

7 新潟県における肝細胞癌の撲滅をめざして

須田 剛士・五十嵐正人・青柳 豊

新潟大学大学院医歯学総合研究科

消化器内科学分野

Toward Destruction of Hepatocellular Carcinoma in Niigata

Takeshi SUDA, Masato IGARASHI and Yutaka AOYAGI

Division of Gastroenterology and Hepatology

Graduate School of Medical and Dental Sciences,

Niigata University

Abstract

Hepatocellular carcinoma has occupied a third place of cancer death in Japan, and its incidence is still increasing. Because most of hepatocarcinogenesis takes place accompanying chronic hepatitis virus infection and because reduction of hepatitis activity decreases the risk of hepatocellular carcinoma, prefecture-wide screening has been conducting for hepatitis B and C viruses to the general population in Niigata prefecture. Recent technological advances in imaging and therapeutic modalities increase the possibility to control the disease progression. Furthermore, molecular and epidemiological studies indicate that conventional therapies preventing liver cell damage reduce the risk of hepatocarcinogenesis. Therefore fine organization of existing strategies beyond each hospital must improve prognosis of hepatocellular carcinoma, and be most important step toward the destruction of hepatocellular carcinoma.

Key words: Dynamic helical computed tomography, Telomere, Radiofrequency ablation therapy

緒 言

肝細胞癌(HCC)は日本における癌死亡原因の第3位を占め、今もその発生率が増加している。多くの場合HCCは、慢性ウイルス性肝疾患のために予備力の低下した肝臓を母地として、同時性、異時性に多発する。このためHCCは、1)発癌リスクが明確である、2)治療方針が肝予備力に大きく左右される、という2つの特徴を有する。

すべての癌において早期発見、早期治療が効果的であるのに加え、HCCにおいては肝炎ウイルスによる肝細胞障害の軽減が発癌率低下につながることから、国は5年間で40歳以上の国民全員をC型肝炎ウイルス(HCV)の有無に関してスクリーニング(節目検診)をすることを決定し、平成14年度より実施している。新潟県ではB型肝炎ウイルス(HBV)に関しても同時にスクリーニングをしている。

Reprint requests to: Takeshi SUDA
Division of Gastroenterology and Hepatology
Graduate School of Medical and Dental Sciences
Niigata University
1-757 Asahimachi-dori,
Niigata 951-8122 Japan

別刷請求先: 〒951-8122 新潟市旭町通り1-757
新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器内科学分野
須田 剛士

全県規模で施行されるスクリーニングを、効果的なHCCの発癌予防と予後改善に結びつけるためにいかなる対応をとるべきかを、新潟肝疾患研究会所属施設からのデータを基に検討した。

方 法

新潟肝疾患研究会所属31施設^{脚注1)}で1994年から2002年の間に何らかの治療が施行されたHCC症例に関して、各施設にアンケート調査を依頼した。信頼できる情報の得られたHCC症例1107例を対象とし、後ろ向き検討を行った。

結 果

1. 背景

HBV,あるいはHCVの感染が認められた症例はそれぞれ、22%,68%であった。90%の症例にいずれかのウイルス感染が認められており、節目検診の妥当性が確認された。

2. 診断

1996年から1998年と1999年から2001年の各3年間における診断時腫瘍径の平均値はそれぞれ35mmと30mmで、後半で有意に減少していた。診断時にヘリカルCTが施行された症例は、前半の33%に対し後半では51%で、後半での施行率が有意に増加していた。

3. 発癌抑制

我々はHCC発癌における初期の分子機構として、細胞の寿命決定に中心的な役割を果たすテロメアに注目し解析してきた¹⁾。テロメアは直鎖状染色体の両末端に存在する反復配列と結合蛋白からなる特殊な構造体で、細胞の分裂に伴い反復数が減少することで細胞内時計の役割を果たしている。一定以上にテロメアが短縮すると染色体の不安定化が生じ、細胞は寿命を迎える。癌細胞は何らかの形で細胞分裂に伴うテロメア短縮を回避し、不死化している。

