

表5.平成17年度C型慢性肝炎の治療
(ガイドラインの補足)

1. 初回投与の高ウイルス量症例、再投与例の治療目的の治療はインターフェロンとリバビリンの併用療法が、治療の基本である。
2. 初回投与例でgenotype 1b,HCV量が中等度(100-500KIU/ml, 300-2400fmol/L)症例、2の高ウイルス量症例はPeg-IFN α 2a(Pegasys)(48週間)も考慮する。
3. 初回投与例でPeg-Intron+Ribavirin非適応症例の治療目的の治療は、genotype 1でIFN長期(2年)、genotype 2でIFN(24-48週)とする。
4. 再投与症例でPeg-Intron + Ribavirin 非適応症例は、Peg-IFN α 2a : Pegasys (48週間)またはIFN長期(2年間)とする。
5. インターフェロン治療中にHCV RNAの陰性化が得られない症例では、肝機能正常化または発癌予防を目指した治療も検討する。

表6. 平成17年度C型慢性肝炎の治療ガイドライン
再投与

再投与	Genotype 1	Genotype 2
高ウイルス量 1 Meq/mL 100 KIU/mL 300fmol/L以上	Peg-IFN α 2b:Peg-Intron + Ribavirin (48週間)	
低ウイルス量 1 Meq/mL 100 KIU/mL 300fmol/L未満		Peg-IFN α 2b : Peg-Intron + Ribavirin (24週間)

表7.C型慢性肝炎に対する再治療ガイドライン

インターフェロン再治療の原則:C型慢性肝炎に対してインターフェロンの再治療は初回治療の無効の要因を検討し、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。

表8. 血清ALT正常C型肝炎例への抗ウイルス治療ガイドライン

血小板数 ALT	$\geq 15 \times 10^4 / \mu\text{l}$	$< 15 \times 10^4 / \mu\text{l}$
$\leq 30 \text{IU/l}$	2-4か月毎に血清ALT値フォロー。 ALT異常を呈した時点で完治の可能性、 発癌リスクを評価し、抗ウイルス療法を考慮。	線維化進展例がかなり存在する。 可能なら肝生検を施行しF2A2以上の例に 抗ウイルス療法を考慮。 肝生検非施行例は2-4か月毎に血清ALT値 を測定し、異常を示した時点で抗ウイルス療
$31-40 \text{IU/l}$	65歳以下は抗ウイルス治療の適用。	法を考慮。 慢性肝炎治療に準じる。

遺伝子型、ウイルス量、年齢などを考慮し、通常のC型慢性肝炎治療に準じて、治療法を選択する。
またウイルス排除の可能性が高く、副作用の素因が軽度な場合には、通常の慢性肝炎と同様の基準で投与を検討する。

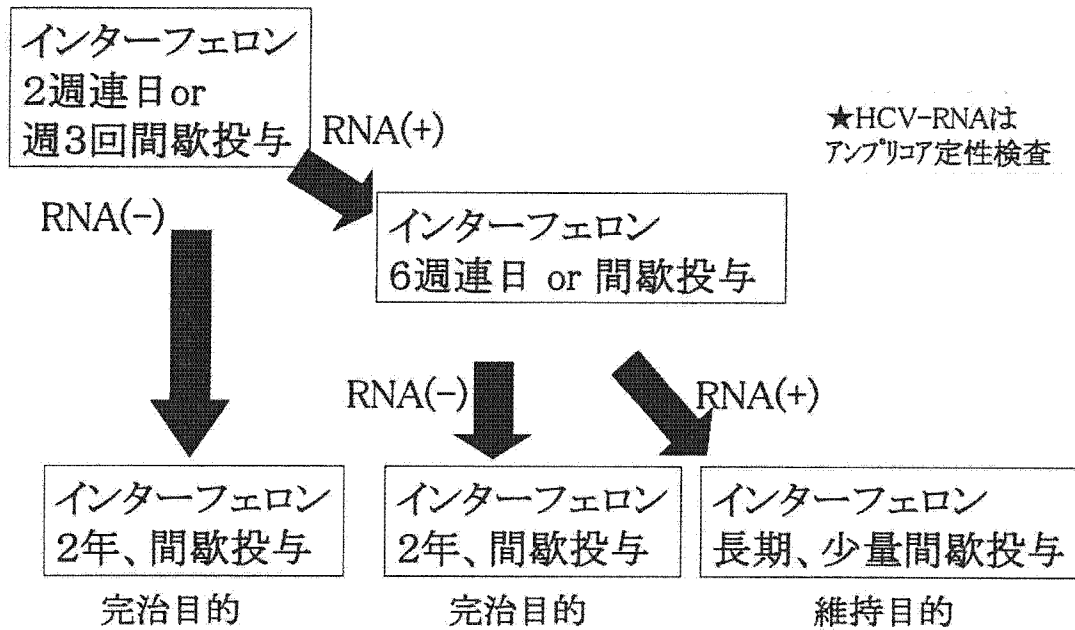


図1. 1b型、高ウイルス量のPeg-IFN + Ribavirin 非
適応症例に対するIFN単独長期療法のガイドライン

報告-2【B型肝硬変に対するインターフェロンの肝発癌抑制効果】

A.研究目的

B型肝硬変に対するインターフェロンの発癌抑制効果およびその効果に及ぼすretrospectiveなコホート研究を行った。

B.研究対象・研究方法

対象は1983年～1990年間の間に腹腔鏡肝生検にて確定診断したHBs抗原陽性・HCV抗体陰性の肝硬変症60症例。症例は全例1986年より1990年の間にインターフェロン治療を開始し、その後10年間の経過観察を行ったが、このうち経過観察不能となった3例を除く57例について、検討した。

使用したインターフェロンは α 型35例、 β 型22例で、全例1回量300～600万単位、投与期間の中央値は18ヶ月（最短2ヶ月、最長132ヶ月）で全体の91.2%（52例）は6ヶ月以上の長期投与を行った。

全例HBVDNAを1年1回経時的に測定し、病態との関連を検討した。検体は全て -80°C 保存の凍結血清を用いて行った。

統計学的方法としては、ノンパラメトリック手法による検定、発癌率はKaplan-Meier法、発癌率の差はログランクテストで行い、 $P<0.05$ を有意水準とした。

C.研究成績

(1)HBV DNAの臨床経過

HBVDNAはインターフェロン開始時には

全例陽性で、TMA法で $3.9\sim 8.7$ であった。HBVDNAが治療経過中に陰性化($<3.7\text{LGE/ml}$)したのは57例中25例(43.9%)で、他の9例は治療中一過性に陰性化、残る23例はDNAは陰性とならなかった。

