

## 肝癌発生から見た本邦の肝臓病の特徴

東京大学大学院医学系研究科消化器内科学

小 俣 政 男

Characteristics of Japanese Hepatocellular Carcinoma

Masao OMATA

*Department of Gastroenterology,  
University of Tokyo*

Recent increase of hepatocellular carcinoma (HCC) is so noticeable, in that hepatitis C virus (HCV) infection contributes to the majority (83%) of the neoplasm. Prospective follow-up study indicates C-viral HCC develops stepwise depending upon the degree or stage of liver fibrosis. Thus, we can predict the chance of developing the neoplasm by liver biopsy staging in C-viral chronic liver disease. Recent introduction of Interferon revealed HCV could be eradicated in 30% of those treated, and reduction in the HCC occurrence among them was demonstrated. These results clearly indicate that, by combining meticulous interventional and medical treatment for HCC and anti-viral therapy for the virus, future development of HCC could be drastically reduced in our country.

Key words: HCV, HBV, HCC, Interferon

C 型肝炎ウイルス, B 型肝炎ウイルス, 肝細胞癌, インターフェロン

第 540 回新潟医学会で講演の機会を与えて頂き、誠に光栄に存じます。本日は、肝臓病研究の進歩ということで、主に私共の現在行っていることを中心にお話しさせて頂ければと思っております。

### 増え続ける肝癌

日本では約90万人の方が毎年亡くなれておりますが、肝細胞癌では現在3万人の方が亡くなれております。私が卒業いたしまして27年間、この肝細胞癌の急激な上昇ということは、日々実感しております。

千葉にありました6～7年前の肝細胞癌の原因を調

Reprint requests to: Masao OMATA,  
Department of Gastroenterology,  
University of Tokyo  
Hongo 7-3-1 Bunkyo-ku,  
Tokyo 113-8655, Japan

別刷請求先：〒113-8655 文京区本郷7-3-1  
東京大学大学院医学系研究科消化器内科学

小 俣 政 男

べてみたところ、B型は18%、C型は59%でした。東大にまいりましてやはり同じように見てみますと、もうBは11%であります。Cが83%。即ち94%も肝炎ウイルスに感染しているという事実が判明いたしました。

94%もの肝癌患者がウイルス感染によるものといたしますと、肝臓病全体をウイルス別に見てもいいということになるわけでありまして、日本でBとCのウイルスを持つてる人の数は多分ほとんど同じぐらいではないかと思えます。Bも大体150万から200万人。Cのウイルスを持つてる人も大体140万から160万人。ところが肝癌になったときには8対1ということになりますから、日本においてはCがいかに癌をつくっている現状にあるかということがご理解いただけると思えます。

今後B型の若い感染者がだんだん少なくなっていきますので、この比は更に大きくなります。どの位の期間で癌になるかであります。C型肝炎で輸血歴のある人は大体4割です。その4割の方に輸血がいつあったかという話を聞きますと、大体どこの大学も同じですが、35年前と出るわけでありまして、感染から発癌まで35年ということになります。

### B型とC型肝炎から肝癌へ

私はまだ大学を卒業して27年しかたっておりませんが、感染から発癌までの全貌は見ることができませんが、その一部を見ることによってその長い経過の全貌をあえて推定するというをしたいと思います。

米国から昭和54年に千葉に帰ってきた今から19年前、肝外来を始めたわけですが、そこに来る患者さんというのはどういう患者さんかと申しますと、別に症状があるわけではありません。ただ肝機能がちょっと悪い。トランスアミナーゼはGPTが100程度、それから平均年齢40歳前後の日本の普通の人です。それらの患者さんに肝生検をいたしまして、慢性肝炎であるということを証明し、フォローを開始いたしました(図1)。127名がB型、124名が後にC型とわかったのですが、平均6年追ってみました。そして不幸にして癌になられたのは、Bの方から5名、Cの方から13名と、Cの方が多いということになります(図1)。10万人あたりの年発癌率で換算いたしますと、647と1,723ということになります。なお、ウイルスを持っていない日本国民97%の10万人あたりの発癌率はどのくらいであるか、これは難しいのですが、大胆に言って1.7ぐらいではないかと思えます。ですから肝炎ウイルスがなくなると、肝癌はほとんどなくなると思えます。仮に10万人あたり1.7人と考えます

