

Fig. 1 Hepatocellular carcinogenesis rates according to interferon effect

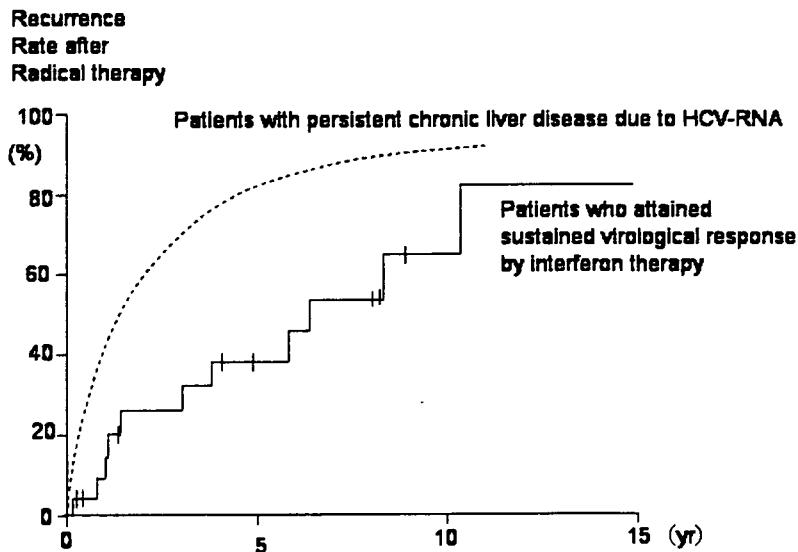


Fig. 2 Tumor recurrence rates after potentially curative therapy for hepatocellular carcinoma which appeared in patients with sustained virological response by interferon therapy

### SVR 達成後に肝癌発癌をみる症例

インターフェロン治療後 SVR を達成したにもかかわらず肝細胞癌発癌に至った C 型慢性肝炎の症例報告は 1996 年前後から多く見られるようになった<sup>9)~15)</sup>。1992 年にインターフェロンが保険認可されて全国で使用されるようになって間がないころの報告では、当然のことながら、「インターフェロン治療終了後数年以内に発癌した」報告が多かったが、最近では、10 年前後さらに 10 年を超えて発癌した症例の報告がなされてい

る<sup>16)~19)</sup>。HCV 排除後の発癌例の多くはインターフェロン終了後 5 年以内におこり、多くの著者がインターフェロン投与前からの癌化細胞の存在を推定しているが、10 年以上経過後の発癌については、微小肝癌の緩徐な増大に関してなんらかの病態の修飾を考慮する必要があるかも知れない。

ウイルス消失後の発癌例の論文は、さまざまな意義を有しているが、このうち、「いつまで経過観察しておけば発癌の心配がなくなるか」という臨床的な問題を

投げかけている。本号にも、インターフェロン治療終了後12年を超える時期のSVR後肝発癌が報告されており<sup>19)</sup>、観察期間が長くなれば、さらにSVR後長期経過後の発癌が報告されるものと推測される。

SVR後に発癌するC型慢性肝炎症例の背景についても多くの記載・報告がある。これまでに報告されている症例背景として挙げられる危険因子は、(1)男性、(2)高齢、(3)進行した線維化(肝硬変)であり、本号に掲載された症例報告<sup>19)</sup>でも65歳男性であり、インターフェロン治療前の肝生検像がF3と、過去の多くの報告例に合致する内容である。

Itoら<sup>18)</sup>は、42歳の若年C型肝硬変症例がSVR12年後に肝細胞癌発癌した症例を報告し、大量飲酒と発癌との関連を示唆している。Tokitaら<sup>20)</sup>も5例のSVR後の発癌例を検討し、線維化進行例・高齢のほか、中等度以上の飲酒歴がSVR後の発癌に関与しているとしている。

最近ではそのほかメタボリック症候群などの不利因子が背景にあることと肝癌発癌との関連も示唆されている。

われわれの施設で経験したSVRからの発癌例25例の検討でも、性別・年齢・肝線維化程度などの要因を有する症例での発癌が多かった。しかし、この症例の中にはF1、F2症例からの肝癌発症例もあり、約10年経過後の発癌時には切除検体でF0に改善している症例も含まれており、肝癌発生母地・肝癌増殖促進因子の更なる検討が必要と考えられる。

#### SVR後の肝癌発癌例の予後

出版された論文では、SVR後に発癌した肝癌症例は、根治療法後の予後が良好であるとするものが多い<sup>21)~23)</sup>。われわれもclosed cohort studyの手法で、SVRからの発癌例に根治的治療を行ったC型肝細胞癌症例10例の再発率を検討した。性別・年齢・治療法(全て肝切除)・病期・肝線維化の因子を全て合致させ、無作為化抽出した肝細胞癌40例との再発率比較では、SVRからの発癌例からの再発率は有意に低かった<sup>23)</sup>。

学会などで報告されているものの論文化されていない集計では、予後は変わらないとするものが少なくない。すなわち、インターフェロン治療既往の有無に関わらず、HCVRNAが持続陽性の「通常のC型肝細胞癌」の予後と、SVR後の発癌例では予後が変わらないとする報告も多いという事実である。長期経過観察すれば、SVR後の発癌例でも、さまざまな形式で肝癌が肝内再発してくる事実がみられる<sup>23)24)</sup>。肝切除後数年以内の再

発例では、明らかに肝内転移再発(intrahepatic metastasis: IM)と考えられる例があるが、多中心性発癌(multicentric carcinogenesis: MC)の症例も多く、SVRといえども引き続きMCによる再発機転が持続していることも忘れてはならないことを示している。当院でSVR後に肝癌が発癌し、これを外科的切除した症例の中から、5年以上経過後に再発してきた症例が4例見られており(Fig. 2)、再発機序にかんして大きな関心もたれる。

SVR症例では、外科的肝切除や経皮的局所治療などの「根治的治療」がなされる頻度がやや高いといわれている。インターフェロン治療は肝機能良好で相対的に若年の症例に行われていること、さらに、治療後のトランスアミナーゼ正常期間を経て肝病変が改善していることなどが手術適応を大きくしている。肝機能良好で、再発リスクが低いと考えられているSVR後の肝癌発癌例では、肝癌発見のための定期的スクリーニング検査からの欠落が唯一の大きなハンディキャップである。

#### SVR後の発癌をめぐる今後の課題

インターフェロン治療後にSVRとなった症例から肝癌が発生する臨床的な事象では、解明すべき検討課題がいくつも存在する：(1)SVR後の発癌例に女性が少ない理由、(2)SVR後の発癌過程と肝癌増大速度、(3)本症例のように腫瘍破裂に至ったり大型肝癌になったりするまでの時間的ギャップ(いわゆるlead-timeバイアス)の程度、(4)SVR後の発癌例の再発率と予後、(5)SVR例の適切な経過観察方法と定期チェックの臨床的インパクト、(6)SVR後発癌した症例で根治治療を行った場合の再発形式、など臨床的に問題となる課題は山積みである。

