



B型慢性肝炎の治療適応・治療目標について教えてください

HBVキャリアの多くは25歳までに自然経過中に肝炎を起こしながらSCし、その結果ウイルスの増殖停止や低下が生じ肝炎は鎮静化します。よって、治療の原則は自然経過でSCする可能性が低く、かつALT異常値を繰返すような進行性の可能性が高い症例が治療対象となります。

最終治療目標はHBe抗原陰性化のみならずHBs抗原も陰性化させることですが、母子感染患者主体の本邦ではHBs抗原陰性化状態まで持ち込むことはかなり困難であるため、まずは肝炎の活動性を低下させることによって

肝硬変・肝がんへの進行を抑制していく治療が主体となります。そこで、第一の治療目標はSCによってHBV DNA量を減少させると同時に肝炎の活動性を低下させることとなります。しかし、SCさせることのできない症例やSCしても依然HBV DNAが陽性でALT値の上昇が頻回に起きるような症例では、第二の治療目標としてHBV DNA量やALT値を持続的に低値に保つこととなります。代表的な治療法としてはステロイド離脱療法・インターフェロン療法・ラミブジン単独療法の3種類が挙げられます(表1)。

表1 B型慢性肝炎に対する各種治療法の比較

	適応および有効例	禁忌および要注意例
①ステロイド離脱療法	<ul style="list-style-type: none"> ・ HBe抗原陽性のみ ・ ALT上昇傾向 	<ul style="list-style-type: none"> ・ AST値がALT値よりも優位に上昇 ・ 過去、現在に黄疸歴を有する ・ AFP高値 ・ 肝硬変症例 ・ HBV DNA量高値(1000 Meq/mL以上)
②インターフェロン療法	<ul style="list-style-type: none"> ・ HBe抗原陽性・陰性(保険上はHBe抗原陽性かつHBV DNA陽性の症例が適応) ・ ALT低下傾向(HBe抗原陽性例) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 血小板数、白血球数の減少 ・ うつ病などの精神疾患 ・ 眼底出血等の網膜微小循環障害 ・ 自己免疫疾患
③ラミブジン単独療法	<ul style="list-style-type: none"> ・ HBe抗原陽性・陰性 ・ 黄疸を伴う肝炎重症化例* 	<ul style="list-style-type: none"> ・ HBe抗原陽性かつHBV DNA量高値例は要注意(耐性株由来の肝炎再燃を高率に起こす。) ・ Genotype Cでは耐性株由来の肝炎再燃が黄疸を伴う肝炎重症化*まで至ることがある。 ・ Genotype Bの subgroup BaはBj**よりも耐性株由来の肝炎再燃を起こしやすい。

*総ビリルビン3.0mg/dL以上、ALT 300 IU/L以上に上昇し、プロトロンビン時間が75%未満まで低下する肝炎の増悪。

**Ba (アジア型)、Bj (日本型)。



ステロイド離脱療法とは何ですか？

プレドニゾロン (PSL) 中止後に起こる強い免疫賦活現象を利用してウイルス量減少, HBe抗原陰性化, ALT値正常化を目指す治療法です。この治療は2003年10月に開催された日本肝臓学会大会のコンセンサスマーケティングでも推奨された治療で, HBe抗原陽性症例が治療対象となります。具体的にはPSL 40 mg/dayを1週間, その後, 30 mg/day, 20 mg/dayと漸減し中止しますが, 治療開始のタイミングとしてはALTが上昇傾向の時

点で開始することが大切です。ただし, HBV DNA量高値 (1000 Meq/mL以上), 肝硬変, AFP高値, AST値がALT値よりも優位に上昇している症例, 黄疸歴のある症例では肝炎重症化をきたす可能性があるため禁忌とされています。このように, 症例の選択と治療開始のタイミングが非常に重要であり, 肝炎増悪の可能性もあるため専門医での施行が望ましい治療法であるといえます (表1)。



インターフェロン (IFN) 療法とは何ですか？

B型慢性肝炎に対するIFN療法は, 2000年4月より24週間の長期投与が可能となり, 治療成績の向上が期待されています。治療開始のタイミングとしては, まずHBeAg陽性症例ではALT高値で低下傾向にあることと, HBV DNA量が少ない時点で開始することが大切です。また, 保険上ではまだ認可されていないものの, HBe抗原陰性でもALT, HBV DNAが異常値を繰り返す症例に対する

IFN間欠投与が肝炎鎮静化に有効なこともわかってきています。その他にも, HBV DNAやHBe抗原の陰性化による肝機能正常化と免疫賦活効果をはじめとする多面的な生理活性作用によって発がん抑制作用や予後改善作用がもたらされる可能性があります。ただし, 血小板・白血球数低下, うつ状態, 網膜微小循環障害のような副作用には注意を要します (表1)。



ラミブジン (LAM) 単独療法とは何ですか？

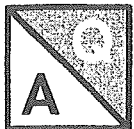
逆転写酵素阻害薬のLAM (ゼフィックス) は強力な抗ウイルス薬です。HBe抗原陽性・陰性いずれの症例も治療対象であり, 治療を開始すると4週間以内に速やかにウイルス量の減少がみられ, ALT値もそれに伴い高率に正常化します。その他, 最近では黄疸を伴う肝炎重症化例の劇症化進展阻止効果にも期待が寄せられています (表1)。

しかし, このように強力な抗ウイルス作用を有する反面で使用する際の注意点も存在します²⁾。まず, 第一にはLAM中止後の肝炎再燃です。第二には長期投与による耐性ウイルス (YMDD motif mutant) 出現に伴う肝炎再燃です (breakthrough hepatitis)。特に, HBe抗原陽性でHBV DNA量が多い症例ではbreakthrough hepatitisが起りやすいため,

