

### 3. 分析研究

研究で得られたデータから  
研究対象全体の要因のリスクを推定する

<p><b>相対危険度</b> （関連の強さ）</p> $RR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)} = \frac{a(c+d)}{c(a+b)}$	<p>曝露群と非曝露群の 発生率の比</p>
<p><b>相対危険度の推定値</b> （関連の強さ）</p> $OR = \frac{a/b}{c/d} = \frac{ad}{bc}$	<p>曝露群と非曝露群の 発生オッズの比</p>
<p><b>寄与危険度</b> （影響の大きさ）</p> $AR = \frac{a}{a+b} - \frac{c}{c+d}$	<p>曝露群と非曝露群の 発生率の差</p>

患者対照研究からは相対危険度の推定値としてオッズ比のみが推定できる

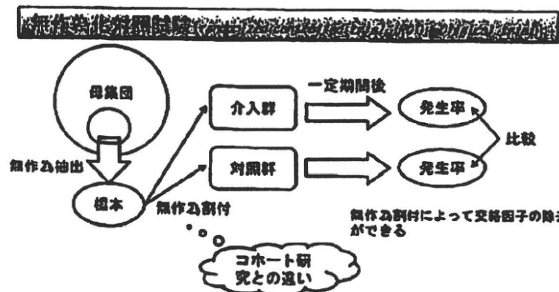
例えば、禁煙運動など）ことにより罹患率（あるいは死亡率）の増減の影響の大きさを測る指標であり、集団に対する疾病対策を図る上で有用な指標である。

研究で得られたデータから研究対象全体の要因のリスク、相対危険や寄与危険の推定を考える。コホート研究ではリスク比としての相対危険度と、リスク差としての寄与危険度を求めることができる。しかし、患者対照研究ではオッズ比（相対危険の推定値）のみを得ることができる。

相対危険とは、要因を持つものは、要因を持たないものに比較して、何倍罹患（あるいは死亡）のリスクが高いかという指標であり、生活習慣などの指導の際に有用な指標となる。一方、寄与危険は、その要因を集団単位で取り除く（例

### 4. 実験研究・介入研究

- たてられた仮説の検証を行う
- 要因の妥当性を検討する（強さを決める）
- 要因を与えるか否か（介入および管理）ができる



### 4. 実験研究・介入研究

分析研究により因果関係およびその強さが推測された場合、次に、要因介入の有無による比較研究を行い、因果関係を結論づける。実験研究・介入研究の代表的なものは無作為化対照試験（RCT）である。要因の有無別2群を無作為に割付けることによって交絡要因を排除（より正確には交絡要因を個体間誤差に取り込む）し、長期間観察を行い、罹患率（あるいは死亡率）を比較するため、RCTによる結果は高い証拠能力を持つと評価されている。

しかし、最終的な因果関係の証明には、複数の介入試験による再現性やメタアナリシスによる評価が必要となる場合もある。

### 5. 交絡因子の調整

最後に、分析研究においては、バイアスと交絡（confounding: 研究対象となっている因子と関連し、疾病・罹患・死亡に影響を与え、真の関連性・因果関係をゆがめてしまうもの）の制御が最も重要となる。交絡因子の調整法については、単変量解析を行ったのちに、多変量解析を行うことが医学分野ではしばしば行われる。多変量解析の一つであるロジスティック回帰分析では、交絡要因と考えられている要因の影響を除いたオッズ比を推定することができ有用であるが、長期間追跡による脱落例、加齢による罹患率の変化が反映できない問題もある。この問題を解決するために、生存時間解析で用いられる比例ハザードモデルによる多変量解析が使われることも多い。いずれにしても、データ解析を行う際には、交絡因子の存在を意識した解析を併せて行うことが望ましい。

#### Keywords

相対危険度  
オッズ比  
交絡因子

# 慢性肝炎

こう診る・こう考える

武蔵野赤十字病院 副院長

泉 並木 編



日本医事新報社

## ▶ Guideline / Guidance ガイドラインの考え方

(1) 肝炎ウイルスの感染予防上考えるべき項目は以下の通りです。

## ① 肝炎ウイルスの種類と感染経路

▶ 経口感染による伝染性肝炎と血清肝炎

## ② 感染と予防

▶ 日常生活の場における感染と予防対策：A型肝炎ウイルス (HAV) とE型肝炎ウイルス (HEV), B型肝炎ウイルス (HBV), C型肝炎ウイルス (HCV)

▶ 医療施設の場における感染と予防対策：HBV および HCV 感染予防

## (2) 肝炎ウイルスの感染予防を読み解く

## ① 肝炎ウイルスの種類と感染経路 (経口感染による伝染性肝炎と血清肝炎)

▶ ウイルス肝炎の病因ウイルスとして、現在確認されている種類と、その感染経路による分類を表1に示します。ウイルス肝炎は、「経口感染による伝染性肝炎」と、「血液を介して感染する血清肝炎」とに分けられ、現在5種類が見出されています。

▶ 経口感染による伝染性肝炎 (あるいは流行性肝炎) の病因ウイルスには、A型肝炎ウイルス (hepatitis A virus, 以下HAV) およびE型肝炎ウイルス (HEV) があり、感染したヒトの糞便中に見出されます。汚染された飲料水・食物を摂取することによって感染します。

▶ 血清肝炎の病因ウイルスとしては、B型肝炎ウイルス (HBV), C型肝炎ウイルス (HCV), D型肝炎ウイルス (HDV) の3種類があり、感染したヒトの血液の中に見出されます。微量の血液が混じった体液にも見出されます。これらの血液や体液が他のヒトの血液に入ることによって感染が起こります。

表1 ウイルス肝炎の種類と病原ウイルス

病型 (旧名)	ウイルス	感染 経路	慢性化の有無 (持続感染)	肝癌との 関係の有無
伝染性肝炎 (流行性肝炎)	A型 (HAV)	経口	無	無
	E型 (HEV)	経口	無	無
血清肝炎	B型 (HBV)	血液	有	有
	C型 (HCV)	血液	有	有
デルタ肝炎	D型 (HDV)	血液	有	

▶ HDVはHBVをヘルパーウイルスとして増殖する特殊なウイルス(不完全ウイルス, defective virus)であり, HBV感染との同時感染あるいはHBVキャリアへの重複感染がありますが, HDV単独での感染はないことが知られています。また, D型肝炎の症例は日本では稀です。

## ②感染と予防

▶ 日常生活の場における感染と予防対策: 「A型肝炎ウイルス」と「E型肝炎ウイルス」(経口感染)では, 生水, 生ものの摂取に留意し, 手洗い, うがいを励行します。また患者排泄物や下着(衣類)の取り扱いに注意します。HEVは人畜共通感染症であることから, 生肉(イノシシ, シカ, ブタ等)は十分加熱します。「B型肝炎ウイルス(血液を介した感染)」は, 入浴, 食事などの日常生活では感染しません。患者の血液や体液が, 生活の場に付着しないよう取り扱いには注意が必要です。HBワクチンは, HBVキャリアの家族, 医療従事者が対象となります。近年, 成人でのHBV感染例(水平感染)は, 性感染症がほとんどを占め, 輸血など医療行為によるものは稀となりました。「C型肝炎ウイルス(血液を介した感染)」は, 入浴, 食事などの通常の日常生活では感染しません。患者の血液や体液が, 生活の場に付着しないよう取り扱いには注意が必要です。

