

高癌化病態からみた肝細胞癌の治療

久保正二*

REVIEW ARTICLE

W'Waves

本邦における肝細胞癌（肝癌）のほとんどがB型肝炎ウイルス（HBV）やC型肝炎ウイルス（HCV）に起因する慢性肝疾患を母地として発生することが知られている。また肝癌治療にさいして、同時性多中心性発癌や治療後の新たな発癌、すなわち異時性多中心性発癌（多中心性再発）が問題となっている。これらはいずれも高癌化病態にある慢性肝疾患を伴うため肝癌治療上、重大な問題であり、肝炎ウイルス病態そのものが高癌化病態の大きな規定因子であると考えられる。そこで筆者らは肝癌の治療にあたって、肝炎ウイルス病態を考慮する必要があると考えてきた¹⁾。

本論文においては肝切除施行例における臨床像、切除標本の検討、術後成績から主として肝炎ウイルス病態に規定される高癌化病態からみた肝癌の治療について筆者らの知見を中心に考察する。

肝癌症例における肝炎ウイルスマーカー

当科で経験した肝癌症例の血清中肝炎ウイルスマーカーをみると、その約9割の症例の血清中にHBs抗原、HCV抗体あるいはその両者が検出された²⁾。さらにそれ以外の症例の約6割の症例にHBc抗体が検出されたが、このHBc抗体のみ陽性症例の半数以上の症例では肝癌発見以前にB型慢性肝炎を指摘されているか、その治療歴があり、HBs抗原陰性化ののち肝癌が発見されたと考えられた。

さらに血清中HBV、HCVマーカーとも陰性で

あった症例のうちにもRT-PCRによってHBx geneの発現が確認される症例がみられた。すなわちこれらの症例においても過去にHBV感染があったことを疑わせた。したがって、肝癌症例のほとんどが肝炎ウイルスと関連していると考えられた。なお、肝癌症例のうちG型肝炎ウイルス（HGV）単独の感染例はなく、またHGV感染例においてもその臨床像に差はみられなかったことより、HGVと肝癌との関連は少ないと考えられる³⁾。

HBV関連肝癌とHCV関連肝癌の肝切除例

従来分類におけるHBV関連肝癌（HBs抗原陽性）例とHCV関連肝癌（HCV）の臨床像を比較すると^{4,5)}、HCV関連肝癌はHBV関連肝癌に比較して高齢、男性に多く、輸血歴を伴うことが多い。またHBV関連肝癌では肝硬変に進展する前に発癌する症例もみられる。一方、HCV関連肝癌では肝硬変症併存例や肝機能の悪い症例が多い。

HBV関連肝癌とHCV関連肝癌の病理組織学的所見を比較すると、HBV関連肝癌の主腫瘍径がHCV関連肝癌に比べて大きかったが、分化度、門脈侵襲や肝内転移の頻度に差はみられなかった。しかしHCV関連肝癌症例ではHBV関連肝癌に比較して、多中心性発癌症例の頻度が高かった⁵⁾。また、HCV関連肝癌症例での非癌部の肝炎活動性はHBV関連肝癌のそれより高い症例が多かった⁴⁾。さらにHCV関連肝癌において、その非癌部のDNA合成と発癌あるいは再発との関連を指摘する論文⁷⁾がみられるが、筆者らもHCV関連肝

* 大阪市立大学医学部第二外科学教室

癌では正常肝に比較しオルニチン脱炭酸酵素活性が高く、アルコール多飲によりその酵素活性が亢進することを見出している⁸⁾。さらに腺腫様過形成や細胞回転が亢進している小型細胞集団^{9,10)}も高癌化病態と深く関与していると考えている。

