

論文の内容の要旨

論文題目 C型慢性肝炎患者に対する肝臓サーベイランスの意義

指導教員 小俣政男教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 17 年 4 月入学

医学博士課程

内科学専攻

佐藤 隆久

緒言

肝臓患者の大部分は何らかの背景肝疾患を有し、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。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、肝臓を早期に発見するためのサーベイランスが普及している。本研究では、肝臓を適切に発見するためにはどのような検査プロトコルが適切か、およびサーベイランスによって発見された肝臓患者の予後について検討した。

研究 1 C 型慢性肝炎患者を対象とした肝癌発見の至適プロトコールの検討

背景

本研究の目的は、肝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。超音波検査は低コスト、簡便かつ非侵襲的であるため、肝癌サーベイランスに広く用いられている。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回が採用されている。一方、日本の肝癌診療ガイドラインでは6ヶ月以下の短い間隔が推奨されている。

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、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例の肝癌の発癌を認めた。これらの初発肝癌患者のうち、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

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。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) 肝癌の診断

超音波検査で肝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、これを古典的肝癌と診断した。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。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。

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。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。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。

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。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、有意な差は認めなかった($P = 0.7072$ by Jonckheere-Terpstra trend test)。

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）

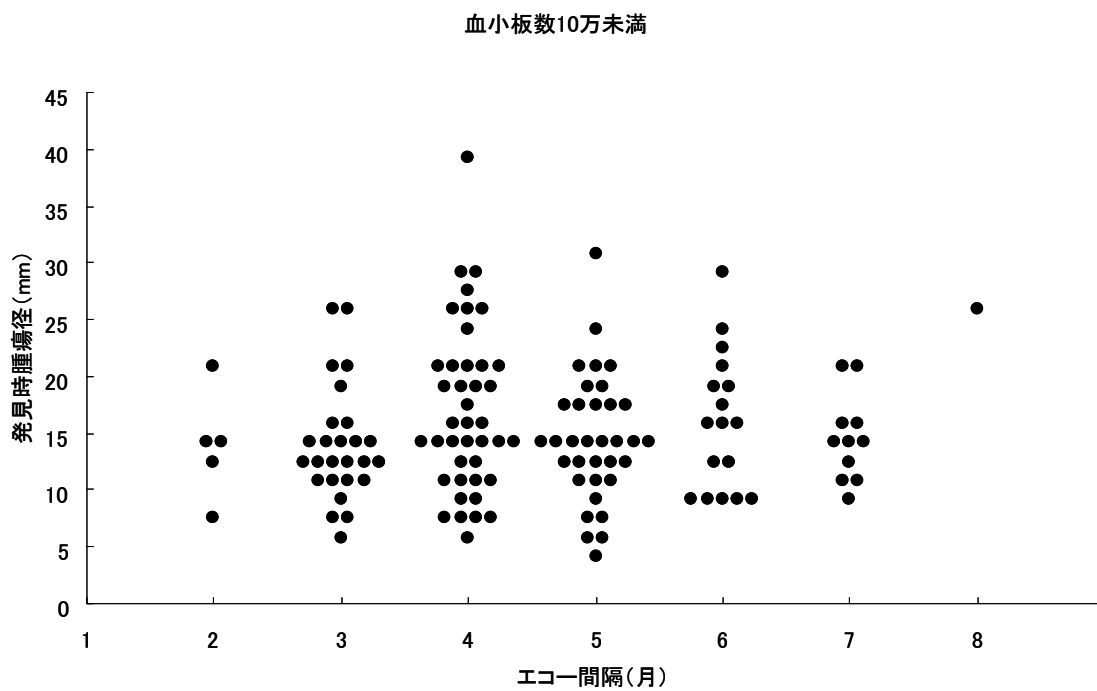
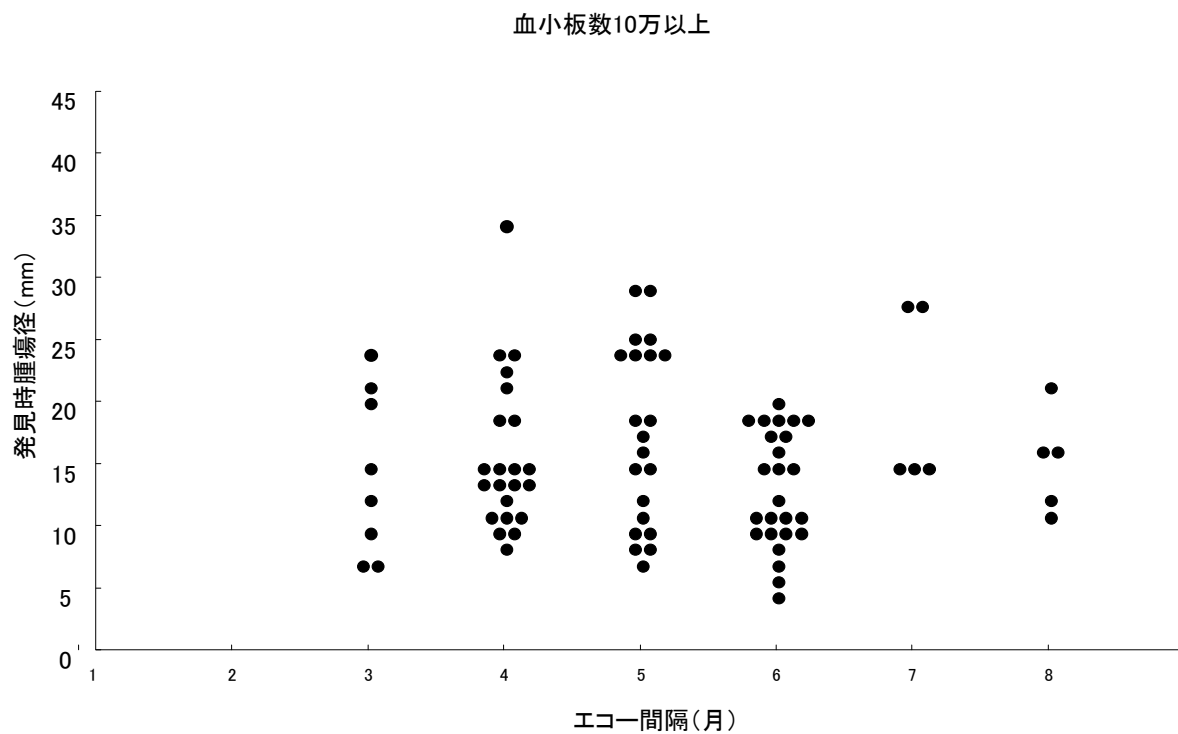