▶ 医療施設の場における感染と予防対策: 医療施設では, 採血後の注射針による針刺し事故による感染が最も多くみられます。また, 医療や医療器具を介した, 患者から患者への感染例の報告があります。手袋の使用, リキャップの禁止, 安全装置付き注射針の使用などの対策を講じること, 特に, 観血的処置を行う頻度が高い医療施設では十分な対策が望まれます。

## ▶ Case Variation 臨床でしばしば遭遇する状況

▶ 肝炎ウイルスの感染予防を考えるには, 肝炎ウイルスの種類とその感染経路を理解する必要があります。

▶ HBVキャリアやHCVキャリアである患者から, 結婚や出産の際の感染リスクや, 日常生活での感染予防対策について説明を求められる場合があります。また, 家族から相談を受けることもあります。

▶ 医療従事者から, HBVやHCVの針刺し事故後に相談を受けることがあります。

① 肝炎ウイルスの種類を理解する

② 日常生活での感染予防対策

③ 肝炎ウイルス感染後の対応



- ▶医療施設における肝炎ウイルス感染予防のための具体的な対策方法を知っておく必要があります。
- ▶海外渡航に際して肝炎ウイルス感染のリスクや予防接種の相談を受けることがあります。

4 医療施設における感染予防対策

5 海外渡航に際して

## I▶ Method/Approach 解法・診療の進め方

### 1 肝炎ウイルスの種類を理解する(表1)

- ▶ウイルス肝炎の病因ウイルスの種類と、その感染経路による分類は、表1の通りです。HAVやHEVは感染後、持続感染状態(キャリア化)になることはほとんどありません。一方、HBVとHCVは感染後、持続感染する場合があります、肝臓との関係があります。日本の肝細胞癌の原因の80%以上はHBVあるいはHCVの持続感染に起因することが明らかとなっています(図1)。
- ▶前述の通り、HBV感染は、感染者の血液(稀に血液が混入した滲出液や体液など)を介して起こります。出生時の母子感染(垂直感染)や、3歳以下の乳幼児期の感染(水平感染)により、持続感染状態(キャリア化)になることがあります。近年、東京など都市部ではHBV genotype Aによる急性肝炎患者が増加しており、成人における感染後のキャリア化が懸念されています。
- ▶HCV感染も、感染者の血液を介して起こります。稀に血液が混入した滲出液などを介した感染が起こります。HCVに感染すると、約30%は一過性の感染で治癒しますが、約70%が持続

genotype Aは欧米に多い遺伝子型。わが国ではHBV genotype Bとgenotype Cが多くを占めています。

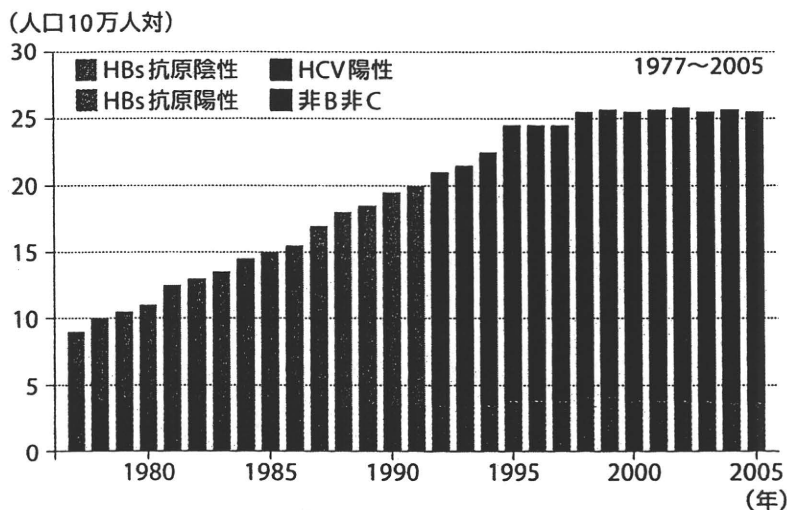


図1 病因別にみた肝臓による死亡数の経年的推移

(厚生労働省大臣官房統計情報部：人口動態統計、および日本肝臓研究会：全国原発性肝臓追跡調査報告より試算。2010年5月)

感染状態(キャリア化)になります。したがって、特定の集団の中で、感染リスクの高い行為が繰り返されると、HCVキャリアの累積が起こり、その集団におけるHCVキャリア率がきわめて高くなる可能性があります。

## 2 日常生活での感染予防対策

▶ HBVキャリアの配偶者、特にHBe抗原陽性のHBVキャリアの配偶者では、HBVに感染する場合があります。結婚等に際してはHBVキャリアの配偶者となる人は、あらかじめB型肝炎ワクチン(HBワクチン)を接種しておくことが望ましいと考えられます。ただし、配偶者が既にHBs抗体陽性である場合、感染は起こりません。

▶ HBVキャリアの母親から生まれた子に対して、分娩直後に適切なHBV母子感染予防措置を行うことにより、その95~97%についてキャリア化を阻止することができます。

分娩直後に予防措置を行わない場合、特にHBe抗原陽性のHBVキャリアの母親から生まれた子はほぼ100%にHBV感染が起こり、このうち85~90%が持続感染状態(キャリア化)になることがわかっています。

▶ 公費負担によるHBV母子感染予防対策が全面実施となった1986年以降、出産時のHBV感染の予防は確実に効果を上げ、2005年時点19歳以下の年齢層におけるHBVキャリア率(HBs抗原陽性率)は、0.1%以下<sup>1)</sup>と、きわめて低い値を示しています。

▶ HCVキャリアの性的交渉による感染については、通常、感染が起こることはほとんどないと考えられています。また、HCV母子感染の頻度は低いことがわかっています。

▶ 家庭内あるいは職場内では、下記の項目に気をつければ、HBVおよびHCV感染のおそれはほとんどありません。

・血液や体液が付着したものは、むき出しにならないように捨てるか、十分な水で洗い流します。

・外傷時の出血や鼻血などは、できるだけ自分で処置をします。

・カミソリ、歯ブラシなどは個人専用とし、他人と共用しないようにします。

・乳幼児には口移しで食べ物を与えないようにします。

▶ また、上記の注意事項<sup>2)</sup>は、感染しているかどうかにかかわらず、日常的に行うことが望まれます。

## 3 肝炎ウイルス感染後の対応

▶ 医療従事者に対する基本的な事前事後の対応を記載します。なお、事故後の対応については各施設の医療事故あるいは院内感染に関するマニュアルに準拠することが望まれます。

### ① HBV感染予防

▶ 事前の感染予防：HBs抗原・抗体検査を行い、両者とも有していない場合には、HBワクチンを接種し、HBVに対する免疫(HBs抗体)を獲得しておくことが必要です。

▶事後の感染予防：まず、感染事故の状況(量、部位)に応じて、すみやかに流水で洗浄し、血液を絞り出して消毒する等の適切な応急措置を行います。次に、被曝露者がHBs抗原・抗体を有していない場合には、少なくとも48時間以内(できれば24時間以内が望ましい)に、抗HBsヒト免疫グロブリン(HBIG)を注射、加えてHBワクチンを接種します。その後、1カ月後と6カ月後、HBワクチンを接種します。感染の有無を確認するために、6カ月間は毎月HBs抗原・抗体の検査を行い、1年後に再度検査をします。

