

第88回ミニレクチャー

# 肝細胞がんについて

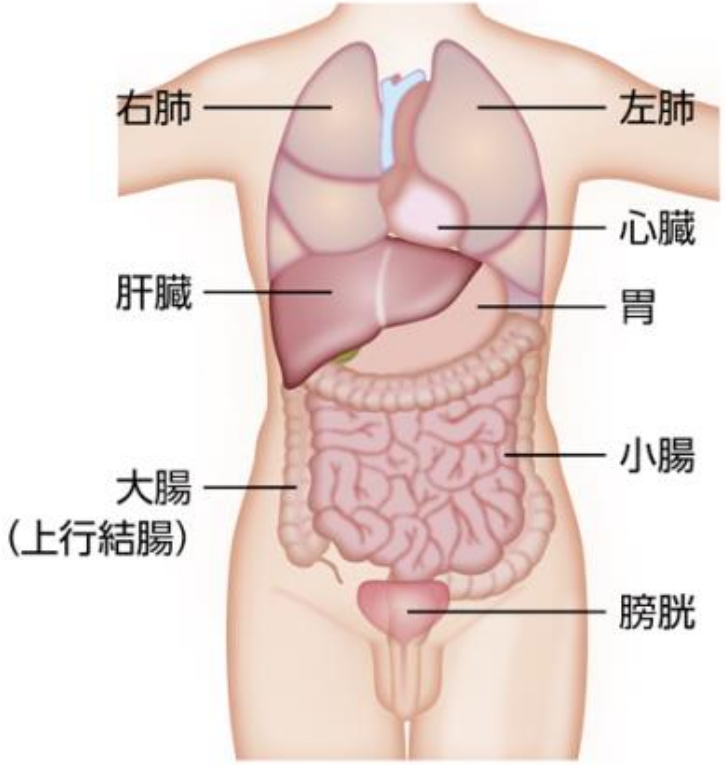
順天堂大学医学部附属順天堂医院 肝・胆・膵外科  
准教授 今村 宏

# 肝細胞がん

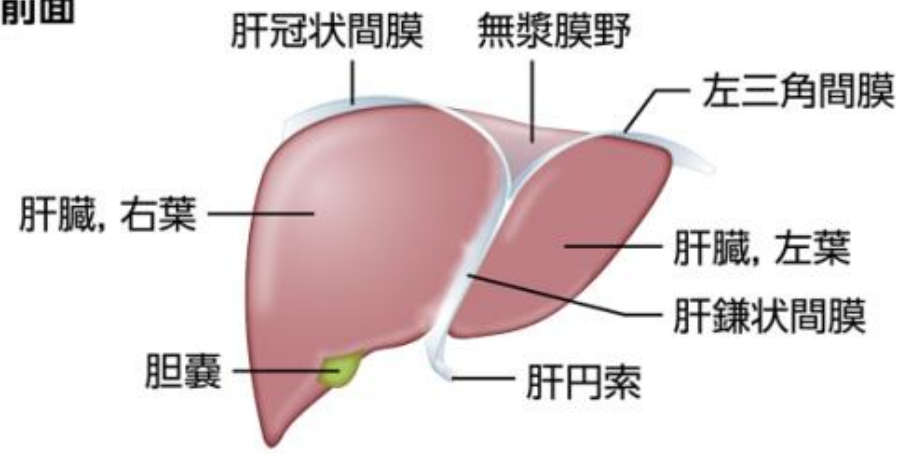
- ✓ 肝臓の解剖とそのはたらき。
- ✓ 肝細胞がんの成因と、特徴。
- ✓ 疫学。
- ✓ 診断。
- ✓ 治療。

# 肝臓の解剖とそのはたらき

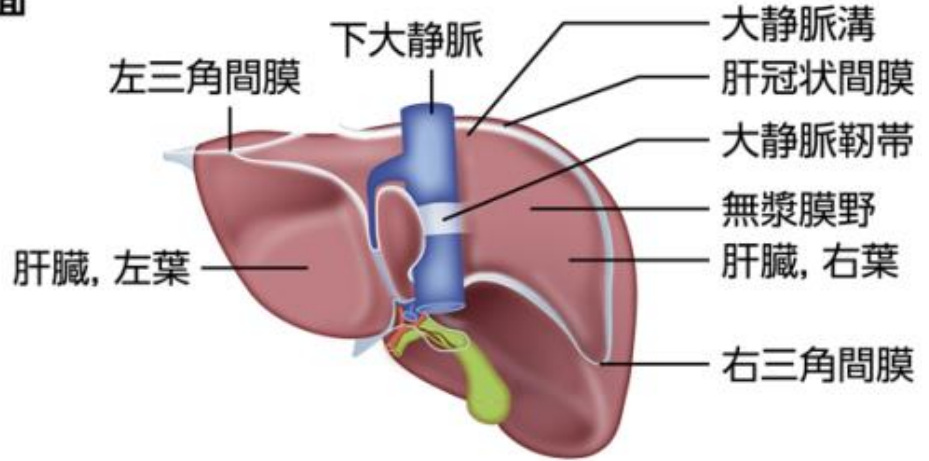
# 肝臓の解剖(1)



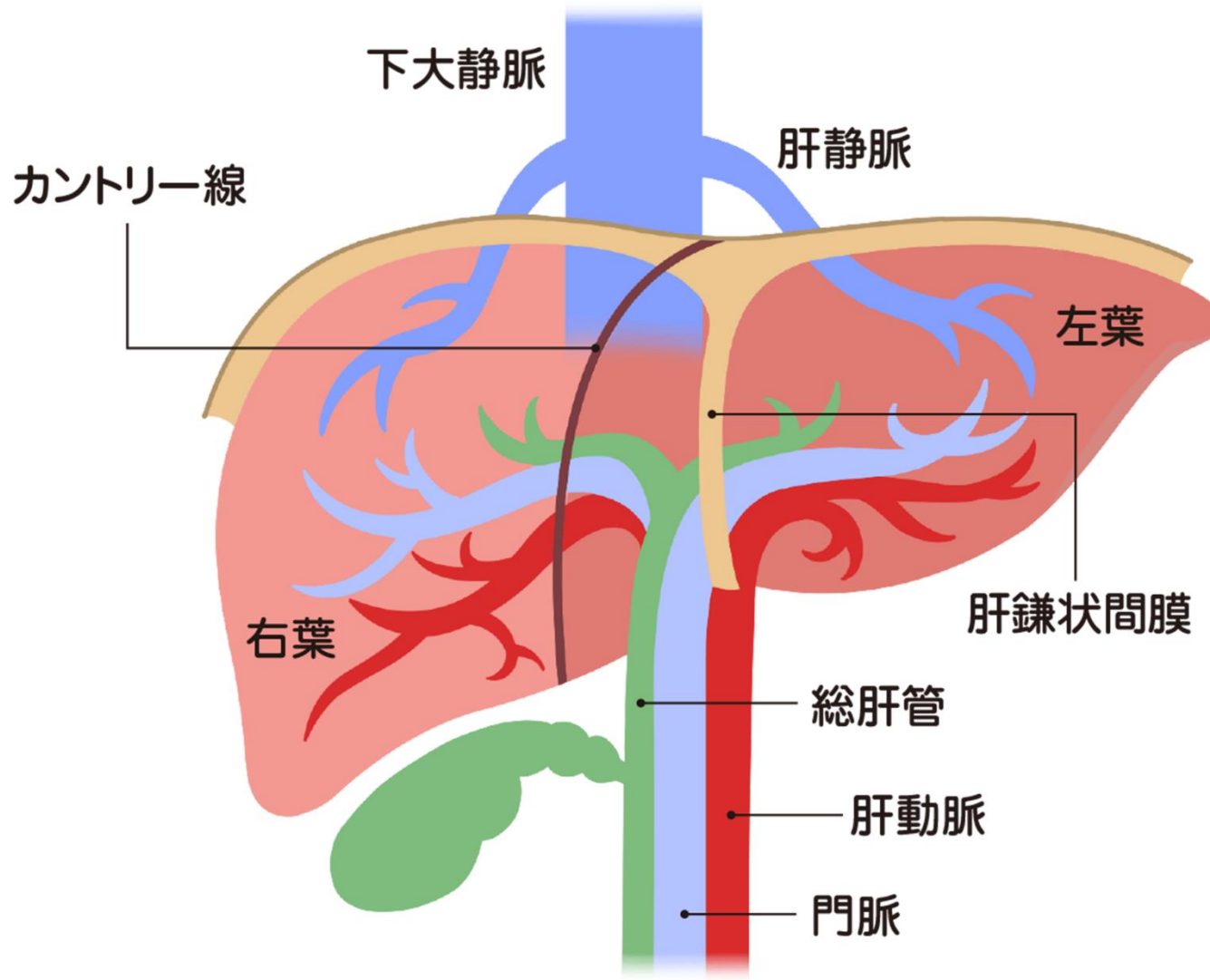
## A. 前面



## B. 後面



# 肝臓の解剖(2)



# 肝臓のはたらき

- ✓代謝(炭水化物、蛋白質、脂質、ビタミンの合成・貯蔵・分解)。
- ✓解毒(アンモニア、薬物、毒物、アルコール等)。
- ✓胆汁の生成。
- ✓免疫

# 肝臓の働きのまとめ

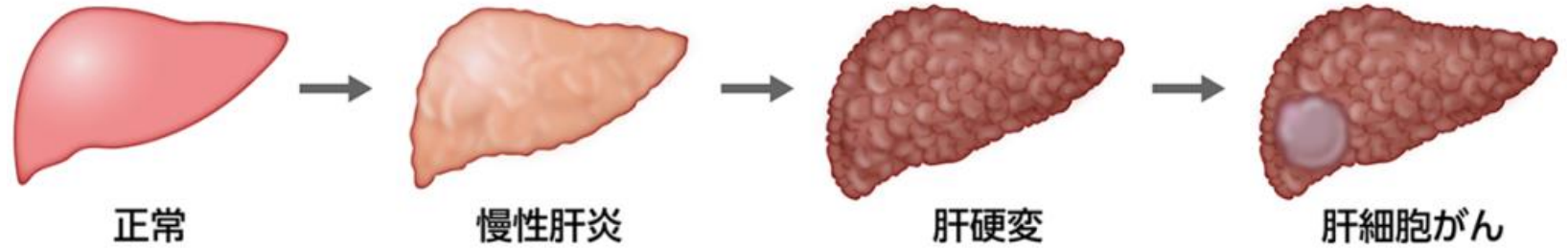
- ✓ 生命の維持に不可欠な臓器である(全摘は出来ない)。
- ✓ その機能は多岐にわたる(人工肝臓は現時点では不可)。
- ✓ 並列臓器である(直列臓器である食道、胃、大腸等と異なり、部分切除した後の再建が不要な場合が多い)。
- ✓ 正常な肝機能を営む限りにおいて、旺盛な再生能を有する(切除による欠落症状がない)。
- ✓ 障害、または発癌時の症状を欠くことがほとんどである(沈黙の臓器)。

