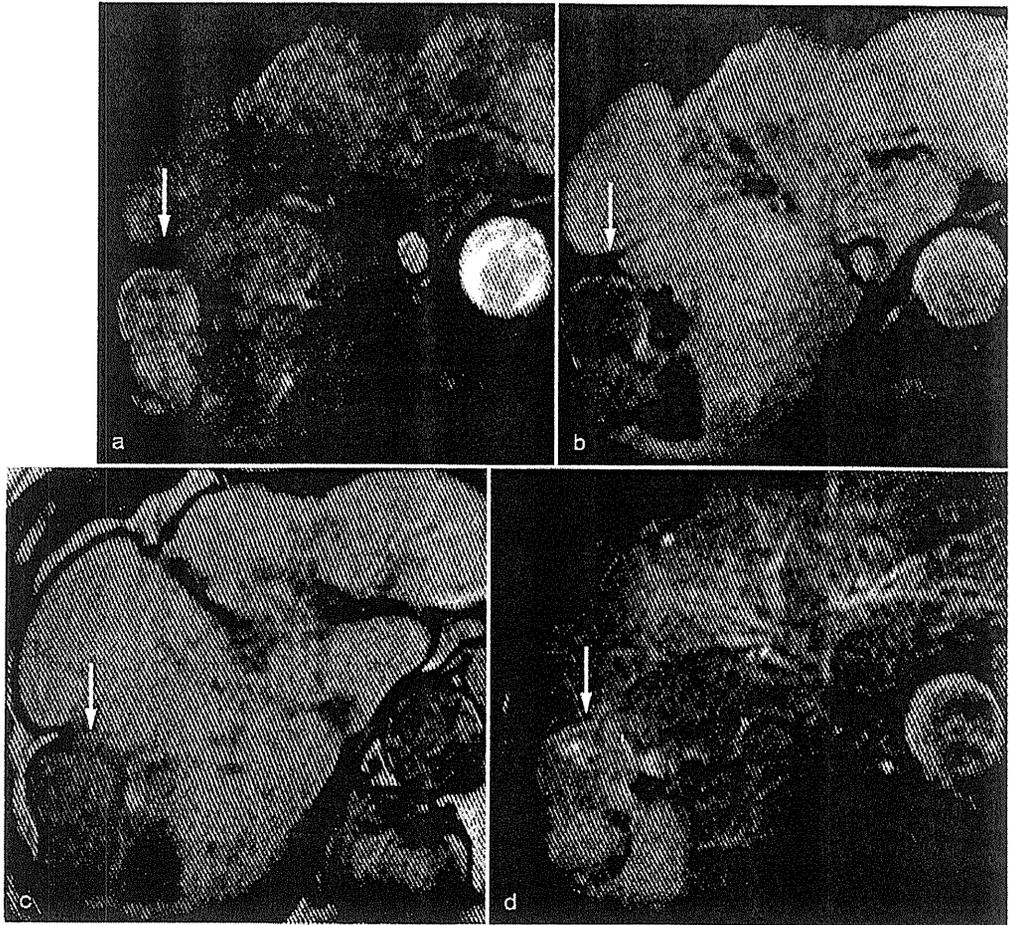


図3 [症例2] Gd-EOB-DTPA 造影 MRI (2010年4月)

- a. 動脈相にて肝S7に高信号(濃染所見のある)の腫瘍性病変あり(⇒), ただし腫瘍の背側は濃染所見が弱い.  
 b. 肝細胞造影相にて肝S7に低信号の腫瘍性病変あり(⇒).  
 c. T1強調画像にて肝S7に低信号の腫瘍性病変あり(⇒).  
 d. T2強調画像にて肝S7に高信号の腫瘍性病変あり(⇒).



## 2. 分子標的治療薬

当院では2009年6月より進行肝細胞癌に対してソラフェニブの使用を開始し, 2011年3月までに41例に対して投与が行われた。ソラフェニブの効果判定に関しては, 前述のとおり奏効パターンが特徴的であり, 腫瘍径の変化よりも造影CTや造影MRI, 造影超音波による腫瘍濃染所見の変化が効果判定をするうえで重要であると考えられる。すなわちmRECISTを用いた効果判定がソラフェニブの効果のみをみるうえでやはり有用な方法である。ただし一般的にソラフェニブが投与されるような進行肝細胞癌は肝内に腫瘍が多発する症例が多く, またソラフェニブ投与後の腫瘍濃染の変化が個々の結節により異なることがあり, 肝内5病変を評価の対象とするmRECISTではどの病変を標的病変もしくは非標的病変にするかによって, その効果判定において差がみられることが指摘されている。多発する肝内

病変の濃染所見の変化を客観的に判定するためには造影CTもしくは造影MRIのいずれかが用いられることが多く, 特に動脈相の分解能を考慮すると, 造影CTが多用されている<sup>4)</sup>。しかし, MRIは被曝の問題がなく, さらに近年, 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dynamic-studyだけでなく, T1およびT2強調画像, そして何よりも肝細胞造影相における肝細胞癌の検出能は非常に高く<sup>5)</sup>, ソラフェニブ投与中の新病変の検出などにも非常に有用であると考えられる。

最近, 進行肝細胞癌に対するソラフェニブ投与例での検討で, 有効例は4週以内にT1およびT2強調画像で信号に変化が認められ, さらに腫瘍壊死の所見が認められたという報告<sup>6)</sup>や, 拡散強調画像による拡散係数(apparent diffusion coefficient: ADC)の変化と腫瘍壊死との関係などの報告<sup>7)</sup>がされてお

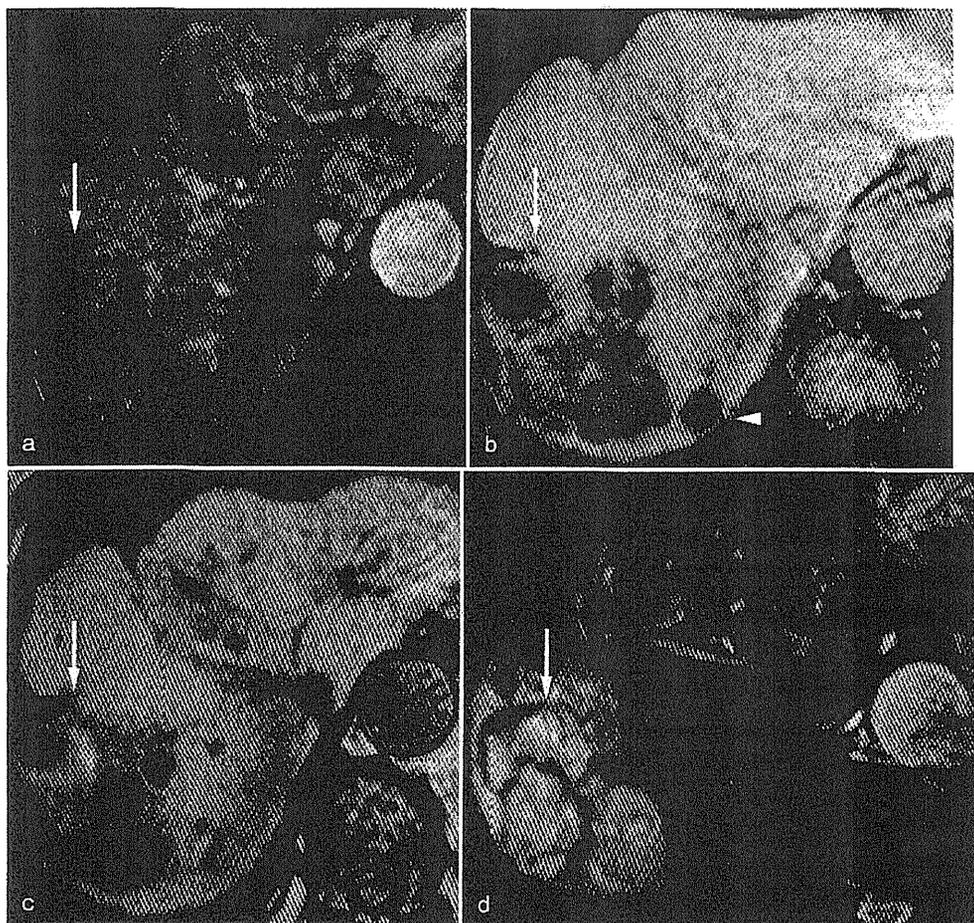


図4 [症例2] Gd-EOB-DTPA造影MRI(2010年10月)

- a. 動脈相にて肝S7の腫瘍性病変の濃染所見は一部を残し、ほぼ消失が認められた(⇒)。
- b. 肝細胞造影相にて肝S7に低信号の腫瘍性病変あり(⇒)、図3bよりはやや腫瘍径の増大が認められる。また近傍にも低信号の腫瘍性病変あり(▷)。
- c. T1強調画像にて肝S7に低信号の腫瘍性病変あり(⇒)。
- d. T2強調画像にて肝S7に高信号の腫瘍性病変あり(⇒)。

り、今後、症例数の蓄積によりさらなる有用性の検討が必要であると考えられる。

当院で経験した進行肝細胞癌に対してソラフェニブの投与を行い、Gd-EOB-DTPA造影MRIで評価した2例を報告する。

【症例2】患者は75歳、男性。以前よりC型慢性肝炎にて近医にてフォロー中。2006年4月、多発肝細胞癌にて当院に紹介され、ラジオ波焼灼療法やTACEが繰り返され施行されてきた。2010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、特にS7は塊状型の様相を呈してきたために(図3)、同月よりソラフェニブ800mg/日が開始されたChild-Pugh分類はA(5点)で、内服開始後も特に目立った副作用は認められなかった。同年10月のGd-EOB-DTPA造影MRIでは肝S7の塊状型を呈した肝細胞癌の動脈相での濃染所見は縮小化が認められた(図4)。なお、肝S7

の主病変の近傍に肝細胞造影相にて新病変があるようにみえるが、ベースラインとなる2010年4月の肝細胞造影相でも同部位はやや低信号であり、mRECISTにてPRと判定された。

