

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( $\geq 3.7 \log \text{copy/ml}$ )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。

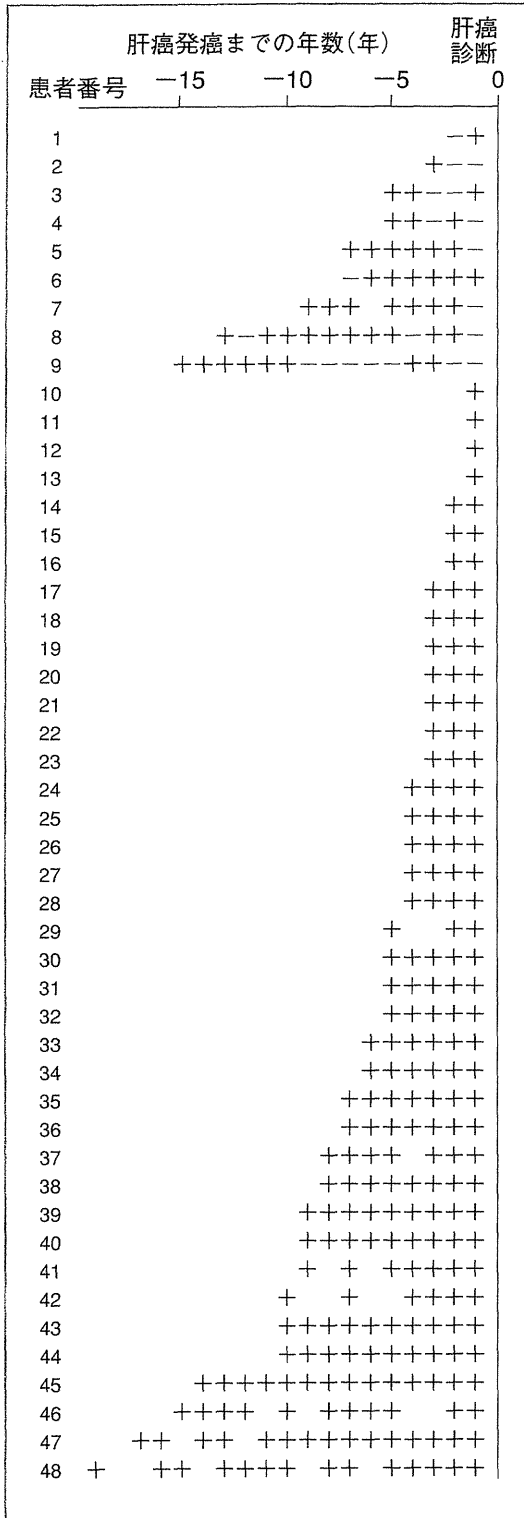


図4 発癌群48例の発癌に至るまでの経時的HBV DNA値のプロット

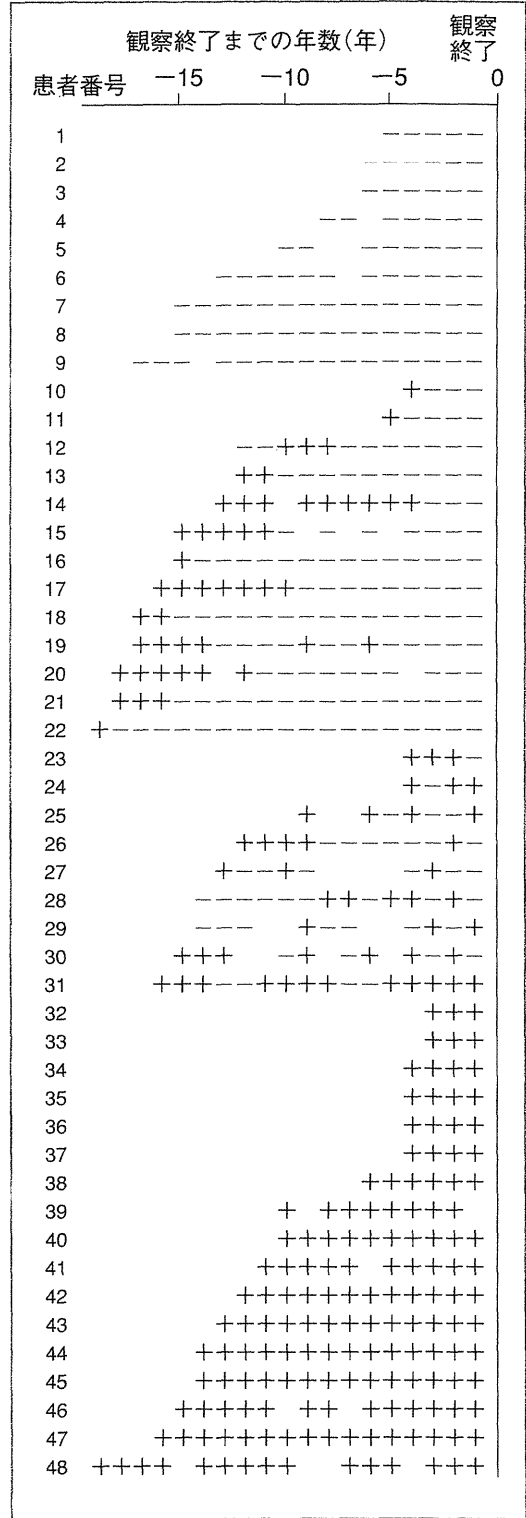
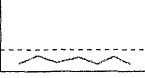
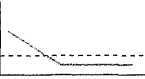
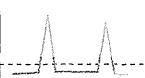
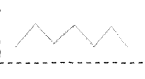


