

● HCV は epigenetic な遺伝子変異 (Rb, p53, Wnt/ β -カテニン, ATM, Chk2, 自然免疫系シグナル, 増殖因子シグナル) を介して C 型肝炎癌に關与している。

d. ATM と Chk2

ataxia telangiectasia mutated (ATM) kinase は二本鎖 DNA 断片を検出する癌抑制蛋白であり, DNA 損傷チェックポイントを制御しているシグナル経路を調節している。HCV NS3/4A プロテアーゼとの相互作用により, ATM は核内から細胞質の核近傍領域へ一部移行する。NS3/4A は, 別の DNA 損傷チェックポイントに關与する蛋白であるチェックポイント・キナーゼ (Chk2) と相互作用する可能性も報告されている。ATM, Chk2 いずれのノックダウンによっても HCV-RNA の複製が阻害され, ウイルスは減少することから, これらの相互作用はウイルス複製を促進させるために引き起こされている可能性がある¹⁹⁾。

e. 自然免疫系シグナル

自然免疫系シグナルは腫瘍抑制機能と密接に關連していることがあるが, HCV は他のウイルス同様この自然免疫シグナル阻害作用をもつ。例えば IFN 誘導性の dsRNA-activated protein kinase (PKR) は転写因子である eIF2 α のリン酸化を阻害することでその翻訳を抑制し, 結果的に細胞増殖を抑制してアポトーシスを促進させる。すなわち PKR の抗腫瘍活性を示すものであるが, NS5A 蛋白は *in vitro* ながらこの PKR に結合してその機能を抑制することが報告されている。また NS3/4A プロテアーゼは Toll-like receptor 3 や retinoic acid-inducible gene I シグナル経路の両方に対するアダプター蛋白を標的とし, それにより細胞増殖抑制に關与する転写因子である IFN 調節因子 3 (IRF3) の活性化を阻害する。こうした HCV による自然免疫シグナル応答阻害は I 型 IFN を含む多数の IRF3 依存性遺伝子の抗ウイルス作用からウイルスを守るために形成されたものであるが, 結果的には HCV による癌の進

展にも影響を及ぼす可能性がある¹⁹⁾。

f. 増殖因子シグナル

増殖因子シグナル経路は, 肝細胞癌のイニシエーションや維持に重要な役割を持っている。transforming growth factor- β (TGF- β) シグナル経路は, 細胞増殖抑制もしくは pro-apoptic な影響を及ぼす。HCV コア蛋白は TGF- β により活性化を受ける転写因子である Smad3 と相互作用をし, それによって TGF- β による発癌抑制効果を阻害することが示唆されている¹⁹⁾。

おわりに●

肝発癌には多段階の過程が必要であり多くの細胞内シグナル伝達経路が關与している。HBV と HCV 感染は肝細胞癌発生のための主要な危険因子であるが, ウイルス感染と肝細胞癌との間にどのような關連が存在するのかは未知なる部分が多い。これまでの研究からさまざまなウイルス蛋白が単独もしくは相互的に肝細胞癌進展に關与していることがわかってきた。特に HCV 蛋白は, 鉄代謝異常・脂質代謝異常・インスリン抵抗性といった代謝異常を引き起こし, ウイルス蛋白による直接的な酸化ストレスをさらに増強させ肝発癌をきたすことが知られている。またウイルス蛋白は, 細胞生存・増殖・分裂などにかかわる細胞内シグナル伝達にも關与している。最近, マルチキナーゼ阻害薬であるソラフェニブは進行肝細胞癌患者において生存率を改善させることが報告されたが, ウイルス蛋白による細胞シグナル伝達の修飾という観点から肝細胞癌の発生機序を考えるうえでも興味深い結果と思われる。しかしながら, 肝発癌については肝炎ウイルスの直接的な機構についてもいまだ controversial な部分も多く, 今後のさらなる分子機構の解明が必須と考えられる。

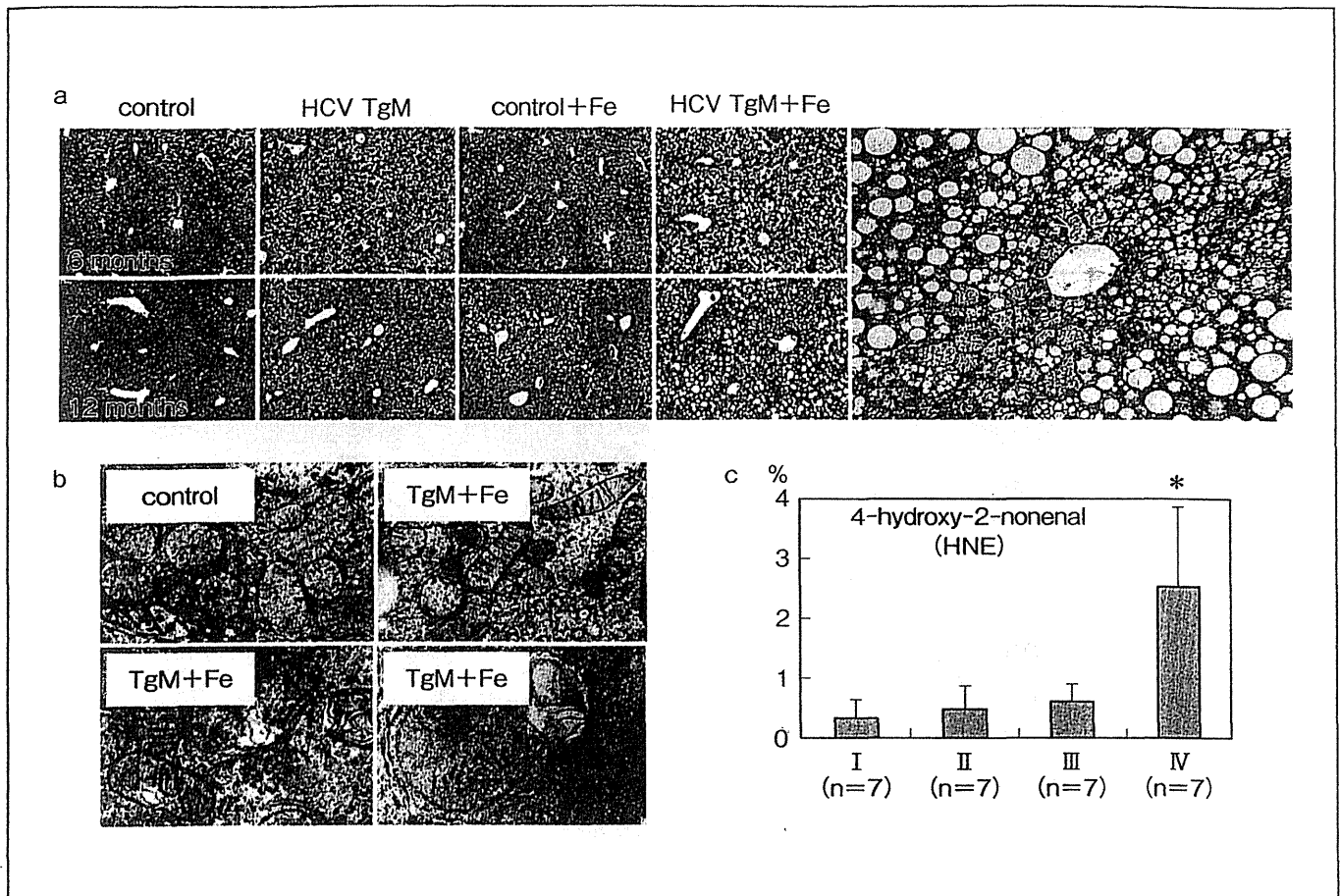


図1 鉄負荷されたHCVトランスジェニックマウス(HCV TgM)において、ミトコンドリア障害、肝脂肪化、を介して肝発癌をきたす(次頁につづく)

a 通常餌のコントロールマウス(control) (I群), 通常餌のTgM (HCV TgM) (II群), 鉄負荷コントロールマウス(control + Fe) (III群)および鉄負荷HCV TgM (HCV TgM + Fe) (IV群)の肝組織像(HE染色).

中心静脈周囲には矢印で示すような小滴性脂肪の沈着が顕著である.

b 鉄負荷6ヵ月後のHCV TgM (TgM + Fe)と通常餌のコントロールマウス(control)の肝ミトコンドリア電子顕微鏡像.

c 鉄負荷12ヵ月目の肝組織内脂質過酸化産物(4-hydroxy-2-nonenal : HNE)の比較.

d 12ヵ月目の肝組織内8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG)量の比較.

鉄負荷HCV TgMの肝ミトコンドリアはコントロールに比べて大小不同や膜の膨化, クリステの乱れ, 内膜腔のbulgingなどの形態異常が認められる(b). 4-hydroxy-2-nonenal量は免疫染色による陽性面積の割合で比較した(c). 鉄負荷HCV TgMは他の3群に比べて8-OHdG量が多く, また他の3群もそれぞれ飼育開始時, 6ヵ月目と比べて8-OHdG量は多かった(d).

