< 症例報告 >

C型慢性肝炎に対するインターフェロン療法が 著効を示したにも拘わらず4年4カ月後に 肝細胞癌の存在が確認された1例

玉井 徹 関 寿人 入口 隆一 若林 正之
中川 泰一 今村 正人 西村 章 山敷 宣代
高須 雅史 井上 恭一* 岡村 明治**

要旨：C型慢性肝炎に対するIFN療法により血中HCV-RNAが持続性に陰性化し、さらに病理組織学的にも改善していたにも拘わらず、治療終了から約4年4カ月後に肝細胞癌の存在を確認した1例を報告した。症例は58歳、男性。1992年に前医にてC型慢性肝炎と診断され、同年10月IFN療法(IFN α -2b:10MU 2週間連続投与後、週3回間歇投与24週間)を受けた。IFN治療は著効したが治療終了から約4年4カ月後に肝右葉に径9cm大の肝細胞癌を認めた。C型慢性肝炎に対するIFN治療が著効を示しても血液検査および画像診断を定期的に行い注意深く経過を観察していくことが必要である。本報告を含めた文献的考察より、IFN治療著効、HCV-RNA陰性で肝組織像の改善が認められた症例でも、少なくとも5年間、肝細胞癌発生の危険性を考慮しながらの経過観察が必要と思われた。

索引用語：C型慢性肝炎 インターフェロン療法 HCV-RNA 肝細胞癌

はじめに

C型肝炎ウイルス(HCV)感染は、その多くが持続感染に移行し長期の経過を経て慢性肝炎から肝硬変に進展し、さらには肝細胞癌を合併する疾患である^{1,2)}。C型慢性肝炎に対するインターフェロン(IFN)療法の目的はHCVの持続感染を終息させ、肝病変の進展を阻止することにある。本邦においてはIFN療法により約30%の症例で血中HCV-RNAの持続陰性化(IFN療法の著効)が得られたと推定されている^{3,4)}。また著効例においては、肝組織における肝線維化の改善も確認されており⁵⁾、その後の検討からは肝細胞癌発生抑制効果があったとする報告もある⁶⁾。またNishiguchi⁷⁾らはC型肝炎

変症例におけるIFNの肝癌抑制効果についても報告している。しかし今回我々は、C型慢性肝炎に対するIFN療法が著効し血中HCV-RNAが持続性に陰性化し肝組織像の改善を認めたにも拘わらず、IFN療法終了後約4年4カ月後に肝細胞癌の存在が確認された1例を経験したので報告する。また同様の報告例も散見されており1997年度までの学会報告例を集計し可能な範囲において考察を加えた。

症 例

患者：58歳、男性。

主訴：肝腫瘍精査。

家族歴：父、肝細胞癌。

A Case of hepatocellular carcinoma detected four months and four years after IFN treatment for chronic hepatitis C, in spite of showing complete response.

Toru TAMAI, Toshihito SEKI, Ryuichi IRIGUCHI, Masayuki WAKABAYASHI, Taiichi NAKAGAWA, Masato IMAMURA, Akira NISHIMURA, Noriyo YAMASHIKI, Masashi TAKASU, Kyoichi INOUE*, Akiharu OKAMURA**
Third Department of Internal Medicine Kansai Medical University, Moriguchi, Osaka 570, Japan*, and Department of Clinical Pathology, Kansai Medical University, Moriguchi, Osaka 570, Japan**

*関西医科大学第3内科, **同中検病理

< 受付日1998年4月20日 >

図1 臨床経過

飲酒歴：2合/日×20年。

喫煙歴：喫煙30本/日×35年。

輸血歴：なし。

現病歴(図1)：1992年に一般検診で肝機能異常を指摘(AST：109 IU/l, ALT：112 IU/l)され、前医においてC型慢性肝炎と診断(HCV-Ab(+), HCV-RNA(+), HCV-RNA genotype II：1b)された。同年IFN治療前に行われた肝生検の病理学的診断は新犬山分類⁹⁾でCH(F1/A2)(図2)であった。IFN投与開始直前の血液生化学検査ではAST：70 IU/l, ALT：75 IU/l, γ -GTP：57 IU/l, TTT：9.1 KU, ZTT：20.7 KUと軽度の肝機能異常を認めたが、AFP・PIVKA-II(正常値：<0.1 AU/ml)の上昇は認めなかった。また1992年1月17日に行われた単純、造影CT検査では腫瘍性病変は指摘されなかった。1992年10月からIFN療法(IFN α -2b 10MU：2週間連続投与後、週3回間歇投与24週間)が開始された。投与開始直後よりトランスアミナーゼは徐々に低下し投与時間中に正常化した。血中HCV-RNAは投与終了時および投与終了6カ月後も陰性であり、著効と判定された。また治療前に認めていたその他の異常値も投与終了後6カ月以内に全て正常化した。1993年4月から1995年3月までは3カ月毎に定期的に外来受診し、肝機能検査および画像診断を受けていたが肝炎の再燃は見られず腫瘍性病変の存在も確認されなかった。その後約1年間は外来受診せず、1996年4月の受診時に γ -GTPのみ54 IU/lと軽度上昇を認

