

肝癌

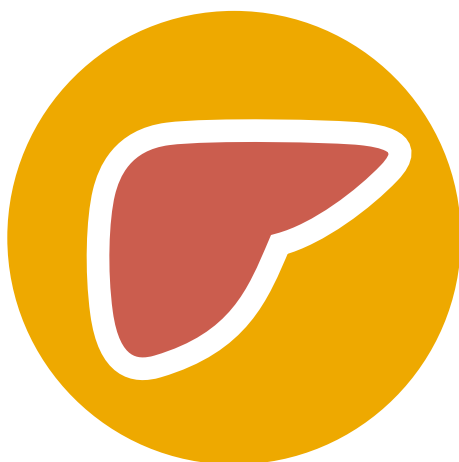
診療ガイドライン

2017年版

JSH HCC Guidelines 2017

一般社団法人 日本肝臓学会 | 編

The Japan Society of Hepatology



●肝癌診療ガイドライン統括委員会

委員長	持田 智	埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科 教授〔理事・企画広報委員長〕
委 員	小池 和彦	東京大学大学院医学系研究科消化器内科学 教授〔理事長〕
	鹿毛 政義	久留米大学先端癌治療研究センター 特命教授〔理事〕
	有井 滋樹	浜松労災病院 院長〔第3版改訂特別委員・名誉会員〕
	市田 隆文	湘南東部総合病院 院長〔第3版改訂委員・名誉会員〕
	幕内 雅敏	医療法人社団大坪会 東和病院 院長〔第1.2版委員長・名誉会員〕
	佐野 圭二	帝京大学医学部外科学講座 教授〔第3版外部評価委員長〕

●肝癌診療ガイドライン改訂委員会

委員長	國土 典宏	国立国際医療研究センター 理事長
副委員長	高山 忠利	日本大学医学部消化器外科 教授
委員長補佐	長谷川 潔	東京大学大学院医学系研究科肝胆膵外科・人工臓器移植外科 准教授
外科系委員	久保 正二	大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵外科学 病院教授
	島田 光生	徳島大学大学院消化器・移植外科 教授
	永野 浩昭	山口大学大学院医学系研究科消化器・腫瘍外科学 教授
	波多野悦朗	兵庫医科大学肝胆膵外科 教授
内科系委員	泉 並木	武蔵野赤十字病院 院長
	金子 周一	金沢大学大学院医薬保健学総合研究科消化器内科 教授
	工藤 正俊	近畿大学医学部消化器内科 教授
	飯島 尋子	兵庫医科大学内科学肝胆膵科・超音波センター 教授
	玄田 拓哉	順天堂大学医学部附属静岡病院消化器内科 前任准教授
	建石 良介	東京大学大学院医学系研究科消化器内科学 特任講師
	鳥村 拓司	久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門 教授
放射線科委員	井垣 浩	国立がん研究センター中央病院放射線治療科 病棟医長
	小林 聡	金沢大学量子医療技術学講座 教授
	櫻井 英幸	筑波大学医学医療系放射線腫瘍学 教授
	村上 卓道	近畿大学医学部放射線診断科 教授
	渡谷 岳行	東京大学医学部附属病院放射線科 講師
医療統計委員	松山 裕	東京大学大学院医学系研究科生物統計学 教授
外科系専門委員	有田 淳一	東京大学医学部附属病院肝胆膵外科 講師
	居村 暁	徳島大学病院地域外科診療部 特任教授
	金沢 景繁	大阪市立総合医療センター肝胆膵外科 部長
	坂本 和彦	山口大学大学院医学系研究科消化器・腫瘍外科 講師
	中村 育夫	兵庫医科大学肝胆膵外科 助教

内科系専門委員

中山 壽之 日本大学医学部消化器外科 専任講師
 浅岡 良成 東京大学医学部附属病院消化器内科 助教
 荒井 邦明 金沢大学附属病院消化器内科 助教
 上嶋 一臣 近畿大学医学部消化器内科 講師
 佐藤 俊輔 順天堂大学医学部附属静岡病院消化器内科 助教
 中野 聖士 久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門 助教
 西村 貴士 兵庫医科大学内科学肝胆膵科・超音波センター 講師
 南 康範 近畿大学医学部消化器内科 講師
 安井 豊 武蔵野赤十字病院消化器科

放射線科専門委員

山下 竜也 金沢大学附属病院消化器内科 講師
 赤羽 正章 国際医療福祉大学医学部放射線医学 教授
 奥村 敏之 筑波大学医学医療系放射線腫瘍学 病院教授
 武田 篤也 大船中央病院放射線治療センター センター長
 古田 寿宏 東京大学医学部附属病院放射線科 講師
 南 哲弥 金沢大学附属病院放射線部 准教授

実務協力者

青木 智子 兵庫医科大学内科学肝胆膵科・超音波センター
 江里口貴久 済生会横浜市東部病院放射線治療科 部長代理
 大西 裕満 大阪大学大学院医学系研究科放射線医学講座 助教
 海堀 昌樹 関西医科大学附属病院肝胆膵外科 准教授
 桐生 茂 国際医療福祉大学医学部放射線医学 医学部教授
 近藤 浩史 帝京大学医学部放射線科 教授
 佐藤 洋造 愛知県がんセンター中央病院放射線診断・IVR 部 医長
 清水口卓也 がん・感染症センター都立駒込病院放射線診療科(治療部)
 下平 政史 名古屋市立大学医学部放射線科 講師
 竹村 信行 国立国際医療研究センター病院肝胆膵外科 医長
 鶴崎 正勝 近畿大学医学部放射線診断科 准教授
 原田 堅 東海大学医学部附属病院放射線治療科 特任講師
 兵頭 朋子 近畿大学医学部放射線診断科 医学部講師
 平川 雅和 九州大学病院別府病院放射線科 准教授
 水本 斉志 筑波大学医学医療系放射線腫瘍学 講師
 山門亨一郎 兵庫医科大学放射線医学教室 教授

●肝臓診療ガイドライン外部評価委員会**委員長**

佐野 圭二 帝京大学医学部外科学講座 教授

委員

伊佐山浩通 順天堂大学医学部附属順天堂医院消化器内科 先任准教授
 國分 茂博 新百合ヶ丘総合病院肝疾患低侵襲治療センター センター長

坂巻顕太郎 東京大学大学院医学系研究科生物統計情報学講座 特任講師
杉原 健一 光仁会 第一病院 院長, 東京医科歯科大学 名誉教授
原留 弘樹 北里大学医学部新世紀医療開発センター先端放射線画像解析学 教授

(50 音順, 敬称略)

「肝癌診療ガイドライン」事務局

〒113-0033 東京都文京区本郷 3-28-10 柏屋 2 ビル 5 階

一般社団法人 日本肝臓学会

協力：一般財団法人 国際医学情報センター

『肝臓診療ガイドライン 2017 年版』 選定委員の利益相反に関して

日本肝臓学会では、肝臓診療ガイドライン改訂委員、専門委員、補助者並びにそれらの一親等の親族等と肝臓および関連疾患に関与する企業との間の経済的関係につき、以下の基準について各委員より利益相反状況の申告を得た。

A：自己申告者自身

1. 臨床研究に関連する企業・法人組織や営利を目的とした団体（以下、企業・組織や団体という）の役員、顧問職については、1つの企業・組織や団体からの報酬額が年間 100 万円以上とする。
2. 株式の保有については、1つの企業についての年間の株式による利益（配当、売却益の総和）が 100 万円以上の場合、あるいは当該全株式の 5%以上を所有する場合とする。
3. 企業・組織や団体からの特許権使用料については、1つの特許権使用料が年間 100 万円以上とする。
4. 企業・組織や団体から、会議の出席（発表）に対し、研究者を拘束した時間・労力に対して支払われた日当（講演料など）については、1つの企業・団体からの年間の講演料が合計 50 万円以上とする。
5. 企業・組織や団体がパンフレットなどの執筆に対して支払った原稿料については、1つの企業・組織や団体からの年間の原稿料が合計 50 万円以上とする。
6. 企業・組織や団体が提供する研究費については、1つの企業・団体から臨床研究（受託研究費、共同研究費、委任経理金など）に対して支払われた総額が年間 500 万円以上とする。
7. 企業・組織や団体が提供する治験費、奨学（奨励）寄付金については、1つの企業・組織や団体から、申告者個人または申告者が所属する部局（講座・分野）あるいは研究室の代表者に支払われた総額が年間 100 万円以上の場合とする。
8. 企業・組織や団体が提供する寄付講座に所属している場合とする。
9. その他、研究、教育、診療とは無関係な旅費、贈答品などの提供については、1つの企業・組織や団体から受けた総額が年間 5 万円以上とする。

