

**Fig. 1.** A case of HCC in which the elevation of hs-AFP-L3 was a trigger for detection and diagnosis. **a** Seventy-year-old male. Despite the severe obesity and fatty liver on ultrasonography, his transaminase levels and platelet count were normal (ALT: 17 IU/l, AST: 18 IU/l, and platelets:  $149 \times 10^3/\mu\text{l}$ ). He did not have hepatitis B or C virus infections. Although serum AFP and DCP levels were normal (AFP: 3.4 ng/ml and DCP: 35 mAU/ml) and AFP-L3 was not detected by conventional methods, hs-AFP-L3 had increased to 13.4%. CT examination revealed a small HCC (arrow) that could not have been identified by ultrasonography due to severe obesity and the patient's inability to hold his breath during sonographic examination. The patient was treated by radiofre-

quency ablation with CT guidance under general anesthesia. **b** Fifty-six-year-old male. This patient was a hepatitis B virus carrier with persistent normal transaminase levels. He did not have cirrhosis and had a platelet count of  $282 \times 10^3/\mu\text{l}$ . An elevation of hs-AFP-L3 to 9.6% was observed despite normal AFP and DCP levels (AFP: 2.8 ng/ml and DCP: 19 mAU/ml) and undetectable AFP-L3 by conventional methods. CT during arterial portography examination revealed a small HCC nodule without hypervascularity (arrow). The tumor had not been identified by ultrasonography due to its location behind the stomach. The patient underwent hepatic resection and the diagnosis of HCC was confirmed pathologically.

trigger for the detection and diagnosis of HCC. Because of its convenience in clinical settings, ultrasonography is usually the routine baseline examination used to detect HCC in patients who are at high risk for HCC development and who are under surveillance. However, the quality of ultrasonographic findings varies with the specific ultrasonographic apparatus used as well as the skill of the sonographer, and we sometimes encounter difficulty obtaining reliable results because of patients' obesity or inability to hold their breath (fig. 1a). In addition, liver tumors are sometimes difficult to identify by ultrasonography due to their locations in the liver, including the top of the right hepatic lobe or positions covered by the gastrointestinal tract (fig. 1b). The measurement of hs-AFP-L3 is a laboratory test that can be easily performed in routine clinical settings and thus serves as a complimentary tool for the detection of HCC.

#### hs-AFP-L3 for Evaluating the Prognosis of Patients with HCC

Another reported advantage of AFP-L3 in the management of patients with HCC is its ability to indicate the advanced nature of HCC and to identify cases with poor prognoses. Previous studies have reported that HCC with high AFP-L3 levels demonstrate characteristics of advanced HCC by pathologic [13] and imaging findings [22]. Higher recurrence rates [23] and lower survival rates [12, 14] after treatment have also been reported in patients with increased AFP-L3 at diagnosis. We sought to determine whether these benefits of AFP-L3 persist with hs-AFP-L3.

Table 2 shows the impact of hs-AFP-L3 elevation at diagnosis on the survival of patients with HCC as determined by multivariate analysis. Although there were minor differences in the variables analyzed by multivariate analysis between studies, the elevation of hs-AFP-L3 was an independent factor for the decreased survival of pa-

**Table 2.** Multivariate analysis-derived impact of increased AFP-L3 on the survival of patients with HCC

Reference	Cutoff of AFP-L3	Hazard ratio (95% CI)	p value
Tamura et al. [17] <sup>a</sup>	≥7%	1.673 (1.079–2.594)	0.021
Hanaoka et al. [18] <sup>b</sup>	≥5.75%	3.460 (1.08–11.1)	0.036
Toyoda et al. [19] <sup>c</sup>	≥5%	1.697 (1.066–2.709)	0.026
Nouso et al. [20] <sup>d</sup>	≥10%	8.36 (2.79–25.5)	<0.001

<sup>a</sup> Including patients with any total AFP level. <sup>b</sup> In patients with total AFP <10 ng/ml. <sup>c</sup> In patients with total AFP <20 ng/ml. <sup>d</sup> In patients with total AFP ≤20 ng/ml.

tients with HCC. In addition to these reports, Kobayashi et al. [21] recently demonstrated a higher likelihood of recurrence after treatment of HCC by hepatectomy or radiofrequency ablation with a curative intent in patients with elevated hs-AFP-L3 levels (≥5%) by multivariate analysis. With regard to evaluation of the prognosis, therefore, the advantages of AFP-L3 measured using conventional methods appeared to be maintained when its sensitivity is increased.

#### hs-AFP-L3 for Predicting the Detection of HCC in High-Risk Patients under Surveillance

We recently studied the sensitivity and specificity of hs-AFP-L3 (with a 7% cutoff level for HCC) in 104 patients with hepatitis C virus (HCV)-related HCC that was detected during surveillance, using as a control 104 HCV-infected patients without HCC selected by propensity

score matching. hs-AFP-L3 had a sensitivity of 39.4% and a specificity of 77.0% for the diagnosis of HCC. Surprisingly, a similar sensitivity and specificity was found with hs-AFP-L3 that was measured in stored serum samples obtained 1 year before the detection and diagnosis of HCC (data not shown).

Previous studies including our own have suggested that mild elevations of total AFP indicate a high potential for the development of HCC [24, 25]. With regard to the high specificity of AFP-L3 for HCC, the elevation of hs-AFP-L3 levels 1 year before the detection of HCC might have indicated the presence of minute HCC unidentifiable by current imaging modalities. The potential of hs-AFP-L3 for predicting the development of HCC (or for indicating the presence of minute ‘occult’ HCC that is unidentifiable by current imaging modalities) should be further investigated.

#### Conclusion

Hs-AFP-L3 increased the sensitivity of HCC at diagnosis, maintaining its high specificity and indicative value for poor prognosis. This biomarker can be used as a new tool in clinical practice for the management of patients with HCC. The utility of hs-AFP-L3 for the prediction of HCC development in high-risk patients under surveillance should be further investigated.

#### Disclosure Statement

None disclosed.

