

シンポジウム2

B型慢性肝炎の病態別の抗ウイルス療法の現状と今後の課題 ③

## 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

虎の門病院肝臓センター

鈴木義之 鈴木文孝 熊田博光

### はじめに

lamivudineの登場によりB型慢性肝炎に対する治療法は大きく様変わりした。長期投与の有用性が認められる一方で、年率10%という高い耐性ウイルスの出現による肝炎の再燃が問題となっている。これまでにlamivudine耐性株によるbreakthrough hepatitisに対してはインターフェロン治療が第一選択とされ重症化を回避し肝炎を沈静化するとされてきたが、投与期間の問題もあり十分な効果が得られていない。その後新たな治療薬として2004年12月にlamivudine変異株に対するadefovir dipivoxilが認可され、現在治験進行中のentecavirとあわせて二つの核酸アナログ製剤が現実味をもった治療法である。この二剤の有効性についてはすでに数多くの報告があり、lamivudineに取って代わる第一選択薬となる可能性も持っている。しかしながら、現時点ではadefovir dipivoxilの単独投与は保険で認められていない為ほとんど行われておらず、entecavirについてもいまだ治験中であるため今回はlamivudine長期投与に伴う耐性株の出現により生じるbreakthrough hepatitisに対する有効性について検討した。

### I. 対象

1995年9月より2004年12月までに虎の門病院においてlamivudine治療を導入した704例全例のうちbreakthrough hepatitisを起こした症例に対して新しい核酸アナログ製剤を投与した71例を対象とした。症例の内訳は、adefovir dipivoxil併用投与症例52例とentecavir単独投与症例19例である。

### II. 方法

#### 1. adefovir dipivoxil 投与群

lamivudine投与中にYMDD変異株が出現し、HBV-DNAの上昇と肝酵素の上昇を認めた症例に対してadefovir dipivoxilを10mg/日の用量でlamivudineと併用投与を行い、HBV-DNA陰性化率とALT正常化率といった治療反応性につき検討した。

#### 2. entecavir 投与群

lamivudine投与中にYMDD変異株が出現し、HBV-DNAの上昇と肝酵素の上昇を認めた19症例に対してlamivudineを中止後、entecavirの投与を行った。投与法は無作為割付二重盲検試験と

表1 Adefovir投与群の治療反応性

n=52

	24週	48週	72週
ALT 正常化率 (50IU/l以下)	81.3%	88.2%	100%
HBV-DNA 陰性化率 (2.6log copy/ml以下)	61%	81%	93%

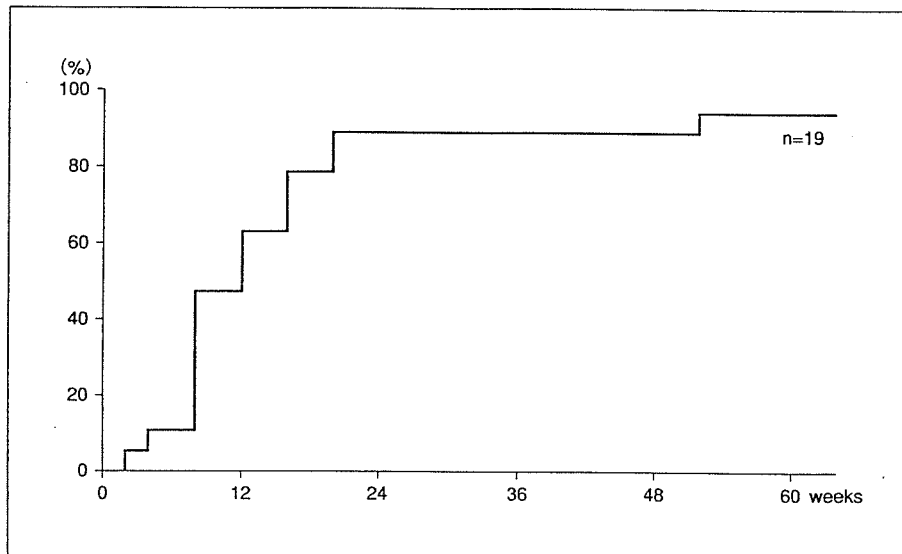


図1 Lamivudine breakthrough hepatitisに対するEntecavir投与症例におけるALTの正常化率

は、0.5mg群と1.0mg群の二群に割り付け、52週終了後、全例1.0mgで継続投与を行っている。これらの群も adefovir dipivoxil投与群と同様HBV-DNA陰性化率とALT正常化率につき検討した。また、このうち同意の得られた12症例については投与開始前と52週終了時点で肝生検を行い、組織学的変化についても検討した。

### III. 結果

#### 1. adefovir dipivoxil投与群

adefovir 併用投与による治療反応性を表1に示す。投与24週後のHBV-DNA陰性化率は61%で

ALT正常化率は81.3%であった。72週には、それぞれ93%、100%へと治療反応性は著明に向上しており、従来の報告どおり抗ウイルス効果が強力なことが明らかとなった。紙面の関係もあり詳細については省略させていただくが、中央値で見るとHBV-DNAは12週目で3.0 log copy/ml、24週目で2.6 log copy/ml以下となっている。ALTの反応はそれよりも早く、中央値で見ると8～12週間に正常化している。

