

—特集「慢性肝炎のトピックス～奈良宣言 2023 を踏まえて～(8)」—

肝細胞癌の現状



平岡 淳 多田 藤政 大濱日出子

愛媛県立中央病院消化器内科

1. わが国の肝細胞癌の疫学と特徴

原発性肝癌は、肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma: HCC)、肝内胆管癌、細胆管細胞癌、胆管囊胞腺癌、混合型肝癌、肝芽腫、未分化癌に分類される。このうち HCC が原発性肝癌の 90.1%、肝内胆管癌が 6.9% を占め、その他の組織型は 1% 未満である¹⁾。肝内胆管癌は胆道癌に準じて治療が行われるため、本稿では HCC について述べる。

HCC の死亡者数は近年、減少傾向となっている。C 型 (HCV)、B 型肝炎ウイルス (HBV) に対する抗ウイルス治療の発達と、危険群に対する HCC のスクリーニングが普及してきたこと、手術、ラジオ波治療 (RFA) を含む焼灼療法といった HCC に対する治療法の進歩発展がその要因である。わが国における原発性肝癌の 2020 年の診断数は 34,744 人、2023 年の死亡数は 22,908 人であり、部位別では男性第 5 位、女性第 6 位に位置している。性別では男性が 23,707 人、女性が 11,037 人で男性に多い (国立癌研究センター癌情報サービス「癌登録・統計」http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html)。

HCC は慢性肝疾患を背景として発生する特徴があり、わが国では HCV 感染が最も多く、次いで HBV が多かったが、近年の HBV に対する核酸アナログ製剤の進歩や、HCV に対する DAA 治療の発達でウイルス性 HCC の減少がみられるとともに非ウイルス性、特に生活習慣病や肥満を背景とした代謝異常関連脂肪肝 (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: MASLD) 等による HCC が増えており、1991 年に 10.0% だったが 2015 年には 32.5% まで増加している²⁾。また、非ウイルス性 HCC の増加とともに HCC 患者の高齢化も顕著で、高齢化の進む愛媛県では非ウイルス性 HCC の割合が 50% を超すようになっている (図 1)。

アルコール以外に肥満や糖尿病は HCC 発症のリスク因子であり、脂肪肝を含めて年齢、AST、ALT、血小板数から算出される Fib-4 インデックス (計算サイト: 日本肝臓学会 <https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/medicalinfo/eapharma.html>) が高値である

場合は注意が必要である。近年では日本肝臓学会から「奈良宣言 2023」(日本肝臓学会 https://www.jsh.or.jp/medical/nara_sengen/iryou.html) が出された。ALT 30 U/L を超す場合はかかりつけ医の受診と必要に応じた消化器内科などの専門診療科で精密検査を受けることで肝疾患の早期発見・治療につなげるよう提言されている。一方で、高齢化と非ウイルス性 HCC の増加に伴って、肝切除症例において線維化の全く無い HCC もこの 24 年間で 1.3% から 20.0% に増加しており³⁾、囲い込みの難しい症例も増加しているため、今後サーベイランス方法の開発が求められる。

HCC の特徴として、肝内に多中心性に発生すること、異時性に再発を繰り返すことが知られており、根治治療後も高率に再発を繰り返し、有効な再発予防効果のある化学療法はまだ開発されていない。

2. 肝細胞癌のサーベイランスと診断⁴⁾

1) サーベイランス

HCC のサーベイランスは、腫瘍マーカー検査および腹部超音波検査を中心に実施される。HBV または HCV による慢性肝炎あるいは肝硬変を有する症例は高危険群、B 型あるいは C 型肝炎硬変症例は超高危険群とされ、サーベイランスの対象となる。高危険群では 6 カ月ごとの腫瘍マーカー検査および超音波検査が、超高危険群では 3～4 カ月ごとの腫瘍マーカーおよび超音波検査、必要に応じて 6～12 カ月ごとの dynamic CT または MRI が推奨される。

根治治療後の症例では再発率が高いため、超高危険群に準じた厳密な経過観察が必要である。近年の抗ウイルス療法の進歩によりウイルス性 HCC の割合が減少している⁵⁾。しかし、前述のように、肝炎ウイルスを原因としない非ウイルス性 HCC の増加が著しく、サーベイランス対象者の囲い込みが困難となってきている。

