

# 肝硬変、肝細胞癌治療の進歩と課題 ～日常診療で知っておいていただきたいことを含めて～



山梨大学大学院 内科学講座 消化器内科学教室  
教授 土 屋 淳 紀

## 要旨

肝硬変、肝細胞癌診療は著しく変化している。画期的なウイルス肝炎の治療薬の登場とともに、本邦の肝硬変の原因は、アルコール、生活習慣に関連する脂肪肝炎（代謝機能障害関連脂肪肝炎、Metabolic Dysfunction Associated Steatohepatitis: MASH）へ大きくシフトしている。また、肝細胞癌治療も、従来からの治療に加えて分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬の登場により、進んだステージの患者でも長期生存が得られる症例が増加している。現在、肝硬変診療ガイドラインの作成委員長として、日々頭を悩ませており、今回は特に広く肝疾患の現状をお伝えし、広く知識が普及し、肝硬変患者、肝細胞癌患者の発生が少なくなればという観点で執筆した。

## Key word ;

肝硬変、肝細胞癌、MASH

Liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, MASH

## 1. はじめに

肝臓は、元来、軽度の障害を受けても直ちに機能低下を起こしにくい非常に“予備能が高い臓器”で、症状として現れにくい“沈黙の臓器”として知られている。また生体肝移植でも知られるように切除後などに“再生能力が高い臓器”としても知られている。このような、性質を持つ臓器のため、肝機能について普段からあまり考えることがないのが通常であると思われる。肝臓の機能は、栄養分の代謝、合成、貯蔵、有毒物質や薬物などの分解・解毒、止血に必要な凝固因子の産生、脂肪の吸収にかかわる胆汁の生成、免疫細胞が豊富で例えば腸管内から侵入した異物の排除など多岐にわたり、障害を受けるとこれらが低下してくる。

このように“沈黙の臓器”“再生能力が高い臓器”の特徴を持つ肝臓でも、B型、C型肝炎ウイルスやアルコール、生活習慣に関連する脂肪肝炎（代謝機能障害関連脂肪肝炎、Metabolic Dysfunction Associated Steatohepatitis: MASH、最近 NASH: Non-alcoholic Steatohepatitis から MASH へと名称変更されていることも最近のトピック）などにおいて長期で肝障害が続くと、肝障害と引き続く線維化により肝硬変に至る。肝硬変患者では一般的に肝機能低下と高度線維化による門脈圧亢進から、黄疸、腹水、肝性脳症、側副血行路（静脈瘤やその出血を含む）など様々な悪影響を全身にもたらし<sup>1)</sup>、生活の質の低下や経過によっては死に至りうる本邦で40万人いるとされる疾患である。肝細胞癌の死亡者数は毎年3万人弱で本邦では5番目に多い<sup>2)</sup>。本稿では、肝臓について日常診療にいかせる知識をという観点から特に肝硬変、肝細胞癌を中心に解説を加えていきたい。

## 2. 肝臓を正確に理解するための基礎知識

肝臓専門医は、どのような視点で肝臓を見ているかについてまず述べていきたい。診療は、現在の肝障害の程度、肝機能の状態、線維化の程度、発がんスクリーニングの4点を意識しながら行っている（図1）。

まず現在の肝障害の程度に関しては肝細胞の障害を表す transaminase（AST や ALT の総称）の上昇や胆道系の障害の場合は ALP や  $\gamma$ -GTP などの上昇などに気を配る。これらの上昇原因を考え、それに基づき、これらの数値を可能な限り正常値に戻し、障害の程度を軽くし、進行のスピードを遅くすることを考えている。よく臨床の場で、肝細胞の逸脱酵素の ALT などの上昇を肝機能の数値が上がった、もしくは肝機能が上がったと慣

