

臨床

腫瘍

プラクティス

The Practice of Medical Oncology

別刷

Vol. 2 No. 4 (2006)

ヴァンメディカル

特集 肝細胞がん患者にどう対応するか

1. まず、肝炎から肝がんへの進行を抑止するために

阿部弘一^{*1)}・鈴木一幸^{*2)}

^{*}岩手医科大学医学部第一内科 ¹⁾講師、²⁾教授

View Points !

- ▶肝炎から肝がんへの進行抑止には肝炎ウイルスに対しての対策が重要。
- ▶潜在している肝炎ウイルスキャリアの発見には肝炎検診が必要。
- ▶C型慢性肝炎においてはインターフェロン治療は肝がん発生率の低下に有効。
- ▶B型慢性肝炎においてはHBV-DNA量を 10^5 コピー/mL未満を目標に抗ウイルス療法で治療。
- ▶B、C型慢性肝炎の治療ガイドラインを参考に積極的な治療が実行できる体制が必要。

肝がんへの進行抑止には肝炎ウイルスに対しての治療が効果的

- わが国における肝がんによる死亡者数は3万人を超えて毎年増加していたが、2003年には死亡者数が2002年の3万4,615人から3万4,089人と年齢死亡率と共に減少に転じた。
- 減少の理由は肝がんの約95%がB型あるいはC型肝炎ウイルスのキャリアであり、特にC型肝炎ウイルスがそのほとんどを占めている(約80%)ため、HCV抗体スクリーニングによる輸血後の新規HCV感染者の減少や肝がん治療の進歩と共に1992年にC型慢性肝炎(以下CH-C)の治療に保険認可されたインターフェロン(以下IFN)治療による発癌の抑制効果が貢献しているものと考えられる。
- 肝炎ウイルスが原因となっている肝がんは肝硬変などのハイリスクグループを集中的に定期検査を行い、2cm以下の微小肝が

んに完全な治療をしても非がん部からの他部位再発の問題があり、肝がんへの進行抑止には肝炎ウイルスに対しての対策が重要かつ効果的治療と思われる。

肝炎検診によるキャリアの発見で治療対象を把握

- HCVキャリアは150万人から200万人存在するといわれている。CH-Cはほとんど自覚症状を認めないことが多いため自分の感染に気づいていないHCVキャリアが潜在的に存在する。
- 一方、HCVキャリアの中には慢性肝炎、肝硬変、肝がんへと病態が進行し、肝がん死に至る自然歴が明らかにされている。
- 平成13年3月に作成、公表された厚生労働省「肝炎対策に関する有識者会議」報告書¹⁾によると正しい知識の普及と感染者については自身が感染の状況を認識し、必要な指導や医療を受けることが重要であり、健康診断において実施されるスクリーニング検

査が、その重要なきっかけになることが指摘されている。

- 平成14年度より老健法に基づくHCVの住民検診がはじまり、平成15年度に当科にてI県の850の医療機関にアンケート調査を実施したところ、HCVキャリアと診断された58.9%が、検診受診が最初の診断機会であったことが判明し、肝炎検診が潜在している新たなHCVキャリアの拾い上げに有効と考えられた。
- 一方、医療機関に定期受診しているものは66%で、IFN治療を受けたものは3.9%に過ぎないことも明らかになった。いずれもアンケート結果からは自覚症状もなくAST、ALT値が正常であることが、その理由の上位を占めていたが、I県でのHCV高感染のX町での平成14年度の検討では、平成5年度の血清ALT値正常のHCVキャリア68例(平均67.3±8.6歳、男：女=21：47)について血清ALT値の経過を10年間毎年検討したところ、41%に血清ALT値の上昇を認めた²⁾。
- 血清ALT値が正常でも経過を追って定期検査を行い、その炎症に応じた治療適応を検討することが必要であり、2～3ヵ月毎の医療機関の定期検査を行えばさらにHCVキャリアの治療適応を詳細に検討して肝炎の病態が慢性肝炎、肝硬変そして肝がんと進展するのを抑止することが重要である。
- HBVキャリアに対しても肝炎検診が実施されており、HCVキャリア同様に2～3ヵ月毎の医療機関の定期検査による病態把握と適切な治療が必要である。

C型肝炎における肝がん抑止のための治療

- IFN治療が施行されたCH-C例ではウイ

ルス排除の有無に拘らず、肝がん発生の確率が低下することを笠原ら³⁾は報告している。IFN未治療群に比してIFN治療群では肝がん発生率が38%低下しており、累積の肝がん発生率はIFN治療群ではIFN未治療群に比して5年後で各々3.3%、5.2%、10年後に各々12.4%、19.1%、13年後に各々16.9%、25.8%と有意に低率であることを示している。

- 文献的検討でもCH-Cに対してのIFN治療効果と肝がん発生率のコホート研究⁴⁻⁶⁾において肝がん発生率はウイルス排除が認められた例で未治療例の1/5～1/16に低下し、ウイルス排除が認められなくても再燃例や生化学的著効例で未治療例、無効例に比して1/4～1/2に有意に抑制されることを示している。
- このようにIFN治療は肝がん発生率の低下に有効であり、積極的にCH-Cに対してのIFN治療を進めることがC型肝炎における肝がんの抑止のために必要である。
- 最近では毎年C型慢性肝炎に対しての治療ガイドライン(表1, 2)が提示されており、また新たな治療の保険認可も進んでいる。第一選択薬が分かり易くなっているが、治療対象の病態によっては以下に述べるガイドラインの補足を参考にする必要がある。
 - 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IFNとリバビリンの併用療法が、治療の基本である。
 - ②初回投与でgenotype 1b、HCV量が中等度(100～500KIU/mL, 300～2,400fmol/L)症例、genotype 2の高ウイルス量症例はPeg-IFN α 2a(48週間投与)も考慮する。
 - ③初回投与例でPeg-IFN α 2b+リバビリン非適用症例の治療目的の治療は、geno-

表1 平成17年度 C 型慢性肝炎の治療ガイドライン ー初回投与ー

	Genotype 1	Genotype 2
高ウイルス量 1 Meg/mL 100KIU/mL 300fmol/L 以上	Peg-IFN α 2b+リバビリン (48週間)	Peg-IFN α 2b+リバビリン (24週間)
低ウイルス量 1 Meg/mL 100KIU/mL 300fmol/L 未満	IFN (24週間) Peg-IFN α 2a (24~48週間)	IFN (8~24週間) Peg-IFN α 2a (24~48週間)

(厚生労働省肝炎等緊急克服緊急対策研究事業公開報告会)

表2 平成17年度 C 型慢性肝炎の治療ガイドライン ー再投与ー

再投与	Genotype 1	Genotype 2
高ウイルス量 1 Meg/mL 100KIU/mL 300fmol/L 以上	Peg-IFN α 2b+リバビリン (48週間)	
低ウイルス量 1 Meg/mL 100KIU/mL 300fmol/L 未満		Peg-IFN α 2b+リバビリン (24週間)

