 5, 8) より)

各7表-6. 原発性肝癌取り扱い規約による肝障害度 (liver damage)

項目	肝障害度		
	A	B	C
腹水	ない	治療効果あり	治療効果少ない
血清ビリルビン値 (mg/dl)	< 2.0	2.0 ~ 3.0	> 3.0
血清アルブミン値 (g/dl)	< 3.5	3.0 ~ 3.5	< 3.0
ICG R15 (%)	< 15	15 ~ 40	> 40
プロトロンビン活性値 (%)	> 80	50 ~ 80	< 50

(日本肝癌研究会：臨床・病理 原発性肝癌取り扱い規約 第4版, 金原出版, 2001)



各7図-1. 肝細胞がん治療アルゴリズム

* : 脈管侵襲, 肝外転移がある場合には別途記載

† : 肝障害度B, 腫瘍径2 cm以内では選択

†† : 腫瘍が単発では腫瘍径5 cm以内

(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：科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン, 金原出版, 2005)

■ 予 後

肝細胞がんではがん進行度、肝障害度が予後因子となる。主な予後因子を次にあげる⁷⁾。

① がん進行度

TNM stage, 腫瘍数 (単発・多発), 腫瘍径, 血管侵襲の有無が重要な予後因子となる。特に門脈腫瘍栓は強い予後因子となっている。特に 2 cm 以下・単発では早期肝細胞がんが多く、予後良好である。

② 肝障害度

Child-Pugh 分類が強い予後因子となる。

進行度別の予後として、5 年生存率は TNM stage I 63%, stage II 45%, stage III 28%, stage IV 6%, 肝障害度別の 5 年生存率は、Child-Pugh A 46%, B 24%, C 1%と報告されている⁹⁾。

治療方法

■ 局所療法

肝切除, 局所壊死療法, 動脈化学塞栓療法が標準治療法として位置付けられ, 肝障害度とがんの進行度 (腫瘍数, 腫瘍径) に応じて選択される。

① 肝切除

最も根治性が高い局所治療であり, 他の治療に優先する⁶⁾。肝障害度に応じて切除許容度が決まり, 切除適応も決定される。

【適 応】

- ・肝障害度 (Child-Pugh) : A または B
- ・腫瘍数 : 3 力以下

② 局所壊死療法

切除不能例が適応となる。2 cm 以下の小さい病変では切除と同等の成績が得られることから, 切除可能例でも適応可能である⁶⁾。ラジオ波焼灼療法 (radiofrequency ablation : RFA) が最も普及している。エタノール注入療法 (percutaneous ethanol injection : PEI) は RFA が困難な場合 (表面や太い血管近傍など) や RFA の補助として行われることが多い。いずれの治療でも造影 CT による確実な効果判定を行い, 十分な safety margin を確保する。

【適 応】

- ・切除不能, 2 cm 以下の小病変
- ・進行度 : 腫瘍径 3 cm 以下, 腫瘍数 3 力以下
明らかな門脈腫瘍塞栓, 肝静脈腫瘍塞栓, 遠隔転移がない
- ・肝機能 : 腹水がない, あるいはコントロール可能
黄疸がない (T-Bil \leq 3.0 mg/dl)
出血傾向がない
- ・その他 : 超音波で全体が良好に描出される
重篤な合併症がない

③ 肝動脈化学塞栓療法 (transcatheter arterial chemoembolization : TACE)

切除, 局所壊死療法が適応とならない症例が適応となる。無作為化比較試験およびメタアナリシスにより無治療に比べ生存期間の延長が確認されている^{10,11)}。

epirubicin あるいは cisplatin とリピオドールのエマルジョンとゼラチンスポンジ細片を用いた塞栓が一般的である。どちらが優れているかについてのエビデンスはないが, 現在両者の第Ⅲ相試験が進行中である。