HBe抗原陰性でHBV DNA量が高値でない症例が治療適応となります。もしもbreakthrough hepatitisが起きてしまった場合、現在はIFNや強力ネオミノファーゲンC (SNMC) の併用で対処していますが、将来的にはLAM以外の新たな抗ウイルス薬 (Adefovir dipivoxil, Entecavir等) との併用療法が期待されています。

HBV genotypeとlamivudine耐性についても近年研究が進んできています。まず、当院

でbreakthrough hepatitisを起こし黄疸を伴う肝炎重症化状態まで進行した症例はいずれもGenotype CのHBe抗原陽性例です。またGenotype BはHBe抗原陰性例からも耐性株が出現する傾向があります。さらにGenotype Bはアジア型 (Ba) と日本型 (Bj) の subgroupに分かれ、それらは耐性株出現率が異なることもわかってきているため、投薬前にgenotypeも加味する必要があります³⁾。



B型慢性肝炎の各種治療成績は どのようなものですか？

1. ステロイド離脱療法

SC率は1年 27.8%, 2年 38.9%。HBe抗原陰性化率は1年 33.3%, 2年 38.9%です⁴⁾。

2. IFN療法

4週間連日短期投与の1年後のHBe抗原陰性化率は10~20%と不良でしたが、300万単位を週2回で1年間投与した当院のHBe抗原

陰性化率は40.7%です⁵⁾。

3. LAM単独療法

HBe抗原陰性化率は1年後39%, 2年後45%です。耐性ウイルス出現率は1年 13%, 2年 26%, 3年 30%で、breakthrough hepatitis出現率は1年 4%, 2年 14%, 3年 27%です。

[文 献]

- 1) 熊田博光：慢性肝炎。“新臨床内科学，第8版”高久史磨，尾形悦郎，黒川 清 他 監修。医学書院，pp 863-868, 2002
- 2) Yuen MF, Sablon E, Hui CK et al : Factors associated with hepatitis B virus DNA breakthrough in patients receiving prolonged lamivudine therapy. Hepatology 34 : 785-791, 2001
- 3) Akuta N, Suzuki F, Kobayashi M et al : The influence of hepatitis B virus genotype on the development of lamivudine resistance during long-term treatment. J Hepatol 38 : 315-321, 2003
- 4) Akuta N, Suzuki F, Tsubota A et al : Long-term clinical remission induced by corticosteroid withdrawal therapy (CSWT) in patients with chronic hepatitis B infection. Dig Dis Sci 47 : 405-414, 2002
- 5) Arase Y, Tsubota A, Saitoh S et al : Randomized, controlled trial of natural interferon- α therapy for e-antigen-positive chronic hepatitis B patients. Hepatology Research 23 : 98-104, 2002

検印省略

新臨床研修ガイドラインに基づく

消化器内科Q&A

— 研修医からの質問 319 —

定価(本体 5,700 円 + 税)

2005 年(平成 17 年) 4 月 23 日発行

第 1 版第 1 刷©

編者 たか はし しん いち
高橋 信一

発行者 渡辺 嘉之

発行所 株式会社 総合医学社

〒101-0061 東京都千代田区三崎町 1-1-4

電話 03-3219-2920 FAX 03-3219-0410

URL: <http://www.sogo-igaku.co.jp>

Printed in Japan

ISBN4-88378-172-0 C3047 ¥5700E

株式会社シナノ

- ・本書に掲載する著作物の複製権・翻訳権・上映権・譲渡権・公衆送信権(送信可能化権を含む)は株式会社総合医学社が保有します。
- ・**JCLS** (株)日本著作出版権管理システム委託出版物)
本書の無断複製は著作権法上での例外を除き禁じられています。複製される場合は、その都度事前に(株)日本著作出版権管理システム(電話 03-3817-5670, FAX 03-3815-8199)の許諾を得てください。

消化器疾患 診療実践ガイド

診察室ですぐに使える卓上リファレンス

編集
伊藤俊之

編集協力
伊藤俊之

文光堂

●AIDS の消化器病変	榊 信廣	816
●GVHD の消化器病変	大岡真也・渡辺 守	817

11 消化器領域における遺伝性疾患

●消化器領域における遺伝性疾患(カウンセリングを含めて)	石川秀樹	820
------------------------------	------	-----

付 録

823

●消化器領域における診療ガイドライン

a. EBM に基づく胃潰瘍診療ガイドライン	佐藤貴一・菅野健太郎	824
b. <i>H. pylori</i> 感染の診断と治療のガイドライン —2003 年改訂版—	浅香正博	829
c. 胃癌治療ガイドライン	佐々木常雄	833
d. 急性膵炎の診療ガイドライン	平田公一	837
e. 消化器内視鏡ガイドライン	岡崎和一	842
f. C 型慢性肝炎治療ガイドライン	鈴木文孝・熊田博光	848
●偶発症とその対策—偶発症の実態と医療過誤	金子榮藏	850
●特定疾患制度について	鈴木康夫	855
●統計の基礎知識	森實敏夫	860
●肝区域, 胆道系の区分, 腹部血管像	井上達夫・工藤正俊	867
●消化管の正常組織像	岩永敏彦	872
●performance status(PS), 効果判定基準, 体表面積換算表, TNM 分類	松本繁己	883
●薬剤一覧表		893
●主訴・診察所見の用語集	伊藤俊之	937
●英会話	伊藤俊之	942
●略語		954

索引

957

との文字が読めるような状態で訂正する。紙であれば訂正部分に一本線で線を引き、署名と訂正日付を入れる。電子媒体を訂正するときには古いバージョンのデータと訂正データの双方を残す。その際にも、訂正前後のデータをそれぞれバックアップ保存する。

