

- 65) 惠荘裕嗣, 犬塚 義, 竹田治彦, 中島 潤, 松田史博, 金坂 卓, 坂本 梓, 金 秀基, 邊見慎一郎, 石川哲朗, 齋藤澄夫, 西川浩樹, 喜多竜一, 岡部純弘, 木村 達, 大崎往夫, 千葉 勉. 改良型 PIVKA-II 測定試験「NX-PVKA-R」の肝細胞癌診断における有用性. 第 15 回日本肝臓学会大会 (JDDW2011) 2011.10.20-23 福岡
- 66) 那須彰洋, 丸澤宏之, 千葉 勉. 肝細胞/前駆細胞への遺伝子異常の蓄積が肝癌の発生に果たす役割. 第 15 回日本肝臓学会大会 (JDDW2011) 2011.10.20-23 福岡
- 67) 幡丸景一, 関川 昭, 西川浩樹, 津村剛彦, 喜多竜一, 圓尾隆典, 岡部純弘, 木村 達, 大崎往夫. 興味深い画像を呈した巨大肝細胞腺腫の 1 例. 日本超音波医学会第 38 回関西地方会学術集会 2011.11.12 大阪
- 68) 幡丸景一, 木村 達, 大崎往夫 当院における急性肝炎についての検討 第 39 回日本肝臓学会西部会 2011.12.09-10 岡山
- 69) 赤穂宗一郎, 喜多竜一, 若狭朋子, 井口恵里子, 越川頼光, 犬塚 義, 竹田治彦, 金坂 卓, 中島 潤, 松田史博, 坂本 梓, 幡丸景一, 邊見慎一郎, 石川哲朗, 齋藤澄夫, 西川浩樹, 関川 昭, 津村剛彦, 圓尾隆典, 岡部純弘, 木村 達, 大崎往夫 嚢胞性病変を内包した肝毛細血管性血管腫の 1 例 第 39 回日本肝臓学会西部会 2011.12.09-10 岡山
- 70) 喜多竜一, 坂本 梓, 大崎往夫 肝腫瘤画像と病理の対比—血流動態および Gd-EOB-DTPA 取り込み能の検討— 第 39 回日本肝臓学会西部会 2011.12.09-10 岡山
- 71) 坂本 梓, 喜多竜一, 大崎往夫 EOB-MRI 肝細胞相で低信号を呈する非多血性肝細胞性結節に対する治療アルゴリズム 第 39 回日本肝臓学会西部会 2011.12.09-10 岡山
- 72) 喜多竜一, 井口恵里子, 赤穂宗一郎, 竹田治彦, 犬塚 義, 中島 潤, 石川哲朗, 坂本 梓, 木村 達, 大崎往夫, 若狭朋子, 原田憲一, 中沼安二 濃染する胆管細胞癌についての検討 第 39 回日本肝臓学会西部会 2011.12.09-10 岡山
- 73) 幡丸景一, 井口恵里子, 赤穂宗一郎, 越川頼光, 竹田治彦, 犬塚 義, 金坂 卓, 松田史博, 中島 潤, 邊見慎一郎, 坂本 梓, 石川哲朗, 齋藤澄夫, 西川浩樹, 喜多竜一, 木村 達, 大崎往夫 肝内多発血流異常が併存した、巨大肝細胞腺腫の 1 例 第 39 回日本肝臓学会西部会 2011.12.09-10 岡山
- 74) 惠荘裕嗣, 犬塚 義, 竹田治彦, 中島 潤, 松田史博, 金坂 卓, 坂本 梓, 金 秀基, 邊見慎一郎, 齋藤澄夫, 西川浩樹, 喜多竜一, 岡部純弘, 木村 達, 大崎往夫, 千葉 勉 改良型 PIVKA-II 測定試験「NX-PVKA-R」の肝細胞癌診断における有用性 第 39 回日本肝臓学会西部会 2011.12.09-10 岡山
- 75) 金 秀基, 丸澤宏之, 惠荘裕嗣, 西川浩樹, 上田佳秀, 喜多竜一, 木村 達, 千葉 勉, 大崎往夫 非 B 非 C 肝細胞癌の臨床的特徴—アルコール群と非アルコール群の比較— 第 39 回日本肝臓学会西部会 2011.12.09-10 岡山

## 書籍

- 1) 大崎往夫, 中島 潤. C型肝炎に対するリバビリン併用インターフェロン療法—AFPは発癌抑制の Surrogate Markerとなり得るか—. 肝炎・肝癌の新しい診断と治療—第8回犬山シンポジウム記録集 メディカルトリビューン P95-105, 2011.
- 2) 大崎往夫. 肝細胞癌—診断治療における最新の動向—. 平成23年度日本肝臓学会教育講演会テキスト 日本肝臓学会生涯教育委員会 P68-79, 2011.
- 3) 大崎往夫. 肝癌(治療). 平成23年度日本肝臓学会後期教育講演会テキスト 日本肝臓学会生涯教育委員会 P42-52, 2011.
- 4) 木村 達, 大崎往夫, 岡部純弘, 喜多竜一, 西川浩樹, 齋藤澄夫, 波多野貴昭, 邊見慎一郎, 石川哲朗, 金 秀基, 坂本 梓, 恵荘裕嗣, 中島 潤, 金坂 卓, 松田史博, 竹田治彦, 犬塚 義, 越川頼光, 赤穂宗一郎. 当院における肝細胞癌に対するRFA10年間の治療成績. 第46回日本肝癌研究会記録集 林 紀夫監修 三 P7-8, 2011.
- 5) 喜多竜一, 坂本 梓, 犬塚 義, 竹田治彦, 中島 潤, 金坂 卓, 松田史博, 石川哲朗, 恵荘裕嗣, 邊見慎一郎, 松尾裕央, 齋藤澄夫, 西川浩樹, 木村 達, 大崎往夫. Gd-EOB-DTPA造影MRIの肝細胞相にて非定形的信号を呈する肝腫瘍症例の検討. 第46回日本肝癌研究会記録集 日本肝癌研究会 P67-68, 2011.
- 6) 犬塚 義, 大崎往夫. B型慢性肝炎関連肝癌の初回根治治療後における核酸アナログ投与の意義—無再発生存・全生存期間の検討. 第46回日本肝癌研究会記録集 日本肝癌研究会 P32-34, 2011.
- 7) 邊見慎一郎, 大崎往夫, 木村 達, 岡部純弘, 喜多竜一, 西川浩樹, 齋藤澄夫, 波多野貴昭, 邊見慎一郎, 石川哲朗, 金 秀基, 坂本 梓, 恵荘裕嗣, 中島 潤, 金坂 卓, 松田史博, 竹田治彦, 犬塚 義, 越川頼光, 赤穂宗一郎. 当院におけるSorafenibの使用経験. 第46回日本肝癌研究会記録集 日本肝癌研究会 P109-110, 2011.

