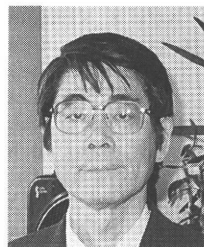


IFN による肝発癌抑制の 臨床試験の経緯

黒木 哲夫*



REVIEW ARTICLE

W'Waves

当教室は昭和 43 年に新設された講座で、消化器病を担当しています。初代教授は山本祐夫教授(北海道大学; S 21 年卒)で肝臓病学を専門とされ、2 代目教授は小林絢三教授(本学; S 32 卒)で消化管疾患を専門とされ、両名誉教授の御指導で現在の教室の骨格が築かれました。教室の構成員は肝臓専攻と消化管専攻がほぼ均等に保たれております。大阪の商家では「3 代目で家の存亡が決まる」といわれますが、幸か不幸か私は 3 代目にあたりますが、両教授が育てられた花をしっかりと結実させたいものです。

私は昭和 43 年に本学を卒業し、同年に開設された当教室に入局しました。当時オーストラリア抗原(HBs 抗原)が発見され、発見者のおひとりである東京大学輸血部の大河内一雄先生のもとへ国内留学をいたしました。また同時に同大学第一内科の遠藤康夫先生より抗 AFP 抗体を分与いただき、現在までの 30 年間「肝炎ウイルスと肝臓」の研究に取り組んでいます。

肝硬変の予後は、最近の治療法の進歩により著しく改善されています。その主な理由は、食道静脈瘤に対する内視鏡治療による消化管出血の防止と分岐鎖アミノ酸療法などの肝不全対策が功を奏しているためです。従来、肝硬変の三大死因は肝不全、消化管出血、肝臓とされてきました。肝不全や消化管出血による死亡が低下し、相対的に肝



医学部附属病院の遠景(1993 年オープン)。現在は病院右手に同規模(18 階建)の医学部学舎が完成した。

癌発症例が増加しています。このため、慢性肝炎患者における臨床上的のもっとも重要な課題は肝臓の予防や診断・治療となっています。

肝臓の原因ウイルスを調べると、C 型肝炎ウイルス(HCV)陽性の肝臓は、HCV 感染者数の増加に伴い激増しており、現在では肝臓全体の約 3/4 を占めています。HCV キャリアーからの発癌 risk は非常に高く、感染後約 30 年で肝臓が高率に発症します。このため、HCV による肝発癌の機序について、精力的な研究がなされています。HCV コア蛋白質が癌抑制遺伝子である p53 や p21 の誘導を転写レベルで抑制するという報告や HCV コア蛋白質のトランスジェニックマウスに発癌がみられたという報告があり、これらの結果

* 大阪市立大学医学部第三内科学教室

表 1 IFN 投与の C 型肝硬変の臨床経過表

経過年数	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8
AST	158	115	82	25	27	24	22	25	28	28
ALT	231	157	90	18	25	14	25	18	23	22
Albumin	3.4	3.0	3.6	4.2	4.4	4.3	4.1	4.3	4.3	4.3
ICG _{R15}		35.4	27.6	17.2	11.4	12.0	10.5	11.1		11.9
Platelet	10.5	8.6	11.3	13.5	13.7	13.0	12.4	12.7	12.7	14.9

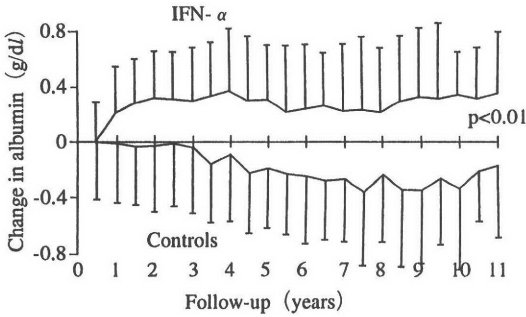


図 1 肝硬変への IFN 治療による血清アルブミン値の上昇

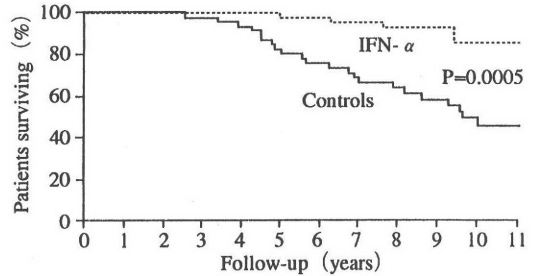


図 3 肝硬変への IFN 治療による累積生存率の改善

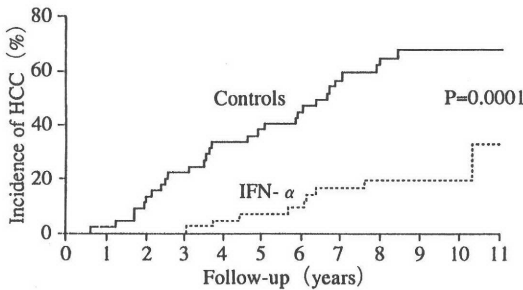


図 2 肝硬変への IFN 治療による累積肝癌発症率の低下

から、HCV 自体が癌化の過程に直接関与し、なんらかの役割を担うことは十分に考えられます。しかし、HCV では HBV のように healthy carrier からの発癌はみられず、HCV 蛋白の直接的な発癌能は弱いようです。また、肝癌の発生は ALT 値の高い症例に高率であり、これらの臨床的事実から、ウイルスによって生じた慢性炎症が肝細胞の壊死と再生をもたらし、cell cycle を早めることによって肝細胞の遺伝子異常が集積し、最終的に肝癌の発症へとつながると想定されています。言い換えれば、HCV は肝障害を長期間持続させることで、間接的に肝癌を発症させていると考えられます。当教室の追跡調査では肝癌発生は肝硬変で