#### 2. entecavir投与群

治験のkey open前の検討のため投与量別の検

討は行えず、0.5mg群と1.0mg群を合わせたままで以下の検討を行った。図1に示すように12週の時点で47.3%の症例がALTの正常化が得られ、24週で83.3%であった。ALTの正常化率はadefovir併用投与と遜色ないが、一方、HBV-DNA陰性化率は24週で8.3%と、抗ウイルス効果においては短期間の検討ではadefovir併用投与に比べ劣っていた。次に組織学的検討であるが、12例の開始時点の組織は、F1：6例、F2：3例、F3：3例、A1：6例、A2：6例であり、1年後の改善率をみると、stageは改善2例(16.7%)、不変9例(75%)、悪化1例(8.3%)であった。Gradeでは、改善9例(75%)、不変3例(25%)で悪化例は認めなかった。これを、HAI scoreで検討してみると、total scoreでは66.7%に2ポイント以上の改善がえられた。これをさらに詳細にみると、壊死炎症所見の改善は認めるものの、fibrosisについては全例不変であった。

#### IV. 考案

lamivudine投与中にYMDD変異株が出現し、breakthrough hepatitisを起こした症例に対して二種類の核酸アナログを投与しその治療反応性と組織学的改善度について検討を行った。adefovir dipivoxilについては従来の報告どおりその治療反応性は良好であり、72週時点で、ALT正常化率100%、HBV-DNA陰性化率93%と良好な成績を示した。今回の症例は、2004年12月に保険診療で認可された治療法と同様にすべてlamivudineとの

併用投与である。これらの52例においては現在までに新たな変異ウイルスの出現や、肝炎の再燃は認められておらず一部に抗ウイルス効果の不十分な症例はあるものの経過は良好である。欧米においては、adefovir dipivoxil単独投与の場合変異株が出現するとの報告があるが本邦のようなlamivudineとの併用療法では変異株の出現はみられない。

entecavirはadefovir dipivoxilと違い単独投与であるためか、抗ウイルス効果においてやや劣っているが、今後長期間の投与に移行した場合そのウイルス効果がどのような推移を示していくかは今後の動向をもう少しみていかなければ結論はできないと考える。また、組織学的変化は少数例での検討となっているため結論をだすのは早計と思われるが、ALTの改善度が示すように、肝炎の再燃が沈静化されることで壊死炎症所見が改善されることは明らかであり、今後安定化した状態が継続すれば線維化についても改善が期待されるのではないかと考えている。

#### V. まとめ

breakthrough hepatitisに対する抗ウイルス効果は、lamivudineに併用するAdefovirの方がより強力であった。しかしながら、entecavirもALT改善率は同等であり、組織学的改善度においても良好な結果が得られており、今後この二剤の適応については病態に応じた適応を十分に検討すべきと考える。

## 文献

- 1) Chris Westland, William Delaney, Huiling Yang et al : Hepatitis B Virus Genotypes and Virologic Response in 694 Patients in Phase III Studies of Adefovir Dipivoxil. *Gastroenterology* **125** : 107-116, 2003
- 2) Marion G peters, H.W. Hann, Paul Martin et al : Adefovir Dipivoxil Alone or in Combination with Lamivudine in Patients with Lamivudine-Resistant Chronic Hepatitis B. *Gastroenterology* **126** : 91-101, 2004
- 3) Hosaka Tetsuya, Fumitaka Suzuki Yoshiyuki Suzuki et al : Adefovir dipivoxil for treatment of break-through hepatitis caused by lamivudine-resistant mutants of hepatitis B virus. *Intervirology* **47** : 362-369, 2004
- 4) Ching-Lung Lai, Mohamed Rosmawati, Judy Lao et al : Entecavir is Superior to Lamivudine in Reducing Hepatitis B Virus DNA in Patients with Chronic Hepatitis B Infection. *Gastroenterology* **123** : 1831-1838, 2002
- 5) Leonieke MM. Wolters, Bettina E Hansen, Hubert GM Niesters, et al : Viral dynamics during and after entecavir therapy in patients with chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology* **37** : 137-144, 2002