## 雑誌

- 1) Yoshida H, Shiratori Y, Kudo M, Shiina S, Mizuta T, Kojiro M, Yamamoto K, Koike Y, Saito K, Koyanagi N, Kawabe T, Kawazoe S, Kobashi H, Kasugai H, Osaki Y, Araki Y, Izumi N, Oka H, Tsuji K, Toyota J, Seki T, Osawa T, Masaki N, Ichinose M, Seike M, Ishikawa A, Ueno Y, Tagawa K, Kuromatsu R, Sakisawa S, Ikeda H, Kuroda H, Kokuryu H, Ymashita T, Sakaida I, Katamoto T, Kikuchi K, Nomoto M, Omata K. Effect of vitamin K2 on the recurrence of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 54:532-540, 2011.
- 2) Osaki Y, Ueda Y, Marusawa H, Nakajima J, Kimura T, Kita R, Nishikawa H, Saito S, Henmi S, Sakamoto A, Eso Y, Chiba T. Decrease in alpha-fetoprotein levels predicts reduced incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection receiving interferon therapy: a single center study. *Journal of Gastroenterology* in press.
- 3) Hiroki Nishikawa, Tadashi Inuzuka, Haruhiko Takeda, Jun Nakajima, Azusa Sakamoto, Sinichiro Henmi, Tetsuro Ishikawa, Sumio Saito, Ryuichi Kita, Toru Kimura, Yukio Osaki, Yorimitsu Koshikawa. A Case of Advanced Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombus Refractory to Epirubicin That Showed Marked Decrease in Tumor Markers after Transcatheter Arterial Infusion with Miriplatin. *Case Reports in Oncology* 4:327-335, 2011.

- 4) Nishikawa H, Inuzuka T, Takeda H, Nakajima J, Sakamoto A, Henmi S, Matsuda F, Eso Y, Ishikawa T, Saito S, Kita R, Kimura T, Osaki Y. Percutaneous radiofrequency ablation therapy for hepatocellular carcinoma: a proposed new grading system for the ablative margin and prediction of local tumor progression and its validation. *Journal of Gastroenterology* 46:1418-1426, 2011.
- 5) Nishikawa H, Inuzuka T, Takeda H, Nakajima J, Sakamoto A, Henmi S, Matsuda F, Eso Y, Ishikawa T, Saito S, Kita R, Kimura T, Osaki Y. Comparison of percutaneous radiofrequency thermal ablation and surgical resection for small hepatocellular carcinoma. *BMG gastroenterology* 11:143, 2011.
- 6) Nasu A, Marusawa H, Ueda Y, Nishijima N, Takahashi K, Osaki Y, Yamashita Y, Inokuma T, Tamada T, Fujiwara T, Sato F, Shimizu K, Chiba T. Genetic Heterogeneity of Hepatitis C Virus in Association with Antiviral Therapy Determined by Ultra-Deep Sequencing. *PLoS ONE* 6(9):e24907, 2011.
- 7) Tadashi Inuzuka, Hiroki Nishikawa, Akira Sekikawa, Haruhiko Takeda, Shinichiro Henmi, Azusa Sakamoto, Sumio Saito, Ryuichi Kita, Toru Kimura, Yukio Osaki, Masatoshi Kudo. Complete Response of Advanced Hepatocellular Carcinoma with Multiple Lung Metastase Treated with Sorafenib:A Case Report. *Oncology* 81:152-157, 2011.
- 8) Soo Ki Kim, Hiroyuki Marusawa, Yuji Eso, Hiroki Nishikawa, Yoshihide Ueda, Ryuichi Kita, Toru Kimura, Tsutomu Chiba, Yukio Osaki, Masatoshi Kudo. Clinical Characteristics of Non-B Non-C Hepatocellular Carcinoma: A Single-Center Retrospective Study. *Digestion*84:43-49, 2011.
- 9) 大崎往夫, 木村 達, 西川浩樹, 金 秀基, 坂本 梓, 惠荘裕嗣, 齋藤澄夫, 中島 潤, 松田史博, 金坂 卓, 犬塚 義, 竹田治彦, 邊見慎一郎, 石川哲朗, 喜多竜一. 肝細胞癌に対する外科切除とラジオ波凝固療法—治療法選択の現状と選択の基準—. *Journal of Microwave Surgery* メディカルレビュー社 29:91-97, 2011.
- 10) 大崎往夫, 坂本 梓, 惠荘裕嗣, 木村 達, 喜多竜一, 西川浩樹. RVSの進歩とGd-EOB-MRI時代における新しい臨床応用. *MEDIX* 54:8-11, 2011.
- 11) 木村 達, 大崎往夫. 新しい肝の解剖学的理解と臨床応用, 経皮的局所療法のための区域診断, 肝区域と画像診断 update. *肝胆膵画像(増刊号)医学書院* 13:444-455, 2011.
- 12) 金 秀基, 東條正英, 早雲孝信, 栗山勝利, 安村聡樹, 平本秀二, 長谷川和範, 近藤雅彦, 西川浩史, 三宅直樹, 大崎往夫. A型急性肝炎により誘導されたII型自己免疫性肝炎の1例. *肝臓* 日本肝臓学会 52:503-509, 2011.

*The Proceeding of The 28th Inuyama Symposium 2010*

# 肝炎・肝癌の 新しい診断と治療

犬山シンポジウム記録刊行会 編

 Medical Tribune

## C型肝炎に対するリバビリン併用インターフェロン療法 —AFPは発癌抑制のSurrogate Markerとなり得るか—

大崎 往夫\*・中島 潤\*

### 1. 目的

C型慢性肝疾患は一般に肝硬変へと進展する進行性疾患であり、またC型肝炎からは年率7%と高率に肝癌の合併をきたし、これらが予後を規定することとなる。そのため治療の目的はまず抗ウイルス療法(インターフェロン治療)によりウイルスを駆除し、疾患そのものを治癒させることにある。ウイルスの駆除によりかつては非可逆的と考えられていた肝硬変の線維化が改善し、また肝発癌も抑制されることが明らかとされている。しかしインターフェロン治療の有効率は必ずしも高くはなく、今日の標準的治療であるペグインターフェロン・リバビリン併用療法での著効率(Sustained Virological Response : SVR)はGenotype 1b、高ウイルス量では40-50%<sup>1)2)</sup>で満足できるものではない。そのためNon-SVR例に対しても肝病変の進行と発癌抑制のためにさまざまな試みが行われている。グリチルリチン酸モノアンモニウム、ウルソデオキシコール酸などによるいわゆる肝庇護療法<sup>3)4)</sup>、あるいはインターフェロンの少量長期投与など<sup>5)</sup>である。これらの治療においては一般にALTが効果の予測因子として考えられており、それを持続低値に保つこと(Stained Biological Response : SBR)により疾患の進展と発癌が抑制し得る可能性が示されている。

他方、腫瘍マーカーとして肝癌の診断に広く

用いられてきたAFPは、近年発癌のリスク因子としても考えられてきている<sup>6)</sup>。本研究ではリバビリン併用インターフェロン治療における効果別累積発癌率および発癌に関わる各種因子、特にAFPを低下させることが発癌の抑制にどの程度関わっているのか、発癌抑制のSurrogate Markerとなり得るのか、その可能性について検討した。

