

Hasegawa H, (三田)	Effect of S-1 adjuvant chemotherapy on survival following recurrence and efficacy of first-line treatment in recurrent gastric cancer.	Chemotherapy	56	436-443	2010
Migita K, (三田)	Evaluation of risk factors for development of cirrhosis in autoimmune hepatitis: Japanese NHO-AIH prospective study.	J Gastroenterol	46	56-62	2011
Tatsumi T, (三田)	Hepatitis C virus-specific CD8 <sup>+</sup> T cell frequencies are associated with the responses of pegylated interferon- $\alpha$ and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection.	Hepatol Res	41	30-38	2010
Nakazuru S, (三田)	Poorly differentiated endocrine carcinoma of the pancreas responded to gemcitabine: Case report.	World J Gastroenterol	16	3853-3856	2010
Inoue Y, (三田)	Factors affecting efficacy in patients with genotype 2 chronic hepatitis C treated by pegylated interferon alpha-2b and ribavirin: reducing drug doses has no impact on rapid and sustained virological responses.	J Viral Hepat	17	336-44	2010

V. 研究成果の刊行物・別刷

## 4. B型肝炎に対する抗ウイルス治療

武蔵野赤十字病院消化器科副部長 黒崎雅之  
同 副院長, 消化器科部長 泉 並木

key words pegylated-interferon, lamivudine, entecavir, adefovir, telbivudine, tenofovir

### 動 向

B型肝炎に対する抗ウイルス療法にはinterferon (IFN) と核酸アナログがある。IFN治療については、肝硬変や発癌への進展抑止効果が証明された。従来型IFNに代わり登場したPEG-IFNについては、大規模臨床試験による有効性が証明され、また長期治療成績や、肝線維化進行例への治療効果、あるいは治療効果と関連する因子などの知見が集積されつつある。核酸アナログについては、lamivudine (LAM) と比較し治療効果が高く、耐性出現率が低いentecavir (ETV) が第一選択薬となっているが、大規模臨床試験の追跡調査により良好な長期的治療成績、および低い耐性変異出現率が報告された。LAM耐性例に対してはETV、およびadefovir (ADV) が使用されるが、その長期治療成績、耐性出現率について報告された。新規核酸アナログ剤では、telbivudine (LdT)、tenofovir (TDF) の大規模臨床試験が行われ、その成績が報告された。C型肝炎では治療反応性により最終的な治療効果を予測するon-treatment response guided therapyが標準化しつつあるが、B型肝炎においても早期治療効果と長期治療成績の関連性が示された。治療法の進歩により、各国の治療ガイドラインの治療適応基準は拡大傾向にあり、臨床家はこの点に

留意して日常診療を行う必要がある。

### A. 治療ガイドライン

B型肝炎の治療適応基準について、日本では厚生労働省研究班(熊田博光班長)のガイドライン<sup>1)</sup>が毎年更新され、海外ではアジア太平洋肝臓学会(APASL)<sup>2)</sup>、米国肝臓学会(AASLD)<sup>3)</sup>、ヨーロッパ肝臓学会(EASL)<sup>4)</sup>のガイドラインがそれぞれ2008年、2007年、2009年にupdateされている(表1a, b, c)。B型肝炎自然史の理解が進み、HBVDNA量が肝硬変<sup>5)</sup>、肝癌<sup>6)</sup>への進展と関連することや、ALT値が正常上限から2倍程度でも発癌リスクがあること<sup>7)</sup>が明らかとなり、また耐性の少ない核酸アナログなどの有効な治療法が開発されたことにより、治療適応基準は変化している。各ガイドラインに共通する治療適応基準は、HBVDNAがHBe抗原陽性例では5logコピー/ml以上、HBe抗原陰性例では4logコピー/ml以上、ALTは正常値の2倍以上、あるいはALTが正常値の1~2倍では肝生検で中等度以上の炎症か線維化が存在する症例である。Kumarらは、ALTが持続的に正常な症例(PNALT)でもHBe抗原陽性例の40%、HBe抗原陰性例の14%がF2以上の肝線維化を呈すると報告した<sup>8)</sup>。厚生労働省研

表1a

HBe抗原陽性	厚労省研究班 (2009)	AASLD (2007)	EASL (2009)	APASL (2008)
HBVDNA	$\geq 5 \log$ コピー/ml	$\geq 5 \log$ コピー/ml	$\geq 4 \log$ コピー/ml	$\geq 5 \log$ コピー/ml
ALT	$\geq 31$ IU/l	① $> 2 \times$ ULN ② $1 \sim 2 \times$ ULN > 40yrs →肝生検	① $> 2 \times$ ULN ② $1 \sim 2 \times$ ULN →肝生検	① $> 2 \times$ ULN ② $\leq 2 \times$ ULN > 40yrs →肝生検

表1b

HBe抗原陽性	厚労省研究班 (2009)	AASLD (2007)	EASL (2009)	APASL (2008)
HBVDNA	$\geq 4 \log$ コピー/ml	$\geq 4 \log$ コピー/ml	$\geq 4 \log$ コピー/ml	$\geq 4 \log$ コピー/ml
ALT	$\geq 31$ IU/l	① $> 2 \times$ ULN ② $1 \sim 2 \times$ ULN →肝生検	① $> 2 \times$ ULN ② $1 \sim 2 \times$ ULN →肝生検	① $> 2 \times$ ULN ② $\leq 2 \times$ ULN > 40yrs →肝生検

表1c

肝硬変	厚労省研究班 (2009)	AASLD (2007)	EASL (2009)	APASL (2008)
HBVDNA	$\geq 3 \log$ コピー/ml	$\geq 4 \log$ コピー/ml or	positive	$\geq 4 \log$ コピー/ml
ALT	$\geq 31$ IU/l	$> 1 \times$ ULN	Normal	Normal

究班の基準ではALT値が正常範囲内でも31以上であれば治療適応を考慮すると記載されているが、これはALT正常値でも治療適応例が存在するという重要な指摘である。肝硬変の治療基準は各ガイドラインでさまざまであり、EASLの基準が最も広く、HBVDNAが陽性であればALT値が正常でも治療適応とされる。非代償性肝硬変では、核酸アナログ治療を行い肝移植を検討するという点で一致している。

## B. Pegylated-interferon (PEG-IFN)

長期継続治療が必要な核酸アナログに対し、IFNは期間を限定した治療が前提であり、治療反応例では中止後も高率に効果が持続するのが特徴である。24週間のPEG-IFNは従来型IFNと比較し治療効果が高く<sup>9,10)</sup>、また48～52週間のPEG-IFNはlamivudine (LAM) 単独療法と比較

し有意に治療成績がよいことが大規模なランダム化比較試験 (RCT) で証明された<sup>11-13)</sup>。このRCT対象症例を用いた解析により、様々な治療効果規定因子、長期治療効果が報告されている。

### 1. アジア人における治療成績

Piratvisuthらは<sup>14)</sup>、アジア人に限定して48週間のPEG-IFN-alpha 2a治療効果のサブ解析を行い (HBe抗原陽性708例、HBe抗原陰性332例) HBe抗原陽性例に対するPEG-IFN-alpha2a療法は、LAMと比較し有意にセロコンバージョン率が高く (31% vs 19%)、治療終了1年後も83%においてセロコンバージョンが持続し、69%においてALT正常化とHBVDNA 10,000コピー/ml未満を維持したこと、およびHBe抗原陰性例に対するPEG-IFN-alpha 2a療法は、LAMと比較し有意に治療効果 (ALT正常かつHBVDNA 20,000コピー/ml未満) が高く (45% vs 31%)、

治療終了1年後も80%において治療効果が持続したことを報告し、従来はIFNの治療成績が悪いとされていたアジア人においても、PEG-IFN-alpha2aが有用であることを示した。

## 2. 治療効果関連因子

HBe抗原陰性例には確立したIFN治療効果予測因子はない。Bonino<sup>15)</sup>らは、HBe抗原陰性518例に対する48週間のPEG-IFN-alpha2a単独あるいはLAM併用治療の治療終了後24週時点における治療効果(ALT正常かつHBVDNA 20,000コピー/ml未満)は、年齢、性、ALT値、HBVDNA量、genotypeと関連することを示した。治療終了後1年時点での有意因子はgenotypeのみであった。これに対し、治療反応性と最終的治療効果の関連について報告されている。Brunettoらは<sup>16)</sup>PEG-IFN-alpha 2a単独あるいはLAM併用治療においては有意にHBs抗原量が減少するのに対し(-0.71, -0.67log/ml), LAM単独療法では減少しないこと(-0.02log/ml)を示した。特に重要な知見として、治療終了時にHBs抗原量が10IU/ml未満であること、および治療中に1log/ml以上HBs抗原量が減少することが、治療終了3年時点でのHBs抗原持続陰性化と有意に関連することを示した。Moucariらは<sup>17)</sup>、HBe抗原陰性例に対するPEG-IFN-alpha 2a単独療法において、治療早期(12~24週)のHBs抗原減少が治療終了後24週時点でのHBVDNA陰性化(70コピー/ml未満)の予測因子であることを示した。治療12週時のHBs抗原減少が0.5log/ml以上のNPVは90%、PPVは89%、および、24週時のHBs抗原減少が1log/ml以上のNPVは97%、PPVは92%であった。Friedらは<sup>18)</sup>HBe抗原陽性例に対する48週間のPEG-IFN-alpha2a単独療法271例を解析し、治療中のHBe抗原減少がセロコンバージョンと関連し、治療24週時のHBe抗原量100PEIU/mlのNPVは

