

影効果を示すことが多く、治療による周辺肝のうっ血や限局的な動脈-門脈シャントが関係していると考えられている。この所見がみられるときには、腫瘍の壊死範囲の判定が困難で、微小な残存腫瘍の評価はできない。X線CTでは後期相での低吸収値・非造影所見は最も評価が容易で、一般的にこれをもって肝癌腫瘍の壊死領域と判定される。

MRI 検査では、RFA 治療後の壊死領域は  $T_1$  強調画像で高信号、 $T_2$  強調画像で低信号となるのが一般的である。治療後早期に撮像した MRI では、凝固治療周辺部に  $T_2$  強調画像でリング状に高信号となる部分が出現することが多く、治療により発生した浮腫、うっ血などの所見と考えられている。CT 画像同様に、このリング状、ドーナツ状の高信号とは別に、 $T_1$  低信号、 $T_2$  高信号の結節状のシグナルが治療部辺縁に出現すれば、治療不十分・治療後再発の可能性が高い。しかし、RFA 治療直後の MRI 検査では、炎症や壊死が不規則に発生しており  $T_1$ ・ $T_2$  画像で種々の信号が混在し、実際の壊死領域評価は造影検査を行わないと困難なことが多い。このため MRI 検査で RFA 治療効果判定を行うには、造影検査を行うのが一般的であり、必須である。ガドリニウム造影 MRI 検査では、X線CT検査と同様、凝固部周辺にリング状のうっ血を示す造影がみられる以外は造影効果を受けない領域として認められる。治療直後の RFA 治療効果判定について CT と MRI を比較した Dromain(2002)らは、MRI がやや優れていたという結果を示しているが、有意な差ではない。

CT, MRI とともに、RFA 治療後の壊死確認・再発監視に関しては、3~4 か月ごとの検査を反復施行することが望ましく、画像での判定が困難な例ではさらに回数を増やして評価することが必要である。

### c. 他の画像診断による RFA 治療の効果判定

超常磁性体鉄(SPIO)造影を用いた MRI 検査で、RFA 後の壊死状態の判定を行う方法も報告されているが、一般的ではない。

治療直後(24 時間以内)にレボビスト<sup>®</sup>を用いた造影エコー検査では、治療前の肝癌結節を描出しつつ、非造影領域を重ねて画像化することも可能であるが、手技の煩雑さ・客観性など改善の余地が大きい。

multidetector row CT(MDCT)の進歩により、従来の axial 画像のみではなく、腫瘍の立体関係を把握しながら肝癌の壊死領域を評価する 3D-CT が比較的簡便に行われるようになった。画像処理の時間やフィルム化の手間などを考慮しつつ、積極的に取り入れて行くべき方向である。

### d. 病理組織学的な治療効果判定

RFA 後に細径針による腫瘍生検を行って腫瘍の壊死状態を把握したり、RFA 後に肝切除を行ったりして組織学的変化を検討した報告がなされている。RFA 後数週間以内に採取した肝組織の検体では、通常の H-E 染色で核が通常のように染色されるため、従来のような「癌組織の壊死」の像とはならない。すなわち一般的な染色のみでは、肝癌組織が RFA により壊死に陥ったか否かは判定困難である。RFA 施行後の新鮮組織について、細胞内酵素の免疫組織化学染色(NADPH-diaphorase, LDH 染色など)で細胞の viability を評価すると、十分に高い熱と十分な時間で凝固した組織では、生物学的には「致命的な組織」と判定される。

このような H-E 染色によっては核の染色がみられる状態は数か月間続くことも報告されているため、長期経過後といえどもその評価には十分な注意を払うべきである。

### e. 治療後長期経過後の診断

RFA 治療後長期経過した肝癌結節で、再発が起こる場合には、造影 CT, 造影 MRI による動脈相評価により造影効果のみられる結節所見が出現する。門脈相あるいは後期相では、すでに壊死巣の縮小が起こってきており、再発評価の診断的意義は低い。

RFA 治療の症例数が多く手技に慣れた施設では、治療部位からの局所再発率は通常十数パーセ

ント以内であり、そのほとんどは2年以内に出現する。一方、RFA 後には他部位からの再発(主として多中心性再発)が多く、C型肝硬変を基礎疾患とするわが国での総再発率は年率15~20%、5年で80%に及ぶ。このことは、RFA 治療1年以上経過した例では、他部位の肝癌発生の評価がより大切であるといえることができる。実際には、MDCT や良好に撮像されたMRIであれば支障がないが、時に超音波検査でないと描出できない早期の小型肝癌が出現することもあり、治療後長期経過した例では、超音波検査も適宜併用していくことが望ましい。

#### f. 画像診断による治療効果判定の問題点

造影CT、造影MRIは、RFA 後の治療効果判定には最も適しているが、治療前の元の肝癌の輪郭が治療後の時点で見えなくなっていることが、治療効果判定における大きな問題である。RFA 治療後の局所再発には、腫瘍径よりも5mm以上大きな壊死域を得る(いわゆる「safety margin」を全方向に5mmとる)べきことは、多くの施設で唱えられている。これを評価するためにRFA 治療後の断層画像を撮影するわけであるが、このときに元の腫瘍が見えないため、治療前の別の日に撮影した断層画像と比較することになる。実際

には、CT 検査のテーブル上での患者の体位、呼吸の状態などで数mmの誤差は十分に発生するうえ、胸腹水の発生、治療による肝組織の萎縮など、「治療前CTフィルムを重ね合わせて評価する方法」は十分な客観性には欠ける状態である。

axial 画像で評価されることの多い臨床現場では、頭側・尾側の壊死域が十分に評価されにくいことも留意すべき点である。

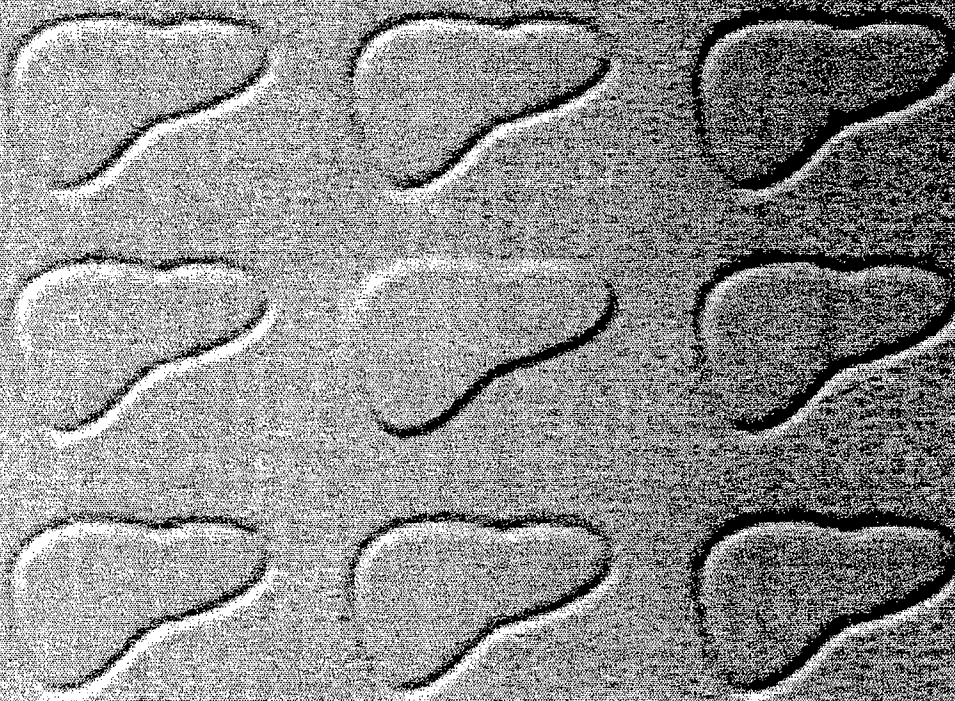
肝癌が門脈や肝静脈などの大血管に接している場合には、ラジエーター効果(heat sink effect)により、腫瘍全体が十分に壊死に陥らないことがある。すなわち腫瘍に接した血管も破壊されない限り、腫瘍の全方向に5mmの安全域を有した壊死域が得られないことになる。さらに、腫瘍は十分な大きさで凝固されているにもかかわらず、内部に壊死・凝固を免れた血管が貫いて残存し、血流も維持されているケースも散見される。このような病変では局所再発がやや多い傾向にあるが、どのような病態であれば肝癌再発が起りやすいのか、詳細な画像・病態は知られていない。

