

厚生科学研究費補助金

21 世紀型医療開拓推進研究事業

肝炎対策としての肝がんの研究

平成 13 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 小俣 政男

平成 14 年 3 月

「肝炎対策としての肝がんの研究」にあたって

本研究は厚生科学研究費補助金による 21 世紀型医療開拓推進研究事業の一つを分担する研究班である。

C 型肝炎が発見されてから 14 年が経過した。この間、日本の肝臓病の 8 割がこのウイルスによって惹起され、且つこのウイルス感染者が 150 万人とも 200 万人とも言われている。実際、我々東大消化器内科にも年間 400 名程の C 型肝炎患者が入院される。その中で現在までに明白になった事は、

1. インターフェロンによって 3 割の C 型肝炎慢性患者さんからウイルスが消失する。
2. インターフェロンを投与する事によって肝癌発生は全体として 1/2 に減弱し、更にウイルスが駆除されれば 1/5 に減少する。
3. 発癌頻度は肝の線維化に伴って年 0.5% 以下から実に 7% と顕著に増加する。つまりその線維化の程度によって発癌率が推定出来る。

従って、この線維化分類 (F 分類) は我々の日常診療に極めて大きなインパクトをもたらした。即ち F1 の年推定発癌率 0.5% 未満から、F3 の 3%、更には F4 (肝硬変) の 7% という極めて高い発癌率を有する集団を同定できる。換言すると C 型肝炎診療は外来通院患者の正確なる癌発生危険度の設定、即ち例えば 30 年で F3 が 9 割、一方 F1 は 30 年でも 1 割未満の発癌率しか有し得ない、その集団を明確にし、どの集団に対して治療をなすべきかが明らかになってきた。単に“C 型肝炎は癌に成りやすい”という説明では多くの患者さんは飽き足らない。危険度に応じたウイルス駆除の導入、肝癌の早期発見によって、経済効率の良い対策が明確に立ちうる。またこの F 分類を生検なしで、いわば Serological Biopsy として血小板数測定をスクリーニング検査として役立つ事が明らかになった。緊急の課題としては、現在まさに癌の危険にさらされつつある F3、F4 集団に絞って如何に早くウイルスを駆除するかという点に集約されている。

本研究班の本年度の成果としては、ウイルス駆除療法によって単に肝がんの減少が明らかにされた点のみならず、心脈管系を含めた死亡全体が減少したという点を明らかにした。即ち、多くの疾患において、ある疾患の減少をもたらす事は可能であっても、対象とする疾患以外を含んだ全死亡が減少する事は余り例を見ない。従って肝炎ウイルス感染者がいかにこの疾病によって直接死に至るか、またそのウイルス駆除が如何にそれらの患者さんにとって重大な意味を持つかを、Evidence として明らかにした。今後の肝炎研究はまさしく基礎並びに臨床において、経済的側面を考慮に入れつつ如何にウイルス駆除の効率化を図るか、そこにこの研究班の目的が明確に存在すると考えられる。

平成 14 年 3 月

21 世紀型医療開拓推進研究事業
肝炎対策としての肝がんの研究
主任研究者 小俣政男

目 次

I. 総括研究報告	1
主任研究者 小俣政男	
II. 分担研究報告	
1. C型肝癌における HBc 抗体の意義に関する研究	4
東京大学大学院医学系研究科消化器内科 吉田晴彦	
2. C型慢性肝疾患の IFN 治療による肝発癌抑止と生命予後改善に関する研究	6
千葉大学大学院医学研究院腫瘍内科 横須賀 収	
3. 慢性肝炎および肝硬変症における肝癌発生の危険因子に関する研究	8
日本大学医学部第三内科 荒川泰行	
4. C型慢性肝炎における発ガンと死亡のリスク因子に関する研究	10
大阪市立大学大学院肝胆膵病態内科 西口修平	
5. C型慢性肝炎における IFN 療法の効果不十分例の対策に関する研究	13
川崎医科大学附属川崎病院肝臓消化器病センター 山田剛太郎	
6. C型肝炎における IFN 治療と肝発癌に関する研究	14
久留米大学医学部第二内科 佐田通夫	
7. C型慢性肝疾患に対するインターフェロン治療の生命予後改善に関する研究	16
熊本大学医学部第三内科 藤山重俊	
8. C型慢性肝炎の自然歴と肝発癌に関する研究	18
国立病院長崎医療センター 矢野 右人	
9. 一塩基多型 (SNP) 解析に関する研究	20
ヒュービットジェノミクス 村松正明	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	22
IV. 研究成果の刊行物・別刷	25

肝炎対策としての肝がんの研究

主任研究者 小俣政男 東京大学大学院医学系研究科消化器内科 教授

研究要旨：インターフェロン(IFN)療法が患者の生命予後改善するかどうかを検討した。C型慢性肝炎・肝硬変患者を対象とし、IFN非投与459名、投与2430名。平均観察期間5.7年の間に、前者30名、後者51名が死亡した。非投与群の死因は肝細胞癌14、肝不全8、静脈瘤破裂1であり77%が肝臓関連死であった。我が国一般人口の性年齢別死亡率から予測される死亡数は15.5であり標準化死亡比(SMR)は1.9、また、肝臓関連死SMRは13.5であった。一方、IFN投与群では67%が肝臓関連死であり、全死亡SMRは0.9、肝臓関連死SMRは4.7であった。HCV持続陰性化群(著効群)では肝臓関連死SMRは0.8であった。IFN療法による死亡リスクの低下はCox比例ハザードモデルでも確認された。非投与を1とした全死亡相対リスクはIFN投与群全体で0.367、著効群で0.148であった。また、肝臓関連死の相対リスクは各々0.284、0.050であった。IFN療法は肝臓関連死のリスクを下げて、生命予後を一般人口レベルまで改善することが示された。

分担研究者

白鳥康史 東京大学大学院医学系研究科
消化器内科 講師
吉田晴彦 同 助手
加藤直也 同 助手
金井文彦 同 助手
横須賀收 千葉大学大学院医学研究院
腫瘍内科 講師
荒川泰行 日本大学医学部第三内科 教授
西口修平 大阪市立大学大学院肝胆膵病態
内科 助教授
山田剛太郎 川崎医科大学附属川崎病院
肝臓消化器病センター 部長
佐田通夫 久留米大学医学部第二内科 教授
藤山重俊 熊本大学医学部第三内科助教授
矢野右人 国立病院長崎医療センター 院長
村松正明 ヒュービット・ジェノミクス
研究所長

当研究の主任研究者および分担研究者の多くが参加した協同研究「厚生省がん克服戦略研究事業発がんの高危険度群を対象とした予防研究」(1994-1999)では、肝組織学的検査を行った約3000名のC型慢性肝炎・肝硬変患者を対象とするコホート研究を行い、インターフェロン療法が肝臓の発生を有意に抑制すること、ならびに、インターフェロン療法によってHCVが駆除された場合には、肝硬変の解消を含む肝組織像の改善が起きることを示した。また同時に、HCV感染者において肝臓のリスクは一様ではなく、線維化の進行度に基づいて、ほとんど発癌の起さない群から年間7%の高発癌率を呈する群(肝硬変)までに分かれることを明らかとした。