このHBVDNAの臨床経過を4型に分類した。すなわち、(1)インターフェロン中から終了後もHBVDNAが陰性化(A群)9例、(2)インターフェロン終了後にHBVDNAが陰性化(B群)16例、(3)インターフェロン投与中に一過性にHBVDNAが陰性化(C群)9例、(4)HBVDNAが経過中に陰性化しない(D群)23例に分けられた。

累積HBVDNA陰性化率をKaplan-Meier法で計算すると、インターフェロン開始1年後は10.5%、3年後12.3%、5年後21.0%、10年後43.7%、15年後46.7%であった。

(2)HBV DNAの経過と肝癌発癌率との関連(図2)

中央値13.6年の観察期間に肝細胞癌は13例に発生した。HBVDNAの経過別に発癌例をみると、A群では9例中発癌例はなく、B群の16例では2例(12.5%)に発癌をみとめた。B群の発癌例はインターフェロン終了後1.2年、3.6年後の発癌例であり、いずれもインターフェロン投与中に小肝癌がすでに存在していた可能性が示唆された。C群では、9例中3例(33.3%)に発癌がみられ、さらにD群では23例中8例(34.8%)に発癌が見られた。HBVDNAが陰性化した群(A+B群)で

は、陰性化しなかった群 (C+D 群) に比べて明らかに発癌率が低下した (2/25 vs. 11/32、 χ^2 検定: $P=0.019$ 、Fisher 正確確率: $P=0.026$)。

D. 考察

われわれは、既報で、持続する HBVDNA 高値が B 型肝炎硬変からの強力な発癌リスクとなることを示し、インターフェロン治療を行うと発癌率が有意に低下することを発表している。今回は、retrospective cohort study で、B 型肝炎硬変に対してインターフェロン治療を行う際に、HBVDNA 量の推移と発癌リスクとの関連について検討した。この結果、イ

ンターフェロン治療により HBVDNA が $10^{3.7}$ コピー/ml 以下に低下し、ウイルス学的な効果が得られる症例では発癌率が低くなることが判明した。

当院を含む犬山研究会参加施設からの多数例の解析で、retrospective cohort study ではあるものの、ラミブジンによる肝癌発癌抑制のデータが示されている。retrospective な研究方法であること、観察期間が短いこと、ウイルス学的な詳細の検討がなされていないことなどの限界は有するものの、経口抗ウイルス薬の発癌抑制効果を明らかにしたものであり、今後はインターフェロン治療との優劣などの検討が必要である。

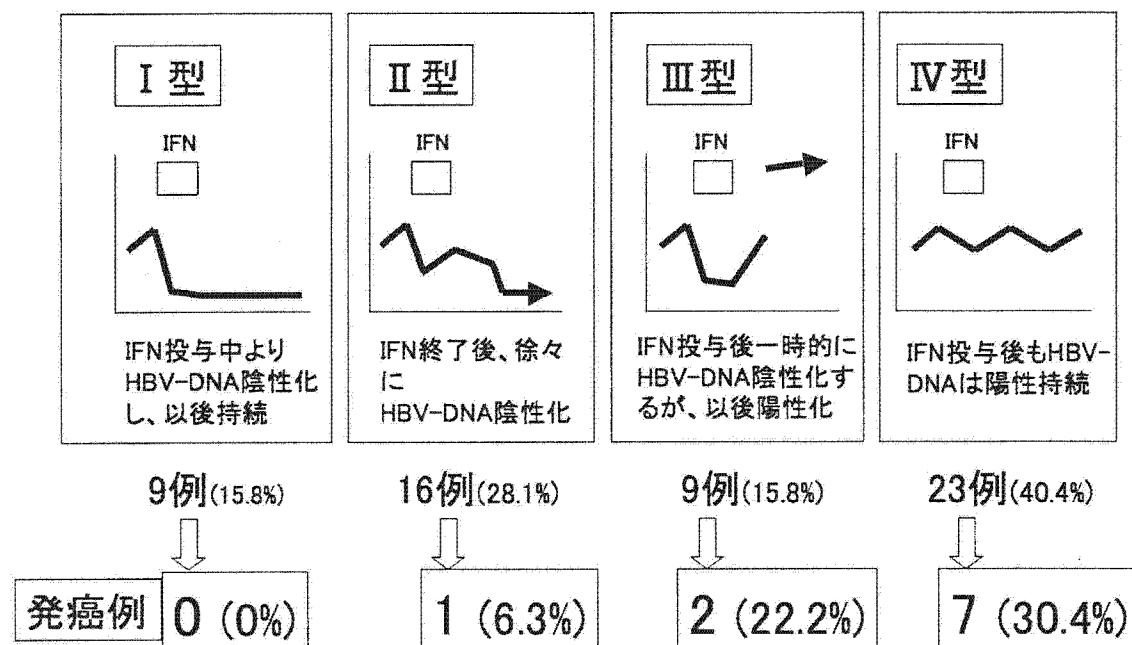


図2. インターフェロン治療を行ったB型肝炎硬変症例でのHBVDNAの経過と発癌との関連

【C型慢性肝炎に対するインターフェロンの肝発癌抑制効果】

A.目的

当院で腹腔鏡肝生検により確定診断したC型慢性肝炎について、インターフェロン治療の有無およびその治療効果により発癌率がどの程度の影響を受けたかをretrospectiveコホートにより検討した。

B.研究対象・方法

対象は1970年より2000年までの間に虎の門病院消化器科（肝臓センター）で腹腔鏡肝生検により診断したC型慢性肝炎2166例。全例HBs抗原陰性で、診断時の初期血清にてHCV抗体陽性、HCVRNA陽性が確認されている。男性は1421例、女性745例、年齢の中央値は50歳（14～78歳）であった。肝癌の疑いのある患者、特殊型の肝炎合併例は除外した。

インターフェロン治療を行った例は1654例（76.4%）、行わなかったのは512例で、無治療例はインターフェロンが導入される1987年以前の症例が多かった。1654例のインターフェロン治療例のうち、1358例（82.1%）は1回のみ、240例は2回、56例は3回以上のインターフェロン治療を受けた。初回使用されたインターフェロンは、 α 型1238例、 β 型386例、両者使用が30例であった。投与期間はさまざまであるが、8週間連日投与のあと週2～3回投与を16週（合計24週）投与した例が926例（56.0%）と最多で、これに続いて329例（20.0%）は連日投与期間が2～4週間・その後20～22週間間歇投与（合計24週）

とした例であった。全体の83.2%は、初回投与期間が24週間であった。

インターフェロンの治療効果は、SVR（インターフェロン終了24週間後HCVRNA陰性化）、BR（インターフェロン終了後6ヶ月以上ALT正常化）、NR（上記以外の効果）に分け、発癌率の検討を行った。

