

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

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



### まとめ

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

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

### 文献

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

\* \* \*

## 特集II

## B型肝炎に対する新治療戦略

肝発癌を視野に入れた  
B型肝炎の治療戦略\*

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

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

## はじめに

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

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

## 対象および方法

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

\* Treatment strategy of hepatitis B in consideration of hepatocarcinogenesis.

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

表 1 肝発癌に関与する因子(多変量解析, n=785)

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

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

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

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

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

## 結 果

観察中央値は8.1年(1.0~16.2年)であった. 発癌に関与する因子として, 変数増加法により多変量解析(Cox比例ハザードモデル)を行ったところ, 肝発癌に関与する因子として高齢(≤40歳に対して>40歳の場合はhazard ratio(HR)5.181, 95% CI: 2.187~12.271, P<0.001), 男性(女性に対して男性はHR3.268, 95% CI: 1.712~6.239, P<0.001), HBV-DNA高値(≤5 log copies/mlに対して>5 log copies/mlの場合はHR5.626, 95% CI: 3.380~9.362, P<0.001), 血小板数低値(>15万/m<sup>3</sup>に対して≤15万/m<sup>3</sup>の場合はHR1.693, 95% CI: 1.132~4.364, P=0.0366), γ-GTP高値(≤56IU/lに対して>56IU/lの場合はHR1.913, 95% CI: 1.116~3.278, P=0.018), ALB低値(>3.5 g/lに対して≤3.5 g/lの場合はHR2.507, 95% CI: 1.297~4.845, P=0.002), AFP高値(≤10ng/mlに対して>10ng/mlの場合はHR2.777, 95% CI: 1.579~4.883, P<0.001)の7因子が選択された(表1)(投入因子は年齢, 性, 核酸アナログ投与の有無, 血小板数, HBe抗原, HBV-DNA量, ALT, γ-GTP, T. BIL, ALP, Alb, AFPの12因子である).

一方, 核酸アナログ製剤使用例と非使用例で,

表 2 経過観察時間開始後の血液生化学値(積分平均値)

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

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

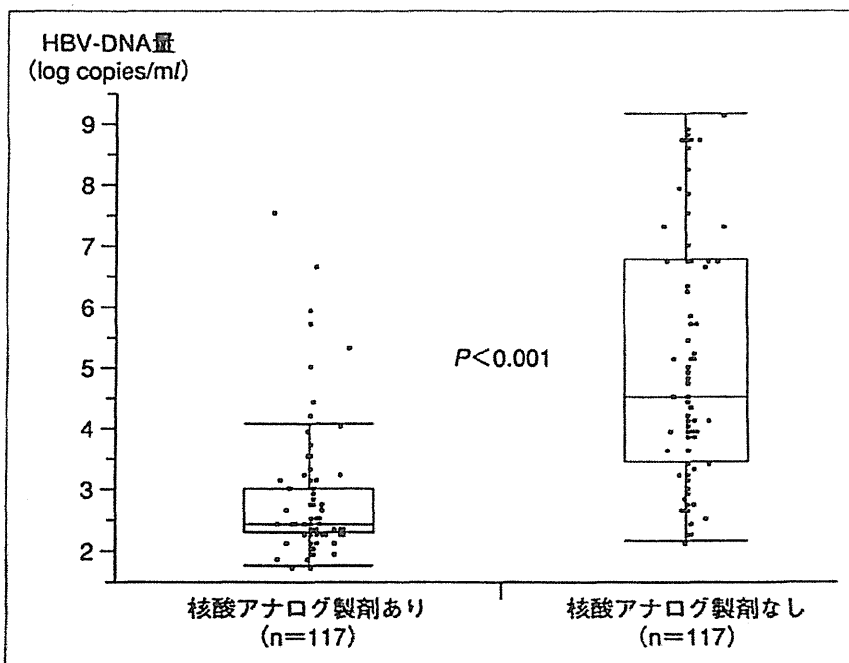


図 1 核酸アナログ製剤使用の有無による, 観察期間中のHBV-DNA量の比較  
Propensity matching法を用いて背景因子をそろえた核酸アナログ製剤使用例と非使用例各112例でのHBV-DNA量を積分平均値で評価した.