2006 年 8 月, 多孔性ゼラチン粒 (Gelpart[®]) が肝細胞がんに対する塞栓材として保険承認されている。

TACE 後 1~2 カ月で造影 CT による効果判定を行い, リピオドールの集積が不十分で早期濃染の残存を認める場合は追加治療を行う。

【適応】

- ・ 切除，局所壊死療法が適応とならない
- ・ 進行度：多発例あるいは単発で径3 cm 超
門脈1次分枝，本幹に腫瘍塞栓がない
- ・ 肝機能：腹水がない，あるいはコントロール可能
黄疸がない (T-Bil ≤ 3.0 mg/dl)
出血傾向がない
- ・ その他：造影剤アレルギーがない
動脈閉塞・狭窄などカテーテルの挿入に支障がない
重篤な合併症がない

④ 肝移植

肝機能不良例（肝障害度C）かつ肝移植のミラノ基準¹³⁾（腫瘍数3個以下・腫瘍径3 cm 以内または単発・腫瘍径5 cm 以内，血管浸潤なし）合致例に推奨される。ミラノ基準合致例では保険適応が承認されている。

⑤ 放射線治療

陽子線や重粒子線の臨床試験が行われている^{13,14)}。局所コントロール率は，陽子線で2年96%，重粒子線で1年，5年それぞれ92%，81%と良好な成績が報告されている。しかし，陽子線治療では3年無増悪生存率が16%，3年生存率が62%，重粒子線治療では3年生存率が50%と局所コントロールに比べ生存率は不良であり，課題が残されている。

肝切除，局所壊死療法，肝動脈塞栓療法では，いずれもその安全性は確立しているが，治療関連死亡や重篤な合併症の報告もある（各7表-7）。

肝切除，局所壊死療法の局所コントロールについては一般に良好であるが^{19~21)}，他部位再発を含めた再発率は5年の経過観察で70~90%程度と高率であり（各7表-8）¹⁹⁾，他部位再発への対応は局所治療共通の重要な課題である。これまで interferon, acyclic retinoid, vitamin K₂などの有効性を示唆する報告がみられ^{22~25)}，interferon や retinoid による無作為化比較試験では治療群で再発抑制や生存期間の延長が示されている^{22~24)}。しかし，いずれも症例数が少ないこと，保険適応の問題などから局所療法後の標準的な補助療法は確立していない。retinoid はその後，国内の多施設共同無作為化比較試験が，製薬会社主導の治療として実施されている。

各7表-7. 肝切除，局所壊死療法，動脈塞栓化学療法の治療関連死亡率，合併症発生率および主な合併症

	肝切除 ^{15,16)}	ラジオ波焼灼療法 ¹⁷⁾	動脈化学塞栓療法 ¹⁸⁾
治療関連死亡率	1.4~2.2%	0.3%	0~10%
重篤な合併症の発生率	0.3~5.6%	2.2%	5.6%
主な合併症	腹腔内出血，肝不全，MRSA 腸炎	胆管炎・胆嚢炎，肝膿瘍，腹膜炎，敗血症，胸腔内，腹腔内，胆道内出血，消化管穿孔，肝不全，がん細胞の播種	肝不全，胆嚢炎，肝膿瘍，消化管出血

各7表-8. 肝切除，局所壊死療法の生存率と再発率

	n	3-year DFSR	5-year DFSR	3-year OSR	5-year OSR	local recurrence rate	author	year
PEI	39	30.3%	9.7%	82.1%	59.0%	13%	Yamamoto	2001 ¹⁹⁾
hepatectomy	58	44.7%	25.7%	84.4%	61.5%	-		
conventional PEI	52	17%	-	50%	-	34.8%	Lin	2004 ²⁰⁾
high dose PEI	53	20%	-	55%	-	24%		
RFA	52	37%	-	74%	-	14%		
RFA	118	40%	-	81%	-	2%	Shiina	2005 ²¹⁾
PEI	114	18%	-	68%	-	11%		

DFSR: disease-free survival rate, OSR: overall survival rate

■ 化学療法

化学療法は上記の局所治療が適応とならない例および遠隔転移例が適応となる。肝細胞がんに対する化学療法は肝動脈から注入する経動脈性化学療法（動注化学療法）と経静脈あるいは経口による全身化学療法に分けられる。肝細胞がんでは肝硬変など慢性肝障害を背景にもつ例が多いことから、肝障害を助長するリスクも大きい。Child-Pugh C の肝機能不良例では化学療法は禁忌である。