と、C型慢性肝炎患者と比較いたしますと千倍違うわけでありまして、相対的な発癌危険度が千倍というのは極めて高いわけでありまして。

例えば、喫煙者と非喫煙者の肺癌の相対的危険度は10ぐらいだと思います。カロチン云々というのは3以下であります。なお疫学調査の3以下の相対的な危険度は、データが引っくり返る可能性があるというのが、3年ほど前の『サイエンス』に記事として載りましたけれども、今までB型肝炎は発癌率が高いと書いておりましたけれども、また今度はC型肝炎が高いという話になるのかといわれるかもしれませんが、実は肝臓という場合は非常に不幸な臓器でありまして、発癌因子No.2(B型)が今までNo.1だったのに、それを凌駕するNo.1(C型)があらわれた、というふうにも考えても良いのかも知れません。

このC型慢性肝炎というのは無症候の肝機能異常者集団であります。10万人当たり年1,723人の、発癌率がとても高く高い群だといえると思えます。ところで慢性肝炎というのは、非常に広うございまして、軽いもの、ほとんど正常肝から中くらい、重いものと…重いもの、いってまた肝線維化が進んでいるということでありまして、すなわち肝生検上線維化が少し進んでるというものですが、線維化の程度により層別化して発癌率を見てみました。

患者さんが来たときに、生検をいたしました。軽い、中くらい、重い—重い—いって慢性肝炎として重いのですが—の、C型ですが、全体は124名。発癌に至る経過を2年、4年、6年、8年、10年と見たのですが、軽いところから36名がスタートし、お一人のみが癌になられた。その方は約10年かかっている。一方、45名の線維化が進んでまもなく肝硬変かもしれないという集団からは、続々と癌ができてくるわけでありまして。そう申しますと、もう皆さん、それは当たり前ではないかと。例えば、階段モデルを想定すれば、1段目でスタートした群と3段目でスタートした集団と比べたら、4段目の肝硬変、あるいは5段目の肝癌に、3段目からの方が到達するのは当然早いのではないかということと言われる。実際、C型ではそうであります。1段目、2段目、3段目、そして4段目が肝硬変で、5段目が癌というモデルを想定すれば、ですね。ところがB型を見ていただきたいのですが、階段モデルが当てはまらないわけでありまして。軽い慢性肝炎からスタートしても、53名中不幸にしても3名が癌になられた。ところが重い慢性肝炎からでも、36名中、たったお一人しかならない。ということは