B：申告者の配偶者、一親等内の親族、または収入・財産を共有する者

1. 臨床研究に関連する企業・法人組織や営利を目的とした団体（以下、企業・組織や団体という）の役員、顧問職については、1つの企業・組織や団体からの報酬額が年間 100 万円以上とする。
2. 株式の保有については、1つの企業についての年間の株式による利益（配当、売却益の総和）が 100 万円以上の場合、あるいは当該全株式の 5%以上を所有する場合とする。
3. 企業・組織や団体からの特許権使用料については、1つの特許権使用料が年間 100 万円以上とする。

委員はすべて、『肝臓診療ガイドライン 2017 年版』の内容に関して、肝臓および関連疾患の医療・医学の専門家あるいは専門医として、科学的および医学的公正さと妥当性を担保し、対象となる疾患の診療レベルの向上、対象患者の健康寿命の延伸・QOL の向上を旨として編集・執筆作業を行った。

申告された企業名は下記の通りである（2014 年 1 月 1 日～2016 年 12 月 31 日まで）。企業名は 2017 年 7 月時点の名称とした。なお、中立の立場にある出版社や団体は含まない。

記

A：自己申告者自身

1. 報酬額：

大鵬薬品工業株式会社

2. 株式の利益：なし

3. 特許使用料：なし

4. 講演料：

MSD 株式会社、アッヴィ合同会社、大塚製薬株式会社、ギリアド・サイエンシズ株式会社、塩野義製薬株式会社、大鵬薬品工業株式会社、中外製薬株式会社、バイエル薬品株式会社、ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社、

5. 原稿料：なし

6. 研究費・助成金などの総額：

MSD 株式会社、アッヴィ合同会社、エーザイ株式会社、小野薬品工業株式会社、株式会社ツムラ、株式会社ヤクルト本社、株式会社キュービクス、協和発酵キリン株式会社、興和株式会社、大鵬薬品工業株式会社、東洋鋼板株式会社、日本電気株式会社、パナソニック ヘルスケア株式会社/パナソニック メディカルソリューションズ株式会社、ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

7. 奨学（奨励）寄付などの総額：

CSL ベーリング株式会社、MSD 株式会社、アステラス製薬株式会社、アストラゼネカ株式会社、アッヴィ合同会社、アボット ジャパン株式会社、アボット バスキュラー ジャパン株式会社、エーザイ株式会社、大塚製薬株式会社、小野薬品工業株式会社、株式会社片岡、株式会社ヤクルト本社、協和発酵キリン株式会社、ギリアド・サイエンシズ株式会社、コヴィディエンジャパン株式会社、サノフィ株式会社、塩野義製薬株式会社、ゼリア新薬工業株式会社、第一三共株式会社、大正富山医薬品株式会社、大日本住友製薬株式会社、大鵬薬品工業株式会社、武田薬品工業株式会社、田辺三菱製薬株式会社、中外製薬株式会社、帝人ファーマ株式会社、テルモ株式会社、鳥居薬品株式会社、日本化薬株式会社、一般社団法人 日本血液製剤機構、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、日本メジフィジックス株式会社、ノバルティス ファーマ株式会社、ノボ ノルディスク ファーマ株式会社、バイエル薬品株式会社、株式会社 半田、ファイザー株式会社、富士製薬工業株式会社、富士フイルム RI ファーマ株式会社、ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社、マイラン EPD 合同会社

8. 企業・組織や団体が提供する寄付講座に所属：なし

9. 旅費，贈答品などの受領：なし

B：申告者の配偶者，一親等内の親族，または収入・財産を共有する者

1. 報酬額：なし

2. 株式の利益：なし

3. 特許使用料：なし

目 次

2017 年版前文	1
2013 年版前文	3
2009 年版前文	5
2005 年版前文	7
肝癌診療ガイドライン Clinical Question ・ 推奨一覧	9
本ガイドラインについて	17
総 論	18
改訂作業の実際（各論）	20
第 1 章 ■ 診断およびサーベイランス	23
はじめに	24
肝細胞癌サーベイランス・診断アルゴリズムの解説	25
CQ1 サーベイランスは，推奨されるか？	28
CQ2 サーベイランスは，どのような対象にどのような方法で行うか？	30
CQ3 肝細胞癌の診断に有用な腫瘍マーカーは何か？	33
CQ4 肝細胞癌の診断において 2 種以上の腫瘍マーカーを測定することは有用か？	37
CQ5 腫瘍マーカーの測定は，肝細胞癌の治療効果判定の指標として有効か？	40
CQ6 肝細胞癌の高危険群において，典型的肝細胞癌の診断に診断能が高い検査は 何か？	43
CQ7 Dynamic CT/MRI で典型的所見を示さない肝結節の精査は，何 cm 以上から 行うのが望ましいか？	49
CQ8 肝硬変患者における早期肝細胞癌の検出において，診断能が高い検査は 何か？	53
CQ9 腎機能および肝機能低下患者における肝腫瘍の診断には，どの検査法が 有用か？	58
CQ10 肝細胞癌の病期診断に頭部 MRI，胸部 CT，骨シンチグラフィー， FDG-PET は必要か？	61
第 2 章 ■ 治療アルゴリズム	65
はじめに	66
肝細胞癌治療アルゴリズムの解説	67
CQ11 単発肝細胞癌に対し，推奨できる治療法は何か？	69
CQ12 2，3 個肝細胞癌に対し，推奨できる治療法は何か？	71
CQ13 4 個以上肝細胞癌に対し，推奨できる治療法は何か？	73

CQ14	肝障害度 C (Child-Pugh 分類 C) の肝細胞癌に対し、推奨できる治療法は何か？	75
CQ15-1	肝細胞癌の骨転移・脳転移に対して放射線治療は有効か？	77
CQ15-2	肝細胞癌の肝外転移（肺転移，副腎転移，リンパ節転移，播種）に対する有効な治療法は何か？	80
CQ16	脈管侵襲陽性肝細胞癌に対する有効な治療は何か？	83
第 3 章 ■ 予 防		87
はじめに		88
CQ17	B 型慢性肝疾患からの肝発癌予防として推奨できる治療法は何か？	89
CQ18	C 型慢性肝疾患からの肝発癌予防として推奨できる治療法は何か？	92
CQ19	ウイルス性・非ウイルス性を問わず慢性肝疾患からの肝発癌予防法として推奨できるのは何か？	96
第 4 章 ■ 手 術		99
はじめに		100
CQ20	肝切除はどのような患者に行うのが適切か？	101
CQ21	肝切除前肝機能の適切な評価法は？	104
CQ22	安全で合理的な手術術式とは？	108
CQ23	腹腔鏡下肝切除術の手術適応は？	112
CQ24	肝切除後の予後因子は何か？	115
CQ25	切除断端距離は予後に寄与するか？	118
CQ26	肝流入血流遮断や中心静脈圧低下は，肝切除中出血量を減少させるか？	120
CQ27	肝切除において腹腔ドレーン留置は必要か？	122
CQ28	肝切除前に補助療法を行うか？	124
CQ29	肝細胞癌に対する肝移植の適応基準は何か？	126
CQ30	肝移植前のダウンスタージングは肝移植の予後を改善するか？	129
第 5 章 ■ 穿刺局所療法		131
はじめに		132
CQ31	穿刺局所療法はどのような患者に行うのが適切か？	134
CQ32	各穿刺療法の選択は，どのように行うのが適切か？	138
CQ33	穿刺局所療法に TACE を併用することで予後を改善できるか？	142
CQ34	造影超音波や fusion imaging は局所治療の治療ガイドとして有用か？	145
CQ35	穿刺局所療法の効果判定に有用な画像診断は何か？	148
CQ36	穿刺局所療法の治療効果予測因子は何か？	151
第 6 章 ■ 肝動脈(化学)塞栓療法 TA(C)E		155
はじめに		156
CQ37	TACE/TAE はどのような患者に行うのが適切か？	157

