

肝がん白書

令和 4 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 前がん状態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	15
第5章 非ウイルス性肝疾患の動向	18
第6章 肝がんの診断法の進歩と早期発見	24
第7章 肝がんの治療法の進歩と予後	27
第8章 抗ウイルス療法の進歩と肝がん	33
第9章 肝がんの医療経済	39
第10章 国の肝炎および肝がん対策	44
第11章 日本肝臓学会の取り組み	48
第12章 今後の展望と提言	50
文 献	53
あとがき	57

発刊にあたって

一般社団法人日本肝臓学会理事長 竹原 徹郎

日本の肝がんの死亡者数は1990年代から急増し、2000年代なかごろに約3万4千人に達しましたが、その後漸減し現在2万5千人程度で推移しています。これは、日本の肝がんの最大の原因であったC型肝炎に対する予防対策と抗ウイルス治療が格段に進歩したためです。一方、肝がん全体のなかでの非ウイルス性肝がんの占める割合が近年急激に増加しています。アルコール性肝障害患者からの肝がんの発生が依然続いていることとともに、非アルコール性脂肪性肝疾患を背景とした肝がんが急増しているためです。非アルコール性肝疾患の罹患者数者は、日本で2,000～3,000万人に上ると推計されており、このなかから発がんリスクの高い患者をいかに層別化し対策をたてていくのかが、喫緊の課題になっています。また、ウイルス性肝がんにおいても、C型肝炎においてウイルス排除後の症例が占める割合が半数以上を占めるようになり、B型肝炎においても核酸アナログ投与下でウイルスが陰性化している患者からの発がんが多数を占めるなど、未解決の問題が山積しています。

肝がんの診断は、一般的のがんとは異なり、超音波やCT、MRIなどの画像診断を駆使して行われます。肝がんのリスク群を絞り込むことができれば、早期診断が可能になります。一方、肝がんの治療は、従来の手術、ラジオ波焼灼療法、肝動脈化学塞栓療法に加えて、分子標的治療薬による薬物治療の選択肢が極めて豊富になってきました。肝がんに対する治療の選択は、単に腫瘍の進展度だけでなく、肝臓の残存予備能に依存するという特殊性があります。また、肝がんは根治的な治療を行ったとしても、再発率が高いという生物学的な特徴があり、肝臓の残存予備能を保ちながら、治療を継続していくことが大切です。

日本肝臓学会は1965年に設立された学術団体ですが、肝がんの研究や診療の向上を目指す学術活動とともに、より実践的な肝がん対策にも力を入れて取り組んできました。肝がん診療の標準化・均霑化の観点からは「肝がん診療ガイドライン」を発刊し、これは全国の医療機関で利用され、日々の診療に活用されています。一方、肝がんに対する諸種対策を円滑に進めていくためには、肝臓病に関する知識を広く国民全体に普及させる必要があります。このような観点から、日本肝臓学会では1998年から「肝がん撲滅運動」を展開し、毎年全国すべての都道府県で、肝がんに関する諸種啓発を図るべく市民公開講座を開催してきました。

「肝がん白書」は1999年に刊行されました。これは専門家向けではなく、日本の肝がんの当時の状況－毎年のように死亡者数が急増する時代でした－を広く知らせるために発刊したものです。2015年には、この白書を一度改訂しましたが、これはC型肝炎に対する直接作用型抗ウイルス薬(DAA)のコンビネーション治療が市民権を得た年であり、肝がんの発生を抑制するために、この画期的な治療に関する知識を普及する目的がありました。此度、「肝がん白書」を再度改訂することにいたしました。これは肝がんの背景疾患が大きく変貌し、肝がんの治療法も極めて多様化するなかで、肝がんの最新の知識をコンパクトにまとめ、それを正しく理解していただくためのものです。この白書が、引き続き肝がんの知識の普及と肝がん対策の一助になることを祈念しています。

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、死亡者数は悪性新生物の中では世界的には第3位¹⁾、わが国では第5位である²⁾。従来、肝がんは主としてB型肝炎ウイルス(hepatitis B virus:HBV)、C型肝炎ウイルス(hepatitis C virus:HCV)の持続感染による慢性肝炎、肝硬変から発生していた。しかし、これら肝炎ウイルスを排除ないし制御する効ウイルス療法が進歩して、ウイルス性肝疾患を背景とする肝がんの割合は減少した。一方、肝炎ウイルス感染のない、アルコール性肝疾患、非アルコール性脂肪性肝疾患などを背景とした肝がんが増加している。

1. 世界の肝がん

世界保健機関(World Health Organization:WHO)の付属組織である国際がん研究機関(International Agency for Research on Cancer:IARC)が公表しているGLOBOCAN2020によると¹⁾、2020年には全世界で19,292,789人ががんに罹患し、このうち9,958,322人が死亡している。がん罹患者のうち肝がんは905,677人(男:632,320人、女:273,357人)で、悪性新生物の中では第5位(4.7%)であった。また、肝がんによる死亡者数は830,180人(男:577,522人、女:252,658人)で、その順位は第3位(8.3%)であった。地域別に見ると、肝がんはアジアに多く、罹患者数では72.5%、死亡者数では約73.3%を占めていた。

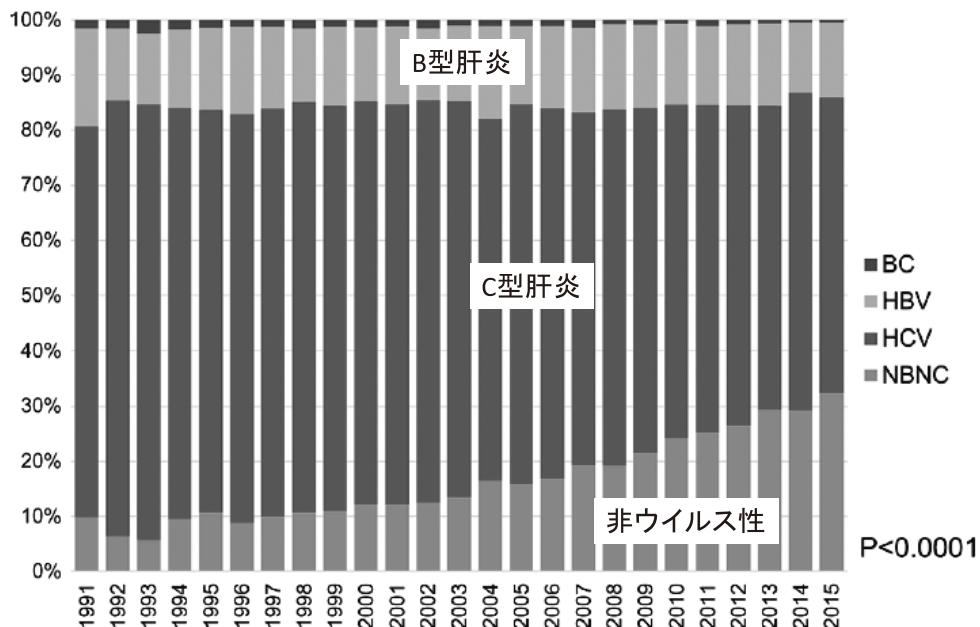
世界的にみると肝がんは罹患者数、死亡者数ともに増加の一途をたどっており、今後多くの国で増加すると推測される。世界的には、肝がんの約80%が肝細胞がん(hepatocellular carcinoma)であり、その大半は慢性肝炎、肝硬変などの慢性肝疾患を背

景として発生している。その原因は、HBVないしHCVの感染、アルコール摂取、肥満、糖尿病による脂肪性肝疾患などがあるが、その頻度は世界各地域で異なっている。肝がん罹患者数の多いアジアとアフリカではHBV感染による肝がんが多い。一方、欧米やわが国では、HCV感染とともに、アルコール摂取、肥満、糖尿病による脂肪性肝疾患を背景とする肝がんが多い²⁾。

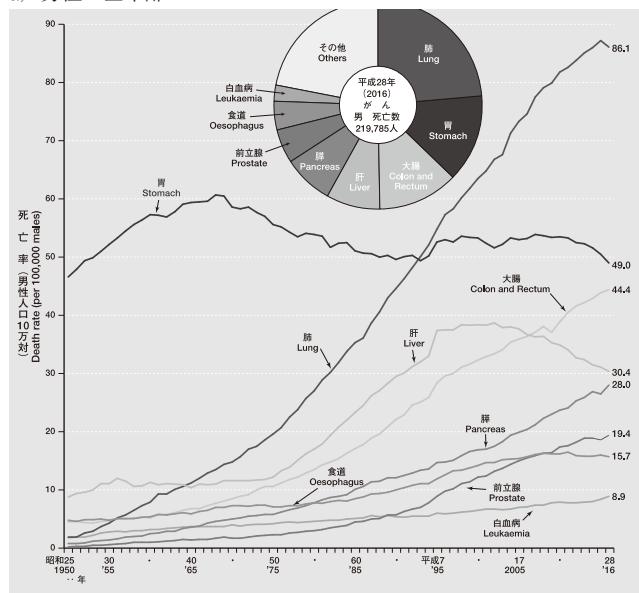
2. わが国の肝がん

わが国における2018年の肝がん罹患者数は38,312人(男:26,163人、女:12,148人)で、悪性新生物の中では第7位(男:5位、女:10位)であった³⁾。2019年の死亡者数は25,264人(男:16,750人、女:8,514人)で悪性新生物の中では第5位(男:5位、女:7位)であった⁷⁾。わが国でも肝がんの約90%は肝細胞がんで⁷⁾、その大部分は慢性肝炎、肝硬変を背景に発症している。その成因は1990年代前半まではHCV感染が約7割を占めていたが、その後はその比率が減少している(図1-1)⁴⁾。一方、HBVの持続感染による肝がんの比率には、大きな変化がない。一方、HBs抗原陰性かつHCV抗体陰性である非B非C型肝がんが増加しており、2015年には30%を超えるに至っている⁴⁾⁵⁾。これらの大部分は、アルコール関連肝疾患、非アルコール性脂肪性肝疾患を背景に発症した肝がんである。

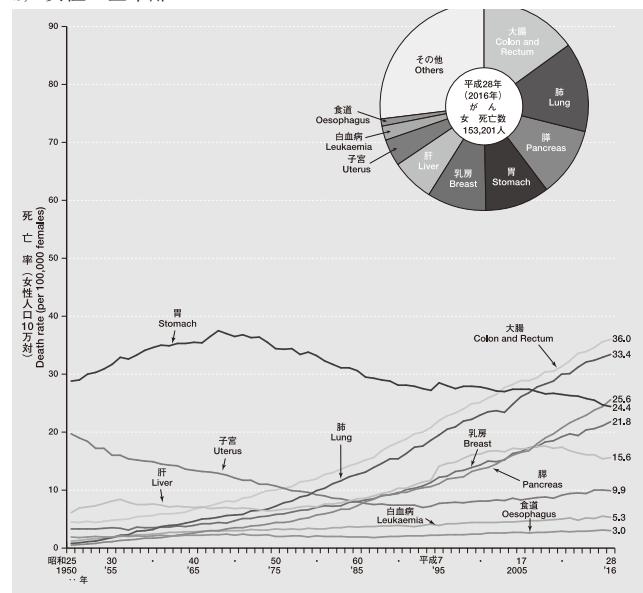
これら成因の変化の影響で、わが国における肝がん患者数は2000年頃をピークに、その後は男女ともに減少している(図1-2)⁶⁾。これはウイルス性肝疾患を背景とする肝がんが減少したことによるもので、HBV、HCVの感染予防策の徹底によって、新規のウイルス肝炎患者が減少したことと、抗ウイルス療法の進歩で慢性肝疾患の進展を抑制できるよう



a) 男性・全年齢



b) 女性・全年齢

図1-2 わが国におけるがん死亡者の推移(1950年~2016年)⁷⁾

になったことが、その原因と考えられる。

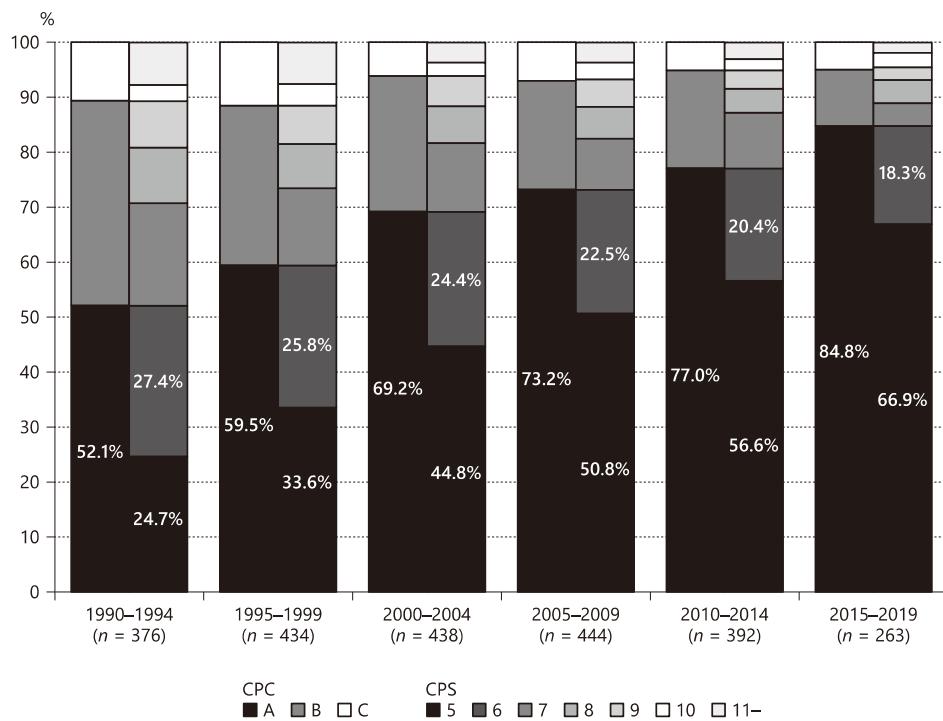
3. わが国における肝がんの特徴

国民の高齢化に伴って、ウイルス肝炎症例も高齢化し、初発の肝がん罹患例は高齢者に多く、罹患者数は男女とも80歳以上が最も多い⁷⁾。

わが国ではHBV, HCV感染者など肝がんの高リスク群を対象としたサーベイランス体制が確立されている。また、腹部超音波検査に加えて、CT,

MRIなどによる精査を受けやすく、3種類の肝がんの腫瘍マーカー(AFP, AFP-L3, PIVKA-II)を測定することが認可されているなど、サーベイランスの質も高い。このため肝がんの早期発見例が多く、生存率は海外よりも高く、年々向上する傾向にある。

また、肝がん診断時の肝機能が年余とともに改善してきている(図1-3)⁸⁾。これはHBVに対する核酸アナログ製剤、HCVに対する直接型抗ウイルス薬(direct acting antiviral : DAA)によってウイルス制

図1-3 わが国における肝がん罹患者の診断時肝機能の推移(1990年～2019年)⁸⁾

御が可能になったことが大きい。肝機能は肝がん患者の予後に大きく影響し、このことも生存率の改善に寄与していると考えられる。

4. わが国における肝がんの今後の課題

抗ウイルス療法の進歩で、ウイルス肝炎に起因する肝がんは減少した。しかし、いまだ肝炎ウイルス検査を未受検の国民、肝炎ウイルス検査は実施したが、陽性であることを認識していない国民、HBVないしHCV感染を認識しているが抗ウイルス療法を受けていない国民が多数残っている。これら肝がん発症のリスク群を掘り起こし、抗ウイルス療法に導くことが課題である。

また、ウイルス制御下でも肝がんの発生が見られている。特に、DAAによってHCVを排除した後の肝がん、いわゆるSVR後肝がんへの対応は重要な課題である。HCV排除症例における肝がん発生の

リスク因子を解明し、サーベイランス体制の確立する必要がある。HBV感染者は核酸アナログで肝機能が改善しても、肝がん患者数に大きな減少はみられない⁴⁾。HBV制御下での肝がんには、HBs抗原量などが関係することが報告されており、これら情報に基づいたサーベイランスの均てん化が重要である。また、肝がんの発生抑制につながるHBVに対する抗ウイルス薬の開発など、新たな治療法の確立も求められる。

さらに、最近、増加している非B非C型肝がんは、肝がん発生の危険因子が未だ不明確であり、肝がんのサーベイランスを実施する対象を絞り込めていない。非アルコール性脂肪性肝疾患ではFIB-4インデックスなど肝線維化マーカーを基に、サーベイランスを行う対象を抽出する試みが開始されており、その有効性を評価した上で、消化器病、肝臓病の領域以外にも普及させる必要がある。

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⁷⁾。2020年の統計では総死亡者数が1,372,755人で、その内訳は悪性新生物が378,385人(27.6%)で、第2位は心疾患(高血圧性を除く)で205,596人(15.0%)、第3位は老衰で132,440人(9.6%)、第4位は脳血管疾患で102,978人(7.5%)であった。死因の約60%をこれら4疾患が占めている⁹⁾。

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)、膵、肝の順であり、女性では大腸、肺、膵、乳房、肝の順で、肝がんはいずれも第5位であった。従って、2020年における悪性新生物の死亡者総数378,385人

のうち、細胞がんと肝内胆管がんを併せた肝がんは24,839人(男:16,271人、女:8,568人)で、全体でも第5位に位置しており、肺がん75,585人、大腸がん51,788人、胃がん42,315人、膵がん37,677人に次いでいた(図2-1)。

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「肝炎ウイルス感染状況の把握および肝炎ウイルス排除への方策に資する疫学研究」班(疫学班)の研究成果と¹⁰⁾、第22回全国原発性肝がん追跡調査報告を参考にして¹¹⁾、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2-2)¹⁰⁾。戦後約20年間は人口10

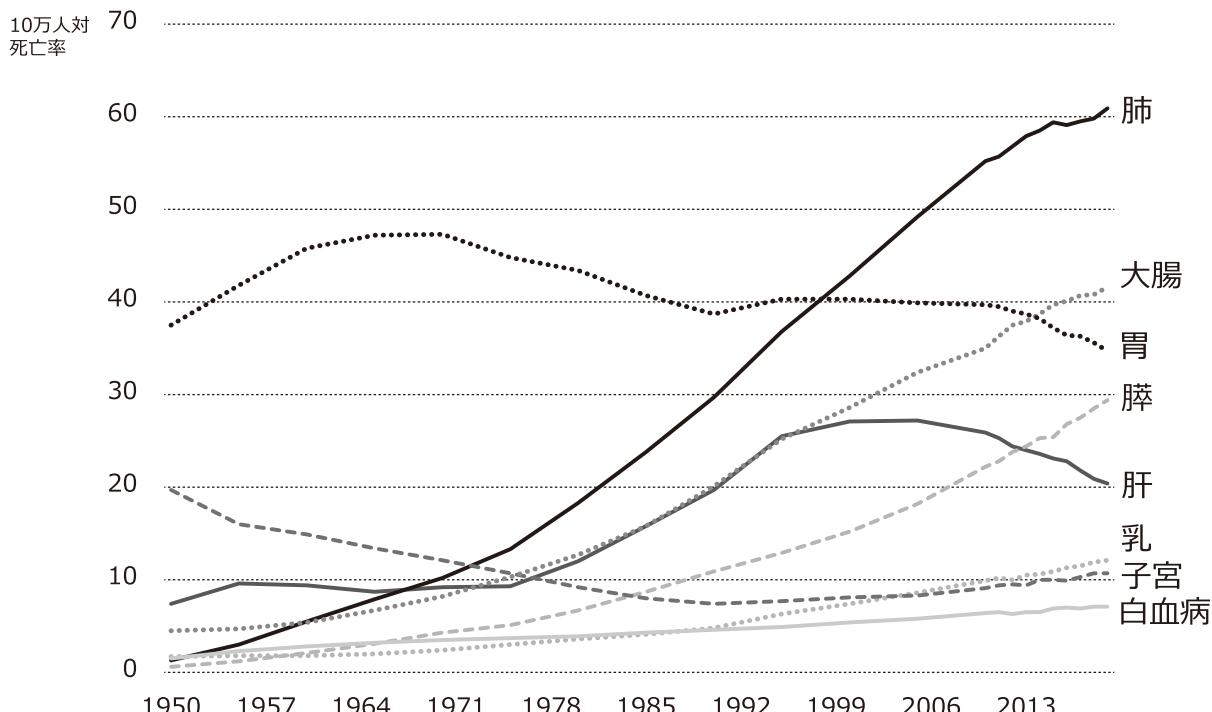


図2-1 わが国における部位別がん死亡率の推移(人口動態統計より作成)

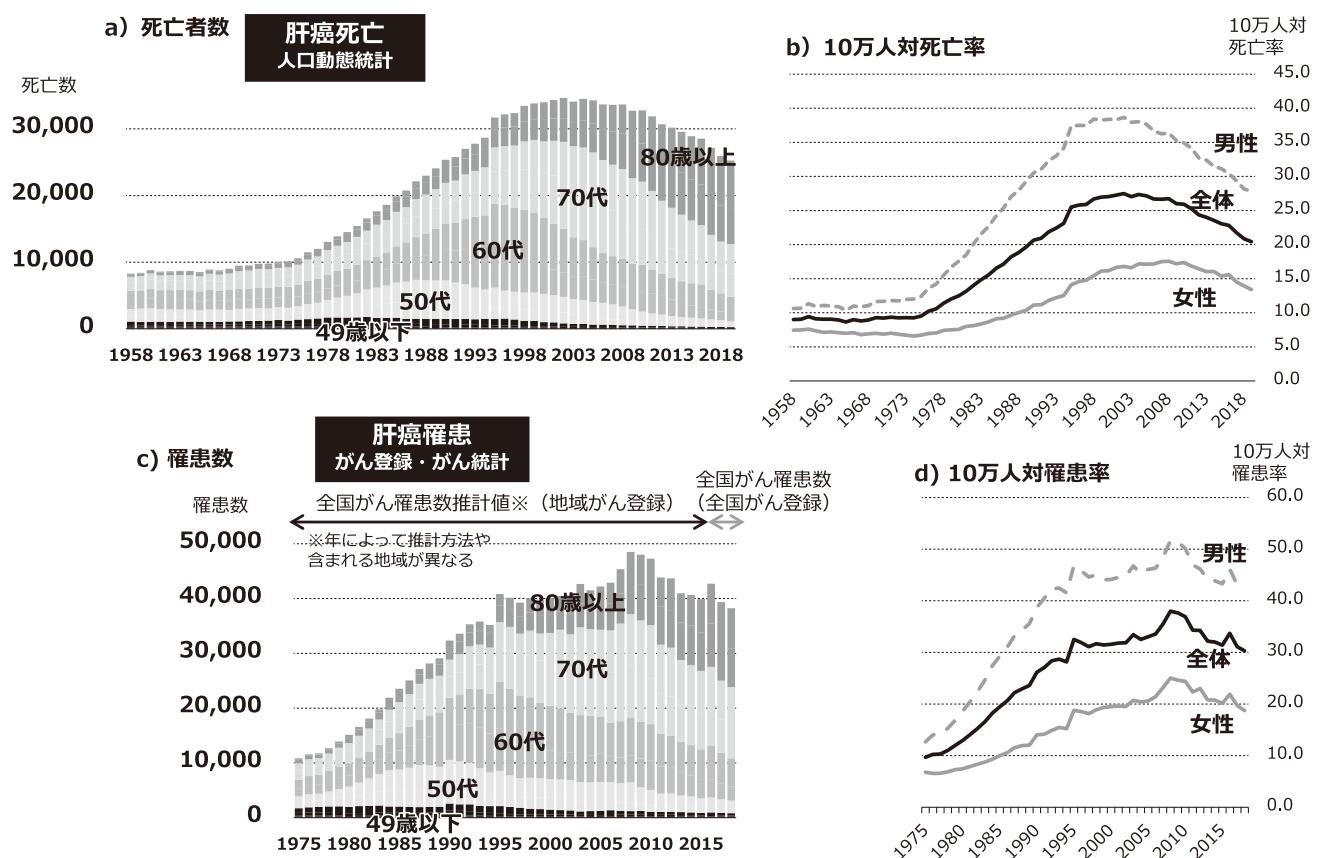


図2-2 わが国における肝がんによる死亡・罹患の推移(人口動態統計、がん登録・がん統計より作成)
a)死亡者数, b)10万人対死亡率, c)罹患数, d)10万人対罹患率

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、その後は減少傾向が続いている。性別では、肝がんの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する傾向があるのに対して、女性では少し遅れて2010年以降に減少傾向がみられている。

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(2018年)によると、男性は26,163人、女性12,148人で合計38,312人であり³⁾、前記の肝がん死亡数よりもやや多かった(図2-2)。しかし、男性は女性の2倍の肝がん罹患が認められ、肝がん死者の性別の差異と同様であった。

一方、図2-2の上段(b)に示すように、1985年モデル人口を基準集団とした肝がんの年齢調整死亡率の年次推移は、1995年にICD10への移行に伴って段差増があるものの、男女ともに減少傾向にある。治療法の進歩による予後向上、肝がんの発症リスク集団の減少などが、その要因と想定される。死亡者数は年間2.5万人程度まで減少しているが、引き続き

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22回全国原発性肝癌追跡調査報告によると¹¹⁾、2012～2013年に発症した肝がん患者の登録症例21,104例のうち、肝細胞がん患者は19,218例(91.1%)で、そのうちHBs抗原陽性例は13.8%、HCV抗体陽性例は49.2%であり、約60%が肝炎ウイルス感染例であった。従って、約40%が非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。エタノール換算で1日86g以上を10年以上にわたって飲酒しているアルコール多飲歴者は26.9%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1977～2013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2-3に示す¹⁰⁾¹¹⁾。B型肝炎ウイルス(hepatitis B virus: 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

