

トピックス

IV. 診療ガイドラインの進歩

3. サーベイランスのガイドライン(治療後も含む)

荒井 邦明 山下 竜也 金子 周一

要 旨

肝細胞癌サーベイランスを行う高危険群はB型慢性肝炎、C型慢性肝炎、肝硬変症例である。6カ月毎の超音波検査と複数の腫瘍マーカー（AFP/PIVKA-II/AFP-L3分画）測定にてサーベイランスを行うが、超高危険群であるB型肝硬変、C型肝硬変症例においては3～4カ月毎に間隔を短縮することや、危険因子の数、超音波検査での視認性に応じてCTやMRIの併用も考慮される。近年増加している脂肪肝など生活習慣病を背景とした肝発がんに対する効率的なサーベイランス方法の確立が今後求められる。

〔日内会誌 103：37～43, 2014〕

Key words サーベイランス, スクリーニング, 腫瘍マーカー, 超音波検査

はじめに

わが国の肝細胞癌は、B型あるいはC型慢性肝炎患者が半数以上をしめ、さらに肝硬変を合併していることが多い。近年ウイルス性肝炎を背景にもたない患者も増加しているが、依然として、肝細胞癌はハイリスクグループの設定が明確な癌といえる。

現在我が国では、ハイリスクグループに対して、超音波検査や腫瘍マーカーを主体とした肝細胞癌サーベイランスが施行されている。このサーベイランスの有効性を示すには、早期発見が根治的治療をうける機会を増やし、予後の改善をもたらすことを示す必要があるが、サーベ

イランスの有用性を示す質の高いエビデンスは限られており、また倫理的な観点から、今後もランダム化比較試験（Randomised Controlled Trial：RCT）にて検証を行うことは困難と考えられている。

2005年にEBM（evidence-based medicine）の手法を用いた、「科学的根拠に基づく肝がん診療ガイドライン」が作成され、その後2009年に第2版、2013年に第3版¹⁾へと改訂された。肝がん診療ガイドライン第3版で発表されたサーベイランスの紹介と解説を主体に、現在の肝癌のサーベイランスの現状と問題点を概説する。

金沢大学附属病院消化器内科

Liver Cancer: Progress in Diagnosis and Treatments. Topics: IV. Progress in Guideline on Liver Cancer: 3. Guideline of surveillance.

Kuniaki Arai, Tatsuya Yamashita and Shuichi Kaneko: Department of Gastroenterology, Kanazawa University, Japan.

トピックス

1. サーベイランス対象となるハイリスクグループ

肝細胞癌のサーベイランスを開始するには、まず対象者のリスク評価から始まる。これまでに肝細胞癌の危険因子として挙げられているのは、肝硬変、C型慢性肝炎、B型慢性肝炎、男性、高齢、アルコール摂取、喫煙、肥満、糖尿病である（表1）。

B型肝炎ウイルス（HBV）の持続感染は、全世界規模では最も大きい肝発癌の危険因子であり、HBVキャリアは、非キャリアと比較し、223倍の発癌リスクがある。HBVキャリアのなかでも特にHBe抗原陽性者、肝硬変状態、高HBV-DNA量はより高い発癌リスクを有している。

C型肝炎ウイルス（HCV）の持続感染も、重要な発癌リスクの一つであり、特に本邦において肝発癌の原因の第一位をしめている。C型肝炎を背景とした発癌の特徴は、大部分が肝硬変を経て発癌をきたす点にあり、肝硬変状態における発癌率は、年率3～8%と極めて高率である。

たとえHBV・HCVの両ウイルスが陰性の場合でも、肝硬変自体が肝発癌の危険因子となる。例えば原発性胆汁性肝硬変では線維化の進行したScheuerのIII期あるいはIV期には発癌が認められるが、I期およびII期においては、極めて稀である。

この他、肝細胞癌は男性に多い癌であることが世界各国の統計より示されており、またC型慢性肝炎を中心に高齢者は発がんリスクが高いことが示されている。アルコールも、B型、C型慢性肝炎、肝硬変のいずれの対象において、肝発癌のリスクを増加させる。但し量依存性なのか、閾値が存在するのかは明らかにはなっていない。

