<原 著>

HBs 抗原陽性初発肝細胞癌患者から得られた 定期観察の現状と問題点について

黒松 亮子* 田中 正俊* 島内 義弘* 緒方 理子*
井出 達也* 神代 龍吉* 真島 康雄** 佐田 通夫*

要 旨：早期診断が可能となったにも拘わらず、HBs 抗原陽性の肝細胞癌では、進行癌の状態で診断される例も少なくない。この理由を明らかにするため、HBs 抗原陽性の肝細胞癌患者90例を対象に、初発の肝細胞癌が診断されるまでの定期観察の有無と、観察の有無による予後を検討した。定期観察を受けていなかった33例は定期観察を受けていた57例に比べ、発見時の腫瘍径は大きく(71 mm vs 25 mm)、予後が悪かった(1年、5年生存率: 53%, 10% vs 80%, 39%)。定期観察を受けていなかった33例のうち19例は、肝疾患を指摘されたにも拘わらず放置していた。33例中11例は、B型肝炎ウイルス関連の肝疾患の家族歴を有していた。これらの症例は肝細胞癌診断以前から定期的な観察が可能であったと考えられた。以上の結果から、HBs 抗原陽性者に発生する肝細胞癌の早期発見には、長期にわたる定期的な経過観察が必要であり、極めて重要であることを、我々は再認識する必要がある。

索引用語： 肝細胞癌 B型肝炎ウイルス 定期観察

緒 言

肝細胞癌の早期発見には、肝細胞癌の高危険群であるB型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)関連の慢性肝疾患患者に対する、腹部超音波検査、腹部CT検査などの画像診断^{1,2)}や、腫瘍マーカー^{3,4)}を用いた定期観察が重要であることは周知の事実である。HCVに起因した肝細胞癌では、肝の線維化の進展⁵⁾、トランスアミナーゼ値異常の持続⁶⁾、高齢⁷⁾などの背景を有する患者が高危険群と考えられている。これらの因子によって、容易に肝細胞癌の高危険群を設定できるため、高危険群を対象とした早期肝細胞癌発見のための定期観察が定着し、実施されている。これに対し、HBVに起因した肝細胞癌は、若い年齢層⁷⁾や慢性肝炎からの発症がしばしば認められる⁸⁾など、高危険群の設定が容易でない。また、B型慢性肝炎は、自然経過によって臨床的治癒と呼ばれる肝炎が鎮静化した状態に移行する例があることや、観察対象者に若年者が含まれるなどの理由から、肝疾患を指摘される機会や、定期観察の機会も少ないと考え

られる。そのため、肝細胞癌発見時には、すでに進行癌の状態で診断される可能性がある。

一方、HBVに起因する肝細胞癌は、HCVに起因する肝細胞癌に比べ、小肝細胞癌の状態で早期発見されれば外科的切除、マイクロ波凝固療法、経皮的エタノール注入療法^{9~11)}など根治治療の手段が広く選択できる症例が多いことが知られている。さらに、多中心性発生が少ない¹²⁾ことから、早期診断、治療により完全治癒が得られた後、長期生存の可能性が高いことが予想される。

そこで、我々は、HBV関連の肝疾患患者に発生する肝細胞癌の診断の遅れを防ぐ方策を立てるために、HBVに起因する肝細胞癌患者の背景肝病変が診断された時期や、背景肝病変に対する定期観察の有無について検討した。

対象と方法

1. 患者

1991年1月から1997年12月の期間に、久留米大学第2内科で肝細胞癌と診断されたHBs 抗原陽性の90例を対象とした。90例の内訳は、男性75例、女性15例、平均年齢は52歳(14~76歳)であった。背景肝病変は、慢性肝炎21例、肝硬変69例(臨床病期I期17例、II期

*久留米大学第2内科

**真島消化器クリニック

<受付日2000年8月7日>

36例, III 期16例)¹³⁾で, HBe 抗原陽性患者31例, HCV 抗体陽性患者9例が含まれていた。肝細胞癌の平均腫瘍径は 41.7 ± 33.1 mm (8~150mm)であった。

2. 定期観察の有無, 診断, 治療

肝細胞癌診断前に, 1年に2回以上の腹部超音波検査, 生化学検査が定期的に施行された症例を有観察群, それ以外の症例を無観察群とした。

背景肝病変は, 19例は肝生検(外科的切除時組織を含む)により, 71例は臨床所見, 画像診断などを参考にして診断された。肝細胞癌は, 腫瘍径30 mm以下の腫瘍は超音波ガイド下腫瘍生検¹⁴⁾により, それ以上の腫瘍はDSA, 腹部CT検査などの画像所見により診断した。腫瘍径については, 50 mm以下の腫瘍は腹部超音波検査で, それ以上は腹部CT検査も参考にして測定した。