CQ38	TACE/TAE において塞栓物質や抗癌剤の選択はどのように行うのが適切か？	161
CQ39	再塞栓療法の時期を決定する因子は何か？	168
CQ40	TACE の効果判定に有用な画像診断は何か？	171
CQ41	塞栓療法と分子標的治療薬を併用するのは適切か？	175
CQ42	どのような場合に TACE 不応と考えるか？	178
第 7 章 ■ 薬物療法		181
はじめに		182
CQ43	切除不能進行肝細胞癌に分子標的治療を行うか？	184
CQ44	切除不能進行肝細胞癌に肝動注化学療法は推奨されるか？	188
CQ45	薬物療法の治療効果予測因子は何か？	191
CQ46	薬物療法の治療効果判定はどのようにするか？	193
CQ47	薬物療法の副作用とその対策は何か？	195
付 表		198
第 8 章 ■ 放射線治療		201
はじめに		202
CQ48	肝細胞癌に対する体幹部定位放射線治療は推奨されるか？	204
CQ49	肝細胞癌に対する、粒子線治療〔陽子線治療、重粒子（炭素イオン）線治療〕は有効か？	207
CQ50	肝細胞癌に対する、3次元原体照射法による放射線治療はどのような場合に推奨されるか？	211
第 9 章 ■ 治療後のサーベイランス・再発予防・再発治療		217
はじめに		218
CQ51	肝切除後・穿刺局所療法後、どのようにフォローアップするか？	220
CQ52	肝切除後・穿刺局所療法後の有効な再発予防法は何か？	223
CQ53	肝移植後の有効な再発予防法は何か？	228
CQ54	肝切除後・穿刺局所療法後の再発に対する有効な治療法は何か？	231
CQ55	肝移植後の再発に対する有効な治療法は何か？	236
肝癌診療ガイドライン 2017 年版の外部評価		238
資 料 ■ 略語一覧		245
索 引		247

2017年版 前文

肝臓診療ガイドラインは初版（2005年版）が厚生労働省診療ガイドライン支援事業のサポートを受け作成された後、日本肝臓学会に改訂作業が引き継がれ第2版（2009年版）、第3版（2013年版）と4年ごとに新しいエビデンスを取り入れて改訂されてきた。Evidence based medicine (EBM) の手法を原則として作成された本診療ガイドラインは、わが国の肝臓診療の現場で広く使われ普及している。第3版改訂から4年を経て最新のエビデンスを取り入れて第4版（2017年版）としてここに刊行する次第である。

本ガイドラインは肝臓（主に肝細胞癌）の診療に携わる肝臓専門医・一般医師を含むすべての医師を対象とし、エビデンスとコンセンサスに基づき肝細胞癌のわが国における標準的診断法と治療法を提示するものである。日本肝臓学会企画広報委員会に設置された肝臓診療ガイドライン統括委員会によって改訂方針が決定され、2015年10月に改訂作業が開始された。改訂委員会の構成は日本肝臓学会会員の肝臓診療専門家が中心となり、外科医7名、内科医7名、放射線科医5名、臨床統計学者1名で構成された。さらに、委員を補佐する専門委員を20名、さらに実際の作業を分担していただく実務協力者16名に協力を仰いだ。

ガイドライン作成の原則は初版、第2版、第3版同様に EBM の方法論を尊重するものの、エビデンスとコンセンサスの間をつなぐために新たに一部 GRADE システムを導入して理論的かつシステマティックに推奨を決定した。エビデンス集作成のための基礎となる文献は2016年6月までの MEDLINE, PubMed から Epub を含めて系統的に検索し、検索総論文数はのべ17,699篇であり、一次選択で2,548篇に絞り込まれ、エビデンスレベルや内容を評価した後に最終的には553篇が採用された。2016年7月以降に発表された重要なエビデンスについては個別に評価し、日常臨床へのインパクトが大きい場合のみ例外的に採用した。

本ガイドラインの中心である「治療アルゴリズム」は厳密にエビデンスに基づいて作成され、簡潔で使い易さを旨とした優れたものであるが、一方で内科的治療の実情をより反映した所謂「コンセンサスに基づく治療アルゴリズム」が2007年に発表され、さらに2010年、2015年に改訂され、最新版は日本肝臓学会編集の『肝臓診療マニュアル第3版』に本ガイドラインの治療アルゴリズム（所謂「エビデンスに基づく治療アルゴリズム」として）とともに掲載されている。日本肝臓学会から2つの治療アルゴリズムが発信される状態となり、海外からもわかりにくいとの批判をあびて来た。今回、本学会企画広報委員会においてダブルスタンダードの状態を解消するよう本改訂委員会に指示があり、エビデンスとコンセンサスに基づく新たな治療アルゴリズムが作成された。

2017年7月7日までに4回の改訂委員会、4回の推奨決定会議が開催され、同月に草稿が完成した。同年7月21日までの期間、日本肝臓学会会員に Web 上で内容を公開して、パブリックコメントを求め、並行して第53回日本肝臓研究会（東京都開催）で公聴会を開催した。パブリックコメントや公聴会でいただいたご意見をもとに修正を加え、最終稿が確定した。外部評価委員会による第三者評価を加え、2017年版ガイドラインの完成を見たわけである。今後、英訳作業を予定してい

る。そして、第5版に向けた次の改訂作業も2〜3年以内に開始され、2016年7月以降のエビデンスが加えられる見込みである。

今回の改訂も第2版、第3版同様日本肝臓学会の限られた予算の中からの資金のみで作業を行った。日常診療でお忙しい中、文字通りボランティアで膨大な改訂作業を完遂していただいた改訂委員、専門委員、実務協力者の皆様に心より感謝いたします。また、本改訂事業に多大なるご理解とご協力をいただきました日本肝臓学会小池和彦理事長、持田智企画広報委員長はじめ各理事の皆様、箱守春樹前事務局長（現顧問）、三上隆美事務局長に深謝いたします。最後に論文検索など実務作業の一部をサポートいただいた（一財）国際医学情報センター EBM 研究センター加治美紗子氏、米谷有佳氏、逸見麻理子氏、参考文献の収集・管理にご協力いただいた東京大学肝胆膵外科秘書の伊藤まゆみ氏、膨大な編集・校正作業にご尽力いただいた金原出版 須之内和也氏、森 崇氏、吉田真美子氏の各氏に篤く御礼申し上げます。

2017 年 10 月

肝臓診療ガイドライン 2017 年版（第4版）改訂委員会 委員長
国立国際医療研究センター
國土 典宏
肝臓診療ガイドライン 2017 年版（第4版）改訂委員会 委員長補佐
東京大学大学院医学系研究科肝胆膵外科・人工臓器移植外科
長谷川 潔

2013年版 前文

肝臓診療ガイドライン初版（2005年版）は、厚生労働省診療ガイドライン支援事業のサポートを受け作成された。わが国初の科学的根拠に基づく診療ガイドラインとして高い評価を受け、肝臓診療の現場で広く利用された。そして、その改訂作業は日本肝臓学会の事業として行われ、第2版（2009年版）が刊行され、引き続き多くの利用者を得てきた。

Evidence based medicine（EBM）の手法を用いて作成された診療ガイドラインは、一般に3～4年ごとに新しいエビデンスを取り入れて改訂される必要があるといわれている。第3版（2013年版）の改訂作業も日本肝臓学会の事業として2011年9月に開始された。改訂委員会の構成は日本肝臓学会会員の肝臓診療専門家が中心となり、外科医7名、内科医5名、放射線科医4名、臨床統計学者1名、医療経済学者1名で構成された。初版、第2版に比べて作業量も増加したため、委員を補佐する専門委員を15名、さらに実際の作業を分担していただく実務協力者17名に協力を仰いだ。