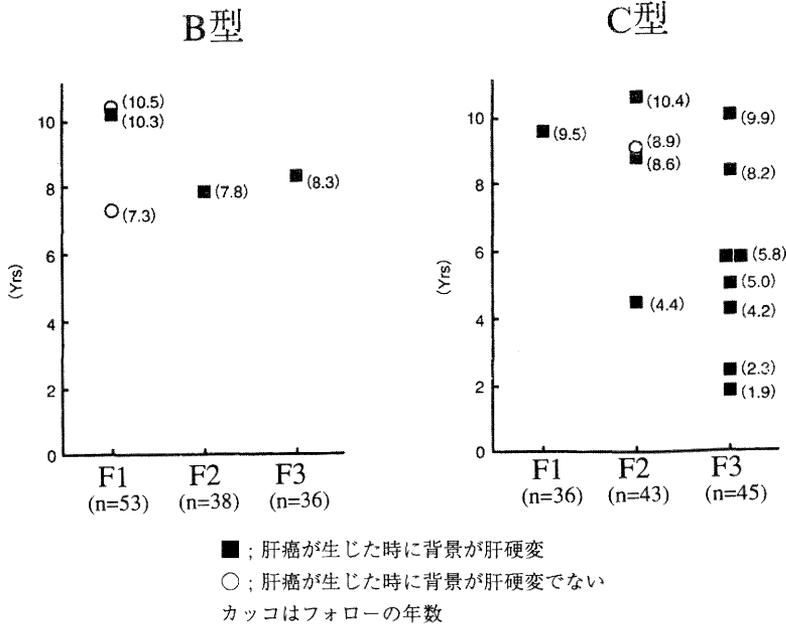


図1 B型とC型慢性肝炎患者からの肝癌発生

ということかという、B型では多分発癌へのプロセスと壊死→炎症→線維化(肝硬変)とが独立のことからの可能性がある。ですからB型では例え周囲が肝硬変であろうがなかろうが、癌になる人はなるということです。

その検証はどうするかという、癌になった段階でそれを生み出した肝臓が肝硬変かそれに近いかというのを見るわけです。Cでは124名中13名が癌になられたのですが、一人を除いて、背景の肝は皆肝硬変になっているわけでありまして(図1)。ですから軽いところからの人も、1段階から突然癌になったのではなく、1段階から2段階、2段階から3段階、3段階から4段階、だから9年半かかったということになるわけでありまして。

一方、Bは数は少ないのですが、5名中2名(40%)は癌が発生した時に、背景肝は肝硬変になっておりません(図1)。そういったしますと、BとCの発癌過程というのは、大分雰囲気が違うのではないかと考えています。

先ほど、C型全体で10万人あたりの年発癌率を1,700ということをお話ししました。Bは約600という話をいたしました。Cの場合はさらにそれを肝の線維化の程度により軽・中・重で区分けしますと、457, 1,450, 3,005という風になります。10万人あたりの発癌率とい

うと、日常この数字に慣れている方は別ですが、我々医者にとって、これが何に役に立つかという、この数字だけでは何にも役に立ちません。これをパーセンテージにしないと役に立たない。つまり0.45%, 1.5%, 3%。ということかと申しますと、これら患者さんの平均年齢が40歳でありますから、余命があつたら30年ぐらいいある。そうすると、年率3%ということは3×30ですから90%、即ち“重い”慢性肝炎は90%の生涯発癌率を有する。“軽い”慢性肝炎ですと0.45×30年でありますから、せいぜい13~14%であります。ということは90%弱は癌にならないということ。ですから、肝機能(GOT, GPT)だけで見ると、生涯癌にならない人と、なる人の区分けがつかないわけでありまして。肝生検をやっているからこういう話ができる。C型肝炎というのは、あえて大胆に言えば、30年という期間で誰が癌になるかを慢性肝炎の段階から推定できるということになります。

一方Bの方は、たとえその病気の程度を肝生検までして区分けしても、誰が癌になるということに関しては、なかなか言い難いのではないかと考えています。ですから、頻度的にはC型が圧倒的に多いのですが、臨床怖いのはむしろBの方が怖い。ただ、幸か不幸か、Bの患者さんは、先ほどお話ししたように、癌の患者さんとしては8対1になっておりますので、非常に少

なくなっているということは言えます。今までは慢性肝炎からの癌発生につき述べましたが、肝硬変からはどうかと申しますと、7000なのです。ですから7%。10年間で7割、30年間だと210%癌になるということになります。

今般、新しい犬山（肝生検の組織分類）でF（Fibrosis）分類（線維分類）というのが出ました。F1（軽）、F2（中）、F3（重）、F4（肝硬変）と、先ほどの階段状モデルにふさわしい分類と存じます。

