

## 特 集

## 肝細胞癌発癌の予防

獨協医科大学 内科学 (消化器)

室久 俊光 菅谷 仁 平石 秀幸

## 1. はじめに

我が国での肝細胞癌 (HCC) の死亡者数は 2004 年の統計では約 3 万人と悪性新生物による死亡の男性では 3 位, 女性では第 4 位をしめている。肝細胞癌の 67.7% は HCV 陽性, 15.0% は HBs 抗原陽性であり, 肝炎ウイルスが関係しない肝細胞癌は少ない<sup>1)</sup>。以上より肝細胞癌の根本的予防は HBV, HCV 感染の根絶であると言える。

HBV については 1986 年以降の母子感染予防対策により垂直感染はほぼ制圧され今後 HBV キャリアーは減少するものと予想されるが, HBV Genotype A の水平感染による慢性化が今後問題となる可能性がある。

HCV の新規感染は輸血製剤のスクリーニングにより非常に低いレベルに抑えられており, わずかな散発性感染があるのみであり長期的には HCV 感染は制圧されるものと考えられる。

従って現在の最も重要な課題は本邦に約 130-150 万人存在する HBV キャリアーと約 190-230 万人存在する HCV キャリアーからの肝細胞癌発癌予防であり, これら肝炎ウイルスキャリアーに対して現在インターフェロン (IFN) を中心とした様々な治療が行われている。本稿では肝細胞癌の発癌予防に対するそれらの知見について概説する。

## 2. HBV

HBV 持続感染は HCC の危険因子であり, その発癌機序は慢性肝炎や肝硬変を経て発癌する HCV と同様の機序以外に, 肝細胞での HBV X gene の組み込みによる直接的な発癌機序が存在するとされている<sup>2)</sup>。本邦での HBs 抗原単独陽性の 645 例の検討ではその HCC 発癌率は 5 年 2.1%, 10 年 4.9%, 15 年 18.8% であった。また発癌の危険因子はアルコール摂取, ICG テスト値であったと報告されている<sup>3)</sup>。

また台湾で行われた 3,653 例の大規模前向きコホート研究では, HBV-DNA  $\geq 10000$  copy/ml が HBe 抗原, 肝硬変の存在, 血清 ALT 値と独立した HCC の強い発

癌予測因子であることが報告された<sup>4)</sup>。

## 1) IFN による肝発癌予防

313 例の HBV に関係した肝硬変患者中 94 例に 6 ヶ月以上の長期 IFN 投与を行い, IFN 投与を行わなかった 219 例と対比した報告では, HCC の発癌は 3 年で 4.5% 対 13.3%, 5 年で 7.0% 対 19.6%, 10 年では 17.0% 対 30.8% であり, IFN 治療は肝癌の発現を抑制し, 特にそれは血清 HBV-DNA の高い症例で顕著であったと報告されている<sup>5)</sup>。

その他に非ランダム化対照試験 1 編<sup>6)</sup> と RCT 1 編<sup>7)</sup>, case-control 試験<sup>8)</sup> の報告があり, IFN 投与が特に肝硬変で IFN 治療に反応した症例で有用であったと報告されている。

したがって, IFN 治療は, 特に血清 HBV-DNA が高値な症例, 肝硬変の症例で HCC 予防のために考慮してよいと考えられる。

## 2) 核酸アナログによる発癌抑制

現在, 本邦で投与可能な核酸アナログは Lamivudine, Adefovir dipivoxil, Entecavir の 3 剤であり, Tenofovir, Clevudine, Emtricitabine, Telbivudine は用いることができない。

Lamivudine については, 651 例の HBV 関連肝硬変または進行した慢性肝炎患者においての RCT の報告がある。436 例で Lamivudine 投与が, 215 例でプラセボが投与され, 平均 32.4 ヶ月の観察期間で Lamivudine 群 3.9% に対してプラセボ群では 7.4% に発癌がみられ Lamivudine は有意に発癌を減らした ( $p=0.047$ )<sup>9)</sup> と報告されている。しかし, Lamivudine を投与した 49% に Lamivudine 耐性変異株の出現を認めており, 長期的に発癌を抑制するかは解決されていない。現在の本邦での HBV に対するガイドライン<sup>10)</sup> では初回投与に Lamivudine は推奨されておらず, 今後本薬剤が HCC 予防目的に投与される機会は多くないと予想される。

現在, 本邦での HBV に対する核酸アナログの第一選択は Entecavir である。Entecavir は Lamivudine にく

表1 C型肝硬変に対するIFN治療のHCC抑制効果についての論文

著者	報告年	平均年齢	症例数	平均観察期間 (月)	HCC 発現 (%)		P 値	文献番号
					治療群	非治療群		
Mazzella	1995	54	284	32 (12-71)	5/193 (3)	9/92 (10)	<0.05	14
Fattovich	1997	55	229	60 (1/153)	7/193 (4)	16/136 (12)		15
Valla	1999	57	99	40 (37-53)	5/47 (11)	9/52 (17)	>0.05	16
Azzaroli	2004	55	60	60	0/30 (0)	9/30 (30)	<0.003	17
Shiratori	2005	54	78	82 (0.5-125)	84/271 (31)	35/74 (47)	0.03	18

