

HCV 検診と IFN 治療

Epidemiologic study of HCV and IFN therapy

周防 武昭*

1. はじめに

C 型肝炎は、非 A 非 B 型肝炎の大部分を占めるが、1989 年に C 型肝炎ウイルス (HCV) が発見され、その実態が明らかにされた。近年、日本では肝癌とくに C 型肝細胞癌が急速に増加しており、その対策が急務である。C 型肝炎ウイルス (HCV) は輸血など非経口的に感染すると、約 7 割の患者がキャリア化し、慢性肝炎、肝硬変さらに肝細胞癌に進行する¹⁾。したがって、C 型肝細胞癌を撲滅するためには、他の悪性腫瘍と異なり早期診断・早期治療に加えて、HCV の感染予防と前癌病変 (慢性肝炎、肝硬変) からの発癌予防ができるというメリットがある (図 1)。一方、インターフェロン (IFN) は抗ウイルス作用、免疫調整作用、細胞増殖抑制作用、抗線維化作用など多彩な生物学的活性を有するサイトカインである。1992 年に C 型慢性肝炎に対する IFN 療法が保険適用となり、原因療法として投与され、肝細胞癌の発生を抑制することが明らかにされてきた²⁻⁴⁾。今回、我々が実施してきた疫学調査や IFN 療法の成績を中心に、

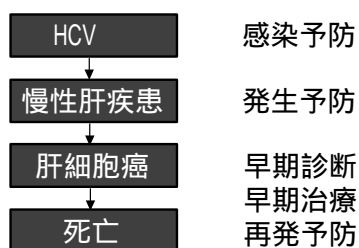


図 1. C 型肝細胞癌の対策

C 型肝細胞癌撲滅に向けての対策について報告する。

2. HCV の住民検診

我々は 1990 年に肝炎多発地区の Y 町 459 人と非多発地区の M 町 219 人について HCV 抗体を含む住民検診を行った⁵⁾。その結果、Y 町では 12% に肝機能異常がみられ M 町の 4% に比し高率であった (図 2)。肝障害の成因では、HBs 抗原と飲酒者の割合に差はなかったが、HCV 抗体陽性率は Y 町で 17% と M 町の 4% に比し高かった。一方、Y 町において HCV 抗体陽性者と陰性者の輸血歴、鍼治療歴、肝疾患家族歴に差はなかったが、HCV 抗体陽性率は受診する医療機関によって 6% から 21% と大きな差が認められた (図 3)。この成績より、肝炎多発地区の成立には HCV が関連することが明らかになり、また感染経

