肝臓病教室ニュース

茨城県肝疾患診療連携拠点病院 東京医大茨城医療センター



第29回肝臓病教室を開催しました

肝臓病教室で取り上げたテーマについて、教室での 内容や質問に対する回答を掲載しています。

第29回肝臓病教室が2020年9月26日~10/2の期間限定で、YOU TUBE WEB配信にて開催されました。今回は、コロナウイルスの影響で会場での開催ができませんでした。参加希望するすべての方が視聴できないことがありました。今後の開催方法に関して、多くの方が参加できるように検討していきたいと考えています。

今回のテーマは、「肝臓がん」でした。当センター消化器内科 教授池上 正先生の「ここまできた肝細胞がんの最新治療」と放射線部 放射線技師 松下 真嘉先生の「肝がんの早期発見を目指す画像診断」について講演して頂きました。池上先生のお話は、発がんの原因と治療方法についての内容でした。また、松下先生のお話は、画像検査の有効性や上手な使い分けについてお話して頂きました。肝臓がんの最新情報を理解できたのではないでしょうか。

肝臓病教室でご理解頂けたことを今後の治療や日常生活の参考にしていただければと思います。

肝疾患相談支援センター 担当:會田美恵子

第30回肝臓病教室はコロナウイルスの影響で 延期されています。

Web開催を予定しています。開催日程についてはホームページまたは院内の掲示でご確認下さい。



「ここまできた肝細胞がんの最新治療」

東京医科大学茨城医療センター消化器内科 教授 池上 正

国立がん研究センターがまとめたわが国における2016年のがん死亡者数の統計では、今回のテーマである肝臓がんは男性で4位、全体でも5位の死亡者数の多いがんです。肝臓がん(肝細胞がん)には、次のような特徴があります。

それは、① 慢性肝疾患(慢性肝炎、肝硬変)に高率に発症すること(高リスク群が明らか)、② 慢性肝疾患の進行度が治療選択の制限となること(肝疾患そのものの進行に予後が左右される)、③ 多中心性発癌、肝内転移などの再発が非常に多いこと(治療が長期にわたることが多い)です。慢性肝疾患が進行し肝硬変になると肝がんの発生リスクは増加してきますが、従来から我が国で肝硬変の原因として最も多かったC型・B型肝炎ウイルスによる肝硬変はまだ多いとはいえ徐々に減少傾向にあり、代わって、非B非Cと言われる、それ以外の原因からくる肝硬変の患者さんが割合としては増加しています。このため、肝がんの原因もウイルス肝炎以外の原因から発症する人の割合が増加傾向にあるといえます。

近年の治療法の進歩によって、C型肝炎ウイルスについては副作用なく100%近い人でウイルス排除が可能になりました。ウイルス治療は確実に肝発がんのリスクを低下させますが、100%予防できるかというとそうではなく、すでに肝硬変まで進行している人については、発がん予防効果が落ちることがわかっています。B型肝炎については核酸アナログという内服薬が使用されるようになり、ウイルスの排除はまだ困難であるものの、非常に効率よくウイルス増殖を抑えることができます。B型肝炎ではウイルス増殖の抑制が肝発がん予防に有効とされていますが、当院に紹介されたB型肝炎由来の肝臓ガン患者さんの多くが発生前にウイルスの治療がされていませんでした。一方で、きちんと核酸アナログを飲んでいても、すでに肝硬変に至っている方では肝がんが発生することあります。

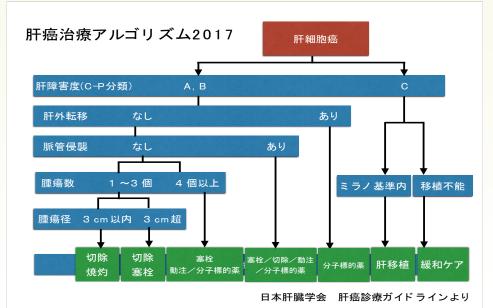


患者さんの中には、血液検査でがんの有無が分かるのではないか、という人がいます。腫瘍マーカーというのがそれにあたると思います。肝臓がんには肝臓がんの場合に特異的に上昇してくる血液マーカーがあり、AFPやPIVKA-IIと言ったものがその代表です。私たちもこの検査を行なっていますが、特に早期の肝がんでは必ずしもこれらの数字が上昇しないこともあり、血液検査のみで肝がんの有無を判断するのは危険です。定期的な画像検査が不可欠であると言えます。早期発見のための画像診断の詳細については、もう一つのテーマを講演してくれた、放射線部の松下さんの記事をお読みになってください。

