

### Acknowledgments

This work was executed under the guidance of the Special Committee for Preventing Hepatitis B both in Iwate and Shizuoka, supported by the Department of Public Health of Iwate and Shizuoka Prefecture Government, respectively. We are very appreciative of all medical and co-medical staff members in departments of obstetrics and pediatrics in Iwate and Shizuoka who participated actively and practically in this project.

### References

- Brunetto MR, Rodriguez UA, Bonio F. Hepatitis B virus mutants. *Intervirology* 1999; 42: 69–80.
- Gerlich WH. Diagnostic problems caused by HBsAg mutants. *Intervirology* 2004; 47: 310–313.
- Karthigesu VD, Allison LM, Fortuin M, Mendy M, Whittle HC, Howard CR. A novel hepatitis B virus variant in the sera of immunized children. *J Gen Virol* 1994; 75: 443–448.
- Kfoury Baz EM, Zheng J, Mazuruk K, Van Le A, Peterson DL. Characterization of a novel hepatitis B virus mutant: demonstration of mutation-induced hepatitis B virus surface antigen group specific “a” determinant conformation change and its application in diagnostic assays. *Transfus Med* 2001; 5(3): 55–362.
- Koyama T, Matsuda I, Sato S, Yoshizawa H. Prevention of perinatal hepatitis B virus transmission by combined passive-active immuno-prophylaxis in Iwate, Japan (1991–1992) and epidemiological evidence for its efficacy. *Hepatol Res* 2003; 26: 287–292.
- Lee WN. Hepatitis virus infection. *N Engl J Med* 1997; 337: 1733–1744.
- Nainan OV, Khristova ML, Byun K, Xia G, Taylor PE, Stephens CE, Margolis HS. Genetic variation of hepatitis B surface antigen coding region among infants with chronic hepatitis B virus infection. *J Med Virol* 2002; 68: 319–327.
- Noto H, Terao T, Ryou S, Hirose Y, Yoshida T, Ookubo H, Mito H, Yoshizawa H. Combined passive and active immunoprophylaxis for preventing perinatal transmission of the hepatitis B virus carrier state in Shizuoka, Japan during 1980–1994. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 943–949.
- Okada K, Kamiyama I, Inomata M, Imai M, Miyakawa Y, Mayumi M. e antigen and anti-e in the serum of asymptomatic carrier mothers as indicators of positive and negative transmission of hepatitis B virus to their infants. *N Engl J Med* 1976; 294: 746–749.
- Shiraki K, Yoshihara N, Sakurai M, Eto T, Kawana T. Acute hepatitis B in infants born to carrier mothers with the antibody to hepatitis B e antigen. *J Pediatr* 1980; 97: 768–770.
- Song BC, Kim S-H, Kim H, Ying Y-H, Kim H-J, Kim Y-J, Yoon J-H, Lee H-S, Cha CY, Kook Y-H, Kim B-J. Prevalence of naturally occurring surface antigen variants of hepatitis B virus in Korean patients infected chronically. *J Med Virol* 2005; 74: 194–202.
- Stevens CE, Neurath RA, Beasleg RP, Szmuness W. HBeAg and anti-HBe detection by radioimmunoassay in correlation with vertical transmission of hepatitis B virus in Taiwan. *J Med Virol* 1979; 3: 337–341.

- Tanaka J, Kumagai J, Katayama K, Komiya Y, Mizui M, Yamanaka R, Suzuki K, Yoshizawa H. Sex- and age-specific carriers of hepatitis B and C viruses in Japan estimated by the prevalence in the 3,485,648 first-time blood donors during 1995–2000. *Intervirology* 2004; 47: 32–40.
- Yao GB. Importance of perinatal virus horizontal transmission of hepatitis B virus infection in China. *Gut* 1996; 38: S39–S42.
- Zanetti AR, Tanzi E, Manzillo G, Maio G, Sbreglia C, Caporaso N, Thomas H, Zuckerman AJ. Hepatitis B variant in Europe. *Lancet* 1998; 2(8620): 1132–1133.

最新医学・別冊 新しい診断と治療のABC 44 (別刷)

消化器 6 肝硬変

我が国における肝硬変の疫学

田中純子

最新医学社

## 第1章

## 概念・定義と疫学

## 我が国における肝硬変の疫学

## 要旨

肝硬変を含む肝疾患および肝癌の大半は肝炎ウイルス（B型肝炎ウイルス：HBV，C型肝炎ウイルス：HCV）の持続感染に起因すること，また現在の我が国における肝癌の80%以上はHCVの持続感染に起因することが明らかとなっている。年齢階級別にみたHCVキャリア率と肝発癌の好発年齢とから，現在の我が国における肝癌死亡数は頭打ちの状態を迎えており，今後5～10年以内に我が国における肝硬変を含む肝疾患および肝癌による死亡数は自然減少に転じると推測された。

## はじめに

肝硬変は，種々の原因により長期間に持続する肝細胞障害（慢性の肝障害）の修復機転としての肝臓の線維化が進行した結果，肝小葉が線維によって囲まれた再生結節によって置換・改変された状態を示すと定義されている。

我が国では，肝硬変は肝癌を終末病変とする肝炎ウイルスの持続感染の中途病態と考えられることから，必ずしも厳密に診断し，集計されているわけではないこと，また画像診断などの診断技術の進歩により肝硬変，肝癌の診断基準が時代ごとに異なることなどから，“肝硬変”のみを取り上げてその疫学的実態について述べることは困難であると言える。