# 肝細胞がんの成因と特徴

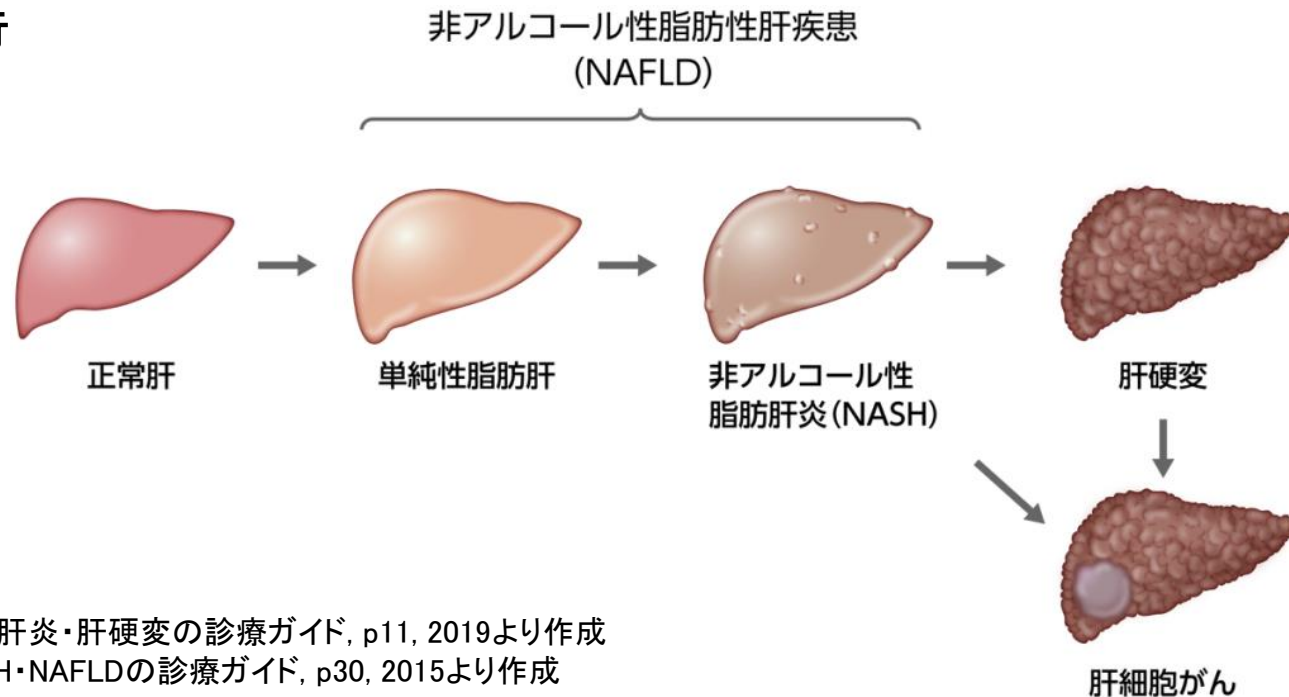


# ウイルス肝炎およびNAFLDから肝細胞がんへの進行

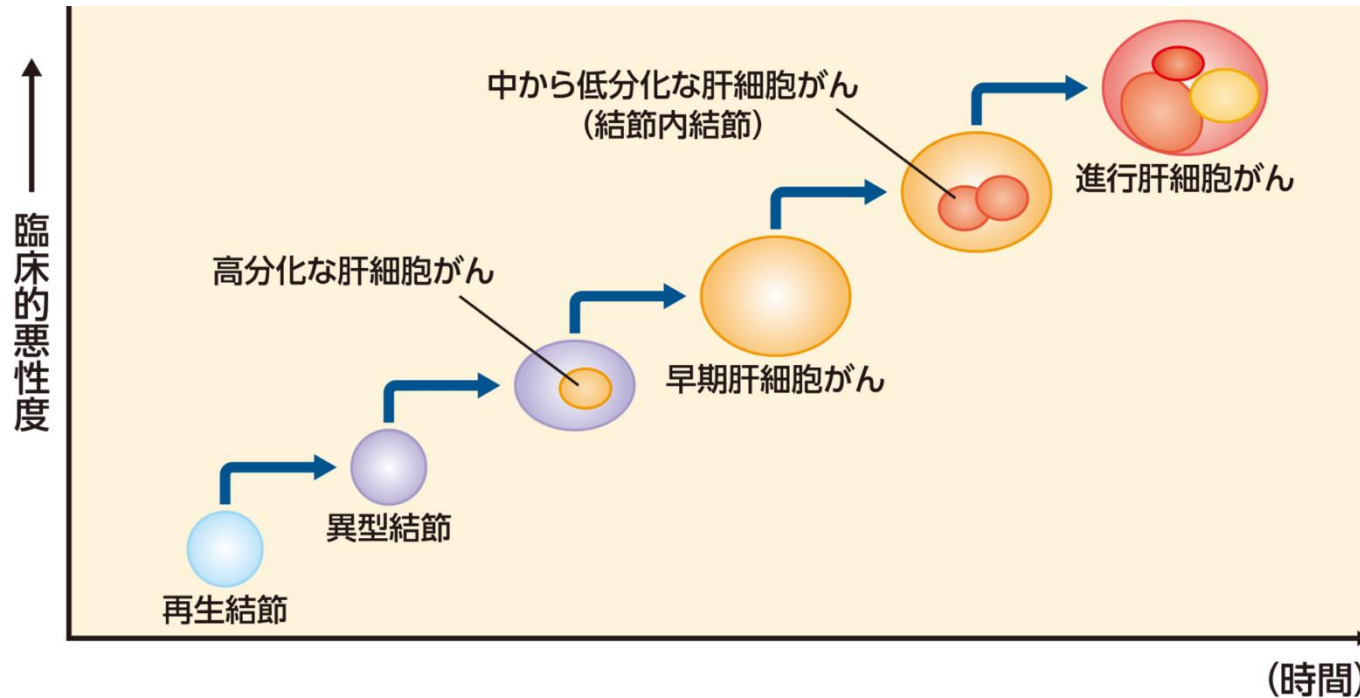
## ウイルス肝炎から肝細胞がんへの進行



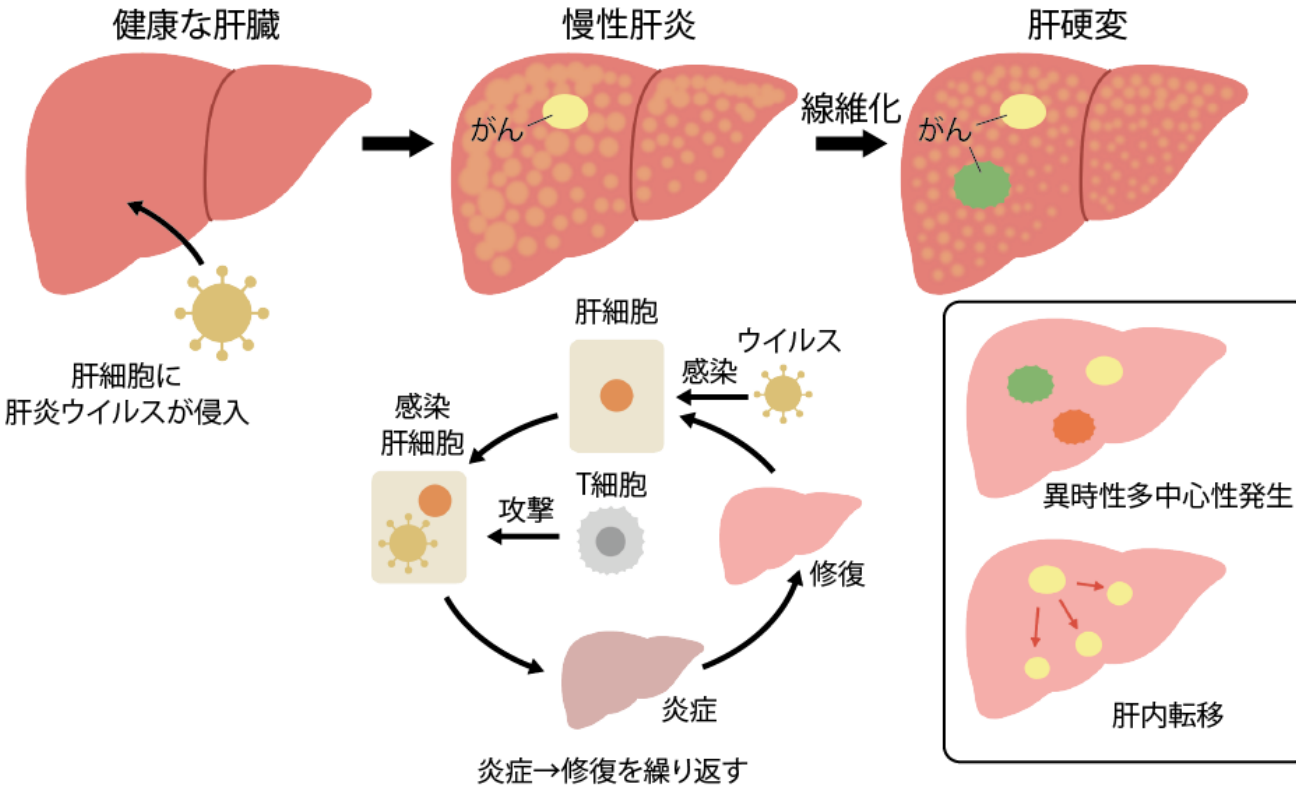
## 非アルコール性脂肪性肝疾患:NAFLDから肝細胞がんへの進行



# 肝細胞がんの多段階的発生



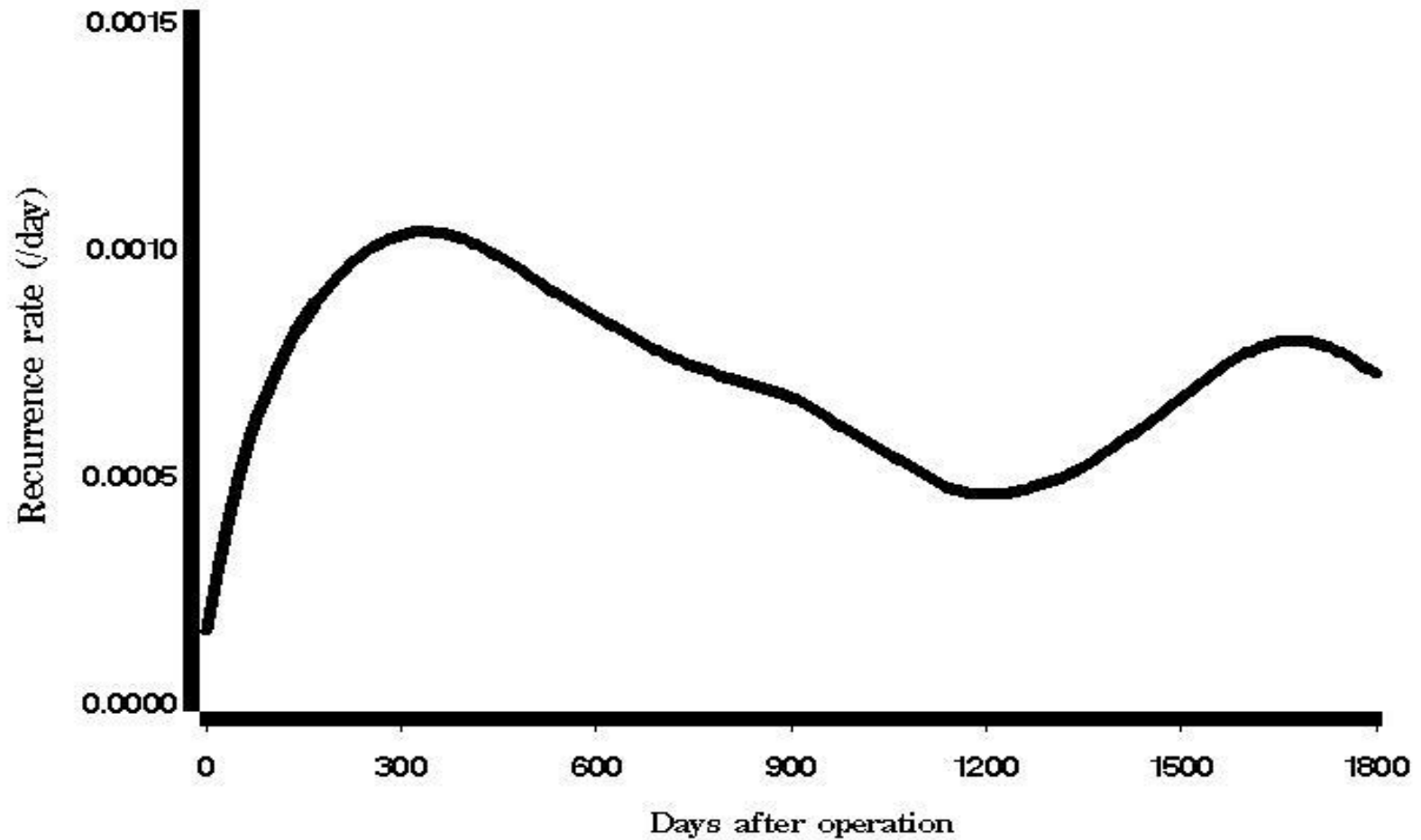
