

## 肝細胞癌 The Lancet, Seminar, March31,2018

西伊豆健育会病院早朝カンファランス H30.7.3 仲田和正

### Hepatocellular carcinoma (Seminar)

著者

Alejandro Forner MD, Maria Reig MD, Jorde Burix Prof,

バルセロナ大学バルセロナクリニック肝臓癌グループ,バルセロナ

Centro de Investigacion Biomedica en Red

de Enfermedades,Hepaticas y Digestivas、マドリード

The Lancet,March31,2018 に肝細胞癌の総説 (seminar) がありました。

著者はスペイン、バルセロナ大学の医師達です。

この著者は肝細胞癌のステージングの

The Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) system を開発した医師達です。

特に 2012 年以降の肝細胞癌の進歩について解説しています。

The Lancet、セミナー「肝細胞癌」最重要点は次の 10 点です。

- ・肝癌の 8 割はサハラ以南、東アジアで B 型肝炎、アフラトキシンが原因。
- ・欧米、日本の肝癌は C 型肝炎、アルコール、非アルコール性脂肪肝 (DM,肥満) 多い。
- ・肝癌スクリーニングは 6 ヶ月毎エコーやるべし、 $\alpha$ FP は感度特異度低い。
- ・1 cm 以上の肝細胞癌は動脈相で濃染、静脈相で wash out、陽性尤度比 100% 近い。
- ・肝血流は肝動脈：門脈が 1：3、肝細胞癌は主に肝動脈支配。
  
- ・単結節は肝切除、単結節 5 cm まで、複数結節径 3 cm 3 個までなら肝移植。
- ・肝切除は肝硬変なく単結節時。門脈圧亢進あれば不可。肝硬変あれば肝移植。
- ・2 cm 未満の結節なら焼灼 (ablation) の効果ほぼ 100%。
- ・透視下カテ注入で唯一生存率改善するのは chemoembolisation のみ。
- ・分子標的薬 sorafenib(ネサバル)、regorafenib(スパーガ) は進行肝癌で生存率改善。

このセミナーの著者はバルセロナの医師達ですが、スペインって肝細胞癌が多いのだろうかとかと怪訝に思い調べてみました。

世界で肝細胞癌は、腫瘍では 6 番目に多く癌死亡の 3 位です。

スペインで肝癌による死亡は 2017 年、全死亡の 1.65% で 5.51 人/10 万人、世界第 88 位だそうです。

欧米、日本での肝癌の原因は C 型肝炎、アルコール性脂肪肝、非アルコール性脂肪肝 (DM、肥満) が多いのだそうで、スペインの肝癌の原因はおそらくアルコール、DM、脂肪肝あたりでしょうか。

小生、ワインの味は 500 円のワインも 5,000 円のワインも全く区別がつかないのでスペインに行ったとき、色々飲み比べてみたのですがやっぱりわかりませんでした。

2017 年の日本人平均寿命は 83.7 歳で世界 1 位、スペイン 82.8 歳で世界 5 位、イタリア 82.7 歳で第 6 位でした。地中海沿岸諸国の寿命の長さに驚きます。

なんだかんだ言っても日本の医療水準はあまねく国民に恩恵が行き渡っている点で群を抜いており、数年前 The Lancet で一冊丸ごと日本の医療の特集が組まれました。

1970 年、日本の平均寿命は世界 10 位でしたが 1980 年代から 1 位に踊り出て来たのです。

米国の医学教育は素晴らしいし、医学水準は世界一だと思うけど、医療制度は最悪です。

現在、高血圧の食事や糖尿病の食事、世界では地中海食が推奨されるようになりました。

食事は毎日の事ですから寿命への影響って大きいんだろなあと思います。

しかし日本人の寿命から見ると、たぶん和食の方が塩分さえ減らせば地中海食よりもっと優れているに違いありません。

日本から食事に関する英語論文はほとんど出ませんのでお手本にしたいくてもできないのでしょう。

糖尿病と高血圧の食事療法総説は下記にあります。

いずれもお勧めは結局、地中海食なのです。

[www.nishiizu.gr.jp/intro/conference/h26/conference-26\\_18.pdf](http://www.nishiizu.gr.jp/intro/conference/h26/conference-26_18.pdf)

