

原 著

初発肝細胞癌の病因と予後規定因子に関する臨床的検討

獨協医科大学越谷病院 消化器内科

齊藤 浩紀 中元 明裕 片山 裕視 鈴木 一義
香川 景政 須田 季晋 草野 祐実 小堀 郁博
豊田 紘二 寺内 巖織 鈴木 壺知 玉野 正也

要 旨 目的：初発肝細胞癌の病因と予後規定因子について検討し、2000年の我々の獨協医科大学病院症例を対象とした報告と比較することを目的とした。

方法：初発肝細胞癌 102例を対象とした。病因はB型肝炎 (HBV)、C型肝炎 (HCV)、NBNC、アルコールの4つに分類した。Kaplan-Meier法を用いて生存率を求め、Coxの比例ハザードモデルを用いて予後因子の検討を行った。得られた結果を2000年の報告と比較した。

結果：病因はHBV 12.8%、HCV 60.7%、NBNC 15.7%、アルコール 10.8%であり、HCVは減少し、NBNCとアルコールは増加傾向にあった。治療例の生存率は1年 87.5%、2年 78.0%、3年 71.5%であり、近年の診断と治療の進歩による予後改善が確認された。腫瘍ステージがⅢ以上であること、およびPIVKA-II 40 mAU/ml以上の2つが独立した予後規定因子であった。

結論：肝細胞癌の病因ではHCVが減少し、NBNCとアルコールが増加していた。腫瘍ステージ、PIVKA-IIが独立した生命予後規定因子であった。

Key Words：肝細胞癌、病因、予後規定因子、PIVKA-II

緒 言

国際保健機構のプロジェクト International Agency for Research on CancerによるGLOBOCAN2008の統計によると、全世界での原発性肝癌の年間患者発生数は約75万人 (男性 52万人、女性 22万人) で全癌中第6位であり、アジアを中心とした国に多いとされる¹⁾。一方、我が国の2013年の統計では、肝癌は男性では悪性新生物の中で3位、女性では6位であり、これは2002年をピークとしてわずかに減少傾向にある²⁾。

肝細胞癌の病因としてはウイルス肝炎の関与が大きい。B型肝炎ウイルス (HBV) については予防接種と核酸アナログ製剤を用いた抗ウイルス療法が普及し、C型肝炎ウイルス (HCV) についてもインターフェロン、リバビリンを中心とした抗ウイルス療法が一般的となり、

現在では、より副作用が少なく治療効果の高い直接作用型抗ウイルス製剤による経口剤治療へと変遷している。また、画像診断や腫瘍マーカーなどの進歩に伴って、肝細胞癌は早期発見が可能になった。その治療においてはラジオ波焼灼療法 (RFA) を中心とした内科的治療、肝切除術による外科的治療、根治不能例に対する肝動脈化学塞栓療法 (TACE) およびソラフェニブに代表される分子標的治療など多くの選択肢があり、良好な成績を収めている。

今回の検討では初発肝細胞癌の臨床的検討を行い、特に病因と予後因子について2000年の我々の獨協医科大学病院症例を対象とした成績³⁾と比較することを目的とした。

対象と方法

2011年1月から2013年6月までに獨協医科大学越谷病院消化器内科に入院した肝細胞癌 168例のうち、初発の102例を対象とした。病因はHBV (HBs抗原陽性)、HCV (HCV抗体陽性)、NBNC、アルコールの4つに分類した。NBNCには単純性脂肪肝、非アルコール性脂肪