【症例3】患者は73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TACEが繰り返された。2010年8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5)、TACEでのコントロールが難しいと考えられたために同月よりソラフェニブ400mg/日が開始されたChild-Pugh分類はA(6点)で、内服開始後、食欲低下等の副作用が認められたためソラフェニブは増量されずに400mg/日で継続された。2011年3月のGd-EOB-DTPA造影MRIでは肝全体にさらに腫瘍濃染が出現、増大が認められ(図6)、PDと判定さ

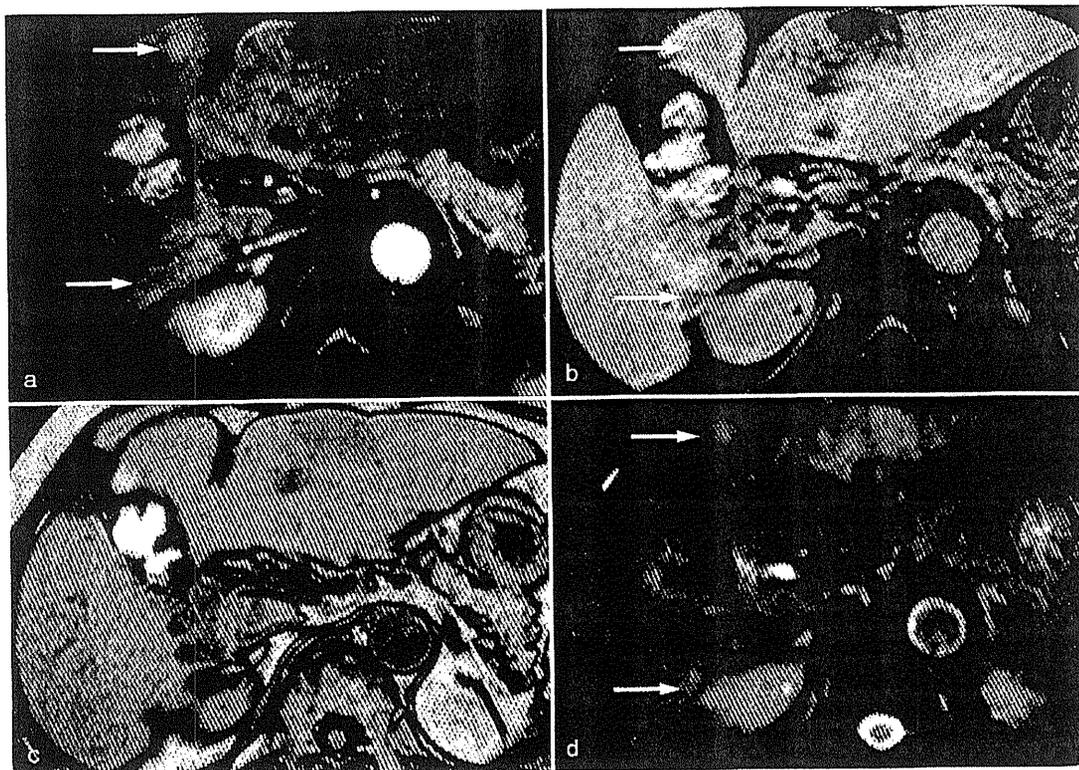


図5 [症例2] Gd-EOB-DTPA 造影 MRI(2010年8月)  
 a. 動脈相, b. 肝細胞造影相, c. T1強調画像, d. T2強調画像。  
 a~dの各画像にて肝全体に小さな腫瘍性病変(⇒)が散在していた。

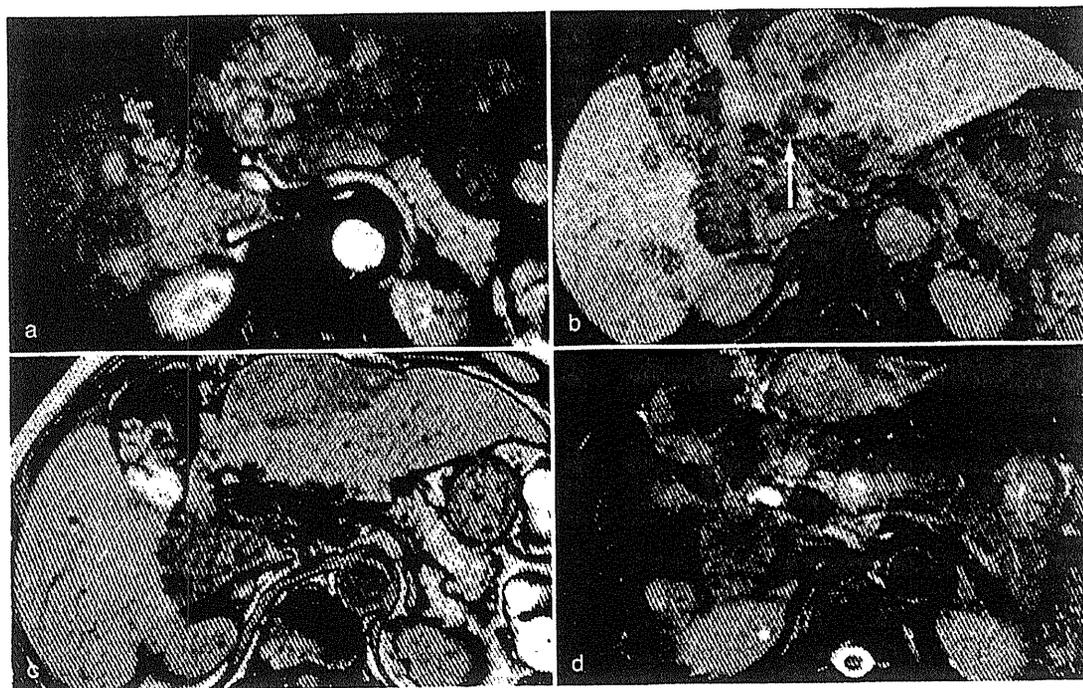


図6 [症例2] Gd-EOB-DTPA 造影 MRI(2011年3月)  
 a. 動脈相, b. 肝細胞造影相, c. T1強調画像, d. T2強調画像。  
 肝全体に動脈相で濃染所見を伴った腫瘍性病変が出現, 増大している。また肝S2には門脈腫瘍塞栓を疑う所見が認められる(⇒)。

れた。

おわりに

肝細胞癌の化学療法に対する造影 MRI での効果判定について概説した。特に近年、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、化学療法中の新病変の検出や、さらに 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。

●文献

- 1) Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4293-4300
- 2) Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010; 30: 52-60
- 3) 田中正俊. 肝動注化学療法の効果判定. 日本肝臓学会(編). 肝臓診療マニュアル. 医学書院, 2010: 134-135
- 4) 渡辺裕一, 荒井保明. 肝臓に対する治療効果判定基準～RECIST, mRECIST, RECICL～. *The Liver Cancer Journal* 2010; 2: 37-44
- 5) 多田俊史, 熊田 卓, 豊田秀徳, 他. Gd-EOB-DTPA 造影 MRI・微小肝細胞癌の検出能について. *臨床画像* 2011; 27: 310-317
- 6) Horger M, Lauer UM, Schraml C, et al. Early MRI response monitoring of patients with advanced hepatocellular carcinoma under treatment with the multikinase inhibitor sorafenib. *BMC Cancer* 2009; 9: 208
- 7) Schraml C, Schwenzer NF, Martirosian P, et al. Diffusion-weighted MRI of advanced hepatocellular carcinoma during sorafenib treatment: initial results. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193: 301-307

## 演題2

## 高齢者C型肝炎ではALT低値、血小板高値でも発癌する

熊田 卓\*・豊田 秀徳\*・多田 俊史\*

## はじめに

肝細胞癌(HCC)の死亡数は本邦では癌死亡の4位を占めている。そしてその成因の多くはC型肝炎ウイルス(HCV)に関連したもので、HCCの約75～80%を占めている<sup>1)</sup>。

本邦では、献血のスクリーニングが1989年から開始され、輸血後C型肝炎の頻度は激減し、新たには生じなくなった<sup>2)</sup>。これに伴って、肝細胞癌患者の年齢は徐々に高齢化し、21世紀になってHCC患者の半数以上が70歳以上となった<sup>1)</sup>。

今回の検討の目的は、このように高齢化してきたHCV関連HCCの特徴を明らかとし、高齢者C型HCCの最適なサーベイランスプログラムを構築することにある。

## 対象および方法

対象は1990年から2006年までの間に経験したHCV抗体陽性肝細胞癌1019例のうち、発癌3年以上前から経過観察し得た323例である。これらを、HCC診断時の年齢からA群(60歳以下、n=36)、B群(61～70歳、n=115)、C群(71～80歳、n=143)、D群(81歳以上、n=29)の4群に分けて検討した。

血中のalanine aminotransferase (ALT)、アルブミン、総ビリルビン、プロトロンビン時間(PT)、

血小板、alpha-fetoprotein (AFP)、*lens culinaris* agglutinin-reactive fraction of AFP (AFP-L3%)、des- $\gamma$ -carboxy prothrombin (DCP)は経過観察開始時の値を使用した。一方、ALTは筆者らが以前から提唱している積分平均値でも検討した<sup>3)</sup>。

アルコール摂取は50g/日、5年以上とそれ未満に分類した。

サーベイランスの方法は、慢性肝炎と判断された症例は半年に1度の腫瘍マーカーと超音波検査で、肝硬変症例は3ヵ月に1度の腫瘍マーカーと超音波検査に適時CTもしくはMRIを追加した。

HCCの診断は組織学的もしくは臨床的に行った。165例が組織学的に肝細胞癌と診断され、残りの168例は検査所見および典型的な画像診断から診断した。

腫瘍のステージは、原発性肝癌取り扱い規約に従い<sup>4)</sup>、治療法の選択は基本的には肝癌診療ガイドライン<sup>5)</sup>によった。

## 結果

## 1) 経過観察開始時の背景因子・検査所見

各群の経過観察開始時の背景因子をみたものが表1である。高齢になるほど女性が多く( $p=0.0016$ )、HCC発生までの経過観察期間が長く

\*大垣市民病院 消化器科(〒503-8502 岐阜県大垣市南瀬町4-86)

表1 経過観察開始時の背景因子

	A群 (n=36)	B群 (n=115)	C群 (n=143)	D群 (n=29)	p
性(女性/男性)	5/31	43/72	63/80	15/14	0.0016
経過観察開始時年齢(歳)	49(36-57)	59(47-66)	66(52-75)	74(64/80)	<0.0001
HCC発生までの観察期間(年)	6.4(3.1-16.7)	6.9(3.0-15.8)	8.0(3.0-17.7)	9.3(3.0-15.7)	0.0003
アルコール消費量(≥50g/<50g)	9/27	24/91	26/117	2/27	0.0873
輸血歴の有無(有/無)	6/30	26/89	35/108	2/27	0.8247
糖尿病(有/無)	24/12	40/75	51/92	5/24	0.0008
インターフェロン治療(有/無)	20/16	44/71	15/128	1/28	<0.001

HCC, 肝細胞癌: Group A, ≤60歳; Group B, 61-70歳; Group C, 71-80歳; Group D, >80歳.

