

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

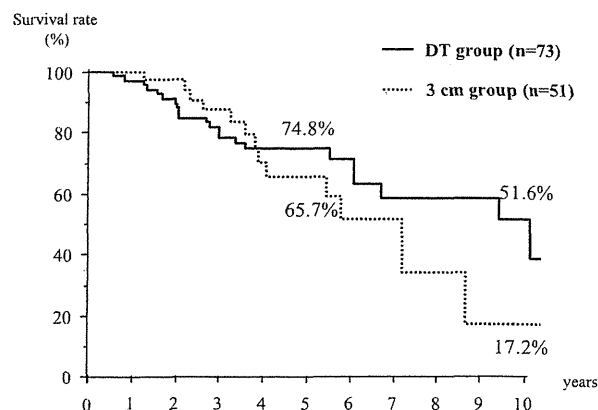


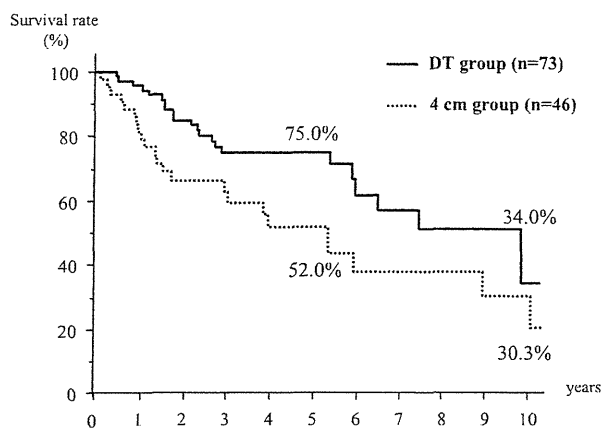
Fig. 1 Comparison between the corrected survival in the doubling time (DT) group and the actual survival in the 3 cm group.

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。

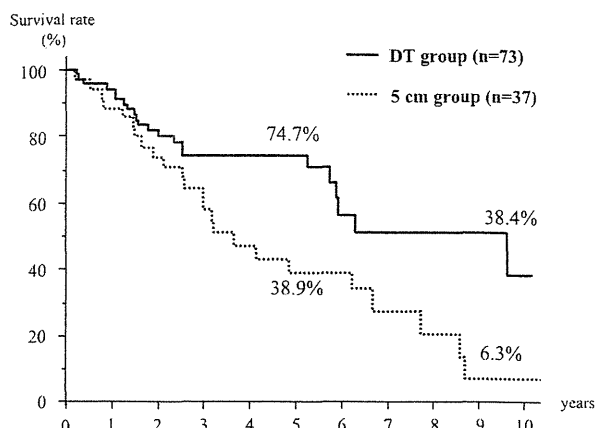
## 2. 早期肝細胞癌の治療開始時期

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年以内での多血化率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.

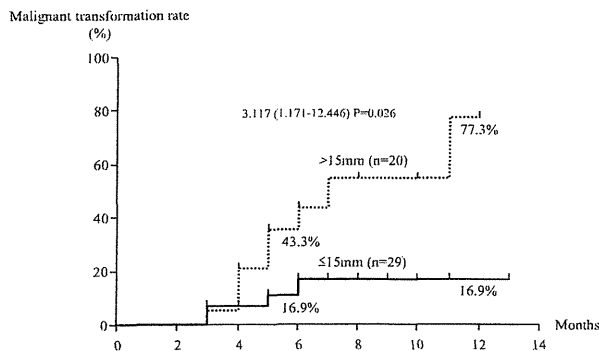


Fig. 4 Cumulative incidences of vascularized nodules based on the maximum diameter.

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ない. 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

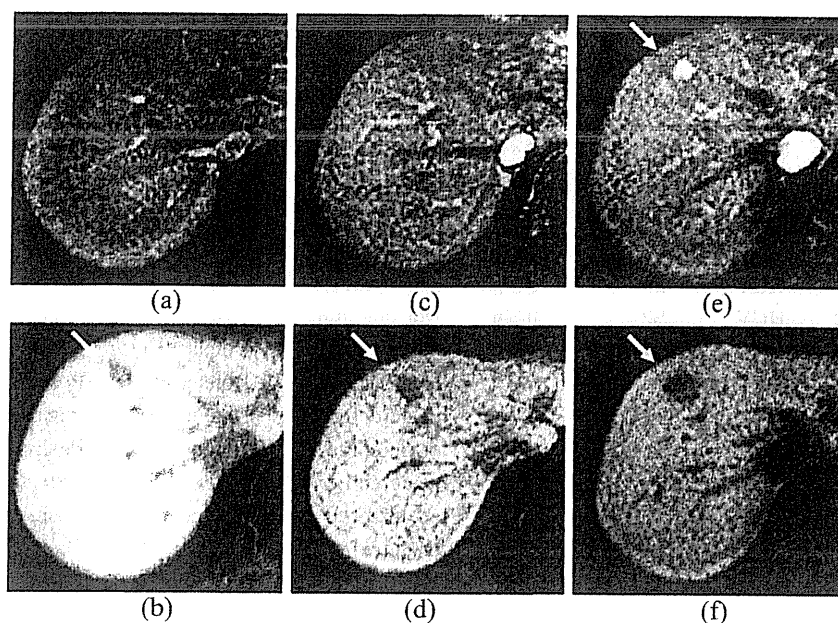


Fig. 5. MR images of a 75-year-old man with hepatitis C-related cirrhosis during a 15-month follow-up period.

