

図1a	図1b	図1c
図1d	図1e	

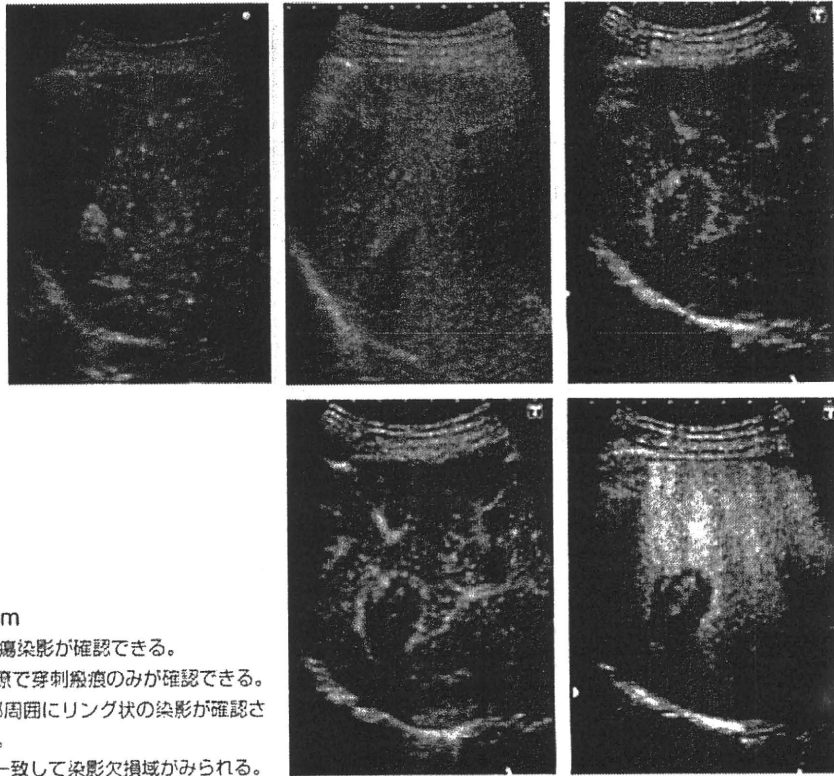


図1 68歳男性、S8/12mm

- a：RFA前のCEUS血管相で腫瘍染色が確認できる。  
 b：RFA後3日後の結節は不明瞭で穿刺痕のみが確認できる。  
 c、d：CEUS血管相にて焼灼部周囲にリング状の染色が確認されるが、腫瘍染色はみられない。  
 e：CEUS後血管相で焼灼部に一致して染色欠損域がみられる。

図2a	図2b	図2c
図2d	図2e	

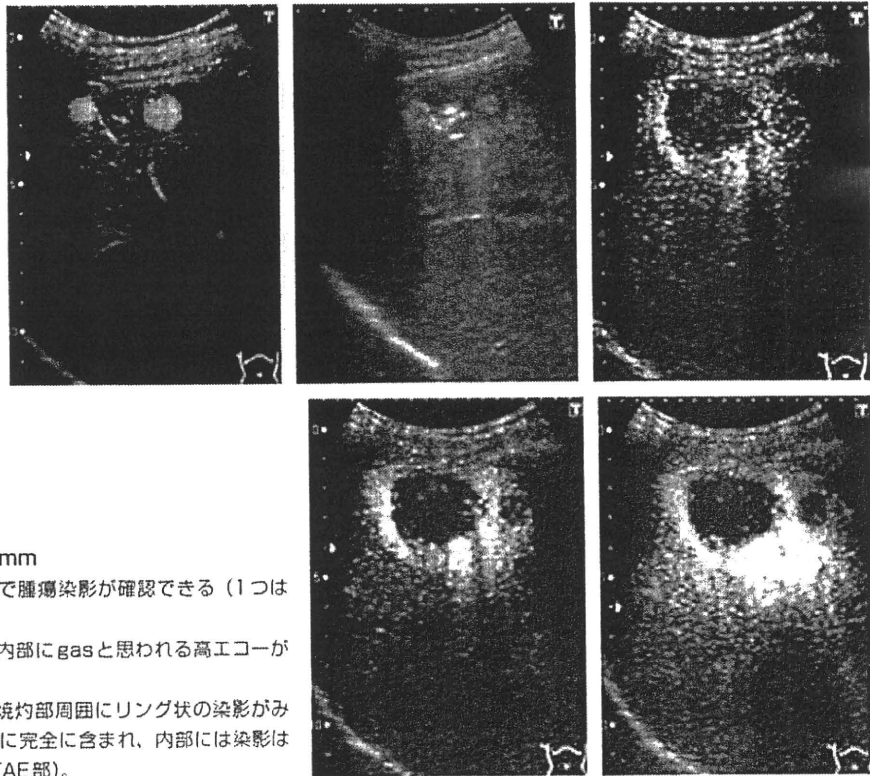


図2 67歳男性、S5/9mm

- a：RFA前のCEUS血管相で腫瘍染色が確認できる（1つはTAEにて治療効果あり）。  
 b：RFA後3日後、RFA部内部にgasと思われる高エコーがみられる。  
 c、d、e：CEUS血管相、焼灼部周囲にリング状の染色がみられるが、腫瘍は焼灼範囲に完全に含まれ、内部には染色はみられない（小さな欠損はTAE部）。

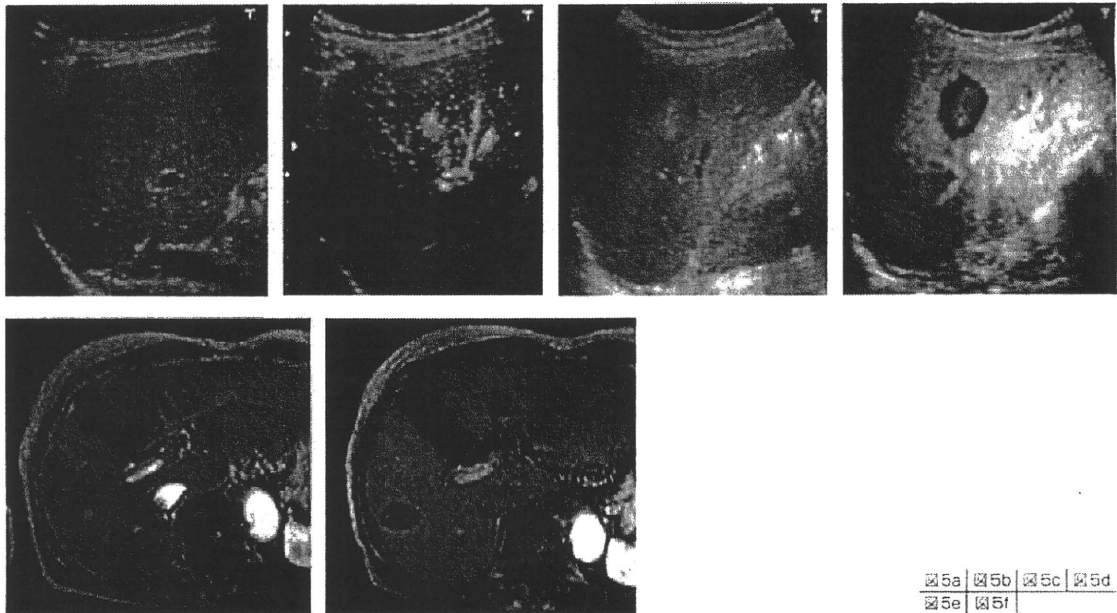


図5 81歳女性、S6/16mm

- a：CEUS前のBモードで結節はやや低エコーに描出される。  
 b：CEUS血管相で腫瘍染色影が確認できる。  
 c：RFA後3日後のBモード画像。結節は確認できないが穿刺の瘢痕がみられる。  
 d：CEUS血管相で腫瘍染色影が消失し、完全なdefect像を呈している。  
 e：MRI動脈相、RFA前の評価にて腫瘍濃染が確認できる。  
 f：MRI動脈相、RFA後1週間後の効果判定にて、腫瘍濃染が消失している。

図5a | 図5b | 図5c | 図5d  
 図5e | 図5f

果判定が良好と判断した(図5)。しかしソナゾイドを用いたCEUSでは存在位置が100mmと深く、染色不良で十分な評価ができなかった症例が1結節存在した。他の33結節はダイナミックMRIと効果判定が一致し、一致率は97%であった。

### 考察と今後の展望

従来、HCCに対する超音波ガイド下でのRFAは、Bモードにて描出可能な結節に対して行われてきた。超音波造影剤レボピストが登場してからは、描出の困難な結節においてもレボピストにより腫瘍染色を確認し、目標を的確にしてからRFAが行われるようになったが<sup>13)</sup>、間歇送信で高音圧により造影剤を破壊して撮像するためリアルタイムの画像が得られず、造影時間も短かったため、技術的に困難であった。治療対象結節の位置決めにCT画像と超音波画像を同期させるRVS (real-time virtual sonography) も用い

られている<sup>12)</sup>。しかしRVSは、専用装置や多くのCTデータが必要で、放射線被ばくの点からも、何度も繰り返して検査を行うことは望ましくない。筆者らも実際にRVSを用いてRFAを行ったが、CT画像と超音波画像を同期させるための手技は煩雑であった。

一方、2007年に発売された超音波造影剤ソナゾイドは、造影剤を破壊せずに血流情報を得ることが可能であり、リアルタイム性に優れ、造影剤注入後10分以降の後血管相も長時間にわたり何度も観察可能である。今回、RFAが施行されたHCC34結節に対しソナゾイドにて治療効果判定を行ったが、1結節にて肝実質の染色が十分得られず評価不可能であった。この結節は腫瘍存在位置が100mmと深く、また肝実質は肝硬変の影響により粗造で不均一であったため、十分な染色が得られなかったと考えている。この症例では高音圧で使用するレボピストを用いて再度評価を行い、RFAの治療効果は十分に判断した。レボピストによるCEUSの音圧は1.6、ソナゾイドは0.3で

あり、深部に存在する結節に対する評価は高音圧で疑似ドブラー信号を得るレボリストの方が有利である。ソナゾイドを用いた高音圧撮像法<sup>10)</sup>も試みられ、深部病変の造影評価も可能であったとの報告もあり、ソナゾイドでも十分対応可能と思われる。また、ソナゾイドの大きな特長である後血管相の持続造影とソナゾイドの再注入を組み合わせたdefect re-perfusion imaging<sup>9)</sup>は、一度局所治療部をdefectとして描出させ、そこへ再度ソナゾイドを注入し、defect内に血流があるかどうかを判定する手法で、特にTACEやRFAの局所再発の同定に非常に有用である。