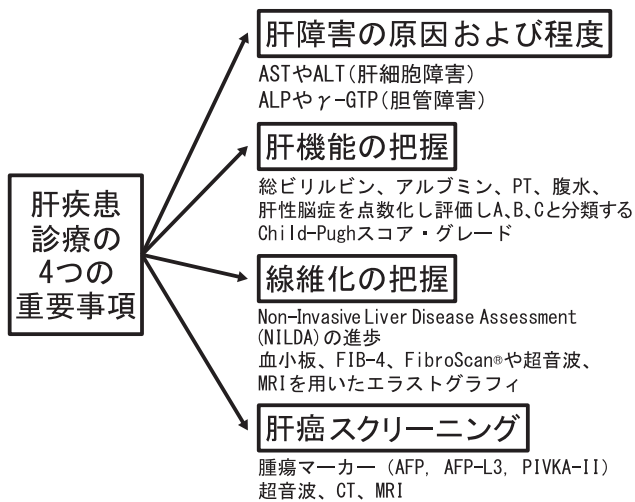


図1 肝疾患診療の4つの重要事項

例で表現されるが、ALT はあくまで“肝細胞障害”を示す数値であり、何らかの原因で肝細胞が障害されていることを表しているものであり、肝臓を考える上で混同されがちである。また、肝障害の多くはB型、C型肝炎ウイルスやアルコール、MASHが原因でおよそ肝硬変患者の81.9%がこれらのいずれかが原因である<sup>3)</sup>。

肝機能の状態については、上述のように肝臓は障害を受けても肝硬変になるまで機能低下をきたしにくい臓器（予備能が高い臓器）であるので、肝硬変になるまではあまり機能低下に伴う症状は見られないことが多い。肝硬変になってくる頃から機能低下を強く意識した診療を行うようになる。その際に上述のとおり様々な機能を持つ肝臓なので、肝機能を評価するためには、いくつかの代表的な機能を取り上げて評価していくことが多い。例えば肝硬変では、肝機能評価に総ビリルビン、アルブミン（肝臓で産生）、PT（プロトロンビン時間；凝固因子は肝臓で産生）、腹水、肝性脳症（解毒）などの状態を点数化し評価し学校の成績表のようにA、B、Cと分類するChild-Pughスコア・グレードがある。Child-PughグレードAは機能がよく保たれている肝硬変で、代償性肝硬変という言葉とほぼ同義である。一方、Child-PughグレードBは、点数が少し悪くなってきた、すなわち黄疸や腹水などが出てきている状態であり、この時期以降を非代償性肝硬変とほぼ同義である。Child-PughグレードCは肝機能の低下が深刻で、肝不全死に至る可能性が非常に高まっている状態といえる。

肝臓は、線維化の程度の評価が極めて重要である。NASH 現在の MASH において、線維化がある群の方が、肝疾患の進展ばかりでなく生命予後も悪いこともわかっている。線維化の評価は、従来は、肝生検によって行われていたが、近年では Non-Invasive Liver Disease Assessment (NILDA) といわれる非侵襲的な評価法によっておおよその線維化の程度がわかるようになってきている<sup>4)</sup>。最も簡便な手法が血小板である。通常では20万/μL以上あるが線維化進展をすると減ってくるのが知られている。肝障害のある患者で15万/μLを切ると肝硬変まではいかないけれども線維化が十分ある、10万/μLまでいくとほぼ肝硬変に近く、5万/μLまで行くとかなりの線維化で脾腫も伴うことが多いというイメージをもってもらいたい。そのほかにも近年では FIB-4 index が電子カルテに導入されているところも多いのではないかと。FIB-4 index = (年齢[歳] × AST [IU/L]) / (血小板数 [10<sup>9</sup>/L] × √ ALT [IU/L]) も線維化を反映するといわれている数値である。(FIB-4は後ほどまた触れる。)更に専門的には、FibroScan®や超音波、MRIを用いたエラストグラフィがあり、特にMRエラストグラフィは肝臓の広いエリアの肝硬度を測れることから最も正確な手法と考えられている<sup>5)</sup>。新潟大学や山梨大学はじめ主要な医療機関では近年広く測定されるようになってきている。肝臓の硬さを測ることによって、近年ではおおよその門脈圧亢進の程度を予測することができるようになった。そのため、食道静脈瘤や胃静脈瘤などの静脈瘤や側副血行路の発生・形成もある程度予測できるようになっている。

このような管理を行いながら、発がんスクリーニングも行っている。肝硬変になればなるほど、スクリーニングの深度を上げていくのが一般的である。腫瘍マーカーの3点セット (AFP, AFP-L3, PIVKA-II) やエコー、CT、MRIなどを適宜組み合わせながら肝細胞癌の早期発見に努めるのである。しかし近年では、線維化の程度が軽くても75歳以上であったり、糖尿病などの因子があると肝細胞癌が発生してくる症例を多く経験するようになった点が問題である。