検討領域は、肝細胞癌の予防、診断およびサーベイランス、手術、穿刺局所療法、肝動脈化学塞栓療法（TACE）、化学療法、放射線治療に加え、治療後のサーベイランス、再発予防、再発治療の章が新たに加わった。第2版のクリニカルクエスチョン（CQ）51を再検討し、廃止・統合・新設などの作業を行い、第3版では57のCQとした。改訂のなかったCQは17件で、21件の改訂が行われ、19のCQが新設された。各改訂委員、専門委員と実務協力者はそれぞれの専門領域を分担した。

ガイドライン作成の原則は、初版、第2版同様にEBMの方法論を尊重し、「専門家の個人的な意見」をできるだけ排除してエビデンスに基づいたコンセンサスを得るよう努めた。エビデンス集作のための基礎となる文献は引き続きMEDLINE、PubMedが中心となった。第2版の検索範囲が2007年6月までであったため、今回はそれ以降とし2011年12月までのエビデンスを追加した。近年は、出版前にオンラインで公開が前倒しになることがほとんどであるため、2011年12月までにEpubとなった論文も検討対象とした。検索総論文数は6,750、一次選択で1,648に絞り込まれ、エビデンスレベルや内容を評価した後に最終的には596論文が採用された。このうち初版・第2版と同じ論文が245、新規採用が351論文となった。したがって、第3版においても論文検索の系統性と再現性が担保された形となり、検索式も掲載されている。また、初版と第2版で附属CD-ROMに記録されていたアブストラクトテーブルは今回は日本肝臓学会ホームページにて公開することとし、附属CD-ROMを省略して軽量化した。

診断（サーベイランス）と治療のアルゴリズムはガイドラインの中心となる部分であり、改訂版のアンケート調査でも実際に最もよく利用されていることが明らかになっている。第2版発刊以降に寄せられた改訂についての意見を参考にしながら、新たなエビデンスを加えて活発な議論が交わされ、簡便さや使いやすさを重視しながら改訂が行われた。

2013年4月までに合計8回の改訂委員会が開催され、同月に草稿が完成した。5～6月の期間、日本肝臓学会会員にWeb上で内容が公開され、パブリックコメントを求めて修正が行われた。並行

して第 49 回日本肝臓学会総会（東京都開催）で公聴会が開催され、討議された後に内容が確定した。今後、英訳作業や外部評価委員会による独立した評価も予定されている。そして、第 4 版に向けた次の改訂作業も 2～3 年以内に開始され、2012 年 1 月以降のエビデンスが加えられる見込みである。

今回の改訂も前回同様、日本肝臓学会の限られた予算の中からの資金のみで作業を行った。日常診療でお忙しい中、文字通り「手弁当」で膨大な改訂作業を完遂していただいた改訂委員、専門委員、実務協力者の皆様に心より感謝いたします。特別委員としてご指導いただきました、有井滋樹先生、岡崎正敏先生、幕内雅敏先生には大変お世話になりました。また、本改訂事業に多大なるご理解とご協力をいただきました日本肝臓学会 小池和彦理事長をはじめ各理事の皆様、箱守春樹事務局長に深謝いたします。最後に論文検索をはじめ実務作業のすべてをサポートいただいた（一財）国際医学情報センター EBM 研究センター 渡辺諭史氏、杉本京子氏、森実まゆみ氏、金原出版 森 崇氏、吉田真美子氏に御礼申し上げます。

2013 年 9 月

東京大学医学部肝胆膵外科・人工臓器移植外科
國土典宏，長谷川 潔

2009年版 前文

肝臓診療ガイドライン初版（2005年版）は平成14～15年度厚生労働省診療ガイドライン支援事業のサポートを受け研究班（班長 幕内雅敏）が組織され、2004年6月に草稿が完成した。日本肝臓学会で公開後、2005年2月に刊行された。わが国初の科学的根拠に基づく診療ガイドラインとして高い評価を受け、肝臓診療の現場で広く利用されている。

Evidence based medicine (EBM) の手法を用いて作成された診療ガイドラインは一般に3～4年ごとに新しいエビデンスを取り入れて改訂される必要があるといわれている。本ガイドライン改訂作業は日本肝臓学会の事業として2006年11月に開始された。改訂委員会の構成は日本肝臓学会会員の肝臓診療専門家が中心となり、外科医6名、内科医4名、放射線科医4名、臨床統計学者1名で、15名中11名が初版からの留任となった。新たにコメディカル2名（看護師1名、放射線技師1名）も委員に加わった。このほかに実務担当者として7名の専門委員の協力を仰いだ。

検討領域は肝細胞癌の予防、診断およびサーベイランス、手術、化学療法、肝動脈塞栓療法、穿刺局所療法に加え、放射線療法が新たに加わった。初版のリサーチクエスチョン（RQ）58を再検討し、廃止・統合・新設などの作業を行い、改訂版では51のクリニカルクエスチョン（CQ：読み替え）とした。改訂のなかったCQは2件のみで、42件の改訂が行われ、7つのCQが新設された。各改訂委員と専門委員はそれぞれの専門領域を分担した。コメディカル委員には改訂作業全般を通覧いただき、委員会においてそれぞれの立場からの意見を述べていただいた。

ガイドライン作成の原則は初版同様にEBMの方法論を尊重し、「専門家の個人的な意見」をできるだけ排除してエビデンスに基づいたコンセンサスを得るよう努めた。エビデンス集作成のための基礎となる文献は改訂版においてもMEDLINEが中心となった。初版の検索範囲が2002年11月までであったため、今回はそれ以降で2007年6月までのエビデンスを追加した。しかし、新設されたCQについては2002年以前までさかのぼる必要があった。初版では領域別に検索式をたてて一次論文選択を行い、二次選択の段階でRQを組み上げていくという作業を行ったが、改訂版ではCQをまず確定してからCQごとの論文検索を行った。検索総論文数は2,950、一次選択で576に絞り込まれ、エビデンスレベルや内容を評価した後に最終的には532論文が採用された。このうち初版と同じ論文が282、新規採用が250論文となった。初版とは検索方法が異なるものの、論文検索の系統性と再現性は担保された形となっている。このため、検索範囲に入らなかった2007年7月以降の論文（エビデンス）は、いかに重要であっても推奨には含めず、解説などの附記にとどめることにした。

診断（サーベイランス）と治療のアルゴリズムはガイドラインの中心となる部分であり、アンケート調査でも実際に最もよく利用されていることが明らかになっている。初版発刊以降に学会などで発表された改訂についての意見を参考にしながら、新たなエビデンスを加えて活発な議論が交わされ、簡便さや使いやすさを重視しながら改訂が行われた。

2009年3月までに合計8回の改訂委員会が開催され、同4月に草稿が完成した。5～6月の期間、

日本肝臓学会会員に Web 上で内容が公開され、パブリックコメントを求めて修正が行われた。さらに第 45 回日本肝臓学会（神戸市開催）で報告・討議された後に内容が確定した。現在英訳作業が進行中で、2010 年初頭に日本肝臓学会機関誌『Hepatology Research』に英語版ガイドラインが掲載される予定である。また外部評価委員会によるガイドライン改訂版の独立した評価も進行中である。さらに、第 3 版に向けた次の改訂作業も 2～3 年以内に開始され、2007 年 7 月以降のエビデンスが加えられる見込みである。

今回の改訂では初版作成時のような厚生労働科学研究費の支援が得られず、日本肝臓学会の限られた予算の中からの資金補助で作業を行なった。日常診療でお忙しい中、文字通り「手弁当」で膨大な改訂作業を完遂していただいた改訂委員、専門委員、実務協力者の皆様に心より感謝いたします。また、本改訂事業に多大なるご理解とご協力をいただきました日本肝臓学会 井廻道夫理事長、林紀夫前理事長をはじめ各理事の皆様、箱守春樹事務局長に深謝いたします。最後に論文検索をはじめ実務作業のすべてをサポートいただいた（財）国際医学情報センター岡部三輪子氏、秦 卓子氏、平石敦子氏、鈴木博道氏、金原出版 森 崇氏、吉田真美子氏、藤田和香子氏に御礼申し上げます。