# 持続する炎症と肝細胞がんの発症



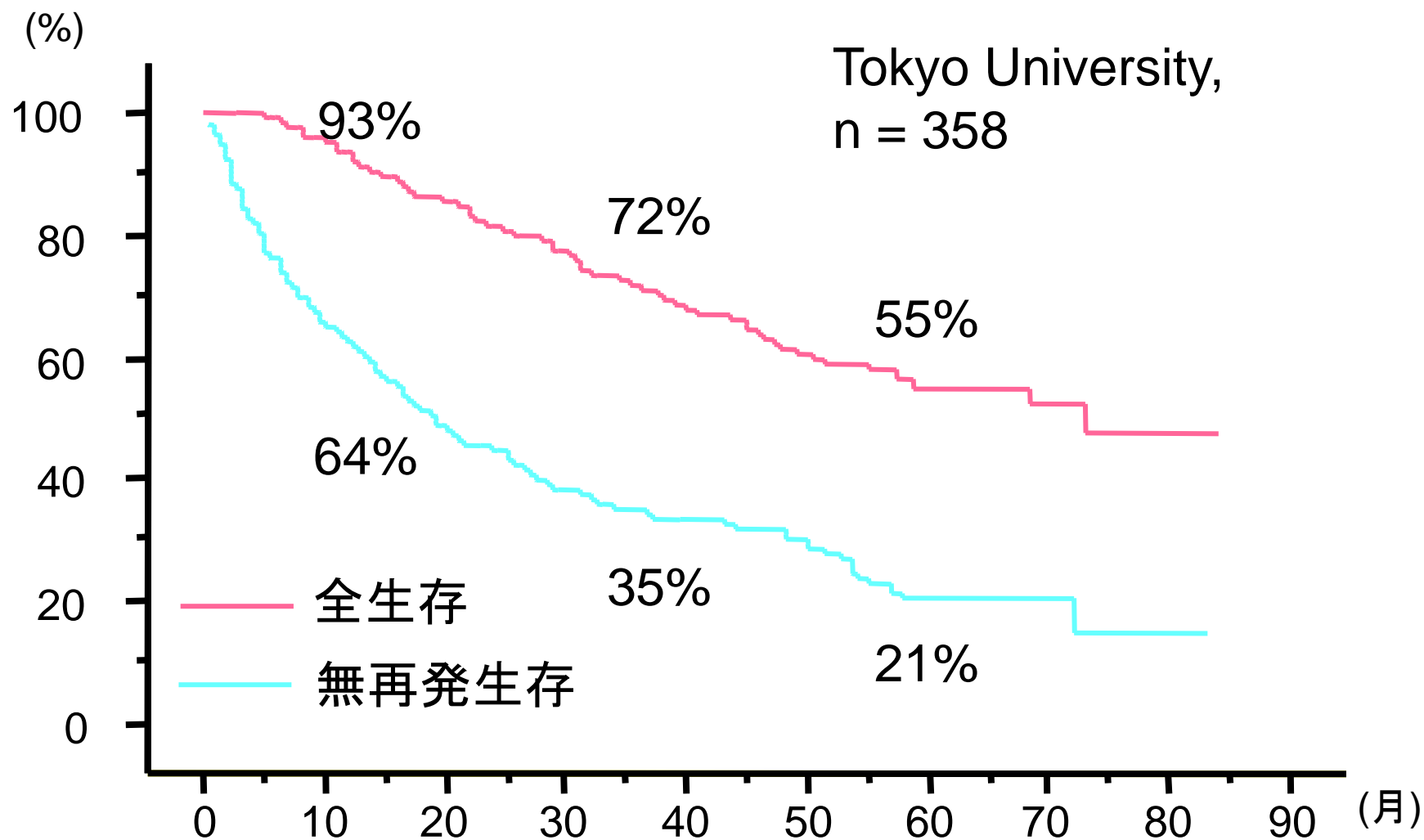
## 肝細胞がん発症の特徴：

- ✓ 折り返す炎症・修復の結果肝臓全体の発癌性が亢進した状態となり、それを背景として、がんが出来る。
- ✓ 肝臓のどこでも発癌性が高まっている状態。
- ✓ 個々の癌が治療によって治癒した後も、新しい癌が発症する事が多い。
- ✓ 肝細胞がん術後の再発には、いわゆる転移による再発と異時多中心性再発の双方が関与している。