(2 型糖尿病の食事療法、The Lancet, June 7, 2014、西伊豆早朝カンファランス)

[www.nishiizu.gr.jp/intro/conference/h22/conference-22\\_01.pdf](http://www.nishiizu.gr.jp/intro/conference/h22/conference-22_01.pdf)

(高血圧の食事療法、New Engl J Med, June 3, 2010、西伊豆早朝カンファランス)

地中海式食事のポイントは下記の 3 点です。

小生、家では朝はいつも茶色のパンにオリーブ油を付けて食べています。

故日野原先生も毎朝オリーブ油を使用されていました。

オリーブ油もピンからキリまであり、高級品だと本当においしく感じます。

最高級品はエクストラ・バージンオイルと言います。

「オリーブ油の差は解るようになった」と言ったら家内にせせら笑われました。

## 【地中海式食事要点 3 つ】

- ① 果物、野菜、低脂肪乳製品、玄米、全粒粉（茶色のパン）、鶏肉、魚、豆、ナッツ、オリーブ油を摂れ。
- ② 赤い肉（red meat: 牛肉、豚肉）、バター、ラード、菓子、砂糖入り飲料を減らせ！
- ③ 赤ワインを 1, 2 杯（白ワインではない）。

### 1. 肝臓の 8 割はサハラ以南、東アジアに多く B 型肝炎、アフラトキシンが原因。

肝臓の 8 割はサハラ以南と東アジアで見られその原因は B 型肝炎、そしてなんと aflatoxinB1 暴露によると言うのです。

台湾では B 型肝炎予防接種により肝臓発生率が 0.92 から 0.23 に低下しました。肝細胞癌のステージ分類に下記のようなものがあるのですが、特に東アジアの中国、台湾、日本、香港から各々出されているのに驚きます。東アジアでいかに大きな問題であるかがよく分かります

- the Cancer of the Liver Italian Program
- Groupe d' Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire
- The Chinese University Prognostic Index
- Japanese Integrated Staging
- The Taipei Integrated Scoring System
- Hong Kong Liver Cancer staging system

アフラトキシンって何だろうと調べてみたところペニシリンのように、真菌アスペルギルスが産生するカビ毒でコーン、ナッツ類で見られます。最近では中国産落花生で検出されました。

先日、家内がスーパーで千葉産落花生 200g が何と 1000 円もしたとたまげていました。最近、週刊文春が中国に潜入取材して中国産食品がいかに不潔な環境で作られているかの特集が何回かありました。小生、スーパーでは原産地をよく見て中国産食品は極力避けています。

アフリカの食品の 1/3 は米国食品よりもアフラトキシンの濃度が高いそうです。それでアフリカ産の食品をスーパーで見かけないのかと納得しました。中米グアテマラの小児低身長はアフラトキシンが原因かもしれないそうです。調べたところ、アフリカでアフラトキシンのキャンペーンをしている PACA というホームページを見つけました。アフリカでは大きな問題のようです。

[www.aflatoxinpartnership.org/](http://www.aflatoxinpartnership.org/)

( Partnership for Aflatoxin Control in Africa : PACA)

人の寿命と言えばヨーロッパで 13 世紀に作られた学生歌、

「Gaudeamus igitur (ガウデアームス イギトゥル)、されば楽しもう」があります。ラテン語ですがヨーロッパで、学生たちにより、ビアホールやとくに卒業式でよく歌われます。下記のような歌詞ですが、なかなか感動的なのです。コーラスをやっている方は是非、皆様に歌ってみたいからでしょう。

「Gaudeamus igitur」

Gaudeamus igitur	されば楽しもう
juvenes dum sumus	我々が若いうちに
Post jucundam juventutem	楽しい青春の後は
Post molestam senectutem	悩み多い老年の後は
Nos habebit humus	我々は大地に帰るのだから

