

## Summary

### New medicines for liver disease treatment

Kenji Ikeda \*

Interferon monotherapy, with a slightly reduced dosage, is available for patients with chronic hepatitis C, associated with advanced renal disease. When interferon plus ribavirin combination therapy is used for patients with difficult to treat hepatitis, such as that with a high viral load 1b genotype, ribavirin dosage should be appropriately decreased in relation to renal impairment. Ribavirin combination therapy is contraindicated in patients with advanced renal insufficiency. Although

lamivudine and adefovir are effective in suppressing the hepatitis B virus in patients with active chronic hepatitis, both agents should be considerably reduced when treating patients with renal impairment.

Intra-arterial injection of cisplatin has a potent anti-tumor effect on hepatocellular carcinoma. However, pre-treatment renal impairment requires a significant reduction of therapy dosage, and adverse effects on renal functions should be carefully monitored after therapy.

**Key words :** hepatitis virus B, hepatitis virus C, hepatocellular carcinoma, chronic hepatitis

\* *Department of Hepatology, Toranomon Hospital*

---

## 肝細胞癌の治療評価

池田 健次\*

索引用語：肝細胞癌，再発，多中心性発生，肝内転移，治療評価

## 1 はじめに

肝細胞癌(肝癌)が他の臓器の癌腫と大きく異なる点は、肝癌が慢性肝疾患を基礎疾患として発生することが多く、発生母地が明らかな点である。わが国では肝癌の80パーセント以上がB型またはC型肝炎ウイルスに由来する肝硬変から発生している。このことは、ウイルス性慢性肝疾患や種々の原因による肝硬変が肝癌発生高危険群としての大規模な cohort を形成していることを意味し、肝癌早期発見を目指した腫瘍マーカー・画像診断による肝癌スクリーニングが効率的に施行されることを意味している。もう一つの特徴は、肺・腎・胃などの臓器とは異なり、肝癌は全摘が行えない癌腫であり、発生母地としての慢性肝疾患を残した治療にならざるを得ない治療上の制限である。

癌発生のハイリスク・グループが十分に設定でき、有効な肝癌拾い上げが可能なために、他臓器癌と比べて肝癌は小型の状態で腫瘍を発見できる有利な点がある一方、肝癌が

再発しやすい(新規に発癌しやすい)という背景を有している特徴的な癌腫であり、治療後の予後検討にあたっては、これらの特徴を十分に勘案する必要がある。

## 2 無治療肝癌の自然経過と予後

無治療肝癌の報告例は、進行癌など背景に何らかのバイアスのある症例が多いが、この中には、肝癌の予後を左右する因子について述べられていることが多く、簡単に触れておく。

## 1. 高度進行肝癌の自然経過

1990年以前の論文報告や、定期的な肝癌スクリーニングが行われない地域や施設からの報告では、進行肝癌であるがために無治療である場合が多く、極めて予後不良の報告が多い。これらのデータは、健康診断やスクリーニングが全く行われない場合の肝癌患者の予後に相当し、一部ではあるがわが国の肝癌患者にもあてはまるものである。しかし、現在の日本での肝癌の一般的な自然経過とするわけにはいかない。

Kenji IKEDA: Evaluation of treatment of hepatocellular carcinoma

\*虎の門病院肝臓科 [〒105-8470 東京都港区虎ノ門2-2-2]

Nagasueら<sup>1)</sup>は、100例の無治療日本人患者の自然経過を観察した。男性は80%、肝硬変合併80%で、塊状型肝癌が58例含まれており、症状出現後平均4カ月、入院後2カ月で死亡している。黄疸出現や肝外転移合併例の予後が最も不良であったとしている。やはり1980年代に韓国から報告<sup>2)</sup>された無治療肝細胞癌70例では、50%生存期間が2カ月で、これら症例の多変量解析では、細網内皮系機能低下、多発性、ビリルビンの3要因が予後に関連するとしている。

## 2. 非進行肝癌の自然経過と予後因子

小型肝癌の自然経過を観察した文献は国際的に稀である。このなかで、Ebaraら<sup>3)</sup>が、治療を行わない何らかの理由があった直径3 cm以下の肝癌症例22例について、6～37カ月の自然経過を検討した。高度進行肝硬変などによる無治療例を含んでおり評価に注意を要するものの、これら症例の予後は1年生存率90.7%、2年55.0%、3年12.8%で、3 cm以下といえども3年以上の生存例は少なかった。筆者らは腫瘍倍加時間が平均6.5カ月であったこと、低エコーから周辺低エコー、最後に塊状となるなどの腹部超音波検査所見の観察も行っている。Barbaraら<sup>4)</sup>は、同様の研究を5 cm以下肝癌の39例59結節に行った。すべて肝硬変を基盤に発生した肝癌で3～32カ月の観察を行ったところ、腫瘍倍加時間は27日から606日の幅があり、中央値は172日であった。増殖パターンには種々あり予測困難であるとしている。

Villaら<sup>5)</sup>は肝切除・エタノール局注・肝移植不能のためにsupportive careのみで経過観察した96例の自然経過について記載している。直径5 cm以上または3個以上の多発例の検討であるが、3年生存率38%、5年生存率20%であった。多変量解析では、エスト

ロゲン・レセプター (ER)型、ビリルビンの2項目のみが生存率に関連し、ERがwild型の場合に有意に生存率が高かったとしている。

Llovetら<sup>6)</sup>は、無作為化比較試験で対照群となったため無治療で経過観察した102例の肝硬変合併肝細胞癌症例の検討を行った。検討対象のうち65例はChild-PughスコアA、34例がB、3例がCと、比較的良好な肝機能の状態であり、肝癌は単発26例(うち16例は5 cm以下)、多発・塊状が76例であった。経過観察の中央値は17カ月でこの期間に79例が死亡、1、2、3年生存率は54%、40%、28%であった。生存期間に寄与する独立要因はperformance status test、全身症状、血管侵襲、肝外転移であった。これら4因子の何れもない症例(stage 0)では、1、2、3年生存率が80%、65%、50%で、少なくとも一つの悪い要因を有する(stage I)場合にはそれぞれ29%、16%、8%であった。ここで示された予後因子は、肝癌進行度(血管侵襲・肝外転移)と肝硬変因子(全身症状)の両者と考えられ、自然経過で見ても生存期間には肝癌・肝硬変の両因子が寄与することが重視されている。また、ここで示されたデータは外科切除・肝移植・経皮的局所治療が困難な症例に対する化学塞栓療法やホルモン療法の無作為化比較試験の症例であり、議論の多い肝動脈塞栓療法や抗癌剤動注療法効果を比較する一つの目安としての意義が認められる。

## 3 肝細胞癌の多発性と再発

肝癌が同時多発したり異時性に再発したりする際には、門脈経路で肝内転移を起こした転移巣による多発や再発もしばしば見られる。多発性肝癌の病態や肝癌再発の治療を考える場合には、肝癌が肝内転移を示していた

(intrahepatic metastasis; IM)のか、肝癌が多中心性に発生した(multicentric carcinogenesis; MC)のか、の区別が必要である。

慢性肝疾患を基礎病変とする場合、肝癌治療後の再発率は極めて高く、肝癌再発率は同時に肝癌患者の生存予後と密接に関連している。肝癌の治療法選択は、高い再発率・重い肝病変の併存という問題を有していることを認識したうえで行うことが不可欠である。

肝癌取扱い規約(第4版)<sup>7)</sup>には、肝内転移(IM)と多中心性発生(MC)との説明がなされている。IMと診断される病変は、(1)門脈腫瘍栓あるいは、これを基盤として増殖したと考えられる癌病変、(2)最大癌腫の近傍に多く、離れるに従って数が少なくなるような癌病変群、(3)孤立性の癌病変でも、最大癌腫の近傍にあり、それに比して明らかに小さく、かつ組織型がそれと同様か、分化度が低い癌病変などが挙げられる。一方、MC病変は、肝細胞癌の複数病変が見られ、上記の肝内転移の定義から明らかに転移性といえない場合、多中心性発生の可能性が高いので、個々の癌別々に癌原発巣に準じて取り扱う。腺腫様過形成や既存の肝構築を保つ早期肝細胞癌、さらに中分化あるいは低分化癌組織の辺縁に高分化癌組織の存在を認める肝細胞癌は、その場で発生し増殖しつつある病変が強く推定され、これら複数病変は多中心性と考えられる。しかし、すべての癌結節が必ずしも切除されない以上、これらが決定困難な癌病巣も多く見られる。

IMかMCかの鑑別の必要性については、肝癌治療の選択の基本となるほか、(1)再発メカニズム(撒布・取り残しなど)による治療手技改善、(2)発癌予防治療の効果判定・作用機序推定、(3)IFN治療の発癌抑制効果の評価、(4)抗癌剤の治療適応認識、予防的治

