

初発・再発の肝細胞癌サーベイランスにおける
適切なプロトコルの検討

三神 信太郎

要旨	3
第一章 序文	4
第二章 初発肝癌治療後の再発に対する、適切なフォローアップのプロトコル	6
第一節 方法	6
第一項 対象患者	6
第二項 初発肝細胞癌の診断	6
第三項 RFA の対象・適応・手順	7
第四項 フォローアップ手順と肝細胞癌再発の診断	8
第五項 肝細胞癌再発診断の1つ前のCT所見の検討	8
第六項 統計解析	9
第二節 結果	10
第一項 患者背景	10
第二項 再発診断の1つ前のCTでの結節の造影所見	10
第三項 再発肝細胞癌の治療	11
第三節 考察	24
第四節 結論	28
第三章 肝細胞癌サーベイランスにおける、腫瘍マーカー計測の意義と腹部超音波検査の信頼性の提言	29
第一節 背景	29
第二節 方法	31
第一項 対象患者	31
第二項 腹部超音波検査とその信頼性の定義	32
第三項 腫瘍マーカーの測定	33
第四項 肝細胞癌の診断と治療	33
第五項 統計解析	34
第三節 結果	35
第一項 患者背景	35
第二項 ATOM (Atrophy-Obesity-Mesh) スコア	35
第三項 治療	36
第四項 予後	37
第四節 考察	45
第五節 結論	48
第四章 全体の総括	49
謝辞	50
参考文献	51

要旨

肝細胞癌は初発のみならず再発も含めたフォローアップが重要とされる。しかし、初発肝細胞癌サーベイランスにおける腫瘍マーカー測定は各国ガイドラインで推奨の是非が分かれており、再発肝細胞癌に至っては定まったフォローアップのプロトコルも診断基準もないのが現状である。

本研究の前半では、経皮的ラジオ波焼灼療法(RFA)による初発肝細胞癌治療後の初回再発例 113 例の検討を行い、RFA による根治を目的とした再発肝細胞癌サーベイランスのプロトコルにおけるダイナミック CT の撮影間隔は 4 ヶ月で許容できるとされた。また、肝細胞癌の再発は初発と同じ基準による診断で問題はなかった。

後半では、初発肝細胞癌サーベイランスで診断された初発例 313 例における腫瘍マーカーと腹部超音波検査について検討を行った。本研究では腹部超音波検査の信頼性をスコア化し、信頼性が低い腹部超音波検査によるサーベイランスの患者に対しては、腫瘍マーカー測定は診断・予後に寄与している可能性が示唆された。

肝細胞癌サーベイランスでは腹部超音波検査が大きな役割を担うが、その信頼性は必ずしも均一ではない。十分な信頼性を伴う腹部超音波検査ができない患者に対し、初発肝癌サーベイランスでの腫瘍マーカー測定はその意義が期待された。また、再発肝癌サーベイランスは 4 ヶ月間隔のダイナミック CT を施行し、再発診断は初発肝細胞癌と同じ基準を用いることが妥当なプロトコルと考えられた。

第一章 序文

肝細胞癌は日本では主要な悪性疾患の 1 つであり、アメリカやヨーロッパ各国で増加傾向にある(1-3)。肝細胞癌に対する経皮的局所療法は、肝機能を保ちつつ高い安全性を有する(4-9)。そのなかでも経皮的ラジオ波焼灼術 (RFA) は最も用いられている治療法の 1 つで、十分な局所根治性を可能としている(10-14)。それにも関わらず治療後の肝細胞癌の再発は珍しくない(15-18)。従ってサーベイランスによるフォローは、初発肝癌は言うまでもなく再発肝癌に対しても必須となる。しかし、初発肝癌サーベイランスにおける腫瘍マーカーの測定のは是非は各国で統一されておらず、再発肝癌サーベイランスにおける画像検査のフォロー手順や診断基準は確立されていない(19, 20)。

我々は肝細胞癌の既往のないハイリスク患者に対し、6 ヶ月ごとの腹部超音波検査と腫瘍マーカー測定を行ってきた。腹部超音波で肝細胞癌を疑う結節、および腫瘍マーカーの上昇を認めた場合、ダイナミック CT もしくは MRI による精査を行った。欧米のガイドラインは初発肝細胞癌サーベイランスでの腫瘍マーカー測定を非推奨としているが、あくまでも腹部超音波検査が高い信頼性を有することが前提である。この信頼性が低い場合の腫瘍マーカーの意義は検討されていない。

初発肝細胞癌の診断基準は造影 CT もしくは MRI における動脈相の濃染と平衡相の染まりぬけとされ(21-24)、病理学的検査は必須ではない(16-18)。しかし、肝細胞癌のサーベイランスでは、初発時の腫瘍マーカー測定のは是非、および再発肝細胞癌の適切なフォロー手順と診断基準が確立されていない現状を留意すべきである。

我々は超音波ガイド下経皮的ラジオ波焼灼術により肝細胞癌を根治し得た患者に対して、4ヶ月ごとにダイナミック CT を施行してきた(12)。また、初発肝細胞癌と同じ基準で再発診断をしてきた。今回の研究では、再発診断に至った肝細胞癌の直前の CT 所見を検討し、肝細胞癌再発と診断される結節にどのような傾向があったのかを解析し、肝内再発に対する我々の診療プロトコルが治療と生存にどのように寄与したか、評価を行った。次に、初発肝癌サーベイランスにおける腫瘍マーカーの意義について、腹部超音波検査の信頼性を踏まえ評価した。

第二章 初発肝癌治療後の再発に対する、適切なフォローアップのプロトコル

第一節 方法

第一項 対象患者

本研究は、以下の条件を満たす患者を解析対象とした。1999年2月から2004年12月までに東京大学医学部附属病院消化器内科にて、初発肝細胞癌と診断されRFAによって根治的焼灼が得られた患者547人のうち、ダイナミックCTによるフォローアップ中の2005年1月から2006年12月までに最初の肝細胞癌再発と診断された患者113人を解析対象とした。根治的焼灼はダイナミックCT上で腫瘍の全てが焼灼による低吸収域で覆われていることと定義し、可能な限り腫瘍だけでなく周囲の正常肝実質も焼灼域に含め、腫瘍細胞が残存しないことを目指した(25) (図1)。局所再発と診断された患者は除外した。局所再発は、ダイナミックCTにおける動脈相の濃染と平衡相の染まり抜けが初回治療域と接している場合と定義し(26)、接していない場合は肝内転移と定義した(25)。

なお、本研究は文部科学省・厚生労働省による疫学研究に関する倫理指針に則っており、東京大学医学部附属病院の倫理委員会にて承認されている（登録番号2058）。

第二項 初発肝細胞癌の診断

日本肝臓学会が定めるガイドライン(24)に基づき、ダイナミックCTによる動脈相の濃染と平衡相の染まり抜けにより、肝細胞癌と診断した。98人(86.7%)の症例は経皮的肝腫瘍生検も行き、Edmondson-Steiner分類(27)により病理診断を行った。

第三項 RFA の対象・適応・手順

RFA は (1) 外科切除および肝移植の適応外、および患者からの RFA による治療の希望がある (2) 肝外転移および脈管侵襲がない (3) 予後に影響する悪性疾患の併存ないこと 以上の条件を全て満たす患者を対象患者とした (25)。治療の適応はビリルビン：3mg/dl 以下、血小板：5 万/ μ l 以上、プロトロンビン活性：50%以上とし、門脈腫瘍栓、難治性腹水、肝外転移のある患者は除外した。概ね肝機能は Child 分類 A ないし B の患者が RFA による対象となり、単発病変であれば 5cm 以下、病変が 3 個以下なら 3cm 以下であった。これらの適応条件外にあっても、臨床的に効果が期待できると判断された患者には焼灼療法を実施したが(28)、肝移植の希望や予定がある患者に対しては実施していない。詳細な手順については、既報で示した通りとなっている(12, 25, 28)。

全ての RFA は経皮的エコーガイド下で行い、東芝製 Power Vision 8000、同 Aplio XV および Aplio XG を用いた。塩酸ペンタゾシン 30mg、ヒドロキシジン塩酸塩 25mg、硫酸アトロピン 0.5mg による鎮静と局所麻酔を行ったのち、17G の焼灼針 (Cool-Tip; RF Ablation System, Covidien, Boulder, CO, USA) を病変部へ穿刺した。焼灼針は出力機 (Radionics, Burlington, MA, USA) に接続し、6 分から 12 分のラジオ波通電を行った。RFA は必要に応じ、2セッション以上行った。

治療効果は RFA 後 1 日から 3 日後に実施された、5mm スライス厚のダイナミック CT 画像により判定した。不完全な焼灼と判定された場合は、全ての CT スライス画像で根治焼灼が確認できるまで、追加セッションを行った。

第四項 フォローアップ手順と肝細胞癌再発の診断

フォローアップ手順は腫瘍マーカーを含む血液検査とダイナミック CT を、外来で実施した。実施間隔は実用経験上から 4 ヶ月とした。ダイナミック CT は MDCT (GE ヘルスケア・ジャパン社製 Light Speed Ultra 16、および東芝メディカルシステムズ社製 Aquilion 64) を用い、肘正中静脈から造影剤量を 3ml/秒で注入して撮影された。造影剤はイオパミドール (バイエル社製イオパミロン 370) あるいはイオヘキソール (第一三共社製オムニパーク 350) を用い、注入から 25 秒後、40 秒後、120 秒後に 2.5mm スライスでダイナミック CT 撮影を行った。

肝細胞癌再発の診断は初回診断と同じ基準を用い、再発時には病理学的検査は必ずしも行っていない(29)。再発を早期に検知するため α -fetoprotein (AFP)、lens culinaris agglutinine-reactive AFP isoform (AFP-L3 分画)、des- γ -carboxy-prothrombin (DCP) (30)を 4 ヶ月ごとに測定した。

第五項 肝細胞癌再発診断の 1 つ前の CT 所見の検討

初発肝細胞癌治療後のサーベイランスで再発が診断された時点から、1 つ前の CT 画像を後ろ向きに検討した (図 2)。特に再発診断された部位における結節の有無を慎重に確認した。1 つ前の CT で確認された結節のサイズは、ダイナミック CT の動脈相もしくは平衡相のうち、最も大きく計測できる値を用いた。再発診断された際、その結節の大きさは 1 つ前の CT で用いた位相で再測定した。時間 T_1 と T_2 の間での腫瘍倍加時間 (DT) は、それぞれの時間での腫瘍径 D_1

と D_2 より $DT = \log 2 \times \frac{T_2 - T_1}{3 \times (\log D_2 - \log D_1)}$ として計算した(31)。

1 つ前の CT で同部位に結節を認めなかった場合は、腫瘍倍化時間は計算しなかった。

第六項 統計解析

特に明記しない限り、各データは中央値と四分位範囲を用いて表される。腫瘍倍化時間は結節の造影効果別に分類し、Kruskal-Wallis 検定を用いて比較した。生存解析は患者ごとに行った。再発診断後の生存期間を、初回の再発診断日から死亡日もしくは 2010 年 12 月 31 日以前の最終受診日までの期間とした。累積生存曲線は Kaplan-Meier 法を用いた。今回の研究では単変量および多変量の Cox 比例ハザードモデルにより、再発診断時の各項目（年齢、性別、HBs 抗原と HCV 抗体の陽性、肝性脳症の有無、Child-Pugh 分類、血小板数、AST、ALT、およびサイズを含む腫瘍因子、腫瘍数、AFP、DCP、AFP-L3 分画）を用いて再発後生存の危険因子を評価した。ワーファリンを内服していた 3 人の患者は、本研究の DCP の解析からは除外した。

解析には再発時の腫瘍サイズと腫瘍数も含めた。生存予後因子として有意な項目は、さらに Akaike Information Criterion を指標としたステップワイズ変数選択と多変量 Cox 比例ハザードモデルを用いて分析した。 P 値は 0.05 未満を統計的有意差とし、統計解析は S-plus Ver.7.0 (Insightful Corp., Seattle, WA, USA)を用いた。