### インターフェロンによる肝癌発生予防

C型肝炎に関しては、この6年間で20数万人にインターフェロン治療が行われ、大体3割の方からウイルスが体内から消えたのではないかとこの風に言われております。

なぜ3割で消えて、残りが消えなかったかという話は今日はいたしません。ただその肝癌の、つまり癌発生頻度の減衰につながったかという話だけをさせていただきます。

まず、これもまた私自身の非常に小さな集団についてお話しさせていただきます。215名のインターフェロンの治療を受けた患者さんの平均3年半の経過を追いました。先ほどから申しましたように、癌ができるできないは、殊にC型肝炎では最初の病気のどこの段階かによって違うのであるという話をしてまいりましたから、それを見てみますと、この癌になられた5人というのはやはり既に病気の進んだところで治療に来られて、しかもウイルスが駆除できなかったという方々であります。

ウイルスが消えた集団は今のところ発癌がない。全体としてC型慢性肝炎の10万人あたりの年発癌数1,700、あるいは年率1.7%という集団がインターフェロン治療後680人に落ちた。その680という数字はウイルス消失群の0と消えない集団の1,000の比率で決まってくるということでもあります。しかしこまでは、私の成績でありますのでいかにも数が少ない。そこでこの数を10倍にしてお話をいたします。これはアンケート調査の形で、北海道大学から東北大学等、10施設の先生方へお願いしたわけであります。2,511名の治療例ですから、約10倍強であります。先ほど、無治療集団というのが1,700でありました。この調査での慢性肝炎の集団は2,200であります。ですから大体C型慢性肝炎というのは、年率2%（或いは10万人あたり200人）の発癌があるのではないかと推定されます。それが先ほどは680でしたが、今回の全国調査では600です。つまり215名の私の患者さ

人も、2,511名の全国の患者さんも、基本的にインターフェロン治療においては発癌の減衰が見られたということです。しかし、その数字が極めて近似していた。さらに今後、ウイルスが消えない集団と、消えた集団の比率が変われば今は3対7であります。一発癌率はもっと小さくなるのではないかといえるわけでありませう。

### 肝癌診療の日常

以上慢性肝炎から肝癌へという事ですが、実際我々が日々遭遇している患者さんは慢性肝炎の段階を過ぎました。先ほど申しました4段目から5段目になっているような患者さん（肝癌）が来られるわけでありませう。

5センチの肝細胞癌で、肝臓から突き出ている。我々の基本的な治療方針は、外科の先生も同じだと思うのですが、その癌をいかに大きく周りを含めて切り取るかということを目指してやっております（“Medical” Resection）。エタノール注入療法というのは、多くは3センチ、3個より小さな癌に対して行われてます。したがって、多くの施設はエタノール注入に回るのは10%から20%なのですが、私どもは85%の症例でエタノール療法を中心にやっております。

これが昨年までの650例をまとめたのですが、650例の5年生存率は39%であります。手術症例の5年生存率は肝癌研究会で9,096例まとめられたものですが、41%であります。もちろん手術ができるというのは肝機能もよく、限られた症例であります。一方我々のところ650例というのは、すべての患者さんの85%に相当する集団であり、その5年生存率を出しているわけでありませう。従って大変悪い肝機能の方も大勢おられます。更にいくつかの工夫をいたしております。最近カラードップラーの性能がよくなりまして、肝癌への栄養動脈が癌の周囲に見えるわけでありませう。そこに直接エタノールを入れるわけですね。そういたしますと、肝結節のみならず、周辺の肝癌区域が梗塞に陥ります。基本的には、外科の先生と同じことをという風に思っているわけですね。すなわち、癌結節の治療はいわば摘出であります。外科の先生は脈管に沿った手術をされます。胆癌区域切除とかをやられます。我々も区域を落とすことによって、進行癌を治したいという療法もやっております。

私は東大に約6年強おります。その間、延べ1800例の肝細胞癌患者が入院されました。我々の肝臓の臨床は、肝癌の臨床であります。そういう中で、現在の最も大きな課題は再発の問題であります。癌の発生を考えたとき、新たに肝硬変から癌ができるのも癌の再発というのも、

