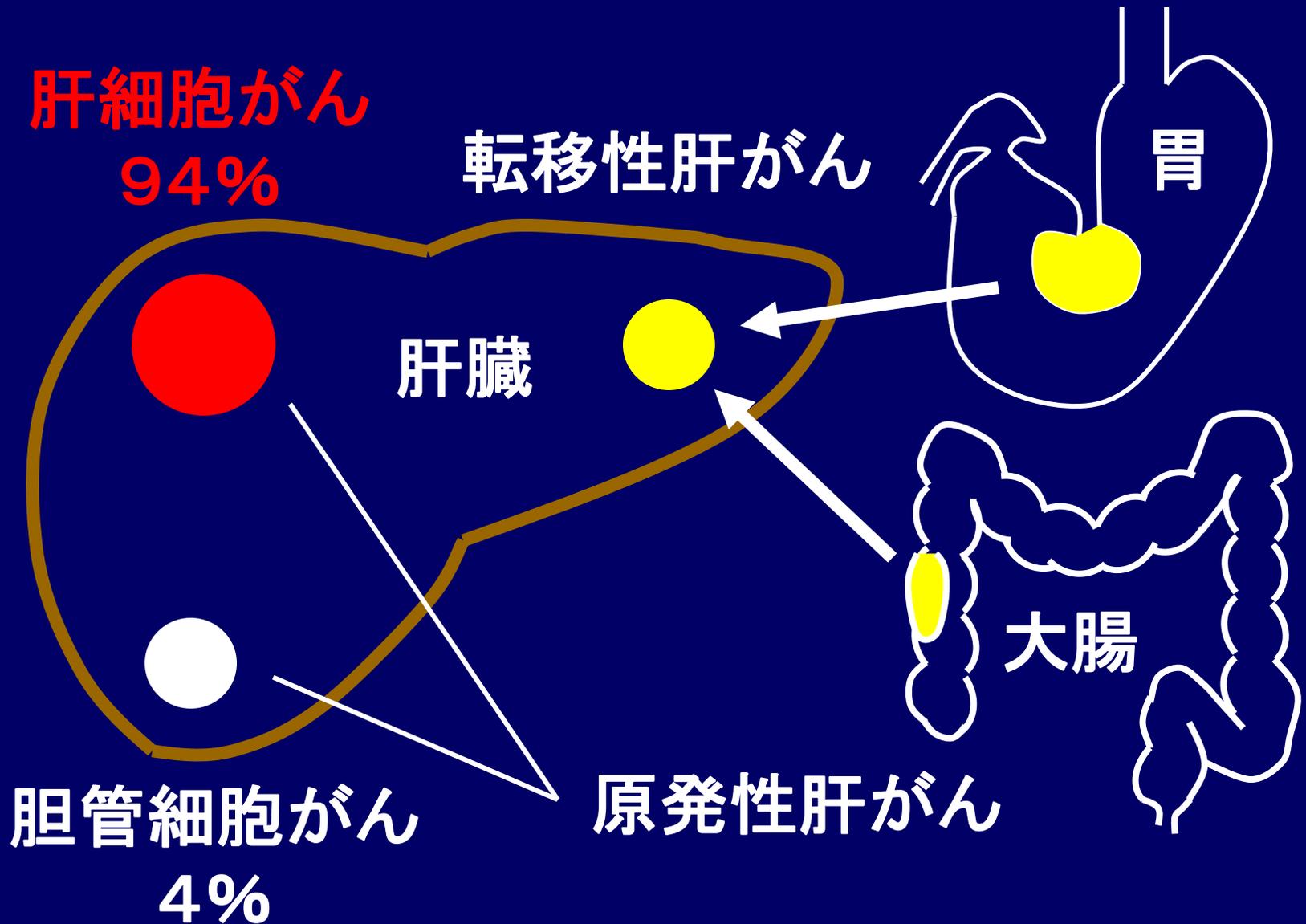


日本肝臓学会肝癌撲滅運動
肝疾患診療連携拠点病院事業
市民公開講座

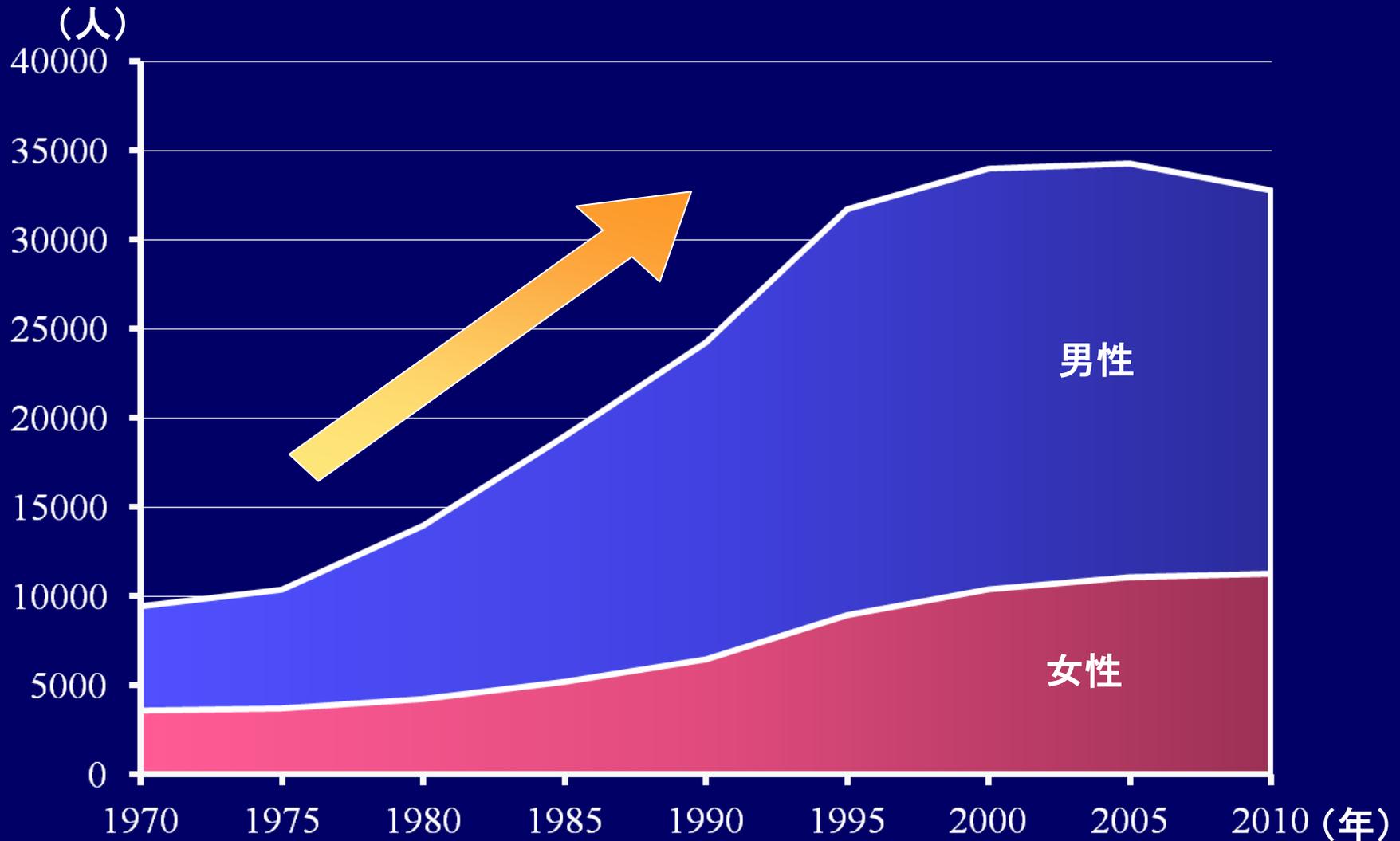
もっと知ろう肝臓病シリーズ
「肝がんについて」

静岡県肝疾患診療連携拠点病院
浜松医科大学医学部附属病院
肝臓内科
小林良正

肝がんとは？



肝がん死亡者数の推移



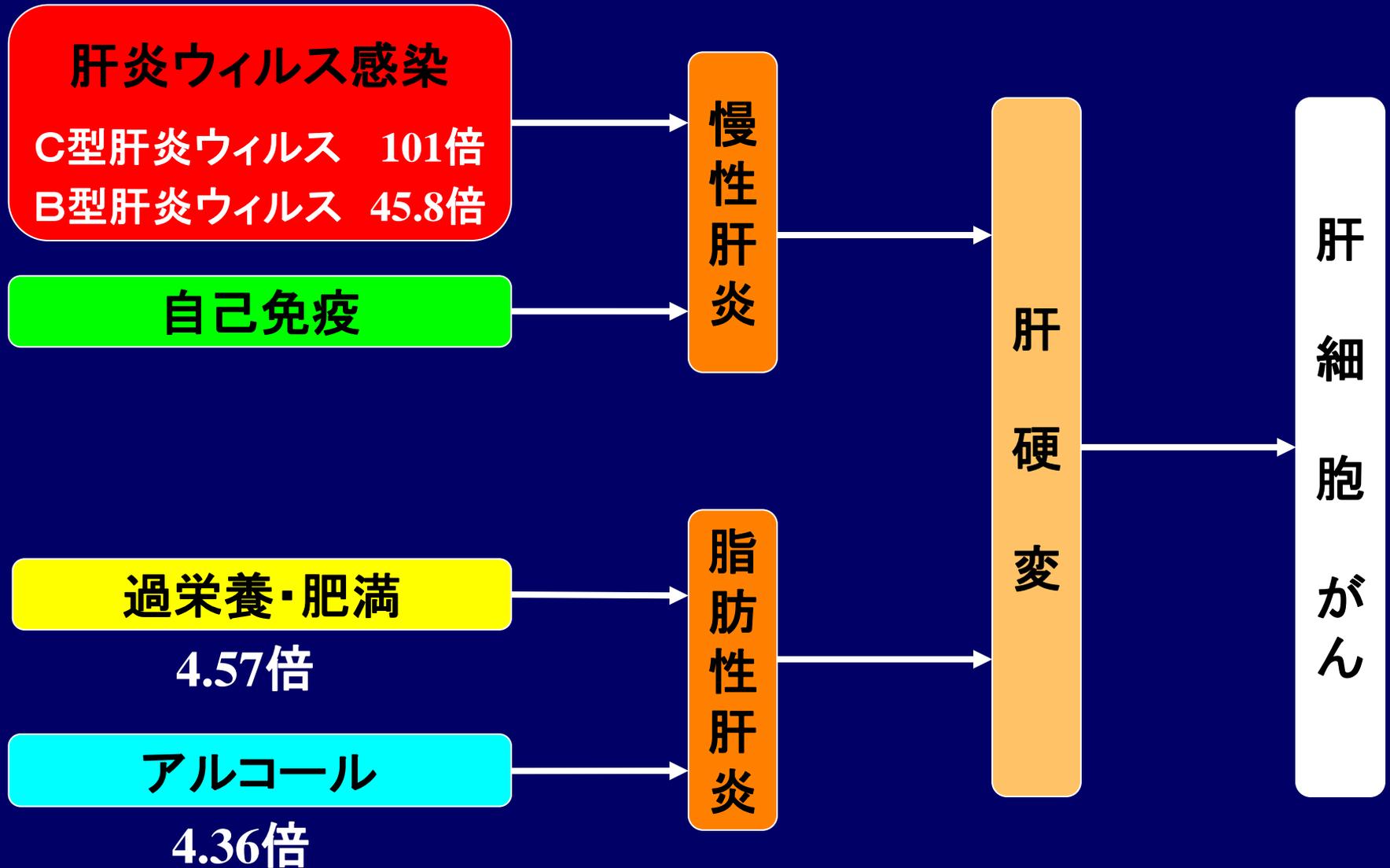
肝がんによる死亡者数は年間3万3千人と多い。

2014年の性・部位別がん死亡数

	全体	男性	女性
1位	肺	肺	大腸
2位	大腸	胃	肺