経過観察からの脱落例は223例（10.3%）で、インターフェロン群164例（9.9%）、無治療群59例（11.5%）であった。全体の症例の観察期間は0.1年から33.6年、中央値は10.7年であった。

発癌率はKaplan-Meier法で行い、治療有無別・治療効果別の発癌率はログランクテストで行った。発癌率に寄与する要因は、Cox比例ハザードモデルで検討した。

C.研究成績

(1) インターフェロンの治療効果

1654例に行ったインターフェロンの治療効果は、SVR606例（36.6%）、BR266例（16.1%）、NR782例（47.3%）であった。

(2) 肝癌発癌率

中央値10.7年の間に、199例（9.2%）の肝癌発癌が見られた。このうち、96例はインターフェロン治療例（96/1654、9.2%）、103例は無治療例（103/512、20.1%）であった。

粗発癌率は、インターフェロン治療群・無治療群でそれぞれ、5年2.6%、4.6%、10年5.8%、12.7%、15年13.9%、23.9%

で、インターフェロン治療群での発癌率は有意に低かった ($P < 0.0001$ 、ログランクテスト)。

(3) インターフェロン治療効果別に見た肝癌発癌率 (図 3)

インターフェロン施行例から発癌した 96 例のうち、SVR から発癌したのは 11 例 (1.8%)、BR からは 10 例 (3.8%)、NR 例からは 75 例 (9.6%) が発癌した。SVR・BR・NR 別にみた粗発癌率は、5 年 1.4%、2.0%、3.8%、10 年 1.9%、3.6%、9.6%、15 年 1.9%、7.5%、27.6%であった。SVR 群・BR 群での発癌率は NR 群より有意に低率であった ($P < 0.0001$)。

(4) C 型慢性肝炎からの発癌に寄与する要因

単変量解析では、肝線維化程度 ($P < 0.001$)、年齢 ($P < 0.001$)、AFP 値 ($P < 0.001$)、AST 値 ($P = 0.001$)、ICGR15 ($P = 0.002$)、総飲酒量 ($P = 0.002$)、GGTP ($P = 0.005$)、HCV サブタイプ ($P = 0.045$) が有意に発癌率に寄与した。インターフェロン治療の有無 ($P = 0.064$)、組織学的活動度 ($P = 0.069$)、ALT 値 ($P = 0.070$) はこれに順ずる要因であった。

多変量解析では、肝線維化程度 (F3 でのハザード比 8.68、 $P < 0.001$)、GGTP (50 以上のハザード比 2.64、 $P < 0.001$)、性別 (男性のハザード比 2.38、 $P < 0.001$)、インターフェロン治療の有無 (インターフェロン治療のハザード比 0.42、 $P < 0.001$)、低血小板数 (10 万未満でのハザード比 2.22、 $P < 0.001$)、年齢 (50 歳以上のハザード比 1.90、 $P = 0.002$) の 6 要因が肝癌発癌に有意に関連する要因であった。インターフェロン治療により、発癌ハザ-

ードは 0.42 に低下すると計算された。

(5) インターフェロン治療効果別に見た肝癌発癌リスク

SVR、BR、NR 別のインターフェロンの治療効果にみた肝癌発癌リスクを上記と同様、多変量解析で検討した。

肝癌発癌に寄与する要因は、肝線維化程度 (F3 でのハザード比 9.90、 $P < 0.001$)、性別 (男性のハザード比 3.44、 $P < 0.001$)、GGTP (50 以上のハザード比 2.68、 $P = 0.008$)、年齢 (50 歳以上のハザード比 2.56、 $P = 0.001$)、AFP (20ng/ml 以上のハザード比 2.34、 $P = 0.003$)、低血小板数 (10 万未満でのハザード比 2.09、 $P = 0.013$) が挙げられ、これらの共変量で補正した場合、無治療に対する SVR のハザード比は 0.10 ($P < 0.001$)、BR では 0.12 ($P < 0.001$)、NR では 0.57 ($P = 0.46$) であった。SVR・BR 達成は有意に発癌率低下をもたらした。

D. 考察

2166 例の多数例の C 型慢性肝炎の retrospective cohort study からわかったことは、(1) インターフェロン治療を行うと (社会全体の) C 型慢性肝炎からの発癌率が有意に低下すること、(2) インターフェロン治療で SVR・BR が得られると、無治療に比べて 1/10 近くまでの発癌率低下が得られること、である。ことに、ウイルス排除に至らなくても、トランスアミナーゼがインターフェロン後一定期間以上の正常値を維持するだけで発癌リスクが著明に低下することの意義は大きい。

インターフェロンにより発癌率が低下するメカニズムについては、種々の議論

があるが、持続する壊死炎症反応を停止させる・軽減させるという理由が支持されている。インターフェロンは体内に存在する主要なサイトカインであり、癌免疫や血管新生抑制などの他のメカニズムも否定はできない。

ここで示したデータはインターフェロン単独療法の結論であり、SVR 率の高いインターフェロン+リバビリン併用療法では、さらに効率的な発癌抑制効果が示されるかもしれない。

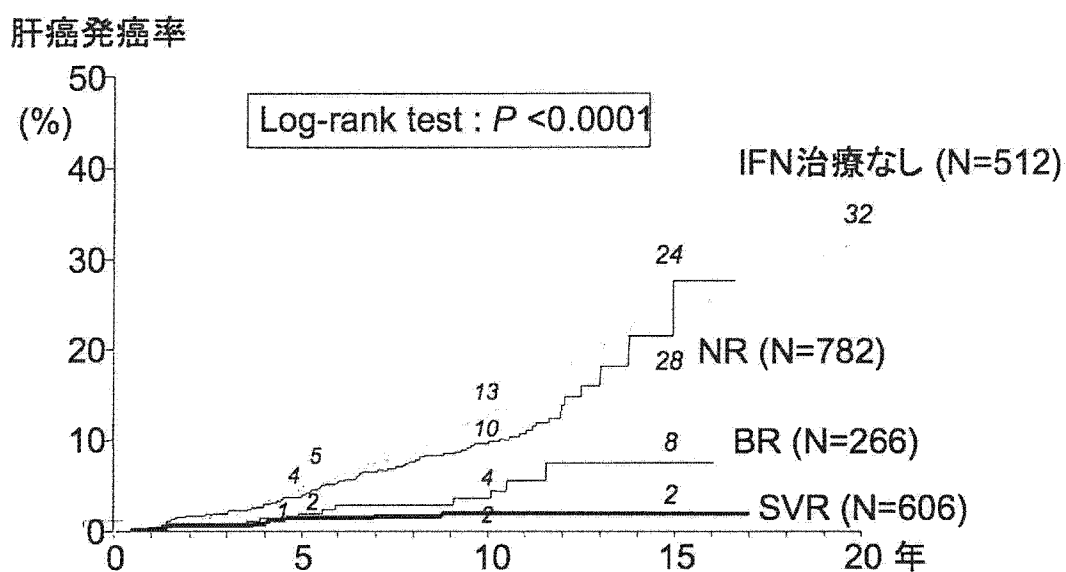


図3.インターフェロン治療効果別に見たC型慢性肝炎からの肝癌発癌率

【インターフェロン無効 C 型慢性肝炎に対するグリチルリチンの肝発癌抑制効果】

A. 研究目的

インターフェロン治療で SVR・BR が得られなかった症例に対して、グリチルリチン製剤（強力ネオミノファーゲン C™、以下 SNMC と略）を使用し、その発癌抑制効果を 1249 例の retrospective cohort study で検討した。