① 動注化学療法（各7表-9）

切除不能な巨大腫瘍や高度門脈腫瘍塞栓例および TACE 無効例が適応となる。動注化学療法剤として epirubicin, mytomicin C, fluorouracil (5-FU) に加え、2004年7月、cisplatin（アイエーコール[®]）の保険適応が承認された。最近では5-FU+cisplatin や5-FU+interferon で高い奏効率が報告されているが^{26,27)} いずれも前向きな臨床試験による検証はない。動注化学療法の生存に関するエビデンスは乏しい。

② 全身化学療法

動注化学療法と同様、局所治療が適応とならない例、TACE 無効例および遠隔転移例に適応される。

従来の殺細胞性抗がん剤を用いた化学療法では、20%以上の奏効率が得られても肝機能への影響など

各7表-9. 肝動注化学療法のレジメン

(血管造影に準じた前投薬・準備を行う)

● cisplatin（アイエーコール[®]）

- 調整方法
 - cisplatin (65 mg/m²) 100 mg あたり 70 ml の生理食塩水を加えて溶解する。
生理食塩水は、湯浴（約 50℃）で加温したものをを用いて、強く振り混ぜ溶解し、溶解後は速やかに投与する。
- 腎毒性軽減のための処置
 - (1) 投与前、1,000～2,000 ml の輸液を 4 時間以上かけて投与する。
 - (2) 投与時から投与終了後、1,500～3,000 ml の輸液を 6 時間以上かけて投与する。
 - (3) 投与中は、尿量確保に注意し、必要に応じてマンニトールおよびフロセミドなどの利尿薬を投与すること。
- 有害事象、有効性を評価し、4～6 週毎に最高 6 回まで繰り返す。
- 禁忌
 - 重篤な腎障害のある患者。
 - 白金を含む薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者。
 - 妊婦または妊娠している可能性のある婦人。

【レジメン例】

day 1	① 生理食塩液 1,000 ml	10:00～14:00
	② 生理食塩液 100 ml + 5-HT ₂ 受容体拮抗薬 1A + dexamethasone 8 mg	動注前に点滴
	③ cisplatin 65 mg/m ²	20～40 分間かけて動注
	④ D-mannitol 200 ml	1 時間で点滴
	⑤ 維持液 500 ml	14:00～18:00
	⑥ 維持液 500 ml + 生理食塩液 500 ml	18:00～22:00
	⑦ 維持液 500 ml	22:00～翌朝まで
day 2,3	① 生理食塩液 100 ml + metoclopramide 2A + dexamethasone 4 mg	30 分で点滴
	② 生理食塩液 1,000 ml	6 時間で点滴
day 4,5	① 生理食塩液 1,000 ml	6 時間で点滴

● epirubicin

- epirubicin 60 mg/m² を 20～40 分間かけて動注。
- 有害事象、有効性を評価し、3～4 週毎に繰り返す。
- 総投与量が 500 mg/m² を超えないこと。
- 注意：epirubicin 50 mg/body を超えると血液毒性、肝障害が強くなる場合があり、注意を要する。
- 禁忌
 - 心機能異常またはその既往歴のある患者。
 - 本剤に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者。
 - 心毒性をもつ他の抗がん剤による前治療が限界量（塩酸ドキソルビシンでは総投与量が 500 mg/m²、塩酸ダウノルビシンでは総投与量が 25 mg/kg など）。

から予後改善には反映されず²⁸⁾、標準的化学療法は確立していなかった。2007年、マルチキナーゼ阻害剤 sorafenib の国際試験により、進行肝細胞がん患者における生存期間の延長が確認され、標準治療薬として位置づけられてきている。

③ 化学療法と肝炎ウイルス治療

B型肝炎患者の化学療法、免疫抑制剤による治療時、肝炎の再燃が生じ、ときに重症化することから、予防的な抗ウイルス薬の投与がすすめられる。化学療法施行例では HBs 抗原陽性例はもちろん、HBs 抗原陰性例や HBs 抗体陽性例でも肝炎の再燃が起こりうるので抗ウイルス治療の対象となる。lamivudine の投与は化学療法7日前から開始し、化学療法終了後少なくとも12カ月継続する²⁹⁾。また同様の抗ウイルス薬の entecavir は耐性株の出現が少なく、lamivudine に変えてもよい。現時点では B型肝炎患者での予防的投与の明確なガイドラインはなく、肝炎の専門家と連携しながらの対応が必要である。