第二節 結果

第一項 患者背景

根治的 RFA を試行した 547 例のうち、2005 年から 2006 年の間に 136 例に初回の肝細胞癌再発を認めた。そのうち、CT 造影剤アレルギーや腎機能障害を理由にダイナミック MRI によって診断された 20 例は、本研究対象から除外した。3 例が局所再発と判定され、やはり対象から除外した。初発肝細胞癌治療後から初回再発までに抗ウイルス療法を受けた患者は 22 例 (C 型肝炎患者 13 例、B 型肝炎患者 9 例) だった。C 型肝炎患者のうち、インターフェロンにより 6 例が Sustained Virological Response を得た。2 例が Relapser、5 例が Null responder だった。B 型肝炎患者のうち、2 例は Lamivudine 導入後に Entecavir に変更され、1 例が Lamivudine 導入後に Adefovir が併用された。6 例が Entecavir のみ導入された。136 例のうち肝門リンパ節転移を伴う 1 例を除き、肝外転移は認められなかった。研究対象となった 113 例の患者背景を表 1 に示す。初回の再発肝細胞癌と診断された時点での年齢中央値 (範囲) は 69 (47–87) 歳で、72 例 (64%) は男性だった。再発診断時の腫瘍径は 98 例 (86.7%) で 2cm 未満だった。再発診断時とその 1 つ前の画像検査間隔の中央値は 119 (91–146) 日だった。初回治療から再発までの期間を表 2 に示す。中央値 (範囲) は 481.0 (310.0–692.0) 日だった。中央値で分けた際、患者の生存に有意差はなかった ($P=0.0589$)。

第二項 再発診断の 1 つ前の CT での結節の造影所見

肝細胞癌再発と診断された 177 結節を、診断の 1 つ前の CT の造影所見に基

づき表 3 にまとめた。CT 画像の後ろ向き検討では、31 結節 (17.5%) は既に 1 つ前の CT の時点で retrospective に見ると典型的な肝細胞癌として描出されていたが、72 結節 (40.6%) は動脈相での濃染はありながらも平衡相での染まり抜けは無く (図 3)、21 結節 (11.9%) は平衡相での染まり抜けはありながらも動脈相での濃染が無かった (図 4)。2 結節が動脈相と平衡相ともに濃染を示し、別の 2 結節は動脈相での染まり抜けのみを示した。残りの 49 結節 (27.7%) は再発診断の 1 つ前の CT では、結節として認められなかった (図 5)。腫瘍倍加時間は 30 日以下が 8 結節 (6.2%)、31 日から 60 日以下が 36 結節 (28.1%)、61 日から 90 日が 26 結節 (20.3%)、91 日から 120 日以下が 14 結節 (10.9%)、121 日以上が 44 結節 (34.4%)、中央値は 76 日だった。49 結節は 1 つ前の CT では所見がなかったため、腫瘍倍化時間は評価できなかった。1 つ前の CT で認めた造影効果の間では、腫瘍倍加時間に有意差は認めなかった。

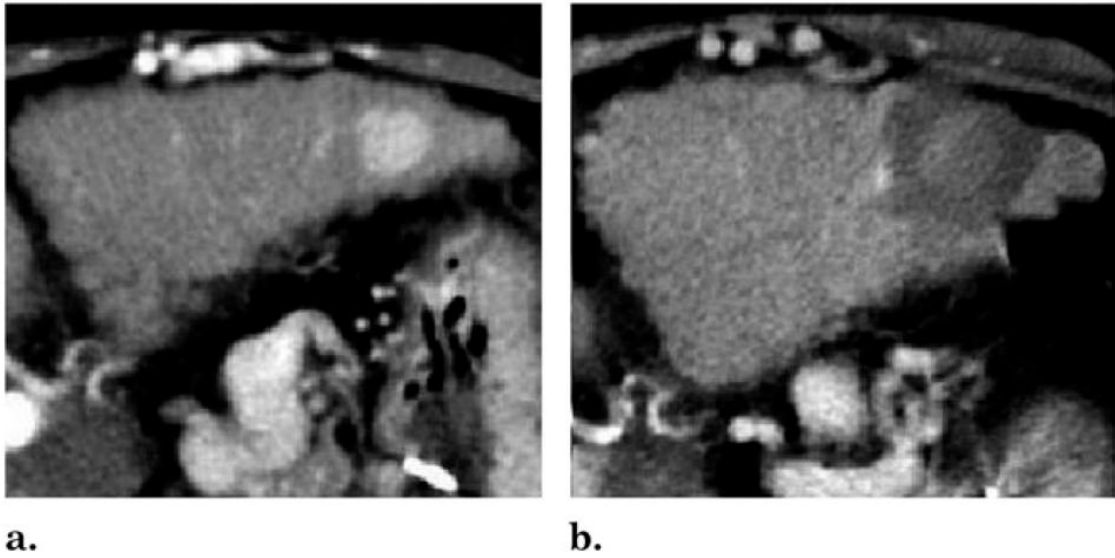
腫瘍倍加時間が 30 日以下の 8 結節の背景を表 4 に示す。再発診断は全て長径 13mm 以下でなされ、1 つ前の CT ではいずれも長径 7mm 以下だった。そのうち 6 結節 (75.0%) が、1 つ前の CT で動脈相での濃染はありながらも平衡相で染まり抜けを認めず、典型的な肝細胞癌として描出されていた結節は無かった。

第三項 再発肝細胞癌の治療

113 例の患者のうち 104 例は再発肝細胞癌に対して RFA が行われたが、9 例 (8.0%) (多発肝内再発 6 例、肝門リンパ節転移 1 例、腹膜播種 1 例、著しい肝機能低下 1 例) は RFA を行えなかった。

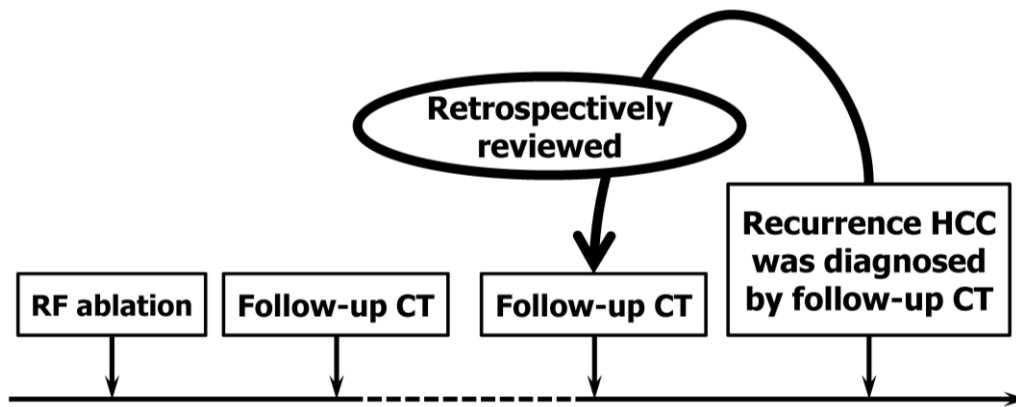
肝細胞癌の再発診断後の累積全生存率を図6に示す。生存期間の中央値は4.96年で、5年生存率は49.8%だった。再発診断後生存の予測因子を表5に示す。単変量解析では、AFP-L3分画15%以上、結節数2個以上が予測因子として危険率5%で抽出された。この2つの因子は多変量解析でも抽出され、それぞれの相対危険度は5.65(95%信頼区間、1.16から4.91、 $P=0.0175$)、および11.8(95%信頼区間、1.49から4.33、 $P=0.0097$)であった。

図1 RFAによる完全焼灼



RFA 前後の CT 画像。(a)は典型的な所見を示す直径 13mm 大の肝細胞癌。(b)同病変に対する完全焼灼が得られた後の CT 画像。肝内焼灼域の中心に治療対象となった結節が確認できる。

図2 今回の研究デザインの模式図



肝細胞癌再発と診断された結節を、診断される1つ前のCTに遡って所見を確認する。

表 1 肝細胞癌初回再発診断時の患者背景 (n = 113).

変数	
年齢 (歳)	69 (63–75)
男性	72 (64.0%)
病因	
HBs 抗原陽性	9 (7.9%)
HCV 抗体陽性	86 (76.1%)
両者陽性	4 (3.5%)
両者陰性	14 (12.4%)
Child-Pugh 分類	
Class A	74 (65.6%)
Class B	35 (30.9%)
Class C	4 (3.5%)
再発時の腫瘍数	
1 個	75 (66.4%)
2–3 個	31 (27.4%)
4 個以上	7 (6.2%)
再発時の最大腫瘍径	
≤ 1 cm	32 (28.3%)
1.1–2.0 cm	66 (58.4%)
> 2.0 cm	15 (13.3%)
リンパ節転移	1 (0.9%)
腹膜播種	1 (0.9%)
CT 撮影間隔 (日)	119 (101–126)
AFP	
≤ 20 ng/mL	56 (49.6%)
> 20 ng/mL かつ	30 (26.5%)
≤ 100 ng/mL	27 (23.9%)
> 100 ng/mL	27 (23.9%)
AFP-L3	
≤ 15%	99 (87.6%)
> 15%	14 (12.4%)
DCP*	
≤ 40 mAU/mL	87 (79.1%)
> 20 mAU/mL かつ	8 (7.3%)
≤ 100 mAU/mL	8 (7.3%)
> 100 mAU/mL	15 (13.6%)

略語 : AFP, alpha-fetoprotein; AFP-L3, lens culinaris agglutinin-reactive fraction of AFP;

DCP, des-gamma-carboxy prothrombin

変数は中央値 (四分位範囲) もしくは数 (%) で表記。

*ワーファリン服用中 (n=3) を除く。

表 2 : 初回治療から再発までの期間

1 つ前の CT の造影効果		患者数(%)	再発までの期間(日) *
動脈相	平衡相		
ALL	ALL	113 (100.0)	481.0 (310.0–692.0)
High	High	2 (1.8)	1068.0 (774.5–1362.0)
High	Iso	50 (44.2)	518.0 (314.5–752.0)
High	Low	23 (20.3)	418.0 (332.5–564.0)
Iso	Iso	26 (23.0)	397.5 (249.8–690.8)
Iso	Low	7 (6.2)	401.0 (256.5–658.0)
Low	Iso	1 (0.9)	1128
Low	Low	4 (3.5)	590.5 (420.0–772.2)

略語 : High...濃染、 Low...染まり抜け、 Iso...所見なし

* 中央値 (四文位範囲) 表記

再発までの期間の中央値 481 日超と 410 日未満で分けた際、患者の生存には有意差は認めなかった($P=0.0589$)。

表3 診断される1つ前のCTでの造影効果別の再発結節の特徴

1つ前のCTの 結節の造影所見		1つ前の CTの 結節数 (%)	1つ前の CTの 結節径 (cm) *	診断時 CTの 腫瘍径 (cm) *	腫瘍の 倍化時間 (日) *	患者数 (%)	再発後の 生存期間 中央値 (年)
動脈相	平衡相						
High	High	2 (1.1)	0.7 (0.65-0.75)	1.1 (0.95-1.3)	58.0 (48.8-67.1)	2 (1.8)	2.79
High	Iso	72 (40.6)	0.7 (0.50-0.90)	1.0 (0.75-1.2)	83.2 (44.2-143)	50 (44.2)	5.89
High	Low	31 (17.5)	1.1 (0.60-1.2)	1.3 (1.0-1.7)	110.0 (33.4-200.7)	23 (20.3)	3.18
Iso	Iso	49 (27.7)	NA	1.3 (0.95-1.7)	NA	26 (23.0)	NA†
Iso	Low	11 (6.2)	0.7 (0.6-1.4)	1.3 (0.95-1.7)	105.0 (37.7-186)	7 (6.2)	4.62
Low	Iso	2 (1.1)	0.75 (0.73-0.78)	1.2 (1.2-1.2)	51.4 (39.2-63.6)	1 (0.9)	1.13
Low	Low	10 (5.6)	1.1 (0.85-1.4)	1.7 (1.3-2.0)	91.0 (74.1-144)	4 (3.5)	5.04