表2 経過観察開始時検査所見

	A群 (n=36)	B群 (n=115)	C群 (n=143)	D群 (n=29)	p
血小板( $10^4/\text{mm}^3$ )	10.4(3.4-24.9)	11.4(2.9-25.3)	12.5(4.4-30.7)	12.4(7.0-20.1)	0.0032
プロトロンビン時間(%)	87(52-129)	88(24-119)	88(22-128)	86(45-129)	0.6062
総ビリルビン(mg/dL)	0.8(0.3-1.8)	0.7(0.2-4.7)	0.7(0.3-6.7)	0.6(0.2-1.3)	0.4583
ALT(IU/L)	125(24-361)	76(18-387)	64(8-154)	44(17-221)	<0.0001
Child-Pugh分類(A/B, C)	33/3	103/12	130/13	24/5	0.5512
遺伝子型(1/2)*	26/6	66/24	75/29	15/6	0.4083
ウイルス量(log copies/mL)	5.7(2.7-8.0)	5.0(2.0-8.0)	5.4(2.0-6.9)	5.5(3.0-7.0)	0.4952
AFP(ng/mL)	13.5(1.8-163.4)	8.4(1.9-583.4)	7.2(1.0-372.3)	4.8(1.2-41.5)	0.0043
AFP-L3(%)	0(0-56.3)	0(0-43.6)	0(0-15.2)	0(0-7.0)	1.0000
DCP(mAU/L)	19(10-154)	19(10-367)	17(10-745)	15(10-182)	0.0958

HCC, 肝細胞癌: Group A, ≤60歳; Group B, 61-70歳; Group C, 71-80歳; Group D, >80歳; ALT, alanine aminotransferase; AFP, alpha-fetoprotein; AFP-L3, *lens culinaris* agglutinin-reactive fraction of AFP; DCP, des-γ-carboxy prothrombin; \*, 76例不明.

( $p=0.0003$ )、糖尿病の併存が少なく( $p=0.0008$ )、インターフェロン治療歴も少なかった( $p<0.0001$ )。臨床検査値では(表2)、高齢になるほど血小板は高値( $p=0.0032$ )で、ALTは低値( $p<0.0001$ )、AFPは低値( $p=0.0043$ )であった。

## 2) HCC診断時の検査所見

HCC診断時の臨床検査値を表3に示す。高齢になるほど血小板は高値( $p<0.0001$ )で、PTも高値( $p=0.0005$ )、ALTの積分平均値は低値( $p<0.0001$ )であった。

## 3) 血小板とALTの推移

図1は血小板値の減少率をみたものである。高齢になるに従い血小板の年率減少率はA群、B群、C群、D群でそれぞれ $0.47 \times 10^4/\text{mm}^3$  (-1.64 ~ +1.52)、 $0.23 \times 10^4/\text{mm}^3$  (-1.94 ~ +1.93)、 $0.20 \times 10^4/\text{mm}^3$  (-2.55 ~ +1.82)、 $0.11 \times 10^4/\text{mm}^3$  (-1.77 ~ +1.29)であり、高齢になるほど低くなった( $p=0.0107$ )。一方、発癌までの経過観察中のALTの積分平均値(図2)は、A群、B群、C群、D群でそれぞれ80.9 IU/L(25.3-179.3)、62.3 IU/L(14.5-167.9)、59.0 IU/L(9.9-134.1)、44.9

表3 HCC診断時検査所見

	A群 (n=36)	B群 (n=115)	C群 (n=143)	D群 (n=29)	p
血小板( $10^4/\text{mm}^3$ )	7.2(4.0-19.2)	8.4(2.8-25.6)	9.9(3.1-35.5)	11.9(5.8-23.2)	<0.0001
プロトロンビン時間(%)	75(33-104)	80(46-131)	86(52-113)	91(47-128)	0.0005
総ビリルビン(mg/dL)	0.9(0.2-3.2)	1.0(0.2-3.8)	0.8(0.3-6.1)	0.6(0.2-2.8)	0.4883
Child-Pugh分類(A/B, C)	21/15	77/38	103/40	20/9	0.1793
ALTの測定回数(回)	38(7-100)	40(6-124)	86(52-113)	37(6-101)	0.1496
ALTの積分平均値(IU/L)	80.9(25.3-179.3)	62.3(14.5-167.9)	59.0(9.9-134.1)	44.9(22.7-91.9)	<0.0001

HCC, 肝細胞癌; Group A,  $\leq 60$ 歳; Group B, 61-70歳; Group C, 71-80歳; Group D, >80歳; ALT, alanine aminotransferase.

図1 発癌までの血小板減少率( $\times 10^4/\text{mm}^3/\text{年}$ )

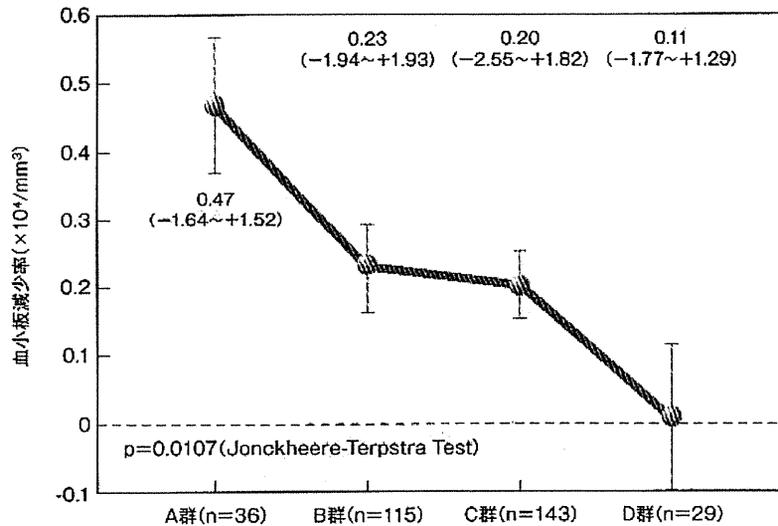


図2 発癌前のALTの積分平均値

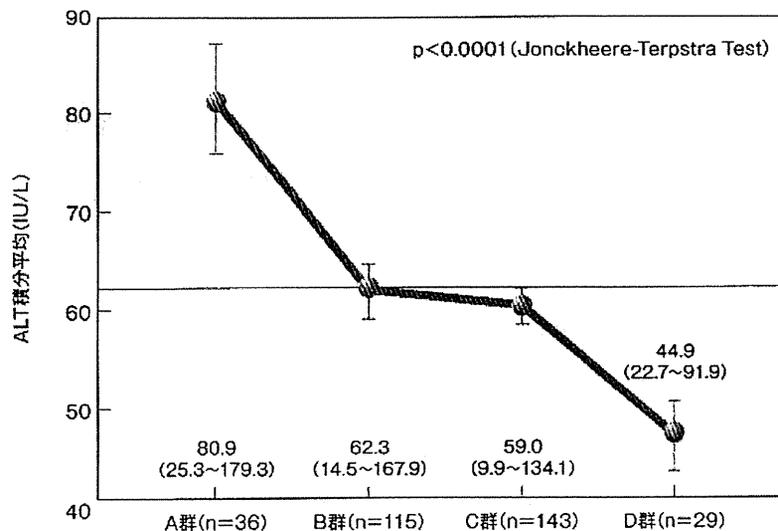
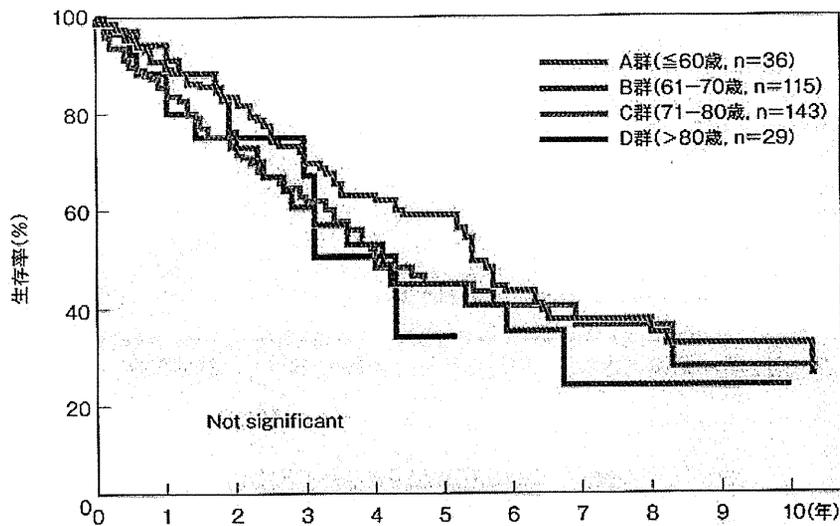