【 肝がんの治療法 】

さて、残念ながら肝がんができてしまったとき、どのような治療が考えられるでしょうか。図1は専門家が用いる肝がん治療アルゴリズムという表です。 肝臓の働きがもともとあまり良くない患者さんにできるがんですから、治療の内容を決めるために最も大切なのは、肝臓の働きがどの程度残されているか、ということです。さらに、がんが肝臓の中だけにとどまっているのか、あるいは肝臓以外の場所に転移していないか、また肝臓の中にたくさんある血管や胆管へがんが影響していないかどうか、個数や大きさはどうか。このような背景から標準的な治療の選択が行われています。

【 図1 肝がん治療アルゴリズム(日本肝臓学会 肝癌診療ガイドライン2017より)】





それでは肝臓の働きはどう評価されるのでしょうか?皆さん検診などで「肝機能」というとASTやALTのことを思い浮かべるかもしれません。でも、ASTやALTは肝臓の細胞が壊れた結果血液中に漏れて出てくる酵素ですから、血液をとった時点でどのくらい肝臓が傷害を受けているかの指標にはなりますが、必ずしも肝臓の働きを示していることにはなりません。一般的には図2に示すような分類法(Child Pugh 分類)が用いられています。

【 図2 Child-Pugh (チャイルド・ピュー)分類 】

肝臓の働き(肝予備能)の評価法

チャイルド・ピュー

Child-Pugh分類 (A: 5-6点、B:7-9点、C:10点以上)

	1点	2点	3点
腹水	ない	少量	中等量
脳症	ない	軽度	時々昏睡
総ビリルビン値	2.0未満	2.0~3.0	3.0超
アルブミン値	3.5超	2.8~3.5	2.8未満
プロトロンビン活性(%)	70超	40~70	40未満

肝臓の働きが悪いと、選択できる治療法が限られてしまう

肝臓の働きの一つ、合性能の指標として、血液中のタンパク質であるアルブミンの濃度や、凝固因子のレベルが用いられますし、また肝臓の解毒作用の一つとして、不必要な成分を胆汁として排泄するというものがありますが、これが傷害された時には胆汁中のビリルビンという色素が排泄されなくなり黄疸をきたします。この程度を示す血液中のビリルビン濃度を指標として用いています。

また肝臓の働きが悪くなったときの代表的な症状である、腹水や、アンモニアに代表される不要な物質がうまく肝臓で処理できなくなった時におこる肝性脳症といった症状の程度などがこの分類には含まれています。肝臓の働きを評価することはとても大切で、肝臓の働きのよくない人に肝臓がんの治療を行うと却って具合が悪くなってしまうことがあります。

さて、肝臓の働きもまずまず保たれていて、さらに肝がんも肝臓の中の限られた場所にある場合に、最初に選択される治療は肝切除です。外科の先生に肝臓を切ってもらうわけですが、中にはどうしても手術を受けたくないとか、合併症があって手術ができない、という人がいるわけで、そのような患者さんにはラジオ波凝固術という方法を内科で行います。超音波を見ながら細い針を皮膚から肝臓に差し込んで、腫瘍に電気を流して熱を起こして焼いてしまう、という方法です。この方法は患者さんの負担も少なく時間もそれほどかからないのですが、やや大きい肝がんや、血管の近くなどになると十分に熱が伝わりにくく、焼け残しを生じる場合があります。きちんと目で見て肝がんを取り除く、ということを最優先とする場合にはやはり手術をお勧めすることもあります。

