

- with chronic hepatitis C. Osaka Liver Disease Study Group. *Hepatology* 27 : 1394–1402, 1998
- 3) Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M et al : Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. *Inhibition of Hepatocarcinogenesis by Interferon Therapy. Ann Intern Med* 131 : 174–181, 1999
 - 4) Ikeda K, Saitoh S, Arase Y et al : Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis type C: a long-term observation study of 1,643 patients using statistical bias correction with proportional hazard analysis. *Hepatology* 29 : 1124–1130, 1999
 - 5) Akuta N, Suzuki F, Sezaki H et al : Association of amino acid substitution pattern in core protein of hepatitis C virus genotype1b high viral load and non-virological response to interferon-ribavirin combination therapy. *Intervirology* 48 : 372–380, 2005
 - 6) Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M et al : Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 41 : 1105–1109, 2009
 - 7) Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y et al : Amino acid substitutions in the hepatitis C virus core region are the important predictor of hepatocarcinogenesis. *Hepatology* 46 : 1357–1364, 2007
 - 8) 小林万利子, 他 : IL-28BとCore領域aa70からみた75歳以上と60歳以下の肝発癌例の検討. *肝臓* 52 : A206, 2011
 - 9) 朝比奈靖浩, 他 : これまでの標準治療の治療効果と発癌リスクの検証に基づくC型肝炎の新規治療戦略. *肝臓* 52 : A491, 2011
 - 10) 豊田秀徳, 他 : IL28B近傍遺伝子の多形性とペグインターフェロン・リバビリン併用療法非著効例の治療後の経過. *肝臓* 52 : A599, 2011
 - 11) Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M et al : Amino acid substitutions in hepatitis C virus core region predict hepatocarcinogenesis following eradication of HCV RNA by antiviral therapy. *J Med Virol* 83 : 1016–1022, 2011
 - 12) Asahina Y, Tsuchiya K, Tamaki N et al : Effect of aging on risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 52 : 518–527, 2010

* * *

混合型肝癌の臨床・生化学的特徴

多田俊史* 熊田卓* 桐山勢生*
 谷川誠* 久永康宏* 豊田秀徳*
 金森明*

索引用語：混合型肝癌，臨床的特徴，生化学的特徴

1 臨床的特徴

1. 臨床像

本邦における混合型肝癌は，第18回全国原発性肝癌追跡調査報告(2004年～2005年)¹⁾によれば，男女比は3:1と男性が多く，頻度は臨床診断または組織診断された原発性肝癌20,753例中160例(0.5%)と，これまでの報告と比較すると低頻度である(Allen and Lisa 14.2%²⁾, Edmondson and Peters 2.4%³⁾, Goodmanら2.4%⁴⁾). これは本邦では肝細胞癌の発生頻度が高く，また病理学的な診断基準が普及していないため，相対的に原発性肝癌に占める混合型肝癌の割合が低値となっているものと推測される。

臨床症状として脳症に関しては，混合型肝癌では146例のうち，脳症なしが145例(99.3%)で軽度が0例，ときどき昏睡が1例(0.7%)であった。対して肝細胞癌では18,188

例のうち，脳症なしが17,494例(96.2%)，軽度が490例(2.7%)，ときどき昏睡が204例(1.1%)であった。また肝内胆管癌では813例のうち，脳症なしが808例(99.4%)で軽度が3例(0.4%)，ときどき昏睡が2例(0.2%)であった。次に腹水に関しては，混合型肝癌では154例のうち，腹水なしが138例(89.6%)，治療効果ありが7例(4.5%)，治療効果少ないが9例(5.8%)であった。対して肝細胞癌では18,509例のうち，腹水なしが16,135例(87.2%)，治療効果ありが1,474例(8.0%)，治療効果少ないが900例(4.9%)であった。また肝内胆管癌では830例のうち，腹水なしが769例(92.7%)，治療効果ありが19例(2.3%)，治療効果少ないが42例(5.1%)であった。脳症や腹水といった臨床症状に関しては肝細胞癌や肝内胆管癌と比較して混合型肝癌に特に特徴的な所見は認められなかった。

ウイルス性肝炎との関連では，混合型肝

Toshifumi TADA *et al* : Clinical and biochemical features of combined hepatocellular carcinoma and cholangiocellular carcinoma

*大垣市民病院消化器内科 [〒503-8502 岐阜県大垣市南類4-86]

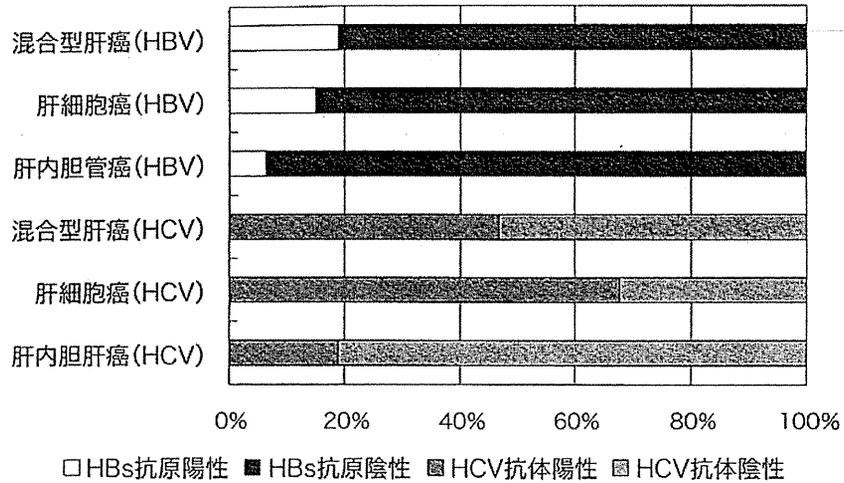


図1 ウイルス性肝炎の有無

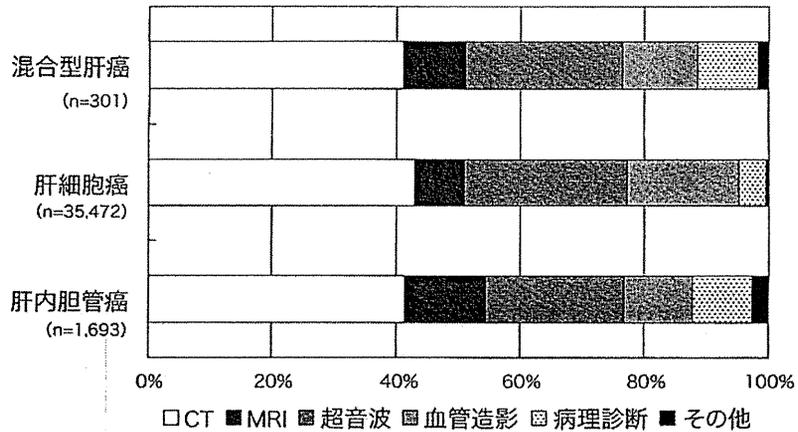


図2 診断の根拠となった検査

癌では148例のうちHBs抗原陽性が28例(18.9%), HCV抗体陽性が70例(46.7%)であるのに対し、肝細胞癌では18,317例のうちHBs抗原陽性が2,754例(15.0%), HCV抗体陽性が12,610例(67.7%), さらに肝内胆管癌では809例のうちHBs抗原陽性が51例(6.3%), HCV抗体陽性が156例(18.8%)で、混合型肝癌ではHCV抗体陽性例の割合が肝細胞癌と比較して低値であった(図1)。

慢性肝炎および肝硬変の合併率は混合型肝癌が71.9%と36.8%であるのに対し、肝細胞癌は76.2%と60.0%で、さらに肝内胆管癌が

19.9%と9.4%であった。またインターフェロン治療に関しては混合型肝癌では97例中9例(9.3%), 肝細胞癌では12,923例中2,024例(15.3%), 肝内胆管癌では134例中16例(11.9%)にそれぞれ治療歴が認められた。アルコールに関しては混合型肝癌では134例のうち45例(33.6%), 肝細胞癌では15,618例のうち3,832例(24.5%), 肝内胆管癌では718例のうち113例(15.7%)に多飲歴が認められた。また輸血歴に関しては混合型肝癌では111例のうち24例(21.6%), 肝細胞癌では13,102例のうち3,523例(26.9%)に輸血歴が認められ