本研究ではこれらの成績を踏まえて、HCV感染の病態の多様性、例えば同じ期間に線維化が進行する症例とほとんど進行しない症例が存在する理由を、ウイルス側と宿主側の両面から遺伝子レベルで解析し、最終的には、生涯肝発癌超高危険度群の設定を可能にして、肝臓の予防と早期発見に貢献することを目標としている。

本年度は、上記のコホート調査を更新し、特に生命予後などについて新たな観点からの解析を行った。また、ウイルス側要因および宿主側要因の解明に関して、技術面での準備を行うとともに、ヒトゲノム解析を行うのにあたって必要な倫理面の検討を行った。

A. 研究目的

我が国では毎年3万人以上が肝臓のために死亡している。肝臓の多くは肝細胞癌であり、その80%前後はC型肝炎ウイルス(HCV)感染を背景として発生している。1989年のHCV発見により、輸血によるHCVの新規感染は消滅したが、我が国にはHCV感染者が150万人前後存在すると推定されており、この集団に対する、肝臓予防をはじめとした医療対策が重要課題として残されている。

B. 研究方法

(1) コホート研究：「発癌の高危険度群を対象とした予防研究」で対象とした、肝生検施行 C 型慢性肝炎・肝硬変患者約 3000 名について、分担研究者の属する 8 施設において肝癌発生の調査を更新し、また、生死に関して死因を含めた調査を行った。

(2) 遺伝子解析：分担研究者村松・加藤・金井により、ウイルス遺伝子解析および患者 SNP 解析に関する予備実験等の準備がすすめられた。また、SNP 解析および被験者への説明、同意について各施設において倫理委員会 (IRB) への申請が準備された。東京大学、千葉大学では既に承認が得られている。

C. 研究結果

(1) コホート研究

(a) 全体集計：インターフェロン療法と生命予後

インターフェロン非投与 459 名、投与 2430 名について生存に関する調査を行った。平均 5.7 年の観察期間に、非投与群 30 名、投与群 56 名が死亡していた。公開されている我が国の人口動態統計における性・年齢別死亡率に基づいて予測死亡数を計算すると、インターフェロン非投与群では 15.5 となり、実死亡数と予測死亡数の比 (標準化死亡比=SMR) は 1.9 (95%信頼区間：1.3-2.8) となった。すなわち、インターフェロン非投与の C 型慢性肝炎・肝硬変患者集団では一般人口と比べて約 2 倍の死亡が生じた。一方、インターフェロン投与群の予測死亡数は 63.3 であり、SMR は 0.9 (信頼区間：0.7-1.1) であった。すなわち、この群の死亡数は一般人口と変わらなかった。

死因をみるとインターフェロン非投与群では肝癌死 14 名、肝不全死 8 名、静脈瘤破裂 1 名の計 23 名 (77%) が、また投与群では各々 25 名、4 名、6 名の計 35 名 (67%) が肝臓関連疾患で死亡した。肝臓関連死に関する SMR は非投与群で 13.5

(8.6-20.3)、投与群で 4.7 (3.3-6.5) であり、また後者の中で著効群 (HCV 持続陰性化) に限って調べると肝臓関連死の SMR は 0.8 (0.1-3.0) であった。C 型慢性肝炎・肝硬変の患者は肝臓関連疾患で死亡するリスクが高いが、インターフェロン療法を行った場合、特に著効した群で肝臓関連死が著しく減少する結果、全死亡も一般人口と等しいレベルまで下がったものと考えられる。

インターフェロン投与による死亡リスクの低下は Cox 比例ハザード法によっても確認された。性、年齢、肝線維化進展度で調整した死亡リスクは (非投与を 1 とする) インターフェロン投与全体では 0.367 (0.236-0.596) に、著効に限ると

0.148 (0.064-0.342) に低下していた。また、肝臓関連疾患による死亡リスクは、インターフェロン投与全体で 0.284 (0.164-0.494) に、著効群では 0.050 (0.012-0.216) に低下していた。

(b) 個別研究

分担研究者佐田、西口、藤山、横須賀は各々の施設の症例について肝発癌および生命予後に関する解析を行った。いずれの施設でも、前述の全体集計と同様の結果が得られた。山田はインターフェロン無効例の肝発癌に関して、肝庇護剤の投与によって ALT が低下した症例では癌発生が抑制されていることを示した。矢野は輸血歴を有する C 型慢性肝炎患者の発癌時期を解析し、輸血時の年齢にかかわらず 60 歳を越えると肝発癌リスクが大きくなることを示した。荒川は肝組織検査でみられる肝細胞不規則再生が慢性肝炎症例と比べて肝癌症例の背景肝で強く、また慢性肝炎症例の中では線維化の進行した症例で強いことから、肝細胞不規則再生が肝発癌の背景因子として重要であることを示した。吉田は HCV 陽性肝癌患者と非肝癌患者の間で、性・年齢で調整した HBc 抗体陽性率は差がなく、HBV 既感染は C 型肝発癌の危険因子として重要とはいえないことを示した。

(2) 遺伝子解析

分担研究者加藤・金井は、HCV が産生する 9 種の蛋白について、SRE, SRF, AP-1, CRE, NF- κ B, HSE, ISRE, GRE, p53 など主要細胞内信号伝達系への影響を、レポーターアッセイを用いて検討し、HCV core 蛋白が NF- κ B を強く活性化することを示した。さらに、HCV core 蛋白による NF- κ B の活性化には同蛋白の C 端側 20 アミノ酸が必須であること、また、その活性化機序として、IKK β , TRAF2/6 を介していることを明らかにした。当研究に対する補助金により購入した共焦点イメージングスペクトロフォトメータを用いて細胞内情報伝達を可視化することが可能となり、HCV が細胞内信号伝達系へ与える影響をさらに幅広く検討している。

また、分担研究者村松は SNP 解析の技術的方法論のセットアップをほぼ終了し、ヒトゲノム SNP 解析結果と C 型慢性肝炎患者病態の関連を検討するに際してのバイオインフォマツクス的方法論の検討を行っている。

なお、当研究における遺伝子解析については各施設 IRB の承認を必須としている。対象者への説明書や同意書と併せて既に 2 施設で IRB の承認を得ており、他の施設においても申請中ないし準備中である。臨床検体を用いた遺伝子解

析は来年度中に開始される。

D. 考察

インターフェロン療法により C 型慢性肝炎・肝硬変患者集団における肝癌発生が減少することは、我々の研究以外にも、我が国で行われた他のいくつかのコホート研究からも報告されており、インターフェロン療法による肝発癌抑止効果は EBM として確立されている。また、今回の我々の検討により、インターフェロン療法の肝発癌抑止効果は、患者集団の生命予後を有意に改善することも明らかとなった。昨年末に健康保険適用となったりバビリンとインターフェロンの併用、および欧米では既に使われている PEG 化インターフェロン製剤の導入により、HCV に対する著効率が向上し、インターフェロン療法の肝発癌抑止効果および生命予後改善効果はさらに強いものとなろう。従来のインターフェロン単独療法では 1b 型 HCV 高ウイルス症例に対してはほとんど効果が期待できず、臨床の間では治療を見送ることも多かった。しかし、今後は個々の患者の治療必要度に応じて、特に生涯を通じた肝発癌リスクを考慮して、インターフェロン療法の適応が決定されるであろう。当研究で今後予定している、HCV および宿主側遺伝子レベルでの病態解明がますます重要となろう。