(1)SVR後発癌例の男女差については、極めて強い男女差が見られる。これまでの報告例を集計すると9:1近い男女比であり、なぜ女性で発癌が起らないのかが興味深い。HCVRNAが陽性の通常のC型肝炎・肝硬変症例からの発癌も、男性の方が発癌リスクは高いが、そのリスク比は2.5~3程度である。SVRを達成できた症例の男女の実数を比較しても説明つかない大きな男女比となっており、内分泌的背景以外に酸化ストレス、女性での腫瘍増大のpromotion過程など、広い範囲まで含めた病態解明が望まれる。女性症例のみを集積する検討でも何らかの要因・病態が明らかになる可能性もある。

(2)SVR後の発癌過程・増大促進過程がHCVRNA陽性状態と陰性化した状態(SVR)では変化しているかもしれない。RNA陽性で肝炎が持続している背景で

は、種々のサイトカインや増殖因子が増加し、腫瘍増大を促進していて、肝内の炎症が沈静化した状態での肝癌発癌過程・増殖速度は、これまでとは異なっている可能性がある。このような基礎的な研究がSVR後いつまで経過観察が必要かという重要な臨床的問題に回答を与えることになるであろう。同様に、本号に掲載されている症例でも、12年以上前からあった微小な病変が長期間緩徐な増大を示し、ごく最近になって低分化型肝癌に表現型を変えたという視点も必要であろう。

(3) これまでにSVR後の発癌例として報告されている中には、5cmを超える大型肝癌や、本号に掲載されているような破裂例・進行例がときに含まれている。自然経過で肝癌増大速度を測定することは倫理的に問題があるので評価することが難しいが、通常の慢性肝疾患でのUSスクリーニングでみつかるといえる。経過観察から外れてくることの少ないSVR例での肝癌は、このlead-timeバイアスにより、「発癌時期が遅い」「発癌率が低い」といった誤った推計になりうることを理解する必要がある。

(4) これまでに報告されてきたSVRからの発癌例では、根治治療可能な比率が違うことが、再発率・生存率に大きく影響するものと推定される。根治的とはいえない肝動脈化学塞栓療法しか行えない進行症例は除外し、肝切除や良好な経皮的治療が行われた症例について、真に再発率・生存率が優れているというエビデンスは大きな集団ではまだ得られていない。

(5) SVRからの発癌例では、肝機能の改善・発癌母地の改善という大きな優位性があるにもかかわらず、予後が大きく変わらないという報告例が少なくない。SVRでの発癌例がRNA陽性発癌例より唯一劣る点は、定期的な画像スクリーニングから外れていた可能性である。腫瘍マーカーを含めた肝癌スクリーニングの意義を、通常の慢性肝炎・肝硬変とは違った観点で評価する必要がある。これらの症例でのquality of life, 医療経済の改善の度合いを、定期的通院と肝癌スクリーニングのもつインパクトとして明らかにするとともに、わが国での医療制度に即した形での診療形態のガイドライン確立が望まれる。

(6) SVRとなった症例では、発癌母地が改善しているゆえに、個々の症例に対して「この治療さえ行えば再発率は低い」と説明して根治的治療にあたる医師も少なくない。しかし、治療後5年以上経過しても肝癌の再発は起こり、肝癌再発形式やその病態に問題が残

されている。治療後間がない時期であれば肝臓臨床医はIM再発であると患者に説明できるが、5年以後の再発例もあり、的確な臨床的対処の根拠となる病態解明が必要である。また、症例集積を通じて、SVR例についての再発や生存に関する一般的予後因子を検討すれば病態理解に近づけると考えられる。

## 文 献

- 1) Moriya K, Fujie H, Shintani Y, et al. The core protein of hepatitis C virus induces hepatocellular carcinoma in transgenic mice. *Nat Med* 1998; 4: 1065—1067
- 2) Niderau C, Lange S, Heintges T, et al. Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large, prospective cohort study. *Hepatology* 1998; 28: 1687—1695
- 3) Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, et al. Disease progression and hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic viral hepatitis—A prospective observation of 2215 patients. *J Hepatology* 1998; 28: 930—938
- 4) Ikeda K, Saitoh S, Koida I, et al. A multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinogenesis—A prospective observation of 795 cases with viral and alcoholic cirrhosis. *Hepatology* 1993; 18: 47—53
- 5) Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med* 1993; 328: 1797—1801
- 6) Oka H, Yamamoto S, Kuroki T, et al. Prospective study of chemoprevention of hepatocellular carcinoma with Sho-saiko-to (TJ-9). *Cancer* 1995; 76: 743—749
- 7) 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—1055
- 8) 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. *Intervirology* 2006; 49: 82—90
- 9) 池田美和, 木野山真吾, 新山豪一, 他. IFN療法に著効を示したにもかかわらず、約1年6ヶ月後に細小肝癌が発見されたC型慢性肝炎の1例. *肝臓* 1995; 36: 485—490
- 10) Sugiura N, Sakai Y, Ebara M, et al. Detection of he-

- patocellular carcinoma after interferon therapy for chronic hepatitis C: clinical study of 26 cases. *J Gastroenterol Hepatol* 1996; 11: 535—539
- 11) Tamori A, Kuroki T, Nishiguchi S, et al. Case of small hepatocellular carcinoma in the caudate lobe detected after interferon caused disappearance of hepatitis C virus. *Hepatogastroenterology* 1996; 43: 1079—1083
  - 12) Hirashima N, Mizokami M, Orito E, et al. Case report: development of hepatocellular carcinoma in a patient with chronic hepatitis C infection after a complete and sustained response to interferon-alpha. *J Gastroenterol Hepatol* 1996; 11: 955—958
  - 13) Miyano S, Togashi H, Shinzawa H, et al. Case report: Occurrence of hepatocellular carcinoma 4.5 years after successful treatment with virus clearance for chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 928—930
  - 14) Inoue M, Ohhira M, Ohtake T, et al. Hepatocellular carcinoma developed in a patient with chronic hepatitis C after the disappearance of hepatitis C virus due to interferon therapy. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 2554—2560
  - 15) Yamaguchi K, Omagari K, Kinoshita H, et al. Development of hepatocellular carcinoma in a patient with chronic hepatitis C after 6 years of a sustained and complete response to IFN-alpha. *J Clin Gastroenterol* 1999; 29: 207—209
  - 16) 森 健次, 春名能通. インターフェロン治療の完全著効後 8 年 6 ヶ月で肝細胞癌を発症した C 型慢性肝炎の 1 例. *肝臓* 2003; 44: 296—300
  - 17) 佐藤丈顕, 岡田 誠, 増本陽秀, 他. C 型慢性肝炎に対するインターフェロン治療著効から 10 年経過後に発症した肝細胞癌の 1 切除例. *臨床と研究* 2005; 82: 342—343
  - 18) Ito Y, Yamamoto N, Nakata R, et al. Delayed development of hepatocellular carcinoma during long-term follow-up after eradication of hepatitis C virus by interferon therapy. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 7218—7221
  - 19) 川野陽一, 江上 格, 笹島耕二, 他. C 型慢性肝炎に対するインターフェロン療法著効 12 年後に発症した破裂肝細胞癌の 1 切除例. *肝臓* 2007; 48: 48—56
  - 20) Tokita H, Fukui H, Tanaka A, et al. Risk factors for the development of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis C who achieved a sustained virological response to interferon therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 752—758
  - 21) Kubo S, Nishiguchi S, Hirohashi K, et al. Influence of previous interferon therapy on recurrence after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Jpn J Cancer Res* 2001; 92: 59—66
  - 22) Uenishi T, Kubo S, Hirohashi K, et al. Relationship between response to previous interferon therapy and postoperative recurrence of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2002; 24: 404—412
  - 23) Ikeda K, Kobayashi M, Saitoh S, et al. Recurrence rate and prognosis of patients with hepatocellular carcinoma that developed after elimination of hepatitis C virus-RNA by interferon therapy. —A closed cohort study using matched control patients. *Oncology* 2003; 65: 204—210
  - 24) 樋口亮太, 片桐 聡, 山本雅一, 他. インターフェロン療法著効後に 2 回の再発を来した HCV 陽性肝細胞癌の 1 例. *日消外誌* 2006; 39: 209—214