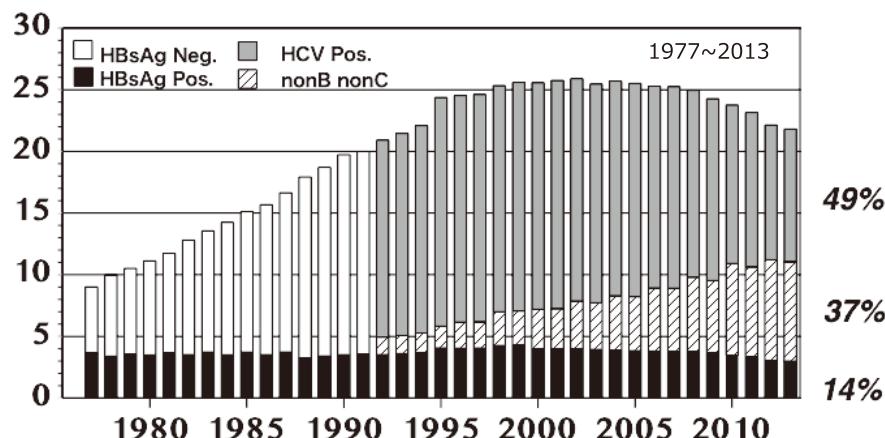


図2-3 病因別に見た肝がんによる死亡の経年的推移

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は1986年に開始された。この事業を開始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は増加したが、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(hepatitis C virus: 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. 肝がん死者数の地理的分布

人口10万人対の肝がんによる死者数の上位10都道府県に関して、1993年以降の推移を表2-1に示す。

表2-1 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

	下線 : 中国・四国・九州地域																			人口動態統計 1993~2019									
	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019		
1位	佐賀	福岡	山口	鳥取	山形	宮城	福岡	山口	鳥取	山形	宮城	福岡	山口	鳥取	山形	宮城	福岡	山口	鳥取	山形	宮城	福岡	山口	鳥取	山形	宮城	福岡	山口	
	37.3	36.3	42.4	41.6	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	35.4	35.3	35.3	37.3	35.4	32.0	30.4		
2位	福岡	佐賀	山口	鳥取	山形	宮城	福岡	山口	鳥取	山形	宮城	福岡	山口	鳥取	山形	宮城	福岡	山口	鳥取	山形	宮城	福岡	山口	鳥取	山形	宮城	福岡	山口	
	35.6	37.4	41	39.8	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	35.3	35.3	35.0	35.0	34	32.9	31.4	28.8	
3位	大阪	兵庫	広島	福岡	和歌山	岐阜	福岡	山口	高知	福岡	岐阜	山口	高知	福岡	山口	高知	福岡	岐阜	山口	高知	福岡	山口	高知	山口	高知	福岡	山口	高知	
	34.2	33.3	38	39.8	40.5	40.6	39.9	40.5	40.3	41.8	43	40.1	41.4	39.8	40.2	37.7	38.1	37.1	35.4	36.4	35.3	34.8	34.2	33.8	32.4	29.6	28.7		
4位	和歌山	大阪	大阪	福岡	高知	兵庫	和歌山	高知	福岡	山口	高知	大阪	和歌山	山口	高知	高知	高知	高知	高知	高知	高知	高知	高知	高知	高知	高知	高知	高知	高知
	33.8	33.2	37.6	35.7	39.5	40.3	39.6	39.2	39.8	41.4	38.3	39.9	39.9	39.4	36.2	37.1	37.5	37	35.7	35.2	34.6	34.5	32.2	32.8	31	28.7	28		
5位	高知	和歌山	和歌山	高知	高知	大阪	高知	高知	大阪	山口	高知	高知	高知	高知	高知	高知	高知	高知	高知	高知									
	33	32.3	36.6	35.5	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	33.2	33.9	32.1	31.8	29.9	28.6	27.9		
6位	笠置	高知	山口	大阪	大阪	高知	大阪	山口	高知	高知	高知	高知	高知	高知	高知	高知	高知	高知											
	31.4	31.5	36.3	37.4	37	37.9	37.6	38.9	38.8	35.9	37.6	39.4	38.1	37.6	36.9	36.8	36.7	36.6	34.4	33.9	32.6	32.9	31.7	31.6	29.6	27.9	27.5		
7位	高知	高知	高知	高知	高知	高知	高知	高知	高知	高知	高知	高知	高知	高知	高知	高知	高知	高知	高知	高知	高知	高知	高知	高知	高知	高知	高知	高知	高知
	30.6	31.5	35.4	35.5	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	32.5	32.3	31.8	31.2	29.4	27.6	27.3		
8位	高知	高知	山口	高知	高知	高知	高知	高知	高知	高知	高知	高知	高知																
	30.5	31.2	34.5	35.7	35.7	36	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	32.1	31.5	31.6	31.1	29.4	27.2	27.2		
9位	山口	高知	山梨	高知	兵庫	鳥取	山梨	和歌山	山口	大阪	太分	太分	鹿児	愛媛	高知	山口	鳥取	高知	高知	高知	高知	高知	高知	高知	高知	高知	高知	高知	
	30.4	31.2	33.3	35.7	34.7	36	36.4	35.8	35.8	37.2	36.3	37.7	37	34.9	35.8	34.8	35.1	35	33.9	33.4	31.7	31.5	31.5	31.1	28.1	27.1	27		
10位	兵庫	山梨	高知	高知	高知	高知	高知	高知	高知	高知	高知	高知																	
	29.6	30.7	33.6	37	33.3	34.8	36.2	35.6	35.5	36.8	35.9	37.1	36.7	34.6	35.7	34.6	33.8	33.5	33.8	32.9	31.7	31.5	31.4	30.2	27.5	26.8	26.3		

12位 佐賀26.0

16位 大阪24.6

17位 広島23.7

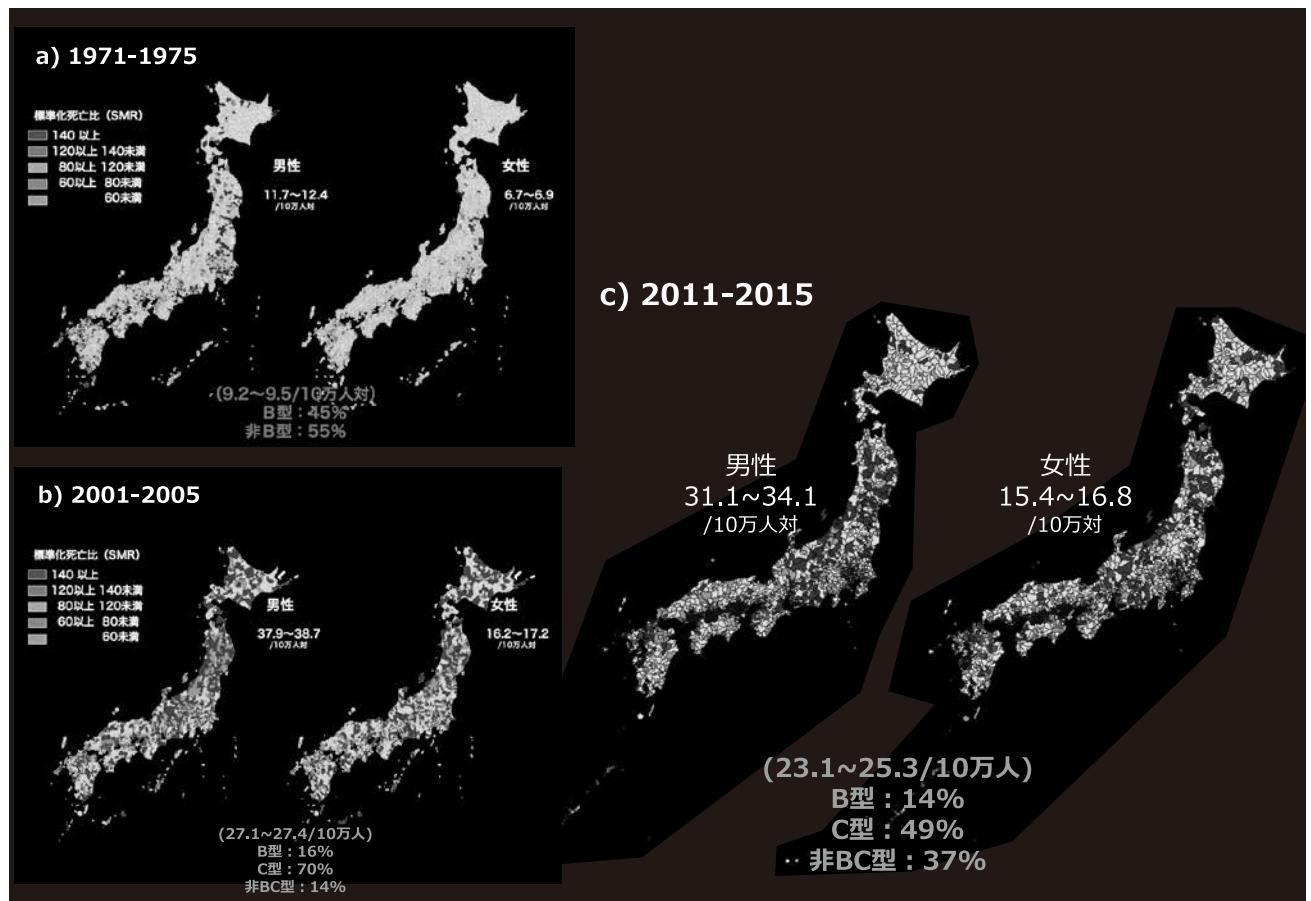


図2-4 肝がん標準化死亡比
a) 第1期：1971～1975年, b) 第7期：2001～2005年, c) 第9期：2011～2015年

肝がんによる死亡率の高い県としては、佐賀県、和歌山県、福岡県、愛媛県などが上位に位置している。1999～2017年は19年連続で佐賀県が第1位であったが、2018年には第2位、2019年には第12位と順位が下がっている。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、厚生労働省肝炎疫学班は1970年以降の肝がん死亡の状況と推移に関して、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～2015年までを9期に分類して算出している¹⁰⁾¹¹⁾。EBSMRは肝がん死亡の全国平均を100として、市町村ごとの高低を比較したものである。

図2-4に1971～1975年の第1期、2001～2005年の第7期、2011～2015年の第9期のEBSMRを示す。第1

期にはEBSMRに明らかな地域差は認められない(図2-4a)。しかし、40年後の第9期には、西日本にEBSMRの高い市町村が認められるようになった(図2-4c)。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。しかし、死亡者数は依然として年間2万人を超えており、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 前がん状態としての肝硬変の動向

はじめに

肝硬変とは、反復する炎症に伴う肝細胞の減少と機能低下および肝線維化の進展によって、肝予備能の著明な低下を呈する慢性肝疾患の終末像である。肝硬変では、蛋白質、脂質、ビリルビン、アンモニアなどの合成・代謝・解毒能の低下、低アルブミン血症、血液凝固能の低下による出血傾向(消化管出血)、耐糖能異常、腹水・浮腫、黄疸、肝性脳症、門脈圧亢進症、サルコペニア、腎不全など多彩な症候が出現し、肝発癌リスクが増加する。

肝硬変の治療目標は、これらの合併症に対するトータルマネジメントとして栄養療法と薬物療法を行うことで自覚症状と quality of life (QOL) を改善し、最終的に肝不全死および肝がん死などの肝関連死を予防することである。2020年10月に改訂した「肝硬変診療ガイドライン2020(改訂第3版)、日本消化器病学会・日本肝臓学会編」によって、最近、特に進歩した肝硬変合併症の診断と治療法が整理された¹²⁾。

1. 全国集計調査における動向

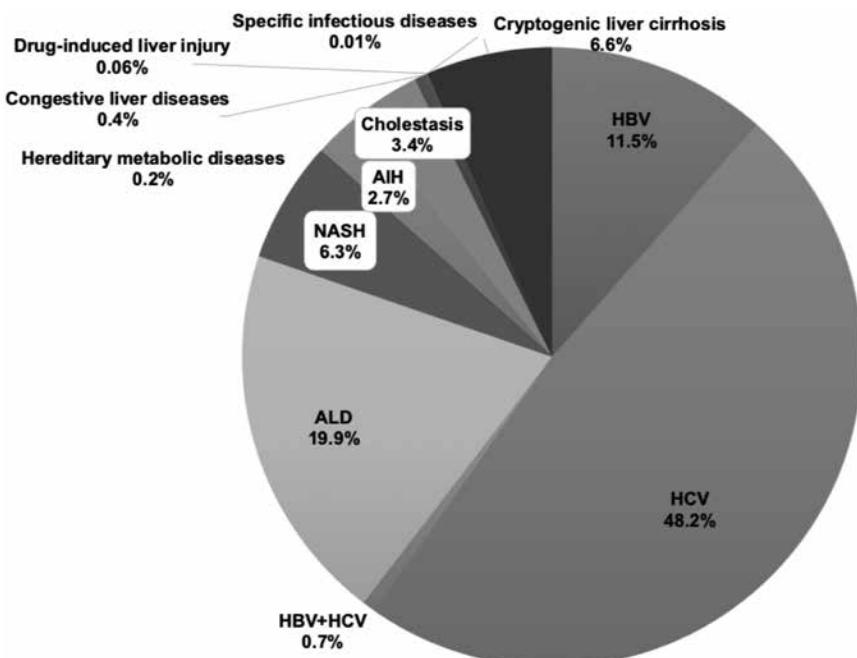
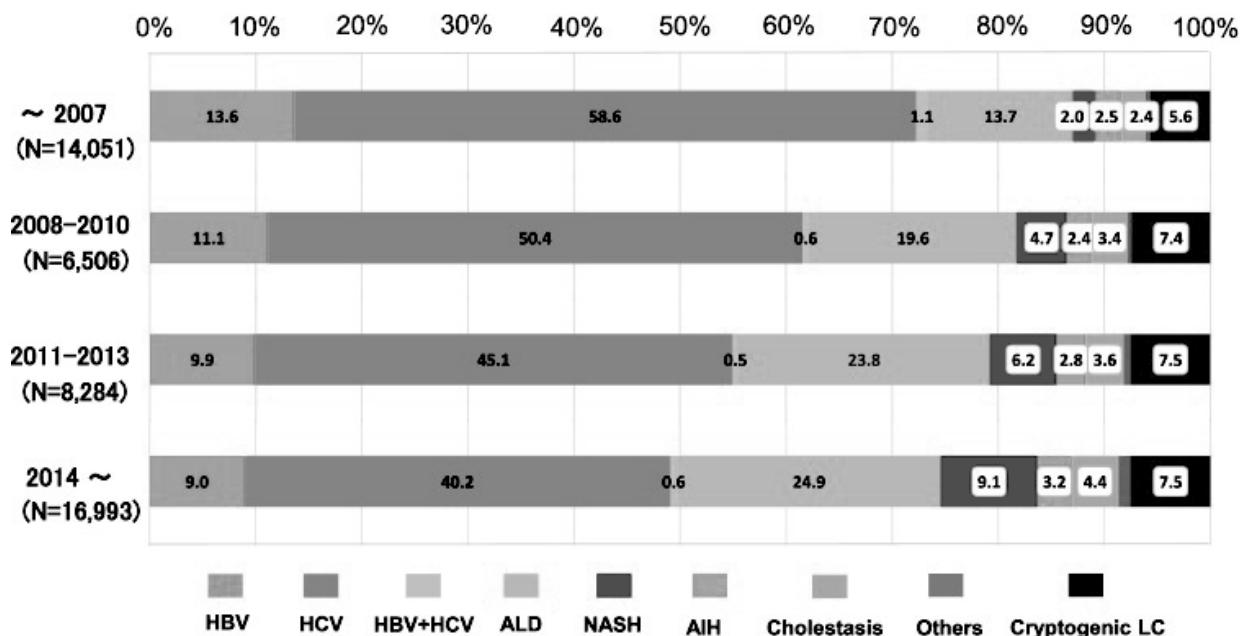
肝硬変の成因は、B型肝炎ウイルス(hepatitis B virus:HBV)、C型肝炎ウイルス(hepatitis C virus:HCV)など肝炎ウイルスの持続感染が最も多いが、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性胆管炎、薬物性肝障害、Wilson病、ヘモクロマトーシス、Budd-Chiari症候群などもその原因となる。また、近年は肥満、生活習慣病に関連する非アルコール性脂肪肝炎(nonalcoholic steatohepatitis:NASH)、アルコールを原因とする脂肪性肝疾患など非ウイルス性の肝硬変が増加している。

わが国における肝硬変の全国調査は、1983年の第69回日本消化器病学会総会、1991年の第27回日本肝

臓学会総会、1998年の第2回日本肝臓学会大会、2008年の第44回日本肝臓学会総会、2011年の第15回日本肝臓学会大会、2014年の第50回日本肝臓学会総会および2018年の第54回日本肝臓学会総会において、計7回行われている^{13)~19)}。2018年に行われた最新の調査では48,621症例が集積され、HCV、HBV、アルコール、NASHに起因する肝硬変はそれぞれ48.2%、11.5%、19.9%、6.3%であった(図3-1)。肝炎ウイルスに起因する症例が約60%を占めているが、2007年以前、2008~2010年、2011~2013年、2014年以降の4期に分けて成因の変遷を比較すると、ウイルス性肝硬変は2007年までは73.4%(HCV 58.6%，HBV 13.6%，共感染1.1%)であったが、2014年以降は49.7%(HCV 40.2%，HBV 9.0%，共感染0.6%)と減少していた(図3-2)¹⁹⁾。ウイルス性肝硬変が減少した理由としては、抗ウイルス療法の進歩とウイルス肝炎対策事業の推進などが挙げられる。

一方、アルコール性肝硬変は2007年までは13.7%であったのに対して、2014年以降は24.9%と増加していた。肝疾患に限らずアルコールによる健康障害は大きな社会問題であり、早急な対策が必要である。また、NASHに起因する肝硬変も2007年までは2.0%であったのに対し、2014年以降は9.1%と増加していた。2018年の調査では、肝細胞の脂肪滴が消失した“burnt-out NASH”との鑑別が困難である成因不明の肝硬変(cryptogenic cirrhosis)も6.6%を占めていた¹⁹⁾。最近は肥満、糖尿病など生活習慣病の患者が増加しており、NASHに起因する肝硬変がさらに増加することが危惧される。

レセプト情報・特定健診等情報データベースを用いた研究では、わが国の保険医療機関で2015年に病名が確定した患者数は、C型肝硬変が約7.6万人、B型肝硬変が約1.9万人であることが報告されてい

図3-1 肝硬変の成因¹⁹⁾図3-2 肝硬変の成因別頻度の年次推移¹⁹⁾

る²⁰⁾。しかし、これらは保険医療機関を受診したHCV抗体陽性の47万人とHBs抗原陽性の約17万人を対象にした数値である。わが国における肝炎ウイルスの持続感染者数はHCVが110～140万人、HBVが190～230万人と推定されており²¹⁾、ウイルス性肝硬変の患者数はより多いと考えられる。また、非ウイルス性肝硬変の症例が増加していることも考慮すると、肝硬変の患者数は同研究で得られた症例数の数倍で、30万人以上になると推定される。

2. 今後の動向

2018年の全国調査では、新規に診断された非ウイルス性肝硬変の症例数が、肝硬変症例に占める比率のみならず、実数も増加していることが明らかになった。一方、新規に診断されたウイルス性肝硬変の症例数は比率も実数も減少しており、特にC型肝硬変で顕著である。この傾向は今後も続くことが推測される。また、肝硬変患者の平均年齢は、2007年以

前では63.8歳であったのに対して、2014年以降では68.1歳となっており、高齢化が進んでいる¹⁹⁾。現在、B型肝硬変では核酸アナログ、C型肝硬変では直接型抗ウイルス薬(direct-acting antiviral: DAA)による治療が行われており、今後は肝炎が沈静化したB型肝硬変、ウイルス学的著効(sustained virologic response: SVR)達成後のC型肝硬変など、肝炎ウイルスが制御されている高齢の肝硬変症例が増加すると考えられる。これらが飲酒、肥満などの生活習慣病を併発して肝硬変が進展する場合もあり、非ウイルス性肝硬変のみならず、ウイルス性肝硬変に対しても、生活習慣病の観点からの肝炎対策が重要となる。

2019年に登場したソホスブビル／ペルパタスピル配合錠によって、C型非代償性肝硬変の症例でもウイルスの排除が可能となり、約90%の症例でSVRを達成できるようになった。これによって、非代償性肝硬変でも、その原因を制御すると、肝予備能の改善する症例が一定数存在することが明らかになつた²²⁾。また、近年、肝硬変の症候、合併症に対する新規薬物が多数登場し、肝硬変の集学的治療は大き

く進歩した¹²⁾²³⁾。一方、肝線維化が進行した症例では、HCVを排除しても肝予備能が改善しない場合があり、門脈圧亢進症による食道胃静脈瘤などの症候が増悪することもある。抗ウイルス治療および肝硬変の症候ないし合併症に対する様々な新規治療薬が、肝硬変患者のQOLを含めた長期予後を改善するかどうか、肝発癌を抑制するかどうかについては、更なるエビデンスの集積が必要である。

おわりに

ウイルス性肝硬変と比較して、非ウイルス性肝硬変の肝発がん率は低い。しかし、わが国におけるNASHの有病率は約3.0%と高く、NASHから進行する肝硬変のみならず、肝がんの患者数も増加すると考えられる。NASH、アルコール性などの非ウイルス性肝硬変患者、さらには高齢、アルコール、肥満、糖尿病などのリスク因子を有する肝炎ウイルス制御下のウイルス性肝硬変患者で、肝がんを早期発見し、集学的治療を行うシステムの構築が望まれる。

第4章 肝炎ウイルスキャリアの動向

はじめに

肝がんの多くは肝炎ウイルスの持続感染、いわゆるウイルスキャリアの状態から慢性肝炎、肝硬変を背景として発症する。わが国でもB型肝炎ウイルス(hepatitis B virus: HBV)、C型肝炎ウイルス(hepatitis C virus: HCV)の2種類の肝炎ウイルスの持続感染が、肝がんの重要な成因である。

国立がん研究センターの最新のがん統計によると、2018年に肝がんと診断された患者数は38,312人(男:26,163人、女:12,148人)、2019年の肝がんによる死者数は25,264人(男:16,750人、女:8,514人)であり、2009～2011年の5年相対生存率は35.8%(男:36.2%、女:35.1%)、人口10万対の罹患率は30.3人(男:42.5人、女:18.7人)、人口10万対の死亡率は20.4人(男:27.8人、女:13.4人)であった³⁾。

一方、2000年までは、わが国における肝がんの成因はHCV感染由来が約70%であったが、HCV感染者の高齢化による自然減衰に加えて、最近の抗ウイルス療法の進歩によって、HCV感染由来の肝がん患者数が減少し、最近で非B型非C型である非ウイルス性の肝がん患者数が過半数を占めるようになった。しかし、この20年間のHBV感染由来の肝がんの発生数には増減がなく、15%弱の頻度で推移している(図1-1)⁴⁾。

肝がんの成因が時代とともに変化しても、HBVとHCVの持続感染が肝発がんのリスク要因であることは変わりはない。HBVとHCVのキャリア化を予防することと、抗ウイルス治療によって、肝炎ウイルスによる慢性肝炎から肝硬変、肝癌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

厚生労働省研究班(主任研究者:吉澤浩司)の2004年度の報告によると、わが国におけるHBVキャリアは110～140万人、HCVキャリアは190～230万人と推定されており²⁴⁾、その当時のHBVとHCVを合わせた肝炎ウイルスキャリア数は300～370万人であったと考えられる。しかし、わが国ではHBVおよびHCVキャリアの頻度が若年者で低率、高齢者で高率であり、また、その後、肝炎ウイルス検査と抗ウイルス治療が普及することによって、HBVキャリアとHCVキャリアはともに時代の推移に伴って自然減衰することが予測されていた²⁵⁾。

最新の疫学データである2019年度の厚生労働省疫学研究班(主任研究者:田中純子)の報告では²⁶⁾、2015年時点のHBVとHCVを合わせたキャリアおよび患者の数は、200.1～248.8万人(HCV:89.1～130.2万人、HBV:111.0～118.6万人)と推定され、2004年度の研究班の報告に比して減少していた。HBVキャリアおよび患者数の内訳は、抗ウイルス療法なしの患者が15.8万人、抗ウイルス療法ありの患者が17.0万人、潜在キャリアが45.2万人、未受診キャリアが33.0～40.5万人であった。一方、HCVキャリアおよび患者数の内訳は、抗ウイルス療法なしの患者が18.1万人、抗ウイルス療法ありの患者が47.2万人、潜在キャリアが22.5万人、未受診キャリアが1.3～42.4万人であった。

さらに、わが国の医療機関から保険者に発行している診療報酬明細書(レセプト)、特定検診と保健指導の結果から構成されたNDB(National Database)および大規模疫学データ・政府統計の資料に基づいて、「現時点での肝炎ウイルス検査の現状、医療機関受診率、抗ウイルス療法の治療成績が維持されて

おり、新たな治療薬の開発はない」と仮定した場合の、肝炎ウイルスキャリア数の動向についても検討されている。肝炎ウイルスキャリア数を2000年が301～366万人、2011年が209～284万人、2015年が200.1-248.8万人として解析すると、2020年には146.8～190.8万人、2025年には120.5～158.3万人、2030年には99.1～130.2万人、2035年には79.7～104.4万人と減少していくと推定される。

2. ウィルス肝炎に対する治療の意義

HCV キャリアでは、抗ウイルス療法によって肝炎ウイルスを排除することで、肝がんの発生が抑制されることが明らかとなった。従って、肝炎ウイルス検査未受診者と未治療の HCV キャリアを見つけて、抗ウイルス療法を実施して、ウイルス学的著効(sustained virologic response : SVR)を目指すことが重要である。

一方、HBV キャリアでは、現在の抗ウイルス療法でウイルスを排除することはできない。しかし、核酸アナログによって、肝がんの発生を抑制できることが明らかになっている。このため、HBV キャリアの場合にも、治療が必要な症例に対して、適切な抗ウイルス療法を提供することが重要である。