## ② HCV感染予防

▶事前の感染予防：現在HCVワクチンはありません。

▶事後の感染予防：まず、感染事故の状況(量、部位)に応じて、流水下での洗浄等の応急措置を行います。現時点では、確立した有効な予防対策はありません。γ-グロブリンの有効性も明らかではありません。感染の有無を確認するために、曝露後および6カ月間は毎月肝機能検査とHCVコア抗原あるいはHCV RNA測定(HCV抗体に先行してHCV RNAが検出されるため)を行い、1年後にはHCV抗体を含めた検査を行います。感染が確認された場合には、抗ウイルス療法などの選択について専門医を受診して下さい。

## 4 医療施設における感染予防対策

▶各施設における院内感染予防対策マニュアルに準拠し、器具・機材等を取り扱うことが必要です。しかし、観血的処置を日常的に行う施設(透析医療施設など)の場合には、HBVおよびHCV感染予防に関して、特に注意が必要です(表2)。

## 5 海外渡航に際して

▶予防接種については「厚生労働省検疫所FORTH海外旅行者のための感染症情報」(<http://www.forth.go.jp>)を参考に、渡航地域、滞在日数、渡航までの期間を加味して検討することが大切です。

### ① HAV, HEV

▶HAVやHEV常在地では、生水、生野菜(サラダ)、生あるいは生煮えの魚介類は飲食しないよう注意することが大切です。ジュースやオンザロック、カクテルなどに用いる氷も、もとは生水である(未煮沸)場合が多いので注意が必要です。また、食事やおむつの交換、トイレ使用の前後には手を洗う等の基本的な衛生習慣を行います。なお、海外での生食品、水の摂取の際にはその国の文化を傷つけないように配慮することも大切です。日本では60歳以下の人はHAV抗体保有率が低いことから、アジア、アフリカ、中南米へ1カ月以上滞在する場合、特に40歳以下の人は予防接種を受けることが望まれます。なお、HEVワクチンの開発は現在、最終段階を迎えています。

### ② HBV, HCV

▶現地で医療行為に従事するなどHBVに感染する危険性が高いと予想される場合にはHBワク

表2 血液透析施設におけるHBV・HCV感染防止のための指針

1. 設備、環境などの見直しと改善
  - ①透析室の区域化
  - ②患者グループごとの使用ベッドの固定
  - ③ベッド間隔の確保
  - ④手洗い場の改善
    - ・手洗い場の増設
    - ・手動式カランから足踏み式、自動式カランへの変更
    - ・ペーパータオルの設置
  - ⑤廃棄物置き場の改善
    - ・廃棄物運搬の動線距離の短縮
    - ・清潔域と不潔域の区分の徹底
  - ⑥器具、機材の改善
    - ・透析回路をニードルレスタイプとする
    - ・鉗子(コッヘル)、駆血帯の適正配備
  - ⑦消耗品のセット化
    - ・透析開始時、終了時の消耗品のセット化
2. スタッフへの教育、訓練
  - ①清潔域、不潔域の区分の徹底
    - ・清潔物と不潔物の扱いの習得
    - ・清潔域、不潔域での各種操作手順の習得
  - ②手洗いの意味とタイミングの習得
  - ③手袋着脱の意味とタイミングの習得
  - ④予防衣着脱の意味とタイミングの習得
  - ⑤環境、機械、器具、用具を介した汚染拡大の防止法の習得
    - ・床、テーブル等の適宜清拭
    - ・透析終了後ごとのコンソールの清拭
    - ・記録用紙、ペン等を介した汚染拡大の防止
  - ⑥写真集を用いた繰り返し講習の実施
    - ・無菌操作の実際を習得

(田中純子, 熊谷純子, 小宮 裕, 他: 透析医療施設におけるHCV感染対策. 感染制御 The Journal of Infection Control and Prevention vol4: 464-470, 2008より引用)

チン接種を行い、HBs抗体が上昇したことを事前に確認することをお勧めします。また、性感染症としてのHBV感染には十分気をつける必要があります。HCVについてはワクチンは開発されていないため、一般に、血液を介して感染する感染症の予防のために掲げた注意事項(前述)を厳守する必要があります。

## ■文献

- 1) 田中純子, 小山富子: 大規模集団における出生年別のキャリア率をもとにしたキャリア数推計の試み (2) HBVキャリアについて. 厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業 肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究 平成21年度報告, 2010, p169-178.
- 2) 厚生労働省: 「肝炎総合対策の推進」—B型肝炎について(一般的なQ & A), C型肝炎について(一般的なQ & A), 平成20年4月改訂. ([http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou09/hepatitis\\_about.html](http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou09/hepatitis_about.html))

田中純子

田中純子



## 〈演題1〉 インターフェロン(IFN)によるHCV関連 肝癌根治療法後の再発抑制

池田 健次\*・熊田 博光\*

### はじめに

慢性肝疾患を基盤として発生する肝細胞癌は、根治療法を施行した後も再発率が高いことが知られており、再発率は3年で約50%、5年で約80%に達するとされている。わが国ではC型慢性肝疾患に由来する肝癌が多く、肝機能不良とともに、高い再発率に対する対策が大きな問題点となっている。

再発率を抑制する手段として、筆者らは2000年にC型肝炎ウイルス(HCV)関連肝癌根治療法後に無作為化比較試験でインターフェロンβ(IFN-β)の再発抑制効果を検討した<sup>1)</sup>。この少数例のprospective studyの成績では、肝癌再発率がIFN-βで有意に抑制できることが示されたが、IFN-βとインターフェロンα(IFN-α)での肝癌発癌抑制効果・再発抑制効果の比較に関してはいくつかの相違が報告されている。

Kashiwagiら<sup>2)</sup>は、IFN治療連続351例で治療効果と発癌率を、IFN-αとIFN-βとで比較した。この結果、IFN-αでの治療後には6.5%、IFN-βでは4.4%の発癌率がみられ、特にIFN-β治療後にはNR(ウイルス効果、生化学的効果ともなし)の群からの発癌率が低かったと述べている。Damdinsurenら<sup>3)</sup>は肝癌cell lineで抗癌剤にIFN-αとIFN-βを併用した比較を述べている。彼らは、IFN-βの方が、使用したすべてのcell lineで細胞増殖抑制効果が高かったと述べており、

抗癌剤併用IFN治療はIFN-βを用いた方が有利であると結論付けている。Matsumotoら<sup>4)</sup>は、ヒト肝細胞癌細胞の増殖におよぼす影響をIFN-αとIFN-βとで比較した。IFN-α-2bとIFN-βのいずれも細胞増殖は有意に変化させなかったが、IFN-α-2bではERK1/2の活性化のみを示したのに対し、IFN-βではERK1/2とAKTの両者を活性化したとしている。

Murataら<sup>5)</sup>は、HepG2, Huh7, JHH4の3種のcell lineに対する増殖抑制効果・細胞周期の変化・アポトーシスなどをIFN-αとIFN-βとの間で比較した。この結果、IFN-βの方が、増殖抑制効果、S期への停滞、アポトーシス誘導、HLA class I分子の表出、Interferon-stimulated gene (ISG)の表出など全ての点で強力であったとしている。

Damdinsurenら<sup>6)</sup>は3種のcell lineと異種移植マウスモデルの実験で、IFN-βの方が*in vitro*でも*in vivo*でもより強い腫瘍細胞増殖抑制効果を示したことを報告している。以上のように、IFN-αとIFN-βの間では、肝癌細胞に対する作用はIFN-βの方が強力であるとする報告が多い。

わが国では慢性肝炎・肝硬変ともにIFN-α、IFN-βを使用することが可能であるが、日本以外の海外諸国では使用できないこと、静脈注射でありやや扱いが面倒であること、価格の点で不利であることなど、IFN-βが広く使用されるには多くの隘路が見られる。以上のような背景を踏まえ、ここではHCV関連肝癌に対して根治療法後に