Ubi sunt qui ante nos	どこにいるのだろう 我々より前に
in mundo fuere	この世にいた人たちは
Vadite ad superos, Transite in inferos	天国に行け、冥界へ下れ
Hos si vis videre	もし彼らに会いたければ

Vita nostra brevis est,	我々の一生は短い
Brevi finietur	あっという間に終わってしまう
Venit mors velociter	死の来るのは速く
Rapit nos atrociter	我々を冷酷にさらう

Vivat academia,	学園よ いつまでも
Vivant professors	教授たちよ いつまでも
Vivat membrum quodlibet	どの者もいつまでも
Vivant membra quaelibet	皆いつまでも
Semper sint in flores	永遠に栄あれ

下記はバルセロナ、カタロニア自由大学の学生 5 名によるガウデアームスです。歌詞は深刻だけど、とても楽しそうに歌っています。メロディはおそらく皆様もご存じだと思います。

是非、お聞きください。

800 年もヨーロッパ各国で歌われてきましたので、同じラテン語でも国により少しずつ異なり、また発音もスペイン語的発音になっています。

<https://www.youtube.com/watch?v=czIfEhsQoho>

(Gaudeamus igitur、 されば楽しもう 1 分 54 秒、youtube、カタロニア自由大学、Universitat oberta de Catalunya)

2. 欧米、日本の肝癌は C 型肝炎、アルコール、非アルコール性脂肪肝 (DM,肥満) 多い。

サハラ以南、東アジアの肝細胞癌の原因は B 型肝炎とアフラトキシンですが、欧米、日本では C 型肝炎とアルコール過飲が多いそうです。

日本、ヨーロッパでは肝癌発生は既にプラトー、或いは下降に転じていますが米国では上昇しており 2020 年頃プラトーに達するとみられます。

また先進国では糖尿、肥満による非アルコール性脂肪肝が肝癌の重要な原因になりつつあります。

非アルコール性脂肪肝では糖尿病、肥満、喫煙が肝癌と相関し生活習慣是正が重要です。

糖尿病は肝癌の独立したリスク因子であり、また BMI 高値の男性は低値男性に比し肝癌死亡は 5 倍になります。

メタボ予防、アルコール制限は肝癌リスクを低下させます。

糖尿病でのメトフォルミン使用、C 型肝炎での propranolol または statin 使用は肝癌を減らすかもしれません。

B 型または C 型肝炎に HIV 合併すると肝疾患は急速進行します。

肝硬変が完成すると抗ウイルス治療を行っても肝癌リスクは残ります。

3. 肝癌スクリーニングは 6 ヶ月毎エコーやるべし、 $\alpha$ FP は感度特異度低い。

肝細胞癌発見の為のエコー検査は 6 ヶ月毎を推奨です。

6 ヶ月毎エコーは 12 ヶ月より優れます。

間隔を 3 ヶ月にしても生存率は改善しません。

腹部エコーは、エキスパートなら感度 60-80%、特異度 90%です。

ただし当然、術者依存性 (operator dependent) です。

学生の時、循環器の教授が、聴診器の性能も重要だけど、

一番重要なのは、ear piece と ear piece の間だとのことでした。

聴診器こそ operator dependent (術者依存性) の最たるものです。

$\alpha$ FP はカットオフ値を一番有効な 10-20 mg/dl にしても感度 60%、特異度 80% にすぎません。エコーと  $\alpha$ FP の両者を併用すれば発見率は上がりますが偽陽性率とコストは上昇します。

「その他の腫瘍マーカーは使えねえ」とのことです。

中国で B 型肝炎患者 18,816 人を、スクリーニングテストを行うグループ (9,373 人) と行わないグループ (9,443 人) に分けました。

スクリーニングを行うグループは半年毎にエコーと  $\alpha$ FP の測定を行いました。

その結果、肝癌死亡率はスクリーニング群 83.2 人/100,000 人、非スクリーニング群 131.5 人/100,000 人、mortality ratio 0.63(95%CI 0.41-0.98)となり死亡率は 37%減少しました。

