

C型慢性肝炎患者に対する
肝癌サーベイランスの意義

佐藤 隆久

目次

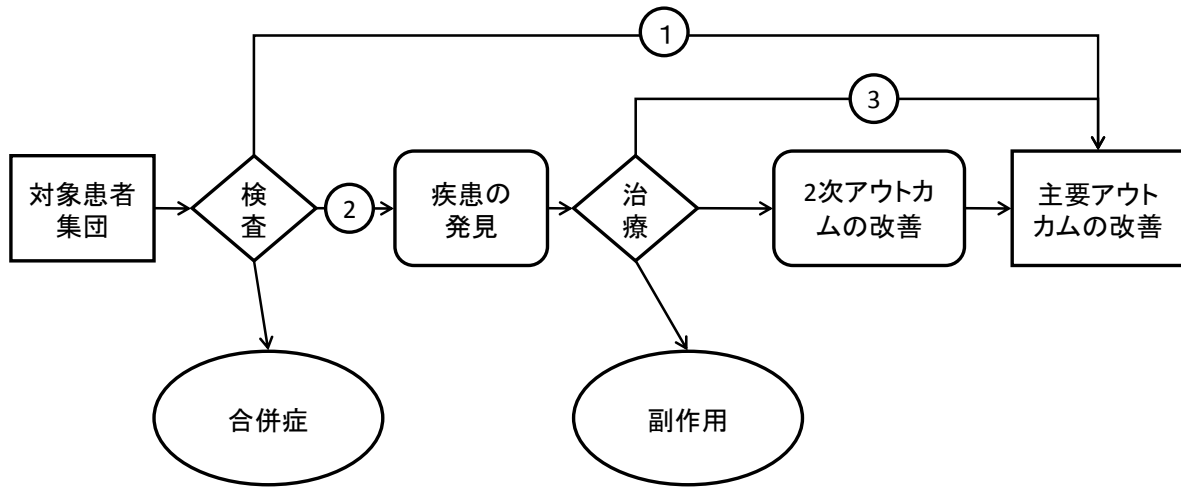
目次	1
緒言	3
研究 1 C型慢性肝炎患者を対象とした肝細胞癌発見の至適プロトコールの検討 .5	
背景	5
対象と方法	7
1) 対象症例	7
2) 肝癌サーベイランス	7
3) 肝細胞癌の診断	7
4) サーベイランス間隔の計算	8
5) 腫瘍倍加時間の推定	8
6) 検討項目	8
7) 統計学的手法	9
結果	10
1) サーベイランス間隔と発見時腫瘍径	10
2) 推定腫瘍倍加時間	16
3) 例外的症例	19
考察	20

研究2 サーベイランスで発見された肝癌患者の予後	23
背景	23
方法	24
1) 対象症例	24
2) 肝細胞癌の診断	24
3) 生存期間の推定	24
結果	26
1) 患者背景	26
2) 生存予後	26
3) 予後に影響を与える因子	26
考察	35
謝辞	37
参考文献	39

緒言

肝細胞癌は世界中で最も多い癌の一つである(1-4)。肝細胞癌患者の大部分は何らかの背景肝疾患を有し、中でも B 型慢性肝炎および C 型慢性肝炎がおおよそ 9 割を占める(5-7)。そのため、我が国ではこれら B 型及び C 型慢性肝炎患者を対象に、肝細胞癌を早期に発見するためのサーベイランスが日常診療の一環として行われている(8)。高危険群を対象とした定期的検査による疾病の発見は、2 次予防に分類されるが、その有効性を検討するために米国予防医療委員会(United States Preventive Service Task Force, USPSTF)は、図 1 に示すような Analytic Frame Work を提唱している。最も重要な問題(key question)は、図 1 の①に示すようにサーベイランスを行うことが対象患者集団（この場合は B 型及び C 型慢性肝炎患者）全体の生命予後を改善するかであるが、そのためには対象者を 2 群に分け、サーベイランスを受けた群と受けない群の間で生存予後に差があったかどうかを検討する必要がある。現在までのところ、1 篇のランダム化比較試験(RCT)が B 型肝硬変患者を対象に行われ、サーベイランスは予後を改善したという結果が示されているが(9)、C 型慢性肝炎患者を対象とした同様の研究は現在までのところ発表されておらず、またサーベイランスが広く普及した我が国で新たに RCT を企画することは困難である。そのため、本研究では、図 1 に示すところの②(肝細胞癌を適切に発見するためにはどのような検査プロトコールが適切か)および③(サーベイランスによって発見された肝がん患者の予後)について検討した。

図 1 Analytic Frame Work



研究 1 C 型慢性肝炎患者を対象とした肝細胞癌発見の 至適プロトコールの検討

背景

緒言でも述べたとおり、本研究の目的は、肝細胞癌を早期に見つけるために効率的な方法を検討することにある。肝細胞癌のサーベイランスを構成する検査項目としては、腹部超音波検査、腫瘍マーカー検査、造影 CT、造影 MRI が挙げられるが、このうち腹部超音波検査は低コスト、簡便でかつ非侵襲的であるため、肝細胞癌サーベイランスに広く用いられている。過去の報告によるとその感度は、78%~90%、特異度は、93%~93.8%とされる(10-12)。留意すべき点として、超音波機器による描出力の差が少なからずある、術者の技量に左右される、高度肥満患者や進んだ肝硬変の患者では描出が困難である点が挙げられる。

超音波検査の間隔は海外の多くの研究では、6 ヶ月あるいは 1 年に 1 回が採用されており、アメリカ肝臓病学会 (AASLD) のガイドラインでは、6 ヶ月間隔が推奨されている(8)。一方、日本の肝臓診療ガイドライン (2005 年版) の肝細胞癌サーベイランスアルゴリズムでは C 型慢性肝炎患者を高危険群として 6 ヶ月間隔を推奨し、その中でも C 型肝硬変患者を超高危険群として 3-4 ヶ月間隔を推奨している(13)。サーベイランスの至適間隔に明確なエビデンスはない。理論的には検査間隔を短くするほど腫瘍は小さく発見できるが、一人の癌患者を見つけるためのコストは上昇する。またリスクが低い集団ほど一人の癌患者を見つけるためのコストが高い。理論的には、検査間隔は癌の倍加時間、検出可能な最小腫瘍径、その径以上では 100%

の確率で検出可能な腫瘍径、目標とする検出腫瘍径を検討することによって、一意に定まるはずであるが、腫瘍の倍加時間にもばらつきがあり、また超音波検査特有の見逃しのリスクを考慮しなければならない。

肝細胞癌の発癌リスクに基づいて腹部超音波検査の間隔を決めることは、我が国の多くの施設で実践されており、われわれの施設でも、C型慢性肝炎で肝硬変が疑われる患者に対して、多くは6ヶ月よりも短い検査間隔が選択されている。このため、腹部超音波の間隔と発見された腫瘍の大きさの関係について検討することが出来た。また、肝細胞癌特異的な腫瘍マーカーの測定についても、その意義を検討した。

対象と方法

1) 対象症例

1994年1月から2004年12月までの間に当科に通院していたC型慢性肝炎患者のうち、B型肝炎の重複感染や肝発癌の既往の無い1431人の中で、平均6.1年の観察期間中に、340例の肝細胞癌の発癌を認めた(14)。これらの初発肝細胞癌患者のうち、97例は他の施設でサーベイランスを受けていたため、今回の検討から除外した。残りの243例を対象とした。