# HCC postoperative hazard function



# 肝細胞がん初回切除後の全生存と無再発生存曲線

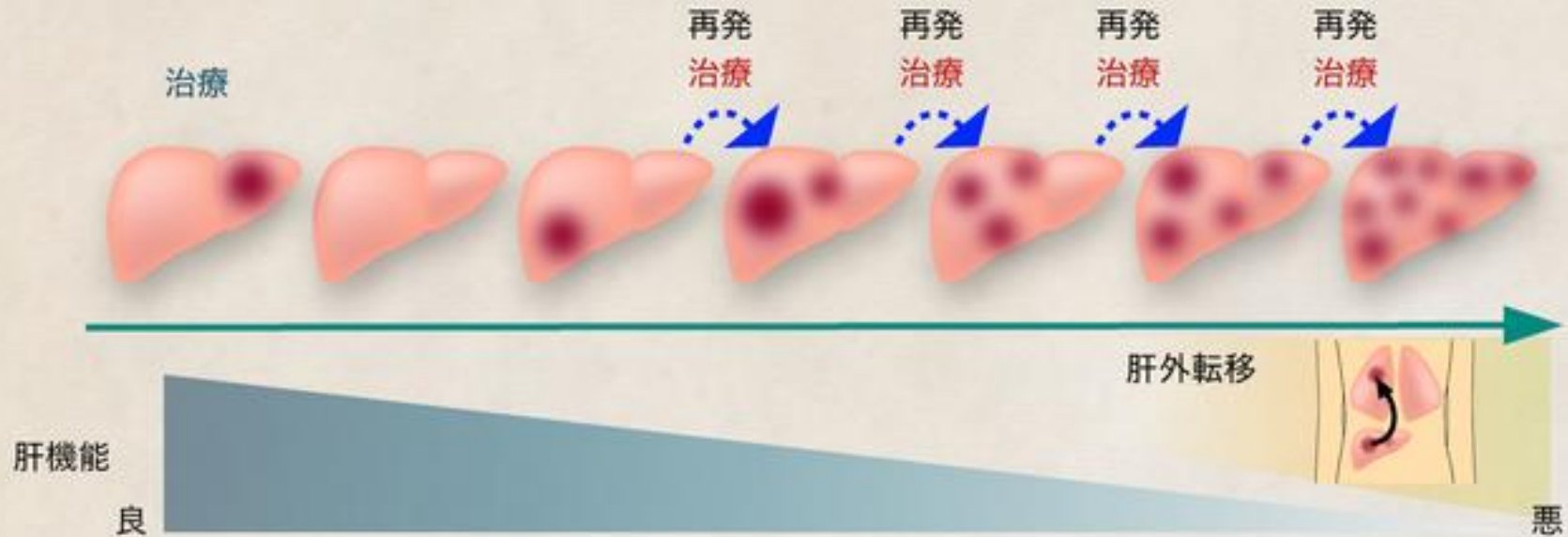


# 肝細胞がんの治療と経過

Doctorbook

肝細胞がん発症

肝細胞がんを発症すると、治療をしても再発を繰り返すことが多い



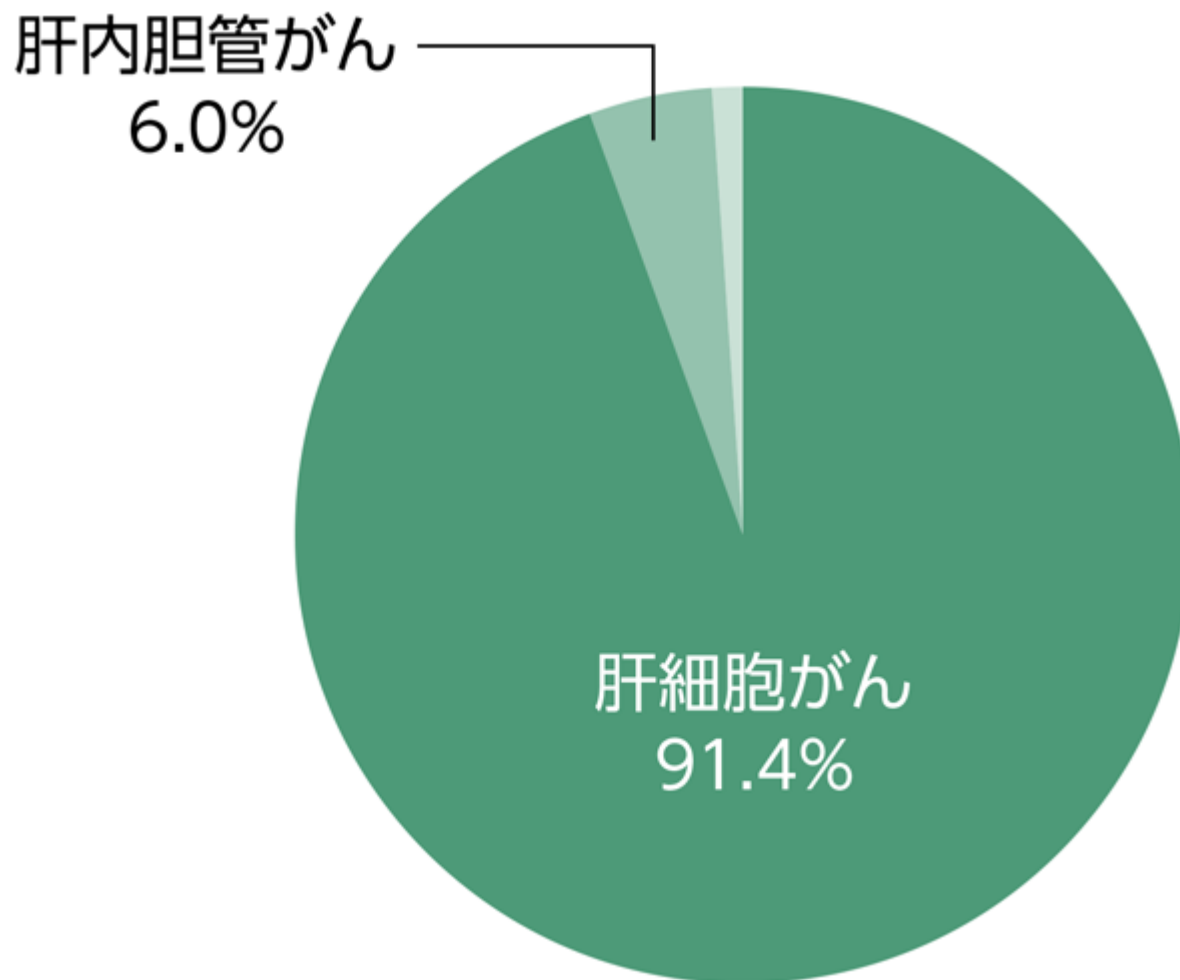
# 肝細胞がんの臨床的特徴のまとめ

- ✓ 肝臓の慢性炎症を背景に、多段階的発癌の過程をたどり発症する。
- ✓ 一つの癌を治癒しても、残存肝の高い発癌率は持続するため、異時多中心性発生が起きる。
- ✓ これらの癌に対しては再度根治的な治療法が適応となることも多い。
- ✓ 肝細胞がんは、再発・再治療の過程を繰り返す事が多い。
- ✓ 多段階発生の中のどの段階から治療の対象とするかは議論の余地が多い。

