

C型慢性肝疾患からの肝発癌状況およびインターフェロン治療による発癌抑制効果に関する検討

横井正人 釜本寛之 二本修司
武井伸之 宮原健夫 石田久人
森安史典

東京医科大学内科学第4講座

【要旨】 C型慢性肝疾患からの肝発癌の発生状況およびインターフェロン治療による発癌抑制効果を、血小板値および年齢別に検討した。血小板値の低下は、C型慢性肝疾患の組織学的進展を示すものと考えられている。対象は受診時、血小板値 15万/ml 以下かつ 50歳以上である C型慢性肝疾患 94例とした。平均観察期間は 5.4年であった。肝発癌の発生状況に関する検討では、観察終了時点で 94例中 20例 (21.3%) に肝発癌を認めた。発癌時年齢が 50歳代の 3例では、全例が血小板値 10万/ml 未満であったのに対し、発癌時年齢が 60歳代の 17例では、5例が血小板値 10万/ml 以上であった。高齢者ではより軽度の血小板値の低下で発癌の可能性を考慮すべきと考えられた。インターフェロン治療による発癌抑制効果に関する検討では、著効例からの発癌は認められなかった。血小板値 10万/ml 未満では、年齢を問わずインターフェロン治療による発癌抑制効果は認められなかった。血小板値 15~10万/ml の症例の場合、インターフェロン治療による発癌抑制効果を認めたが、50歳代では著効例を除いても発癌率が低い傾向にあった。以上から C型慢性肝疾患における発癌、インターフェロン治療による発癌抑制効果を検討するにあたり、血小板値および年齢も考慮すべきと考えられた。

はじめに

本邦において、肝細胞癌 (以下肝癌) の発生は年々増加し、年間死亡者数は 3万人を越えている¹⁾。その約 8割は C型肝炎ウイルスが原因とされている²⁾。C型慢性肝疾患からの発癌は、組織学的に進行した症例にみられることが報告されており、C型肝硬変においては、年率 5~7% で肝癌を発症するとされている^{3,4)}。また C型慢性肝疾患に対するインターフェロン治療にて、血中 HCV-RNA の減少、消失のみならず、発癌の抑制効果も報告されている⁵⁾。一方、近年、C型慢性肝疾患からの発癌について、他臓器の癌と同様に年齢もまた危険因子の一つであることが報告されている⁶⁾。従来 C型慢性肝疾患からの発癌、およびインター

フェロン治療の発癌抑制効果は、組織学的進展度別に検討されたものが多く、年齢を考慮した検討は比較的少ない。また C型慢性肝疾患の組織学的進展度は、血小板値で推定できることが報告されている⁶⁾。そこで今回我々は、C型慢性肝疾患患者を血小板値別、年齢別に分け、発癌に関する臨床的背景因子およびインターフェロン治療の発癌抑制効果について検討した。

対象と方法

血小板値 15万/ml 以下かつ 50歳以上で、2年以上の経過観察が可能であった常習飲酒者を除く C型慢性肝炎患者 94例を対象とした。男性 44例、女性 50例、平均観察期間は 5.4年であった。ただし、初診時から 1年以内に肝癌を認めた症例は除外した。インター

2000年4月18日受付, 2001年1月26日受理

キーワード: C型慢性肝炎, 肝癌, インターフェロン

(別刷請求先: 〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1 東京医科大学内科学第4講座 横井正人)

フェロン（以下IFN）治療施行例は、34例であり、非施行例は60例であった。IFN治療施行例は、IFN α またはIFN β を総投与量で240MU以上投与された症例とした。経過観察中に肝癌を認めた症例は20例であり、IFN治療施行例から5例、IFN治療非施行例から15例が発癌した。

年齢を50～59歳（以下A群）、60歳以上（以下B群）の2群に分類した。また組織学的進展度は血小板値で表し、15万/ml以下かつ10万/ml以上（以下H群）、10万/ml未満（以下L群）の2群に分類した。H群は組織学的に改築傾向を伴う慢性肝炎を、L群は肝硬変を示すものと推定される⁶⁾。C型慢性肝疾患からの発癌の背景因子を調べる目的で、発癌20例の発癌時の年齢と発癌時から過去1年間の平均alanine aminotransferase（以下ALT）値および血小板値との関係を検討した。またIFN治療と発癌の関係を検討する目的で、観察開始時点での各年齢別、血小板値別にみたIFN施行例と非施行例の発癌率を比較検討した。IFN施行例と非施行例は、それぞれAH群では20例、20例、AL群では3例、8例、BH群では9例、19例、BL群では、2例、13例であった。発癌率は年間あたりの肝癌発生率で表した。肝癌の診断は腹部血管造影にて行った。なおIFN治療の効果判定は、著効例（complete response以下CR）をIFN治療終了後6ヶ月以上ALT値が正常でかつHCV-RNAが陰性である症例とし、それ以外を非著効例（no response以下NR）とした。HCV-RNA量はDNAプローブ法にて測定し、0.5 Meq/ml未満を低ウイルス量、0.5 Meq/ml以上を高ウイルス量とした。統計処理はWilcoxon 2-Sample Testにて行い、危険率5%以下を有意差ありとした。

