

特集

肝がんの治療戦略—最近の動向

肝細胞がんの発癌
予防の現状と展望*

池田 健次**

Key Words : hepatocellular carcinoma, interferon, hepatitis C, hepatitis B, nucleoside analogue

はじめに

肝癌のほとんどは、肝炎ウイルスやアルコールなど何らかの原因による慢性肝疾患に発生する。このうち、わが国ではB型肝炎・C型肝炎ウイルスが肝癌の原因の約90%を占めている。本稿では、これらウイルス性肝炎に対する「原因療法」である抗ウイルス療法や「対症療法」である抗炎症療法による肝癌発癌抑制効果について述べる。

C型慢性肝炎に対する
インターフェロン療法の肝発癌抑制効果

当院で腹腔鏡肝生検により確定診断したC型慢性肝炎について、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の程度の影響を受けるかをretrospectiveコホートにより検討した¹⁾²⁾。

1. 対象

対象は1970年より2000年までの間に診断した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、HCVRNA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。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

インターフェロンの治療効果は、SVR(インターフェロン終了24週間後HCVRNA陰性化)、BR(インターフェロン終了後6か月以上ALT正常化)、NR(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年から33.6年、中央値は10.7年であった。発癌率はKaplan-Meier法で行い、治療有無別・治療効果別の発癌率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, 9.2%)、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

* Perspective of prevention of hepatocellular carcinogenesis.

** Kenji IKEDA, M.D.: 国家公務員共済組合連合会虎の門病院肝臓センター〔〒105-8470 東京都港区虎ノ門2-2-2〕
Department of Hepatology, Toranomon Hospital, Tokyo 105-8470, JAPAN

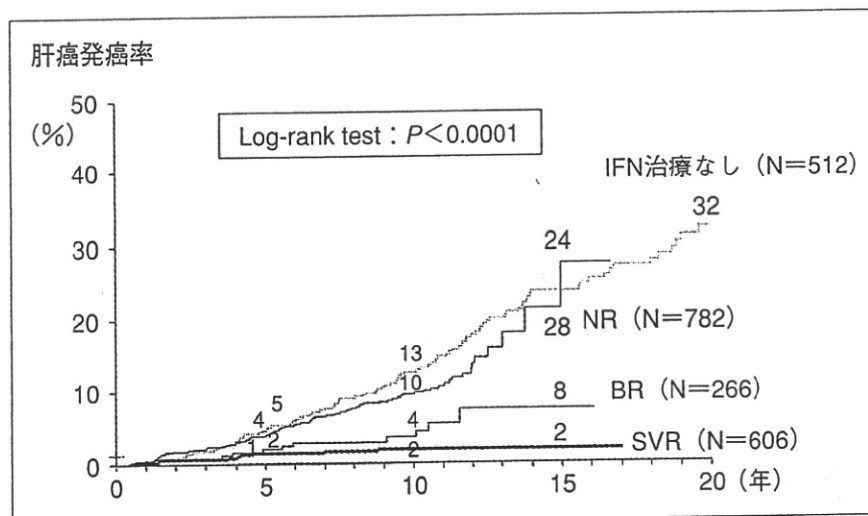


図1 インターフェロン(IFN)治療効果別にみたC型慢性肝炎からの肝癌発癌率

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みた肝癌発癌率(図1)

インターフェロン施行例から発癌した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別にみた粗発癌率は、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
多変量解析では、肝線維化程度(F3でのハザード比8.68, $P < 0.001$), GGTP(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みた肝癌発癌リスク

肝癌発癌に寄与する要因は、肝線維化程度(F3でのハザード比9.90, $P < 0.001$), 性別(男性のハ

ザード比3.44, $P < 0.001$), GGTP(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(20ng/ml以上のハザード比2.34, $P = 0.003$), 低血小板数(10万未満でのハザード比2.09, $P = 0.013$)があげられ、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達成は有意に発癌率低下をもたらした。

4. インターフェロンの発癌抑制効果の位置づけ

2,166例と多数例の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。

C型慢性肝炎に対するグリチルリチン製剤投与の肝発癌抑制効果

インターフェロン治療でSVR・BRが得られなかった症例に対して、グリチルリチン製剤(強力ネオミノファーゲン・シーTM, 以下SNMCと略)を使用し、その発癌抑制効果を1,249例のretrospective cohort studyで検討した³⁾⁴⁾。

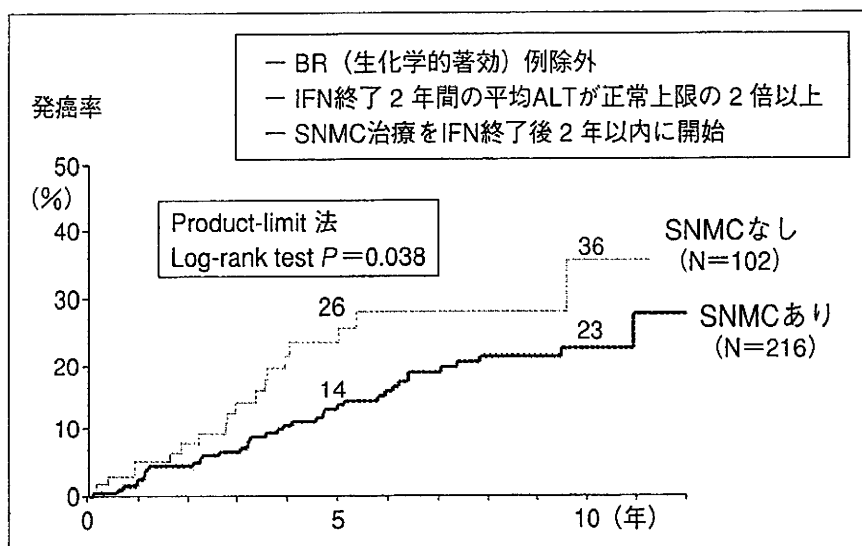


図2 強力ネオミノファーゲン・シーTM (SNMC)投与別みたインターフェロン (IFN)無効C型慢性肝炎からの粗肝癌発癌率

1. 対象・方法

1987年から2002年の間に当院でインターフェロン治療を行い、投与終了後6か月の時点でHCV-RNAが陽性であった1,249例を対象とした。症例の年齢は中央値53歳、男性778例・女性471例、慢性肝炎1,142例、肝硬変107例であった。SNMC治療を行ったのは453例、行わなかった例は796例で、前者ではインターフェロン無効判定時、年齢が有意に高く、AST・ALTが高く、また肝硬変の頻度が有意に高かった。

2. 成績

(1) SNMC治療群・非治療群での粗発癌率

治療群・非治療群での5年発癌率はそれぞれ11.6%, 5.0%, 10年発癌率は19.9%, 10.6%で、SNMC治療群で有意に高率であった ($P=0.0001$)。

(2) インターフェロン終了1年の平均ALT値別にみた発癌率

平均ALTを以下の6群に分けて発癌率を比較した：正常、正常値の1.5倍以内、1.5から2倍、2から3倍、3から4倍、4倍以上。それぞれの10年発癌率は、6.6%, 7.2%, 19.6%, 15.1%, 21.0%, 39.3%で、平均ALT値と発癌率とは明らかな相関がみられた。

(3) インターフェロン後活動性の症例での発癌率

インターフェロン後にSNMCが使用された症例は、年齢・肝線維化・トランスアミナーゼなどすべてが発癌リスクの高い側に偏っており、

インターフェロン使用例と同様のトランスアミナーゼ値の症例について、無治療例と比較して発癌率の検討を行った。

インターフェロン後に不完全著効と判定された例を除外し、かつ平均ALT値が正常値の2倍以上であった418例 (SNMC群289例、非治療群129例) について発癌率を比較した。SNMCはインターフェロン治療後にトランスアミナーゼが上昇し2年以内に治療を開始した症例のみに限って検討した。このような背景の症例で、SNMC群・非治療群の肝癌発癌率を比較すると、5年発癌率は13.3%, 26.0%, 10年発癌率は21.5%, 35.5%で、SNMC群で有意に発癌率が低かった ($P=0.021$) (図2)。

(4) インターフェロン無効後の発癌に寄与する独立要因

インターフェロン無効の判定後SNMC治療を開始するまでの期間を時間依存性変数として、発癌率に寄与する要因を多変量解析で検討した。肝線維化の程度 (F1に比しF2~F3のハザード比2.94, F4のハザード比9.21, $P<0.001$)・性別 (男性のハザード比2.80, $P=0.006$)・SNMCの有無 (有のハザード比0.49, $P=0.014$) が独立して肝癌発癌に有意に関連した要因であった。