3位	胃	大腸	胃
4位	膵臓	肝臓	膵臓
5位	肝臓	膵臓	乳房

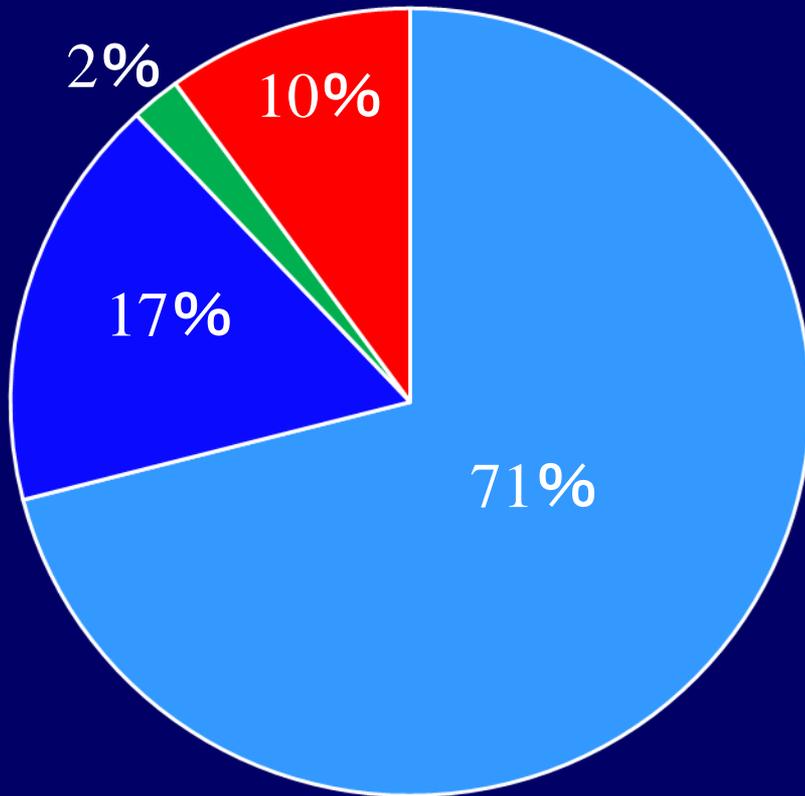
女性では、肝臓がんは6位

肝細胞がんとその背景肝疾患

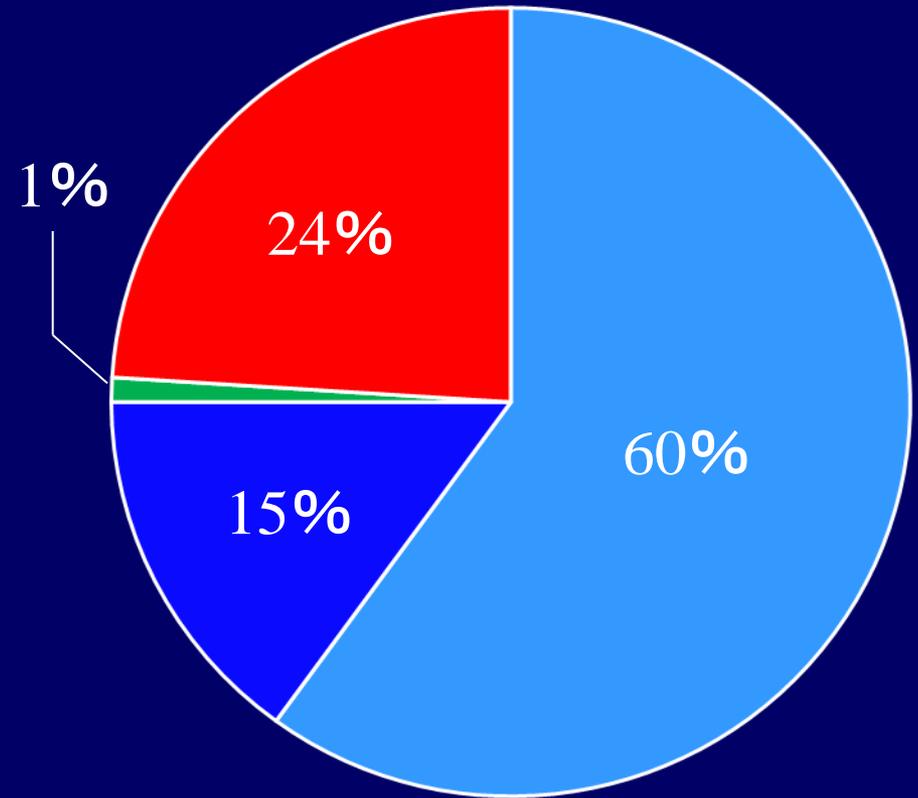


日本における肝がんの原因

1991年



2010年



C型肝炎ウイルスによる肝発がん

急性肝炎

← 血液や体液を介する感染



慢性化は60~80%

慢性肝炎



肝硬変



肝細胞がん

20~30年

30~40年

<肝発がん危険因子>

- 肝線維化進展例
(血小板数15万以下)
- 高齢(60~65歳以上)