近年、HBV、HCVキャリア以外からの肝発がん症例が増加しており、肥満、糖尿病、脂肪肝などの生活習慣病に関連する要因が発がんの危

表1. サーベイランスを考慮する危険群

危険因子：
肝硬変、C型慢性肝炎、B型慢性肝炎、男性、高齢、アルコール摂取、喫煙、肥満、糖尿病
AST高値、ALT高値、血小板数減少、HBV-DNA量
高危険群：
C型慢性肝炎、B型慢性肝炎、非ウイルス性肝硬変
超高危険群：
C型肝硬変、B型肝硬変

険因子として注目されている。肥満は、非肥満者に比して発がんの危険度が高く、肝細胞癌死亡リスクも明らかに高い。糖尿病も肝発癌リスクを2～4倍にすると報告されている。非アルコール性脂肪肝（nonalcoholic fatty liver disease：NAFLD）症例の内、肝線維化の進行したF3～4症例の5年間の累積発癌率は、20%と高率であったとの報告もあり、非アルコール性脂肪肝炎（non-alcoholic steatohepatitis：NASH）と肝発癌の関係は今後より詳細に解析されていくであろう。

これら肝発癌の危険因子は、各因子が独立しており、危険因子が増えるに従って連続的に肝細胞癌の発生率が増加すると考えられる。これらの複数の危険因子を統合的に評価し、どの程度の年間発がんリスクに達した時点でサーベイランスを開始するのか決定するモデルの作成が求められているが、十分な検証がなされたモデルはまだ少ない。現時点では肝発癌の最も強力な危険因子であるB型・C型慢性肝疾患および種々の原因による肝硬変を肝細胞癌サーベイランスの主たる対象として考え、その他の危険因子が増える毎に、より厳重なサーベイランスを要する対象として対応するのが現実的であろう。

2. サーベイランスに使用される検査法

サーベイランスで用いる検査法が備えるべき条件として、低侵襲、感度・特異度の高さ、対象集団での実施可能性（コスト、普及率、スルー

表 2. 検査法の比較

	感度	特異度	普及率 アクセスの しやすさ	スループット	その他
AFP	低 (Cut-off値による)	中	高	高	
PIVKA-II	低	高	高	高	
AFP-L3 分画	低	高	高	高	
超音波検査	中 (死角あり. 小結節や 高度線維化例で低い)	中 (小結節では低い)	高	高	
造影CT	高	高	中	中	被曝, 造影剤アレルギー, 造影剤腎症
造影MRI	高	高	低	低	体内金属埋込例, 高度腎 機能低下例では施行不可

ット)などが挙げられる。これらの条件を全て兼ね備える検査はなく、本邦の肝細胞癌サーベイランスでは、腫瘍マーカー測定と超音波検査を主体とする画像検査を組み合わせる施行しており、それぞれの特徴(表2)について述べる。

3. 腫瘍マーカー

本邦では、AFP、PIVKA-IIならびにAFP-L3分画が肝細胞癌の腫瘍マーカーとして保険適用となっている。AFPは本邦で肝細胞癌に対して最初に導入された腫瘍マーカーであり、systematic review²⁾によると、カットオフ値20 ng/mlで感度49~71%、特異度49~86%、カットオフ値200 ng/mlでは感度8~32%、特異度76~100%を示す。しかしこれらの検討では主に5 cm以下の肝細胞癌を対象としており、根治的治療である肝切除やラジオ波焼灼療法の確実な治療対象である小型肝癌の状態を検出するにはAFPの感度、特異度は十分とは言いがたい。あくまでも画像検査を補完する役割で用いられていることを留意すべきである。AFPは陽性尤度比(陽性であった場合に検査後確率を上昇させる割合)がカットオフ値20 ng/mlで2.45、カットオフ値200

ng/mlで5.85と比較的高いことから、高値例では超音波検査で肝細胞癌が検出されなかった場合により感度の高いdynamic CT、Gd-EOB-DTPA造影MRIの導入指標として価値がある。

