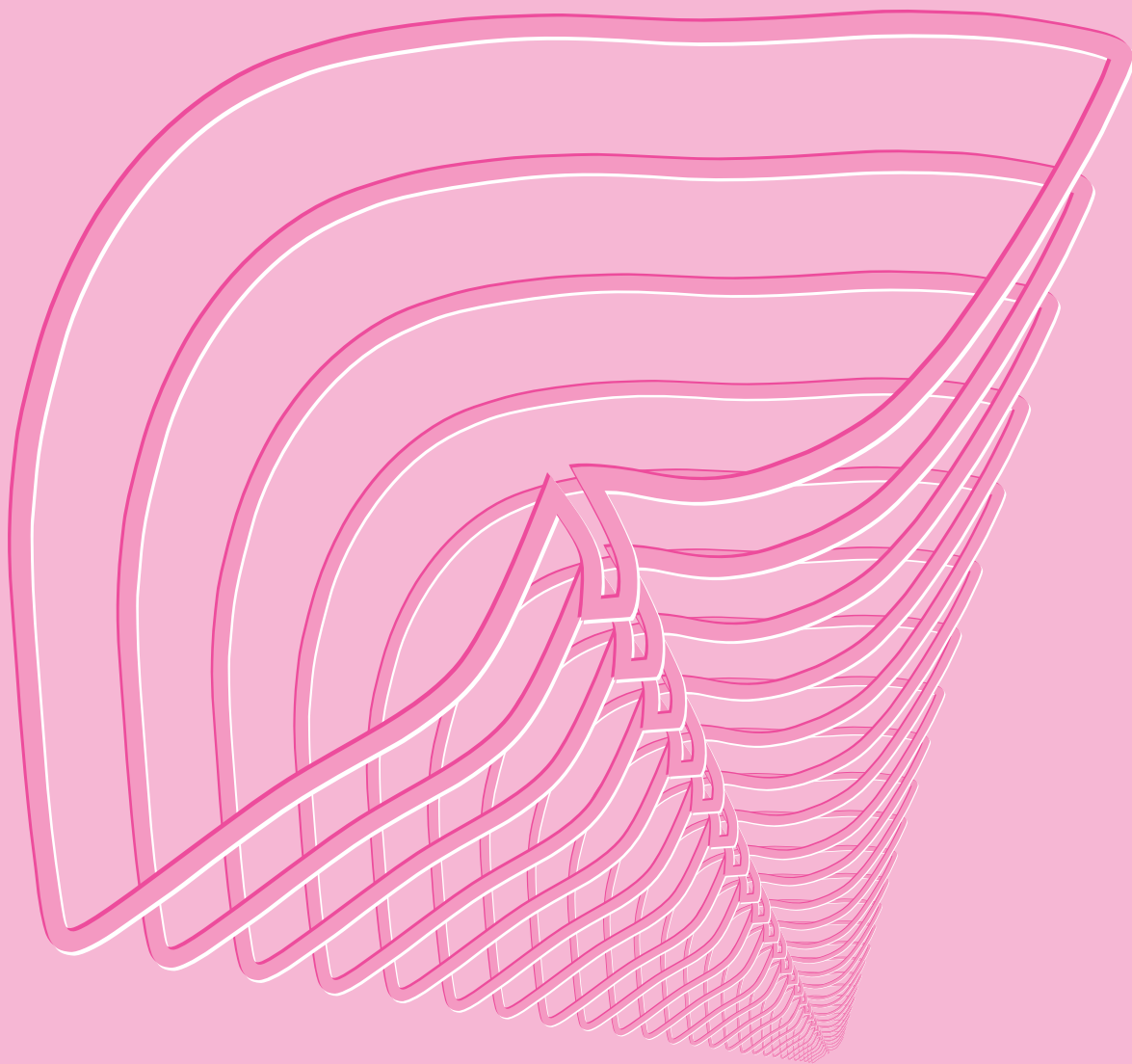


肝がん白書

平成27年度



一般社団法人 日本肝臓学会

肝がん白書

平成 27 年度

一般社団法人 日本肝臓学会

〈目 次〉

発刊にあたって	3
第1章 わが国における肝がんの特徴	5
第2章 わが国における肝がんの動向	8
第3章 前がん病変としての肝硬変の動向	12
第4章 肝炎ウイルスキャリアの動向	14
第5章 肝がんの診断法の進歩と早期発見	17
第6章 肝がんの治療法の進歩と予後	19
第7章 抗ウイルス療法の進歩と肝がん	24
第8章 肝がんの医療経済	28
第9章 国の肝炎および肝がん対策	33
第10章 今後の展望と提言	38
文 献	41
あとがき	44

発刊にあたって

一般社団法人日本肝臓学会理事長 小池 和彦

我が国の肝がん死亡者数は2000年代前半を最多として、その後は緩徐に減少しつつある。しかし、いまだ年間粗死亡数が3万人を超えており、疾患対策上極めて重要な疾患である。成因としては、C型肝炎は減少傾向にあり、脂肪性肝炎を含む非B非C型が増加傾向にある。一方、B型肝炎は横ばいで、明らかな低下傾向はない。

肝炎対策基本法が施行され、肝炎患者を診療する体制は有機的に整備された。国民が一度は肝炎ウイルス検査を受けること、陽性であった場合は医療機関を受診すること、さらに専門医との連携で適切な治療に結びつけることが、わが国における肝炎診療体制の骨格である。しかし、現状ではこの体制の運用は必ずしも順調でなく、啓発活動を継続することが求められている。

一方、肝炎ウイルスの治療は飛躍的に進歩した。C型肝炎に関しては、直接作用型抗ウイルス薬(direct-acting antiviral agent: DAA)の登場でウイルス排除が容易になった。しかし、今後はウイルス排除後の肝がんが、これまで以上に問題となる可能性がある。B型肝炎では、核酸アナログ製剤によって肝がんを減少させることが実現したが、まだ充分ではなく、また、ウイルスを体内から排除することはできないのが現状である。B型肝炎の撲滅には、導入の決まったユニバーサルワクチンの成果を待たねばならない。また、増加傾向にある非B非C型肝炎肝がんの対策としては、非アルコール性脂肪肝炎(nonalcoholic steatohepatitis: NASH)のバイオマーカーによる診断法を開発し、ハイリスク群を絞り込む必要がある。また、肥満、糖尿病の予防に関する啓発活動とその治療薬を開発することも求められる。

肝がんに対しても、その画像診断機器の性能が向上して、早期の段階で診断することが可能になっている。その治療に関しては、「科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン」を日本肝臓学会として改訂・出版している。肝切除と経皮的局所療法が治療の基本であるが、多発、再発が多いため、塞栓療法、化学療法も重要な役割を果たしている。また、化学療法に関しては、エビデンスレベルを向上することが望まれる。肝移植は背景肝も治療できる点で優れているが、ドナー確保の問題が残されている。

日本肝臓学会は平成11年に「肝がん白書」を発刊した。しかし、その後、15年が経過して、肝がんの実態は変貌したが、国民病としてその対策の重要性に変わりがないのが現状である。そこで、この度、「肝がん白書」を改訂し、わが国における肝がんとその診療の現況をまとめ、今後の課題を整理した。

平成27年7月

第1章 わが国における肝がんの特徴

はじめに

肝がんは予後不良の疾患であり、世界的には悪性新生物の中では死因の第2位となっている。肝がんの原因はHBVあるいはHCVの持続感染による慢性肝疾患で、わが国ではC型肝炎、肝硬変を背景とした肝発がんが多い。しかし、最近ではHCVに関連した肝がん患者は減少傾向にあり、肝炎ウイルス感染のない、いわゆる非B非C型肝炎肝がんが増加傾向にある。本稿では、わが国における肝がんの疫学的特徴を、世界的な肝がんの疫学的特徴と比較して解説する。

1. 世界の肝がんからみた我が国の肝がん

世界保健機関(World Health Organization: WHO)の附属組織である国際がん研究機関(International Agency for Research on Cancer: IARC)によるGLOBOCAN 2012の集計によれば、全世界で約1,400万人ががんに罹患し、このうち820万人はがんが原因で死亡している。このうち肝がんの罹患者数は約78万人(男55万、女23万)で全がん種中第6位(5.6%)である。また、肝がんによる死亡者総数は約74万人で、全がん種中第2位(9.1%)となっている。地域別では、肝がんはアジア、アフリカに多く、今後とも多くの国で増加すると推測されてい

る¹⁾。また、肝がんは予後不良の疾患であり、罹患率に対する全死亡率は0.95と極めて高い。

世界的には、肝がんの約80%は肝細胞がん(hepatocellular carcinoma)であり、全患者の70~90%は慢性肝炎、肝硬変などの慢性肝疾患を背景としている²⁾。慢性肝疾患の主たる原因は、HBVまたはHCVの感染、アルコール摂取などであるが、その頻度は世界各地域で異なっている(表1)³⁾。肝がんの罹患数の多いアジア、アフリカではHBV感染による肝がんが70%を占めているが、わが国ではHCV感染による肝がんが多い。一方、欧州、北米でもHCV感染による肝がんが多いが、アルコール性肝硬変から発症する肝がんが20%を占めている。わが国では、最近、HCV感染に関連した肝がんが漸減し、肝炎ウイルス感染のない非ウイルス性(非B非C型)の慢性肝疾患を背景とした肝がんが増加傾向にある。メタボリック症候群、肥満でみられる非アルコール性脂肪性肝疾患(nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD)の増加が、その原因のひとつと考えられる⁴⁾。

2. 死因からみた肝がん

わが国では、1981年以降現在まで30年にわたって、悪性新生物が死因の第1位を占めている。2013年の総死亡数1,268,436人のうち、死因の第1位は悪

表1 世界各地域における肝がんの背景肝疾患⁽³⁾より改編)

	肝がんの背景肝疾患の原因(%)			
	HBV	HCV	アルコール	その他
欧州	10~15	60~70	20	10
北米	20	50~60	20	>10
アジア・アフリカ	70	20	10	<10
日本	10~20	70	10	<10

[Lancet]

Adapted from Llovet JM, et al., Lancet. 2003 Dec 6; 362(9399): 1907-17., Copyright (2003), with permission from Elsevier.

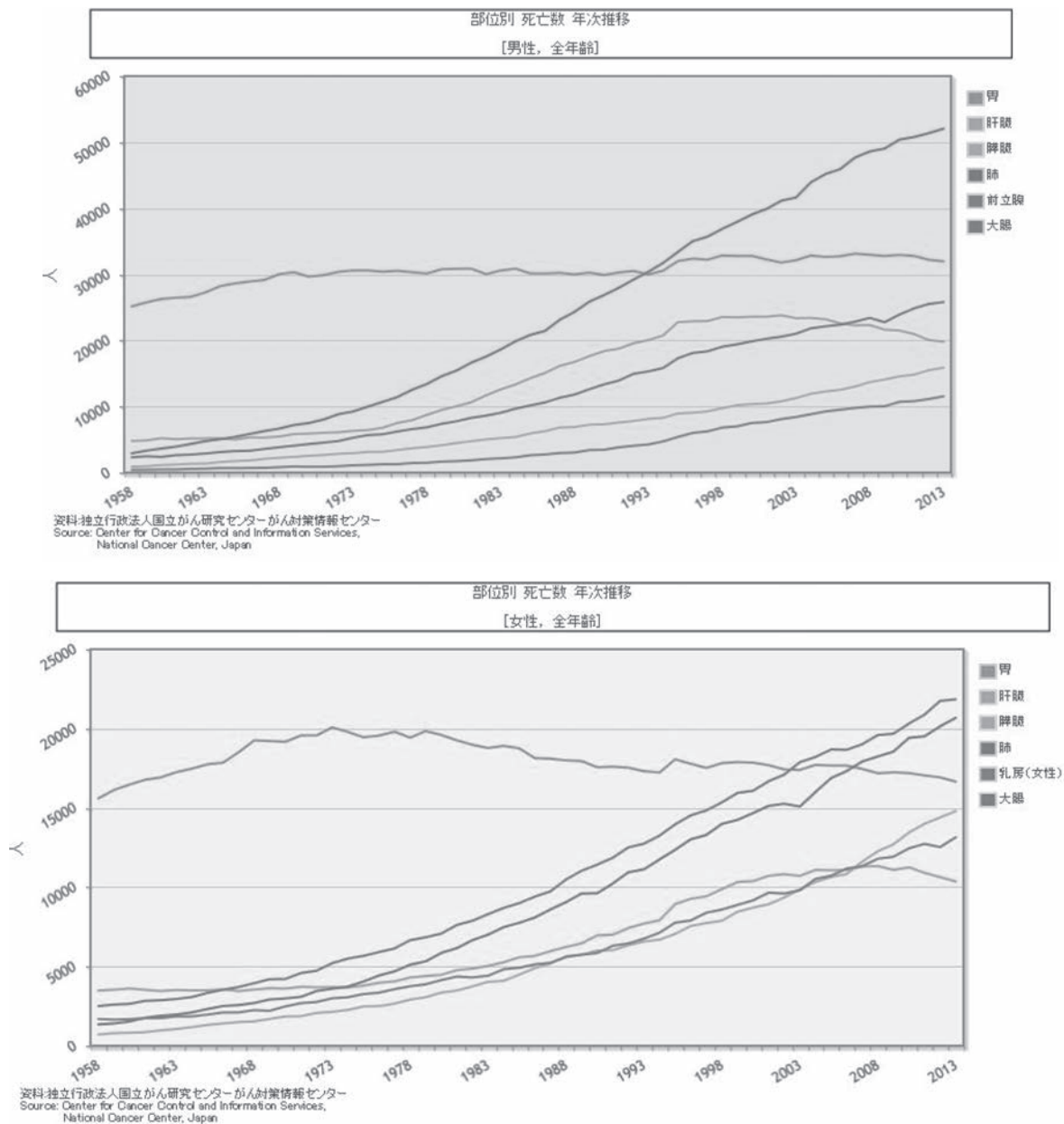


図1 がん死亡者数の年次推移(1960年～2013年)
(国立がん研究センター がんの統計2014より引用)

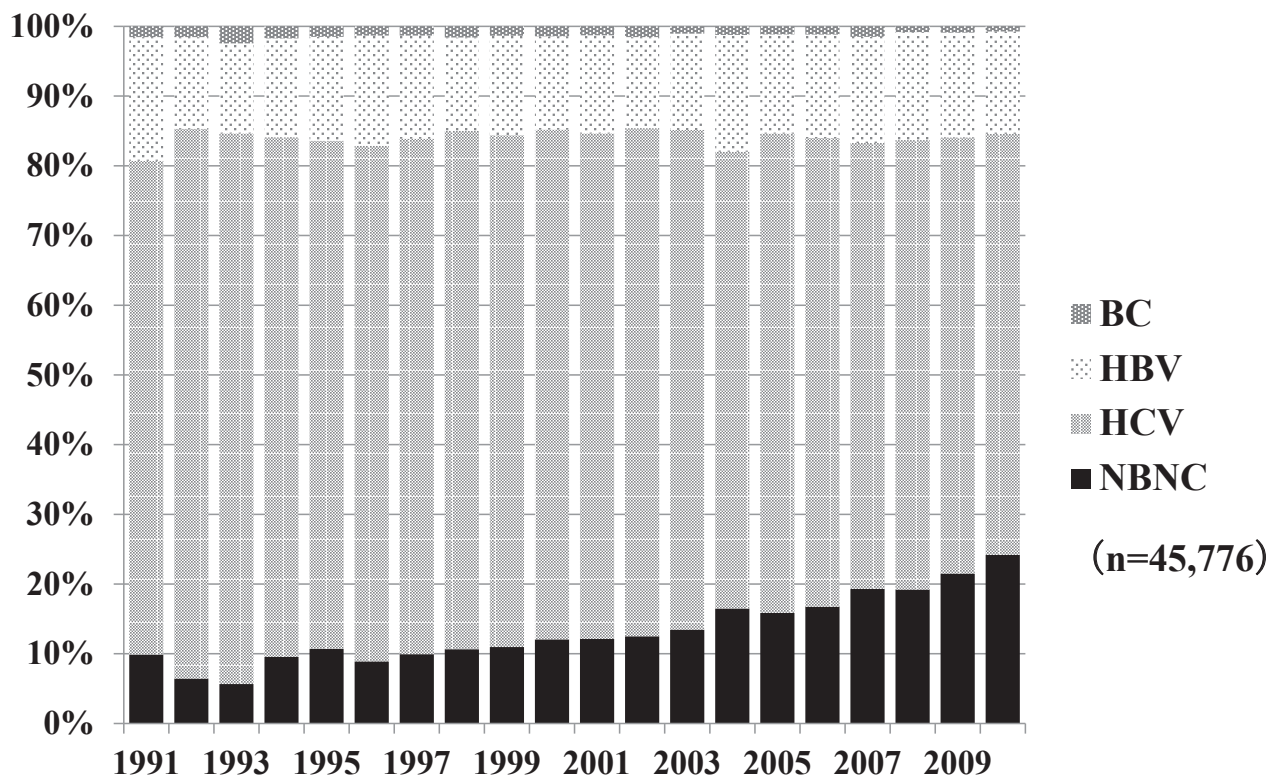
性新生物で364,872人(28.8%)であり、2位は心疾患196,723人(15.5%)、3位は肺炎122,969人(9.7%)、4位は脳血管疾患118,347人(9.3%)である⁵⁾。

2013年の主要部位別がん年齢調整死亡率(人口10万対)では、肝がんは悪性新生物全体では第5位であり、男性では肺がん、胃がん、大腸がんについて第4位、女性では、大腸がん、肺がん、胃がん、膵がん、乳がんについて第6位である(図1)。また、1985年モデル人口を基準集団とした年齢調整死亡率の年次推移では、肝がんは男女とも減少傾向であるが、死亡実数は依然として毎年3万人(男性:約2万

人、女性:約1万人)を超え、わが国の疾病対策上、いまだ重要な疾患のひとつである。

3. わが国における肝がんの原因

わが国における肝がんの多くは、HBVあるいはHCVの感染による慢性肝炎、肝硬変を背景としている。特に、C型慢性肝炎、肝硬変から発症する肝がんは、1991年は約70%を占めていたが、その後はこの比率が漸減している(図2)⁴⁾。一方、HBVの持続感染による肝がんは、この間一定の割合で発生している。また、HBs抗原陰性かつHCV抗体陰性で

図2 わが国における肝がんの背景肝疾患の推移⁴⁾

ある非B非C型肝炎がんは漸増している。第19回全国原発性肝癌追跡調査報告における2006年～2007年の非B非C型肝炎がん新規登録症例は肝がん全体の約20%であり⁶⁾、また、2012年の犬山シンポジウムでの調査でも20%超であった⁴⁾。2005年までの新規肝がん患者数は横ばいで推移していることを考慮すると、非B非C型肝炎がんの患者数は増加していると考えられ、なかでもNAFLDを背景とした肝発がんの増加が今後の課題である。

4. わが国における肝がんの今後の課題

肝がんによる死亡者は、現在でも年間3万人を超えている。その主な原因である肝炎ウイルスは、まだ診断されていない未治療者がHBVは約90万人、HCVは約80万人いると推定され⁷⁾、これらを対象としたスクリーニングおよび積極的な抗ウイルス療法

の導入は重要である。近年、新しい抗HCV薬の登場でHCV排除率が向上し、C型肝炎、肝硬変を背景とした肝がんは漸減している。しかし、HCVに関連した肝がんは約60%を占めており、さらにHCV持続感染者の高齢化によって、HCV排除困難例および肝硬変まで進展していない症例における肝発がんへの対応が求められている。一方、B型肝炎、肝硬変における肝発がんは、血中のHBV-DNA量高値が危険因子であり⁸⁾、核酸アナログ製剤による持続的なHBV増殖抑制が肝発がんを抑制する。しかし、HBVに関連した肝がんは15%前後で、最近になっても減少していない。さらに、近年、非B非C型肝炎がんが増加傾向にあり、特に生活習慣の改善以外に有効な治療法が確立されていないNAFLDに関連した肝がんへの対策は急務と考えられる。

