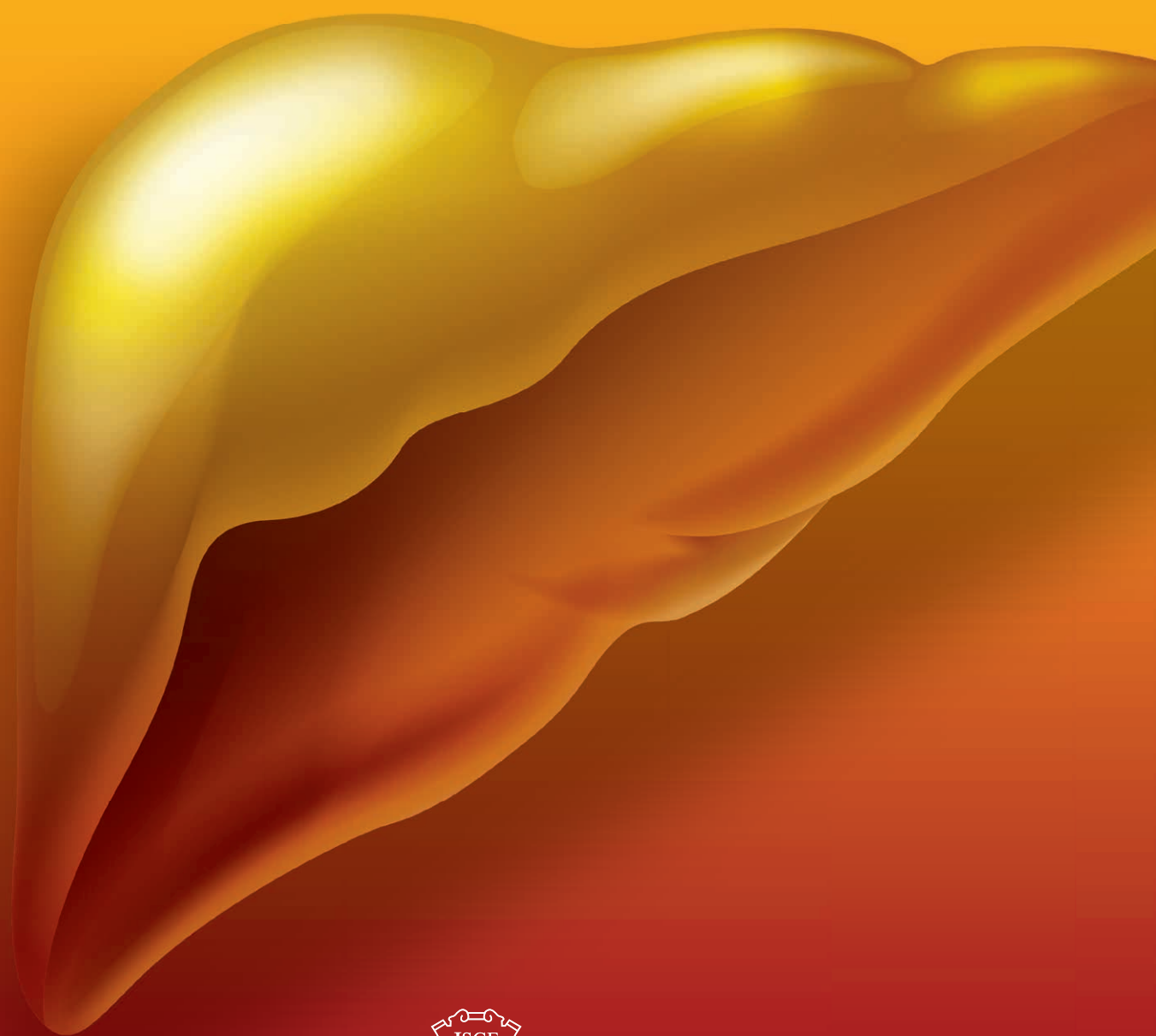


消化器難治癌シリーズ ⑤

肝細胞癌



[編集] 一般財団法人 日本消化器病学会

巻頭言

厚生労働省の令和4年人口動態統計では、死因の第一位は悪性新生物で、部位別では肺(19.9%)が1位、2位以下は大腸(13.8%)、胃(10.6%)、膵臓(10.2%)、肝臓(6.1%)、胆道(4.6%)と消化器癌が続く。これらと食道癌(2.8%)を合計すると、消化器癌は全体の48.1%を占めていた。死に至る難治癌の半分は消化器癌であり、消化器病専門医がその診療に携わっている。日本消化器病学会には3万6千人以上の会員、2万3千人以上の専門医が在籍し、その大部分はいずれかの消化器臓器を専門としている。しかし、大学病院などの大規模医療機関を除くと、消化器病専門医は専門以外の消化器癌の診療にも従事せざるを得ないのが現状である。

消化器難治癌シリーズは、専門医と資格取得前の会員に、専門とする臓器以外の難治癌に関して、最新の動向を紹介する目的で刊行された。下瀬川徹理事長時代に企画され、2019年に小池和彦理事長に交代後、難治癌対策委員会(担当理事:海野倫理)が「膵癌」を発刊した。その後、「胆道癌」(2021年)、「食道癌」(2022年)、「神経内分泌腫瘍(NET, NEC)」(2023年)が刊行されている。

2023年には難治癌対策委員会(担当理事:七島篤志)の構成員が交代し、同委員会は新たな企画として「肝細胞癌」を選定した。肝細胞癌による死亡者数は2003年が最大で、その後は減少傾向にある。抗ウイルス療法の進歩による肝発癌の減少、高リスク群の囲い込みによる早期発見などがその原因である。しかし、最近では脂肪性肝疾患(steatotic liver disease: SLD)に起因する肝細胞癌が増加しており、その早期発見は困難である。また、肝細胞癌は慢性肝疾患を背景として発生するため、根治的治療後も多中心性に再発し、長期予後は必ずしも良好でない。一方、治療法は外科切除、焼灼治療、interventional radiology(IVR)治療、免疫・化学療法、照射療法、肝移植など多岐にわたる。これら治療法は肝予備能を増悪する可能性があり、癌治療と肝予備能温存を両立させる必要がある。

これら肝細胞癌の特殊性を、肝臓以外を専門とする消化器病専門医、会員にご理解いただくために、本冊子を刊行する。ガイドライン、マニュアルの簡易版として、本冊子をご利用いただきたい。

消化器難治癌シリーズ ⑤

肝細胞癌

目次

巻頭言	持田 智	2	
I 疫学	宮明 寿光	4	
II 検査・診断			
①基本的な検査(画像診断・腫瘍マーカー)	馬渡 誠一, 坂江 遥, 上村 修司	8	
②スクリーニング・診断1 ウイルス肝炎	本多 隆, 石津 洋二, 今井 則博, 伊藤 隆徳, 川嶋 啓揮	14	
③スクリーニング・診断2 代謝性肝疾患	高橋 宏和	18	
III 治療			
①治療の基本	井上 淳	20	
②最新の外科手術	永川 寛徳, 曾山 明彦, 江口 晋	23	
③高齢者の治療	小木曾 聡, 石井 隆道, 波多野 悦朗	28	
④最新の薬物治療 ICI, irAEを含めて	寺島 健志	30	
⑤最新の放射線治療1 重粒子線治療	若月 優, 篠藤 誠	38	
⑥最新の放射線治療2 肝動脈化学塞栓療法(TACE)	大須賀 慶悟	42	
コラム	がんゲノムによる医療	金井 雅史	48
おわりに	七島 篤志	50	

疫学

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器内科 宮明 寿光

ポイント

- わが国において肝細胞癌は罹患数、死亡数ともに減少傾向にあるが、約3万8千人が罹患し、死亡数も約2万5千人と多い。
- C型肝炎の治療法の進歩により、C型肝炎を原因とする肝細胞癌は減少傾向にある。
- 非ウイルス性の肝細胞癌は増加している。なかでも肥満や糖尿病といったメタボリック症候群に起因した肝細胞癌が増加している。

① はじめに

肝臓(主に肝細胞癌)は、2019年の統計で37,296例(男性25,339例、女性11,957例)が診断され、男性では前立腺、大腸、胃、肺に次いで5番目に多い。死亡者数は戦後男女とも増加傾向にあったが、2000～2009年頃をピークに、2010年以降は徐々に減少傾向で、2020年の統計では死亡数は24,839例(男性16,271例、女性8,568例)である。死亡者を臓器別にみると、男性では肺、胃、大腸(直腸と結腸)、膵臓、肝臓の順であり、女性では大腸、肺、膵臓、乳房、肝臓の順で、肝臓はいずれも第5位であった。全体でも第5位に位置しており、肺癌75,585例、大腸癌51,788例、胃癌42,315例、膵臓癌37,677例に次いでいた(図1)。

② 世界の肝細胞癌

肝細胞癌は、世界で最も頻度の高い悪性腫瘍の1つである。国際がん研究機関(International Agency

for Research on Cancer : IARC)の公表によると¹⁾、2020年には全世界で19,292,789例が癌に罹患し、うち9,958,322例が死亡している。癌罹患者のうち肝癌は905,677例(男: 632,320例、女: 273,357例)で、悪性新生物の中では第5位(4.7%)であった。また、肝癌による死亡者数は830,180例(男: 577,522例、女: 252,658例)で、その順位は第3位(8.3%)であった。地域別に見ると、年齢標準化率は、東アジアと南東アジア(男性20人/10万人以上、女性10人/10万人以上)、アフリカ中西部(男性15～20人/10万人、女性約8～19人/10万人)でとくに高く、アメリカ大陸、オーストラリア、西ヨーロッパ、北ヨーロッパを含むほとんどの高所得国では、男性7.5人/10万人以下、女性2.5人/10万人以下であり、南ヨーロッパでは中間の割合(男性約10人/10万人、女性約3人/10万人)である。