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

に関しても同様に核酸アナログ製剤使用例で有意な低下がみられた(図1).

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

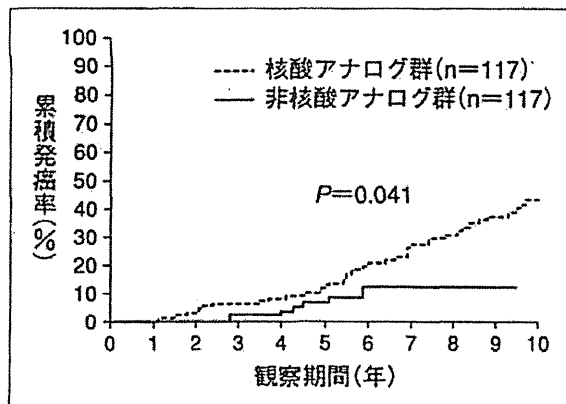


図2 核酸アナログ製剤投与と発癌率

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

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

考 察

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

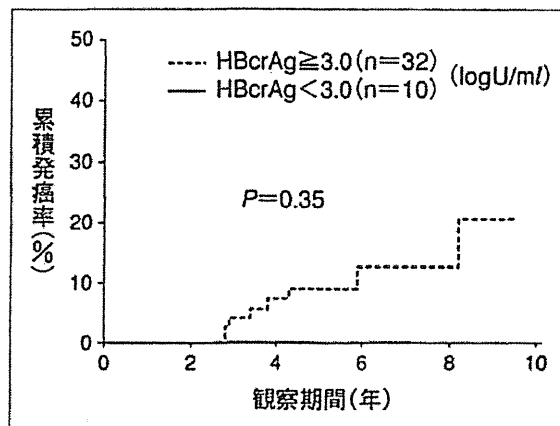


図3 核酸アナログ製剤使用例におけるHBcAgと発癌率

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

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

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

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

### おわりに

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

### 文 献

- 1) 田中榮司. B型肝炎再活性化とその対策. 医学のあゆみ 2009 ; 229 : 40.
- 2) World Health Organization Department of Communicable Diseases Surveillance and Response : Hepatitis B. World Health Organization Geneva 2002.
- 3) Kumada T, Toyoda H, Kiriya S, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection who have normal alanine aminotransferase values. J Med Virol 2010 ; 82 : 539.
- 4) Chen JD, Yang HI, Iloeje UH, et al. Carriers of inactive hepatitis B virus are still at risk for hepatocellular carcinoma and liver-related death. Gastroenterology 2010 ; 135 : 1747.
- 5) Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B infection : what we knew in 1981 and what know in 2005. Hepatology 2006 ; 43 (2 Suppl 1) : s173.
- 6) Liaw YF. Natural history of chronic hepatitis B Virus infection and long term outcome under treatment. Liver Internal 2009 ; 29 : 100.
- 7) Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. JAMA 2006 ; 295 : 65.
- 8) Ishikawa T, Ichida T, Yamagiwa S, et al. High viral loads, serum aminotransferase and gender are predictive factors for the development of hepatocellular carcinoma from viral compensated liver cirrhosis. J Gastroenterol Hepatol 2001 ; 16 : 1274.
- 9) Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. N Engl J Med 2004 ; 351 : 1521.
- 10) Matsumoto A, Tanaka E, Rokuhara A, et al. Efficacy of lamivudine for preventing hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B : A multicenter retrospective study of 2795 patients. Hepatol Res 2005 ; 32 : 173.
- 11) Suzuki F, Miyakoshi H, Kobayashi M. Correlation between serum hepatitis B virus core-related antigen and intrahepatic covalently closed circular DNA in chronic hepatitis B patients. J Med Virol 2009 ; 81 : 27.
- 12) Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M. HBcrAg is a predictor of post-treatment recurrence of hepatocellular carcinoma during antiviral therapy. Liver Int 2010 ; 30 : 1461.