さらに最近では、造影3次元(3D)超音波検査や造影リアルタイム3D(4D)超音波検査<sup>14)</sup>も登場し、客観性に優れることから、局所治療の効果判定や治療支援に利用されると思われる。

今回の検討では、ソナゾイドを用いたRFAの効果

判定では1結節が評価困難であったが、それを除けばダイナミックMRIと一致率は100%であり、従来のレボリストを用いた効果判定<sup>6)</sup>の一致率(92.2%)よりも優れていた。これは、ソナゾイドがRFA時に治療支援として用いられることによる治療精度の向上が寄与しているためと思われる。

## おわりに

RFAは超音波ガイド下にて行われるため、術前評価と術後効果判定はCEUSにて評価することが望ましく、ソナゾイドを用いたCEUSはそれを可能とする検査法である。ソナゾイドが臨床に登場したことによってRFA治療対象の適応が広がり、リアルタイムの造影下で治療可能であるため、治療精度の向上につながると期待される。

## 参考文献

- 1) Ogawa S et al: Evaluation of pathological features of hepatocellular carcinoma by contrast-enhanced ultrasonography: Comparison with pathology on resected specimen. *Eur J Radiol* 59(1): 74-81, 2006
- 2) 竹島賢治ほか: 肝腫瘍性病変における造影超音波検査. *日獨医報* 45(4): 553-566, 2000
- 3) 熊田 卓: 装置別の肝腫瘍診断への応用. *INNERVISION* 16(8): 50-53, 2001
- 4) Ding H et al: Contrast-enhanced subtraction harmonic sonography for evaluating treatment response in patients with hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 176(3): 661-666, 2001
- 5) 平井都始子ほか: 肝癌の治療効果判定: 造影USによるTAE治療効果判定. *臨床放射線* 48(9): 1031-1035, 2003
- 6) 葛谷貞二ほか: ラジオ波焼灼療法-造影エコーとダイナミックMRIの比較. *消化器画像* 2004(6): 490-497
- 7) Lencioni R et al: Percutaneous ablation of hepatocellular carcinoma: state-of-the-art. *Liver Transpl* 10(2 Suppl 1): 91-97, 2004
- 8) Shūna S et al: A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 129(1): 122-130, 2005
- 9) 工藤正俊ほか: 肝細胞癌治療支援におけるSonazoid造影エコー法の新技術の提唱: Defect Re-Perfusion Imagingの有用性. *肝臓* 48(6): 299-301, 2007
- 10) 沼田和司ほか: Sonazoid造影超音波による肝細胞癌の治療支援. *Rad Fan* 5(12): 38-42, 2007
- 11) 麻生和信ほか: 肝癌治療効果判定における経静脈性造影エコー法の臨床的意義. 松井 修ほか(編), *消化器疾患の造影エコー* Up Date. 南光堂, 東京, 2003, 88-93
- 12) Minami Y et al: Percutaneous radiofrequency ablation of sonography-unidentifiable liver tumors: feasibility and usefulness of a novel guiding technique with an integrated system of CT and sonographic images. *Oncology* 72 (Suppl 1): 111-116, 2007
- 13) Minami Y et al: Contrast harmonic sonography-guided radiofrequency ablation therapy versus B-mode sonography in hepatocellular carcinoma: prospective randomized controlled trial. *AJR Am J Roentgenol* 188(2): 489-494, 2007
- 14) 山田昌彦: 造影3D・4D超音波診断. *INNERVISION* 22(10): 53-56, 2007

## ● B型・C型ウイルス肝炎・セミナー/実地医家に必要な検査の知識と実際

ウイルス肝炎からの発癌の早期発見  
発癌の危険信号は

— 発癌リスクの臨床検査的評価法 —

熊田 卓・豊田秀徳・桐山勢生・谷川 誠・久永康宏・金森 明・  
渥美裕之・高木万紀子・中野 聡・荒川恭宏・藤森将志大垣市民病院消化器科 くまだ・たかし とよだ・ひでのり きりやま・せいき たにかわ・まこと ひさなが・やすひろ  
かなもり・あきら あつみ・ひろゆき たかぎ・まきこ なかの・さとし あらかわ・たかひろ ふじもり・まさし

## はじめに●

臨床検査値は判断のための指標として、①健康集団の測定分布を示す基準値(従来は「正常値」と呼ばれていたが、あたかも健康状態の指標であるかのような誤解を与える「正常値」という言葉に替えて「基準値」、「基準範囲」という用語が用いられるようになった)と、②特定の病態に対する識別指標であるカットオフ値(病態識別値)の2種類の数値が提供される<sup>1)</sup>。前者には多くの生化学検査値が含まれ、後者には腫瘍マーカーやウイルスマーカーなどが含まれる。しかし実際には両者を区別しないで混同して使用していることが多い。本稿では、この点を念頭に置きながら発癌に関与する臨床検査値の読みかたについて述べる。

## 血液生化学検査およびウイルスマーカー●

生化学検査にはALT(alanine aminotransferase)やAST(aspartate aminotransferase)やALP(alkaline phosphatase)やγ-GTP(γ-glutamyl transpeptidase)などがある。いずれも基準値として評価されている。しかしこれらの検査値は、個体間変動が大きく、本来は各個人の基準値、すなわち「個性値」として用いられるべきと考えられる。しかし、現実的には困難であり病態識別値を加味して評価することが望ましい。

ALTに限って話を進めると、最近イタリアのPratiらが献血に訪れた健常人3,925例を対象としてALTの基準値上限は男性30IU/l、女性19IU/lと報告した<sup>2)</sup>。さらに彼らはC型肝炎ウ

表1 B型肝炎で肝発癌に関与する因子(n=613)

— Coxの比例ハザードモデル(変数増加法) —

		補正ハザード比(95%信頼区間)	p
年齢(歳)	≤35	1	
	>35	8.000(1.881~34.032)	<0.001
性	女性	1	
	男性	3.222(1.505~6.899)	<0.001
HBV-DNA(log copies/ml)	≤5.0	1	
	>5.0	4.295(2.187~8.435)	<0.001
血小板(×10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	≥15	1	
	<15	2.740(1.541~4.871)	0.001
ALT(IU/l)	≤40	1	
	>40	2.847(1.557~5.205)	0.001
ALP(IU/l)	≤338	1	
	>338	1.934(1.021~3.662)	0.043
γ-GTP(IU/l)	≥441	1	
	<441	2.122(1.064~4.230)	0.033
ラミブジン治療	あり	1	
	なし	9.570(3.352~27.324)	<0.001

ALT: alanine aminotransferase. ALP: alkaline phosphatase



- 臨床検査値の判別指標として基準値とカットオフ値(病態識別値)がある。
- ALTの基準値上限は男性30 IU/l, 女性19 IU/lである(Pratiら)。
- ALTの病態識別値として, ① ALTの上昇, ② 肝細胞癌の発生, ③ 肝疾患での死亡がある。

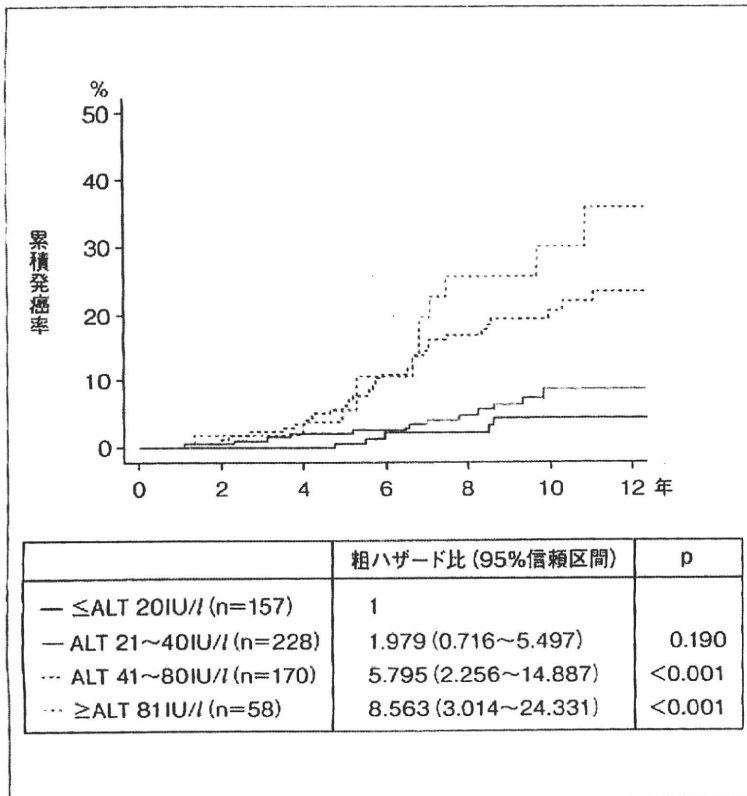


図1 B型肝炎での血清ALT\*の積分平均値と肝発癌率(n=613)  
ALTの積分平均値が20 IU/l以下と21~40 IU/lの群に差はないが、41~80 IU/lと81 IU/l以上の群は有意に発癌が高率であった。  
\*: alanine aminotransferase

ウイルス(HCV)キャリアを対象としてROC解析を行い病態識別値の面からもこの基準値上限は妥当と報告している。このように、B型肝炎ウイルス(HBV)およびHCVキャリアを対象とした場合これらの検査値の個体間変動が大きいことを考えると、病態識別値として用いられることが望まれる。その場合、判断の材料となるのは、① 将来、ALTが上昇するかどうか、② 将来、肝細胞癌(HCC)が発生するかどうか、③ 将来、肝疾患で死亡するかどうかの3点である。また、ALTは逸脱酵素であり、細胞膜の透過性亢進あるいは細胞破壊によって血中に遊出し、ALTを多く含ん

でいる肝臓の障害で血中の活性値が上昇する。したがって、そのときの状態に関連して変動幅が大きく、ALTのワンポイントの値から状態判断することはきわめて危険である。このため本稿ではALT値はALTの曲線下面積を求め経過観察期間で割る「積分平均値」で表現した<sup>3)</sup>。今回はHCC発生に関与する因子に絞って検討した。

HBVキャリアで3年以上経過観察した613例(発癌は経過観察後3年以降)で各種因子を投入して多変量解析で発癌に関与する検討すると、表1に示すように変数増加法で選択されたのはHBV-DNAが5.0log copies/mlを超えること、血小板

- HBV キャリアの発癌に関与する因子は ALT 値, HBV-DNA 量, 血小板などである.
- HBV キャリアでは ALT は 40 IU/l を境として発癌率は異なる.
- HBV キャリアでは HBV-DNA を 5.0 log copies/ml 以下に抑えることが重要である.