ただし RCT の adherence (順守率)は 60%と低かったとのこと。

スクリーニングにより死亡率が 37%も低下したのですから、

「肝炎患者は 6 ヶ月毎、スクリーニングはやるべし」です。

B 型肝炎があって肝硬変がない患者の肝癌リスクは 0.2%以上だそうです。

非アルコール性脂肪肝があって肝硬変がない患者の肝癌発生率は不明です。

#### 4. 1 cm以上の肝細胞癌は動脈相で濃染、静脈相で wash out、陽性尤度比 100%近い。

エコーで 1 cm未満の腫瘍は現在、確定診断できません。

肝硬変で 1 cm以上の腫瘍は造影 CT の特異的所見でわかります。

「肝細胞癌は動脈相で強く造影され静脈相で wash out」されます。

このクライテリアの有用性は実証 (validate) されています！

径 1-2 cmの結節でこのクライテリアの特異度、陽性尤度比は 100%近く、感度は 71%です。

小生、今まで肝の造影 CT がよくわからなかったのですが、

下記の高知医療センター、徳弘有香先生の論文に

肝細胞癌の造影 CT の読み方が非常にわかりやすくまとまっていました。

これを読んで小生初めて肝造影 CT がよくわかりました。

[http://www2.khsc.or.jp/materials\\_collection/pdf/no02-kanshu2.pdf](http://www2.khsc.or.jp/materials_collection/pdf/no02-kanshu2.pdf)

(肝腫瘍性病変の読影、徳弘有香、高知医療センター)

高知と言えば、モスクワに行った時、ガイドはレニングラード大学

東洋学科卒のおばさんでしたが坂本龍馬のファンで何と高知まで

行って来たと言うのです。

まさか海外に龍馬のファンがいるとは思ってもいませんでした。

小生、高知桂浜に行った時、波打ち際に沿って走ってみました。

NHK の龍馬伝のオープニングは、福山雅治がこの海岸を走る場面でした。

龍馬が高知藩を脱藩する時、お参りした坂本家の氏神の神社は

山の中腹のひどく分かりにくいところにありましたが、探し当てて

お参りしてきました。

また、このモスクワのガイドの方は宮崎駿のファンで DVD は全て持っており、孫が来るとよく一緒に見るのだそうです。

特に「となりのトトロ」は日本の文化遺産だと絶賛していました。いかに日本のアニメが世界の日本ファンを増やすのに貢献しているのかがよくわかりました。世界の 50 歳以下の人達だったらたいてい日本のアニメで育ったのです。

肝造影のポイントは、「肝臓は他の臓器と異なり、二つの血流、すなわち肝動脈と門脈の流入血流量が 1 対 3 で門脈血流が多い」点です。ところが肝細胞癌は肝動脈血流が多いのです。そのため古典的な肝細胞癌ほど動脈相で濃染します。そこで肝造影 CT では、造影剤を入れたあと、30 秒の動脈相、70 秒の門脈相、120 秒以降の平衡相の 3 つを撮ります。

肝細胞癌は肝動脈血流が多いため造影を始めて 30 秒ですぐ染まりはじめ、肝臓全体が染まり始める 70 秒以降の門脈相、平衡相では、早くも造影剤が抜けだすのです。古典的肝細胞癌ほど動脈相で濃染します。

造影 CT による診断は肝硬変がある時のみ有効です。造影で結論が出ない場合、生検が必要ですが生検の偽陰性率は 30%にも達します。

American College of Radiology は Liver Imaging Recording and Data System (LI-RADS) を作り病巣を 5 つのカテゴリーに分類し良性 (LR1) から確定肝細胞癌 (LR5) に分けました。

2 cm 未満の結節は LR2 で 25% が肝細胞癌、LR3 の 69% が肝細胞癌で LR4 は肝細胞癌である特異度 98.2% でした。従って LR4 と 5 を分けることは意味がないとのこと。

## 5. 単結節は切除、径 3 cm 3 個までで門脈圧亢進なければ肝移植、あれば ablation。

肝細胞癌予後予測の staging で相関が認められ一番よく使われているのはこの総説の著者が関わる The Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) system だそうです。