平成27年6月9日受付、平成27年8月25日受理
別刷請求先：玉野正也

〒343-8555 埼玉県越谷市南越谷 2-1-50
獨協医科大学越谷病院 消化器内科

表 1 患者背景

年齢	69.8±9.2
性別 (男/女)	66/36
BMI	23.6±4.4
腫瘍数 (単発/多発)	54/48
肉眼形 (結節/塊状+びまん)	87/15
腫瘍径 (cm)	3.9±3.0
Stage (I/II/III/IV)	26/36/35/5
ALT (U/L)	56.8±41.7
T-Bil (mg/dl)	1.4±2.2
Alb (g/dl)	3.6±0.7
HbA1c (%)	5.7±1.2
PT (%)	91.4±18.0
Plt (×10 ⁴ /μl)	12.8±8.5
Child Pugh (A/B/C)	78/18/5
AFP (ng/ml)	35347±302174
PIVKA-II (mAU/ml)	17690±126636
治療 (RFA/Ope/TACE/Other)	17/26/40/19
観察期間 (月)	17.9±11.5

性肝炎, 自己免疫性肝炎, 原発性胆汁性肝硬変が含まれた。また, 日本酒換算で1日5合以上の飲酒歴のある症例の病因をアルコールと定義した。治療法は, ラジオ波焼灼療法 (RFA), 肝切除術, 肝動脈化学塞栓療法 (TACE), その他 (分子標的治療, 緩和) に分類した。なお, 何らかの治療がなされた症例を治療群, 緩和症例を治療無し群とした。得られた結果を, 2000年に我々が日本消化器病学会雑誌に発表した成績³⁾と比較した。なお, 2000年の成績は獨協医科大学病院症例を対象としており, 今回の検討症例とは母集団が異なるが類似の集団と判断して比較を行った。

生存曲線の作成には Kaplan-Meier 法を用いた。予後因子としては年齢, 性別, 肝炎ウイルス感染の有無, Body Mass Index (BMI), TNM 悪性腫瘍の分類⁴⁾による腫瘍ステージ, 肝障害度, 治療法, AFP と PIVKA-II について Cox の比例ハザードモデルを用いて検討を行った。なお, 腫瘍ステージは I + II と III + IV, 肝障害度は A と B + C, 治療法は RFA + 肝切除と TACE + その他, AFP は 100 ng/ml, PIVKA-II は 40 mAU/ml をカットオフとして検討に用いた。文献 3 との病因の比較には χ^2 二乗検定を用い, p 値 0.05 未満を有意差ありと判断した。

結 果

患者背景を表 1 に示す。平均年齢は約 70 歳, 男女比は約 2 : 1, 平均観察期間は約 18 カ月 (0-39 カ月) であった。腫瘍径の平均は約 4 cm, 単発が 54 例と多い傾向にあるが初診時に多発している症例を 48 例に認めた。腫瘍の肉眼形態は結節型が 87 例と多く, 塊状型とびまん

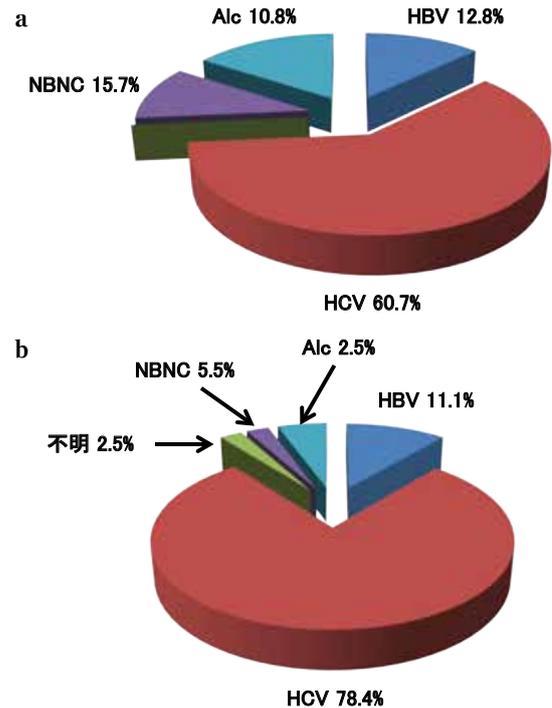


図 1 初発肝細胞癌の病因別分類

今回の検討では HBV 12.8%, HCV 60.7%, NBNC 15.7%, アルコール 10.8% であった (図 1a)。2000 年の検討では HBV 11.1%, HCV 78.4%, NBNC 5.5%, アルコール 2.5% であり (図 1b: 文献 3 から引用), 14 年間で HCV が減少し, NBNC とアルコールが増加している。