3. グリチルリチン投与の意義

インターフェロンが無効であったC型慢性肝疾患症例にグリチルリチン製剤 (SNMC) の長期投与を行い肝癌発癌率に及ぼす影響を1,249例の

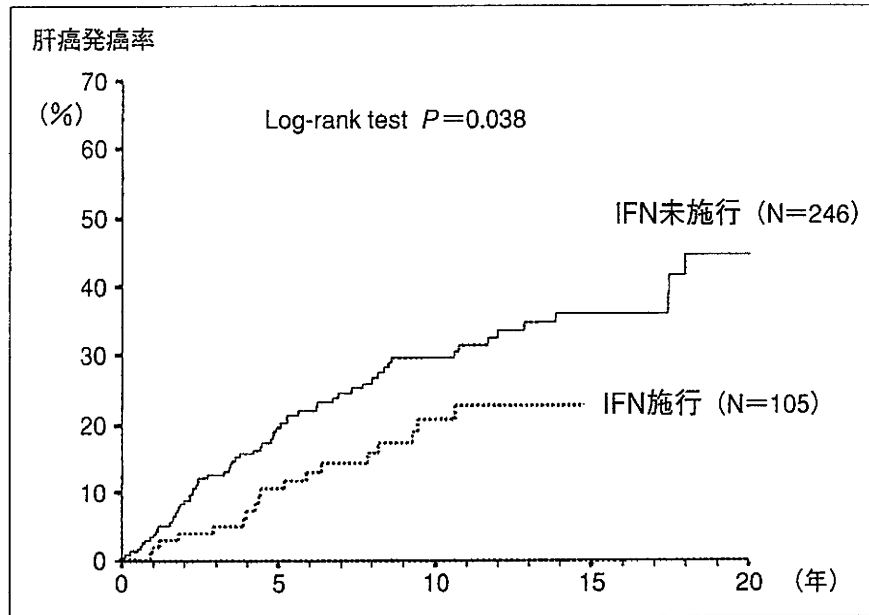


図3 インターフェロン(IFN)の投与有無別にみたB型肝炎硬変からの肝癌発癌率

多数例について検討した。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みると、SNMC投与群では肝癌発癌率は有意に低くなった($P=0.021$)。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多変量解析で検討しても、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が0.49と有意に低下し、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が明らかとなった。

B型肝炎硬変に対する インターフェロンの肝発癌抑制効果

B型肝炎慢性肝炎は年率0.5~1%の発癌率で相対的に発癌率が低いため、ここでは抗ウイルス剤による発癌抑制効果を検討するため、B型肝炎硬変を対象とした。すなわち、B型肝炎硬変をコホートとして、インターフェロン(IFN)の発癌抑制効果についてretrospectiveな検討を行った⁵⁾。

1. 対象・方法

対象は、1974年より1995年までの間に腹腔鏡肝生検で確定診断されたHBs抗原陽性・HCV抗体陰性のB型肝炎硬変313例で、IFN治療を行った94例(30.0%)とIFN治療を行わなかった219例との肝癌発癌率を比較した。

IFN治療を行った群と行わなかった群での背景

因子を比較すると、IFN治療群では年齢の中央値は41歳で未治療群より3歳若年で、男性例の比率がやや高かった。また、治療群ではe抗原陽性率が65.6%で未治療群の46.0%より有意に高く、トランスアミナーゼ値も高値の傾向であった。

IFN治療は1日600万単位の α または β -IFNの投与を基本とし、週2回の間歇投与を6か月もしくはそれ以上の期間行った。治療を行った94例での投与期間の中央値は10か月で、2例は5年間を超えて長期投与を行った。94例中2例では4万/ mm^3 以下の血小板減少に至り、IFNの投与量減量を必要とした。そのほか、精神症状や骨髓抑制などの副作用により投与を中止した症例はなかった。

経過観察よりの脱落例は24例(7.7%)のみであり、この症例も含めた経過観察期間の中央値は7.0年(最短0.1年、最長22.3年)であった。

全例HBVDNAを1年1回経時的に測定し、病態との関連を検討した。検体はすべて -80°C 保存の凍結血清を用いて行った。

統計学的方法としては、ノンパラメトリック手法による検定、発癌率はKaplan-Meier法、発癌率の差はログランクテストで行い、 $P<0.05$ を有意水準とした。

2. 成績

(1)粗肝癌発癌率の比較(図3)

観察期間の中央値7.0年の間に、IFN治療群・

未治療群からはそれぞれ10例(10.6%), 51例(21.3%)の発癌例がみられた。IFN治療群・未治療群での3年累積発癌率はそれぞれ4.5%, 13.3%, 5年発癌率はそれぞれ, 7.0%, 19.6%, 10年はそれぞれ17.0%, 30.8%で, IFN治療群では有意に発癌率が低かった(log-rank test, $P=0.012$)。

(2) 発癌に寄与する独立要因

多変量解析の結果, B型肝硬変からの肝癌発癌に影響する因子は, ①積算飲酒量($P=0.028$), ②AFP値($P=0.011$), ③ICGR15分値($P=0.029$), ④IFN使用(ハザード比0.39, $P=0.031$)の4要因が独立要因であり, IFNの使用により発癌率が低下することが示された。

すなわち, IFNを使用しない状態では, B型肝硬変からの発癌率を高める要因は, 積算飲酒量が500kg以上であること(これより少ない例と比べて3.27倍のハザード比), AFP値が20ng/ml以上(20ng/ml未満に比し3.02倍のハザード比), ICGR15分値が30%以上の例(30%未満の例に比し2.20倍のハザード比)であった。Retrospectiveな研究であるので, これら発癌率に有意に影響する3要因で治療群・非治療群の背景因子を同等となるように多変量解析を行うと, IFN治療により発癌ハザードが0.39に低下し($P=0.031$), 明らかにIFNがB型肝硬変からの発癌を抑制することが判明した。

(3) B型肝硬変に対するIFN治療の現状と今後

IFNの短期療法は高率にHBVの再燃をきたすため, ここではIFNを6か月以上の長期間歇的に使用する方法で行うことが重要である。これはretrospectiveな研究であるが, 単変量および多変量解析にて, IFN長期療法が発癌率を有意に低下させることが判明した。

3. 考 察

IFNが発癌抑制効果を示すひと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り, もうひとつはIFNの持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, IFN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。そのほか, IFNの発癌抑制効果の理由としてさらに, 肝細胞回転を介さない直接的な抗ウイルス作用, 抗発癌作用も推定される。

いずれにせよ, 臨床的なB型肝硬変からの発癌抑制効果の成績を踏まえて, より基礎的なB型肝炎・肝硬変からの発癌メカニズムの解明が必要であり, その上でIFNの詳細な発癌抑制効果が研究される必要があると考えられる。

B型慢性肝炎に対する ラミブジンの発癌抑制効果

核酸アナログ製剤のうち, 長期の治療実績のあるラミブジン投与成績について, その発癌抑制効果を検討した。

対象は, 当科でラミブジンを使用したB型慢性肝疾患3,674例のうち, 肝細胞癌を発生していない慢性肝炎・肝硬変3,539例を対象としてretrospective cohort studyを行った。ラミブジン投与は706例, 非投与は2,833例であった。

累積粗肝細胞癌発生率を投与群・非投与群と比較すると, 3年・5年・7年・10年肝癌発生率は, 投与例で2.2%, 3.1%, 4.0%, 4.0%であったが, 非投与例では2.3%, 4.4%, 6.2%, 9.5%で, 投与群で粗発癌率は低い傾向であった($P=0.14$) (図4)。比例ハザードモデルで肝癌発癌に寄与する独立要因は, 性別(男性のハザード7.25, $P=0.001$), 肝線維化(F2, 3のハザード2.25, F4のハザード4.66, $P<0.001$), 初診年齢(35歳以上のハザード3.93, $P=0.005$), 初診時e抗原(陽性例のハザード2.00, $P=0.005$)で, これにラミブジン治療(なしのハザード1.68, $P=0.084$)が続いた。

当院で行ったretrospective studyでは, 多変量解析でラミブジン投与例での発癌抑制傾向が示された。Liawら⁶⁾は, 651例の線維化進行B型慢性肝疾患例に対して無作為化比較試験を行い, ラミブジン投与により病変進行(非代償期移行, 肝細胞癌発生, 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)までの期間が延長するかの検討を行っている。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%であった(ハザード比0.45, $P=0.001$)。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retrospective cohort studyではあるものの, 犬山研究会参加施設からの多