3. C型慢性肝炎／C型肝硬変における抗ウイルス療法の変遷

1992年にインターフェロン(IFN)の単独療法が保険適用となり、C型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法が開始された。しかし、この時点では、わが国で多くみられる遺伝子型(ゲノタイプ)1型の高ウイルス量の難治性症例では、ウイルス排除(sustained viral response : SVR)率が10%程度であった。2001年からIFNと抗ウイルス薬であるリバビリンとの併用療法が承認され、2003年にはペグ-IFNの単独療法、2004年にはペグ-IFNとリバビリンの併用療法が行われるようになって、難治性症例におけるSVR率は40%前後にまで向上した。また、2006年にはIFN単独療法、2011年にはペグ-IFNとリバビリンの併用療法が、代償性肝硬変の治療に用いられるようになった。また、2011年にはウイルスの増殖を直接抑制する直接型抗ウイルス薬(direct acting antiviral : DAA)であるテラプレビルが登場し、ペ

グ-IFN、リバビリンと併用する3剤併用治療での難治性症例におけるSVR率は約70%にまで向上した。さらに、2014年にダクラタスビルとアスナプレビルの2剤併用による経口薬のみの治療が開始され、C型肝炎の治療は新たな局面に入った。特に2015年にレジパスビル／ソホスブビル配合錠が承認された以降は、DAA治療によるSVR率が95%以上となり、C型肝炎は「治せる病気」になった。2017年にはグレカプレビル／ピブレンラスビル配合錠の使用が可能となり、透析患者などの腎不全患者でも全例で治療が可能になり、慢性肝炎症例では56日間という短期間内の治療でもほぼ全例でSVRが期待されるようになった。2019年にはソホスブビル／ベルパタスビル配合錠が非代償性肝硬変症例で使用可能となり、90%前後の症例でSVRを達成できるようになった。現在では、DAAを用いた抗ウイルス療法によって、ほとんど全てのHCV感染患者において、ウイルス排除を期待できる状況になっている。

4. B型慢性肝炎／B型肝硬変での抗ウイルス療法の変遷

1986年にB型慢性肝炎に対するIFN治療が保険診療下での実施可能となったが、当初は28日間と治療期間が短く、その効果は一過性であった。なお、2002年にはIFN治療の期間が6ヶ月間まで延長され、2008年には一部の製剤を在宅で自己注射することも可能になった。2011年にはペグ-IFNが認可され、48週間の治療が可能となった。しかし、Peg-IFNによる治療は、HBe 抗原陽性例では20～30%，HBe 抗原陰性例では20～40%で効果が得られる確実でない治療であり、また、B型肝硬変には保険適用がないなどの問題があった。

ウイルスの増殖を直接阻害する核酸アナログとして、2000年からラミブジンの使用が可能になった。それ以後、2004年にアデホビル、2006年にエンテカビル、2014年にテノホビルジソプロキシルフマル酸塩(TDF)、2017年にはテノホビルのプログララグであるテノホビルアラフェナミドフマル酸塩(TAF)が使用可能となった。核酸アナログはHBVのゲノタイプ、年齢などによらず、ほとんどの症例で抗ウイルス作用を発揮し、肝炎を沈静化させる。しかし、投与中止によって肝炎が再燃する率が高

く、劇症化する危険性もあることから、10年以上に渡る長期投与が基本となっている。

5. 今後の展望

HCV の抗ウイルス治療法は、ほぼ完成された状況にあり、病院にアクセスできた患者では高い治療効果を期待できるようになった。しかし、肝炎ウイルス検診を受けていない未診断の HCV キャリアも

多数残存していると考えられている。今後は HCV に感染していても、それに気が付いていないキャリアをひとりでも多く、早期に見い出すことが重要である。一方、HBV の抗ウイルス治療法に関しては、核酸アナログを用いた抗ウイルス療法が中心で、長期間の治療が必要である。現在、新たな作用機序の抗ウイルス薬の開発が多数進められており、それらの進捗状況に注目が集まっている。

第5章 非ウィルス性肝疾患の動向

はじめに

わが国の肝がんは、長年にわたってウイルス性肝疾患に発生する症例が多くを占めてきたが、最近は非ウイルス性肝疾患を背景とした症例が増加している。特に、非アルコール性脂肪性肝疾患(non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD)に関連する肝がんは増加する傾向にある。また、非ウイルス性肝疾患では、肝がんが進行した状態で発見される症例が多く、日常臨床で問題になっている。

1. 非ウイルス性肝がんの疫学

全国多施設調査では、2015年度に新規発症した肝がんの32.5%が非ウイルス性であり、その比率は1990年代以降、年々増加している(図5-1)⁴⁾。第22回原発性肝癌追跡調査報告でも、2012~2013年に新

規診断された肝がん21,104例の91.1%を占める肝細胞がんの症例では、HBs抗原陽性例が13.8%、HCV抗体陽性例が49.2%であり、非ウイルス性肝疾患から肝がんしている症例は約40%と推定される²⁷⁾。

2011~2015年に診断された非ウイルス性肝がんの成因は、アルコール性が32.3%、NAFLDが15.1%、自己免疫性肝炎が2.6%、原発性胆汁性胆管炎が2.5%、分類不能が43.7%であった(図5-2)⁴⁾。分類不能には、非アルコール性脂肪肝炎(non-alcoholic steatohepatitis: NASH)が肝硬変に進展して、肝細胞の脂肪滴が消失したburned out NASHも含まれていると考えられる。また、肥満人口、糖尿病の罹患率を考慮すると、NAFLDによる肝がんの比率はより高率で、今後はさらに増加することが予想される。

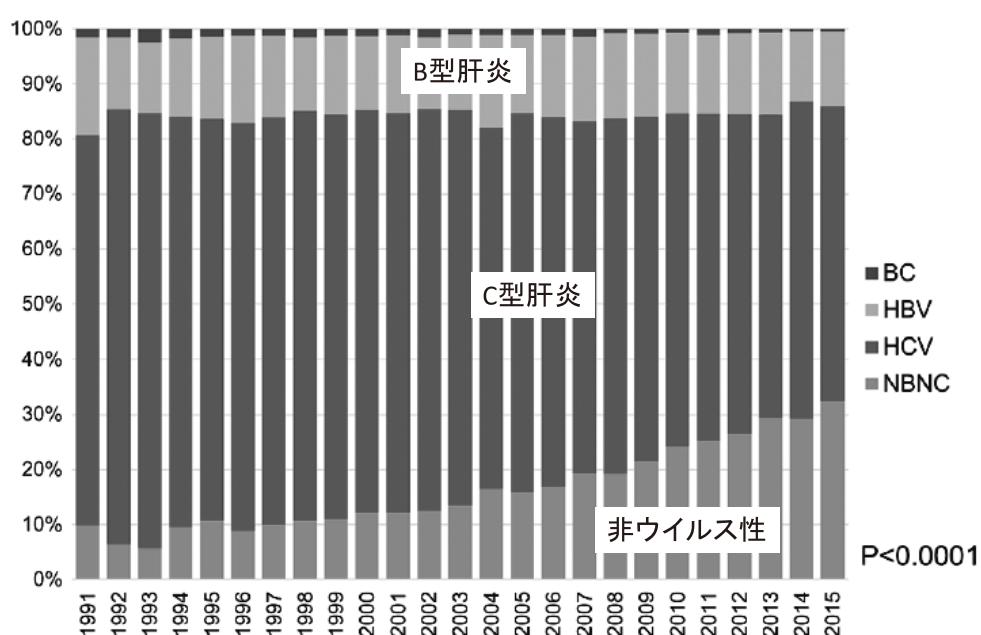


図5-1 日本における肝細胞癌の基礎肝疾患の推移(1991-2015年)
(Tateishi R. et al. J Gastroenterol. 2019; 54: 367-376.)

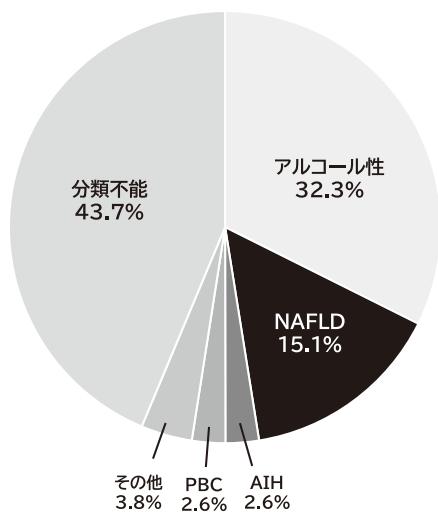


図5-2 非ウイルス性肝がんの成因(2011-2015)
(Tateishi R. et al. J Gastroenterol. 2019; 54: 367-376.
のデータをもとに作図)

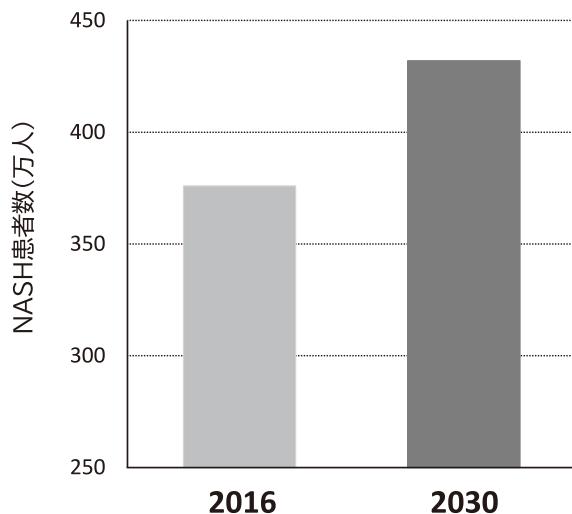


図5-3 NASH患者数の将来予想
(Estes et al. J Hepatol. 2018; 69: 896-904
のデータをもとに作図)

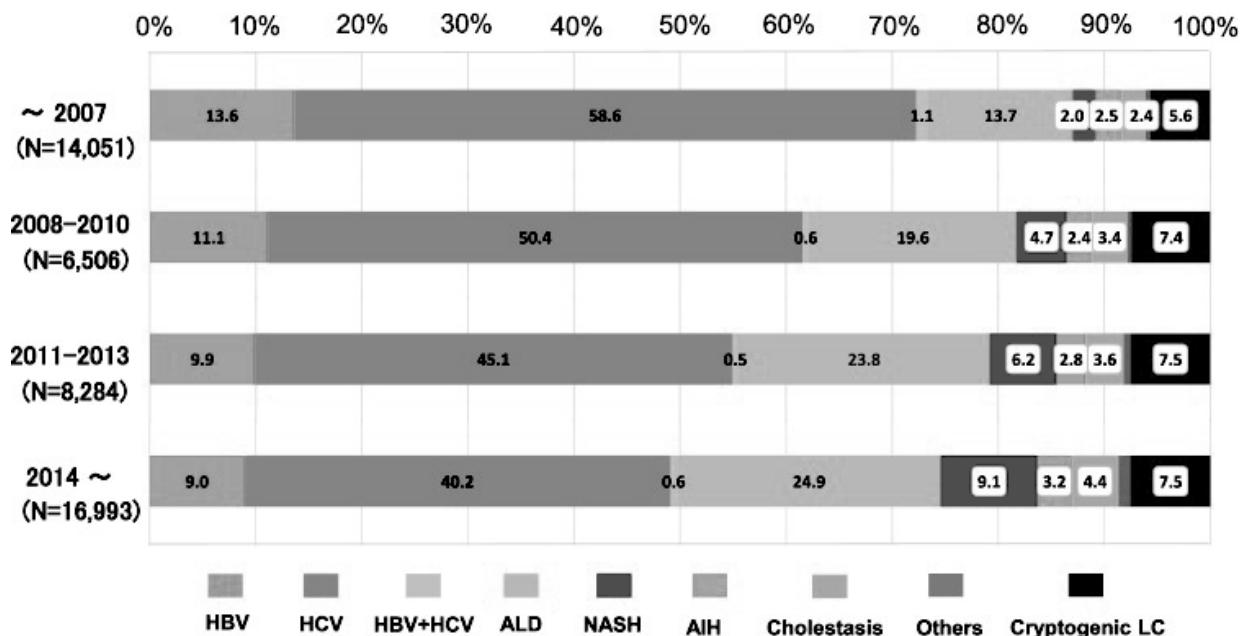


図5-4 肝硬変の成因別頻度の年次推移¹⁹⁾

(1) NAFLD

わが国におけるNAFLDの有病率は、成人で約30%とされ、患者数は約2,300万人と推定されている。男性では中年層、女性では閉経後に多く見られる。肝硬変に進展したり、肝がんを併発したりすることが多いNASH症例は、NAFLD症例の10~20%を占めており、患者数は約370万人と推定される²⁸⁾。また、2030年にはNASH患者数が約430万人まで増加すると予測されている(図5-3)²⁹⁾。

(2) アルコール性肝障害

わが国におけるアルコール性肝障害の推定患者数

は410万人である³⁰⁾。50~60歳台に多く、男女比は5:1で男性が多いが、近年は女性の患者数が増加している。国民全体での飲酒量は減少傾向にあるが、アルコール性肝硬変の患者数と死亡者数は増加している(図5-4)¹⁹⁾。

(3) 自己免疫性肝疾患

わが国における自己免疫性肝炎の患者数は約30,000人と推定され、2004年の調査と比べると2.7倍増加している。発症年齢は年々徐々に上昇しており、診断時平均年齢は約60歳である³¹⁾。一方、原発性胆汁性胆管炎の患者数は約37,000人と推定され、

好発年齢は女性では50歳台、男性では60歳台である。自己免疫性肝炎、原発性胆汁性胆管炎とともに、男女比は1:4で女性が多いが、最近では男性の患者数が増加している³²⁾。

2. 肝線維化の評価と肝がんのスクリーニング方法

非ウイルス性肝疾患では、肝線維化の進展と肝がんの併発が予後に関与するため、肝線維化の程度を評価し、定期的に肝がんのスクリーニングを行う必要がある。特に、NAFLDでは今後10年間で約10万人の新規肝がんが発生すると推定されている(図5-5)³³⁾。

2020年に改定された日本消化器病学会・日本肝臓学会編集の「NAFLD/NASH診療ガイドライン2020(改訂第2版)」では、NAFLD症例における肝がんのスクリーニング方法が提案されている²⁸⁾。NAFLD症例の予後を規定する要因としては、肝線維化が最も重要であることから、肝がんのスクリーニングに際しては、肝線維化の程度を評価する。まず、1次スクリーニングとして、①肝線維化マーカー、②FIB-4インデックス、NAFLD fibrosisスコアなどのスコアリングシステム、③血小板数を用いる。これら指標に肝線維化の進展を疑う所見があれば、消化器科へのコンサルテーションを考慮することが推奨されている(図5-6)。2次スクリーニングでは、中・高リスクのNAFLD症例に対して、肝生検ないしはエラストグラフィーを行うことが提案されている(図5-7)。

NAFLD症例における肝がんのスクリーニングでは、肝硬変の場合には腹部超音波検査と腫瘍マーカーの測定を6ヶ月ごとに実施することが推奨される。

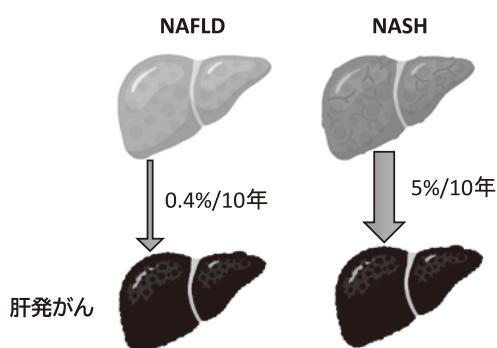


図5-5 非アルコール性脂肪性肝疾患からの肝発がん率

また、男性では線維化ステージがF2以上、女性ではF3以上で肝発がんのリスクが高く、これら症例は肝硬変まで進展していない場合でも、6~12ヶ月ごとに腹部超音波検査を行うことが提案されている²⁸⁾。

アルコール性肝障害、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性胆管炎の症例では、コンセンサスの得られた線維化の評価法、肝がんのスクリーニング法はない。しかし、アルコール性肝硬変からの肝発癌率はNAFLD由来の肝硬変と同等以上と考えられている。これら非ウイルス性疾患でも、肝硬変症例ないし線維化が進展している症例では、6ヶ月ごとの肝がんスクリーニングが必要である。

日本糖尿病学会と日本肝臓学会は、2021年5月24日に2型糖尿病患者における肝発がんの危険因子に関する共同声明を発表した³⁴⁾。肝発がん率はFIB-4インデックスが2.67以上では0.6%/年、肝硬変を示唆する3.5以上では1.0%/年であり³⁵⁾、同インデックスを用いて高危険群を囲い込むことを提唱している。

3. 治療法

(1) NAFLD

NAFLD治療の基本は、食事療法と運動療法による生活習慣のは正である。現在、NAFLDに対して保険適用のある効果的な薬物はないが、生活習慣が改善できない症例およびNASHの症例、肝線維化の進行している症例では、糖尿病、脂質異常症、高血圧、動脈硬化症などの併存症に対する積極的な薬物療法が推奨される(図5-8)²⁸⁾。

食事療法と運動療法は肝機能検査値と肝組織像を改善させる。7%以上の体重減少を達成できれば肝

本邦のNAFLD患者数約2千3百万人
今後日本において10万人以上/10年
NAFLDからの肝発がんが予想される

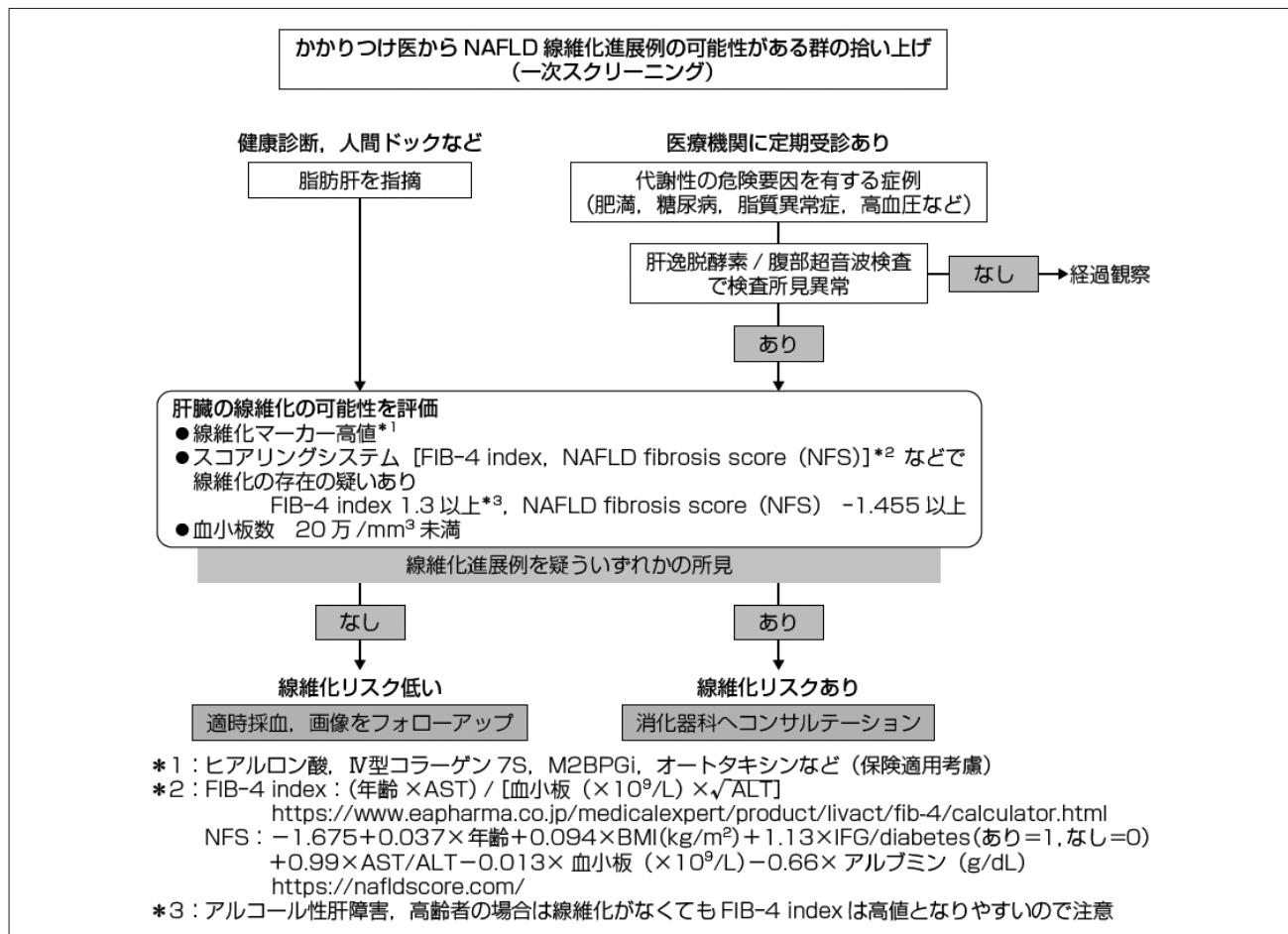


図5-6 かかりつけ医から NAFLD 線維化進展例の可能性がある群の拾い上げ(一次スクリーニング)
(NASH/NAFLD 診療ガイドライン2020, 南江堂)

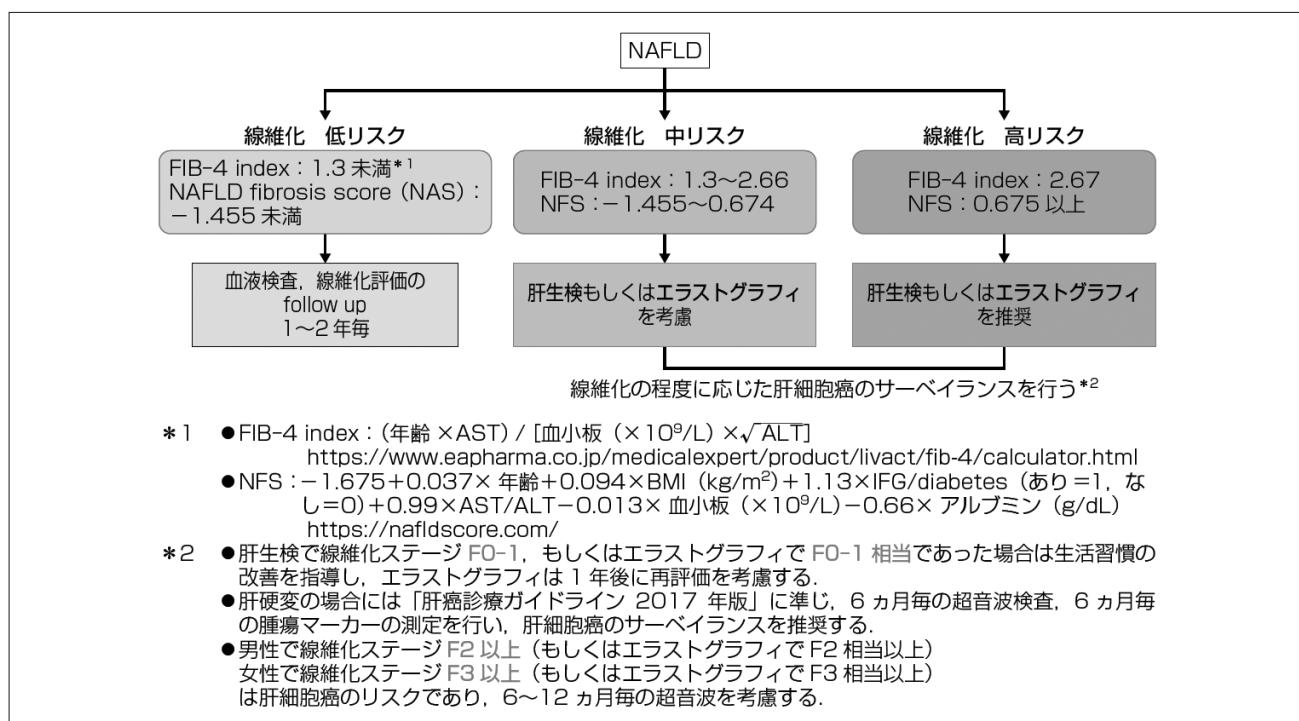


図5-7 消化器病・肝臓専門医による NAFLD 線維化進展例の可能性がある群の診断(二次スクリーニングおよび精密検査)
(NASH/NAFLD 診療ガイドライン2020, 南江堂)