治療は, 経皮的エタノール注入療法(PEIT)25例, 外科的切除またはマイクロ波凝固療法(MCT)13例, 肝動脈塞栓術23例, 肝動脈塞栓術とリザーバーからの動注化学療法¹⁵⁾の併用療法, 又はリザーバーからの動注化学療法21例, 全身化学療法1例, 自然経過観察7例であった。初回治療後, 90例中85例が当大学病院または関連病院で経過が観察された。平均観察期間は 888 ± 704 日であった。

3. 方法

有観察群と無観察群の背景因子, 肝病変, 腫瘍因子について Man-Whitney U test, χ^2 test を用い比較した。生存率は, Kaplan-Meier 法により計算し, Log-rank test により比較した。無観察群については, 現病歴, 既往歴, 家族歴を調査し, 肝疾患の指摘や, 家族歴の有無を調査した。

成 績

対象90例のうち, 無観察群は33例, 有観察群は57例であった。有観察群, 無観察群に層別化し, 背景因子, 肝病変を比較した(Table 1)。背景因子の比較では, 年齢に明らかな有意差は認められなかったが, 有観察群では40歳以上が95%以上(56例/57例)であるのに対し, 無観察群では40歳以下(7例/33例)が21.2%に認められた。HBe 抗原陽性率, HCV 抗体陽性率に有意差は認められなかった。肝細胞癌診断時の背景肝病変の比較では, 慢性肝炎と肝硬変の比率に有意差は認められなかったが, 有観察群において, 臨床病期III期が多い傾向が認められた。AST, ALT 値に有意差は認められなかった。

家族歴の検討では, 90例中38例(42.2%)にHBVに関連した肝疾患, 肝細胞癌の家族歴が認められた。有観察群と無観察群で, 家族歴に有意差は認められな

Table 1 Comparison of clinical features at detection of HCC between patients with and without regular follow-up for HBsAg-positive chronic liver disease

	Without regular follow-up (n=33)	With regular follow-up (n=57)	P value
Age	49.2(14~76)	54.1(36~71)	NS
Gender (men/women)	30/3	45/12	NS
Family history*	11/22	27/30	NS
HBsAg +/-	9/23	22/33	NS
HCVAb +/-	2/31	7/50	NS
CH/LC	10/23	11/46	NS
Clinical stage I / II / III	17/13/3	21/23/13	NS
AST (IU/l)	80.5 ± 53.2	64.6 ± 61.2	NS
$\leq 40/41 \leq$	6/27	19/38	NS
ALT (IU/l)	51.5 ± 31.0	43.9 ± 32.0	NS
$\leq 40/41 \leq$	15/18	31/26	NS

*Family history of HCC or HBsAg-positive liver disease

NS; not significant

HCC; hepatocellular carcinoma, CH; chronic hepatitis, LC; liver cirrhosis

った。

肝細胞癌の特性について比較検討した (Table 2)。無観察群は有観察群に比べ、腫瘍径が大きく (70.6 ± 36.2 mm vs 24.6 ± 13.8 mm, $P=0.0001$)、多発の頻度が高かった (81.8% vs 40.4% , $P=0.0001$)。血清 AFP 値は、無観察群で有意に高値であった (39399 ng/ml vs 1245 ng/ml, $P=0.0186$)。肝細胞癌の初回治療法は、有観察群では、完全治癒を目的に PEIT、外科的切除、MCT が 57 例中 34 例 (59.6%) に施行されたのに対し、無観察群では、33 例中 4 例のみ (12.1%) に施行された (Table 3)。

肝細胞癌の診断、治療を受けた後の経過を観察し得た 85 例において、予後を検討した。有観察群では 55 例中 27 例、無観察群では、30 例中 24 例が死亡し、死亡時の年齢は、それぞれ、42~74 歳 (平均 53.3 ± 7.6 歳、中央値 57 歳)、14~72 歳 (平均 49.3 ± 14.7 歳、中央値 52 歳) であった。有観察群では、40 歳以下での死亡例が

認められなかったのに対し、無観察群では、40 歳以下での死亡例が 24 例中 6 例 (25%) に認められた。無観察群の 1 年、3 年、5 年生存率は、 52.8% 、 24.0% 、 9.6% 、有観察群では、 79.7% 、 53.6% 、 38.8% と、有観察群でよい予後が得られた ($P=0.0005$, Fig. 1)。背景肝病変が慢性肝炎または臨床病期 I 期の肝硬変 36 例の比較では、無観察群 16 例の 1 年、3 年、5 年生存率は、 61.9% 、 29.0% 、 9.7% 、有観察群 20 例では、 90.0% 、 78.8% 、 78.8% と、有観察群の 5 年生存率が有意に高く ($P=0.0004$)、有観察群では治療後 2 年以降の死亡はなかった (Fig. 2)。

