

## 東京内科医会市民セミナー 2010 パネルディスカッション「知っておきたいがんの知識」

## 肝がん

東京内科医会 理事

石川 徹



「肝がん」には2つのタイプがあります。一つ目は「原発性肝がん」といって最初から肝臓にがんが発生した場合であり、もう一つは「転移性肝がん」といって肺や大腸など肝臓以外の臓器にできていたがんが肝臓に転移して発生した場合です。本日はこのうち「大人に発生する原発性肝がん」についてお話します（なお、成人にみられる原発性肝がんの約9割は「肝細胞がん」が占めるといわれています）。

肝がんの特徴として(1)肝がんになりやすい人がはっきりしている、(2)肝炎、肝がんの予防・治療が進歩しており、私たち（医療従事者・患者、国民）の努力で減らすことができる、ということがあります。その一方で肝がんは、(3)末期になるまで自覚症状がない、(4)早期発見しても再発が多い、という困ったこともあります。

## 肝癌になりやすい「高危険群」「超高危険群」

肝がんは肺がん、胃がん、大腸がんなどと並んで日本人のがんとして多いがんです。肝がんは1980年代から特に男性において死亡者が増え続けてきていましたが、2000年代半ばから頭打ちからさらにはやや減少に向かっています（図1）。肝がんのうち約75%はC型肝炎ウイルスが原因であり約15%はB型肝炎ウイルスが原因です。1970年代からの変化を見るとB型肝炎ウイルスによるものは現在まで同じような発生数の状況です。C型肝炎ウイルスによるものは2000年代まで急速に増加を続け、最近になって減少を始めて

平成22年10月3日（日）、新宿住友ビル47階 スカイルーム

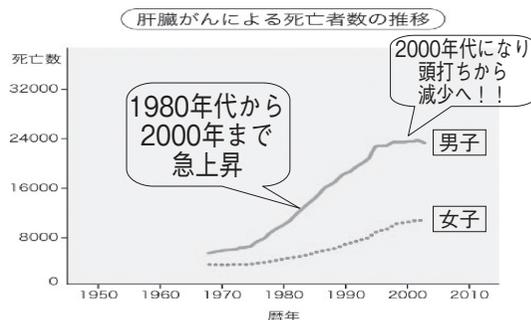
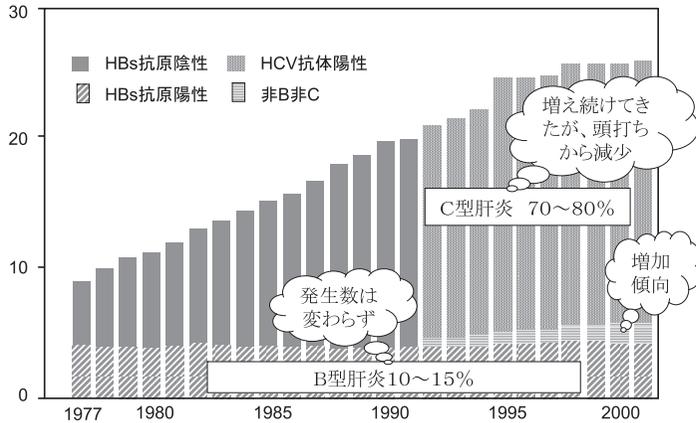


図1 肝がんは増え続けてきた、しかし

います。一方で発生数は少ないのですが、その他の原因（NASHなどに合併するものを含む）がやや増えてきています（図2）。国内でも地域による違いがあります。一言でいえば「西高東低」であり、九州から西日本にかけては比較的多く、それに比して東京などの東日本はやや少なくなっています。そして、これはC型肝炎ウイルスの陽性率とほぼ同じような傾向を示しています。