型は合わせて 15 例と少なかった。腫瘍ステージで評価すると, I が 26 例, II が 36 例, III が 35 例, IV が 5 例であった。肝障害度は A が 78 例, B が 18 例, C が 5 例であり, 比較的肝機能良好例が多かった。治療は日本肝臓学会の肝癌診療ガイドライン 2009⁵⁾ に準じて選択され, RFA 17 例, 肝切除術 26 例, TACE が 40 例, その他が 19 例 (分子標的治療 2 例, 緩和 17 例) であった。

図 1a に今回の検討による病因を示す。HBV 13 例 (12.8%), HCV 62 例 (60.7%), NBNC 16 例 (15.7%), アルコール 11 例 (10.8%) であった。図 1b に 2000 年の病因を示す。HBV 57 例 (11.1%), HCV 404 例 (78.4%), NBNC 13 例 (5.5%), アルコール 13 例 (2.5%) であり, 統計学的に有意に HCV が減少して ($p < 0.05$), NBNC とアルコールが増加していた ($p < 0.01$)。一方で HBV には有意差を認めなかった。

図 2a に 102 例全例の生存曲線を, 図 2b に治療の有無別の生存曲線を示す。緩和症例以外の何らかの治療を受けた治療有群 ($n = 85$) の 1 年生存率は 87.5%, 2 年生存率は 78.0%, 3 年生存率は 71.5% であった。図 3a に 2000 年の報告における 515 例の生存曲線成績を, 図 3b に治

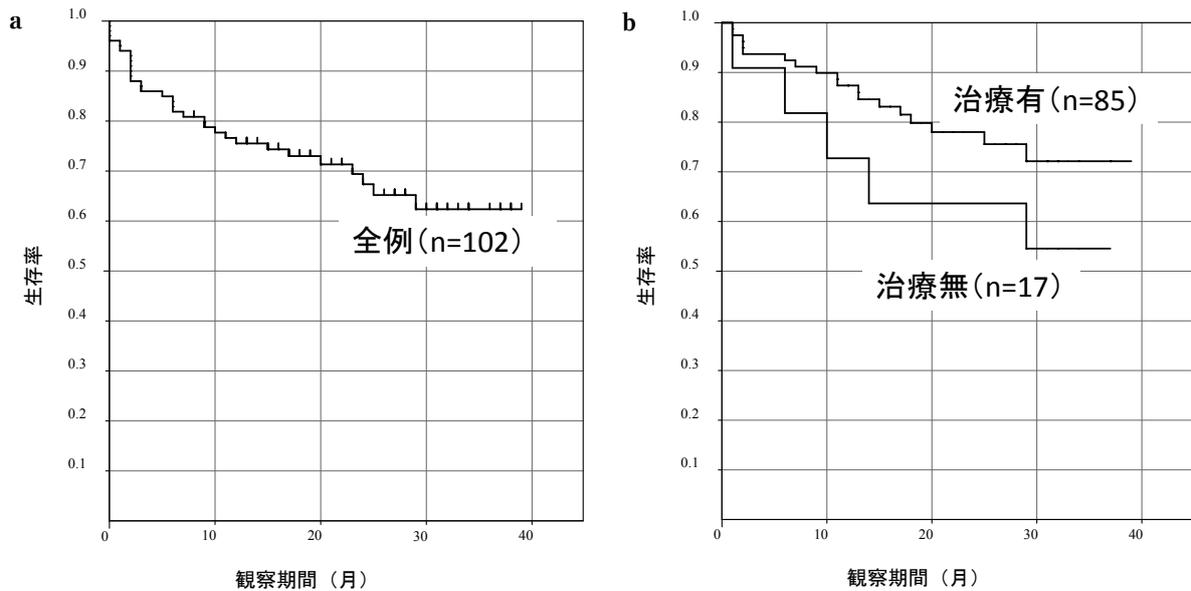


図2 今回の検討における初発肝細胞癌の生存曲線

全例の生存曲線を図2aにしめす。1年生存率は72.5%，2年生存率は67.5%，3年生存率は62.0%であった。治療有群（n=87）の1年生存率は87.5%，2年生存率は78.0%，3年生存率は71.5%であった（図2a）。