略語：High...濃染、Low...染まり抜け、Iso...所見なし、NA...該当なし

* 中央値（四文位範囲）表記

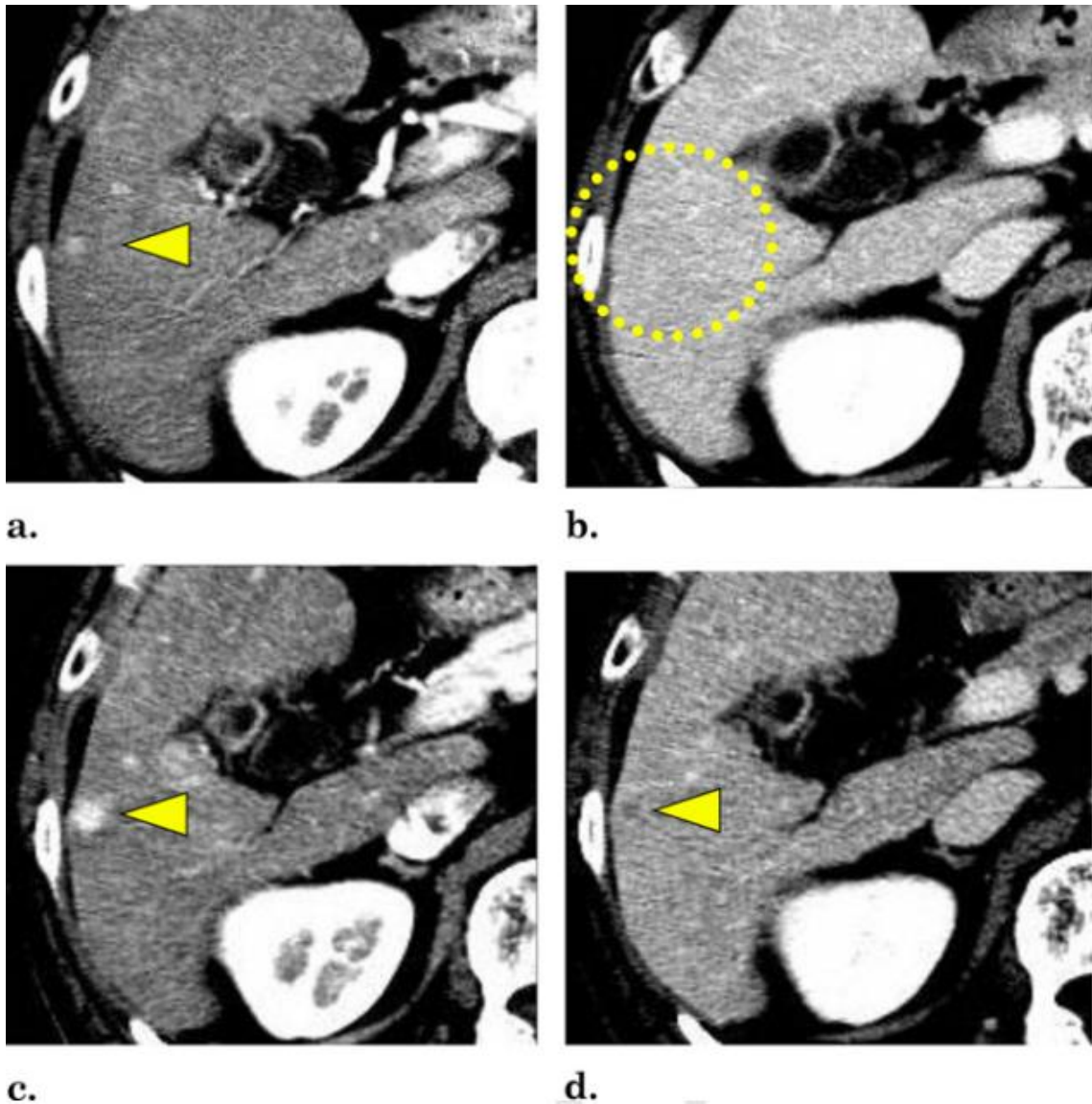
† 50%以上の患者がフォロー期間中も生存していたため計算せず

表 4 腫瘍倍加時間が 30 日以下の 8 結節の背景

結節	再発時の 長径 (mm)	1 つ前の 長径 (mm)	1 つ前の CT の 動脈相の所見	1 つ前の CT の 平衡相の所見	DT (日)
①	8	4	High	Iso	19.3
②	7	3	High	Iso	21.2
③	9	4	High	Iso	23.9
④	6	3	High	Iso	26.0
⑤	6	2	High	Iso	26.7
⑥	12	7	Low	Iso	27.0
⑦	11	4	High	Iso	28.3
⑧	13	5	Iso	Low	28.5

略語 : High...濃染、 Low...染まり抜け、 Iso...所見なし、 DT...腫瘍倍加時間

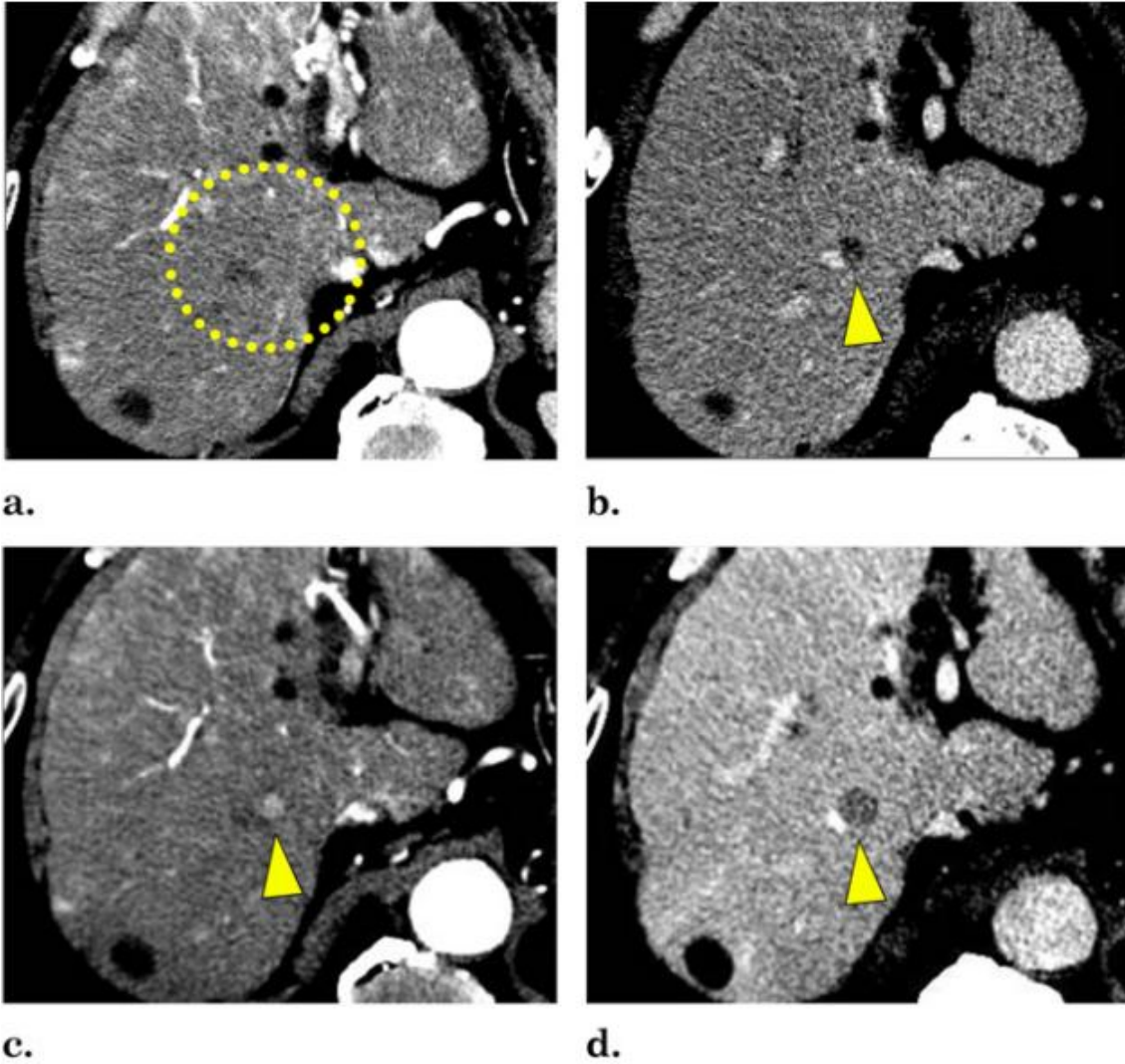
図3 動脈相の濃染のみを示し、平衡相の染まり抜けのない結節



診断される1つ前のCT (a) ダイナミックCTの動脈相では、直径2mm (矢印) の濃染を示す。(b) 平衡相では同部位 (点線の丸) には染まりぬけは同定されなかった。