図5 対照群48例の観察終了に至るまでの経時的HBV DNA値のプロット

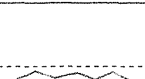
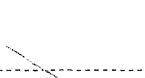
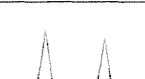
+ : HBV DNA 高値(≥ 3.7 log copy/ml)  
 - : HBV DNA 低値(< 3.7 log copy/ml)

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

$\chi^2$ 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<br>ALT 値の時間的経過 |   |                        | 観察期間中の発癌        |                 |
|-------------------------------|---|------------------------|-----------------|-----------------|
|                               |   |                        | あり(発癌群)<br>n=48 | なし(対照群)<br>n=48 |
| 50 IU/ml                      |  | 1. ALT<br>持続低値         | 2               | 4               |
| 50 IU/ml                      |  | 2. 最近3年以上<br>ALT 低値安定化 | 4               | 15              |
| 50 IU/ml                      |  | 3. ALT<br>間欠的高値        | 21              | 13              |
| 50 IU/ml                      |  | 4. ALT<br>持続高値         | 21              | 16              |

$\chi^2$ 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

( $P=0.022$ ).

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<sup>4),5)</sup>。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

##### カギのポイント

- 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<sup>1),2)</sup>。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<sup>6)</sup>。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型肝炎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型肝炎で「高危険群」を完全に見極めることは、C型肝炎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  $\geq 500$  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.

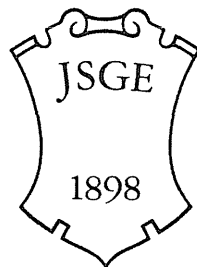
**Key words** : hepatocellular carcinogenesis, hepatitis B, chronic hepatitis, liver cirrhosis, high risk group

\**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<sup>1)</sup>

**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お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 IKEDA<sup>1)</sup>

1) Department of Hepatology, Toranomon Hospital

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

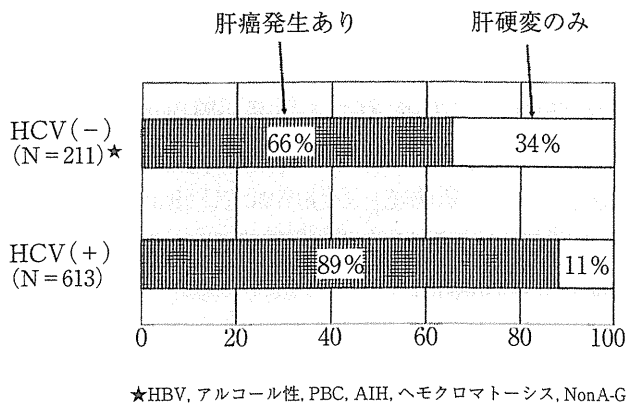


Figure 1. 肝硬変症例が死亡までに肝細胞癌を発生する率.

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例の長期予後を、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、



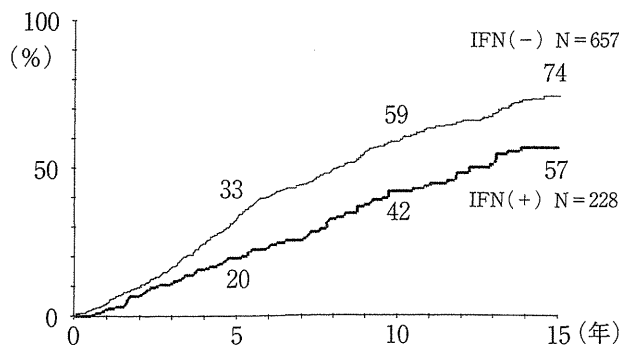


Figure 2. IFN 投与有無別にみた C 型肝炎診断後肝癌発癌率.