- 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型肝炎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。これらの併存肝疾患の肝機能は良好で 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的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. Gadoxetic 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

### III. 研究成果の刊行物・別刷

---

平成22年度



【書 籍】

## Session 2 肝癌の再発抑制

### 〈演題1〉 インターフェロン(IFN)によるHCV関連 肝癌根治療法後の再発抑制

池田 健次\*・熊田 博光\*

#### はじめに

慢性肝疾患を基盤として発生する肝細胞癌は、根治療法を施行した後も再発率が高いことが知られており、再発率は3年で約50%、5年で約80%に達するとされている。わが国ではC型慢性肝疾患に由来する肝癌が多く、肝機能不良とともに、高い再発率に対する対策が大きな問題点となっている。

再発率を抑制する手段として、筆者らは2000年にC型肝炎ウイルス(HCV)関連肝癌根治療法後に無作為化比較試験でインターフェロン $\beta$ (IFN- $\beta$ )の再発抑制効果を検討した<sup>1)</sup>。この少数例のprospective studyの成績では、肝癌再発率がIFN- $\beta$ で有意に抑制できることが示されたが、IFN- $\beta$ とインターフェロン $\alpha$ (IFN- $\alpha$ )での肝癌発癌抑制効果・再発抑制効果の比較に関してはいくつかの相違が報告されている。

Kashiwagiら<sup>2)</sup>は、IFN治療連続351例で治療効果と発癌率を、IFN- $\alpha$ とIFN- $\beta$ とで比較した。この結果、IFN- $\alpha$ での治療後には6.5%、IFN- $\beta$ では4.4%の発癌率がみられ、特にIFN- $\beta$ 治療後にはNR(ウイルス効果、生化学的効果ともになし)の群からの発癌率が低かったと述べている。Damdinsurenら<sup>3)</sup>は肝癌cell lineで抗癌剤にIFN- $\alpha$ とIFN- $\beta$ を併用した比較を述べている。彼らは、IFN- $\beta$ の方が、使用したすべてのcell lineで細胞増殖抑制効果が高かったと述べており、

抗癌剤併用IFN治療はIFN- $\beta$ を用いた方が有利であると結論付けている。Matsumotoら<sup>4)</sup>は、ヒト肝細胞癌細胞の増殖におよぼす影響をIFN- $\alpha$ とIFN- $\beta$ とで比較した。IFN- $\alpha$ -2bとIFN- $\beta$ のいずれも細胞増殖は有意に変化させなかったが、IFN- $\alpha$ -2bではERK1/2の活性化のみを示したのに対し、IFN- $\beta$ ではERK1/2とAKTの両者を活性化したとしている。

Murataら<sup>5)</sup>は、HepG2, Huh7, JHH4の3種のcell lineに対する増殖抑制効果・細胞周期の変化・アポトーシスなどをIFN- $\alpha$ とIFN- $\beta$ との間で比較した。この結果、IFN- $\beta$ の方が、増殖抑制効果、S期への停滞、アポトーシス誘導、HLA class I分子の表出、Interferon-stimulated gene (ISG)の表出など全ての点で強力であったとしている。

Damdinsurenら<sup>6)</sup>は3種のcell lineと異種移植マウスモデルの実験で、IFN- $\beta$ の方が*in vitro*でも*in vivo*でもより強い腫瘍細胞増殖抑制効果を示したことを報告している。以上のように、IFN- $\alpha$ とIFN- $\beta$ の間では、肝癌細胞に対する作用はIFN- $\beta$ の方が強力であるとする報告が多い。

わが国では慢性肝炎・肝硬変ともにIFN- $\alpha$ 、IFN- $\beta$ を使用することが可能であるが、日本以外の海外諸国では使用できないこと、静脈注射でありやや扱いが面倒であること、価格の点で不利であることなど、IFN- $\beta$ が広く使用されるには多くの隘路が見られる。以上のような背景を踏まえ、ここではHCV関連肝癌に対して根治治療後に

\*虎の門病院 肝臓センター〔〒105-8470 東京都港区虎ノ門2丁目2番2号〕

IFN- $\alpha$ を使用した症例についてretrospectiveに検討した。

最大径3cm以下・3個以内の肝癌で、外科切除または根治的ラジオ波凝固療法(RFA)を施行した症例とした。

対象 方法

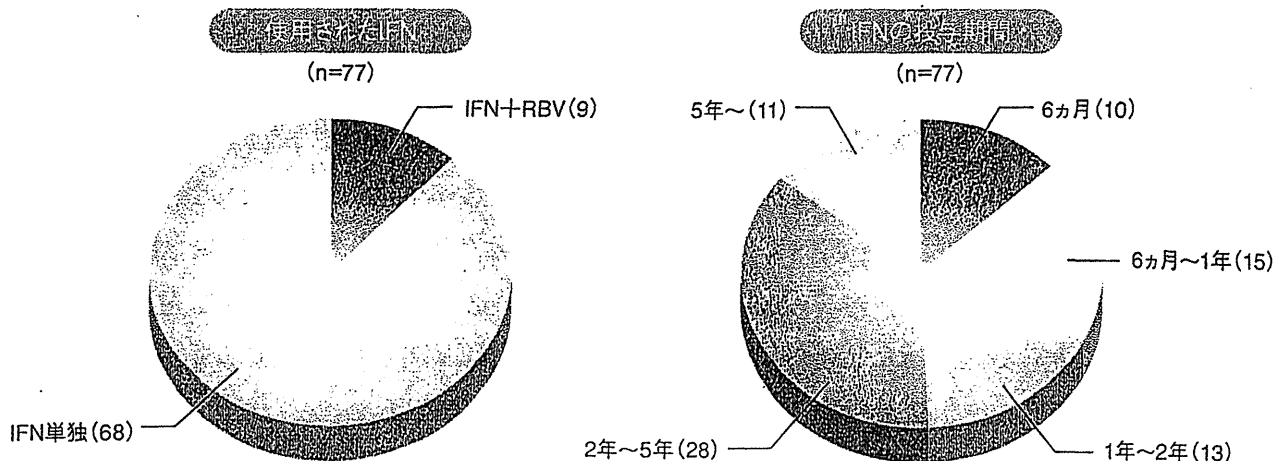
対象は、1990年1月より2007年3月までの間に、虎の門病院肝臓センターに入院し、治療を行った初発のHCV関連小型肝癌389例とした。症例は、

