

症例報告

インターフェロン療法著効後に2回の再発を来した HCV 陽性肝細胞癌の1例

東京女子医科大学消化器病センター外科, 聖マリアンナ医科大学消化器外科*

樋口 亮太 片桐 聡 山本 雅一 桂川 秀雄
吉利 賢治 濱野 美枝 有泉 俊一 小寺 由人
大坪 毅人* 高崎 健

症例は72歳の男性で, 1996年6月, 細胞癌に対し肝右葉切除術を施行した. 病理所見は3cm, 中分化型肝細胞癌, vv0, vp0, im0であった. 術後3か月後からインターフェロン療法を行い著効し, その後も Hepatitis C virus-ribonucleic acid (HCV-RNA) の再出現や肝機能異常はなかった. 2001年1月, 肝S4に再発を認め, 肝S4切除術を施行した. 病理所見は2cm, 中分化型肝細胞癌, vv0, vp0, im0であった. 2003年10月, 経過観察のための腹部エコー, CTにて肝S3に約1.8cm大の腫瘤を認め造影パターンより肝細胞癌と診断した. Aspartate aminotransferase, Alanine aminotransferase, 腫瘍マーカーは正常であった. 2003年10月下旬, 肝S3部分切除術を行った. 病理所見は中分化型肝細胞癌, vv0, vp0, im0であった. 術後12日目に退院し, 現在無再発生存中である. HCV 陽性肝細胞癌術後の interferon 療法完全著効例の2回の多中心性発癌と思われる症例を経験した. このことから, interferon 著効例でも長期の経過観察が必要であると考えられた.

はじめに

C型慢性肝炎に対するインターフェロン (interferon; 以下, IFN) 療法は体内からのウイルス排除, 肝炎沈静化, 肝線維化改善により肝炎に対する治療のみならず肝発癌を予防する治療とされており¹⁾²⁾, また IFN そのものにも抗腫瘍効果があることが指摘されている.

当センターでは1991年よりC型肝炎ウイルス陽性肝細胞癌症例に対して術後 IFN 療法を開始し, IFN により肝細胞癌再発予防効果が得られる可能性があることを報告してきた³⁾⁴⁾. 今回, 我々はC型肝炎ウイルス陽性肝細胞癌術後に IFN 療法により完全緩解したにもかかわらず, 2回の再発を来し2回の肝切除を行った症例を経験したので報告する.

症 例

患者: 72歳, 男性

主訴: なし.

家族歴: 特記すべきことなし.

飲酒歴: ビール 350ml/日×20年.

喫煙歴: 10本/日×20年.

輸血歴: なし.

現病歴: 1996年6月, 肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma; 以下, HCC) に対し肝右葉切除術を行った. 病理所見は3.5cm, moderately differentiated HCC, vv0, vp0, im0であった (Fig. 1, 2). 1996年9月より, C型慢性肝炎に対し IFN 療法を行った. 投与方法は IFN α -2b (イントロン, シェリングプラウ, 大阪) を入院にて1,000万単位2週間連日投与し, その後外来にて1,000万単位3回/週を22週間継続した. 半年後に hepatitis C virus-ribonucleic acid (以下, HCV-RNA) は陰性化, 著効と判断し外来にて経過観察していたが, 2001年1月に肝S4に再発を認めたため肝S4切除術

<2005年7月27日受理>別刷請求先: 樋口 亮太
〒162-8666 新宿区河田町8-1 東京女子医科大学消化器外科

Fig. 1 Macroscopic specimen showing a tumor 3 cm in diameter in segment 8/5 of the liver.

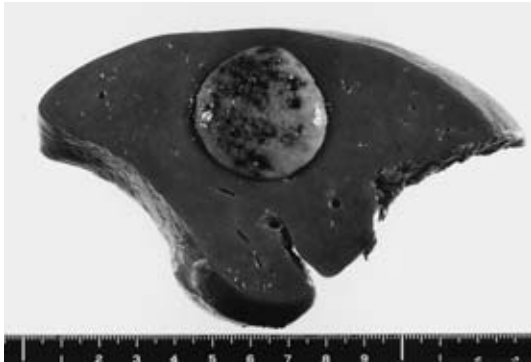


Fig. 2 The tumor is a moderately differentiated HCC, without portal vein or hepatic vein invasion.