一方PIVKA-IIの感度は、カットオフ値40 mAU/mlで15~54%、特異度は95~99%、カットオフ値100 mAU/mlで感度7~56%、特異度72~100%であり、陽性尤度比はそれぞれ12.60、4.91であった。またAFP-L3分画の感度は、カットオフ値10%で22~33%、特異度は93~99%、カットオフ値15%で感度21~49%、特異度94~100%であり、陽性尤度比は4.89、13.10であった。したがってPIVKA-II、AFP-L3分画ともにAFPと比較し感度は劣るが、特異度と陽性尤度比は高い検査といえる。AFPと組み合わせて測定すると、特異度の低下を最小限に抑えつつ感度が向上するため、小型肝細胞癌を早期発見するには2種の腫瘍マーカーを測定することを考慮する。

4. 超音波検査を主体とした画像検査

肝細胞癌のスクリーニングに用いる画像検査としては、超音波検査が中心的役割を担ってい

トピックス

る。CT, MRIと比較し、クリニックレベルを含め幅広く普及している点、被曝のリスクがない点、造影剤によるアレルギーなどの副作用を考慮する必要がない点などが、サーベイランスで用いる画像検査として適している理由である。慢性肝炎、肝硬変症例のスクリーニングにおける肝細胞癌の超音波診断の感度、特異度はそれぞれ78~90%, 93~93.8%と比較的高いように従来報告されてきたが、近年肝移植症例の摘出肝をGold standardとした検討では、超音波検査による肝細胞癌の結節検出感度は20.5~46%と低く、特に2 cm以下の結節の検出能は劣っている。また横隔膜下などの死角に存在する結節や、背景肝が粗造な症例では、検出できないこともある。そのため、極めて危険因子の高いと考えられる症例において、死角が少なく検出感度が超音波検査より優れているCT, MRIにてスクリーニングする場合も考慮される。肝細胞癌に特徴的な超音波所見として、「鮮明かつ平滑な境界」、「薄い辺縁低エコー帯」、「低エコーパターン」、「モザイクパターン」、「外側陰影」、「後方エコー増強」が挙げられるが、腫瘍径が小さくなるに伴いこれらの特徴的所見を呈する頻度は減少する。小型肝細胞癌を検出するには、わずかな低エコーまたは高エコー変化を検出するつもりで取り組む必要がある。

5. クリーニング法の組み合わせ、ならびに検査間隔

どの危険因子を有する症例をサーベイランス対象とするかに関しては既に述べたが、危険因子の多寡や組み合わせにより、どの時点からサーベイランスのメリット、すなわち根治治療施行率の向上、予後の改善効果がみられるのかは不明である。また検査法の組み合わせは画一的でよいのか、リスクに応じて変更すべきなのかに関して明確な解答は得られていない。一般的

にサーベイランス対象を広げればより多くの患者を発見することができ、検査法の種類を増やせば感度が上昇し、また検査間隔を短くすればより小結節、単発での検出率が向上するものの、コストの上昇やスループットの低下などのデメリットも同時に増加するため、どこかで折り合いをつける必要がある。

倫理的な側面からRCTの手法を用いた質の高いエビデンスをもった検討は限られているが、中国のB型慢性肝炎ウイルスキャリアに対するサーベイランスのRCTにて、6カ月間隔のAFPと超音波検査によるサーベイランスが、肝細胞癌を小型の段階で発見し、根治的な治療である肝切除術を受ける機会を増やし、生存率の改善をもたらすことが明らかにされた。また肝硬変症例に限定した前向き研究でも、超音波検査とAFPによるサーベイランスは生存期間延長効果をもたらしたことから、再発が高率である肝細胞癌であっても、サーベイランスは一定の予後改善効果をもたらすことが示されつつある。

