

表1 平成16年度C型慢性肝炎の治療ガイドライン（初回投与）

ウイルス量	genotype 1	genotype 2
100 KU/ml以上	Peg-IFN $\alpha$ 2b・Peg-Intron+ribavirin (48週間) IFN長期 (2年間)* Peg-IFN $\alpha$ 2a・Pegasys (48週間)**	Intron A+ribavirin (24週間) Peg-IFN $\alpha$ 2a・Pegasys (48週間) IFN (24~48週間)*
100 KU/ml未満	IFN (24週間) Peg-IFN $\alpha$ 2a・Pegasys (24~48週間)	IFN (8~24週間) Peg-IFN $\alpha$ 2a・Pegasys (24~48週間)

\*Peg-Intron+ribavirin 非適応症例。

\*\*高ウイルス症例のうち中等度 (100~500 KU/ml) の症例。

表2 平成16年度C型慢性肝炎の治療ガイドライン（再投与）

ウイルス量	genotype 1	genotype 2
100 KU/ml以上	Peg-IFN $\alpha$ 2b・Peg-Intron+ribavirin (48週間) Peg-IFN $\alpha$ 2a・Pegasys (48週間) IFN長期 (2年間)	
100 KU/ml未満		Intron A+ribavirin (24週間) Peg-IFN $\alpha$ 2a・Pegasys (48週間) IFN (48週間)

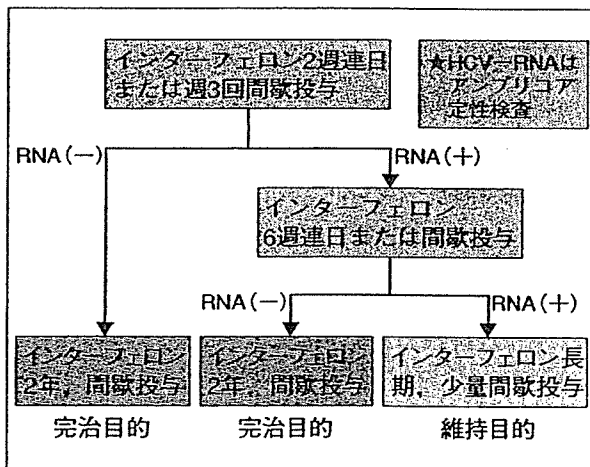


図1 1b型、高ウイルス量のPeg-IFN+ribavirin非適応症例に対するIFN単独長期療法のガイドライン (2005年度)

表3 C型慢性肝炎の血清トランスアミナーゼの目標値

1. C型慢性肝炎 grade 1 (F1) では、持続的に正常値の1.5倍以下にcontrolする
2. C型慢性肝炎 grade 2~3 (F2~F3) では、極力正常値にcontrolする

### 3) C型慢性肝炎の治療の目標

1. C型慢性肝炎 grade 1 (F1) では、持続的に正常値の1.5倍以下にcontrolする。
2. C型慢性肝炎 grade 2~3 (F2~F3) では、極力正常値にcontrolすることである (表3)。

そしてC型慢性肝炎に対しては、安全性と効果を考慮して、治癒目的の強い治療か、進展予防 (発癌予防) の長期療法 (インターフェロンあるいは肝底護剤) を選択すべきと思われる。

### 文献

- 1) 厚生労働科学研究費補助金、肝炎等克服緊急対策研究事業 (肝炎分野)、C型肝炎ウイルスの感染者に対する治療の標準化に関する臨床的研究、平成16年度総括・分担研究報告書、平成17年3月

(鈴木文孝・熊田博光)

### 2) インターフェロン無効例、非適応例に対する治療

治療のガイドラインとして、

1. ALT値100 IU/l以下の症例に対しては、第一選択はウルソ 600 mg、
2. ALT値100 IU/l以上の症例に対しては、第一選択はSNMC (40~100 ml/日) + ウルソ 600 mgとして提示している (2004年度版に提示している)。

[検印省略]

消化器疾患診療実践ガイド	定価(本体 10,000 円+税)
2005 年 10 月 1 日 第 1 版第 1 刷発行	編 集 = 千葉 勉 井 廻 道 夫 発行所 = 株式会社 文光堂 〒 113-0033 東京都文京区本郷 7-2-7 電話 東京 (03)3813-9591(編集) 東京 (03)3813-5478(営業)
乱丁・落丁の際はお取り替えいたします。	印刷所 = 株式会社 真興社
©千葉 勉・井廻道夫 2005 Printed in Japan	
ISBN4-8306-1861-2	

- ・本書の複製権・上映権・譲渡権・公衆送信権（送信可能化権を含む）は株式会社文光堂が保有します。
- ・**JCLS** <(株)日本著作出版権管理システム委託出版物>  
本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(株)日本著作出版権管理システム（電話 03-3817-5670, FAX 03-3815-8199, e-mail:info@jcls.co.jp）の許諾を得てください。

# Annual Review

# 年刊

編集 | 戸田剛太郎 せんぽ東京高輪病院院長  
税所 宏光 千葉大学教授  
寺野 彰 獨協医科大学学長  
幕内 雅敏 東京大学教授

Ann Intern Med  
New Engl J Med  
Circulation  
Lancet  
Endocr Rev  
Ann Neurol  
Ann Rev Biochem  
Ann Surg  
Gastroenterology  
Cell  
J Natl Cancer I  
Nature  
Annu Rev Neurosci  
Annu Rev Immunol

