

図2 胆道癌細胞株におけるEGFR・VEGF・VEGFR-2の発現

a: EGFRおよびVEGF遺伝子の発現 (real time RT-PCR法)

b: EGFRおよびVEGFタンパクの発現 (western blot法, 1TKKK, 2OZ, 3TGBC24TKB, 4HuCCT1)

c: VEGFR遺伝子の発現 (RT-PCR法, 1ヒト肝組織, 2TKKK, 3OZ, 4TGBC24TKB, 5HuCCT1, 6no RNA)  
各細胞株はEGFR・VEGFを発現しているが、VEGFR-2は発現していなかった。

関与していると考えられた。したがってEGFRおよびVEGF (R) 経路が胆道癌における有望な治療標的となりうると考えられ、VEGFR/EGFR阻害剤の*in vitro*および*in vivo*における治療効果について検討した。

## II. 胆道癌に対する新規VEGFR2/EGFR阻害剤 (vandetanib) の治療効果

4種類の胆道癌細胞株(TKKK・OZ・TGBC24TKB・HuCCT1)と新規チロシンキナーゼ阻害剤である vandetanib (Zactima<sup>TM</sup>, アストラゼネカ)を用いて検討を行った。Vandetanibは、EGFRとVEGFR familyの中でも血管新生に関与するVEGFR-2に作用するチロシンキナーゼ阻害剤である。図2に示すように、各細胞株において、VEGFとEGFRは種々の程度に発現しているが、VEGFR-2は発現していなかった。すなわち、本研究でのvandetanibの効果は、EGFR阻害を介した直接的な抗腫瘍効果と、腫瘍間質のVEGFR-2阻害効果(血管新生抑制効果)を介した間接的な抗腫瘍効果に分けて考えることが出来る。更にEGFR阻害剤の治療効果に影響を与える可能性のある遺伝子異常と

してEGFR・KRAS遺伝子変異とEGFR遺伝子増幅を検討したが、TKKK細胞株でEGFR遺伝子増幅を認め、OZ・HuCCT1細胞株でKRAS遺伝子変異を認めた。

*in vitro*で各細胞株にvandetanibを投与した際のIC<sub>50</sub>(50%阻害濃度)は、TKKK 0.22 μM・OZ 12.2 μM・TGBC24TKB 4.5 μM・HuCCT1 10.0 μMであった。EGFR阻害剤高感受性肺癌細胞株PC-9に対するvandetanibのIC<sub>50</sub>が0.14 μMである<sup>14)</sup>ことを考慮すると、EGFR遺伝子増幅を有する細胞株(TKKK)は高感受性であり、KRAS遺伝子変異を有する細胞株(OZ・HuCCT1)は治療抵抗性であると考えられた。

EGFRおよびEGFR経路の下流分子のリン酸化(活性化)を検討すると、全ての細胞株でEGFRのリン酸化は抑制されているのにも関わらず、KRAS遺伝子変異を有する2細胞株(OZ・HuCCT1)では下流分子であるMAPKのリン酸化が阻害されなかった(図3)。このことからEGFRのリン酸化を阻害しても、KRAS遺伝子変異を有すると下流のRAS/RAF/MAPK経路が恒常的に活性化され治療抵抗性になると考えられた。以上から胆道癌におけるEGFR阻害剤治療におい

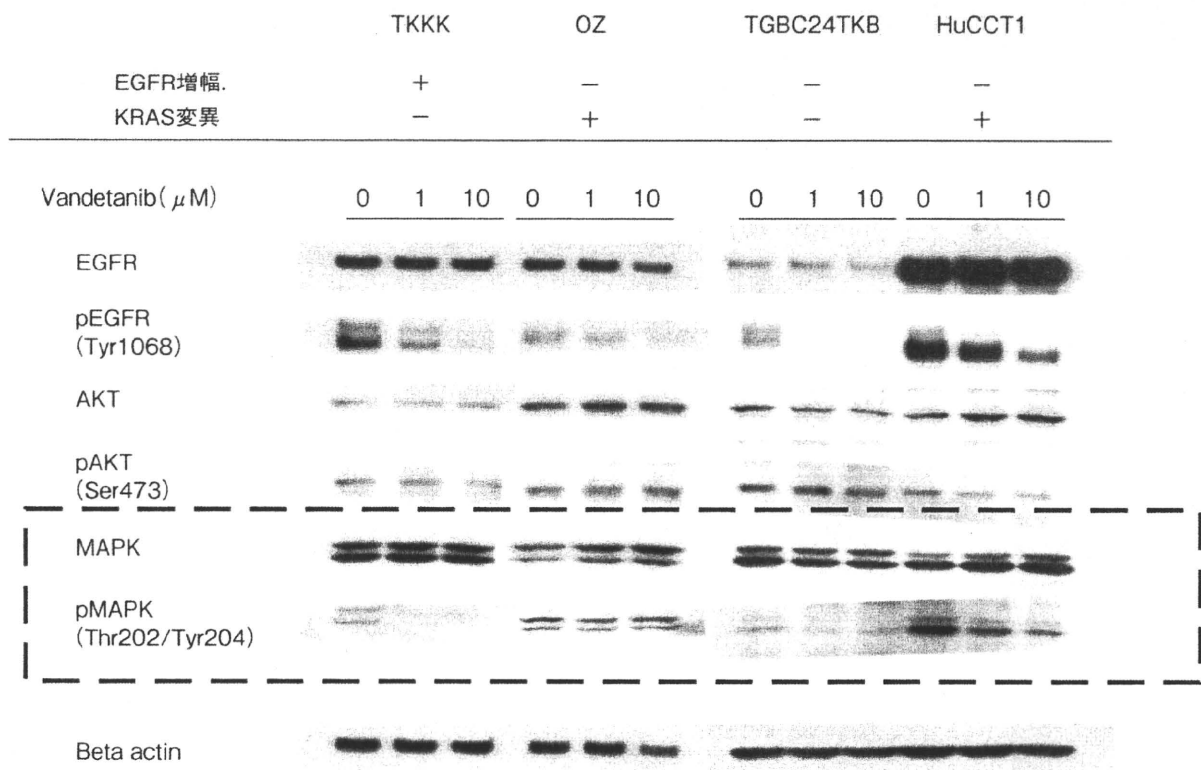


図3 vandetanib 投与における、EGFR および下流分子のリン酸化  
vandetanib 投与により、全ての細胞株でEGFR のリン酸化は抑制されているが、OZ・HuCCT1 細胞株では下流分子である MAPK のリン酸化が抑制されなかった。

では、EGFR 遺伝子増幅・KRAS 遺伝子変異の有無が感受性予測マーカーとなる可能性が示唆された。

図4にTKKK・OZ細胞株のマウス皮下移植胆道癌モデルを用いた *in vivo* における vandetanib の治療効果を示す。写真の腫瘍は青いほど腫瘍細胞が少なく、赤いほど腫瘍細胞が多いことを表しており、グラフは腫瘍細胞数を発光量で定量化したものの経時変化を示している。高感受性であるTKKK腫瘍に対して、vandetanib は低容量投与から著しい抗腫瘍効果を示した。一方で治療抵抗性であるOZ腫瘍に対しても、vandetanib は高用量投与にて抗腫瘍効果を認めた。抗腫瘍効果を客観的に評価するために、H-E染色・CD34染色(血管新生マーカー)・Ki67染色(細胞増殖マーカー)・TUNEL(アポトーシスマーカー)を用いて組織学的な評価を行ったが、両腫瘍とも治療効果を認めた群においては、組織学的な壊死性変化を来し、血管新生・細胞増殖は減少し、アポトーシスは増加した(図5)。以上から、vandetanib はEGFR阻害作用による直接効果だけではなく、腫瘍間質におけるVEGFR-2阻害作用による血管新生抑制効果も合わせて治療効果を発揮していると考えられた。

図6は、TKKK細胞株をマウス尾静脈から注射し、vandetanib の転移抑制効果を検討したものである。

Vandetanib は転移出現までの時間(time to metastasis)を有意に延長した。すなわち術後のadjuvant療法としての有効性も示唆された。

以上をまとめると、胆道癌に対するVEGFR-2およびEGFR経路を標的とする分子標的治療は有望な選択肢となりうると考えられた。また、EGFRおよびKRAS遺伝子異常は胆道癌におけるEGFR阻害剤治療の効果予測マーカーとなる可能性も示唆された。

### III. 今後の展望

胆道癌に対する分子標的治療薬の臨床試験に関する最近の文献やASCO等における報告をみると、やはりVEGFRまたはEGFR経路を標的とした薬剤を中心に開発が進んでいる。例えば、主に欧州で進行胆道癌に対する化学療法として評価されているGEMOX(gemcitabine-oxaliplatin)に、cetuximabあるいはbevacizumabを加えたphase II studyが期待の持てる結果を出している<sup>15,16</sup>。欧州では2008年秋から進行胆道癌に対するvandetanibの臨床試験が始まっている(NCT00753675)。冒頭に述べたように、進行胆道癌に対する標準化学療法が確立しつつあるだけに、今後分子標的治療薬の臨床開発に当たっては当該薬剤を胆道