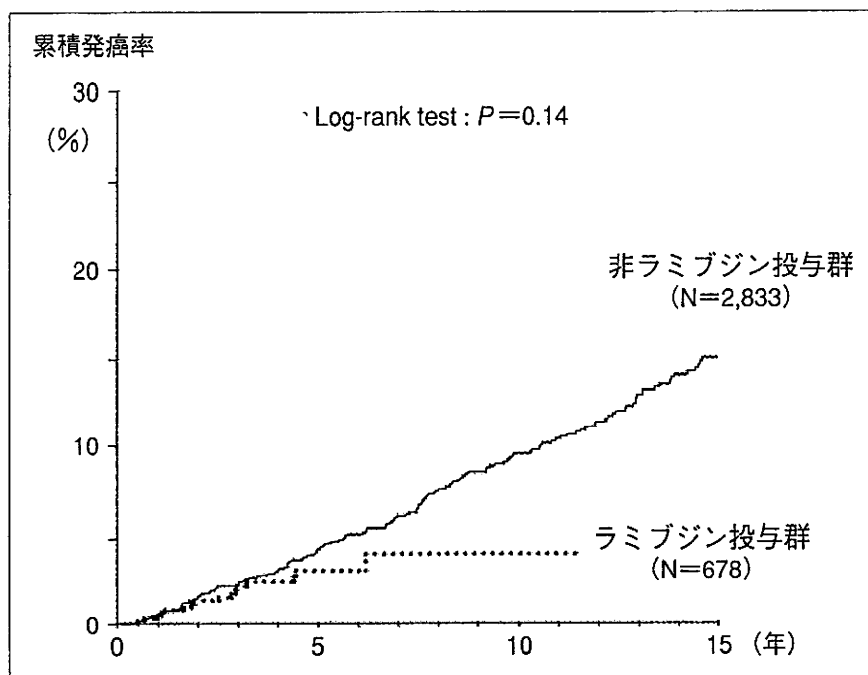


図4 ラミブジン投与別にみたB型慢性肝疾患からの粗肝癌発癌率

数例の解析⁷⁾で、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2,795例集積され、ラミブジン投与657例、非投与2,138例が比較されている。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。

B型慢性肝疾患に対するインターフェロンによる発癌率抑制効果に関しては、これまで一致した成績が出ていないが、エンテカビルによる治療効果に関しても今後早期にデータが集積されることが期待されている。

文 献

- 1) Ikeda K, Saitoh S, Arase Y, et al. Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis type C: A long-term observation study of 1,643 patients using statistical bias correction with proportional hazard analysis. *Hepatology* 1999; 29: 1124-30.
- 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. *Intervirology* 2006; 49: 82-90.
- 3) 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.
- 4) Ikeda K. Glycyrrhizin injection therapy prevents hepatocellular carcinogenesis in patients with interferon-resistant active chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 2007; 37: S287-93.
- 5) 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* 1998; 82: 827-35.
- 6) 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.
- 7) Matsumoto A, Tanaka E, Rokuhara A, et al.; Inuyama Hepatitis Study Group. Efficacy of Lamivudine for preventing hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: A multicenter retrospective study of 2795 patients. *Hepatol Res* 2005; 32: 173-84.

特集 肝癌診療のアルゴリズム 2010

3

肝癌発生の危険因子と高危険群の設定

(1) B 型慢性肝炎・肝硬変に発生する肝癌

池田 健次*

Key words: 肝発癌, B 型肝炎ウイルス, 慢性肝炎, 肝硬変, 高危険群

要 旨

抗ウイルス薬を投与しない B 型慢性肝炎症例からの発癌率は 5 年 2.9%, 10 年 7.2%, 15 年 9.9% で, B 型肝硬変からの発癌率は 5 年 19.7%, 10 年 29.8%, 15 年 36.3% であった。これらは同病期の C 型慢性肝疾患からの発癌率の約半分の率であった。発癌率を高める要因は, 進行肝病変, 多飲酒歴, 高齢, 男性, 低い血小板数, e 抗原陽性, ICGR15 高値などが挙げられるほか, B 型肝硬変では, 血中 DNA 量の経時的経過が発癌リスクと強い関係にあった。非進行 B 型肝疾患からの肝癌発癌は, すべての症例を肝癌高危険群として十分に囲い込むことは困難であり, 危険性が相対的に低いこれらの症例をいかにサーベイランスしていくかはまだ解決されていない。

からの発癌率を概観し, 肝癌発癌に寄与する要因を慢性肝炎・肝硬変別に検討する。B 型肝炎での発癌過程は C 型肝炎とは異なり, HBV ウイルス量に関連する事実や, HBs 抗原消失後など, 特殊な肝癌発癌状況についても記す。

I. 自然経過における B 型慢性肝炎からの発癌率

この項のポイント

- B 型慢性肝炎からの年率発癌率は 0.5~1% で, 線維化進行とともに発癌率は上昇する。

1. B 型慢性肝炎からの肝癌発癌率

1976 年から 1998 年までの間に当科で腹腔鏡肝生検により確定診断した B 型慢性肝炎について, 818 例について検討した。全例初期血清で HBs 抗原陽性・第 II 世代 HCV 抗体陰性が測定されており, 診断時に肝癌が合併していないことが確認されているが, このうち, これまでの経過観察期間にステロイド・インターフェロン・ラミブジンをまったく使用していない 297 例について発癌率の算出を行った。観察期間の中央値は 8.6 年(範囲: 0.1~24 年)であった。発癌率の計算は Kaplan-Meier 法, 発癌率間の有意差検定は log-rank test を使用した¹⁾。B 型慢性肝炎 297 例からの累積肝癌発癌率は, 5 年

はじめに

肝細胞癌(肝癌)のほとんどは, 肝炎ウイルスやアルコールなどなんらかの原因による慢性肝疾患に発生する。このうち, わが国では B 型肝炎・C 型肝炎ウイルスが肝癌の原因の約 85% を占めており, B 型肝炎ウイルスが原因の肝癌は約 15% を占めるとされている。

本稿では, わが国での B 型慢性肝炎・肝硬変

*虎の門病院肝臓センター

(〒105-8470 東京都港区虎の門 2-2-2)

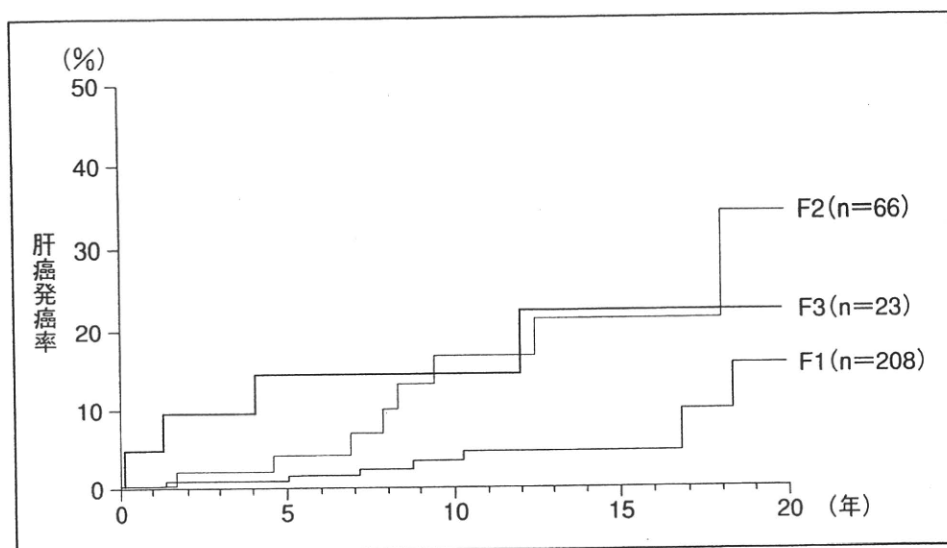


図1 新犬山分類別に見たB型慢性肝炎からの発癌率

2.9%, 10年7.2%, 15年9.9%, 20年20.3%であった。これを新犬山分類による慢性肝炎進行度別に発癌率を検討すると、5年発癌率はF1(208例), F2(66例), F3(23例)でそれぞれ、0.5%, 3.8%, 14.0%, 10年発癌率はそれぞれ3.0%, 16.0%, 14.0%, 15年発癌率は4.2%, 20.7%, 21.8%, 20年発癌率が14.9%, 33.9%, 21.8%であった(図1)。3群間には発癌率の有意差が認められた($P=0.0061$)が、C型慢性肝炎ではF1, F2, F3がこの順に発癌率が高くなっていくが、B型慢性肝炎ではやや異なり、F2とF3のステージで発癌率曲線に交叉が見られる現象が認められた。

2. B型慢性肝炎からの発癌に寄与する要因

無治療B型慢性肝炎297例について、肝癌発癌率を高める要因をCox比例ハザードモデルで検討した。多変量解析を行うと、①肝炎病期($P=0.0042$)、②多飲酒歴($P=0.027$)の2要因が独立要因として挙げられ、有意水準($P<0.05$)には達しないが、これに、③慢性肝炎診断時e抗原陽性($P=0.078$)が続いた。すなわち、F1病期に対しF2/F3病期では発癌ハザード比が4.14倍であり、慢性肝炎診断時までに

