<症例報告>

C 型肝炎に対するインターフェロン治療著効 20 年後に
肝細胞癌を発症した 1 例

岡部 純弥^{1)*} 福田 和人¹⁾ 岩本 剛幸¹⁾ 山縣 洋介¹⁾ 谷 瑞季¹⁾
安岡 秀高¹⁾ 八木 麻衣¹⁾ 大西 孝典¹⁾ 小来田幸世¹⁾ 澤井 良之¹⁾
井倉 技¹⁾ 山口 典高¹⁾ 松本 康史¹⁾ 中原 征則¹⁾ 大橋 寛嗣²⁾
丸川 太朗³⁾ 前田 祐一⁴⁾ 篠村 恭久¹⁾ 今井 康陽¹⁾

要旨：症例は 86 歳，男性．1993 年（66 歳時）に腹腔鏡下肝生検にて C 型肝炎と診断され，インターフェロン $\alpha 2a$ (IFN- $\alpha 2a$) の 24 週間投与によりウイルス学的著効 (sustained virological response, SVR) を得た．その後も肝機能は正常化していたが，2013 年 1 月スクリーニング目的で行われた腹部超音波検査にて肝 S8 に径 15 mm 大の腫瘍を認めた．腹部造影超音波検査，EOB 造影 MRI にて肝細胞癌と診断し，肝動脈塞栓術，ラジオ波焼灼術を施行した．IFN 治療による SVR 後 20 年を超えて肝細胞癌を発症した例はこれまで報告がなく，肝硬変症例に対しては SVR 後も長期間の慎重な経過観察が必要であると思われた．

索引用語： 肝細胞癌 C型肝炎 インターフェロン SVR 長期間

はじめに

C 型肝炎，肝硬変に対するインターフェロン (IFN) 治療によりウイルス学的著効 (sustained virological response, SVR) が達成されると，炎症の鎮静化が得られ，肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) の発症リスクは有意に低下する^{1)~6)}．しかし，近年 SVR 達成後に HCC を発症した報告が増加している．多くの場合 SVR 後 10 年以内の発症とされているが，11-18 年経過して発症した報告も散見される^{7)~10)}．今回我々は SVR20 年後に肝細胞癌を発症し，肝動脈塞栓術 (TACE) ・ラジオ波焼灼術 (RFA) にて治療した 1 例を経験したので文献的考察を加えて報告する．

症 例

症例：86 歳，男性．

主訴：特になし．

既往歴：高血圧症，前立腺肥大症，脊柱管狭窄症，手術歴・輸血歴はなし．

家族歴：特記事項なし．

飲酒歴：日本酒 1 合/日．

喫煙歴：なし．

現病歴：1993 年に肝機能障害の精査目的で A 病院を受診し，AST 117 IU/L，ALT 138 IU/L と上昇，PLT 6.8 万/ μ L と低下を認め，HCV 抗体陽性，逆転写 PCR 法で HCV-RNA 4.5 LogIU/mL，HCV セロタイプ 2 より C 型肝炎が疑われた．AFP 5.0 ng/mL と腫瘍マーカー上昇は認めなかった．腹腔鏡下肝生検 (Fig. 1) により，C 型肝炎 (A1F4) と診断され，IFN- $\alpha 2a$ を 600 万単位 2 週間連日投与後 600 万単位週 3 回 22 週間投与により SVR を得た．その後，B 病院にてスクリーニング目的で年 2 回腹部超音波検査・血液検査を施行されていた．その間 AST・ALT は 30 IU/L 未満であり，AFP も 5 ng/mL 未満を維持していた．血小板数も次第に増加し，正常範囲内まで改善していた．2013 年 1 月に腹部超音波検査にて肝 S8 に 15 mm 大の高エコー腫瘍を認め，精査加療目的で当科を紹介受診となった．

入院時現症：身長 166 cm，体重 59 kg，BMI 21.4 kg/

- 1) 市立池田病院消化器内科
- 2) 市立池田病院病理診断科
- 3) 市立池田病院放射線科
- 4) まえだクリニック

*Corresponding author: j.okabe.0819@gmail.com

<受付日 2015 年 10 月 3 日> <採択日 2015 年 11 月 23 日>

Fig. 1 Laparoscopic images before IFN therapy. Surface of the liver showed cirrhotic pattern.