## Hepatocellular carcinogenesis after elimination of hepatitis C virus-RNA by interferon therapy

Kenji Ikeda\*

*Kanzo* 2007; 48: 43—47

Department of Hepatology, Toranomon Hospital, Tokyo, JAPAN

\*Corresponding author: ikedakenji@tora.email.ne.jp

## 第4章 肝 臓

3. C型慢性肝炎患者における  
インターフェロンの肝細胞癌  
発生抑制効果

池田 健次\*

〈Key point〉

## はじめに

C型慢性肝炎は高率に進行し、肝硬変を経て肝細胞癌を発症する。わが国では現在、年間約35,000人の肝癌による死亡者がみられ、このうち約80%をC型肝炎関連肝癌が占めている。これを、C型肝炎硬変の立場から見ると、最終的に死亡に至るまでには85%の患者に肝細胞癌が発生し、肝硬変単独では命を落とさない時代になりつつある。このことは、C型肝炎慢性疾患ではウイルスを排除することはもちろんのこと、肝癌にならないための治療という臨床的要請が大きな意味をもっていることを示す。

インターフェロ  
ン治療  
肝癌発癌抑制効  
果

ここでは、インターフェロン治療がC型肝炎慢性疾患においてどれだけの肝癌発癌抑制効果を示したかについて述べる。

I. C型慢性肝炎に対するインターフェロンの  
肝発癌抑制効果(当院の成績)

インターフェロ  
ン治療と発癌率

当院で腹腔鏡肝生検により確定診断したC型肝炎慢性疾患について、インターフェロン治療の有無およびその治療効果により発癌率がど

**Key words** : 慢性肝炎, C型肝炎ウイルス, 肝癌, 発癌抑制, インターフェロン

Anti-carcinogenic Activity of Interferon in Patients with Chronic Hepatitis Type C

Kenji Ikeda

\*虎の門病院肝臓センター肝臓科 (〒105-8470 東京都港区虎ノ門2-2-2)

の程度の影響を受けたかを retrospective コホートにより検討した<sup>1)</sup>。

## 1. 対 象

対象は1970年より2000年までの間に虎の門病院消化器科(肝臓センター)で腹腔鏡肝生検により診断したC型慢性肝炎2,166例。全例HBs抗原陰性で、診断時の初期血清にてHCV抗体陽性、HCV RNA陽性が確認されている。男性は1,421例、女性745例、年齢の中央値は50歳(14~78歳)であった。肝癌の疑いのある患者、特殊型の肝炎合併例は除外した。

インターフェロン治療を行った例は1,654例(76.4%)、行わなかったのは512例で、無治療例はインターフェロンが導入される1987年以前の症例が多かった。

## 2. 方 法

1,654例のインターフェロン治療例のうち、1,358例(82.1%)は1回のみ、240例は2回、56例は3回以上のインターフェロン治療を受けた。初回使用されたインターフェロンは、 $\alpha$ 型1,238例、 $\beta$ 型386例、両者使用が30例であった。投与期間はさまざまであるが、8週間連日投与のあと週2~3回投与を16週(合計24週)投与した例が926例(56.0%)と最多で、これに続いて329例(19.9%)は連日投与期間が2~4週間・その後20~22週間間歇投与(合計24週)とした例であった。全体の83.2%は、初回投与期間が24週間であった。

インターフェロンの治療効果は、SVR(sustained virological response: インターフェロン終了24週間後HCV RNA陰性化)、BR(biochemical response: インターフェロン終了後6カ月以上ALT正常化)、NR(no response: 上記以外の効果)に分け、発癌率の検討を行った。

経過観察からの脱落例は223例(10.3%)で、インターフェロン群164例(9.9%)、無治療群59例(11.5%)であった。全体の症例の観察期間は0.1~33.6年、中央値は10.7年であった。

発癌率計算はKaplan-Meier法で行い、治療有無別・治療効果別の発癌率計算はログランクテストで行った。発癌率に寄与する要因は、Cox比例ハザードモデルで検討した。

### 3. 成績

#### 1) インターフェロンの治療効果

1,654 例に行ったインターフェロンの治療効果は、SVR 606 例 (36.6%)、BR 266 例 (16.1%)、NR 782 例 (47.3%) であった。

#### 2) 肝癌発癌率

中央値 10.7 年の間に、199 例 (9.2%) の肝癌発癌がみられた。このうち、96 例はインターフェロン治療例 (96/1,654, 5.8%)、103 例は無治療例 (103/512, 20.1%) であった。

粗発癌率は、インターフェロン治療群・無治療群でそれぞれ、5 年 2.6%、4.6%、10 年 5.8%、12.7%、15 年 13.9%、23.9% で、インターフェロン治療群での発癌率は有意に低かった ( $p < 0.0001$ , ログランクテスト)。

#### 3) インターフェロン治療効果別に見た肝癌発癌率 (図 1)

インターフェロン治療例から発癌した 96 例のうち、SVR から発癌したのは 11 例 (1.8%)、BR からは 10 例 (3.8%)、NR 例からは 75 例 (9.6%) が発癌した。SVR・BR・NR 別に見た粗発癌率はそれぞれ、5 年 1.4%、2.0%、3.8%、10 年 1.9%、3.6%、9.6%、15 年 1.9%、7.5%、27.6% であった。SVR 群・BR 群での発癌率は NR 群より有意に低率であった ( $p < 0.0001$ )。