C型肝炎者の化学療法では C型肝炎の制御を目的とした interferon などの抗ウイルス治療は、通常行わない。

最新の動向

分子標的治療薬による臨床試験が多く行われている。2007年、RAF キナーゼ、VEGFR-1-3、PDGFR- β （などを標的とするマルチキナーゼ阻害薬 sorafenib のプラセボコントロールによる無作為化比較試験 SHARP trial の結果が報告され、無治療群に比べ治療群で初めて生存期間の延長が確認された（各7表-10）³⁰⁾。薬物関連の有害事象（副作用）は13%に認め、主なものは下痢、手足皮膚反応、などであり、肝障害の頻度は1%未満であった。この結果により、2007年10月、11月と欧米で相次いで肝細胞がんに適応が承認された。わが国では肝細胞がんに対する第I相試験が行われ、欧米と同じ推奨用量が示されている（各7表-11）³¹⁾。わが国でも2009年5月、適応が承認され、今後、進行肝細胞がんに対する全身化学療法の標準治療として位置づけられるものと考えられる。

各7表-10. 進行肝細胞がん患者における sorafenib とプラセボの無作為化第 III 相試験 (SHARP trial)

	sorafenib	プラセボ	HR (sorafenib/プラセボ)	p値
n	299	303		
median overall survival	10.7 mo	7.9 mo	0.69	0.0006
time to progression	5.5 mo	2.8 mo	0.58	0.000007
overall response PR	2.3%	0.7%		
SD	71%	67%		
PD	18%	67%		
progression-free rate at 4 month	62%	42%		
serious adverse event (SAE)	52%	54%		
drug-related treatment emergent SAE	13%	9%		

(文献30)より)

各7表-11. 肝細胞がんに対する sorafenib の投与量・減量・有害反応

用法・用量	【治療開始時】 一回 400 mg, 朝, 夕食後一日 2 回, 連日内服
減量	CTCAE v3.0 の Grade 3 あるいは継続困難な有害事象が出現した場合は中止。有害事象が改善後、治療継続のメリットを判断して減量再開する。 【減量：第一段階】 一回 400 mg, 朝または夕食後一日 1 回, 連日内服 【減量：第二段階】 一回 400 mg, 朝または夕食後一日 1 回, 隔日内服
主な有害反応	手足皮膚反応, 皮疹, 下痢, 高血圧, 食欲低下, 脱毛, 悪心, 血清リパーゼ・アミラーゼ上昇, 間質性肺炎, など

2 | 肝内胆管がん Intrahepatic Cholangiocarcinoma

診断

肝内胆管がんは肉眼所見の反映として、境界不整な腫瘤、辺縁の濃染所見、超音波では辺縁低エコー帯を認める。腫瘍末梢側の胆管拡張を伴うことが多い。病理組織学的には腺がんであり、消化管がんなど他の腺がんからの転移性肝がんとの鑑別が必要である。切除不能例では組織生検による診断が必須である。

Stage (病期)分類・治療選択・予後

UICC による TNM 分類では、原発性肝がんとして肝細胞がんと同じ分類が用いられる。

外科切除が唯一の根治的治療法であり、標準治療である。しかし、肝細胞がんの肝硬変のような高危険群がみられず、早期症状に乏しい。そのため早期発見が難しく、切除不能の場合が多い。

切除不能例の治療法としては放射線療法、化学療法が行われるが、十分なエビデンスはない。

切除後の予後因子は、切除断端のがん陽性、リンパ節転移、血管浸潤、腫瘍数などが報告されている^{32,33)}。化学療法は胆道がんとして行われることが多い(「各論 8. 胆道がん」の項を参照)。