この間にIFN- $\alpha$ 治療を行った症例は77例、非投与例は312例であった。IFN- $\beta$ 治療症例およびレチノイド治験参加症例は検討から除外した。IFN投与例と非投与例に分けて、背景因子を比較した(表1)。年齢の中央値はIFN投与群で63歳と

表1 インターフェロン投与・非投与別に見た患者背景の比較

	インターフェロン投与	
	あり(n=77)	なし(n=312)
患者背景		
年齢(中央値、範囲)	63(43-77)	66(39-87)
男性:女性	46:31	201:111
肝機能検査		
AST(IU/L)	54(16-311)	54(13-201)
総ビリルビン(mg/dL)	1.0(0.3-2.5)	1.0(0.2-3.0)
アルブミン(g/dL)	3.6(2.4-4.3)	3.6(2.4-4.5)
血小板数(万/mm <sup>3</sup> )	10.0(2.0-27.2)	11.0(2.0-25.6)
ICG15分値(%)	25(1-5)	26(2-78)
治療された肝癌		
腫瘍径(mm)	18(5-30)	18(8-30)
多発性		
単発	63(81.8%)	267(85.6%)
2個	11(14.3%)	35(11.2%)
3個	3(3.9%)	10(3.2%)
AFP(mg/L)	22(3-1411)	22(1-4950)
PIVKA-II(AU/L)	19(11-635)	17.5(0-1520)
治療法		
肝切除	35(45.4%)	153(49.0%)
RFA	42(54.6%)	159(51.0%)

図1 肝癌治療後に行われたインターフェロン治療



非投与群より3歳若年であった( $p=0.003$ )。しかし、男女比は投与群46:31、非投与群201:111と差がなかった( $p=0.58$ )。血液生化学検査では、AST、ビリルビン値、アルブミン値、血小板数、ICGR15(インドシアニングリーン15分停滞率)などに差はなかった。肝癌要因について比較すると、腫瘍径の中央値は両群ともに18mmで差がなく、単発例はそれぞれの群で81.8%、85.6%とほぼ同様であった。腫瘍マーカーでも、AFPの中央値はそれぞれ22mg/dL、22mg/dL、PIVKA-II (Protein induced by vitamin K antagonist or absence)はそれぞれ19AU/L、17.5AU/Lと同様であった。IFN治療群の根治療法の方法は肝切除35例(45.4%)、RFA42例(54.6%)、非投与群では肝切除153例(49.0%)、RFA159例(51.0%)と差はなかった。

IFN治療は1990~1994年の最初の5年間では58例中2例(3.4%)と少なかったが、1995~1999年までは67例中15例(22.4%)、2000~2004年では170例中40例(23.5%)、2005~2007年の3年間では94例中20例(21.3%)と一定した比率で導入されていた。IFN治療の方法(図1)をみると、IFN+リバビリンの併用療法が行われたのは9例(11.7%)で、他の68例(88.3%)はIFN単独投与であった。IFN投与期間は6ヵ月以内10例、6ヵ月超1年以下15例、1年超2年以下13例、2年超5年以下28例、5年超が11例であった。IFN投与期間の中央値は2.1年(範囲0.1年~11.7年)で、2年以上継続使用例が39例(50.6%)を占めた。

IFN投与群・非投与群の背景の比較は $\chi^2$ 検定・Mann-Whitney検定で、肝癌再発率はKaplan-Meier法で作成し、再発率相互間の比較検定はLog-rank testで行った。肝癌再発率に寄与する要因はCox比例ハザードモデルで検討した。

成績

1. 無治療群での根治療法別肝癌再発率(図2)

根治療法として外科的肝切除とRFAの両者が行われているため、IFN投与を行わなかった312例について、肝切除を行った146例とRFAを行った156例について粗肝癌再発率を比較した。肝切除群・RFA群の再発率は、1年がそれぞれ13.4%、21.8%、2年36.4%、45.7%、3年51.0%、64.2%、4年64.6%、73.2%、5年71.1%、81.0%で、RFA治療群の再発率は有意に高率であった(Log-rank test  $p=0.033$ )。

2. IFN投与の有無別にみた粗肝癌再発率(図3)

IFN投与有無別に粗肝癌再発率を算出した。IFN非投与群・投与群での肝癌再発率は、1年後がそれぞれ17.5%、9.1%、2年後が41.2%、33.3%、3年後が57.5%、41.1%、4年後が68.3%、58.8%、