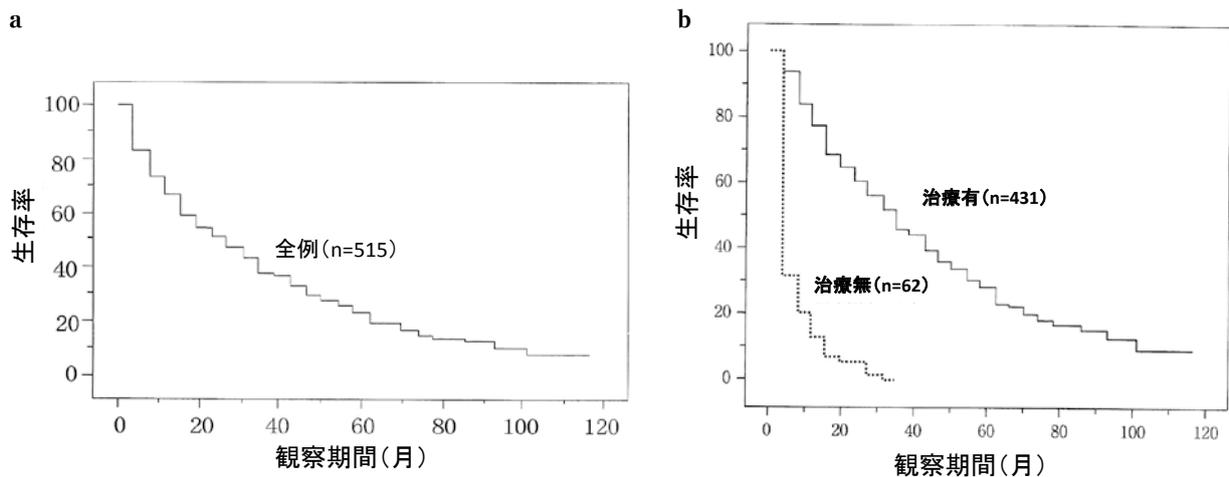


図3 2000年の検討における初発肝細胞癌の生存曲線

全例の生存曲線を図3aにしめす。1年生存率は68.7%，2年生存率は52.0%，3年生存率は40.0%であった。治療有群（n=431）の生存率は1年，2年，3年がそれぞれ80.8%，60.3%，44.6%であった（図2b：文献3から引用）。

療の有無別の生存曲線を示す。治療有群の生存率は1年，2年，3年がそれぞれ80.8%，60.3%，44.6%であった。

表2に各予後因子の多変量解析結果を示す。腫瘍ステージがⅢ以上であることおよびPIVKA-II 40 mAU/ml以上の2つのみが発見された予後規定因子であった。

考 察

今回の肝細胞癌の病因を2000年の我々の報告と比較すると，HBVは12%程度で有意差は認めなかった。こ

れら二つの検討では，いずれもHBs抗原陽性のみをHBV関連肝細胞癌としているが，血清中HBs抗原が陰性でありながらもHBc抗体が陽性で，かつ血清中または肝細胞中にHBV DNAが存在する潜在性B型肝炎（Occult Hepatitis B）が存在し^{6）}，潜在性B型肝炎は肝発癌に寄与することが報告されている^{7）}。既報によると，これらの多くはNBNC肝細胞癌として検討されているが，HBV感染者の減少とともに潜在型B型肝炎由来の肝細胞癌は減少傾向にあるとされている^{8）}。しかしながら，HBV関