療適応評価、(5)反復TAEの効果評価など、さまざまな臨床場面で必要性がある。

#### 4 肝硬変からの自然経過からみた肝癌再発形式

IM・MCの実態をみるために、肝癌発生母地である肝硬変までさかのぼり、これからの発癌率・発癌後の再発率を検討した<sup>8)</sup>。

腹腔鏡肝生検でB型(N = 246)またはC型(N = 646)肝硬変と確定診断され、その後インターフェロン治療は行っていない892例について、肝癌発癌率・根治治療・その後の再発率についてretrospective cohort studyを行った。集計ではB型・C型合併例は除外してあるが、これら全体の症例での累積肝癌発癌率は、5年28.0%、10年49.2%、15年61.3%であった。多変量解析では、種々の背景因子のうち、性別(男性)・ウイルス(C型)・AFP高値・血小板低値・年齢(高齢)・ICG15分値(高値)は肝癌発癌を促進する独立要因であった。これまでに肝癌が発生した372例のうち162例(43.5%)は外科切除または良好な局所治療が行われ、これらの162症例で肝癌再発率を求めると、3年58.2%、5年75.9%、10年89.6%であった。これら「根治治療」が行われた症例のうち、肝内転移を起こさないとみなされている「単発・2 cm以下・組織学的に高分化型と診断」された37例について肝癌再発率をみると、3年再発率30.9%、5年53.4%、10年79.9%であった(図1)。前者はさまざまな再発形式をはらんでいるが、後者からの再発は多中心性発癌(MC)によるものと考えられ、全体の再発率より3年で27%、5年で22%低く、この中に多くの肝内転移再発(IM)が含まれると考えられる。肝癌が発生した時点の背景は、肝硬変診断時の発癌リスク要因の多くが悪化しており(高

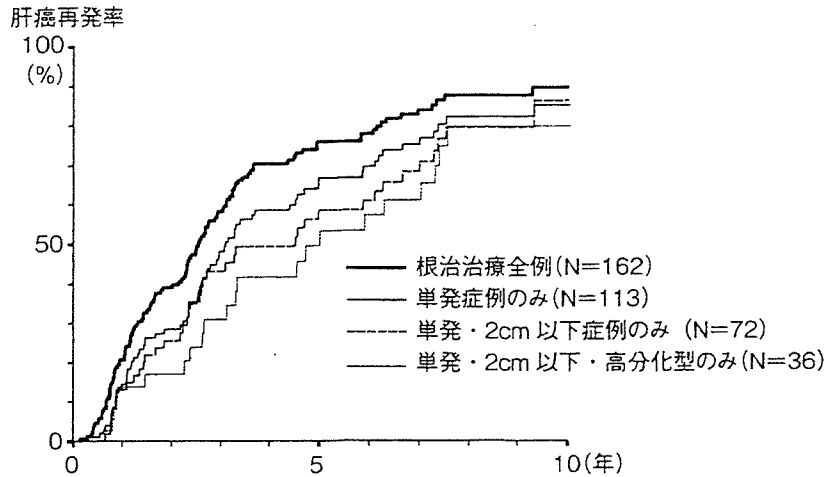


図1 ウイルス性肝硬変を基盤として発生した肝癌の根治療法後の再発率

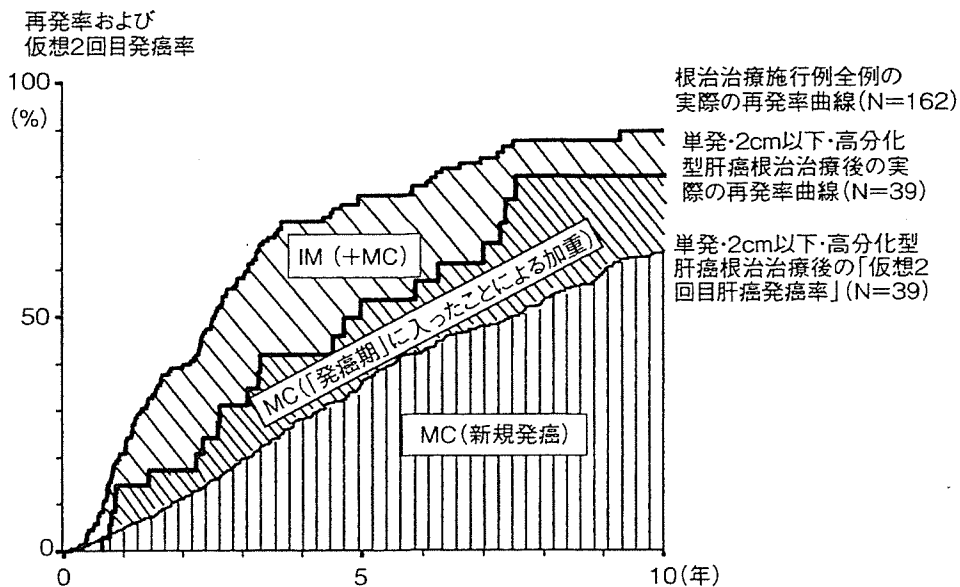


図2 ウイルス性肝疾患合併肝癌の根治療法後の再発形式

齢化・血小板低下など)が起こっており、シミュレーションによる仮想多中心性発癌率曲線は、5年37%、10年63%と計算された。このことからいったん発癌に至った肝硬変症例では、初発肝癌を根治治療しても2個目の肝癌が発生する確率が高くなっており、実際のMC再発率を高めていることがわかる(図2)。

結局のところ、肝硬変を背景とする肝細胞癌治療では、十分な根治治療の後発生してくる再発肝癌の60～85%はMC発癌であり、

その際に「発癌期」ともいふべき次回の新規発癌が起こりやすい時期に突入していることがわかる。

## 5

### 再発形式からみた肝切除後の治療成績

種々の肝癌治療法の中で、肝移植を除いて最も根治的(腫瘍を十分に取り除くことができる)治療は、外科的肝切除である。慢性肝疾患の背景疾患があり必ずしも広い適応を持

たない治療であり、また再発率が高いことも事実であるが、「比較的早期の肝癌」を根治的に切除した成績は、再発率・再発形式を通じて肝癌の治療法選択の有用な参考になると考えられる。

1980年代の切除例を主とした143例の切除例の研究<sup>9)</sup>では、5 cm以下の肝癌でも真の多中心性発癌は2.4%としかなく、肝内転移による多発がほとんどであると記載している。画像診断能の十分でなかった時期であり、微小な肝癌の「見落とし」に由来する結論かも知れない。

最近の報告では、精度の高い画像診断のうえで高い技術で外科切除されたものの検討が多く、肝内転移再発が多かったという報告は少ない。Sugimotoら<sup>10)</sup>らは、177例の切除例からの再発のうち転移再発は35例に過ぎず、他の59例は細径針腫瘍生検の結果、異時性多発と考えられた。また、筆者らは異時性多発より転移多発の予後が不良であると述べている。Kosugeら<sup>11)</sup>は、480例の切除後長期予後を検討し、多発例の3分の1は多中心性が考えられ、これら症例の予後は良好であったが、短期予後は腫瘍侵襲度によることが多いとしている。Poonら<sup>12)</sup>の報告も同様で、1年未満の早期再発80例の危険因子は肝癌破裂・脈管侵襲であったのに対し、1年以後の晩期再発46例では肝硬変の存在であったとし、早期に肝内転移、晩期に多中心性の再発が多いと分析した。

Nakanoら<sup>13)</sup>も、病理学的検索で、2 cm以下・高分化・脈管侵襲なし・被膜なしの早期肝癌では、多発であっても多中心性と考えられ、切除後予後も比較的良好であったとしている。Kuboら<sup>14)</sup>も高分化型肝癌切除36例からの再発は、再発肝癌組織は一部に高分化部分を有しており、全例多中心性再発であった

と報告している。

最近ではウイルス学的側面を含めた検討が増えている。Miyagawaら<sup>15)</sup>は、HCV関連肝癌では多中心性発生の多発例が多いが、予後はHBVとHCVで変わらなかったとしている。Yamamotoら<sup>16)</sup>は、B型で異時多発した肝細胞癌8例について再発腫瘍のclonalityを検討したところ、6例が多中心性、2例が肝内転移と判断している。Maedaら<sup>17)</sup>らは、B型で*de novo*発癌が多い傾向があり、また分化度が低いことを指摘し、HBVとHCVで発癌過程に相違があることを推定している。

## 6 肝癌治療法別にみた予後の比較

これまで、肝癌治療法別にそれぞれの治療法の優劣を比較した報告が見られる。外科治療と経皮的治療との比較に関しては、Kotohら<sup>18)</sup>、Livraghi<sup>19)</sup>が小型単発肝癌の治療ではPEIは肝切除との成績は同等であったとしている。Ryuら<sup>20)</sup>は3,225例の多施設多数例をretrospective studyで検討し、3 cm以下3個以内の肝癌で臨床病期I期の症例では、肝切除とPEIとで予後の差はなかったが、同様の肝癌で臨床病期II期の症例ではPEIの予後が良好であったとしている。肝癌研究会全国集計のデータ解析から、Ariiら<sup>21)</sup>は臨床病期Iの2 cm以下単発肝癌、2 cmを超える単発肝癌、および臨床病期IIで2 cmを超える2個の多発肝癌の症例では、肝切除が選択された症例の予後が良好で外科治療の意義を報告している。Yamamoto<sup>22)</sup>らは、小型肝癌に行った肝切除とPEIの比較で、後者が再発率・生存率とも不良であるが、無作為化試験を行わないと評価は難しいとしており、これまでのretrospective studyと同様の結論となっている。

また、TAEを含む治療の比較では、Ryuら<sup>20)</sup>

は、3 cm以上の肝癌で肝機能良好であれば肝切除がPEI・TAEより良いことを示唆し、Ariiら<sup>21)</sup>も同様TAEの根治性が低いことを示している。Livraghi<sup>23)</sup>らはまた、ラジオ波治療(RFA)とPEIとの比較で、前者では完全壊死率が高く多くの腫瘍に適応があるが副作用が多かったとしている。Ikedaら<sup>24)</sup>もRFA治療はPEIよりも少ない治療回数で完全壊死が得られ、重大な副作用はなく推奨すべき治療としている。