2) 診断

HCC の診断は、高危険群または超高危険群の患者において典型的な造影パターンがみられれば病理学的な

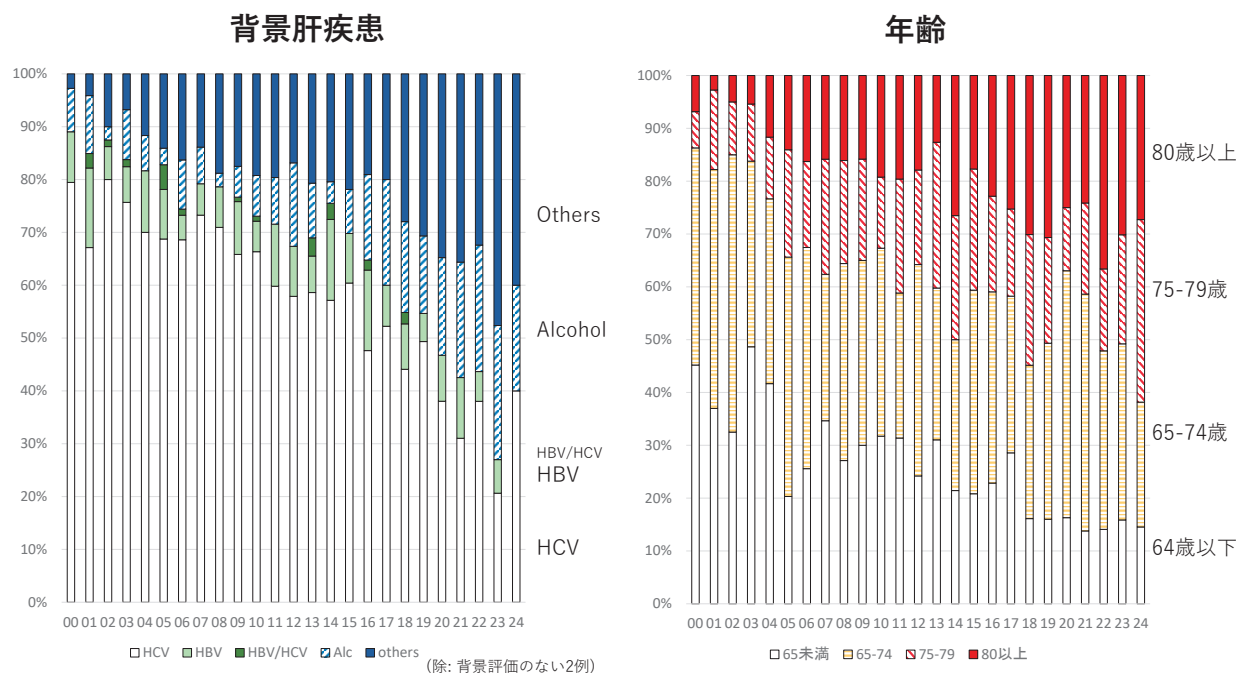


図1 愛媛県立中央病院 消化器内科における初発肝細胞癌患者の背景肝疾患と年齢変化（2000年～2024年，n=2,160）

評価がなくても HCC と診断できる。

【腫瘍マーカー】

肝細胞がんの腫瘍マーカーは、 α -fetoprotein (AFP), Protein induced by vitamin K absence or antagonist II (PIVKA-II), AFP-レクチン分画 (AFP-L3) である。AFP は比較的感度が高く、PIVKA-II および AFP-L3 は特異度が 95% 前後と高い特徴がある。これらを経時的に測定し、上昇してきた場合は、超音波検査で腫瘍が検出できなくても dynamic CT 等のより感度が高い検査を行うことを考慮する。AFP と PIVKA-II, AFP-L3 分画は相関性がないため⁶、2 種の腫瘍マーカーの同時測定が特異度の低下を最小限に抑えつつ感度の向上に寄与することが報告されている。

近年、非ウイルス性 HCC の増加に伴い、AFP 陽性 HCC が減少しているため⁷、複数の腫瘍マーカーのモニタリングが重要である。

【超音波検査】

超音波検査は簡便かつ非侵襲的、低コストであり、一般診療で多く普及していることから高危険群、超高危険群のサーベイランス検査として推奨されている。典型的な HCC では、周囲に低エコー帯を伴い、低エコーまたはモザイクパターンを呈する結節として描出される。また、ペルフルブタン [ソナゾイド®] を用いた造影超音波検査は、卵アレルギーがなければ安全に使用できる検査で、腫瘍内血流の検出に優れ、肝腫瘍の鑑別診断、存在診断、治療補助や治療効果判定にも使用されている。

【CT】

dynamic study（造影剤の急速静注による動脈相と門脈・平衡相の 3 相撮影）が推奨される。典型的な HCC は動脈相で濃染し、門脈・平衡相で周囲肝実質より相対的な低吸収域（washout）を呈する。

【MRI】

肝細胞特異性 MRI 造影剤であるガドキセト酸ナトリウム (Gd-EOB-DTPA) を用いた dynamic MRI が行われる。信号強度や造影パターンが鑑別診断に有用である。典型的な HCC では、T1 強調画像で低信号、T2 強調画像で高信号を呈し、造影パターンは dynamic CT と同様、動脈相で濃染し、門脈・平衡相で washout となる。Gd-EOB-DTPA は静脈投与され、能動的に肝細胞に取り込まれ、その後、胆汁中に排泄される。投与直後は細胞外液性造影剤として動脈、門脈の血流分布を評価することができ、約 20 分経過すると肝特異性造影剤として正常肝細胞は造影剤を取り込んで染色される。この肝細胞造影相は早期 HCC の高い検出・診断能を有する。