図2 インターフェロン無施行例でのラジオ波凝固療法と外科切除での再発率の比較

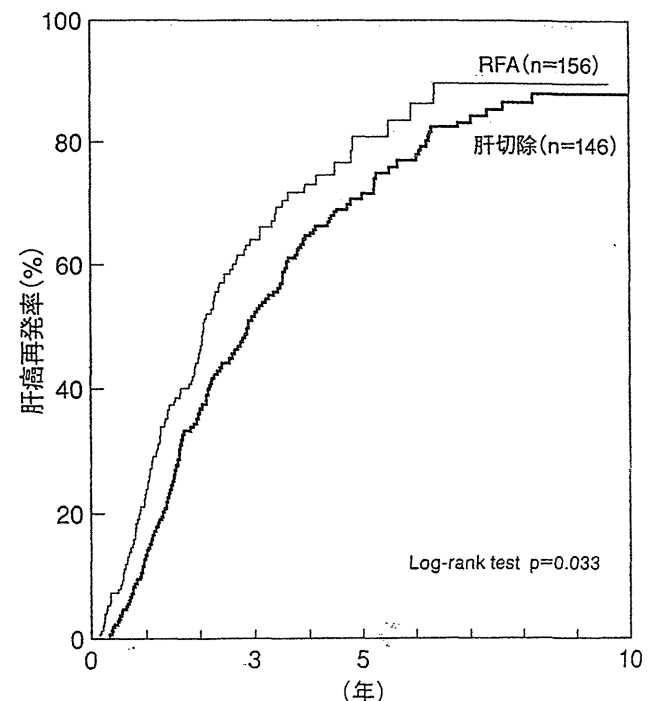
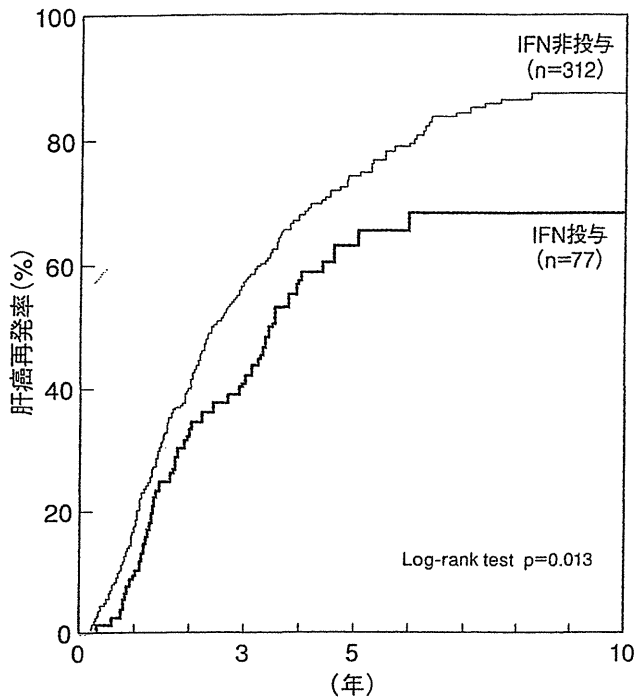


図3 インターフェロン投与有無別に見た根治療法後の肝癌再発率

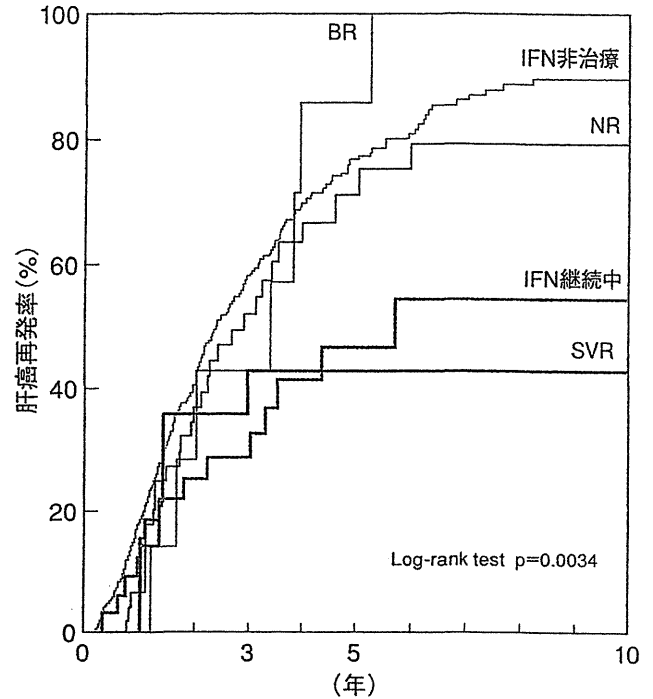


5年後が74.5%, 63.0%で、IFN投与群では明らかに再発率が低く、両群には有意差がみられた (Log-rank test p=0.013)。

### 3. 肝癌再発に寄与する独立要因の検討

小型C型肝癌根治療法後の再発に寄与する独立要因をCox比例ハザードモデルで検討した。多変量解析の結果、再発に寄与する要因は、(1) IFNの投与あり(ハザード比0.66, 95%信頼限界0.47-0.92, p=0.015)、(2) 腫瘍多発(ハザード比1.44, 95%信頼限界1.02-2.05, p=0.040)、(3) ICG 15分値20%以上(ハザード比1.42, 95%信頼限界1.11-1.83, p=0.006)、(4) 肝癌治療法がRFA(ハザード比1.33, 95%信頼限界1.03-1.71, p=0.031)の4要因が挙げられた。IFN- $\alpha$ の投与(投与群全体)により、非投与群に比し肝癌再発リスクが0.66に低下することが示された。