Fig. 2 Ultrasonography showed a slightly high echoic nodule with a diameter of 15 mm in segment 8 of the liver.

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		γ-GTP	37 IU/L
WBC	7360 /μL	BUN	20 mg/dL
RBC	417 × 10 ⁴ /μL	Cre	0.7 mg/dL
Hb	13.7 g/dL	T-chol	174 mg/dL
Ht	40 %	Glu	108 mg/dL
PLT	18.7 × 10 ⁴ /μL	HbA1c	5.7 %
Coagulation		Tumor markers	
PT	96.5 %	AFP	2.4 ng/mL
PT-INR	1.02	PIVKA-II	23 mAU/mL
Blood Chemistry		CEA	1.3 ng/mL
TP	7.4 g/dL	Virus markers	
Alb	3.7 g/dL	HCvAb	(+)
T-Bil	0.5 mg/dL	HCVRNA	(-)
AST	23 IU/L	HBsAg	(-)
ALT	16 IU/L	HBsAb	(-)
LDH	190 IU/L	HBcAb	(+)
ALP	301 IU/L	HBV-DNA	(-)

m², 体温 36.5℃, 呼吸数 12 回/分, 脈拍 57/分, 整, 血圧 118/65 mmHg, 眼瞼結膜に貧血なし, 眼球結膜に黄染なし, 表在リンパ節の腫脹なし, 皮疹なし, 呼吸音は清, 心音は整であり, 心雑音なく, 腹部は平坦かつ軟であり圧痛を認めなかった. 肝臓・脾臓を触知せず, 両下腿に浮腫を認めず, くも状血管腫や手掌紅斑を認めなかった.

入院時検査所見：

血液生化学検査所見 (Table 1)：Hb 13.7 g/dL と貧血は認めず, 血小板数は 18.7 万/μL と正常範囲であった. 肝胆道系酵素の上昇を認めず, PT 96.5%, Alb 3.7 g/dL と肝機能は保たれていた. 腫瘍マーカーは CEA 1.32 ng/mL, AFP 2.41 ng/mL, PIVKA-II 12 mAU/mL と正常範囲内であり, HCV 抗体は陽性, HCV-RNA はリアルタイム PCR 法で陰性, HBs 抗原は陰性, HBc 抗体は陽性, HBs 抗体陰性, HBV-DNA はリアルタイム PCR 法で陰性であった.

胸部 X 線写真：特記すべき異常は認めなかった.

腹部超音波検査 (Fig. 2)：肝 S8 ドーム下に 15 mm × 9 mm 大の淡い高エコー腫瘍を認めた.

腹部造影超音波検査 (Fig. 3)：肝 S8 に post-vascular phase で欠損像を示し, re-injection で早期濃染を呈する 15 mm 大の腫瘍を認めた.

EOB 造影 MRI (Fig. 4)：肝 S8 に動脈相で濃染し, 門脈相, 肝細胞造影相で低信号を呈する 15 mm 大の腫瘍を認め, 同病変は拡散強調画像・T2 強調画像で高信号を呈した.

臨床経過：画像検査の結果より肝細胞癌と診断し, 2013 年 3 月に腹部血管造影を行い, 肝 S8 の 15 mm 大の多血性腫瘍に対し, TACE を施行した. 同年 5 月に RFA を追加し, 良好な焼灼域を得た (Fig. 5). 非癌部の生検結果 (Fig. 6) は一部に bridging fibrosis を認めるが, 炎症性細胞浸潤は認めず, AOF2 と判定した. 2014 年 11 月時点で明らかな再発を認めずに経過している.