2) 肝癌サーベイランス

腹部超音波検査は、東芝メディカル社製の腹部超音波検査装置 SSA-250A、SSA-370A またはアロカ社製の腹部超音波検査装置 SSD-2000 を用いて、外来で施行された。検査は6時間以上の絶食の後に行われた。検査を施行するものは皆、腹部超音波検査の経験が豊富な者で、患者の過去の超音波検査所見を含め、臨床検査結果を参照可能であった。超音波検査の間隔は、外来主治医の判断で決められていた。超音波検査の間隔に関する厳格な規定はなかったが、より進行した肝疾患の患者にはより短い検査間隔が選択される傾向があった。肝細胞癌特異的な腫瘍マーカー、alpha-fetoprotein (AFP) と des-gamma-carboxy prothrombin (DCP)は、1-3ヶ月毎に測定された。

3) 肝細胞癌の診断

腹部超音波検査で肝細胞癌を疑う結節が指摘された場合、造影CTあるいは造影MRIが施行された。造影CTや造影MRIで、動脈相で濃染を認め遅延相で染まり抜けを認める場合、これを古典的肝細胞癌と診断した(8, 15, 16)。造影CTや造影

MRI の所見で診断に至らない場合、その結節は超音波検査で 3 ヶ月ごとに経過観察された。造影 CT や造影 MRI の所見が典型的でない場合にも、腫瘍が明らかな増大傾向を示す場合には、超音波ガイド下腫瘍生検が施行された。腹部超音波検査で明らかな腫瘍が指摘されない場合でも、AFP や DCP などの肝細胞癌特異的な腫瘍マーカーが異常高値を示す際には、造影 CT や造影 MRI が施行された。

4) サーベイランス間隔の計算

サーベイランスの間隔については、肝細胞癌と診断される結節が初めて指摘された時と、その一回前の検査の間隔と定義した。腹部超音波検査で肝内に指摘された結節が、すぐには肝細胞癌の診断に至らなくても、更なる経過観察中に肝細胞癌と診断されるに至る例もある。このような場合には、結節が初めて指摘された検査とその一回前の検査の間隔をサーベイランスの間隔と定義した。腹部超音波検査で腫瘍が指摘されず、腫瘍マーカーの上昇のために CT や MRI で肝細胞癌が指摘、診断された例もあった。このような症例に関しては発見された腫瘍の大きさと超音波検査の間隔を検討するための検査間隔が定義できないため、別に分けて検討した。

5) 腫瘍倍加時間の推定

腫瘍の発見から治療まで、通常 1-2 ヶ月の間があった。この期間の超音波検査で計測できる腫瘍径の増大はわずかであったが、腫瘍マーカーが上昇している症例ではその上昇を検討することが可能であった。異なる二点で測定された腫瘍マーカーを用いて、推定腫瘍倍加時間を計算した。発見時の腫瘍マーカーを C_1 、治療時の腫瘍マーカーを C_2 、 C_1 と C_2 の測定の間隔を t とすると、推定される腫瘍倍加時間 DT は $C_2 = C_1 \times 2^{t/DT}$ と定義された。

6) 検討項目

(1) 肝臓サーベイランスで発見された 243 例の肝細胞癌患者のうち、超音波検査で腫瘍が発見された 221 例につき、検査間隔と発見された腫瘍の大きさの関係を検討した。さらに、血小板数 10 万未満と 10 万以上で分けて、検査間隔と発見された腫瘍の大きさの関係を検討した。

(2) 発見された腫瘍の大きさと、肝細胞癌特異的腫瘍マーカーの陽性率を比較した。さらに、腫瘍マーカーが陽性の症例につき、推定される腫瘍倍加時間を計算し、発見された腫瘍の大きさとの関係を検討した。特に、30 mm を越えて発見された腫瘍 3 例の特徴を検討した。

(3) 肝臓サーベイランスで発見された 243 例の肝細胞癌患者のうち、腫瘍が超音波検査ではなく CT で最初に発見された 22 例は、例外的症例として別に検討した。

7) 統計学的手法

連続値をとる検査について、unpaired Student's t-test (parametric) と Mann-Whitney test (non-parametric) を用いて検討した。発見された腫瘍の大きさとサーベイランスの間隔の関係について、Spearman's rank correlation coefficient と Jonckheere-Terpstra trend test を用いて検討した。 P 値 <0.05 を有意とした。データの解析には S-PLUS 2000 (MathSoft Inc., Seattle, WA) を用いた。

結果

1) サーベイランス間隔と発見時腫瘍径

243 例中、221 例の患者で腫瘍は超音波検査で最初に発見された。残りの 22 例の患者では腫瘍は CT で最初に発見された(図 2)。腫瘍が超音波検査で発見された 221 例の患者につき、超音波検査の間隔と発見された腫瘍の大きさの関係を図 3 および図 4 に示す。血小板数の少ない患者に短い検査間隔が選択される傾向があった。発見された腫瘍の大きさと超音波検査の間隔には、相関を認めなかった ($P = 0.7072$ by Jonckheere-Terpstra trend test)。2-5 ヶ月間隔で検査をしていた患者群 ($N = 157$) と 6-8 ヶ月間隔で検査をしていた患者群 ($N = 64$) で、発見された腫瘍の大きさに有意な差を認めなかった ($P = 0.50$ by Kruskal-Wallis test)。221 例中 3 例(1.4%) が 30 mm を越えて発見された。患者背景を表 1 に示す。6 ヶ月よりも短い検査間隔が選択された患者群では有意に血小板数とアルブミン値が低く、ビリルビン値が高かった。221 例中 174 例(78.7%)で治療時に背景肝生検が施行された。背景肝生検を施行された 174 例中、短い検査間隔の群で 123 例中 98 例(79.7%) が、長い検査間隔の群で 51 例中 26 例 (51.0%) が、それぞれ組織学的に肝硬変と診断された ($P < 0.001$)。