E. 結論

C 型慢性肝炎に対するインターフェロン療法は肝臓関連死、特に肝癌死を減少させることにより、患者集団の生命予後を有意に改善した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

巻末に記載

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

C型肝癌におけるHBc抗体の意義に関する研究

分担研究者	吉田晴彦	東京大学大学院医学系研究科消化器内科	助手
	白鳥康史	東京大学大学院医学系研究科消化器内科	講師
	加藤直也	東京大学大学院医学系研究科消化器内科	助手
	金井文彦	東京大学大学院医学系研究科消化器内科	助手

研究要旨：HCV感染者の肝癌については、線維化の進展（特に肝硬変）、性（男）、年齢（高齢者）、アルコール多飲が危険因子として知られているが、HBV既感染を示すHBc抗体陽性が危険因子であるかについては意見が分かれている。今回、HCV-RNA陽性でHBs抗原陰性の、肝癌患者587名と非肝癌患者1014名についてHBc抗体陽性率を比較した。全体の陽性率は肝癌群で46%、非肝癌群で36%であった。HBc抗体陽性率は男性が女性より、高齢者が若年者より有意に高かった。そこで、性・年齢で調整したHBc抗体陽性率を両群で比較すると、 $P=0.319$ 、オッズ比1.125、95%信頼区間0.892-1.419であり、統計学的有意差は検出されなかった。HBc抗体陽性率は肝癌症例で見かけ上高いが、これは男性、高齢者が多いためであり、HBV既感染とC型発癌の間に有意な関連は認められなかった。

A. 研究目的

HCV感染者からの肝癌発生に関しては、線維化の進展（特に肝硬変）、性（男性）、年齢（高齢者）、アルコール多飲などが危険因子として知られているが、HBVの既感染を示すHBc抗体陽性については議論がわかれている。我が国のHBc抗体陽性率は高齢者、男性で高く、この両者がC型発癌の危険因子と一致するため、Cox比例ハザード法などによる解析には限界があった。そこで、IHITスタディーの対象者である未発癌HCV感染者と、東京大学消化器内科で治療されたHCV陽性肝癌患者について、性・年齢で調整しながら、HBc抗体陽性率を比較した。

B. 研究方法

HCV-RNA陽性でHBs抗原陰性の非肝癌症例1014名、肝癌症例587名についてHBc抗体を測定した。陽性率については性および患者の誕生年代で層別化し、陽性率の比較はCochran-Mantel-Haenszelの方法により行った。

C. 研究結果

HBc抗体陽性率は非肝癌群で35.9%、肝癌群で46.0%であり、単純にカイ二乗検定を行うと $P<0.001$ で有意差があった。非肝癌群男性の陽性率は1920年代以前に生まれた世代で60%と高く、1930~1940年代生では42%、1950年代生では25%、1960年代では11%であった。同群女性では1940年代以前で40%弱、1950年代生で21%、1960年代生で14%であった。解析の結果、HBc抗体陽性率は性($P=0.011$)、

誕生年代($P=0.001$)によって有意に異なっていた。一方、肝癌群では1940年代以前に生まれた症例がほとんどであり、誕生年代とHBc抗体陽性率との関連は明らかでなかったが、男性では約50%、女性では約40%の陽性率を示し、この差は有意だった($P=0.008$)。

性・誕生年代で調整した、肝癌の有無とHBc抗体陽性率との関連は $P=0.319$ 、オッズ比1.125、同95%信頼区間0.892-1.419となった。すなわち、HBc抗体陽性で表わされるHBV既感染はC型発癌と有意には関連していなかった。

D. 考察

我が国の肝癌患者の7割はHCV感染を基に発症しているがその発癌機序はほとんどわかっていない。一方、HBV感染ではウイルス遺伝子の一部が宿主細胞に組込まれることが知られており、肝発癌との関連も推定されている。HCV感染者の中にはHBV既感染の症例も多く、HBV遺伝子の組み込みがC型発癌にも関連する可能性が主張されてきた。しかし、今回の解析結果はこの仮説に対して否定的である。

E. 結論

C型肝癌症例では非肝癌症例と比べてHBc抗体陽性率が見かけ上高いが、性・年齢で調整して解析すると有意差はなかった。HBV既感染とC型発癌の間に有意な関連はみられない。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. 吉田晴彦、他：C型肝炎。日本医師会雑誌 126:MK5-8,2001.
2. 吉田晴彦、他：インターフェロン療法によるC型慢性肝炎の肝癌死の抑制。消化器 33:541-545,2001.
3. 吉田晴彦、他：インターフェロン療法の治療効果：長期予後。肝胆膵 43:885-891,2001.
4. 吉田晴彦、他：C型肝炎治療の個人的・社会的利益—ナショナルサーベイの立場から。Medico 33:85-88,2002.
5. Yoshida H, Kato N, Shiratori Y, Otsuka M, Maeda S, Kato J, Omata M. Hepatitis C virus core protein activates NF- κ B-dependent signaling through tumor necrosis factor receptor-associated factor. J Biol Chem 2001; 276: 16399-16405.
6. Ono SK, Kato N, Shiratori Y, Kato J, Goto T, Schinazi RF, Carrilho FJ, Omata M. The polymerase L528M mutation cooperates with nucleotide binding-site mutations, increasing hepatitis B virus replication and drug resistance. J Clin Invest 2001; 107: 449-455.
7. Ono-Nita SK, Kato N, Shiratori Y, Omata M. Current options for the therapy of chronic hepatitis B Infection. Curr Infect Dis Rep 2001; 3: 137-142.
8. Goto T, Kato N, Ono-Nita SK, Yoshida H, Otsuka M, Shiratori Y, Omata M. Large isoform of hepatitis delta antigen activates the rat smooth muscle (SM) 22 α promoter via enhancement of transcriptional ability of serum response factor. Cells of the Hepatic Sinusoid 2001; 8: 223-224.
9. Sato S, Shiratori Y, Imamura M, Teratani T, Obi S, Koike Y, Imai Y, Yoshida H, Shiina S, Omata M. Power Doppler signals after percutaneous ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma predict local recurrence of tumors: a prospective study using 199 consecutive patients. J Hepatol 2001; 35: 225-234.
10. Kato J, Kato N, Yoshida H, Ono-Nita SK, Shiratori Y, Omata M. Hepatitis C virus NS4A and NS4B proteins suppress translation in vivo. J Med Virol 2002; 66: 187-199.
11. Otsuka M, Kato N, Taniguchi H, Yoshida H, Goto T, Shiratori Y, Omata M. Hepatitis C virus core protein inhibits apoptosis via enhanced Bcl-x_L expression. Virology 2002 (in press).
12. Kato N, Yoshida H, Otsuka M, Shiratori Y, Omata M. Induction of proliferation-related signals by hepatitis C virus. In: Okita K ed. Growth, proliferation, and apoptosis in hepatocytes. Springer-Verlag Tokyo. 2002: 81-98.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