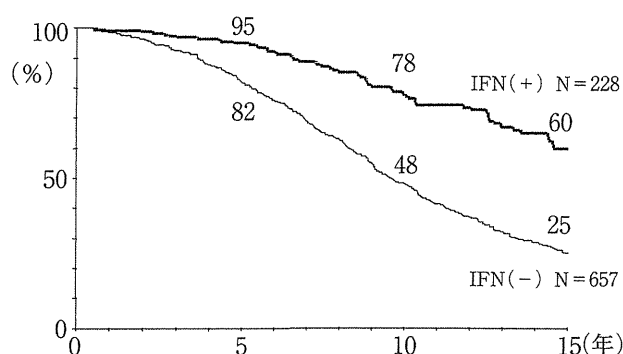


Figure 3. IFN 投与の有無別にみた C 型肝炎診断後の生存率.

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<sup>1)</sup>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.

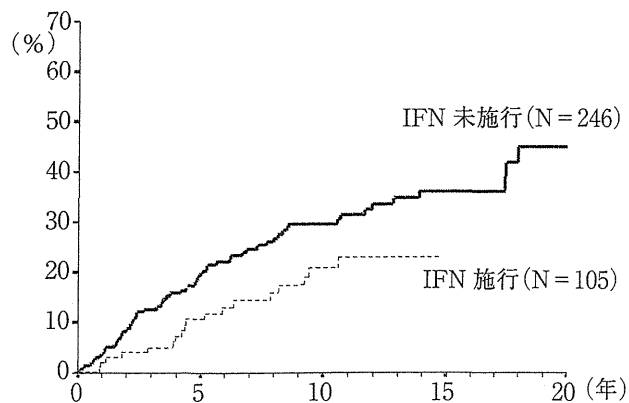


Figure 4. IFN の投与有無別にみた B 型肝炎硬変からの肝癌発癌率。

### 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<sup>2)</sup>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  $\alpha$  または  $\beta$ -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 年間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<sup>3)</sup>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て32.4カ月で治験終了となっている。エンドポイントの内訳のうち、肝癌発症率はラミブジン群3.9%、無治療群7.4%で、治療群で発癌抑制がみられた(ハザード比0.49,  $P = 0.047$ )。

わが国からも犬山研究会参加施設からの多数例の解析<sup>4)</sup>で、retrospective cohort studyではあるものの、ラミブジンによる肝癌発癌抑制のデータが示された。症例は30施設から2795例集積され、ラミブジン投与657例、非投与2138例が比較された。年齢・性別・肝線維化など7項目を合致させた各群377例のcohort的研究で肝癌発癌数をみると、ラミブジン群では4例(1.1%)発癌し、年率発癌率は0.4%であったのに対し、非ラミブジン群では50例(13.3%)に発癌がみられ、その年率発癌率は2.5%であった。「背景を合致させた」この2群の発癌率曲線を比較しても、有意にラミブジン群での発癌率が低かった(log-rank test,  $P < 0.001$ )。著者らは、retrospectiveな研究方法であること、観察期間が短いこ

と、ウイルス学的な詳細の検討がなされていないことなどの限界は有するものの、経口抗ウイルス薬の発癌抑制効果を明らかにしたとしている。

#### 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<sup>5)</sup>。また、低ウイルス量でも高ウイルス量でも発癌率は同様であるため、ウイルス条件が良い症例では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HCVRNA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<sup>6)</sup>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、高ウイルス療法の実施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

れる。B型慢性肝疾患での肝癌発癌には、肝病変進展度が高度な症例ほど（肝硬変）、HBVDNA濃度が高いほど発癌率が高いことが広く知られており、核酸アナログなどによってウイルス量を低下させることで発癌抑制・肝病変進行抑制につながる。

C型肝硬変に対するIFNの効果はやや低い。C型慢性肝疾患では、AFPやALTが低下した状態では肝癌発癌率が低下するとの成績も報告されているが、ALTがどのレベルまで低下すればよいのかなど、具体的な指標はまだ明らかになってはいない。今後は、発癌高危険群かつ肝不全高危険群との観点で、発癌予防・肝硬変進行予防の観点で、SVR以外の治療目標や最適な治療スケジュールを明らかにしていく必要がある。