最近では、ラジオ波凝固療法と他治療の間での無作為比較試験の成績も報告され始めた。Shiinaら<sup>25)</sup>は、3 cm・3個以内の小型肝癌症例をRFA (N = 118)とPEI (N = 114)にわけ、無作為比較試験で治療成績を比較した。この結果、再発率・生存率ともにRFAが優れており、有害事象の率も同様であったので、RFAがまず第一に行うべき治療であると結論づけた。Chenら<sup>26)</sup>は、5 cm以下の小型肝癌180症例に対して経皮的RFAと外科的肝切除を無作為に割りつけ、再発率・生存率を比較している。経皮的治療群のうち19例が割り付け後にstudyから離脱するなど問題があるものの、両群では再発率・生存率に差はなく、侵襲の少ない経皮的治療をまず考慮すべきとの結論に至っている。

今後も良質の多施設比較試験により個々のStageの肝癌症例を十分に検討していくことが必要であると考えられる。

## 7 肝癌治療の今後の展望

強力な発癌母地であるウイルス性肝硬変から発生し、高率な発癌予測のもとに早期発見される特異な癌腫である肝細胞癌は、他の癌とは異なったアルゴリズムによる診療形態が必要である。

ここでは初発の肝癌に対する治療方法選択

について述べたが、今後はIMとMCとのさらなる鑑別の努力と治療方針の洗練、初発・再発病変の効率的な早期発見、発見された肝癌に対しては熟練した手技による集学的治療の洗練、信頼性の高い治療効果判定が求められる。慢性肝疾患が存在する以上、再発が不可避であることを認識し、発癌および再発抑制治療に努力は向けられるべきである。そして、再発率ではなく、良好なquality of lifeの上に立った生存率というものがより頻繁に治療効果判定に用いられると思われる。種々のmodalityの治療法を有効に採用するためにも、個々の治療方法がさらに客観的に比較されることが望まれる。

さらに、肝癌治療後には高い再発率から、追加治療が行われていることがほとんどである。肝切除症例が再発時、再再発時にすべて肝切除のみで治療されていることはむしろ稀で、腫瘍の性質・肝機能に応じて経皮的治療やTAEなどが行われていることが多い。すなわち、肝癌患者は初回治療のあと再発して生存している症例がほとんどであり、追加治療を行いながら長期生存している場合が多い。このため、「初発肝癌に対する初回治療法」別に治療予後をみても、治療法のどれが優れているかという判断はできない。これは、グローバルに認められるような形で、肝癌治療法の個々の比較が前向き無作為比較試験で検証しにくい大きな理由にもなっている。

各治療法の優劣をどうしても決める必要があるのであれば、(1)局所制御能(局所無再発率)、(2)侵襲性(肝機能悪化度)、(3)適応の広さ(どの部位、どんな患者でも適応となるか)、(4)コスト、(5)患者満足度(根治性・入院期間・疼痛など)などを総合して評価する指標が必要である。個々の患者での治療選択

は、この評価の上に立って腫瘍の部位や特殊性を考慮し、背景肝の状態・他部位からの予測再発率を掛け合わせたうえ、適した治療法を施行していくことになる。

最近になって、両葉多発性・門脈浸潤・巨大塊状型など根治不可能な進行肝癌に対する動注化学療法・インターフェロン治療が良好な成績を挙げ、着実な進歩がみられる。放射線療法・免疫療法など「最終的に進行して行き着いた肝癌」に対する治療法の工夫も、まだ開発途上である。

外科切除であれ経皮的局所治療であれ、再発率が高く、再発に関して十分な経過観察がなされ、再発肝癌も比較的小型で発見されることが多いわが国の肝癌診療では、再発肝癌に関する診断・治療アルゴリズムも必要である。

いずれにせよ、慢性肝疾患を基礎病変とする場合、肝癌治療後の再発率は極めて高く、肝癌再発率は同時に肝癌患者の生存予後と密接に関連している。このような観点でも、肝癌再発率・生存予後を交えた形で、肝癌治療後の予後について論じることが必要である。

## 文 献

- 1) Nagasue N, Yukaya H, Hamada T et al : The natural history of hepatocellular carcinoma. A study of 100 untreated cases. *Cancer* 54 : 1461-1465, 1984
- 2) Kim UB, Doo CJ, Baek SH et al : Natural history and prognostic factors of primary hepatocellular carcinoma: study of 70 untreated patients. *Korean J Intern Med* 4 : 136-141, 1989
- 3) Ebara M, Ohto M, Shinagawa T et al : Natural history of minute hepatocellular carcinoma smaller than three centimeters complicating cirrhosis. A study in 22 patients. *Gastroenterology* 90 : 289-298, 1986
- 4) Barbara L, Benzi G, Gaiani S et al : Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. *Hepatology* 16 : 132-137, 1992
- 5) Villa E, Moles A, Ferretti I et al : Natural history of inoperable hepatocellular carcinoma: estrogen receptors' status in the tumor is the strongest prognostic factor for survival. *Hepatology* 32 : 233-238, 2000
- 6) Llovet JM, Bustamante J, Castells A et al : Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 29 : 62-67, 1999
- 7) 日本肝癌研究会 : 臨床・病理. 原発性肝癌取扱い規約 (第4版). 金原出版, 東京, 2000
- 8) Ikeda K, Arase Y, Kobayashi M et al : Significance of multicentric cancer recurrence after potentially curative ablation of hepatocellular carcinoma - A long-term cohort study of 892 patients with viral cirrhosis. *J Gastroenterol* 38 : 865-876, 2003
- 9) Hsu HC, Wu TT, Wu MZ et al : Tumor invasiveness and prognosis in resected hepatocellular carcinoma. Clinical and pathogenetic implications. *Cancer* 61 : 2095-2099, 1988
- 10) Sugimoto R, Okuda K, Tanaka M et al : Metachronous multicentric occurrence of hepatocellular carcinoma after surgical treatment - clinicopathological comparison with recurrence due to metastasis. *Oncol Rep* 6 : 1303-1308, 1999
- 11) Kosuge T, Makuuchi M, Takayama T et al : Long-term results after resection of hepatocellular carcinoma: experience of 480 cases. *Hepatogastroenterology* 40 : 328-332, 1993
- 12) Poon RT, Fan ST, Ng IO et al : Different risk factors and prognosis for early and late intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 89 : 500-507, 2000
- 13) Nakano S, Haratake J, Okamoto K et al : Investigation of resected multinodular hepatocellular carcinoma: assessment of unicentric or multicentric genesis from histological and prognostic viewpoint. *Am J Gastroenterol* 89 : 189-193, 1994
- 14) Kubo S, Kinoshita H, Hirohashi K et al : Patterns of and risk factors for recurrence after liver resection for well-differentiated hepatocellular carcinoma: a special reference to multicentric carcinogenesis after operation. *Hepatogastroenterology* 46 : 3212-3215, 1999
- 15) Miyagawa S, Kawasaki S, Makuuchi M : Comparison of the characteristics of hepatocellular



- carcinoma between hepatitis B and C viral infection: tumor multicentricity in cirrhotic liver with hepatitis B. *Hepatology* 24 : 307-310, 1996
- 16) Yamamoto T, Kajino K, Kudo M et al : Determination of the clonal origin of multiple human hepatocellular carcinomas by cloning and polymerase chain reaction of the integrated hepatitis B virus DNA. *Hepatology* 29 : 1446-1452, 1999
  - 17) Maeda T, Takenaka K, Taguchi K et al : Clinicopathological characteristics of surgically resected minute hepatocellular carcinomas. *Hepato-gastroenterology* 47 : 498-503, 2000
  - 18) Kotoh K, Sakai H, Sakamoto S et al : The effect of percutaneous ethanol injection therapy on small solitary hepatocellular carcinoma is comparable to that of hepatectomy. *Am J Gastroenterol* 89 : 194-198, 1994
  - 19) Livraghi T, Bolondi L, Buscarini L et al : No treatment, resection and ethanol injection in hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis of survival in 391 patients with cirrhosis. Italian Cooperative HCC Study Group. *J Hepatol* 22 : 522-526, 1995
  - 20) Ryu M, Shimamura Y, Kinoshita T et al : Therapeutic results of resection, transcatheter arterial embolization and percutaneous transhepatic ethanol injection in 3225 patients with hepatocellular carcinoma: a retrospective multicenter study. *Jpn J Clin Oncol* 27 : 251-257, 1997
  - 21) Arai S, Yamaoka Y, Futagawa S et al : Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. The Liver Cancer Study Group of Japan. *Hepatology* 32 : 1224-1229, 2000
  - 22) Yamamoto J, Okada S, Shimada K et al : Treatment strategy for small hepatocellular carcinoma: comparison of long-term results after percutaneous ethanol injection therapy and surgical resection. *Hepatology* 34 (4 Pt 1) : 707-713, 2001
  - 23) Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S et al : Small hepatocellular carcinoma: treatment with radiofrequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* 210 : 655-661, 1999
  - 24) Ikeda M, Okada S, Ueno H et al : Radiofrequency ablation and percutaneous ethanol injection in patients with small hepatocellular carcinoma: a comparative study. *Jpn J Clin Oncol* 31 : 297-298, 2001
  - 25) Shiina S, Teratani T, Obi S et al : A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 129 : 122-130, 2005
  - 26) Chen MS, Li JQ, Zheng Y et al : A Prospective Randomized Trial Comparing Percutaneous Local Ablative Therapy and Partial Hepatectomy for Small Hepatocellular Carcinoma. Randomized Controlled Trial. *Ann Surg* 243 : 321-328, 2006

