

厚生労働行政推進調査事業費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
分担研究報告書

C型肝炎ウイルス排除後に肝細胞癌を発症した症例の病理学的特徴

研究分担者 矢野 博久 久留米大学医学部 病理学 教授

研究要旨 【目的】C型肝炎ウイルス（HCV）に対するSVR後に肝細胞癌がみられた症例の病理学的特徴を検討する。【方法】1）HCV SVR後に初発の肝細胞癌がみられた44例（SVR群）と、HCV持続感染を有し初発の肝細胞癌がみられた421例（CH-C群）の病理学的所見（非腫瘍部の線維化、炎症、類洞壁細胞でのCD34、SMAの発現）を検討した。更にSVR群を、抗ウイルス治療でインターフェロン（IFN）を用いたSVR-IFN群 37例と、DAAを用いたSVR-DAA群 7例に分け検討した。2）抗ウイルス治療前の肝組織が評価可能であった8例を用いて、SVR前後での病理学的所見を検討した。【成績】SVR群は、CH-C群より非腫瘍部肝組織の炎症、線維化ともに軽度であった（ $p < 0.01$ ）。SVR群の非腫瘍部肝組織における類洞壁細胞でのCD34の発現は全例、SMAの発現は22例（52%）にみられた。SVR-IFN群とSVR-DAA群では、SVR-DAA群がSVR後から発癌までの期間が明らかに短かった（ $p < 0.01$ ）。SVR前後で非腫瘍部肝組織を比較すると、炎症に有意な改善がみられたが、線維化は残存している症例があり、また、類洞壁細胞におけるCD34の発現は全例で減少がなく、SMAの発現は4例で減少がみられなかった。【結語】HCVによる慢性肝炎・肝硬変では、SVR達成により肝組織での炎症が低下するが、線維化が残存する症例がある。また、類洞壁細胞におけるCD34およびSMAの発現が減少しない症例がある。

研究協力者

近藤礼一郎 久留米大学医学部病理学講座

徴を検討し、SVR後の発癌高リスク群スクリーニングモデルを確率するための基盤とする。

A．研究目的

C型肝炎ウイルス（HCV）持続感染による慢性肝炎・肝硬変では、ウイルス学的著効（SVR）が得られHCV排除に成功すると、肝細胞癌の発生リスクが減少する。しかし、SVR後においても、種々の確率で肝発癌のリスクが残存することもわかっており、SVR後の発癌高リスク群の絞り込みが大きな課題となっている。本研究では、SVR後に肝細胞癌（HCC）がみられた症例の病理学的特

B．研究方法

1）2001年から2016年までに、当院でHCCのため肝切除術を施行した症例のうち、HCV SVR後に初発の肝細胞癌がみられた44例（SVR群）と、HCV持続感染を有し初発の肝細胞癌がみられた421例（CH-C群）の病理学的所見（非腫瘍部の線維化、炎症、類洞壁細胞でのCD34、SMAの発現）を検討した。更にSVR群を、抗ウイルス治療でイ

ンターフェロン（IFN）を用いたSVR-IFN群 37例と、DAAを用いたSVR-DAA群 7例に分け検討した。

2) 抗ウイルス治療前の肝組織が評価可能であった8例を用いて、SVR前後での病理学的所見を検討した。

C . 研究結果

1) 非腫瘍部肝組織において、SVR群の炎症はCH-C群より明らかに軽度で（新犬山分類A 1 ± 0 vs. 2 ± 0 , $p < 0.01$ ）、SVR群の線維化はCH-C群より軽度であった（新犬山分類F 2 ± 1 vs. 3 ± 1 , $p = 0.02$ ）。SVR群の非腫瘍部肝組織における免疫組織化学で、類洞壁細胞でのCD34の発現は全例、SMAの発現は22例（52%）にみられた。SVR達成から発癌までの期間と類洞壁細胞でのCD34およびSMAの発現の程度に相関はみられなかった。また、線維化や炎症が軽度の症例でも、類洞壁細胞にCD34およびSMAの発現がみられる症例があった。SVR群とCH-C群で年齢や腫瘍長径、腫瘍分化度、予後に有意差はみられなかった。門脈侵襲はSVR群27例（61%）に見られ、CH-C群（220例、52%）より多い傾向にあった。また、SVR-IFN群とSVR-DAA群では、SVR-DAA群がSVR後から発癌までの期間が明らかに短かった（SVR-DAA群、 1 ± 1 年; SVR-IFN群、 8 ± 5 年、 $p < 0.01$ ）。