表4 HCCの背景

	A群 (n=36)	B群 (n=115)	C群 (n=143)	D群 (n=29)	p
AFP(hg/mL)	23.9(0.8-500)	19.8(0.6-10500)	12.8(0.8-12680)	17.8(0.8-99720)	0.2347
AFP-L3(%)	0(0-89)	0(0-87.2)	0(0-81.0)	0(0-40.7)	1.0000
DCP(mAU/L)	36(10-36164)	35(10-5941)	32(10-50904)	24(10-6229)	0.5650
腫瘍径(cm)	2.0(0.8-10.0)	2.0(0.3-8.8)	2.0(0.6-11.4)	2.3(1.0-9.0)	0.3754
腫瘍個数(個)	1(1-6)	1(1-8)	1(1-10)	1(1-4)	1.0000
門脈腫瘍塞栓(有/無)	2/34	3/112	6/137	0/29	0.3293
ステージ(1/2/3/4)	14/15/5/2	41/53/21/0	50/61/29/3	10/12/7/0	0.4957
初回治療(HR/PT/TACE/無)	9/18/4/5	47/44/16/8	51/47/33/12	4/11/9/5	0.0293
肝硬変(有/無)*	7/2	27/20	25/26	1/3	0.0727

HCC, 肝細胞癌: Group A, ≤60歳: Group B, 61-70歳: Group C, 71-80歳: Group D, >80歳: AFP, alpha-fetoprotein; AFP-L3, *lens culinaris* agglutinin-reactive fraction of AFP; DCP, des-γ-carboxy prothrombin; HR, hepatic resection; PT, percutaneous treatment(ethanol injection therapy, microwave coagulation therapy, radiofrequency ablation therapy); TACE, transcatheter arterial chemoembolization: \*, 111例が肝切除。

図3 4群の累積生存率



IU/L(22.7-91.9)と高齢になるに従い明らかに低値となった(p<0.0001)。

B群、C群、D群での生存率をみたものである。D群での観察期間は短い、各群間での差は認めなかった。

#### 4) HCCの背景と生存率

診断されたHCCの背景を検討した(表4)。高齢者では肝切除、ラジオ波焼灼術の占める割合が低かった(p=0.0293)。また、肝切除の少数例の検討ではあるが高齢者ほど肝硬変の合併の頻度が少ない傾向を認めた(p=0.0727)。図3はA群、

## 考察

HCVのスクリーニングが確立されてきている本邦では、新たなHCVキャリアの発生率は激減し、HCVキャリアの高齢化が目立ってきている。これに伴いHCC患者の高齢化も顕著となってきたり。

今回筆者らは、高齢化してきたHCC患者に焦点を絞り、その臨床的特徴を非高齢者と比較して、発癌まで3年以上にわたり定期的に経過観察できた323例の患者について検討した。今までに行われてきた検討はHCC診断時のものがほとんどで<sup>6) 7)</sup>、経過観察期間を考慮に入れた報告はなされていなかった。

今回の検討から、高齢者のHCCの特徴は血小板が高値で、ALTが低値であることが明らかとなった。経過観察期間を考慮すると、高齢で発症するHCCは血小板の年率減少率が低値で、ALTも低値を持続(ALTの積分平均値が低い)し、臨床検査値からは慢性肝炎と考えられる状態でも発癌すると考えられた。これは少数例の検討ではあるが、肝切除例で高齢者では肝硬変が合併する頻度が低率の傾向を認めたことから支持される。

現在の肝臓の診療ガイドライン(2009年)では高危険群をB型慢性肝炎、C型慢性肝炎および肝硬変と、超高危険群をB型肝硬変、C型肝硬変と定め、前者は6ヵ月ごとの超音波検査および腫瘍マーカー、後者は3～4ヵ月ごとの超音波検査および腫瘍マーカー、6～12ヵ月ごとのCTもしくはMRI検査(option)が推奨されている<sup>5)</sup>。今回の検討から高齢者のC型慢性肝炎ではC型肝硬変に準じたサーベイランスが望まれると考えられた。ここでいう高齢者とは65歳以上(一般的に高齢者を検討するときはこの値が使用される)

もしくは71歳以上(今回の検討のC群とD群)が考えられるが、今後、慎重な設定が必要と考える。

## おわりに

今回筆者らは高齢者のHCV感染に起因するHCCの臨床的特徴を検討し、血小板高値、ALT低値であってもHCCが発生することを明らかとした。HCCのサーベイランス上、考慮する必要がある。

## &lt;特集&gt;

## 4. 早期肝細胞癌の治療の開始時期について

熊田 卓\* 豊田 秀徳 多田 俊史

索引用語： 早期肝細胞癌 乏血性肝細胞性結節 Gd-EOB-DTPA造影MRI  
lead time bias 倍加時間

## はじめに

小さな肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma : HCC) の発見は近年の画像診断の進歩により, (超)高危険群を定期的に腫瘍マーカーおよび画像診断でフォローアップしていけば比較的容易となってきた。それに伴い, 多血化に至ってはいない乏血性肝細胞性結節 (multirow detector computed tomography [MDCT] または dynamic magnetic resonance imaging [MRI] の動脈相で周囲の肝実質に比べて低吸収域 [低信号] ないし等吸収域 [等信号] を示す結節)<sup>1)</sup> も検出されるようになってきた。特に 2008 年 2 月から gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid (Gd-EOB-DTPA) 造影 MRI が行えるようになったことのインパクトは大きく<sup>2)3)</sup>, HCC 診断における基本的な概念を急速に変えつつあることは本企画の画像診断の部分にすでに詳述されている。すなわち他の画像診断では認識できない乏血性肝細胞性結節が多数発見されるようになったわけである。このような乏血性肝細胞結節には軽度異型結節, 高度異型結節, 早期 HCC<sup>4)</sup> などが含まれるが, 結節に対して針生検もしくは切除を行うとかなりの頻度で早期 HCC であるとも報告されている<sup>5)</sup>。

一方, このようにして発見された結節の治療要求度が高いかは別問題である。HCC が発生する背景肝の多くにはウイルス肝炎など慢性肝疾患が存在する。従って, HCC を治療することは少なからず背景肝に負担を与えることになり, 術後急速な肝機能の悪化を経験することも稀ではない。すなわち HCC を治療する医師は常に早期発見・早期治療が必ずしも患者の生命予後を改善するとは限らないというジレンマを有している。このためわれわれは, 腫瘍の進行程度と基礎の肝病変

の程度を常に念頭に置きながら, 治療開始時期, 治療法を慎重に選択する必要がある。

本企画での筆者の分担は早期 HCC の治療適応である。Lead time bias から見た治療開始時期の考え方, 画像所見から見た治療開始時期の考え方を文献的考察および自験例でのデータを交えながら解説する。あくまで筆者の私見を交えた現時点での考え方であり, 今後の変遷について読者は十分に注意を払って頂きたい。

## 1. Lead time bias から見た HCC 治療開始時期

Lead time bias とはサーベイランスで発見された癌と症状発現で発見された癌との生存率を比較する場合に問題となる偏り (bias) である。定期検診で発見された癌の癌発生から死亡までの期間が症状発現で発見された癌と差がない場合でもサーベイランスで早く発見された分だけ見かけ上は長く生存することになり<sup>6)7)</sup>, あたかも長期間生存したかの様に感じてしまう偏りである。本当に定期的なサーベイランスが予後改善効果をもたらすかについてはサーベイランス群と非サーベイランス群に分けた RCT (randomized controlled trial) が必要となる。RCT がなされた報告は B 型肝炎で 1 報見られ, lead time は 0.45 年とされ, サーベイランス群 (半年に 1 度の  $\alpha$ -fetoprotein [AFP] の測定と超音波検査 [US] を施行) はコントロール群に比し有意に肝切除を受けた率が高く (46.5% vs 7.8%), 長期間生存していた ( $p < 0.01$ )<sup>8)</sup>。加えて prospective study および retrospective study でサーベイランスを受けていた群と受けていなかった群で明らかに予後に差があったとの報告も認められる<sup>9)~11)</sup>。一方, lead time bias を補正した retrospective study も行われており, 定期的なサーベイランスが予後改善をもたらす可能性が示されている<sup>12)</sup>。

われわれは, 定期的なサーベイランスで発見された HCC のうち, 以前の画像検査 (US) で肝細胞性結節として捉えられていたがその時点では HCC と確信 (診断)

Table 1 Patient characteristics

	DT group (n = 73)	3 cm group (n = 51)	4 cm group (n = 46)	5 cm group (n = 37)
Age (years)	67 (43-80)	69 (50-84)	68 (36-84)	67 (48-80)
Sex (male/female)	47/26	34/17	37/9	29/8
Etiology (B/B+C/C/NBNC)	8/0/62/3	4/1/40/6	4/0/35/7	2/1/27/7
Child-Pugh Classification (A/B)	52/21	41/10	38/8	27/10
AFP (ng/mL)	19.0 (0.8-765)	16.1 (0.8-3110)	17.1 (2.0-9910)	19.0 (0.8-24950)
AFP-L3 (%)	0.5 (0-29.7)	0.5 (0-70.7)	0 (0-60.6)	0.5 (0-90.7)
DCP (mAU/mL)	23 (10-4255)	62 (10-6227)	91 (10-8000)	62 (14-14175)
Tumor differentiation (well/moderate/poor)	19/22/4*	3/26/0	1/21/7	3/17/2
Therapy (HR/PT/TACE)	27/36/10	27/13/11*	29/7/10*	22/4/11*
Observation period (years)	4.7 (0.8-18.7)*	2.8 (0.7-14.2)	1.9 (0.5-15.4)	3.0 (0.5-11.1)
Outcome (survive/death)	34/39	14/37	23/23	25/12

Continuous variables are quoted as median (range). DT, doubling time; AFP, alpha-fetoprotein; AFP-L3, *lens culinaris* agglutinin-reactive fraction of AFP; DCP, des- $\gamma$ -carboxy prothrombin; HR, hepatic resection; PT, percutaneous treatment including ethanol injection therapy (PEIT), microwave coagulation therapy (PMCT), and radiofrequency ablation therapy (RFA); TACE, transcatheter arterial chemoembolization; \*,  $p < 0.001$