B. 研究対象・方法

1987 年から 2002 年の間に当院でインターフェロン治療を行い、投与終了後 6 ヶ月の時点で HCV-RNA が陽性であった 1249 例を対象とした。症例の年齢は中央値 53 歳、男性 778 例・女性 471 例、慢性肝炎 1142 例、肝硬変 107 例であった。1179 例がインターフェロン単独療法、70 例がリバビリン併用療法の既往があった。SNMC 治療を行ったのは 453 例、行わなかった例は 796 例で、前者ではインターフェロン無効判定時、年齢が有意に高く、AST・ALT が高く、また肝硬変の頻度が有意に高かった。

発癌率の検討はインターフェロン終了後 6 ヶ月の時点を観察開始として算出し、インターフェロン再治療を行った症例ではその時点で観察打ち切りとした。

C. 研究成績

(1) SNMC 治療群・非治療群での粗発癌率

治療群・非治療群での 5 年発癌率はそれぞれ 11.6%、5.0%、10 年発癌率は 19.9%、10.6%で、SNMC 治療群で有意に

高率であった ($P=0.0001$)。

(2) インターフェロン終了 1 年の平均 ALT 値別に見た発癌率

平均 ALT を以下の 6 群に分けて発癌率を比較した：正常、正常値の 1.5 倍以内、1.5 から 2 倍、2 から 3 倍、3 から 4 倍、4 倍以上。それぞれの 10 年発癌率は、6.6%、7.2%、19.6%、15.1%、21.0%、39.3%で、平均 ALT 値と発癌率とは明らかな相関が見られた。

(3) インターフェロン後活動性の症例での発癌率

インターフェロン後に SNMC が使用された症例は、年齢・肝線維化・トランスアミナーゼなど全てが発癌リスクの高い側に偏っており、インターフェロン使用例と同様のトランスアミナーゼ値の症例について、無治療例と比較して発癌率の検討を行った。

インターフェロン後に不完全著効と判定された例を除外し、かつ平均 ALT 値が正常値の 2 倍以上であった 418 例 (SNMC 群 289 例、非治療群 129 例) について発癌率を比較した (図 4)。また SNMC はインターフェロン治療後にトランスアミナーゼが上昇し 2 年以内に治療を開始した症例のみに限って検討した。このような背景の症例で、SNMC 群・非治療群の肝発癌率を比較すると、5 年発癌率は 13.3%、26.0%、10 年発癌率は 21.5%、35.5%で、SNMC 群で有意に発癌率が低かった ($P=0.021$)。

(4) インターフェロン無効後の発癌に寄与する独立要因

インターフェロン無効の判定後 SNMC 治療を開始するまでの期間を時間依存性変数として、発癌率に寄与する要因を多変量解析で検討した。肝線維化の程度 (F1 に比し F2-F3 のハザード比 2.94、F4 のハザード比 9.21, $P < 0.001$)・性別 (男性のハザード比 2.80, $P = 0.006$)・SNMC の有無 (有のハザード比 0.49, $P = 0.014$) が独立して肝癌発癌に有意に関連した要因であった。

E. 結論

インターフェロンが無効であった C 型慢性肝疾患症例にグリチルリチン製剤

(SNMC) の長期投与を行い肝癌発癌率に及ぼす影響を 1249 例の多数例について検討した。インターフェロン無効例中、トランスアミナーゼが正常の 2 倍以上の高値症例でかつインターフェロン終了後 2 年以内に治療開始した症例についてみると、SNMC 投与群では肝癌発癌率は有意に低くなった ($P = 0.021$)。また、時間依存性比例ハザードモデルで発癌に寄与する要因を多変量解析で検討しても、肝線維化などの共変量で補正してもグリチルリチン製剤使用により発癌ハザードが 0.49 と有意に低下し、壊死炎症を抑制する肝庇護療法でも発癌抑制に役立つことが明らかとなった。

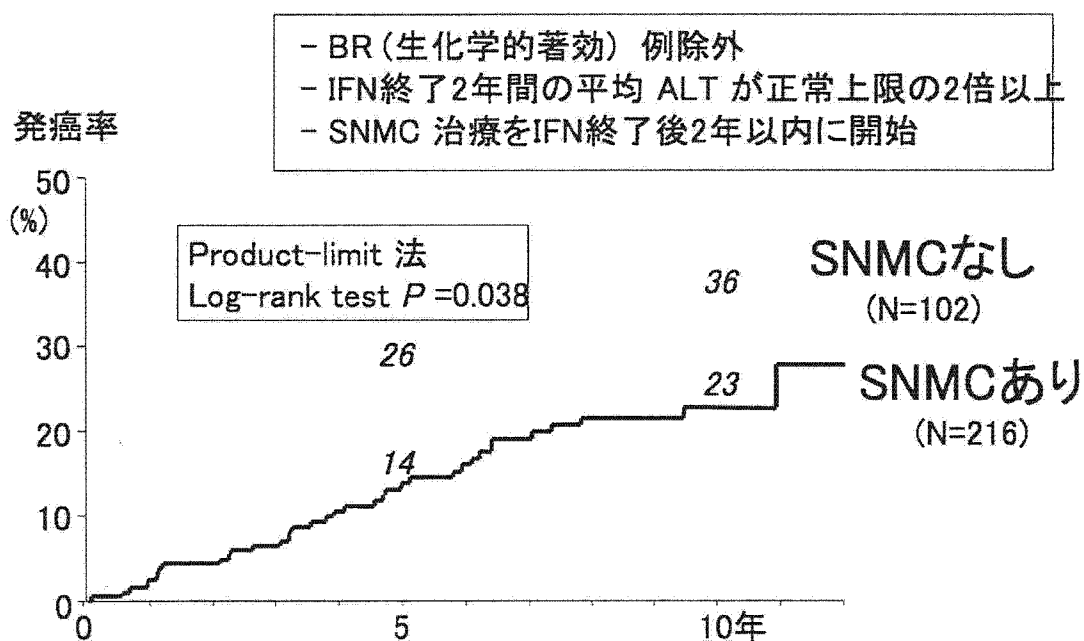


図4. インターフェロン無効C型慢性肝炎に対するグリチルリチン製剤長期投与の治療効果

総括

肝発癌予防のためにも国民への節目検診への受診率向上さらに 2 次機関での治療の浸透が不可欠と考えられ今後も肝炎ウイルス検診の現状把握と評価及び今後のあり方について検討し今後も国民の肝発癌抑制のためにも調査研究が必要と思われた。

