

を介した細胞内Ca輸送に依存しており、HBxはこれらの上流に作用すると考えられている。また、HBxはNF- κ Bの経路を活性化することも報告されているが、直接作用によるのか、上記のシグナル伝達の系を介しているのか不明である²³⁾。これらの報告も*in vitro*でHBxを多量に発現した解析の結果であり、*in vivo*での作用は明確ではない。

最近、Chaら²⁵⁾はHBV由来の肝癌細胞株においてのみ、Wnt-1によるWnt/ β -cateninシグナル伝達が進むことを見つけた。この伝達はSrc kinase dependentであり、HBxを発現させると非HBV由来の肝癌細胞株においても同様のシグナル伝達を観察された。

これにより、過剰発現によらない系により、HBxのSrc kinase依存性の細胞内シグナル伝達調節が証明された。

4. HBxとその他の蛋白との相互作用

HBxとp53との直接結合による抗アポトーシス作用が報告されているが、反対の結果も報告されており、結論は出ていない。また、DNA修復に関連したUVDDB, proteasomeに働くことによる転写因子の分解阻害、など多くの機序が推定、報告されている²³⁾。HBxがtranscriptional activatorであり、また、多くの蛋白と相互作用のあることは明らかであるが、実際に生体内でどのように作用しているかは、今後の研究を待たねばならない。

5. HBxの変異と発癌

HBVのbasic core promoterはX蛋白をコードする領域に存在し、肝炎の経過とともに変異(A1762T, G1764A)の起こりやすい場所として知られている。この変異はpregenomic RNAからのHBe抗原翻訳を抑制し、ウイルスの増殖には促進的に作用すると考えられており²⁶⁾、臨床的にはHBe抗体陽性者に多い変異である。このcore promoter領域のdouble mutationが肝癌症例に多く見つかることが報告されている²⁷⁾。この変異はHBxに対しては、アミノ酸変異をきたす(K130M, V131I)ので、これが発癌に関与してい

る可能性もある。また、HBx領域の3'末端は、宿主に組み込まれる際に高頻度に欠損するが、こうした3'末端の欠損により、wild typeのHBxで見られるcell cycle arrestやapoptosisがみられなくなり、細胞増殖促進に向かうことが報告されている^{28,29)}。

また、YehらはX蛋白の31番目のアミノ酸変異S31Aが肝癌例で高頻度にみられることを報告している³⁰⁾が、台湾以外からの報告はなく、人種やHBVジェノタイプの違いによるものかどうかを含めて検討を要する。

Ⅲ. HBs蛋白による肝発癌

ChisariらのHBsトランスジェニックマウスにおける肝癌の発生³¹⁾やKekuleらの肝癌細胞株におけるC末端の欠損したHBs蛋白によるprotein kinase C pathwayの活性化の報告³²⁾などにより、HBsも腫瘍原性蛋白の1つと考えられている。また、最近B型肝炎の経過中にしばしば出現するpreS2欠損変異のあるHBs蛋白にcyclin Aの活性作用のあることが報告された³³⁾。

こうしたS領域や上述したX領域の変異は、HBVの感染期間の長い症例に多く出現することが多く、同じく長い感染期間の後に発症することが多い肝癌と変異HBV蛋白との関連に興味もたれる。しかし、現在のところ、発癌と変異蛋白の出現が独立した現象であることを否定することは困難であり、明確な結論を得るにはさらなる根拠の蓄積が必要である。

Ⅳ. HBVとHCVによる発癌機序の違い

HBVもHCVも慢性肝炎を起こした後、高頻度に肝癌を生じる。これらの肝癌において、ウイルスの違いによる発現遺伝子や遺伝子異常の違いはあるのだろうか。Laurent-Puigらはウイルスのetiologyによる遺伝子異常の違いをp53, Axin1, β -cateninの変異とLOHの解析により調べた³⁴⁾。137例(HBV陽性42例, HCV陽性40例)の検討で、HBV関連肝癌は、非HBV関連肝癌に比し、染色体不安定性が高く、Axin1やp53の変異を伴う傾

向が強いことを示した。

cDNA arrayを用いた検討では、HCV由来の肝癌では薬物・毒物の解毒・代謝に関与する遺伝子群が発現亢進している^{35,36)}のに対し、HBV由来の肝癌ではこの発現は低下している³⁵⁾ことが報告されている。また、HBV由来の肝癌ではIGF2, H19, HCV由来の癌ではTGF- β , 免疫関連遺伝子の発現が亢進していることが報告^{36,37)}されており、ウイルスにより肝癌の発現遺伝子に差があることが示され、発癌機序にも違いのあることが示唆される。

おわりに

ウイルスにとって、宿主細胞を維持・増殖させることは、自らの遺伝子の増殖・伝播に重要な機構であり、多くの腫瘍ウイルスでこうした仕組みが報告されている³⁸⁾。retrovirusの組み込みは宿主の癌遺伝子を活性化させ、また、EBウイルスの作るLMP1は宿主のcyclin Dを活性化させる。また、アデノウイルスのE1A, E1B, HPVの作るE6, E7といったウイルス蛋白はp53やRBなどの宿主の癌抑制遺伝子を不活化して宿主細胞の維持に関与すると考えられている。

HBVでは、X蛋白やS蛋白などのウイルス蛋白やDNAの組み込みを介して、こうした宿主細胞の増殖に関与し、炎症の繰り返しによる遺伝子変異の蓄積などの宿主因子とあいまって発癌へと進展すると思われる。retrovirusやWHVなどと比し、HBVの発癌ポテンシャルは決して高いとはいえず、その機序を解明するには肝臓以外の発癌やHBV以外のウイルスの発癌からの類推を含め、さらに多くのデータの積み重ねが必要と思われる。

文 献

- 1) Arbuthnot P, Kew M : Hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma. *Int J Exp Pathol* 82 : 77-100, 2001
- 2) Bréchet C, Pourcel C, Louise A et al : Presence of integrated hepatitis B virus DNA sequences in cellular DNA of human hepatocellular carcinoma. *Nature* 286 : 533-535, 1980
- 3) Chakraborty PR, Ruiz-Opazo N, Shouval D et al : Identification of integrated hepatitis B virus DNA and expression of viral RNA in an HBsAg-producing human hepatocellular carcinoma cell line. *Nature* 286 : 531-533, 1980
- 4) Edman JC, Gray P, Valenzuela P et al : Integration of hepatitis B virus sequences and their expression in a human hepatoma cell. *Nature* 286 : 535-538, 1980
- 5) Tokino T, Matsubara K : Chromosomal sites for hepatitis B virus integration in human hepatocellular carcinoma. *J Virol* 65 : 6761-6764, 1991
- 6) Hanahan D, Weinberg RA : The hallmarks of cancer. *Cell* 100 : 57-70, 2000
- 7) Ganem D, Schneider RJ : Hepadnaviridae: the viruses and their replication. In Fields' Virology 4th ed, Knipe DM, Howley PM eds. Lippincott Williams & Wilkins, vol 2, 2001, pp2923-2969
- 8) Yang W, Summers J : Integration of hepadnavirus DNA in infected liver: evidence for a linear precursor. *J Virol* 73 : 9710-9717, 1999
- 9) Dejean A, Bougueleret L, Grzeschik KH et al : Hepatitis B virus DNA integration in a sequence homologous to v-erbA and steroid receptor genes in a hepatocellular carcinoma. *Nature* 322 : 70-72, 1986
- 10) Wang J, Chenivresse X, Henglein B et al : Hepatitis B virus integration in a cyclin A gene in a hepatocellular carcinoma. *Nature* 343 : 555-557, 1990
- 11) Garcia M, De The H, Tiollais P et al : A hepatitis B virus pre-S-retinoic acid receptor beta chimera transforms erythrocytic progenitor cells in vitro. *Cell Biol* 90 : 89-93, 1993
- 12) Berasain C, Patil D, Perera E et al : Oncogenic activation of a human cyclin A2 targeted to the endoplasmic reticulum upon hepatitis B virus genome insertion. *Oncogene* 16 : 1277-1288, 1998
- 13) Quade K, Saldanha J, Thomas H et al : Integration of hepatitis B virus DNA through a mutational hot spot within the cohesive region in a case of hepatocellular carcinoma. *J Gen Virol* 73 : 179-182, 1992
- 14) Minami M, Poussin K, Brechet C et al : A novel PCR technique using Alu-specific primers to identify unknown flanking sequences from the human genome. *Genomics* 29 : 403-408, 1995
- 15) Chami M, Gozuacik D, Saigo K et al : Hepatitis B virus-related insertional mutagenesis implicates SERCA1 gene in the control of apoptosis. *Oncogene* 19 : 2877-2886, 2000

