

Fig. 2. Cumulative recurrence rates after therapy in all the patients with radiofrequency ablation therapy and in those with surgical resection.

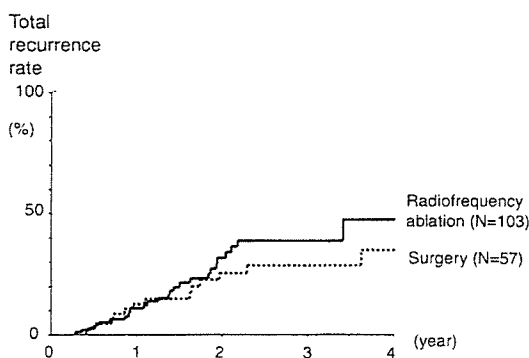


Fig. 3. Cumulative recurrence rates in subgroups of patients with "initially-developed liver cancer", excluding those patients with "recurrent liver tumor".

According to the site of recurrence, local recurrence was found in 9 patients (12.9%) and recurrence other than primary site in 61 (87.1%). When local recurrence rates were calculated in patients with RFA therapy and surgery, 1-year recurrence rates were 4.4% and 0%, second year rates were 7.9% and 0%, and third year 7.9% and 0%, respectively (Fig. 4). Local recurrence rate in patients after RFA therapy was remarkably higher than that of surgical therapy (log-rank test, $P = 0.053$).

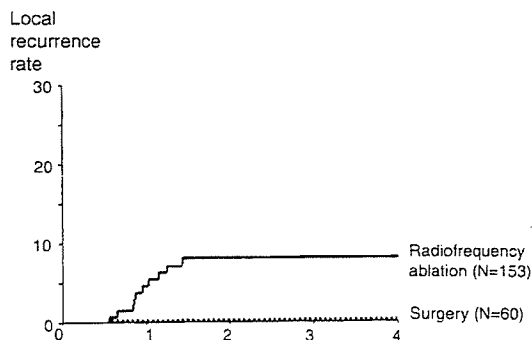


Fig. 4. Local recurrence rates in all the patients with radiofrequency ablation therapy and in those with surgical resection.

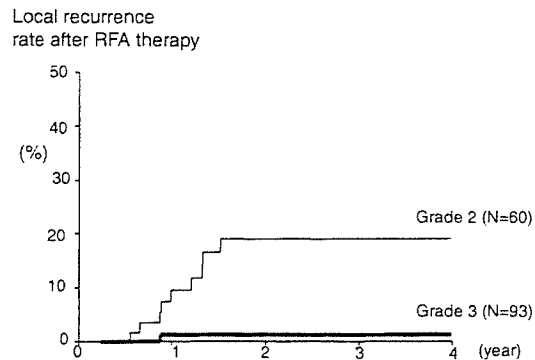


Fig. 5. Local recurrence rates after radiofrequency ablation according to the grade of necrosis area judged from dynamic computerized tomographies taken after therapy.

3.4. Relationship between necrotic area and recurrence rate after RFA therapy

Local recurrence rates were analyzed according to the judgment of final necrotic area classified into three categories. Cumulative recurrence rates after judgment of grade 2 necrosis ($N = 60$) and grade 3 necrosis ($N = 93$) were 9.6% and 1.2% at the end of the first year, 19.1% and 1.2% at the second year, and 19.1% and 1.2% at the third year, respectively (Fig. 5). The recurrence rate in the patients with grade 2 was significantly higher than those of grade 3 (log-rank test, $P = 0.0003$).

Among 91 patients who did not reach grade 3 necrosis after first therapy, 52 patients received additional ablation therapy to secure safety margin of 5 mm around the tumor. Although 31 (59.6%) of 52 patients attained grade 3 necrosis rate, the other 21 patients (40.4%) remained at grade 2. Local recurrence rates were assessed in the following three patient groups: grade 2 necrosis without additional ablation therapy (group A, $N = 39$), consequent grade 2 necrosis even after additional ablation therapy (group B, $N = 21$), eventual grade

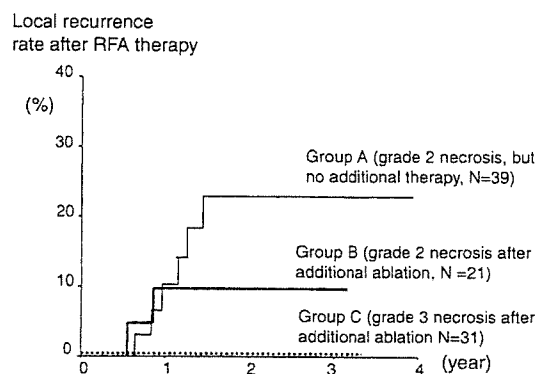


Fig. 6. Local recurrence rates in patients with grade 1 or 2 effect after initial radiofrequency ablation. Thirty-nine patients did not undergo treatment repetition (group A), 21 remained grade 2 in spite of re-treatment (group B), and 31 patients attained grade 3 necrosis after an additional ablation (group C).