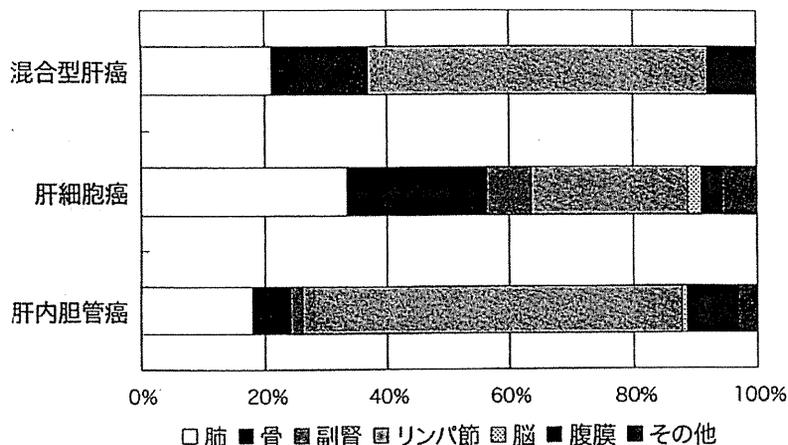


図3 肝外転移

た。

2. 診断的特徴

診断根拠となった検査は、混合型肝癌では301例のうちCTが124例(41.2%)、MRIが30例(10.0%)、超音波が76例(25.2%)、血管造影が37例(12.3%)、病理診断が29例(9.6%)、その他が5例(1.7%)であった。対して肝細胞癌では35,472例のうちCTが15,275例(43.1%)、MRIが2,815例(7.9%)、超音波が9,305例(26.2%)、血管造影が6,388例(18.0%)、病理診断が1,504例(4.2%)、その他が185例(0.5%)であった。また肝内胆管癌では1,693例のうちCTが701例(41.4%)、MRIが221例(13.1%)、超音波が378例(22.3%)、血管造影が186例(11.0%)、病理診断が162例(9.6%)、その他が45例(2.7%)であった(図2)。診断根拠となった検査に関しては肝細胞癌や肝内胆管癌と比較して特に混合型肝癌に特徴的な検査は認められなかった。

画像検査上、主腫瘍濃染が認められたのは、混合型肝癌では140例のうち115例(82.1%)で、対して肝細胞癌では16,856例のうち15,717例(93.2%)、肝内胆管癌では662例のうち282例(42.6%)であった。さらに門脈侵

襲Vp3以上が認められたのは、混合型肝癌では139例のうち22例(15.9%)で、対して肝細胞癌では17,455例のうち1,268例(7.2%)、肝内胆管癌では727例のうち143例(19.6%)であった。また肝外転移の所見(重複あり)は、肺/骨/副腎/リンパ節/脳/腹膜/その他の順に混合型肝癌では8例/6例/0例/21例/0例/3例/0例、対して肝細胞癌では302例/207例/66例/228例/19例/30例/50例、肝内胆管癌では44例/15例/5例/152例/2例/20例/8例と、混合型肝癌では肝細胞癌と比較してリンパ節転移の多い傾向となった(図3)。

3. 治療法の特徴

主な治療法に関しては、混合型肝癌では141例のうち、手術が90例(63.8%)、局所療法が12例(8.5%)、塞栓療法が19例(13.5%)、化学療法が20例(14.2%)、その他の治療法が0例(0.0%)、治療なしが16例であった。対して肝細胞癌では17,986例のうち、手術が5,698例(31.7%)、局所療法が5,500例(30.6%)、塞栓療法が5,693例(31.7%)、化学療法が997例(5.5%)、その他の治療法が98例(0.5%)、治療なしが1,388例であった。また肝内胆管癌では732例のうち、手術が491例(67.1%)、

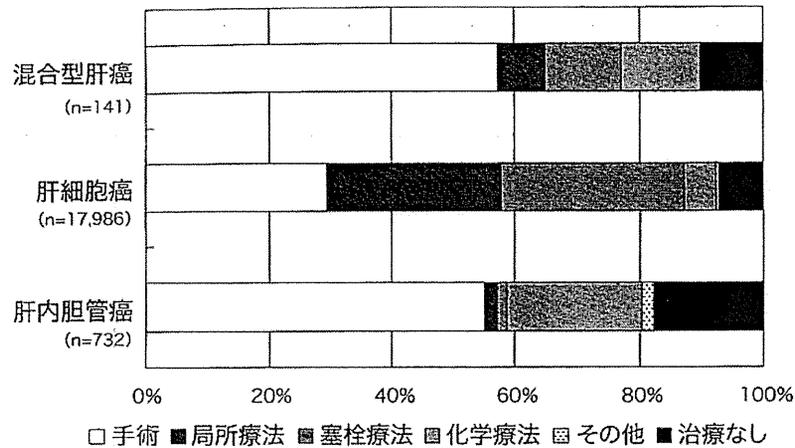


図4 主な治療法

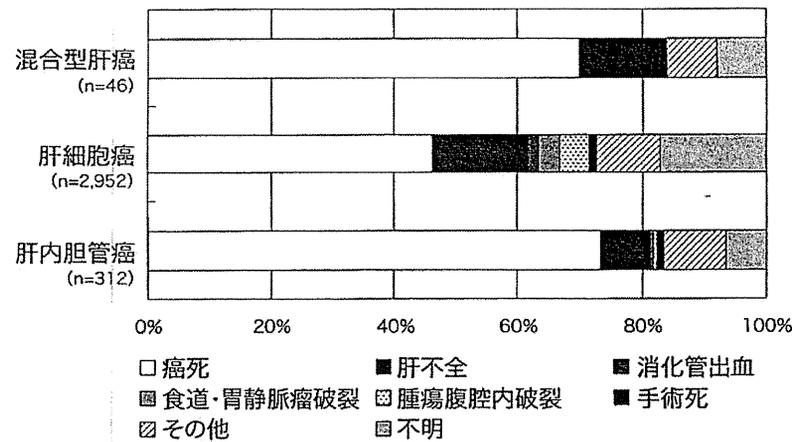


図5 死因

局所療法が18例(2.5%), 塞栓療法が13例(1.8%), 化学療法が194例(26.5%), その他の治療法が16例(2.2%), 治療なしが158例であった(図4). 治療法の特徴として混合型肝癌では肝細胞癌と比較して約2倍の6割で手術治療が施行されていた.

4. 死因と生存率

死因に関しては, 混合型肝癌では総死亡数46例のうち癌死が35例(76.1%)で肝不全が7例(15.2%), その他が4例(8.7%)であり, 消化管出血, 食道・胃静脈瘤破裂, 腫瘍腹腔内破裂, 手術死の報告は認められなかった. 対して肝細胞癌では総死亡数2,952例の

うち癌死が1,646例(55.8%), 肝不全が554例(18.8%), 消化管出血が62例(2.1%), 食道・胃静脈瘤破裂が122例(4.1%), 腫瘍腹腔内破裂が166例(5.6%), 手術死が42例(1.4%)でその他が360例(12.2%)であった. また肝内胆管癌では総死亡数312例のうち癌死が245例(78.5%), 肝不全が26例(8.3%), 消化管出血が2例(0.6%), 食道・胃静脈瘤破裂が2例(0.6%), 腫瘍腹腔内破裂が0例(0.0%), 手術死が4例(1.3%)でその他が33例(10.6%)であった(図5). 死因に関しては明確な定義は難しいが, 混合型肝癌では肝細胞癌と比較して癌死が多く, その割合は肝内胆管癌とほ

表1 累積生存率(1994年～2005年)

	1年	3年	5年	10年
混合型肝癌(n=653)	58.6	29.7	19.8	12.7
肝細胞癌(n=101,977)	79.1	55.0	37.9	16.5
肝内胆管癌(n=3,955)	51.7	28.5	20.3	12.5

表2 肝切除の有無による混合型肝癌の累積生存率(1994年～2005年)

	1年	3年	5年	10年
混合型肝癌全体(n=653)	58.6	29.7	19.8	12.7
肝切除あり(n=354)	70.7	40.7	28.2	20.0
肝切除あり以外(n=299)	44.2	16.9	10.6	0.0

ほぼ同等であった。

累積生存率は混合型肝癌(1994年～2005年, n=653)では1年が58.6%, 3年が29.7%, 5年が19.8%, 10年が12.7%であった。それに対して肝細胞癌(1994～2005年, n=101,977)では1年が79.1%, 3年が55.0%, 5年が37.9%, 10年が16.5%であった。さらに肝内胆管癌(1994年～2005年, n=3,955)では1年が51.7%, 3年が28.5%, 5年が20.3%, 10年が12.5%であった(表1)。統計学的な比較・検討はできていないが、混合型肝癌の累積生存率は肝内胆管癌とほぼ同等であり、肝細胞癌よりも低値であった。

なお混合型肝癌(1994年～2005年, n=653)において肝切除の有無で検討した場合、肝切除あり(n=354) / 肝切除あり以外(n=299)の累積生存率はそれぞれ1年が70.7% / 44.2%, 3年が40.7% / 16.9%, 5年が28.2% / 10.6%そして10年が20.0% / 0.0%であり(表2)、切除例のほうが累積生存率は良好であった。

2 生化学的特徴

1. 肝予備能・線維化に関する血液検査の特徴

血清ビリルビン値(mg/dl)に関しては、混合型肝癌では153例のうち、0.0～0.9が104例(68.0%), 1.0～1.9が38例(24.8%), 2.0～3.0が4例(2.6%), 3.1以上が7例(4.6%)であった。対して肝細胞癌では18,614例のうち、0.0～0.9が10,342例(55.6%), 1.0～1.9が6,383例(34.3%), 2.0～3.0が1,140例(6.1%), 3.1以上が749例(4.0%)であった。また肝内胆管癌では852例のうち、0.0～0.9が518例(60.8%), 1.0～1.9が195例(22.9%), 2.0～3.0が32例(3.8%), 3.1以上が107例(12.6%)であった。

血清アルブミン(g/dl)に関しては、混合型肝癌では152例のうち、2.8未満が9例(5.9%), 2.8～2.9が4例(2.6%), 3.0～3.5が40例(26.3%), 3.5以上が99例(65.1%)であった。対して肝細胞癌では18,481例のうち2.8未満が1,470例(8.0%), 2.8～2.9が967例(5.2%), 3.0～3.5が5,255例(28.4%), 3.5以上が10,789例(58.4%)であった。また肝