(厚生労働省肝炎等緊急克服緊急対策研究事業公開報告会)

type 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-IFN α 2b+リバビリン 非適応症例は, Peg-IFN α 2a (48週間) または IFN 長期 (2年間) とする。
- ⑤IFN 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。
- IFN 不適応例や無効例に対してはウルソデオキシコール酸 (UDCA), 強力ネオミノファーゲンシー (SNMC), 漢方薬などの肝庇護剤の多剤併用療法の有用性も多良尾ら⁹⁾による報告がある。慢性肝炎から肝硬変症への移行が遅延し, 肝がん発生率が 0.7%と低いと報告している。

B 型肝炎における肝がんの抑止のための治療

- 60歳代で最も発癌の危険度が高いと報告されている HCV キャリアに比べれば, HBV キャリアの発癌の危険度は特定の年代に限らないが遺伝子型によって自然経過を異にしており, genotype B は genotype C より高齢での発癌が多い¹⁰⁾など発癌年齢も異なっている。
- 遺伝子型でも異なり, 日本では稀で台湾等日本以外のアジアに分布する genotype Ba は若年での発癌を認める¹¹⁾が, 日本に分布する genotype Bj は発癌頻度が低い^{12,13)}。日本には genotype B,C が多く分布しており, 遺伝子型の異なる諸外国での検討より

表3 平成17年度B型慢性肝炎の治療ガイドライン
—35歳未満—

HBV-DNA	≥ 7 LGE/mL	< 7 LGE/mL
e 抗原陽性	IFN 長期間歇	IFN 長期間歇
e 抗原陰性	経過観察*	経過観察*

* 進行例はラミブジン、エンテカビル
(厚生労働省肝炎等緊急克服緊急対策研究事業公開報告会)

本邦における成績を参考にすべきである。

- 病態には HBV-DNA 量も重要であり, HBV-DNA が10 コピー/mL以上で肝機能異常が起きやすいことが報告¹³⁾されている。
- 加藤ら¹⁴⁾は肝機能異常を示す HBe 抗原陽性例や HBV-DNA 陰性例で HBV-DNA が10⁷コピー/mL以上の症例群で発癌の危険度が高いことも報告しており, HBV-DNA に対する抗ウイルス療法は肝がんの抑止に有用である。
- B 型慢性肝炎に対しての治療ガイドライン (表 3, 4) は自然経過で HBV-DNA の減少をもたらす HBe 抗原の消失と HBe 抗体の出現 (seroconversion) が期待できる35歳未満とほとんど期待できない35歳以上にわけて治療適応を示している。
- 以下に述べるガイドラインの補足を参考に治療適応を考慮する必要がある。
 - ①抗ウイルス療法は, ALT 値が正常値の1.5倍以上を持続する場合に考慮する。ALT 値が正常値の1.5倍以内の場合も異常値が持続する場合は抗ウイルス剤の投与が望ましい。しかし高齢者や HBe 抗原陰性例, 抗ウイルス剤の投与が難しい例では, 肝庇護療法 (UDCA, SNMC 等) で経過をみることも可能である。
 - ②若年 (35歳未満) 症例では, 抗ウイルス療法の IFN 長期間歇, またはステロイド, IFN, ラミブジンの短期併用投与が原則。ただし組織像の軽い症例では自然

表4 平成17年 B 型慢性肝炎の治療ガイドライン
—35歳以上—

HBV-DNA	≥ 7 LGE/mL	< 7 LGE/mL
e 抗原陽性	①ラミブジン (エンテカビル) ②IFN 長期間歇	ラミブジン (エンテカビル)
e 抗原陰性	ラミブジン (エンテカビル)	ラミブジン (エンテカビル)

(厚生労働省肝炎等緊急克服緊急対策研究事業公開報告会)

経過での HBe 抗原の seroconversion を期待し follow up することもある。また組織像の進行例に関してはラミブジン長期投与も選択肢に加える。

- ③抗ウイルス療法の中老年 (35歳以上) 症例では, ラミブジン (またはエンテカビル) の投与が原則。
- ④ラミブジン耐性ウイルスによる肝炎に対しては, アデフォビル (またはエンテカビル) の投与が有効である。また慢性肝炎で HBe 抗原陽性例では ALT 値が100以上での投与が効果的である。
- ⑤肝病変進行例 (組織所見が F3以上) では, ラミブジン (またはエンテカビル) の投与を考慮する。

積極的な治療が可能な体制整備が必要

- 日本の肝がんは約95%が B, C 型肝炎ウイルスによるものであり, 原因療法が可能である。肝がんに至る以前に抗ウイルス療法による治療が不可欠であるが, B, C 型ウイルスキャリアのほとんどは無症候や肝機能異常が軽微であり, 抗ウイルス療法, 特に C 型慢性肝炎に対しての IFN 治療が十分行われていないことが問題である。
- この現状に対して肝炎治療の拠点病院の必要性などが指摘されており, 積極的な治療体制の整備が望まれている。

文 献

- 1) 杉村 隆ほか：「肝炎対策に関する有識者会議」報告書。厚生労働省 (2001)
- 2) 阿部弘一ほか：HCVの住民検診とHCVキャリアの取り扱い。Prog Med 23：1059-1064(2003)
- 3) 笠原彰紀ほか：C型慢性肝炎におけるインターフェロン療法による肝発癌予防。臨牀消化器内科 21：1063-1069 (2006)
- 4) Kasahara A et al: Risk factors for hepatocellular carcinoma and its incidence after interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. Hepatology 27: 1394-1402 (1998)
- 5) Imai Y et al: Relation of interferon therapy and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. Ann Intern Med 129: 94-99 (1998)
- 6) Ikeda K et al: Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis type C: a long-term observational study of 1, 643 patients using statistical bias correction with proportional hazard analysis. Hepatology 29: 1124-1130 (1999)
- 7) Yoshida H et al: Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and non-cirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. Ann Intern Med 131: 174-181 (1999)
- 8) Tanaka H et al: Effect of interferon therapy on the incidence of hepatocellular carcinoma and mortality of patients with chronic hepatitis C: a retrospective cohort study of 738 patients. Int J Cancer 87: 741-749 (2000)
- 9) 大川伸一ほか：C型慢性肝炎における肝庇護療法による肝発癌予防。臨牀消化器内科 21：1076-1081 (2006)
- 10) 住 一ほか：遺伝子型と肝発癌。肝胆膵 47：453-459 (2004)
- 11) Kao JH et al: Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. Gastroenterology 118: 554-559 (2000)
- 12) Sugauchi F et al: Hepatitis B virus of genotype B with or without recombination with genotype C over the precore region plus the core gene. J Virol 76: 5985-5992 (2002)
- 13) Sugauchi F et al: Epidemiologic and virologic characteristics of hepatitis B virus genotype B having the recombination with genotype C. Gastroenterology 124: 925-939 (2003)
- 14) 八橋 弘ほか：IFN治療の適応と問題点。肝胆膵 49：471-477 (2004)
- 15) 加藤道夫ら：HBVマーカーと発癌リスクからみたHBVキャリアのステージ分類-適切なウイルス治療の選択に向けて。肝臓 45：581-588 (2005)