再発診断時のCT (c) 4ヶ月後には動脈相の濃染は直径15mm (矢印) に増大した。(d) 平衡相の染まりぬけ (矢印) も認めるようになった。

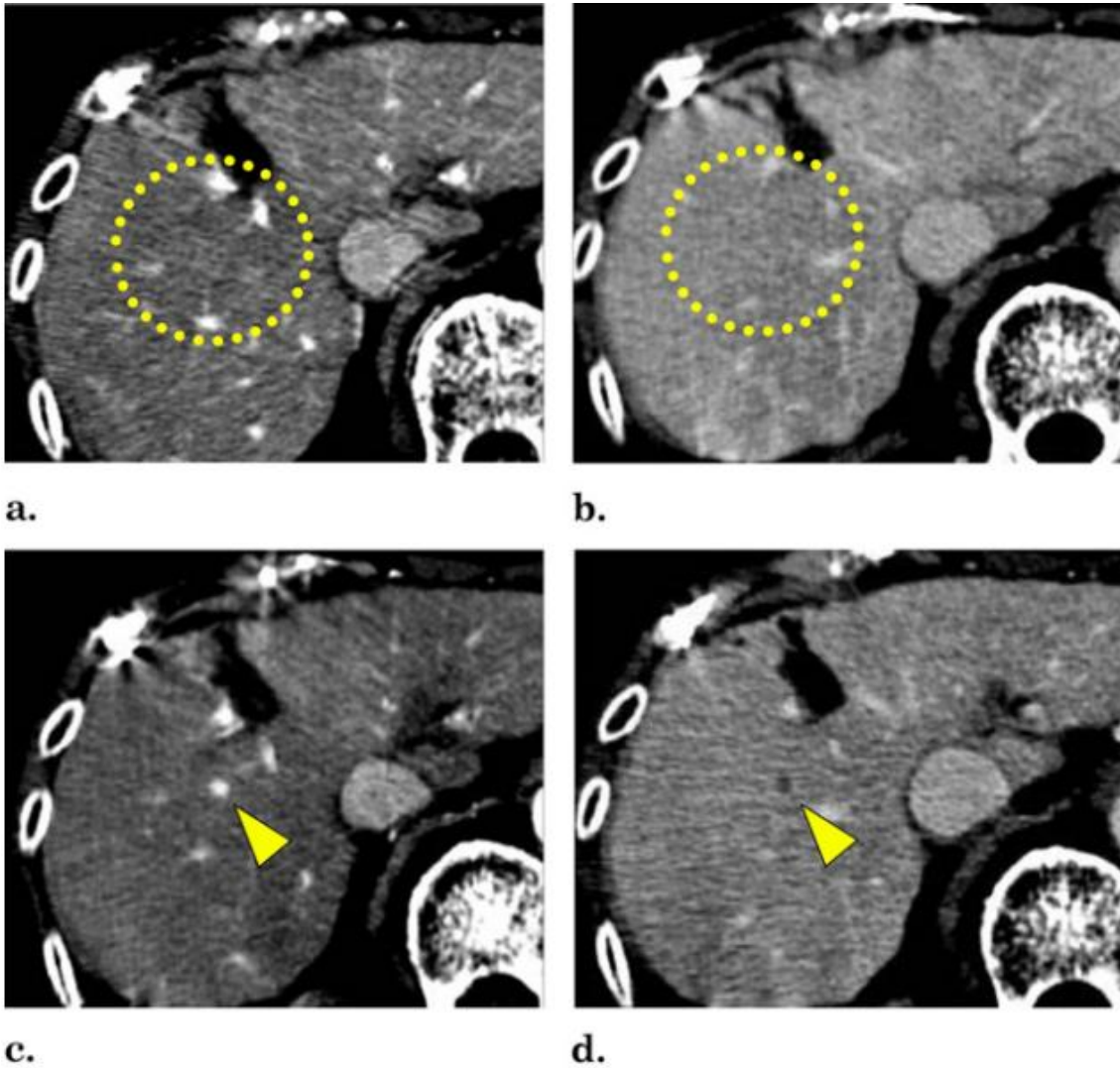
図4 動脈相の濃染を伴わず、平衡相の染まり抜けのみ示す結節



診断される1つ前のCT (a) ダイナミックCTの動脈相では濃染(点線内)は確認できない。(b) 平衡相では染まり抜け(矢印)のみが確認された。

再発診断時のCT (c) 4ヵ月後には直径4mmの動脈相濃染(矢印)が出現した。(d) 平衡相の染まりぬけは直径8mm(矢印)に増大した。

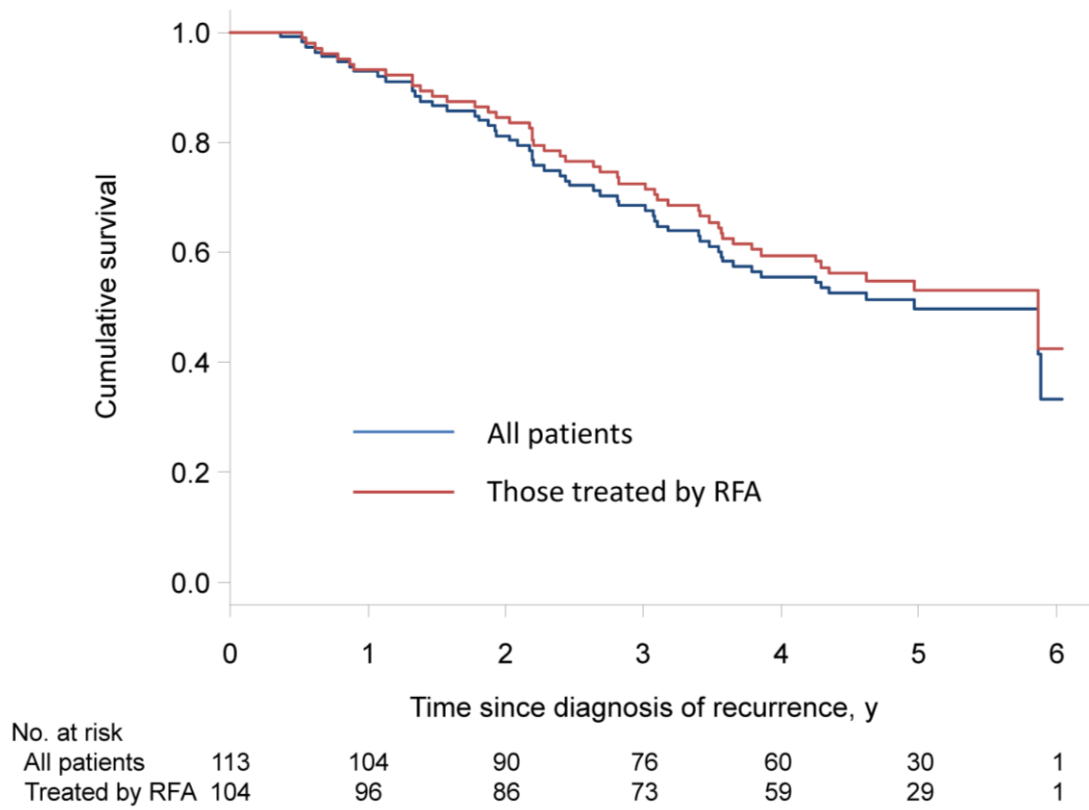
図5 動脈相・平衡相ともに所見のない結節



診断される1つ前のCT (a, b) 動脈相と平衡相の両方で所見はなかった。

再発診断時のCT (c) 動脈相で微小な濃染(矢印)が出現し、(d) 平衡相でも染まり抜けが出現した(矢印)。

図6 肝細胞癌再発診断後の累積生存率



1、2、3、5年の患者の生存率は、それぞれ 92.9%、81.2%、68.5%、および 49.8%であった。

表 5 肝細胞癌再発診断後の予後予測因子：単変量解析および多変量解析

変数	単変量解析		多変量解析	
	相対危険度 (95% CI)	<i>P</i> 値	相対危険度 (95% CI)	<i>P</i> 値
Child-Pugh 分類				
A 対 B および C	1.92	(0.85–2.53)	0.17	
AFP > 100 ng/mL	0.64	(0.70–2.31)	0.42	
DCP > 100 mAU/mL	0.70	(0.65–2.93)	0.4	
AFP-L3 > 15%	5.65	(1.16–4.91)	0.018	2.82 (1.36–5.84) 0.005
腫瘍倍化時間 < 76 日	1.99	(0.36–1.18)	0.16	
腫瘍径 > 2.0 cm	1.23	(0.59–2.52)	0.58	
腫瘍数 ≥ 2 個	2.54	(1.49–4.33)	< 0.001	2.71 (1.58–4.65) 0.01
1 つ前の CT での 動脈相の濃染所見	1.19	(0.67–2.10)	0.55	

略語：CI...信頼区間、AFP, alpha-fetoprotein; AFP-L3, lens culinaris agglutinin-reactive fraction of AFP; DCP, des-gamma-carboxy prothrombin

第三節 考察

本研究では再発結節の 86.7%は、RFA などの根治治療が可能な直径 2cm 以下のサイズで検出された。再発までの期間は、1 つ前の CT の造影効果により差があるものの、すでに古典的肝細胞癌としての所見を示していた結節も含むため、その意義は明確ではなかった。136 例のうち 1 例は肝門リンパ節転移を、もう 1 例は腹膜播種を認めた。しかし、これらの患者に 4 ヶ月よりも短い間隔でダイナミック CT が実施されても、RFA の適応内で再発が診断されたとは考えにくい。そのため、ダイナミック CT を 4 ヶ月間隔で行うというフォローアップの有効性は許容され、少なくとも長すぎるとは言えない。30 日以下という短い倍加時間とともに急速に増殖する腫瘍は、全体の 6.2% (128 結節中の 8 結節) であった。腫瘍径は CT スライス幅の、partial volume effect による誤差を含む可能性がある。1mm の測定誤差は、小さな腫瘍の倍加時間の算定に大きな影響を与える。しかし、30 日以下の倍加時間を示した 8 結節は、いずれも再発時に 13mm 以下と小さいサイズで診断されている。したがって、4 ヶ月というフォローアップ間隔は無効ではなかったと言える。その一方で、フォローアップ間隔を 4 ヶ月より延長できるかは明確ではなかった。腹部超音波検査によるサーベイランスでは、初発肝細胞癌の腫瘍倍加時間が 87.0 日とする既報がある。再発肝細胞癌の腫瘍倍加時間が 60~90 日の範囲内であるという仮定に基づくと、フォローアップ間隔を 4 ヶ月から 6 ヶ月以上に延長した場合、再発結節のサイズは理論的には 15%~25%の範囲で増大する。このようなフォローアップ間隔を延長したケースのデータは我々には無いため、臨床的意義は今後の研究で確認されるべきである。但し、仮に上記の範囲で再発結節のサイズが増大しても、

外科的切除や動脈塞栓術の適応や有効性を考慮するならば、治療に与える影響は小さい。そのため、最適なフォロー間隔は選択する治療法に依存すると考えられる。

肝細胞癌再発には **de novo** 発癌と肝内転移の 2 つの形式がある(32)。今回の研究では、診断の 1 つ前の CT では 49 結節は確認できなかったものの、再発肝細胞癌 177 結節のうち 128 結節は、肝内占拠性病変として認識された。このうち 97 結節は動脈相の濃染や平衡相の染まり抜けが無かったため、肝細胞癌の再発としては非典型と判断された。肝細胞癌の発生過程では、動脈血の多血化前に門脈血流の低下があるとされる。したがって、診断の 1 つ前の CT で動脈相の濃染を示さなかった結節は **de novo** 発癌を示唆し、段階的な肝細胞癌の発生過程にあると考えられる(33, 34)。その一方、平衡相の染まり抜けを示さなかった小さな多血性結節は、肝内転移を反映した可能性がある。我々は当初、肝内転移は **de novo** 発癌に比べての予後が悪いと仮定していた。しかし今回の研究では、腫瘍倍加時間や生存率に、診断される 1 つ前の CT の造影所見の違いは有意差を認めなかった。これは全ての結節が動脈相の濃染と平衡相の染まり抜けの両方を 4 ヶ月内に示し、古典的肝細胞癌と診断・治療されたことが一因でもある。このように **de novo** 発癌と肝内転移はいずれも、肝細胞癌再発として診断から治療まで同様の経過をたどった。腫瘍が多発であることと再発時の AFP-L3 分画が 15%より高値であることが再発診断後の予後不良因子だった。CT の間隔を狭くすることで再発時の腫瘍径を小さくする(21)ことは可能だが、さらに小さな腫瘍を治療することが生存を延長するとは考えにくい。腫瘍倍加時間は癌の悪性度と逆相関すると考えられているが、生存に有意差は示さな

った。これは診断される 1 つ前の CT で検出される結節からのみ、腫瘍倍加時間を計算している研究デザインが一因である可能性がある。また、本研究は retrospective であるため、腫瘍倍化時間に関連する腫瘍径や AFP 値などにより、主治医が CT 撮影の間隔を変化させていた可能性もある。

本研究には、いくつかの limitation がある。我々は後ろ向き検討により、肝細胞癌再発と診断された結節だけを解析しており、肝細胞癌再発とは診断されなかった結節についての解析はできなかった。肝細胞癌再発とは診断されなかった場合には、平衡相の染まり抜けがなければ、微小な動脈相の濃染は動脈一門脈シャントである可能性が高い。しかし、今回の研究デザインは後ろ向き検討であり、平衡相の染まり抜けを伴わない多血性変化に含まれる肝細胞癌の割合は評価できない。また、本研究は初回再発の CT 所見のみを評価しており、2 回目以降の再発では腫瘍倍化時間が初回よりも短い可能性を否定できていない。そのため、再発を繰り返すうちにフォローアップ間隔は短くする必要がある可能性も除外できていない。

我々は肝細胞癌再発の診断には初発時と同じ基準を採用した。病理組織学的検査は全例に実施はされていないが、肝細胞癌の再発を過剰に診断した可能性は考えにくい。肝硬変患者には肝細胞癌とは関係なく動脈一門脈シャントを認めることがあるものの、この鑑別は平衡相の染まり抜けの有無によって可能だった。さらに再発肝細胞癌と診断されたほぼ全ての病変は、RFA 治療中の超音波検査でも認識は可能であり、シャントである可能性を除外できた。血管腫などの良性腫瘍は、CT 上の造影効果や更に過去の画像所見との比較で同定することができる。

この結果は、肝細胞癌として典型的な CT 所見（動脈相の濃染かつ平衡相の染まり抜け）がなくても、高い確率で 4 ヶ月後には肝細胞癌再発となるため、早期治療の対象となり得る結節が存在することを示唆している。しかし、過剰な診断は不必要な治療につながる可能性もある。

この研究は単施設で後ろ向きデザインによる研究のため、肝細胞癌として非典型的な造影効果をもつ結節のうち、典型的な所見に変化する頻度については更なる研究が必要となる。

結論として、多くの再発肝細胞癌が RFA で治療可能な段階で診断できていることから、我々が肝細胞癌根治後の再発サーベイランスとして実施しているプロトコル「4 ヶ月間隔のダイナミック CT 実施、および初発肝細胞癌の基準を用いた再発診断」は、許容できると考えられる。ダイナミック CT 間隔の更なる拡大の可否や、予後を含めた最適な CT 間隔については、今後の研究での評価が必要となる。

第四節 結論

RFA 治療による根治を目的とした再発肝細胞癌サーベイランスにおいて、ダイナミック CT を 4 ヶ月ごとに施行し、初発肝細胞癌の診断基準を用いて再発診断するフォロー方針は適切といえる。