2009 年 8 月

日本赤十字社医療センター

幕内雅敏

東京大学医学部肝胆膵外科・人工臓器移植外科

國土典宏

2005年版 前文

平成 14～15 年度の厚生労働省診療ガイドライン支援事業により「科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン作成に関する研究班（班長 幕内雅敏）」が組織され、ガイドラインがまとめられた。

診療ガイドラインとは「特定の臨床状況のもとで、適切な判断や決断を下せるよう支援する目的で体系的に作成された文書」である。肝細胞癌の治療においては手術療法、局所療法、塞栓療法など複数の有力な治療法の中から、癌の進行度だけでなく肝障害度を考慮して個々の患者にとって最善の治療を提供しなければならない。これを支援するために国際標準である Evidence Based Medicine (EBM) の手法にのっとりわが国で初めて作成されたのが本ガイドラインである。

本事業では原発性肝臓癌のうち肝細胞癌を対象とし、予防、画像診断、腫瘍マーカー、手術療法、経皮的局所療法、化学療法の各分野を網羅するために、日本肝臓学会の常任幹事を中心として研究班が組織された。各分担研究者は、それぞれの専門領域を担当し、エビデンス集作成のための文献検索、論文の評価を行った。基礎となる文献は主として MEDLINE (1966-2002) から検索し評価対象とした。機械的に選択された 7,118 編の論文から一次選択を行うにあたっては、エビデンスレベルの評価法が最も重要である。EBM の基本であるエビデンスレベルの評価法を、肝細胞癌領域において確立し、作業を進める研究者が共通の理解のもとに一定の基準で行う必要があることが、作業を進める中で再認識された。そのために、臨床疫学の専門家である京都大学（現東京大学）松山裕助教授をアドバイザーとして招き、氏の指導のもとに、肝臓ガイドライン研究班独自のエビデンスレベルの評価法（基準）を確立した（表 1-a）^{註1)}。この基準では診断・検査に関する論文の評価が困難なため、さらに別の基準を作成した（表 1-b）^{註2)}。

次に、このエビデンススケールを用いて各論文のエビデンスレベルを評価しながら各分野それぞれ約 100 編程度までの絞り込み（二次選択）を行った。この作業にあたって論文の評価法についての疑問点を各分担研究者が出し合いながら、できるだけ一定の方法で論文選択ができるよう配慮した。肝細胞癌の領域ではエビデンスレベル 1a または 1b に相当するランダム化比較試験は少なく、エビデンスレベル 2 に相当する「ランダム割付を伴わない同時または過去のコントロールを伴うコホート研究」や、エビデンスレベル 4 に相当する「処置前後の比較などの前後比較、対照群を伴わない研究」が圧倒的に多い。これらのレベルの中でさらに論文の優劣をつけて取捨選択をする必要が生じた。このため、各論文の対象症例数、追跡期間、脱落率を調べてそれによるランク付け（エビデンスレベルの亜分類）を行い、二次選択の採択基準とした（表 1-c）^{註3)}。この作業のためには論文の抄録だけでなく、本文を詳細に調査する必要があり、膨大な仕事量となった。また、論文の二次選択の段階では、診療における疑問点（research question；リサーチクエスチョン）を念頭におく必要がある。各分担研究者の専門知識を動員して、いわば肝細胞癌診療についての総説を作成するつもりでリサーチクエスチョンを設定し論文の二次選択を行った。最終的には各分野それぞれ約 100 編程度までの論文が絞り込まれ、エビデンス集（アブストラクトフォーム）が作成された。

さらに、各リサーチクエスションに対応するエビデンスを scientific statement (サイエンティフィックステートメント) としてまとめ、どのような診断・治療を行うべきかという「推奨」を作成した。推奨についても肝細胞癌独自のグレードを作成した (表 2-a)^{註)}。また、サイエンティフィックステートメントから導かれる結論が「推奨」という言葉になじまない「科学的事実」である場合には、その「根拠の強さ」のグレードを作成し対応させることにした (表 2-b)^{註)}。各分担研究者が設定したりリサーチクエスション、サイエンティフィックステートメントのリストを出し合い、その内容についてお互いに評価・批判し合いながら「推奨」をまとめていく作業を行った。

本ガイドラインの完成直後にガイドライン評価委員会を組織し、本ガイドラインの内容の妥当性や普及・利用可能性についての評価を行っていただき、その評価結果を巻末に掲載した。今後は日本肝臓学会、日本肝癌研究会などで多くの専門家による評価がなされ、本ガイドラインが広く普及することを期待する。本ガイドラインが今後の肝細胞癌の診療に大いに役立つものと信じるが、臨床の現場での判断を強制するものではないし、医師の経験を否定するものでもない。本ガイドラインを参考にした上で、医師の裁量を尊重し、患者の意向を考慮して個々の患者に最も適切な治療法を選択することが望ましい。

本ガイドラインは今後3~4年ごとに日本肝臓学会において改訂がなされる予定である。最後に肝癌診療で多忙な中、本ガイドライン作成のために膨大な作業をこなし、熱心にご討議いただいた分担研究者、研究協力者の方々、そして、評価委員会の委員の方々に心より感謝いたします。

2005 年 2 月

東京大学医学部肝胆膵外科・人工臓器移植外科 幕内雅敏

註：表 1-a, b, c および表 2-a, b は今回の改訂では使用しなかったため、2017 年版には掲載しなかった。



肝癌診療ガイドライン Clinical Question・推奨一覧

肝癌診療ガイドライン Clinical Question・推奨一覧

章	CQ No.	Clinical Question
第1章 診断および サーベイラ ンス	1	サーベイランスは、推奨されるか？
	2	サーベイランスは、どのような対象にどのような方法で行うか？
	3	肝細胞癌の診断に有用な腫瘍マーカーは何か？
	4	肝細胞癌の診断において2種以上の腫瘍マーカーを測定することは有用か？
	5	腫瘍マーカーの測定は、肝細胞癌の治療効果判定の指標として有効か？
	6	肝細胞癌の高危険群において、典型的肝細胞癌の診断に診断能が高い検査は何か？
	7	Dynamic CT/MRI で典型的所見を示さない肝結節の精査は、何 cm 以上から行うのが望ましいか？
	8	肝硬変患者における早期肝細胞癌の検出において、診断能が高い検査は何か？
	9	腎機能および肝機能低下患者における肝腫瘍の診断には、どの検査法が有用か？
	10	肝細胞癌の病期診断に頭部 MRI、胸部 CT、骨シンチグラフィー、FDG-PET は必要か？
第2章 治療アルゴ リズム	11	単発肝細胞癌に対し、推奨できる治療法は何か？
	12	2、3 個肝細胞癌に対し、推奨できる治療法は何か？
	13	4 個以上肝細胞癌に対し、推奨できる治療法は何か？
	14	肝障害度 C（Child-Pugh 分類 C）の肝細胞癌に対し、推奨できる治療法は何か？
	15-1	肝細胞癌の骨転移・脳転移に対して放射線治療は有効か？
	15-2	肝細胞癌の肝外転移（肺転移、副腎転移、リンパ節転移、播種）に対する有効な治療法は何か？
	16	脈管侵襲陽性肝細胞癌に対する有効な治療は何か？
第3章 予防	17	B 型慢性肝疾患からの肝発癌予防として推奨できる治療法は何か？
	18	C 型慢性肝疾患からの肝発癌予防として推奨できる治療法は何か？