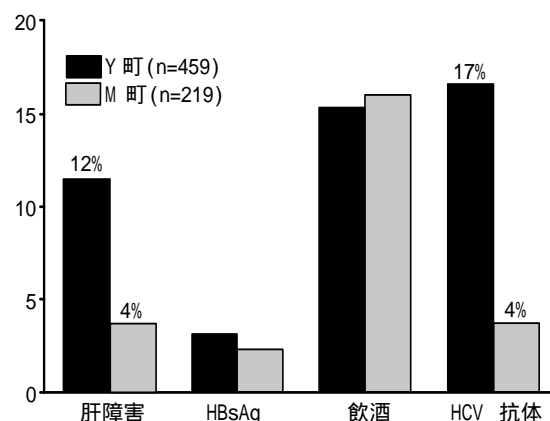


図 2. 住民検診における HCV 抗体陽性率

*鳥取大学医学部病態検査学

〒683-8504 鳥取県米子市西町 36-1

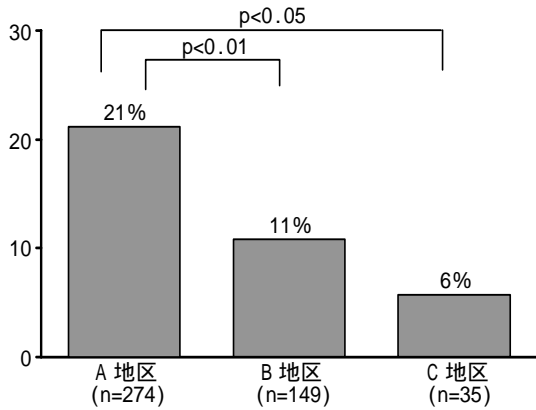


図 3. Y 町における医療圏別 HCV 抗体陽性率

路として輸血以外の医療行為による感染が推測された。

3. HCV の感染経路

一般に HCV は非経口的に感染するが、感染経路として輸血や麻薬常習があげられている。しかし、住民検診の結果、医療行為による感染が推測された。HCV 感染に関係する医療行為としては、風邪・疲労・腰痛などのために行われた鎮痛薬のガラス製注射筒を用いた静脈内注射と、風邪のために小児期に施行された解熱薬や抗生剤の筋肉内注射が考えられる。そこで、C 型肝炎患者 1,000 例と、性、年齢、居住地を一致させた非 C 型肝炎患者 1,000 例について、輸血、鍼治療、吸い玉、麻薬の静脈内注射、入れ墨に加えて、小児期の筋肉内注射と鎮痛薬の静脈内注射の既往歴を聴取した。その結果、C 型肝炎患者では非 C 型肝炎患者に比較して筋肉内注射を除外しなくても有意に多かった。しかし、これらの因子は互いに関連するので多変量解析をした結果、輸血、静脈内注射、麻薬のみが有意な危険因子であった。このうち、麻薬は 2%前後と少なかったため、日本の C 型肝炎患者は主として過去の輸血とガラス製注射筒を用いた静脈内注射によって感染したと推測される (図 4)。これらの感染経路はいずれも HCV に汚染された静脈内注射によるものであり、注射

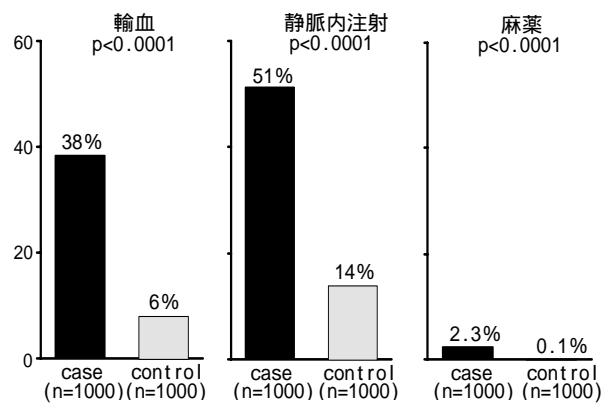
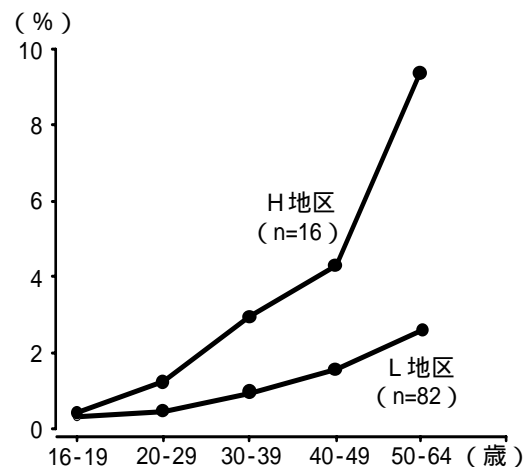


図 4. HCV の感染経路

針による感染は少なかった。この成績は HBV の感染経路とは明らかに異なり、おそらくウイルス量の差によるものと思われる。

4. 肝炎多発地区の C 型肝炎細胞癌

山陰地方における肝炎多発地区の実態を明らかにするために、献血者の HCV 抗体陽性率を市町村別に検討した。山陰地方 98 市町村全体の HCV 抗体陽性率は 1.2%と全国平均とほぼ同じであったが、市町村別にみると、0.4%から 10.2%まで著しい差がみられた。HCV 抗体陽性率が 2%未満の 82 市町村 (L 地区) と 2%以上の 16 市町村 (H 地区) に分けて、年齢別の陽性率を検討した (図 5)。H 地区の陽性率は L 地区に比較して低年齢層では変わらなかったが、年齢の上昇とともに高く



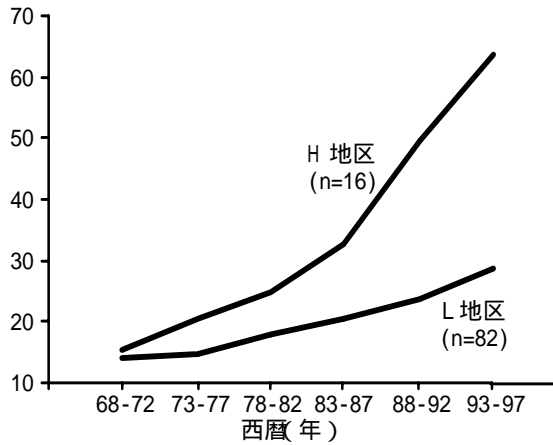


図 6. 年次別肝臓癌死亡率 (対 10万人)