多飲酒歴(総飲酒量が500kg以上)の患者はそれ以外の患者に比し2.97のハザード比を示した。また、e抗原陽性例は陰性例に比して2.42の発癌ハザード比を示した。飲酒歴は年齢・性別要因と密接であるが、B型慢性肝炎からの発癌に対しては、肝炎病期のほかにウイルスの状態も関与していることが示唆される。

II. 自然経過におけるB型肝炎硬変からの発癌率

この項のポイント

- B型肝炎硬変からの年率発癌率は約3%で、高齢、男性、血小板低値、e抗原陽性などが危険因子である。

1. B型肝炎硬変からの肝癌発癌率

1974年から1999年までの間に腹腔鏡肝生検で診断されたB型肝炎硬変245例について、肝癌発癌率をprospectiveに検討した。慢性肝炎の検討同様、全例初期血清でHBs抗原陽性・第Ⅱ世代HCV抗体陰性が測定されており、診断時に肝癌が合併していないことが確認されている。自然経過での肝癌発癌率の検討なので、すべての症例で、これまでの経過観察期間にステロイド・インターフェロン・ラミブジンをまっ

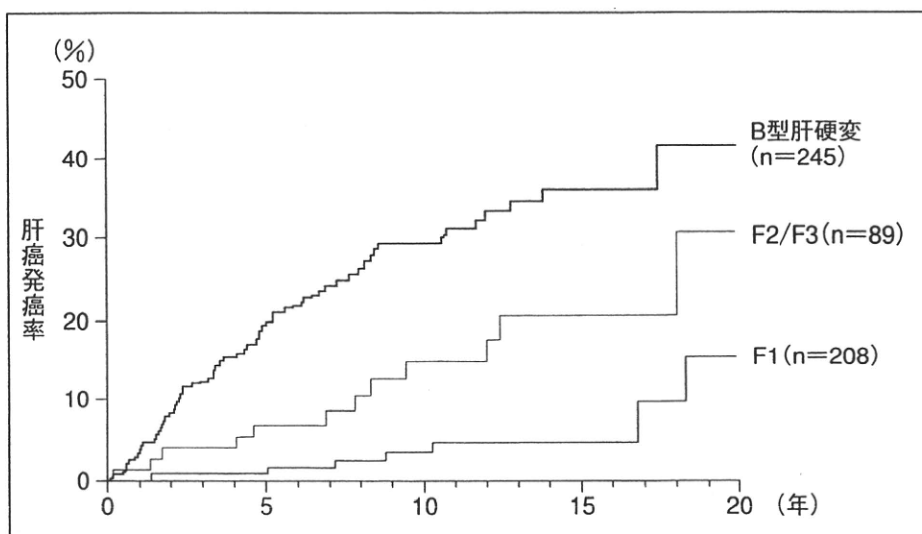


図2 B型慢性肝炎とB型肝硬変からの発癌率

たく使用していない。観察期間の中央値は6.9年(範囲:0.1~24年)であった²⁾。

B型肝硬変245例からの累積肝癌発癌率は、5年19.7%、10年29.8%、15年36.3%、20年42.1%であった。これを新犬山分類別にみたB型慢性肝炎からの発癌率と比較すると(図2)、B型慢性肝炎より明らかに発癌率が高いことがわかる。図ではF2/F3を一つの発癌率曲線に示してあるが、B型肝硬変ではこのいずれよりも明らかに高い発癌率曲線を示し、F1、F2/F3、F4(肝硬変)となるに従って、発癌率が高くなっていくことが示された。

2. B型肝硬変からの発癌に寄与する要因

無治療B型肝硬変245例について、肝癌発癌率を高める要因をCox比例ハザードモデルで検討した。多変量解析を行うと、①年齢($P=0.0001$)、②性別($P=0.029$)、③血小板数($P=0.0079$)、④e抗原($P=0.019$)、の4要因が独立要因として挙げられ、有意水準($P<0.05$)には達しないが、これに、⑤ICG15分値($P=0.052$)が続いた。すなわち、45歳以上の肝硬変症例ではこれ未満の症例の4.33倍であり、男性では女性に対し発癌ハザードが4.63倍で

あった。さらに、血小板数が10万/mm³未満の例はこれ以上の例に比し2.44倍の発癌ハザードを示し、e抗原陽性例は陰性例の2.19倍のハザード比を示した。

Ⅲ. B型肝硬変よりの発癌に及ぼすHBV DNA量の影響

この項のポイント

- B型肝硬変に進行した病態では、ALTよりHBV DNA値の経時的経過が発癌率に関係が強い。

B型肝硬変からの発癌に影響する要因が何であるかを検討するために、B型肝硬変症例について、長期経過観察しトランスアミナーゼ(ALT)・HBV DNAを経時的に測定し、肝癌発生がどのような臨床経過の後に発生するかを検討した³⁾。

対象は当院で肝生検し確定診断されたB型肝硬変217症例の連続症例のうち、インターフェロンなどの抗ウイルス療法を行っていない160例とした。この160例で1年以上の観察例で全期間にわたる保存血清のある146例のうち最終的に肝癌発癌をみた例は48例(発癌までの平均観察期間7.2年)、観察終了時に未発癌であった例は98例(観察終了までの平均観察期間

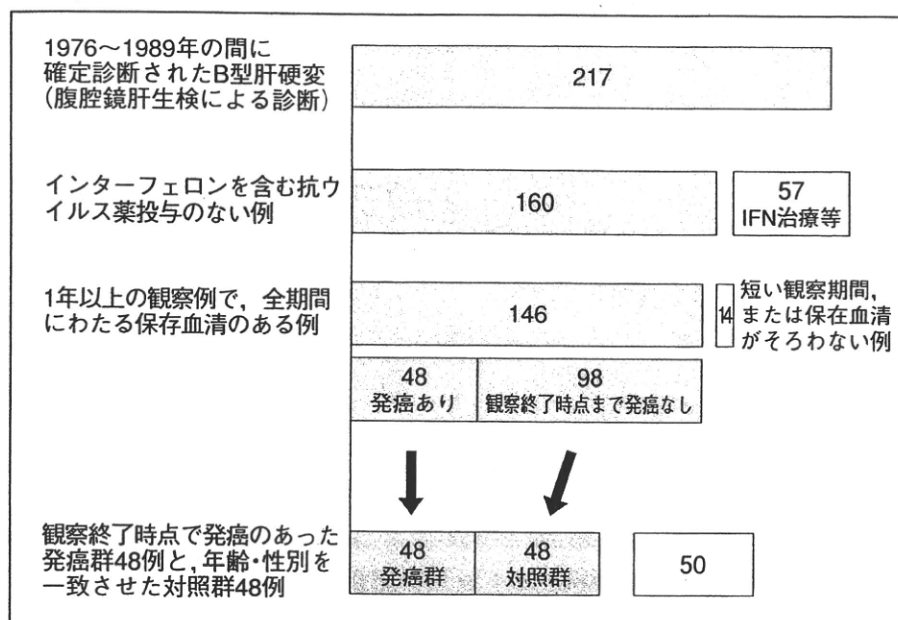


図3 B型肝炎硬変が発癌に寄与する要因を検討するための発癌群・対照群の設定

11.2年)であった。発癌例48例に年齢・性別をmatchさせた症例を、未発癌98症例からコンピュータによる乱数表により「対照群」として48例を抽出し、それぞれを「発癌群」(n=48)、「対照群」(n=48)として臨床経過を比較した(図3)。

経過中のHBV DNA定量測定値(TMA-HPA測定)により、測定感度以上($\geq 3.7 \log \text{ copy/ml}$ 以上)であるか測定感度未満($< 3.7 \log \text{ copy/ml}$ 未満)であるかにより、DNA高値・DNA低値と表現した。また、経過観察中のALT値が50 IU/l以上を高値・50 IU/ml未満を低値と表現し、DNA・ALTの発癌に及ぼす影響を検討した。

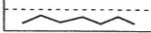
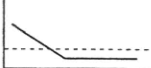
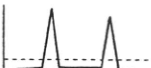
1. HBV DNA値と発癌との関連

発癌群(図4)、対照群(図5)に、各48例の発癌まで、もしくは観察終了までのHBV DNA値をプロットした。ほとんどの症例でもれなく保存血清でのHBV DNA測定がなされている。最終的に発癌に至った群(図4)では、発癌時にはほとんどの例でHBV DNAは高値($\geq 3.7 \log$

copy/ml)であり、全例が発癌前3年以内にDNA高値を経験していた。一方、対照群(図5)では、観察終了前3年以内に一度もDNA高値となっていない症例が22例、ほかの26例は一度は3年以内にDNA高値となっていた。