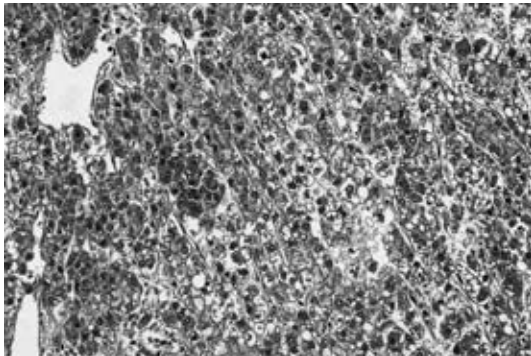
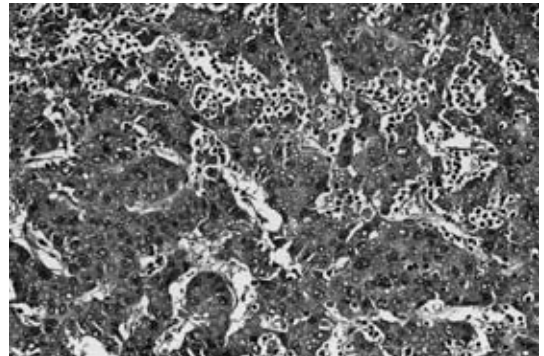


Fig. 3 Macroscopic specimen showing a tumor 2 cm in diameter in segment 4



Fig. 4 The tumor is a moderately differentiated HCC, without portal vein or hepatic vein invasion.



を行った。病理所見は 2cm, moderately differentiated HCC, vv0, vp0, im0 であった (Fig. 3, 4)。引き続き外来にて経過観察していたが、腹部超音波検査にて肝 S3 に腫瘤を指摘され精査加療目的で入院した (Fig. 5, Table 1)。

入院時現症：身長 155cm, 体重 52kg, 体温 35.8℃, 血圧 138/80mmHg, 脈拍 68 回/分, 整, 眼瞼結膜に貧血なし, 眼球結膜に黄疸なし, 手掌紅斑, くも状血管腫を認めず, 心肺異常なし。上腹部に手術瘢痕を認めたが肝臓は触知しなかった。浮腫, 腹水も認めなかった。

入院時検査成績：血液生化学検査に異常所見はみられなかった。また, 腫瘍マーカーも正常範囲内であった。

腹部超音波検査：肝 S3 に約 1.8cm の低エコー

腫瘤を認めた。

腹部 CT：肝 S3 の腫瘍は単純相で低濃度腫瘍として描出され, 動脈相で淡く造影され, 平衡相で wash out された。

以上より, 肝細胞癌に対する肝右葉切除後, 術後 IFN 療法後, 肝 S4 再発切除術後, 肝 S3 再発の診断で 2003 年 10 月下旬に肝 S3 部分切除術を施行した。

手術所見：前回の手術瘢痕に沿って上腹部逆 T 字型切開にて開腹した。腹水はなく腹膜播種を認めなかった。癒着剥離後, 術中超音波にて腫瘤を確認し, 肝 S3 部分切除術を行った。手術時間 210 分, 出血 1,300g であった。

切除標本所見：大きさ 1.8cm の単純結節型の膨脹性腫瘍で, 断面は膨隆し境界は明瞭であった

Fig. 5 Clinical course of the patient
AST, aspartate aminotransferase ; ALT, alanine aminotransferase ; IFN, interferon.

