

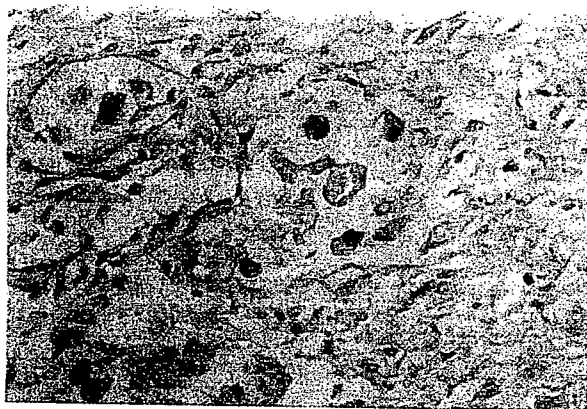


Fig. 7. Thorough post-mortem histological examination revealed that an island of squamous cell carcinoma, albeit very rarely, contained a few carcinoma cells with mucin-like substance (Alcian blue stain, original magnification $\times 80$).

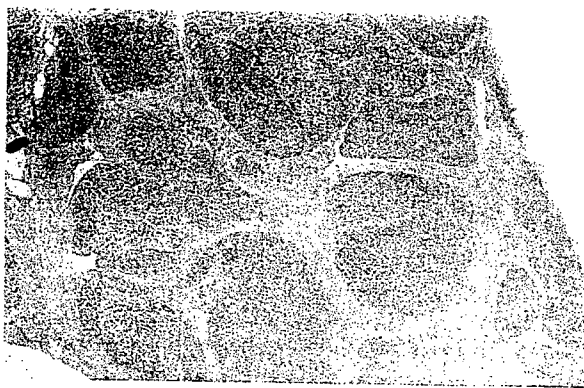


Fig. 8. Histology of the background liver showed the features of cirrhosis (hematoxylin-eosin, original magnification $\times 10$).

tumor were seen for the new liver tumor in segment 3, lymph node metastasis and tumor deposits in the intestinal serosa. Foci of SCC were embedded in the sarcomatoid change. The background liver showed the histological features of cirrhosis. Regenerative nodules of various sizes were surrounded by fibrous septa. Necroinflammation and fatty change were not evident (Fig. 8).

3. Discussion

The low prevalence of primary SCC of the liver is reflected by the small number of reported cases. A review of literature disclosed 16 cases [1–16] (Table 1) of 30–82-year-old subjects (median 63 years), seven males and nine females. The tumor had arisen from congenital hepatic cysts in 10 (63%) cases and from diseased biliary tracts in three (19%) cases. Solitary and multiple benign nonparasitic hepatic cyst(s), the most common congenital hepatic cysts originate from von Meyenburg's complexes (congenital rests of biliary epithe-

lium) and are lined with simple cuboidal or columnar (bile duct-type) epithelium. SCC is generally considered to result from secondary squamous metaplasia of such biliary epithelium due to chronic inflammation and subsequent neoplastic transformation. The primary liver SCC described in this report was unique because it arose from a cirrhotic liver of alcoholic origin and was not associated with pre-existing cystic and biliary tract diseases. In the literature, there are only three such cases. One case was of liver cirrhosis of uncertain etiology [5], while the other two had no documented liver disease [7,15]. The carcinogenesis process in this situation remains unclear. In our patient, thorough post-mortem examination of the tumor demonstrated an SCC focus containing a few carcinoma cells with Alcian blue-positive mucin-like substance. This observation, albeit extremely infrequent, raises a possibility that the SCC may have resulted from squamous metaplasia of an adenocarcinoma presumably originating from the biliary epithelium.

The liver tumor showed a sarcomatoid change and fatal rapid growth accompanied by right upper quadrant abdominal pain. In previous reports, such histological change has not been documented. However, the tumor size at presentation was large ranging between 5 and 23 cm (median 9 cm), and abdominal pain was the most common clinical manifestation. Thus, primary liver SCC seems to grow rapidly even in the absence of a sarcomatoid change. In our case, the liver tumor appeared as a mixed echogenic tumor and a low-density area showing rim enhancement by computed tomography, which agrees with the limited data available in the literature. Although changes in SCC-specific tumor markers have not been well documented, SCC-related antigen and CYFRA21.1 were elevated in this case. Early diagnosis is often difficult for primary liver SCC, but these observations may help toward a differential diagnosis. Neither chemotherapy nor radiation therapy have been shown to be effective. This was also the case with our patient. Hepatic resection seems the only promising therapy. According to the literature, five patients died within 8 months post-operatively, but three patients survived without evidence of recurrence during the 8 months to 4 years of follow-up.

We have described an extremely rare case with SCC primarily arising from a cirrhotic liver. Lessons from previous reports and the present case suggest that the prognosis of primary liver SCC is grave. This tumor displays the following characteristics: (1) frequent but not consistent association with cystic and biliary tract diseases, (2) frequent abdominal pain, (3) mixed echogenic and hypovascular nature and (4) possible elevation of SCC-specific tumor markers. Under such conditions, the occurrence of SCC should be kept in mind as a rare entity of primary liver tumor.

References

- [1] Bloustein PA, Silverberg SG. Squamous cell carcinoma originating in a hepatic cyst. *Cancer* 1976;38:2002–5.

- [2] Song E, Kew MC, Grieve T, Isaacson C, Myburgh JA. Primary squamous cell carcinoma of the liver occurring in association with hepatolithiasis. *Cancer* 1984;53:542–6.
- [3] Gresham GA, Rue LW. Squamous cell carcinoma of the liver. *Hum Pathol* 1985;16:413–6.
- [4] Lynch MJ, McLeod MK, Weatherbee L, Gilsdorf JR, Guice KS, Eckhauser FE. Squamous cell cancer of the liver arising from a solitary benign nonparasitic hepatic cyst. *Am J Gastroenterol* 1988;83:426–31.
- [5] Arase Y, Endo Y, Hara M, Kumada H, Ikeda K, Yoshida A. Hepatic squamous cell carcinoma with hypercalcemia in liver cirrhosis. *Acta Pathol Jpn* 1988;38:643–50.
- [6] Clements D, Newman P, Etherington R, Lawrie BW, Rhodes J. Squamous carcinoma in the liver. *Gut* 1990;31:1333–4.
- [7] Roediger WEW, Dymock RB. Primary squamous carcinoma of the liver: clinical and histopathological features. *Aust NZ J Surg* 1991;61:720–2.
- [8] Nieweg O, Slooff MJH, Grond J. A case of primary squamous cell carcinoma of the liver arising in a solitary cyst. *HPB Surg* 1992;5:203–8.
- [9] Pliskin A, Cualing H, Stenger RJ. Primary squamous cell carcinoma originating in congenital cysts of the liver. *Arch Pathol Lab Med* 1992;116:105–7.
- [10] Banbury J, Conlon KC, Ghossein R, Brennan MF. Primary squamous cell carcinoma within a solitary nonparasitic hepatic cyst. *J Surg Oncol* 1994;57:210–2.
- [11] Lombardo FP, Hertford DE, Tan LK, Kazam E, Ramirez de Arellano E. Epidermoid cyst of the liver complicated by microscopic squamous cell carcinoma: CT, ultrasound, and pathology. *J Comput Assist Tomogr* 1995;19:131–4.
- [12] Weimann A, Klempnauer J, Gebel M, et al. Squamous cell carcinoma of the liver originating from a solitary non-parasitic cyst: case report and review of the literature. *HPB Surg* 1996;10:45–9.
- [13] Shinagawa T, Tadokoro M, Takagi M, et al. Primary squamous cell carcinoma of the liver: a case report. *Acta Cytol* 1996;40:339–45.
- [14] Monteagudo M, Vidal G, Moreno M, et al. Squamous cell carcinoma and infection in a solitary hepatic cyst. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:1051–3.
- [15] Doctor N, Dafnios N, Jones A, Davidson BR. Primary squamous carcinoma of liver: presentation as liver abscess. *Indian J Gastroenterol* 1998;17:28–9.
- [16] Vick DJ, Goodman ZD, Ishak KG. Squamous cell carcinoma arising in a ciliated hepatic foregut cyst. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123:1115–7.

特集II

C型慢性肝炎のPeg-IFN+リバビリン併用療法の現状と新たな展開

Peg-IFN+リバビリン併用療法
における超早期治療効果予測*

伊与田 賢也**

泉 裕子**

加藤 道夫**

Key Words : chronic hepatitis C, pegylated interferon, ribavirin

はじめに

C型慢性肝炎に対するインターフェロン(IFN)治療はこの10年間で大きく進歩した。新しいIFN製剤や投与期間の延長、併用薬の開発などで治療効果も大幅に向上した。最新のIFN治療として、2004年12月からPeg-IFN α 2b+リバビリン併用療法が保険適応となり、週1回のPeg-IFN注射とリバビリンの内服を48週継続することで、ジェノタイプ1bかつ高ウイルス量のいわゆる難治例においても、治験の成績で約50%の症例で、ウイルス学的著効(sustained virological response; SVR)が期待できる。しかし、個々の症例でSVRになるかどうかは、投与を終了するまで不明である。いかに早期に治療効果を予測できるか否かは、患者負担や医療経済の面からも非常に重要である。

早期治療効果予測の必要性

IFN治療は副作用のみならず、経済的な面からも患者の負担を大きくしている。C型慢性肝炎における抗ウイルス療法の有効性評価としては、

1997年にNIHがHCV RNA測定に基づく「投与終了6か月以降もウイルスが持続陰性」をSVRと定義し、これが今でも世界的に使用されている。しかし、昔ながらのこの治療効果判定方法では、治療終了後6か月が経過するまで、SVRになるかどうか不明であり、患者はIFN治療を完遂するしかなく、さらに治療後半年も待たないと効果がわからない。医療費の節約や副作用発現の観点からも、治療中できるだけ早期に効果を予測できれば、治療の中止や変更が可能となる。このことから、欧米を中心に今までにいくつかの早期の治療効果予測に対する検討が行われてきた。

とくにIFN投与中のHCV RNA量の変化やウイルス陰性化時期が治療効果と相関することは知られている¹⁾。IFN単独治療が旺盛だった頃から、HCV RNA動態がIFN治療効果と密接に関係するという報告がされてきた²⁾。これはHCVダイナミクスと呼ばれ、投与開始24時間以内の急激なウイルス量低下を示す1st phase、それに引き続き緩徐にウイルス量が低下する2nd phaseに分けられた。最近ではさらにこの2nd phaseのあとに、投与開始7~28日までの生体の免疫機構がウイルス排除に関与する3rd phaseの存在が提唱されている³⁾。この3rd phaseがIFN治療のSVRとものと

* A super-early prognosis for the treatment with pegylated interferon plus ribavirin in the patients with chronic hepatitis C.

