

肝細胞癌治療における統合Staging systemの有用性

虎の門病院肝臓センター

小林正宏 池田健次 熊田博光

はじめに

肝細胞癌は大部分の症例が背景に慢性肝疾患を有しており、予後には肝癌の進展度のみならず背景肝の状態が関与してくる。肝癌の進展度の指標としてはTNM分類、日本肝癌研究会の進行度分類があり、また肝予備能の指標としてはChild-Pugh分類、日本肝癌研究会の肝障害度分類がある。しかし肝癌進展度と肝予備能を別々に評価して予後を評価することは煩雑さを伴う。そこで2つのパラメータを組み合わせた統合スコアの必要性が出てきた。統合スコアの先駆的なものにOkuda Scoreがある¹⁾。このスコアは腫瘍径・腹水の有無・血清アルブミン値・血清ビリルビン値の因子により予後を推定するシステムであるが、腫瘍径は肝全体の50%を占めるか否かであり、また肝予備能についても非代償期肝硬変を念頭に置いた分類と考えられ、慢性肝疾患のfollow upが一般的となっているわが国ではほとんどの症例がスコア0となり、層別化が困難と考えられる。1998年イタリアのグループからCLIP (The Cancer of the Liver Italian Program) scoreが提唱された²⁾。またその後のprospectiveなVariation studyにおいてもCLIP scoreの有用性が示されている³⁾。ま

た2002年にはスペインのBruixらが、治療アルゴリズムに基づくツリー型の統合staging systemを発表した⁴⁾。さらに日本では2003年にKudoが日本肝癌研究会のStage分類とChild分類を組み合わせたJIS scoreを提唱し、わが国では急速に広まりつつある⁵⁾。今回は当院の初発肝癌例を統合staging systemにより分類し有用性と課題について検討した。

I. 対象と方法

1985年より2003年まで当科で診断・治療を行った初発肝癌1,217例につき肝癌診断時の臨床所見・検査値・画像診断をもとにstagingを行った。対象の内訳は男性908例、女性309例で年齢は29～89(中央値63歳)であった。ウイルス学的背景はHCV陽性：875例、HBV陽性：199例、HBV + HCV：17例、その他が126例であった。また1,217例に対する初回治療は肝切除が328例(27%)・局所治療が290例(24%) (PEI：124例・MCT：27例・RFA：139例)・TAEが599例(49%)であった。肝癌診断時の肝予備能はChild A：896例(73%)、Child B：265例(22%)、Child C：56例(5%)、肝癌ステージはStage I：367例(30%)、

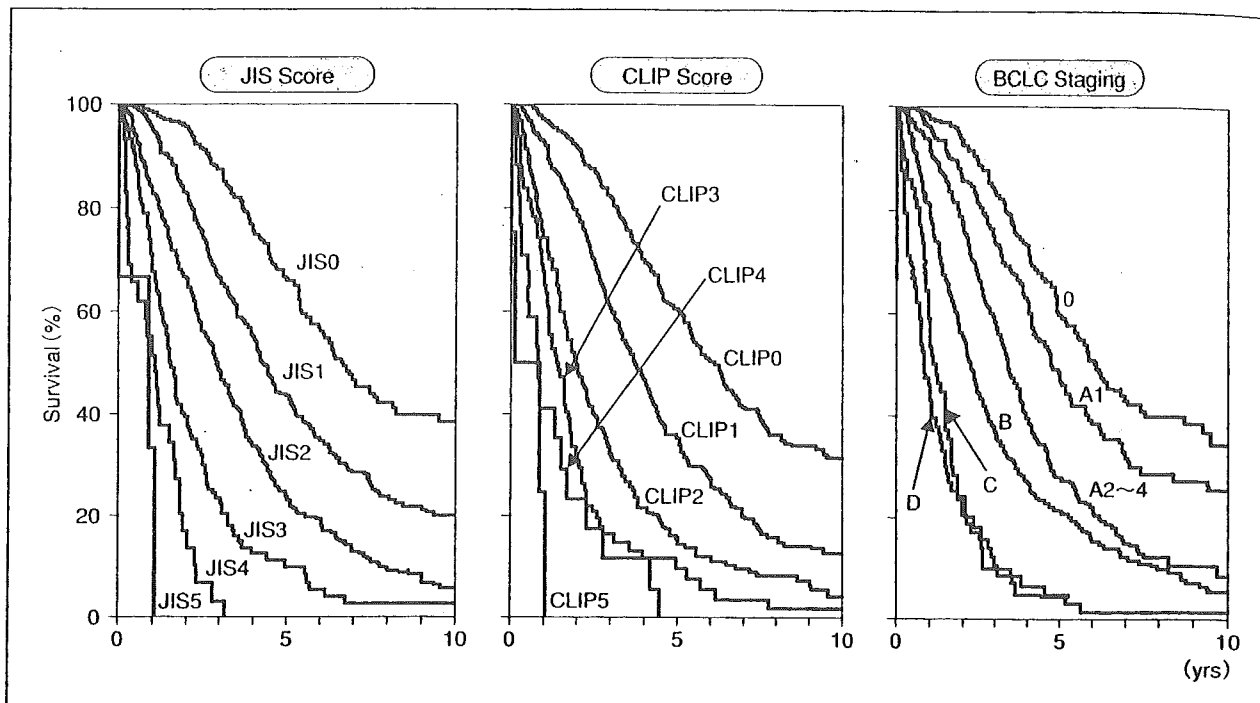


図1 各種統合Staging Systemを用いた初発肝癌の予後の層別化

II : 507例 (42%), III : 303例 (25%), IV : 40例 (3%)の内訳であった。以上より各統合スコアを算出すると JIS score (0 : 23%/1 : 37%/2 : 28%/3 : 9%/4 : 2%/5 : 0.2%), CLIP score (0 : 38%/1 : 36%/2 : 18%/3 : 6%/4 : 1%/5 : 0.3%/6 : 0%), BCLC staging (0 : 23%/A : 43%/B : 24%/C : 5%/D : 5%)となった。

1. 初発肝癌の予後の層別化・予測

JIS score, CLIP score, BCLC staging別の予後を図1に示す。JIS score別の5年生存率はJIS 0 : 70%, JIS 1 : 45%, JIS 2 : 28%, JIS 3 : 10%, JIS 4 : 3%, JIS 5 : 0%と明瞭に層別化された。同様にCLIP scoreはCLIP 0 : 63%, CLIP 1 : 37%, CLIP 2 : 18%, CLIP 3 : 12%, CLIP 4 : 0%, CLIP 5 : 0%と層別化はされるものの高スコア群での分離が不良であった。この原因としてはCLIP scoreは腫瘍因子の評価が単発・多発、肝

臓の50%以下・50%超と進行例を意識した分類となっていることが一因と考えられる。一方BCLC stagingではstage 0 : 70%, stage A : 43%, stage B : 29%, stage C : 12%, stage D : 10%であり、score CとDがほぼ重なる結果となった。BCLC stagingはオリジナルのStagingにChild A, 2cm以下単発のvery early stageが加わることで、予後の非常に良好な群を抽出できるようになったが、前述のごとく治療アルゴリズムに基づく stagingであるために、全体としては予後の層別化については劣る結果であった。

2. 治療間の予後の比較

統合 staging systemが注目されるようになるきっかけの一つは、同一の尺度により異なる治療間、または施設間・国間での治療成績の比較が容易になるという点である。そこで当院の症例を治療法別にJIS score・CLIP scoreを使って層別化し

た。まずJIS scoreでは肝切除・局所治療(PEI, PMCT, RFAを含む)・TAEの5年生存率は, JIS 0 (77%・66%・50%, $p<0.001$), JIS 1 (64%・45%・27%, $p<0.001$), JIS 2では(50%・27%・20%, $p<0.001$)とそれぞれ3群間に有意差を認めた。これを肝切除と局所治療に限ってみると, JIS 0, 2では肝切除と局所治療の生存率曲線はほぼ重なり, JIS 1で肝切除の成績が良好な結果となった。さらにCLIP scoreにより層別化するとCLIP 0 (73%・63%・36%, $p<0.001$), CLIP 1 (55%・44%・26%, $p<0.001$), CLIP 2 (33%・29%・14%, $p<0.001$)で, JIS同様に3群間で有意差を認めた。しかし肝切除と局所治療の比較では, JISとは異なりCLIP 0で肝切除が局所治療より成績が良好で, 1, 2では両群で差のない結果であった。このように統合ステージングを用いることで治療間の比較は容易となった。しかしここで注意すべきことは, 今回の治療成績は当院の治療指針に基づいて選択された治療を行った結果であり, 一見低スコア群では肝切除は局所治療に比して生存率が良好のようにみえるが, 必ずしも治療の優劣を反映していないことである。すなわち両群の背景を比較してみると, 明らかに肝切除群は年齢が若く, 肝予備能も良好でありこれが生存率に大きく関わっていると考えられる。このように背景に大きなバイアスが存在する場合があります, 施設間で成績を比較する場合においても各施設の診断・治療体系の差異なども考慮する必要がある。

3. 治療法選択の指針としての統合ステージングの有用性

最後に統合ステージングが初発肝癌の治療方針決定に有用であるかについて検討した。JIS scoreを例にスコアごとにどのような治療が選択された

かを検討してみると単一集団であるJIS 0は肝切除41%, 局所治療45%, TAE 14%であった。一方Child A, Stage IIとChild B, Stage IのサブグループからなるJIS 1では肝切除・局所治療・TAEがそれぞれChild A: 37%, 20%, 43%, Child B: 17%, 61%, 22%で明らかに差を認め, さらにChild A, Stage III, Child B, Stage II, Child C, Stage Iの3つのサブグループからなるJIS 2では特に肝切除と局所治療の比率において大きな違いがみられた。これをCLIP scoreに置き換えても同様の結果となり, JIS, CLIPは治療方針の決定に関する有用性は低いと考えられた。一方BCLC stagingは前述のごとく治療のアルゴリズムに基づいたstagingであるが, わが国の治療体系とは大きな違いがあり, アルゴリズム上で推奨される治療と実際に当院で行われた治療の一致率はきわめて低く, わが国の肝癌診療への導入は困難と考えられた。

II. まとめ

今回の検討から肝癌診療における統合ステージングシステムの有用性が明かとなった。予後の層別化や治療成績の比較においてはJIS, CLIPともに有用であるが, 肝癌のスクリーニング体系が確立し, 早期診断・早期治療が可能なわが国の実情においては現時点でJISが最も有用であると考えられた。統合ステージングには今回検討したもの以外にも, Tokyo Score, 日本肝癌研究会の肝障害度と進行度分類を組み合わせたmodified JIS, 中国で提唱されたCUPI (Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma), AJCC (American Joint Committee on Cancer)のstagingなどが提唱されている。統合ステージングの適合性はその国の診断治療体系・医療水準に

より異なっており、欧米の報告では日本ほどJISの評価は高くはなく、今後国際的な尺度としてJISを広めていくうえでは課題があると思われる。ま

たわが国においても治療指針となりうる統合ステージングについても今後さらなる検討が必要であると考えられた。

文献

- 1) Okuda K, Ohtsuki T, Obata H et al : Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 56 (4) : 918-928, 1985
- 2) The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators : A new prognostic system for hepatocellular carcinoma : a retrospective study of 435 patients. *Hepatology* 28 (3) : 751-755, 1998
- 3) The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. Prospective validation of the CLIP score : a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 31 (4) : 840-845, 2000
- 4) Bruix J, Llovet JM : Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 35 (3) : 519-524, 2002
- 5) Kudo M, Chung H, Osaki Y : Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score) : its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). *J Gastroenterol* 38 (3) : 207-215, 2003

消化器病学の進歩2005—モノグラフ

肝・胆・膵編

2005年12月31日 第1版第1刷発行

編集／荒川 泰行

発行者／跡見 裕

発行／財団法人 日本消化器病学会

〒104-0061 東京都中央区銀座8-9-13 銀座オリエントビル8階

☎/03-3573-4297 FAX/03-3289-2359

製作／株式会社メディカルレビュー社

印刷・製本／クニメディア株式会社

©日本消化器病学会/2005/Printed in Japan

非売品

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

新しい核酸アナログ治療による組織学的改善度と有効性	鈴木 義之	68
ラミブジン長期投与に伴う肝炎再燃の予測と対策： B型慢性肝炎ゲノタイプCにおける検討	中西 裕之	72

シンポジウム3 肝細胞癌のラジオ波治療のQualityコントロールと長期予後及び今後の課題

肝癌ラジオ波治療における治療適応の決定とその予後	北村 敬利	76
当院における肝細胞癌に対するラジオ波焼灼術治療成績	井上 達夫	80
肝細胞癌に対するラジオ波凝固治療の長期予後向上に関する検討	齋藤 聡	84
肝癌に対するRFAの標準化に向けて	相方 浩	88
肝細胞癌に対するラジオ波焼灼療法の長期予後と局所成績向上のための工夫	広岡 昌史	92
肝細胞癌に対するラジオ波焼灼療法における再発と予後：特に局所再発の検討	岩田 郁	96
RFAの治療件数を増やすことにより局所再発率及び合併症の頻度は減少する	清家 正隆	100

シンポジウム4 肝線維化抑制の治療へのニューアプローチ

C型慢性肝疾患に対するインターフェロン治療の肝線維化抑制とその発癌阻止効果	大越 章吾	104
慢性肝炎に対する炎症抑止は肝線維化の改善をもたらす	藤原 明子	107
TGF- β /Smadシグナルを標的とした肝線維化治療のストラテジー	稲垣 豊	111
肝細胞アポトーシスによる肝線維化進展機構	竹原 徹郎	115
Autotaxin及びlysophosphatidic acidの肝線維化における意義について	池田 均	120
アンジオテンシンII I型受容体拮抗薬の肝線維化抑制作用の検討	伊藤 純一	123
アンジオテンシンII受容体拮抗薬による肝星細胞活性化の阻害： NASHに対する抗線維化療法	横浜 史郎	127

パネルディスカッション6 わが国における急性膵炎の診断と重症度判定基準の問題点と再検討

基調講演 急性膵炎臨床診断基準・重症度判定基準の改定にむけて	武田 和憲	132
急性膵炎の重症度判定基準の問題点とその対策—市中病院の実際の臨床経験から—	古屋 智規	136
厚生省重症度判定基準(1997年)の問題点—重症急性膵炎全国調査からの解析—	木原 康之	140
急性膵炎重症度評価における厚生省基準各因子の陽性率と予後への影響	横江 正道	144
急性膵炎重症化予知因子項目の検討	木村 憲治	148
本邦における急性膵炎の重症度判定基準の再検討	三宅 正展	152
当院における重症急性膵炎における予後判定スコアの有用性についての検討	詫間 義隆	157
重症急性膵炎の重症度判定基準の再検討と新たな予後因子の有用性	北村 勝哉	161
急性膵炎重症度判定基準の問題点	洪 繁	165
新しい判定基準案から院内予測死亡率を導く理論式作成の試み	阪上 順一	169

新しい核酸アナログ治療による 組織学的改善度と有効性

虎の門病院肝臓センター

鈴木義之 鈴木文孝 熊田博光

はじめに

lamivudineの登場によりB型慢性肝炎に対する治療法は大きく様変わりした。長期投与の有用性が認められる一方で、年率10%という高い耐性ウイルスの出現による肝炎の再燃が問題となっている。これまでにlamivudine耐性株によるbreakthrough hepatitisに対してはインターフェロン治療が第一選択とされ重症化を回避し肝炎を沈静化するとされてきたが、投与期間の問題もあり十分な効果が得られていない。その後新たな治療薬として2004年12月にlamivudine変異株に対するadefovir dipivoxilが認可され、現在治験進行中のentecavirとあわせて二つの核酸アナログ製剤が現実味をもった治療法である。この二剤の有効性についてはすでに数多くの報告があり、lamivudineに取って代わる第一選択薬となる可能性も持っている。しかしながら、現時点ではadefovir dipivoxilの単独投与は保険で認められていない為ほとんど行われておらず、entecavirについてもいまだ治験中であるため今回はlamivudine長期投与に伴う耐性株の出現により生じるbreakthrough hepatitisに対する有効性について検討した。

I. 対象

1995年9月より2004年12月までに虎の門病院においてlamivudine治療を導入した704例全例のうちbreakthrough hepatitisを起こした症例に対して新しい核酸アナログ製剤を投与した71例を対象とした。症例の内訳は、adefovir dipivoxil併用投与症例52例とentecavir単独投与症例19例である。

II. 方法

1. adefovir dipivoxil 投与群

lamivudine投与中にYMDD変異株が出現し、HBV-DNAの上昇と肝酵素の上昇を認めた症例に対してadefovir dipivoxilを10mg/日の用量でlamivudineと併用投与を行い、HBV-DNA陰性化率とALT正常化率といった治療反応性につき検討した。

2. entecavir 投与群

lamivudine投与中にYMDD変異株が出現し、HBV-DNAの上昇と肝酵素の上昇を認めた19症例に対してlamivudineを中止後、entecavirの投与を行った。投与法は無作為割付二重盲検試験と

表1 Adefovir投与群の治療反応性

n=52

	24週	48週	72週
ALT 正常化率 (50IU/l以下)	81.3%	88.2%	100%
HBV-DNA 陰性化率 (2.6log copy/ml以下)	61%	81%	93%

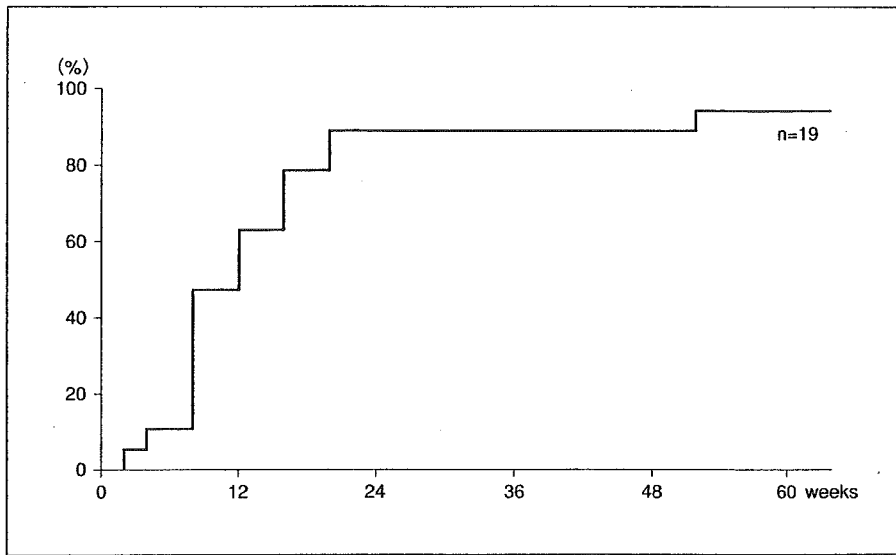


図1 Lamivudine breakthrough hepatitisに対するEntecavir投与症例におけるALTの正常化率

0.5mg群と1.0mg群の二群に割り付け、52週終了後、全例1.0mgで継続投与を行っている。これらの群も adefovir dipivoxil投与群と同様HBV-DNA陰性化率とALT正常化率につき検討した。また、このうち同意の得られた12症例については投与開始前と52週終了時点で肝生検を行い、組織学的変化についても検討した。

III. 結果

1. adefovir dipivoxil投与群

adefovir併用投与による治療反応性を表1に示す。投与24週後のHBV-DNA陰性化率は61%で

ALT正常化率は81.3%であった。72週には、それぞれ93%、100%へと治療反応性は著明に向上しており、従来の報告どおり抗ウイルス効果が強力なことが明らかとなった。紙面の関係もあり詳細については省略させていただくが、中央値でみるとHBV-DNAは12週目で3.0 log copy/ml、24週目で2.6 log copy/ml以下となっている。ALTの反応はそれよりも早く、中央値でみると8~12週間に正常化している。

2. entecavir投与群

治験のkey open前の検討のため投与量別の検

討は行えず、0.5mg群と1.0mg群を合わせたままで以下の検討を行った。図1に示すように12週の時点で47.3%の症例がALTの正常化が得られ、24週で83.3%であった。ALTの正常化率はadefovir併用投与と遜色ないが、一方、HBV-DNA陰性化率は24週で8.3%と、抗ウイルス効果においては短期間の検討ではadefovir併用投与に比べ劣っていた。次に組織学的検討であるが、12例の開始時点の組織は、F1：6例、F2：3例、F3：3例、A1：6例、A2：6例であり、1年後の改善率を見ると、stageは改善2例(16.7%)、不変9例(75%)、悪化1例(8.3%)であった。Gradeでは、改善9例(75%)、不変3例(25%)で悪化例は認めなかった。これを、HAI scoreで検討してみると、total scoreでは66.7%に2ポイント以上の改善がえられた。これをさらに詳細にみると、壊死炎症所見の改善は認めるものの、fibrosisについては全例不変であった。

IV. 考案

lamivudine投与中にYMDD変異株が出現し、breakthrough hepatitisを起こした症例に対して二種類の核酸アナログを投与しその治療反応性と組織学的改善度について検討を行った。adefovir dipivoxilについては従来の報告どおりその治療反応性は良好であり、72週時点で、ALT正常化率100%、HBV-DNA陰性化率93%と良好な成績を示した。今回の症例は、2004年12月に保険診療で認可された治療法と同様にすべてlamivudineとの

併用投与である。これらの52例においては現在までに新たな変異ウイルスの出現や、肝炎の再燃は認められておらず一部に抗ウイルス効果の不十分な症例はあるものの経過は良好である。欧米においては、adefovir dipivoxil単独投与の場合変異株が出現するとの報告があるが本邦のようなlamivudineとの併用療法では変異株の出現はみられない。

entecavirはadefovir dipivoxilと違い単独投与であるためか、抗ウイルス効果においてやや劣っているが、今後長期間の投与に移行した場合そのウイルス効果がどのような推移を示していくかは今後の動向をもう少しみていかなければ結論はできないと考える。また、組織学的変化は少数例での検討となっているため結論をだすのは早計と思われるが、ALTの改善度が示すように、肝炎の再燃が沈静化されることで壊死炎症所見が改善されることは明らかであり、今後安定化した状態が継続すれば線維化についても改善が期待されるのではないかと考えている。

V. まとめ

breakthrough hepatitisに対する抗ウイルス効果は、lamivudineに併用するAdefovirの方がより強力であった。しかしながら、entecavirもALT改善率は同等であり、組織学的改善度においても良好な結果が得られており、今後この二剤の適応については病態に応じた適応を十分に検討すべきと考える。

文献

- 1) Chris Westland, William Delaney, Huiling Yang et al : Hepatitis B Virus Genotypes and Virologic Response in 694 Patients in Phase III Studies of Adefovir Dipivoxil. *Gastroenterology* **125** : 107-116, 2003
- 2) Marion G peters, H.W. Hann, Paul Martin et al : Adefovir Dipivoxil Alone or in Combination with Lamivudine in Patients with Lamivudine-Resistant Chronic Hepatitis B. *Gastroenterology* **126** : 91-101, 2004
- 3) Hosaka Tetsuya, Fumitaka Suzuki Yoshiyuki Suzuki et al : Adefovir dipivoxil for treatment of break-through hepatitis caused by lamivudine-resistant mutants of hepatitis B virus. *Intervirology* **47** : 362-369, 2004
- 4) Ching-Lung Lai, Mohamed Rosmawati, Judy Lao et al : Entecavir is Superior to Lamivudine in Reducing Hepatitis B Virus DNA in Patients with Chronic Hepatitis B Infection. *Gastroenterology* **123** : 1831-1838, 2002
- 5) Leonieke MM. Wolters, Bettina E Hansen, Hubert GM Niesters, et al : Viral dynamics during and after entecavir therapy in patients with chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology* **37** : 137-144, 2002

消化器病学の進歩2005—モノグラフ 肝・胆・膵編

2005年12月31日 第1版第1刷発行

編集／荒川 泰行

発行者／跡見 裕

発行／財団法人 日本消化器病学会

〒104-0061 東京都中央区銀座8-9-13 銀座オリエントビル8階

☎/03-3573-4297 FAX/03-3289-2359

製作／株式会社メディカルレビュー社

印刷・製本／クニメディア株式会社

©日本消化器病学会/2005/Printed in Japan

非売品

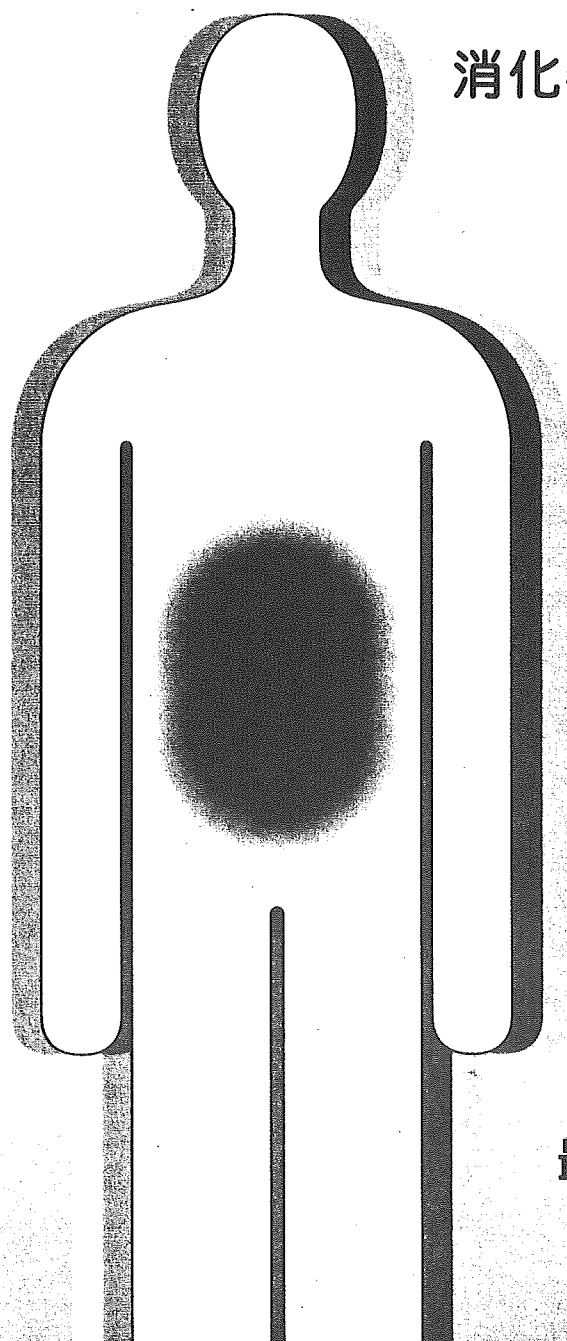
最新医学 別冊

診断と治療のABC 27

ウイルス性肝炎

消化器 3

編集 林 紀 夫



最新医学社

第6章

C型慢性肝炎の診断と治療

C型慢性肝炎に対する肝庇護療法

C型肝炎ウイルス陽性の慢性肝疾患で抗ウイルス療法無効症例、副作用などの関係で抗ウイルス療法が行えなかった症例では経過中の肝発癌が重要な問題となる。このような症例に対してはグリチルリチン製剤、ウルソデオキシコール酸、除鉄療法などにて肝炎の鎮静化を目指す必要がある。特に肝の Stage が F₂ 以上、55 歳以上、男性では肝発癌率が高率であり肝発癌を抑制するためにはトランスアミナーゼの正常化を目指す必要があると考えられた。

はじめに

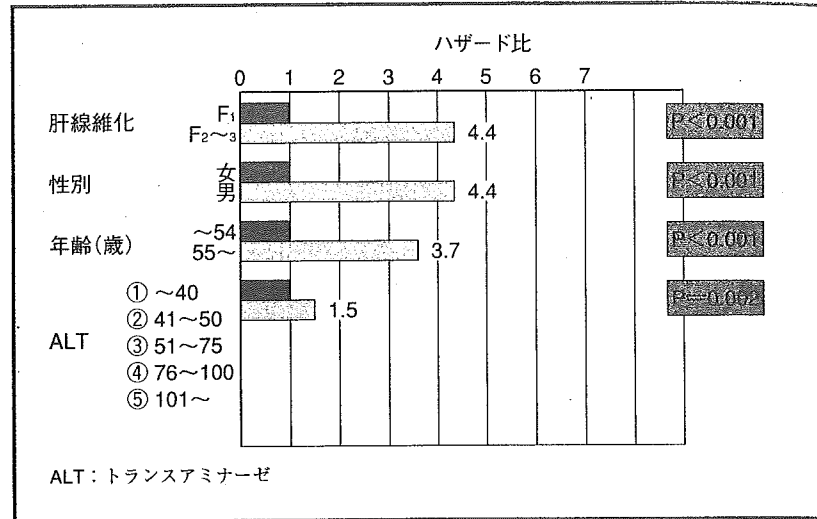
C型肝炎ウイルス (HCV) 陽性の慢性肝疾患患者にとって最も問題となるのは経過中の肝発癌であり、この肝発癌を抑制するために種々の治療が行われる。通常 HCV 陽性慢性肝疾患症例に対する最良の治療は HCV の駆除であり、それを目的にインターフェロン (IFN) などによる抗ウイルス療法が行われている。しかしながら、IFN 治療でのウイルス排除率は必ずしも満足のいくものではない。すなわち、本邦でC型慢性肝炎の50%強を占める genotype 1b かつ高ウイルス量患者でのウイルス排除率は最も強力な抗ウイルス作用を有するペグ (PEG)-IFN+リバビリンの1年投与でも40~50%であり、残りの症例ではウイルス排除は行えない状況である。このように IFN にてウイルス排除ができなかった場合には肝庇護療法などにて肝炎を鎮静化し肝発癌を抑制する必要がある。

●キーワード

C型肝炎ウイルス
肝庇護療法
グリチルリチン
除鉄療法

そこで今回はC型慢性肝炎に対する肝庇護療法というタイトルで① HCV と肝細胞癌との関係、② 肝庇護療法の適応、③ 肝庇護療法の現況につき記していく。

図1 C型慢性肝炎からの発癌に寄与する要因



HCV と肝細胞癌との関係

HCV 陽性例において最も問題となるのは経過中の肝発癌である¹⁻³⁾。当院で腹腔鏡・肝生検にて病理学的に慢性肝炎あるいは肝硬変と診断され、IFN 治療を施行されていない慢性肝炎 452 例、肝硬変 580 例での年間肝癌発生率についてみると、F₁ は 0.4%，F₂ では 2%，F₃ では 4%，F₄ では 6% であった。さらに、HCV 陽性慢性肝疾患例での肝癌発生に関しては肝の組織学的進展度以外に種々の要因が関係している。すなわち、加齢、男性、トランスアミナーゼ (ALT) 高値例などでより肝発癌が起りやすい。これらの要因のうち治療により修正可能な因子は ALT である (図1)。現時点ではウイルスは排除しなくても ALT を低下させるような治療により肝発癌率が低下するというコンセンサスが得られている。

肝庇護療法の適応 (表1)

C型慢性肝炎で肝庇護療法が適応になるのは、次の3条件を有した ALT 異常例である。すなわち、① IFN 治療にてウイルス排除が行えなかった症例、② IFN あるいはリバビリンなどの副作用により抗ウイルス療法が遂行不能であった症例、③ 患者自身の合併症、年齢、体力面などより抗ウイルス療法が好ましくないと考えられた症例であ

表1 C型慢性肝炎に対する肝底護療法の適応

以下の条件を有した ALT 異常例

1. IFN 治療にてウイルス排除が行えなかった症例
2. IFN あるいはリバビリンなどの副作用により抗ウイルス療法が遂行不能であった症例
3. 患者自身の合併症、年齢、体力面などより抗ウイルス療法が好ましくないと考えられた症例

ALT: トランスアミナーゼ, IFN: インターフェロン

表2 C型慢性肝炎に対する主な肝底護療法

1. グリチルリチン製剤 (強力ネオミノファーゲンシー®)
2. ウルソデオキシコール酸
3. 除鉄療法 (瀉血など)
4. 抗線維化療法
5. 抗酸化療法

る。特に肝発癌が高率と考えられるのは、肝の Stage が F₂ 以上、年齢は 55 歳以上、性では男性の ALT 異常例である。慢性肝炎でもこれらの要件を備えた症例では、肝発癌は年率 4% である。このような症例では肝発癌を抑制するためには ALT を正常値に押さえ込むことが必要となる。

肝底護療法の実際 (表2)

1. 強力ネオミノファーゲンシー®

グリチルリチンをその主成分とする強力ネオミノファーゲンシー® (SNMC) は NF- κ B の結合阻害、腫瘍壊死因子 (TNF) を介したアポトーシス阻害など種々のサイトカインを介した肝細胞膜安定化作用などにより肝炎鎮静化に働くと考えられている。実際 SNMC は HCV 陽性の慢性肝疾患例に使用され血清 ALT の安定化がみられるとの報告が数多くなされている (表3)⁴⁻⁶⁾。飯野らは、C型慢性肝炎 178 例に SNMC 1 回量 40 ml を連日投与し、投与開始より 2 週間終了時点で ALT が正常上限の 1.5 倍以下にまで低下しなかった 100 例を無作為化比較対照試験 (RCT) にて 2 群に分け、SNMC を 1 回量 100 ml に増量して週 3 回投与した群と、SNMC 1 回量 40 ml のま

表3 C型慢性肝炎に対するSNMCのALT安定化効果
—無作為化比較対照試験(RCT)—

<p><ALT安定化></p> <ul style="list-style-type: none"> • Suzuki H: Asian Med J 26: 423, 1983. 99例 4週投与群とプラセボ群での比較—有意差あり • Rossum: J Gastroenterol Hepatol 14: 1093, 1999. プラセボ群および40, 80, 120 ml//日週3回投与群を比較—有意差あり <p><用量用法比較試験></p> <ul style="list-style-type: none"> • Iino S: Hepatol Res 19: 31, 2001. 178例に40 ml//日3週投与 ALTが1.5倍未満に至らなかった100例 100 ml//日群と40 ml//日継続群での比較—有意差あり • Rossum: Am J Gastroenterol 96: 2432, 2001. 100 ml//日を週3回投与群と週6回投与群で比較—有意差あり <p>SNMC: 強力ネオミノファーゲンシー®, ALT: トランスアミナーゼ</p>
--

まで週3回投与を継続した群とを比較検討している。ALTの改善を、ALT正常上限の1.5倍以下までの改善、あるいはALTの25%以上の改善と定義すると、両群での改善率の割合はSNMC 100 ml投与群で52.3%、40 ml群では26.1%と100 ml投与群で有意に高率であったと報告し、SNMC大量投与の有用性を記している。

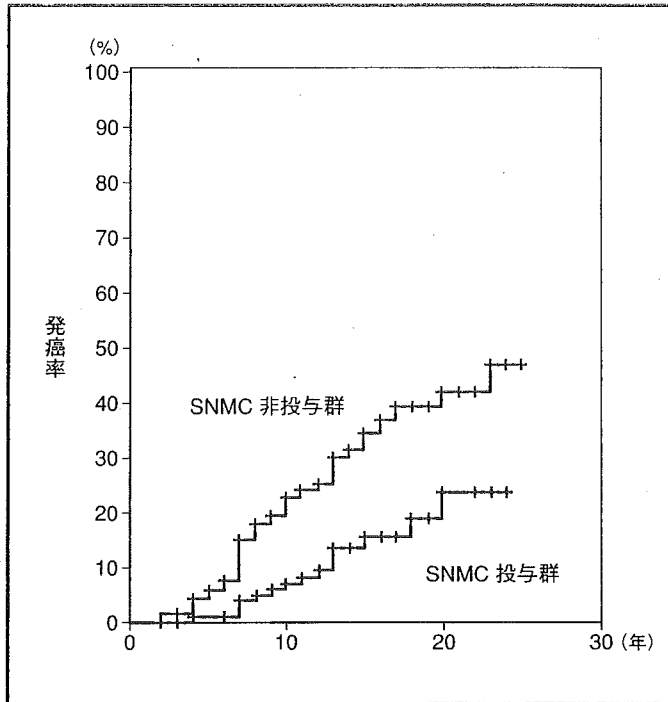
SNMCのALT安定化に関する報告は欧州でもなされている。すなわち、Rossumらによる二重盲検RCTの報告があ

る。彼女らによると、SNMC(40, 80, 120 ml/回を週3回)投与群ではプラセボを投与したコントロール群に比しALTの低値安定化効果が有意に認められたの結論がなされている。また、彼女らは別の論文で、SNMC1回量100 mlを週3回投与する場合に比し、週6回投与した方が有意にALT安定化効果があるとしている。

次に、C型慢性肝炎にSNMCの長期的な使用が実際肝発癌の抑制をもたらさるかという点が問題になる。そこで、当院で組織学的に診断されたC型慢性肝炎症例での長期的なSNMCの効果につき検討した。1977年から1984年までの間に、腹腔鏡・肝生検を施行され慢性肝炎と診断され-80℃保存血清でHCV抗体が陽性でALTが異常値であったことよりSNMCを1回量40ないし100 mlで開始し、以後週2ないし7回の投与を継続した例は170例であった。一方、ALTが正常上限の2倍以上を繰り返していたにもかかわらず、SNMC投与の依頼可能な施設が自宅近くになかったためビタミンなどの一般的な肝保護薬の投与に終始した症例を、肝生検の古い順に170例をコントロールとした。これらSNMC投与群とSNMC非投与群における肝癌発生率につき検討した。

SNMC投与群では肝癌発生率は10年後8%、20年後22%であつ

図2 SNMCの有無からみたC型慢性肝炎からの肝発癌率



た. これに比し SNMC 非投与群では 10 年後 18%, 20 年後 42% であり, SNMC 投与群で肝癌発生率が低い傾向がみられた (図 2). SNMC 投与の有無でみると投与群に比し, 非投与群では肝癌発生率は 1.96 倍と算出された. 以上より SNMC を投与した場合, SNMC で ALT を低値安定化しきるということは肝癌の発生率が抑制しうると考えられた.

SNMC はその副作用として低 K 血症, 高血圧などが時にみられるが軽微なことが多く 70 歳以上でも使用可能と考えられる.

2. ウルソデオキシコール酸 (UDCA)

UDCA の主たる作用は肝細胞膜を保護することである. すなわち, 肝細胞障害性の胆汁酸と置換する作用, 免疫調整作用, アポトーシス抑制作用などにより肝細胞膜の保護に役立つ. Takano らは UDCA 1 日量 150 mg, 600 mg および 900 mg を RCT にて検討し, 600 および 900 mg 投与群では ALT の改善が良好であったと報告している⁷⁾. 現在 C 型慢性肝炎に対し効果的な投与量は 600 ~ 900 mg/日である (表 4). UDCA は一般的にその副作用が軽微であるが, 胃不快感, 下痢, 便秘などの消化器症状が時にみられる.

3. 除鉄療法

肝細胞内の過剰鉄は過酸化水素と反応しヒドロキシルラジカルなどのラジカルを発生する. このラジカルは細胞構成成分であるタンパク質, 脂質, 核酸などと反応し細胞障害をもたらす, 細胞をアポトーシスへと導く. したがって, 肝の過剰鉄を減少させることは肝炎鎮静化に作用すると考えられる. C 型慢性肝炎に対する瀉血療法の最初は Hayashi らによるもので, 10 例の C 型慢性肝炎に対し血清フェリチン値が 10 ng/ml 以下になるまで瀉血を繰り返したところ, 平均

表4 C型慢性肝炎に対するUDCAでのALT安定化効果

<p><ALT安定化></p> <ul style="list-style-type: none"> • Puoti C: Lancet 341: 1413-1414, 1993. UDCA 450 mgにてALT, γGTPが有意に低下 • Takano S: Hepatology 20: 558-564, 1994. 非投与群および150, 600, 900 mg/日投与群を比較— 600, 900 mg投与群でALT改善 <p style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">効果的なUDCA投与量は600~900 mg/日である</p> <p>UDCA: ウルソデオキシコール酸, ALT: トランスアミナーゼ, γGTP: γ-グルタミントランスペプチダーゼ</p>

表5 C型慢性肝炎に対する除鉄でのALT安定化効果

<p><ALT安定化></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hayashi H: Am J Gastroenterol 89: 986-988, 1994. 10例にフェリチンが10 ng/mlまで瀉血を繰り返したと ころALTの平均値が152 IU/Lより55 IU/Lまで低下 • Piperno A: Liver 16: 248-254, 1996. C型慢性肝炎の治療として瀉血が有用である。 <p><肝線維化抑制, 肝発癌抑制></p> <ul style="list-style-type: none"> • Yano M: Am J Gastroenterol 97: 133-137, 2002. 長期の除鉄により肝線維化の進行が抑制される。 • Kato J: Cancer Res 61: 8697-8702, 2001. IFN無効34例に6年間の除鉄療法を行なったところ肝発 癌は1例もみられなかった。 <p>ALT: トランスアミナーゼ</p>
--

ALTは152 IU/Lより55 IU/Lまで改善し、5例でALTが正常化したと報告されている⁸⁾。またKatoらは、IFN無効のC型慢性肝炎34例に瀉血と鉄制限食による除鉄療法を6年間施行したところ肝発癌は1例も見られなかったと報告している(表5)⁹⁾。

以上のように、除鉄療法はC型慢性肝炎で鉄過剰の患者に対しては有用な治療の一つと考えられる。しかしながら、瀉血は時に副作用を伴う。すなわち、貧血により虚血性心疾患、慢性呼吸不全の悪化などがみられうる。また、肝硬変などの進行例に瀉血療法を行なえば低アルブミン、さらに浮腫も起りうる。したがって、患者さんが鉄過剰状態の際に除鉄を行うかどうかについては症例ごとに綿密に検

討し、さらに除鉄療法施行中もきめ細かい観察が必要となる。

4. その他の肝庇護薬

C型慢性肝炎での肝発癌率は、肝線維化の増加につれて増加する。したがって、肝線維化抑制はC型慢性肝炎の有効な治療法と考えられる。近年アンジオテンシンII受容体拮抗薬が肝線維化を改善するとの報告がSchneider, 河田らによってなされ、注目されている。

また、C型慢性肝炎では酸化ストレスの関与も明らかにされつつある。活性酸素などの酸化ストレスは、細胞内核酸に障害をもたらし、肝腫瘍形成に関与する可能性がある。抗酸化薬であるビタミンE投与により腫瘍形成が抑制されるとの報告もなされてきた。ビタミンC、

Eなどによる抗酸化療法が真に有用であるならば、これらの薬剤はその副作用は軽微であるゆえ、今後有望な肝庇護薬になりうると考えられる。

おわりに

C型の慢性肝疾患で肝の Stage が F₂ 以上、55 歳以上、男性では肝発癌率が高率であり肝発癌を抑制するためには ALT の正常化を目指して治療する必要があると考えられた。

荒瀬 康司

- 1) Imonetti RG, et al: Hepatitis C virus as a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. A case control study. *Ann Intern Med* 116: 97-102, 1992.
- 2) Kiyosawa K, et al: Natural history of hepatitis C. *Intervirology* 37: 101-107, 1994.
- 3) Ikeda K, et al: Disease progression and hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic viral hepatitis: a prospective observation of 2215 patients. *J Hepatol* 28: 930-938, 1998.
- 4) Iino S, et al: Therapeutic effects of stronger neo-minophagen C at different doses on chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Hepatology Res* 19: 31-40, 2001.
- 5) Van Rossum TG, et al: Intravenous glycyrrhizin for the treatment of chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 14: 1093-1099, 1999.
- 6) Arase Y, et al: The long term efficacy of glycyrrhizin in chronic hepatitis C patients. *Cancer* 79: 1494-1500, 1997.
- 7) Takano S, et al: A multicenter randomized controlled dose study of ursodeoxycholic acid for chronic hepatitis C. *Hepatology* 20: 558-564, 1994.
- 8) Hayashi H, et al: Improvement of serum aminotransferase levels after phlebotomy in patients with chronic active hepatitis C and excess hepatic iron. *Am J Gastroenterol* 89: 986-988, 1994.
- 9) Kato J, et al: Normalization of elevated hepatic 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels in chronic hepatitis C patients by phlebotomy and low iron diet. *Cancer Res* 61: 8697-8702, 2001.