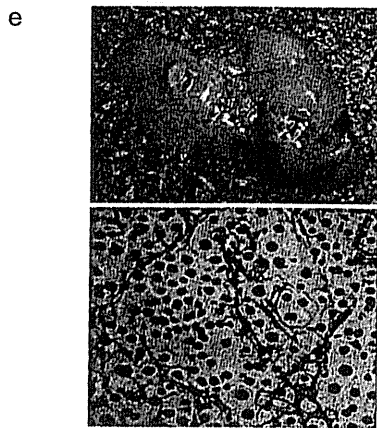
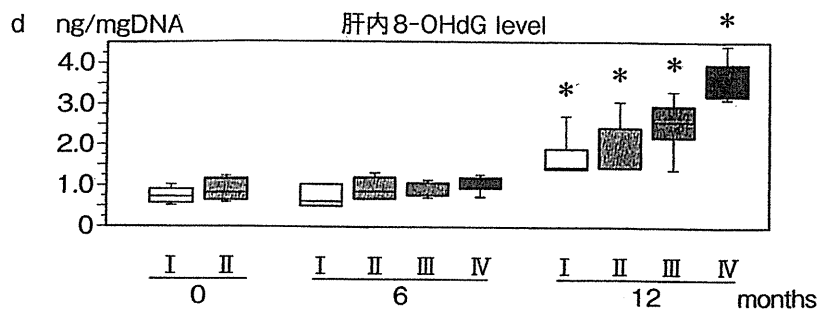
e 鉄負荷TgM (HCV TgM + Fe), コントロールマウス(control + Fe), 通常餌TgM (HCV TgM), コントロールマウス(control)の肝細胞癌発生率と鉄負荷TgM 12ヵ月目のマウス肝細胞癌写真.

文献

1) Chen, C.J. et al. : Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatis B virus DNA level. JAMA 295 : 65-73, 2006

2) Kim, C.M. et al. : HBx gene of hepatitis B virus induces liver cancer in transgenic mice. Nature 351 : 317-320, 1991

3) Feitelson, M.A. et al. : Hepatitis B x antigen and

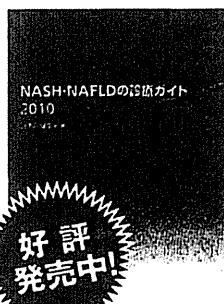


飼育期間	mice group	liver tumor
6 months	control	0/10
	control+Fe	0/10
	HCV TgM	0/10
	HCV TgM+Fe	0/10
9 months	control	0/7
	control+Fe	0/5
	HCV TgM	0/6
	HCV TgM+Fe	0/6
12 months	control	0/10
	control+Fe	0/9
	HCV TgM	0/8
	HCV TgM+Fe	5/11

図1 つづき

- p53 are associated *in vitro* and in liver tissues from patients with primary hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 8 : 1109-1117, 1993
- 4) Hildt, E. et al. : The PreS2 activators of the hepatitis B virus : activators of tumour promoter pathways. *Recent Results Cancer Res* 154 : 315-329, 1998
 - 5) Schlüter, V. et al. : Integrated hepatitis B virus X and 3' truncated preS/S sequences derived from human hepatomas encode functionally active transactivators. *Oncogene* 9 : 3335-3344, 1994
 - 6) Lee, C.M. et al. : Age, gender, and local geographic variations of viral etiology of hepatocellular carcinoma in a hyperendemic area for hepatitis B virus infection. *Cancer* 86 : 1143-1150, 1999
 - 7) Shiratori, Y. et al. : Characteristic difference of hepatocellular carcinoma between hepatitis B- and C-viral infection in Japan. *Hepatology* 22 : 1027-1033, 1995
 - 8) Naugler, W.E. et al. : Gender disparity in liver cancer due to sex differences in MyD88-dependent IL-6 production. *Science* 317 : 121-124, 2007
 - 9) Liu, W.H. et al. : MicroRNA-18a prevents estrogen receptor- α expression, promoting proliferation of hepatocellular carcinoma cells. *Gastroenterology* 136 : 683-693, 2009
 - 10) Chiu, C.M. et al. : Hepatitis B virus X protein enhances androgen receptor-responsive gene expression depending on androgen level. *Proc*

- Natl Acad Sci U S A 104 : 2571-2578, 2007
- 11) Wu, M.H. et al. : Androgen receptor promotes hepatitis B virus-induced hepatocarcinogenesis through modulation of hepatitis B virus RNA transcription. *Sci Transl Med* 2 : 32-35, 2010
 - 12) Moriya, K. et al. : Oxidative stress in the absence of inflammation in a mouse model for hepatitis C virus-associated hepatocarcinogenesis. *Cancer Res* 11 : 4365-4370, 2001
 - 13) Okuda, M. et al. : Mitochondrial injury, oxidative stress, and antioxidant gene expression are induced by hepatitis C virus core protein. *Gastroenterology* 122 : 366-375, 2002
 - 14) Korenaga, M. et al. : Hepatitis C virus core protein inhibits mitochondrial electron transport and increases reactive oxygen species (ROS) production. *J Biol Chem* 280 : 37481-37488, 2005
 - 15) Tsutsumi, T. et al. : Proteomics analysis of mitochondrial proteins reveals overexpression of a mitochondrial protein chaperon, prohibitin, in cells expressing hepatitis C virus core protein. *Hepatology* 50 : 378-386, 2009
 - 16) Moriya, K. et al. : The core protein of hepatitis C virus induces hepatocellular carcinoma in transgenic mice. *Nat Med* 4 : 1065-1067, 1998
 - 17) Lerat, H. et al. : Steatosis and liver cancer in transgenic mice expressing the structural and nonstructural proteins of hepatitis C virus. *Gastroenterology* 122 : 352-365, 2002
 - 18) Furutani, T. et al. : Hepatic iron overload induces hepatocellular carcinoma in transgenic mice expressing the hepatitis C virus polyprotein. *Gastroenterology* 130 : 2087-2098, 2006
 - 19) McGivern, D.R. et al. : Virus-specific mechanisms of carcinogenesis in hepatitis C virus associated liver cancer. *Oncogene* 30 : 1969-1983, 2011



NASH・NAFLDの診療ガイド 2010

編集・日本肝臓学会

❖NASH・NAFLDに対する理解を一般臨床医に広め、共通の基盤のもとにNASH・NAFLDの診療を行うために日本肝臓学会が編集したガイドブックの最新版。定義、疫学、病因・病態、予後、検査所見、病理、治療について、最新の情報を簡潔に記載。2006年の初版刊行以来蓄積されてきた知見を盛り込み、現時点で最良のNASH・NAFLDの診療指針。

◎B5判・64頁・4色刷／定価 1,260円(本体1,200円+税5%) ISBN978-4-8306-1876-5

文光堂

<http://www.bunkodo.co.jp> 電話 03-3813-0033 東京都文京区本郷7-2-7 tel.03-3813-5478/fax.03-3813-7241

<原 著>

Serotype 1 高ウイルス量 C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン α -2b, リバビリン併用療法の有用性：東北地区における多施設共同研究成績

宮坂 昭生^{1)*} 坂本 十一²⁾ 福田 眞作²⁾ 後藤 隆³⁾ 大西 洋英³⁾
 上野 義之⁴⁾ 下瀬川 徹⁴⁾ 斉藤 貴史⁵⁾ 河田 純男⁶⁾ 大平 弘正⁷⁾
 小松 眞史⁸⁾ 阿部 弘一¹⁾ 鈴木 一幸¹⁾

東北ウイルス肝炎治療研究グループ

要旨：セロタイプ 1 型 (Serotype1) 高ウイルス量の C 型慢性肝炎 256 例を対象に 48 週間のペグインターフェロン α -2b (PEG-IFN α -2b)・リバビリン (Ribavirin) 併用療法の治療効果, 忍容性, 安全性について検討した. 副作用による中止率は 17.8% で, 53 例に軽度から中等度の副作用が認められた. 全例での sustained virological response (SVR) 率 44.5% であった. 56 歳以上と比べて 56 歳未満の例では SVR 率が著明に高く, PEG-IFN α -2b もしくは Ribavirin の減量または両剤減量例は非減量例と比べ SVR 率は低い傾向にあった. 多変量解析では治療前 BMI \geq 23.5, 治療前 ALT 値 \geq 62 IU/L, 12 週までの PEG-IFN α -2b のアドヒアランス (Adherence) \geq 80%, 12 週までの Ribavirin の Adherence \geq 80% が SVR に寄与する有意な因子であった. 以上より, serotype1 で高ウイルス量の C 型慢性肝炎に対する 48 週間の PEG-IFN α -2b・Ribavirin 併用療法は安全で忍容性のある治療であると考えられた.

索引用語： C型慢性肝炎 セロタイプ1 ペグインターフェロン α -2b
 リバビリン アドヒアランス

はじめに

1989 年に C 型肝炎ウイルス (HCV) が発見され¹⁾²⁾, それまで“非 A 非 B 型慢性肝炎”とされていた症例の大部分が C 型肝炎 (C-CH) であることが明らかとなった. さらに, HCV 感染者の自然歴より, C-CH の多くは肝硬変から肝臓に至ることも判明してきた^{3)~5)}. 一方, 1992 年よりわが国でも C-CH に対するインター

フェロン (IFN) 療法が可能となったが, 当時の IFN 製剤の使用に際しては投与期間の制限があったことから, とくに難治性とされる遺伝子型 genotype1b の症例では十分な治療効果が得られなかった経緯がある⁶⁾. しかし, その後, IFN の投与期間の延長が承認され, さらにペグインターフェロン (PEG-IFN) と抗ウイルス薬であるリバビリン (Ribavirin) の登場とあいまって C-CH に対する治療成績は著しく向上してきている^{7)~15)}.

現在, 抗ウイルス療法では 2003 年より使用可能となった PEG-IFN 製剤と Ribavirin の併用療法^{12)~15)}が, C-CH に対する標準的治療法としてガイドラインに位置づけられている. しかし, この併用療法は抗ウイルス効果が高い反面, 治療経過中に出現する溶血性貧血や血小板減少などによる治療薬の減量あるいは中止を余儀なくされることも少なくない¹⁶⁾. さらに最近では C-CH 患者の高齢化が進んできているところから, 治療効果を向上させる工夫も求められている^{17)~20)}.