治療方針のまとめ

【肝細胞がん】

Stage (UICC)	サブグループ	1st line の治療方法・レジメン	文献
I	≤ 3cm, 単発	切除, 局所壊死療法 > 肝移植 (肝機能低下例)	6, 7, 12)
	> 3cm, 単発	切除 > 肝動脈化学塞栓療法 > 肝移植 (肝機能低下例, ≤ 5 cm)	6, 7, 10, 11, 12)
II	単発かつ血管浸潤あり	切除	6, 7)
	多発かつ ≤ 5 cm	肝動脈化学塞栓療法 > 肝移植 (肝機能低下例, ≤ 3 cm かつ 3 個)	10, 11, 12)
III A	—	肝動脈化学塞栓療法 [*] 全身化学療法 (sorafenib) ^{**}	10, 11) 30)
III B	—	切除 > 肝動脈化学塞栓療法, 全身化学療法 (sorafenib)	6, 7)
III C	リンパ節転移 1~2 個	切除	6, 7)
	多発リンパ節転移	全身化学療法 (sorafenib)	30)
IV	孤立性転移	切除	6, 7)
	多発転移	全身化学療法 (sorafenib)	30)

* : 巨大腫瘍, 高度門脈塞栓, 肝静脈塞栓ではリスクが大きく, 日本では動注化学療法がしばしば行われる: cisplatin (アイエコー[®]) 65mg/m², 肝動脈内のカテーテルから 20~40 分で投与。4~6 週毎, 4~6 回まで。

** : sorafenib : 800 mg/day, 朝夕分 2, 連日
sorafenib : 1 回 400mg, 朝, 夕食後 1 日 2 回, 連日内服

【肝内胆管がん】

Stage (UICC)	1st line の治療方法・レジメン	文献
I	切除	32, 33), (胆道 3, 15)]
II	切除 > 全身化学療法	(胆道 3, 15, 21 ~ 25)]
III A	切除 > 全身化学療法	(胆道 3, 15, 21 ~ 25)]
III B	切除 > 全身化学療法	(胆道 3, 15, 21 ~ 25)]
III C	全身化学療法: GEM or TS-1	(胆道 23 ~ 25)]
IV	全身化学療法: GEM or TS-1	(胆道 23 ~ 25)]

GEM : gemcitabine
1,000 mg/m², 30 分で点滴静注, 週 1 回, 3 週投与, 1 回休薬, 4 週毎に繰り返す。

TS-1 : tegafur · gimeracil · oteracil potassium
初回投与 (1 回量) を体表面積に合わせて 40mg~60mg/回。朝食後および夕食後の 1 日 2 回, 28 日間連日経口投与し, その後 14 日間休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。1 回投与量は 80 mg/m² (S < 1.25 m²: 80mg, 1.25 ≤ S < 1.5 m²: 100mg, S ≥ 1.5 m²: 120mg/body/day)。