したがって，本稿では主として肝炎ウイルスの持続感染の終末像としての肝癌に焦点を当てて述べることにより，与えられた任務を全うしたい。

## 我が国の肝疾患，肝癌による死亡の推移

図1は，1950年から2004年までの我が国における肝疾患，肝癌に

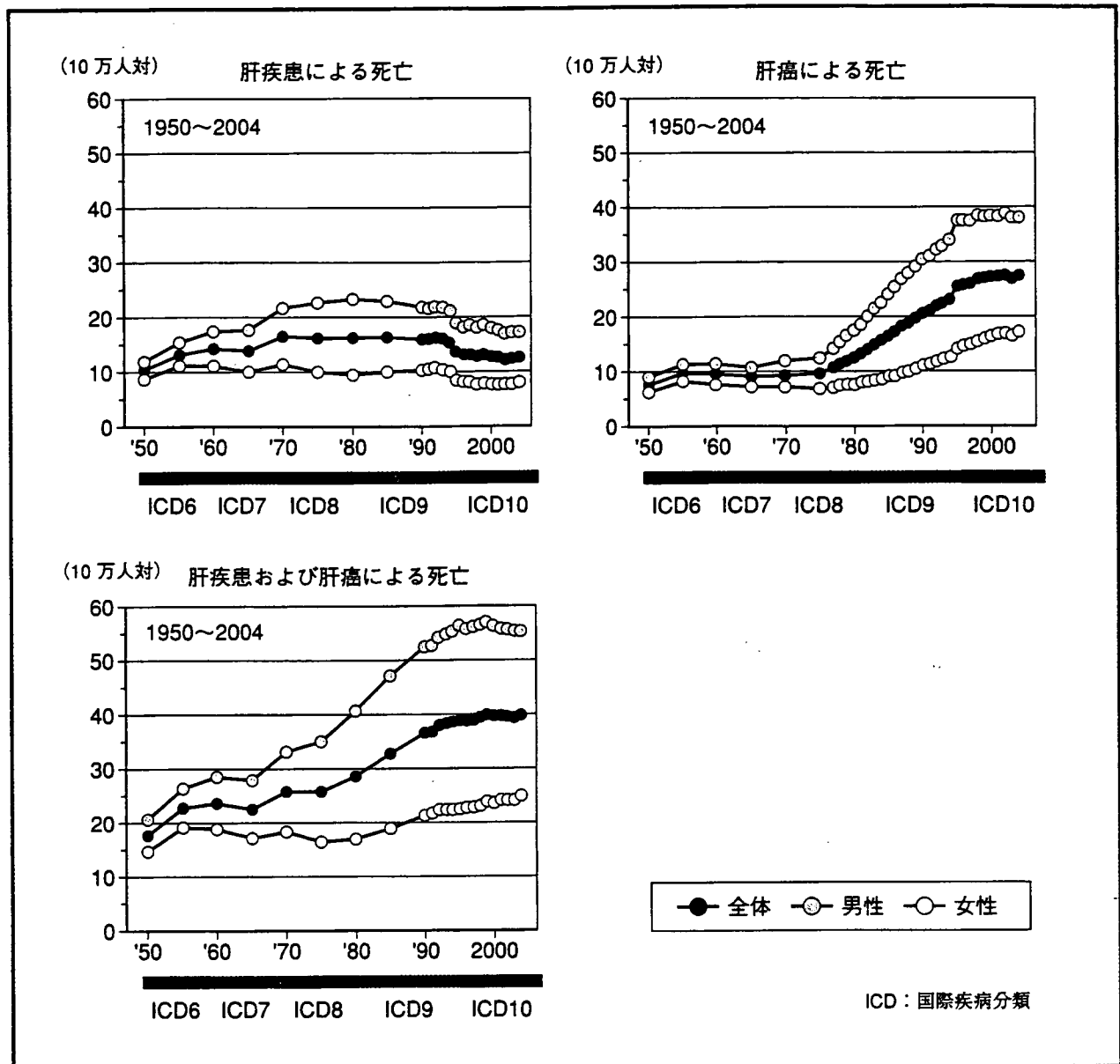
## ● キーワード

肝硬変

肝癌

C型肝炎ウイルス  
キャリアB型肝炎ウイルス  
キャリア

図1 我が国における肝疾患および肝癌による死亡の推移



による死亡の推移を人口動態統計の資料<sup>1)</sup>をもとにまとめたものである。

肝疾患（悪性新生物・肝を除く）による死亡の推移をみると、1950年代から1970年代にかけて10～16人（人口10万人対）と微増したが、1970年から1990年まで横ばいし、1990年代後半以後2004年に至るまでは、人口10万人対13人と微減している（死亡実数：1990年；男性19,700人。2004年；男性15,885人）。また、いずれの時期についても女性に比べ男性が高い死亡率を示している。

これに対し、肝癌による死亡の推移をみると、1950年から1970年半ばにかけては人口10万人対9～11人と大きな変化はないが、

1970 年後半以降、増加の一途をたどり、2003 年には初めて頭打ちとなった（死亡実数：2002 年 34,637 人、2003 年 34,089 人、2004 年 34,510 人）。また、男性が高い死亡率を示し、男女比は 1970 年以後、約 2 対 1 の割合を示している。

肝疾患による死亡と肝癌による死亡を合算すると、増加の一途をたどってきた死亡数は 1990 年代の後半には頭打ちとなっていることが分かる。なお、2004 年の人口 10 万人対の死亡数は 40.0 人（死亡実数：50,395 人）となっている。

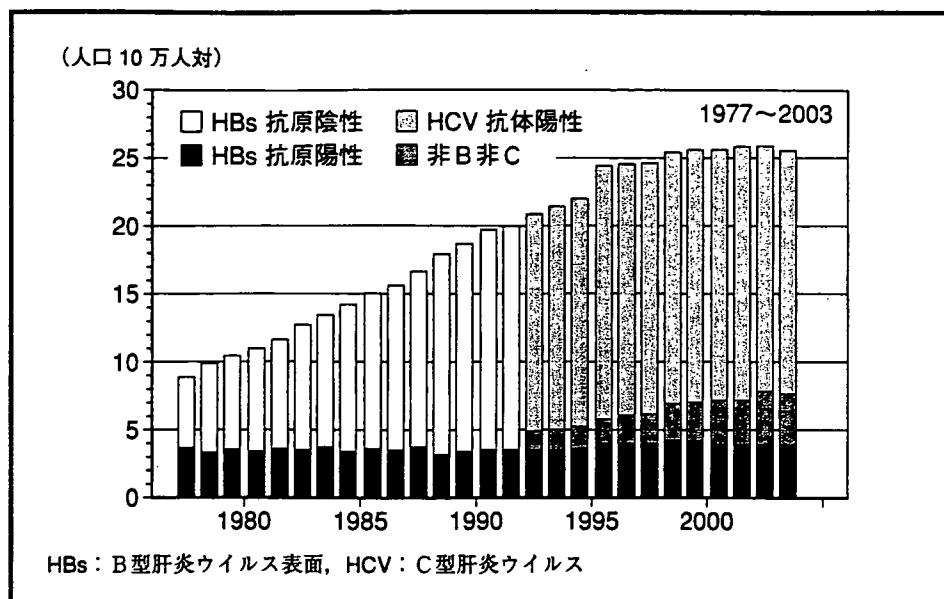
1995 年に改訂された国際疾病分類第 10 版（ICD10）では、肝疾患による死亡のうち“肝硬変（アルコールを除く）”が明記されることになり、これ以降の資料<sup>1)</sup>に限ってみると、肝疾患による死亡のうちの約 60%（男性：約 55%，女性：約 70%）が“肝硬変”により占められていることが明らかとなっている。