このように消化器内科医、肝臓専門医は、肝障

害の程度、肝機能の状態、線維化の程度、発がんスクリーニングを行いながら、患者の肝臓の状況を把握し診療を行っている。

### 3. 画期的な抗ウイルス薬の登場によるパラダイムシフト

現在、肝臓の診療は私が、学生として、もしくは研修医として働いていた25年前から著しく変化し、進歩している。25年前を思い出すと、ウイルス肝炎が原因の肝硬変、肝細胞癌が主流の時代で、特に多くのC型肝炎患者の治療に奔走されていた。C型肝炎の患者さんのALTを下げ少しでも肝障害を軽減しようと強力ミノファージェンCの静注を繰り返していた。またウイルス駆除の目的でのインターフェロン治療を行うも副作用に苦しみながらもごく一部の患者にしかウイルス消失が得られず患者、医師共に悪戦苦闘の日々であった。脂肪肝のある患者さんも多かったが、その対応方法がわからず上司に相談しても脂肪肝は問題ないから放置してもよいというアドバイスを受けるのが一般的な時代であった。現在は、それに比較すると隔世の感がある。

今では、C型肝炎の治療は、経口剤であるDirect Acting Antivirals (DAA) の登場により8-12週間でほぼ副作用もなく100%近くの高確率で体内からウイルスの排除が可能となり、C型肝炎が原因の肝硬変は劇的に減少している。B型肝炎も経口薬である核酸アナログ製剤により、ウイルスの肝内からの完全排除は難しいものの、肝炎を鎮静化させることが十分可能になってきている。このような劇的な進歩を遂げたため、先日公表された本邦での肝硬変の成因に関して、特に、C型肝炎では変わって激減し、アルコール、MASHが原因の肝硬変患者の比率が増えてきていることが特徴となっており、今後はこれらが原因となる肝硬変の特徴をしっかり把握する必要性がある。学会ではよくパラダイムシフトがおきたと言われているが、本当にその通りと感ずるほどの劇的な変化が肝臓業界に起こった。

### 4. 肝臓のリスクのある症例を日常診療から見抜く～奈良宣言～

アルコール、MASHが原因の患者が中心になっ

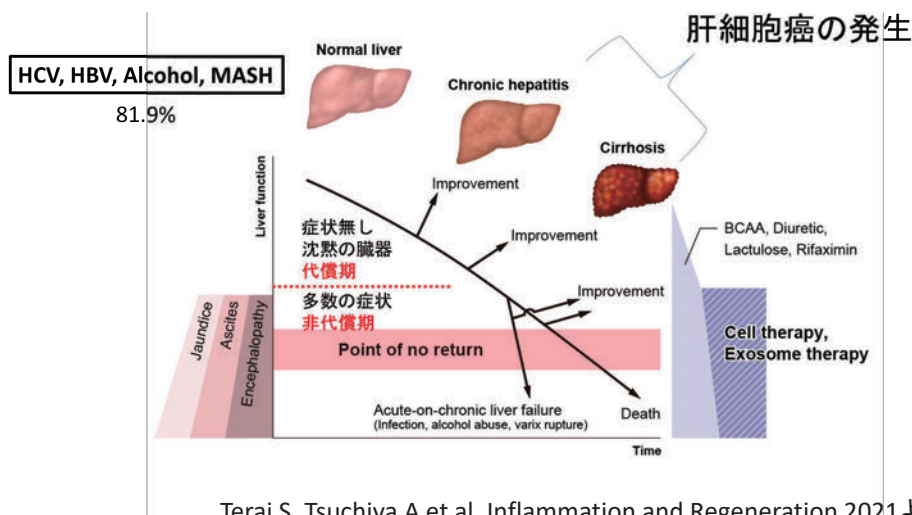
てきて、最も変わった点は、患者の囲い込み、すなわち肝硬変や肝細胞癌になる患者を如何に拾い上げていき効果的に診療を行うかことが課題になっている点である。このことに対し、日本肝臓学会も手をこまねているばかりではなく“奈良宣言”を発出し、啓発活動をすすめている。奈良宣言とは、ごくごく簡単に言えば、ALT>30以上の人にかかりつけ医を受診しましょうというものである。かかりつけ医では、次に線維化の指標として血小板<20万/μLやFIB-4>1.3(65歳以上は>2.0)を用いて線維化があると予測される症例を専門医へとつなげ、専門医が評価をして、経過観察の度合いを決めていきましょうというものである。このような手法で、よりリスクのある人を拾い上げ、適切な指導や経過観察をしていくための道筋が作られてきている。非常に合理的な手法であると思うと同時に成功のカギは、広くこの宣言が浸透して運用されることであると思っている(図2)<sup>6)</sup>。