6) 記録の開示

- 医療記録の作成は医師に委ねられるが、その所有権や使用权は患者本人に帰するので、患者の要求に応じて記録のコピーを渡す義務がある。
- 未成年者や禁治産者では親権者が責任をもつ。

文 献

- 1) 日本消化器内視鏡学会監修：消化器内視鏡ガイドライン，第2版，医学書院，東京，2002
(岡崎和一)

● 消化器領域における診療ガイドライン

C 型慢性肝炎治療ガイドライン

厚生科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）における「C型肝炎ウイルスの感染者に対する治療の標準化に関する臨床的研究」の研究結果に基づきC型慢性肝炎治療のガイドラインを作成した¹⁾。

■ 2005年度版C型慢性肝炎に対する治療のガイドライン

2005年度版のC型慢性肝炎に対する治療のガイドラインは2004年度に提示した治療の標準化ガイドラインを補足，修正し作成した（表1，2）。治療はインターフェロン療法とインターフェロン以外の治療に分けて記載した。

1) インターフェロン治療

2005年度版は genotype 1 の高ウイルス量症例に対してペグインターフェロン（Peg-IFN） $\alpha 2b$ と ribavirin 48 週間併用療法が保険適応になり genotype 1 の高ウイルス量症

例ではこの治療が基本となる。またインターフェロン（IFN）単独長期（2年間），Peg-IFN $\alpha 2a$ （48週間）などの治療も症例によっては優先される。ただし Peg-IFN $\alpha 2a$ はウイルス量 500 KIU/ml 以上（アンプリコア法）の高ウイルス量症例では効果が少なく 500 KIU/ml 以下の症例を適応とした。IFN 単独長期投与は Peg-IFN $\alpha 2b$ と ribavirin の併用療法が施行できない症例（高齢である症例や糖尿病，高血圧症などの合併症を有する症例）で優先される治療法である。

genotype 1 の低ウイルス量の症例は初回投与の場合 IFN（24 週間），Peg-IFN $\alpha 2a$ （24～48 週間）投与とした。genotype 2 の低ウイルス量の症例は初回投与の場合 IFN（8～24 週間），Peg-IFN $\alpha 2a$ （24～48 週間）投与とした。genotype 2 の低ウイルス量症例で早期に RNA が陰性化した場合は短期投与も考慮すべきである。genotype 2 で高ウイルス量症例では，低ウイルス症例よりも治療効果が劣るため IFN（Intron A）と ribavirin 併用療法（24 週間），IFN 単独長期（24～48 週間），Peg-IFN $\alpha 2a$ （48 週間）投与が必要である。

一方C型慢性肝炎に対するIFNの再治療の原則は，初回治療の無効例の要因を検討し，治癒目的の治療か，進展予防（発癌予防）の少量長期療法を選択すべきである。治癒目的の治療の再投与症例では genotype 1 の高ウイルス量症例の場合，初回投与と同様の治療方針となる。また genotype 1 の低ウイルス量症例と genotype 2 の再投与症例では，IFN（Intron A）と ribavirin 併用療法（24 週間），Peg-IFN $\alpha 2a$ （48 週間），IFN 単独長期（48 週間）が適切と判断した。さらに 1b 型，高ウイルス量の Peg-IFN と ribavirin 併用療法の非適応症例に対する IFN 単独長期療法のガイドライン（図1）を提示した。血清 HCV RNA の陰性化が困難な症例では維持目的（進展予防，発癌予防）での IFN 長期少量間歇投与も考慮すべきである。

表1 平成16年度C型慢性肝炎の治療ガイドライン（初回投与）

ウイルス量	genotype 1	genotype 2
高ウイルス量	Peg-IFN α 2b : Peg-Intron+ribavirin (48週間) IFN長期 (2年間)*	Intron A+ribavirin (24週間) Peg-IFN α 2a : Pegasys (48週間)
100 IU/ml以下	Peg-IFN α 2a : Pegasys 48週間**	IFN (24~48週間)*
100 IU/ml以下	IFN (24週間) Peg-IFN α 2a : Pegasys (24~48週間)	IFN (8~24週間) Peg-IFN α 2a : Pegasys (24~48週間)

*Peg-Intron+ribavirin 非適応症例.

**高ウイルス症例のうち中等度 (100~500 KU/ml) の症例.

表2 平成16年度C型慢性肝炎の治療ガイドライン（再投与）

ウイルス量	genotype 1	genotype 2
高ウイルス量	Peg-IFN α 2b : Peg-Intron+ribavirin (48週間) Peg-IFN α 2a : Pegasys (48週間)	
100 IU/ml以下	IFN長期 (2年間)	
100 IU/ml以下		Intron A+ribavirin (24週間) Peg-IFN α 2a : Pegasys (48週間) IFN (48週間)

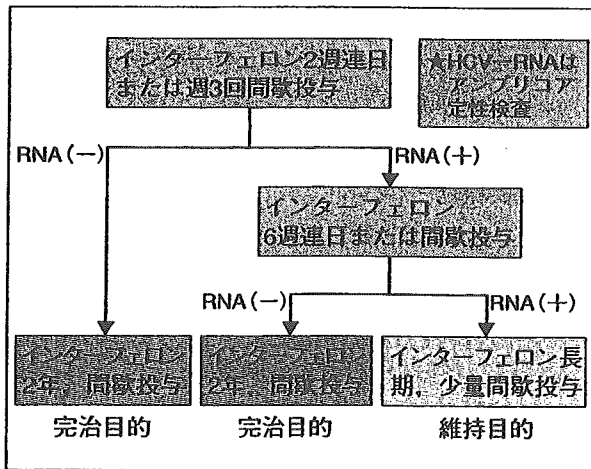


図1 1b型、高ウイルス量のPeg-IFN+ribavirin非適応症例に対するIFN単独長期療法のガイドライン(2005年度)

2) インターフェロン無効例、非適応例に対する治療

治療のガイドラインとして、

1. ALT値100 IU/l以下の症例に対しては、第一選択はウルソ600mg,
2. ALT値100 IU/l以上の症例に対しては、第一選択はSNMC(40~100 ml/日)+ウルソ600mgとして提示している(2004年度版に提示している).

