

—臨床医のために—

C型肝炎と肝細胞癌の治療

古明地弘和 勝田 悌実

日本医科大学付属病院第一内科, 肝臓内科

Current Treatment of Hepatitis C and Hepatocellular Carcinoma

Hirokazu Komeichi and Yasumi Katsuta

First Department of Internal Medicine, Nippon Medical School

Abstract

Chronic hepatitis C, attributed to infection with hepatitis C virus (HCV), is a global health problem. The overall prevalence of viral hepatitis C in Japan is estimated to be 1.5~1.7%. Clinically, HCV can establish a persistent, chronic infection contributing to progressive liver disease, including cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC), requiring intensive treatment regimens such as transcatheter arterial embolization, radio frequency ablation and percutaneous ethanol injection therapy, and possible liver transplantation. Determination of viral genotype has been identified as one parameter that could provide direction in the clinical management of patients with chronic HCV infections. Occurrence of HCC is another serious problem in the management of chronic HCV infection. Radiofrequency ablation (RFA) provides an effective technique for minimally invasive tissue destruction. Thus image-guided, percutaneous ablation techniques have been developed and widely accepted applications for the treatment of HCC of early cirrhosis or inoperable patients whose hepatic conditions is poor. This article offers background on determination of HCV genotypes and the relevance of viral genome characterization in the current treatment using anti viral agents, and also exemplify recent advance in non-surgical treatment of HCC.

(日本医科大学医学会雑誌 2006; 2: 108-114)

Key words: hepatitis C, hepatocellular carcinoma

はじめに

C型肝炎ウイルス (HCV) による慢性肝炎は進行すると肝硬変に至り, やがて肝癌を合併する. 従来の治療では肝炎の活動性を沈静化させ肝硬変への進展を阻止することに主眼がおかれてきた. しかし, 近年抗ウイルス薬が臨床応用されるに至り, C型慢性肝炎の治療はHCV感染の完治を目的とした, より積極的な

治療戦略に様相を一変した. 本稿ではHCV感染症の治療における問題点と, その終末像である肝癌の治療をテーマとした.

1. 各種インターフェロンとその効果

a) 治療目標とインターフェロンの種類

肝底療法であるグリチルリチン¹²やウルソデオキシコール酸³⁴には, それなりの効果が認められ広く用

Correspondence to Hirokazu Komeichi, MD, First Department of Internal Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: komeichi@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)

いられているが、これらは HCV 感染症の根治治療とはならない。一方、IFN 製剤は HCV 感染症の根治すなわち、HCV ウイルス血症の消失を目的に用いられる。HCV 感染症が完治されない場合でも肝機能の正常化や沈静化または肝癌発生の抑制効果が期待される場合もあり、その点を考慮して IFN 治療を行う場合もある。IFN の種類としては天然型 IFN である IFN- β および IFN- α と、組み換え型 IFN である IFN- α 2a、IFN- α 2b およびコンセンサス IFN が臨床的に用いられている。コンセンサス IFN とは、既存の IFN- α には 13 種類のサブタイプがあり、それらのサブタイプで出現頻度の高いアミノ酸塩基を組み合わせれば強力な作用を発揮するとの考えから創薬された組み換え型 IFN である。また、ポリエチレングリコールと IFN を結合させ、血中半減期を延長させた pegylated IFN (Peg-IFN) には α -2a (Pegasys) と、 α -2b (Peg-Intron) があり、その半減期は、通常の IFN の 8.5 時間よりもはるかに長く(それぞれ 33~43 時間と 28~37 時間)、週に 1 回の投与で有効とされている。2004 年に Peg-IFN が臨床的に使用可能となり、現在 2 種類の Peg-IFN が日常診療で用いられている。また、プリンシクルオチド誘導体で抗ウイルス薬であるリバビリンが IFN の併用薬として登場した。現在本剤は Peg-Intron あるいは Intoron A との併用のみが認可されている。