\* \* \*

## ▶トピックス

## 肝硬変に対する抗ウイルス療法

池田 健次

虎の門病院肝臓センター 肝臓科部長

## はじめに

近年は外来通院中のC型肝炎患者の高齢化が目立つ一方、診療している患者の重症化(線維化進行例の相対的増加)がみられる。当然、高齢者・線維化進行例に対するインターフェロン(IFN)治療例が増加し、副作用発生率や治療成績悪化を考慮せねばならない。

2006年になり、肝硬変に対して初めてIFN $\beta$ の保険認可が得られ、発がんの危険も高い線維化進行例での治療効果が期待されている。今回のIFN $\beta$ 認可は、1b型かつ高ウイルス量の「難治性C型肝炎ウイルス」を除くという限定的なものであるが、肝硬変に対する積極的な治療の道が初めて開けたという意義は大きい。ここでは、肝硬変進行例に対して行ったIFN治療の成績を中心に述べることにする。

## B型肝炎に対する最近のIFN療法

1b型高ウイルス量の組み合わせをもつ「難治性C型肝炎」では、IFN単独治療によりウイルス排除(sustained virological response; SVR)にいたる確率は、6ヵ月投与で約5%、2年以上の長期投与を行っても20%前後である。このため慢性肝炎であれば、ペグインターフェロン+リバビリン併用療法を行うことが

基本的な治療となっており、難治性C型慢性肝炎であっても45~48%のSVRが得られ、わが国では厚生労働省ガイドライン上も標準的治療となっている。SVRが得られないもののALT正常が6ヵ月以上持続する状態は生化学的著効(biochemical response; BR)といわれているが、ペグインターフェロン+リバビリン併用治療ではBRが10~15%の症例に得られるため、IFN治療後の発がん率低下に寄与するものと期待されている。2006年現在、強力なペグインターフェロン+リバビリン併用療法は慢性肝炎にしか保険認可されていない。

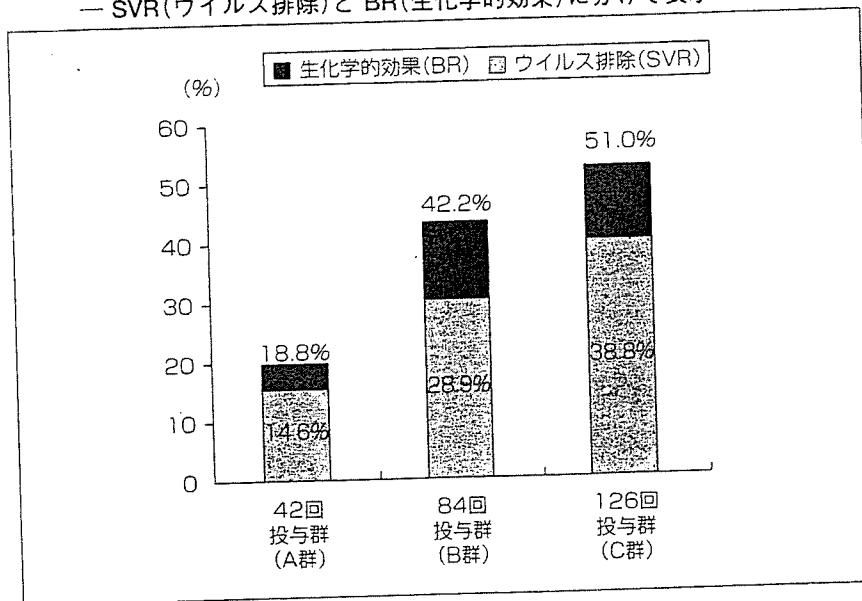
IFNによるSVR効果は、線維化進行とともに低下し、肝硬変でのIFN治療効果は慢性肝炎より明らかに劣る。線維化進行に加えて、肝硬変では高齢者が多いこと、血小板数低下などの背景により、副作用が出現しやすいなどの問題が伴っており、IFNの積極的な認可には隘路が存在した。「非難治性」肝硬変に対してのみ、IFNがまず保険認可されたのはこのような経緯が大きく影響している。

肝硬変に対するIFN $\beta$ 治療  
(全国治験データ)

## ① 全国治験の概要と方法

代償期C型肝硬変に対して行われたIFN $\beta$ の全国治験(第Ⅲ相試験)の結果を示す。治験は、腹腔鏡肝生検による形態診断もしくは血

図1 治療法(治療期間)別にみた肝硬変に対するIFN $\beta$ による効果  
— SVR(ウイルス排除)とBR(生化学的効果)に分けて表示 —



液生化学検査による判別式により肝硬変と診断された症例のうち、1b型かつ高ウイルス量(難治性C型肝炎)を除いた142例に対して行われた。症例は無作為に3群に割り付けられ、はじめ1週間は600万単位連日、その後300万単位を6週間まで連日行う42回投与群(A群:48例)、A群に加えて22週間まで300万単位を週3回施行する84回投与群(B群:45例)、A群に加えて300万単位を36週まで週3回施行する126回投与群(C群:49例)の比較試験として行われた。

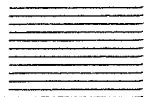
## ② 治療効果

SVR率は、A群14.6%、B群28.9%、C群38.8%と、期間が長くなるほどSVR率は高率となった( $p=0.007$ )。これに加えて、BR率は、A群4.2%、B群13.3%、C群12.2%にみられ、C群では投与終了後6ヵ月の時点でALTが正常であるのは51.0%に及んだ(図1)。126回投与のC群49例について、SVR率をウイルス背景別に比較すると、1型以外・高ウイルス量症例では18.8%と低かったが、1型以外・低

ウイルス量では46.2%、1型低ウイルス量で44.4%と高く、低ウイルス量ではとくに有用であることが示された。またこの49例について、SVR率を前治療の有無別にみると、初回IFN治療例では44.8%と高かったのに対し、IFN治療歴のある症例では30.0%と低かった。

## ③ 副作用

副作用中止率を投与期間別にみると、A群では2例(4.2%)、B群3例(6.7%)、C群8例(16.3%)で、投与期間が長いほど中止にいたる確率は高くなった。IFN投与中止に至った副作用の内容は、7週間未満のものとしては、ALT上昇、血小板数減少、ビリルビン値上昇、上部消化管出血、うつ症状、敗血症があり、7~22週間未満では、気管支喘息悪化、手足のふるえとしびれ、ALT上昇、血糖値上昇、倦怠感が認められ、22週間以後の中止例では、不整脈、網膜症の2例であった。



## ④ まとめ

1b 型高ウイルス量のいわゆる難治性症例でなければ、肝硬変に至っていても IFN 単独治療により十分な SVR 率が得られることがわかった。SVR は投与期間に比例し、長期に使用した方が SVR 率は高まるが、長期投与に伴う副作用もやや増加することにも注意すべきである。

ス量 40% (8/20), 2a 型低ウイルス量 75% (27/36), 2b 型低ウイルス量 100% (1/1) であった。高ウイルス例での SVR 率は 27% (12/45) であったが、低ウイルス量全体の SVR 率は 63% (36/57) で、肝硬変症例では低ウイルス量症例が、より有利な背景条件であった。

## 当院の非難治性 C 型肝炎に対する IFN 治療効果

### ① Retrospective cohort study の概要

虎の門病院肝臓センター(当院)で診断した C 型肝炎のうち、HCV サブタイプ 1b 型・高ウイルス量の症例(難治性 C 型肝炎)を除く 123 症例に対して IFN 治療を行った。

### ② 検討方法と検討症例

症例の内訳は、高ウイルス量(1 Meq/mL または 100 kiu/mL 以上)が 56 例、低ウイルス量が 67 例で、1b 型 24 例、2a 型 80 例、2b 型 19 例であった。

患者背景をみると男性 81 例・女性 42 例で、年齢の中央値は 56 歳であった。IFN  $\alpha$  は 83 例、 $\beta$  は 38 例で、両者使用が 2 例あった。IFN 投与期間は 2 ヶ月から 12 年に及ぶが、中央値は 6 ヶ月で、多くの症例が IFN 単独・6 ヶ月投与を受けた。

### ③ 成績

6 週以内の副作用中止 3 例と現在も IFN 投与中の 18 例を除いて以下の集計を行った。ウイルス量・HCV サブタイプ別にみた SVR 率は、2a 型高ウイルス量で 27% (8/30), 2b 型高ウイルス量 27% (4/15), 1b 型低ウイル

## HCV サブタイプ 2 型(2a/2b) 肝硬変に対する IFN 治療

### ① 比較試験の概要

当院で、サブタイプ 2 型(2a/2b)の肝硬変に対して、投与・非投与の無作為比較試験を行った<sup>1)</sup>。症例は腹腔鏡肝生検で確定診断した代償期肝硬変のうち、65 歳以下で肝細胞がんの既往のない症例とした。