表2 Cox 比例ハザードモデルを用いた予後因子の検討

検討因子	相対リスク	95%信頼区間	p 値
年齢 70 歳未満	1		
70 歳以上	2.141	0.73312~6.25037	0.164
性別 女性	1		
男性	1.279	0.46167~3.54196	0.636
肝炎ウイルス 感染有り	1		
感染無し	0.676	0.21988~2.07645	0.494
BMI 25 未満	1		
25 以上	1.372	0.46829~4.02113	0.564
腫瘍ステージ I, II	1		
III, IV	5.065	1.66098~15.4473	0.004
肝障害度 A	1		
B, C	1.283	0.77669~2.11855	0.331
治療法 RFA または手術	1		
TACE, その他	3.660	0.73405~18.2459	0.113
AFP 値 100 ng/ml 未満	1		
100 ng/ml 以上	1.176	0.41885~3.30266	0.758
PIVKA-II 値 40 mAU/ml 未満	1		
40 mAU/ml 以上	4.915	1.02308~23.6126	0.047

連肝細胞癌を正確に議論する場合には HBe 抗体, さらに HBVDNA を測定する必要があると思われる, 今後の課題である。

HCV による肝細胞癌は 2000 年には 78.4%であったのに対して今回の検討では 60.7%と有意に減少していた ($p < 0.05$)。この理由としては, 輸血を介した新規 HCV 感染者の減少, 肝炎ウイルス検査体制やインターフェロン療法推進のための環境整備と研究の発展により C 型慢性肝疾患患者が減少したことなどが想定される⁹⁾。

HCV 肝細胞癌が減少する一方で, 非ウイルス性肝細胞癌 (NBNC+アルコール) は 2000 年に 8.0%であったが今回の検討では 26.5%と約 3 倍の増加傾向にあった。九州肝癌研究会に所属する 23 施設 (12025 例) の検討においても非ウイルス性肝癌は徐々に増加し^{10,11)}, 2010 年では肝癌の 27.3%を占め, 最近の 10 年間で約 2 倍に増加したと報告されている¹⁰⁾。これは, 本邦における生活習慣病の増加に伴い, 肝発癌の独立因子である非アルコール性脂肪性肝障害や糖尿病^{12~14)} を原因とした肝細胞癌の増大が大きく関与しているものと思われる。

治療がなされた肝細胞癌の生存率は 1 年が 87.5%, 2 年が 78.0%, 3 年が 71.5%であり, これは日本肝癌研究会による第 19 回全国肝細胞癌追跡調査報告のそれぞれ, 83.6%, 72.5%, 62.1%に比して良好な成績であった¹⁵⁾。2000 年の報告ではそれぞれ 80.8%, 60.3%, 44.6%であり, いずれの時期の生存率も今回の検討の方が良好である。これは, 肝炎患者への肝細胞癌サーベイランスの浸

透, スクリーニングに用いられる腹部超音波診断装置の画像解像度の改善, ダイナミック CT や EOB-MRI の一般化などの診断の進歩, およびラジオ波焼灼療法, 肝機能評価に基づいた肝系統的切除, 肝動脈化学塞栓療法などの治療法の進歩によるものと考えられる。なお, 今回の検討では 2 例と少ないが, 切除不能, 血管治療不応例への分子標的治療も標準化しており, 今後さらなる予後の改善が期待できる。

生存率に寄与する因子の多変量解析では, 年齢, 性別, 肝炎ウイルス感染の有無, BMI, 肝障害度, および治療法には統計学的な有意差は認めなかった。非ウイルス性肝細胞癌は肝炎ウイルスによる肝細胞癌に比して予後は良好であるとされているが^{16,17)}, 今回の検討では差を認めなかった。これは今回検討された非ウイルス性肝細胞癌が 27 例と少ないためと思われる, 今後症例数を重ねて再検討したい。腫瘍因子としては肝細胞癌のステージが独立した予後因子であった。腫瘍数, 腫瘍径, 腫瘍の肉眼形態や門脈浸潤や遠隔転移の有無等も検討を試みたが, 煩雑となるため今回は腫瘍ステージとしてまとめた形での検討とした。AFP の基準値は 20 ng/ml 未満であるが, 肝細胞癌の予後を検討する際のカットオフ値には通常 100 ng/ml が用いられる¹⁸⁾。今回の検討でも 100 ng/ml をカットオフとして検討したが, AFP は予後因子に該当せず, 一方で PIVKA-II は独立した予後因子であった。

