<症例報告>

IFN 療法著効後に肝細胞癌を合併した C 型慢性肝炎の 1 例

須郷 広之 北山 尚也 岩田 豊仁 太田 仁
児島 邦明 深澤 正樹 別府 倫兄 二川 俊二

要 旨：C 型慢性肝炎に対する IFN 療法著効後，約 4 年 3 カ月後に肝細胞癌を認めた 1 例を経験したので過去報告例を加え報告する。症例は 62 歳，男性。1992 年 10 月より他院にて C 型慢性肝炎の診断で IFN 療法施行。血中 HCV-RNA 陰性，GPT の持続正常化を認め著効となったが，1997 年 9 月超音波検査で肝腫瘤を認め当科入院となった。入院時肝機能は正常値を示し血中 HCV-RNA は陰性。腹部 CT 検査で肝右葉に径 5 cm 大の腫瘍を認め，肝細胞癌の診断で肝切除術を施行した。病理検査の結果は中分化型肝細胞癌，背景肝に肝硬変像は認められなかった。同様な過去報告例の集計では発癌時期は 1 カ月から 6 年と幅広いが，全体の 75% の症例に腫瘍マーカー (AFP, PIVKA II) の上昇を認めた。今回の経験から IFN 著効例であっても嚴重な経過観察が必要と考えられた。

索引用語： C 型慢性肝炎 インターフェロン 肝細胞癌

はじめに

C 型慢性肝炎に対する IFN 治療は，ウイルスを駆逐し肝癌発生を予防する唯一の治療法として注目されている¹⁾。しかし近年症例の蓄積にともない様々な副作用や²⁾，難治例の存在³⁾，著効例からの肝癌発生など⁴⁾，IFN 療法における問題点が徐々に明らかとなってきた。

今回我々は IFN 療法で著効が得られたにもかかわらず，治療後 4 年 3 カ月後に肝細胞癌を合併した C 型慢性肝炎の 1 例を経験したので過去報告 21 例の集計を加え報告する。

症 例

症例：62 歳，男性。

主訴：肝腫瘤精査。

既往歴：20 歳時，副鼻腔炎手術の既往あり。この際輸血歴あり。

現病歴：1989 年より肝機能障害を指摘され，1990 年 C 型慢性肝炎と診断された。1992 年 10 月，GPT 持続高

値のため IFN 治療目的で他院受診。肝生検施行後，IFN α -2a (9MIU, 1 週間連投後，6MIU 週 3 回，22 週間) を投与された。1995 年 1 月，血中 HCV-RNA 陰性，GPT の持続正常化を認め著効となった。以降，不定期に外来通院していたが，1997 年 9 月超音波検査で肝腫瘤を指摘され精査加療目的で紹介，入院となった。

入院時現症：身長 173 cm，体重 78 kg。黄疸，貧血を認めず。腹部は平坦，軟で腫瘤や肝脾腫は触知せず。腹水を認めず。

入院時検査所見：血清 GOT，GPT は正常値を示し，血中 HCV-RNA は陰性。肝線維化関連マーカー (hyaluronic acid, type IV collagen, TTT, ZTT) も全て正常値を示し，ICGR₁₅ 値は 9.3% と良好であった。腫瘍マーカーは AFP，PIVKA II ともに正常であった。

腹部 CT 検査 (図 1)：肝右葉前区域に造影良好な内部不均一な high density mass を認める。

手術所見：肝は肉眼的にやや赤色調を呈するものの

Development of hepatocellular carcinoma in a patient with chronic hepatitis C after a complete response to interferon therapy

Hiroyuki SUGO, Naoya KITAYAMA, Toyohito IWATA, Hitoshi OHTA, Kuniaki KOJIMA, Masaki FUKASAWA, Tomoe BEPPU, and Shunji FUTAGAWA

Second Department of Surgery, Juntendo University, School of Medicine

順天堂大学第 2 外科

<受付日 1999 年 10 月 20 日>

図1 腹部CT検査：肝右葉に造影良好な径5cm大の腫瘍を認める

明らかな肝硬変所見を認めず。腫瘍は右葉前区域に認められ、肝亜区域切除、胆嚢摘出術を施行した。

病理組織検査(図2)：背景肝の組織像はIFN投与前の新犬山分類CH(F1/A1)の状態から、今回の切除標本非癌部では線維化の軽度進行を認めるものの炎症所見に変化はみられず新犬山分類CH(F2/A1)と著変はみられない。また再生結節は認めず慢性肝炎の所見であった。腫瘍は中分化型肝細胞癌の所見であった。