2) SVR前後で非腫瘍部肝組織を比較すると、SVR後には7例（88%）で炎症に低下がみられ、SVR前よりSVR後に炎症は有意に低下した（ $p < 0.01$ ）。一方、線維化はSVR後に3例（38%）で低下が見られたが、4例は不変、1例では進行がみられた。免疫組織化学では、類洞壁細胞におけるCD34の発現は全例で減少がみられず、SMAの発現は5例（63%）で減少がみられなかった。

D . 考察

SVR群はCH-C群より、非腫瘍部肝組織における炎症も線維化も軽度であった。しかしながら、SVR群とCH-C群の予後に有意差はみられなかった。本研究では、SVR群にCH-C群より門脈侵襲を伴う症例が多くみられ、門脈侵襲の有無が予後に寄与した可能性が示唆された。SVR群とCH-C群で年齢や腫瘍長径、腫瘍分化度に有意差はみられなかった。

また、SVR群はCH-C群より線維化は軽度であったが、SVR前後で非腫瘍部肝組織を比較すると、SVR後に線維化が低下していない症例が多くみられた。免疫組織化学では、非腫瘍部肝組織における類洞壁細胞でのCD34とSMAの発現が、SVR後に減少していない症例が多くみられた。慢性肝疾患においてCD34は、病的状態にある類洞内皮細胞に発現することが報告されており、SMAは線維芽細胞様に形質変化した肝星細胞に発現すると報告されている。類洞壁細胞でのCD34とSMAの発現が、SVR後の線維化の残存に關与しているかもしれない。

加えて、本研究ではSVR-DAA群とSVR-IFN群とで臨床病理学所見の比較検討を行った。SVR-DAA群の症例数が限られていたが、SVR-DAA群はSVR-IFN群よりSVR達成から発癌までの期間が明らかに短かった。

E . 結論

HCVによる慢性肝炎・肝硬変では、SVR達成により肝組織での炎症が改善するが、一部の症例では線維化が残存する。SVR後も線維化が残存する症例は発癌のリスクがある可能性がある。また、SVR後の線維化の残存に、非腫瘍部肝組織の類洞壁細胞におけるCD34およびSMAの発現が寄与している可能性があり、更なる検討が必要である。

F . 研究発表

1 . 論文発表

1) Ogasawara S, Akiba J, Nakayama M, Kusano H and Yano H: Antiproliferative effect of ME3738, a derivative of soyasapogenol, on hepatocellular carcinoma cell lines in vitro and in vivo. Biomedical reports 5: 731-736, 2016.

2) Nomura Y, Nakashima O, Akiba J, Ogasawara S, Fukutomi S, Yamaguchi R, Kusano H, Kage M, Okuda K and Yano H: Clinicopathological features of neoplasms with neuroendocrine differentiation occurring in the liver. J Clin Pathol, 2016.

3) Eto D, Hisaka T, Horiuchi H, Uchida S, Ishikawa H, Kawashima Y, Kinugasa T, Nakashima O, Yano H, Okuda K and Akagi Y: Expression of HSP27 in Hepatocellular Carcinoma. Anticancer research 36: 3775-3779, 2016.

4) Akiba J, Nakashima O, Hattori S, Naito Y, Kusano H, Kondo R, Nakayama M, Tanikawa K, Todoroki K, Umeno Y, Nakamura K, Sanada S, Yamaguchi R, Ogasawara S and Yano H: The expression of arginase-1, keratin (K) 8 and K18 in combined hepatocellular-cholangiocarcinoma, subtypes with stem-cell features, intermediate-cell type. J Clin Pathol 69: 846-851, 2016.

2 . 学会発表

1) 近藤礼一郎, 中島収, 矢野博久. C型肝炎 SVR後の発癌高リスク群を考察する ～ C型肝炎 SVR後に肝発癌がみられた症例の臨床病理学的特徴. 第52回日本肝臓学会総会, 2016年5月19日(木), 20日(金)

G . 知的財産権の出願・登録状況

なし。