2000 年の検討では PIVKA-II は予後規定因子には該

当していない³⁾。今回の検討で PIVKA-II が独立した予後因子となった理由としては、1998 年以降の PIVKA-II 測定系の進歩によるものと推測される。PIVKA-II は、1998 年以前の測定法では 2 cm 以下の肝細胞癌における陽性率が低く、PIVKA-II 単独では早期肝細胞癌の発見には適さないとされていた^{19,20)}。しかし、ED036 キットを用いた高感度測定法が一般化し、カットオフ 40 mAU/ml で 2 cm 以下の肝細胞癌の陽性率 47.2% と大幅に改善した^{18,21)}。

PIVKA-II は肝細胞癌の門脈浸潤²²⁾ や腫瘍ステージとも相関する²³⁾。一方で肝細胞癌組織中の PIVKA-II 発現は肝細胞癌の生物学的悪性度と関連しており^{24,25)}、肝細胞癌組織中に PIVKA-II が発現しているものは予後が不良であると報告されている^{26,27)}。また、PIVKA-II は肝細胞癌周囲の非腫瘍組織からも産生され^{28,29)}、肝細胞癌に対して成長因子として働くとともに³⁰⁻³²⁾、血管新生に重要な役割をもつと考えられている^{33,34)}。

上述のように PIVKA-II は肝細胞癌の腫瘍マーカーとしてのみならず予後推測因子として有用であるが、胆汁うっ滞やワーファリンの内服などによる Vitamin K 欠乏状態から偽陽性を呈する。近年では新しく開発されたモノクローナル抗体 (P-11 抗体、P-16 抗体) を用いて測定した PIVKA-II (NX-PVKA) と従来型 PIVKA-II の比 (NX-PVKA-R) を用いることでワーファリン投与など Vitamin K 欠乏状態での偽陽性を除外できることが可能とされ³⁵⁾、今後の臨床的意義が注目されている³⁶⁾。

結 論

肝細胞癌の病因では HCV が減少し、NBNC およびアールコールが増加していた。生命予後は 2000 年の報告に比して改善しており、腫瘍ステージと PIVKA-II が独立した生命予後規定因子であった。

文 献

- 1) GLOBOCAN2008, <http://globocan.iarc.fr/>
- 2) 平成 23 年人口動態統計の概況, 厚生労働省統計情報白書 <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkow/kakutei11>
- 3) 岡本裕, 玉野正也, 飯島誠, 他: 比例ハザードモデルを用いた肝細胞癌患者の予後因子についての検討. 日本消化器病学会雑誌 **97**: 1364-1372, 2000.
- 4) UICC 日本委員会 TNM 委員会: TNM 悪性腫瘍の分類 第 7 版. 金原出版株式会社, 東京, 2010.
- 5) 日本肝臓学会編: 科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン 2009 年版. 金原出版株式会社, 東京, 2009.
- 6) Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, et al: Statements