#### References

- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P: Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74–108.
- Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH: Elevations in serum alpha-fetoprotein levels in patients with chronic hepatitis B. *Cancer* 1989;64:2117–2120.
- Di Bisceglie AM, Sterling RK, Chung RT, Everhart JE, Dienstag JL, Bonkovsky HL, Wright EC, Everson GT, Lindsay KL, Lok AS, Lee WM, Morgan TR, Ghany MG, Gretch DR, HALT-C Trial Group: Serum alpha-fetoprotein levels in patients with advanced hepatitis C: results from the HALT-C Trial. *J Hepatol* 2005;43:434–441.
- Oka H, Tamori A, Kuroki T, Kobayashi K, Yamamoto S: Prospective study of alpha-fetoprotein in cirrhotic patients monitored for development of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1994;19:61–66.
- Taketa K, Endo Y, Sekiya C, Tanikawa K, Koji T, Taga H, Satomura S, Matsuura S, Kawai T, Hirai H: A collaborative study for the evaluation of lectin-reactive  $\alpha$ -fetoproteins in early detection of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 1993;53:5419–5423.
- Oka H, Saito A, Ito K, Kumada T, Satomura S, Kasugai H, Osaki Y, Seki T, Kudo M, Tanaka M, Collaborative Hepato-Oncology Study Group of Japan: Multicenter prospective analysis of newly diagnosed hepatocellular carcinoma with respect to the percentage of *Lens culinaris* agglutinin-reactive alpha-fetoprotein. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:1378–1383.
- Liebman HA, Furie BC, Tong MJ, Blanchard RA, Lo KJ, Lee SD, Coleman MS, Furie B: Des-gamma-carboxy (abnormal) prothrombin as a serum marker of primary hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1984;310:1427–1431.

- 8 Okuda H, Obata H, Nakanishi T, Furukawa R, Hashimoto E: Production of abnormal prothrombin (des-gamma-carboxy prothrombin) by hepatocellular carcinoma: a clinical and experimental study. *J Hepatol* 1987;4:357–363.
- 9 Fujiyama S, Tanaka M, Maeda S, Ashihara H, Hirata R, Tomita K: Tumor markers in early diagnosis, follow-up and management of patients with hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2002;62:S57–S63.
- 10 Hu K-Q, Kyulo NL, Lim N, Elhazin B, Hillebrand DJ, Bock T: Clinical significance of elevated alpha-fetoprotein (AFP) in patients with chronic hepatitis C, but not hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2004;99:860–865.
- 11 Kuromatsu R, Tanaka M, Tanikawa K: Serum alpha-fetoprotein and *Lens culinaris* agglutinin-reactive fraction of alpha-fetoprotein in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver* 1993;13:177–182.
- 12 Yamashita F, Tanaka M, Satomura S, Tanikawa K: Prognostic significance of *Lens culinaris* agglutinin A-reactive alpha-fetoprotein in small hepatocellular carcinomas. *Gastroenterology* 1996;111:996–1001.
- 13 Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriyaama S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kitabatake S, Kuzuya T, Nonogaki K, Shimizu J, Yamaguchi A, Isogai M, Kaneoka Y, Washizu J, Satomura S: Relationship between *Lens culinaris* agglutinin-reactive alpha-fetoprotein and pathologic features of hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2005;25:848–853.
- 14 Toyoda H, Kumada T, Osaki Y, Oka H, Kudo M: Role of tumor markers in assessment of tumor progression and prediction of outcomes in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2007;37:S166–S171.
- 15 Kobayashi M, Kuroiwa T, Suda T, Tamura Y, Kawai H, Igarashi M, Fukuhara Y, Aoyagi Y: Fucosylated fraction of alpha-fetoprotein, L3, as a useful prognostic factor in patients with hepatocellular carcinoma with special reference to low concentrations of serum alpha-fetoprotein. *Hepatol Res* 2007;37:914–922.
- 16 Kagebayashi C, Yamaguchi I, Akinaga A, Kitano H, Yokoyama K, Satomura M, Kurosawa T, Watanabe M, Kawabata T, Chang W, Li C, Bousse L, Wada HG, Satomura S: Automated immunoassay system for AFP-L3% using on-chip electrokinetic reaction and separation by affinity electrophoresis. *Anal Biochem* 2009;388:306–311.
- 17 Tamura Y, Igarashi M, Kawai H, Suda T, Satomura S, Aoyagi Y: Clinical advantage of highly sensitive on-chip immunoassay for fucosylated fraction of alpha-fetoprotein in patients with hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 2010;55:3576–3583.
- 18 Hanaoka T, Sato S, Tobita H, Miyake T, Ishihara S, Akagi S, Amano Y, Kinoshita Y: Clinical significance of the highly sensitive fucosylated fraction of alpha-fetoprotein in patients with chronic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:739–744.
- 19 Toyoda H, Kumada T, Tada T, Kaneoka Y, Maeda A, Kanke F, Satomura S: Clinical utility of highly sensitive *Lens culinaris* agglutinin-reactive alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma patients with alpha-fetoprotein <20 ng/ml. *Cancer Sci* 2011;102:1025–1031.
- 20 Nouse K, Kobayashi Y, Nakamura S, Kobayashi S, Takayama H, Toshimori J, Kuwaki K, Hagihara H, Onishi H, Miyake Y, Ikeda F, Shiraha H, Takaki A, Iwasaki Y, Kobashi H, Yamamoto K: Prognostic importance of fucosylated alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma patients with low alpha-fetoprotein. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:1195–1200.
- 21 Kobayashi M, Hosaka T, Ikeda K, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Kumada H: The highly sensitive AFP-L3% assay is useful for predicting recurrence of hepatocellular carcinoma after curative treatment pre- and postoperatively. *Hepatol Res* 2011;41:1036–1045.
- 22 Kumada T, Nakano S, Takeda I, Kiriyaama S, Sone Y, Hayashi K, Katoh H, Endoh T, Sassa T, Satomura S: Clinical utility of *Lens culinaris* agglutinin-reactive alpha-fetoprotein in small hepatocellular carcinoma: special reference to imaging diagnosis. *J Hepatol* 1999;30:125–130.
- 23 Hayashi K, Kumada T, Nakano S, Takeda I, Sugiyama K, Kiriyaama S, Sone Y, Miyata A, Shimizu H, Satomura S: Usefulness of measurement of *Lens culinaris* agglutinin-reactive fraction of alpha-fetoprotein as a marker of prognosis and recurrence of small hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3028–3033.
- 24 Tateyama M, Yatsushashi H, Taura N, Motoyoshi Y, Nagaoka S, Yanagi K, Abiru S, Yano K, Komori A, Migita K, Nakamura M, Nagaoka H, Sasaki Y, Miyakawa Y, Ishibashi H: Alpha-fetoprotein above normal levels as a risk factor for the development of hepatocellular carcinoma in patients infected with hepatitis C virus. *J Gastroenterol* 2011;46:92–100.
- 25 Kumada T, Toyoda H, Kiriyaama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tada T, Tanaka J, Yoshizawa H: Predictive value of tumor markers for hepatocarcinogenesis in patients with hepatitis C virus. *J Gastroenterol* 2011;46:536–544.