JAMA

# 2005

中外医学社

2. インターフェロン・リバビリン療法の効果予測	＜岡上 武＞	145
IFN, Rib 併用 24 週間治療の効果予測      PEG-IFN, Rib 併用 48 週間治療の効果予測		
3. 肝発癌予防	＜池田健次＞	148
インターフェロンによる肝発癌予防      ビタミンによる肝発癌予防 その他の薬剤による肝発癌抑制      肝癌発癌抑制をレビューした論文		
4. 肝癌に対する局所療法	＜泉 並木＞	154
ラジオ波焼灼療法 radiofrequency ablation (RFA)      マイクロ波凝固療法 microwave coagulation therapy (MCT)      エタノール局注療法 percutaneous ethanol injection (PEI)      凍結融解療法 cryoablation 各種局所療法の比較		
5. 胆, 膵の内視鏡治療	＜真口宏介＞	160
胆道疾患に対する内視鏡治療      膵疾患に対する内視鏡治療 乳頭部腫瘍に対する内視鏡治療      ERCP 後膵炎の予防対策		
6. 消化器臓器 (肝・膵・小腸) の移植	＜赤松延久 菅原寧彦 幕内雅敏＞	164
肝移植の適応について      肝癌症例に対する肝移植      C型肝硬変症例に対する移植      B型肝硬変症例に対する移植      膵移植の動向      小腸移植の動向		
7. 腸疾患の外科的治療	＜大谷剛正 渡邊昌彦＞	170
炎症性腸疾患の成因      炎症性腸疾患の内科的治療      潰瘍性大腸炎外科治療      クロウン病外科治療      大腸憩室症      その他		
8. 胆道疾患の外科的治療	＜岸 庸二 幕内雅敏＞	175
腹腔鏡手術      総胆管拡張症, 膵胆管合流異常      肝門部胆管癌 中下部胆管癌      胆嚢癌      胆道癌と肝移植		
9. 膵臓疾患の外科的治療	＜宮崎 勝 伊藤 博 木村文夫＞	181
膵癌      嚢胞性膵疾患      膵内分泌腫瘍      急性膵炎      慢性膵炎 膵移植      術後合併症		
10. 小児消化器外科	＜宮野 武 金山和裕＞	189
食道閉鎖症      ヒルシュスプルング病      胆道拡張症, 膵胆管合流異常      胆道閉鎖症, 生体肝移植      小腸移植, 再生医療		

### 3. 肝発癌予防

虎の門病院消化器科医長 池田健次

**key words** hepatocellular carcinoma, hepatitis C virus, interferon, hepatitis B virus, retinoid

#### 動 向

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%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うることを意味している。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のために、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る。

このことは、大きなコホートに対して発癌予防治療を行う重要な根拠となり、すでに発生してしまった肝癌に対して行う肝切除・経皮的局所治療と並んで、発癌予防・再発予防はきわめて大切な肝癌診療の根幹となりつつある。これまでに肝細胞癌発癌予防として、インターフェロン、漢方薬（小柴胡湯）、レチノイド、セレンウム、ビタミンD誘導体などが用いられており、ここでは最近1

～2年間に出版された肝発癌予防の論文についてレビューする。

#### A. インターフェロンによる肝発癌予防

インターフェロンによる肝細胞癌発癌予防・再発予防に関する論文は、1990年代よりパイロット研究・レトロスペクティブ研究・非無作為化試験を中心にわが国から発信され始めた。

B型肝硬変に対する発癌予防としてのインターフェロン治療は、古くはOonら<sup>1)</sup>、Ikedaら<sup>2)</sup>のレトロスペクティブ研究、Linら<sup>3)</sup>の無作為化比較試験により発癌抑制効果が示されているが、欧米の研究<sup>4,5)</sup>では必ずしもインターフェロンによる発癌抑制効果は確認されていない。

Ikedaら<sup>6)</sup>は、B型肝炎ウイルス量と肝発癌について nested-case control study の手法を用いて検討し、肝硬変であればHBV DNAが $10^{3.7}$ コピー/ml未満の低濃度で持続している状態からの発癌はほとんどないことを示し、HBVウイルス量とB型発癌と強い関連を示した。このデータを受けてさらにIkedaら<sup>7)</sup>は、長期にインターフェロン投与を行ったB型肝硬変からの発癌で、HBV DNAを良好に低下させることのできた症例で有効な発癌抑制が可能となることを示し、その早期

予測性についても述べている。一方Oonら<sup>8)</sup>は、先に発表したB型肝炎切除後のインターフェロンの再発抑制効果を、14年にわたる長期経過観察で示している。肝硬変合併肝細胞癌の切除後化学療法を行った症例の検討で、天然型 $\alpha$ インターフェロン1日300万単位10日間の投与を3カ月ごとに繰り返すという方法である。この治療方法で予定完遂した症例では再発例はなく、この間の化学療法単独群では全例再発した。治療期間中にインターフェロンを減量した3症例、中止した2症例、もしくは30MUを6カ月ごとに投与していた2症例では肝癌再発がみられたとしている。欧米系の研究は症例数が比較的少なく、統計的な有意差を証明するには至っていないが、アジア系の成績では、B型肝炎に対するインターフェロンの発癌抑制効果を示す傾向がある。

C型肝炎・肝硬変に対するインターフェロンの発癌抑制効果は、すでに1990年代から発表がなされている。慢性肝炎に対してインターフェロン治療を行った症例のうち、ウイルス排除に成功した例（ウイルス学的著効: sustained virological response<sup>9,10)</sup> およびトランスアミナーゼの正常化が得られた例（生化学的著効: biochemical response<sup>10-12)</sup>）で、有意に発癌率が低下することに関してはわが国からの報告がなされてきた。また、肝硬変に対する発癌抑制効果についても、Nishiguchiら<sup>13)</sup>の無作為化比較試験によりインターフェロンが有意に発癌抑制的であることが示されている。

