

6 インターフェロンを用いたC型肝癌の発癌抑止

大越 章吾

新潟大学医歯学総合研究科消化器内科学分野

Inhibition of HCV - Induced Hepatocarcinogenesis with Interferon

Shogo OHKOSHI, M.D.

Department of Gastroenterology

Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

要 旨

わが国で発生する原発性肝癌のうち最も頻度の高いものはC型肝炎ウイルス (HCV) の持続感染が原因で生じる肝細胞癌である。HCVの持続感染によってALT値の高値が持続すると徐々に肝線維化が進行し肝癌の発生率が上昇する。HCV感染の排除にはインターフェロン治療が有効である。インターフェロン治療による治癒しやすさを予測する因子が明らかになっており、ゲノタイプ1b, 高ウイルス量の症例に対しての著効率は低い。インターフェロン治療によって治癒した症例やALT値の正常化の得られた症例は肝癌の発生率が減少する。しかしながらインターフェロン治療には副作用も多く、高齢者や合併症の存在する例には治療を行い得ないことも多い。近年リバビリンという経口の抗ウイルス薬をインターフェロンと併用する治療が可能になり、難治性のC型肝炎の著効率は上昇した。またポリエチレングリコール (PEG) -インターフェロンの出現により副作用の少ない遂行率の高い治療法が標準治療となり、C型肝炎撲滅に向けた新時代が到来している。

キーワード：C型肝炎, 肝細胞癌, インターフェロン, 発癌抑止

はじめに

1989年にC型肝炎ウイルス (Hepatitis C Virus: HCV) 遺伝子がクローニングされ、その血清診断が確立した。その後すぐにIFN治療の有効性が確認され保険診療下で治療が開始されて以来10年以上が経過した。この間はインターフェロン (IFN) 治療の効果にスポットが当たると共に、その限界も明らかになった時代であったと考えられ

る。近年、リバビリンやペグインターフェロンなど新しい治療薬の登場もあり、個々の患者に対する治療選択肢法が大きく広がっている。ここではHCVに対するIFN治療の効果と今後の展開について述べる。

HCV陽性肝細胞癌の頻度

わが国で発生する原発性肝癌 (以下肝癌と略)

Reprint requests to: Shogo OHKOSHI, M.D.
Department of Gastroenterology
Niigata University Graduate School of
Medical and Dental Sciences
1-754 Asahimachi-dori,
Niigata 951-8122 Japan

別刷請求先：〒951-8122 新潟市旭町通り1-754
新潟大学医歯学総合研究科消化器内科学分野
大越章吾

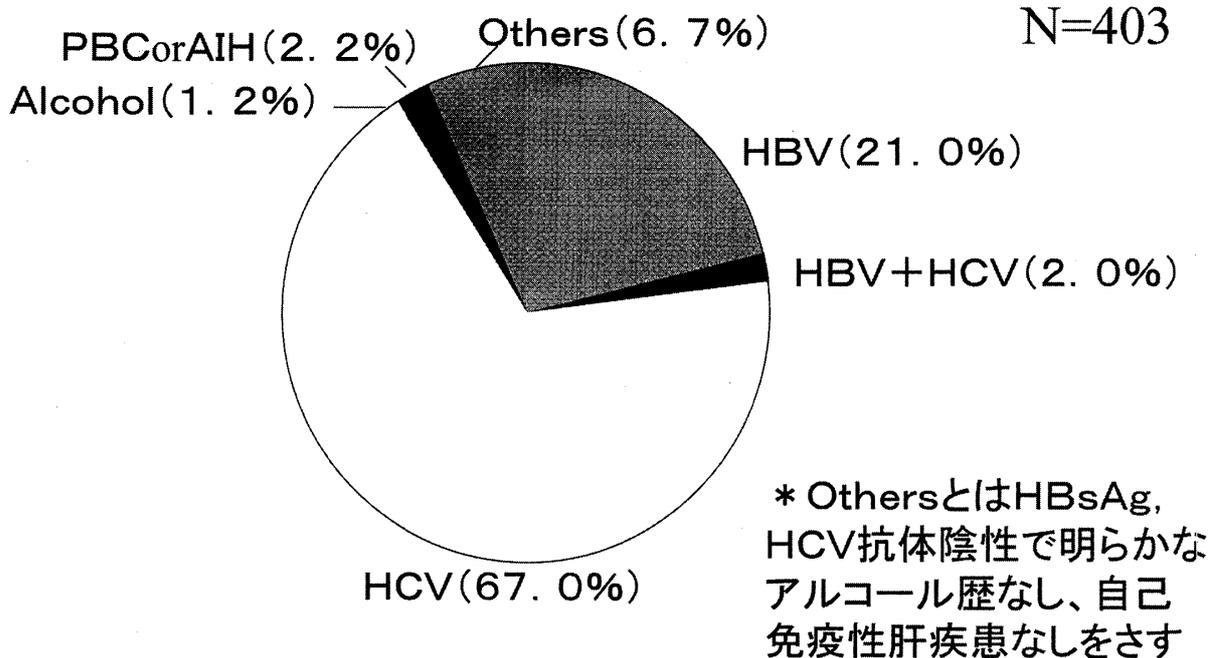


図1 原発性肝細胞癌の原因別発生頻度
新潟大学第三内科 (1994～2003)