96%であり、HBVDNAのNPV86%よりも有用であると報告した。このように、B型慢性肝炎に対するPEG-IFN治療においては、C型肝炎に対するPEG-IFN・ribavirin併用療法と同様に、治療早期の反応性と最終的な治療効果が関連することが明らかとなった。

## 3. 線維化進行例への治療効果

Buster<sup>19)</sup>らは、HBe抗原陽性例に対する52週間のPEG-IFN-alpha 2b単独あるいはLAM併用治療において、Ishak fibrosis scoreが4~6の線維化進行例70例とscore1~3の線維化非進行例169例の治療効果と安全性を比較した。治療終了後24週時点におけるウイルス学的治療効果(HBe抗原セロコンバージョンかつHBVDNA 10,000コピー/ml未満)は線維化進行例において有意に高率であり(25% vs 12%)、線維化の改善も線維化進行例において有意に高率であった(66% vs 26%)。線維化進行例でgenotype Aの頻度が高いことが良好な成績と関連した可能性があるが、多変量解析ではgenotypeと組織学的炎症が独立因子であり、線維化は有意因子ではなかったことから、線維化進行例においても線維化非進行例と少なくとも同等の治療効果があると考察されている。また血小板減少、全身倦怠、食欲不振は線維化進行例で有意に高頻度であったが、その他の副作用や治療中止率は同様であった。

## 4. 長期治療成績

Buster<sup>20)</sup>らは、HBe抗原陽性例に対する52週間のPEG-IFN-alpha 2b単独あるいはLAM併用治療のRCT症例を追跡し長期治療成績を検討した。当初のRCT266例において治療終了後24週時点でHBe抗原の陰性化が得られた(initial responder)95例のうち64例、およびHBe抗原の陰性化が得られなかった(initial non-responder)171例のうち108例が長期追跡の対

象となった。平均3年の経過観察時点で、HBe抗原陰性化率は37%、HBs抗原陰性化率は11%であった。initial responderにおいては、HBe抗原陰性化率は81%、HBs抗原陰性化率は30%であり、特にgenotype Aは非Aと比較し有意にHBe抗原陰性化率(96% vs 76%)、およびHBs抗原陰性化率(58% vs 11%)が高率であった。このようにPEG-IFN-alpha 2bによるセロコンバージョンは長期持続し、特にgenotype Aにおいては高率にHBs抗原も陰性化することが示された。Marcellinらは<sup>21)</sup>、HBe抗原陰性例に対する48週間のPEG-IFN-alpha 2a単独(116例)あるいはLAM併用治療(114例)、およびLAM単独治療(85例)のRCT症例を追跡し長期治療成績を検討した。治療終了3年時点でのALT正常化はPEG-IFN-alpha 2a単独およびLAM併用治療ではそれぞれ31%に対し、LAM単独療法の18%と比較し有意に高率であった。HBVDNA 10,000コピー/ml未満はPEG-IFN-alpha 2a単独およびLAM併用治療では28%、25%であり、LAM単独療法の15%と比較し有意に高率であった。HBVDNA 400コピー/ml未満はPEG-IFN-alpha 2a単独およびLAM併用治療の18%、13%に対し、LAM単独療法では6%であった。HBs抗原の陰性化は、PEG-IFN-alpha 2a単独およびLAM併用治療ではそれぞれ8%にみられたのに対し、LAM単独療法では0%であった。特にPEG-IFN-alpha 2a単独およびLAM併用治療でHBVDNA 400コピー/ml未満となった症例の43%および47%においてHBs抗原が陰性化した。このようにHBe抗原陰性例に対するPEG-IFN-alpha 2a治療においては、約25%が3年時点で持続的な治療効果を達成し、またLAM治療では得られないHBs抗原の陰性化も達成されることが示された。

## 5. HBVとHCV共感染例に対する治療

HBVとHCVの共感染症例に対するPEG-IFNとribavirin併用療法の治療成績が報告された。Liuらは<sup>22)</sup>、HBs抗原陽性(161例)および陰性(160例)のC型慢性肝炎における著効率は同等であり(genotype 1で72% vs 77%, genotype 2/3で83% vs 84%)、HBs抗原の陰性化も11%でみられたと報告している。注意すべきは治療前にHBs抗原陽性、HBVDNA陰性例の36%においてHBVDNAが陽性化した点である。Potthoffらも同様にHBVとHCVの共感染症例に対するPEG-IFNとribavirin併用療法においてHBVDNA陽性化例を報告している<sup>23)</sup>。すなわちHBV共感染の有無はC型慢性肝炎に対する治療効果には影響しないが、治療によりHBVの増殖状態が変化しうることに注意が必要である。

## C. Entecavir (ETV)

核酸アナログ治療naïve症例に対するentecavir (ETV)の治療効果はLAMと比較し優れていること<sup>24,25)</sup>、およびLAM不応症例に対するETV治療効果はLAM継続治療と比較し優れていることが大規模なRCTにより示された<sup>26,27)</sup>。このRCT対象症例を用いた解析により、治療中止後の再燃、長期継続治療の成績や耐性変異が報告されている。

### 1. naïve症例に対する治療中止後の効果持続

HBe抗原陰性例のRCTでは、治療48週時点でHBVDNAが0.7MEq/ml未満かつALTが正常化した症例はresponderと定義され、52週で治療を中止するプロトコールである。Shouvalらは、HBe抗原陰性のresponderにおける治療中止後の臨床経過を報告した<sup>28)</sup>。ETV治療325例のうちresponderは275例であり、うち257例は治療終了時にHBVDNAが陰性(300コピー/ml未満)

であったが、ETV治療中止後24週時点までHBVDNA陰性化が持続したのはわずか3% (7/257) であった。ALTは治療終了時点で全例が正常化していたが、ETV治療中止後24週時点までALT正常化が持続したのは49% (121/249) のみであった。治療48週時点でHBVDNAが0.7MEq/ml未満かつALTが正常化しなかった症例はvirologic responderと定義され96週までETV治療が継続されたが、96週時点のHBVDNA陰性化率は85%、ALT正常化率は27%であった。この結果から、ETV治療中止後もHBVDNA陰性化が持続するのはまれであり、継続投与の優位性が示された。

## 2. naïve症例に対する長期治療成績

5年にわたるETV長期継続投与の有効性と安全性についてTenneyらが報告した<sup>29)</sup>。HBVDNA陰性化率は1年81%、2年83%、3年89%、4年90%、5年93%であった。HBVDNA非陰性化例およびウイルス学的breakthrough (1log/ml以上のHBVDNA上昇) 症例においてHBV遺伝子解析を行った結果、ETV耐性変異の出現率は1年0.2%、2年0.5%、3年1.2%、4年1.2%、5年1.2%であり、ウイルス学的breakthroughを伴う耐性変異は1年0.2%、2年0.2%、3年0.8%、4年0.8%、5年0.8%であったことから、naïve症例に対するETV治療においては耐性変異出現率は低率であることが確認され、長期治療の有効性と安全性が示された。

## 3. LAM不応症例に対する治療効果

Shermanらは<sup>30)</sup>、HBe抗原陽性で、ETV治療開始後48週時点でHBVDNAが0.7MEq/ml未満かつHBe抗原が陰性化しなかった77例のvirologic responderについて、96週時点での治療成績を検討し、HBVDNA陰性化率が48週時点の21%から40%に上昇し、ALT正常化も48週時

点の65%から81%に上昇し、また10%の症例でセロコンバージョンが達成されたことを示し、LAM不応症例においても長期治療が有効であると報告した。一方、Tenneyらの報告によると<sup>29)</sup>、LAM不応症例に対するETV治療187例全体では、HBVDNA陰性化率は1年20%、2年26%、3年34%、4年46%、5年61%とnaïve症例と比較し低率であり、その原因としてETV耐性変異の出現率が1年6%、2年15%、3年36%、4年47%、5年51%、ウイルス学的breakthroughを伴う耐性変異は1年1%、2年11%、3年27%、4年41%、5年43%と高率であることを示した。ETV耐性を獲得するためには、LAM耐性変異 (M204I/V + L180M) に加えて、T184, S202, M250に変異が加わる必要がある。LAM耐性変異のないnaïve症例では、このような2段階の変異が生じる確率が低いために耐性出現率が低いものに対して、すでにLAM耐性変異を獲得している症例では1段階の変異のみでETV耐性を獲得できるため、耐性出現率が高いと解釈される。

## D. Adefovir (ADV)

LAM耐性症例に対するADVの有用性、およびLAM・ADV併用療法によりADV耐性出現が抑制されることは既報のとおりである。YatsujiらはLAM耐性例に対してLAM、ADV併用療法を行った132例を平均28カ月間観察し、治療効果とADV耐性出現率を報告した<sup>31)</sup>。HBVDNA陰性化 (2.6 logコピー/ml未満) は12カ月で69%、24カ月で81%であり、治療開始前からA181T/S変異が存在した3例 (2.3%) を除くと、新たにADV耐性変異が出現したのは129例中2例 (1.6%) と低率であり、LAM・ADV併用療法におけるADV耐性率は、少なくとも2年間の治療期間においては低率であることが示された。