$\alpha$ FP 高値の予後は悪いのですが、はっきりしたカットオフ値はないそうです。

BCLC の詳細はこのまとめの文末に掲げます。

ポイントは「単結節は肝切除、5 cm 以下単結節と複数結節は径 3 cm 3 個までなら肝移植」です。

肝切除の適応は主に単結節腫瘍の場合です。

肝硬変のない肝細胞癌なら、肝切除は重大な合併症がありませんので選択肢となります。

腫瘍のサイズ自体に明確な閾値はありませんが大きければ血管侵襲、腫瘍散布の可能性が高くなります。

一方、非代償性肝硬変では肝切除は禁忌であり肝移植を考慮します。

肝切除の適応は欧米では門脈圧とビリルビン値を使用します。

一方、日本では肝切除適応に ICG (indocyanine green) 保持を使っているそうです。門脈圧亢進は肝静脈圧 10mmHg 以上の時です。

Echo-elastography による liver stiffness 計測で門脈圧亢進がわかります。

Elastography は下記の日立製作所のページに分かりやすく説明があります。

[www.hitachi.co.jp/products/healthcare/products-support/contents/us-tech/rte/index.html](http://www.hitachi.co.jp/products/healthcare/products-support/contents/us-tech/rte/index.html)

(Real-time tissue elastography、日立製作所のページ)

腫瘍や血小板 10 万/ $\mu$ l 以下は門脈圧亢進 (CSPH: Clinically significant portal hypertension) とは言えないそうです。

門脈圧亢進 (CSPH) の存在は 3 年後、5 年後死亡率が増加します。

5 年後死亡率 OR2.07、(95%CI 1.51-2.84) です。

門脈圧亢進があると、術後の非代償 (decompensation) も増加します

(OR3.04, 95%CI 2.02-4.59)。

門脈圧亢進がなくビリルビン正常なら 5 年後生存率 70%ですが、

正常でなければ 50%以下になります。

なお肝切除 5 年後の合併症 (再発、新たな de novo 肝癌) は 70%に及びます。

再発を減らす補助治療ははっきりせず全身化学療法、chemoembolisation も効果がありません。

cytokine-induced killer cell のトライアルが Phase 3 に入っており有効かもしれません。

肝切除後や ablation 後の sorafenib 使用は効果がありません。

肝内再発を防ぐに一番有効なのは肝臓移植です。

微小血管侵襲、衛星病変がある場合は肝移植の適応になります。

初期からこのように適応を決めておけば (ab initio indication) 効果的な治療が可能であり移植肝の無駄遣いも防げます。

## 6. 肝移植は 5 cm以下の単結節、または 3 cm以下かつ 3 つまでの複数結節の時。

肝移植は腫瘍と肝硬変両方の治療ができますので最善の選択です。

Milan criteria では 5 cm以下の単結節腫瘍、或いは 3 cm以下の 3 つまでの結節が肝移植の



適応であり 5 年生存率 70%以上、再発率 10-15%未満です。

このクライテリアは欧米で使用されています。

Milan criteria をオーバーする適応だと再発リスクは増加します。

Milan と言えば、小川国夫という小説家がありました。静岡県藤枝市の出身です。東大国文科の学生の時、1953 年にフランスのソルボンヌ大学に私費留学、単車でパリからギリシャまで旅行します。

日経新聞で読んだのですが、それから 50 年後、小川国夫の息子さんが同じ行程を辿ったのです。

ミラノ (Milan) 大聖堂を訪ねた時、たまたまそこでイタリア人の老人に話しかけられたのだそうです。その老人が言うには 50 年ほど前、同じ場所で単車で旅行する日本人に出会ったとのことでした。