### ② 無作為化比較試験の方法とエントリー症例

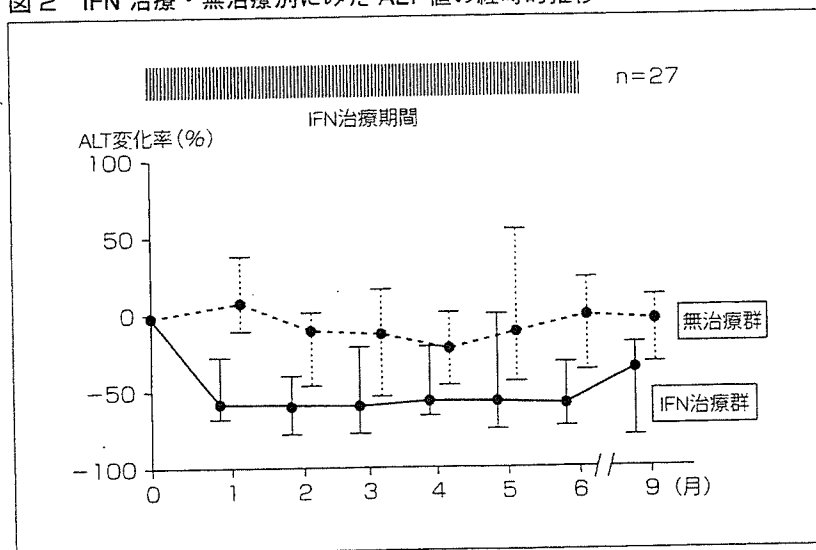
肝硬変症例は IFN 投与群(IFN  $\alpha$ 2a の 900 万単位週 3 回投与・6 ヶ月間)と無治療群の 2 群に無作為割り付けを行った。エンドポイントとして、無作為化時点から 6 ヶ月後・9 ヶ月後のトランスアミナーゼ値と血清 HCV RNA 値を評価し、副次的に肝細胞がん発生率を比較した。統計学的には、ITT(intention-to-treat) basis で行い、通常のノンパラメトリック統計と GEE (generalized estimating equation) を用いた。

肝硬変症例 29 例が適格として無作為化が行われ、IFN 群 14 例・無治療群 15 例に割り付けられた。無作為化後肝がん合併が判明した 1 例、併用禁止薬を使用した 1 例で、各群 1 例ずつ減少し、IFN 群 13 例・無治療群 14 例での比較となった。

### ③ 成績

6 ヶ月時点(IFN 終了時)の AST 値の中央値は IFN 治療群 54 IU/L, 無治療群 97.5 IU/L

図2 IFN治療・無治療別にみたALT値の経時的推移



( $p=0.014$ ), ALT値はそれぞれ 56 IU/L, 93.5 IU/L ( $p=0.029$ ) と, IFN 治療群で有意に低値であった. HCV RNA の陰性化例は IFN 治療群では 6 例 (46.2%) で, 無治療群 0% より有意に高率 ( $p=0.016$ ) であった.

9 ヶ月時点 (IFN 終了 3 ヶ月後) の時点では, AST 値は IFN 治療群で 35 IU/L, 無治療群 83 IU/L ( $p=0.011$ ), ALT はそれぞれ 44 IU/L, 80 IU/L ( $p=0.018$ ) で, IFN 治療群で有意に低値であった. 両群の ALT 値の推移を図 2 に ALT 変化率として表した. HCV RNA の陰性化率は, IFN 治療群では 4 例 (30.8%) で, 無治療群の 0% より高い傾向 ( $p=0.098$ ) であった. IFN 治療群はその後も RNA 陽性化を認めず, SVR に至った.

無作為化後 9 ヶ月の時点で, IFN 治療群での発がんはみられなかったが, 無治療群では 3 例 (21.4%) の発がんがみられたが, 統計学的な有意差は示されなかった.

### まとめ

本試験は無治療群を比較対象とした 1990 年代の研究であり, SVR に加えて, ALT 安定化の点でも IFN が有用であることを示したもの

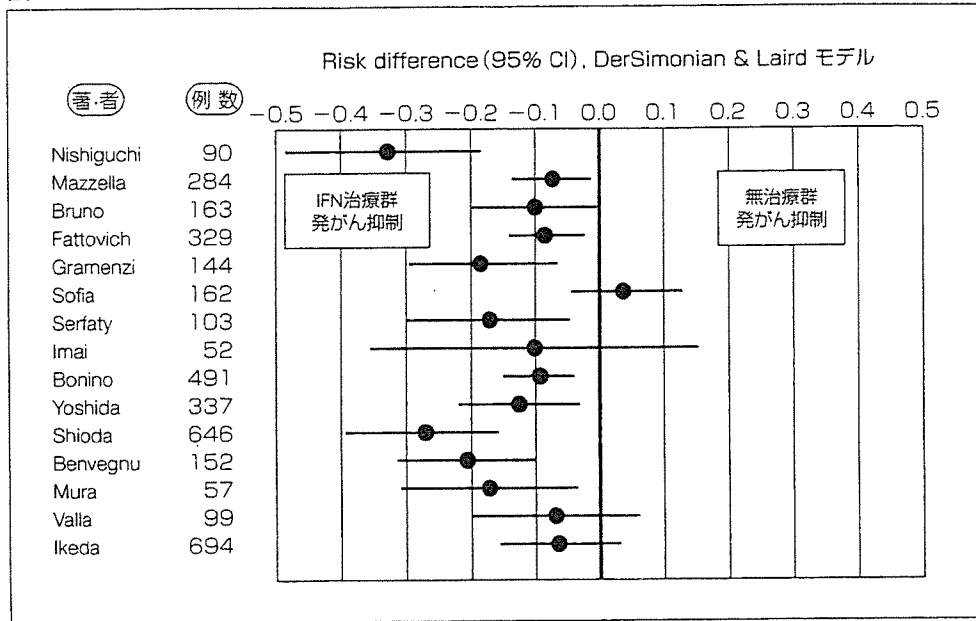
である. HCV2 型に限った成績であるが, IFN の比較的少量長期療法が発がん抑制の点でも有用であろうとの間接的な成績を示した点が臨床的に重要であると考えられた.

## 発がん率からみた肝硬変に対する IFN 治療

C 型肝炎ウイルス感染者では, いったん病変が肝硬変にまで進行すると, 原因ウイルスが 1 型でも 2 型でも同様に高い肝がん発がん率曲線を示す<sup>2)</sup>. また, 低ウイルス量でも高ウイルス量でも発がん率は同様であるため, ウイルス条件がよい症例では IFN 投与により RNA 陰性化させることには大きな意味がある.

世界中から無作為化比較試験 (RCT) および非 RCT を含めて, 2000 年前後には肝硬変に対する発がん抑制効果が報告された<sup>3~8)</sup>. ほとんどの研究報告は, IFN により発がん抑制的であることを示しているが, 多数例の報告でも「5% 有意水準」に達していない内容のものも含まれている (図 3). 初期の論文も含めた多数例のメタアナリシスを行うと, IFN を行うことで発がん抑制効果がみられることが示

図3 肝硬変に対するIFNの発がん抑制効果



されている。

## わが国のC型肝硬変治療の将来

現在のわが国は、C型肝炎で通院している患者の年齢が高齢化し、また線維化進行例(肝硬変など)の比率が増している。これはとりもなおさず、肝細胞がん発生の高危険群であり、治療対象として時間的猶予のない集団であるといえる。高齢者・進行例にシフトしたIFN治療では、治療効果の目標はSVRに加えて、トランスアミナーゼを安定化させることで肝病変の進行を抑制しようとする「維持療法」も大きな意義をもち、さらに、肝細胞がん発がん抑制を目的とした視点も重要である。一方、これらの症例では、副作用が出現しやすいため、どの治療目標でどれだけ強い治療を行うことが可能かの早期の判断も忘れてはならない。

### 文献

- 1) Ikeda K, Kumada H, Saitoh S et al : A randomized controlled trial of interferon-alpha in patients with cirrhosis caused by 2a/2b subtype hepatitis C virus. *J Hepatology*, 28 : 910-911, 1998
- 2) Ikeda K, Kobayashi M, Someya T et al : Influence of hepatitis C virus subtype on hepatocellular carcinogenesis : A multivariate analysis of a retrospective cohort of 593 patients with cirrhosis. *Intervirology*, 45 : 71-78, 2002
- 3) Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S et al : Randomized trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet*, 346 : 1051-1055, 1995
- 4) Mazzella G, Accogli E, Sottili S et al : Alpha interferon treatment may prevent hepatocellular carcinoma in HCV-related liver cirrhosis. *J Hepatol*, 24 : 141-147, 1996
- 5) Fattovich G, Giustina G, Degos F et al : Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C : a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology*, 112 : 463-472, 1997
- 6) Bruno S, Silini E, Crosignani A et al : Hepatitis C virus genotypes and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis : a prospective study. *Hepatology*, 25 : 754-758, 1997
- 7) International Interferon-alpha Hepatocellular Carcinoma Study Group : Effect of interferon-alpha on progression of cirrhosis to hepatocellular carcinoma : a retrospective cohort study. *Lancet*, 351 : 1535-1539, 1998
- 8) Ikeda K, Saitoh S, Kobayashi M et al : Long-term interferon therapy for one year or longer reduces hepatocellular carcinogenesis rate in patients with liver cirrhosis caused by hepatitis C virus—A pilot study. *J Gastroenterol Hepatol*, 16 : 406-415, 2001

# 抗ウイルス薬によるB型肝炎からの 肝癌の発癌抑制と再発予防

池田 健次 虎の門病院肝臓科部長

C型慢性肝疾患に対するインターフェロン(IFN)治療は、ウイルス消失群のみならず治療全体においても肝細胞癌の発癌を抑制しうる事が明らかとなり、肝癌の根治的治療後の再発予防についても無作為化比較試験のエビデンスが集積しつつある。しかし、B型慢性肝疾患については発癌抑制・再発予防の研究は遅れており、最近になってようやくIFNやラミブジンの効果が報告されるようになった。ここでは抗ウイルス薬によるB型肝炎関連肝癌の発癌抑制と再発予防についての研究を紹介する。