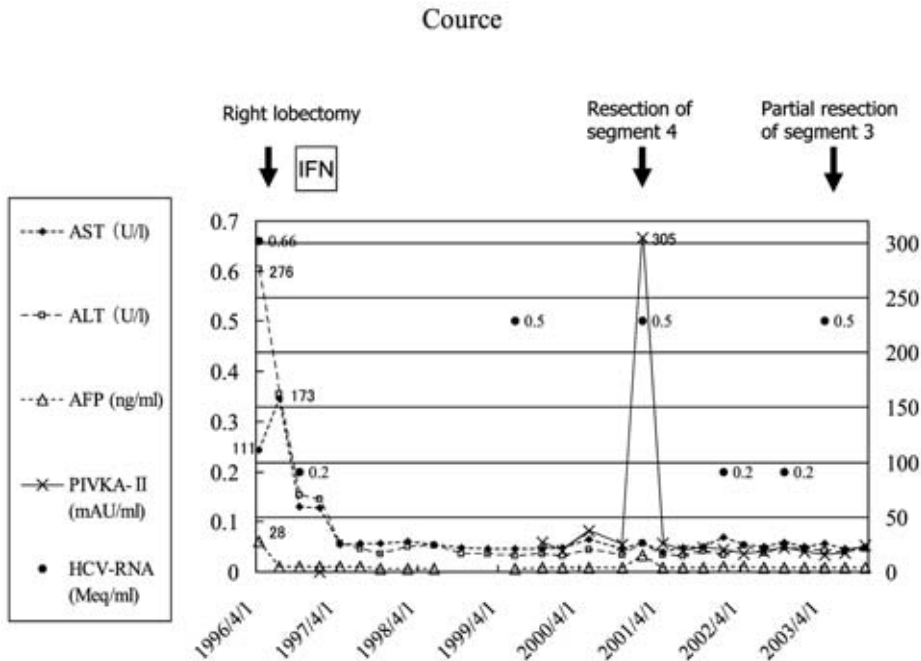


Table 1 Laboratory data on admission (Sep, 2003)

Albumin	4.3 g/dl	WBC	4,700 /mm ³
Total bilirubin	0.7 mg/dl	RBC	435 × 10 ⁴ /mm ³
AST	22 IU/l	Hb	14.8 g/dl
ALT	11 IU/l	Hematocrit	42.8 %
LDH	226 IU/l	Platelets	14.7 × 10 ⁴ /mm ³
AIP	27 IU/l	PT%	97 %
γGTP	41 IU/l	HPT	90.4 %
Choline esterase	307 U/l	AFP	4 ng/ml
Total cholesterol	124 mg/dl	PIVKAI	24 mAU/ml
Blood urea nitrogen	17.9 mg/dl	HCV-RNA	0.5 ≥ Meq/ml
Creatinine	0.8 mg/dl	Genotype	1b

考 察

1986年 Hoofnagle ら⁵⁾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、これまでその肝細胞癌発生抑制効果や肝機能改善効果が明らかとなっている⁶⁾。C 型慢性肝炎の IFN 療法後に C 型肝炎ウイルスが消失する著効例ではトランスアミナーゼは正常値を持続し、肝機能・肝組織も徐々に改善することから完全治癒と考えられてきた。しかし、まれながら C 型肝炎の再発する症例、肝細胞癌の発生する症例が認められる。著効例からの肝細胞癌の発生率は 1.1～4.2%^{2)7)~10)}と報告されている。

当施設でも片桐ら⁴⁾が C 型肝炎ウイルス陽性肝細胞癌に術後 IFN 療法を行い、IFN 療法施行症例 24 例と同時期に治癒切除が得られ耐術した C 型肝炎ウイルス陽性肝細胞癌症例 256 例とを比較し、術後 IFN 療法は術後の生存率および無再発率を有意に低下させ、C 型肝炎ウイルスを完全に排除できれば、多中心発癌は強く抑制できる可能性があることを報告している。IFN 療法施行症例 24 例中、著効 6 例、有効 4 例、無効 14 例で、術後無

(Fig. 6).

病理組織検査所見：索状構造を呈する中分化型肝細胞癌で vv0, vp0, im0 であった (Fig. 7)。背景の非癌部は新犬山分類 CH (A1/F1-2) であった (Fig. 8)。

術後経過は良好で第 12 病日に退院し、現在無再発生存中である。

Fig. 6 Macroscopic specimen showing a tumor 1.8 cm in diameter in segment 3 of the liver.