術後経過：術後経過は良好であり、退院後も肝機能は安定していたが、1999年6月、残肝後区域に径4cm大の単発再発を認め再切除を施行した。病理組織検査

図2 肝組織像(HE×200) IFN投与前(左)と切除標本非癌部組織像(右)：IFN投与前の新犬山分類CH(F1/A1)の状態から、今回の切除標本非癌部では軽度線維化の進行を認めるものの、炎症所見に変化はみられず新犬山分類CH(F2/A1)の状態であった

HCV-RNA	(-)	(-)	(-)	(-)
HCV-Ab (+)			(+)	(+)

図3 臨床経過

で再発腫瘍は初回切除巣の転移と考えられたが背景肝は新犬山分類 CH (F2/A1) の状態で初回手術時と著変は認められなかった。現在、外来通院中であるが再々発は認めていない。全経過を図 3 に示す。

考 察

1986 年 Hoofnagle ら¹⁾により C 型慢性肝炎に対する IFN の有効性がはじめて報告されて以来、これまでその肝癌発生抑制効果が明らかとなっている⁵⁾。これまでの報告では C 型慢性肝炎に対する IFN 療法の著効率は 30～40 数%と少ないものの、著効例からの肝癌発生の頻度は 1.5～2.4%とまれである^{4,6,7)}。

IFN 療法著効後の肝癌発生例の過去報告例は、今回我々が検索し得た限り会議録等を除き 21 例のみである⁸⁻²¹⁾。これに自験例を加えた 22 例の臨床像を表 1 に示す。

肝癌発見時期については、IFN 終了後 2 年以内の症例が 55%と約半数を占める。IFN 療法著効後の肝癌発生について泉らは腫瘍径と発癌時期の相関から IFN 治療以前から存在した微小病変の可能性を指摘している^{4,8)}。しかし一方で斉藤らは IFN 終了後 3 年 3 カ月後に径 11mm の肝癌を認めた症例を報告しており、こうした症例では IFN 著効後に発癌した可能性は否定できない^{4,19)}。

発見時の腫瘍径は定期的に経過観察されていた症例が多く平均 32.2mm と比較的小さい。しかし自験例の如く著効後に不定期な経過観察となった症例も多く、こうした症例では腫瘍が増大してから発見された報告が多い²⁰⁻²²⁾。この点からも IFN 療法の効果にかかわらず定期的な観察は不可欠と考えられる。また発癌時の背景肝組織を IFN 治療前と比較できた報告は 10 例と少なく、症例毎に時間的な差はあるものの改善を認めた症例が 50%と多かった。

経過中の腫瘍マーカーについては自験例では AFP、PIVKA II のいずれも正常であったものの、過去報告例では AFP の上昇を認めた症例、PIVKA II の上昇を認めた症例がそれぞれ半数あり、さらに両者のいずれか一方の上昇を認めた症例は 76%と高率であった。このため IFN 療法後の経過観察では各種画像検査とともに腫瘍マーカーの推移が非常に有用と考えられた。

また治療選択の特徴としては肝切除を施行された症例が全体の 79%と非常に高率であった。これは IFN 療法により肝機能が良好に保たれた症例が多く、また IFN 療法による残肝の発癌抑制効果を期待する²³⁾、本症の特性によるものと考えられた。

表 1 過去報告 22 例の臨床像

1. 性別	男	19 例
	女	3 例
2. 年齢	52～72 歳 (平均年齢：59.5 歳)	
3. 発見肝癌時期 (IFN 終了～)	終了～1 年未満	3 例 (14%)
	1～2 年未満	9 例 (41%)
	2～3 年未満	2 例 (9%)
	3～4 年未満	5 例 (23%)
	4～5 年未満	2 例 (9%)
	5 年以降～	1 例 (4%)
4. 腫瘍径	11～90mm (平均腫瘍径 32.2mm)	
5. 背景肝組織 (IFN 前との比較)	改善	5 例/10 例 (50%)
	不変	2 例/10 例 (20%)
	進行	3 例/10 例 (30%)
6. Tumor marker (AFP or PIVKA-II)		
	AFP 上昇	11 例/21 例 (52%)
	PIVKA-II 上昇	8 例/15 例 (53%)
	いずれかの上昇	16 例/21 例 (76%)
7. 治療	切除	16 例/20 例 (80%)
	TAE	4 例/20 例 (20%)

