

肝がんについて

1. 肝臓の役割と肝がんの疫学的情報

肝臓は人体の中でも最も大きな臓器の一つで、重さは成人で1.0~1.5Kg ぐらいあります。
肝臓は、その構造からみて大きく**左葉**と**右葉**の2つに分かれ、
さらに細かく分けると**4つの区域**に分かれ、
さらに細かく分けると**8つの亜区域**に分かれます。

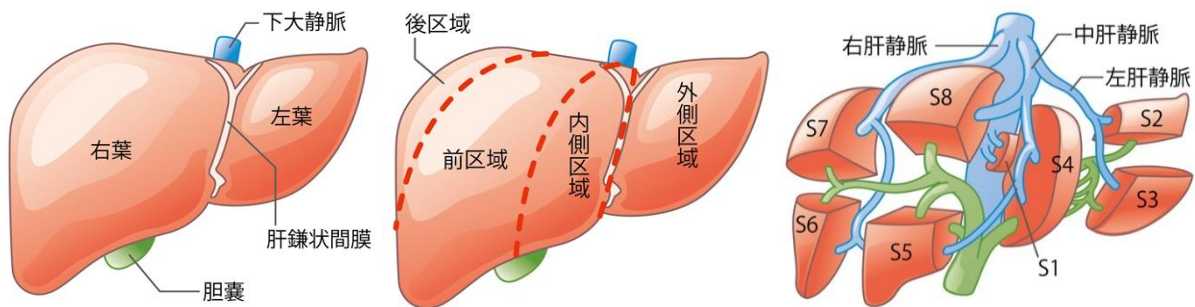


図1. 肝臓の構造と区域 (日本消化器外科学会のホームページより引用)

肝臓の働きは、大きく3つあり、

- ① 胆汁を作って、食べたものを消化する (主に脂肪を分解する)。
 - ② 消化され分解された栄養素を材料にして、体に必要なタンパク質を作る。
 - ③ 薬、アルコール、アンモニアなどの体内の毒を分解する (解毒する)。
- などの働きがあります。

肝細胞がんの原因はさまざまあり、**B型・C型肝炎ウイルス**、**アルコール**、**脂肪肝**、**免疫疾患**、ある種の**薬剤**の副作用などがあります。わが国のデータによると、2015年以降、C型肝炎ウイルスによる肝細胞がん患者さんは50%以下にまで減少し、アルコールや脂肪肝などウイルス性ではない肝細胞がん患者さんが30~40%にまで増加しています。わが国ではB型肝炎の患者さんは少なくとも約110万人、C型は約90万人いると考えられています。肝炎ウイルスを持っていても病院などに定期通院されず、遅れた状態で見つかる場合もしばしばあるため問題視されています。

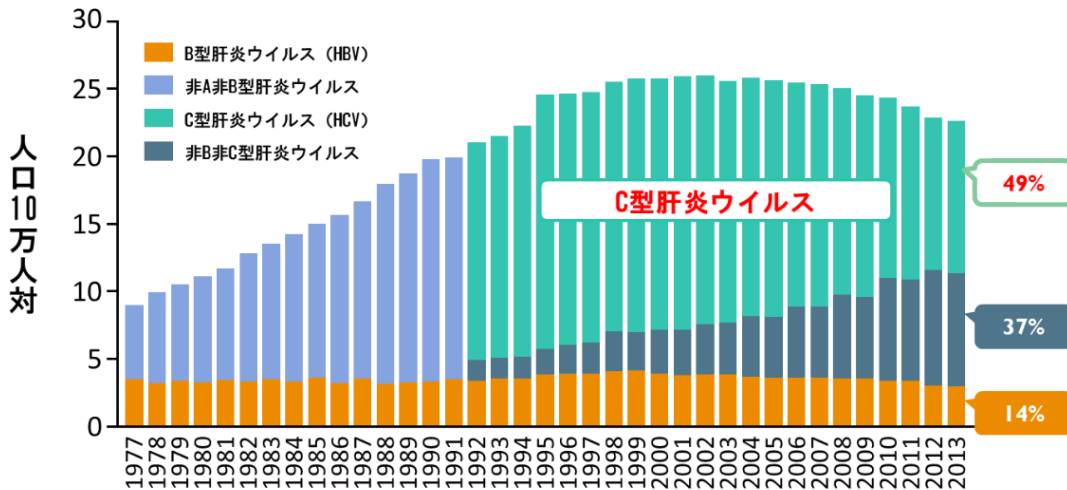


図2. 肝細胞がんの死亡とその原因の年次推移 (令和4年度 肝がん白書より引用)