## E. Telbivudine (LdT)

LAMとLdTの治療効果を比較したRCT (GLOBE trial)<sup>32)</sup>の結果、HBe抗原陽性例における52週時点の治療効果 (HBVDNA5logコピー/ml未満かつHBe抗原陰性化)はLAMの67%に対しLdTでは75%、HBVDNA陰性化は40% vs 60%、組織学的改善は56% vs 65%とLdTで有意に良好であり、またALT正常化は75% vs 77%と同等であった。HBe抗原陰性例でのHBVDNA陰性化は71% vs 88%とLdTで有意に良好であり、また治療効果 (HBVDNA5logコピー/ml未満かつALT正常化)は77% vs 75%、組織学的改善は66% vs 67%、ALT正常化は79% vs 74%と同等であり、LAMに対するLdTの非劣性が確認された。耐性出現率はHBe抗原陽性例では11% vs 5%、HBe抗原陰性例では11% vs 2%とLdTで有意に低率であった。104週時点での治療効果は<sup>33)</sup>、HBe抗原陽性例では48% vs 63%、HBe抗原陰性例では66% vs 78%とLdTにおいて有意に良好であり、耐性出現率はHBe抗原陽性例では40% vs 25%、HBe抗原陰性例では26% vs 11%とLdTで有意に低率であった。このようにLdTはLAMとの比較においては治療効果が高く耐性出現率も低い。しかしETVよりも耐性出現率が高いために、ETVを上回る第一選択薬ではない。

## F. Tenofovir (TDF)

TDRはHIVとHBVに対する抗ウイルス活性を有する薬剤であり、日本ではHIV治療薬として保険承認されている。TDRおよびADVの48週間投与の治療成績を比較した大規模なRCTによると<sup>34)</sup>、HBe抗原陽性例に対するHBVDNA陰性化 (400コピー/ml未満)が76% vs 13%、ALT正常化が68% vs 54%、HBs抗原陰性化が

3% vs 0%とTDFはADVと比較し有意に効果良好であり、組織学的効果 (74% vs 68%) やセロコンバージョン (21% vs 18%) は同等であった。HBe抗原陰性例に対するHBVDNA陰性化は93% vs 63%とTDFはADVと比較し有意に良好であり、ALT正常化 (77% vs 78%)、組織学的改善 (72% vs 69%) は同等であった。このRCTにおいてTDF耐性変異は検出されていない。HIV・HBV共感染例においてA194T変異とbreakthroughとの関連が報告されたが<sup>35)</sup>、in vitro実験系ではA194T変異はTDF耐性を示さないという報告<sup>36)</sup>と不完全耐性を示すとの報告があり<sup>37)</sup>結果が一致していない。長期投与に伴う耐性率は現時点ではデータがない。RCTにはLAM耐性例も含まれているが、TDFはLAM耐性例に対しても非耐性例と同様の治療効果を有した<sup>34)</sup>。他の報告でもLAM耐性例に対するTDFの治療効果はADVよりも良好であり、TDF耐性変異は出現しないとされている<sup>38)</sup>。さらに、ADVに対する治療反応性が悪い症例においてもTDFへの変更は有効である<sup>39)</sup>が、ADVとは交差耐性が存在するためADV耐性変異例に対するTDF治療効果は不完全である。

## G. 核酸アナログ治療反応性と治療効果

核酸アナログ治療早期の反応性と長期的な治療効果との関連が報告されている。Yuenらは、LAM治療開始後4週時点のHBVDNA 2000IU/ml未満 (4logコピー/ml未満)は、治療5年後の治療効果 (HBVDNA 400IU/ml未満、セロコンバージョン、ALT正常、かつLAM耐性変異なし) 予測因子であると報告した<sup>40)</sup>。またTDF治療において治療開始後24週時点でのHBVDNA陰性化 (69IU/ml未満)は48および72週時点での治療効果と関連し<sup>41)</sup>、LdT治療においても治療開始後24週時点でのHBVDNA減少は52およ



び108週時点での治療効果と関連することが示されている<sup>32,42)</sup>。

## H. 長期予後改善効果

### 1. IFN 治療

IFN 治療による長期予後改善についてのメタ解析が報告されている。Yangらは<sup>43)</sup> 5論文のメタ解析により、IFN 治療が肝硬変への進展を抑制し、そのリスク比は0.65であることを示した。また11論文のメタ解析により、IFN 治療が肝癌発生を抑制し、リスク比が0.59であることも示した。Miyakeらは<sup>44)</sup> 8論文のメタ解析により、特にアジア人、HBe抗原陽性例が70%以上、および肝癌発生率が10%以上の集団において、IFN 治療が肝癌発生を抑制することを示した。

### 2. 核酸アナログ治療

核酸アナログ治療の長期治療成績に関する報告のほとんどがLAMに関するものである。Liawらは、B型肝炎硬変651例を対象としたRCTにより、LAM 治療が発癌を抑制することを初めて示し<sup>45)</sup>、日本においてもMatsumotoらが多施設共同研究により、377例のLAM 治療例と臨床背景をマッチさせたコントロールを比較しLAMが発癌を抑制することを示した<sup>46)</sup>。YuenらはLAM 治療を行ったHBe抗原陽性142例（平均治療期間90カ月）と124例の非治療例の比較により、LAM 治療例で有意に肝硬変への進展および肝細胞癌の発生が少ないことを示した<sup>47)</sup>。この報告では、8年で76%にLAM耐性変異が出現したが、耐性出現例においても、非治療例と比較すると有意に肝硬変への進展および肝細胞癌の発生が少ないことが示された。

## 文献

- 1) 熊田博光. 肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究. 厚生科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎分野)総括研究報告書 2009.
- 2) Liaw YF, Leung N, Kao JH, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatology International*. 2008; 2: 263-396.
- 3) Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007; 45: 507-39.
- 4) European Association For The Study of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2009; 50: 227-42.
- 5) Iloeje UH, Yang HI, Su J, et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology*. 2006; 130: 678-86.
- 6) Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*. 2006; 295: 65-73.
- 7) Yuen MF, Yuan HJ, Wong DK, et al. Prognostic determinants for chronic hepatitis B in Asians: therapeutic implications. *Gut*. 2005; 54: 1610-4.
- 8) Kumar M, Sarin SK, Hissar S, et al. Virologic and histologic features of chronic hepatitis B virus-infected asymptomatic patients with persistently normal ALT. *Gastroenterology*. 2008; 134: 1376-84.
- 9) Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD, et al. Peginterferon alpha-2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat*. 2003; 10: 298-305.
- 10) Zhao H, Kurbanov F, Wan MB, et al. Genotype B and younger patient age associated with better response to low-dose therapy: a trial with pegylated/nonpegylated interferon-alpha-2b for hepatitis B e antigen-positive patients with chronic hepatitis B in China. *Clin Infect Dis*. 2007; 44: 541-8.
- 11) Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2005; 352: 2682-95.
- 12) Marcellin P, Lau GK, Bonino F, et al. Peginter-

- feron alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1206-17.
- 13) Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet.* 2005; 365: 123-9.
- 14) Piratvisuth T, Lau G, Chao YC, et al. Sustained response to peginterferon alfa-2a (40 kD) with or without lamivudine in Asian patients with HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic hepatitis B *Hepatology International.* 2008; 2: 102-10.
- 15) Bonino F, Marcellin P, Lau GK, et al. Predicting response to peginterferon alpha-2a, lamivudine and the two combined for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Gut.* 2007; 56: 699-705.
- 16) Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, et al. Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2009; 49: 1141-50.
- 17) Moucari R, Mackiewicz V, Lada O, et al. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients. *Hepatology.* 2009; 49: 1151-7.
- 18) Fried MW, Piratvisuth T, Lau GK, et al. HBeAg and hepatitis B virus DNA as outcome predictors during therapy with peginterferon alfa-2a for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2008; 47: 428-34.
- 19) Buster EH, Hansen BE, Buti M, et al. Peginterferon alpha-2b is safe and effective in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with advanced fibrosis. *Hepatology.* 2007; 46: 388-94.
- 20) Buster EH, Flink HJ, Cakaloglu Y, et al. Sustained HBeAg and HBsAg loss after long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with peginterferon alpha-2b. *Gastroenterology.* 2008; 135: 459-67.
- 21) Marcellin P, Bonino F, Lau GK, et al. Sustained response of hepatitis B e antigen-negative patients 3 years after treatment with peginterferon alpha-2a. *Gastroenterology.* 2009; 136: 2169-79 e1-4.
- 22) Liu CJ, Chuang WL, Lee CM, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for the treatment of dual chronic infection with hepatitis B and C viruses. *Gastroenterology.* 2009; 136: 496-504 e3.
- 23) Potthoff A, Wedemeyer H, Boecher WO, et al. The HEP-NET B/C co-infection trial: A prospective multicenter study to investigate the efficacy of pegylated interferon-alpha2b and ribavirin in patients with HBV/HCV co-infection. *J Hepatol.* 2008; 49: 688-94.
- 24) Chang TT, Gish RG, de Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2006; 354: 1001-10.
- 25) Lai CL, Shouval D, Lok AS, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2006; 354: 1011-20.
- 26) Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, et al. Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 2006; 130: 2039-49.
- 27) Chang TT, Gish RG, Hadziyannis SJ, et al. A dose-ranging study of the efficacy and tolerability of entecavir in Lamivudine-refractory chronic hepatitis B patients. *Gastroenterology.* 2005; 129: 1198-209.
- 28) Shouval D, Lai CL, Chang TT, et al. Relapse of hepatitis B in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients who discontinued successful entecavir treatment: the case for continuous antiviral therapy. *J Hepatol.* 2009; 50: 289-95.
- 29) Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology.* 2009; 49: 1503-14.
- 30) Sherman M, Yurdaydin C, Simsek H, et al. Entecavir therapy for lamivudine-refractory chronic hepatitis B: improved virologic, biochemical, and serology outcomes through 96 weeks. *Hepatology.* 2008; 48: 99-108.
- 31) Yatsuji H, Suzuki F, Sezaki H, et al. Low risk of adefovir resistance in lamivudine-resistant chronic hepatitis B patients treated with adefovir plus lamivudine combination therapy: two-year