表3 C型慢性肝炎の血清トランスアミナーゼの目標値

1. C型慢性肝炎 grade 1 (F1) では、持続的に正常値の1.5倍以下にcontrolする
2. C型慢性肝炎 grade 2~3 (F2~F3) では、極力正常値にcontrolする

3) C型慢性肝炎の治療の目標

1. C型慢性肝炎 grade 1 (F1) では、持続的に正常値の1.5倍以下にcontrolする。
2. C型慢性肝炎 grade 2~3 (F2~F3) では、極力正常値にcontrolすることである(表3)。

そしてC型慢性肝炎に対しては、安全性と効果を考慮して、治癒目的の強い治療か、進展予防(発癌予防)の長期療法(インターフェロンあるいは肝庇護剤)を選択すべきと思われる。

文献

- 1) 厚生労働科学研究費補助金、肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎分野)、C型肝炎ウイルスの感染者に対する治療の標準化に関する臨床的研究、平成16年度総括・分担研究報告書、平成17年3月

(鈴木文孝・熊田博光)

[検印省略]

消化器疾患診療実践ガイド

定価(本体 10,000 円+税)

2005 年 10 月 1 日 第 1 版第 1 刷発行

編 集 = 千 葉 勉
井 廻 道 夫

発行者 = 浅 井 宏 祐

発行所 = 株式会社 文 光 堂

〒 113-0033

東京都文京区本郷 7-2-7

電話 東京 (03) 3813-9591(編集)

東京 (03) 3813-5478(営業)

乱丁・落丁の際はお取り替えいたします。

印刷所 = 株式会社 真 興 社

©千葉 勉・井廻道夫 2005 Printed in Japan

ISBN4-8306-1861-2

- ・本書の複製権・上映権・譲渡権・公衆送信権（送信可能化権を含む）は株式会社文光堂が保有します。
- ・**JCLS** <(株)日本著作出版権管理システム委託出版物>
本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(株)日本著作出版権管理システム（電話 03-3817-5670, FAX 03-3815-8199, e-mail:info@jcls.co.jp）の許諾を得てください。

Annual Review

編集 | 戸田剛太郎 せんぽ東京高輪病院院長
税所 宏光 千葉大学教授
寺野 彰 獨協医科大学学長
幕内 雅敏 東京大学教授

Ann Intern Med
New Engl J Med
Circulation
Lancet
Ann Rev Biochem
Ann Surg
Nature
Ann Rev Immunol

Endocr Rev
Science
Ann Neurol
Gastroenterology
Cell
Annu Rev Neurosci

JAMA
J Natl Cancer I

中外医学社

2005

2. インターフェロン・リバビリン療法の効果予測	……………	<岡上 武>	145
IFN, Rib 併用 24 週間治療の効果予測 PEG-IFN, Rib 併用 48 週間治療の効果予測			
3. 肝発癌予防	……………	<池田健次>	148
インターフェロンによる肝発癌予防 ビタミンによる肝発癌予防 その他の薬剤による肝発癌抑制 肝癌発癌抑制をレビューした論文			
4. 肝癌に対する局所療法	……………	<泉 並木>	154
ラジオ波焼灼療法 radiofrequency ablation (RFA) マイクロ波凝固療法 microwave coagulation therapy (MCT) エタノール局注療法 percutaneous ethanol injection (PEI) 凍結融解療法 cryoablation 各種局所療法の比較			
5. 胆, 膵の内視鏡治療	……………	<真口宏介>	160
胆道疾患に対する内視鏡治療 膵疾患に対する内視鏡治療 乳頭部腫瘍に対する内視鏡治療 ERCP 後膵炎の予防対策			
6. 消化器臓器 (肝・膵・小腸) の移植	……………	<赤松延久 菅原寧彦 幕内雅敏>	164
肝移植の適応について 肝癌症例に対する肝移植 C型肝硬変症例に対する移植 B型肝硬変症例に対する移植 膵移植の動向 小腸移植の動向			
7. 腸疾患の外科的治療	……………	<大谷剛正 渡邊昌彦>	170
炎症性腸疾患の成因 炎症性腸疾患の内科的治療 潰瘍性大腸炎外科治療 クロウン病外科治療 大腸憩室症 その他			
8. 胆道疾患の外科的治療	……………	<岸 庸二 幕内雅敏>	175
腹腔鏡手術 総胆管拡張症, 膵胆管合流異常 肝門部胆管癌 中下部胆管癌 胆嚢癌 胆道癌と肝移植			
9. 膵臓疾患の外科的治療	……………	<宮崎 勝 伊藤 博 木村文夫>	181
膵癌 嚢胞性膵疾患 膵内分泌腫瘍 急性膵炎 慢性膵炎 膵移植 術後合併症			
10. 小児消化器外科	……………	<宮野 武 金山和裕>	189
食道閉鎖症 ヒルシュスプルング病 胆道拡張症, 膵胆管合流異常 胆道閉鎖症, 生体肝移植 小腸移植, 再生医療			

3. 肝発癌予防

虎の門病院消化器科医長 池田健次

key words hepatocellular carcinoma, hepatitis C virus, interferon, hepatitis B virus, retinoid