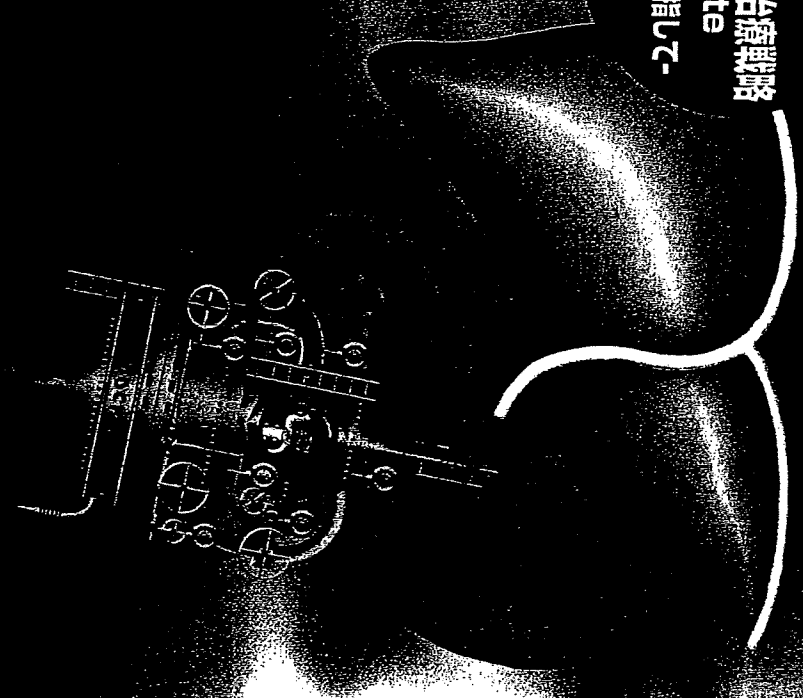
■メタボカルダイエクト
●BIMONTHLY July 2006 Vol.55

MEDICAL DIGEST

No. 4

特集

C型肝炎の治療戦略
Up date
-肝臓撲滅を目指して-



MEDICAL DIGEST

No. 4

特集

C型肝炎の治療戦略 Up date ～肝癌撲滅を目指して～

[総論]
わが国におけるC型肝炎患者に対する治療戦略 熊田 博光 2
難治症例(セログリーナ1かつ高ウイルス量)に
対する治療戦略 平松 直樹 11
林 紀夫
低ウイルス量、セログリーナ2に対する治療戦略 矢野 公士 18
八橋 弘
高齢のC型肝炎に対する治療戦略 池田 健次 25
C型肝炎変に対するIFN治療の有効性について 齋藤 正紀 34
西口 修平
C型肝炎に対する治療戦略 工藤 正俊 41

SERIES

■医療事故 [2681]
抗がん剤過剰投与死亡事故医師の所属する
大学病院科長(教授)の業務上過失致死刑事責任 高田 利廣 52
■医研情報 [2331]
診察の有効期間と投薬量 高田 利廣 58
■STOP! 医事紛争 [51]
幹医・転送義務 神保 勝一 60
森谷 和馬
■TOPICS
C型肝炎患者に対するインターフェロン(IFN)
治療に関する説明義務 森谷 和馬 65
■医学随想
卒後臨床研修制度に想う
～30年余前に試みられたマッチング～ 重松 宏 69
■先輩医師の肖像 [1271]
小島 保彦 酒井 シツ 73

C型肝炎患者の治療戦略 Up date ～肝癌撲滅を目指して～

高齢のC型肝炎に対する 治療戦略



虎の門病院肝臓センター
部長 池田 健次

高齢化するわが国のC型肝炎肝疾患は発癌高危険群の集積を意味し、ウイルス排除または炎症鎮静化を目指す適切なインターフェロン(IFN)治療が必要である。

はじめに

わが国の人口構成は着実に高齢化し、先進国の中でも急速に高齢者が増加している。1980年に入り医療資材のダイナミックな増加が加速し、さらにC型肝炎の献血スクリーニングを早々と始めた日本では、新たなC型肝炎ウイルス(HCV)感染者は激減している。これに伴って、HCV感染者の診療は必然的に高齢年齢に移行してきた。ここでは、実地臨床で見られる、C型肝炎肝疾患の高齢化の現状について集計し、これら高齢者に対する適切な対処方法について検討した。

特集

通院中のHCV陽性者からみる高齢化の現状

1975年から2005年まで、当院消化器科(肝臓センター)に通院していたHCV陽性患者について、それぞれの一断面でみた年齢分布を調査した。1975年から5年ごとに、それぞれの1月1日現在通院中の患者について、10歳ごとの年齢分布を百分率で表した(図1)。症例の中には、腹腔鏡肝生検で確定診断された慢性肝炎・肝硬変、画像診断で診断された肝硬変・肝細胞癌はもとより、通院のみで経過観察されている慢性肝炎例・組織学的診断が不明な症例などすべてのHCV抗体・HCV RNA陽性例が含まれている。

1975年1月1日には、C型肝炎通院患者の年齢分布は、40歳代がもっとも多く、これに次いで50歳代、60歳代、30歳代であった。1980年1月1日には、この年齢分布はほぼ同様であったが、1985年には50歳代が最多の年齢層となり、次いで40歳代、60歳代、30歳代となった。1995年には、新規HCV感染者の減少を受けて全体の年齢層が明らかに高齢化し、最多の年齢層は60歳代となった。2000年には60歳代が最多となり、50歳代に続いて、70歳代が3番目に多い年齢層となった。2005年には高齢化の流れは加速し、最多の60歳代に続いて急増した70歳代が2番目に多い年齢層となり、5年後の2010年には70歳代が最多年齢層になる可能性が高くなった。HCV陽性肝疾患患者の年齢を、5年ごとの中央値と比較した。1975年

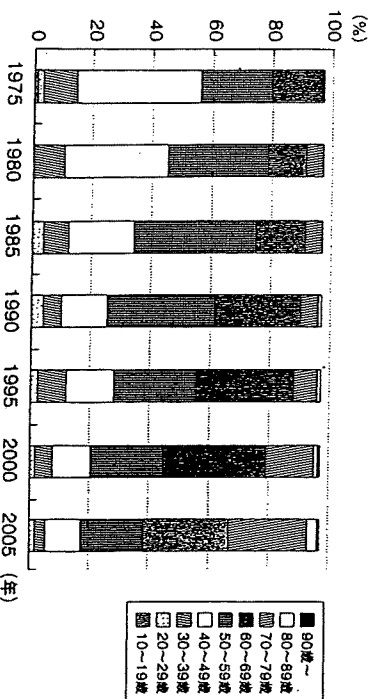


図1 当院通院中のC型肝炎肝疾患患者の年齢(各年度1月1日現在の年齢で表示)

の通院患者の年齢の中央値は47歳、1980年は51歳、1985年53歳、1990年56歳、1995年57歳、2000年60歳、2005年63歳と着実に年齢が上昇し、若年層の割合は減少傾向にある。1995年にかけて年齢分布および年齢中央値の変化が少なかった理由として、1992年よりインターフェロン(IFN)単独療法が保険適用となり、慢性肝炎患者の発病による若年層の増加が寄与しているものと考えられる。この型別慢性肝炎患者の通院中の患者年齢は、中央値と比較すると、1975年から2005年の30年間に16歳高齢化していることが明らかである。

高齢のC型肝炎患者の予後…IFN治療は必要か?