### 2. 対象と方法

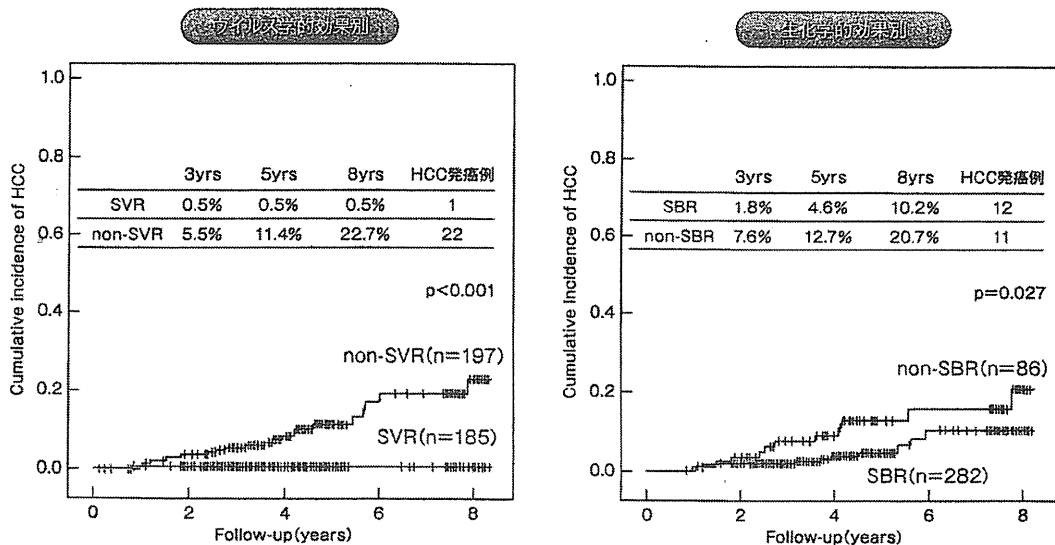
当施設において2002年1月から2009年3月にリバビリン併用インターフェロン治療を導入した512例中、治療期間中の発癌例、肝癌根治治療後のインターフェロン治療例を除き、治療終了後6ヵ月を経過し治療効果の判定、発癌との関わりを検討できた382例を対象とした。その要約を表1に示した。男性・女性がほぼ同数、年齢中央値は59歳、87%に肝生検が施行されておりF4が13%、HCV血清型は60%がI型、分類不能が25%であった。HCV RNAは5.9Log IU/mL(平均、以下同)、血小板数15.4万/ $\mu$ L、ALT 86IU/L、AFP 16.9ng/mLであった。治療法は再治療例も含めて、約90%がペグインターフェロン $\alpha$ -2b・リバビリン併用療法施行例である。SVRは185例(48.4%)、SBRは282例(76.6%)であった。リバビリン併用インターフェロン治療開始時よりの累積発癌率を算出し、ウイルス学的効果別(SVR、Non-SVR)、生化学的効果別(SBR、Non-SBR)、

\*大阪赤十字病院 消化器科(〒543-8555 大阪府大阪市天王寺区筆ヶ崎町5-30)

表1 Characteristics of the Patients

Sex	Male	192 (50.3%)
	Female	190 (49.7%)
Age(years old)		59.0 (18-81)
Fibrosis stage	0	43 (11.3%)
	1	152 (39.8%)
	2	46 (12.0%)
	3	43 (11.3%)
	4	50 (13.1%)
	Not Tested	48 (12.6%)
HCV serotype	1	229 (59.9%)
	2	57 (14.9%)
	Unclassified	96 (25.1%)
HCV RNA	5.9±0.4 Log IU/mL	(mean±SD)
Platelet	154±4.9×10 <sup>4</sup>	(mean±SD)
ALT	86.2±62.6 IU/L	(mean±SD)
AFP	16.9±38.4 ng/mL	(mean±SD)
Interferon type	IFN $\alpha$ 2b	69 (18.1%)
	PegIFN $\alpha$ 2b	278 (72.8%)
	Both	35 (9.2%)
Period of observation(years)		4.1 (1.0-8.4)
Virological response	SVR	185 (48.4%)
	non SVR	197 (51.6%)
Biological response	SBR	282 (76.6%)
	non SBR	86 (23.4%)
HCC development		23 (4.9%)

图1 累积肝癌率



治療開始時の年齢、性別、HCV血清型、線維化ステージ(F)、肝炎活動性(A)、AST、ALT、血小板数、AFP、PIVKA-II、および治療開始より肝発癌の直前あるいは最終観察日までに測定したALTおよびAFPの積分平均値(それぞれALTi、AFPi)と発癌との関わりを検討した。累積発癌率はカプランマイヤー法にて算出し、発癌に関わる因子をLog-rank testで検定した。Log-rank testで $p < 0.1$ となった因子を用いてCox比例ハザードモデルによりstepwise法にて多変量解析を行った(肝生検は施行例数が十分ではなく、多変量解析ではA因子、F因子は除外した)。なお治療終了6ヵ月後のHCV RNA陰性、ALTの基準値内をそれぞれSVR、SBRとした。

### 3. 結果

#### ①肝発癌、発癌抑制に関わる因子の検討

平均観察期間は4.1年で23例に肝発癌を認めた。ウイルス学的効果別での発癌率ではSVR例での発癌例は1例のみで3年、5年、8年の累積発癌率はいずれも0.5%であり、Non-SVRでの

累積発癌率3年5.5%、5年11.4%、8年22.7%に比して有意に低値であった( $p < 0.001$ 、図1)。SBR例での累積発癌率は3年1.8%、5年4.6%、8年10.2%であり、Non-SBR例でのそれぞれ7.6%、12.7%、20.7%に比して有意に低値であった( $p = 0.027$ 、図1)。性別では男性にやや発癌率が高かったが有意差はなく(表2)、年齢では70歳以上で発癌率が高かった(表2)。肝生検所見ではF0-2はF3-4に比して、A0-1はA2-3に比して発癌率は低かった(表2)。血小板数15万以上では15万未満に比して発癌率は低かった(表2)。治療前のALT値では有意差は認めなかったが、ALTi $< 40$  IU/Lではそれ以上に比して発癌率は低かった(図2)。治療前AFP値 $< 10$  ng/mLではそれ以上に比して発癌率は低値であったが、AFP積分平均値 $< 10$  ng/mLではその有意差は一層顕著となっていた( $p < 0.001$ 、図3)。単変量解析にて $p < 0.1$ であった因子によるCox比例ハザードモデルのstepwise法による多変量解析では、ウイルス学的治療効果SVRが有意な独立した因子となり、AFPiも強い傾向を認めた( $p = 0.050$ 、表2)。

表2 肝発癌に関わる因子(単変量および多変量解析)

因子	単変量	多変量(Cox比例ハザード、Stepwise法単変量で $p < 0.1$ )		
	p	Risk ratio	90%CI	p
治療効果(SVR/non-SVR)	$< 0.001$	0.119	0.015-0.937	0.043
治療効果(SBR/non-SBR)	0.027			
年齢( $< 70 / \geq 70$ )	0.04			
性別(男/女)	0.125			
Serogroupe(I/II)	0.452			
A因子(0-1/2-3)	0.030			
F因子(0-2/3-4)	$< 0.001$			
血小板数( $< 15万 / \geq 15万$ )	$< 0.001$	0.344	0.095-1.241	0.103
ALT( $< 40 / \geq 40$ )	0.274			
ALTi( $< 40 / \geq 40$ )	0.001			
AFP( $< 10 / \geq 10$ )	0.005			
AFPi( $< 10 / \geq 10$ )	$< 0.001$	2.580	0.999-6.659	0.050