Fig. 3 a) Early arterial phase of contrast-enhanced ultrasonography with Sonazoid showed early enhancement of the tumor. b) In the post vascular phase, the region showed perfusion defect.

Fig. 4 a) Arterial phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI showed early enhancement of the tumor. b) In the portal phase, the tumor showed a washout pattern. c) In the hepatobiliary phase, the tumor showed clear hypointensity.

考 察

HCV 感染が持続すると炎症の持続により肝線維化が進行し、肝硬変や肝細胞癌に至る¹¹⁾。C 型肝炎治療の目標は HCV 持続感染によって惹起される慢性肝疾患の長期予後の改善および肝発癌の抑止である。C 型慢性肝炎に対する治療終了後 SVR が得られれば、C 型肝炎からの発癌リスクは有意に低下するが^{4)~6)}、SVR 達成例にお

いて C 型肝炎患者の高齢化に伴い HCC を発症する症例が増加している⁶⁾。SVR 後の発癌率は対象や治療によって異なるが、3 年で 0.5-2.0%、5 年で 1.4-8.8%、10 年で 1.4-11% と報告されており¹²⁾、多くの場合 SVR 後 5 年以内の発癌とされている。しかし、近年 SVR 後 15 年以上経過して発癌する症例の報告も散見され^{7)~10)}、SVR 後の HCC スクリーニングの期間について一定の見解は

Fig. 5 Dynamic enhanced CT after RFA treatment showed ablation area with enough margins around the tumor.

ない。

我々が検索した限り、本邦では SVR 後 15 年以上経過してから発癌した報告は 6 例認め^{7)~10)}、SVR15 年後の発癌が 3 例、18 年後の発癌が 3 例であった (Table 2)。しかしながら、SVR 後 20 年以上経過して発癌した症例はまだ報告されておらず、本症例が最長年であった。上記症例の平均年齢は 74.3 (67-84) 歳で、男性 5 例、女性 1 例であり、腫瘍径の平均は 35.2 (15-90) mm であった。肝生検組織の炎症については判明している全症例で改善していた。IFN 治療前の肝線維化は F4 が 1 例、F3 が 2 例、F2 が 2 例で、経過を追っている 4 例中 2 例において SVR 前後で線維化の改善を認めたが、本例のように F4 から F2 まで顕著な改善を見た症例からの発癌はなかった。また、ALT については判明している全症例で改善していたが、3 例において発癌時に 40 IU/L 以上の高値を示していた。多飲歴を認めたのは 1 例であった。本症例を含め、SVR 後 15 年以上経過して発癌した症例は全て HBsAg 陰性であったが、HBcAb は測定された 4 例中 3 例で陽性であった。2 例に手術が施行され、3 例には TACE 併用 RFA が施行されていた。本例は過去の報告と比較して、最も高齢で、SVR 後発癌までの期間が非常に長いこと、AFP が正常範囲内で推移しており、肝線維化・ALT が著明に改善しているにもかかわらず発癌していることが特徴的であった。