図4 インターフェロン治療効果別に見た肝癌再発率



### 4. IFN治療効果別にみた肝癌再発率(図4)

IFNの治療効果別にみた再発率曲線をIFN未使用の群と比較して算出した。IFNの治療効果は、ウイルス排除群(SVR:発癌前にIFNでHCV RNA陰性化した10例も含む) 14例、生化学的効果群(BR:IFN治療終了後少なくとも6ヵ月間ALT正常) 6例、無効群(NR:ウイルス非排除かつALT正常化6ヵ月未満) 37例、現在投与中で未判定(投与中) 30例に分け、IFN未使用(HCV RNA陽性で肝癌根治後未投与) 302例と比較した。

SVR群・BR群・無効群・現在投与中・未投与群からの肝癌再発率はそれぞれ、1年で0%, 0%, 6.7%, 12.5%, 18.8%、2年で3.6%, 28.6%, 37.0%, 25.3%, 42.1%、3年で42.9%, 42.9%, 52.0%, 32.6%, 58.1%、4年で42.9%, 85.7%, 66.9%, 41.3%, 69.8%、5年での肝癌再発率はそれぞれ42.9%, 85.7%, 71.1%, 46.7%, 76.6%であった。全体での再発率はLog-rank testでp=0.0034で

差がみられたが、SVR群・IFN継続群での再発率が低い傾向であった。

## 考 察

IFN- $\beta$ による肝癌再発抑制効果は、筆者らの報告<sup>1)</sup>以外には発表されておらず、これまでの臨床成績に関しては、IFN- $\alpha$ のデータがほとんどであり<sup>7)-12)</sup>、多くがretrospectiveな集計である。筆者らも本シンポジウムにおいて、retrospective研究ではあるが、IFN- $\alpha$ によるC型肝炎根治療法後の再発抑制効果について検討した。大型肝癌・進行肝癌を使用した検討を行うと、腫瘍の不完全な治療・ablationによる再発やすでに起こっている肝内転移からの再発などがIFNの治療効果をあいまいにしてしまう可能性があり、この研究では腫瘍は3cm3個以内の小型肝癌とし、内科治療はRFAのみに限定した。

粗肝癌再発率はIFN治療群で有意に低下し、多変量解析でも、IFN投与群では発癌リスクが0.66に低下することが示された。治療効果別には、SVR症例で肝癌再発率が低下するほか、長期のIFN治療継続を行っている群で再発率が低い傾向がみられた。

2001年以後これまでにC型肝炎根治療法後のIFN- $\alpha$ 治療の成績は、再発抑制・生存率向上などを示唆するprospective・retrospectiveの研究がわが国を中心として報告が続いている。このうち無作為化比較試験で根治後肝癌の再発率の検討を行ったMazzaferroら<sup>11)</sup>は、無作為化短期間ではIFNの有無により差は出ないが、2年以後の長期経過では有意差が期待できることを報告している。

筆者らの行った本研究は、観察期間の中央値がIFN群5.7年、非IFN群4.6年と、十分な経過

観察期間が得られている。Retrospective研究の限界とはいえ、長期経過観察が可能なわが国の研究データが集積されることには大きな意味があるものと考えられる。

別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No.14 (2010年10月20日発行) 別刷

# 肝・胆道系症候群(第2版)

—その他の肝・胆道系疾患を含めて—

## II 肝臓編(下)

### XIII 肝細胞癌

肝細胞癌の類似病変(肝細胞の結節性病変)

### 肝細胞腺腫

鳥村拓司  
佐田通夫

## XIII 肝細胞癌

## 肝細胞癌の類似病変(肝細胞の結節性病変)

## 肝細胞腺腫

Hepatocellular adenoma

Key words : 経口避妊薬, hepatocyte nuclear factor 1 $\alpha$ ,  $\beta$ -catenin,  
高分化肝細胞癌鳥村拓司  
佐田通夫

## はじめに

肝細胞腺腫は我が国では極めてまれな良性腫瘍である。約30%は多発例であり、10結節以上有する場合は肝腺腫症と呼ばれている<sup>1)</sup>。エストロゲンを含有した経口避妊薬やアンドロゲン含有アナボリックステロイドの服用、I型糖原病(von Bierke)やIII型糖原病も肝細胞腺腫発症の危険因子といわれている<sup>2-4)</sup>。

肝細胞腺腫は通常正常肝を背景に発生し、肉眼的に類円形で脂肪蓄積し黄色を呈することが多く、膨張性に増大する場合には線維性被膜をしばしば認める。組織学的には部分的に出血壊死を認めることがあり、正常肝細胞に類似した比較的大型の腫瘍細胞が脂肪やグリコーゲンを含有して索状や腺管状に配列しているが、細胞分裂の頻度は肝細胞癌(HCC)に比べ低い。腫瘍内には門脈、胆管、中心静脈は欠如しており、動脈性血管から栄養され類洞は拡張している。クッパー細胞はわずかに存在するが、機能していない場合が多い<sup>5)</sup>。

2002年に、hepatocyte nuclear factor 1 $\alpha$  (HNF1 $\alpha$ )をコードするTCF1遺伝子や $\beta$ -cateninをコードするCTNNB1遺伝子変異の存在が明らかになった。Zumcman-Rossiら<sup>6)</sup>は、TCF1遺伝子の変異によりHNF1 $\alpha$ の不活化が起こっている肝細胞腺腫は腫瘍細胞の著明な脂肪化が特徴的で、細胞異型はなく炎症細胞の浸潤も認めないこと、CTNNB1遺伝子の変異により $\beta$ -cateninの活性化を認める肝細胞腺腫は細胞異型や