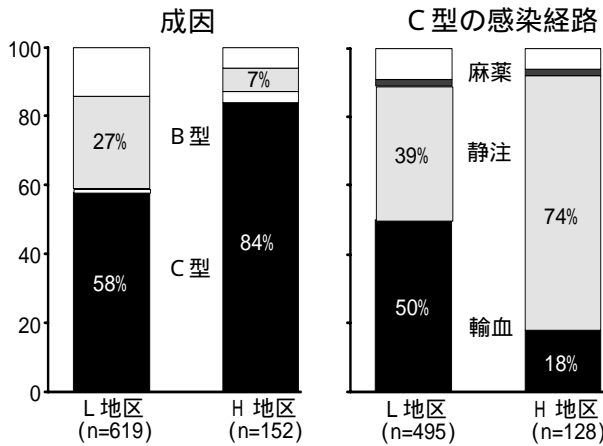


図 7. 肝細胞癌の地区別成因と感染経路

なり 50 歳代では約 4 倍高率であった。また、肝臓癌死亡率を年次別にみると、1970 年頃は両地区で差がなかった。その後は両地区とも漸増したが、H 地区の死亡率はより急速に増加し、最近では L 地区の 3 倍高かった (図 6)。一方、山陰地方における肝細胞癌 771 例の成因を居住地別に検討すると、L 地区では B 型が 27%、C 型 58%であったが、H 地区では C 型が 84%と大部分を占めていた ($p < 0.0001$) (図 7)。さらに、C 型肝細胞癌の感染経路を比較すると、L 地区では輸血が 50%、静脈内注射が 39%であったが、H 地区では輸血は 18%と少なく、静脈内注射が 74%と高率にみられた ($p < 0.0001$)。すなわち、疫学調査の成績をみると、日本における C 型肝疾患は過去

の輸血とともにガラス製注射筒を用いた静脈内注射によって感染し、肝炎多発地区の成立や肝臓癌死亡率の増加に関連すると推測される。なお、現在では輸血時の HCV のチェックやディスポ製注射筒の普及により HCV の新たな感染は激減したが、今後は欧米のように麻薬による感染が増加する危険性があり注意しなければならない。

5. C 型慢性肝炎の IFN 療法

日本では HCV の新たな感染は激減したので、C 型肝細胞癌を撲滅するためには、まず前癌病変である C 型慢性肝疾患を見つける必要がある。従来の検診では血清トランスアミナーゼを測定し、その異常者について精査していた。しかし、C 型慢性肝疾患の多くは無症状で肝障害も軽度で、ときには正常のこともある。したがって、各種検診では HCV 抗体の測定が優先する (図 8)。HCV 抗体陽性者のうち、約 30%は既感染であるので HCV RNA を測定し、さらに肝機能検査にて慢性肝疾患を診断する。C 型慢性肝疾患は肝細胞癌の high risk group であるので、画像診断による経過観察を行い肝細胞癌を早期に診断するとともに、その発生予防のために IFN 療法を行う。IFN 療法は他の肝庇護療法と異なり、HCV を排除し完治する原因療法である。このため IFN 療法はその抗ウイルス作用のみが強調されるあまり著効が目標とされ、著効が期待される 2a/2b 型、低ウイルス量、肝線維化

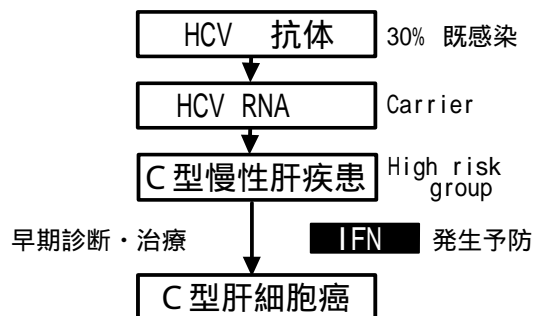


図 8. C 型肝疾患の検診手順

の軽い症例に投与される傾向にある。事実、C型慢性肝疾患のIFN療法は1992年に慢性活動性肝炎、ついで1996年に慢性非活動性肝炎に保険適用となったが、肝硬変には認可されていない。また、IFN療法は高価で副作用が多く、30%しか効かないとの評価もあり投与例が著明に減少しているのが現状である。