図 2

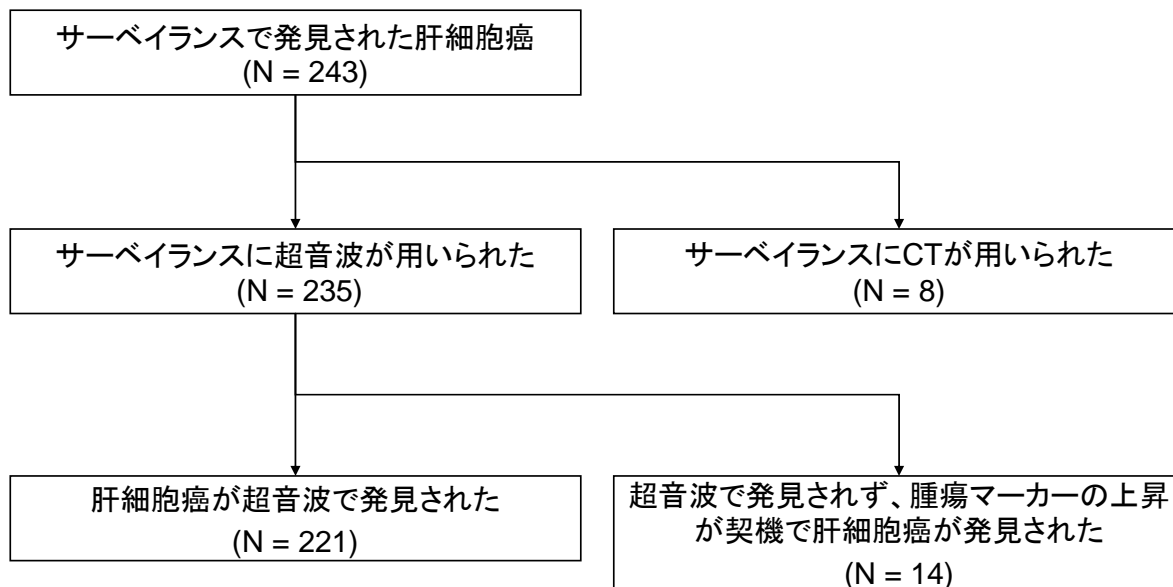


図3 超音波検査の間隔と発見された腫瘍の大きさの関係（血小板10万未満）

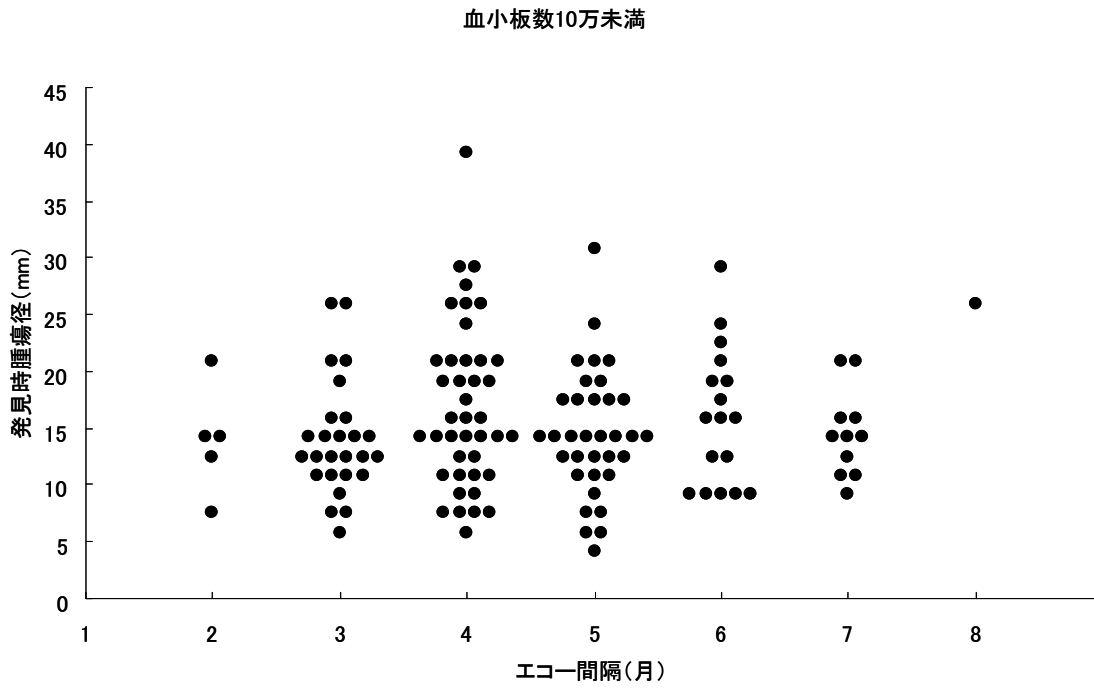


図4 超音波検査の間隔と発見された腫瘍の大きさの関係（血小板10万以上）

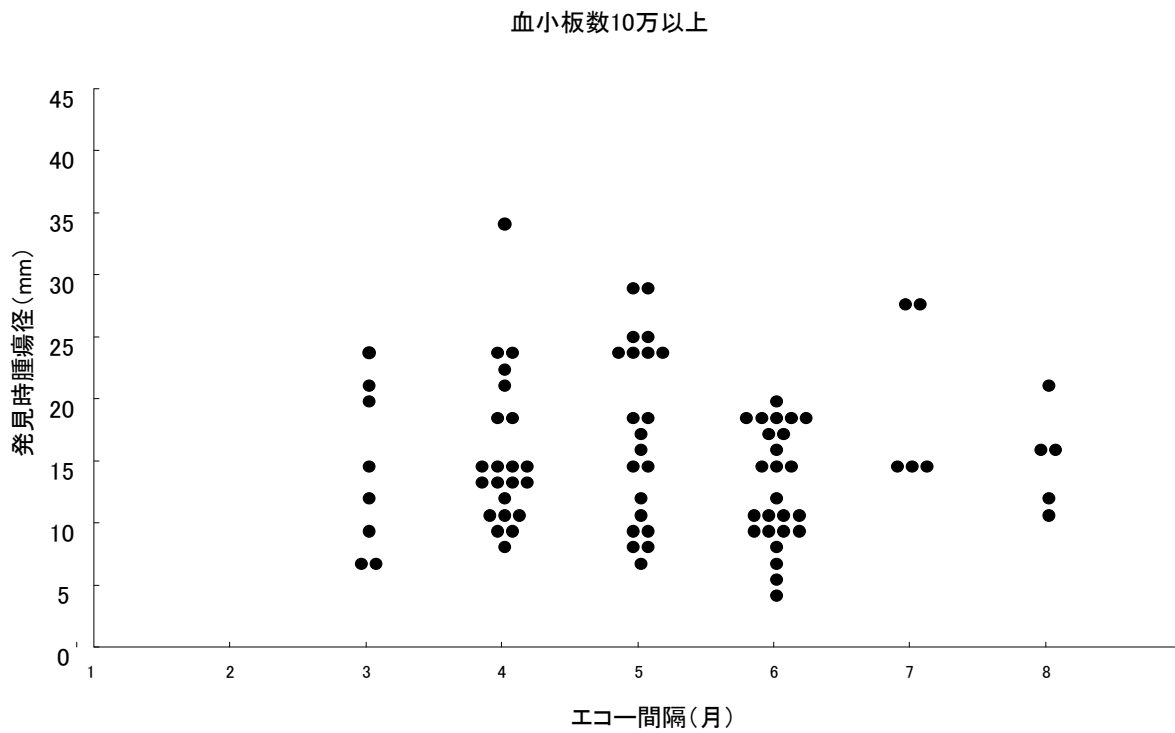


表 1 患者背景

サーベイランス間隔	6 ヶ月未満	6 ヶ月以上	<i>P</i>
Factors	N = 157	N = 64	
年齢* (歳)	66.9 ± 7.2	67.1 ± 8.4	0.86
男性, N (%)	93 (59.2%)	46 (71.9%)	0.092
AST† (IU/L)	69.0 (51.0-98.0)	66.5 (47.8-92.0)	0.31
ALT† (IU/L)	64.0 (44.0-90.0)	62.0 (45.3-92.0)	0.86
アルブミン* (g/dL)	3.4 ± 0.5	3.6 ± 0.5	0.028
ビリルビン† (mg/dL)	0.9 (0.7-1.2)	0.8 (0.6-1.0)	0.017
プロトロンビン時間† (%)	71.0 (62.9-80.5)	75.7 (67.4-84.5)	0.050
血小板数† (x 10 ³ /μL)	79 (62-110)	117 (81-151)	<0.001
腹水‡, N (%)	26 (16.6%)	11 (17.2%)	1.00
腫瘍径* (mm)	16.5 ± 6.4	15.8 ± 5.5	0.47
腫瘍数			0.41 [¶]
1	90 (57.3%)	40 (62.5%)	
2-3	54 (34.4%)	21 (32.8%)	
>3	13 (8.3%)	3 (4.7%)	
脈管浸潤	1 (0.6%)	0 (0%)	1.00
背景肝 [§]			
肝硬変	98/123 (79.7%)	26/51 (51.0%)	<0.001

* mean ± standard deviation (SD)

† median (25th-75th percentiles)

‡ 利尿剤でコントロールされたものを含む

§ 6 ヶ月未満群の 123 例と 6 ヶ月以上群の 51 例で背景肝生検が施行された

¶ Exact trend test

Abbreviations: AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase.