- 16) Gozuacik D, Murakami Y, Saigo K et al : Identification of human cancer-related genes by naturally occurring hepatitis B virus DNA tagging. *Oncogene* 20 : 6233-6240, 2001
- 17) Paterlini-Brechot P, Saigo K, Murakami Y et al : Hepatitis B virus-related insertional mutagenesis occurs and recurrently targets human telomerase gene. *Oncogene* 22 : 3911-3916, 2003
- 18) 南 祐仁, 岡上 武 : HBV 遺伝子組み込みと肝発癌. *肝胆膵* 49 : 537-543, 2004
- 19) Horikawa I, Barrett JC : cis-Activation of the human telomerase gene (hTERT) by the hepatitis B virus genome. *J Natl Cancer Inst* 93 : 1171-1173, 2001
- 20) Ferber MJ, Montoya DP, Yu C et al : Integrations of the hepatitis B virus (HBV) and human papillomavirus (HPV) into the human telomerase reverse transcriptase (hTERT) gene in liver and cervical cancers. *Oncogene* 22 : 3813-3820, 2003
- 21) Murakami Y, Minami M, Daimon Y et al : Hepatitis B virus DNA in liver, serum, and peripheral blood mononuclear cells after the clearance of serum hepatitis B virus surface antigen. *J Med Virol* 72 : 203-214, 2004
- 22) Minami M, Daimon Y, Mori K et al : Hepatitis B virus-related insertional mutagenesis in chronic hepatitis B patients as an early drastic genetic change leading to hepatocarcinogenesis. *Oncogene* 24 : 4340-4348, 2005
- 23) Bouchard MJ, Schneider RJ : The enigmatic X gene of hepatitis B virus. *J Virol* 78 : 12725-12734, 2004
- 24) Kim CM, Koike K, Saito I et al : HBx gene of hepatitis B virus induces liver cancer in transgenic mice. *Nature* 353 : 317-320, 1991
- 25) Cha MY, Kim CM, Park YM et al : Hepatitis B virus X protein is essential for the activation of Wnt/ β -catenin signaling in hepatoma cells. *Hepatology* 39 : 1683-1693, 2004
- 26) Li J, Buckwold VE, Hon MW : Mechanism of suppression of hepatitis B virus precore RNA transcription by a frequent double mutation. *J Virol* 73 : 1239-1244, 1999
- 27) Hsia CC, Yuwen H, Tabor E : Hot-spot mutations in hepatitis B virus X gene in hepatocellular carcinoma. *Lancet* 348 : 625-626, 1996
- 28) Sirma H, Giannini C, Poussin K et al : Hepatitis B virus X mutants, present in hepatocellular carcinoma tissue abrogate both antiproliferative and trans-activation effects of HBx. *Oncogene* 18 : 4848-4859, 1999
- 29) Tu H, Bonura C, Giannini C et al : Biological impact of natural COOH-terminal deletions of hepatitis B virus X protein in hepatocellular carcinoma tissues. *Cancer Res* 61 : 7803-7810, 2001
- 30) Yeh CT, Shen CH, Tai DI et al : Identification and characterization of a prevalent hepatitis B virus X protein mutant in Taiwanese patients with hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 19 : 5213-5220, 2000
- 31) Chisari FV, Klopchin K, Moriyama T et al : Molecular pathogenesis of hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus transgenic mice. *Cell* 5 : 1145-1156, 1989
- 32) Kekule AS, Lauer U, Meyer M et al : The preS2/S region of integrated hepatitis B virus DNA encodes a transcriptional transactivator. *Nature* 343 : 457-461, 1990
- 33) Wang HC, Chang WT, Chang WW et al : Hepatitis B virus pre-S2 mutant upregulates cyclin A expression and induces nodular proliferation of hepatocytes. *Hepatology* 41 : 761-770, 2005
- 34) Laurent-Puig P, Legoix P, Bluteau O et al : Genetic alterations associated with hepatocellular carcinomas define distinct pathways of hepatocarcinogenesis. *Gastroenterology* 120 : 1763-1773, 2001
- 35) Okabe H, Satoh S, Kato T et al : Genome-wide analysis of gene expression in human hepatocellular carcinomas using cDNA microarray: identification of genes involved in viral carcinogenesis and tumor progression. *Cancer Res* 61 : 2129-2137, 2001
- 36) Iizuka N, Oka M, Yamada-Okabe H et al : Comparison of gene expression profiles between hepatitis B virus- and hepatitis C virus-infected hepatocellular carcinoma by oligonucleotide microarray data on the basis of a supervised learning method. *Cancer Res* 61 : 3939-3944, 2001
- 37) Delpuech O, Trabut JB, Carnot F et al : Identification, using cDNA macroarray analysis, of distinct gene expression profiles associated with pathological and virological features of hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 21 : 2926-2937, 2002
- 38) Nevins JR : Cell transformation by viruses. In *Fields Virology* 4th ed, Knipe DM, Howley PM eds. Lippincott Williams & Wilkins, vol 1, 2001, pp245-283

2. C型肝炎からの発癌機序

沖田 極* 奥田 道有** 古谷 隆和** 日高 勲**
横山雄一郎** 坂井田 功** 日野 啓輔*** 中村 和行****

はじめに

1989年にわが国にC型肝炎診断システムが導入されて以来、それまで非A非B型肝炎として取り扱われていた肝炎の実態がC型肝炎として明らかにされ、わが国の慢性肝炎、肝硬変の大半がC型肝炎ウイルス(HCV)の持続感染の結果であり、かつ、慢性肝疾患のエンド・ステージともいべき肝細胞癌(HCC)に関してはほぼ80%の患者がHCV感染者であることも明らかになった。HCV感染が肝炎を惹起するメカニズムについては免疫学の進歩により樹状細胞-CTLを介した細胞死やアポトーシスの関与が明らかとなり、また、線維化についてもクッパー細胞-肝星細胞の活性化を介して進展することも次第に明らかになってきた。今やC型肝炎をめぐる最大の関心事はHCVの持続感染による肝発癌を慢性肝炎から肝硬変というプロセスで生じる、いわゆる“炎症発癌”ととらえるべきか、HCVというウイルスのもつ特性が発癌に関与しているか、を明らかにすることにある。

本稿では、C型肝炎の進展過程で生じる宿主側の変化で発癌に関与する可能性の高い現象につい

て取り上げ、発癌の機序について考察してみたい。

I. HCV持続感染と肝発癌

HCV持続感染の中でウイルス自体が肝発癌に直接関わっているかどうかについて直接的な証拠はない。しかしながら、抗ウイルス効果を持つインターフェロン投与によってウイルス排除、あるいはウイルス量が減じられた場合には肝発癌のリスクが無効例に比べ有意に減少するという事実は¹⁻⁴⁾、HCVというウイルス自体に発癌に関与する因子が存在することを示唆している。

一方では、肝炎の遷延に伴いF1からF4へと線維化の進展とともに発癌のリスクが増大する^{5,6)}ことから炎症発癌という考え方も可能であるが、炎症が持続するB型肝炎症例でみると炎症の持続と発癌の関係はC型肝炎ほど明白ではなく、やはりHCVというウイルスの持つ特性に注目せざるを得ない。