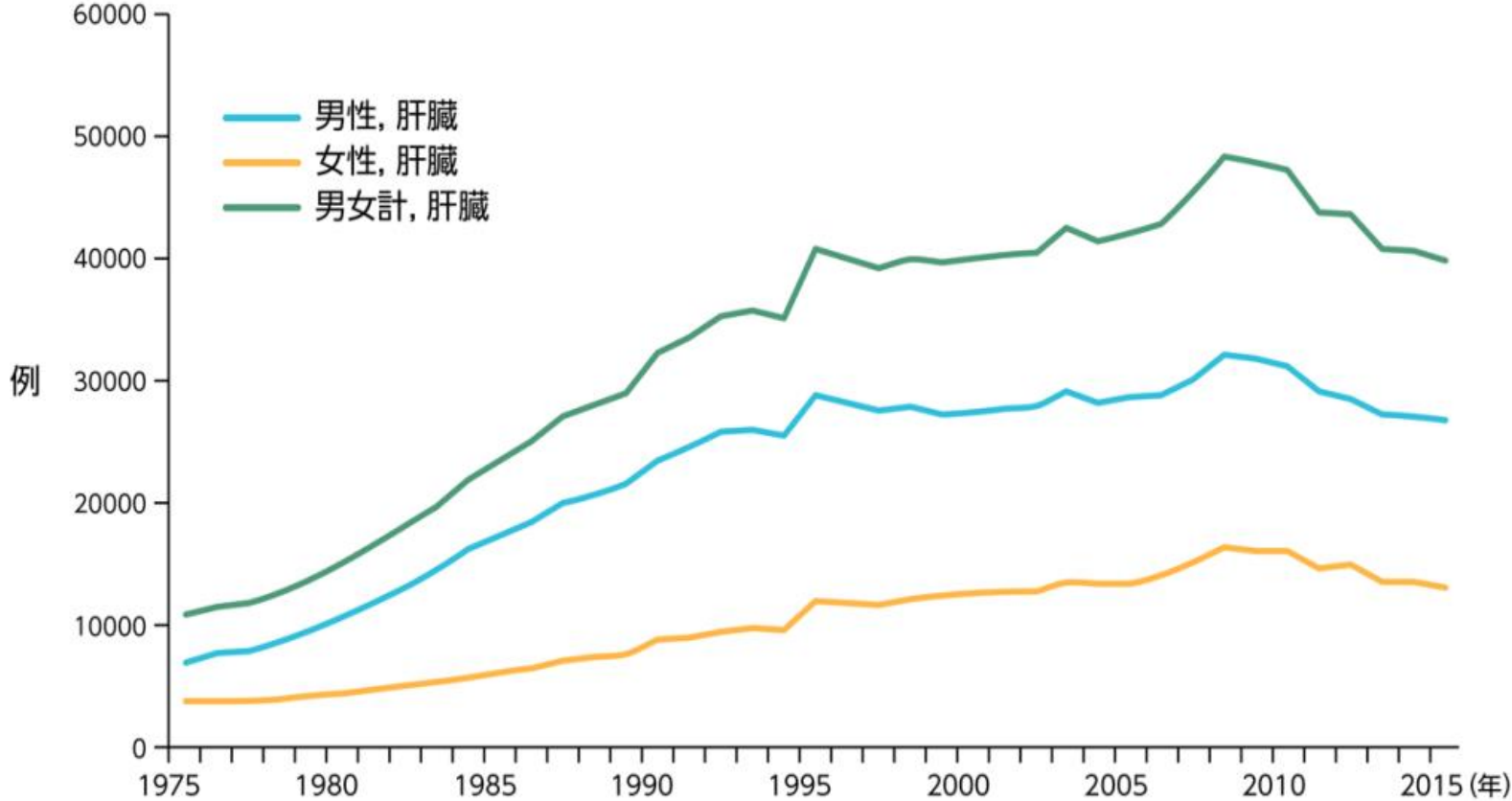
# 肝細胞がんの疫学



# 原発性肝がんの内訳 (2010年 全国原発性肝癌追跡調査 n=22134)

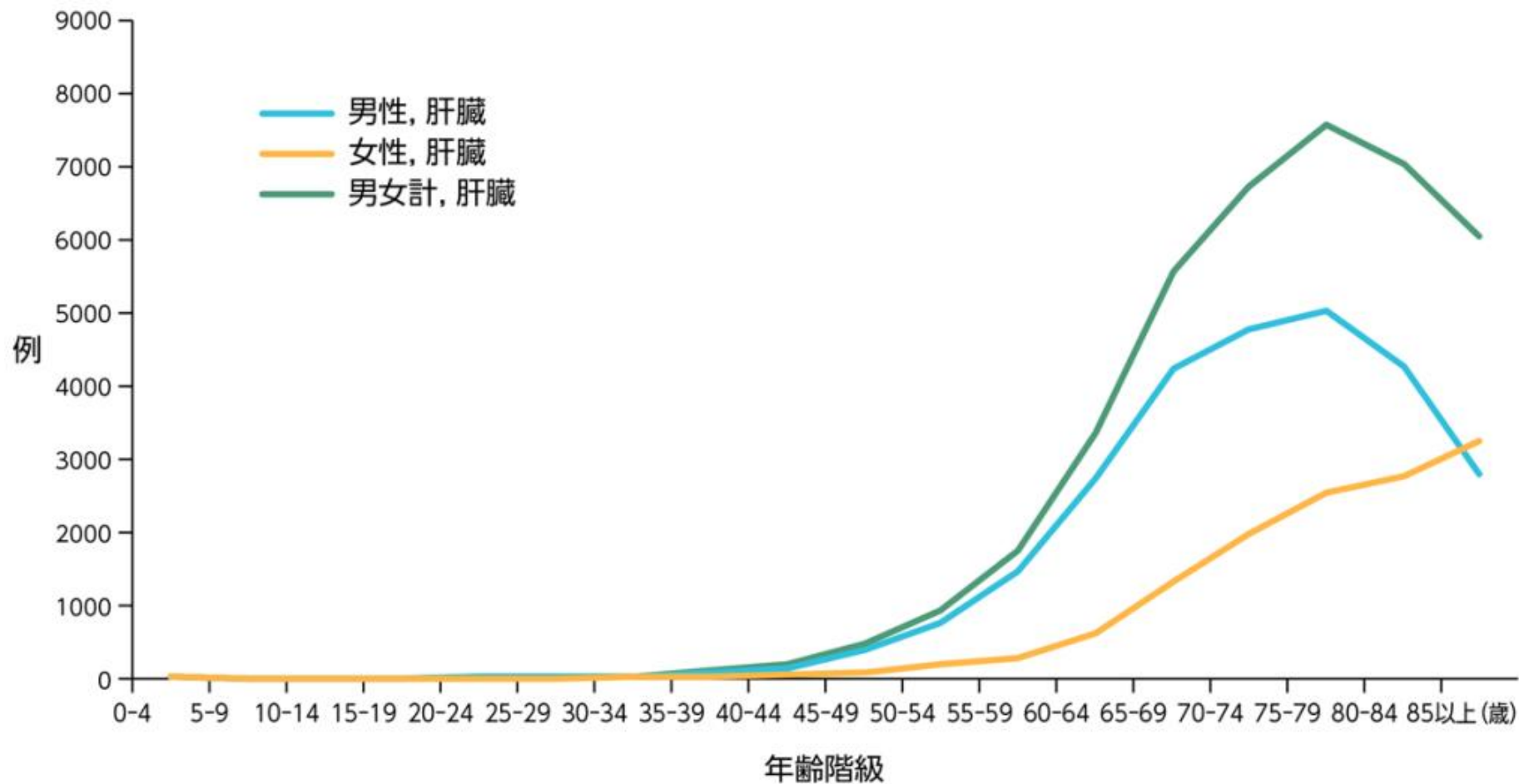


# 肝がん:患者数の推移(全国推計値 1975~2015年)



国立がん研究センター がん情報サービス「がん登録・統計」  
(2021年3月時点)より作成

# 肝がん:年代別の患者数(全国推計値 2015年)



国立がん研究センター がん情報サービス「がん登録・統計」  
(2021年3月時点)より作成

# 肝細胞がんの病因別死亡者数の推移

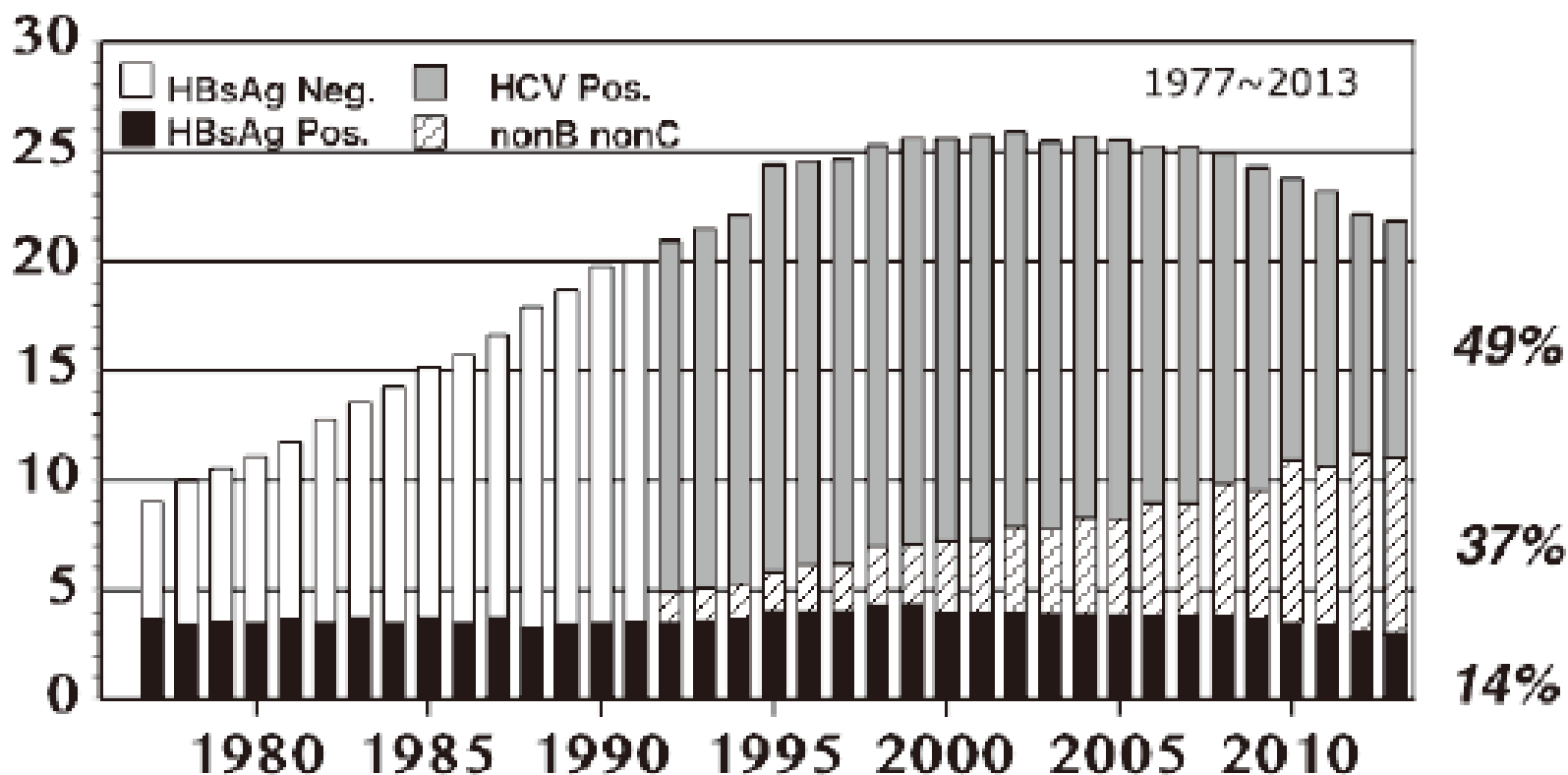



図2-3 病因別に見た肝がんによる死亡の経年的推移

## 肝細胞がんの疫学のまとめ

- ✓ かつてはB型およびC型肝炎由来の、肝細胞がんがそのほとんどであったが、最近はウィルス肝炎由来の症例は減少し、いわゆるNBNC肝細胞がんの症例の占める割合が上昇してきている。
- ✓ 男性症例が全体の80%をしめ、症例数は2010年頃をピークとして緩やかに減少してきている。
- ✓ 70歳以降の症例が大半をしめる。いわゆる高齢者のがん。

# 肝細胞がんの検査・病気・治療方針

# 肝細胞がんの検査




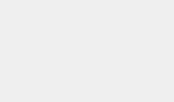










超音波検査 (エコー)		<p>超音波を体の表面に当てて、臓器や組織から返ってくる反射波（エコー）を画像にして調べる検査で、がんの大きさや個数、がんと血管の位置、がんの広がり、肝臓の形や状態などがわかります。患者さんの負担が小さいのが特長ですが、皮下脂肪が厚い場合や、がんが見づらい場所にある場合は、十分な検査ができないことがあります。</p>
CT検査 MRI検査		<p>— CT検査 体の断面からX線を使って体の断面図を描き出す検査法で、治療前に、がんの性質や分布、転移や周囲の臓器への広がりを調べます。肝細胞がんを調べる場合は、造影剤を用いながら数回に分けて撮影します（ダイナミックCT）。</p> <p>— MRI検査 MRI検査は、磁気を使った検査です。X線の被曝がなく、さまざまな方向から撮影ができます。必要に応じてCT検査と組み合わせて、あるいは単独で行います。MRI検査でし、造影剤を使用して数回に分けて撮影する（ダイナミックMRI）ことがあります。</p>
腫瘍マーカー 検査		<p>採取した血液を調べて、がん細胞が出す物質を測定する検査です。腫瘍マーカーは、がんの種類に応じて多くの種類があります。</p> <p>肝細胞がんで保険が適用される腫瘍マーカーは、AFP（アルファ・フェトプロテイン）やPIVKA-II（ピプカ・ツ）、AFP-L3分画（AFPレクチン分画）です。診断では、これらのうち2種類以上の腫瘍マーカーを測定することが推奨されています。</p>

## 検査の順番：

- ✓ 高危険群の設定。
- ✓ 安価、非侵襲的な検査から。エコー、腫瘍マーカーから。
- ✓ どのくらいの間隔が適切か。

# 肝細胞癌の病期

表 1. 肝細胞がんの病期分類 (日本肝癌研究会)

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



# 肝細胞癌の病期

表 2. 肝細胞がんの病期分類 (UICC 第 8 版)

	N0 領域リンパ節 *2 転移がない	N1 領域リンパ節 転移がある	M1 遠隔転移がある
T1a 血管侵襲 *1 の有無に関係なく、 最大径が 2cm 以下の腫瘍が 1 つ	IA	IVA	IVB
T1b 血管侵襲を伴わず、最大径が 2cm を超える腫瘍が 1 つ	IB		
T2 血管侵襲を伴い最大径が 2cm を 超える腫瘍が 1 つ、または最大 径が 5cm 以下の腫瘍が 2 つ以上	II		
T3 最大径が 5 cm を超える腫瘍が 2 つ以上	IIIA		
T4 門脈もしくは肝静脈の大分枝に 浸する腫瘍、または胆のう以外 の隣接臓器 (横隔膜を含む) に 直接浸潤する腫瘍、または臓側 腹膜を貫通する腫瘍	IIIB		