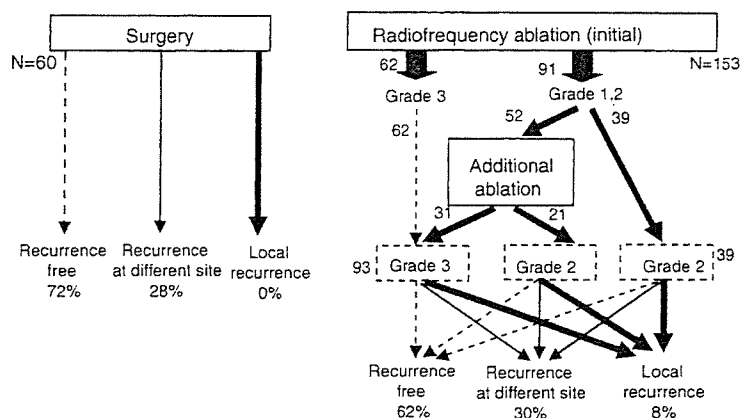


Fig. 7. Treatment and outcomes regarding to recurrence in the 213 patients with radiofrequency ablation or surgery.

3 necrosis with additional ablation (group C, $N=31$). Cumulative local recurrence rates in the group A, B, and C were 10.9%, 10.3%, and 0% at the end of the first year, 24.9%, 10.3%, and 0% at the second year, and 24.9%, 10.3%, and 0% at the third year, respectively (Fig. 6). The local recurrence rate was the highest in group A, and it was apparently lower in group B than in group A, and was the lowest in group C (log-rank test, $P=0.038$). Local recurrence rate from the 52 patients with repeated ablation was calculated as 4.2% at the end of the third year. That rate was lower than that of 39 patients without treatment repetition by 20.7%.

3.5. Treatment repetition and local recurrence rates

Although RFA therapy resulted in a higher local recurrence rate than surgical resection, median cost for surgical therapy was markedly higher than that of RFA therapy (Fig. 7). Since an additional therapy significantly reduced local recurrence rate in patients with grade 1 or 2 necrosis after initial RFA therapy, a simulated local recurrence rate was estimated when every patient without grade 3 necrosis received a supplementary ablation just after the first RFA therapy. Sixty-two (40.5%) of 153 patients achieved grade 3 necrosis after first RFA therapy and the other 91 patients (59.5%) remained at grades 1 or 2 necrosis. Treatment iteration improved an insufficient necrosis from grades of 1 or 2 to grade 3 by 59.6% (31/52 patients).

If every patient with grade 1 or 2 received additional ablation therapy, eventual rate of grade 3 necrosis after repeated procedures was estimated to be 76.0% (40.5% plus 59.5% multiplied by 59.6%), and the other 24.0% of patients remained at grade 2 necrosis even after repeated procedures. As a result, 76.0% of the patients would show a local recurrence with a rate of 1.2%, and the other 24.0% with a rate of 10.3%. Consequently, the local recurrence rate after repeated ablation at the end of the second year was calculated as 3.3% (1.2% multiplied by 76.0% plus 10.3% multiplied by 24.0%).

3.6. Side effects of radiofrequency ablation and surgery

The most common side effects observed during and after RFA were abdominal pain, fever, and mild aggravation of liver function tests. Varied degrees of abdominal pain during ablation were found in almost of the patients. Low-grade fever of 37–38 °C lasting for a few days was found in 46 patients (30.0%), and fever of 38 °C or more was found in the other 29 patients (19.0%). Seven patients (11.1%) showed vomiting at the time of treatment, but there was no significant deterioration in weight, symptoms or performance status. Transient elevation of serum aminotransferases for a week was seen in 131 patients (85.6%): 122 showed a figure twice as high as the values before treatment and 9 showed 1.5–1.9 times as high. Within a week after treatment, 20 patients (13.1%) showed a temporary elevation of total bilirubin level twice as high as pretreatment value. One patient developed a perforation of jejunum that required emergency surgery, and he left the hospital 26 days after RFA therapy. Two other patients developed biloma or intra-hepatic bile duct dilation without symptom, and they did not need any medication including antibiotics.