の大多数はB型またはC型肝炎ウイルスの持続感染が主な原因で生じる肝細胞癌である¹⁾。図1に新潟大学第三内科入院患者における過去10年間の肝癌の原因別頻度を示す。HBVないしHCV陽性の肝癌の占める比率は約90%に上り、特にC型肝炎がその多数を占める。このように大多数の肝細胞癌の原因はHBVやHCV感染であり、特にC型肝炎ウイルスを制圧すれば肝癌の頻度は激減すると考えられる。

HCV感染の自然経過

一般的認識として、C型肝炎の持続感染は肝硬変、肝癌を引き起こすという道筋が強調されているが、全ての患者がその道をたどるわけではない²⁾。実際はC型肝炎の自然経過はいまだあきらかではない。これはHCVがクローニングされ診断マーカーの確立された³⁾1990年以降間もなく、インターフェロン(IFN)による精力的な治療介入がなされその有効性が確立されたため、治療群と自然経過群の無作為比較試験が倫理的に困難に

なったことも一因であろう。またHCCの発生頻度は国別にも大きく異なっており、これには感染患者の頻度だけではなく、人種や生活習慣、ウイルスの遺伝子型の違いなど種々の要因が関与していると想定されている。

C型肝炎の進展は肝の線維化(Fibrosis: F)の進行であらわされる。肝線維化のステージングはF0からF4(肝硬変)まで分類されている。肝細胞癌の発生頻度はこのFステージの上昇に伴って上昇し、F4では年率6ないし7%で肝癌が発生すると考えられている。線維化の進行に關与するものは肝炎の程度であり、単純に血液のALT(GPT)値が最も重要な指標となる。肝炎の主体は生体のウイルスに対する免疫反応であり、ウイルス量が多い人において病気が進行しやすいという単純な図式は成立しない。