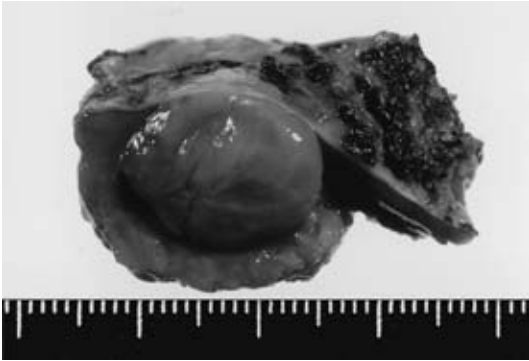


Fig. 7 The tumor is a moderately differentiated HCC, without portal vein or hepatic vein invasion.

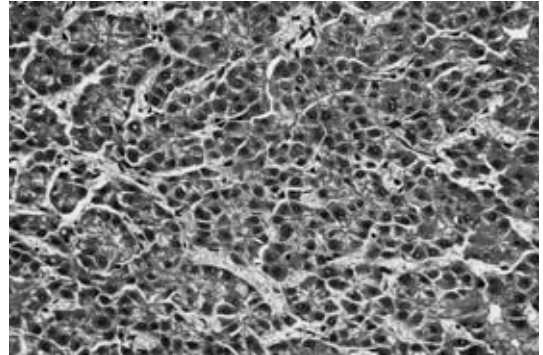
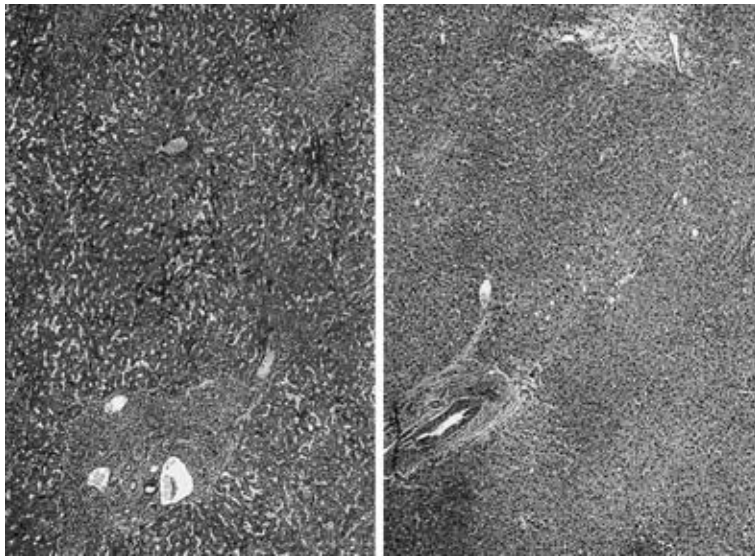


Fig. 8 Resected non-cancerous specimen before and after INF therapy showing fibrous portal expansion with mild necro-inflammatory reactions A1/F1 (left, Jun 1996) and A1/F1-2 (right, Oct 2003).



再発生存率はそれぞれ75%, 25%, 49%であった。

本邦におけるIFN療法著効後に肝細胞癌の存在が確認された報告は、医学中央雑誌で「肝細胞癌」,「慢性肝炎」,「インターフェロン」をキーワードとして1983年1月から2004年12月までについて検索したところ(会議録を除く), 45症例認められた (Table 2). C型肝炎に対するIFN療法著効例での肝細胞癌の特徴は、男性、50歳代以上に多く、また著効となってから5年以内に発生するものが多かった。しかし、約3割は5年以降に発

生していた(最長8年4か月後)。発癌時にはトランスアミナーゼは正常化しHCVは陰性を持続していた。約9割が単発で腫瘍は発見時比較的小さいことが多かった。約半数強に腫瘍マーカーの上昇を認め、治療は発癌時の肝機能が良好なことから手術が選択されることが多かった。著効例の非癌肝は約8割の症例で活動度は改善していたが、線維化の改善は4割にすぎなかった。術後には予後良好な症例が多かった。