2. 肝がんの種類

肝がんは大きく分けて、**原発性肝がん**と**転移性肝がん**の2つに分かれます。

- 原発性肝がんは、肝臓の中の細胞ががんになったもの
- 転移性肝がんは、胃・大腸・膵臓・肺など、他の臓器のがんが肝臓に転移したものです。

そして原発性肝がんの中に、**肝細胞がん** (肝臓の細胞ががんになったもの) と**胆管細胞がん** (胆管の細胞ががんになったもの) の2つがあります。ここでは主に肝細胞がんについて、以下に詳しく説明していきます。

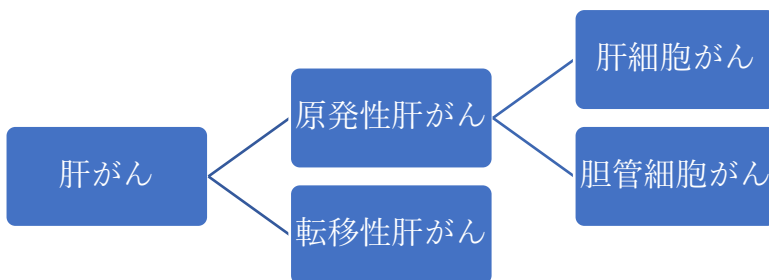


図3. 肝がんの種類

3. 症状

肝臓は大きな臓器であるため、がんができてもしばらくは症状に出ません。このため肝臓は「沈黙の臓器」とも言われています。がんが進行すれば、倦怠感や**黄疸**や**腹水**、あるいは**食道静脈瘤**などの症状が出ますが、症状が出たときはかなり治療が難しい状態にまで病気が進行している可能性が高いです。ごくまれに、肝がんが大きくなりすぎて破裂した状態で見つかる方もいます。

4. 検査

まず患者さんに問診をして、何か症状はあるのか、以前にも肝臓が悪いと言われたことはなかったか、B型・C型肝炎ウイルスを持っていると言われたことがあるか、多量の飲酒歴があるか、他の免疫疾患・肥満や糖尿病・薬剤などで慢性的に肝障害があるかなどを確認します。そしてそのような患者さんには、定期的な検査が必要になります。

基本的には3~6カ月間隔での採血検査および腹部超音波検査を行います。採血ではASTやALTなど肝臓の炎症の数値だけでなく、AFP（アルファフェトプロテイン）やPIVKA-II（ピブカツー）などの腫瘍マーカー（がんが作る特有のタンパク質で、がんが存在することを示すもの）を測定します。

超音波検査で肝臓に病変を認めた場合や、腫瘍マーカーが上昇した場合などは、**造影CT・MRI検査**などを行います。造影CT・MRI検査で、腫瘍が早期濃染（造影剤を入れた直後に腫瘍が白く染まること）やウォッシュアウト（しばらく時間が経つと、造影剤が抜けてきて腫瘍が少し黒くなること）するような場合は、肝細胞がんと診断できます。ただし造影剤で染まらなくてもがんを疑うときは、場合により**生検**（針で腫瘍細胞の一部を取ってきて、病理の検査に出すこと）などを行います。

5. 病期（ステージ）と治療

肝細胞がんの治療方針を決めるうえでは、

- がんがどのくらい進行しているか？（病期：ステージ）
- 肝臓が、どのくらい治療に耐えられるか？（肝予備能）


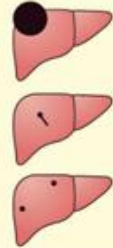
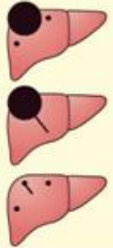