## 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

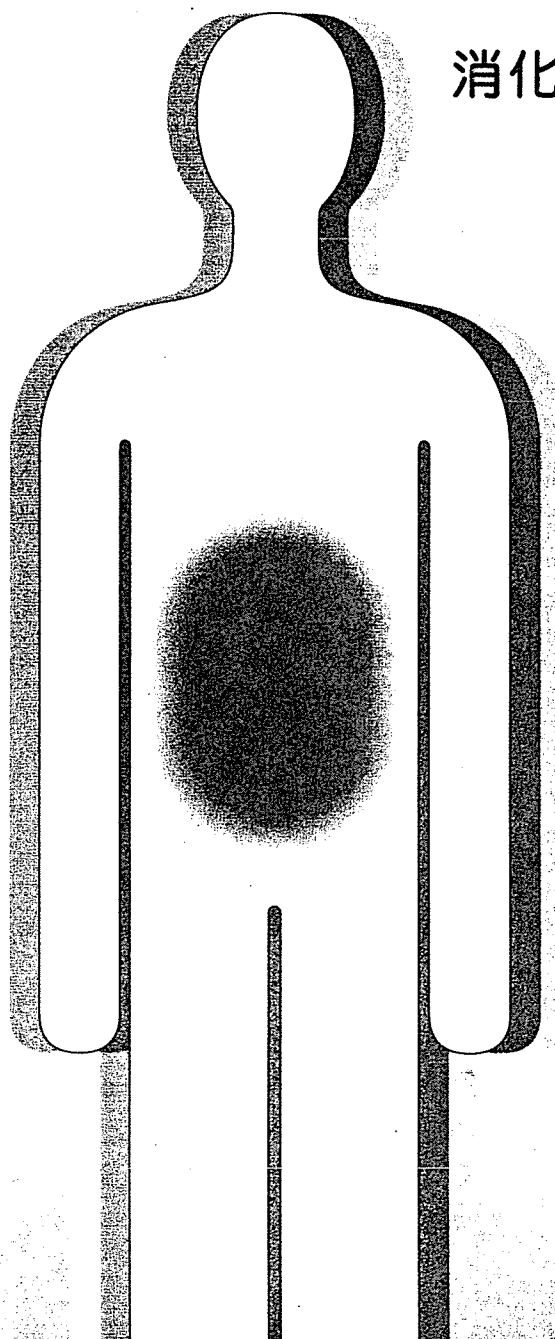
最新医学 別冊

診断と治療のABC 27

# ウイルス性肝炎

消化器 3

編集 林 紀 夫



最新医学社

## 第6章 C型慢性肝炎の診断と治療

## C型慢性肝炎に対する肝庇護療法

C型肝炎ウイルス陽性の慢性肝疾患で抗ウイルス療法無効症例、副作用などの関係で抗ウイルス療法が行えなかった症例では経過中の肝発癌が重要な問題となる。このような症例に対してはグリチルリチン製剤、ウルソデオキシコール酸、除鉄療法などにて肝炎の鎮静化を目指す必要がある。特に肝の Stage が F<sub>2</sub> 以上、55 歳以上、男性では肝発癌率が高率であり肝発癌を抑制するためにはトランスアミナーゼの正常化を目指す必要があると考えられた。

## はじめに

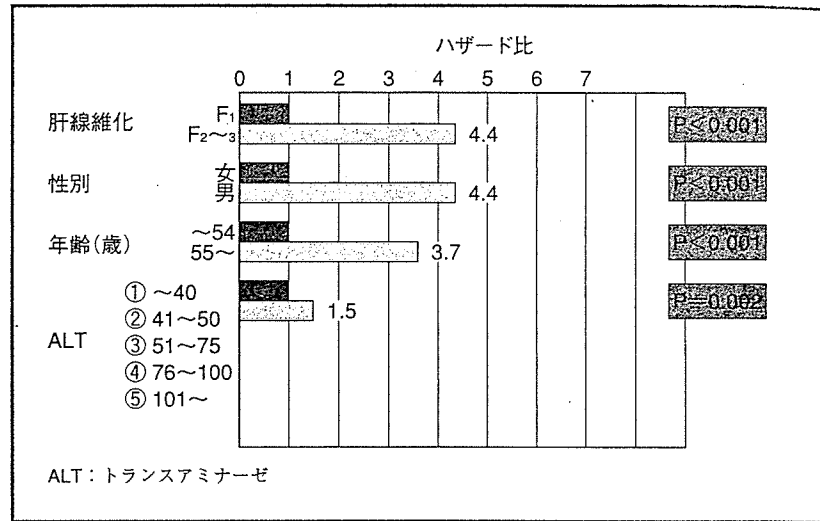
C型肝炎ウイルス (HCV) 陽性の慢性肝疾患患者にとって最も問題となるのは経過中の肝発癌であり、この肝発癌を抑制するために種々の治療が行われる。通常 HCV 陽性慢性肝疾患症例に対する最良の治療は HCV の駆除であり、それを目的にインターフェロン (IFN) などによる抗ウイルス療法が行われている。しかしながら、IFN 治療でのウイルス排除率は必ずしも満足のいくものではない。すなわち、本邦でC型慢性肝炎の 50% 強を占める genotype 1b かつ高ウイルス量患者でのウイルス排除率は最も強力な抗ウイルス作用を有するペグ (PEG)-IFN+リバビリンの1年投与でも 40~50% であり、残りの症例ではウイルス排除は行えない状況である。このように IFN にてウイルス排除ができなかった場合には肝庇護療法などにて肝炎を鎮静化し肝発癌を抑制する必要がある。

## ●キーワード

C型肝炎ウイルス  
肝庇護療法  
グリチルリチン  
除鉄療法

そこで今回はC型慢性肝炎に対する肝庇護療法というタイトルで① HCV と肝細胞癌との関係、② 肝庇護療法の適応、③ 肝庇護療法の現況につき記していく。

図1 C型慢性肝炎からの発癌に寄与する要因



### HCV と肝細胞癌との関係

HCV 陽性例において最も問題となるのは経過中の肝発癌である<sup>1-3)</sup>。当院で腹腔鏡・肝生検にて病理学的に慢性肝炎あるいは肝硬変と診断され、IFN 治療を施行されていない慢性肝炎 452 例、肝硬変 580 例での年間肝癌発生率についてみると、F<sub>1</sub> は 0.4%，F<sub>2</sub> では 2%，F<sub>3</sub> では 4%，F<sub>4</sub> では 6% であった。さらに、HCV 陽性慢性肝疾患例での肝癌発生に関しては肝の組織学的進展度以外に種々の要因が関係している。すなわち、加齢、男性、トランスアミナーゼ (ALT) 高値例などでより肝発癌が起りやすい。これらの要因のうち治療により修正可能な因子は ALT である (図1)。現時点ではウイルスは排除しなくても ALT を低下させるような治療により肝発癌率が低下するというコンセンサスが得られている。