一方、肝がんのサイズが大きく、個数が多く、また肝臓の色々な場所に散らばっているような場合には、肝切除やラジオ波のような治療は行いにくいため、選択されるのが動脈塞栓術です。この治療について理解していただくためには、肝臓の血液の流れについて知る必要があります。肝臓は、肝動脈と呼ばれる、大動脈から枝分かれして肝臓に酸素を運ぶための動脈と、門脈と呼ばれる、腸から肝臓に栄養など様々なものを運搬する血管から二重の血流の供給を受けています。肝臓に流れる血液の量としては動脈が2-3割、門脈が7-8割ということで、門脈の血流が割合としてはかなり多いことになります。一方、典型的な肝細胞癌の血流は100%動脈によって供給されています。足の付け根の動脈からカテーテルと呼ばれる細い管を通し、肝がんに栄養を送っている動脈を探し、抗がん剤や塞栓物質と呼ばれる物質を流し入れ、腫瘍に動脈からの栄養がいかないようにして兵糧攻めにする、この治療を経カテーテル的動脈塞栓術と呼びます。動脈を完全に塞いでしまっても、門脈からの血流がありますから肝臓のダメージが最小化できる、というのがこの治療の理屈です。

肝臓の中にある様々な脈管、すなわち門脈や動脈、静脈や胆管の中に肝がんが顔を出しているような場合には今まで説明した治療は困難になってきます。例えば、血液や胆汁が流れている脈管内部にある腫瘍にまでラジオ波で熱をかけていくことは困難ですし、腫瘍で門脈が大きく塞がれてしまっている場合は、かろうじて残っている動脈の血流を塞栓術で塞いでしまうことは危険です。このように脈管浸潤を伴う肝がんの場合は別の治療法を考えなくてはなりません。また、肝がんも肺やリンパ節、骨や副腎などに転移を起こすことがありますが、これらの臓器に転移している場合は今まで説明した、肝臓の中に限った治療法では足りないということになります。

【 肝がんに対する薬物療法の進歩 】

全身に広がったがんに対して行われるのは、全身化学療法、いわゆる抗 癌剤治療ですが、肝がんは薬物代謝の中心である肝臓の働きがもともとあ まり良くない患者さんにできるがんであり、胃がんや大腸がんのようながん に使用されていた多くの抗がん剤はなかなか使用できませんでした。代わっ て登場したのが、がん細胞に強く発現している、がんの血管新生や増殖に 関わる物質の働きをブロックする、分子標的薬という製剤です。2009年に初 めてソラフェニブという薬が肝細胞癌の治療に使用されるようになり、初めて 肝がんに対する全身薬物療法が確立しました。しばらく新しい薬はありませ んでしたが、ここ数年立て続けに新しい薬剤が登場し、1つの薬が使えなくな った場合に次の薬に変更する、といった方法が一般的になってきています(図3)。これらの薬剤には特徴的な副作用があり、これをどうコントロールし ていくかが大切ですが、もっと大切なのは、これらの薬の効果を最大限に期 待するために肝臓の働きが保たれている必要があります。ですから、これら の薬の使用も念頭に入れると、現在の肝がん治療は肝臓にダメージを残す 治療に執着して繰り返すことをせずに、既存の治療で制御が困難であると 判断されたら早めにこれらの薬物を使用する方向に変わってきています。