One patient developed biloma with infection after surgical resection and he needed to stay in the hospital until complete recovery for 138 days after surgery. Two patients developed prolonged ascites for a few months and the other one showed a transient aggravation of liver function tests with jaundice. One patient showed a significant bleeding requiring blood transfusion and re-laparotomy just after surgery.

Treatment-related death within six months after therapy was not found in the entire patient groups with RFA and also those with surgical resection.

3.7. Mortality

During a median follow-up period of 2.6 years, 10 patients (4.7%) died: 6 in the RFA therapy group and 4 in the surgery group. Among six patients in the RFA therapy group, two died

Table 3

Costs (Japanese Yen^a) of diagnosis and treatment for small hepatocellular carcinoma, managed with single radiofrequency ablation, repeated percutaneous ablation, and surgical therapy

	Radiofrequency ablation (single Tx) (N = 101)	Radiofrequency ablation (repeated Tx) (N = 52)	Surgery (N = 60)
Diagnosis and pretreatment check-ups: biochemistry, hematology, virology, US, CT, MRI, angiography, IVH before surgery, etc.	249600	249600	307700
Procedures for treatment: technique, anesthesia, medicines, machinery, and materials, etc.	143600	243600	438200
Post-treatment cares and examination: antibiotics, medicines, IVH, wound care, etc.; CT for judgment of efficacy	44400	80800	278000
Basic charge for admission	412300	512000	721200
Total cost (Yen ^a)	849900	1086000	1745100

^a Currency rate: \$1.00 = ¥114.00 (October 2005).

from intra-hepatic cancer growth, three from liver failure, and one from sepsis, which was unrelated to liver disease. Among four patients in the surgery group, two died from intra-hepatic cancer growth, and two from metastatic tumor. The causes of death were not related to intra-hepatic tumor growth in 6 of the 10 patients.

3.8. Gross admission period

A median admission period for the RFA therapy was 26 days with a range of 11–112 days, including thorough imaging examinations before treatment, medical conferences, and evaluation of liver function and imagings after treatment: it was 24 days (11–57 days) when ablation therapy was performed only once in admission, and 29 days (15–112 days) when multiple procedures were carried out for a better necrosis rate. A median hospital stay after RFA therapy was 12 days with a range of 4–40 days, including an imaging study with CT for evaluation of the effects of the therapy: unless additional therapy was required on the CT evaluation for the first therapy, median hospital stay was 6 days with a range of 4–21 days.

A median admission period for the treatment with surgical resection was 52 days (range, 28–187 days), and median period of hospital stay after surgery was 26 days (range, 16–138 days). The admission period in surgical therapy was significantly longer than that of RFA (Mann–Whitney *U*-test, $P < 0.001$).

3.9. Net cost for treatment

Net cost required for examination and treatment of HCC were estimated in both treatment arms, excluding examination and treatment of other diseases than HCC.

Net costs required for examination and treatment in RFA therapy and surgery were ¥867,200 and ¥1,745,100, respectively. It was ¥849,900 when RFA therapy was performed

once as a treatment of HCC during a median admission period of 24 days, and was ¥1,086,000 when a repeated percutaneous ablation therapy was performed during a median period of 30 days (Table 3).

3.10. Cost-effectiveness of RFA and surgery

Medical cost for surgical resection of a small HCC was ¥1,745,100. Mean cost of RFA therapy per person was ¥930,100 (single therapy in 101 patients and multiple therapies in 52 patients). Since evaluation and treatment for local recurrence were required in 7.9% of patients with RFA therapy within 2 years, supplementary cost should be taken into account in the group: Mean cost for RFA therapy per person was ¥1,003,500 with an additional cost for local recurrence.

When the rates of multicentric tumor occurrence and intra-hepatic tumor metastasis were supposed to be same between the RFA group and surgery group, RFA therapy cut the cost by ¥741,600 per patient with a small HCC, compared to surgical resection.

4. Discussion

Recently in Japan, as a result of recognition of high carcinogenesis rate in patients with cirrhosis and vigorous check-ups for the high risk patients with ultrasonography, small HCCs have often been found during the follow-up period of cirrhosis. The treatment strategy for these small multiple tumors should, therefore, be established as fast as possible. Since survival period of patients with HCC chiefly depends on the growth of the tumor, and since most of the patients with small HCC eventually die from progression of the tumor, more radical and reasonable ways of therapy should be applied for every patient.