第2章 わが国における肝がんの動向

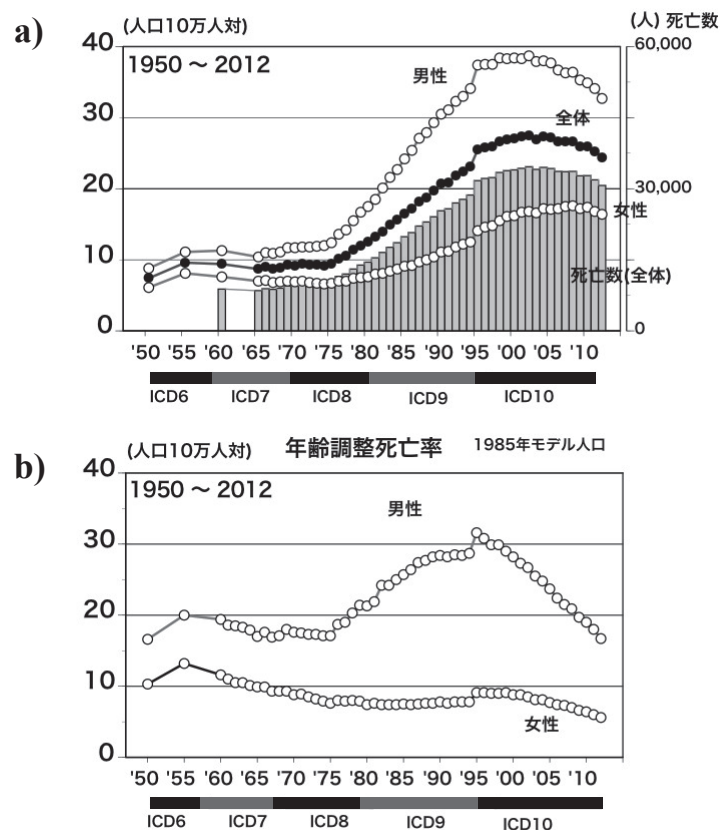
はじめに

わが国における疾患別の死亡者数は、1981年以降は悪性新生物が第1位である⁵⁾。2013年の統計では総死亡者数が1,268,436人で、その内訳は悪性新生物が第1位で364,872人(28.8%)、第2位は心疾患で196,723人(15.5%)、第3位は肺炎で122,969人(9.7%)、第4位は脳血管疾患で118,347人(9.3%)であった。死因の約63%をこれら4疾患が占めている。

このうち悪性新生物による死亡者を臓器別にみると、男性では肺、胃、大腸(直腸と結腸)、肝、膵の

順であり、女性では大腸、肺、胃、膵、乳房、肝の順であった。従って、2013年における悪性新生物の死亡者総数364,872人のうち、肝細胞がんと肝内胆管がんを併せた肝がんは30,175人(男：19,816人、女：10,359人)で第5位に位置しており、肺がん7.3万人、胃がん4.9万人、大腸がん4.8万人、膵がん3.1万人に次いでいた。

この統計データに基づいて、厚生労働省肝炎等克服政策研究事業「急性感染も含めた肝炎ウイルス感染状況、長期経過と治療導入対策に関する研究」班(疫学班)研究成果と⁹⁾¹⁰⁾、第19回全国原発性肝がん



J.Tanaka Hiroshima University

図3 わが国における肝がんによる死亡の推移⁽⁵⁾より作成
a) 死亡者数, b) 年齢調整死亡率

追跡調査報告も参考にして⁶⁾、わが国における肝がんの疫学動向を論じる。

1. 肝がん死亡者数の推移

肝がんによる死亡者数の推移を、人口動態統計資料より算出した(図3)⁹⁾。戦後約20年間は人口10万対10人前後であった肝がんの死亡率は、1970年代後半より増加し、2002年には27.5と最大になり、その後は若干減少しているものの、横ばいを保っている。性別にみると、肝がん死亡率は男性が女性の約2倍と高値であったが、2002年から男性では減少傾向にあるのに対して、女性では現在まで微増が続いている。

また、肝がん罹患者数は国立がん研究センターがん対策情報センターの資料(2008年)によると男性は32,148人、女性16,364人で合計48,512人であり¹¹⁾、前記の肝がん死亡数よりもやや多かった。しかし、男性は女性の2倍の肝がん罹患が認められ、肝がん死亡者の性別状況と同様であった。

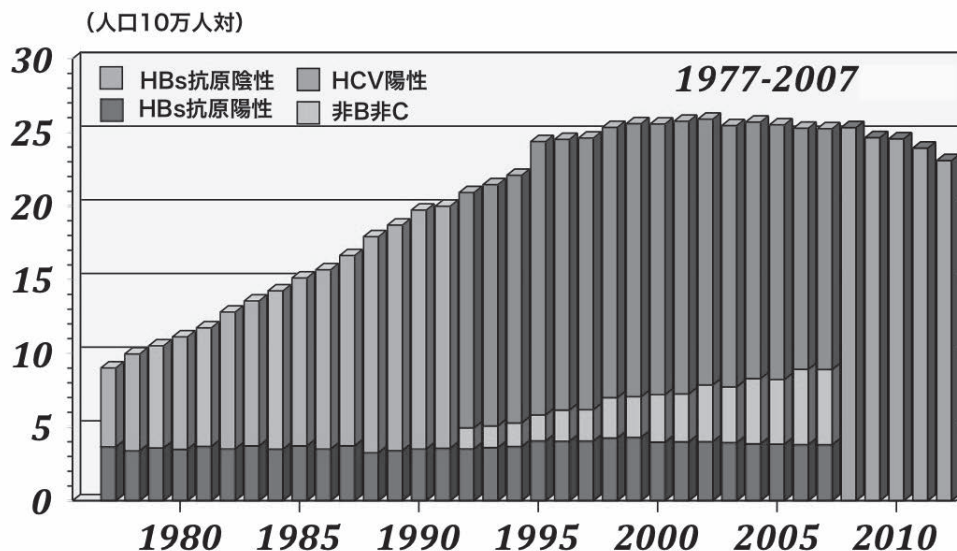
一方、図3の下段に示すように、1985年モデル人口を基準集団とした年齢調整死亡率の年次推移をみると、1995年にICD10への移行に伴う段差増があるものの、男女ともに肝がん死亡率は減少傾向にある。治療法の進歩による予後向上、肝癌の発症リスク集団の減少などの要因が想定されるが、死亡者数

は依然として毎年3万人を超えており、わが国のがん対策上で重要な疾患と見なされる。

2. 肝がんの成因の推移

日本肝癌研究会による第19回全国原発性肝癌追跡調査報告によると⁶⁾、2006～2007年に発症した肝がん患者登録20,850例のうち肝細胞がん患者は19,754例(94.7%)で、そのうちHBs抗原陽性例は15.1%、HCV抗体陽性例は64.7%であり、約80%が肝炎ウイルス感染例であった。従って、約20%は非B非C型であり、その実態の解明は今後の重要な課題である。また、背景肝が肝硬変であった症例は66.9%であり、慢性肝炎も含めると80%以上で慢性肝疾患が認められた。エタノール換算で1日86g、10年以上のアルコールの多飲歴者は約20%であった。飲酒と発がんの問題も今後さらに解明されねばならない。

わが国における1977～2007年の肝細胞がんによる死亡者数を、人口動態統計資料と日本肝癌研究会の大規模調査を基に、病因ウイルス別に推計した厚生労働省肝炎疫学班の成績を図4に示す⁹⁾¹⁰⁾。B型肝炎ウイルス(HBV)の持続感染による肝がんの死亡割合は1980年代から現在に至るまで10万人対3～4人であり、ほぼ一定の値を示している。HBV感染の主たる経路であった母子感染に対する公費負担による対策事業の効果は、本事業を開始した1986年以



厚生労働省 肝炎等克服政策研究事業
「急性感染も含めた肝炎ウイルス感染状況・長期経過と治療導入対策に関する研究」班
J. Tanaka Hiroshima University

図4 病因別に見た肝がんによる死亡の経年的推移

後に出生した世代が、肝がんの好発年齢となる現在から15～20年後になって、肝がん死亡数の減少が明らかになると推測される。1970～2000年代にかけて肝がん死亡者数が増加したが、これは非A非B型肝炎の増加によるものである。C型肝炎ウイルス(HCV)感染の診断が可能となった1992年以降になって、非A非B型肝炎の大部分はHCVの持続感染例であることが明らかとなった。また、1998年以降は非B非C型の肝がん症例の比率が10～15%と徐々に増加しており、今後の重要な検討課題になっている。

3. 肝がん死亡者数の地理的分布

人口10万人対の肝がんによる死亡者数の上位10都道府県に関して、1993年以降の推移を表2に示す。肝がんによる死亡率の高い県としては、佐賀県、福岡県、愛媛県、和歌山県などが上位に位置している。1999～2013年は15年連続して佐賀県が第1位である。上位10都道府県の約4分の3が、中国、四国、九州地域であることが注目される。

一方、厚生省肝炎疫学班は1970年以降の肝がん死

亡の状況と推移を、市町村ごとに人口規模と年齢で調整した肝がん標準化死亡比(empirical bayes standard mortality ratio: EBSMR)を、1971年から2005年まで7期別に算出している⁹⁾¹⁰⁾。EBSMRは全国平均を100として、市町村ごとの肝がん死亡の高低を比較したものである。

図3に、1971～1975年の第1期、と2001～2005年の第7期を示す。肝がん標準化死亡比(EBSMR)は、全国平均を100として肝がん死亡の高低を比較するものである。1971～1975年の第1期には肝がん死亡比の明らかな地域差は認められない(図5a)。しかし、30年後の第7期(2001～2005年)には西日本にEBSMRの高い市町村が認められるようになっている(図5b)。このように、わが国では地域と時代によって、肝がんによる死亡者の状況は変遷してきている。

4. わが国における肝がんの今後の課題

年齢調整肝がん死亡率は男女ともに肝がんの診断、治療法の進歩によって減少する傾向にある。し

表2 肝がん(肝及び肝内胆管の悪性新生物)による死亡(人口10万人対)の高い都道府県

人口動態統計 1993～2012

	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
1位	佐賀	福岡	佐賀	和歌山	佐賀	福岡	佐賀	佐賀	佐賀	佐賀	佐賀	佐賀	佐賀	佐賀	佐賀	佐賀	佐賀	佐賀	佐賀	佐賀
	37.3	38.3	42.4	41.8	43.3	42.9	41.7	44.3	43.1	47.5	45	49.8	46.9	47.6	46.1	45.9	45.7	41.1	44	39.4
2位	福岡	佐賀	福岡	佐賀	福岡	佐賀	福岡	島根	和歌山	和歌山	和歌山	和歌山	福岡	福岡	和歌山	福岡	和歌山	広島	和歌山	和歌山
	35.6	37.4	41	39.9	41.4	41.4	41.4	40.6	42.6	41.6	43.9	41.7	41.5	40.4	41.2	40.1	39.3	38.4	36.8	36.8
3位	大阪	広島	広島	広島	和歌山	和歌山	広島	福岡	徳島	山口	福岡	福岡	山口	徳島	福岡	愛媛	高知	和歌山	広島	愛媛
	34.2	33.8	38	39.8	40.5	40.6	39.9	40.5	40.3	41.6	43	40.1	41.4	39.8	40.2	37.7	38.1	37.1	35.4	36.4
4位	和歌山	大阪	大阪	福岡	徳島	広島	和歌山	広島	福岡	福岡	山口	広島	和歌山	山口	広島	長崎	長崎	愛媛	福岡	福岡
	33.8	33.2	37.8	38.7	39.5	40.3	39.6	39.2	39.8	41.4	38.3	39.9	39.9	39.4	38.2	37.1	37.5	37	35.1	35.2
5位	広島	和歌山	和歌山	島根	広島	大阪	山口	愛媛	広島	広島	大阪	山口	山梨	広島	鳥取	広島	福岡	福岡	愛媛	島根
	33	32.3	36.6	38.5	39.4	39	38.4	38.9	39.6	39.9	37.7	39.7	38.2	37.7	37.2	36.9	37.3	36.8	34.9	34.6
6位	徳島	鳥取	山口	大阪	大阪	徳島	大阪	山口	愛媛	長崎	広島	奈良	島根	和歌山	大分	島根	愛媛	島根	山口	徳島
	31.4	31.6	36.3	37.4	37.1	37.9	37.6	38.9	38.8	38.9	37.6	39.4	38.1	37.6	36.9	36.8	36.7	36.6	34.4	33.9
7位	高知	愛媛	長崎	山口	島根	愛媛	大分	大阪	大阪	愛媛	山梨	鳥取	広島	高知	島根	和歌山	山口	大分	大分	高知
	30.6	31.6	35.4	36.6	35.7	37.8	37.3	38.4	38	37.9	37.1	38.9	38.1	36.2	36.2	35.9	36.1	36.6	34.2	33.9
8位	鳥取	山口	兵庫	徳島	山口	兵庫	愛媛	徳島	高知	高知	徳島	徳島	愛媛	大阪	徳島	高知	徳島	高知	長崎	山口
	30.5	31.2	34.5	35.7	35.7	36.1	36.8	37.9	36.4	37.7	36.4	37.7	37.4	34.9	36.2	35.5	35.9	35.6	34	33.7
9位	山口	兵庫	山梨	高知	兵庫	島根	山梨	和歌山	山口	大阪	大分	大分	徳島	愛媛	高知	山口	島根	鳥取	島根	広島
	30.4	31.2	33.9	35.7	34.7	36	36.4	35.8	35.8	37.2	36.3	37.7	37	34.8	35.8	34.8	35.1	35	33.9	33.4
10位	兵庫	山梨	岡山	兵庫	大分	山口	島根	大分	兵庫	徳島	高知	山梨	熊本	島根	山口	大阪	大分	長崎	高知	山梨
	29.6	30.7	33.6	34	33.3	34.8	36.2	35.6	35.5	36.6	35.9	37.1	36.7	34.6	35.7	34.6	33.8	33.5	33.8	32.9

下線：中国・四国・九州地域に位置する県

～1994年：ICD9

1995年～：ICD10

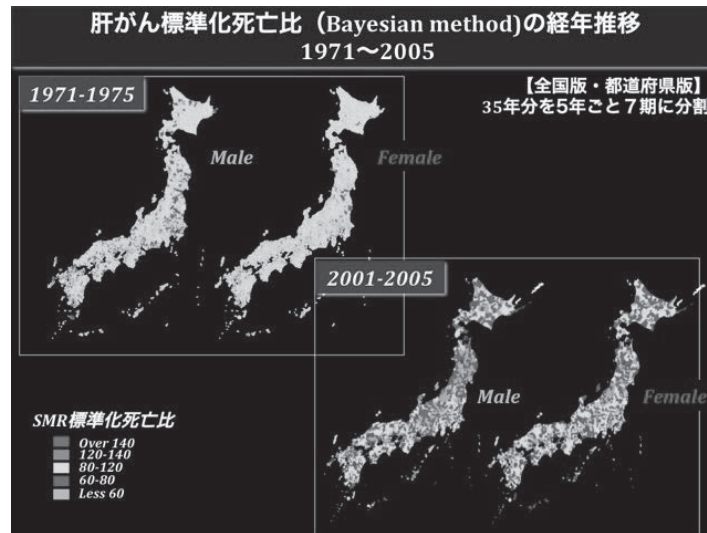


図5 肝がん標準化死亡比

a) 第1期：1971～1975年, b) 第7期：2001～2005年

かし、死亡者数は依然として毎年3万人を超えている。今後も肝がん撲滅を目指して、疾病対策を講じ

なければならない現況であることは言うまでもない。

第3章 前がん病変としての肝硬変の動向

はじめに

肝硬変は肝臓での反復する炎症に伴い肝細胞の壊死とびまん性線維化が生じ、肝臓の硬化と肝機能の低下を来した慢性肝疾患の終末像である。我が国では約40～50万人の肝硬変患者が存在すると推計されている。その原因は多岐にわたり、B型肝炎、C型肝炎などのウイルス肝炎、アルコール性肝障害、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、薬物性肝障害、Wilson病、ヘモクロマトーシスなどの代謝性肝疾患、Budd-Chiari症候群などのうっ血性肝疾患など挙げられる。最近ではメタボリックシンドロームに関連する非アルコール性脂肪性肝疾患(nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD)のうち非アルコール性脂肪肝炎(nonalcoholic steatohepatitis: NASH)から肝硬変へと進展する症例が注目されてきている。

1. 全国集計調査における動向

我が国での肝硬変の全国集計調査は、1983年の日本消化器病学会、1991年の日本肝臓学会大会、1998年の日本肝臓学会大会、2008年の日本肝臓学会総会および2011年の日本肝臓学会大会と計5回行われた^{12)～16)}。毎回8,000症例以上が登録されているが、2011年の調査では25,020症例が集計され、その内訳はB型12%、C型61%、B+C型1%で、非B非C型は26%であった。2008年の集計とは大きな差は認められないが、C型は1998年の調査では65%であったことからやや減少しており、非B非C型は1998年が22%、2008年が24%、2011年が26%と増加傾向にある。また、非B非C型肝硬変の成因別頻度は2008年の調査から検討されており、アルコール性の頻度には大きな変動を認めないが、NASHに関しては

2008年の9%から2011年の15%へと明らかな増加が見られている¹⁵⁾¹⁶⁾。

肝硬変に伴う症候は、肝細胞の機能低下による肝不全の症候と肝線維化および類洞の毛細血管化に起因する門脈圧亢進の症候に分類される。肝不全の症候としてはビリルビン代謝の低下による黄疸、合成能の低下による低アルブミン血症、血液凝固能低下などが、門脈圧亢進の症候としては食道胃静脈瘤のない胃粘膜病変、脾機能亢進による血球減少などが見られる。また、肝不全と門脈圧亢進の両病態が関与する症候としては、腹水、肝性脳症、肝腎症候群などが挙げられる。肝硬変ではこれらの症候ないし合併症の有無が予後を大きく左右する。1970年代では肝硬変の死因は肝不全、肝がん、消化管出血がそれぞれ1/3ずつを占めていた。しかし、近年では分岐鎖アミノ酸(branched-chain amino acid: BCAA)製剤などの使用、分割食、late evening snack(LES)なども併用した栄養補助療法によって、体内の代謝を改善し、肝機能を維持することが可能になった。また、2013年9月には利尿薬が使用できるようになり、体液貯留の管理も容易になった。さらに、内視鏡的静脈瘤結紮術(endoscopic variceal ligation: EVL)、内視鏡的硬化療法(endoscopic injection sclerotherapy: EIS)などの内視鏡的治療技術、経頸静脈肝内門脈体循環短絡術(transjugular intrahepatic portosystemic shunt: TIPS)、バルーン閉塞下逆行性静脈瘤塞栓術(balloon-occluded retrograde transvenous obliteration: B-RTO)などinterventional radiology(IVR)治療の進歩によって、肝不全と消化管出血による死亡率は減少した。このため最近では、肝硬変の死因の約70%が肝がんである。肝炎ウイルス感染者の多い九州地区で経年的に肝発がん症例の成因について経過観察した報告によ

ると¹⁷⁾、B型肝炎症例の頻度は1996～2001年と2002～2007年の平均がいずれも15%程度で差異が見られないが、C型肝炎症例は73%から65%へと低下し、逆に非B非C型症例は11%から18%と増加していた。この結果は肝硬変の成因の変化と関連していると考えられる。さらに2011年の肝硬変全国調査では、肝がん合併例におけるNASHの頻度は20%であり、肝硬変症例全体における頻度(15%)に比して有意に高率であった¹⁶⁾。受診行動に伴う選択バイアスが介在する可能性もあるが、NASHによる肝硬変の肝発がんリスクは大きな問題になると考えられる。

2. 今後の動向

肝がんを併発していない肝硬変の年間死亡者数は約17,000例で、その多くは男性である。年齢調整死亡率(対人口10万)は1975年に26と最高値を示したが、それ以降減少してきている。また、肝硬変の死亡率は北日本から東日本にかけて全般的に低いのに対し、九州や関西地方などの西日本では高く、これ