### 肝庇護療法の適応 (表1)

C型慢性肝炎で肝庇護療法が適応になるのは、次の3条件を有した ALT 異常例である。すなわち、① IFN 治療にてウイルス排除が行えなかった症例、② IFN あるいはリバビリンなどの副作用により抗ウイルス療法が遂行不能であった症例、③ 患者自身の合併症、年齢、体力面などより抗ウイルス療法が好ましくないと考えられた症例であ



表1 C型慢性肝炎に対する肝庇護療法の適応

以下の条件を有した ALT 異常例

1. IFN 治療にてウイルス排除が行えなかった症例
2. IFN あるいはリバビリンなどの副作用により抗ウイルス療法が遂行不能であった症例
3. 患者自身の合併症、年齢、体力面などより抗ウイルス療法が好ましくないと考えられた症例

ALT: トランスアミナーゼ, IFN: インターフェロン

表2 C型慢性肝炎に対する主な肝庇護療法

1. グリチルリチン製剤 (強力ネオミノファーゲンシー®)
2. ウルソデオキシコール酸
3. 除鉄療法 (瀉血など)
4. 抗線維化療法
5. 抗酸化療法

る。特に肝発癌が高率と考えられるのは、肝の Stage が F<sub>2</sub> 以上、年齢は 55 歳以上、性では男性の ALT 異常例である。慢性肝炎でもこれらの要件を備えた症例では、肝発癌は年率 4% である。このような症例では肝発癌を抑制するためには ALT を正常値に押さえ込むことが必要となる。

### 肝庇護療法の実際 (表2)

#### 1. 強力ネオミノファーゲンシー®

グリチルリチンをその主成分とする強力ネオミノファーゲンシー® (SNMC) は NF- $\kappa$ B の結合阻害、腫瘍壊死因子 (TNF) を介したアポトーシス阻害など種々のサイトカインを介した肝細胞膜安定化作用などにより肝炎鎮静化に働くと考えられている。実際 SNMC は HCV 陽性の慢性肝疾患例に使用され血清 ALT の安定化がみられるとの報告が数多くなされている (表3)<sup>4-6)</sup>。飯野らは、C型慢性肝炎 178 例に SNMC 1 回量 40 ml を連日投与し、投与開始より 2 週間終了時点で ALT が正常上限の 1.5 倍以下にまで低下しなかった 100 例を無作為化比較対照試験 (RCT) にて 2 群に分け、SNMC を 1 回量 100 ml に増量して週 3 回投与した群と、SNMC 1 回量 40 ml のま

表3 C型慢性肝炎に対する SNMC の ALT 安定化効果  
—無作為化比較対照試験 (RCT)—

<p>&lt;ALT 安定化&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Suzuki H: Asian Med J 26: 423, 1983. 99例 4週投与群とプラセボ群での比較—有意差あり</li> <li>• Rossum: J Gastroenterol Hepatol 14: 1093, 1999. プラセボ群および 40, 80, 120 ml//日週3回投与群を比較—有意差あり</li> </ul> <p>&lt;用量用法比較試験&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• lino S: Hepatol Res 19: 31, 2001. 178例に 40 ml//日3週投与 ALTが1.5倍未満に至らなかった100例 100 ml//日群と 40 ml//日継続群での比較—有意差あり</li> <li>• Rossum: Am J Gastroenterol 96: 2432, 2001. 100 ml//日を週3回投与群と週6回投与群で比較—有意差あり</li> </ul> <p>SNMC: 強力ネオミノファーゲンシー®, ALT: トランスアミナーゼ</p>
--

まで週3回投与を継続した群とを比較検討している。ALTの改善を、ALT正常上限の1.5倍以下までの改善、あるいはALTの25%以上の改善と定義すると、両群での改善率の割合はSNMC 100 ml投与群で52.3%、40 ml群では26.1%と100 ml投与群で有意に高率であったと報告し、SNMC大量投与の有用性を記している。

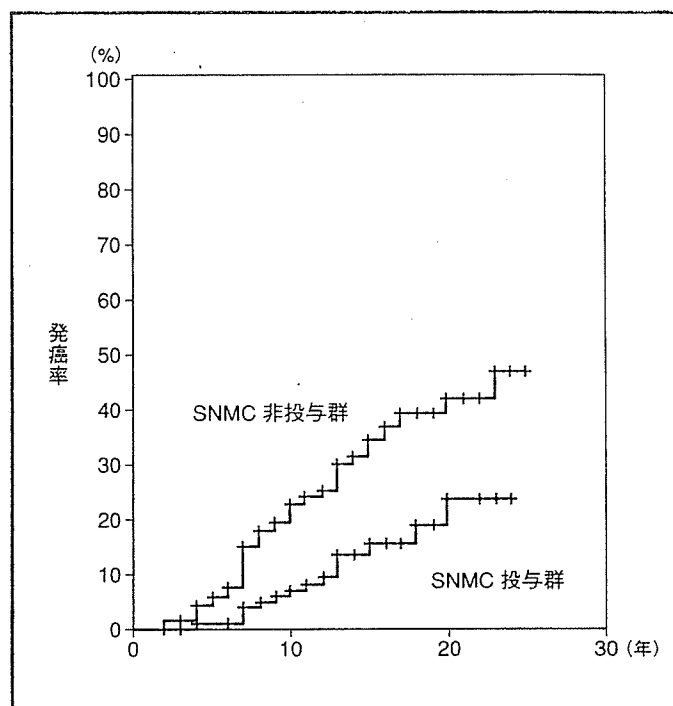
SNMCのALT安定化に関する報告は欧州でもなされている。すなわち、Rossumらによる二重盲検RCTの報告がある。