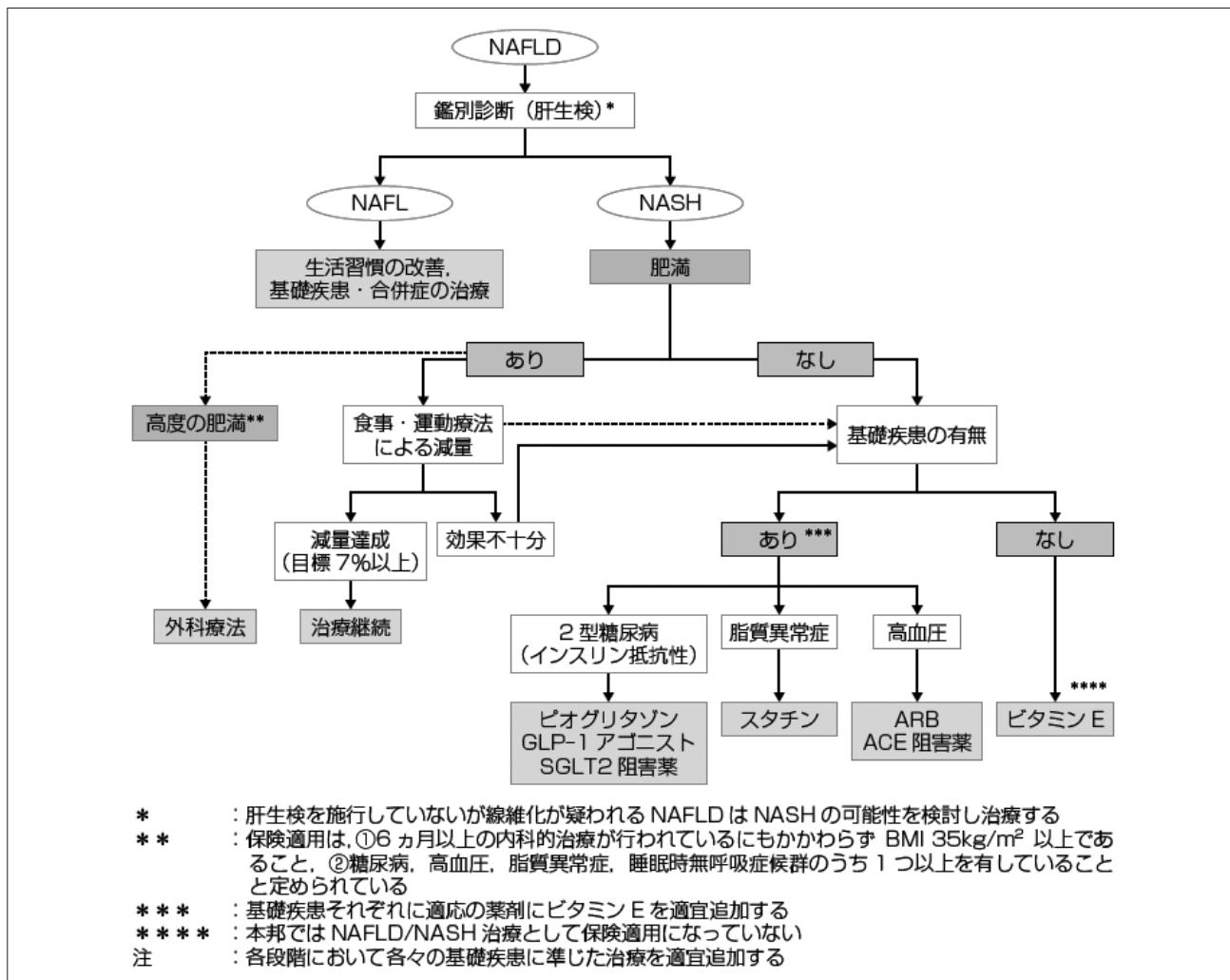


図5-8 NAFLD/NASH 治療フローチャート
(NASH/NAFLD 診療ガイドライン2020, 南江堂)

の脂肪沈着が改善し、10%以上になると肝線維化も改善するとされている。有酸素運動とレジスタンス運動は、何れも肝機能検査値、肝脂肪化およびインスリン抵抗性の改善に有効である。

薬物療法としては、動脈硬化症による末梢循環障害を合併していればビタミンEの経口投与を検討する。ビタミンEによって肝組織学像が改善することが報告されている。糖尿病合併例ではインスリン抵抗性改善作用のあるチアゾリジン誘導体を投与すると、肝組織像が改善するとされている。また、SGLT2阻害薬、GLP1アナログ製剤の有効性も報告されている。脂質異常症ではHMG-CoA還元酵素阻害薬が心血管系イベントを抑制するとともに、NAFLDにおける肝機能検査値の改善にも有効である。高血圧を合併している場合は、アンジオテンシ

ンII受容体拮抗薬によって、肝機能検査値と肝組織像が改善することが報告されている²⁸⁾。また、NASHに対するさまざまな新薬の治験が進行中である。

(2) アルコール性肝障害

アルコール性肝障害の治療は、禁酒が基本である。また、中間目標として減酒治療(ハームリダクション)も有用である。適切な栄養補給、ビタミン剤の投与なども行う。最近は、従来の断酒薬のみでなく、飲酒量を減らすナルメフェン、飲酒欲求を減らすアカンプロサートなども利用されている³⁰⁾。

(3) 自己免疫性肝疾患

自己免疫性肝炎に対する第一選択薬は副腎皮質ステロイドである。ただし、副腎皮質ステロイドの有害事象で減量、中止が必要な症例ないしその効果が

不十分の症例ではアザチオプリンを用いる³¹⁾.

原発性胆汁性胆管炎に対する第一選択薬はウルソデオキシコール酸である。ウルソデオキシコールの効果が十分でない症例ではベザフィブラートが追加投与される場合があるが、原発性胆汁性胆管炎に対

する薬事承認はなく、適応外処方となる³²⁾.

非ウイルス性肝疾患では、その成因に関わらず、非代償性肝硬変などで内科的治療による改善の見込みが乏しい場合は、肝移植の適応について検討する。

第6章 肝がんの診断法の進歩と早期発見

はじめに

肝原発の悪性腫瘍は90%以上が肝細胞がんであり、約5%が肝内胆管がんなどの胆管がんである。「がんの統計2021」によると³⁶⁾、肝がんの死亡者数は部位別で第5位、胆嚢・胆管がんは第6位であり、ともに罹患者数に比して死亡者数が多く、予後が不良のがんであると認識されている。肝細胞がんは、その背景として肝硬変などの慢性肝疾患が存在していることが多い。成因としてはC型肝炎ウイルス(Hepatitis C virus: HCV)感染が最も多く、他にはB型肝炎ウイルス(Hepatitis B virus: HBV)感染、アルコール性肝疾患、非アルコール性脂肪肝炎などがある³⁷⁾。なお、HCV感染による肝細胞がんは、治療法の進歩とともに減少傾向にある。肝細胞がんの早期発見のためには、その背景となる慢性肝疾患の診断と、そのリスクの評価に基づく定期的なスクリーニング検査が重要である。また、肝炎ウイルスなどの成因が排除された後も、慢性肝障害およびそれに伴う肝発がんのリスクは残存することから、肝細胞がんのスクリーニング検査は継続する必要がある。スクリーニング検査としては、腫瘍マーカーを含む血液検査と、画像検査が重要である。

1. 肝細胞がんスクリーニングのための血液生化学的検査

肝細胞がんの背景にある慢性肝疾患の診断では、まず、HBV、HCVのウイルスマーカーを測定し、肝炎の活動性と肝予備能を評価のために血液生化学的検査を行う。肝炎ウイルスの感染など成因が明らかな場合は、その適切な治療で肝がんの発生リスクを軽減することが可能である。年齢、性別、BMI、飲酒量、糖尿病の有無、AST値、ALT値、血小板

数など肝がんのリスク因子も考慮して、その後の経過観察の間隔を決定する。特に、肝硬変など肝線維化の進行している症例は肝細胞がんの高リスク群である。肝線維化の程度は、血小板数の他に、肝線維化マーカーであるIV型コラーゲン7S、ヒアルロン酸およびわが国で開発されたMac2結合蛋白糖鎖異性体(Mac2 binding protein glycosylation isomer: M2BPGi)³⁸⁾などを測定する。また、FIB-4インデックス³⁹⁾、APRI⁴⁰⁾などのスコアリングシステムも、肝線維化の評価に有用である。慢性肝疾患の症例では、これら検査で高危険群と判定された場合は3~4ヶ月ごとに、その他の症例でも6ヶ月ごとに、腫瘍マーカーを測定し、腹部超音波検査などの画像検査を行うことが推奨される。

肝細胞がんの腫瘍マーカーとしては、 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)が測定される。これらの腫瘍マーカーはどれか1つのみが陽性の場合もある。そのため組み合わせて診断に利用することが推奨されている⁴¹⁾。 AFP値の持続的上昇または200 ng/mL以上、PIVKA-IIが40 mAU/mL以上ないし AFP-L3分画15%以上など腫瘍マーカーが高値の場合には、画像検査を追加することを考慮する。また、腫瘍マーカーは肝細胞癌のスクリーニングのみならず、転移性肝がんなどの肝腫瘍性病変との鑑別診断、肝細胞癌の治療前後の比較による治療効果の判定などにも有用である。

2. 肝細胞がんの画像検査

原則として侵襲度の低い検査を優先して行う。外来では、まず、腹部超音波検査によるスクリーニン

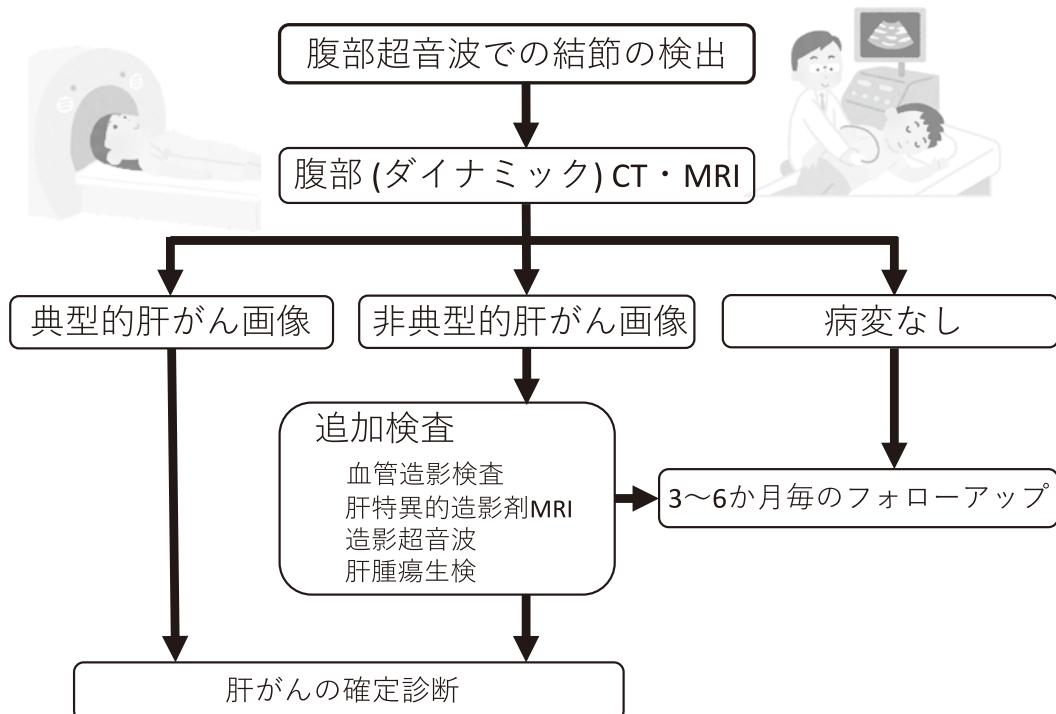


図6-1
(日本肝臓学会編 肝癌診療ガイドラインより一部改変)

グを行い、必要に応じて腹部CT検査、腹部MRI検査を追加する。これら検査で肝細胞がんが疑われる場合には、入院して血管造影検査、血管造影下CT検査を行う場合もあるが、これらは肝動注化学塞栓療法(transarterial chemoembolization:TACE)などによる治療の際に行われるのが一般的である。また、肝細胞がんとして非典型的な画像所見の場合は腫瘍生検も考慮する(図6-1)。肝細胞がんでは多血化、すなわち動脈血流が周囲肝実質と比較して増加することが典型的所見である。米国肝臓学会(American Association for the Study of Liver Disease:AALD)ではLiver Imaging Reporting and Data System(LI-RADS)を用いて、肝細胞がん画像診断を標準化している⁴²⁾。

(1) 腹部超音波検査(Bモードエコー、エラストグラフィ)

最も簡便、かつ非侵襲的な検査であり、肝腫瘍性病変のスクリーニングに適している。Bモード超音波検査における肝細胞がんの特徴的所見として、薄い腫瘍辺縁低エコー帯(halo : 2 cm以上の肝細胞がんでみられることが多い)、後方エコーの増強、外側エコーの増強、腫瘍内部のモザイクパターンがある。一方、転移性肝がんの特徴的所見は、厚い辺縁

低エコー帯(bulls eye pattern, target pattern)である。

肝腫瘍性病変の鑑別には、造影超音波検査を行う場合もある。造影剤としては、マイクロバブルが超音波に対して安定であるペルフルブタンを用いる。静脈内に投与することで、肝細胞がんの特徴である多血性腫瘍を明瞭化し、腫瘍内のクッパー細胞の欠損を評価できる。造影早期相での濃染像と、後期相で周囲よりも造影されず黒くみえるwashoutが、肝細胞がんの典型的所見である。

また、近年、超音波を用いたエラストグラフィーによって、肝線維化を反映する肝硬度を測定することが可能になった。超音波エラストグラフィーには、transient elastography (FibroScan®), shear wave elastography(SWE), real-time tissue elastography (RTE)がある。また、MRIによるMR elastography (MRE)が利用される場合もある。各モダリティで一長一短があるが⁴³⁾、超音波エラストグラフィーは2016年度に保険収載されており、簡便に施行が可能である。MREも2022年度に非アルコール性脂肪肝炎症例ないしその疑い症例を対象に保険収載された。これらの方法で肝硬度を測定することで、肝細胞がんのリスクを評価して、高リスク群を囲い込

み、スクリーニングの間隔を決定する。

(2) 腹部 CT 検査

肝細胞がんの診断には造影剤を用いたダイナミック CT を行う。ヨード造影剤を静脈から急速注入した後、一定時間をおいて肝動脈相、門脈相、平衡相と複数回撮影し、腫瘍の有無と腫瘍内外の血流状態を観察する。動脈相で造影効果がみられ、門脈相および平衡相で washout を呈する腫瘍を肝細胞がんと診断する。Washout がみられない症例では、腫瘍径が1 cm 未満の場合は3ヶ月ごとに画像検査で経過観察する。1 cm 以上の場合には Gd-EOB-DTPA 造影 MRI を実施する。良性か悪性かの鑑別が困難な場合は、腫瘍生検、血管造影下 CT 検査なども考慮する。肝内胆管がんでは、dynamic CT 造影早期相で辺縁部に造影効果がみられ、外に凸の八つ頭状の形態を呈するのが典型像である。

(3) 腹部 MRI 検査

最も感度の高い画像検査法として、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 検査が推奨される。Gd-EOB-DTPA は T1 強調画像で造影効果がみられ、dynamic study が可能である。また、静脈注射後20分では肝細胞に取り込まれ(肝細胞造影相)、Gd-EOB-DTPA を取り込めない肝細胞がんが低信号で描出できる。肝細胞造影相の画像は、多数のメタアナリシスで CT 検査に比して、肝細胞がんの診断能が高いことが示されており⁴⁴⁾、肝細胞がんの画像診断精度の向上に大きく寄与している。

また、クッパー細胞に取り込まれる超常磁性酸化鉄製剤(Super Paramagnetic Iron Oxide : SPIO)を造影剤に用いて MRI 検査を行う場合もある。肝細胞がんにはクッパー細胞がないため、がん周囲の肝臓実質が高信号になり、肝細胞がんは低信号の腫瘍として可視化される。eGFR 30 mL/分/1.73 m²未満の腎機能障害例では、ヨード造影剤を用いた CT 検

査、Gd-EOB-DTPA などのガドリニウム造影剤を用いた MRI 検査が禁忌であり、そのような症例で SPIO 造影 MRI 検査が実施される。

(4) 血管造影検査、血管造影下 CT 検査

血管造影検査下にカテーテルを肝動脈に挿入し、ヨード造影剤を注入することで、動脈血流に富んだ肝がんを描出する方法が血管造影検査で、入院して実施する。CT、MRI 検査などで肝細胞がんが疑わされた場合に確定診断のために行う場合もあるが、大部分は診断確定後の治療に際して行われ、腫瘍を栄養する細い血管までカテーテルを挿入し、抗がん薬、塞栓物質を注入する。また、血管造影下で CT 検査(CT hepatic arteriography : CTA、CT during arterial portography:CTAP)を行う場合があり、肝腫瘍の血行動態を評価に有用である。

(5) 腫瘍生検

画像検査で診断が確定できない場合は、超音波検査で腫瘍を描出し、腫瘍を穿刺して組織を採取する腫瘍生検を考慮する。肝動脈血流に乏しい早期の肝細胞がんで行われる場合が多い。CT 検査で腫瘍を描出して、腫瘍生検を行う場合もある。

(6) FDG-PET、PET-CT 検査

フルオロデオキシグルコース(FDG)を用いた FDG-PET 検査および PET-CT 検査は、早期胃がんを除くすべてのがん腫で保険適用がある。しかし、肝細胞がん、特に早期の高分化型の肝細胞がんでは、FDG を細胞外に排出する glucose-6-phosphatase(G6Pase)の活性が残っており、FDG が集積しにくいため検出感度は60%程度である⁴⁵⁾。このため肝内病変の検出には推奨されない。一方、肝外病変は検出感度は90%以上と高く、肝外転移性病変の検索に有用である。また、standard uptake value(SUV)max 値が悪性度の評価に応用できる可能性がある。

第7章 肝がんの治療法の進歩と予後

はじめに

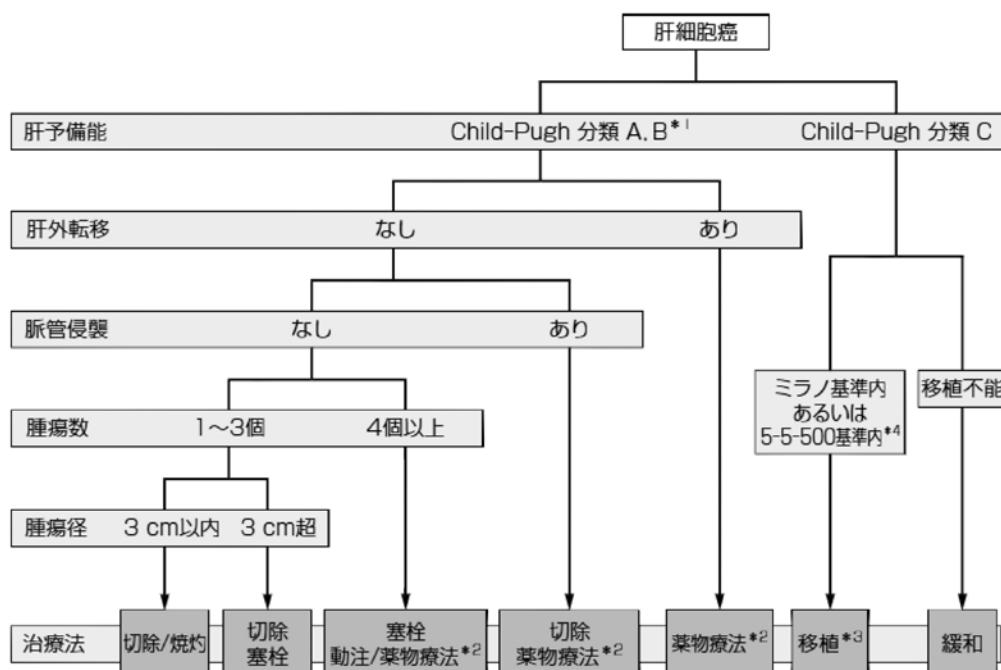
わが国における肝がんの治療は、日本肝臓学会が編集した「肝癌診療ガイドライン2021年版」の「治療アルゴリズム」(図7-1)⁴⁶⁾に従って、方針を決定するのが一般的である。同アルゴリズムは論文ベースのエビデンスと実臨床で得られたコンセンサスに、GRADEシステムを取り入れ作成された。

1. 肝切除

肝細胞がん(hepatocellular carcinoma)に対する肝切除は局所制御に優れている。しかし、術後の肝

不全は致命的で、術前の評価と準備、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35,125例の大規模な検討では、5年生存率が69.1%であった。しかし、術後の再発が多いことが問題になっており、肝切除後3年での再発率は70%以上である。術前、術後の補助療法、特に直接型抗ウイルス薬(direct-acting antivirals:DAA)を用いた抗ウイルス療法、免疫チェックポイント阻害薬などによる術後補助療法が、再発率の低下に繋がることが期待されている。



治療法について、2段になっているものは上段が優先される。スラッシュはどちらも等しく推奨される。

*1：肝切除の場合は肝障害度による評価を推奨

*2 : Child-Pugh 分類 A のみ

*3 : 患者年齢は 65 歳以下

*4 : 遠隔転移や脈管侵襲なし、腫瘍径 5 cm 以内かつ腫瘍数 5 個以内かつ AFP 500 ng/mL 以下

図7-1 エビデンスに基づく肝細胞がん治療のアルゴリズム⁴⁶⁾

2. ラジオ波焼灼療法、マイクロ波焼灼療法

ラジオ波焼灼療法 (radiofrequency ablation : RFA) は局所治療の第一選択となる。腫瘍の最大径が 3 cm 以内、腫瘍数 3 個以内、コントロール不能の腹水がないこと、血小板数が 5 万/ μL 以上かつプロトロンビン時間 50 % 以上、総ビリルビン値 3.0 mg/dL 未満の症例がよい適応になる。また、単発では腫瘍が径 5 cm までの症例を対象とする場合もある。しかし、最大径が 3 cm 以上の肝細胞がんでは、その周囲に微小転移ないし微小門脈腫瘍塞栓が存在する場合が多いことに注意する必要がある。また、RFA 実施時には、腫瘍の播種、肝内散布、周囲臓器への熱の波による合併症などを回避する必

要がある。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)などを活用することによって、安全性と治療完遂率は向上している。

腫瘍数が 3 個以内、最大径が 3 cm 以下の症例では、3 年および 5 年生存率は肝障害度 A でそれぞれ 88.9 % と 76.6 %、肝障害度 B でそれぞれ 75.2 % と 56.5 % と報告されている (図 7-3)⁴⁷⁾。したがって、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。早期の肝細胞がんに対する至適治療を明らかにするために、初発の肝細胞がんに対する外科切除の RFA に対する優越性を検討する第Ⅲ相比較

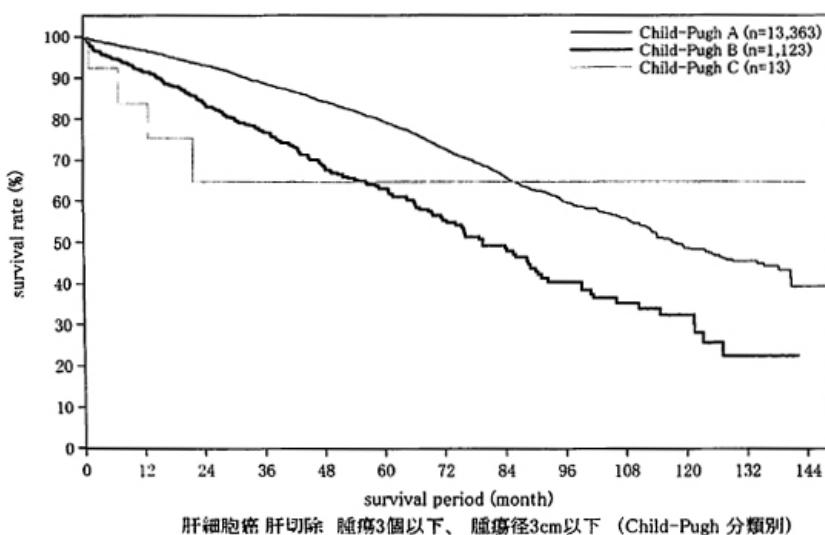


図 7-2 肝細胞がんに対する肝切除症例 (腫瘍 3 個以下、腫瘍 径 3 cm 以下、Child-Pugh 分類別) の累積生存率⁴⁷⁾

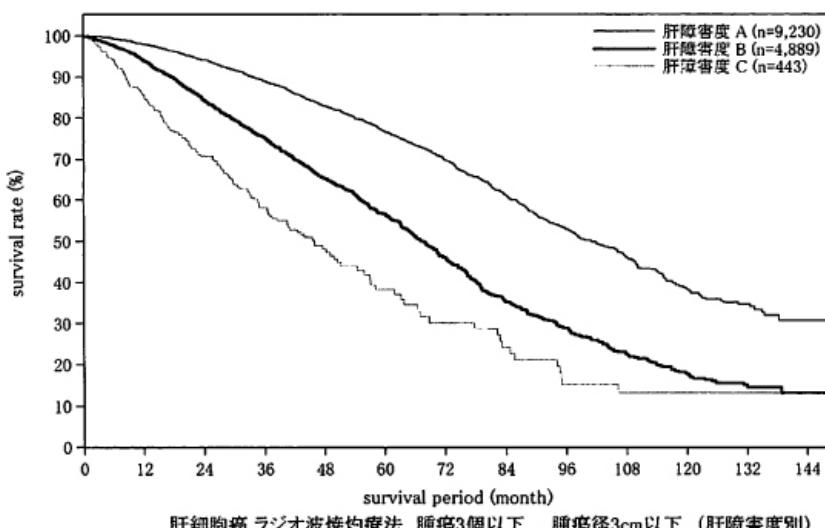


図 7-3 肝細胞がんに対するラジオ波焼灼療法 (腫瘍 3 個以下、腫瘍 径 3 cm 以下、Child-Pugh 分類別) の累積生存率⁴⁷⁾

試験(SURF trial)が行われた。腫瘍数が3個以下かつ腫瘍の最大径が3 cm 以下の肝細胞がんにおける無再発生存期間(recurrence free survival : RFS)中央値は、外科切除群が2.98年(95%信頼区間：2.33-3.86), RFA 群が2.76年(2.17-3.80), ハザード比が0.96(0.72-1.28, p=0.793)であり、外科切除の優越性を示すことはできなかった⁴⁸⁾。

マイクロ波焼灼療法(microwave ablation:MWA)はRFAと同様の電磁波治療であるが、RFAに比較して、より高温で短時間に、より再現性に優れた焼灼ができる利点がある。しかし、焼灼する範囲が狭いことが欠点で、普及していなかった。しかし、2017年に保険収載された第2世代のMWAは、より広い範囲を球状に近い形状で焼灼できるようになり、現在ではRFAとともに、局所治療の第一選択となっている。