今回, 我々はセロタイプ 1 型 (serotype1) 高ウイル

- 1) 岩手医科大学消化器・肝臓内科
- 2) 弘前大学医学部消化器・血液・膠原病内科
- 3) 秋田大学医学部内科学講座消化器内科学分野
- 4) 東北大学医学部消化器病態学分野
- 5) 山形大学医学部消化器内科学
- 6) 山形大学医学部消化器内科学 (現：兵庫県立西宮病院)
- 7) 福島県立医科大学消化器・リウマチ膠原病内科学講座
- 8) 市立秋田総合病院消化器・代謝内科

*Corresponding author: akimiya@iwate-med.ac.jp

<受付日2011年6月12日><採択日2011年7月22日>

Table 1 Baseline characteristics of the patients (N = 256)

Subjects	N	N = 256
Age (years)*	256	56 (18-75)
Gender (male/female)	256	142/114
Body mass index*	251	23.5 (14.6-34.5)
Activity 0-1/2-3	150	70/80
Fibrosis 0-1/2-3	152	62/90
Previous IFN treatment (yes/no)	251	112/139
HCV-RNA (KIU/mL)*	256	1740 (120-5000)
ALT (IU/L)*	254	62 (15-636)
AST (IU/L)*	161	49 (18-483)
Hemoglobin (g/dL)*	254	14.2 (9.8-17.7)
Platelet count ($\times 10^4/\mu\text{L}$)*	253	16.4 (6.1-48.3)
White blood cell count ($/\mu\text{L}$)*	241	4900 (2400-9000)
Red blood cell count ($\times 10^6/\mu\text{L}$)*	254	450 (293-550)
Neutrophil count ($/\mu\text{L}$)*	202	2400 (444-6966)

* median (range)

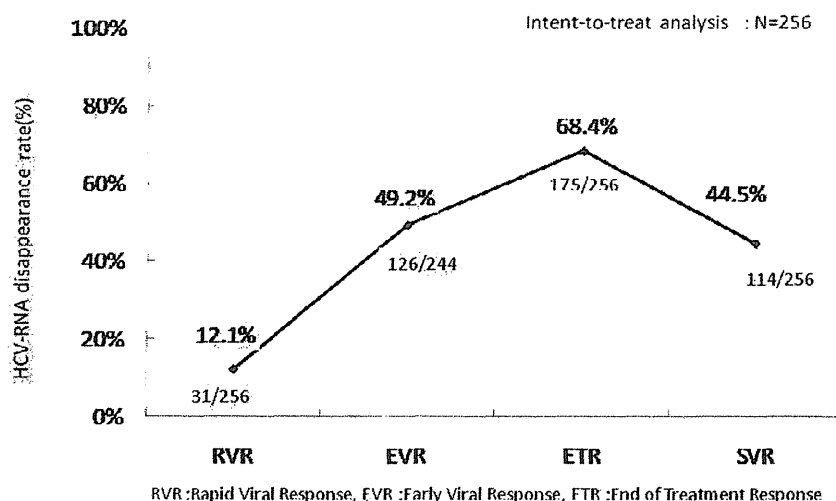


Fig. 1 HCV-RNA disappearance rate according to the time

ス量 C-CH に対する PEG-IFN α -2b と Ribavirin 併用療法の有用性および安全性を検討することを目的として 2005 年より 2007 年にかけて東北地区の多施設で前向き共同研究を行い、最終結果が得られたので報告する。

対象と方法

1) 対象

本研究は、PEG-IFN α -2b と Ribavirin の併用療法の有効性と安全性を検討する目的で計画された。対象は、① serotype1 で高ウイルス量 (RT-PCR 法で 100KIU/mL

以上) の C-CH 患者で本療法が適応となる症例、②年齢は原則として 20~70 歳、③肝癌の否定できる (治療前 6 カ月以内に腹部超音波検査あるいは CT 検査にて肝癌の存在を否定) 症例、④原則として治療前に肝生検を施行し慢性肝炎と確認されている症例である。2005 年 1 月より 2006 年 6 月までに、東北地区において本研究に参加した 46 施設より 369 例の serotype1 高ウイルス量 C-CH 患者が登録された。このうち、解析除外症例 113 例を除く 256 例について治療効果を検討した。解析除外症例が多数となった要因として、本研究では sero-

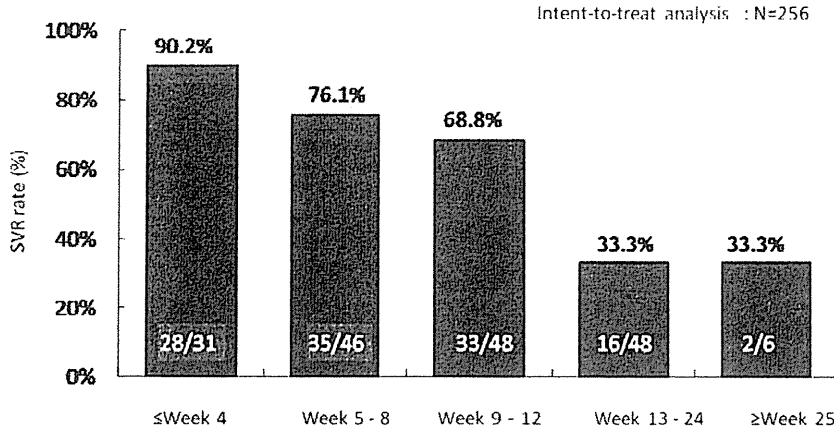


Fig. 2 Association between the timing of HCV-RNA disappearance and the sustained virological response rate

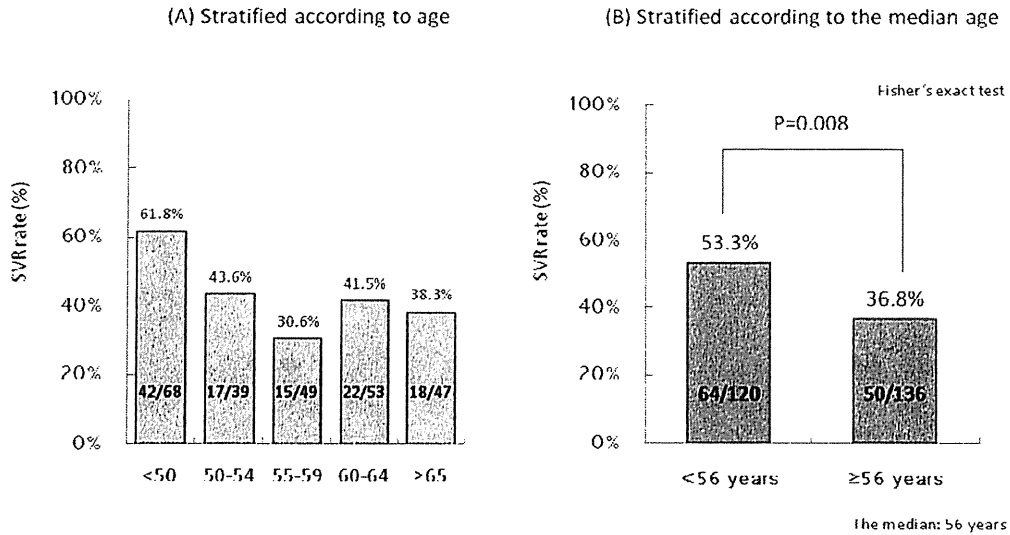


Fig. 3 Association between the age and the sustained virological response rate

type1高ウイルス量のC-CH患者に対する48週間のPEG-IFN α -2bとRibavirinの併用療法の有効性と安全性を厳格に検討することを目的としたことから、最終効果追跡不明例46例、ウイルスデータ欠測例31例、長期投与例16例、投与期間不明例10例、低ウイルス量症例8例、開始時ウイルス量不明例1例、二重登録1例を除外したためである。なお、主治医あるいは担当医は、患者ないし家族にPEG-IFN α -2bとRibavirinの併用療法の方法、効果、副作用等について十分説明し、インフォームドコンセントを得たのち治療を開始した。

2) 方法

PEG-IFN α -2b (PegIntron[®]; MSD. NJ. USA)は週1回皮下注、Ribavirin (Rebetol[®]; MSD. NJ. USA)は連日服用とし48週間投与した。PEG-IFN α -2bおよびRibavirinの初回投与量は体重に応じ、PEG-IFN α -2bの投与量は、体重1kgあたり1.5 μ gとなるように患者体重が35~45kgでは60 μ g、46~60kgでは80 μ g、61~75kgでは100 μ g、76~90kgでは120 μ g、91~120kgでは150 μ gをそれぞれ1回用量として週1回の皮下投与を行った。また、Ribavirinの投与量は、患者体重が60kg以下の場合には600mg、60~80kg以下では800mg、80kg

Table 2 Comparison of baseline characteristics of the patients between dose non-reduction group and reduction group

Subjects	non-reduction group (N = 72)	reduction group (N = 139)	P-value
Age (years)*	55 (27-69)	56 (18-75)	0.439 [#]
Gender (male/female)	43/29	64/75	0.081 [§]
Body mass index*	22.9 (16.7-31.2)	23.5 (14.6-36.5)	0.243 [#]
Activity 0-1/2-3	24/24	38/46	0.717 [§]
Fibrosis 0-1/2-3	26/22	30/55	0.044 [§]
Previous IFN treatment (yes/no)	37/33	88/51	0.179 [§]
HCV-RNA (KIU/mL)*	1750 (120-5000)	1780 (130-5000)	0.645 [#]
ALT (IU/L)*	63 (18-454)	63 (15-636)	0.508 [#]
AST (IU/L)*	48 (22-239)	47 (19-483)	0.801 [#]
Hemoglobin (g/dL)*	14.3 (11.5-17.6)	14.2 (11.4-17.7)	0.307 [#]
Platelet count (×10 ⁴ /mL)*	17.6 (6.1-33.2)	15.5 (8.1-48.3)	0.001 [#]
White blood cell count (/mL)*	5200 (3000-9000)	4700 (2400-8400)	0.012 [#]
Red blood cell count (×10 ⁶ /mL)*	457 (369-541)	448 (351-550)	0.252 [#]
Neutrophil count (/mL)*	2642 (1054-6966)	2108 (444-5390)	0.006 [#]