は肝炎ウイルス感染者での肝硬変死亡率が影響していると考えられる。C型肝炎に対しては、直接作用型抗ウイルス薬(direct-acting antiviral agent: DAA)が2011年以降続々と登場し、これを用いた保険診療が可能となっている。最も難治性であった1型、高ウイルス量の患者に対しても、ペグインターフェロン、リバビリン、NS3/4Aプロテアーゼ阻害薬の3剤併用療法によってウイルス陰性化率は劇的に向上した。また、2014年9月にはインターフェロンを用いないDAAのみの経口2剤療法が可能となり、これによって高齢者、肝硬変患者に対しても治療適応が広がった。また、B型肝炎に対しても核酸アナログ製剤の投与で肝障害の進展が抑止可能となっており、ウイルス肝炎を原因とする肝硬変症例は今後減少すると予想される。一方、食生活の欧米化に伴って、今後はNASHに伴う肝硬変症例が増加すると考えられる。生活習慣を是正するよう指導するとともに、NASHに起因する肝硬変、肝がんを早期発見し、治療する体系を確立することが望まれる。

第4章 肝炎ウイルスキャリアの動向

はじめに

わが国の肝がんの多くは肝炎ウイルスの慢性感染、いわゆるウイルスキャリアの状態から慢性肝炎、肝硬変を経て発症する。わが国ではB型肝炎ウイルス (hepatitis B virus: HBV) と C 型肝炎ウイルス (hepatitis C virus: HCV) の2つのウイルス感染が、肝がんの重要な成因である。2013年の肝および肝内胆管の悪性腫瘍を併せた肝がんによる死亡者数は30,175人で、そのうち94%が原発性肝細胞がんであった¹⁾。肝癌研究会による2006～2007年の症例を対象とした全国調査では、肝がんのうち HBs 抗原陽性例が15.1%、HCV 抗体陽性例が64.7%を占めていた⁶⁾。従って、HBV と HCV のキャリア化を予防することと、肝炎ウイルスによる慢性肝炎、肝硬変への進展を早期に阻止することが、肝がんの予防策として重要である。

1. ウイルスキャリアの動向

わが国における HBV のキャリアは110～140万人、HCV のキャリアは190～230万人と推定されている¹⁸⁾。HBV のキャリアは40歳代以上では人口の1～2%であるが、30歳代以下では1%未満である¹⁸⁾。また、HCV のキャリアも40歳代以上で高い¹⁸⁾。このため30歳代以下の若い世代では、今後は肝炎ウイルスに起因する肝がんの発生は減少すると推測される。

HBV と HCV は、ウイルスが血液ないし体液を介してヒトからヒトに感染する点は共通しているが、キャリア化が成立する年齢および感染経路が異なる。HBV のキャリアはウイルスが主として2ないし3歳までの乳幼児期に感染することで成立する。それ以降の年齢で感染した場合は、一過性感染で臨

床的には治癒する場合が多い。主な感染経路は母子間の出産時における感染、いわゆる垂直感染であるが、1980年代ごろまでに行われた予防注射ないし HBV キャリアとの日常生活の中での水平感染による症例も存在する¹⁹⁾。1986年以降は母子感染防止事業によって受動免疫とワクチン接種が行われるようになった。岩手県の学童を対象とした調査では、母子感染防止事業の効果で HBV のキャリア率は1985年には0.2%であったが、1990年には0.02%まで減少していた²⁰⁾。しかし、最近ではヨーロッパ型の遺伝子が A タイプの HBV 感染例が、主として性行為による急性肝炎症例で増加しており、これら HBV 株は成人に感染してもキャリア化する場合があるため、新たなキャリア化の要因として問題になっている²¹⁾。

一方、HCV は感染が成立すると年齢に関わらず、約70%がキャリア化する。HCV 抗体が検査できるようになった1990年以前は、輸血、血液製剤の使用および消毒が不十分の注射器、針などによる医療行為などによる感染例が多かったと推測されている。母子間の垂直感染および性行為による感染は HBV に比して低率である。血液製剤の肝炎ウイルススクリーニング、医療現場における衛生環境の改善などによって、新たな HCV 感染は激減した。しかし、最近でもタトゥー(入れ墨)、ピアス、針、カミソリなどから血液を介した水平感染したキャリアが、特に若い世代で散見されることは注意しなければならない。

2. ウイルス肝炎治療の動向

HCV のキャリアになった症例では、肝がんの発生の予防するために、肝炎ウイルスを排除することが最も重要である。HBV のキャリアではウイルス

排除は困難であるが、ウイルス量を減少させる必要がある。これら抗ウイルス療法のできない症例、ないし効果が不良の症例では、慢性肝疾患の線維化進展を抑制するために、肝炎活動性を低下させなければならない。

B型慢性肝疾患に関しては、1986年からインターフェロン(IFN)治療が開始され、2000以降は核酸アナログ製剤による抗ウイルス治療が実施されるようになった(図6)。IFN治療の期間は当初4週間に限定されていたが、2002年には6ヶ月間に延長され、2008年にはIFN- α 製剤では在宅自己注射が認可され、2011年にはペグ化IFN(Peg-IFN)- α 2a製剤を12ヶ月間投与することが可能になっている。IFN治療は若年者と遺伝子型がAないしBタイプの症例で効果が良好な場合が多い。HBV-DNA量のみならず、HBs抗原量も低下させる作用を有することから、肝発がん抑制の観点でその治療効果が注目されている。一方、核酸アナログ製剤としては、先ずラミブジンが導入されたが、同薬による治療では高率に薬物耐性のウイルス株が出現することが問題となった。しかし、2004年にアデホビルが認可され、ラミブジンの耐性株に対しては同薬を併用することで対応できるようになった。また、2006年にエンテカビル

ルが承認され、同薬は耐性変異の出現が少ないことから、第1選択薬として投与されるようになった。これら抗ウイルス薬を適切に投与すると、B型慢性肝炎、肝硬変患者の肝組織所見は改善し、肝がんの発生も抑制され、予後が改善することが明らかになっている。また、2014年にはテノホビルも用いられるようになり、エンテカビルとともに第1選択薬として位置づけられている。治療薬の選択肢が広がり、エンテカビル、アデホビルなどに対する稀な耐性変異株に対しても対応できるようになっている。

C型慢性肝炎に対しては、1992年によりIFN治療が行われるようになりにより(表3)、ウイルスの持続排除によって肝発がんと肝疾患関連死が減少することが明らかになっている。IFN単独療法ではわが国に多い遺伝子型が1bで高ウイルス量の症例における効果は十分でなかった。しかし、2001年にリバビリンが登場し、2004年にはPeg-IFNとリバビリンの併用療法が48週間実施できるようになって、治療効果は大幅に向上した。IFN単独およびリバビリンとPeg-IFNの併用療法は代償性肝硬変症例にも認可されている。また、IL28B遺伝子関連単塩基変異(single nucleoside polymorphism: SNP)などの宿主遺伝子、治療中の抗ウイルス効果などを参考にし

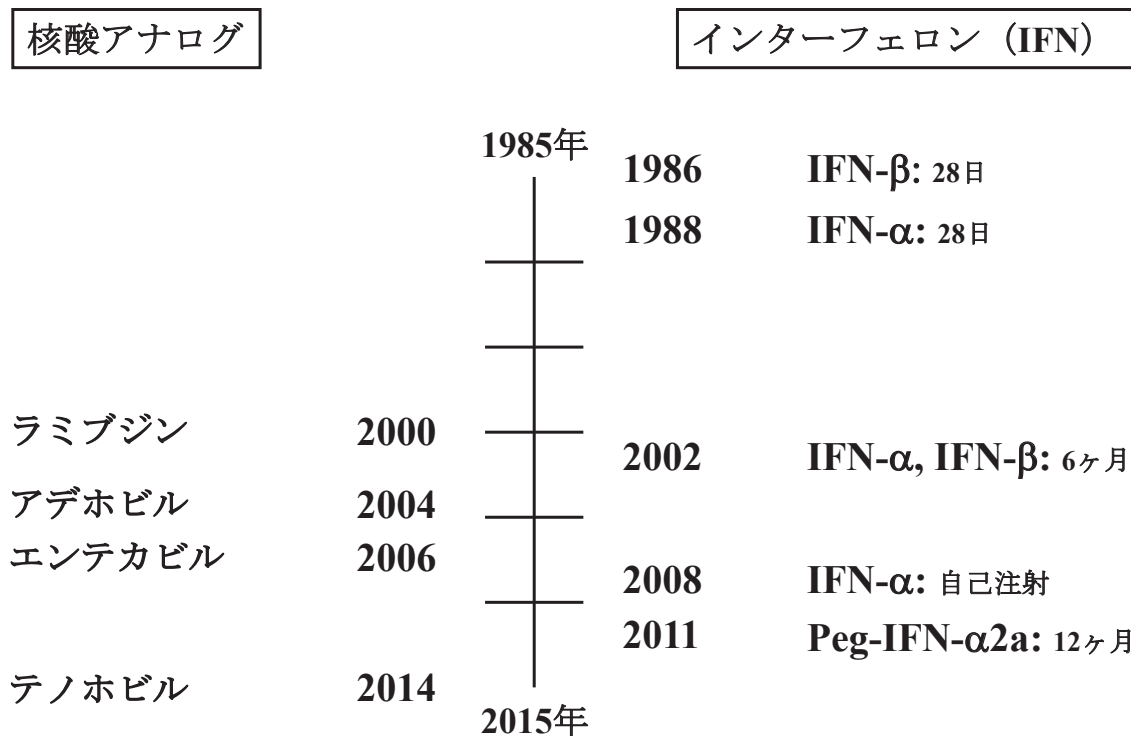


図6 B型慢性肝炎の治療

表3 C型慢性肝疾患に対する抗ウイルス療法の変遷

1992年	慢性肝炎に対する IFN- α , β 単独療法(活動性, 6ヶ月)
1997年	非活動性症例への適応拡大
2000年	再投与(再燃例のみ)
2001年	リバビリン併用 IFN- α 2b 療法(高ウイルス量, 24週)
2002年	投与期間の撤廃(長期投与の認可)
2003年	ペグ IFN- α 2a 単独療法
2004年	リバビリン併用ペグ IFN- α 2b 療法(1型, 高ウイルス量, 48週)
2005年	IFN- α の在宅自己注射 リバビリン併用ペグ IFN- α 2b 療法(2型, 高ウイルス量, 24週)
2006年	IFN-b の肝硬変への適応拡大
2007年	リバビリン併用ペグ IFN- α 2a 療法の保険認可(1型, 高ウイルス量, 48週)
2008年	IFN- α の肝硬変への適応拡大
2009年	リバビリン併用療法の延長投与(1型, LVR 例, 72週)
2011年	リバビリン併用ペグ IFN- α 療法の肝硬変への適応拡大 テラプレビル併用療法(1型, 高ウイルス, 24週)
2013年	シメプレビル併用療法(1型, 高ウイルス量, 24-48週)
2014年	ダクラタスビル・アスナプレビル併用療法(1型, 不適格, 無効例, 24週)

て治療法を選択する個別化医療も2009年以降は定着している。さらに、2011年には HCV のライフサイクルに直接作用する直接作用型抗ウイルス薬(direct-acting antiviral agent: DAA)として NS3/4A プロテアーゼ阻害薬が登場し、1型、高ウイルス量の症例ではこれとリバビリン、Peg-IFN を用いた3剤併用療法が第1選択の治療となった。NS3/4A プロテアーゼ阻害薬としては、まず、第1世代のテラプレビルが用いられたが、同薬剤は貧血、皮疹、腎障害などの副作用が高度であることが問題であった。しかし、2013年にシメプレビル、2014年にはバニプレビルと第2世代の NS3/4A プロテアーゼ阻害薬が登場することで、3剤併用療法はリバビリンと Peg-IFN の併用療法と同等の副作用で、高い治療効果を達成できるようになっている。しかし、これらの治療では IFN を用いるため、高齢者、血小板低値例、糖尿病、うつ病など合併症を有する症例は対象にならなかった。また、肝硬変症例は3剤併用療法の適応外であった。これら IFN 治療の不適格例、不耐容例および IFN 治療の無効例に対しては、2014年9月以降は NS3/4A プロテアーゼ阻害薬であるアスナプレビルを NS5A 阻害薬であるダクラタスビルを

用いた DAA のみの IFN を用いない治療法が可能になった。DAA は今後も新たな製剤が次々と登場する予定であり、HCV の抗ウイルス療法は目覚ましい進歩を続けている。

3. 今後の展望

HBV, HCV ともに新たなキャリアの発生は激減している。また、キャリア化が成立しても、B型肝炎に対しては適切な加療により大部分の症例で肝炎の進展が阻止できるようになった。また、C型肝炎に対しては、インターフェロンを用いる治療とともに、IFN を用いない DAA のみの治療も可能になり、治療の対象は広がり、治療効果も格段に向上している。しかし、HBV に関しては、肝細胞には2本鎖閉鎖環状(covalently closed circular: ccc)DNA が残存しており、抗ウイルス療法が奏功してもウイルス排除は不可能であることが問題として残っている。また、HCV に関しても DAA の登場で薬物耐性変異の問題が重要になってきた。HBV, HCV ともに適切な治療で肝がん発生のリスクを軽減できる時代になったが、さらなる新薬の登場と、これらを用いた効率的な治療体系の確立が今後の課題となる。

第5章 肝がんの診断法の進歩と早期発見

はじめに

肝がんの診療で画像診断は極めて重要であり、多くの肝がんは画像検査で診断が確定する時代になった。経動脈的門脈造影下CT(CT during arterial portography: CTAP)、肝動脈造影下CT(CT during hepatic arteriography: CTHA)によって、肝がんの多段階発がんおよび発がん過程における動脈血流、門脈血流の変動が解明され、肝がんにおける画像診断の発展に大きく寄与した²²⁾。また、日本肝臓学会の肝癌診療ガイドラインによると²³⁾、肝がんの診断の第一歩は超音波による肝腫瘍の発見であり、超音波機器の普及しているわが国では、これによるスクリーニング検査を適切に実施することが重要である。またOECD Health Statisticsによる調査では²⁴⁾、我が国の人口100万人当たりのCT、MRIの導入状況は他の先進諸国より圧倒的に高く、CTは92.6台(平均13.3台)、MRIは35.3台(平均5.5台)であり、肝がんの画像診断のストラテジーも変わりつつある。特に、肝特異性造影剤であるGd-EOB-DTPAを用いたMRI検査とペンフルブタンを造影剤として用いた超音波検査の導入によって、早期肝がんの診断体系は大きく変わった。

1. 肝がんの画像診断法の進歩と早期発見

超音波検査は慢性肝炎、肝硬変症例における肝がんのスクリーニングに不可欠であり、その診断感度は80~90%とされている。また、早期発見に寄与するサーベイランスのメタアナリシスおよびマルコフモデルによる費用対効果の解析から、超音波検査の間隔は6ヶ月が12ヶ月と比較し有意に早期肝がんの検出に優れており、さらに生命予後の向上に繋がると報告されており²⁵⁾、肝がん診療における超音波検

査の有用性は明らかである。超音波領域における最近の進歩は、Kupffer細胞に貪食されるペンフルブタンを経静脈性に投与する造影超音波検査が一般化したことである。ペンフルブタンはフッ素系のガスを内包する2~3 μ mの微小気泡で、副作用はほとんどなく、排泄経路が呼気であるため腎障害がある場合にも使用できる。肝腫瘍内の動脈、門脈血流をリアルタイムに評価した上で、Kupffer細胞の有無、機能などを基に、腫瘍の質的診断を行えることが特徴である。一方、検査法が煩雑であること、超音波機器の問題で使用が専門施設に限定されていることなどが問題点として指摘され、肝がんの早期検出における有用性に関しては、一定の見解が得られていなかった。しかし、2014年の日本肝臓学会におけるコンセンサスミーティングではペンフルブタン造影超音波の有用性が検討され、特にCTないしMRIで非多血性と診断された結節の鑑別において、血流の変化とKupffer細胞の多寡を基に中分化型肝がんの診断に有用であることが明らかになった。

CT検査では多列式CT(multi detector row CT: MDCT)が広く普及するようになって既に10年以上が経過した。最近はスキャン速度の向上と空間分解能の改善によって検出感度がさらに向上し、16列以上のMDCTでは数秒以内に全肝をスキャンすることが可能で、超音波検査で検出できない肝がんも発見できるようになった。また、MDCTのdynamic画像から3次元イメージを構築し、シミュレーション画像で肝がん手術前の切除範囲を決定して残肝予備能を推測するなど、その用途が広がっている。また、局所治療時のナビゲーションにも重要な役割を果たしている。

MRI検査では、2008年に発売された肝特異的造影剤Gd-EOB-DTPAを用いたMRIが肝腫瘍の診断

に大きな影響を与えている。早期肝がんの診断能は、Az 値、感度、陰性的中率の何れも、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI (0.98~0.99, 94~97%, 96.8~98.1%) が、dynamic CT (0.87, 58~68%, 80.7~84.4%) より有意に高いことが報告されている²⁶⁾。Gd-EOB-DTPA は経静脈投与され、投与量の約50%は能動的に肝細胞に取り込まれて、胆汁中に排泄される。投与直後は通常の細胞外液性造影剤として動脈、門脈の血流を評価でき、約20分経過すると肝細胞造影相として正常肝実質は造影剤を取りこんで染影されるが、肝がんの多くは造影剤を取り込まないため、そのコントラストによって腫瘍の検出ができる。肝がんの発がん過程において、異型結節から肝がんに進展していく過程で取り込みが低下することから、肝がんの早期発見に有用である²⁷⁾²⁸⁾。なお、早期肝がんは肝外転移の頻度が低く、積極的に転移巣を検索する必要性は少ない²⁹⁾。また、フルオロデオキシグルコース (FDG) を用いる position emission tomography (PET) は骨転移などの転移巣の検出には優れるが、早期肝がん、高分化型肝がんの検出感

度は低いことに留意する必要がある。

2. 肝がんの腫瘍マーカー

肝がんの腫瘍マーカーとしては、従来から α フェトプロテイン (alpha fetoprotein: AFP)、AFP-L3 分画 (フコシル化 AFP 分画)、PIVKA-II (protein induced by vitamin K absence or antagonist; 別名 des-gamma-carboxy prothrombin: DCP) が診断および治療効果判定に使用されている。第19回全国原発性肝癌追跡調査報告によると、肝がんでは AFP が 15ng/mL 以上の症例は 18,400 例中 10,973 例で 59.6%、PIVKAII が 40mAU/mL 以上は 16,956 例中 10,130 例で 59.7% であった⁶⁾。肝がん診断における夫々の腫瘍マーカーの感度は特に高くはないが、両マーカーを組み合わせることで診断に利用することが推奨されている³⁰⁾。AFP-L3 分画は 10ng/mL 以下でも測定できる高感度法が確立され、AFP が 20ng/mL 未満の症例において高感度法を用いると、陽性率が従来法の 3.6% から 41.1% に上昇するとされている³¹⁾。

第6章 肝がんの治療法の進歩と予後

はじめに

わが国における肝がんの治療は、2005年に策定されて2013年に改定された「科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン」に従って²³⁾、指針を決定するのが一般的である。同ガイドラインの治療アルゴリズム(図7)はわが国の専門家の見解を基に作成され、

欧米で使われている BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) 病期分類による治療アルゴリズムとは相違点がある。