### 成因別にみた肝癌死亡の推移

肝疾患、肝癌のほとんどは肝炎ウイルス（B型肝炎ウイルス：HBV、C型肝炎ウイルス：HCV）の持続感染に起因することはよく知られている。しかし、その具体的な詳細については、日本肝癌研究会による調査成績<sup>2)</sup>と人口動態統計資料<sup>1)</sup>とを併せて解析することによってのみ知ることができる。

図 2 は、上述の資料をもとに、1977 年から 2003 年までの成因別にみた肝癌死亡数（人口 10 万人対）の年次推移をまとめたものである。HBV の持続感染に起因する肝癌死亡は、1970 年代後半から 2003 年に至るまで増減がないまま推移しており（人口 10 万人対 3～4 人）、HBV の持続感染によらない肝癌（非 B 型の肝癌）のみが死亡数の増加に寄与していることが分かる。

1992 年以降、C型肝炎ウイルス（HCV）感染の特異的な診断が可能となってから、かつて非 B 型の肝癌と診断されていた集団の 90% 以上は HCV の持続感染に起因する肝癌であることが明らかとなった。一方、人口動態統計資料をもとに算出すると、1996 年から 2000 年までの 5 年間における肝癌による年平均の死亡数は 33,153 人であり、このうちの 13% は B 型の肝癌、81% は C 型の肝癌、残りの 6% が非 B 非 C 型の肝癌であることが明らかとなっている<sup>3)</sup>。なお、2000

図2 我が国における成因別肝癌死亡の推移 (文献<sup>1)</sup><sup>2)</sup>より引用)

年代に入ってから、非B非C型による肝癌死亡の割合が増加し、全体の約 10% を占めるに至っていることが明らかとなっている。

## 肝発癌の好発年齢と年齢階級別に見た

### C型肝炎ウイルス (HCV) キャリア率

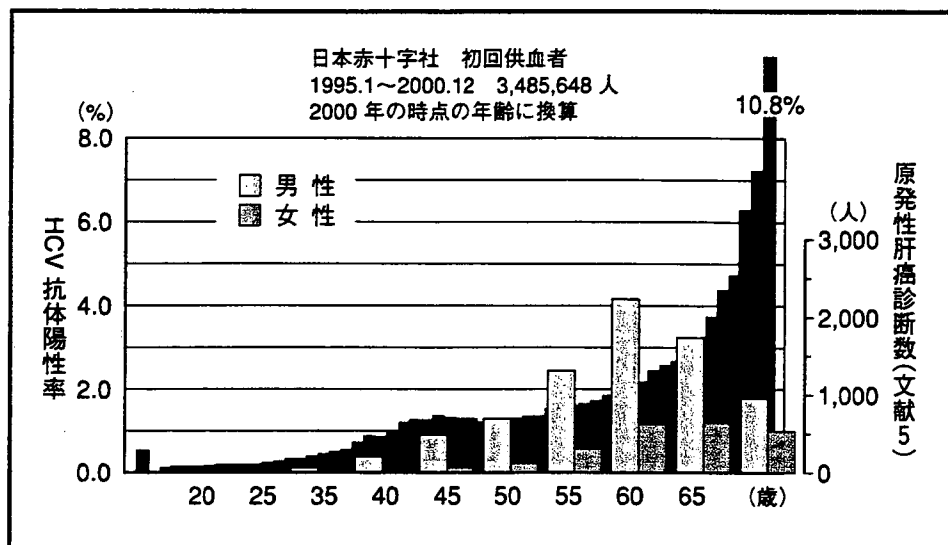
図3は、厚生労働省のB型・C型肝炎に関する疫学研究班が日本赤十字社との協力のもとに算出した年齢階級別に見た HCV 抗体陽性率<sup>4)</sup>と肝発癌の好発年齢のヒストグラムとを重ね合わせたものである。

日赤血液センターでは、凝集法 (HCV PHA 法, または HCV PA 法) を用いて HCV 抗体の検査を行っていることから、ここに示したそれぞれの年齢階級ごとの HCV 抗体陽性率の約 70% が HCV キャリア率であると読み換えればよい。なお、肝発癌の好発年齢のヒストグラムは、初めて肝癌と診断された時点の年齢ごとの患者数を肝癌白書から引用して作成したものである<sup>5)</sup>。

なお、B型の肝癌は 50 歳の前半から半ばにかけて、また C型の肝癌は 50 歳代の終わりから 60 歳代にかけて好発することは以前より知られていた。1990 年代以降の我が国では肝癌の 80% 以上は C型の肝癌によって占められていることが知られていることから、C型の肝発癌の好発年齢はここに示したヒストグラムをわずかに右方 (高年齢) にずらして考えればよいと考えられる。

図3 年齢階級別にみた HCV 抗体陽性率と肝発癌の好発年齢との関係

(厚生労働省 B型およびC型の疫学研究班)



このことと、近年の我が国では新たな感染による HCV キャリアの新規発生はほぼ止まっている状態にあること<sup>6)</sup>と、図3の中に示したそれぞれの年齢の人々は毎年1歳ずつ高齢化していくことを併せて考えると、現時点の我が国は、HCV キャリア率の高い年齢集団が肝発癌の好発年齢のピークをすでに通り過ぎた状態にあることが分かる。

なお、人口約20万人の広島県内の肝癌多発地域において過去に行った調査から、肝癌による死亡は70歳を中心にほぼ正規分布の形をとることが明らかとなっている<sup>7)</sup>。これらのことをもとに考えると、我が国における肝癌および肝硬変を含む肝疾患の全部を併せた死亡者数はここ数年のうちに自然に減少し始めることを容易に理解することができる。