の2つを同時に考える必要があります。

【肝細胞がんの病期：ステージ】

がんの病期とは、がん自体がどれだけ進行しているかを評価するものです。

がんの大きさ、個数、血管などに食い込んでいないか（脈管浸潤）、肺や骨などに転移していないか（肝外転移）で決められます。

表1. 肝細胞がんの病期分類（日本肝癌研究会編、原発性肝癌取扱い規約、金原出版より引用）

	T1	T2	T3	T4
①腫瘍が1つに限られる ②腫瘍の大きさが2cm以下 ③脈管（門脈、静脈、胆管）に 広がっていない	①②③ すべて合致 	2項目合致 	1項目合致 	すべて合致せず 
リンパ節・遠隔臓器に転移がない	I期	II期	III期	IVA期
リンパ節転移はあるが遠隔転移はない	IVA期			
遠隔転移がある	IVB期			

【肝予備能の評価】

肝予備能とは、どれだけ肝臓が治療に耐えられるかを評価するものです。がんが早期の段階で見つかったとしても、黄疸や腹水など肝不全の状態ではがんの治療はできません。肝不全の患者さんは、基本的に肝移植以外に有効な治療法はありません。

肝予備能の評価には、Child-Pugh（チャイルドピュー）分類と肝障害度分類の2つがあります。

表 2. Child-Pugh 分類

	1点	2点	3点
脳症	ない	軽度	時々昏睡
腹水	ない	少量	中等量
血清ビリルビン値 (mg/dL)	2.0 未満	2.0 ~ 3.0	3.0 超
血清アルブミン値 (g/dL)	3.5 超	2.8 ~ 3.5	2.8 未満
プロトロンビン活性値 (%)	70 超	40 ~ 70	40 未満

上の表で、合計点数が

5~6 点 Child A

7~9 点 Child B

10 点以上 Child C

表 3. 肝障害度分類

	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 未満	2.0 ~ 3.0	3.0 超
血清アルブミン値 (g/dL)	3.5 超	3.0 ~ 3.5	3.0 未満
プロトロンビン活性値 (%)	80 超	50 ~ 80	50 未満
ICGR15 (%)	15 未満	15 ~ 40	40 超

ICGR15 : ICG (インドシアニン・グリーン) 負荷試験値。肝機能を測定するための検査の値。

この他、他の種類のがんでも言えることですが、パフォーマンスステータス (Performance Status ; PS) が低下していないことが、治療するうえでの条件です。PS とは全身状態の指標の 1 つで、患者さんの日常生活の制限の程度を示します。

以下の表で PS が 3~4 にまで低下している人は、一般にがんの治療に耐えることが難しいとされています。

表 4. パフォーマンスステータスの分類（国立がん研究センターがん情報サービスより引用）

0	まったく問題なく活動できる。発症前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。例：軽い家事、事務作業
2	歩行可能で、自分の身のまわりのことはすべて可能だが、作業はできない。日中の 50% 以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身のまわりのことしかできない。日中の 50% 以上をベッドか椅子で過ごす。
4	まったく動けない。自分の身のまわりのことはまったくできない。完全にベッドか椅子で過ごす。

日本肝臓学会でまとめられた**肝癌診療ガイドライン**では、がんのステージ、肝予備能などの情報をもとに、以下の表のように治療方針を決めています。ただし 100% の患者さんがこの表のとおりにならないわけではありません。その患者さん自身に何か特別な問題がある場合や、本人・家族に特別な希望がある場合などは、主治医との相談で方針を決めていきます。