SVR 後発癌の risk factor として男性・高齢・線維化進行例が報告されている¹²⁾¹³⁾。また Oze ら¹⁴⁾、Asahina

ら¹⁵⁾は IFN 治療後の AFP 高値を SVR 後発癌の risk factor と報告しており、Arase らはアルコール多飲も SVR 後発癌の risk factor であったと報告している¹⁶⁾。それ以外にも、ALT・AST 高値や糖尿病・肥満などが SVR 後発癌の risk factor として報告されている¹²⁾¹³⁾。また、血清中の HBs 抗原陰性でも、血清もしくは肝内に HBV-DNA が存在する潜在的 HBV 感染による発癌についての報告も散見され¹⁷⁾、SVR 後発癌の一因となっている可能性も考えられる。本症例においては男性・高齢・IFN 治療前の線維化進行が SVR 後発癌の risk factor に合致している。アルコール多飲歴はなく、自己免疫性肝炎・NASH も否定的であり、発癌時の肝組織は AOF2 であり、肝硬変が改善しているにもかかわらず発癌していた。HBcAb 陽性者の肝組織には高頻度に HBVDNA が検出され、潜在型の HBV 感染が存在すると考えられる¹⁸⁾¹⁹⁾。このような Occult HBV infection が非 C 型 HCC の一部に関与する可能性が報告されている²⁰⁾²¹⁾。Tamori らは C 型肝炎 SVR 後の HCC 16 例中 12 例に HBVDNA を検出したと報告し、Occult HBV infection は SVR 後発癌の重要な危険因子であると述べている¹⁷⁾。さらに、肝硬変がなく、SVR 後長期間経過して発癌した症例でより高頻度で検出されると報告している。本症例では、発癌時の肝組織中の HBVDNA の検討が行えていないが、潜在型の HBV 感染が存在し、SVR 後長期間経過後の発癌に関与した可能性は考えられる。また、肝細胞癌の発育速度は slow type であれば、直径 2 cm になるまで 13.3 年かかるという報告もあり²²⁾、SVR 時に癌を有していた可能性は否定できないが、SVR 後 20 年と非常に長期間経過してからの発癌であり、可能性は低いと思われる。

SVR を得ても high risk の症例に関しては 5-10 年の経過観察が必要とされており²³⁾、本症例のように 20 年以上経過してから発癌することもあることから、SVR 後も定期的な画像検査を継続することが重要である。SVR 後のサーベイランスの方法についてまだ確立したエビデンスはなく、今後はどのような症例にどの程度の期間での画像検査を続けていくかの検討が必要となってくる。また、今後は Direct Acting Antivirals (DAA) による SVR 症例が増加してくると予想される。IFN に発癌抑制効果を認めるという報告もあることから²⁴⁾²⁵⁾、DAA による SVR 症例における SVR 後のサーベイランスの方法についても今後検討が必要と思われる。

一方、SVR 後発癌の症例は予後が比較的良好であると言われている²⁶⁾²⁷⁾。SVR を得ているため多中心性の発

Fig. 6 Liver biopsy of noncancerous tissue. a) HE staining b) Azan staining Mild fibrosis was observed, while no inflammation was seen.

Table 2 Reported cases developing hepatocellular carcinoma over 15 years after achievement of sustained virological response to interferon therapy in patients with chronic hepatitis C.

	Author	Sex/ age	Period (year)	ALT pre/post (IU/L)	Plt pre/post ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	Histol- ogy pre/post	HBcAb/ sAb	Alco- hol	HCC Size (mm)	HCC Num- ber	Thera- py
1	Saito ⁹⁾	M/67	18	190/46	12.5/15.2	A2F3/ A1F2	+/-	-	19	1	TACE/ RFA
2	Nojiri ¹⁰⁾	M/80	18	123/27	21.3/21.5	A2F2/ A0F2	NA/-	-	25	2	TACE/ RFA
3	Nojiri ¹⁰⁾	M/77	18	153/66	10.8/9.5	A2F2/ A0F1	NA/-	+	21	1	TACE/ RFA
4	Nojiri ¹⁰⁾	M/67	15	172/21	15.5/17.8	A2F3/ NA	NA/-	-	NA	Multiple	BSC
5	Watanabe ⁸⁾	F/84	15	NA/23	NA/15.1	A1F4/ A1F4	-/NA	-	21	1	Ope
6	Higuchi ⁷⁾	M/70	15	NA/90	NA/25.2	NA/ A2F2	+/+	-	90	1	Ope
7	Our case	M/86	20	138/16	6.8/18.7	A2F4/ A0F2	+/-	-	15	1	TACE/ RFA