** Kenya IYODA, M.D., Ph.D., Yuko IZUMI, M.D. & Michio KATO, M.D., Ph.D.: 独立行政法人国立病院機構大阪医療センター消化器科(〒540-0006 大阪市中央区法門坂2-1-14); Department of Gastroenterology, Osaka National Hospital, Osaka 540-0006, JAPAN

¹⁾ 現 医療法人伊与田内科(〒572-0084 寝屋川市香里南之町35-5); Iyoda Clinic, Neyagawa 572-0084, JAPAN

も関連すると言われている。Peg-IFN+リバビリン併用療法では、Peg-IFN単独療法に比べ、3rd phaseにおけるHCV RNA量低下が大きい。このことが、Peg-IFN+リバビリン併用療法の有効性上昇に関与していると考えられている。

HCV RNA量の変化をもとにした治療効果予測因子としてもっともよく知られているのが、Early virologic response (EVR)である。これは投与開始12週目のHCV RNA量が投与開始前に比べて、2 log以上すなわち100分の1以上低下するか、もしくは投与開始12週目のHCV RNAが陰性化することを指す。Friedら⁴⁾によると、C型慢性肝炎に対してPeg-IFNとリバビリン併用療法を48週投与したところ、EVRになった症例では65% (253/390)でSVRが得られたが、EVRにならなかった症例ではわずか3% (2/63)しかSVRにならなかったと報告している。一方、Davisら⁵⁾も同様の検討を行い、EVRになった症例では72% (273/380)でSVRが得られたものの、EVRにならなかった症例のSVR率は0% (0/98)と報告している。しかし、裏を返せばEVRが得られても、その中の約30%はSVRにならないことになる。すなわちEVRは、SVRに対する感度はきわめて高いが、特異性は低い。そこで、より特異性の高い治療効果予測が求められる。さらにEVRは投与開始12週での治療効果予測であり、最低3か月間のIFN治療が必要である。IFN投与による中期の副作用が主に投与開始1か月目以降より出現することを考えても、より早期の治療効果予測が重要である。

0-2 ratio, 0-4 ratioによる治療効果予測

そこで、われわれは前述のHCVダイナミクスの3rd phaseの考え方を踏まえて、治療開始直後のウイルス減少の割合、すなわち、Peg-IFN+リバビリン併用療法開始2週目または4週目時点でのHCV RNAの変動で、より早期にSVRを予測できないかと考えた。「投与開始2週目のHCV RNA量」を「開始前のHCV RNA量」で割ったものを0-2 ratio、一方、「投与開始4週目のHCV RNA量」を「開始前のHCV RNA量」で割ったものを0-4 ratioとし(図1)、超早期治療効果予測因子としての有用性を検討した⁶⁾。HCV RNA量の測定はハイ

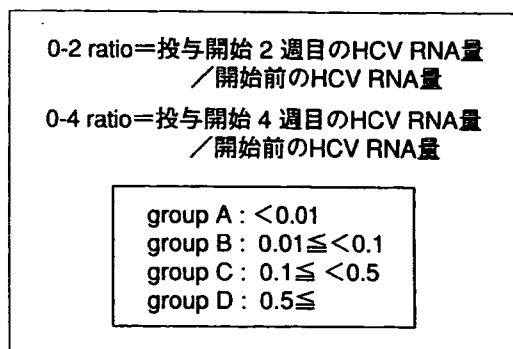


図1 0-2 ratio, 0-4 ratioと各群の割付

レンジPCR法を用いて、5 KIU/mlから5,000 KIU/mlの範囲で測定を行った。また、治療開始後は同時にHCV RNA定性測定も行い、ウイルス陰性化の確認に用いた。

ジェノタイプ1bかつ高ウイルス量(100 KIU/ml以上)のいわゆる難治例に対するPeg-IFN+リバビリン併用療法の治療期間は48週であり、中止例を除いて、同期間の投与を行った。しかし、現時点では治療開始後の経過期間が短いため、48週治療終了後の判定を行える症例が少なく、そのため効果判定は投与開始12週目、24週目のHCV RNA陰性化(定性)を用いて検討を行った。

国立病院機構大阪医療センター消化器科において2004年12月から2005年9月末までにPeg-IFN+リバビリン併用療法を開始し1か月以上経過したC型慢性肝炎181例中、ジェノタイプ1bかつ高ウイルス量のいわゆる難治例で、このうち治療開始直前のHCV RNA量がハイレンジ法で400 KIU/ml以上で解析可能な124例を対象とした。これらを、0-2 ratio, 0-4 ratio別にA~Dの4群に分けて、それぞれの群別に検討した。各群は0-2 ratioまたは0-4 ratioが0.01未満の症例をgroup A, 0.01以上0.1未満をgroup B, 0.1以上0.5未満をgroup C, そして0.5以上をgroup Dとした(図1)。

0-2 ratioがgroup Aの症例であれば高率にSVRが期待できる

検討した症例のうち、0-2 ratioを測定できた107例は、group Aは27例(34%)、group Bは29例(24%)、group Cは26例(22%)、そしてgroup Dは25例(20%)とほぼ4群均等に分割された。一方、0-4 ratioは、測定できた120例のうち、group

	group A (<0.01)	group B ($0.01 \leq <0.1$)	group C ($0.1 \leq <0.5$)	group D ($0.5 \leq$)	Total
0-2 ratio	27 (34%)	29 (24%)		25 (20%)	107
0-4 ratio	67 (56%)		11 (9%)	16 (13%)	120

図2 0-2 ratio, 0-4 ratioグループ別の症例数

表1 0-2 ratioグループ別の患者背景

	group A (n=27)	group B (n=29)	group C (n=26)	group D (n=25)
年齢(歳)	53±11	58±10	55±9	54±12
性別(男性:女性)	16:11	18:11	17:9	13:12
体重(kg)	62.2±8.7	60.5±12.1	62.1±14.6	58.9±10.3
ALT(IU/L)	70±42	83±53	77±43	83±63
HCV RNA(KIU/mL)	2616±1319	2763±1398	2442±1387	1653±857
血小板(/μL)	17.8±4.9	15.6±5.4	16.0±6.2	13.2±3.8
新犬山分類(Activity)	1.2±0.6	1.6±0.7	1.0±0.7	1.2±0.4
新犬山分類(Fibrosis)	1.2±0.6	1.8±0.8	1.8±1.0	1.9±0.8
IFN(初回:再投与)	15:10	18:10	14:9	10:13

* $P<0.05$

Aは67例(56%), group Bは11例(9%), group Cは26例(22%), そしてgroup Dは16例(13%)となった(図2)。

0-2 ratioと0-4 ratioそれぞれについて, 各群別に症例の背景因子を年齢, 性別, 体重, 治療開始前の血清ALT値, HCV RNA量, 血小板数, 肝生検を施行した症例では新犬山分類による壊死・炎症の活動性(A0~A3)と線維化(F0~F4)の組織分類, さらにIFN初回投与, 再投与の別を比較検討した。0-2 ratioの群別の比較では表1に示すように, group Dで他のgroupに比べてHCV RNA量が少なく, group Aに比べて有意に血小板数が少なく, 線維化が進行していた。これは, group

D症例で肝炎が他のgroupに比べて進行しており, それに伴い, ウイルス量が減少していることを示唆している。0-4 ratioの群別の比較でも表2に示すように, group Dで他のgroupに比べてHCV RNA量と血小板数が少なかった。またgroup Dでは初回投与に比べて再投与症例が多かった。Peg-IFN+リバビリン併用療法では従来のIFN単独療法と違い, 難治例ではウイルス量とSVRの間に相関はないと言われている⁷⁾⁸⁾。今回の結果でも0-2 ratio, 0-4 ratioともにgroup Aでgroup C, Dに比べて多いことから, このことは裏づけられる。