C型肝炎の治療

1990年以前、C型肝炎が未だ非A非B型肝炎といわれていた時代にIFN治療の有効性は報告

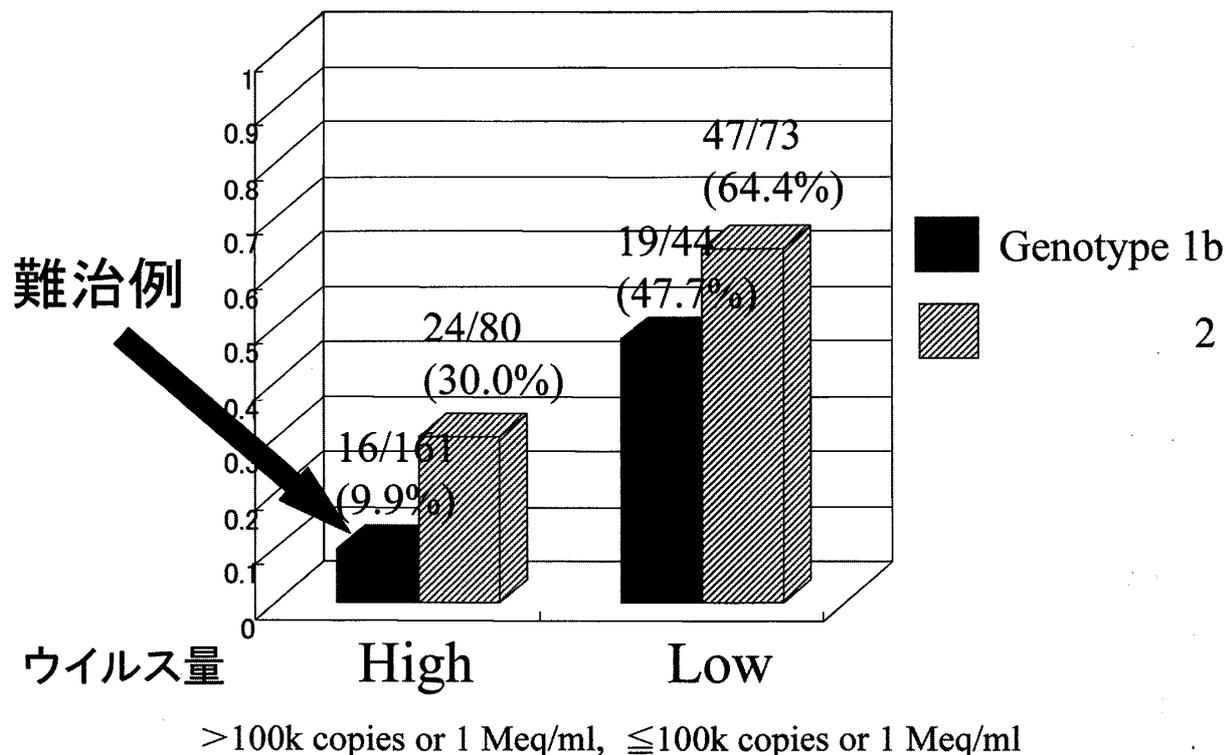


図2 IFN 単独療法による Genotype, ウイルス量別の著効率 (新潟県内施設のデータ)

表1 新潟県における IFN 単独療法効果の総括 (~1999)

治療効果	人数	割合 (%)
CR (Complete Response)	206	28.8%
BR (Biological Response)	99	13.8%
NR (Non-Response)	410	57.3%
total	715	100.0%

されていた⁴⁾が、その後 HCV の血清マーカーが確立されると共に、その抗ウイルス効果は実証され、本邦では 1992 年より保険認可がなされ大々的に治療が始まった。IFN 製剤は抗ウイルス効果を主体とする I 型 (α , β) の IFN 製剤であり、複数の製剤が保険認可されている。長らく、 α 製剤は 6 か月、 β 製剤は 8 週間の連日投与が基本とされてきたが最近保険上の制約が撤廃され、治療

をめざした治療のみならず、IFN 少量を長期に渡って用い、ウイルスが消失しなくとも長期に渡って炎症を改善し結果的に肝発癌を抑制するというような発想で治療を行うことが可能になった。

表 1 に 1999 年までの、新潟県内の多施設における C 型慢性肝炎に対する IFN 治療の治療成績の総括を示す。CR (Complete Response) は IFN 治療終了後 6 か月を経ても血中の HCVRNA (PCR による) が陰性化している症例を示し、一般的な意味で治癒を示す。BR (Biological Response) は IFN 治療によってウイルスの排除は実現しなかったが血中の ALT 値が長期に渡って正常化した例を示す。これら以外の症例は無効 (Non-Response) と総括される。図 2 には IFN 治療による著効をもたらしやすいウイルス学的因子の解析を示す。一般的に HCV のサブタイプが 2 型の症例は 1b 型の症例に比し、低ウイルス量の症例は高ウイルス量に比し著効 (治癒) になりやすい。その他、肝線維化の程度の軽い症例や、

感染期間の短い症例が治癒しやすい。IFN治療後の症例のこれらの分類でみた肝細胞癌の累積発癌率においてはCRのみならずBR例でもNRに比し有意に肝発癌率が減少する⁵⁾⁶⁾。また逆にCR例でも発癌率は0とはならない⁶⁾⁷⁾。

IFNとリバビリンの併用療法

リバビリンはヌクレオシド誘導体で内服薬として古くから種々のウイルス性疾患に使われてきた。この薬剤をIFNと併用することによってC型肝炎の著効率が上昇することが報告され、本邦でも1999年に併用療法とIFN単独療法の比較試験が行われ、Genotype1b, 高ウイルス量のいわゆる難治例に対する併用療法の著効率はIFN単独療法のそれに比し(2.3% vs 20%)高率であり、リバビリンの有効性が確率された。

IFN治療には発熱がほぼ必発であり、全身倦怠感に伴いほとんどの症例で著明な食欲不振をきたす。また血中の白血球数、血小板数の減少もほぼ必発である。その他嘔気や下痢などの消化器症状、筋肉痛、全身のいらいら感、不安、不眠やうつなどの精神症状、発疹などの皮膚症状、血糖の上昇、甲状腺の機能障害の発現、中性脂肪の上昇などの代謝異常、脱毛、眼底出血、脳出血などの出血傾向などIFNの多彩な副作用に基いた副作用の出現にも枚挙にたくなく、約20%前後の症例で治療を中断せざるを得ず、その頻度は特に高齢者や肝疾患の進行した患者において顕著である。加えてリバビリンには溶血性貧血という副作用があり初めから貧血傾向のある女性には投与しづらい面がある。従って治療のもたらす効果、著効率予測とこれらの副作用発現のリスクを常に天秤にかけ、治療の決定を下す必要性に迫られる。