できず後日 HCC と診断されて腫瘍の倍加時間 (doubling time : DT)<sup>13)14)</sup> の測定が可能であった発見時最大径 3 cm 未満で単発の HCC 73 例を経験した。これらの腫瘍が自然経過で 3 cm になるまで、4 cm になるまで、5 cm になるまでの期間を倍加時間から計算し、それを減じて補正生存期間を求め、同時期に経験した発見時 3 cm 単発 (2.7 cm から 3.3 cm のサイズ) 51 例、4 cm 単発 (3.7 cm から 4.3 cm のサイズ) 46 例、5 cm 単発 (4.7 cm から 5.3 cm のサイズ) 37 例の HCC の実際の生存率と比較した。背景因子は Table 1 に示すごとくである。3 cm 発見群と 3 cm 補正生存群との間には生存期間に差は認めなかったが (Fig. 1)、4 cm 発見群と 4 cm 補正生存群および 5 cm 発見群と 5 cm 補正生存群では有意の差を認め (Fig. 2, 3)、少なくとも 3 cm 以下での HCC の発見の必要性が認められた。しかし筆者は、この結果は 3 cm 以下で HCC を発見すれば十分であることを意味しているとは考えていない。前述したが HCC の予後は基礎の肝病変に大きく依存しているために、時には治療開始を遅らせたり、また治療を行うべきでない症例もある。一方、サイズアップと共に脈管侵襲、肝内転移等の頻度は当然増加してくる。従って早期、小さな時期に治療を開始することが、病変をより完全にコントロールすることに繋がると考えられる場合も多い。併存する肝病変の程度を詳細に評価すると共に、HCC の悪性度をふまえて治療の開始時期を決めること

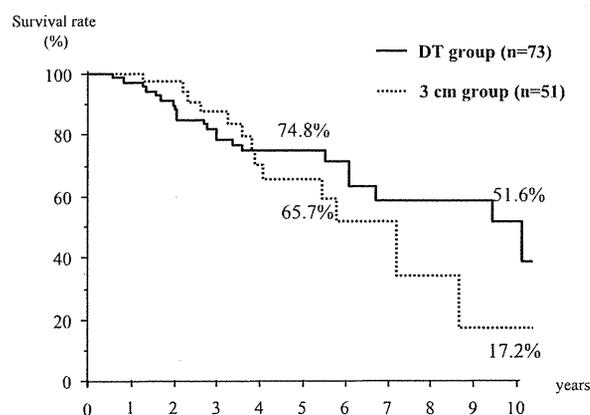


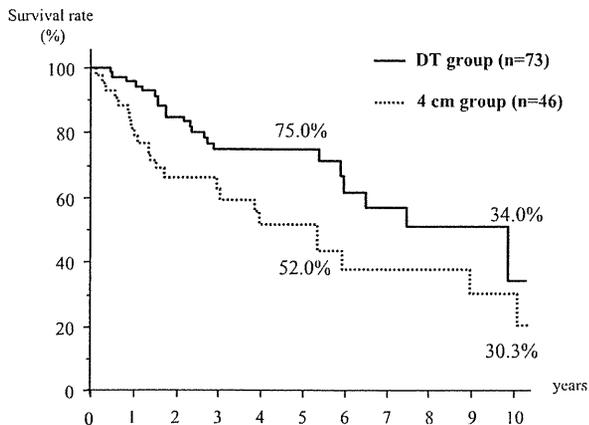
Fig. 1 Comparison between the corrected survival in the doubling time (DT) group and the actual survival in the 3 cm group.

There was no significant difference between the corrected survival estimated lead time in the DT group and the actual survival in the 3 cm group ( $p = 0.4541$ ).

が重要となる。

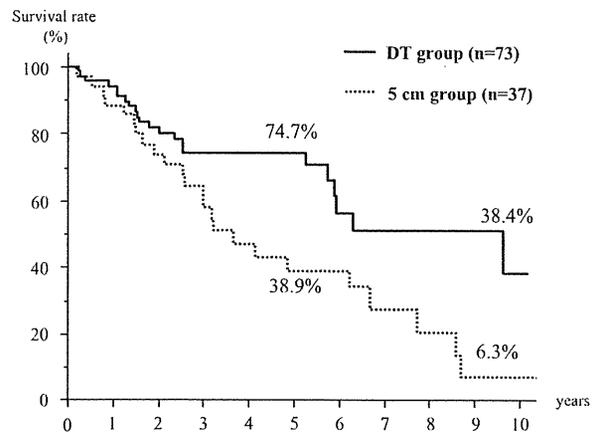
## 2. 早期肝細胞癌の治療開始時期

それでは早期 HCC において肝細胞性結節の悪性度の評価は如何に行うべきであろうか？ 全例で組織標本を得て、分化度、組織構造、細胞学的性状を評価することが理想的ではあるが肝生検に伴う合併症等を考慮



**Fig. 2** Comparison between the corrected survival in the doubling time (DT) group and the actual survival in the 4 cm group.

There was a significant difference between the corrected survival estimated lead time in the DT group and the actual survival in the 4 cm group ( $p = 0.023$ ).



**Fig. 3** Comparison between the corrected survival in the doubling time (DT) group and the actual survival in the 5 cm group.

There was a significant difference between the corrected survival estimated lead time in the DT group and the actual survival in the 5 cm group ( $p = 0.008$ ).

すると現実的ではない。画像診断により検出されるようになってきた小さな乏血性肝細胞性結節の悪性度を推定できる情報としては以下の4点がある。①乏血性肝細胞性結節の多血化(動脈血流増加), ②肝細胞性結節のサイズおよびサイズアップの速度, ③肝細胞性結節でのクッパー細胞の減少, そして⑤肝細胞性結節での門脈血の減少である。以後, 各々の点について報告も含めて考察する。

#### a) 乏血性肝細胞性結節の多血化 (動脈血流増加)

HCCの多段階発癌に伴う病理組織学的変化としては肝細胞性結節内の血管新生とそれに伴う血行支配や血行動態の変化が重要である。すなわち, 明らかな血管増生を伴い動脈血流が増加したHCCは臨床的に悪性度が高く治療要求度も高いことはよく知られている。これらの動脈血流増加(多血化)を最も鋭敏に診断するためには肝動脈造影下CT (CT during hepatic angiography: CTHA)が最も優れていることに異論はない。しかし, 繰り返して行うには検査としては侵襲的である。Gd-EOB-DTPA造影MRIは肝細胞造影相で多くの早期HCCが低信号を示すため<sup>15)</sup>, これらの結節の動脈血流を定期的にMDCT, dynamic MRI, 造影超音波などを用いて経過観察し, 乏血性肝細胞結節が多血化を示した時点で治療を開始することが妥当と考えている。

当院においてもGd-EOB-DTPA造影MRI肝細胞造影相にて乏血性肝細胞性結節(経過観察開始時はCTHA

で動脈血増加のないことを確認)で多血化に至った症例の臨床的検討を行った。対象は2008年2月より2009年7月までにHCC疑いでGd-EOB-DTPA造影MRIが施行された430例で, 期間内の検査回数は797回である。検討の対象とした乏血性肝細胞性結節は, 肝細胞造影相で肝実質に比して明らかに低信号と認識され, 比較的境界が明瞭で円形・類円形の8mm以上の結節で, 30症例49結節認められた。観察期間は6カ月(3-15カ月)であった。Table 2に経過観察中に多血化の認められた13結節と認められなかった36結節の背景因子を示す。多血化の認められた結節は有意に腫瘍径が大きかった( $p = 0.0260$ )<sup>16)</sup>。観察開始時の腫瘍径が15mmを超える結節での1年以内での多血化率は77.3%を示し, 15mm以下の結節の1年以内の多血化率16.9%に比し有意に高率であった( $p = 0.026$ , Fig. 4)。すなわち, 大きな非濃染結節ほど, 短期間に多血化することを示していた。Fig. 5に経過観察中に多血化した実際の症例を示す。しかし, ここに示した結果は経過観察期間中央値が6カ月と短期間のものである。経過観察期間が長期となるに従い, 当然, 小さな非濃染結節も多血化してきており, サイズの大きな結節は早期(短期間)に多血化しやすいと解釈することが妥当と考えている。

#### b) 肝細胞性結節のサイズおよびサイズアップの速度

肝細胞性結節の自然経過でのサイズアップの検討は多くなされている<sup>17)~19)</sup>。Sakamotoらは組織学的に診断

Table 2 Nodules' characteristics

	Malignant transformation (+)	Malignant transformation (-)	P
Number of nodules	13	36	
Size of nodules (mm)	20 (12-40)	14 (8-40)	0.0260
Change of size (mm)	4 (0-8)	1 (-8-13)	0.0153
T1-weighted image (hypo/iso/hyper)	5/7/4	3/24/9	0.6592
T2-weighted image (hypo/iso/hyper)	1/9/3	4/31/1	0.1033
Hepatobiliary phase (hypo/slightly hypo)	9/4	32/4	0.1834
CTHA (isoattenuating/hypoattenuating)	3/10	4/32	0.3629
Presence of typical HCC at other site (yes/no)	3/10	13/23	0.5018
Frequency of MRI examination	4 (2-8)	4 (2-9)	0.6608
Observation periods (months)	5 (3-11)	6 (3-13)	0.0971

Continuous variables were expressed as median (range). Abbreviations: hypo, hypointensity; iso, isointensity; hyper, hyperintensity; CTHA, CT during hepatic arteriography HCC; hepatocellular carcinoma; MRI, magnetic resonance imaging.

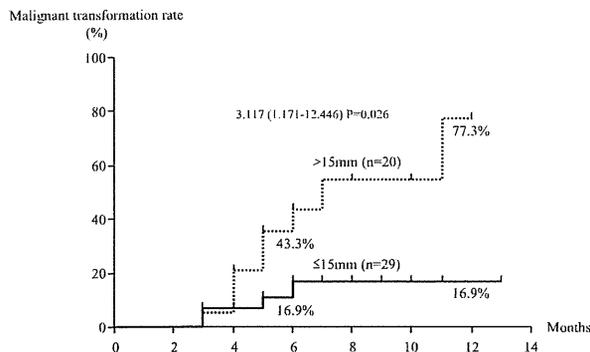


Fig. 4 Cumulative incidences of vascularized nodules based on the maximum diameter.

The 6-month and 12-month cumulative incidence of vascularized nodules with a maximum diameter  $\geq 15$  mm was significantly higher than that of vascularized nodules with a maximum diameter  $< 15$  mm.