## IFNによる肝癌の 再発予防と発癌抑制

Sunら<sup>1)</sup>は根治的治療を行ったB型肝炎ウイルス(HBV)関連肝細胞癌に対してIFN治療を行い、IFNが再発予防に寄与することを初めて示した。彼らは上海において、236例の肝切除施行後HBV陽性肝細胞癌をIFN $\alpha$ 治療群(500万単位・週3回を18カ月)と無治療群に無作為化割付し再発率・生存率を検討した。治療は再発イベント発生で打ち切りとし、再発肝癌に対するその後の治療方針は無治療群と同様とした。解析にはintention-to-treat (ITT)を使用した。無作為化は良好で治療前の背景については差がなかったが、生存期間の中央値はIFN $\alpha$ 治療群63.8カ月、無治療群38.8カ月とIFN $\alpha$ 治療群の生存期間が有意に長かった(log-rank test:  $p=0.0003$ ; 図1-①)。また、無再発生存期間の中央値は、それぞれ31.2カ月と17.7カ月でIFN $\alpha$ 治療群の方が長い傾向となった(log-rank test:  $p=0.1425$ ; 図1-②)。彼らは、

IFN $\alpha$ 治療群は再発を先延ばしすることにより生存率が向上するのであろうと結論している。

また、Ikeda Kら<sup>2)</sup>は、発癌抑制の目的でIFNをB型肝炎硬変に対して使用した。彼らは既報で、持続するHBV DNA量の高値が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ているが、本論文ではレトロスペクティブコホート研究によりB型肝炎硬変に対するIFN治療の早期治療効果予測と将来の発癌リスクについても言及している。

## ラミブジンによる肝癌の 発癌抑制と肝炎の再燃予防

Liawら<sup>3)</sup>による651例の線維化進行B型肝炎慢性肝疾患例に対する無作為化比較試験でラミブジンを使用した研究は、*New Engl J Med*誌に報告されずによく知られている。本論文では症例を436例のラミブジン治療群と215例の無治療群に2:1で割り付けし、病変進行(非代償期移行、肝細胞癌発生、特発性細菌性腹膜炎発生、食道胃

静脈瘤出血、肝疾患関連死亡)までの期間を比較している。登録された患者の98%がアジア人で85%が男性という内訳であった。設定したこのエンドポイントに達した人数はラミブジン治療群で7.8%、無治療群で17.7%であり(ハザード比0.45:  $p=0.001$ )、治験成績に大差がついたので中間解析の結果を踏まえ32.4カ月で治験終了となった。エンドポイントのうち、肝癌発症率はラミブジン治療群3.9%、無治療群7.4%で、ラミブジン治療群において発癌抑制がみられた(ハザード比0.49:  $p=0.047$ )。

わが国からも犬山研究会参加施設からの多数例の解析<sup>4)</sup>で、レトロスペクティブコホート研究ではあるものの、ラミブジンによる肝癌発癌抑制のデータが示された。症例は30施設から2,795例集積され、ラミブジン投与657例、非投与2,138例が比較された。年齢・性別・肝線維化など7項目を合致させた各群377例のコホートの研究で発癌数をみると、ラミブジン治療群では4例(1.1%)が発癌し年率発癌率は0.4%であったのに対し、非ラミブジン治療群では50例(13.3%)に発癌がみられ年率発癌率は2.5%であった。「背景を合致させた」この2群の発癌率曲線を比較しても、有意にラミブジン群において発癌率が低かった(log-rank test:  $p<0.001$ )。著者らは、レトロスペクティブ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、経口抗ウイルス薬の発癌抑制効果を明らかにしたとしている。

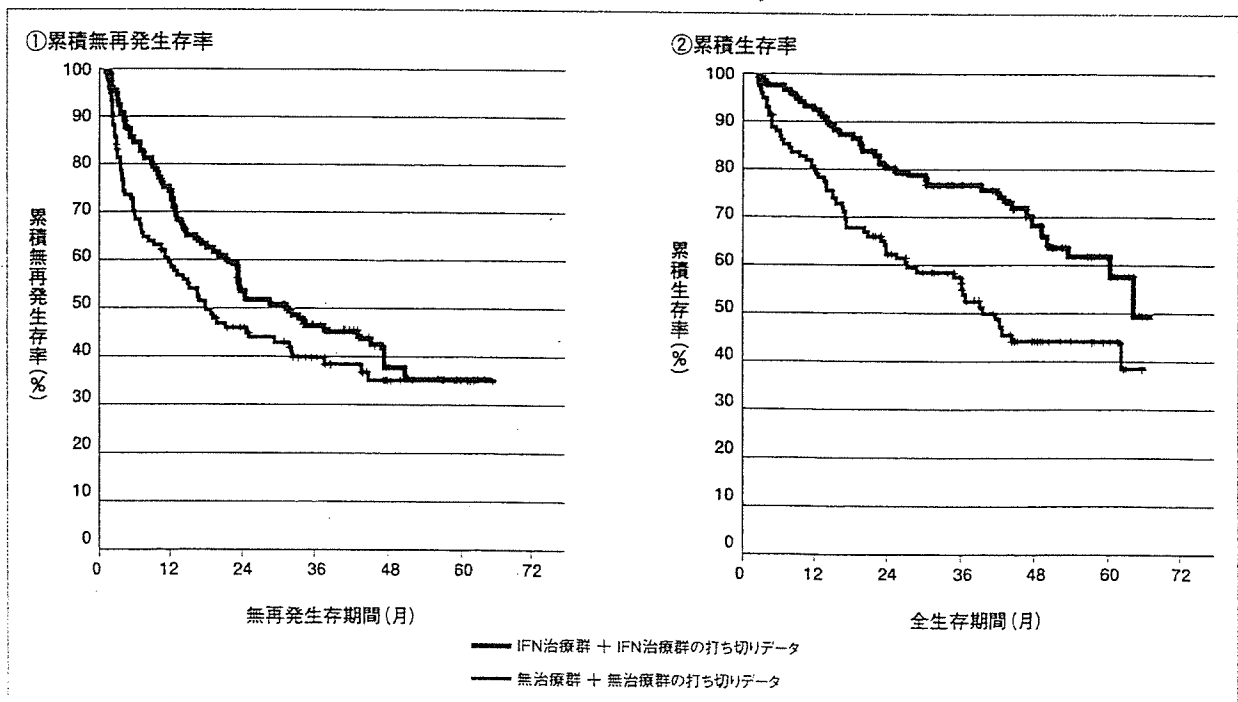
Jang JWら<sup>5)</sup>は、肝動脈化学療法を施行中のB型肝炎ウイルス関連肝癌に対してラミブジン投与の無作為化比較試験を行った。彼らが本来行った治験の目的は、化学療法中に起こるB型肝炎ウイルスの再増殖を事前に抑え込むことにより有害事象を予防することであった。73例の連続肝癌症例に対する肝癌治療としてエビルピシン50mg/m<sup>2</sup>＋シスプラチン60mg/m<sup>2</sup>＋リピオドール動注を毎月行い、これらの症例をラミブジン治療群(100mg内服)と無治療群に無作為割り付けした。観察期間内に無治療群では11例(29.7%)がB型肝炎ウイルスの再増殖をきたしたのに対し、ラミブジン治療群の再燃は1例(2.8%)のみで、予防的ラミブジン治療により肝炎ウイルス再増殖が有意に抑制できた(p=0.002)。さらに、無治療群では肝炎全般(p=0.021)、高度の肝炎(p=0.035)ともラミブジン治療群より高率であった。多変量解析では

Chemolipiodolization治療を行ったB型肝炎関連肝癌において、HBV DNA量が10<sup>4</sup>コピー/mL以上であることが唯一のウイルス再増殖に寄与する要因であった。本研究では、ラミブジン投与により肝炎抑制・生存率延長に役立つとしているが、肝癌の無再発生存率、全生存率に関しては言及されていない。発癌に直結するHBV DNAの要因を抑制していることから、長期経過観察が可能であれば(肝癌の短期再発例が多くなれば)再発を含めた予後に関しても期待できるものと思われる。

文献

1. B型肝炎関連肝癌根治切除後のインターフェロンαは再発を遅らせ全体生存率を改善する：無作為化比較試験  
Sun HC et al : Postoperative interferon α treatment postponed recurrence and improved overall survival in patients after curative resection of HBV-related hepatocellular carcinoma : a randomized clinical trial. *J Cancer Res Clin Oncol* 132 (7) : 458-465, 2006
2. B型肝炎関連肝癌発癌とその予防  
Ikeda K et al : Hepatitis B virus-related hepatocellular carcinogenesis and its prevention. *Intervirolgy* 48 (1) : 29-38, 2005
3. 慢性B型肝炎進行例に対するラミブジンの効果  
Liaw YF et al : Cirrhosis Asian Lamivudine Multicentre Study Group : Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 351 (15) : 1521-1531, 2004
4. 慢性B型肝炎におけるラミブジンの肝癌発癌抑制効果。2795例の多施設レトロスペクティブ研究  
Matsumoto A et al : Efficacy of Lamivudine for preventing hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B : A multicenter retrospective study of 2795 patients. *Hepatology Research* 32 (3) : 173-184, 2005
5. 経動脈的chemo-lipiodolization施行B型肝炎関連肝癌症例における予防的ラミブジン投与の無作為化比較試験  
Jang JW et al : A randomized controlled study of preemptive lamivudine in patients receiving transarterial chemo-lipiodolization. *Hepatology* 43 (2) : 233-240, 2006

図1 インターフェロンによるB型肝炎ウイルス関連肝癌の再発予防



文献1をもとに改変引用



## Anticarcinogenic Impact of Interferon on Patients with Chronic Hepatitis C: A Large-Scale Long-Term Study in a Single Center