肝硬変があるからという点であります。癌の再発ということになりますと、通常は遺残癌であります。癌が残っていたということなのですが、肝臓の場合は遺残癌と、それから肝硬変が存在するがゆえの新生癌の2つがある。例えば、国立がんセンターの根治的切除例の4年の再発率は80%になるわけです。ですから年率20%であります。もともとの癌の経験のない肝硬変ですら7%という発癌率を持って居るわけですから、遺残癌も含めると、肝癌の術後の再発が20%というのはおかしくないのではないかと思います。結局肝硬変の寛解なしには、肝細胞癌の再発は防げないと思います。再発防止の努力がないと肝癌の5年生存率の劇的な改善はないかと存じます。

### 肝硬変を治す

そこで、肝硬変は治るのかということであります。ウイルスが駆除されてからの肝生検が手に入るようになり、5年前後から線維が寛解していくことがよくわかってきました。ですから肝硬変は治るか治らないかという問題は、ウイルスが消えたからすぐ治るわけではなく、階段状モデルを想定していただければ登り切るのに20年かかったわけですから、いわば後ろ向きに下りるわけであり、やはり時間もかかります。しかし5年あるいは8年ぐらいで、線維のかなりとれた状態にいけるかもしれないということなのです。

肝移植というのは、他人の肝臓を頂いて自分の肝臓を正常にするわけであります。しかしもし仮に、ウイルスの駆除によって時間はかかるかもしれないけれども自分の肝臓を両親から頂いた肝臓に戻せれば、私はこんなに素晴らしいことはないと思います。ただ例えウイルスが駆除できたとしても、この線維化寛解のプロセスの間に、癌ができる可能性がありということです。ですから画像診断と内科的なエタノール注入療法で、発生した癌をつぶすことによって肝硬変寛解まで持って行ければ、それは肝移植と同じ、或いは免疫抑制剤の非長がないわけですから、それ以上と考えます。背景肝の線維の寛解を見ない治療は、先の見えない再発の治療の日々であるという感がいたします。

### 肝癌発生高危険群の囲い込み

実は患者さんの予後を規定するのは我々の努力以外に、突地医家の先生方との協力によって得られることが大きいということなのです。どういうことかと申しますと、例えば外科手術にするか、エタノール注入するかということは、先ほどこから申しましたように、5年生存率が39

%と41%とか、そういう数%の差の議論なのです。ところがC型肝癌の患者さんは、我々のところに来られたときに、通院されていて癌が見つかったのか飛び込みで来られたのか、ということなのです。5年生存率は前者は50%、後者は20%です。50と20ですから、30%も予後は違うわけでありまして。いろんな技法を駆使しても、それだけの差は出せません。そうすると患者さんいかに外来に来ていただけるかが、実は最も患者さんの5年生存率に差をつけられる要因であると思います。それをどうやって可能にできるのか、C型肝炎患者140万人全員を全部囲い込むのかという話であります。

できるだけ安く、できるだけ誰でもできる簡便な肝癌発生の高危険群の設定はできないかということで、3年前にTPO(トロンボポイエチン)という物質の遺伝子がクローニングされたわけです。このトロンボポイエチンがどこで産生しているのか調べてみましたら、驚いたことに肝臓でほとんど(8割から9割)このTPOはつくられているわけでありまして。我々はいつも肝機能検査の一つとしてアルブミン云々ということを申します。なぜアルブミンが肝機能検査の一つかということ、肝臓でつくられているからであります。ですから、この新しく発見されたTPOという因子も肝臓でつくられているのであれば、なぜ肝機能検査になり得ないかということがあります。すなわちTPOそのものでなくとも、それを反映する血小板の数というのは肝機能検査でもよいのではないかと、なぜこのようなことを言うかと申しますと、こういう話が出る前から肝発癌の囲い込みには血小板がよいのだということ、あまり論理的な根拠はなかったのですが、臨床体験からそういうことを申してきたわけです。勿論、血小板減少と肝硬変症の関係は教科書に書いてある。肝硬変であれば血小板が下がる。しかし、脾機能充進によるもので、今さら何を言うのかということなのですが、それは脾臓の機能が充進してむしろ破壊が充進するのだというふうに説明されたのですが、新しい局面はその産生という点にも目を向けていただかなくてはということでもあります。