B型肝炎ウイルスによる肝発がん

無症候性ウイルスキャリア

母子感染
乳幼児期の感染

非活動性
ウイルス
キャリア

肝炎急性発症

成人感染

急性肝炎

慢性肝炎

遺伝子型が
欧米型(A)では、
慢性化5-10%

肝硬変

肝細胞がん

90%

40%

10%

60%

年率
0.5
~
0.8
%

年率3%

年率0.1-0.4%

<肝発がん危険因子>

- ウィルス量が多い
HBVDNA
> 4 log copies/mL

B型またはC型肝炎ウイルスによる慢性肝疾患を診断するには？

B型肝炎ウイルスを調べるには？

HBs抗原

C型肝炎ウイルスを調べるには？

HCV抗体、HCV-RNA

慢性肝障害を調べるには？

GOT、GPT、血小板、アルブミン
総ビリルビン、プロトロンビン時間

非アルコール性脂肪性肝疾患による 肝発がん



1000万人以上

脂肪肝

肥満
過栄養
遺伝的背景

100~200万人

脂肪性肝炎 (NASH)

8~21年
5~8%

10年間 10~20%

肝硬変

<肝発がん危険因子>

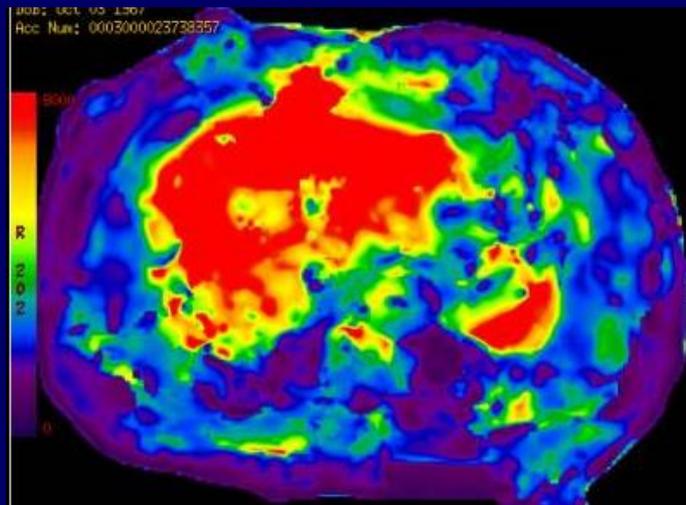
- 糖尿病

年率2%

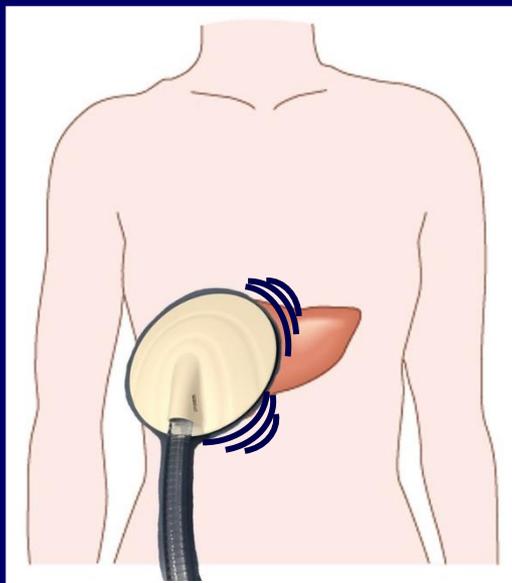
肝細胞がん



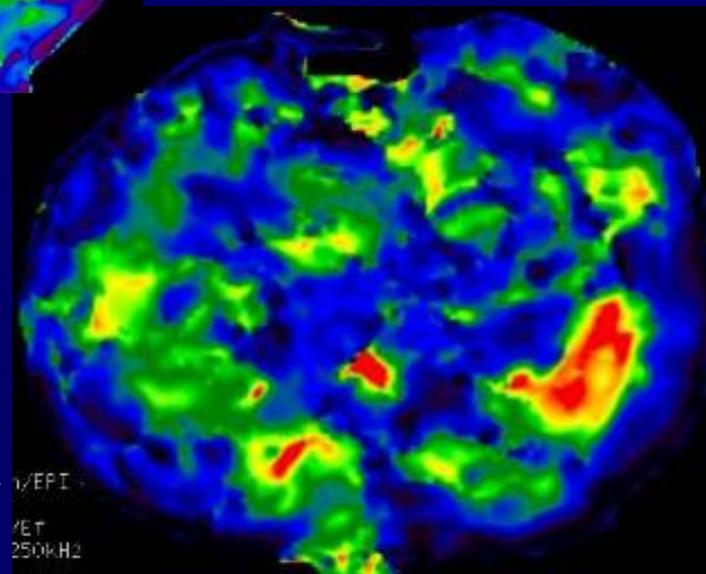
非アルコール性脂肪性肝疾患の MRエラストグラフィ



肝硬度: 8.6kPa
NASH肝硬変



肝硬度: 3.0kPa
NASH初期

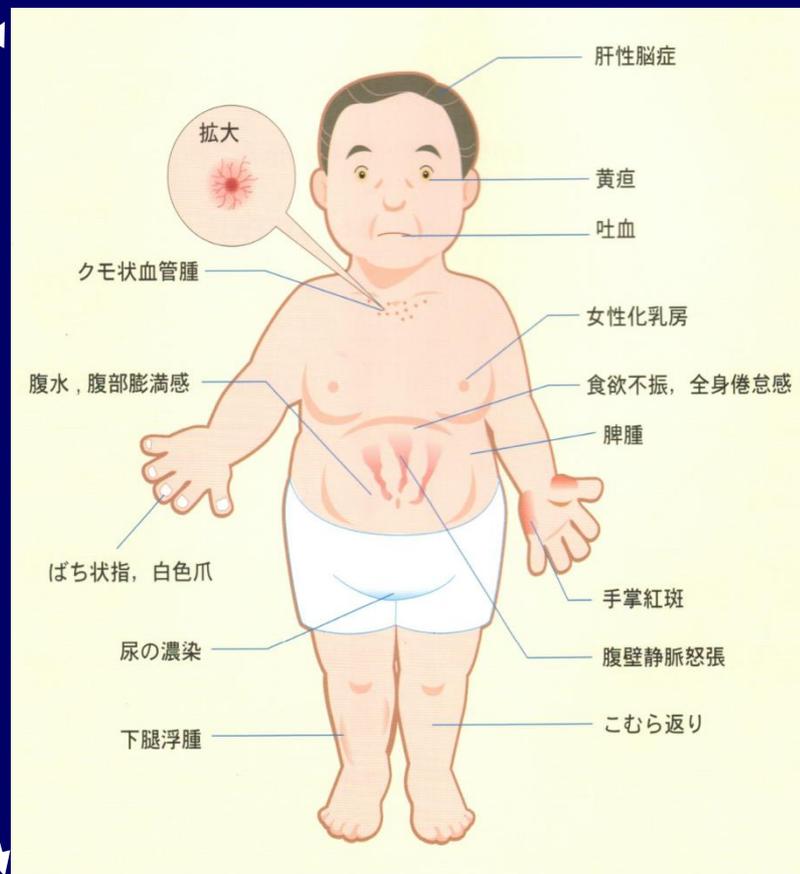


肝細胞がんの症状は？

肝細胞がん自体による症状は、かなり進行するまで認められず、多くの場合、診断時には**無症状**である。

肝細胞がんの主な症状・症候

- 慢性肝炎・肝硬変によるもの
全身倦怠感・食欲不振
腹部膨満感・黄疸 など
- 進行した肝細胞がん自体によるもの
腹痛・腹部膨満感・貧血
出血・肝臓部分の痛み・しこり