された 53 結節 (45 症例, adenomatous hyperplasia [現在の異型結節に相当<sup>4)</sup>]18 結節, 早期肝細胞癌 12 結節, 進行肝細胞癌 28 結節) の自然経過を 6 カ月以上観察し, 倍加時間を計算している。そして, adenomatous hyperplasia, 早期肝細胞癌, 進行肝細胞癌での倍加時間の平均は, それぞれ  $21.2 \pm 10.7$  カ月,  $13.9 \pm 11.7$  カ月,  $6.0$  カ月  $\pm 5.2$  カ月であり後者ほど短期間であると報告している<sup>19)</sup>。倍加時間が短期間である肝細胞性結節ほど悪性度は高く, 治療要求度は高いと考えられる。われわれの検討でも多血化した非濃染結節は有意に増大速度が速いという結果を得ている (Table 2)<sup>16)</sup>。しかし, サイズアップの速度からの治療開始時期に言及し

た報告は認められてはいる。Kojiro らは結節のサイズが 15 mm を超えると活発に増殖し脱分化傾向を認め, unpaired arteries (異常動脈) の出現を認めるとしており<sup>20)21)</sup>, 15 mm が治療開始の 1 つの目安となると考えられる。

#### c) 肝細胞性結節のクッパー細胞の減少

クッパー細胞数は異型結節, 高分化型 HCC, 中分化型 HCC, 低分化型 HCC と脱分化するに従い減少することはよく知られている<sup>22)</sup>。すなわちクッパー細胞数の少ないもしくは欠損する肝細胞性結節は悪性度が高く治療要求度が高いと考えられる。クッパー細胞を画像化する手法には MRI を利用した超磁性体酸化鉄 (superparamagnetic iron oxide : SPIO) 造影剤と US を使用した perfluorocarbon microbubble (ソナゾイド<sup>TM</sup>) の 2 種類がある。SPIO 造影 MRI では異型結節, 高分化型 HCC, 中分化型 HCC, 低分化型 HCC と進行するに従い結節の信号強度は上昇する<sup>22)</sup>。高分化型 HCC では SPIO 造影 MRI は結節の半数強が等信号を示すが<sup>23)</sup>, 高信号の結節は高分化型 HCC であっても治療要求度は高いと考えられる。一方, ソナゾイド造影 US でも, microbubble がクッパー細胞にトラップされたと考えられる後血管相 (クッパー相)<sup>24)</sup>での結節のエコー輝度は高分化型 HCC, 中分化型 HCC, 低分化型 HCC と進行するにつれて低下した<sup>25)</sup>。SPIO 造影 MRI との相関は良好であり, 高分化型 HCC では 13 結節中 9 例 69.2% が非腫瘍部と等エコーであった。最近ではこれらの成績から Gd-EOB-DTPA 造影 MRI に加え, クッパー細胞の評価にはソナゾイド造影 US 後血管相 (クッパー相) が用いられるこ

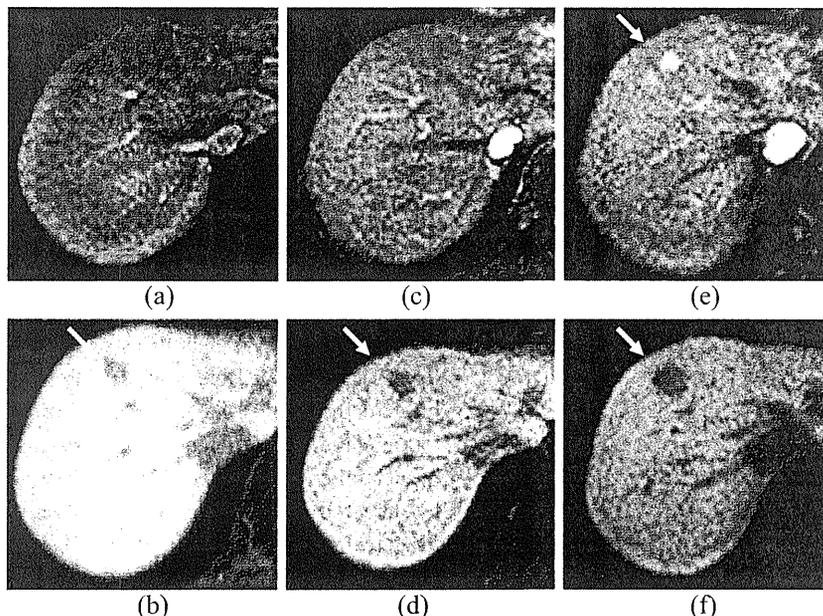


Fig. 5. MR images of a 75-year-old man with hepatitis C-related cirrhosis during a 15-month follow-up period.

- a) The arterial phase of dynamic Gd-EOB-DTP-enhanced MRI at the start of follow-up shows no nodules.  
 b) The hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTP-enhanced MRI at the start of follow-up shows a slightly hypointense nodule (arrow).  
 c) The arterial phase of dynamic Gd-EOB-DTP-enhanced MRI 9 months after the start of follow-up shows no nodules.  
 d) The hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTP-enhanced MRI 9 months after the start of follow-up shows a markedly hypointense nodule (arrow).  
 e) The arterial phase of dynamic Gd-EOB-DTP-enhanced MRI 15 months after the start of follow-up shows hyperattenuating foci in the nodule (arrow).  
 f) The hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTP-enhanced MRI 15 months after the start of follow-up shows a markedly hypointense nodule (arrow).

とが多くなってきている。われわれは 292 例の B 型もしくは C 型肝硬変に対してソナゾイド造影 US 後血管相でサーベイランスを行い、通常の B モードでは不明であった 16 結節の多血性 HCC を発見している (Table 3)<sup>26)</sup>。

#### d) 肝細胞性結節の門脈血流の低下

多段階発癌の過程で、結節内の動脈・門脈血流の変化は異型結節でまず動脈・門脈血流が減少し始め、次第に異常動脈は増加し、中分化型 HCC では一般に門脈血流は消失し、流入血管は異常動脈のみとなる<sup>27)</sup>。門脈血流の評価は経動脈性門脈造影下 CT (CT during arterial portography; CTAP) によるが、侵襲的な検査であるために繰り返しの施行は困難である。Hayashi らの検討では CTAP で非腫瘍部に比し等吸収域の結節 (group

A), わずかに低吸収域を示す結節 (group B) および結節の一部に明らかな低吸収域の foci を有する結節 (group C) の 3 群に分類すると、悪性転化は 1000 日でそれぞれ 29.4%, 53.9% および 87.5% に認められ、group C での悪性転化率が明らかに高率であった ( $p < 0.01$ )<sup>28)</sup>。一方、朽尾らは炭酸ガス動注による ultrasound angiography で hypovascular であった結節 13 結節を門脈血流と腫瘍の倍加時間とで検討している。CTAP で門脈血流の低下を認めた 3 結節の倍加時間は  $170 \pm 74$  日であったのに対し、門脈血流の低下を認めなかった 10 結節の倍加時間は  $583 \pm 207$  日と長く、前者が有意に短かったと報告している ( $p < 0.01$ )<sup>29)</sup>。たとえ動脈血が増加していなくても門脈血の減少している結節は治療要求度が高いと考えられる。

Table 3 Results of surveillance by double contrast US: B-mode US vs. double contrast US<sup>26)</sup>

No.	Sex	Age	Virus	Location	Size (mm)	B-mode US	CEUS Kupffer phase	Double-contrast US	Pathological diagnosis
1	M	64	HCV	S6	6×6	Not detected	Defect	Positive	HCC
2	M	53	HCV	S8	7×7	Not detected	Defect	Positive	HCC
3	M	76	HCV	S6	8×8	Not detected	Defect	Positive	HCC
4	F	72	HCV	S7	8×7	Not detected	Defect	Positive	HCC
5	M	68	HBV	S5	8×8	Not detected	Defect	Positive	HCC
6	M	72	HCV	S2	9×8	Not detected	Defect	Positive	HCC
7	M	71	HCV	S3	10×9	Not detected	Defect	Positive	HCC
8	M	70	HBV	S8	10×10	Not detected	Defect	Positive	HCC
9	M	68	HCV	S2	10×7	Not detected	Defect	Positive	HCC
10	F	75	HCV	S6	11×11	Not detected	Defect	Positive	HCC
11	M	67	HCV	S6	11×10	Not detected	Defect	Positive	HCC
12	M	73	HBV	S7	12×11	Not detected	Defect	Positive	HCC
13	M	74	HCV	S5	12×11	Not detected	Defect	Positive	HCC
14	F	69	HCV	S2	12×10	Not detected	Defect	Positive	HCC
15	M	70	HCV	S6	12×11	Not detected	Defect	Positive	HCC
16	M	76	HCV	S8	13×12	Not detected	Defect	Positive	HCC

CEUS, contrast-enhanced US; HBV, hepatitis B virus; HCC, hepatocellular carcinoma; HCV, hepatitis C virus; US, ultrasound.