表2 C型肝炎で肝発癌に関与する因子(n=1,704)  
—Coxの比例ハザードモデル(変数増加法)—

	補正ハザード比 (95% 信頼区間)	p
年齢 (歳)	≤ 65	1
	> 65	1.964 (1.436~2.685)
性	女性	1
	男性	1.675 (1.242~2.259)
ALT 積分平均値 (IU/l)	0~20	1
	21~40	3.845 (1.117~13.298)
	41~60	4.050 (1.206~13.597)
	61~80	9.125 (2.789~29.857)
	≥ 81	18.838 (5.735~61.881)
血小板 (× 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	≥ 12.0	1
	< 12.0	3.277 (2.435~4.409)
ALP (IU/l)	≤ 338	1
	> 338	1.590 (1.167~2.166)
コリンエステラーゼ (IU/l)	≥ 441	1
	< 441	7.856 (1.824~33.830)
アルブミン (g/dl)	≥ 3.5	1
	< 3.5	2.901 (1.973~4.266)
IFN 治療	無治療	1
	非 SVR	0.891 (0.429~1.851)
	SVR	0.537 (0.349~0.827)

ALT : alanine aminotransferase. ALP : alkaline phosphatase. SVR : sustained virological response

が15万未満であること, ALTが40IU/lを超えること, ALPが338 IU/lを超えること, コリンエステラーゼが441 IU/l未満であることであった。ALTについてさらに細かくみると(図1), ALTの積分平均値が20 IU/l以下の群の発癌率を1とした場合, 21~40 IU/lは1.979倍, 41~80 IU/lは5.795倍, 81 IU/l以上は8.563倍の発癌率であり, 後2群が有意であった。HBVキャリアでの発癌を減少させる目標値はALT40 IU/l以下, HBV-DNAが5.0 log copies/ml以下と考えられた。一方, HCVキャリアで3年以上経過観察した1,704例(発癌は経過観察後3年以降)で

各種因子を投入して多変量解析で発癌に関与する検討すると, 表2に示すように変数増加法で選択されたのはALT20 IU/lを超えること, 血小板が12万未満であること, ALPが338 IU/lを超えること, コリンエステラーゼが441 IU/l未満であること, アルブミンが3.5g/dl未満であることであった。ALTについてさらに細かくみると(図2), ALTの積分平均値が20 IU/l以下の群の発癌率を1とした場合, 21~40 IU/lは4.977倍, 41~60 IU/lは8.598倍, 61~80 IU/lは14.989倍, 81 IU/l以上は25.358倍の発癌率であり, いずれも有意であった。HCVキャリアでの発癌を減少

- HCV キャリアで発癌に関与する因子は ALT 値, 血小板, アルブミン値などである.
- HCV キャリアでは 20 IU/l を超えると発癌率は高くなる.
- HCV キャリアでは血小板が低下すると発癌率は高くなる.

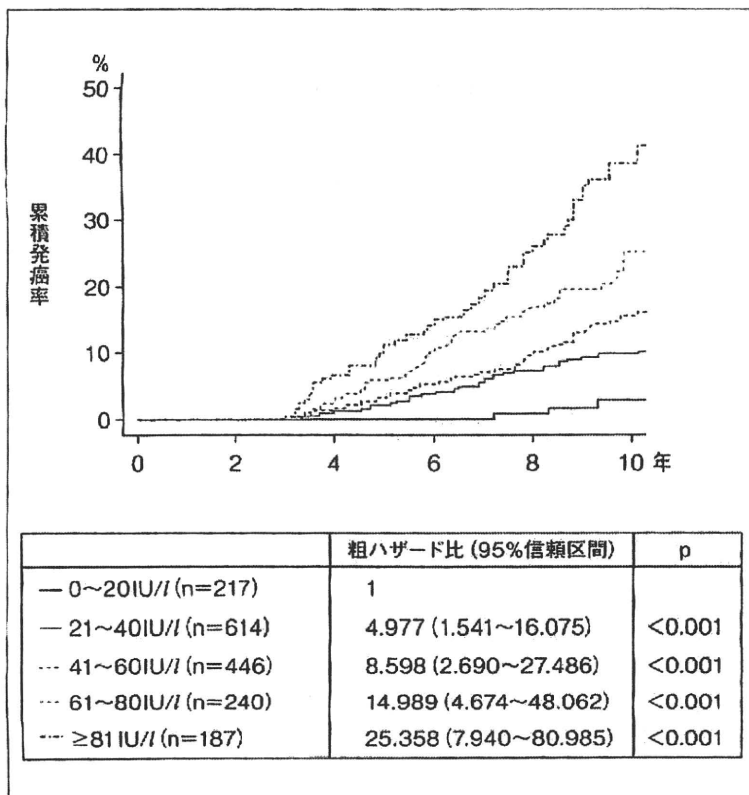


図2 C型肝炎での血清 ALT\*の積分平均値と肝発癌率(n=1,704)  
ALTの積分平均値が20 IU/l以下の群に比して21~40 IU/lの群, 41~60 IU/lの群, 61~80 IU/lの群, 81 IU/l以上の群の発癌率は有意に増加した.  
\*: alanine aminotransferase

させる目標値は ALT20 IU/l 以下と考えられた

#### 腫瘍マーカー●

腫瘍マーカーは本来, 腫瘍の診断, 治療後のモニターとして使われることが多い. 発癌の予知における有用性について検討した.

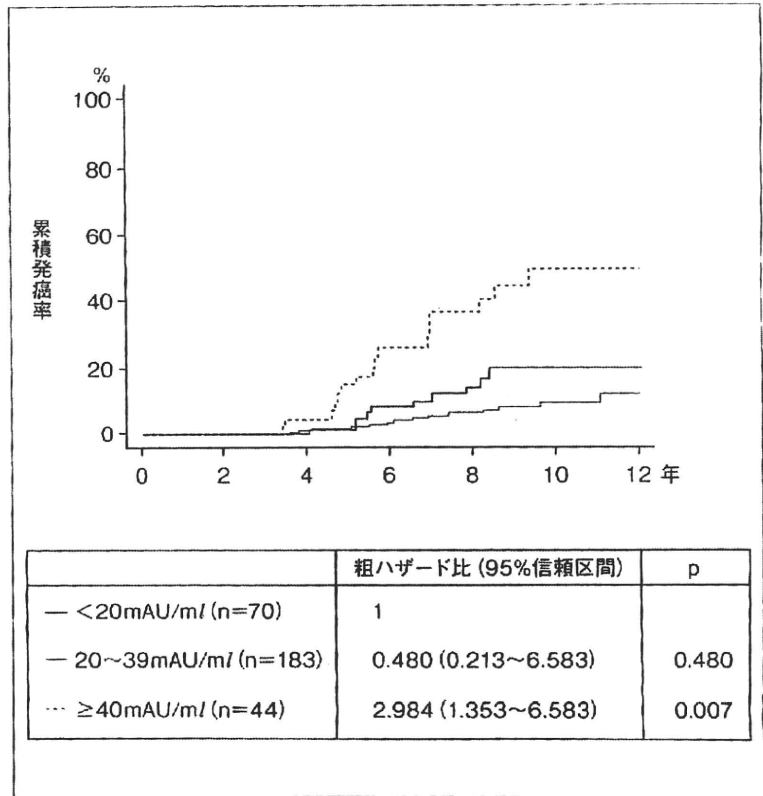
HBV キャリアで3年以上経過観察し(発癌は経過観察後3年以降), 3種類の腫瘍マーカー(AFP [alpha-fetoprotein], AFP-L3 [レンズマメ結合性AFP], PIVKA-II [protein induced by vitamin K absence or antagonist-II], いずれも発癌より1年以上前の値で最高値を使用)を経時的

に測定できた297例に各種因子を投入して多変量解析で発癌に関与する検討すると, 前述の検査値に加えて腫瘍マーカーとしてはPIVKA-IIが選択された. 図3に示すが20 mAU/ml未満の発癌率を1とすると20~39 mAU/mlが0.408倍, 40 mAU/ml以上が2.984倍の発癌率で有意であった. 一方, 同様にHCV キャリアで3年以上経過観察し(発癌は経過観察後3年以降), 3種類の腫瘍マーカーを経時的に測定できた623例に各種因子を投入して多変量解析で発癌に関与する検討すると, 前述の検査値に加えてAFPが選択された. 図4に示すが10 ng/ml未満の発癌率を1とする

- 腫瘍マーカーは発癌の予知として使用できる。
- HBV キャリアでは PIVKA-II の 40 mAU/ml 以上の上昇が発癌と関係する。
- HCV キャリアでは AFP 10 ng/ml 以上の上昇が発癌に関係する。

図3 B型肝炎でのPIVKA-II\*値と肝発癌率(n=297)

\* : protein induced by vitamine K absence or antagonist-II



と 10~19ng/ml が 3.067 倍, 20ng/ml 以上 が 11.277 倍の発癌率でいずれも有意であった。

おわりに●

各種検査値から発癌のリスクを推定する方法について述べた。HBV キャリアと HCV キャリアについて微妙な違いがある。すなわち HBV においてはウイルス量を抑えることが最も重要で、ALT に関しては HCV キャリアほどきめ細かなコントロールは必要としない。しかし、HCV キャリアにおいては ALT20IU/l 以下に保つことが最も重要である。一方、腫瘍マーカーに関しては

HBV キャリアでは PIVKA-II が HCV キャリアでは AFP が発癌の予知に有用であった。HCV キャリアにおいて ALT は破壊を示すマーカー、AFP は再生を示すマーカーと考えると両者が選択されたことへの理解が得やすい。以上の結果から発癌のリスクを予知する ALT の臨床判断値 (カットオフ値) は HBV キャリアは 40IU/l、HCV キャリアは 20IU/l 以下と考えている。しかしこれらの値はあくまでウイルス肝炎に限ったものであり、すべての病態にはあてはまらない。最近注目されている nonalcoholic steatohepatitis (NASH) などの別の疾患においては疾患ごとの臨

- HBV キャリアと HCV キャリアでは発癌に関する因子が異なる。
- HBV キャリアではウイルス量, 血小板値, PIVKA-II 値が発癌に関与する。
- HCV キャリアでは ALT 値, 血小板値, AFP 値が発癌に関与する。