## 肝細胞癌の化学療法の治療効果判定

## Dynamic MRI による治療効果判定\*

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

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

## 要旨

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

肝胆腫画像 2011; 13: 619-626

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

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

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

## はじめに

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

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

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

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

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

## 造影 MRI の撮像プロトコール

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

### 1. 肝動注化学療法

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

肝動注化学療法の効果判定<sup>3)</sup>について以下に概説する。

#### ①肝動注化学療法の直接効果判定基準

RECICL では標的病変を 5 個以内で規定し、そ

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

#### ②評価時期

評価時期は 3 か月以内の最大効果をもって治療効果とすると規定されている。

#### ③総合評価

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

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

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



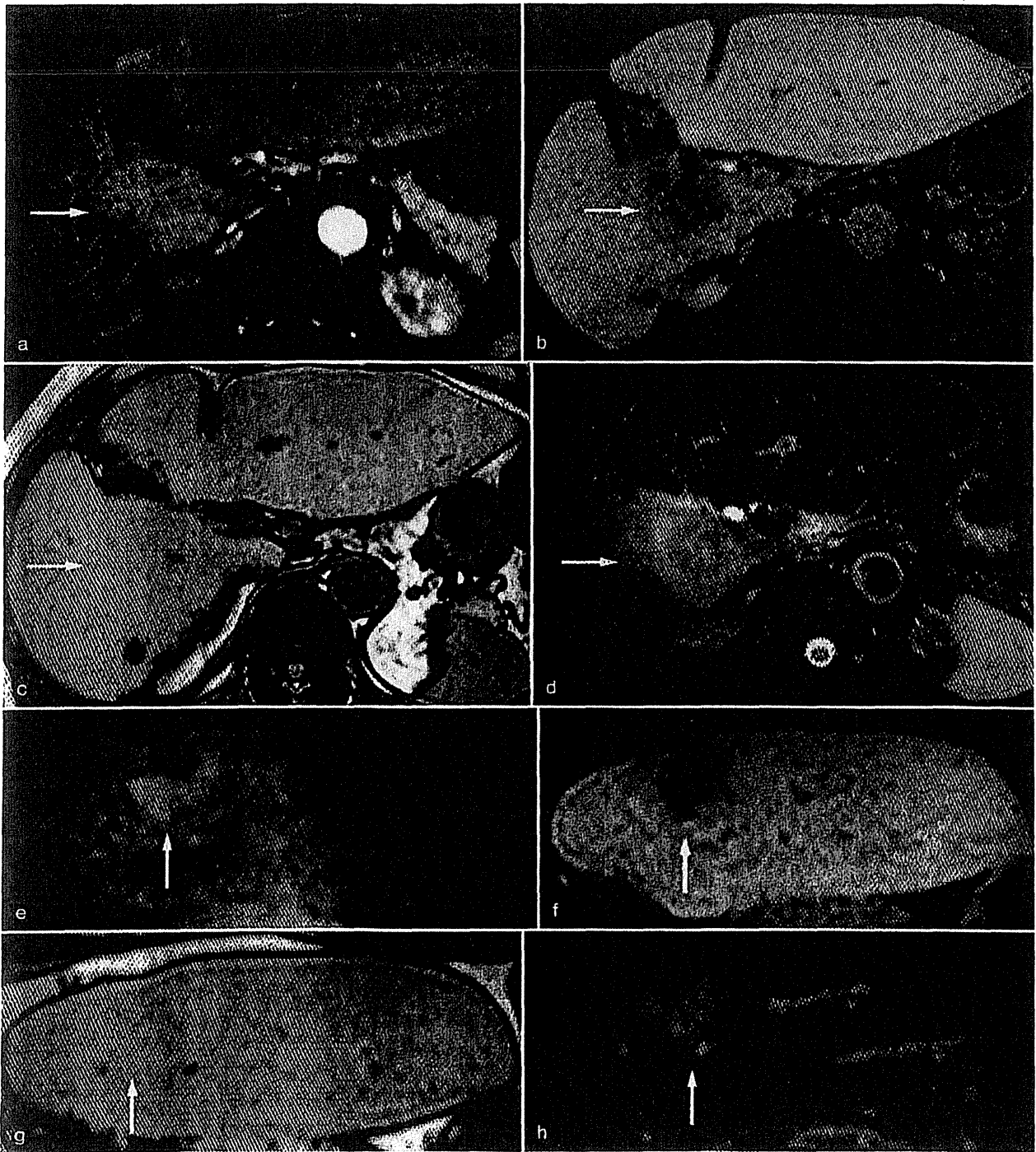


図1 [症例1] Gd-EOB-DTPA造影MRI(2009年4月)