さらに詳細にHBV DNAの変動パターンを4型に分類し、B型肝炎硬変からの発癌・非発癌の状況をまとめた。発癌群ではHBV DNAが高値持続していた症例が39例、間欠的に高値を示した症例が9例あった。しかし、年齢・性別を一致させた対照群の肝硬変症例48例では、9例がDNA持続低値、13例がDNA低値安定化(最近3年間DNA持続低値)、9例がDNA間欠的高値、17例が持続高値例であった(表1)。最近3年間にDNA高値があったか否かで検討すると、発癌群では48例中48例が高値であったのに対し、対照群では48例中26例のみが高値を示していた($P < 0.0001$)。すなわち、このnested case-control studyで行った症例では、3年以上DNAが持続低値している症例からの発癌例はなかった。

表 1 発癌群・対照群での HBV DNA 値の経過の比較

観察終了(または発癌)までの HBV DNA 値の時間的経過		観察期間中の発癌	
		あり(発癌群) n=48	なし(対照群) n=48
3.7 log copy/ml	1. HBV DNA 持続低値 	0	9
3.7 log copy/ml	2. 最近 3 年以上 HBV DNA 低値安定化 	0	13
3.7 log copy/ml	3. HBV DNA 間欠的高値 	9	9
3.7 log copy/ml	4. HBV DNA 持続高値 	39	17

χ^2 検定: $P < 0.001$

表 2 発癌群・対照群での ALT 値の経過の比較

観察終了(または発癌)までの ALT 値の時間的経過		観察期間中の発癌	
		あり(発癌群) n=48	なし(対照群) n=48
50 IU/ml	1. ALT 持続低値 	2	4
50 IU/ml	2. 最近 3 年以上 ALT 低値安定化 	4	15
50 IU/ml	3. ALT 間欠的高値 	21	13
50 IU/ml	4. ALT 持続高値 	21	16

χ^2 検定: $P < 0.001$

2. ALT 値と発癌の関連

次に ALT 値と発癌との関連について検討した。発癌例では ALT が 50 IU/ml 以上の持続高値を示していたのは 21 例、間欠的に 50 IU/ml 以上に上昇していた例は 21 例、ALT 低値安定化(最近 3 年間は ALT 低値が持続)は 4 例、観察開始以後持続的に ALT 低値を示していたのが 2 例で、ALT 高値例は合計 42 例(87.5%)であった。一方、年齢・性別を一致さ

せた対照群の肝硬変症例 48 例では、16 例が ALT 持続高値、13 例が ALT 間欠的高値、15 例が観察開始時 ALT 高値であったのが経過中に低値安定化、4 例が ALT 持続低値を示していた(表 2)。発癌時もしくは観察開始終了時からさかのぼって検討したこの nested case-control study では、3 年以上 ALT が正常化している症例の比率は、発癌例で 6 例(12.5%)、対照群で 19 例(39.6%)と後者で高い結果であった

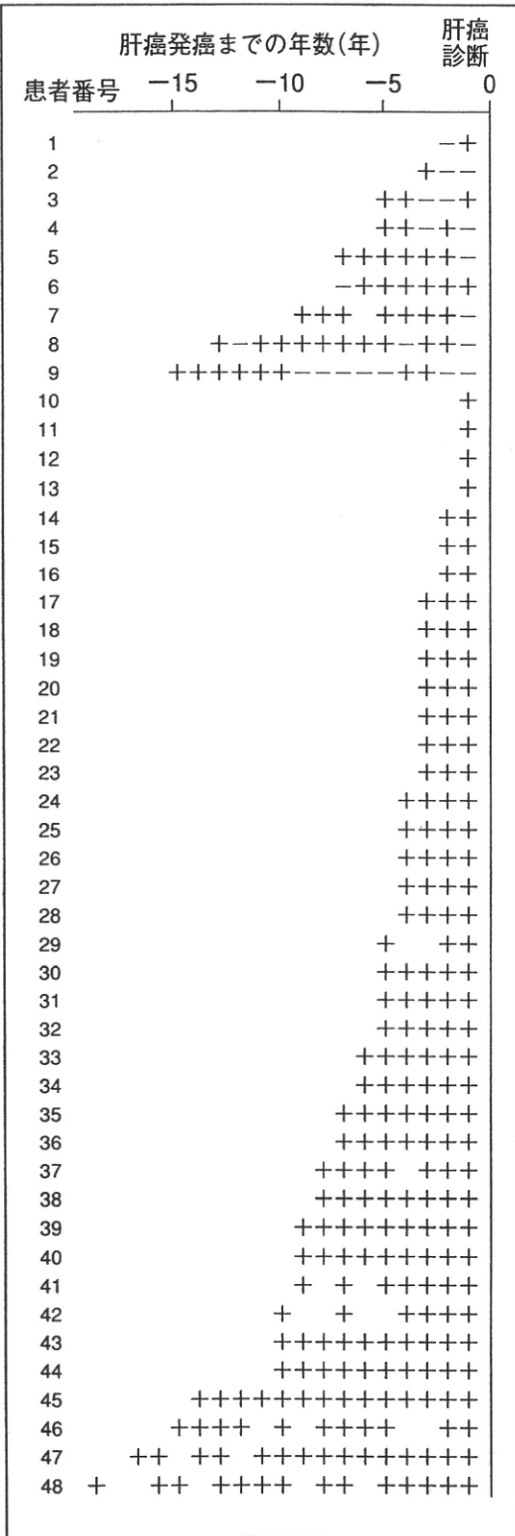


図4 発癌群48例の発癌に至るまでの経時的HBV DNA値のプロット

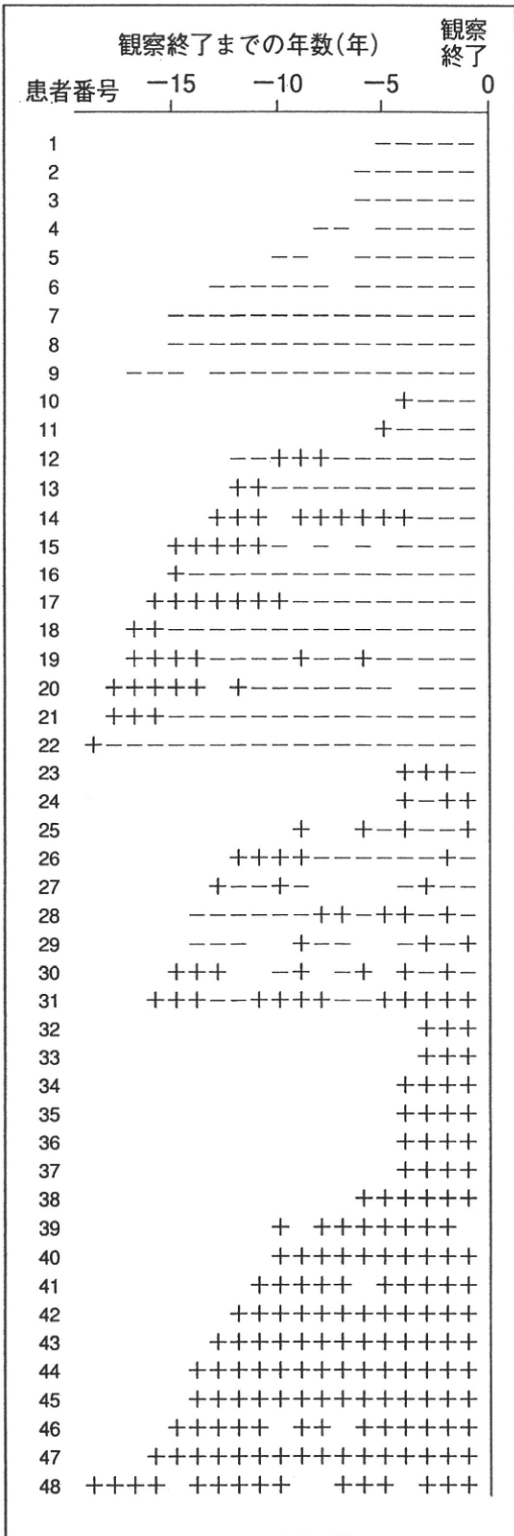


図5 対照群48例の観察終了に至るまでの経時的HBV DNA値のプロット

+ : HBV DNA 高値(≥ 3.7 log copy/ml)
 - : HBV DNA 低値(< 3.7 log copy/ml)

($P=0.022$).