#### おわりに

本稿は、肝硬変に対する「抗ウイルス療法」の内容であるが、インターフェロン治療以外にもトランスアミナーゼを安定化させることによる肝病変進展予防・発癌予防、さらに肝硬変病態に対する栄養補助療法など、あらゆる側面から肝疾患進行・肝癌発癌を予防する手段を柔軟に駆使することこそが重要である。

#### 文 献

- 1) Ikeda K, Arase Y, Saitoh S, et al: Prediction model of hepatocarcinogenesis for patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. Validation with internal and external cohorts. *J Hepatol* 44; 1089-1097: 2006
- 2) 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* 82; 827-835: 1998
- 3) 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* 351; 1521-1531: 2004
- 4) 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* 32; 173-184: 2005
- 5) Ikeda K, Kobayashi M, Someya T, et al: Influence of hepatitis C virus subtype on hepatocellular carcinogenesis: a multivariate analysis of retrospective cohort of 593 patients with cirrhosis. *Intervirol* 45; 71-78: 2002
- 6) McHutchinson JG, Dusheiko G, Shiffman ML, et al: Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C. *N Engl J Med* 357; 2227-2236: 2007

〔論文受領, 平成 21 年 9 月 29 日〕  
〔受理, 平成 21 年 10 月 12 日〕

## 特集・肝炎のインターフェロン治療の最前線

[C型肝炎] 症例別にみたインターフェロン治療の実際

C型肝硬変・肝癌治療後の患者に対する  
インターフェロン治療

池田健次\*

## Summary

C型肝硬変・肝癌に対するインターフェロン治療でのウイルス排除 (SVR) 率は慢性肝炎より劣る。また SVR となっても発癌抑制効果は慢性肝炎の場合より不良で、慢性肝炎例で10分の1であるのに対し、肝硬変では2分の1に減少する程度である。肝硬変診断例・肝癌根治治療後症例は、高齢・肝機能不良・合併疾患などを理由に SVR を目指した強い抗ウイルス療法ができないことも多く、肝の壊死炎症反応抑制による発癌率低下を目指す長期少量インターフェロン治療も考慮すべきである。

## Key Words

肝硬変／肝細胞癌／C型肝炎ウイルス／インターフェロン／発癌抑制

## 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不良を考慮せねばならない。2000年以後も3万人を超す肝癌患者の死亡が続いており、生命予後に直結する肝癌再発を抑制するための IFN 治療も盛んに行われている。

2006年より C 型肝硬変に対して初めて IFN $\beta$  の保険認可が得られ、2008年には肝硬変に対する IFN $\alpha$  の認可が続き、2010年4月

からは肝炎対策基本法に基づく積極的な IFN 治療の医療費助成が更新された。本項では、C 型肝硬変患者・肝癌治療後の症例に対する IFN 治療の実態・効果について述べる。

## C型肝硬変に対するインターフェロン (IFN) 治療

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

## 1. 対象・方法

対象は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・C型肝炎ウイルス (HCV) 抗体陽性の885例

\* 虎の門病院肝臓内科部長

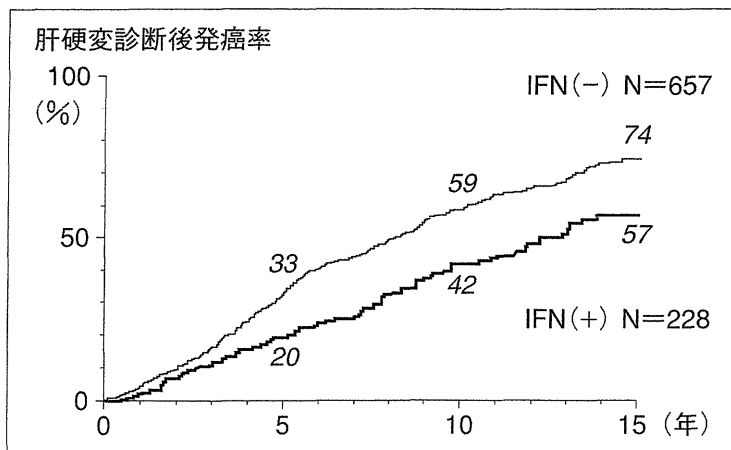


図1 インターフェロン投与有無別にみたC型肝硬変診断後肝癌発癌率

とした。肝硬変の診断は、腹腔鏡肝生検による診断527例と、臨床症状・超音波・内視鏡・判別計算式などによる臨床診断例358例が含まれている。6ヵ月以上の観察期間が行われた例のみを対象とし、長期予後に関する検討を行った。