図2 IFN投与前肝生検組織：門脈域には線維化に伴う拡大と軽～中等度の細胞浸潤およびpiecemeal necrosisを認めた(HE染色, ×100)。

め、同年11月には102 IU/lとさらに上昇したがその他の肝機能検査は正常範囲で経過していた。この時期には画像検査は受けていない。1997年3月の血液検査でAFPは26 ng/mlと軽度上昇しており精査したところ、腹部CT検査において肝右葉に径9 cm大の腫瘍性病変を認め、精査加療目的に当科紹介入院となった。

入院時現症：身長162.5 cm, 体重56.2 kg, 体温36.6°C, 血圧132/86 mmHg, 脈拍76/min・整。眼球結膜に黄疸・眼瞼結膜に貧血を認めず。手掌紅斑・くも状血管腫を認めず。心肺異常なし。腹部では右鎖骨中線上に肝を一横指触知し、辺縁は鈍で硬度はやや弾性

表 1 入院時検査成績

Hematology		Coagulation tests	
WBC	7000/mm ³	APTT	27.7 sec
RBC	473×10 ⁴ /mm ³	PT	97%
Hb	14.0 mg/dl	HPT	120.2%
Ht	43.4%		
Plt	20.3×10 ⁴ /mm ³	ICGR ₁₅	8.8%
Blood chemistry		Tumor markers	
AST	42 U/l	AFP	166.1 ng/ml
ALT	18 U/l	PIVKA-II	12961 mAU/ml
ALP	316 U/l	CEA	2.0 ng/ml
LAP	113 U/l		
T-Bil	0.8 mg/dl	Hepatitis Virus markers	
D-Bil	0.2 mg/dl	HCV-Ab 3rd	(+)
LDH	890 U/l	HCV-PCR	(-)
γ-GTP	164 U/l		
Ch-E	4946 U/l	HBs-Ag	(-)
T-CHO	169 mg/dl	HBs-Ab	(+)
TTT	3.1 KU	HBe-Ag	(-)
ZTT	8.5 KU	HBe-Ab	(+)
TP	8.4 g/dl	HBc-Ab	(+)
Alb	4.6 g/dl	HBV-DNA	<0.70 Meq/ml
A/G	1.21	Urinalysis	
Serological tests		negative study	
CRP	0.30 mg/dl		
ESR	1 hr 40 mm		
	2 hr 75 mm		

硬。神経学的所見に異常は認めなかった。

入院時検査成績：血液生化学検査では AST：42 U/l, LDH：890 U/l, ALP：316 U/l, LAP：113 U/l, γ-GTP：164 U/l と上昇を認めた。腫瘍マーカーは AFP：166.1 ng/ml, AFP-L₃：59.6% (正常値：<15%), PIVKA-II：12961 mAU/ml (正常値：≤28 mAU/ml) であった。ウイルスマーカーでは HCV 抗体は陽性で、HCV-RNA は陰性であった (表 1)。

腹部造影 CT 検査：肝右葉を中心とした内部に壊死を伴う径 9 cm 大の腫瘍性病変が観察された (図 3)。本症例での腫瘍の発生時期を推測するため、真島ら⁹⁾の用いた方法で doubling time の算出を試みたが、前医と当科治療前における CT での計測では明らかな腫瘍径の増加を認めず doubling time の算出はできなかった。

非腫瘍部肝生検検査：肝癌発生母地となった非腫瘍部の肝障害の程度を把握する目的に肝生検を行った。病理所見は CH (F1/A0) であり IFN 治療前の肝組織標本と比較すると治療による肝組織像の明らかな改善が確認された (図 4)。

肝血管造影検査：肝右葉に巨大な腫瘍濃染像を認め

図 3 腹部造影 CT 検査：肝右葉を中心とした内部に壊死を伴う 9 cm 大の腫瘍性病変を認めた。

さらに S2 にも径 1 cm 大の腫瘍濃染像が確認され Stage IV-A の肝細胞癌と診断した。門脈造影においては肝右葉前区域枝を中心とした腫瘍による門脈の圧迫像を認めた。また同時に右肝動脈から Epirubicin hydrochloride 50 mg・Lipiodol 6 ml・Gelatin sponge 1/3 片にて TAE を施行し治療を行った。治療 2 週間後の腫