さらに、再発状況を比較した。有観察群では、57 例中 12 例が無再発であった。このうち、腫瘍径 30 mm 以下の 8 例は、3 年以上無再発の状態が継続している。さらに、この 8 例中 5 例は、慢性肝炎または臨床病期 I 期の肝硬変であった。一方、無観察群では、腫瘍径 30 mm 以下で診断された 33 例中 1 例のみが無再

Table 2 Comparison of tumor features between patients with and without regular follow-up for HBsAg-positive chronic liver disease

	Without regular follow-up (n=33)	With regular follow-up (n=57)	P value
Tumor diameter (mm)	70.6 ± 36.2	24.6 ± 13.8	0.0001
≤ 20 mm/20mm <	4/29	30/27	0.0001
No. of tumors (single/multiple)	6/27	30/27	0.0001
AFP (ng/ml)	39399 ± 115903	1221 ± 3209	0.0186
Survival days	613 ± 633	1038 ± 701	0.0033

Table 3 Comparison of initial treatment of HCC between patients with and without regular follow-up for HBsAg-positive chronic liver disease

Treatment	Without regular follow-up (n=33)	With regular follow-up (n=57)
Radical treatments	4	34
(Resection/MCT/PEIT)	(1/2/1)	(24/10)
Interventional treatments	27	18
(TAE/HAI)	(10/17)	(13/5)
No treatment	2	5

PEIT ; Percutaneous ethanol injection therapy

MCT ; Microwave coagulation therapy

TAE ; Transcatheter arterial chemoembolization

HAI ; Hepatic arterial infusion chemotherapy

Fig. 1 Comparison of survival rates between patients with and without regular follow-up for HBsAg-positive chronic liver disease

Fig. 2 Comparison of survival rates between patients with and without regular follow-up for HBsAg-positive chronic liver disease in clinical stage I

発症例であった。

無観察群33例の初発症状、肝疾患の家族歴を検討した。肝細胞癌診断のきっかけは、腹痛10例、腫瘤触知2例の併せて12例(36.4%)が癌による症状、全身倦怠感5例、食道静脈瘤破裂2例の併せて7例(21.2%)が肝硬変による症状であった。また、健康診断や、感冒など他疾患により医療機関を受診した際、偶然肝細胞癌が診断された症例が14例(42.4%)に認められた(Table 4)。過去に肝機能異常やHBs抗原陽性を指摘されたが放置していた症例が19例、肝細胞癌診断時、はじめて肝機能異常、HBs抗原陽性を指摘された症例が14例に認められた。肝疾患の家族歴を持つ症例は11例(33.3%)で、肝細胞癌診断時はじめて肝疾患を指摘された14例中6例に肝疾患の家族歴が認められた(Table 4)。過去に肝機能異常やHBs抗原陽性を指摘されたが放置していた19例において、7例は定期観察の必要性の理解不足のため、6例は無症状が理由

で放置していたことがわかった(Table 4)。

考 察

肝細胞癌の約90%は、HBVとHCV感染に起因するウイルス性慢性肝疾患から発生することが知られている。しかし、肝細胞癌の原因のうち、HBVの占める割合は年々減少し、1997年には10~15%にまで減少した¹⁶⁾。この減少の要因は、HCVに起因する肝細胞癌の占める割合の増加であり、HBVに起因する肝細胞癌の絶対数にはいまだ減少は認められていないことが指摘されている¹⁶⁾。また、HBVワクチンと抗ヒトHBs抗体免疫グロブリンによるHBVの母子間感染ブロックが行われるようになって、若年者でのHBVキャリア人口は著明に減少した。このことは、今後HBVに起因する肝細胞癌患者数が減少することを示唆している。しかし、HBV関連肝細胞癌患者数は1975年以降いまだ減少していないという事実は、肝細胞癌発症の点から考えると、母子間感染ブロックによる感

Table 4 Investigation in 33 patients without regular follow-up before detection of HCC

