

厚生労働科学研究費補助金

肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）

肝炎対策としての肝がんの研究

平成 15 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 小俣 政男

平成 16（2004）年 3 月

「肝炎対策としての肝がんの研究」にあたって

本研究は厚生労働科学研究費補助金による肝炎等克服緊急対策研究事業の一つを分担する研究班である。

C型肝炎が発見されてから16年が経過した。この間、日本の肝臓病の8割がこのウイルスによって惹起され、且つこのウイルス感染者が150万人とも200万人とも言われている。実際、我々東大消化器内科にも年間400名程のC型肝炎患者が入院される。

この研究班は、21世紀型医療開拓推進研究事業の一つとして2001年に発足し、現在までに明らかにした点は、

- 1 発癌頻度は肝の線維化に伴って年0.5%以下から実に7%と顕著に増加する。つまりその線維化の程度によって発癌率が推定出来る。
- 2 インターフェロンによって3割のC型慢性肝炎の患者さんからウイルスが消失する。
- 3 インターフェロンを投与する事によって肝癌発生頻度は全体として1/2に減少し、更にウイルスが駆除されれば1/5に減少する。
- 4 この肝癌の減少は、ウイルス駆除例においては、肝の線維化(F Stage)が改善(Fibrosis Regression)し、そのスピードは平均-0.28/年、即ち4年で一段階の肝線化が改善したことによる。
- 5 単に肝がんの減少が明らかにしたのみならず、心脈管系をも含めた全死亡がインターフェロン治療により減少する事を明らかにした。
- 6 炎症惹起に関連する遺伝子の多型を解析、即ちSNP解析を行った。その結果、炎症性惹起型遺伝子の多様性が肝炎から肝癌発癌のルート解明の重要な研究課題である事が判明した。

現在節目検診を始め、本邦におけるC型肝炎患者のスクリーニングが大規模に開始されている。本邦のC型肝炎患者の特徴は感染からの時期が長く、且つ高齢者が多い。従って病気のStage(F分類)もF3、F4の集団が多く、迅速なる治療対策の必要性が求められている。

平成16年3月

肝炎等克服緊急研究事業
肝炎対策としての肝がんの研究
主任研究者 小俣政男

目 次

I 総括研究報告	1
主任研究者 小俣政男	
II 分担研究報告	
1 肝発癌に寄与する宿主側因子に関する研究	3
東京大学医学部附属病院消化器内科 吉田晴彦、加藤直也、金井文彦	
2 C型慢性肝疾患の肝発癌、肝不全発症と生命予後について	5
千葉大学大学院医学研究院腫瘍内科学 横須賀收	
3 ALT 値の推移から見た C 型慢性肝炎に対する Interferon 治療の長期予後	7
日本大学医学部内科学講座内科 3 部門 荒川泰行	
4 C 型慢性肝炎に対する発癌抑制効果の検討	
IFN 単独投与とリバビリン併用療法の比較	9
大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵病態内科 西口修平	
5 慢性 C 型肝炎に対するインターフェロン療法の長期予後	13
川崎医科大学附属川崎病院 山田剛太郎	
6 C 型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法後の自然経過の modification	14
岡山大学大学院医歯学総合研究科消化器肝臓感染症内科 白鳥康史	
7 久留米大 2 内における IFN・リバビリン治療の現状	16
久留米大学医学部第二内科 佐田通夫	
8 C 型慢性肝炎の肝癌発生・肝不全移行に関する研究	19
熊本大学大学院消化器内科学 藤山重俊	
9 C 型慢性肝炎登録患者の追跡調査及び IFN+リバビリン併用療法の治療成績	21
国立病院長崎医療センター臨床研究センター 石橋大海	
10 SNP ハプロタイプ化の手法と疾患関連解析	23
ヒュービットジェノミクス株式会社 村松正明	
III 研究成果の刊行に関する一覧表	24
IV 研究成果の刊行物・別刷	

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
総括研究報告書

肝炎対策としての肝がんの研究

主任研究者 小俣政男 東京大学医学部附属病院消化器内科 教授

研究要旨：多施設コホート研究において、性・年齢・肝線維化進展度によって層別化した肝癌発生率を測定し、一般人口における死亡率とあわせて、インターフェロン療法が著効した場合と無効の場合のそれぞれについて非発癌累積生存率を計算、その差である非発癌生存期間延長に基づいてインターフェロン療法によって得られる利益を定量化した。若年で線維化の進行した患者と高齢で線維化の進行していない患者の間で、インターフェロン療法の利益は 100 倍の違いがあり、インターフェロン療法の適応を判断する上で考慮されるべきである。宿主側遺伝要因に関する SNP 解析は分担研究にて報告する。これらを総合することによって、C型慢性肝炎の治療に関して適切な判断を行い、テーラーメイド化した医療が可能になるものと期待される。