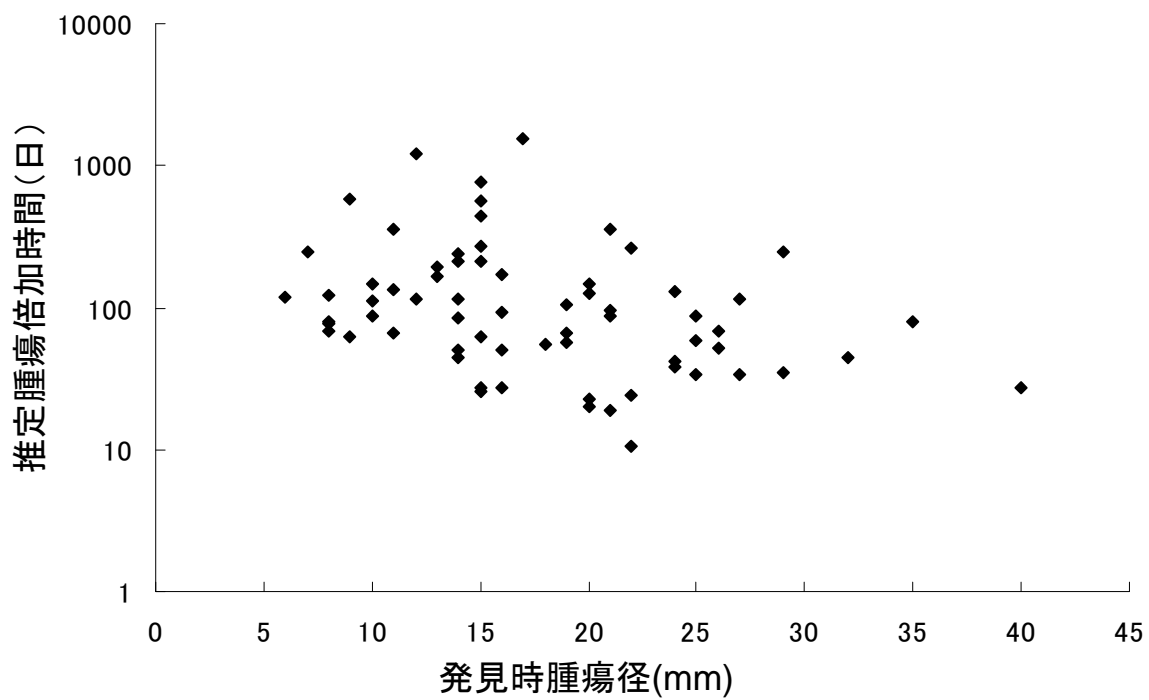
2) 推定腫瘍倍加時間

腫瘍倍加時間の推定は、221 例中で腫瘍マーカーが陽性であった 67 例 (30.3%) で可能であった。発見された腫瘍の大きさと腫瘍マーカーの陽性率を表 2 に示す。大きな腫瘍ほど腫瘍マーカーの陽性率が高い傾向がある。腫瘍が 30 mm を越えて発見された 3 例は全て、AFP あるいは DCP のいずれかの腫瘍マーカーが陽性であった。推定腫瘍倍加時間と発見時腫瘍径の関係を図 5 に示す。推定腫瘍倍加時間の中央値は 87.0 日で、第一四分位数と第三四分位数は 50.3 日と 167.8 日であった。小さく発見された腫瘍については推定腫瘍倍加時間が幅広く分布しているが、大きく発見された腫瘍については推定腫瘍倍加時間が短かった。30 mm を越えて発見された 3 例については、推定腫瘍倍加時間はそれぞれ 26.9 日、44.8 日、80.1 日であった。

表 2 発見された腫瘍の大きさと腫瘍マーカーの陽性率

	≤20 mm	21-30 mm	>30 mm	Total
	N=171	N=47	N=3	N=221
AFP (≥ 100 ng/mL)	35 (20.5%)	16 (34.0%)	2 (66.7%)	53 (24.0%)
DCP (≥ 80 mAU/mL)	21 (12.3%)	12 (25.5%)	2 (66.7%)	35 (15.8%)
At least one is positive	54 (31.6%)	23 (48.9%)	3 (100%)	80 (36.2%)

図5 推定腫瘍倍加時間と発見時腫瘍径の関係



3) 例外的症例

検討した 243 例のうち、肝細胞癌が超音波検査ではなく CT で最初に発見された例が 22 例 (9.1%) あった。このうち、高度に進行した背景肝疾患や極度の肥満のため超音波検査の代替としてサーベイランスに CT が用いられていた症例が 8 例 (3.3%) あり、残りの 14 例(5.8%) では超音波検査で腫瘍は指摘されなかったが腫瘍マーカーが異常高値を示したために撮影された CT で発見された。(AFP 陽性が 9 例、DCP 陽性が 3 例、AFP および DCP の両方陽性が 2 例) (図 2)。これら腫瘍マーカーの異常高値が契機となって CT で発見された腫瘍の大きさは 12-43 mm でこのうち 2 例は 30 mm を越えており、超音波検査で発見された腫瘍の大きさと比較すると有意に大きかった($P=0.0003$ by Mann-Whitney test)。

考察

6ヶ月よりも短い検査間隔でサーベイランスを行った患者も、6-8ヶ月間隔でサーベイランスを行った患者も、いずれもほとんどの肝細胞癌は30mm以内の大きさで発見された。実際の治療適応はそれぞれの患者の肝予備能にもよるが、腫瘍が30mm以内で発見されれば、腫瘍因子としては外科切除やラジオ波焼灼療法などのいわゆる根治的治療が適応となる(17, 18)。サーベイランスの間隔が6ヶ月より短い患者群でも、発見された腫瘍の大きさはより小さくなったわけではなかった。発見された腫瘍の大きさは6-8ヶ月群で 15.8 ± 5.5 mm、2-5ヶ月群で 16.5 ± 6.4 mmであった。

理論的には、検査間隔を短くするほど、発見される腫瘍径は小さくなるはずであるが、今回の検討では有意な大きさの差を検出できなかった。しかし、2-5ヶ月間隔の群と6-8ヶ月間隔の群では、前者により進行した背景肝疾患と肝線維化が多かった(表1)。血小板数の少ない患者に短い検査間隔が選択される傾向があり(図3、図4)、よりリスクの高い患者に対して短い検査間隔でサーベイランスを行っている実態を反映していた。進行した背景肝疾患の患者では超音波検査における肝実質の超音波輝度は粗く、このことは超音波検査における腫瘍の検出閾値を上昇させる可能性があるが、発見時の腫瘍の大きさと肝線維化、血小板数に有意な相関を認めなかったため、この仮説を証明することは出来なかった。超音波検査には、検査機器の精度や検査を施行する者の技術に依存するという外部要因の欠点がある。外部要因が良好であったとしても、被検者要因として高度に進行した背景肝疾患や、極度

の肥満などで超音波検査の精度が大きく低下するという欠点がある。そのような超音波検査が適さない患者に対して、超音波検査の代替として CT を用いてサーベイランスが施行されていた例があった(8例/243例、3.3%)。

今回の検討から、腫瘍倍加時間は発見時腫瘍径とより密接に相関する因子である可能性がある。大きく発見された腫瘍は肝細胞癌特異的腫瘍マーカーが陽性であり、推定腫瘍倍加時間が短かった。超音波検査で発見された 221 例中 30 mm を越えて発見されたものは 3 例(1.4%)のみであった。これら 221 例とは別に 14 例は、超音波検査で腫瘍は発見されなかったが腫瘍マーカーの異常高値のために撮影した CT で肝細胞癌が発見、診断された。この 14 例のうち 2 例は 30 mm を越えて発見され、残りの 12 例も腫瘍マーカー測定なしには 30 mm 以下では発見されなかった可能性がある。当科のデータでは、少なくとも 235 例中 5 例(2.1%)において、腫瘍を 30 mm 以内で発見することに失敗している。腫瘍倍加時間の短い腫瘍は、根治的肝切除を行ったとしてもその予後は不良であるとの報告もある(19, 20)。Sheu らは検査間隔が 36–860 日で前後の腫瘍径を比較し、肝細胞癌の腫瘍倍加時間は中央値 117 日(範囲 29–398 日)であり、4–5 ヶ月毎の超音波検査を推奨しているが、腫瘍倍加時間の範囲で短い方の患者では、この検査間隔では十分小さく発見することは困難である(21)。