最近の論文では、Suzukiら<sup>14)</sup>が、755例のインターフェロン施行C型肝炎の治療例について発癌との関連を検討している。ウイルス学的著効、生化学的著効ともに肝細胞癌発癌率が低い結果は、これまでと同様であるが、生化学的著効達成のための唯一の独立因子はインターフェロン終了時のALT値であったとし、インターフェロン治療終了時のALTは発癌率予測因子になった。

さらに生化学的著効になりやすい因子は、若年、肝炎活動性が低い、肝線維化が少ない、血小板数が多い、IFN投与期間が長いなどとしている。この論文では発癌抑制の観点から種々の要因を検討しているが、非治療群の対照をおいていないため、全体としてのインターフェロンのインパクトについては不明である。Testinoら<sup>15)</sup>は、122例の代償期肝硬変を対象に、平均観察期間96カ月のレトロスペクティブな観察を行い、肝細胞癌発生に対するインターフェロンの効果をみている。このうち59例がインターフェロン施行（3MU週3回、12カ月）、うち8例が副作用中止、71例はIFN施行しないというものであるが、インターフェロン投与は肝機能悪化・死亡・肝移植移行の観点からは有利だが、明らかな発癌抑制効果を示さなかった。本研究ではウイルス排除例からも11例中3例発癌しているなどがその理由としているが、肝硬変に進行していてすでに発癌過程が進んだ対象であることに加え、少数例の検討であることがそのような結論に至った原因と考えられる。

Nakajiら<sup>16)</sup>は、 $\alpha$ インターフェロンの肝癌発癌抑制メカニズムを検討した。Diethyl nitrosamine (DEN) で initiation を起こし、2-acetylaminofluorene (2-AAF) と肝切除で promotion を起こすもので、肝細胞癌は前癌病巣から炎症・線維化を伴わずに発癌する動物モデルである。化学発癌 initiation の時点からインターフェロンを同時に開始し、腫瘍関連遺伝子、細胞周期関連遺伝子を免疫組織学およびPCRで、preneoplastic foci について検討したところ、 $\alpha$ インターフェロン治療はpreneoplastic fociの数と平均の大きさ (volume) を小さくし、PCNAインデックス、G1 cyclinsの表出を低下させた。インターフェロン投与はpreneoplastic cellの細胞増殖を抑制することを介して40週での腫瘍進展を抑制し、長期のインターフェロン投与は腫瘍個

数・腫瘍 volume の両者を短期投与群よりも抑制する結果を得た。p21 の表出はインターフェロン投与群で高かったが、p53 表出は変わらなかったことなどより、そのメカニズムは p21 誘導に一部依存しているが、p53 とは独立していると推定している。インターフェロンの発癌抑制はこれまでは、抗ウイルス・抗炎症作用で説明されていたが、本研究のような抗癌作用のメカニズムについても今後の検討が待たれる。

## B. ビタミンによる肝発癌予防

ビタミンによる肝癌発癌抑制・再発抑制についての論文は、これまで非環式レチノイドの論文を主として、基礎的・臨床的な成果が発表され、すでに無作為比較試験の長期成績も出されている。わが国でこの研究をリードしている Okuno ら<sup>17)</sup>、Kojima ら<sup>18)</sup> は、ビタミン A の効果、基礎実験による作用メカニズムなどについて、最近のレビュー論文で詳細を記している。

同様な脂溶性ビタミンの中で、Meydani ら<sup>19)</sup> は動物実験で認められる肝発癌抑制効果が抗酸化作用・免疫強化作用によると記載したが、Kakizaki ら<sup>20)</sup> はビタミン E が肝細胞癌発癌を抑制することを同様に動物実験で示している。Takagi ら<sup>21)</sup> は、83 例の C 型肝炎感染既往例・肝硬変例を 2 群に分け、44 例は alpha-tocopherol 群、39 例は経過観察群として発癌率の比較を行った。5 年間にわたり、alpha-tocopherol、アルブミン、ALT、コレステロール、血小板数を経時的に測定したところ、累積肝癌非出現率は alpha-tocopherol 群で高い傾向であったが、統計学的有意差は得られなかった ( $p = 0.07$ )。インターフェロンや非環式レチノイドのデータ同様、肝硬変症例ではかなりの部分がすでに発癌過程の進行している例が含まれている可能性が考えられる。

## C. その他の薬剤による肝発癌抑制

Cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors は、悪性腫瘍ではアポトーシスの作用・抗血管新生作用があり、周囲組織に浸潤することを抑制する。COX-2 はアラキドン酸代謝のキーエンザイムで、多くの悪性腫瘍で高発現しており、これら特性は COX-依存性、COX-非依存性シグナル伝達を介している。ヒト肝細胞癌発癌における COX-2 の関与はまだ不詳であるが、種々の腫瘍悪性化作用を示す<sup>22)</sup>。

肝炎ウイルスに対する持続的な免疫反応は肝細胞癌発癌のよく知られた危険因子である。しかし免疫応答の肝発癌促進については、その分子生物学的なメカニズムがわかっていない。Nakamoto ら<sup>23)</sup> は、慢性肝炎から肝発癌を起こす特徴的な動物モデルを用いて、抗 FasL を用いて、Fas リガンド活性の中和を図ると肝細胞アポトーシス、増殖、肝の炎症、最終的には肝癌発癌過程までが抑制されることを見出した。この結果からは、Fas リガンドは直接の肝細胞傷害慢性肝炎に関係するのみならず、慢性肝炎における炎症と肝発癌過程にもかかわっていることが判明した。これにより慢性炎症をなんらかの治療で抑えると肝癌発癌を抑制することができることを示した。