構造異型を呈し悪性化をしばしばきたすことが特徴であるとした。更に、これら遺伝子の変異をきたさない肝細胞腺腫のうち炎症反応を伴う群は組織学的には類洞の拡張、血管構造の異型を呈し、いわゆるtelangiectatic focal nodular hyperplasia (TFNH)の像を示すことを明らかにした。

## 1. 疫 学

肝細胞腺腫の自然発症率は女性10万人に1人の割合であるが、エストロゲンを含有した経口避妊薬を長期間にわたって服用するとその発症率は30-40倍になるといわれている<sup>7)</sup>。一方、I型糖原病における肝細胞腺腫の発症率は約50%、III型糖原病におけるそれは約25%と極めて高率に肝細胞腺腫が発生する<sup>4)</sup>。

Bioulac-Sageら<sup>8)</sup>の93症例の解析において、平均年齢は38歳、男女比は約1:5、経口避妊薬の服用率はほぼ90%であった。更に、HNF1 $\alpha$ の不活化が起こっている肝細胞腺腫の割合は35-50%であり、女性患者が占める割合が高かった。HNF1 $\alpha$ の活性化を認める肝細胞腺腫は15-19%であり、男性患者の占める割合が比較的高く、HCCを併発する頻度が高かった。HNF1 $\alpha$ や $\beta$ -cateninの遺伝子異常を伴わない炎症を伴う症例は30-35%であり、肥満やアルコール多飲者が多い傾向にあった。

## 2. 病 因

HNF1 $\alpha$  遺伝子とエストロゲンの代謝に関与

Takuji Torimura, Michio Sata: Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Kurume University, School of Medicine 久留米大学医学部 内科学講座 消化器内科部門



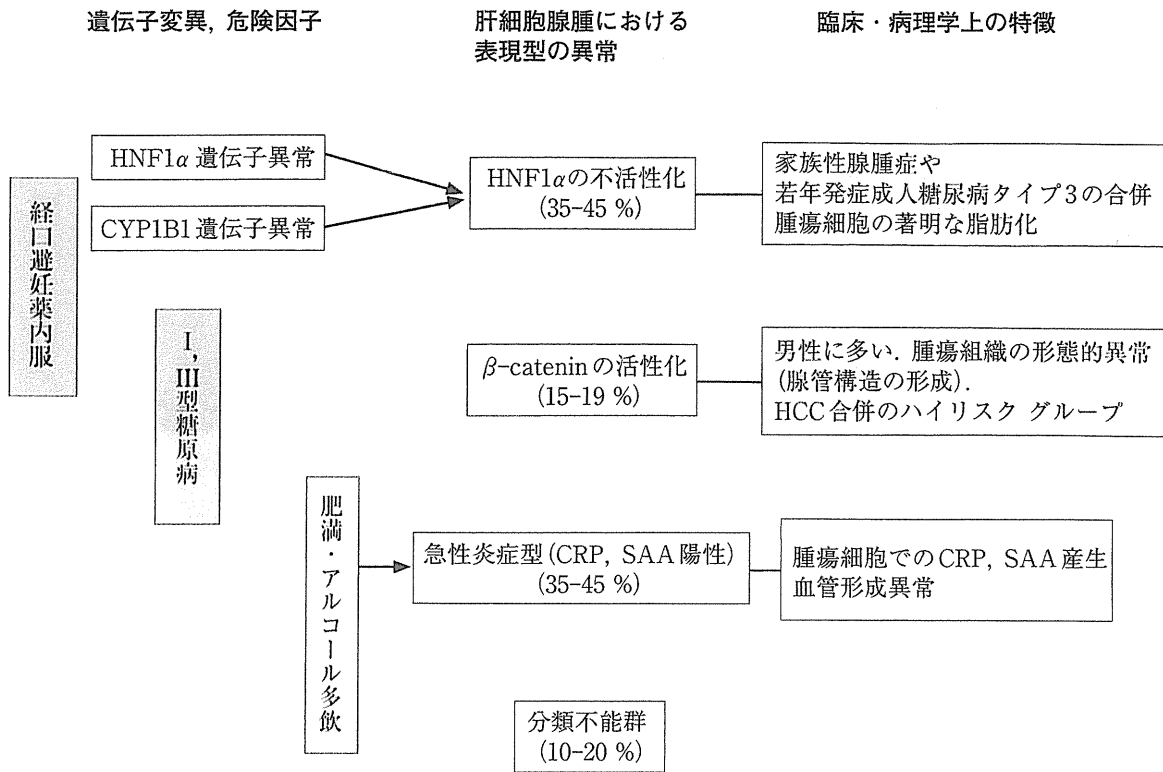


図1 肝細胞腺腫の遺伝子変異と臨床・病理学上的特徴(Rebouissou S, et al: J Hepatol 48: 163-170, 2008. より改変)

XIII

する CYP1B1 遺伝子の生殖細胞系における変異の肝細胞腺腫の発症への関与が指摘されている<sup>9)</sup>。これら遺伝子の変異にエストロゲンやアンドロゲン服用という社会的要因やI型, III型糖原病などが加わり肝細胞腺腫の発症頻度が増加するものと想像される(図1)。

### 3. 病 態

#### a. HNF1α 不活性肝細胞腺腫

HNF1α は肝細胞の分化に関与し, 不活性化することで肝細胞の脂肪変性, 肝腫大, 肝細胞の異形成, 増殖を促すとされている<sup>10)</sup>。このため, HNF1α 不活性肝細胞腺腫の特徴は著明な脂肪変性を伴うことと多発傾向があることである。更に, HNF1α 不活性型の肝細胞腺腫では liver fatty acid binding protein(L-FABP)が欠損しており, このことも肝細胞腺腫の脂肪変性に関与していると考えられている<sup>11)</sup>。