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

IFN- $\alpha$ を使用した症例についてretrospectiveに検討した。

最大径3cm以下・3個以内の肝癌で、外科切除または根治的ラジオ波凝固療法(RFA)を施行した症例とした。

対象・方法

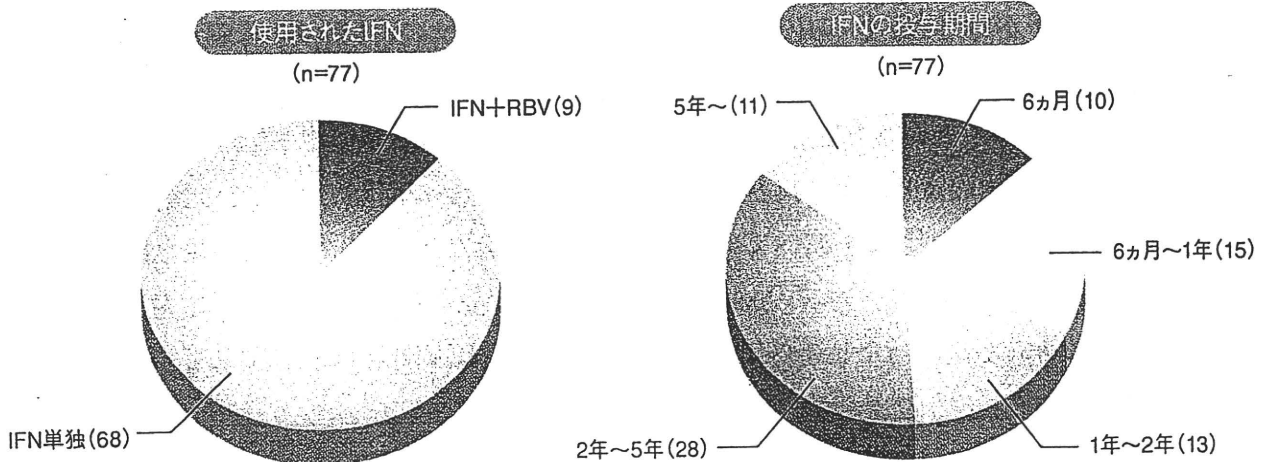
対象は、1990年1月より2007年3月までの間に、虎の門病院肝臓センターに入院し、治療を行った初発のHCV関連小型肝癌389例とした。症例は、

この間にIFN- $\alpha$ 治療を行った症例は77例、非投与例は312例であった。IFN- $\beta$ 治療症例およびレチノイド治験参加症例は検討から除外した。IFN投与例と非投与例に分けて、背景因子を比較した(表1)。年齢の中央値はIFN投与群で63歳と

表1 インターフェロン投与・非投与別に見た患者背景の比較

	インターフェロン投与	
	あり (n=77)	なし (n=312)
患者背景 年齢(中央値、範囲) 男性:女性	63(43-77) 46:31	66(39-87) 201:111
肝機能検査 AST(IU/L) 総ビリルビン(mg/dL) アルブミン(g/dL) 血小板数(万/mm <sup>3</sup> ) ICG15分値(%)	54(16-311) 1.0(0.3-2.5) 3.6(2.4-4.3) 10.0(2.0-27.2) 25(1-5)	54(13-201) 1.0(0.2-3.0) 3.6(2.4-4.5) 11.0(2.0-25.6) 26(2-78)
治療された肝癌 腫瘍径(mm) 多発性 単発 2個 3個 AFP(mg/L) PIVKA-II(AU/L) 治療法 肝切除 RFA	18(5-30) 63(81.8%) 11(14.3%) 3(3.9%) 22(3-1411) 19(11-635) 35(45.4%) 42(54.6%)	18(8-30) 267(85.6%) 35(11.2%) 10(3.2%) 22(1-4950) 17.5(0-1520) 153(49.0%) 159(51.0%)

図1 肝癌治療後に行われたインターフェロン治療



非投与群より3歳若年であった( $p=0.003$ )。しかし、男女比は投与群46:31、非投与群201:111と差がなかった( $p=0.58$ )。血液生化学検査では、AST、ビリルビン値、アルブミン値、血小板数、ICGR15(インドシアニングリーン15分停滞率)などに差はなかった。肝癌要因について比較すると、腫瘍径の中央値は両群ともに18mmで差がなく、単発例はそれぞれの群で81.8%、85.6%とほぼ同様であった。腫瘍マーカーでも、AFPの中央値はそれぞれ22mg/dL、22mg/dL、PIVKA-II(Protein induced by vitamin K antagonist or absence)はそれぞれ19AU/L、17.5AU/Lと同様であった。IFN治療群の根治療法の方法は肝切除35例(45.4%)、RFA42例(54.6%)、非投与群では肝切除153例(49.0%)、RFA159例(51.0%)と差はなかった。

IFN治療は1990～1994年の最初の5年間では58例中2例(3.4%)と少なかったが、1995～1999年までは67例中15例(22.4%)、2000～2004年では170例中40例(23.5%)、2005～2007年の3年間では94例中20例(21.3%)と一定した比率で導入されていた。IFN治療の方法(図1)をみると、IFN+リバビリンの併用療法が行われたのは9例(11.7%)で、他の68例(88.3%)はIFN単独投与であった。IFN投与期間は6ヵ月以内10例、6ヵ月超1年以下15例、1年超2年以下13例、2年超5年以下28例、5年超が11例であった。IFN投与期間の中央値は2.1年(範囲0.1年～11.7年)で、2年以上継続使用例が39例(50.6%)を占めた。

IFN投与群・非投与群の背景の比較は $\chi^2$ 検定・Mann-Whitney検定で、肝癌再発率はKaplan-Meier法で作成し、再発率相互間の比較検定はLog-rank testで行った。肝癌再発率に寄与する要因はCox比例ハザードモデルで検討した。

## 成績

### 1. 無治療群での根治療法別肝癌再発率(図2)

根治療法として外科的肝切除とRFAの両者が行われているため、IFN投与を行わなかった312例について、肝切除を行った146例とRFAを行った156例について粗肝癌再発率を比較した。肝切除群・RFA群の再発率は、1年がそれぞれ13.4%、21.8%、2年36.4%、45.7%、3年51.0%、64.2%、4年64.6%、73.2%、5年71.1%、81.0%で、RFA治療群の再発率は有意に高率であった(Log-rank test  $p=0.033$ )。

### 2. IFN投与の有無別にみた粗肝癌再発率(図3)

IFN投与有無別に粗肝癌再発率を算出した。IFN非投与群・投与群での肝癌再発率は、1年後がそれぞれ17.5%、9.1%、2年後が41.2%、33.3%、3年後が57.5%、41.1%、4年後が68.3%、58.8%、