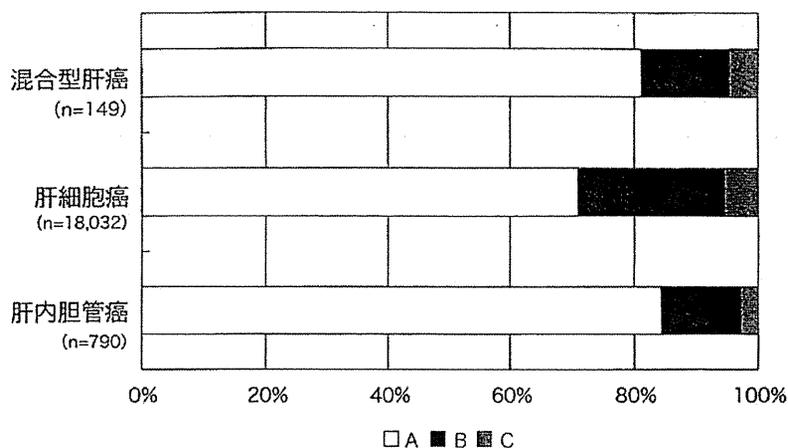


図6 Child-Pugh分類

内胆管癌では825例のうち、2.8未満が37例(4.5%)、2.8~2.9が23例(2.8%)、3.0~3.5が160例(19.4%)、3.5以上が605例(73.3%)であった。

ICGR15 (%)に関しては、混合型肝癌では106例のうち14以下が62例(58.5%)、15~24が31例(29.2%)、25~40が11例(10.4%)、40以上が2例(1.9%)であった。対して肝細胞癌では10,794例のうち、14以下が3,875例(35.9%)、15~24が3,286例(30.4%)、25~40が2,409例(22.3%)、40以上が1,224例(11.3%)であった。また肝内胆管癌では487例のうち14以下が341例(70.0%)、15~24が103例(21.1%)、25~40が32例(6.6%)、40以上が11例(2.3%)であった。

プロトロンビン活性値(%)に関しては、混合型肝癌では145例のうち、40未満が1例(0.7%)、40~49が1例(0.7%)、50~70が19例(13.1%)、71~80が31例(21.4%)、80以上が93例(64.1%)であった。対して肝細胞癌では17,538例のうち40未満が278例(1.6%)、40~49が372例(2.1%)、50~70が3,876例(22.1%)、71~80が3,900例(22.2%)、80以上が9,112例(52.0%)であった。また肝内胆管癌では775例のうち、40未満が15例

(1.9%)、40~49が7例(0.9%)、50~70が70例(9.0%)、71~80が119例(15.4%)、80以上が564例(72.8%)であった。

血小板($10^4 \times / \mu l$)に関しては、混合型肝癌では154例のうち3.0未満が1例(0.6%)、3.0~4.9が0例(0.0%)、5.0~9.9が24例(15.6%)、10.0~14.9が46例(29.9%)、15.0~19.9が36例(23.4%)、20.0~99.9が47例(30.5%)、100以上が0例(0.0%)であった。対して肝細胞癌では18,374例のうち3.0未満が145例(0.8%)、3.0~4.9が942例(5.1%)、5.0~9.9が5,979例(32.5%)、10.0~14.9が5,419例(29.5%)、15.0~19.9が3,119例(17.0%)、20.0~99.9が2,697例(14.7%)、100以上が73例(0.4%)であった。また肝内胆管癌では847例のうち3.0未満が4例(0.5%)、3.0~4.9が5例(0.6%)、5.0~9.9が53例(6.3%)、10.0~14.9が114例(13.5%)、15.0~19.9が216例(25.5%)、20.0~99.9が453例(53.5%)、100以上が2例(0.2%)であった。

以上より肝障害度に関しては、混合型肝癌では138例のうちAが100例(72.5%)、Bが35例(25.4%)、Cが3例(2.2%)であり、肝細胞癌では15,574例のうちAが9,400例(60.4%)、

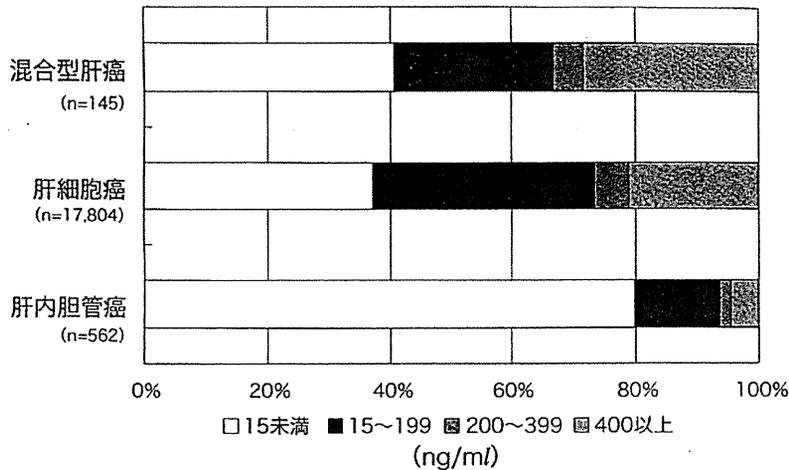


図7 AFP

Bが5,016例(32.2%), Cが1,158例(7.4%)で、肝内胆管癌では706例のうちAが596例(84.4%), Bが82例(11.6%), Cが28例(4.0%)であった。さらにChild-Pugh分類に関しては、混合型肝癌では149例のうちAが121例(81.2%), Bが21例(14.1%), Cが7例(2.2%)であり、肝細胞癌では18,032例のうちAが12,799例(71.0%), Bが4,254例(23.6%), Cが979例(5.4%)で、肝内胆管癌では790例のうちAが667例(84.4%), Bが101例(12.8%), Cが22例(2.8%)であった(図6)。肝予備能に関しては肝細胞癌と比較して混合型肝癌ではChild-Pugh分類Aの割合がやや多く、肝内胆管癌とほぼ同等であった。

2. 腫瘍マーカーの特徴

AFP (ng/ml)に関しては、混合型肝癌では145例のうち15未満が59例(40.7%), 15~199が38例(26.2%), 200~399が7例(4.8%), 400~999が11例(7.6%), 1,000~9,999が17例(11.7%), 10,000~99,999が9例(6.2%), 100,000以上が4例(2.8%)であった。対して肝細胞癌では17,804例のうち15未満が6,608例(37.1%), 15~199が6,466例(36.3%), 200~399が1,000例(5.6%), 400~999が994例(5.6%), 1,000~9,999が1,549例(8.7%),

10,000~99,999が761例(4.3%), 100,000以上が426例(2.4%)であった。また肝内胆管癌では562例のうち15未満が449例(79.9%), 15~199が77例(13.7%), 200~399が11例(2.0%), 400~999が7例(1.2%), 1,000~9,999が12例(2.1%), 10,000~99,999が3例(0.5%), 100,000以上が3例(0.5%)であった(図7)。

AFP-L3分画(%)に関しては、混合型肝癌では62例のうち測定感度以下が14例(22.6%), 5.0未満が10例(16.1%), 5.0~9.9が1例(1.6%), 10.0~14.9が3例(4.8%), 15.0~19.9が3例(4.8%), 20.0%以上が31例(50.0%)であった。対して肝細胞癌では7,409例のうち測定感度以下が2,661例(33.7%), 5.0未満が1,785例(22.6%), 5.0~9.9が634例(8.0%), 10.0~14.9が411例(5.2%), 15.0~19.9が250例(3.2%), 20.0%以上が2,163例(27.4%)であった。また肝内胆管癌では126例のうち測定感度以下が71例(56.3%), 5.0未満が21例(16.7%), 5.0~9.9が4例(3.2%), 10.0~14.9が0例(0.0%), 15.0~19.9が0例(0.0%), 20.0%以上が30例(23.8%)であった。なお、AFP-L3分画のカットオフ値を10%とした場合、陽性率は混合型肝癌、肝細胞癌、

表3 AFP-L3分画のカットオフ値と陽性率

	混合型肝癌 (n=62)	肝細胞癌 (n=7,904)	肝内胆管癌 (n=126)
AFP-L3 : 10%	59.6%	35.8%	23.8%
AFP-L3 : 15%	54.8%	30.6%	23.8%
AFP-L3 : 20%	50.0%	27.4%	23.8%