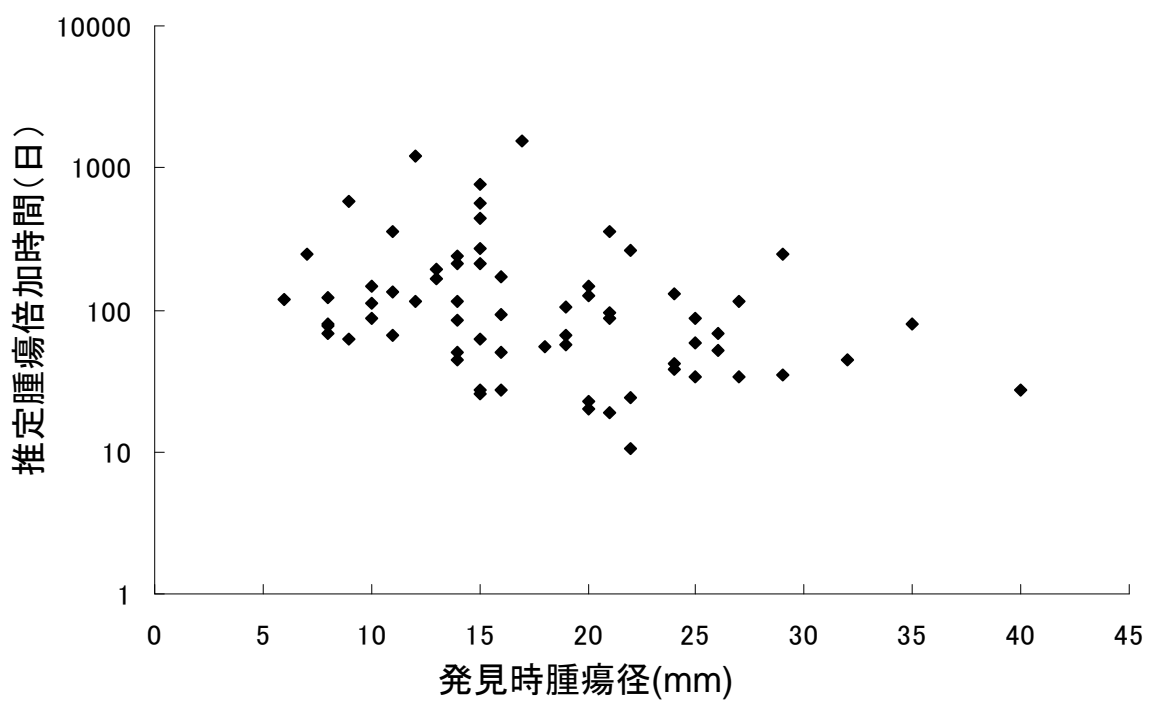
図4 超音波検査の間隔と発見された腫瘍の大きさの関係 (血小板10万以上)