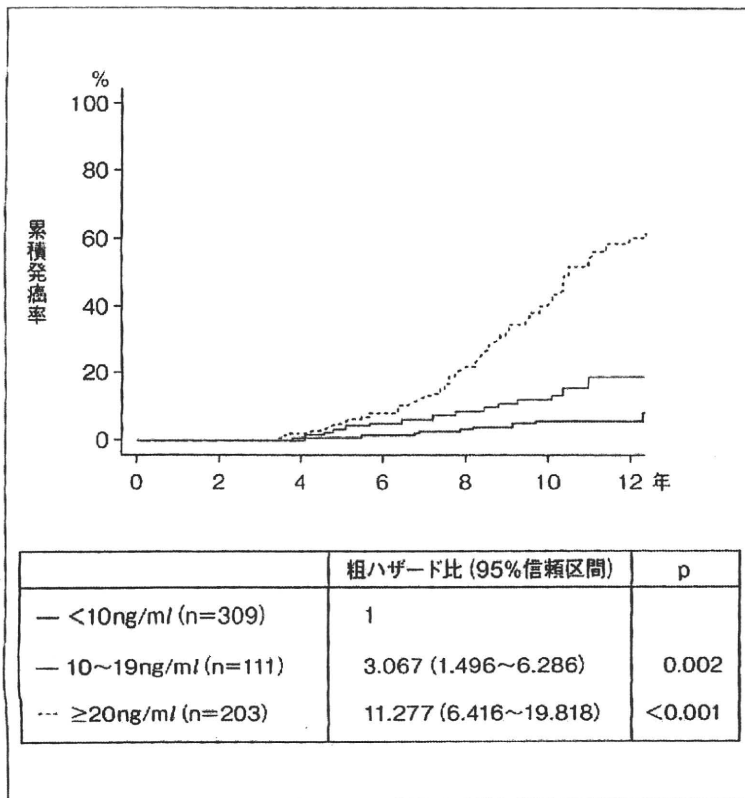


図4 C型肝炎でのAFP\*値と肝発癌率(n=623)

\* : alpha-fetoprotein

床判断値の設定が必要であり今後の検討を要することを付記しておく。

文献

- 1) 三宅一徳 : I 総論 2. 基準値(基準範囲)とカットオフ値の考え方. 日本内科学会雑誌 94 : 9-14. 2005
- 2) Prati, D., Taioli, E., Zanella, A. et al. : Updated

definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. Ann Intern Med 137 : 1-10, 2002

- 3) Kumada, T., Toyoda, H., Kiriya, S. et al. : Relation between incidence of hepatic carcinogenesis and integration value of alanine aminotransferase in patients with hepatitis C virus infection. Gut 56 : 738-739, 2007



## 特集II B型慢性肝炎治療の新展開

# B型肝炎ウイルスキャリアにおける肝発癌と治療法\*

渥美裕之\*\* 熊田 卓\*\*  
 豊田秀徳\*\* 桐山勢生\*\*  
 曾根康博\*\* 谷川 誠\*\*  
 久永康宏\*\* 金森 明\*\*  
 高木万起子\*\* 中野 聡\*\*  
 荒川恭宏\*\* 藤森将志\*\*

**Key Words :** hepatitis B, hepatocellular carcinoma (HCC), nucleoside analogues, nucleotide analogues

### はじめに

本邦では年間約35,000人が肝細胞癌で死亡しており、癌死亡の原因として男性では3位、女性では4位と高率である。肝細胞癌の原因としての基礎疾患はC型肝炎ウイルス(hepatitis C virus : HCV)が約75%、B型肝炎ウイルス(hepatitis B virus : HBV)が15%、非B非Cが10%を占めている<sup>1)</sup>。HBVの占める割合はここ十数年肝細胞癌の実数としては変化していない(図1)。

### 背景

HBV陽性患者では、慢性肝炎から肝硬変へと病期が進行するのに伴い、肝発癌率は上昇する。自然経過での発癌率は、無症候性キャリアでは年率0.1%、慢性肝炎では0.5~1.0%、肝硬変では2.5~10%と推定されている<sup>2)</sup>。HBV関連肝細胞癌患者において約半数は肝硬変を合併しているとされているが、その頻度はHCV関連肝細胞癌に比べ低く、とくに若年で繊維化の程度の低い軽い慢性肝炎に合併する肝細胞癌の多くはHBV

に関連している<sup>3)</sup>。実際当院で1989~2007年に経験したHBV陽性肝細胞癌231例の基礎病変は肝硬変98例(42.4%)、慢性肝炎82例(31.2%)、無症候性キャリア61例(26.4%)であった(図2)。また、診断時に比較的進行した段階で発見されることも多く、その理由として、セロコンバージョン後の沈静化した肝炎でフォローされていない症例も存在するからであろう。肝硬変ではなく比較的沈静化した慢性肝炎の状態からも突然発癌してくる症例が多いのもHBV関連肝細胞癌の特徴である<sup>4)</sup>。したがって、HBVを起因とする発癌はHBVキャリアのあらゆるステージで生じることがあり、肝硬変となってから主に発癌するHCVを起因とする肝細胞癌とは異なり超高危険群の設定が困難である。

わが国においては、HBV持続感染者(キャリア)が推定140~150万人存在しそのうち約85%が無症候性キャリアであると推定される。無症候性キャリア約120万人からの発癌は年率約0.1%であるから、年間1,200人程度発生していることと推測される。年間約5,000人がHBV関連の肝細胞癌で死亡すると考えると、無症候性キャリアからの発癌は全体としての大きな割合を占めることとなる。

\* Incidence of hepatocellular carcinoma in HB carrier and it's therapy.

\*\* Hiroyuki ATSUMI, M.D., Takashi KUMADA, M.D., Hidenori TOYODA, M.D., Seiki KIRIYAMA, M.D., Yasuhiro SONE, M.D., Makoto TANIKAWA, M.D., Yasuhiro HISANAGA, M.D., Akira KANAMORI, M.D., Makiko TAKAGI, M.D., Satoshi NAKANO, M.D., Takahiro ARAKAWA, M.D. & Masashi FUJIMORI, M.D.: 大垣市民病院消化器科 [〒503-8502 大垣市南頓町4-86] ; Department of Gastroenterology, Ogaki Municipal Hospital, Ogaki 503-8502, JAPAN

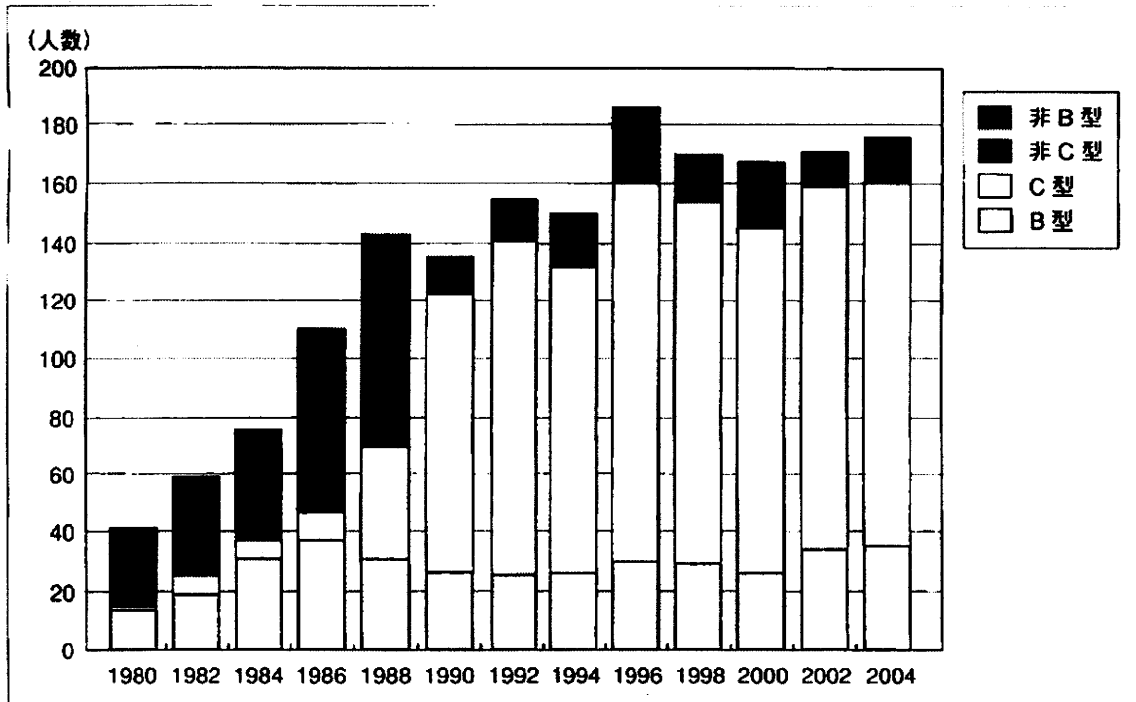


図1 肝細胞癌の成因の変遷(1980~2004年)

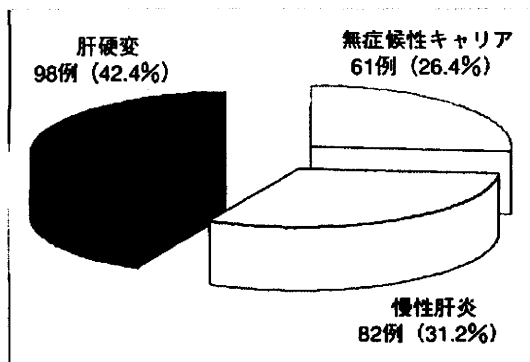


図2 HBV陽性肝細胞癌の基礎病変 (n=231, 1989~2007)

### 肝発癌の危険因子

2006年にJAMAに掲載されたChien-Jen Chenらの論文によると肝発癌の危険因子は、男性、高齢、HBe抗原陽性、アルコール、肝硬変、高HBV-DNA量である。この論文では、3,653例のHBVキャリアを平均11.4年追跡し、発癌例を検討している。この中でHBV-DNA量が $5.0 \log \text{copies/ml}$ を超えると発癌率が増加しHBV-DNA量が $300 (2.47 \log) \text{copies/ml}$ の症例を1とするとハザード比は6.6 (3.3-13.1)であった。また、HBe抗原陰性、ALT

正常値の無症候性キャリアに限った2,925例での検討でも高HBV-DNAのハザード比は11.3 (4.5-28.4)と高値を認め、HBe抗原の有無、血清ALT値、肝硬変の有無にかかわらず、高HBV-DNA量は肝細胞癌の危険因子であると考えられる。したがって、核酸アナログなどでHBV-DNA量を抑えると肝癌発生を抑制できることが示唆された。

### 当院におけるHBVキャリアと発癌

当院では1995~2003年の間に1,642例のHBVキャリアを経験しており、そのうち3年以上経過観察し、年2回以上血液生化学検査を行った613例についての発癌と発癌因子について述べる。なお、肝発癌を生じた症例では経過観察開始後3年以上以降の症例に限定した。これらを年齢、性、BMI、HBV genotype、HBeAg、lamivudine治療、インターフェロン(IFN)治療、HBV-DNA量、血小板、ALT、AST、 $\gamma$ -GTP、total bilirubin、ALP、LDH、cholinesterase、albumin、cholesterol、AFP、の19因子について検討した。生存率の解析はKaplan-Meier法、差の解析はlog-rank検定、多変量解析はCoxの比例ハザードモデル(変数増加法)を用いた。血液生化学データの項目でよく変