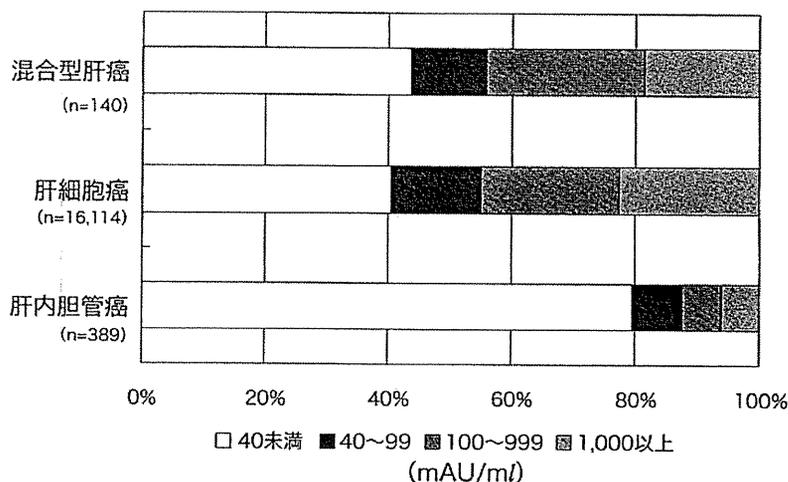


図8 PIVKA-II

肝内胆管癌の順に59.6%, 35.8%, 23.8%であった。さらにカットオフ値を15%とした場合の陽性率はそれぞれ54.8%, 30.6%, 23.8%であり, 20%とした場合はそれぞれ50.0%, 27.4%, 23.8%であった(表3)。

PIVKA-II (mAU/ml) に関しては, 混合型肝癌では140例のうち40未満が61例(43.6%), 50~99が17例(12.1%), 100~299が18例(12.9%), 300~499が7例(5.0%), 500~999が11例(7.9%), 1,000~2,999例が9例(6.4%), 3,000~9,999が8例(5.7%), 10,000以上が9例(6.4%)であった。対して肝細胞癌では16,144例のうち40未満が6,531例(40.5%), 50~99が2,327例(14.4%), 100~299が1,998例(12.4%), 300~499が781例(4.8%), 500~999が842例(5.2%), 1,000~2,999例が1,087例(6.7%),

3,000~9,999が957例(6.1%), 10,000以上が1,573例(9.8%)であった。また肝内胆管癌では389例のうち40未満が311例(79.9%), 50~99が32例(8.2%), 100~299が12例(3.1%), 300~499が6例(1.5%), 500~999が6例(1.5%), 1,000~2,999例が5例(1.3%), 3,000~9,999が8例(2.1%), 10,000以上が9例(2.3%)であった(図8)。

CEA (ng/ml) に関しては, 混合型肝癌では113例のうち2.5未満が38例(33.6%), 2.5~4.9が34例(30.1%), 5.0~9.9が27例(23.9%), 10.0~19.9が6例(5.3%), 20.0~49.9が0例(0.0%), 50.0~99.9が1例(0.9%), 100以上が7例(6.2%)であった。対して肝細胞癌では6,192例のうち2.5未満が2,239例(37.6%), 2.5~4.9が2,329例(37.5%), 5.0~9.9が1,219例(19.7%), 10.0

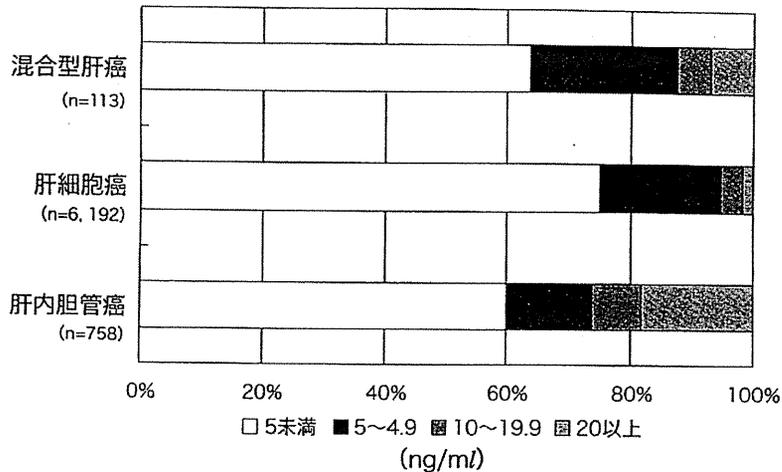


図9 CEA

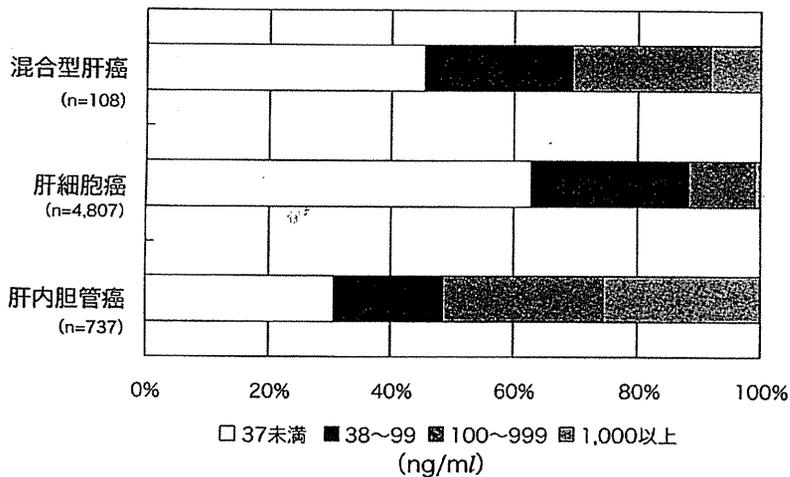


図10 CA19-9

～19.9が223例(3.6%)、20.0～49.9が57例(0.9%)、50.0～99.9が19例(0.3%)、100以上が26例(0.4%)であった。また肝内胆管癌では758例のうち2.5未満が236例(31.1%)、2.5～4.9が219例(28.9%)、5.0～9.9が105例(13.9%)、10.0～19.9が60例(7.9%)、20.0～49.9が58例(7.7%)、50.0～99.9が27例(3.6%)、100以上が53例(7.0%)であった(図9)。

CA19-9 (U/ml)に関しては、混合型肝癌では108例のうち37未満が49例(45.4%)、37～99が26例(24.1%)、100～299が15例

(13.9%)、300～999が9例(8.3%)、1,000～2,999が4例(3.7%)、3,000～9,999が2例(1.9%)、10,000以上が3例(2.8%)であった。対して肝細胞癌では4,807例のうち37未満が3,023例(62.9%)、37～99が1,224例(25.5%)、100～299が422例(8.8%)、300～999が95例(2.0%)、1,000～2,999が24例(0.5%)、3,000～9,999が12例(0.2%)、10,000以上が7例(0.1%)であった。また肝内胆管癌では737例のうち37未満が225例(30.5%)、37～99が133例(18.0%)、100～299が110例(14.9%)、300～999が82例

(11.1%), 1,000~2,999が51例(6.9%), 3,000~9,999が64例(8.7%), 10,000以上が72例(9.8%)であった(図10).

腫瘍マーカーの特徴をまとめると、肝細胞癌と比較して混合型肝癌ではAFP-L3分画の陽性率が高値で、CEAやCA19-9の上昇している割合がやや高値である結果となった。

3 まとめ

第18回全国原発性肝癌追跡調査報告をもとに混合型肝癌の臨床・生化学的特徴をまとめた。臨床的特徴では肝細胞癌と比較して混合型肝癌ではHCV抗体陽性の割合が低値、リンパ節転移の割合が高値、手術治療の割合が高値、癌死の割合が高値、そして累積生存率が低値といった特徴が認められた。また生

化学的特徴では肝細胞癌と比較して混合型肝癌ではAFP-L3分画の陽性率が高値で、CEAやCA19-9の上昇している割合がやや高値となった。

文 献

- 1) 日本肝癌研究会. 第18回全国原発性肝癌追跡調査報告(2004~2005). 日本肝癌研究会事務局, 2009
- 2) Allen RA, Lisa JR : Combined liver cell and bile duct carcinoma. *Am J Pathol* 25 : 647-655, 1949
- 3) Edmondson HR, Peters RL : Neoplasm of the liver. In : *Disease of the liver*, Edited by L Schiff, ER Schiff, 5th edn. JB Lippincott, Philadelphia p1101-1148, 1982
- 4) Goodman ZD, Ishk KG, Langloss JM et al : Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma. A histologic and immunohistochemical study. *Cancer* 55 : 124-135, 1985

*

*

*

特集Ⅱ

B型肝炎に対する新治療戦略

肝発癌を視野に入れた
B型肝炎の治療戦略*

坂井圭介** 熊田 卓**
 豊田秀徳** 桐山勢生**
 谷川 誠** 久永康宏**
 金森 明** 多田俊史**
 新家卓郎** 安東直人**
 安田 諭** 安藤祐資**
 山本健太** 木村 純**

Key Words : hepatocarcinogenesis, hepatitis B, nucleos(t)ides, HBV DNA

はじめに

近年, B型肝炎ウイルス(HBV)に対する核酸アナログ製剤が3種類(ラミブジン, アデフォビル, エンテカビル)登場し, 治療環境が大きく変化している。核酸アナログ製剤は以前使用されることの多かったインターフェロン(IFN)と比べ副作用が少なく, 抗ウイルス効果の高い治療として幅広く使用されるようになってきた。また, 核酸アナログ製剤は肝機能に関係なく投与可能であり, その点に関してもIFNを凌駕している。核酸アナログ製剤が臨床的に使用されるようになったのは2000年にラミブジンが認可されたことからはじまり, 長期投与により生じることが多いラミブジン耐性株に対してアデフォビルが2004年に認可された。さらに, アデフォビルより変異株出現率が低いエンテカビルが2006年に認可された。また, 近年は抗癌剤, 生物学的製剤, 免疫抑制剤使用によるHBVの再活性化の問題¹⁾もあり, 核酸アナログ製剤を使用する機会も増えている。WHO(World Health Organization)がまとめた報告によると, 3億5千万人が持続感染者と推測されており, 世