肝癌の多中心性発癌

先に述べたように、HCV 関連肝癌では HBV 関連肝癌に比較して多中心性発癌の頻度が高かった。これは HCV 感染例における発癌頻度が HBV 感染例におけるそれより高いこと^{11,12)}と一致する。また HCV 関連肝癌例のなかでも HBc 抗体陽性例で特に多中心性発癌頻度が高かった。これは HCV 感染例において HBV 感染既往が肝癌のリスクを増大させるとの報告¹³⁾、輸血から肝癌発見までの期間が HCV 単独感染例に比較し、HCV 感染および HBV 感染既往 (HBc 抗体陽性) 例で短いこと¹⁴⁾、HCV 単独感染例に比較し、HCV 感染および HBV 感染既往例では肝硬変にいたるまでに肝癌が発見される場合が多いこと¹⁵⁾など、HBV 感染既往が HCV 感染例での発癌に関与していることと関連していると考えられる。実際、筆者らは HCV 関連肝癌の組織中に HBx RNA の発現がみられることを見出している¹⁶⁾。

一方、肝機能面から多中心性発癌をみると、ICG 15 分値、AST、ALT、総ビリルビン値が高くなるほど、血小板数が低くなるほど、そのリスクが上昇した⁶⁾。また非癌部肝組織の肝炎活動性が高くなるほど、線維化が強くなるほど多中心性発癌の頻度は増加した。

肝癌切除後成績

HBV 関連肝癌と HCV 関連肝癌の肝切除後無再発生存率をみると、HBV 関連肝癌では術3年後までは再発がみられ、無再発生存率は急激に低下するもののそれ以降の再発は減少した⁴⁾。一方、HCV 関連肝癌では術後経年的に減少した。一般に術3年後までは転移再発が多くを占め、それ以降は減少し、多中心性発癌の占める割合が増加すると考えられている。これらを肝炎ウイルス別にみると、HBV 関連肝癌で術後早期に再発する症

例は HBV 量が多く、wild 株 (HBe 抗原産生株) がみられる症例であり、長期無再発生存例は HBV 量が少なく、AST 値や ALT 値が低値で、肝炎活動性が低下した症例が多くを占めていた。さらに術後の経過中 HBs 抗原が陰性化した症例もみられることから、一般的に B 型慢性肝炎の自然経過のなかで、発癌ポテンシャルが低下していくと考えられる。

一方、HCV 関連肝癌ではごく一部の症例で、血清中 HCV RNA 量が低下あるいは消失する症例があると考えられるものの、その多くで HCV 持続感染がみられ、併存肝疾患はさらに増悪し、高癌化病態はますます増悪するものと考えられる。実際、HCV 関連肝癌のうち血清中 HCV RNA が陽性で、持続性肝炎を伴う症例では多中心性再発例が少なくなく、また再発はみられないものの肝機能の悪化が死因となる症例がみられる^{17,18)}。このさい、HCV 関連肝癌における肝切除後の多中心性再発のリスクは高齢、輸血歴あり、血小板数 10 万/mm³ 以下、 α -fetoprotein 20 ng/ml 以上であり、輸血歴を有する高齢で肝機能の悪い症例では肝切除後も多中心性再発をきたしやすいと考えられた¹⁹⁾。

近年、HCV による慢性肝疾患患者に対してインターフェロンによる発癌抑制効果や肝機能改善効果が報告されている²⁰⁾。インターフェロン治療例の増加に伴い、同治療後に肝癌が発見される症例が増加している^{21,22)}。これら症例において肝癌発見時の腫瘍径とインターフェロン治療終了から肝癌発見までの期間との関係から類推すると、肝癌はインターフェロン治療開始前あるいは投与中にすでに存在していたと考えられた。

インターフェロン投与後の HCV 関連肝癌でその効果が不良であった症例では多中心性再発をきたしたものの、それ以外の症例の予後はきわめて良好で、HCV 関連肝癌では HCV の除去あるいは肝炎の沈静化により、再発の抑制や肝機能悪化の防止が肝癌治療後の予後を改善すると考えられる。