図2 インターフェロン無施行例でのラジオ波凝固療法と外科切除での再発率の比較

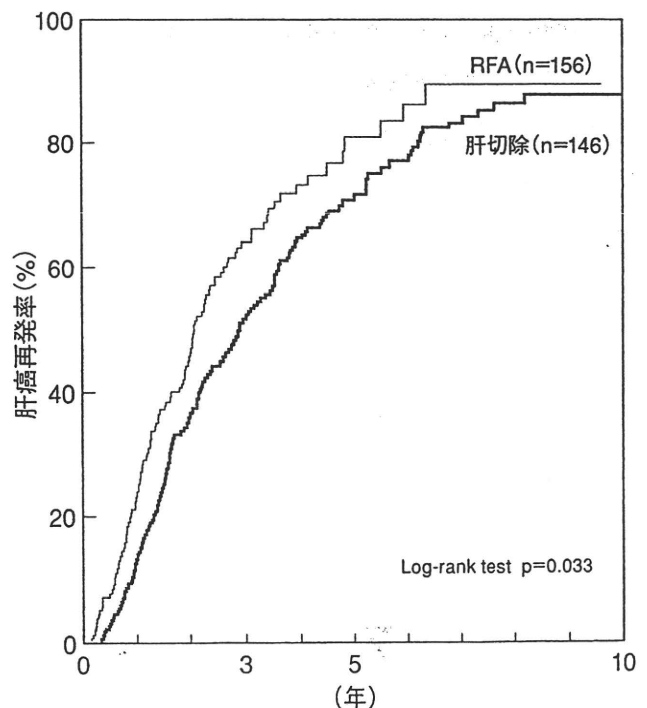
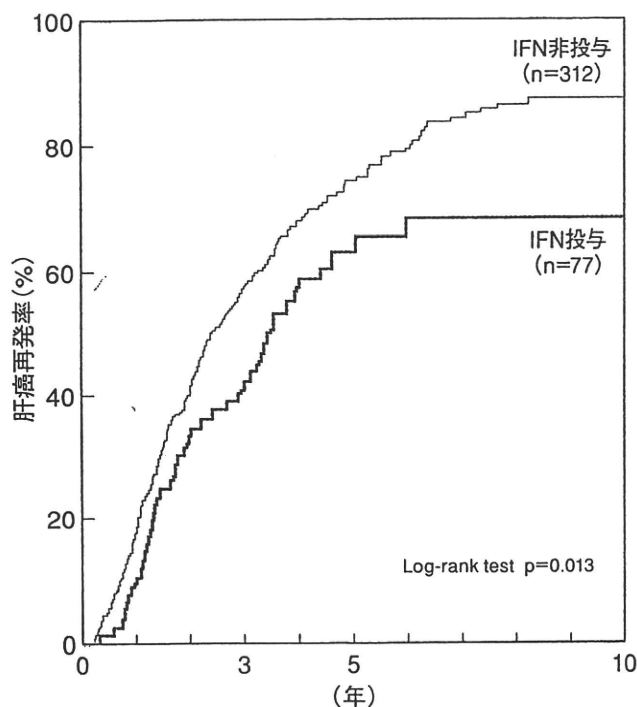


図3 インターフェロン投与有無別に見た根治療法後の肝癌再発率

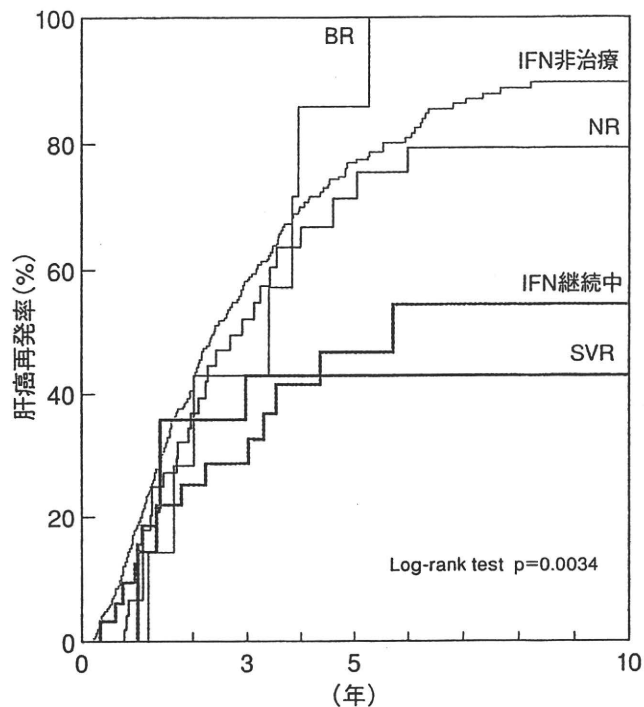


5年後が74.5%, 63.0%で、IFN投与群では明らかに再発率が低く、両群には有意差がみられた (Log-rank test  $p=0.013$ )。

### 3. 肝癌再発に寄与する独立要因の検討

小型C型肝癌根治療法後の再発に寄与する独立要因をCox比例ハザードモデルで検討した。多変量解析の結果、再発に寄与する要因は、(1) IFNの投与あり (ハザード比0.66, 95%信頼限界0.47-0.92,  $p=0.015$ )、(2) 腫瘍多発 (ハザード比1.44, 95%信頼限界1.02-2.05,  $p=0.040$ )、(3) ICG 15分値20%以上 (ハザード比1.42, 95%信頼限界1.11-1.83,  $p=0.006$ )、(4) 肝癌治療法がRFA (ハザード比1.33, 95%信頼限界1.03-1.71,  $p=0.031$ )の4要因が挙げられた。IFN- $\alpha$ の投与 (投与群全体)により、非投与群に比し肝癌再発リスクが0.66に低下することが示された。

図4 インターフェロン治療効果別に見た肝癌再発率



### 4. IFN治療効果別にみた肝癌再発率 (図4)

IFNの治療効果別にみた再発率曲線をIFN未使用の群と比較して算出した。IFNの治療効果は、ウイルス排除群 (SVR: 発癌前にIFNでHCV RNA陰性化した10例も含む) 14例、生化学的効果群 (BR: IFN治療終了後少なくとも6ヵ月間ALT正常) 6例、無効群 (NR: ウイルス非排除かつALT正常化6ヵ月未満) 37例、現在投与中で未判定 (投与中) 30例に分け、IFN未使用 (HCV RNA陽性で肝癌根治後未投与) 302例と比較した。

SVR群・BR群・無効群・現在投与中・未投与群からの肝癌再発率はそれぞれ、1年で0%, 0%, 6.7%, 12.5%, 18.8%、2年で3.6%, 28.6%, 37.0%, 25.3%, 42.1%、3年で42.9%, 42.9%, 52.0%, 32.6%, 58.1%、4年で42.9%, 85.7%, 66.9%, 41.3%, 69.8%、5年での肝癌再発率はそれぞれ42.9%, 85.7%, 71.1%, 46.7%, 76.6%であった。全体での再発率はLog-rank testで $p=0.0034$ で



差がみられたが、SVR群・IFN継続群での再発率が低い傾向であった。

## 考 察

IFN- $\beta$ による肝癌再発抑制効果は、筆者らの報告<sup>1)</sup>以外には発表されておらず、これまでの臨床成績に関しては、IFN- $\alpha$ のデータがほとんどであり<sup>7)-12)</sup>、多くがretrospectiveな集計である。筆者らも本シンポジウムにおいて、retrospective研究ではあるが、IFN- $\alpha$ によるC型肝炎根治療法後の再発抑制効果について検討した。大型肝癌・進行肝癌を使用した検討を行うと、腫瘍の不完全な治療・ablationによる再発やすでに起こっている肝内転移からの再発などがIFNの治療効果をあいまいにしてしまう可能性があり、この研究では腫瘍は3cm3個以内の小型肝癌とし、内科治療はRFAのみに限定した。

粗肝癌再発率はIFN治療群で有意に低下し、多変量解析でも、IFN投与群では発癌リスクが0.66に低下することが示された。治療効果別には、SVR症例で肝癌再発率が低下するほか、長期のIFN治療継続を行っている群で再発率が低い傾向がみられた。