2) 推定腫瘍倍加時間

腫瘍倍加時間の推定は、221 例中 67 例 (30.3%) で可能であった。大きな腫瘍ほど腫瘍マーカーの陽性率が高い傾向があった。(図 5)。推定腫瘍倍加時間の中央値は 87.0 日であった。

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、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。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 ヶ月未満の間隔でサーベイランスを行った患者も、6 ヶ月以上の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癌は 30 mm 以内の大きさで発見された。

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。

AFP の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が、AFP の持続的上昇は、より肝癌特異的であり、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 より肝癌に特異度の高い腫瘍マーカーである DCP も同様である。

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30mm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30mm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、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。

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。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

生存期間の推定

観察期間は、初回の肝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。初回の肝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。

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。治療時の腫瘍径は、2.2cm、79%の患者で腫瘍は単発であった。

2) 生存予後

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)。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であった(図 8) (傾向性検定 $P<0.001$)。

3) 予後に影響を与える因子

単変量解析（表 4、表 5）では、腫瘍数、AFP>100ng/mL、年齢、Child-Pugh B・C、血小板<10x10⁴/mm³ が有意であった。Child-Pugh C がきわめて予後不良であったため、多変量解析（表 6）は、Child-Pugh C 9 人をのぞいた 234 人で行った。

図 6 患者 243 人の生存曲線

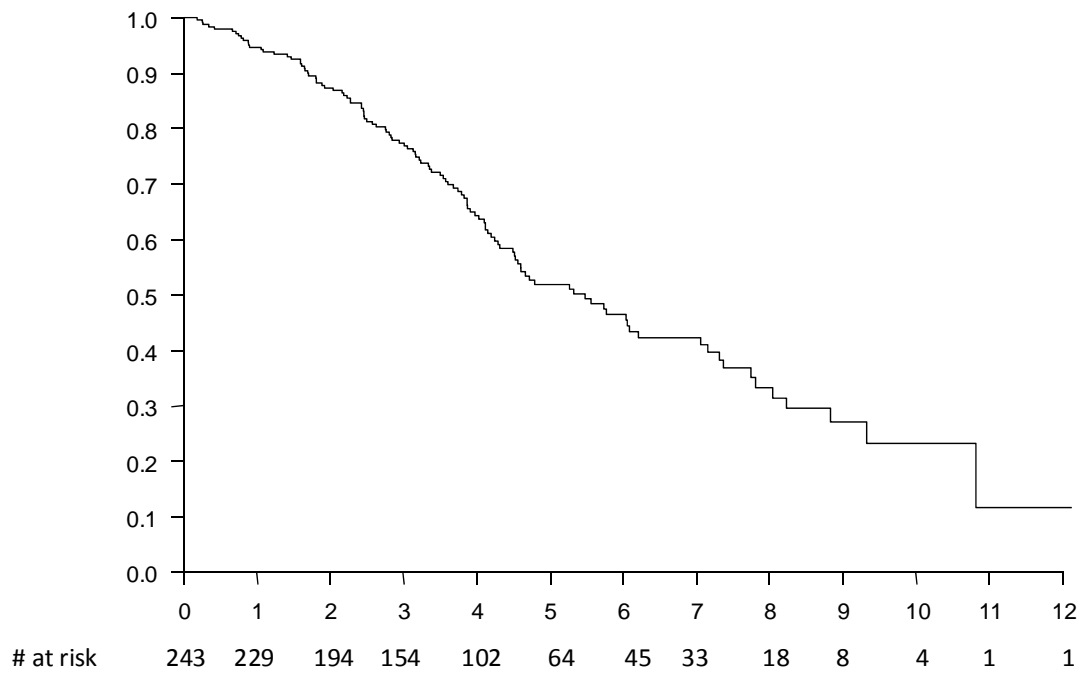


表 4 单变量解析 (背景因子)

| | 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癌は、治療後の予後も推定平均生存期間は5年以上と、既報と比較しても良好であった。

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癌において治療が得られにくいことを示していると考えられた。

背景肝機能は治療後の予後に最も大きく影響し、特にChild Cの予後は不良で、肝移植の適応がないと考えられる場合は、サーベイランスの対象から除外しても良いと思われる。

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かもしれない。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。