3. 肝動脈塞栓術、肝動脈化学塞栓療法

肝動脈塞栓術(transcatheter arterial embolization: TAE)および肝動脈化学塞栓療法(transcatheter arterial chemoembolization: TACE)の適応は、腫瘍数が4個以上ないし腫瘍の最大径が3 cm 以上の症例である。肝癌診療ガイドライン2017年補訂版の「治療アルゴリズム」では、脈管侵襲が存在する場合でも、これらの治療法が選択する治療に加えられていたが、薬物療法の進歩によって「弱い推奨」となり、2021年版の「治療アルゴリズム」には記載されていない。

TAEでは、肝動脈に挿入したカテーテルから、油性造影剤、ゼラチンスポンジ細片、多孔性ゼラチン粒ないし球状塞栓物質を用いて、肝細胞がんの栄養血管および血洞を塞栓する。その際に抗悪性腫瘍薬を同時に用いるのがTACEで、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DEB-TACEが行われる場合もある。肝癌診療ガイドライン2021年版では、TACEないしDEB-TACEが推奨されているが、抗悪性腫瘍薬を用いることができない症例ではTAEが行われる。肝切除、RFAと比較すると、治療する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。わが国における検討では、1, 3, 5, 7年生存率がそれぞれ82.4%, 52.8%, 34.9%, 22.9%であった(図7-4)⁴⁷⁾。

TACEとソラフェニブ(TACTICS)、レンバチニブ(TACTICS-L)、免疫チェックポイント阻害薬を併用する臨床研究が行われている。TACTICSでは、ソラフェニブの併用によって主要評価項目である無増悪生存期間(progression free survival: PFS)の延長が見られており⁴⁹⁾、その他の臨床研究の成績も注目されている。

また、最近、TACE不応、TACE不適という概念が提唱された。これらの症例でTACEを繰り返し行うことと肝予備能の悪化を来て、予後を悪化させるため、薬物療法を行うことが推奨されている。

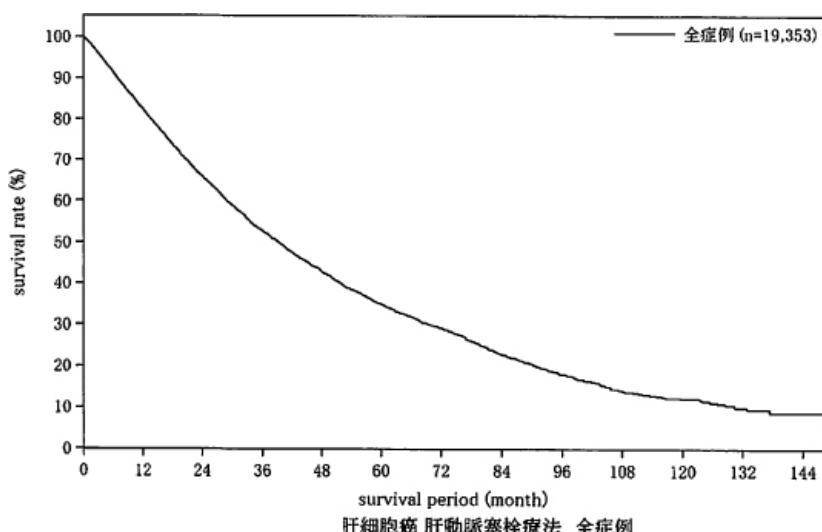


図7-4 肝細胞がんに対する肝動脈塞栓療法の累積生存率⁴⁷⁾

4. 動注化学療法

肝動注化学療法(hepatic arterial infusion chemotherapy : HAIC)は肝動脈に留置したカテーテルから抗悪性腫瘍薬を投与する治療法で、わが国では多数例に実施されてた実績があり、治療選択肢の一つとなっている。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、シスプラチンと5-FUを併用したFP療法(low-dose FP療法、New FP療法)などが実施してきた。

HAICとソラフェニブの効果を比較する後ろ向きのメタアナリシスでは、HAICの治療効果は高く、予後を改善するとされている。一方、ソラフェニブと併用するランダム化比較試験では、全生存期間(overall survival : OS)の延長が見られなかった。HAICの治療効果に関しては、十分なエビデンスが確立されていないのが現状である。最近、FOLFOXを用いたHAICは、ソラフェニブに比してOSが良好であるとの成績が、中国から報告された⁵⁰⁾。また、肝外病変のない症例および脈管浸潤の見られる症例では、HAICが有用であるとのに報告も多数ある。このため、肝癌診療ガイドライン2021年版では、これらの症例に対して「弱い推奨」となっている⁴⁶⁾。

5. 薬物療法

肝切除、RFAなどの局所療法の適応のない進行肝細胞がんの症例に対して、分子標的薬であるソラ

フェニブは生命予後の延長することが、2008年にSHARP試験で示され⁵¹⁾、ソラフェニブを用いた薬物療法が標準治療と位置づけられるようになった。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作用するチロシンキナーゼ阻害薬(tyrosine kinase inhibitor : TKI)である。このため、皮膚症状、高血圧、蛋白尿などの副作用が高率で、半量で開始するなど安全性と治療効果を向上させる工夫が試みられてきた。長らくソラフェニブ1製剤の時代が続いたが、2017年にTKIであるレンバチニブのソラフェニブに対する非劣勢がREFLECT試験で示されたことで⁵²⁾、レンバチニブはソラフェニブとともに1次治療薬となった。また、2019年には抗PD-L1抗体であるアテゾリズマブと抗VEGF抗体であるベバシズマブの併用療法は、ソラフェニブと比較して有意に全生存期間を延長させることができたIMbrave 150試験で示され⁵³⁾、両薬物を併用する複合免疫療法が標準治療になっている(図7-5、表7-1)。また、抗PD-L1抗体であるデュルバルマブと抗CTLA-4抗体であるトレメリムマブの併用療法が、ソラフェニブに比して有意に全生存期間を延長させることができたHIMALAYA試験で示されており⁵⁴⁾、将来的には保険収載されることが期待される。

ソラフェニブ治療後の2次治療薬の開発も進められている。ソラフェニブに忍容性がある症例では、同薬が無効になった場合に、同じTKIであるレゴラフェニブに切り替えると全生存期間が延長することが、RESORCE試験で示された⁵⁵⁾。また、抗

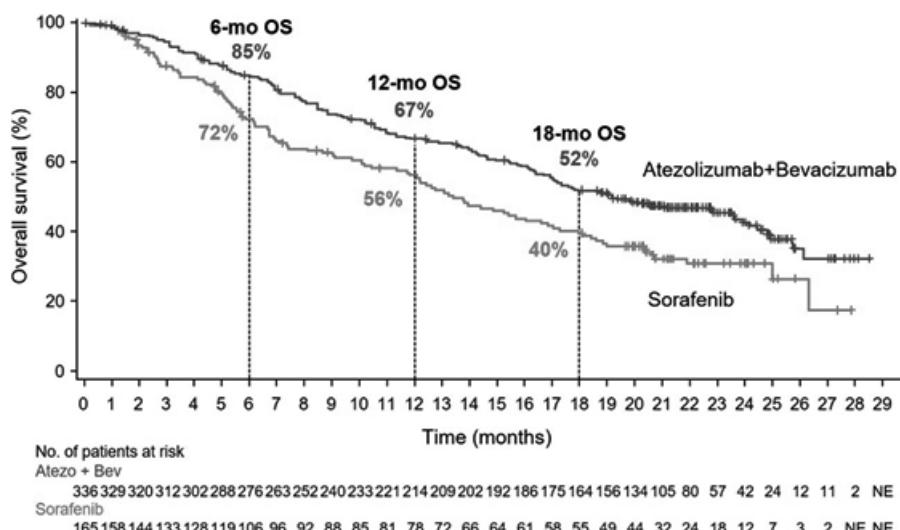


図7-5 アテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法の全生存期間⁵³⁾

表7-1 アテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法の全生存期間中央値⁵³⁾

Updated OS	Atezo + Bev (n = 336)	Sorafenib (n = 165)
OS events, n (%)	180(54)	100(61)
Median OS, mo (95% CI)	19.2 (17.0, 23.7)	13.4 (11.4, 16.9)
Stratified HR (95% CI)	0.66 (0.52, 0.85) <i>P</i> = 0.0009	

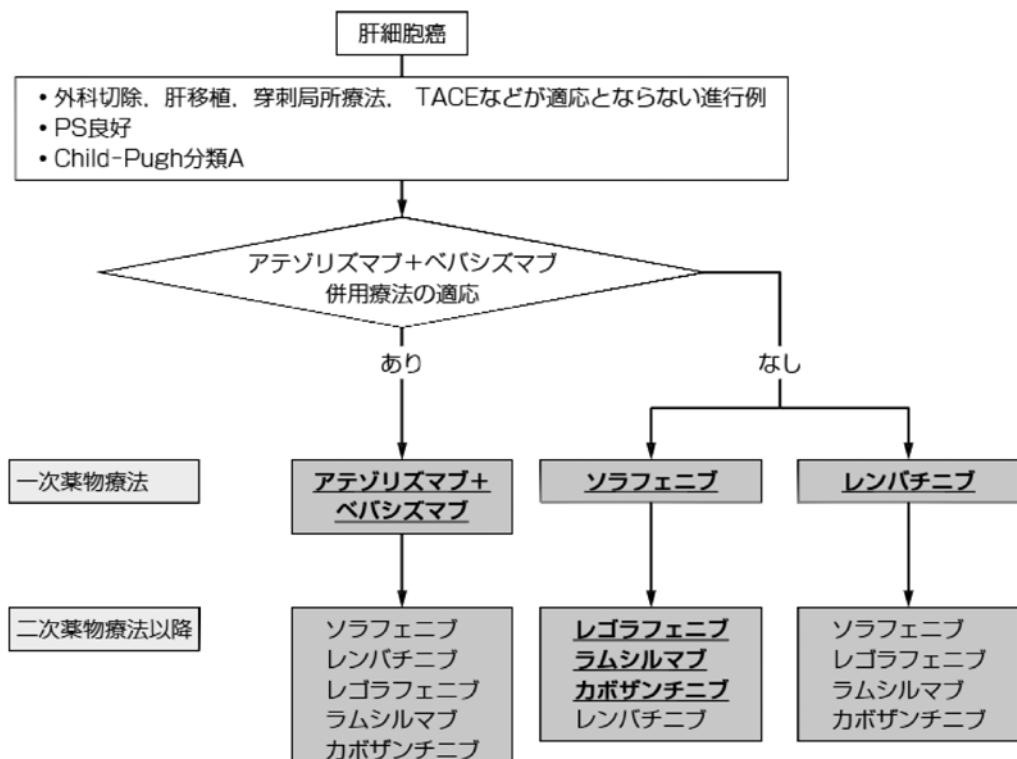
VEGFR2抗体であるラムシルマブはソラフェニブ後の2次治療に用いると、AFP値が400 ng/mL以上の症例では全生存期間が延長することがREACH-2試験で示された⁵⁶⁾。さらに、TKIであるカボザンチニブもソラフェニブ後の2次治療薬として用いると、全生存期間が延長することが海外で行われたCELESTIAL試験で示され⁵⁷⁾、ソラフェニブ後のみならずレンバチニブ後の2次治療でも同様の効果が得られることが、国内で行われたCabozantinib-2003試験で示されている⁵⁸⁾。一方、ゲノム医療の進歩により、臓器横断的な治療も承認されている。が

ん化学療法後に増悪した microsatellite instability (MSI)-high の肝細胞がんに対しては抗PD-1抗体であるペンプロリズマブが、neurotrophic tyrosine receptor kinase(NTRK)融合遺伝子陽性の肝細胞がんに対してエヌトレクチニブが保険収載されたが、肝細胞がんではともに陽性となる頻度が極めて低く、実臨床で用いられることは少ない。

肝細胞がんに対する薬物療法の進歩によって、抗悪性腫瘍薬が無効にならなければ次の薬物に切り替えるシーケンシャル療法が可能となり、進行した肝細胞がん患者の予後は改善している⁵⁹⁾。しかし、十分なエビデンスがあるのはソラフェニブを1次治療とした場合の2次治療の効果であり、エビデンスのない薬物の組み合わせで、どのようにシーケンシャル療法を行うかに関しては今後の検討が必要である。肝癌診療ガイドライン2021年版の薬物療法アルゴリズムは(図7-6)⁴⁶⁾、これら課題があることを踏まえて作成されている。

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



TACE：肝動脈化学塞栓療法、PS：performance status

太字はランダム化比較試験によるエビデンスあり

図7-6 薬物療法アルゴリズム⁴⁶⁾

変肝も正常肝と入れ替える治療法であり、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。わが国では主として生体肝移植が行われてきた。肝障害度Cで、「肝がんの腫瘍数が3個以内かつ最大径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症例が保険適用であった。しかし、2020年に「腫瘍径5 cm以内かつ腫瘍数5個以内かつ AFP 500 ng/mL 以内」の5-5-500基準を満たす症例に対しても保険適用となった⁶⁰⁾。肝移植後5年の生存率が80%，再発率が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。

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、

他疾患の合併例などにおける肝内病巣および他臓器転移例における転移病巣を対象として行われている。3次元原体照射、体幹部定位放射線治療(stereotactic body radiation therapy:SBRT)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。2回で総量45 Gyを照射する重粒子線治療では、局所制御率は1, 3, 5年でそれぞれ98%, 91%, 91%，全生存率は1, 3, 5年でそれぞれ97%, 67%, 45%と良好な成績が得られている⁶¹⁾。ただし、粒子線治療は現時点では先進医療であり、約300万円の費用を要する。

第8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 : HBV), C型肝炎ウイルス (hepatitis C virus : HCV) 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8-1)⁶²⁾。肝発がんのリスクは、HBs抗原とHCV-RNA がともに陰性の症例に比して、HBs抗原陽性例が45.8倍、HCV-RNA陽性例が101倍高値であった。また、1日当たりのアルコール摂取量40 g (日本酒2合、ビール1,000 mL、ワイン420 mL)以上の症例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以上の症例はBMI値標準例に比して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と見な

される。

1. B型肝炎治療法の進歩(表8-1)

B型肝炎の治療目標は、短期的には血清HBV-DNAを検出感度未満にして、血清ALT値を正常化させることである⁶³⁾。一方、長期目標はHBs抗原を陰性化させることで、これが達成できれば肝発がんのリスクは大幅に低下すると考えられている⁶³⁾。

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はステロイド離脱療法であり、HBe抗原陽性例に副腎皮質ステロイドを短期間投与し、短期間に減量す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、肝炎を沈静化させる治療法である。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賦活化する治療法である。これらの治療は現在はほとんど行われていない。

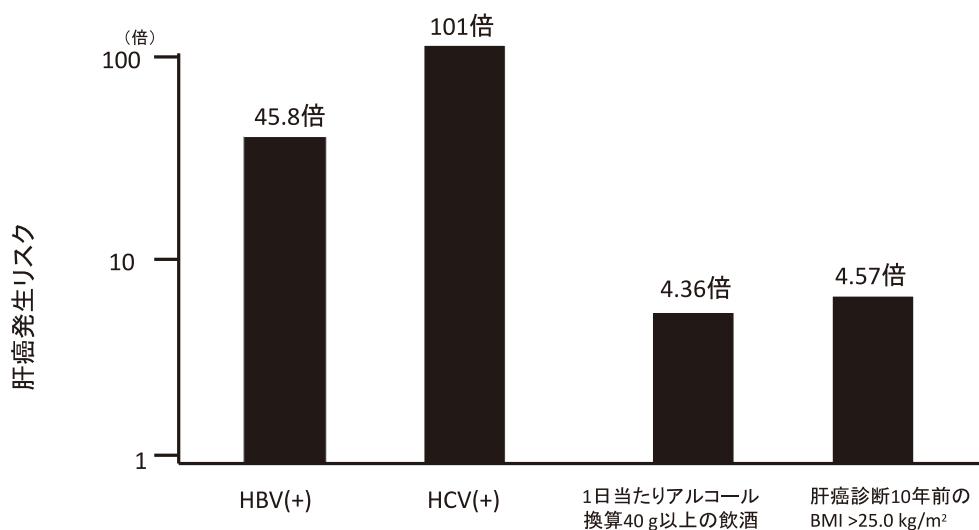


図8-1 肝発がんのリスク要因(文献62より改訂)

表8-1 B型慢性肝炎の治療

1986年	従来型インターフェロン- β (HBe 抗原陽性, 28日)
1988年	従来型インターフェロン- α (HBe 抗原陽性, 28日)
2000年	ラミブジン(LAM)
2002年	従来型インターフェロン- α (HBe 抗原陽性, 6ヶ月)
2004年	アデホビル(ADV)
2006年	エンテカビル(ETV)
2011年	ペゲインターフェロン
2014年	テノホビル・ジソプロキシルフマル酸塩(TDF)
2017年	テノホビル・アラフェナミド(TAF)

(文献63より改訂)

現在ではHBVの増殖を抑える抗ウイルス療法がB型肝炎治療の中心である。わが国では世界に先駆けて、1986年にインターフェロン(IFN)- β が、1988年にIFN- α が使用可能となった。しかし、当時は治療期間が4週間と短かったことから、十分な抗ウイルス効果を得ることはできなかった。しかし、2000年には核酸アナログであるラミブジンが保険認可され、HBVの複製を抑えることで、肝炎を沈静化させることができ可能になった。その後、2004年にアデホビル、2006年にエンテカビル、2014年にテノホビル・ジソプロキシルフマル酸塩(TDF)、2017年にはテノホビル・アラフェナミド(TAF)が発売となり、現在ではエンテカビルとテノホビル製剤(TDF, TAF)が治療の中心になっている。これらを適切に使い分ける抗ウイルス治療によって、HBVの複製は確実に抑制され、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、肝発がんリスクを低下させることが可能である。このため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肝炎が高率に再燃することから、10年以上に亘る長期治療が必要である。また、ラミブジンでは高率であった薬物耐性HBV株の出現は、エンテカビル、テノホビル製剤では低率であるが、治療期間が長期間に亘ると、出現する症例があることに留意する必要がある⁶⁴⁾。

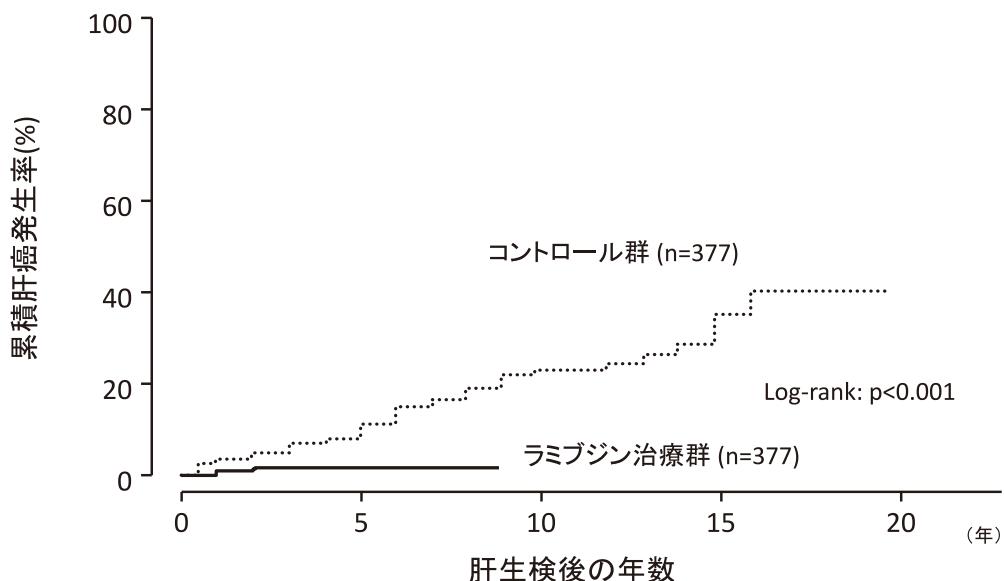
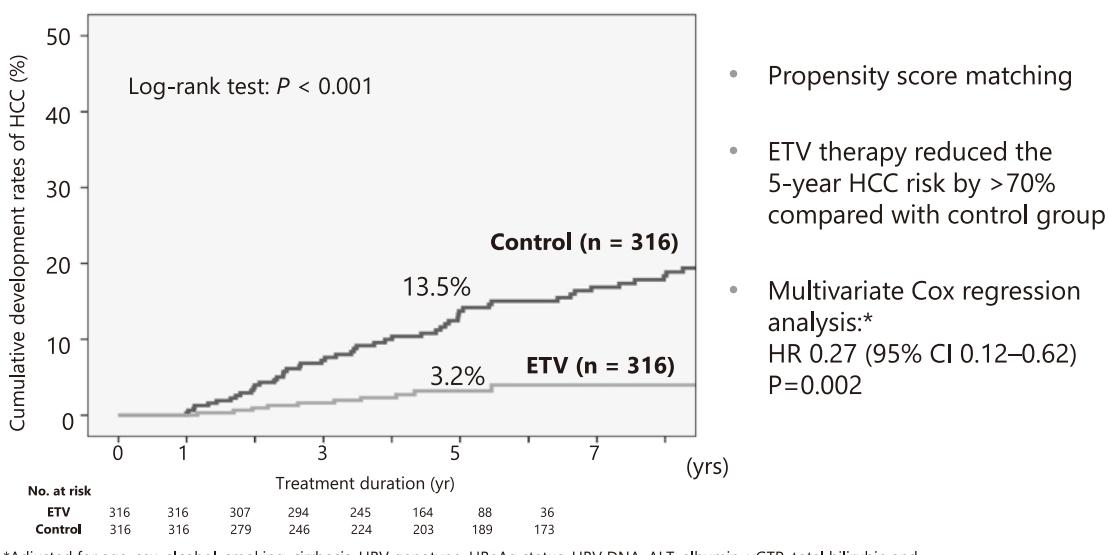
一方、B型慢性肝炎に対するIFN治療は、2002年に期間が6ヶ月に延長され、2008年に一部のIFN- α 製剤の自己注射が認められるようになったが、治療効果が向上したのは2011年にはペゲ-IFN製剤による48週間の治療が可能となってからである。ペ

グ-IFNによる治療で、HBVの複製を抑制できた症例の頻度は約30%で、その効果は核酸アナログに比して高くはない。しかし、治療を中止できる利点があり、HBs抗原量の低下が核酸アナログ製剤よりも高度で、HBs抗原が陰性化する症例も見られる。このため日本肝臓学会のB型肝炎治療ガイドラインでは、ペゲ-IFNによる治療が可能な症例は、第1選択薬とすることを推奨している⁶³⁾。

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、HBV-RNAおよびカプシド形成などを標的として、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。ペゲ-IFNの単独治療、ペゲ-IFNと核酸アナログとの併用療法、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、これによって肝がんの発生を抑制できる治療体系が検討されている。

2. B型肝炎の治療による発癌抑制効果

B型慢性肝炎の治療による肝発がんの抑制効果は、IFN治療に関しては台湾から報告され、核酸アナログに関しては国内からも報告されている⁶⁵⁾⁶⁶⁾。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⁶⁵⁾。肝発がんの年率は、無治療群が2.5%であったのに対して、ラミブジン投与群は0.45%で有意に低率であり、核酸アナログによる治療は肝発がんの抑制に有効であった(図8-2)。また、Hosakaらは単独施設の検討で、エンテカビル投与開始5年後の肝がん発生率は3.2%であり、背景を一致させた対照の13.5%に比して有意に低率であったことを報告している(図8-3)⁶⁶⁾。最近、TDFの肝発がん抑制効果は、エンテカビルと同等ないしより強いことが報告された⁶⁷⁾⁶⁸⁾。B型肝炎の自然経過では、HBV-DNA量のみでなく、HBs抗原量が高値の症例では発癌リスクが高いことが明らかになっている。また、慢性肝疾患の進行度が肝発がんのリスク要因として重要である。現状ではペゲ-IFNと核酸アナログを症例ごとに単独ないし併用で使い分けて、肝炎を沈静化して肝線維化を抑制するとともに、HBs抗原量を減少させることが、肝発がんの抑制につながると考えられる。

図8-2 ラミブジンによるB型慢性肝疾患症例における肝発がんの抑制効果⁶⁵⁾

*Adjusted for age, sex, alcohol, smoking, cirrhosis, HBV genotype, HBeAg status, HBV DNA, ALT, albumin, γGTP, total bilirubin and platelet count. CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

Hosaka T, Suzuki F et al. Hepatology, 2013; 58: 98-107.