MASHは代謝機能障害関連脂肪肝炎、Metabolic Dysfunction Associated Steatohepatitisと言われるように、高脂血症、糖尿病、高血圧、高尿酸血症などと密接に結びついている。高齢者になればなるほど、高率にこれらの疾患を合併してくるこ



図2 奈良宣言 MASH症例を拾い上げる上で重要な宣言である。





Terai S, Tsuchiya A et al. Inflammation and Regeneration 2021より改変  
 図3 慢性肝臓病の自然史、病期、癌の発生までの概念図

とが既にわかっている。MASHの将来は、大きく3つの運命をたどる可能性が高まることもわかっている。心血管病変を発症する道、肝硬変・肝癌へ進む道、肝臓以外の癌が発症する道（例えば大腸癌や女性であれば乳がんなどの発症率も高まるといわれている）があることがわかっている。今は、昔のように脂肪肝は放っておいてよいという時代ではなく、このようなリスクをはらんでいることをしっかり医師も認識し、早期に栄養指導、運動指導、時に薬物療法によって是正していくことが求められている。

## 5. 肝硬変診療の難しいところ

肝硬変は症状の乏しい代償性肝硬変の時期から、黄疸、腹水、肝性脳症、側副血行路など様々な症状を呈する非代償期に大きく分けられる。一般に非代償期になると、再生能力が落ちたり、門脈圧亢進の影響で腸内細菌や腸内由来物質の肝臓や全身への拡散により慢性炎症状態に置かれ、線維化・機能回復が乏しくなり、肝移植が必要な状況になる。そして、先に述べた症状以外にも、免疫系の異常からくる感染症の増加、サルコペニア、肝腎症候群、肝肺症候群、門脈血栓症の頻度の増加など、それまでが“沈黙の臓器”であったことが嘘のように症状が一気に出てくる<sup>7)</sup>。言い換えると“肝臓の単一疾患”から、非代償期になると“全身・多臓器に影響を及ぼす疾患”になり病態が一気に変貌する。このような状態では身体は常に不安定になり、恒常性が保ちにくくなり、感染

症、静脈瘤をはじめとした出血、腹水貯留、肝性脳症などのイベントを起こしやすくなり、このようなことを回避しようと多数の薬剤の使用、頻回の入院、時に急激に悪化をきたすAcute on chronic liver failure (ACLF)と言われる状態になることがある。移植医療につながらない状態で、非代償期の不安定な患者を管理することは極めて難しく、肝臓専門医の技量を問われるところでもある（図3）<sup>8)</sup>。

繰り返しになるが、代償期までの肝硬変は症状が乏しく感染症、静脈瘤をはじめとした出血、腹水貯留、肝性脳症などのイベントを起こす可能性も低い。しかし、この時期は症状がないからと言って安易に構えてはいけけない。いかに進行させないかにこの時期は注力する必要がある。ウイルス肝炎があれば肝炎の治療、アルコールの禁酒、食事・運動の指導、栄養療法の介入等代償期にもやることが多くあることは強く意識する必要がある。

## 6. 肝細胞癌治療の進歩

肝細胞癌は、多くの場合、慢性肝疾患、肝硬変から生じる事が多いため、そのリスクのある患者を囲い込めれば、早期発見がしやすい癌である。C型肝炎が代表例である。しかし、近年では、アルコールやMASHからの慢性肝疾患、肝硬変患者が増え、囲い込みが難しくなっていることと、高齢者では線維化が軽度でも発症をしてくるケースも増えてきており注意が必要である。更に厄介