動 向

肝細胞癌（肝癌）が他の臓器の癌腫と大きく異なる点は、肝癌が慢性肝疾患を基礎疾患として発生することが多く、発生母地が明らかな点である。わが国では肝癌の80%以上がB型またはC型肝炎ウイルスに由来する肝硬変から発生している。このことは、ウイルス性慢性肝疾患や種々の原因による肝硬変が肝癌発生高危険群としての大規模な cohort を形成していることを意味し、肝癌早期発見を目指した腫瘍マーカー・画像診断による肝癌スクリーニングが効率的に施行されうることを意味している。癌発生のハイリスクグループが十分に設定でき、有効な肝癌拾い上げが可能のために、他臓器癌と比べて肝癌は小型の状態で腫瘍を発見できる有利な点がある一方、肝癌が再発しやすい（新規に発癌しやすい）という背景を有している特徴的な癌腫である。

このことは、大きなコホートに対して発癌予防治療を行う重要な根拠となり、すでに発生してしまった肝癌に対して行う肝切除・経皮的局所治療と並んで、発癌予防・再発予防はきわめて大切な肝癌診療の根幹となりつつある。これまでに肝細胞癌発癌予防として、インターフェロン、漢方薬（小柴胡湯）、レチノイド、セレンウム、ビタミンD誘導体などが用いられており、ここでは最近1

～2年間に出版された肝発癌予防の論文についてレビューする。

A. インターフェロンによる肝発癌予防

インターフェロンによる肝細胞癌発癌予防・再発予防に関する論文は、1990年代よりパイロット研究・レトロスペクティブ研究・非無作為化試験を中心にわが国から発信され始めた。

B型肝硬変に対する発癌予防としてのインターフェロン治療は、古くはOonら¹⁾、Ikedaら²⁾のレトロスペクティブ研究、Linら³⁾の無作為化比較試験により発癌抑制効果が示されているが、欧米の研究^{4,5)}では必ずしもインターフェロンによる発癌抑制効果は確認されていない。

Ikedaら⁶⁾は、B型肝炎ウイルス量と肝発癌について nested-case control study の手法を用いて検討し、肝硬変であればHBV DNAが $10^{3.7}$ コピー/ml未満の低濃度で持続している状態からの発癌はほとんどないことを示し、HBVウイルス量とB型発癌と強い関連を示した。このデータを受けてさらにIkedaら⁷⁾は、長期にインターフェロン投与を行ったB型肝硬変からの発癌で、HBV DNAを良好に低下させることのできた症例で有効な発癌抑制が可能となることを示し、その早期

予測性についても述べている。一方 Oon ら⁸⁾ は、先に発表した B 型肝炎切除後のインターフェロンの再発抑制効果を、14 年にわたる長期経過観察で示している。肝硬変合併肝細胞癌の切除後化学療法を行った症例の検討で、天然型 α インターフェロン 1 日 300 万単位 10 日間の投与を 3 カ月ごとに繰り返すという方法である。この治療方法で予定完遂した症例では再発例はなく、この間の化学療法単独群では全例再発した。治療期間中にインターフェロンを減量した 3 症例、中止した 2 症例、もしくは 30MU を 6 カ月ごとに投与していた 2 症例では肝癌再発がみられたとしている。欧米系の研究は症例数が比較的少なく、統計的な有意差を証明するには至っていないが、アジア系の成績では、B 型肝炎に対するインターフェロンの発癌抑制効果を示す傾向がある。

C 型慢性肝炎・肝硬変に対するインターフェロンの発癌抑制効果は、すでに 1990 年代から発表がなされている。慢性肝炎に対してインターフェロン治療を行った症例のうち、ウイルス排除に成功した例（ウイルス学的著効: sustained virological response^{9,10)} およびトランスアミナーゼの正常化が得られた例（生化学的著効: biochemical response¹⁰⁻¹²⁾ で、有意に発癌率が低下することに関してはわが国からの報告がなされてきた。また、肝硬変に対する発癌抑制効果についても、Nishiguchi ら¹³⁾ の無作為化比較試験によりインターフェロンが有意に発癌抑制的であることが示されている。

最近の論文では、Suzuki ら¹⁴⁾ が、755 例のインターフェロン施行 C 型肝炎の治療例について発癌との関連を検討している。ウイルス学的著効、生化学的著効ともに肝細胞癌発癌率が低い結果は、これまでと同様であるが、生化学的著効達成のための唯一の独立因子はインターフェロン終了時の ALT 値であったとし、インターフェロン治療終了時の ALT は発癌率予測因子になった。

さらに生化学的著効になりやすい因子は、若年、肝炎活動性が低い、肝線維化が少ない、血小板数が多い、IFN 投与期間が長いなどであるとしている。この論文では発癌抑制の観点から種々の要因を検討しているが、非治療群の対照をおいていないため、全体としてのインターフェロンのインパクトについては不明である。Testino ら¹⁵⁾ は、122 例の代償期肝硬変を対象に、平均観察期間 96 カ月のレトロスペクティブな観察を行い、肝細胞癌発生に対するインターフェロンの効果をみている。このうち 59 例がインターフェロン施行（3 MU 週 3 回、12 カ月）、うち 8 例が副作用中止、71 例は IFN 施行しないというものであるが、インターフェロン投与は肝機能悪化・死亡・肝移植移行の観点からは有利だが、明らかな発癌抑制効果を示さなかった。本研究ではウイルス排除例からも 11 例中 3 例発癌しているなどがその理由としているが、肝硬変に進行してすでに発癌過程が進んだ対象であることに加え、少数例の検討であることがそのような結論に至った原因と考えられる。