図2 累積発癌率

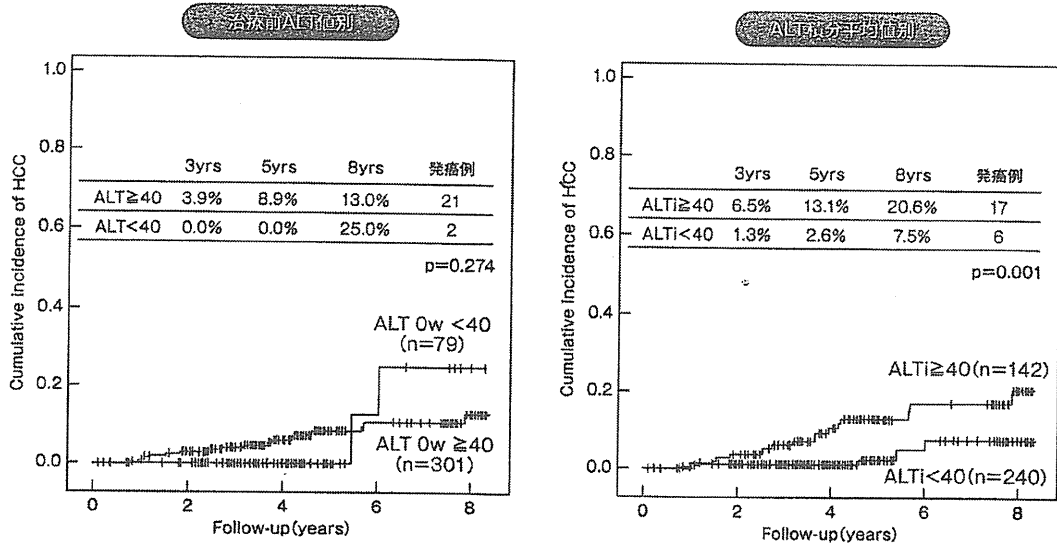
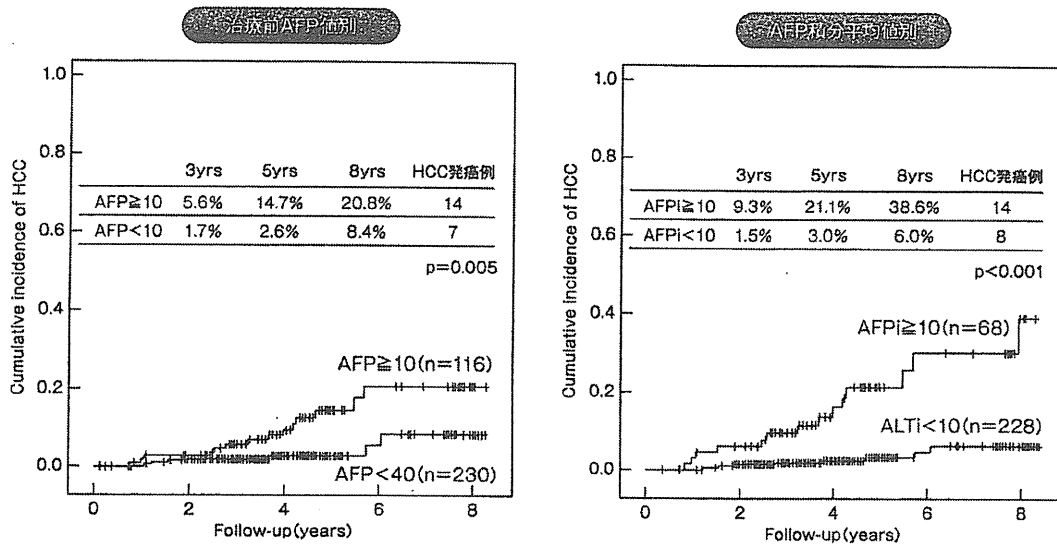


図3 累積発癌率



②Non-SVR例における発癌、発癌抑制に関わる因子の検討

Non-SVR例を対象とした検討では、SBR例での累積発癌率は3年3.9%、5年10.2%、8年25.8%であり、Non-SBR例のそれぞれ8.1%、13.5%、

22.2%と比して差は認めなかった(図4)。性別では発癌率の差を認めたが、年齢では差は認めなかった(図4、表3)。肝生検所見ではA因子では差はなく、F因子で差を認めた(表3)。治療前血小板数15万以上ではそれ未満に比して発癌



図4 累積発癌率

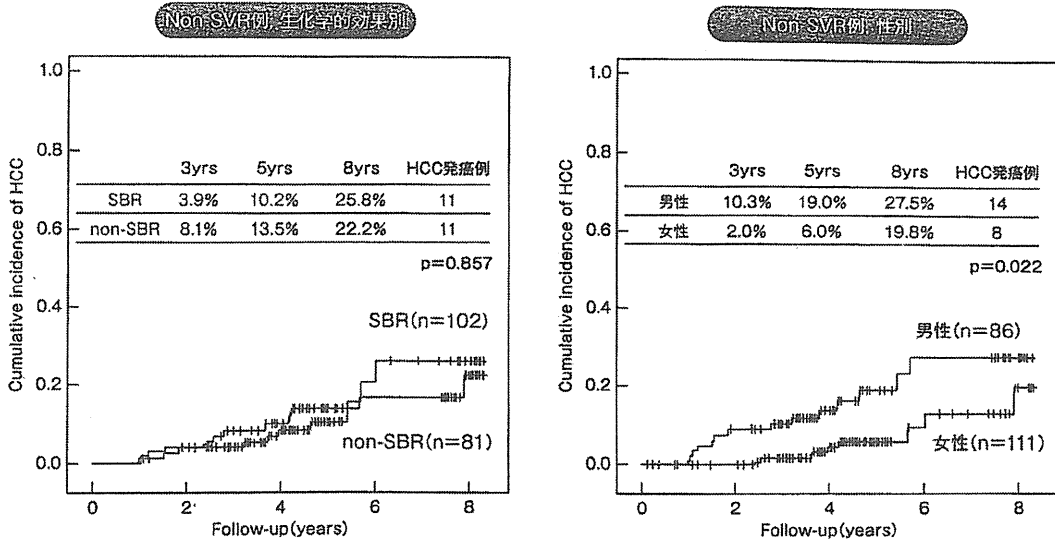


表3 肝発癌に関わる因子 Non-SVR症例(単変量および多変量解析)