### 肝発癌の好発年齢と年齢階級別にみた

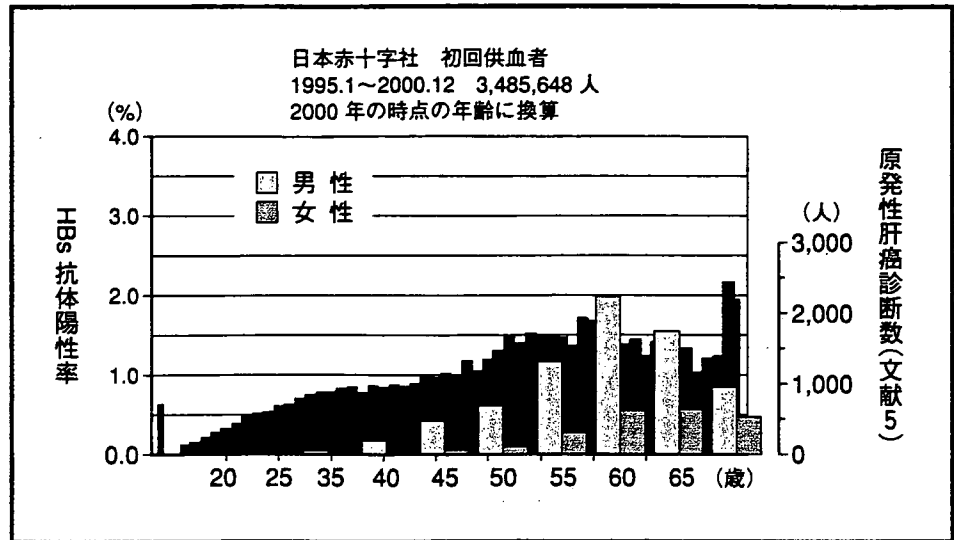
#### B型肝炎ウイルス (HBV) キャリア率

図4は、図3と同様に、年齢階級別にみた HBsAg (Hepatitis B surface antigen: HBs 抗原) 陽性率と肝発癌の好発年齢のヒストグラムとを重ねたものである。図に示した HBV キャリア率の表示はスケールが異なり、実際には HCV キャリア率に比べると低いこと、B型の肝癌は現在の我が国では肝癌全体の13%を占めるに過ぎないことなどから、今後の我が国の肝癌死亡全体の推移に大きな影響を与え



図4 年齢階級別にみた HBs 抗原陽性率と肝発癌の好発年齢との関係

(厚生労働省 B型およびC型の疫学研究班)



ることではないと考えられる。しかし、今後 10 年以上にわたって、HBV キャリア率が比較的高い年齢集団が肝発癌の好発年齢を通過し続けることから、当分の間、我が国における B 型の肝癌の新規発生数の減少は見込めないことに留意しておくことが大切であると言える。

### おわりに

我が国における肝疾患および肝癌の推移と今後の見通しについて述べた。

肝疾患および肝癌の大半は肝炎ウイルス (HBV, HCV) の持続感染に起因すること、また現在の我が国における肝癌の 80% 以上は HCV の持続感染に起因することが明らかとなっている。年齢階級別にみた HCV キャリア率と肝発癌の好発年齢とから、現在の我が国における肝癌死亡数は頭打ちの状態を迎えており、今後 5~10 年以内に我が国における肝硬変を含む肝疾患および肝癌による死亡数は自然減少に転じると推測された。

我が国では、以上の疫学的背景を十分に認識したうえで、肝癌による死亡の減少を目指した“肝炎ウイルス検診”の継続、推進を図ることが大切であると言えよう。

田中純子

## 文献

- 1) 厚生労働省大臣官房統計情報部: 平成 16 年人口動態統計, 上巻, 東京, 2004.
- 2) 日本肝癌研究会: 第 9 回~第 17 回全国原発性肝癌追跡調査報告, 1986-2003.
- 3) Yoshizawa H: Hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus infection in Japan: Projection to other countries in the foreseeable future. *Oncology* 62 (suppl): 8-17, 2002.
- 4) Tanaka J, et al: Sex- and age-specific carriers of hepatitis B and C viruses in Japan estimated by the prevalence in the 3,485,648 first-time blood donors during 1995-2000. *Intervirology* 47: 32-40, 2004.
- 5) 日本肝臓学会編: 肝がん白書, pp18-22, 1999.
- 6) Sasaki F, et al: Very Low Incidence Rates of Community-Acquired Hepatitis C Virus Infection in Company Employees, Long-Term Inpatients, and Blood Donors in Japan. *J Epidemiol* 6 (4): 198-203, 1996.
- 7) 田中純子: 肝炎ウイルス持続感染と慢性肝疾患との関連-死亡小票に基づいた調査-。厚生指標 45: 8-12, 1998.
- 8) 田中純子, 他: 肝がん多発地域における死亡数の推移に関する実態調査. *広島医* 50: 1059-1064, 1997.

# Annual Review

# 消化器

編集 | 林 紀夫 大阪大学教授  
 日比 紀文 慶應義塾大学教授  
 上西 紀夫 東京大学教授  
 下瀬川 徹 東北大学教授

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

中外医学社

# 2007

## 5. 肝発癌予防

虎の門病院肝臓科部長 池田健次  
虎の門病院副院長 熊田博光

**key words** hepatocellular carcinoma, interferon, lamivudine, hepatitis C, hepatitis B, retinoid, vitamin K<sub>2</sub>

### 動 向

肝細胞癌が慢性肝疾患を基礎病変として発生することは広く知られており、これら肝癌の高危険群を把握するとともに、発癌抑制に向けての治療の試みがわが国を中心になされてきた。現在、ウイルス性肝疾患を主体とする肝発癌抑制目的に積極的に行われている治療としては、(1)抗ウイルス療法、(2)脂溶性ビタミンとその誘導体であり、最近ではコーヒー飲用が話題になっている。

### A. インターフェロンによるC型肝炎の発癌抑制

インターフェロンによりC型肝炎ウイルス関連肝癌発生を抑制できるという報告は1999年以来、堅調に出版されている。これまでは、発癌との関連を述べた論文は全てインターフェロン単独治療であったが、リバビリン併用治療による発癌抑制の論文が出だした。Azzaroliら<sup>1)</sup>は、インターフェロン単独療法の治療歴のある101例の肝硬変についてprospectiveな観察を行った。すなわち、41例はインターフェロン単独治療のあと経過観察のみとし、他の60例は生検肝組織のAgNOR染色増殖indexにより2群に無作為化し、