推 奨	推奨の強さ	ページ
定期的な肝細胞癌に対するスクリーニングによって、早期に肝細胞癌が検出され、根治療法につながる。また、予後改善効果をもたらす可能性があるため、サーベイランスを推奨する。	強い推奨	28
C型慢性肝疾患患者、B型慢性肝疾患患者、および非ウイルス性の肝硬変患者が肝細胞癌の定期的スクリーニング対象である。 3～6カ月間隔での腹部超音波検査を主体とし、腫瘍マーカー測定も用いたスクリーニングを軸とする。肝硬変患者などの超高危険群では dynamic CT または dynamic MRI の併用も考慮する。	強い推奨	30
肝細胞癌の補助診断に有用な腫瘍マーカーとして、AFP、PIVKA-II、AFP-L3 分画が推奨される。	強い推奨	33
小肝細胞癌の診断においては2種以上の腫瘍マーカーを測定することが推奨される。	強い推奨	37
治療前に腫瘍マーカーが上昇している症例において、治療後にその腫瘍マーカーを測定することは、治療効果判定の指標として有効である。	強い推奨	40
典型的肝細胞癌の診断のためには dynamic CT、dynamic MRI、造影超音波検査のいずれかが勧められる。	強い推奨	43
多血性の病変に関しては、1 cm 以上から精査を行うことが望ましい。	強い推奨	49
早期肝細胞癌検出の診断能は、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI が高い。	強い推奨	53
腎機能低下患者における造影 CT や造影 MRI は、eGFR が 30～60 mL/min/1.73 m ² では Gd-EOB-DTPA 造影 MRI、30 mL/min/1.73 m ² 未満では SPIO 造影 MRI、透析患者では SPIO 造影 MRI や dynamic CT の施行を考慮してもよい。	弱い推奨	58
腎機能が低下し造影 CT や造影 MRI が施行できない患者において、拡散強調像を含めた非造影 MRI やソナゾイド® 造影を含めた超音波は、安全に施行でき、有用である。	弱い推奨	
(Child-Pugh 分類 C 相当の肝機能低下患者における造影 CT/MRI について、検査や造影剤の適切な選択に関する研究は不十分である。)	(補足事項)	
肝外転移の危険因子を有する肝細胞癌患者に対して胸部 CT、FDG-PET を施行することは推奨できる。	弱い推奨	61
骨シンチグラフィーの施行は FDG-PET が施行できない状況であれば考慮してもよい。	弱い推奨	
神経学的所見や肺転移のある肝細胞癌患者に対して、脳転移検索目的の頭部 CT/MRI は、施行することを考慮してもよい。	弱い推奨	
第一選択として肝切除が推奨される。腫瘍径 3 cm 以内では、第二選択として焼灼療法も推奨される。	強い推奨	69
腫瘍径 3 cm 以内では肝切除または焼灼療法が推奨される。3 cm 超では第一選択として肝切除、第二選択として塞栓療法が推奨される。	強い推奨	71
第一選択として塞栓療法が推奨される。第二選択として肝動注化学療法または分子標的治療薬が推奨される。	強い推奨	73
肝障害度 C (Child-Pugh 分類 C) の肝細胞癌は、ミラノ基準内であれば肝移植が推奨される。	強い推奨	75
骨転移に対して疼痛緩和目的の放射線治療を行うよう推奨される。	強い推奨	77
脳転移に対しては全脳照射と定位照射の両方あるいは一方を用いて治療を行うよう推奨される。	強い推奨	
肝外転移を伴う進行肝細胞癌に対する標準治療は分子標的治療薬である。	強い推奨	80
肝内病変がない、もしくは良好にコントロールされている場合には、肺転移、副腎転移、リンパ節転移、播種病変に対して局所療法（切除を含む）が選択されることがある。	弱い推奨	
塞栓療法、肝切除、肝動注化学療法または分子標的治療薬が推奨される。ただし、各症例の条件を考慮して選択する。	強い推奨	83
HBV-DNA 陽性 B 型慢性肝炎・肝硬変の肝発癌予防に核酸アナログ製剤が推奨される。	強い推奨	89
C 型慢性肝炎・代償性 C 型肝硬変患者の肝発癌予防に HCV 排除を目的とした抗ウイルス療法が推奨される。	強い推奨	92

章	CQ No.	Clinical Question
第3章 予防	19	ウイルス性・非ウイルス性を問わず慢性肝疾患からの肝発癌予防法として推奨できるのは何か？
第4章 手術	20	肝切除はどのような患者に行うのが適切か？
	21	肝切除前肝機能の適切な評価法は？
	22	安全で合理的な手術術式とは？
	23	腹腔鏡下肝切除術の手術適応は？
	24	肝切除後の予後因子は何か？
	25	切除断端距離は予後に寄与するか？
	26	肝流入血流遮断や中心静脈圧低下は、肝切離中出血量を減少させるか？
	27	肝切除において腹腔ドレーン留置は必要か？
	28	肝切除前に補助療法を行うか？
	29	肝細胞癌に対する肝移植の適応基準は何か？
	30	肝移植前のダウンステージングは肝移植の予後を改善するか？
第5章 穿刺局所療法	31	穿刺局所療法はどのような患者に行うのが適切か？
	32	各穿刺療法の選択は、どのように行うのが適切か？
	33	穿刺局所療法に TACE を併用することで予後を改善できるか？
	34	造影超音波や fusion imaging は局所治療の治療ガイドとして有用か？
	35	穿刺局所療法の効果判定に有用な画像診断は何か？
	36	穿刺局所療法の治療効果予測因子は何か？
第6章 肝動脈(化学)塞栓療法 TA(C)E	37	TACE/TAE はどのような患者に行うのが適切か？
	38	TACE/TAE において塞栓物質や抗癌剤の選択はどのように行うのが適切か？
	39	再塞栓療法の時期を決定する因子は何か？
	40	TACE の効果判定に有用な画像診断は何か？
	41	塞栓療法と分子標的治療薬を併用するのは適切か？
	42	どのような場合に TACE 不応と考えるか？

推 奨	推奨の強さ	ページ
コーヒー摂取は、肝発癌リスクを減少させる可能性がある。	弱い推奨	96
多価不飽和脂肪酸の摂取は、肝細胞癌発症リスクを減少させる可能性がある。	弱い推奨	
肝切除が行われるべき患者は、肝臓に腫瘍が限局しており、個数が3個以下である場合が望ましい。腫瘍の大きさについては制限がない。一次分枝までの門脈侵襲例は手術適応としてよい。	強い推奨	101
一般肝機能検査に加え ICG 15 分停滞率を測定することを推奨する。手術適応は、これらの値と予定肝切除量とのバランスから決定するのが妥当である。	強い推奨	104
小型の肝細胞癌（5 cm 以下）に対しては、小範囲の系統的切除、あるいは縮小手術としての部分切除（特に肝機能不良例）が選択される。大型の肝細胞癌に対しては2区域以上の拡大切除（片肝切除を含む）が選択される。	強い推奨	108
肝部分切除術や肝外側区域切除術が可能な肝前下領域（S2, 3, 4, 5, 6）の末梢に存在する5 cm 以下の単発腫瘍が良い適応である。	強い推奨	112
肝切除後の主な予後因子は腫瘍径、腫瘍数、脈管侵襲、肝機能である。	推奨なし	115
肝細胞癌に対する肝切除では切除断端距離は必要最低限でよい。	強い推奨	118
肝流入血流遮断は肝切離中の出血量減少に有効である。	強い推奨	120
中心静脈圧（CVP）低下は肝切離中出血量減少に有効である。	強い推奨	
待機的肝切除において腹腔ドレーンは必ずしも必要としない。	強い推奨	122
肝細胞癌肝切除後の予後改善を目的とした術前補助療法として推奨できるものはない。	弱い推奨	124
非代償性肝硬変を伴うミラノ基準内の肝細胞癌に対し肝移植が考慮される。	強い推奨	126
肝移植前の肝細胞癌に対するダウンスレージングが予後を改善する十分な科学的根拠はない。	弱い推奨	129
穿刺局所療法の適応は Child-Pugh 分類 A あるいは B の症例で、腫瘍径 3 cm 以下、腫瘍数 3 個以下である。	強い推奨	134
穿刺局所療法として RFA が推奨される。	強い推奨	138
消化管穿孔が危惧される場合には人工腹水下 RFA や PEI は選択の一つである。	弱い推奨	
比較的大型の腫瘍に焼灼療法を適用する場合には、TACE との併用で予後改善が期待できる。	弱い推奨	142
造影超音波や fusion imaging は B モードで描出が困難な肝細胞癌に対する治療ガイドとして有用である。	弱い推奨	145
穿刺局所療法の効果判定は、dynamic CT/MRI を推奨する。	強い推奨	148
腫瘍径、腫瘍マーカー値、焼灼マージンが穿刺局所療法の治療効果予測因子である。	推奨なし	151
腫瘍個数 4 個以上、Child-Pugh 分類の A~B、PS 0 の BCLC Stage B（intermediate stage）の手術不能でかつ穿刺局所療法の対象とならない多血性肝細胞癌に対する治療法として推奨される。	強い推奨	157
門脈腫瘍栓を有する BCLC Stage C（advanced stage）の手術不能である多血性肝細胞癌に対する治療法として考慮されうる。	弱い推奨	
TACE/TAE においては、リピオドール® と多孔性ゼラチン粒（本邦ではジェルパート®）を使用した conventional TACE（cTACE）あるいは、薬剤溶出性の球状塞栓物質を用いた TACE（DEB-TACE）が推奨される。	強い推奨	161
抗癌剤を併用する場合は、推奨される特定の抗癌剤はない。	弱い推奨	
多血性の局所再発の出現、他部位の新たな多血性肝細胞癌の出現が再塞栓療法の時期を決定する因子である。	強い推奨	168
Dynamic CT もしくは dynamic MRI が推奨される。	強い推奨	171
塞栓療法と分子標的治療の併用は、生存期間延長の効果を示す十分な科学的根拠がないので推奨しない。	弱い推奨	175
暫定的に以下の3条件のいずれかを満たした場合を TACE 不応とみなしてもよい。① 2 回の TACE を行っても標的病変の治療効果が不十分か、新たな肝内病変の出現 ② 脈管侵襲、肝外転移の出現 ③ 腫瘍マーカーの持続的な上昇	弱い推奨	178