肝細胞がんを早期発見するためには？

定期的な腫瘍マーカー測定と腹部画像検査

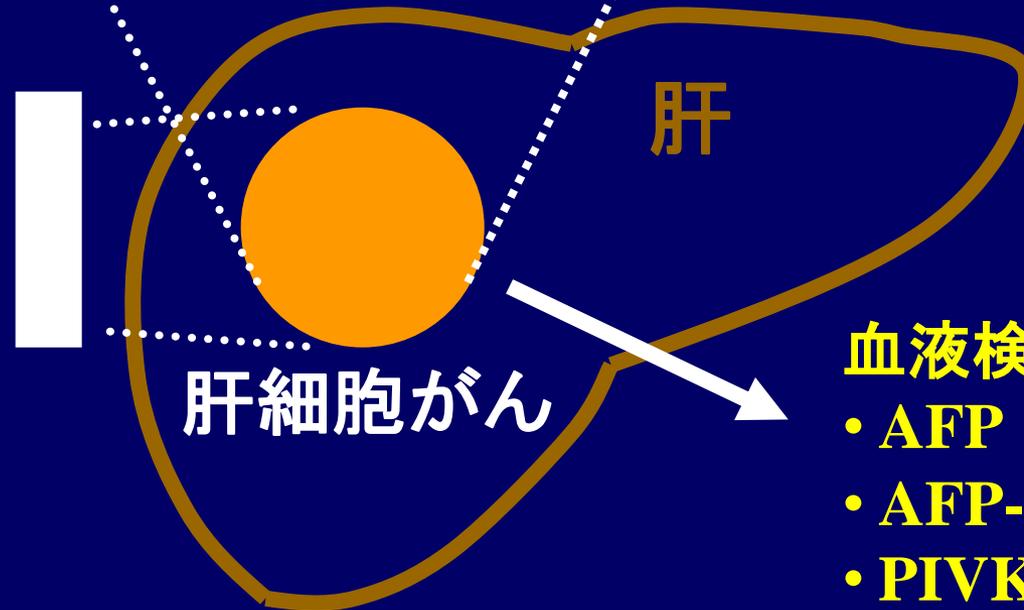
腹部CT検査



腹部MRI検査



腹部超音波検査
(造影エコー)



血液検査

- AFP
- AFP-L3分画
- PIVKA-II

肝細胞がんの治療

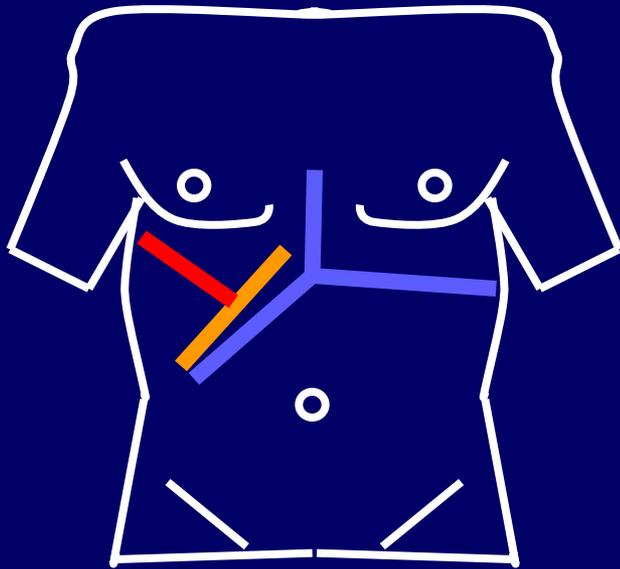
内科的治療

- 局所療法
 - ラジオ波熱凝固療法
 - エタノール局注療法
 - マイクロ波凝固療法
- 肝動脈カテーテル療法
 - 肝動脈塞栓療法
 - 肝動注化学療法
- 化学療法
 - 分子標的治療薬
 - 抗がん剤の全身投与
- 放射線療法
- 免疫療法

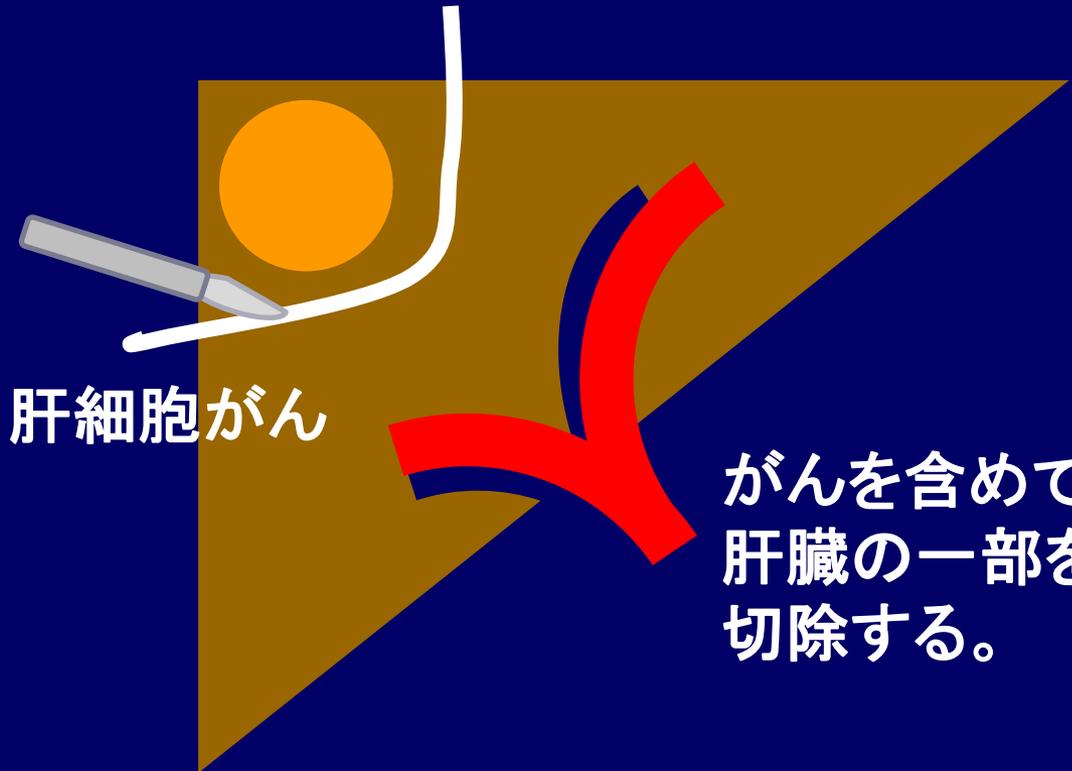
外科的治療

- 肝切除
- 肝移植

肝切除



開腹(腹腔鏡)