#### 4) C 型慢性肝炎からの発癌に寄与する要因

単変量解析では、肝線維化程度 ( $p < 0.001$ )、年齢 ( $p < 0.001$ )、

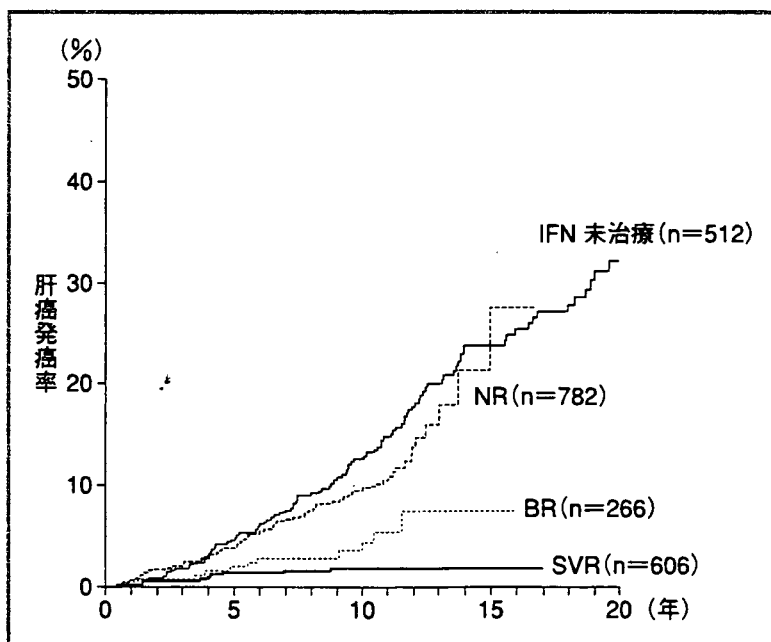


図 1 インターフェロン治療効果別に見た C 型慢性肝炎からの肝癌発癌率

AFP 値(p<0.001), AST 値(p=0.001), ICGR 15(p=0.002), 総飲酒量(p=0.002),  $\gamma$ -GTP(p=0.005), HCV サブタイプ(p=0.045)が有意に発癌率に寄与した。インターフェロン治療の有無(p=0.064), 組織学的活動度(p=0.069), ALT 値(p=0.070)はこれに順ずる要因であった。

多変量解析では, 肝線維化程度(F 3でのハザード比 8.68, p<0.001),  $\gamma$ -GTP(50以上のハザード比 2.64, p<0.001), 性別(男性のハザード比 2.38, p<0.001), インターフェロン治療の有無(インターフェロン治療のハザード比 0.42, p<0.001), 低血小板数(10万未満でのハザード比 2.22, p<0.001), 年齢(50歳以上のハザード比 1.90, p=0.002)の6要因が肝癌発癌に有意に関連する要因であった。インターフェロン治療により, 発癌ハザードは 0.42に低下すると計算された。

#### 5) インターフェロン治療効果別に見た肝癌発癌リスク

SVR, BR, NR 別のインターフェロンの治療効果に見た肝癌発癌リスクを上記と同様, 多変量解析で検討した。

肝癌発癌に寄与する要因は, 肝線維化程度(F 2~3でのハザード比 9.90, p<0.001), 性別(男性のハザード比 3.44, p<0.001),  $\gamma$ -GTP(50以上のハザード比 2.68, p=0.008), 年齢(50歳以上のハザード比 2.56, p=0.001), AFP(20 ng/ml以上のハザード比 2.32, p=0.003), 低血小板数(10万未満でのハザード比 2.09, p=0.013)が挙げられ, これらの共変量で補正した場合, 無治療に対するSVRのハザード比は 0.10(p<0.001), BRでは 0.12(p<0.001), NRでは 0.57(p=0.46)であった。SVR・BR達成は有意

表 インターフェロンの治療効果による発癌抑制効果  
(比例ハザードモデル)

要因	カテゴリー	ハザード比(95% C.I.)	p
線維化	F 1/F 2~3	1/9.90(4.19~23.40)	<0.001
性別	F/M	1/3.44(1.89~6.25)	<0.001
$\gamma$ -GTP	~49 IU/l/50~	1/2.68(1.30~5.54)	0.008
年齢	~49歳/50~	1/2.56(1.50~4.38)	0.001
AFP	~19 ng/ml/20~	1/2.32(1.34~4.02)	0.003
血小板	100~/~99 ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	1/2.09(1.14~3.75)	0.013
IFN	無治療	1	<0.001
	NR	0.57(0.13~2.56)	0.46
	BR	0.12(0.04~0.35)	<0.001
	SVR	0.10(0.03~0.30)	<0.001



に発癌率低下をもたらした(表)。

C型慢性肝炎からの発癌率

SVR・BR

ここで分析した2,166例の多数例のC型慢性肝炎の retrospective cohort study からわかったことは、① インターフェロン治療を行うと(社会全体の)C型慢性肝炎からの発癌率が有意に低下すること、② インターフェロン治療でSVR・BRが得られると、無治療に比べて1/10近くまでの発癌率低下が得られること、である。ことに、ウイルス排除に至らなくても、トランスアミナーゼがインターフェロン治療後一定期間以上の正常値を維持するだけで発癌リスクが著明に低下することの意義は大きい。

インターフェロンにより発癌率が低下するメカニズムについては、種々の議論があるが、持続する壊死炎症反応を停止させる・軽減させるという理由が支持されている。インターフェロンは体内に存在する主要なサイトカインであり、癌免疫や血管新生抑制などの他のメカニズムも否定はできない。ここで示したデータはインターフェロン単独療法の成績であり、SVR率の高いインターフェロン+リバビリン併用療法では、さらに効率的な発癌抑制効果が示される可能性もある。

## II. 肝硬変に対するβインターフェロン治療 (全国治験データ)

βインターフェロンの全国治験

### 1. 全国治験の概要と方法

代償期C型肝硬変に対して行われたβインターフェロンの全国治験(第Ⅲ相試験)の結果を示す。治験は、腹腔鏡肝生検による形態診断もしくは血液生化学検査による判別式により肝硬変と診断された症例のうち、1b型かつ高ウイルス量(難治性C型肝炎)を除いた142例に対して行われた。症例は無作為に3群に割り付けられ、初め1週間は600万単位連日、その後300万単位を6週間まで連日行う42回投与群(A群:48例)、A群に加えて20週間まで300万単位を週3回施行する84回投与群(B群:45例)、A群に加えて300万単位を34週まで週3回施行する126回投与群(C群:49例)の比較試験として行われた。

### 2. 治療効果

SVR率

SVR率は、A群14.6%、B群28.9%、C群38.8%と、期間が長くなるほどウイルス排除率は高率となった(p=0.007)。これに加えて、BR率は、A群4.2%、B群13.3%、C群12.2%にみら