G.研究発表

1. Akuta N, Suzuki F, Kobayashi M, Suzuki Y, Hosaka T, Sezaki H, Someya T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Predictive factors of virological non-response to interferon-ribavirin combination therapy for patients infected with hepatitis C virus of genotype 1b and high viral load. *Journal of Medical Virology* 2006; 78: 83-90.
2. Uka K, Suzuki F, Akuta N, Suzuki Y, Sezaki H, Hosaka T, Someya T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Arase Y, and Kumada H. Efficacy of interferon monotherapy in young adult patients with chronic hepatitis C virus infection. *Journal of Gastroenterology* 2006; 41: 470-475.
3. Koyama R, Arase Y, Ikeda K, Suzuki F, Akuta N, Suzuki Y, Sezaki H, Hosaka T, Someya T, Kobayashi M, Saitoh S, Kobayashi M and Kumada H. Efficacy of lamivudine therapy in elderly patients with chronic hepatitis C. *Intervirology* 2006; 49: 121-126.
4. Akuta N, Suzuki F, Kobayashi M, Suzuki Y, Hosaka T, Sezaki H, Someya T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Long-term follow-up of interferon monotherapy in 454 consecutive naïve patients infected with hepatitis C virus: Multi-course interferon therapy may reduce the risk of hepatocellular carcinoma and increase survival. *Scandinavian Journal Gastroenterology* 2005; 40: 688-696.
5. Akuta N, Suzuki F, Kobayashi M, Suzuki Y, Hosaka T, Sezaki H, Someya T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Hepatocyte steatosis an important predictor of response to interferon monotherapy in Japanese patients infected with HCV

- genotype 2a. *Journal of Medical Virology* 2005; 75: 550-558.
6. Akuta N, Suzuki F, Kobayashi M, Suzuki Y, Hosaka T, Sezaki H, Someya T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Association of amino acid substitution pattern in coreprotein of hepatitis C virus genotype 1b high viral load and non-virological response to interferon-ribavirin combination therapy. *Intervirology* 2005; 48: 372-380.
 7. Akuta N, Suzuki F, Kobayashi M, Suzuki Y, Hosaka T, Sezaki H, Someya T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Virological and biochemical relapse after discontinuation of lamivudine monotherapy for chronic hepatitis B in Japan: comparison with breakthrough hepatitis during long-term treatment. *Intervirology* 2005; 48: 174-182
 8. Suzuki F, Arase Y, Suzuki Y, Akuta N, Tsubota A, Suzuki Y, Sezaki H, Hosaka T, Someya T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Matsuda M, Satoh J, and Kumada H. Clinical and virological features of non-breakthrough and severe exacerbation due to lamivudine resistant mutant. *Journal of Medical Virology* 2006; 78: 341-352.
 9. Arase Y, Ikeda K, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, Akuta N, Sezaki H, Someya T, Hosaka T, Sezaki H, Kobayashi M, and Kumada H. Long-term outcome following HBsAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *American Journal of Medicine*. 2006 ; 119: 71.e9-71.e1
 10. Suzuki F, Kumada H, Nakamura H. Changes in viral loads of lamivudine-resistant mutants and evolution of HBV sequences during adefovir dipivoxil therapy. *Journal of Medical Virology* 2006; 78: 1025-1034.
 11. Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, Suzuki Y, Hosaka T, Sezaki H, Someya T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Matsuda M, Watahiki S, Sato J, Kumada H. Response to long-term lamivudine treatment in patients infected with hepatitis B virus genotypes A, B, and C. *Journal of Medical Virology* 2006; 78: 1276-1283.
 12. Sezaki H, Suzuki F, Arase Y, Suzuki Y, Akuta N, Tsubota A, Suzuki Y, Hosaka T, Someya T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K and Kumada H. Long-term follow-up of HBeAg-positive young adult Japanese patients treated with corticosteroid withdrawal therapy for chronic hepatitis B. *Intervirology* 2006; 49: 339-345.

13. Ikeda K, Arase Y, Kobayashi M, Someya T, Hosaka T, Saitoh S, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Kumada H. Hepatitis B virus-related hepatocellular carcinogenesis and its prevention. *Intervirology*. 2005; 48: 29-38.
14. Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, Kobayashi M, Tsubota A, Fukuda M, Koida I, Arase Y, Chayama K, Murashima N, Kumada H. Interferon decreases hepatocellular carcinogenesis in patients with cirrhosis caused by hepatitis B virus --- A pilot study. *Cancer*, 82: 827-835, 1998
15. Matsumoto A, Tanaka E, Rokuhara A, Kiyosawa K, Kumada H, Omata M, Okita K, Hayashi N, Okanoue T, Iino S, Tanikawa K, Inuyama Hepatitis Study Group. Efficacy of Lamivudine for preventing hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: A multicenter retrospective study of 2795 patients. *Hepatology Research* 2005; 32: 173-184.
16. Ikeda K, Arase Y, Saitoh S, Kobayashi M, Someya T, Hosaka T, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Kumada H. Anticarcinogenic impact of interferon on patients with chronic hepatitis C: a large-scale long-term study in a single center. *Intervirology* 2006; 49: 82-90.
17. Ikeda K, Arase Y, Kobayashi M, Saitoh S, Someya T, Hosaka T, Sezaki H, Akuta N, Suzuki Y, Suzuki F, Kumada H. A long-term glycyrrhizin injection therapy reduces hepatocellular carcinogenesis rate in patients with interferon-resistant active chronic hepatitis C: a cohort study of 1249 patients. *Digestive Disease Science* 2006; 51: 603-9.