因子	単変量	多変量(単変量でp<0.1)		
	p	Risk ratio	90%CI	p
性別(男/女)	0.022	0.274	0.111-0.680	0.005
年齢(<70/≥70)	0.089			
治療効果(SBR/non-SBR)	0.857			
Serogroupe(I/II)	0.796			
A因子(0-1/2-3)	0.061			
F因子(0-2/3-4)	0.023			
血小板数(<15万/≥15万)	0.022			
ALT(<40/≥40)	0.319			
ALTI(<40/≥40)	0.153			
AFP(<10/≥10)	0.124			
AFPI(<10/≥10)	0.002	5.128	2.069-12.710	<0.001

率は低かった(表3)。ALT値は治療前値、ALTIとも有意な差は認めなかった(図5)。他方、治療前AFP値では差を認めなかったが、AFP積分平均値では10ng/mL未満では明らかに発癌率が低かった(p=0.002、図6)。単変量でp<0.1と

なった因子を用いたCox比例ハザードモデルのstepwise法による多変量解析では性別(女性)およびAFPI<10ng/mLが肝発癌抑制の独立した有意な因子となった(表3)。

図5 累積発癌率

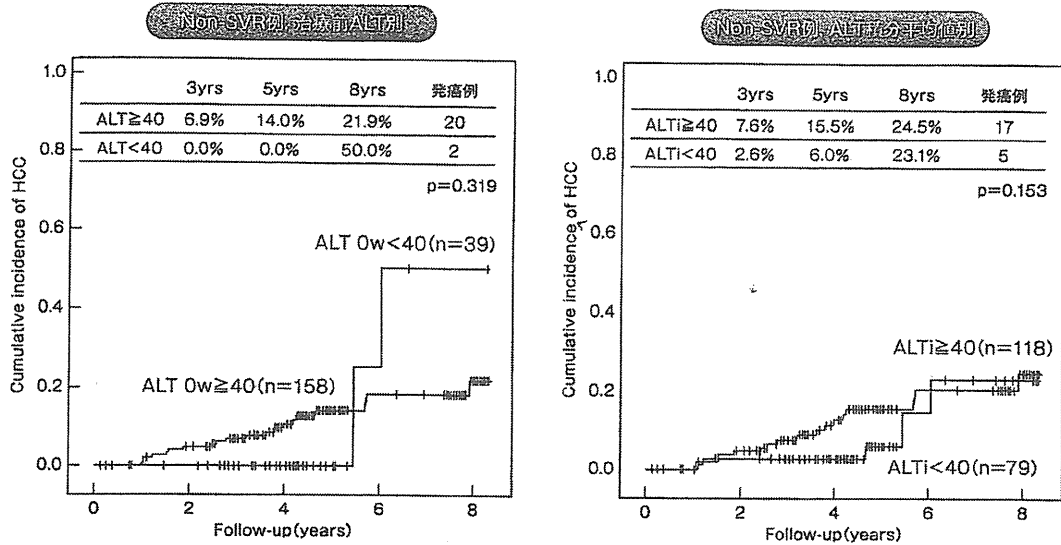
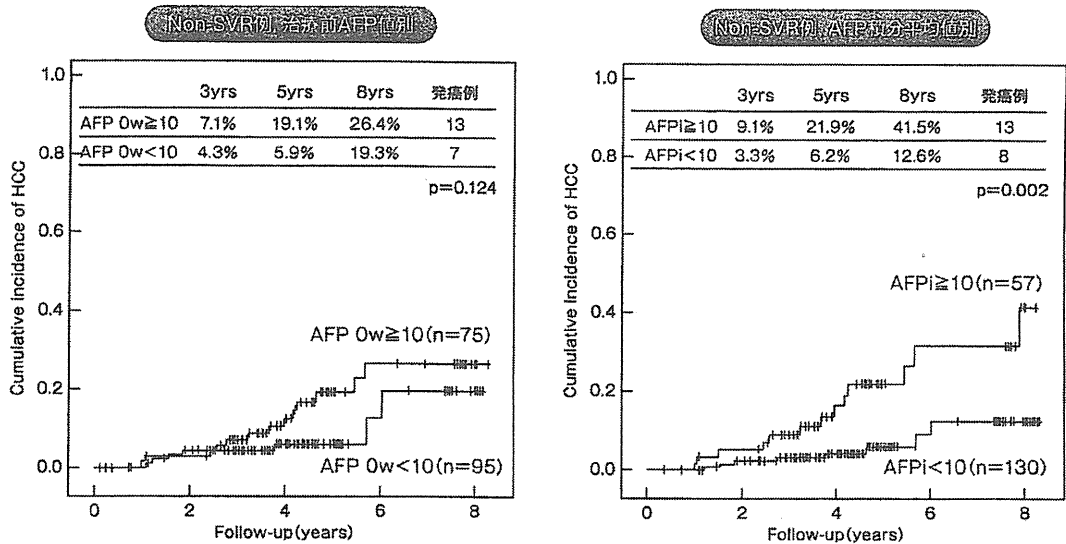


図6 累積発癌率



③AFP値とほかの因子との相関

AFP値とほかの因子との相関の検討では、ALT値、血小板数とは軽度の相関関係を認めたが(それぞれ $r=0.392$ ,  $r=-0.483$ )、年齢、HCVRNA量、PIVKA-IIとは相関関係を認めなかった(図7)。

④AFP積分平均値と観察期間中各時期でのAFP値との相関の検討

観察期間中(肝癌発症例では発癌直前まで)のAFP $i$ と治療前AFP値、治療開始12週後、同24週後、治療終了12週後、同24週後のAFP値

図7 AFP値と他因子との相関

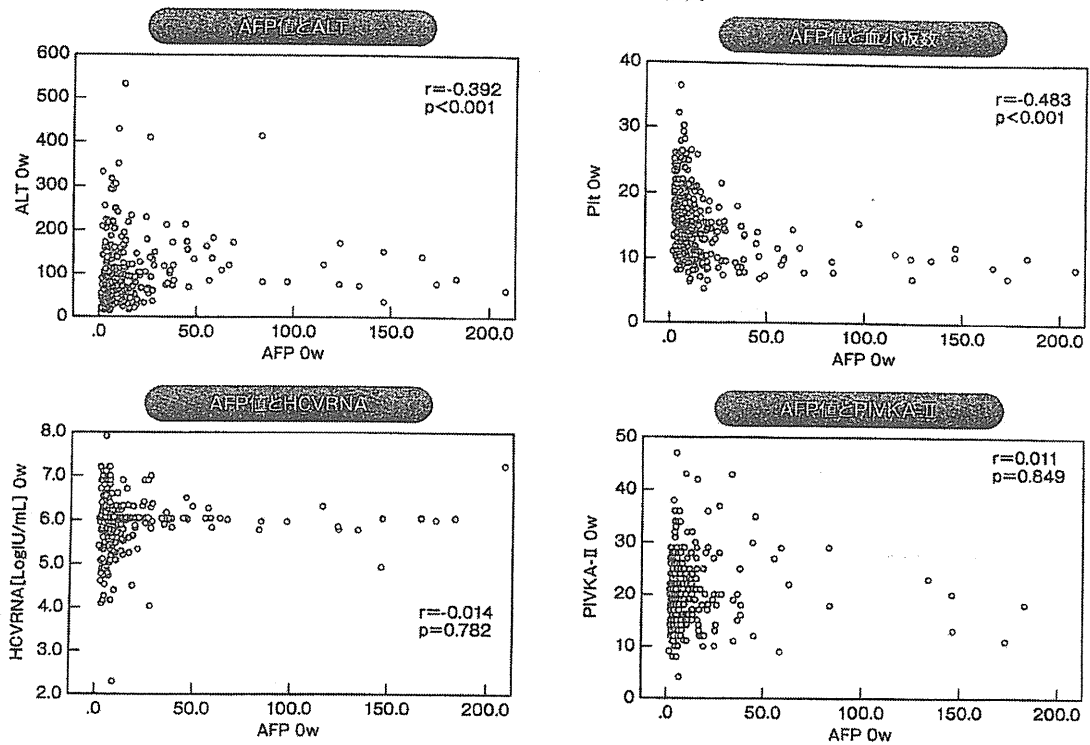
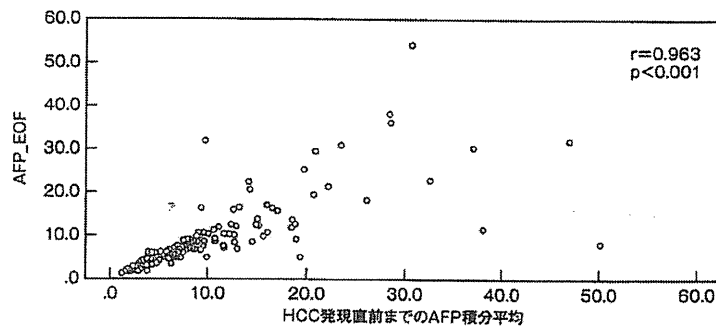