B 型肝硬変からの発癌例を見ると、DNA が高値例ほど発癌しやすく、ALT が高いほど発癌しやすい傾向が見られたが、DNA が3 年間低値安定化している状態からの発癌は見られなかった。一方、ALT 値についてみると、48 例中6 例のみではあるが安定低値持続の状態から発癌例が見られており、少なくとも肝硬変症例を見るかぎり、発癌には ALT より HBV DNA 値の経過のほうが関連が強いと考えられた。

本研究は、良好に血清が保存され長期経過観察が行えた均一な肝硬変症例の比較研究であり、かなり信頼性の高い研究と考えているが、実際には無治療例・治療例で HBs 抗原が消失した症例からの発癌例もまれには見られる^{4),5)}。HBs 抗原陰性化そのものがまれな事象であるが、DNA 陰性化の後に発癌する例があるので、「DNA 低値持続例からの発癌はない」との結論にはならないが、HBV 関連肝硬変では DNA 値の時間的経過が発癌過程に大きく影響することを示している。

IV. B 型慢性肝疾患に発生する肝癌と高危険群の設定

この項のポイント

- B 型慢性肝疾患ではいかなる病態からもまれながら発癌リスクがあり、肝癌高危険群としての囲い込みが難しい。

B 型慢性肝疾患における肝癌発生の高危険群は、線維化が進行した慢性肝炎・肝硬変、多飲酒歴、高年齢、男性、低い血小板数、e 抗原陽性、ICGR15 高値などが挙げられる。B 型肝硬変について見ると、血中 DNA 量の経時的経過が発癌と強い関係があることが示されている。

B 型慢性肝炎・肝硬変に発生する肝癌の発癌率は、同程度進行の C 型慢性肝炎・肝硬変と比

較すると、約半分の発生率と考えられる^{1),2)}。B 型・C 型慢性肝疾患は同様な肝癌発癌高危険群として、腹部超音波検査・腫瘍マーカーなどによる肝癌サーベイランスが行われていても、B 型肝炎ウイルス由来の肝癌はやや「大きめ」に発見されることが多い。超音波検査では B 型慢性肝疾患、とくに肝硬変に近い病態では肝内のエコーパターンが粗大な網目状(meshwork pattern)となり小型の肝癌が発見しにくいことが一つの理由とされている。さらに、B 型慢性肝炎症例は、病態が安定している症例を中心として経過観察されていない例が少なくなく、腹部超音波検査によるサーベイランスがなされていないことも、発癌時に肝癌がわずかに大きく見つかる理由と考えられる。

e 抗原陰性・ALT 正常の B 型肝炎は、従来落ち着いた「心配のない肝炎状態」と考えられていたが、近年ではこれら症例のなかに進行肝病変がかなり含まれることや、将来の発癌率が低いことも知られるようになった⁶⁾。B 型慢性肝炎では安定した病態が多いことは事実であり、すべてに C 型肝疾患と同様の肝癌サーベイランスを行うことは医療資源の一定の無駄遣いになる可能性がある一方、HBs 抗原陰性化後も発癌リスクが残存するデータもある。B 型肝疾患で「高危険群」を完全に見極めることは、C 型肝疾患よりもやや困難であり、肝癌が「やや大きく見つかってしまう」事実を理解し、サーベイランスが必要な集団をさらに効率よく囲い込む基礎的・臨床的研究が必要であろう。

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 multivari-

ate analysis of risk factors for hepatocellular carcinogenesis : a prospective observation of 795 patients with viral and alcoholic cirrhosis. *Hepatology* 18 ; 47-53, 1993

- 3) Ikeda, K., Arase, Y., Kobayashi, M., et al. : Consistently low hepatitis B virus DNA saves patients from hepatocellular carcinogenesis in HBV-related cirrhosis. A nested case-control study using 96 untreated patients. *Intervirology* 46 ; 96-104, 2003
- 4) Arase, Y., Ikeda, K., Suzuki, Y., et al. : Long-term outcome after hepatitis B surface antigen seroclearance in patients with chronic hepatitis B. *Am. J. Med.* 119 ; 71-76, 2006
- 5) Tong, M. J., Nguyen, M. O., Tong, L. T., et al. : Development of hepatocellular carcinoma after seroclearance of hepatitis B surface antigen. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 7 ; 889-893, 2009
- 6) Ikeda, K., Arase, Y., Saitoh, S., et al. : Long-term outcome of HBV carriers with negative HBe antigen and normal aminotransferase. *Am. J. Med.* 119 ; 977-985, 2006

Summary

Carcinogenesis Rates and Risk Factors for Hepatocellular Carcinogenesis in Patients with Hepatitis B Virus-related Chronic Hepatitis and Cirrhosis

Kenji Ikeda*

Cumulative carcinogenesis rates for hepatitis B virus (HBV)-related chronic hepatitis and cirrhosis were 2.9% and 19.7% at the end of the fifth year, 7.2% and 29.8% at the tenth year, and 9.9% and 36.3% at the fifteenth year, respectively. Independent risk factors for hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis included fibrotic stage of hepatitis (F1 vs. F2/3, H. R. 4.14, $P=0.0042$), heavy alcohol intake (former alcohol intake ≥ 500 kg, H. R. 2.97, $P=0.027$), and positive HBe antigen levels ($P=0.078$). In patients with cirrhosis, carcinogenesis was significantly affected by advanced age ($P=0.0001$), male gender ($P=0.029$), low platelet counts ($P=0.0079$), and positive HBe antigen levels ($P=0.019$).

In a nested case-controlled study of 98 patients with untreated HBV-related cirrhosis, hepatocellular carcinogenesis was exclusively found in patients with a high HBV DNA level of 3.7 log copy/ml or higher. In the advanced stages of chronic hepatitis or cirrhosis, HBV DNA concentrations were more associated with future carcinogenesis rates compared to values of aminotransferase.

Since carcinogenesis rates are low in patients with HBs antigen-positive chronic "inactive" hepatitis, the significance of general surveillance of liver cancer for all "HBV-positive" patients still remains unknown.

Key words : hepatocellular carcinogenesis, hepatitis B, chronic hepatitis, liver cirrhosis, high risk group

*Department of Hepatology, Toranomon Hospital, 2-2-2 Toranomon, Minato-ku, Tokyo 105-8470, Japan

ウイルス性肝硬変に対する抗ウイルス療法

池 田 健 次

日本消化器病学会雑誌
第 107 巻 第 1 号



The Japanese Society of Gastroenterology
Tokyo Japan

今月のテーマ●肝硬変の包括的マネージメント

ウイルス性肝硬変に対する抗ウイルス療法

池田 健次¹⁾

要旨：ウイルス性肝炎は高齢者・肝硬変の症例が増加しており、肝癌発癌抑制などを目指す有効な治療が急務である。C型肝硬変では、治療効果の良い低ウイルス・2型ウイルスなどでインターフェロン治療によるウイルス排除により発癌率低下が得られる。高齢・進行肝病変・副作用などを理由に強いインターフェロン治療が困難な症例では、インターフェロン少量長期投与によりALT安定低値化が得られることも多く、これら症例で発癌抑制につながるデータが集積されつつある。B型肝硬変（代償期・非代償期）では、核酸アナログ製剤による肝病変進行予防・発癌抑制を積極的に試みるべきである。

索引用語：C型肝炎、B型肝炎、肝硬変、インターフェロン、核酸アナログ

はじめに

近年は外来通院中のC型肝炎患者の高齢化が目立つ一方、診療している患者の重症化（線維化進行例の相対的増加）がみられる。当然、高齢者・線維化進行例に対するインターフェロン（IFN）治療例が増加し、副作用発生率や治療成績悪化を考慮せねばならない。

2006年よりC型肝硬変に対して初めてIFNβの保険認可が得られ、これに続いて2008年にはIFNαの認可も得られ、発癌の危険も高い線維化進行例での治療効果が期待されている。B型肝硬変に対してのIFN投与はまだ認可されていないが、わが国では核酸アナログが広く使用されるようになった。

本稿では、C型・B型肝硬変の予後を概観した後、当院でのC型肝硬変へのIFNの効果、B型肝硬変へのIFN・核酸アナログの効果を示し、最後にウイルス性肝硬変に対する包括的マネージメントの立場から抗ウイルス療法の意義を述べることとする。

I C型・B型肝硬変患者の予後と死因

1976年から2002年までの間に当院で腹腔鏡肝生検または臨床的に肝硬変と診断され、最終的に死亡に至った肝硬変824例について、その後の発癌予後、直接死因を検討した。824例のうち、HCV陽性例は613例、陰性は211例であり、後者のほとんどはB型肝硬変であるが、アルコール性肝硬変・原発性胆汁性肝硬変・ヘモクロマトーシス・その他の肝硬変を含んでいる。