肝細胞がん

がんを含めて
肝臓の一部を
切除する。

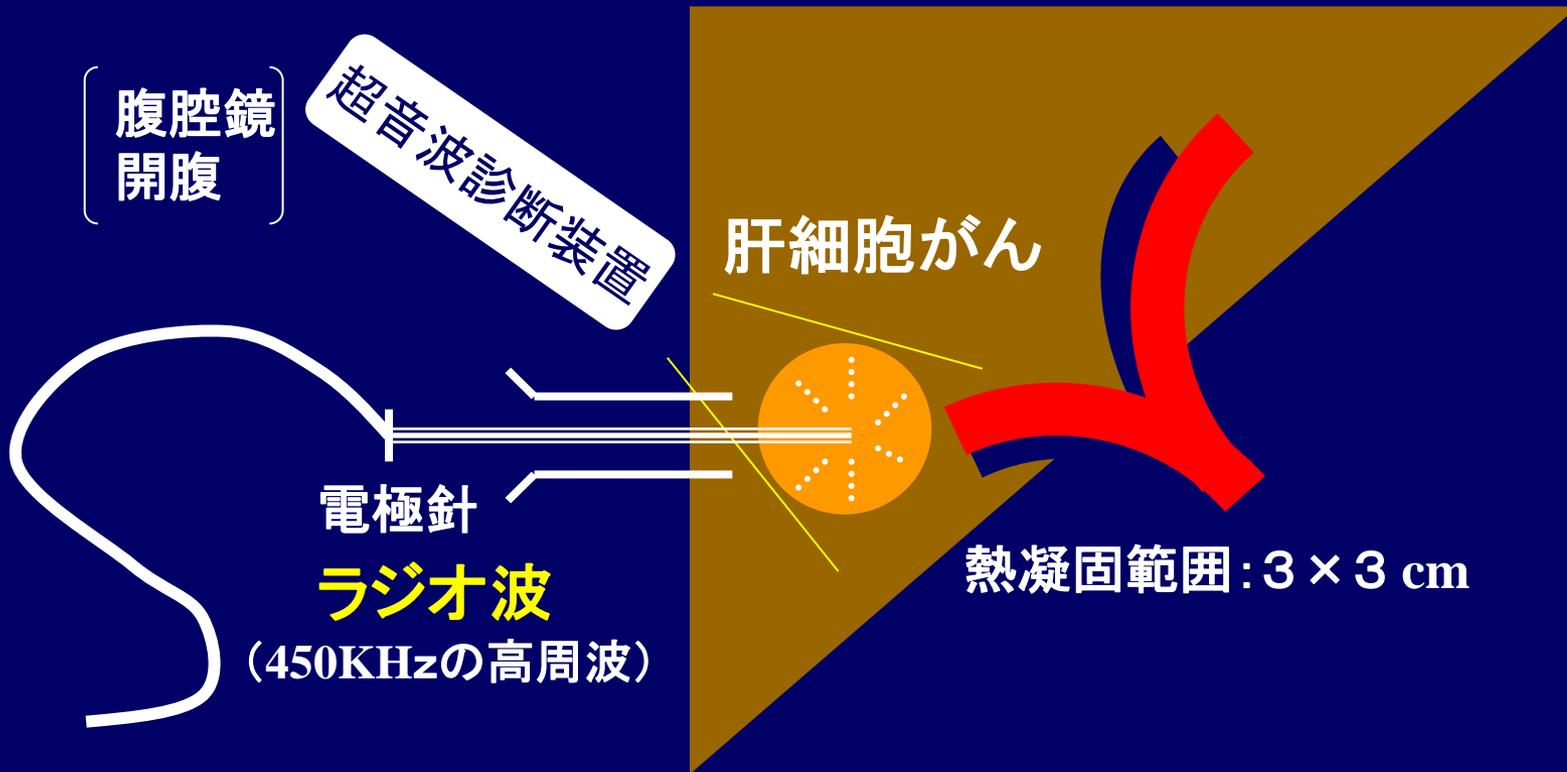
長所

- 治療効果がもっとも高い。
- 大きな肝細胞がんを治療することができる。

短所

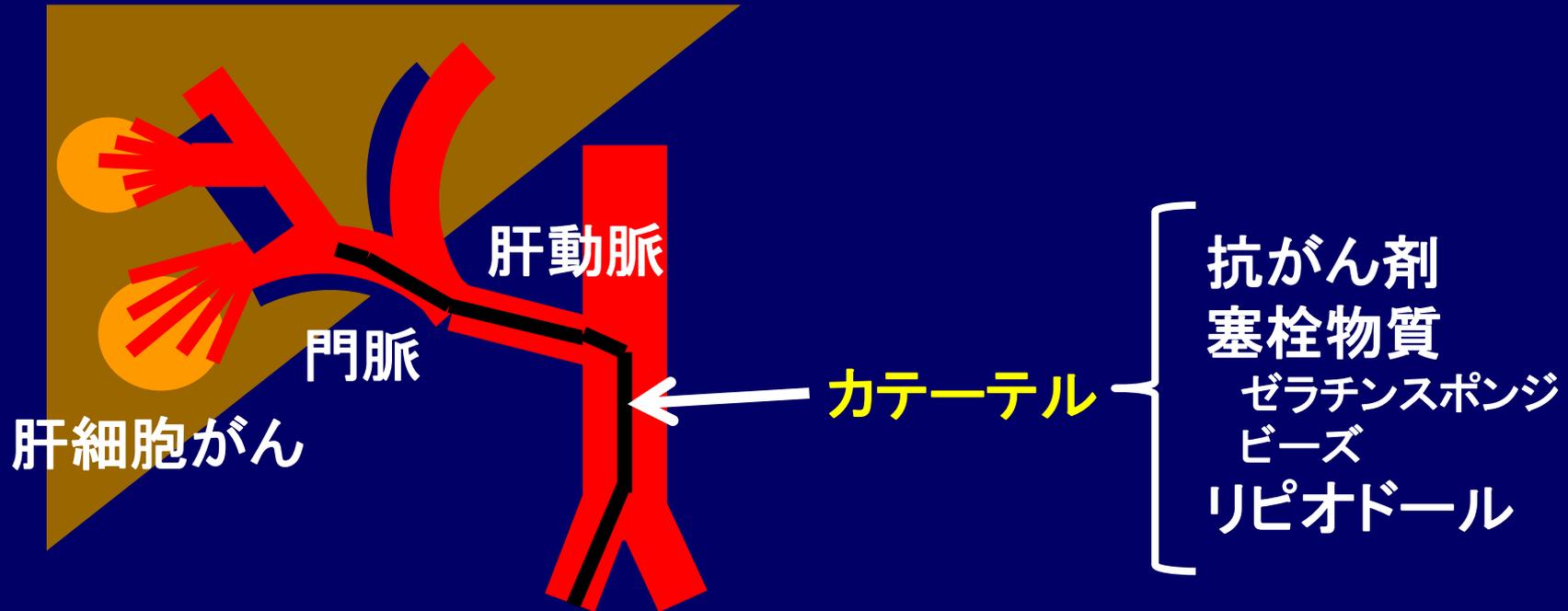
- 身体的な負担が大きい。

ラジオ波焼灼療法



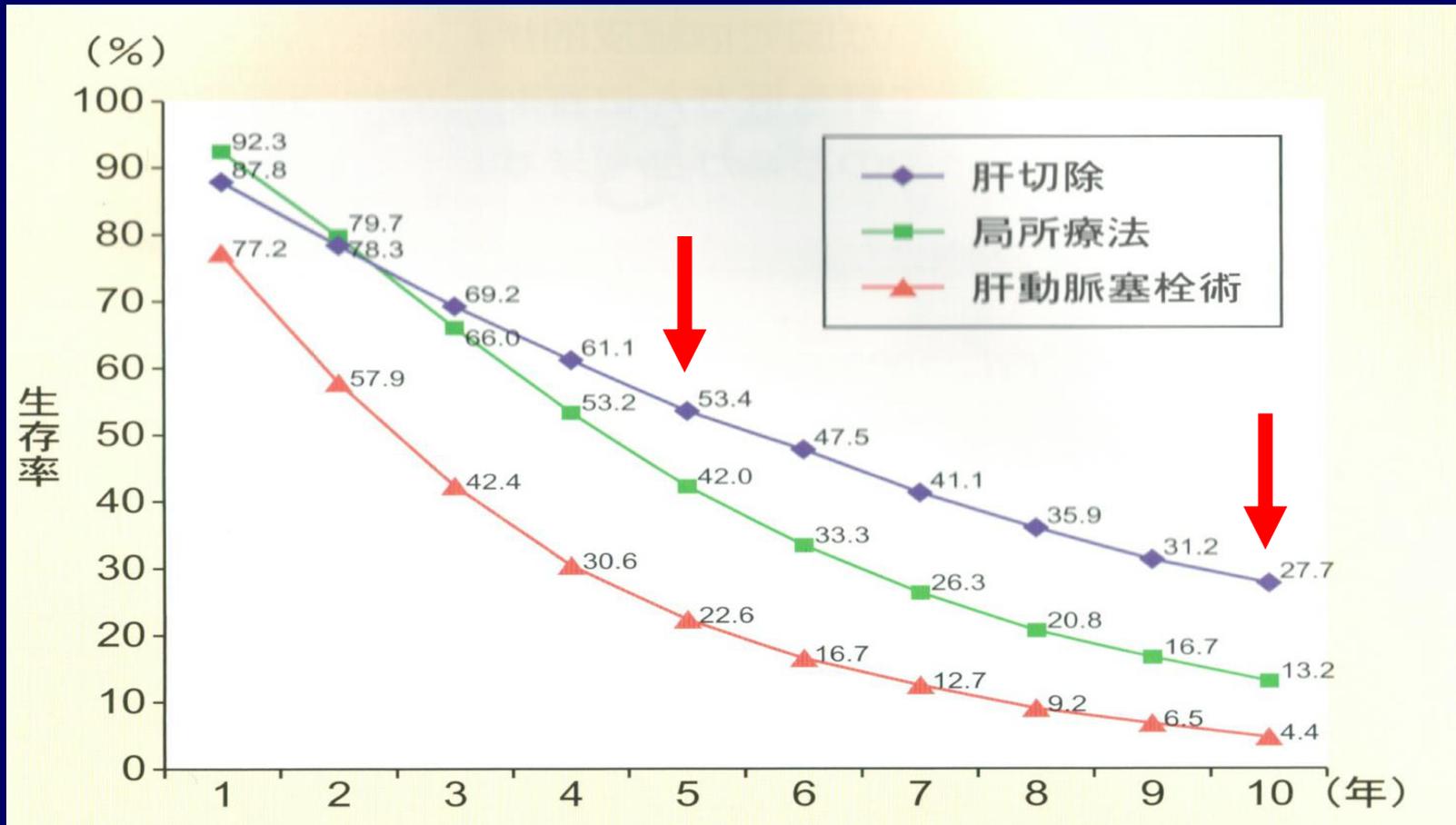
長所	<ul style="list-style-type: none">● 小さな肝細胞がんには治療効果が高い。● 比較的、身体的負担が小さい。
短所	<ul style="list-style-type: none">● 大きな肝細胞がんには適さない。● 超音波画像でみえない病変を治療することが困難である。