今回の過去報告例を含めた検討から IFN 療法著効例であっても定期的な長期の観察が必要であり、この際に各種画像検査とともに腫瘍マーカーの測定が有用と考えられた。

ま と め

C 型慢性肝炎に対する IFN 療法著効後の肝細胞癌発生例について過去報告例を加え報告した。

文 献

- 1) Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, et al : Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alfa interferon. A preliminary report. N Engl J Med 1986, 315 : 1575-1578
- 2) 古田精市, 市田文弘, 鈴木 宏, 他 : C 型慢性肝炎非活動性(持続性)肝炎に対する遺伝子組換え型インターフェロン α -2a (Ro22-8181) の臨床評価. 肝胆膵 32 : 271-292, 1996
- 3) 水田敏彦, 原 俊哉, 福島範子, 他 : 難治性の C 型慢性肝炎に対するインターフェロン β , α 併用療法の検討. 特に肝機能改善効果について. 肝臓 39 : 374-378, 1998
- 4) 泉 並木, 柴田 実, 上司裕史, 他 : C 型慢性肝炎他炎インターフェロン治療による完全著効後の肝

- 発癌—アンケート調査結果報告—。医学と薬学 39:533—537, 1998
- 5) 横須賀取, 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
- 6) Tsubota A, Chayama K, Ikeda K, et al: Factors predictive of response to interferon- α therapy in hepatitis C virus infection. Hepatology 1994, 19:1088—1094
- 7) Iino S, Hino K, Kuroki T, et al: Treatment of chronic hepatitis C with high-dose α -2b. Digestive Diseases and Sciences 1993, 38:612—618
- 8) 池田美和, 木野山真吾, 新山豪一, 他: IFN 療法に著効を示したにもかかわらず, 約1年6カ月後に細小肝癌が発見された C型慢性肝炎の1例。肝臓 36:485—490, 1995
- 9) Tamori A, Kuroki T, Nishiguchi S, et al: Case of small hepatocellular carcinoma in the caudate lobe detected after interferon caused disappearance of hepatitis C virus. Hepato-Gastroenterology 43:1079—1083, 1996
- 10) Hirashima N, Mizokami M, Orito E, et al: Case report: Development of hepatocellular carcinoma in a patient with chronic hepatitis C infection after a complete and sustained response to interferon- α . J Gastroenterol Hepatol 11:955—958, 1996
- 11) Sugiura N, Sakai Y, Ebara M, et al: Detection of hepatocellular carcinoma after interferon therapy for chronic hepatitis C: clinical study of 26 cases. J Gastroenterol Hepatol 11:535—539, 1996
- 12) 榎村尚之, 小笠原誠, 土肥 薫, 他: IFN 治療著効後, 経過中に肝細胞癌を合併した C型慢性肝炎の1例。日内会誌 86:1961—1963, 1997
- 13) 柴田靖実, 山本雅一, 小野塚靖, 他: インターフェロン療法著効後に肝発癌を認めた C型慢性肝炎の1例。医学と薬学 39:505—507, 1998
- 14) 大岡真也, 田中正彦, 村上武司, 他: インターフェロンが著効し投与終了後2年で肝癌の発生をみた C型慢性肝炎の1例。医学と薬学 39:508—510, 1998
- 15) 星野裕治, 泉 並木, 清水まゆみ, 他: インターフェロン治療1年で肝発癌し手術治療した1例。医学と薬学 39:511—515, 1998
- 16) 畠山修司, 佐藤芳之, 池田有成, 他: インターフェロン著効後3年の経過で肝細胞癌を合併した C型慢性肝炎の1例。医学と薬学 39:516—519, 1998
- 17) 江畑 明, 杉浦克明, 神山俊典, 他: インターフェロン療法が著効したが, 1年5カ月後肝癌が発見された1例。医学と薬学 39:520—522, 1998
- 18) 富上義憲, 新井淳也, 手島一陽, 他: インターフェロン療法が著効? した後肝細胞癌を発症した C型慢性肝炎の1例。医学と薬学 39:523—527, 1998
- 19) 斉藤 聡, 小林正宏, 鈴木義之, 他: インターフェロン著効後に発癌した C型慢性肝疾患症例の検討。医学と薬学 39:528—532, 1998
- 20) 玉井 徹, 関 寿人, 入口隆一, 他: C型慢性肝炎に対するインターフェロン療法が著効したにも拘わらず4年4カ月後に肝細胞癌の存在が確認された1例。肝臓 39:750—755, 1998
- 21) 宮尾直樹, 芹澤 宏, 熊谷直樹, 他: インターフェロン治療著効後約3年で肝細胞癌が認められた C型慢性肝炎の1例。日消誌 96:535—539, 1999
- 22) Yamaguchi K, Omagari K, Kinoshita H, et al: Development of hepatocellular carcinoma in a patient with chronic hepatitis C after 6 years of a sustained and complete response to IFN- α . J Clin Gastroenterol 29:207—209, 1999
- 23) 松本伸行, 鈴木通博, 儘田幸貢, 他: 肝細胞癌切除術後 IFN 療法が著効し, その後5年間再発を認めない B型合併 C型慢性肝炎の1例。肝臓 39:839—844, 1998
-