界人口の3/4が高度感染地域で暮らしている状態で, 年間60~100万人がB型肝炎に起因する慢性肝炎, 肝硬変, 肝癌で死亡していると推定されている²⁾。今後, 慢性B型肝炎治療において, 肝発癌も視野に入れた治療が重要となる。今回われわれは当院で経験したB型肝炎の核酸アナログ製剤を中心とした発癌との関連性に関して検討した。

対象および方法

1998~2008年の間に大垣市民病院で経験したB型肝炎患者1,973例中, ①HBs抗原が6か月以上陽性, ②経過観察開始から3年以上経過, ③ALTを年2回以上測定, ④経過観察開始時にHBe抗原, HBVDNA量測定, そして発癌例では⑤経過観察開始後1年以降で発癌, 核酸アナログ服用例では⑥1年以上服薬し, かつ服薬開始1年以降に発癌を満たす785例を対象とした。785例中核酸アナログ投与群は148例, 非投与群は637例であった。核酸アナログ製剤の使用に関して, ラミブジン不応に対してアデフォビルを併用し, 2006年からは主にエンテカビルを投与している。核酸アナログ製剤使用148例の内訳はラミブジン単独使用21例(14%), ラミブジンとアデフォビル併用36例(24%), ラミブジンからエンテカビ

* Treatment strategy of hepatitis B in consideration of hepatocarcinogenesis.

** Keisuke SAKAI, M.D., Takashi KUMADA, M.D., Hidenori TOYODA, M.D., Seiki KIRIYAMA, M.D., Makoto TANIKAWA, M.D., Yasuhiro HISANAGA, M.D., Akira KANAMORI, M.D., Tosifumi TADA, M.D., Takurou NINOMI, M.D., Naoto ANDOH, M.D., Satoshi YASUDA, M.D., Yusuke ANDOH, M.D., Kenta YAMAMOTO, M.D. & Jun KIMURA, M.D.: 大垣市民病院消化器内科[〒503-8502 大垣市南瀬町4-86]; Department of Gastroenterology and Hepatology, Ogaki Municipal Hospital, Ogaki 503-8502, JAPAN

表1 肝発癌に関与する因子(多変量解析, n=785)

		ハザード比(95% CI)	P
年齢(歳)	≤40	1	<0.001
	>40	5.181(2.187~12.271)	
性	女	1	<0.001
	男	3.268(1.712~6.239)	
血小板数(×10 ⁴ /m ³)	≤15	1	0.0366
	>15	1.693(1.132~4.364)	
γGTP(IU/l)	≤56	1	0.018
	>56	1.913(1.116~3.278)	
HBV-DNA(log copies/ml)	≤5.0	1	<0.001
	>5.0	5.626(3.380~9.362)	
ALB(g/l)	≤3.5	1	=0.002
	>3.5	2.507(1.297~4.845)	
AFP(ng/ml)	≤10	1	<0.001
	>10	2.777(1.579~4.883)	

785例全体で多変量解析(Cox比例ハザードモデル, 変数増加法)を用いて, 肝発癌に関与する因子を検討した. 投入因子は年齢, 性, 核酸アナログ投与の有無, 血小板, HBe抗原, HBVDNA量, ALT, γGTP, T. BIL, ALP, ALB, AFPの12因子である. 投入因子: 年齢, 性, 核酸アナログ投与の有無, 血小板, HBe抗原, HBVDNA, ALT, γGTP, T. BIL, ALP, ALB, AFP

ルへの切り替え症例55例(37%), 当初からエンテカビル使用36例(24%)であった.

まず, 785例全体で多変量解析(Cox比例ハザードモデル, 変数増加法)を用いて, 肝発癌に関与する因子を検討した. 一方, propensity matching法を用いて背景因子[経過観察開始時年齢, 性別, alanine aminotransferase(ALT), 血小板数, HBV-DNA量, HBe抗原, Child-Pugh分類]をそろえ核酸アナログ製剤使用例と非使用例を抽出し, 各種肝機能に対する効果(核酸アナログ使用例では使用開始時から, 核酸アナログ非使用例では経過観察開始時から)と肝発癌との関連を検討した. 検討した項目は, 血小板, ALT, gamma glutamyltranspeptidase(γGTP), total bilirubin(T. BIL), alkaline phosphatase(ALP), albumin(ALB), alpha-fetoprotein(AFP)で, われわれが以前から提唱している時間軸を考慮に入れた積分平均値³⁾を求めて検討した. ただし発癌例では発癌1年前までの値を使用した. HBコア関連抗原(HBcrAg)の測定を行うことができた一部の症例ではHBcrAgとの発癌の関連性に関しても検討を行った.

統計は, StatFlex6.0(for Windows, Artech Co.,Ltd)を用いて解析を行った.

結 果

観察中央値は8.1年(1.0~16.2年)であった. 発癌に関与する因子として, 変数増加法により多変量解析(Cox比例ハザードモデル)を行ったところ, 肝発癌に関与する因子として高齢(≤40歳に対して>40歳の場合はhazard ratio(HR)5.181, 95% CI: 2.187~12.271, P<0.001), 男性(女性に対して男性はHR3.268, 95% CI: 1.712~6.239, P<0.001), HBV-DNA高値(≤5 log copies/mlに対して>5 log copies/mlの場合はHR5.626, 95% CI: 3.380~9.362, P<0.001), 血小板数低値(>15万/m³に対して≤15万/m³の場合はHR1.693, 95% CI: 1.132~4.364, P=0.0366), γGTP高値(≤56IU/lに対して>56IU/lの場合はHR1.913, 95% CI: 1.116~3.278, P=0.018), ALB低値(>3.5 g/lに対して≤3.5 g/lの場合はHR2.507, 95% CI: 1.297~4.845, P=0.002), AFP高値(≤10ng/mlに対して>10ng/mlの場合はHR2.777, 95% CI: 1.579~4.883, P<0.001)の7因子が選択された(表1)(投入因子は年齢, 性, 核酸アナログ投与の有無, 血小板数, HBe抗原, HBV-DNA量, ALT, γGTP, T. BIL, ALP, Alb, AFPの12因子である).

一方, 核酸アナログ製剤使用例と非使用例で,

表 2 経過観察時間開始後の血液生化学値(積分平均値)

	投与群 (n=117)	非投与群 (n=117)	P value
血小板数($\times 10^4/m^3$)	17.0(3.3~37.2)	14.8(3.3~39.1)	0.006
ALT(IU/l)	28.2(8.5~88.9)	39.1(8.5~88.9)	<0.001
γ -GTP(IU/l)	27.0(10.9~267)	36.2(9.5~269)	0.0427
T. bil(mg/dl)	0.70(0.3~2.0)	0.70(0.3~2.6)	0.155
ALP(IU/l)	242(113~1028)	265(140~1247)	<0.001
ALB(g/l)	4.4(3.0~5.0)	4.0(0.9~73)	<0.001
AFP(ng/ml)	2.15(0.9~285)	4.50(0.9~723)	<0.001

Propensity matching法を用いて背景因子(初診時年齢, 性別, ALT, 血小板数, HBV-DNA量, HBe抗原, Child-Pugh分類)をそろえ核酸アナログ製剤使用例と非使用例を抽出し, 各種肝機能に対する効果(核酸アナログ使用例では使用開始時から, 核酸アナログ非使用例では経過観察開始時から)と肝発癌との関連を検討した. 検討した項目は, 血小板, ALT, γ -GTP, T. BIL, ALP, ALB, AFPの7項目である. それぞれ積分平均値で評価した.

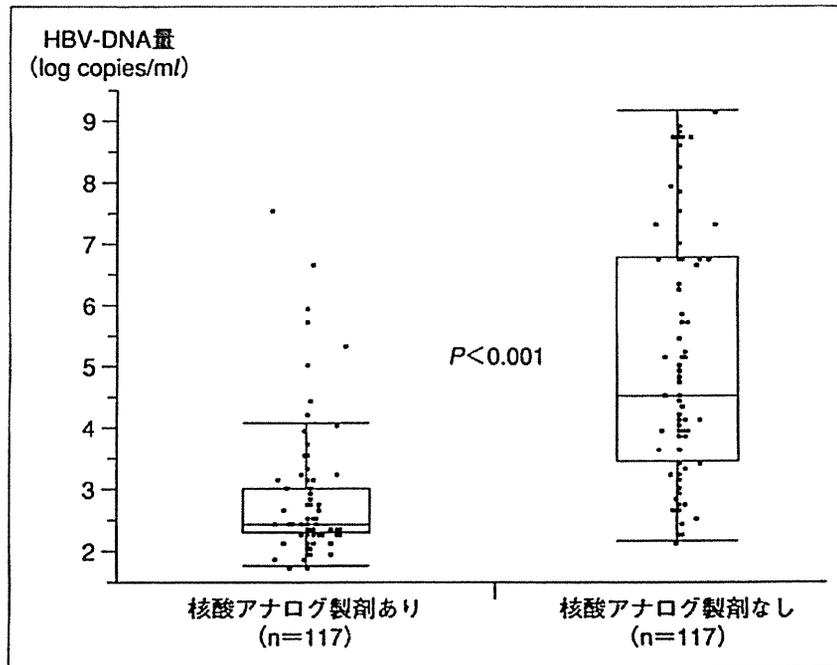


図 1 核酸アナログ製剤使用の有無による, 観察期間中のHBV-DNA量の比較
Propensity matching法を用いて背景因子をそろえた核酸アナログ製剤使用例と非使用例各112例でのHBV-DNA量を積分平均値で評価した.

propensity scoreを用いて治療開始時もしくは経過観察時の前述の7因子でマッチングさせたところ, 核酸アナログ製剤使用例117例, 核酸アナログ製剤非使用例117例が選択された. 核酸アナログ製剤投与群は非投与群と比較し, ALTが低値($P < 0.001$), ALBが高値($P < 0.001$), γ -GTPが低値($P = 0.042$), ALPが低値($P = 0.042$), 血小板が高値($P = 0.006$), AFPが低値($P < 0.001$)となり, 肝機能は明らかに改善した(表2). HBV-DNA量

に関しても同様に核酸アナログ製剤使用例で有意な低下がみられた(図1).