- follow-up. *J Hepatol.* 2008; 48: 923-31.
- 32) Lai CL, Gane E, Liaw YF, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2007; 357: 2576-88.
- 33) Liaw YF, Gane E, Leung N, et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 2009; 136: 486-95.
- 34) Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2008; 359: 2442-55.
- 35) Sheldon J, Camino N, Rodes B, et al. Selection of hepatitis B virus polymerase mutations in HIV-coinfected patients treated with tenofovir. *Antivir Ther.* 2005; 10: 727-34.
- 36) Delaney WE 4th, Ray AS, Yang H, et al. Intracellular metabolism and in vitro activity of tenofovir against hepatitis B virus. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006; 50: 2471-7.
- 37) Amini-Bavil-Olyaei S, Herbers U, Sheldon J, et al. The rtA194T polymerase mutation impacts viral replication and susceptibility to tenofovir in hepatitis B e antigen-positive and hepatitis B e antigen-negative hepatitis B virus strains. *Hepatology.* 2009; 49: 1158-65.
- 38) van Bommel F, De Man RA, Erhardt A, et al. First multicenter evaluation of the efficacy of tenofovir in nucleos(t)ide analog experienced patients with HBV mono-infection. *Hepatology.* 2007; 46(Suppl): 270A.
- 39) Tan J, Degertekin B, Wong SN, et al. Tenofovir monotherapy is effective in hepatitis B patients with antiviral treatment failure to adefovir in the absence of adefovir-resistant mutations. *J Hepatol.* 2008; 48: 391-8.
- 40) Yuen MF, Fong DY, Wong DK, et al. Hepatitis B virus DNA levels at week 4 of lamivudine treatment predict the 5-year ideal response. *Hepatology.* 2007; 46: 1695-703.
- 41) Heathcote J, George J, Gordon S, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (tdf) for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B: week 72 TDF data and week 24 adefovir dipivoxil switch data (study 103). *Journal of Hepatology.* 2008; 48(Suppl 2): S32.
- 42) Chan HL, Heathcote EJ, Marcellin P, et al. Treatment of hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis with telbivudine or adefovir: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007; 147: 745-54.
- 43) Yang YF, Zhao W, Zhong YD, et al. Interferon therapy in chronic hepatitis B reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2009; 16: 265-71.
- 44) Miyake Y, Kobashi H, Yamamoto K. Meta-analysis: the effect of interferon on development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol.* 2009; 44: 470-5.
- 45) Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1521-31.
- 46) Matsumoto A, Tanaka E, Rokuhara A, et al. Efficacy of lamivudine for preventing hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: A multicenter retrospective study of 2795 patients. *Hepatol Res.* 2005; 32: 173-84.
- 47) Yuen MF, Seto WK, Chow DH, et al. Long-term lamivudine therapy reduces the risk of long-term complications of chronic hepatitis B infection even in patients without advanced disease. *Antivir Ther.* 2007; 12: 1295-303.

## 全体マップ

### 病因

- 肝細胞癌：ほとんどがウイルス肝炎による
- 胆管細胞癌：原因は不明
- 転移性肝癌：他臓器の癌が肝臓に転移（増悪因子）飲酒、喫煙、食事

### 疫学

- 肝細胞癌：75%がC型肝炎ウイルス、20%がB型肝炎ウイルスによる
- 胆管細胞癌：好発年齢は60歳以降
- 転移性肝癌：胃癌と大腸癌の頻度が高い（予後）切除不能例は予後不良

### 病態生理

- 肝臓癌は原発性肝癌と転移性肝癌に分けられ、原発性肝癌は肝細胞癌と胆管細胞癌に分けられる **病態生理マップ p.94**
- 肝細胞癌：95%以上に慢性肝炎または肝硬変の合併を認める。多発する傾向にあり（多中心性発癌）、再発する可能性が高い
- 胆管細胞癌：肝内胆管上皮細胞から発生し、リンパ行性に転移。肝細胞癌に比べ予後不良
- 転移性肝癌：病態は原発巣を反映して多彩

### 症状

- 肝細胞癌：特有の症状はない。部位や大きさによって疼痛をきたすこともあるが、背景疾患である肝硬変に伴う症状が主 **症状マップ p.96**
  - 胆管細胞癌：肝門部付近の胆管に発生した場合は黄疸が初発症状。末梢の胆管に発生した場合は症状出現時には手遅れであることが多い
  - 転移性肝癌：特有の症状はない。進行すると疼痛や悪液質による全身状態悪化
- 〔合併症〕
- 腫瘍が破裂すると貧血、疼痛、低血圧、ショック
  - 門脈に浸潤すると食道静脈瘤
  - 肝不全

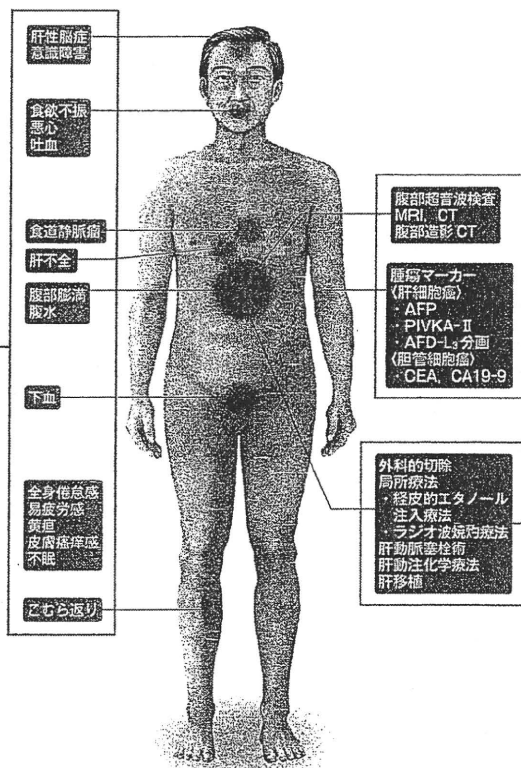
### 診断

- 肝細胞癌：B型・C型の慢性肝炎・肝硬変患者は定期検査（サーベイランス）を行う。腹部超音波検査では低エコーパターン、モザイクパターンとして描出される。腫瘍マーカー（AFP、PIVKA-II、AFP-L<sub>3</sub>）は早期発見、再発の指標として有用。これらの検査で肝細胞癌が疑われたら、画像検査（ダイナミックCT、MRI、血管造影、造影超音波）により診断を確定する **診断マップ p.97**
- 胆管細胞癌、転移性肝癌：腹部超音波、CTを組み合わせ画像診断する

### 治療

- 肝細胞癌：肝障害度、腫瘍の個数、大きさによって外科的切除、局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法）、肝動脈塞栓術を単独あるいは併用。これらが適応とならない場合は肝動注化学療法、肝移植 **治療マップ p.98**
- 肝細胞癌は再発の可能性が高いため、治療後は3~4か月ごとにダイナミックCTを行う
- 胆管細胞癌：早期発見例では外科的切除。発見が遅く、治療の適応とならないこともある
- 転移性肝癌：原発巣によっては化学療法が試みられるが、効果は期待できないことが多い

症状 合併症 診断 治療



病態生理マップ

肝臓に原発する原発性肝癌のほとんどは肝細胞癌である。肝細胞癌は多発傾向があり、再発の可能性も高い。

◎肝臓癌は、肝臓に原発する原発性肝癌と、他臓器の癌が肝臓に転移する転移性肝癌に分けられる。原発性肝癌には、肝細胞から発生する肝細胞癌(95%)と、肝内胆管上皮細胞から発生する胆管細胞癌(肝内胆管癌)の2種類がある(図12-1)。