小川国夫は「アポロンの島」という小説で有名になりました。

単車でのギリシャ旅行を基に書いたものです。

小生、学生の時、この小説を読んで、この小説の舞台になったギリシャ、ペロポネソス半島の美しいナフプリオンという町を訪ねました。

研修医の時、たまたま静岡の喫茶店にいたら女主人に「小川国夫が来ているわよ」と言われて挨拶しました。「アポロンの島」の舞台、ナフプリオンを訪れたことを話したらとても嬉しそうでした。

肝移植の最大の問題はドナー不足のため肝癌が進行してしまうことです。

死体でなく生体肝移植も同様の効果がありますがドナーが少ないとのことです。

## 7. 2 cm未満の結節なら焼灼 (ablation) の効果はほぼ 100%。

肝癌初期では焼灼 (ablation) は広く行われています。

Ablation は熱または冷却 (radiofrequency, microwave, laser, cryo-ablation) 、またはエタノール注入などにより腫瘍壊死を起こすものです。

Radiofrequency ablation(高周波通電、350-500kHz)は最良 (first line) の ablation でありエタノール注入よりアウトカムは優れます。

これは 350-500Khz で通電するもので神経刺激がなく全身麻酔は不要です。特に 2 cm以上の結節で差があり小さな結節ではあまり変わりません。

但し、高周波通電は胆嚢、胃、大腸、その他の内臓の近くでは使用できないそうで経皮的エタノール注入はこのような場合に用途があります。腹腔鏡視下で通電を行うこともあります。

Microwave ablation（マイクロ波焼灼）が最近出現、3 cm-5 cmの腫瘍や血管、胆嚢の近くの腫瘍で成績がよく有望（promising）な方法だそうです。回数も少なくて済み生存率も高周波通電に劣りません。

小生、この辺の高周波だのマイクロ波の意味がよくわからなかったので調べてみました。電磁波は波長が小さいものから次の順に大きくなります。すなわちガンマ線、X線、紫外線、可視光線、赤外線、遠赤外線、サブミリ波、センチ波、極超短波（UHF）、超短波（VHF）、短波、AMラジオ、長波、極長波、極超長波です。

昔、短波放送を聞いていて深夜、平壤放送が通常放送の後、ひたすら乱数を読み上げるのを聞いたことがありました。作業員に対する暗号指令だなど大興奮でした。

上記の電磁波の内、ミリ波（レーダーに使用）、センチ波（衛星放送に使う）、極超短波（UHF:TV,携帯、電子レンジ）を併せてマイクロ波と言うそうです。電子レンジの極超短波と衛星放送のセンチ波は波長が近いのです。衛星放送は雨がひどいと見えなくなりますが、これはセンチ波が雨に吸収されるためなのだそうです。電子レンジの極超短波も水分に吸収されて熱を発するため料理ができるのです。

肝臓がんで使われる熱凝固療法のマイクロ波凝固療法とラジオ波焼灼療法の違いですが、マイクロ波凝固療法はがんの病巣が比較的早く高温になるのに対し、ラジオ波焼灼療法は温度上昇が緩やかなのだそうです。

これは、マイクロ波は波長がより短くて周波数が高く、それだけ腫瘍をつくっている分子に速い運動を引き起こすためです。そのため、マイクロ波凝固療法は、1回の照射が1~2分と短時間ですむのに対し、ラジオ波焼灼療法は10分前後とやや時間がかかります。

2 cm未満の結節であれば ablation の効果はほぼ 100%とのこと。生存率は切除も ablation も同様です。

将来的に肝移植を考えての生検が必要であれば、切除でもよいとのこと。肝移植が無理なら治療の第1選択は切除や ablation になります。

## 8. 透視下カテ注入で唯一生存率改善するのは chemoembolisation のみ。

肝細胞癌は周囲組織に比べ動脈支配が主ですのでカテ経由の薬物、塞栓、isotope 等の注入で選択的に腫瘍壊死を起こすことができます。

しかし生存率改善の唯一のカテ治療は、経動脈的 chemoembolisation です。これは化学療法と塞栓の両方を同時に行うものです。

chemotherapy なしの arterial embolisation、external radiotherapy、radioembolisation 等は抗腫瘍作用はあるものの生存率改善はありません。

