

解説

慢性肝炎から肝癌へ

吉岡 健太郎*

緒言

近年肝癌は急速に増加しており、年間2万人以上の人が肝癌で死亡している。男性の癌で3番目、女性では4番目に多い癌である。

肝癌は慢性肝炎から肝硬変を経て最終結果として発生して来る特殊な癌であり、その原因のほとんどが肝炎ウイルスである。そのために慢性肝炎患者を慎重に経過観察することにより、効率よく肝癌を早期発見することができる。また慢性肝炎の段階で治療し、治してしまうことにより、将来の肝癌の発生を防ぐ事が出来る。その意味で、慢性肝炎患者の予後に関して医師の責任は非常に大きい。

1. 肝炎ウイルス

肝癌のほとんどは肝炎ウイルスによる慢性肝炎から発生する。B型肝炎ウイルスとC型肝炎ウイルスが原因で、近年増えているのはC型肝炎ウイルスである。最近の肝癌の85%はC型、10%がB型肝炎ウイルスによると言われている。したがって肝障害のある患者でB型とC型肝炎ウイルスの存在を調べることが必須となる。

2. 慢性肝炎の自然経過

急性肝炎の既往のあることもあるが無いことが多い、慢性肝炎の時期に見つかることが多い。長い慢性肝炎の時期を経て10年、20年かけて肝硬変へと進む。その後また10年程度で肝癌が発生する。

もちろんすべてのC型肝炎ウイルス感染者がこのような経過をたどるわけではない。ウイルスが持続的に体内に存在しているのに、ほとんど肝炎を起こさない人や、軽い肝炎のみで長期間を経ても肝硬変に進むことがない人も多くみられる。

3. 肝癌の早期発見

肝癌発生の危険率は慢性非活動性肝炎で年間0.5%、慢性活動性肝炎軽症型で1.5%、重症型で3%、肝硬変で7%であり、肝臓の病変が進展するほど肝癌の危険が高くなる¹⁾。特に肝硬変と慢性活動性肝炎重症型では10年間で肝癌発生率はそれぞれ70%と30%に上り、肝癌の発生を常に念頭において、適切な検査をしなければならない。

肝疾患の進展度を診断するには、肝生検が最も有用であるが、血液検査でおおよその推定するには凝固系、コリンエステラーゼ、アルブミンなどの低下が役立つ。血小板は最近東大第二内科の小侯教授が力説されているように、もっとも簡便に肝疾患の進展度を推定できる。また各種画像診断も肝疾患の進展度について有用な情報を与えてくれる。

肝癌の早期発見にAFPやPIVKA IIの腫瘍マーカーは余り有効ではない。確実に見つけるには、腹部超音波検査(US)が最も有用である。MRも有効だが、普及率が低いので、自ずと検査の回数が制限される。