RFA はそもそも小型の結節性肝癌に対して行われるが、境界不鮮明な塊状型肝癌や、CT やMRI では認識できない早期高分化型肝癌の効果判定は難しい。

(池田健次)

# 肝癌診療 マニュアル

編集 財団法人日本肝臓学会



医学書院

## C 再発癌に対する治療法の選択

### a. 肝癌の特殊性と再発肝癌の背景

肝細胞癌(肝癌)が他の臓器の癌腫と大きく異なる点は、肝癌が慢性肝疾患を基礎疾患として発生することが多く、発生母地が明らかな点である。わが国では、肝癌の80~90%がB型またはC型肝炎ウイルスに由来する肝硬変から発生している。もう1つの特徴は、胃などの臓器とは異なり、肝癌は全摘が行えない癌腫であり、発生母地としての慢性肝疾患を残した治療にならざるをえない治療上の制限が存在することである。

この両者の特徴は、肝癌は根治的に切除しても再発することが多いことを意味している。実際にC型慢性肝疾患を背景肝疾患に有することの多いわが国の肝癌では、初発肝癌を根治的に治療しても、5年再発率は80%ときわめて高い。

再発した肝癌の治療方針を決定する際には、初回治療とは異なってくる諸要因について考えておく必要がある。すなわち、初発肝癌の治療に比べて、再発癌の治療は、①治療後の高い再々発率、②初回治療の影響(癒着、胆管損傷、肝機能悪化など)、③高齢化・肝予備能低下による根治治療困難、④腫瘍の悪性度の変化の可能性(低分化型、多発化、脈管侵襲性、肝外進展など)、⑤初回治療反応性や再発の事実に対する患者・医師の姿勢、などで不利な点が多い。再発時にはその一方で、①定期的な画像診断・腫瘍マーカー監視による小型で早期発見の可能性、②患者によっては再発に対する精神的準備など、積極的治療が可能な背景も存在する。

### b. 肝癌の再発形式と治療法の選択

#### —肝内転移と多中心性再発

肝癌の再発には、門脈経由で肝内転移を起こした結果によるものがある。直径3cmを超える肝癌では、この「転移」による再発が少なくない。一方、小型肝癌の治療後には、発癌母地の問題による多中心性発生、すなわち「新規の発癌」が問

題になることが多い。すなわち、肝癌再発の治療を考える場合には、肝癌が肝内転移(intrahepatic metastasis; IM)をしたための再発と、肝癌が多中心性に発生(multicentric carcinogenesis; MC)したための再発とがあることを認識する必要がある。

「原発性肝癌取扱い規約(第4版)」には、IMとMCとの説明がなされている。IMと診断される病変は、①門脈腫瘍栓あるいは、これを基盤として増殖したと考えられる癌病変、②最大癌腫の近傍に多く、離れるにしたがって数が少なくなるような癌病変群、③孤立性の癌病変でも、最大癌腫の近傍にあり、それに比して明らかに小さく、かつ組織型がそれと同様か、分化度が低い癌病変などが挙げられる。一方、MC病変は、肝細胞癌の複数病変がみられ、上記の肝内転移の定義から明らかに転移性といえない場合、多中心性発生の可能性が高いので、個々の癌別々に癌原発巣に準じて取り扱う。腺腫様過形成や既存の肝構築を保つ早期肝細胞癌、さらに中分化あるいは低分化癌組織の辺縁に高分化癌組織の存在を認める肝細胞癌は、その場で発生し増殖しつつある病変が強く推定され、これら複数病変は多中心性と考えられる。しかし、すべての癌結節が必ずしも切除されない以上、IMかMCかが決定困難な癌病巣も多くみられる。

IMは癌腫の性質が悪いために再発するのであって、通常は中分化型肝癌またはそれより悪い組織型をもっていることが多く、生物学的悪性度が高い。一方、MCは背景肝の性質により再発するのであって、高分化型肝癌である可能性もあり、腫瘍の悪性度は相対的には低い。IMかMCかが確実に鑑別できるのであれば、再発肝癌治療に際して、侵襲治療に比しての再々発リスク、抗癌剤の治療適応など臨床的に有用な情報を提供するものと考えられる。

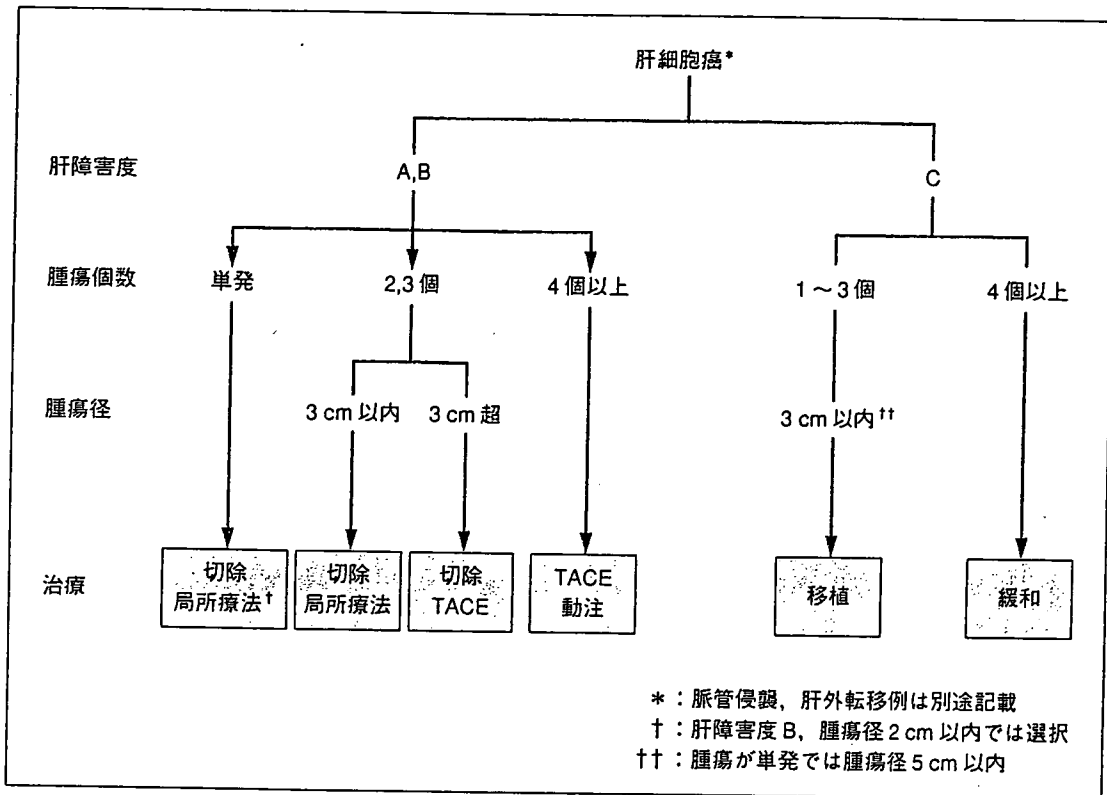


図 8-2 肝細胞癌治療アルゴリズム  
 (科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン, p11, 金原出版, 2005 より引用)

### c. 生存率からみた再発肝癌に対する治療

これまでに再発肝癌に対する治療法選択に関して、十分なエビデンスは得られていない。

再発肝細胞癌に対する有効な治療として、保存治療に比べて再肝切除の予後は良好であることが知られている。特に Child A, 単発症例では再切除が推奨され、再発肝細胞癌に対する再切除例の予後は、非再切除例に比較して有意に良好と報告されている。術後再発肝細胞癌を対象とした同様の検討でも、再切除例が他の保存的治療に比べ予後良好としている。再発肝細胞癌の予後因子として、残肝機能、腫瘍数、再発までの期間、肝外病巣の有無、治療法(再肝切除)が独立した予後因子として報告されている。ただし、再発肝細胞癌に対する治療選択については「再切除」と「他の保存的治療」を比較した後ろ向き研究が多く、対象症例の肝機能や腫瘍数など条件をそろえたうえで個々の治療法による成績を比較した RCT の報告はない。これまでの報告にある再切除例の多くは、肝機能良好な単発症例である。