b) HCV 遺伝子型と IFN の効果

わが国における主な HCV の遺伝子型 (genotype) は 4 種類 (1a, 1b, 2a, 2b) で、それぞれ 1a, 1b, 2a および 2b が、それぞれ 1%, 70%, 15% および 10% である。IFN の治療効果は HCV の遺伝子型や、そのウイルスの血中濃度により異なることが明らかにされている。飯野ら⁵によれば、従来型の IFN- α 2a や IFN- α 2b による HCV の持続陰性化率 (sustained virological response; SVR) は 1b 低ウイルス量では 39.8% だが高ウイルス量では、わずか 1.6% であり、コンセンサス IFN でもほぼ同程度である⁶。さらに、堺ら⁷の報告ではペグ単独の PegIFN- α 2a 使用では genotype II 低ウイルス量、高ウイルス量でそれぞれ 61.5%, 76.2%、さらに genotype 1b 低ウイルス量、高ウイルス量でそれぞれ 57.1%, 15.5%、とリバビリン併用に近い効果が得られている。

IFN とリバビリン併用により SVR が得られる割合は 1b 低ウイルス量で 65%、高ウイルス量でも 20%、さらに genotype II (2a, 2b) では 75% と大幅な改善が認められる。Manns ら^{8,9}によれば、リバビリンと PegIFN- α 2b の併用で genotype II (2a, 2b) の

88%、genotype I (1a, 1b) の 42% に SVR を認めている。本邦における成績では genotype I のウイルス量 100 KIU/ml 以上、すなわち高ウイルス量の症例で本併用療法により SVR が 53.9% と良好の成績が報告されている¹⁰。

2. IFN の副作用

IFN 投与により発熱、頭痛、筋肉痛、全身倦怠、食欲不振、意欲低下、などが高率にみられるが、投与開始数日後には自然に軽減することが多い。通常可逆性であるが、甲状腺機能低下症や逆に機能亢進症が副作用として出現する。さらに深刻な合併症として間質性肺炎がある。間質性肺炎を合併したものの約 60% は小柴胡湯を併用していた。小柴胡湯に共通の成分が大柴胡湯、柴朴湯、柴苓湯、あるいは清肺湯にも含まれており、それらは併用禁忌とされている。そのほか、網膜症、眼底出血、糖尿病、皮膚掻痒症や発疹、不整脈や低血圧、心筋炎などの副作用が報告されている。リバビリン併用 IFN 療法において糖尿病と高血圧の合併例に脳出血の危険性 (0.04%) があると言われるが、IFN 単独療法における脳出血の発生頻度の 0.04% と大差はない。しかし両疾患合併者にリバビリン併用 IFN 療法を行うに際して、その危険性を患者に話し了解の上注意しながら行う必要がある。次に副作用の出現を経時的にみると、インフルエンザ様症状、歯肉出血、鼻出血などは開始初期 2~3 週に出現し、3 カ月位までの中期に鬱病、糖尿病の悪化、甲状腺疾患などの自己免疫疾患の出現、それ以後の後期に脱毛、眼底異常が出現する。

通常 Peg-IFN では効果の増強と副作用の軽減が開発の目的とされており、副作用としての自覚症状が従来の IFN に比して軽い。発熱も 39°C になることは無く、微熱が 2, 3 日続く程度である。リバビリン併用時は赤血球へのリバビリン蓄積により赤血球が破壊されヘモグロビンの低下が認められる。また、PegIFN では、作用時間が長いことから副作用が増悪することを警戒し、投与直前採血で白血球数、好中球数、ヘモグロビン量、血小板数を測定し投与量を決定するように指導されている。副作用出現時の対応としては Peg-IFN では白血球減少、ヘモグロビン減少、血小板減少の度合いにより減量中止基準が設けられている。その他の副作用に対しては対症療法で、例えば甲状腺機能低下ではホルモン補充療法を、また鬱状態に対しては抗うつ剤を用い、その効果があれば IFN 療法を維持するが、改善をみなければ治療の中止を考える必要

表1 平成16年度C型慢性肝炎の治療ガイドライン（初回投与のガイドライン）

初回投与	Genotype 1	Genotype 2
高ウイルス量 1Meq/ml 100KIU/ml 以上	Peg-IFN α 2b : Peg-Intron + Ribavirin (48 週間) IFN (2 年間)* Peg-IFN α 2a : Pegasys (24-48 週間)**	IntronA + Ribavirin (24 週間) Peg-IFN α 2a : Pegasys (48 週間) IFN (24-48 週間)
低ウイルス量 1Meq/ml 100KIU/ml 未満	IFN (24 週間) Peg-IFN α 2a : Pegasys (24-48 週間)	IFN (8-24 週間) Peg-IFN α 2a : Pegasys (24-48 週間)