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。

## 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ヵ月以上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非難治性116例では、SVR43例(37.1%)、BR13例(11.2%)、NR40例(34.5%)、その他12例(10.3%)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、IFN治療施行228例からは96例(42.1%)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(図1)、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はIFN投与開始日を起点として計算すると、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、55歳以上の高年齢、10万/ $\mu$ L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228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、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型肝硬変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、3.9 g/dL 以下の低アルブミン、55歳以上の高年齢、男性、30%以上の ICG 15分値、20 ng/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%にすぎなかった。無作為化比較試験ではないとの限界をふまえた上で、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 (ハザード比 0.35)。

### 肝癌発癌・再発に対する IFN $\alpha$ と IFN $\beta$ の違い

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、3年で約50%、5年で約80%の再発率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、我々は2000年に HCV 関連肝癌根治療法後に無作為化比較試験で IFN $\beta$  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 $\beta$  で有意に抑制できることが示されたが、IFN $\beta$  と IFN $\alpha$  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 $\alpha$ とIFN $\beta$ とで比較した。この結果、IFN $\alpha$ での治療後には6.5%、IFN $\beta$ の後には4.4%の発癌率がみられ、特にIFN $\beta$ 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 $\alpha$ とIFN $\beta$ を併用した比較を述べている。彼らは、 $\beta$ 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 $\beta$ 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及ぼす影響をIFN $\alpha$ とIFN $\beta$ とで比較した。IFN $\alpha$ 2bと $\beta$ のいずれも細胞増殖は有意に変化させなかったが、 $\alpha$ 2bではERK1/2の活性化のみを示したのに対し、 $\beta$ 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 $\alpha$ とIFN $\beta$ との間で比較した。この結果、IFN $\beta$ 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)の表出などすべ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 $\beta$ 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示している。以上のように、IFN $\alpha$ とIFN $\beta$ の間では、肝癌細胞に対する作用は $\beta$ の方が強力であるとする報告が多い。

## C型肝細胞癌根治療法後のIFN $\alpha$ による再発抑制効果

わが国では慢性肝炎・肝硬変ともに $\alpha$ ,  $\beta$ のIFNを使用することが可能であるが、日

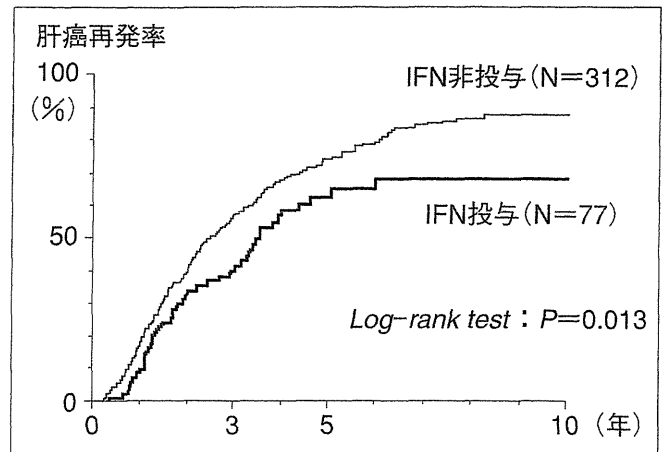


図2 インターフェロン投与有無別にみた根治療法後の肝癌再発率

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 $\beta$ が広く使用されるには多くの隘路がみられる。以上のような背景をふまえ、ここではHCV関連肝癌に対して根治治療後にIFN $\alpha$ を使用した症例についてretrospectiveに検討した。

### 1. 対象・方法

対象は1990年～2007年間に当科に入院し、治療を行った初発HCV関連小型肝癌389例とした。症例は、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。

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。年齢の中央値はIFN投与群で63歳と非投与群より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と差がなく(P=0.58)、血液生化学検査でも差はなかった。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。AFPの中央値はそれぞれ22 ng/mL, 22 ng/mL, PIVKA-II (Protein induced by vitamin K antagonist or absence) はそれぞれ3.6 AU/L, 3.6 AU/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%)・RFA 42例(54.6%), 非投与群では肝切除153例(49.0%), RFA 159例(51.0%)と差はなかった。

IFN治療の方法をみると、IFN+リパ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0.1~11.7年)で、2年以上継続使用例が39(50.6%)を占めた。

## 2. 成績

### 1) IFN投与の有無別にみた肝癌粗再発率(図2)

IFN投与有無別に肝癌粗再発率を算出した。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%, 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,  $P=0.013$ )。

### 2) 肝癌再発に寄与する独立要因

小型C型肝炎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、①IFN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