表 1 肝細胞癌に対する治療方針

因子	拡大手術 ←	→ 縮小手術*
発癌ポテンシャル	弱	強
肝癌分化度	低分化	高分化
肝機能	良	悪

* エタノール局所注入療法, マイクロウエーブ凝固療法を含む。

高癌化病態からみた肝癌の治療方針

以上の成績から, HBV 関連肝癌は比較的若年にみられ, 大型肝癌が多く, また切除時および切除後も多中心性発癌は比較的少ないと考えられる。

一方, HCV 関連肝癌は高齢で, 切除時すでに多中心性発癌症例がみられることが少なくなく, 切除後も多中心性再発が高頻度に見られる。大型肝癌には大量肝切除が有効であること²³⁾を考え合わせると, HBV 関連肝癌では直面する肝癌に対する根治性をめざした治療が重要で, 肝切除が第一選択となる。そのさい, 必要であれば適応拡大のため術前に経皮経肝門脈枝塞栓術^{24,25)}を併用する。一方, HCV 関連肝癌では, 多中心性発癌症例の術後成績は単発例のそれと差がみられないこと⁶⁾, 多発結節に対して拡大切除と複数部分切除やマイクロウエーブ療法などとの組み合わせ症例との成績に差がみられないこと²⁶⁾, 再切除を含む繰り返し治療が最終的に累積生存率を向上させること^{27,28)}を考慮すると, 治療法の決定にさいして, 当面の局所治療のほかに多中心性再発に対する治療を配慮すべきであると考えられる (表 1)。

さらに HCV 関連肝癌であっても HCV RNA 陰性例, 肝炎活動性の低い症例, 線維化が軽度の症例では多中心性再発が少なくなること, また小肝癌であっても門脈侵襲や肝内転移がみられることがあること²⁹⁾から, 発癌ポテンシャルの低いと考えられる症例では基本的には系統的肝切除が望ましいのではないかと考えている。

現在, HCV 関連肝癌における術後インターフェロン療法に関する研究を行っており, 良好な成績が得られつつある。肝癌治療にさいしては, 肝癌が肝炎ウイルスによる慢性肝疾患の経過のひとつであるという認識をもって治療方針を決定すべきであると考えられる。

文 献

- 1) 久保正二, 広橋一裕, 田中 宏, 他. 肝炎ウイルス病態からみた肝細胞癌治療戦略. 消化器外科, 21 : 425-430, 1998.
- 2) Kubo S, Nishiguchi S, Hirohashi K, et al. High prevalence of hepatitis B and C viruses in patients with hepatocellular carcinoma in Japan. *Hepatogastroenterology*, 46 : 357-359, 1999.
- 3) Kubo S, Nishiguchi S, Kuroki T, et al. Poor association of GB virus C viremia in hepatocellular carcinoma. *J Hepatology*, 27 : 91-95, 1997.
- 4) Shuto T, Hirohashi S, Kubo S, et al. Differences of resected hepatocellular carcinoma with hepatitis B or C virus. *Hepatogastroenterology*, 45 : 1722-1725, 1998.
- 5) Miyagawa S, Kawasaki S, Makuuchi M. Comparison of the characteristics of hepatocellular carcinoma between hepatitis B and C viral infection: tumor multicentricity in cirrhotic liver with hepatitis C. *Hepatology*, 24 : 307-310, 1996.
- 6) Kubo S, Nishiguchi S, Hirohashi S, et al. Clinicopathological criteria for multicentricity of hepatocellular carcinoma and risk factors for such carcinogenesis. *Jpn J Cancer Res*, 89 : 419-426, 1998.
- 7) Tarao K, Hoshino H, Shimizu A, et al. Role of increased DNA synthesis activity of hepatocytes in multicentric hepatocarcinogenesis in residual liver of hepatectomized cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma. *Jpn J Cancer Res*, 85 : 1040-1044, 1994.
- 8) Kubo S, Tamori A, Nishiguchi S, et al. Effect of alcohol abuse on polyamine metabolism in hepatocellular carcinoma and noncancerous hepatic tissue. *Surgery*, 123 : 205-211, 1998.
- 9) Shuto T, Hirohashi K, Wakasa K, et al. Hyperplastic foci as a prognostic factor after resection of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* (in press)
- 10) Ikebe T, Wakasa K, Shuto T, et al. Analysis of hyperplastic foci in livers with hepatocellular carcinomas by flow cytometry and AgNOR staining. *Pathol Inter*, 47 : 547-552, 1997.
- 11) Ikeda K, Saitoh S, Koida I, et al. A multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinogenesis: a prospective observation of 725 patients with viral and alcoholic cirrhosis. *Hepatology*, 18 : 47-53, 1994.
- 12) Takano S, Yokosuka O, Imazeki F, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B and C: a prospective study of 251 patients. *Hepatology*, 21 : 650-655, 1995.
- 13) Chiba T, Matsuzaki Y, Abei M, et al. The role of previous hepatitis B virus infection and heavy smoking in hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol*, 91 : 1195-1203, 1996.
- 14) Kubo S, Nishiguchi S, Tamori A, et al. Development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection and with or without past hepatitis B infection, and relationship to age