0-2 ratioについて各群別の12週目, 24週目のHCV

表 2 0-4 ratioグループ別の患者背景

	group A (n=67)	group B (n=11)	group C (n=26)	group D (n=16)
年齢(歳)	55±10	55±10	54±10	53±13
性別(男性:女性)	42:25	8:3	12:14	10:6
体重(kg)	60.6±10.4	65.7±12.5	57.5±12.9	61.0±12.6
ALT(IU/L)	83±63	91±69	83±58	80±49
HCV RNA(KIU/mL)	2538±1349	3061±1107	2146±1170	1635±926
		*		
血小板(/μL)	17.2±4.7	14.1±5.4	14.3±6.0	14.0±5.3
		*		
新犬山分類(Activity)	1.3±0.7	1.3±0.8	1.1±0.7	1.2±0.4
		*		
新犬山分類(Fibrosis)	1.6±0.8	2.0±0.9	2.0±1.0	1.8±0.8
		*		
IFN(初回:再投与)	36:25	8:2	14:11	3:9
		*		

* P<0.05

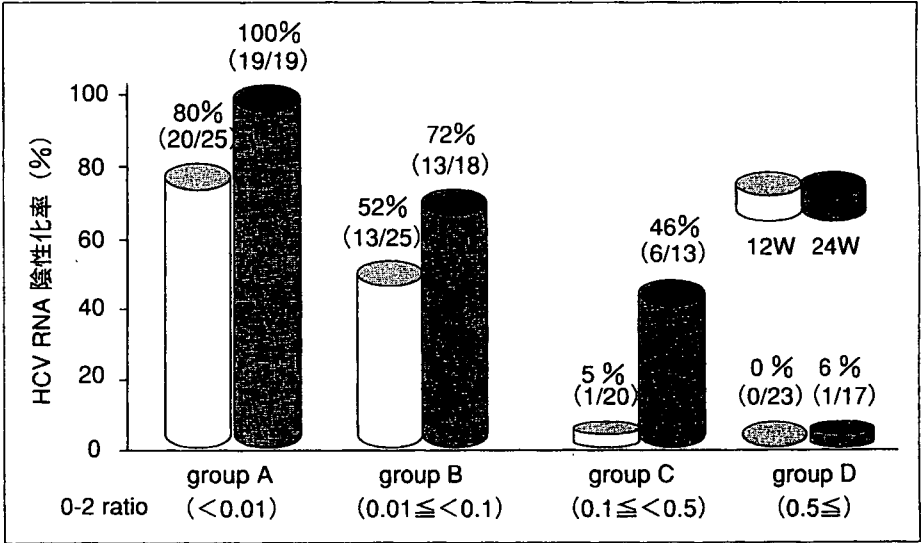


図 3 0-2 ratioグループ別のHCV RNA陰性化率

RNA陰性化率を検討した(図 3)。その結果、12週目のHCV RNA陰性化率は、group A は80%(20/25)、group B は52%(13/25)、group C は5%(1/20)で、group D は0%(0/23)あった。さらに24週目のHCV RNA陰性化率は、group A は100%(19/19)、group B は72%(13/18)、group C は46%(6/13)で、group D は6%(1/17)あった。投与開始12週目、24週目のHCV RNA陰性化症例の多くが、最終的にSVRになることが、今までの報告⁴⁾⁵⁾や治験の成績などから明らかである。このことから、0-2 ratioがgroup A であれば、24週目までに全例でHCV RNA陰性化を認めており、

高率にSVRが期待できる。他方、0-2 ratioがgroup D の症例では24週目までにほとんどHCV RNA陰性化が認められず、SVRは期待できない。0-2 ratioを測定することにより、治療開始わずか2週目で、SVRになる症例を高率に選択できる可能性が示された。これはEVRに比べると10週も早い効果判定予測であり、画期的な考え方である。

0-4 ratioがgroup B, C, D の症例ではSVRは期待できない

0-4 ratioを同様に4群に分けて検討すると(図 4)、各群の投与開始12週目のHCV RNA陰性化率は、

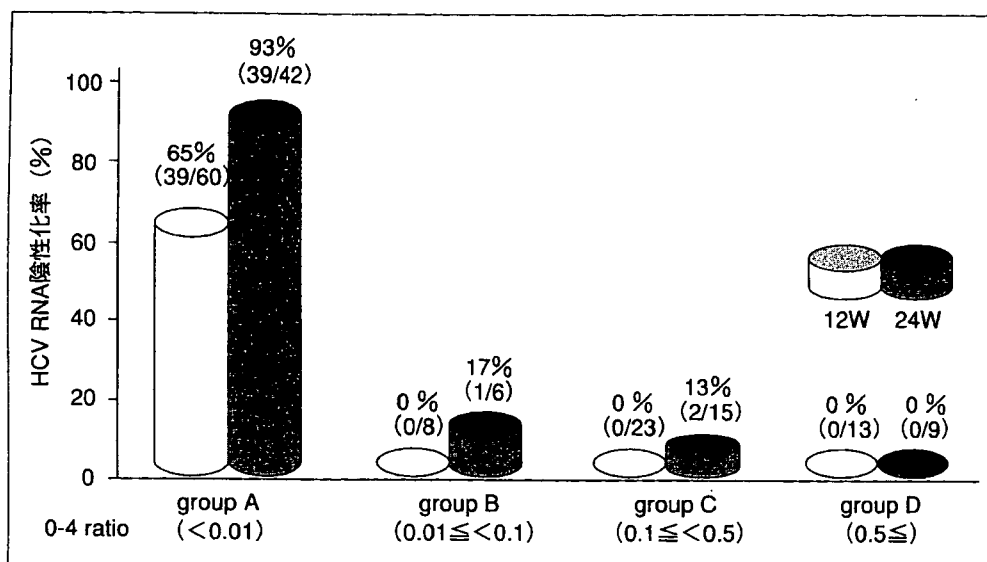


図4 0-4 ratioグループ別のHCV RNA陰性化率

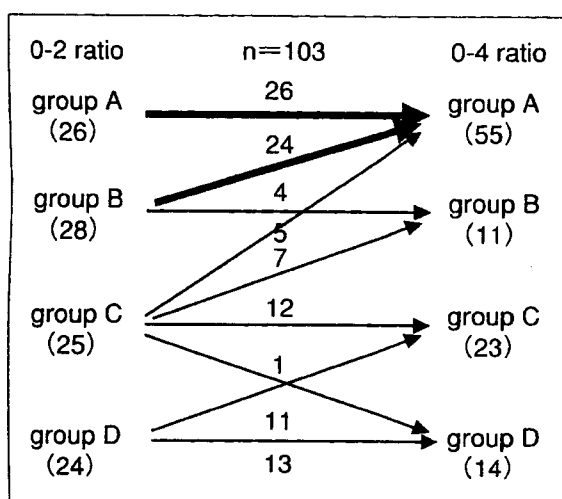


図5 0-2 ratio→0-4 ratio推移別の症例数

group A は65% (39/60), group B は0% (0/8), group C は0% (0/23)で, group D は0% (0/13)あった。さらに24週目のHCV RNA陰性化率はgroup A は93% (39/42), group B は17% (1/6), group C は13% (2/15)で, group D は0% (0/9)あった。このことから, 0-4 ratioがgroup A であれば, SVRの可能性はあるが, ウイルスの残存量が多い0-4 ratioがgroup B, C, D の症例ではSVRは期待できない。

次に, 個々の症例で, 0-2 ratioと0-4 ratioがどのように変化するかを検討した。つまり, 0-2 ratioの各群の症例が0-4 ratioではどの群に移行するかを解析した(図5)。すると, さまざまな傾向が

判明した。0-2 ratioがgroup A の症例は全例, 0-4 ratioもgroup A であった(100% : 26/26)。0-2 ratioがgroup B から0-4 ratioがgroup A となる症例も多く認められた(86% : 24/28)。しかし, 0-2 ratioがgroup D の症例は, 0-4 ratioがgroup C またはD にしかなかった。さらに, 0-2 ratioがgroup B やC でも, 0-4 ratioがgroup A とならない症例では, 投与開始12週目, 24週目のHCV RNA陰性化率は低く, SVRの可能性はきわめて少ないと思われる(図6)。

以上の結果から, SVRの条件として, 「0-2 ratioがgroup A or B」かつ「0-4 ratioがgroup A」が考えられた。さらにまとめると, 次の3つの治療方針が立てられる(図7)。

- ① 0-2 ratioがgroup A またはgroup B で, 0-4 ratioがgroup A であれば48週併用治療でSVRを目指す。
- ② 0-2 ratioがgroup C で, 0-4 ratioがgroup A であれば48週以上の投与期間延長により, SVRを目指す。
- ③ 0-4 ratioがgroup B, C or D であれば, 治療を中止し, 他の治療法を検討する。この考え方をを用いて, 治療開始早期に今後の治療方針を決定することができる。0-2ratio, 0-4 ratioは, Peg-IFN+リバビリン併用療法の治療効果を早期に予測する上できわめて有用であると考えられた。