図8-3 エンテカビルによるB型慢性肝疾患症例における肝発がんの抑制効果(文献66より改訂)

3. C型肝炎治療法の進歩(表8-2)

C型慢性肝疾患の治療は、血清ALT値を低下、正常化して肝線維化の進展を抑止する肝庇護療法と抗ウイルス療法に大別される⁶⁹⁾。肝庇護療法にはウルソデオキシコール酸の内服、グリチルリチン製剤の静脈内注射、瀉血療法などがある。瀉血療法は血清フェチリン値の高い症例で有効で、フェリチン値を長期的低値に保つことで、肝発がんの抑制効果がある。しかし、現在ではHCVに対する抗ウイルス薬が飛躍的に進歩し、C型慢性肝疾患の治療は抗ウ

イルス療法が主体である。

HCVはHBVと異なり、抗ウイルス療法で体内からのウイルスを排除することが可能である。1992年にC型慢性肝炎におけるIFN治療が保険適用となり、2014年まではC型慢性肝炎、代償性肝硬変の治療として、IFNないしペグ-IFNを中心とした治療が行われてきた。IFNによる抗ウイルス療法では、遺伝子型(ゲノタイプ)が1型の高ウイルス量症例が難治例であった。ウイルス排除(sustained viral response: SVR)が得られる頻度は、難治例ではIFN単独療法の時代には10%以下であったが、2001年に

表8-2 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(24週)
2000年	リバビリン併用IFN- α 2b療法(高ウイルス量, 24週)
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- β 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(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 テラプレビル併用ペグIFN- α , リバビリン療法(1型, 高ウイルス量, 24週)
2013年	シメプレビル併用ペグIFN- α , リバビリン療法(1型, 高ウイルス量, 24-48週)
2014年	ダクラタスピル・アスナプレビル併用療法 バニプレビル併用ペグIFN- α , リバビリン療法
2015年	ソホスブビル・リバビリン併用療法 ソホスブビル・レジパスビル配合錠 オムビタスピル・パリタプレビル・リトナビル配合錠
2016年	エルバスビル・グラゾプレビル併用療法
2017年	グレカプレビル・ピブレンタスピル配合錠
2019年	ソホスブビル・ベルバタスピル配合錠(+リバビリン)

(文献69より改訂)

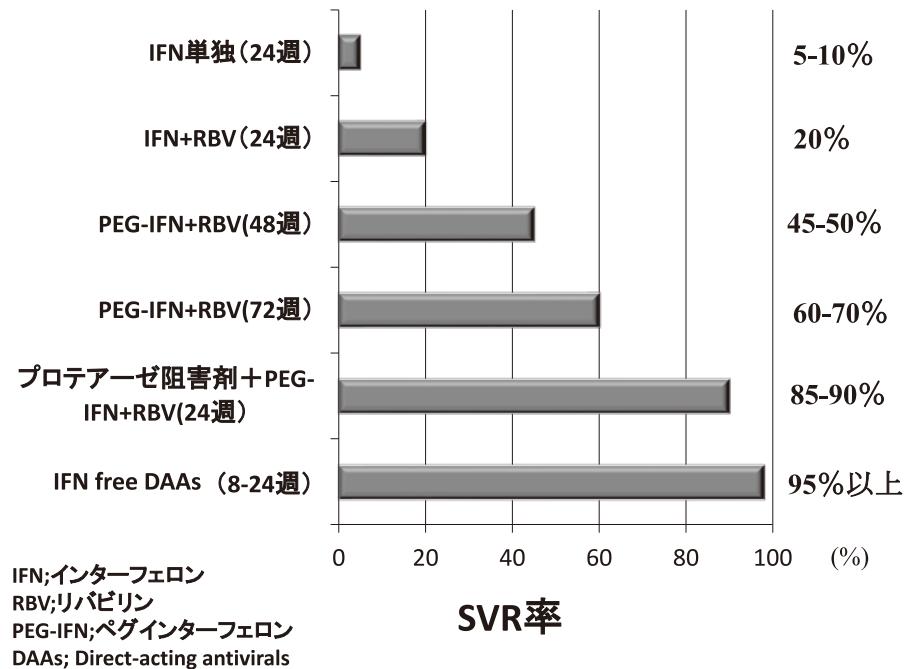


図8-4 Genotype1型、高ウイルス量C型慢性肝炎に対する治療効果

抗ウイルス薬であるリバビリンと併用するようになって約20%に、2004年にペグ-IFNとリバビリンを併用するようになって約50%になり、2009年に治療反応性に応じて72週までの投与期間を延長するようになって60~70%へと向上した。また、2011年に直

接型抗ウイルス薬(direct-acting antiviral : DAA)が登場し、NS3/4Aプロテアーゼ阻害薬とペグ-IFN、リバビリンの3剤併用療法が行われるようになり、SVR率は80-90%にまで上昇した(図8-4)。さらに2014年以降はIFNを用いないで、作用機序の異なる

る DAA を複数内服する治療が可能になって、IFN フリーの DAA 治療の時代を迎えた。

DAA には、NS3/4A プロテアーゼ阻害薬、NS5A 複製複合体阻害薬、NS5B ポリメラーゼ阻害薬の3種類があり、これと場合によってはリバビリンを併用する治療が行われている。2014年にはゲノタイプ1b型のC型慢性肝炎、代償性肝硬変を対象に、NS3/4A プロテアーゼ阻害薬アスナプレビルと NS5A 複製複合体阻害薬ダクラタスピルの併用療法が開始された、当時の治療期間は24週で、薬物耐性アミノ酸変異(resistance-associated substitution : RAS)がある HCV の場合には、治療効果が低下することが問題であった。その後、次々と新薬が開発され、治療期間も12週に短縮し、RAS がある HCV の場合でも治療効果は向上した。

現在、主として用いられているのは、2017年に保険認可された NS3/4A プロテアーゼ阻害薬グレカブレビルと NS5A 複製複合体阻害薬ピブレンタスピルの配合錠で、ゲノタイプ1ないし2型の慢性肝炎では8週、代償性肝硬変とゲノタイプ3～6型の慢性肝炎では12週の治療で、99%以上の症例で SVR を達成することが可能である。2014年以降に利用できるようになった DAA は次々と発売停止となり、C型慢性肝炎、代償性肝硬変の治療薬として残っているのは NS5A 複製複合体阻害薬レジパスビルと NS5B ポリメラーゼ阻害薬ソホスブビルの配合錠のみである。また、C型非代償性肝硬変に対しては、2018年に NS5A 複製複合体阻害薬ベルパタスピルと NS5B ポリメラーゼ阻害薬ソホスブビルの配合錠が利用できるようになり、12週の治療によって90%以上の症例で SVR が達成できるようになっている。過去の DAA 治療で不成功になった症例では、HCV に多彩な RAS が出現しているが、NS3/4A プロテアーゼ阻害薬グレカブレビルと NS5A 複製複合体阻害薬ピブレンタスピルの配合錠による12週の治療と NS5A 複製複合体阻害薬ベルパタスピルと NS5B ポリメラーゼ阻害薬ソホスブビルの配合錠とリバビリンを併用する24週の治療を、RAS の種類によって使い分ければ、ほぼ全例で SVR を達成することが可能になっている。

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⁷⁰⁾⁷¹⁾。Yoshida らによる2,890例を対象とした大規模後ろ向き研究では⁷¹⁾、IFN の投与で C型慢性肝炎、肝硬変における肝発がんリスクは0.516倍と半減することが明らかになった。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も0.197倍、ALT 値が正常値上限の2倍未満になった症例でも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。また、IFN を用いない DAA 治療でも、IFN 治療の場合と同様に、SVR 達成例では肝発がんが抑制されることが国内外から報告されている⁷²⁾。Kobayashi らは DAA 治療後に SVR が得られた77例をペグ-IFN と RBV 併用療法後に SVR となった528例と比較し、観察期間中央値4.0年で DAA 治療群からは2例の肝発がんが見られたが、3年、5年の累積肝発がん率は DAA 治療群で1.30%と2.80%、IFN 治療群で1.02%と2.19%であり、差異はなかったと報告している(図8-5)⁷²⁾。また、Nagata らは IFN を用いた治療を行った1,145例と DAA 治療後の752例を比較して、新規の肝発がん率、肝癌治療歴のある症例での肝がん再発率とともに、両群で差異はなかったと報告している⁷³⁾。一方、非代償性肝硬変に関しては、DAA 治療を行った非代償性肝硬変406例(平均年齢54歳、平均 MELD スコア12点、Child-Pugh スコア B : C=73% : 10%、平均観察期間15ヶ月、SVR 率78%)の検討では、観察期間中に5%の症例に肝がんが発生し、12%の症例では肝移植を必要として、3%の症例は死亡したが、未治療の対照群に比して生存率は良好であり、SVR 例は非 SVR 例に比して累積肝発がん率が低かったことが英国から報告されている⁷⁴⁾。

IFN を用いない DAA 治療によって、多くの症例で SVR が得られるようになり、肝がんが発生する症例は減少したが、完全には抑制できていない。高齢、男性、線維化進展、アルコール摂取、肝脂肪化、糖尿病などのリスク因子と Mac-2結合蛋白糖鎖修飾異性体(Mac-2 binding protein glycosylated isomers : M2BPGi)、Alfa-fetoprotein(AFP)などの

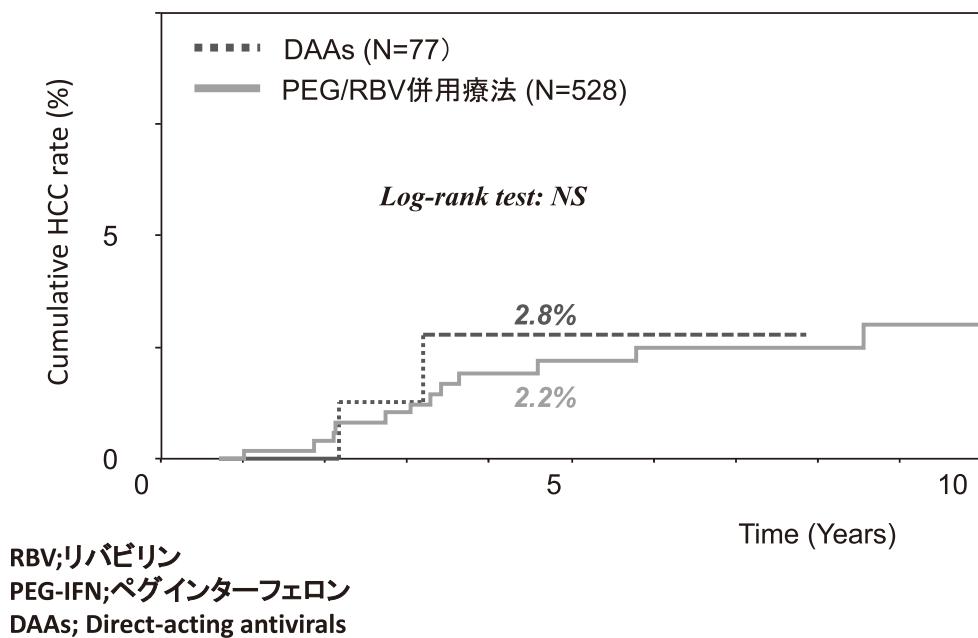


図8-5 C型肝炎治療後の新規肝発癌
Peg-IFN/RBV SVR例とDAAs SVR例との比較(文献72より)

バイオマーカーに基づいた定期的なスクリーニング
が必要である⁷³⁾.

第9章 肝がんの医療経済

はじめに

B型、C型慢性肝炎、肝硬変を背景に発生する肝がんは、近年減少する傾向にあるものの、2021年の時点でも、肝がんの約50%はこれらウイルス性肝疾患から発生しており、肝がんの医療経済を考える上では、依然としてウイルス肝炎、肝硬変の診療にかかるコストを切り離すことはできない。一般人口における肝炎ウイルスのスクリーニング、ウイルス肝炎に対する抗ウイルス治療、高危険群に対する肝がんのサーベイランス、治療、経過観察と再発予防など、肝がん死を減少させるための全てのステップにおける経済的側面を検討する必要がある。

1. 一般人口における肝炎ウイルスのスクリーニング

(1) C型肝炎ウイルス(Hepatitis C virus : HCV)のスクリーニング

厚生労働省は、平成14年から「C型肝炎等緊急総合対策」として節目検診などを通じて、HCV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において実施され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。一般人口において肝炎ウイルスのスクリーニングを行うことの経済評価には、肝炎の自然史をモデル化し、そのそれぞれのステップに介入した場合の効果と、効果の得られる確率、最終的に死に至るまでの総費用を算定する必要がある。図9-1にHCVのスクリーニングから、診断、治療、発癌から死亡までのプロセスをモデル化したものを見示す。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、香川大学教授)」では、40歳以上の検診対象者におけるHCV感染率を1.28%と想定した上で、1人の患者を発見するのに必要な経費を125,883円と推計している⁷⁵⁾。Nakamuraらは、新潟県において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、スクリーニングを実施することの増分費用効果を検討した⁷⁶⁾。一般住民、高リスク群におけるHCVの感染率はそれぞれ0.36%と0.81%であり、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、高リスク群で-749～2,297米ドルであった。この検討では、C型慢性肝疾患の治療法としてペグインターフェロンとリバビリンの併用療法を採用しているが、近年登場した直接型抗ウイルス薬(direct acting antiviral: DAA)を用いた場合には、治療経費は増加するものの、ウイルス排除率(sustained virological response: SVR)が大幅に上昇するため、経済効果は向上する可能性がある。

ヨーロッパでは2021年時点で、HCVのスクリーニングは依然として感染リスクが高い一般人口のみを対象としている。フランスで対象を一般人口に拡大したHCVスクリーニングの費用対効果分析が行われた⁷⁷⁾。Markovモデルを用いて、C型慢性肝疾患の有病率、イベント発生率、質調整生存年(QALY)、費用および18～80歳のフランスの一般人口における増分費用対効果比(ICER)をシミュレーションした結果、フランスでは18～80歳の全人口を対象としたユニバーサルスクリーニングが最も効果的な戦略であり、肝線維化の進展度に関係なく治療を開始すると、費用対効果が高くなることが明らかになった。

HCVの抗ウイルス療法に要する経費を、2021年度に改正された薬価に基づいて計算すると表9-1の

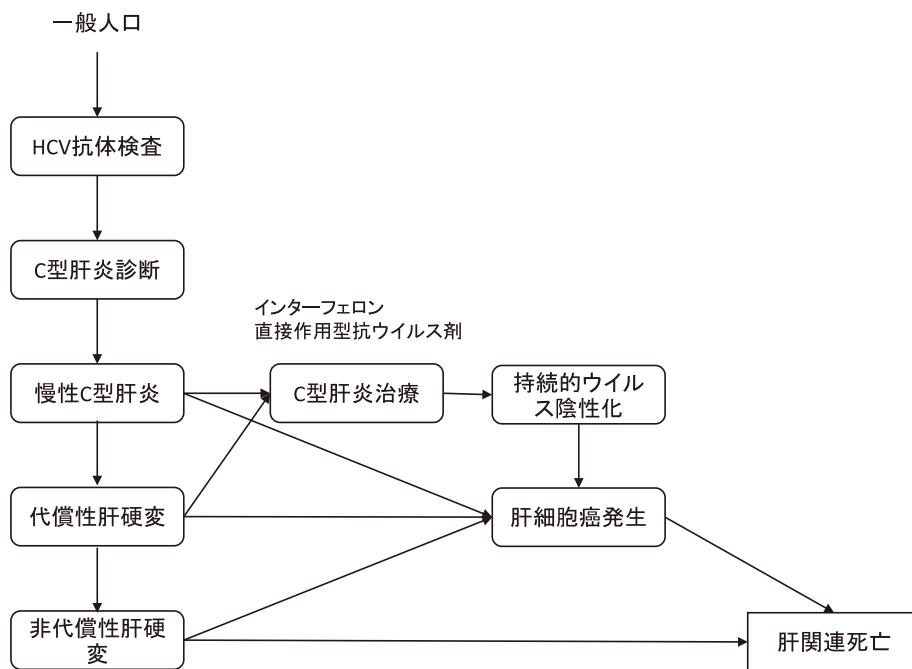


図9-1 C型肝炎ウイルス(hepatitis C virus : HCV)のスクリーニングから肝関連死亡までのモデル

表9-1 C型慢性肝炎、肝硬変における抗ウイルス療法とその費用

レジメン	治療期間	総費用
レジパスビル ソホスズビル	12週間	約465万円
エルバスビル グラゾプレビル	12週間	約350万円
ソホスズビル リバビリン	12週間 24週間	約375万円 約750万円
ピブレンタスビル グレカプレビル	8週間 12週間	約308万円 約462万円
ベルパタスビル ソホスズビル	12週間	約514万円
ベルパタスビル ソホスズビル リバビリン	24週間	約1,056万円

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

ようになる。

(2) B型肝炎ウイルス(Hepatitis B virus : HBV)のスクリーニング

平成14年に開始されたHCVのスクリーニングとともに、HBVのスクリーニングも実施されてきた。図9-2にスクリーニングから診断、治療、発癌から死亡までのプロセスをモデル化したものを示す。HBVキャリアの自然史としては、HCV感染者と比較して肝がん発症率が低く、肝不全死も少ないことが特徴である。一方、無症候性キャリアないし慢性

肝炎の状態でも、急性増悪によって肝不全をきたす症例があり、HCV感染者と比較して病態が複雑である。先述の研究班の報告書によると、対象集団のHBVキャリア率を1.19%と想定すると、1人のキャリアを発見するのにかかる経費は117,032円と推定される⁷⁵⁾。日本人を対象にした、増分費用効果に関する検討はないが、HBVキャリアの肝がん発生率がHCV感染者よりも低いことを考慮すると、増分費用効果はHCVの場合よりも大幅に小さいと推定される。

HBVの抗ウイルス療法に要する経費を、2021年度に改正された薬価に基づいて計算すると表9-2のようになる。1年あたりの経費を記載しており、核酸アナログは長期間の服用が必要であるため、総額はこれに投与年数を掛けた数値になる。

2. 肝がん高危険群のサーベイランス

わが国ではB型、C型慢性肝炎および肝硬変の患者と、非ウイルス性の肝硬変患者を高リスク群として、肝がんを早期に発見するためのサーベイランスが行われている。しかし、その根拠となる無作為比較試験は海外で行われた1試験のみであり⁷⁸⁾、その試験デザインは多くの問題があることが指摘されている⁷⁹⁾。また、サーベイランスが広く行われている現状では、わが国で新たに無作為比較試験を実施す

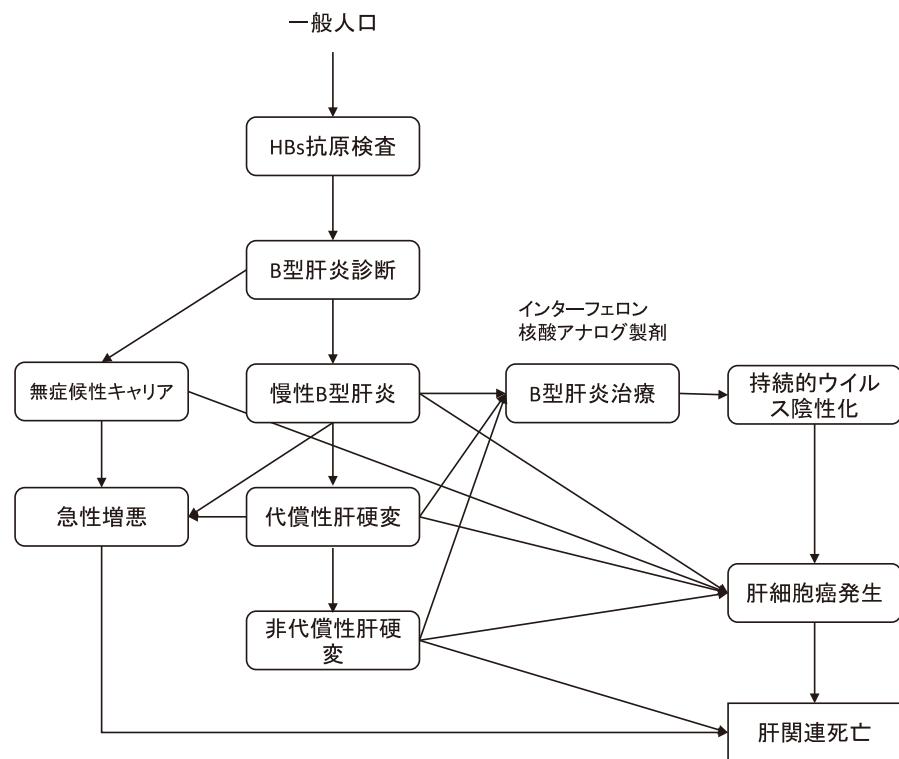


図9-2 B型肝炎ウイルス(hepatitis B virus: HBV)のスクリーニングから肝関連死亡までのモデル

表9-2 B型慢性肝炎、肝硬変における抗ウイルス療法とその費用

レジメン	治療期間	総費用
ペゲインターフェロンα2a	48週間	約92万円*
エンテカビル水和物	原則として中止しない	約4万8千円/1年
アデフォビルピボキシル	原則として中止しない	約32万円/1年
テノホビルジソプロキシル フマル酸塩	原則として中止しない	約30万円/1年
テノホビルアラフェナミド フマル酸塩錠	原則として中止しない	約35万円/1年

*ペゲインターフェロンα2aについて1回あたり180 µg投与で減量がない場合を想定。

ることは不可能である。

図9-3に肝がん高リスク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を示す。肝がんの早期診断に必要な経費の算定には、対象となる集団の1年あたりの肝発がん率、腹部超音波と腫瘍マーカーなどの検査費用、確定診断のためのCTないしMRIの検査費用が必要になる(表9-3)。さらに、増分費用効果の検討には、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経費、治療後の経過観察に要する経費、再発時における再治療の経費、肝不全に対する治療に要する経費などを勘案する必要がある。Nousoらは45歳のChild-Pugh Aの肝硬変患者を対象にMarkovモデルを用いて検討

し、サーベイランスによって1人の肝がんを診断するのに要する追加経費を、1年あたりの肝発がん率が4%の場合には15,100米ドルと推計している⁸⁰⁾。その際の質調整生存年(Quality Adjusted Life Year: QALY)は0.5年であり、1QALYあたりの経費は29,900米ドルと算定された。1年あたりの発癌率が8%の場合は、QALYは0.81年と増加し、1QALYあたり経費は25,400米ドルまで低下した。

現在ではDAAの登場によって、C型慢性肝炎、肝硬変はほとんどすべての患者でSVRが得られるようになっている。SVRによって肝発がん率が低下し、肝不全死のリスクも大幅に低下するが、肝関連死に占める肝がん死の割合は増加し、サーベイランスの効用は増加する⁸¹⁾。Farhang Zangnehらは、

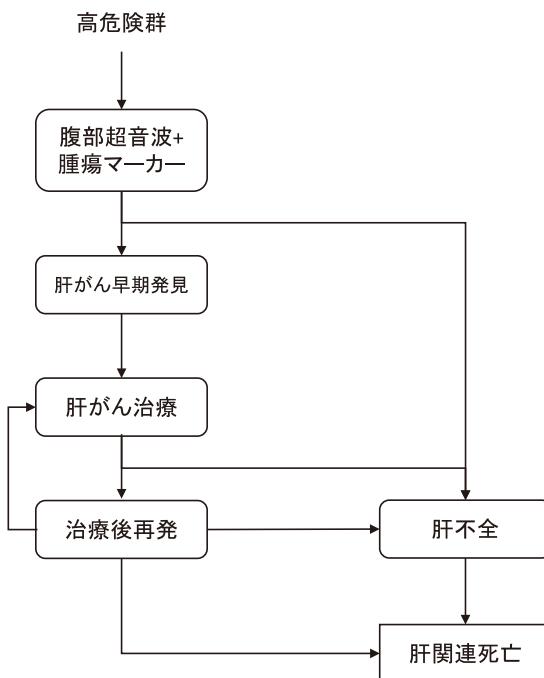


図9-3 高リスク群に対する肝がんサーベイランスから肝関連死亡までのモデル

SVRを達成したC型慢性肝疾患の症例を対象としてMarkovモデルで解析し、1年あたりの肝発がん率が0.5%の場合に、年2回ないし1回の超音波によるサーベイランスの増分費用効果は、それぞれ1QALYあたり106,792米ドルと72,105米ドルであることを報告した⁸²⁾。しかし、対象を肝硬変症例に限定すると、年2回のサーベイランスの増分費用効果はインターフェロン治療後の場合は48,729米ドル、DAA治療後の場合は43,229米ドルまで低下した⁸²⁾。また、Parikhらはサーベイランスの方法に関して、肝硬変症例を対象にMarkovモデルで検討し、「サーベイランスなし」、「超音波検査のみ」、「超音波検査と AFP測定の併用」のうち、「超音波検査と AFP測定の併用」が最も費用対効果が高いと報告している⁸³⁾。また、感度分析では、1年あたりの肝発がん率が0.4%以上、年2回のサーベイランス遵守率が19.5%以上の場合に、「超音波検査と AFP測定の併用」の費用対効果が高くなった⁸³⁾。

3. 肝がんの治療

わが国のガイドラインでは、肝細胞がんは腫瘍の進行度と肝予備能に応じて治療法を決定することが推奨されている。表9-4に代表的な治療に係わる費用を、2021年度に改訂された薬価等に基づいて記載

表9-3 肝がんの診断に用いる各種検査法とその費用

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*	1,040円
PIVKA-II *	1,390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30,000円
造影MRI(3テスラ以上) [†]	約32,000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。

表9-4 肝がんの治療法とその費用*

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
エピルビシン(10 mg)	4,836円
動注用アイエーコール(100 mg)	86,540円
ミリブラ動注用(70 mg)	47,955円
ディーシービーズ	103,000円
ソラフェニブ(30日あたり)	571,644円
レゴラフェニブ(4週間あたり) [‡]	477,338.4円
レンバチニブ(30日あたり) [§]	362,673円
カボザンチニブ(30日あたり)	669,990円
アテゾリズマブ(3週間あたり)	
ベバシズマブ [¶]	858,054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

[‡]3週間連日投与の後1週間休薬

[§]12 mg/日で計算

[¶]体重60 kgとして計算、3週間毎に投与を繰り返す

した。患者の状態から適応ありとされる治療法が複数ある場合は、治療法間の経済評価を行うことが可能である。Cucchetti らは、肝予備能が Child-Pugh A でミラノ基準内(単発で最大径が5 cm 以下ないし2~3個で最大径が3 cm 以下)の肝がんを対象に、肝切除とラジオ波焼灼術の費用対効果について検討し、最大径が3~5 cm の単発例では肝切除が、それ以外の場合にはラジオ波焼灼術の費用対効果が高いことを報告している⁸⁴⁾。

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く、治療後も表9-3に記載した各種検査による経過観察を、終生に亘って行う必要がある。また、再発に際しても、表9-4に掲示した治療法を、初回治療と同様ないし方法を変更して実施される場合が多い。B型、C型慢性肝疾患の患者では、再発予防と肝機能の改善を目的に、表9-1、表9-2にあげた抗ウイルス治療が実施されることが想定される。肝炎治療に係わる経費に加えて、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。Xie らは Markov モデルを用いた比較検討によって、血清 HBV-DNA が検出されるB型肝細胞がん症例で、肝切除後に核酸アナログを投与すると、非投与しない場合よりも費用対効果が高いことを報告している⁸⁵⁾。