第三章 肝細胞癌サーベイランスにおける、腫瘍マーカー計測の意義と

腹部超音波検査の信頼性の提言

第一節 背景

原発性肝癌は、毎年約 3 万 3 千人あまりが死亡する、わが国で 4 番目に死亡数が多い悪性腫瘍であるが(35)、その約 95%は肝細胞癌が占める(36)。肝細胞癌の約 85%が B 型あるいは C 型のウイルス肝炎を背景に発生し、その大部分が診断時に肝硬変を合併している(37)。ウイルス肝炎を背景にもたない非 B 非 C 肝細胞癌も近年増加傾向にあるが、背景として古くから知られているアルコール性肝硬変、原発性胆汁性肝硬変などに加え、非アルコール性脂肪肝炎の関与がメタボリックシンドロームとの関連で注目されてきている(38, 39)。わが国ではこれら高危険群に対する肝細胞癌発見のための定期的スクリーニングが普及しており、治療手技の洗練と相まって他国に例を見ない生存率を達成している(40)。

肝細胞癌のサーベイランスの方法として、わが国のエビデンスに基づく肝癌診療ガイドラインでは、B 型慢性肝炎あるいは C 型慢性肝炎を背景とする肝硬変を超高危険群、それ以外の肝硬変および B 型・C 型慢性肝炎を高危険群と設定し、各々 3 ヶ月～4 ヶ月毎、6 ヶ月毎の定期的な腹部超音波検査と腫瘍マーカー測定を推奨している(24)。一方、米国肝臓病学会 (AASLD) (5, 29)および欧州肝臓学会 (EASL) (41)のガイドラインは超音波検査のみを推奨し、腫瘍マーカーは不要としている。これは、腫瘍マーカーとして特異度の低い AFP のみの使用を想定し(42)、腹部超音波検査に AFP を併用することが死亡率の減少に結びつくという確固たるエビデンスが不足していることを原因とする。わが国では、肝細胞癌の腫瘍マーカーとして、AFP に加えて DCP、AFP-L3 分画の計 3

種が保険収載されており、後 2 者は 95%以上の高い特異度を有している(43, 44)。これらを組み合わせることによって、超音波検査の欠点を補い、肝臓サーベイランスにおいてより早期に腫瘍を検出する事が期待されている(45)。

腹部超音波検査による肝細胞癌検出の感度と特異度は、検査者の技術や機器性能だけでなく、患者の慢性肝疾患の進行度、肥満や消化管ガスの有無などにより影響を受ける(46)。腹部超音波検査は描出された画像の精度により、検査そのものの質的評価が必要であり、この評価を腹部超音波検査の信頼性と定義する。超音波検査の信頼性が低い症例においては、腫瘍マーカーの併用が病変のより早期の検出に寄与できる可能性がある。

本邦では、腫瘍マーカー測定の意義を今から無作為化比較試験により評価することは倫理的に困難である。そこで本研究では、東京大学消化器内科にて施行された肝細胞癌サーベイランスによって診断された 313 例の初発肝臓患者における、腫瘍マーカーの意義と腹部超音波検査の信頼性について評価・検討を行った。

第二節 方法

第一項 対象患者

東京大学医学部附属病院消化器内科では抗 HCV 抗体陽性、HBs 抗原陽性の慢性肝疾患患者、および非アルコール性肝障害患者、アルコール性肝障害患者として診断された肝細胞癌既往のない患者を対象に、4 ヶ月から 6 ヶ月ごとに腹部超音波検査と腫瘍マーカー（AFP、AFP-L3 分画、DCP）測定によるサーベイランスが行われている(47)。

これらの患者のうち、2000 年 2 月から 2010 年 12 月までにサーベイランスが行われた 3187 人のうち、初発肝細胞癌を診断された 313 人を本研究の解析対象とした。これらの患者の殆どは、腹部超音波検査で肝腫瘍が疑われ、ダイナミック CT もしくは MRI で初発の肝細胞癌を診断された。しかし、一部は腹部超音波検査で病変が指摘されないにも関わらず、腫瘍マーカーの異常な上昇を機に画像精査が実施され、診断されていた。肝細胞癌診断の契機となった検査により、患者を以下の 2 つの群に分けた。

・ US 群

腹部超音波検査により肝腫瘍が検知され、肝癌の診断に至った患者

・ TM+US 群

腹部超音波検査により肝腫瘍が検知され、かつ腫瘍マーカー上昇により肝細胞癌が疑われ診断に至った患者

・ TM 群

腹部超音波検査では肝腫瘍は検知されず、腫瘍マーカーの上昇により肝細胞癌が疑われ診断に至った患者

第二項 腹部超音波検査とその信頼性の定義

腹部超音波検査は、SSA-390A または Aplio XV、Aplio XG（東芝メディカルシステムズ（株）、東京、日本）および SSD-3500（アロカ株式会社、東京、日本）を用いて外来で行い、検査は少なくとも 6 時間の絶食後に行った。腹部超音波検査の施行者は全員が豊富な経験を有しており、前回の超音波検査報告書を含む患者の臨床データを参考にしながら、検査を行った。

腹部超音波検査の画像を再確認し、全患者の検査の信頼性を評価した。評価にあたって、以下の 3 つの指標を用いた。

- 肝萎縮度：肋間または心窩部から肝臓全体を検査範囲に含んでいる
 - 肥満度：皮下 10cm の深さまで肝実質が認識できる
 - 肝実質粗造の度合い：肝実質に微小な結節集族による低エコー斑がない
- 各指標を満たす場合は 0 点、満たさない場合は 1 点でスコア化した。ここ

で超音波検査の信頼性を以下のように定義した。

- *Good*：3 つの指標のいずれも満たしている（スコア：0 点）
- *Fine*：3 つの指標のうち、2 つを満たしている（スコア：1 点）
- *Poor*：3 つの指標のうち 1 つしか満たしていない（スコア：2 点）
- *Waste*：いずれの指標も満たさない（スコア：3 点）

以降、これらのスコア化手順を ATOM (Atrophy-Obesity-Mesh) スコアとして、以降の腹部超音波検査の信頼性評価に使用する。

第三項 腫瘍マーカーの測定

全ての患者において肝細胞癌に特異的な腫瘍マーカーとして、AFP、AFP-L3 分画、DCP が3ヶ月から6ヶ月ごとに測定された。それぞれの腫瘍マーカーは以下のように層別化した(42)。

AFP : < 100 ng/ml、 \geq 100 ng/ml かつ < 200 ng/ml、 \geq 200 ng/ml

AFP-L3 分画 : < 15%、 \geq 15%

DCP : < 40 mAU/ml、 \geq 40 mAU/ml かつ < 100 mAU/ml、 \geq 100 mAU/ml

ワーファリンを内服していた4人の患者は、本研究のDCPの解析からは除外した。

第四項 肝細胞癌の診断と治療

肝細胞癌が疑われる結節が腹部超音波検査で検出された場合、これらの患者に対してダイナミック CT もしくは MRI が施行された。これらの CT や MRI による肝細胞癌の診断基準は肝癌診療ガイドラインに準じ、動脈相で高吸収域として描出され、門脈・平衡相で周囲肝組織と比較して相対的に低吸収域となるものと定めた(24)。ダイナミック CT もしくは MRI の所見が診断基準を満たさなかった場合は、その結節は超音波検査により3ヶ月ごとにフォローアップされた。

腹部超音波検査で結節が検知されなかった場合でも、肝細胞癌の腫瘍マーカー上昇があった場合、患者に対してダイナミック CT もしくは MRI が施行された。

肝細胞癌と診断された際、日本のガイドラインに準じて根治的な治療法が

選択された。適応がある限りは外科的切除、ラジオ波焼灼療法（RFA）、または肝動脈塞栓術（TACE）のいずれかが選択された。また、外科切除や RFA を受けた患者の殆どは、組織学的な診断が Edmondson-Steiner 分類(27)に従って評価された。これらの局所療法が不可能だった場合、放射線療法または全身化学療法・分子標的薬による治療、および最良の支持療法（Best Supportive Care: BSC）のいずれかを選択した。

第五項 統計解析

特に明記しない限り、各データは中央値と四分位範囲を用いて表した。生存期間は初発肝細胞診断日から、2011年12月31日までの死亡日もしくは最終受診日までの期間とした。累積生存曲線は Kaplan-Meier 法を用いて描画した。生存曲線の差は log-rank 法で検定した。今回の研究では単変量および多変量の Cox 比例ハザードモデルにより、初発肝細胞癌診断時の各項目（US 群とその他の群、年齢、性別、最大腫瘍径、腫瘍数、AFP、DCP、AFP-L3 分画、Child-Pugh）を用いて生存期間の危険因子を評価した。サーベイランスで検出された腫瘍径は、Spearman 順位相関係数と Jonckheere-Terpstra 検定により両群を比較した。 P 値は 0.05 未満を統計的有意差とし、統計解析は S-plus Ver.7.0 (Insightful Corp., Seattle, WA, USA)を用いた。

第三節 結果

第一項 患者背景

2000年2月から2010年12月までの東京大学医学部附属病院消化器内科のデータを後ろ向きに解析した。当科のサーベイランス・プロトコルにより、313人の患者で初発肝細胞癌が診断された。患者背景を表6に示す。31例(9.9%)はB型肝炎ウイルスのみに感染しており、253人の患者(80.3%)がC型肝炎ウイルスのみに感染していた。B型およびC型の両肝炎ウイルスに罹患していない患者は25人(8.0%)だった。先の定義にもとづいて患者をTM群(n=32)、TM+US群(n=113)、US群(n=168)の3つの群に分けた。TM群とその他の群(TM+US群とUS群)間では血小板数、最大腫瘍径、AFP、AFP-L3分画に有意差を認めた。すなわち、TM群ではその他の群に比し、血小板は低値であり、腫瘍径は小さく、AFPおよびAFP-L3分画の陽性率が高かった。

第二項 ATOM (Atrophy-Obesity-Mesh) スコア

初発肝細胞癌の診断に至った際の全ての腹部超音波検査のBモード画像を超音波検査で経験を有する医師1名によって後ろ向きに再検討した。前述のATOMスコアに基づき、超音波画像の信頼性を評価した。ATOMスコアの各項目の分布を図7に示す。腹部超音波画像の信頼性は、Good 218人(69.6%)、Fine 70人(22.4%)、Poor 22人(7.0%)、Waste 3人(1.0%)だった。全患者のうち各項目のスコアの内訳は、萎縮度 29人(9.2%)、肥満度 33人(10.5%)、肝実質粗造の度合い 61人(19.5%)だった。Fineの内訳は、萎縮度 14人、

肥満度 17 人、肝実質粗造の度合い 39 人だった。Poor の内訳は、萎縮度+肥満度 3 人、萎縮度+肝実質粗造の度合い 9 人、肥満度+実質粗造の度合い 10 人だった。

ATOM スコアの各項目の患者背景を表 7 に示す。萎縮度で血小板数 ($P=0.012$)、肥満度で HCV 抗体陽性 ($P=0.027$)、肝実質粗造の度合いで Child-Pugh 分類 ($P=0.005$) と HBs 抗原陽性 ($P=0.011$) と HCV 抗体陽性 ($P=0.005$) にそれぞれ有意差を認めた。

ATOM スコアに基づく腹部超音波検査の信頼性別の 3 群の割合を図 8 に示す。TM 群では Good 9 人、Fine 12 人、Poor 9 人、Waste 2 人だった。TM+US 群では、Good 80 人、Fine 26 人、Poor 7 人、Waste 0 人だった。US 群では Good 129 人、Fine 32 人、Poor 6 人、Waste 1 人だった。TM 群とその他の群 (TM+US 群と US 群) の間では、Cochran Armitage 検定により分布に有意差を認めた ($P < 0.001$)。Fine、Poor、Waste な腹部超音波検査に占める TM 群の割合は、それぞれ 17.1%、40.9%、66.7%だった。

TM+US 群と US 群を合わせた 2 群 ($n=281$) を腹部超音波検査の信頼性 Good ($n=209$) と Good 以外 ($n=72$) に分けた際の患者背景を表 8 に示す。2 群間では BMI のみに有意差を認めた。

第三項 治療

TM 群に脈管浸潤を 1 人、TM+US 群に肝外転移 (肺転移) 1 人、US 群に脈管浸潤 4 人認めたが、3 群の全ての患者は RFA、TACE または外科切除のいずれかの治療が行われた (肺転移症例は、肝部分切除+胸腔鏡下肺部分切

除が行われた)。今回の研究では放射線療法・全身化学療法・分子標的薬で治療された患者はいなかった。TM 群と、その他の群 (TM+US 群と US 群) 間では、治療法に有意差を認めなかった (表 6)。