今後の課題

現在, C型慢性肝炎に対して行われる治療の

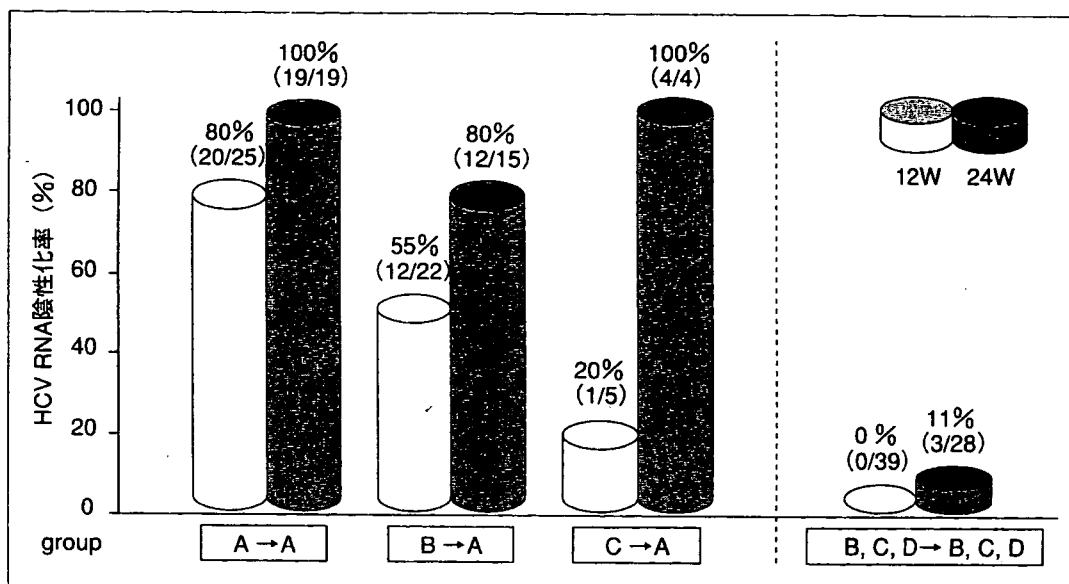


図6 0-2 ratio→0-4 ratioの推移別のHCV RNA陰性化率

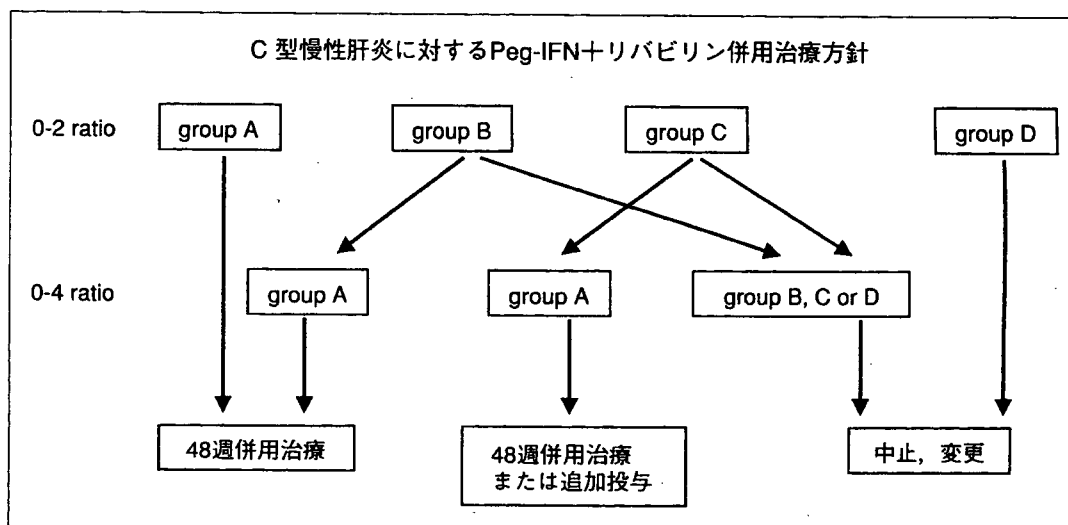


図7 0-2 ratio, 0-4 ratioを用いた治療指針

中で、ウイルス排除を含めてもっとも治療効果の期待できる治療法がPeg-IFN+リバビリン併用療法である。プロテアーゼ阻害剤やポリメラーゼ阻害剤などの新薬の治験も行われているが、まだ、実用化の目途は立っていない。とくに、以前にIFN単独療法などで、無効だった症例に対して、再治療として、Peg-IFN+リバビリン併用療法を行うことが増えている⁹⁾。そのためPeg-IFN+リバビリン併用療法に対する患者の期待も自ずと大きくなる。Peg-IFN+リバビリン併用療法を行って無効となった場合、次にどのような治療を行うかが、今後、一番の問題となる。

0-2 ratio; 0-4 ratioを用いてPeg-IFN+リバビリン併用療法の治療効果予測を行うと、1年間の治療予定の、開始後わずか1か月でSVRになるかどうかのおおよその見当がつく。医療経済の面を考えると非常に効率的であるが、治療効果予測が無効となった場合、SVRを期待する患者にとっては、ときに残酷な結果を与える。0-4 ratioがgroup B, C, DとなるようなSVRの期待できない症例では、治療を中止して他の治療法に切り替えるか、または生化学的著効(sustained biochemical response; SBR)などのALT正常化や、肝臓の発症予防を目指して治療を継続するかど

うかを決断する必要がある。これらの症例の治療をどのように進めていくかが、これからの大きな課題である。

文 献

- 1) 各務伸一. IFN療法(リバビリンとの併用を含む)によるHCV-RNAの変化と変動—その臨床的意義—. ウイルス性肝炎(上). 日本臨牀 2004 : Suppl : 507-10.
- 2) Neumann AU, Lam NP, Dahari H, et al. Hepatitis C viral dynamics *in vivo* and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy. Science 1998 ; 282 : 103-7.
- 3) Herrmann E, Lee JH, Marinos G, et al. Effect of ribavirin on hepatitis C viral kinetics in patients treated with pegylated interferon. Hepatology 2003 ; 37 : 1351-8.
- 4) Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2002 ; 347 : 975-82.
- 5) Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, et al. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. Hepatology 2003 ; 38 : 645-52.
- 6) Izumi Y, Kato M, Iyoda K, et al. Prediction of early treatment outcome of pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin in patients infected Hepatitis C virus of genotype 1b and high viral load by the use of 0-2 and 0-4 ratio. Hepatol Res. In Submitted 2006.
- 7) Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. 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 : 958-65.
- 8) Poynard T, McHutchison J, Manns M, et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology 2002 ; 122 : 1303-13.
- 9) 伊与田賢也, 加藤道夫. C型慢性肝炎に対するIFN再治療の成績とその適応. ウイルス性肝炎(上). 日本臨牀 2004 : Suppl : 502-5.

* * *

▶薬剤師の慢性肝炎患者さんへの対応

B型肝炎ウイルスに感染していることが判明したのに、様子をみると言われました。
薬を使って早く治したいのですが・・・

三田英治 加藤道夫

国立病院機構大阪医療センター消化器科 *部長

はじめに

表題のような疑問をもって患者がセカンド・オピニオン外来を受診することがめずらしくない。すべてのB型肝炎ウイルス(HBV)キャリアに対して治療が必要なわけではないことをわかりやすく説明できることが要求される。

B型肝炎診療はその多彩な病態によって診断・治療がむずかしく、肝臓病を専門とする医療職の力量がもっとも問われる疾患である。難解にしているもう1つの要因がHBe抗原/抗体系と変異株の問題であるが、他稿(p.7)で解説されているので、十分理解されたうえで本稿を読んでいただきたい。

わが国におけるHBVキャリアのほとんどは垂直感染(母子感染)もしくは幼少時の水平感染が原因である。本稿では母子感染のHBVキャリアを対象として解説する。

母子感染HBVキャリアの自然史

母子感染したHBVキャリアは、まず肝機能が正常でHBe抗原陽性の無症候性キャリア(免疫寛容期)として少年期を成長する。成長とともに免疫応答が活発になり、肝炎が発症する。HBV感染肝細胞は宿主(HBVキャリア)

の免疫によって排除され、その結果血中のHBV量は減少していく。成人期までに85～90%はHBe抗原陽性/HBe抗体陰性からHBe抗原陰性/HBe抗体陽性に変化し(HBeセロコンバージョン、後述)、HBe抗体陽性の無症候性キャリアとなる¹⁾。無症状で、これらの変化を経験するHBVキャリアが多く、「成人期になって就職し、会社健診ではじめてHBs抗原陽性を指摘された」と初診される方がすでにHBeセロコンバージョンを起こしていたというケースも少なくない。

しかし残りのHBVキャリアは、すんなりとHBe抗体陽性無症候性キャリアには落ち着かず、成人期に発症した肝炎が遷延し、肝硬変・肝がんに進展する。

このようにHBVキャリアは、①慢性肝炎から肝硬変、肝細胞がんへと進展するケースと、②臨床的治癒とされているHBe抗体陽性無症候性キャリアに向かうケース、とに大別されるが、途中さまざまな病態が存在する。これらHBVキャリア個々人が現在どの病期にいるのか、発がんリスクはどの程度なのか、積極的な治療の必要性はあるのか、を正確に把握する必要がある。そのため著者らはHBVキャリアのステージ分類を提唱し²⁾、診断の一助としている。

HBVキャリアのステージ分類

1995年11月～2004年3月に当院を初診したHBVキャリア207例を対象にHBVキャリアを8つのステージに分類した(表1)。対象の性別は男性138例、女性69例で、平均年齢はそれぞれ 44.3 ± 13.4 歳、 42.8 ± 15.6 歳であった。

- ・HBステージ「0」：HBs抗原陽性、HBe抗原陽性、ALT正常値持続のいわゆる無症候性キャリアの状態。後述のステージ「Ⅳ」の無症候性キャリアと区別するため、HBe抗原陽性無症候性キャリアと呼ぶことが多い。
- ・HBステージ「Ⅰ」：HBs抗原陽性、HBe抗原陽性、ALT異常値(持続正常以外)でHBV-DNA量が $10^{7.6}$ copies/mL以上の高ウイルス群、若年例(男性：30歳未満、女性：