● 治療アルゴリズム ●

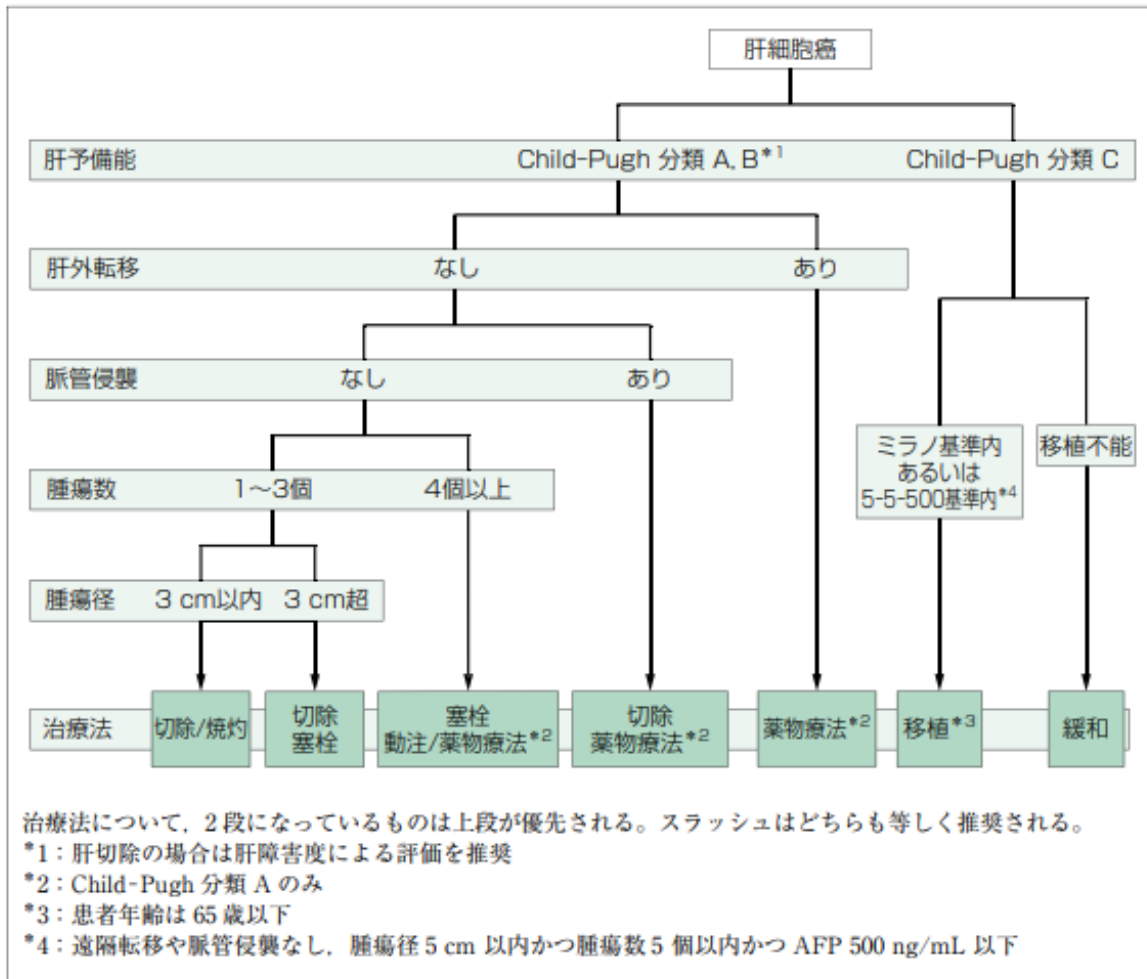


図 4. 肝細胞がんの治療方針（日本肝臓学会、肝臓診療ガイドライン 2021 年版より引用）

6. 治療法

肝細胞がんに対する積極的な治療法はさまざまであり、「手術」、「経皮的治療」、「経カテーテル治療」、「薬物療法」、「放射線治療」、「粒子線治療」、「肝移植」があります。これらの積極的治療が困難な場合には「緩和ケア」療法が選ばれます。

近年は、肝細胞がんに対して有効な抗がん剤がいろいろ登場するようになり、またより良い治療効果が得られるように「経カテーテル治療＋薬物療法」、「放射線治療＋薬物療法」など複数の治療法を組み合わせる**集学的治療**を行う場合があります。

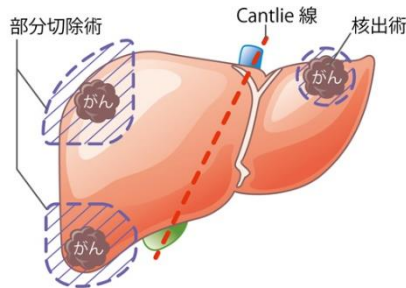
【手術】

がん部を切除する**肝切除術**は肝臓に対して最も根治的な治療です。肝臓にがんが限局しており、がんの大きさに関わらず個数が 3 個以下である場合が望ましいとされています。