- 1) 財団法人がん研究振興財団：がんの統計 2008 年版. (<http://www.fpcr.or.jp/publication/pdf/statistics2008.pdf>)
- 2) 日本肝癌研究会追跡調査委員会. 第 17 回全国原発性肝癌追跡調査報告 (2002-2003). 肝臓, 48 : 117 - 140, 2007.
- 3) Okuda K, Takayasu K : Primary malignant tumors of the liver. Hepatobiliary disease. Edited by Okuda K. Blackwell Science, 343-389, 2001.
- 4) TNM Classification of malignant tumours. Sixth edition. Liver. UICC. Ed Sobin LH, Wittekind Ch, 82-83, Wiley-Liss, New York, 2002.
- 5) 日本肝癌研究会：臨床・病理 原発性肝癌取扱い規約. 2000 年 11 月 第 4 版. 金原出版, 2001.
- 6) 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：科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン 2005 年版. 金原出版, 2005.
- 7) Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al : Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. J Hepatol, 35 : 421-430, 2001.
- 8) Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al : Transection of the esophagus for bleeding esophageal varices. Br J Surg, 60 : 646-654, 1973.
- 9) Kudo M, Chung H, Osaki Y : Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score) : its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). J Gastroenterol, 38 : 207-215, 2003.
- 10) Llovet JM, Real MI, Montana X, et al : Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma : a randomized controlled trial. Lancet, 359 : 1734 - 1739, 2002.
- 11) Llovet JM, Bruix J : Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma : Chemoembolization improves survival. Hepatology, 37 : 429-442, 2003.
- 12) Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al : Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N Engl J Med, 334 : 693-699, 1996.
- 13) Kawashima M, Furuse J, Nishio T, et al : A phase II study of radiotherapy employing proton beam for hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol, 23 : 1839-1846, 2005.
- 14) Kato H, Tsujii H, Miyamoto T, et al : Results of the first prospective study of carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 59 : 1468-1476, 2004.
- 15) Kanematsu T, Furui J, Yanaga K, et al : A 16-year experience in performing hepatic resection in 303 patients with hepatocellular carcinoma : 1985-2000. Surgery, 131 : S153-158, 2002.
- 16) Makuuchi M, Sano K : The surgical approach to HCC : our progress and results in Japan. Liver Transpl, 10 : S46-52, 2004.
- 17) Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, et al : Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation : complications encountered in a multicenter study. Radiology, 226 : 441-451, 2003.
- 18) Camma C, Schepis F, Orlando A, et al : Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma : meta-analysis of randomized controlled trials. Radiology, 224 : 47-54, 2002.
- 19) 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 : 707-713, 2001.
- 20) Lin SM, Lin CJ, Lin CC, et al : Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma < or = 4cm. Gastroenterology, 127 : 1714-1723, 2004.
- 21) Shiina S, Teratani T, Obi S, et al : A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. Gastroenterology, 129 : 122-130, 2005.
- 22) Muto Y, Moriwaki H, Ninomiya M, et al : Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, polypropenoic acid, in patients with hepatocellular carcinoma. Hepatoma Prevention Study Group. N Engl J Med, 334 : 1561-1567, 1996.
- 23) Ikeda K, Arase Y, Saitoh S, et al : Interferon beta prevents recurrence of hepatocellular carcinoma after complete resection or ablation of the primary tumor-A prospective randomized study of hepatitis C virus-related liver cancer. Hepatology, 32 : 228-232, 2000.
- 24) Kubo S, Nishiguchi S, Hirohashi K, et al : Effects of long-term postoperative interferon-alpha therapy on intrahepatic recurrence after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med, 134 : 963-967, 2001.
- 25) Habu D, Shiomi S, Tamori A, et al : Role of vitamin K₂ in the development of hepatocellular carcinoma in women with viral cirrhosis of the liver. JAMA, 292 : 358-361, 2004.
- 26) Ando E, Tanaka M, Yamashita F, et al : Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis : analysis of 48 cases. Cancer, 95 : 588-595, 2002.
- 27) Obi S, Yoshida H, Toune R, et al : Combination therapy of intraarterial 5-fluorouracil and systemic interferon-alpha for advanced hepatocellular carcinoma with portal venous invasion. Cancer, 106 : 1990-1997, 2006.

- 28) Yeo W, Mok TS, Zee B, et al. A randomized phase III study of doxorubicin versus cisplatin/interferon alpha-2b/doxorubicin/fluorouracil (PIAF) combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst*, 97 : 1532, 2005.
- 29) Kohrt HE, Ouyang L, Keeffe EB : Systematic review : lamivudine prophylaxis for chemotherapy induced reactivation of chronic hepatitis B virus infection. *Aliment Pharmacol Ther*, 24 : 1003-1016, 2006.
- 30) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al : Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*, 359: 378-390, 2008.
- 31) Furuse J, Ishii H, Nakachi K, et al : Phase I study of sorafenib in Japanese patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci*, 99 : 159-165, 2008.
- 32) Valverde A, Bonhomme N, Farges O, et al : Resection of intrahepatic cholangiocarcinoma : a Western experience. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 6 : 122-127, 1999.
- 33) Inoue K, Makuuchi M, Takayama T, et al : Long-term survival and prognostic factors in the surgical treatment of mass-forming type cholangiocarcinoma. *Surgery*, 127 : 498-505, 2000.