表1 発癌に関与する因子(Cox比例ハザードモデル, n=613)

		Hazard ratio(95% CI)	P
Age (years)	≤35	1	
	>35	8.000 (1.881-34.032)	<0.001
Sex	W	1	
	M	3.222 (1.505-6.899)	<0.001
HBV-DNA (log copies/ml)	≤5.0	1	
	>5.0	4.295 (2.187-8.435)	<0.001
Platelets (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	≥15	1	
	<15	2.740 (1.541-4.871)	0.001
ALT (IU/L)	≤40	1	
	>40	2.847 (1.557-5.205)	0.001
ALP (IU/L)	≤338	1	
	>338	1.934 (1.021-3.662)	0.043
Cholinesterase (IU/L)	≥441	1	
	<441	2.122 (1.064-4.230)	0.033
Lamivudine therapy	yes	1	
	no	9.570 (3.352-27.324)	<0.001

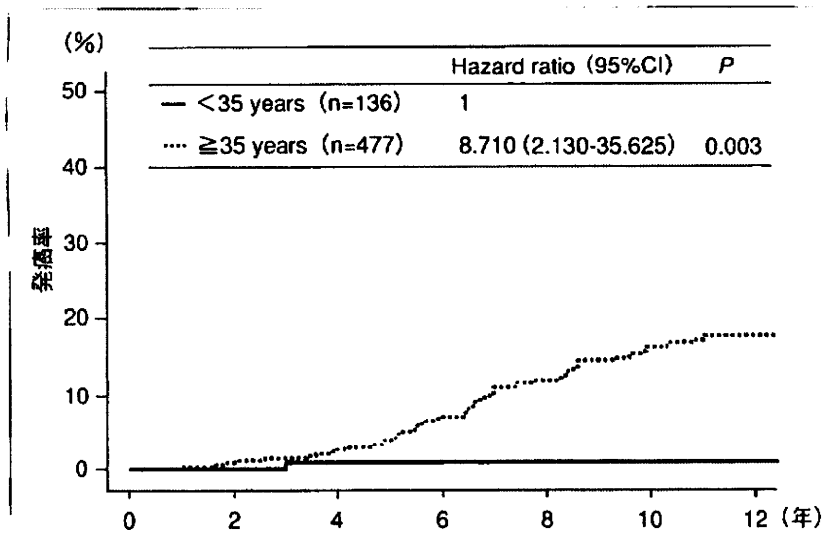


図3 年齢別の発癌率(単変量解析)

動するALT, AST,  $\gamma$ -GTP, ALP, LDH, AFPはわれわれが以前から提唱している積分平均値で求めた<sup>9)</sup>。それ以外の項目は経過観察開始時のものを使用した。

613例中63例10.3%で経過観察中発癌を認めた。5年で3.1%, 10年で13.0%の発癌率であった。

発癌に関与する因子をCoxの比例ハザードモデル(変数増加法)を用いて検討すると, 19因子中, 年齢, 性, HBV-DNA量, 血小板, ALT, ALP, cholinesterase, lamivudine治療の有無の8因子が選択された(表1)。

各種因子についてみると, 年齢では35歳以上は35歳に比し8.710(2.130-35.625)倍のハザード比を有していた(図3)。HBV-DNA量では5.0 log copies/mlを超える例は以下の例に比して5.530(3.096-9.877)倍のハザード比を有していた(図4)。ALTの積分値では1-20IU/Lと21-40IU/Lで発癌率に差はなく, 41-80IU/Lと80IU/mlでも差を認めなかったが, 40IU/Lを境として両群間での差を認めた(図5)。Lamivudine治療の有無による発癌率では, 無治療例は治療例に比して2.603(0.945-7.171)倍のハザード比を有していた(図6)。

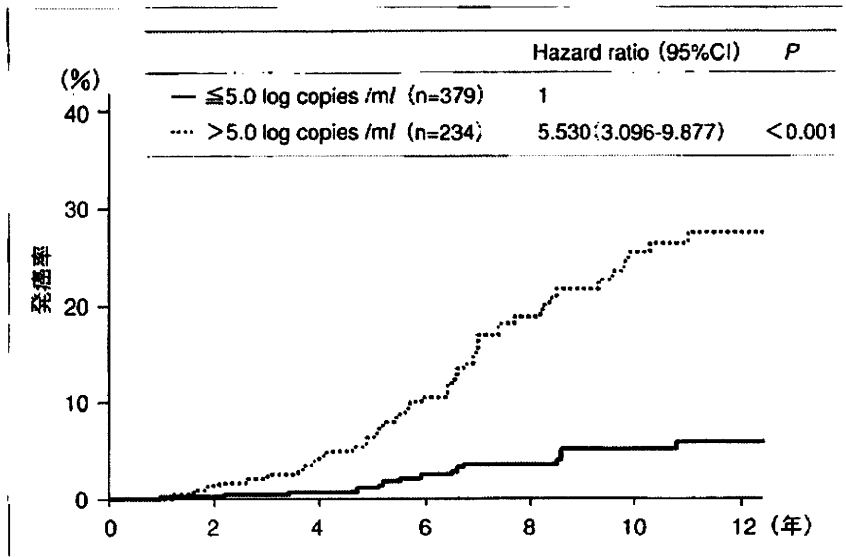


図4 HBV-DNA量と発癌率(単変量解析)

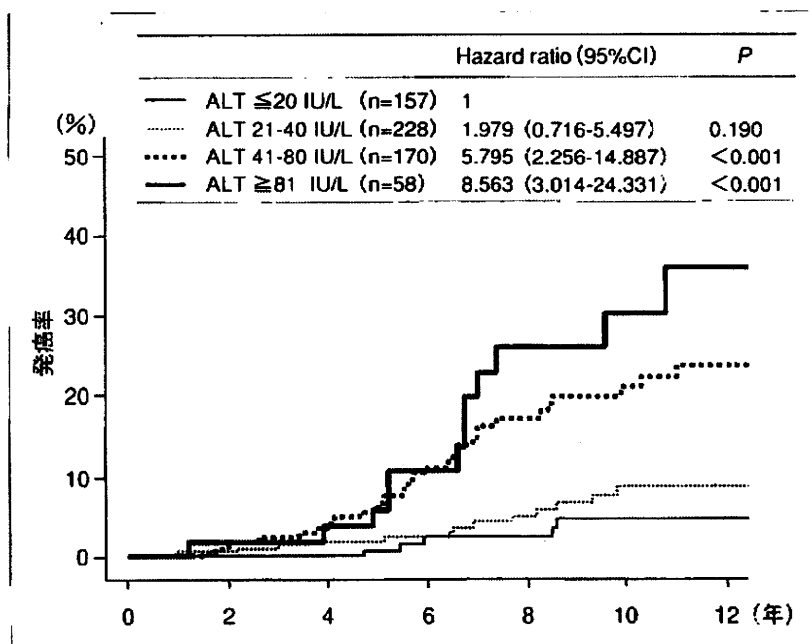


図5 ALT積分平均値と発癌率(単変量解析)

### ALT正常(基準値内)HBVキャリアの発癌に関与する因子

今まで検討してきた613例中、ALTの積分平均値が40IU/L以下(基準値内)で、IFN治療も核酸アナログの投与も受けなかった381例を対象を絞り検討した。観察期間中央値8.6年で381例中17例4.5%で発癌を認め、発癌率は5年で0.8%、10年で6.5%であった。

発癌に関与する因子をCoxの比例ハザードモデル(変数増加法)を用いて検討すると、17因子中、性、HBV-DNA量、血小板、cholesterolの4因子が選択された(表2)。一方、ALTが1-20IU/Lと21-40IU/Lの間では差を認めなかった[ハザード比は21-40IU/Lは1-20IU/Lに対して1.659(0.583-4.724)、 $P=0.343$ ]。

血小板値について発癌率をみると、15万/mm<sup>3</sup>未満の群は15万/mm<sup>3</sup>以上の群に比して7.961

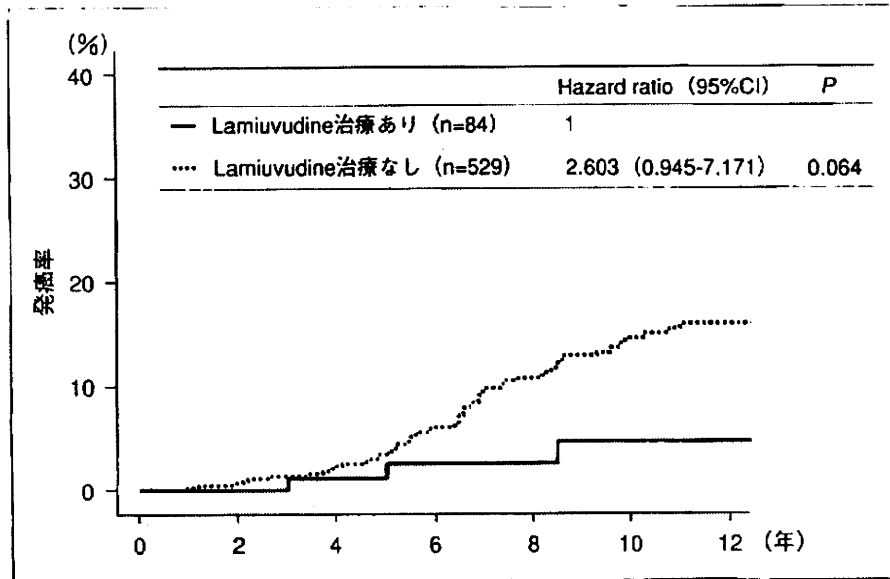


図6 Lamivudine治療の有無による発癌率(単変量解析)

表2 ALT正常例での発癌に関与する因子(Cox比例ハザードモデル, n=381)

		Hazard ratio(95% CI)	P
Sex	W	1	
	M	6.011 (1.353-26.710)	0.018
HBV-DNA (log copies/ml)	≤5.0	1	
	>5.0	5.125 (1.880-13.973)	0.001
Platelets (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	≥15	1	
	<15	4.803 (1.690-13.647)	0.003
Total Cholesterol (mg/dl)	≥130	1	
	<130	5.983 (1.558-22.979)	0.009