### 3. おわりに

早期 HCC の治療開始時期について考察した。早期 HCC は形態上の特徴からその多くは乏血性細胞性結節である。その結節が多血化した場合には治療要求度が高くなることには多くの読者は異論がないと思う。それでは肝細胞性結節のサイズアップについてはどうであろうか。DT が長い場合には悪性度が低いとして慎重に経過観察するという考え方もあるが、サイズが 15 mm を超える場合にはたとえ多血化していなくても、近いうちに多血化する可能性が極めて高いため肝生検を含めた積極な診断を行い、悪性ならば治療を開始することが望ましいと思われる。一方、乏血性肝細胞性結節のクッパー細胞が減少したと判断された場合や門脈血流が低下した場合はたとえ多血化が認められなくても治療適応があると考えられる。しかし門脈血流の低下の確認には侵襲的な CTAP を行う必要があるため、現実的には造影超音波の後血管相（クッパー相）での判断に負うところが大きい。

いずれにしても HCC の治療は腫瘍の状態のみから治療開始時期・適応を判断することは片手落ちである。常に併存する肝疾患の予後と HCC 治療時に非腫瘍部の肝臓に与える影響を考慮して治療開始時期・治療法を決めることが重要である。多くの C 型肝炎に起因する HCC は高齢化したが、併存する C 型肝炎の肝機能は良

好となり当初の治療は積極的に行えるようになった。しかし C 型肝炎ウイルス感染が持続する限り、引き続き肝機能の低下、再発（特に多中心性発生）は避けられない。これらも総合的に考えて治療開始時期・治療法を決める必要があるのは当然である。一方、B 型肝炎に起因する HCC の治療成績は核酸アナログの登場により飛躍的に向上した。すでに進行した肝硬変に合併した HCC は別として、頻度は減少したが多くは核酸アナログでコントロールされた慢性肝炎・肝硬変や無症候性キャリアに HCC が発生してきている。これらの併存肝病変の肝機能は良好で HCC のみを考えて治療すれば良くなったわけである。従って、治療開始時期はより早期とすべきであり、肝切除を含めた積極的な治療が望まれる。さらに最近増加してきている非 B 非 C 型（HBs 抗原陰性、HCV 抗体陰性）HCC では、高危険群の同定が困難でサーベイランスの対象となりにくく早期 HCC の頻度は少ないが、併存する肝疾患の肝機能は良好であることが多く、高齢化の傾向は認めるものの、早期治療開始が望ましい。このように併存疾患の成因による対応の違いもポイントとなる。

早期 HCC の治療開始時期および治療適応について文献的考察を含め筆者らの経験から現時点での考え方を示した。しかし、示した基準に基づいて治療を開始した場合、治療後の予後が本当に改善するという科学的

な根拠はまだ得られてはいないのが実情である。最初にも述べたが、あくまで自験例および文献の考察から得られた現時点での考え方であり、今後、診断法・治療法が進歩すれば当然変化してくると考えられる。早期HCCの治療にあたっては常に新しい情報を集積して、慎重に対応することが望まれる。

#### 文 献

- 1) 工藤正俊, 泉 並木, 松井 修. 第5章 肝癌の診断 C 肝癌診断アルゴリズム 乏血性肝細胞性結節境界病変, 異型結節, 早期肝癌はどのような場合に治療すべきか. 「肝癌診療マニュアル」日本肝臓学会編, (第2版). 医学書院, 東京, 2010, p56—59
- 2) Kim SH, Kim SH, Lee J, et al. Gadoteric acid-enhanced MRI versus triple-phase MDCT for the preoperative detection of hepatocellular carcinoma. *Am J Roentgenol* 2009; 192: 1675—1681
- 3) Reimer P, Rummeny EJ, Shamsi K, et al. Phase II clinical evaluation of Gd-EOB-DTPA: dose, safety aspects, and pulse sequence. *Radiology* 1996; 199: 177—183
- 4) International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: A report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology* 2009; 49: 658—654
- 5) Kogita S, Imai Y, Okada M, et al. Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance images of hepatocellular carcinoma: correlation with histological grading and portal blood flow. *Eur Radiol* 2010; 20: 2405—2413
- 6) Gates TJ. Screening for cancer: evaluating the evidence. *Am Fam Physician* 2001; 63: 513—522
- 7) Bruix J, Sherman M; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2011; 53: 1208—1236
- 8) Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130: 417—422
- 9) Sofia S, Siringo S, Gaiani S, et al. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gut* 2001; 48: 251—259
- 10) Tanaka H, Nouse K, Kobashi H, et al. Surveillance of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection may improve patient survival. *Liver Int* 2006; 26: 543—551
- 11) Yu EW, Chie WC, Chen TH. Does screening or surveillance for primary hepatocellular carcinoma with ultrasonography improve the prognosis of patients? *Cancer J* 2004; 10: 317—325
- 12) Trevisani F, Cantarini MC, Labate AM, et al. Surveillance for hepatocellular carcinoma in elderly Italian patients with cirrhosis: effects on cancer staging and patient survival. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1470—1476
- 13) Collins WP, Loeffler RK, Tivey H. Observation of growth rates of human tumors. *Am J Roentgenol* 1956; 76: 988—1000
- 14) Schwartz M. A biomathematical approach to clinical tumor growth. *Cancer* 1961; 14: 1272—1294
- 15) 佐野勝廣, 市川智章. 乏血性肝細胞癌診断における Gd-EOB-DTPA の有用性. *臨床画像* 2011; 27: 296—301
- 16) Kumada T, Toyoda H, Tada T, et al. Evolution of hypointense hepatocellular nodules observed only in the hepatobiliary phase using Gd-EOB-DTPA enhanced magnetic resonance imaging. *Am J Roentgenol* in press
- 17) Ebara M, Ohto M, Shinagawa T, et al. Natural history of minute hepatocellular carcinoma smaller than three centimeters complicating cirrhosis. *Gastroenterology* 1986; 90: 289—298
- 18) Barbara L, Benzi G, Gaiani S, et al. Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. *Hepatology* 1992; 16: 132—137
- 19) Sakamoto M, Hirohashi S. Natural history and prognosis of adenomatous hyperplasia and early hepatocellular carcinoma: multi-institutional analysis of 53 nodules followed up for more than 6 months and 141 patients with single early hepatocellular carcinoma treated by surgical resection or percutaneous ethanol injection. *Jpn J Clin Oncol* 1998; 28: 604—608
- 20) Kojiro M. Chapter 3, Pathomorphologic characteristics of early-stage small hepatocellular carcinoma. *In: Pathology of Hepatocellular Carcinoma*, Blackwell Publishing, Oxford, 2006, p31—50
- 21) Kojiro M. Chapter 5, Angioarchitecture of hepa-

- tocellular carcinoma. *In: Pathology of Hepatocellular Carcinoma*, Blackwell Publishing, Oxford, 2006, p63—76
- 22) Imai Y, Murakami T, Yoshida S, et al. Superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance images of hepatocellular carcinoma: correlation with histological grading. *Hepatology* 2000; 32: 205—212
- 23) Okada M, Imai Y, Kim T, et al. Comparison of enhancement patterns of histologically confirmed hepatocellular carcinoma between gadoxetate- and ferucarbotran-enhanced magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging* 2010; 32: 903—913
- 24) 日本超音波医学会用語・診断基準委員会. 肝腫瘍の超音波診断基準(案). *Jpn J Med Ultrasonics* 2010 ; 37 : 157—166
- 25) Korenaga K, Korenaga M, Furukawa M, et al. Usefulness of Sonazoid contrast-enhanced ultrasonography for hepatocellular carcinoma: comparison with pathological diagnosis and superparamagnetic iron oxide magnetic resonance images. *J Gastroenterol* 2009; 44: 733—741
- 26) Kudo M, Hatanaka K, Kumada K, et al. Double contrast ultrasound: a novel surveillance tool for hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 368—370
- 27) Hayashi M, Matsui O, Ueda K, et al. Correlation between the blood supply and grade of malignancy of hepatocellular nodules associated with liver cirrhosis: evaluation by CT during intraarterial injection of contrast medium. *Am J Roentgenol* 1999; 172: 969—976
- 28) Hayashi M, Matsui O, Ueda K, et al. Progression to hypervascular hepatocellular carcinoma: correlation with intranodular blood supply evaluated with CT during intraarterial injection of contrast material. *Radiology* 2002; 225: 143—149
- 29) 朽尾人司, 富田周介, 工藤正俊, 他. US angiography で乏血性を示す肝細胞癌及びその境界病変の腫瘍発育速度—門脈血流の有無との関連について—. *超音波医学* 1991 ; 18 : 742—748

## Time of initiation of therapy for early hepatocellular carcinoma

Takashi Kumada\*, Hidenori Toyoda, Toshifumi Tada

**Key words:** early hepatocellular carcinoma    hypovascular hepatic nodule  
Gd-EOB-DTPA enhanced MRI    lead time bias    doubling time

*Kanzo* 2011; 52: 441—448

Department of Gastroenterology and Hepatology, Ogaki Municipal Hospital

\*Corresponding author: takashi.kumada@gmail.com

Original Article

# Advantage of IFN-β/α2b same-day administration for ribavirin-intolerant patients with chronic hepatitis C

Eiichi Tomita,<sup>1</sup> Kazuki Ando,<sup>2</sup> Jun-ichi Sugihara,<sup>1</sup> Youichi Nishigaki,<sup>1</sup> Tetsuya Yamada,<sup>3</sup> Ryoko Ando,<sup>1</sup> Masao Takemura<sup>4</sup> and Mitsuru Seishima<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Gastroenterology and <sup>3</sup>Clinical Laboratory, Gifu Municipal Hospital, Gifu, <sup>2</sup>Goto Clinic, Ogaki, and <sup>4</sup>Department of Laboratory Medicine, Gifu University Graduate School of Medicine, Gifu, Japan

**Aim:** Although interferon (IFN)/ribavirin is the mainstream combination treatment for chronic hepatitis C in patients with a high viral load, ribavirin is problematic for women of child-bearing age and patients with anemia. Therefore we needed to establish a new regimen without ribavirin.

**Methods:** We devised a new regimen (same-day β/α2b) to administer IFN-β and α2b on the same-day, and compared it with IFN-α2b alone and IFN-α2b plus ribavirin. The cases were 36 patients (26.1%) in whom ribavirin could not be used (young women, anemia, etc.) among 138 patients who underwent IFN treatment after ribavirin release.

**Results:** The percentages of patients withdrawing due to side-effects were 6.8%, 18.8% and 17.0% in the treatment with same-day β/α2b, IFN-α2b alone and IFN-α2b plus ribavirin groups, respectively. In genotype 1b, the sustained viral response (SVR) was 28.6% (4/14), 13.6% (3/22) and 25.0% (8/32)

with a high viral load, and 91.7% (11/12), 27.3% (3/11) and 57.1% (4/7) with a low viral load for the respective groups. According to a study on viral half-life during the early phase of IFN therapy, there was no difference among the regimens of same-day IFN-β/α2b, β alone, α2b alone and twice-daily treatment with IFN-β. Same-day β/α2b treatment showed a significantly higher SVR rate in moving type patients with a genotype 1b/high viral load.