【血管造影 (DSA)・CTAP/CTHA】

HCC の診断のための DSA (Digital Subtraction Angiography) は検出感度が低いと推奨されない。一方で経動脈性門脈造影下 CT (CTAP: CT during arteriography), および肝動脈造影下 CT (CTHA: CT during hepatic arteriography) は、dynamic CT/MRI より侵襲度が高いが病変検出能が優れているとされ、肝切除前などより正確なステージ

表1 TNM 分類（日本肝癌研究会編集『原発性肝癌取扱い規約 第6版補訂版』：金原出版より改変）

T 因子
T1：3 因子合致
T2：2 因子合致
T3：1 因子合致
T4：0 因子合致
TNM 分類
Stage I：T1N0M0
Stage II：T2N0M0
Stage III：T3N0M0
Stage IVa：T4N0M0, or any TN1M0
Stage IVb：Any TN0-N1M1
T 因子：単一病変，腫瘍サイズが2 cm 未満，血管浸潤無し
N 因子：リンパ節転移
M 因子：遠隔転移

ングが必要な場合に行われることもある。

【FDG-PET/CT】

HCC に対するサーベイランスとしては検出感度が低いため，肝外転移が疑われる場合に行うことが推奨されている。

【腫瘍生検】

典型的な HCC 症例では dynamic CT/MRI 等の画像検査で確定診断することが可能で，腫瘍生検は必須ではない。播種リスクもあるため，各種画像検査で非典型的の所見を呈して組織学的診断が治療方針決定のために必要な場合に考慮する。

3. 肝細胞癌の病期分類

HCC の病期は，腫瘍径，腫瘍数，脈管侵襲の有無からなる T 因子，リンパ節転移の有無（N 因子），および肝外転移の有無（M 因子）によって分類される。わが国では原発性肝癌取扱い規約 第6版補訂版（表1）が用いられる。最近では，全身薬物療法において国際的な病期分類である BCLC staging が用いられることも多くなっている。

4. 肝細胞癌の治療法選択⁴

1) 治療選択

HCC の治療選択においては，他の固形癌と異なり，腫瘍進行度に加えて肝予備能を考慮する必要がある。肝予備能の指標として Child-Pugh 分類⁸ が広く用いられてきた。Child-Pugh 分類は統計学的手法に基づかない点や半定量因子を使用する点，アルブミンや腹水といった交絡する因子などを含む点など欠点もある。

予備能の良好な症例で全身薬物療法を行うような場合は，近年提唱されたアルブミンと総ビリルビンの2因子で算出される ALBI スコア/グレード⁹ や modified ALBI グレード¹⁰ による詳細な評価が有用である。Log 関数を含む ALBI スコアは最近では電子カルテ上で検査結果に自動計算表示する施設も増えており，スマホのアプリケーションや日本肝臓学会のホームページなどを利用して計算も可能で臨床現場に浸透している（日本肝臓学会 https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/medicalinfo/hepatic_reserve.html）。また外科的切除の適応を検討する場合には脳症の因子を ICG 検査に置き換えた肝障害度¹¹⁻¹³（表2）が有用とされており，評価に用いられることもあるが，ICG 注射を必要とする点，アレルギーのリスクがある点，シャントがある場合評価が困難となる点が欠点である。

本邦の HCC 治療アルゴリズムを図2に示す（図2）。肝予備能，腫瘍のサイズや個数など進行度によって推奨される治療法が示されている。この治療アルゴリズムは，初回治療時だけではなく再発治療を行う際にも治療選択の参考となる。

2) Child-Pugh 分類 A または B の患者に対する治療方針

①腫瘍数が3個以内で最大腫瘍径が3 cm 以下であれば肝切除または焼灼療法が推奨される。しかし，一般的に Child-Pugh B では肝切除が施行可能であることは少ない。

②腫瘍数が3個以内で最大腫瘍径が3 cm 超であれば第一選択として肝切除が，第二選択として塞栓療法が推奨される。

③腫瘍数が4個以上であれば，第一選択として塞栓療法，第二選択として肝動注化学療法または全身薬物療法が推奨される。近年では全身薬物療方を第一選択とされることも多くなりつつある。

④脈管侵襲を有する症例では切除可能であれば肝切除が，切除不能であれば全身薬物療法が選択される。

⑤肝外病変を有する症例では全身薬物療法が推奨される。

なお全身薬物療法は Child-Pugh 分類 A かつ PS が良好（0～1）な症例において推奨されている。

3) Child-Pugh 分類 C の患者に対する治療方針

①ミラノ基準（脈管侵襲と肝外転移がなし，腫瘍数が3個以内で最大腫瘍径が3 cm 以下，または腫瘍が単発で最大腫瘍径が5 cm 以下）を満たすか，5-5-500 基準（脈管侵襲と肝外転移がなし，腫瘍径5 cm 以内