核酸アナログ製剤の使用の有無により累積発癌率を検討したところ3年, 5年, 10年でそれぞれ, 核酸アナログ製剤投与例では2.1%, 7.2%, 12.1%であったのに対し, 核酸アナログ製剤非投与例では6%, 12.4%, 43.9%を示し(HR0.419, 95%CI: 0.1821~0.9637, $P = 0.041$)と前者が有意に累積発癌率が低値であった(図2).

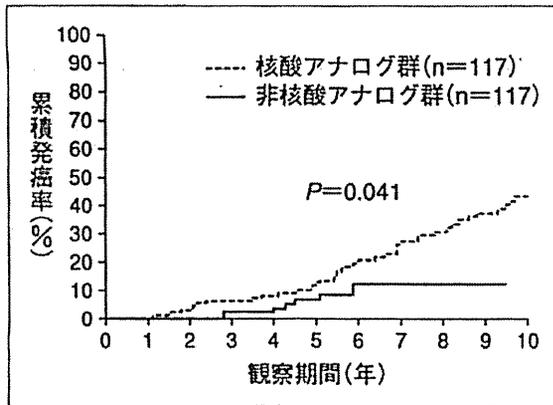


図2 核酸アナログ製剤投与と発癌率

Propensity matching法を用いて背景因子をそろえた核酸アナログ製剤使用例と非使用例各112例での累積発癌率を示す。

また、核酸アナログ製剤使用例の42例でHBコア関連抗原が測定され、HBコア関連抗原量が $3 \log U/ml$ 以上($n=32$)と $3 \log U/ml$ 未満($n=10$)では累積発癌率に関して $3 \log U/ml$ が有意差はないものの、肝発癌がみられたのはHBコア関連抗原量が $3 \log U/ml$ 以上の症例のみであった(図3)。

考 察

今回のわれわれの検討において、肝発癌に関与する因子として抽出されたものは高齢、男性、HBV-DNA量高値、血小板数低値、 γ -GTP値高値、ALB低値、AFP高値の7因子であった。HBVキャリアに関して肝発癌に関与する因子については数多く報告がなされている。Chen⁴⁾らはHBe抗原陰性、HBV-DNA量 $<4 \log \text{copies/ml}$ 、であり肝硬変、肝癌、ALT高値の見られない患者を非活動性キャリアとして1,932人とそれに対するコントロール群18,137人を平均13.1年間フォローした結果、年間発癌率はキャリア群で0.06%、コントロール群では0.02%であり、キャリア群の多変量補正された肝発癌のハザード比は4.6(95%CI: 2.5~8.3)、肝関連死に関しては2.1(95%CI: 1.1~4.1)と非活動性キャリアは肝発癌、肝関連死において有意に高率であると結論している。また、高齢、飲酒も独立した発癌の寄与因子であるとも報告している⁴⁾。背景肝による年間の発癌リスクは、非活動性キャリアからの発癌は0.2%未満、慢性B型肝炎から1%未満、代償性肝硬変から2~3%、非代償性肝硬変からは7~8%とされ

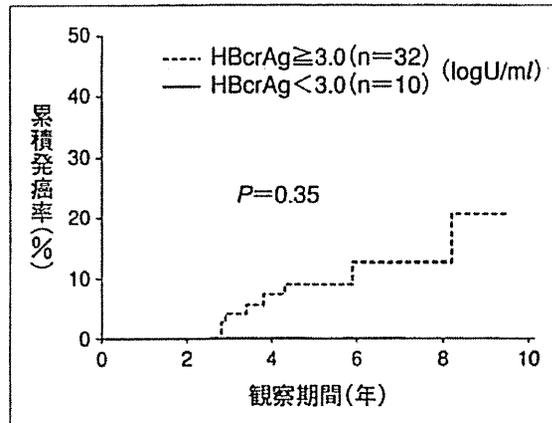


図3 核酸アナログ製剤使用例におけるHBcAgと発癌率

核酸アナログ製剤使用例でHBコア関連抗原を測定可能であった42例でHBコア関連抗原量が $3 \log U/ml$ 以上($n=32$)と $3 \log U/ml$ 未満($n=10$)での累積発癌率を示す。

ておりその差は明らかである⁵⁾。また、宿主因子は肝硬変、糖尿病、肥満、アルコール摂取、高齢、男性、家族歴、人種(アジア・アフリカ人)、ウイルス因子はHBVDNA量、HBe抗原陽性、genotype、プレコアやコアプロモーター変異、C型肝炎やHIVとの合併が関与しているとの報告もされている⁶⁾。自験例で γ -GTP高値が肝発癌寄与因子となっているのは飲酒との関連性も推定される。また、血小板低値、ALB低値は背景肝が肝硬変であることの交絡因子とも考えられる。特にウイルス側の因子として近年注目されているのはHBV-DNA量である。台湾からの前向きのコホート研究(REVEAL-HBV Study)では、3,653人のHBs抗原陽性例の発癌を検討したところ(観察中央値11.4年)、性別、年齢、喫煙、アルコール摂取、HBe抗原、ALT値、肝硬変など因子とは独立して、HBV-DNA量が増加するほど累積発癌も増加する結果となった⁷⁾。国内ではIshikawaらが、65例のB型肝炎患者から発癌の検討ではHBV-DNAが 3.7LGE/ml 以上の症例で多いと報告している⁸⁾。このように肝発癌には高ウイルス量が強く寄与する結果との報告が多く認められる。また、KumadaらのALT正常例(3年以上のフォローが可能でありALT積分平均値が 40IU/l 未満371例)に絞っての発癌に関する検討では、HBV-DNA高値($\geq 5.0 \log \text{copies/ml}$)と血小板数低値($< 15.0 \times 10^4/\text{mm}^3$)で高率に発癌すると述べている⁹⁾。全

症例を含めた今回の検討でも同様の結果であり、HBV-DNA高値が発癌に関与する因子と考えられ、ウイルス量を減少させることが肝発癌の抑制につながるかと期待される。Laiらは大規模なRCT (the Cirrhosis Asia Lamivudine study) でラミブジンによる肝発癌抑制効果と肝関連死の低減効果を証明している⁹⁾。国内では、Matsumotoらによる後ろ向き研究で、肝発癌に対する有用性が検討され、ラミブジンの発癌抑制効果が示されている¹⁰⁾。今回のわれわれの検討でも核酸アナログ製剤による肝発癌抑制効果は有意であった。同時に、核酸アナログ製剤使用例ではALB値が有意に高くなり、血小板値も高くなるなど肝機能改善効果もみられ、肝細胞癌を治療する上で核酸アナログ製剤は欠かせない存在であると思われる。投与薬剤および方法はラミブジン単独、ラミブジンとアデフォビルの併用、エンテカビル単独、ラミブジンからエンテカビルへ切り替え例と多岐にわたるが、変異株出現に注意しながらウイルス量を低く抑えるかが重要と考えられる。

一方、最近注目されているHBcrAgは肝組織中のcovalently closed circular DNA (cccDNA) 量を反映していると考えられている¹¹⁾が、核酸アナログ使用中の症例において、肝細胞癌の再発はHBコア関連抗原量が多い症例に有意に高率であったとの報告も認められる¹²⁾。自験例では、核酸アナログ製剤使用例のうちHBcrAgが3 logU/ml未満の症例では発癌例はみられず、3 logU/ml以上の症例での発癌のみであったが有意の差は認めなかった。症例数が少ないためとも考えられ、さらなる症例の集積が必要と思われる。

おわりに

今回の検討では、核酸アナログ製剤の使用が肝発癌抑制効果をもたらすのみならず、肝機能改善に有効であることが示された。変異株の出現に十分注意しながら、核酸アナログを使用し、ウイルス量を低値に保つことが肝発癌の抑制、肝機能の改善につながると考えられる。

文 献

1) 田中榮司. B型肝炎再活性化とその対策. 医学の

あゆみ 2009 ; 229 : 40.