**Conclusions:** Same-day β/α2b treatment resulted in few cases where therapy was discontinued and showed a high SVR rate. This regimen is especially appropriate in cases where ribavirin has been deemed unsuitable.

**Key words:** chronic hepatitis C, interferon treatment, new regimen, ribavirin, sustained viral response

## INTRODUCTION

AT PRESENT, ONLY interferon (IFN) treatment enables the elimination of HCV-RNA for cases of chronic hepatitis C (CH-C). However, the rate of disappearance of HCV RNA is determined by factors such as genotype, quantity of HCV RNA, and the number of the NS5A mutations.<sup>1-3</sup> In particular, a sustained viral response (SVR) to IFN monotherapy in patients with genotype 1b and a high viral load is quite low, which is the main problem with IFN treatment. In addition, SVR in genotype 1b patients with a low viral load and genotype 2a or 2b patients with a high viral load is not nearly sufficient.

In recent years, the therapeutic effect in patients with a high viral load has been significantly improved by the use of ribavirin.<sup>4-8</sup> However, because ribavirin is not recommended for women of childbearing age and patients with anemia, IFN/ribavirin combination therapy is inappropriate in these cases. Therefore it was necessary to devise a protocol to treat such cases that would deliver an equivalent therapeutic effect without using ribavirin. In this study, we considered the duration, dosage, and method of administration.

Here, we devised a new regimen to give IFN-β and α on the same-day for the purpose of raising the clinical efficacy without exacerbating the side-effects.

## PATIENTS AND METHODS

### Patients

WE EXAMINED 174 CH-C patients for whom IFN medical treatment was performed for examination of availability. As shown in Table 1, we analyzed

Correspondence: Dr Eiichi Tomita, Department of Gastroenterology, Gifu Municipal Hospital, 7-1 Kashima-cho, Gifu City, Gifu 500-8513, Japan. Email: etomita\_jp@yahoo.co.jp  
Received 30 March 2009; revision 24 August 2009; accepted 31 August 2009.

**Table 1** Clinical and virological background of 174 patients in the response to three interferon (IFN) treatment regimens

Variables	Same-day $\beta/\alpha 2b$ ( <i>n</i> = 73)	IFN- $\alpha 2b$ monotherapy ( <i>n</i> = 48)	IFN- $\alpha 2b$ with ribavirin ( <i>n</i> = 53)
Age (mean $\pm$ SD)	47.80 $\pm$ 13.43	48.40 $\pm$ 11.35	52.22 $\pm$ 9.92
Sex			
Men/women	45/28	36/12	42/11
		<i>P</i> = 0.021	
SVR ratio	<i>P</i> = 0.002		
<i>Genotype 1b</i>	15/26 (57.7%)	6/33 (18.2%)	12/39 (30.8%)
High viral load	4/14 (28.6%)	3/22 (13.6%)	8/32 (25.0%)
Low viral load	11/12 (91.7%)	3/11 (27.3%)	4/7 (57.1%)
		<i>P</i> = 0.002	
<i>Genotype 2a+2b</i>	39/47 (83.0%)	8/15 (53.3%)	9/14 (64.3%)
High viral load	17/24 (70.8%)	N.T.	3/6 (50.0%)
Low viral load	22/23 (95.7%)	N.T.	6/8 (75.0%)

N.T., not tested; SD, standard deviation; SVR, sustained viral response

the data by dividing the patients into three groups: (i) same-day administration with IFN- $\beta$  and  $\alpha 2b$  (same-day IFN- $\beta/\alpha 2b$ ) (73 patients) (ii) IFN- $\alpha 2b$  monotherapy (48 patients) (iii) IFN- $\alpha 2b$  plus ribavirin (53 patients). (b) For examination of therapy choice, we analyzed the data of 138 patients with a high viral load who received IFN therapy to achieve SVR (Table 2a). Because our purpose in Table 2a was to analyze the frequency of problematic ribavirin use, we targeted all patients (high viral load) who were received IFN after ribavirin release commer-

cially. Thus, the patient group differs from those in Tables 1 and 2b. To examine the frequency of withdrawal and modification in the three IFN regimens above, we examined 174 CH-C patients (the same patient group as Table 1 [Table 2b]). A competitive RT-PCR method was used to determine the quantity of HCV-RNA (analyzed by SRL Inc. Tachikawa, Tokyo) and defined  $\geq 10^5$  copies/50  $\mu$ L as the high virus group and  $\leq 10^{4.5}$  copies/50  $\mu$ L as the low virus group. The genotype assay was conducted according to the method of Ohno *et al.*<sup>9</sup>

**Table 2** Patients for whom (a) ribavirin treatment was unsuitable and (b) therapeutic withdrawal and modification during treatment was necessary

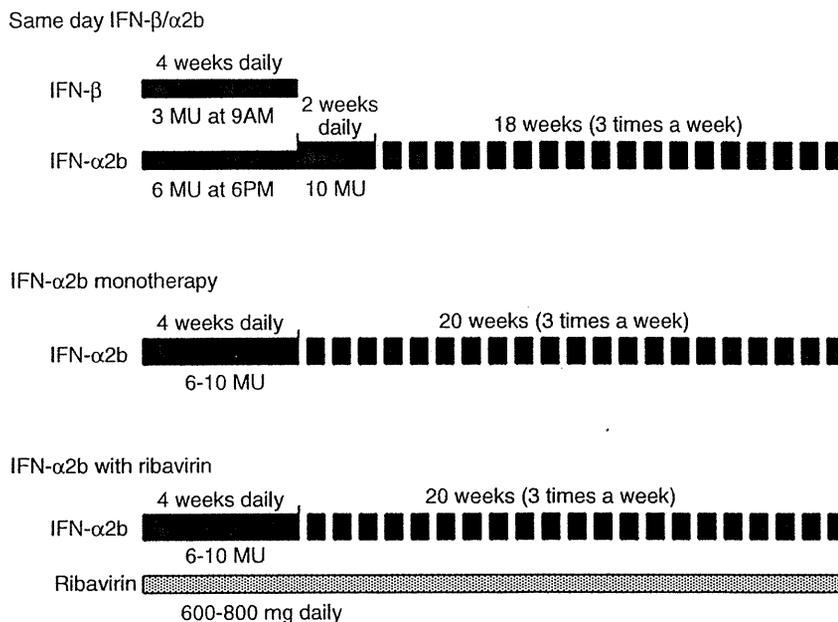
a. Impossibility of ribavirin use (high viral load)

Total	36/138 (26.1%)
Old age ( $\geq 70$ years of age)	13/36 (36.1%)
Invalidity or intolerance at the first IFN therapy	8/36 (22.2%)
Women of child-bearing age	6/36 (16.7%)
Rejection	5/36 (13.9%)
Anemia	4/36 (11.1%)

b. Therapeutic withdrawal and modification

	Withdrawal	Modification		Total	] * ] **
		Major	Minor		
Same-day IFN- $\beta/\alpha 2b$	5/73 (6.8%)	1/73 (1.4%)	13/73 (17.8%)	19/73 (26.0%)	] * ] **
IFN- $\alpha 2b$ monotherapy	9/48 (18.8%)	0/48 (0%)	1/48 (2.1%)	10/48 (20.8%)	
IFN- $\alpha 2b$ with ribavirin	9/53 (17.0%)	2/53 (3.8%)	11/53 (20.8%)	22/53 (41.5%)	

\**P* = 0.014, \*\**P* = 0.029. IFN, interferon.



**Figure 1** Therapeutic schedule of the group of same-day interferon (IFN)-β/α2b, IFN-α2b monotherapy and IFN-α2b plus ribavirin. The duration of total IFN therapy and daily injection were unified to 24 weeks and 4 weeks, respectively.

### IFN Treatment Regimen (see Fig. 1)

Since there were various types of patients according to their genotype and viral load, the term of each standard regimen was different. However, for the comparison of SVR among the groups we unified the terms of IFN therapy to 24 weeks.

#### Group receiving same-day IFN-β/α2b

Patients received 3 MU of natural IFN-β intravenously (Feron; Toray Industries Inc., Tokyo, Japan) at 0900 hours and 6 MU of IFN-α2b (Intron; Schering-Plough, Kenilworth, NJ) intramuscularly at 1800 hours for the initial 4 weeks of therapy, after which 10 MU of IFN-α2b was given daily for 2 weeks, and then 10 MU of IFN-α2b was given 3 times per week for 18 weeks.

#### IFN-α2b monotherapy group

Patients received 6–10 MU (10 MU in principle) of IFN-α2b intramuscularly (Intron) daily at 0900 hours for an initial 4 weeks and 6–10 MU (10 MU in principle) of IFN-α2b 3 times a week for 20 weeks.

#### Group receiving IFN-α2b plus ribavirin

Patients received 6–10 MU of IFN-α2b intramuscularly (Intron) daily at 0900 hours for an initial 4 weeks and 6–10 MU of IFN-α2b 3 times a week for 20 weeks. These patients received ribavirin (Schering-Plough,

Kenilworth, NJ) at a daily dosage of 600 or 800 mg according to the body weight ( $\leq$  or  $>$ 60 kg, respectively) for 24 weeks.

#### IFN-β monotherapy group

Patients received 6 MU of IFN-β intravenously (Feron) daily at 0900 hours for an initial four weeks and 6 MU of IFN-β three times a week for four weeks. Because the duration of administration of IFN in this regimen was different from the others, the data was used only for the analyses of viral half-life.

#### Group receiving twice-daily treatment with IFN-β

Patients received 6 MU of IFN-β intravenously (Feron) daily at 0900 hours and 1800 hours for an initial 4 weeks and 6–10 MU of IFN-α2b 3 times a week for 20 weeks. Because only a few patients completed IFN therapy without downward modification in this regimen, the data were used only for the analyses of viral half-life.

#### Analysis for serum level of HCV

In order to examine HCV dynamics, we sampled sera before, 24 h and 1 week after IFN treatment. For the group receiving same-day administration with IFN-β and α2b we also took a sample 8 h after the first administration of IFN-β (i.e. just before IFN-α2b administration). We measured HCV core antigen by chemiluminescence enzyme linked immune assay (CLEIA). For calibration of CLEIA, we quantified RNA