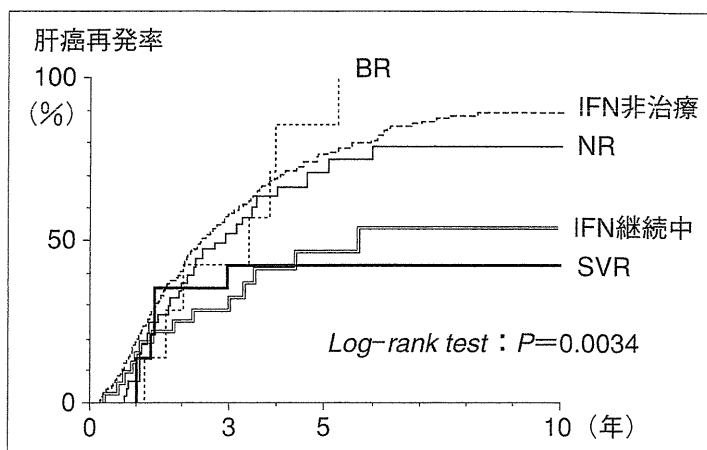


図3 インターフェロン治療効果別にみた肝癌再発率

1.02-2.05,  $P=0.040$ )、③ICG 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。

### 3) IFN治療効果別にみた肝癌再発率(図3)

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、SVR群(発癌前にIFNでHCV RNA陰性化した10例も含む)14例、BR群6例、NR群37例、投与中30例に分け、IFN未使用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。

### 3. 考 案

IFN $\beta$ による肝癌再発抑制効果は、我々の報告<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。我々もretrospective研究ではあるが、IFN $\alpha$ によるC型肝癌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の治療効果を曖昧にしてしまう可能性があり、この研究では腫瘍は3cm・3個以内の小型肝癌とし、内科治療はRFAのみに限定した。

肝癌粗再発率は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。

### 文 献

- 1) Ikeda K *et al* : Interferon beta prevents recurrence of hepatocellular carcinoma after complete resection or ablation of primary tumor---A prospective randomized study of hepatitis C virus-related liver cancer. *Hepatology* **32** : 228-232 (2000)
- 2) Kashiwagi K *et al* : A prospective comparison of the effect of interferon-alpha and interferon-beta treatment in patients with chronic hepatitis C on the incidence of hepatocellular carcinoma development. *J Infect Chemother* **9** : 333-340 (2003)
- 3) Damdinsuren B *et al* : Interferon-beta is more potent than interferon-alpha in inhibition of human hepatocellular carcinoma cell growth when used alone and in combination with anticancer drugs. *Ann Surg Oncol* **10** : 1184-1190 (2003)
- 4) Matsumoto K *et al* : Differential effects of interferon alpha-2b and beta on the signaling pathways in human liver cancer cells. *J Gastroenterol* **40** : 722-732 (2005)
- 5) Murata M *et al* : A comparison of the antitumor effects of interferon-alpha and beta on human hepatocellular carcinoma cell lines. *Cytokine* **33** : 121-128 (2006)
- 6) Damdinsuren B *et al* : Stronger growth-inhibitory effect of interferon (IFN)-beta compared to IFN-alpha is mediated by IFN signaling pathway in hepatocellular carcinoma cells. *Int J Oncol* **30** : 201-208 (2007)
- 7) Kubo S *et al* : Effects of long-term postoperative interferon-alpha therapy on intrahepatic recurrence after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* **134** : 963-967 (2001)
- 8) Shiratori Y *et al* : Interferon therapy after tumor ablation improves prognosis in patients with hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus. *Ann Intern Med* **138** : 299-306 (2003)
- 9) Sakaguchi Y *et al* : Low-dose, long-term, intermittent interferon-alpha-2b therapy after radical treatment by radiofrequency ablation delays clinical recurrence in patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Intervirology* **48** : 64-70 (2005)
- 10) Hung CH *et al* : Antiviral therapy after non-surgical tumor ablation in patients with hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus. *J Gastroenterol Hepatol* **20** : 1553-1559 (2005)
- 11) Mazzaferro V *et al* : Prevention of hepatocellular carcinoma recurrence with alpha-interferon after liver resection in HCV cirrhosis. *Hepatology* **44** : 1543-1554 (2006)
- 12) Jeong S *et al* : Low-dose intermittent interferon-alpha therapy for HCV-related liver cirrhosis after curative treatment of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* **13** : 5188-5195 (2007)