- 2) World Health Organization Department of Communicable Diseases Surveillance and Response : Hepatitis B. World Health Organization Geneva 2002.
- 3) Kumada T, Toyoda H, Kiriya S, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection who have normal alanine aminotransferase values. *J Med Virol* 2010 ; 82 : 539.
- 4) Chen JD, Yang HI, Iloeje UH, et al. Carriers of inactive hepatitis B virus are still at risk for hepatocellular carcinoma and liver-related death. *Gastroenterology* 2010 ; 135 : 1747.
- 5) Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B infection : what we knew in 1981 and what know in 2005. *Hepatology* 2006 ; 43(2 Suppl 1): s173.
- 6) Liaw YF. Natural history of chronic hepatitis B Virus infection and long term outcome under treatment. *Liver International* 2009 ; 29 : 100.
- 7) Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006 ; 295 : 65.
- 8) Ishikawa T, Ichida T, Yamagiwa S, et al. High viral loads, serum aminotransferase and gender are predictive factors for the development of hepatocellular carcinoma from viral compensated liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2001 ; 16 : 1274.
- 9) Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 1521.
- 10) Matsumoto A, Tanaka E, Rokuhara A, et al. Efficacy of lamivudine for preventing hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B : A multicenter retrospective study of 2795 patients. *Hepatol Res* 2005 ; 32 : 173.
- 11) Suzuki F, Miyakoshi H, Kobayashi M. Correlation between serum hepatitis B virus core-related antigen and intrahepatic covalently closed circular DNA in chronic hepatitis B patients. *J Med Virol* 2009 ; 81 : 27.
- 12) Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M. HBcrAg is a predictor of post-treatment recurrence of hepatocellular carcinoma during antiviral therapy. *Liver Int* 2010 ; 30 : 1461.

肝細胞癌の化学療法の治療効果判定

Dynamic MRI による治療効果判定*

多田 俊史¹⁾ 熊田 卓 桐山 勢生 谷川 誠 豊田 秀徳
久永 康宏 金森 明 曾根 康博²⁾ 小川 定信³⁾

Key Word 肝細胞癌, 分子標的治療, MRI, Gd-EOB-DTPA, mRECIST

要旨

肝細胞癌に対する化学療法は以前より肝動注化学療法が施行されており、その効果判定には RECIST や RECICL が用いられてきた。しかし、近年登場した分子標的治療薬であるソラフェニブの肝細胞癌に対する奏効パターンは、RECIST では効果判定が十分にできないことがあり、腫瘍壊死を考慮した mRECIST が定められた。mRECIST の評価は造影 CT で行われることが多いが、近年、肝細胞癌の診断において大きな役割を果たしている Gd-EOB-DTPA 造影 MRI は肝細胞癌の検出能に優れており、新病変の検出、さらには dynamic-study における腫瘍濃染の変化も客観的な評価が可能であり、mRECIST を用いた分子標的治療薬の効果判定でも重要な位置を占めるものと考えられた。

肝胆腫画像 2011 : 13 : 619-626

小効果、いわゆる response rate は低いものの survival benefit を有するといった点で殺細胞性抗癌剤と異なった作用機序を持つ。すなわち分子標的治療薬は response rate が得られにくいいため、画像診断でその治療効果を判定することが困難なケースが多く存在する。

一般的に肝動注化学療法の効果判定には WHO 基準、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)、日本肝癌研究会基準 (Response Evaluation Criteria in Cancer of the Liver : RECICL) が用いられている。一方、ソラフェニブの肝細胞癌に対する奏効パターンは、一時的に腫瘍は増大することがあっても、内部に明らかな壊死が出現すると、腫瘍全体の体積がしだいに縮小することが知られており¹⁾、前述の理由も含め従来からの RECIST では効果判定が十分にできないことがあった。そこで腫瘍壊死を考慮した画像治療効果判定基準を mRECIST (modified RECIST) と定め²⁾、肝細胞癌に対するソラフェニブの治療効果判定を中心に、近年、多用されている。

本論文では造影 MRI を用いた肝細胞癌に対する化学療法の治療効果判定として、肝動注化学療法に

はじめに

本邦における肝細胞癌に対する化学療法は以前より肝動注化学療法が施行されており、比較的高い治療成績を収めてきた。2009 年に登場した分子標的治療薬であるソラフェニブは肝細胞癌に対する腫瘍縮

* Evaluation of chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with dynamic enhanced magnetic resonance imaging

- 1) 大垣市民病院 消化器内科 (〒503-8502 岐阜県大垣市南頬町 4-86)
Toshifumi TADA, Takashi KUMADA, Seiki KIRIYAMA, Makoto TANIKAWA, Hidenori TOYODA, Yasuhiro HISANAGA, Akira KANAMORI : Department of Gastroenterology, Ogaki Municipal Hospital, Ogaki, Gifu
- 2) 同 放射線科
Yasuhiro SONE : Department of Radiology, Ogaki Municipal Hospital, Ogaki, Gifu
- 3) 同 医療技術部診療検査科
Sadanoobu OGAWA : Department of Clinical Research, Ogaki Municipal Hospital, Ogaki, Gifu

対しては RECIST と RECICL を主として用い、ソラフェニブに対しては mRECIST を主として用い、それぞれ当科で経験した症例をもとに概説する。

なお、今回の検討では造影 MRI として Gd-EOB-DTPA (gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid, ガドキセト酸ナトリウム) 造影 MRI で評価された症例を検討の対象とした。

造影 MRI の撮像プロトコール

MRI 装置は PHILIPS 社製 Achieva 1.5T Nova を使用した。Gd-EOB-DTPA (EOB・プリモビスト®) は 0.1 ml/kg を 1.5 ml/秒で注入し、後押し用の生理食塩水は 35 ml を 2 ml/秒で注入した。造影前 T1 強調像は FFE (fast field echo) の dual echo 法にて in phase および opposed phase を、dynamic-study は TFE (turbo field echo) の 3D 収集にて動脈 2 相、門脈相、後期相の計 4 相を撮像し、造影後は TSE (turbo spin echo) 法にて T2 強調像、TFE の 3D 収集にて肝細胞造影相の順に撮像し、dynamic-study の撮像を開始するタイミングは bolustrak 法を用い、腹部大動脈の濃染を確認後とし、肝細胞造影相は 15 分後に撮像した。dynamic-study の動脈相で濃染所見が認められるものを高信号、濃染が認められないものを等信号さらに低下しているものを低信号に分類し、肝細胞造影相では周囲肝実質と比較して低信号、等信号、高信号と分類した。

1. 肝動注化学療法

本邦における肝動注化学療法は主として①低用量シスプラチン (CDDP)/フルオロウラシル (5-FU) 併用療法、②インターフェロン/5-FU 併用療法、③ CDDP 単独療法が行われている。当院で肝動注化学療法が施行されたほとんどの症例で低用量 CDDP/5-FU が投与された。また画像評価は主にリザーバーからの造影 CT で行っており、造影 MRI で評価された症例は一部の症例であった。

肝動注化学療法の効果判定³⁾について以下に概説する。

①肝動注化学療法の直接効果判定基準

RECICL では標的病変を 5 個以内で規定し、そ

れぞれ最長径とそれに直交する径の積の変化(二方向計測)で評価する。RECIST では標的病変を 1 臓器あたり最大 2 病変とし、それぞれ最長径の合計の変化(一方向計測)で評価する。

②評価時期

評価時期は 3 か月以内の最大効果をもって治療効果とすると規定されている。

③総合評価

RECICL と RECIST の両方で判定する。新病変の出現は肝癌治療効果判定基準でも RECIST でも進行 (progressive disease ; PD) と評価するが、特に RECICL では新病変の出現を肝癌再発の特性に合わせて a) 肝内単発病変、b) 肝内多発病変、c) 脈管浸潤病変あるいは他臓器病変の 3 種類のいずれに該当するか併記するようになった。また著効 (complete response ; CR) の評価は複数病変であってもすべての病変があつて初めて著効とされるので、5 個以上の病変が存在する場合には、すべての病変が腫瘍壊死効果 100% または腫瘍縮小率 100% (消失) にならないと著効と判断することはできない。

当院で経験した進行肝細胞癌に対してリザーバーによる肝動注化学療法 (低用量 CDDP/5-FU) を行い、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI で評価した 1 例を報告する。

[症例 1] 患者は 72 歳、男性。以前より C 型慢性肝炎にてフォロー中。2007 年 5 月、肝 S8 に単発の肝細胞癌が認められ、肝切除術が施行された。その後、多発再発が認められ肝動脈化学塞栓療法 (transcatheter arterial chemoembolization ; TACE) が繰り返された。2009 年 4 月の Gd-EOB-DTPA 造影 MRI にて肝内に多発する肝細胞癌の所見が認められ (図 1)、特に肝 S6 は門脈侵襲が疑われたために、リザーバーが留置され、同年 6 月より低用量 CDDP/5-FU が 4 週間施行された。その後、薬剤性と考えられる、肝障害が認められ、治療継続は中止となったが、同年 10 月の Gd-EOB-DTPA 造影 MRI では肝 S6 の肝細胞癌をはじめ、肝内結節の縮小が認められ (リザーバー CT でも確認) (図 2)、RECICL および RECIST の総合評価にて有効 (partial response ; PR) と判定された。