\*1: 血管内にがんが入り込むこと

\*2: 幹細胞がんの領域リンパ節は、肝門部リンパ節、固有肝動脈に沿う肝臓リンパ節、門脈に沿う門脈周囲リンパ節、下横隔リンパ節、および大静脈リンパ節です

# 肝機能の評価法 (Child-Pugh分類)

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

## Child-Pugh分類

A: 5~6点

B: 7~9点

C: 10~15点

注: Child分類ではプロトロンビン活性値の代わりに栄養状態(優、良、不良)を用いている。

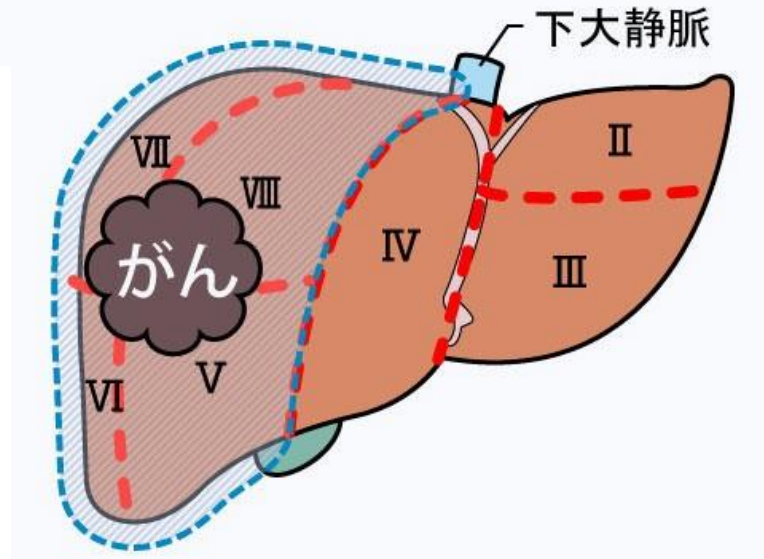
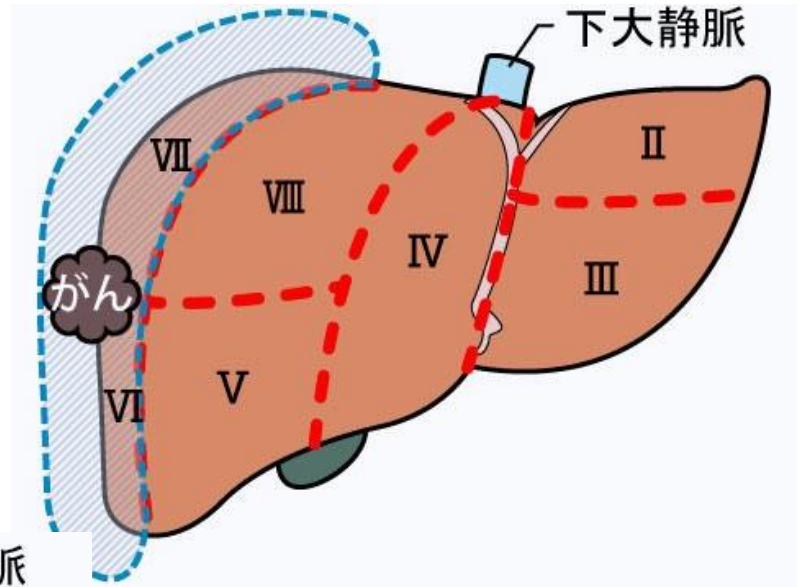
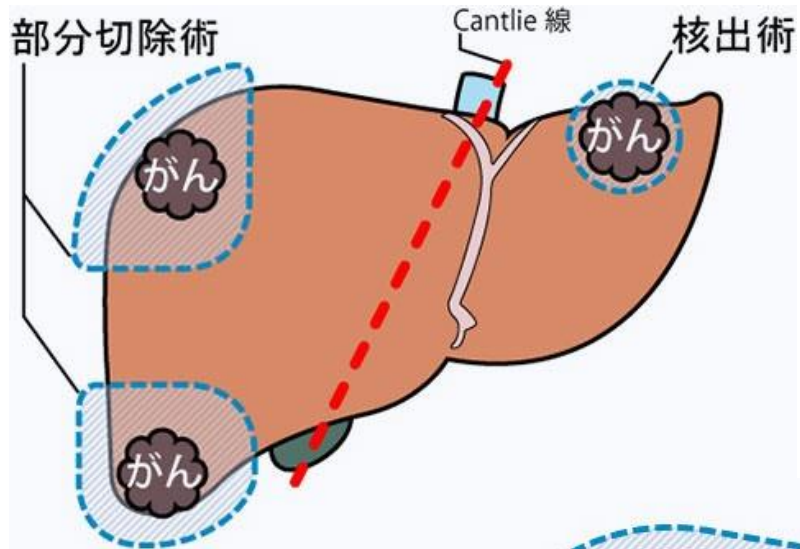
# 肝機能の評価法(肝障害度分類)

項目 \ 肝障害度	A	B	C
腹水	ない	治療効果あり	治療効果少ない
血清ビリルビン値(mg/dL)	2.0未満	2.0~3.0	3.0超
血清アルブミン値(g/dL)	3.5超	3.0~3.5	3.0未満
ICG R15(%)	15未満	15~40	40超
プロトロンビン活性値(%)	80超	50~80	50未満

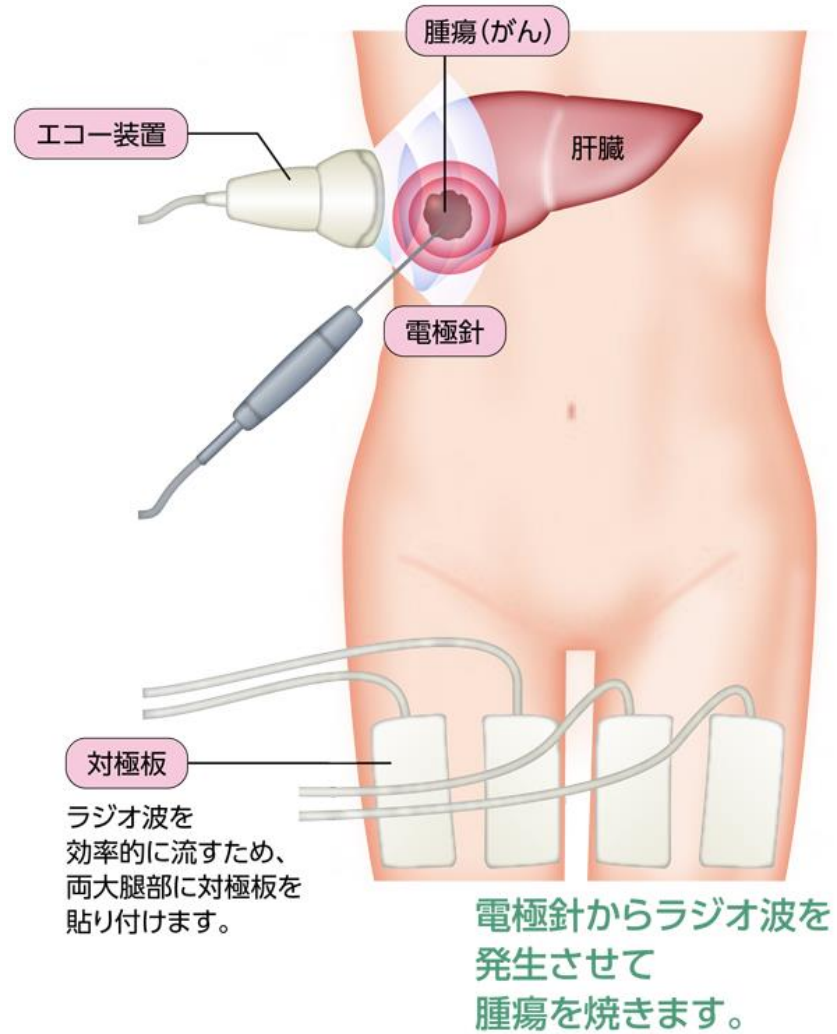
## 肝細胞がんの検査と病期のまとめ

- ✓ 肝炎ウイルス感染（駆除後を含む）の人は高危険群として定期的な検査（まずはエコーと腫瘍マーカー）が推奨されている。
- ✓ リンパ節を含む肝外転移がある場合は予後不良である。
- ✓ それらがいない場合は、腫瘍の大きさ、数、脈管侵襲の有無により病期が決定される。
- ✓ 治療法の選択・適応決定には肝予備能（機能）の評価が重要になる。通常の採血検査で決められるCTPスコアに加え、特に手術ではICG検査が重要となる。