罹患率は女性より男性の方が2～3倍高く、その差は一般に罹患率の高い地域の方が低い地域より大きい²⁾。世界的には、肝癌の大半は慢性肝炎、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、B

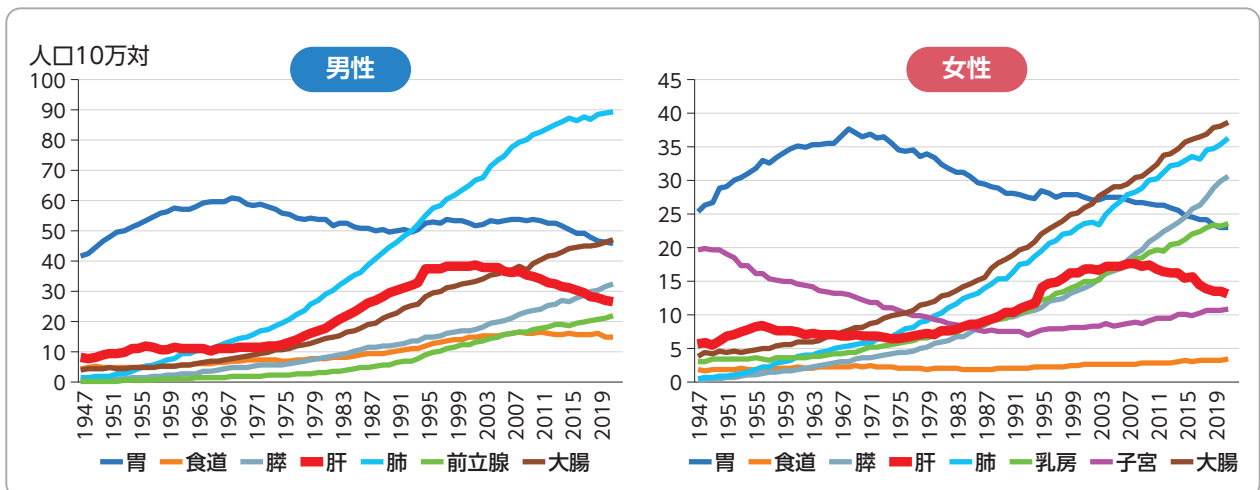


図1 癌の死亡数の年次推移

国立がん研究センターデータより作成

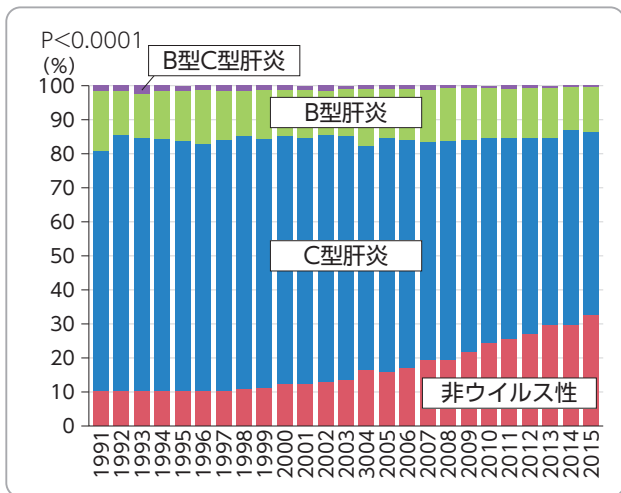


図2 わが国における肝細胞癌の基礎肝疾患の推移

Tateishi R, et al: J Gastroenterol. 2019; 54: 367-376.より作成

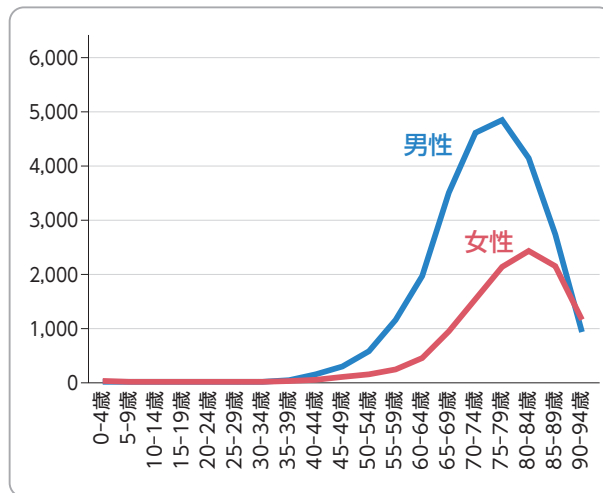


図3 年齢別の肝癌罹患数

国立がん研究センターデータより作成

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, 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, 原因の頻度は世界各地で異なっている。肝癌罹患数の多いアジアとアフリカではHBV感染による肝癌が多い。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癌が多い³⁾。

③ わが国における肝細胞癌の成因と年次推移 (図2)

わが国では肝癌の約90%は肝細胞癌で, その大部分は慢性肝炎, 肝硬変を背景に発症していることから, 肝細胞の壊死炎症反応の持続が発癌に大きくかわる。これは, 炎症に基づく発癌と捉えられおり, 免疫を介した炎症の持続, それに関連した遺伝子変異や細胞内シグナル伝達の変化など複数の因子が複雑に関与している。また, 高齢患者では肝硬変を背景としない肝細胞癌の発生が少なくないことから, 加齢による免疫応答の変化も関連していると考えられる。わが国における, 肝細胞癌による死亡者数は2000年前後をピークに減少しているが, 年間2万5千例程度が死亡しており, 今後も対策は必要である。また, 高齢化に伴い肝癌患者の年齢分布も高齢化し, 男性では75歳~79歳, 女性では80~84歳の罹患が最も多い (図3)。

肝癌の成因は1990年代前半まではHCV感染が約7割を占めていたが, 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 (sustained virological response : SVR) が飛躍的に向上したことで, HCV関連肝癌は減少して

り, 今後さらに減少することが期待されている。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後も依然として肝癌のリスクが高いとされる。また, HBV関連肝癌は核酸アナログが使用された後も顕著な減少はみられない⁴⁾。HBVの増殖抑制下での肝発癌機序を解明し, 肝発癌を抑制するような新規薬物の開発が必要である。このようにHBV, HCVといったウイルスに関連した肝癌の撲滅には, まだ多くの課題が残されている。

一方, HBs抗原陰性かつHCV抗体陰性である非B非C型肝炎が増加しており, 全国多施設調査では, 2015年度に新規発症した肝癌の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。第22回全国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癌21,104例の91.1%を占める肝細胞癌の症例では, 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発癌している症例は約40%と推定される⁵⁾。

2011~2015年に診断された非ウイルス性肝癌の成因は, アルコール性が32.3%, 非アルコール性脂肪性肝疾患 (non-alcoholic fatty liver disease : NAFLD) が15.1%, 自己免疫性肝炎 (autoimmune hepatitis : AIH) が2.6%, 原発性胆汁性胆管炎 (primary biliary cholangitis : PBC) が2.5%, 分類不能が43.7%であった (図4)⁴⁾。分類不能のなかには, 非アルコール性脂肪性肝疾患 (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による肝癌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。

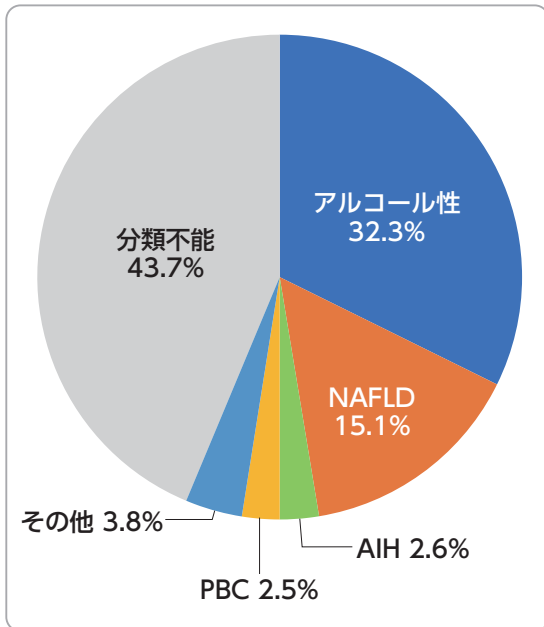


図4 非ウイルス性の肝癌の成因
Tateishi R. et al. J Gastroenterol. 2019; 54: 367-376.
より作成

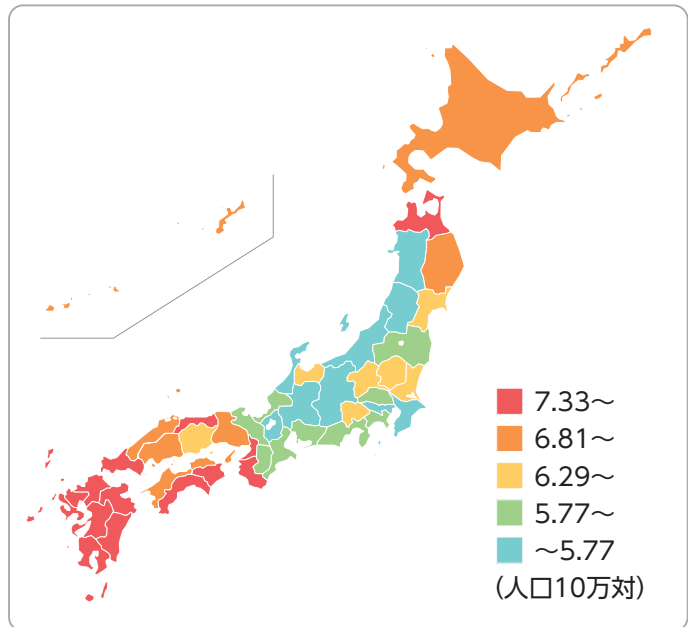


図5 都道府県別、肝癌における死亡者数
国立がん研究センターデータより作成

④ 肝細胞癌死亡者数の地理的分布 (図5)