■ 古瀬純司

7

2 肝・胆・膵

1 原発性肝がん

原発性肝がんは多彩な病理組織型を呈するが、約 94 %が肝細胞がん、約 4 %が肝内胆管がん、ほとんどがこの 2 型である。肝細胞がんは C 型肝炎や B 型肝炎など慢性肝疾患に合併することが多く、肝障害度はがんの進行度とともに治療選択において重要な因子となる。肝細胞がんでは肝切除、ラジオ波焼灼療法、肝動脈化学塞栓療法など、局所治療がほとんどの患者に対して初回治療として行われる。これらの局所治療で制御できない場合、肝外転移のある場合は薬物療法の適応となり、最近、大規模な第Ⅲ相試験の結果、ソラフェニブによる薬物療法が標準治療として位置づけられている。肝内胆管がんでは切除が第 1 選択の治療であり、切除不能あるいは再発例では薬物療法が行われる。薬物療法は胆道がんと同様にゲムシタピンあるいは S-1 が多く用いられている。

1) 概要

わが国における原発性肝がんの罹患数は、2002 年で 40,604 人、死亡数は 2006 年で 33,662 人であり、男女別罹患数は男性 27,876 人、女性 12,728 人と男性が約 2 倍である。がん年齢調整死亡率の年次推移では、1990 年前半まで増加していたが、男女とも 1995 年以降減少傾向を認めている。

原発性肝がんの病理分類では、肝細胞がんが約 94 %を占め、次いで肝内胆管がんが 4 %と多く、その他の混合型、胆管嚢胞腺がんなどは 1 %未満である。肝細胞がんの背景肝病変として 80 %以上に肝硬変または慢性肝炎を有し、HCV 抗体陽性 69.6 %、HBs 抗原陽性 15.5 %とほとんどに C 型および B 型肝炎ウイルスの感染を認めている。アルコール、原発性胆汁性肝硬変など原因にかかわらず肝硬変からは肝細胞がんの発症を認め、また非アルコール性脂肪肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis: NASH) からの発症も問題となっている。

肝細胞がんは肝細胞に類似した組織・細胞形態を示し、肉眼的には小結節境界不明瞭型、単純結節型、単純結節周囲増殖型、多結節癒合型、浸潤型に分けられる。しばしば門脈や肝静脈に浸潤し、腫瘍塞栓を形成する。血行性による肝内転移と、新たながんの発生による多中心性発生の再発様式がある。

肝内胆管がんは肝炎ウイルスとの強い関連はなく、肝硬変の併存もほとんどないが、HCV 抗体陽性者が約 19 %で関連が認められる。肉眼的には腫瘤形成型、胆管浸潤型、胆管内発育型に分けられる。組織型は基本的に腺がんである。

2) 臨床症状・所見

肝細胞がん自体による症状は、通常、進行するまで認められない。肝細胞がんの症状は、慢性肝炎や肝硬変など慢性肝疾患による症状や症候とがん自体によるものに整理できる (表 1)。

肝内胆管がんも早期には症状を認めず、胆管閉塞による黄疸、リンパ節転移など肝外転移による疼痛が初発症状となることが多い。検診などでの血液検査上胆道系酵素の異常、スクリーニングの超音波検査で肝内胆管の拡張や肝腫瘍の検出を契機に診断されることも少なくない。

3) 診断

(1) 肝細胞がん

肝細胞がんはほとんどが肝硬変など慢性肝疾患を背景にもち、その経過観察中に発見されることが多い。早期診断のためには B 型肝炎、C 型肝炎患者では 3~6 カ月ごとの腫瘍マーカーと超音波あるいは dynamic CT/MRI による経過観察が必要である。

表1 肝細胞がんの症状・症候

1. 肝機能障害に基づく症状・症候	倦怠感, 腹水, 肝性脳症, 黄疸など
2. 門脈圧亢進による症候	食道・胃静脈瘤破裂による消化管出血, 腹水, 肝性脳症. 高度門脈腫瘍栓例において頻度が高い
3. がん自体による症状	
1) 腹腔内への破裂	肝表面の病変では肝破裂による腹腔内出血を認める場合がある. 突然の腹痛, 貧血, 大量出血ではショック状態となる. 緊急に動脈塞栓療法を行う必要がある
2) 肝内病変の進行による症状	腹部圧迫感, 腹部膨満感, 疼痛など
3) 肝外転移による症状	骨転移による疼痛, 脊椎転移による神経症状, 肺転移による呼吸症状, リンパ節転移による疼痛など