*: median (range), §: Fisher's exact test, #: Mann-Whitney's U

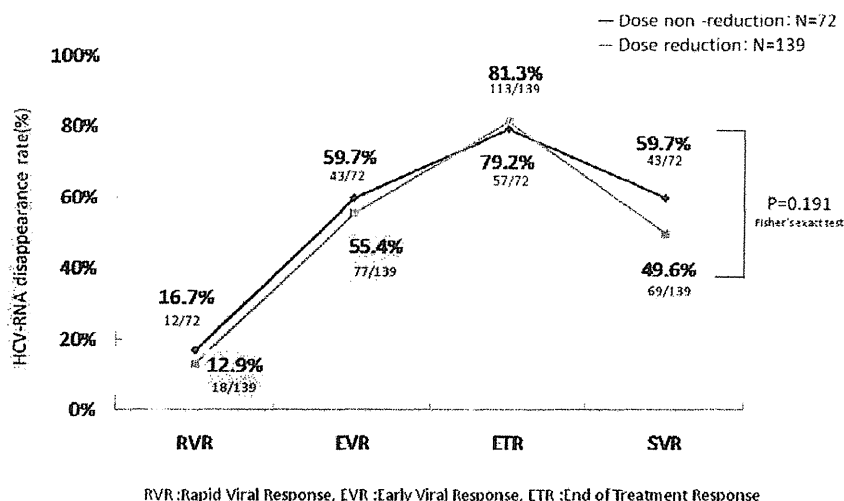


Fig. 4 HCV-RNA disappearance rate according to the time, in the patients with non-reduction group and reduction group

を超える場合には 1000 mg をそれぞれ 1 日用量として、朝・夕食後に 2 分割として連日経口投与を行った。また、PEG-IFN μ -2b と Ribavirin の減量・中止基準も両剤の添付文書に沿って行うことを原則として各主治医に一任した。

治療期間は 48 週間であり、投与終了 24 週後まで観察を行った。HCV RNA の測定は治療開始時、治療開始 48 週後、治療終了 24 週後を、血液生化学検査は、治療

開始時、治療開始 2, 4, 8, 12, 24, 48 週後、治療終了 24 週後の実施を必須とし、HCV RNA の消失状況より治療終了時の HCV RNA 陰性化(EOT ; End of Treatment)率と観察終了時の HCV RNA 陰性化(SVR ; Sustained virological response) 率を求めた。

3) 統計学的解析

主たる解析対象は Intent-to-treat 解析 (ITT 解析) とした。患者背景の有意差検定には Fisher's exact test

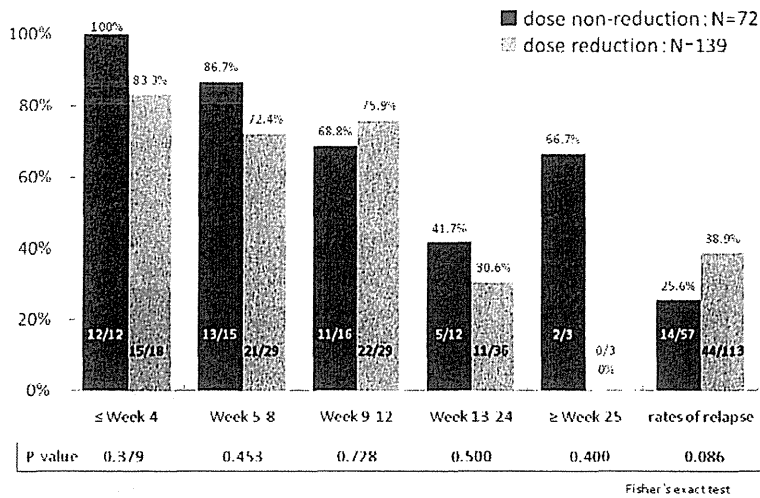


Fig. 5 Association between the timing of HCV-RNA disappearance and the sustained virological response rate, in the patients with non-reduction group and reduction group

と Mann-Whitney's U 検定を用い、図中の群間の比較には Fisher's exact test を用いた、なお有意水準を $p < 0.05$ とした。さらに、HCV RNA の陰性化に寄与する因子を明らかにするために単変量解析を行い、次いでロジスティック回帰による多変量解析を行った。

結 果

1) 患者背景

治療開始前の解析対象全症例 256 例の患者背景を Table 1 に示した。解析対象全症例 256 例では、男性 142 例、女性 114 例で、年齢の中央値は 56 歳 (18—75 歳) であった。HCV-RNA 量の中央値は 1740 KIU/mL (120—5000 KIU/mL)、血清 ALT 値は 62 IU/L (15—636 IU/L) であった。血小板数は $16.4 \times 10^4 / \mu\text{L}$ (6.1— $48.3 \times 10^4 / \mu\text{L}$) で血小板数が $10 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 未満の症例は 17 例 (6.7%) であった。肝生検査施行例は 152 例で、組織所見は新犬山分類で F0—1 が 62 例、F2—3 が 90 例であった。前治療歴においては前治療歴有が 112 例、無が 139 例で初回治療が多い傾向にあった。

2) HCV RNA 陰性化率

解析対象全症例 256 例の EOT 率は 68.4% (175/256)、SVR 率は 44.5% (114/256) であった。(Fig. 1)。さらに、ウイルス消失時期別の有効性をみるため、HCV RNA 消失時期を治療開始後 4 週以内、5—8 週、9—12 週、12—24 週、24 週以降に分けて SVR 率を検討した。治療開始後 4 週までに HCV RNA が消失する Rapid vi-

rological response (RVR) が得られたが SVR を達成しなかった症例が 3 例、25 週以降に HCV RNA が消失したにもかかわらず SVR を達成した症例が 2 例認められたが、HCV RNA 消失時期が 12 週以降になると SVR 率が低い傾向を示した (Fig. 2)。

治療前 HCV RNA 量を 1700 KIU/mL 未満とそれ以上に分けて SVR 率を検討したが、各々 49.6%、39.7% であり有意差は認めなかった。治療前血小板数を $10 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 未満とそれ以上に分けて SVR 率を検討したが、各々 35.3%、45.3% で有意差は認めなかった。性別でみた SVR 率は男性 49.3% (70/142)、女性 36.8% (44/114) で有意差を認めなかった。年齢別検討では、50 歳未満、50—54 歳、55—59 歳、60—64 歳、65 歳以上における SVR 率は 50 歳未満で高かった (Fig. 3A)。また、年齢中央値により、56 歳未満とそれ以上に分け SVR 率を検討したところ、SVR 率は 56 歳未満で 53.3% (64/120)、56 歳以上で 36.8% (50/136) と 56 歳以上で有意に低率であった ($p = 0.008$) (Fig. 3B)。

薬剤減量・中止の影響を検討した。治療完遂症例は 211 例 (82.4%) で、薬剤減量のなかった治療完遂症例は 72 例 (28.1%)、減量治療完遂症例は 139 例 (54.3%)、中止症例 45 例 (17.6%) であった。減量例は PEG-IFN α -2b 減量 37 例、Ribavirin 減量 49 例、両剤減量 53 例であった。PEG-IFN α -2b 減量時期は中央値で 5 週 (0—45 週)、減量理由はうつ症状、血小板減少、頭痛などであった。Ribavirin 減量時期は中央値で 4 週 (0—46 週)、減

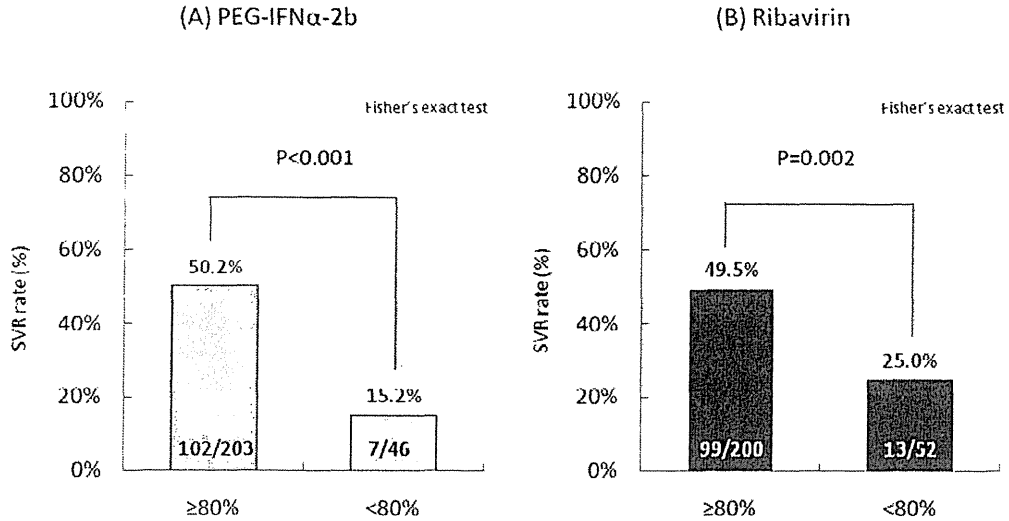


Fig. 6 Sustained virological response rate according to adherence during weeks 0-12 based on the percentage of the planned dose

Table 3 SVR rate according to adherence during weeks 0-12 based on the percentage of the planned dose

	PEG-IFNα-2b	Ribavirin	SVR rate
(a)	<80%	<80%	5.0% (1/20)
(b)	<80%	≥80%	23.1% (6/26)
(c)	≥80%	<80%	37.5% (12/32)
(d)	≥80%	≥80%	52.6% (90/171)
P-value			<0.001