おわりに

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、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、他臓器のがんと比較して経過が長く、モデルが複雑であり、設定する移行確率のわずかな誤差が、結果の大きな差となって現れやすい。このため、得られた結果の解釈には注意を要する。現在はDAA の登場によって、わが国における HCV-RNA 陽性の症例は大幅に減少した。今後は SVR 後のサーベイランスの意義が、主な検討課題となる。また、進行した肝がんに関しては、高額な薬物療法が数多く登場しており、これらの費用対効果分析も喫緊の課題である。

第10章 国の肝炎および肝がん対策

はじめに

B型肝炎ウイルス(hepatitis B virus:HBV), C型肝炎ウイルス(hepatitis C virus:HCV)の感染によるウイルス性慢性肝疾患は、放置すると肝硬変、肝がんといったより重篤な病態に進行する危険性がある。その一方で、進行した病態になるまでは症状に乏しく、肝炎患者が感染に気付かないことや感染を知っても受療の必要性に気がつかないことが考えられる。多くの国民が肝炎ウイルス検査を受けて、早期に感染の有無を確認すること、そして検査で発見された肝炎患者が適切な医療を受けることは極めて

重要である。

わが国の肝がんの多くはウイルス肝炎を基盤に発症するため、肝がんによる死亡を減少させるためにはウイルス肝炎対策が重要である。わが国の肝炎対策は肝炎対策基本法を基盤としており、受検、受診、受療の促進に向けた医療費助成や診療体制が整備されている。

1. ウィルス肝炎対策に関する近年の動き(表10-1)

厚生労働省は2008年度から肝炎総合対策の5本柱(①肝疾患治療の促進、②肝炎ウイルス検査と重症化予防の推進、③地域における肝疾患診療連携体制

表10-1 わが国のウィルス肝炎対策に関する近年の動き

	フィブリノゲン製剤による肝炎ウイルス感染が社会的問題となる
2001年3月	肝炎対策に関する有識者会議報告書
2002年4月	C型肝炎等緊急総合対策(肝炎ウイルス検査、研究事業)の開始
2007年4月	肝疾患診療体制の整備開始
2008年1月	肝炎ウイルス緊急検査事業の開始
2008年4月	(肝炎総合対策の開始)
	IFN治療の医療費助成開始
2011年1月	肝炎対策基本法施行
2011年4月	肝炎治療に対する医療費助成の拡充
2011年5月	肝炎対策の推進に関する基本指針策定
2014年4月	初回精密検査及び定期検査費用の助成開始
2014年9月	C型肝炎のIFNフリー治療の医療費助成開始
2016年4月	定期検査費用助成の対象者拡大
2016年6月	肝炎対策基本指針改正
2017年4月	定期検査費用助成の自己負担限度額の軽減
2018年4月	初回精密検査及び定期検査費用の助成申請手続きの緩和
2018年12月	肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業の開始
2019年4月	初回精密検査費用助成の対象者拡大(職域)
2020年1月	肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業の運用の弾力化(3月目までの入院は指定医療機関以外でも可能とした)
2020年4月	初回精密検査費用助成の対象者拡大(妊娠健診、手術前肝炎ウイルス検査)
2021年4月	肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業の要件を緩和(分子標的薬治療による通院治療の対象化など)

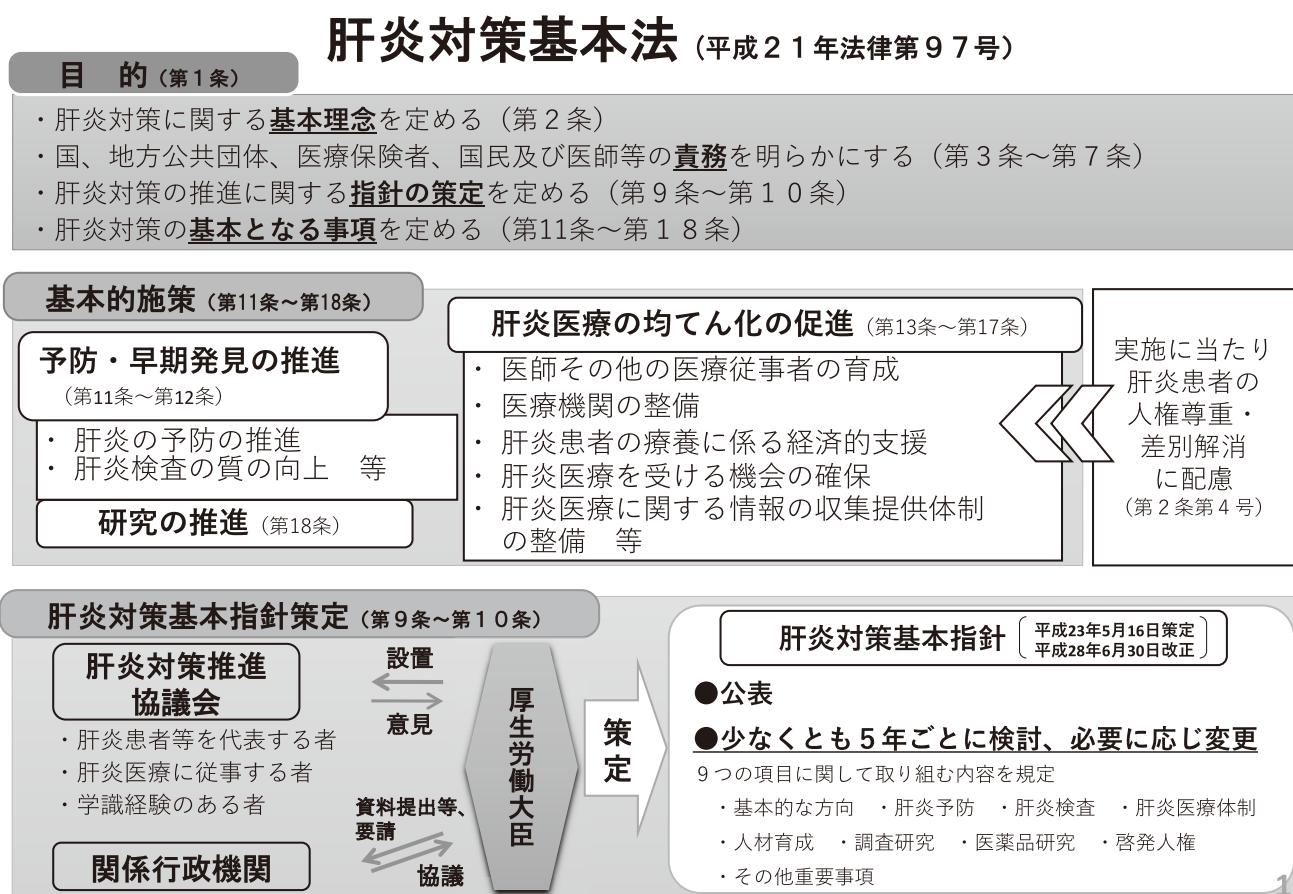


図10-1 肝炎対策基本法(平成21年法律第97号)
(出典：平成29年厚生労働白書 p.60より引用改変)

の強化、④国民に対する正しい知識の普及、⑤研究の推進)を実施している⁸⁶⁾。

2010年には「肝炎対策基本法」が施行され(図10-1)⁸⁷⁾、同法に基づいて2011年に「肝炎対策基本指針」が策定された⁸⁸⁾。2016年に改訂された基本指針では、肝硬変または肝がんへの移行者を減らすことを目標とし、肝がんの罹患率をできるだけ減少させることを指標としている。また、肝炎ウイルス検査のさらなる促進、適切な肝炎医療の推進、肝炎医療をはじめとする研究の総合的な推進、肝炎に関する正しい知識のさらなる普及啓発、肝炎患者およびその家族等に対する相談支援と情報提供の充実の必要性を基本事項として示している。

2. 肝炎ウイルス検査の受検促進(肝炎ウイルス検査費用助成ほか)

わが国ではすべての国民が一生に一度は肝炎ウイルス検査を受けることを目標に、検査体制の整備・検査費用の助成・個別勧奨の実施が行われている。

検査費用の助成として、都道府県による肝炎ウイルス検査(特定感染症検査等事業)および市町村による肝炎ウイルス検診(健康増進事業)が無料あるいは一部自己負担で実施されている。肝炎ウイルス検査ができる病院は、国立国際医療研究センター肝炎情報センターが公開している肝炎医療ナビゲーションシステム(URL: <https://kan-navi.ncgm.go.jp>)にてWeb検索が可能である。

3. 初回精密・定期検査費用助成とその拡充

各自治体では自治体・医療現場・職域での肝炎ウイルス検査により見つかった陽性者に対する専門医療機関への受診勧奨を行うとともに、専門医療機関での初回精密検査および定期検査費用の助成を行い、HBV, HCVの感染者を早期発見し、早期の治療に繋げるようにしている。

初回精密検査費用助成は、当初は自治体が実施している肝炎ウイルス検査の陽性者を対象として事業を開始したが、2019年度には職域検査、2020年度に

は妊婦検診および手術前の肝炎ウイルス検査陽性者にも対象が拡大された。定期検査費用助成は肝炎ウイルスの感染を原因とする慢性肝炎、肝硬変および治療後の経過観察も含む肝がん患者が年度2回まで申請可能であり、年々拡充されている⁸⁹⁾。

自治体は肝炎ウイルス陽性者のフォローアップ事業として、本人の同意を得た上で、定期的に医療機関の受診状況、診療状況を確認し、未受診の場合は必要に応じて電話などによる受診勧奨を行なっている。

4. 肝炎治療促進のための環境整備(肝炎治療特別促進事業)

わが国では2008年からウイルス肝炎治療に対する医療費助成を行なっている。治療に必要な薬剤、検査などの費用を含めた医療費に対する自己負担額が、世帯の市町村民税課税年額に応じて、月10,000円ないし20,000円までとなるように、助成を受けることができる⁹⁰⁾。2014年度にはインターフェロンを用いない直接型抗ウイルス薬(direct-acting antiviral)による治療も対象となり、治療法の急速な進歩とともに、助成する対象が拡充されている。

5. 肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業

本事業は2018年12月に開始された事業であり、HBV、HCV感染に起因する肝がんと重度肝硬変について、患者の医療費の負担を軽減するとともに、

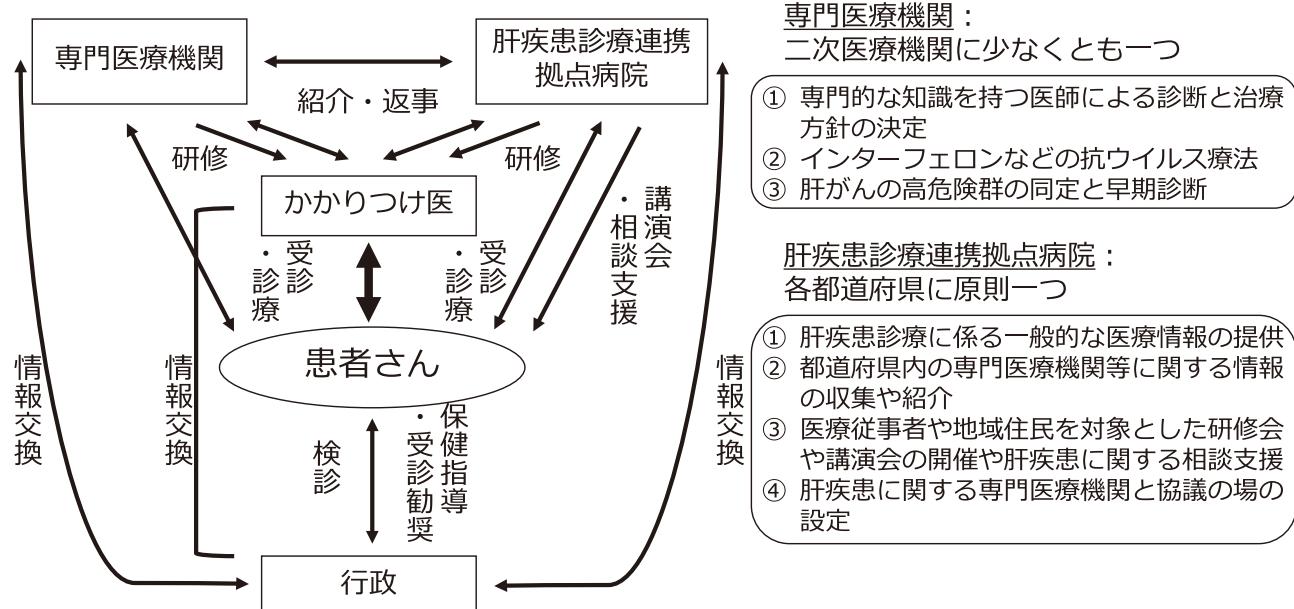


図10-2 都道府県における肝疾患診療ネットワーク

患者の予後改善、QOL向上および肝がん再発抑制を目指して、収集した臨床データを基に、治療研究を促進することを目的としている⁹⁰⁾。

対象者は世帯年収370万円未満のHBV、HCVに起因する肝がんと非代償性肝硬変の患者で、肝がんと肝硬変を治療する入院医療費について、過去1年間に3ヶ月以上高額療養費の限度額を超えた場合に、それ以降の高額療養費となる入院医療経費の自己負担額上限を1万円とする制度である。2021年度からは、1) 入院経費のみなく、分子標的薬治療などの外来経費も対象とする、2) 過去1年間で高額療養費の限度額を超えた月数が2ヶ月以上の場合に、それ以降の高額療養費となる医療経費の自己負担額上限を1万円とすると、公費助成を行う要件の緩和がされた。本事業の指定医療機関、すなわち医療費の支援を受けることができる医療機関は、前述の肝炎医療ナビゲーションシステム(URL: <https://kan-navi.ncgm.go.jp>)で検索可能である。

6. 肝疾患診療体制の整備

(1) 地域における肝疾患診療連携体制

都道府県における肝疾患診療ネットワークは、行政、肝疾患診療連携拠点病院(以下、拠点病院)⁹¹⁾、肝疾患に関する専門医療機関、かかりつけ医の連携により構築されており、地域の実情に応じた肝炎対策の促進を図っている(図10-2)。

肝炎診療の均てん化・医療水準の向上の推進を目的として、2008年に国立国際医療研究センターに肝炎・免疫研究センターおよびその中に肝炎情報センターが設置された。同センターでは肝疾患診療をめぐる情報を提供するとともに、地域における肝炎診療の質の向上を目指して、拠点病院に情報共有、研修事業等の様々な支援を行い、肝疾患診療体制をより強化するために取り組んでいる⁹²⁾。

(2) 肝炎医療コーディネーター

肝炎医療コーディネーターは身近な地域や職域、あるいは病院等に配置され、それぞれが所属する領域に応じて、必要とされる肝炎に関する基礎的な知識や情報を提供し、肝炎への理解の浸透、相談に対する助言や相談窓口の案内、受検や受診の勧奨、制度の説明などを行う。看護師、保健師のほか薬剤師、臨床検査技師、ソーシャルワーカー、管理栄養士など多職種の肝炎医療コーディネーターが活動し、肝炎への理解を社会に広げる基盤が醸成されることにより、肝炎患者への差別や偏見の解消に繋がることが期待されている⁹³⁾。

7. 肝炎に関する普及啓発(総合対策推進国民運動事業)

わが国では、肝炎に関する知識および肝炎ウイルス検査の必要性を分かりやすく伝え、あらゆる国民が肝炎について正しい知識を持ち、早期発見・早期治療に向けて、自ら積極的に行動していくこと目的とした「肝炎総合対策推進国民運動事業」が2013年度より開始され、「知って、肝炎プロジェクト」の名称で啓発活動を行われている。同プロジェクトでは、肝炎の早期発見・早期治療を重点的に訴求しており、政策課題解決型の戦略的広報を展開している⁹⁴⁾。

おわりに

わが国における肝炎対策は、主に肝炎対策基本法を基盤として整備され、その取り組みは広範にわたっている。検査費用と医療費についての助成制度等を整備するとともに、職域も含めた肝炎ウイルス検査の受検と検査陽性者のフォローアップをさらに促進していくために、国および地方自治体、肝炎情報センター、拠点病院、専門医療機関、かかりつけ医などの連携を一層強化し、地域の実情に沿った肝炎対策を推し進めていく必要がある。

第11章 日本肝臓学会の取り組み

はじめに

一般社団法人日本肝臓学会は1965年に発足し、肝臓学の研究成果の発表と、それに関わる討論の場を提供する等の活動を続けてきた。しかし、ウイルス肝炎とこれに起因する肝がんの研究が進歩し、肝臓病の診療体系が大きく変わると、肝臓学の研究者、肝臓病診療の専門家にとって、一般市民と医療従事者を対象とした啓発活動が重要な責務になってきた。1996年に第5代山中正己理事長は、ウイルス肝炎研究財団との共催で、市民啓発のための市民公開講座を開催することを決定した。また、1998年に第6代谷川久一理事長は「肝がん撲滅」を学会の社会活動の柱の一つと位置付け、市民向けの「パンフレット」、行政当局およびマスメディア対象の「肝がん白書」を作成し、地方自治体と連絡を強化することにした。1999年には各都道府県に責任者を置き、肝がん撲滅に向けた国民運動を展開することになった。同年以降は、全国4ヶ所での市民公開講座に加えて、全国都道府県50ヶ所で肝がん撲滅運動としての市民公開講座、医療従事者の医療研修会などが開催されている。

2002年には厚生労働省がC型肝炎の総合対策を打ち出し、肝炎ウイルス検査を各自治体で受けられる体制を確立した。また、2010年には肝炎対策基本法が施行され、2011年には肝炎対策基本指針が発表された。2010年には世界保健機関(WHO)が、7月28日を世界肝炎デー(World Hepatitis Day)に制定している。このような情勢で、日本肝臓学会の「肝がん撲滅」に向けた社会活動の重要性が増している。一方で、ウイルス肝炎、肝がんの診療の進歩によって、医療従事者における専門知識の普及と病診連携の確立も重要な学会の任務になった。このため、ウ

イルス肝炎、肝がんなどに関する各種ガイドライン、診療ガイド、マニュアルなどを作成、改訂するとともに、メディカルスタッフを対象とした肝炎医療コーディネーター研修会、若手会員を対象とした“School of Hepatology”などを開催している。

1. 市民公開講座と肝がん撲滅運動

1996年に市民公開講座企画検討委員会が設置され、11月30日に東京で市民公開講座が実施されたが、1997年以降は全国4ヶ所で開催することになった。2013年以降は7月28日の世界肝炎デーにあわせて、全国5ヶ所で開催している。また、ウイルス肝炎研修財団が主催の市民公開講座には、その責任者と開催地を推薦し、同財団主催のパネルディスカッションを共催している。

1999年には北海道、東京都、大阪府には2名、その他の府県には1名の肝がん撲滅運動責任者を任命し、同年以降は全国50ヶ所で市民公開講座、医療従事者の研修会、医療相談会などが実施されている。

2020年はCOVID-19の蔓延で、市民公開講座は1ヶ所で中止となり、各都道府県における肝がん撲滅運動の催しも時期の変更などを余儀なくされたが、オンライン形式を取り入れて、全国で啓発活動が進められている。

2. 出版物とガイドラインの発刊

1996年に企画広報委員会が設置され、各種出版物の編集、刊行を担当している。ガイドラインはそれぞれの作成に際して、ad-hoc的な委員会が立ち上げられたり、企画広報委員会が担当したりしていたが、2018年にはガイドライン統括委員会が新設されて管轄するようになった。

(1) 肝がん白書

行政当局とマスメディアを対象とした「肝がん白書」は1999年に発刊されたが、ウイルス肝炎と肝がんの診療の進歩と社会情勢の変化を考慮して、2015年に改訂された(第10代小池和彦理事長)。しかし、2015年以降は抗ウイルス療法の進歩が目覚ましく、肝がんの治療体系も大きく変わったことから、2022年にさらに改訂した「肝がん白書」(第11代竹原徹郎理事長)を発刊する予定である。

(2) パンフレット等

一般市民、特に患者とその家族を対象として、肝臓病への理解を深める目的で、1999年には「肝がん撲滅のために」、2001年には「慢性肝炎、理解のための手引き」を発刊して、肝がん撲滅運動の市民公開講座などで配布している。2015年には両パンフレットをまとめて5分冊化した「肝臓病の理解のために」を作製し、2020年にはこれを改訂して2分冊化した。

医療従事者を対象としたパンフレットとしては、2000年に「慢性肝炎診療のためのガイドライン」、2001年に「C型肝炎に起因する肝がんの撲滅を目指して」を発刊した。両パンフレットは2020年に刷新し、「肝臓病の理解のために」を発刊している。

(3) ガイドライン

2010年に「C型肝炎治療ガイドライン」、2011年に「B型肝炎治療ガイドライン」を発表し、リアルタイムで改訂を続けている。「肝癌診療ガイドライン」は厚生労働省研究班版を2009年に改訂し、2013年、2017年、2021年に改訂している。2016年には「肝疾患におけるサルコペニア判定基準」を発表し、2021年に改訂した。また、2021年には日本消化器病学会と合同で、「肝硬変診療ガイドライン」と「NAFLD/

NASH 診療ガイドライン」を刊行している。

(4) その他の刊行物

ガイドラインを補完する目的で、企画広報委員会がマニュアル、診療ガイドを刊行している。2007年には「肝癌診療マニュアル」(医学書院)の発刊し、2010年、2015年、2020年に改訂した。2011年には「慢性肝炎・肝硬変の診療ガイド」(文光堂)を発刊し、2013年、2016年、2019年に改訂した。2015年には「NASH・NAFLD の診療ガイド」(文光堂)を発刊し、2021年に改訂した。また、2022年には日本門脈圧亢進症学会と合同で、「門脈圧亢進症診療ガイド」(文光堂)を発刊する予定である。

3. その他の活動

企画広報委員会は、メディカルスタッフを対象とした「肝炎医療コーディネーター研修会」と若手会員を対象とした「School of Hepatology」を2018年以降開催している。2020年度まではグラクソ・スミスクライン(GSK)、2021年度以降はギリアドサイエンシズ等の提供する医学教育のための資金を充当している。

「肝炎医療コーディネーター研修会」は会員の立候補制で、全国25~30都道府県で年1回開催されている。企画広報委員会が作成したDVDを利用して、メディカルスタッフのパネルディスカッションなどが行われ、各地域における肝がん対策に関する議論がなされている。「School of Hepatology」は年2回開催されており、若手会員の肝臓学に関する基礎的、臨床的見識と経験を深め、将来の肝炎、肝がん対策の担い手を育成することを目指している。

第12章 今後の展望と提言

はじめに

わが国における原発性肝がんの90%が肝細胞がん(hepatocellular carcinoma: HCC)であり、その多くがウイルス肝炎を背景として発症している。B型肝炎ウイルス(hepatitis B virus: HBV)感染者(HBs 抗原陽性者), C型肝炎ウイルス(hepatitis C virus: HCV)感染者(HCV 抗体陽性者)の占める割合は、全国原発性肝癌追跡調査報告では2004～2005年がそれぞれ15%と68%, 2014～2015年が13%と46%である⁹⁵⁾⁴⁷⁾。HBV, HCV 感染に関連した肝がんが減少した背景には、ウイルス肝炎に関する啓発活動、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、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HBV 母児感染防止、抗ウイルス療法の進歩によるHBV の持続的な増殖抑制とHCV の排除(SVR: sustained virological response)成功率の飛躍的向上などが寄与している。一方、ウイルス肝炎に関連した肝がんの減少に伴って、他の原因による肝がんの比率が増加傾向にあり、新たな問題となっている。

1. 疫学動向からみた課題

わが国の肝がん患者数は2000年代前半を最多として緩徐に減少しつつある。しかし、年間死者数は2019年でも25,000人を超えており、人口10万あたりの死亡率は20.4人(男: 27.8, 女: 13.4)で⁹⁶⁾、依然として疾患対策上極めて重要である。直接型抗ウイルス薬(direct-acting antiviral: DAA)の登場によって、HCV の排除成功率が飛躍的に向上したことでのHCV 関連肝がんは今後さらに減少することが期待される。しかし、高齢者、線維化進行例および肥満、糖尿病などの生活習慣病合併例では、SVR 後

も依然として肝発がんリスクが高い。また、HBV 関連肝がんは核酸アナログの導入後も顕著な減少がみられない。HBV の増殖抑制下での肝発がん機序を解明し、新規薬物の開発も含めた新たな対策を講じる必要がある。このようにHBV, HCVに関連した肝がんの撲滅には、まだ多くの課題が残されている。さらに、肝炎ウイルス感染以外が成因の肝がんは増加傾向にあり、その一部は背景肝がアルコール性肝疾患、非アルコール性脂肪性肝疾患(nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD)であるが、全国集計では約50%の成因が不明である⁴⁾。ウイルス肝炎でない集団から、肝がん発症の高リスク群を囲い込むのは容易でなく、大きな課題である。

2. ウィルス肝炎対策の継続と促進

わが国では2010年に肝炎対策基本法が施行され、2011年に肝炎対策基本指針が発表されたことで、世界に先駆けて総合的な肝炎対策が体系化され、各都道府県の現状に応じた肝炎診療ネットワークが構築された。これは世界的に見ても、きわめて先進的かつ総合的なウイルス肝炎対策である。世界保健機関(WHO)はウイルス肝炎の撲滅のために、2015年を基準として2030年までに新規感染例は90%, 死亡例は65%削減することを目標に掲げた。わが国でこの目標を達成するためには、肝炎ウイルス検診の受検、陽性者の受診、さらに受療までに至るすべての段階を促進する必要がある。新規感染に関しては、HBV では1986年に施行された母児間感染予防策に加えて、2016年には水平感染への対策として新生児へのHBV ワクチン接種が導入され、今後は減少することが期待される。一方、HCV では、血液製剤のスクリーニングで新規感染は著減したが、海外では薬物乱用者における新規感染が問題となってお

り、わが国でもタトゥー、ピアスなどによる若年者での感染が発生している。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。国民への啓発活動と医療従事者の教育を、地道に継続することが、ウイルス肝炎に起因する肝がんの撲滅に向けて重要である。