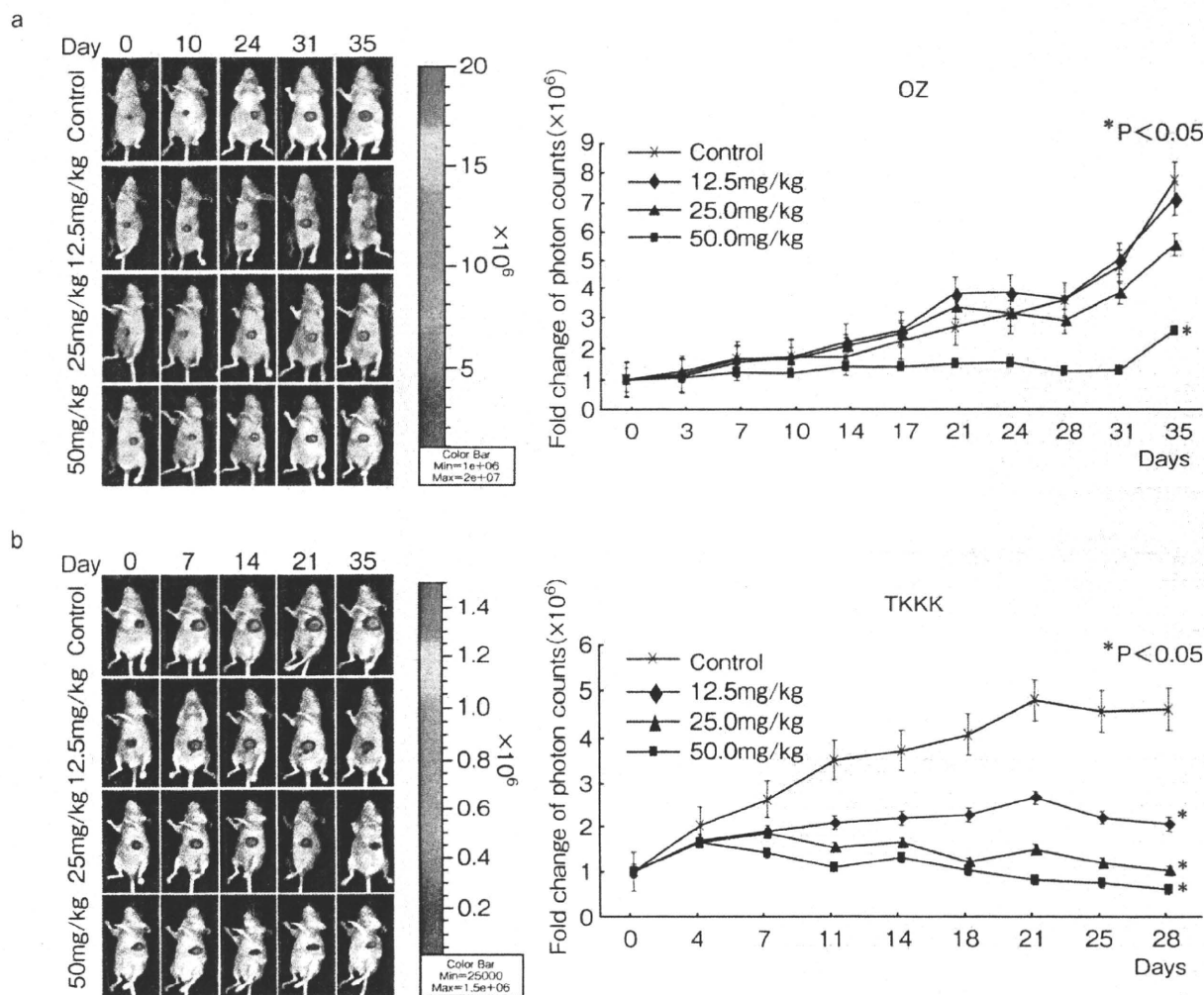


図 4 *in vivo* における vandetanib の抗腫瘍効果

- a : 低感受性である OZ 細胞移植マウスに対しては vandetanib は高用量投与で抗腫瘍効果を認めた。
- b : 高感受性である TKKK 細胞移植マウスに対しては vandetanib は低容量投与から著明な抗腫瘍効果を認めた。

癌の治療体系の中でどのような位置づけにするのが適切か十分検討して行く必要があると考えられる。

EGFR 阻害剤である gefitinib の非小細胞肺癌における開発段階で、腺癌・東洋人・女性・非喫煙者・EGFR 遺伝子変異といった因子が、 gefitinib の奏効と相関することが明らかになった<sup>17-19)</sup>。一方、2008 年から抗 EGFR モノクローナル抗体である cetuximab が EGFR 発現のある大腸癌に適応となったが、実際には EGFR 発現の有無よりも KRAS 遺伝子変異の有無が cetuximab の奏効に関与している<sup>20)</sup>。本研究で示したように、EGFR と KRAS 遺伝子異常は胆道癌においても治療奏効に大きく関与してくる可能性がある。胆道癌における KRAS 遺伝子変異は 10~30% に認められ、下部胆管ほど頻度が高くなるという報告もある<sup>21,22)</sup>。一般に胆道癌は進行が早く、奏効を期待できない対象に無益な時間を費やさないためにも治療効果予測マーカーを同定することは重要である。また分子標的治療薬は高価であり、医療経済の面からみても奏効するま

たは奏効しない対象患者を絞り込むことは重要であると考えられる。したがって臨床試験の段階から、効果予測マーカーの検討も同時に行っていくことが必要であると考えられる。

一般的な細胞障害性の化学療法剤とは異なり分子標的治療薬には明確な標的分子があるだけに、適切な条件で適切な対象に用いることで最大限の効果を発揮できると考える。世界的にも、胆道癌における分子標的治療薬の臨床開発はいままさに黎明期であり、今後急速に発展していく可能性のある分野である。その臨床開発には、基礎的な evidence の蓄積が重要であり、胆道癌に関わる医師・研究者と患者の臨床的要求・熱意が必要であることはいままでもない。近年の胆道癌に対する化学療法法の進歩はめざましいものがあるがまだまだ十分であるとは言い難い。ここに示したように、 vandetanib のような分子標的治療薬には、「次の一手」の一翼を担う十分な潜在能力があると考えられる。

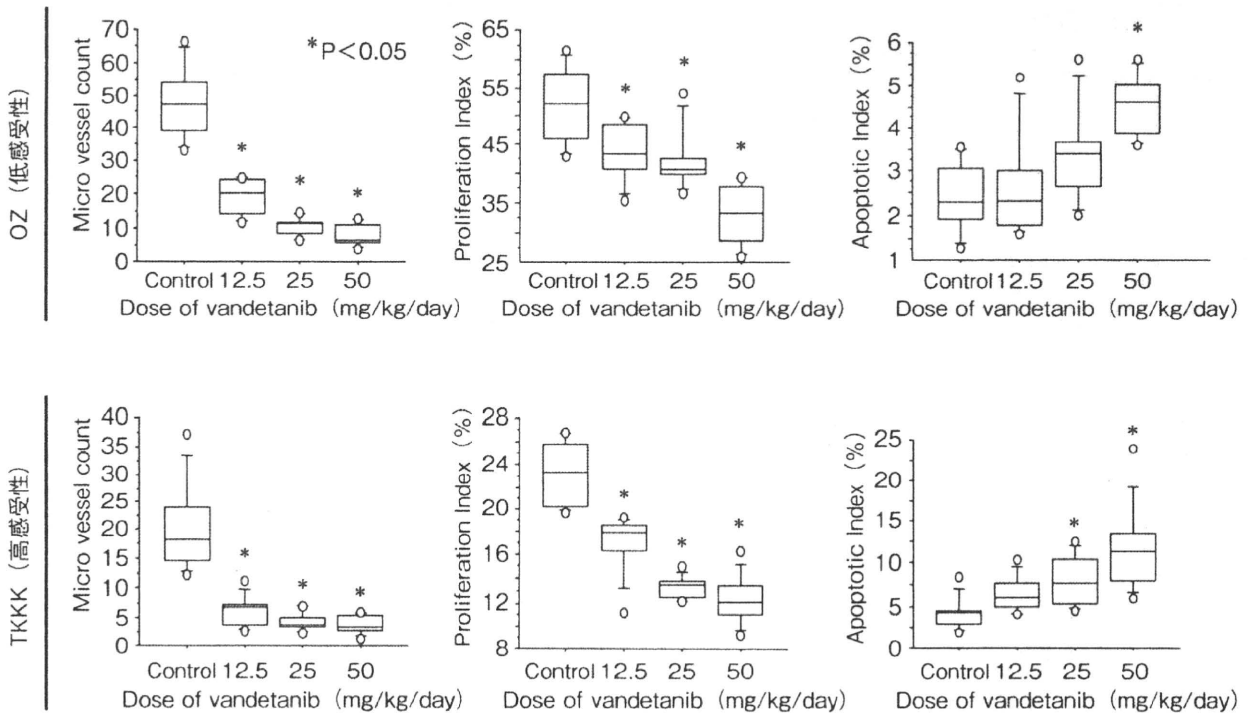


図5 *in vivo*における vandetanib の効果の組織学的評価  
 抗腫瘍効果を認めた群において、 vandetanib は有意に血管新生・細胞増殖を抑制し、アポトーシスは増加した。

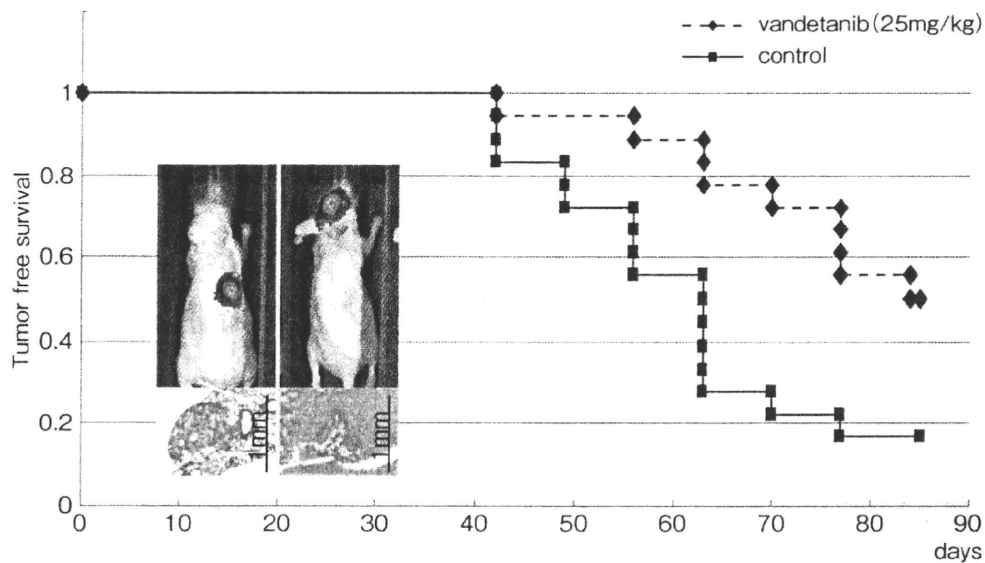


図6 *in vivo*における vandetanib の転移抑制効果  
 微小転移は肺・脳に認められた。Vandetanib (25 mg/kg) は time to metastasis を有意に延長させた (Kaplan-Meier 法,  $P=0.01$ , log-rank test)。