章	CQ No.	Clinical Question
第7章 薬物療法	43	切除不能進行肝細胞癌に分子標的治療を行うか？
	44	切除不能進行肝細胞癌に肝動注化学療法は推奨されるか？
	45	薬物療法の治療効果予測因子は何か？
	46	薬物療法の治療効果判定はどのようにするか？
	47	薬物療法の副作用とその対策は何か？
第8章 放射線治療	48	肝細胞癌に対する体幹部定位放射線治療は推奨されるか？
	49	肝細胞癌に対する、粒子線治療（陽子線治療、重粒子（炭素イオン）線治療）は有効か？
	50	肝細胞癌に対する、3次元原体照射法による放射線治療はどのような場合に推奨されるか？
第9章 治療後の サーベイランス・再発 予防・再発 治療	51	肝切除後・穿刺局所療法後、どのようにフォローアップするか？
	52	肝切除後・穿刺局所療法後の有効な再発予防法は何か？
	53	肝移植後の有効な再発予防法は何か？
	54	肝切除後・穿刺局所療法後の再発に対する有効な治療法は何か？
	55	肝移植後の再発に対する有効な治療法は何か？

推 奨	推奨の強さ	ページ
外科切除や肝移植，局所療法，TACE が適応とならない切除不能進行肝細胞癌で，PS 良好かつ肝予備能が良好な Child-Pugh 分類 A 症例に，一次治療としてソラフェニブ（またはレンパチニブ*）による治療を推奨する。 *2017 年 9 月時点では本邦において肝細胞癌に対する保険適用は認められていない。	強い推奨	184
二次治療として，ソラフェニブ治療後画像進行を認め，ソラフェニブに忍容性を示した Child-Pugh 分類 A の症例にレゴラフェニブによる治療を推奨する。	強い推奨	
外科切除や肝移植，局所療法，TACE が適応とならない肝内病変進行肝細胞癌では，肝動注化学療法による治療を行ってよい。	弱い推奨	188
薬物療法において，科学的根拠のある治療効果予測因子はない。	推奨なし	191
分子標的治療の効果判定においては，壊死部分と生存腫瘍部分を正しく評価する必要があるため，腫瘍内血流を考慮した基準を用いる。	強い推奨	193
汎血球減少を合併していることが多いため，殺細胞性抗癌剤の使用にあたっては，血液毒性に十分注意する必要がある。 分子標的治療では，各薬剤に固有の高頻度または重篤な副作用が報告されており，慎重に経過観察し，減量・休薬を含め適切に対処する必要がある。	強い推奨	195
他の局所療法の適応困難な肝細胞癌，および TACE 不応例を含むさまざまな局所治療後再発例に対して，体幹部定位放射線治療を行ってよい。	弱い推奨	204
他の局所療法の適応が困難な肝細胞癌に対して，粒子線治療〔陽子線治療，重粒子（炭素イオン）線治療〕を行ってよい。	弱い推奨	207
門脈腫瘍栓症例や切除不能症例，内科的合併症などの理由で，他の標準的な治療法が適応とならない病態で，体幹部定位放射線治療や粒子線治療の適応が困難な場合には，3 次元原体照射法などによる放射線治療を行ってよい。	弱い推奨	211
初発時の超高危険群に対するサーベイランスと同様に腫瘍マーカーと画像検査の併用によるフォローアップが推奨される。	強い推奨	220
ウイルス肝炎に起因する肝細胞癌において，肝切除後や穿刺局所療法後の抗ウイルス療法は，再発抑制や生存率の向上に寄与する可能性がある。	弱い推奨	223
肝移植後の mTOR 阻害薬による管理は肝細胞癌の再発を抑制する可能性がある。	弱い推奨	228
肝切除後・穿刺局所療法後の再発に対しては，初回治療時と同じ治療アルゴリズムの適応である。	強い推奨	231
肝移植後の再発に対しては可能であれば再発病巣の切除を，不可能であれば分子標的治療薬を考慮してもよい。	弱い推奨	236

本ガイドラインについて

総 論

1. 目 的

エビデンスとコンセンサスに基づき、肝細胞癌の本邦における標準的サーベイランス法、診断法と治療法を提示する。なお、本邦の原発性肝癌の90%以上は肝細胞癌であるため、本ガイドラインで用いる「肝癌」は肝細胞癌のことを意味する。

2. 使用法

本ガイドラインは系統的文献検索で得られたエビデンスを尊重するとともに、本邦の医療保険制度や診療現場の実情にも配慮した肝癌診療専門家のコンセンサスに基づいて作成されており、診療現場において肝細胞癌の治療を実践する際のツールとして利用することができる。具体的には個々の症例のサーベイランス、診断、治療方針を立てるための参考となり、患者・家族へのインフォームド・コンセントの場でも活用できる。ただし、本ガイドラインは肝癌に対する診療方針を立てるための一つの目安を示すものであり、記載されている以外の診療方針や治療法を規制したり、医師の裁量権を制限したりするものではない。患者、施設・地域に特有の条件・事情により、診断、治療方針が変わりうることもできるだけ勘案した推奨を掲げているので、その点を考慮して、推奨内容を参照いただきたい。

また、本ガイドラインは医療訴訟などでの参考資料となることを想定していない。本ガイドラインの記述内容については日本肝臓学会が責任を負うものとするが、個々の治療結果についての責任は直接の治療担当医に帰属すべきもので、日本肝臓学会およびガイドライン改訂委員会は責任を負わない。

3. 対 象

原則として、肝癌の診療に携わる肝臓専門医・一般医師を含むすべての臨床医を対象とする。

4. 書名変更

2017年5月24日の日本肝臓学会企画広報委員会（持田智委員長）にて、本ガイドラインの正式書名は「日本肝臓学会編 肝癌診療ガイドライン2017年版」とすることが正式に決定された。

5. 今後の改訂

本ガイドラインは日本肝臓学会企画広報委員会が設置した肝癌診療ガイドライン統括委員会の方針に基づき改訂委員会が組織され、原則的に4年ごとに改訂を行う。ただし、日常診療に重大な影響を及ぼす新知見が確認された場合は、改訂に先んじて日本肝臓学会から速報を出すなどの対応を考慮するものとする。

6. 公 開

本ガイドラインが日本全国の肝癌診療現場で広く活用されるために書籍として出版し、日

本肝臓学会などのホームページで公開する。

7. 一般向けの解説

旧版の一般向け解説は日本医療機能評価機構医療情報サービス（Minds）に公開されている（<https://minds.jcqh.or.jp/n/pub/2/pub0018/G0000118>）。