4. 肝癌の予防としてのC型慢性肝炎のインターフェロン治療

慢性肝炎はほとんど症状もなく、それ自体治療

* 名古屋大学医学部第三内科

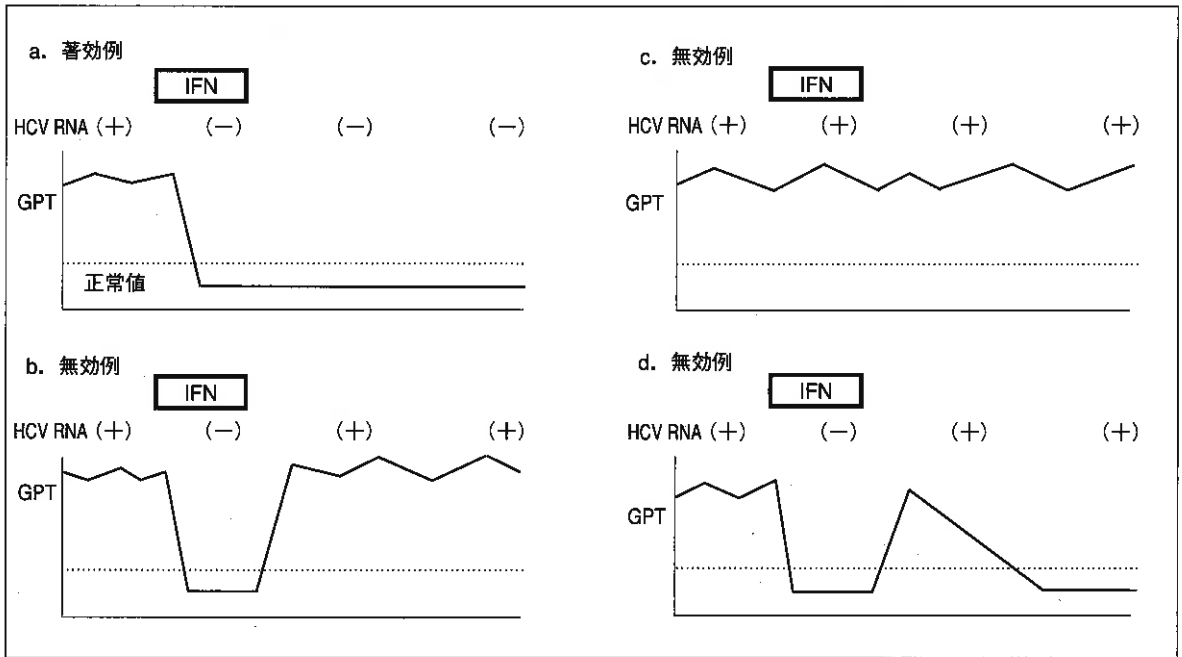


図1 インターフェロン治療経過の代表的パターン

を必要とするような病態ではない。しかし将来、肝硬変へと進展し、肝臓が発生して来る可能性を考慮すると、治療の必要性が出て来る。

GPT値が100 IU/lを越える程度では、ごく軽い肝障害という印象を持つかも知れないが、その程度の肝障害でも、長期観察すると高頻度に肝硬変へと進展し肝臓を発症しているので、この段階からの治療が必要になって来るのである。

インターフェロン（以下IFN）は、C型慢性肝炎を完全に治してしまえる唯一の治療法である。以下C型慢性肝炎のIFN治療について述べる。

5. IFN標準投与方法

IFNの投与方法は最初の2週から4週は連日投与し、引き続き計6ヵ月間週3回投与を続けるという方法が一般的である。一回の投与量は600万単位（6MU）から1000万単位（10MU）であり、総投与量は480MUから800MUになる。

著効率は総投与量480MUで35%、800MUで

45%程度である。

6. IFN治療経過の代表的パターン（図1）

著効例ではIFN投与によりウイルスは消失し、GPT値も正常化し、IFN治療終了後もその状態が続く。無効例の典型例では、IFN治療によりウイルスは消失し、GPT値も一旦正常化するが、治療終了後にウイルスは再出現し、GPT値も上昇する。IFN治療によりウイルスも消失しなければGPT値も正常化しないという、IFNがほとんど無効な症例もある。また興味深い例として、IFN治療終了後にウイルスは再出現し、GPT値も一旦上昇するが、その後徐々に正常化して、ウイルス陽性なままなのに、GPT値正常が続く症例が、全IFN治療患者の10%足らずにみられる。このような例はしばらくするとまたGPT値が上昇することもあるが、GPT値正常が続いている間だけは肝疾患の進展はある程度抑制できているかもしれない。しかし、この点について今後の検討が必要である。

表1 肝疾患の進展度とgenotypeの頻度

genotype	慢性非活動性疾患	慢性活動性肝炎軽症	慢性活動性肝炎重症	肝硬変	肝癌	計
1b	29 (71%)	35 (61%)	33 (64%)	38 (79%)	39 (74%)	174 (69%)
2a	8 (20%)	15 (26%)	9 (17%)	7 (15%)	7 (13%)	46 (18%)
2b	1 (2%)	5 (9%)	7 (13%)	0	4 (7%)	17 (7%)
混合型	0	1 (2%)	2 (4%)	2 (4%)	0	5 (2%)
分類不能	3 (7%)	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)	3 (6%)	9 (4%)
計	41	57	52	48	53	251

(名古屋大学医学部第三内科)

7. 治療効果に影響する因子

IFN治療は期待されたほど著効率が高くなく、また頻度は多くないが重篤な副作用もあるので、治療前に治療効果を予測し、それによって治療するかどうかを決定すべきである。IFN治療効果には、genotype、ウイルス量、肝疾患の進展度などが影響することが知られており、これらから治療効果のある程度予測できる。

8. genotype

genotype分類は、初期には岡本らの分類 (I、II、III、IV) が使用されていたが、その後多くの新しいgenotypeが見つかり、最近ではSimmondsらの分類 (1a、1b、2a、2b、それぞれI、II、III、IVに対応) が使われることが多くなっている。日本では、1bが60~70%、2aが10~20%、2bが数%を占めており、他のgenotypeの頻度は少ない。genotypeの頻度は各地域ごとに多少異なっている。

1bは、各種のgenotypeの中でもIFN治療が効きにくく、著効率は20%程度である。一方2a、2bは60%程度の著効率が得られる²⁾。

9. genotypeと肝疾患の進展

genotypeによりIFN治療効果に明らかな差があることから、genotypeによって肝疾患の進展の仕方にも差がある可能性が示唆されている。すなわち1bは肝硬変に進展し易く、2a、2bは進展しにくいと言われている。しかし我々は、肝硬変、肝癌におけるgenotypeの頻度と慢性肝炎での頻度には、