1. 肝切除

肝細胞がん(hepatocellular carcinoma: HCC)に対する肝切除は、肝機能が許す限り、局所制御に優れ

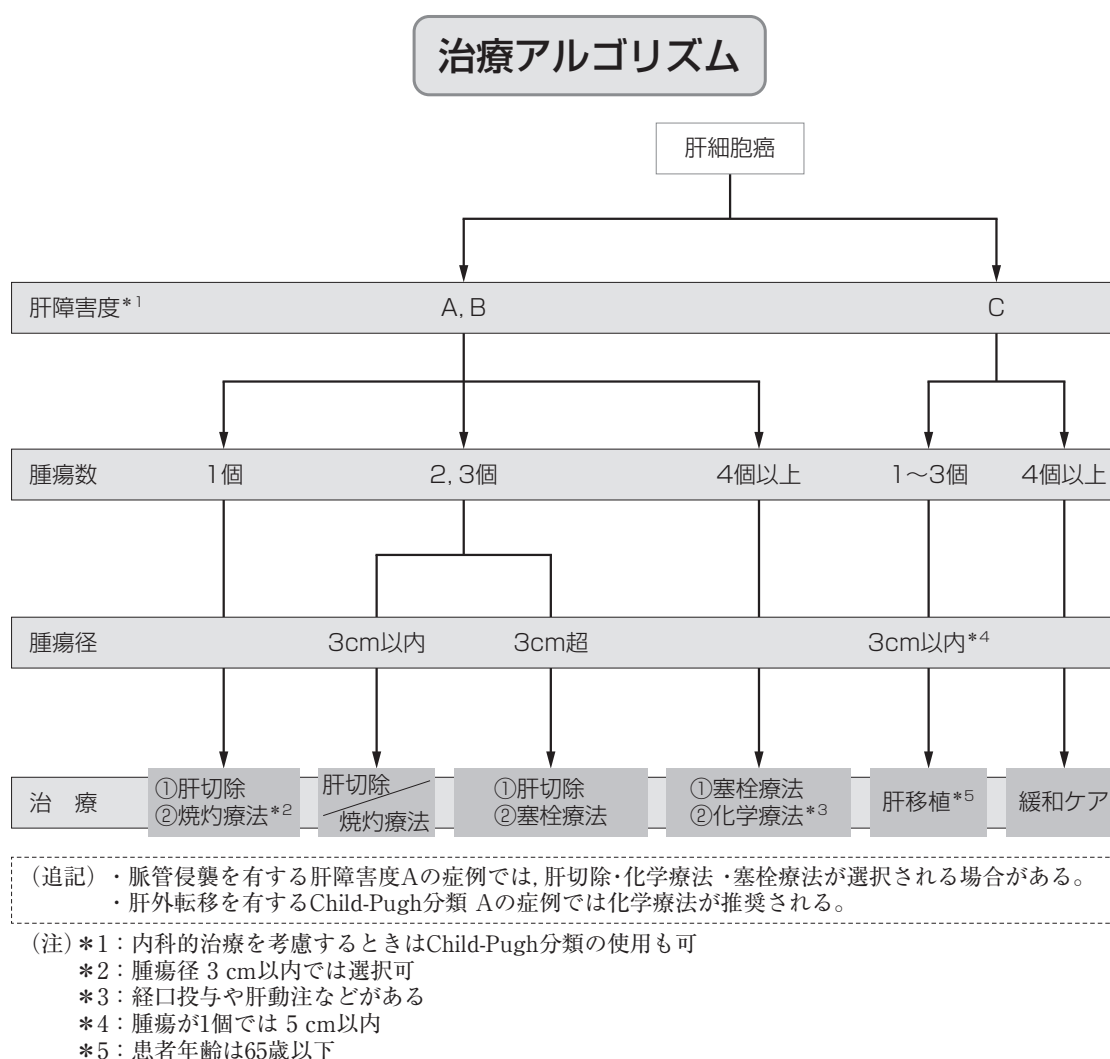
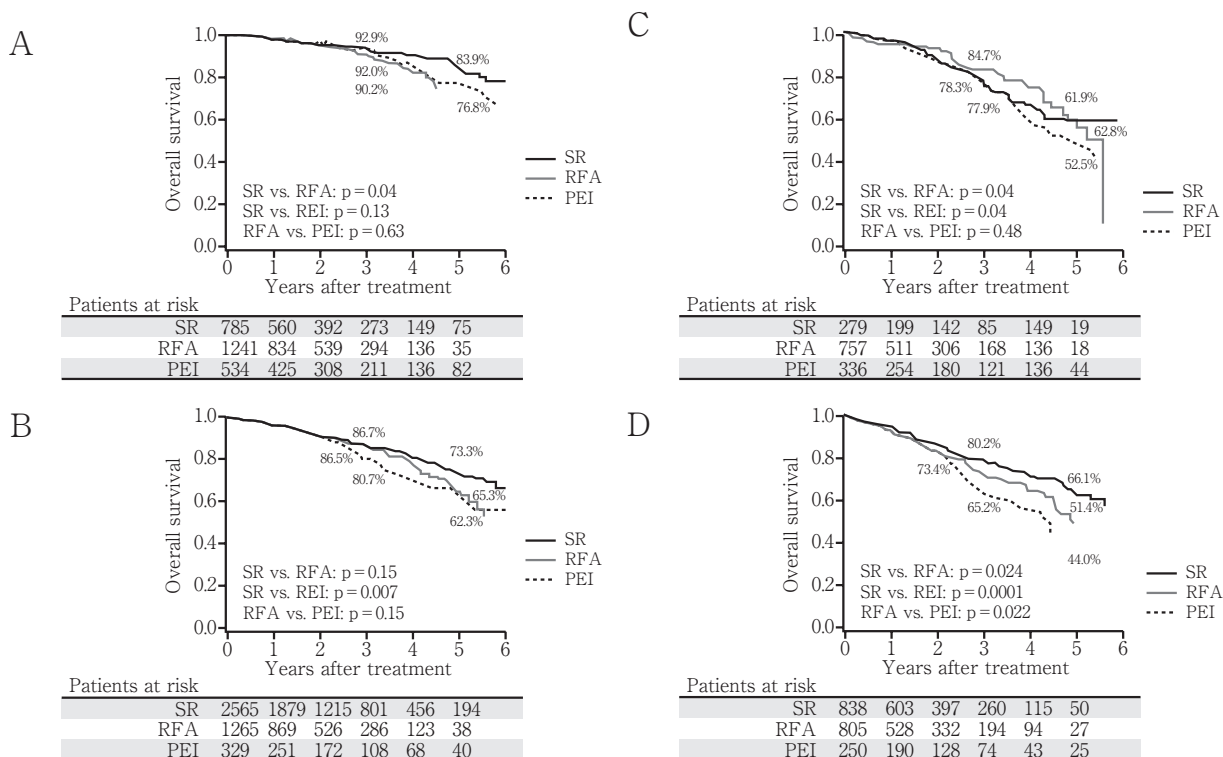


図7 エビデンスに基づく肝細胞がん治療のアルゴリズム²³⁾



[J Hepatology]
Reprinted from Hasegawa K, et al. J Hepatol. 2013 Apr; 58(4): 724-9., Copyright (2012), with permission from Elsevier on behalf of the European Association for the Study of the Liver.

図8 肝切除，RFA およびエタノール注入療法を施行した症例の病期ごとの生存率³²⁾

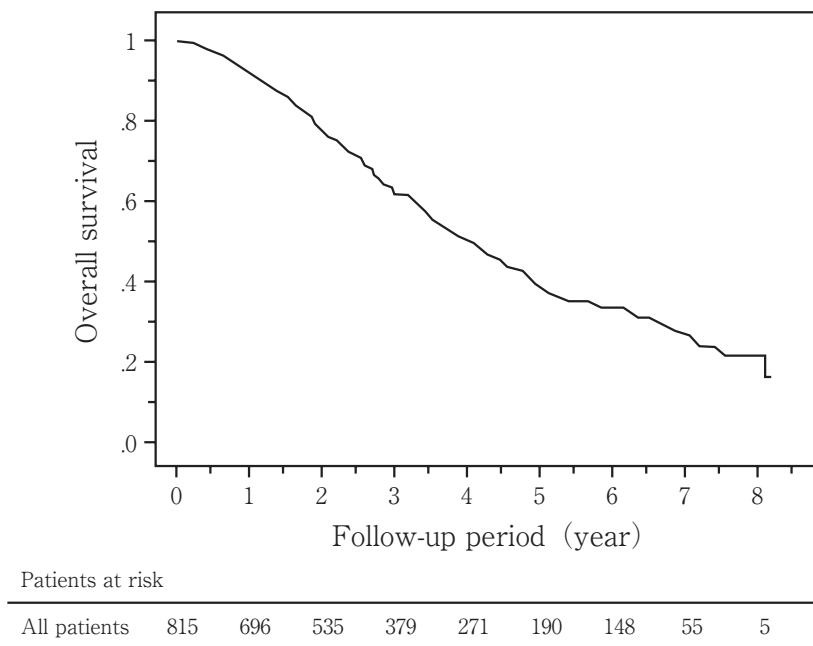


図9 TACE を施行した肝がん症例の累積生存率³⁵⁾

ている。しかし、術後の肝不全は致命的で、術前評価と準備、術中の工夫、術後管理が重要である。肝切除後の長期成績は年々改善され、わが国における25,066例の大規模な検討では5年生存率が54.2%であった⁶⁾。ラジオ波焼灼療法(RFA)の適応となる肝障害度AないしBで、腫瘍数3個以内、最大径が3cm以下の症例では3年および5年生存率がそれぞれ85.3%, 71.1%と報告されている(図8)³²⁾。一方、術後の再発が特にC型症例で多いことが問題になっており、肝切除後3年で再発率は70%以上に達する。術前および術後の補助療法、特にインターフェロン、直接作用型抗ウイルス薬(direct-acting antiviral agent: DAA)を用いた抗ウイルス療法、非環式レチノイド、ソラフェニブなどによる術後補助療法が、再発率の減少に繋がることが期待されている。

2. ラジオ波焼灼療法

(radiofrequency ablation: RFA)

RFAは局所治療の第一選択となる。適応は腫瘍の最大径3cm以内、腫瘍数3個以内、コントロール不能である腹水がないこと、血小板数が5万/ μ L以上でかつプロトロンビン時間50%以上、総ビリルビン濃度3.0mg/dL未満である。肝障害度Bの場合は腫瘍径2cm以下の症例での治療が推奨されている。また、単発では腫瘍径5cmまでを対象とする施設もある。また、径3cm以上のHCCでは、周囲の微小転移ないし微小門脈腫瘍塞栓が存在することが多く、肝動脈塞栓療法を併用する場合もある。

RFA実施時には、腫瘍の播種、肝内散布、周囲臓器への熱波及の合併症などを回避する注意が必要である。しかし、超音波機器の進歩に加えて、造影超音波下のRFA、CTないしMRI画像とリンクさせるreal-time virtual sonography(RVS)などの活用によって、安全性と治療完遂性は向上している。症例を適切に選択すれば、RFAの安全性は高く、治療効果も良好であり、その成績は肝切除とほとんど変わらない(図8)³²⁾。

3. 肝動脈塞栓療法

肝動脈塞栓療法の適応は、腫瘍数が4個以上ないし腫瘍の最大径が3cm以上の症例である。BCLC病期分類による海外の治療法では、門脈腫瘍栓ない

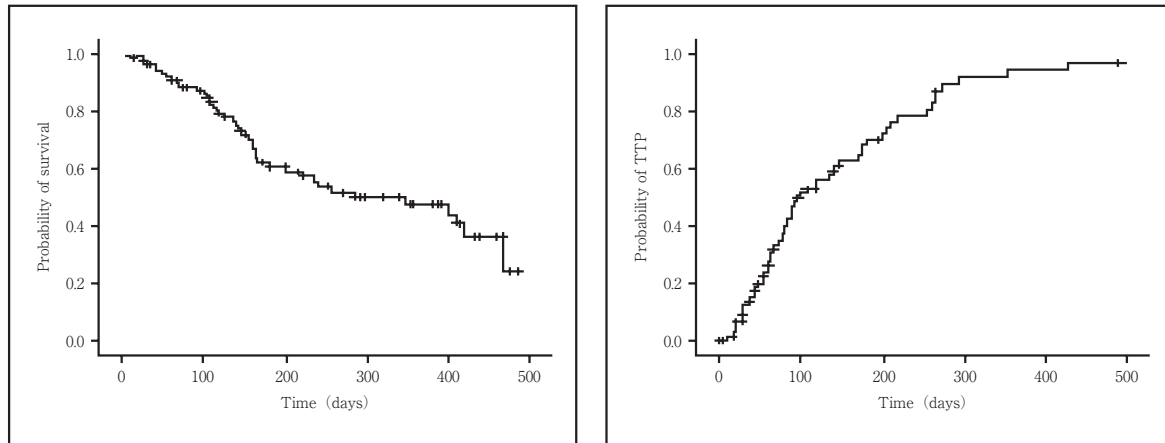
し肝外転移が存在する場合はソラフェニブが標準的治療となるが、わが国ではこれらの症例にも肝動脈塞栓療法を実施することが多い。

肝動脈塞栓療法は、わが国で従来から行われてきた抗悪性腫瘍薬と油性造影剤懸濁液を腫瘍血管に注入後、ゼラチンスポンジで血管を塞栓する肝動脈化学塞栓療法(transcatheter arterial chemoembolization: TACE)、ドキソルビシン、イリノテカンなどを吸着させた薬剤溶出ビーズ(drug-eluting beads)を用いて腫瘍血管を塞栓する手技および塞栓物質単独で腫瘍血管を塞栓する肝動脈塞栓術(transcatheter arterial embolization: TAE)に分類される。

肝切除、RFAと比較すると対象が進行例であるため、予後はこれら治療の実施例に比して不良である。海外の比較試験では、1, 2, 3年生存率が対照群ではそれぞれ63%, 27%, 17%であったのに対して、治療群では82%, 63%, 29%であった³³⁾。わが国における検討では、1, 3, 5, 7年生存率がそれぞれ82~92%, 47~63%, 25~39%, 16~27%と報告されている(図9)³⁴⁾³⁵⁾。一方、肝切除ないしRFAの適応症例を対象として前向きコホート試験では、3年生存率が80.5%との報告もある³⁶⁾。2014年以降はビーズを用いた塞栓療法が保険認可され、また、TACE後に分子標的薬であるソラフェニブを併用する検討も行われており、肝動脈塞栓療法の効果を向上させる様々な試みが注目されている。

4. 化学療法(分子標的薬)

肝切除、局所療法の適応のない進行HCCの症例、またはその効果が期待できない症例に対するソラフェニブの経口投与は、2013年に改訂されたガイドラインで標準治療に位置づけられた²³⁾。ソラフェニブは腫瘍増殖および血管新生の細胞内シグナル因子に関与するチロシンキナーゼの阻害薬である。Child-PughがAの症例を対象としてSHARP試験では、奏効率、無増悪期間、生存期間の何れも、治療群が対照に比較して有意に良好な値であった³⁷⁾。その後、アジア太平洋地域でも同様の検討が行われ、その効果が確認された。わが国における第I相試験では、対象27症例の無増悪期間は中央値4.9ヶ月、生存期間は中央値(MST)15.6ヶ月で³⁸⁾、2009年5月に進行HCCにおける保険適応が認可された。TACE



a. 累積生存期間

b. 無増悪期間 (TTP)

[Oncology] Copyright (C) 2013 S. Karger AG, Basel, Switzerland, with permission from Karger.

図10 ソラフェニブを投与した進行肝細胞がん症例の予後³⁹⁾

の補助療法、併用療法としての臨床試験も進められている。しかし、皮膚症状など副作用も高率であり、少量投与などの安全性と治療効果を向上させる工夫も試みられている(図10)³⁹⁾。

スニチニブ、プリバニブ、リニファニブ、バンデタニブ、エルロチニブなど新たな分子標的薬を対象にソラフェニブとの比較試験、併用試験が多数行われている。また、ソラフェニブ不応例に対する2次化学療法の臨床試験が実施されている。しかし、現状ではソラフェニブに続く分子標的薬、有効性の明らかな併用治療はわかっていない。

5. 分子標的薬以外の化学療法

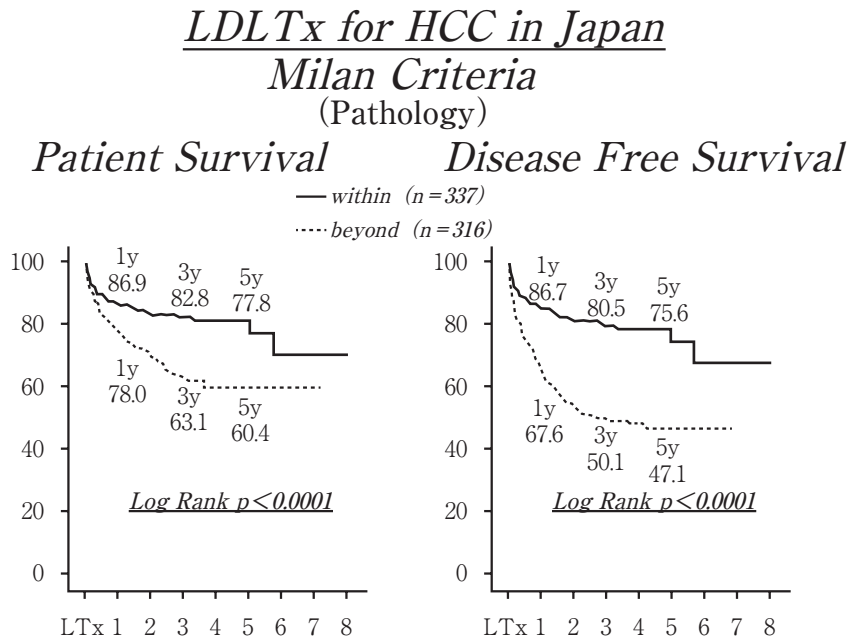
分子標的薬以外の化学療法には全身化学療法と肝動注化学療法があり、わが国では初回の化学療法としては、主として肝動注化学療法が行われてきた。標準的な治療法は確立されていないが、低用量のシスプラチンと5-FUを併用した low-dose FP 療法(MST6.2~15.9ヶ月)、インターフェロン(IFN)の全身投与と5-FUを組み合わせた IFN/5-FU 療法(MST4.0~17.6ヶ月)、リザーバーを用いずにシスプラチンを毎回投与する方法(MST1.2~10.7ヶ月)などが実施され、約30%の症例で腫瘍縮小効果が認められている。ソラフェニブ経口投与との治療選択は、わが国と海外では異なっており、今後のエビデンス積み上げが望まれる。

6. 肝移植

肝移植は肝がんとともに、その発生母地である硬変肝も正常肝と入れ替える治療法である。症例を適切に選択すれば良好な予後が得られ、肝がんの再発率も低い。肝障害度Cで、肝がんは腫瘍数が3個以内で最大径3 cm 以内ないし単発で最大径5 cm 以内のミラノ基準内を満たすことが保険適応で、わが国では主として生体肝移植が行われてきた。肝移植後5年の生存率80%、再発率10%以下が治療目標であり、多数の施設がこれを達成している。ミラノ基準を越える症例にも肝移植を実施して、良好な成績を報告している施設もある(図11)⁴⁰⁾。

7. 放射線療法

放射線療法は門脈腫瘍塞栓併発例、切除不能例、他臓器転移例、他疾患の合併例などを対象に行われている。3次元原体照射、体幹部定位放射線治療などのX線治療と、陽子線、炭素線を使用した粒子線治療が実施されている。正常肝への障害を極力抑え、病巣への照射線量を高めることを目指して、治療技術は進歩を続けている。X線照射の場合は、通常は1日2 Gy、総量最大50 Gyを照射する。1年生存率は3次元原体照射で25~50%、定位放射線療法で50~90%であり、局所制御率は2年で90%に達するとの報告もある。粒子線治療では1日2~6 Gyで総量60~70 Gyを照射するが、先進医療であり250~300万円の経費を要する。局所制御率は1, 3, 5



[Liver Transplantation]
 Liver Transpl. 2007 Nov; 13 (11 Suppl 2) : S48-54., Copyright (C) 2007 AASLD, with permission from John Wiley & Sons.