## Letter to the Editor

DOI:10.1111/j.1478-3231.2012.02763.x

### Incidence of hepatocellular carcinoma and response to interferon therapy in HCV-infected patients: effect of factors associated with the therapeutic response and incidence of HCC

To the Editor:

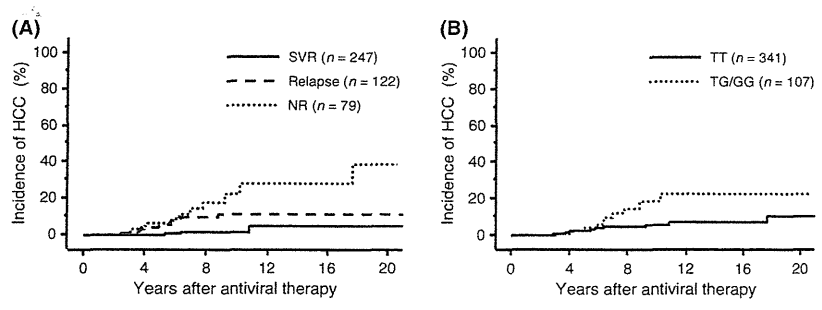
Several previous studies reported a significantly lower incidence of hepatocellular carcinoma (HCC) in hepatitis C virus (HCV)-infected patients who showed sustained virological response (SVR) to or relapsed on antiviral therapy with interferon (IFN) or peginterferon (PEG-IFN), with or without ribavirin compared with no responders (NR; i.e. partial response, viral breakthrough, or null-response) (1, 2). The reduction in HCC incidence was especially marked in patients with SVR. These results have been taken as evidence that antiviral therapy has an effect of suppressing the development of HCC.

Recently reported viral and host factors that are strongly associated with response to anti-HCV therapy (3, 4) may also be associated with the pathogenesis of HCC. Amino acid substitution in the HCV core region, a viral factor reportedly associated with response to PEG-IFN and ribavirin therapy (3), is also associated with the development of HCC (5). Regarding host factors associated with response to anti-HCV therapy (4), genetic polymorphisms near the *IL28* gene are reportedly associated with hepatic steatosis (6) and interact with amino acid substitutions in the HCV core region (7), both of which are associated with the development of HCC (5, 8).

We analysed the incidence of HCC in 448 patients who completed anti-HCV therapy with IFN or PEG-IFN and in whom the genetic polymorphisms near *IL28B* gene were analysed after the approval of the

hospital ethics committee and obtaining written informed consent. We found significant differences in the incidence of HCC between patients with SVR ( $n = 247$ ), relapse ( $n = 122$ ), and NR ( $n = 79$ ) (Fig. 1A,  $P < 0.0001$  by Log-rank test). However, the prevalence of patients having TT genotype at rs8099917 near the *IL28B* gene, which is associated with favourable response to anti-HCV therapy, was significantly lower in patients with NR (SVR, 85.8%; relapse, 80.3%; NR, 39.2%;  $P < 0.0001$  by Chi-square test). In addition, we found significant differences in the incidence of HCC also according to the genotype of rs8099917 (Fig. 1B,  $P = 0.0156$ ). Although multivariate analysis using Cox proportional hazard model including age, gender, HCV genotype, and the outcome of therapy, but not *IL28B* polymorphisms identified SVR ( $P = 0.0083$ ) and relapse ( $P = 0.0493$ ) as independent factors that were associated with lower incidence of HCC, it failed to detect an independent factor that was associated with the incidence of HCC when *IL28B* polymorphisms were included. These results suggested that the previously reported differences in the incidence of HCC by anti-HCV response may not have been due to the ability of antiviral therapy to suppress HCC, but rather simply they may reflect the ability of such treatment to better identify patients at high-risk for HCC based on response to anti-HCV therapy.

It is not elucidated whether the results in our present analyses were simply due to the small number of



**Fig. 1.** Cumulative incidence of hepatocellular carcinoma (HCC) after antiviral therapy with interferon or peginterferon. (A) Incidence of HCC is significantly lower in patients with sustained virological response (SVR), those with relapse, and those with no response (NR) that includes partial response, viral breakthrough, or null-response, in that order. (B) Incidence of HCC is significantly lower in patients with TT genotype at rs8099917 near the *IL28B* gene, which is associated with the favourable response to antiviral therapy.

patients analysed or the incidence of HCC after antiviral therapy is similar regardless of response, when they are stratified by host and viral factors. In addition, our present analyses failed to examine the association between amino acid substitutions in the HCV core region and the incidence of HCC due to the small number of patients in whom the information of this substitution was available. Nonetheless, with the emergence of factors that can be independently associated with both the response to antiviral therapy and the development of HCC, the effect of response to antiviral therapy with IFN or PEG-IFN on the incidence of HCC will require re-examination taking *IL28B* polymorphisms and amino acid substitutions in the HCV core region into consideration.

Hidenori Toyoda and Takashi Kumada

Department of Gastroenterology, Ogaki Municipal Hospital,  
Ogaki, Japan

## References

1. Imai Y, Kawata S, Tamura S, *et al.* Relation of interferon therapy and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 1998; **129**: 94–9.
2. Kasahara A, Hayashi N, Mochizuki K, *et al.* Risk factors for hepatocellular carcinoma and its incidence after interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998; **27**: 1394–402.
3. 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* 2005; **48**: 372–80.
4. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, *et al.* Genetic variation in *IL28B* predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009; **461**: 399–401.
5. 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* 2007; **46**: 1357–64.
6. Tillmann HL, Patel K, Muir AJ, *et al.* Beneficial *IL28B* genotype associated with lower frequency of hepatic steatosis in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2011; **55**: 1195–200.
7. Abe H, Ochi H, Maekawa T, *et al.* Common variation of *IL28* affects gamma-GTP levels and inflammation of the liver in chronically infected hepatitis C virus patients. *J Hepatol* 2010; **53**: 439–43.
8. Pekow JR, Bhan AK, Zheng H, Chung RT. Hepatic steatosis is associated with increased frequency of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C-related cirrhosis. *Cancer* 2007; **109**: 2490–6.