II. HCV感染と酸化ストレス

“癌は遺伝子の病気である”という定義に従えばHCV感染は遺伝子異常を生じさせなければならない。C型肝炎患者の肝組織像については門脈域への炎症細胞浸潤と線維増生は当然としてもsteatosisも特徴的所見である。ラットではあるが、コリン欠乏L-アミノ酸置換食(cholin-deficient L-amino acid defined diet)を与えると高度脂肪肝か

* 社会保険下関厚生病院

** 山口大学医学部消化器病態内科学

*** 山口大学医学部保健学科病態検査学

**** 山口大学医学部分子感知医科学

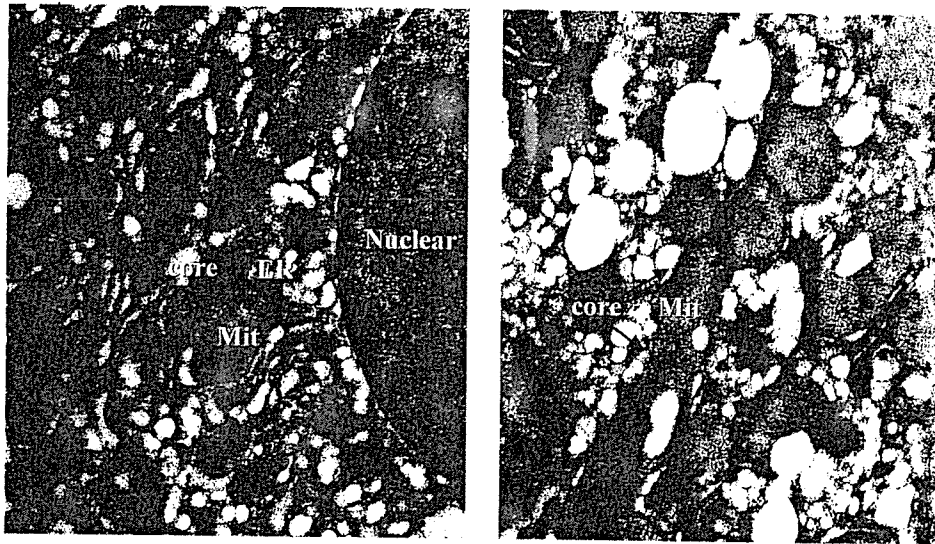


図1 HCVコア遺伝子トランスジェニック・マウス肝の電顕像

免疫電顕法によってHCVコアの局在がミトコンドリア膜に認められる。倍率は42,000倍である。

ら肝硬変を経て肝細胞癌が発生することが知られており、その際の発癌はラジカルによるDNA障害の指標である8-hydroxy-guanosine (8-OHdG)の増加により、酸化ストレス(O_2^- やOH $^-$)によるDNA障害が惹起された結果と考えられている^{7,8)}。

そこで、われわれはHCV感染がラジカル産生に直接的関与するのかどうかの検討を行った。慢性C型肝炎患者55例について、その肝生検組織中の過酸化脂質(malondialdehyde; MDA, 4-hydroxy-2-nonenal; HNE, 4-hydroxy-2-hexenal; HHE)をおのおのの抗体で免疫組織化学的に検討した結果、特にHHEは63.6%の症例で強発現していた⁹⁾。すでに、奥田らはHCVコアがミトコンドリア電子伝達を障害することによって O_2^- やOH $^-$ が産生されることをHCVコア発現培養細胞を用いて明らかにしている¹⁰⁾。教室ではHCVコア遺伝子を組み込んだトランスジェニック・マウスを用いて肝発癌とHCVコアの関係を検討している。このマウスでは、電子顕微鏡的にHCVコアがミトコンドリア内膜に接着していることが明らかにされている(図1)。また、このトランスジェニック・マウスを鉄過剰飼料で飼育すると発癌率が増大することも確認しており(古谷ら、未発表デー

タ)、HCVコア→ミトコンドリア障害→酸化ストレス→DNA障害という気も発癌に至る一連の流れを明らかにすることができた。

Ⅲ. C型HCCと Genomics

RNAウイルスであるHCVが直接宿主肝細胞DNAに組み込まれ、遺伝子異常を惹起する可能性は極めて低い。しかしながら、われわれのHCV陽性HCCのCGH解析では、1番染色体短腕、4番染色体長腕、8番染色体短腕、10番染色体長腕、13番染色体長腕、16番染色体長腕、17番染色体短腕にLOHを、また、1番染色体長腕、8番染色体長腕、11番染色体長腕にgainを認めており¹¹⁾、前者は発癌促成遺伝子の不活性化、後者を発癌遺伝子の増強と考えれば遺伝異常が存在するといえる。しかしながら、これらの遺伝子異常は発癌後の材料を基にした成績であり、慢性肝炎から肝硬変、そしてHCCというステップに関連した遺伝子異常とはいえそうもない。HCCとは異なり好癌状態である硬変肝における遺伝子異常についての報告も散見されるが、その異常が機能的にどのように発癌に結びつくのかまでの検討は行われていない。表1はHCV陽性HCCで高発現

表1 C型HCCで高発現する遺伝子

解毒系	免疫系
3,4-catechol estrogen UDP-glucuronogate 71kD potransferase (UGT2B7)	complement component C1r (C1S)
Putative carboxylesterase (CES2)	complement component C6 (C6)
aldo-keto reductase family 1 (AKR1D1)	NK receptor
alcohol dehydrogenase 4 (ADH4)	complement 8 alpha subunit (C8A)
metallothionein from cadmium-treated cells	polymeric immunoglobulin receptor (PIGR)
nicotinamide N-methyltransferase (NNMT)	pre-B cell enhancing factor (PBEF)
cytochrome P450 II E1 (CYP2E)	complement factor H-related protein4 (FHR-4)
nicotinamide N-methyltransferase (NNMT)	CD14 antigen (CD14)
H.szpiens mRNA for metallothionein (MTIH)	macrophage lectin 2 (ML2)
Human metallothionein-Ie gene (MT1E)	complement component 8, beta polypeptide (C8B)
Cytochrome P ξ , subfamily II A, polypeptide7 (CYP2A7)	dipeptidyl peptidase IV (DPP4)
Alcohol dehydrogenase 1B, beta subunit (ADH1B)	interferon-induced 17-kD/15-kD protein (ISG15)
	RIG-G (IFIT4)
	Serum amyloid A4 (SAA4)
	Serum amyloid A2 (SAA2)
	Serum amyloid A protein (SAA)

高発現する遺伝子群は解毒系と免疫系に連座している。

(文献12, 13より)

表2 C型HCCで変動するタンパク質

増強するタンパク質	減少するタンパク質
ATP synthase β chain	aldolase B
glutamine synthetase	arginase 1
78 kD glucose-regulated protein (GRP78)	enoyl-CoA hydratase
75kD glucose-regulated protein (GRP75)	ferritin light chain
Heat shock cognate 71kD protein (HSC71)	ketoheokinase
Heat shock 70kD protein 1 (HSP70.1)	serum albumin
60kD heat shock protein (HSC60)	smoothelin
Phosphoglycerate mutase 1 (PMG1)	tropomyosin β chain (TPM2)
Triosephosphate isomerase (TPI)	

(文献15より)

する遺伝子を機能の面から分類したもので解毒系と免疫系に連座していることがわかる^{12,13}。

IV. C型HCCとProteomics

遺伝子の網羅的解析の結果、数多くの遺伝子異常が発見されてもその異常が例えばタンパク質に翻訳され、どのような機能異常を惹起しているのかはほとんどわかっていない。そこで、われわれは逆に肝組織について proteomics 解析を行い、その変化から発癌機序を探ることを試みている。