彼女らによると、SNMC (40, 80, 120 ml/回を週3回)投与群ではプラセボを投与したコントロール群に比しALTの低値安定化効果が有意に認められたの結論がなされている。また、彼女らは別の論文で、SNMC 1回量 100 mlを週3回投与する場合に比し、週6回投与した方が有意にALT安定化効果があるとしている。

次に、C型慢性肝炎にSNMCの長期的な使用が実際肝発癌の抑制をもたらさるかという点が問題になる。そこで、当院で組織学的に診断されたC型慢性肝炎症例での長期的なSNMCの効果につき検討した。1977年から1984年までの間に、腹腔鏡・肝生検を施行され慢性肝炎と診断され-80℃保存血清でHCV抗体が陽性でALTが異常値であったことよりSNMCを1回量40ないし100 mlで開始し、以後週2ないし7回の投与を継続した例は170例であった。一方、ALTが正常上限の2倍以上を繰り返していたにもかかわらず、SNMC投与の依頼可能な施設が自宅近くになかったためビタミンなどの一般的な肝保護薬の投与に終始した症例を、肝生検の古い順に170例をコントロールとした。これらSNMC投与群とSNMC非投与群における肝癌発生率につき検討した。

SNMC投与群では肝癌発生率は10年後8%、20年後22%であっ

図2 SNMCの有無からみたC型慢性肝炎からの肝発癌率



た。これに比し SNMC 非投与群では 10 年後 18%, 20 年後 42% であり, SNMC 投与群で肝癌発生率が低い傾向がみられた (図 2)。SNMC 投与の有無でみると投与群に比し, 非投与群では肝癌発生率は 1.96 倍と算出された。以上より SNMC を投与した場合, SNMC で ALT を低値安定化しきるということは肝癌の発生率が抑制しうると考えられた。

SNMC はその副作用として低 K 血症, 高血圧などが時にみられるが軽微なことが多く 70 歳以上でも使用可能と考えられる。

## 2. ウルソデオキシコール酸 (UDCA)

UDCA の主たる作用は肝細胞膜を保護することである。すなわち, 肝細胞障害性の胆汁酸と置換する作用, 免疫調整作用, アポトーシス抑制作用などにより肝細胞膜の保護に役立つ。Takano らは UDCA 1 日量 150 mg, 600 mg および 900 mg を RCT にて検討し, 600 および 900 mg 投与群では ALT の改善が良好であったと報告している<sup>7)</sup>。現在 C 型慢性肝炎に対し効果的な投与量は 600 ~ 900 mg/日である (表 4)。UDCA は一般的にその副作用が軽微であるが, 胃不快感, 下痢, 便秘などの消化器症状が時にみられる。

## 3. 除鉄療法

肝細胞内の過剰鉄は過酸化水素と反応しヒドロキシルラジカルなどのラジカルを発生する。このラジカルは細胞構成成分であるタンパク質, 脂質, 核酸などと反応し細胞障害をもたらす, 細胞をアポトーシスへと導く。したがって, 肝の過剰鉄を減少させることは肝炎鎮静化に作用すると考えられる。C 型慢性肝炎に対する瀉血療法の最初は Hayashi らによるもので, 10 例の C 型慢性肝炎に対し血清フェリチン値が 10 ng/ml 以下になるまで瀉血を繰り返したところ, 平均

表4 C型慢性肝炎に対するUDCAでのALT安定化効果

<p>&lt;ALT安定化&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Puoti C: Lancet 341: 1413-1414, 1993. UDCA 450 mgにてALT, <math>\gamma</math>GTPが有意に低下</li> <li>• Takano S: Hepatology 20: 558-564, 1994. 非投与群および150, 600, 900 mg/日投与群を比較-600, 900 mg投与群でALT改善</li> </ul> <p style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">効果的なUDCA投与量は600~900 mg/日である</p> <p>UDCA: ウルソデオキシコール酸, ALT: トランスアミナーゼ, <math>\gamma</math>GTP: <math>\gamma</math>-グルタミントランスペプチダーゼ</p>
--

表5 C型慢性肝炎に対する除鉄でのALT安定化効果

<p>&lt;ALT安定化&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hayashi H: Am J Gastroenterol 89: 986-988, 1994. 10例にフェリチンが10 ng/mlまで瀉血を繰り返したところALTの平均値が152 IU/Lより55 IU/Lまで低下</li> <li>• Piperno A: Liver 16: 248-254, 1996. C型慢性肝炎の治療として瀉血が有用である。</li> </ul> <p>&lt;肝線維化抑制, 肝発癌抑制&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Yano M: Am J Gastroenterol 97: 133-137, 2002. 長期の除鉄により肝線維化の進行が抑制される。</li> <li>• Kato J: Cancer Res 61: 8697-8702, 2001. IFN無効34例に6年間の除鉄療法を行なったところ肝発癌は1例もみられなかった。</li> </ul> <p>ALT: トランスアミナーゼ</p>
--

