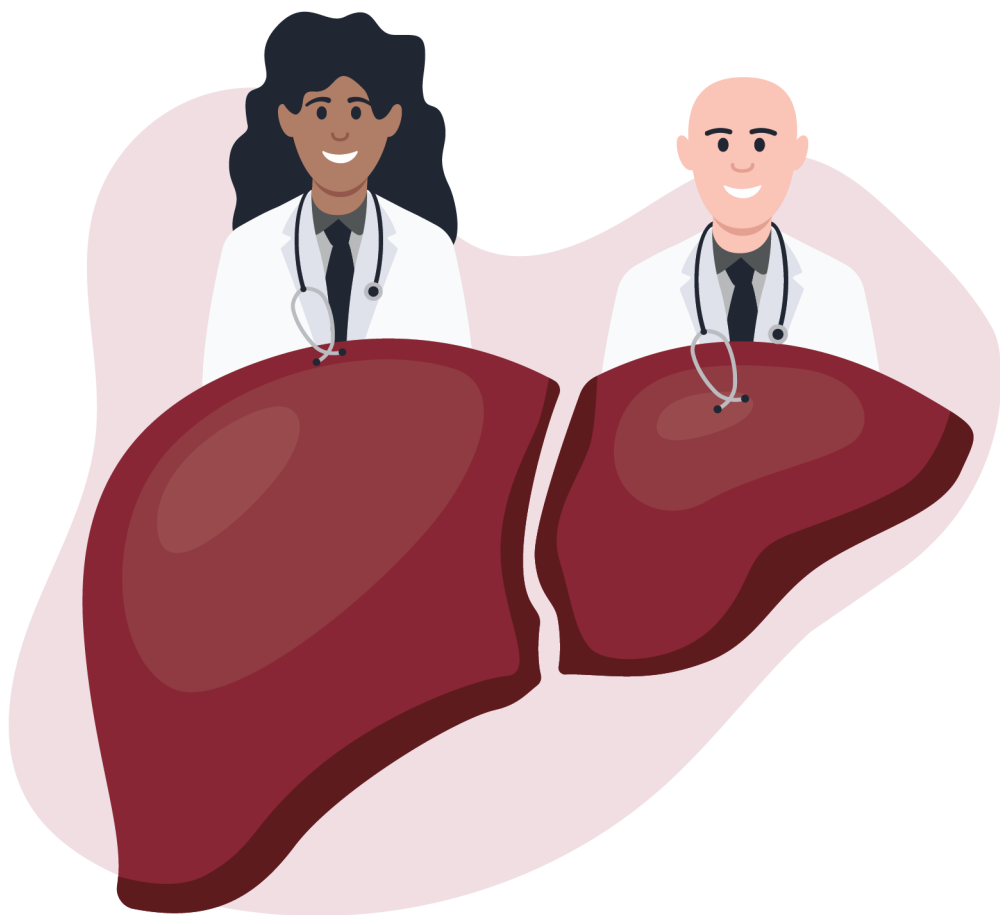
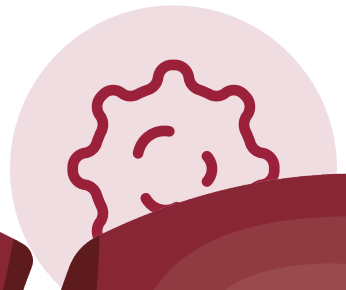


# 肝臓癌を理解する



肝臓癌について学ぶ





# 肝臓について

肝臓は、人体で皮膚に次いで最も大きな臓器です。それはフットボールほどの大きさで、横隔膜の下、胃の上にあたる腹部の右上部分にあります。肝臓は、体内で多くの重要な機能を果たしていますが、その中には次のような機能があります。