人口10万人対の肝癌による死亡者数の上位10都道府県に関して、1993年以降の推移をみると、肝癌による死亡率の高い県としては、佐賀県、和歌山県、福岡県、愛媛県など西日本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、とくに西日本で高いことがわかる⁶⁾。

⑤ 肝細胞癌のリスク因子(表1)

1) 肥満, 糖尿病

過去の疫学データより、過体重/肥満がほかの癌と同様に肝細胞癌のリスク上昇と関連することが示唆されている。メタアナリシスによると、標準体重の被験者に対する肥満の被験者で、肝癌のリスク比(risk ratio: RR)が1.17(95%CI 1.02-1.34), 1.89(95%CI 1.51-2.36)であったことが報告されている⁷⁾。

肝癌リスクに対する肥満の影響は、過体重と糖尿病との強い関連によると考えられる。コホート研究では、多数の患者を比較的長期間にわたって調査したところ、糖尿病による肝細胞癌リスクの有意な増加が認められた(RR 2~3)⁸⁾。また2型糖尿病の肝癌の死亡リスクについてのメタアナリシスでは、17の症例対照研究で2.40

(95%CI 1.85-3.11), 25のコホート研究で2.23(95%CI 1.68-2.96)という有意なRRが報告された。また、糖尿病診断から10年経過した場合のRRは3.3であり、糖尿病罹病期間に有意な傾向があることが報告されている。とくに、糖尿病はNAFLDのリスクを増加させる。肝細胞癌と糖尿病を結びつける共通の機序は、高インスリン血症とインスリン抵抗性およびそれに伴うインスリン様成長因子-1(insulin-like growth factor-1: IGF-1)系のアップレギュレーションであると思われる。

2) 飲酒

飲酒と肝癌の関連について、上部消化管の癌に比べてそれほど強くはないが、肝癌のリスク上昇とも関連している。4つのわが国のコホートのプール解析では、ときどき飲酒する人と比較して、男性では1日92gの飲酒でRRIは1.66(95%CI 0.98-2.84)であったが、女性では1日23gの飲酒でRRは3.60(95%CI 1.22-10.66)であった。肝癌で死亡した男性1,115人を含む中国の前向き研究では、ハザード比(hazard ratio: HR)は1.21(95%CI 0.92-1.09)であった⁹⁾。

飲酒による肝発癌機序としていくつか考えられているが、1つはエタノール摂取によって肝の薬物代謝酵素(チトクロームP450 2E1など)が誘導され、その結果、前癌物質(ニトロソアミンなど)から発癌物質への代謝活性化が進むことが考えられている。このほか、エタノール摂取あるいは栄養不良による肝内ビタミンAの減少・免疫能低下、エタノールの代謝産物であるアセトアルデヒドによるDNA障害、種々の機序によるエタノールとその代謝産物による肝障害などが考えられる。

表1 肝細胞癌発症の危険因子と関連相対リスク

	相対リスク
HBV	5~103
HCV	15~20
肥満	1.17~1.89
糖尿病	2~3
アフラトキシン	4
アルコール	1.6~3.6
ヘマクロマトーシス	20
ポルフィリン症	>30
喫煙	1.5

Ezzikouri S, et al: Hepatol Int. 2013; 7: 820-831.より改変

3) 喫煙, 嗜好品

疫学的研究の一部で、喫煙と肝癌リスクの正の関連が報告されている。この関連は飲酒とは独立しており、肝硬変から肝癌への進展においてとくに重要であったとする報告もある。ただし、関連がみられなかったとする報告も多く、結論は得られていない。

嗜好品の中で、コーヒーにはミネラルや抗酸化物質、多くのフェノール化合物、メラノイド、ジテルペン(カフェストールやカーウェオールなど)など、肝臓に好ましい影響を与える可能性のある、さまざまな化学物質が含まれている。コーヒーの飲用は、多くの症例対照研究およびコホート研究において、肝癌リスク、とくに肝細胞癌のリスクと逆相関している。

食事と肝癌に関する検討は、アフラトキシンに関するもの以外は少ない。わが国における食品のアフラトキシン汚染はほとんど問題にならないと思われるが、中国における追跡集団内症例対照研究では、尿中アフラトキシンとその代謝物が検出された者の相対危険が4倍上昇していることが報告されている。アフラトキシンの汚染地域の多くはHBV感染の高率地域でもあり、肝癌において慢性HBV感染とアフラトキシン摂取が相乗的に作用している可能性が示唆されている。このほか、野菜の摂取頻度が少ないこと、および血中レチノール濃度低値と肝癌リスク上昇との関連が報告されている。

また、無作為介入研究でレチノイドであるpolyphenolic acidの投与が肝癌再発の頻度を減少させたという報告がある。経口避妊薬服用は肝癌リスク上昇と関連していたとする疫学的研究があるが、この関連は肝炎ウイルス感染が高率の地域においては観察されていない。また、男性肝硬変患者を追跡した結果では、血清テストステロン濃度/エストラジオール濃度比が、その後の肝癌罹患の強い予測因子であるとの報告があり、テストステロンが促進的に、エストラジオールが抑制的に作用しているものと推測されており、肝癌が男性に

高率であることに合致していると考えられる⁹⁾。

4) 遺伝的因子と肝細胞癌

家族歴は、HBVやHCV感染の血清学的マーカーを持たない対象者や、HBV/HCV慢性感染が一般的でないヨーロッパやアメリカの集団でも肝細胞癌のリスクと関連しており、肝炎やほかの主要なリスク因子で調整した後の相対危険率は2倍以上であった。最近のメタアナリシスでは、家族歴のない人に比べて、肝癌の家族歴のある人のリスクが2倍以上高いことが明らかにされている。

いくつかの遺伝性疾患は肝細胞癌リスクと関連している。遺伝性ヘモクロマトーシス患者の肝癌リスクは20倍近くである。また晩発性ポルフィリン症患者では肝癌のリスクが20倍上昇し、急性間歇性ポルフィリン症患者ではリスクが70倍上昇することが報告されている。

遺伝子変異に関しては、歴史的に肝癌形成に関与すると考えられてきた経路(TP53/MDM2, HLA, グルタチオン-S-トランスフェラーゼ/シトクロムP540, TNF- α /TGF- β など)で発生する遺伝的変異が多く報告されている。これらのデータの大部分は東アジア(中国, 日本, 韓国)で得られたものである。またメタアナリシスでは、TP53, MDM2 SNP309 GおよびGSTT1ヌル遺伝子型が、アジア人と白人の両方において肝細胞癌のリスク上昇に寄与していることが示されている¹⁰⁾。

⚠️ ピットフォール

- HCV排除後も肝細胞癌は認めるため、定期的な検査は必要である。
- B型肝炎を原因とした肝細胞癌の罹患数はほぼ横ばいで、核酸アナログ内服中でも肝細胞癌の発生に注意が必要である。
- 肥満、アルコール多飲が肝細胞癌のリスク因子であり、生活習慣の改善が重要である。

●参考文献

- 1) GLOBOCAN 2020
<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/11-Liver-fact-sheet.pdf>
- 2) Center MM, et al: Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2011; 20: 2362e8.
- 3) Forner A, et al: Lancet. 2018; 391: 1301-1314.
- 4) Tateishi R, et al: J Gastroenterol. 2019; 54: 367-376.
- 5) 工藤正俊, ほか: 肝臓. 2021; 62: 251-299.
- 6) 人口動態統計都道府県別死亡データ
https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/data/dl/index.html#a10
- 7) Larsson SC, et al: Br J Cancer. 2007; 97: 1005e8.
- 8) El-Serag HB, et al: Gastroenterology. 2007; 132: 2557-2576
- 9) Bosetti C, et al: Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2014; 28: 753-770.
- 10) Ezzikouri S, et al: Hepatol Int. 2013; 7: 820-831.

検査・診断 ①基本的な検査(画像診断・腫瘍マーカー)

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
消化器疾患・生活習慣病学

馬渡 誠一, 坂江 遥, 上村 修司

ポイント

- 肝細胞癌は、主に慢性肝炎や肝硬変を背景に発生し、多段階発癌、多中心性発癌といった特徴を持つ。
- 背景肝疾患があり、dynamic CT/MRIによって、動脈相での濃染と門脈相から平衡相での相対的低吸収/低信号がみられれば、画像のみで肝細胞癌と診断できる。
- B型慢性肝炎、C型慢性肝炎、肝硬変のいずれかが存在する患者は、肝細胞癌の高危険群であり、腹部超音波検査を中心にサーベイランスを行う。

① はじめに

肝細胞癌は、主に慢性肝疾患を背景に発生し、肝臓病の死因の大部分を占める疾患である。近年、画像診断や治療法の進歩により、肝細胞癌診療を取り巻く環境は大きく変化してきている。本稿では、肝細胞癌を診断するうえでの基本的な検査について、日本肝臓学会編集『肝癌診療ガイドライン(2021年改訂版)』¹⁾および『肝癌診療マニュアル(第4版)』²⁾をもとに解説する。

② 肝細胞癌の特徴

肝細胞癌は、肝細胞の壊死炎症反応の持続が発癌に大きくかかわっているため³⁾、特にB型慢性肝炎、C型慢性肝炎、肝硬変のいずれかが存在する患者は、肝細胞癌の高危険群であり、定期的なサーベイランスが必要である。このような慢性肝疾患の肝臓には、小結節性病変がしばしば認められ、2cm以下の結節には、細胞密度や構造異型の違いにより、前癌病変である軽度異形結