結 果

1) 発癌症例の発癌時の年齢とALT値の関係

経過観察中に肝癌を発症した患者は20例であった（Table 1）。肝発癌患者20例の平均ALT値は78.1±34.6 IU/mlであった。肝発癌患者のALT値と発癌時の年齢に相関関係は認めなかったが、肝発癌時に年齢がB群であった17例中4例（23.5%）はALT値が50 IU/ml以下であった。（Fig. 1）

2) 肝発癌時の年齢と血小板値の関係

肝発癌患者の血小板値と発癌時の年齢に相関関係は認めなかったが、発癌時に年齢がA群であった3例

Table 1 Clinical features of the 20 patients found to have hepatocellular carcinoma during the study. Platelet count and serum ALT level were expressed as the mean a year before diagnosis of hepatocellular carcinoma.

Patient number	Age	Platelet count	ALT
1	64	15	44
2	67	14.7	51
3	60	8.6	126
4	67	8.7	98
5	64	9.9	144
6	79	6.7	33
7	63	8.6	34
8	69	9.0	118
9	57	6.3	147
10	76	7.7	63
11	58	5.3	89
12	72	10.5	51
13	70	7.6	71
14	71	9.6	110
15	66	7.8	40
16	74	12.0	55
17	61	6.8	79
18	59	4.9	57
19	66	6.1	71
20	63	14.9	80

ALT: alanine aminotransferase (IU/ml)

Platelet count: $\times 10^4$ /ml

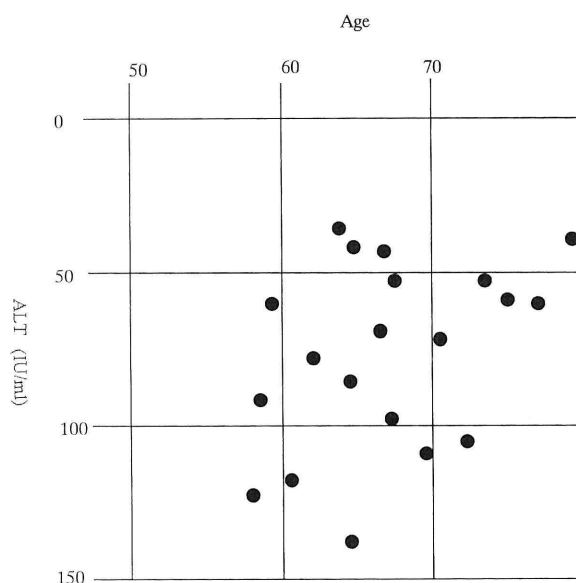


Fig. 1 Correlation between serum ALT level and age of the 20 patients found to have hepatocellular carcinoma. No correlation between serum ALT level and age was recognized.

ALT: alanine aminotransferase

では、血小板値は全例L群であった。また肝発癌時に年齢がB群であった17例中5例(29.4%)は血小板値はH群であった。(Fig. 2)

3) IFN 治療効果

IFN 治療施行全34例の著効率は34例中6例(17.6%)であった。L群では著効例を認めなかった。AH, BH 群の著効率はそれぞれ20例中2例(10%), 9例中4例(44.4%)であった。低ウイルス量群での著効率は、AH群では3例中2例(66.7%), BH群では6例中3例(50%)であった。高ウイルス量群での著効率は、AH群17例では著効を認めず、BH群では3例中1例(33.3%)であった。(Table 2)

4) IFN 治療の有無における発癌状況

IFN 治療施行例と非施行例の発癌率を比較するとAH群でそれぞれ1.2%, 3.0%, AL群で9.0%, 7.6%, BH群で3.0%, 5.9%, BL群で33.3%, 2.8%であった。BL群では有意にIFN 治療施行例で発癌率が高かった。CR例からの発癌は1例もなく全例NR例からであった。NR例からの発癌率はAH群で1.3%, BH群で5.0%であった。(Table 3)