近年、C型肝疾患の画像診断による経過観察により肝細胞癌の早期診断が可能となり、また1992年にC型慢性肝炎にIFN療法が保険適用になり多くの症例に投与された。このためC型肝細胞癌の撲滅が期待されているが、図6に示すようにIFN投与後5年間の肝癌死亡率は増加したままであり、現在の対策では不十分と思われる。C型肝疾患は症状がなく肝機能異常も軽度であり本来治療の対象にならないが、次第に肝細胞癌が発生するのでIFN療法の目標は肝発癌の予防である。このような観点から、C型肝細胞癌患者のHCV

マーカーを検討すると、著効しやすい2a/2b型は10%しかなく、60%は著効しにくい1b型高RNA量の症例である。また、C型肝細胞癌の発症は肝線維化の程度に関係し、肝線維化が軽度の慢性肝炎(F1)からはほとんど発癌しないが、肝硬変(F4)からは年率7%と高率に発生する(表1)。一方、慢性肝炎に対するIFN療法の発癌抑制効果を肝線維化別に検討すると、著効群のみならず非著効群も非投与群に比較して肝発癌を抑制する(図9)。さらに、肝硬変に対しても著効率は16%と低いが、IFN療法は肝発癌を抑制し生存率を改善すると報告されている⁶⁾。このようにC型肝細胞癌の発生や死亡を抑制するためには、軽度の慢性肝炎は経過観察で十分であり、1b型高RNA量の慢性肝炎や保険適用のない肝硬変に対してIFNを投与しなければならない。

6. C型肝細胞癌の再発予防

一般に胃癌など悪性腫瘍は早期診断・早期治療すると再発することなく完治する。これに対して、C型肝細胞癌では早期診断・早期治療しても非癌部から年率16%と高率に発生(再発)し、反復治療にもかかわらず死亡する⁷⁻⁸⁾。したがって、C型肝細胞癌は慢性肝疾患の合併症で、手術などの治療は単に対症療法であると考えて治療後に非癌部からの新たな発癌を予防する必要がある。このような考えのもとに、1990年よりC型肝細胞癌治療後のIFN療法を行った⁹⁾。すなわち、C型慢性肝炎に合併した肝細胞癌治療後に通常の方法でIFNを投与し、非投与群と対比検討した。その結果、非投与群では肝癌治療後2-12年間、平均6年間で88%が再発し、再発した癌を治療しても75%が再々発し、55%が死亡した(図10)。これに対し、IFN投与群では著効が37%にみられ、再発が56%、再々発が27%と著明に抑制され、さらに死亡は2%しかなかった。同様に肝硬変に合併した症例の報告¹⁰⁻¹¹⁾でも、著効率は0%、13%と低かった

表 1. C型肝疾患における肝発癌

肝病変	肝発癌 (年率)	IFNの 保険適用
HCC *	16.0%	×
F4	7.0%	×
F3	3.0%	
F2	1.5%	
F1	0.5%	

* 小肝癌の再発

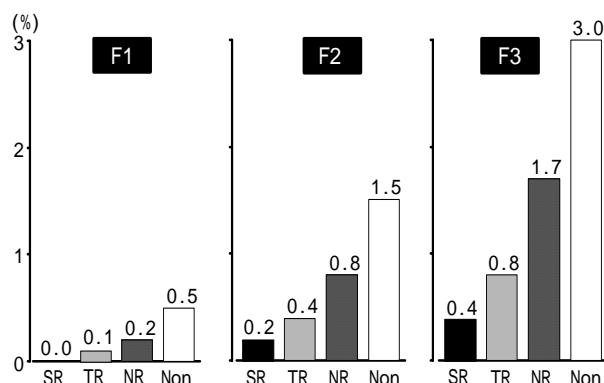


図 9. C型慢性肝炎の肝線維化別発癌(年率)

が、肝内再発を著明に抑制する。したがって、C型肝細胞癌において早期診断・早期治療後に基礎病変や HCV マーカーにかかわらず IFN 療法をすることが必要である。

7. おわりに

日本においてC型肝疾患は過去の輸血や静脈内注射によって発生したが、新たな感染はまれである。HCV 抗体を一度測定すれば感染の有無が正確に診断できる。また、HCV 検診は肝細胞癌の危険患者を絞り込むことができ、画像診断によりC型肝細胞癌の早期診断・早期治療が可能となる。一方、C型慢性肝疾患に対する IFN 療法は著効のみならず非著効でも肝細胞癌の発生ならびに肝細胞癌治療後高率に出現する再発を抑制する。したがって、従来のがん検診と異なり、HCV 検診により発見されたC型慢性肝疾患に対しては肝細胞癌の早期発見・早期治療のみならず、肝細胞癌の発生予防や治療後の再発予防のため IFN を積極的に投与する必要がある