図11 肝がんに対する生体肝移植の成績：Miran 基準内外の比較⁴⁰⁾

年で98%, 87%, 81%と良好な成績が得られている⁴¹⁾。しかし、これら報告の患者背景は多彩であ

り、その成績と他治療法と比較するのは困難である。

第7章 抗ウイルス療法の進歩と肝がん

はじめに

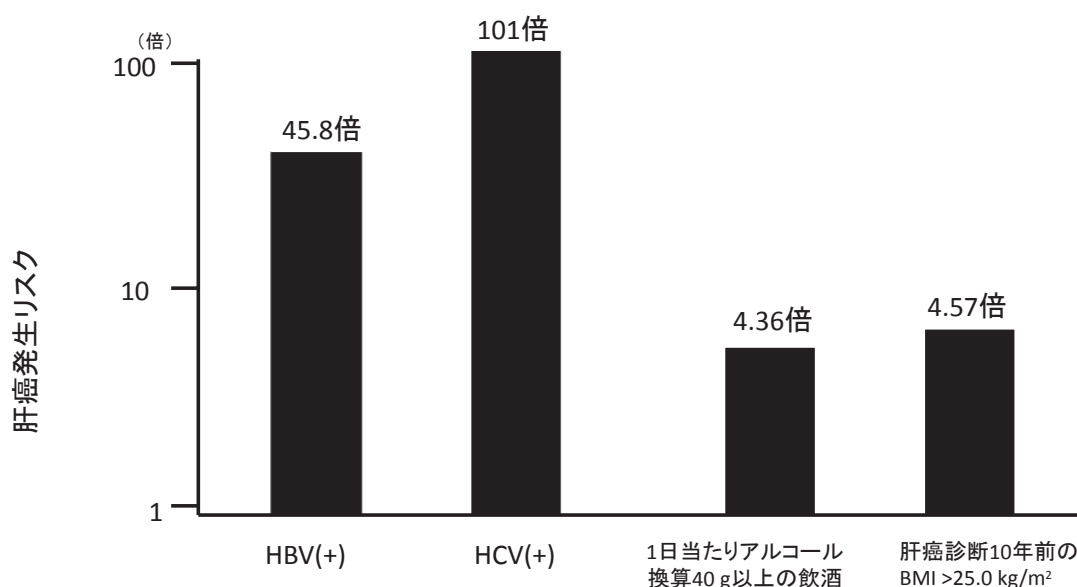
B型肝炎ウイルス(hepatitis B virus), C型肝炎ウイルス(hepatitis C virus)の感染による肝発がんのリスクは, 広島, 長崎の被爆者約2万人を対象とした長期コホートが1958年から実施され, これを基に日本人における数値が算出されている(図12)⁴²⁾. HBs抗原とHCV-RNAがともに陰性の症例に比して, 肝発がんのリスクはHBs抗原陽性例が45.8倍, HCV-RNA陽性例が101倍高値であった. 肝発がんのリスクは, 1日当たりのアルコール摂取量40 g(日本酒2合, ビール1000 mL, ワイン420 mL)以上の場合は非飲酒例に比して4.36倍, 肝がん診断10年前のbody mass index(BMI)が25.0 Kg/m²以上の場合にはBMI値標準者に比して4.57倍高値であった. 従って, わが国ではHBVないしHCVの感染が肝発がんのリスク要因として極めて重要であり, これらに対

する抗ウイルス療法が肝がんの予防に必須であると見なされる.

1. B型肝炎治療法の進歩(図6)

B型肝炎の治療法は免疫調節療法とウイルス増殖抑制療法に大別される. 免疫調節療法の代表的治療法であるステロイド離脱療法は, HBe抗原陽性例に免疫抑制薬である副腎皮質ステロイドを短期間投与し, 休薬させることで一過性の肝炎を誘発して, HBe抗原・抗体系のseroconversionを図り, 肝炎の沈静化する治療法である. プロパゲルマニウム, B型肝炎ワクチン療法なども宿主の免疫を刺激する治療法である.

しかし, 現在ではHBV増殖を抑制する抗ウイルス療法がB型肝炎治療の主流である. わが国では世界に先駆けて, 1986年にはインターフェロン(IFN)βの使用が可能となった. しかし, 当時はIFN治



[Cancer Epidemiol Biomarkers Prev]
Data from Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008 Apr; 17 (4): 846-54.

図12 肝発がんのリスク要因(文献42より改訂)

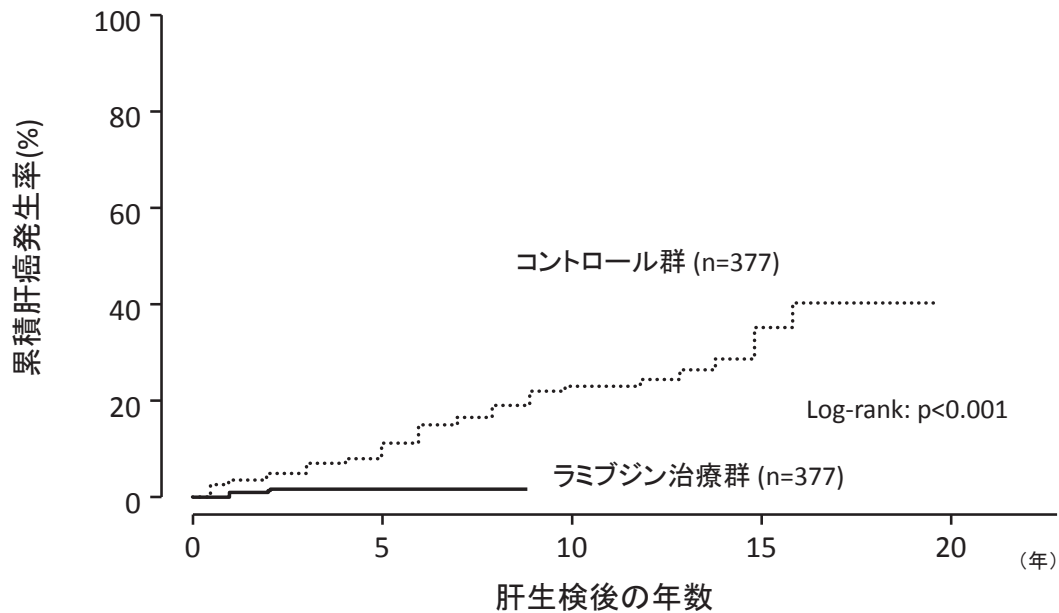


図13 ラミブジンによる B 型慢性肝疾患症例における肝がんの抑制効果⁴⁵⁾

療の期間が4週間と短かったことから、十分な抗ウイルス効果は発揮できなかった。

しかし、2000年にはラミブジンが保険認可され、2004年にアデフォビル、2006年にエンテカビル、2014年にテノホビルが発売となり、現在では4種類の核酸アナログ製剤を利用できるようになった。これらを適切に使い分ける抗ウイルス治療によって、HBVの増殖は確実に抑制され、血清ALT値の持続正常化から、慢性肝炎、肝硬変症例における肝線維化進展を阻止し、肝がんリスクを低下させることが可能である。HBV感染例の予後は劇的に改善している。核酸アナログ製剤は肝炎の沈静化を可能としたが、その一方で服用を中止すると高率に肝炎が再燃することから、10年以上に亘る長期治療が必要である。また、エンテカビル、テノホビルは薬物耐性HBV株の出現頻度が低率であるが、治療期間が長期間になると薬物耐性が新たな問題となる可能性がある。

一方、B型慢性肝炎に対するIFN治療は、2002年に期間が6ヶ月に延長され、2011年にはPeg-IFN製剤による1年間の治療が可能になって、治療効果は向上した。Peg-IFNによる治療によって、HBV増殖を抑制できる症例の頻度は約30%で、その治療効果は核酸アナログ製剤に比して高くはない。しかし、治療を中止できること、HBs抗原量の低下が核酸アナログ製剤よりも高度であることなどの利点

もある。このため日本肝臓学会のガイドラインでは、Peg-IFNによる治療が可能な初回治療例では、第1選択薬とすることを推奨している⁴³⁾。

HBVの抗ウイルス療法は、今後は肝細胞内の2本鎖閉鎖環状(covalently closed circular: ccc)DNAを標的として、HBs抗原の早期消失を目指す方向へとシフトすると考えられる。Peg-IFNの単独治療、Peg-IFNと核酸アナログ製剤との併用療法、作用機序の異なる新薬などによって、より早期にHBs抗原を消失させる治療法の工夫が検討されつつある。

2. B型肝炎の治療による発癌抑止効果

B型慢性肝炎の治療による肝がんの抑止効果は、IFN治療に関しては台湾から⁴⁴⁾、核酸アナログ製剤は国内から報告されている^{45) 46)}。Matsumotoらは多施設後ろ向き研究で患者背景因子を一致させ、ラミブジン投与群と無治療群で肝がん発生率を比較した⁴⁵⁾。年率は対照が2.5%に対して、治療群は0.4%で有意に低率であり、核酸アナログによる治療が肝がん抑止に有効であった(図13)。また、Hosakaらは単独施設の検討で、エンテカビル投与による5年目の肝がん発生率は3.7%とであり、対照の13.7%に比して有意に低率であったことを報告している(図14)⁴⁶⁾。B型肝炎の自然経過では、HBV-DNA量とともにHBs抗原量が高値の症例で

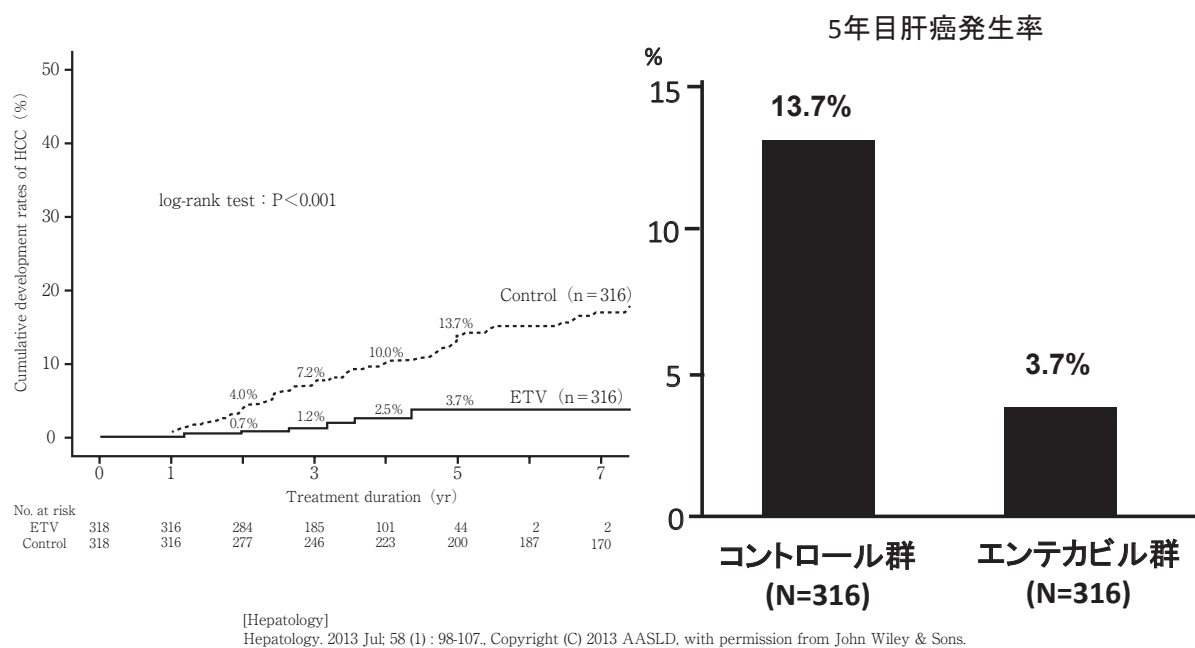


図14 エンテカビルによる B 型慢性肝疾患症例における肝がんの抑制効果⁽⁴⁶⁾より改訂)

発癌リスクが高いことが明らかになっている。肝炎の鎮静化、肝線維化の抑制とともに、IFN ないし核酸アナログ製剤でこれらのリスク因子を調整することが、肝がん抑止に関連していると考えられる。

3. C 型肝炎治療法の進歩(表3)

HCV の抗ウイルス療法は肝疾患の進展を抑止する肝庇護療法とウイルス駆除療法に大別される⁴⁷⁾。肝庇護療法としては、血清 ALT 値の正常化ないし低下を目指したウルソデオキシコール酸の内服治療、グリチルリチン製剤の静脈注射療法、瀉血療法、少量 IFN 長期投与などがある。瀉血療法は血清フェチリン値の高い症例で有効であり、フェリチン値を長期的低値に保つことで、肝がんの抑止効果がある。IFN の少量長期投与法は血清 ALT 値と AFP 濃度の低下を指標として、肝がん予防を目指した治療法で、主として高齢の C 型慢性肝炎患者でウイルス駆除が難しい症例に対して行われている。

HCV は HBV と異なり、抗ウイルス治療法で体内からのウイルス排除が可能である。1992年に C 型慢性肝炎に対する IFN 治療が保険適応になり、今日に至るまで C 型慢性肝疾患の治療は IFN ないし Peg-IFN を基本として実施されてきた。IFN を用いた抗ウイルス療法では、I 型、高ウイルス量(HCV-RNA 量が5LogIU/mL 以上)症例が難治例である。

難治性でウイルス排除(sustained viral response: SVR)が得られる頻度は、IFN 単独療法の時代は10%以下であったが、2001年に抗ウイルス薬であるリバビリンとの併用で約20%に、2004年に Peg-IFN とリバビリンを併用するようになって約50%になり、2009年に治療反応性を考慮した72週までの延長投与(response-guided therapy: RGT)が可能になって60~70%に達するまでになった(図15)。また、直接作動性抗ウイルス薬(direct-acting antiviral agent: DAA)としては、2011年に第一世代 NS3/4A プロテアーゼ阻害薬であるテラプレビル、2013年と2014年にはともに第二世代 NS3/4A プロテアーゼ阻害薬であるシメプレビルとバニプレビルが認可されている。初回治療例に対して、これら DAA をリバビリン、Peg-IFN と投与する 3 剤併用療法の SVR 率は、臨床試験ではテラプレビルが74%、シメプレビルが89%、バニプレビルが83.7%であり、高率なウイルス排除が可能になっている。また、2014年7月には第二世代 NS3/4A プロテアーゼ阻害薬であるアスナプレビルと NS5A 阻害薬であるダクラタスビルによる IFN を用いない治療法も認可された。IFN 治療不適格、不耐容および無効である遺伝子 1 型の C 型慢性肝炎、代償性肝硬変が治療対象で、臨床試験では全体では84.7%の症例で SVR が達成できている。DAA のみによる IFN を用いない抗ウイルス療法は薬物耐性変異など新たな問題があるが、今後は適応

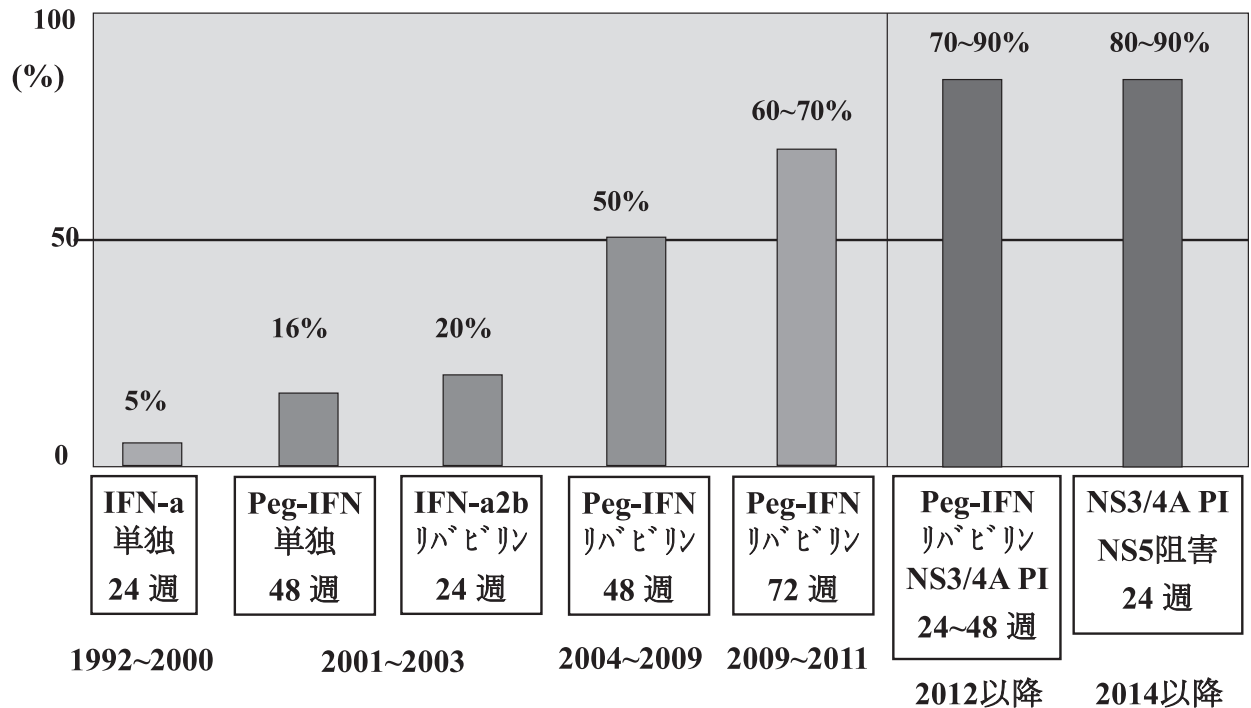
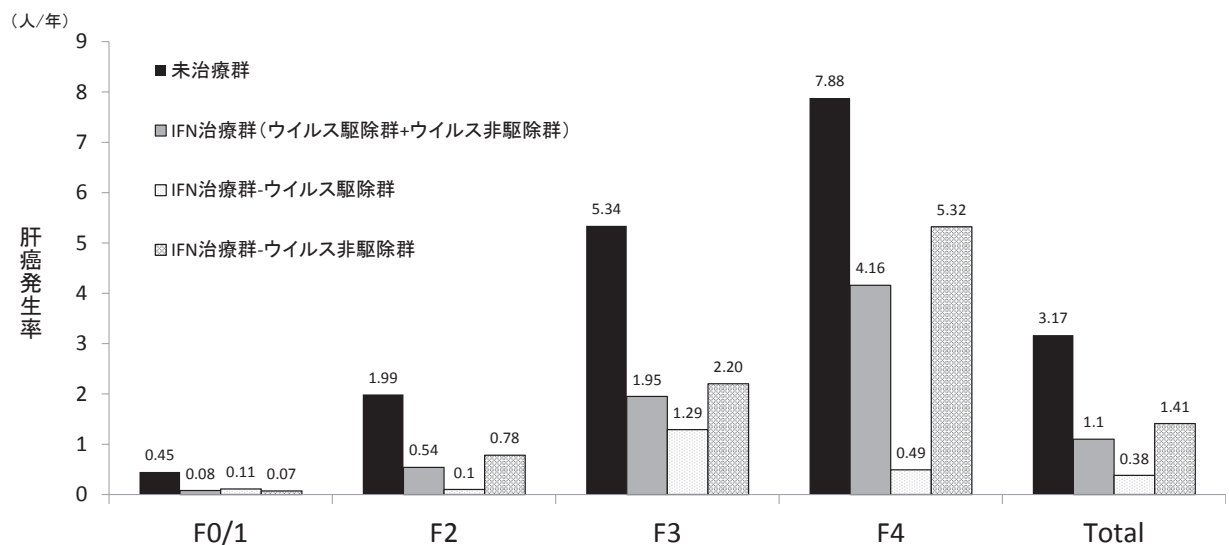


図15 Genotype 1b, 高ウイルス量のC型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法の進歩



[Ann Intern Med.
Data from Ann Intern Med. 1999 Aug 3; 131 (3): 174-81.