RFA is one of the most effective therapies for a small HCC; it is not only less invasive but a less expensive manner of treat-

ment, compared to surgical treatment. It can be performed under local anesthesia when a tumor nodule is located at a visible and feasible site in the liver. The treatment produces a necrotic area of 30–35 mm in diameter depending on varied RFA devices and apparatus, which is usually larger than PEI or MCT. RFA therapy, therefore, produces better results than PEI or MCT in the ablation of HCC without treatment repetition. Transient arterial obliteration or other devices proved to increase the size of ablation area in RFA therapy [19,20]. Since more than 80% of patients with HCC are associated with cirrhosis, less invasiveness is inevitable condition for a safe treatment. RFA also proved to be inexpensive compared to surgery (¥867,200 versus ¥1,745,100), in the treatment of a small HCC. Although RFA is believed to be cost-effective and suitable for management of HCC of 3 cm or less in diameter, it sometimes brings about local recurrence of the tumor at the site of ablation. We, therefore, analyzed the cost-utility of the treatment.

RFA showed a higher local recurrence rate after therapy than surgical therapy (7.9% versus 0% at the end of the second year). Although local recurrence after tumor ablation was sometimes associated with invasive characteristic or intra-hepatic tumor dissemination, our patients did not show such a malignant feature at the time of recurrence. Regular check-up with CT detected the recurrent tumors as a small-sized HCC of 2 cm or less, and immediate application of loco-regional therapy was performed in every patient. Indeed multicentric tumor recurrence and intra-hepatic metastasis did occur in both treatment groups, a total of 10 patients had to undergo an additional ablation therapy because of “insufficient initial treatment” in the RFA therapy group. Since all but one patient with local tumor recurrence had grade 2 necrosis at the end of initial session of RFA therapy, an achievement of grade 3 necrosis proved very important as a chief aim of the therapy. Interestingly, when additional ablation therapy was performed for patients with HCC of grade 1 or 2, local recurrence rate significantly decreased even in those patients with eventual necrosis grade 2 after therapy repetition. The reason why local recurrence rate was reduced in the “same” grade 2 in the repeated therapy group was because invisible and unidentifiable small tumors adjacent to major vessels were finally ablated by supplementary treatment. If a tumor nodule is located adjacent to major vessels such as portal vein or hepatic vein, it cannot be ablated with a good necrosis margin of grade 3 even after repeated therapy. Current data shows that supplementary treatment for those tumors with grade 2 necrosis is very important even when it is not considered to become grade 3 necrosis for the reason of the surrounding vascular condition.

Among 52 patients with multiple ablation therapy for insufficient necrosis of grade 1 or 2, 31 patients (59.6%) achieved grades 3 and 21 patients (40.4%) remained at grade 2. Local recurrence rates after therapy repetition in grades 3 and 2 were 0% and 10.3% at the end of the second year, respectively. If all the patients with grades 1 and 2 necrosis after initial RFA therapy underwent additional procedures to

achieve grade 3 necrosis, simulated rates of grades 2 and 3 were 24.0% and 76.0% after therapy iteration. From these figures of the simulation, cumulative local recurrence rate was estimated as 3.3% at the end of the second year. Additional tumor ablation proved to be of importance in the management of a small HCC.

Cost-effectiveness was compared between surgery and RFA, taking into account that RFA therapy is associated with a small percentage of local recurrence. Net costs of treatment practice for RFA therapy (single procedure), RFA therapy (twice procedures), and surgery were ¥143,600, ¥243,600, and ¥438,200, respectively. The period of hospital stay was significantly shorter in patients with RFA therapy than in patients with surgery, and the basic charge for admission was directly associated with the length of hospital stay. When RFA was chosen as treatment for a small HCC, total medical expense for twice the procedures was much less than surgery by ¥659,100 per person. Since RFA therapy is accompanied by 7.9% of local recurrence as a whole, an additional cost of ¥100,400 per person for treatment of recurrent tumors is required from the viewpoint of social expense. Finally, RFA was more cost-effective by as much as ¥741,600 per person, in the treatment of a small HCC of 3 cm or less in diameter.

Although this study emphasized the cost-effectiveness of RFA therapy, surgical therapy was indispensable for the management of a small HCC of 3 cm or less in diameter. Good indications for surgery include a superficial tumor, a tumor facing to the intestines or gall bladder, a tumor located in the caudate lobe, a US-invisible tumor, or a tumor surrounded by major portal or hepatic vein. In this study, we analyzed a retrospective cohort of patients with HCC, as many as 57 (35.6%) of 160 patients with a small HCC development for the first time received surgical resection. Recent advances in surgical procedures and instruments seldom cause morbidity and mortality in the treatment of a small HCC, and a blood transfusion is usually not necessary during and after resection. Surgery should, therefore, be applied complementarily to patients with a small HCC, depending on the location of the tumor, liver function, and background features of the host.