3. 抗ウイルス治療のさらなる促進とウイルス制御下の肝がんへの対策

HCV 感染者における DAA 治療は、患者の年齢、肝線維化の進展度などの背景因子にかかわらず、ウイルス排除成功率が極めて高いため、感染症としての HCV による肝疾患は制御可能となった。しかし、2014～2015年発症の肝がんを対象とした全国原発性肝癌追跡調査報告では⁴⁷⁾、HCV 抗体陽性者のうち肝発がん前に抗ウイルス療法で SVR が得られていた症例は45%を占めており、ウイルス排除で感染症としては治癒していても、肝疾患は治癒したのではなく、肝発がんに至る症例が存在する。高齢者、肝線維化進展例、生活習慣病合併例などを中心として、SVR 後肝発がんの高リスク群を囲い込む対策を構築することが重要となる。また、SVR が得られないまま肝がんを発症する患者が依然として存在することから、さらなる HCV 治療の促進が重要である。

HBV 感染者における核酸アナログを用いた抗ウイルス療法は、ウイルスの増殖抑制効果が高いため、大部分の症例で肝炎を沈静化することが可能になった。しかし、HBs 抗原陽性者のうち、肝発がん前に核酸アナログによる治療を受けていた患者が 88% を占めており⁴⁷⁾、HBV の持続的な増殖抑制と肝炎沈静化のみでは、十分な肝発がん抑止効果が得られない。その機序を解明し、新しい対策を講じる必要がある。HCV とは異なり、HBV は完全排除が困難であり、既存の薬物では肝細胞の核内に安定した形状で残存する2本鎖閉鎖環状(covalently closed circular : ccc)DNA を排除できない。HBV のライフサイクルの各種段階を抑制する新規薬物の創薬研究が活発に行われており、これらの研究を継続的に促進することが重要である。

ウイルス肝炎に対する抗ウイルス治療の適応基準は、薬物の進歩とともに拡大してきた。現在、すべての HCV 感染者が治療対象であるのに対して、

HBV 感染者の中で治療対象となるのはウイルス量が多く、肝炎を発症している症例ないし肝線維化が進展している症例に限定されている。今後の新規薬物の開発状況に応じて、治療の適応基準のさらに拡大することも検討すべき課題である。

4. 非ウイルス性肝がんへの対策

ウイルス肝炎以外を背景に発症する肝がんの比率が増加傾向にあり、その一部は NAFLD である。世界的に肥満人口の増加とともに NAFLD の有病率が増加している。わが国でも NAFLD の患者は増加傾向にあり、2030年には線維化進展例が約100万人に到達すると推計される²⁹⁾。特に、アジアでは欧米と比較して、肥満を伴わない NAFLD 症例の頻度が高い²⁸⁾。NAFLD からの1,000人あたりの年間肝発がん率は、全体では0.44人、肝硬変で0.45～22.6人であり、ウイルス肝炎からと比較して低率ではあるが、患者数が増加傾向にあるため、NAFLD を背景とした肝がんの発生数は今後も増加することが懸念される。患者数が多いことを考慮すると、肝がん発症の高リスク群を囲い込むのは容易でない。かかりつけ医において、肝線維化が進展している可能性がある NAFLD 症例を拾い上げる一次スクリーニングのフローチャート、消化器ないし肝臓専門医が NAFLD 線維化進展例を囲い込む二次スクリーニングおよび精密診断のためのフローチャートは、2020年に日本消化器病学会と日本肝臓学会が合同で発刊したガイドラインに掲載された²⁸⁾。その効果を検証するとともに、フローチャートを広く普及させるための国民への啓発活動と医療従事者の教育が重要である。NAFLD の治療は、現時点では肥満、糖尿病などの生活習慣病の予防と治療が基本であるが、さまざまな作用機序の NASH 治療薬の開発が活発に行われており、将来的には疾患特異的な治療を実施できるようになる可能性がある。

アルコール性肝疾患も肝硬変、肝がんの主要な要因であり、患者数は1996年の4,000人から、2017年には14,000人へと増加している。断酒によって肝硬変へ進展するリスクが低下することから、潜在患者の適切な拾い上げと禁酒等の生活指導が重要である。また、減酒によるハームリダクションが、肝硬変の進展と肝発がんの抑制に効果につながるかどうか

かに関しても検証する必要がある。

5. 肝がんの診断と治療

2005年に発表された「科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン」の治療アルゴリズムは、新たなエビデンスを追加して改訂を重ね、日本肝臓学会は第5版となる「肝癌診療ガイドライン」を2021年に発刊した⁴⁶⁾。サーベイランス・診断アルゴリズムでは、C型慢性肝疾患、B型慢性肝疾患および非ウイルス性肝硬変患者がスクリーニングの対象と定義され、腹部超音波検査と腫瘍マーカーの測定によるスクリーニングを中心として、リスクに応じて造影CTないしMRI検査を行うことが推奨された。また、発見された結節の腫瘍径に応じて、造影超音波検査を含めた各種画像検査を行って診断を確定する。この精緻な診断フローチャートは、わが国は世界に先駆けて確立した体系的なサーベイランス方法であり、これがすでに広く普及していることが、肝がんの早期発見に大きく寄与している。治療アルゴリズムでは、肝予備能、肝外転移と脈管浸潤の有無、腫瘍の大きさと個数に基づいた治療方針が示されている。肝がんに対する根治的治療の基本は肝切除と局所療法および超選択的塞栓療法である。根治的治療が困難な肝がんに対しては、肝動注化学療法、放射線治療、粒子線治療、薬物療法が選択肢となる。なかでも近年は薬物療法の進歩が著しい。現時点では、薬物療法としては5種類の分子標的薬と、1種類の複合免疫療法が保険収載されている。しかし、さまざまな病期の肝がんに対する複合免疫療法の臨床試験が進行中であり、将来はさらに薬物療法の選択肢が増えると期待される。ゲノム診断に基づく個別化薬物治療は、各種臓器の悪性腫瘍に対して行われているが、肝がんでは端緒についたばかりであり、今後、急速に進歩する可能性がある。肝細胞がんに対する肝移植の適応基準は拡大された。非代償性肝硬変でミラノ基準内を満たす症例のみならず、ミラノ基準外でも腫瘍径が5cm以内、腫瘍数が5個以内、alpha

fetoprotein(AFP)値が500ng/mL以内のすべてを満たす症例も適応となった。肝移植は背景肝も治療できる点で優れており、その予後は良好である。しかし、わが国ではドナー不足が深刻であることから施行数が限られる。欧米における肝細胞がんに対する肝移植の適応は、背景肝の状態にかかわらず、腫瘍の進行度のみで決定されている。一方、わが国では脳死ドナー数が少ないため生体肝移植が中心であり、非代償性肝硬変の症例のみが適応となっている。脳死ドナー数が不足している移植医療の現況への対策も検討すべき大きな課題である。

おわりに

ウイルス肝炎に関連した肝がんは減少傾向にあるが、年間死者数は依然として多く、継続した対策が必要である。わが国では世界に先駆けて総合的な肝炎対策が体系化され、先進的かつ総合的なウイルス肝炎対策が講じられてきた。今後も国民への啓発活動と医療従事者の教育を継続し、肝炎ウイルス検査の受検、陽性者の受診、受療を促進することがウイルス肝炎を背景とする肝がんの撲滅に向けて重要である。HCV関連肝がんでは、ウイルス排除後に肝がんを発症する症例も存在する。HBV関連肝がんでは、HBV増殖抑制による肝炎沈静化のみでは肝発がん抑止効果が十分ではない。肝発がんの高リスク群を囲い込む対策の構築、ウイルス制御下の肝発がん機序の解明、HBVの完全排除に向けた新規薬物の創薬など、新しい対策を講じるとともに、増加傾向にあるウイルス肝炎以外の肝疾患から発症する肝がんへの対策が必要である。わが国では世界に先駆け体系的な肝がんのサーベイランスが確立しており、精緻な診断アルゴリズムが広く普及していることから、肝がんの早期発見が可能になっている。しかし、今後は進展して発見される肝がん症例の増加が予測され、切除不能肝がんに対する薬物療法の選択肢がさらに増えて、予後改善につながることが期待される。

文 献

- 1) GLOBOCAN 2020 <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/11-Liver-fact-sheet.pdf>
- 2) Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet 2018; 391: 1301–1314.
- 3) 国立がん研究センター, 最新がん統計, 肝がん, 肝臓:[国立がん研究センター がん統計] https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html
- 4) Tateishi R, Uchino K, Fujiwara N, et al. A nationwide survey on non-B, non-C hepatocellular carcinoma in Japan: 2011-2015 update. J Gastroenterol 2019; 54: 367–376.
- 5) Kudo M, Izumi N, Kokudo N, et al. Report of the 22nd nationwide follow-up survey of primary liver cancer in Japan(2012-2013). Hepatol Res 2022; 52: 5–66.
- 6) Katanoda K, Hori M, Saito E, et al. Updated trends in cancer in Japan: incidence in 1985-2015 and mortality in 1958-2018: A sign of decrease in cancer incidence. J Epidemiol 2021; 31: 426–450.
- 7) 平成30年 我が国の人団動態、平成28年までの動向. 厚生労働省政策統括官(統計・情報政策担当) <https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/dl/81-1a2.pdf>
- 8) Kumada T, Toyoda H, Tada T, et al. Changes in background liver function in patients with hepatocellular carcinoma over 30 years: comparison of Child-Pugh classification and albumin bilirubin grade. Liver Cancer 2020; 9: 518–528.
- 9) 厚生労働省:令和2年(2020)人口動態統計(確定数)の概況 第7表死因簡単分類別にみた性別死亡数・死亡率(人口10万対) <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei20/index.html>
- 10) 田中純子. 厚生労働科学研究費補助金(肝炎等克服政策研究事業)「肝炎ウイルス感染状況の把握および肝炎ウイルス排除への方策に資する疫学研究」令和2年度報告書.
- 11) 日本肝癌研究会追跡調査委員会. 第22回全国原発性肝癌追跡調査報告(2012～2013). 肝臓 2021 ; 62 : 251-299.
- 12) 肝硬変診療ガイドライン2020(改訂第3版). 日本消化器病学会・日本肝臓学会編, 南江堂, 2020.
- 13) 肝硬変の成因と予後. 太田康幸, 原田尚編, 南江堂, 1884.
- 14) 肝硬変の成因別実態. 太田康幸, 原田尚, 小林健一編, 日本医学館, 1992.
- 15) 肝硬変の成因別実態1998. 小林健一, 清澤研道, 岡上武編, 中外医学社, 1999.
- 16) 肝硬変の成因別実態2008. 恩地森一監修, 青柳豊, 西口修平, 道堀浩二郎編, 中外医学社, 2008.
- 17) 我が国における非B非C肝硬変の実態調査2011. 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, 響文社, 2012.
- 18) 肝硬変の成因別実態2014. 泉並木監修.
- 19) Enomoto H, Ueno Y, Hiasa Y, et al. Transition in the etiology of liver cirrhosis in Japan: a nationwide survey. J Gastroenterol 2020; 55: 353–362.
- 20) 八橋弘. NDB を用いた肝疾患の臨床研究. IRYO 2019 ; 73 : 400-404.
- 21) 田中純子. 肝疾患関連 患者数およびキャリア数の動向について. 厚生労働科学研究費補助金(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26年度 総括・分担研究報告書. 2014. 185-192.
- 22) Tahata Y, Hikita H, Mochida S, et al. Sofosbuvir plus velpatasvir treatment for hepatitis C virus in patients with decompensated cirrhosis: a Japanese real-world multicenter study. J Gastroenterol 2021; 56: 67–77.
- 23) 吉治仁志. 肝硬変合併症の治療 日本国内科学会雑誌 2020 ; 110 : 1991–1996.
- 24) 吉澤浩司. 平成16年度厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業報告書.
- 25) Tanaka J, Akita T, Ohisa M. et.al. Trends in the total numbers of HBV and HCV carriers in Japan from 2000 to 2011. J Viral Hepat 2018; 25(4) : 363–372.
- 26) 田中純子. 令和元年厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業報告書
- 27) 工藤正俊, 泉並木, 久保正二ら. 第22回全国原発生肝癌追跡調査報告(2012－2013). 肝臓 2021 ; 62 : 251-299.
- 28) NAFLD/NASH 診療ガイドライン2020 改訂第2版. 日本消化器病学会・日本肝臓学会編集, 南江堂, 2020.
- 29) Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030. J Hepatol 2018; 69: 896–904.
- 30) 新アルコール・薬物使用障害の診断治療ガイドラインに基づいたアルコール依存症の診断治療の手引き. 日本アルコール・アディクション医学会, 日本アルコール関連問題学会編. https://www.jarukanren.com/pdf/20190104_shin_al_yakubutsu_guide_tebiki.pdf
- 31) 自己免疫性肝炎. 難病情報センター. <https://www.nanbyou.or.jp/entry/113>

- 32) 原発性胆汁性胆管炎(PBC). 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究 厚生労働省難治性疾患政策研究事業. http://www.hepatobiliary.jp/modules/medical/index.php?content_id=2
- 33) Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D et al. Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 64: 73–84.
- 34) 日本肝臓学会・日本糖尿病学会共同声明. 2021年5月31日. 日本肝臓学会・日本糖尿病学会共同声明(pac-sys.net)
- 35) Tateishi R, Matsumura T, Okanoue T et al. Hepatocellular carcinoma development in diabetic patients: a nationwide survey in Japan. *J Gastroenterol* 2021; 56: 261–273.
- 36) がんの統計2021 公益財団法人がん研究振興財団. https://ganjoho.jp/public/qa_links/report/statistics/2021_jp.html
- 37) Economoto H, Ueno Y, Hiasa Y, et al. The transition in the etiologies of hepatocellular carcinoma-complicated liver cirrhosis in a nationwide survey of Japan. *J Gastroenterol* 2021; 56: 158–167.
- 38) Shirabe K, Bekki Y, Gantumur D, et al. Mac-2 binding protein glycan isomer(M2BPGi)is a new serum biomarker for assessing liver fibrosis: more than a biomarker of liver fibrosis. *J Gastroenterol* 2018; 53: 819–826.
- 39) Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology* 2007; 46: 32–36.
- 40) Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 518–526.
- 41) Shimizu A, Shiraki K, Ito T, et al. Sequential fluctuation pattern of serum des-gamma-carboxy prothrombin levels detected by high-sensitive electrochemiluminescence system as an early predictive marker for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Int J Mol Med* 2002; 9: 245–250.
- 42) Elsayes KM, Kielar AZ, Chernyak V, et al. LI-RADS: a conceptual and historical review from its beginning to its recent integration into AASLD clinical practice guidance. *J Hepatocell Carcinoma* 2019; 6: 49–69.
- 43) 工藤正俊, 椎名毅, 森安史典 他. 日本超音波医学会超音波エラストグラフィ診療ガイドライン: 肝臓, 日本超音波医学会. https://www.jsum.or.jp/committee/diagnostic/pdf/elast_kan_ja.pdf
- 44) Li J, Wang J, Lei L, et al. The diagnostic performance of gadoxetic acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging and contrast-enhanced multi-detector computed tomography in detecting hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of eight prospective studies. *Eur Radiol* 2019; 29: 6519–6528.
- 45) Liao X, Wei J, Li Y, et al. 18F-FDG PET with or without CT in the diagnosis of extrahepatic metastases or local residual/recurrent hepatocellular carcinoma. *Medicine* 2018; 97: e11970.
- 46) 肝癌診療ガイドライン2021年版. 日本肝臓学会編, 金原出版, 2021.
- 47) 第23回全国原発性肝癌追跡調査報告(2014～2015). 日本肝癌研究会, 2021.
- 48) Takayama T, Hasegawa K, Izumi N, et al. Surgery versus radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial (SURF-Trial). *Liver Cancer* 2021 [Epub ahead of print]
- 49) Kudo M, Ueshima K, Ikeda M, et al. Randomised, multicentre prospective trial of transarterial chemoembolization(TACE) plus sorafenib as compared with TACE alone in patients with hepatocellular carcinoma: TACTICS trial. *Gut* 2020; 69: 1492–1501.
- 50) He M, et al. Sorafenib Plus Hepatic Arterial Infusion of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin vs Sorafenib Alone for Hepatocellular Carcinoma With Portal Vein Invasion: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019 Jul 1; 5(7): 953-960.
- 51) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378–390.
- 52) Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018; 391: 1163–1173.
- 53) Cheng AL, Qin S, Ikeda M, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2022; 76(4): 862–873.
- 54) Abou-Alfa GK, Chan SL, Kudo M, et al. Phase 3 randomized, open-label, multicenter study of tremelimumab and durvalumab as first-line therapy in patients with unresectable

- hepatocellular carcinoma: HIMALAYA. *J Clin Oncol* 2022; 4_suppl: 379.
- 55) Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389: 56–66.
- 56) Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 282–296.
- 57) Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 379: 54–63.
- 58) Kudo M, Tsuchiya K, Kato N, et al. Cabozantinib in Japanese patients with advanced hepato-cellular carcinoma: a phase 2 multicenter study. *J Gastroenterol* 2021; 56: 181–190.
- 59) Kobayashi K, Ogasawara S, Takahashi A, et al. Evolution of survival impact of molecular target agents in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 2022; 11: 48–60.
- 60) Shimamura T, Akamatsu N, Fujiyoshi M, et al. Expanded living-donor liver transplantation criteria for patients with hepatocellular carcinoma based on the Japanese nationwide survey: the 5-5-500 rule - a retrospective study. *Transpl Int* 2019; 32: 356–368.
- 61) Yasuda S, Kato H, Imada H, et al. Long-term results of high-dose 2-fraction carbon ion radiation therapy for hepatocellular carcinoma. *Adv Radiat Oncol* 2019; 5: 196–203.
- 62) Ohishi W, Fujiwara S, Cologne JB, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in a Japanese population: a nested case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 846–854.
- 63) 日本肝臓学会編「B型肝炎治療ガイドライン(第3.4版)」
https://www.jsh.or.jp/lib/files/medical/guidelines/jsh_guidelines/B_v3.4.pdf
- 64) Suzuki F, Hosaka T, Suzuki Y, et al. Long-term outcome of entecavir treatment of nucleos(t)ide analogue-naïve chronic hepatitis B patients in Japan. *J Gastroenterol* 2019; 54: 182–193.
- 65) 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.
- 66) Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, et al. Longterm entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2013; 58: 98–107.
- 67) Choi J, Kim HJ, Lee J, et al. Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients Treated With Entecavir vs Tenofovir for Chronic Hepatitis B: A Korean Nationwide Cohort Study. *JAMA Oncol* 2019; 5: 30–36.
- 68) Tseng CH, Hsu YC, Chen TH, et al. Hepatocellular carcinoma incidence with tenofovir versus entecavir in chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 1039–1052.
- 69) 日本肝臓学会編「C型肝炎治療ガイドライン(第8版)」
https://www.jsh.or.jp/lib/files/medical/guidelines/jsh_guidelines/C_v8_20201005.pdf
- 70) 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.
- 71) 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. *Ann Intern Med* 1999; 131: 174–181.
- 72) Kobayashi M, Suzuki F, Fujiyama S, et al. Sustained virologic response by direct antiviral agents reduces the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with HCV infection. *J Med Virol* 2017; 89: 476–483.
- 73) Nagata H, Nakagawa M, Asahina Y, et al. Effect of interferon-based and -free therapy on early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2017; 67: 933–939.
- 74) Cheung MCM, Walker AJ, Hudson BE, et al. Outcomes after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2016; 65: 741–747.
- 75) 長谷川友, 北澤健, 松本邦, et al. B, C型肝炎検診のコスト推計に関する研究. 平成24年度.
- 76) 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.
- 77) Deuffic-Burban S, Huneau A, Verleene A, et al. Assessing the cost-effectiveness of hepatitis C screening strategies in France. *J Hepatol* 2018; 69: 785–792.
- 78) Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130: 417–422.
- 79) 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.
- 80) Nouso 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.
- 81) Yang JD, Mannalithara A, Piscitello AJ, et al. Impact of surveillance for hepatocellular carcinoma on survival in patients with compensated cirrhosis. *Hepatology* 2018; 68: 78–88.
- 82) Farhang Zangneh H, Wong WWL, Sander B, et al. Cost Effectiveness of Hepatocellular Carcinoma Surveillance After a Sustained Virologic Response to Therapy in Patients With Hepatitis C Virus Infection and Advanced Fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 1840–1849.e16.
- 83) Parikh ND, Singal AG, Hutton DW, et al. Cost-Effectiveness of Hepatocellular Carcinoma Surveillance: An Assessment of Benefits and Harms. *Am J Gastroenterol* 2020; 115: 1642–1649.
- 84) 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.
- 85) Xie L, Yin J, Xia R, et al. Cost-effectiveness of antiviral treatment after resection in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma patients with compensated cirrhosis. *Hepatology* 2018; 68: 1476–1486.
- 86) 厚生労働省ホームページ「肝炎総合対策の推進」より. URL : https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/kenkou_kekkaku-kansenshou/kanen/index.html (2021/10/7アクセス)
- 87) 厚生労働省ホームページ「肝炎総合対策の推進」より. URL : http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou_kekkaku-kansenshou09/hourei_01.html (2021/10/7アクセス)
- 88) 厚生労働省ホームページ「肝炎総合対策の推進」より. URL : http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou_kekkaku-kansenshou09/pdf/hourei-27.pdf (2021/10/7アクセス)
- 89) 厚生労働省ホームページ「第25回肝炎対策推進協議会」資料1. URL : <https://www.mhlw.go.jp/content/10901000/000719442.pdf> (2021/10/7アクセス)
- 90) Setoyama H, Tanaka Y and Kanto T. Seamless support from screening to anti-HCV treatment and HCC/decompensated cirrhosis: Subsidy programs for HCV elimination. *Global Health & Medicine* 2021 ; 3: 335–342.
- 91) Setoyama H, Korenaga M, Kitayama Y, et al. Nationwide survey on activities of regional core centers for the management of liver disease in Japan: Cumulative analyses by the Hepatitis Information Center 2009–2017. *Hepatol Res* 2020; 50: 165–173.
- 92) Oza N, Isoda H, Ono T, et al. Current activities and future directions of comprehensive control measures in Japan: The supportive role of Hepatitis Information Center in building a solid foundation. *Hepatol Res*, 2017; 47: 487–496.
- 93) Isoda H, Eguchi Y and Takahashi H. Hepatitis medical coordinators: Comprehensive and seamless support for patients with hepatitis. *Global Health & Medicine*, 2021; 3(5): 343–350.
- 94) Takeuchi Y, Ohara M and Kanto T. Nationwide awareness-raising program for viral hepatitis in Japan: the “Shitte kan-en” project. *Global Health & Medicine*, 2021; 3: 301–307.
- 95) 第18回全国原発性肝癌追跡調査報告. 日本肝癌研究会, 2009.
- 96) がん情報サービス. https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/cancer/8_liver.html.

あとがき

わが国の肝がんはB型、C型肝炎ウイルスの感染に起因する症例が大部分を占めていました。その感染経路は医療行為による症例が多かったことから、肝がんは「国民病」と見なされ、日本肝臓学会はその撲滅に取り組んできました。その一環として平成11年度に「肝がん白書」を発刊しました。わが国における肝がんに実態とその診療の現状を、行政関係者、マスメディアはもとより、国民に広く理解していただくことが白書発刊の目的です。その後、飲酒、肥満、糖尿病などに起因する肝がんが増加し、肝炎ウイルスの治療法が大きく進歩したことから、平成27年度に「肝がん白書」を改訂しました。同改訂から7年が経過し、肝がんを取り巻く環境はさらに大きく変化しています。そこで、令和4年度に「肝がん白書」の再度改訂することにしました。各領域を専門とする理事なし評議員と企画広報委員がペアになって執筆し、理事、監事全員で査読しました。ご協力いただいた先生方に感謝申し上げます。本書によって、わが国の肝がんの現状と課題が整理され、その撲滅に向けた国家的活動がさらに活性化することを期待します。

令和4年7月

一般社団法人 日本肝臓学会

副理事長 企画広報委員会 委員長 持田 智

執筆者（五十音順）

加藤 直也（千葉大学大学院医学研究院消化器内科学）
 考藤 達哉（国立国際医療研究センター肝炎・免疫研究センター）
 黒崎 雅之（武藏野赤十字病院消化器科）
 鈴木 文孝（国家公務員共済組合連合会虎の門病院分院肝臓内科）
 建石 良介（東京大学医学部附属病院消化器内科）
 田中 純子（広島大学大学院医系科学研究科）
 田中 靖人（熊本大学大学院生命科学研究部消化器内科学講座）
 徳重 克年（東京女子医科大学消化器内科）
 豊田 秀徳（大垣市民病院消化器内科）
 日浅 陽一（愛媛大学大学院医学系研究科消化器・内分泌・代謝内科学）
 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／肝臓内科）
 吉治 仁志（奈良県立医科大学消化器内科学講座）

企画広報委員会（五十音順）

厚川 正則（日本医科大学付属病院消化器・肝臓内科）
 江口有一郎（医療法人口コメディカルロコメディカル総合研究所）
 川口 巧（久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門）
 川村 祐介（虎の門病院肝臓センター内科）
 坂本 直哉（北海道大学大学院医学研究院消化器内科学教室）
 清水 雅仁（岐阜大学大学院医学系研究科消化器内科学）
 高見 太郎（山口大学大学院医学系研究科消化器内科学）
 中川 美奈（東京医科歯科大学消化器内科／統合教育機構）
 長谷川 潔（東京大学大学院医学系研究科臓器病態外科学肝胆脾外科人工臓器・移植外科）
 宮田 隼人（大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学）
 村田 一素（自治医科大学感染・免疫学講座ウイルス学部門）
 四柳 宏（東京大学医科学研究所先端医療研究センター感染症分野）
 委員長 持田 智（埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科）

肝がん白書 令和 4 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

令和 4 年 7 月 31 日 第 2 刷発行

印刷所：日本印刷株式会社