#### b. β-catenin 活性肝細胞腺腫

Wnt/β-catenin系は細胞の分化・増殖・再生, 肝幹細胞の増殖, 上皮-間葉移行, 細胞接着な

どに関与している<sup>12)</sup>。また, β-catenin は HCC で最も高率(20-34%)に活性化されている癌遺伝子であるといわれている<sup>13)</sup>。このため, β-catenin 活性肝細胞腺腫の特徴は腺管構造を呈するなどの組織学的異常を伴い, 更にその他の肝細胞腺腫に比べて癌化をきたす頻度が高いことである。

#### c. 炎症性肝細胞腺腫

特徴的な遺伝子異常が明らかにされていない肝細胞腺腫のうちで炎症細胞浸潤と腫瘍肝細胞による serum amyloid A protein(SAA)やCRPの発現がみられる群が存在する。これらの腫瘍の特徴は組織学的に類洞の拡張, 血管の異形成を伴っており, 腫瘍内に出血を伴うものが多い。また, このタイプの肝細胞腺腫には肥満やアルコール多飲を認める患者が多く<sup>8)</sup>, これらの背景因子が炎症を伴う肝細胞腺腫の発生に関与していることが推察されている。

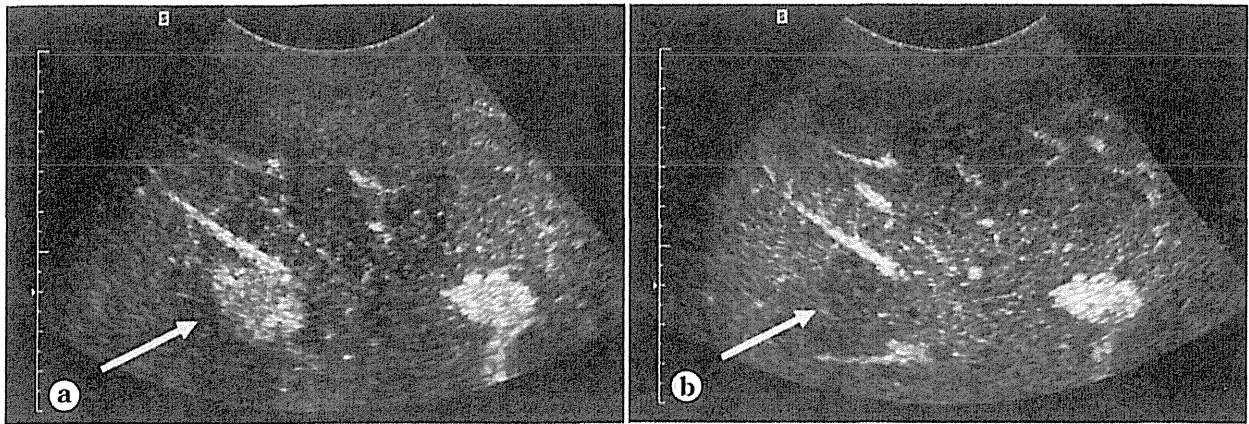


図2 肝細胞腺腫の造影超音波検査所見(SonoVue) (文献<sup>14)</sup>より改変)

a: 動脈相(SonoVue注入10秒後)において腫瘍の造影効果を認める。

b: 動脈後期相(SonoVue注入22秒後)においてわずかに周囲の肝組織に比べて低エコーパターンを呈する結節を認める。

#### 4. 診断と鑑別診断

##### a. 診断

肝機能は通常正常であり、まれにALPや $\gamma$ -GTPの上昇を出血例や多発例に認める。AFPやDCPはHCCを合併しないかぎり上昇しない。

##### 1) 腹部超音波検査

一般的に肝細胞腺腫は、類円形の充実性腫瘍像を呈する。HNF1 $\alpha$ 不活性肝細胞腺腫のように腫瘍組織内に脂肪成分を多く含む場合には高エコーパターンを呈するがそれ以外の場合には低エコーパターンを呈し、炎症性肝細胞腺腫で多くみられるように内部に出血を伴う場合は一部高エコーパターンを示す。更に出血巣が古く石灰化をきたしている場合はアコースティックシャドウを伴う高エコーパターンを呈する。SonoVueを用いた造影超音波検査では動脈相で造影効果を認め、門脈相では周囲肝実質と同程度の造影効果を認めるとの報告がある<sup>14)</sup>(図2)。カラードプラー超音波検査では腫瘍辺縁の血管や腫瘍内血管が描出される。

##### 2) CT scan

肝細胞腺腫は、周囲の肝組織と極めて類似した組織像を呈するため単純CTでは均一にほぼ等吸収値を示す場合が多いが、脂肪成分を多く含む場合、古い出血巣や壊死の部位では低吸収値を示す。また、新しい出血巣やグリコーゲン

を多く含む場合には高吸収値を呈する。造影CTにおいては、動脈相において造影効果を認め、この造影効果はHCCに比べて遷延し、門脈相および後期相においても観察される。壊死や出血部位を除いて約80%の症例では造影効果は腫瘍全体に均一に認められる。また、約25%に被膜がみられ、動脈相では造影効果がなく門脈相で造影される。

##### 3) MRI

T1強調像においては低～高信号まで様々な信号を呈する。T2強調像においては等～高信号を示すが、少し高信号を呈する頻度が高いようであり、また、T1強調像と同様に不均一であることが多い。