*Peg-Intron + Ribavirin 非適応例 **高ウイルス症例のうち中等度 (100-500KIU/ml) の症例
熊田博光：厚生労働科学研究補助金肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）平成16年度 総括・
分担研究報告書：1-12, 2005

表2 平成16年度C型慢性肝炎の治療ガイドライン（再投与のガイドライン）

再投与	Genotype 1	Genotype 2
高ウイルス量 1Meq/ml 100KIU/ml 以上	Peg-IFN α 2b : Peg-Intron + Ribavirin (48 週間) Peg-IFN α 2a : Pegasys (48 週間) IFN (2 年間)*	
低ウイルス量 1Meq/ml 100KIU/ml 未満		IntronA + Ribavirin (24 週間) Peg-IFN α 2a : Pegasys (48 週間) IFN (24-48 週間)

熊田博光：厚生労働科学研究補助金肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）平成16年度 総括・分担
研究報告書：1-12, 2005

がある。脱毛などはIFN終了により次第に回復してくるが、気になる場合はカツラ等を用いることもある。

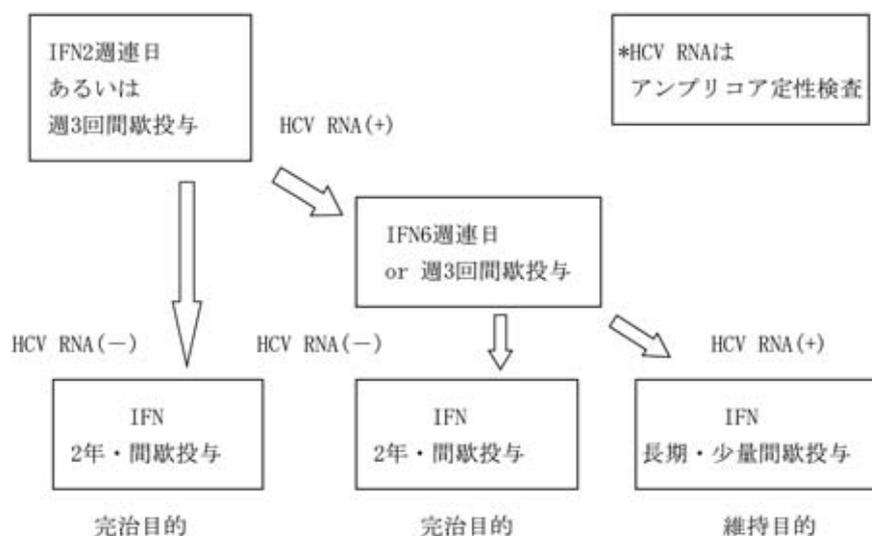
3. IFNの選択条件

多くのIFN製剤が出現し、投与方法（自己注射）や治療期間も多様化してきて、症例によって使用できるIFNの種類やリバビリンの併用などに比較的厳密な制限が存在する。また、初回治療と再治療によっても推奨されるIFNが異なる。C型慢性肝炎に対するIFN治療の標準化に関するガイドラインに従って薬剤の選択をする（表1）（表2）¹⁾。さらに、難治性の症例（1bの高ウイルス量）に対し、単独のIFNを用いた場合の治療期間が最長2年間まで可能となっている（図1）。一方、HCV-RNAの陰性化が起らない症例に対しての少量長期投与が可能となり、HCV感染症の根治療法に加えて、肝炎の進展阻止を目的とした治療にも道が開かれた。そして2005年4月からは自己注射も認可され、長期間にわたるIFN治療が行い易い条件が整った。また、肝細胞癌が合併した慢性肝炎例では、肝癌切除あるいはラジオ波焼灼療法（RFA）等の治療後半年間にわたり再発がなければ肝細胞癌は治