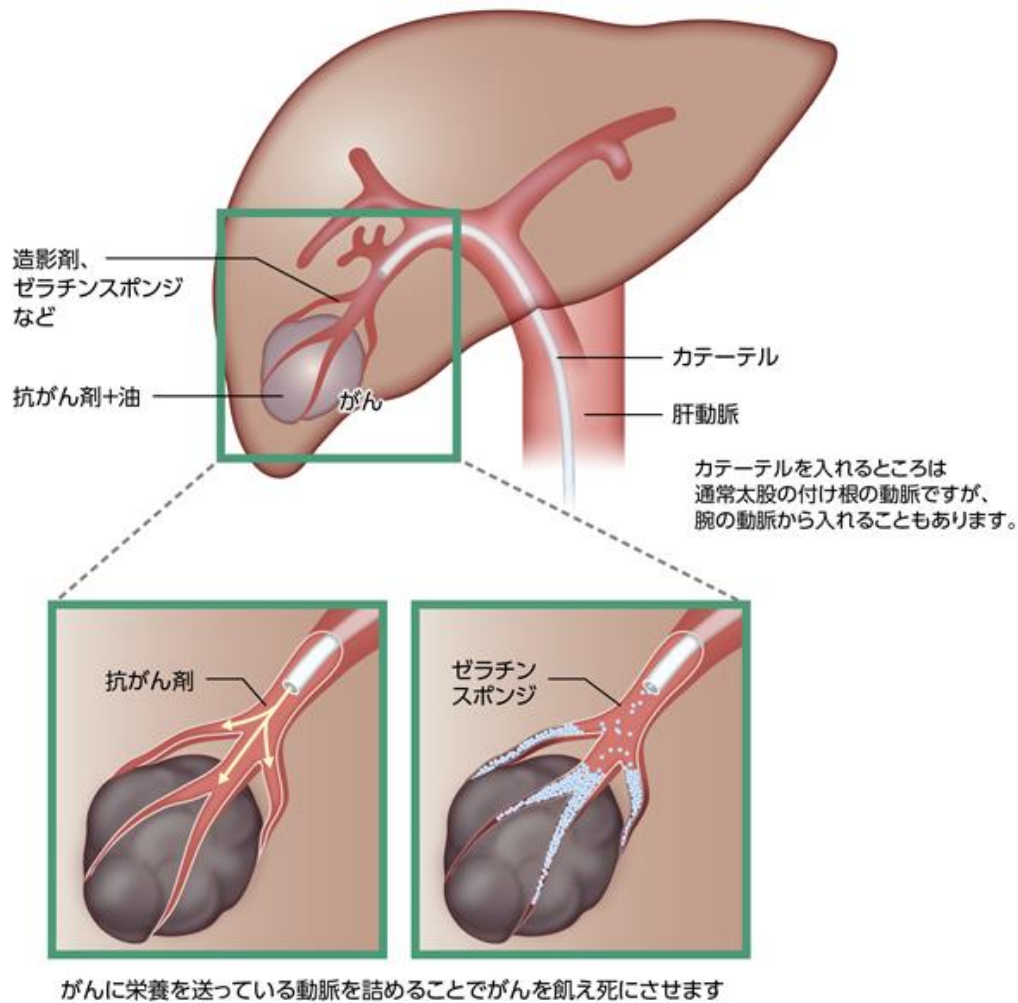
# 肝細胞がんに対する肝切除



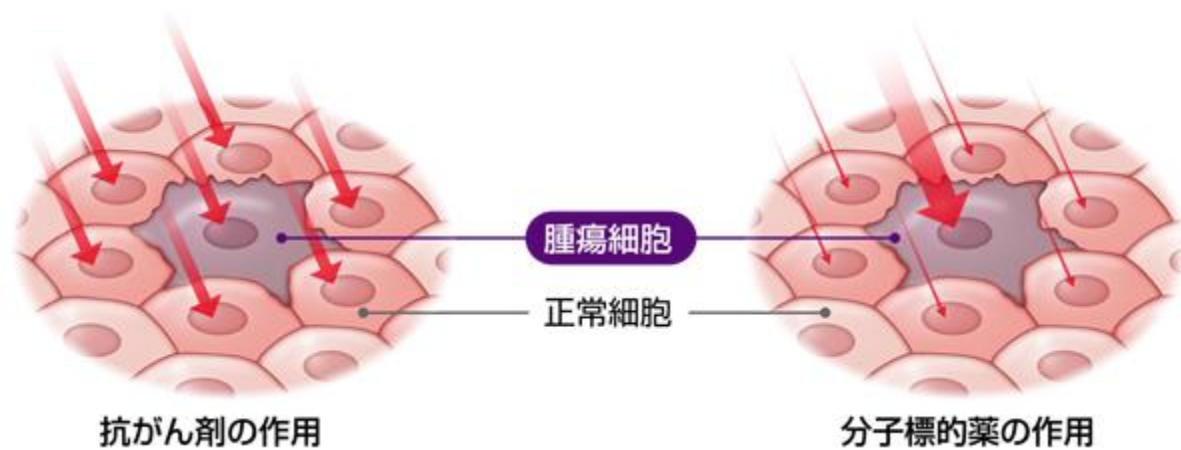
# 局所穿刺療法(ラジオ波)