35歳未満)をステージ「Ⅰa」、高年例(男性：30歳以上、女性：35歳以上)をステージ「Ⅰb」とする。

- ・HBステージ「Ⅱ」：HBs抗原陽性、HBe抗原陽性、ALT異常値(持続正常以外)でHBV-DNA量が $10^{7.6}$ copies/mL未満の低ウイルス群、若年例をステージ「Ⅱa」、高年例をステージ「Ⅱb」とする。
- ・HBステージ「Ⅲ」：HBs抗原陽性、HBe抗原陰性、HBV-DNA量が 10^5 copies/mL以上のプレコア変異株の増殖が持続していると考えられる群である。
- ・HBステージ「Ⅳ」：HBs抗原陽性、HBe抗原陰性、HBV-DNA量が 10^5 copies/mL未満のいわゆる臨床的治癒の状態である。
- ・HBステージ「Ⅴ」：HBVキャリア(HBs抗原陽性の時期が確認されている例)でHBs抗原が消失した状態である。

表1 HBVキャリアのステージ分類

HBステージ	0	I	II	III	IV	V
HBsAg	+	+	+	+	+	-**
HBeAg	+	+	+	-	-	-
HBV-DNA (copies/mL)	不問	$10^{7.6} \leq$	$10^{7.6} >$	$10^5 \leq$	$10^5 >$	不問
ALT	持続正常	持続正常以外	持続正常以外	不問	不問	不問
年齢	不問	若年/高年* (Ⅰa/Ⅰb)	若年/高年* (Ⅱa/Ⅱb)	不問	不問	不問
発がんリスク	きわめて小	小/大	小/きわめて大	きわめて大	きわめて小	きわめて小

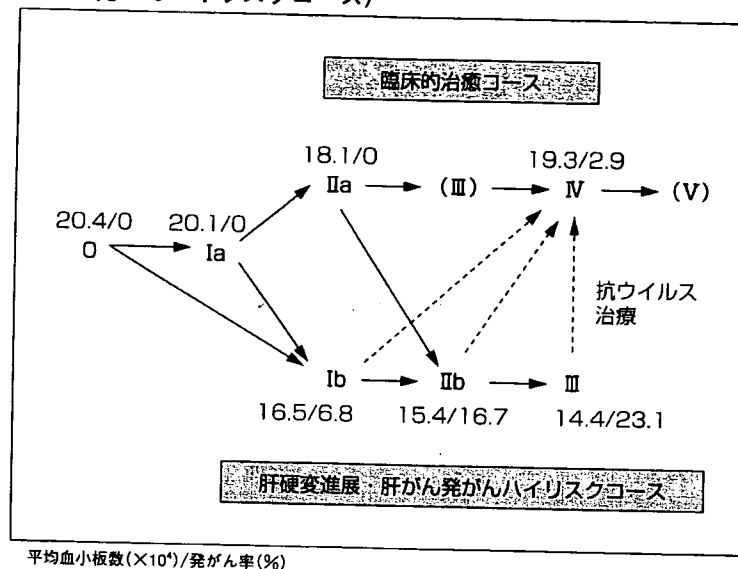
*若年：男性30歳未満、女性35歳未満、高年：男性30歳以上、女性35歳以上 **HBsAg(+)の時期が確認されていること

表2 各HBステージの背景因子と発がん率

HBステージ	0	Ia	Ib	IIa	IIb	III	IV
例数(%)	9(4.3)	23(11.1)	44(21.3)	10(4.8)	31(15.0)	49(23.7)	41(19.8)
性別(男性/女性)	3/6	16/7	32/12	4/6	24/7	38/11**	21/20**
平均年齢(歳)	34.4 ± 9.1	25.5 ± 3.4	44.8 ± 11.0	24.0 ± 2.5	48.5 ± 9.8	$53.1 \pm 9.7^{**}$	$45.6 \pm 15.7^{**}$
ALT(IU/L)	17.7 ± 4.4	129.0 ± 101.4	193.6 ± 204.2	105.6 ± 80.3	130.5 ± 194.2	$117.2 \pm 112.3^{***}$	$41.0 \pm 39.7^{***}$
血小板数($\times 10^4$)	20.4 ± 4.2	20.1 ± 3.6	16.5 ± 6.2	18.1 ± 4.3	15.4 ± 7.9	$14.4 \pm 5.9^{***}$	$19.3 \pm 7.5^{***}$
初診時発がん (-/十)	9/0	23/0	44/0	9/1	24/6	39/10	35/6
初診後発がん例	0	0	3	0	4	9	1
発がん率(%)	0	0	6.8	0	16.7	23.1*	2.9*

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

図1 HBV キャリアの経過(臨床的治療コースと肝硬変進展・肝がん発がんハイリスクコース)



各ステージの例数, 性別, 平均年齢, ALT 値, 血小板数および発がん率は表2のとおりである。HBe 抗原陰性期のステージⅢとステージⅣを比較すると, 平均年齢はステージⅣが有意($p < 0.01$)に若年齢であり, 性別は女性が有意($p < 0.01$)にステージⅢで少数であった。また ALT 値はステージⅣが有意($p < 0.001$)に低値であった。ステージⅢとステージⅣは, ステージⅢからステージⅣへと移行するという時間的経過の差ではなくて, 病態の異なる集団と考えられる。

HBV キャリアの大多数が歩む臨床的治療の状態へのコースはステージⅠaからステージⅡaとなり, その後短期間ステージⅢを経由したのち速やかにステージⅣに移行するものとする(図1)。そしてステージⅣが長期間続いたのち HBs 抗原が消失し, ステージⅤとなる。このステージⅡa(HBe 抗原陽性では大半が HBe 抗体陰性)からステージⅢ(HBe 抗原陰性では多くが HBe 抗体陽性)への移行が若年期に起こると, 予後良好のサインとされ, HBe 抗原/抗体系の推移より HBe セロコン

バージョンと呼ぶ。

一方, 肝硬変進展・肝がん発がんハイリスク群はステージⅠaからステージⅠb, ステージⅡbと進行し, HBe 抗原が陰性化してステージⅢまでは到達するが HBV の増殖は持続し, ステージⅣに至ることはない。

臨床的治療コースの各ステージにおける初診時の血小板数と発がんリスクは, ステージ0, Ⅰa, ⅡaおよびⅣでそれぞれ20.4万/0%, 20.1万/0%, 18.1万/0%および19.3万/2.9%とほとんど変化を認めないが, 肝硬変進展・肝がん発がんハイリスクコースにあたるステージⅠb, ⅡbおよびⅢではそれぞれ16.5万/6.8%, 15.4万/16.7%および14.4万/23.1%とステージの進行に従っての血小板数の低下と発がん率の増加が認められ, ステージⅠb, ⅡbおよびⅢのキャリアに対する抗ウイルス治療の必要性が強く示唆される。すなわち, 治療によって肝がん発がんコースを歩む HBV キャリアの経過を修飾し, 臨床的治療コースに方向転換させるのである。

HBステージ分類と 抗ウイルス治療の必要性

ステージ Ia は、ステージ 0 の無症候性キャリアが肝炎期に移行した際の高ウイルスのステージであり、すべての HBV キャリアが一度は通過するステージである。発がんリスクがきわめてまれで通常は抗ウイルス治療の必要はない。しかし、組織学的に線維化ステージが F2 以上に進行している例は早期に肝硬変に進展する可能性があり、抗ウイルス治療の適応と考えられる。

ALT 値が高値を持続する例は通常 HBV-DNA 量が減少しステージ IIa となるが、ステージ IIa からは若年発症の B 型肝炎がん例があり、ALT 値持続高値例は抗ウイルス治療の適応となる。Ia, IIa とも薬剤としては若年で免疫応答が良好であるのでインターフェロン (IFN) が第 1 選択となると考える。自然経過において 10 歳代後半～30 歳の HBe セロコンバージョンは年間 5～10% とされるが、6 ヶ月間のインターフェロン治療では 40～50% となる³⁾。わが国ではまだ認可されていないが、将来的にはペグインターフェロン (PEG-IFN) が用いられることになる。

ステージ Ib は若年齢を過ぎても HBV-DNA 量の高値が持続する群で、発がんリスクはステージ IIb より低頻度であるがリスク大で、エンテカビルをはじめとする核酸アナログによる抗ウイルス治療の必要がある。ステージ IIb は発がんリスクがきわめて大で抗ウイルス治療の絶対適応である。詳しくは、治療ガイドラインの稿を参照されたい。

ステージ III の発がん数は全ステージ中最大で ALT 値の正異に関係なく発がん例がみられる。受診キャリア中の頻度も最大で、全例に対して治療が必要かどうかは今後の検討課題と考えられるが、少なくとも ALT 値異常のと

くに男性例は絶対適応である。

ステージ IV はいわゆる臨床的治癒といわれる病態で、抗ウイルス治療の最終目標である。まれに発がん例を認めるが、治療の対象にはならない。ステージ V も非 B 非 C 型肝炎がんにおけるオカルト B 型肝炎がんの問題も残るが抗ウイルス治療の対象にはならないと考える。

以上を十分理解したうえで、表題の質問に答えられるようにしたいものである。

またある B 型肝炎診療の むずかしさ

免疫寛容の状態である HBe 抗原陽性無症候性キャリアを定期的にフォローアップする必要性は原則的にない。しかし、いつ急性発症するかわからないという問題点をかかえる。また B 型肝炎の経過で AST/ALT 値が落ち着いていたと安心していたら、突然重症化したという症例を経験する。厚生労働省研究班の報告によると 1998～2002 年に発症した劇症肝炎・遅発性肝不全 604 例中、HBV キャリア例が急性発症、acute on chronic をあわせて 83 例存在し、救命率が 22.4% であった⁴⁾。核酸アナログの導入によって救命率の改善はみられるものの、B 型肝炎診療のむずかしさを実感する数字である。