経動脈的 chemoembolisation は、薬剤入り polyvinyl alcohol sphere で血管を閉塞させ薬物をゆっくりと放出する方法が標準治療です。以前は生存中央値 20 ヶ月でしたが現在は 30-40 カ月を超えます。門脈血栓があったり、癌関連症状がある場合は予後は悪くなります。

chemoembolisation は 2 回行なっても壊死が十分達成されなかったり、再発後、壊死が達成されなかった時はそれ以上行うべきでないそうです。また肝細胞癌が進行して治療不能となっている時（腫瘍が巨大、肝外進展、血管浸潤）に行ってはなりません。

このような場合、全身化学療法（sorafenib、brivanib）に経動脈的 chemoembolisation を併用しても効果はありません。

90Y（イットリウム）による経動脈的 radioembolisation が行われ 40%–90%の反応があり生存率は chemoembolisation+sorafenib に匹敵するという報告があります。

90Y（イットリウム）はスウェーデンのイッテルビーが発見した鉱物で、なんと恒星内元素合成に由来する放射性同位元素で半減期 64 時間でベータ線を放出します。月の石にイットリウムが多いそうです。

## 9. 分子標的薬 sorafenib（ネクサバル）、regorafenib（スチバーガ）は進行肝癌で生存率改善。

なんと 2008 年まで進行肝細胞癌には有効治療がありませんでした。

分子標的薬 sorafenib（ネクサバル）、regorafenib（スチバーガ）は placebo に比し生存率を改善する唯一の薬です。

スチバーガなんて何だかチーズバーガーみたい。

そう言えば 1905 年 5 月 27 日、日露戦争の日本海海戦の際、水兵達は、ロシアのバルチック艦隊の戦艦を日本語にこじつけて名前と形を覚えました。こんな感じです。

- ・戦艦クニャージ・スウォーロフ　：　親父が座る
- ・戦艦アレクサンドル三世　：　呆れ三太
- ・戦艦ボロジノ　：　ぼろ出ろ
- ・戦艦アリョール　：　蟻寄る
- ・巡洋艦ドミトリー・ドンスコイ　；　ゴミ取り権助

日本側は、艦砲射撃を各自が行っても、どの大砲の砲弾が着弾したのかわからぬため、偵察員の指示により目標距離を全て同じに行いました。「目標、呆れ三太！」で一斉砲撃を行ったのです。

小生、サンクトペテルブルグに行った時、はるか沖にクロンシュタット要塞のある島を見て感動しました。バルチック艦隊はここから出港し喜望峰経由ではるか日本を目指したのです。

また日本海海戦に参加し、ロシア革命では革命軍に味方して宮殿に砲撃を行った戦艦アブローラ（オーロラ）号がネバ川河畔に係留されています。

日本海海戦に参加した戦艦で現存するのはこの戦艦アブローラと、横須賀の戦艦三笠のみです。

以前、我が家にロシア大使館勤務の親子がホームステイしたのですが、ロシア大使館員は全員、戦艦三笠記念艦は見学しているとのことでした。小生がサンクトペテルブルグに行った時は、戦艦アブローラ号は丁度修復中で残念ながら見学できませんでした。

Sorafenib（ネクサバル）は経口の multikinase inhibitors で RAF signalling、血管内皮細胞増殖因子、血小板由来増殖因子、KIT の阻害を行い、腫瘍増殖、血管増生を阻害します。

Sorafenib（ネクサバル）は特に C 型肝炎由来の肝細胞癌で有用です。皮膚症状の副作用（手足症候群：手足がヒリヒリ、チクチクしたり皮がむける）は半数で見られますが、この副作用があると有効性が高いそうです。

[https://www.nexavar.jp/ja/home/usage-information/proper-use/qa\\_hfs/03.php](https://www.nexavar.jp/ja/home/usage-information/proper-use/qa_hfs/03.php)  
(sorefenib による手足症候群の写真)