肝動脈カテーテル療法



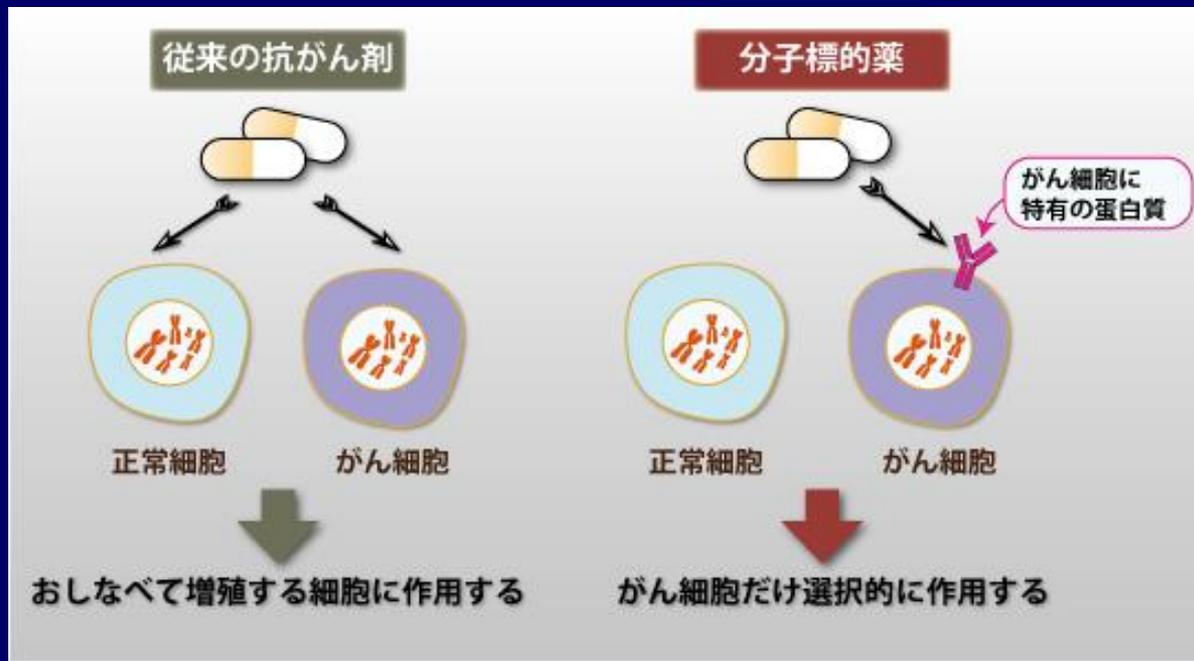
長所	<ul style="list-style-type: none">● 大きな肝細胞がんでも治療効果が期待できる。● 複数の肝細胞がんを一度に治療することができる。
短所	<ul style="list-style-type: none">● 治療効果が十分に得られないことがある。

肝細胞がんの治療成績



- 肝切除の治療成績は、ラジオ波熱凝固療法をはじめとする穿刺局所療法や肝動脈カテーテル療法よりも良い。
- 肝機能が許せば手術療法が第一選択と考えられる。

分子標的薬治療

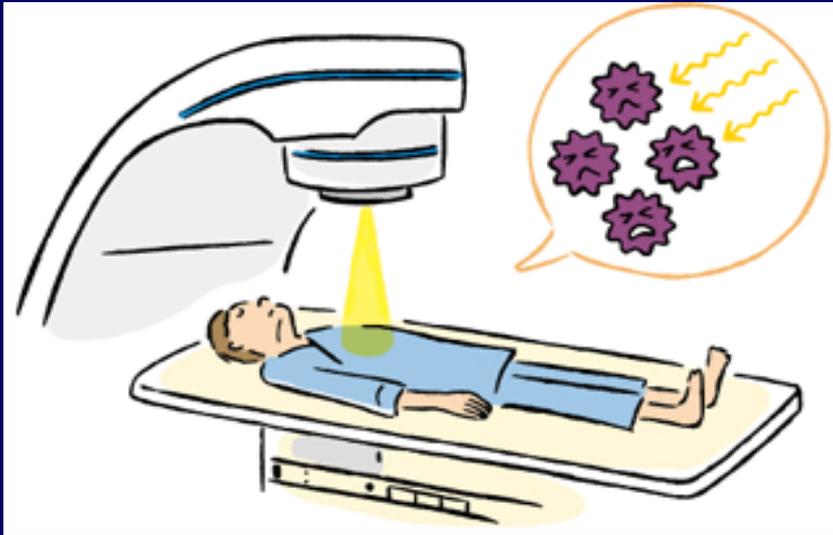


- ソラフェニブ
(ネクサバル®)
- レゴラフェニブ
(スチバーガ®)
- レンバチニブ
(未承認)

血管増殖抑制 + 細胞増殖抑制

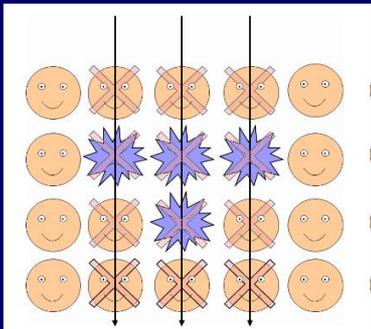
肝切除やラジオ波焼灼療法が適応外で肝動脈カテーテル療法の治療効果が十分得られない場合や肝臓以外に転移が見られる場合に用いられる。