また HBV-DNA は感染肝細胞の染色体 DNA に組み込まれることが知られている⁵⁾。肝病変の進展していない若年者の HBV キャリアに肝細胞がんが発生することがまれに認められるが、この染色体 DNA への組み込みが関与していると思われる⁶⁾。偶然、HBV-DNA が組み込まれた先が発がんに関与する部位であったり、組み込みによって染色体 DNA が不安定になったりしたためと思われる。通常、このような染色体の異常は修復されたり、アポトーシスによって排除されるが、まれにそ

ういった防御機構をすりぬけて若年発がんが
起こるものと考えられる。

このように、たとえ治療の必要がなくても
HBV キャリアの経過観察は専門的な知識が必要とされる。

おわりに

B 型肝炎がん発がん抑止のためには、HBV
キャリアがどの病期にいるかを診断すること
が肝要である。当科が提唱したこの HB ステ
ージ分類はその診断に有用と考える。治療適
例には早期に適切な抗ウイルス治療を開始し、

肝病変の進展や肝発がん例を 1 名でも減少さ
せたいと考えている。

- 1) 日本肝臓学会編：慢性肝炎の治療ガイド 2006，文光堂
- 2) 加藤道夫，伊与田賢也，結城暢一ほか：HB マーカー
と発癌リスクよりみた HBV キャリアのステージ分類—
適切な抗ウイルス治療の選択に向けて—，肝臓，45：
581-588，2004
- 3) 日本肝臓学会企画広報委員会編：慢性肝炎診療マニ
ュアル，医学書院，2001
- 4) 持田 智，藤原研司：HBV キャリアからの重症化，劇
症化に対する治療，肝臓，45：402-406，2004
- 5) Nagaya T, Nakamura T, Tokino T et al：The mode of
hepatitis B virus DNA integration in chromosomes of
human hepatocellular carcinoma. Genes Dev, 1：773-
782, 1987
- 6) Sezaki H, Kobayashi M, Hosaka T et al：Hepatocellular
carcinoma in noncirrhotic young adult patients with
chronic hepatitis B viral infection. J Gastroenterol, 39：
550-556, 2004

<原 著>

初発肝細胞癌に対するラジオ波焼灼療法後の 異所再発に関する予測因子の検討

疋田 隼人 田中 好男 重川 稔 向井 香織
中村 佳子 宋 昌浩 巽 理 井上 祐子
笹川 哲 中西 文彦 増田 栄治 脇岡 泰三*

要旨：初発肝細胞癌に対するラジオ波焼灼療法 (RFA) による根治術後の異所再発に関する予測因子を検討した。当科にて RFA を用いて根治術を施行し、再発予防治療を施行せず、局所再発なく経過観察できた初発肝細胞癌患者 56 例を対象とした。17 例で異所再発を認め、累積異所再発率は 1 年で 12.0%，2 年で 36.3%，3 年で 53.5% であった。腫瘍多発群は単発群に比し 4.78 倍 ($p=0.01$)、血小板値 $10.0 \times 10^4/\mu\text{l}$ 未満群は $10.0 \times 10^4/\mu\text{l}$ 以上群に比し 5.25 倍 ($p<0.01$) 再発率が高かった。報告されている外科的切除後の異所再発率と差がなく、外科的切除でも血小板低値群や腫瘍多発群は高異所再発群として報告されていることを考えると、再発予防治療が確立されるまでは、安全に RFA にて根治可能な病変であれば残存肝機能の観点から血小板低値群や腫瘍多発群は RFA を積極的に選択されるべきではないかと考えられた。

索引用語： 肝細胞癌 ラジオ波焼灼療法 (RFA) 異所再発 予測因子 血小板値

背 景

肝細胞癌に対する治療法として 1990 年代になりラジオ波焼灼療法 (RFA) が出現し^{1)~4)}、経皮的エタノール注入療法に比し局所制御能の改善がみられるようになったとの報告がみられる⁵⁾⁶⁾。手技の簡便性も加わり、現在は肝細胞癌に対する局所療法として広く行われつつある。2005 年に出版された肝癌診療ガイドライン⁷⁾においても、肝障害度 A、B であり単発の肝細胞癌や、3cm 以下 2、3 個の肝細胞癌は外科的切除もしくは局所療法を選択すべきとされた。そのため RFA でも根治可能な肝細胞癌に対して、外科的切除と、RFA による局所療法のどちらの治療法が望ましいのか判断に迷う症例が数多く存在する。

肝細胞癌の多くは慢性肝炎・肝硬変を背景肝としており、たとえ外科的切除などにて原発癌に対する治療を充分に実施できたとしても多中心性発癌による再発

率が高く、肝細胞癌患者の予後不良の原因となっている。再発予防法の確立されていない現在においては、RFA にて局所療法を充分に施行できた症例においても、異所再発が高率に認められる。外科的切除による治療後の再発予測因子に関する検討は今までに多数報告されている^{8)~12)}。一方、RFA による治療後の異所再発予測因子に関しては、肝炎の成因が C 型肝炎ウイルスであることや腫瘍多発症例などを挙げている報告¹³⁾¹⁴⁾が見られるが、現時点では未だ少ない。

RFA による治療と外科的切除による治療とで異所再発率に大きな差がなく、RFA による治療後の異所再発予測因子が、外科的切除による治療後の異所再発予測因子として報告されているものであれば、共通する予測因子を用いて RFA にて根治可能な病変の最適な治療法を選択することができるのではないかと考える。今回我々は RFA にて根治可能であった肝細胞癌に関する異所再発の予測因子を明らかにすることを目的とした。

対象と方法

2001 年 4 月から 2004 年 9 月までの間に当科にて RFA を施行した初発の肝細胞癌患者のうち、治療終了時す

独立行政法人国立病院機構大阪南医療センター消化器科

*Corresponding author: hijioka@ommc-hp.jp

<受付日 2005 年 8 月 8 日><採択日 2006 年 2 月 16 日>

Table 1 Characteristics of patients (n = 56)

Factor	
Age (years)	70.7±8.4 (38-84)
Sex (male : female)	40 : 16
Etiology (HBV : HCV : Other)	7 : 45 : 4
Stage [†] (I : II : III)	33 : 18 : 5
Maximum tumor size (mm)	21.5±8.0 (9-45)
Number of tumor nodules (1 : 2 : 3)	48 : 7 : 1
Early enhancement ^{††} (+ : -)	44 : 12 ^{†††}
AFP (ng/ml)	104.6±261.3
PIVKA-II (mAU/ml)	82.3±148.3 ^{††††}
Child-Pugh Classification (A : B : C)	44 : 10 : 2
Ascites (+ : -)	2 : 54
Alb (g/dl)	3.7±0.6
T-Bil (mg/dl)	1.0±0.5
PT (%)	81.8±12.7 ^{††††}
Platelet (×10 ⁴ /μl)	10.6±4.9
AST (IU/L)	67±37
ALT (IU/L)	59±42
RFA with TAE (+ : -)	37 : 19

[†] The TNM staging system by Liver Cancer Study Group of Japan

^{††} Early enhancement on dynamic enhanced CT or dynamic enhanced MRI

^{†††} One patient was diagnosed by artery angiography, and the other 11 patients were diagnosed by histology which showed well differentiated HCC.

^{††††} n = 54 : Two patients taking warfarin were excluded

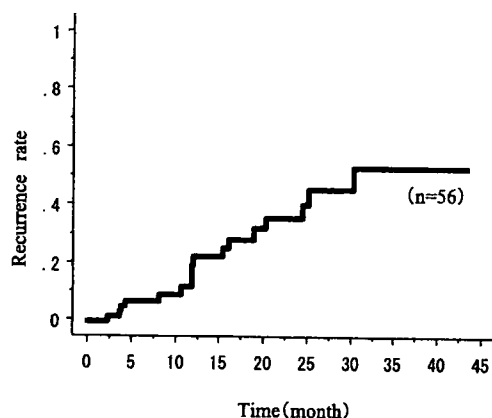


Fig. 1 Cumulative rate of intrahepatic distant recurrence in patients with primary HCC treated with RFA

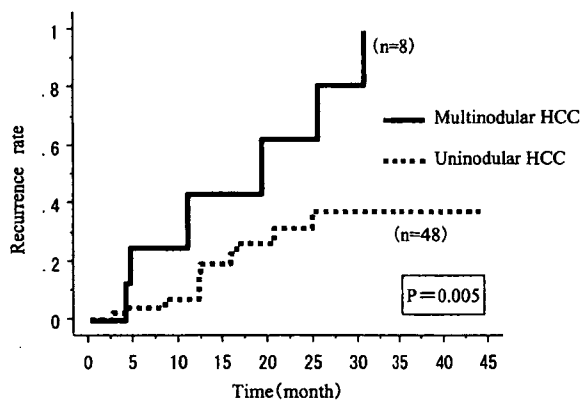
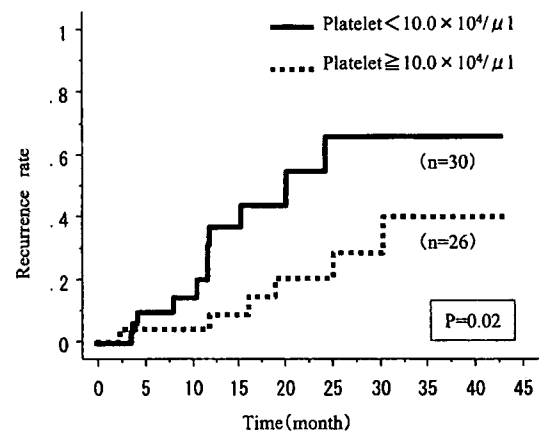
すべての肝細胞癌が焼灼されたと画像検査上判断でき3カ月以上経過観察ができた症例は64例であった。このうち6例はインターフェロン治療などの再発予防治療がその後施行されており、また、2例は初回の再発とし