栄養素の代謝と  
貯蔵

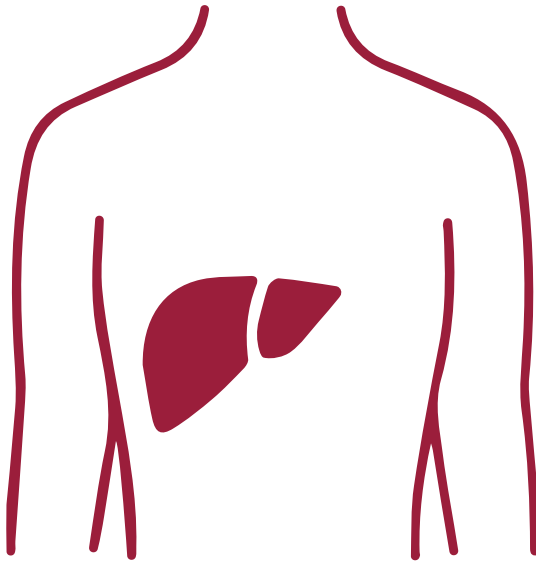
血液からの老廃物  
除去

有害化学物質のろ過  
と除去

消化を助ける胆汁  
の生成

血液量を維持するア  
ルブミンの生成

出血を防ぐ凝固因子  
の生成



**早期に診断されれば、肝臓癌  
は効果的に治療できます。**

# 肝臓癌について

## 肝臓癌の世界的負担

肝臓癌は世界的な問題となっており、その新規症例数は過去40年間で3倍に増加しています。2020年以降、肝癌は世界で6番目に多い癌で<sup>1</sup>、世界で3番目に多い癌による死亡原因となっています<sup>2</sup>。世界保健機関 (WHO) によると、2020年には世界全体で905,700件以上の肝臓癌の症例があり、肝臓癌による死亡症例数は830,200件でした<sup>1</sup>。肝臓癌の罹患率は2020年から2040年までに55.0%増加し、2040年には2020年と比べて死亡率が56.4%増加すると予測されています<sup>1</sup>。



**2020年以降、肝癌は世界で6番目に多い癌で<sup>1</sup>、世界で3番目に多い癌による死亡原因となっています<sup>2</sup>。**

罹患率や新規症例数、死亡症例数という点での肝臓癌の世界的な疾病負担は、東アジア、東南アジアおよび北アフリカで最も高くなっています。2020年には、アジアにおける肝臓癌の新規症例数は、世界における肝臓癌の全症例数の72.5%を占め、アジアにおける肝臓癌を原因とする死亡症例数は、世界的な肝臓癌を原因とする死亡症例数の72.4%を占めました<sup>5</sup>。肝臓癌の罹患率と死亡率は、アジア人男性の方がアジア人女性よりも高くなっています<sup>5</sup>。アジア人男性は肝臓癌の罹患率が4番目に高く、死亡率は2番目に高いのに対し、アジア人女性の肝臓癌の罹患率は7番目に高く、死亡率では6位になっています<sup>5</sup>。2040年までに、アジアでは中国で肝臓癌の有病率が最も最くなっている可能性があります<sup>5</sup>。2040年までに肝臓癌の罹患率が増加すると予測される国には、他にもアラブ首長国連邦、カタール、クウェート、シリア・アラブ共和国などが挙げられます。一方で、日本、ジョージア、北朝鮮、アルメニアおよび中国では、罹患率はほぼ横ばいになると予測されています<sup>5</sup>。



**2020年には、アジアにおける肝臓癌の新規症例数は、世界における肝臓癌の全症例数の72.5%を占め。**

米国では、2000年から2016年の間に、肝臓癌の年齢調節死亡率が男性では43%、女性では40%増加しました<sup>17</sup>。米国男性の死亡率は、女性の死亡率の約2.0~2.5倍です<sup>17</sup>。50の州すべてを比較した場合、肝細胞癌による死亡率が最も高いのはコロンビア特別区 (DC) で、最も低いのはバーモント州です<sup>17</sup>。

# 原発性肝臓癌

原発性肝臓癌は肝臓組織で始まり、発症します。これは、身体の別の部位で発生し、転移によって肝臓に広がる二次性肝臓癌とは異なります。転移とは、がん細胞が最初にできた場所から身体の別の部位に広がることです。最も一般的な肝臓癌の種類は肝細胞癌(HCC)と肝内胆管癌/胆管細胞癌(CCA)です。