おわりに

胆道癌に対する EGER および VEGFR 経路に対する分子標的治療の可能性と今後の展望につき概説した。

EGFR および VEGFR 経路は胆道癌における有望な治療標的の一つである。近い将来、わが国でも是非、ここに紹介したような translational research を基盤とした分子標的治療薬の臨床試験が行われ、胆道癌患者の治療に貢献できる日が来ることを期待する。



## 参考文献

- 1) Valle JW, Wasan H, Johnson P, et al. : Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinomas or other biliary tract tumours : a multicentre randomised phase II study- The UK ABC-01 Study. *Br J Cancer* **101** : 621-627, 2009.
- 2) Furuse J, Okusaka T, Miyazaki M, et al. : A randomized study of gemcitabine/ cisplatin versus single-agent gemcitabine in patients with biliary tract cancer. *J Clin Oncol* **27** : 15s (suppl : abstr 4579), 2009.
- 3) Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, et al. : Cholangiocarcinoma. *Lancet* **366** : 1303-1314, 2005.
- 4) Yoshikawa D, Ojima H, Iwasaki M, et al. : Clinicopathological and prognostic significance of EGFR, VEGF, and HER2 expression in cholangiocarcinoma. *Br J Cancer* **98** : 418-425, 2008.
- 5) Yoshikawa D, Ojima H, Kokubu A, et al. : Vandetanib (ZD6474), an inhibitor of VEGFR and EGFR signaling, as a novel molecular-targeted therapy against cholangiocarcinoma. *Br J Cancer* **100** : 1257-1266, 2009.
- 6) Ito Y, Takeda T, Sasaki Y, et al. : Expression and clinical significance of the erbB family in intrahepatic cholangiocellular carcinoma. *Pathol Res Pract* **197** : 95-100, 2001.
- 7) Altamari A, Fiorentino M, Gabusi E, et al. : Investigation of ErbB1 and ErbB2 expression for therapeutic targeting in primary liver tumours. *Dig Liver Dis* **35** : 332-338, 2003.
- 8) Nakazawa K, Dobashi Y, Suzuki S, et al. : Amplification and overexpression of c-erbB-2, epidermal growth factor receptor, and c-met in biliary tract cancers. *J Pathol* **206** : 356-365, 2005.
- 9) Gwak GY, Yoon JH, Shin CM, et al. : Detection of response-predicting mutations in the kinase domain of the epidermal growth factor receptor gene in cholangiocarcinomas. *J Cancer Res Clin Oncol* **131** : 649-652, 2005.
- 10) Leone F, Cavalloni G, Pignochino Y, et al. : Somatic mutations of epidermal growth factor receptor in bile duct and gallbladder carcinoma. *Clin Cancer Res* **12** : 1680-1685, 2006.
- 11) Hida Y, Morita T, Fujita M, et al. : Vascular endothelial growth factor expression is an independent negative predictor in extrahepatic biliary tract carcinomas. *Anticancer Res* **19** : 2257-2260, 1999.
- 12) Tang D, Nagano H, Yamamoto H, et al. : Angiogenesis in cholangiocellular carcinoma : expression of vascular endothelial growth factor, angiopoietin-1/2, thrombospondin-1 and clinicopathological significance. *Oncol Rep* **15** : 525-532, 2006.
- 13) Endo K, Yoon BI, Pairojkul C, et al. : ERBB-2 overexpression and cyclooxygenase-2 up-regulation in human cholangiocarcinoma and risk conditions. *Hepatology* **36** : 439-450, 2002.
- 14) Taguchi F, Koh Y, Koizumi F, et al. : Anticancer effects of ZD6474, a VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor, in gefitinib ("Iressa")-sensitive and resistant xenograft models. *Cancer Sci* **95** : 984-989, 2004.
- 15) D Malka, T Trarbach, L Fartoux, et al. : A multicenter, randomized phase II trial of gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) alone or in combination with biweekly cetuximab in the first-line treatment of advanced biliary cancer : Interim analysis of the BINGO trial. *J Clin Oncol* **27** : 15s (suppl : abstr 4520), 2009.
- 16) AX Zhu, JA Meyerhardt, LS Blaszczowsky, et al. : Phase II and fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) study in patients with advanced biliary tract cancers (BTCs) receiving bevacizumab (B) in combination with gemcitabine (GEM) and oxaliplatin (OX). *J Clin Oncol* **27** : 15s (suppl : abstr 4578), 2009.
- 17) Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. : Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial). *J Clin Oncol* **21** : 2237-2246, 2003.
- 18) Miller VA, Kris MG, Shah N, et al. : Bronchioloalveolar pathologic subtype and smoking history predict sensitivity to gefitinib in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* **22** : 1103-1109, 2004.
- 19) Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. : EGFR mutations in lung cancer : correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* **304** : 1497-1500, 2004.
- 20) Lievre A, Bachet JB, Le Corre D, et al. : KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res* **66** : 3992-3995, 2006.
- 21) Hidaka E, Yanagisawa A, Seki M, et al. : High frequency of K-ras mutations in biliary duct carcinomas of cases with a long common channel in the papilla of Vater. *Cancer Res* **60** : 522-524, 2000.
- 22) Rashid A, Ueki T, Gao YT, et al. : K-ras mutation, p53 overexpression, and microsatellite instability in biliary tract cancers : a population-based study in China. *Clin Cancer Res* **8** : 3156-3163, 2002.

\* \* \*

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)

委員長 工藤 正俊

委員 有井 滋樹 猪飼伊和夫 小俣 政男 神代 正道

坂元 亨宇 高安 賢一 林 紀夫 幕内 雅敏

松山 裕 門田 守人

集計 日本肝癌研究会事務局 (井筒 智子, 小川真由美)

&lt;レポート&gt;

## 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)

委員長 工藤 正俊

委員 有井 滋樹 猪飼伊和夫\* 小俣 政男 神代 正道

坂元 亨宇 高安 賢一 林 紀夫 幕内 雅敏

松山 裕 門田 守人

集 計 日本肝癌研究会事務局 (井筒 智子, 小川真由美)

要旨：第 18 回全国原発性肝癌追跡調査においては、544 施設から 2004 年 1 月 1 日から 2005 年 12 月 31 日までの 2 年間の 20,753 例の新規症例と 30,677 例の追跡症例が集計された。追跡症例の有効回答率は 74.2% であった。基礎統計は、第 18 回新規登録症例を対象として死因、既往歴、臨床診断、画像診断、治療法別の各因子、病理診断、再発、剖検についてまとめた。第 17 回調査と比較し、肝細胞癌における臨床診断時の高齢化、女性の増加、HBs 抗原、HCV 抗体陽性率の減少、腫瘍径の縮小の傾向が、治療においては局所療法におけるラジオ波焼灼療法の増加が認められた。1994 年から 2005 年まで新規登録症例の中で最終予後が生存または死亡となった症例（不明を除く）について肝細胞癌、肝内胆管癌、混合型肝癌の治療法別、背景因子別累積生存率を算出した。肝細胞癌については腫瘍個数、腫瘍径、肝障害度を組み合わせることにより背景因子を揃えて、治療法別（肝切除、局所療法、肝動脈塞栓療法）の累積生存率を算出し、また、1978 年から 2005 年までの新規登録症例を 3 期に分け、累積生存率を算出した。新規登録症例数は経時的に増加し、肝細胞癌の予後の改善が著しいことが明らかとなった。本追跡調査が原発性肝癌の研究および診療の進歩に役立つことを期待する。

索引用語： 追跡調査 肝細胞癌 肝内胆管癌 混合型肝癌 累積生存率

## はじめに

日本肝癌研究会では 1969 年以来肝癌の研究・診療の進歩をめざして全国の施設会員、協力施設における原発性肝癌について過去 17 回の調査を実施し、その結果を報告してきた<sup>1)~47)</sup>。

今回は第 18 回全国原発性肝癌追跡調査を実施し、2004 年 1 月 1 日から 2005 年 12 月 31 日までの 2 年間の原発性肝癌症例として全国 544 施設から新規に 20,753 例が登録された。また、追跡登録症例は 30,677 例であり、追跡症例の有効回答率は 74.2% であった。新規登録症

例については疫学・臨床病理学的事項、診断、治療に関する項目を集計した。さらに第 13 回から第 18 回追跡調査の新規登録症例について組織型別、背景因子別、治療法別の累積生存率を算出した。

本報告は第 18 回全国原発性肝癌追跡調査報告<sup>48)</sup>に基づいたものであり、詳しくは同報告を参考にされたい。

## I. 調査方法、対象、協力施設

## A. 基礎統計

対象は 2004 年 1 月 1 日より 2005 年 12 月 31 日までの 2 年間に全国 544 施設にて入院、或いは外来にて診療または剖検された原発性肝悪性腫瘍症例であり、日本肝癌研究会追跡調査委員会（委員長：工藤正俊）によって作成された調査項目についての電子ファイルを各施設において入力していただいたものである。新規

日本肝癌研究会

\*Corresponding author: kangan@nihon-kangan.jp

&lt;受付日 2010 年 6 月 24 日&gt;&lt;採択日 2010 年 6 月 30 日&gt;

Table 1 臨床診断または組織診断による原発性肝癌

組織型	性別		合計
	男 n = 14601	女 n = 6152	
肝細胞癌	13805	5694	19499 [94.0%]
肝内胆管癌	561	344	905 [ 4.4%]
胆管囊胞腺癌	14	13	27 [ 0.1%]
混合型	119	41	160 [ 0.8%]
肝芽腫	5	9	14 [ 0.1%]
肉腫	7	2	9 [ 0.0%]
未分化癌	6	2	8 [ 0.0%]
その他	84	47	131 [ 0.6%]
総数			20753

登録症例は20,753例で臨床診断, 病理組織診断, 剖検標本による病理組織診断が一致しない場合には剖検を優先, ついで病理組織診断を採用した. 組織型は94.0%が肝細胞癌, 4.4%が肝内胆管癌, 0.8%が混合型肝癌であった (Table 1). 今回の追跡調査で新規登録症例が100例以上であった肝細胞癌, 肝内胆管癌, 混合型肝癌の結果を表にまとめた. なお, 各調査項目について不明と入力があったものは集計から除いた. 表に記載されている略記号は「臨床・病理 原発性肝癌取扱い規約」第4版<sup>49)</sup>および「肝癌治療直接効果判定基準 (2004年改訂版)」<sup>50)</sup>に基づいた.