C型HCCの proteomics 解析は比較的最近の研究でもあり手技についても若干触れておきたい。網羅的にタンパクを解析するために、C型HCCの癌部と非癌部に分けてホモジネートし、まずは二次元電気泳動を行い、MALDI-TOF MSによる peptide mass fingerprinting (PMS)、あるいは、post source decayを用いたタンパク質の同定を Protein Prospector web siteの M-Fit データベースによって行っている¹⁴。判定は、同一検体から得られる癌部と非癌部の二次元電気泳動を比較し、癌部

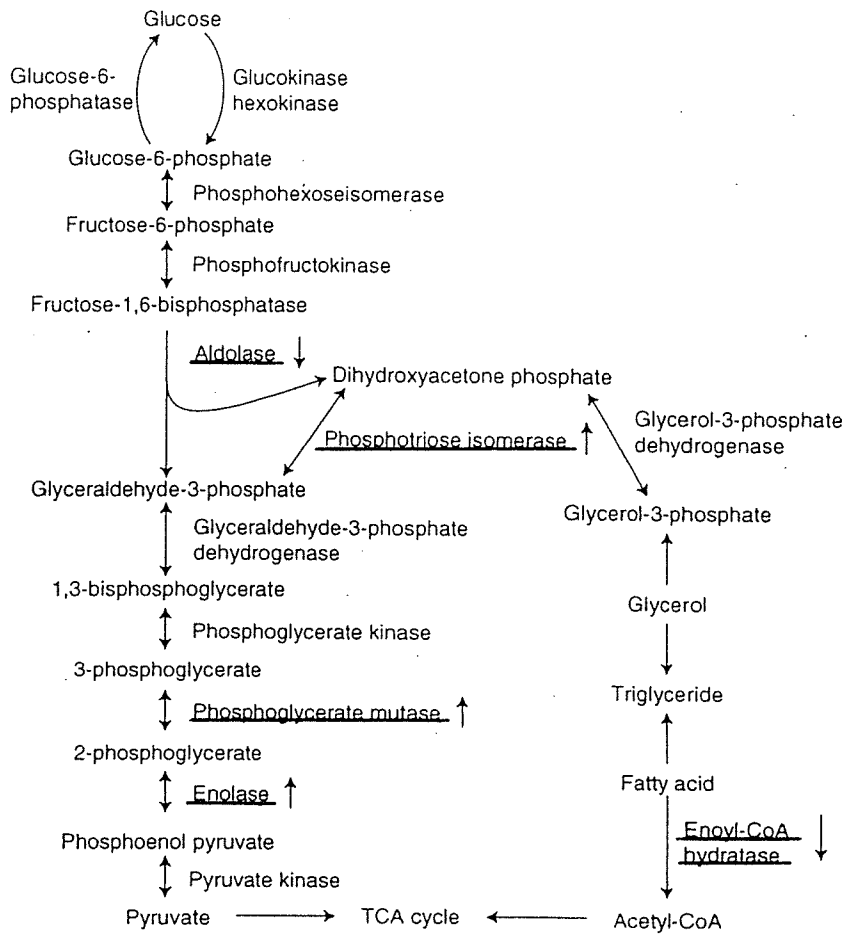


図2 C型HCCで変動する糖代謝系酵素 (文献15より)

プロテオミクス解析の結果, 糖代謝に関する酵素の変動が観察された. 下線を施した酵素がそれら酵素群で, 右側の矢印は増 (↑), 減 (↓) を示している.

で2倍以上に染色強度が増加しているタンパク質と1/2以上に現弱するタンパク質に分けた(表2)¹⁵⁾. この結果をベースにしてタンパク質の増減を機能の面から考察する.

1. HSP70ファミリータンパクの増加

HSPファミリーであるGRP75, GRP78, HSC71, HSP70.1が癌部で増強していることは癌細胞内でのミトコンドリアや小胞体へのラジカルなどの負荷がうかがわれた. これは, HCVコアがミトコンドリアを障害し酸化ストレス産生に関与するという奥田らの報告¹⁰⁾と一致するものである.

2. ferritin light chainの減弱

Ferritin light chainの減弱は肝細胞内に遊離Fe²⁺の増加をきたし, より毒性の高いhydroxy radicalの生成を促進する. Hayashiらは肝に鉄の過剰蓄積を伴うC型肝炎患者に瀉血療法を行い肝機能検査値の改善を¹⁶⁾, また, KatoらはC型慢性肝炎患者に瀉血療法に加えて鉄制限食を行い8-HOdGの低下と血清フェリチンの低下とともにHCCの発生を抑制したという報告¹⁷⁾はproteomics解析の結果とあいまって極めて興味深い事実である.

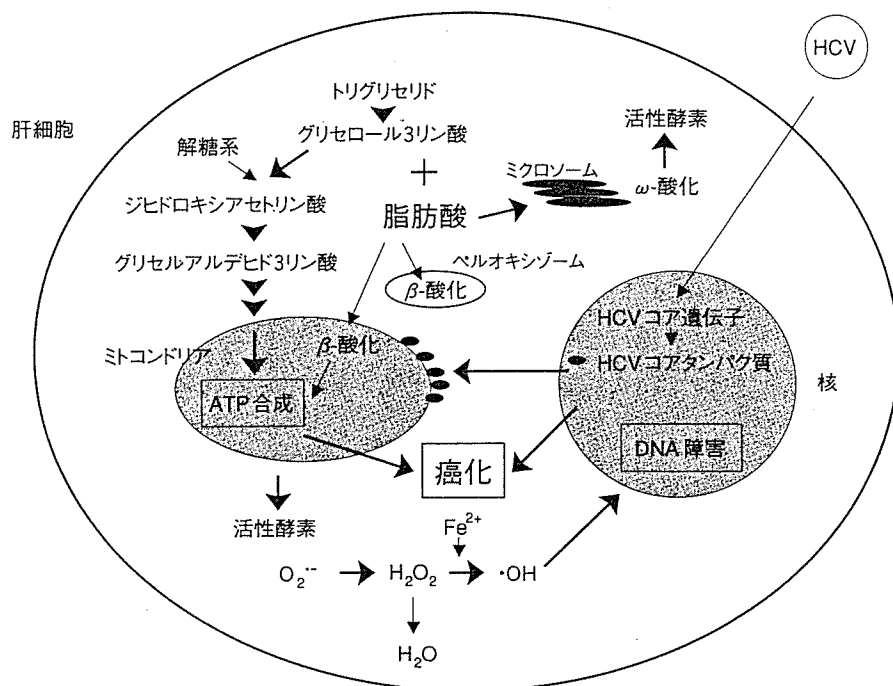


図3 予想されるC型HCCの分子病態 (文献18より)

HCVコアのミトコンドリア障害の結果として酸化ストレスが生成され、これが核DNAを傷害すること。また、プロテオミクス解析の結果、6炭糖、5炭糖の利用が低下し、トリグリセリドからグリセロール3リン酸を介したエネルギー代謝の存在が予想される。C型肝炎にはsteatosisが特徴的でもあり、このような代謝異常はNASHの病態進展を考えるうえでも興味深い。

3. 糖代謝関連タンパクの異常

解糖系酵素である phosphoglycerate mutase 1 (PGM1), triosephosphate isomerase (TPI) と ATP synthase β chain の増強は三炭糖代謝の賦活と ATP 合成の亢進が示唆される。しかも、aldolase B や Ketohexokinase の減弱は正常肝細胞とは異なり6炭糖、5炭糖の利用低下を意味しており、したがって、トリグリセリドの加水分解で生じるグリセオール3リン酸からジヒドロキシアセトンリン酸を介してグリセルアルデヒド3リン酸が供給されることと同時に、遊離の脂肪酸がエネルギー源として利用されることを示唆している(図2)¹⁸⁾。いずれにしても、C型HCCの発生過程で脂肪酸代謝や糖代謝の異常が生じていることがproteomics解析から予想される。