節や高度異形結節、早期肝細胞癌が含まれる^{3,4)}。これらは一連の増殖性病変と考えられ、異形結節や早期肝細胞癌から通常型の肝細胞癌へ進展するといった、「多段階発癌」という特徴を示す^{5,6)}。また、増殖性小結節性病変と分化度の異なる結節が肝内に複数発生する「多中心性発癌」という特徴も有する^{3,5,6)}。

正常肝細胞は70~80%が門脈で、20~30%が動脈で栄養されているが³⁾、異形結節から典型的な多血性肝細胞癌に至る多段階発癌過程において、まず結節内の既存の動脈血流が低下し、次に門脈血流が次第に低下、腫瘍性の新生血管の造成に伴い、動脈血流が再び増加し、多血化とともに門脈血流がみられなくなる(図1)^{2,7)}。典型的な肝細胞癌になると、被膜や隔壁を形成し、分化度の違いを反映して結節内結節(nodule in nodule)を呈したり、圧迫性の発育様式をとる。さらに、脈管内に侵入して増殖・進展する傾向が強くなり、肝内外の門脈や肝静脈に腫瘍栓を認めることが多い。また、早期肝細胞癌では種々の程度の脂肪沈着を伴うことがある⁴⁾。

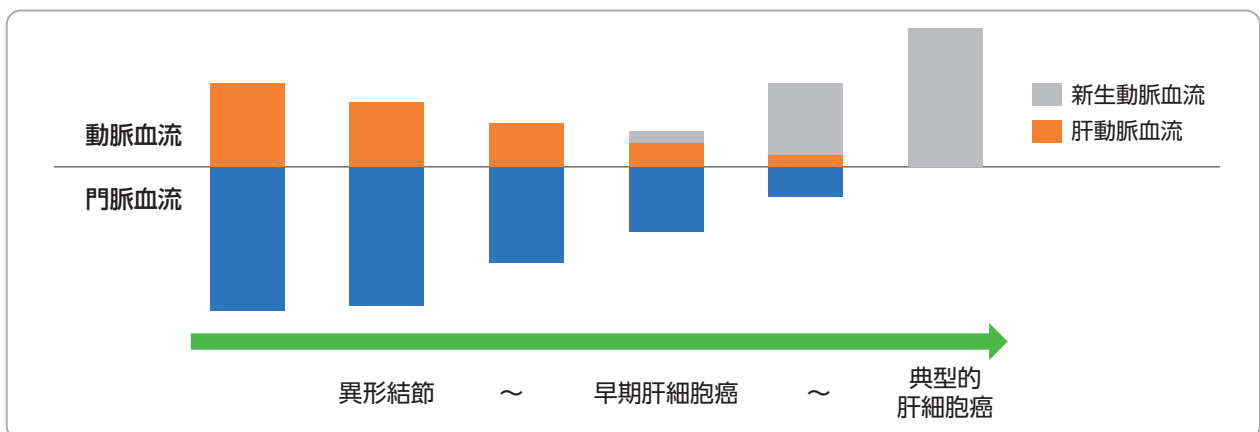


図1 多段階発癌における血流変化

日本肝臓学会編:肝癌診療マニュアル(第4版). 医学書院, 東京, 2020
Hayashi M, et al: Radiology. 2002; 225: 143-149.より改変

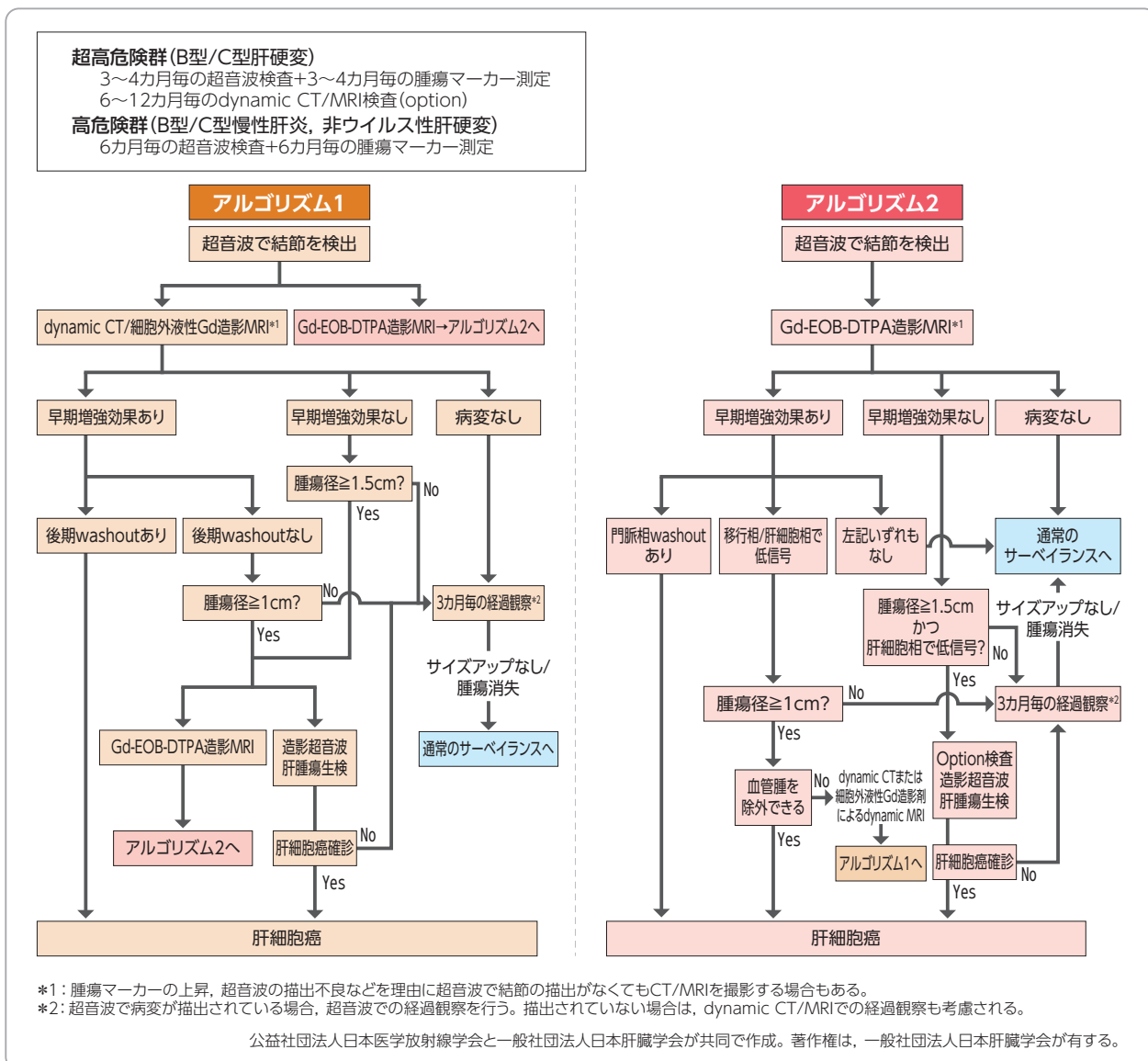


図2 肝細胞癌サーベイランス・診断アルゴリズム

日本肝臓学会 編「肝癌診療ガイドライン 2021年版」2021年, P28-29, 金原出版

③ 肝細胞癌の診断, 検査

1) 画像検査

肝細胞癌の診断は病理学的に確定されるが, 臨床的には画像診断によることが多い。画像検査では, 腹部超音波検査が簡便で侵襲が少なく第一選択の検査である。腹部超音波検査で結節を認めた場合は, サーベイランス・診断アルゴリズム(図2)¹⁾に従い, 検査を進める。肝細胞癌の質的診断には, 造影剤を急速静注して, 経時的に腹部コンピューター断層撮影法(computed tomography: CT), 腹部磁気共鳴画像(magnetic resonance imaging: MRI)撮像を行うdynamic studyが重要で, 肝癌の血行動態ならびに病理組織学的特徴の画像化が可能である。背景肝疾患があり, dynamic CT/MRIによって, 動脈相での濃染と門脈相から平衡相での相対的低吸収/低信号がみられれば, 画像のみで肝細胞癌と診断できる¹⁾。

Gd-EOB-DTPA造影MRI(EOB-MRI)は, dynamic相で肝腫瘍の血流動態把握, 肝細胞相で肝細胞機能を評価可能であり, 肝細胞癌の精密診断に有用である。腎機能低下や造影剤アレルギー, MRI撮影困難など, dynamic CT/MRI撮影困難例では, ペルフルブタンマイクロバブル造影超音波検査も有用である。3分までの血管相, 10分後以降の血管相(kupffer相)の造影欠損を低吸収域(washout)と同様に扱うことが可能である¹⁾。

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が, いずれも施行可能ならEOB-MRIが推奨される¹⁾。

2) 腫瘍マーカー

肝細胞癌の診断に有用な腫瘍マーカーは, AFP, AFPレクチン分画(AFP-L3分画), およびPIVKA-IIである。AFP, PIVKA-IIには相関を認めないことが知られてお