画像診断と腫瘍マーカーの組み合わせによる肝がん早期発見の有効性 ：施設間の検討

班長研究協力者 久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門 佐田通夫
研究協力者 久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門 安東栄治

研究要旨

背景と目的：慢性肝疾患患者に対する肝細胞癌サーベイランスは肝細胞癌の早期発見および早期治療に有用とされ、慢性肝疾患患者の予後を改善することが推測されている。この研究では肝細胞癌サーベイランスの有用性と施設間における成績の比較を行った。

対象と方法：本研究では当院で診断された574例の肝細胞癌を対象とした。574例の肝細胞癌患者を肝細胞癌の発見経緯によって3つのグループに分類し、肝細胞癌診断時の腫瘍進行度、初回治療法および予後について検討した。A群；久留米大学病院での定期的観察中に肝細胞癌が発見された91例。B群；他院での定期的観察中に肝細胞癌が発見された301例。C群；慢性肝疾患に対しての定期的観察がされておらず偶発的に肝細胞癌が発見された182例。

結果：肝細胞癌診断時の最大腫瘍径の平均値はA群20.4mm, B群27.1mm, C群57.8mmでA群はB群 ($p<0.0001$) C群 ($p<0.0001$) と比較して小さいサイズで肝細胞癌が発見された。A群の91%はミラノ基準の範囲内 (UNOS stage I-II) で肝細胞癌が発見され、B群 (68%) およびC群 (26%) と比較しミラノ基準の範囲内での肝細胞癌の発見率が高頻度であった (A群 VS B群 : $p<0.0001$; A群 VS C群 : $p<0.0001$)。初回根治的治療 (肝切除術または経皮的局所療法) はA群73%, B群52%, C群26%に行われ、A群はB群 ($p=0.002$) およびC群 ($p<0.0001$) と比較して高頻度であった。累積5年生存率は、A群52%, B群40%, C群23%で、A群はB群 ($p=0.0157$) およびC群 ($p<0.0001$) と比較して、B群 ($p=0.0157$) はC群 ($p<0.0001$) と比較して有意に高かった。

結論：肝臓病専門病院での肝細胞癌サーベイランスは肝細胞癌の早期発見および根治的治療を可能にして、慢性肝疾患患者の予後改善に寄与することが推測された。

A. 研究目的

肝細胞癌は70-80%がC型肝炎ウイルス(HCV)、15-20%がB型肝炎ウイルス(HBV)による慢性肝炎や肝硬変を背景に発生する。HCV感染患者の肝細胞癌発生率は年間1.5~8%であることが報告され(1-4)、その頻度は慢性肝炎から肝硬変に移行するにつれて上昇する。肝硬変患者(血小板低値例)は発癌の超高危険群に属し、肝細胞癌早期発見のためのサーベイランスが特に重要となる。HCVもしくはHBV慢性肝疾患患者を対象とした肝細胞癌サーベイランスの報告では、サーベイランスを行うことで肝細胞癌の早期発見および根治的治療法が可能になり、慢性肝疾患患者の予後改善につながる事が推測されている(1-8)。しかしながら、慢性肝疾患患者を対象とした定期的な肝細胞癌サーベイランスの有無による無作為比較試験の報告がないため対費用効果を考慮すると否定的な結果も報告されている(9-10)。この成績の違いは対象症例の違い、サーベイランスの方法の違い、また施設間での成績の違いが寄与していることが推測される。特に肝細胞癌サーベイランスの中心である腹部超音波検査(US)はskill dependentな検査であり、肝硬変症を背景とした肝細胞癌の早期発見の為に熟達した医師や検査技師がUSを行うことが重要となる。

本邦での肝細胞癌サーベイランスアルゴリズム(11)では超高危険群(肝硬変患者)に対して3-4ヶ月毎のUS、3-4ヶ月毎の腫瘍マーカー測定(AFP、PIVKA-II、AFP-L3)およびOptionとして6ヶ月毎のCTもしくはMRI検査が推奨され、高危険群(慢性肝炎患者)に対して6ヶ月毎のUS、6ヶ月毎の腫瘍マーカー測定(AFP、PIVKA-II、AFP-L3)の測定が推奨されている。

本研究では当院で実施された肝細胞癌サーベイランスの成績および施設間での差を検討することで、有用な肝細胞癌サーベイランスの方法を検索する。

B. 研究対象と方法

対象

1995年から2000年の期間に久留米大学病院で肝細胞癌の診断が行われた574例を対象とした。肝細胞癌の発見経緯によって3つのグループに分類し、肝細胞癌診断時の最大腫瘍径、腫瘍個数、脈管侵襲の有無、肝外転移の有無、ミラノ基準(UNOS分類)の適合性、初回治療法および予後について検討した。A群;久留米大学病院での定期的観察中に肝細胞癌が発見された91例。B群;他院での定期的観察中に肝細胞癌が発見された301例。C群;慢性肝疾患に対しての定期的観察がされてなくて偶発的に肝細胞癌が発見された182例。

久留米大学病院でのサーベイランスの方法

久留米大学病院では慢性肝疾患患者に対してその原因(HCV感染症、HBV感染症、アルコール性肝障害や他の慢性肝疾患)に関わりなく肝細胞癌サーベイランスのための定期的観察を行っている。3-6ヵ月ごとにルーチンの生化学検査と共に、USとAFPを中心にPIVKA-IIやCTを併用して肝細胞癌のサーベイランスを行っている。久留米大学でのサーベイランス中に肝細胞癌が発見されたA群91例のサーベイランスの方法は以下の通りであった:①US+AFP;20例、②US+AFP+PIVKA-II;20例、③US+AFP+CT;15例、④US+AFP+CT+PIVKA-II;36例。US、AFP、PIVKA-II、CTの検査間隔は各々3ヵ月、3ヵ月、3-6ヵ月、6-12ヵ月であった。外来での定期的観察中にUSで結節性病変を認めた場合や腫瘍マーカーの上昇を認めた場合はCT検査を行い、肝細胞癌が疑われた場合は入院して精査を行った。入院後、腫瘍マーカー測定および画像診断、また必要に応じて組織検査を行い肝細胞癌の確定診断が行われた。

B群およびC群は患者への問診によって分類された。B群301例は少なくとも6ヵ月以内の間隔で他施設での定期的な観察中に肝細胞癌が発見された症例とした。他施設でのサーベイランスの方法の詳細は明らかではなかった。C群182例は定期的なサーベイランスを行っておらず、症状出現や健

康診断等で偶発的に肝細胞癌が発見された症例とした。

肝細胞癌の治療戦略

久留米大学病院で肝細胞癌の診断および Stage 決定が行われた後、肝予備能を考慮して以下の治療戦略で初回治療法が決定された。1) 肝臓予備能が保たれ、肝細胞癌が局在化された場合は肝切除術を第1選択肢とした。2) 肝切除術の適応外または外科的療法を患者が拒否した場合は内科的療法を選択した。最大腫瘍径 30mm 以下腫瘍個数 3 個以下で脈管侵襲を伴わない場合は経皮的エタノール注入療法 (PEIT)、マイクロ波凝固壊死療法 (MCT)、ラジオ波焼灼療法 (RFA) が考慮された。3) 上記適応とならない場合は肝動脈塞栓術 (TACE)、肝動注化学療法 (HAIC)、または全身化学療法が考慮された。4) 肝予備能不良例もしくは患者が治療を拒否した場合は支持療法が考慮された。