Manigold ら<sup>24)</sup> はこの論文に対する批評として、CTL によって誘導されたアポトーシスを抑制することによる発癌抑制について初めて論文化されたことを評価している。しかし、実際にこの実験モデルの内容を、慢性感染を起こしている患者についての肝癌抑制に当てはめるのは難しいと評している。具体的には、短期間の抗 FasL 治療がどの程度効くのかどうか疑問であること、しかし長期使用は Fas/FasL 相互作用が免疫監視に影響するであろうこと、活性化 FasL 表出リンパ球の超早期の細胞死をもたらすこと、ウイルス側のメカニズム (escape mutation, 免疫システムの



積極的な down regulation など) が起きうること, HBx の意義が発癌には大きいことなどが問題であろう, と述べている。

Qian ら<sup>25)</sup> は, 食事性・薬草性の Ganfujian 顆粒が diethylnitrosamine (DEN)-誘発性のラット肝癌を抑制する効果があるかどうかをオス SD ラットで検討したところ, Ganfujian 顆粒は肝癌発癌率を低下させ生存率も高めた。Ganfujian 顆粒は肝癌発癌の全過程における cyclin-dependent kinase (CDK4) の高発現を抑制し, 16 週での cyclin D 発現抑制, 各発癌段階の PCNA 陽性細胞数を抑制したことより, 本剤が直接間接的に細胞周期に影響するとともに肝細胞の無制限増殖を抑制することによる肝癌抑制をきたすのではないかとしている。

これまでもアフラトキシンによる肝発癌のリスクについては知られていたが, 最近ではアフラトキシン曝露による生物学的マーカーの確認, 遺伝子学的な影響についていくつかの新知見が現れている。これらの biomarker については, 現在食餌内アフラトキシン曝露の毒性を薬理的介入により変化させることができるかなどの作用について検索されている。Sudakin ら<sup>26)</sup> はアフラトキシンによる肝発癌性抑制に関するレビューを行い, Oltipraz によりアフラトキシン B1 の遺伝子毒性を変化させることができるという臨床試験が preliminary にでていること, クロロフィリンによるさらに新しい臨床試験で食餌内のアフラトキシン曝露を防ぐなどの効果を紹介している。

#### D. 肝癌発癌抑制をレビューした論文

この2年間には, 1990年代以後インターフェロンを主として発表された肝癌発癌抑制の論文について, 多くのレビュー論文が出版された<sup>27-41)</sup>。C型肝炎・肝硬変に対するインターフェロン治療に関するものをほとんどの論文は含んでいるが, 切

除後再発予防を含んでいるもの<sup>28,36)</sup>, 最近ではB型肝炎に対するラミブジンの効果について論じたもの<sup>29)</sup>も発表されている。

#### 文献

- 1) Oon CL. Long-term survival following treatment of hepatocellular carcinoma in Singapore: evaluation of Wellferon in the prophylaxis of high-risk pre-cancerous conditions. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992; 31(suppl): S137-42.
- 2) Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, et al. Interferon decreases hepatocellular carcinogenesis in patients with cirrhosis caused by the hepatitis B virus. *Cancer* 1998; 82: 827-35.
- 3) Lin SM, Sheen IS, Chien RN, et al. Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1999; 29: 971-5.
- 4) Fattovich G, Giustina G, Realdi G, et al. Long-term outcome of hepatitis B e antigen-positive patients with compensated cirrhosis treated with interferon alfa. *European Concerted Action on Viral Hepatitis. Hepatology* 1997; 26: 1338-42.
- 5) Mazzella G, Accogli E, Sottili S, et al. Alpha interferon treatment may prevent hepatocellular carcinoma in HCV-related liver cirrhosis. *J Hepatol* 1996; 24: 141-7.
- 6) Ikeda K, Arase Y, Kobayashi M, et al. Consistently low hepatitis B virus DNA saves patients from hepatocellular carcinogenesis in HBV-related cirrhosis. A nested case-control study using 96 untreated patients. *Intervirology* 2003; 46: 96-104.
- 7) Ikeda K, Kobayashi M, Saitoh S, et al. Significance of hepatitis B-virus DNA clearance and its early prediction in hepatocellular carcinogenesis in patients with cirrhosis undergoing interferon therapy—A long-term follow-up of a pilot study—. *J Gastroenterol Hepatol* 2004 (in press).
- 8) Oon CJ, Chen WN. Lymphoblastoid alpha-interferon in the prevention of hepatocellular carcinoma (HCC) in high-risk HBsAg-positive resected cirrhotic HCC cases: a 14-year follow-up. *Cancer Invest* 2003; 21: 394-9.
- 9) Kasahara A, Hayashi N, Mochizuki K, et al. Osaka Liver Disease Study Group. Risk factors for hepatocellular carcinoma and its incidence after



- interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998; 27: 1394-402.
- 10) Ikeda K, Saitoh S, Arase Y, et al. Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis type C: A long-term observation study of 1,643 patients using statistical bias correction with proportional hazard analysis. *Hepatology* 1999; 29: 1124-30.
  - 11) Kasahara A, Hayashi N, Mochizuki K, et al. The Osaka Liver Disease Study Group. Clinical characteristics of patients with chronic hepatitis C showing biochemical remission, without hepatitis C virus eradication, as a result of interferon therapy. *J Viral Hepat* 2000; 7: 343-51.
  - 12) Yabuuchi I, Imai Y, Kawata S, et al. Long-term responders without eradication of hepatitis C virus after interferon therapy: characterization of clinical profiles and incidence of hepatocellular carcinoma. *Liver* 2000; 20: 290-5.
  - 13) 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* 1995; 346: 1051-5.
  - 14) Suzuki K, Ohkoshi S, Yano M, et al. Sustained biochemical remission after interferon treatment may closely be related to the end of treatment biochemical response and associated with a lower incidence of hepatocarcinogenesis. *Liver Int* 2003; 23: 143-7.
  - 15) Testino G, Ansaldi F, Andorno E, et al. Interferon therapy does not prevent hepatocellular carcinoma in HCV compensated cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 1636-8.
  - 16) Nakaji M, Yano Y, Ninomiya T, et al. IFN-alpha prevents the growth of pre-neoplastic lesions and inhibits the development of hepatocellular carcinoma in the rat. *Carcinogenesis* 2004; 25: 389-97.
  - 17) Okuno M, Kojima S, Matsushima-Nishiwaki R, et al. Retinoids in cancer chemoprevention. *Curr Cancer Drug Targets* 2004; 4: 285-98.
  - 18) Kojima S, Okuno M, Matsushima-Nishiwaki R, et al. Acyclic retinoid in the chemoprevention of hepatocellular carcinoma (review). *Int J Oncol* 2004; 24: 797-805.
  - 19) Meydani M. Vitamin E. *Lancet* 1995; 345: 170-5.
  - 20) Kakizaki S, Takagi H, Fukusato T, et al. Effect of alpha-tocopherol on hepatocarcinogenesis in transforming growth factor-alpha (TGF-alpha) transgenic mice treated with diethylnitrosamine. *Int J Vit Nutr Res* 2001; 71: 261-7.
  - 21) Takagi H, Kakizaki S, Sohara N, et al. Pilot clinical trial of the use of alpha-tocopherol for the prevention of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Int J Vitam Nutr Res* 2003; 73: 411-5.
  - 22) Koga H. Hepatocellular carcinoma: is there a potential for chemoprevention using cyclooxygenase-2 inhibitors? *Cancer* 2003; 98: 661-7.
  - 23) Nakamoto Y, Kaneko S, Fan H, et al. Prevention of hepatocellular carcinoma development associated with chronic hepatitis by anti-fas ligand antibody therapy. *J Exp Med* 2002; 196: 1105-11.
  - 24) Manigold T, Rehermann B. Chronic hepatitis B and hepatocarcinogenesis: does prevention of "collateral damage" bring the cure? *Hepatology* 2003; 37: 707-10.
  - 25) Qian Y, Ling CQ. Preventive effect of Ganfujian granule on experimental hepatocarcinoma in rats. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 755-7.
  - 26) Sudakin DL. Dietary aflatoxin exposure and chemoprevention of cancer: a clinical review. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003; 41: 195-204.
  - 27) Kensler TW, Egner PA, Wang JB, et al. Strategies for chemoprevention of liver cancer. *Eur J Cancer Prev* 2002; Suppl 2: S58-64.
  - 28) Mallat DB, El-Serag HB. Interferon for postresection recurrence of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 3200-2.
  - 29) Franco J, Saeian K. Role of antiviral therapy in the prevention of hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2002; 13(9 Pt 2): S191-6.
  - 30) Blum HE. Molecular therapy and prevention of hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2003; 2: 11-22.
  - 31) Kakizoe T. Chemoprevention of cancer—focusing on clinical trials. *Jpn J Clin Oncol* 2003; 33: 421-42.
  - 32) Hilleman MR. Critical overview and outlook: pathogenesis, prevention, and treatment of hepatitis and hepatocarcinoma caused by hepatitis B virus. *Vaccine* 2003; 21: 4626-49.
  - 33) Rasi G, Pierimarchi P, Sinibaldi Vallebona P, et al. Combination therapy in the treatment of chronic

- viral hepatitis and prevention of hepatocellular carcinoma. *Int Immunopharmacol* 2003; 3: 1169-76.
- 34) Tabor E. Interferon for preventing and treating hepatocellular carcinoma associated with the hepatitis B and C viruses. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 297-305.
- 35) Omata M, Yoshida H. Resolution of liver cirrhosis and prevention of hepatocellular carcinoma by interferon therapy against chronic hepatitis C. *Scand J Gastroenterol* 2003; 237 (Suppl): 47-51.
- 36) Sun HC, Tang ZY. Preventive treatments for recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma—a literature review of randomized control trials. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 635-40.
- 37) O'Brien TR, Kirk G, Zhang M. Hepatocellular carcinoma: paradigm of preventive oncology. *Cancer J* 2004; 10: 67-73.
- 38) Yoshida H, Tateishi R, Arakawa Y, et al. Benefit of interferon therapy in hepatocellular carcinoma prevention for individual patients with chronic hepatitis C. *Gut* 2004; 53(3): 425-30.
- 39) Omata M, Yoshida H. Prevention and treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2004; 10(2 Suppl 1): S111-4.
- 40) Fecht WJ Jr, Befeler AS. Hepatocellular carcinoma: updates in primary prevention. *Curr Gastroenterol Rep* 2004; 6(1): 37-43.
- 41) Hino K, Okita K. Interferon therapy as chemoprevention of hepatocarcinogenesis in patients with chronic hepatitis C. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 19-22.