- from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* **49**: 652-657, 2008.
- 7) Ikeda K, Kobayashi M, Someya T, et al: Occult hepatitis B virus infection increases hepatocellular carcinogenesis by eight times in patients with non-B, non-C liver cirrhosis: a cohort study. *J Viral Hepat* **16**: 437-443, 2009.
 - 8) Hatanaka K, Kudo M, Fukunaga T, et al: Clinical characteristics of NonBNonC- HCC: Comparison with HBV and HCV related HCC. *Intervirology* **50**: 24-31, 2007.
 - 9) Tanaka H, Imai Y, Hiramatsu N, et al: Declining incidence of hepatocellular carcinoma in Osaka, Japan, from 1990 to 2003. *Ann Intern Med* **148**: 820-826, 2008.
 - 10) Taura N, Fukushima N, Yastuhashi H, et al: The incidence of hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C infection decreased in Kyushu area. *Med Sci Monit* **17**: PH7-11, 2011.
 - 11) Nagaoki Y, Hyogo H, Aikata H, et al: Recent trend of clinical features in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* **42**: 368-375, 2011.
 - 12) Kawaguchi T, Kakuma T, Yatsushashi H, et al: Data mining reveals complex interactions of risk factors and clinical feature profiling associated with the staging of non-hepatitis B virus/non-hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* **41**: 564-571, 2011.
 - 13) Kim SK, Marusawa H, Eso Y, et al: Clinical characteristics of non-B non-C hepatocellular carcinoma: a single-center retrospective study. *Digestion* **84 Suppl 1**: 43-49, 2011.
 - 14) Wang C, Wang X, Gong G, et al: Increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int J Cancer* **130**: 1639-1648, 2012.
 - 15) 日本肝臓学会: 第 19 回全国原発性肝臓追跡調査報告. 株式会社メディア・プランニング, 京都市, 2014.
 - 16) Utsunomiya T, Shimada M, Kudo M, et al: A Comparison of the Surgical Outcomes Among Patients With HBV-Positive, HCV-Positive, and Non-B Non-C Hepatocellular Carcinoma: A Nationwide Study of 11,950 Patients. *Ann Surg*, 2014.
 - 17) Kaneda K, Kubo S, Tanaka H, et al: Features and outcome after liver resection for non-B non-C hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* **59**: 1889-

- 1892, 2012.
- 18) Nakao A, Taniguchi K, Inoue S, et al : Usefulness of simultaneous determination of alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxy prothrombin in hepatocellular carcinoma. *Semin Surg Oncol* **12** : 160-163, 1996.
 - 19) Izuno K, Fujiyama S, Yamasaki K, et al : Early detection of hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis by combined assay of des-gamma-carboxy prothrombin and alpha-fetoprotein : a prospective study. *Hepatogastroenterology* **42** : 387-393, 1995.
 - 20) Kasahara A, Hayashi N, Fusamoto H, et al : Clinical evaluation of plasma des-gamma-carboxy prothrombin as a marker protein of hepatocellular carcinoma in patients with tumors of various sizes. *Dig Dis Sci* **38** : 2170-2176, 1993.
 - 21) Kuromatsu R, Tanaka M, Shimauchi Y, et al : Usefulness of ED036 kit for measuring serum PIVKA-II levels in small hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* **32** : 507-512, 1997.
 - 22) Koike Y, Shiratori Y, Sato S, et al : Des-gamma-carboxy prothrombin as a useful predisposing factor for the development of portal venous invasion in patients with hepatocellular carcinoma : a prospective analysis of 227 patients. *Cancer* **91** : 561-569, 2001.
 - 23) Toyoda H, Kumada T, Osaki Y, et al : Role of tumor markers in assessment of tumor progression and prediction of outcomes in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* **37** Suppl 2 : S166-171, 2007.
 - 24) Tamano M, Sugaya H, Oguma M, et al : Serum and tissue PIVKA-II expression reflect the biological malignant potential of small hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* **22** : 261-269, 2002.
 - 25) Tamano M, Sugaya H, Oguma M, et al : Immunolocalisation of PIVKA-II in paraffin-embedded specimens of hepatocellular carcinoma. *Liver* **19** : 406-410, 1999.
 - 26) Inagaki Y, Xu HL, Hasegawa K, et al : Des-gamma-carboxyprothrombin in patients with hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis. *J Dig Dis* **12** : 481-488, 2011.
 - 27) Ajisaka H, Shimizu K, Miwa K : Immunohistochemical study of protein induced by vitamin K absence or antagonist II in hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol* **84** : 89-93, 2003.
 - 28) Tang W, Kokudo N, Sugawara Y, et al : Des-gamma-carboxyprothrombin expression in cancer and/or non-cancer liver tissues : association with survival of patients with resectable hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep* **13** : 25-30, 2005.
 - 29) Yuan LW, Tang W, Kokudo N, et al : Measurement of des-gamma-carboxy prothrombin levels in cancer and non-cancer tissue in patients with hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep* **12** : 269-273, 2004.
 - 30) Fujikawa T, Shiraha H, Yamamoto K : Significance of des-gamma-carboxy prothrombin production in hepatocellular carcinoma. *Acta Med Okayama* **63** : 299-304, 2009.
 - 31) Gao FJ, Cui SX, Chen MH, et al : Des-gamma-carboxy prothrombin increases the expression of angiogenic factors in human hepatocellular carcinoma cells. *Life Sci* **83** : 815-820, 2008.
 - 32) Suzuki M, Shiraha H, Fujikawa T, et al : Des-gamma-carboxy prothrombin is a potential autologous growth factor for hepatocellular carcinoma. *J Biol Chem* **280** : 6409-6415, 2005.
 - 33) Inagaki Y, Tang W, Xu H, et al : Des-gamma-carboxy prothrombin : clinical effectiveness and biochemical importance. *Biosci Trends* **2** : 53-60, 2008.
 - 34) Fujikawa T, Shiraha H, Ueda N, et al : Des-gamma-carboxyl prothrombin-promoted vascular endothelial cell proliferation and migration. *J Biol Chem* **282** : 8741-8748, 2007.
 - 35) Toyoda H, Kumada T, Osaki Y, et al : Novel method to measure serum levels of des-gamma-carboxy prothrombin for hepatocellular carcinoma in patients taking warfarin : A preliminary report. *Cancer Sci* **103** : 921-925, 2012.
 - 36) Suzuki K, Tamano M, Kuniyoshi T, et al : Positioning of novel tumor marker NX-PVKA-R in the diagnosis of hepatocellular carcinoma on comparison with PIVKA-II. *Dokkyo Journal of Medical Sciences* **40** : 163-168, 2013.