我々が検討した結果、テロメア反復数は慢性肝疾患の進行に伴い減少し、HCC周辺非癌部においては正常肝組織の約40%に減少していた。ま

脚注1 新潟肝疾患研究会所属施設

亀田第一病院
 刈羽郡総合病院
 木戸病院
 県立がんセンター新潟病院
 県立坂町病院
 県立新発田病院
 県立中央病院
 県立吉田病院
 厚生連佐渡総合病院
 厚生連豊栄総合病院
 厚生連長岡中央総合病院
 厚生連上越総合病院
 こばり病院
 済生会三条病院
 済生会新潟第二病院
 信楽園病院
 水原郷病院
 竹田総合病院
 立川総合病院
 燕労災病院
 長岡赤十字病院
 南部郷総合病院
 新潟市民病院
 新潟大学大学院医歯学総合研究科
 消化器内科学分野
 消化器・一般外科学分野
 新潟通信病院
 新潟南病院
 新潟労災病院
 西蒲中央病院
 日本歯科大学新潟歯学部附属医科病院
 見附市立成人病センター病院
 臨港総合病院

(50音順)

た40%という寿命を迎えた細胞に近いテロメア反復数の減少は、HCV, HBV, アルコール性肝疾患のいずれの背景肝疾患にも共通して認められた。これらの結果は、原因を問わず慢性炎症が肝細胞のテロメア短縮、ひいては染色体の不安定化を引き起こし、発癌原因となっている可能性を示

唆している。

さらに慢性C型肝炎に対し一般に試みられているインターフェロン治療により、ウイルス排除の有無にかかわらず、肝炎沈静化に伴うテロメア短縮の抑制が確認されている。

4. 治療

HCCに対する治療と予後に関して検討する場合、腫瘍進展度に加え残肝予備力が重要な因子となる。近年この両因子を含むHCCの病期分類が報告され、予後予測におけるその有用性が報告されている。我々は、これらの分類で同一群に分類された症例の予後が、治療法によって異なっていたかを検討した。

まず、我々の対象がJapan Integrated Staging (JIS) 分類²⁾で予後の異なる0-5の6群に層別化されることを確認した。次に症例数の関係からJIS 0-1, 2-3, 4-5の3群に大別し、各群間で手術、穿刺を含む治療、経動脈的化学塞栓療法、その他の治療の4治療法間での予後を検討した(図1)。

その結果、JIS 0-1の比較的病態が軽度な群では、その他の治療法以外の3治療法間で予後に有意差が認められなかった。手術と穿刺を含む治療に比較し局所制御能の劣る化学塞栓療法においても予後が変わらないことは、局所治療の根治度の更なる改善が予後の改善につながらないことを示唆している。

これに対しJIS 2-3群では、化学塞栓療法の予後が手術、穿刺を含む治療に比較し有意に不良であった。JIS 4-5群もJIS 2-3群と同様の傾向を示した。以上の結果は、すべての病期のHCCに対し可能な限り手術、あるいは穿刺を含む治療が選択されるべきであることを示唆している。

一般に穿刺治療の局所制御率は、腫瘍サイズに依存する。腫瘍サイズ別に手術と穿刺治療間での予後を検討した結果、20mm以下の群においては両治療法間の予後に有意差が認められなかったのに対し、腫瘍が20mmを越えると手術症例の予後が有意に良好であった。

新潟県肝細胞癌撲滅プログラム案(表1)

1. 初期対応

節目検診により県内の対象人口は、肝炎ウイルス感染に関して陰性、陽性、未受診の3群に分類される。未受診例に対する検診受診と、陽性例に対する医療機関定期受診の必要性の啓蒙が、HCC撲滅に向けての鍵である。