AFP は 30 年以上前から肝細胞癌特異的腫瘍マーカーとして知られているが、肝癌サーベイランスにおける有用性は疑問視されている(22)。血清 AFP 値は肝細胞癌患者の半分以上で陰性であり、また肝細胞癌のない肝炎や肝硬変で上昇している例もある(23)。したがって、AFP が一回だけ陽性でも、その診断的価値は限られている。しかし、AFP の持続的上昇は、より肝細胞癌特異的である(24, 25)。より大きな腫

瘍は腫瘍倍加時間が短い傾向があり、AFP の陽性率も高い(26)。そこで、AFP を経時的に測定することは、超音波検査による肝癌サーベイランスを補完する可能性がある。AFP より肝細胞癌に特異度の高い腫瘍マーカーである DCP も同様である。これらの腫瘍マーカーが超音波検査を補完するためには、超音波検査よりも短い間隔で測定されるべきである。

結論として、高危険群には 6 ヶ月毎に、超高危険群にはより短い (6 ヶ月未満の) 超音波間隔でサーベイランスを行う方法により、両群の腫瘍を同程度の大きさで発見することができ、またほとんどの肝細胞癌が 30mm 以内の大きさで発見された。しかし、ごく一部の症例では腫瘍は 30 mm を越えた大きさで発見され、これらの症例では腫瘍マーカーから推定される腫瘍倍加時間が短かった。腫瘍が 30 mm を越えて発見された患者では全て、いずれかの腫瘍マーカーが陽性であり、腫瘍マーカーの経時的測定がサーベイランスにおいて超音波検査を補完する可能性がある。

研究2 サーベイランスで発見された肝癌患者の予後

背景

本研究では、先に示した **analytic framework** のうち、発見された肝癌患者の予後と予後に影響を与える因子を解析することを目的とした。

一般にスクリーニングによって見つかった患者の予後を検討する場合には、疾患を単に早く診断したことによる **lead-time** バイアスの影響を考慮しなければならない。このためには、疾患が診断されてから有症状になるまでの期間と有症状の患者の予後を知る必要がある。仮に **12cm** を有症状になる域値とし、発見腫瘍径を **3cm**、腫瘍の倍加時間を **T** とすると、スクリーニングで発見される腫瘍径から有症状になるまでに **6T** を要する。これは、倍加時間が **90** 日の場合は、**1.5** 年、**120** 日の場合は **2** 年である。一方、有症状の肝癌患者の予後は、過去の報告から中央値で **29** ヶ月 (**27**) とされている。よってサーベイランスによって発見された患者の予後が、最低 **2** 年を超えなければ、その効果はあったとしてもきわめて限定的であると考えられる。

また、癌のスクリーニングによって見つかった患者の予後を検討する場合、治療によって治癒した患者の割合が平均生存期間を大きく左右する。このような場合、ハザードは時間が経過するに従って **0** に近づき、生存曲線は水平に近づく。よって、治療による治癒確率を検討するため、癌治療後の生存曲線の形状も検討した。

方法

1) 対象症例

1994年1月から2004年12月までの間に当科に通院していたC型慢性肝炎患者のうち、B型肝炎の重複感染や肝発癌の既往の無い1431人の中で、平均6.1年の観察期間中に、340例の肝細胞癌の発癌を認めた(14)。これらの初発肝細胞癌患者のうち、97例は他の施設でサーベイランスを受けていたため、今回の検討から除外した。残りの243例を対象とした。

2) 肝細胞癌の診断

肝細胞癌の診断は、原則としてDynamic CTあるいはDynamic MRI造影によって行った。Dynamic CT/MRIの動脈相で濃染を認め、遅延相で染まり抜けを認める場合、これを古典的肝細胞癌と診断した(8, 15, 16)。造影CTや造影MRIの所見で診断に至らない場合、その結節は超音波検査で3ヶ月ごとに経過観察し、動脈相で腫瘍濃染を認めた段階で肝細胞癌と診断した。腫瘍濃染が認められない場合でも腫瘍が明らかな増大傾向を示す場合には、超音波ガイド下腫瘍生検を施行し、病理学的に確定診断を行った。

3) 生存期間の推定

観察期間は、初回の肝細胞癌治療日から死亡日あるいは最終観察日までとし、累積生存率をKaplan-Meier法にて算定した(28)。初回治療が緩和治療の場合は、肝細胞癌の診断確定日を観察開始日とした。Child-Pugh分類別生存曲線も同様にKaplan-Meier法にて描画した。生存率の形状の解析には、累積ハザード曲線を用いた。サーベイランスで発見された肝癌患者の予後に影響を与える因子を明らかにするために、以下の因子について、

初回の肝細胞癌治療時の各種臨床データを用いて、Cox 比例ハザードモデルで解析を行った(29)。まず、単変量解析を行い、次に P 値 0.1 未満の因子のみで多変量解析を行った。解析に用いた因子は、年齢、性、Child-Pugh 分類、最大主腫瘍径、腫瘍数、Alpha-fetoprotein(AFP)値である。

結果

1) 患者背景

243 人の患者の平均年齢は、67.1 歳、男性が 63%であった(表 3)。治療時の腫瘍径は、2.2cm、79%の患者で腫瘍は単発であった。治療法は、外科的切除が 18 人(7.4%)、エタノール注入、マイクロ波凝固療法、ラジオ波焼灼療法を含む経皮的局所療法が 187 人(77.0%)、肝動脈塞栓術が 35 人(14.4%)であった。3 人の患者では肝機能が不良であったため、緩和医療が選択された。

2) 生存予後

観察期間中に 114 人の死亡が認められた。Kaplan-Meier 法による 1 年、2 年、3 年、5 年、7 年、10 年累積生存率は、それぞれ 94.6%、87.3%、77.4%、51.9%、42.3%、23.2%であった(図 6)。また、累積ハザード曲線は、時間の経過とともに曲線の傾きが急峻になる摩耗故障型の曲線を示した(図 7)。Child-Pugh 分類別で検討すると Child-Pugh A、B、C の順に有意に生存率は不良になり(傾向性検定 $P<0.001$)、5 年生存率は、Child-Pugh A で 63.5%、Child-Pugh B で 37.6%であった(図 8)。Child-Pugh C は、生存期間の中央値が 0.92 年ときわめて不良であった。

3) 予後に影響を与える因子

単変量解析では、腫瘍数、AFP>100ng/mL、年齢、Child-Pugh B・C、血小板 $<10 \times 10^4/\text{mm}^3$ が有意であった(表 4、表 5)。Child-Pugh C がきわめて予後不良であったため、多変量解析は、Child-Pugh C 9 人をのぞいた 234 人で行った。ステップワイズ変数選択法を用いて最良モデルの推定を行ったところ、年齢、Child B、腫瘍数、腫瘍径、AFP 値がモデルに含まれていた(表 6)。

表 3 患者背景 (N = 243)