表2 慢性C型肝炎に対するIFN治療のHCC発現抑制効果に関する論文

著者	報告年	症例数	経過観察期間 (M)	著効	IFN 治療効果		無治療	文献番号
					再燃	無効		
Imai	1998	419	47	1/151 (0.7)	7/120 (5.8)	20/148 (14)	19/144 (12)	19
Kasahara	1998	1022	36	5/313 (1.6)	9/304 (3)	32/405 (7.9)		20
Tanaka	2000	594	57-67	3/175 (1.7)	5/165 (3)	25/254 (9.8)	33/594 (5.6)	21
Hung	2004	132	37	5/73 (6.8)		11/113 (10)		22
YU	2005	214	68	1/87 (1.1)		12/113 (10.6)	54/342 (11)	23

らべてHBVに対するウイルス量低下に優れており、また耐性株の出現頻度が低いことが知られていることからHCCの予防効果にも優れていることが予想されるが、現在多数例での検討の報告はなく、今後の科学的根拠の集積が望まれる。

### 3) ワクチンによるHBV感染予防

我が国の国際化により水平感染による急性肝炎の原因として、1982年から1990年にはほとんど見られなかったGenotype Aが2001年から2004年の検討では約20%まで増加している<sup>11)</sup>。

従来からのGenotype CやBの急性肝炎では慢性化はほとんど見られなかったが、Genotype Aでは約10%で慢性化を来すとされ今後問題となる可能性がある。HBV感染率が高い台湾ではグローバルワクチン接種が行われており成果を挙げている。本邦でも今後検討されるべきであろう。

## 3. HCV

C型肝炎ウイルスによる慢性肝疾患において発癌に関与する因子は、性別、年齢、肝線維化、インターフェロン治療歴であり、特に線維化ステージはHCC発癌と密接に関係し、年率発癌率はF1:0.45%、F2:1.99%、F3:5.34%、F4:7.8%と報告されている<sup>12)</sup>。

### 1) IFNによる肝発癌予防

#### ① C型肝硬変

C型肝硬変に対するIFN治療がHCCの発現を抑制するか検討する目的に、20編の報告の4,700例についてメタ解析が行われた。その結果は、IFN治療によるSustained virological response (SVR) 症例においてHCCのリスクは減少したが、初回IFN治療が奏功せずその後IFN維持療法を施行した症例ではリスクを下げなかったと報告されている<sup>13)</sup>。

その他のC型肝硬変に対するIFNのHCC予防効果についての論文を表1に示す。VallaらはRCTの結果において、IFN治療を行った45例と行わなかった39例でHCC発生に有意差は認めなかったと報告している。これに対して、Mazzellaら、Azzarolら、Shiratoriらの報告はRCTではないもののIFN治療を行った群と行わなかった群で有意差があることを報告している。

C型肝硬変に対するIFN治療はHCCの予防の観点から考慮すべき治療であると考えられる。

#### ② 慢性C型肝炎

C型慢性肝炎に対するIFN治療後におけるHCC発現についての大規模RCTは今まで報告されていない。これは、発癌率を比較するために無治療群を対照とするIFNの無作為比較試験をすることは倫理的に問題があることに起因すると思われる。

インターフェロン治療効果と肝細胞癌発生のリスクとの関係に関する報告を表2に示す。生化学的著効が達成

されると著明にリスクが低下することが示された。

Yoshida らの報告<sup>12)</sup>では平均4.3年の観察期間においてウイルス学的著効の789例中10例(0.38%)にHCCが発生したのに対して、ウイルス学的非著効1,568例からは76例(1.41%)のHCC発生が認められた。ウイルス排除によりHCC発生が抑制されることが示された。

さらに、IFN投与によってもHCV排除に成功しなかった場合でも、長期間のIFN投与によりALTとAFPの正常化がもたらされるとHCCの発生率が有意に低くなることが報告されている<sup>24)</sup>。

C型慢性肝炎ではIFN治療がHCC発癌予防の観点からも行われるべきである。

### 2) グリチルリチン治療の肝発癌予防

グリチルリチン製剤の注射剤である強力ネオミノファーゲンC(SNMC)は、本邦では慢性肝炎治療として広く用いられてきた。SNMCは慢性肝炎においてALTを低下させ、肝生検組織像改善の効果が認められている。SNMCの肝発癌抑制については1編のretrospectiveな検討がされている。84例のSNMC長期投与を行った症例と109例のSNMC治療を行わなかった症例を対比し、10年での発癌はSNMC群7%であったのに対してSNMC非投与群では12%、危険率は2.49倍であった<sup>25)</sup>。

### 3) その他の薬剤による肝発癌予防

ウルソデオキシコール酸<sup>26)</sup>、ビタミンK、非環式レチノイドにHCC抑制の可能性が報告されている。今後大規模な比較試験による検討が必要である。