## 主な特徴

肝細胞癌(HCC)	胆管細胞癌(CCA)
<ul style="list-style-type: none"> <li>肝細胞と呼ばれる肝臓の細胞内で始まります。</li> <li>肝細胞は、消化を助ける胆汁の分泌、毒素のろ過、炭水化物や脂質、タンパク質の代謝を担う肝臓の主要な細胞です。</li> <li>原発性肝臓癌の症例の75～85%は肝細胞癌です。<sup>8</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝臓の内部と周囲にある管である胆管の細胞で始まります</li> <li>肝内胆管細胞癌は肝臓内の胆管で始まります。</li> <li>肝外胆管細胞癌は肝臓の外側の胆管で始まります。</li> <li>胆管細胞癌は原発性肝臓癌の全症例の10～15%を占めます。<sup>9</sup></li> </ul>

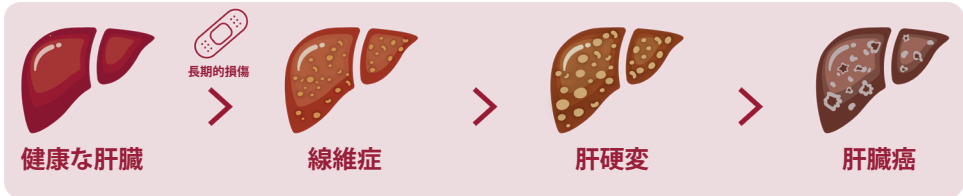


## リスク因子

<ul style="list-style-type: none"> <li>60歳以上の男性</li> <li>慢性肝疾患</li> <li>B型肝炎ウイルス(HBV)またはC型肝炎ウイルス(HCV)による肝臓の癒痕化</li> <li>アルコールの大量摂取</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>60歳以上の男性</li> <li>癒痕化した胆管組織</li> <li>寄生虫による肝臓の感染(肝吸虫)</li> <li>出生時からの胆管障害(先天性)</li> </ul>
---	--

# 肝臓再生

肝臓には、傷ついたり損傷したりしても、それを自己修復する優れた能力が備わっています。通常、この再生能力は一生持続しますが、長期間にわたって肝臓に持続的な損傷が生じると、肝臓の自己修復能力が失われてしまうことがあります。肝臓がこのような修復不能な状態に達すると、健康な肝細胞は線維症と呼ばれる癒痕組織に置き換わります。



## 肝臓への継続的な損傷は次の2つの方法で起こります



### 1. 肝組織のDNA損傷または癒痕化

損傷のメカニズムの一つはDNAの突然変異です。DNAは、細胞の適切な成長や増殖を含む、体内のすべての構成要素と化学的プロセスに対する指示である遺伝子材料を提供する細胞構造です。DNA内の突然変異は、これらの遺伝的指示に変化をもたらします。これらの変化は肝細胞に損傷を与え、増殖や制御不能な成長を引き起こし、最終的には癌性腫瘍や肝臓癌の形成につながる可能性があります。肝臓癌に特有のこのような突然変異は、アフラトキシンへの長期曝露<sup>10</sup>、遺伝性の肝疾患<sup>11</sup>、慢性B型肝炎やC型肝炎を含むウイルス感染<sup>11</sup>といったさまざまなリスク因子によって引き起こされます。これは、ウイルスや化学毒素はDNAに変化を引き起こす可能性があるためです。

### 2. 肝組織の恒常的な癒痕化



これは通常、過度のアルコール摂取やウイルス／肝炎感染によって引き起こされます。これらのリスク因子によって損傷を受けるたびに、肝臓は自己修復で治そうとします。しかし、この修復の過程で癒痕組織や線維症が形成されます。

線維症が肝臓の大きな部分を覆い始めると、肝硬変と呼ばれる状態になり、肝臓の適切な機能が困難になります。生命を脅かす可能性があり、多くの場合、これは不可逆的または修復不能な状態です<sup>12</sup>。肝臓内の細胞における無制限の癒痕化や癒痕組織の制御されない増殖は、癌性腫瘍の発生リスクを高める可能性があります。肝硬変が肝癌の主なリスク因子であるのはそのためです。したがって、肝硬変を早期に診断し、根底にあるリスク因子を抑制することで、さらなる損傷を避けることが重要です。