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

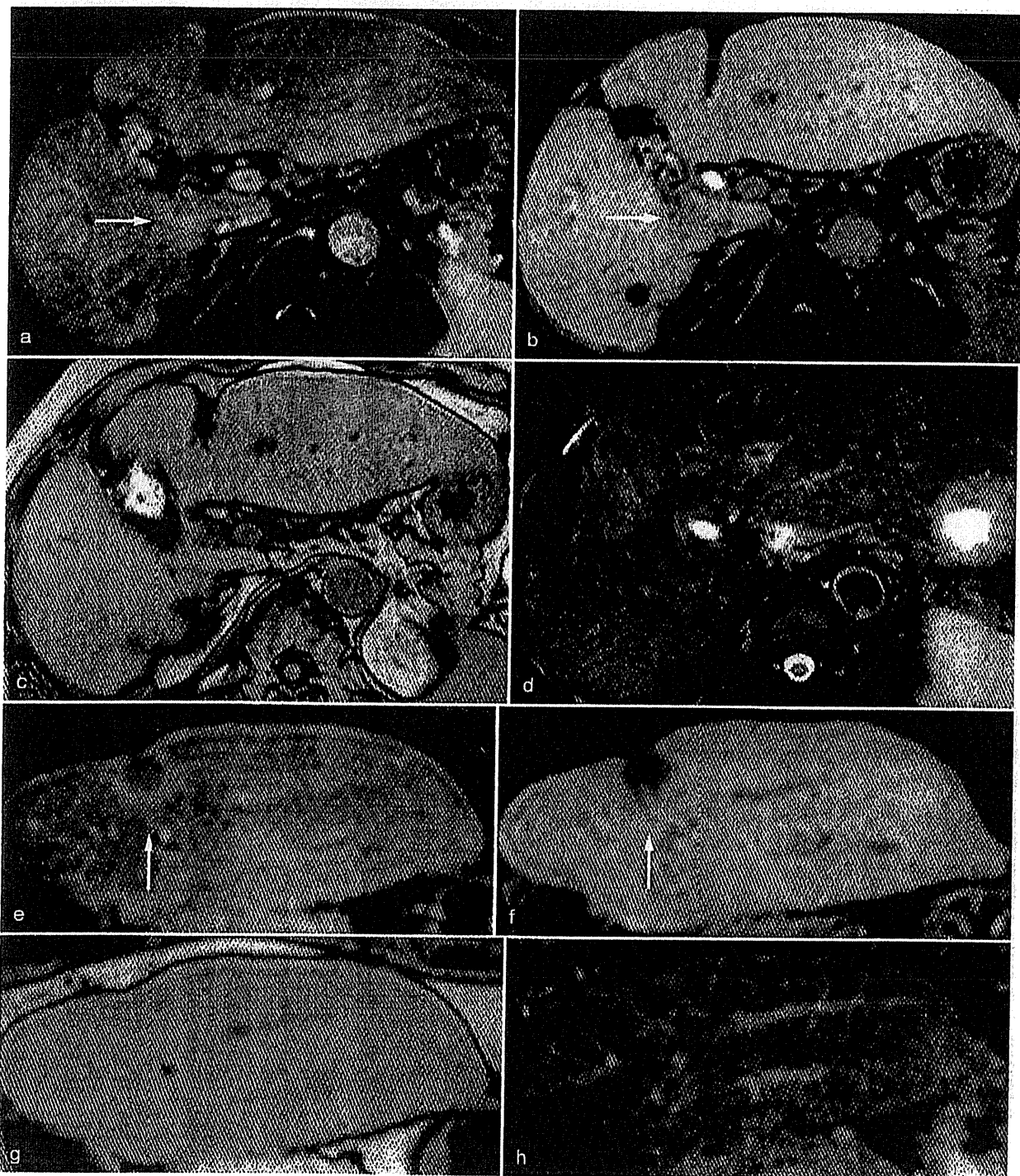


図2 [症例1] Gd-EOB-DTPA 造影MRI (2009年10月)