## HCV療法後発癌

豊田 秀徳\* 熊田 卓\*

索引用語：HCV療法，インターフェロン，肝細胞癌，発癌抑制，予後

## 1 はじめに

インターフェロンを用いた抗C型肝炎ウイルス(HCV)治療とその後の肝細胞癌(HCC)の発生との関連については、以前から数多くの研究がなされてきた。しかしながら、その後の治療法の変遷、また新たな治療効果関連因子の発見により、抗HCV療法とその後の肝細胞癌の発生との関連にはこれらの因子を加えた再検討が必要になっている可能性がある。抗HCV療法の最終的な目的が肝硬変への進展、そして主には肝細胞癌発生の抑制であることから考えても、現時点で改めてインターフェロンを用いた抗HCV療法の肝発癌に対する影響、また肝細胞癌発生例での抗HCV療法(治療歴)の予後に対する影響を検証しておくことは必要であろう。

本稿では、現在までに得られた新しい情報を含めて現時点におけるHCV療法後の肝細胞癌の発生と、HCV療法後に発生した肝細胞癌の特徴・予後について検討した。なお

本稿においては、トランスアミナーゼの正常化目的でのインターフェロン長期投与例(maintenance IFN症例)は割愛し、あくまでもHCV排除の目的で抗HCV療法を行った症例を対象とした。

## 2 インターフェロンを用いた抗HCV療法と治療後の発癌率

インターフェロンを用いた抗HCV療法による治療後のHCC発生への影響については、現在までに、特に1990年代後半においてわが国から多くの報告がなされた<sup>1~4)</sup>。これらの研究においては、インターフェロン療法を施行することによるHCCの抗発癌効果、とりわけインターフェロン療法によるHCV排除例(著効例)における著明なHCC発生抑制効果が示されている。さらにはHCV排除が得られなかった症例においても、治療中に血中HCV RNAが陰性化した再燃例や、治療後トランスアミナーゼ値が正常範囲で経過する生化学的著効例において、治療無効例に比

Hidenori TOYODA et al : Incidence, characteristics, and prognosis of hepatocellular carcinoma in patients treated by antiviral therapy with interferon

\*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 抗HCV療法症例における治療効果別の治療開始時の背景因子とHCV遺伝子型・rs7099917遺伝子多型性

	著効例 (n = 609)	再燃例 (n = 293)	無効例 (n = 225)
年齢(歳)	50.0 ± 12.2	53.8 ± 10.7	54.4 ± 9.5
性別(男性/女性)	353 (58.0) /256 (42.0)	167 (57.0) /126 (43.0)	129 (57.3) /96 (42.7)
体重 (kg)	60.0 ± 10.7	59.8 ± 10.1	60.7 ± 10.1
AST (IU/L)	65.0 ± 55.4	65.7 ± 53.7	68.7 ± 46.0
ALT (IU/L)	92.0 ± 81.3	80.5 ± 66.0	80.6 ± 55.1
γ-GTP (IU)	54.5 ± 62.4	52.6 ± 48.8	69.2 ± 58.4
ALB (g/dL)	276.8 ± 91.7	319.4 ± 161.0	319.4 ± 161.0
血小板 (× 10 <sup>4</sup> / μ L)	18.7 ± 5.7	17.0 ± 9.9	16.6 ± 6.3
AFP (ng/mL)	4.6 ± 8.7	6.6 ± 10.2	15.8 ± 29.6
肝組織-活動性 (A0-1/A2-3)	367 (64.2) /205 (35.8)	162 (58.9) /113 (41.1)	122 (57.5) /90 (42.5)
肝組織-線維化 (F0-1/F2-3)	397 (69.4) /175 (30.6)	177 (64.4) / 98 (35.6)	122 (57.5) /90 (42.5)
HCV遺伝子型(1b/2a or 2b)	273 (45.7) /324 (54.3)	185 (63.6) /106 (36.4)	191 (85.7) /32 (14.3)
Rs7099917遺伝子多型 (TT/TG or GG)	202 (85.2) / 35 (14.8)	94 (80.3) / 23 (19.7)	30 (40.5) /44 (59.5)

○内は%

べてその後の発癌率が低いことが報告されている。これらはHCV排除に加えて、インターフェロンを用いた抗ウイルス療法そのものがその後の発癌を抑制する可能性を示唆するものであった。

しかしながら、近年インターフェロンを用いた抗HCV療法の効果を規定するウイルス側・宿主側の因子が報告され<sup>5,6)</sup>、最近ではさらに進んでこれらの因子がHCCの発生に関連する可能性が示唆されている。遺伝子型1b型のHCV感染症例においてインターフェロンを用いた抗HCV療法の効果を強く規定するウイルス側の因子であるHCV Core領域の遺伝子変異については、治療抵抗性であるCore領域アミノ酸70番・91番のmutant例においてその後の発癌率が高いことが報告されており<sup>7)</sup>、また宿主側因子では*IL28B*近傍の遺伝子多型性で極めて強い治療抵抗性を示す遺伝子型(rs8099917のTG/GGタイプ)の症例において治療後のALT値やAFP値が高く、その後のHCCの発生率が高い可能性も

示唆されている<sup>8~10)</sup>。さらにはHCVが排除された著効例においてさえも、その後の肝発癌にHCV Core領域の遺伝子変異が関係している可能性も報告されている<sup>11)</sup>。これらの報告は、かつての研究において抗HCV療法無効例で著効例・再燃例に比べて有意にその後のHCCの発生率が高かったのには治療抵抗性にかかわるウイルス側・宿主側の因子が関与していたのではないかと、すなわち抗HCV療法著効例・再燃例において無効例に比べて発癌が抑制されていたのではなく、単にインターフェロンを用いた抗HCV療法を行いその効果をみることにより、発癌しやすい症例を分別していただけではないかという疑問を惹起する。