In conclusion, RFA was superior to surgical resection if a small HCC can be managed with percutaneous procedures, from the viewpoint of cost-effectiveness. It is also emphasized that an additional ablation therapy for patients with grade 1 or 2 necrosis after initial RFA significantly reduced the risk of local recurrence. Questionnaires about quality of life for the patients with RFA and surgical resection should be also analyzed to compare the superiority of the two treatment arms.

Acknowledgement

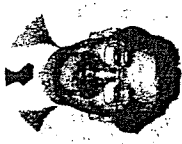
This study was supported in part by a research grant of Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan.

References

- [1] Health and Welfare Statistics Association: Health and Welfare Statistics. *J Health Welfare Stat* 2000;47:421.
- [2] The Liver Cancer Study GrPPoup of Japan. Primary liver cancer in Japan. *Cancer* 1987;60:1400–11.
- [3] The Liver Cancer Study Group of Japan. Primary liver cancer in Japan: clinicopathological features and results of surgical treatment. *Ann Surg* 1990;211:277–87.
- [4] Ueno S, Aoki D, Maeda T, et al. Preoperative assessment of multicentric occurrence in synchronous small and multiple hepatocellular carcinoma based on image-patterns and histological grading of non-cancerous region. *Hepatol Res* 2004;29:24–30.
- [5] Kubo S, Tanaka H, Shuto T, et al. Correlation between low platelet count and multiplicity of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 2004;30:221–5.
- [6] Livraghi T, Festi D, Monti F, Salmi A, Vettori C. US-guided percutaneous alcohol injection of small hepatic and abdominal tumors. *Radiology* 1986;161:309–12.
- [7] Ebara M, Ohto M, Sugiura N, et al. Percutaneous ethanol injection for the treatment of small hepatocellular carcinoma. Study of 95 patients. *J Gastroenterol Hepatol* 1990;5:616–26.
- [8] Rossi S, Fornari F, Buscarini L. Percutaneous ultrasound-guided radiofrequency electrocautery for the treatment of small hepatocellular carcinoma. *J Intervent Radiol* 1993;8:97–103.
- [9] Solbiati L, Ierace T, Goldberg SN, et al. Percutaneous US-guided radiofrequency tissue ablation of liver metastases: treatment and follow-up in 16 patients. *Radiology* 1997;202:195–203.
- [10] LeVeen RF. Laser hyperthermia and radiofrequency ablation of hepatic lesions. *Sem Intervent Radiol* 1997;14:313–24.
- [11] Goldberg SN, Gazelle GS, Solbiati L, et al. Ablation of liver tumors using percutaneous RF therapy. *Am J Roentgenol* 1998;170:1023–8.
- [12] Curley SA, Izzo F, Delrio P, et al. Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies: results in 123 patients. *Ann Surg* 1999;230:1–8.
- [13] Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Solbiati L, Gazelle GS. Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* 1999;210:655–61.
- [14] Pearson AS, Izzo F, Fleming RY, et al. Intraoperative radiofrequency ablation or cryoablation for hepatic malignancies. *Am J Surg* 1999;178:592–9.
- [15] Rossi S, Buscarini E, Garbagnati F, et al. Percutaneous treatment of small hepatic tumors by an expandable RF needle electrode. *Am J Roentgenol* 1998;170:1015–22.
- [16] Kobayashi M, Ikeda K, Someya T, et al. Stepwise hook extension technique for radiofrequency ablation therapy of hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2002;63:139–44.
- [17] Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation for incomplete observation. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457–81.
- [18] SPSS Inc. SPSS for Windows, version 11.0 manual. Chicago, USA: SPSS Inc.; 2001.
- [19] Sugimori K, Morimoto M, Shirato K, et al. Radiofrequency ablation in a pig liver model: effect of transcatheter arterial embolization on coagulation diameter and histological characteristics. *Hepatol Res* 2002;24:164–73.
- [20] de Baere T, Bessoud B, Dromain C, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic tumors during temporary venous occlusion. *Am J Roentgenol* 2002;178:53–9.

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型肝炎慢性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化が加速し、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、新たなC型肝炎は必然的に高齢年齢層に移行してきた。ここでは、実地臨床で見られる、C型慢性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歳代が最も多く、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

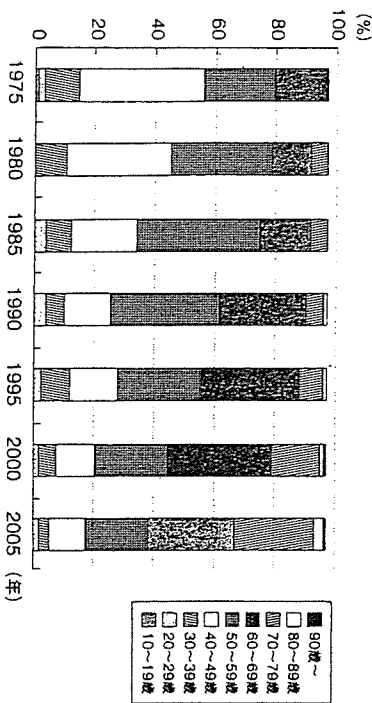


図1 当院通院中のC型肝炎肝疾患患者の年齢(各年度1月1日現在の年齢で表示)