【肝細胞癌】

- ◎95%以上に慢性肝炎および肝硬変の合併(その85%以上は肝硬変の合併)が認められる。
- ◎C型肝炎ウイルス(以下HCV) HCVはRNAウイルスであり、持続感染すると、長い時間をかけて少しずつ肝硬変へと進行していく。それに対して宿主は肝細胞を再生しようとするが、その過程で増殖能の高い癌細胞が生き残って発癌すると推測されている。
- ◎B型肝炎ウイルス(以下HBV)はDNAウイルスであり、肝細胞の染色体を直接変化させることにより、癌抑制遺伝子の不活性化などを引きおこし、発癌を促すと考えられる。このためHCVと比べて、慢性肝炎の早い段階でも発癌することがあり、注意が必要である。
- ◎肝細胞癌は多発する傾向にあり、これを多中心性発癌とよぶ。発見時にすでに複数の部位に発癌していることもある。また、一度癌を治療したあとにも再発の可能性が高いため、癌治療後も慎重な経過観察が必要になる。
- ◎正常な肝細胞が癌化することは非常にまれである。

【胆管細胞癌】

◎肝内胆管上皮細胞から発生し、肝硬変やウイルス肝炎とは関連性が低い。リンパ行性に転

移し、肝細胞癌と比較して予後不良のことが多い。慢性肝炎の合併との関連性は低いとされている。

【転移性肝癌】

◎他臓器の癌が肝臓に転移したもので、その病態は原発巣を反映して多彩である。

【肝細胞癌】

◎前項で述べたように、肝炎および肝硬変が発生母地である場合がほとんどである。原因としてウイルス肝炎、アルコール性肝障害、非アルコール性脂肪肝炎(NASH)、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、薬物や金属への曝露による肝炎などがあるが、ほとんどがウイルス肝炎による。

【胆管細胞癌】

◎原因は不明。慢性的な胆管の炎症による機械的な刺激が原因とも推測されている。

【転移性肝癌】

◎他臓器の癌から腫瘍細胞が肝内に流入して転移する。

【肝細胞癌】

- ◎約75%がHCVの持続感染、約20%がHBVの持続感染に起因する。
- ◎HCV感染肝細胞癌の好発年齢は60歳代であるのに対し、HBV感染肝細胞癌の好発年齢は40~50歳代である。
- ◎男性に多くみられるが(約4~7倍)、その原

因は不明である。

◎ほかに、アルコール多飲、高齢がリスクファクターになる。

【胆管細胞癌】

◎好発年齢は60歳以降にあり、男女差はほとんどない。

【転移性肝癌】

- ◎原発性肝癌の3倍程度の頻度である。
- ◎さまざまな癌が肝臓に転移するが、門脈行性の転移が多く、胃癌と大腸癌の頻度が高い。

病因

ウイルス性肝炎

アルコール性肝障害

非アルコール性脂肪肝炎

自己免疫性肝炎

原発性胆汁性肝硬変

など

病因

慢性的な胆管の炎症?

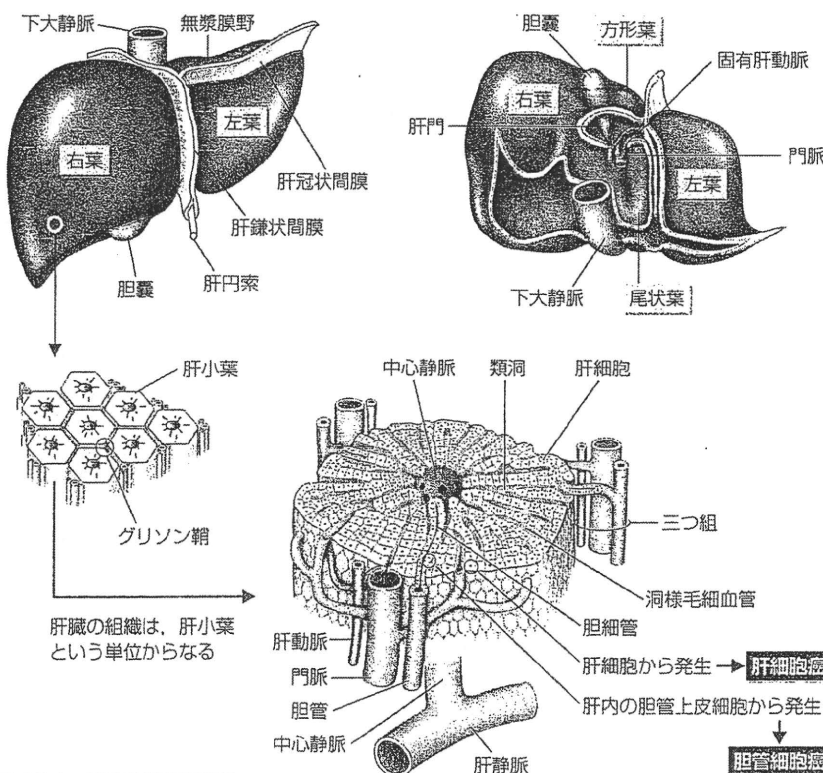
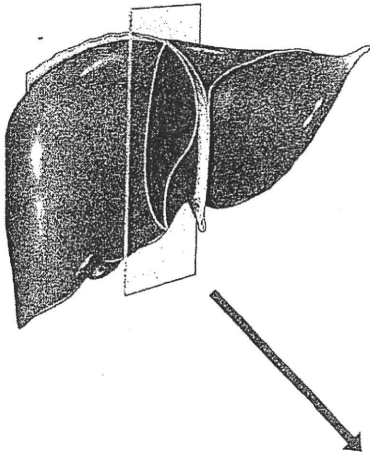
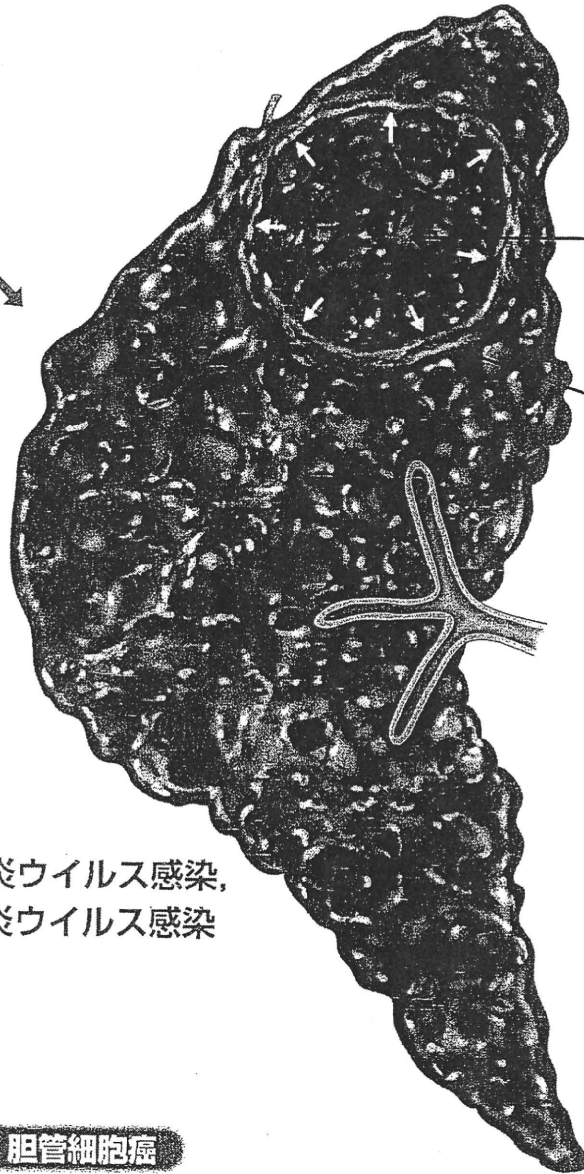
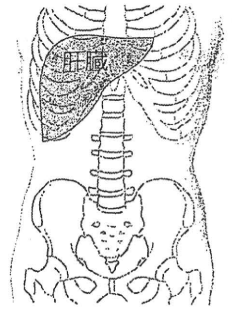


図12-1 原発性肝臓の種類



**肝細胞癌**

結節型(多くを占める)