インターフェロン+リバビリン群(30例)と無治療群(30例)に分けてその後の発癌率を検討した。肝癌発癌は、経過観察群41例中2例、IFN+リバビリン30例中0例、無治療群30例中9例に発癌したとし、インターフェロン+リバビリン併用群と無治療群の無作為化比較試験では、生存率にも有意差( $P < 0.003$ )がみられたとした。本研究では症例数の上で信頼性がやや劣るものの、肝細胞のAgNOR増殖indexがインターフェロンにより有意に低下( $P < 0.001$ )することも示しており、インターフェロン+リバビリン治療の作用機序を示唆するデータも示している。

Ikedaら<sup>2)</sup>は、HCVの駆除に至らないものの生化学的著効 biochemical response (BR) が得られると発癌率が低くなることを示す一方、インターフェロン治療を行った群全体でも、無治療群に比して発癌率が有意に低下することを多変量解析で示した。これによると、ウイルス排除群 sustained virological response (SVR) での発癌ハザードは0.10 (95%信頼限界0.03~0.30,  $P < 0.001$ ), BR群での発癌ハザードは0.12 (95%信頼限界0.04~0.35,  $P < 0.001$ )に低下した。また有意水準には達しないもののNRでも発癌ハザードが0.57 (95%信頼限界0.13~2.56,  $P =$

0.46) に低下し、インターフェロン治療を行った集団全体としてみても発癌率が低下する (ハザード比0.42, 95%信頼限界0.29~0.61,  $P < 0.001$ ) ことが初めて示された。同様に, Saitoら<sup>3)</sup> はインターフェロンでウイルス排除ができなかった症例をretrospectiveに研究し, インターフェロンを長期に使用した既往のある症例で発癌抑制できていたことを示した。また, Akutaら<sup>4)</sup> もインターフェロン単独治療を行った症例のうち, 繰り返しインターフェロン治療を試みた症例で発癌率が低下し, 生存率も高まることを示し, インターフェロン治療の発癌予防に寄与する位置づけがさらに明らかとなった。

肝癌発癌後のインターフェロン治療についても報告がされている。Nishiguchiら<sup>5)</sup> は, 従来から行っていたC型肝炎関連肝細胞癌の根治切除後にインターフェロンを無作為化して投与する研究の104週までの長期経過観察を報告している。全体で30例のうちインターフェロン治療の行われた15例では, 最終的にSVR2例, BR6例, PR (partial response: RNA消失せず, ALT改善) 5例, NR (no response: RNA消失せず, ALT改善せず) 2例が得られているが, インターフェロン投与群全体では再発抑制傾向は続いており ( $P = 0.065$ ), 生存率延長にも寄与している ( $P = 0.041$ ) としている。インターフェロン治療群で発癌率が無治療群と接近しているのは, 治験終了に伴いインターフェロン投与が終了したためであると考えられる。Sakaguchiら<sup>6)</sup> は, ラジオ波凝固療法で根治治療した肝癌症例について長期低用量間歇インターフェロン治療を行ったretrospectiveな研究を報告している。インターフェロン $\alpha 2b$ を間歇投与した24例では, 非投与の33例に比し, 再発率は低下した ( $P = 0.01$ ) が, 生存率に関しては差がないとしている。いずれの論文も, 肝癌発生後でもインターフェロンを投与すれば再発抑制に寄与できることを示している。

## B. 抗ウイルス薬によるB型肝炎発癌の抑制

Sunら<sup>7)</sup> は, 根治的治療を行ったB型肝炎ウイルス関連肝細胞癌に対して, インターフェロン治療を行い, インターフェロンが再発抑制に寄与することを初めて示した。上海の彼らは, 236例の肝切除施行B型肝炎ウイルス陽性肝細胞癌をIFN $\alpha$ 治療群 (500万単位・週3回, 18カ月) と無治療群に無作為割付けして, 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。解析はintention-to-treat (ITT) により行われている。無作為化は良好に行われており, 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, インターフェロン群63.8カ月, 無治療群38.8カ月であり, 治療群の生存期間は有意に長かった ( $P = 0.0003$ )。また無再発生存期間の中央値は, それぞれ31.2カ月・17.7カ月にあり, 治療群の方が長い傾向にあった ( $P = 0.142$ )。彼らは, インターフェロン治療群では, 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。

Ikedaら<sup>8)</sup> は, 発癌抑制の目的でインターフェロンを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, この論文ではretrospective cohort studyで, B型肝炎硬変に対してインターフェロン治療を行う際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。

Liawら<sup>9)</sup> が, 651例の線維化進行B型肝炎慢性肝疾患例に対して無作為化比較試験でラミブジンを使用した成績は, N Engl J Med誌に報告され, すでによく知られている。この論文では, 症例を436例のラミブジン治療, 215例の無治療群の2:1割付けとし, 病変進行 (非代償期移行, 肝細胞

痛発生、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%はアジア人、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、中間解析の結果をふまえ32.4カ月で治験終了となっている。エンドポイントの内訳のうち、肝癌発症率はラミブジン群3.9%、無治療群7.4%で、治療群で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>10)</sup>で、retrospective cohort study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2795例集積され、ラミブジン投与657例、非投与2138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cohort的研究で肝癌発癌数をみると、ラミブジン群では4例(1.1%)発癌し、年率発癌率は0.4%であったのに対し、非ラミブジン群では50例(13.3%)に発癌がみられ、その年率発癌率は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での発癌率が低かった(log-rank test,  $P<0.001$ )。著者らは、retrospective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ら<sup>11)</sup>は、肝動脈化学療法を行っている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で有害事象を予防することにあつた。73例の連続肝癌症例に対する肝癌治療としてエピルピシン $50\text{mg}/\text{m}^2+$

シスプラチン $60\text{mg}/\text{m}^2$  + リピオドール動注を毎月行い、これら症例をラミブジン群(100mg内服)と無治療群に無作為割付けした。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、ラミブジン群では1例(2.8%)のみであり、予防的ラミブジンにより肝炎ウイルス再増殖は有意に抑制できた( $P=0.002$ )。さらに無治療群では、肝炎全般( $P=0.021$ )、高度の肝炎( $P=0.035$ )ともにラミブジン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は、HBV DNAが $10^4$ 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、肝癌無再発生存率、全体生存率に関しては言及されていない。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ければ)、発癌に直結するHBV DNAの要因を抑制しているので、再発を含めた予後に関しても結果に期待が持たれる。