- at blood transfusion. *Vox Sang*, 74: 129, 1998.
- 15) Kubo S, Nishiguchi S, Hirohashi K, et al. Clinical significance of prior hepatitis B virus infection in patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Cancer*, (in press)
 - 16) Tamori A, Nishiguchi S, Kubo S, et al. Possible contribution to hepatocarcinogenesis of X transcript of hepatitis B virus in Japanese patients with hepatitis C virus. *Hepatology*, (in press)
 - 17) Kubo S, Nishiguchi S, Shuto S, et al. Effect of continuous hepatitis with persistent hepatitis C viremia on outcome after resection of hepatocellular carcinoma. *Jpn J Cancer Res*, 90: 162-170, 1999.
 - 18) Shuto T, Hirohashi K, Kubo S, et al. Postoperative blood tests and multicentric recurrence of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology*, (in press)
 - 19) Kubo S, Kinoshita H, Hirohashi K, et al. Patterns of and risk factors for recurrence after liver resection for well-differentiated hepatocellular carcinoma: a special reference to multicentric carcinogenesis after operation. *Hepatogastroenterology*, (in press)
 - 20) Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, et al. Randomized trial of effects of interferon- α on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet*, 346: 1051-1055, 1995.
 - 21) 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.
 - 22) Kubo S, Nishiguchi S, Tamori A, et al. Resected cases of hepatocellular carcinoma detected after interferon therapy for chronic hepatitis C. *Hepatogastroenterology*, (in press)
 - 23) Shuto T, Hirohashi K, Kubo S, et al. Efficacy of major hepatic resection for large hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology*, 46: 413-416, 1999.
 - 24) Kinoshita H, Sakai K, Hirohashi K, et al.: Preoperative portal vein embolization for hepatocellular carcinoma. *World J Surg*, 10: 844-850, 1986.
 - 25) Kubo S, Kinoshita H, Hirohashi K, et al. The efficacy of preoperative portal vein embolization prior to a major hepatectomy for patients with an impaired liver function: a retrospective study. *J Hep Bil Panc Surg*, 4: 359-364, 1997.
 - 26) 首藤太一, 広橋一裕, 久保正二, 他. 同時性多発肝細胞癌に対する手術術式とその成績. *日外連会誌*, 23: 69-74, 1998.
 - 27) Shuto T, Kinoshita H, Hirohashi K, et al. Indications for, and effectiveness of, a second hepatic resection for recurrent hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology*, 43: 932-937, 1996.
 - 28) Shuto T, Hirohashi K, Kubo S, et al. Changes and results of surgical strategies for hepatocellular carcinoma: results of a 15-year study on 452 consecutive patients. *Surg Today*, 28: 1124-1129, 1998.
 - 29) 久保正二, 木下博明, 広橋一裕, 他. 小肝癌に対する肝切除の予後と問題点. *消化器科*, 22: 139-145, 1996.