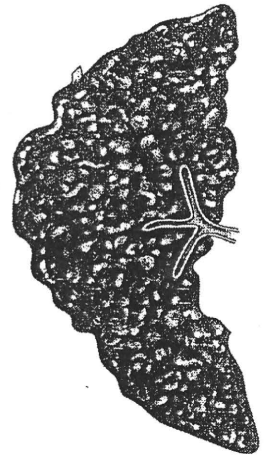


膨張性・圧排性に増殖

境界が明瞭

背景に肝硬変あり

びまん型

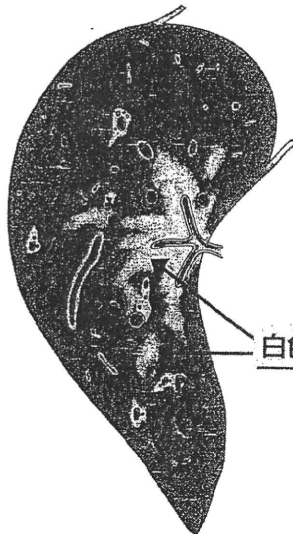


肝臓全体で発癌

約75%がC型肝炎ウイルス感染、  
約20%がB型肝炎ウイルス感染  
に起因する

肝臓癌

**胆管細胞癌**

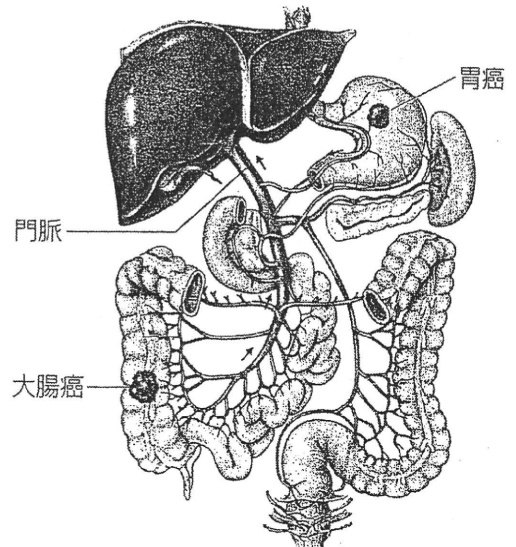


背景に肝硬変なし

白色・充実性の腫瘍

原因は不明

**転移性肝癌**



大腸癌, 胃癌が門脈を経て  
転移する人が多い

症状マップ

肝細胞癌，転移性肝癌に特有の症状はないが，胆管細胞癌では黄疸に注意する。

症状

【肝細胞癌】

- 本症に特有の症状はあまりないが，部位や大きさによって疼痛をきたすことがある。
- それ以外は，背景疾患である肝硬変に伴う症状が主である（「11. 肝硬変，門脈圧亢進症」の項を参照）。

【胆管細胞癌】

- 肝門部付近の胆管に発生した場合には，黄疸が初発症状になることがある。末梢の胆管に発生した場合，症状が出現したときにはすでに手遅れであることも多い。
- このため，肝細胞癌と比べると，一般に予後不良である。

【転移性肝癌】

- 本症に特有の症状はない。進行すると，疼痛や悪液質による全身状態の悪化を伴う。

合併症

- 腫瘍が破裂することがある。腫瘍内出血のみであれば貧血や疼痛が主症状としてあらわれる。腹腔内に出血すると低血圧やショックが出現することもある。
- 腫瘍が門脈に浸潤すると，門脈圧が高まることにより食道静脈瘤を発症する。
- 肝内において腫瘍の占拠が進むと，正常肝細胞が減少し，肝不全をきたすことがある。



無症状で進み，これらが初発症状のこともある

図 12-2 食道静脈瘤，腫瘍の破裂

Key word

- 悪液質
- 悪性腫瘍や慢性心不全などの慢性疾患において，重度の栄養不足のため全身状態がきわめて不良な状態をさす。体重減少，低タンパク血症，脱毛などがみられる。

症状

合併症

肝性脳症  
意識障害

食欲不振  
悪心  
吐血

食道静脈瘤

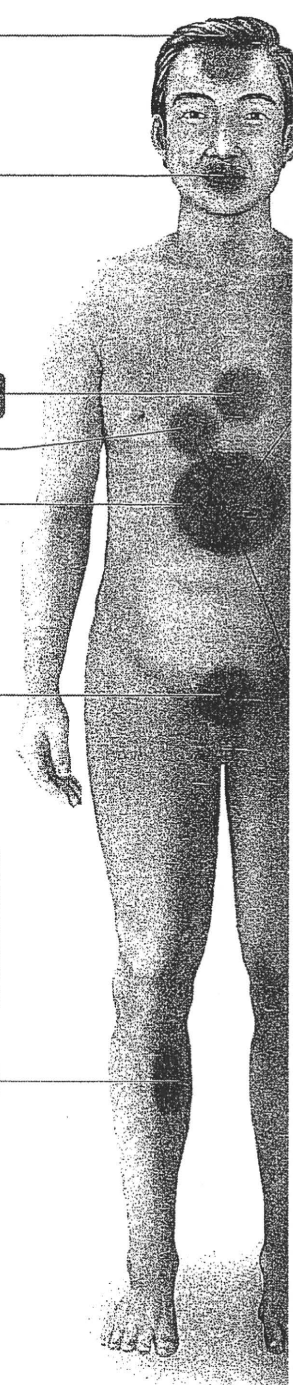
肝不全

腹部膨満  
腹水

下血

全身倦怠感  
易疲労感  
黄疸  
皮膚掻痒感  
不眠

こむら返り



腹部超音波検査、腫瘍マーカーによって肝臓癌が疑われたら、ダイナミックCT、MRI、造影検査などの画像検査を追加して診断を確定する。ハイリスク患者には定期的な検査が必要である。

診断

治療

腹部超音波検査  
MRI, CT  
腹部造影 CT

腫瘍マーカー  
(肝細胞癌)  
・AFP  
・PIVKA-II  
・AFD-L<sub>3</sub>分画  
(胆管細胞癌)  
・CEA, CA19-9

外科的切除  
局所療法  
・経皮的エタノール  
注入療法  
・ラジオ波焼灼療法  
肝動脈塞栓術  
肝動注化学療法  
肝移植

診断・検査値

【肝細胞癌】

- ①肝細胞癌は、そのリスクファクターがはっきりわかっているため、ウイルス持続感染などのハイリスク患者に対して定期的な検査(サーベイランス)を行う必要がある。サーベイランスの実際は表 12-1 のとおりである。
- ②腹部超音波検査(図 12-3)：ほとんどの肝細胞癌が低エコーパターン、モザイクパターンとして描出されるが、高エコーパターンであっても肝細胞癌の可能性は否定できない。
- ③腫瘍マーカー：AFP(αフェトプロテイン)、PIVKA-II(ビタミンK欠乏タンパクII)、AFP-L<sub>3</sub>分画の3種類がある。腫瘍マーカーのみでは診断確定できないが、早期発見の予知や再発の指標として有用である。なお、ワルファリンカリウムを服用している患者ではPIVKA-IIが異常高値を示すため注意する。
- ④上記検査において肝細胞癌の発症が疑われた場合、適宜、表 12-2 の検査を追加する。

【胆管細胞癌】

- ①腹部エコー、造影CTを組み合わせる。本症に特異的な腫瘍マーカーはないが、CEAやCA19-9が高値となることがある。

【転移性肝癌】

- ①腹部超音波、CTを組み合わせる。腫瘍マーカーはそれぞれの原発巣に応じたものを測定する。

表 12-1 肝細胞癌に対するサーベイランス

超高危険群：B型肝硬変、C型肝硬変

3～6か月ごとの腹部超音波検査
3～4か月ごとの腫瘍マーカーの測定
6～12か月ごとのCT/MRI検査(オプション扱い)

高危険群：B型慢性肝炎、C型慢性肝炎/肝硬変

6か月ごとの腹部超音波検査
6か月ごとの腫瘍マーカーの測定

(日本肝臓学会編：科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン、2009、肝細胞癌サーベイランスのアルゴリズム(図1)より一部改変)

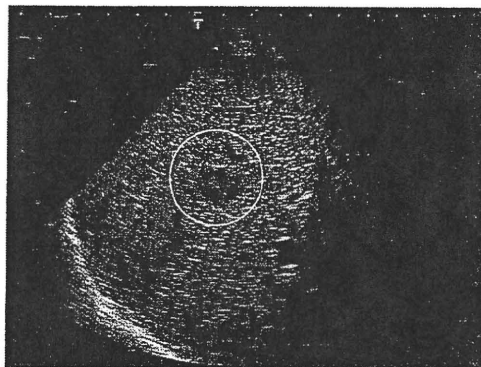


図 12-3 腹部超音波像  
○で囲まれた黒い箇所(低エコー域)が早期の肝癌である

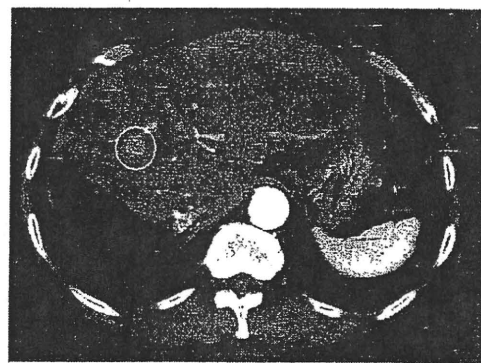


図 12-4 ダイナミックCT像(動脈優位相)  
○で囲まれた箇所(低濃度域)が癌である

表 12-2 肝細胞癌の画像検査法

ダイナミックCT(図 12-4)	典型的には動脈優位相で濃染し、門脈優位相(平衡相)で低濃度域として描出される。
MRI	各種造影剤を用いて肝細胞癌を描出する。
血管造影(およびCT血管造影)	血管造影カテーテルを挿入して肝動脈および門脈に造影剤を注入し、同時にCTを撮影する。腫瘍の個数と局在を厳密に診断する目的で行われる。
造影超音波	造影剤(シフルプロスタン/ソナノール)を用い、その造影パターンを基に診断する。



治療法は、肝障害度、腫瘍の個数、大きさによって選択される。肝障害度が低ければ外科的切除、局所療法、肝動脈塞栓術の適応になる。胆管細胞癌、転移性肝癌では治療の適応にならない例も多い。