スクリーニング間隔についてもRCTの手法による検証が初めて2011年に発表されており、超音波検査を3カ月間隔と6カ月間隔で施行し、肝細胞癌の診断能を比較検討したところ、両群に有意差がなかったが、肝細胞癌の可能性のある小型の肝内結節の検出において、3カ月間隔検査群での検出率が優れていた。また、超音波検査を用いたサーベイランスのメタアナリシスも6カ月間隔での超音波検査は、12カ月間隔と比較し肝細胞癌を初期のステージで有意に高率に検出できると結論づけており、さらにlead time biasを補正して検討した後ろ向き研究でも同様に6カ月間隔の超音波検査が12カ月間隔と比較し、有意に早期に肝細胞癌を検出し、根治的治療を受ける機会を増やし、生存期間の延長をもたらすことが明らかになった。以上より、一年に一度のスクリーニングではなく、3~6カ月間隔での検査が勧められる。

表 3. サーベイランス方法

超高危険群：
3～4カ月毎の超音波検査
3～4カ月毎のAFP/PIVKA-II/AFP-L3の測定
6～12カ月毎のCT/MRI検査 (Option)
高危険群：
6カ月毎の超音波検査
6カ月毎のAFP/PIVKA-II/AFP-L3の測定

肝臓診療ガイドラインでは、サーベイランスの1つの案として、サーベイランスを行う高危険群としてB型慢性肝炎、C型慢性肝炎、肝硬変のいずれかの存在を挙げている。さらにB型肝硬変、C型肝硬変患者は超高危険群と設定し、特に嚴重にスクリーニングを行うべき対象と設定した(表1)。超高危険群に対しては、3～4カ月に1回の超音波検査、高危険群に対しては、6カ月に1回の超音波検査を行うことを提案し、腫瘍マーカー検査については、AFP、AFP-L3分画およびPIVKA-IIを超高危険群では3～4カ月に1回、高危険群では6カ月に1回測定することを推奨(表3)している。さらに、年齢、性別、糖尿病の有無、BMI、AST、ALT、血小板、飲酒量、HBV DNA量 (B型慢性肝炎患者) 等のリスク因子を勘案して検査間隔を調整することを求めている。肥満や高度線維化など超音波にて描出不良例や、AFPの持続的上昇、200 ng/ml以上の上昇、PIVKA-IIの40 mAU/ml以上の上昇、またはAFP-L3分画の15%以上の上昇を認めた場合、たとえ超音波検査で結節が検出されていなくても、サーベイランスの一環としてCTあるいはMRIを撮像することも考慮するとした。但しどの程度の間隔でCT、MRIを併用することが検出感度、治療機会の改善、生存率の改善につながるかを検討した研究は少なく、十分な費用対効果があるか不明との課題が残されているが、超高危険群に対してはCT、MRIを併用することで、より単発、小結節の段階で検出できる確率を高めることが期待できる。

6. 海外との比較

わが国や欧米ではC型肝炎ウイルスが肝細胞癌の主な成因となっているが、中国を含むアジアならびにアフリカではB型肝炎ウイルスが主な成因となっている。この肝発癌の背景となる肝疾患の成因や保険制度の違いにより、推奨するサーベイランス方法も大きく異なっている。

ヨーロッパでは2011年にEASL (European Association for the Study of the Liver)ならびにEORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer)より治療ガイドライン改訂版³⁾が作成されている。サーベイランス対象として、「Child-Pugh stage AまたはBの肝硬変」、「肝移植待機中のChild-Pugh stage C肝硬変」、「活動性のあるB型肝炎」、「肝細胞癌家族歴のあるB型肝炎ウイルスキャリア」、「F3のC型慢性肝炎」を挙げており、本邦のガイドラインの対象設定とはほぼ同様である。また2010年に米国のAASLD (American Association for the Study of Liver Disease)より発表された肝細胞癌の治療ガイドライン改訂版⁴⁾では、サーベイランス対象は、年間発癌率や、サーベイランスの有効性がもたらされる閾値の設定ともにより詳細に掲載されている。HBVでは「40歳以上のアジア男性の慢性肝炎」、「50歳以上のアジア女性の慢性肝炎」、「肝細胞癌家族歴のあるキャリア」、「アフリカ、北米の慢性肝炎」、「肝硬変状態のキャリア」と詳細な設定がなされている。この他には「C型肝硬変」、「Stage 4の原発性胆汁性肝硬変」、「先天性ヘモクロマトーシスによる肝硬変」、「 α 1アンチトリプシン欠損症による肝硬変」、「他の要因による肝硬変」などをリスク別に掲載している。