手術に際して年齢制限は特にないとされていますが、肝予備能が良い方に限定されます。通常の採血検査に加え、**ICG 15 分停滞率**（ICG（インドシアニンググリーン）という薬を血管に注射して 15 分後に

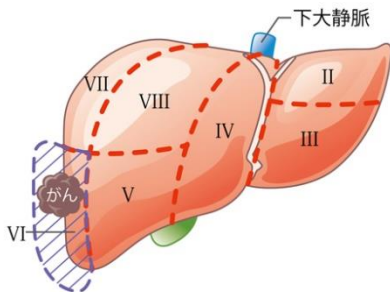
採血して、血液の中からどのくらい ICG が排出されたかをみることで、肝機能を調べる検査) を測定することで**肝予備能**を評価して、手術ができるかどうかを判断します。

がんの大きさ・個数や肝予備能を考慮して、最終的に切除する範囲・術式を決めます。術式は、切除する範囲が小さい順番から、**核出術**、**部分切除術**、**区域切除術**、**肝葉切除術**、**拡大葉切除術**に分類されます。

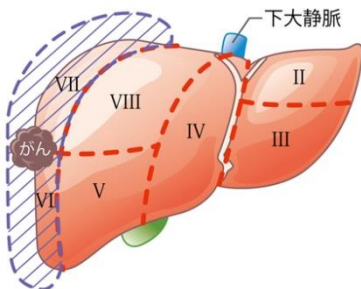


核出術：腫瘍のみ切除。

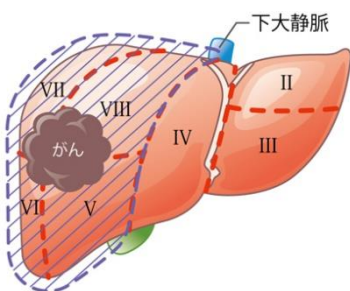
部分切除：腫瘍の辺縁から 1 cm 離して切除。



亜区域切除：腫瘍の存在する亜区域を切除。



区域切除：腫瘍の存在する区域を切除。



葉切除：腫瘍の存在する右葉、または左様を切除。

拡大葉切除：右葉、または左葉よりも大きく切除。。

図 5. 肝細胞がんの主な術式 (日本消化器外科学会のホームページより引用)

がんができた場所が体の奥の方ではなく、肝臓の辺縁に近い場所であった場合などは、**腹腔鏡**での肝切除術も可能です。一般に腹腔鏡の手術は、開腹手術と比べて傷跡が小さく、術中出血量や術後の合併症率が低いとされています。

【経皮的治療】

超音波診断装置の発達により開発された治療法で、超音波で観察しながら体表からがんに針を穿刺し、腫瘍を焼灼する治療法です。現在は、「**経皮的エタノール注入療法 (PEIT)**」、「**経皮的ラジオ波焼灼療法 (RFA)**」、「**経皮的マイクロ波凝固療法 (MWA)**」の3種類があります。

5. のところで述べた、肝予備能がChild-Pugh 分類 A あるいは B の患者さんで、**がんの大きさが3 cm以下かつ がんの個数3個以下**の場合に行います。高齢の患者さんや、Child Bのようなある程度肝予備能が低下した患者さんでも治療が可能です。