# リスク因子

リスク因子が1つあっても、あるいはいくつもあるからといって、必ずしもそのリスク保有者が癌を発症することを意味するわけではありませんが、リスク因子が複数あると、肝臓の発症リスクが大幅に高まります。飲酒や喫煙のような行動的リスク因子は変えることができますが、出生時の性別、糖尿病などの他の因子は変えることができません。最も顕著なリスク因子は次のようなものです。



アルコール



喫煙



肥満



2型糖尿病



ウイルス性肝炎 (B型  
またはC型)



肝硬変



アフラトキシン

- アフラトキシンは、湿った暖かい環境下で食品内で増殖する菌類によって生成される毒物です<sup>13</sup>。
- アフラトキシンは、トウモロコシ、ピーナッツ、綿実、米、木の実などの作物に含まれています。
- アフラトキシンへの曝露は、汚染された作物から作られた食品を食べたり、汚染された作物を餌として与えられた動物の肉や乳製品を食べることによって起こります。
- 農家やその他の農業従事者は、汚染した農作物の取り扱いや加工によって生じる粉塵を吸入するため、アフラトキシンにさらされる可能性がより高くなります。

## リスク因子の人種的・民族的分布

- アフラトキシンへの曝露は、慢性B型肝炎またはC型肝炎感染者の肝臓癌発症リスクを高める他、アジアやサハラ以南のアフリカ、メキシコなどの一部の地域における顕著なリスク因子です<sup>7</sup>。



- 型肝炎またはC型肝炎の感染、脂肪性肝疾患、アルコール摂取、およびアフラトキシンは、アジア人およびアジア系アメリカ人人口における肝臓癌の発症につながる主要なリスク因子に数えられます<sup>5</sup>。アジア系アメリカ人の男性は、他のどの人種／民族的グループの男性よりも肝臓癌のリスクが高くなっています<sup>6</sup>。

## アジア系アメリカ人の男性は、他のどの人種／民族的グループの男性よりも肝臓癌のリスクが高くなっています<sup>6</sup>。

- アジアでは、アフラトキシンへの長期的かつ低レベルの食事曝露が肝細胞癌の注目に値するリスク因子となっています<sup>5</sup>。
- 米国では、ヒスパニック系の男女は非ヒスパニック系の白人よりも2型糖尿病と過剰体重の有病率が高いため、不均衡に大きな代謝関連肝臓癌の負担を抱える可能性が高くなっています<sup>7</sup>。

## 慢性B型肝炎とC型肝炎ウイルス感染は、肝臓癌の最も強いリスク因子です。

- 米国全体では有病率が比較的低いにもかかわらず、C型肝炎ウイルス感染は、フロリダ州のヒスパニック系住民の肝臓癌に多大な影響を与えています<sup>7</sup>。
- 慢性肝疾患は、アジア系アメリカ人の主要な死因の一つです<sup>6</sup>。アジア系アメリカ人の男性では、ヒスパニック系、非ヒスパニック系白人またはアジア／太平洋諸島系の男性と比べて肝臓癌の罹患率と死亡率が高くなっています<sup>6</sup>。アジア系アメリカ人の男性は、肝臓癌および肝内胆管癌で死亡する可能性が非ヒスパニック系の白人男性よりも60%高いのに対し、アジア系アメリカ人の女性では、非ヒスパニック系の白人女性よりも肝臓癌および肝内胆管癌を発症する可能性が90%高くなっています<sup>6</sup>。



# 症状

肝臓癌では、早期段階、そして中期段階でさえ、症状や徴候はほとんどありません。これは、肝臓には痛みの神経繊維が存在しないことが理由の一つです。肝臓の内臓組織は痛みを感じることができないため癌は大きく成長することができ、肝臓からはみ出し始めないと痛みを引き起こしません。肝臓が体内で増殖するにつれて一般的に現れる症状には次のようなものが含まれます<sup>1)</sup>。