図16 C型慢性肝炎、肝硬変におけるインターフェロン治療の肝発がん抑制効果(文献51)

症例の範囲も広がり、また、新薬も登場することが見込まれており、HCV感染例はほぼ全例でウイルス排除を達成するのが夢ではなくなっている。

4. C型肝炎の治療による肝発がんの抑止効果

IFN治療による肝発がんの抑止効果に関しては、わが国からの多数の報告がある^{48)~51)}。最も規模の大きいのは、Yoshidaらによる2,890例を対象とした

大規模後ろ向き研究⁵¹⁾、IFNの投与はC型慢性肝炎、肝硬変における肝発がんリスクを0.516倍と半減することを明らかにした。この検討ではSVR症例におけるリスク比は0.197倍であるが、血清ALT値が正常化した症例は0.197倍、ALT値が正常値上限の2倍未満の症例でも0.358倍と低下が見られ、IFN治療でHCVを排除できない場合でも肝発がんは抑制されることが示された(図16)⁵¹⁾。

第8章 肝がんの医療経済

はじめに

ウイルス肝炎が原因の肝がんは近年減少傾向にあるが、現在でも肝細胞がんの約75%はB型肝炎ウイルス (hepatitis B virus: HBV) ないしC型肝炎ウイルス (hepatitis C virus: HCV) による慢性肝疾患を背景として発生している。従って、肝がんの医療経済を考える上で、ウイルス肝炎の治療に関わるコストを切り離すことはできない。本章では、肝がん死を減少させる全てのステップ、すなわち一般人口におけるHBV、HCVのスクリーニング、ウイルス肝炎に対する抗ウイルス療法、高危険群に対する肝がんサーベイランス、肝がんの治療、経過観察と再発予防について経済的側面から論じることとする。

1. 一般人口における肝炎ウイルスキャリアのスクリーニング

(1) HCV キャリア

厚生労働省は、平成14年から「C型肝炎等緊急総合対策」として、節目検診等を通じてC型肝炎キャリアのスクリーニングを実施してきた。現在は特定感染症検査等事業として、保健所等で実施する肝炎ウイルス検査と、健康増進法に基づいて各市町村が実施する健康増進事業の一環としての肝炎ウイルス検査に引き継がれている。一般人口を対象に肝炎スクリーニングを行う事業の経済評価には、肝炎の自然史とそのそれぞれのステップに対して介入した場合の効果と効果の得られる確率、最終的に死にいたるまでの総費用の算定が必要である。図17はHCVのスクリーニングから診断、治療、肝発がんを経

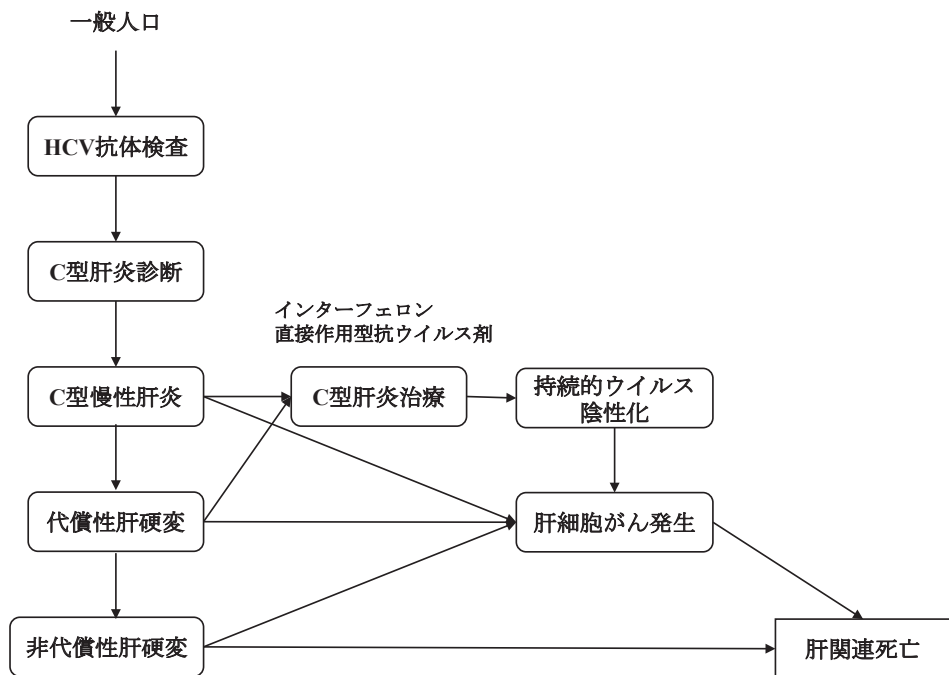


図17 C型肝炎スクリーニングから肝関連死亡までのモデル

表4 C型慢性肝炎に対する各種治療と総費用

レジメン	治療期間	総費用
シメプレビル ペグインターフェロン リバビリン	24週	約225～230万円*
アスナプレビル ダクラタスビル	24週	約265万円

*体重61～75kg, ペグインターフェロン(*a*2aあるいは*a*2b)及びリバビリンについて減量がない場合を想定。

注: これら以外に再診料, 各種検査料, 処方料等が必要になる

て, 死亡までのプロセスをモデル化したものである。厚生労働省班研究「ウイルス性肝疾患に係る各種対策の医療経済評価に関する研究(研究代表者: 平尾智広香川大学医学部教授)」班では, 40歳以上の検診対象者における HCV のキャリア率を1.28%と想定した上で, 1人のC型肝炎患者を発見するのに必要なコストを125,883円と推計している⁵²⁾。一方, Nakamura らは新潟県で2003～2006年にかけて行われたC型肝炎検診の結果に基づいて, スクリーニングを行うことの増分費用効果を検討した⁵³⁾。一般住民, ハイリスク群における HCV 陽性率はそれぞれ0.36%と0.81%で, 1年の寿命延長にかかる増分費用効果比は, 一般住民で848～4,825米ドル, ハイリス

ク群で－749～2,297米ドルであった。この検討ではC型肝炎に対する治療法としてペグインターフェロン(Peg-IFN)とリバビリンの併用療法を採用しており, 近年登場した直接作用型抗ウイルス薬(direct-acting antiviral agent: DAA)を用いた場合は治療コストが高額になるが, 持続的ウイルス陰性化(sustained virological response: SVR)率の大幅な上昇が見込めるため, 経済効果は向上する可能性がある。しかし, 最近では一般人口における HCV 陽性率が低下しており, この点では経済効果が低下することが予想される。Liu らは米国住民を対象として同様の検討を行い, 40～64歳の出生コホートを対象とした HCV のスクリーニングは, 高危険群を対象としたスクリーニングに比較して, 経済効果で勝ると結論している⁵⁴⁾。

なお, C型肝炎に対する各種治療法とその費用は表4に示すとおりである。

(2) HBV キャリア

HBV のスクリーニングも HCV と同時に平成14年から実施されてきた。図18は HBV のスクリーニングから, 診断, 治療, 発癌を経て, 死亡までのプロセスをモデル化したものである。B型肝炎の自然史では, C型肝炎と比較して生涯肝がん発症率が低

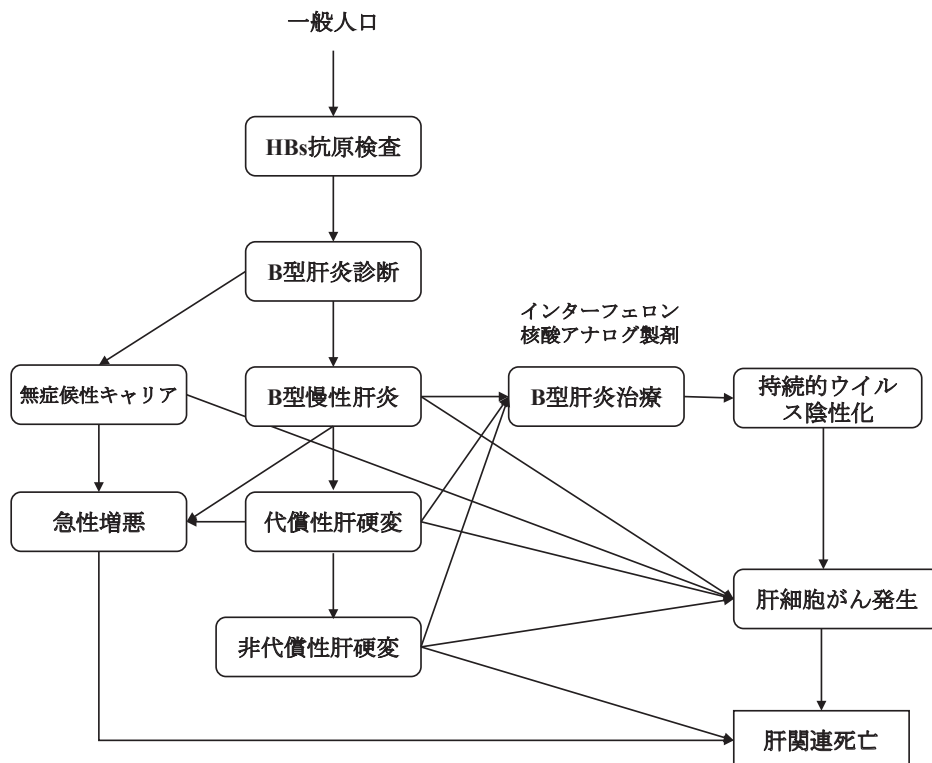


図18 B型肝炎スクリーニングから肝関連死亡までのモデル

表5 B型慢性肝炎に対する各種治療と総費用

レジメン	治療期間	総費用
Peg-IFN- α 2a	48週間	約134万円*
エンテカビル	原則として中止しない	約39万円/1年
テノホビル	原則として中止しない	約36万円/1年

* Peg-IFN- α 2a は1回あたり180 μ g投与、減量しない場合を想定

表6 肝がん診断のための各種検査費用

検査名	費用
腹部超音波検査	5,300円
アルファフェトプロテイン*	1,150円
PIVKA-II*	1,500円
アルファフェトプロテインレクチン分画*	1,900円
上記腫瘍マーカー2項目測定	2,300円
上記腫瘍マーカー3項目測定	2,900円
造影CT(64列以上)**	約32,000円
造影MRI(3テスラ以上)**	約33,500円

* これらに別途検体検査実施料等が必要になる。

** 使用する造影剤によって費用が異なる。

く、また肝不全死も少ないと考えられている。一方、無症候性キャリアないし慢性肝炎など肝硬変に至らない状態でも、急性増悪から肝不全をきたす例があるなど、C型肝炎と比較して病態が複雑である。先述の厚生労働省研究班の報告書によると⁵²⁾、対象集団のHBV陽性率を1.19%と想定した上で、1人のB型肝炎陽性者を発見するのにかかるコストを117,032円と推定している。日本人を対象とした増分費用効果に関する検討はないが、B型肝炎の生涯肝発がん率がC型肝炎よりも低いことを考慮すると、C型肝炎よりも増分費用効果は大幅に低いことが想定される。なお、B型肝炎に対する各種治療法とその1年あたりの費用を表5に示すが、現在のところ核酸アナログ製剤を安全に中止する方法は確立されておらず、長期間の服用が必要であることに増分費用効果の検討では留意する必要がある。

2. 肝がん高危険群のサーベイランス

わが国では、B型、C型慢性肝炎、肝硬変の患者およびウイルス肝炎以外の肝硬変患者を高危険群として、肝がん早期発見のためのサーベイランスが行われている。しかし、その根拠として用いられる無作為比較試験は、海外で行われた1試験のみであり⁵⁵⁾、その試験デザインは多くの問題が指摘されている⁵⁶⁾。一方、サーベイランスが広く行われている現状では、わが国でサーベイランスを行わない群を設定した無作為比較試験を実施するのは不可能である。

図19は肝がん高危険群に対するサーベイランスから診断、治療、死亡までのプロセスをモデル化したものである。肝がん早期診断1人あたりのコストの算定には、対象となる集団の年率肝発がん率、腹部超音波、腫瘍マーカーなどの検査費用、確定診断のためのCTおよびMRI検査の費用が勘案される(表6)。さらに増分費用効果の検討のためには、サーベイランスを行わなかった場合に診断される肝がんの進展度、診断後の治療にかかるコスト、治療後の経過観察のためのコスト、再発に対する再治療のコスト、肝不全に対する治療にかかるコスト等を勘案する必要がある。Nousoらは45歳のChild-Pugh分類Aの肝硬変患者を対象にMarkovモデルを用いた

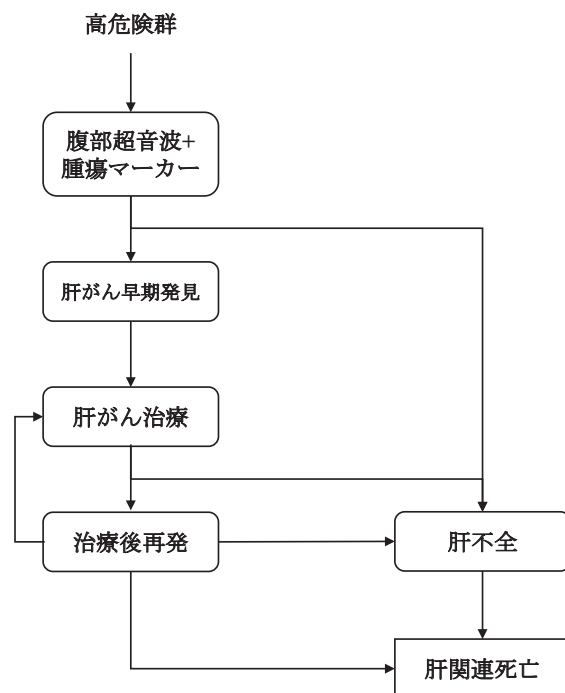


図19 高危険群に対する肝がんサーベイランスから肝関連死亡までのモデル

表7 肝がんの各種治療法と費用*

治療名・細目	
肝切除	
部分切除	363,400円
亜区域切除	461,300円
外側区域切除	461,300円
1 区域切除(外側区域切除を除く)	497,500円
2 区域切除	762,100円
3 区域切除以上のもの	970,500円
2 区域切除以上であって、血行再建を伴うもの	1,262,300円
ラジオ波焼灼療法	
2センチメートル以内のもの	150,000円
2センチメートルを超えるもの	219,600円
肝動脈化学塞栓術**	
血管塞栓術	169,300円
肝動脈塞栓を伴う抗悪性腫瘍剤肝動脈内注入	1,650円
ジェルパート(1バイアル)	14,800円
エビルピシン(10mg)	4,836円
動注用アイエーコール(100mg)	8,6540円
ミリプラ動注用(70mg)	4,7955円
ソラフェニブ(30日あたり)	561,252円

* 別に入院費用他がかかる。

** 血管塞栓術、悪性腫瘍動脈内注入、ジェルパート(1～2バイアル使用)、抗悪性腫瘍薬の合計金額が治療にかかる費用

検討を行い、サーベイランスによって1人の肝がんを診断するのにかかる追加コストは、年率肝発がん率4%の仮定では、15,100米ドルであると推計している⁵⁷⁾。得られる質調整生存年(quality-adjusted life year: QALY)は0.5年であり、1QALYあたりのコストは29,900米ドルと算定された。年率肝発がん率を8%と仮定すると、得られるQALYは0.81年に増加し、1QLAYあたりのコストは25,400米ドルまで低下した。

3. 肝がんの治療

わが国におけるガイドラインでは、肝細胞がんは腫瘍の進行度と肝予備能に基づいて治療法を決定することが推奨されている²³⁾。表7に肝がんの代表的な治療法に要する費用を記載した。肝切除とラジオ波焼灼療法など対象疾患がほぼ同一の場合には、治療法による経済評価を比較することが可能である⁵⁸⁾。その場合は治療法に係わる費用以外に、根治性、治療後の再発に係わる費用、就業者においては

入院期間、退院後社会復帰するまでの生産性低下のコスト、さらには治療後のQALYの推移も勘案すべきである。一般に肝がんは病期が進行すると治療から再治療までの間隔が短縮するために、進行がんの治療ほど経済効果は低くなる⁵⁹⁾。

4. 肝がん治療後の経過観察、再発予防

肝細胞がんは早期発見しても再発率が高率であり、治療後も表6に記載した各種検査を終生にわたって繰り返し行い、経過を観察する必要がある。また、再発に際しても、表7にあげた治療を実施する症例が多い。また、B型、C型慢性肝疾患患者では、再発予防と肝機能改善を目的として、表4、5に示した抗ウイルス治療を行なうことも想定される。再発予防に関する経済評価は現在まで行われていないが、肝炎治療に係わるコストも加えて、治療による余命延長効果、肝不全を回避することによって得られる経済的メリットを勘案する必要がある。

今後の展望

肝がんの医療経済には、その背景となるウイルス肝炎の自然経過と治療に係わる費用を勘案することが不可欠である。また、再発、再治療を繰り返すために、他の悪性腫瘍と比較しても、長期経過のモデルが複雑であり、設定する移行確率の小さな差が、

結果の大きな差となって現れやすいため、成績の解釈には注意を要する。今後C型肝炎の治療はインターフェロン中心の時代からDAA中心の時代に大きく転換する。これに伴って、治療適応患者が拡大し、100%近いSVRが期待されることから、従来行われた経済評価は速やかに再検討する必要がある。

第9章 国の肝炎および肝がん対策

はじめに

我が国の肝炎、肝がん対策を考える場合に、公衆衛生対策としてウイルス肝炎対策の充実が進められてきたことを念頭におくべきである。国内最大級の感染症である肝炎ウイルスへの対応が進められている。疾病単位である肝炎対策基本法が整備され、実施されている我が国における肝炎対策について整理した。

1. 肝炎対策のはじまり

平成13年3月に「肝炎対策に関する有識者会議報告書」が作成された後、平成14年度からは老人保健事業などにおける肝炎ウイルス検査がC型肝炎など緊急総合対策として開始された。なお、肝炎ウイルス検査については、平成20年1月には緊急肝炎ウイルス検査事業として、委託医療機関での検査無料化も実施されるに至っている。

一方、平成17年にC型肝炎対策等に関する専門家会議が設置され、報告書も作成され、平成19年11月には与党肝炎対策プロジェクトチームにより「新しい肝炎総合対策の推進について」が策定された。そして、肝疾患の診療体制整備を目指して、平成19年度からは都道府県における中核医療施設となる肝疾患診療連携拠点病院の指定を開始し、平成24年4月には47都道府県で70施設が指定されている。

平成20年度に肝炎総合対策が開始され、①肝炎治療促進のための環境整備、②肝炎ウイルス検査の促進、③健康管理の推進と安全安心の肝炎治療の推進、肝硬変・肝がん患者への対応、④国民に対する正しい知識の普及、⑤研究の推進が5本柱として打ち立てられ、総合的な肝炎対策がはじまった。なお、この時にインターフェロン治療に対する医療費

助成が開始され、一定の要件を満たした場合に治療費の負担軽減が図られた。その後、平成22年4月には医療費助成が拡充され、自己負担額が軽減することや核酸アナログ製剤治療を追加し、平成23年12月にはテラプレビルを含む3剤併用療法も助成対象となり、さらに平成25年12月からはシメプレビルを含む3剤併用療法が加わった。また、平成26年9月にはダクラタスビルおよびアスナプレビル併用療法が医療費助成に加わり、インターフェロン治療が困難であった患者には朗報となった。今後、ウイルス性肝炎治療のための医療費助成において、数多くの画期的な薬が薬事承認され、保険適応されるものと考えるが、肝炎治療戦略会議(座長:林紀夫関西労災病院院長)における専門的な審議を経たうえで実現していくことになる。

2. 肝炎対策基本法の制定と施行

第173回国会において、肝炎対策基本法(平成21年法律第97号)が成立し、平成22年1月1日から施行された。これにより国内最大の感染症としての肝炎対策が感染者および肝炎患者の人権に配慮しつつ、良質かつ適切な医療の提供を確保し、肝炎克服に向けて法律に基づいた総合的な対策が実施されることとなった。

肝炎対策の基本理念については、第2条において定められたが、専門的な研究の推進と予防、診断、治療技術の向上と、その普及と発展が求められている。居住地域に関わらず肝炎検査と肝炎治療が受けられるようにすることを目指しており、肝炎患者等の人権が尊重され、差別されないように配慮することが規定されている。

また、国、地方公共団体、医療保険者、国民および医師などの責務も明らかにされており、厚生労働

表8 肝炎対策の推進に関する基本的な指針
(平成23年厚生労働省告示第160号)