4. glutamin synthetase (GS) の増強

GSの発現増強は特に高分化型HCCにおいて観察されている。したがって、GSの増強は肝発癌におけるearly eventである可能性が高い。肝細胞の増殖機構にはMAPkinase系が賦活されているが、GS遺伝子がWnt/ β -カテニン系の標的遺伝子であることが報告されており^{19,20)}、発癌機序を考えるうえで興味深い。

以上の考察から中村はC型HCCの分子病態を図3のように考えている¹⁸⁾。HCV感染が生じ、慢性肝炎の成立まで15年、そこから肝硬変の成立まで10年、そして発癌まで5年、すなわち、平均30年の自然史の過程で酸化ストレスによる肝細胞DNA障害により遺伝子異常が生じ、糖代謝、脂肪酸代謝、アミノ酸代謝なども変化し図のような分子病態が成立するのではなかろうか。C型肝炎

炎からの肝発癌の機序を探る場合、そこには慢性炎症が存在することから発癌機序の解析を複雑なものにしている可能性が高い。案外、NASH (non-alcoholic steatohepatitis) の分子病態解明からC型HCCの発癌機序を探るのも面白いかも知れない。

おわりに

C型肝炎からの発癌機序についてわれわれのグループの共同研究の成果をふまえて考察した。genomicsからpostgenomicsとしてのproteomicsならびにglycomicsの時代に入り、翻訳後の表現型から細胞内に生じたイベントを探ることが可能となってきている。今後の進歩に期待したい。

文 献

- 1) Kasahara A, Hayashi N, Mochizuki K et al : Risk factors for hepatocellular carcinoma and its incidence after interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 27 : 1394-1402, 1998
- 2) Ikeda K, Satoh S, Arase Y et al : Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis C: a long-term observation study of 1643 patients using statistical bias correction with proportional hazard analysis. *Hepatology* 29 : 1124-1130, 1999
- 3) Okaoue T, Itoh Y, Minami M et al : Interferon therapy lowers the rate of progression to hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C but not significantly in an advanced stage; a retrospective study of 1146 patients. *J Hepatol* 30 : 653-659, 1999
- 4) Hino K, Kitase A, Satoh Y et al : Interferon retreatment reduces or delays the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis. *J Viral Hepatitis* 9 : 370-376, 2002
- 5) Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama S et al : Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: National surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. *Ann Intern Med* 131 : 174-181, 1999
- 6) Shiratori Y, Imazeki F, Moriyama M et al : Histologic improvement of fibrosis in patients with C who have sustained response to interferon therapy. *Ann Intern Med* 132 : 517-524, 2000
- 7) Yoshiji H, Nakae D, Mizumoto Y et al : Inhibitory effect of dietary iron deficiency on inductions of putative preneoplastic lesions as well as 8-hydroxydeoxyguanosine in DNA and lipid peroxidation in the livers of rats caused by exposure to a choline-deficient L-amino acid defined diet. *Carcinogenesis* 13 : 1227-1233, 1992
- 8) Sakaida I, Matsumura Y, Akiyama S et al : Herbal medicine, Shosaiko-to (TJ-9) prevents liver fibrosis and enzyme altered lesions in rat liver cirrhosis induced by a cholin-deficient L-amino acid defined diet. *J Hepatol* 29 : 298-306, 1998
- 9) Kitase A, Hino K, Furutani T et al : In situ detection of oxidized n-3 polyunsaturated fatty acids in chronic hepatitis C: correlation with hepatic steatosis. *J Gastroenterol* 40 : 617-624, 2005
- 10) Okuda M, Li K, Beard M et al : Mitochondrial injury, oxidative stress and antioxidant gene expression are induced by hepatitis C virus core protein. *Gastroenterology* 122 : 366-375, 2002
- 11) Kusano N, Shiraiishi K, Kubo K et al : Genetic aberrations detected by comparative genomic hybridization in hepatocellular carcinomas: Their relationship to clinicopathological features. *Hepatology* 29 : 1858-1862, 1999
- 12) Izuka N, Oka M, Yamada-Okabe H et al : Comparison of gene expression profiles between hepatitis B virus- and hepatitis C virus-infected hepatocellular carcinoma by oligonucleotide microarray data on the basis of a supervised learning method. *Cancer Res* 62 : 3939-3944, 2002
- 13) Izuka N, Oka M, Yamada-Okabe H et al : Oligonucleotide microarray for prediction of early intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection. *Lancet* 361 : 923-929, 2003
- 14) Yokoyama Y, Kuramitsu Y, Takashima M et al : Proteomics profiling of proteins decreased in hepatocellular carcinoma from patients infected hepatitis C virus. *Proteomics* 4 : 2111-2116, 2004
- 15) Kuramitsu Y, Nakamura K : Current progress in proteomic study of hepatitis C virus-related human hepatocellular carcinoma. *Expert Rev Proteomics* 2 : 589-601, 2005
- 16) Hayashi H, Takikawa T, Nishimura N 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, 1998
- 17) Kato J, Kobune M, Nakamura T et al : Normalization of elevated hepatic 8-hydroxy-2'-de-

- oxuguanosine levels in chronic hepatitis C patients by phlebotomy and low iron diet. *Cancer Res* 61 : 8697-8702, 2001
- 18) 中村和行：プロテオミクスでみえてくる肝細胞癌の分子病態。 *実験医学* 23 : 1072-1077, 2005
- 19) Cadoret A, Ovejero C, Terris B et al : New targets of beta-catenin signaling in the livers are involved in the glutamine metabolism. *Oncogene* 21 : 8293-8301, 2002
- 20) Colnot S, Decaens T, Niwa-Kawakita M et al : Liver-targeted disruption of Apc in mice activates beta-catenin signaling and leads to hepatocellular carcinomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 101 : 17216-17221, 2004

* * *

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

恩地 森一* 松浦 可奈* 平岡 淳* 道堯浩二郎*
 廣岡 昌史* 熊木 天児* 日浅 陽一* 堀池 典生*

はじめに

B型肝炎ウイルス (HBV) による肝硬変症例 (LC-B) の予後を左右する因子として、肝細胞癌 (HCC) の合併と肝不全があげられる。B型肝炎硬変における肝細胞癌合併率は年率4.4%/年/人、代償性肝硬変における腹水の出現率、黄疸の出現率はそれぞれ3.9%/年/人、3.2%/年/人と報告されている¹⁾。ラミブジンはHBV増殖を抑制することで肝炎の活動性の改善が期待できる薬物であり、肝硬変例においても長期投与で肝予備能が改善されることが報告されている^{2,3)}。しかし、HCC合併肝硬変の予後に及ぼす効果を調べた報告はなく、また肝発癌に及ぼす影響についてのコンセンサスもない。そこで筆者らは肝硬変に対するラミブジンの影響を肝発癌ならびに担癌例の長期予後の面から検討した。

I. 対象と方法

対象は1990～2004年の間に肝硬変と診断されたLC-B患者99名 (男:67名, 女:22名, 平均年齢52.7歳) である。Child分類ではA:34例, B:26例, C:39例であった。観察開始時非担癌例80例 (L群20例, non-L群60例) でその発癌率について検討した。また観察開始時担癌例は19例 (ラミブジン投与群:L群7例, ラミブジン非投与群:

non-L群12例) で、HCC治療の可否、生存率について検討した。ラミブジンは100 mg/日を観察期間中連日投与。観察開始時 TNM stage IVのHCCを合併した症例は除外した。平均観察期間は60.2カ月である。HBV-DNAはTMA法、ラミブジン耐性株はPCR-ELMA法により測定した。

II. 成績

1. 非担癌例における発癌率

観察開始時非担癌例80例の発癌はL群で3名 (15.0%), non L群で11名 (18.3%) であった。累積発癌率は両群で有意な差はみられなかったものの、年発癌率はL群で4%/年/人, non L群で13%/年/人であった。臨床像では発癌群が非発癌群に比べてHBV-DNA量が優位に高かった (表1)。