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

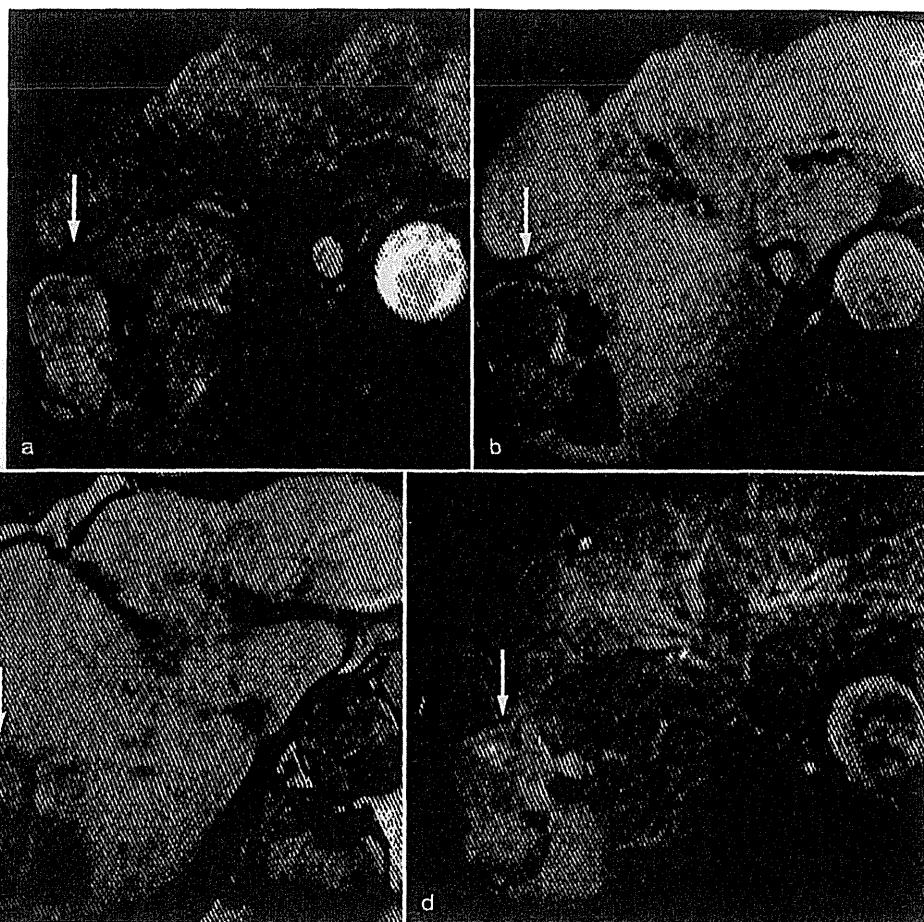


図3 [症例2] Gd-EOB-DTPA造影MRI (2010年4月)

- 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。
- 肝細胞造影相にて肝S7に低信号の腫瘍性病変あり(⇒)。
- T1強調画像にて肝S7に低信号の腫瘍性病変あり(⇒)。
- 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を見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