肝機能不良により切除の対象とならない症例に関しては、腫瘍数と腫瘍径に一定の基準を設けて肝移植の適応を決定すれば成績は良く、肝移植は肝切除よりも優れた治療である。双方の治療が可能な症例では、少数個の小さい病変に限れば肝切除よりも肝移植のほうが成績が良い可能性はある。大きな病変では肝切除のほうが成績が良い。しかし、移植期間中のドロップアウトの可能性まで含めて検討すると、切除のよい適応となる症例では、肝移植の成績よりも良い。

再発肝細胞癌に対する RFA はその長期成績がまだ報告されていない。

肝切除などの根治的治療が行えない場合、腫瘍増大時に肝動脈化学塞栓治療(transcatheter arterial chemoembolization ; TACE)を追加治療することは有効である。切除不能肝癌の再発病変に対する TACE を施行すれば、局所制御率(CR 率, PR 率)が向上し、生存率の延長が得られる。TACE 施行に際しては、リピオドールを併用し超選択的に行うほうが肝癌壊死率が高まり、予後が改善する。

#### d. 再発肝癌に対する治療法選択基準

「科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン(2005年版)」には、肝細胞癌治療アルゴリズム(幕内班アルゴリズム)が示されている(図8-2)。この治療法選択基準は、明記されてはいないが初発肝癌を意識して作成されており、再発肝癌に対する治療法選択としては十分な根拠を有しているとはいえない。これまでに再発治療に関しての治療法選択基準(アルゴリズム)は提案されておらず、より根治的な治療を選択すべきとの立場からは、このアルゴリズムも十分に参考にすべき基準であろう。

再発肝癌の治療では、初発肝癌に比して、治療対象結節はIMに基づく悪性度が高い肝癌が含まれている可能性が多い。一般的には、経皮的局所治療に比して外科的肝切除が局所制御率が高いと考えられており、「切除または局所療法」の欄では、再発肝癌に限れば、切除のほうが治療成績が良くなる可能性も考えられる。初発肝癌の場合には、経皮的局所治療が明らかに経カテーテル治療より優れていたのが、再発肝癌では生存率ではそ

れほど変わらないという報告もあり、今後の多数のデータ集積を待たねば結論には至らない。

#### e. 再発肝癌治療に関する問題点

現実的な臨床現場は再発肝癌症例では、初発例よりも年齢が上がり肝機能も悪化の方向にあるため、根治性は目指すものの、より保守的なより内科的な治療になることが多い。再々発癌率が高いことは医療者側のみならず患者側も知るところであり、より根治性を得るための治療法アルゴリズムを作成しても、これに準拠した治療がどの程度広く施行されるかは疑問である。

初回発癌時には、ミラノ基準(3 cm・3個以内または5 cm 単発)内であったのが、再発時にはこの範疇を超える場合などには、生体肝移植は行っても、再発リスクが高くなる可能性がある。生体肝移植は医療コスト・健常者の肝臓など犠牲になることも少なくないが、「最も根治的な」肝癌治療法であると考えられるため、初発肝癌時か再発肝癌時かなど、移植タイミングを逃さない「移植時期ガイドライン」こそが必要かもしれない。

(池田健次)

# 透析患者の 検査値の読み方

改訂第2版

監修

黒川 清

編集

深川雅史 山田 明

秋澤忠男 鈴木正司



日本メディカルセンター

## 1. B型肝炎ウイルス

基準値	陰性 (-)
異常値を示した場合の鑑別	<p>透析患者・非透析患者（腎機能正常者）ともに陽性 (+) を示す場合には体内に B 型肝炎ウイルスが存在し、感染状態である。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●健康保菌者（無症候性キャリア；asymptomatic carrier） <ul style="list-style-type: none"> <li>・急性肝炎、慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌などの肝臓に関する病態を鑑別する必要がある。</li> <li>・透析患者・非透析患者にかかわらず、トランスアミナーゼが正常な慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌はありふれて存在するため、トランスアミナーゼ値だけで健康保菌者と診断することは厳禁である。</li> <li>・HBsAg 量定量については測定キットの性質の違いが大きく、病態診断や治療の参考として説明できるには至らない。</li> </ul> </li> </ul>
測定法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・凝集法（用手法・全自動法）</li> <li>・イムノクロマト法</li> <li>・EIA (enzyme immunoassay) 法、ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) 法</li> <li>・化学発光法（TR-FIA 法、EV-FIA 法を含む）</li> </ul>
保険適用	<ul style="list-style-type: none"> <li>・あり（HBs 抗原、HBs 抗体価）</li> </ul> <div style="text-align: right;">㊦</div>

## 病態生理

B型肝炎ウイルス (hepatitis B virus ; HBV) のウイルス学的研究の進歩に伴い、種々の HBV 関連マーカーの検査法が開発されている。HBV 粒子の表面を覆う蛋白を HBs 抗原といい、HBs 抗原はその蛋白の抗原活性として測定される。「HBs 抗原陽性」とは、肝臓内に HBV が存在し HBs 蛋白を合成している状態、すなわち感染状態を意味している。従来、体内に HBV が存在するか否かは、簡便で安価な HBs 抗原が陽性かどうかにより判断されていた。すなわち、血中 HBs 抗原の検出は、B 型急性肝炎、慢性肝炎、肝硬変の診断や、輸血用血液のドナー、妊婦などに行う HBV 感染スクリーニングなどに際して、欠くことのできない重要な指標となっていた。また、古典的な手法である R-PHA (reverse passive hemagglutination) 法のような定量的検査による抗原量の推移は、急性肝炎・慢性肝炎の臨床経過を観察するうえできわめて有用である。

しかし、免疫学的な HBs 抗原の測定のみでは一部の HBV 感染者を見落とすことが従来から指摘されており、いわゆる偽陰性の存在につ

いて注意すべきである。すなわち、血清で免疫学的な HBsAg が (+) であれば HBV の感染状態を意味するが、HBsAg (-) でも少数ながら HBV の感染状態のことがある。これらの症例は、血清の HBV-DNA を PCR (polymerase chain reaction) 法で測定することで確認できる。

HBsAg (-) でありながら PCR で HBV-DNA が検出される（ウイルス血症の存在）状態は潜在的 HBV 感染または HBV 潜伏感染 (occult HBV 感染) と呼ばれる。この病態は、急性肝炎回復期、慢性肝炎・肝硬変での自然経過での HBV-DNA 消失過程、慢性肝炎・肝硬変での治療後の HBV-DNA 排除過程に主としてみられ、いずれの場合にも HBs 抗原量がきわめて少ない場合で、数年またはそれ以上の期間持続することがある。これらのどの病態においても体内の HBV-DNA 量は微量であり、患者自身の肝疾患に与える影響はほとんどないが、①患者が免疫抑制状態になる（免疫抑制剤投与、エイズ感染など）と HBV が再増殖すること、②HBsAg が陰性であるとして患者の血液が他人に輸血されたり、患者臓器が他人に移植されたりする場合に recipient に B 型肝炎



## ●●● 透析患者における読み方・意義

●ほとんどの場合、HBsAg が陰性・陽性だけで正しくウイルス血症を診断できるが、偽陰性所見が起こりうるのは健常者と同様である。HBV のウイルス血症がないことを確認

するための HBc 抗体測定は、免疫能の低下した透析患者では陰性となりうるので、HBV-DNA を PCR 法で測定することが望ましい。

発症を引き起こす問題がある。また、③ occult HBV 感染は肝癌発癌との関連があるとの報告も近年多くなされている。

そのほか、HBs 抗原決定基のアミノ酸変異によって抗原活性が低下した場合にも HBsAg が検出されにくく、ウイルス血症が存在しても HBsAg の偽陰性が起こりうる。

### ■ 測定法について

市販されている HBsAg 測定キットは、それぞれの添付文書に感度、特異性、再現性、測定範囲などの性能情報が示されているが、開発時期、測定原理、製品特性により性能に大きな差があるため、患者が適切な治療を受ける機会を逸しないよう、診断目的に応じた製品が選択されることが必要である。

厚生労働省は 2001 年、国立感染症研究所に依頼し実施した市販 HBsAg 検査薬の試験結果を公表した。この試験では、凝集法 13 キット、イムクロマト法 6 キット、EIA・化学発光法 22 キットについての感度・特異性の検討が行われた。この結果、凝集法やイムクロマト法よりも、EIA 法および化学発光法が感度に優れており、前者（たとえば R-PHA 法）で HBsAg が測定感度以下もしくは陰性と判定されても、