【 図3 現在使用されている肝細胞がんに対する分子標的薬 】

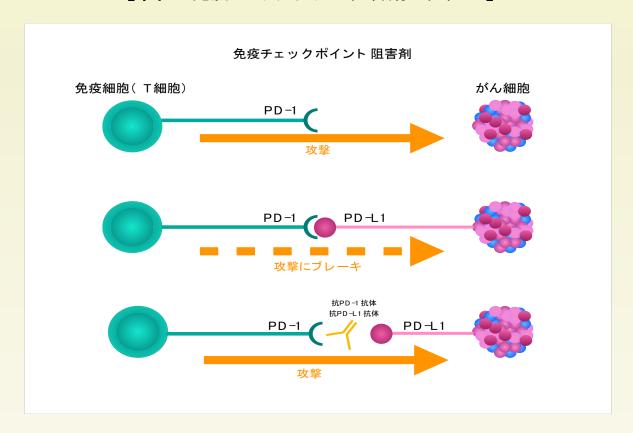
		ている必要がある

	保険収載年	代表的な副作用	期待しうる効果
ソラフェニブ (ネクサバール®)	2009	手足症候群 肝機能障害	奏効率5%だが プラセボと比較して 生存期間延長*
レゴラフェニブ (スチバーガ®)	2017	手足症候群 肝機能障害	ソラフェニブ治療中の 増悪例に対する 生存期間延長*
レンバチニブ (レンビマ®)	2018	高血圧 タンパク尿	生存期間は ソラフェニブと同等 奏効率40%*
ラムシルマブ (サイラムザ®)	2019	高血圧 タンパク尿	ソラフェニブ使用後・AFP >400の症例に対する2次 治療として生存期間延長*
カボサンチニブ (カボメティクス®)	2020	手足症候群 高血圧 下痢	ソラフェニブ使用後の症例 に対して、プラセボに比較 して生存期間延長*

奏効率=画像検査で腫瘍が縮小・消失する症例の割合 * 臨床第Ⅲ相試験の結果による

がんが体の中に発生すると、これを見つけて排除しようとするがん免疫とい う仕組みがあります。がん免疫を司っているのはT細胞と呼ばれるリンパ球 ですが、この細胞は免疫の働きが強くなりすぎて他の細胞に影響を与えな いように調節するPD-1というセンサーを持っています。がんは免疫細胞から の攻撃を免れるために、このセンサーに反応する物質(PD-L1)を出して、こ のセンサーに感知させ、攻撃にブレーキをかけているのです。この仕組みを ブロックする薬剤が多く開発され、これらを免疫チェックポイント阻害剤と呼 んでいます(図4)。この研究に対して京都大学の本庶先生がノーベル賞を 受賞されていることをご存知の方も多いと思います。最近になって、免疫チ ェックポイント阻害剤アテゾリツマブと分子標的薬ベバシツマブの組み合わ せで肝がんを治療すると、従来から用いられてきたソラフェニブという分子標 的薬単独よりも明らかに治療成績が良いことが全世界での多施設研究で証 明され、現在この種類の薬剤を初めて使用する肝細胞がんの患者さんに対 しては、まずこの薬剤の組み合わせ投与を行うべきという位置づけになって います。完全な治癒が目指せない肝癌でも、この新規薬剤を含め、たくさん の選択肢をできるだけ多く・長く使って肝癌を制御していく、そういう時代に 到達したといえます。

【 図4 免疫チェックポイント阻害剤の仕組み 】



【 まとめ 】

治療の可否を決定するのは、まずは肝臓の働きがどの程度あるかであり、転移の有無、脈管浸潤の有無、個数、大きさにより治療が異なります。また、最近使用が開始された免疫チェックポイント阻害剤と分子標的治療薬の組み合わせは治療成績を大きく変える可能性を秘めているといえます。選択肢の増えたこれらの薬剤をシークエンシャル(連続的に)に用いるためにも、肝臓の働きを温存することが大切です。誰しも肝臓がんにはなりたくないと思いますが、リスクが高い、と判断された方は万が一に備えて肝臓に負担のかかる生活習慣は避けたほうが良いと思います。

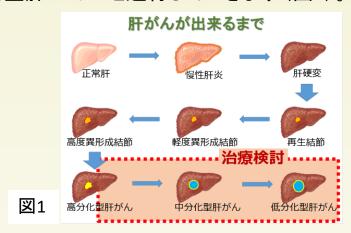


「肝がんの早期発見を目指す画像診断」

放射線部 診療放射線技師 松下 真嘉

【肝がんの早期発見とは】

B型/C型肝炎ウィルスやアルコールによって肝臓に長い間炎症が起こり続けると、やがて肝臓は硬くゴツゴツとしてきます(この状態を肝硬変といいます)。この肝臓の中に"再生結節"という小さな良性のシコリが生まれ、この一部が軽度異形成結節、高度異形成結節へと成長することがあります。更に成長すると高分化型肝がんというがんの初期段階を経て、中分化型肝がん、低分化型肝がんへと進行していきます(図1)。