では、なぜIFN著効例でも発癌してくるのだら

Table 2 Clinical characteristic of patients with hepatocellular carcinoma who had obtained sustained and complete response to IFN therapy for hepatitis C

1 Age	44-72 y (Mean 60.5 y)
2 Sex	Men : 40 Women : 5
3 Genotype of HCV (in 19 patients)	1b : 7 2a : 8 3 : 2 Unknown : 2
4 Liver fibrosis before IFN therapy (in 35 patients)	F1 : 7 F2 : 16 F3 : 10 F4 : 2
5 Time from end of IFN therapy to detect oh HCC	Minimum 1 month, Maximum 100 months (Mean 40.7 months) < 1 year : 9 < 2 years : 8 < 3 years : 6 < 4 years : 4 < 5 years : 5 > 5 years : 13
6 Transaminase (in 43 patients)	Normal : 36 40-50 : 5 50-60 : 1 60-70 : 1
7 Tumor size (Massive type 1 case)	10-130 mm (Mean tumor size : 33 mm)
8 Tumor markers	Elevation of AFP : 22 (of 39, 56%) Elevation of PIVKA-II : 11 (of 37, 29%)
9 Therapy (in 43 patients)	Resection of the liver : 35 (81.4%) Transarterial embolization : 7 (16.3%) Percutaneous ethanol injection therapy : 1 (2.3%)
10 Non cancerous specimen (in 27 patients for fibrosis) (in 26 patients for activity)	Fibrosis improved : 11 Activity improved : 21 Fibrosis no change : 12 Activity no change : 5 Fibrosis progressed : 4 Activity progressed : 0

うか. IFN 療法が C 型肝炎罹患の長期経過を有する症例で施行された場合, たとえ IFN 療法が肝機能の改善と HCV-RNA の陰性化に寄与したとしても, IFN 投与前にすでに肝炎の進行が高度で肝臓の線維化が著明であれば発癌の可能性が残ることが考えられる¹¹⁾. また, IFN 療法に著効を示し, かつ治療終了 6 か月後の血中 HCV-RNA が陰性である症例でも, 約半数の症例で肝組織内 HCV-RNA が認められること¹²⁾, 単核球内に HCV が残存する可能性¹³⁾もあることが報告されている. 著効例でもウイルス除去が完全でない可能性も考えられ, それにより発癌することも推察される.

HCV 関連肝癌切除例での IFN の再発予防効果についての報告も散見される. Uenishi ら¹⁴⁾は C 型ウイルス陽性肝細胞癌術後症例 175 例で術前に IFN 療法を行っていた 24 症例を検討し, IFN 療法にて肝炎がコントロールされていた群では術後の無再発率が有意に高かったと報告している. また, Kubo ら¹⁵⁾も HCV 関連肝癌切除例を検討し, 術後生存率は IFN 投与例, 完全著効例や肝炎沈静化が認められた症例で, IFN 非投与群と比較して有意に良好な成績であることを報告している.

今回報告した症例も, C 型肝炎ウイルス陽性肝細胞癌に対し再発抑制目的で術後に IFN 療法を行い著効を得たにもかかわらず 3 年 10 か月後, 5

年 7 か月後に 2 回の肝細胞癌の再発を認めた. IFN 療法著効例であっても肝細胞癌の再発を認めることがあり, 早期に再発を発見すれば外科的切除などの根治的な治療により良好な予後が期待できる. よって, IFN 療法著効例であっても長期の経過観察が必要であると思われた.