ALTは152 IU/Lより55 IU/Lまで改善し, 5例でALTが正常化したと報告されている<sup>8)</sup>。またKatoらは, IFN無効のC型慢性肝炎34例に瀉血と鉄制限食による除鉄療法を6年間施行したところ肝発癌は1例も見られなかったと報告している(表5)<sup>9)</sup>。

以上のように, 除鉄療法はC型慢性肝炎で鉄過剰の患者に対しては有用な治療の一つと考えられる。しかしながら瀉血は時に副作用を伴う。すなわち, 貧血により虚血性心疾患, 慢性呼吸不全の悪化などがみられうる。また, 肝硬変などの進行例に瀉血療法を行なえば低アルブミン, さらに浮腫も起りうる。したがって, 患者さんが鉄過剰状態の際に除鉄を行いうるか否かについては症例ごとに綿密に検

討し, さらに除鉄療法施行中もきめ細かい観察が必要となる。

#### 4. その他の肝庇護薬

C型慢性肝炎での肝発癌率は, 肝線維化の増加につれて増加する。したがって, 肝線維化抑制はC型慢性肝炎の有効な治療法と考えられる。近年アンジオテンシンII受容体拮抗薬が肝線維化を改善するとの報告がSchneider, 河田らによってなされ, 注目されている。

また, C型慢性肝炎では酸化ストレスの関与も明らかにされつつある。活性酸素などの酸化ストレスは, 細胞内核酸に障害をもたらし, 肝腫瘍形成に関与する可能性がある。抗酸化薬であるビタミンE投与により腫瘍形成が抑制されるとの報告もなされてきた。ビタミンC

Eなどによる抗酸化療法が真に有用であるならば、これらの薬剤はその副作用は軽微であるゆえ、今後有望な肝庇護薬になりうると考えられる。

### おわりに

C型の慢性肝疾患で肝の Stage が F<sub>2</sub> 以上、55 歳以上、男性では肝発癌率が高率であり肝発癌を抑制するためには ALT の正常化を目指して治療する必要があると考えられた。

荒瀬 康司

### 参考文献

- 1) Imonetti RG, et al: Hepatitis C virus as a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. A case control study. *Ann Intern Med* 116: 97-102, 1992.
- 2) Kiyosawa K, et al: Natural history of hepatitis C. *Intervirology* 37: 101-107, 1994.
- 3) Ikeda K, 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) Iino S, et al: Therapeutic effects of stronger neo-minophagen C at different doses on chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Hepatology Res* 19: 31-40, 2001.
- 5) Van Rossum TG, et al: Intravenous glycyrrhizin for the treatment of chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 14: 1093-1099, 1999.
- 6) Arase Y, et al: The long term efficacy of glycyrrhizin in chronic hepatitis C patients. *Cancer* 79: 1494-1500, 1997.
- 7) Takano S, et al: A multicenter randomized controlled dose study of ursodeoxycholic acid for chronic hepatitis C. *Hepatology* 20: 558-564, 1994.
- 8) Hayashi H, et al: Improvement of serum aminotransferase levels after phlebotomy in patients with chronic active hepatitis C and excess hepatic iron. *Am J Gastroenterol* 89: 986-988, 1994.
- 9) Kato J, et al: Normalization of elevated hepatic 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels in chronic hepatitis C patients by phlebotomy and low iron diet. *Cancer Res* 61: 8697-8702, 2001.

## 執筆者

- 林 紀夫 大阪大学大学院医学系研究科分子制御治療学 教授  
三代 俊治 東芝病院 研究部 部長  
小宮 裕 広島大学大学院医歯薬学総合研究科疫学・疫病制御学  
田中 純子 広島大学大学院医歯薬学総合研究科疫学・疫病制御学 助教授  
吉澤 浩司 広島大学大学院医歯薬学総合研究科疫学・疫病制御学 教授  
石川 哲也 愛知医科大学 消化器内科 講師  
各務 伸一 愛知医科大学 消化器内科 教授  
広石 和正 昭和大学医学部 消化器内科 講師  
平出 綾子 昭和大学医学部 消化器内科  
坂木 理 昭和大学医学部 消化器内科  
井廻 道夫 昭和大学医学部 消化器内科 教授  
仁科 惣治 山口大学医学部 消化器病態内科学  
日野 啓輔 山口大学医学部 保健学科病態検査学 助教授  
沖田 極 山口大学医学部 消化器病態内科学 教授  
奥瀬 千晃 聖マリアンナ医科大学 消化器肝臓内科  
四柳 宏 聖マリアンナ医科大学 消化器肝臓内科 講師  
山田剛太郎 川崎医科大学附属川崎病院肝臓・消化器病センター 副院長  
持田 智 埼玉医科大学 消化器・肝臓内科 教授  
飯野 四郎 医療法人社団静山会清川病院 院長  
伊与田賢也 独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 消化器科  
結城 暢一 独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 消化器科 医長  
山本 佳司 独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 消化器科 医長  
加藤 道夫 独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 消化器科 部長  
緒方 啓 久留米大学医学部 第二内科  
井出 達也 久留米大学医学部 第二内科 講師  
佐田 通夫 久留米大学医学部 第二内科 教授  
矢野 公士 独立行政法人国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター  
国際医療協力室 室長  
田中 榮司 信州大学医学部 消化器内科 助教授  
内木 隆文 岐阜大学医学部 消化器病態学  
内藤 智雄 岐阜大学医学部 消化器病態学  
森脇 久隆 岐阜大学医学部 消化器病態学 教授