# 肝動脈化学塞栓療法 (TACE) および肝動脈塞栓療法 (TAE)

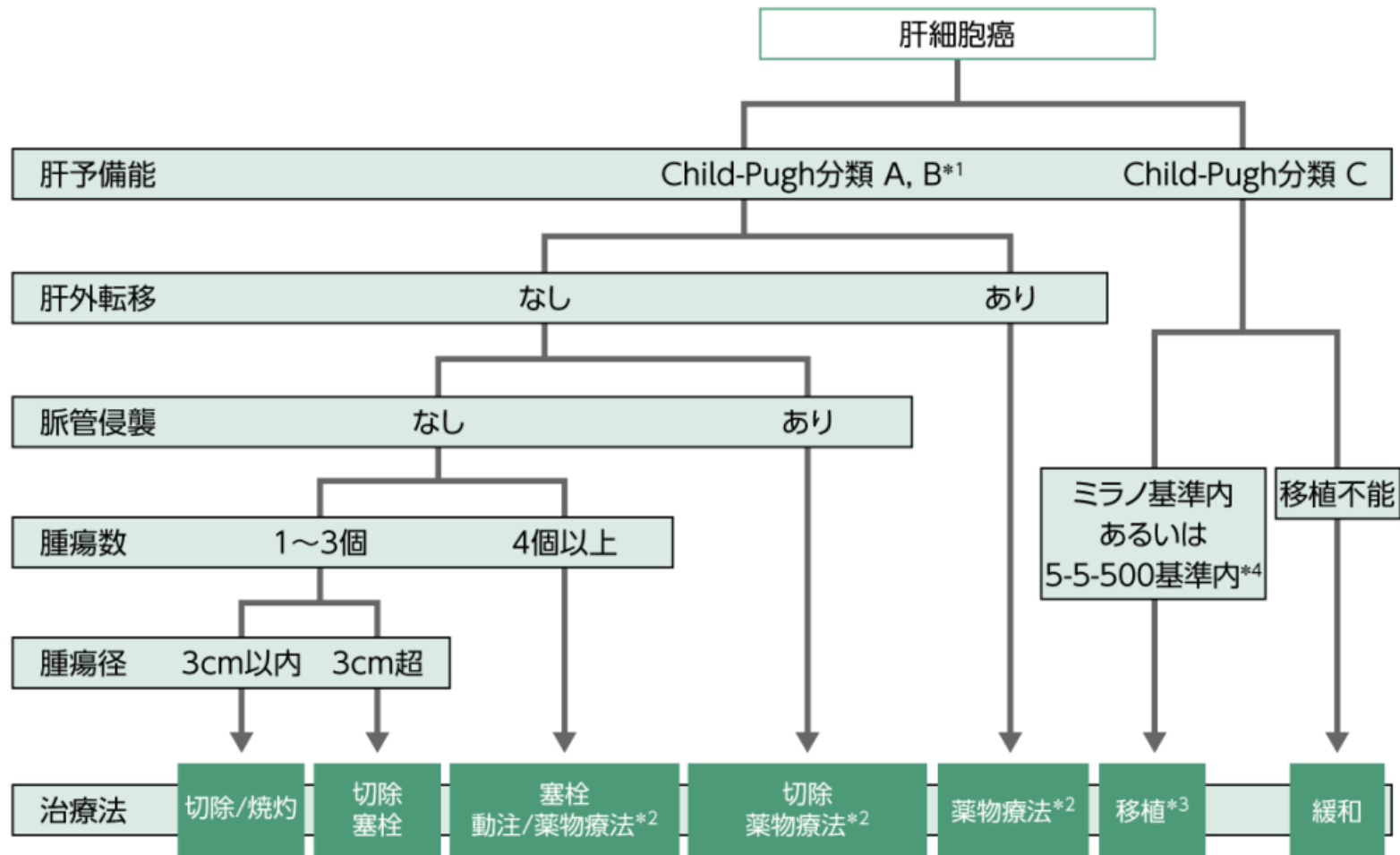


# 分子標的薬の作用(イメージ)

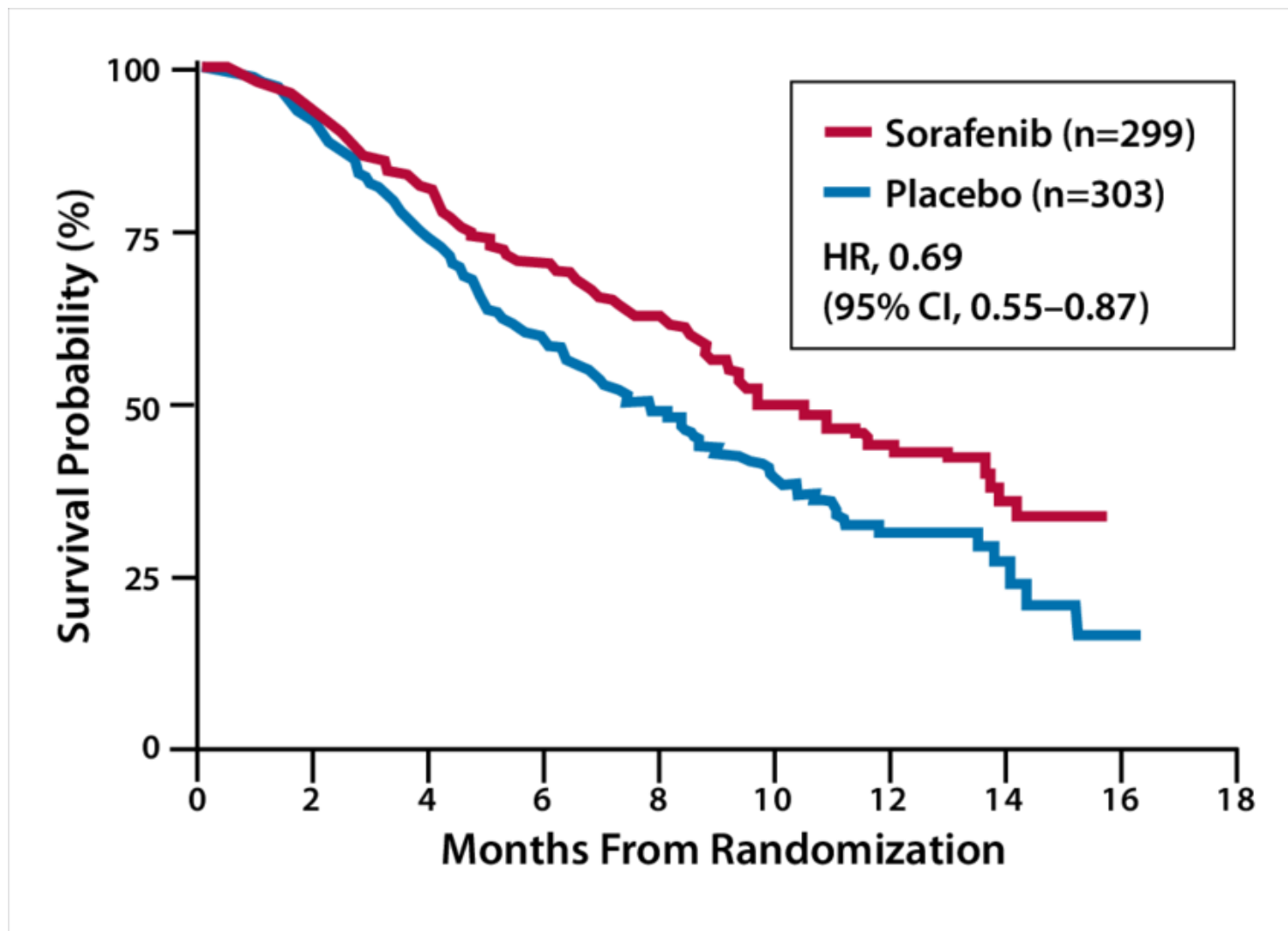




# 肝細胞がんの治療アルゴリズム



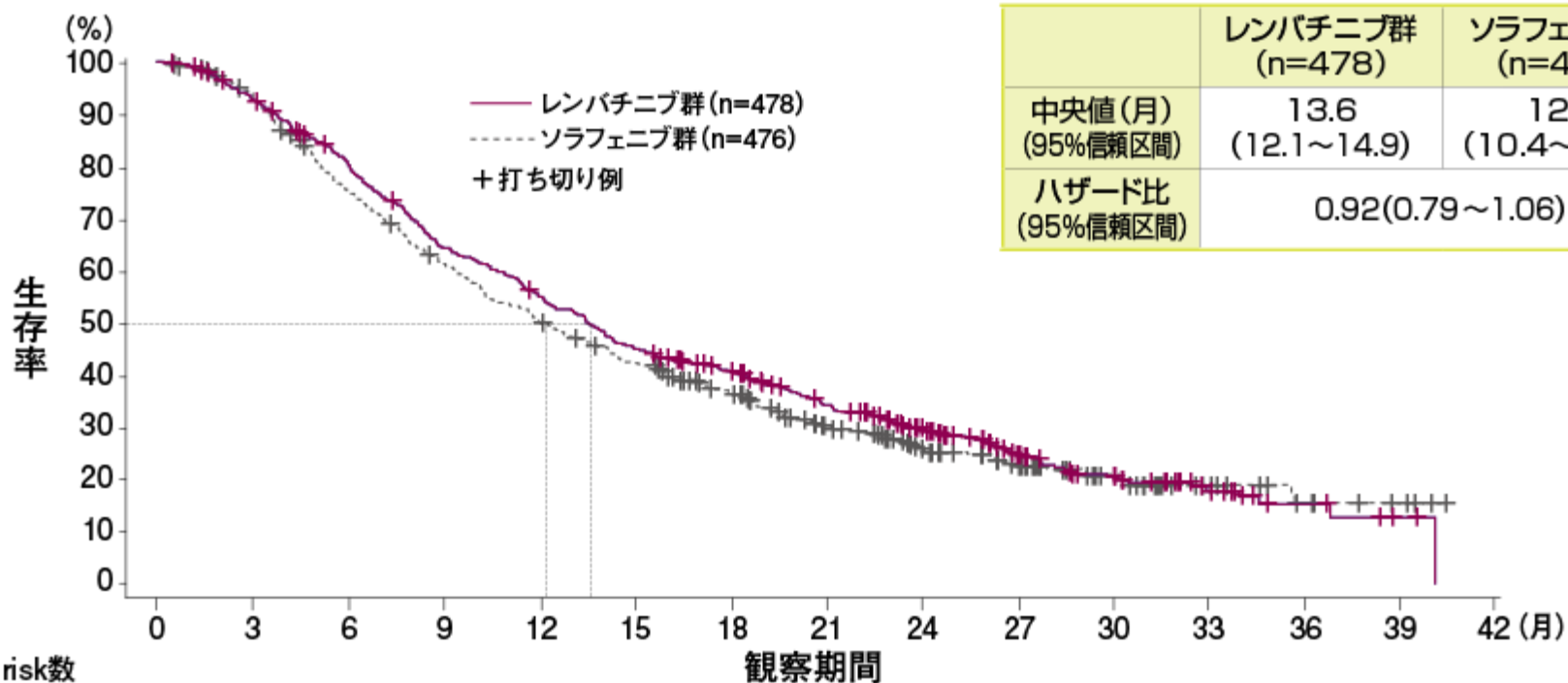
# 切除不能肝細胞がん：ソラフェニブ（ネクサバル）対自然経過



# 切除不能肝細胞がん： レンバチニブ(レンビマ)対ソラフェニブ(ネクサバール)

全生存期間のKaplan-Meier plot

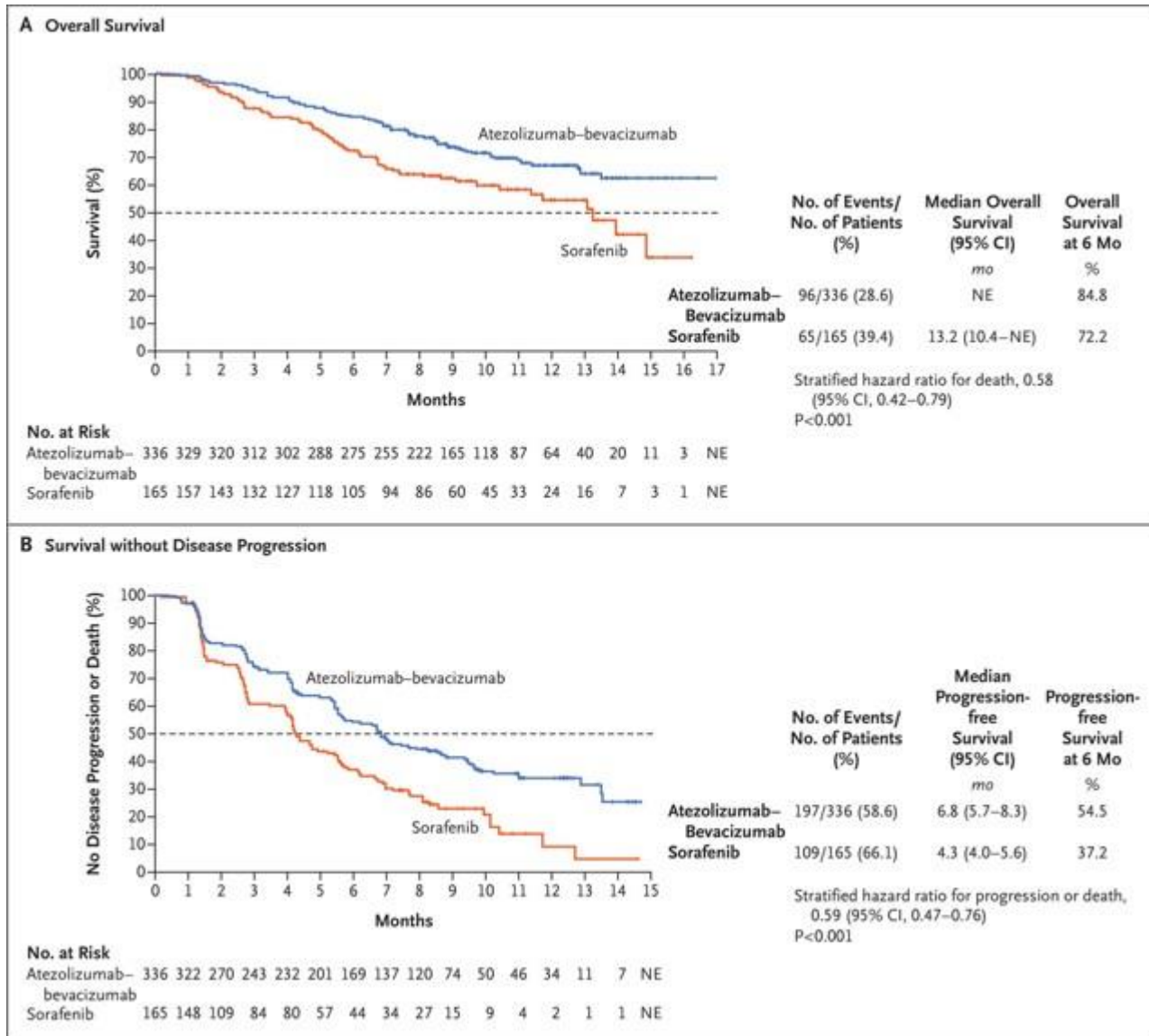
全体集団



	レンバチニブ群 (n=478)	ソラフェニブ群 (n=476)
中央値(月) (95%信頼区間)	13.6 (12.1~14.9)	12.3 (10.4~13.9)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.92(0.79~1.06)	

at risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42(月)
レンバチニブ群	478	436	374	297	253	207	178	140	102	67	40	21	8	2	0
ソラフェニブ群	476	440	348	282	230	192	156	116	83	57	33	16	8	4	0

# 切除不能肝細胞がん： レンバチニブ(レンビマ)対アテゾリズマブ(テセントリク)



Finn RS et al. N Engl J Med  
2020; 382:1894-1905

# 肝細胞がん治療法の選択

- ✓ 治療法は、腫瘍条件と肝機能条件の双方の条件から決定される。
- ✓ 肝切除と局所穿刺療法は、がんが「局所」にとどまっている場合に適応となる。肝外病変がなくおおよそ腫瘍数が3個以内に相当する。
- ✓ がん腫瘍が大きくなる(3cm以上)、また脈管侵襲の存在下ではと穿刺療法の適応外となる。
- ✓ 肝機能が悪く、通常の治療が適応とならない場合でもがんの病期が早い場合(5cm以下、5個以内)には移植も考慮される。
- ✓ 分子標的薬、免疫チェックポイント阻害剤等の薬物療法は原則として、根治不可能ながんに対する治療法である。