治療法

【肝細胞癌】

- ◎外科的切除：周囲の肝組織を腫瘍もろとも外科的に切除する。
- ◎局所療法：超音波で腫瘍を描出しながら経皮的に針を刺入して治療する方法(図 12-5)。高濃度のエタノールを注入する経皮的エタノール注入療法(PEIT)、ラジオ波によって腫瘍を焼灼するラジオ波焼灼療法(RFA)がある。近年、とくに RFA の治療成績(5年生存率、無再発生存期間)の向上は目ざましく、条件を満たせば外科的切除に匹敵するようになってきた。ほとんどが経皮的に行われるが、腹腔鏡を併用して行う場合もある。
- ◎肝動脈塞栓術：血管造影と同様の方法により、目的とする肝動脈の枝にカテーテルを挿入したうえで、造影剤をまぜた抗癌剤を注入し、ゼラチンスポンジなどの塞栓物質により肝動脈を詰め、腫瘍を壊死させる(図 12-5)。これは、肝細胞癌が肝動脈だけから栄養されているのに対し、正常肝細胞は肝動脈だけでなく門脈からも十分な血流を受けているという特性を利用したものである。
- ◎上記治療が適応とならない場合には、リザーバーを用いた肝動注化学療法、肝移植などの選択肢もある。
- ◎肝細胞癌は、その性質上再発の可能性があるため、治療後も定期的な経過観察を怠ってはならない。一般に、治療後は3~4月に1度のダイナミックCTでフォローする。
- ◎分子標的薬の内服：進行した肝細胞癌に対して生命予後の改善がみられる。

【胆管細胞癌】

- ◎早期発見できたものについては外科的切除が行われるが、発見時すでに進行していることも多く、治療の適応にならないことがしばしば見受けられる。

【転移性肝癌】

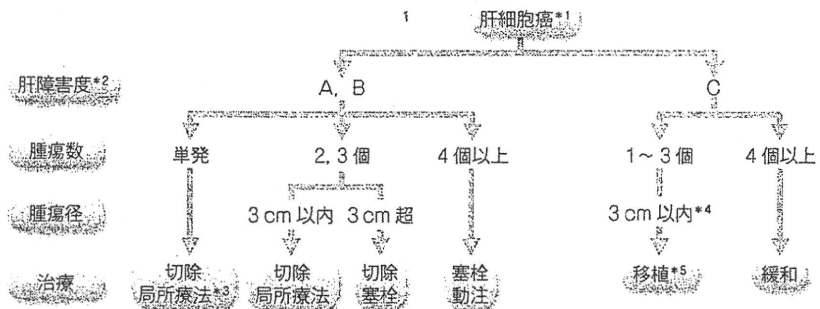
- ◎経験上、大腸癌の転移の場合には、腫瘍の個数と局在部位により肝部分切除が行われることもある。それ以外の場合、原発巣によって抗癌剤による化学療法が試みられることもあるが、治療効果はあまり期待できないことが多い。

Key word

◎肝動注化学療法

肝癌に効率的に抗癌剤が届くように癌を栄養する肝動脈にカテーテルを留置して抗癌剤(フルオロウラシルやシスプラチン)を流し込む治療。抗癌剤は皮下に埋め込んだポートとよばれる器具から定期的に注入される。

肝臓癌の病期・病態・重症度別にみた治療フローチャート



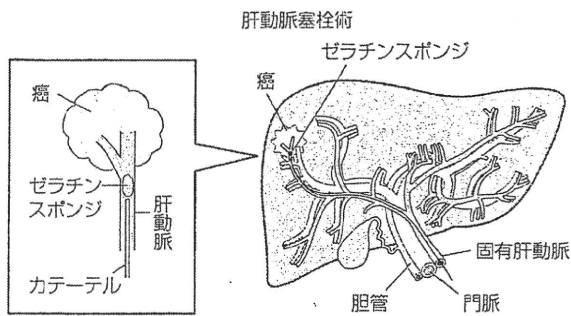
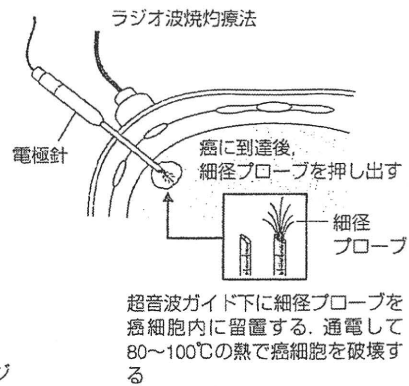
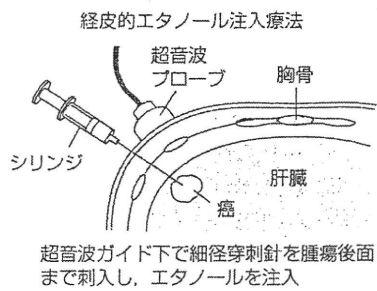
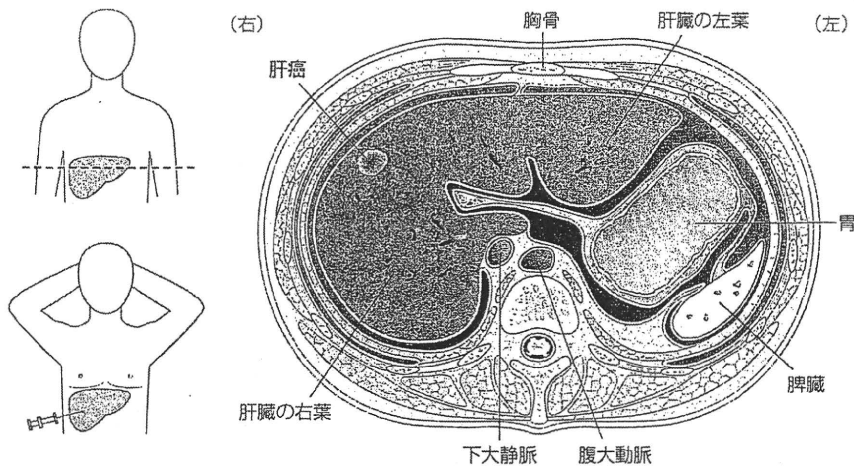
- \*1: 脈管侵襲、肝外転移がある場合には別途記載
- \*2: 肝障害度は下表を参照
- \*3: 肝障害度 B、腫瘍径 2 cm 以内では選択
- \*4: 腫瘍が単発では腫瘍径 5 cm 以内
- 患者年齢は 65 歳以下

【日本肝臓学会編：科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン 2009 年版, 2009, 肝細胞癌治療のアルゴリズム (図 2) より】

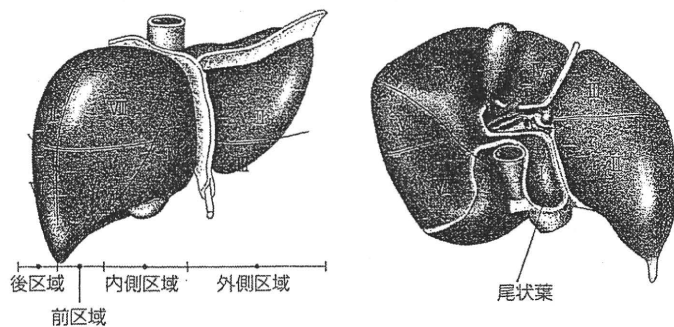
肝障害度 (liver damage)  
各項目別に重症度を求め、そのうち 2 項目以上が該当した肝障害度をとる。2 項目以上の項目に該当した肝障害度が 2 か所に生じる場合には高いほうの肝障害度をとる。また、肝障害度 A が 3 項目、B、C がそれぞれ 1 項目の場合は B が 2 項目相当以上の肝障害と判断して肝障害度 B と判定する。

項目	A	B	C
腹水	ない	治療効果あり	治療効果なし
血清ビリルビン値 (mg/dL)	2.0未満	2.0~3.0	3.0以上
血清アルブミン値 (g/dL)	3.5以上	3.0~3.5	3.0未満
ICG R15 (%)	15未満	15~40	40以上
プロトロンビン 活性化 (%)	80以上	50~80	50未満

(日本肝癌研究会編：臨床・病理 原発性肝癌取扱い規約, 第 5 版, 金原出版, 2008 より)



■図 12-5 肝細胞癌の治療



肝切除術において切除範囲の決定のために用いられている。肝臓を左の8区域に分ける

■図 12-6 肝臓の区域(クイノーの分類)

(田中智大・泉 並木)