通常は「HBsAg 陰性」とはみなせない。先に述べた「HBsAg (-) で PCR (+)」の低ウイルスレベル陽性の問題は、後者の測定法で陰性の場合にかぎり問題とすべきであることがわかる。

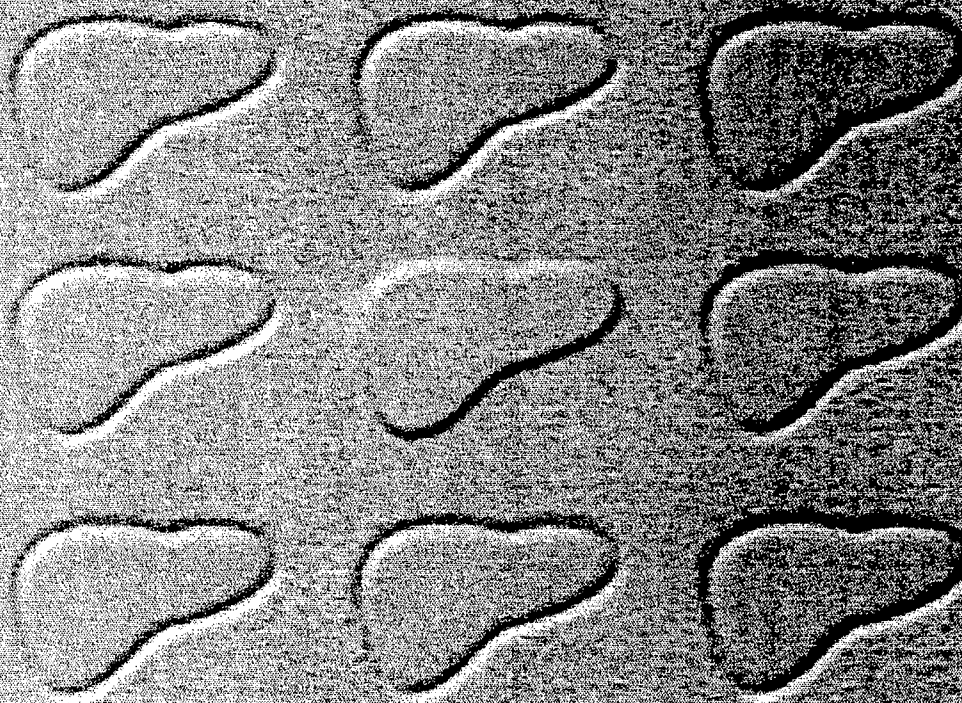
しかしながら、この 41 試験薬の成績からわかることは、HBV 感染のスクリーニングを目的とした場合、EIA 法または化学発光法を用いても、HBsAg 検査単独では感染の有無を判断するには不十分であり、HBc 抗体、HBV-DNA その他の HBV 関連マーカーの検査結果、臨床経過まで含めて診断する必要があることである。

この結果、わが国で市販されている HBsAg 診断薬の添付文書のすべてに、「B 型肝炎ウイルス感染の診断は、本製品による検査結果のみで行わず、HBc 抗体測定など、他の検査結果および臨床経過を考慮して総合的に判断すること」の文章が「使用上の注意」のなかの「重要な基本的注意」として追加記載されることとなった。

(池田健次)

# 肝癌診療 マニュアル

編集 財団法人 日本肝臓学会



医学書院

## A 腫瘍マーカー

### a. 総論

現在、肝細胞癌の代表的腫瘍マーカーには AFP ( $\alpha$ -fetoprotein)<sup>1)</sup>、AFP-L3 分画 (レンズマメ結合性 AFP)<sup>1,2)</sup> および PIVKA-II (protein induced by vitamin K absence or antagonist-II)<sup>3,4)</sup> の 3 種類がある。最近では超音波、CT、MRI などの画像診断を定期的に行うことにより小さなサイズの肝細胞癌の発見は比較的容易となり、早期発見のために腫瘍マーカーを使用することは少なくなった。しかし画像診断には装置依存性、術者依存性の問題があり、補助手段としての腫瘍マーカーの測定は依然重要である。

腫瘍マーカーに求められるのは、①存在診断 [早期診断、進展度診断 (stage 分類)]、②質的診断 (鑑別診断、悪性度診断)、③治療効果判定・再発診断の 3 点である。これらをすべて満たす腫瘍マーカーは現在のところ存在しない。しかし、3 種類の腫瘍マーカーを効果的に組み合わせることによりその診断率は向上する。

今回の検討では組織学的に診断された慢性肝炎 71 例、肝硬変 90 例、腺腫様過形成 (AH) 13 例、早期肝細胞癌 (高分化型肝細胞癌) 14 例、進行肝細胞癌 (最大径 3 cm 以下、中・低分化型肝細胞癌) 82 例の計 270 例を対象として検討した。

#### 1) AFP

AFP の問題点は慢性肝疾患においても上昇し特異性に欠けることである<sup>1)</sup>。カットオフ値を 20 ng/ml とすると (図 5-1)、慢性肝炎、肝硬変、腺腫様過形成 (AH)、早期肝細胞癌および進行肝細胞癌の陽性率はそれぞれ 9/71 (12.7%)、17/90

(18.9%)、5/13 (38.5%)、3/14 (21.4%) および 37/82 (45.1%) で、肝細胞癌を診断するうえでの感度 41.7%、特異度 82.2% であった。一方、カットオフ値を 200 ng/ml とすると、慢性肝炎、肝硬変、AH、早期肝細胞癌および進行肝細胞癌の陽性率はそれぞれ 0/71 (0.0%)、0/90 (0.0%)、1/13 (7.7%) および 0/14 (0.0%)、10/82 (12.2%) となり、感度 10.4%、特異度 99.4% であった。カットオフ値を上げることによって特異度は増したが感度が低下した。このように AFP は種々の状態で増加するため、軽度の上昇の場合には、肝細胞癌との鑑別には他の血清学的検査の動態および画像診断などを参考とする必要があり、かつ経過を追うことが重要である<sup>1)</sup>。