Kenji Ikeda Yasuji Arase Satoshi Saitoh Masahiro Kobayashi  
Takashi Someya Tetsuya Hosaka Hitomi Sezaki Norio Akuta  
Fumitaka Suzuki Yoshiyuki Suzuki Hiromitsu Kumada

Department of Gastroenterology, Toranomon Hospital, and Okinaka Memorial Institute for Medical Research, Tokyo, Japan

### Key Words

Cirrhosis · Fibrosis · Hepatitis C virus · Hepatocellular carcinoma · Interferon

### Abstract

**Background:** The anticarcinogenic capacity of interferon (IFN) was assessed in a cohort of Japanese patients with chronic hepatitis C en masse. **Patients and Methods:** The rate of hepatocarcinogenesis was analyzed in 2,166 patients with chronic hepatitis C, of whom 1,654 had received IFN therapy while 512 had not. **Results:** Crude rates of hepatocarcinogenesis in treated and untreated patients were 2.6 and 4.6% at the end of the 5th year, 5.8 and 12.7% at the 10th year and 13.9 and 23.9% at the 15th year (after completion of IFN therapy for those treated) ( $p < 0.001$ ). IFN decreased the hazard ratio of carcinogenesis to 0.42 ( $p < 0.001$ ) in multivariate analysis with adjustments for significant covariates including fibrotic stage,  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase level, gender, platelet count and age. Among the 1,654 patients treated with IFN, 606 (36.6%) achieved persistent loss of hepatitis C virus (HCV) RNA and an additional 266 (16.1%) gained normal levels of alanine aminotransferase without loss of HCV RNA for 6 months or longer after the completion of IFN therapy. Cumulative rates of hepatocarcinogenesis in sustained virological responders and biochemical responders were 1.4 and 2.0% at the end of the 5th year,

1.9 and 3.6% at the 10th year and 1.9 and 7.5% at the 15th year, respectively. The hazard ratio of sustained virological response was 0.10 ( $p < 0.001$ ), and that of biochemical response was 0.12 ( $p < 0.001$ ). Normalization of aminotransferase levels after IFN therapy without loss of serum HCV RNA decreased hepatocarcinogenesis. **Conclusion:** IFN significantly decreased the rate of hepatocarcinogenesis in patients with chronic hepatitis C as a whole in Japan, even in those who fail to clear HCV RNA from serum.

Copyright © 2006 S. Karger AG, Basel

### Introduction

In most developed countries, hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infections account for the great majority of hepatocellular carcinoma (HCC), with incidence rates dependent on the regional prevalence of these hepatitis viruses. HCV-associated HCC typically develops through a sequence of events that progress from chronic inflammation through fibrosis and cirrhosis accompanying dysplasia and ultimately to HCC. In our previous cohort study on Japanese patients with HCV-related cirrhosis [1], cumulative rates of developing HCC at 5, 10 and 15 years were 21.5, 53.2 and 75.2%, respectively. According to our observations of untreated patients with chronic hepatitis C [2], rates of hepatocarcino-

KARGER

Fax +41 61 306 12 34  
E-Mail karger@karger.ch  
www.karger.com

© 2006 S. Karger AG, Basel  
0300-5526/06/0492-0082\$23.50/0

Accessible online at:  
www.karger.com/int

Kenji Ikeda, MD  
Department of Gastroenterology, Toranomon Hospital  
Toranomon 2-2-2, Minato-ku  
Tokyo 105-8470 (Japan)  
Tel. +81 44 877 5111. Fax +81 44 860 1623. E-Mail ikedakenji@tora.email.ne.jp

genesis at 5, 10 and 15 years were estimated to be 4.8, 13.6 and 26.0%, respectively. The life expectancy of patients with HCV-related cirrhosis is largely influenced by the development of HCC in the clinical course. As the efficacy of radically curative therapies for HCC remains limited at best, and since a severe organ shortage does not provide with sufficient chances for liver transplantation, the prevention of HCC in patients with chronic liver disease is of great importance at the present.

Interferon (IFN) is effective in eliminating HCV and reducing serum levels of alanine aminotransferase (ALT) in some patients with chronic hepatitis C [3–6]. Reduced incidence of HCC in HCV-associated cirrhosis by IFN has been reported by many investigators including ourselves [7–14]; only a few studies have failed to find its benefit [15, 16]. However, many published studies had shortcomings in the study design, in terms of pooling patients who received IFN in diverse regimens, relatively short periods of follow-up despite a long incubation period of HCC, large numbers of dropouts and retrospective studies with historical controls. Moreover, almost all studies evaluated the activity of IFN to prevent HCC by comparing responders and nonresponders to the treatment. Due to difficulties in studying patients with chronic hepatitis C, a number of nonrandomized studies examined the effect of IFN on the incidence of hepatocarcinogenesis [17–20]. With invariable limitations in study design and interpretation of the results, these studies have disclosed useful information as regards the treatment of patients with chronic HCV infection.

In order to evaluate whether IFN can reduce the rate of carcinogenesis in patients with chronic hepatitis C, we compared 1,654 patients with IFN therapy with 512 patients without treatment in a single clinical center, who were adjusted for background features by the multivariate analysis. Therefore, the principal aims of our study were to show the role of IFN in preventing HCC in chronic hepatitis type C en masse and to establish the extent to which IFN decreases the rate of carcinogenesis as a sequel to chronic hepatitis C in a society.

## Patients and Methods

### Study Population

A total of 2,166 patients with chronic hepatitis were examined, whose initial sera tested negative for hepatitis B surface antigen by radioimmunoassay (Ausria, Dainabot, Tokyo, Japan) and positive for anti-HCV by the second-generation enzyme-linked immunosorbent assay (Dainabot); anti-HCV was tested in sera that had been stored frozen at  $-80^{\circ}\text{C}$ . They included 1,421 men and 745

women aged 14–78 with a median of 50 years. They were all diagnosed with chronic hepatitis by liver biopsy with or without peritoneoscopy between 1970 and 2000 at the Department of Gastroenterology in Toranomon Hospital, Tokyo, Japan. Patients who had possibly developed HCC already at the time of diagnosis of hepatitis were strictly excluded from the study. In order to exclusively investigate hepatocarcinogenesis in HCV-related cirrhosis, patients coinfecting with HBV were excluded.

Among the 2,166 patients with HCV-related hepatitis, 1,654 (76.4%) received IFN therapy, mostly since 1987 when IFN was available in Japan; new antivirals or anticarcinogenic treatments of viral cirrhosis, except for IFN, were not introduced in 1987 or thereafter in Japan. The remaining 512 patients did not receive IFN or any other antiviral therapies. This is a retrospective cohort study with historical controls composed of patients before 1987 and those who refused or could not receive IFN for various reasons since 1987.

### Background and Laboratory Findings

Table 1 shows demographic profiles and laboratory data for the 1,654 patients treated with IFN and the 512 without receiving IFN since they were diagnosed with chronic hepatitis. There were more males, with a median age 3 years lower in treated than in nontreated patients. There were 299 treated patients (18.1%) with a history of alcohol intake  $\geq 500$  kg until the diagnosis of chronic hepatitis (corresponding to daily consumption of 3,000 ml of beer or 300 ml of whiskey for 20 years) and 113 (22.1%) untreated patients ( $p < 0.001$ ). Because IFN was introduced to our hospital in 1987, the observation period was significantly shorter in the treated than in untreated patients (median 10.4 vs. 12.3 years;  $p < 0.0001$ ).

Although all patients tested positive for HCV RNA during their clinical courses, tests for the concentration of HCV RNA in the initial serum was possible in 1,863 (86.5%) patients. HCV genotypes were analyzed by the serological typing method with a commercial kit (Kokusai Diagnostic Corporation, Kobe, Japan) in which the serological group 1 represented genotypes 1a and 1b, and group 2 stood for 2a and 2b genotypes. HCV in the serological group 2 was significantly more frequent in patients with IFN treatment than in those without. Concentration of HCV RNA was determined in the initial sera from 1,873 (86.5%) patients by the competitive polymerase chain reaction (PCR) method with the HCV probe assay (Chiron Corp., Emeryville, Calif., USA) or by PCR with Amplicor HCV Monitor kits (Roche Diagnostics Japan Co., Tokyo, Japan). High concentration of HCV ( $\geq 10^6$  copies/ml by the competitive PCR or  $\geq 10^6$  equivalents/ml by the HCV probe assay) was significantly more frequent in untreated than in treated patients ( $p < 0.0001$ ). The stage of hepatic fibrosis was not different between the two groups.

