

第4回

デルタクリニック勉強会

「肝がん（2）」

日時 平成24年10月20日(土)
主催 デルタクリニック

● 前回の復習

肝臓は、成人で800~1200gと体内最大の臓器で、ここに原発性の悪性腫瘍が発生すると大部分が肝細胞がんで、次いで胆管細胞がんが多く両方で95%を占める。その他の原発性肝悪性腫瘍は稀である。また、肝臓は他臓器からの転移することが多く、これを転移性肝がんと呼ぶ。

肝がん（デルタクリニックでの症例中11.3%341人に肝臓がんが発見され、その内訳は下段のとおりである。）

1. 原発性肝がん		
肝細胞がん	93.8%	320人
胆管細胞がん	1.2%	4人
2. 転移性肝がん	4.7%	16人
3. その他の肝原発悪性腫瘍	0.3%	1人

肝細胞がんを病因別にみると、B型肝炎ウイルス感染、C型肝炎ウイルス感染、あるいはそれらの重複感染が大部分を占めている。

1. B型肝炎ウイルス (HBV)	19.4%
2. C型肝炎ウイルス (HCV)	77.2%
3. HBV+HCV	0.3%
4. 非B非C型肝炎ウイルス (NBNC)	0.3%
5. アルコール性肝炎 (ALD)	1.9%
6. 原発性胆汁性肝硬変 (PBC)	0.9%
7. その他	
(1. 2. 3を合わせると	96.9%)

病型別にみた肝細胞がん合併率：B型、C型ともに肝病変が肝硬変に進展すると、原発性肝細胞がんの合併率が有意に高くなる。

B型

慢性肝炎	3人/436人 (0.7%)
肝硬変	59人/207人 (28.5%)

C型

慢性肝炎 27人／808人（3.3%）

肝硬変 220人／606人（36.3%）

肝細胞がんは、画像検査のみならず血液検査による腫瘍マーカーもあわせて診断する。

1. 画像診断

- 1) ソナゾイド造影エコー
- 2) 造影 CT
- 3) EOB-MRI
- 4) 肝動脈造影 CT
- 5) 血管造影

2. 血清学的診断：腫瘍マーカー

- 1) α フェトプロテイン（AFP）
- 2) α フェトプロテイン レクチン分画（AFP L3分画）
※肝細胞がんの特異性高い
- 3) ピブカツー（PIVKA-II）

● 肝細胞がんの治療

1. 外科的治療
 - 1) 肝切除
 - 2) 肝移植 (生体肝移植、脳死肝移植)
2. 内科的治療
 - ◎ 1) ラジオ波焼灼療法 (RFA)
 - 2) 経皮的エタノール注入療法 (PEIT)
 - 3) 経皮的マイクロ波凝固療法 (PMPC)
 - ◎ 4) 肝動脈塞栓化学療法 (TACE)
 - 5) 肝動脈注入化学療法 (リザーバー、one shot)
 - 6) 経口分子標的治療 (ソラフェニブ)
3. 放射線療法 《保険に収載されていない》
 - 1) 重粒子
 - 2) 陽子線
4. 再生治療 《今後の課題》

● 肝移植

肝移植の適応 (ミラノ基準)

単発 直径5 cm以下

多発 3個以内、直径3 cm以下

脈管浸潤・多臓器転移なし

5年生存率

ミラノ基準内 77.8%

基準外 60.4%

● ラジオ波焼灼療法 (RFA)

15Gの外筒針を用いて超音波ガイド下に肝腫瘍を直接穿刺し、先端から4本または10本のフック型針状電極の内針を押し出し、ラジオ波を通電し焼灼する。

肝切除とラジオ波の累積生存率と再発率

	肝切除		ラジオ波	
	生存率	再発率	生存率	再発率
1年	93.3%	13.4%	95.8%	14.1%
2年	82.3%	23.2%	82.1%	30.7%
3年	73.4%	31.0%	71.4%	35.9%
4年	64.0%	48.4%	67.9%	53.6%

微小肝がん (2cm以下)

3年生存率	84.5%	75.1%
5年生存率	69.6%	52.3%

※がんが小さいものでは、外科的肝切除の方が生存率が高いことがわかる。

● 肝動脈塞栓化学療法 (TACE)