われわれの施設でインターフェロンを用いた抗HCV療法を施行し、その後経過を追えた1,127例についてその後のHCCの発生につき検討した。抗HCV療法の治療効果は著効例609例、再燃例293例、無効例225例であった。表1に示すように、無効例では治療

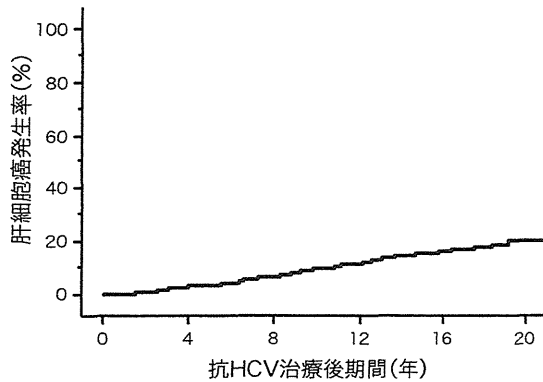


図1 インターフェロンを用いた後発癌率

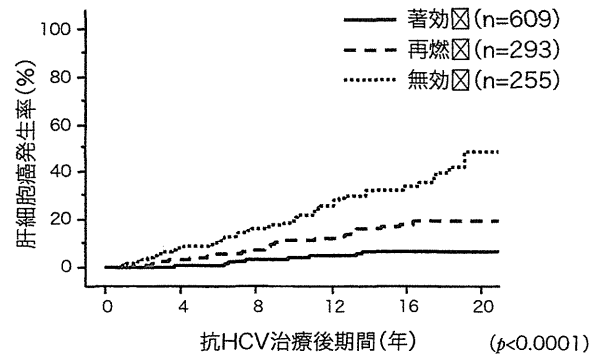


図2 インターフェロンを用いた抗HCV療法の治療効果別の治療後発癌率

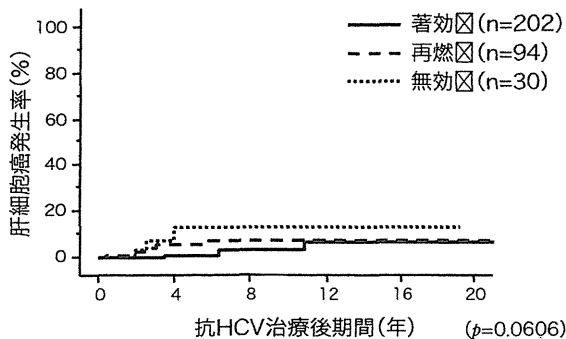


図3 rs8099917がTTタイプの症例における、インターフェロンを用いた抗HCV療法の治療効果別の治療後発癌率

前に線維化の進展している症例が多い傾向にあり、また治療前から著効例・再燃例に比べてAFP値が高かった。rs8099917の遺伝子多型性については一部の症例しか検討されていないが、治療抵抗性であるTG/GGタイプの割合が有意に高かった。治療後の発癌については、図1にみられるように治療後20年の観察で約20%にHCCの発生がみられた。これを抗HCV療法の効果別にみると、図2に示すように治療後の発癌率は著効例・再燃例・無効例の順に低く( $p<0.0001$ )、特にHCVが排除された著効例ではその後の肝細胞癌の発生率は極めて低値であった。しかしなが

ら、*IL28B*近傍の遺伝子多型性rs8099917を測定してTTタイプであった326症例に限ってその後の発癌率を抗HCV療法の効果別にみると、全体でみられた著効例・再燃例・無効例の発癌率の差は著明でなくなり、有意差がみられなくなった( $p=0.0606$ )。これが単にrs8099917遺伝子多型の測定例が少なかったためなのか、もしくはTTタイプであれば抗HCV療法の効果にかかわらず発癌率は類似するのかわ不明である。また今回の検討では検討可能症例数がさらに少なかったためにHCV Core領域の遺伝子変異の有無で層別化しての抗HCV療法効果別の発癌率は比較不能であった。今後、多施設・多症例でのこれら治療抵抗性に関連するウイルス側・宿主側因子、さらには肝線維化や年齢<sup>12)</sup>を含めた補正を行ったうえでの治療後肝発癌に対する抗HCV療法の治療効果の関係を評価し直す必要があると思われる。

### 3

#### インターフェロンを用いた抗HCV療法の治療後発癌症例の特徴と予後

次に、抗HCV療法後に発生したHCC症例の特徴と予後について検討した。1990年以降に当院で経験したHCV陽性・HBV陰性の



表2 発癌前抗HCV治療歴の有無による肝細胞癌診断時の臨床背景の比較

	抗HCV治療歴あり (n = 120)	抗HCV治療歴なし (n = 1102)	P value
年齢(歳)	64.0 ± 6.5	68.3 ± 8.4	<0.0001
性別(男性/女性)	92 (76.7) /28 (23.3)	757 (68.7) /345 (31.3)	0.0897
サーベイランスの有無(当院/他院/なし)	95 (79.2) /18 (15.0) /7 (5.8)	440 (40.5) /414 (38.2) /231 (21.3)	<0.0001
残存肝機能(Child-Pugh A/B/C)	94 (79.7) /21 (17.8) /3 (2.5)	667 (60.6) /333 (30.2) /101 (9.2)	0.0002
腫瘍径(～2 cm/2～5 cm/5 cm～)	59 (49.2) /51 (42.5) /10 (8.3)	389 (35.4) /429 (39.0) /281 (25.6)	<0.0001
腫瘍個数(単発/多発)	79 (65.8) /41 (34.2)	545 (49.5) /555 (50.5)	0.0010
門脈腫瘍浸潤(なし/あり)	115 (95.8) /5 (4.2)	893 (81.4) /204 (18.6)	0.0001

○内は%

表3 発癌前抗HCV治療歴の有無による肝細胞癌診断時の臨床背景の比較  
(当院でのサーベイランス症例・HCV非排除例)