第四項 予後

Kaplan-Meier 法による初発肝細胞癌診断後の累積生存率を図 9 に示す。それぞれの生存期間中央値は TM 群が 7.93 年、その他の群 (TM+US 群と US 群) が 6.22 年だった。5 年生存率は TM 群が 59.2%、その他の 2 群 (TM+US 群と US 群) が 58.4%だった。2 群間には有意な差は認めなかった。

サーベイランスにより診断に到った初発肝細胞癌患者の予後予測因子を表 8 に示す。単変量解析では年齢、Child-Pugh 分類、腫瘍数 4 個以上、最大腫瘍径 30mm 超、DCP 100mAU/ml 超が予後不良因子だった (表 8)。これらの因子で補正した後も、TM 群とその他の群 (TM+US 群と US 群) の間に有意差を認めなかった (TM 群に対する US 群のハザード比 : 1.04、 $P=0.87$)。

表6 肝細胞癌初発診断時の患者背景

変数	全患者 (n=313)	腹部超音波検査での病変の指摘				P値†	
		TM 群 (n=32)		TM+US 群 (n=113)			US 群 (n=168)
年齢 (歳)	68.3 (62.9-74.5)	67.0 (61.4-70.5)		68.7 (63.1-74.7)		68.3 (62.3-74.6)	0.18
男性	185 (59.1)	18 (56.2)		61 (54.0)		106 (63.1)	0.70
BMI	22.7 (20.6-24.8)	22.0 (19.9-24.5)		23.0 (20.6-25.1)		23.2 (21.2-25.1)	0.72
病因							0.62
HBs 抗原 陽性単独	31 (9.9)	4 (12.5)	11 (9.7)	16 (9.5)			
HCV 抗体 陽性単独	253 (80.3)	24 (75.0)	93 (82.3)	136 (81.0)			
両者陽性	4 (1.3)	0 (0)	1 (0.9)	3 (1.8)			
両者陰性	25 (8.0)	4 (12.5)	8 (7.1)	13 (7.7)			
アルコール 摂取 > 80g/日	26 (8.3)	1 (3.1)	9 (8.0)	16 (9.5)			
血小板数 (x10 ³)	109 ± 49.7	86.8 ± 34.3		108 ± 53.4		114 ± 48.6	0.001
≤ 10 万/L	158 (50.5)	25 (78.1)	60 (53.1)	73 (43.5)			0.004
Child-Pugh 分類							0.92
Class A	215 (68.7)	21 (65.6)	73 (64.6)	121 (72.0)			
Class B	94 (30.0)	11 (34.4)	36 (31.9)	47 (28.0)			
Class C	4 (1.3)	0 (0)	4 (3.5)	0 (0)			
腫瘍数							0.27
1 個	190 (60.7)	19 (59.4)	72 (63.7)	99 (58.9)			
2・3 個	96 (30.7)	8 (25.0)	31 (27.4)	57 (33.9)			
4 個以上	27 (8.6)	5 (15.6)	10 (8.8)	12 (7.1)			
最大腫瘍径(mm)	21.2 ± 7.66	19.0 ± 6.9		23.4 ± 9.0		20.2 ± 6.4	0.008
> 30mm	30 (9.6)	2 (6.2)	18 (15.9)	10 (6.0)			0.34
脈管侵襲	5 (1.6)	1 (3.1)	3 (2.7)	1 (0.6)			NA
肝外転移	1 (0.3)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)			NA
治療法							0.20
RFA	255 (81.5)	23 (68.7)	85 (75.3)	85 (75.3)			
TACE	35 (11.2)	5 (18.7)	17 (15.0)	17 (15.0)			
外科切除	23 (7.3)	4 (12.6)	11 (9.7)	11 (9.7)			
AFP							< 0.001
< 100 ng/mL	255 (81.5)	16 (50.0)	71 (62.8)	168 (100)			
≥ 100 かつ	25 (8.0)	9 (28.1)	16 (14.2)	0 (0)			
< 200 ng/mL							
> 200 ng/mL	33 (10.5)	7 (21.9)	26 (23.0)	0 (0)			
DCP*							0.14
< 40 mAU/mL	254 (82.2)	17 (54.8)	72 (63.7)	165 (100)			
≥ 40 かつ	27 (8.7)	8 (25.8)	19 (16.8)	0 (0)			
< 100 mAU/mL							
≥ 100 mAU/mL	28 (9.1)	6 (19.4)	22 (19.5)	0 (0)			
AFP-L3							0.006
< 15%	276 (88.2)	23 (71.9)	85 (75.2)	168 (100)			
≥ 15%	37 (11.8)	9 (28.1)	28 (24.8)	0 (0)			

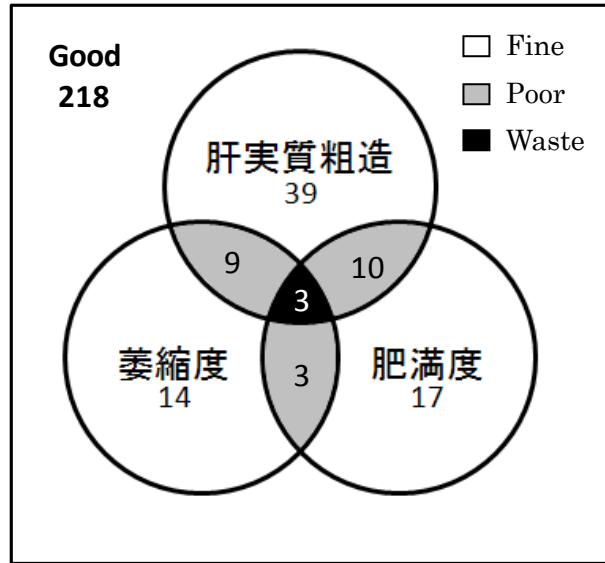
変数は中央値 (四分位範囲) もしくは数 (%) で表記。

*ワーファリン服用中 (n=4) を除く。

†変数の検定は、TM 群とその他の群 (TM+US 群と US 群) の間で行った。

略語 : RFA, radiofrequency ablation; TACE, transcatheter arterial chemoembolization; AFP, alpha-fetoprotein; AFP-L3, lens culinaris agglutinin-reactive fraction of AFP; DCP, des-gamma-carboxy prothrombin

図7 ATOM スコアの各項目の分布



超音波画像の信頼性の内訳は、Good 218 人 (69.6%)、Fine 70 人 (22.4%)、Poor 22 人 (7.0%)、Waste 3 人 (1.0%) だった。

表7 ATOM スコアの各項目の患者背景

変数	萎縮度				P
	0点		1点		
年齢	68.3	(62.9-74.5)	68.35	(63.1-77.6)	0.848
血小板数 (x 10 ⁴)	10.2	(7.2-13.9)	8.6	(7.1-10.2)	0.012
BMI	22.9	(20.8-24.9)	23.6	(21.1-26.5)	0.156
Child-Pugh 分類	1.0	(0.0-2.0)	1.0	(1.0-2.0)	0.099
男性	165	(89.1%)	20	(10.9%)	0.322
HBs 抗原陽性	32	(91.4%)	3	(8.6%)	1.000
HCV 抗体陽性	235	(91.4%)	22	(8.6%)	0.443

変数は中央値 (四分位範囲) もしくは数 (%)で表記。

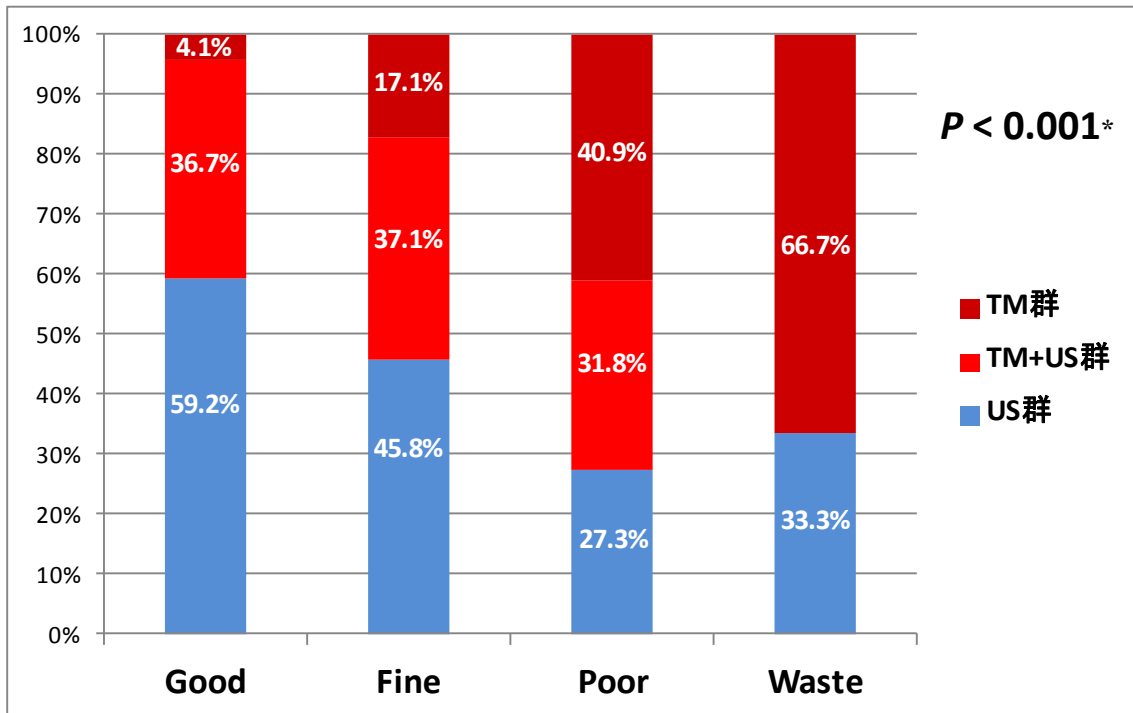
変数	肥満度				P
	0点		1点		
年齢	68.4	(62.8-74.9)	67.2	(63.4-72.8)	0.446
血小板数 (x 10 ⁴)	10.1	(7.3-13.8)	8.8	(6.9-11.8)	0.193
BMI	22.8	(20.8-24.9)	23.8	(21.7-26.2)	0.229
Child-Pugh 分類	1.0	(0.0-2.0)	1.0	(0.0-2.0)	0.105
男性	163	(88.1%)	22	(11.9%)	0.454
HBs 抗原陽性	29	(82.8%)	6	(17.2%)	0.235
HCV 抗体陽性	235	(91.4%)	22	(8.6%)	0.027

変数は中央値 (四分位範囲) もしくは数 (%)で表記。

変数	肝実質粗造の度合い				P
	0点		1点		
年齢	68.7	(63.0-75.0)	67.1	(61.9-71.2)	0.141
血小板数 (x 10 ⁴)	10.2	(7.18-13.8)	9.1	(7.3-13.8)	0.347
BMI	22.9	(20.8-24.7)	23.2	(20.9-26.2)	0.163
Child-Pugh 分類	1.0	(0.0-2.0)	1.0	(0.0-2.0)	0.005
男性	151	(81.6%)	34	(18.4%)	0.564
HBs 抗原陽性	22	(62.8%)	13	(37.2%)	0.011
HCV 抗体陽性	215	(83.7%)	42	(16.3%)	0.005