2001年以後これまでにC型肝炎根治療法後のIFN- $\alpha$ 治療の成績は、再発抑制・生存率向上などを示唆するprospective・retrospectiveの研究がわが国を中心として報告が続いている。このうち無作為化比較試験で根治後肝癌の再発率の検討を行ったMazzaferroら<sup>11)</sup>は、無作為化短期間ではIFNの有無により差は出ないが、2年以後の長期経過では有意差が期待できることを報告している。

筆者らの行った本研究は、観察期間の中央値がIFN群5.7年、非IFN群4.6年と、十分な経過

観察期間が得られている。Retrospective研究の限界とはいえ、長期経過観察が可能なわが国の研究データが集積されることには大きな意味があるものと考えられる。

別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No.14 (2010年10月20日発行) 別刷

# 肝・胆道系症候群(第2版)

—その他の肝・胆道系疾患を含めて—

## II 肝臓編(下)

XIII 肝細胞癌

肝細胞癌の類似病変(肝細胞の結節性病変)

肝細胞腺腫

鳥村拓司  
佐田通夫

## XIII 肝細胞癌

### 肝細胞癌の類似病変(肝細胞の結節性病変)

## 肝細胞腺腫

Hepatocellular adenoma

Key words : 経口避妊薬, hepatocyte nuclear factor 1 $\alpha$ ,  $\beta$ -catenin,  
高分化肝細胞癌

鳥村拓司  
佐田通夫

### はじめに

肝細胞腺腫は我が国では極めてまれな良性腫瘍である。約30%は多発例であり、10結節以上有する場合は肝腺腫症と呼ばれている<sup>1)</sup>。エストロゲンを含有した経口避妊薬やアンドロゲン含有アナボリックステロイドの服用、I型糖原病(von Bierke)やIII型糖原病も肝細胞腺腫発症の危険因子といわれている<sup>2-4)</sup>。

肝細胞腺腫は通常正常肝を背景に発生し、肉眼的に類円形で脂肪蓄積し黄色を呈することが多く、膨張性に増大する場合には線維性被膜をしばしば認める。組織学的には部分的に出血壊死を認めることがあり、正常肝細胞に類似した比較的大型の腫瘍細胞が脂肪やグリコーゲンを含有して索状や腺管状に配列しているが、細胞分裂の頻度は肝細胞癌(HCC)に比べ低い。腫瘍内には門脈、胆管、中心静脈は欠如しており、動脈性血管から栄養され類洞は拡張している。クッパー細胞はわずかに存在するが、機能していない場合が多い<sup>5)</sup>。

2002年に、hepatocyte nuclear factor 1 $\alpha$  (HNF1 $\alpha$ )をコードするTCF1遺伝子や $\beta$ -cateninをコードするCTNNB1遺伝子変異の存在が明らかになった。Zumcman-Rossiら<sup>6)</sup>は、TCF1遺伝子の変異によりHNF1 $\alpha$ の不活化が起こっている肝細胞腺腫は腫瘍細胞の著明な脂肪化が特徴的で、細胞異型はなく炎症細胞の浸潤も認めないこと、CTNNB1遺伝子の変異により $\beta$ -cateninの活性化を認める肝細胞腺腫は細胞異型や

構造異型を呈し悪性化をしばしばきたすことが特徴であるとした。更に、これら遺伝子の変異をきたさない肝細胞腺腫のうち炎症反応を伴う群は組織学的には類洞の拡張、血管構造の異型を呈し、いわゆるtelangiectatic focal nodular hyperplasia(TFNH)の像を示すことを明らかにした。

### 1. 疫 学

肝細胞腺腫の自然発症率は女性100万人に1人の割合であるが、エストロゲンを含有した経口避妊薬を長期間にわたって服用するとその発症率は30-40倍になるといわれている<sup>7)</sup>。一方、I型糖原病における肝細胞腺腫の発症率は約50%、III型糖原病におけるそれは約25%と極めて高率に肝細胞腺腫が発生する<sup>4)</sup>。

Bioulac-Sageら<sup>8)</sup>の93症例の解析において、平均年齢は38歳、男女比は約1:5、経口避妊薬の服用率はほぼ90%であった。更に、HNF1 $\alpha$ の不活化が起こっている肝細胞腺腫の割合は35-50%であり、女性患者が占める割合が高かった。HNF1 $\alpha$ の活性化を認める肝細胞腺腫は15-19%であり、男性患者の占める割合が比較的高く、HCCを併発する頻度が高かった。HNF1 $\alpha$ や $\beta$ -cateninの遺伝子異常を伴わない炎症を伴う症例は30-35%であり、肥満やアルコール多飲者が多い傾向にあった。

### 2. 病 因

HNF1 $\alpha$  遺伝子とエストロゲンの代謝に関与

Takuji Torimura, Michio Sata: Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Kurume University, School of Medicine 久留米大学医学部 内科学講座 消化器内科部門

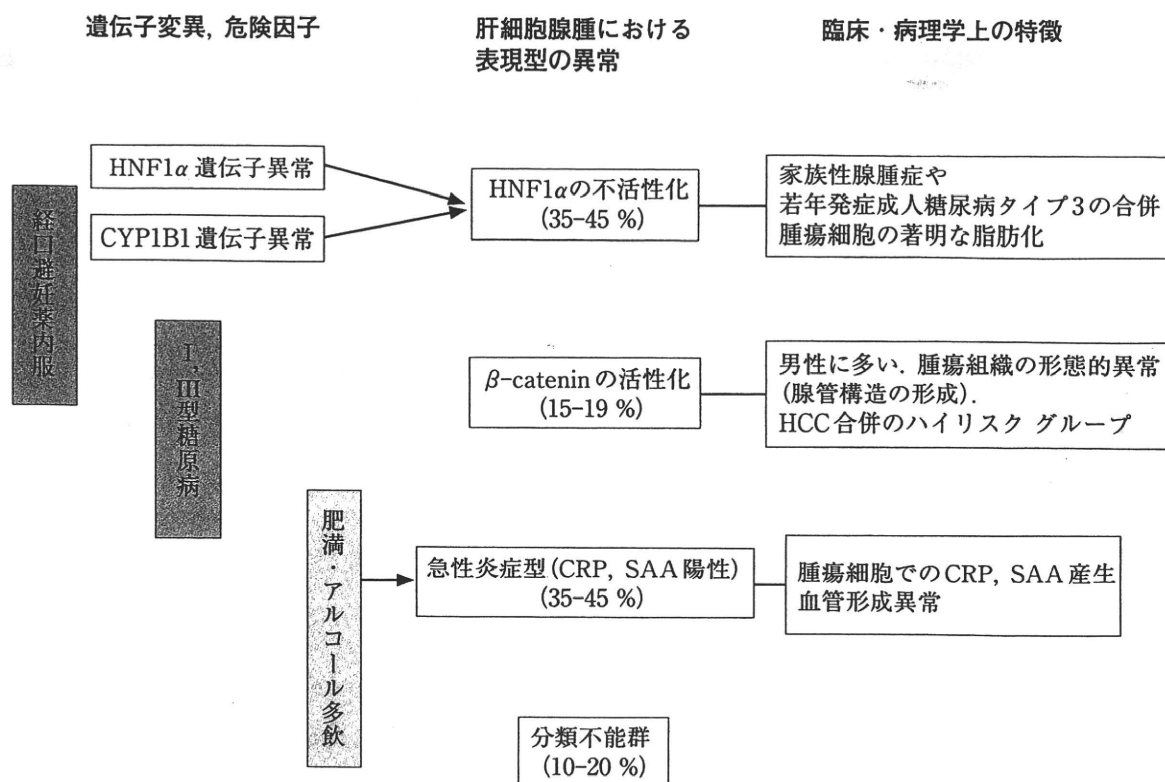


図1 肝細胞腺腫の遺伝子変異と臨床・病理学上的特徴(Rebouissou S, et al: J Hepatol 48: 163-170, 2008. より改変)