次に肝がんになりやすい人がいるということをお話します。日本では特定の年代に生まれた方に肝がんが多いのです。「出生年・年齢別がん死亡率」という統計があります。これによると1930年（昭和5年）代前半の生まれの方、特に男性は他の年代生まれの方に比べて50歳代だったときも60歳代だったときもそして現在70歳代でも、肝がんによる死亡率が著明に高いといった際立った特徴があります（なお、胃がんや大腸がんでは出生年による変化は見られません）。実はこの世代はC型肝炎ウイルスの陽性率が高い世代としても捉えられています。板橋区における「肝炎ウイルス検



(人口10万人対)

厚生労働省：人口動態統計, 日本肝臓学会：全国原発性肝臓追跡調査報告

図2 肝細胞癌による死亡と原因の年次推移

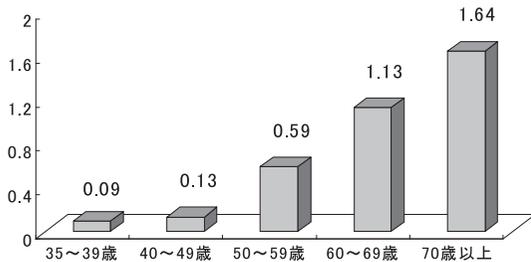


図3 肝炎ウイルス検診年齢別 C型肝炎陽性率 (2008年度 板橋区)

- ・ 高危険群は  
B型慢性肝炎, C型慢性肝炎, 肝硬変  
これに 男性, 高齢, アルコール多飲  
が加わるごとに発がんの危険性が増す
- ・ 超高危険群は  
B型肝炎硬変, C型肝炎硬変

「科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン」より

図4 肝臓の「高危険群・超高危険群」

診 (2008年度)」の結果ではC型肝炎ウイルスの陽性率は35～39歳ではわずか0.09%, 40～49歳では0.13%ですが, 年齢が上がるにつれて急増し, 1930年代の方が含まれる70歳以上では実に1.64%にもなっています (図3)。

したがって, 「肝がんの対策=肝炎の対策」といえるわけです。日本肝臓学会による「科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン」によれば, 肝臓の「高危険群」は「B型慢性肝炎, C型慢性肝炎, 肝硬変」であり, これに「男性」「高齢」「アルコール多飲」が加わるごとに発がんの危険性が増すとされています。さらに「超高危険群」は「B型肝炎硬変, C型肝炎硬変」とされています (図4)。肝がんを早期に発見するために, これらの方については腹部超音波と腫瘍マーカーの定期検査が推奨されています。具体的には「超高危険群」の方は3～

4ヵ月ごとの超音波検査, 3～4ヵ月ごとのAFP・PIVKA II・AFPのL3分画の測定, 6～12ヵ月ごとのCT・MRI検査であり, 「高危険群」の方は6ヵ月ごとの超音波検査, 6ヵ月ごとのAFP・PIVKA II・AFPのL3分画の測定が必要で, その結果により, さらに精密検査が行なわれることとなります。

#### 肝臓への進展防止のための治療

肝臓を防ぐためにはその基礎にあるウイルス肝炎の治療をきちんと行うということが重要になります。まずC型肝炎の方の場合ですが, 治療の第一は「インターフェロン治療」です。インターフェロン治療を行った方は (ウイルスが消失した方ばかりでなく, ALTが改善した方も), その後の肝がんの合併がインターフェロン治療を行わなかつ