☆治療開始の目安

一般的に高分化型肝がんまで成長してきたら治療を検討します。つまり早期発見を目指すとは、高度異形成結節~中分化型肝がんの初期段階あたりまでに病気を見つけることを表しています。

【早期発見するための検査】

☆超音波

お腹にゼリーを塗り、プローブという機械を当てて肝臓内に腫瘍がないか注意深く観察します。図2は一人の患者さんの肝腫瘍を経過観察した事例です。2010年2月に見つかった白い腫瘍を4年半慎重に経過観察し、時期を見極めて治療に移行することができた一例です。超音波検査は早期病変を見つけるのが得意です。患者さんへの負担も少ないので安心して繰り返し検査を行うことができます。

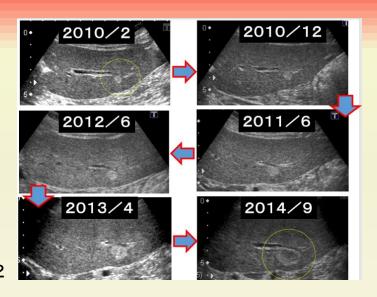


図2

⇔CT

CT検査は技術の進歩が目覚ましく、昨年当院に導入した最新鋭のCT装置では、胸から骨盤まで8秒の息止めで撮影可能です。また従来に比べ少ない被ばく線量で撮影可能です。

CTでは造影剤を使用すると、がんの進行具合が分かります。進行がんは、栄養を沢山含んだ動脈血流を多く必要としますが、その分、小腸や大腸から肝臓に戻ってくる血管(門脈)からの血流量は減るため、この変化に着目して撮影を行います(図3)。造影剤を使う前の画像では肝臓のどこに腫瘍があるのか分かりませんが、注入40秒後に撮影すると腫瘍が白く染まり、動脈血流を沢山取り込んでいることが分かります。また70秒後には周囲よりも黒く抜け門脈血流が減っていることから治療が必要な肝がんだと分かります。CTは連続して輪切りの画像収集をするため、肝臓以外の臓器も一度に観察でき、死角の少ない検査法です。短時間で撮影でき、非常に多くの情報をもたらします。



図3

造影剤注入前

造影剤注入40秒後

造影剤注入70秒後

*****MRI

MRIでは腫瘍内に正常肝細胞があるかないか調べることができます。良性腫瘍では腫瘍内に正常肝細胞が残っていますが、進行肝がんに成長してくると肝細胞が減ってきます。肝細胞に良く集まる造影剤を腕や手の静脈から注射し20分待つと造影剤が肝細胞に行き渡り肝臓が白く変化します(図4)。一方、正常肝細胞が減って黒く抜けている場所は治療が必要な進行肝がんだと分かります。MRIの最大の特徴は、病変を確実に発見し、その進行度を正確に評価できる点です。

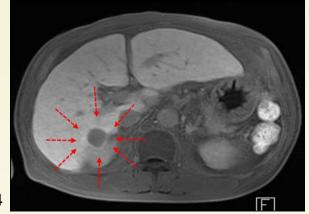


図4

造影剤注入20分後

【それぞれの検査の使い分け】

超音波、CT、MRIは、それぞれ異なった特徴を持っており、その役割も様々です。

超音波は再生結節など早期の良性変化から進行肝がんまで広い範囲を力バーすることができますが、人の手、人の目で行っているため検査の状況によっては病気を見つけられないことがあります。CTは、がんにまで育った腫瘍を描出し大きさや進行度を評価することが得意です。常に安定した結果を得ることができますので最も多く使用されています。MRIは良悪性の境界付近の評価が得意であり、血流情報以上の診断価値をもたらすことがあります。治療開始か経過観察か判断するのに優れており、いざというときの肝臓検査には欠かすことができません。

【まとめ】

肝がんを見つける画像検査は、色々な特徴を持ち合わせており長所や短所があります。医師はそれぞれの得意な分野を最大限に活かしながら、種々の検査を組み合わせることによって肝がんの早期発見につなげています。

≪Q&A≫

残念ながら恒例のQ&Aコーナーはありませんが、皆さんが聞きたい質問内容を想定し、先生方にお応えして頂きました。参考にして頂ければ幸いです。その他、何かご意見・ご質問、お問い合わせがあれば、肝疾患相談支援センターまでご連絡お願いします。

皆さんの率直なご意見をお聞かせ下さい。お待ちしております。

Q1: 脂肪肝やアルコール性肝障害から、なぜ肝細胞癌になるのか?