第1 肝炎の予防及び肝炎医療の推進の基本的な方向 ○ 肝炎患者等を含む関係者が連携して対策を進めることが重要であること。 ○ 肝炎ウイルス検査の受検体制の整備及び受検勧奨が必要であること。 ○ 地域の特性に応じた肝疾患診療連携体制の整備の促進が必要であること。	○ 抗ウイルス療法に対する経済的支援に取り組み、その効果の検証を行うことが必要であること。 ○ 肝炎医療を始めとする研究の総合的な推進が必要であること。 ○ 肝炎に関する正しい知識の普及啓発が必要であること。 ○ 肝炎患者等及びその家族等に対する相談支援や情報提供が必要であること。
第2 肝炎の予防のための施策に関する事項 ○ 新たな感染を予防するための正しい知識の普及やB型肝炎ワクチンの予防接種の在り方に係る検討が必要であること。	第7 肝炎医療のための医薬品の研究開発の推進に関する事項 ○ 肝炎医療に係る医薬品を含めた医薬品等の研究開発の促進、治験及び臨床研究の推進、審査の迅速化等が必要であること。
第3 肝炎検査の実施体制及び検査能力の向上に関する事項 ○ 全ての国民が少なくとも一回は肝炎ウイルス検査を受けることが必要であることの周知、希望する全ての国民が検査を受検できる体制の整備及びその効果の検証が必要であること。	第8 肝炎に関する啓発及び知識の普及並びに肝炎患者等の人権の尊重に関する事項 ○ 肝炎ウイルス検査の受検勧奨や新たな感染の予防、肝炎患者等に対する不当な差別を防ぐため、普及啓発が必要であること。
第4 肝炎医療を提供する体制の確保に関する事項 ○ 全ての肝炎患者等が継続的かつ適切な肝炎医療を受けられる体制の整備及び受診勧奨が必要であること。	第9 その他肝炎対策の推進に関する重要事項 ○ 肝炎患者等及びその家族等に対する支援の強化が必要であること。 ○ 肝硬変及び肝がん患者に対する更なる支援を行うこと。 ○ 地域の実情に応じた肝炎対策を講じるための体制の構築等が望まれること。 ○ 国民一人一人が、自身の肝炎ウイルス感染の有無について認識を持ち、肝炎患者等に対する不当な差別が生じること等のないよう、正しい知識に基づく適切な対応に努めること。 ○ 今後、各主体の取組について定期的に調査及び評価を行い、必要に応じ指針の見直しを行うこと。また、肝炎対策推進協議会に対し、取組の状況について定期的な報告を行うこと。
第5 肝炎の予防及び肝炎医療に関する人材の育成に関する事項 ○ 肝炎の感染予防について知識を持つ人材や、感染が判明した後に適切な肝炎医療に結びつけるための人材を育成することが必要であること。	
第6 肝炎に関する調査及び研究に関する事項 ○ 研究実績の評価や検証、肝炎対策を総合的に推進するための基盤となる研究の実施が必要であること。	

大臣は肝炎対策の推進のための基本的な指針を策定することとしたうえで、基本的施策として、肝炎医療の均てん化促進、予防早期発見の推進、研究の促進についての規定がされている。なお、基本指針を策定する等のため意見を聞く場として、肝炎患者、その家族およびその遺族を代表する者や肝炎治療に従事する者や学識経験者からなる肝炎対策推進協議会を設置することも規定されており、年2回定期的に開催されている。

さらに、肝炎対策基本法において策定することとされている肝炎対策推進に関する基本的な指針(平成23年厚生労働省告示第160号)については、肝炎対策推進協議会での審議などを経て、平成23年5月16日に表8のとおり策定されている。

3. 肝炎研究の推進

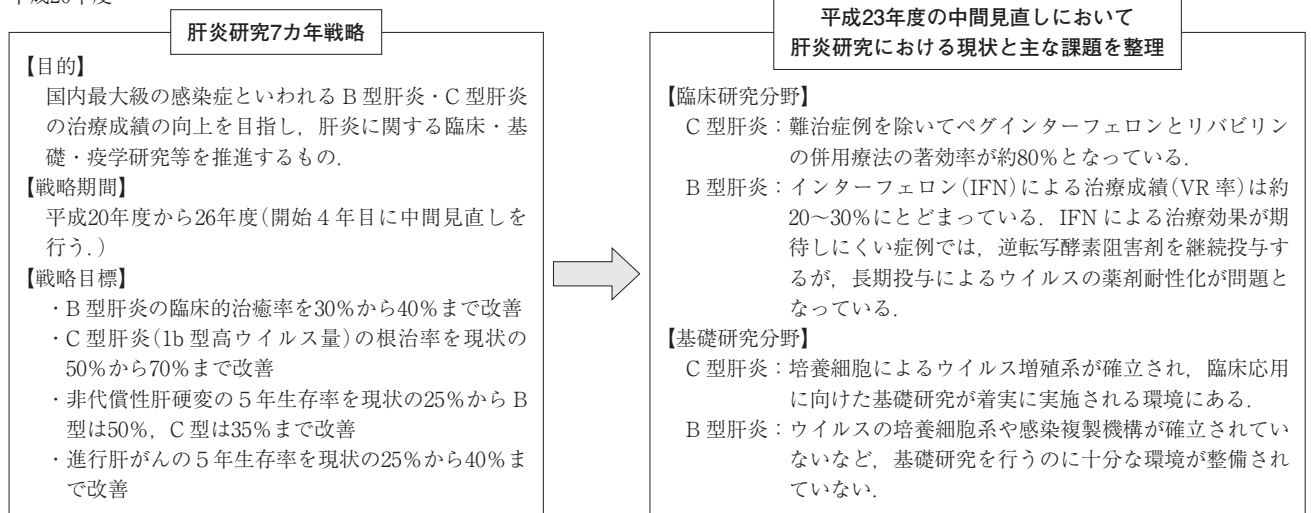
肝炎に関する研究については、平成20年6月20日に肝炎研究7カ年戦略が国内最大の感染症と言われ

るB型、C型肝炎の治療成績向上を目指して、臨床、基礎、疫学研究を進めるものとして策定された。その後、平成23年には肝炎治療戦略会議において、これまでの研究の進捗を評価し、B型、C型肝炎の臨床研究分野および基礎研究分野の現状と課題を整理し、新たに肝炎研究10カ年戦略をとりまとめ、平成24～33年度に渡って行政研究を含めて総合的に推進することとした(表9)。具体的にはB型肝炎の治療成績を改善することを新たな課題として、治療成績などについて戦略目標を立てて推進している。

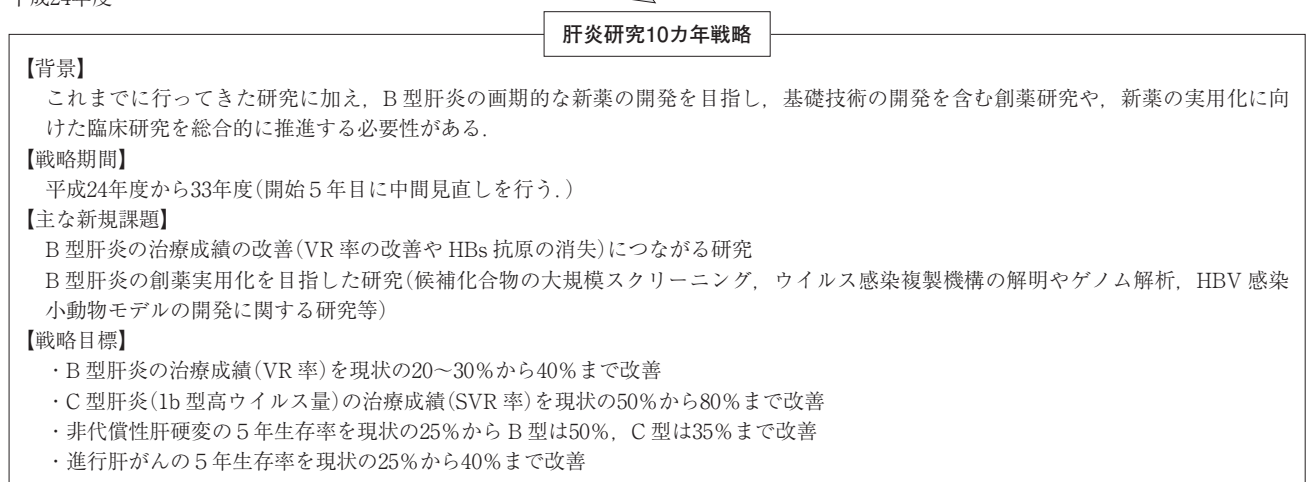
なお、肝炎に関する研究については、肝炎研究10カ年戦略を踏まえ、肝炎に関する基礎的、臨床的研究を総合的に推進し、肝炎治療実績の大幅な改善につながる成果を目指す「肝炎等克服実用化研究事業(43億円)」と肝炎対策を総合的に推進するための基盤となる疫学調査や行政的課題を克服するために実施する「肝炎等克服政策研究事業(3億円)」があり、

表9 肝炎研究の推進

平成20年度～



平成24年度～



行政的な研究を含めて推進している。

4. 肝炎総合対策推進国民運動の取り組み

肝炎対策を推進するためには、肝疾患に関する正しい知識の啓発が不可欠であり、併せて肝炎ウイルス検査の受検を広め、ウイルス肝炎のリスクを把握した上で、その後の治療につなげていくことが重要である。正しい知識の啓発は、肝炎患者等に対する偏見、差別もなくすためにも必須である。あらゆる国民が肝炎に関する正しい知識を持ち、積極的に自ら早期発見、早期治療へと行動変容を起こす国民運動に展開することを目的とした「知って肝炎プロジェクト」として、広報活動を展開している。

このため厚生労働省では、平成24年7月には杉良太郎氏(俳優・歌手)を肝炎対策国民運動特別参与に

任命し、その後、肝炎対策特別大使に伍代夏子氏(歌手)、肝炎対策広報大使に徳光和夫氏(フリーアナウンサー)を任命した。さらに、スペシャルサポーターとして Exile、AKB 等を任命して活動を展開しており、日本肝炎デーである7月28日とその肝臓週間には、平成25年には三猿ポーズのギネス認定を実施した。

また、平成26年は「知って、肝炎」キックオフミーティングを開催し、肝炎検査受診勧奨のための YouTube(<https://kan-en.org> 又は「知って、肝炎」クリック)を作成し、厚生労働省ホームページ等を通じて公開をしている。

また、平成26年度には特別大使、スペシャルサポーターが都道府県等の地方自治体を訪問して、肝炎対策推進のための協力要請を開始した。平成26年8

月7日には伍代夏子特別大使が東京都庁の舩添知事を訪問して、人間ドック、健康診断の場を活用した肝炎ウイルス検査の推進を依頼した(<https://kan-en.org>)。

また、平成27年2月19日には、中核市(保健所を設置する一定規模の市)である下関市にスペシャルサポーターである山本譲二氏(歌手)が、中尾下関市長を訪問し、平成27年度予算におけるラッピングバス等による広報や健診の場を活用した肝炎ウイルス検査などの取り組みなどを行うことに成果を得た。

今後、都道府県に限らず、中核市等の保健所を設置する市を含めた自治体への訪問を展開し、肝炎対策の積極的な推進に向けて活動していくところである。

5. 今後の展望

平成26年度の肝炎対策に関する厚生労働省の予算は187億円であったが、平成27年度は表10にあるとおり、平成26年度補正予算35億円に加えて、平成27年度予算として172億円があり、合計207億円と増額している。肝炎対策における予算は大変大きなものとなっている。インターフェロンフリー治療への対応などは措置されたものであるが、肝炎対策では、先ず、肝炎ウイルス検査を受けて自らその結果を認識することと、ウイルス感染が陽性と判明した際には、特に自覚症状がないが、肝発がんのリスクを認識し、精密検査と治療の実施へと繋げることが重要な課題となっている。

佐賀県には平成11年以降連続して肝がん死亡率が

全国1位であったため、佐賀大学に寄附講座を設置し、産学官協働で「肝がんワースト1汚名返上プロジェクト」を結成し、肝炎ウイルス検査の受検率の飛躍的な向上を図った。また、併せて職域出前検査(職場健診の場を活用した肝炎ウイルス検査)を平成23年度から開始し、平成25年度にはB型肝炎は8,964件、C型肝炎は8,610件の検査実績を達成している。

広島県では、広島大学の協力の下、肝炎ウイルス検査陽性者の医療機関受診勧奨、肝臓を専門としない医師の肝疾患診療に際してのサポートグッズ作成、地域医療再生基金のデータベースを活用した患者紹介システムの構築などの事業を行っている。

このような自治体、大学関係者による熱心な取り組みが各地で生まれてきており、有用な施策については全国に広めることも視野に入れて、推進していく必要がある。

また、職場健診の場を活用するなど、肝炎ウイルス検査を受けやすくすることと、検査結果が陽性の場合には専門医療機関を受診し、適切な治療を実施できる体制を確立することが必要である。そのためには、これらに加えて治療に専念できる職場環境が全ての患者に提供されなければならないが、入院の必要がなく、副作用が少なく、内服のみで高い効果が期待できる新薬が今後登場することが見込まれることは明るい材料になる。今後、肝炎対策を多角的に展開し、国内最大級の感染症である肝炎ウイルスの公衆衛生対策として、その成果を確実に出していくことが重要である。

表10 肝炎対策の推進

平成27年度肝炎対策関連予算		172億円(187億円)
平成26年度肝炎対策関連補正予算		35億円
1 肝炎治療促進のための環境整備		86億円(100億円)
○ ウイルス性肝炎に係る医療の円滑化の推進		
・ B型肝炎・C型肝炎のインターフェロン治療、インターフェロンフリー治療及び核酸アナログ製剤治療に係る患者の自己負担を軽減することにより、適切な医療の確保及び受療促進を図る。		
(参考)【平成26年度補正予算】		35億円
○ インターフェロンフリー治療特別促進事業		
・ 平成26年9月に保険適用されたインターフェロンフリー治療の医療費を助成し、高齢や合併症等の理由によりインターフェロン治療を見合わせてきた肝炎患者や一部の肝硬変患者の受診機会の確保を促進する。		
2 肝炎ウイルス検査等の促進		34億円(32億円)
○ 肝炎患者の重症化予防の推進		
・ 保健所等における利便性に配慮した肝炎ウイルス検査体制を確保し、肝炎ウイルス検査の受検促進を図る。あわせて、肝炎ウイルス検査で陽性となった者に対する医療機関への受診勧奨を行うとともに、低所得者の定期検査費用に対する助成を拡充(年1回→年2回)することにより、肝炎患者を早期治療に結びつけ、重症化の予防を図る。		
○ 市町村等における肝炎ウイルス検査等の実施		
・ 40歳以上の5歳刻みの方を対象とした肝炎ウイルス検診の個別勧奨を引きつづき実施する。		
3 健康管理の推進と安全・安心の肝炎治療の推進、肝硬変・肝がん患者への対応		7億円(7億円)
○ 肝疾患診療連携拠点病院における相談支援等		
・ 拠点病院の肝疾患相談センターにおいて肝炎患者からの治療等に関する相談に対応するとともに、保健師や栄養士が肝炎患者に対する生活指導を行う。		
○ 肝炎患者の家族等を対象とした家族支援講座の開催(新規)		
・ 肝炎患者の家族等を対象とした講座を開催し、肝炎の病状や患者支援に係る専門的知識の習得を図るとともに、家族同士の交流の場として機能させることで、家族等による相談支援機能の強化を図り、肝炎患者が地域において安心して暮らせる環境づくりにつなげる。		
4 国民に対する正しい知識の普及		2億円(2億円)
○ 肝炎総合対策推進国民運動による普及啓発の推進		
・ 多種多様な媒体を活用した効果的な情報発信や民間企業との連携を通じた肝炎対策を展開し、肝炎総合対策を国民運動として推進する。		
○ 市民公開講座や肝臓病教室の開催による普及啓発の推進		
・ 肝疾患診療連携拠点病院において、一般市民を対象とした公開講座や肝炎患者を対象とした肝臓病教室を開催することにより、肝炎の病状や最新の治療法、日常生活の留意点などの必要な知識を分かりやすく伝える。		
5 研究の推進		44億円(46億円)
○ 肝炎等克服実用化研究事業【厚生科学課計上】		
・ 肝炎に関する基礎、臨床研究等を総合的に推進し、肝炎治療実績の大幅な改善につながる成果の獲得を目指す。また、B型肝炎の画期的な新規治療薬の開発等を目指し、基盤技術の開発を含む創薬研究や治療薬としての実用化に向けた臨床研究等を総合的に推進する。		
○ 肝炎等克服政策研究事業【厚生科学課計上】		
・ 肝炎対策を総合的に推進するための基盤となる疫学調査や行政的な課題を克服するために必要な研究を進める。		

第10章 今後の展望と提言

はじめに

わが国では原発性肝がんの大部分が肝細胞がん (hepatocellular carcinoma: HCC) であり、その多くは B 型肝炎ウイルス (hepatitis B virus: HBV) ないし C 型肝炎ウイルス (hepatitis C virus: HCV) の感染が成因である。このため、肝炎ウイルスに関する啓発活動、医療環境の整備による新規感染者の根絶、肝炎ウイルス検診による感染者のスクリーニングが実施されてきた (0 次予防)。B 型肝炎に関しては、ワクチンと高力価 HBs 抗体含有免疫グロブリン製剤による母児間の感染防止事業が 1986 年に開始され、これ以降に生まれた年代での HBV 感染率は大きく低下した (1 次予防)。さらに、近年の抗ウイルス療法の進歩は飛躍的で、B 型肝炎では肝炎の鎮静化が、C 型肝炎ではウイルス排除 (SVR: sustained virological response) が高率に得られるようになった (1.5 次予防)。ウイルス肝炎では肝がん発症のハイリスクグループを囲い込むのが容易である。そこで、その対象には定期的な画像検査を行い、肝がんの早期発見、早期治療が可能になっている (2 次予防)。これらの努力により、ウイルス肝炎に関連した肝がんの患者数は最近では減少してきている。しかし、HBV、HCV に関連した肝がんの撲滅には、多くの課題が残されている。さらに、ウイルス肝炎以外の原因による肝がんが増加傾向にあり、新たな問題として注目されている。これらの課題を整理し、その克服に向けて、今後の肝がん撲滅運動の在り方を展望し、そのために必要な事項を提言する。

1. 疫学の動向からみた課題

肝がんの全国調査、人口動態統計などから、わが国の肝がん患者数は 2000 年代前半を最多として、そ

の後は緩徐に減少しつつあり、この傾向は男性で特に顕著である。しかし、肝がんは年間粗死亡者数はいまだ 3 万人を超えており、疾患対策上極めて重要な疾患であることは変わらない。その成因としては、HCV 感染が多いものの減少傾向にあり、HBV 感染は横ばいで、非 B 非 C 型が増加傾向にある⁶⁾。

HCV 関連肝がんは、直接作動性抗ウイルス薬 (direct-acting antiviral agent: DAA) の登場で、今後さらに減少することが期待される。しかし、高齢者および肝線維化が進行している症例では、SVR 後の発がんがこれまで以上に問題となると考えられる。一方、HBV 関連肝がんに関しては、核酸アナログ製剤の登場で肝炎鎮静化が可能になったにも拘らず、減少に向かわない原因を明らかにしなければならない。非 B 非 C 型肝がんの主因と推定される非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD) は今後も増加することが予想される。NAFLD はウイルス肝炎より頻度の高い疾患であり、肝がんの早期発見には肝発がんのハイリスク群を効率的に囲い込むことが必要である。また、NAFLD の予防法と治療法の確立が急務となる。

2. ウイルス肝炎対策の完結

平成 21 年に肝炎対策基本法が施行され、総合的な肝炎対策が体系化したことから、肝炎の診療体制はより有機的になった。各都道府県に肝炎診療協議会が設置され、ウイルス肝炎の検診体制を整備するとともに、かかりつけ医、専門医療機関および肝疾患診療連携拠点病院が協力し、地域の現状に合わせて診療する肝炎診療ネットワークが構築された。慢性肝炎は自覚症状に乏しいため、国民が一生に一度は肝炎ウイルス検査を受ける必要がある。また、肝炎ウイルス感染が陽性の場合は医療機関を受診するこ

とと、専門医との連携で適切な治療に結びつけることが肝炎診療体制の骨格である。しかし、受検から受診、さらには受療への流れは必ずしも円滑でない。都道府県などの自治体、さらには国家レベルで国民への啓発活動と医療従事者の教育活動が実施されているが、その浸透には地道な活動の継続が必要である。

HBV キャリアの主な感染経路は母児間での垂直感染であり、1986年に母児間感染予防策が施行された当初は将来的にキャリアは撲滅できることが期待された。しかし、遺伝子型 Ae の HBV は成人に感染した場合でもキャリア化する場合がある。性行為感染症が主体である B 型急性肝炎では、遺伝子型 Ae の感染例が増加しており、これが新たなキャリアの発生源になると推定される。世界的には、多くの国で HBV のユニバーサルワクチンが導入されており、わが国は先進国の中で数少ない未施行国家である。免疫抑制・化学療法による HBV 再活性化の予防の観点からも、ユニバーサルワクチンの導入は検討する必要がある。一方、HCV 抗体と NAT による血液製剤のスクリーニングおよび HCV 感染防止の啓発活動により、HCV の新規感染は大幅に減少した。しかし、近年は薬物乱用、タトゥー、ピアスの穴開けなどによる若年者での感染が問題となっており、新たな対応が必要となっている。ウイルス肝炎は血液を介する感染症であり、その最も効率的な対策は感染予防である。今後ともウイルス肝炎の啓発活動を継続することが、その対策完結に向けて重要である。