C型慢性肝疾患のIFN治療による肝発癌抑止と生命予後改善に関する研究

分担研究者 横須賀 収 千葉大学大学院医学研究院腫瘍内科学 講師

研究要旨：肝生検によりC型慢性肝疾患と診断された459例を対象とし、肝発癌、生死に関する疫学調査を行なった。IFN投与群355例(著効116例、有効37例、無効202例)のうち死亡は33例(著効1例、有効0例、無効32例)に見られ、死因は肝癌が14例(42%)、肝不全4例、静脈瘤破裂1例、その他の癌4例、脳血管障害4例、その他6例であった。一方、非投与群104例の死亡は15例で、死因は肝癌が11例(73%)、肝不全1例、その他の癌1例、脳血管障害1例、その他1例で肝臓病関連死が多く認められた。死亡に寄与する有意な危険因子は、年齢、男性、肝線維化、肝発癌であった。IFNを含めた包括的治療は、C型慢性肝疾患患者の肝発癌を抑え、肝臓病関連死を減少させることにより生命予後を改善すると考えられた。

A. 研究目的

本邦における肝細胞癌による死者は年間3万人におよぶ。その90%はウイルス性肝炎によるものであり、特にC型肝炎ウイルス感染に伴うものが約70%を占めている。C型慢性肝疾患に対するインターフェロン(IFN)治療が、肝癌の発生を抑えるかどうか、また長期生命予後を改善するかどうかを臨床疫学的に検討した。

B. 研究方法

1986年から1998年に当科で肝生検によりC型慢性肝疾患と診断された459例を対象とした。IFN投与群(著効、有効、無効)と非投与群に分け、肝癌発生の有無、生死の調査を行ない、性別、年齢、輸血歴、IFN治療、治療効果、肝組織、セロタイプ、ウイルス量、GPT値の経過、肝生検時のGOT、GPT、ALB、PLT値についてCox比例ハザードモデルを用いて統計学的に有意な因子を解析した。

C. 研究結果

IFN投与群は355例(男228例、女127例、平均年齢 49 ± 12 歳)で著効116例、有効37例、無効202例であった。非投与群は104例(男52例、女52例、平均年齢 53 ± 11 歳)で全体の平均観察期間は 8.2 ± 2.9 年であった。死亡はIFN投与群では33例(著効1例、有効0例、無効32例)に見られ、死因は肝癌が14例(42%)、肝不全4例、静脈瘤破裂1例、その他の癌4例、脳血管障害4例、その他6例であった。一方、IFN非投与群の死亡は15例で、死因は肝癌が11例(73%)、肝不全1例、その他の癌1例、脳血管障害1例、その他1例で肝臓病関連死が多く認められた($p=0.0426$)。

死亡に寄与する有意な因子は、年齢が1歳増える

ごとにオッズ比1.044、男は女に比べ2.889、肝組織F3、F4はF0/1に比べオッズ比が各々3.121、4.985で、肝発癌例は無しに比べオッズ比3.173であった。

肝発癌は、IFN投与群では44例(著効4例、有効1例、無効39例)、非投与群は19例に認められた。著効で肝癌の発生した4例はF1が2例、F2が1例、F4が1例で、IFN終了後6~8年後に発癌した。肝発癌に及ぼす因子を多変量解析すると、年齢が1歳増えるごとにオッズ比1.061、肝組織F2、F3、F4はF0/1に比べオッズ比が各々4.658、7.746、12.18、IFN非投与群に比べIFN著効群はオッズ比が0.287、GPT経過80以上は80未満に比べオッズ比1.840で有意であった。

D. 考察

IFN治療で著効あるいは有効となった症例の生命予後は良好であり、特に肝臓病関連死の減少が認められた。肝臓病関連死は全死亡48例のうち31例(65%)を占め、特に肝癌による死亡が25例(52%)と多いことから、肝発癌を抑えることが生命予後を改善することにつながると考えられた。肝発癌リスクを下げるためには、肝組織の進展を抑え、ウイルスの駆除、GPT値を80未満に保つことが重要であると考えられた。

E. 結論

IFNを含めた包括的治療は、C型慢性肝疾患患者の肝発癌を抑え、肝臓病関連死を減少させることにより生命予後を改善すると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

- 1) Kawai S, Yokosuka O, Imazeki F, Maru Y, Saisho H. State of HBV DNA in HBsAg-negative, anti-HCV-positive hepatocellular carcinoma: Existence of HBV DNA possibly as nonintegrated form with analysis by Alu-HBV DNA PCR and conventional HBV PCR. *J Med Virol* 2001 64; 410-8.
- 2) Ikeuchi T, Yokosuka O, Kanda T, Imazeki F, Seta T, Saisho H. The Roles of TT Virus Infection in Various Types of Chronic Hepatitis. *Intervirology* 2001 44: 219-23.
- 3) Fujiwara K, Yokosuka O, Fukai K, Imazeki F, Saisho H, Omata M. Analysis of full-length hepatitis A virus genome in sera from patients with fulminant and self-limited acute type A hepatitis. *J Hepatol.* 2001; 35: 112-9.
- 4) Kato A, Miyazaki M, Ambiru S, Yoshitomi H, Ito H, Nakagawa K, Shimizu H, Yokosuka O, Nakajima N. Multidrug resistance gene (MDR-1) expression as a useful prognostic factor in patients with human hepatocellular carcinoma after surgical resection. *J Surg Oncol.* 2001;78: 110-5.
- 5) Fujiwara K, Yokosuka O, Ehata T, Saisho H, Sato S, Saotome N, Suzuki K, Okita K, Kiyosawa k, Omata M. Association between Severity of Type A Hepatitis and Nucleotide Variations in 5' Nontranslated Region of Hepatitis A Virus RNA: strains from fluminant hepatitis have fewer nucleotide substitutions. *Gut* (in press)

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

- (ア) 特許取得
なし
- (イ) 実用新案登録
なし
- (ウ) その他
なし

慢性肝炎および肝硬変症における肝癌発生の危険因子に関する研究

分担研究者 荒川泰行 日本大学医学部内科学講座内科3部門 教授

研究要旨: 肝細胞癌発生の危険因子として、慢性肝炎および肝硬変例の肝組織の肝細胞不規則再生(IR)の程度が重要であることが報告されている。我々は手術切除された肝癌症例と肝生検術を施行された慢性肝炎例の肝組織の IR の程度を比較し、肝発癌の危険因子となり得るかについて検討し、IR に関与する遺伝子の検出を DNA array を用いて行った。肝癌例では慢性肝炎例に比較して有意に IR の程度が強く認められた。また慢性肝炎例では F stage の進展と共に IR の程度も強く認められた。したがって IR の程度は肝発癌の背景因子として重要であることが示唆された。IR に関与する遺伝子の検討では、upregulate されている遺伝子(gene)としては、HGF receptor, KiSS-1, MMP-10, p34 protein kinase, CDK4, angiopoietin 1 receptor, paired box protein 3 (PAX3), NCAM-1, matrix metalloproteinase 2 (MMP2)などが検出された。また Down regulate されていた遺伝子としては、matrix metalloproteinase 8 (MMP8), adenylate cyclase VII, semaphorin E, TGF-beta receptor type 1, MARK-3, LCAT, interferon regulatory factor 1, Nk-1 receptor, transcription factor relB, interleukin 15, TNF-alpha converting enzyme. などが検出された。現在解析中である。