Annual Review しょうかき 消化器 2005 ©

---


発行 2005年 1月30日 初版 1刷

編集者 とだごうなろう 戸田剛太郎  
さいしよ ひろみつ 税所 宏光  
てらの ひさら 寺野 彰  
まくうち まさとし 幕内 雅敏

発行者 株式会社 中外医学社  
代表取締役 青木 滋

〒162-0805 東京都新宿区矢来町62  
電 話 03-3268-2701(代)  
振替口座 00190-1-98814 番

---

印刷/東京リスマチック(株) < KO・SH >  
製本/田中製本(株) Printed in Japan  
 <(株)日本著作出版権管理システム委託出版物>

*The Japanese Society of Gastroenterology*



**編集** 第91回日本消化器病学会総会 会長

**荒川泰行**

(日本大学医学部内科学講座消化器肝臓内科教授)

**肝・胆・膵**編

---

インターフェロン治療を施行した慢性C型肝炎および肝硬変例の長期予後	塩田 淳朗	258
C型肝炎に対するインターフェロン治療の生命予後改善効果	笠原 彰紀	262
60歳以上のC型肝炎に対するインターフェロン治療での長期的効果	荒瀬 康司	268
C型肝炎に対するPEG-interferon/ribavirin治療介入による		
発癌・予後に与える影響と治療成績	朝比奈靖浩	272
慢性C型肝炎に対するインターフェロン療法著効後の肝発癌に関する検討	小林佐和子	275
IFN治療著効後長期経過例における発癌—どのような症例が危険か?—	栗原 裕子	279
生命予後・死因からみたC型肝炎関連肝細胞癌切除例における		
インターフェロン治療の意義	上西 崇弘	281
HCV持続陰性化例に生じた肝細胞癌の予後	吉田 晴彦	285

### ワークショップ わが国におけるNAFLDの現状

健康な成人を母集団としたNAFLDの疫学調査	濱口 真英	289
NAFLD全症例に肝生検を勧めて—3年間115例からの検討—	角田 圭雄	293
NAFLDの進展メカニズムの解析：KKAYマウスの脂肪性肝炎における		
酸化ストレスの関与	奥村 京子	297
NASHの病期進展の危険因子としてのメタボリック症候群	小野 正文	301
NASHの活動性と高感度CRPとの関連	内原 正勝	305
NASHにおける肝マクロファージの機能低下と造影超音波による診断	宮原 健夫	309
NASHにおける肝組織像よりみた治療効果の検討	川中 美和	313

ワークショップ6

完治と発癌抑制を目指すIFN治療はC型慢性肝炎患者の生命予後・死因をどう変えたか ④

## 60歳以上のC型慢性肝炎に対する インターフェロン療法での長期的効果

虎の門病院消化器科

荒瀬康司 熊田博光

### はじめに

近年、C型慢性肝疾患の長期的な予後ならびにインターフェロン(以下IFN)などの抗ウイルス剤による治療効果、肝底護療法などにつき種々の報告がなされてきている。一方わが国では人口の高齢化がみられてきており、C型慢性肝炎に対する治療に際してはどの程度の年齢まで治療が必要かということは議論のあるところである。従来はIFN治療を受けている患者の多くは60ないし65歳未満の患者が多数であった。しかしながら近年人口の高齢化により60ないし65歳以上のC型慢性活動性肝炎例の割合も年々増加してきている。そこで従来まではIFN投与を、しばしば躊躇していた年齢の患者におけるC型慢性肝炎に対するインターフェロン(以下IFN)療法での治療効果からみた長期的予後、すなわち肝癌発生率、生存率、死因につき検討した。

### I. 対象および方法

対象は1987～2000年までに60歳以上でIFN単独療法を施行された459例とした。対象の内訳は年齢60～83歳(中央値63歳)、男女比229/230、治療前HCV-RNA量はamplicor定量法で<1->

5000KIU/ml(中央値450)、Genotypeは1b/2a/2b/その他:267/117/48/21であった。さらに治療前の病理学的stagingはF1/F2/F3/F4:171/142/31/61であった。IFNの治療法は2～8週連日+間歇投与法で6カ月までの投与が252例、4～8週の連日投与が66例、間歇投与が103例、長期的投与が38例であった。経過観察期間は中央値8年であった。治療効果判定は、ウイルス学的著効(SVR)、生化学的著効(IFN投与後GPT正常経過例:BR)、非著効(NR)の3群に分類して比較検討した。死因の解析で肝癌死、非代償性肝硬変の悪化による肝不全死および食道胃静脈瘤破裂による出血死を肝疾患関連死とした。累積肝発癌率・累積生存率はKaplan-Meier法とLog-rank testを用いて解析した。統計学的に $p<0.05$ で有意差ありとした。

### II. 結果

#### 1. IFN投与での治療成績

IFN投与後SVR129例(28.2%)、BR90例(18.5%)、NR240例(53.2%)であった。SVRに寄与する要因を多変量解析で検討すると、①HCV-RNA量が低率であること( $p<0.0001$ )、②geno-

type2であること ( $p < 0.0001$ ), ③肝の線維化が軽度であること ( $p = 0.0006$ ) の3因子がSVRに寄与する重要な因子であった。

## 2. IFN投与後の肝発癌

IFN投与後の治療効果別肝発癌はSVR例より6例, BR例より9例, さらにNR例より55例にみられた。治療効果別累積肝発癌率についてみると, SVR例では10年3.3%であり, 一方非SVR例では10年22.2%であった。さらに肝発癌に寄与する

要因についてCOXの比例ハザードモデルで検討すると, 肝組織進展度, トランスアミナーゼ, 性の3因子が重要であった(図1)。すなわち肝組織進展例, トランスアミナーゼ異常例および男性でIFN投与後の肝発癌が高率であった。