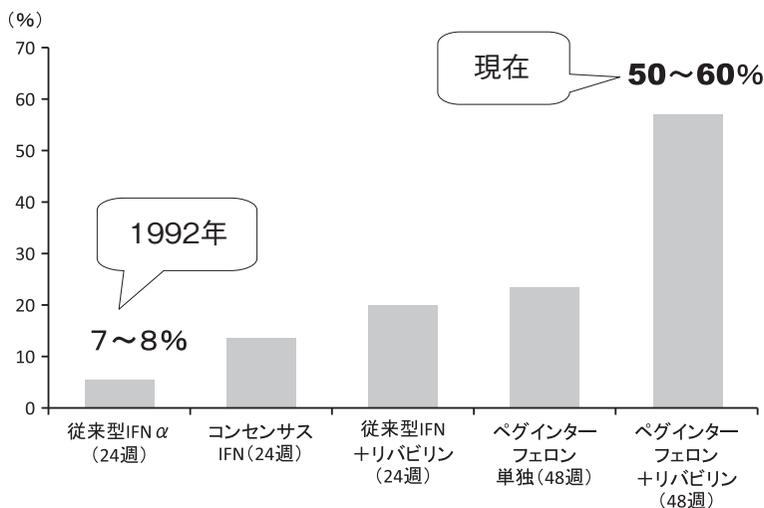


図 5 C 型慢性肝炎の治療効果の変遷 (Genotype 1b 高ウイルス量)

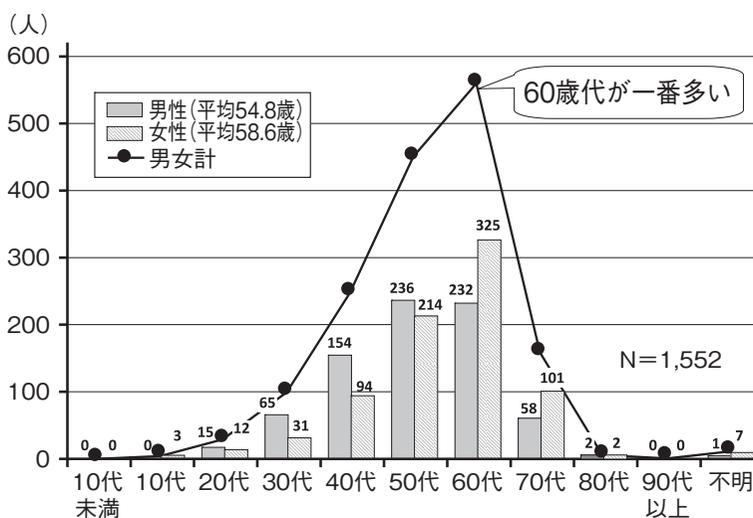


図 6 インターフェロン医療費助成 性別年代別人数 (東京都 2008 年)

た方に比して著明に少ないことが明らかになっています。インターフェロン治療は日本においては 1992 年から開始されていますが、開始当初は日本人に多い「1 型で高ウイルス」といった患者さんに対するウィルスの排除率は 7~8% に過ぎませんでした。しかし年々治療が進歩し、最近の「ペグ・インターフェロンとリバビリンの併用療法」では 60% 近くになっており (図 5)、比較的治りや

すい「2 型」の患者さんは 90% の方でウィルスを排除することができます。治療を受ける方の年齢も次第に上昇しています。東京都で 2008 年に「インターフェロン治療に対する医療費助成」の申請を行い、その後の経過を調査できた方 1552 名の平均年齢は男性 54.8 歳、女性 58.6 歳で、患者さんの実数では 60 歳代が 575 人と最高、ついで 50 歳代が 450 人となっています (図 6)。C 型肝炎の

患者さんは若い方はもちろん、60歳代でもあきらめずインターフェロン治療を検討してください。

インターフェロン治療以外では「グリチルリチン製剤」の注射治療も有効です。この注射についても、注射を続けている方は、注射をしていない方に比べて肝がんの合併が少ないことが以前から報告されています。そして大切なことは、「ALT (GPT) をなるべく低く保つ」ということです。ALT が 70 以上を持続した方に比して ALT を常に 35 未満に保った方のほうが肝がんの合併が少ないことがわかっています。厚生労働省の「肝炎治療ガイドライン」でも ALT が 31 以上は治療対象としています。自覚症状がなくとも C 型肝炎の患者さんはきちんと治療を受け、可能ならインターフェロン治療によりウイルスを排除すること、排除できない方でも ALT を低く保つことを心がけなければなりません。