て局所再発を認めたためこれらの8例は今回の検討対象から除外し、計56例につき検討を行った。解析は2005年1月の時点で行った。なお、対象患者の患者背景は男性40例、女性16例、平均年齢70.7±8.4歳(38-84)、肝炎の成因として肝炎ウィルスマーカーはHCV抗体陽性45例、HBs抗原陽性7例、両者陰性4例、両者陽性0例であった。また、平均腫瘍径21.5±8.0mm(9-45mm)、観察期間中央値16.4カ月(3-44カ月)であった(Table 1)。

今回ダイナミック造影CT、あるいはダイナミック造影MRIにて肝内に腫瘍早期浸染を認め、典型的な肝細胞癌の画像所見を認めたもの、腹部血管造影検査にて腫瘍浸染を認めたもの、もしくはエコーガイド下狙撃組織診を行い病理組織により肝細胞癌組織を確認できたものを肝細胞癌とした。RFA後は1-2カ月ごとに腫瘍マーカー(血清α-fetoprotein (AFP)、血清 protein induced by vitamin K absence or antagonist-II (PIVKA-II))の測定を行い、また、約3カ月ごとに腹部超音波検査、ダイナミック造影CT検査、あるいはダイ

Table 2 Risk factors of intrahepatic distant recurrence in patients with primary HCC by univariate analysis

Variable	n	P value
Age (years)	< 70/ $\geq$ 70	22/34
Sex	Male/female	40/16
Etiology	HCV/HBV or Other	45/11
Stage [†]	I/II or III	33/23
Maximum tumor size (mm)	$\leq$ 20/ > 20	36/20
Number of tumor nodules	1/ $\geq$ 2	48/8
Early enhancement ^{††}	+ / -	44/12
AFP (ng/ml)	< 20/ $\geq$ 20	30/26
PIVKA-II (mAU/ml)	< 40/ $\geq$ 40	31/23
Child-Pugh Classification	A/B or C	44/12
Alb (g/dl)	< 3.5/ $\geq$ 3.5	18/38
T-Bil (mg/dl)	< 1.5/ $\geq$ 1.5	48/8
PT (%)	< 80/ $\geq$ 80	20/34
Platelet ($\times 10^4/\mu$ l)	< 10.0/ $\geq$ 10.0	30/26
AST (IU/L)	$\leq$ 40/ > 40	16/40
ALT (IU/L)	$\leq$ 40/ > 40	26/30
RFA with TAE	+ / -	37/19

[†]The TNM staging system by Liver Cancer Study Group of Japan^{††}Early enhancement on dynamic enhanced CT or dynamic enhanced MRI**Fig. 2** Cumulative rate of intrahepatic distant recurrence in patients with primary multinodular HCC and those with primary uninodular HCC before RFA**Fig. 3** Cumulative rate of intrahepatic distant recurrence in patients whose platelet count was less than $10.0 \times 10^4/\mu$ l and those whose platelet count was $10.0 \times 10^4/\mu$ l and over before RFA

ナミック造影MRI検査にて再発の有無についてフォローアップした。また、経過観察中にRFAにて焼灼した領域に隣接して再発する肝細胞癌を局所再発、それ以外の再発を異所再発とした。

患者背景因子として年齢、性別、肝炎の成因を、腫瘍因子としてStage(TNM分類)、最大腫瘍径、個数、ダイナミック造影CTあるいはMRIでの腫瘍早期濃染

の有無、AFP値、PIVKA-II値を、背景肝機能因子としてChild-Pugh分類、血清アルブミン(Alb)値、総ビリルビン(T-Bil)値、プロトロンビン時間(PT)値、血小板値、血清aspartate aminotransferase(AST)値、血清alanine aminotransferase(ALT)値を、治療因子として選択的肝動脈塞栓術(TAE)併用の有無につい

Table 3 Risk factors of intrahepatic distant recurrence in patients with primary HCC by multivariate analysis using the Cox proportional hazard model (n = 54)

Factor	P value	Hazard ratio	95% Confidence
Age (years) ≥ 70 / < 70	0.16	2.36	0.72-7.75
Number of tumor nodules ≥ 2 / 1	0.01	4.78	1.41-16.13
AFP (ng/ml) ≥ 20 / < 20	0.90	1.07	0.72-7.75
PIVKA-II (mAU/ml) ≥ 40 / < 40	0.18	2.12	0.70-6.41
Platelet ($\times 10^4/\mu\text{l}$) < 10.0 / ≥ 10.0	0.009	5.25	1.52-18.06

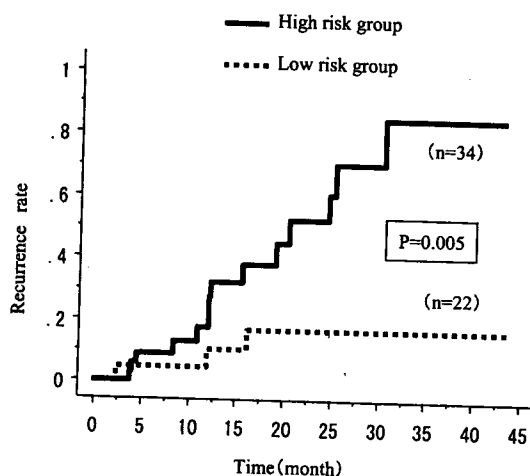


Fig. 4 Cumulative rate of intrahepatic distant recurrence in patients in a high risk group and those in a low risk group (patients in a high risk group: Patients either showed multinodular HCC or whose platelet count was less than $10.0 \times 10^4/\mu\text{l}$ before RFA, patients in a low risk group: Patients showed unimodular HCC and whose platelet count was $10.0 \times 10^4/\mu\text{l}$ and over before RFA)

て検討した。なお、Stage (TNM 分類) は原発性肝癌取り扱い規約第 4 版に従った。

焼灼は RITA 社ないし Radionics 社製穿刺針を使用し、持続的焼灼ないし段階的焼灼法にて施行した。約 1 週間後にダイナミック造影 CT にて効果判定を行い、治療前の CT と比較するなどして焼灼範囲が少なくとも腫瘍のすべてを覆っていると判断できるまで RFA を繰り返し施行した。なお、腫瘍早期濃染がある肝細胞癌に対しては、可能な限り RFA 施行前に TAE を施行した。

解析は Stat view5.0®日本語版 (HULINKS Inc.) を用

いて行った。再発率は Kaplan-Meier 法を用いて解析し、log-rank test による検定を行った。また、単変量解析にて $p < 0.15$ であった因子に対して比例ハザードモデルを用いて多変量解析を行った。統計学的有意差検定は t 検定、 χ^2 検定を行った。なお、有意水準は危険率 5% とした。

結 果

56 例中 17 例で異所再発を認めた。その累積再発率は Kaplan-Meier 法にて検討すると、1 年 12.0%、2 年 36.3%、3 年 53.5% であった (Fig. 1)。

年齢、性別、肝炎の成因、Stage (TNM 分類)、最大腫瘍径、個数、腫瘍早期濃染の有無、AFP 値、PIVKA-II 値、Child-Pugh 分類、Alb 値、T-Bil 値、PT 値、血小板値、AST 値、ALT 値、TAE 併用の有無の 17 項目について、異所再発の発生に関して log-rank test による検定を行った結果、腫瘍多発群 ($p < 0.01$)、血小板値 $10.0 \times 10^4/\mu\text{l}$ 未満群 ($p = 0.02$) が高再発群として検出された (Table 2) (Fig. 2, 3)。また、高齢年齢 ($p = 0.08$)、PIVKA-II 高値群 ($p = 0.08$) において再発率が高い傾向を認めた (Table 2)。

単変量解析にて $p < 0.15$ であった腫瘍個数、血小板値、年齢、PIVKA-II 値、AFP 値の 5 因子に対して比例ハザードモデルを用いて多変量解析を行った (Table 3)。その結果、治療時腫瘍多発群は単発群に比し 4.78 倍再発率が高く ($p = 0.01$)、血小板値 10.0 万/ μl 未満群は、 10.0 万/ μl 以上群に比し 5.25 倍再発率が高い ($p < 0.01$) ことが明らかとなった。

腫瘍個数、血小板値の 2 因子が独立因子であったことから、腫瘍単発かつ血小板値 $10.0 \times 10^4/\mu\text{l}$ 以上であった群を Low risk group: (a) 群、腫瘍多発もしくは血小板値 $10.0 \times 10^4/\mu\text{l}$ 未満であった群を High risk group:

Table 4 Characteristics of patients in a high risk group and those in a low risk group