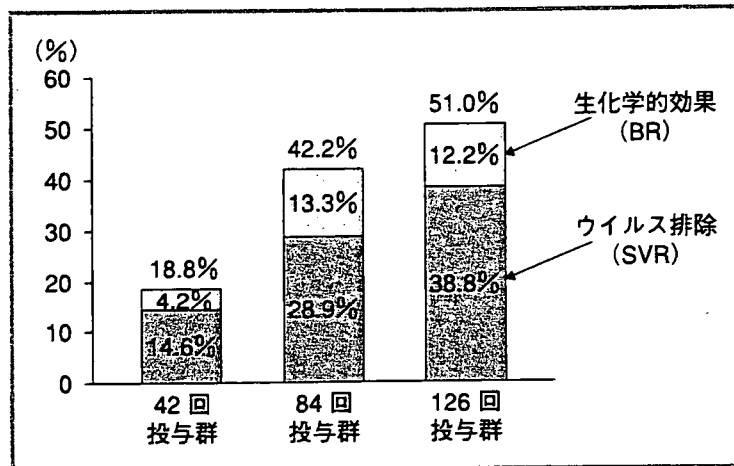


図2 非難治性(1b型・高ウイルス量以外)のC型肝炎変に対するインターフェロンの治療効果

れ、C群では投与終了後6カ月の時点でALTが正常であるのは51.0%に及んだ(図2)。126回投与のC群49例について、SVR率をウイルス背景別に比較すると、1型以外・高ウイルス量症例では18.8%と低かったが、1型以外・低ウイルス量では46.2%、1型低ウイルス量で44.4%と高く、低ウイルス量ではとくに有用であることが示された。またこの49例について、SVR率を前治療の有無別にみると、初回インターフェロン治療例では44.8%と高かったのに対し、IFN治療歴のある症例では30.0%と低かった。

### 3. 副作用

副作用による中止率

副作用による中止率を投与期間別にみると、A群では2例(4.1%)、B群3例(6.7%)、C群8例(16.3%)で、投与期間が長いほど中止に至る確率は高くなった。インターフェロン投与中止に至った副作用の内容は、7週間未満のものとしては、ALT上昇、血小板数減少、ビリルビン値上昇、上部消化管出血、うつ症状、敗血症があり、7~22週未満では、気管支喘息悪化、手足のふるえとしびれ、ALT上昇、血糖値上昇、倦怠感が認められ、22週以後の中止例では、不整脈、網膜症の2例であった。

### 4. まとめ

1b型・高ウイルス量のいわゆる難治性症例でなければ、肝硬変に至っていてもインターフェロン単独治療により十分なSVR率が得られることがわかった。SVRは投与期間に比例し、長期に使用したほうがウイルス排除率は高まるが、長期投与に伴う副作用もや

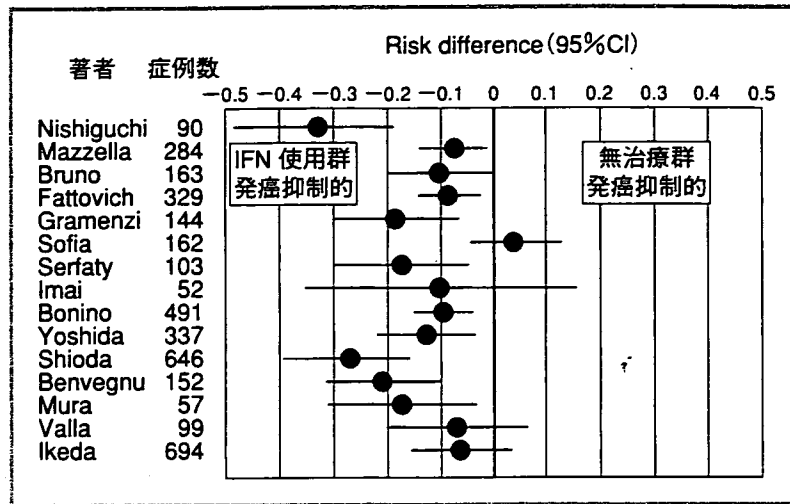


図3 C型肝硬変に対するインターフェロンの肝発癌抑制効果

や増加することにも注意すべきである。

### III. C型肝硬変に対するインターフェロンの肝発癌抑制効果

肝硬変

C型肝炎ウイルス感染者では、いったん病変が肝硬変にまで進行すると、原因ウイルスが1型でも2型でも同様に高い肝発癌率曲線を示す<sup>2)</sup>。また、低ウイルス量でも高ウイルス量でも発癌率は同様であるため、ウイルス条件が良い症例ではインターフェロン投与によりRNA陰性化させることには大きな意味がある。

ウイルス条件が良い症例

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

### IV. インターフェロンの発癌抑制メカニズム

抗ウイルス効果

インターフェロンにより発癌率抑制が得られる理由として挙げられるのは、インターフェロンのもつ抗ウイルス活性である。肝細胞の破壊・再生に基づく肝細胞回転の亢進状態を、インターフェロンの抗ウイルス効果が間接的に発癌抑制的に作用する可能性である。

直接的な抗癌作用

インターフェロンが発癌抑制効果を示す一つの理由として考えられるのは、微小な早期肝癌に対する直接的な抗癌作用である。ヌードマウスの実験では、Dunkら<sup>9)</sup>は lymphoblastoid インターフェロンが肝癌細胞に対して強力な抗増殖活性を示したことを報告している。Laiら<sup>10)</sup>はインターフェロンが手術不能ヒト肝細胞癌において、腫瘍の退縮を起こすことを報告している。

肝癌発癌抑制メカニズム

Nakajiら<sup>11)</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、pre-neoplastic fociについて検討したところ、 $\alpha$ インターフェロン治療は pre-neoplastic 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 pre-neoplastic 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、ここで示したいくつかの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。

## V. わが国のC型肝硬変治療の将来

現在のわが国は、C型肝炎で通院している患者の年齢が高齢化し、また線維化進行例(肝硬変など)の比率が増している。これはとりもなおさず、肝細胞癌発生の高危険群であり、治療対象として時間的猶予のない集団であるといえる。

高齢者・進行例にシフトしたインターフェロン治療では、治療効果の目標はSVRに加えて、トランスアミナーゼを安定化させることで肝病変の進行を抑制しようとする「維持療法」も大きな意義をもち、さらに、肝細胞癌発癌抑制を目的とした視点も重要である。一方、これらの症例では、副作用が出現しやすいため、どの治療目

標でどれだけ強い治療を行うことが可能かの早期の判断も忘れてはならない。

## 文 献

- 1) Ikeda, K., 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. *Intervirology* 49 ; 82-90, 2006
- 2) Ikeda, K., Kobayashi, M., Someya, T., et al. : Influence of hepatitis C virus subtype on hepatocellular carcinogenesis : a multivariate analysis of a retrospective cohort of 593 patients with cirrhosis. *Intervirology* 45 ; 71-78, 2002
- 3) Nishiguchi, S., Kuroki, T., Nakatani, S., et al. : Randomized trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 346 ; 1051-1055, 1995
- 4) Mazzella, G., Accogli, E., Sottili, S., et al. : Alpha interferon treatment may prevent hepatocellular carcinoma in HCV-related liver cirrhosis. *J. Hepatol.* 24 ; 141-147, 1996
- 5) Fattovich, G., Giustina, G., Degos, F., et al. : Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C : a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 112 ; 463-472, 1997
- 6) Bruno, S., Silini, E., Crosignani, A., et al. : Hepatitis C virus genotypes and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis : a prospective study. *Hepatology* 25 ; 754-758, 1997
- 7) International Interferon-alpha Hepatocellular Carcinoma Study Group : Effect of interferon-alpha on progression of cirrhosis to hepatocellular carcinoma : a retrospective cohort study. *Lancet* 351 ; 1535-1539, 1998
- 8) Ikeda, K., Saitoh, S., Kobayashi, M., et al. : Long-term interferon therapy for one year or longer reduces hepatocellular carcinogenesis rate in patients with liver cirrhosis caused by hepatitis C virus—a pilot study. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 16 ; 406-415, 2001
- 9) Dunk, A. A., Ikeda, T., Pignatelli, M., et al. : Human lymphoblastoid interferon : in vitro and in vivo studies in hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* 2 ; 419-429, 1986
- 10) Lai, C. L., Lau, J. Y., Wu, P. C., et al. : Recombinant interferon-alpha in inoperable hepatocellular carcinoma : a randomized controlled trial. *Hepatology* 17 ; 389-394, 1993
- 11) 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* 25 ; 389-397, 2004