図4 肝細胞癌診断時肝生検組織：門脈域に軽度の拡大を認めるが炎症細胞浸潤は軽度で組織学的な改善が確認された(HE染色, ×100)。

瘍マーカーはAFP: 39.9 ng/ml・PIVKA-II: 907 mAU/mlとともに低下し治療効果が認められた。

考 察

HCV感染に関連する肝細胞癌の発生機序は未だ解明されていないが、HCVによる持続的な炎症により肝細胞の壊死と再生が繰り返されその際生じた遺伝子異常が蓄積することにより発癌するものと推測されている^{10,11)}。したがってIFN治療によりHCVが排除され、肝臓の持続的な炎症状態が断ち切られれば肝癌の発生を抑制できると考えられている。横須賀ら¹²⁾はIFN投与群の年発癌率は非投与群に比べ有意に低率であり、またIFN投与群の中では著効群の年発癌率は非著効群に比べ低率であったと報告している。さらにIFN治療後のC型慢性肝炎88例での著効症例578例中にも発癌を認めなかったとの報告もある¹³⁾。一方、Kasaharaら¹⁴⁾の報告によると著効313例中5例に発癌を認めたとしている。著効例における発癌については、IFN治療開始時に既に発癌していた可能性、あるいはHCV-RNAが陰性化し肝組織像が改善傾向にも拘わらず発癌した可能性などが考えられるが、現時点では発癌の時期の判断は困難である。Onitsuka¹⁵⁾らは、IFN療法中および終了後に急速に増大した肝細胞癌の3例を報告しており、IFNの持つ免疫抑制能により肝細胞癌が急速に増大したのではないかと考察している。しかしIFN治療が癌の進展を促進するのか、否かも現時点では不明であり、IFN著効例における発癌については今後更なる検討が必要である。

我々の検索し得た範囲では、本邦におけるIFN療法が著効かつHCV-RNAが持続陰性化した後に肝細胞癌

の存在が確認された報告は1997年度までで37症例であった。そのうち文献で情報を得ることのできた25例を表に示す(表2)。年齢分布は52歳～71歳で平均年齢は62.6歳、男女比は男性:女性=18:1で多くは男性であった。IFN治療終了後から肝細胞癌の存在が確認されるまでの期間は、最短:4カ月、最長:108カ月、平均:35.4カ月(25例中24例は5年以内に確認)。肝細胞癌診断時の腫瘍径は最小:12 mm、最大:130 mm、平均:48 mmであった。

本症例の場合、IFN療法後の著効例であったため前医における経過観察はIFN療法後3年目以降は不定期となり検査も血液検査のみで行われ、定期的な画像診断は施行されていなかった。したがって肝細胞癌の早期発見ができずAFPが上昇し腫瘍径が9cmとなって始めて肝細胞癌と診断された。

このような症例の存在をふまえて、IFN治療著効、HCV-RNA陰性、肝組織改善例の経過観察を如何にすべきかは今後の検討を待たなければならない。ただ我々の文献的考察から現時点ではかかる症例については、少なくとも5年間は肝細胞癌発生の危険性を考慮しながらの経過観察が必要と思われた。さらにIFN治療著効、HCV-RNA陰性例でも治療前の肝組織像が肝硬変に近い例では、肝組織障害の軽度な例に比べ発癌の可能性が高いとの報告¹⁶⁾もあり、このような症例ではより慎重な経過観察が必要と思われる。

結 語

IFN療法がウイルス学的に著効していたにも拘わらず、治療終了から約4年4カ月後に肝細胞癌の存在を確認したC型慢性肝炎の1例を経験したので、本邦報告例の集計とともに報告した。

文 献

- 1) Saito I, Miyamura T, Ohbayashi A, et al: Hepatitis C virus infection is associated with the development of hepatocellular carcinoma. Proc Natl Acad Sci USA 87: 6547-6549, 1990
- 2) Nishioka K, Watanabe J, Furuta S, et al: A high prevalent of antibody to the hepatitis C virus in patients with hepatocellular carcinoma in Japan. Cancer 67: 429-433, 1991
- 3) 飯野四郎: 市販各種IFNによる治療成績。日本臨床 52: 1784-1788, 1994
- 4) Tsubota A, Chayama A, Ikeda K, et al: Factors predictive of response to interferon- α