### C. ビタミンによるC型肝炎発癌抑制

Takaiら<sup>12)</sup>は、1996年から1999年まで同研究グループが発表していた肝癌症例に対する非環式レチノイドの無作為化比較試験(48週間投与)の研究期間を延長した報告をしている。レチノイド投与終了後151週、合計199週後までの観察期間で肝癌根治治療後の再発率低下に加え、AFP<sub>L3</sub>分画低下・PIVKA II低下をもたらしており、その有用性を再度強調している。有効例でもALT低下効果がみられないことより、レチノイドの癌予防効果は壊死炎症反応を抑える作用ではなく、immunopreventive agentとして働くことを推定し、肝癌の悪性クローンを除去することで7年たっても効果がみられるのだろうとした。Yuanら<sup>13)</sup>らは中国のpopulation-basedの研究で、

1300例についてレチノールの血中濃度を測定し、治療前のレチノール血清中濃度が高ければ肝癌発癌リスクが低くなるとした。ethyl-nitrosuriaで肝癌発癌させたマウスモデルを使用したDiBisceglieら<sup>14)</sup>の研究では、タモキシフェンは肝癌発癌抑制的に作用したが、レチノイド投与群では肝腫瘍の数が増加した(うち2個は血管肉腫)と報告しており、注意を要する内容と考えられる。

ビタミンK<sub>2</sub> (menaquinone) は細胞増殖に影響することが知られている。Habuら<sup>15)</sup>は、女性の肝硬変に対してビタミンK<sub>2</sub>が骨粗鬆症予防に役立つかを検討するために無作為化比較試験を導入していたが、発癌との間に大きな差が認められたため、これを報告している。すなわち、ビタミンK<sub>2</sub>を1日45mg投与した21例では2例にしか肝癌発癌がみられなかったのに対し、非投与の19例では9例に発癌が認められ、有意差(P=0.02)がみられた。単変量でのリスク比は0.20、多変量解析ではビタミンK<sub>2</sub>は0.13(P=0.05)に低下していた。Kuriyamaら<sup>16)</sup>はcell lineを用いた実験で、ビタミンK<sub>2</sub>, K<sub>3</sub>, K<sub>5</sub>はG1期関連細胞周期の分子表出を制御することで抗腫瘍作用を発揮すると述べた。さらに同研究グループはdiethylnitrosamineによるラット肝癌モデルで、ビタミンK<sub>2</sub>とACE阻害薬(perindopril)を同時に与えて肝癌発癌と血管新生について検討した<sup>17)</sup>。それぞれを単独で使用するより両者を同時投与した方が肝癌発癌・血管新生を強く抑制することがわかり、両者は血管新生抑制を通じた発癌抑制に寄与するものであろうと、併用療法についてのデータも示した。

レチノイド・ビタミンK<sub>2</sub>などと並んで、脂溶性ビタミンであるビタミンEについても発癌との関連で報告が散見された。Takagiら<sup>18)</sup>は83例のC型肝硬変患者にビタミンE(αトコフェロール)を使用した肝癌発癌予防が可能かどうか、無作為化比較試験を行った。αトコフェロール使用

群44例、無治療群39例での比較では、肝癌発癌率・生存率は両群で変わらないというnegative dataが示された。

#### D. その他の薬剤による肝癌発癌の制御

Ikedaら<sup>19)</sup>はインターフェロンでウイルス排除に至らなかったC型慢性肝疾患症例にグリチルリチン製剤(強力ネオミノファーゲンC)の長期投与を行い肝癌発癌率に及ぼす影響を検討した。1249例のretrospective cohort研究で、インターフェロン無効例中、トランスアミナーゼが正常の2倍以上の高値症例でかつインターフェロン終了後2年以内に治療開始した症例について、無治療群と比較した。5年粗発癌率は、グリチルリチン製剤投与群13.3%、無治療群26.0%、10年発癌率では21.5%、35.5%であり、グリチルリチン投与群での発癌率は有意に低かった(P=0.021)。また、時間依存性比例ハザードモデルで発癌に寄与する要因を検討すると、肝線維化などの共変量で補正してもグリチルリチン製剤使用により発癌ハザードは0.49(95%信頼限界0.27~0.86, P=0.014)に低下することを示し、壊死炎症を抑制する肝庇護療法でも発癌抑制に役立つことを示した。

Shuqunら<sup>20)</sup>は肝切除前にTACE(経カテーテル的化学塞栓療法)やサイモシン(thymosin)を併用すると予後が改善するかを無作為化比較試験で検討した。肝切除前にTACE+thymosin α1投与(A群, 18例)、肝切除前にTACEのみ施行(B群, 23例)、肝切除のみ(C群, 16例)の3群で比較したところ、肝癌1年再発率はそれぞれ、83.3%、87.0%、87.5%(P=0.93)で差がなかったが、再発時期の中央値はそれぞれ、7.0カ月、5.0カ月、8.0カ月(P=0.039)、生存期間の中央値はそれぞれ10.0カ月、7.0カ月、8.0カ月(P=0.002)であった。thymosin α1は再発を抑制す

ることができなかったが、再発時期遅延・生存期間延長の効果が認めたとした。

基礎実験ではいくつかの肝癌発癌抑制が報告されている。Yoshijiら<sup>21)</sup>はdinitrosuamine誘発肝細胞癌マウスモデルで、インターフェロンにアソシオテンシン変換酵素阻害薬を組み合わせ使用すると著明にアポトーシスが増加し、VEGF(血管内皮増殖因子)・血管新生抑制も強く起こることを示し、臨床への応用可能性を示した。Leeら<sup>22)</sup>は、かつてcell lineで実験したFTY720(Racシグナル伝達系をdown regulateする)を、ヌードマウスで実験した。低転移能肝細胞癌と高転移能肝細胞癌を使用した実験で、FTY720は肝内転移を抑制することがin vivoでも示された。

薬剤とは異なるが、肝癌抑制に役立つ嗜好品としてコーヒーの疫学的研究が日本の研究者でなされた。まず、Inoueら<sup>23)</sup>は、コーヒーを定期的に毎日飲む人は飲まない人の発癌リスクの0.49に低下するとした。コーヒー量別にみると、1日1~2杯であればリスクは0.52(95%信頼限界0.38~0.73)、3~4杯であれば0.48(95%信頼限界0.28~0.83)、5杯以上であれば0.24(95%信頼限界0.08~0.77)に低下した。さらに、Kurozawaら<sup>24)</sup>は、大規模なcohort研究を行い、コーヒーを1日1杯以上飲む日本人では発癌リスクが0.50に低下するが、これ未満の飲用では0.83であるとしている。