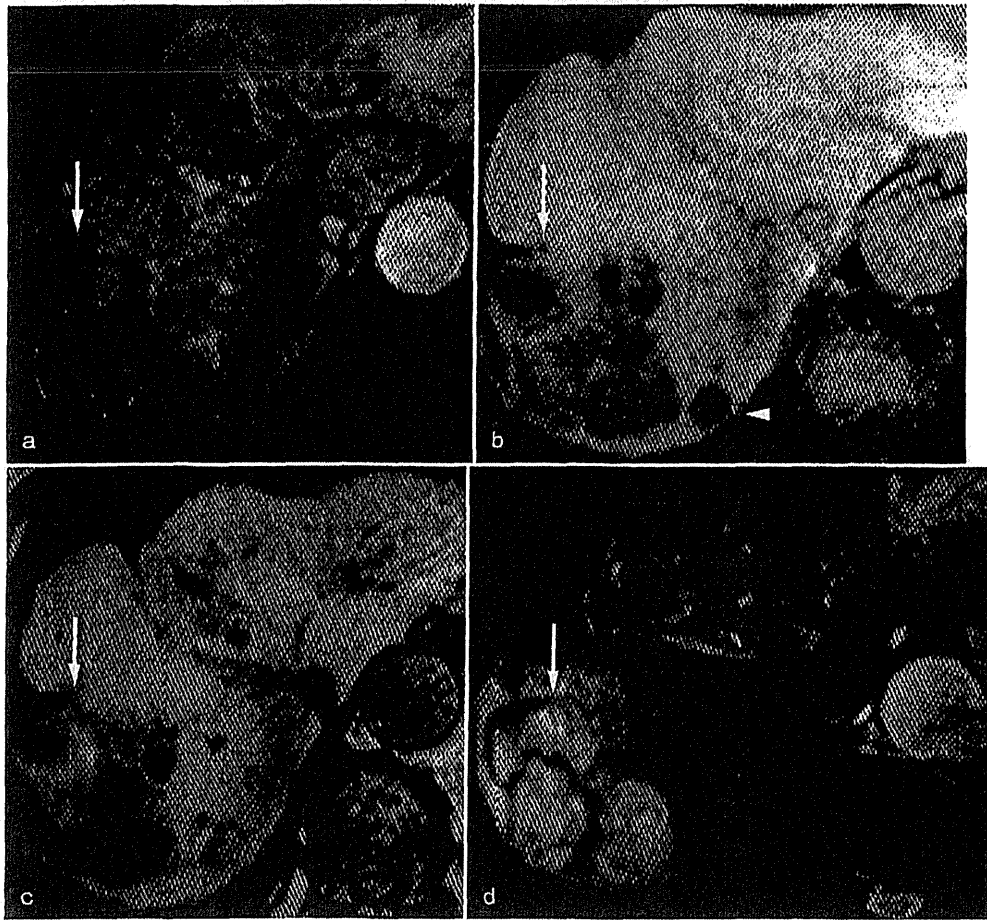


図4 [症例2] Gd-EOB-DTPA造影MRI(2010年10月)

- 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見えるが、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