評価項目

A-C 群での以下の項目について比較検討を行った。1) 診断時最大腫瘍径、腫瘍個数、脈管浸潤の有無、肝外転移の有無、2) ミラノ基準の適合性 (UNOS 分類)、3) 肝細胞癌に対しての初回治療法、4) 肝細胞癌治療後の累積生存率。

C. 結果

患者プロフィール

表 1 に肝細胞癌 574 例の患者プロフィールを示す。A 群は B 群および C 群と比較して、B 群は C 群と比較して女性が多い傾向を認めた (A 群 VS B 群: $p=0.035$; A 群 VS C 群: $p<0.0001$; B 群 VS C 群: $p<0.0001$)。また Etiology では A 群および B 群は C 群と比較して C 型肝炎関連肝細胞癌が多かった (A 群 VS C 群: $p=0.006$; B 群 VS C 群: $p=0.006$)。A-C 群において年齢、総ビリルビン値、アルブミン値、および肝予備能に差は認めなかった。A-C 群の腫瘍マーカー (AFP 値 (>100 ng/ml) および PIVKA-II 値 (>40 mAU/ml)) の比較検討では、A 群は B 群および C 群と比較して有意に低値を示し、また B 群は C 群と比較して有意に低値を示していた (AFP 値; A 群 VS B 群: $p=0.011$; A 群 VS C 群: $p<0.0001$; B 群 VS C 群: $p=0.030$, PIVKA-II

値; A 群 VS B 群: $p=0.011$; A 群 VS C 群: $p<0.0001$; B 群 VS C 群: $p<0.0001$)。

診断時腫瘍進行度

表 2 に A-C 群の 1) 診断時最大腫瘍径、腫瘍個数、脈管浸潤の有無、肝外転移の有無を示した。肝細胞癌診断時最大腫瘍径の平均値は A 群 20.4 mm, B 群 27.1mm, C 群 57.8mm で A 群は B 群 ($p<0.0001$) および C 群 ($p<0.0001$) と比較して、B 群は C 群 ($p<0.0001$) と比較して小さいサイズで肝細胞癌が発見された。腫瘍個数では A 群は B 群 ($p<0.0001$) および C 群 ($p<0.0001$) と比較して、B 群は C 群 ($p<0.0001$) と比較して少ない個数で肝細胞癌が発見された。脈管侵襲では、A 群は B 群 ($p=0.020$) および C 群 ($p<0.0001$) と比較して、B 群は C 群 ($p<0.0001$) と比較して脈管侵襲の頻度が少なかった。肝外転移は 9 例に認め、C 群で高頻度に認められた (A 群 VS C 群: $p=0.042$; B 群 VS C 群: $p=0.001$)。

ミラノ基準の適合性 (UNOS 分類) と初回治療法

574 例中 338 例 (59%) は、ミラノ基準の範囲内 (UNOS stage I-II) で肝細胞癌が診断された (表 2)。A 群の 91% はミラノ基準の範囲内 (UNOS stage I-II) で肝細胞癌が発見され、B 群 (68%) および C 群 (26%) と比較して、B 群は C 群と比較してミラノ基準の範囲内での肝細胞癌の発見率が高頻度であった (A 群 VS B 群: $p<0.0001$; A 群 VS C 群: $p<0.0001$; B 群 VS C 群: $p<0.0001$)。初回治療法は、A 群 10 例 (11%)、B 群 20 例 (7%) および C 群 16 例 (9%) に肝切除術が行われた。局所療法 (PEIT, MCT, RFA) は A 群 56 例 (62%)、B 群 137 例 (45%) および C 群 31 例 (17%) に行われ、IVR 治療 (TACE, HAIC) は A 群 21 例 (23%)、B 群 132 例 (44%) および C 群 120 (66%) に行われた。全身化学療法は C 群の 4 例 (3%) に行われ、支持療法は A 群 4 例 (4%)、B 群 12 例 (4%) および C 群 13 例 (7%) で行われた。初回根治的治療法 (肝切除術もしくは局所療法) が行われた頻度は A 群 73%、B 群 52% および C 群 26% で A 群は B 群および C 群と比較して、B 群は C 群と比較して高頻度であった (A 群 VS B 群: $p=0.002$; A 群 VS C 群: $p<0.0001$; B 群 VS C 群: $p<0.0001$)。

生存率

C群における累積生存率を図1に示す。3年、5年、および7年累積生存率は、A群：67%、52%、36%；B群：60%、40%、22%；C群38%、23%と9%であった。A群の累積生存率はB群（ $p=0.0157$ ）およびC群（ $p<0.0001$ ）と比べて、B群の累積生存率はC群（ $p<0.0001$ ）と比較して良好であった。

考察

この研究ではA-C群のEtiologyに差を認めた。肝細胞癌サーベイランスを行ったA群およびB群は偶発的に発見されたC群と比べてHCV関連肝細胞癌の頻度が高かった（表1）。このことは本邦でのHCV感染のスクリーニングの進歩とHCV感染者に対する肝細胞癌サーベイランスの重要性が広く普及してきた結果と考えられる。

HCVもしくはHBVの慢性肝疾患患者に対する肝細胞癌サーベイランスの方法は欧米と本邦では多少異なる。欧米では対費用効果を重視した方法で、超高危険群（肝硬変患者）を対象として6ヵ月毎のUSおよびAFP測定が肝細胞癌のサーベイランスとして推奨されている（1-10）。本邦での肝細胞癌サーベイランスアルゴリズム（11）では超高危険群（肝硬変患者）に対して3-4ヶ月毎のUS、3-4ヶ月毎の腫瘍マーカー測定（AFP、PIVKA-II、AFP-L3）の測定およびOptionとして6ヶ月毎のCTもしくはMRI検査が推奨されている。

当院で行ったサーベイランスの方法（A群）は本邦での肝細胞癌サーベイランスアルゴリズムに類似する方法であり、肝臓病専門病院で行ったその長期成績である。当院サーベイランス例（A群）は他院サーベイランス例（B群）および偶発例（C群）と比較して小さいサイズで肝細胞癌が発見された（表2：A群20.4mm、B群27.1mm、C群57.8mm）。現在肝移植の適応や経皮的ラジオ波焼灼療法の良い適応であるとされるミラノ基準（UNOS分類）の評価では、当院サーベイランス例（A群）の91%はミラノ基準の範囲内（UNOS stage I-II）で肝細胞癌が診断された（表2）。このことは適切な肝細胞癌に対するサーベイランスが行われてい