A. 研究目的

肝細胞癌は年間約3万人が死亡する予後不良の疾患である。現在まで肝発癌に関する直接的な原因遺伝子は同定されておらず、発癌に関する臨床的な危険因子も確定されていない。このような状況の基で、肝発癌の危険因子を同定することは重要である。我々は肝癌症例と慢性肝炎、肝硬変例の肝細胞不規則再生(IR)の程度を検索し、ウイルス性肝疾患からの肝発癌の危険因子として、この IR の程度が重要であるかについて検討した。さらにこの IR に関与する遺伝子の検出を DNA microarray 法を用いて行った。IR に関与する遺伝子を同定する事が可能であれば、ウイルス性肝炎患者の予後予測が可能であることを意味しており、臨床的に非常に重要である。

B. 研究方法

1993年より日本大学病院にて手術切除および肝生検術を施行された、C型、B型および、非B非C(NBNC)型慢性肝炎(CH)、肝硬変症(LC)およびHCCの、非癌部肝組織におけるIRの程度をスコア化し、HCC例と非HCC例について検討した。検索対象は、B型慢性肝疾患(CLD)18例、C型CLD38例、NBNC型CLD5例と外科的切除を行ったB型HCC24例、C型HCC77例、NBNC型HCC17例である。これらの症例の肝組織標本より、IRの程度を0(none)から4(severe)の5段階に分類しスコア化しCLD群とHCC群を比較検討した。

次に、手術切除された肝細胞癌(HCC)例のうち、

IRの程度が強く認められた症例について、癌部および非癌部肝組織より、DNA micro arrayを用いてIRに関与していると考えられる遺伝子の検出を行った。

C. 研究結果

HCC群の非癌部IRは moderate 以上が67%を占めた。原因別のIRスコアは、B型3.06、C型2.9、NBNC型3.18であり、CLD群のB型1.81、C型1.03、NBNC型1.20と比較して有意にHCC群が高値を呈した。またCLD群ではF stageの進展と共にIRスコアも高くなる傾向が見られた。

遺伝子発現の検討では、upregulate されている遺伝子(gene)としては、Map/microtubule affinity-regulating kinase 3, HGF receptor, KiSS-1, MMP-10, p34 protein kinase, CDK4, IFN gamma receptor beta subunit, angiopoietin 1 receptor, endothelial cell kinase, transcription elongation factor SII, paired box protein 3 (PAX3), neural cadherin, CXC chemochain, interferon gamma, NCAM-1, matrix metalloproteinase 2 (MMP2)などが検出された。また Down regulate されていた遺伝子としては、matrix metalloproteinase 8 (MMP8), adenylate cyclase VII, semaphorin E, TGF-beta receptor type 1, MARK-3, LCAT, interferon regulatory factor 1, Nk-1 receptor, transcription factor relB, interleukin 15, TNF-alpha converting enzyme. などが検出された。

D. 考察

HCC群の非癌部IRスコアは、CLD群と比較して有意に高値を呈した。さらにHCC群では、stagingがF0やF1の症例であっても、IR値が高いこと、

C型のみならず、B型、NBNC型HCC例においても、IRは高値であることより、肝発癌には原因を問わず、IRの関与が重要であることが示唆された。IRが強いということは高癌化状態における遺伝子不安定性の組織学的な表現に相当する。このIRの程度を検索することにより、ほぼ全ての肝疾患において、肝癌発生の危険性を予知できる可能性が高いと思われる。したがって臨床的には、肝生検により、IR値が中等度以上の例では、肝癌発生の高危険度群として、嚴重な経過観察が必要である。

また今回のIRに關与する遺伝子の検出としては、現段階では10種類程度にまで、まず絞り込むことをおこなっている。すなわち現在これらの遺伝子について *in situ hybridization* 法を用いて、IRに一致して発現している遺伝子の特定を行っている。また GeneChip 法については、現在 HCC 例の癌部および非癌部肝組織より、比較的長い RNA の抽出に成功し、現在 cRNA の作成に当たっている。以上 IR に關与する遺伝子については、その特定を早急に決定したい。

E. 結論

肝癌発生の背景因子として、肝細胞不規則再生の程度が重要であることを確認した。ウイルス生肝疾患のみならず、いかなる原因であっても肝発癌には、この肝細胞不規則再生の程度が HCC 発生予測に重要であることが示唆された。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1)Ueno Y, Moriyama M, Uchida T, Arakawa Y: Irregular regeneration of hepatocytes is an important factor in the hepatocarcinogenesis of liver disease, *Hepatology* 33 : 357-362, 2001.2

2)Moriyama M, Matsumura H, Shimizu T, Shioda A, Kaneko M, Miyazawa K, Miyata H, Tanaka N, Uchida T, Arakawa Y: Histopathologic impact of TT virus infection on the liver of type C chronic hepatitis and liver cirrhosis in Japan, *J Med Virol* 64 : 74-81, 2001.

3) Moriyama M, Matsumura H, Aoki H, Shimizu T, Miyauchi I, Saito T, Yamagami H, Kaneko M, Shioda A, Goto I, Tanaka N, Uchida T, Sugitani M, Komiyama K, Arakawa Y: Interferon Therapy Improves the Irregular Regeneration of Hepatocytes in liver with type C Chronic Hepatitis and Liver Cirrhosis. ASMA submitted.

2. 学会発表

1)Yamagami H, Moriyama M, Kaneko M, Shioda A, Tanaka

N, Arakawa Y: The measurement of human hepatocytes growth factor in the blood is useful for predicting the occurrence of hepatocellular carcinoma. 50th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Dalas, TX, USA, November, 2001.

2)Moriyama M, Matsumura H, Goto I, Tanaka N, Arakawa Y: Interferon therapy suppresses the irregular regeneration of hepatocytes and reduces the occurrence of hepatocellular carcinoma. 49th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Dalas, TX, USA, October, 2000.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
現在のところなし

C型慢性肝炎における発ガンと死亡のリスク因子に関する研究

分担研究者 西口修平 大阪市立大学大学院肝胆膵病態内科 助教授

研究要旨： IHIT study にエントリーしていた 398 症例の追跡調査を行い、長期間観察しえた症例を対象に、発癌と死亡に関する危険因子の解析を行った。肝細胞癌は対照群 64 例からは 16 例、IFN 投与群 328 例からは 34 例（内、著効例から 2 例、無効例から 32 例）発症した。発癌に関連する危険因子は高齢、IFN 治療の著効例でないこと、肝組織の線維化が進展していること(F3,F4)であった。対照群では 4 例、IFN 投与群からは 17 例が死亡した。死亡に関連する因子は男性、高齢、肝組織の線維化が進展していること(F3,F4)であった。IFN によって肝臓病関連死が減少する傾向が認められた。

研究協力者

武田 正	大阪市立大学大学院肝胆膵病態内科	講師
田守昭博	大阪市立大学大学院肝胆膵病態内科	助手
羽生大記	大阪市立大学大学院肝胆膵病態内科	助手
西川 学	大阪市立大学大学院生化学教室	助手
塩見 進	大阪市立大学大学院核医学	教授

A. 研究目的

C型慢性肝炎や肝硬変からは高率に肝癌が発症してくるため、発癌予防対策の構築が求められている。我々は、90例のC型肝硬変を対象にインターフェロン(IFN)が発癌抑制効果を有することを始めて臨床的に報告した。その後小俣教授を班長とする8施設が参加した大規模臨床研究(IHIT study)によって、C型慢性肝炎におけるIFNの発癌抑制効果が多数例に於いて実証された。これらの研究を通じて、発癌のリスク因子が解析されてきたが、これらの解析結果は、観察期間が長期間になるにつれ、より精度が高まることが予測できる。今回、IHIT studyにエントリーしていた症例の追跡調査を行い、長期間観察しえた症例を対象に、発癌と死亡に関する危険因子の解析を改めて行った。