## B. 累積生存率

1994年から2005年まで新規登録症例の中で最終予後が生きたまたは死亡となった症例 (不明を除く) について肝細胞癌, 肝内胆管癌, 混合型肝癌の治療法別, 背景因子別累積生存率を算出した. 肝細胞癌については治療法 (肝切除, 局所療法, 肝動脈塞栓療法) 別の累積生存率を算出した. また, 1978年から2005年までの新規登録症例を3期に分け, 累積生存率を算出した.

尚, 今回の集計では「その他」を含めて全死亡例を「非打ち切り」として累積生存率を算出した.

### <協力施設: 544施設>

#### 1. 北海道・東北地区

札幌社会保険総合病院, 手稲溪仁会病院消化器病センター, 勤医協中央病院外科, 市立函館病院消化器内科, 済生会小樽病院外科, 市立室蘭総合病院消化器科, 日鋼記念病院外科, 王子総合病院消化器科, 札幌厚生病院第三消化器科, 札幌医科大学第1内科, 札幌医科大学第1外科, 札幌医科大学第4内科, 市立札幌病院外科, 北海道大学病院消化器内科, 北海道大学病院分

子細胞病理学, 北海道大学病院腫瘍外科, 国立病院機構西札幌病院消化器科, 国立病院機構西札幌病院外科, 北海道消化器科病院内科, 溪和会江別病院内科・外科, 岩田病院外科, 市立旭川病院外科, 国立病院機構道北病院消化器科, 旭川医科大学第3内科, 旭川医科大学病理部, 市立釧路総合病院内科・消化器科, 釧路労災病院外科, 青森県立中央病院消化器内科・化学療法科, 国立病院機構弘前病院消化器科, 弘前大学小児科, 弘前大学第1内科, 盛岡友愛病院消化器科, 岩手医科大学外科学講座, 岩手医科大学第1内科・第2病理, 県立大船渡病院外科, 岩手県立胆沢病院外科, 東北大学肝胆臓外科, 東北大学先進外科, 東北大学病理, 宮城社会保険病院外科, 仙台社会保険病院外科, 東北厚生年金病院消化器科, 国立病院機構仙台医療センター消化器科, 宮城厚生協会坂総合病院外科, 秋田大学第1内科, 秋田大学消化器外科, 中通総合病院放射線科, 平鹿総合病院外科, 由利組合総合病院外科, 本荘第一病院消化器科, 秋田労災病院外科, 山形県立中央病院外科, 山形県立中央病院内科, 山形大学第1外科, 鶴岡市立荘内病院外科, 日本海総合病院外科, 山形県立日本海病院内科, なりさわ胃腸科内科医院, 福島県立医科大学第1外科, 福島県立医科大学第2内科, 福島県立医科大学病理部, 福島県立医科大学第2外科, 福島労災病院外科

#### 2. 関東地区

土浦協同病院消化器内科, 土浦協同病院外科, 東京医科大学霞ヶ浦病院消化器外科, 東京医科大学霞ヶ浦病院消化器内科, 取手協同病院内科, 総合守谷第一病院外科・内科, 筑波大学大学院人間総合科学研究科消化器外科, 筑波大学臨床医学系放射線腫瘍科, 筑波大学臨床医学系消化器内科, 茨城県立中央病院外科, 小山記念病院内科, (株)日立製作所日立総合病院, 栃木県立がんセンター外科, 獨協医科大学第2外科, 上都賀総合病院内科, 大田原赤十字病院外科, 足利赤十字病院外科, 下都賀総合病院消化器科, 自治医科大学消化器内科, 自治医科大学消化器・一般外科, 前橋赤十字病院消化器科, 群馬県済生会前橋病院外科・消化器内科, 群馬大学大学院医学系研究科病態制御内科学肝臓代謝内科, 群馬大学第1外科, 公立藤岡総合病院外科, 小島内科医院内科, 桐生厚生総合病院外科, 桐生厚生総合病院内科, 国立病院機構西群馬病院外科・消化器科, 利根中央病院内科, 埼玉社会保険病院外科, 済生会川口総合病院消化器内科, 埼玉医科大学消化器一般外科, 埼玉医科大学消化器肝臓内科, 埼玉医科大

Table 2 予後

	肝細胞癌	肝内胆管癌	混合型
生存中	15885	567	110
死亡総数	2952	312	46
癌死	1646 [55.8%]	245 [78.5%]	35 [76.1%]
肝不全	554 [18.8%]	26 [ 8.3%]	7 [15.2%]
消化管出血	62 [ 2.1%]	2 [ 0.6%]	0 [ 0.0%]
食道・胃静脈瘤破裂	122 [ 4.1%]	2 [ 0.6%]	0 [ 0.0%]
腫瘍腹腔内破裂	166 [ 5.6%]	0 [ 0.0%]	0 [ 0.0%]
手術死	42 [ 1.4%]	4 [ 1.3%]	0 [ 0.0%]
その他	360 [12.2%]	33 [10.6%]	4 [ 8.7%]
不明	612	22	4

Table 3 既往歴

	肝細胞癌	肝内胆管癌	混合型
慢性肝炎	n = 16949	n = 790	n = 135
なし	3004 [17.7%]	605 [76.6%]	30 [22.2%]
疑あり	1036 [ 6.1%]	28 [ 3.5%]	8 [ 5.9%]
あり	12909 [76.2%]	157 [19.9%]	97 [71.9%]
肝硬変	n = 17383	n = 766	n = 136
なし	4881 [28.1%]	654 [85.4%]	73 [53.7%]
疑あり	2075 [11.9%]	40 [ 5.2%]	13 [ 9.6%]
あり	10427 [60.0%]	72 [ 9.4%]	50 [36.8%]
インターフェロン治療	n = 12923	n = 134	n = 97
なし	10899 [84.3%]	118 [88.1%]	88 [90.7%]
あり	2024 [15.7%]	16 [11.9%]	9 [ 9.3%]
輸血歴	n = 13102	n = 604	n = 111
なし	9579 [73.1%]	549 [90.9%]	87 [78.4%]
あり	3523 [26.9%]	55 [ 9.1%]	24 [21.6%]
何年前か不明	879	23	7
0-9年前	118	6	1
10-19年前	171	1	1
20-29年前	377	6	3
30-39年前	592	4	3
40-49年前	1041	14	8
≥50年前	345	1	1
輸血後肝炎	n = 1598	n = 27	n = 15
なし	849 [53.1%]	17 [63.0%]	7 [46.7%]
疑あり	337 [21.1%]	7 [25.9%]	3 [20.0%]
あり	412 [25.8%]	3 [11.1%]	5 [33.3%]
アルコール多飲歴	n = 15618	n = 718	n = 134
なし	11786 [75.5%]	605 [84.3%]	89 [66.4%]
あり	3832 [24.5%]	113 [15.7%]	45 [33.6%]

各項目の n は不明を除く症例数の合計とし、割合 (%) は n に対する比率とした

Table 4 臨床診断

	肝細胞癌	肝内胆管癌	混合型
診断根拠	n = 35472	n = 1693	n = 301
CT	15275 [43.1%]	701 [41.4%]	124 [41.2%]
MRI	2815 [7.9%]	221 [13.1%]	30 [10.0%]
超音波	9305 [26.2%]	378 [22.3%]	76 [25.2%]
血管造影	6388 [18.0%]	186 [11.0%]	37 [12.3%]
病理診断	1504 [4.2%]	162 [9.6%]	29 [9.6%]
その他	185 [0.5%]	45 [2.7%]	5 [1.7%]
performance status	n = 16364	n = 741	n = 137
PS0	13224 [80.8%]	575 [77.6%]	108 [78.8%]
PS1	2100 [12.8%]	105 [14.2%]	18 [13.1%]
PS2	616 [3.8%]	30 [4.0%]	6 [4.4%]
PS3	273 [1.7%]	14 [1.9%]	4 [2.9%]
PS4	151 [0.9%]	17 [2.3%]	1 [0.7%]
脳症	n = 18188	n = 813	n = 146
なし	17494 [96.2%]	808 [99.4%]	145 [99.3%]
軽度	490 [2.7%]	3 [0.4%]	0 [0.0%]
ときどき昏睡	204 [1.1%]	2 [0.2%]	1 [0.7%]
腹水	n = 18509	n = 830	n = 154
なし	16135 [87.2%]	769 [92.7%]	138 [89.6%]
治療効果あり	1474 [8.0%]	19 [2.3%]	7 [4.5%]
治療効果少ない	900 [4.9%]	42 [5.1%]	9 [5.8%]
血清ビリルビン値	n = 18614	n = 852	n = 153
0.0 ~ 0.9	10342 [55.6%]	518 [60.8%]	104 [68.0%]
1.0 ~ 1.9	6383 [34.3%]	195 [22.9%]	38 [24.8%]
2.0 ~ 3.0	1140 [6.1%]	32 [3.8%]	4 [2.6%]
≥ 3.1 ng/ml	749 [4.0%]	107 [12.6%]	7 [4.6%]
血清アルブミン値	n = 18481	n = 825	n = 152
< 2.8	1470 [8.0%]	37 [4.5%]	9 [5.9%]
2.8 ~ 2.9	967 [5.2%]	23 [2.8%]	4 [2.6%]
3.0 ~ 3.5	5255 [28.4%]	160 [19.4%]	40 [26.3%]
> 3.5 g/dl	10789 [58.4%]	605 [73.3%]	99 [65.1%]
ICG R15	n = 10794	n = 487	n = 106
≤ 14	3875 [35.9%]	341 [70.0%]	62 [58.5%]
15 ~ 24	3286 [30.4%]	103 [21.1%]	31 [29.2%]
25 ~ 40	2409 [22.3%]	32 [6.6%]	11 [10.4%]
> 40 %	1224 [11.3%]	11 [2.3%]	2 [1.9%]
プロトロンビン活性値	n = 17538	n = 775	n = 145
< 40	278 [1.6%]	15 [1.9%]	1 [0.7%]
40 ~ 49	372 [2.1%]	7 [0.9%]	1 [0.7%]
50 ~ 70	3876 [22.1%]	70 [9.0%]	19 [13.1%]
71 ~ 80	3900 [22.2%]	119 [15.4%]	31 [21.4%]
> 80 %	9112 [52.0%]	564 [72.8%]	93 [64.1%]