## 文 献

- 第18回全国原発性肝癌追跡調査報告 2009.11.1 日本肝癌研究会
- Koike K : Hepatitis B virus X gene is implicated in liver carcinogenesis. *Cancer Lett* **281** : 60-68, 2009.
- Ikeda K, Saitho S, Suzuki Y, et al : Disease progression and hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic viral hepatitis : a prospective observation of 2215 patients. *J of hepatology* **28** : 930-938, 1998.
- Chen C-J, Yang H-Y, Su J, et al : Risk of Hepatocellular Carcinoma Across a Biological Gradient of Serum Hepatitis B Virus DNA Level *JAMA* **295** : 65-73, 2006.
- Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, et al : Interferon decreases hepatocellular carcinogenesis in patients with cirrhosis caused by the hepatitis B virus : A pilot study : *Cancer* **82** : 827-835, 1998.
- Papatheodoridis GV, et al : The long-term outcome of interferon-alpha treated and untreated patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J hepatology* **34** : 306-313, 2001.
- Lin SM, et al : Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B infection. *Hepatology* **29** : 971-975, 1999.
- Lampertico P, et al : Long-term suppression of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B by 24-month interferon therapy. *Hepatology* **37** : 756-763, 2003.
- Liaw YF, et al : Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and Advanced Liver Disease. *New England J medicine* **351** : 1521-1531, 2004.
- Kumada H, et al : Guidelines for the treatment of chronic hepatitis and cirrhosis due to hepatitis B virus infection for the fiscal year 2008 in Japan. *Hepatol Res* **40** : 1-7, 2010.
- 松浦健太郎, 他 : B型肝炎ウイルス遺伝子解析と診療への応用. *Medical Practice* **25** : 1792-1797, 2008.
- Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, et al : Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma : national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. *Inhibition of Hepatocarcinogenesis by Interferon Therapy. Ann Intern Med* **131** : 174-181, 1999.
- Ashwani KS, Amanpal S, Sathya J : Antiviral Therapy Reduces Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Hepatitis C Virus Related Cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* **8** : 192-199, 2010.
- Mazzella G, Accogli E, Aottili S, et al : Alpha interferon treatment may prevent hepatocellular carcinoma in HCV-related liver cirrhosis. *J hepatol* **24** : 141-147, 1996.
- Fattovich G, Glustina G, Degos F, et al : Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C : A retrospective follow-up study of 384 patients : *Gastroenterology* **112** : 463-472, 1997.
- Valla D-C, Chevallier M, Marcellin P, et al : Treatment of hepatitis C virus-related cirrhosis : A randomized, controlled trial of interferon alfa-2b versus no treatment. *Hepatology* **29** : 1870-1875, 1999.
- Francesco A, Esterita A, Giovanni N, et al : Interferon plus ribavirin and interferon alone in preventing hepatocellular carcinoma : A prospective study on patients

- with HCV related cirrhosis. *World J gastroenterol* **10** : 3099-3102, 2004.
- 18) Shiratori Y, Ito Y, Yokosuka O, et al : Antiviral therapy for cirrhotic hepatitis C : Association with reduced hepatocellular carcinoma development and improved survival. *Ann Intern Med* **142** : 105-114, 2005.
- 19) Imai Y, Kawata S, Tamura s, et al : Relation of interferon therapy aqnd hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* **129** : 94-99, 1998.
- 20) Kasahara A, Hayashi N, Mochizuki K, et al : Risk factors for hepatocellular carcinoma and its incidence after interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* **27** : 1394-1402, 1998.
- 21) Tanaka H, Tsukuma H, Kasahara A, et al : Effect of interferon therapy on the incidence of hepatocellular carcinoma and mortality of patients with chronic hepatitis c : A retrospective cohort study of 738 patients. *Int J Cancer* **87** : 741-749, 2000.
- 22) Hung C-H, Lee C-M, Lu S-N, et al : Long-term effect of interferon alpha-2b plus ribavirin therapy on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *J viral hepatitis* **13** : 409-414, 2009.
- 23) Hsieh M-Y, Dai C-Y, Chen S-C, et al : High versus standard doses interferon-alphaq in the treatment of naïve chronic hepatitis C patients in Taiwan : a 10-year cohort study. *BMC infectious diseases* **5** : 27, 2005.
- 24) Arase Y, Ikeda K, Suzuki F, et al : Interferon-induced prolonged biochemical response reduces hepatocarcinogenesis in hepatitis C virus infection. *J Medical virology* **79** : 1485-1490, 2007.
- 25) Arase Y, Ikeda K, Murashima N, et al : The long term efficacy of glycyrrhizin in chronic hepatitis C patients *Cancer* **79** : 1494-1500, 1997.
- 26) Kato J, Miyanishi K, Kobune M, et al : Long-term pklebotomy with low-iron diet therapy lowers risk of development of hepatocellular carcinoma from chronic hepatitis C. *J gastroenterol* **42** : 830-836, 2007.