次に B 型肝炎の場合です。実は B 型肝炎については数年前までなかなか有効な治療がありませんでした。さきほどお話したように B 型肝炎による肝がん死亡者数も以前から変化していません。最近になって B 型肝炎に対する有効な内服薬が開発されています。「核酸アナログ」という薬です。この薬を飲み続けることによって B 型肝炎ウイルスの増殖を抑制することができます。肝がんの合併も減少させると報告されています。ウイルス肝炎の患者さんを中心にして「かかりつけ医」と「専門医」が三者一体となって治療、経過観察を続けることが大切です。

### 国立がん研究センターの調査・研究

独立行政法人国立がん研究センターのがん予防・検診研究センター予防研究部が 2009 年に肝がんに対するいくつかの調査研究結果を発表しています。その内容を紹介します。

この調査は「多目的コホート研究 (JPHC study)」といって、日本各地の住民、約 2 万人 (40 から 69 歳) を 1993 年から 2006 年まで 12 年間の長期にわたって追跡調査したものです。追跡調査中に 109 人に肝がんが発生しました。この 109 人中 69% の人が C 型肝炎に感染、9% が B 型肝炎に感染、2% が両方のウイルスに感染していました。

一方、ウイルスの有無でみた場合、この期間に C 型肝炎だった人は約 10% の人が肝がんになり、B 型肝炎だった人は約 2% が肝がんになりました。それに対して B 型、C 型とも肝炎ウイルスに感染していなかった人では肝がんになったのはわずか 0.1% に過ぎませんでした。

#### 1. 肝機能 (血中 ALT 値) と肝がん

肝機能の ALT の数値と肝がんの発生との関係では C 型肝炎の方も B 型肝炎の方も ALT が高いほど肝がんの発生が多くなっています。両者のウイルスのない方でも ALT が高い方に肝がんの発生がみられました。逆に言えば、肝炎ウイルスが陰性で ALT も正常なら肝がんの危険性はかなり少ないといえます。

#### 2. メタボリック症候群関連要因と肝がん

高血圧や血糖、中性脂肪、体重などと肝がんの関係調べたところ、身長と体重から計算した BMI が高くなるほど肝がんのリスクは高くなり、高血糖と過体重が重なると肝がんのリスクが 3.4 倍になりました。最近、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) からの肝がんの発生が問題となっていますが、それと一致する結果になっています。

#### 3. 野菜・果物および抗酸化物質摂取と肝がん

野菜については緑黄色野菜や緑の葉野菜の摂取で肝がんのリスクが減少していましたが、果物の摂取では肝がんのリスクは高まっていました。抗酸化物質では  $\alpha$  カロテン、 $\beta$  カロテンは肝がんのリスクを減少させますが、同じ抗酸化物質でもビタミン C は肝がんのリスクをあげてしまうという結果でした。ビタミン C は肝臓にはよくない影響を与える「鉄分」の吸収を高めてしまう可能性が考えられています。

#### 4. イソフラボン摂取と肝がん

大豆製品などに含まれるイソフラボンと肝がんの関係では男性については特別な傾向はみられませんでした。女性についてはイソフラボンの摂取により肝がんのリスクが増加していました。そもそも B 型および C 型肝炎ウイルスの感染者の

・最初に体の不調に気づいたのは昨年二〇〇六年の十二月です。

・クリスマス会や忘年会のときにおなか痛くなつて…今までに経験したことのないような感覚だったんです。MRIできつんと検査したのが正月が明けた一月六日。

・僕はもう何年も健康診断すら受けていなかったんです。

・先生は僕に肝臓の画像を見せて「(肝)腫瘍があるんですよ……」

・「目ですくんにわかりました。ああ、がん」だつて。

・俺の命はあとどれくらいあるんだろう。一年か、二年か

・僕の予想は甘かった。先生の口から出た命の期限は…三ヶ月。

二〇〇七年三月十四日死亡  
(享年六〇歳)