# Pharma Medica

June  
2007  
Vol.25  
No.6

# 6

特集

# 肝癌 Up to date

## □ 特集

特集にあたって 幕内 雅敏

### ■ 診断

- 肝癌高リスク群に対するスクリーニング法
- NBNC肝癌
- 発癌予防
- 画像診断
- 病理診断(特に小肝細胞癌について)

### ■ 治療

- 予後規定因子とステージ分類
- 局所療法
- 肝切除
- 肝移植
- 肝細胞癌に対する塞栓療法
- 化学療法,放射線療法,補助療法
- 分子標的治療(遺伝子治療)

## □ 座談会

ドパミンアゴニストによる治療のポイント:  
麦角製剤と非麦角製剤の使い分けを中心に

## □ 対談

心腎連関の源流に迫る:  
CKDにおける心血管系疾患リスクの上昇とその機序  
The Parkinson's Disease Explorer (8)  
治療抵抗性振戦に対するプラミベキソールの効果  
これからの日本循環器学会と循環器研究に対する期待と展望  
次世代透析剤~酢酸フリー透析剤「カーボスター®」の展望  
The role of PPAR-γ on Metabolic syndrome (2)  
PPAR-γのメタボリックシンドロームにおける役割

メテカルレビュー社

診断

# 肝癌高リスク群に対するスクリーニング法

## KEY WORDS

- 肝細胞癌
- スクリーニング
- 腫瘍マーカー
- 発癌率
- 高危険群(ハイリスク群)

虎の門病院肝臓センター肝臓科 池田 健次

## I. 肝癌発癌の背景病変と肝癌発癌率

肝細胞癌は他臓器の癌に比して、多くの場合原因疾患が推定できる。このうち、B型肝炎ウイルス(HBV)やアフラトキシンとの関連は古くから知られていたが、1988年にC型肝炎ウイルス(HCV)の同定が可能となって以来、わが国の肝癌の大部分が「なんらかのリスク」を有している患者に発生することが明らかとなった。

### 1. HBVと肝癌発癌

HBVが肝癌発癌と強く関連していることは疫学的・臨床的に疑いない事実であるが、その発癌メカニズムは十分に明らかにされていない。HBVそのものの宿主への組み込みを介する直接の発癌作用と、長期にわたる慢性の肝炎状態や肝硬変という病態を基盤とする「間接的な」発癌作用の両者の存在

が推定されている。慢性肝炎から肝硬変に至る慢性肝疾患をきたしたHBV感染では、病期が進行するほど肝癌発生のリスクが高まり、アジア諸国では自然経過での発癌率は無症候性キャリアからは年率0.1%、慢性肝炎からは0.5~1%、肝硬変からは2.5~10%の発癌率があると推定されている。わが国でのHBV関連肝硬変からの年率発癌率は2.5~3%で、欧米より報告されている代償期肝硬変からの年率発癌率1.5~2.0%よりやや高い。当院で1974年から1997年までの間に腹腔鏡肝生検で診断されたB型慢性肝炎610例からの発癌率は5年2.1%、10年4.9%、15年18.8%であった(図1)<sup>1)</sup>。同様にB型肝硬変330例からの発癌率は、5年19.1%、10年28.6%、15年35.8%、20年35.8%で、年率3%の発癌がみられた<sup>2)</sup>(図2)。

肝硬変非合併肝細胞癌はわが国では20~30%といわれている。HBV感染に

Screening examination for high risk groups of hepatocellular carcinogenesis.

Kenji Ikeda (部長)

伴う肝細胞癌では、肝病変の軽微な状態に肝細胞癌が発生する危険も少なくなく、HCV感染に比較してその発生する頻度が高いことが知られている。特に、若年で線維化の少ない肝疾患に合併する肝細胞癌では、HBVが原因となっていることがほとんどである。

Brechotら<sup>3)</sup>はHBs抗原陰性肝細胞癌20例の癌組織の検討で、17例にHBV DNAの配列を認め、これが発癌と関連していることを示唆した。わが国でも、肝癌組織中に組み込まれたHBV DNAを検出し、これが肝癌の原因となっている可能性があるとの報告をしている。血清検査でHBs抗原陰性でもnested PCRで検出可能な低レベルのHBV感染の存在することがあると認識されてきた (silent HBV感染, occult HBV感染)。その後、HBs抗原陰性・HCV抗体陰性の「非B非C型肝炎」では33~69%にoccult HBV感染が報告されており<sup>4)5)</sup>、やはり肝癌発癌との関連が示唆されている。B型肝炎・肝硬変を母地とする肝細胞癌では、血清e抗原陽性やHBV-DNA定量・mutant HBV-DNA測定により、発癌率・再発率の予測のことが報告されている。

## 2. HCVと肝癌発癌

トランスジェニック・マウスによる動物実験ではHCVのコア蛋白に直接的な発癌作用が示されているが、ヒトでのHCVの直接的な発癌誘発作用の証明はなく、HCV関連肝細胞癌は多くの場合には慢性肝疾患、特に肝硬変の存在を基礎に発生する。

HCV保持者全体からの発癌率について詳細は明らかにされていない。症例対照研究でHCV抗体もしくはは

HCV-RNA陽性者の発癌に関する相対危険度は種々研究されているが、大規模なC型肝炎患者のcohortを無治療でprospectiveに観察した報告はほとんどない。唯一わが国で組織学的に診断したC型肝炎1,500例のprospectiveな観察では(図1)、5年発癌率

4.8%、10年発癌率13.6%、15年発癌率26.0%と報告されている<sup>6)</sup>。

C型肝炎硬変症例でも症例対照研究での相対危険度が示されている一方、わが国ではいくつかのcohort研究でprospectiveな発癌率が計算されており、また無作為化比較試験の対照群が無治

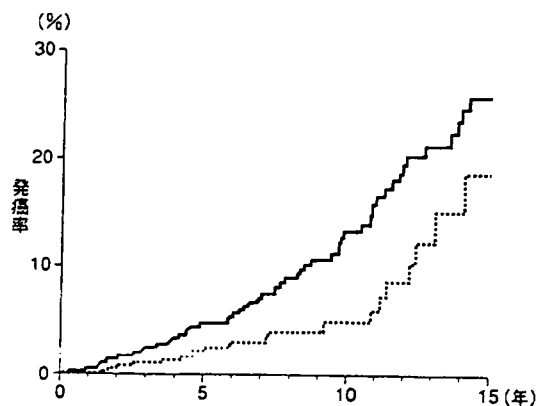


図1. B型肝炎・C型肝炎からの累積肝癌発癌率(腹腔鏡・肝生検で確定診断した慢性肝炎症例)<sup>6)</sup>

—: HC群(n=1,500), .....: HB群(n=610)  
Product limit method  
log-rank test p=0.0060