放射線療法

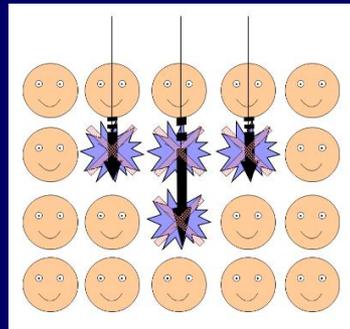


- 原発巣に対する放射線治療
- 転移巣（骨、リンパ節など）に対する放射線治療

X線照射
ガンマ線照射

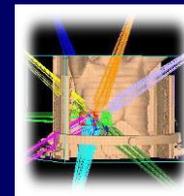


陽子線照射
重粒子線照射



定位放射線治療

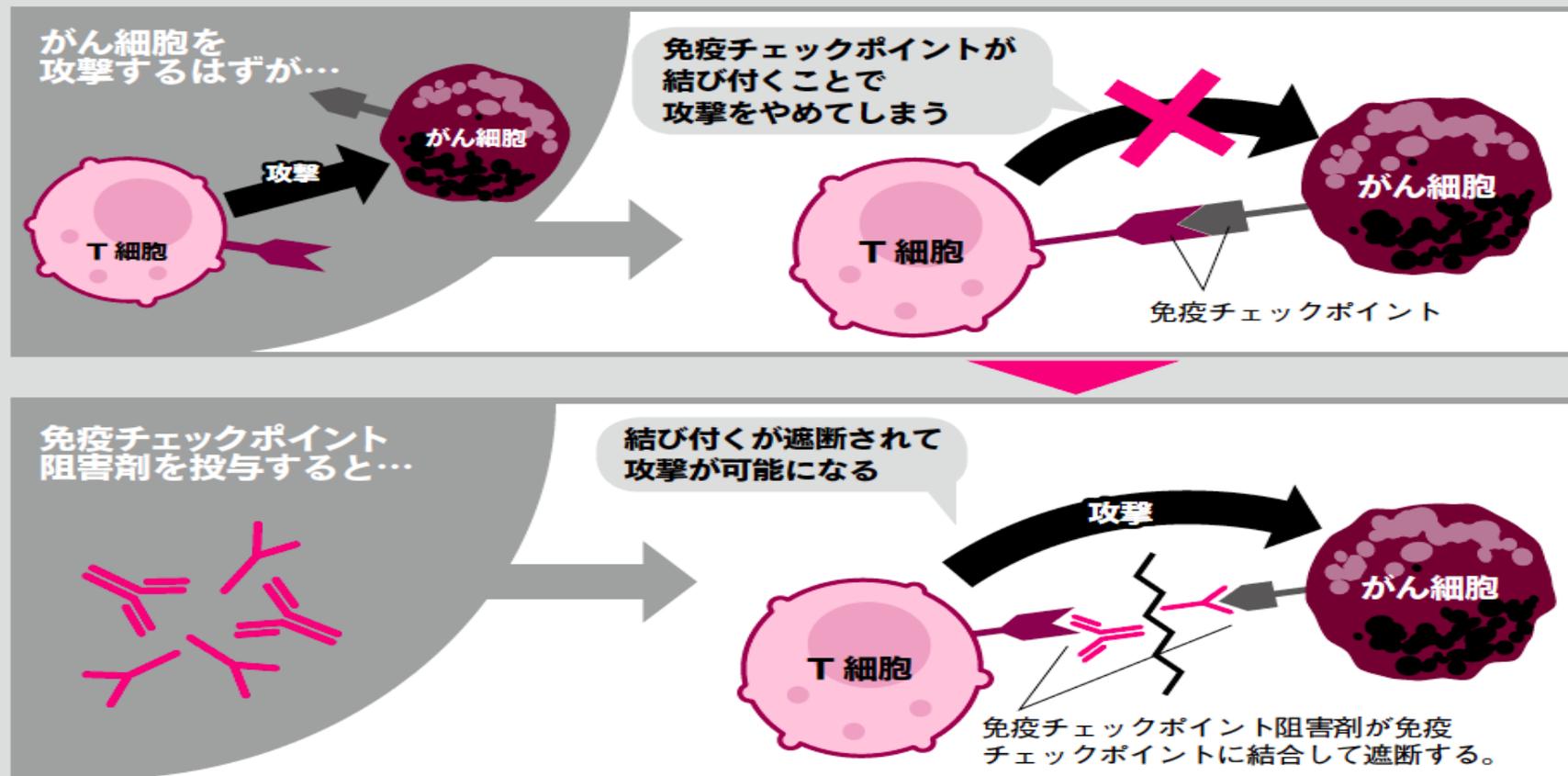
腫瘍に向けて多方向から
ピンポイントで正確に照射
する治療技術



免疫療法

免疫チェックポイント阻害剤

●免疫チェックポイント阻害剤の働き

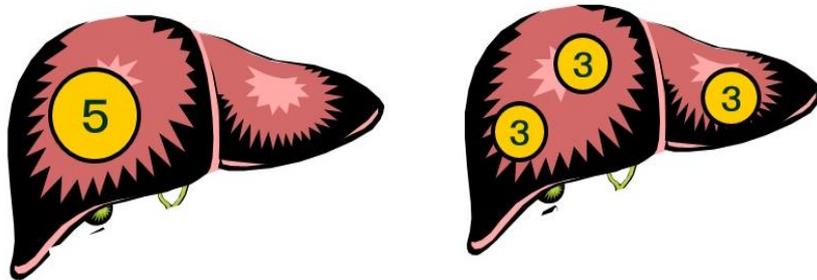


ニボルマブ(オプジーボ®)
肝癌に対して未承認

肝移植

— ミラノ基準 —

(Mazzaferro V, et al. *N Engl J Med* 1996;334:693~699)



- ・単発の場合腫瘍径**5cm**以下
 - ・多発の場合**3cm**以下、**3個**以下の腫瘍
 - ・肝外転移なし
 - ・血管侵襲なし
- 絶対的非適応

保険適応:

- ・ミラノ基準の肝細胞癌
- ・65歳以下
- ・非代償性肝硬変
(Child-Pugh分類 C grade)

【移植後累積生存率】

- ・1年:84.5%
- ・3年:74.6%
- ・5年:69.6%

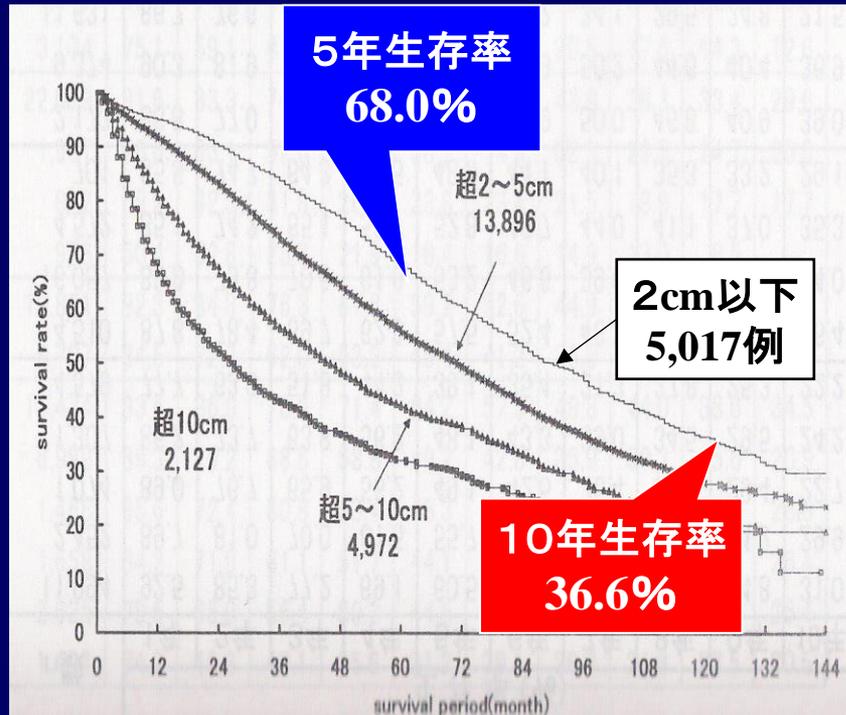
(2011年)

【ミラノ基準内生存率】

- ・1年:86.9%
- ・3年:82.8%
- ・5年:77.8%

(2005年)

早期発見された肝細胞がん 切除症例の生存率



(第17次全国原発性肝癌追跡調査報告より)

肝がんの早期発見により根治手術ができて、肝硬変の進行や年率25%程度の非がん部からの新たな発がんのため、生存率は低い。



肝がんの早期発見・早期治療だけでは、肝がん死を減らすことは困難。

C型肝炎による肝細胞がんの予防

C型肝炎ウイルスの感染予防

特異的予防法(ワクチンなど)は確立していない。

ウイルス駆除

抗ウイルス療法

インターフェロンを含む治療

ペグインターフェロン・リバビリン

±DAA(テラプレビル、シメプレビル、バニプレビル)

インターフェロンフリー治療

- アスナプレビル・ダクラタスビル±ベクラブビル
- ソホスブビル・レジパスビル
- パリタプレビル・オムビタスビル±リバビリン
- グラゾプレビル・エルバスビル
- ソホスブビル・リバビリン