A2:脂肪肝やアルコール性肝障害から、なぜ肝細胞癌ができるかは実はまだよくわかっていません。様々な肝疾患は、原因は何であれ、原因が鎮静化できないと肝臓が徐々に傷んで肝硬変に近づいて硬くなっていきます。肝硬変は正常な細胞が脱落して、その隙間を埋めるために作られる「線維」と呼ばれる成分が増加することによって起こります。この線維が増加することを線維化と呼びますが、この現象が発がんと関連しているということが多くの研究データからは示されています。しかし、様々な仮説が提唱されてはいますが、なぜ線維化が起こると発がんしやすくなるのか、まだ十分に解明されているとはいえません。

Q2: 肝細胞癌になって治療をした場合、日常生活でどのようなことに 気をつければ良い?

A2: 肝臓がんの治療は非常に多岐にわたっており、最近は分子標的薬や免疫チェックポイント阻害剤など治療の選択肢がさらに増えています。これらの進歩した治療法の恩恵を十分に受けるためには、肝臓の働きを十分に温存しておくことが必要です。肝がんは肝臓がもともと良くない患者さんに起こるがんであって、治療は多かれ少なかれ肝臓の働きに影響します。したがって、治療を行っても肝臓に余裕があるのか、ということがとても大切なのです。また、一度治療を受けても残念ながら肝臓

がんは再発しやすいがんです。再発するかもしれないということをある程度想定に入れて、 将来の治療に備えるという気持ちで肝臓を労わりながら日常生活を送って頂ければと思います。

«Q&A»

Q3:検査は、どの位の間隔で行えば安心できるのか?

A3:検査の間隔については従来から、活動性の肝炎ウイルス感染がある肝硬変の患者の場合は3~4か月に1回、慢性肝炎の場合は6か月に1回の画像検査を行うことが推奨されてきました。治療によってウイルス肝炎がコントロールされている、あるいは排除されている場合に、全ての方が今までと同じペースで検査が必要かの判断をする必要があります。現在は、線維化の進行の度合いや肥満・糖尿病の有無、年齢、性別など肝臓がんのリスクが高くなる要素をどれくらい有しているのかによって、検査の頻度を決めています。主治医とよく相談し検査の頻度を決めてください。

Q4: 肝細胞癌にならないための予防策はあるのか?

A4: まずはウイルス性肝炎の治療です。現在はB型肝炎もC型肝炎も飲み薬で治すことができるようになりました。肝炎ウイルスを治療することが肝がんの予防につながります。まず、ウイルス肝炎に感染していないかどうかを調べて、もし活動性のウイルス肝炎感染があれば治療する。これが一番の予防策だと思います。それ以外には、アルコールや肥満の問題は、日常の生活習慣と非常に密接に関係しています。肝臓がんができてからお酒を辞めたり痩せたりではもう遅いのです。若いうちから、このような生活習慣を避けることが肝臓がんを予防する上では大切です。

第30回肝臟病教室

次回の肝臓病教室は web開催を予定 しています。

開催日程についてはホームページまたは院内の掲示でご確認下さい。

第30回目の教室のテーマは「どうなる?どうする? 脂肪肝」講師:消化器内科教授池上正先生と 「脂肪肝に効く肝活のすすめ」講師:管理栄養士 金井知奈美先生です。

ご不明な点については、下記までご連絡ください。



東京医科大学茨城医療センター 総務課 担当 宮本

電話:代表(029)-887-1161

肝臓病教室は、患者さんやそのご家族だけでなく、どなたでも肝臓病についての理解を深めていただくこと目的として開催しています。また、肝臓病診療に関わるさまざまな医療スタック地域肝炎医療コーティネーターとのコミュニケーションの場と考えています。みなさん、是非ご参加ください。