最近の研究では、肝機能良好かつがんが3 cm、3個以下であれば、肝切除とラジオ波治療では治療効果に明らかな差はないことも証明されました。

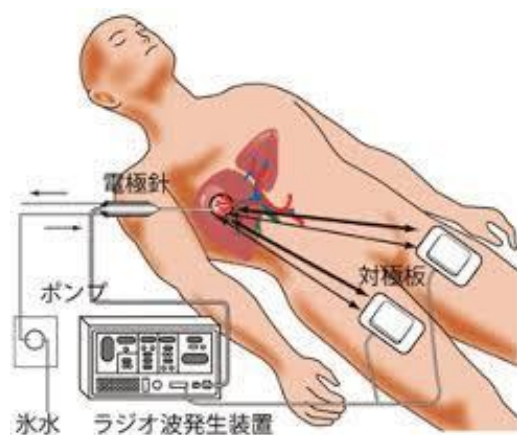


図 6. ラジオ波焼灼術 (RFA) の模式図

【経カテーテル治療】

X線を使って体内を透視しながら、鼠径部などの動脈を穿刺して、そこから大動脈→肝動脈→腫瘍近くの血管にまでカテーテルを進めて、そのカテーテルから抗癌剤と、がん栄養を与えている血管を詰めて（塞栓と言います）、肝細胞がんを兵糧攻めにするという治療法で、**局所麻酔で行うことができます**。

5. のところで述べた、肝予備能がChild-Pugh 分類 A あるいは B の患者さんで、**がんの個数が4個以上など多発している場合がよい適応**です。この他、手術や経皮的治療がいずれも困難である場合に行うこともあります。

最近では経カテーテル治療1種類だけでなく、前に述べた経皮的治療や、後で述べる薬物療法や放射線治療など**他の種類の治療を組み合わせる**ことでより高い治療効果が得られることも分かってきました。患者さんの条件によってはそのような**集学的治療**を行う場合があります。

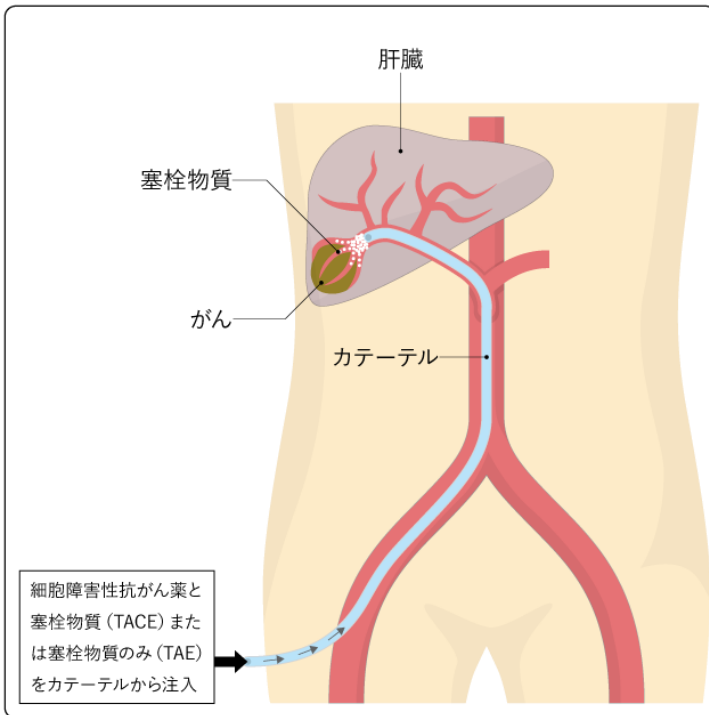


図 7. 経カテーテル的肝動脈化学塞栓術 (TACE) の模式図 (がん情報サービスのホームページより引用)

ただし、がんが乏血性 (がんの中の血液の流れがとぼしいこと) であつたり、がんが進行して個数が 10~11 個以上に増えたり、がんが血管に浸潤したり、肝臓以外の臓器に転移したりすれば、経カテーテル治療だけでは抑えられないので、薬物療法に切り替えることになります。