慢性肝炎患者の予後について検討した60歳以上のHCV陽性者(全員治療未施行)の生命予後について検討した(図2)。高齢者を含む検討であり、肝生検による組織学的検討は必ずしもなされておらず、肝病変の程度を推定する目的で、血小板数の多寡により生存率を算出した。

当院初診時60歳以上で血小板数が15万/mm³以上であった570症例では、5年生存率98.2%、10年93.5%、15年79.0%であった。同様に血小板数が10~14.9万/mm³であった191例では、5年生存率95.4%、10年87.3%、15年72.9%と良好であった。しかし、血小板数が9.9万/mm³以下

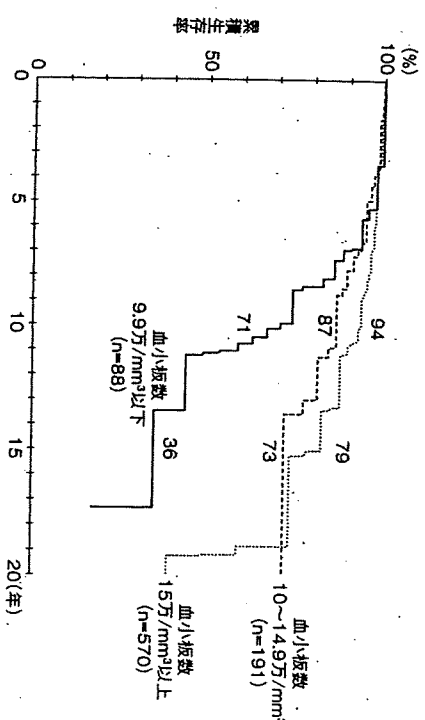


図2 血小板数からみた60歳以上のHCV感染者の生存予後

の88例では、5年98.3%、10年71.0%、15年35.5%と8年以後の生存率が急速に低下する傾向がみられた。

60歳の平均余命は男性22.17年、女性27.74年である(厚生労働省統計局平成16年度簡易生命表)ことと比較すると、C型慢性肝炎患者全体でも生存率曲線は低く、特に血小板数10万/mm³未満の症例での生存率は低い。さらに、死亡原因についてみると、血小板数15万/mm³以上の群では肝臓関連死亡が62.9%、10～14.9万/mm³の群では66.7%、10万/mm³未満の群では73.7%であり、血小板数が低い例ほど肝臓関連死亡が多いことも確認された。

HCV感染者は、日本人全体の平均的な生命予後より不良で、将来肝臓関連死亡につながることを考慮すると、60歳以上といえども何らかの肝疾患治療を必要としていいると考えられる。

IFN治療が必要な患者と治療目標

60歳以上のHCV陽性者のうちIFNの治療が特に必要と考えられる患者は、(1) トランスフェリン値異常、(2) 血小板数15万/mm³未満である。このうち、HCVサファインがセログループ1型以外であったり低ウイルス量(100KIU/mL未満)であったりする場合には、良い治療適応である。ただし、明らかに肝予備能の低下した人(進行した肝硬変)、75歳以上の後期高齢者、肝細胞癌合併例、重篤な全身疾患合併例などはIFNの適応から外れる。

トランスフェリン値正常かつ血小板数15万/mm³以上でも、将来の肝病変の進行や肝臓関連死亡の可能性があり、全身疾患の合併などの禁忌がない限り治療対象となりうる。わが国では本年よりIFNβ(フエロン®)が肝硬変にも保険適用(ただしセログループ1型高ウイルス量症例を除く)*となったため、現実的に慢性肝炎・肝硬変との組織学的確認は不要となり、出血の危険や入院を必要とする肝生検手を省略することができるようになった。これは高齢者にとっても一つ有利な環境が加わったといえる。

高齢C型慢性肝炎患者の治療目標としては、(1) ウイルス排除による完治、(2) 肝炎鎮静化による病変進行抑制・発癌抑制の2つを考える。ウイルス背

* IFNβ(フエロン®)の適応症は、C型慢性肝炎肝硬変におけるウイルス血症の改善(HCVセログループ1型の血中HCV RNA量の高い場合を除く)です。

標がセロコンバージョン2型もしくは低ウイルス量であるなどウイルス排除に有利な条件が認められれば、当然ウイルス消失(Sustained virological response: SVR、重症肝炎終了6カ月後HCV RNAが陰性化持続)を目指した治療を考える。慢性肝炎長期にIFNを続けて肝炎進行防止・肝癌発癌抑制の治療を考えざるを得ない患者に対しては、IFNβ(フエロン®)の正常値維持は特に重要で、安定低値であれば治療を中断する発癌リスクにまで低下させることができる。

慢性肝炎患者に対するIFN治療では、医療経済に及ぼす影響も考慮する必要がある。高齢のC型肝炎患者の治療では、平均余命を延長する効果、肝硬変・肝細胞癌を防いで医療費を軽減する効果、肝臓関連のQOL改善効果などが得られる一方、IFNの費用、治療に伴う通院と一時的なQOL低下、副作用出現とその関連費用を算出する必要がある。高齢のC型肝炎患者の自然歴が十分に把握されていない現状では、IFN治療をわが国で広く行うcost-benefitは、今後の問題に残されている。

年齢別に見たIFN治療の効果

当院でIFN治療を行ったC型慢性肝炎患者の背景と治療効果をまとめた。初回IFN治療開始時のウイルス学的背景を年齢別に比較すると(図3)、

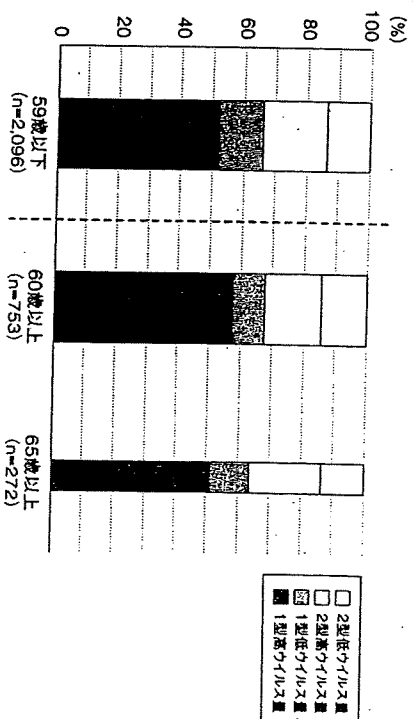


図3 年齢別に見たIFN治療開始時のウイルス学的背景(対象:C型慢性肝炎患者)