B. 研究方法

対象は大阪市立大学肝胆膵病態内科およびその関連病院に受診し、IHIT studyにエントリーしたC型慢性肝炎398例である。今回(2002年3月)、全症例を対象に発癌と生死について再調査した。現時点での追跡可能症例は215例であり、平均観察期間2993±804日に達し、前回の調査時点(1999年10月)より約1.6年延長していた。危険因子の解析は、SASの統計解析プログラム(ver.6.12)を用いて行った。

C. 研究結果

登録症例398例中、対照群(IFN非投与)は64例、IFN投与群は328例である。肝細胞癌は対照群

からは16例、IFN投与群からは34例(著効例から2例、無効例から32例)発症した。発癌に関連する危険因子は、高齢、IFN治療において著効以外の症例、肝組織の線維化が進展していること(F3,F4)であった(表1)。対照群では4例、IFN投与群からは17例(著効例から1例、無効例から16例)が死亡した。死亡に関しては、男性、高齢、肝組織の線維化が進展していること(F3,F4)が有意の危険因子であった(表2)。死因は、対照群の死亡4例の内3例が肝臓関連死であったが、IFN投与群では17例中8例が肝臓関連死であり、IFNによって肝臓病関連死が減少する傾向が認められた。

D. 考察

IHIT studyにエントリーした症例について、再調査を行い、発癌と死亡の危険因子について再検討を行った。今回の検討では、前回の調査に比べより観察期間がより長期間であり、発癌や死亡の症例数も大幅に増加していた。このため、危険因子の解析結果は信憑性が高まったと考えられる。前回の検討では、IFN治療を行えば、ウイルス学的に無効であっても有意に発癌を抑制していたが、今回の結果では、著効例のみに有効性が認められた。これは、本研究ではIFN投与後の経過が長くなったためIFNの効果が薄れ、無効例での発癌例が増加したためと考えられる。我々は、肝癌症例において、非癌部のミトコンドリアDNAの塩基変異数を検索し、炎症の持続すなわち活性酸素種による塩基変異数が増加することを明らかにした。活性酸素によるDNAへの傷害は、染色体DNAもミトコンドリアと同様に曝されていると推測できる。IFNの著効例では、IFN終了後もALTの正常値が持続するため、活性酸素による塩基変異の蓄積は生じないが、無効例ではIFN投与時点において発癌抑制効果が発揮されたとしても、その後の炎症の持続によって癌化の過程が進行すると推測できる。IFNの無効例においても肝臓の

線維化が約3年程度抑制されることが IHIT study によって明らかにされているため、今後定期的な IFN 投与あるいは永続的な IFN 投与がどの程度の発癌抑制効果をもたらすのかを明らかにすべきである。死亡に関わる危険因子では、高齢の男性で肝臓の線維化が進んでいる症例でリスクが高く、これらの背景因子を有する症例に対し IFN は抑制的に働くことが期待されるが、今回の検討では、解析した症例数が少ないため有意差が認められなかった。しかし、IFN 投与例では肝臓病関連死が減少し、相対的に他病死が増加していた。

E. 結論

1. 発癌に関連する危険因子は高齢、IFN 治療において著効となること、肝組織の線維化が進展していること(F3,F4)であった。
2. 死亡に関連する因子は男性、高齢、肝組織の線維化が進展していること(F3,F4)であった。
3. IFN によって肝臓病関連死が減少する傾向が認められた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

- 1) S. Nishiguchi, S. Shiomi, S. Nakatani, et al. Prevention of hepatocellular carcinoma in patients with chronic active hepatitis C and cirrhosis. *Lancet* 2001; 357: 196-197.
- 2) S. Kubo, S. Nishiguchi, K. Hirohashi, et al. Effects of long-term postoperative interferon-a therapy on intrahepatic recurrence after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Ann Intern Med* 2001; 134: 963-967.
- 3) M. Nishikawa, S. Nishiguchi, S. Shiomi, et al. Somatic mutation of mitochondrial DNA in cancerous and noncancerous liver tissue in individuals with hepatocellular carcinoma. *Cancer Res.* 2001; 61: 1843-1845.
- 4) Y. Moriyama, S. Nishiguchi, A. Tamori, et al. Tumor-suppressor effect of interferon regulatory factor-1 in human hepatocellular carcinoma. *Clin. Cancer Res* 2001; 7: 1293-1298.
- 5) S. Kubo, A. Tamori, K. Ohba, et al. Previous or occult hepatitis B virus infection in hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma without hepatic fibrosis. *Dig*

Dis Sci 2001; 11: 2408-2414.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表 1. 肝癌発症に関わる危険因子

		HCC		Relative Risk (RR)			
		n/N (%)	Crude RR (95% CI)	P	Adjusted RR (95% CI)	P	
Sex	Male	31/260 (11.9)	0.84 (0.47-1.49)	0.553	1.32 (0.73-2.39)	0.368	
	Female	19/138 (13.8)	1	1			
Age	(per 10 ages)		1.68 (1.20-2.36)	0.003	1.61 (1.11-2.35)	0.013	
Transfusion	+	12/105 (11.4)	0.64 (0.32-1.25)	0.186			
	-	38/293 (13.0)	1				
IFN Therapy		16/64 (25.0)	1	1			
	+ NR	32/243 (13.2)	0.652 (0.34-1.24)	0.194	0.97 (0.49-1.95)	0.940	
	CR	2/85 (2.4)	0.102 (0.023-0.451)	0.003	0.14 (0.03-0.62)	0.010	
			(Trend P = 0.000)		(Trend P = 0.000)		
F Factor	F0	0/ 23 (0.0)	-	-			
	F1	5/101 (5.0)	1	1			
	F2	11/138 (8.0)	2.14 (0.68-6.75)	0.193	1.96 (0.62-6.19)	0.252	
	F3	23/101 (22.8)	5.73 (1.98-16.6)	0.001	5.53 (1.89-16.2)	0.002	
	F4	11/ 30 (36.7)	8.48 (2.69-26.7)	0.000	8.39 (2.63-26.7)	0.000	
			(Trend P = 0.000)		(Trend P = 0.000)		
A Score	A1	12/134 (9.0)	1				
	A2	10/ 56 (17.9)	2.16 (0.92-5.10)	0.079			
	A3	3/ 22 (13.6)	1.41 (0.39-5.07)	0.597			
			(Trend P = 0.248)				
IFN	IFN α	34/302 (11.3)					
	IFN β	0/ 27 (0.0)					
	IFN $\alpha + \beta$	0/ 3 (0.0)					
Serotype 1	1	24/230 (10.4)	1				
	2	7/ 77 (9.1)	0.75 (0.32-1.74)	0.495			

* This model increases Sex, Age, Transfusion, IFN therapy and F factor.