文 献

- 1) Shiratori Y, Imazeki F, Moriyama M et al : Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy. *Ann Intern Med* **132** : 517-524, 2000
- 2) Kasahara A, Hayashi N, Mochizuki K et al : Risk factor for hepatocellular carcinoma and its incidence after interferon treatment in patient with chronic hepatitis C. *Hepatology* **27** : 1394-1402, 1998
- 3) 斉藤明子, 高崎 健, 次田 正ほか : 肝細胞癌切除後インターフェロン投与例の検討. *日消病会誌* **94** : 338, 1997
- 4) 片桐 聡, 高崎 健, 山本雅一ほか : C 型肝炎ウイルス陽性肝細胞癌に対する術後インターフェロン療法. *肝・胆・膵* **43** : 373-379, 2001
- 5) 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* **315** : 1575-1578, 1986
- 6) Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S et al : Randomized trial of effects of Interferon- α on the incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* **346** : 1051-1055, 1995

- 7) Ikeda K, Saitoh S, Arase Y et al : Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis type C : A-long term observation study of 1643 patients using statistical bias correction with proportional hazard analysis. *Hepatology* **29** : 1124—1129, 1999
- 8) 坪田昭人, 熊田博光 : C 型慢性肝炎・肝硬変のインターフェロン療法における肝細胞癌発症の検討. *肝臓病 update-HGV, C 型肝炎, 発症*. 南江堂, 東京, 1997, p59—64
- 9) Yoshida H, Shoratori Y, Moriyama M et al : Interferon therapy reduced the risk for hepatocellular carcinoma : national surveillance program of cirrhosis and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. *Ann Intern Med* **131** : 174—181, 1999
- 10) 橋本悦子 : C 型肝炎のインターフェロン著効例はいつまでフォローが必要か. *医のあゆみ* **200** : 111—115, 2002
- 11) 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
- 12) 寺田光宏, 田中雄二郎, 松原康郎ほか : C 型慢性肝炎に対する IFN 療法著効かつ血中 HCV-RNA 消失例の肝組織内 HCV-RNA の検討. *肝臓* **35** : 835—840, 1994
- 13) Balart LA, Perrillo R, Boddenberg J et al : Hepatitis C RNA in liver of chronic hepatitis C patients before and after interferon Alfa treatment. *Gastroenterology* **10** : 1472—1477, 1991
- 14) Uenishi T, Kubo S, Hirohashi K et al : Relationship between response to previous interferon therapy and postoperative recurrence of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* **24** : 404—412, 2002
- 15) Kubo S, Nishiguchi S, Hirohashi K et al : Influence of previous interferon therapy on recurrence after resection of hepatitis C virus related hepatocellular carcinoma. *Jpn J Cancer Res* **92** : 59—66, 2001

A Case of Repeated Recurrent Hepatocellular Carcinoma Associated with Hepatitis C in a Patient Who Had Obtained a Sustained and Complete Response to Interferon Therapy

Ryota Higuchi, Satoshi Katagiri, Masakazu Yamamoto, Hideo Katsuragawa,
Kenji Yoshitosh, Mie Hamano, Shunichi Ariizumi, Yoshihito Kotera,
Takehito Otsubo* and Ken Takasaki

Department of Surgery, Institute of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical University
Gastroenterological Surgery, St. Marianna University*

A 72-year-old man with hepatocellular carcinoma (HCC) successfully treated with interferon (IFN) for hepatitis C virus (HCV)-related chronic hepatitis underwent right lobectomy of the liver for HCV-related HCC in June 1996. Pathological findings showed well-differentiated HCC. He underwent successful postoperative IFN therapy for chronic hepatitis C from September 1996. He showed retained loss of HCV RNA and normal aspartate and alanine aminotransferase (AST and ALT). HCC recurred, however, in segment 4 of the liver, which was resected in January 2001. Pathological findings showed moderately differentiated HCC. Postoperatively, he showed retained loss of HCV RNA and normal AST and ALT. A new lesion was detected on ultrasonography screening in October 2003. Ultrasonography and CT showed a tumor 18 mm in diameter in segment 3 of the liver. Based on the diagnosis of recurrent HCC, he underwent partial resection of segment 3 in October 2003. This case underscores the importance of long-term observation in cases successfully treated with IFN for HCV-related hepatitis.

Key words : hepatectomy, interferon, multicentric recurrence

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **39** : 209—214, 2006]

Reprint requests : Ryota Higuchi Department of Surgery, Institute of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical University
8-1 kawada-cho, Shinjuku-ku, 162-8666 JAPAN

Accepted : July 27, 2005