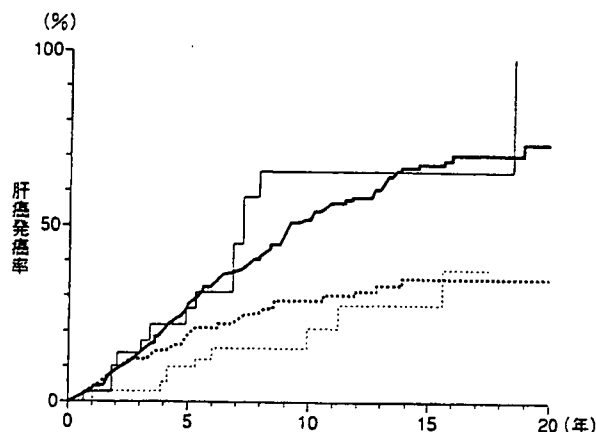


図2. HBs抗原・HCV抗体の有無で分類した肝硬変からの累積発癌率(腹腔鏡・肝生検で確定診断した肝硬変症例)

—: HBHC群(n=34), —: HC群(n=704),  
.....: NBNC群(n=60), .....: HB群(n=330)  
HB群(HBs抗原のみ陽性), HC群(HCV抗体のみ陽性), HBHC群(両者陽性), NBNC群(両者陰性).  
Kaplan-Meier法  
log-rank test p<0.0001



療C型肝硬変からの肝癌発癌率を示している。当院で1974年から1997年までに診断したC型肝硬変704例のcohort研究では、肝癌発癌率は、5年27.2%、10年51.9%、15年68.0%、20年74.1%であった<sup>2)</sup>(図2)。C型肝硬変からの年率発癌率は5%強であり、B型肝炎硬変からの発癌率よりも有意に高い( $p < 0.0001$ )。わが国でのC型肝硬変からの発癌率は年率5~8%と報告されており、対象肝硬変の診断方法による発癌率の差異が考えられている。フランスの2病院で行われたcohort studyでは、Child分類AのC型肝硬変416例からの5年発癌率は13.4%で、わが国よりやや低い発癌率を報告している<sup>7)</sup>。

## II. C型肝硬変からの詳細な発癌率予測

わが国のC型肝硬変からの年率発癌率は5~8%程度とされ、C型肝硬変は肝細胞癌発生の高危険群とされている。しかし、C型肝硬変のなかでも、発癌率の比較的低い群や、きわめて高い超高危険群などが特定できる。そこで、多変量解析の手法とValidation(データの信頼性確認)の手法を駆使して、C型肝硬変患者の個々の発癌率を詳細に推定する試みを行った<sup>8)</sup>。

対象としたのは、1974年から1990年間に確定診断されたHBs抗原陰性、HCV抗体陽性の肝硬変例のうち、Child-Pugh Cの進行例を除く183例で、インターフェロン治療を行わない自然経過を観察し、全例6ヵ月以上の経過が追えた。Product limit法ではこれらの肝硬変症例から5年で28.9%、10年で54.0%の発癌がみられた。比例ハザードモデルで発癌に寄与する要因を

表1. 男性C型肝硬変からの推定5年・10年発癌率

年齢		AFP(ng/mL)				
		19以下		20以上		
54歳以下	血小板	9.9万以下	19	43	42	77
	血小板	10.0万以上	13	31	32	65

年齢		AFP(ng/mL)				
		19以下		20以上		
55歳以上	血小板	9.9万以下	32	65	64	93
	血小板	10.0万以上	23	50	50	83

単位：%

表2. 女性C型肝硬変からの推定5年・10年発癌率

年齢		AFP(ng/mL)				
		19以下		20以上		
54歳以下	血小板	9.9万以下	13	30	30	61
	血小板	10.0万以上	9	21	22	47

年齢		AFP(ng/mL)				
		19以下		20以上		
55歳以上	血小板	9.9万以下	22	49	49	83
	血小板	10.0万以上	16	37	37	69

単位：%

求めると、高AFP値(20ng/mL以上は未満に比し2.30のハザード比)、高齢(55歳以上は55歳未満に比し2.02のハザード比)、男性(女性に比して1.58のハザード比)、低血小板数(10万未満は1.54のハザード比)の4つの要因であった。これら4つの要因が有利因子か不利因子かにより16のカテゴリーに分類し、各群ごとにハザードモデルを使用して発癌シミュレーション曲線を作成した。16群に分けたC型肝硬変からの5年発癌率・10年発癌率を表1(男性の8群)、表2(女性の8群)に示した。

実際にこの発癌率曲線が正しいかどうかを、当院症例(internal validation)302例と第三者病院(国立東京病院、external validation)205例で検証した。各群別の予測発癌率曲線と、内部・外

部の実発癌率曲線はほぼ一致し、表1・表2のシミュレーションは、日本人のC型肝硬変からの発癌率推定に役立つものと考えられた。

注目すべきは同じC型肝硬変といってもその発癌リスクが大きく違うことである。たとえばAFP高値・男性・高齢・低血小板数の4因子とも不良な場合には、5年発癌率64%、10年発癌率93%ときわめて高いのに、AFP低値・女性・若年・高血小板数とすべての因子が有利な場合には、5年発癌率は9%、10年発癌率は21%と大きく異なった。同じ疾患名でありながら、このように予後が大きく異なることにも留意すべきであろう。

### Ⅲ. 肝癌のハイリスク患者の設定

慢性肝疾患がなく肝炎ウイルス感染もない人から肝癌が発癌してくることは例外的である。わが国では、なんらかの慢性肝疾患があるか、HBV・HCVのいずれかの保因者であることが第1の肝癌のハイリスク群である。C型肝硬変はそのなかでも発癌リスクが高く、このうち男性・高齢・低アルブミン血症・高AFP血症・低血小板血症・ICG15分値高値などの要因は、発癌率をいっそう高める。B型肝硬変はC型肝硬変の約半分の発癌率を示し、肝細胞癌発癌の明らかなハイリスク群をなす。B型慢性肝炎では、e抗原が陰性でトランスアミナーゼが安定していれば病変が進行しないことも多く、一般的には肝病変進行・肝癌発癌のリスクは少ない。しかし、発癌率は低いながらもHBs抗原が陽性であるだけの安定したキャリアから発癌することがあり、臨床的にしばしば問題となる。絶対数は多くないものの、これらHBs抗原陽性者では、これ以上の発癌高危険群を絞り込むことがやや困難である。

以上から、肝細胞癌の危険因子としては、肝硬変、C型慢性肝炎、B型慢性肝炎、男性、高齢、アルコール摂取、アフラトキシンなどが肝発癌の危険因子としてあげられる<sup>9)</sup>。