#### 2) AFP-L3 分画

AFP-L3 分画は AFP の特異性を向上させることを目的として AFP の複合型糖鎖の癌性変化の

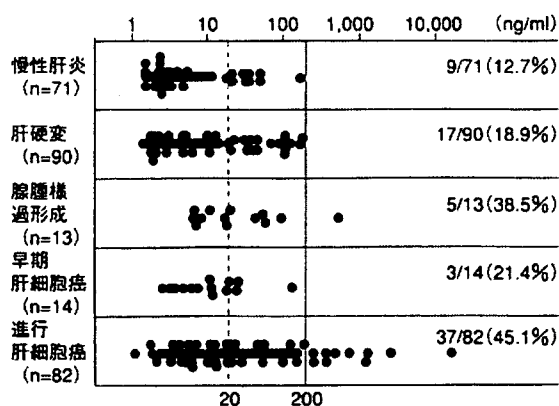


図 5-1 慢性肝疾患における AFP

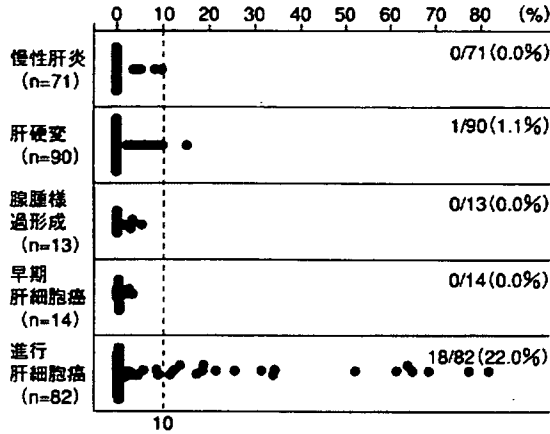


図 5-2 慢性肝疾患における AFP-L3 分画

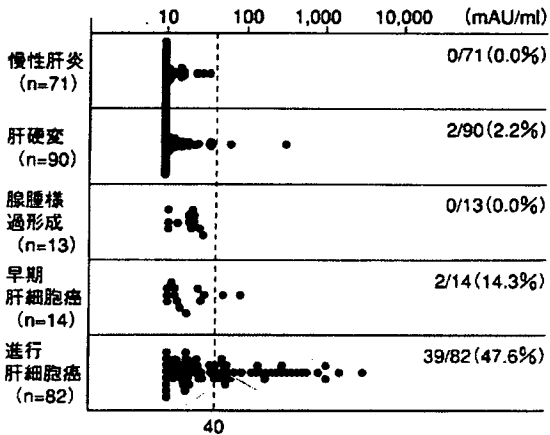


図 5-3 慢性肝疾患における PIVKA-II

1つをとらえたものである。カットオフ値は当初15%に設定されていたが<sup>5)</sup>、その後の検討から10%を採用することが多い<sup>6)</sup>。慢性肝炎、肝硬変、AH、早期肝細胞癌および進行肝細胞癌の陽性率は、それぞれ0/71(0.0%)、1/90(1.1%)、0/13(0.0%)、0/14(0.0%)および18/82(22.0%)で、HCCを診断するうえでの感度18.8%、特異度99.4%であった(図5-2)。このように特異度は高いものの感度は低く、小さな肝細胞癌の発見は単独では限界がある。しかし小さくても上昇例では進行肝細胞癌と診断できる<sup>7)</sup>。なお、AFP-L3分画は肝不全時に上昇することがありその解釈には注意が必要である<sup>8)</sup>。

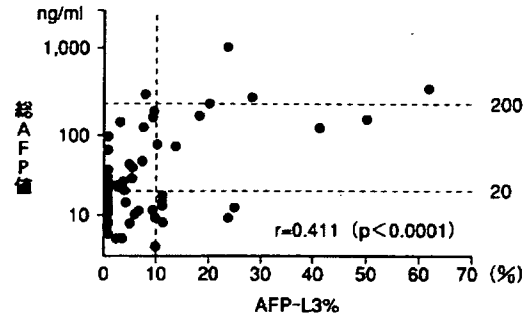


図 5-4 小肝細胞癌における AFP と AFP-L3 分画

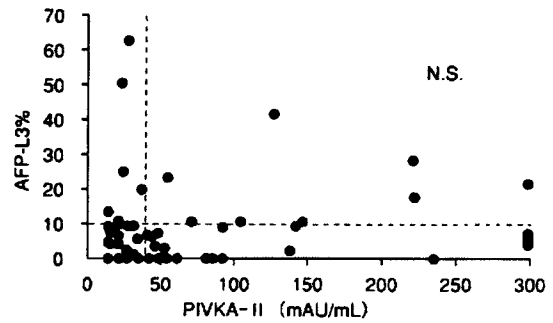


図 5-5 小肝細胞癌における PIVKA-II と AFP-L3 分画

### 3) PIVKA-II

PIVKA-IIはdes-γ-carboxy prothrombin(DCP)とも呼ばれ、凝固活性のない異常プロトロンビンである。カットオフ値は40 mAU/mlで、慢性肝炎、肝硬変、AH、早期肝細胞癌および進行肝細胞癌の陽性率はそれぞれ0/71(0.0%)、2/90(2.2%)、0/13(0.0%)、2/14(14.3%)および39/82(47.6%)で、肝細胞癌を診断するうえでの感度42.7%、特異度98.9%であった(図5-3)。PIVKA-II単独での陽性率は3つの腫瘍マーカーのなかで最も高く、特異性も優れていた。しかしながら、やはり早期肝細胞癌での陽性率は高いとはいえない。なお、PIVKA-IIは黄疸が長期続いてビタミンK欠乏をきたしたとき(閉塞性黄疸、肝内胆汁うっ滞など)やビタミンKサイクルを阻害するワルファリンや広域スペクトラムの抗生物質(セフェム系)を投与されたときに上昇することがあり、注意が必要である。

表 5-1 各種腫瘍マーカーの組み合わせによる陽性率(n=270)

	AFPのみ	AFP-L3のみ	PIVKA-IIのみ	AFP+AFP-L3	AFP+PIVKA-II	AFP-L3+PIVKA-II
overall accuracy <sup>1)</sup>	67.8%	70.7%	78.9%	68.1%	74.8%	80.0%
感度 <sup>2)</sup>	41.7%	18.8%	42.7%	42.7%	63.5%	46.9%
特異度 <sup>3)</sup>	82.2%	99.4%	98.9%	82.2%	81.0%	98.3%
PPV <sup>4)</sup>	46.3%	74.7%	95.3%	56.9%	64.9%	93.8%
NPV <sup>5)</sup>	71.9%	69.5%	75.8%	72.2%	80.1%	77.0%

TP: true-positive, TN: true-negative, FP: false-positive, FN: false-negative

1) overall accuracy: TP+TN/TP+FP+TN+FN, 2) 感度: TP/TP+FN, 3) 特異度: TN/FP+TN, 4) positive predictive value (PPV): TP/TP+FP, negative predictive value (NPV): TN/FN+TN

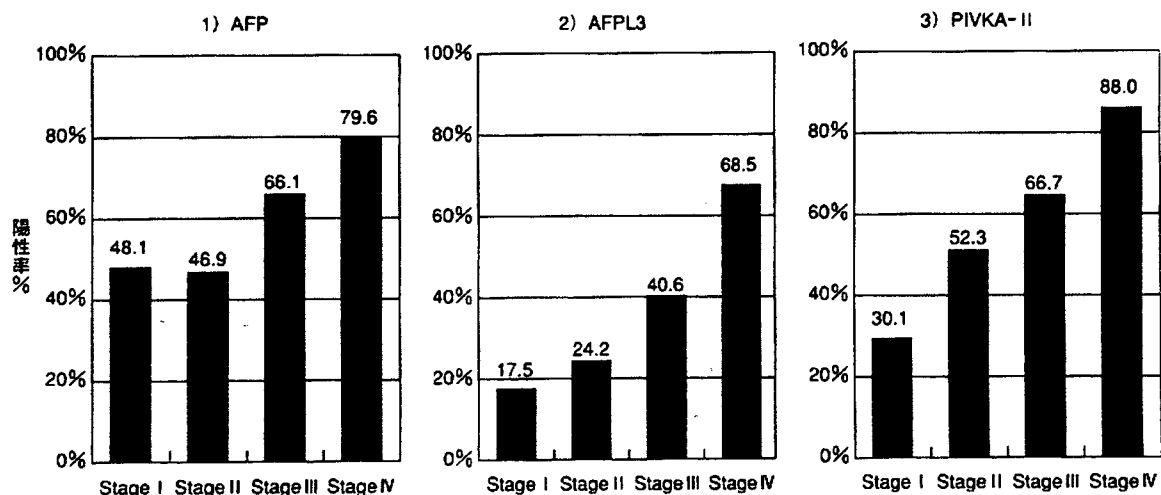


図 5-6 肝細胞癌の進行度と陽性率(n=712)

## b. 組み合わせ診断の仕方

今まで述べてきたように単独での腫瘍マーカー測定での肝癌診断には限界がある。一方、わが国では診療報酬上3種類の腫瘍マーカーを同時に測定しても請求できない制約がある。しかし各々の腫瘍マーカーの相関は弱い(図5-4)か認められない(図5-5)ため、組み合わせての測定が勧められる<sup>8,9)</sup>。3cm以下の肝細胞癌での組み合わせ診断の結果を表5-1に示す。AFP-L3分画とPIVKA-IIの組み合わせ測定が感度46.9%、特異度98.3%、positive predictive value(PPV)93.8%、negative predictive value(NPV)77.0%と最も良好であった。

## c. 悪性度評価

図5-6にAFP、AFP-L3分画、PIVKA-IIの同時測定を行った肝細胞癌712例の進行度別の各々の腫瘍マーカーの陽性率を示した。AFPでのStage IとIIを除き各種腫瘍マーカーの陽性率はStageの進行とともに上昇した。

腫瘍マーカーは肝細胞癌の生物学的悪性度(発育速度および浸潤・転移能)の評価に適している。組織学的には分化度が、画像的には血流動態(肝動脈血優位、門脈血欠損)が悪性度評価に使用されることが多い。図5-7に腫瘍の血流動態およびAFP-L3分画とPIVKA-IIを同時測定した最大径2cm以下の肝細胞癌100例での腫瘍マーカーの陽性率を示す。門脈血の減少がない時期ではAFP-L3分画とPIVKA-IIも陽性とはならず、