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、その理由として、1995年よりインタフェロン(IFN)単独療法の保険適用に伴って重度の患者発症による若年層の増加が寄与しているものと考えられる。C型肝炎肝疾患通院中の患者年齢は、中央値で比較すると、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?

当院消化器科(肝臓センター)を受診した60歳以上のHCV陽性者(全員IFN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

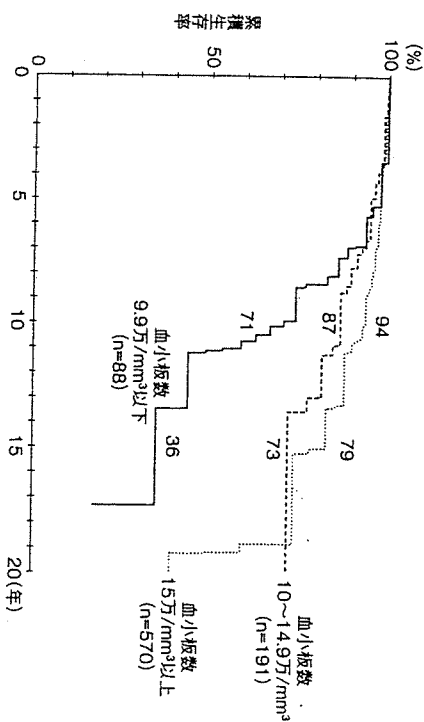


図2 血小板数からみた60歳以上のHCV感染者の生存予後

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炎治療を必要としていられると考えられる。

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の治療が必要と考えられる患者は、(1)トランスアミンナーゼ値異常、(2)血小板数15万/mm³未満である。このうち、HCVサブタイプがセログループ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。

トランスアミンナーゼ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(フェエロン®)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技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(フェエロン®)の適応症は、C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善(HCVセログループ1の血中HCV RNA量が低い場合を除く)です。

票がゼロタイプ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であれば、当然ウイルス消失(Sustained virological response: SVR、IFN投与終了6カ月後HCV RNAが陰性化持続)を目指した治療を考える。IFNβ(フェエロン®)型(セログループ1型)かつ高ウイルス量の難治性C型肝炎である患者(非引込期)にIFNを続けて肝炎進行防止・肝癌発癌抑制の治療を考えると引込期にウイルス量の正常値維持は特に重要で、安定低値であれば引込に匹敵する発癌リスクにまで低下させることができる。

高齢のC型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期の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)、

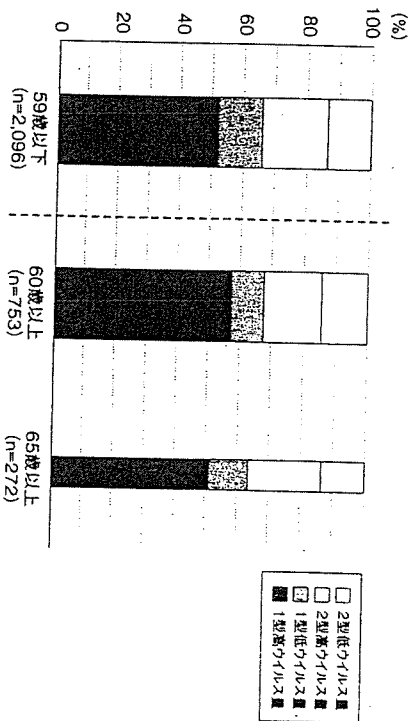


図3 年齢別に見たIFN治療開始時のウイルス学的背景(対象:C型慢性肝炎患者)

59歳以下の2,096例では、セロブロープ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

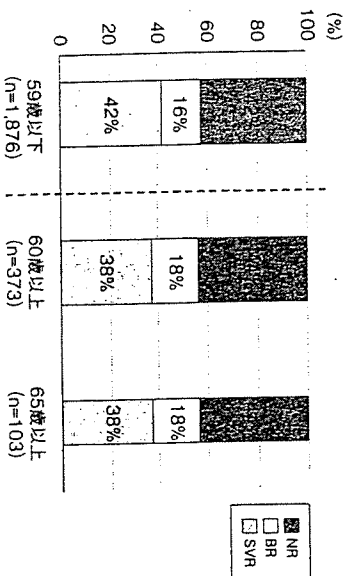


図4 年齢別にみたIFN治療の効果(対象:C型肝炎患者)