## 文献

- 1) Azzaroli F, Accogli E, Nigro G, et al. Interferon plus ribavirin and interferon alone in preventing hepatocellular carcinoma: a prospective study on patients with HCV related cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2004; 10: 3099-102.
- 2) Ikeda K, Arase Y, Saitoh S, et al. Anticarcinogenic impact of interferon on patients with chronic hepatitis C: a large-scale long-term study in a single center. *Intervirol.* 2006; 49: 82-90.
- 3) Saito Y, Saito H, Tada S, et al. Effect of long-term interferon therapy for refractory chronic hepatitis C: preventive effect on hepatocarcinogenesis. *Hepatogastroenterology.* 2005; 52: 1491-6.
- 4) Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, et al. Long-term follow-up of interferon monotherapy in 454 consecutive naive patients infected with hepatitis C virus: multi-course interferon therapy may reduce the risk of hepatocellular carcinoma and increase survival. *Scand J Gastroenterol.* 2005; 40: 688-96.
- 5) Nishiguchi S, Tamori A, Kubo S. Effect of long-term postoperative interferon therapy on intrahepatic recurrence and survival rate after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Intervirol.* 2005; 48: 71-5.
- 6) Sakaguchi Y, Kudo M, Fukunaga T, et al. Low-dose, long-term, intermittent interferon-alpha-2b therapy after radical treatment by radiofrequency ablation delays clinical recurrence in patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Intervirol.* 2005; 48: 64-70.
- 7) Sun HC, Tang ZY, Wang L, et al. Postoperative interferon alpha 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.* 2006; 132: 458-65.
- 8) Ikeda K, Arase Y, Kobayashi M, et al. Hepatitis B virus-related hepatocellular carcinogenesis and its prevention. *Intervirol.* 2005; 48: 29-38.
- 9) Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Cirrhosis Asian Lamivudine Multicentre Study Group. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1521-31.
- 10) Matsumoto A, Tanaka E, Rokuhara A, et al. Efficacy of lamivudine for preventing hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: A multicenter retrospective study of 2795 patients. *Hepatology Research.* 2005; 32: 173-84.
- 11) Jang JW, Choi JY, Hyun S, et al. A randomized controlled study of preemptive lamivudine in patients receiving transarterial chemo-lipiodolization. *Hepatology.* 2006; 43: 233-40.
- 12) Takai K, Okuno M, Yasuda I, et al. Prevention