肝細胞がんの腫瘍マーカーとして α -fetoprotein (AFP), PIVKA-II (protein induced by vitamin K absence or antagonist-II), AFP レクチン分画 (AFP-L3) の3種類が広く用いられている. 腫瘍サイズが小さいほど感受性は低下する傾向があり, 早期診断には限界がある. AFP+PIVKA-IIあるいはPIVKA-II+AFP-L3など組み合わせることにより感受性や特異度が向上し, 2種類以上の腫瘍マーカーを測定することが推奨されている.

肝細胞がんは動脈由来の豊富な腫瘍内新生血管が特徴であり, 造影剤を用いた検査(造影超音波, dynamic CT, dynamic MRI, 血管造影, 動脈造影CT)による造影パターンから診断が可能である. 典型的な画像所見(動脈相で濃染し, 造影後期相で低吸収域を示す結節性病変)およびAFPの上昇を認める場合には, 組織病理学的診断は必要ないというコンセンサスが得られている. むしろ, 腫瘍の穿刺によるがん細胞の播種のリスクを避けるべきである. 2 cm以下の小病変や腫瘍濃染像が認められない場合(早期肝細胞がん, 一部の高分化肝細胞がん)は, 確定診断のため組織生検が必要である.

肝細胞がんの鑑別診断としては限局性結節性過形成(focal nodular hyperplasia: FNH), 血管筋脂肪腫, 血管腫, 肝細胞腺腫, 一部転移性肝がんなど腫瘍濃染を認める腫瘍があげられる.

(2) 肝内胆管がんの診断

肝内胆管がんは肉眼所見の反映として, 境界不整な腫瘤, 辺縁の濃染所見, 超音波では辺縁低エコー帯を認める. 腫瘍末梢側の胆管拡張を伴うことも多い. 病

表2 原発性肝がんのTNM分類(UICC)

Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage IIIA	T3	N0	M0
Stage IIIB	T4	N0	M0
Stage IIIC	Any T	N1	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

T1: Solitary without vascular invasion

T2: Solitary with vascular invasion or multiple \leq 5cm

T3: Multiple > 5cm or invades major branch of portal or hepatic vein

T4: Invades adjacent organs other than gallbladder or perforates visceral peritoneum

N1: Regional

理組織学的には腺がんであり, 消化管がんなど他の腺がんからの転移性肝がんとの鑑別が必要である. 切除不能例では組織生検による診断が必須である.

4) 治療

(1) 病期分類

肝細胞がんおよび肝内胆管がんを含めた原発性肝がんの進行度は, 腫瘍径・腫瘍数・血管浸潤によるT因子, リンパ節転移のN因子および遠隔転移のM因子から分類され, 国際分類のUICCのTNM分類(表2)とわが国の原発性肝癌取扱い規約の進行度分類が用いられる. 肝細胞がんではがんの進行度と同時に肝障害度が治療選択や予後に大きくかわる. 肝障害度の評価はChild-Pugh分類(表3)と原発性肝癌取扱い規約の肝障害度があるが, 最近では国際的な臨床試験も多くChild-Pugh分類が多く用いられている.

(2) 予後

肝細胞がんではがん進行度, 肝障害度が予後因子となる. がん進行度としては, TNM stage, 腫瘍数(単発・多発), 腫瘍径, 血管侵襲の有無が重要な予後因子となる. とくに門脈腫瘍塞栓は強い予後因子となっている. 日本肝癌取扱い規約によるTNM stage別の5年生存率はstage I 65%, stage II 58%, stage III 40%, stage IV 19%であり, とくに2 cm以下・単発では早期肝細胞がんが多く, 予後良好である. 肝障害度としてChild-Pugh分類別の5年生存率は, Child-Pugh A 53%, B 36%, C 0%と報告され, 強い関連を認めている.

肝内胆管がんの切除後予後因子としては, 切除断端のがん陽性, リンパ節転移, 血管浸潤, 腫瘍数などが