表 2. 死亡に関わる危険因子

		Dead		Relative Risk (RR)			
		n/N (%)	Crude RR (95% CI)	P	Adjusted RR (95% CI)	P	
Sex	Male	17/260 (6.5)	2.24 (0.75-6.67)	0.147	3.73 (1.23-11.3)	0.020	
	Female	4/138 (2.9)	1	1			
Age	(per 10 ages)		2.02 (1.17-3.49)	0.011	2.58 (1.34-4.96)	0.005	
Transfusion	+	4/105 (3.8)	0.55 (0.19-1.65)	0.288			
	-	17/293 (5.8)	1				
IFN Therapy		4/ 64 (6.3)	1	1			
	+ NR	15/243 (6.3)	1.08 (0.35-3.41)	0.891	2.47 (0.68-9.05)	0.172	
	CR	1/ 85 (1.2)	0.19 (0.02-1.68)	0.135	0.40 (0.04-3.80)	0.425	
			(Trend P = 0.136)		(Trend P = 0.635)		
F Factor	F0	0/ 23 (0.0)	-	-			
	F1	1/101 (1.0)	1	1			
	F2	5/138 (3.6)	3.65 (0.43-31.3)	0.237	3.82 (0.44-32.9)	0.223	
	F3	9/101 (8.9)	8.01 (1.01-63.3)	0.049	10.2 (1.27-82.8)	0.029	
	F4	6/ 30 (20.0)	17.5 (2.10-145.3)	0.008	25.3 (2.96-216.2)	0.003	
			(Trend P = 0.000)		(Trend P = 0.000)		
A Score	A1	4/134 (3.0)	1				
	A2	5/ 56 (8.9)	3.00 (0.80-11.3)	0.237	1.72 (0.31- 9.65)	0.540	
	A3	5/ 22 (22.7)	6.11 (1.64-22.8)	0.007	2.61 (0.40-16.84)	0.314	
			(Trend P = 0.006)		(Trend P = 0.302)		
IFN	IFN α	16/302 (5.3)					
	IFN β	1/ 27 (3.7)					
	IFN $\alpha + \beta$	0/ 3 (0.0)					
Serotype 1	1	12/230 (5.2)	1				
	2	2/ 77 (2.6)	0.39 (0.09-1.75)	0.216			

* This model increases Sex, Age, IFN therapy, and F factor.

* This is adjusted by Sex, Age, IFN therapy, and F factor.

C型慢性肝炎における IFN 療法の効果不十分例の対策に関する研究

分担研究者 山田剛太郎 川崎医科大学附属川崎病院肝臓消化器病センター 部長

研究要旨： C型慢性肝炎の IFN 治療で NR、PR の症例ではその後の肝庇護療法が重要で、特に F3 症例では ALT を 80 以下に維持することで、発癌の抑制が期待される。

研究協力者

新山豪一 川崎医科大学附属川崎病院肝臓消化器病センター 医長
戸川三省 川崎医科大学附属川崎病院肝臓消化器病センター 医長

A. 研究目的

発癌を視野にいたした C型慢性肝炎における IFN 療法の効果不十分例の対策について検討した。

B. 研究方法

IFN 治療後 PR、NR となり 1994 年から 6 年間肝庇護療法(SNMC、UDCA、小柴故湯)を主体とした治療を実施し、発癌の有無を観察できた PR42 例、NR58 例を対象とした。ALT の年平均が 40IU/l 未満を低値群、40 以上 80 未満を中値群、80 以上を高値群にわけ、さらに 6 年間の ALT 変動型を低値群主体の軽度変動 L 型、中値群主体の M 型、高値群主体の H 型に分類し、発癌との関係を検討した。

C. 研究結果

肝発癌症例は PR 8/42、NR 9/58 で、さらに PR、NR100 例を 6 年間の ALT 変動型で分けると発癌は L 型 2 / 32、M 型 6/37、H 型 9/33 であった。また肝の Staging 別発癌率は F1-2 : 1/41、F3 : 8/42、F4 : 8/17 であった。F3 の 6 年間の ALT 変動型別発癌率は L 型 0/11、M 型 2/16、H 型 6/15、F4 例では L 型 2/4、M 型 3/3、H 型 3/10 であった。多変量ロジスティック回帰モデルを用いた肝発癌に奇与する因子をとって Staging(F4/F3/F2, 1)、年齢(56 歳以上)、IFN 効果(NR/PR)、ALT 変動型(H/M, L)、血小板値、性別(M/F)について検討した。F1-4 全 100 例の検討では Staging(p:0.028)と 6 年目の平均血小板値(p:0.034)が有意な因子であり、F1-3 の 83 例での検討では ALT 変動型(p:0.049)が有意な因子であった。

D. 考察

肝癌の High risk group に対して ALT を 80 以下

にしかもできるだけ低値にコントロールすることは発癌率を低下させ、さらに長期的な予後の改善が期待できる。しかし強力に肝庇護療法を行っても約 30%の症例では ALT を 80 以下にコントロールできないのも現状である。リバビリン併用 IFN 治療や、C-IFN、PEG-IFN など新しい IFN 製剤や IFN 長期投与による HCV 持続感染症例の治療が今後の課題と考えられる。

E. 結論

C 型慢性肝炎の IFN 治療で NR、PR の症例ではその後の肝庇護療法が重要で、特に F3 症例では ALT を 80 以下に維持することにより、発癌の抑制が期待できる。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表
論文発表

新山豪一、他：C型慢性肝炎における IFN 療法の効果不十分例の対策. ミレニアム消化器 2000 : 77-80、2000.

H.知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

C型肝炎におけるIFN治療と肝発癌に関する研究

分担研究者 佐田通夫 久留米大学医学部第二内科 教授

研究要旨：C型慢性肝疾患例634例を対象に、肝発癌の検討を行った。634例中、IFN治療を行ったのは359例で、うち116例がIFN治療後も持続的なウイルス駆除が得られた例(CR)であり、残り243例がウイルス駆除が得られなかった(NR)。CR例からの発癌は、3例(2.6%)であり、NR例からの発癌は、19例(7.9%)でCR例に比し、約3倍の発癌率であった。 Kaplan-Meier法で累積発癌率を検討すると、CR例では有意に発癌率が低かった($P<0.05$)。CR例からの発癌3例中2例は、肝癌の再発を認めていない。IFN未治療の183例からは、16例(8.7%)発癌し、NR例とほぼ同等であった。これらより、IFN治療によりウイルス駆除が得られた例では有意に発癌の危険度が低下すると考えられた。

研究協力者

井出達也 久留米大学医学部第二内科 助手

A. 研究目的

C型慢性肝疾患患者にIFN治療を行うと、約1/3の症例で、ウイルスの駆除(持続消失)が得られることがわかっている。ウイルス駆除が得られた症例では、肝発癌の危険度が低下するか否かを検討する。

B. 研究方法

C型慢性肝疾患例634例を対象とした。634例中、IFN治療を行ったのは359例で、うち116例がIFN治療後も持続的なウイルス駆除が得られた例(CR)であり、残り243例がウイルス駆除が得られなかった(NR)。IFN治療を行わなかった例は183例であった。CRとは、IFN治療後6ヶ月以後も持続的にHCV RNAが陰性化している例とし、それ以外をNRとした。