### Ⅳ. 肝癌発生監視のためのフォローアップ

2～6ヵ月ごとに定期的に画像スクリーニング検査(超音波検査、X線CT、MRI)を繰り返し、1～2ヵ月ごとに腫瘍マーカー(AFP、PIVKA-II)の測

定を行うことで、単発・小結節の段階で肝癌が検出される可能性が高くなる<sup>9)</sup>。慢性肝疾患に対する定期スクリーニングにより早期に肝癌が検出され根治的治療を受ける機会が増えるが<sup>10)11)</sup>、このことにより予後が明らかに改善するとの根拠は比較的乏しい。

肝細胞癌の診断において、2種以上の腫瘍マーカーを測定することに意味があり、小肝癌の検出感度を向上させる。このうち、AFPとPIVKA-IIとの組み合わせの報告は多数なされており、直径2cm、3cmなどの小型肝癌での陽性率が1.5倍程度まで上昇するため<sup>12)</sup>、両者を交互または同時に測定することが望ましい。

超音波検査と腫瘍マーカーの併用による肝細胞癌定期的スクリーニングを軸に、dynamic CT/dynamic MRIを併用した定期的スクリーニングを行うと、肝細胞癌が単発小結節の段階で検出される可能性が高まる<sup>9)</sup>。これは特に、B型慢性肝疾患の経過観察や、超音波検査で死角を作りやすい肝硬変症例でのフォローアップの際に考慮すべきで

ある。

B型慢性肝炎や、線維化がF1段階程度のC型慢性肝炎、さらにHBV・HCVのキャリア(ALT正常者)では、肝硬変症例に比し、肝癌発癌率は低い。とりわけ、HBV DNA低値( $10^{3.7}$  copy/mL未満)のB型慢性肝炎、トランスアミナーゼ正常のC型慢性肝炎での発癌率は低い。このことから、漠然とこれらの軽度の慢性肝疾患では画像スクリーニングの間隔を6ヵ月～1年と延ばす意見も出されている。しかし、肝硬変症例よりも発癌率は低いとはいえ、健常人よりはるかに高い発癌リスクを有しているものであり、直径3cm以下の小型肝癌で発見するためには、やはり2～6ヵ月ごとに超音波検査などを励行せねばならないことには変わりはない。すなわち、これは供給できる医療環境に依存するものであって、軽度の慢性肝炎では1年に1回の画像スクリーニングが適切であるというものではない。

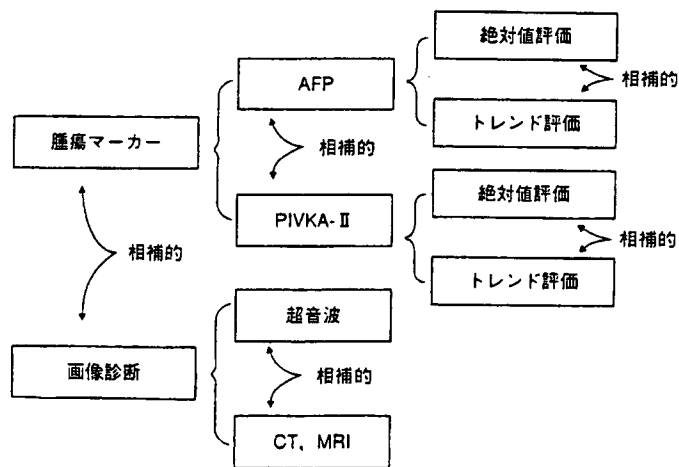


図3. 肝癌スクリーニングにおける「相補性」の考え方

## V. 肝癌スクリーニングの考え方

肝癌のハイリスクグループの設定・高発癌率予測を行って、定期的な画像スクリーニング・腫瘍マーカー設定を行っていくが、スクリーニングにおいて必ず肝癌を早期に発見できる「確実な方法」というものは存在しない。画像診断・腫瘍マーカーともに、「不十分であるがゆえに、他の方法で補完していかなければならない」という、相対的な認識が必要である(図3)。すなわち、画像診断と腫瘍マーカーは相補的であり、画像診断のなかでも主軸となる超音波検査とCT・MRI検査は相補的である。また、AFPとPIVKA-IIは腫瘍マーカーとして相関が低いがゆえに相補的である。また、腫瘍マーカーの読み方にしても、異常高値という絶対値評価で肝癌を診断することも重要であるが、低値であっても右肩上がりの「上昇傾向」は見逃してはならないAFP・PIVKA-IIの判断材料となる。

## 文 献

- 1) Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, et al : Disease progression and hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic viral hepatitis-A prospective observation of 2215 patients. *J Hepatology* 28 : 930-938, 1998
- 2) Ikeda K, Saitoh S, Koida I, et al : A multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinogenesis-A prospective observation of 795 cases with viral and alcoholic cirrhosis. *Hepatology* 18 : 47-53, 1993
- 3) Brechot C, Degos F, Lugassy C, et al : Hepatitis B virus DNA in patients with chronic liver disease and negative tests for hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 312 : 270-276, 1985
- 4) Shiota G, Oyama K, Udagawa A, et al : Occult hepatitis B virus infection in HBs antigen-negative hepatocellular carcinoma in a Japanese population : involvement of HBx and p53. *J Med Virol* 62 : 151-158, 2000
- 5) Tamori A, Nishiguchi S, Kubo S, et al : HBV DNA integration and HBV-transcript expression in non-B, non-C hepatocellular carcinoma in Japan. *J Med Virol* 71 : 492-498, 2003
- 6) Pollicino T, Squadrito G, Cerenzia G, et al : Hepatitis B virus maintains its pro-oncogenic properties in the case of occult HBV infection. *Gastroenterology* 126 : 102-110, 2004
- 7) Degos F, Christidis C, Ganne-Carrie N, et al : Hepatitis C virus related cirrhosis : time to occurrence of hepatocellular carcinoma and death. *Gut* 47 : 131-136, 2000
- 8) Ikeda K, Arase Y, Saitoh S, et al : Prediction model of hepatocarcinogenesis for patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. Validation with internal and external cohorts. *J Hepatol* 44 : 1089-1097, 2006
- 9) 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン作成に関する研究班. 肝癌診療ガイドライン 2005年版. 東京, 金原出版, 2005
- 10) Yuen MF, Cheng CC, Laufer IJ, et al : Early detection of hepatocellular carcinoma increases the chance of treatment : Hong Kong experience. *Hepatology* 31 : 330-335, 2000
- 11) Tang ZY, Yu YQ, Zhou XD, et al : Subclinical hepatocellular carcinoma : an analysis of 391 patients. *J Surg Oncol Suppl* 3 : 55-58, 1993
- 12) Saitoh S, Ikeda K, Koida I, et al : Serum des-gamma-carboxyprothrombin concentration determined by the avidin-biotin complex method in small hepatocellular carcinomas. *Cancer* 74 : 2918-2923, 1994

# 肝臓病とQOL

池田 健次      熊田 博光

臨牀看護 2007年10月臨時増刊号 第33巻第12号 通巻第455号

へるす出版