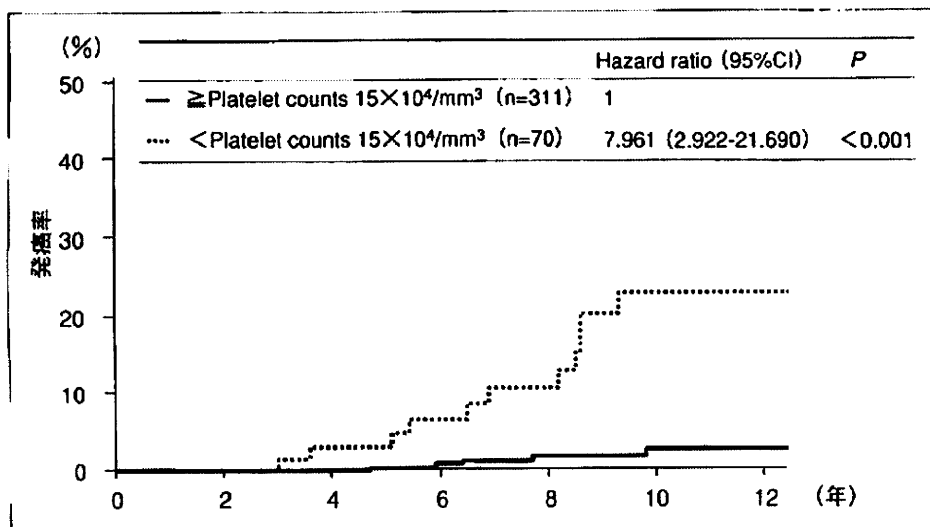


図7 ALT正常例での血小板と発癌率(ALT 40IU/L以下, n=381)(単変量解析)

(2.922-21.690)倍の発癌のリスクを有していた(図7)。低cholesterolも発癌に関与する因子で、

130 mg/dl未満の症例12例中3例25.0%で発癌を認めた。血小板が低値であること、cholesterol値



表3 ALT正常例でのHBV-DNA量と血小板値からみたグループの背景因子

	Group A HBV-DNA $\leq 5.0$ Platelets $\geq 15 \times 10^4$ (n=257)	Group B HBV-DNA $\leq 5.0$ Platelets $< 15 \times 10^4$ (n=45)	Group C HBV-DNA $> 5.0$ Platelets $\geq 15 \times 10^4$ (n=54)	Group D HBV-DNA $> 5.0$ Platelets $< 15 \times 10^4$ (n=25)
Age (years)	49 (12-84)	51 (24-75)	47 (15-73)	52 (33-82)
Sex (Woman/Man)	136/121	25/20	29/25	11/14
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.6 (14-36.3)	22.5 (16-28.2)	22.2 (16.7-32.4)	20.9 (16.9-36.4)
HBV Genotype (A/B/C/D)	7/20/88/2	0/1/20/0	1/3/26/0	0/0/15/0
HBeAg (positive/negative)	5/252	3/42	36/18	15/10
ALT (IU/L)	19.7 (8.7-39.1)	25.3 (11.2-38.2)	29.8 (12.2-39.9)	32.1 (18.3-38.4)
Total Cholesterol (mg/dl)	191.5 (114-332.1)	169.1 (102-259.2)	190.1 (147.1-254.4)	165.5 (112-234)
AFP (ng/ml)	2.2 (0.8-119.8)	2.6 (0.8-20.8)	2.8 (0.8-45.5)	4.7 (1.1-303.6)
肝発癌 (+/-)	2/255	5/40	4/50	6/19

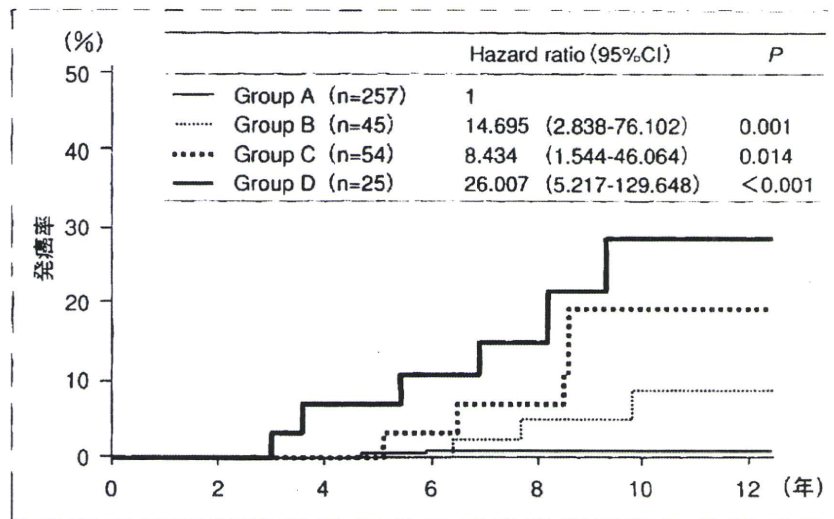


図8 ALT正常例での各グループの発癌率 (ALT 40IU/L以下, n=381) (単変量解析)

が低値であることはいずれも肝硬変で多く認められる。したがって、この2つの因子は交絡因子と考えられる。このため以後の検討は分布に偏りの少ない血小板を用いて、HBV-DNA量との関係から4グループに分けて行った。

Group Aは血小板 $15 \text{万}/\text{mm}^3$ 以上、HBV-DNA  $5.0 \text{ log copies}/\text{ml}$ 以下 (n=257)、Group Bは血小板 $15 \text{万}/\text{mm}^3$ 未満、HBV-DNA  $5.0 \text{ log copies}/\text{ml}$ 以下 (n=45)、Group Cは血小板 $15 \text{万}/\text{mm}^3$ 以上、HBV-DNA  $5.0 \text{ log copies}/\text{ml}$ を超える (n=54)、Group Dは血小板 $15 \text{万}/\text{mm}^3$ 未満、HBV-DNA  $5.0 \text{ log copies}/\text{ml}$ を超える (n=25)であった(表3)。各群の背景因子をみるとHBe抗原の陰性はGroup Aにもっとも多く、次いでGroup Bであった。Cholesterol値はGroup Dでもっとも

低く、次いでGroup Cであった。AFP値はGroup Dでもっとも高値であった。発癌率をみるとGroup Aに比して、Group Bは14.695(2.838-76.102)倍、Group Cは8.434(1.544-46.064)倍、Group Dは26.007(5.217-129.648)倍の発癌率であった(図8)。

以上の結果から、Group Dの発癌率ももっとも高く、たとえALTが正常(基準値内)であっても核酸アナログなどの治療介入を考慮すべきと考えられた。次いで、Group BとGroup Cでの発癌率が高いので、肝生検の所見もしくは経過により治療介入を視野に入れる必要があると考えられる。

## まとめ

慢性B型肝炎からの肝発癌の問題点は、慢性

C型肝炎の場合とは異なり、無症候性キャリアや慢性肝炎からの発癌してくる割合が多く、ハイリスクグループの開き込みが難しいことである。また、無症候性キャリアからの年発癌率は少ないものの、HBs抗原陽性者は、感染していない者に比べると25~37倍の肝発癌のリスクがあると推定されており、HBVキャリアのほとんどが無症候性キャリアであることが、さらに開き込みを難しくしている<sup>6,7)</sup>。

最近、台湾よりHBe抗原の有無、血清ALT値、肝硬変の有無、とは独立して高HBV-DNA量(5.0 log copies/ml以上)は肝細胞癌の危険因子であると報告された<sup>8)</sup>。また、肝硬変、高度繊維化を伴った慢性肝炎の患者にラミブジンの内服させた群では、内服しなかった群に比べ有意に肝硬変の進行、肝発癌、合併症を抑制されとの報告がされた<sup>9)</sup>。当院のデータからもALTの値、HBe抗原の有無に独立して、核酸アナログによりウイルス量を制御することが肝発癌を抑制させることが示唆された。しかし、多くは台湾からのデータであり、本邦からの報告は少ない<sup>10)</sup>。台湾と本邦とはHBV genotypeも異なっており、わが国での検討が必要である。また、核酸アナログの肝発癌の抑制機序が明らかでなく、未治療の患者での血中HBV-DNA量が高い方が低い方に比べ肝発癌率が高いとされているが、核酸アナログの治療によって低HBV-DNA量になった患者で肝発癌が本当に抑制されるかどうかについては今後の検討が必要である。そして、これらの検討が現在未治療例での第一選択であるエンテカビルについても必要である。

## 文 献

- 1) Kiyosawa K, Umemura T, Ichijo T, et al. Hepatocellular carcinoma: recent trends in Japan. *Gastroenterology* 2004; 127 Suppl 1: S17-26.
- 2) 相方 浩, 茶山 一彰. 診断とフォローアップ. 高肝発癌群としてのスクリーニング検査の実際. *日内会誌* 2008; 97: 23.
- 3) 木多政夫, 金子周一. 肝炎ウイルスの持続感染と肝発癌. ウイルス性肝炎に伴う肝発癌のメカニズム. *日内会* 2008; 97: 83.
- 4) Chen CJ, Yang HI, Su J, et al.; REVEAL-HBV Study Group. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295: 65-73.
- 5) Kumada T, Toyoda H, Kiriya S, et al. Relation between incidence of hepatic carcinogenesis and integration value of alanine aminotransferase in patients with hepatitis C virus infection. *Gut* 2007; 56: 738-9.
- 6) Hassan MM, Hwang LY, Hatten CJ, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology* 2002; 36: 1206-13.
- 7) Yang HI, Lu SN, Liaw YF, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002; 347: 168-174.
- 8) Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al.; Cirrhosis Asian Lamivudine Multicentre Study Group. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 1521-31.

\* \* \*

## HEPATOLOGY

**Characteristics and prognosis of patients in Japan with viral marker-negative hepatocellular carcinoma**

Hidenori Toyoda,\* Takashi Kumada,\* Seiki Kiriya,\* Yasuhiro Sone,\* Makoto Tanikawa,\* Yasuhiro Hisanaga,\* Akira Kanamori,\* Akihiro Yamaguchi,<sup>†</sup> Masatoshi Isogai,<sup>†</sup> Yuji Kaneoka<sup>†</sup> and Junji Washizu<sup>†</sup>

Departments of \*Gastroenterology and <sup>†</sup>Surgery, Ogaki Municipal Hospital, Ogaki, Japan

**Key words**

hepatocellular carcinoma, high-risk group, surveillance, survival, viral marker.

Accepted for publication 20 June 2007.

**Correspondence**

Dr Hidenori Toyoda, Department of Gastroenterology, Ogaki Municipal Hospital, 4-86, Minaminokawa, Ogaki, Gifu 503-8502, Japan. Email: tkumada@he.mirai.ne.jp

**Abstract**

**Background and Aim:** The characteristics and prognosis of patients with hepatitis virus marker-negative hepatocellular carcinoma (HCC) is not fully elucidated in Japan. We investigated the characteristics and prognosis of HCC patients in whom no markers for hepatitis virus infection were detected, in comparison with those of HCC patients with hepatitis virus infection.