表 2 本邦における報告

	報 告 者	報告年度	年齢	性別*	IFN 前肝組織像*	肝癌発現時肝組織像*	肝癌発見までの期間#	腫瘍径 (mm)	IFN †
1	池 田 美 和	1995	52	M	CAH2B	不明	1 年 5 ヲ月	17	α -2b
2	〃	1995	56	M	CAH2B	不明	1 年 5 ヲ月	15	不明
3	竿 代 丈 夫	1995	56	F	CPH	不明	10 ヲ月	20	α -2a
4	桜 林 真	1995	67	M	CAH2A	CPH	3 年	100	β
5	長谷川 博	1995	65	M	CAH2A	不明	2 年 4 ヲ月	120	α -2a
6	野 中 司	1995	57	M	CAH2B	NSRH	1 年 2 ヲ月	20	α -2b
7	柳 澤 仲 嘉	1995	不明	不明	CAH2B	不明	不明	不明	不明
8	〃	1995	不明	不明	CAH2B	不明	不明	不明	不明
9	中 里 和 義	1996	65	M	不明	不明	1 年11 ヲ月	不明	不明
10	米 田 俊 貴	1996	59	M	不明	不明	9 年	25	α -2a
11	〃	1996	57	M	不明	不明	3 年 5 ヲ月	120	α -2a
12	成 宮 正 人	1996	不明	不明	CAH2B	不明	不明	不明	不明
13	鳩 野 長 房	1996	64	M	LC A3	LC A1	2 年 4 ヲ月	24	不明
14	榎 村 尚 野	1997	65	M	CAH	不明	3 年	20	α
15	我 山 秀 孝	1997	不明	不明	不明	不明	7 ヲ月	不明	不明
16	〃	1997	不明	不明	不明	不明	3 年	不明	不明
17	土 屋 貴 裕	1997	不明	不明	不明	不明	4 ヲ月	不明	不明
18	東 谷 芳 史	1997	67	M	CH (A2 F1)	不明	2 年 8 ヲ月	12	α -2a
19	〃	1997	65	M	CH (A2 F1)	不明	2 年	14	α -2a
20	〃	1997	66	M	CH (A2 F2)	不明	4 年 3 ヲ月	130	α -2b
21	〃	1997	71	M	CH (A2 F3)	不明	3 年 8 ヲ月	14	α -2a
22	村 上 知 早	1997	68	M	CH (A2 F2)	CH (A1 F2)	4 年 6 ヲ月	15	不明
23	〃	1997	65	M	CH (A2 F2)	CH (A1 F2)	3 年 8 ヲ月	12	不明
24	〃	1997	66	M	CH (A3 F2)	不明	6 年 1 ヲ月	100	不明
25	自 驗 例	1997	58	M	CH (F1/A2)	CH (F1/A0)	4 年 4 ヲ月	90	α -2b

* : M ; 男性, F ; 女性 * : 自験例は新犬山分類を用いて表記, その他報告例は報告者の記載通りに表記 # : IFN 治療終了から肝癌発見までの期間

† : 治療に使用された IFN

- therapy in hepatitis C virus interferon. *Hepatology* 19:1088—1094, 1994
- 5) 横須賀収, 細田和彦, 小俣政男, 他: C型慢性肝炎のインターフェロン療法の組織学的長期予後. *日本臨床* 7:1841—1846, 1994
 - 6) 赤松雅俊, 加藤直也, 椎名秀一郎, 他: インターフェロンによる肝癌の予防. *肝胆膵* 35:509—513, 1997
 - 7) Nishiguchi S, Kuroki T, Otani S, et al: Randomized trial of effect of interferon- α on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 346:1051—1055, 1995
 - 8) Ichida F, Tsuji T, Omata M, et al: New Inuyama classification; new criteria for histological assessment of chronic hepatitis. *Int Hepatol Commun* 6:112—119, 1996
 - 9) 真島康雄: 超音波断層法による肝細胞癌の発育速度とその臨床的意義. *肝臓* 25:754—765, 1984
 - 10) 広橋悦雄: ヒト肝における多段階発癌と分子機構. *細胞工学* 12:92—96, 1993
 - 11) 加藤直也, 椎名秀一郎, 白鳥康史, 他: C型肝炎ウイルスと肝癌. *臨床医* 21(12):2538—2541, 1995
 - 12) 横須賀収, 小俣政男: C型慢性肝炎 IFN 治療例における肝細胞癌発生率—IFN 著効例, 非著効例の比較—. *日本臨床* 53:805—809, 1995
 - 13) 小俣政男編集: より良きインターフェロン療法をめざして—肝癌を視野に入れた C型肝炎治療—. 中外医学社, 113—117, 1995
 - 14) 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
 - 15) Onitsuka A, Yamada N, Yasuda H, et al: Rapid growth of hepatocellular Carcinoma after or during interferon treatment for chronic hepatitis C: Report of three cases. *Surg Today Jpn Jurg* 26:126—130, 1996
 - 16) 森山 光彦, 荒川 泰行: インターフェロン治療は肝炎, 肝硬変の予後をどのように変えたか. *肝臓* 39:112—113, 1997
-