血小板	n = 18374	n = 847	n = 154
< 30	145 [ 0.8%]	4 [ 0.5%]	1 [ 0.6%]
3.0 ~ 4.9	942 [ 5.1%]	5 [ 0.6%]	0 [ 0.0%]
5.0 ~ 9.9	5979 [32.5%]	53 [ 6.3%]	24 [15.6%]
10.0 ~ 14.9	5419 [29.5%]	114 [13.5%]	46 [29.9%]
15.0 ~ 19.9	3119 [17.0%]	216 [25.5%]	36 [23.4%]
20.0 ~ 99.9	2697 [14.7%]	453 [53.5%]	47 [30.5%]
≥ 100 万/mm <sup>3</sup>	73 [ 0.4%]	2 [ 0.2%]	0 [ 0.0%]
肝障害度	n = 15574	n = 706	n = 138
A	9400 [60.4%]	596 [84.4%]	100 [72.5%]
B	5016 [32.2%]	82 [11.6%]	35 [25.4%]
C	1158 [ 7.4%]	28 [ 4.0%]	3 [ 2.2%]
Child Pugh 分類	n = 18032	n = 790	n = 149
A	12799 [71.0%]	667 [84.4%]	121 [81.2%]
B	4254 [23.6%]	101 [12.8%]	21 [14.1%]
C	979 [ 5.4%]	22 [ 2.8%]	7 [ 4.7%]
AFP	n = 17804	n = 562	n = 145
< 15	6608 [37.1%]	449 [79.9%]	59 [40.7%]
≦ 199	6466 [36.3%]	77 [13.7%]	38 [26.2%]
≦ 399	1000 [ 5.6%]	11 [ 2.0%]	7 [ 4.8%]
≦ 999	994 [ 5.6%]	7 [ 1.2%]	11 [ 7.6%]
≦ 9999	1549 [ 8.7%]	12 [ 2.1%]	17 [11.7%]
≦ 99999	761 [ 4.3%]	3 [ 0.5%]	9 [ 6.2%]
≧ 100000 ng/ml	426 [ 2.4%]	3 [ 0.5%]	4 [ 2.8%]
AFP-L <sub>3</sub>	n = 7904	n = 126	n = 62
測定感度以下	2661 [33.7%]	71 [56.3%]	14 [22.6%]
< 5.0	1785 [22.6%]	21 [16.7%]	10 [16.1%]
≦ 9.9	634 [ 8.0%]	4 [ 3.2%]	1 [ 1.6%]
≦ 14.9	411 [ 5.2%]	0 [ 0.0%]	3 [ 4.8%]
≦ 19.9	250 [ 3.2%]	0 [ 0.0%]	3 [ 4.8%]
≧ 20.0 %	2163 [27.4%]	30 [23.8%]	31 [50.0%]
PIVKA-II	n = 16114	n = 389	n = 140
< 40	6531 [40.5%]	311 [79.9%]	61 [43.6%]
≦ 99	2327 [14.4%]	32 [ 8.2%]	17 [12.1%]
≦ 299	1998 [12.4%]	12 [ 3.1%]	18 [12.9%]
≦ 499	781 [ 4.8%]	6 [ 1.5%]	7 [ 5.0%]
≦ 999	842 [ 5.2%]	6 [ 1.5%]	11 [ 7.9%]
≦ 2999	1087 [ 6.7%]	5 [ 1.3%]	9 [ 6.4%]
≦ 9999	975 [ 6.1%]	8 [ 2.1%]	8 [ 5.7%]
≧ 10000 mAU/ml	1573 [ 9.8%]	9 [ 2.3%]	9 [ 6.4%]
CEA	n = 6192	n = 758	n = 113
< 2.5	2329 [37.6%]	236 [31.1%]	38 [33.6%]
≦ 4.9	2319 [37.5%]	219 [28.9%]	34 [30.1%]
≦ 9.9	1219 [19.7%]	105 [13.9%]	27 [23.9%]
≦ 19.9	223 [ 3.6%]	60 [ 7.9%]	6 [ 5.3%]
≦ 49.9	57 [ 0.9%]	58 [ 7.7%]	0 [ 0.0%]
≦ 99.9	19 [ 0.3%]	27 [ 3.6%]	1 [ 0.9%]
≧ 100 ng/ml	26 [ 0.4%]	53 [ 7.0%]	7 [ 6.2%]

CA19-9	n = 4807	n = 737	n = 108
< 37	3023 [62.9%]	225 [30.5%]	49 [45.4%]
≤ 99	1224 [25.5%]	133 [18.0%]	26 [24.1%]
≤ 299	422 [ 8.8%]	110 [14.9%]	15 [13.9%]
≤ 999	95 [ 2.0%]	82 [11.1%]	9 [ 8.3%]
≤ 2999	24 [ 0.5%]	51 [ 6.9%]	4 [ 3.7%]
≤ 9999	12 [ 0.2%]	64 [ 8.7%]	2 [ 1.9%]
≥ 10000 U/ml	7 [ 0.1%]	72 [ 9.8%]	3 [ 2.8%]

各項目の n は不明と測定せずを除く症例数の合計とし、割合 (%) は n に対する比率とした

Table 5 HBV 抗原抗体, HCV 抗体

	肝細胞癌	肝内胆管癌	混合型
HBsAg	n = 18317	n = 809	n = 148
陰 性	15550 [84.9%]	758 [93.7%]	120 [81.1%]
陽 性	2754 [15.0%]	51 [ 6.3%]	28 [18.9%]
判定保留	13 [ 0.1%]	0 [ 0.0%]	0 [ 0.0%]
HBsAb	n = 5436	n = 219	n = 62
陰 性	4293 [79.0%]	181 [82.6%]	46 [74.2%]
陽 性	1107 [20.4%]	38 [17.4%]	16 [25.8%]
判定保留	36 [ 0.7%]	0 [ 0.0%]	0 [ 0.0%]
HBcAb	n = 4731	n = 160	n = 55
陰 性	2200 [46.5%]	105 [65.6%]	28 [50.9%]
陽 性	2515 [53.2%]	54 [33.8%]	27 [49.1%]
判定保留	16 [ 0.3%]	1 [ 0.6%]	0 [ 0.0%]
HbeAg	n = 3410	n = 94	n = 42
陰 性	2829 [83.0%]	91 [96.8%]	38 [90.5%]
陽 性	570 [16.7%]	3 [ 3.2%]	3 [ 7.1%]
判定保留	11 [ 0.3%]	0 [ 0.0%]	1 [ 2.4%]
HBeAb	n = 3338	n = 84	n = 39
陰 性	1723 [51.6%]	50 [59.5%]	16 [41.0%]
陽 性	1580 [47.3%]	31 [36.9%]	23 [59.0%]
判定保留	35 [ 1.0%]	3 [ 3.6%]	0 [ 0.0%]
HCVAb	n = 18624	n = 828	n = 150
陰 性	5998 [32.2%]	671 [81.0%]	80 [53.3%]
陽 性	12610 [67.7%]	156 [18.8%]	70 [46.7%]
判定保留	16 [ 0.1%]	1 [ 0.1%]	0 [ 0.0%]

各項目の n は不明と測定せずを除く症例数の合計とし、割合 (%) は n に対する比率とした

学総合医療センター消化器肝臓内科, 国立病院機構西埼玉中央病院消化器科, 防衛医科大学第1外科, 上尾中央総合病院消化器科, 国立病院機構千葉東病院外科, JFE 健康保険組合川鉄千葉病院外科, 国立病院機構千葉医療センター消化器科, 千葉大学腫瘍内科, 千葉大学臓器制御外科, 千葉社会保険病院内科, 千葉県

がんセンター消化器外科, 千葉県済生会習志野病院消化器科, 千葉県済生会習志野病院外科, 慈恵会医科大学柏病院外科, 国立がんセンター東病院肝胆膵内科・上腹部外科, 成田赤十字病院外科, 千葉労災病院内科, 鎗田病院内科, 君津中央病院外科, 市原メディカルキュア肝臓内科, 三井記念病院消化器内科, 駿河台診療所