第 2 選択薬として regorafenib(スチバーガ)は唯一有用です。Sorefenib 無効の場合 regorafenib で死亡率は 37%低下します。

Regorafenib（スチバーガ）対プラセボで、生存期間中央値は regorafenib10.6 ヶ月、プラセボ 7.8 ヶ月、hazard ratio 0.41、95%CI0.50-0.79、P<0.0001 でした。主な副作用は手足症候群（hand-foot skin reaction）、高血圧、疲労、下痢です。中止に至ったのは 10%に過ぎず安全と言えます。

最近 Lenvatinib（レンビマ、血管内皮細胞成長因子受容体拮抗剤）が Sorafenib（ネクサバル）と比較されました。

Lenvatinib 478 例、sorafenib476 例の比較で生存期間は lenvatinib 13.6 ヶ月、Sorafenib12.3 ヶ月とあまり差がなく、HR 0.92,95%CI 0.79-1.06、副作用は同じようなものでした。

それでは The Lancet、セミナー「肝細胞癌」最重要点 10 の怒涛の反復です。

- ・ 肝癌の 8 割はサハラ以南、東アジアで B 型肝炎、アフラトキシンが原因。
  - ・ 欧米、日本の肝癌は C 型肝炎、アルコール、非アルコール性脂肪肝 (DM,肥満) 多い。
  - ・ 肝癌スクリーニングは 6 ヶ月毎エコーやるべし、 $\alpha$ FP は感度特異度低い。
  - ・ 1 cm 以上の肝細胞癌は動脈相で濃染、静脈相で wash out、陽性尤度比 100% 近い。
  - ・ 肝血流は肝動脈：門脈が 1：3、肝細胞癌は主に肝動脈支配。
- 
- ・ 単結節は肝切除、単結節 5 cm まで、複数結節径 3 cm 3 個までなら肝移植。
  - ・ 肝切除は肝硬変なく単結節時。門脈圧亢進あれば不可。肝硬変あれば肝移植。
  - ・ 2 cm 未満の結節なら焼灼 (ablation) の効果ほぼ 100%。
  - ・ 透視下カテ注入で唯一生存率改善するのは chemoembolisation のみ。
  - ・ 分子標的薬 sorafenib(ネサバル)、regorafenib(スチバーカ) は進行肝癌で生存率改善。

以下に、肝細胞癌のステージング、BCLC を掲げます。

### 【Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging and treatment strategy】

- ① 超初期, Very early stage (0) : 単結節 2 cm 以下で肝機能保たれ  
ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) 0。  
治療：  
治療には切除、ablation、肝移植がある。  
肝移植の可能性なければ ablation、  
肝移植の可能性あれば門脈圧、ビリルビン計測し正常なら部分切除。  
門脈圧、ビリルビンが上昇し合併症なければ肝移植考慮。  
治療が効果的なら寿命 5 年以上
- ② 初期, Early stage (A) : 単結節または 3 cm 以下の結節 3 個までで  
肝機能保たれ ECOG PS 0。  
治療：  
単結節で門脈圧とビリルビン正常なら部分切除、  
両者上昇し合併症なければ肝移植、合併症あれば ablation  
3 cm 以下の結節 3 個までで合併症なければ肝移植考慮、合併症あれば ablation  
治療効果的なら寿命 5 年以上。
- ③ 中等度期, Intermediate stage (B) : 多発結節あるが肝機能保たれ ECOG PS 0。  
治療： 経動脈的に chemoembolization  
治療効果的なら寿命 2.5 年以上

- ④ 進行期, Advanced stage (C) : 門脈浸潤、肝外進展、肝機能正常、ECOG PS1-2。  
治療 : 全身化学療法、sorafenib (tyrosine kinase inhibitors) の後 regorafenib。  
Lenvatinib は sorafenib に比し非劣性だがその後の option がない。  
第 2 選択としてごく最近 cabozantinib が出現したがまだ十分な情報がない。  
治療有効なら寿命 1 年以上。
- ⑤ ターミナル期、Terminal stage(D)、肝機能は end stage、ECOG PS3-4。  
治療 : best supportive care,  
寿命 3 ヶ月で肝移植の適応はない。