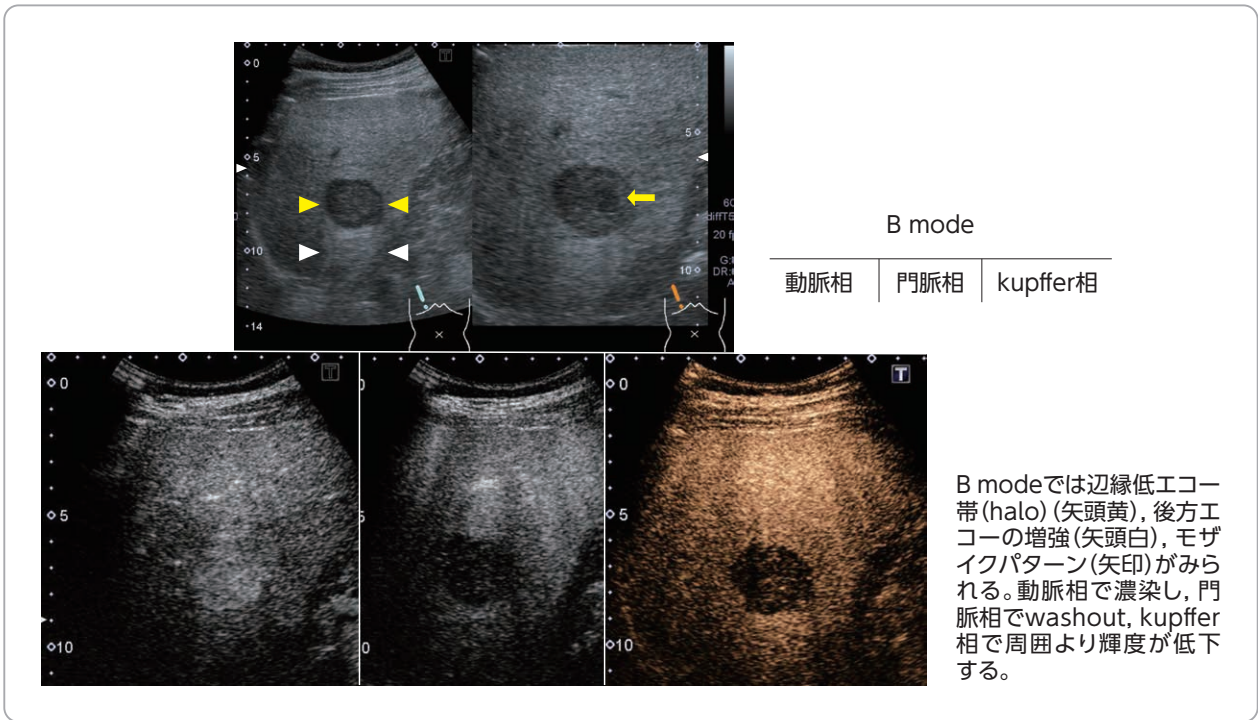


図3 腹部超音波検査 (S6 30mm 肝細胞癌)

り、複数の腫瘍マーカーを組み合わせる。これらの腫瘍マーカーの陽性や経時的変動が肝細胞癌の補助診断となる。

AFPは肝細胞の再生に伴い上昇することから、特異性は低く、経時的な観察が重要である。AFP-L3分画はAFPより特異度が高く、近年高感度AFP-L3分画では、AFP低値例(<20ng/mL)でも測定可能となった⁸⁾。

PIVKA-IIは感度が低い、特異度の高い腫瘍マーカーで、血流の低下(低酸素状態)とも関連して、門脈腫瘍浸潤時に高値となる傾向がある。ビタミンK阻害薬であるワルファリン投与、胆汁うっ滞によるビタミンK吸収障害、欠乏状態では高値を示す。

AFPの持続的上昇あるいは200ng/mL以上の上昇、PIVKA-IIの40mAu/mL以上の上昇、AFP-L3分画の15%以上の上昇を認めた場合は、超音波検査での腫瘍検出の有無にかかわらずdynamic CT/MRIの撮影を考慮する¹⁾。

3) 腫瘍生検

CT, MRIなど以外の撮像法も含めて良悪性の鑑別が困難な場合は、肝腫瘍生検が考慮される。具体的には、dynamic CT/MRIで早期増強効果があるものの、門脈・平衡相でwashoutが認められず、EOB-MRIで血管腫を除外できない1cm以上の結節や、EOB-MRI肝細胞相で低信号を示す1.5cm以上の早期増強効果のない結節は、肝細胞癌の可能性が高いため、腫瘍生検が考慮される(図2)¹⁾。ただし、出血や播種リスクがあり、腫瘍サイズが小さい場合は十分な組織量を採取できず診断できない可能性もある。

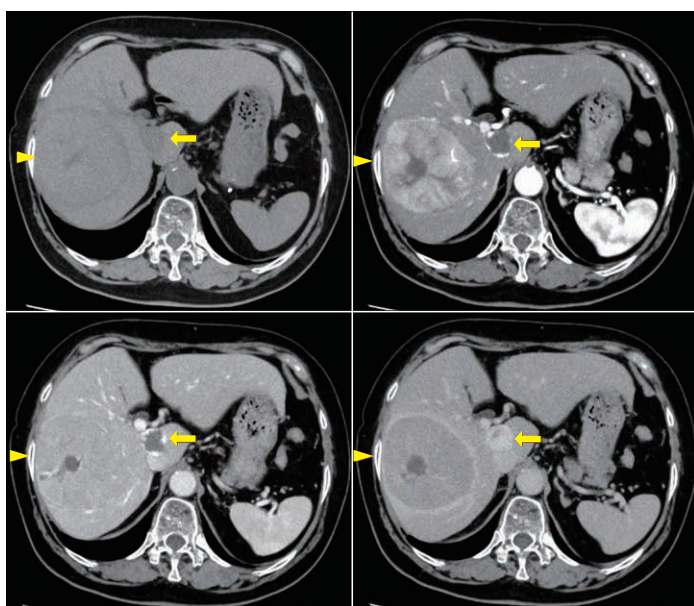
④ 画像検査の実際

1) 腹部超音波検査

典型的な肝細胞癌は、腹部超音波検査にて、被膜を反映した薄い辺縁低エコー帯 (halo)、後方エコーの増強、外側陰影、モザイクパターン、結節内結節といった所見がみられる(図3)。これらの所見は1.5cm以上の結節でみられることが多い。また、異形結節や早期肝細胞癌は被膜を有さないため、境界不明瞭な結節として捉えられる。早期肝細胞癌の一部は脂肪沈着を反映して高エコー病変として描出されるが、血管腫との鑑別に注意が必要である。圧迫性の発育様式は肝細胞癌に特異的ではないが、画像上、肝表面の膨隆として捉えられる。

ペルフルブタンマイクロバブル造影超音波検査では、投与後から30秒程度までの動脈相と30秒後から2~3分程度までの門脈相で、腫瘍への血流をリアルタイムに観察でき、kupffer相ではkupffer機能の低下した部分が周囲実質よりエコー輝度が低下するため、腫瘍の診断に有用である。典型的な肝細胞癌は動脈相で周囲より高輝度となり、門脈相やkupffer相では周囲より輝度が低下する(図3)。

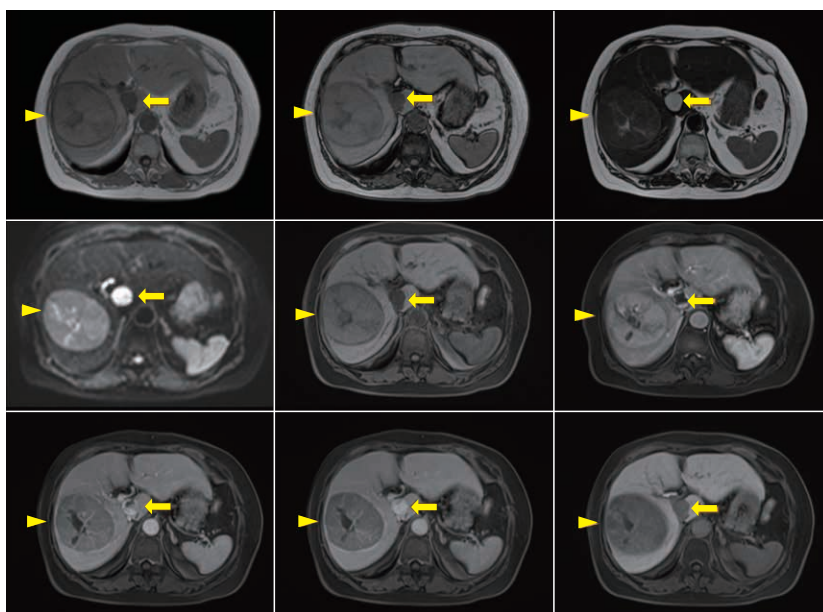
超音波検査の問題点としては、死角の存在があり、右横隔膜下や左葉外側区域の端や、右葉外側の下端は見落としやすい。そのほか、肝表面や尾状葉も注意が必要で、体位変換や呼吸調整などで死角を減らす工夫が必要である。



単純	動脈相
門脈相	平衡相

動脈相で高吸収域として描出され、門脈相、平衡相で周囲肝実質と比較して相対的に低吸収域(washout)を呈する。S1には遷延性の濃染を示す結節があり、血管腫と診断される。

図4 dynamic CT [肝右葉 11cm 肝細胞癌(矢頭), S1 血管腫(矢印)]



T1 in phase	T1 opposed phase	T2
diffusion	造影前	動脈相
門脈相	3分後	肝細胞相

右葉HCCはT1低信号、T2高信号、動脈相で濃染し、肝細胞相で低信号を示す。S1血管腫は、T2で強い高信号、遷延性の濃染を示し、本症例は肝細胞相で低信号である。

図5 EOB-MRI [肝右葉 11cm 肝細胞癌(矢頭), S1 血管腫(矢印)]