2. 担癌例の予後

観察時すでにHCCを合併していた19例の背景因子を表2に示した。L群はT-BilとALTが高い例が多く、肝予備能の悪い例、Child-Pugh scoreの高い例が多かった。発見時のHCC患者のChild-Pugh score, 腫瘍因子を表3に示した。HCCのstaging, 腫瘍径には差がみられなかった。ラミブジン開始後1年でChild-Pugh score, T.Bil, 腹水は有意に改善がみられ、ALTについても半年の内服でnon-L群に比べ改善がみられた (表4)。このためL群にはラミブジン内服後肝予備能が改善し、根治術可能になった例が2例存在し、治療断念例はなかった。一方、non-L群には肝予備能

*愛媛大学医学部第3内科

表1 発癌例と非発癌例の比較

	発癌群 (n=14)	非発癌群 (n=66)	
性差	12 : 2	43 : 23	NS
年齢	49.0 ± 7.4	51.2 ± 14.4	NS
Child-Pugh score	8.1 ± 3.2	8.6 ± 2.6	NS
albumin	3.4 ± 0.7	3.3 ± 0.7	NS
PT	62.4 ± 24.6	58.1 ± 21.0	NS
T-Bil	3.1 ± 1.4	3.5 ± 3.3	NS
ALT	60.3 ± 34.3	100.8 ± 185.5	NS
Plt	10.2 ± 6.9	9.6 ± 4.1	NS
HBe Ag 陽性例	4	27	NS
HBV-DNA	8.1 ± 0.8	6.5 ± 1.3	NS
ラミブジン内服の有無	3	19	NS
観察期間	35.5 ± 6.0	71.2 ± 214.2	NS
	発癌までの期間		

表2 観察開始時HCC合併症例の背景因子

	L群 (n=7)	non-L群 (n=12)	
性差	5 : 2	7 : 5	NS
年齢	65.0 ± 9.8	59.0 ± 6.0	NS
Child-Pugh score	9.8 ± 2.6	7.8 ± 2.2	NS
albumin	2.9 ± 0.8	3.3 ± 0.6	NS
PT	55.4 ± 16.3	61.2 ± 19.7	NS
T-Bil	3.7 ± 3.0	1.2 ± 0.5	P=0.01
ALT	70.4 ± 16.6	46.8 ± 23.5	P=0.02
Plt	9.0 ± 3.2	11.7 ± 5.3	NS
HBe Ag 陽性例	2	4	NS
HBV-DNA	6.1 ± 0.8	5.2 ± 1.1	NS

表3 観察開始時HCC合併患者の背景

	L群	non-L群
Child A 症例	1	5
Child B 症例	2	3
Child C 症例	4	4
TNM分類 (I:II:III)	1:3:3	2:6:4
平均腫瘍径 (mm)	25.2 ± 5.7	29.1 ± 6.0

表4 観察1年後の臨床データの推移

	L群 (n=7)	non-L群 (n=12)	
Δ CPS	-2.2 ± 1.8	-0.1 ± 1.1	P=0.02
Δ アルブミン	0.3 ± 0.5	0 ± 0.5	NS
Δ PT	14.9 ± 11.2	5.2 ± 9.3	NS (P=0.08)
Δ T-Bil	-2.2 ± 3.2	0.3 ± 0.5	P=0.01
腹水の改善例	4/5	1/7	P=0.02
Δ ALT	-35.3 ± 18.4	-11.8 ± 21.1	P=0.02

悪化のために治療断念した例が6例存在した。L群は全例が治療可能であったのに対し、non-L群は12例中6例という結果であった(表5)。

担癌例における生存率の差は有意でないもの

の、Child B, C症例に限るとL群の方が優位に生存率が高かった(図1)。またラミブジン投与中にHCCを合併した症例においてラミブジン投与前のChild-Pugh scoreは11.6 ± 2.8点であったが、

表5 観察開始時HCC合併症例における治療の成否

	L群 (n=7)	non-L群 (n=12)	
治療可能例合計	7	6	P=0.04
〔根治術施行可能 繰り返し加療可能〕	3	1	NS
	4	5	NS
加療断念	0	6	P=0.02
予後 (生存:死亡)	6:1	5:7	NS (P=0.06)
観察期間	25.2 ± 15.4	49.9 ± 58.3	NS

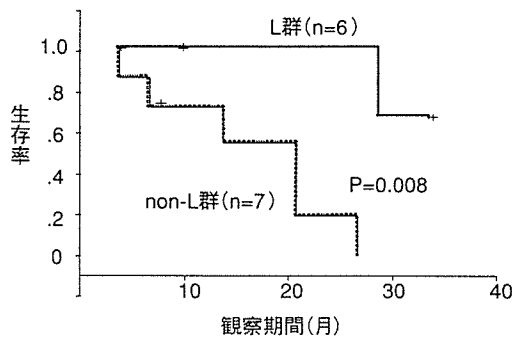


図1 観察開始時HCC合併症例におけるChild B, C症例の生存率

HCC診断時は9.3 ± 1.5に改善しており全例治療が可能であった。一方、観察中にHCCを合併したnon-L群では開始時とHCC発生時のChild-Pugh scoreはそれぞれ7.0 ± 2.3, 6.6 ± 2.9であり、治療可能であったのは6例であった。

3. Breakthrough 肝炎

全体のラミブジン投与例27例においてYMDD領域の耐性株は13例に出現し、4例でbreakthrough肝炎がみられた。全例にアデフォビルを併用し、2例では肝機能が改善したが、死亡した2例は投与前のChild分類はBとCで、HBV-DNAは2例とも8.4 LGE/mlとウイルスの多い症例であった。

Ⅲ. 考 察

B型慢性肝炎においてHCC発生の危険因子には年齢、男性、fibrosis (F2以上)、血小板数(15

万以下)、血清アルブミン(4 g/dl以下)、HBV-DNA量、ALTなどがあげられている⁴⁾。B型慢性肝炎、肝硬変に対する発癌抑制の試みとしてインターフェロンとラミブジンの報告がある。インターフェロンの使用により発癌率が低下するとの報告は散見される^{4,5)}。しかし肝硬変例では血小板低下例が多く、インターフェロン使用が困難な例が多い。ラミブジンは血小板低下例でも安全に使用できた。今回の検討では症例数が少ないため有意差はないが(P=0.06)、年発癌率はL群で低かった。慢性肝疾患におけるラミブジンの発癌抑制効果に関して、Liawら⁶⁾はラミブジン内服群は3.9%の発癌率に対し、コントロール群は7.4%であったと報告し、Matsumotoら⁷⁾はラミブジン群は年率0.4%でコントロール群は1.8%と報告している。本研究の成績もこれらの報告を支持する結果であった。

HCCの治療は腫瘍側因子のみならず、肝予備能の因子も重要である。肝予備能の低さからHCCの治療を断念する例も少なくなく、HCCを伴ったB型肝炎患者の死亡率は高い。背景のLCの肝予備能が改善すれば治療の選択肢が増え、HCCの予後改善が期待できる。ラミブジンは非代償性肝硬変患者においてChild-Pugh scoreが改善することは多いが、担癌の非代償期肝硬変の予後をラミブジンが改善するか否かについての報告はない。今回の検討により担癌例においてもChild-Pugh scoreが改善することにより、治療可能となる例が有意に多く、Child分類Bならびに

C症例において生命予後を有意に改善させることが証明された。さらに経過観察中にHCCが発生した例においても、ラミブジン投与例では肝予備能が改善しHCC治療が可能であった例が多い。これらの症例の中にはChild分類Cの症例にラミブジンを投与し、Child Aに改善した後HCCが発生し、根治的肝切除術が可能であった例が含まれている⁸⁾。将来の発癌時の治療を可能にさせる意味からもラミブジン治療は有効と考えられた。Breakthrough肝炎においては4例のうち2例が肝不全で死亡し、いずれもウイルス量の多い症例であった。予備能が悪く、ウイルス量の多い症例ではラミブジンの投与は慎重にする必要がある。以上より慢性肝炎のみならず、肝硬変患者へのラミブジンの投与は発癌抑制および担癌例での予後改善に有用であると思われた。