3. 抗ウイルス治療の限界

DAA の登場によって、C 型慢性肝疾患の抗ウイルス療法は SVR 率が飛躍的に向上した。わが国では、複数の DDA によるインターフェロン(interferon: IFN)を用いない経口薬のみの治療法が2014年9月に開始された。これによって、IFN 不適格例、不耐容例および無効例でも SVR を達成することが可能になった。しかし、これら症例は高齢者ないし肝線維化進展例が多いことから、SVR 後の肝発がんがこれまで以上に増加すると考えられる。さらに、肝発がん抑止効果のある IFN を使わないことの影響も検討されねばならない。SVR 後の肝発がんにつ

いてはこれまでも注意が喚起されていたが、具体的なスクリーニング方法の指針がなく、今後の検討課題となる。

B 型慢性肝疾患の治療では、核酸アナログ製剤の導入によって大部分の症例で肝炎を鎮静化することが可能になった。肝発がんは核酸アナログ製剤による治療で減少するが、肝がんの発生は根絶できないことに注意すべきである。特に、高齢者と肝線維化進展例では肝発がん率の低下が乏しいことが明らかになっている。核酸アナログ製剤は HBV の複製を抑制しビリオンの産生を低下させる。しかし、HBV 複製の起点となる 2 本鎖閉鎖環状(covalently closed circular: ccc)DNA を排除することはできない。HBV は発がん性が高いウイルスであり、その機序は多面的である。慢性炎症に加えて、宿主染色体への組み込み、HBV が産生する X 蛋白による発がん促進も指摘されている。従って、核酸アナログ製剤で肝炎が鎮静化しても、cccDNA が残存するために肝がんが発生する可能性がある。このため、肝細胞内の cccDNA 量を反映する HBs 抗原量の低下、消失が治療目標として設定されるに至った。核酸アナログ製剤による治療では、HBV-DNA 量は減少するが HBs 抗原量の低下は軽度である。HBs 抗原量の低下には IFN が有効と考えられ、これらの治療薬を組み合わせた適切な治療方法を確認することが今後の課題である。また、HBV を駆除するためには cccDNA を破壊する必要がある。しかし、その構造は宿主染色体と同じ構造であるため安定しており、HBV の塩基配列特異的に作用する薬物の開発が求められる。現在、創薬事業として cccDNA を破壊する薬物に関する研究が進められている。これが実現すれば、HBV に起因する肝がんは大幅に減少することが期待される。

4. NAFLD 対策へのシフト

わが国における NAFLD 患者は約1,000万人で、そのうち200万人は非アルコール性脂肪肝炎(non-alcoholic steatohepatitis: NASH)であると推定されている⁶⁰⁾。肥満、糖尿病などのメタボリック症候群の患者は増加していることから、NAFLD、NASH の患者はさらに増加すると考えられるが、その対策は十分でない。NASH に起因する肝硬変の肝発がん

は年率2～3%と高率であり、肝がんスクリーニングの対象となる。NASH以外のNAFLD症例からの肝発がんは稀であり、その患者数が多いことを考慮すると、スクリーニング対象を絞り込む必要がある。NASHの診断は徐々に進歩しているが、いまだに肝生検所見が標準である。肝生検を実施せずに、NAFLDの中からNASHを正確に鑑別する方法の確立が今後の肝がん対策にとって重要である。また、肥満、糖尿病の予防と治療が根本的な対策であるが、これを達成できない症例の対策としてはNASH治療薬の開発が必要となる。肝組織所見の改善のみならず、肝発がん率の低下を目指した新規治療薬が求められる。

5. 肝がんの早期発見

肝がんの早期発見には、ハイリスク群の定期検査が最も重要である。通常、腹部超音波検査で腫瘍性病変が発見され、CTないしMRI検査などの画像検査で質的診断が行われる。典型的な所見を示す場合は画像検査のみで確定診断が可能であり、出血、播種のリスクを伴う腫瘍生検を行う頻度は低い。小病変は鑑別が困難な場合も多いが、近年、肝特異的造影剤であるGd-EOB-DTPAを用いやMRI検査とペンフルブタンを用いた造影超音波検査が導入され、早期の肝がんを正確に診断することが可能になった。これに伴って、どの段階で治療介入すべきかが、今後の新たな課題になると推測される。

6. 肝がんの治療

2005年に策定された「科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン」の治療アルゴリズムは、新たなエビデンスを追加して2013年に改訂した²³⁾。このアルゴリズムでは、肝障害度、腫瘍の数と大きさに基づいて治療方針を決定するが、実際は各医療機関の治療環境と保険診療体制などが治療法の選択に影響を

与える。肝がん治療の基本は肝切除と局所療法である。しかし、多発ないし再発傾向の強い肝細胞がんでは、塞栓療法と化学療法も重要な役割を果たす。化学療法では分子標的薬であるソラフェニブが肝切除不能癌に対する標準治療薬である。わが国において多数例で実施されている肝動注化学塞栓療法に関してはいまだエビデンスレベルが低いのが現状である。粒子線による治療は、その技術の進歩で治療効果が格段に進歩した。安全性の高い治療法であり、今後の進歩と普及が期待される。しかし、装置が巨大で高額であるため治療を実施している医療機関は限られている。また、保険診療外であり、費用が高額である点も普及を妨げている。肝移植は背景肝も治療できる点で優れており、肝がんがミラノ基準を満たせば予後は良好である。このため、肝障害度が高度の症例では第一選択の治療法である。しかし、わが国ではドナー不足が深刻であり、肝がん患者に脳死肝移植を実施する環境は整っていない。このため生体肝移植が中心である移植医療の現況も国家レベルで見直すことが求められる。

おわりに

日本肝臓学会による肝臓撲滅のための活動は、平成8年11月30日に東京で開催された市民公開講座で開始された。平成9年からは全国4カ所で市民公開講座が毎年開催され、平成11年度からはこれに加えて、全国都道府県50カ所で肝がん撲滅運動として市民公開講座などが実施されている。最近の肝がんを取り巻く環境の変化と診断、治療法の進歩を鑑みて、平成11年に刊行した「肝がん白書」をこの度改訂した。わが国では、肝がんは減少傾向に向かったが、いまだ残された課題も多く、日本肝臓学会が果たすべき役割は重大である。今後の肝がん対策に改訂版の「肝がん白書」が貢献することを期待する。

文 献

- 1) GLOBOCAN2012 <http://www.iarc.fr>
- 2) Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2012; 379: 1245-1255.
- 3) Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362: 1907-1917., Copyright (2003), with permission from Elsevier.
- 4) 建石良介, 小池和彦ら. 犬山シンポジウム非B非C肝癌調査2012.
- 5) 平成25年(2013)人口動態統計(確定数)の現況; 厚生労働省, 人口動態 情報・白書, 厚生労働省, HP: <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei12/index.html>
- 6) 日本肝癌研究会. 第19回全国原発性肝癌追跡調査報告: 2006~2007年
- 7) Tanaka J, Koyama T, Mizui M, *et al.* Total numbers of undiagnosed carriers of hepatitis C and B viruses in Japan estimated by age- and area-specific prevalence on the national scale. *Intervirology* 2011; 54: 185-195.
- 8) 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.
- 9) 田中純子. 厚生労働省肝炎等克服政策研究事業「急性感染も含めた肝炎ウイルス感染状況・長期経過と治療導入対策に関する研究」平成25年度研究成果報告書.
- 10) 田中純子. 厚生労働省肝炎等克服緊急対策研究事業「肝炎ウイルス感染状況・長期経過と予後調査及び治療導入対策に関する研究」平成22~24年度総合研究報告書.
日本肝癌研究会; 第19回全国原発性肝癌追跡調査報告, 2006~2007年
- 11) 独立行政法人国立がん研究センター「がん対策情報センター癌情報サービス」統計
- 12) 太田康幸, 原田尚編: 肝硬変の成因と予後, 南江堂, 1984.
- 13) 太田康幸, 原田尚, 小林健一 編: 肝硬変の成因別実態, 日本医学館, 1992.
- 14) 小林健一, 清澤研道, 岡上 武 編: 肝硬変の成因別実態1998, 中外医学社, 1999.
- 15) 恩地森一 監修, 青柳 豊, 西口修平, 道克浩二郎 編: 肝硬変の成因別実態2008, 中外医学社, 2008
- 16) 高後 裕 監修, 青柳 豊, 橋本悦子, 西口修平, 鈴木康秋, 大竹孝明 編: 我が国における非B非C肝硬変の実態調査2011, 響文社, 2012.
- 17) Taura N, Fukushima N, Yatsushashi H *et al.* The incidence of hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C infection decreased in Kyushu area. *Med Sci Monit.* 2011; 17: PH7-11.
- 18) 厚生省の指標. 増刊「国民衛生の動向2013/2014」, 厚生労働統計協会(編). 厚生労働統計協会, 東京, 2013; pp139.
- 19) B型肝炎訴訟の手引. 厚生労働省健康局結核感染症課, 2013年2月再改訂, http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou/b-kanen/dl/b-kanen_tebiki-zentai.pdf
- 20) 片山恵子, 田中純子, 永井正明, *et al.* わが国における肝炎ウイルスキャリアの動向. *医学のあゆみ*, 2002; 200: 3-8.
- 21) Suzuki Y, Kobayashi M, Ikeda K, *et al.* Persistence of acute infection with hepatitis B virus genotype A and treatment in Japan. *J Med Virol* 2005; 77: 39-46.
- 22) Matsui O, Kadoya M, Kameyama T, *et al.* Benign and malignant nodules in cirrhotic livers: distinction based on blood supply. *Radiology* 1991; 178: 493-497
- 23) 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン(2013年版), 日本肝臓学会編, 金原出版. 東京. 2013.. www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/examination_jp
- 24) OECD Health Statistics 2014, Health Politics and Data, OECD. www.oecd.org/els/health-system/health-data.htm
- 25) Cucchetti A, Trevisani F, Cescon M, *et al.* Cost-effectiveness of semi-annual surveillance for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients of the Italian Liver Cancer population. *J Hepatol* 2012; 56: 1089-1096.
- 26) Sano K, Ichikawa T, Motosugi U, *et al.* Imaging study of early hepatocellular carcinoma: Usefulness of gadoxetic acid-enhanced MR imaging. *Radiology* 2011; 261: 834-844.
- 27) Kogita S, Imai Y, Okada M, *et al.* Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance images of hepatocellular carcinoma: correlation with histological grading and portal blood flow. *Eur Radiol* 2010; 20: 2405-2013.
- 28) 松井修, 北尾 梓, 小林 聡, *et al.* 肝細胞癌多段階発癌と早期肝細胞癌. 画像と病理. 肝細胞癌の早期診断: 画像と分子マーカー, 厚生労働科学研究補助金(肝炎等克服緊急対策研究事業), アークメディア, 2012; pp15-34.
- 29) Koneru B, Teperman LW, Manzarbeitia C, *et al.* A multicenter evaluation of utility of chest computed tomography and bone scans in liver transplant candidates with stages I and II hep-

- atoma. *Ann Surg* 2005; 241: 622-628
- 30) Tateishi R, Yoshida H, Matsuyama Y, *et al.* Diagnostic accuracy of tumor markers for hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Hepatol Int* 2008; 2: 17-30.
 - 31) 田村 康, 上村顕也, 五十嵐正人, *et al.* 肝細胞癌多段階発癌と早期肝細胞癌, 画像と病理. 肝細胞癌の早期診断, 画像と分子マーカー, 厚生労働科学研究補助金(肝炎等克服緊急対策研究事業), アークメディア 2012; pp223-227.
 - 32) Hasegawa K, Kokudo N, Makuuchi M, *et al.* Comparison of resection and ablation for hepatocellular carcinoma: a cohort study based on a Japanese nationwide survey. *J Hepatol* 2013; 58: 724-729., Copyright (2012), with permission from Elsevier on behalf of the European Association for the Study of the Liver.
 - 33) Llovet JM, Real MI, Montana X, *et al.* Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1734-1739.
 - 34) Takayasu K, Arii S, Ikai I, *et al.* Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology* 2006; 131: 461-469.
 - 35) Yamakado K, Miyayama S, Hirota S, *et al.* Hepatic arterial embolization for unresectable hepatocellular carcinomas: do technical factors affect prognosis? *Jpn J Radiol* 2012; 30: 560-566.
 - 36) Bargellini I, Sacco R, Bozzi E, *et al.* Transarterial chemoembolization in very early and early-stage hepatocellular carcinoma patients excluded from curative treatment: a prospective cohort study. *Eur J Radiol* 2012; 81: 1173-1178.
 - 37) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, *et al.* Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-390.
 - 38) Furuse J, Ishii H, Nakachi K, *et al.* Phase I study of sorafenib in Japanese patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 2008; 99: 159-165.
 - 39) Nakano M, Tanaka M, Kuromatsu T, *et al.* Efficacy, safety and survival factors for sorafenib treatment in Japanese patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2013; 84: 108-114., Copyright(C) 2013 S.Karger AG, Basel, Switzerland., with permission from Karger.
 - 40) Todo S, Furukawa H, Tada M. Extending indication: role of living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transplant* 2007; 13: S48-54., Copyright(C) 2007 AASLD, with permission from John Wiley & Sons.
 - 41) Mizumoto M, Okumura T, Hashimoto T, *et al.* Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: A comparison of three treatment protocols. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: 1039-1045.
 - 42) Ohishi W, Fujiwara S, Cologne JB, *et al.* Risk factors for hepatocellular carcinoma in a Japanese population: a nested case-control study. *Data from Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008 Apr; 17(4): 846-54.
 - 43) 日本肝臓学会編「B型肝炎治療ガイドライン(第2版)」
http://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b
 - 44) Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, *et al.* Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *New Engl J Med* 2004; 351: 1521-1531.
 - 45) Matsumoto A, Tanaka E, Rokuhara A, *et al.* Efficacy of lamivudine for preventing hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: A multicenter retrospective study of 2,795 patients. *Hepatol Res* 2005; 32: 173-184.
 - 46) Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, *et al.* Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2013; 58: 98-107., Copyright (C) 2013 AASLD, with permission from John Wiley & Sons.
 - 47) 日本肝臓学会編「C型肝炎治療ガイドライン(第3.2版)」
http://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_c
 - 48) Ikeda K, Saitoh S, Arase Y, *et al.* Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis type C: A long-term observation study of 1,643 patients using statistical bias correction with proportional hazard analysis. *Hepatology* 1999; 29: 1124-1130.
 - 49) Kasahara A, Hayashi N, Mochizuki K, *et al.* Risk factors for hepatocellular carcinoma and its incidence after interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. *Osaka Liver*

- Disease Study Group. Hepatology 1998; 27: 1394-1402.
- 50) Imai Y, Kawata S, Tamura S, *et al.* Relation of interferon therapy and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. Osaka Hepatocellular Carcinoma Prevention Study Group. Ann Intern Med 1998; 129: 94-99.
- 51) Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, *et al.* Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of Hepatocarcinogenesis by Interferon Therapy. Data from Ann Intern Med. 1999 Aug 3; 131(3): 174-81.
- 52) 長谷川 友紀, 北澤 健文, 松本 邦愛, *et al.* B, C 型肝炎検診のコスト推計に関する研究 厚生労働科学研究費補助金(難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業)「ウイルス性肝疾患に係る各種対策の医療経済評価に関する研究」平成24年度報告書. pp65-74.
- 53) Nakamura J, Terajima K, Aoyagi Y, *et al.* Cost-effectiveness of the national screening program for hepatitis C virus in the general population and the high-risk groups. Tohoku J Exp Med, 2008; 215: 33-42.
- 54) Liu S, Cipriano LE, Holodniy M, *et al.* Cost-effectiveness analysis of risk-factor guided and birth-cohort screening for chronic hepatitis C infection in the United States. PLoS One, 2013; 8: e58975.
- 55) Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol, 2004; 130: 417-422.
- 56) Kansagara D, Papak J, Pasha AS, *et al.* Screening for hepatocellular carcinoma in chronic liver disease: a systematic review. Ann Intern Med 2014; 161: 261-269.
- 57) Nouse K, Tanaka H, Uematsu S, *et al.* Cost-effectiveness of the surveillance program of hepatocellular carcinoma depends on the medical circumstances. J Gastroenterol Hepatol 2008; 23: 437-444.
- 58) Cucchetti A, Piscaglia F, Cescon M, *et al.* Cost-effectiveness of hepatic resection versus percutaneous radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2013; 59: 300-307.
- 59) Shaya FT, Breunig IM, Seal B, *et al.* Comparative and cost effectiveness of treatment modalities for hepatocellular carcinoma in SEER-Medicare. Pharmacoeconomics 2014; 32: 63-74.
- 60) Kojima S, Watanabe N, Numata N, *et al.* Increase in the prevalence of fatty liver in Japan over the past 12 years: Analysis of clinical background. J Gastroenterol 2003; 38: 954-961.

あ と が き

わが国の肝がんはB型、C型肝炎ウイルスが成因の症例が多く、その感染経路は1990年以前の医療行為が主体と推定されます。このため肝がんは「国民病」と見なされ、日本肝臓学会は行政および産業界と連携して、その撲滅に取り組んできました。その一環として平成11年に「肝がん白書」を発刊しましたが、その後の15年間で肝炎、肝がんの診断法、治療法は大きく進歩しました。いまやB型、C型肝炎ウイルスは、適切な時期に診断すれば、排除ないし病気の進行を抑制することが、ほぼ全例で可能になっています。一方、生活習慣の変化によって、肥満、糖尿病などのメタボリック症候群に起因する脂肪肝炎および肝がんが増加しています。これら事情を鑑みて、この度、「肝がん白書」を改訂しました。本書によってわが国における肝がんの現況と課題を整理し、その撲滅に向けた今後の活動の一助となることを期待します。

平成27年7月

一般社団法人 日本肝臓学会
企画広報委員会 委員長 持田 智

執筆者（五十音順）

飯島 尋子（兵庫医科大学超音波センター・肝胆脾内科）
井戸 章雄（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科消化器疾患・生活習慣病学）
齋藤 英胤（慶應義塾大学医学部消化器内科）
鈴木 章記（厚生労働省健康局肝炎対策推進室長）
建石 良介（東京大学大学院医学系研究科消化器内科）
田中 榮司（信州大学医学部内科学第二教室（消化器内科））
田中 純子（広島大学大学院医歯薬保健学研究院疫学・疾病制御学）
中牟田 誠（国立病院機構九州医療センター肝臓センター・消化器内科）
松崎 靖司（東京医科大学茨城医療センター消化器内科）
南 祐仁（京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学）
八橋 弘（国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター）

企画広報委員会（五十音順）

伊藤 義人（京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学）
大平 弘正（福島県立医科大学医学部消化器・リウマチ膠原病内科学講座）
工藤 正俊（近畿大学医学部消化器内科学）
坂本 直哉（北海道大学大学院医学研究科消化器内科学分野）
島田 光生（徳島大学大学院消化器・移植外科）
鈴木 文孝（共済組合連合会虎の門病院肝臓センター）
田中 靖人（名古屋市立大学大学院医学研究科病態医科学講座）
寺井 崇二（新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器内科分野）
中村 郁夫（東京医科大学臨床医学系消化器内科学分野）
橋本 悦子（東京女子医科大学消化器内科）
平松 直樹（大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学）

委員長 持田 智（埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科）

前委員長 坪内 博仁（鹿児島市立病院）

肝がん白書 平成 27 年度

編集・発行：一般社団法人 日本肝臓学会

〒113-0033 東京都文京区本郷 3-28-10

柏屋 2 ビル 5 階

電話 03-3812-1567

FAX 03-3812-6620

平成 27 年 7 月 1 日 第 1 刷発行

印刷所：日本印刷株式会社