59歳以下の2,096例では、セロクルーナ1型高ウイルス量症例が1,077例、1型低ウイルス量症例が301例、2型高ウイルス量症例が434例、2型低ウイルス量症例が284例であった。一方、60歳以上の753症例で見ると、1型高ウイルス量症例429例、1型低ウイルス量症例77例、2型高ウイルス量症例138例、2型低ウイルス量症例109例で、60歳以上の症例では、2型低ウイルス量症例と1型高ウイルス量症例が多い傾向にあった。このうち、初回IFNを投与した65歳以上の272症例のみについてみると、1型高ウイルス量症例137例、1型低ウイルス量症例34例、2型高ウイルス量症例63例、2型低ウイルス量症例38例で、65歳以上の症例に限ると、2型ウイルスの症例が多い傾向にあった。

投与中や経過観察不能例を除く症例でIFNの治療効果を年齢別に比較した(図4)。投与中・転院などの症例は集計から除外し、再投与症例では最終の治療効果で判定した。59歳以下の1,876例ではSVRが883例(42%)、BR(biochemical response、HCV RNAは陰性化に至らないが治療終了後6カ月間以上ALT値正常持続)が340例(16%)、NR(no response、ウイルス持続かつ治療終了後ALT値異常持続)が653例(42%)であった。60歳以上でIFN治療を開始した373症例では、SVRが140例(38%)、BRが69例(18%)、NRが164例(44%)で、60歳以上の群ではSVR率がやや低率であった(P=0.073)。これを65歳以上の103例についてみると、SVRは39

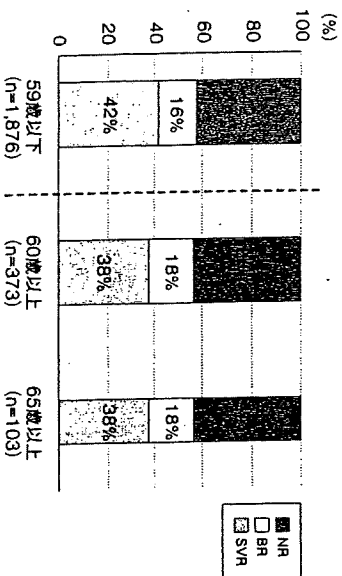


図4 年齢別にみたIFN治療の効果(対象:C型慢性肝疾患)

例(38%)、BR19例(18%)、NR45例(44%)であった。

これらの成績は、「効果判定可能症例」の検討であり、retrospectiveな集計であるうえ、治療完遂例(per protocol base)の集計であるため、60歳以上群では判定可能症例が極端に減少していることに留意すべきである。年齢が60歳以上症例では、もともとIFNを根治目的で短期(6~12カ月)使用した症例の比率が低く、肝炎抑制・発症率低下を目指して現在も継続投与中の症例が多いことを示している。さらに、副作用中止症例がこの群では多量であることを反映して、判定可能な分母が373例と減少している。若年齢群と高齢年齢群では、これらのバイアスが背景に見られるため、正確には慎重な研究でないと十分な成績が出せないと考えられる。

IFN製剤の治療成績と安全性

IFN治療で副作用により中止に至った症例を、年齢別に検討した(図5)。IFN単独療法を行った例についてみると、59歳以下の1,937例では7%、60歳以上の708例では8%の症例が副作用のため中止となったが、65歳以上の258例のみで見ると11%と高率であった。

IFN・リパビリン併用療法を行った例についてみると、59歳以下の230例では13%、60歳以上の51例では24%と高率で、65歳以上の16例では38%の症例が副作用で中止に至っている。IFN単独療法に比し、リパビリン併

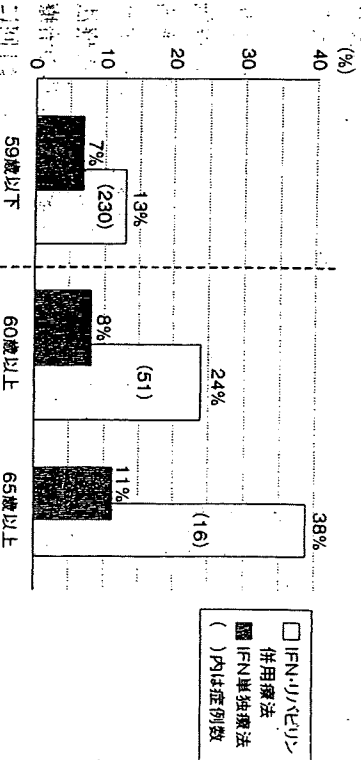


図5 年齢別にみたIFN治療の副作用中止率(対象:C型慢性肝疾患)

用療法では、高齢者での副作用中止率が著しく高率になることに留意が必要である。

治療にあたる留意点

先にも述べたとおり平成16年簡易生命表によると、現在のわが国の60歳の平均余命は、男性22.17年、女性27.74年である。同様に65歳の平均余命は男性18.21年、女性23.28年である。多くの高齢者が何らかの基礎疾患を有する年齢とはいえ、20年以上の余命のある集団に対して医療介入を行うと、重大な副作用による合併症や死亡を誘発することは厳に避けるべきである。

高齢者では特に、IFN・リバビリン併用療法による副作用発現例・副作用による薬剤減量例・治療中止例が高率であることを十分に認識し、「安全な治療」を行うことを最優先に考えるべきである。ことに、血小板数15万/mm³以上、トランスアミナーゼ値正常例での余命は長く、肝疾患関連死亡の危険は高くないことを認識して、「無理な治療」を行わないように心がけるべきである。

高齢者に対して行うIFN治療

HCVウイルスセログループ2型 (Genotype 2a, 2b型) または低ウイルス量の場合には、副作用の観点からまずIFNβを6カ月間使用することが勧められる。高齢者でも副作用中止例が少なく、ウイルス排除を目指す治療が期待できるからである。初回治療のみならず、再治療(初回ウイルス排除失敗例)でも初回のIFN量や期間が不十分であった例では、IFNβ6カ月治療をまず考える。

セログループ1型 (Genotype 1b型)・高ウイルス量の難治性C型慢性肝炎と、非難治性であっても初回治療でウイルス排除ができなかった再治療例では、ペグインターフェロン (Peg-IFN)・リバビリン併用療法を行う。難治性では12カ月間の投与が必須であるが、非難治性の再投与例ではまず6カ月間の投与で効果を確認する。高齢者でのPeg-IFN・リバビリン併用療法では、副作用出現例・治療中止例が多く、低い治療完遂率から全体の治療成績も低くなる。65歳以上の高齢者では、Peg-IFNα-2bの投与量は1回につき20μg減量、リバビリンの投与量を1日につき200mg (レボトル®1カフ