### Interferon Treatment and Judgment of the Effect

A total of 1,654 patients underwent IFN therapy in one or more treatment courses: 1,358 patients (82.1%) received IFN once, 240 patients (14.5%) twice, and the remaining 56 patients (3.4%) three times or more. Initial treatment was performed with natural or recombinant IFN- $\alpha$  ( $n = 1,238$ ), natural IFN- $\beta$  ( $n = 386$ ) or both ( $n = 30$ ). Regimens of IFN were variable: 926 (56.0%) patients received IFN 6–9 million units (MU) daily for 8 weeks, followed by 2 or 3 times per week for 16 weeks; 329 (20.0%) received IFN 6–9 MU daily for 2–4 weeks, followed by 3 times per week for 20–22 weeks; 185 (11.2%) underwent a short-course therapy with IFN

**Table 1.** Patient profiles and laboratory data at the diagnosis of chronic hepatitis

Factors	Interferon therapy		p value
	yes (n = 1,654)	no (n = 512)	
Male	1,110 (67.1%)	311 (60.7%)	0.024
Age, years	50 (16–72)	53 (21–78)	<0.001
History of transfusion	607 (36.7%)	229 (44.7%)	0.001
Family member with liver disease	426 (25.8%)	140 (27.3%)	0.47
Alcohol intake $\geq$ 500 kg	299 (18.1%)	113 (22.1%)	0.044
Observation period, year	10.4 (0.1–33.6)	12.3 (0.1–33.6)	<0.001
Laboratory data			
ALT, IU/l	63 (4–1,266)	67 (4–704)	0.098
AST, IU/l	106 (9–1,660)	96 (12–832)	0.0001
$\gamma$ -GTP, IU/ml	62 (6–1,118)	70 (3–850)	0.39
Platelet counts, $\times 1,000/\text{mm}^3$	169 (27–433)	165 (35–560)	0.091
ICG R <sub>15</sub> , %	14 (1–90)	16 (1–95)	0.003
AFP, ng/ml	4 (1–90)	5 (1–1,180)	0.42
HCV serological group			
Group 1, genotypes 1a/1b	1,021 (66.1%)	259 (81.4%)	<0.0001
Group 2, genotypes 2a/2b	488 (31.6%)	48 (15.1%)	
Undetermined	36 (2.3%)	11 (3.5%)	
HCV RNA concentration			
High <sup>a</sup>	937 (58.4%)	191 (71.3%)	<0.0001
Low <sup>b</sup>	668 (41.6%)	77 (28.7%)	
Histological stage of hepatitis			
F1, slight fibrosis	1,029 (62.2%)	298 (58.2%)	0.10
F2/F3, moderate/severe fibrosis	625 (37.8%)	214 (41.6%)	

AST = Aspartate aminotransferase; AFP =  $\alpha$ -fetoprotein; ICG R<sub>15</sub> = retention of indocyanine green at 15 min.

<sup>a</sup> HCV RNA concentration  $\geq 10^6$  copies/ml by the competitive PCR or  $\geq 10^6$  equivalents/ml by the HCV probe assay.

<sup>b</sup> HCV RNA concentrations less than high concentrations.

daily for 4–8 weeks; 128 (7.7%) were administered with intermittent IFN 3 times per week for 24 weeks; 72 (4.4%) had a prolonged course of IFN for 8–36 months; 8 (0.5%) received IFN- $\beta$  6 MU daily for 6–18 months, and the remaining 6 (0.4%) were given IFN- $\alpha$  combined with IFN- $\beta$  for 4 months. The median dose of 624 MU was administered during the median period of 24 weeks. IFN for 24 weeks or longer was given to 83.2% of the patients. IFN therapy was usually initiated within a few months after the diagnosis of chronic hepatitis, and all patients were started on it within 12 months. The median interval between liver biopsy and initiation of IFN was 9 days.

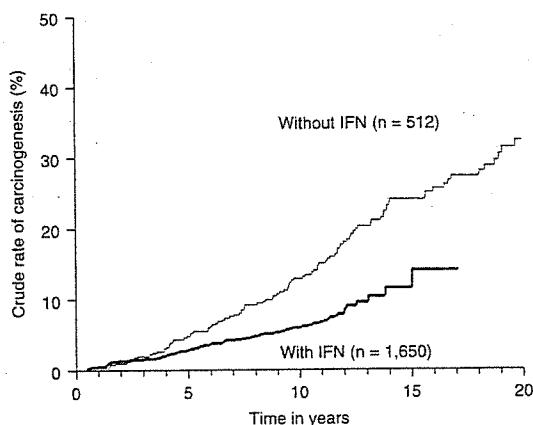
Almost all the patients given IFN showed varied degrees of fever, chills, myalgia, headache and general malaise after the first injection. Most patients developed leukocytopenia and thrombocytopenia in various degrees. A significant thrombocytopenia  $\leq 40,000/\text{mm}^3$  required a reduction of the IFN dose in 39 patients. IFN therapy was discontinued due to psychosis in 35 patients and ophthalmological symptoms in 12 patients. None of the patients developed decompensated liver disease with ascites, encephalopathy, jaundice or variceal bleeding. Although only 88 (5.3%) patients could not continue injection with IFN, studies for carcinogenesis were analyzed on the intention-to-treat basis.

The efficacy of IFN was judged by the clearance of HCV RNA from serum and ALT levels 12 months after the completion of treatment. Sustained virological response (SVR) was defined as persistent disappearance of HCV RNA after therapy, biochemical response (BR) as normal ALT levels without elimination of HCV RNA for at least 6 months after therapy, and no response (NR) as persistently elevated or transiently normalized ALT levels without loss of HCV RNA lasting for less than 6 months.

#### Follow-Up of Patients and Diagnosis of HCC

Patients were followed up monthly after diagnosis of chronic hepatitis in our outpatient clinic and monitored for hematological, biochemical and virological parameters. With their admission, during and after the treatment with IFN, weekly or biweekly follow-up was performed in almost all patients who received IFN. Imaging diagnosis was made once or twice per year in the majority of patients with ultrasonography or computed tomography. Angiography was performed only when HCC was highly suspected on imaging by ultrasonography or computed tomography.

When angiography pictured a characteristic hypervascular nodule specific for HCC in patients, histological confirmation was not required in the majority of them. Microscopic examinations of liv-



**Fig. 1.** Crude rates of hepatocarcinogenesis in patients treated with IFN and those untreated. The carcinogenesis rate was significantly lower in treated than in untreated patients (log-rank test,  $p < 0.0001$ ).

er tissues obtained by a fine-needle biopsy were performed in 14 patients whose angiogram could not portray a typical image of HCC. There were 89 patients in whom HCC was confirmed histologically on liver specimens obtained at surgery or autopsy. Detection of serological tumor markers and increase with time were also taken into account in the diagnosis of HCC.

There were 223 (10.3%) patients lost to follow-up, including 164 (9.9%) treated and 59 (11.5%) untreated. Rates of annual dropouts in treated and untreated patients were 0.95 and 0.93%, respectively. In 9 patients, the response to IFN was judged by information on aminotransferase levels determined in other clinics and by persistent HCV RNA, as well as aminotransferase levels at 6 months after the completion of therapy in an additional 3 patients. Therefore, the response to IFN could be judged in all patients including the 12 who were lost to our follow-up early. Since the eventual outcome with respect to the development of HCC was not confirmed in these patients, their data were censored in statistical analyses [21]. Deaths unrelated to liver disease were censored and withdrawn from the analysis. The date of the last follow-up in this study was May 1, 2004, and the median observation period of studied patients was 10.7 years, with a range of 0.1–33.6 years.

#### Statistical Analysis

Nonparametric Mann-Whitney U test and  $\chi^2$  test were used for analysis of background characteristics of patients. The rate of HCC development was calculated by the Kaplan-Meier method [22]; it was based on the duration between diagnosis of chronic hepatitis by liver biopsy and detection of HCC. Differences in slopes of carcinogenesis curves were evaluated by the log-rank test. To gain a robust statistical power for the anticarcinogenic activity of IFN, observation of treated patients was initiated at the commencement of IFN therapy, in lieu of the diagnosis of chronic hepatitis. Independent factors associated with the development of HCC were studied using the stepwise Cox regression analysis [23]. The follow-

ing 18 variables were analyzed for potential covariates in hepatocarcinogenesis at the time when hepatitis was diagnosed: age, sex, total alcohol intake, family history of liver disease, history of blood transfusion, stage of hepatic fibrosis, aspartic aminotransferase, ALT, albumin, bilirubin, globulin,  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase ( $\gamma$ -GTP), platelet count, retention of indocyanine green at 15 min, serological grouping of HCV, HCV RNA level and IFN treatment.

Although continuous variables without conversion of data were evaluated in multivariate analyses, several variables were transformed into categorical data consisting of two or three ordinal numbers in calculating hazard ratios. All factors found to be marginally associated with hepatocarcinogenesis with  $p$  values  $< 0.15$  were tested by the multivariate Cox proportional hazard model. All analyses of data were performed with the computer program SPSS version 11 [24], and a  $p$  value  $< 0.05$  was considered significant.

## Results

### Response to IFN

Response to IFN was judged 12 months after the completion of therapy by both HCV RNA and serial ALT readings. Among the 1,654 patients with IFN treatment, SVR (elimination of HCV RNA) was achieved by 606 (36.6%), BR (ALT normalized for at least 6 months without clearance of HCV RNA from serum) in 266 (16.1%) and NR (elevated or transiently decreased ALT levels without loss of serum HCV RNA) in 782 (47.3%).

### Crude Rates of Hepatocarcinogenesis

During the median observation period of 10.7 years, HCC developed in 199 of the 2,166 (9.2%) patients, including 96 of the 1,654 (5.8%) patients treated with IFN and 103 of the 512 (20.1%) patients without IFN (fig. 1). Among the 199 patients with HCC, 140 (70.4%) imaged a typical hypervascular stain on angiography and dynamic computed tomography, while 59 failed to exhibit tumor stains on angiography. HCC in these 59 patients was confirmed histologically on liver specimens obtained at surgery or by fine-needle biopsy.

Crude rates of hepatocarcinogenesis in patients treated with IFN and those untreated were 1.3 and 1.8% at the end of the 3rd year (after the completion of therapy), 2.6 and 4.6% at the end of the 5th year, 5.8 and 12.7% at the 10th year and 13.9 and 23.9% at the 15th year, respectively (fig. 1). The carcinogenesis rate was significantly lower in patients treated with IFN than in untreated patients (log-rank test,  $p < 0.0001$ ).

### Impact of IFN on Hepatocarcinogenesis

During the observation period, HCC developed in 96 of the 1,654 (5.8%) patients treated with IFN, including