Clinical Analysis about Etiology and Prognostic Factors of Hepatocellular Carcinoma

Hiroki Saito, Akihiro Nakamoto, Yasumi Katayama, Kazuyoshi Suzuki,
Kagemasa Kagawa, Toshikuni Suda, Akihiro, Yumi Kusano, Ikuhiro Kobori,
Koji Toyoda, Itsuo Terauchi, Kazutomo Suzuki, Masaya Tamano

Department of Gastroenterology, Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital, Saitama, Japan

Purpose : The purpose of this study was to investigate the causes of initial hepatocellular carcinoma and the factors determining prognosis, and to compare the findings with those of our year 2000 report.

Method : Subjects comprised 102 patients with initial hepatocellular carcinoma. Causes were divided into four categories : hepatitis B virus (HBV) ; hepatitis C virus (HCV) ; non-B, non-C hepatitis (NBNC) ; and alcohol. Survival rates were obtained using the Kaplan-Meier method and prognostic factors were investigated using Cox's proportional hazards model. The results were compared with the findings of the year 2000 report.

Results : The cause was HBV in 12.8 % of cases, HCV in 60.7 %, NBNC in 15.7 %, and alcohol in 10.8 %. Frequency of

HCV was decreased and frequencies of NBNC and alcohol showed increasing tendencies. The survival rate of treated patients was 87.5 % at 1 year, 78.0 % at 2 years, and 71.5 % at 3 years. Improved prognosis was confirmed with diagnosis in recent years and treatment advances. Two factors were independently associated with poor prognosis : tumor stage III or IV ; and PIVKA-II level >40 mAU/ml.

Conclusion : HCV decreased and NBNC and alcohol increased as causes of hepatocellular carcinoma. Factors independently associated with life prognosis were tumor stage and PIVKA-II level.

Key Words : hepatocellular carcinoma, etiology, prognostic factor, PIVKA-II