胃痛または腹部上部の  
痛み



進行性の体重減少  
食欲不振



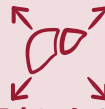
食欲不振



黄疸(皮膚が黄色くなる  
こと)



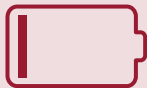
白色便



肝臓肥大による腹部の  
膨満



少量の食事後の満腹感



衰弱や疲労



発熱



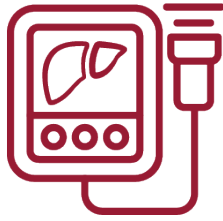
嘔気と嘔吐



腹部のしこりや重苦し

# スクリーニング

疾患のスクリーニングは、有リスク者が疾患を早期に発見するために行われます。早期に診断できれば、肝臓癌は効果的に治療できます。米国肝臓病学会は、肝硬変の成人に対し、6ヶ月毎に超音波によるスクリーニング検査を実施する肝臓癌の調査監視を推奨しています<sup>14</sup>( $\alpha$ フェトプロテイン血液検査の実施有無は問わない)。肝硬変のない慢性B型肝炎ウイルス感染者(通常は40歳以上)に対しても、肝臓の調査監視を実施することが推奨されています<sup>15</sup>。



## LEWIS R. ROBERTS MB, CHB, PHD

医学教授、メイヨー・クリニック消化器・肝臓科

「肝臓癌のスクリーニングは、肝臓による死亡リスクの低減効果が実証されていないため、一般集団に対しては推奨されていません。しかし、慢性肝疾患患者さんは肝臓癌を発症するリスクが高いため、以下を持つ方はスクリーニングを考慮してもいいでしょう。

- ・ B型肝炎ウイルス感染者
- ・ C型肝炎ウイルス感染者
- ・ 非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)
- ・ アルコール性肝硬変
- ・ その他原因による肝硬変。」

# 病期

スクリーニングの結果、肝病期癌が疑われる場合、血液検査、画像検査、場合によっては肝生検など、いくつもの異なる種類の診断検査を実施し、より詳細な情報を収集します。癌と診断された場合は、癌が肝臓内にとどまっているか、それとも肝臓外に広がっているかを判断するため、追加の検査が実施されます。この追加情報は、医療チームが適切な治療法を推奨するのに役立ちます。このプロセスは病期分類と呼ばれます。米国でよく使用されている肝病期癌の病期分類は2つあります。

## 1

## 腫瘍リンパ節転移 (TNM)

腫瘍リンパ節転移 (TNM) 分類システムは、米国癌合同委員会 (AJCC) によって開発されたものです。これには以下の病期が含まれます。I、II、III、IV。TNM分類システムでは以下の要素が考慮されます。



- ・ 腫瘍の特徴 (大きさ、数、血管浸潤)
  - ・ 血管浸潤とは、血管内またはリンパ管内に腫瘍細胞が認められることを示します



- ・ リンパ節転移



- ・ 腫瘍細胞が身体の他の部位に広がることにより引き起こされる転移癌

## 2

## バルセロナクリニク肝癌病期分類システム (BCLC)

バルセロナクリニク肝癌病期分類システム (BCLC) は最も一般的な病期分類システムで、肝細胞癌にのみ適用されます。これには以下の病期が含まれます。O、A、B、C、D。BCLC病期分類システムでは以下の要素が考慮されます。



- 特に肝硬変患者における肝予備能を測定するChild-Pughスコア。



- 血中ビリルビン濃度 (ビリルビンは皮膚や目の黄変を引き起こします)



- アルブミン (正常に機能する肝臓で生成される主要なタンパク質) の血中濃度



- プロトロンビン時間 (肝臓が血液凝固因子をどれだけうまく作れるかの測定値)



- 腹部の体液 (腹水)



- 肝疾患が脳機能に与える影響



- 腫瘍の特徴 (量、大きさ)