抗がん剤と油性ヨード造影剤、塞栓物質による TACE は、腫瘍の栄養血管となる肝動脈を塞栓し、腫瘍壊死へと導く治療法です。

塞栓単独療法と大きく異なるのは、液体である油性ヨード造影剤を使用するために、腫瘍周囲の門脈細枝や胆管周囲血管叢などの微小血管の阻止が可能である点である。

● 治療法別の制御率 (局所再発のなかった例)

肝切除	30 / 30 (100%)
ラジオ波	35 / 45 (77.8%)
肝動脈塞栓化学療法	11 / 15 (73.3%)

● i P S 細胞

i P S 細胞の正式名称は「induced Pluripotent Stem cell :人工多機能幹細胞」。人工的につくられた多機能をもつ幹細胞という意味。つまり、i P S 細胞は「幹細胞」の一種である。

幹細胞の特徴は

- 1) 幹細胞自身が分裂して数を増やす。
 - 2) 別の細胞に分化できる
- 体の中でも特別な細胞である。

イモリやプラナリアのような高い再生能力をもつ生き物と、ヒトのように再生能力に劣る生き物の違いの秘密も幹細胞にあるといえる。

ヒトの全機能幹細胞（全ての組織になりうる細胞）は、唯一受精卵。受精卵から取り出された幹細胞を ES 細胞（Embryonic Stem cell : 胚性幹細胞）と呼ぶ。

ES 細胞を培養し、様々な組織の細胞に分化させる技術はすでに開発されている。

2012年10月山中教授はノーベル賞 生理学・医学賞を受賞した。山中教授は、胚やクローン技術を使わずに成人の皮膚を ES 細胞のような多機能幹細胞に作り代えることを目標に研究を開始した。

ES 細胞の中で活発に働く因子(遺伝子)を明らかにし、それを皮膚の細胞の中に送り込むことによって ES 細胞のような状態の幹細胞が得られると考えた。

山中教授は、2006年、4つの遺伝子（Oct 3/4, Sox 2, Klf 4, c-My c）を突きとめ、マウスの皮膚細胞にこれらを注入して胚を使わない究極の多機能幹細胞（i P S 細胞）を作ることに成功した。

この技術は再生医療という技術をもって、難治性疾患の新しい治療法として確立されるであろう。

● i P S 細胞から肝細胞に変換

肝臓の細胞を再生させる方法として、2つの方法がある。

- 1) いったん皮膚の細胞を初期化して iPS 細胞にした後、肝細胞へと変換させる。
- 2) 皮膚の細胞を直接肝臓の細胞へと変換させる。

● i P S 細胞から血小板をつくる

Koji Eto らは、iPS 細胞から巨核球を作り、さらに c-Myc を組み込み血小板を高率よく作ることに成功している。

● まとめ

肝細胞がんの治療は、主に肝切除、肝移植（生体肝移植、脳死肝移植）による外科的治療と、ラジオ波焼灼療法、肝動脈塞栓化学療法などの内科的治療が行われている。

i P S 細胞の登場により、近い将来再生治療にとってかわる時代がくることが期待される。

- 次回は12月15日（土）「肝炎ウイルス（1）」についてお話しする予定。

● 質疑応答

Q1 外科的治療の年齢制限はあるか？

A1 年齢制限はない。年齢で決めずその人のリスク・合併症・生命余後をみて、医師と患者と相談している。

Q2 iPS細胞の登場で希望がもてた。先日NHKの放送でコーヒーの効能について糖尿病やがんが良いが、授乳中や肝硬変の方は控えた方がいいと言っていたがどうなのか？

A2 食事を改善することで、肝機能の半分は改善する。コーヒは飲んでいいと思うが、インスタントコーヒは体にいいとは思えない。この件は宿題にさせて下さい調べておきます。

Q3 ラジオ波焼灼療法の有効な人は？

A3 肝硬変の大部分は、いつかがん化する、いつ発がんしても手術で切り取れるか？最善の治療を頭において診察している。肝切除かラジオ波かTACEかなどの治療法の選択は、がんの部位や血液検査データ、アルブミン値、黄疸の有無、術後の予後等を考えどの治療法が有効か判断する。

その他、S1部位のがんにはラジオ波焼灼療法はできない、表面にできたがんには塞栓療法はできない。手術してもまたがんはできてしまう可能性が高い。当クリニックの連携病院には、それぞれの肝がん治療の第一人者が居て、安心して診療できている。その点、私だけでなく患者さんも幸せだと思う。

Q4 タウリンの摂取はいいのか？

A4 肝臓の症状が悪い人（重症の肝不全、腹水や黄疸がある）はタウリン摂取よくない。