癒したものと判断し慢性肝炎に対しIFN治療が行われる。一方、現在の健康保険制度では肝硬変症例はIFN治療の適応が認められてはいない。肝硬変では副作用が出現しやすく投与量の減量や中止せざるを得ない場合も多く、またSVR率も低い。しかし肝細胞癌発生を抑制する点からは期待されており、今後の臨床試験結果を待たなければならない。無症候性キャリアについても保険適応はないが長期にわたり経過観察すると約75%の症例でtransaminaseの上昇を認めると言う報告もあり、IFN治療の適応範囲の拡大が望まれる。

4. 医療補助制度

IFNは高価な薬剤なので経済的な点は大きな問題である。かつては、かなり高価であったIFNも薬価改定によりその価格は低下している。しかし、そのために高額医療の枠外になり医療補助が受けられず、経済的負担が増加する結果となってしまった。現在の医療補助制度では、表3に示すように東京在住の患者は、肝炎ウイルス（HBVとHCV）が原因の肝炎、肝硬変、肝癌の治療に関しては入院期間中のみが補助の対象となり、その補助は申請を受けた日から半年の期



熊田博光:厚生労働科学研究補助金肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎分野)平成16年度 総括・分担研究報告書:
1-12, 2005

図1 1b. 高ウイルス量のPcg-IFN+Ribavirin非適応症例に対するIFN単独長期療法のガイドライン (2005年度版)

表3 医療補助制度

1) ウイルス肝炎の入院費補助制度 (東京都在住者のみ)			
B, C型ウイルスが原因の慢性肝炎, 肝硬変, 肝癌の治療			
40,200円を超える部分の自己負担金を補助			
申請日の月から6ヶ月有効			
2) 高額療養費制度			
単独月	一般世帯	72,300円 + (総医療費 - 241,000円) × 1%	
	上位所得世帯*	139,800円 + (総医療費 - 466,000円) × 1%	
	低所得世帯**	35,400円	
4回目以上	一般世帯	40,200円	
	上位所得世帯	77,700円	
	低所得世帯	24,600円	

* 上位所得世帯: 年収672万円以上 ** 低所得世帯: 免税されている者
(平成17年4月現在)

<http://www.koho.metro.tokyo.jp/koho/2004/02/kiji/iryoku.htm>

<http://www.sia.go.jp/seid/iryo/kyufu/kyufu06.htm>

間で40,200円を超える部分の自己負担金が補助を受けられる。また、東京非在住の患者には高額療養費補助制度だけが適用されるのみである。そして所得基準により補助の内容に格差がある。すなわち所得税免税の低所得世帯、年収672万未満の一般世帯、年収672万以上の上位所得世帯に分けられ補助の基準が異なる。いずれの世帯でも連続3ヵ月基準金額を超えると4ヵ月目からは基準金額が低くなり長期の負担が有る世帯は優遇される。しかし表4に示すように一般世帯でも4週連続投与を除くと週3回の間歇投与ではフェロン、スミフェロン、レベトール併用のイントロンAとレベトール併用のペグイントロンでしか高額療

養費補助制度を利用できない。IFN療法は治療期間が1~2年と長期にわたる場合もあり、そのために経済的負担も多く、通院の時間的制約もあるので、その点を患者に十分理解してもらった上で始めることが肝要である。

5. 肝細胞癌の治療

C型慢性肝炎は進行して肝硬変に至るが、線維化の程度が進展するに従い肝癌の合併率が増大する。線維化の程度がF0/F1からF2, F3, そして肝硬変であるF4, (新犬山分類, 1996)に進むに従って肝癌の合併

表4 1カ月連続投与, 週3回投与時の患者負担金

種類	商品名, 価格	1カ月連続投与	3回/週投与
INF-β	フェロン 600万IU 58,440円	600×30日 1,753,200 (525,960円)	600×12日 701,280 (210,384円)
	組み換え型 (IFN-α-2a) ロフェロンA 900万IU 9,547円	900×30日 286,410 (85,923円)	900×12日 114,564 (34,369円)
組み換え型 (IFN-α-2b)	イントロンA 600万IU 10,703円	600×30日 321,090 (96,327円)	600×12日 128,436 (38,530円)
	天然型 (IFN-α) スミフェロン 900万IU 24,564円	900×30日 736,920 (221,076円)	900×12日 294,768 (88,430円)
組み換え型 (IFN-α: consensus IFN)	アドバフェロン 1,800万IU 19,289円	1,800×30日 578,670 (173,601円)	1,800×12日 231,468 (69,440円)
	Peg-IFN-2a ベガシス 180μg 30,587円	180×4回 122,348 (36,704円)	
Peg-IFN-2b	ペグイントロン 100μg 32,447円	100×4回 129,788 (38,936円)	
	Ribavirin レベトール 200mg 937.4円	800×30日 112,488 (33,746円)	