明らかな差がないことから、genotypeによる病気の進展の差は、仮にあっても僅かであると考えている (表1)。

10. serotype

genotypeはこれまでpolymerase chain reaction (PCR) によりウイルス遺伝子を増幅し、その遺伝子配列の違いから判定されていた。しかし最近患者血中にあるgenotypeに特異的な抗体を測定することにより、ウイルスの型が分類できるようになり、serotypeと呼ばれている。genotypeの1a、1bがserotypeの1型に、2a、2bが2型に一致している。genotypeに比較して検査方法が簡便なので、今後はserotypeが主流になって来るであろう。

11. ウイルス量と治療効果 (表2)

IFN治療効果に影響する因子として現在最も一般的に臨床の場で使われているのは、ウイルス量である。これまではbranched DNAプローブ法のみであったが、最近アンプリコアモニターが保険収載された。ウイルス量が少ないほど、IFN治療が著効となる頻度は高く、ウイルス量の多い患者では、IFN治療効果はほとんど期待できない³⁾。

12. ウイルス量と肝疾患の進展

ウイルス量はIFN治療効果に影響することから、肝疾患の進展にも関係するかもしれない、と思うのはもっともな考えである。患者さんも、ウイルス量が多いといわれると、病気の程度がひどいの

表2 ウイルス量と治療効果

bDNAプローブ法		アンプリコアモニター	
ウイルス量 (Meg/ml)	著効率	ウイルス量 (Kコピー/ml)	著効率
<0.5	88% (14/16)	≤10	78% (43/56)
0.5~1	56% (5/9)	10< ≤100	36% (16/47)
1~10	30% (6/20)	>100	12% (17/137)
10~	15% (2/13)		

(信州大学医学部第二内科) (東京大学医学部第二内科)

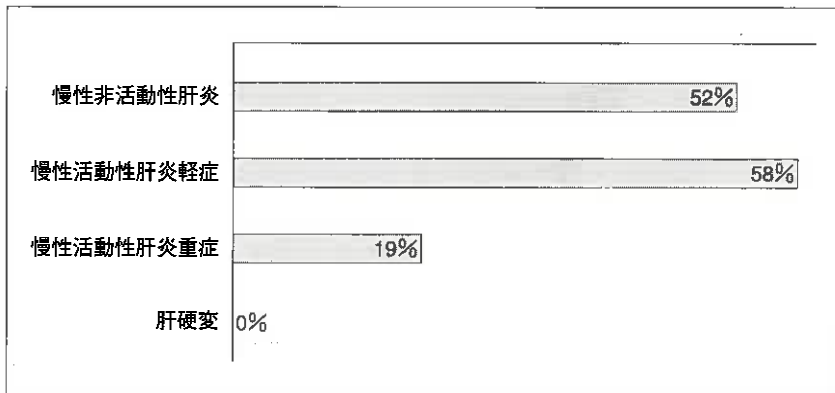


図2 肝疾患進展度と治療効果

かと心配になって来る。しかし肝疾患の進展度とウイルス量との関係を検討した結果を見ると、ウイルス量が多い方が、肝疾患が進展し易く、少なければ進展しにくいということはなさそうである。

13. 肝疾患の進展度とIFN治療効果 (図2)

IFN治療効果に影響する因子として三番目にあげられるのは、肝疾患の進展度である。肝疾患が進展してくると、IFN治療の著効率は低下して来る。肝疾患が進展してくればくるほど、肝癌が発生し易くなり、治療の必要性が高くなって来るので、進展例ほど治療が効きにくくなるというのは、皮肉な結果である。しかし最近では、病変の進展

した症例でも積極的に治療を行うことにより、ある程度の治療効果が得られるとの報告もある⁴⁾。

結論

C型慢性肝炎のIFN治療は治療効果の予測、IFN治療の必要性、副作用などを考慮して慎重に決定すべきである。IFN治療は、無闇やたらとすべきものではないし、慎重になりすぎて全然しないというのでは、折角治る可能性のある患者を放置して肝硬変、肝癌へとむざむざ進行させてしまうことになる。

またある程度進行してしまった患者では、肝癌の発症を念頭において定期的なUSによる検索が必要である。

【文 献】

- 1) 白鳥康史 他：インターフェロン治療と肝癌発生抑制.
日本内科学会雑誌 84：2038-2042,1995.
- 2) Yoshioka K, et al：Detection of hepatitis C virus by polymerase chain reaction and response to interferon- α therapy：relationship to genotypes of hepatitis C virus.
Hepatology 16：293-299,1992.
- 3) 加藤直也, 他：Competitive RT-PCR (CRT-PCR) 法によるC型肝炎ウイルス量の測定とインターフェロン治療効果. 肝臓 32：750,1991.
- 4) Nishiguchi S, et al：randomized trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. Lancet 346：1051-1055,1995.