表2 Child-Pugh 分類, ALBI スコア/グレード・modified ALBI グレード, 肝障害度

Child-Pugh 分類			
	1 点	2 点	3 点
血清ビリルビン値 (mg/dL)	2.0 未満	2.0 ~ 3.0	3.0 超
血清アルブミン値 (g/dL)	3.5 超	2.8 ~ 3.5	2.8 未満
プロトロンビン活性値 (%)	70 超	40 ~ 70	40 未満
腹水	ない	少量	中等量
脳症	ない	軽度	ときどき昏睡
各項目のポイント数を加算してその合計点で分類する. Child-Pugh 分類 A : 5 ~ 6 点, B : 7 ~ 9 点, C : 10 ~ 15 点			
ALBI スコア/グレード			
ALBI グレード ALBI スコア : $\log_{10} \text{bilirubin } (\mu\text{mol/L}) \times 0.66 + \text{albumin } (\text{g/L}) \times -0.085$ (注 : ビリルビン : 1 mg/dL = 17.1 $\mu\text{mol/L}$, アルブミン : 1 g/dL = 10 g/L) ALBI グレード 1, 2, 3 = ≤ -2.60 , > -2.60 to ≤ -1.39 , > -1.39			
mALBI グレード =ALBI スコア -2.27 で ALBI グレード 2 を 2 つのサブグレード (2a/2b) に分割			
肝障害度			
	A	B	C
血清ビリルビン値 (mg/dL)	2.0 未満	2.0 ~ 3.0	3.0 超
血清アルブミン値 (g/dL)	3.5 超	3.0 ~ 3.5	3.0 未満
プロトロンビン活性値 (%)	80 超	50 ~ 80	50 未満
ICG-R15 分值 (%)	15 未満	15 ~ 40	40 超
腹水	なし	治療効果あり	治療効果少ない
臨床所見, 血液生化学所見により 3 度に分類する. 各項目別に重症度を求め, そのうち 2 項目以上が該当した肝障害度をとる (日本肝癌研究会編集『原発性肝癌取扱い規約 第 6 版補訂版』: 金原出版より改変). 2 項目以上の項目に該当した肝障害度が 2 カ所に生じる場合には高い方の肝障害度をとる.			

かつ腫瘍数 5 個以内かつ AFP500 ng/mL 以下) を満たし, かつ年齢が 65 歳以下であれば肝移植が考慮される.

②上記基準に合致しない場合には, 緩和ケアが推奨される.

5. 治療法各論

1) 肝切除

侵襲性は高いが, 根治度が最も高い治療法である. 開腹下肝切除に加えて, 腹腔鏡下肝切除も実施される. Child-Pugh 分類 A または B, 腫瘍数が 3 個以内の患者で推奨されるが, 基本的には Child-Pugh 分類 A が対象となることが多い. ICG 試験結果を含めた肝予備能に応じて切除術式を決定する.

2) 焼灼療法

Child-Pugh 分類 A または B で, 腫瘍数が 3 個以内, 腫瘍径が 3 cm 以下の患者で推奨される. 焼灼療法は比較的安全に施行可能であるが, 術後症例, 特に胆管

空腸吻合術後などでは肝膿瘍のリスクが高いとされる. 近年本邦で行われた肝切除と RFA の比較を無作為割り付けで比較した SURF 試験¹⁴ では両群の治療成績に有意差がないことが報告されており, 症例の状況に応じた治療戦略が必要である.

3) 塞栓療法

肝動脈化学塞栓療法 (TACE) は, HCC を栄養する動脈を血管造影にて経カテーテル的に塞栓して阻血壊死させる治療法である. リピオドールに抗がん剤 (アントラサイクリン系や白金製剤系) を混和してゼラチン粒子で塞栓することが一般的である. 一般的に, Child-Pugh 分類 A または B で, 肝切除や穿刺局所療法に適応とならない肝内に病変が多発する症例に対して推奨される. 腫瘍個数と腫瘍径 (cm) の和が 7 を超えるもの (up-to-seven 基準) では肝機能障害のリスクが高まるため, 後述するように全身薬物療法を優先して施行されることが多くなりつつある¹⁵.