A. Intial symptom	No.(%)
Abdominal pain	10(30.3)
Mass palpation	2(6.1)
General fatigue	5(15.2)
Rupture of esophageal varices	2(6.1)
No symptoms	14(42.4)
(6 at medical checkups, 8 at non-liver related visits)	
B. Detection time of HBsAg-positive liver diseases(Family history of liver diseases)	
At the time of HCC diagnosis	14/33(6/14)
Before HCC diagnosis	19/33(5/19)
C. Reasons for failure to follow-up(n=19)	
Diagnosis of alcoholic liver disease rather than HBsAg-positive liver disease(n=2)	
No symptoms(n=6)	
Lack of awareness about importance of regular follow-up(n=7)	
Not determined(n=4)	

染予防効果が認められるようになるまでにはもうしばらくの期間が必要であることを示している。

肝細胞癌を早期発見するためには、肝細胞癌の高危険群として、HBs 抗原や HCV 抗体陽性の症例を定期的に観察することが重要であることは既に指摘されている。現在、我が国では、検診や献血等の他、感冒など他の疾患で医療機関を受診し肝機能検査を受けた際、ウイルス性肝疾患を発見されることも多いが、その後に十分な経過観察が行われているかどうかは必ずしも明らかでない。我々は、HCV 抗体が測定可能となり、PEIT、肝動脈塞栓術、外科的切除などの現在の治療法がほぼ確立されたと考えられる1991年1月から1997年12月までの間に経験した HBs 抗原陽性の肝細胞癌患者90例を対象に、肝細胞癌診断以前の経過観察の状況を調査した。90例中、肝細胞癌が発見されるまでに定期観察が行われていなかった症例は36.7%を占めており、HCV 関連肝細胞癌の23.7%(Data 未発表)に比べ、定期観察を受けていない者の占める割合が多いことがわかった。また、有観察群に比べ、無観察群では、肝細胞癌が進行癌となってから発見され、予後の悪い症例が多く認められることもわかった。

そこで、我々は、無観察群について、定期観察が行

われていなかった理由を解析した。その結果、定期観察を受けていなかった症例には、低年齢の症例、肝機能の良い症例などが含まれていることがわかった。さらに、観察が行われていなかった例の中には、HBs 抗原陽性肝疾患、肝細胞癌の家族歴を持つ症例も含まれていることもわかった。これらの症例は、HBV 関連肝細胞癌の高危険群であるものの、HCV 関連肝細胞癌の高危険群としては認識されていない症例である。これらの要因が、定期観察が行われなかったことに関連している可能性がある。また、無観察例の57.6%は、過去に肝疾患を指摘されたが、その後定期観察を受けることなしに経過した症例であった。このことは、医療を行う側が、HBV 関連肝疾患に対しての経過観察の必要性を再認識する必要があること、そして、患者に対して肝細胞癌発生の危険性を含めたより詳しい説明と長期にわたる定期観察の必要性を啓蒙することが重要であることを示唆している。

HBV に起因する肝細胞癌は、HBe 抗原から HBe 抗体にセロコンバージョンし臨床的に治癒したと考えられる症例からの発症や、慢性肝炎よりも肝硬変からの発症が多いことが指摘されている。しかし、今回の検討では、HBV に起因した肝細胞癌90例中21例は慢

性肝炎からの発症であった。これは、Tsukuma らの、HBV に関連した肝疾患からの肝細胞癌発生の 5 年罹患率が、慢性肝炎で 19%、肝硬変で 19% であるとの報告⁸⁾とほぼ一致する。また、90 例中 56 例は HBe 抗体陽性例であった。これらの結果は、肝細胞癌の早期発見には慢性肝炎症例、肝組織進展度の軽い症例の定期観察も重要であること、HBe 抗原から HBe 抗体へのセロコンバージョン症例、トランスアミナーゼ値が正常安定化した症例に対しても定期観察が必要であることを示唆している。

HBV に起因した肝細胞癌は、HCV に起因した肝細胞癌に比べ、多中心性発生率が著しく低いことが報告されている¹²⁾。さらに、我々の施設における肝細胞癌の 10 年生存症例の検討では、10 年生存に関わる因子として、臨床病期が良いこと、3 年以上無再発、腫瘍径 3 cm 以下があげられることに加え、HBs 抗原陽性者に 10 年生存症例が多い傾向があることがわかって¹⁷⁾。今回の検討でも、肝予備能の良い、3 年以上無再発症例に長期予後が得られ、今後、10 年以上の生存が期待できると思われる。

我々は、肝予備能の良い HBV 関連肝疾患患者が定期的に観察され、肝細胞癌が早期に診断されれば良好な予後が期待できることを報告した。HBV 持続感染者に対し、長期にわたっての定期的な観察を可能にするには、医師を含めた医療関係者が患者に対して定期観察の必要性和目的を十分に説明し、理解を得ることが重要と思われる。