図8 AFP積分平均値とAFP治療終了24週後値の相関

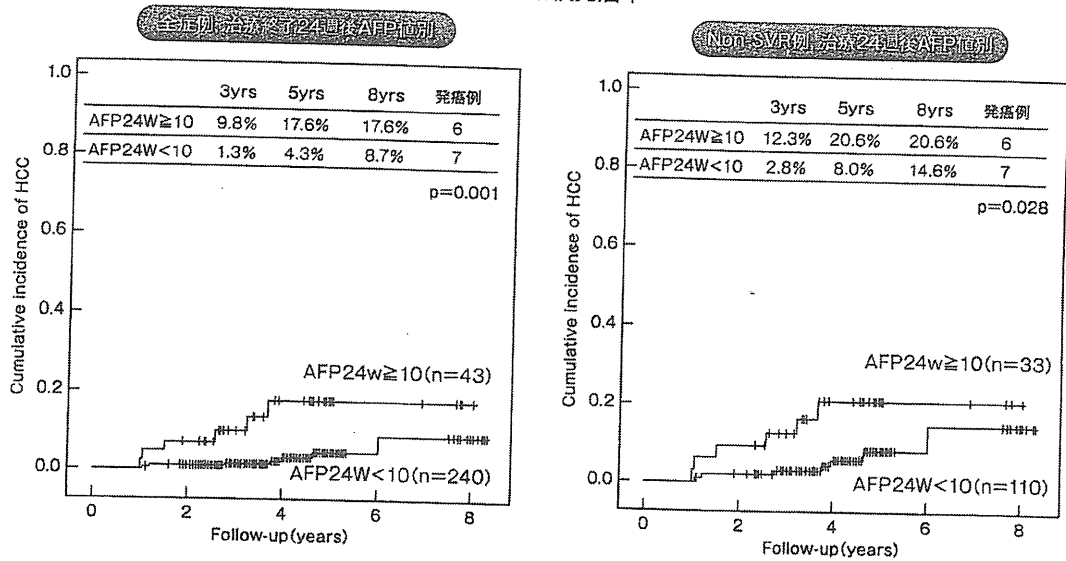


との相関を検討した。相関係数はそれぞれ0.845、0.924、0.917、0.954、0.963で、観察期間が長くなるほど相関関係は強くなる傾向を認め、24週後のAFP値とAFP<sub>i</sub>とはきわめて強い相関関係を認めた(図8)。

⑤治療終了24週後のAFP値による肝累積発癌率の検討

全症例を対象とした治療終了24週後のAFP値による累積発癌率をみると、10ng/mL未満であった群での3年累積発癌率は1.3%、5年4.3%、

図9 累積発癌率



8年8.7%であり、10ng/mL以上であった群でのそれぞれ9.8%、17.6%、17.6%に比して有意に低値であった。またNon-SVR例に限ってみても10ng/mL未満であった群では3年累積発癌率2.8%、5年8.0%、8年14.6%であり、10ng/mL以上であった群のそれぞれ12.3%、20.6%、20.6%に比して有意に低値であった(図9)。

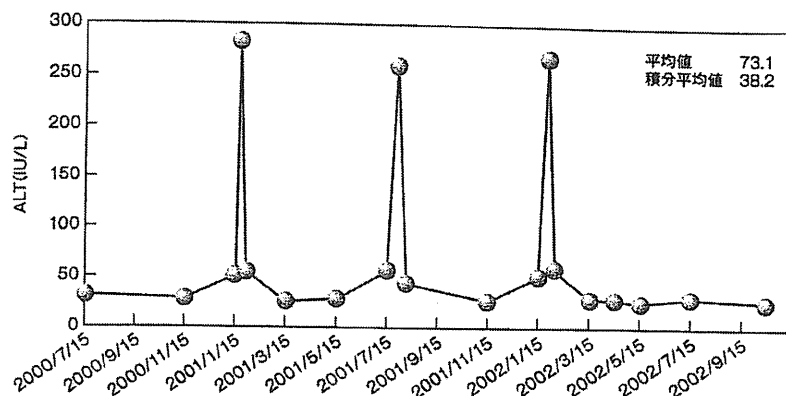
#### 4. 考察

慢性C型肝炎に対するインターフェロン治療の目的は、ウイルス駆除(SVR)による肝疾患の治癒と高率に合併してくる肝発癌を抑制することにある。これまでの検討ではSVRを得ることができれば肝病変を改善するとともに、肝発癌も抑制されることが明らかとなっている<sup>7)</sup>。今回の筆者らの検討でも多変量解析の結果SVR例でのハザード比は0.119であり、同様の結果であった(図1、表2)。

しかしリバビリン併用インターフェロン治療で

のSVR率は高くはなく、半数以上を占めるNon-SVR例での発癌抑制が大きな課題である。Non-SVR例においてもSBRを得ることにより発癌を抑制し得る可能性が報告されている<sup>7)</sup>。今回の筆者らの検討でも全症例を対象とした単変量解析の結果では、SBRは非SBRに比して有意に累積発癌率は低くなっていたが、多変量解析では有意とはならなかった(図1、表2)。SBRは治療終了24週後のワンポイントでの評価であり、比較の変動することの多いALT値では必ずしも傾向を正しく表すとはいえない。ALT値をより正確に反映させるために、治療開始後観察期間中の全測定値の平均値をとる方法もあるが、スパイク状に変動するものでは平均値が大きく影響を受けてしまう(図10)。そこで治療開始後観察期間中の全測定値を観察期間で平均化した値である積分平均値(ALT<sub>i</sub>)を用いて検討した。ALT<sub>i</sub>が40未満となっていた群では40以上の群に比してSBR(治療終了6ヵ月後のALT値)よりも小さなp値を得たが、多変量解析ではやはり