セル)減量して開始するような安全策も必要である。さらにこれらの症例ではヘモグロビン(Hb)が11g/dLとなったら早めにリバビリン投与量を減量するよう注意心深さが望ましい。また、70歳以上ではリバビリン併用療法はできるだけ避け、長期のIFN単独療法を行った方が安全である。

65歳以上であれ70歳以上であれ、また併用療法・単独療法にかかわらず副作用を押しつける無理なIFN治療を強行すべきではない。ウイルス排除は望みなくても、生化学的効果が得られれば発癌リスクは大幅に低下することや、**発癌長期に継続使用すれば肝炎抑制・発癌抑制に寄与すること**を患者さん自身に知ってもらい必要がある。そして、副作用出現時には、高齢者であるがゆえに早々に治療方針を変更することを考慮すべきである。

高齢化の観点からみたC型肝炎診療の将来

新規のHCV感染が極めて少なくなった現在、わが国のHCV感染者の平均的な年齢分布は必然的に経年的に高くなっている。同時に、肝疾患の進行とともに、慢性肝炎は肝細胞癌高危険群である肝硬変に、さらに肝細胞癌発癌例が増加しつつある。発癌していない症例では、Genotype 1b型・高ウイルス量の難治性肝炎症例がほとんどを占め、さらに、治療効果がやや低く副作用の起こりやすい高齢者層に移行しつつある。これら高齢者層でのQOLを保ちつつ、副作用の少ない安全で効果的なIFN治療が早急に必要とされている。

Copyright © 2006 by Igaku Shoin Ltd. All rights reserved. 発行所: 医学書出版センター株式会社

第4章

肝癌の診断

1. 肝癌発生のハイリスク患者の設定
とフォローアップ法

池田 健次*

〈Key point〉

I. 肝癌の疫学

肝細胞癌は世界中の癌腫のなかでもっとも多いものの一つである。肝細胞癌は地域集積性の著しい癌であり、東南アジア、中国、サハラ砂漠以南のアフリカでの発症がとくに多く、日本での発症率・有病率も高い。

肝細胞癌は他臓器の癌に比して、原因が推定できるものが多い。このうち、B型肝炎ウイルス(HBV)やアフラトキシンとの関連は古くから知られている。1988年にC型肝炎ウイルス(HCV)の同定が可能となったことにより、HBVに加えてHCVが肝細胞癌の大きな原因になることが報告された。

世界中で肝癌とHBV・HCVとの関連について、さまざまな疫学調査や症例対照研究がなされているが、HBVがおもな原因となっている地域は、インド、中国、韓国、タイ、台湾などである。一方、HCVが肝細胞癌の主たる原因とされているのは、アメリカ、イタリア、スペイン、日本、フランス、ギリシアなどであり、国に

Key words : high risk group, hepatocellular carcinoma, carcinogenesis, liver cirrhosis

High Risk Group of Hepatocellular Carcinoma

Kenji Ikeda

*虎の門病院肝臓科(〒105-8470 東京都港区虎ノ門2-2-2)

より肝炎ウイルスの重要性・比重が異なっている。

経年的な肝細胞癌発生率の検討では、日本¹⁾やアメリカ²⁾で、近年発生数が増加している。

II. B型肝炎ウイルスと肝細胞癌発癌

HBV そのものの
直接の発癌作用
慢性の肝炎状態
や肝硬変

HBV が肝癌発癌と強く関連していることは疫学的・臨床的に疑いない事実であるが、その発癌メカニズムは十分に明らかにされていない。HBV そのものの宿主への組み込みを介する直接の発癌作用と、長期にわたる慢性の肝炎状態や肝硬変という病態を基盤とする「間接的な」発癌作用の両者の存在が推定されている。

慢性肝炎から肝硬変に至る慢性肝疾患をきたした HBV 感染では、病期が進行するほど肝癌発生のリスクが高まり、アジア諸国では自然経過での発癌率は無症候性キャリアからは年率 0.1%、慢性肝炎からは 0.5~1%、肝硬変からは 2.5~10% の発癌率があると推定されている。わが国での HBV 関連肝硬変からの年率発癌率は 2.5~3% で、欧米より報告されている代償期肝硬変からの年率発癌率 1.5~2.0% よりやや高い³⁾。

当院で 1974~1997 年に腹腔鏡肝生検で診断された B 型慢性肝炎 610 例からの発癌率は、5 年 2.1%、10 年 4.9%、15 年 18.8% であった(図 1)³⁾。同様に B 型肝硬変 330 例からの発癌率は、5 年 19.1%、10 年 28.6%、15 年 35.8%、20 年 35.8% で、年率 3% の

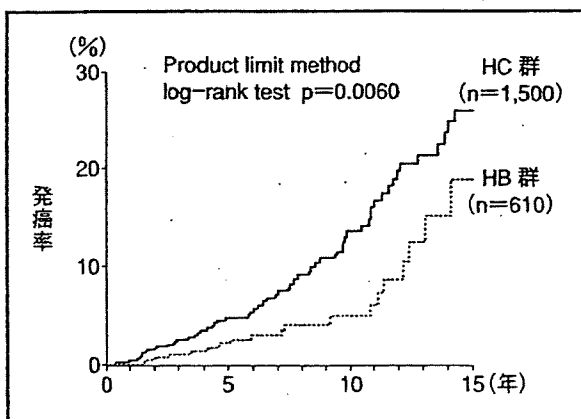


図 1 B 型慢性肝炎・C 型慢性肝炎からの累積肝癌発癌率
腹腔鏡・肝生検で確定診断した慢性肝炎症例。

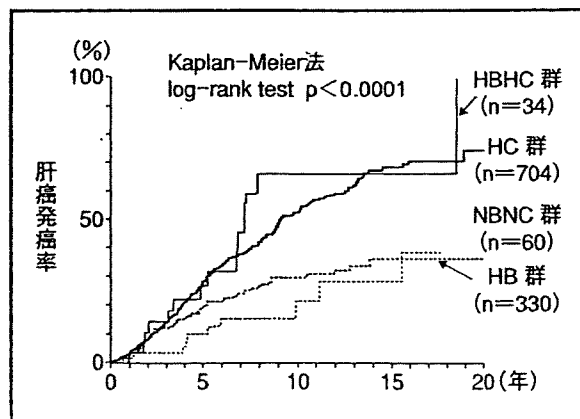


図 2 HBs 抗原・HCV 抗体の有無で分類した肝硬変からの累積発癌率
腹腔鏡・肝生検で確定診断した肝硬変症例。
HB 群(HBs 抗原のみ陽性)、HC 群(HCV 抗体のみ陽性)、HBHC 群(両者陽性)、NBNC 群(両者陰性)。