- 日常生活動作の活動指標

TNMとBCLCのいずれの病期分類システムもエビデンスに基づいています。どちらも肝細胞癌の病期分類と管理によく使用されていますが、BCLC Child-Pughスコアは肝細胞癌にのみ使用されています。胆管細胞癌の場合、TNM病期分類システムは癌の病期を分類し、腫瘍の大きさ、位置および数を含む癌の程度を定義しているため、医師は通常このシステムを使用します。

## 米国では、肝移植の優先順位を決定するために次の2つのシステムが使用されています。

### ミラノ基準は

肝細胞癌または肝硬変を有する成人に肝臓移植を行うことが疾患の治癒に適切かどうかを判断します。

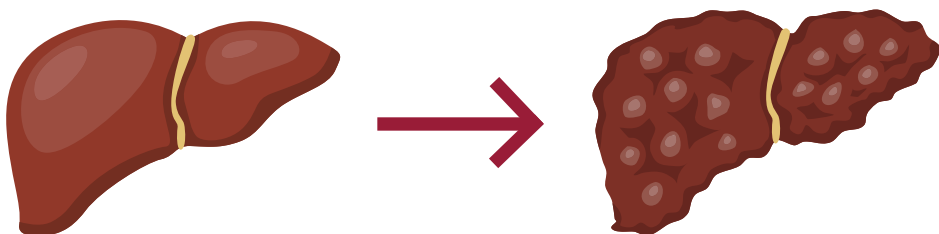
基準は以下の4つです。

1. 単一の腫瘍径が5 cm未満であること
2. 腫瘍は3つ以下で、各腫瘍の大きさが3 cm以下であること
3. 腫瘍細胞が血管やリンパ管に侵入していないこと（血管浸潤）
4. 腫瘍が肝臓外に広がっていないこと

### 末期肝疾患のモデル(MELD)は

慢性肝疾患の重症度を評価し、疾患の予後を判定し、肝移植候補の優先順位をつけるためのスコアリングシステムです。

- MELDスコアの範囲は6~40で、血清ビリルビン、血清クレアチン、プロトロンビン時間の国際標準化比 (INR) の検査によって測定され、それに基づいて生存率を予測します。
- 小児末期管疾患 (PELD) スコアは同様のスコアですが、12歳未満の小児向けに調整されています。



# リスク低減と予防策

米国癌協会は、肝臓、特に肝細胞癌の症例の最大70%は、特定の生活習慣の変更によって予防可能であると推定しています<sup>3</sup>。これには次のようなものが含まれます。

	<h3>ウイルス性肝炎のワクチン接種</h3> <p>B型肝炎には治療法がないため、出生時のすべての乳児とリスクの高い成人に対しB型肝炎ワクチンが推奨されます。新生児全員にB型肝炎ウイルスのワクチンを接種すると、肝細胞癌の発生率が低下します<sup>5</sup>。</p>
	<h3>ウイルス性肝炎の治療</h3> <p>C型肝炎にはワクチンがありませんが、直接作用型抗ウイルス薬を使うと、95%の症例においてC型肝炎ウイルス感染の治療が可能です。</p>
	<h3>健康的な体重を維持し、肥満を避けましょう</h3> <p>脂肪性肝疾患や2型糖尿病を持っている場合は。</p>
	<h3>定期的に運動し</h3> <p>必須ビタミンやミネラルを含む健康的でバランスのとれた食事をしましょう。</p>
	<h3>過度のアルコール摂取は避けてください</h3>
	<h3>タバコの喫煙や、タバコを含む他の製品の喫煙や咀嚼は避けてください</h3>
	<h3>注射針の使いまわしを避け、消毒針を使った安全な注射を行ってください</h3> <p>ウイルス性肝炎の伝播を防止するため。</p>
	<h3>コーヒーを飲む</h3> <p>1日2杯以上のコーヒーを飲むと、患者の肝疾患の進行を抑えることができ、線維症、肝硬変および肝臓（特に肝細胞癌）の発症率低下と関連付けられるというエビデンスが増えています<sup>16</sup>。</p>
	<h3>アフラトキシンへの曝露の減少</h3> <p>NCIによると、カビの生えたナッツを捨て、大手の市販ブランドのナッツやナッツバター（特にピーナッツ）を選ぶことで、アフラトキシンへの曝露を減らすことができます<sup>13</sup>。</p>