ペグインターフェロン療法

ペグインターフェロン(PEG-IFN)はIFNをPolyethylene Glycolの分子に結合させたもので、それによりIFNの血中の半減期が延長するため、連日のIFN投与に比して、週1回の投与で十分で

あり、これにより発熱や倦怠感などに副作用を軽減し、治療中の患者のQOLを上昇させることができる。IFN α 2aのPEG-IFN製剤がいち早く保険認可され、主にサブタイプ2の症例やサブタイプ1bの症例においてもあまりウイルス量の高値でない症例に使用されている。2004年の12月からはIFN α 2bのPEG製剤とリバビリンの1年間併用療法が保険認可された。この治療法は臨床試験時に1b, 高ウイルスの難治例に対して約50%近い著効率が得られており、今後の難治例治療のスタンダード治療になるものと期待されている。

肝発癌抑止を目指したIFN治療

IFN治療の保険適応上の投与期間制限の撤廃がされていらい、高齢で肝線維化が進行した症例に対して、著効にならなくても、炎症を抑制しALT値を下げ、その結果肝発癌を抑制することを目的にしたIFN治療が考えられ、IFN非投与群(強力ネオミノファーゲンCの投与群など)と肝癌の発生率を比較する形で臨床試験が進行している。しかしながら、どれくらい頻度でどれくらいの期間IFNを投与すればよいかについてのエビデンスはなく多施設、多症例によるProspective Studyの成果が待たれるところである。

引用文献

- 1) 日本肝臓学会一肝がん白書。
- 2) Ohkoshi S, Tawaraya H, Kuwana K, Harada T, Watanabe M, Higuchi S, Kojima H, Kamimura T and Asakura H: A retrospective study of hepatitis C virus carriers in a local endemic town in Japan. A possible presence of asymptomatic carrier. *Dig Dis Sci* 40: 465-471, 1995.
- 3) Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW and Houghton M: Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 244: 359-362, 1989.
- 4) Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, Rustgi V, Di Bisceglie A, Peters M, Waggoner JG, Park Y

and Jones EA: Treatment of chronic non - A, non - B hepatitis with recombinant human alpha interferon. A preliminary report. *New Engl J Med* 315: 1575 - 1578, 1986 .

- 5) Takimoto M, Ohkoshi S, Ichida T, Takeda Y, Nomoto M, Asakura H, Naito A, Mori S, Hata K, Igarashi K, Hara H, Ohta H, Soga K, Watanabe T and Kamimura T: Interferon inhibits progression of liver fibrosis and reduces the risk of hepatocarcinogenesis in patients with chronic hepatitis C: a retrospective multicenter analysis of 652 patients. *Dig Dis Sci* 47: 170 - 176, 2002.
- 6) Suzuki K, Ohkoshi S, Yano M, Ichida T, Takimoto M, Naitoh A, Mori S, Hata K, Igarashi K, Hara H, Ohta H, Soga K, Watanabe T, Kamimura T and Aoyagi Y: Sustained biochemical remission after interferon treatment may closely be related to the end of treatment biochemical response and associated with a lower incidence of hepatocarcinogenesis. *Liver Int* 23: 143 - 147, 2003.
- 7) Igarashi M, Suda T, Hara H, Takimoto M, Nomoto M, Takahashi T, Okoshi S, Kawai H, Mita Y, Waguri N and Aoyagi Y: Interferon can block telomere erosion and in rare cases result in hepatocellular carcinoma development with

telomeric repeat binding factor 1 overexpression in chronic hepatitis C. *Clin Cancer Res* 9: 5264 - 5270, 2003.

白井 外来で診察されているC型肝炎の患者さんのうち、インターフェロン治療が行われているのはどれくらいの割合なのでしょう。

大越 はっきりと数えたことはありませんが、半数くらいだと思います。

白井 我々の外来でも肝癌ではなくともC型肝炎に罹っている方がおられます。その方たちを内科で治療していただく基準はGOT, GPTと肝線維化の程度と考えればいいのでしょうか。

大越 その通りです。

白井 GOT, GPTは具体的にどれくらいでしょうか。

大越 具体的には難しいですが異常値を示している場合であると思います。先程は述べませんでした。肝線維化の程度と血小板数の低下が相関することが知られていますので、スクリーニングとして血小板数を測定することが有用と思われる。

白井 肝癌切除後、肝線維化が著しい場合には内科で治療をお願いするべきだとお考えでしょうか。

大越 肝予備能がある程度あって先程お話した少量持続投与が可能であれば治療すべきだと思いますので、ぜひご紹介いただきたいと思います。