(平成17年4月現在)

率は0.5%, 1.9%, 5.3%, 7.8%と増加する¹²。従ってどの段階でも画像診断は必須である。具体的な目安として、腫瘍マーカーを含む生化学検査を1~2カ月に1回、線維化の進行の程度によって超音波検査による画像診断を3~4カ月に1回、さらにdynamic X線CTを6~12カ月に1回の割合で行い肝細胞癌の発生を早期に発見する必要がある。しかし、腫瘍径が10mm以下の小さな腫瘍に関しては肝細胞癌とその境界病変との鑑別が問題となり、超音波検査で増大傾向を示すか否かを知ることが鑑別に役立つ。また腫瘍の血流支配が門脈から動脈へ転換していない早期肝癌などもあり、dynamic X線CTでhypervascularな所見が認められないearly HCCではCTangiographyを行うこともある。肝癌の一般的な治療法として外科的な肝切除、肝動脈塞栓術、穿刺療法などがある。肝切除は根治的であるが、HCVによる肝癌は多中心的で、再発が少なくない。内科的には穿刺療法の3種類が中心となる。この他に、放射線療法や化学療法(抗癌剤投与)があるが、放射線療法は骨に転移など対象が限られており、また、化学療法の有効性はあまり期待できない。

a) 外科的切除

肝切除は癌部を含めて肝臓の一部を切り取る根治療法であるが、侵襲が大きく合併症もあり、手術に起因する死亡が1~2%ある。肝病態の重症度により切除範囲に制約があり、その判断材料として、①腹水の有無、②血清ビリルビン値、③血清アルブミン値、④ICG-R15、および⑤プロトロンビン活性、が用いられる。

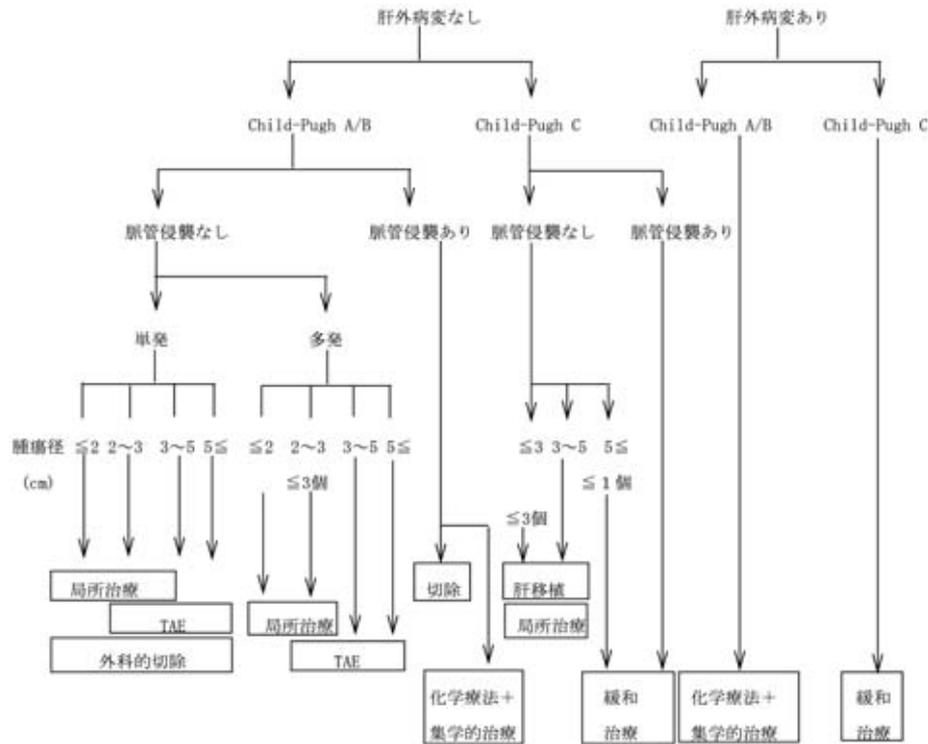
これらの条件から切除範囲が決定される¹³。また、小さな肝癌でも、その存在部位によっては手術が不可の場合もある。