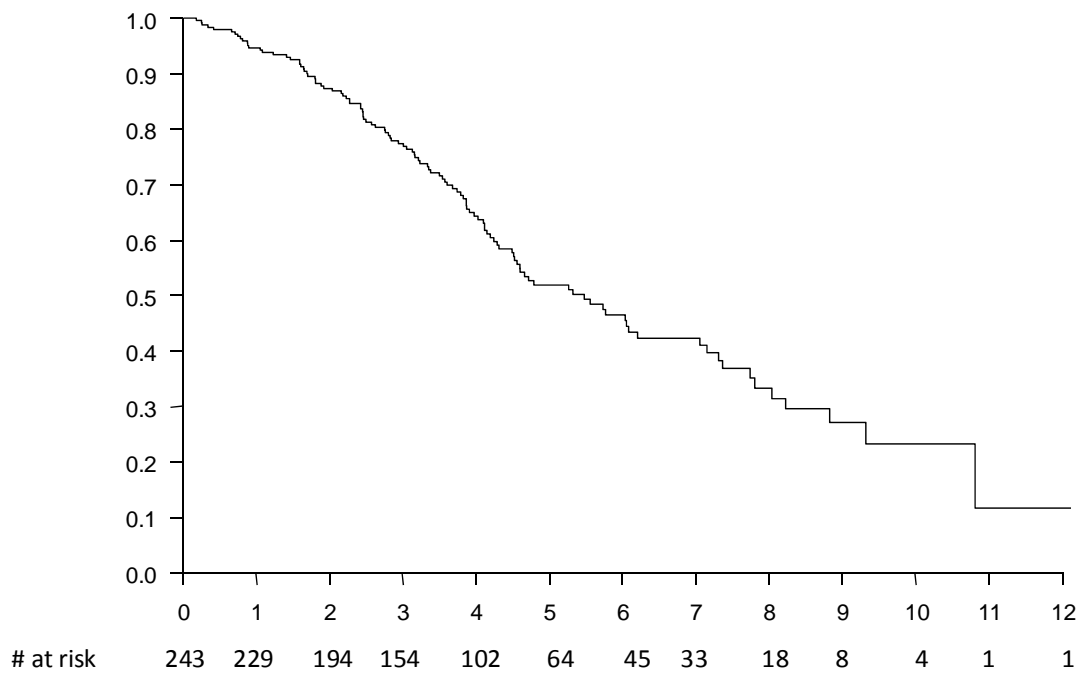
Variables	N (%)
年齡*	67.1 ± 7.6
男性	152 (62.6%)
Child-Pugh 分類	
Class A	149 (61.3%)
Class B	85 (35.0%)
Class C	9 (3.7%)
血小板数 (x 10 ³ / mm ³)†	90 (66-123)
腫瘍因子	
腫瘍径 (cm)	
発見時*	1.7 ± 0.6
診断治療時*	2.2 ± 0.9
腫瘍数	

1	192 (79.0%)
2-3	43 (17.7%)
>3	8 (3.3%)
脈管浸潤	1 (0.4%)
AFP >100 ng/mL	34 (14.0%)
治療法	
外科的切除	18 (7.4%)
経皮的局所療法	187 (77.0%)
肝動脈塞栓術	35 (14.4%)
対症療法	3 (1.2%)

* mean ± standard deviation (SD)

† median (25th – 75th percentiles)

図6 患者243人の生存曲線



1年、2年、3年、5年、7年、10年生存率は、それぞれ94.6%、87.3%、77.4%、51.9%、42.3%、23.2%であった。

図7 肝癌患者 243 人の累積ハザード曲線

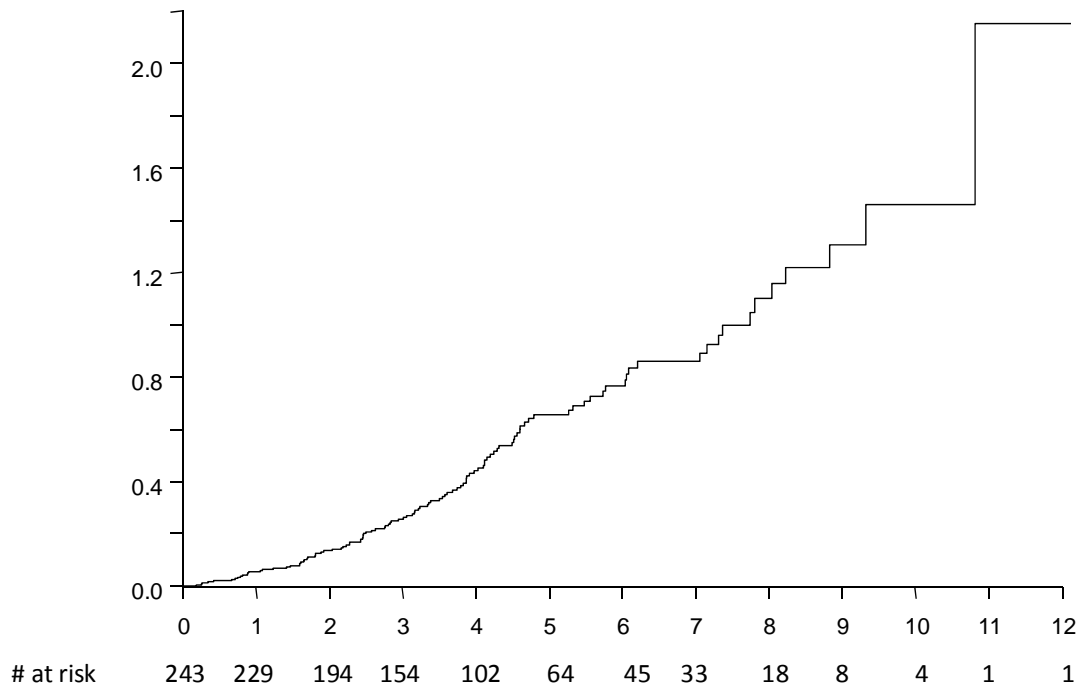


図 8 Child A,B,C 別生存曲線

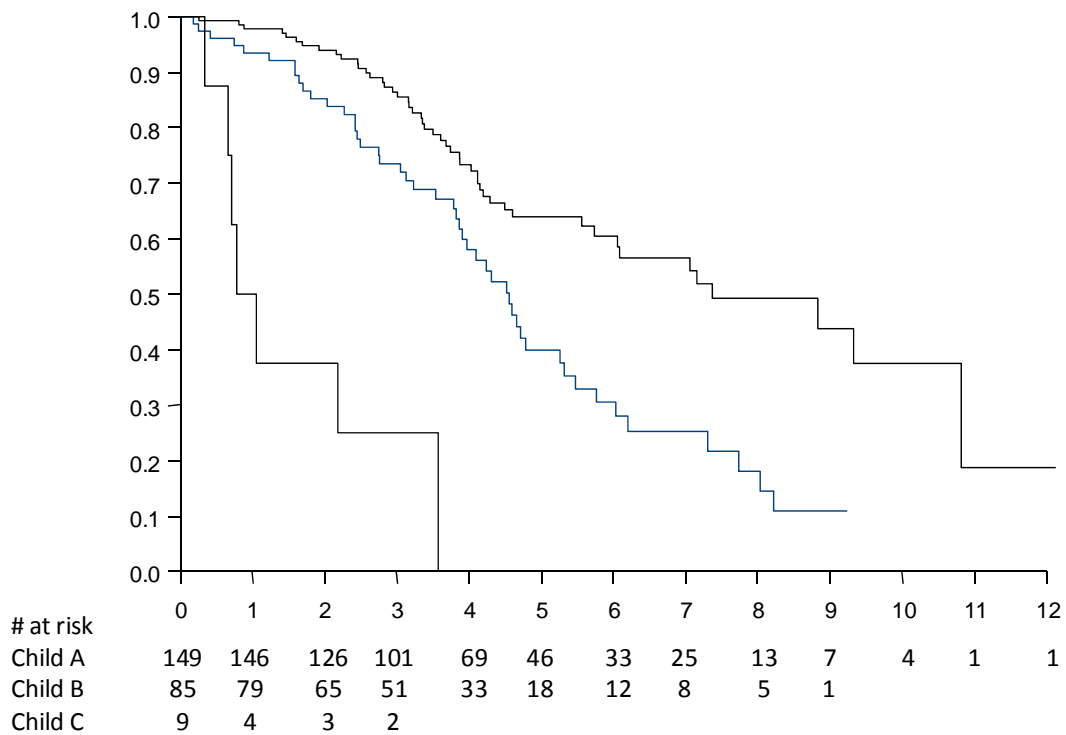


表 4 单变量解析 (背景因子)