## Original Article

## Development of HCC in patients receiving adefovir dipivoxil for lamivudine-resistant hepatitis B virus mutants

Tetsuya Hosaka,<sup>1</sup> Fumitaka Suzuki,<sup>1</sup> Masahiro Kobayashi,<sup>1</sup> Miharuru Hirakawa,<sup>1</sup> Yusuke Kawamura,<sup>1</sup> Hiromi Yastuji,<sup>1</sup> Hitomi Sezaki,<sup>1</sup> Norio Akuta,<sup>1</sup> Yoshiyuki Suzuki,<sup>1</sup> Satoshi Saitoh,<sup>1</sup> Yasuji Arase,<sup>1</sup> Kenji Ikeda,<sup>1</sup> Yuzo Miyakawa<sup>2</sup> and Hiromitsu Kumada<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Hepatology, Toranomon Hospital, and <sup>2</sup>Miyakawa Memorial Research Foundation, Tokyo, Japan

**Aim:** To identify factors for the development of hepatocellular carcinoma (HCC) in the patients who receive adefovir add-on lamivudine for treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus (HBV) mutants.

**Methods:** A total of 247 patients who developed lamivudine-resistant HBV mutants, with an increase of HBV DNA  $\geq 1$  log copies/mL, received adefovir dipivoxil 10 mg add-on lamivudine 100 mg daily during a median of 115 weeks (range: 25–282 weeks). They were followed for the development of HCC by imaging modalities every 3–6 months.

**Results:** HCC developed in 18 of the 247 (7.3%) patients. Eight factors were in significant association with the development of HCC by the univariate analysis. They included age, cirrhosis, platelet counts, levels of bilirubin, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase and  $\alpha$ -fetoprotein, as well as YMDD mutants at the start of

adefovir dipivoxil. By the multivariate analysis, AST levels, YIDD mutants, cirrhosis and age were independent factors for the development of HCC. By the Kaplan-Meier analysis, AST levels  $\geq 70$  IU/L, YIDD mutants, cirrhosis and age  $\geq 50$  years increased the risk of HCC ( $P = 0.018$ ,  $P = 0.035$ ,  $P = 0.002$  and  $P = 0.014$ , respectively). HCC developed more frequently in the patients with than without cirrhosis at the start of adefovir (10/59 [16.9%] vs. 8/188 [4.3%],  $P = 0.002$ ).

**Conclusion:** HCC can develop in cirrhotic patients receiving adefovir add-on lamivudine. Hence, the patients with baseline AST  $\geq 70$  IU/L and YIDD mutants would need to be monitored closely for HCC.

**Key words:** adefovir dipivoxil, chronic hepatitis B, hepatitis B virus, hepatocellular carcinoma, lamivudine, rescue therapy

## INTRODUCTION

WORLDWIDE, AN ESTIMATED 400 million people are infected with hepatitis B virus (HBV) persistently, and one million die of decompensated cirrhosis and/or hepatocellular carcinoma (HCC) annually.<sup>1,2</sup> Interferon (IFN) was introduced for treatment of chronic hepatitis B, and it has been replaced for pegylated-IFN.<sup>3</sup> Due to substantial side-effects and requirement for injection, however, IFN-based therapies are not favored.

In 1998, lamivudine was approved as the first nucleotide analogue for treatment of chronic hepatitis B,<sup>4</sup> and then adefovir in 2002.<sup>5</sup> Due to its lower costs and

safety records, lamivudine has gained a wide popularity for treatment of chronic hepatitis B. However, drug-resistant mutants arise in parallel with the duration of lamivudine, in 12.5% after 1 year, in 43.8% after 3 years, and 62.5–70.2% after 5 years.<sup>6,7</sup> For preventing breakthrough hepatitis induced by lamivudine-resistant HBV mutants, additional adefovir dipivoxil 10 mg daily has been recommended;<sup>8,9</sup> it is more effective than switching to adefovir monotherapy and has fewer chances of developing drug-resistant mutants.<sup>10,11</sup>

Since 1995, 930 patients with chronic hepatitis have been treated with lamivudine in the Department of Hepatology at the Toranomon Hospital in Metropolitan Tokyo.<sup>12</sup> HBV mutants with mutations in the tyrosine-methionine-aspartic acid-aspartic acid (YMDD) motif elicited in the 247 (26.5%) patients, and they started to receive additional adefovir since December, 2002.<sup>13,14</sup> However, HCC developed in 18 (7.3%) of them during the combination therapy for 25–282 weeks; HCC has

Correspondence: Dr Tetsuya Hosaka, Department of Hepatology, Toranomon Hospital, 1-3-1, Kajigaya, Takatsu-ku, Kawasaki 213-8587, Japan. Email: hosa-p@toranomon.gr.jp  
Received 25 April 2009; revision 6 June 2009; accepted 9 June 2009.

not been reported in any of the patients who have received adefovir add-on lamivudine for 5 years.<sup>15–17</sup> Hence, factors for the development of HCC in the patients receiving adefovir add-on lamivudine were sought for in a retrospective study.