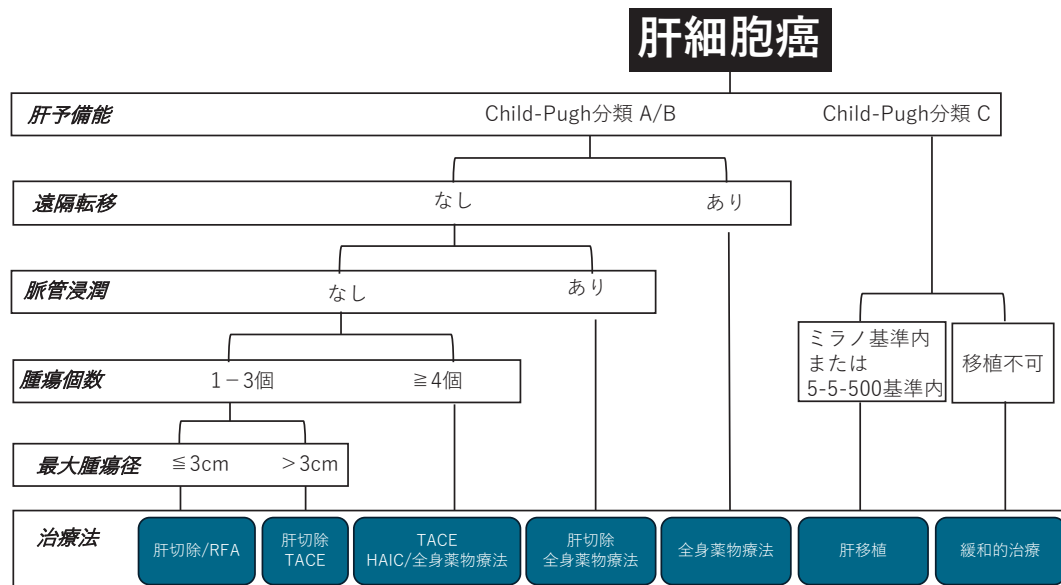


図2 本邦の肝細胞癌治療アルゴリズム（日本肝臓学会編集『肝臓診療ガイドライン 2021年版』：金原出版より改変）

RFA：ラジオ波焼灼療法，TACE：肝動脈化学塞栓術

4) 全身薬物療法

2025年5月現在，切除不能な肝細胞癌に対する有用性が示され，本邦で使用可能なレジメンとして，sorafenib [ネクサバル®]，regorafenib [スチバーガ®]，lenvatinib [レンビマ®]，ramucirumab [サイラムサ®]，atezolizumab [テセントリク®]，bevacizumab [アバスチン®]，cabozantinib [カボメティクス®]，durvalumab [イミフィンジ®]，tremelimumab [イジユド®]（薬事承認順）がある。肝臓診療ガイドライン 2021年版では，一次薬物療法として atezolizumab+bevacizumab 併用療法と durvalumab+tremelimumab 併用療法が並んで推奨されており，二つの複合免疫療法の特性を理解し患者の状態にあわせていずれかを選択する。ただし，複合免疫療法が適さない症例の場合には，sorafenib または lenvatinib もしくは durvalumab 単剤による治療が推奨されている。二次薬物療法として，一次薬物療法で sorafenib が選択された場合には状況に応じて，regorafenib，ramucirumab，cabozantinib が推奨され（図3下線部），十分なエビデンスはないものの，lenvatinib も選択可能である。一方，一次薬物療法で sorafenib 以外が選択された場合には，二次薬物療法の選択の根拠となるべき十分なエビデンスはなく，状況に応じてそれぞれの薬剤が使用可能とされる（図3）。2025年6月，新たな一次薬物療として nivolumab（抗PD-1抗体）+ipilimumab（抗CTLA-4抗体）¹⁶ が承認された。ガイドラインの改定作業にあわせて，今後薬物療法のアルゴリズムに組み込まれる予

定である。

① atezolizumab+bevacizumab 併用療法

免疫チェックポイント阻害薬 atezolizumab はPD-L1 に対するモノクローナル抗体であり，免疫賦活作用により抗腫瘍効果を発揮する。一方，bevacizumab は抗 VEGF-A 抗体であり，抗 VEGF 作用により血管新生抑制に働くだけでなく，腫瘍微小免疫環境を改善し，免疫チェックポイント阻害薬の作用を増強する役割を有する。副作用としては，bevacizumab の抗 VEGF 作用による高血圧，蛋白尿，そして atezolizumab の免疫関連有害事象（irAE：immune-related adverse events）に注意が必要である¹⁷。血管新生抑制作用があるため，出血リスクのある食道胃静脈瘤があるような場合などは注意が必要である。

② durvalumab+tremelimumab 併用療法

免疫チェックポイント阻害薬である durvalumab はPD-L1 に対するモノクローナル抗体であり，同じく免疫チェックポイント阻害薬である tremelimumab はCTLA-4 に対するモノクローナル抗体である¹⁸。

③ durvalumab 単独療法

Sorafenib に対して非劣性（HR 0.86）が示されており¹⁸，複合免疫療法が適さない症例の場合には，sorafenib または lenvatinib もしくは durvalumab 単剤による治療が推奨されている。