## 3. IFN投与後の生存率

IFN投与後の治療効果別死亡はSVR例より10例, 非SVR例より42例みられた。治療効果別累積生存率についてみると, SVR例では10年93.3%

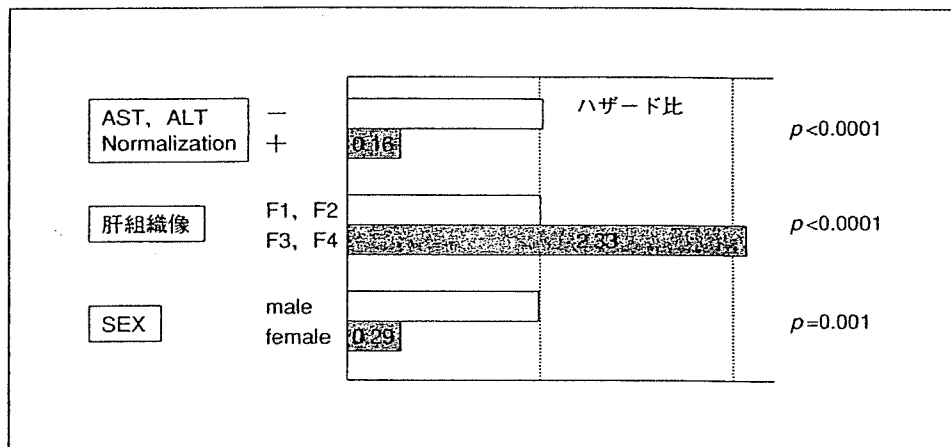


図1 60歳以上のC型慢性肝疾患例での肝癌発生に寄与する諸要因  
Cox regression (proportional hazards models)

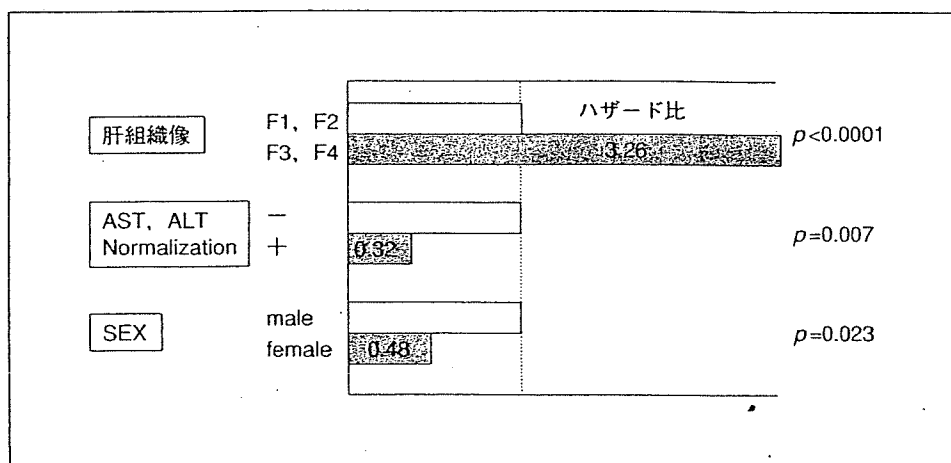


図2 60歳以上のC型慢性肝疾患例での死亡に寄与する諸要因  
Cox regression (proportional hazards models)



であり、一方非SVR例では10年83.4%であった。

次に死亡に寄与する要因についてCOXの比例ハザードモデルで検討すると、肝発癌に寄与した肝組織進展度、トランスアミナーゼ、性の3因子が重要であった(図2)。すなわち肝組織進展例、トランスアミナーゼ異常例および男性でIFN投与後の死亡が統計学的に高率であった。

次にIFN治療効果別に肝疾患関連死の割合について検討した。SVRで死亡した10例中肝疾患関連死は肝癌死した2例(20%)であった。一方非SVR例で死亡した42例では肝疾患関連死は29例(69%)とSVR例に比し高率であった。SVR例では肝疾患関連死の減少がみられると考えられた。

#### 4. IFN投与後の副作用

IFN治療に際しては常にその副作用が問題となる。今回対象とした60歳以上の459例中副作用による中止、減量例は49例(13.1%)であった。IFN長期投与を含めた累積の副作用脱落率は6カ月9.2%、1年14.1%、1.5年16.7%、2年20.9%であった。またIFNによる副作用脱落の原因の内訳は全身倦怠感が12例と最も多く、ついで抑うつなどの精神症状7例、血小板減少5例、不整脈悪化2例、皮疹2例、肺炎2例、その他10例であった。

次にIFNの副作用による脱落に寄与する要因についてCOXの比例ハザードモデルにて検討すると、IFN開始時の年齢が最も重要であり70歳未満に比し、70歳以上ではハザード比3.11倍でIFNの副作用脱落がみられ易いと判定された。

### Ⅲ. 考察

60歳以上でも組織学的に比較的進行したような例であれば、肝疾患が死因となることが高率に予

測される<sup>1)</sup>。したがってそのような症例には精神的、肉体的あるいは肝以外の全身状態などよりIFN投与に耐えられるようならば肝炎鎮静化のためにIFN投与をしてもよい場合があるのではないかと考えられる。Horiikeら<sup>2)</sup>は6カ月以内のIFN治療を受けた症例を60歳以上と未満の2群に分け、その治療効果につき検討した。60歳以上の19例(14例はIFN- $\alpha$ を2週連日投与、その後12~22週間週3回の間歇投与、5例はIFN- $\beta$ を6~8週間連日投与)でみるとウイルス排除率は26%(5/19)であり、60歳未満例の33%(13/52)と比べ有意差はみられなかったと報告している。また低ウイルス量では治療効果が良好であり、60歳以上でも、HCV-RNA量が低値な場合にはIFNを考慮してよいのではないかと報告している。