	HR	95%CI	<i>P</i>
年齡 >67歲	1.32	0.91-1.92	0.15
男性	1.09	0.74-1.60	0.67
Child-Pugh Class			
Class A	1		
Class B	2.15	1.46-3.17	<0.001
Class C	12.24	5.63-26.59	<0.001
血小板 ≤10万	1.80	1.20-2.70	0.0046

表 5 单变量解析 (腫瘍因子)

	HR	95%CI	<i>P</i>
腫瘍径			
≤ 2 cm	1		
2.1-3.0 cm	1.44	0.96-2.16	0.078
>3 cm	1.41	0.81-2.48	0.230
腫瘍数			
单発	1		
複数	1.77	1.13-2.78	0.013
AFP >100 ng/mL	1.72	1.08-2.74	0.023

表 6 多変量解析 (生存寄与因子)

	HR	95%CI	<i>P</i>
年齢 >67歳	1.77	1.18-2.66	0.0059
Child B	2.34	1.58-3.49	<0.001
腫瘍数 ≥ 2	1.87	1.16-3.02	<0.001
腫瘍径 > 2 cm	1.34	0.91-1.99	0.14
AFP > 100 ng/mL	1.74	1.05-2.88	0.031

Child C は極端に予後不良のため、多変量解析から除いた

考察

当科のサーベイランスによって発見された肝細胞癌は、80%以上は局所根治的な治療が受けられるステージで発見されており、肝切除や経皮的局所療法などのいわゆる局所根治的な治療を受けることができた。この結果、当科のサーベイランスで発見された肝細胞癌の治療後の予後は全体で5年累積生存率が51.9%、Child-Pugh Aに限れば63.5%であった。Ikaiらは日本肝癌研究会の追跡調査のデータから、肝切除後の5年累積生存率は50.5%であったと報告しており、当科のサーベイランスで発見された肝癌の予後は、これと比較しても良好であった(30)。

一方、生存曲線は時間経過とともに下降し続ける摩耗故障型の曲線を描き、C型慢性肝炎を背景とする肝細胞癌において治癒が得られにくいことを示していると考えられた。これは、たとえ局所根治的に治療されたとしても残肝が好発癌状態にあるため、高率に再発をきたすことに起因している(31, 32)。このため、たとえ5年累積生存率が良好であっても、10年累積生存率は23.2%まで低下した。この傾向は根治的肝切除後の患者のデータでも同様で、Shimadaらは578例の根治的肝切除後の10年累積生存率は21.8%と報告している(33)。従って、治癒が期待できる他の癌腫と比較して肝細胞癌における早期発見の寄与はより小さくなると考えざるを得ない。残肝のC型肝炎を治療することによって予後を改善したという報告があり(34-36)、特に持続的ウイルス陰性化(Sustained Virological Response)が得られた場合は、顕著である。このような患者の場合は、早期発見によって治癒が期待できる可能性がある。また、肝癌に対する肝移植の長期成績として、Milan criteria(37)を満たす患者444例で10年累積生存率が69.6%ときわめて良好な長期生存の成績が報告され

ている(38)。これは肝移植によって、肝癌と同時に背景肝機能も治療されることによると考えられる。

既報の通り、背景肝機能は治療後の予後に最も大きく影響した(27, 39-41)。特に Child C の予後は不良で、肝移植の適応がないとあらかじめ考えられる場合は、サーベイランスの対象から除外しても良いと思われる。また、治療にあたって Child-Pugh B 患者の場合は、出来るだけ残肝機能を温存する配慮が必要であろう。

予後規定因子として腫瘍径が有意ではなかったのは、サーベイランスで発見された肝細胞癌には腫瘍径が大きいものの割合が少なかったためと考えられる。腫瘍数は、一般に最大主腫瘍径が大きい(5cm 超)場合は(42, 43)、肝内転移や衛星結節の有無を反映していると考えられるが、本研究が対象とした最大主腫瘍径 2cm 程度の肝癌では、肝内転移が画像検査で描出出来る大きさであることはまれであると考えられ、複数病変の大部分は多中心性発生によるものと考えられる。このため、複数病変の存在は背景肝の発癌ポテンシャルを示しているとも解釈できる。この場合は、複数病変の存在はより精緻にサーベイランスを行っても変えることが出来ない属性であると考えられる。

結論として、サーベイランスによって見つかった肝癌患者は、早期に発見されることによって根治的な治療を受ける機会を得て良好な 5 年累積生存率を得られるが、その後も生存曲線の下行は続き、10 年累積生存率は 23.3%と不良であり、真の長期生存を考えた場合には、早期発見の効果は限定的であった。C 型肝炎患者全体の長期予後改善のためには、インターフェロン治療や肝移植などの背景肝の治療を含めた戦略が必要であると考えられる。

謝辞

今回の研究を遂行する機会および御指導、御鞭撻を賜りました、東京大学消化器内科 小俣政男教授に厚く御礼申し上げます。

今回の研究を遂行するにあたり、有意義な助言、御指導を頂いた建石良介先生、椎名秀一朗先生、吉田晴彦先生、川邊隆夫先生に深く感謝いたします。

参考文献

1. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB. Cancer incidence in five continents. Lyon, France: IARC Scientific Publications No. 155, 2002.
2. Bosch FX, Ribes J, Diaz M, Cleries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004;127:S5-S16.
3. Capocaccia R, Sant M, Berrino F, Simonetti A, Santi V, Trevisani F. Hepatocellular carcinoma: trends of incidence and survival in Europe and the United States at the end of the 20th century. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1661-1670; quiz 1660, 1671.
4. Kiyosawa K, Umemura T, Ichijo T, Matsumoto A, Yoshizawa K, Gad A, Tanaka E. Hepatocellular carcinoma: recent trends in Japan. *Gastroenterology* 2004;127:S17-26.
5. Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, Arakawa Y, Ide T, Sata M, Inoue O, Yano M, Tanaka M, Fujiyama S, Nishiguchi S, Kuroki T, Imazeki F, Yokosuka O, Kinoyama S, Yamada G, Omata M. 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* 1999;131:174-181.
6. Shiratori Y, Shiina S, Imamura M, Kato N, Kanai F, Okudaira T, Teratani T, Tohgo G, Toda N, Ohnishi M, Omata M. Characteristic difference of hepatocellular carcinoma between hepatitis B- and C- viral infection in Japan.

Hepatology 1995;22:1027-1033.

7. Sun CA, Wu DM, Lin CC, Lu SN, You SL, Wang LY, Wu MH, Chen CJ. Incidence and cofactors of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma: a prospective study of 12,008 men in Taiwan. *Am J Epidemiol* 2003;157:674-682.

8. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208-1236.

9. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:417-422.

10. Pateron D, Ganne N, Trinchet JC, Aurousseau MH, Mal F, Meicler C, Coderc E, Reboullet P, Beaugrand M. Prospective study of screening for hepatocellular carcinoma in Caucasian patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1994;20:65-71.