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。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・発癌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々を反映して、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、正確には非spicativeな研究でないといふ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%となっており明らかに高率であった。

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

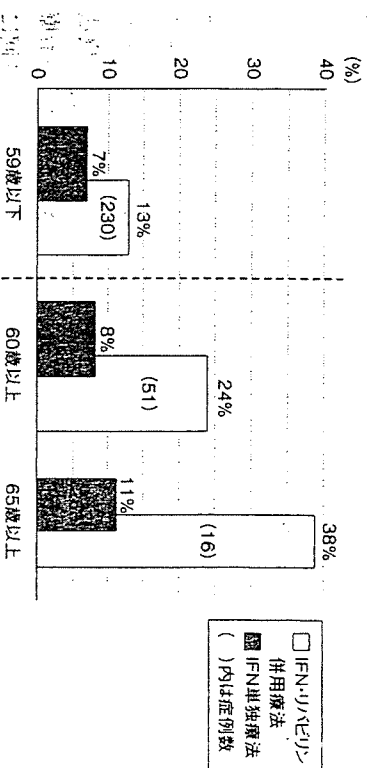


図5 年齢別にみたIFN治療の副作用中止率(対象:C型肝炎患者)

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厭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生の例・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ウイルスセロゲループ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。

セロゲループ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 (レバトール®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用心深さが望ましい。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て無理なIFN治療を強行すべきではない。ウイルス排除はできなくても、生化学的効果が得られれば発痛リスクは大幅に低下することや、少量長期に継続使用すれば肝炎抑制・発痛抑制に寄与することを患者さん自身に知ってもらう必要がある。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く。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、さらに肝細胞癌発症例が増加しつつある。発痛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。

図1 高齢化の観点からみたC型肝炎診療の将来

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

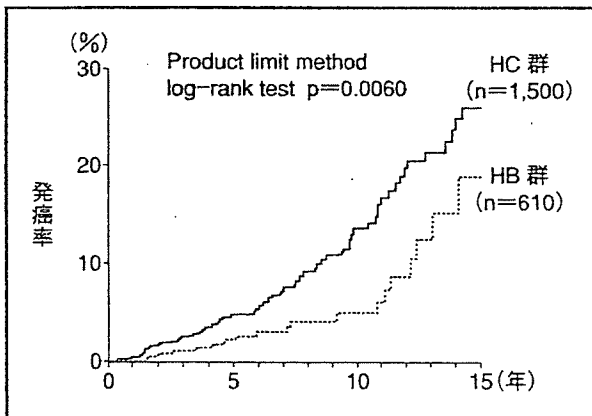


図1 B型慢性肝炎・C型慢性肝炎からの累積肝癌発癌率
腹腔鏡・肝生検で確定診断した慢性肝炎症例。

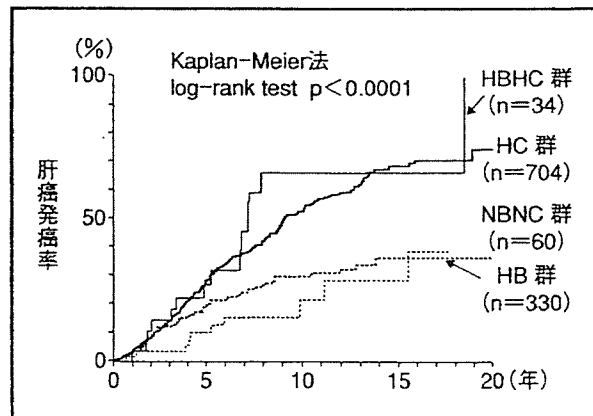


図2 HBs抗原・HCV抗体の有無で分類した肝硬変からの累積発癌率
腹腔鏡・肝生検で確定診断した肝硬変症例。
HB群(HBs抗原のみ陽性)、HC群(HCV抗体のみ陽性)、HBHC群(両者陽性)、NBNC群(両者陰性)。

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

Brecht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。

occult HBV感染

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⁶⁾。

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、トロト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未満)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

慢性肝疾患(B型・C型)の高齢化の病態と対策

池田 健次 熊田 博光

「肝胆膵」 第53巻 第1号 別刷

(2006年7月)