変数は中央値 (四分位範囲) もしくは数 (%)で表記。

図8 ATOM スコアに基づく、腹部超音波検査の信頼性別の3群の割合



Good、Fine、Poor、Waste それぞれに占める TM 群、TM+US 群、US 群の割合

*検定は、TM 群とその他の群 (TM+US 群と US 群) の間で行った。

表 8 ATOM スコアに基づく、TM+US 群と US 群の患者背景

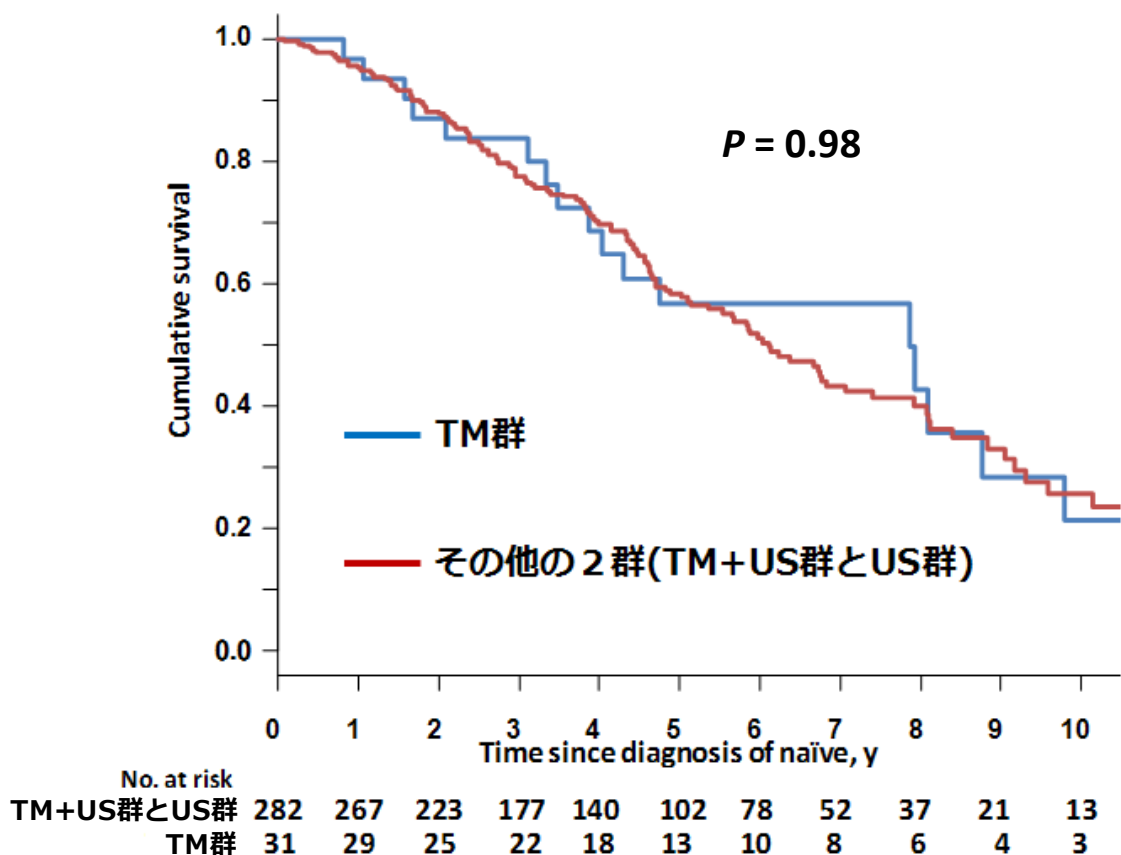
変数	TM+US 群と US 群 (n=281)		P 値
	Good (n=209)	Good 以外 (n=72)	
年齢 (歳)	68.8 (62.9–75.0)	67.3 (63.2–73.0)	0.25
男性	124 (59.3)	43 (59.7)	0.93
BMI	22.8 (20.8–24.6)	23.9 (21.8–26.2)	0.023
病因			0.36
HBs 抗原陽性単独	14 (6.7)	7 (9.7)	
HCV 抗体陽性単独	175 (83.8)	54 (75.0)	
両者陽性	17 (8.1)	10 (13.9)	
両者陰性	3 (1.4)	1 (1.4)	
アルコール摂取 > 80g/日	19 (9.1)	6 (8.3)	0.96
血小板数	10.5 (7.3–14.1)	9.8 (7.2–14.0)	0.29
Child-Pugh 分類			0.55
Class A	148 (70.8)	46 (63.9)	
Class B	56 (26.8)	24 (33.3)	
Class C	5 (2.4)	2 (2.8)	
腫瘍数			0.12
1 個	131 (62.7)	40 (55.6)	
2-3 個	65 (31.1)	23 (31.9)	
4 個以上	13 (6.2)	9 (12.5)	
最大腫瘍径 (mm)	21.1 ± 7.43	22.7 ± 8.42	0.15
> 30mm	21 (10.0)	7 (9.7)	
AFP (n=281)			0.26
≤ 100 ng/mL	182 (87.1)	57 (79.2)	
> 100 かつ	10 (4.8)	6 (8.3)	
≤ 200 ng/mL	17 (8.1)	9 (12.5)	
> 200 ng/mL			
DCP*			0.88
≤ 40 mAU/mL	177 (85.5)	60 (84.5)	
> 40 かつ	14 (6.8)	5 (7.0)	
≤ 100 mAU/mL	16 (7.7)	6 (8.5)	
> 100 mAU/mL			
AFP-L3			1
≤ 15%	190 (90.9)	63 (87.5)	
> 15%	19 (9.1)	9 (12.5)	

変数は中央値 (四分位範囲) もしくは数 (%) で表記

*ワーファリン服用中の 3 例を除く

略語 : BMI, body mass index; AFP, alpha-fetoprotein; AFP-L3, lens culinaris agglutinin-reactive fraction of AFP; DCP, des-gamma-carboxy

図9 初発肝細胞癌診断後の累積生存率



1、2、3、5年の患者の生存率は、US群が95.7%、87.8%、79.0%、および58.4%であった。その他の2群（TM+US群とUS群）は96.7%、86.7%、83.2%、および59.2%だった。

表9 予後予測因子：単変量解析および多変量解析 (n=313)

変数	単変量解析		多変量解析	
	相対危険度 (95% CI)	P値	相対危険度 (95% CI)	P値
TM+US 群と US 群 (vs. TM 群)	1.01 (0.61-1.69)	0.97	1.04 (0.62-1.76)	0.87
年齢	1.04 (1.01-1.06)	< 0.001	1.04 (1.02-1.07)	< 0.001
男性	0.98 (0.70-1.38)	0.93		
HCV 抗体陽性	1.62 (0.98-2.66)	0.055		
血小板 ≤ 10 万/L	1.25 (0.90-1.74)	0.167		
Child-Pugh 分類	1.40 (1.24-1.58)	< 0.001	1.44 (1.26-1.64)	< 0.001
腫瘍数				
1 ~ 3 個	1.20 (0.84-1.72)	0.32		
4 個以上	3.32 (1.99-5.54)	< 0.001	3.50 (1.26-1.64)	< 0.001
最大腫瘍径				
≤ 20mm	1		1	
> 21mm かつ ≤ 30mm	1.53 (1.07-2.18)	0.02	1.64 (1.14-2.38)	0.008
> 30mm	2.88 (1.77-4.69)	< 0.001	2.55 (1.40-4.64)	0.002
AFP ≤ 100 ng/ml	1		1	
AFP > 100 かつ ≤ 200 ng/ml	1.30 (0.77-2.19)	0.33		
AFP > 200 ng/ml	0.83 (0.47-1.45)	0.52		
DCP ≤ 40 mAU/ml	1		1	
DCP > 40 かつ ≤ 100 mAU/ml	1.72 (0.95-3.13)	0.08	1.53 (0.82-2.84)	0.18
DCP > 100 mAU/ml	2.32 (1.33-4.05)	0.003	1.57 (0.84-2.92)	0.15
AFP-L3 ≤ 15%	1		1	
AFP-L3 > 15%	0.89 (0.52-1.53)	0.69		

略語：CI...信頼区間、AFP,alpha-fetoprotein; AFP-L3, lens culinaris agglutinin-reactive fraction of AFP; DCP, des-gamma-carboxy

第四節 考察

この肝癌サーベイランスで診断された初発肝細胞癌患者のうち、10.3%の患者は、腫瘍マーカー上昇が診断契機となっていた。これら TM 群の最大腫瘍径は、その他の群 (TM+US 群と US 群) よりも有意に小さかった。腫瘍マーカーの測定が併用されていなければ、これらの患者は、4ヶ月後あるいは6ヶ月後以降の腹部超音波検査で診断されるか、有症状で診断されていたと考えられる。一般に腫瘍マーカー陽性の肝癌は、陰性の肝癌に比し予後不良とされているが、腫瘍因子・背景肝因子で補正した後も TM 群の予後は、その他の群 (TM+US 群と US 群) とほぼ同様 (ハザード比 1.01) であった。従って、腫瘍マーカーの測定を併用しても予後の悪い癌が発見されるだけで、全体の予後向上に役立たないという批判は当たらないと考えられる。一方、腹部超音波検査のみで診断に至った 53.7%の患者にとって、腫瘍マーカーの測定は、腫瘍の発見・診断に寄与しておらず、効率・コストベネフィットの観点からは、疑問は残る結果であった。

本研究における TM 群は、腫瘍マーカーの測定が診断に役立った群であると同時に腹部超音波検査で腫瘍が検出しにくい群であるともいえる。血小板値がその他の群 (TM+US 群と US 群) よりも有意に低い点は、より肝の線維化が進行していることの傍証であると考えられることができるかもしれない。実際に ATOM スコアは、TM 群の方が有意に高かった。将来、サーベイランスの効率やコストベネフィットを向上させるために ATOM スコアの高い群にのみ腫瘍マーカーの測定を併用させるというプランは、考慮に値する物と思われる。

本研究では、腫瘍マーカーのカットオフ値について肝癌診療ガイドラインと

同様に AFP 200ng/mL 以上あるいは持続的上昇、DCP 40mAU/mL 以上、AFP-L3 15%以上を原則として採用している。しかし、表 6 に示すとおり、TM 群とその他の群 (TM+US 群と US 群) で DCP の分布に差を認めなかった。DCP の 40mAU/mL というカットオフ値は、高感度 DCP 測定系の確立時に行われた研究結果に基づいて設定され、わが国で広く用いられているが、感度の向上を主眼に置くあまりやや低めに設定されている嫌いがある。実際に欧米からの報告では DCP のカットオフ値は、125mAU/mL に設定されている(48)。低すぎるカットオフ値は、陽性尤度比の低下を招き、不必要な CT・MRI 検査を増加させる。従って DCP のカットオフ値については、再考の余地があると考えられる。

本研究においては、90%以上の患者において腫瘍は一般的に局所療法や肝移植の適応基準である 3cm 以下で発見されていた。実際、ほとんどの患者が、切除や局所療法で治療されていた。従って、コストの問題を考えなければ、腹部超音波検査と腫瘍マーカー測定の併用によるサーベイランスの成績は非常に良好と言って良いと思われる。一方、多くが局所根治可能な腫瘍径で診断されているにもかかわらず、長期予後は 10 年生存率で 20%程度と決して良好とは言えない。これは、サーベイランスの対象が慢性肝炎・肝硬変であり、根治的治療後も高率に再発をきたす(17, 49, 50)ためであり、また背景肝の肝硬変の進展による肝機能低下によるものである。従って、サーベイランスの有効性向上のためには、根治治療後の再発抑止ならびに肝炎の制御が重要である(51, 52)。

本研究には、いくつかの Limitation が存在する。第一に後ろ向き試験であるために、腫瘍マーカーの上昇から CT もしくは MRI 撮影までの判断が必ずしも統一されていない点がある。特に、AFP の持続的上昇をどの程度まで有意とす

るかは、主治医によってバラツキが多い。また、腫瘍マーカー上昇を契機に CT もしくは MRI を撮影したが、病変が描出されなかった症例についての検討がなされていない。これは、サーベイランス全体のコストベネフィットを測る上で必須の情報であり、今後前向き研究で検討する必要がある。超音波検査の信頼性スコアは、撮影された静止画を元に後ろ向きに判断した。本来超音波は、リアルタイムに画像を評価する検査であり、静止画による診断は、少なからず誤差を含んでいる物と思われる。また、信頼性スコアの各項目の分布は、臨床上の所感と解離していない印象はあるものの、検討者を複数に増やし、再検討する必要がある。

結論として、肝癌サーベイランスで施行される腹部超音波検査の全てが十分な信頼性を伴うならば、腫瘍マーカーの測定が肝細胞癌の検出や予後について寄与できる余地は無いと思われる。しかし、腹部超音波検査が有効でない患者には、腫瘍マーカー測定の意義があると言える。また、その患者も一定数いる可能性がある。このような患者の抽出には、本研究の ATOM スコアなどによる腹部超音波検査の信頼性の定量化が必要となる。その結果、腹部超音波検査の信頼性が低い患者に対しては、腫瘍マーカーの測定は肝細胞癌の検出や診断、予後に寄与する可能性がある。この結論を得るためには、腹部超音波検査の信頼性を含んだ前向き研究や無作為化比較試験など、詳細に検討していく必要があると考えられる。