2) CT

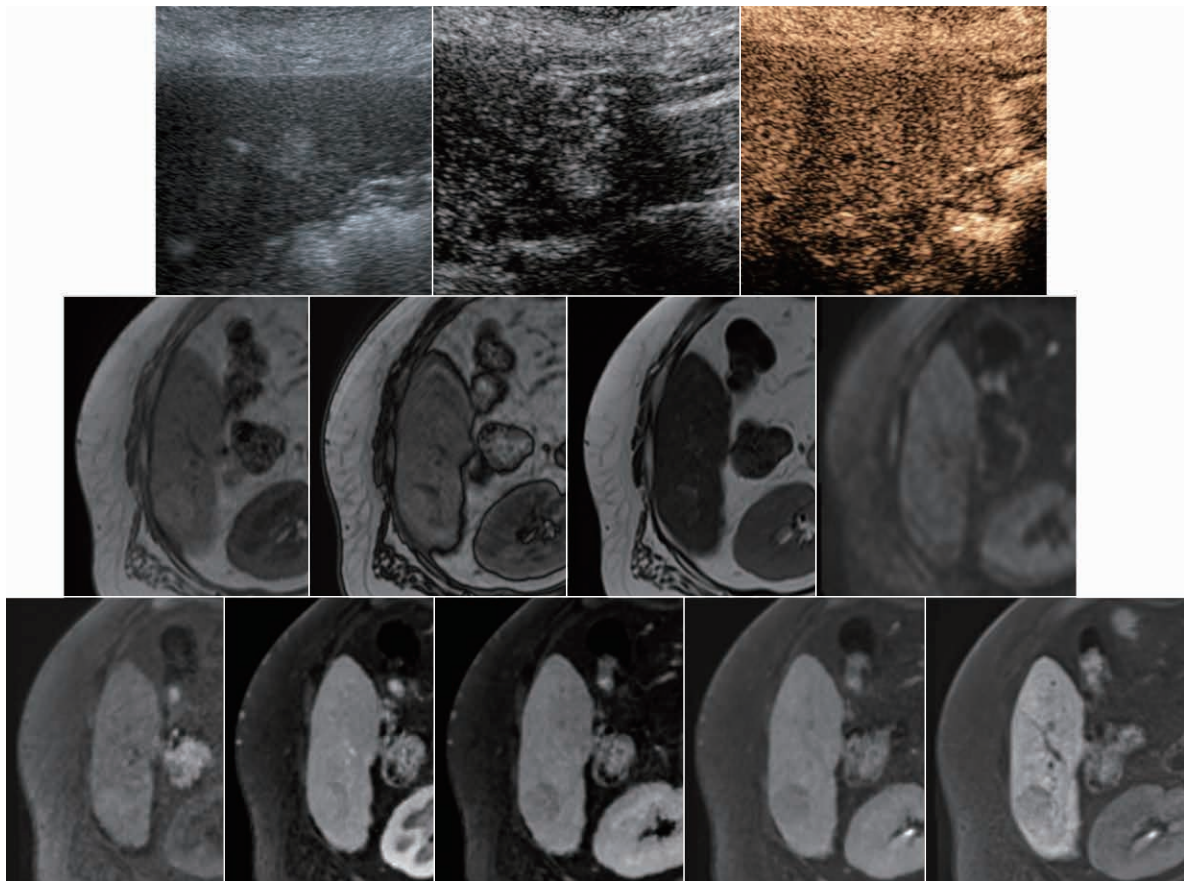
典型的な肝細胞癌は、dynamic CTにおいて、動脈相で高吸収域として描出され、門脈相、平衡相で周囲肝実質と比較して相対的にwashoutを呈する(図4)。被膜は平衡相で高吸収に描出されることが多い。異形結節や早期肝細胞癌の一部では、動脈相で濃染を示さない。

一方、動脈相で早期増強効果があるものの、門脈・平衡相でwashoutが認められない場合、動脈-門脈シャントや静脈還流異常による偽病変、肝海綿状血管腫、限局性結節性過形成などが鑑別としてあがるため²⁾、超音波やMRIなど他の検査との比較が重要である。

造影CT検査においては、被曝とヨード造影剤の副作用として腎症とアナフィラキシーがあるため、注意が必要である。

3) MRI

典型的な肝細胞癌ではT1強調像で低信号、T2強調像で高信号を示す(図5)。異形結節や早期肝細胞癌の一部ではT1強調像で高信号、T2強調像で低信号を示す。MRIでのin phase, opposed phase (out of phase)のT1強調像にてin phase画像と比較しopposed phase画像で信号低下しているときは脂肪沈着が示唆される。Dynamic MRIではCTと同様の造影パターンを示す。



B mode		動脈相	Kupffer相	
T1 in phase	T1 opposed phase	T2	diffusion	
造影前	動脈相	門脈相	3分後	肝細胞相

B modeでは境界不明瞭な高エコーで、造影効果を示さず、kupffer相で低エコーを呈さない。T1高信号、Dynamic 動脈相で造影効果を示さず、肝細胞相でわずかに低信号を示す。

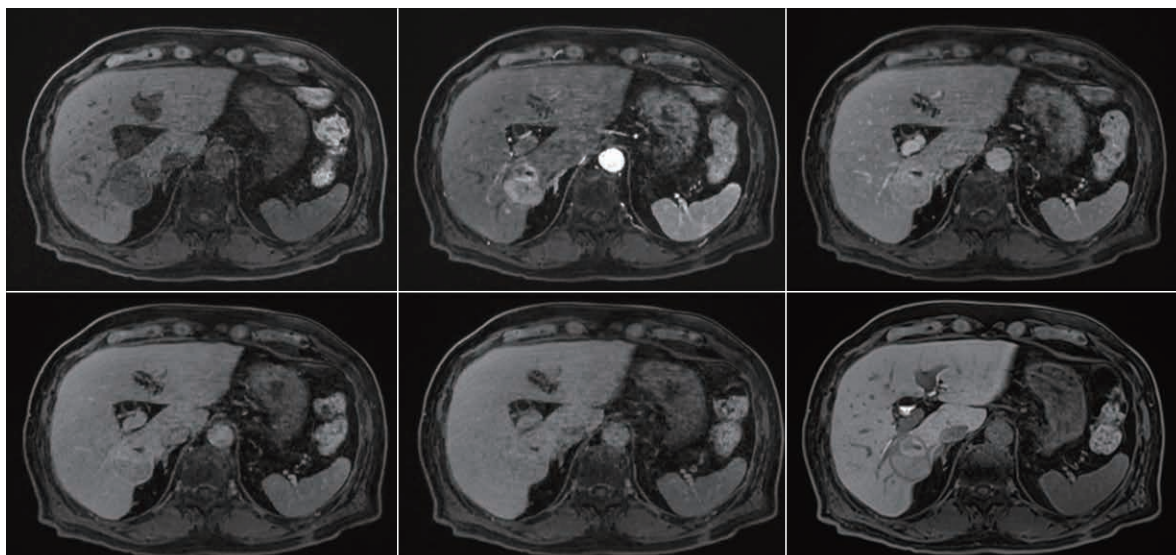
図6 早期肝細胞癌が疑われた1例 (S6 16mm, 上段:超音波, 中, 下段:EOB-MRI)

EOB-MRIでは、Gd-EOB-DTPAが主に肝細胞膜トランスポートである膜輸送タンパク有機アニオン輸送担体1B3 (organic anion-transporting polypeptide 1B3 : OATP1B3) により正常肝細胞に取り込まれ、multidrug resistance-associated protein (MRP) 2によって、胆汁中に排出される³⁾。20分後以降に撮像される肝細胞相では、肝細胞機能の低下した部分が低信号となる。典型的な肝細胞癌では肝細胞相で通常低信号を呈する。早期肝細胞癌などの門脈血流が一部残存し、dynamic studyで描出困難な病変も肝細胞相で低信号結節として捉えられるが、分化度が高いほど取り込み低下が少ないとされる (図6)^{2,9)}。一部の肝細胞癌では高信号を呈することもあり、Wnt-β-cateninシグナルとの関連が示唆されている¹⁰⁾。このような腫瘍では、平衡相の評価が困難である (図7)。一方、肝細胞相では肝内胆

管癌や転移性肝腫瘍など肝細胞機能のない腫瘍も低信号を呈する。加えて、海綿状血管腫も肝細胞相で低信号を呈することがある (図5) ので、dynamic studyの動脈相や門脈相、MRIにおけるその他の撮像などで評価する。

ガドリニウム造影剤の副作用として、腎性全身性線維症 (nephrogenic systemic fibrosis : NSF) とアナフィラキシーがある。NSFは腎機能低下患者において発症リスクが上昇するとされ、透析患者、eGFR30mL/min/1.73m²未満の慢性腎臓病、急性腎不全の患者では、ガドリニウム造影剤を投与しない¹⁾。

アレルギーや高度な腎機能低下のためにガドリニウム造影剤使用ができない場合は、超常磁性酸化鉄コロイド製剤 (superparamagnetic iron oxide : SPIO) 造影が行われる。本製剤は網内系に取り込まれる陰性造影剤であり、T2強調像で正常肝の信号が低下し、腫瘍



pre	動脈相	門脈相
3分後	5分後	肝細胞相

動脈相で濃染し、結節内結節の一部はEOBの取り込みを認めている。
3分、5分後はEOB取り込みを反映してwashoutを認めていない。

図7 肝細胞相でEOBの取り込みを認めた1例 (S6 3.8cm 肝細胞癌)

部は相対的に高信号を示す。

4) 血管造影および血管造影下CT

腹腔動脈または肝動脈からの造影では、典型的肝細胞癌は腫瘍濃染を示す。上腸間膜動脈から行う経動脈性門脈造影下CT (CT during arterial portography : CTAP) では典型的肝細胞癌は血流欠損を示し、肝動脈から造影を行う肝動脈造影下CT (CT hepatic arteriography : CTHA) では、注入開始早期には腫瘍濃染し、注入20～25秒後の2相目ではコロナ様濃染を示す。動脈血流と門脈血流を完全に分離して検出できるため、精密な血流診断が可能である。ただ、侵襲的で、限られた施設においてのみ施行可能なoptionalな検査であり²⁾、肝動注化学塞栓療法 (transcatheter arterial chemo-embolization : TACE) 時には治療開始前に行われることが多い。