8. 資金

本ガイドライン 2017 年版（第 4 版）の作成に要した資金は日本肝臓学会の支援によるものであり、その他の組織や企業からの支援は一切受けていない。

9. 利益相反

各 clinical question（CQ）に対する推奨決定会議（2017 年 3 月 20 日，4 月 6 日，4 月 13 日，7 月 7 日の合計 4 回実施）の第 1 回会議前にすべての委員・専門委員から利益相反（COI）を日本肝臓学会事務局に提出いただいた（p vi 参照）。

改訂作業の実際（各論）

1. 作成法

- ① **統括委員会**：本ガイドラインは初版（2005 年版）が厚生労働省診療ガイドライン支援事業のサポートを受け作成された後、日本肝臓学会に改訂作業が引き継がれ、第 2 版（2009 年版）、第 3 版（2013 年版）と 4 年ごとに新しいエビデンスを取り入れて改訂されてきた。第 4 版（2017 年版）は日本肝臓学会企画広報委員会に設置された肝臓診療ガイドライン統括委員会（p iii 参照）によって改訂委員会の委員と改訂方針が決定された。
- ② **作成の基本方針**：初版、第 2 版、第 3 版同様に evidence based medicine（EBM）の基本理念に基づき、客観性と再現性を担保する基本方針は踏襲する。エビデンス一辺倒ではなく、患者の益と害のバランスや社会条件なども考慮するよう、新たに一部 GRADE システムの概念を導入する。ガイドラインの理念・目的・対象などを総論として明確に示す。COI を明記し、外部評価は発刊前に実施して、その結果を本体に掲載する。以上の基本方針が 2015 年 7 月 21 日の統括委員会にて決定された。
- ③ 2015 年 10 月に改訂作業が開始された。改訂委員会の構成は日本肝臓学会会員の肝臓診療専門家が中心となり、外科医 7 名、内科医 7 名、放射線科医 5 名、臨床統計学者 1 名で構成された（p iii 参照）。さらに、委員を補佐する専門委員を 20 名、さらに実際の作業を分担していただく実務協力者 16 名に協力を仰いだ（p iii～iv 参照）。
- ④ **作成の原則**：以下の 4 回にわたり、改訂委員会を開催し、改訂の手順や細部の方針を決定した。EBM の方法論を尊重するものの、エビデンスとコンセンサスの間をつなぐために新たに一部 GRADE システムを導入し、システマティックに推奨を決定した。系統的論文検索は 2016 年 6 月末の ePub 公表分まで行い、それ以降に発表された重要なエビデンスについては個別に評価し、日常臨床へのインパクトが大きい場合のみ例外的に採用した。論文のみならず、米国臨床腫瘍学会（ASCO）などの重要学会での抄録も対象に含めることにした。海外で有効性が認められているが、日本で現実的には実施不能な治療については、推奨の形はとらないが、本文中で解説を加えることにした。
 - 第 1 回委員会：2015 年 10 月 20 日（日本肝臓学会事務局）
 - 第 2 回委員会：2015 年 12 月 25 日（日本肝臓学会事務局）
 - 第 3 回委員会：2016 年 9 月 22 日（ホテル日航金沢）
 - 第 4 回委員会：2017 年 1 月 14 日（イイノホール&カンファレンスセンター）
- ⑤ **記載方法**：治療アルゴリズムを支える CQ を新たに設定し、エビデンス総体を評価したうえで、推奨を決めることにした。それらは第 2 章にまとめた。サーベイランス・診断（アルゴリズム含む）と治療アルゴリズム、続いて肝細胞癌の予防、手術、経皮的局所療法、肝動脈化学塞栓療法、薬物療法、放射線治療、治療後のサーベイランス・再発予防・再発治療という 9 つの章立てとした。第 3 版の clinical question（CQ）57 を再検討し、廃止・統合・新設などの作業を行い、第 4 版では 55 の CQ とした。改訂のなかった、あるいは微修正にとどまった CQ は 30 件で、13 件の改訂が行われ、12 件の CQ が新設された。

- ⑥ **エビデンスレベル，推奨の強さ**：ガイドライン作成の原則は初版，第2版，第3版同様にEBMの方法論を尊重したが，今回は個々の文献のエビデンスレベルの評価は行わなかった。また，エビデンスとコンセンサスの間をつなぐために新たに一部GRADEシステムを導入して推奨を決定した。推奨決定会議での議論はできるだけ本文に記載するようにした。

2. 文献検索と選択の方法

- ① まず，各CQについて，主副の2名の担当者を決めた。主担当がそのCQに関する責任をもつが，副担当の目を通すことで，客観性を保ちつつ，漏れや見落としを防ぐ目的がある。
- ② 数個のキーワードを選定し，国際医学情報センター（IMIC）に検索式を策定してもらった（一部CQでは委員が策定した）。主副担当は独自に必須文献をあらかじめ選定しておき，検索式による文献検索により，その文献が含まれるかをチェックした。すべて含まれていれば，検索式の妥当性が確認されたと解釈し，含まれなかった場合は，検索式の修正を行った。
- ③ 検索式により抽出された文献のなかから主副担当で独立して，一次選択を行った。お互いの判断を突き合わせ，過不足を調整し，最終的な一次選択文献を決定した。
- ④ 一次選択文献を入手し，その内容をチェックし，主副担当で独立して，二次選択を行った。お互いの判断を突き合わせ，過不足を調整し，最終的な二次選択文献を決定した。
- ⑤ 二次選択文献を主副担当で独立して読み込み，改訂委員会で定めたAbstract Tableを作成した。Abstract Tableでは最終的にガイドラインの推奨や解説に載せる文献の採否も記載し，主副担当の意見を突き合わせ，合議により，最終採否を決定した。

3. 推奨の決定

- ① Abstract Tableの完成したCQにつき，推奨文案を主副担当の合意のもと，作成した。
- ② 委員と専門委員で構成される推奨決定会議（日時と場所は以下の通り）にてAbstract Tableと推奨文案が提示され，文言の修正と推奨の程度が合議の末，決定された。推奨の程度は委員と専門委員の挙手により，4つのカテゴリー（強く推奨，弱く推奨，弱く推奨しない，強く推奨しない）のいずれかに決定した。意見が分かれた場合，議論を積み重ねたのちに，再度挙手により決定した。それでも結論に至れない場合，最終推奨決定会議にvotingを行うことを想定していたが，最終的に，votingまで至ったCQはなかった。

第1回推奨決定会議：2017年3月20日（東京大学医学部附属病院）

第2回推奨決定会議：2017年4月6日（日本外科学会事務局）

第3回推奨決定会議：2017年4月13日（日本外科学会事務局）

第4回推奨決定会議：2017年7月7日（京王プラザホテル）

4. 本文執筆

- ① 推奨決定会議の議論の内容はできるだけ解説文に盛り込むこととし、主副担当で分担して対処した。
- ② 項目だてを統一し、記載内容を以下のように定義した。
 - ・背景：CQの狙いのようなものを簡単に示す。
 - ・サイエンティフィックステートメント：文献検索の過程から一次選択、二次選択の基準と結果、選択した論文の内容を簡単にまとめる。基本的に内容をそのまま記載し、解釈は加えない。事実のみを客観的に述べる。
 - ・解説：担当委員の解釈を加える。選択した論文でも推奨に生かすとは限らないので、どのような趣旨で生かしたのか、あるいは生かさなかったのかをできるだけ記載する。推奨決定会議の議論はここに反映させる。意見が分かれたなら、それも記載してよい。選択されなかった参考文献の引用も可能とした。

5. 公聴会

2017年7月7日、第53回日本肝癌研究会にて公聴会を開催した（座長：國土典宏改訂委員長，工藤正俊改訂委員）。

6. パブリックコメント

2017年7月7日～7月21日の期間、日本肝臓学会ホームページに診断と治療アルゴリズム、各CQとそれに対する推奨・本文を掲載し、パブリックコメントを公募した。その情報は日本肝臓学会と日本肝癌研究会のホームページに掲載するとともに、日本肝臓学会理事・評議員と日本肝癌研究会常任幹事・幹事に対し、それぞれの事務局からメールで周知した。

7. 外部評価

佐野圭二帝京大学外科教授を委員長とした外部評価委員会（p iv参照）を設置し、外部評価を実施していただいた。