Fisher's exact test

(b) vs. (a): 0.11859

(c) vs. (b): 0.26847, (c) vs. (a): 0.00924

(d) vs. (c): 0.12736, (d) vs. (b): 0.00581, (d) vs. (a): 0.00002

量理由はヘモグロビン減少, 発疹, 貨幣状湿疹であった。中止時期は中央値で13週(3~40週), 中止理由はうつ症状, 患者希望, 眼底出血などであった。

次に, 薬剤減量のなかった72例と減量例139例に分け比較検討を行った。各群の治療前患者背景を Table 2 に示した。治療前患者背景では肝線維化, 血小板数に有意差を認める他には有意な差は認められなかった。減量なしでは EOT 率が72.9% (57/72), SVR 率が59.7% (43/72), 減量ありでは EOT 率が81.3% (113/139),

SVR 率が49.6% (69/139)であった (Fig. 4)。減量のなかった症例と減量した症例のSVR率に有意差はなかったが, 減量なしでは減量ありよりSVR率は高い傾向にあった ($p=0.191$)。減量の有無によるウイルス消失時期別有効性を比較検討するため, HCV RNA 消失時期を治療開始後4週以内, 5~8週, 9~12週, 12~24週, 24週以降に分け減量の有無でSVR率をみた (Fig. 5)。治療開始後9~12週以外は減量なしにおいてSVR率は高い傾向にあった。しかし, 各々の時期において両群に有意差は認めなかった。

さらに, 薬剤のアドヒアランス (Adherence) と HCV RNA の陰性化率を検討するため, 12週までの Adherence と治療効果について検討した。PEG-IFNα-2b の12週までの Adherence 80% 以上とそれ未満に分けて HCV RNA の陰性化率を検討すると80% 以上で有意にSVR率が高かった (Fig. 6A)。同様に, Ribavirin の12週までの Adherence 80% 以上とそれ未満に分けて HCV RNA の陰性化率を検討すると80% 以上で有意にSVR率が高かった (Fig. 6B)。また, 12週までの PEG-IFNα-2b の Adherence 80% 以上とそれ未満, Ribavirin の Adherence 80% 以上とそれ未満の組み合わせによる HCV RNA の陰性化率を検討すると両剤の Adherence 80% 以上の症例ではSVR率が52.6% と他の組み合わせに比べ有意に高く, とくに12週までの PEG-IFNα-2b の Adherence 80% 以上がSVR率と関係していた (Table 3)。

Table 4 Multivariate analysis for the factors associated with sustained virological response

Factors	Category	Odds ratio	95% confidence interval	p-value
Body mass index	<23.5	1		
	≥23.5	0.547	0.314-0.950	0.032
PEG-IFNα-2b until 12w	<80%	1		
	≥80%	5.178	2.143-12.512	<0.001
Ribavirin until 12w	<80%	1		
	≥80%	2.177	1.045-4.535	0.038
ALT (IU/L)	<62	1		
	≥62	1.867	1.075-3.245	0.027

Table 5 Adverse Events

Event	N	Event	N
Decreased hemoglobin concentration	10	Abdominal discomfort, Diarrhea	1
Depression	10	Body Weight loss	1
Rash	9	Shortness of breath	1
Fatigue	5	Cough, Sputum	1
Decreased white blood cell count	4	Retinopathy	1
Decreased platelet count	4	Hyperthyroidism	1
Ocular fundus hemorrhage	4	Sjögren syndrome	1
Headache, Pyrexia	3	Progressive systemic sclerosis	1
Anorexia	2	Herpes labialis	1
Dizziness	2	Pyogenic lumbar discitis	1
Hair loss	2	HCC occurrence	1
Elevated ALT	1	Hemophilia A	1
Decreased absolute neutrophil count	1		
Injection site erythema	1		
Nausea	1		

3) 多変量解析結果

256 例の SVR に寄与する因子について多変量解析結果を行った。性別、年齢、Body mass index (BMI) 値、PEG-IFNα-2b 12 週までの Adherence、Ribavirin 12 週までの Adherence、治療前 HCV RNA 量、治療前 ALT 値、治療前ヘモグロビン値、治療前血小板値を検討項目とした結果、BMI 値 23.5 以下、12 週までの PEG-IFNα-2b の Adherence 80% 以上、12 週までの Ribavirin の Adherence 80% 以上、治療前 ALT 値 62 IU/L 以上であることが SVR に寄与する有意な因子であった (Table 4)。

4) 有害事象

53 例 72 件の報告があった。その一覧を Table 5 に示した。うつ症状とヘモグロビン減少がともに 10 件で最も多く、他の項目も従来の報告と大きな差異はなく、重篤なものは認めなかった。なお、肝細胞癌の発生が

1 例認められたが、いずれも治療薬との因果関係はないものと判断された。

考 案

C-CH に対する抗ウイルス療法の意義は、1) ウイルス消失を目指した治療、2) 肝発癌抑止を視野に入れた治療、のどちらかを目的としている。従来、難治性といわれた serotype1 (遺伝子型 genotype 1b の症例) においても PEG-IFN 製剤の登場により SVR 率の向上が報告^{12)~15)}され、現在、C-CH に対する抗ウイルス療法は PEG-IFNα-2b と Ribavirin の併用療法が標準的治療法としてガイドラインにも示されている。平成 19 年 2 月より Copegus®の保険承認を受けて IFNα の 2a 製剤である Pegasys®と 2b 製剤である PegIntron®の二つの製剤が使用可能となり、これに Ribavirin を併用する治療法がさらに普及するものと考えられる。これら両薬剤の

併用療法は、基本的には serotype1 あるいは遺伝子型 genotype 1b のいわゆる難治性の症例が最も良い適応となるが、最近の高齢化現象に伴い、これらの治療法が実施出来ない症例も多くなってきている。

今回検討した PEG-IFN α -2b 製剤 (PegIntron[®]) と Ribavirin (Rebetol[®]) との併用療法は、2005 年 12 月に保険収載された治療法で、IFN と Ribavirin の併用療法に比べて SVR 率の改善が期待された治療法である^{8)~11)}。今回の検討では、単独施設での適応症例が少ないことを考慮して東北地区での多施設共同研究を企画し、保険診療に基づいた標準的治療による有効性を評価した。その結果、対象症例全体、性別、年齢別、HCV RNA 量別、肝組織所見別などを検討した HCV RNA の陰性化率は、本療法の開発治験時の成績とほぼ同様の結果であった。また、血液生化学検査値の変動も同様であり、重篤な有害事象も認めなかった。さらに、治療効果を左右する因子について多変量解析を行い、BMI 値、治療前 ALT 値、PEG-IFN α -2b 12 週までの Adherence、Ribavirin 12 週までの Adherence が有意な因子として抽出された。

今回の共同研究では、両薬剤の投与量は、患者の症状、血液生化学検査値を参考にして治療ガイドラインに沿って各主治医が減量または中止を決定したが、減量・中止率は開発治験時の成績とほぼ同様であった。両薬剤の中止に至った症例では減量にとどまった症例に比して SVR 率が低率であることが明らかになっており、PEG-IFN と Ribavirin のいずれも予定投与量の 80% 以上を確保することが SVR 率向上につながるとされ、治療期間もあわせて 80・80・80 ルールが重要とされている²¹⁾。今回の検討でも、薬剤を減量しなかった例では減量した例より SVR 率は高い傾向にあった。さらに、多変量解析では、12 週までの PEG-IFN α -2b および Ribavirin の Adherence 80% 以上が SVR に寄与する因子として描出され、12 週までの PEG-IFN α -2b の Adherence 80% 以上はより有意な因子であった。治療開始後 12 週までに HCV RNA が消失する Early virological response (EVR) 症例では約 70% の SVR 率が期待でき、EVR に関与する因子として PEG-IFN の投与量が挙げられている²²⁾ため、12 週までの PEG-IFN α -2b の Adherence 80% 以上を確保することが重要であると考えられた。一方、Ribavirin については、予定投与量の 80% 以上を確保することが SVR 率向上につながるとされているが、Ribavirin の減量が治療開始後 4~8 週に多いこと、減量後の Ribavirin の投与量はほぼ一定であると推測される

ことより、本研究では 12 週までの Ribavirin の Adherence について検討し、Adherence 80% 以上が SVR に寄与する因子として描出された。12 週までの Ribavirin の Adherence 80% 以上なのか、予定投与量の Adherence 80% 以上なのかはコントラバーシカルな問題であるが、治療成績の向上を図るためにはいかにして血球系への副作用を抑えて両薬剤を長期間継続出来るかが鍵となると考えられる。

PEG-IFN α -2b と Ribavirin の併用療法は IFN α -2b (Intron A[®]) と Ribavirin の併用療法に比べ通院回数や注射回数が少なく SVR 率が高いことより、現在、難治性といわれる serotype1 高ウイルス量例に対する標準治療となっており、13 週~36 週までに HCV RNA が消失した症例に対しては、副作用の問題がクリアできれば、投与期間の延長 (72 週間投与) が推奨されている。しかし、今後さらに増加が予想される高齢者の C-CH に対しては、血液生化学検査値あるいは自覚症状などをみながら投与量をきめ細かく調節する、或いは投与期間を延長するなどの治療を向上させる工夫も求められている。近年、Ribavirin 併用療法においてウイルス側因子として HCV コア領域の変異²³⁾、宿主側因子としてインターロイキン 28B (IL28B) 近傍の遺伝子領域²⁴⁾ が治療効果と関連するとの報告がなされている。また、Inosine triphosphatase (ITPA) 遺伝子²⁵⁾ が Ribavirin の減量と関連するとの報告もある。今回の研究では、これらのウイルス側要因あるいは IL28B 近傍の遺伝子領域については検討していない。今後、これらのウイルス側要因あるいは IL28B 近傍の遺伝子を測定し、事前に治療効果を予測することや Ribavirin の減量が予想される症例に対して CL/F を算出しその値を参考にして投与量を決定する²⁰⁾ が必要になるとと思われる。