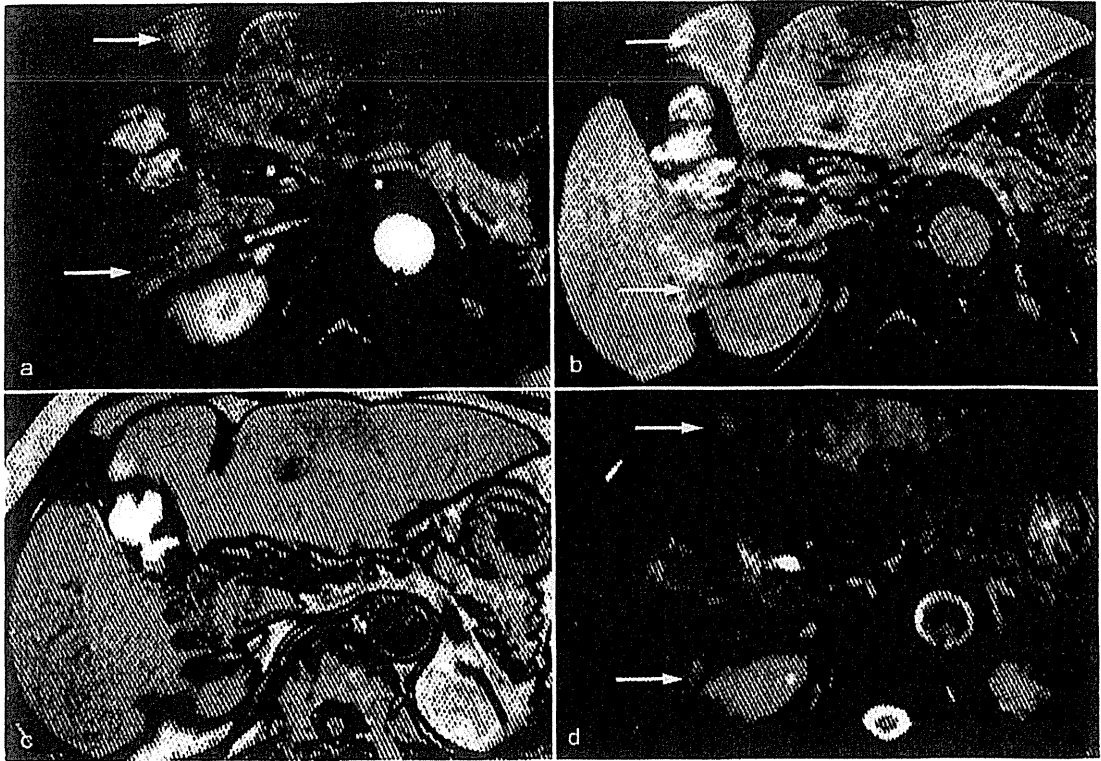


図5 [症例2] Gd-EOB-DTPA 造影 MRI (2010年8月)  
 a. 動脈相, b. 肝細胞造影相, c. T1強調画像, d. T2強調画像.  
 a~dの各画像にて肝全体に小さな腫瘍性病変(⇒)が散在していた。

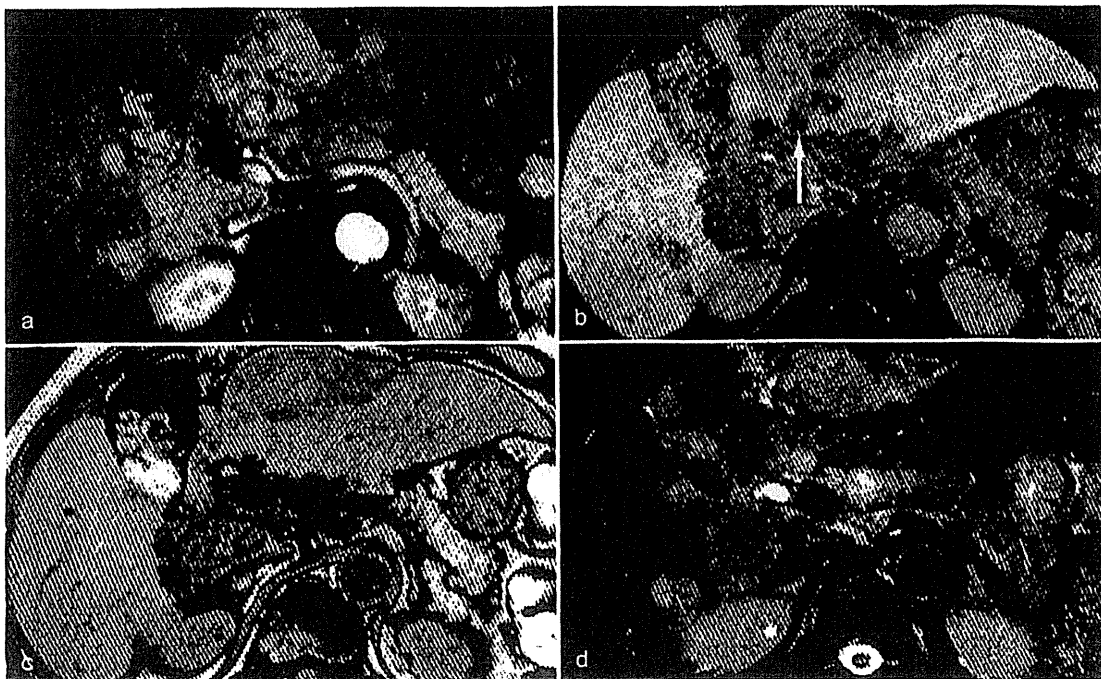


図6 [症例2] Gd-EOB-DTPA 造影 MRI (2011年3月)  
 a. 動脈相, b. 肝細胞造影相, c. T1強調画像, d. T2強調画像.  
 肝全体に動脈相で濃染所見を伴った腫瘍性病変が出現, 増大している. また肝S2には門脈腫瘍塞栓を疑う所見が認められる(⇒).



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

## 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>3)</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 岐阜県大垣市南類町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発症までの観察期間(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、発症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( $\times 10^4/\text{mm}^3/\text{年}$ )