文 献

- 1) Takayasu K, Moriyama N, Muramatsu Y, et al : The diagnosis of small hepatocellular carcinomas : Efficacy of various imaging procedures in 100 patients. *AJR* 155 : 49-54, 1990
- 2) Ikeda K, Saitoh S, Koida I, et al : Imaging diagnosis of small hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 20 : 82-87, 1994
- 3) Taketa K, Sekiya C, Namiki M, et al : Lectin-reactive profiles of alpha-fetoprotein characterizing hepatocellular carcinoma and related conditions. *Gastroenterology* 99 : 506-618, 1990
- 4) Liebman HA, Furie BC, Tong M, et al : Des- γ -carboxy (abnormal) prothrombin as a serum marker of primary hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 310 : 1427-2431, 1984
- 5) Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, et al : Disease progression and hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic viral hepatitis : a prospective observation of 2215 patients. *J Hepatol* 28 : 930-938, 1998
- 6) Sato A, Kato A, Nakata K, et al : Relationship between sustained elevation of serum alanine aminotransferase and progression from cirrhosis to hepatocellular carcinoma : comparison in patients with hepatitis C virus-associated cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 11 : 944-948, 1996
- 7) Ganne-Carrie N, Chastang C, Chapel F, et al : Predictive score for the development of hepatocellular carcinoma and additional value of liver large cell dysplasia in Western patients with cirrhosis. *Hepatology* 23 : 1112-1118, 1996
- 8) Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, et al : Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med* 328 : 1797-1801, 1993
- 9) Tanikawa K : Non-invasive loco-regional therapy for hepatocellular carcinoma. *Semin Surg Oncol* 12 : 189-192, 1996
- 10) Sato M, Watanabe Y, Ueda S, et al : Microwave coagulation therapy for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 110 : 1507-1514, 1996
- 11) 藤本隆史, 真島康雄, 田中正俊, 他 : 小肝細胞癌に対する経皮的超音波ガイド下エタノール局注療法 of 検討. *肝臓* 27 : 1159-1167, 1986
- 12) Miyagawa S, Kawasaki S, Makuuchi M : Comparison of the characteristics of hepatocellular carcinoma between hepatitis B and C viral infection : tumor multicentricity in cirrhotic liver with hepatitis C. *Hepatology* 24 : 307-310, 1996
- 13) Liver Cancer Study Group of Japan : Classification of Primary Liver Cancer. First English Edition, Kanehara & Co., Ltd., Tokyo, 1997, p21
- 14) 真島康雄, 安倍弘彦, 谷川久一 : エコー下細径組織生検による細小肝癌の早期診断. *肝臓* 31 : 234-235, 1990

- 15) Patt-YZ, Charnsangavej-C, Yoffe-B, et al :
Hepatic arterial infusion of floxuridine,
leucovorin, doxorubicin and cisplatin for he-
patocellular carcinoma ; effects of hepatitis B
and C viral infection on drug toxicity and
patient survival. J Clin Oncol 12 : 1204-1211,
1994
- 16) 日本肝癌研究会 : 第13回全国原発性肝癌追跡調査
1994-1995, p41
- 17) 黒松亮子, 田中正俊, 奥田康司, 他 : 10年以上長
期生存した肝細胞癌の特徴-肝切除, PEIT,
TAE-. 肝臓 39 SUPPL(2) : 159, 1998

Efficacy of surveillance for early detection of hepatocellular carcinoma among patients with HBsAg positive chronic liver disease

Ryoko KUROMATSU, Masatoshi TANAKA, Yoshihiro SHIMAUCHI, Riko OGATA
Tatsuya IDE, Ryukichi KUMASHIRO¹⁾, Yasuo MAJIMA²⁾, Michio SATA¹⁾

We studied 90 patients, who were admitted in our hospital, with hepatitis B virus (HBV)-related chronic liver disease (CLD) complicated with hepatocellular carcinoma (HCC). Fifty-seven patients (group A) received a routine follow-up and the other 33 patients (group B) did not. At the time of an initial indication of HCC, group B had larger HCC than the other group (71 mm vs 25 mm, $p < 0.0001$). One- and 5-year survival rates in group B (53% and 10%) were significantly ($p < 0.0005$) lower than those of group A (80% and 39%). Among group B, 19 patients had neglected the routine follow-up in spite of an indication of having HBV-related CLD, and 6 patients had had at least one family member showing HBV-related CLD and/or HCC. These results suggested that the routine follow-up of patients with HBV-related CLD led to an earlier detection of HCC and improved the survival rate of patients.

¹⁾ Second department of medicine, Kurume university school of medicine (Kyushu)

²⁾ Majima digestive organ clinic (Kyushu)