第五節 結論

各国のガイドラインでは、肝癌サーベイランスの腹部超音波検査の信頼性は考慮されていない。そのため腫瘍マーカー測定の意義は各ガイドラインで方針は一致しておらず、一考の余地がある。腹部超音波検査の信頼性が低い患者に対しては、腫瘍マーカーを測定することで予後改善を得られる可能性があり、今後の更なる検討が必要である。

第四章 全体の総括

各国の初発肝癌サーベイランスは、腹部超音波検査がその中心を担うものの、その信頼性は必ずしも均一とはいえない。低い信頼性の腹部超音波検査しかできない患者に対しては、腫瘍マーカーの測定は意義がある可能性があり、無作為化比較試験に基づいた評価が望ましい。

再発肝癌サーベイランスでは、現時点ではダイナミック CT によるフォローアップ間隔や再発肝細胞癌診断の定まった基準は存在しない。しかし4ヶ月間隔のダイナミック CT 施行と、初発肝細胞癌の診断基準を用いることで、RFA 治療対象に含む範囲で殆どの患者の肝細胞癌再発は診断可能であり、当施設のプロトコルは妥当と考えられた。

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、東京大学大学院医学系研究科消化器内科学 小池和彦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、吉田晴彦先生、椎名秀一郎先生、赤羽正章先生、五藤忠先生、浅岡良成先生、近藤祐嗣先生に深く感謝致します。

参考文献

1. Deuffic S, Poynard T, Buffat L, Valleron AJ. Trends in primary liver cancer. *Lancet*. 1998 Jan 17;351(9097):214-5.
2. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med*. 1999 Mar 11;340(10):745-50.
3. El-Serag HB, Davila JA, Petersen NJ, McGlynn KA. The continuing increase in the incidence of hepatocellular carcinoma in the United States: an update. *Ann Intern Med*. 2003 Nov 18;139(10):817-23.
4. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*. 1999;19(3):329-38.
5. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005 Nov;42(5):1208-36.
6. Livraghi T, Giorgio A, Marin G, Salmi A, de Sio I, Bolondi L, et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology*. 1995 Oct;197(1):101-8.
7. Shiina S, Tagawa K, Niwa Y, Unuma T, Komatsu Y, Yoshiura K, et al. Percutaneous ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma: results in 146 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 1993 May;160(5):1023-8.
8. Seki T, Wakabayashi M, Nakagawa T, Imamura M, Tamai T, Nishimura A, et al. Percutaneous microwave coagulation therapy for patients with small hepatocellular carcinoma: comparison with percutaneous ethanol injection therapy. *Cancer*. 1999 Apr 15;85(8):1694-702.
9. Omata M, Tateishi R, Yoshida H, Shiina S. Treatment of hepatocellular carcinoma by percutaneous tumor ablation methods: Ethanol injection therapy and radiofrequency ablation. *Gastroenterology*. 2004 Nov;127(5 Suppl 1):S159-66.
10. Curley SA, Izzo F, Ellis LM, Nicolas Vauthey J, Vallone P. Radiofrequency ablation of hepatocellular cancer in 110 patients with cirrhosis. *Ann Surg*. 2000 Sep;232(3):381-91.
11. Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, Franchini C, Pina CD, Lera J, et al. Early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation. *Radiology*. 2005 Mar;234(3):961-7.
12. Tateishi R, Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Koike Y, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. An analysis of 1000 cases. *Cancer*. 2005 Mar 15;103(6):1201-9.
13. Chen MS, Li JQ, Zheng Y, Guo RP, Liang HH, Zhang YQ, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 2006 Mar;243(3):321-8.
14. Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, Rolle E, Solbiati L, Tinelli C, et al.

- Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? *Hepatology*. 2008 Jan;47(1):82-9.
15. Kim YS, Rhim H, Cho OK, Koh BH, Kim Y. Intrahepatic recurrence after percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: analysis of the pattern and risk factors. *Eur J Radiol*. 2006 Sep;59(3):432-41.
 16. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wong J. Intrahepatic recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma: long-term results of treatment and prognostic factors. *Ann Surg*. 1999 Feb;229(2):216-22.
 17. Ikeda K, Saitoh S, Tsubota A, Arase Y, Chayama K, Kumada H, et al. Risk factors for tumor recurrence and prognosis after curative resection of hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 1993 Jan 1;71(1):19-25.
 18. Okuwaki Y, Nakazawa T, Shibuya A, Ono K, Hidaka H, Watanabe M, et al. Intrahepatic distant recurrence after radiofrequency ablation for a single small hepatocellular carcinoma: risk factors and patterns. *J Gastroenterol*. 2008;43(1):71-8.
 19. Lim HK, Choi D, Lee WJ, Kim SH, Lee SJ, Jang HJ, et al. Hepatocellular carcinoma treated with percutaneous radio-frequency ablation: evaluation with follow-up multiphase helical CT. *Radiology*. 2001 Nov;221(2):447-54.
 20. Park Y, Choi D, Lim HK, Rhim H, Kim YS, Kim SH, et al. Growth rate of new hepatocellular carcinoma after percutaneous radiofrequency ablation: evaluation with multiphase CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2008 Jul;191(1):215-20.
 21. Colli A, Fraquelli M, Casazza G, Massironi S, Colucci A, Conte D, et al. Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2006 Mar;101(3):513-23.
 22. Kim SH, Choi D, Lim JH, Lee WJ, Kim MJ, Lim HK, et al. Ferucarbotran-enhanced MRI versus triple-phase MDCT for the preoperative detection of hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2005 Apr;184(4):1069-76.
 23. Kim YK, Kwak HS, Kim CS, Chung GH, Han YM, Lee JM. Hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: comparison of SPIO-enhanced MR imaging and 16-detector row CT. *Radiology*. 2006 Feb;238(2):531-41.
 24. Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma - The Japan Society of Hepatology 2009 update. *Hepatol Res*. 2010 Jun;40 Suppl 1:2-144.
 25. Shiina S, Tateishi R, Arano T, Uchino K, Enooku K, Nakagawa H, et al. Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma: 10-Year Outcome and Prognostic Factors. *Am J Gastroenterol*. 2011 Dec 13.

26. Goldberg SN, Grassi CJ, Cardella JF, Charboneau JW, Dodd GD, 3rd, Dupuy DE, et al. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria. *Radiology*. 2005 Jun;235(3):728-39.
27. Edmondson HA, Steiner PE. Primary carcinoma of the liver: a study of 100 cases among 48,900 necropsies. *Cancer*. 1954 May;7(3):462-503.
28. Teratani T, Yoshida H, Shiina S, Obi S, Sato S, Tateishi R, et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma in so-called high-risk locations. *Hepatology*. 2006 May;43(5):1101-8.
29. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*. [Practice Guideline]. 2011 Mar;53(3):1020-2.
30. Park WH, Shim JH, Han SB, Won HJ, Shin YM, Kim KM, et al. Clinical utility of des-gamma-carboxyprothrombin kinetics as a complement to radiologic response in patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol*. 2012 Jul;23(7):927-36.
31. Enooku K, Tateishi R, Kanai F, Kondo Y, Masuzaki R, Goto T, et al. Evaluation of molecular targeted cancer drug by changes in tumor marker doubling times. *J Gastroenterol*. 2011 Sep 21.
32. Morimoto O, Nagano H, Sakon M, Fujiwara Y, Yamada T, Nakagawa H, et al. Diagnosis of intrahepatic metastasis and multicentric carcinogenesis by microsatellite loss of heterozygosity in patients with multiple and recurrent hepatocellular carcinomas. *J Hepatol*. 2003 Aug;39(2):215-21.
33. Kitao A, Zen Y, Matsui O, Gabata T, Nakanuma Y. Hepatocarcinogenesis: multistep changes of drainage vessels at CT during arterial portography and hepatic arteriography--radiologic-pathologic correlation. *Radiology*. 2009 Aug;252(2):605-14.
34. Efremidis SC, Hytiroglou P. The multistep process of hepatocarcinogenesis in cirrhosis with imaging correlation. *Eur Radiol*. 2002 Apr;12(4):753-64.
35. 厚生労働省. 死因簡単分類別にみた性別死亡数・死亡率(人口10万対). 2012.
36. 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). 肝臓. 2010;51巻(8号):460-84.
37. 日本肝癌研究会. 第17回全国原発性肝癌追跡調査報告(2002-2004). 肝臓. 2007;48巻(3号):117-40.
38. Marrero JA, Fontana RJ, Su GL, Conjeevaram HS, Emick DM, Lok AS. NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Hepatology*. 2002 Dec;36(6):1349-54.
39. Hashimoto E, Yatsuji S, Kaneda H, Yoshioka Y, Taniai M, Tokushige K, et al. The characteristics and natural history of Japanese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res*. 2005

- Oct;33(2):72-6.
40. Kudo M. Real practice of hepatocellular carcinoma in Japan: conclusions of the Japan Society of Hepatology 2009 Kobe Congress. *Oncology*. 2010 Jul;78 Suppl 1:180-8.
 41. de Lope CR, Tremosini S, Forner A, Reig M, Bruix J. Management of HCC. *J Hepatol*. 2012;56 Suppl:S75-87.
 42. Lok AS, Sterling RK, Everhart JE, Wright EC, Hoefs JC, Di Bisceglie AM, et al. Des-gamma-carboxy prothrombin and alpha-fetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2010 Feb;138(2):493-502.
 43. Nomura F, Ishijima M, Kuwa K, Tanaka N, Nakai T, Ohnishi K. Serum des-gamma-carboxy prothrombin levels determined by a new generation of sensitive immunoassays in patients with small-sized hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol*. 1999 Mar;94(3):650-4.
 44. Shimauchi Y, Tanaka M, Kuromatsu R, Ogata R, Tateishi Y, Itano S, et al. A simultaneous monitoring of Lens culinaris agglutinin A-reactive alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxy prothrombin as an early diagnosis of hepatocellular carcinoma in the follow-up of cirrhotic patients. *Oncol Rep*. 2000 Mar-Apr;7(2):249-56.
 45. Ikoma J, Kaito M, Ishihara T, Nakagawa N, Kamei A, Fujita N, et al. Early diagnosis of hepatocellular carcinoma using a sensitive assay for serum des-gamma-carboxy prothrombin: a prospective study. *Hepatogastroenterology*. 2002 Jan-Feb;49(43):235-8.
 46. Nishiura T, Watanabe H, Ito M, Matsuoka Y, Yano K, Daikoku M, et al. Ultrasound evaluation of the fibrosis stage in chronic liver disease by the simultaneous use of low and high frequency probes. *Br J Radiol*. 2005 Mar;78(927):189-97.
 47. Sato T, Tateishi R, Yoshida H, Ohki T, Masuzaki R, Imamura J, et al. Ultrasound surveillance for early detection of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Int*. 2009 Dec;3(4):544-50.
 48. Marrero JA, Su GL, Wei W, Emick D, Conjeevaram HS, Fontana RJ, et al. Des-gamma carboxyprothrombin can differentiate hepatocellular carcinoma from nonmalignant chronic liver disease in american patients. *Hepatology*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2003 May;37(5):1114-21.
 49. Belghiti J, Panis Y, Farges O, Benhamou JP, Fekete F. Intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma complicating cirrhosis. *Ann Surg*. 1991 Aug;214(2):114-7.
 50. Tateishi R, Shiina S, Yoshida H, Teratani T, Obi S, Yamashiki N, et al. Prediction of recurrence of hepatocellular carcinoma after curative ablation using three tumor markers. *Hepatology*. 2006 Dec;44(6):1518-27.
 51. Wong JS, Wong GL, Tsoi KK, Wong VW, Cheung SY, Chong CN, et al. Meta-analysis: the efficacy of anti-viral therapy in prevention of recurrence after curative treatment of chronic hepatitis B-related

- hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther.* [Meta-Analysis]. 2011 May;33(10):1104-12.
52. Singal AK, Freeman DH, Jr., Anand BS. Meta-analysis: interferon improves outcomes following ablation or resection of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther.* [Meta-AnalysisReview]. 2010 Oct;32(7):851-8.