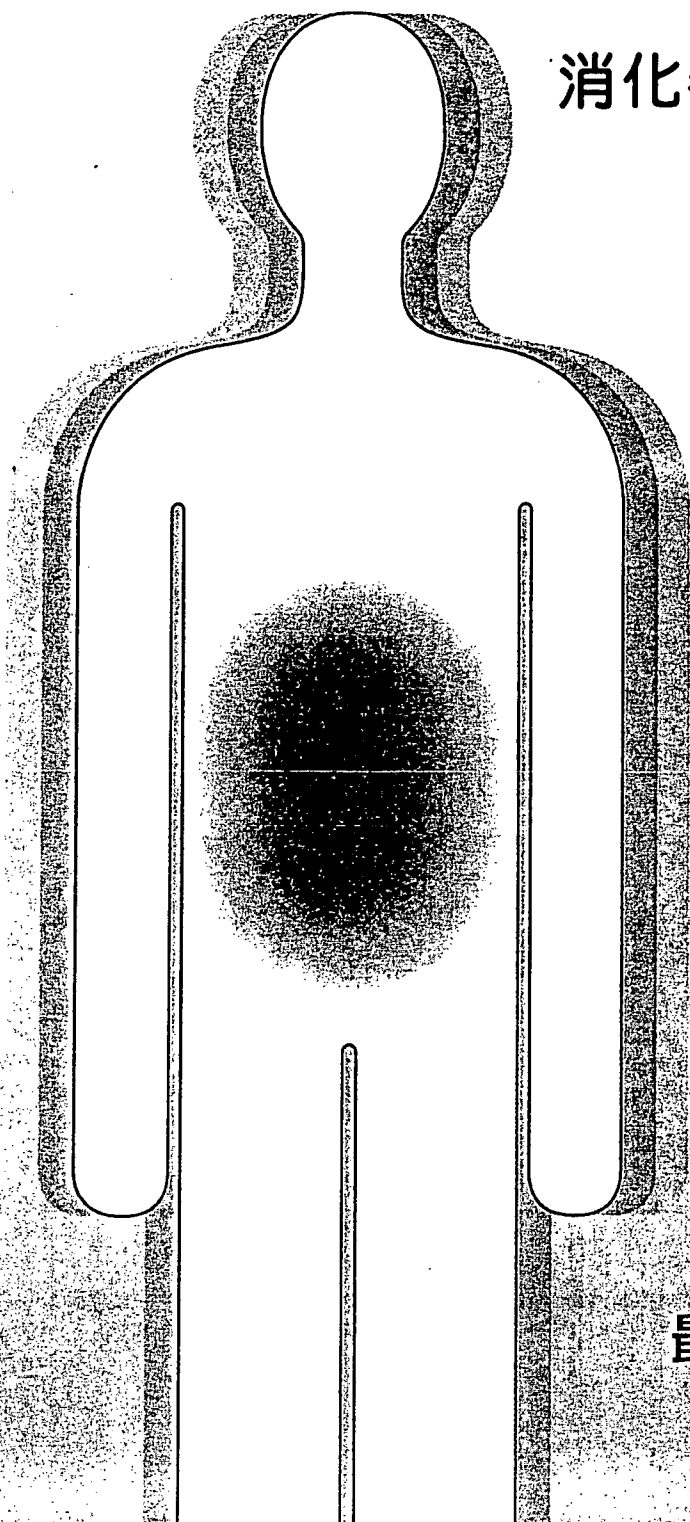


- of second primary tumors by an acyclic retinoid in patients with hepatocellular carcinoma. Updated analysis of the long-term follow-up data. *Intervirology*. 2005; 48: 39-45.
- 13) Yuan JM, Gao YT, Ong CN, et al. Prediagnostic level of serum retinol in relation to reduced risk of hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2006; 98: 482-90.
- 14) Di Bisceglie AM, Osmack P, Brunt EM. Chemoprevention of hepatocellular carcinoma: use of tamoxifen in an animal model of hepatocarcinogenesis. *J Lab Clin Med*. 2005; 145: 134-8.
- 15) Habu D, Shiomi S, Tamori A, et al. Role of vitamin K<sub>2</sub> in the development of hepatocellular carcinoma in women with viral cirrhosis of the liver. *JAMA*. 2004; 292: 358-61.
- 16) Kuriyama S, Hitomi M, Yoshiji H, et al. Vitamins K<sub>2</sub>, K<sub>3</sub> and K<sub>5</sub> exert in vivo antitumor effects on hepatocellular carcinoma by regulating the expression of G1 phase-related cell cycle molecules. *Int J Oncol*. 2005; 27: 505-11.
- 17) Yoshiji H, Kuriyama S, Noguchi R, et al. Combination of vitamin K<sub>2</sub> and the angiotensin-converting enzyme inhibitor, perindopril, attenuates the liver enzyme-altered preneoplastic lesions in rats via angiogenesis suppression. *J Hepatol*. 2005; 42: 687-93.
- 18) 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.
- 19) Ikeda K, Arase Y, Kobayashi M, et al. A long-term glycyrrhizin injection therapy reduces hepatocellular carcinogenesis rate in patients with interferon-resistant active chronic hepatitis C: a cohort study of 1249 patients. *Dig Dis Sci*. 2006; 51: 603-9.
- 20) Shuqun C, Mengchao W, Han C, et al. Combination transcatheter hepatic arterial chemoembolization with thymosin alpha<sub>1</sub> on recurrence prevention of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2004; 51: 1445-7.
- 21) Yoshiji H, Noguchi R, Kuriyama S, et al. Combination of interferon and angiotensin-converting enzyme inhibitor, perindopril, suppresses liver carcinogenesis and angiogenesis in mice. *Oncol Rep*. 2005; 13: 491-5.
- 22) Lee TK, Man K, Ho JW, et al. FTY720: a promising agent for treatment of metastatic hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2005; 11: 8458-66.
- 23) Inoue M, Yoshimi I, Sobue T, et al. Influence of coffee drinking on subsequent risk of hepatocellular carcinoma: a prospective study in Japan. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97: 293-300.
- 24) Kurozawa Y, Ogimoto I, Shibata A, et al. JACC Study Group. Coffee and risk of death from hepatocellular carcinoma in a large cohort study in Japan. *Br J Cancer*. 2005; 93: 607-10.

# 肝 癌

消化器 7

編集 坪内 博仁



最新医学社

## 第4章

## 管理・治療

## 抗ウイルス薬による再発予防

## 要旨

B型肝炎ウイルス関連肝癌・C型肝炎ウイルス関連肝癌では、いずれも根治治療後にインターフェロン治療を行って再発抑制を目指した無作為化比較対照試験・非無作為化試験の結果が報告されている。いずれも再発抑制・生存期間延長に関しての有用性が述べられているが、すべての論文で必ずしも十分な再発抑制効果は示されていない。いずれもまだ10件以内の研究数であり、インターフェロンの種類・投与量・投与期間などの違いにも留意する必要がある。今後多施設の長期経過観察のデータが待たれる。

## はじめに

我が国の肝細胞癌はB型またはC型慢性肝疾患を基盤に発症する例が全体の90%以上を占めており、発癌高危険群を絞り込みやすいことに加え、医学的介入により発癌リスクを低下させることに期待が持たれていた。インターフェロン(IFN)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我が国から発信され始めた。ここでは、抗ウイルス薬であり一部抗腫瘍効果も有するとされるIFNにより、B型・C型肝炎に由来する肝癌の再発予防(根治療法後再発予防)がどの程度可能となったかについて述べる。

## ● キーワード

肝細胞癌  
再発予防  
インターフェロン  
B型肝炎  
C型肝炎

B型肝炎根治療法後にインターフェロン投与した  
パイロット研究

B型肝炎慢性肝疾患に由来する肝細胞癌に対して、肝切除・ラジオ波焼灼療法などの根治治療を行った後にIFNを行うと再発抑制に寄与するかどうかを検討するために、2003年までにIFN治療を行った症例についてレトロスペクティブな検討を行った<sup>1)</sup>。

## 1. 対象・方法

当院で1980年から2003年までにB型慢性肝疾患合併肝細胞癌で根治的治療を行った80例について、IFN投与のパイロット研究を行った。これまでに11例(13.8%)に対してIFN $\alpha$  300万単位・週2~3回の間欠投与を行い、無治療の69例と比較した。治療例・非治療例の年齢(中央値)は50歳・52歳で、前者は全例男性であったのに対し、後者では男性58例・女性11例といずれも男性が多かった。治療された肝癌が単発であったのはIFN群11例中9例(82%)、非IFN群69例中57例(83%)と同様であったが、腫瘍径(中央値)は治療群25mm、非治療群21mmであった。肝疾患の背景について比較すると、ASTはそれぞれ46IU/L、35IU/Lと前者で高く、HBVDNA(中央値)は $10^{60}$ コピー/ml・ $10^{56}$ コピー/mlと前者でやや高値であった。パイロット研究で比較対象はレトロスペクティブなものであったが、IFN治療群では年齢が2歳若年であることを除いて、性別・腫瘍・背景肝・ウイルス量など多くが肝癌発癌・再発に関しては“不利条件”となっていた。これらの根治治療後肝癌患者について、IFN治療群4.4年、非治療群4.3年(いずれも中央値)の期間、経過観察を行い、再発率・生存率の検討を行った。

## 2. 成績

### 1) HBVDNA量別にみた肝癌再発率

肝癌治療時のHBVDNAは中央値 $10^{59}$ コピー/mlであったので、全体の症例についてHBVDNAが低値の群( $<10^{60}$ )と高値の群( $\geq 10^{60}$ )とで肝癌再発率を比較した。低ウイルス群・高ウイルス群での肝癌再発率は、3年46.9%、82.6%、5年73.5%、91.3%で、低ウイルス群では肝癌再発率は有意に低かった(log-rank test,  $P=0.0103$ )。

### 2) AST値別にみた肝癌再発率

肝癌治療時のASTは中央値36IU/Lであったので、全体の症例についてASTが低値の群( $<38$  IU/L)と高値の群( $\geq 38$  IU/L)とで肝癌再発率を比較した。AST低値群・高値群での肝癌再発率は、3年34.7%、78.7%、5年50.6%、84.0%、10年71.3%、100%で、AST低値群での肝癌再発率は有意に低かった(log-rank test,  $P=0.0003$ )。