するCYP1B1遺伝子の生殖細胞系における変異の肝細胞腺腫の発症への関与が指摘されている<sup>9)</sup>。これら遺伝子の変異にエストロゲンやアンドロゲン服用という社会的要因やI型, III型糖尿病などが加わり肝細胞腺腫の発症頻度が増加するものと想像される(図1)。

### 3. 病 態

#### a. HNF1 $\alpha$ 不活性肝細胞腺腫

HNF1 $\alpha$ は肝細胞の分化に関与し, 不活性化することで肝細胞の脂肪変性, 肝腫大, 肝細胞の異形成, 増殖を促すとされている<sup>10)</sup>。このため, HNF1 $\alpha$ 不活性肝細胞腺腫の特徴は著明な脂肪変性を伴うことと多発傾向があることである。更に, HNF1 $\alpha$ 不活性型の肝細胞腺腫ではliver fatty acid binding protein(L-FABP)が欠損しており, このことも肝細胞腺腫の脂肪変性に関与していると考えられている<sup>11)</sup>。

#### b. $\beta$ -catenin活性肝細胞腺腫

Wnt/ $\beta$ -catenin系は細胞の分化・増殖・再生, 肝幹細胞の増殖, 上皮-間葉移行, 細胞接着な

どに関与している<sup>12)</sup>。また,  $\beta$ -cateninはHCCで最も高率(20-34%)に活性化されている癌遺伝子であるといわれている<sup>13)</sup>。このため,  $\beta$ -catenin活性肝細胞腺腫の特徴は腺管構造を呈するなどの組織学的異常を伴い, 更にその他の肝細胞腺腫に比べて癌化をきたす頻度が高いことである。

#### c. 炎症性肝細胞腺腫

特徴的な遺伝子異常が明らかにされていない肝細胞腺腫のうちで炎症細胞浸潤と腫瘍肝細胞によるserum amyloid A protein(SAA)やCRPの発現がみられる群が存在する。これらの腫瘍の特徴は組織学的に類洞の拡張, 血管の異形成を伴っており, 腫瘍内に出血を伴うものが多い。また, このタイプの肝細胞腺腫には肥満やアルコール多飲を認める患者が多く<sup>9)</sup>, これらの背景因子が炎症を伴う肝細胞腺腫の発生に関与していることが推察されている。



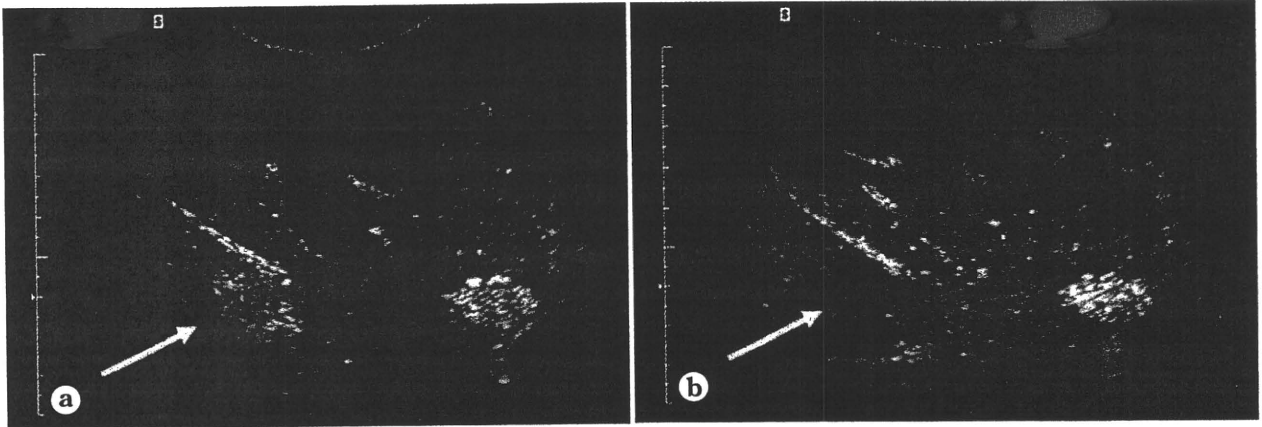


図2 肝細胞腺腫の造影超音波検査所見(SonoVue) (文献<sup>14)</sup>より改変)

a: 動脈相(SonoVue注入10秒後)において腫瘍の造影効果を認める。

b: 動脈後期相(SonoVue注入22秒後)においてわずかに周囲の肝組織に比べて低エコーパターンを呈する結節を認める。

#### 4. 診断と鑑別診断

##### a. 診断

肝機能は通常正常であり、まれにALPや $\gamma$ -GTPの上昇を出血例や多発例に認める。AFPやDCPはHCCを合併しないかぎり上昇しない。

##### 1) 腹部超音波検査

一般的に肝細胞腺腫は、類円形の充実性腫瘤像を呈する。HNF1 $\alpha$ 不活性肝細胞腺腫のように腫瘍組織内に脂肪成分を多く含む場合には高エコーパターンを呈するがそれ以外の場合には低エコーパターンを呈し、炎症性肝細胞腺腫で多くみられるように内部に出血を伴う場合は一部高エコーパターンを示す。更に出血巣が古く石灰化をきたしている場合はアコースティックシャドウを伴う高エコーパターンを呈する。SonoVueを用いた造影超音波検査では動脈相で造影効果を認め、門脈相では周囲肝実質と同程度の造影効果を認めるとの報告がある<sup>14)</sup>(図2)。カラードプラー超音波検査では腫瘍辺縁の血管や腫瘍内血管が描出される。

##### 2) CT scan

肝細胞腺腫は、周囲の肝組織と極めて類似した組織像を呈するため単純CTでは均一にほぼ等吸収値を示す場合が多いが、脂肪成分を多く含む場合、古い出血巣や壊死の部位では低吸収値を示す。また、新しい出血巣やグリコーゲン

を多く含む場合には高吸収値を呈する。造影CTにおいては、動脈相において造影効果を認め、この造影効果はHCCに比べて遷延し、門脈相および後期相においても観察される。壊死や出血部位を除いて約80%の症例では造影効果は腫瘍全体に均一に認められる。また、約25%に被膜がみられ、動脈相では造影効果がなく門脈相で造影される。

##### 3) MRI

T1強調像においては低～高信号まで様々な信号を呈する。T2強調像においては等～高信号を示すが、少し高信号を呈する頻度が高いようであり、また、T1強調像と同様に不均一であることが多い。

HNF1 $\alpha$ 不活性肝細胞腺腫のように腫瘍組織内に脂肪成分を多く含む場合には、T1強調像で高信号を呈する。更に、この脂肪の検出にはgradient echo法を用いたchemical shift imagingが有用であり、T1強調像におけるin-phase imageにて高信号、opposed imageにて低信号を呈する。

造影MRIにおいては基本的に動脈相にて造影され、門脈相、後期相では造影効果を認めない。しかしながら、炎症性肝細胞腺腫では動脈相における強い造影効果と門脈相から後期相にかけての遷延する造影効果を示すことがある。そのほか、炎症性肝細胞腺腫の所見として、T2