	抗HCV治療歴あり (n = 78)	抗HCV治療歴なし (n = 440)	P value
年齢(歳)	64.6 ± 6.5	68.7 ± 7.9	<0.0001
性別(男性/女性)	56 (71.8) /22 (28.2)	272 (61.8) /168 (38.2)	0.1193
残存肝機能(Child-Pugh A/B/C)	57 (73.1) /18 (23.1) /3 (3.8)	288 (65.6) /119 (27.1) /32 (7.3)	0.3464
腫瘍径(～2 cm/2～5 cm/5 cm～)	45 (57.7) /30 (38.5) /3 (3.8)	245 (55.8) /171 (39.0) /23 (5.2)	0.8600
腫瘍個数(単発/多発)	51 (65.4) /27 (34.6)	283 (64.5) /156 (35.5)	0.9774
門脈腫瘍浸潤(なし/あり)	77 (98.7) /1 (1.3)	419 (95.7) /19 (4.3)	0.3321

○内は%

初発肝細胞癌1,222例中、肝細胞癌発生前にインターフェロンを用いた抗HCV治療歴があったのは120例(著効例25例・再燃例32例・無効例63例)であった。これらの症例の診断後の生存率を抗HCV治療歴のなかった1,102例と比較すると(図4)、抗HCV治療歴のある症例で初発HCC診断後の生存率は有意に良好であった(p<0.0001)。しかしながら抗HCV治療歴の有無により臨床背景を比較すると(表2)、抗HCV治療歴のない症例において年齢が高く、HCCはサイズ・個数・門脈浸潤いずれの点からも進行しており、かつ残存肝機能は悪かった。これらは抗HCV治療歴の

ある症例の多くがその後にHCCのサーベイランスに入っているのに対して、抗HCV治療歴のない症例においては相当数がサーベイランスされていない状態でHCCが発見されていることに起因するものと思われた。

そこで診断時当院においてサーベイランスされていた症例に絞り、さらに抗HCV療法例のうちHCVが排除された著効例17例を除いて抗HCV治療歴の有無により臨床背景を比較すると(表3)、依然抗HCV治療歴のない症例において年齢が高かったが、両群で残存肝機能や腫瘍の進展度に差はみられなくなった。診断後の生存率を比較すると(図5)、両

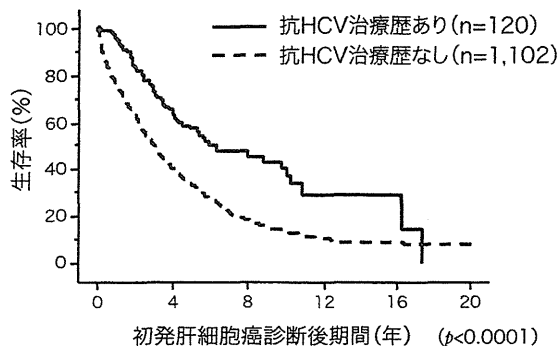


図4 抗HCV治療歴の有無による、HCV肝細胞癌診断後の生存率

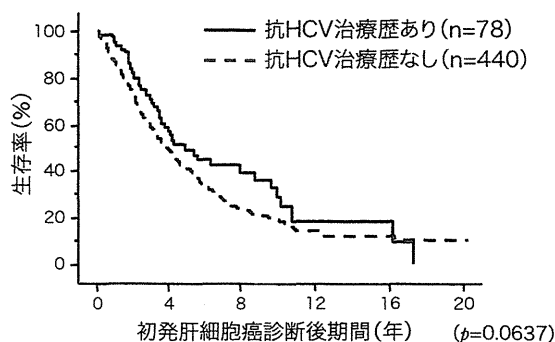


図5 当院でのサーベイランスで発見された、HCV排除例を除いたHCV肝細胞癌の診断後の生存率

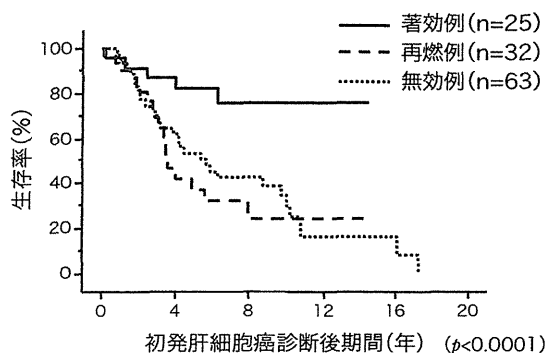


図6 インターフェロンを用いた抗HCV治療歴を有する症例における、治療効果別の肝細胞癌診断後の生存率

群の発癌率の差は著明でなくなり、有意差がみられなくなった( $p=0.0606$ )。今後さらに propensity score matching 等を用いて背景因子を揃え、過去の抗HCV治療歴のHCC発症後の予後への関与を検証すべきであると思われる。

一方抗HCV治療歴のあるHCC発症症例において抗HCV療法の治療効果別に診断後の生存率を比較すると(図6)、再燃例・無効例に比べて著効例の生存率は有意に高く( $p<0.0001$ )、HCV排除例はかりにその後に発癌しても非排除例に比べて予後は良好である可能性が示唆された。治療後の肝発癌だけで

なく発癌後の生存も含めて、C型慢性肝炎患者の予後の改善のためには抗HCV療法はやはりまずHCVの排除を第一目標とすべきであろう。

#### 4 おわりに

1992年にインターフェロンを用いた抗HCV療法が保険認可されてほぼ20年が経過し、現在新たに発生するHCV陽性HCC患者の多くが過去に抗HCV療法の施行歴のある症例となってきている。インターフェロンを用いない抗HCV療法が現実のものとなりつつある現時点において、インターフェロンを用いた抗HCV療法が発癌の抑止効果および発癌症例における発癌後の予後にどのように利益をもたらしてきたのか、今一度検証していく必要があると思われる。

#### 文献

- 1) Imai Y, Kawata S, Tamura S et al : Relation of interferon therapy and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. Osaka Hepatocellular Carcinoma Prevention Study Group. Ann Intern Med 129 : 94-99, 1998
- 2) Kasahara A, Hayashi N, Mochizuki K et al : Risk factors for hepatocellular carcinoma and its incidence after interferon treatment in patients

- 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

\*

\*

\*

# 特集 混合型肝癌および胆管形質を示す肝細胞癌：肝stem細胞のインパクト

混合型肝癌（肝癌取扱い規約を中心に）：疫学臨床

## 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)<sup>1)</sup>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%<sup>2)</sup>, Edmondson and Peters 2.4%<sup>3)</sup>, Goodmanら 2.4%<sup>4)</sup>). 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]