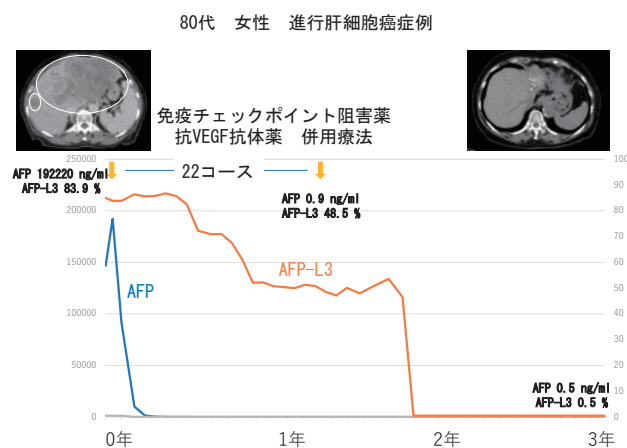


図4 進んだ肝細胞癌診療 このような症例も決して珍しくない。

なことに、背景肝は、長年の障害から遺伝子異常を伴う事が多く、一度治療しても、別のところから新たな病変が出てくる率が他の癌より多い特徴を持つ。しかし一方、よい面としては、肝細胞癌治療には他の癌にない多くの武器があることが挙げられる。肝機能が良い場合はその選択肢が多数ある。手術や穿刺治療であるラジオ波焼灼療法やマイクロ波凝固療法、放射線療法、アンギオによる経カテーテル肝動脈化学塞栓療法などの様々な優れた治療法が存在している。更に、近年では、優れた分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬の登場で一気に治療が変わってきている。ステージの進んだ肝細胞癌であっても、あきらめず治療をしていくと昔では考えられないほどの長期生存が得られたり、場合によっては癌の消失まで得られる症例を少なからず経験できるようになってきている（図4）。このような多種の治療を行えるのは、肝機能が良いことが条件であり、機能を保つこと、言い換えると肝臓病を進行させすぎないことは極めて大切で、癌の治療をしながら機能の維持も並行して行っていかなければいけない点も特徴と言える<sup>9)</sup>。

また、優れたマーカーも存在している。AFP、AFP-L 3、PIVKA-II の3つのマーカーと超音波やCT、MRI の画像検査を組み合わせることに早期に経過観察を受けている患者であれば早期に癌を発見しやすい。特に AFP-L 3 は新潟大学消化器内科前教授の青柳豊名誉教授の開発されたマーカーで<sup>10)</sup>、熟練してくれば、早期発見ばかりでなく、治療後の再発、治療の効果判定などに極めて

有効なマーカーである。筆者も早めに予想できてしまうため、画像でとらえられるようになるまで1年以上かかった症例を複数経験しているほどのマーカーである。

## 7. 肝硬変診療の課題

肝硬変は進行しても改善するか？という点には“する症例がある”という事もウイルス肝炎の治療後の変化などからわかってきている。線維化の改善、機能の改善という観点から様々な報告が近年ではなされている。線維化に関しては、C型肝炎の治療後の肝硬度の変化を解析したmeta-analysisがあり、肝硬変症例では治療後に、肝硬度を機器で測定すると5.1kPa 減少した、すなわち硬さが柔らかくなったとされている<sup>11)</sup>。基本的に評価された文献の肝硬変は代償性肝硬変症例であった可能性があること、炎症も反映されている可能性がある点、非代償性肝硬変では線維化が改善してくるかが不明であるなどの問題はあるものの、代償性肝硬変に関しては治療を行うと線維化が改善してくる症例があるといえる。

肝機能が改善するかという点に関していくつかの報告を紹介したい。2015年に Curry らはC型非代償性肝硬変患者に対してのDAAであるSofosbuvir と Velpatasvir による治療により治療後12週間でのChild-Pugh-Turcotte (CPT) scale の変化を解析している。その結果250人中117人(47%)が改善、106人(42%)が不変、27人(11%)が悪化と報告されている<sup>12)</sup>。また一方、Tahata らは、2020年に日本からC型非代償性肝硬変の治療後の肝機能の変化を発表している。それによるとChild-Pugh classがBであった患者の治療前と治療後12週間後の変化は52名中26名(50%)がclass Aへ改善、23名(44%)がclass Bのまま、3名(6%)がclass Cへと悪化している。一方Child-Pugh classがCであった患者の治療前と治療後12週間後の変化は12名中1名(9%)がclass Aへ改善、3名(27%)がclass Bへ改善、7名(64%)がclass Cのままであったことを報告している<sup>13)</sup>。これらのデータは非代償性肝硬変の患者でも原因治療をすれば改善する患者が一定数いるため原因治療が重要であることがわかる一方、非代償性肝硬変では半数以上が不変もしくは