横須賀 収 千葉大学大学院医学研究院腫瘍内科学 講師  
住 一 千葉大学大学院医学研究院腫瘍内科学  
八橋 弘 独立行政法人国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター  
治療研究部 部長  
保坂 哲也 虎の門病院消化器科  
熊田 博光 虎の門病院消化器科 副院長  
南 祐仁 京都府立医科大学大学院医学研究科消化器病態制御学  
岡上 武 京都府立医科大学大学院医学研究科消化器病態制御学 教授  
加藤 直也 東京大学大学院医学系研究科消化器内科  
小俣 政男 東京大学大学院医学系研究科消化器内科 教授  
堀池 典生 愛媛大学医学部第三内科 助教授  
恩地 森一 愛媛大学医学部第三内科 教授  
松本 晶博 信州大学医学部消化器内科  
清澤 研道 信州大学医学部消化器内科 教授  
小橋 春彦 岡山大学大学院医歯学総合研究科消化器・肝臓・感染症内科  
高木章乃夫 岡山大学大学院医歯学総合研究科消化器・肝臓・感染症内科  
白鳥 康史 岡山大学大学院医歯学総合研究科消化器・肝臓・感染症内科 教授  
茶山 一彰 広島大学大学院医歯薬学総合研究科分子病態制御内科学 教授  
吉岡健太郎 藤田保健衛生大学内科（消化器）助教授  
泉 並木 武蔵野赤十字病院消化器科 部長  
大竹 孝明 旭川医科大学第三内科  
高後 裕 旭川医科大学第三内科 教授  
荒瀬 康司 虎の門病院内科消化器科 医長  
笠原 彰紀 大阪大学大学院医学系研究科生体機能調節医学（総合診療部）助教授  
平松 直樹 大阪大学大学院医学系研究科分子制御治療学

掲載順

---

新しい診断と治療のABC 27 / 消化器 3  
ウイルス性肝炎

2005年 最新医学 別冊  
平成17年 2月25日発行

定価 5,250円 (本体 5,000円) (送料 340円)

編集 林 紀夫

発行人 高嶋 彰

発行所 株式会社 最新医学社

大阪市中央区道修町4丁目7番6シオノギ道修町ビル (〒541-0045)

電話 06 (6222) 2876 FAX 06 (6233) 8318


<http://www.suishin-igaku.co.jp/>

振替口座 00980-1-143478

印刷所 土山印刷株式会社

京都市南区吉野院辻ノ東町7 (〒601-8305)

---

 (株)日本著作出版権管理システム委託出版物) 本誌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、そのつと別に (株)日本著作出版権管理システム (電話 03-3817-5670, FAX 03-3815-8189) の許諾を得てください。



*The Proceedings of The 25rd Inuyama Symposium 2005*

# ウイルス肝炎からの 発癌とその予防

犬山シンポジウム記録刊行会 編

アーケメディア

# 目次

## 序—今回の主題 “ウイルス肝炎からの発癌とその予防”

.....米国公益法人国際肝臓研究所 谷川 久一... 3

### セッション1 ●発癌とその背景

司会 信州大学 清澤 研道  
大阪大学 林 紀夫

#### 【主題演題】

1. B, C型肝炎の背景.....虎の門病院肝臓科 池田 健次, 他...15
2. 非B非C型肝炎について.....大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学 林 紀夫, 他...23

#### 【一般演題】

1. 各種B型肝炎におけるHBV全塩基配列の検討  
.....千葉大学大学院医学研究院腫瘍内科 横須賀 収, 他...28
  2. B型慢性肝炎および肝硬変における肝発癌リスク軽減の観点から見たラミブジンの効果  
.....岡山大学大学院医歯薬学総合研究科消化器・肝臓・感染症内科 小橋 春彦, 他...36
  3. HBV遺伝子型別にみた肝癌例の臨床像.....岩手医科大学第1内科 鈴木 一幸, 他...45
  4. HBc抗体は、HCV関連肝癌の発症に関与する：HCV高感染地区で得られた知見  
.....久留米大学医学部第2内科学講座 佐田 通夫, 他...51
  5. 世界におけるHCV拡散時期と肝癌死亡率の関係  
.....名古屋市立大学大学院医学研究科臨床分子情報医学 溝上 雅史, 他...55
  6. C型肝炎の自然経過：なぜ日本の肝癌が多いのか  
.....国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター 八橋 弘, 他...63
  7. 血中SHAP-HA複合体の肝癌を含む肝疾患の病態との関連  
.....愛知医科大学消化器内科 各務 伸一, 他...71
  8. C型慢性肝疾患における肝発癌を規定する宿主要因  
.....埼玉医科大学消化器・肝臓内科 持田 智, 他...77
  9. 非B非C型肝炎の背景因子に関する検討.....札幌厚生病院消化器科 豊田 成司, 他...83
- 総合討論.....91