文 献

- 1) 恩地森一, 山内雄介, 道堯浩二郎: GPTの変動とB型・C型肝炎硬変の自然経過, G型肝炎, 肝炎ウイルス重感染, B型およびC型肝炎硬変, 犬山シンポジウム記録刊行会編, 中外医学社, 1998, pp130-133
- 2) Ohkoshi S, Norio O, Ichida T: The long-term clinical

outcome of 1-year treatment of chronic hepatitis B with lamivudine-5years observation. *Hepatol Res* 27: 13-17, 2003

- 3) Hiraoka A, Michitaka K, Onji M et al: Efficacy of lamivudine therapy for decompensated liver cirrhosis due to hepatitis B virus with or without hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep* 13: 1159-1163, 2005
- 4) Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y et al: Interferon decreases hepatocellular carcinogenesis in patients with cirrhosis caused by hepatitis B virus -A pilot study. *Cancer* 82: 827, 1998
- 5) Lok ASF: Prevention of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 127: 303-309, 2004
- 6) Yun-Fan Liaw, Joseph J.Y.Sung, Wan Cheng Chow et al: Lamivudine for Patients with Chronic Hepatitis B and Advanced Liver Disease. *N Engl J Med* 351: 1521-1531, 2004
- 7) Matsumoto A, Tanaka E, Tanikawa K et al: Efficacy of lamivudine for preventing hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: A multicenter retrospective study of 2795 patients. *Hepatology Research* 32: 173-184, 2005
- 8) Nakanishi S, Michitaka K, Onji M: Decompensated hepatitis B virus-related cirrhosis successfully treated with lamivudine allowing surgery for hepatocellular carcinoma. *Intern Med* 42: 416-420, 2003

* * *

B型慢性肝炎に対するラミブジン治療調査報告 —2005—

清澤 研道* 松本 晶博* 田中 榮司* 犬山肝炎研究グループ

はじめに

B型肝炎に対するラミブジンを中心とした核酸類似薬とペグインターフェロンの長期治療は生化学的、ウイルス学的有用性はいくつかの大規模比較試験により確認されている¹⁻⁶⁾。一方、長期にわたる肝病態の推移についてどうなるかは関心のあるところである。肝不全状態が改善し、生存期間が延長するという報告が最近みられるようになった。また肝細胞癌の発生を抑制するか否かも大きな関心事である。Liawら⁵⁾の報告によれば有意に肝発癌を抑制するという。2003年犬山シンポジウムで筆者は日本における現状につき調査を命ぜられた。その結果、短期間の経過調査ではあるがラミブジン治療は肝発癌を抑制していた。その概略については第24回犬山シンポジウム記録に報告し、詳細な解析結果をMatsumoto⁷⁾が報告した。しかし、さらに期間を延長した有用性につき調査をすべきであるという意見があり、今回2回目の調査を行うこととなった。

I. 対象と方法

2003年の第1回本調査に参加した犬山肝炎研究グループ各施設に調査を依頼した。参加施設は以下のとおりである。秋田大学、山形大学、千葉大学、デルタクリニック、慶應義塾大学、虎の門病

院、東京慈恵会医科大学、日本大学、山梨大学、信州大学、新潟大学、済生会新潟第二病院、名古屋市立大学、愛知医科大学、岐阜大学、金沢大学、京都府立医科大学、大阪大学、近畿大学、岡山大学、川崎医科大学、広島大学、山口大学、香川医科大学、愛媛大学、高知医科大学、久留米大学、熊本大学、宮崎医科大学、独立行政法人国立病院長崎医療センター。

調査期間2003年調査時登録した症例の追跡調査で2004年12月までとした。

調査項目は、主として、①ラミブジン治療の有無と期間、②肝癌発生の有無とその時期、③肝癌発生時のウイルス学的事項、である。表1に今回の調査項目につき示した。

II. 結果

1. 調査対象例の確定

調査収集症例総数は3,038人であった。そのうちデータ欠落により253人が除外され、解析対象例は2,820人である。このうちラミブジン治療例は679人、非治療例は2,141人である。

2. ラミブジン治療群と非治療群の背景因子の比較

表2に背景因子、肝組織所見およびHBVマーカーの比較を示した。治療群では高齢者が多く、肝機能は低下、血小板数の減少がみられた。肝組織所見では線維化の程度が進行し、HBVマーカーではHBe抗原陽性率が高い。HBV genotypeは

*信州大学医学部内科学教室（消化器内科）

表1 追加調査項目

	記載数字
4) 肝細胞癌発生	
M: 発生の有無	なし1, あり2
N: 発生の時期 (西暦年)	西暦年をそのまま記載
5) 肝細胞癌発生時検査	
O: HBeAg/HBeAb	HBeAg1, HBeAb2, 両者陰性3
P: ALB (g/dl)	数値を記載
Q: AST (U/L)	数値を記載
R: ALT (U/L)	数値を記載
S: 血小板数 (×103/mm3)	数値を記載
T: HBVDNA量 (方法を記入)	数値を記載
6) 肝細胞癌非発生者の最終観察時検査	
U: 検査年 (西暦年)	
V: HBeAg/HBeAb	HBeAg1, HBeAb2, 両者陰性3
W: ALB (g/dl)	
X: AST (U/L)	
Y: ALT (U/L)	
Z: 血小板数 (×103/mm3)	
AA: HBVDNA量 (方法を記入)	
7) 前回調査後の治療歴	
AB: lamivudine 治療の有無	なし1, あり2
AC: ありの場合開始年	
AD: 治療期間 (月)	
AE: IFN 治療歴の有無	なし1, あり2
AF: ありの場合開始年 (西暦年)	
AG: 治療期間 (月)	
AH: Adefovir 治療歴の有無	なし1, あり2
AI: ありの場合開始年 (西暦年)	
AJ: 治療期間 (月)	
AK: Entecavir 治療歴の有無	なし1, あり2
AL: ありの場合開始年 (西暦年)	
AM: 治療期間 (月)	
8) HBV ジェノタイプ	
A: 1, Ba: 2, Bj: 3, Ba, Bjか不明のB: 4, C: 5, D: 6	

判明しているものは治療群で110人、非治療群で332人であるが分布に偏りはなかった。

3. 肝細胞癌発生率

肝細胞癌発生は治療群で37人(5.4%), 非治療群で270人(12.6%)であった。両群における発癌年齢はラミブジン治療群が平均60.3歳と非治療群の平均54.8歳より有意に高齢であった。肝細胞癌発生率はラミブジン治療群で0.44%/人/年で

非治療群は1.65%/人/年であった。

4. ラミブジン治療群における肝細胞癌発生例と非発生例の背景因子の比較

ラミブジン治療群における肝細胞癌発生37例と非発生例の642例の背景因子の比較で有意な相違があったものは生検時年齢, 観察期間, アルブミン値, ALT値, 血小板数であった(表3)。

表2 ラミブジン治療群と非治療群の背景因子の比較

因子	ラミブジン治療群 N=679	ラミブジン非治療群 N=2,141	P
男性	76 %	75 %	ns
肝生検時平均年齢 (歳)	42.0 ± 12.0	38.0 ± 12.2	<0.001
観察期間 (年)	4.5 ± 2.3	7.7 ± 5.9	<0.001
生化学検査			
アルブミン (g/dl)	5.0 ± 0.5	5.0 ± 5.9	ns
AST	70 ± 84	55 ± 78	<0.001
ALT	117 ± 129	91 ± 89	<0.001
血小板	16.3 ± 5.1	17.6 ± 6.0	<0.001
肝組織			
Grade A0	14	82	0.003
A1	197	639	
A2	299	993	
A3	147	393	
Stage F0	13	48	0.307
F1	206	713	
F2	170	530	
F3	181	491	
F4	72	333	
HBVマーカー			
HBeAg (%)	65.2	52.1	<0.001
HBV genotype A	5	11	ns
B	22	27	
C	261	244	
その他	2	2	