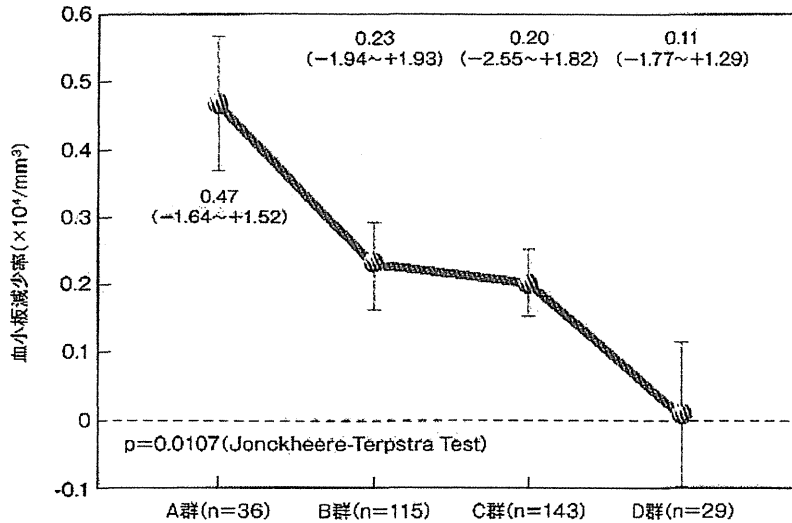


図2 発癌前のALTの積分平均値

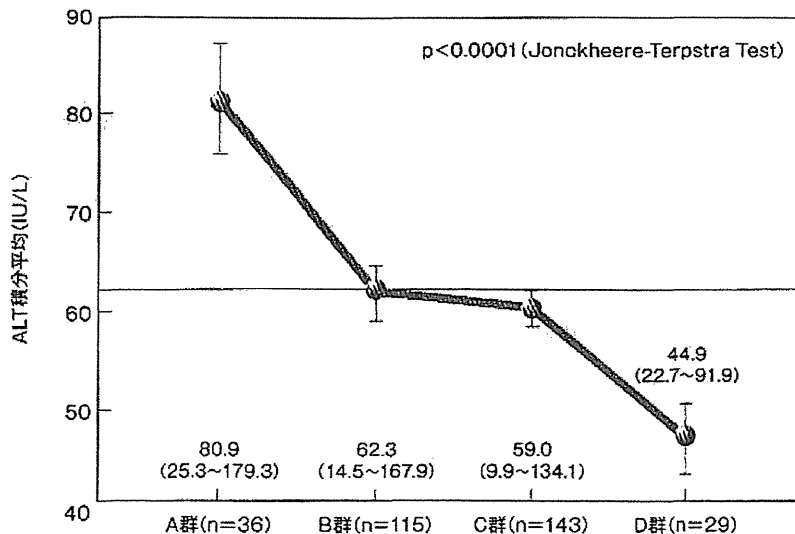
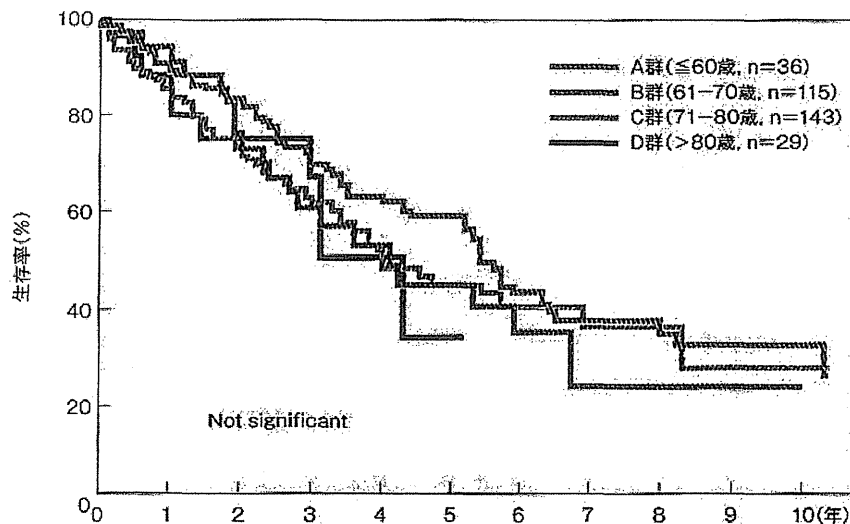


表4 HCCの背景

	A群 (n=36)	B群 (n=115)	C群 (n=143)	D群 (n=29)	p
AFP(mg/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
DGP(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; DGP, 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( $p < 0.0001$ )。

#### 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、

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ですが、各群間での差は認めなかった。

## 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<sup>1)</sup>。

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。

現在の肝癌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)