**Methods:** Viral markers for hepatitis B and C virus (HBV and HCV) infection were measured in 1152 patients in whom initial HCC was diagnosed between 1991 and 2004. Patient characteristics, characteristics of HCC and survival were compared between patients in whom no marker was positive (viral marker-negative HCC) and those in whom chronic HBV or HCV infection was confirmed by viral markers (viral HCC).

**Results:** Overall, 119 patients (10.3%) were shown to have viral marker-negative HCC. Hepatocellular carcinoma was detected under surveillance in a significantly smaller percentage of patients with viral marker-negative HCC than of patients with viral HCC ( $P < 0.0001$ ). The tumor was significantly larger ( $P < 0.0001$ ) and vascular invasion was significantly more prevalent ( $P = 0.0003$ ) in patients with viral marker-negative HCC than in those with viral HCC. The survival rate of patients with viral marker-negative HCC was significantly lower than that of patients with viral HCC ( $P = 0.0378$ ).

**Conclusion:** The patients with HCC in whom hepatitis viral infection had not been confirmed tended not to be under surveillance, resulting in the detection of HCC at more advanced stage and with a poorer prognosis. Efforts to identify patients without hepatitis virus infection who should be under surveillance for HCC will be necessary in the future.

**Introduction**

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common malignancies, especially in southern and eastern Asia. Currently in Japan, HCC is the third-leading cause of death from cancer. The most important risk factor for development of HCC worldwide is chronic hepatitis caused by hepatitis B virus (HBV) or hepatitis C virus (HCV).<sup>1-4</sup> Most HCC develop in the presence of chronic hepatitis or cirrhosis, each of which occurs in Japan most often as a complication of chronic hepatitis B or C.<sup>1,2</sup> Currently, up to 80% of patients with HCC are infected with HCV.<sup>5</sup>

In Japan, absence of hepatitis virus infection has been confirmed in small number of patients with HCC.<sup>5</sup> In these patients, the characteristics and prognosis of HCC might differ from those in patients with chronic hepatitis virus infection. In the present study, we attempted to clarify the prevalence, characteristics and prognosis of HCC in patients without the detection of hepatitis virus infection in comparison with those of patients with hepatitis virus (HBV or HCV) infection.

**Methods**

A total of 1152 patients were diagnosed as having initial HCC (not recurrence) and treated at Ogaki Municipal Hospital between 1991 and 2004, these were 847 men and 305 women, with a mean age of  $65.9 \pm 9.1$  years (range 29–93 years). Hepatocellular carcinoma was diagnosed on the basis of histologic examination of resected tumor tissue or biopsy specimens in 429 cases (37.2%). Diagnosis in the remaining 723 cases was based on clinical criteria:<sup>6,7</sup> pertinent clinical background (liver cirrhosis or chronic hepatitis) and typical imaging findings. Typical imaging features of HCC include a mosaic pattern with a halo on B-mode ultrasonographic images, hypervascularity on angiographic images and a high-density mass on arterial phase dynamic computed tomography (CT) images with a low-density mass on portal phase dynamic CT images obtained with a helical or multidetector row CT scanner. When findings typical of HCC were not obtained by means of dynamic CT or angiography, CT during hepatic arteriography and CT during arterial portography or superparamagnetic

iron oxide-enhanced T1- and T2-weighted magnetic resonance imaging were performed. In cases without typical imaging features, biopsy was performed to confirm the diagnosis of HCC.

Chronic HBV or HCV infection was tested at the time of HCC diagnosis. Hepatitis B virus infection was identified by positivity for serum HBV surface antigen. Hepatitis C virus infection was identified by positivity for serum HCV antibody and confirmed by positivity for serum HCV RNA. Patients were assigned to one of two groups according to the detection of hepatitis virus infection: patients with viral HCC in whom HBV or HCV infection was detected and patients with viral marker-negative HCC in whom HBV or HCV infection was not detected.

Surveillance status of each patient before diagnosis, remnant liver function at the time of HCC diagnosis, characteristics of HCC including maximum tumor size, number of tumors and vascular invasion, stage of HCC and patient survival were determined on the basis of clinical records. The Child–Pugh classification<sup>8</sup> was used as an indicator of remnant liver function. Vascular invasion was assessed by means of dynamic CT and angiography in cases in which pathologic evaluation had not been performed. Stage of HCC were evaluated according to the recently proposed CLIP<sup>9</sup> and JIS<sup>10</sup> scoring systems, and BCLC classification,<sup>11</sup> which incorporate both tumor extension and liver function factors. Patients were also classified into one of two groups according to whether they were under surveillance for liver tumor before the initial diagnosis of HCC: those in whom HCC was detected under surveillance (including surveillance at our center [ $n = 464$ ] or under surveillance by a primary-care physician who referred them to us because liver tumor was suspected [ $n = 401$ ]) and those not under surveillance until admission for HCC ( $n = 287$ ).

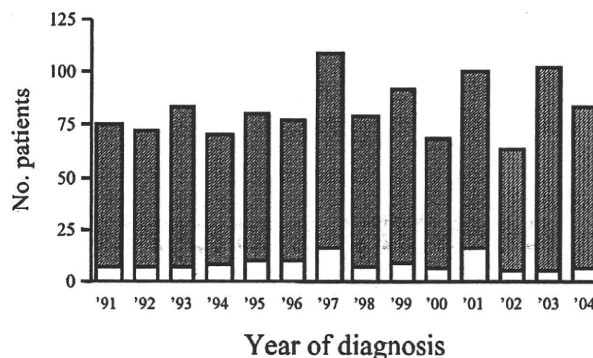
### Statistical analyses

Values are expressed as mean  $\pm$  SD. Differences in distributions between groups were analyzed by  $\chi^2$  test. Differences in mean quantitative values were analyzed by Mann–Whitney  $U$ -test. The date of HCC diagnosis was defined as time zero for calculation of survival rates. Surviving patients and patients who died from a cause other than liver disease were censored. Patients who died from an HCC-related cause or liver failure were not censored. The Kaplan–Meier method<sup>12</sup> was used to calculate survival rates, and the log–rank test<sup>13</sup> was used to analyze differences in survival. The Cox proportional hazards model<sup>14</sup> was used for multivariate analysis of factors related to survival. The variables analyzed were patient age and sex, the presence or absence of surveillance before the diagnosis of HCC, Child–Pugh class (A vs B, C), tumor stage (stage I vs II, III, IV) and the presence or absence of hepatitis virus infection. Data analyses were performed with the JMP statistical software package, version 4.0 (Macintosh version; SAS Institute, Cary, NC, USA). All  $P$ -values were derived from two-tailed tests, and  $P < 0.05$  was accepted as statistically significant.

The entire study was approved by the hospital ethics committee and carried out in compliance with the Helsinki Declaration.

### Results

Hepatitis B virus or HCV infection was not detected in 119 of the 1152 patients (10.3%) with HCC. The numbers of cases of viral



**Figure 1** Number of patients in whom initial hepatocellular carcinoma (HCC; not recurrence) was diagnosed at our hospital per year (1991–2004). The annual incidence of viral marker-negative HCC was around 10% during the entire observation period. ■, viral HCC patients; □, viral marker-negative HCC patients.

HCC and viral marker-negative HCC are shown per year in Fig. 1. The percentage of patients with viral marker-negative HCC was consistently around 10%, with some fluctuation. We found no particular increase or decrease in this percentage during the observation period.

### Patient characteristics and characteristics of hepatocellular carcinoma with and without hepatitis virus infection

Characteristics of patients and HCC at the time of diagnosis are shown in Table 1 according to the detection or non-detection of HBV or HCV. Patients with viral marker-negative HCC were significantly older ( $P = 0.0123$ ) and had a significantly more prevalent history of regular alcohol intake ( $P = 0.0021$ ). In patients with viral marker-negative HCC, 21 patients had alcoholic cirrhosis and two had autoimmune hepatitis. The other 96 patients with viral marker-negative HCC did not have alcoholic cirrhosis, primary biliary cirrhosis, autoimmune hepatitis, or iron overload, and the definitive etiology was unknown.

No difference was found between the two groups in remnant liver function (Child–Pugh class). Maximum tumor size was significantly greater ( $P < 0.0001$ ) and there was a significantly higher prevalence of suspected vascular invasion (by imaging diagnosis in some patients;  $P = 0.0003$ ) in patients with viral marker-negative HCC than in patients with viral HCC, but there was no difference in the number of tumors. As for stage of patients, both CLIP scores ( $P = 0.0348$ ) and JIS scores ( $P = 0.0198$ ) were lower in patients with viral HCC. Also, the patients of earlier stage by BCLC classification were more prevalent in the group with viral HCC than in the group with viral marker-negative HCC ( $P = 0.0023$ ). When we compared these factors between patients with HBV infection and those with HCV infection, we found no difference in all remnant liver function, characteristics of HCC or stage of HCC (data not shown).

A significantly smaller number of viral marker-negative HCC (vs viral HCC) patients had been under surveillance for HCC before the detection and diagnosis of HCC ( $P < 0.0001$ ). The

**Table 1** Characteristics of hepatocellular carcinoma (HCC) in patients with and without hepatitis virus infection

	Viral HCC (n = 1033)	Viral marker-negative HCC (n = 119)	P-value
Age (years $\pm$ SD)	65.7 $\pm$ 9.1	67.7 $\pm$ 9.7	0.0123
Sex (M/F)	756 (73.2)/277 (26.8)	91 (76.5)/28 (23.5)	0.5095
Regular alcohol intake (yes/no)	274 (26.5)/759 (73.5)	48 (40.3)/71 (59.7)	0.0021
Surveillance before HCC (yes/no)	796 (77.1)/237 (22.9) <sup>1</sup>	69 (58.0)/50 (42.0) <sup>1</sup>	<0.0001
Child-Pugh class (A/B/C)	532 (51.5)/385 (37.3)/116 (11.2) <sup>2</sup>	64 (53.8)/38 (31.9)/17 (14.3) <sup>2</sup>	0.4096
Maximum tumor size (cm $\pm$ SD)	3.76 $\pm$ 3.01	5.96 $\pm$ 4.55	<0.0001
( $\leq$ 2 cm/ $>$ 2cm and $\leq$ 5cm/ $>$ 5 cm)	369 (35.7)/386 (37.4)/278 (26.9)	29 (24.4)/29 (24.4)/61 (51.2)	<0.0001
Number of tumors (n $\pm$ SD)	2.26 $\pm$ 2.31	2.76 $\pm$ 3.92	0.9030
(single/multiple)	514 (49.8)/519 (50.2)	59 (49.6)/60 (50.4)	0.9706
Vascular invasion (absent/present)	836 (80.9)/197 (19.1)	79 (66.4)/40 (33.6)	0.0003
CLIP score	1.72 $\pm$ 1.59	2.04 $\pm$ 1.66	0.0348
BCLC classification (A/B/C/D)	565 (54.7)/209 (20.2)/165 (16.0)/94 (9.1)	49 (41.2)/21 (17.6)/35 (29.4)/14 (11.8)	0.0023
JIS score	2.00 $\pm$ 1.41	2.32 $\pm$ 1.41	0.0198
Treatment	226 (21.9)/231 (22.3)/343 (33.2)/	29 (24.4)/21 (17.7)/28 (23.5)/16 (13.4)/	0.0192
(surgery/LAT/TACE/others/none)	70 (6.8)/163 (15.8)	25 (21.0)	

<sup>1</sup>427 of 796 patients (53.6%) were outpatients under surveillance at our liver center; the other 369 (46.4%) were under surveillance of a primary-care physician.