HNF1 $\alpha$ 不活性肝細胞腺腫のように腫瘍組織内に脂肪成分を多く含む場合には、T1強調像で高信号を呈する。更に、この脂肪の検出にはgradient echo法を用いたchemical shift imagingが有用であり、T1強調像におけるin-phase imageにて高信号、opposed imageにて低信号を呈する。

造影MRIにおいては基本的に動脈相にて造影され、門脈相、後期相では造影効果を認めない。しかしながら、炎症性肝細胞腺腫では動脈相における強い造影効果と門脈相から後期相にかけての遷延する造影効果を示すことがある。そのほか、炎症性肝細胞腺腫の所見として、T2

強調像における腫瘍辺縁部の強い高信号が特徴であることが報告されており、これは、拡張した類洞構造を反映していると考えられている。

近年、プリモビスト造影MRI検査が幅広く臨床的に用いられているが、肝細胞腺腫に関する報告は少ない。肝細胞造影相における造影効果は周囲肝実質より低信号を示し、FNHとの鑑別に有用であるとの報告もあるが、今後の更なる症例の蓄積と検討が必要と思われる。

#### 4) 腹部血管造影

動脈相において腫瘍辺縁から中心に向かって濃染を認める。FNHに比べよりhypervascularな所見を呈する。門脈腫瘍浸潤やAVシャントなどはみられない。

#### b. 鑑別診断

高分化HCC, FNH, 血管筋脂肪腫, fibrolamellar HCC, 転移性肝癌などが鑑別すべき疾患と考えられる。

### 5. 治療と予後

肝細胞腺腫は腫瘍が増大しないもの、徐々に増大するもの、ホルモン剤の中止で縮小したり

消失したりするものなど様々なパターンをとるため一定の予後は明らかでない。治療のポイントは、腹腔内出血や悪性転化の危険性のあるものに対する対処である。Bioulac-Sageら<sup>15)</sup>は肝細胞腺腫の患者のうちホルモン剤を服用している場合はまず服用中止を行い、腫瘍の縮小、消失がみられない症例のうち腫瘍径が5cmを超え腹腔内出血の危険があるような場合には外科的切除を考慮する。腫瘍径が5cm以下の症例でHNF1 $\alpha$ 不活性肝細胞腺腫の場合はMRIなどで定期的に経過観察し、もし腫瘍径が5cmを超えるように増大したら外科的切除、肝動脈塞栓術による治療を考慮する。炎症性肝細胞腺腫の場合は腫瘍生検を考慮する。外科的切除や生検により得られた組織の検索で悪性転化と関連がある $\beta$ -cateninの活性が確認された場合は、将来HCCが発生する危険性を念頭に嚴重に経過観察し、HCCが発生した場合には直ちに外科的切除、TACE, RFAなどで治療する。腫瘍組織の検討で $\beta$ -cateninの活性が確認されなかった場合は、MRIなどで定期的に経過観察することが望ましいとしている。

### ■ 文 献

- 1) Flejou JF, et al: Liver adenomatosis. An entity distinct from liver adenoma? *Gastroenterology* **89**: 1132-1138, 1985.
- 2) Baum JK, et al: Possible association between benign hepatomas and oral contraceptives. *Lancet* **2**: 926-929, 1973.
- 3) Henderson JT, et al: Androgenic-anabolic steroid therapy and hepatocellular carcinoma. *Lancet* **1**: 934, 1973.
- 4) Labrune P, et al: Hepatocellular adenomas in glycogen storage disease type I and III: a series of 43 patients and review of the literature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **24**: 276-279, 1997.
- 5) Grazioli L, et al: Hepatic adenomas: imaging and pathologic findings. *Radiographics* **21**: 877-894, 2001.
- 6) Zumcman-Rossi J, et al: Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: new classification and relationship with HCC. *Hepatology* **43**: 515-524, 2006.
- 7) Reddy KR, Schiff E: Approach to a liver lesion. *Semin Liver Dis* **13**: 423-435, 1993.
- 8) Bioulac-Sage P, et al: Hepatocellular adenoma subtype classification using molecular markers and immunohistochemistry. *Hepatology* **46**: 740-748, 2007.
- 9) Jeannot E, et al: Association of CYP1B1 germ line mutations with hepatocyte nuclear factor 1 alpha-mutated hepatocellular adenoma. *Cancer Res* **67**: 2611-2616, 2007.
- 10) Pontoglio M, et al: Hepatocyte nuclear factor 1 inactivation results in hepatic dysfunction, phenylketonuria, and renal Fanconi syndrome. *Cell* **84**: 575-585, 1996.
- 11) Rebouissou S, et al: HNF1alpha inactivation promotes lipogenesis in human hepatocellular adenoma independently of SREBP-1 and carbohydrate-response element-binding protein (ChREBP) activation. *J Biol Chem* **282**: 14437-14446, 2007.

- 12) Tan X, et al: Conditional deletion of beta-catenin reveals its role in liver growth and regeneration. *Gastroenterology* **131**: 1561–1572, 2006.
- 13) De La Coste A, et al: Somatic mutations of the beta-catenin gene are frequent in mouse and human hepatocellular carcinomas. *Proc Natl Acad Sci USA* **95**: 8847–8851, 1998.
- 14) Dietrich CF, et al: Differentiation of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma by contrast-enhanced ultrasound. *Br J Radiol* **78**: 704–707, 2005.
- 15) Bioulac-Sage P, et al: Hepatocellular adenoma management and phenotypic classification: the Bordeaux experience. *Hepatology* **50**: 481–489, 2009.