陽性例に対しては、慢性肝疾患の程度の評価とHCCの有無の確認をし、各病態に適した治療を施行することになるが、感染ウイルスの種類により若干異なる対応をする必要があると思われる。なぜなら、HCV陽性例の多くでは慢性肝疾患がある程度進行した段階でHCCが発癌してくるのに対し、HBV陽性例では肝炎の程度が軽い状態からでもHCCの発癌が認められるからである。HCV陽性例では、血清学的な肝炎の程度の評価によって画像学的評価の必要性をある程度判断可能であるが、HBV陽性例では、初期段階においてすべての症例に画像学的評価が必要と考えられる。

また同様の理由から、HBV陽性例のいわゆる無症候性キャリアーに対する対応を一律に論じるのは困難である。多くの無症候性キャリアーは何事もなく寿命を全うするが、一部の症例ではHCCが発癌し不幸な転機をとる。B型慢性肝炎の自然史と血清学的、画像学的検査の費用対効果に関する十分な説明に基づくインフォームドコンセントをとり、各症例に適した対応をとる必要があると思われる。

ウイルスの種類に関わらず慢性活動性肝炎の認められる症例は、適切な肝炎に対する治療とHCCの早期発見、ならびに治療が可能な専門機関で経過観察されることが望ましい。

2. 慢性活動性肝炎症例に対する対応

我々のテロメアに関する検討に加え、抗ウイルス効果の無い薬剤に発癌率低下効果が認められることは³⁾、慢性的な肝細胞障害の改善がHCCの発癌抑制につながることを示している。慢性活動性肝炎症例の診療に当たっては、何らかの方法でトランスアミナーゼの低下を継続的に追及するこ