Nakaji ら¹⁶⁾ は、 α インターフェロンの肝癌発癌抑制メカニズムを検討した。Diethyl nitrosamine (DEN) で initiation を起こし、2-acetylaminofluorene (2-AAF) と肝切除で promotion を起こすもので、肝細胞癌は前癌病巣から炎症・線維化を伴わずに発癌する動物モデルである。化学発癌 initiation の時点からインターフェロンを同時に開始し、腫瘍関連遺伝子、細胞周期関連遺伝子を免疫組織学的および PCR で、preneoplastic foci について検討したところ、 α インターフェロン治療は preneoplastic foci の数と平均の大きさ (volume) を小さくし、PCNA インデックス、G1 cyclins の表出を低下させた。インターフェロン投与は preneoplastic cell の細胞増殖を抑制することを介して 40 週での腫瘍進展を抑制し、長期のインターフェロン投与は腫瘍個

数・腫瘍 volume の両者を短期投与群よりも抑制する結果を得た。p21 の表出はインターフェロン投与群で高かったが、p53 表出は変わらなかったことなどより、そのメカニズムは p21 誘導に一部依存しているが、p53 とは独立していると推定している。インターフェロンの発癌抑制はこれまでは、抗ウイルス・抗炎症作用で説明されていたが、本研究のような抗癌作用のメカニズムについても今後の検討が待たれる。

B. ビタミンによる肝発癌予防

ビタミンによる肝癌発癌抑制・再発抑制についての論文は、これまで非環式レチノイドの論文を主として、基礎的・臨床的な成果が発表され、すでに無作為比較試験の長期成績も出されている。わが国でこの研究をリードしている Okuno ら¹⁷⁾、Kojima ら¹⁸⁾ は、ビタミン A の効果、基礎実験による作用メカニズムなどについて、最近のレビュー論文で詳細を記している。

同様な脂溶性ビタミンの中で、Meydani ら¹⁹⁾ は動物実験で認められる肝発癌抑制効果が抗酸化作用・免疫強化作用によると記載したが、Kakizaki ら²⁰⁾ はビタミン E が肝細胞癌発癌を抑制することを同様に動物実験で示している。Takagi ら²¹⁾ は、83 例の C 型肝炎感染既往例・肝硬変例を 2 群に分け、44 例は alpha-tocopherol 群、39 例は経過観察群として発癌率の比較を行った。5 年間にわたり、alpha-tocopherol、アルブミン、ALT、コレステロール、血小板数を経時的に測定したところ、累積肝癌非出現率は alpha-tocopherol 群で高い傾向であったが、統計学的有意差は得られなかった ($p = 0.07$)。インターフェロンや非環式レチノイドのデータ同様、肝硬変症例ではかなりの部分がすでに発癌過程の進行している例が含まれている可能性が考えられる。

C. その他の薬剤による肝発癌抑制

Cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors は、悪性腫瘍ではアポトーシスの作用・抗血管新生作用があり、周囲組織に浸潤することを抑制する。COX-2 はアラキドン酸代謝のキーエンザイムで、多くの悪性腫瘍で高発現しており、これら特性は COX-依存性、COX-非依存性シグナル伝達を介している。ヒト肝細胞癌発癌における COX-2 の関与はまだ不詳であるが、種々の腫瘍悪性化作用を示す²²⁾。

肝炎ウイルスに対する持続的な免疫反応は肝細胞癌発癌のよく知られた危険因子である。しかし免疫応答の肝発癌促進については、その分子生物学的なメカニズムがわかっていない。Nakamoto ら²³⁾ は、慢性肝炎から肝発癌を起こす特徴的な動物モデルを用いて、抗 FasL を用いて、Fas リガンド活性の中和を図ると肝細胞アポトーシス、増殖、肝の炎症、最終的には肝癌発癌過程までが抑制されることを見出した。この結果からは、Fas リガンドは直接の肝細胞傷害慢性肝炎に関係するのみならず、慢性肝炎における炎症と肝発癌過程にもかかわっていることが判明した。これにより慢性炎症をなんらかの治療で抑えると肝癌発癌を抑制することができることを示した。

Manigold ら²⁴⁾ はこの論文に対する批評として、CTL によって誘導されたアポトーシスを抑制することによる発癌抑制について初めて論文化されたことを評価している。しかし、実際にこの実験モデルの内容を、慢性感染を起こしている患者についての肝癌抑制に当てはめるのは難しいと評している。具体的には、短期間の抗 FasL 治療がどの程度効くのかどうか疑問であること、しかし長期使用は Fas/FasL 相互作用が免疫監視に影響するであろうこと、活性化 FasL 表出リンパ球の超早期の細胞死をもたらすこと、ウイルス側のメカニズム (escape mutation, 免疫システムの

積極的な down regulation など) が起きうること、HBx の意義が発癌には大きいことなどが問題であろう、と述べている。

Qian ら²⁵⁾ は、食事性・薬草性の Ganfujian 顆粒が diethylnitrosamine (DEN)-誘発性のラット肝癌を抑制する効果があるかどうかをオス SD ラットで検討したところ、Ganfujian 顆粒は肝癌発癌率を低下させ生存率も高めた。Ganfujian 顆粒は肝癌発癌の全過程における cyclin-dependent kinase (CDK4) の高発現を抑制し、16 週での cyclin D 発現抑制、各発癌段階の PCNA 陽性細胞数を抑制したことより、本剤が直接間接的に細胞周期に影響するとともに肝細胞の無制限増殖を抑制することによる肝癌抑制をきたすのではないかとしている。

これまでもアフラトキシンによる肝発癌のリスクについては知られていたが、最近ではアフラトキシン曝露による生物学的マーカーの確認、遺伝子学的な影響についていくつかの新知見が現れている。これらの biomarker については、現在食餌内アフラトキシン曝露の毒性を薬理的介入により変化させることができるかなどの作用について検索されている。Sudakin ら²⁶⁾ はアフラトキシンによる肝発癌性抑制に関するレビューを行い、Oltipraz によりアフラトキシン B1 の遺伝子毒性を変化させることができるという臨床試験が preliminary にでていること、クロロフィリンによるさらに新しい臨床試験で食餌内のアフラトキシン曝露を防ぐなどの効果を紹介している。