【薬物療法】

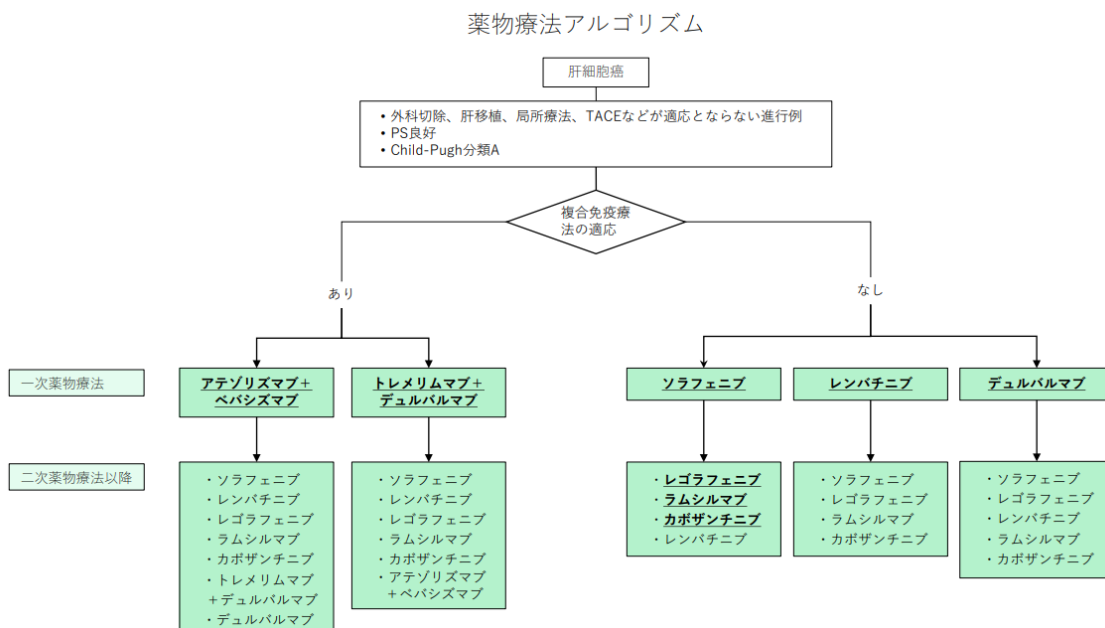


図 8. 肝細胞がん薬物療法の治療方針 (日本肝臓学会、肝臓診療ガイドライン 2021 年版より引用)

表 5. 肝細胞がんの薬物療法で使われる薬剤の種類

		薬物の働き	
		分子標的治療薬 (血管新生阻害薬)	免疫チェックポイント阻害剤
投与方法	点滴	ラムシルマブ ベバシズマブ	アテゾリズマブ トレメリムマブ デュルバルマブ
	内服	ソラフェニブ レンバチニブ レゴラフェニブ カボザンチニブ	

薬物療法は、手術、経皮的治療、経カテーテル治療などが適応とならない**進行した肝細胞がん患者さんが対象**になります。先ほど述べたように、がんの個数が10～11個以上に増えたり、がんが血管に浸潤したり、肝臓以外の臓器に転移した場合などが適応となります。この他、肝予備能が良好であること、パフォーマンスステータスが低下していないことなども条件です。

薬物の種類は

- 薬物の働きからみて、**分子標的治療薬（血管新生阻害剤）**と**免疫チェックポイント阻害剤**の2つに分かれます。
- 薬物の使う順番からみて、初めて薬物療法を行う場合の**一次治療**と、一次治療が効かなくなった時に次の薬物に切り替える場合の**二次治療（以降）**に分かれます。
- 薬物の投与方法からみて、**点滴**と**内服**の2つの方法があります。

分子標的治療薬（血管新生阻害剤）とは、

がん細胞は、細胞自身が増えようとする信号や、がんの周りに血管を作って栄養を供給する信号を出したりするのですが、分子標的治療薬とはこのような信号をブロックする薬剤です。

免疫チェックポイント阻害剤とは、

がん細胞は免疫細胞の働きを抑えるようながん抗原という信号を出しているのですが、この阻害剤はこの信号をブロックすることで、免疫細胞がちゃんとがん細胞を攻撃できるようにする薬剤です。

肝細胞がんの薬物治療については、2008年に最初の分子標的治療薬であるソラフェニブが登場しましたが、それ以降はソラフェニブ以上に良い薬物がなかなか登場しませんでした。しかし2017年以降はソラフェニブ以上に期待できる薬物が次々に登場してくるようになりました。

2023年現時点では、**アテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法**もしくは**トレメリムマブ+デュルバルマブ併用療法**が最も治療効果の高い薬物療法と期待されており、一次治療の段階でどちらかを選択するようになっています。