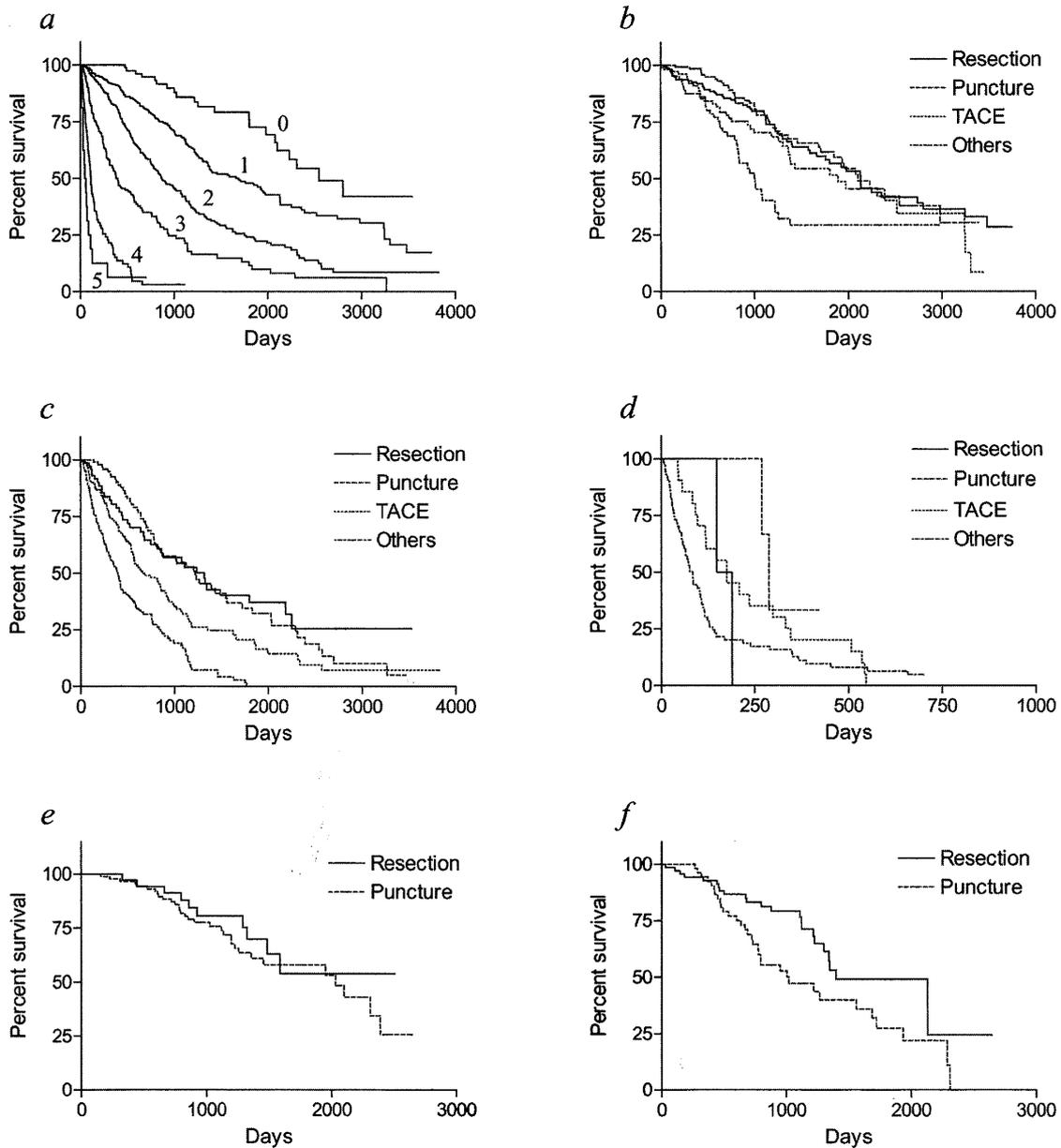
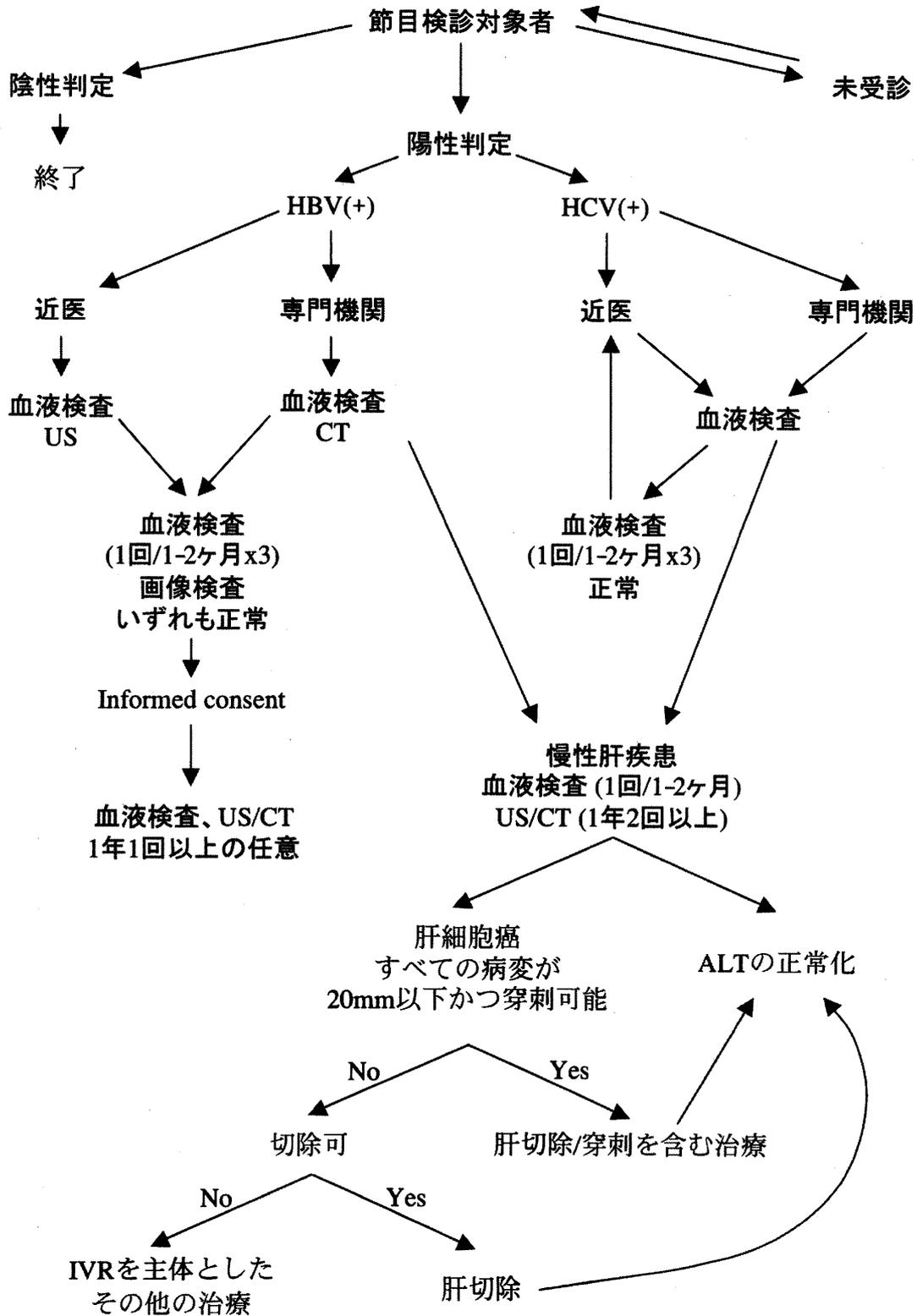