D. 肝癌発癌抑制をレビューした論文

この2年間には、1990年代以後インターフェロンを主として発表された肝癌発癌抑制の論文について、多くのレビュー論文が出版された²⁷⁻⁴¹⁾。C型肝炎・肝硬変に対するインターフェロン治療に関するものをほとんどの論文は含んでいるが、切

除後再発予防を含んでいるもの^{28,36)}、最近ではB型肝炎に対するラミブジンの効果について論じたもの²⁹⁾も発表されている。

文献

- 1) Oon CL. Long-term survival following treatment of hepatocellular carcinoma in Singapore: evaluation of Wellferon in the prophylaxis of high-risk pre-cancerous conditions. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992; 31(suppl): S137-42.
- 2) Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, et al. Interferon decreases hepatocellular carcinogenesis in patients with cirrhosis caused by the hepatitis B virus. *Cancer* 1998; 82: 827-35.
- 3) Lin SM, Sheen IS, Chien RN, et al. Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1999; 29: 971-5.
- 4) Fattovich G, Giustina G, Realdi G, et al. Long-term outcome of hepatitis B e antigen-positive patients with compensated cirrhosis treated with interferon alfa. *European Concerted Action on Viral Hepatitis. Hepatology* 1997; 26: 1338-42.
- 5) Mazzella G, Accogli E, Sottili S, et al. Alpha interferon treatment may prevent hepatocellular carcinoma in HCV-related liver cirrhosis. *J Hepatol* 1996; 24: 141-7.
- 6) Ikeda K, Arase Y, Kobayashi M, et al. Consistently low hepatitis B virus DNA saves patients from hepatocellular carcinogenesis in HBV-related cirrhosis. A nested case-control study using 96 untreated patients. *Intervirology* 2003; 46: 96-104.
- 7) Ikeda K, Kobayashi M, Saitoh S, et al. Significance of hepatitis B-virus DNA clearance and its early prediction in hepatocellular carcinogenesis in patients with cirrhosis undergoing interferon therapy—A long-term follow-up of a pilot study—. *J Gastroenterol Hepatol* 2004 (in press).
- 8) Oon CJ, Chen WN. Lymphoblastoid alpha-interferon in the prevention of hepatocellular carcinoma (HCC) in high-risk HBsAg-positive resected cirrhotic HCC cases: a 14-year follow-up. *Cancer Invest* 2003; 21: 394-9.
- 9) Kasahara A, Hayashi N, Mochizuki K, et al. Osaka Liver Disease Study Group. Risk factors for hepatocellular carcinoma and its incidence after

- interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998; 27: 1394-402.
- 10) Ikeda K, Saitoh S, Arase Y, et al. Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis type C: A long-term observation study of 1,643 patients using statistical bias correction with proportional hazard analysis. *Hepatology* 1999; 29: 1124-30.
 - 11) Kasahara A, Hayashi N, Mochizuki K, et al. The Osaka Liver Disease Study Group. Clinical characteristics of patients with chronic hepatitis C showing biochemical remission, without hepatitis C virus eradication, as a result of interferon therapy. *J Viral Hepat* 2000; 7: 343-51.
 - 12) Yabuuchi I, Imai Y, Kawata S, et al. Long-term responders without eradication of hepatitis C virus after interferon therapy: characterization of clinical profiles and incidence of hepatocellular carcinoma. *Liver* 2000; 20: 290-5.
 - 13) Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, et al. Randomized trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 1995; 346: 1051-5.
 - 14) Suzuki K, Ohkoshi S, Yano M, et al. Sustained biochemical remission after interferon treatment may closely be related to the end of treatment biochemical response and associated with a lower incidence of hepatocarcinogenesis. *Liver Int* 2003; 23: 143-7.
 - 15) Testino G, Ansaldi F, Andorno E, et al. Interferon therapy does not prevent hepatocellular carcinoma in HCV compensated cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 1636-8.
 - 16) Nakaji M, Yano Y, Ninomiya T, et al. IFN-alpha prevents the growth of pre-neoplastic lesions and inhibits the development of hepatocellular carcinoma in the rat. *Carcinogenesis* 2004; 25: 389-97.
 - 17) Okuno M, Kojima S, Matsushima-Nishiwaki R, et al. Retinoids in cancer chemoprevention. *Curr Cancer Drug Targets* 2004; 4: 285-98.
 - 18) Kojima S, Okuno M, Matsushima-Nishiwaki R, et al. Acyclic retinoid in the chemoprevention of hepatocellular carcinoma (review). *Int J Oncol* 2004; 24: 797-805.
 - 19) Meydani M. Vitamin E. *Lancet* 1995; 345: 170-5.
 - 20) Kakizaki S, Takagi H, Fukusato T, et al. Effect of alpha-tocopherol on hepatocarcinogenesis in transforming growth factor-alpha (TGF-alpha) transgenic mice treated with diethylnitrosamine. *Int J Vit Nutr Res* 2001; 71: 261-7.
 - 21) Takagi H, Kakizaki S, Sohara N, et al. Pilot clinical trial of the use of alpha-tocopherol for the prevention of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Int J Vitam Nutr Res* 2003; 73: 411-5.
 - 22) Koga H. Hepatocellular carcinoma: is there a potential for chemoprevention using cyclooxygenase-2 inhibitors? *Cancer* 2003; 98: 661-7.
 - 23) Nakamoto Y, Kaneko S, Fan H, et al. Prevention of hepatocellular carcinoma development associated with chronic hepatitis by anti-fas ligand antibody therapy. *J Exp Med* 2002; 196: 1105-11.
 - 24) Manigold T, Rehermann B. Chronic hepatitis B and hepatocarcinogenesis: does prevention of "collateral damage" bring the cure? *Hepatology* 2003; 37: 707-10.
 - 25) Qian Y, Ling CQ. Preventive effect of Ganfujian granule on experimental hepatocarcinoma in rats. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 755-7.
 - 26) Sudakin DL. Dietary aflatoxin exposure and chemoprevention of cancer: a clinical review. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003; 41: 195-204.
 - 27) Kensler TW, Egner PA, Wang JB, et al. Strategies for chemoprevention of liver cancer. *Eur J Cancer Prev* 2002; Suppl 2: S58-64.
 - 28) Mallat DB, El-Serag HB. Interferon for postresection recurrence of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 3200-2.
 - 29) Franco J, Saeian K. Role of antiviral therapy in the prevention of hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2002; 13(9 Pt 2): S191-6.
 - 30) Blum HE. Molecular therapy and prevention of hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2003; 2: 11-22.
 - 31) Kakizoe T. Chemoprevention of cancer—focusing on clinical trials. *Jpn J Clin Oncol* 2003; 33: 421-42.
 - 32) Hilleman MR. Critical overview and outlook: pathogenesis, prevention, and treatment of hepatitis and hepatocarcinoma caused by hepatitis B virus. *Vaccine* 2003; 21: 4626-49.
 - 33) Rasi G, Pierimarchi P, Sinibaldi Vallebbona P, et al. Combination therapy in the treatment of chronic