図 7 「余命三ヶ月のラブレター」より

割合に男女差がほとんどないにもかかわらず、肝がんの発生率が女性のほうに少ない原因として、女性ホルモン（エストロゲン）が肝がんに対して予防的に作用する可能性が考えられています。そして、イソフラボンも女性ホルモンのエストロゲンに似た構造をしており、女性に対してはかえって体内におけるエストロゲンの本来の働きを妨げてしまうのではないかと推測されています。

### 5. コーヒー・緑茶の摂取と肝がんリスク

全対象者でも C 型肝炎感染者でもコーヒーを毎日摂取している方は肝がんのリスクが低下していましたが緑茶の摂取ではこのような傾向はみられませんでした。

これらの調査の結論を予防研究部のホームページより以下に引用しておきます。

「肝がんになった人の 8 割以上が C 型または B 型肝炎ウイルス陽性者だったので、肝がん予防のためには、まず健診などの機会に肝炎ウイルス検査を受け、感染していた場合には肝臓の専門医にかかって適切な治療や経過観察をすることが重要です。」

「対象集団で追跡期間中に発生した肝がんは 100 例程度と少なく、以上の結果が確実といえるレベルには達していません。その確認には、同様の検討が他のコホート研究などの疫学研究でな

れると共に、なぜそうなるのかという詳しいメカニズムが解明される必要があります。肝がんのリスク要因としては、喫煙と飲酒が確立していることから、感染者では特に、禁煙と節酒が大切になります。さらに、多目的コホート研究では、肥満、糖尿病・高血糖、女性のイソフラボン高摂取が肝がんリスクを高め、身体活動、コーヒー飲用、野菜の摂取がリスクを下げる可能性が示されています。まだ他の研究による確認が必要な段階ではありますが、肝炎ウイルス感染者であれば、無理のない範囲で取り入れてみるのも良いかもしれません。」(研究の詳細な内容は <http://epi.ncc.go.jp/jphc/3/7.html> を参照してください)

### 肝がんは末期になるまで自覚症状がない

肝がんの自覚症状として倦怠感や黄疸あるいは腹部の張る感じ、腹痛などがいわれていますが、これらの症状はいわゆる「末期」といわれる状態になるまでみられることはありません。まさしく肝臓は「沈黙の臓器」です。芸能人の事例を紹介します。2007 年に 60 歳で肝がんのために死亡された鈴木ヒロミツ氏です。彼は亡くなる前年 12 月の忘年会のときに体の不調に気づき、正月明けに病院を受診しました。そして検査の結果、肝がんと診断され、余命は 3 ヶ月と医師から告知を受け、3 月 14 日に亡くなられてしまいました。この間の経過が「余命三ヶ月のラブレター」(幻冬舎、2007 年)として出版されています(図 7)。

## 肝がん撲滅に向けて

肝がんは私たち（医療従事者・患者，国民）の努力で減らすことができる病気です。要点を箇条書きにしましたので参考にしてください。

1. 40歳以上の方：一度は肝炎ウイルス検診を受診してください。採血の検査のみです。HBs抗原とHCV抗体などを調べます。
2. 肝炎ウイルス検査が陽性（HBs抗原+ あるいはHCV抗体+）の方：自覚症状はなくても医療機関を受診して精密検査を受けてください。
3. C型肝炎・B型肝炎の方：肝がんへの進展を積極的に防止しましょう。C型肝炎の方

はインターフェロン療法（注射），B型肝炎の方は核酸アナログ製剤（内服）による治療を検討してください。

4. 慢性肝炎・肝硬変の方：肝がんを合併する危険があります。腹部超音波や採血による腫瘍マーカーの定期的な検査を受けてください。
5. メタボリック症候群の方：肝機能（ALT）を調べてください。ALTが正常を超えていたら要注意・要医療です。
6. 検診でALTが異常の方：医療機関できちんと検査を受けてください。腹部超音波検査と肝炎ウイルス検査が必要です。

日本から肝がんを撲滅していきましょう。