謝辞：本臨床研究に参加された多くの施設ならびに参加協力者に深謝致します。

付記：論文著者以外に本臨床研究に参加した施設を下記に示す。

青森県立中央病院、黒石市国民健康保険黒石病院、いわね内科胃腸科医院、岩手県立二戸病院、岩手県立宮古病院、岩手県立中央病院、奥州市総合水沢病院、岩手県立胆沢病院、秋田赤十字病院、白根病院、秋田組合総合病院、山本組合総合病院、厚生連平鹿総合病院、本荘第一病院、東北公済病院、仙台医療センター、東北厚生年金病院、仙台赤十字病院、大崎市民病院、栗原中央病院、宮城県立がんセンター、石巻市

立病院, 山形県立中央病院, 福島労災病院, 白河厚生総合病院

文 献

- 1) Choo Q-L, Kuo G, Weiner AJ, et al. Isolation of cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359—362
- 2) Kuo G, Choo Q-L, Alter HJ, et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 1989; 244: 362—364
- 3) 木野山真吾, 山田剛太郎. C 型慢性肝炎の長期予後. *肝胆膵* 1998 ; 37 : 773—778
- 4) Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, et al. Interrelationship between blood transfusion, non A non B hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1990; 12: 671—675
- 5) Poynard T, Bedossa P, Opolon P, et al. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997; 349: 825—832
- 6) 清澤研道. C 型慢性肝炎とインターフェロン療法. *医学と薬学* 1994 ; 31 : 271—278
- 7) Reichard O, Norkrans G, Fryden A, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of interferon alfa-2b with without ribavirin for chronic hepatitis C. *Lancet* 1998; 351: 83—87
- 8) McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa-2b alone or combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *New Engl J Med* 1998; 339: 1485—1491
- 9) Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al. Randomised trial of interferon alfa2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alfa2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998; 352: 1426—1432
- 10) 飯野四郎, 松橋 喬, 熊田博光, 他. Genotype 1b かつ高ウイルス量の C 型慢性肝炎に対するインターフェロン α -2b と SCH18908 (リバビリン) の併用投与とインターフェロン α -2b 単独投与との比較—二重盲検群間比較法を用いた用法・用量の検討—. *臨床医薬* 2002 ; 18 : 567—591
- 11) 豊田成司, 妻神重彦, 安田清美, 他. インターフェロン無効または再燃した C 型慢性肝炎に対するインターフェロン α -2b と SCH18908 (リバビリン) の併用投与とインターフェロン α -2b 単独投与との比較—二重盲検群間比較法を用いた併用効果の検討—. *臨床医薬* 2002 ; 18 : 539—563
- 12) Manns MP, McHutchinson JP, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001; 358: 958—965
- 13) Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HVC genotype 2 or 3. *J Hepatol* 2004; 40: 993—999
- 14) 飯野四郎, 沖田 極, 小俣政男, 他. Genotype 1b かつ高ウイルス量の C 型慢性肝炎に対する PEG インターフェロン α -2b とリバビリン 48 週併用療法の有効性—インターフェロン α -2b とリバビリン 6 ヶ月併用療法との retrospective な比較—. *肝胆膵* 2004 ; 49 : 1099—1121
- 15) 熊田博光, 豊田成司, 後藤賢一郎, 他. Genotype 1b かつ低ウイルス量, あるいは genotype2 の C 型慢性肝炎に対する PEG インターフェロン α -2b とリバビリン 24 週併用療法の有効性—インターフェロン α -2b とリバビリン 24 週併用療法と比較—. *肝胆膵* 2006 ; 52 : 645—663
- 16) Oze T, Hiramatsu N, Kurashige N, et al. Early decline of hemoglobin correlates with progression ribavirin-induced hemolytic anemia during interferon plus ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 2006; 41: 862—872
- 17) Hayashi J, Kishihara Y, Ueno K, et al. Age-related response to interferon alfa treatment in women vs men with chronic hepatitis C virus infection. *Arch Intern Med* 1998; 158: 177—181
- 18) Hiramatsu N, Oze T, Tsuda N, et al. Should aged patients with chronic hepatitis C be treated with interferon and ribavirin combination therapy? *Hepatology* 2006; 35: 185—189
- 19) 鈴木文孝. PEG-IFN/リバビリン併用療法の効果を上げるためには: PEG-IFN α -2b およびリバビリンの副作用軽減と治癒率向上を目指した治療法. *肝胆膵* 2006 ; 53 : 49—54
- 20) 豊田成司. PEG-IFN/リバビリン併用療法の効果を上げるためには: 有効性向上に向けた試み. *肝胆膵* 2006 ; 53 : 41—48
- 21) McHutchison JG, Manns M, Patel K, et al. Adherence to combination therapy enhance sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 123: 1061—1069
- 22) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, et al. Pegylated interferon alpha-2b (Peg-IFN alpha-2b) affects early virological response dose-dependently in patients with chronic hepatitis C genotype 1 during treatment with Peg-IFN alpha-2b plus ribavirin. *J viral hepat* 2009; 16: 578—585
- 23) Akuta N, Suzuki F, Sezaki H, et al. Association of amino acid substitution pattern in core protein of hepatitis C virus genotype 1b high viral load and non-virological response to interferon-ribavirin combination therapy. *Intervirology* 2005; 48: 372—380
- 24) Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon- α and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 2009; 41: 1105—1109
- 25) Fellay J, Thompson AJ, Ge D, et al. ITPA gene variants protect against anemia in patients treated for chronic hepatitis C. *Nature* 2010; 464: 405—408

Efficacy of combination therapy of pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin for 48 weeks in chronic hepatitis C patients with serotype 1 high viral load: Results of multicenter trial in Tohoku area of Japan

Akio Miyasaka^{1)*}, Juichi Sakamoto²⁾, Shinsaku Fukuda²⁾, Takashi Goto³⁾, Hirohide Ohnishi³⁾, Yoshiyuki Ueno⁴⁾, Tooru Shimosegawa⁴⁾, Takafumi Saito⁵⁾, Sumio Kawata⁶⁾, Hiromasa Ohira⁷⁾, Masafumi Komatsu⁸⁾, Koich Abe¹⁾, Kazuyuki Suzuki¹⁾

Tohoku Viral Hepatitis Therapy and Research Group

We estimated 256 chronic hepatitis C (C-CH) patients with serotype 1 high viral load who received pegylated interferon alfa-2b and ribavirin for 48 weeks. All patients were assessed for efficacy, tolerance and safety. Discontinuation of therapy for adverse events was 17.8% (45/256) for 48 weeks and 53 patients showed mild or moderate adverse events. The sustained virological response (SVR) rate was 44.5% (114/256). The SVR rate was significantly higher in patients less than 56 years old than more than 56 years old and was tend to be lower in the patients who reduced pegylated interferon alfa-2b, ribavirin or both dosage than patients who received full dose. In logistic regression analysis, four independent factors were significantly associated with SVR; body mass index (= or >23.5), platelet counts (= or >16.4 μ /l), adherence to pegylated interferon alfa-2b (= or >80%) until 12 weeks and adherence to ribavirin (= or >80%) until 12 weeks. In conclusion, these results suggest that the combination therapy with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin may be safety and tolerance for C-CH patients with serogroup1 high viral load.

Key words: chronic hepatitis C serotype 1 pegylated interferon alfa-2b ribavirin
adherence

Kanzo 2011; 52: 652—661

- 1) Division of Gastroenterology and Hepatology, Iwate Medical University School of Medicine
- 2) Department of Gastroenterology and Hematology, Hirosaki University School of Medicine
- 3) Department of Gastroenterology, Akita University School of Medicine
- 4) Division of Gastroenterology, Tohoku University School of Medicine
- 5) Department of Gastroenterology, Yamagata University School of Medicine
- 6) Department of Gastroenterology, Yamagata University School of Medicine (Hyogo Prefectural Nishinomiya Hospital)
- 7) Department of Gastroenterology and Rheumatology, Fukushima Medical University School of Medicine
- 8) Department of Gastroenterology, Akita City Hospital

*Corresponding author: akimiya@iwate-med.ac.jp

特

集

消化器癌の予防とサーベイランス

Gastrointestinal
Research

肝臓癌の予防とサーベイランス

酒井明人* 荒井邦明* 金子周一*

Summary

肝細胞癌の約90%の症例は、背景肝疾患としてウイルス性肝炎が存在する。C型肝炎、B型肝炎ともに肝病態が進行するほど肝発癌率は上昇し、これに高齢、男性、アルコール摂取、糖尿病、肥満などがリスクとして影響する。肝細胞癌の予防は、抗ウイルス療法によるC型肝炎ウイルス(HCV)の排除、B型肝炎ウイルス(HBV)増殖の抑制することがもっとも効果が高い。抗ウイルス療法によるこれら肝細胞癌予防の従来報告に使用された薬剤よりも、現在はより治療効果の高い抗ウイルス療法がすでに一般的になっており、更なる発癌抑制効果が期待される。肝細胞癌のサーベイランスとしてはC型あるいはB型慢性肝炎、および非B非C型肝硬変が高危険群、C型あるいはB型肝硬変が超高危険群として設定され、定期的な超音波検査および腫瘍マーカーの測定を軸に、リスクに応じて造影CT/MRI検査を併用することが必要である。

Key words

HBV, HCV, IFN療法, 核酸アナログ療法, 肝画像検査

はじめに

わが国においては、肝臓癌による死亡は1970年代以降より現在に至るまで増加しつづけており、近年は年間3万人以上が死亡しており、その94%が肝細胞癌である。消化器癌のなかでは、肝細胞癌は背景に慢性肝疾患、とくに肝炎ウイルス性肝疾患であることが高危険群であり、予防法、そして肝細胞癌発症前からのサーベイランス法も、ほかの消化器癌よりは方策が確立していると考えられる。肝炎ウイルス治療法の進歩が貢献しているのかは明らかでないが、平成18(2006)年人口動態統計では、男性における肝細胞癌死亡数は2002年をピークに減少傾向が認められる一方、