発癌がみられた(図2)⁴⁾。

肝硬変非合併肝細胞癌はわが国では20~30%といわれている。HBV感染に伴う肝細胞癌では、肝病変の軽微な状態に肝細胞癌が発生する危険も少なくなく、HCV感染に比較してその発生する頻度が高いことが知られている。とくに、若年で線維化の少ない肝疾患に合併する肝細胞癌では、HBVが原因となっていることがほとんどである。

HBV-DNAの配列

occult HBV感染

Brechetら⁵⁾はHBs抗原陰性肝細胞癌20例の癌組織の検討で、17例にHBV-DNAの配列を認め、これが発癌と関連していることを示唆した。わが国でも、肝癌組織中に組み込まれたHBV-DNAを検出し、これが肝癌の原因となっている可能性があるとの報告がされている。血清検査でHBs抗原陰性でもnested PCRで検出可能な低レベルのHBV感染が存在することがあると認識されてきた(silent HBV感染, occult HBV感染)。その後、HBs抗原陰性・HCV抗体陰性の「非B非C型肝炎」では33~69%にoccult HBV感染が報告されており、やはり肝癌発癌との関連が示唆されている。B型慢性肝炎・肝硬変を母地とする肝細胞癌では、血清e抗原陽性やHBV-DNA定量・mutant HBV-DNA測定により、発癌率・再発率の予測のできることが報告されている。

III. C型肝炎ウイルスと肝細胞癌発癌

トランスジェニック・マウスによる動物実験ではHCVのコア蛋白に直接の発癌作用が示されているが、ヒトでのHCVの直接的な発癌誘発作用の証明はなく、HCV関連肝細胞癌は多くの場合には慢性肝疾患、とくに肝硬変の存在を基礎に発生する。

1. HCVキャリアおよび慢性肝炎からの肝癌発癌率

HCVキャリア全体からの発癌率について詳細は明らかにされていない。症例対照研究でHCV抗体もしくはHCV-RNA陽性者の発癌に関する相対危険度は種々研究されているが、大規模なC型肝炎慢性肝炎患者のcohortを無治療でprospectiveに観察した報告はほとんどない。唯一、わが国で組織学的に診断したC型肝炎慢性肝炎1,500例のprospectiveな観察では(図1)、5年発癌率4.8%、10年発癌率13.6%、15年発癌率26.0%と報告されている³⁾。

2. C型肝硬変からの肝癌発癌率

C型肝硬変症例でも症例対照研究での相対危険度が示されている一方、わが国ではいくつかの cohort 研究で prospective な発癌率が計算されており、また無作為化比較試験の対照群の無治療 C 型肝硬変からの肝癌発癌率が示されている。当院で 1974~1997 年に診断した C 型肝硬変 704 例の cohort 研究では、肝癌発癌率は、5 年 27.2%、10 年 51.9%、15 年 68.0%、20 年 74.1%であった(図 2)⁴⁾。C 型肝硬変からの年率発癌率は 5%強であり、B 型肝硬変からの発癌率よりも有意に高かった($p < 0.0001$)。わが国での C 型肝硬変からの発癌率は年率 5~8%と報告されており、対象肝硬変の診断方法による発癌率の差異が考えられている。フランスの 2 病院で行われた cohort study では、Child 分類 A の C 型肝硬変 416 例からの 5 年発癌率は 13.4%で、わが国よりやや低い発癌率を報告している⁵⁾。

3. 肝癌発癌率を高める要因

C 型慢性肝炎からの肝癌発癌率を高める独立要因の検索で、Ikeda ら³⁾は cohort 研究による Cox 比例ハザードモデルにより、進行した肝炎病期、 γ -GTP 高値、輸血歴のないこと、アルブミン低値、500 kg 以上の飲酒歴などの因子を挙げている。同様の研究方法で、C 型肝硬変からの発癌に寄与する独立要因として、AFP 高値(≥ 20 ng/ml)、高年齢(≥ 55 歳)、多飲酒歴(≥ 500 kg)を挙げている。Degos ら⁶⁾も C 型肝硬変からの発癌率を高める要因をやはり比例ハザードモデルで検討し、年齢、男性、食道静脈瘤存在、血小板減少、ビリルビン値を挙げている。Tarao ら⁷⁾は、HCV 肝硬変では ALT 高値(80 単位以上)が持続する症例では発癌率が高いといい、HCV での肝癌発癌がトランスアミナーゼ上昇、肝細胞回転亢進により促進されることを示している。

C 型慢性肝疾患からの肝癌発癌率に HCV のウイルス量の多寡は影響しないが、サブタイプによる違いは、発癌率を高めるという報告と発癌率には影響しないという報告の両者がある。

IV. 他の肝炎ウイルス、他の肝疾患および胆管細胞癌

HBV・HCV 以外の肝炎ウイルスによる肝癌発癌はまれ

HBV・HCV 以外の肝炎ウイルスによる肝癌発癌はまれである。Huo ら⁸⁾は 42 例の D 型肝炎ウイルス(HDV)陽性症例と 255 例の HDV 陰性症例の比較で、HBV 関連肝細胞癌発生に HDV は関与

していないことを示した。Yoshida ら⁹⁾は 224 例の肝細胞癌の症例対照研究で、TTV と肝細胞癌との関連は少ないことを示し、TTV 感染が C 型慢性肝疾患の予後も変えないし、肝細胞癌診断後の経過も変えないと報告した。Noguchi ら¹⁰⁾は病理学的な検討で、非 B 非 C 型の肝細胞癌は 326 例の切除例中 13 例(4.0%)で、肝硬変合併率も 15.4%しかないこと、同時性・異時性多発はいずれもなかったことなど、HBV・HCV 関連の肝癌とは異なると記載している。

そのほか、肝癌の発癌母地として、アルコール性肝障害、原発性胆汁性肝硬変、自己免疫性肝炎(ルポイド肝炎)、ヘモクロマトーシス、Budd-Chiari 症候群などの肝疾患が挙げられ、またアフラトキシン、トトロラストなどによる化学発癌も明らかにされている。

Yamamoto ら¹¹⁾は肝切除を行った 50 例の肝内胆管癌の調査で 16 例(32%)が HCV 抗体陽性、5 例(10%)が HBs 抗原陽性、1 例(2%)が両者陽性であり、慢性肝疾患の経過中に小型肝内胆管癌が発見されやすいとした。Kobayashi ら¹²⁾は、HCV 陽性肝硬変が胆管細胞癌の高危険群であるとして長期経過観察し、prospective にみた胆管細胞癌の発癌率曲線を初めて描き、胆管細胞癌の発癌母地としての HCV 肝硬変の位置づけを明らかにした。