図1 Japan Integrated Staging (JIS) 群間 (a), 治療法別 (b-d), 腫瘍サイズ別 (e-f) の予後.

a. JIS 分類によりすべての症例が各群間の予後に有意差のある6 (0-5) 群のいずれかに分類された. b-d. JIS 0-1, 2-3, 4-5 の各群内で手術 (Resection), 穿刺を含む治療 (Puncture), 経動脈的化学塞栓療法 (TACE), その他 (Others) の治療別に予後を検討した. JIS 0-1 群では Others 以外の治療法間に有意差が認められなかった (b). JIS 2-3 群では Resection, Puncture 群間に有意差が認められなかったのに対し, TACE 群の予後は Puncture 群に対して有意に悪かった (Logrank test, $P = 0.001$) (c). JIS 4-5 群では症例数が少なく統計学的な見当に値しないが, JIS 2-3 群と同様の傾向を示した (d). e-f. 腫瘍サイズ別, Resection と Puncture の予後. 20mm 以下の腫瘍では両治療法間に予後の差が認められなかったのに対し (e), 20-40mm の腫瘍においては, 生存期間中央値がそれぞれ 1397 日, 1021 日で, 有意差をもって Resection 群の予後が良好であった (Logrank test, $P = 0.0088$) (f).

表1 新潟県肝細胞癌撲滅プログラム案



HBV, Hepatitis B virus; HCV, Hepatitis C virus; US, Ultrasonography; CT, Computed tomography; ALT, alanine aminotransferase; IVR, Interventional radiology

とが、肝予備力の保持、発癌抑制の両面から最も重要である。

さらに HCC 発癌リスクの高い症例では、局所制御能の高い穿刺治療の効果的な対象である 20mm 以下の HCC を発見するために、定期的な画像学的検査が必須である。ヘリカル CT の導入が診断時腫瘍サイズを有意に減少させた事実と、CT が超音波検査と異なり客観的な画像を提供するという点で、県全体に均質な医療を提供し HCC の撲滅を目指すためには、ヘリカル CT を用いたダイナミックスタディを含めた定期的な画像学的経過観察が有用と考えられる。