【放射線治療】

放射線をがん(腫瘍)に照射して死滅させる治療法です。がんが血管などに浸潤してきた場合などは、放射線を照射してがんがそれ以上浸潤するのを抑えます。この他、がんが骨に転移した場合は、放射線を照射することで痛みが大幅にやわらぐ場合があります。ただし、腫瘍が広範囲に存在する場合は、放射線だけでがんを完全に抑え込むことは難しいので、放射線照射が終わった後で薬物療法に切り替えるなどの**集学的治療**を行う場合があります。

近年は、がんのところだけを集中的に照射できるように治療装置にも工夫がなされ、装置を患者さんのまわりで回転させながら正確に照射できる**回転原体照射 (DCA)** や、照射したい腫瘍部分は高線量の照射を行い、照射したくない正常組織の線量は低減することができる**強度変調照射 (IMRT)**、放射線を多方面から集中させて照射する体幹部**定位照射 (SBRT)** などが開発されています。

【粒子線治療】

もっとも一般的に施行されている、リニアック装置を用いた放射線治療は、X線を照射する治療で、**陽子線**や**重粒子**を照射するのが粒子線治療です。X線よりも、照射したい標的よりも深部への線量が大幅に低減することができるため、体表に近い領域に生じた肝細胞癌や肝臓の一部を占拠してしまっているような肝細胞癌では、非常に有効な治療選択肢となります。保険診療上は、「がんの大きさが4 cm以上であること」「多発していないこと」などが適応条件になります。粒子線治療は当院で行っておらず、条件が合うと思われる方は他院に紹介させて頂いています。

【肝移植】

4. の肝予備能の評価のところ、**Child C**に分類される患者さんは**肝不全状態**になっていると考えられます。このような場合は残念ながら、これまでに述べた治療はよけいに肝不全を悪化させるので勧められません。

ただし肝不全であっても、

1. がんが3 cm、3個以内であること
2. がんの大きさが直径5 cm 以内かつ がんの個数が5 個以内かつ AFP 値が 500 ng/mL 以下であること

であれば、肝移植という選択肢があります。

ただし肝移植はやはり特別な治療法であり、この他にも**年齢が65歳以下**であること、**肝臓を提供してくれるご家族 (ドナー)** がいること、肝臓以外のほかの臓器にがんを持っていないこと、など様々な条件が必要です。

肝移植は当院では行っておらず、基本的には**大学病院**でしか行っていません。肝移植ができるかもしれない方は、本当に実施できるかどうか大学病院に紹介するようにしています。

ここでは書ききれませんが、各々の治療には危険性 (リスク) や合併症、副作用があります。それらの詳細については、主治医の先生からお話を伺うようにしてください。

7. 予防・検診

肝細胞がんは、正常の肝臓から突然できることはあまり多くありません。たいていの場合は、慢性肝炎の状態から肝硬変になり、ついに肝がんができるというパターンが多いです。1. のところで述べたようにB型・C型肝炎ウイルスが代表的な原因ですが、最近ではアルコールや脂肪肝などのウイルス以外の肝細胞がんが増加しています。肝炎ウイルスによる肝がんの予防方法として抗ウイルス療法があります。B型肝炎では、**核酸アナログ製剤**という飲み薬を飲み続けることで、肝硬変・肝がんの予防につながる事が分かっています。C型肝炎では、**直接型抗ウイルス薬 (DAAs)** という内服薬によってほぼすべての患者さんでC型肝炎ウイルスを消すことができます。ウイルスを消せば、発がん率は消さない場合に比べて5分の1にまで低下すると言われていています。ウイルス以外の肝がんについては特効薬がなかなかありませんが、まず**禁酒して頂くこと**、**肥満・高血圧・高脂血症・糖尿病**などほかの**生活習慣病があれば、ダイエットや運動**などが勧められます。

我が国では特に特に高齢者の方に肝炎ウイルスの感染者が多いことが分かっています。これも1. で述べたことですが、ウイルス感染者であるにも関わらず、症状がないため病院などを定期受診していない方が少なくありません。手遅れの状態で見つからないためにも、全ての人が少なくとも1回は肝炎ウイルスの検査を受けて頂くことが必要だと考えます。検査をどこで受けるかについては、お住いの市町村や保健所などにお問い合わせください。