- viral hepatitis and prevention of hepatocellular carcinoma. *Int Immunopharmacol* 2003; 3: 1169-76.
- 34) Tabor E. Interferon for preventing and treating hepatocellular carcinoma associated with the hepatitis B and C viruses. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 297-305.
- 35) Omata M, Yoshida H. Resolution of liver cirrhosis and prevention of hepatocellular carcinoma by interferon therapy against chronic hepatitis C. *Scand J Gastroenterol* 2003; 237 (Suppl): 47-51.
- 36) Sun HC, Tang ZY. Preventive treatments for recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma—a literature review of randomized control trials. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 635-40.
- 37) O'Brien TR, Kirk G, Zhang M. Hepatocellular carcinoma: paradigm of preventive oncology. *Cancer J* 2004; 10: 67-73.
- 38) Yoshida H, Tateishi R, Arakawa Y, et al. Benefit of interferon therapy in hepatocellular carcinoma prevention for individual patients with chronic hepatitis C. *Gut* 2004; 53(3): 425-30.
- 39) Omata M, Yoshida H. Prevention and treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2004; 10(2 Suppl 1): S111-4.
- 40) Fecht WJ Jr, Befeler AS. Hepatocellular carcinoma: updates in primary prevention. *Curr Gastroenterol Rep* 2004; 6(1): 37-43.
- 41) Hino K, Okita K. Interferon therapy as chemoprevention of hepatocarcinogenesis in patients with chronic hepatitis C. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 19-22.

Annual Review ^{しょうかき} 消化器 2005 ©

発行 2005年1月30日 初版1刷

編集者 ^{とだごうたろう} 戸田剛太郎

^{さいしよ ひろみつ} 税所 宏光

^{てらの あきら} 寺野 彰

^{まくうち まさとし} 幕内 雅敏

発行者 株式会社 中外医学社

代表取締役 青木 滋

〒162-0805 東京都新宿区矢来町62

電話 03-3268-2701(代)


振替口座 00190-1-98814 番

印刷/東京リスマチック(株)

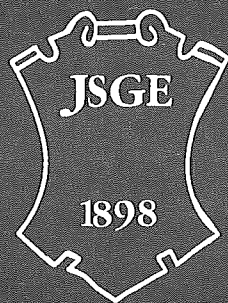
< KO・SH >

製本/田中製本(株)

Printed in Japan

 <(株)日本著作出版権管理システム委託出版物>

The Japanese Society of Gastroenterology



消化器病学の進歩

2005 —モノグラフ—

編集

第91回日本消化器病学会総会 会長

荒川泰行

(日本大学医学部内科学講座消化器肝臓内科教授)

肝・胆・膵編

インターフェロン治療を施行した慢性C型肝炎および肝硬変例の長期予後	塩田 淳朗	258
C型肝炎に対するインターフェロン治療の生命予後改善効果	笠原 彰紀	262
60歳以上のC型肝炎に対するインターフェロン治療での長期的効果	荒瀬 康司	268
C型肝炎に対するPEG-interferon/ribavirin治療介入による 発癌・予後に与える影響と治療成績	朝比奈靖浩	272
慢性C型肝炎に対するインターフェロン療法著効後の肝発癌に関する検討	小林佐和子	275
IFN治療著効後長期経過例における発癌—どのような症例が危険か?—	栗原 裕子	279
生命予後・死因からみたC型肝炎関連肝細胞癌切除例における インターフェロン治療の意義	上西 崇弘	281
HCV持続陰性化例に生じた肝細胞癌の予後	吉田 晴彦	285
ワークショップ7 わが国におけるNAFLDの現状		
健康な成人を母集団としたNAFLDの疫学調査	濱口 真英	289
NAFLD全症例に肝生検を勧めて—3年間115例からの検討—	角田 圭雄	293
NAFLDの進展メカニズムの解析：KKAYマウスの脂肪性肝炎における 酸化ストレスの関与	奥村 京子	297
NASHの病期進展の危険因子としてのメタボリック症候群	小野 正文	301
NASHの活動性と高感度CRPとの関連	内原 正勝	305
NASHにおける肝マクロファージの機能低下と造影超音波による診断	宮原 健夫	309
NASHにおける肝組織像よりみた治療効果の検討	川中 美和	313