れば、根治的治療が可能な状態で肝細胞癌の発見が可能となることが考えられる。一方、他院サーベイランス例（B群）は68%でミラノ基準の範囲内（UNOS stage I-II）で肝細胞癌が診断された。偶発例（C群）の26%と比較すると高頻度であったが30%以上の症例が進行肝細胞癌で発見されたこととなる。実際に行われた初回根治的治療法（肝切除術もしくは局所療法）の頻度（A群73%、B群52%、C群26%）や予後（5年生存率：A群52%、B群40%、C群23%）の検討でも当院サーベイランス例（A群）は他院サーベイランス例（B群）および偶発例（C群）と比較して良好な結果が得られた。HCVもしくはHBVの慢性肝疾患患者に対して肝臓病専門施設でサーベイランスを行うことは肝細胞癌の早期発見および根治的治療法が可能になり、慢性肝疾患患者の予後延長に寄与することが推測される。この研究の結果、肝臓病専門施設で肝細胞癌サーベイランスを行う有用性が明らかとなったが、すべての慢性肝疾患患者に対して肝臓病専門施設での肝細胞癌サーベイランスを行うことは困難と考えられる。腫瘍マーカーの検査は数値として認識され、どの施設で行っても同等に有用であると考えられる。一方、肝細胞癌サーベイランスの中心であるUSは機種や技術者のskillに左右されることが多い。このため熟練したUSの技術者を育成するための教育システムの確立や肝臓病専門施設とかかりつけ医の医療連携が特に重要となると考えられる。

D. 結論

肝臓病専門病院で肝細胞癌サーベイランスを行うと肝細胞癌の早期発見および根治的治療が可能となり、慢性肝疾患患者の予後改善に寄与することが推測された。今後、肝細胞癌サーベイランスアルゴリズムに基づいた肝細胞癌のサーベイランスの方法が広く普及すること、熟練したUSの技術者を育成するための教育システムが確立すること、および基幹病院である肝臓病専門施設とかかりつけ医の医療連携がより発展することがHCVもしくはHBVの感染症で苦しむ患者の予後改善のために重要になると考えられる。

参考文献

- Colombo M, Franchis DR, Ninno DE, et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1991; 325(10):675-80.
- Oka H, Kurioka N, Kim K, et al. Prospective study of early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1990; 12: 680-687
- Ikeda K, Saitoh S, Koida I, et al. A multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinogenesis: a prospective observation of 795 patients with viral and alcoholic cirrhosis. *Hepatology* 1993; 18: 47-53.
- Takuma H, Hiyama T, Tanaka S, et al. Risk factor for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med* 1993; 328: 1797-1802
- Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical Management of Hepatocellular Carcinoma. Conclusion of the Barcelona-2000 EASL Conference. *J Hepatol* 2001; 35: 421-430.
- Yuen MF, Cheng CC, Laufer IJ, et al. Early detection of hepatocellular carcinoma increases the chance of treatment: Hong Kong experience. *Hepatology* 2000; 33: 330-335.
- Sangiovanni A, Ninno DE, Fasani P, et al. Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance. *Gastroenterology* 2004; 126: 1005-1014.
- Trevisani F, Cantarini MCC, Labate AMM, et al. Surveillance in elderly Italian patients with cirrhosis: Effect on cancer staging and patient survival. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1470-1476.
- Bolondi L, Sofia S, Gaiani A, et al. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gut* 2001; 48: 251-259
- Pateron D, Ganne N, Trinchet JC, et al. Prospective study of screening for hepatocellular carcinoma in Caucasian patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1994; 20: 65-71.
- 化学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン 2005 年度版 96-99

表 1. 574 例の患者プロフィール

	A 群	B 群	C 群
症例数	91	301	182
年齢 (mean ±SD)	65.4±7.4	65.2± 8.8	63.5±9.3
性別			
男性 (%)	54 (59)	214 (71)	158 (87)
女性 (%)	37 (41)	87 (29)	24 (13)
		P=0.035	P<0.0001
			P<0.0001*
Etiology			
HCV (+) (%)	82 (90)	258 (86)	135 (74)
HBV (+) (%)	4 (4)	30 (10)	31 (17)
HCV (-) and HBV (-) (%)	5 (6)	13 (4)	16 (9)
			P=0.006
			P=0.006*
総ビリルビン値 (mm: mean±SD)	1.27 ± 0.64	1.22±0.78	1.12± 0.86
アルブミン値 (g/dl: mean±SD)	3.39 ± 0.49	3.45 ± 0.47	3.50 ± 0.45
Child-Pugh 分類			
A (%)	53 (58)	186 (62)	126 (69)
B or C (%)	38 (42)	115 (38)	56 (31)
AFP 値 (ng/ml)			
0-100 (%)	68 (75)	181 (60)	91 (50)
> 100 (%)	23 (25)	120 (40)	91 (50)
		P=0.011	P=0.030
			P<0.0001*
PIVKA-II 値 (mAU/ml)			
0-40 (%)	70 (77)	188 (62)	55 (30)
> 40 (%)	21 (23)	113 (38)	127 (70)

*B 群と C 群の比較

表 2. 574 例の腫瘍進行度と初回治療法

	A 群	B 群	C 群
症例数	91	301	182
最大腫瘍径 (mm; mean ±SD)	20.4±9.5	27.1±17.8	57.8±34.0
		P<0.0001	P<0.0001
			P<0.0001*
腫瘍個数			
1 (%)	57 (63)	133 (44)	43 (23)
2 (%)	30 (33)	100 (33)	54 (30)
>3 (%)	4 (4)	68 (23)	85 (47)
		P<0.0001	P<0.0001
			P<0.0001*
脈管侵襲			
Yes (%)	0 (0)	17 (6)	44 (24)
No (%)	91 (100)	284 (94)	138 (76)
		P=0.020	P<0.0001
			P<0.0001*
肝外転移			
Yes (%)	0 (0)	1 (1)	8 (4)
No (%)	91 (100)	300 (99)	174 (96)
			P=0.042
			P=0.001*
ミラノ基準 (UNOS Stage I-II)			
Yes (%)	83 (91)	204 (68)	47 (26)
No (%)	8 (9)	97 (32)	135 (74)
		P<0.0001	P<0.0001
			P<0.0001*
初回治療法			
肝切除術、局所療法 (%)	66 (73)	157 (52)	47 (26)
TACE, 肝動注化学療法, 全身化学療法 (%)	21 (23)	132 (44)	122 (67)
支持療法 (%)	4 (4)	12 (4)	13 (7)

*B 群と C 群の比較。TACE; 肝動脈塞栓術