Table 6 画像診断

	肝細胞癌	肝内胆管癌	混合型
主腫瘍最大径	n = 17804	n = 746	n = 137
Image ≤ 1 cm	855 [ 4.8%]	11 [ 1.5%]	0 [ 0.0%]
Image ≤ 2 cm	5106 [28.7%]	58 [ 7.8%]	17 [12.4%]
Image ≤ 3 cm	4272 [24.0%]	133 [17.8%]	29 [21.2%]
Image ≤ 5 cm	3833 [21.5%]	231 [31.0%]	43 [31.4%]
Image ≤ 10 cm	2743 [15.4%]	269 [36.1%]	33 [24.1%]
Image ≤ 15 cm	723 [ 4.1%]	40 [ 5.4%]	13 [ 9.5%]
Image ≤ 20 cm	176 [ 1.0%]	4 [ 0.5%]	2 [ 1.5%]
Image ≤ 25 cm	67 [ 0.4%]	0 [ 0.0%]	0 [ 0.0%]
Image > 25 cm	29 [ 0.2%]	0 [ 0.0%]	0 [ 0.0%]
腫瘍の数	n = 18255	n = 792	n = 145
Image = 1 個	10539 [57.7%]	584 [73.7%]	79 [54.5%]
Image = 2 個	3157 [17.3%]	55 [ 6.9%]	23 [15.9%]
Image = 3 個	1437 [ 7.9%]	25 [ 3.2%]	7 [ 4.8%]
Image = 4 個	577 [ 3.2%]	11 [ 1.4%]	6 [ 4.1%]
Image = 5 個	281 [ 1.5%]	4 [ 0.5%]	2 [ 1.4%]
Image ≥ 6 個	2264 [12.4%]	113 [14.3%]	28 [19.3%]
多発例	n = 13933	n = 562	n = 120
一葉	9434 [67.7%]	401 [71.4%]	80 [66.7%]
両葉	4499 [32.3%]	161 [28.6%]	40 [33.3%]
肝細胞癌の場合 主腫瘍画像形態分類	n = 17538		
結節型	15443 [88.1%]		
塊状型	1322 [ 7.5%]		
びまん型	700 [ 4.0%]		
その他	73 [ 0.4%]		
主腫瘍濃染	n = 16856	n = 662	n = 140
なし	1139 [ 6.8%]	380 [57.4%]	25 [17.9%]
あり	15717 [93.2%]	282 [42.6%]	115 [82.1%]
腫瘍内部	n = 16574	n = 677	n = 144
充実性	16474 [99.4%]	662 [97.8%]	140 [97.2%]
嚢胞性	100 [ 0.6%]	15 [ 2.2%]	4 [ 2.8%]
門脈侵襲	n = 17455	n = 727	n = 139
Image-Vp0	15170 [86.9%]	477 [65.6%]	98 [70.5%]
Image-Vp1	532 [ 3.0%]	58 [ 8.0%]	11 [ 7.9%]
Image-Vp2	485 [ 2.8%]	49 [ 6.7%]	8 [ 5.8%]
Image-Vp3	689 [ 3.9%]	110 [15.1%]	19 [13.7%]
Image-Vp4	579 [ 3.3%]	33 [ 4.5%]	3 [ 2.2%]
肝静脈侵襲	n = 16688	n = 694	n = 130
Image-Vv0	15961 [95.6%]	600 [86.5%]	121 [93.1%]
Image-Vv1	269 [ 1.6%]	31 [ 4.5%]	4 [ 3.1%]
Image-Vv2	229 [ 1.4%]	42 [ 6.1%]	4 [ 3.1%]
Image-Vv3	229 [ 1.4%]	21 [ 3.0%]	1 [ 0.8%]

胆管侵襲	n = 16536	n = 691	n = 126
Image-B <sub>0</sub>	16134 [97.6%]	403 [58.3%]	108 [85.7%]
Image-B <sub>1</sub>	181 [ 1.1%]	81 [11.7%]	5 [ 4.0%]
Image-B <sub>2</sub>	96 [ 0.6%]	66 [ 9.6%]	8 [ 6.3%]
Image-B <sub>3</sub>	74 [ 0.4%]	101 [14.6%]	0 [ 0.0%]
Image-B <sub>4</sub>	51 [ 0.3%]	40 [ 5.8%]	5 [ 4.0%]
HCC 破裂	n = 18113	n = 623	n = 151
破裂なし	17566 [97.0%]	621 [99.7%]	148 [98.0%]
破裂疑い	93 [ 0.5%]	2 [ 0.3%]	1 [ 0.7%]
破裂あり	454 [ 2.5%]	0 [ 0.0%]	2 [ 1.3%]
肝外転移 (DM) の所見			
肺	302	44	8
骨	207	15	6
副腎	66	5	0
リンパ節	228	152	21
脳	19	2	0
腹膜	30	20	3
その他	52	8	0
複数回答のため割合算出せず			
食道・胃静脈瘤	n = 5251	n = 33	n = 22
F1, RC (-) 以下	2766 [52.7%]	22 [66.7%]	12 [54.5%]
F2 または RC (+) 以上	2123 [40.4%]	10 [30.3%]	10 [45.5%]
破裂あり	362 [ 6.9%]	1 [ 3.0%]	0 [ 0.0%]

各項目の n は不明を除く症例数の合計とし、割合 (%) は n に対する比率とした。

Table 7 主な治療法

	肝細胞癌	肝内胆管癌	混合型
	n = 17986	n = 732	n = 141
手術	5698 [31.7%]	491 [67.1%]	90 [63.8%]
局所療法	5500 [30.6%]	18 [ 2.5%]	12 [ 8.5%]
塞栓療法	5693 [31.7%]	13 [ 1.8%]	19 [13.5%]
化学療法	997 [ 5.5%]	194 [26.5%]	20 [14.2%]
その他の治療法	98 [ 0.5%]	16 [ 2.2%]	0 [ 0.0%]
治療なし	1388	158	16

内科, 駿河台日本大学病院内科, 駿河台日本大学病院外科, 三楽病院内科, 三井記念病院病理部, 東京通信病院消化器科・放射線科, 東京通信病院第1外科, 国立がんセンター中央病院肝胆膵内科, 国立がんセンター中央病院放射線診断部, 国立がんセンター中央病院肝胆膵外科, 東京慈恵会医科大学外科, 東京慈恵会医科大学消化器肝臓内科, 虎の門病院本院肝臓センター, 順天堂大学肝胆膵外科, 順天堂大学消化器内科, 東京医科歯科大学消化器内科, 東京医科歯科大学肝胆膵外科, 日本医科大学外科, 日本医科大学病理学, 日本医

科大学放射線科, 東京大学肝胆膵外科, 東京大学消化器内科, 東京女子医科大学東医療センター外科, 昭和大学豊洲病院外科, 東芝病院消化器内科, NTT 東日本関東病院消化器内科, 昭和大学医学部第二内科, 昭和大学一般消化器外科, 昭和大学病院病理科, 東邦大学医療センター大森病院消化器内科, 東邦大学医療センター大森病院消化器外科, 三宿病院消化器科, 東邦大学医療センター大橋病院第3外科, 厚生中央病院消化器内科, 東京共済病院内科, 自衛隊中央病院内科, 東京医科大学第4内科, 東京医科大学外科第3講座, 慶

Table 8 肝細胞癌の肉眼分類

	肝細胞癌		
	肝切除	肝移植	計
	n = 5047	n = 98	n = 5145
小結節境界不明瞭型	30 [ 0.6%]	2 [ 2.0%]	32 [ 0.6%]
単純結節型	2973 [58.9%]	64 [65.3%]	3037 [59.0%]
単純結節周囲増殖型	915 [18.1%]	9 [ 9.2%]	924 [18.0%]
他結節癒合型	595 [11.8%]	18 [18.4%]	613 [11.9%]
浸潤型	65 [ 1.3%]	0 [ 0.0%]	65 [ 1.3%]
結節型	288 [ 5.7%]	2 [ 2.0%]	290 [ 5.6%]
塊状型	152 [ 3.0%]	1 [ 1.0%]	153 [ 3.0%]
びまん型	17 [ 0.3%]	1 [ 1.0%]	18 [ 0.3%]
その他	12 [ 0.2%]	1 [ 1.0%]	13 [ 0.3%]

n は不明を除く症例数の合計とし、割合 (%) は n に対する比率とした

Table 9 肝内胆管癌の肉眼分類

	肝内胆管癌
	n = 415
腫瘤形成型	262 [63.1%]
胆管浸潤型	30 [ 7.2%]
胆管内発育型	18 [ 4.3%]
腫瘤形成型と胆管浸潤型の混合	91 [21.9%]
胆管浸潤型と胆管内発育型の混合	4 [ 1.0%]
腫瘤形成型と胆管内発育型の混合	10 [ 2.4%]
その他	0 [ 0.0%]

n は不明を除く症例数の合計とし、割合 (%) は n に対する比率とした

慶應義塾大学外科、慶應義塾大学消化器内科、東京厚生年金病院内科、国立国際医療センター消化器科、国立国際医療センター外科、東京女子医科大学消化器病センター消化器内科、東京女子医科大学第一病理、東京女子医科大学消化器病センター消化器外科、東京女子医科大学第2外科、社会保険中央総合病院外科、帝京大学内科、帝京大学外科、日本大学板橋病院消化器肝臓内科、日本大学消化器外科、日本大学板橋病院病理部、日本大学練馬光が丘病院外科、武蔵野赤十字病院消化器科、杏林大学第3内科、公立昭和病院消化器内科、国立病院機構災害医療センター消化器科、東京医科大学八王子医療センター第5外科、大河原森本医院内科、東京慈恵会医科大学第三病院外科、東京慈恵会医科大学第三病院消化器肝臓内科、国立病院機構東京病院消化器科、多摩南部地域病院外科、国立病院機構

村山医療センター外科、大和会武蔵村山病院消化器科・外科、川崎市立井田病院外科、川崎市立井田病院内科、関東労災病院消化器科、日本医科大学武蔵小杉病院消化器病センター、帝京大学溝口病院第4内科、虎の門病院分院肝臓科、聖マリアンナ医科大学消化器一般外科、聖マリアンナ医科大学消化器肝臓内科・病理、昭和大学藤が丘病院消化器内科、北里大学東病院消化器内科、国立病院機構相模原病院消化器科、相模原協同病院外科、社会保険横浜中央病院消化器科・外科、横浜市立大学附属市民総合医療センター消化器病センター内科、横浜市立大学大学院医学研究科消化器病態外科学、横浜市立大学一般外科、横須賀共済病院内科、聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院消化器内科、聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院一般外科、神奈川県立がんセンター消化器内科肝胆膵、神奈川県立がんセンター消化器外科肝胆膵、海老名総合病院外科、東名厚木病院外科、国際親善総合病院消化器内科、秦野赤十字病院外科、東海大学消化器内科