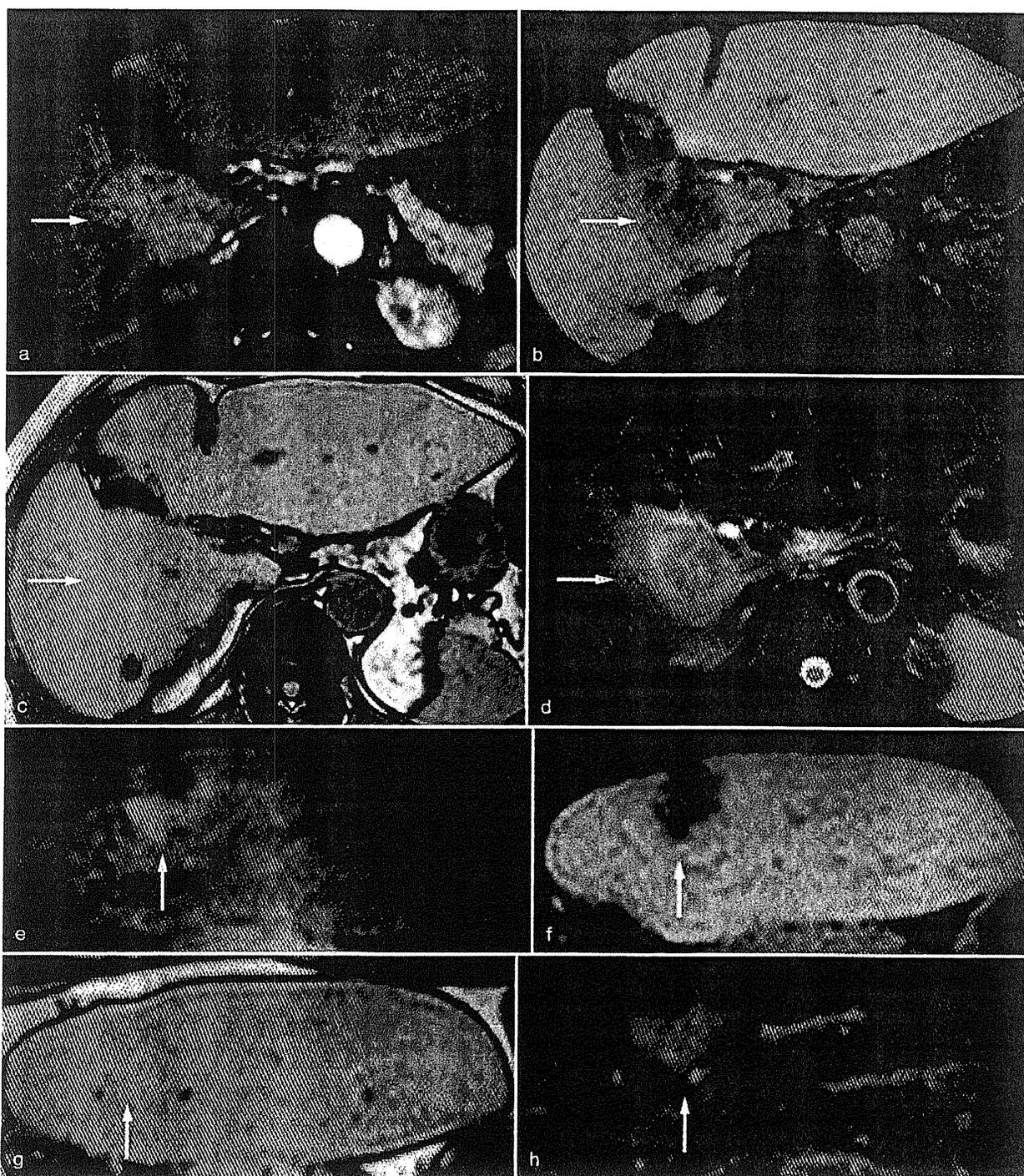


図1 【症例1】 Gd-EOB-DTPA 造影 MRI (2009年4月)

- a. 動脈相にて肝S6に高信号(濃染所見のある)の腫瘍性病変あり(⇒).
- b. 肝細胞造影相にて肝S6に低信号の腫瘍性病変あり(⇒).
- c. T1強調画像にて肝S6に軽度低信号の腫瘍性病変あり(⇒).
- d. T2強調画像にて肝S6に一部高信号の腫瘍性病変あり(⇒).
- e. 動脈相にて肝S2に高信号(濃染所見のある)の腫瘍性病変あり(⇒).
- f. 肝細胞造影相にて肝S2に低信号の腫瘍性病変あり(⇒).
- g. T1強調画像にて肝S2に軽度低信号の腫瘍性病変あり(⇒).
- h. T2強調画像にて肝S2に高信号の腫瘍性病変あり(⇒).

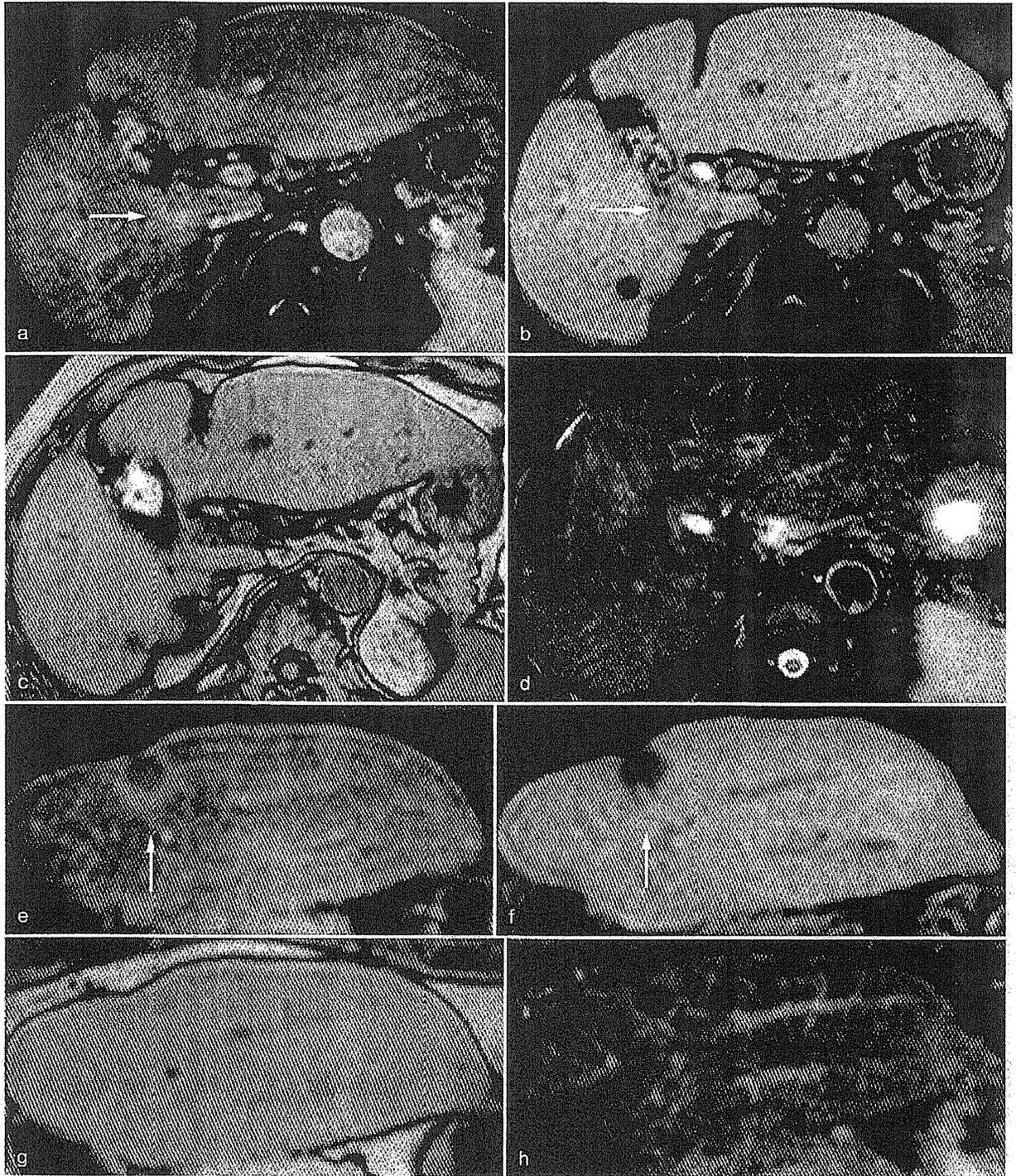


図2 [症例1] Gd-EOB-DTPA 造影 MRI (2009年10月)

- a. 動脈相にて肝S6に一部高信号(濃染所見のある)の腫瘍性病変が認められるが, 明らかに図1aよりは縮小している(⇒).
- b. 肝細胞造影相にて肝S6に低信号の腫瘍性病変が認められるが, 明らかに図1bよりは縮小している(⇒).
- c, d. T1強調画像(c)およびT2強調画像(d)では肝に腫瘍性病変の所見は認められず.
- e. 動脈相にて肝S2の高信号の所見は消失した(⇒).
- f. 肝細胞造影相でも図1fで認められた部位の低信号の所見は認められず(⇒).
- g, h. T1強調画像(g)およびT2強調画像(h)では肝S2に腫瘍性病変の所見は認められず.