## METHODS

### Patients

OVER A PERIOD of 13 years, from September 1995 to September 2007, 930 patients with chronic hepatitis B received long-term lamivudine treatment at the Department of Hepatology at the Toranomon Hospital in Metropolitan Tokyo. Drug-resistant YMDD mutants developed in 247 (26.5%) of them, accompanied by an increase in HBV DNA  $\geq 1$  log copies/mL, and they received adefovir 10 mg in addition to lamivudine 100 mg daily during the median of 115 weeks (range: 25–282 weeks). They have been followed for liver function and virological markers of HBV infection monthly, as well as blood counts and tumor makers including alpha-fetoprotein (AFP) and protein induced by vitamin K absence or antagonist-II (PIVKA-II). Cirrhosis was diagnosed by laparoscopy or liver biopsy, and in the patients who had not received them, by clinical data, imaging modalities and portal hypertension. HCC was diagnosed by hypervascularity on angiography and/or histological examination, characteristic features of computed tomography, magnetic resonance imaging and ultrasonography. An informed consent was obtained from each patient in this study, and the protocol conforms to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki as reflected in a *priori* approval by the institution's human research committee.

### Markers of HBV infection

Hepatitis B e antigen (HBeAg) was determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) with commercial kits (HBeAg EIA, Institute of Immunology, Tokyo). HBV DNA was quantitated by the Amplicor monitor assay (Roche Diagnostics, Tokyo) with a dynamic range over 2.6–7.6 log copies/mL. Genotypes of HBV were determined serologically by the combination of epitopes expressed on the pre-S2 region product, which is specific for each of the seven major genotypes (A–G),<sup>18,19</sup> with use of commercial kits (HBV Genotype EIA, Institute of Immunology).

### Detection of YMDD mutants

YMDD mutants were determined by polymerase chain reaction (PCR)-based enzyme-linked mini-sequence

assay (PCR-ELIMA) with commercial kits (Genome Science Laboratories, Tokyo).

### Statistical analyses

Categorical variables were compared between groups by the  $\chi^2$  test, and non-categorical variables by the Mann-Whitney *U*-test. A *P*-value  $< 0.05$  was considered significant. Factors associated with HCC by univariate analysis were evaluated by the multivariate analysis by the stepwise Cox proportional hazard model. Development of HCC with time was analyzed by the Kaplan–Meier method, and differences were evaluated by the log-rank test. Data were analyzed by the SPSS software, version 11.0 (Chicago, IL).

## RESULTS

### Baseline characteristics of the patients who did and who did not develop hepatocellular carcinoma during adefovir add-on lamivudine treatment

TABLE 1 COMPARES characteristics at the start of adefovir between the 18 patients who developed HCC and the 229 who did not. Eight factors were associated with the development of HCC by the univariate analysis. They included age, cirrhosis, platelet counts, bilirubin, AST, alanine aminotransferase (ALT) and  $\alpha$ -fetoprotein (AFP) levels, as well as YMDD mutants. HCC developed more frequently in the patients with than without cirrhosis at the start of adefovir (10/59 [16.9%] vs. 8/188 [4.3%], *P* = 0.002). There were 61 (26.6%) patients who had cirrhosis at the start of adefovir. Of them, one of the 18 (2.2%) with HCC and 18 of the 229 (2.2%) without HCC presented with decompensation; no patients developed decompensation after the start of adefovir.

Rates of HBV DNA disappearance from serum ( $< 2.6$  log copies/mL) were: 55% (113/207) at 1 year, 71% (119/168) at 2 years, 77% (78/101) at 3 years and 85% (35/41) at 4 years. Rates of AST normalization ( $< 38$  IU/L) were: 87% (179/207) at 1 year, 90% (151/168) at 2 years, 92% (93/101) at 3 years and 95% (39/41) at 4 years; and those of ALT normalization ( $< 50$  IU/L) were: 88% (183/207) at 1 year, 91% (153/168) at 2 years, 93% (94/101) at 3 years and 98% (40/41) at 4 years. There were no differences in the rate of HBV DNA disappearance from serum between the patients with and without HCC: 57% (8/14) vs. 54% (105/193) at 1 year (*P* = 1.0); 86% (12/14) vs. 70% (107/154) at 2 years (*P* = 0.229); and 89% (8/9) vs.