### 3. 中部地区

立川総合病院消化器科、立川総合病院外科、厚生連長岡中央総合病院内科、新潟大学第3内科、新潟大学消化器一般外科、新潟大学小児外科、県立がんセンター新潟病院外科、日本歯科大学新潟生命歯学部内科、富山赤十字病院内科、済生会富山病院外科、富山県立中央病院外科、竹越内科クリニック内科、済生会高岡病院消化器科、厚生連高岡病院消化器科、市立砺波総合病院内科・消化器科、富山市民病院内科、金沢医科大学消化器機能治療学、金沢大学がん研究所腫瘍内科、

Table 10 切除標本の肉眼所見と手術関連因子

	肝細胞癌	肝内胆管癌	混合型
切除された主腫瘍最大径	n = 5277	n = 451	n = 85
≦ 1 cm	91 [ 1.7%]	8 [ 1.8%]	0 [ 0.0%]
≦ 2 cm	846 [16.0%]	34 [ 7.5%]	10 [11.8%]
≦ 3 cm	1360 [25.8%]	79 [17.5%]	16 [18.8%]
≦ 5 cm	1534 [29.1%]	156 [34.6%]	31 [36.5%]
≦ 10 cm	1066 [20.2%]	153 [33.9%]	18 [21.2%]
≦ 15 cm	304 [ 5.8%]	15 [ 3.3%]	8 [ 9.4%]
≦ 20 cm	57 [ 1.1%]	4 [ 0.9%]	1 [ 1.2%]
≦ 25 cm	16 [ 0.3%]	2 [ 0.4%]	1 [ 1.2%]
> 25 cm	3 [ 0.1%]	0 [ 0.0%]	0 [ 0.0%]
切除された腫瘍の数	n = 5336	n = 458	n = 85
1 個	3966 [74.3%]	384 [83.8%]	50 [58.8%]
2 個	792 [14.8%]	28 [ 6.1%]	16 [18.8%]
3 個	258 [ 4.8%]	9 [ 2.0%]	4 [ 4.7%]
4 個	96 [ 1.8%]	7 [ 1.5%]	3 [ 3.5%]
5 個	36 [ 0.7%]	6 [ 1.3%]	1 [ 1.2%]
≧ 6 個	188 [ 3.5%]	24 [ 5.2%]	11 [12.9%]
存在範囲 (1)	n = 5189	n = 465	n = 85
Hs	2099 [40.5%]	70 [15.1%]	25 [29.4%]
H <sub>1</sub>	1458 [28.1%]	138 [29.7%]	17 [20.0%]
H <sub>2</sub>	1284 [24.7%]	210 [45.2%]	32 [37.6%]
H <sub>3</sub>	259 [ 5.0%]	39 [ 8.4%]	9 [10.6%]
H <sub>4</sub>	89 [ 1.7%]	8 [ 1.7%]	2 [ 2.4%]
存在範囲 (2)	n = 5219	n = 463	n = 85
一葉に限局	4426 [84.8%]	388 [83.8%]	71 [83.5%]
両葉	793 [15.2%]	75 [16.2%]	14 [16.5%]
発育様式	n = 5105	n = 424	n = 83
Eg	4731 [92.7%]	196 [46.2%]	60 [72.3%]
Ig	374 [ 7.3%]	228 [53.8%]	23 [27.7%]
被膜形成	n = 5047	n = 416	n = 80
Fc (-)	1147 [22.7%]	379 [91.1%]	54 [67.5%]
Fc (+)	3900 [77.3%]	37 [ 8.9%]	26 [32.5%]
被膜浸潤	n = 4702	n = 288	n = 65
Fc-Inf (-)	2768 [58.9%]	265 [92.0%]	52 [80.0%]
Fc-Inf (+)	1934 [41.1%]	23 [ 8.0%]	13 [20.0%]
隔壁形成	n = 4968	n = 398	n = 79
Sf (-)	2313 [46.6%]	374 [94.0%]	51 [64.6%]
Sf (+)	2655 [53.4%]	24 [ 6.0%]	28 [35.4%]
漿膜浸潤	n = 5016	n = 429	n = 81
S <sub>0</sub>	4022 [80.2%]	254 [59.2%]	52 [64.2%]
S <sub>1</sub>	755 [15.1%]	130 [30.3%]	21 [25.9%]
S <sub>2</sub>	161 [ 3.2%]	45 [10.5%]	7 [ 8.6%]
S <sub>3</sub>	78 [ 1.6%]	0 [ 0.0%]	1 [ 1.2%]



リンパ節転移	n = 4910	n = 449	n = 83
N <sub>0</sub>	4858 [98.9%]	312 [69.5%]	70 [84.3%]
N <sub>1</sub>	52 [ 1.1%]	137 [30.5%]	13 [15.7%]
門脈侵襲	n = 5228	n = 445	n = 86
V <sub>p0</sub>	4384 [83.9%]	286 [64.3%]	52 [60.5%]
V <sub>p1</sub>	481 [ 9.2%]	66 [14.8%]	20 [23.3%]
V <sub>p2</sub>	166 [ 3.2%]	37 [ 8.3%]	7 [ 8.1%]
V <sub>p3</sub>	126 [ 2.4%]	48 [10.8%]	6 [ 7.0%]
V <sub>p4</sub>	71 [ 1.4%]	8 [ 1.8%]	1 [ 1.2%]
肝静脈侵襲	n = 5088	n = 434	n = 82
V <sub>v0</sub>	4719 [92.7%]	354 [81.6%]	72 [87.8%]
V <sub>v1</sub>	253 [ 5.0%]	36 [ 8.3%]	10 [12.2%]
V <sub>v2</sub>	84 [ 1.7%]	30 [ 6.9%]	0 [ 0.0%]
V <sub>v3</sub>	32 [ 0.6%]	14 [ 3.2%]	0 [ 0.0%]
肝動脈侵襲	n = 5057	n = 429	n = 82
V <sub>a0</sub>	5020 [99.3%]	382 [89.0%]	81 [98.8%]
V <sub>a1</sub>	36 [ 0.7%]	26 [ 6.1%]	1 [ 1.2%]
V <sub>a2</sub>	1 [ 0.0%]	13 [ 3.0%]	0 [ 0.0%]
V <sub>a3</sub>	0 [ 0.0%]	8 [ 1.9%]	0 [ 0.0%]
胆管侵襲	n = 5184	n = 436	n = 84
B <sub>0</sub>	5049 [97.4%]	214 [49.1%]	73 [86.9%]
B <sub>1</sub>	70 [ 1.4%]	72 [16.5%]	4 [ 4.8%]
B <sub>2</sub>	21 [ 0.4%]	60 [13.8%]	4 [ 4.8%]
B <sub>3</sub>	29 [ 0.6%]	70 [16.1%]	1 [ 1.2%]
B <sub>4</sub>	15 [ 0.3%]	20 [ 4.6%]	2 [ 2.4%]
肝内転移	n = 5187	n = 450	n = 85
IM <sub>0</sub>	4076 [78.6%]	346 [76.9%]	55 [64.7%]
IM <sub>s</sub>	215 [ 4.1%]	14 [ 3.1%]	5 [ 5.9%]
IM <sub>1</sub>	353 [ 6.8%]	38 [ 8.4%]	8 [ 9.4%]
IM <sub>2</sub>	362 [ 7.0%]	37 [ 8.2%]	9 [10.6%]
IM <sub>3</sub>	181 [ 3.5%]	15 [ 3.3%]	8 [ 9.4%]
腹膜転移	n = 5164	n = 449	n = 84
P <sub>0</sub>	5132 [99.4%]	432 [96.2%]	83 [98.8%]
P <sub>1</sub>	26 [ 0.5%]	13 [ 2.9%]	1 [ 1.2%]
P <sub>2</sub>	6 [ 0.1%]	4 [ 0.9%]	0 [ 0.0%]
切除断端の浸潤	n = 5174	n = 447	n = 85
SM (+) 癌露出あり	320 [ 6.2%]	56 [12.5%]	10 [11.8%]
0 mm	476 [ 9.2%]	20 [ 4.5%]	3 [ 3.5%]
SM (-) { ≤ 5 mm	1073 [20.7%]	63 [14.1%]	12 [14.1%]
≤ 10 mm	676 [13.1%]	48 [10.7%]	3 [ 3.5%]
> 10 mm	510 [ 9.9%]	40 [ 8.9%]	8 [ 9.4%]
距離不明	2119 [41.0%]	220 [49.2%]	49 [57.6%]
非癌部所見	n = 5146	n = 436	n = 84
NL	461 [ 9.0%]	309 [70.9%]	15 [17.9%]
CH, LF	2519 [49.0%]	90 [20.6%]	41 [48.8%]
LC	2166 [42.1%]	37 [ 8.5%]	28 [33.3%]

肝切除	n = 5148	n = 467	n = 86
Hr0	1579 [30.7%]	32 [ 6.9%]	13 [15.1%]
HrS	1203 [23.4%]	35 [ 7.5%]	23 [26.7%]
Hr1	1163 [22.6%]	61 [13.1%]	12 [14.0%]
Hr2	1072 [20.8%]	294 [63.0%]	32 [37.2%]
Hr3	131 [ 2.5%]	45 [ 9.6%]	6 [ 7.0%]
リンパ節郭清	n = 4925	n = 457	n = 84
D (-)	4807 [97.6%]	185 [40.5%]	67 [79.8%]
D (+)	118 [ 2.4%]	272 [59.5%]	17 [20.2%]
癌の遺残	n = 5078	n = 442	n = 79
なし	4800 [94.5%]	397 [89.8%]	69 [87.3%]
あり	278 [ 5.5%]	45 [10.2%]	10 [12.7%]
遠隔転移	n = 5214	n = 452	n = 86
M <sub>0</sub>	5175 [99.3%]	440 [97.3%]	84 [97.7%]
M <sub>1</sub>	39 [ 0.7%]	12 [ 2.7%]	2 [ 2.3%]
Stage 分類	n = 5268	n = 452	n = 84
I	689 [13.1%]	24 [ 5.3%]	3 [ 3.6%]
II	2647 [50.2%]	121 [26.8%]	21 [25.0%]
III	1342 [25.5%]	149 [33.0%]	34 [40.5%]
IVA	534 [10.1%]	43 [ 9.5%]	20 [23.8%]
IVB	56 [ 1.1%]	115 [25.4%]	6 [ 7.1%]