これら欧米のガイドラインでは、検査手段として6カ月間隔の超音波検査が主体となっている。腫瘍マーカー測定は感度も低く、費用対効

トピックス

果の点からも低評価であり、またAASLDでは腫瘍マーカー測定は推奨とされていない。またCT、MRIは、感度は良いものの、検査費用が高額になることから、こちらも費用対効果の点をふまえ推奨されていない。

本邦では、国民皆保険制度の下、多彩な検査法をサーベイランス手段として利用することが可能な恵まれた状態にある。検査法を選定する上で検査費用は最重要視項目とはせず、サーベイランスプログラムの対象としたからには見落としを極力減らし、万一度見落としが発生したとしても根治的治療が可能な範囲での検出ができることをめざしたコンセプトで設定されていることが、欧米のサーベイランスプログラムと大きく異なる点である。

7. 根治的治療後のサーベイランス

肝細胞癌は根治的に治療が行われた後であっても再発率が高い癌腫の一つである。一方、再発しても、初発と同様の治療法選択が可能であり、治療効果も一定以上期待できる点がほかの癌種にはない特徴といえる。

第3版のガイドラインより、再発を拾い上げるサーベイランスのエビデンスに関して検討を行った。残念ながら肝切除後や穿刺局所療法など根治的治療後の適切なフォローアップ法を確立する検査方法や間隔を比較検討した論文は存在しなかった。肝細胞癌発症の超高危険群であるC型肝炎患者の発癌率が年率約8%であるのに対し、肝細胞癌の肝切除後の再発率は年率10%以上で5年後には70~80%に達することから、実臨床では治療後には最低でも超高危険群に準じた厳密なサーベイランスが必要と結論づけている。

肝切除後症例では、手術創や癒着のため超音波検査での評価が困難な場合があること、穿刺局所療法後でも治療後変化と局所再発病変の鑑

別が困難な場合があることも勘案し、治療後のフォローアップ法の1つの案として3~4カ月毎の腫瘍マーカー測定、ならびに超音波検査のみならずCT、MRIによる画像検査を提案している。

おわりに

肝癌診療ガイドライン第3版を中心に、肝細胞癌のサーベイランスに関して概説した。

EBMに基づいてガイドラインは作成されたが、質の高いRCTは肝がんのサーベイランス領域では極めて少なく、コホート研究に基づく推奨が主体となっている。また海外のエビデンスに頼る部分も多く、各地域の肝がん患者背景や診断治療技術、保険制度の違いなどが反映されるため、そのエビデンスを本邦にそのまま導入するのが適切か再考する必要もあろう。

また近年の脂肪肝をはじめとする生活習慣病を有する症例は、HBV、HCVキャリア症例と比較し患者数があまりにも多いことから、その集団中の高危険因子を同定し、対象をしばらくこんでサーベイランスを行うのか早急に決定する必要がある。さもなければ、サーベイランス対象が広すぎてコストが膨大となり、一方適切に対象を絞り込めなければサーベイランスプログラムからくり抜けて根治治療適応外の進行がんが発見される症例が増える可能性も危惧される。

今後とも一層本邦発の質の高いエビデンスを作成し、日本の現状によりあわせたサーベイランスプログラムを確立することが望まれる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：金子周一；寄付金(エーザイ)

文 献

- 1) 日本肝臓学会編：科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン2013年度版(第3版)。金原出版、東京、2013。
- 2) Tateishi R, et al: Diagnostic accuracy of tumor markers for hepatocellular carcinoma: a systematic review. Hepa-

tol Int 2 (1) : 17-30, 2008.

- 3) European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer : EASL-EORTC clinical practice guidelines : management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 56 :

908-943, 2012.

- 4) Bruix J, Sherman M; American Association for the Study of Liver Diseases : Management of Hepatocellular Carcinoma : An Update. Hepatology 53 : 1020-1022, 2011.
-