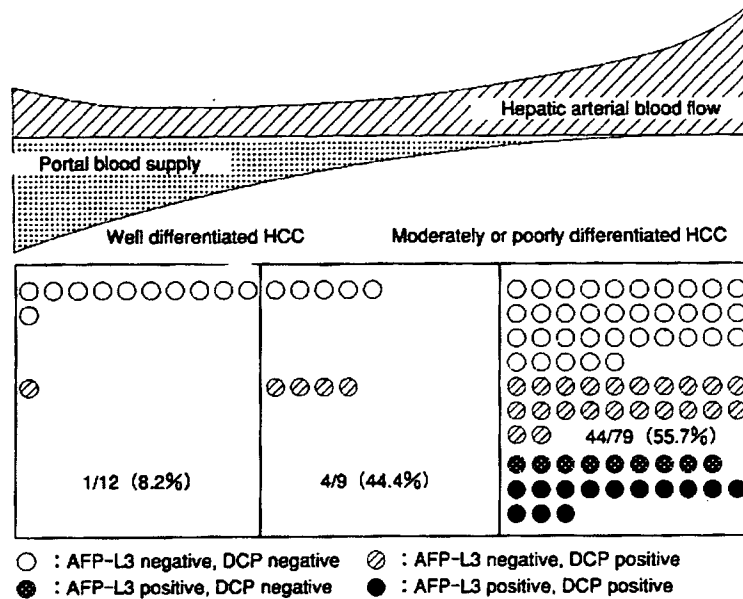


図 5-7 腫瘍の分化度と腫瘍マーカー (n = 100)

門脈血が減少すると PIVKA-II 陽性例が出現し、動脈血が増加し門脈血が欠損すると AFP-L3 もしくは両者が陽性となる。言い換えれば、腫瘍マーカーが陽性となる時期の肝細胞癌はそのサイズにかかわらず進行肝細胞癌(中・低分化)であり<sup>7)</sup>、予後も不良となる<sup>10)</sup>。

【文献】

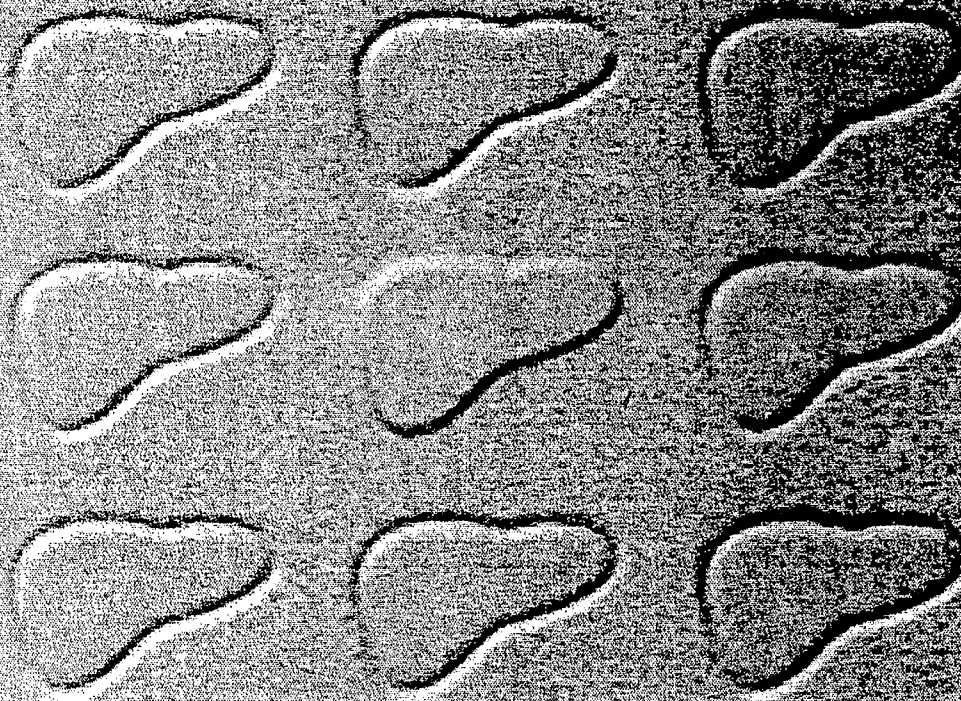
- 1) Taketa K :  $\alpha$ -Fetoprotein : Reevaluation in hepatology. *Hepatology* 12 : 1420-1432, 1990
- 2) Aoyagi Y, Saitoh A, Suzuki Y, et al : Fucosylation index of  $\alpha$ -fetoprotein, a possible aid in early recognition of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Hepatology* 17 : 50-52, 1993
- 3) Liebman HA, Furie BC, Tong MJ, et al : Des- $\gamma$ -carboxy (abnormal) prothrombin as a serum marker of primary hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 310 : 1427-1431, 1984
- 4) Fujiyama S, Morishita T, Hashiguchi O, Sato T : Plasma abnormal prothrombin (des- $\gamma$ -carboxy prothrombin) as a marker of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 61 : 1621-1628, 1988
- 5) Taketa K, Endo Y, Sekiya C, et al : A collaborative study for the evaluation of lectin-reactive  $\alpha$ -fetopro-

- teins in early detection of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 53 : 5419-5423, 1993
- 6) Shimizu K, Katoh H, Yamashita F, et al : Comparison of carbohydrate structures of serum  $\alpha$ -fetoprotein by sequential glycosidase digestion and lectin affinity electrophoresis. *Clinica Chimica Acta* 254 : 23-40, 1996
- 7) Kumada T, Nakano S, Takeda I, et al : Clinical utility of *Lens culinaris* agglutinin-reactive  $\alpha$ -fetoprotein in small hepatocellular carcinoma : special reference to imaging diagnosis. *J Hepatol* 30 : 125-130, 1999
- 8) Sassa T, Kumada T, Nakano S, Uematsu T : Clinical utility of simultaneous measurement of serum high-sensitivity des- $\gamma$ -carboxy prothrombin and *Lens culinaris* agglutinin A-reactive  $\alpha$ -fetoprotein in patients with small hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 11 : 1387-1392, 1999
- 9) Mita Y, Aoyagi Y, Yanagi M, et al : The usefulness of determining des- $\gamma$ -carboxyl prothrombin by sensitive enzyme immunoassay in the early diagnosis of patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 82 : 1643-1648, 1998
- 10) Hayashi K, Kumada T, Nakano S, et al : Usefulness of measurement of *Lens culinaris* agglutinin-reactive fraction of  $\alpha$ -fetoprotein as a marker of prognosis and recurrence of small hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 94 : 3028-3033, 1999

(熊田 卓, 豊田秀徳)

# 肝癌診療 マニュアル

編纂 財団法人日本肝臓学会



医学書院

## D 腫瘍マーカーによる効果判定

### a. 治療前の腫瘍マーカーと予後

腫瘍マーカーが陽性か陰性かにより予後を検討すると AFP(カットオフ値 20 ng/ml), AFP-L3(カットオフ値 10%), PIVKA-II(カットオフ値 40 mAU/ml)のいずれも陰性例が陽性例に比して有意に長期間生存していた( $p < 0.0001$ ) (図 7-4). さらに治療前の腫瘍マーカーの陽性数と予後を見たものが図 7-5 である. 陽性数が 0 個, 1 個, 2 個, 3 個と増加するにつれ予後は悪化した.

### b. 治療後の腫瘍マーカーと予後

AFP, AFP-L3 および PIVKA-II の治療前後の腫瘍マーカーの動態と予後を解析したのが図 7-6 である. いずれの腫瘍マーカーも治療前陽性で陰性化した群(陰性化群), 治療前陰性で治療後も陰性が持続している群(持続陰性群), 治療前陰性で治療後陽性化した群(陽性化群), および治療前も治療後も陽性の群(持続陽性群)の 4 群に分類した<sup>12)</sup>. なお治療後の腫瘍マーカーの測定は治療後 1 か月から 3 か月のものを採用した. AFP, AFP-L3 および PIVKA-II とともに陰性化群と持続陰性群の間には差を認めず, 陽性化群と持続陽

性群の間にも差を認めなかった. しかし陰性化群・持続陰性群と陽性化群または持続陽性群の間にはいずれの群間でも差を認め, 特に AFP-L3 で顕著であった( $p < 0.0001$ ). 一方, 治療後の腫瘍マーカーの陽性数と予後を見たものが図 7-7 である. 陽性数が増加するにつれて予後は悪化し, その傾向は術前の腫瘍マーカー陽性数(図 7-5)よりも顕著であった.