依然女性では増加傾向にある。高危険群である肝炎ウイルスキャリアの発見のために現在国は肝炎対策基本法をもとに、検診・検査制度の充実、肝炎の診療連携にも力を入れており、発見された肝炎ウイルスキャリアには肝細胞癌発症の予防につながる適切な治療、的確なサーベイランスをおこなうことが大切である。

1 ■ 肝細胞癌の背景肝疾患と危険因子

肝細胞癌の予防については、原因背景肝疾患が重要であることはいうまでもない。日本肝癌研究会報告による肝癌患者の成因別推移をみると、肝癌死亡者数は増加の一途をたどっているが、1970代から現在に至るまで、B型肝炎ウイルス(hep-

*SAKAI Akito, ARAI Kuniaki, KANEKO Shuichi/金沢大学消化器内科

atitis B virus : HBV) を背景肝疾患とする肝癌死亡症例は人口 10 万人対 3~5 人と増減はほとんどみられない¹⁾。増加しているのは HBs 抗原 (hepatitis B surface antigen) 陰性肝癌であり、C 型肝炎ウイルス (hepatitis C virus : HCV) が発見された 1992 年以降にその大部分は HCV が原因と判明した。1990 年代では肝癌の原因として HBV が 17%、HCV が 76% と計 90% 以上がウイルス性であった。2000 年になると HCV を原因とする肝癌が 70% とやや減少し、非 B 非 C 型が増加傾向にある。成因として近年非アルコール性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis : NASH) が話題であるが、詳細な実態はいまだ把握されていない。少なくとも肝炎ウイルス以外の原因、すなわちアルコール、原発性胆汁性肝硬変 (primary biliary cirrhosis : PBC)、NASH などにより肝硬変となった症例も高危険群として肝細胞癌のサーベイランスの対象である。ウイルス以外の要因としては男性、高齢、アルコール多飲、肥満、糖尿病が危険因子としてあげられており、背景肝疾患にこれらの危険因子が加わる場合はサーベイランスにおいても注意が必要である。

2 ■ 肝細胞癌の予防

肝細胞癌の予防に関しては、前述のごとく背景肝疾患としてウイルス性肝炎がある症例が約 90% を占めるため、基本的には HCV、HBV に対する抗ウイルス療法によりウイルスの排除あるいはコントロールすることが肝疾患の進展阻止、肝発癌の予防につながる。肝炎ウイルス以外の原因での肝硬変症例において肝発癌を予防する的確な方法は、現在のところ明らかでない。また肝炎ウイルス症例において年齢、副作用、合併症などによりウイルス排除が困難な症例には、肝炎に対する対処療法が必要である。

1) C 型肝炎

HCV に感染すると、70~80% が慢性感染に移

行する。症例の肝炎の活動性にもよるが、alanine aminotransferase (ALT) 値が正常値でない症例では一般に 10 年間で 1 単位肝線維化が進展するといわれている。計算上は F1 (軽度線維化) から約 30 年にて F4 すなわち肝硬変に至るが、ALT 正常値例では肝線維化進展度は 0.05 単位/年と推定されており、報告により自然経過による肝硬変への進展率は 0~51% と開きがある。C 型慢性肝炎においては線維化の進展度と肝発癌率は相関しており、年あたりの肝発癌率は F1 : 0.5%、F2 : 1.5%、F3 : 5%、F4 : 8% である。肝生検で肝線維化の程度を把握することが望ましいが、C 型慢性肝炎においては線維化の程度と血小板数が相関しており、平均すると F1 では血小板数 18 万以上、F2 は 15 万、F3 は 13 万、F4 は 10 万以下である。

C 型慢性肝疾患は明らかに加齢とともに肝発癌率が高くなることは知られていて、同じ F3 であっても 40 歳代と 60 歳代では発癌リスクに 3 倍の開きがある。また男性の肝癌死亡数は女性の 2 倍以上であり、明らかな性差がある。アルコール摂取は HCV、HBV どちらの背景肝疾患においても肝発癌率を増加させ、摂取量と比例する²⁾。また HCV を背景とした肝細胞癌症例に糖尿病が合併していると、肝癌切除後の再発率が高い³⁾。

A. インターフェロン (IFN) 療法

インターフェロン (IFN) 療法が、1992 年の保険認可以降多数の症例におこなわれ、肝疾患進展および肝発癌の抑止効果が期待された。IFN の肝癌発生抑止効果についての研究は、C 型肝硬変については無作為化比較試験がある。Nishiguchi ら⁴⁾ は、C 型肝硬変 90 症例を対象に無作為化比較試験をおこない、IFN 投与群では 4.4 年の観察期間において 45 人中 2 人に肝癌が発生したが、IFN 非投与群では 5.5 年の観察期間中に 45 人中 17 人で肝癌が発生した。IFN 非投与に対する IFN 投与の肝発癌リスク比は、0.067 ($p=0.010$) であった。C 型慢性肝炎においては発癌率が肝硬

変より低いため、多くの症例と長期の観察期間を要する無作為化比較試験はなく、おもにコホート研究でおこなわれている。Inoueら⁵⁾は、C型慢性肝炎2890人を対象に後ろ向き研究をおこない、平均4.3年の観察期間でIFN投与群224人中5人、IFN非投与群699人中101人の肝発癌を認め、IFN投与により肝発癌が抑制されると報告している(ハザード比0.31; $p=0.015$)。Yoshidaら⁶⁾は、2890人のコホート研究において、IFN投与群はIFN非投与群に対して肝発癌リスク比0.52 ($p<0.001$)、とくにIFN療法著効群においてはリスク比0.20 ($p<0.001$)であったと報告している。IFN非著効群においても発癌率は低下しており(表1)、ALT値が正常上限の2倍以内で顕著であった。いずれの報告においてもIFN療法著効例での肝発癌率の低下は明らかであり、HCVを原因とする肝発癌の予防の第一はIFN療法により著効、すなわちHCVの排除を得ることである。

前述のIFNによる肝細胞癌の予防に関する報告は、すべてIFN単独療法時代のものである。現在、C型肝炎に対する初回IFN療法は、genotype1型高ウイルス量症例にはペグインターフェロン(pegylated-IFN: PEG-IFN) α +リバビリン(ribavirin: RBV)併用療法を48~72週間、genotype2型高ウイルス量症例にはPEG-IFN α 2b+RBV併用療法を24週間、低ウイルス量症例にはIFNまたはPEG-IFN α 2aを24~48週間である(表2)。現在のところRBV併用療法による肝発癌抑制効果を論じた報告はないが、IFN単独療法に比べ高い著効率であることから、同様の肝発癌抑制効果を示す可能性は高いと考えられる。またNS3/4Aプロテアーゼ阻害薬の使用可能となる状況がみえてきて、その著効率の高さから⁷⁾、多数のC型肝炎症例の発癌予防が期待される。

前述のIFNあるいはRBV併用療法にても著効が得られなかった症例に対しては、2002年2月に

表1. 肝線維化ステージ別年間肝発癌率—IFN治療効果(%)

線維化ステージ	IFN非投与群	IFN投与群		
		全体	著効	非著効
F0/1	0.45	0.08	0.11	0.07
F2	1.99	0.54	0.10	0.78
F3	5.34	1.95	1.29	2.20
F4	7.88	4.16	0.49	5.32

(Yoshida H *et al.* 1999⁶⁾より引用)

IFN単独療法の投与期間制限が廃止されてから、IFNによる肝発癌抑制、ALT値の安定化を目的にIFN少量長期投与がおこなわれてきた。わが国の報告では、60歳以上の患者に少量IFN長期投与が有意に肝発癌を抑制した⁸⁾。しかし2008年に欧米で肝硬変を含む線維化進展C型肝炎患者でPEG-IFN α +RBV併用療法無効症例にPEG-IFN α 2aを90 μ g、3.5年間投与をおこなった無作為化比較試験(Hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment against Cirrhosis trial: HALT-C試験)⁹⁾において、4.6年の観察期間では投与群、非投与群での発癌率はそれぞれ4.7%、4.9%で差を認めず、わが国の報告と異なっていた。HALT-C試験では患者の年齢、発癌率がわが国と異なるためと考えられたが、追跡調査報告¹⁰⁾では中央値6.1年まで観察すると肝硬変症例では投与群10.1%、非投与群24.2%の肝発癌を認め、ハザード比0.45 ($p=0.01$)で有意差があり、欧米でも肝硬変患者ではIFN少量長期投与が肝発癌を抑制することが示された。

B. その他の予防法

合併症、年齢などにてIFN療法がおこなえない症例においては肝庇護療法、除鉄療法、さらに低アルブミン値を呈する非代償性肝硬変において分枝鎖アミノ酸(branched chain amino acid: BCAA)製剤が肝細胞癌の予防法としてあげられる。ウルソデオキシコール酸(ursodeoxycholic

表 2. C 型慢性肝炎に対する厚生労働省研究班ガイドライン

<平成 23 年の C 型慢性肝炎に対する初回治療ガイドライン>

	Genotype 1	Genotype 2
高ウイルス量 5.0 logIU/ml 以上	Peg-IFN α 2a/b+RBV (48~72 週間) IFN β +RBV (48~72 週間)	Peg-IFN α 2b+RBV (24 週間) IFN β +RBV (24 週間)
低ウイルス量 5.0 logIU/ml 未満	IFN (24 週間) Peg-IFN α 2a (24~48 週間)	IFN (24 週間) Peg-IFN α 2a (24~48 週間)

<平成 23 年の C 型慢性肝炎に対する初回治療ガイドライン>

(プロテアーゼ阻害薬使用可能後のガイドライン)