肝臓癌は病期や病状によりケアのポイントが異なる。闘病の局面を理解したうえで、全人的苦痛の緩和と人間的成長を促す支援が重要となる。

### 病期・病態・重症度に応じたケア

肝臓癌は病期や病状によりケアのポイントが異なり、5つの時期に分けて考えることができる。

肝細胞癌患者の病期による5つの闘病の局面に応じた看護

- ①前発癌期：発癌リスクにおびえながら肝炎や肝硬変により平均数十年もの長期療養を続け、肝炎を熟知し、自己管理による奮闘を通じて病者としての自覚の芽をえる時期。肝炎の脅威と折り合う継続療養の支援、元気を保つ自己管理の促進や長い療養を糧とすることが重要なケアとなる。
- ②発癌期：長い療養にもかかわらず癌になってしまった衝撃に揺らぎながらも生き抜く方策を探求する時期。癌の衝撃から立ち直る援助、治療法の決断の支え、苦痛コントロールの支援、癌治療後の新たな療養生活の後押しがケアのポイントとなる。
- ③再発期：単発的に癌の再発を繰り返し、現実化する難治性と折り合う構えを形成していく時期。繰り返す治療の負担の軽減、難治性と折り合う後押し、信念の構築を見まもるなどの支援が大切になる。
- ④多発期：同時多発性に癌を生じる脅威に、闘病の信念を貫き立ち向かう時期であり、急激な身体症状と苦痛の緩和、多発の脅威を生き抜く信念の支持が必要となる。
- ⑤衰退期：癌の転移や肝不全が進行し、死が差し迫った病態で、苛酷な末期を生きる奮闘の時期。肝不全症状の緩和と安楽の保持、望む療養の支援、闘病への誇りを保ち生きる支えが非常に重要なケアとなる。

※以上の時期別のケアのポイントから、肝臓癌患者の病期を通じた特徴は、肝臓癌による未体験の深刻化する脅威に苦悩しながらも翻弄されず、闘病への信念を誇りに人生を全うしていく奮闘であり、全人的苦痛の緩和と人間的成長を促す支援（＝癌緩和とケア看護）が重要である。肝臓癌患者への癌緩和とケア看護の要素

全人的苦痛の緩和と人間的成長を促す看護の要素として次の6つがあげられる。

- ①苦痛症状の発現予防と積極的な緩和：肝臓癌の再発や進行に備え、症状のコントロール感覚をはぐくむ支援や末期の治療困難な状況での納得のいく治療を支えることが大切である。
- ②生き抜く強い信念の推進：患者は、苦悩が増すほど、静かに自分の気持ちや内面的な強靱さをくみとってくれる対応に安堵することがある。
- ③疾患をかかえた人生の肯定的な受けとめの後押し：患者の全人的理解や人生の振り返りと意味づけの手だすけにつながる継続的対話が重要である。それと同時に、つねに不安定な気持ちでいる患者には、見まもり存在し続けることによる安心感の提供が強く求められる。
- ④大切な人々との深い絆の支持と促進：とくに末期の肝臓癌患者は黄疸や腹水などで衰弱し、さらに衰えた姿をさらすことを恥じるために、限られた周囲の人々との深いかわりを支援することが大切である。
- ⑤自己管理と納得のいく療養を支える情報提供：肝炎の早期発見と治療で肝臓癌予防につなぐ啓発が重要であり、見通しのつかない療養の不安の軽減や、納得のいく治療を受ける権利の擁護でも情報提供は不可欠である。
- ⑥一貫した継続支援の維持：末期肝臓癌患者は、長期に信頼し治療を受けてきた医師に身を託すことを望むことが多い。一方近年の病院の役割分化で、末期に転院を促されることで見捨てられたという思いをいだく患者もおり、長い療養を通しつねに患者が望む医療を受けたと納得できる支援が重要である。

### ケアのポイント

肝切除後患者のケア

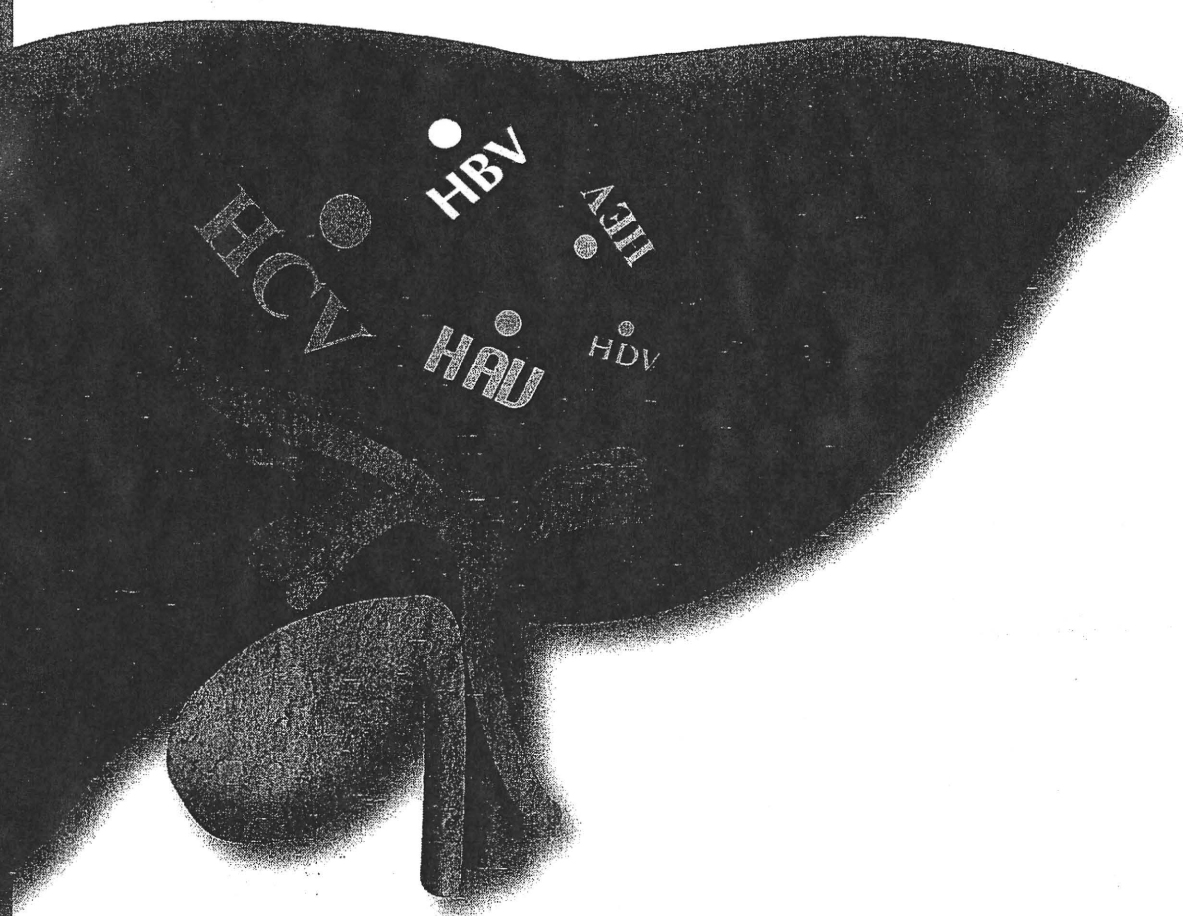
- ①肝臓癌の大半を占める肝炎ウイルスを持つ患者は、慢性肝炎や肝硬変による長い療養で身につけてきた療養上の対処法により状況に対応していることも多く、対処法をケアに生かす発想も大切である。
- ②初期の癌治療では再発率が高いことから、多岐にわたる治療選択にとまどうことが多く、選択に伴う不確かさや葛藤をかかえており、意思決定の支援は重要である。
- ③術前の精査では、一般的な術前検査に加え、病巣部位や肝障害診断の目的でさまざまな検査が課せられるため、不安や結果へのとまどいや苦痛も大きく、支援を必要とする。肝切除術は、肝予備能と切除範囲により合併症の危険度が異なるため、心身を支えつつ術前の病状を正確に把握するよう努めることが重要である。
- ④術後は出血、肝不全、呼吸不全、胆汁瘻などの合併症のリスクがある。とくに肝臓は血液が豊富なため後出血に注意し、適切な酸素供給と安静による肝血流を維持するようなケアが重要である。切開創が大きく疼痛が強いため苦痛緩和や精神的支援も大切である。
- ⑤肝臓癌の8割以上に肝硬変を併発するため、肝臓に直接侵襲が及ぶ肝切除術前・後は、心身の綿密なアセスメントに基づく合併症予防や回復促進のためのケアが重要である。また、術後は回復促進とともに不安なく退院できるよう指導・準備を支援することが重要である。

### 医師・看護師・薬剤師

- ①今回の肝臓癌に対する治療効果と肝障害の程度について説明する。
- ②肝臓癌は慢性疾患であること、再発の可能性が高いこと、長期にわたる内服治療と通院・検査の継続の必要性を理解しているか確認する。
- ③指示された薬物の確実な服用：適宜、薬剤師と連携をとる。
- ④肝障害度と合併症の程度に応じた食事指導：適宜、栄養士と連携をとる。
- ⑤飲酒は肝不全を悪化させるので、禁酒の必要性を説明し、認識を確認する。
- ⑥肝庇護のため激しい運動や重労働、睡眠不足を避け、安静を保ちつつ適度な軽い運動を心がけるよう指導する。
- ⑦危険な症状、徴候と受診のタイミングについて情報を提供する。

(庄村雅子)

Therapeutic Strategy  
for Viral Hepatitis



症例から学ぶ

# ウイルス肝炎の 治療戦略

編集

工藤正俊

近畿大学医学部消化器内科学教授

泉 並木

武蔵野赤十字病院副院長／消化器科部長



診断と治療社