悪化であることも併せて確認でき、非代償性肝硬変治療の難しさを示しているともいえる。

また、側副血行路を、カテーテルなどを用いて遮断し、肝臓にいく門脈血流を増やす事でも機能の改善が得られる症例があることも報告されている。加えて、マクロファージをターゲットとした細胞、細胞外小胞、ペプチド製剤などの新しい治療も寺井崇二教授と新潟でトランスレーショナルリサーチ・治験として取り組むことができ、非常に有意義であった。山梨では、これまでの知見を活かし、新たな治療法の開発に取り組めればと思っている。

## 8. 肝細胞癌診療の課題

先に述べた通り、肝細胞癌の治療は近年高い効果があげられるようになり、薬剤ごとに非常に効果が得られる症例を経験する。しかし、どの薬がどの患者に効果を及ぼすかやってみなければわからないという事が問題である。この予測は、遺伝子異常を調べるだけではわからないこともわかってきている。免疫細胞や間質細胞も含めた微小環境の解析が非常に重要である事が最近では広く知られるようになってきている。解析の情報量も増えてきている。Single cell RNA 解析、空間解析など解析のレベルは深度が増し、データ量は膨大になり、情報量が増えた分、自分たちのみでの解析ではなく、多くの専門家と協力し合いながら多くの研究がなされる傾向にある。今後次第に薬物の効果予測ができるようになり、真の個別化医療が実現することを望んでやまない。また、肝機能の悪い患者には選択肢が極端に狭まることも残された課題である。肝再生のマネジメント・治療をしながら肝細胞癌も治療する。こんな将来を夢見ずにはられない。

## 文献

- 1) Kaplan DE, Ripoll C, Thiele M, et al : AASLD Practice Guidance on risk stratification and management of portal hypertension and varices in cirrhosis. *Hepatology* 2024 ; 79 : 1180-1211.
- 2) 一般社団法人日本肝臓学会: 肝がん白書 令和4年度. 日本肝臓学会, 東京都, 2022 : 5.
- 3) Enomoto H, Akuta N, Hikita H, et al : Etiological changes of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma-complicated liver cirrhosis in Japan : Updated nationwide survey from 2018 to 2021. *Hepatol Res* 2024 ; 54 : 763-772.
- 4) Sterling RK, Asrani SK, Levine D, et al : AASLD Practice Guideline on noninvasive liver disease assessment of portal hypertension. *Hepatology* 2025 ; 81 : 1060-1085.
- 5) Ogawa M, Tsuchiya A, Watanabe T, et al : Screening and follow-up of chronic liver diseases with understanding their etiology in clinics and hospitals. *JGH Open* 2020 ; 4 : 827-837.
- 6) 日本肝臓学会 : 第59回日本肝臓学会総会 (2023年 6月15日 (木) ~ 16日 (金)) : 奈良宣言特設サイト. <[https://www.jsh.or.jp/medical/nara\\_sengen/](https://www.jsh.or.jp/medical/nara_sengen/)>. (閲覧2025年 7月10日)
- 7) Kaplan DE, Ripoll C, Thiele M, et al : AASLD Practice Guidance on risk stratification and management of portal hypertension and varices in cirrhosis. *Hepatology* 2024 ; 79 : 1180-1211.
- 8) Nakayama N, Nakao M, Uchida Y, et al : Nationwide survey of patients with acute liver failure and late-onset hepatic failure in Japan seen between 2016 and 2021. *Hepatol Res* 2025 ; 55 : 932-947.
- 9) Montironi C, Castet F, Haber PK, et al : Inflamed and non-inflamed classes of HCC : a revised immunogenomic classification. *Gut* 2023 ; 72 : 129-140.
- 10) Aoyagi Y, Mita Y, Suda T, et al : The fucosylation index of serum alpha-fetoprotein as useful prognostic factor in patients with hepatocellular carcinoma in special reference to chronological changes. *Hepatol Res* 2002 ; 23 : 287.
- 11) Singh S, Facciorusso A, Loomba R, et al : Magnitude and Kinetics of Decrease in Liver Stiffness After Antiviral Therapy in Patients With Chronic Hepatitis C : A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018 ; 16 : 27-38.
- 12) Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, et al : Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *N Engl J Med* 2015 ; 373 : 2618-2628.
- 13) Tahata Y, Hikita H, Mochida S, et al : Sofosbuvir plus velpatasvir treatment for hepatitis C virus in patients with decompensated cirrhosis : a Japanese real-world multicenter study. *J Gastroenterol* 2020 ; 56 : 67-77.