HCV陰性（主としてB型肝硬変）で死亡に至った肝硬変211例中、死亡までに肝細胞癌が合併した症例は139例（65.8%）であり、他の72例は肝細胞癌合併をみないで死亡に至った。一方HCV陽性肝硬変（C型肝硬変）では、613例中544例（88.7%）が死亡までに肝細胞癌発癌をきたし、肝硬変単独の状態で死亡に至るのは11%のみであった（Figure 1）。以上より、わが国の肝硬変症例の3分の2以上が死亡までに肝細胞癌の発生をみ、C型では実に9割近くが肝癌の発生のあと死亡にいたっている。すなわち、肝硬変の予後を

1) 虎の門病院肝臓科

Anti-viral treatment for liver cirrhosis

Kenji IKEDA¹⁾

1) Department of Hepatology, Toranomon Hospital

Corresponding author : 池田 健次 (ikedakenji@tora.email.ne.jp)

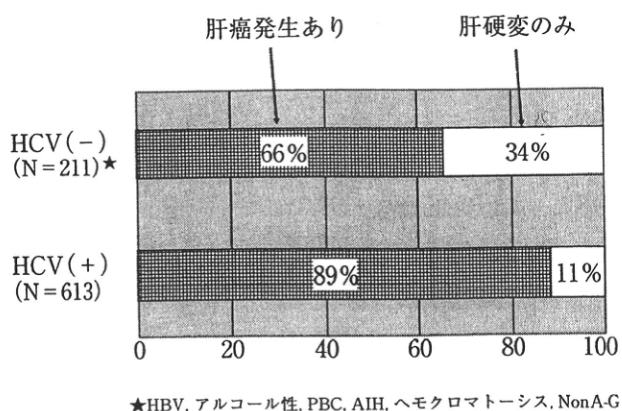


Figure 1. 肝硬変症例が死亡までに肝細胞癌を発生する率.

最も左右するのは、肝癌の発生がおこるか否かということがわかる。

II C型肝硬変に対するインターフェロン治療

当院で診療したC型肝硬変885例の長期予後、IFN治療の有無別に、retrospectiveに検討した。

1. 対象・方法

対象は1972年から2005年までの間に虎の門病院肝臓科に入院した肝硬変症例のうち、HBsAg陰性・HCV抗体（第2世代）陽性の885例とした。肝硬変の診断は、腹腔鏡肝生検により確定診断した527例と、臨床症状・超音波・内視鏡・判別計算式などを使用して診断した臨床診断例358例とが含まれている。全例他の特殊な原因による肝疾患の合併例を除外し、診断時に肝細胞癌の合併はないことが確認されている。さらに、C型肝硬変症例のうち、観察期間が6カ月以内の症例35例が除外されており、その結果全体として885例を対象として、長期予後に関するretrospectiveな検討を行った。

885例中228例(25.8%)にIFN投与を行った。IFN非投与の657例と投与228例の比較をみると、IFN投与群では男性の比率が高く、年齢は5.5歳若年であり、肝機能障害はわずかに軽度な傾向がみられた。治療群・無治療群の背景因子の比較は、Fisher正確確率、Mann-Whitney U検定を行い、肝癌発癌率・生存率はKaplan-Meier法、log-rank検定を使用した。肝癌発癌・生存に寄与

する要因は、Cox比例ハザードモデルを使用した。

2. 成績

1) IFN投与群での治療効果

228例に行われたIFN治療で、持続的なウイルス消失が得られた(SVR)のは53例(23.2%)、持続的なウイルス消失が得られないものの治療後6カ月以上ALT正常化がみられた(BR)のは21例(9.2%)、ウイルス・ALTともに効果の得られなかった(NR)のは111例(48.7%)で、残る43例(18.9%)は現在投与中・転院による観察不能・その他判定不能例であった。

このうち1b型高ウイルス量の難治性96症例では、SVR8例(8.3%)、BR7例(7.3%)、NR56例(58.3%)、その他25例(26.0%)であったが、2型か低ウイルスのいずれかであった116例では、SVR43例(37.1%)、BR13例(11.2%)、NR40例(34.5%)、その他20例(17.2%)であった。

2) 肝硬変診断後の肝癌発癌率

IFN未治療の657例からは観察期間に369例(56.2%)の肝癌発癌がみられたが、IFN治療施行226例からは96例(42.5%)に肝癌発生がみられた。

両群の肝癌粗発癌率を、肝硬変診断日を観察開始として計算すると(Figure 2)、IFN未治療群・治療群からの発癌率はそれぞれ、3年16.7%・11.1%、5年33.0%・19.9%、7年44.3%・25.5%、10年58.9%・42.1%、15年74.2%・56.9%で、IFN投与群では有意に発癌率が低かった(log-rank test, $P<0.0001$)。

IFN投与群での肝癌発癌率をIFN投与開始日を起点として観察期間とする計算を行うと、IFN未治療群・治療群からの発癌率はそれぞれ、3年16.7%・15.8%、5年33.0%・26.8%、7年44.3%・34.4%、10年58.9%・47.3%、15年74.2%・66.2%で、両群の差は縮まったものの、IFN投与群では有意に発癌率が低かった(log-rank test, $P=0.019$)。

3) 肝癌発癌に寄与する要因

C型肝硬変からの発癌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。治療効果を高める要因は、男性、20ng/ml以上のAFP高値、

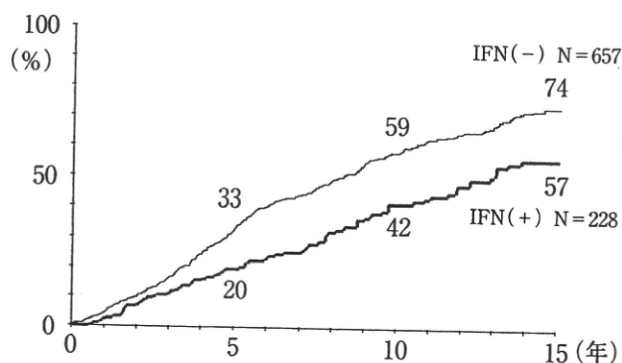


Figure 2. IFN 投与有無別にみた C 型肝炎診断後肝癌発癌率.

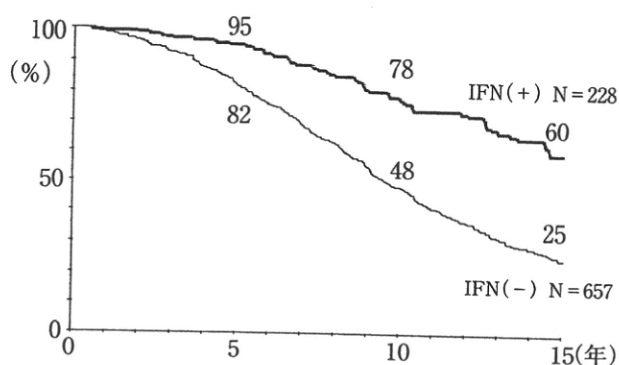


Figure 3. IFN 投与の有無別にみた C 型肝炎診断後の生存率.

55 歳以上の高年齢, 10 万未満の血小板数, 30% 以上の ICG15 分値が有意に肝癌発癌率を高めた。これらの独立要因を共変量として, IFN 治療要因を時間依存性変数として投入したモデルでは, IFN 投与症例全体の発癌ハザード比は 0.86 と低かったが, 統計学的に有意水準には達しなかった ($P=0.22$)。

IFN 治療効果を SVR・BR・NR・継続投与中の 4 群に分けて発癌寄与要因を検討した。性別・AFP 値・年齢・血小板数の各共変量で補正した後の IFN 治療効果別にみた肝癌発癌へのハザード比は, SVR+BR 例では 0.35 ($P<0.001$), 継続投与中 0.47 ($P<0.13$) で, 無治療群より発癌抑制傾向であった。

4) 肝硬変診断後の粗生存率

IFN 未治療の 657 例のうち観察期間に 442 例 (67.3%) が死亡したが, IFN 治療施行 226 例では 64 例 (28.1%) が死亡したのみであった。

両群の粗生存率を, 肝硬変診断日を観察開始として計算すると, IFN 未治療群・治療群での累積生存率はそれぞれ, 3 年 92.3%・96.8%, 5 年 81.8%・94.9%, 7 年 68.9%・88.8%, 10 年 48.4%・88.8%, 15 年 25.0%・59.8% で (Figure 3), IFN 投与群では有意に生存率が高かった (log-rank test, $P<0.0001$)。

IFN 投与群での累積生存率を IFN 投与開始日を起点として観察期間とする計算を行うと, IFN 未治療群・治療群での生存率はそれぞれ, 3 年 92.3%・95.9%, 5 年 81.8%・91.4%, 7 年 68.9%・84.1%, 10 年 48.4%・73.7%, 15 年 25.0%・52.2% で, 両群の差は縮まったものの, IFN 投与群では有意に生存率が高かった (log-rank test, $P<0.0001$)。