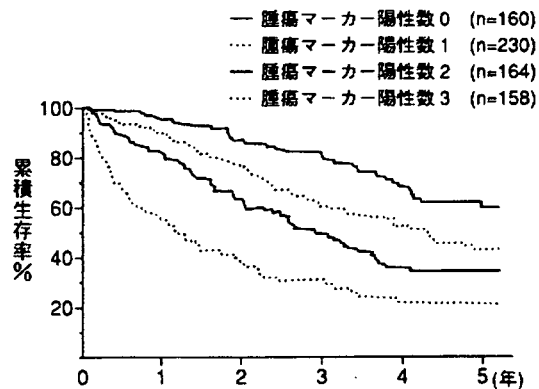


図 7-5 治療前の腫瘍マーカーの陽性数と予後

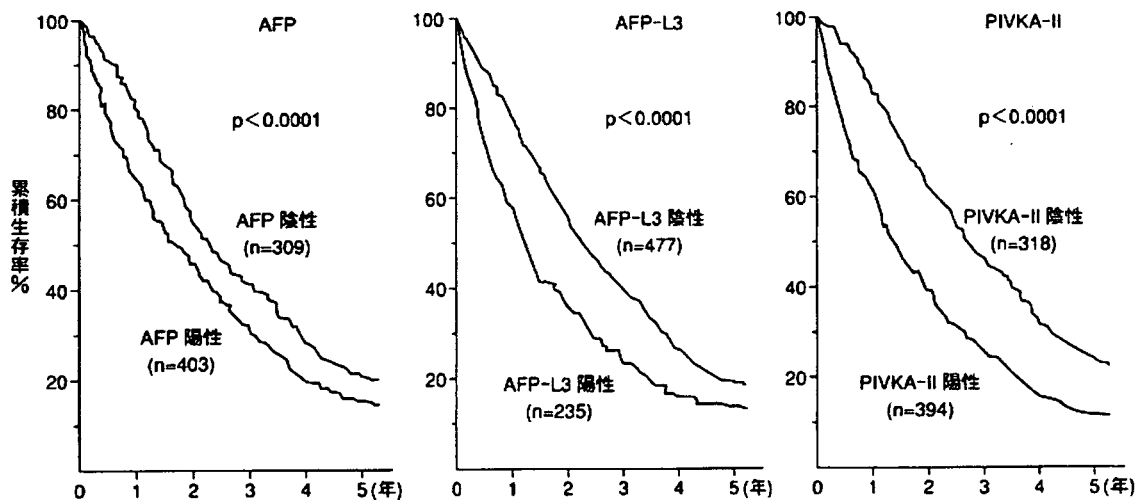


図 7-4 腫瘍マーカーの陽性の有無と予後



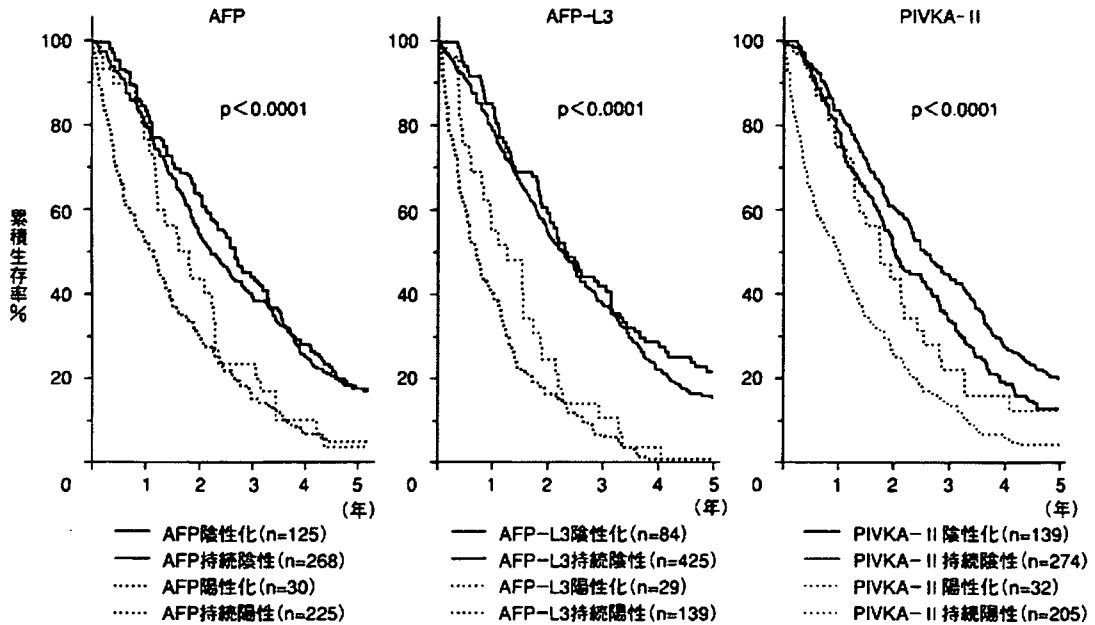


図 7-6 治療前後の腫瘍マーカーの動態と予後

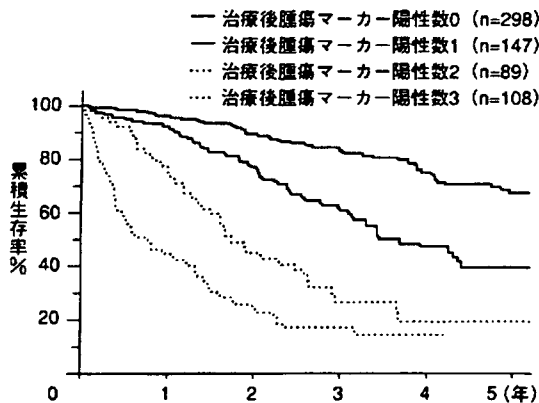


図 7-7 治療後も陰性化しない腫瘍マーカーの個数と生存率

### c. 治療効果判定のための腫瘍マーカーの意義

肝切除，局所治療，肝動脈塞栓術などの治療効果の判定は治療終了の可否，すなわち追加治療の要不要を判断する重要なものである。現状では画

像診断による判定が主であることはいうまでもないが，画像診断法の進歩した現在においてもその検出には当然限界がある。画像上検出可能なすべての腫瘍が治療されれば治療は終了となるが，術前に陽性であった腫瘍マーカーが治療後も陽性を持続している場合，未治療肝細胞癌残存の可能性が示唆される。画像診断上描出されないものを治療することは困難であるので，より慎重な経過観察，さらに評価は定まっていないが術後の補助化学療法の追加などを考慮する必要がある。

### 【文献】

- 1) Hayashi K, Kumada T, Nakano S, et al: Usefulness of measurement of *Lens culinaris* agglutinin-reactive fraction of  $\alpha$  fetoprotein as a marker of prognosis and recurrence of small hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 94: 3028-3033, 1999
- 2) 豊田秀徳, 熊田 卓: 腫瘍マーカーによる肝癌の治療効果判定. 工藤正俊(編): 肝細胞癌治療の最近の進歩, 消化器セミナー 97, pp149-160, へるす出版, 2004

(熊田 卓, 豊田秀徳)

**【雜 誌】**

## Original Article

## Liver disease in hepatitis C virus carriers identified at blood donation and their outcomes with or without interferon treatment: Study on 1019 carriers followed for 5–10 years

Masaaki Mizui,<sup>1</sup> Junko Tanaka,<sup>2</sup> Keiko Katayama,<sup>2</sup> Toshio Nakanishi,<sup>3</sup> Makoto Obayashi,<sup>4</sup> Shiomi Aimitsu,<sup>5</sup> Tomoo Yoshida,<sup>6</sup> Junichi Inoue,<sup>7</sup> Tatsuji Yokoyama,<sup>8</sup> Keiji Tsuji,<sup>9</sup> Keiko Arataki,<sup>10</sup> Syuji Yamaguchi,<sup>11</sup> Toshio Miura,<sup>12</sup> Mikiya Kitamoto,<sup>13</sup> Eiichi Takezaki,<sup>14</sup> Shigeo Orimen,<sup>15</sup> Tatsuro Sakata,<sup>16</sup> Kouji Kamada,<sup>17</sup> Akira Maruhashi,<sup>18</sup> Tooru Tamura,<sup>19</sup> Toshio Nakamura,<sup>20</sup> Kunio Ishida,<sup>21</sup> Kazushi Teramen,<sup>22</sup> Yuzo Miyakawa<sup>23</sup> and Hiroshi Yoshizawa<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Laboratory Medicine, Japanese Red Cross, Hiroshima Blood Center, Departments of