考 察

C型慢性肝疾患からの発癌について、年齢が危険因

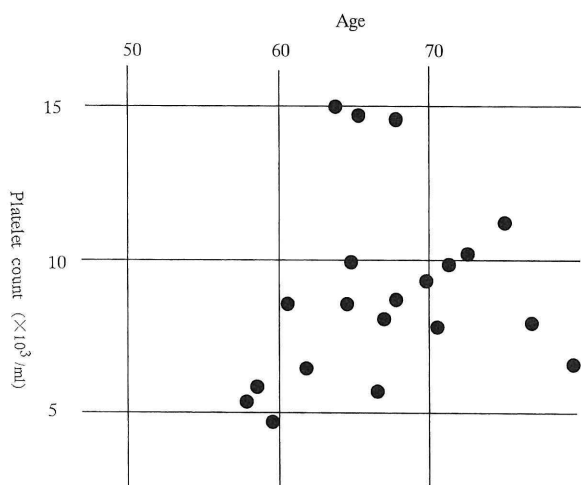


Fig. 2 No Correlation was found between platelet count and age of the 20 patients found to have hepatocellular carcinoma.

Table 2 The rate of virus eradication by interferon therapy in relation to age and platelet count. Virus load was measured by DNA probe assay.

	H		L	
	low virus load n	high virus load n	low virus load n	high virus load n
A	2/3 (66.7%)*	0/17 (0%)*	—	0/3 (0%)*
	total 2/20 (10%)*		total 0%*	
B	3/6 (50%)*	1/3 (33.3%)*	0/2 (0%)*	—
	total 4/9 (44.4%)*		total 0%*	

low virus load : <0.5 Meq/ml
 high virus load : ≥0.5 Meq/ml
 H : 10×10⁴/ml ≤ platelet count ≤ 15×10⁴/ml
 L : platelet count < 10×10⁴/ml
 A : 50 years old ≤ age < 60 years old
 B : age ≥ 60 years old
 * viral eradication rate and its percentage

Table 3 Comparison of the incidence of hepatocellular carcinoma between the interferon-treated group and untreated group in relation to age and platelet count. The incidence of hepatocellular carcinoma was significantly higher in patients treated by interferon than those not treated in the BL group.

	H		L	
	treated group n	untreated group n	treated group n	untreated group n
A	1.2%*	3.0%*	9.0%*	7.6%*
	CR group n=2	NR group n=18		
	0%*	1.3%*		
B	3.0%*	5.9%*	33.3%*	2.8%*
	CR group n=4	NR group n=5		
	0%*	5.0%*	P < 0.05	

CR : complete response NR : no response
 * Incidence of hepatocellular carcinoma : %/year/person

子の一つであることが報告されているが、年齢別に検討した報告は少ない。自験例ではC型慢性肝疾患からの発癌は、年齢50歳未満、血小板値15万/ml以上の症例ではまれであった。そこで今回、年齢50歳以上、血小板値15万/ml以下のC型慢性肝疾患患者を肝癌の高リスクグループと考え、これらの症例を年齢別に2群に分類し、肝癌の発生状況およびIFNによる発癌抑制効果を検討した。

C型慢性肝炎、肝硬変からの発癌は、多羅尾らによれば、持続する炎症がプロモーターのひとつであり、発癌の抑制にはALTを低値に保つことを必要とし、80 IU/mlが目標であると報告している⁷⁾。多羅尾らの報告とは、観察期間の違いはあるものの、今回の検討では、発癌時から過去1年間の平均ALT値が80 IU/ml以上の症例は20例中8例(40%)であった。また肝発癌時の年齢がA群の場合、全例ALT値が50 IU/ml以上であったのに対して、B群の場合、23.5%の症例でALT値50 IU/ml以下であった。以上から、高齢になるに従い、ALT値が明らかな高値を示さなくとも、発癌を考慮すべきと考えられた。肝発癌時の年齢と血小板値の関係では、発癌時の年齢がA群の場合、全例が血小板値はL群であった。これに対し、発癌時の年齢がB群の場合、29.4%は血小板値はH群であった。以上から、血小板値と発癌時の年齢に相関関係は認めなかったが、加齢に伴い、より軽度の組織学的進展で発癌し得る可能性が考えられた。これらのことからC型慢性肝疾患からの発癌は、年齢の経過に従い、肝硬変に至った症例からの発症より、ALTが肝硬変に至るほど高値でなくとも、前肝硬変の段階での発症へ移行し得ると考えられた。いずれにしても、C型慢性肝疾患からの発癌の抑制には、組織学的進展を抑制することが重要であると考えられた。