図10 平均値と積分平均値



有意なものとはならなかった(図2、表2)。Non-SVR例においては単変量解析においてもSBRは発癌率がやや抑えられてはいるものの有意な因子とはならなかった(図4、表3)。SVR例ではほとんどがSBRとなるため、SBR例では結果として発癌率が低下することになる。Non-SVR例においてSBRを得ることの意義は必ずしも高くはないものと思われる。

AFPについても同様の検討を行った。AFPは一般に腫瘍マーカーとして肝癌の診断に用いられてきたが、早期例での陽性率は低くまた慢性肝疾患では擬陽性率が高いため、早期診断の観点からはその意義は低い。しかし高値例では発癌率が高くむしろ肝発癌のリスク因子と考えられてきている。他方、インターフェロンを投与することでAFPは低下することが報告されており<sup>8)</sup>、このことが発癌抑制とどのように関わっているかを明らかにすることが本研究の主旨である。全症例を対象とした単変量解析の結果、治療前AFP値10ng/mL未満ではそれ以上に比して発癌率は有意に低く、さらにAFPiは一層有意な結果

となった( $p < 0.001$ 、図3)。多変量解析においてもSVRが有意な因子となり、AFPiは強い傾向を呈する因子であった( $p = 0.05$ )。Non-SVR例における検討では、治療前AFP値は有意なものとはならなかったが、性別(女性)とともにAFPiは発癌抑制の独立した有意な因子となった(表3)。

これらの結果から発癌抑制におけるAFPiの意義は明らかと考えられるが、AFPiは観察期間中の全測定値を用いた一定の計算が必要であり実臨床にはそぐわない。他方、AFPは比較的変動が少なく、治療後の観察期間中のある時期の結果が積分平均値を代用できる可能性を有している。事実、AFPiは治療前、治療開始12週後、同24週後、治療終了12週後、同24週後の各AFP値と良好な相関があり、中でも治療終了24週後のAFP値とは非常に強い相関関係を認めた。さらに治療終了24週後のAFP値により発癌率をみたところ、10ng/mL未満ではAFP値10ng/mL以上に比して有意に発癌は抑制されており、AFP治療終了24週後のAFP値はAFPiを臨床的に代用できるものと思われた。

## 5. 結語

- ①リバビリン併用インターフェロン治療において、SVRおよびAFP積分平均値 $<10\text{ng/mL}$ となったものでは明らかに発癌率は低かった。またNon-SVR例においてもAFP積分平均値は性別とともに発癌抑制に関わる有意な因子であった。
- ②治療終了24週後のAFP値はAFP積分平均値と強い相関を持ち、 $<10\text{ng/mL}$ となったものでは発癌率が有意に低値であり、臨床的にAFP積分平均値を代用できるものと思われた。
- ③治療前のAFPが高いものでは発癌のポテンシャルが高くAFPは発癌のpredictive factorと考えられる。他方、リバビリン併用インターフェロン治療によりAFP値を低下させることで累積発癌率は抑制されており、AFPは発癌抑制のSurrogate Markerとも考えられる。

〈文献〉

- 1) Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al: Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 358: 958-965, 2001.
- 2) Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al: Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 347: 975-982, 2002.
- 3) Arase Y, Ikeda K, Murashima N, Chayama K, Tsubota A, Koida I, Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, Kumada H: The long term efficacy of glycyrrhizin in chronic hepatitis C patients. *Cancer* 79: 1494-1500, 1997.
- 4) Tarao K, Fujiyama S, Ohkawa S, et al: Ursodiol use is possibly associated with lower incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-associated liver cirrhosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14: 164-169, 2005.
- 5) Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, et al: Efficacy of low-dose intermittent interferon-alpha monotherapy in patients infected with hepatitis C virus genotype 1b who were predicted or failed to respond to pegylated interferon plus ribavirin combination therapy. *J Med Virol* 80: 1363-1369, 2008.
- 6) Ikeda K, Saitoh S, Koida I, et al: A multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinogenesis: a prospective observation of 795 patients with viral and alcoholic cirrhosis. *Hepatology* 18: 47-53, 1993.
- 7) 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.
- 8) Murashima S, Tanaka M, Haramaki M, et al: A decrease in AFP level related to administration of interferon in patients with chronic hepatitis C and a high level of AFP. *Dig Dis Sci* 51: 808-812, 2006.

\* \* \*

## 討 論

【岡上】ありがとうございました。

【向坂】AFPは発癌のマーカーですが、私たちの実験では鉄と非常に相関することが分かっています。もしかしたらC型肝炎のウイルスがなくなることによって、鉄の沈着がなくなりAFPが変化するのではと考えていますが、大崎先生は鉄との相関は見られていますか。

【大崎】鉄値は見えていないので分かりません。

【八橋】私も、AFPは5年後、10年後の発癌リスクマーカーになるという発表をしています。大崎先生のご発表では、前値ではあまり差がないけれども治療終了時のAFPの値は差があるとのことですが、IFNでAFPが下がる例があるということが影響しているのではと思うのですが、いかがでしょうか。

【大崎】まさにそう思っています。従来AFPが発癌のリスクファクターと考えられていましたが、IFNによるインターベンションによりAFPを下げるということが発癌抑制のsurrogateになるのではないかという観点から検討しています。

【八橋】この症例は、ほとんどは1年～1年半の治療が終わっている症例ですか。

【大崎】そうです。全例が治療終了後6ヵ月以上経っている症例で、治療終了後24週目のデータを使える症例に限っています。ですから、基本的には治療開始から治療終了24週までの積分平均

値が最も良いファクターになりますが、それを全ての例で検討することはできないので、代用できるものとして治療終了24週目のデータを提示させていただきました。

【八橋】その中には4年、5年という長期の例は入っていますか。

【大崎】入っていません。

【八橋】ありがとうございました。

【岡上】発癌例は、見つかったときの平均腫瘍径は何cmですか。

【大崎】正確な数値は持っていませんが、ほとんどの症例はフォローアップ期間中に出ていきますので、小肝癌で見つけています。ほとんどの例でラジオ波治療が行われています。

【岡上】見つかった小肝癌は、ほとんどがAFP産生腫瘍ですか。

【大崎】一般にステージ1、2cm以下、単発のものですとAFPの陽性率は約20%です。今回の発癌例でもAFPの高値のものは少なく最高のもので37ng/mLでした。

【岡上】すると、AFP非産生腫瘍の早期診断にも有用であるということでしょうか。

【大崎】そういういい方もできるかもしれません。

【岡上】ありがとうございました。是非、また症例を追加して検討していただきたいと思います。

\* \* \*



第28回 犬山シンポジウム記録集

## 肝炎・肝癌の新しい診断と治療

---

発行日 2011年6月20日 第1版第1刷発行  
編集 犬山シンポジウム記録刊行会  
編集・制作 株式会社嵯峨野  
発行所 株式会社メディカルトリビューン  
〒102-0074 東京都千代田区九段南2-1-30 イタリア文化会館ビル8F  
電話 03-3239-7219 (販売課) FAX 03-3239-7243  
印刷・製本 凸版印刷株式会社