は年率 7% (hepatology 12 : 680, 1990) にも達しています。単純計算で 7 年間に肝硬変患者の約 50% が発症する信じられないほどの「肝発癌の高 risk 群」です。この「肝発癌の高 risk 群」である肝硬変に対して発癌を予防することはできないかと長年考えていました。

12 年前にそのヒントが目前に現れました。非 A 非 B 型 (現在の C 型) 肝硬変患者 1 名にインターフェロン (IFN) を 6 ヶ月間投与をする機会があり、その治療効果に驚きました。IFN- α を 6 ヶ月間投与しましたが、表 1 に示すように AST, ALT 値, アルブミン値および ICG_{R15} 値は正常化し、肝機能所見上では治癒状態に改善しました。この症例をみて、IFN による肝硬変の肝発癌の抑制が可能ではないかと考えました。

本稿では、C 型肝硬変に対する IFN 治療の実際について筆者らの成績を紹介します。

肝硬変に対する IFN 投与の臨床試験

対象患者は以下の基準を満たす症例である。

- ① 超音波および CT 検査にて、肝癌や肝腫と鑑別が必要な肝内病変を認めない。
- ② 超音波所見によって肝硬変に至っている。
- ③ 代償期 (child A) の C 型肝硬変でかつ血小

板数が5万以上。

このようにして選ばれた90例を、無作為にIFN- α 投与群(6MIU/day週3回12~24週)とIFN- α 非投与群に分け、肝予備能や肝癌の発生率を比較した(Lancet 346:1051, 1995)。組み込み時点の背景因子は、二群間で有意差はなく、平均観察期間は両群とも約8年である。

IFN投与群は対照群に比しALT値は低下したが($p<0.05$)、HCV RNAの持続消失とALT値の正常化は7例(16%)しか生じず、慢性肝炎に対する成績に比べ低率であった。しかし、IFN投与群ではアルブミン値(図1)や血小板数が増加した($p<0.001$)。これらの結果は、IFN投与群では肝硬変の進展が遅れ、肝予備能の維持が図られたことを意味している。対照群では、child Aから非代償期への移行率が高く、全症例の経過が観察できているエントリー後5年の時点では、child A 21例、B 12例、C 5例、死亡7例であった。これに対し、IFN群ではそれぞれ38例、6例、0例、1例であり、child Aにとどまる症例が有意に多かった。

IFNの発癌率への影響

現時点では、肝癌は対照群から29例、IFN投与群から9例に発症している。IFN投与群では、発癌例はすべてIFNによってHCV RNAが消失しなかった無効例である。ALTの判定基準でも、著効例からの発癌はなく、有効例から2例、無効例から7例が発癌した。一方、対照群から発癌した29例中22例はALT値が80IU以上の高値例であった。Kaplan-Meier法による累積発癌率は、IFN投与群に比し対照群で有意に高率であった($p=0.001$; 図2)。さらに、Coxの比例ハザードモデルを用いた検討でも、IFN投与によって肝癌の発症危険率は約1/4に減少した。イタリア・アル

ゼンチンの多施設検討でも、IFNによってC型肝炎から肝癌の発生が有意に低下したことを報告している。これらの報告から、IFNは無効例については一部に異論はあるものの、少なくともALT値の低下した有効例においては、肝癌の発生を減少させることが確認された。

IFNによる予後への影響

筆者らの成績では、対照群では肝硬変の増悪と肝癌の進展のために23例が死亡し、C型肝炎の50%生存率は約10年であった。これに対し、IFN群では死亡は4例にとどまり、生存率の改善が認められた(図3)。Serfatyらも、無治療の肝硬変では4年生存率が60%であるが、IFN投与群では有意に高値(94%)であったことを報告している。

筆者らの成績では、死亡原因の大部分は肝癌の進展に関連していた。また、対照群の発癌例29例中20例がすでに死亡しているのに対し、IFN群では9例中4例しか死亡していない($p<0.05$)。IFNによる生存率の改善は、肝癌の発症抑制効果のみならず肝予備能に対する改善効果によって発癌例でも十分な治療が施され予後が改善しているものと考えられた。IFNによる発癌率の低下は、ALTの正常化例においてもっとも顕著に認められる。さらに、IFNの無効例(ウイルス残存例)に限定しても、ALT値が80IU未満に安定している有効例で発癌率が低下することにほぼ異論はない。しかし、ALT値が80IU以上の無効例では、発癌抑制効果が認められないという報告もあり、今後、IFNの治療効果別あるいは肝組織の進展度別にIFNが発癌の危険率をどの程度低下させるのかを明らかにしなければならない。また、肝発癌のメカニズムおよびIFNによる肝発癌抑制の機序を基礎的、臨床的に解明していけば、より有効な肝発癌抑制が可能になると信じている。