b) 肝移植

近年、肝癌の治療として肝移植が行われる傾向にあり、患者家族がドナーとなって行われる生体肝移植が大部分である。肝癌における移植の適応基準として1996年Mazzaferroらが提唱したミラノ基準¹⁴とカリフォルニア大学サンフランシスコ校(UCSF)基準¹⁵がしばしば引用される。ミラノ基準では腫瘍径3cm以下、腫瘍数3個以内、または腫瘍径5cm以下の単発例で血管侵襲、胆管侵襲、リンパ節転移、遠隔転移がないことが適応基準となり、UCSF基準は最大腫瘍径4.5cm以下で腫瘍数3個以内かつ全腫瘍径の和が8cm以下、また単発では腫瘍径6.5cm以下で、血管侵襲が無いことを基準としている。

c) 局所療法(内科的治療)

体外から穿刺する局所療法は外科的切除に比し侵襲が少ない。局所療法として①無水エタノールを腫瘍の局所に注入するpercutaneous ethanol injection therapy(PEIT)、②マイクロ波を用いたpercutaneous microwave coagulation therapy(PMCT)、そして③ラジオ波を用い腫瘍を焼灼するradiofrequency ablation(RFA)がある。PMCTはRFAより穿刺針の太さが太く焼灼範囲が小さい事から最近ではあまり用いられなくなり、RFAによる焼灼が主流となっている。癌腫の最大径が3cm以下で、かつ3個以下、



田中正俊: 肝細胞癌治療のアルゴリズム, コンセンサス肝疾患治療216-220:2004

図2 肝癌治療のアルゴリズム (一部改)

または単発で5 cm以下の肝癌で、血小板数5万/ μ l以上、プロトロンビン時間50%以上、総ビリルビン2 mg/dl以下、腹水がコントロールされていることが経皮的RFAの適応基準である。腫瘍の周囲に5 mmのマージンを取りその範囲を焼灼する。脈管の周囲では血流の存在が冷却効果を発揮して十分に焼灼されない事がある。当科ではこのような場合PEITを併用し不十分なところを補う事をしている。合併症として疼痛、発熱嘔気、血圧上昇および低下、肝機能の一時的増悪、出血、肝膿瘍、biloma、消化管や腹壁の熱傷、腹膜や腹壁および肝内の転移等があります。RFAにより治療した症例の3年生存率は83%でTAEの38%、肝切除の69%に比して成績が良い。さらに再発率も2年で56%であるが特筆すべきは局所再発が6%とPEITの59%に比べ少ない。

d) Interventional Radiology

局所療法以外ではtranscatheter arterial embolization (TAE) がしばしば行われる。TAEは局所療法が適応外である場合に行われ、lipiodolにフェルモルピシンなどの抗癌剤を混合した物を動注後にゲルフォームの細片で塞栓をする方法で総ビリルビン値が2 mg/dl以上になるとゲルフォームの細片で塞

栓をしない transcatheter arterial injection (TAI) をするか、選択的または超選択的に肝動脈の分枝に catheter を挿入し TAE を行う。さらに門脈腫瘍塞栓の合併、肝内多発例、特に小さい腫瘍の多発例に対してはリザーバー動注療法が用いられる。1~2週に1回のヘパリンによる凝固防止措置が必要で、リザーバーのトラブルも起こりやすく管理も煩雑である。ゆえにQOLを必ずしも改善するとは言い難い部分もあるため、患者に十分な了解を得てから実施する必要がある。抗癌剤の全身投与は効果も悪く副作用も多いため、あまり勧められない。しかし経口薬の少量投与で効果が有る場合もあり試してみるのも良いか考える。第15回全国肝細胞癌追跡調査報告によると切除療法やTAE後の1年生存率がそれぞれ87%、73%さらに3年生存率も69%、38%と高率であるが、リザーバー動注療法でCDDP+5FUを用いたものでは抗腫瘍効果の奏効率は55.2%で1年生存率こそ54.9%であるが2年生存率は6.4%と著明に低下、さらにリザーバー動注療法でIFN+5FUを用いたものでは1年生存率ですら35%と低率である。奥坂ら¹⁶によると、抗腫瘍効果や延命効果が明らかな化学療法は確立されておらず、現在のところリザーバー動注療法は臨床試験と位置づけられていて、他の治療法が適