どうしてこういうことを言い出したかと申しますと冒頭の肝生検所見で発癌のリスクということはかなり違ってくると言いました。肝生検で得られるのと同じ程度の情報をエコーなり、他の検査で見られるかということ、なかなか通常の肝機能からは得られない。ただ血小板の数が、例えば肝生検で軽い(F1)のは大体17万ぐらい、中くらい(F2)は15万、重い(F3)のは13万、肝硬変で10万ぐらいに平均値がなる。冒頭の話して、F1かF2

か F3 かがわかれば大体の発癌率が算定できる。これを三段論法でいくのですが、血小板17万ぐらいだと年率 0.45%，15万だと 1.5%，それから13万だと 3%ぐらいと。患者さんが来られ、GOT、GPT が異常だとわかった次には、血小板の数をぱっと見るわけですね。そして、13万だったらこれは年率 3%ぐらい、30年で90%というようなことを頭に描きながら、患者さんを見るという日常臨床をやってきたわけであります。

一方、癌になった患者さんの血小板の数が一体どのくらいかともう 1 回見直してみたわけですね。そういったしますと、C 型肝炎で血小板の数で13万以下は全体の 8 割でした。従って血小板数13万を高危険群とすると、8 割は囲い込めるわけであります。だが 2 割は逃れる。肝硬変でも、20万以上という人もいますが、大体13万で区切る。16万で区切れればもっと肝癌の患者さんを囲い込めるのですが、偽陽性というか、囲い込む必要もない人も多く出てきますので、13万ぐらいで囲い込んだらどうかということになるわけであります。肝臓の外來というのとは次のような場面がよくあると思います。患者さんが来て、GPT が前は 120 で、今回は80になったと。患者さんはすごく喜ぶわけですね。ところが次また来ると、今度は 130 で、がっかりされる。GPT が上がったと。また下がったと。しかし一体どこに向かっているかということがわからない。ところが血小板の数は、発癌へ向かっている患者さんでは右肩下がりで、殊に13万をきると危ないということであります。去年 3 ヶ月間で、血小板のことで来られた患者さん、もちろん肝機能異常で C 型ですが、このうちでエコーを、それも血小板数に従って時間を変えて、長い場合は一人 1 時間ぐらいかけてやりますから、その中で血小板数13万以下の中から 24 人中 4 人肝癌が見つかったわけであります。17%です。ところが

が血小板数がそれ以上の方には、このときには見つからなかった。17%の発見率というのは、確かにエコーが最終的には肝癌の発見には役に立つのですが、全く無作為エコーのみでの癌の発見率は、0.1%ぐらいです。ですから17%ということは、つまり 170 倍ぐらい効率が良いということであります。

13万をとりあえず肝癌発生の黄色信号と考えた場合、肝癌の 8 割は囲い込めます。したがって、2 割の例外があるということですね。血小板というのは、腫瘍マーカーでも何でもございませぬ。どこでもできます。ですからとりあえずそれをするということによって、日本全国で血小板の数をとりあえず C 型の肝炎の患者さんで調べ、血小板数13万以下で囲い込み、その集団に対して集中的なエコー診断による肝癌の早期発見、それから治療をやっていけば、私は経済効果もよい予後改善になるのではないかとこの風には思っています。

いずれにいたしましても私どもの日常は肝臓病診療といっても、肝癌診療の日常になってしまいました。今後しばらくその状況は続くと思います。肝癌というのは、やせませぬ、痛くありません、QOL がよいのです。ですからその患者さんが、1 年でも長く生きていただくということは、100%の 1 年間が与えられることができます。1 日でも、2 日でも、3 日でも長く生きていただきたいということで、総合的な戦略といえますか、治療対策ということで、日々やらせていただいております。

最後になりましたが本講演の機会を与えて頂きました新潟大学医学部の同窓会の先生方、またご会社の労をとって頂いた岩渕 眞医学部長に深謝いたします。