<sup>2</sup>37 of 69 patients (53.6%) were outpatients under surveillance at our liver center; the other 32 (46.4%) were under surveillance of a primary-care physician.

<sup>3</sup>Child-Pugh class A includes 256 patients without cirrhosis.

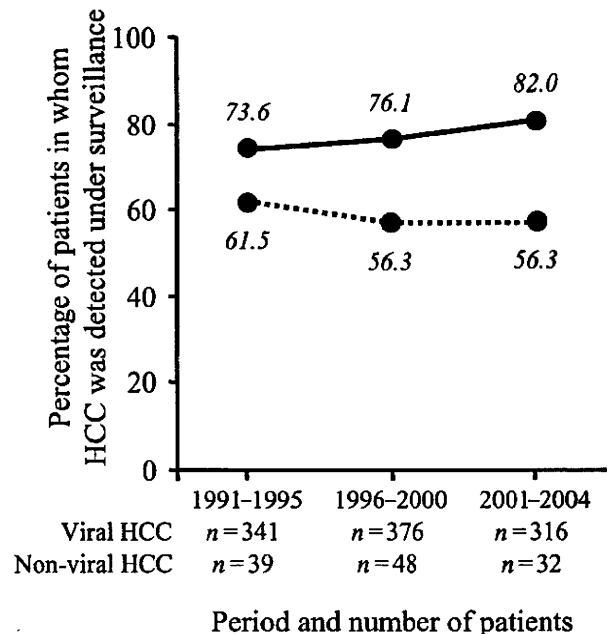
<sup>4</sup>Child-Pugh class A includes 34 patients without cirrhosis.

Number of patients is shown unless otherwise indicated (percentage in parentheses).

BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; CLIP, Cancer of the Liver Italian Program; JIS, Japan Integrated Staging; LAT, locoregional ablative therapies; TACE, transcatheter arterial chemoembolization.

percentage of patients in whom HCC was detected under surveillance is shown per observation period (i.e. 1991–1995, 1996–2000 and 2001–2004) in Fig. 2. The percentage of patients with viral HCC in whom HCC was diagnosed under surveillance increased significantly over time ( $P = 0.0333$ ). In contrast, we found no increase over time in the percentage of patients with viral marker-negative HCC in whom HCC was diagnosed under surveillance ( $P = 0.8603$ ). In patients under surveillance before the diagnosis of HCC, the percentage of patients under surveillance at our center is exactly the same (53.6%) between patients with viral HCC (427 of 796 patients) and those with viral marker-negative HCC (37 of 69 patients). For patients under surveillance at our center, all cirrhotic patients were followed up with ultrasonography every 3 months and, in addition, CT or dynamic magnetic resonance imaging was performed every 6 months in order to prevent the failure of HCC detection by ultrasonography. Regular monitoring of tumor markers (alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxy prothrombin) was also performed. Patients without cirrhosis followed up with 6–12 months interval by ultrasonography and a measurement of tumor markers.<sup>15</sup> For patients under surveillance at a primary-care physician, the manner of surveillance simply depended on the physician. We did not supervise the care of these patients until they were referred to us.<sup>15</sup>

Characteristics of viral HCC and viral marker-negative HCC in patients with cirrhosis ( $n = 862$ ) and in those without cirrhosis ( $n = 290$ ) are shown in Table 2. Cirrhosis was evaluated clinically on the basis of laboratory data (serum albumin, serum bilirubin, prothrombin and platelet) and imaging findings (splenomegaly), except for 257 patients who were treated by surgery. Eighteen of 34 patients with viral marker-negative HCC without cirrhosis were



**Figure 2** Changes in the percentage of patients in whom hepatocellular carcinoma (HCC) was detected under surveillance. There was a significant increase in the percentage among patients (—) with viral HCC ( $n = 1033$ ,  $P = 0.0333$ ). In contrast, there was no increase in the percentage among patients (.....) with viral marker-negative HCC ( $n = 119$ ,  $P = 0.8603$ ).



**Table 2** Characteristics of hepatocellular carcinoma (HCC) in patients with and without hepatitis virus infection according to the presence or absence of cirrhosis.

Patients with cirrhosis	Viral HCC (n = 777)	Viral marker-negative HCC (n = 85)	P-value
Surveillance before HCC (yes/no)	591 (76.1)/186 (23.9) <sup>†</sup>	51 (60.0)/34 (40.0) <sup>†</sup>	0.0020
Maximum tumor size (cm ± SD)	3.66 ± 2.87	4.90 ± 4.21	0.1012
(≤2 cm/>2cm and ≤5cm/>5 cm)	276 (35.5)/290 (37.3)/211 (27.2)	25 (29.4)/23 (27.1)/37 (43.5)	0.0062
Vascular invasion (absent/present)	620 (79.8)/157 (20.2)	58 (68.2)/27 (31.8)	0.0198
Treatment (surgery/LAT/TAE/others/none)	119 (15.3)/187 (24.1)/279 (35.9)/48 (6.2)/144 (18.5)	17 (20.0)/17 (20.0)/24 (28.2)/8 (9.4)/19 (22.4)	0.3185
Patients without cirrhosis	Viral HCC (n = 256)	Viral marker-negative HCC (n = 34)	P-value
Surveillance before HCC (yes/no)	205 (80.1)/51 (19.9) <sup>‡</sup>	18 (52.9)/16 (47.1) <sup>‡</sup>	0.0009
Maximal tumor size (cm ± SD)	4.06 ± 3.39	8.29 ± 4.44	<0.0001
(≤2 cm/>2cm and ≤5cm/>5 cm)	93 (36.3)/96 (37.5)/67 (26.2)	4 (11.8)/6 (17.6)/24 (70.6)	<0.0001
Vascular invasion (absent/present)	216 (84.4)/40 (15.6)	21 (61.8)/13 (38.2)	0.0030
Treatment (surgery/LAT/TAE/others/none)	107 (41.8)/44 (17.2)/64 (25.0)/22 (8.6)/19 (7.4)	12 (35.3)/4 (11.8)/4 (11.8)/8 (23.5)/6 (17.6)	0.0216

<sup>†</sup>314 of 591 (53.1%) patients were outpatients under surveillance at our liver center; the other 277 (46.9%) were under surveillance of a primary-care physician.

<sup>‡</sup>33 of 51 patients (64.7%) were outpatients under surveillance at our liver center; the other 18 (35.3%) were under surveillance of a primary-care physician.

<sup>§</sup>113 of 205 patients (55.1%) were outpatients under surveillance at our liver center; the other 92 (44.9%) were under surveillance of a primary-care physician.

<sup>¶</sup>2 of 18 patients (11.1%) were outpatients under surveillance at our liver center; the other 16 (88.9%) were under surveillance of a primary-care physician.

Number of patients is shown unless otherwise indicated (percentage in parenthesis).

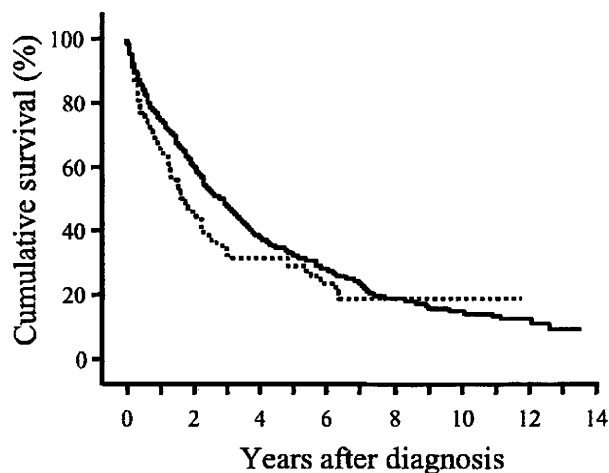
LAT, locoregional ablative therapies; TACE, transcatheter arterial chemoembolization.

under surveillance. All these patients were receiving routine periodic ultrasonography examination of the liver with 1-year interval because of the liver damage (the elevation of serum alanine aminotransferase activity) of unknown etiology. Differences in maximum tumor size and the prevalence of suspected vascular invasion between viral HCC and viral marker-negative HCC were more marked in patients without cirrhosis than in those with cirrhosis.

### Patient survival

The survival rate of patients with viral marker-negative HCC was significantly lower than that of patients with viral HCC ( $P = 0.0378$ ; Fig. 3). By multivariate analysis, the surveillance before the diagnosis of HCC is a factor that affects patient survival independent of remnant liver function (Child–Pugh class) and of tumor progression (tumor stage of Liver Cancer Study Group of Japan<sup>16</sup>). In contrast, the presence or absence of hepatitis virus infection did not have an effect on patient survival in multivariate analysis (Table 3).

When survival was compared between patients with viral marker-negative HCC and those with viral HCC according to the presence or absence of cirrhosis, the difference in survival was significant among patients without cirrhosis ( $P = 0.0016$ ), but not among patients with cirrhosis ( $P = 0.2031$ ; Fig. 4). Among patients with viral HCC, the survival rate of those without cirrhosis was significantly higher than that of those with cirrhosis ( $P < 0.0001$ ). In contrast, among patients with viral marker-negative HCC, there was no difference in survival between patients with and without cirrhosis ( $P = 0.6205$ ; Fig. 5).



**Figure 3** Survival of patients (—) with viral hepatocellular carcinoma (HCC;  $n = 1033$ ) and patients (.....) with viral marker-negative HCC ( $n = 119$ ). The survival rate of patients with viral HCC was higher than that of patients with viral marker-negative HCC ( $P = 0.0378$ ).

### Discussion

Nearly 90% of patients in Japan with HCC are chronically infected with HBV or HCV. Although the percentage is small, there is a subpopulation of Japanese patients with HCC in whom no