応とならない進行した症例に行われる。以上のような多種多様な肝細胞癌の治療法を田中ら¹⁷は、肝臓の予備能、腫瘍の状態により外科的切除から緩和治療までの治療の基本的な選択範囲を図2のようにまとめている。

おわりに

C型肝炎はいまや肝疾患の日常診療でその大部分を占めており、慢性肝炎、肝硬変そして肝臓癌と進行的であり、各段階で治療戦略が異なる。本稿ではHCVの持続感染の治療と、終末像である肝臓癌の治療を中心に述べた。

文 献

1. Van Rossum TG, Vulto AG, Hop WC, Brouwer JT, Niesters HG, Schalm SW: Intravenous gycyrrhizin for the treatment of chronic hepatitis C: a double-blind, randomized, placebo-controlled hase I/II trial. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 1093-1099.
2. Iino S, Tango T, Matsushima T, Toda G, Miyake K, Hino K, Kumada H, Yasuda K, Kuroki T, Hirayama C, Suzuki H: Therapeutic effects of stronger neominophagen C at different doses on chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2001; 19: 31-40.
3. Puoti C, Pannullo A, Annovazzi G, Filippi T, Mageini A: Ursodeoxycholic acid and chronic hepatitis C infection. *Lancet* 1993; 341: 1413-1414.
4. Takano S, Ito Y, Yokosuka O, Ohto M, Uchiumi K, Hirota K, Omata M: A multicenter randomized controlled study of ursodeoxycholic acid for chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994; 20: 558-564.
5. 飯野四郎: C型慢性肝炎に対するインターフェロン療法の効果に関するアンケート調査. 厚生省「非A非B型肝炎」研究班, 平成7年度研究報告, 72-73, 1995.
6. 鈴木 宏, 熊田博光: 新規C型慢性肝炎治療薬コンセンサス・インターフェロン. *肝胆膵* 2001; 43: 281-288.
7. 堺 隆弘, 小俣政男, 飯野四郎, 清澤研道, 林 紀夫, 奥野忠雄: Ro25-8310 (ペグインターフェロンアルファ-2a) のC型慢性肝炎に対する第II相臨床試験. *医学と薬学* 2003; 150: 655-672.
8. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling MH, Albercht JK, International Hepatitis Interventional Therapy Group: Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958-965.
9. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçales FL Jr., Häussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J: Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-982.
10. 飯野四郎, 沖田 極, 小俣政男, 熊田博光, 林 紀夫, 谷川久一: Genotype 1 かつ高ウイルス量のC型肝炎に対するPEGインターフェロンα2bとリバビリン48週併用療法の有効性. *肝胆膵* 2004; 49: 1099-1121.
11. 熊田博光: 厚生労働科学研究補助金肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎分野)平成16年度 総括・分担研究報告書: 1-12, 2005.
12. Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, Arakawa Y, Ide T, Sata M, Inoue O, Yano M, Tanaka M, Fujiyama S, Nishiguchi S, Kuroki T, Imazeki F, Yokosuka O, Kinoyama S, Yamada G, Omata M: Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. *Ann Intern Med* 1999; 131: 174-181.
13. 幕内雅敏, 高山忠利, 山崎 晋, 長谷川博: 肝硬変合併肝臓癌治療のstrategy. *外科診療* 1987; 29: 1530-1536.
14. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L: Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas inpatients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693-700.
15. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Bacchetti P, Ascher NL, Roberts JP: Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: comparison of the proposed UCSF criteria with the Milan criteria and the pittsburgh modified TNM criteria. *Liver Transplant* 2002; 8: 765-774.
16. 奥坂拓志, 上野秀樹, 池田公史: エビデンスに基づいた癌化学療法, 8, 原発性肝臓癌. *外科* 2005; 67: 434-440.
17. 田中正俊: 肝細胞癌治療のアルゴリズム. *コンセンサス肝疾患治療* 2004; 216-220.

(受付: 2005年11月29日)

(受理: 2006年2月1日)