5. Cox比例ハザードモデルによる累積肝細胞癌発生率

ラミブジン治療群 (N=490) と非治療群 (N=2,336) の累積肝細胞癌発生率をCox比例ハザードモデルで検討したのが図1である。ラミブジン治療群が有意に低率である (P<0.001)。有意因子では男性, 高齢, ラミブジン非治療, 低アルブミン値, 高ALT値, 低血小板数, 高線維化であった。

6. Matched case control study によるラミブジン治療群と非治療群の肝細胞癌発生率の比較

性, 肝生検時年齢, 家族歴, 血清アルブミン値, 血小板数, 肝組織線維化 (F-stage) を propensity

scoreによりマッチさせラミブジン治療群と非治療群の肝細胞癌発生率の比較をKaplan-Meier法により示したのが図2である。有意差をもって治療群の発癌が抑制されている (Log Rank test P<0.001)。ラミブジン治療者では平均3.4年の観察で肝細胞癌発生率は0.9%/人/年であるが, 非治療群では平均6.9年の観察で4.9%/人/年であった。

Ⅲ. 考 察

ラミブジンを中心とした抗ウイルス療法が肝炎の進行を阻止し, 肝不全をある程度予防できることがいくつかの研究から明らかになった¹⁻⁶⁾。肝細胞癌への予防になるかについては, Liawら⁵⁾

表3 ラミブジン治療中の肝細胞癌発生例と非発生例の背景因子の比較

因子	肝細胞癌発生例 N=37	肝細胞癌非発生例 N=642	P
男性	84 %	76 %	ns
肝生検時平均年齢 (歳)	47	42	0.001
観察期間 (年)	72.4 ± 13.6	60.1 ± 11.7	<0.001
生化学検査			
アルブミン (g/dl)	3.8 ± 0.6	4.1 ± 0.5	<0.001
AST	76 ± 108	70 ± 143	ns
ALT	116 ± 113	1918 ± 230	ns
血小板	13.4 ± 2.2	16.4 ± 5.2	<0.001
肝組織			
Grade A0	2	12	ns
A1	6	191	
A2	18	281	
A3	9	138	
Stage F0	1	12	ns
F1	6	200	
F2	9	161	
F3	12	169	
F4	9	92	
HBV マーカー			
HBeAg (%)	55.9	65.7	ns
HBV genotype A	0	11	ns
B	0	22	
C	20	241	
その他	0	2	

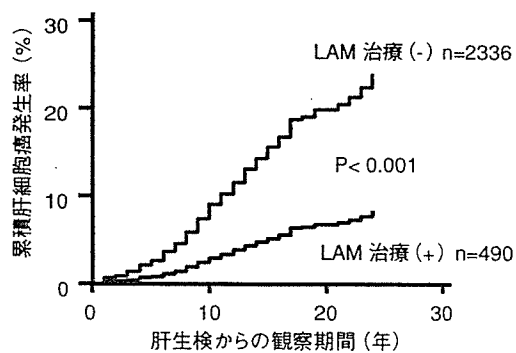


図1 ラミブジン治療群と非治療群の累積肝細胞癌発生率 (Cox比例ハザードモデル)

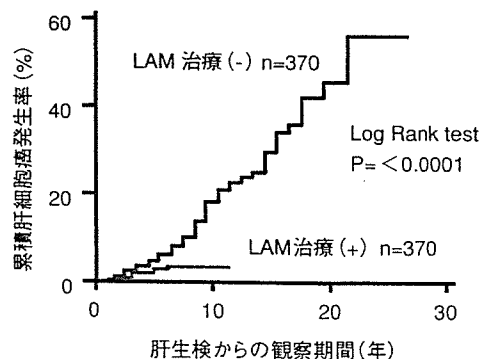


図2 Matched case control studyによるラミブジン治療群と非治療群の肝細胞癌発生率の比較

の prospective な研究から明らかにされた。この報告では、肝細胞癌発生頻度はラミブジン治療群では436例中17例(3.9%)であるのに対し、非治

療(プラセボ)群では215例中16例(7.4%)である。一方、2003年の第24回本シンポジウムでの調査結果を報告したMatsumotoら⁷⁾の報告では、

表4 Coxの比例ハザードモデルによる肝細胞癌発生に関わる有意因子

因子	カテゴリー	ハザード比 (95% CI)	P
性	女	1	
	男	1.74 (1.29~2.36)	<0.001
生検時年齢 (歳)	<40	1	
	40-59	2.95 (2.20~3.97)	<0.001
	>60	7.18 (4.83~10.65)	<0.001
ラミブジン治療	なし	1	
	あり	0.51 (0.36~0.74)	<0.001
アルブミン	<4.0	1	
	>4.0	0.68 (0.51~0.89)	0.005
ALT	<30	1	
	>30	2.29 (1.45~3.61)	<0.001
血小板	>15万	1	
	<15万	1.91 (1.44~2.54)	<0.001
肝線維化	F0,1	1	
	F2,3	1.91 (1.32~2.77)	0.001
	F4	2.99 (2.02~4.43)	<0.001

ラミブジン治療群では平均2.7年の観察で肝細胞癌発生率は0.4%/人/年であるが、非治療群では平均5.3年の観察で2.5%/人/年と有意に発癌が抑制されていた。

今回の調査の目的は観察期間を延長することにより、発癌状況がより客観的に評価することにある。最も、信頼性のあるデータは性、肝生検時年齢、家族歴、血清アルブミン値、血小板数、肝組織線維化(F-stage)をpropensity scoreによりマッチさせラミブジン治療群と非治療群の肝細胞癌発生率の比較である。図3に示したように、今回の検討でも明らかにラミブジン治療群で有意に肝発癌が抑制された。肝細胞癌発生率をみるとラミブジン治療者では平均3.4年の観察で0.9%/人/年であるが、非治療群では平均6.9年の観察で4.9%/人/年と前述した値よりさらに顕著な差がみられた。このことはprospectiveな外国の研究で得られた成績同様、日本人におけるretrospectiveな調査でもラミブジン治療の有用性が明らかにされたといえる。

この成績からいえることは、肝発癌を長期にわたって抑制するにはラミブジンの長期投与が望ま

れる。しかしラミブジンの長期投与にはYokosuka⁸⁾が述べているようにいくつかの問題がある。中でも重要なのはラミブジン抵抗性ウイルスの出現であり、また中断後の肝障害の出現である。アデフォビルやエンテカビルの登場はラミブジンの弱点を補うものとして期待される。今後、どのような症例でラミブジンが有効か、あるいは効果が少ないかを明らかにし、適応を決める必要がある。今回のデータをさらに詳細に解析したい。

文 献

- 1) Janssen HLA et al : Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 365 : 123-129, 2005
- 2) Lau GKK et al : Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *NEJM* 352 : 2682-2695, 2005
- 3) Marcelline P et al : Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *NEJM* 351 : 1206-1217, 2004
- 4) Hadziyannis SJ et al : Long-term therapy with adefovir divoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis

- B. NEJM 352 : 2673-2681, 2005
- 5) Liaw YF et al : Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver diseases. NEJM 351 : 1521, 2004
 - 6) Papatheodoris GV et al : Outcome of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B on long-term nucleotide analog therapy starting with lamivudine. Hepatology 42 : 121, 2005
 - 7) Matsumoto A et al : Efficacy of lamivudine for preventing HCC in CH-B: a multicenter retrospective study of 2795 patients. Hepatol Res : 2005
Lamivudine effectively reduces the incidence of HCC in patients with chronic hepatitis B
 - 8) Yokosuka O : Prevention of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. Hepatol Res 32 : 141-143, 2005

* * *