NA: not assessed, TACE: Transcatheter Arterial Chemoembolization, RFA: radiofrequency ablation
ope: operation, BSC: Best Supportive Care

癌の可能性が低いこと・定期的な画像検査による早期発見が多いこと・発癌時の肝機能が良いことが多いことなどが理由として挙げられる。本症例では SVR 後も定期的な画像検査を行っていたことが早期発見・治療できた要因であった。今後も SVR 後のサーベイランスについて検討が必要である。

結 語

C 型肝硬変に対するインターフェロン治療著効後 20 年を経過して、肝細胞癌を発症した 1 例を経験したので報告した。肝硬変症例に対しては SVR 後も長期間の経過観察が必要であると思われる。

文 献

- 1) 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. Osaka Liver Disease Study Group. Hepatology 1998; 27: 1394—1402
- 2) 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 1999; 131: 174—181
- 3) Imai Y, Kawata S, Tamura S, et al. Relation of inter-

- feron therapy and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. Osaka Hepatocellular Carcinoma Prevention Study Group. *Ann Intern Med* 1998; 129: 94—99
- 4) Okanoue T, Itoh Y, Minami M, et al. Interferon therapy lowers the rate of progression to hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C but not significantly in an advanced stage: a retrospective study in 1148 patients. *Viral Hepatitis Therapy Study Group. J Hepatol* 1999; 30: 653—659
 - 5) Ikeda K, Saitoh S, Arase Y, et al. Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis type C: A long-term observation study of 1,643 patients using statistical bias correction with proportional hazard analysis. *Hepatology* 1999; 29: 1124—1130
 - 6) Imai Y, Tamura S, Tanaka H, et al. Reduced risk of hepatocellular carcinoma after interferon therapy in aged patients with chronic hepatitis C is limited to sustained virological responders. *J Viral Hepat* 2010; 17: 185—191
 - 7) 樋口亮太, 安田秀喜, 幸田圭史, 他. インターフェロン療法著効後 15 年目に発生した C 型肝炎ウイルス陽性肝細胞癌の 1 例. *日外科系連会誌* 2011 ; 36 : 66—71
 - 8) 渡部笑麗, 小泉洋平, 廣岡昌史, 他. C 型肝炎に対するインターフェロン治療著効 15 年後に肝細胞癌を発症した 1 例. *肝臓* 2012 ; 53 : 763—768
 - 9) Saito M, Seo Y, Yano Y, et al. Development of a hepatocellular carcinoma in a chronic hepatitis C patient 18 years after achieving a sustained virological response to interferon therapy: case report and literature review. *Clin J Gastroenterol* 2012; 5: 119—126
 - 10) Nojiri K, Sugimoto K, Shiraki K, et al. Development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C more than 10 years after sustained virological response to interferon therapy. *Oncol Lett* 2010; 1: 427—430
 - 11) Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, et al. Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology* 1990; 12: 671—675
 - 12) Hiramatsu N, Oze T, Takehara T. Suppression of hepatocellular carcinoma development in hepatitis C patients given interferon-based antiviral therapy. *Hepatol Res* 2015; 45: 152—161
 - 13) Makiyama A, Itoh Y, Kasahara A, et al. Characteristics of patients with chronic hepatitis C who develop hepatocellular carcinoma after sustained response to interferon therapy. *Cancer* 2004; 101: 1616—1622
 - 14) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, et al. Post-treatment levels of alpha-fetoprotein predict incidence of hepatocellular carcinoma after interferon therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1186—1195
 - 15) Asahina Y, Tsuchiya K, Nishimura T, et al. alpha-fetoprotein levels after interferon therapy and risk of hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2013; 58: 1253—1262
 - 16) Arase Y, Kobayashi M, Suzuki F, et al. Effect of type 2 diabetes on risk for malignancies includes hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2013; 57: 964—973
 - 17) Tamori A, Hayashi T, Shinzaki M, et al. Frequent detection of hepatitis B virus DNA in hepatocellular carcinoma of patients with sustained virologic response for hepatitis C virus. *J Med Virol* 2009; 81: 1009—1014
 - 18) Teresa P, Giovanni S, Giovanni C, et al. Hepatitis B Virus Maintains Its Pro-oncogenic Properties in the Case of Occult HBV Infection. *Gastroenterology* 2004; 126: 102—110
 - 19) Marusawa H, Uemoto S, Hijikata M, et al. Latent hepatitis B virus infection in healthy individuals with antibodies to hepatitis B core antigen. *Hepatology* 2000; 31: 488—495
 - 20) Giovanni S, Rosaria S, Gionanni R. The clinical significance of occult HBV infection. *Annals of Gastroenterology* 2014; 27: 15—19
 - 21) Teresa P, Carlo S. Occult hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5951—5961
 - 22) 真島康雄. 超音波診断像による肝細胞癌の発育速度とその臨床的意義. *肝臓* 1984 ; 25 : 754—765
 - 23) 日本肝臓学会肝炎ガイドライン作成委員会編. 「C 型肝炎治療ガイドライン [第 3.5 版]」2015
 - 24) Kusano H, Akiba J, Ogasawara S, et al. Pegylated interferon- α 2a inhibits proliferation of human liver cancer cells in vitro and in vivo. *PLoS One* 2013; 8:

e83195

- 25) Shiratori Y, Shiina S, Teratani T, et al. Interferon therapy after tumor ablation improves prognosis in patients with hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus. *Ann Intern Med* 2003; 138: 299–306
- 26) Uenishi T, Kubo S, Hirohashi K, et al. Relationship between response to previous interferon therapy and postoperative recurrence of hepatitis C virus-

related hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2002; 24: 404–412

- 27) Kubo S, Nishiguchi S, Hirohashi K, et al. Influence of previous interferon therapy on recurrence after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Jpn J Cancer Res* 2001; 92: 59–66

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

A case of cirrhosis with hepatitis C virus infection developing hepatocellular carcinoma 20 years after achieving sustained virological response to interferon therapy

Junya Okabe^{1)*}, Kazuto Fukuda¹⁾, Takayuki Iwamoto¹⁾, Yosuke Yamagata¹⁾, Mizuki Tani¹⁾, Hidetaka Yasuoka¹⁾, Mai Yagi¹⁾, Atsunori Onishi¹⁾, Sachiyo Kogita¹⁾, Yoshiyuki Sawai¹⁾, Takumi Igura¹⁾, Noritaka Yamaguchi¹⁾, Yasushi Matsumoto¹⁾, Masanori Nakahara¹⁾, Hiroshi Ohashi²⁾, Taro Marukawa³⁾, Yuichi Maeda⁴⁾, Yasuhisa Shinomura¹⁾, Yasuharu Imai¹⁾

An 86-year-old male was diagnosed with liver cirrhosis and hepatitis C virus (HCV) infection, and he was treated with interferon (IFN) therapy 20 years ago. He achieved a sustained virological response (SVR) and was followed up with blood tests and ultrasonography twice a year. Twenty years later, a high-echoic nodule with 15 mm diameter was detected by ultrasonography and diagnosed as a hepatocellular carcinoma by magnetic resonance imaging and hepatic angiography. The patient was treated with transcatheter arterial chemoembolization followed by radiofrequency ablation. Long-term follow-up may be needed for patients with HCV even after the achievement of SVR to IFN therapy.

Key words: hepatocellular carcinoma type C hepatic cirrhosis interferon
sustained virological response long time

Kanzo 2016; 57: 27–33

1) Department of Gastroenterology, Ikeda Municipal Hospital

2) Department of Pathology, Ikeda Municipal Hospital

3) Department of Radiology, Ikeda Municipal Hospital

4) Maeda clinic

*Corresponding author: j.okabe.0819@gmail.com