各項目の n は不明を除く症例数の合計とし、割合 (%) は n に対する比率とした

金沢大学消化器内科, 金沢大学放射線科, 金沢大学第 2 外科 (がん局所制御学), 金沢医療センター外科, 芳珠記念病院消化器科, 公立松任石川中央病院消化器科, 福井大学分子病理学, 福井県済生会病院内科, 福井総合病院内科・外科, 福井県済生会病院外科, 山梨県立中央病院外科, 市立甲府病院消化器科, 山梨大学第 1 外科, 山梨大学第 1 内科, 佐久総合病院内科・外科, 千曲中央病院内科, 信州大学消化器内科, 飯田市立病院外科, 県立木曽病院内科・外科, 上條記念病院内科, 国立病院機構松本病院内科, 岐阜市民病院外科, 岐阜市民病院消化器内科, 岐阜県総合医療センター消化器科, 岐阜大学消化器内科, 岐阜大学腫瘍外科, 岐北厚生病院内科, 中濃厚生病院外科, 松波総合病院外科, 岐阜赤十字病院外科, 大垣市民病院消化器科, 大垣市民病院外科, 高山赤十字病院内科, 順天堂大学静岡病院外科, 順天堂大学医学部附属静岡病院消化器内科, 静岡厚生病院外科, 浜松医科大学第 2 外科, 浜松医科大学第 2 内科, 浜松医科大学第 1 外科, 聖隷三方原病院消化器センター, 浜松赤十字病院外科, 豊橋市民病院外科, 刈谷豊田総合病院外科, 刈谷豊田総合病院内科, 名古屋掖済会病院外科, 社会保険中京病院外科,

社会保険中京病院消化器科, やまね病院内科, 愛知県がんセンター放射線診断部, 名古屋大学腫瘍外科, 名古屋大学消化器外科学, 名古屋市立大学消化器・代謝内科学, 名古屋市立大学消化器外科, 名古屋市立大学病態病理学, 名古屋記念病院外科, 豊田厚生病院内科, 藤田保健衛生大学消化器外科 (肝・膵), 藤田保健衛生大学肝胆膵内科, 愛知医科大学総合診療科, 愛知医科大学消化器外科, 春日井市民病院消化器科, 公立陶生病院外科, 医療法人泰玄会泰玄会病院外科, 愛知県厚生連海南病院消化器内科, 愛知県厚生連海南病院外科, 市立四日市病院外科, 山本総合病院外科, 三重大学消化器肝臓内科, 松阪市民病院内科, 三重県立志摩病院外科・内科

#### 4. 近畿地区

大津市民病院外科, 滋賀医科大学病理学講座分子診断病理部門, 滋賀医科大学放射線科, 滋賀医科大学消化器内科, 野洲病院内科, 大津赤十字病院外科, 彦根市立病院外科, 滋賀県立成人病センター消化器科, 滋賀県立成人病センター外科, 市立長浜病院外科, 国立病院機構滋賀病院外科, 京都府立医科大学消化器外科, 京都府立医科大学大学院移植再生制御外科学, 京都府

Table 11 局所療法

	肝細胞癌	肝内胆管癌	混合型
治療方法	n = 17794	n = 734	n = 147
実施せず	11121 [62.5%]	704 [95.9%]	132 [89.8%]
実施	6673 [37.5%]	30 [4.1%]	15 [10.2%]
エタノール注入療法	1241 [18.6%]	6 [20.0%]	3 [20.0%]
マイクロ波凝固壊死療法	565 [8.5%]	2 [6.7%]	0 [0.0%]
ラジオ波焼灼療法	4812 [72.1%]	21 [70.0%]	12 [80.0%]
その他	55 [0.8%]	1 [3.3%]	0 [0.0%]
治療経路	n = 6488	n = 29	n = 14
経皮的	5597 [86.3%]	21 [72.4%]	13 [92.9%]
腹腔または胸腔鏡下	233 [3.6%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]
開腹または開胸	606 [9.3%]	8 [27.6%]	1 [7.1%]
経皮・開腹の併用	41 [0.6%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]
その他	11 [0.2%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]
治療した腫瘍数	n = 6518	n = 29	n = 15
1 個	4643 [71.2%]	21 [72.4%]	11 [73.3%]
2 個	1219 [18.7%]	6 [20.7%]	3 [20.0%]
3 個	412 [6.3%]	0 [0.0%]	1 [6.7%]
4 個	123 [1.9%]	2 [6.9%]	0 [0.0%]
5 個	56 [0.9%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]
≥ 6 個以上	65 [1.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]
治療した腫瘍最大径	n = 6326	n = 27	n = 14
≤ 1 cm	560 [8.9%]	2 [7.4%]	0 [0.0%]
≤ 2 cm	3189 [50.4%]	10 [37.0%]	7 [50.0%]
≤ 3 cm	1800 [28.5%]	11 [40.7%]	4 [28.6%]
≤ 5 cm	688 [10.9%]	4 [14.8%]	3 [21.4%]
≤ 10 cm	89 [1.4%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]
≤ 15 cm	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]
≤ 20 cm	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]
≤ 25 cm	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]
> 25 cm	0 [0.0%]	0 [0.0%]	0 [0.0%]
他の治療法との併用	n = 6500	n = 28	n = 14
なし	4096 [63.0%]	20 [71.4%]	10 [71.4%]
肝動脈塞栓療法	2182 [33.6%]	5 [17.9%]	4 [28.6%]
その他	222 [3.4%]	3 [10.7%]	0 [0.0%]
治療効果総合評価・6 カ月後	n = 5378	n = 23	n = 11
CR	4318 [80.3%]	9 [39.1%]	10 [90.9%]
PR	530 [9.9%]	4 [17.4%]	1 [9.1%]
SD	160 [3.0%]	5 [21.7%]	0 [0.0%]
PD	370 [6.9%]	5 [21.7%]	0 [0.0%]

各項目の n は不明を除く症例数の合計とし、割合 (%) は n に対する比率とした

立医科大学消化器内科, 京都第二赤十字病院外科, 社会保険京都病院外科, 京都第一赤十字病院消化器科, 京都民医連第二中央病院内科, 京都大学肝胆膵移植外科, 洛和会音羽病院外科, 社団法人愛生会山科病院内

科, 福知山市民病院内科, 綾部市立病院内科, 京都府立与謝の海病院外科, (財)住友病院消化器科, (財)田附興風会北野病院外科, 大阪北通信病院消化器内科, 北大阪病院内科, 大阪市立十三市民病院外科・消化器

Table 12 肝動脈塞栓療法

	肝細胞癌	肝内胆管癌	混合型
肝動脈塞栓療法 実施せず	n = 17898 9710 [54.3%]	n = 736 707 [96.1%]	n = 149 113 [75.8%]
実施	8188 [45.7%]	29 [ 3.9%]	36 [24.2%]
塞栓物質	n = 7850	n = 28	n = 37
リビオドールのみ	1621 [20.6%]	8 [28.6%]	16 [43.2%]
ゼラチンスポンジのみ	205 [ 2.6%]	1 [ 3.6%]	0 [ 0.0%]
リビオドール + ゼラチンスポンジ	5936 [75.6%]	18 [64.3%]	21 [56.8%]
その他	88 [ 1.1%]	1 [ 3.6%]	0 [ 0.0%]
塞栓範囲	n = 7157	n = 26	n = 34
一区域未満	2578 [36.0%]	8 [30.8%]	6 [17.6%]
一区域以上一葉未満	2896 [40.5%]	8 [30.8%]	16 [47.1%]
一葉以上全肝未満	1252 [17.5%]	4 [15.4%]	7 [20.6%]
全肝	431 [ 6.0%]	6 [23.1%]	5 [14.7%]
治療効果総合評価・6カ月後	n = 5448	n = 13	n = 24
CR	2208 [40.5%]	4 [30.8%]	3 [12.5%]
PR	1502 [27.6%]	1 [ 7.7%]	5 [20.8%]
SD	632 [11.6%]	3 [23.1%]	6 [25.0%]
PD	1106 [20.3%]	5 [38.5%]	10 [41.7%]

各項目の n は不明を除く症例数の合計とし、割合 (%) は n に対する比率とした

Table 13 肝細胞癌の組織学的分化度

	高分化型	中分化型	低分化型	未分化型	Fibrolamellar carcinoma
n = 6737	1842 [27.3%]	4063 [60.3%]	784 [11.6%]	47 [0.7%]	1 [0.0%]

Table 14 肝内胆管癌の組織分類

	高分化型腺癌	中分化型腺癌	低分化型腺癌	特殊型
n = 495	115 [23.2%]	268 [54.1%]	98 [19.8%]	14 [2.8%]

科, 淀川キリスト教病院外科, 大阪市立総合医療センター消化器外科・消化器内科・放射線科, 大阪府済生会野江病院外科・消化器内科, 大阪府立成人病センター消化器外科, 大阪府立成人病センター消化器内科, 国立病院大阪医療センター外科, 大阪警察病院外科, 大阪赤十字病院消化器内科, 大阪赤十字病院外科, NTT西日本大阪病院外科, 大阪鉄道病院消化器内科, 大阪市立大学肝胆膵外科, 大阪市立大学肝胆膵病態内科, 大阪市立大学診断病理学, 大阪厚生年金病院外科, 大

阪厚生年金病院内科, 大阪市立北市民病院外科, 大阪府立急性期・総合医療センター消化器内科, 大阪府立急性期・総合医療センター消化器一般外科, 市立豊中病院外科, 大阪大学大学院外科学講座消化器外科学, 大阪大学消化器内科学, 大阪医科大学第1病理, 大阪医科大学第2内科, 関西医科大学附属滝井病院消化器肝臓内科, 松下記念病院消化器科, 松下記念病院外科, 関西医科大学附属枚方病院外科, 星ヶ丘厚生年金病院外科, 東大阪市立総合病院消化器科, 東大阪市立総合