5) 肝硬変診断後の生存率に寄与する要因

C 型肝炎症例の生存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。生存期間を短縮する要因は, 3.9g/dl 以下の低アルブミン, 55 歳以上の高年齢, 男性, 30% 以上の ICG15 分値, 20ng/ml 以上の AFP 高値, IFN 治療要因であった。IFN 投与例中には SVR・BR・NR の症例が含まれているが, IFN 投与群では死亡ハザードが 0.15 に低下 ($P=0.042$) した。

3. 評価

肝硬変まで進行した症例の retrospective な分析であるが, 多数例に対して長期の経過観察が行われている。IFN を投与した症例は 26% と少なく, そのうち SVR 率は 23% に過ぎなかった。無作為化比較試験ではないとの限界を踏まえたうえで, 肝硬変からの発癌率・生存率に強い影響を及ぼすと考えられる共変量¹⁾を 4 因子以上使用して多変量解析を行ったところ, IFN 投与症例全体では肝細胞癌発癌に及ぼす効果は小さかった (ハザード比 0.86)。このうち, SVR・BR に至った症例での発癌抑制効果は明らかであったが (ハザード比 0.35), トランスアミナーゼが正常化しない状態で長期に IFN を投与することによる発癌抑制効果は今後の検討にゆだねる必要があると考えられた。

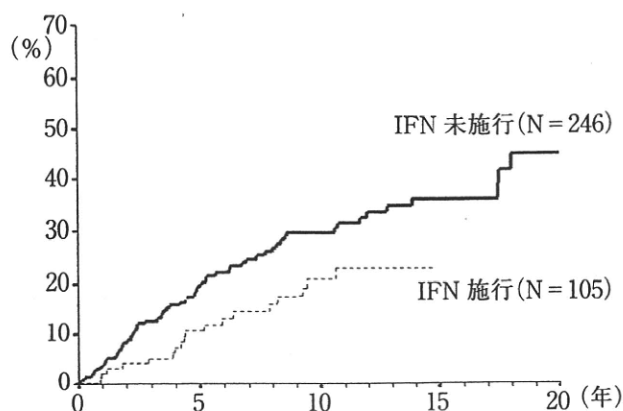


Figure 4. IFN の投与有無別にみた B 型肝炎硬変からの肝癌発癌率.

III B 型肝炎硬変に対するインターフェロン療法の発癌抑制効果

核酸アナログが治験で使用となる以前に、われわれは B 型肝炎硬変に対する IFN の治療効果はすでに発表している²⁾が、今回はその後の追加症例も含めた長期経過観察とした。対象は、1974 年より 1999 年までの間に腹腔鏡肝生検で確定診断された HBs 抗原陽性・HCV 抗体陰性の B 型肝炎硬変 351 例で、IFN 治療を行った 105 例 (29.9%) と IFN 治療を行わなかった 246 例との肝癌発癌率を比較した。全例核酸アナログ製剤は使用していなかった。

IFN 治療を行った群と行わなかった群での背景因子を比較すると、IFN 治療群では年齢の中央値は 41 歳で未治療群より 3 歳若年で、男性例の比率がやや高かった。また、治療群では e 抗原陽性率が 66% で未治療群の 46% より有意に高く、トランスアミナーゼ値も高値の傾向であった。IFN 治療は 1 日 600 万単位の α または β -IFN の投与を基本とし、週 2 回の間歇投与を 6 カ月もしくはそれ以上の期間行った。治療を行った 105 例での投与期間の中央値は 11 カ月で、8 例は 5 年を超えて長期投与を行った。

IFN 治療群・未治療群での 3 年累積発癌率はそれぞれ 5%、13%、5 年発癌率はそれぞれ 10%、20%、10 年はそれぞれ 21%、30% (Figure 4) で、IFN 治療群では有意に発癌率が低かった (log-rank test, $P=0.038$)。

多変量解析で肝発癌に寄与する要因を検討すると、B 型肝炎硬変からの肝癌発癌に影響する因子は、①積算飲酒量 ($P=0.028$)、② AFP 値 ($P=0.011$)、③ ICG15 分値 ($P=0.029$)、④ IFN 使用 (ハザード比 0.39, $P=0.031$) の 4 要因が独立要因であり、IFN の使用により発癌率が低下することが示された。すなわち、IFN を使用しない状態では、B 型肝炎硬変からの発癌率を高める要因は、積算飲酒量が 500kg 以上であること (これより少ない例と比べて 3.27 倍のハザード比)、AFP 値が 20ng/ml 以上 (20ng/ml 未満に比し 3.02 倍のハザード比)、ICG15 分値が 30% 以上の例 (30% 未満の例に比し 2.20 倍のハザード比) であった。Retrospective な研究であるので、これら発癌率に有意に影響する 3 要因で治療群・非治療群の背景因子を同等となるように多変量解析を行うと、IFN 治療により発癌ハザードが 0.39 に低下し ($P=0.031$)、明らかに IFN が B 型肝炎硬変からの発癌を抑制することが判明した。

IV B 型肝炎硬変に対する核酸アナログ製剤治療

まず、当院で行ったラミブジン投与成績について、慢性肝炎全体としてその発癌抑制効果・予後改善効果を検討した。対象は、当科でラミブジンを使用した B 型慢性肝疾患 3674 例のうち、ラミブジン使用開始時点で肝細胞癌を発生していない慢性肝炎・肝硬変 3539 例を対象として retrospective cohort study を行った。ラミブジン投与は 706 例、非投与は 2833 例であった。累積粗肝癌発生率を投与群・非投与群で比較すると、3 年発癌率はそれぞれ、2.2%、2.3%、5 年発癌率は 3.1%、4.0%、7 年発癌率は 4.0%、6.2%、10 年発癌率は 4.0%、9.5% でラミブジン投与群では、肝細胞癌発癌率が低い傾向であった ($P=0.14$)。比例ハザードモデルで肝癌発癌に寄与する独立要因は、性別 (男性のハザード 7.25, $P=0.001$)、肝線維化 (F2, 3 のハザード 2.25, F4 のハザード 4.66, $P<0.001$)、初診年齢 (35 歳以上のハザード 3.93, $P=0.005$)、初診時 e 抗原 (陽性例のハザード 2.00, $P=0.005$) で、これにラミブジン治療 (なしのハザード 1.68, $P=0.084$) が続いた。

ラミブジンの発癌率抑制効果は、F3, F4の進行例でもみられ、自然経過での発癌率の低いF1, F2症例より明らかであった。

ラミブジン使用・不使用別にみた慢性肝疾患診断後の生存率を比較してみると、3年生存率はそれぞれ、99.1%, 98.6%, 5年生存率は98.5%, 97.0%, 7年生存率は98.1%, 94.9%, 10年生存率は97.2%, 91.1%でラミブジン投与群では、累積生存率が有意に高かった ($P<0.0001$)。

Liaw YFら³⁾は、651例の線維化進行B型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、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割り付けとし、病変進行(非代償期移行、肝細胞癌発生、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⁴⁾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。

V 肝硬変に対する包括的マネジメント

2009年版の厚生労働省研究班による肝硬変治療ガイドラインでは、①原因ウイルスの駆除および減少によりAST/ALTの値の正常化を目指す、②肝機能の維持(AST/ALT値、アルブミン値改善)し肝発癌の抑制を目指す、③栄養補助療法(非代償期肝硬変)により肝機能の安定化を目指す、の3項目の見出しのもとに、肝硬変治療の指針を示している。このうち、①の抗ウイルス療法では、C型代償期肝硬変に対してインターフェロン(現在のところ単独投与のみ)、B型肝硬変(代償期・非代償期)に対してエンテカビルの投与と記載している。

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癌発癌率曲線を示す⁵⁾。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IFN投与によりRNA陰性化させることには大きな意味がある。ヘモグロビン低値など、リバビリン併用ができない環境でIFN単独治療によるHCV排除を目指す場合には、IFNの長期投与が基本である。しかし、C型肝硬変でのHCV排除率(SVR率)は、慢性肝炎より不良であること、高齢者が多いこと、さらに肝予備能低下にも由来する副作用の高頻度であることを考慮し、12週間以上HCV RNAが陰性化しない場合には、ウイルス排除という治療方針からの変更を勧奨している。最近ではEltrombopagの治験成績が発表⁶⁾され、血小板減少症のみが問題となっているC型慢性肝炎・肝硬変患者での治療適応の広がりが期待されているが、これが広く使用できない状態では脾摘手術・部分的脾動脈塞栓術を行ってでも、高ウイルス療法の施行を積極的に行うことも記載している。

B型肝硬変に対する抗ウイルス療法(核酸アナログ製剤)は、治療効果の確実性・副作用の少なさなどより代償期・非代償期を問わず強く勧めら