文献

1. 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* 12: 671-675, 1990
2. Imai Y, Kawata S, Tamura S et al. Relation of interferon therapy and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 129: 94-99, 1998
3. Ikeda K, Saitoh S, Arase Y et al: Effect of interferon therapy on hepatocellularcarcinogenesis in patients with chronic hepatitis type C: A long-term observation study of 1,643 patients using

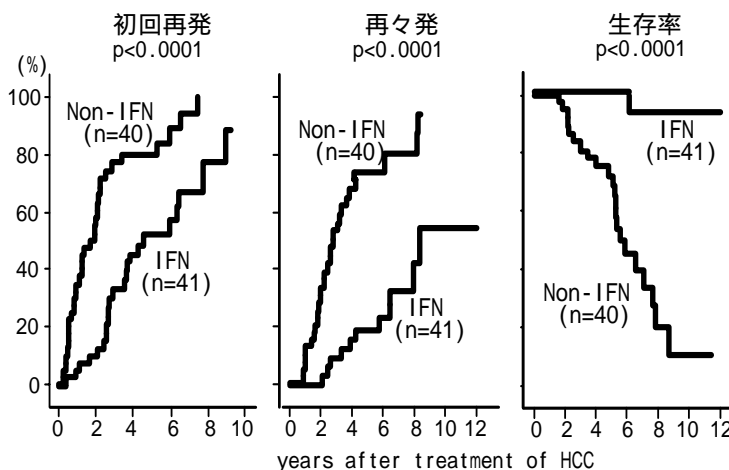


図10 C型肝細胞癌治療後のIFN療法

statistical bias correction with proportional hazard analysis. *Hepatology* 29: 1124-1130, 1999

4. Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama Met al. Interferon therapy reduced the risk for hepatocellular carcinoma: National surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. *Ann Intern Med* 131: 174-181, 1999
5. 周防武昭, 生田裕次郎, 長谷川真弓ほか. 島根県八束町における HCV 抗体の疫学調査. *日消誌* 89: 1173-1178, 1992
6. Nishiguchi S, Shiomi S, Nakatani S et al. Prevention of hepatocellular carcinoma in patients with chronic active hepatitis C and cirrhosis. *Lancet* 357: 196-197, 2001
7. Adachi E, Maeda T, Matsumata T et al. Risk factors for intrahepatic recurrence in human small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 108: 768-775, 1995
8. Kumada T, Nakano S, Takeda I et al. Patterns of recurrence after initial treatment in patients with small hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 25: 87-92, 1997
9. Suou T, Mitsuda A, Koda M et al. Interferon alpha inhibits intrahepatic recurrence in hepatocellular carcinoma with chronic

- hepatitis C: A pilot study. *Hepatol Res* 20: 301-311, 2001
10. Ikeda K, Arase Y, Saitoh S et al. Interferon beta prevents recurrence of hepatocellular carcinoma after complete resection or ablation of the primary tumor-A prospective randomized study of hepatitis C virus-related liver cancer. *Hepatology* 32: 228-232, 2000
 11. Kubo S, Nishiguchi S, Hirohashi K et al. Effects of long-term postoperative interferon- α therapy on intrahepatic recurrence after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Ann Intern Med* 134: 963-967, 2001

Summary

Hepatitis C virus (HCV)-related hepatocellular carcinoma (HCC) is increasing in Japan. Epidemiologic studies suggest that previous

intravenous injection using undisposal syringe is a main route of community-acquired HCV infection, especially in the epidemic area of chronic liver disease. However, HCV infection markedly decreases by the examination of HCV markers in blood donor and the use of disposal syringe. Examination of serum HCV antibody following by HCV RNA is important for the diagnosis of HCV-related chronic liver disease. Interferon(IFN) treatment is introduced in patients with chronic hepatitis C, but the death rate of liver cancer does not decrease. Hepatocarcinogenesis depend on the degree of hepatic fibrosis. IFN therapy inhibits the development of HCC in patients with liver cirrhosis and the intrahepatic recurrence in patients with HCC. These findings suggest that IFN therapy is more needed in patients with liver cirrhosis and post treatment HCC than chronic hepatitis to decrease the death rate of liver cancer.