⚠️ ピットフォール

- 異形結節や早期肝細胞癌では、内部に既存の門脈域を種々の程度に含んでおり、門脈血、動脈血の両者の供給を受けるため、dynamic CT/MRIでの検査結果に影響する。
- 典型的な肝細胞癌はEOB-MRIの肝細胞相で低信号を呈するが、一部の肝細胞癌ではEOBが取り込まれて高信号を示す。

●参考文献

- 1) 日本肝臓学会編:肝癌診療ガイドライン2021年版. 金原出版, 東京, 2021.
- 2) 日本肝臓学会編:肝癌診療マニュアル(第4版). 医学書院, 東京, 2020.
- 3) 日本肝臓学会編:肝臓専門医テキスト(改訂第3版). 南江堂, 東京, 2020.
- 4) 日本肝癌研究会編:臨床・病理 原発性肝癌取り扱い規約(第6版[補訂版]). 金原出版, 東京, 2019.
- 5) Sugitani S, et al : J Hepatol. 1998 ; 28 : 1045-1053.
- 6) Oikawa T, et al : J Hepatol. 2005 ; 42 : 225-229.
- 7) Hayashi M, et al : Radiology. 2002 ; 225 : 143-149.
- 8) Kagebayashi C, et al : Anal Biochem. 2009 ; 388 : 306-311.
- 9) Kogita S, et al : Eur Radiol. 2010 ; 20 : 2405-2413.
- 10) Ueno A, et al : J Hepatol. 2014 ; 61 : 1080-1087.

検査・診断 ②スクリーニング・診断1 ウイルス肝炎

名古屋大学大学院医学系研究科 消化器内科学

本多 隆, 石津 洋二, 今井 則博,
伊藤 隆徳, 川嶋 啓揮

ポイント

- B型肝炎症例では自然経過が良好な例も存在するが、肝線維化進展例や高齢者では肝発癌リスクが高くなるため、適切な核酸アナログ (NA) 治療によるウイルス制御が重要である。
- C型肝炎症例では内服薬のみでウイルス排除が95%以上で可能であり、発癌リスクの低下、および肝予備能の改善が期待できるため、より早期のウイルス排除が推奨される。また高齢者や非代償性肝硬変症例においても治療が可能になっている。
- NA治療によってB型肝炎ウイルス (HBV) が制御されている症例や、直接作用型抗ウイルス薬 (DAA) でC型肝炎ウイルス (HCV) が排除された症例でも、長期間にわたり発癌リスクは残存するため、肝細胞癌のサーベイランスの継続が必要である。

① はじめに

一般に肝細胞癌は慢性肝疾患を背景として発癌する。肝細胞癌の原因として、以前はC型肝炎の割合が高かったが、近年のC型肝炎に対する治療効果の向上によりその割合は低下し、アルコール性肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis : NASH) の割合が増加してきている。一方で、B型肝炎による肝細胞癌の割合はほぼ変わっていない。慢性肝炎、肝硬変は自覚症状に乏しいため、専門医への受診勧奨も含めた早期発見、早期治療への取り組みが重要である。

肝細胞癌の特徴として高い再発率があげられる。主な再発様式として、背景の線維化進展によって肝臓内の他部位にも発癌する多中心性発癌と、腫瘍周囲の血管網を通じて周囲に娘病巣が転移する肝内転移の2つがある。

② ウイルス肝炎のスクリーニングと肝病態

わが国におけるウイルス肝炎の罹患率は依然として高く、肝酵素異常を指摘された場合、B型肝炎、C型肝炎のスクリーニングが必須である。また肝酵素が正常でもビリルビン高値やアルブミン低値、血小板低値、超音波やコンピューター断層撮影法 (computed tomography : CT) などの画像検査から肝硬変が疑われる場合には、HBs抗原、C型肝炎ウイルス (hepatitis

C virus : HCV) 抗体を測定し、陽性の場合にはそれぞれさらにB型肝炎ウイルス (hepatitis B virus : HBV) DNAおよびHCV RNAを測定し持続感染と既往感染を鑑別する (図1A,B)。

ウイルス肝炎の確認と同時に肝病態が慢性肝炎なのか、肝硬変まで進展しているか調べる必要がある。これは肝疾患および肝細胞癌を治療する上で肝予備能が重要であり、併存する腹水や食道・胃静脈瘤などに対する検査、予防を含めた治療が必要になるためである (図1C)。

ウイルスの持続感染が確認された場合にはAST、ALTを正常化し肝線維化の進行を抑制するため、B型肝炎では後述する病期を判断し、年齢、HBV DNA量、ALT値、肝線維化の状態と合併症の有無などをもとに、インターフェロン (interferon : IFN) 治療や核酸アナログ (nucleos (t) ide analog : NA) 治療による積極的なウイルス制御の治療の要否を検討する。C型肝炎では直接作用型抗ウイルス薬 (direct acting antiviral : DAA) によるウイルス排除が必要となる (図1B)。

肝細胞癌のスクリーニングは超音波検査と腫瘍マーカーのAFP、PIVKA-IIを確認することが一般的である。超音波検査では肥満や腸管ガスなどにより肝臓全体が観察できない場合や、肝線維化進展例や肝細胞癌を疑う所見がある場合に、血流診断のためダイナミックCTを行う。肝腫瘍の質的診断としてGd-EOB-DTPA造影MRIやソナゾイド®による造影超音波検査を追加することより詳細な診断が可能となる (図1D)。

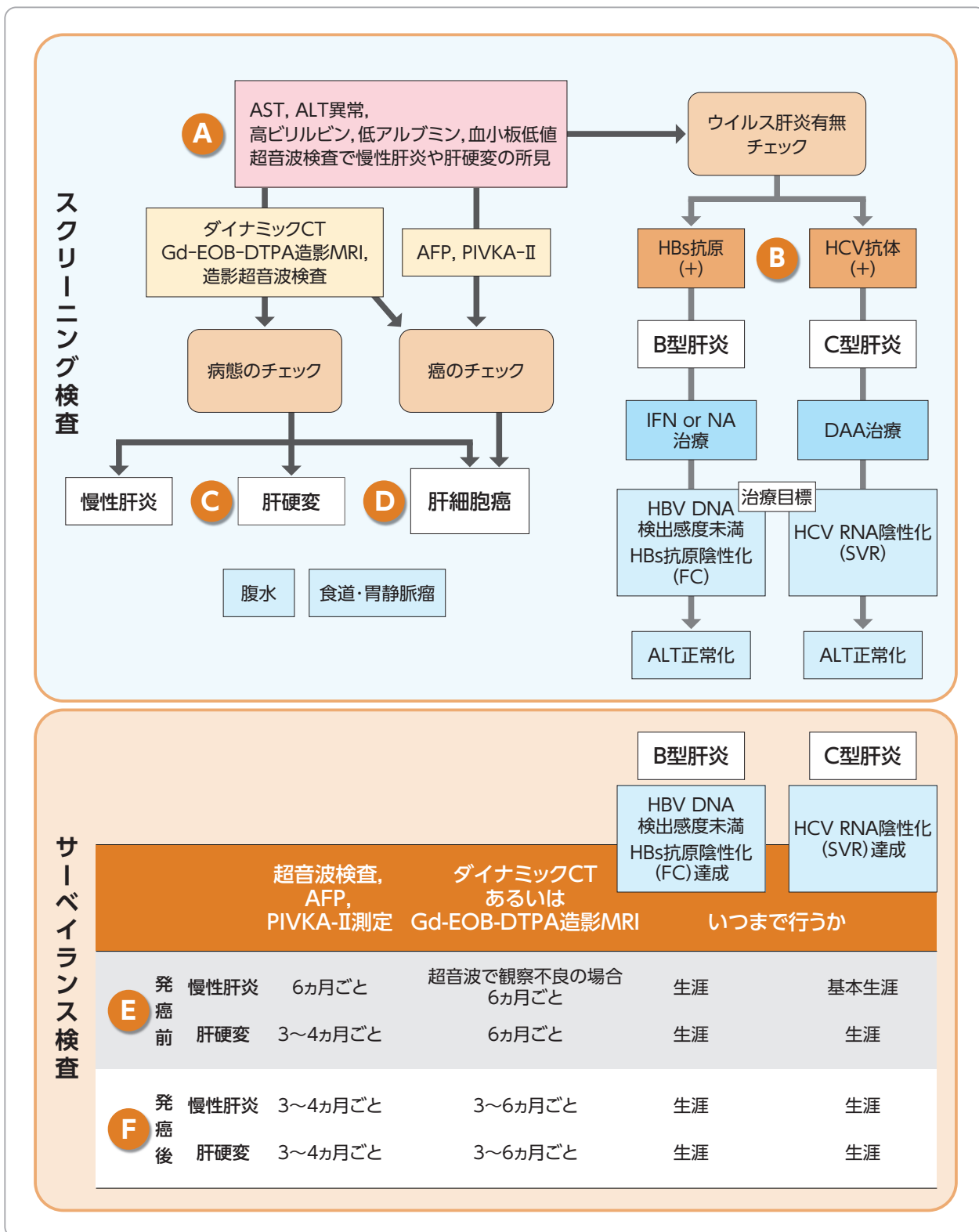


図1 B型肝炎、C型肝炎におけるスクリーニングおよび発癌前、発癌後のサーベイランス検査

(著者作成)