## 参考文献

1. Rumgay H, Arnold M, Ferlay J, et al. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040. *J Hepatol*. 2022;77(6):1598-1606. doi:10.1016/j.jhep.2022.08.021
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021; 71: 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
3. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2024*. Atlanta: American Cancer Society; 2024. 2024-cancer-facts-and-figures-acf.pdf
4. Key Statistics About Liver Cancer. American Cancer Society. 2024. Revised 17 January 2024. Key Statistics About Liver Cancer | American Cancer Society
5. Liu Y, Liu L. Changes in the Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma in Asia. *Cancers (Basel)*. 2022;14(18):4473. Published 2022 Sep 15. doi:10.3390/cancers14184473
6. Chronic Liver Disease and Asian Americans. Office of Minority Health. U.S. Department of Health and Human Services. Chronic Liver Disease and Asian Americans | Office of Minority Health (hhs.gov)
7. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures for Hispanic/Latino People 2021-2023*. Atlanta: American Cancer Society, Inc. 2021 hispanic-latino-2021-2023-cancer-facts-and-figures.pdf
8. Rawla P, Sunkara T, Muralidharan P, Raj JP. Update in global trends and aetiology of hepatocellular carcinoma. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2018;22(3):141-150. doi:10.5114/wo.2018.78941
9. Sarcognato S, Sacchi D, Fassan M, et al. Cholangiocarcinoma. *Pathologica*. 2021;113(3):158-169. doi:10.32074/1591-951X-252
10. R.J. Verma (2004) Aflatoxin Cause DNA Damage, *International Journal of Human Genetics*, 4:4, 231-236, DOI: 10.1080/09723757.2004.11885899
11. Liver Cancer. Mayo Clinic. 2024. Published 28 April 2023. Liver cancer - Symptoms and causes - Mayo Clinic
12. Liver Cancer. Mayo Clinic. 2024. Published 11 February 2023. Cirrhosis - Symptoms and causes - Mayo Clinic
13. Aflatoxins. National Cancer Institute. 2022. Updated 5 December 2022. Aflatoxins - Cancer-Causing Substances - NCI
14. Heimbach JK. Overview of the Updated AASLD Guidelines for the Management of HCC. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2017 Dec;13(12):751-753. PMID: 29339953; PMCID: PMC5763563
15. Who Should Be Screened? Hepatitis B Foundation. 2024. Who Should Be Screened? » Hepatitis B Foundation (hepb.org)
16. Wadhawan M, Anand AC. Coffee and Liver Disease. *J Clin Exp Hepatol*. 2016;6(1):40-46. doi:10.1016/j.jceh.2016.02.003
17. Xu JQ. Trends in liver cancer mortality among adults aged 25 and over in the United States, 2000–2016. *NCHS Data Brief*, no 314. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2018.

## リソース

Global Liver Institute [www.globalliver.org](http://www.globalliver.org)

Liver Central [www.livercentral.org](http://www.livercentral.org)

National Cancer Institute [www.cancer.gov](http://www.cancer.gov)

American Cancer Society [www.cancer.org](http://www.cancer.org)

Cholangiocarcinoma Foundation [www.cholangiocarcinoma.org](http://www.cholangiocarcinoma.org)

## About Global Liver Institute

Global Liver Institute (GLI) is a 501(c)3 nonprofit organization founded in the belief that liver health must take its place on the global public health agenda commensurate with the prevalence and impact of liver illness. GLI promotes innovation, encourages collaboration, and supports the scaling of optimal approaches to help eradicate liver diseases. Operating globally, GLI is committed to solving the problems that matter to liver patients and equipping advocates to improve the lives of individuals and families impacted by liver disease. GLI holds Platinum Transparency with Candid/GuideStar, is a member of the National Health Council, and serves as a Healthy People 2030 Champion. Follow GLI on [Facebook](#), [Instagram](#), [LinkedIn](#), and [YouTube](#) or visit [www.globalliver.org](http://www.globalliver.org).