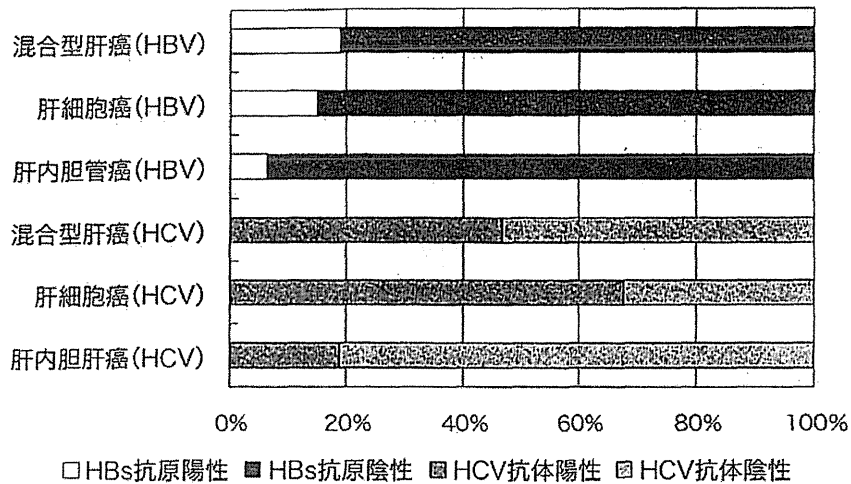


図1 ウイルス性肝炎の有無

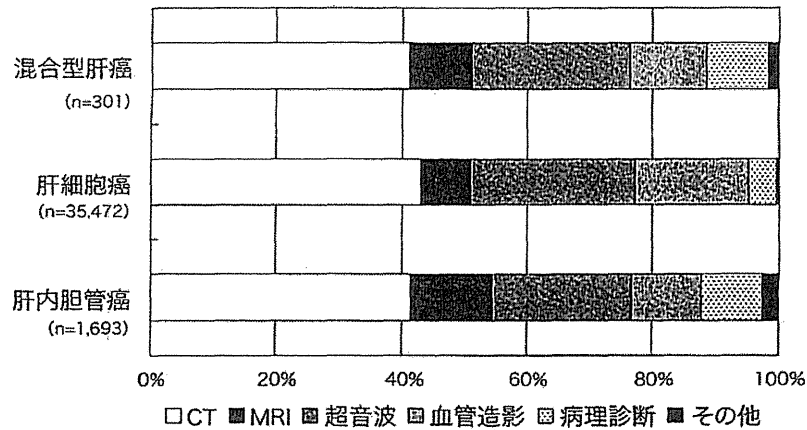


図2 診断の根拠となった検査

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

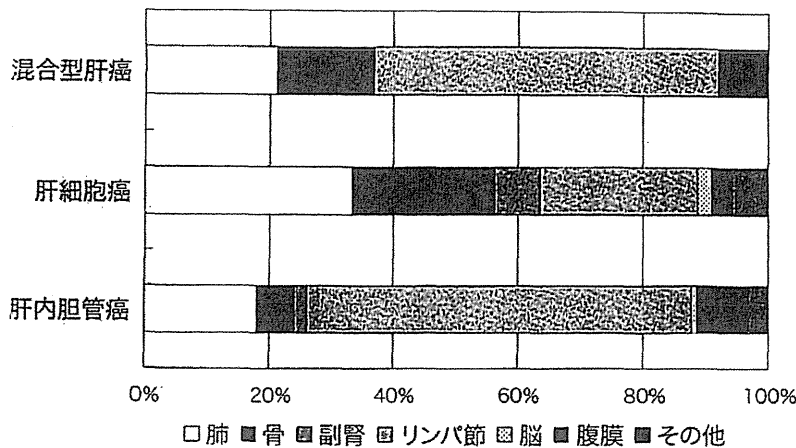


図3 肝外転移

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%)、

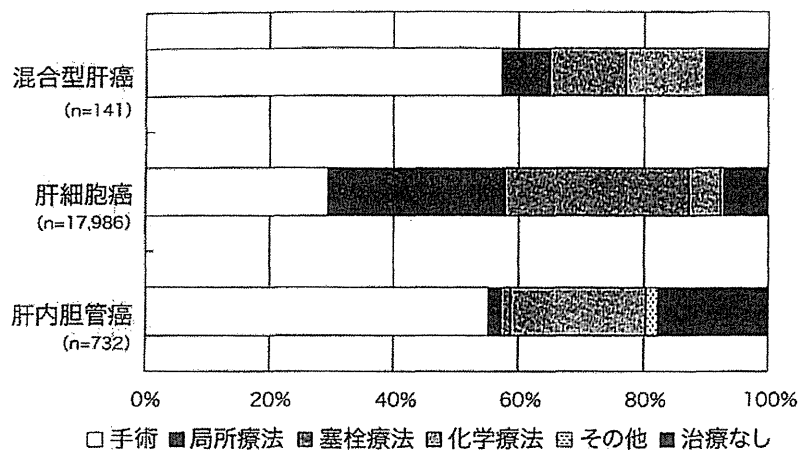


図4 主な治療法

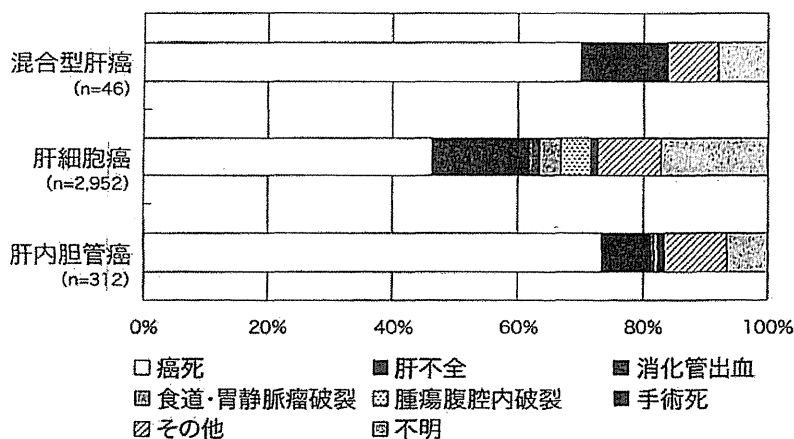


図5 死因

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



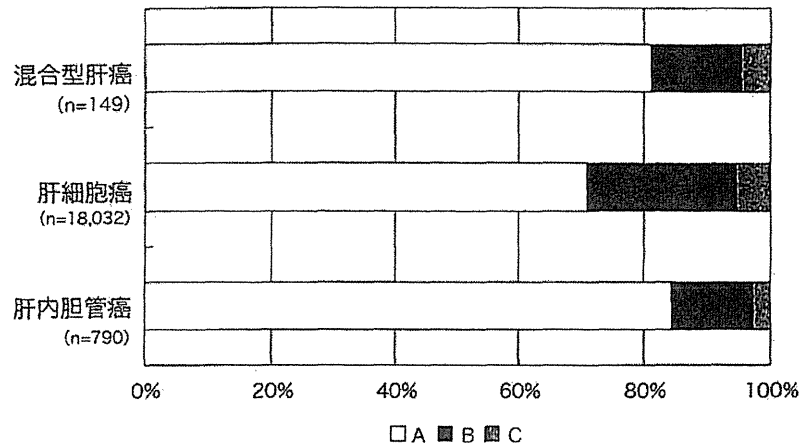