強調像における腫瘍辺縁部の強い高信号が特徴であることが報告されており、これは、拡張した類洞構造を反映していると考えられている。

近年、プリモビスト造影MRI検査が幅広く臨床的に用いられているが、肝細胞腺腫に関する報告は少ない。肝細胞造影相における造影効果は周囲肝実質より低信号を示し、FNHとの鑑別に有用であるとの報告もあるが、今後の更なる症例の蓄積と検討が必要と思われる。

#### 4) 腹部血管造影

動脈相において腫瘍辺縁から中心に向かって濃染を認める。FNHに比べよりhypervascularな所見を呈する。門脈腫瘍浸潤やAVシャントなどはみられない。

#### b. 鑑別診断

高分化HCC, FNH, 血管筋脂肪腫, fibrolamellar HCC, 転移性肝癌などが鑑別すべき疾患と考えられる。

### 5. 治療と予後

肝細胞腺腫は腫瘍が増大しないもの、徐々に増大するもの、ホルモン剤の中止で縮小したり

消失したりするものなど様々なパターンをとるため一定の予後は明らかでない。治療のポイントは、腹腔内出血や悪性転化の危険性のあるものに対する対処である。Bioulac-Sageら<sup>15)</sup>は肝細胞腺腫の患者のうちホルモン剤を服用している場合はまず服用中止を行い、腫瘍の縮小、消失がみられない症例のうち腫瘍径が5cmを超え腹腔内出血の危険があるような場合には外科的切除を考慮する。腫瘍径が5cm以下の症例でHNF1 $\alpha$ 不活性肝細胞腺腫の場合はMRIなどで定期的に経過観察し、もし腫瘍径が5cmを超えるように増大したら外科的切除、肝動脈塞栓術による治療を考慮する。炎症性肝細胞腺腫の場合は腫瘍生検を考慮する。外科的切除や生検により得られた組織の検索で悪性転化と関連がある $\beta$ -cateninの活性が確認された場合は、将来HCCが発生する危険性を念頭に嚴重に経過観察し、HCCが発生した場合には直ちに外科的切除、TACE, RFAなどで治療する。腫瘍組織の検討で $\beta$ -cateninの活性が確認されなかった場合は、MRIなどで定期的に経過観察することが望ましいとしている。

### ■ 文 献

- 1) Flejou JF, et al: Liver adenomatosis. An entity distinct from liver adenoma? *Gastroenterology* 89: 1132-1138, 1985.
- 2) Baum JK, et al: Possible association between benign hepatomas and oral contraceptives. *Lancet* 2: 926-929, 1973.
- 3) Henderson JT, et al: Androgenic-anabolic steroid therapy and hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1: 934, 1973.
- 4) Labrune P, et al: Hepatocellular adenomas in glycogen storage disease type I and III: a series of 43 patients and review of the literature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 24: 276-279, 1997.
- 5) Grazioli L, et al: Hepatic adenomas: imaging and pathologic findings. *Radiographics* 21: 877-894, 2001.
- 6) Zumcman-Rossi J, et al: Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: new classification and relationship with HCC. *Hepatology* 43: 515-524, 2006.
- 7) Reddy KR, Schiff E: Approach to a liver lesion. *Semin Liver Dis* 13: 423-435, 1993.
- 8) Bioulac-Sage P, et al: Hepatocellular adenoma subtype classification using molecular markers and immunohistochemistry. *Hepatology* 46: 740-748, 2007.
- 9) Jeannot E, et al: Association of CYP1B1 germ line mutations with hepatocyte nuclear factor 1 alpha-mutated hepatocellular adenoma. *Cancer Res* 67: 2611-2616, 2007.
- 10) Pontoglio M, et al: Hepatocyte nuclear factor 1 inactivation results in hepatic dysfunction, phenylketonuria, and renal Fanconi syndrome. *Cell* 84: 575-585, 1996.
- 11) Rebouissou S, et al: HNF1alpha inactivation promotes lipogenesis in human hepatocellular adenoma independently of SREBP-1 and carbohydrate-response element-binding protein (ChREBP) activation. *J Biol Chem* 282: 14437-14446, 2007.

- 12) Tan X, et al: Conditional deletion of beta-catenin reveals its role in liver growth and regeneration. *Gastroenterology* 131: 1561-1572, 2006.
- 13) De La Coste A, et al: Somatic mutations of the beta-catenin gene are frequent in mouse and human hepatocellular carcinomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 8847-8851, 1998.
- 14) Dietrich CF, et al: Differentiation of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma by contrast-enhanced ultrasound. *Br J Radiol* 78: 704-707, 2005.
- 15) Bioulac-Sage P, et al: Hepatocellular adenoma management and phenotypic classification: the Bordeaux experience. *Hepatology* 50: 481-489, 2009.

綜 説

## コレステロールとスフィンゴ脂質の C型肝炎ウイルス生活環における役割

相崎 英樹

国立感染症研究所ウイルス第二部

Critical roles of cholesterol and sphingolipids in the viral life cycle

Hideki Aizaki

Department of Virology II, National Institute of Infectious Diseases

### SUMMARY

Hepatitis C virus (HCV) enhances its production by host cell lipid metabolism. We showed that HCV active replication complex contains membrane structures, characteristic of lipid rafts. We also recently demonstrated an important role of cholesterol and sphingolipid in HCV infection and virion maturation. Finally, inhibitors of cellular cholesterol and sphingolipid biosynthetic pathway efficiently block virion production. Association HCV with lipid can be also a source of new antiviral therapies.

### 1. はじめに

1989年にHoughtonら米国カイロン社の研究グループにより、感染チンパンジー血漿からC型肝炎ウイルス(HCV)の遺伝子断片が発見された<sup>1)</sup>。それを基にしたスクリーニング系の導入により、輸血用血液の抗体スクリーニングが可能となり、わが国では輸血による新規感染は激減した。しかしながら、HCV感染者は日本で約200万人、世界中で1億7000万人にのぼるとされ、その多くが10-30年という長期間を経て、慢性肝炎から肝硬変へと進行し、高率に肝細胞癌を発症する<sup>2)</sup>。現在、HCV感染症に対する主要な治療法はインターフェロンとリバビリンによる併用療法で、半数以上の患者に有効となったが、未だ十分でない。より有効な治療法の開発が望まれているが、HCVには効率の良いウイルス培養系と実験用の感染小動物が存在しなかったため、HCVの基礎研

究の妨げになり、抗ウイルス薬やワクチンの開発が遅れてきた。しかし、1999年に培養細胞で自律複製する構造領域を欠くサブゲノムレプリコンが開発され<sup>3)</sup>、HCVの複製に関する研究が精力的に進められてきた。さらに、劇症肝炎患者から単離されたJFH-1株のゲノムRNAを肝癌細胞由来のHuh-7細胞に導入することにより、感染性ウイルス粒子を培養細胞で作製する技術が2005年に確立された<sup>4)</sup>。これは、HCVの生活環(感染、翻訳、複製、ウイルス粒子形成、放出)をすべて再現可能な実験系であり、HCV研究を急速に加速させた。

推定されているHCVの生活環を図1に示す。HCVがレセプターを介して肝細胞に感染(吸着 Attachment, 侵入 Entry)し、粒子よりウイルスRNAが放出され(脱核 Cytoplasmic release)、これがメッセンジャーRNAとして働き、このRNAの5'非翻訳領域に存在するIRESから翻訳