スクリーニング検査でウイルス肝炎と診断され、肝病態が慢性肝炎であった際には、サーベイランスに6か月ごとに超音波検査とAFP、PIVKA-IIの測定を行う。肝細胞癌のリスクがより高い肝硬変症例ではこれらの検査を3~4か月ごとに行うとともに、ダイナミックCTまたはGd-EOB-DTPA造影MRIを6か月ごとに組み合わせて行う^{1,2)}(図1E)。

肝切除術やラジオ波焼灼療法といった肝細胞癌に

対する根治治療後も再発率が高いため、超音波検査とAFP、PIVKA-IIの測定を3~4か月ごと、ならびにダイナミックCTまたはGd-EOB-DTPA造影MRIを術後1年目までの間は3~4か月ごと、その後は3~6か月ごとに行う(図1F)。

以下にそれぞれのウイルスの特徴を示す。

1) B型肝炎

B型肝炎にはAからH, Jまでの遺伝子型(ジェノタイプ

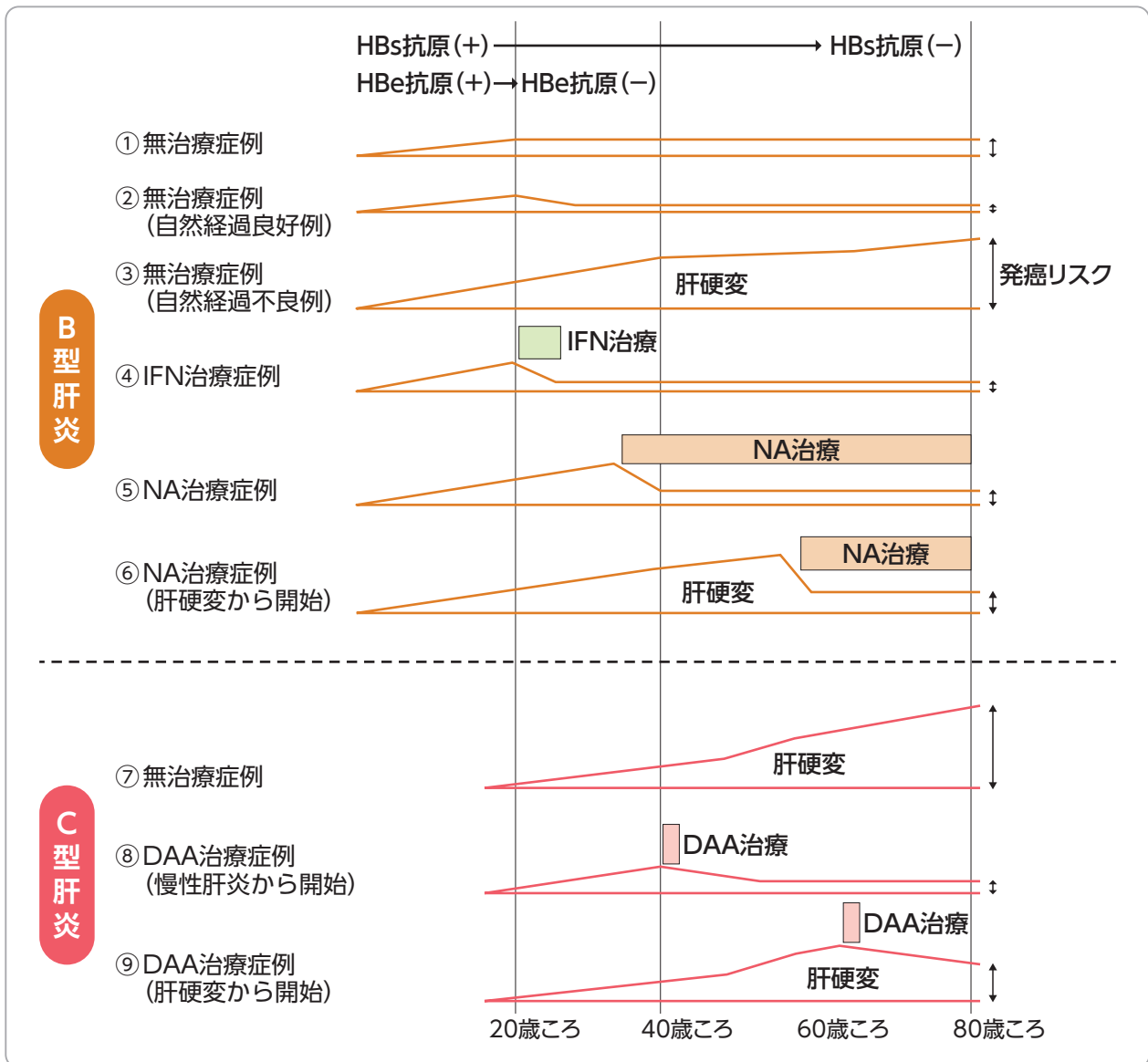


図2 B型肝炎症例, C型肝炎症例における時系列による発癌リスクの概念図

(著者作成)

B型肝炎症例では母子感染および幼少期に感染, C型肝炎症例では20歳ごろに感染したと想定した場合。

プ)があり, 日本で多くみられるジェノタイプB, CのうちCはAやBと比較して発癌率が高いことが知られている。母子感染および幼少期に感染したB型肝炎症例では無症候性キャリアと呼ばれる免疫寛容期を経て, 思春期から40歳くらいまでに多くは自然経過中に免疫応答によるHBV排除が起こり, HBe抗原が陰性化しHBe抗体が陽性化(HBeのセロコンバージョン)し, HBV DNA量が低下する。HBV DNAが $3.3 \log_{10} \text{IU/mL}$ 未満に低下すると多くはALTが正常化し肝炎が鎮静化し非活動性キャリアと呼ばれる状態となる(図2①)。一部には早期にウイルス量が低下し, さらにHBs抗原が消失する予後のよい症例も存在する(図2②)。一方, 肝炎が長期に持続する症例では肝硬変に進展し, 発癌のリスクが高くなる(図2③)。

HBe抗原陽性で肝炎が持続する症例ではIFN治療が行われ, HBe抗原がセロコンバージョンし肝炎が鎮

静化した症例では発癌リスクは低下し, 長期経過後にHBs抗原の陰性化すなわち機能的治癒(functional cure: FC)が得られる症例がみられる(図2④)。近年B型肝炎の治療目標はFCとなっているが, 現状の治療によるFC達成率は低く, より有効な治療法が望まれている。

B型肝炎では, 肝硬変でない慢性肝炎の状態やHBe抗原がセロコンバージョンしたHBe抗原陰性症例や若年の症例からも発癌がみられることがあり注意が必要である。また, HBs抗原が陰性化した症例においても線維化が進展してから, あるいは高齢となってからHBs抗原が陰性化した場合には, 発癌のリスクがある。

B型肝炎症例における発癌のリスクファクターとして, 肝線維化進展, 肝癌の家族歴, 高齢, アルコール多飲, HBV DNA高値, HBs抗原高値, HBコア関連抗原高値, 男性, 糖尿病などが知られている。

B型肝炎症例においてNAのラミブジンによりウイルス量を低下させることにより、発癌が抑制されることがランダム化比較試験で示されて以来、NAにより肝細胞癌のリスクを軽減することが明らかとなっている³⁾。しかし、NA投与症例からも発癌のリスクは持続するため、生涯にわたる画像検査が必要である(図1E,F, 図2⑤, ⑥)。

2) C型肝炎

C型慢性肝炎症例から肝硬変への進展により発癌リスクが高くなる(図2⑦)。

C型肝炎症例では治療の進歩によりウイルス排除が高率に可能となり、IFN治療やIFN+リバビリン治療の時代と比べて副作用が少なく、経口で8~12週と短時間で高率に排除できるDAAが開発され、非代償性肝硬変にも適応が広がっている。

DAA治療によるHCV排除、すなわちウイルスの持続陰性化(sustained virological response : SVR)はC型慢性肝炎、C型代償性肝硬変患者の肝発癌を抑制することが広く示されている⁴⁾(図2⑧, ⑨)。

SVRが得られた場合、発癌リスクの低下と肝予備能の改善が期待できる。また肝疾患関連死だけでなく、非肝疾患関連死も抑制される⁵⁾ことから、副作用の少ないDAA治療ができる現在では予後が短いと予想される場合を除いて、HCV陽性であればウイルス排除を検討するべきである。SVR後の発癌に関するリスク因子は、男性、年齢、飲酒、線維化進展、肥満、糖尿病、

脂質異常症、FIB-4 index高値、 γ GTP高値、治療後AFP高値などがある。SVR後10年以上経過した非線維化進展例における発癌リスクは限定的であるが、発癌することがあるため、生涯にわたる肝癌サーベイランスの継続が必要である。

一方でSVRが得られた症例が増加するなか、サーベイランスを終了できる症例の絞り込みが可能か検討されている。

⚠️ ピットフォール

- B型肝炎症例ではHBe抗原陰性、さらにHBs抗原陰性となっても発癌することがあるため、生涯にわたる画像フォローが必要である。
- B型肝炎症例では、肝硬変でない慢性肝炎あるいは非活動性キャリアの状態や、若年例から発癌することがあるため注意が必要である。
- C型肝炎症例ではHCV排除後も発癌をきたすことがあるため、生涯のフォローが必要となる。

●参考文献

- 1) 日本肝臓学会編:肝癌診療ガイドライン2021年版. 金原出版, 東京, 2021.
- 2) Kudo M, et al: Liver Cancer. 2023;12:95-102.
- 3) Ito T, et al: J Hepatocell Carcinoma. 2023;10:413-428.
- 4) Carrat F, et al: Lancet. 2019;393:1453-1464.
- 5) Nakagawa M, et al: J of Gastroenterology. 2023;58:299-310.