---

©2011 Printed in Japan  
ISBN 978-4-89589-368-8

[検印廃止]

定価はカバーに表示してあります。  
落丁・乱丁の場合はお取り替えいたします。

**JCOPY** <(社) 出版者著作権管理機構 委託出版物>

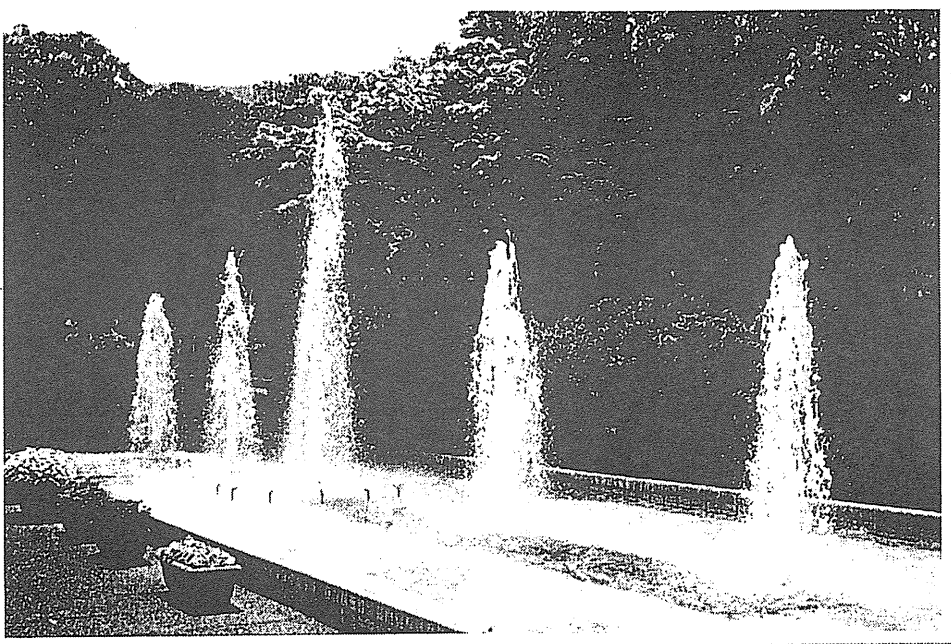
本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(社) 出版者著作権管理機構(電話 03-3513-6969、FAX 03-3513-6979、e-mail : info@jcopy.or.jp) の許諾を得てください。

# 平成23年度 日本肝臓学会

---

## 教育講演会テキスト

---



2011年8月14日(日)  
シェーンバッハ・サボー  
(砂防会館)

日本肝臓学会生涯教育委員会

# 1) 肝細胞癌

## —診断治療における最新の動向—



大崎 往夫

所属  
大阪赤十字病院 消化器科 部長  
(京都大学医学部消化器内科臨床教授 2005年～)  
(近畿大学医学部消化器内科非常勤講師 2003年～)

略歴  
1979年3月 神戸大学医学部卒業  
6月 大阪赤十字病院内科研修医  
1981年4月 大阪赤十字病院放射線科医員  
1982年4月 大阪赤十字病院内科医員  
1993年4月 大阪赤十字病院内科副部長  
2003年7月 大阪赤十字病院内科部長  
2004年1月 大阪赤十字病院消化器科部長

主な所属学会等  
日本内科学会認定医、指導医  
日本肝臓学会専門医、指導医、学会評議員、社会保険委員  
日本超音波学会専門医、指導医、学会評議員、国際交流委員  
日本消化器病学会専門医、指導医、学会評議員  
日本肝臓研究会、幹事  
日本消化器内視鏡学会専門医  
日本臨床腫瘍学会暫定指導医  
日本癌学会、日本癌治療学会、日本臨床画像学会  
International Liver Cancer Association

厚生(労働)省研究班  
1985年；肝癌TAE、長谷川班  
1999年；肝癌TAE、岡田班  
2001年；C型肝炎、岡田班  
2003年；肝癌、門田班  
2009年～；肝癌、國土班  
2010年～；肝癌、工藤班  
2011年～；B型肝炎、池田グループ

専門領域  
肝細胞癌の早期診断と内科的治療(経カテーテル治療、経皮的穿刺療法)  
ウイルス肝炎

# 1) 肝細胞癌—診断治療における最新の動向—

大阪赤十字病院 消化器科 大崎 往夫

## I. はじめに

1981年悪性新生物(がん)がそれまでの脳血管疾患を抜いて日本人の死因のトップとなり、以降20年間がんによる死亡数は増加の一途をたどっている(図1)。“がん”は社会問題ともなり、行政も“がん対策基本法”をはじめ国を挙げてのがん対策をとっている。癌の中では肝癌の罹患率は必ずしも高くはなく(図2)、また死亡率も近年減少に転じ始めている。しかしその5年生存率はきわめて不良であるため(図3)、部位別死因では男性4位、女性5位であり、癌による死亡率において大きな比重を占めている(図4)。

メモ欄

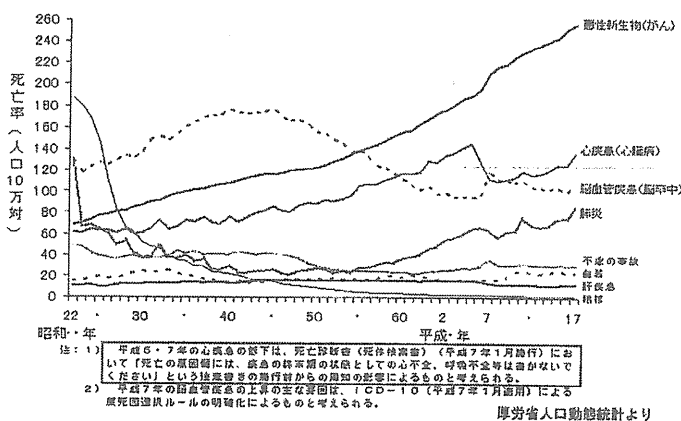


図1 主な死因別にみた死亡率推移

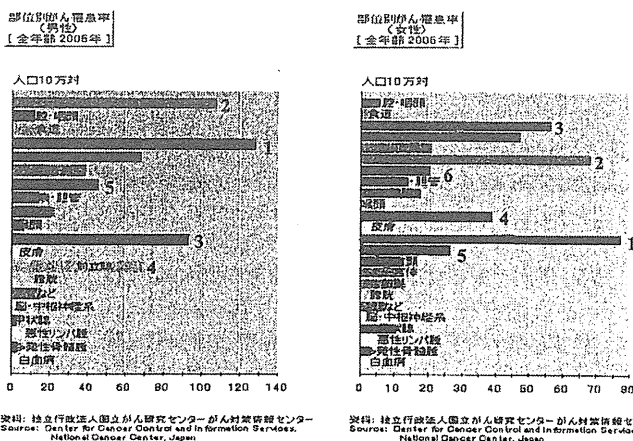


図2 部位別がん罹患率