④ sorafenib

Sorafenib は，VEGFR，PDGFR，Rafなどを阻害するキナーゼ阻害剤（MTA）であり，SHARP試験にお

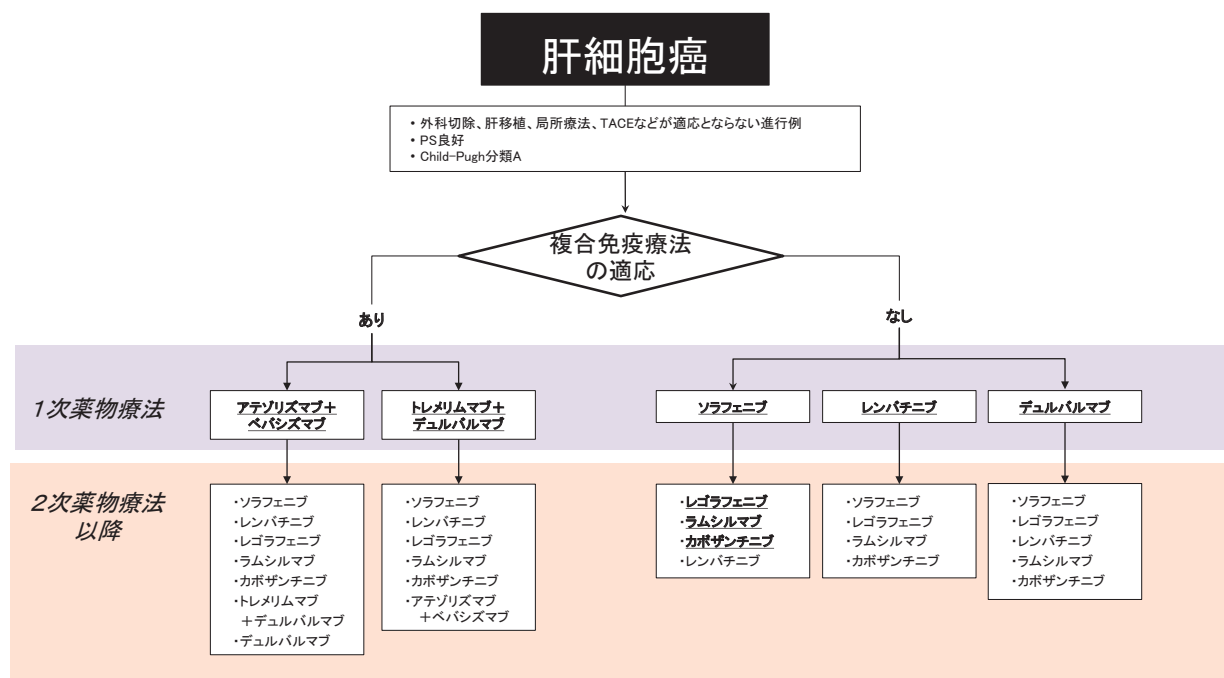


図3 肝細胞癌薬物療法アルゴリズム（日本肝臓学会編集『肝臓診療ガイドライン 2021年版』2023年5月30日 update：金原出版）

いてプラセボと比較して有意な生存期間の延長を示すことができた薬剤である¹⁹。sorafenibの主な有害事象には、手足症候群、皮疹、下痢、高血圧、肝障害などがある。

ながらく sorafenib の治療成績を凌駕するレジメンが登場しなかったが、MTA 薬の lenvatinib が非劣性を証明して承認された後に、免疫療法である atezolizumab+bevacizumab が durvalumab+tremelimumab 優越性を示して承認された。

⑤ lenvatinib

Lenvatinib は VEGFR, FGFR1-4 など を 阻 害 する MTA であり REFLECT 試験において、sorafenib と比較して全生存期間の非劣性が示された²⁰。腫瘍縮小効果が sorafenib と比較して高い。Lenvatinib は、sorafenib と比較して手足症候群の頻度が低く、高血圧、蛋白尿の頻度が高い。また食欲低下や全身倦怠感などの頻度が高い。

⑥ regorafenib

Regorafenib は、VEGFR, PDGFR, Raf, KIT, RET など を 阻 害 する MTA であり、RESORCE 試験において、sorafenib 投与後の症例においてプラセボと比較して有意な生存期間の延長を示した²¹。二次治療以降で使用される。Regorafenib は sorafenib と化学構造式が類似しており、sorafenib と類似した副作用が発現するため、sorafenib 不耐の症例に投与はできない。

⑦ ramucirumab

Ramucirumab は、抗 VEGFR-2 モノクローナル抗体であり、sorafenib 不応、不耐、かつ AFP400 ng/mL 以上の症例を対象とした REACH-2 試験においてプラセボに対して生存期間の延長を示した²²。二次治療以降で使用される。主な副作用として高血圧、蛋白尿、体液貯留などがあげられるが、比較的副作用が軽微であり、肝予備能への影響が少ないことが特徴である。

⑧ cabozantinib

Cabozantinib は、VEGFR2, MET, AXL など を 阻 害 する MTA であり、CELESTIAL 試験においてプラセボに対して有意な生存期間延長を示した²³。二次治療以降で使用される。主な副作用としては、下痢、食欲低下、疲労、蛋白尿、手足皮膚症候群などがある。

使用可能な全身薬物療法のレジメンが増加するにつれて、逐次治療が施行されることが多くなり予後の改善がみられている²⁴。2009 年から 5 年刻みでみた全身薬物療法で治療を受けた患者の全身薬物療法導入後の予後は 12.2 カ月 (95%CI 9.8~14.5) vs. 16.3 カ月 (95%CI 13.4~19.2) vs. 22.9 カ月 (95%CI 20.1~26.1) (P<0.001) と著明な改善がみられている⁷。