肝病態進展抑制(肝炎の鎮静化)

- インターフェロン少量長期療法
- 肝底護剤(強ミノC、ウルソ)投与
- しゃ血療法

C型肝炎のウイルス排除後肝発がん

抗ウイルス療法によりウイルスが排除されても、肝がんのリスクはゼロにはならない。

<リスク因子>

- 高齡 (>60-65 yrs)
- 男性
- 肝線維化進展
- アルコール多飲 (総量>200 kg)
- 糖尿病
- 脂肪肝
- HCVコア蛋白変異
- 治療前血小板数 (<15x10⁴/mm³)
- 治療前GGT値 (>75 IU/L)
- 治療後AFP値 (>5-6 ng/mL)
- 治療後ALT高値 (>40 IU/L)
- 治療後M2BPGi高値 (>2)

ウイルス排除後

5年発がん率: 1.1~5.8%

10年発がん率: 5.5~11.1%

年発がん率: 0.37~1.21%

(PLOS ONE DOI:10.1371/
journal.pone.0129053 June 12, 2015)

肝硬変では、

10年発がん率: 29%

15年発がん率: 40%

(Internal Medicine 2008;47)

B型肝炎による肝細胞がんの予防

B型肝炎ウイルスの感染予防

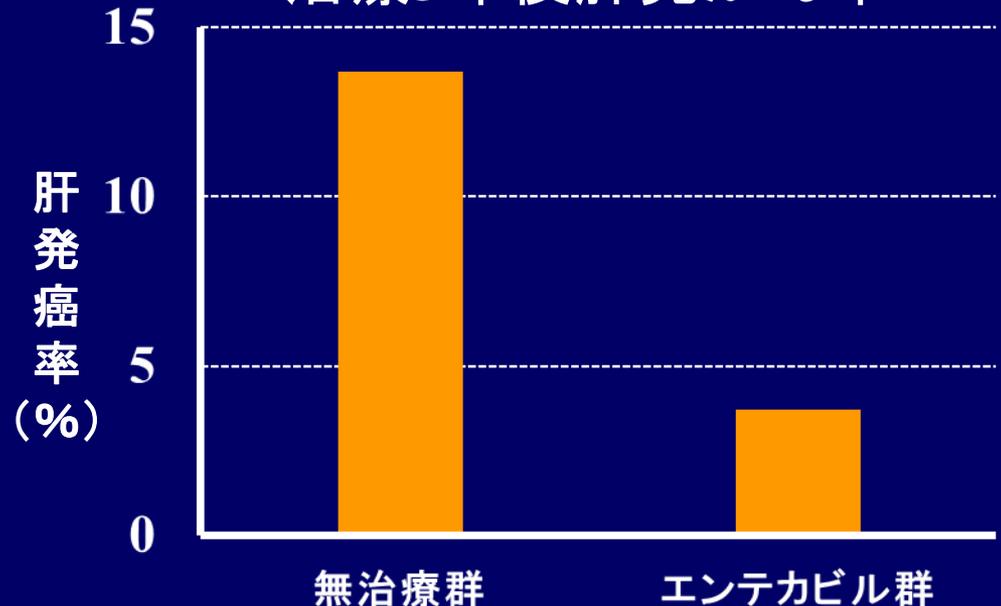
- 免疫グロブリン投与
- ワクチン接種

B型肝炎ウイルスの増殖抑制

抗ウイルス療法

- インターフェロン
- 核酸アナログ製剤
 - ラミブジン
 - アデホビル
 - エンテカビル
 - テノホビル

治療5年後肝発がん率



非アルコール性脂肪性肝疾患による 肝細胞がんの予防

非アルコール性脂肪性肝疾患の治療法

食事・運動療法

体重10%減量

薬物療法

現在、開発中

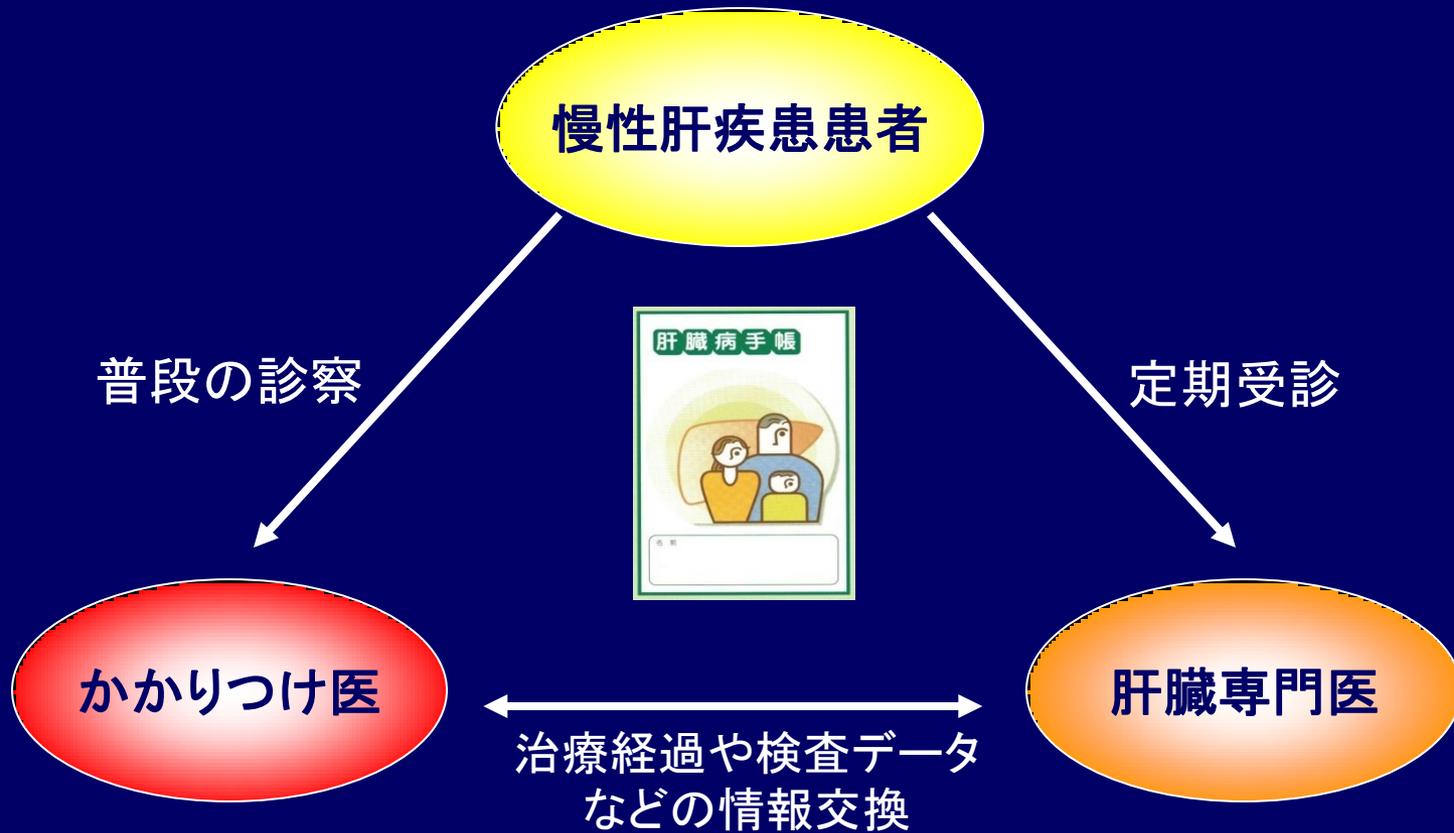
【
ビタミンE
ピオグリタゾン、SGLT2阻害剤(糖尿病治療薬)
エゼチニブ(高コレステロール血症治療薬)
アンギオテンシンII受容体拮抗薬(降圧剤)
】

- 糖尿病と飲酒は肝発癌の危険因子



血糖コントロール・禁酒

慢性肝疾患における病診連携



“肝疾患以外の診療が主体”

- 日常の健康管理
- 併存疾患の管理・治療

“肝疾患診療が主体”

- 慢性肝疾患の進行度評価
- 肝疾患治療の必要性の判断と導入
- 肝癌のスクリーニング・精査・治療