<sup>2</sup>Epidemiology, Infectious Disease Control and Prevention, and <sup>3</sup>Medicine and Molecular Science, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University, <sup>4</sup>Hiroshima Red Cross Hospital & Atomic-Bomb Survivors Hospital, <sup>5</sup>Hiroshima City Hospital, <sup>6</sup>Hiroshima General Hospital of West Japan Railway Company, <sup>7</sup>Hiroshima City Asa Hospital, <sup>8</sup>Municipal Hiroshima Hospital, <sup>9</sup>Chuden Hospital, Hiroshima, and <sup>10</sup>KKR Hiroshimaken-Hospital, Hiroshima, <sup>11</sup>Akitsu Prefectural Hospital, Higashi-Hiroshima, <sup>12</sup>Onomichi General Hospital, Onomichi, <sup>13</sup>Nippon Kokan Fukuyama Hospital, <sup>14</sup>National Hospital Organization Fukuyama Medical Center, Fukuyama, <sup>15</sup>Kure Medical Association Hospital, <sup>16</sup>Kure Kyosai Hospital, <sup>17</sup>National Hospital Organization Kure Medical Center, <sup>18</sup>Chugoku Rousai Hospital, Kure, <sup>19</sup>National Hospital Organization Hiroshima-Nishi Medical Center, Ohtake, <sup>20</sup>Shobara Red Cross Hospital, Shobara, <sup>21</sup>Hiroshima General Hospital, Hatsukaichi, <sup>22</sup>Mitsubishi Mihara Hospital, Mihara, and <sup>23</sup>Miyakawa Memorial Research Foundation, Tokyo, Japan

**Aim:** To portray liver disease and project outcomes in carriers of hepatitis C virus (HCV) in the general population.

**Methods:** Liver disease was evaluated in 1019 individuals who were found with HCV infection at blood donation, and they were followed for 5–10 years with or without receiving interferon (IFN).

**Results:** At baseline, chronic hepatitis was detected in 529 (51.9%) HCV carriers and more frequently in men than in women (62.6% [299/478] vs 42.5% [230/541],  $P < 0.01$ ); cirrhosis was diagnosed in five (0.5% [three men included]) and hepatocellular carcinoma (HCC) in one (0.1% [man]). Of the carriers who were followed for 5 years or longer, loss of HCV-RNA from serum was achieved in 61 (31.0%) of the 197 treated with interferon (IFN) and only one of the 211 (0.5%) without IFN ( $P < 0.0001$ ). HCC developed in 14 carriers including six of

the 211 (2.8%) without IFN and eight of the 197 (4.1%) with IFN (six non-responders included). Follow ups of the 949 carriers identified age ( $P < 0.002$ ), male gender ( $P < 0.01$ ) and cirrhosis at the baseline ( $P < 0.0001$ ) as factors contributing to the development of HCC. Cumulative incidence rates of HCC during 10 years among carriers found with chronic hepatitis increased in parallel with the age at the baseline.

**Conclusion:** Identification of HCV carriers in the general population and treating those indicated with IFN would help decrease the development of HCC and lift its medical, as well as economic, burdens off society.

**Key words:** blood donation, chronic hepatitis, cirrhosis, hepatitis C virus, hepatocellular carcinoma, interferon

Correspondence: Professor Hiroshi Yoshizawa, Department of Epidemiology, Infectious Disease Control and Prevention, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University, 1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima 734-8551, Japan. Email: [eidcp@hiroshima-u.ac.jp](mailto:eidcp@hiroshima-u.ac.jp)

Received 11 February 2007; revision 27 April 2007; accepted 2 May 2007.

## INTRODUCTION

OVER THE WORLD, an estimated 170 million people are persistently infected with hepatitis C virus (HCV), most of whom are unaware of their infection.<sup>1</sup> The natural history of HCV infection varies widely and is influenced by many host factors including the age

at infection, gender, ethnicity, body mass index and alcohol intake, as well as virological factors such as genotypes and viral load.<sup>2–8</sup> It is generally accepted that HCV persists in 70–80% of individuals who have been infected with it, and causes deaths due to decompensated cirrhosis and/or hepatocellular carcinoma (HCC) in about 30% of them before they reach 70 years of age.<sup>9</sup> Because the time of infection is hardly specified in most HCV carriers, courses of HCV infection are defined only in recipients of transfusion<sup>10–12</sup> or pregnant women who received anti-D immune globulin.<sup>13,14</sup>

Because the time of infection is not specified in the majority of HCV carriers who contract infection sporadically and are undetected in the community, their liver disease and rate of progression to cirrhosis and HCC are not fully characterized, as yet. Individuals found with HCV infection at the time of blood donation offer a rare opportunity for clinical evaluation and prospectively following evolution of liver disease. Furthermore, they allow assessing the effects of therapeutic intervention with antiviral treatments, represented by interferon (IFN), and to devise strategies for preventing the development of HCC on a national scale.

We have identified HCV carriers at blood donation, and evaluated liver disease in them. Thereafter, they were followed for 5–10 years with or without receiving IFN treatment. Emerging results are hoped to propel screening for persistent HCV infection in the general population, and promote therapeutic intervention in those indicated to prevent the development of HCC in these patients.

## METHODS

### HCV carriers who were unaware of their infection

**D**URING AUGUST 1991 through November 2001, donated blood units were 1 925 860 in total and 3377 individuals were found with persistent HCV infection when they wished to donate blood units at the Japanese Red Cross (JRC) Hiroshima Blood Center. They were informed of their infection with HCV, and recommended to consult hepatology specialists. Of them, 1097 (32.5%) visited 20 liver clinics scattered over Hiroshima Prefecture. Clinical evaluation was feasible in 1019 of them (30.2% of the total) with the documented date of the initial visit, date of birth and the baseline liver disease or the absence thereof. The baseline diagnosis means the diagnosis at the first medical consultation.

Risk of HCC was assessed in the 949 HCV carriers for whom the date of the initial visit, date of birth and the baseline diagnosis, as well as date of the last visit and final diagnosis, had been filed. Among 1019 HCV carriers, follow ups of 5 years or longer were possible in 408 (40.0%), with date of the last visit and final diagnosis being specified, of whom 197 (48.3%) received IFN therapy.

The study design conformed to the provisions of the Declaration of Helsinki, and was approved by Ethic Committees of all institutions. Written informed consent was obtained from each HCV carrier.

### Data collection

Questionnaire was distributed to hepatology specialists attending to HCV carriers in the 20 institutions. They were asked to log in the following: (i) initial diagnosis; (ii) compliance to regular visits; (iii) changes in liver pathology with time; (iv) intervention with IFN; and (v) development of HCC. These data were made anonymous on the personal identification of any HCV carrier, and analyzed collectively. The consent from HCV carriers was obtained by the family doctor.

### Diagnosis of liver disease

Four clinical states were diagnosed. No changes in the liver without identifiable abnormalities connotated the following: (i) values of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) within normal limits (lower than standard value in every institution); (ii) normal platelet counts; (iii) lack of abnormal pictures in those examined by imaging modalities; and (iv) no pathological findings in the liver biopsies in those who received them. Each attending specialist was asked for his/her comprehensive opinion for judging the lack of abnormality in an HCV carrier. The diagnosis of chronic hepatitis was left to the discretion of each hepatology specialist, taking into account the results of biochemical and other tests. The attending specialist made a decision on whether his/her patient should receive IFN or would be observed without it, with the consensus and endorsement of the patient.

### Markers of HCV infection

HCV-RNA was determined by polymerase chain reaction (PCR) with primers deduced from the conserved region, irrespective of genotypes, of the 5'-non-coding region of the genome.<sup>15</sup> Genotypes of HCV were determined by PCR with type-specific primers.<sup>16</sup>