**セッション2 ●発癌の機序**

司会 社会保険下関厚生病院 沖田 極  
 東京大学 小俣 政男

**【主題演題】**

1. B型肝炎からの発癌機序……………京都府立医科大学大学院消化器病態制御学 岡上 武, 他… 99
2. C型肝炎からの発癌機序……………社会保険下関厚生病院 沖田 極, 他… 108

**【一般演題】**

1. 肝発癌過程におけるG1期関連細胞周期分子の発現変化  
 ………………香川大学医学部第3内科 栗山 茂樹, 他… 117
2. B型肝炎硬変におけるラミブジン療法の発癌および予後に及ぼす効果についての検討  
 ………………愛媛大学医学部第3内科 恩地 森一, 他… 124
3. HBV genotype CにおけるCore promoter領域の変異と肝病態との関係  
 ………………名古屋市立大学大学院医学研究科臨床分子情報医学 溝上 雅史, 他… 129
4. 鉄過剰からみたC型肝炎の肝発癌機序……………山口大学医学部保険学科基礎検査学 日野 啓輔, 他… 136
5. C型肝炎細胞癌合併および再発の有無別血清鉄マーカー……………デルタクリニック 日野 邦彦, 他… 141

**【犬山シンポジウム第25回記念特別講演】**

- 犬山シンポジウムの過去, 未来……………山梨大学名誉教授 鈴木 宏… 148

**セッション3 ●発癌の予防**

司会 京都府立医科大学 岡上 武  
 虎の門病院 熊田 博光

**【主題演題】**

- B型肝炎に対するラミブジン治療調査報告—2005—  
 ………………信州大学医学部内科学教室(消化器内科) 清澤 研道, 他… 159

**【一般演題】**

1. 樹状細胞によるC型肝炎における肝発癌予防  
 ………………大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学 林 紀夫, 他… 166
  2. C型肝炎疾患における抗ウイルス療法と肝庇護療法による肝発癌の予防  
 ………………川崎医科大学附属川崎病院肝臓消化器病センター内科 山田剛太郎, 他… 174
  3. ビタミンK2による肝癌再発抑制効果……………鳥取大学医学部機能病態内科学 村脇 義和, 他… 180
  4. 肝発癌過程における核受容体RXRのリン酸化とその意義  
 ………………岐阜大学消化器病態学 森脇 久隆… 186
- 総合討論…………… 193

# 1. B, C型肝癌の背景

池田 健次\* 熊田 博光\*

## はじめに

B型肝炎ウイルス (HBV) およびC型肝炎ウイルス (HCV) に由来する肝癌の発癌過程とその背景について検討した。

### I. B型肝炎・C型肝炎発生の経年推移

虎の門病院肝臓科の肝細胞癌の新規発症例数が1978～2004年までの間にどのように推移してきたかを集計した。この期間を、1978～1984年までの7年間(第一期)、以後は5年ごとで、1985～1989年(第二期)、1990～1994年(第三期)、1995～1999年(第四期)、2000～2004年(第五期)の5つの期間に区切り、この間の肝癌新規発症数をまとめた。肝癌診断数は、当科に入院後肝癌に対する治療を行った症例とし、進行癌のため対症療法しか行わなかった末期がん症例は除外して集計した。

肝癌の新規診断数は、第一期61例、第二期126例、第三期297例、第四期385例、第五期489例と経年的に増加の一途をたどった。このうちB型肝炎症例は、第一期8例、第二期25例、第三期60例、第四期75例、第五期95例、C型肝炎は、第一期53例、第二期101例、第三期237例、第四期310例、第五期394例であった(図1)。C型肝炎が他院でも増加傾向であるのは同じ傾向である

が、当院ではB型肝炎も最近まで増加傾向がみられているが、これは当院の特殊性の可能性が高い。

肝癌症例について診断時年齢がどのように推移したかを、B型肝炎・C型肝炎別に比較した。B型肝炎での発癌年齢の中央値は、第一期から第五期の順に、53歳、53歳、53歳、51歳、57歳であり、C型肝炎のそれは、62歳、60歳、63歳、64歳、67.5歳であった。B型肝炎は第五期のみ年齢が高くなっているが、これがB型肝炎の「高齢化」を意味しているかどうかは不明である。一方、C型肝炎は経年的に徐々に高齢化傾向がみられており、最近のC型肝炎診断時には67.5歳と高くなっていた。

肝癌診断時の男女比を経年的に比較した。B型肝炎では、第一期は症例数が少なく8例全例が男性、第二期は17:8、第三期52:8、第四期63:12、第五期83:12であった。男女比に若干のばらつきはあるものの、およそ5:1であり、経年的に大きな相違は認められなかった。一方、C型肝炎での男女比は、第一期41:12、第二期は77:24、第三期175:62、第四期225:85、第五期263:132であり、経年的に女性比率が増加の一途をたどっている。

### II. 肝炎ウイルスサブタイプと肝癌発癌

B型肝炎硬変からの発癌率をretrospective cohortとして検討した。対象は1978～2004年までの間

\*虎の門病院肝臓科