アークメディア

慢性肝疾患(B型・C型)の高齢化の病態と対策

池田 健次* 熊田 博光*

索引用語：高齢化，B型肝炎，C型肝炎，インターフェロン，肝癌

1 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ディスポーザブル化が加速し、B型肝炎では輸血でのB型肝炎ウイルス(HBV)スクリーニングとワクチンによる母子感染予防を行い、C型肝炎でもC型肝炎ウイルス(HCV)の献血スクリーニングを早々と始めたため、新たなHBV・HCV感染者は激減している。これに伴って、両ウイルス感染者の診療は必然的に高年齢層に移行している。ここでは、実地臨床で見られる、B型慢性肝疾患・C型慢性肝疾患の高齢化の現状を集計した。

2 通院中のB型・C型慢性肝疾患患者の経年推移

1. HBV陽性慢性肝疾患患者の年齢推移

1975年から2005年まで、当院消化器科(肝臓科)に通院していたHBV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年毎に、それぞれの1月1日現在通院中の患者について、10歳毎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HBs抗原陽性例が含まれている。

1975年1月1日には、B型肝炎通院患者の年齢分布は、30歳代がもっとも多く、これに次いで40歳代、50歳代、20歳代であった。1980年1月1日には、やはりこの30歳代が最多であり、1985年にも30歳代が最多、次いで40歳代、50歳代と同様の傾向であった。1990年に入ると、最多の層は40歳代で、これに30歳代が続いた。1995年にも40歳代が最多であるが、これに50歳代が続き、徐々に高齢化の傾向が見られはじめた。2000年には初めて50歳代が最多となり、これに40歳代、30歳代が続いた。

B型肝炎ウイルス陽性肝疾患患者の年齢

Kenji IKEDA et al : Chronic viral liver diseases in an aging society

* 国家公務員共済組合連合会虎の門病院肝臓センター [〒105-8470 東京都港区虎ノ門2-2-2]

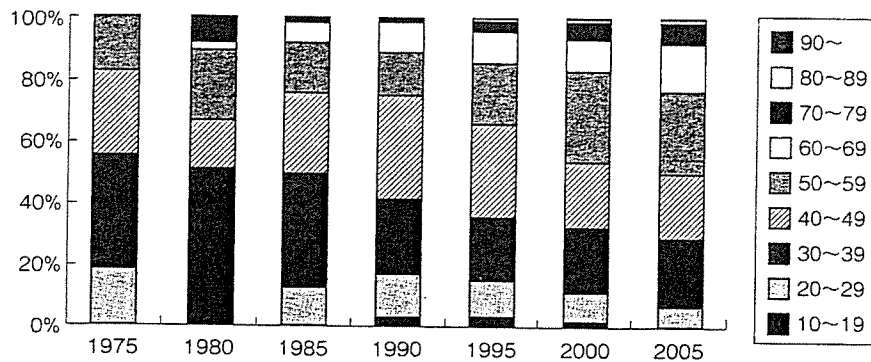


図1 当院通院中のB型慢性肝疾患患者の年齢(各年度1月1日現在の年齢で表示)

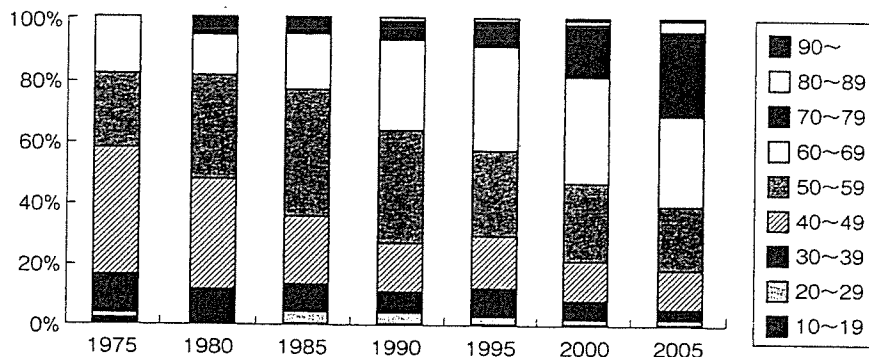


図2 当院通院中のC型慢性肝疾患患者の年齢(各年度1月1日現在の年齢で表示)

を、5年毎の中央値と比較した。1975年の通院患者の年齢の中央値は38歳、1980年は39歳、1985年39歳、1990年42歳、1995年44歳、2000年47歳、2005年49歳と着実に年齢が上昇している。B型肝炎ウイルス陽性での通院患者は、中央値で見ると、1975年から2005年の30年感じ10歳年齢が上昇した。

2. HCV陽性慢性肝疾患患者の年齢推移

1975年から2005年まで、当院消化器科(肝臓科)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年毎に、それぞれの1月1日現在通院中の患者について、10歳毎の年齢分布を百分率で表した(図2)。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