当院にて65歳以上でIFNを投与した87例の検討では、低ウイルス群をHCV-RNA量がプロープ法で経過中常時感度以下の群とした場合、低ウイルス群であれば、6週ないし8週の比較的短期間の投与でも88.9%(16/18)でウイルス排除がみられた。一方高ウイルス群はHCV-RNA量が常時1Meq/ml以上の群とした場合、高ウイルス群では2ないし8週連日+間歇の6カ月投与でも著効率は11.1%(2/18)であった。したがって65歳以上でも低ウイルス群であり、肉体的精神的にIFNに耐えられそうであればIFN治療は選択肢のひとつになると考えられる<sup>3)</sup>。

### 結語

IFN投与にてSVRおよびBRにまで至った症例では予後改善がみられた。これは肝疾患関連死が減少したことによると考えられた。

## 文献

- 1) Hoshida Y, Ikeda K, Kobayashi M et al : Chronic liver disease in the extremely elderly of 80 years or more : clinical characteristics, prognosis and patient survival analysis. *J Hepatol* **31** : 860-866, 1999
- 2) Horiike N, Masumoto T, Nakanishi K et al : Interferon therapy for patients more than 60 years of age with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* **10** : 246-249, 1995
- 3) Koyama K, Arase Y, Sezaki H et al : The efficacy of interferon therapy for patients of more than 65 years with chronic hepatitis C. *Intervirology* (in press)

# 消化器病学の進歩2005—モノグラフ

## 肝・胆・膵編

---

2005年12月31日 第1版第1刷発行

編集／荒川 泰行

発行者／跡見 裕

発行／財団法人 日本消化器病学会

〒104-0061 東京都中央区銀座8-9-13 銀座オリエントビル8階

☎/03-3573-4297 FAX/03-3289-2359

製作／株式会社メディカルレビュー社

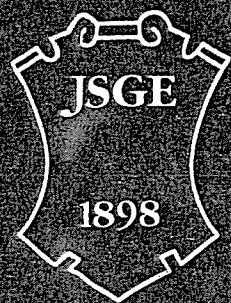
印刷・製本／クニメディア株式会社

---

©日本消化器病学会/2005/Printed in Japan

非売品

*The Japanese Society of Gastroenterology*



# 消化器病学の進歩 2005 —モノグラフ—

編集

第91回日本消化器病学会総会 会長

荒川泰行

(日本大学医学部内科学講座消化器肝臓内科教授)

肝・胆・膵編

---

新しい核酸アナログ治療による組織学的改善度と有効性	鈴木 義之	68
ラミブジン長期投与に伴う肝炎再燃の予測と対策： B型慢性肝炎ゲノタイプCにおける検討	中西 裕之	72

### シンポジウム3 肝細胞癌のラジオ波治療のQualityコントロールと長期予後及び今後の課題

肝癌ラジオ波治療における治療適応の決定とその予後	北村 敬利	76
当院における肝細胞癌に対するラジオ波焼灼術治療成績	井上 達夫	80
肝細胞癌に対するラジオ波凝固治療の長期予後向上に関する検討	斎藤 聡	84
肝癌に対するRFAの標準化に向けて	相方 浩	88
肝細胞癌に対するラジオ波焼灼療法 of 長期予後と局所成績向上のための工夫	広岡 昌史	92
肝細胞癌に対するラジオ波焼灼療法における再発と予後：特に局所再発の検討	岩田 郁	96
RFAの治療件数を増やすことにより局所再発率及び合併症の頻度は減少する	清家 正隆	100

### シンポジウム4 肝線維化抑制の治療へのニューアプローチ

C型慢性肝疾患に対するインターフェロン治療の肝線維化抑制とその発癌阻止効果	大越 章吾	104
慢性肝炎に対する炎症抑止は肝線維化の改善をもたらす	藤原 明子	107
TGF- $\beta$ /Smadシグナルを標的とした肝線維化治療のストラテジー	稲垣 豊	111
肝細胞アポトーシスによる肝線維化進展機構	竹原 徹郎	115
Autotaxin及びlysophosphatidic acidの肝線維化における意義について	池田 均	120
アンギオテンシンII 1型受容体拮抗薬の肝線維化抑制作用の検討	伊藤 純一	123
アンギオテンシンII受容体拮抗薬による肝星細胞活性化の阻害： NASHに対する抗線維化療法	横浜 吏郎	127

### パネルディスカッション6 わが国における急性膵炎の診断と重症度判定基準の問題点と再検討

基調講演 急性膵炎臨床診断基準・重症度判定基準の改定にむけて	武田 和憲	132
急性膵炎の重症度判定基準の問題点とその対策—市中病院の実際の臨床経験から—	古屋 智規	136
厚生省重症度判定基準(1997年)の問題点—重症急性膵炎全国調査からの解析—	木原 康之	140
急性膵炎重症度評価における厚生省基準各因子の陽性率と予後への影響	横江 正道	144
急性膵炎重症化予知因子項目の検討	木村 憲治	148
本邦における急性膵炎の重症度判定基準の再検討	三宅 正展	152
当院における重症急性膵炎における予後判定スコアの有用性についての検討	詫間 義隆	157
重症急性膵炎の重症度判定基準の再検討と新たな予後因子の有用性	北村 勝哉	161
急性膵炎重症度判定基準の問題点	洪 繁	165
新しい判定基準案から院内予測死亡率を導く理論式作成の試み	阪上 順一	169