3. HCC 症例に対する対応

緒言でも述べたように、HCC は肝予備力の低下した慢性肝疾患を背景として発癌することがほとんどであるため、単純に解剖学的腫瘍進展度に基づいた治療法選択のアルゴリズムを提示することは難しい。しかし我々の検討は、腫瘍進展度と残存肝予備力の両因子を加味した JIS 分類のいずれの群においても、手術と穿刺を含む治療が最も良い予後を与えてくれることを示している。どのような症例で穿刺を含む治療により局所制御が完遂され、また安全な外科的切除が可能であるかは、施設間格差の存在を否定できず、内科、外科間での良好な意思疎通の上で施設ごとのコンセンサスを築く必要があると思われる。いずれにしても HCC の治療に際しては、手術、あるいは穿刺を含む治療が第一に検討されるべき治療法と考えられる。

穿刺治療としては現在ラジオ波焼灼療法が一般的に施行されているが、いかなる腫瘍の局所制御が本治療法で可能かに関しても、施行医の経験と手技に負う所が大きく、一律には規定し難い。しかし治療の項で示したように、一般的に推奨される治療対象は 20mm までの腫瘍と考えられる。

以上より、手術あるいは穿刺治療の可能な症例に HCC が発見された場合、すべての腫瘍が穿刺可能で、かつすべての腫瘍径が 20mm 以下の場合には、穿刺を含む治療、あるいは手術のいずれかを選択することで最も良い予後が期待されると考えられる。またそれ以外の場合でも、可能な限り

手術の可能性を検討することが重要と思われる。手術が不可能と判断された症例に関しては、残念ながら適切な治療法選択のための基準が無く、選択可能なすべての治療法の中から各症例に適切と判断された治療法を個々に選択しているのが現状と思われる。

さらに治療法別予後の検討結果は、少なくとも JIS 0-1 症例の予後が癌の治療のみではこれ以上改善しないことを示しており、十分な局所治療後に肝炎の治療を継続することが必要と考えられる。

結 語

新潟肝疾患研究会所属施設からのデータに基づく、肝炎ウイルス陽性者に対する対応方針の案を提示させていただいた。医療の均質化に伴う弊害も否めないが、自身の過去のデータを拠り所に多施設がスクラムを組むことで、肝細胞癌症例を含む肝炎ウイルス陽性者の予後がさらに改善することを期待したい。

謝 辞

日常診療に御多忙な中、煩雑なアンケート調査にご協力いただいた新潟肝疾患研究会所属各施設の諸先生方に、深謝いたします。

参 考 文 献

- 1) 須田剛士, 五十川 修, 横田隆司, 川合弘一, 見田有作, 和栗暢生, 五十嵐正人, 小林 真, 福原康夫, 青柳 豊: 肝細胞癌発癌へのテロメア維持機構の関与と, その臨床応用. 新潟県医師会報 646: 1-7, 2004.
- 2) Kudo M, Chung H and Osaki Y: Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). J Gastroenterol 38: 207-215, 2003.
- 3) Kumada H: Long-term treatment of chronic hepatitis C with glycyrrhizin [stronger neo-

minophagen C (SNMC)] for preventing liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Oncology* 62 Suppl 1: 94 - 100, 2002.

司会 本日のシンポジウムでは、“C型肝炎から肝癌へ、肝癌撲滅を目指して”ということで御発表いただきました。現在すでに存在する、ないし、発生するリスクの高い肝癌を早期発見し、効果的な治療を行う必要性は当然我々に課されているわけです。しかし、それ以上に、

現在の肝癌発生母地の 80%以上を占める C 型肝炎の治療とそれによる肝癌発生抑止が最も効果的な肝癌治療であるということをあらためて認識する必要があります。この事を念頭に置き、“肝炎ウイルス検診を活用した高危険群の囲い込みと発生母地の駆逐が最も重要である”ということを結論として本シンポジウムを閉じたいと思います。本日は御参加いただきありがとうございます。御座いました。