5) 肝動注化学療法

肝動注化学療法は、肝動脈に挿入したカテーテルから高濃度の抗がん剤を投与して腫瘍局所の抗がん剤濃

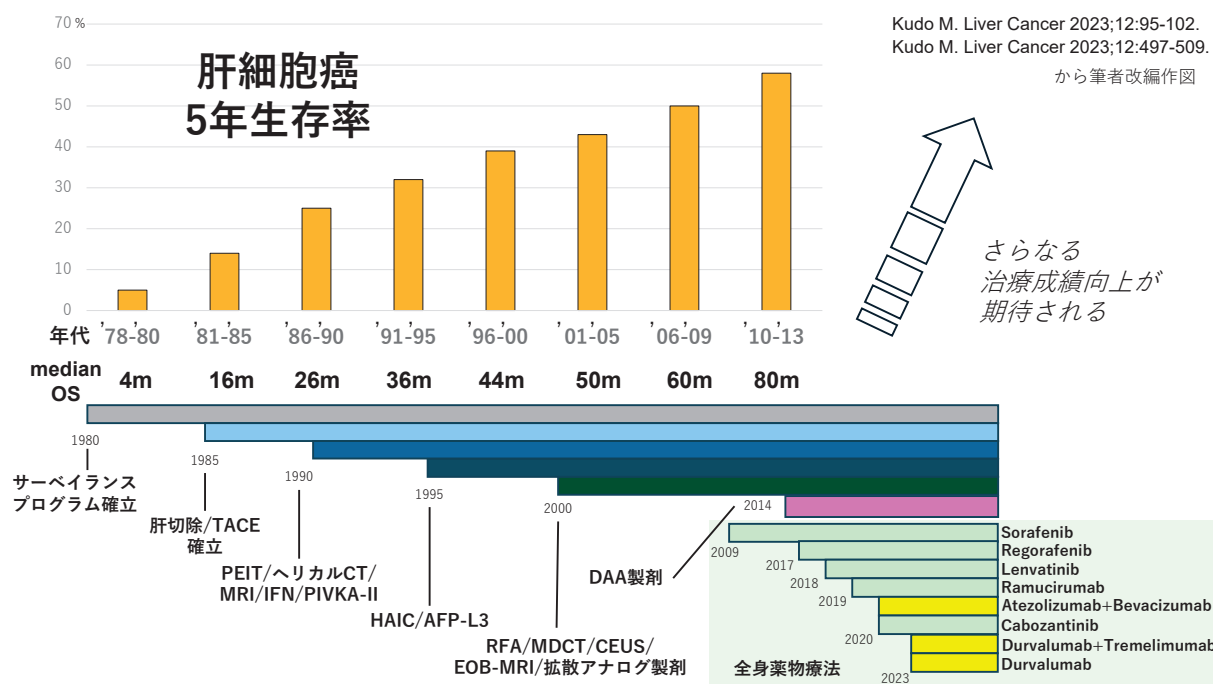


図4 本邦の肝細胞癌に対する治療法の進歩と治療成績の向上（文献 25, 26 より筆者改編作図）
TACE：肝動脈化学塞栓術，PEIT：経皮的エタノール注入療法，IFN：インターフェロン治療，HAIC：肝動注化学療法，RFA：ラジオ波焼灼療法，CEUS：造影超音波

度を高め、全身性の副作用軽減が期待できる治療法である。肝動注化学療法は肝内に多発した症例、または脈管侵襲があり、切除やRFA、TACE等の適応がない症例に行われる。日本では、抗がん剤としてcisplatinとフルオロウラシルの併用療法（Low-dose FP療法）やcisplatin単独投与が行われている。治療効果の良好な免疫療法が使用できる状況となり、使用される頻度は減ったが、肝予備能が比較的不良な患者でも使用しやすい。

6) 肝移植

肝予備能がChild-Pugh分類C、年齢が65歳以下、かつ肝外転移がなく、ミラノ基準（腫瘍数が3個以内で最大腫瘍径が3 cm以下、または腫瘍が単発で最大腫瘍径が5 cm以下）を満たす、あるいは、5-5-500基準（腫瘍径5 cm以内かつ腫瘍数5個以内かつAFP500 ng/mL以下）を満たす場合（5-5-500基準内）には肝移植が考慮される。日本では、脳死肝移植のドナーが極めて少ないため、親族からの生体肝移植が主に行われている。

7) 放射線治療

治療アルゴリズムへの記載はないが、腫瘍数が3個以内で最大腫瘍径が5 cm以下、Child-Pugh分類Aま

たはBの症例で切除や穿刺局所療法が医学的な理由により施行困難な場合、体幹部定位放射線治療や粒子線治療が考慮される。いずれの治療法も局所制御率が高く、体幹部定位放射線治療は腫瘍径が5 cm以下で転移病巣のない原発性肝がん保険収載されている。粒子線治療は2022年4月より長径4 cm以上かつ手術による根治的な治療法が困難であるものに限って保険収載されている。しかし切除やRFAに比較した長期成績のエビデンスはまだ定まっていない。

6. 肝細胞癌の予後の改善

サーベイランスの確立や検査診断技術、治療法の進歩に加えて、抗ウイルス療法や切除不能となった後の全身薬物療法の発展によって、今後ますますHCC患者の予後の改善が期待される^{25, 26}（図4）。