V. 肝癌のハイリスク患者の設定

なんらかの慢性
肝疾患がある

HBV・HCV のい
ずれかの保因者
である

慢性肝疾患がなく肝炎ウイルス感染もない人から肝癌が発癌してくることは例外的である。わが国では、なんらかの慢性肝疾患があるか、HBV・HCV のいずれかの保因者であることが第一の肝癌のハイリスク群である。C 型肝硬変はそのなかでも発癌リスクが高く、このうち男性、高齢、低アルブミン血症、高 AFP 血症、低血小板血症、ICG 15 分値高値などの要因は、発癌率をいっそう高める。B 型肝硬変は C 型肝硬変の約半分の発癌率を示し、肝細胞癌発癌の明らかなハイリスク群をなす。B 型慢性肝炎では、e 抗原が陰性でトランスアミナーゼが安定していれば病変が進行しないことも多く、一般的には肝病変進行・肝癌発癌のリスクは少ない。しかし、発癌率は低いながらも HBs 抗原が陽性であるだけの安定したキャリアから発癌することがあり、臨床的にしばしば問題となる。絶対数は多くないものの、これら HBs 抗原陽性者では、これ以上の発癌高危険群を絞り込むことがやや困難である。

以上から、肝硬変、C 型慢性肝炎、B 型慢性肝炎、男性、高齢、

アルコール摂取、アフラトキシンなどが肝発癌の危険因子である¹³⁾。

VI. 肝癌発生監視のためのフォローアップ

2~6カ月ごとに定期的に画像スクリーニング検査

2~6カ月ごとに定期的に画像スクリーニング検査(超音波検査, X線CT, MRI)を繰り返し, 1~2カ月ごとに腫瘍マーカー(AFP, PIVKA-II)の測定を行うことで, 単発・小結節の段階で肝癌が検出される可能性が高くなる¹⁴⁾。慢性肝疾患に対する定期スクリーニングにより, 早期に肝癌が検出され根治的治療を受ける機会が増えるが^{15), 16)}, このことにより予後が明らかに改善するとの根拠には比較的乏しい。

肝細胞癌の診断において, 2種以上の腫瘍マーカーを測定することに意味があり, 小肝癌の検出感度を向上させる。このうち, AFPとPIVKA-IIとの組み合わせの報告は多数なされており, 直径2cm, 3cmなどの小型肝癌での陽性率が1.5倍程度まで上昇するため¹⁷⁾, 両者を交互または同時に測定することが望ましい。

超音波検査と腫瘍マーカーの併用による肝細胞癌定期的スクリーニングを軸に, dynamic CT/dynamic MRIを併用した定期的スクリーニングを行うと, 肝細胞癌が単発小結節の段階で検出される可能性が高まる¹³⁾。これはとくに, B型慢性肝疾患の経過観察や, 超音波検査で死角を作りやすい肝硬変症例でのフォローアップの際に考慮すべきである。

B型慢性肝炎や, 線維化がF1段階程度のC型慢性肝炎, さらにHBV・HCVのキャリア(ALT正常者)では, 肝硬変症例に比し, 肝癌発癌率は低い。とりわけ, HBV DNA低値($10^{3.7}$ copy/ml未滿)のB型慢性肝炎, トランスアミナーゼ正常のC型慢性肝炎での発癌率は低い。このことから, 漠然とこれらの軽度の慢性肝疾患では画像スクリーニングの間隔を6カ月~1年と延ばす意見も出されている。しかし, 肝硬変症例よりも発癌率は低いとはいえ, 健常人よりははるかに高い発癌リスクを有しているものであり, 直径3cm以下の小型肝癌で発見するためには, やはり2~6カ月ごとに超音波検査などを励行せねばならないことには変わりはない。すなわち, これは供給できる医療環境に依存するものであって, 軽度の慢性肝炎では1年に1回の画像スクリーニングが適切であるというものではない。

文 献

- 1) The Liver Cancer Study Group of Japan : Primary liver cancer in Japan : clinicopathological features and results of surgical treatment. *Ann. Surg.* 211 ; 277-287, 1990
- 2) El-Serag, H. B. and Mason, A. C. : Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N. Engl. J. Med.* 340 ; 745-750, 1999
- 3) Ikeda, K., Saitoh, S., Suzuki, Y., 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) Ikeda, K., Saitoh, S., Koida, I., et al. : A multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinogenesis—A prospective observation of 795 cases with viral and alcoholic cirrhosis. *Hepatology* 18 ; 47-53, 1993
- 5) Brechot, C., Degos, F., Lugassy, C., et al. : Hepatitis B virus DNA in patients with chronic liver disease and negative tests for hepatitis B surface antigen. *N. Engl. J. Med.* 312 ; 270-276, 1985
- 6) Degos, F., Christidis, C., Ganne-Carrie, N., et al. : Hepatitis C virus related cirrhosis : time to occurrence of hepatocellular carcinoma and death. *Gut* 47 ; 131-136, 2000
- 7) Tarao, K., Rino, Y., Ohkawa, S., et al. : Association between high serum alanine aminotransferase levels and more rapid development and higher rate of incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-associated cirrhosis. *Cancer* 86 ; 589-595, 1999
- 8) Huo, T. I., Wu, J. C., Lai, C. R., et al. : Comparison of clinico-pathological features in hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma with or without hepatitis D virus superinfection. *J. Hepatol.* 25 ; 439-444, 1996
- 9) Yoshida, H., Kato, N., Shiratori, Y., et al. : Poor association of TT virus viremia with hepatocellular carcinoma. *Liver* 20 ; 247-252, 2000
- 10) Noguchi, K., Nakashima, O., Nakashima, Y., et al. : Clinicopathologic study on hepatocellular carcinoma negative for hepatitis B surface antigen and antibody to hepatitis C virus. *Int. J. Mol. Med.* 6 ; 661-665, 2000
- 11) Yamamoto, M., Takasaki, K., Nakano, M., et al. : Minute nodular intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer* 72 ; 683-688, 1993
- 12) Kobayashi, M., Ikeda, K., Saitoh, S., et al. : Incidence of primary cholangiocellular carcinoma of the liver in Japanese patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Cancer* 88 ; 2471-2477, 2000
- 13) 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン作成に関する研究班：肝癌診療ガイドライン 2005年版。金原出版，東京，2005
- 14) Bolondi, L., Sofia, S., Siringo, S., et al. : Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma : a cost effectiveness analysis. *Gut* 48 ; 251-259, 2001
- 15) Yuen, M. F., Cheng, C. C., Lau, J. J., et al. : Early detection of hepatocellular carcinoma increases the chance of treatment : Hong Kong experience. *Hepatology* 31 ; 330-335, 2000
- 16) Tang, Z. Y., Yu, Y. Q., Zhou, X. D., et al. : Subclinical hepatocellular carcinoma : an analysis of 391 patients. *J. Surg. Oncol.* 3(Suppl.) ; 55-58, 1993
- 17) Saitoh, S., Ikeda, K., Koida, I., et al. : Serum des-gamma-carboxyprothrombin concentration determined by the avidin-biotin complex method in small hepatocellular carcinomas. *Cancer* 74 ; 2918-2923, 1994