	Genotype 1	Genotype 2
高ウイルス量 5.0 logIU/ml 以上	Peg-IFN α 2b+RBV +Telaprevir (24 週間)	Peg-IFN α 2b+RBV (24 週間) IFN β +RBV (24 週間)
低ウイルス量 5.0 logIU/ml 未満	IFN (24 週間) Peg-IFN α 2a (24~48 週間)	IFN (24 週間) Peg-IFN α 2a (24~48 週間)

(「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」平成 22 年度報告書より引用)

acid:UDCA)は抗炎症作用, 肝細胞保護作用, 利胆作用があり, 二重盲検試験では 600 mg 以上の投与群で有意に ALT 値を改善した. 発癌抑制に関する前向き試験はない. グリチルリチン製剤〔強力ネオミノファーゲン C (stronger neo-minophagen C:SNMC)〕は, 弱ステロイド作用による抗炎症作用により ALT 値の改善を示す. Arase らの後ろ向き長期観察の報告¹¹⁾では, 15 年間の観察で発癌率は SNMC 投与群 12%, 非投与群 15%で, 非投与群が投与群に対して 2.49 倍の発癌リスクがあった. C 型肝疾患においては肝内鉄過剰による酸化ストレスが病変の進展, 肝発癌に関与しているといわれ, 除鉄(瀉血)療法は ALT 値改善効果もあり, 保険診療としても認可されている. Kato ら¹²⁾は, IFN 無効であった F2 以上の C 型慢性肝炎症例に瀉血療法+食事指導を 35 例におこない, 瀉血療法を拒否した 40 例を対照に約 10 年間観察した. 瀉血療法群は 69%で ALT 値正常化し, 肝発癌は 8.6%, 対照群は ALT 正常化 0%, 肝発癌は 39%であり, 瀉血療法

群は有意に肝発癌率が低下した(オッズ比 0.57: p=0.0337)と報告している. BCAA 製剤(リーバクト[®])は, 厚生労働省研究班の「ウイルス性肝硬変に対する包括的治療のガイドライン」にも取り上げられているように, 非代償性肝硬変において投与群ではとくに body mass index (BMI) 25 以上や α -fetoprotein (AFP) 値 20 ng/ml 以上の症例の肝発癌を低下させている¹³⁾.

2) B 型肝炎

わが国においては, B 型肝炎の大多数は母子感染あるいは幼少時に感染の機会があったと推定される. 近年, 欧米由来の genotype A 感染による成人期感染の慢性化症例が増えているので注意が必要である. 通常の子感染では, 幼少時は e 抗原陽性無症候性キャリア, 青年期の肝炎期を経て約 85%は e 抗体陽性無症候性キャリアへと移行し, 肝炎は沈静化する. 残りの 15%ほどが慢性肝炎, 肝硬変へと進展する.

肝発癌率については肝硬変で 1.2~8.1%, 慢性

肝炎で0.5~0.8%, e抗体陽性無症候性キャリアで0.1~0.4%と報告されている。同様にHBs抗原陰性のコントロールと比較すると, HBe抗原(hepatitis B envelope antigen)陽性の発癌リスクは60.2倍, HBe抗原陰性では9.6倍でありe抗体陽性は肝発癌リスクが高い¹⁴⁾。HBV DNA量が低く持続してALTが正常であるe抗体陽性無症候性キャリアは, 一般医家にとっては「問題ない」と以前は捉えられてきたが, 1932例を約13年経過観察した報告ではHBs抗原陰性のコントロールと比較すると肝細胞癌発生リスクは4.6倍であった¹⁵⁾。さらに台湾のグループより未治療のB型慢性肝炎3653例を11.4年間観察し肝発癌をみた報告では¹⁶⁾。全体では男性, HBe抗原陽性, 肝硬変, HBV DNA量高値でリスクが高いことが示されているが, とくにHBV DNA量に着目するとHBV DNA量が4~5 log copies/ml, 5~6 log copies/ml, および6 log copies/ml以上の3群で分けると, 肝細胞癌発生のリスク比はそれぞれ2.3, 6.6, 6.1であり, HBV DNA量が多くなるにしたがい肝硬変への進展, 肝細胞癌発生率が段階的に上がることが示された。したがって, HBV増殖抑制が肝発癌の予防につながると考えられる。

A. IFN療法

IFN療法により, HBe抗原陽性例の20~30%にセロコンバージョンが得られ肝炎が沈静化するが, HBe抗原陰性例では治療終了後にしばしばHBV DNA量が再上昇し肝炎が再燃する。肝発癌予防に関する報告は, 対象患者が上記のe抗体の状態, 肝組織進展度, さらに人種(あるいはHBV genotype)が関連するために結論が明らかでないが, 抗ウイルス効果の記載のある報告においてはウイルス学的反応がみられた群では発癌抑制の可能性がある。

B. 核酸アナログ療法

わが国においてはIFN療法に反応が悪いgenotype Cが多数を占め, 年齢的にも35歳未満のIFN適応と考えられる症例は少ないので主流は

核酸アナログ療法となっている(表3)。核酸アナログ投与により持続的にHBVの増殖抑制が得られると肝線維化が改善した多数の報告があり, B型肝硬変に対しても肝機能増悪を阻止することが示されている。

核酸アナログによる肝発癌予防に関してはラミブジンによるものが多数ある。Liawら¹⁷⁾は無作為化試験においてラミブジンによる肝発癌予防を報告している。比較的肝組織の進行した436例のラミブジン投与群, 215例のプラセボ投与群を2.7年観察し, それぞれ17例(3.9%), 16例(7.9%)の肝発癌を認め, ラミブジン投与群はハザード比が0.49倍(p=0.047)であった。わが国ではMatsumotoら¹⁸⁾が多施設共同研究において377例のラミブジン投与例での肝発癌は年率0.4%, 臨床背景をマッチさせた非投与群では年率2.5%でラミブジン投与群が有意に肝発癌が低かった。ラミブジンは薬剤耐性の獲得がはやく, 現在のガイドラインで第一選択は薬剤耐性獲得のきわめて少ないエンテカビル水和物である。エンテカビル水和物は使用可能となってからまだ発癌抑制を論ずるには時間が経っていないので, 長期効果, 肝発癌予防効果は現時点で不明であるが, ラミブジンに比較してより長期に多数の症例でHBV増殖抑制が得られると考えられるので, 発癌防止に関しても可能性が高いと考えられる。

3 ■ サーベイランス

前述のごとく, 肝細胞癌の原因としてはウイルス性肝疾患が約90%を占め, これに非ウイルス性肝硬変を加えた群が肝細胞癌サーベイランスの対象である。肝癌診療ガイドライン第2版では, B型慢性肝炎, C型慢性肝炎, 肝硬変のいずれかが存在すれば高危険群とされる。これに年齢, 性別, 糖尿病の有無, BMI, aspartate aminotransferase (AST), ALT, 血小板, 飲酒量, HBV DNA量(B型慢性肝炎患者)などのリスクを考慮して検査間隔を設定する。なかでもB型肝硬変, C型肝硬変

表 3. B 型慢性肝炎に対する厚生労働省研究班ガイドライン

<35 歳未満>

	HBV DNA 量 \geq 7 log copies/ml	HBV DNA 量<7 log copies/ml
e 抗原陽性	① IFN 長期投与 (24~48 週) ② エンテカビル水和物	① IFN 長期投与 (24~48 週) ② エンテカビル水和物
e 抗原陰性	① Sequential 療法 (エンテカビル水和物+IFN 連続療法) ② エンテカビル水和物	① 経過観察またはエンテカビル水和物 ② IFN 長期投与 (24 週)
	血小板 15 万未満または F2 以上の進行例には最初からエンテカビル水和物	

<35 歳以上>

	HBV DNA 量 \geq 7 log copies/ml	HBV DNA 量<7 log copies/ml
e 抗原陽性	① エンテカビル水和物 ② Sequential 療法 (エンテカビル水和物+IFN 連続療法)	① エンテカビル水和物 ② IFN 長期投与 (24~48 週)
e 抗原陰性	エンテカビル水和物	① エンテカビル水和物 ② IFN 長期投与 (24~48 週)

●治療対象は、ALT \geq 31 IU/l で：

HBe 抗原陽性例は、HBV DNA 量 5 log copies/ml 以上

HBe 抗原陰性例は、HBV DNA 量 4 log copies/ml 以上

肝硬変では、HBV DNA 量 3 log copies/ml 以上

(「肝硬変を含めたウイルス性肝炎の治療の標準化に関する研究」平成 22 年度報告書より引用)

は超高危険群であり、慎重なサーベイランスが必要である (図 1)。

サーベイランス方法としては、高危険群に対しては 6 ヶ月に 1 回、超高危険群には 3~4 ヶ月に 1 回の超音波検査ならびに腫瘍マーカーの測定をおこなうことが推奨される。定期的サーベイランスが肝細胞癌患者の予後を改善するかについては、HBV 症例において 6 ヶ月に 1 回の超音波検査ならびに AFP 測定をおこなった群では未施行群とくらべて小結節の段階で発見され、生存率の改善を認めた報告¹⁹⁾、肝硬変症例において超音波検査+AFP 測定による定期的サーベイランスは生存期間の延長をもたらした報告²⁰⁾がある。しかしながら、超音波検査と腫瘍マーカーでのサーベイランスにも限界がある。腫瘍径の小さいものでは

AFP, protein induced by vitamin K absence or antagonist- II (PIVKA-II) とともに陽性率が低い。超音波検査では施行医の技量に左右され、また横隔膜直下、肝表面などに死角が存在すること、また粗造な肝では腫瘍の検出能が低下する点などが問題である。このため腫瘍径が小さく単発の状態で見出すにはリスクに応じ、とくに超高危険群では造影 computed tomography (CT)/magnetic resonance imaging (MRI) 検査をサーベイランスに組み込むことが必要である。

おわりに

肝細胞癌の原因の大多数を占めるウイルス性肝炎については、治療法の進歩にともないウイルスの排除、あるいはウイルス量のコントロールが