さらなる予後の改善に向けて、非ウイルス性HCCの危険群の囲い込み方法の確立が求められる。まずは「奈良宣言2023」をもとにALT 30 U/Lを超す患者について消化器病専門医・肝臓専門医と医療連携を意識することがその第一歩になるといえる。

Conflicts of Interest：平岡淳；中外製薬株式会社，アストラゼネカ株式会社，日本イーライリリー株式会社

文 献

- 飯島 尋, 工藤 正, 久保 正ほか: 第23回全国原発性肝癌追跡調査報告 (2014~2015) 日本肝癌研究会追跡調査委員会. 肝臓 2023; 64: 333-381.
- Tateishi R, Uchino K, Fujiwara N, et al.: A nationwide survey on non-B, non-C hepatocellular carcinoma in Japan: 2011-2015 update. *Journal of gastroenterology* 2019; 54: 367-376.
- Tada F, Hiraoka A, Ohama H, et al.: Dynamic changes in the characteristics of hepatocellular carcinoma among Japanese patients: Increasing incidence of cases without liver fibrosis. *Hepatol Res* 2025; <https://doi.org/10.1111/hepr.14208>
- Hasegawa K, Takemura N, Yamashita T, et al.: Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2021 version (5th JSH-HCC Guidelines). *Hepatol Res* 2023; 53: 383-390.
- Ochi H, Hiraoka A, Hirooka M, et al.: Direct-acting antivirals improve survival and recurrence rates after treatment of hepatocellular carcinoma within the Milan criteria. *J Gastroenterol* 2021; 56: 90-100.
- Kudo M: Urgent Global Need for PIVKA-II and AFP-L3 Measurements for Surveillance and Management of Hepatocellular Carcinoma. *Liver cancer* 2024; 13: 113-118.
- Hiraoka A, Kudo M, Tada T, et al.: The Current Status of Tumor Markers as Biomarkers in the Era of Immunotherapy for Hepatocellular Carcinoma: Alpha-Fetoprotein Alone Is Not Sufficient. *Oncology* 2025; 1-13. <https://doi.org/10.1159/000543405>
- Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R: Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973; 60: 646-649.
- Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, et al.: Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade. *J Clin Oncol* 2015; 33: 550-558.
- Hiraoka A, Kumada T, Tsuji K, et al.: Validation of Modified ALBI Grade for More Detailed Assessment of Hepatic Function in Hepatocellular Carcinoma Patients: A Multicenter Analysis. *Liver cancer* 2019; 8: 121-129.
- Kokudo N, Hasegawa K, Akahane M, et al.: Evidence-based Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2013 update (3rd JSH-HCC Guidelines). *Hepatol Res* 2015; 45: <https://doi.org/10.1111/hepr.12464>
- Makuuchi M, Kosuge T, Takayama T, et al.: Surgery for small liver cancers. *Semin Surg Oncol* 1993; 9: 298-304.
- Miyagawa S, Makuuchi M, Kawasaki S, Kakazu T: Criteria for safe hepatic resection. *Am J Surg* 1995; 169: 589-594.
- Takayama T, Hasegawa K, Izumi N, et al.: Surgery versus Radiofrequency Ablation for Small Hepatocellular Carcinoma: A Randomized Controlled Trial (SURF Trial). *Liver cancer*. 2022; 11: 209-218.
- Kudo M, Tsuchiya K, Kato N, et al.: Primary analysis of a phase II study of atezolizumab plus bevacizumab for TACE-unsuitable patients with tumor burden beyond up-to-seven criteria in intermediate-stage hepatocellular carcinoma: REPLACEMENT study. *Journal of Clinical Oncology* 2023; 41: 4125.
- Yau T, Galle PR, Decaens T, et al.: Nivolumab plus ipilimumab versus lenvatinib or sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (CheckMate 9DW): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2025; 45: 1851-1864.
- Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al.: Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2020; 382: 1894-1905.
- Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, et al.: Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *NEJM Evid* 2022; 1: EVIDoA2100070. <https://doi.org/10.1056/EVIDoA2100070>
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al.: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-390.
- Kudo M, Finn RS, Qin S, et al.: Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018; 391: 1163-1173.
- Bruix J, Qin S, Merle P, et al.: Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389: 56-66.
- Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, et al.: Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 282-296.
- Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al.: Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 379: 54-63.
- Kobayashi K, Ogasawara S, Takahashi A, et al.: Evolution of Survival Impact of Molecular Target Agents in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Liver cancer* 2022; 11: 48-60.
- Kudo M: Surveillance, Diagnosis, and Treatment Outcome of Hepatocellular Carcinoma in Japan: 2023 Update. *Liver cancer* 2023; 12: 95-102.
- Kudo M: Current Therapeutic Strategies for Hepatocellular Carcinoma in Japan. *Liver cancer* 2023; 12: 497-509.

(受付: 2025年5月25日)

(受理: 2025年6月11日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的で、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことが出来る。