11. Sherman M, Peltekian KM, Lee C. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus: incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in a North American urban population. *Hepatology* 1995;22:432-438.

12. Maringhini A, Cottone M, Sciarrino E, Marceno MP, La Seta F, Fusco G, Rinaldi F, Pagliaro L. Ultrasonography and alpha-fetoprotein in diagnosis of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1988;33:47-51.

13. Makuuchi M, Kokudo N, Arii S, Futagawa S, Kaneko S, Kawasaki S, Matsuyama Y, Okazaki M, Okita K, Omata M, Saida Y, Takayama T, Yamaoka Y. Development of evidence-based clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma in Japan. *Hepatol Res* 2008;38:37-51.

14. Ohki T, Tateishi R, Sato T, Masuzaki R, Imamura J, Goto T, Yamashiki N,

Yoshida H, Kanai F, Kato N, Shiina S, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. Obesity is an independent risk factor for hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis C patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:459-464.

15. Torzilli G, Minagawa M, Takayama T, Inoue K, Hui AM, Kubota K, Ohtomo K, Makuuchi M. Accurate preoperative evaluation of liver mass lesions without fine-needle biopsy. *Hepatology* 1999;30:889-893.

16. Nino-Murcia M, Olcott EW, Jeffrey RB, Jr., Lamm RL, Beaulieu CF, Jain KA. Focal liver lesions: pattern-based classification scheme for enhancement at arterial phase CT. *Radiology* 2000;215:746-751.

17. Pawlik TM, Delman KA, Vauthey JN, Nagorney DM, Ng IO, Ikai I, Yamaoka Y, Belghiti J, Lauwers GY, Poon RT, Abdalla EK. Tumor size predicts vascular invasion and histologic grade: Implications for selection of surgical treatment for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2005;11:1086-1092.

18. Kim YS, Lim HK, Rhim H, Lee WJ, Joh JW, Park CK. Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: patterns and prognostic factors based on clinical and radiologic features. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189:352-358.

19. Okazaki N, Yoshino M, Yoshida T, Suzuki M, Moriyama N, Takayasu K, Makuuchi M, Yamazaki S, Hasegawa H, Noguchi M. Evaluation of the prognosis for small hepatocellular carcinoma based on tumor volume doubling time. A preliminary report. *Cancer* 1989;63:2207-2210.

20. Cucchetti A, Vivarelli M, Piscaglia F, Nardo B, Montalti R, Grazi GL, Ravaioli M, La Barba G, Cavallari A, Bolondi L, Pinna AD. Tumor doubling time predicts recurrence after surgery and describes the histological pattern of

hepatocellular carcinoma on cirrhosis. *J Hepatol* 2005;43:310-316.

21. Sheu JC, Sung JL, Chen DS, Yang PM, Lai MY, Lee CS, Hsu HC, Chuang CN, Yang PC, Wang TH. Growth rate of asymptomatic hepatocellular carcinoma and its clinical implications. *Gastroenterology* 1985;89:259-266.

22. Sherman M. Alphafetoprotein: an obituary. *J Hepatol* 2001;34:603-605.

23. Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM, Mazzella G, Accogli E, Caraceni P, Domenicali M, De Notariis S, Roda E, Bernardi M. Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. *J Hepatol* 2001;34:570-575.

24. Kuwahara T, Sakai T, Majima Y, Hirai K, Tanikawa K. Serial changes in serum alpha-fetoprotein prior to detection of hepatocellular carcinoma in liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 1993;40:347-351.

25. Arrieta O, Cacho B, Morales-Espinosa D, Ruelas-Villavicencio A, Flores-Estrada D, Hernandez-Pedro N. The progressive elevation of alpha fetoprotein for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *BMC Cancer* 2007;7:28.

26. Farinati F, Marino D, De Giorgio M, Baldan A, Cantarini M, Cursaro C, Rapaccini G, Del Poggio P, Di Nolfo MA, Benvegna L, Zoli M, Borzio F, Bernardi M, Trevisani F. Diagnostic and prognostic role of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma: both or neither? *Am J Gastroenterol* 2006;101:524-532.

27. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, Nakajima Y, Ohnishi K. Natural history of hepatocellular carcinoma and

prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 1985;56:918-928.

28. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observation. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-481.

29. Cox DR. Regression models and life-tables(with discussion). *J R Stat Soc* 1972;34B:187-220.

30. Ikai I, Arii S, Kojiro M, Ichida T, Makuuchi M, Matsuyama Y, Nakanuma Y, Okita K, Omata M, Takayasu K, Yamaoka Y. Reevaluation of prognostic factors for survival after liver resection in patients with hepatocellular carcinoma in a Japanese nationwide survey. *Cancer* 2004;101:796-802.

31. Ikeda K, Saitoh S, Tsubota A, Arase Y, Chayama K, Kumada H, Watanabe G, Tsurumaru M. Risk factors for tumor recurrence and prognosis after curative resection of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1993;71:19-25.

32. Okada S, Shimada K, Yamamoto J, Takayama T, Kosuge T, Yamasaki S, Sakamoto M, Hirohashi S. Predictive factors for postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1994;106:1618-1624.

33. Shimada K, Sano T, Sakamoto Y, Kosuge T. A long-term follow-up and management study of hepatocellular carcinoma patients surviving for 10 years or longer after curative hepatectomy. *Cancer* 2005;104:1939-1947.

34. Ikeda K, Arase Y, Saitoh S, Kobayashi M, Suzuki Y, Suzuki F, Tsubota A, Chayama K, Murashima N, Kumada H. Interferon beta prevents recurrence of hepatocellular carcinoma after complete resection or ablation of the primary tumor-A prospective randomized study of hepatitis C virus-related liver cancer. *Hepatology* 2000;32:228-232.

35. Kubo S, Nishiguchi S, Hirohashi K, Tanaka H, Shuto T, Yamazaki O, Shiomi S, Tamori A, Oka H, Igawa S, Kuroki T, Kinoshita H. Effects of long-term postoperative interferon-alpha therapy on intrahepatic recurrence after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;134:963-967.
36. Shiratori Y, Shiina S, Teratani T, Imamura M, Obi S, Sato S, Koike Y, Yoshida H, Omata M. Interferon therapy after tumor ablation improves prognosis in patients with hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus. *Ann Intern Med* 2003;138:299-306.
37. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-699.
38. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, Camerini T, Roayaie S, Schwartz ME, Grazi GL, Adam R, Neuhaus P, Salizzoni M, Bruix J, Forner A, De Carlis L, Cillo U, Burroughs AK, Troisi R, Rossi M, Gerunda GE, Lerut J, Belghiti J, Boin I, Gugenheim J, Rochling F, Van Hoek B, Majno P. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2009;10:35-43.
39. Tateishi R, Yoshida H, Shiina S, Imamura H, Hasegawa K, Teratani T, Obi S, Omata M. Proposal of a New Prognostic Model for Hepatocellular Carcinoma -An Analysis of 403 Patients-. *Gut* 2004;54:419-425.
40. CLIP Investigators. Prospective validation of the CLIP score: a new

prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. *Hepatology* 2000;31:840-845.

41. Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, Rached AA, Beaugrand M, Chastang C. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire. *J Hepatol* 1999;31:133-141.

42. Yamanaka N, Okamoto E, Toyosaka A, Mitunobu M, Fujihara S, Kato T, Fujimoto J, Oriyama T, Furukawa K, Kawamura E. Prognostic factors after hepatectomy for hepatocellular carcinomas. A univariate and multivariate analysis. *Cancer* 1990;65:1104-1110.

43. Matsumata T, Kanematsu T, Takenaka K, Yoshida Y, Nishizaki T, Sugimachi K. Patterns of intrahepatic recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1989;9:457-460.