Factor	High risk group (n = 34)	Low risk group (n = 22)	P value
Age (years)	71.0 ± 8.5	70.3 ± 8.5	0.77
Sex (male : female)	22 : 12	18 : 4	0.17
Etiology (HBV : HCV : Other)	4 : 28 : 2	3 : 17 : 2	0.87
Stage † (I : II : III)	19 : 10 : 5	14 : 8 : 0	0.17
Maximum tumor size (mm)	22.4 ± 8.4	20.1 ± 7.3	0.28
Early enhancement †† (+ : -)	27 : 7	17 : 5	0.85
AFP (ng/ml)	106.5 ± 271.0	101.7 ± 251.8	0.95
PIVKA-II (mAU/ml)	68.1 ± 118.9 †††	103.1 ± 184.0	0.40
Child-Pugh Classification (A : B : C)	25 : 7 : 2	19 : 3 : 0	0.40
Alb (g/dl)	3.6 ± 0.6	3.9 ± 0.6	0.03
T-Bil (mg/dl)	1.1 ± 0.5	0.9 ± 0.3	0.24
PT (%)	77.8 ± 12.3 †††	87.6 ± 11.1	0.004
AST (IU/L)	74 ± 37	55 ± 34	0.06
ALT (IU/L)	65 ± 43	51 ± 40	0.25
RFA with TAE (+ : -)	21 : 13	16 : 6	0.40

high risk group : Patients either showed multinodular HCC or whose platelet count was less than $10.0 \times 10^4/\mu\text{l}$ before RFA

low risk group : Patients showed uninodular HCC and whose platelet count was $10.0 \times 10^4/\mu\text{l}$ and over before RFA

† The TNM staging system by Liver Cancer Study Group of Japan

†† Early enhancement on dynamic enhanced CT or dynamic enhanced MRI

††† n = 32 : Two patients taking warfarin were excluded

(b) 群とすると、(a) 群では1年再発率4.5%, 2年再発率16.9%, 3年再発率16.9% に対して、(b) 群では1年再発率17.4%, 2年再発率52.5%, 3年再発率85.2%と有意に高値であった($p=0.005$) (Fig. 4). なお、両群間の背景因子には、肝機能因子(Alb 値, PT 値)以外に有意な差を認めなかった (Table 4).

考 案

RFA は肝腫瘍に対する局所療法の一つとして1990年ごろより欧米で紹介され¹¹²⁾, 本邦では1999年以降肝細胞癌の治療法の一つとして広く導入されるようになった³⁴⁾. 肝細胞癌に対するRFA後の局所再発率に関して、Tateishiらは2年以降の累積局所再発率2.4%¹⁵⁾, Curleyらは平均観察期間19カ月で3.6%¹⁶⁾, Rossiらは平均観察期間23カ月で5%¹⁷⁾と報告しており、RFAによる局所療法としての治療成績は良好なものである。当科の局所再発率も平均観察期間16カ月で3.4%でありこれらの報告と同等であった。一方、肝細胞癌においては局所治療が良好であり局所再発を認めなくとも、多中心性発癌または肝内転移による異所再発が高率に認められる。実際、日本肝癌研究会の第16回全国原発性肝癌追跡調査報告によると、2年間で肝細胞癌の全治療症例の31.7%が再発しており、そのうち65.1%が異所

再発であった¹⁸⁾. さらに、日本肝癌研究会は、肝細胞癌患者の62.6%が高発癌群である肝硬変を背景肝として有しており、また、71.8%がHCV抗体陽性であったと報告している¹⁸⁾ことから、肝硬変や、C型肝炎ウィルスを肝炎の成因としている患者が多くを占め、そのため多中心性発癌が高頻度に発生していると考えられる。今回我々は、RFA根治可能病変に対する最適な治療の選択指標を見出すために、RFAによる治療後いかなる症例において異所再発が多く認められるのかを検討し、異所再発の予測因子を明らかにしようとした。そのため、再発時の肝細胞癌では、初発時の治療が異所再発の発見に対して影響を及ぼし得ると考え、初発の肝細胞癌患者のみを対象とした。また、局所再発が認められれば、局所再発に対する治療が実施され、その時点で画像上明らかでない異所再発に対する治療もTAEなどにて行われる可能性があるため、局所再発を認めた症例も検討対象から除外した。

まず、今回我々の検討にて血小板値が低ければ異所再発を高率に認めるとの結果を得たが、血小板値のカットオフ値を $10.0 \times 10^4/\mu\text{l}$ と設定した。Onoらは血小板値が低ければ、それだけ肝の線維化が進行しており、血小板値 $10.0 \times 10^4/\mu\text{l}$ 以下では肝線維化度のF4にあたる

症例が多いと報告している¹⁹⁾。さらに Kubo らは肝線維化が進むにつれ C 型慢性肝疾患では多中心性発癌を起こしやすいと報告している²⁰⁾。今回の検討では日本の肝細胞癌の発生における背景肝病変の現状とはほぼ同じように¹⁸⁾、約 8 割 (45 例/56 例) という多くの症例が C 型慢性肝疾患を背景肝病変としていることから、今回我々の検討にて血小板値が低い症例群において異所再発が多かった理由として、この群で線維化の進んだ C 型慢性肝疾患症例が多く存在し、非癌部の発癌ポテンシャルが高く、多中心性発癌による再発が高頻度にみられたためではないかと推測される。

また、腫瘍個数が複数であれば異所再発を高率に認めるとの結果を得た。これは同時期に多数の腫瘍が発生したものであれば、それだけ背景肝の発癌リスクが高く、多中心性発癌が起こりやすかったという可能性が考えられる。また、肝内転移の危険性は腫瘍個数が多いほど高くなり、異所再発率も高くなると推測される。さらに初発時に認められた複数の腫瘍が原発と転移巣という関係であれば、すでに肝内転移を起こしている状態であり、その時点で画像上描出できない肝内転移が他部位にも発生してしまっている可能性は非常に高く、そのため異所再発率が高くなってしまった可能性も考えられる。

以上を考え合わせると、肝癌の異所再発形式は多中心性発癌と肝内転移の 2 つがあるが、血小板低値例は多中心性発癌のリスクが高いため、また腫瘍多発例は多中心性発癌及び肝内転移の両者のリスクが高いため、結果として異所再発リスクが高いという結果が得られたのではないかと考える。なお、この結果は肝炎の成因が C 型肝炎ウイルスである症例や多発例がマイクロ波凝固療法や RFA 後の高異所再発群であったという Izumi らの報告¹³⁾や、C 型肝炎患者では RFA 後の異所再発症例において有意に多発例や血小板低値例が多く、腫瘍多発が RFA 後の異所再発予測因子であったとの Yamanaka らの報告¹⁴⁾と相違しない結果であった。

今回の検討では RFA による治療後、年率約 20% の異所再発を認めた。これはマイクロ波凝固療法や RFA 後 1 年間で 18% の異所再発を認めたとの Izumi らの報告¹³⁾や、RFA 後 1 年間で 20.4% の異所 + 局所再発を認めた (局所再発は 1 年で 1.3%) との Tateishi らの報告¹⁵⁾と同等の結果であった。また、外科的切除を施行した場合、1 年間で 18.3% の異所再発を認めたとの Ikeda らの報告²¹⁾や、左近²²⁾や Shimada⁸⁾らが外科的切除後 1 年間で約 20% 弱の異所再発を認めたと報告しているの

とも同等の異所再発率であった。このことは RFA にて充分治療できる大きさの肝細胞癌であれば、RFA は外科的切除と同等の治療効果をあげることができることを示唆している。一方、外科的切除、RFA いずれの治療法を選択したとしても、このように高率に発生する異所再発のため肝細胞癌患者の予後の改善には限界が認められているのが現状である。

再発予測因子に関して、Shimada らは肝細胞癌の外科的切除後では血小板低値群、Alb 低値群、糖尿病合併群、 γ グロブリン高値群、AFP 高値群、未分化癌群、静脈浸潤群において再発率が高いと報告しており⁸⁾、Kubo らは高分化肝細胞癌の外科的切除後では、血小板低値群、有輸血歴群において再発率が高いと報告している⁹⁾。このように外科的切除後においても今回の我々の結果と同様に血小板低値群が高再発群であるとの報告が見受けられる。さらに、Arii¹⁰⁾や Cha¹¹⁾らは外科的切除後の再発に関しては腫瘍因子で最大腫瘍径や個数が再発予測因子として認められると報告しており、外科的切除後においても腫瘍個数は重要な再発の予測因子となっている。今回我々の検討では、最大腫瘍径やダイナミック造影 CT や MRI での腫瘍早期濃染を指標とした分化度では再発危険度に差を認めなかった。外科的切除で最大腫瘍径を予測因子としている報告の患者背景をみると、一般的に RFA の適応とはなりにくい最大腫瘍径が 50mm を超えている症例が多く含まれていることから、検討対象の患者背景が大きく異なっていたことが本検討で最大腫瘍径が予測因子とならなかった原因ではないかと思われる。分化度に関しては、RFA にて根治可能と判断される病期段階では異所再発率 (肝内転移) に大きく寄与しない可能性もあるが、今回我々は早期濃染を認めた肝細胞癌、つまり分化度の低い肝細胞癌に対しては可能な限り TAE を併用していたことも、有意差が出なかった理由の一つとして考えられる。この点に関しては今後の更なる検討が必要である。

本検討により、RFA 治療後では治療時単発かつ血小板値 $10.0 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 以上の Low risk group : (a) 群の 3 年異所再発率が 16.9% と少ないのに対して、それ以外の High risk group : (b) 群では 3 年異所再発率が 85.2% と非常に高いことが明らかになった。RFA による局所再発率が数%前後であり、局所再発が (a) 群 (b) 群同率で発生すると仮定すると、(a) 群の再発における局所再発の占める比率は極めて高く、逆に (b) 群の再発における局所再発の占める割合は相対的に低下する。日本肝癌研究会が第 16 回全国原発性肝癌追跡調査報告