図6 Child-Pugh分類

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%)、

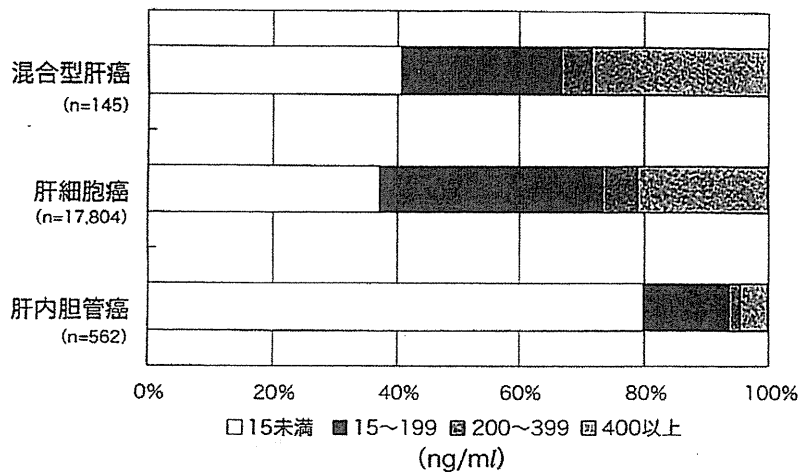


図7 AFP

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%

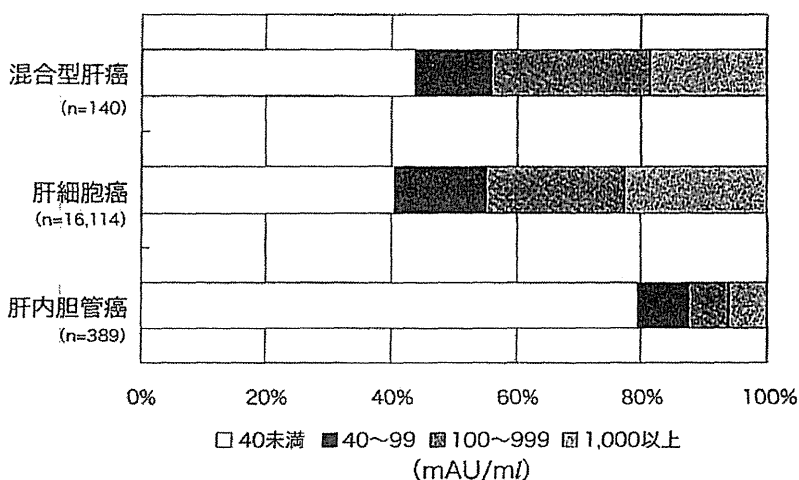


図8 PIVKA-II

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

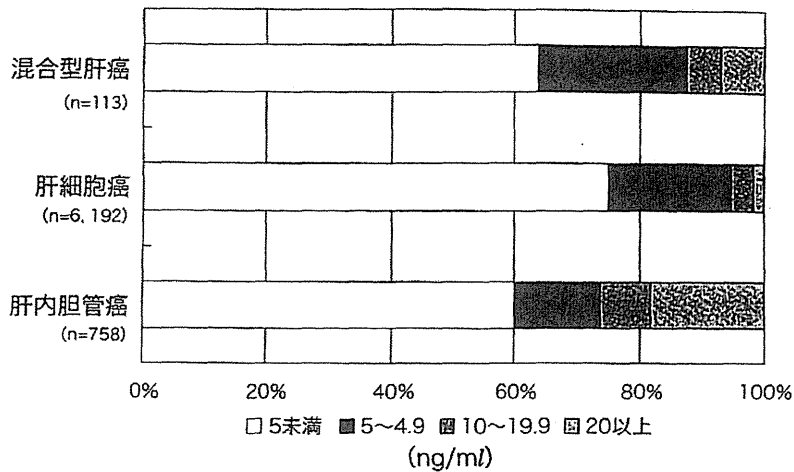


図9 CEA

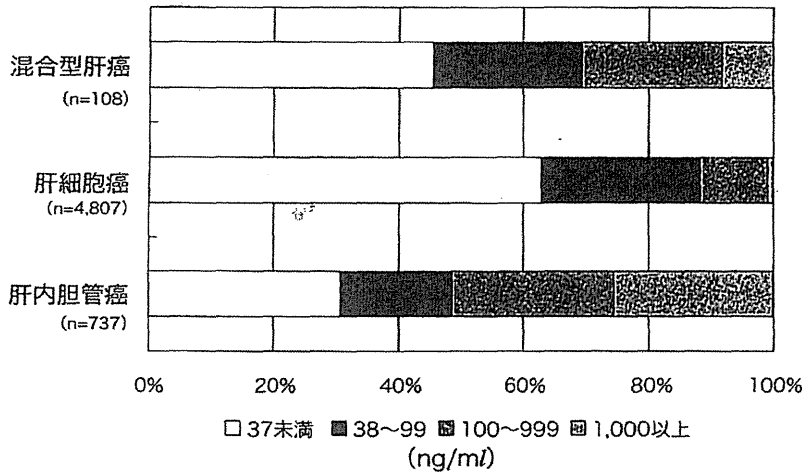


図10 CA19-9

～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