C. 研究結果

CR例の観察期間は、 5.9 ± 2.6 年であり、NR例のそれは 6.7 ± 2.8 年であり、NR例の方が観察期間が長かった。またCR例は、NR例に比し、有意にHCV RNA量が少なく、serotype 1の例の割合が少なかった。CR例からの発癌は、3例(2.6%)であり、NR例からの発癌は、19例(7.9%)であり、Kaplan-Meier法で累積発癌率を検討すると、CR例では有意に発癌率が低かった($P<0.05$)。CR例からの発癌3例中2例は、肝癌の再発を認めていない。IFN未治療の183例からは、16例(8.7%)が発癌し、NR例とほぼ同等であった。

D. 考察

今回、観察期間がCR例で短かったが、これはCRになると患者の病院受診率が減ることが関与していると考えられた。肝発癌に関しては、ウイルス駆除例では有意に発癌率が低下していたが、NRでは未治

療例に比し発癌率は差がなかった。NR例でもALT値正常化例では、発癌率が低いことがすでに判明しており、今後さらに調査を進める予定である。

E. 結論

IFN治療によりウイルス駆除が得られた例では有意に発癌の危険度が低下すると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

- 1) Takato Ueno, Tatsuya Ide, Osamu Hashimoto, Yasuyo Uchimura, Takuji Torimura, Ryukichi Kumashiro, Sadataka Inuzuka, Michio Sata. Long-term follow up of interferon-treated chronic hepatitis C and serum hepatic fibrosis markers. *Hepato-Gastroenterology* 48: 1124-1128, 2001.
- 2) Michio Sata, Yumiko Nagao. Hepatitis virus and extrahepatic manifestations - skin, mucosa, muscle, and hematopoietic organs -. *Internal Medicine* 40: 185-189, 2001.
- 3) Satsuki Kobayashi, Tatsuya Ide, Michio Sata. Detection of YMDD motif mutations in some lamivudine-untreated asymptomatic hepatitis B virus carriers. *Journal of Hepatology* 34: 584-586, 2001.
- 4) Yumiko Nagao, Michio Sata, Seiji Noguchi, N Tajiri, Naofumi Ono, T Fukuda, Tamamitsu Kameyama, Takato Ueno. Various extrahepatic manifestations caused by hepatitis C virus infections. *Review Serices Hepatitis The Schering-Plough Journal of Hepatitis* 3: 15-16, 2001.
- 5) 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. 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. 肝臓 42: 126-132, 2001.

F. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

C型慢性肝疾患に対するインターフェロン治療の生命予後改善に関する研究

分担研究者 藤山重俊 熊本大学医学部第三内科 助教授

研究要旨：C型慢性肝疾患に対するインターフェロン(IFN)治療の長期効果としての生命予後改善効果の評価を目的として、肝生検施行後1年以上経過観察した526例につき、治療効果別に無治療例と合わせて検討した。IFN治療によりウイルス消失が得られた群およびALTが80U/L以下に安定化した群は、無効群、無治療群に比較して、肝癌発生、非代償期への移行、生存とも改善が認められた。死亡例はIFN治療群の10例全例が、また無治療群の12例中10例が肝癌関連死であったことから、IFN治療による生命予後の改善は、主に肝癌抑止に起因すると考えられた。

研究協力者：

田中基彦、近澤秀人、永濱裕康 熊本大学医学部第三内科
相良勝郎 熊本地域医療センター
赤星玄夫 西日本病院
飯田三郎 熊本託麻台病院

A. 研究目的

C型慢性肝疾患に対するインターフェロン(IFN)治療の肝癌抑止効果は既に明らかとなっている。今回、IFN治療の生命予後改善効果に関して検討した。

B. 研究方法

肝生検後1年以上経過観察したC型慢性肝疾患526例を対象とした。総投与量250MU以上のIFNを投与した症例をVSR; IFN治療後HCV RNAが持続陰性化した症例、BSR; HCV RNAが持続陰性化せずALTが持続正常化した症例、PR; HCV RNAが持続陰性化せずALTが80U/L以下を維持した症例、NR; その他の症例、に分類し、IFNを投与しなかった症例をControl群とした。肝癌発生、生存に加え、顕性黄疸、腹水、肝性脳症の出現を非代償期への移行とし比較検討した。

C. 研究結果

IFN治療群は437例(F1 53例, F2 176例, F3 168例, F4 40例; VSR 183例, BSR 27例, PR 103例, NR 121例)で年齢48.7±10.8歳、観察期間5.6±3.4年、Control群は89例(F1 15例, F2 22例, F3 25例, F4 27例)で年齢54.2±9.8歳、観察期間6.4±2.6年であった。肝癌発生はControl群から24例、IFN治療群のVSRから3例、BSRから0、PRから3例、NRから19例であり、VSR、BSR、PR

例はControl群、NR例に比して肝癌発生率が有意に低かった。非代償期への移行はControl群から15例、IFN治療群のVSRから1例、PRから3例、NRから8例で、VSR、PRからの移行はいずれも肝癌発生後の肝不全に伴うものであった。肝癌未発生例の4例(Control群3例, NR 1例)が、また肝癌発生以前に3例(Control群2例, NR 1例)が非代償期に移行した。VSR、BSR、PR例はControl群、NR例に比して非代償期への移行が有意に低率であった。観察期間にControl群の12例が死亡し、うち10例が肝癌関連死で、他病死、肝不全死が各1例であった。一方、IFN治療群では10例が死亡したが、いずれも肝癌関連死であった。

D. 考察

IFN治療により生命予後が改善されるが、主に肝癌発生抑止に起因すると思われた。また、VSR例に限らずALTの安定化した症例では非代償期への移行抑止効果も期待され、さらに長期にわたる経過観察が必要である。

E. 結論

C型慢性肝疾患に対するIFN治療で、主に肝癌発生抑止により生命予後も改善されることが予測されるが、長期追跡により明らかになると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

- 1) 藤山重俊, 田中基彦: C 型肝炎の疫学と治療 - 特に IFN 療法後の長期予後, 臨床病理 48, 5-13, 2000
- 2) 永濱裕康, 藤山重俊: 肝癌ハイリスクグループのフォローアップ, 肝胆膵 43, 775-783, 2001
- 3) Fujiyama S, Chikazawa H, Honda Y, et al. Effective interferon therapy for chronic hepatitis C patients with low viral loads. Hepato-Gastroenterol. 49, 2002 (in press)

学会発表

- 1) Tanaka M, Fujiyama S, Chikazawa H, et al. Interferon therapy reduces the incidence of hepatocellular carcinoma and improves the prognosis in patients with chronic liver disease C. 12th Meeting of Asia Pacific Association for the Study of Liver, Fukuoka, June 3-4, 2000.
- 2) 近沢秀人, 藤山重俊, 林田卓, 他。C 型慢性肝炎に対するインターフェロン再投与例の検討。第 87 回日本消化器病学会総会 (東京) 2001 年 4 月
- 3) 田中基彦, 藤山重俊, 富田公夫。C 型慢性肝疾患に対するインターフェロン治療の生命予後改善に関する検討。第 88 回日本消化器病学会総会 (旭川) 2002 年 4 月 (予定)
- 4) 藤山重俊。C 型慢性肝炎に対するインターフェロン療法後 HCV RNA 持続消失例からの肝細胞癌発生例の検討 - 九州地区多施設共同研究 -。第 79 回日本消化器病学会九州支部例会 (久留米) 2002 年 5 月 (予定)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし