

執筆者

- 林 紀夫 大阪大学大学院医学系研究科 分子制御治療学 教授
三代 俊治 東芝病院 研究部 部長
小宮 裕 広島大学大学院医歯薬学総合研究科 疫学・疫病制御学
田中 純子 広島大学大学院医歯薬学総合研究科 疫学・疫病制御学 助教授
吉澤 浩司 広島大学大学院医歯薬学総合研究科 疫学・疫病制御学 教授
石川 哲也 愛知医科大学 消化器内科 講師
各務 伸一 愛知医科大学 消化器内科 教授
広石 和正 昭和大学医学部 消化器内科 講師
平出 綾子 昭和大学医学部 消化器内科
坂木 理 昭和大学医学部 消化器内科
井廻 道夫 昭和大学医学部 消化器内科 教授
仁科 惣治 山口大学医学部 消化器病態内科学
日野 啓輔 山口大学医学部 保健学科病態検査学 助教授
沖田 極 山口大学医学部 消化器病態内科学 教授
奥瀬 千晃 聖マリアンナ医科大学 消化器肝臓内科
四柳 宏 聖マリアンナ医科大学 消化器肝臓内科 講師
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 副院長
持田 智 埼玉医科大学 消化器・肝臓内科 教授
飯野 四郎 医療法人社団 静山会 清川病院 院長
伊与田賢也 独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター 消化器科
結城 暢一 独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター 消化器科 医長
山本 佳司 独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター 消化器科 医長
加藤 道夫 独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター 消化器科 部長
緒方 啓 久留米大学医学部 第二内科
井出 達也 久留米大学医学部 第二内科 講師
佐田 通夫 久留米大学医学部 第二内科 教授
矢野 公士 独立行政法人国立病院機構 長崎医療センター 臨床研究センター
国際医療協力室 室長
田中 榮司 信州大学医学部 消化器内科 助教授
内木 隆文 岐阜大学医学部 消化器病態学
内藤 智雄 岐阜大学医学部 消化器病態学
森脇 久隆 岐阜大学医学部 消化器病態学 教授

横須賀 收	千葉大学大学院医学研究院腫瘍内科学 講師
住 一	千葉大学大学院医学研究院腫瘍内科学
八橋 弘	独立行政法人国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター 治療研究部 部長
保坂 哲也	虎の門病院消化器科
熊田 博光	虎の門病院消化器科 副院長
南 祐仁	京都府立医科大学大学院医学研究科消化器病態制御学
岡上 武	京都府立医科大学大学院医学研究科消化器病態制御学 教授
加藤 直也	東京大学大学院医学系研究科消化器内科
小俣 政男	東京大学大学院医学系研究科消化器内科 教授
堀池 典生	愛媛大学医学部第三内科 助教授
恩地 森一	愛媛大学医学部第三内科 教授
松本 晶博	信州大学医学部消化器内科
清澤 研道	信州大学医学部消化器内科 教授
小橋 春彦	岡山大学大学院医歯学総合研究科消化器・肝臓・感染症内科
高木章乃夫	岡山大学大学院医歯学総合研究科消化器・肝臓・感染症内科
白鳥 康史	岡山大学大学院医歯学総合研究科消化器・肝臓・感染症内科 教授
茶山 一彰	広島大学大学院医歯薬学総合研究科分子病態制御内科学 教授
吉岡健太郎	藤田保健衛生大学内科(消化器) 助教授
泉 並木	武蔵野赤十字病院消化器科 部長
大竹 孝明	旭川医科大学第三内科
高後 裕	旭川医科大学第三内科 教授
荒瀬 康司	虎の門病院内科消化器科 医長
笠原 彰紀	大阪大学大学院医学系研究科生体機能調節医学(総合診療部) 助教授
平松 直樹	大阪大学大学院医学系研究科分子制御治療学

掲載順

新しい診断と治療のABC 27 / 消化器 3
ウイルス性肝炎


2005年 最新医学 別冊
平成17年 2月 25日 発行

定価 5,250 円 (本体 5,000 円) (送料 340 円)

編 集 林 紀 夫
発行人 高 嶋 彰
発行所 株式会社 最新医学社

大阪市中央区道修町 4丁目 7番 6 シオノキ道修町ビル (〒541-0045)
電話 06 (6222) 2676 FAX 06 (6233) 8318
<http://www.suishin-igaku.co.jp/>
振替口座 00980-1-143478

印刷所 土山印刷株式会社
京都市南区吉祥院宮ノ森町 7 (〒601-8305)

 (株)日本著作出版権管理システム委託出版物 本誌の無断転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、そのつと事前に (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。

The Proceedings of The 25rd Inuyama Symposium 2005

ウイルス肝炎からの 発癌とその予防

犬山シンポジウム記録刊行会 編

アークメディア

目次

序—今回の主題 “ウイルス肝炎からの発癌とその予防”

.....米国公益法人国際肝臓研究所 谷川 久 一… 3

セッション1 ●発癌とその背景

司会 信州大学 清澤 研道
大阪大学 林 紀夫

【主題演題】

1. B, C型肝癌の背景 虎の門病院肝臓科 池田 健次, 他… 15
2. 非B非C型肝癌について 大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学 林 紀夫, 他… 23

【一般演題】

1. 各種B型肝炎におけるHBV全塩基配列の検討
..... 千葉大学大学院医学研究院腫瘍内科 横須賀 収, 他… 28
 2. B型慢性肝炎および肝硬変における肝発癌リスク軽減の観点から見たラミブジンの効果
..... 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科消化器・肝臓・感染症内科 小橋 春彦, 他… 36
 3. HBV遺伝子型別にみた肝癌例の臨床像 岩手医科大学第1内科 鈴木 一幸, 他… 45
 4. HBc抗体は、HCV関連肝癌の発症に関与する：HCV高感染地区で得られた知見
..... 久留米大学医学部第2内科学講座 佐田 通夫, 他… 51
 5. 世界におけるHCV拡散時期と肝癌死亡率の関係
..... 名古屋市立大学大学院医学研究科臨床分子情報医学 溝上 雅史, 他… 55
 6. C型肝炎の自然経過：なぜ日本の肝癌が多いのか
..... 国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター 八橋 弘, 他… 63
 7. 血中SHAP-HA複合体の肝癌を含む肝疾患の病態との関連
..... 愛知医科大学消化器内科 各務 伸一, 他… 71
 8. C型慢性肝疾患における肝発癌を規定する宿主要因
..... 埼玉医科大学消化器・肝臓内科 持田 智, 他… 77
 9. 非B非C型肝癌の背景因子に関する検討 札幌厚生病院消化器科 豊田 成司, 他… 83
- 総合討論 91

セッション2 ● 発癌の機序

司会 社会保険下関厚生病院 沖田 極
 東京大学 小俣 政男

【主題演題】

1. B型肝炎からの発癌機序……………京都府立医科大学大学院消化器病態制御学 岡上 武, 他… 99
2. C型肝炎からの発癌機序……………社会保険下関厚生病院 沖田 極, 他… 108

【一般演題】

1. 肝発癌過程におけるG1期関連細胞周期分子の発現変化
 ………………香川大学医学部第3内科 栗山 茂樹, 他… 117
2. B型肝炎硬変におけるラミブジン療法の発癌および予後に及ぼす効果についての検討
 ………………愛媛大学医学部第3内科 恩地 森一, 他… 124
3. HBV genotype CにおけるCore promoter領域の変異と肝病態との関係
 ………………名古屋市立大学大学院医学研究科臨床分子情報医学 溝上 雅史, 他… 129
4. 鉄過剰からみたC型肝炎の肝発癌機序 ……山口大学医学部保険学科基礎検査学 日野 啓輔, 他… 136
5. C型肝炎細胞癌合併および再発の有無別血清鉄マーカー……………デルタクリニック 日野 邦彦, 他… 141

【犬山シンポジウム第25回記念特別講演】

- 犬山シンポジウムの過去, 未来……………山梨大学名誉教授 鈴木 宏… 148

セッション3 ● 発癌の予防

司会 京都府立医科大学 岡上 武
 虎の門病院 熊田 博光

【主題演題】

- B型肝炎に対するラミブジン治療調査報告—2005—
 ………………信州大学医学部内科学教室(消化器内科) 清澤 研道, 他… 159

【一般演題】

1. 樹状細胞によるC型肝炎における肝発癌予防
 ………………大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学 林 紀夫, 他… 166
 2. C型肝炎慢性肝疾患における抗ウイルス療法と肝庇護療法による肝発癌の予防
 ………………川崎医科大学附属川崎病院肝臓消化器病センター内科 山田剛太郎, 他… 174
 3. ビタミンK2による肝癌再発抑制効果……………鳥取大学医学部機能病態内科学 村脇 義和, 他… 180
 4. 肝発癌過程における核受容体RXRのリン酸化とその意義
 ………………岐阜大学消化器病態学 森 脇 久 隆… 186
- 総合討論…………… 193

1. B, C型肝癌の背景

池田 健次* 熊田 博光*

はじめに

B型肝炎ウイルス (HBV) およびC型肝炎ウイルス (HCV) に由来する肝癌の発癌過程とその背景について検討した。

I. B型肝炎・C型肝炎発生の経年推移

虎の門病院肝臓科の肝細胞癌の新規発生症例数が1978～2004年までの間にどのように推移してきたかを集計した。この期間を、1978～1984年までの7年間(第一期)、以後は5年ごとで、1985～1989年(第二期)、1990～1994年(第三期)、1995～1999年(第四期)、2000～2004年(第五期)の5つの期間に区切り、この間の肝癌新規発生数をまとめた。肝癌診断数は、当科に入院後肝癌に対する治療を行った症例とし、進行癌のため対症療法しか行わなかった末期がん症例は除外して集計した。

肝癌の新規診断数は、第一期61例、第二期126例、第三期297例、第四期385例、第五期489例と経年的に増加の一途をたどった。このうちB型肝炎症例は、第一期8例、第二期25例、第三期60例、第四期75例、第五期95例、C型肝炎は、第一期53例、第二期101例、第三期237例、第四期310例、第五期394例であった(図1)。C型肝炎が他院でも増加傾向であるのは同じ傾向である

が、当院ではB型肝炎も最近まで増加傾向がみられているが、これは当院の特殊性の可能性が高い。

肝癌症例について診断時年齢がどのように推移したかを、B型肝炎・C型肝炎別に比較した。B型肝炎での発癌年齢の中央値は、第一期から第五期の順に、53歳、53歳、53歳、51歳、57歳であり、C型肝炎のそれは、62歳、60歳、63歳、64歳、67.5歳であった。B型肝炎は第五期のみ年齢が高くなっているが、これがB型肝炎の「高齢化」を意味しているかどうかは不明である。一方、C型肝炎は経年的に徐々に高齢化傾向がみられており、最近のC型肝炎診断時には67.5歳と高くなっていた。

肝癌診断時の男女比を経年的に比較した。B型肝炎では、第一期は症例数が少なく8例全例が男性、第二期は17:8、第三期52:8、第四期63:12、第五期83:12であった。男女比に若干のばらつきはあるものの、およそ5:1であり、経年的に大きな相違は認められなかった。一方、C型肝炎での男女比は、第一期41:12、第二期は77:24、第三期175:62、第四期225:85、第五期263:132であり、経年的に女性比率が増加の一途をたどっている。

II. 肝炎ウイルスサブタイプと肝癌発癌

B型肝炎硬変からの発癌率をretrospective cohortとして検討した。対象は1978～2004年までの間

*虎の門病院肝臓科

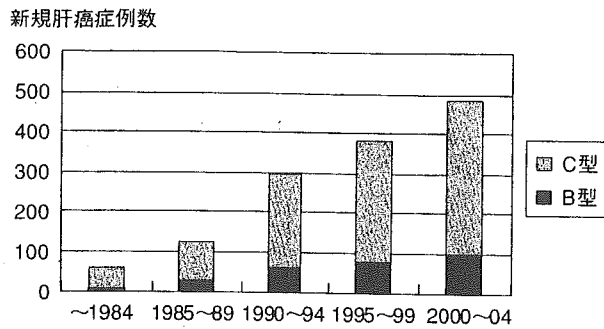


図1 当院での肝癌新規患者診断数の推移

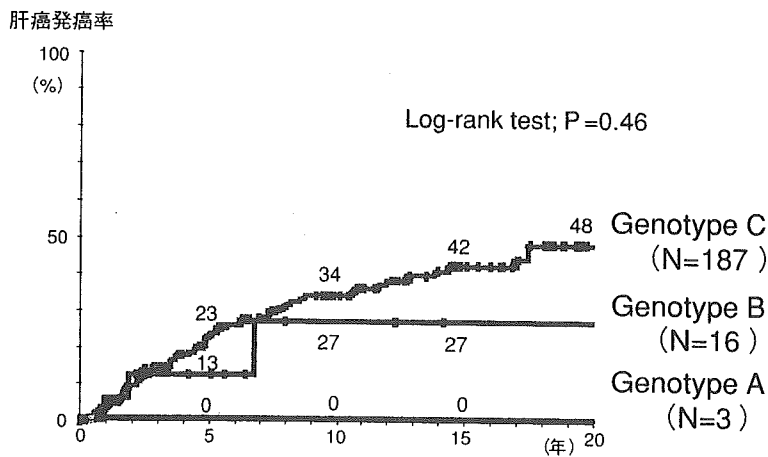


図2 HBVゲノタイプ別にみた肝硬変からの肝癌発癌率

に腹腔鏡肝生検で診断したB型肝硬変症例のうち、経過中にインターフェロン投与・ラミブジン投与を行った症例を除外し、初期血清でHBVゲノタイプを測定した226例とした。ゲノタイプの内訳は、C型187例、B型16例、A型3例で、他の20例は測定不能または判定保留であった。ゲノタイプC、B、Aからの累積発癌率は、5年がそれぞれ23.0%、12.5%、0%、10年が34.2%、27.1%、0%、15年が42.3%、27.1%、0%であり、ゲノタイプCからの発癌率が高い傾向にあったが、他の群の症例数が少なく、有意差は示されなかった(図2)。

B型肝硬変からの発癌率を同様に、HBs抗原サブタイプ別に検討した。対象は同様に、1978~2004年までにB型肝硬変と診断した症例のうち、インターフェロン・ラミブジン投与例を除外し、

初期血清でHBs抗原サブタイプを測定した216例とした。HBs抗原サブタイプの内訳は、adw 21例、adr 143例、adwr 32例で、他の10例は他のサブタイプまたは判定保留であった。サブタイプadw、adr、adwrからの累積発癌率は、5年がそれぞれ20.6%、17.6%、34.3%、10年が29.4%、27.4%、49.4%、15年が29.4%、32.8%、66.3%であり、HBs抗原サブタイプadwrからの発癌率が高かった(log-rankテスト、 $P=0.0047$)。

C型肝硬変からの発癌率を、C型肝炎ウイルスサブタイプ別に検討した。対象は1978~1998年までの間に、腹腔鏡肝生検で診断されたC型肝硬変706例中、初期血清でHBs抗原とHCV抗体およびHCVサブタイプを測定した593例(83.9%)とした。経過中にインターフェロン治療を行った例は、その時点で打ち切りデータとして計算し、

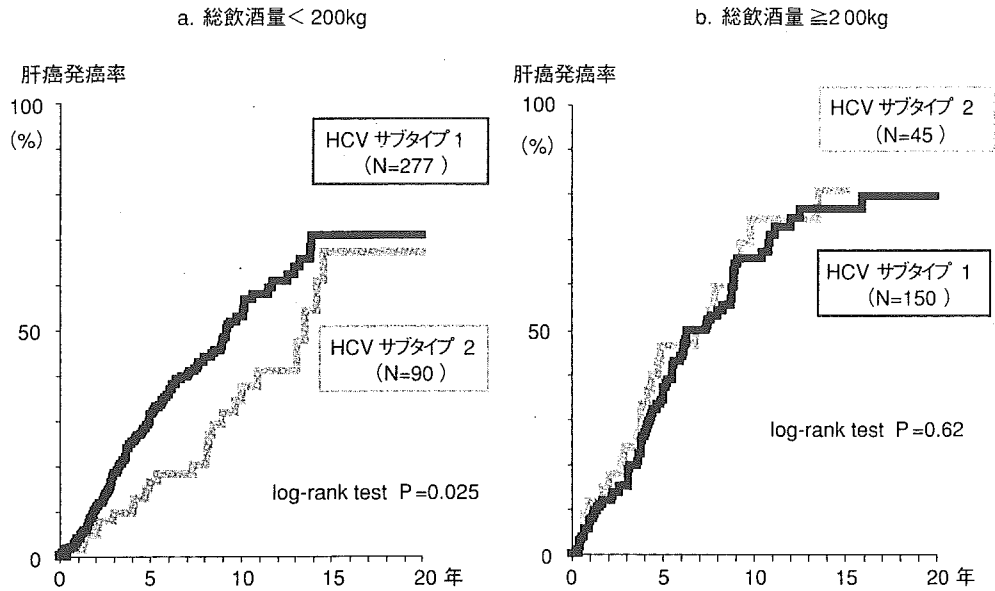


図3 C型肝炎硬変からの発癌率に及ぼすHCVサブタイプの影響
a. 総飲酒量200 kg未満の群, b. 総飲酒量200 kg以上の群

Kaplan-Meier法 (Log-rank test) にて検討した。全症例のうち30例は経過観察中に追跡不能となったが、他の症例は肝細胞癌発癌を含め最終的な予後の確認ができ、全体の観察期間の中央値は6.1年であった。

HCVサブタイプが1(血清学的分類でグループ1, 1a・1bを含む)であったのは442例, 2(血清学的分類でグループ2, 2a・2bを含む)であったのが136例であった。サブタイプ1, 2からの累積肝癌発癌率は、5年がそれぞれ32.0%, 26.6%, 10年が57.4%, 48.1%, 15年が71.8%, 71.0%で、サブタイプ1の肝硬変からの発癌率が高い傾向にあったが、統計学的に有意差はなかった(P=0.10)。これを肝硬変診断までの飲酒歴により2群に分けて検討した(図3)。まず、総飲酒量(total alcohol intake)が200 kg未満であった367例について検討すると、サブタイプ1, 2での累積肝癌発癌率は、5年がそれぞれ31%, 16%, 10年が53%, 34%, 15年が71%, 67%で、サブタイプ1での発癌率が有意に高率であった(P=0.025)。一方、総飲酒量が200 kg以上であった195例について検討すると、サブタイプ1, 2

での累積肝癌発癌率は、5年がそれぞれ35%, 46%, 10年が66%, 74%, 15年が77%, 81%で、両群間での発癌率に有意差は認められなかった(P=0.62)。以上より、C型肝炎硬変からの発癌率に及ぼすC型肝炎ウイルスサブタイプの影響は、飲酒量との間に交互作用があり、飲酒量の少ない肝硬変においては、C型肝炎ウイルスサブタイプが発癌率に有意に影響した。C型肝炎硬変からの発癌に及ぼす独立要因を多変量解析(Cox比例ハザードモデル)で検討してみると、発癌を有意に高める要因は、低アルブミン血症、男性、高齢、HCVサブタイプ2かつ200 kg以上の飲酒歴以外、高AFP血症、低血小板血症であった(表1)。

Ⅲ. B型肝炎・C型肝炎の背景

1. B型肝炎・C型肝炎の発癌に至る病態

慢性肝炎・肝硬変と確定診断された症例をretrospective cohortとして、累積発癌率を算出した。

B型慢性肝炎610例, C型慢性肝炎1,500例からの10年累積発癌率は、それぞれ5%, 14%であり、C型慢性肝炎からの発癌率はB型慢性肝炎のそれより有意に発癌率が高かった。また、B型肝炎

表1 C型肝硬変からの肝細胞癌発癌に寄与する独立要因

因子	カテゴリー	ハザード比 (95%信頼限界)	P
アルブミン	1: ≥ 4.0 g/dl	1	0.0001
	2: < 4.0 g/dl	1.79 (1.33 ~ 2.41)	
性別	1: 女性	1	0.0002
	2: 男性	1.79 (1.32 ~ 2.45)	
年齢	1: < 54 歳	1	0.0086
	2: ≥ 55 歳	1.49 (1.11 ~ 2.01)	
HCVサブタイプ + 飲酒歴	1: Gr2 & TAI < 200 kg	1	0.044
	2: 他の組み合わせ	1.58 (1.01 ~ 2.45)	
AFP	1: < 20 ng/ml	1	0.018
	2: ≥ 20 ng/ml	1.41 (1.06 ~ 1.88)	
血小板数	1: ≥ 10 万/mm ³	1	0.038
	2: < 10 万/mm ³	1.35 (1.02 ~ 1.80)	

表2 B型肝炎・C型肝炎診断時の背景

	B型 N=263	C型 N=1,096	P**
性別 (男:女)	223 : 40 (5.6 : 1)	781 : 315 (2.5 : 1)	< 0.001
年齢*	54歳 (29 ~ 80)	65歳 (33 ~ 89)	< 0.001
総飲酒量 ≥ 500 kg	24 (9.1%)	173 (15.8%)	< 0.001
輸血歴	38 (14.4%)	477 (43.5%)	< 0.001
非代償期肝硬変 (腹水・脳症)	27 (10.3%)	127 (11.6%)	0.54
ICG R15 (%)*	22 (4 ~ 82)	30 (1 ~ 100)	< 0.001
AST (IU/L)	38.5 (12 ~ 440)	55 (4 ~ 369)	< 0.001
ビリルビン (mg/dl)	1.0 (0.4 ~ 6.5)	1.1 (0.2 ~ 17.6)	0.14
血小板数 ($\times 10^3$ /mm ³)	121 (32 ~ 530)	97 (19 ~ 489)	< 0.001
AFP (mg/L)	33 (1 ~ 139,000)	33 (1 ~ 137,000)	0.95
PIVKA-II (AU/L)	23 (< 10 ~ 54,000)	22 (< 10 ~ 153,000)	0.90

*中央値 (範囲) ** χ^2 検定, Mann-Whitney検定

硬変252例, C型肝硬変674例からの10年発癌率は, それぞれ31%, 56%であり, C型肝硬変からの発癌率はB型の約2倍で有意に高い発癌率であった。このことは, 同じ肝硬変を背景とする肝癌を比較すると, C型の方がより多発性で発見される頻度が高い可能性があることを示し, また, 初発肝癌が根治的に除去された後にはC型肝炎の方で, より新規の発癌率が高いことを示唆している。

2. B型肝炎・C型肝炎診断時の背景 (表2)

1978 ~ 2004年までに当院で診断されたB型肝炎263例, C型肝炎1,096例について, その診断

時の背景因子を比較した。症例はこの期間の連続症例であるが, 当院来院時にすでに肝硬変・肝細胞癌の状態が不良で, 肝癌に対して対症療法しか行えず, 十分な検査も行えなかった一部の高度進行症例は除外した。

B型肝炎・C型肝炎症例の診断時の年齢の中央値は, それぞれ54歳 (範囲: 29 ~ 80歳), 65歳 (33 ~ 89歳)で, B型肝炎では11歳若年であった。性別についてみると, B型での男女比は223:40 (5.6:1), C型では781:315 (2.5:1)で, B型では男性比率が高かった。総飲酒量が500kgを超える大酒家はB型では24例 (9.1%)であったのに対

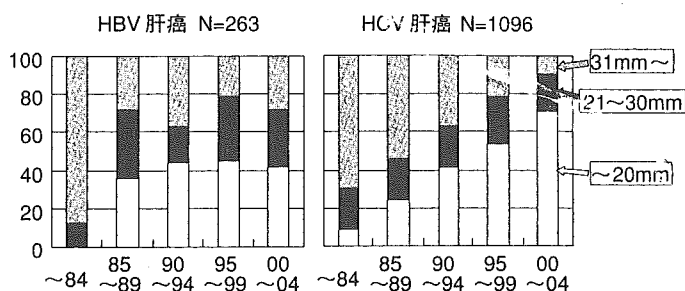


図4 肝癌診断時の腫瘍径とその経年的推移

し、C型では173例(15.8%)と高率であったが、年齢の違いによる影響も加味しているものと考えられた。輸血の既往歴はB型で38例(14.4%)、C型で477例(43.5%)で後者に有意に高率であった。腹水・脳症を伴う非代償期肝硬変を合併している症例は、B型で27例(10.3%)、C型では127例(11.6%)で、ほぼ同率であった。

血液生化学的検査所見の比較では、B型での肝障害はC型より軽度の傾向があり、ICG15分値、血小板数などは有意に良好であった。腫瘍マーカーであるAFPおよびPIVKA-IIはいずれの肝細胞癌でも全く同様であった。

3. 肝癌診断時の肝癌の状態

肝癌初発時の最大腫瘍の腫瘍径は、B型肝炎で中央値24mm(範囲5~250mm)、C型肝炎で22mm(6~250mm)で、統計学的有意差はない($P=0.13$)ものの、B型で2mm腫瘍径が大きく診断される傾向がみられた。初発時肝癌が複数個認められる多発率については、B型では263例中109例(41.4%)、C型では1,096例中647例(41.0%)で、差はなかった。画像上認められた門脈浸潤例は、B型で11例(4.8%)、C型で44例(4.0%)で差はなかった。TNM分類では、B型はT1 71例(27.0%)、T2 116例(44.1%)、T3 66例(25.1%)、T4 10例(3.8%)、C型ではT1 362例(33.0%)、T2 437例(39.9%)、T3 273例(24.9%)、T4 24例(2.2%)で、B型ではT1ステージの肝癌の比率がやや低い傾向であった($P=0.13$)。

4. 肝癌診断時の腫瘍径とその経年的推移(図4)

B型肝炎、C型肝炎の診断時の最大腫瘍径の大きさを、経年的な推移で比較した。B型肝炎発見時腫瘍径は、1984年までの第一期に比べると1989年までの第二期では直径3cm以下で診断される肝癌が著明に増加し、以後70~80%の症例がこの腫瘍径で診断されている。しかし、直径2cm以下で発見される頻度は、1994年までの第三期、1999年までの第四期まで微増しているが、2004年までの第五期にはやや減少しており、結局2cm以下で発見される肝癌の比率は50%に至っていない。

一方、C型肝炎の初発時腫瘍径を見てみると、経年的に小型肝癌発見の比率は増加している。直径2cm以下で発見される肝癌の比率は、第一期で10%未満であったのが、第二期には24%、第三期42%、第四期54%、第五期71%にまで至り、C型慢性肝疾患に対する画像スクリーニングが効率よく行われ、これが奏功していることがわかる。

B型肝炎が直径2cm以下で発見されにくい1つの理由は、B型慢性肝疾患にみられる、画像上のいわゆる「メッシュワーク」パターンである。これは、F3以上に進展したB型慢性肝疾患に特有にみられる、びまん性の直径5~20mmの大きさからなる網目状の紋理で、エコー検査・X線CT・血管造影でいずれの画像診断でもみられる所見である。メッシュワーク像のサイズからは、直径2cm以下の肝癌発見には非常に障害となる

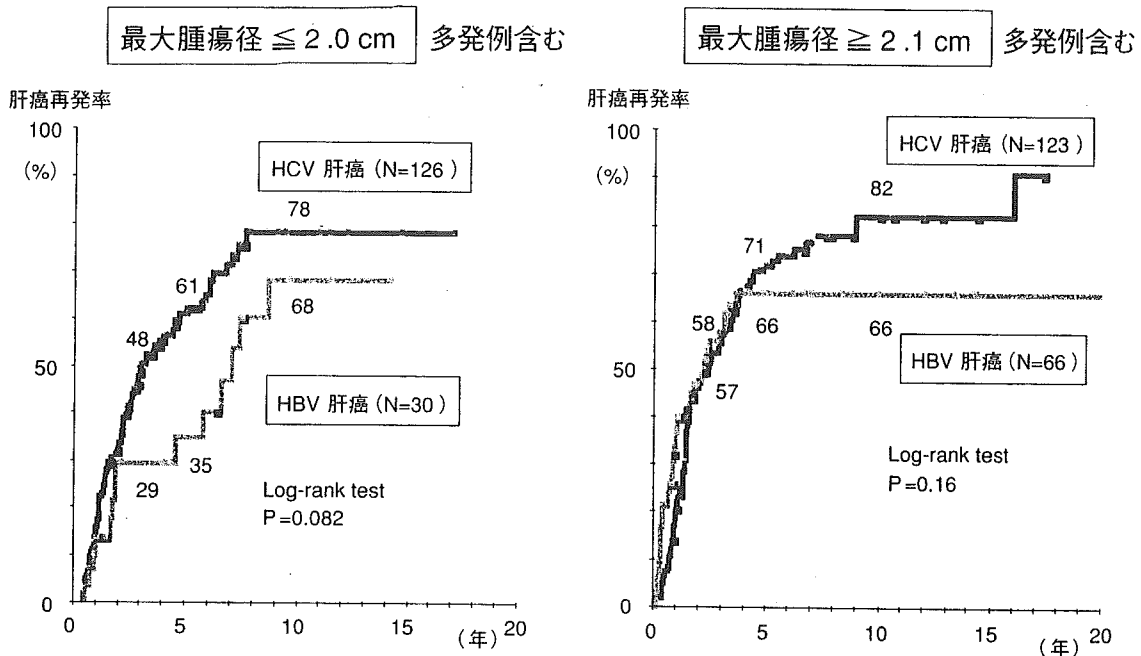


図5 腫瘍径別に見た肝癌切除後の再発率

背景肝疾患となっている。B型肝炎では、肝硬変に至らない軽い慢性肝炎や正常肝から突然肝癌が発見されることがあり、肝癌高危険群を十分に絞りきれない特殊性も、B型肝炎が大型である1つの要因になっていると考えられる。

Ⅳ. B型肝炎・C型肝炎の予後

肝癌に対しては、内科的・外科的な種々の治療法が臨床の場で適用可能となってきており、治療法間の優劣も議論されている。ここでは、「根治的」肝切除を施行した症例のみに限り、再発率・生存率を比較した。

1. 肝切除後の肝癌再発率

B型肝炎・C型肝炎のウイルス別に、外科的肝切除後の再発率を比較した。検討したのは、1980～2004年までの間に初発肝癌に対して肝切除を行ったB型肝炎98例とC型肝炎251例で、いずれの群も多発例を含んだ集計である。B型肝炎・C型肝炎切除後の累積再発率は、1年がそれぞれ28.2%、16.9%、3年が49.2%、52.7%、5年が56.5%、66.1%、7年60.6%、73.6%、10年

69.0%、79.8%であった。外科切除1年後には、B型肝炎からの再発率が高率であるが、3年後には両ウイルス肝癌の間には差がなくなり、4年後では逆にC型肝炎からの発癌率が高くなった。B型・C型の肝癌再発率は、再発率曲線の交差がみられ、両群間での差は認められなかった(P=0.46)。

B型肝炎では2cmを超えて発見される頻度がC型より明らかに高いため、2cm以下の肝癌とこれ以上の肝癌とに分けて、肝癌再発率を算出した(図5)。直径2cm以下の肝癌では、B型肝炎(N=30)・C型肝炎(N=126)切除後の再発率は、3年がそれぞれ29.4%、48.4%、5年が34.7%、60.8%、7年46.9%、71.2%、10年68.1%、78.2%であった。直径2cm以下の肝癌では、切除後全期間にわたってB型肝炎からの再発率が低かった(P=0.082)。次に、直径2.1cm以上の肝癌切除後の再発率を比較した。B型肝炎(N=66)・C型肝炎(N=123)切除後の再発率は、3年がそれぞれ57.8%、57.3%、5年が65.9%、71.6%、7年65.9%、76.5%、10年65.9%、82.0%であった。

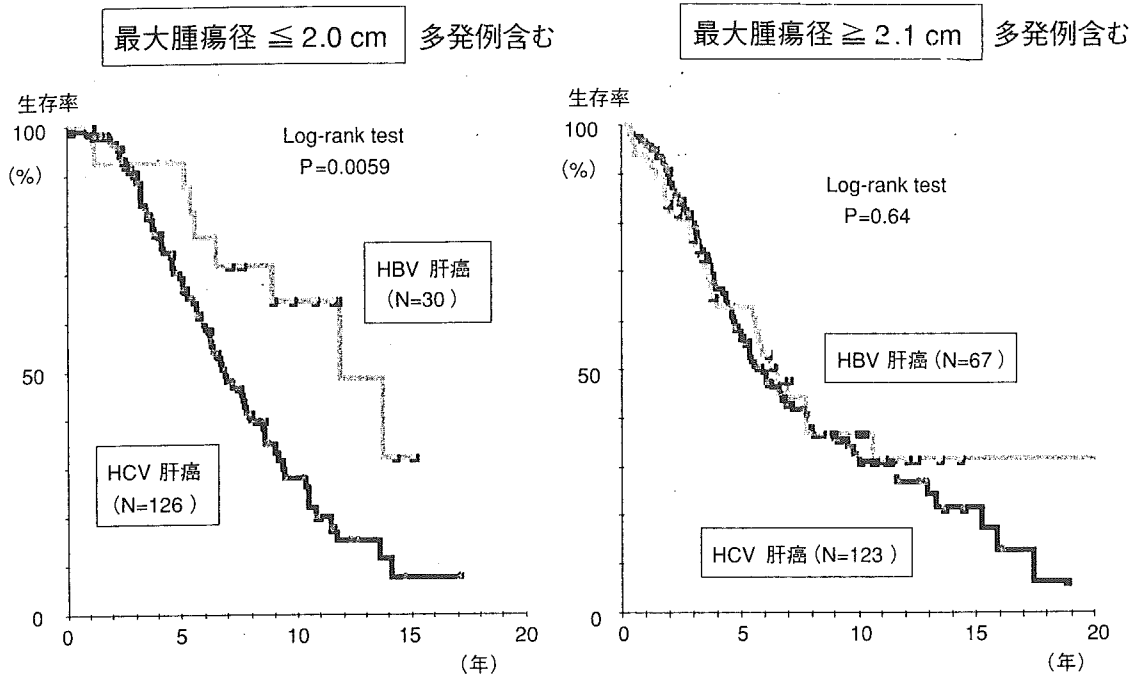


図6 腫瘍径別にみた肝癌切除後の生存率

この群では、B型肝炎での2年以内の再発率が高く、4年以後にC型肝炎からの再発率曲線と交差し、両群での明らかな差は示されなかった(P=0.16).

2. 肝癌切除後の生存率 (図6)

切除肝癌の腫瘍径別に、治療開始後の累積生存率を比較した。

直径2.0 cm以下で切除したB型肝炎(N=30)とC型肝炎(N=126)での生存率は、3年それぞれ92.6%、90.5%、5年が87.7%、69.4%、7年が71.5%、47.8%、10年が32.2%、7.7%で、B型肝炎の生存率が一貫して高かった(P=0.0059)。一方、直径2.1 cm以下で切除したB型肝炎(N=67)とC型肝炎(N=123)での生存率は、3年がそれぞれ76.9%、80.0%、5年が62.9%、57.8%、7年が48.0%、43.0%、10年が31.6%、21.6%で、両群間に差は認められなかった(P=0.64)。

V. B型肝炎とC型肝炎の背景と今後の課題

両ウイルスに由来する肝癌はわが国の肝癌の90%を占めており、C型肝炎は現在も増加の途上にある。このうち、C型肝炎は、高齢化傾向、女性比率の増加が明らかにみられている。肝癌発見時年齢が70歳に近づきつつある現在、この予防、定期的な検診の適正化、治療法の選択など、高齢化社会に適した効率的なものにしていく必要性が増している。

B型肝炎では、高危険群の囲い込みがやや不十分なことに加え、背景のメッシュワークパターンの画像が直径2 cm以下の肝癌発見の障害に寄与しているものと考えられる。B型肝炎における「2 cm問題」は大きな課題であり、いかに早期発見の症例を増やすかについて、画像診断スクリーニングアルゴリズムの再検討が必要な時期にきている。一方、B型肝炎の「2 cm問題」は予後の評価にも大きく影響してきている。実際に2 cm以下のJIS 0ステージの肝癌について比較してみる

と、B型とC型ではJISスコアの1段階に相当する予後の違いがみられており、今後はB型肝炎とC型肝炎で、これら予後スコア・統合スコアの扱いを変える必要があるかという問題に解決を与える

必要がある一方、実際に治療法選択に有用なアルゴリズムをB型・C型で構築していく必要があると考えられた。

* * *

3. HBV遺伝子型別にみた肝癌例の臨床像

鈴木 一幸* 阿部 弘一* 葛西 幸穂* 黒田 英克*
 葛西 和博* 三浦 義明* 小山 富子**

はじめに

B型肝炎ウイルス (HBV) の genotype と肝病態との関連が注目されている¹⁻⁷⁾。わが国の肝細胞癌 (以下, 肝癌) の大部分は genotype B と genotype C であるが, genotype の違いにより発癌年齢, 肝病態 (肝機能, HBe 抗原陽性率など) に差を認めることが明らかにされ⁵⁻⁷⁾、さらに genotype B の肝癌ではその subtype (Ba, Bj) による差⁸⁾ が発癌年齢に関連していることが報告されている。しかしながら, HBV の genotype の分布には地域差がみられること^{6,9)}、医療機関を受診する HBV キャリアの多くは肝機能異常が持続し肝病態の進行した例が多いことなどのバイアスがかかっていることから, genotype 別の肝癌発生率やその臨床像の違いを明らかにするためにはさらに検討が必要と考えられる。そこで, 当科で経験した肝癌例と検診受診者の追跡調査で死亡が確認された肝癌例について genotype を測定し, genotype 別の臨床像を比較検討した。

I. 対象

1. 検診受診者から肝癌死亡が確認された例についての検討
 1977～2004年までに岩手県予防医学協会で検

診を受け HBV キャリアと診断された 6,711 例を岩手県がん登録「個人同定資料」と照合し肝癌で死亡が確認された 60 例を抽出し, この中から岩手県予防医学協会において血清保存が良好で HBV 遺伝子の測定が可能であった 30 例 (男 21, 女 9) を対象とした。なお, 対象者のデータ入手については岩手医科大学医学部倫理委員会および岩手県医師会がん登録運営委員会の承認を得て行った。

2. 当科受診の肝癌例の検討

1991～2004年までに当科で入院加療を受けた HBV 肝癌 (HCV との重感染例, アルコール因子が加重した例は除外) のうち, HBV genotype の測定が可能であった 55 例 (男 44, 女 11) を対象とした。

II. 方法

検診受診者から肝癌死亡が確認された 30 名については, 死亡確認から初回検診までの期間 (観察期間) 中に複数回測定されていた検診時の血清 ALT 値を確認し, その最高値より L 群 (血清 ALT 値が 30 IU/L 以下), M 群 (血清 ALT 値が 30～60 IU/L), H 群 (血清 ALT 値が 60 IU/L 以上) に分類した。HBV の genotype (Usuda らの方法¹⁰⁾), HBe 抗原 (EIA 法) を測定し, genotype 別の臨床像を比較検討した。また, genotype B の subtype は Sugauchi らの方法¹¹⁾ にて決定した。一方, 当科で入院加療を受けた肝癌例については, 初回入院時の肝機能, HBe 抗原陽性率, HBV-DNA 量,

*岩手医科大学第1内科

**岩手県予防医学協会

表1 肝癌と診断された検診受診者の genotype 別検討

	Genotype B*		Genotype C
発症年齢 (歳)	64 ± 13	P < 0.05	52.7 ± 9
ALT 値群			
L群	1例 (12.5%)		2例 (9.1%)
M群	1例 (12.5%)		9例 (40.9%)
H群	6例 (75.0%)		11例 (50.0%)
初診時			
陽性	0 (0%)		6 (27.3%)
HBe 抗原			
陰性	8 (100%)		16 (72.7%)

*9例がBj, 1例がBa

背景肝病変, 臨床病期, 腫瘍マーカー (AFP, PIVKA-II) などについて genotype 別に比較検討した。

Ⅲ. 結 果

1. 検診受診者からの肝癌死亡例

肝癌例の初診時の平均年齢は男性 46.9 歳, 女性 48.6 歳であり, 平均観察期間はそれぞれ 7.1 年, 8.3 年であった。Genotype は B が 9 例 (男 6, 女 3), C が 21 例 (男, 女) であり, genotype B の subtype は 1 例が Ba, 8 例が Bj であった。Genotype 別の臨床像を表 1 に示す。Genotype B の肝癌例は genotype C の肝癌例に比較して肝癌発症年齢が有意に高齢であった。また, genotype B では全例 HBe 抗原は陰性を示したが, genotype C では 27.3% が HBe 抗原陽性を示し, これらは 40 ~ 50 歳代の例であった。経過観察中の血清 ALT 値は genotype B, C とも M 群, H 群を示す例が多く認められた。

2. 当科受診者の肝癌例

肝癌例の平均年齢は 52.9 ± 10.1 歳, 背景肝病変は慢性肝炎 16 例, 肝硬変 39 例であった。Genotype は A 3 例 (5.4%), B 9 例 (16.4%), C 43 例 (78.2%) であり, genotype B の subtype は全例 Bj であった。Genotype 別の臨床像を表 2, 3, 4 に示す。発症年齢は genotype B で最も高齢であり, genotype A が最も低年齢であった。HBe 抗原陽性率も genotype B で低かったが, HBV-DNA 量には差異はみられなかった。また, 性差, 背景肝病変, 肝機能にも 3 群間に明らかな差異はみられなかった。一方, 肝癌の臨床病期はいずれの genotype

においても stage III ~ IV の進行例が多く, 腫瘍マーカーも高値例が多かった。

Ⅳ. 考 案

今回, 当科で経験した肝癌例と検診受診者から見出された肝癌例について HBV の genotype を測定し, それぞれの臨床像を比較検討した。その結果, 従来の報告⁶⁻⁸⁾にみられるように, 肝癌例は genotype C の割合が多く, 発症年齢は genotype B が genotype C に比べて有意に高齢であった。また, genotype A は検診受診者からの発癌例ではみられなかったが, 当科受診の肝癌例からは 3 例認められ, いずれも低年齢であった。その他, 発症年齢を除いた項目については genotype 間に明らかな差異はみられなかったが, 検診受診者の肝癌例の検討より発癌例の多くは HBe 抗原が陰性化しているのも関わらず血清 ALT 値が観察期間中に異常を示している頻度が高い傾向を示した。また, HBV による肝癌例は genotype に関わらず進行した状態で発見されている例が多いことが認められた。

肝癌例を除く検診受診者の HBV キャリアの genotype を検討した岩手県の成績⁹⁾では, genotype A は 20 ~ 30 歳代のみにもみられ, 40 ~ 60 歳代では genotype B と C が同程度, 70 歳以降が genotype B が優位となり, 全体での割合は genotype A 2.9%, B 44.9%, C 52.2% である。また, HBe 抗原陽性率は genotype B では 20 歳代を除いてほとんどの年代で低率であり, genotype C では 20 ~ 30 歳代で約 20% が陽性, 40 ~ 60 歳代になると

表2 肝癌における Genotype 別臨床像 (1)

Genotype	A	B	C
Number	3	9*	43
Age	38.1 ± 12.1	59.7 ± 8.5	53.3 ± 10.1
Male : Female	2 : 1	8 : 1	35 : 8
CH : LC	1 : 2	5 : 4	10 : 33
HBeAg 陽性率	66.7 %	11.1 %	41.9 %
HBV-DNA (kopy/ml)	8.05 × 10 ⁶ (5.6 × 10 ⁶ ~ 1.1 × 10 ⁷)	2.52 × 10 ⁷ (8.9 × 10 ² ~ 2.3 × 10 ⁸)	2.23 × 10 ⁷ (2.1 × 10 ² ~ 2.5 × 10 ⁸)

*全例 Bj

表3 肝癌における Genotype 別臨床像 (2)

Genotype	A	B	C
AFP (ng/ml)	7891.3 (1000 ~ 17358)	8751.4 (4.6 ~ 59100)	8573.2 (4.1 ~ 88880)
PIVKA-II (mAU/ml)	41669 (10 ~ 124497)	8416 (30 ~ 75300)	4002 (10 ~ 55800)
Stage I	0	1	2
Stage II	0	2	5
Stage III	1	2	12
Stage IV a	1	0	10
Stage IV b	1	1	1
不明	0	3	13

表4 肝癌における Genotype 別血液生化学検査値

Genotype	A	B	C
T-Bil (mg/dl)	0.95 ± 0.07	0.95 ± 0.47	1.74 ± 3.38
AST (IU/l)	52 ± 27	50 ± 27	79 ± 78
ALT (IU/l)	51 ± 19	59 ± 43	58 ± 32
PLT (× 10 ⁴ /μl)	16.7 ± 9.05	20.11 ± 10.20	12.16 ± 5.35

10%弱に低下する。さらに、血清ALT値をみると、genotype Bに比べてgenotype Cで異常を示す頻度が高く、これにはgenotype Cでは40歳以降にHBe抗原からHBe抗体へのseroconversionが起きにくいことが原因と考えられている¹²⁾。したがって、発見される肝癌例は当然のことながらgenotype Cが多いことが予想されるが、検診受診者からの肝癌例におけるgenotype Bの頻度は当科受診者からの肝癌例のgenotype Bの頻度よりも若干高い傾向を示した。さらに今回の検討より、

肝癌例ではHBe抗原陰性にも関わらず観察期間中の血清ALT値が軽度異常を持続していた例が多く認められた。通常、HBVキャリアの自然歴を考えると、大部分の例では10~30歳代にseroconversionが起り血清トランスアミナーゼ値は正常化し、いわゆる無症候性HBVキャリアとなることが多い。そして、一部の例が慢性肝炎、肝硬変および肝癌へ進展するが、これらの進展例はHBe抗原が陽性を示す例が多い¹³⁾。一方、HBe抗原が陰性にも関わらず血清トランスアミナーゼ

値が異常を持続する例も稀にみられるが、このような例ではウイルス因子のみならずアルコール、肥満、脂肪肝、薬剤などの影響も考慮しなければならない。今回検討した検診受診者からの発癌例については病歴(既往歴、薬剤歴、アルコール歴、肥満の有無など)の詳細が不明でありHBV-DNA量の測定も行われていないため、なぜ検診受診者からの肝癌例においてHBe抗原陰性にも関わらず観察期間中の血清ALT値が軽度異常を持続していた例が多いかの理由については明らかにすることができなかった。しかし、このことは今後のHBVキャリアのフォローアップ体制を見直すうえで重要な知見と考えられる。

肝癌例におけるgenotypeの頻度はその地域におけるgenotypeの頻度に影響を受け、さらに病院受診者というバイアスも受ける。実際、東北地域においては本州の他地域よりもgenotype BのHVBキャリアの頻度が高いことから、肝癌例でもgenotype Bの頻度が高いことが予想されるが、この点についても他施設との共同研究で明らかにする必要があると考えられる。次に、genotype Bの亜型(Bj, Ba)については台湾と日本におけるgenotype Bの肝癌例の発癌年齢が異なる(日本平均70歳、台湾平均50歳)ことから注目され検討された^{5,7,8)}。今回の検討では1例を除いてBjであったため、BjとBaの違いを明らかにすることはできなかったが、日本におけるGenotype B肝癌例の亜型別にみた臨床像を検討するためには多くの施設からBaの肝癌例を集積して検討する必要がある。

一方、genotype Aの肝癌例も少数例ながら存在し、われわれの経験した例はいずれも他のgenotypeに比較して発癌年齢は低かった。Genotype Aについては最近、大都市を中心に急性肝炎例が増加しており、一部の例は慢性に移行することより注目されている^{14,15)}。また、その亜型についても検討されほとんどがヨーロッパ型である。Genotype Aの肝癌例の発癌年齢あるいは臨床像が他のgenotypeと異なるか否かについては興味を持たれるが、1施設での症例数が少ないため検

討が難しく全国的な症例の集積が必要と考えられる。

結 語

検診受診者からの肝癌例と病院受診者の肝癌例についてHBV genotypeを測定し、genotype別の臨床像を検討した。HBVキャリアの自然歴とHBVのgenotypeとの関連、genotypeと肝癌との関連などについてはさらに検討が必要である。また今回の検討より、HBVによる肝癌例の多くは進行した状態で発見されていることから、HBVキャリアについてもHCVキャリアと同様に定期的なフォローアップ体制の構築と治療方針の再検討が早急に必要と考えられる。

文 献

- 1) Mayerat C, Mantegani A, Frei PC : Does hepatitis B virus (HBV) genotype influence the clinical outcome of HBV infection? *J Virol Hepatol* 6 : 299-304, 1999
- 2) Mizokami M, Nakano T, Orito E et al : Hepatitis B virus genotype assignment using restriction fragment length polymorphism patterns. *FEBS Lett* 450 : 66-71, 1999
- 3) Stuyver L, De Gendt S, Van Geyt C et al : A new genotype of hepatitis B virus: complete genome and phylogenetic relatedness. *J Gen Virol* 81 : 67-74, 2000
- 4) Orito E, Mizokami M, Sakugawa H et al : A case control study for clinical and molecular biological differences between hepatitis B viruses of genotype B and C. *Hepatology* 33 : 218-223, 2001
- 5) Kao JH, Chen PJ, Lai MY et al : Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 118 : 554-559, 2000
- 6) Orito E, Ichida T, Sakugawa H et al : Geographic distribution of hepatitis B virus (HBV) genotype in patients with chronic HBV infection in Japan. *Hepatology* 34 : 590-594, 2001
- 7) Orito E, Mizokami M : Hepatitis B virus genotypes and hepatocellular carcinoma in Japan. *Intervirol* 46 : 408-412, 2003
- 8) Sugauchi F, Orito E, Ichida T et al : Epidemiologic and virologic characteristics of hepatitis B virus genotype B having the recombination with geno-

- type C. *Gastroenterology* 124 : 925-932, 2003
- 9) Kasai Y, Suzuki K, Abe K et al : Genotype of hepatitis B virus (HBV) and those clinical characteristics in HBV carrier residents in Iwate, Japan: results from health-screening program. *J Iwate Med Assoc* 2005 (in press)
 - 10) Usuda S, Okamoto H, Iwanari H et al : Serological detection of hepatitis B virus genotypes by ELISA with monoclonal antibodies to type-specific epitopes in the preS2-region product. *J Viol Methods* 80 : 97-112, 1999
 - 11) Sugauchi F, Orito E, Ichida T et al : Hepatitis B virus of genotype B with or without recombination with genotype C over the precore region plus the core region. *J Viol* 76 : 5985-5992, 2002
 - 12) Ishikawa K, Koyama T, Masuda T : Prevalence of HBV genotypes in asymptomatic carrier residents and their clinical characteristics during long-term follow-up: the relevance to changes in the HNeAg/anti-HBe system. *Hepatol Res* 24 : 1-7, 2002
 - 13) 鈴木一幸, 阿部弘一, 熊谷一郎 : HBV無症候性キャリアの自然経過, 予後, 死因. 日本臨床増刊号 ウイルス性肝炎(下), 日本臨床社, 2004, pp227-232
 - 14) Kobayashi M, Suzuki F, Arase Y et al : Infection with hepatitis B virus genotype A in Tokyo, Japan during 1976 through 2001. *J Gastroenterol* 39 : 844-850, 2004
 - 15) Joh R, Hasegawa K, Ogawa M et al : Genotypic analysis of hepatitis B virus from patients with fulminant hepatitis: comparison with acute self-limited hepatitis. *Hepatol Res* 26 : 119-124, 2003

* * *

4. HBc抗体は、HCV関連肝癌の発症に関与する： HCV高感染地区で得られた知見

佐田 通夫*** 長尾由実子*** 田中 一雄*

はじめに

血清中にHBs抗原が検出されないにもかかわらず、B型肝炎ウイルス(HBV)に感染している状態、いわゆる「不顕性B型肝炎ウイルス感染」の臨床的意義が問題視されている^{1,2)}。不顕性HBV感染は肝臓移植あるいはその他の臓器移植によって現実の問題としてさらに注目されるようになった。また以前からHBc抗体は、C型肝炎ウイルス(HCV)関連の肝癌にも関連があることを示唆する報告があった。しかし、これらの関連をprospective studyにより検討した報告はほとんどない。そこで、HCV高感染地区住民を対象に血中HBc抗体が肝発癌の有意な要因であるか否かをprospective studyによって解析した。

I. 対象と方法

われわれは1990年よりHCV高感染地区で肝疾患ならびに肝外病変の疫学調査を行っている。1990年に疫学調査を行った509名のうち³⁾、12年後の2002年に追跡調査を行うことのできた222名についてHBVの不顕性感染が肝癌発症に影響しているか否かの検討を行った。

対象は、HCV高感染地区住民222名のうちHCV抗体陽性の74名について、肝癌が発生した

13名と肝癌が発生しなかった61名を対象にして、肝癌発生のrisk因子を解析した。Risk因子としては、性別、年齢、AST、ALT、 γ -GTP、総蛋白、Alb、総コレステロール値、T.B.、ZTT、HBcAb、HBsAg、HCV抗体、HCV RNA、喫煙、飲酒、輸血、黄疸の18項目とした。

II. 結果

222名のうち、HBc抗体陽性者は123名、HCV抗体陽性者は74名であった。HBc抗体陽性/HCV抗体陽性者は53名、HBc抗体陰性/HCV抗体陽性者は21名、HBc抗体陽性/HCV抗体陰性者は70名、HBc抗体陰性/HCV抗体陰性者は78名であった(図1)。HBc抗体陽性/HCV抗体陽性者群からの肝癌発生は13名(24.5%, 13/53)、HBc抗体陰性/HCV抗体陽性者群からの肝癌発生は0名(0%, 0/21)であった(表1)。HCV抗体陽性者74名のうち、肝癌発生13名と肝癌非発生61名について18項目のrisk背景因子のうち粗オッズ比として統計

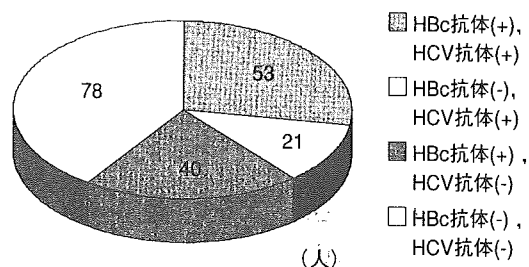


図1 住民222人の血中HBc抗体およびHCV抗体

*久留米大学医学部第2内科学講座

**同 消化器疾患情報講座