IFN治療の発癌への影響に関する検討では、H群ではIFN施行例が非施行例に比べ発癌率は低い傾向にあった。著効例からの発癌はみられなかったが、AH群では著効例を除いてもIFN施行例での発癌率が低い傾向にあった。ウイルス量が多く著効が困難な症例であっても、AH群ではIFN治療により発癌率が低下する可能性が示唆された。BH群では著効が44.4%に得られたが、これは年齢的なことを考慮しウイルス量が少ない症例を選択したためと考えられる。著効例を

除くとIFN施行例の発癌率は非施行例と同程度となった。BH群では年齢的なことを考慮すると、ウイルス量が少なく著効が期待できる症例に限り、IFN治療を考慮すべきと考えられた。なお今回の検討では、BH群であっても低ウイルス量であれば50%に著効が得られた。これらの症例が肝癌の高リスクグループであることを考慮すると、年齢のみでIFN治療の適応から除外すべきではないと考えられた。L群では、IFN施行例の方が非施行例に比べてむしろ発癌率は有意に高かった。症例数が少ないので、L群でのIFN治療による発癌の促進の有無を判断することはできないが、少なくともL群の症例に発癌を抑制する目的で、IFN治療を施行する有効性は確認できなかった。

結 論

C型慢性肝疾患における発癌、IFN治療による発癌抑制効果を検討するにあたり、血小板値に加えて、年齢も考慮すべきと考えられた。

文 献

- 1) 日本肝臓学会：肝がん白書。5～6, 1999
- 2) 日本肝臓学会：肝がん白書。38～39, 1999
- 3) Ikeda K, Saitou S, Koida I, Arase Y, Tsubota A, Chayama K, Kumada H, Kawanishi M: A multivariate analysis of risk for hepatocellular carcinoma: a prospective observation of 795 patients with viral and alcoholic cirrhosis. *Hepatology* **18**: 47～53, 1993
- 4) Takano S, Yokosuka O, Imazeki F, Tagawa M, Omata M: Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B and C: A Prospective study of 251 patients. *Hepatology* **21**: 650～685, 1995
- 5) Kasahara H, Hyashi N, Mochizuki K, Takayanagi M, Yoshioka K, Kakumu S, Iizima A, Kiyosawa K, Hino K, Okita K: Risk factors for hepatocellular carcinoma and its incidence after interferon treatment in patients with chronic hepatitis type C. *Hepatology* **27**: 1394～1401, 1998
- 6) 白鳥康史：慢性肝炎、肝硬変から肝癌へ。 *Medical Practice* **15**: 1110～1117, 1998
- 7) Terao K, Takemiya S, Tamami S, Sugimasa Y, Ohkawa S, Araki M, Tanabe H, Shimizu A, Yoshida M: Relationship between the recurrence of hepatocellular carcinoma (HCC) and serum alanine aminotransferase levels in hepatectomized patients with hepatitis C virus-associated cirrhosis and HCC. *Cancer* **79**: 688～694, 1997

Incidence of hepatocellular carcinoma and effect of interferon on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis type C

Masato YOKOI, Takayuki KAMAMOTO, Syuzi NIKI, Nobuyuki TAKEI,
Tateo MIYAHARA, Hisato ISHIDA, Fuminori MORIYASU

The Fourth Department of Internal Medicine, Tokyo Medical University

ABSTRACT

Hepatocellular carcinogenesis and the effects of interferon (IFN) therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis C were determined according to platelet count and age. It is reported that platelet count significantly decreased in accordance with the histological progression of chronic hepatitis C. The present study was conducted in 94 patients with chronic hepatitis C who were above 50 years old and had a platelet count under $15 \times 10^4/\text{ml}$. The average period of observation was 5.4 years. The incidence of hepatocellular carcinoma (HCC) at the end of the observation period was 21.3% (20 of 94). Three patients who were found to have HCC in their 50s all had a platelet count under $10 \times 10^4/\text{ml}$, whereas of 17 patients who were found to have HCC in their 60s, 5 patients had a platelet count above $10 \times 10^4/\text{ml}$. These results suggested that the hepatocellular carcinogenesis rate might be increased with slight decrease of a platelet count in advanced patients with chronic hepatitis C. HCC did not develop in complete responders to IFN therapy. The effect of IFN to prevent carcinogenesis was not observed in patients who had a platelet count under $10 \times 10^4/\text{ml}$, regardless of age. In patients who had a platelet count from $10 \times 10^4/\text{ml}$ to $15 \times 10^4/\text{ml}$, the effect of IFN was noted. Especially in sixth-decade patients, the effect of IFN was noted even after exclusion of complete responders. The present study suggested that not only platelet count but also age should be taken into account in regard to hepatocellular carcinogenesis and the effects of IFN therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis C.

<Key words> Chronic hepatitis type C, Hepatocellular carcinoma, Interferon