分担研究者：

吉田晴彦：東京大学医学部附属病院消化器内科 助手
加藤直也：東京大学医学部附属病院消化器内科 助手
金井文彦：東京大学医学部附属病院臨床試験部 助手
横須賀収：千葉大学大学院医学研究院腫瘍内科学 講師
荒川泰行：日本大学医学部第三内科教授
西口修平：大阪市立大学大学院医学研究科 肝胆膵病態内科助教授
山田剛太郎：川崎医科大学附属川崎病院副院長
白鳥康史：岡山大学大学院医歯学総合研究科 消化器肝臓感染症内科教授
佐田通夫：久留米大学医学部第二内科教授
藤山重俊：熊本大学大学院消化器内科助教授
石橋大海：国立病院長崎医療センター 臨床研究センター長
村松正明：ヒュービット・ジェノミクス(株) 研究所長

者、特に HCV 感染者は肝癌の高危険度群である。HCV に対して、わが国では 1992 年からインターフェロン療法が保険適応となった。本研究の主任研究者および分担研究者の多くは、1994 年から旧厚生省「がん克服戦略事業発がんの高危険度群を対象とした予防研究（主任研究者垣添忠生氏）」に分担研究者および研究協力者として参加し、肝生検によって肝組織像を診断した 3000 名を超える C 型慢性肝炎・肝硬変患者を対象として予後、特に肝癌発生に関するコホート研究を開始した。この研究によって、すでにインターフェロン療法が肝癌発生を有意に抑制すること、ウイルス学的著効例では肝硬変であった場合を含めて肝組織像が有意に改善することを示してきた。

ウイルス性肝炎に対する対策においては、最大の予後規定因子である肝発癌について十分な検討がなされなければならない。本研究の目標の一つは、個々の HCV 感染者について肝発癌リスクを明らかにすることである。このために、(1) 上記コホート研究を継続して、疫学的解析により肝癌高危険度群である HCV 感染者のなかで特に発癌リスクの高い集団を識別するとともに、(2) ウィルス側および宿主側の遺伝子解析によって発癌との関連を調べ、C 型発癌の分子生物学的機序解明をめざすとともに、個々の感染者の遺伝的リスク評価を行うことであった。これらの研究により、最終的には個々の患者の生涯発癌リスクを厳密に評価し、それに応じてテーラーメイド化した最適な治療方針の決定を可能とすることを目標としている。

A. 研究目的

わが国における肝癌死亡者数は 1970 年代半ばから急増し、近年では毎年約 3 万 5 千人がこの疾患のために亡くなっている。肝癌の大部分は肝細胞癌であるが、その約 8 割は C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染、約 1 割は B 型肝炎ウイルス (HBV) 感染によるものである。わが国の HCV および HBV の感染者は各々 200 万人前後と推定されているが、これらの肝炎ウイルス感染

本年度は、更新したコホート調査のデータにもとづいて、個々の患者の性、年齢および肝線維化進展度に基づいて生涯発癌率を推定し、インターフェロン療法による発癌率の低下によって得られる利益を、非発癌生存期間の延長として定量化した。なお、宿主側遺伝子と肝発癌リスクの関連については個別研究において報告する。

B. 研究方法

肝生検を施行し、肝線維化ステージを評価したC型慢性肝炎および肝硬変患者2787人(男1729人、女1058人、平均年齢50.3歳)について平均観察期間7.1年の時点における肝癌発生を調べた。性、年齢、線維化ステージ(F因子)、インターフェロン治療の有無およびウイルス学的反応により層別化した肝癌発生率をもとめた。

こうしてもとめた肝癌発生率と日本の一般人口による性年齢別死亡率から、インターフェロンが著効した場合と無効であった場合について累積非発癌生存率を計算し、その差をインターフェロンが有効であった場合に患者が得る利益の定量的表現とした。

(倫理面への配慮)

患者データの収集にあたってはあらかじめ匿名化を行い、ネットワークに接続していないコンピュータ上で解析した。

C. 研究結果

インターフェロン著効によって延長される非発癌生存期間(単位、年)を示す。

男性

年齢	F0/1	F2	F3	F4
30	2.5	7.7	12.4	16.0
40	2.5	7.7	12.4	16.0
50	1.7	5.8	9.5	12.1
60	0.8	3.4	6.0	8.1
70	0.4	1.7	3.3	5.0
80	0.2	0.7	1.4	2.4

女性

年齢	F0/1	F2	F3	F4
30	1.5	5.6	10.5	15.7
40	1.5	5.6	10.5	15.7
50	0.9	4.2	8.2	12.4
60	0.4	2.5	5.2	8.4
70	0.2	1.3	2.8	5.0
80	0.1	0.5	1.2	2.2

D. 考察

近年、インターフェロンとリバビリンとの併

用療法およびペグインターフェロンが保険適応となり、インターフェロン療法の著効率は向上した。しかし、インターフェロン療法は依然として副作用の比較的多い治療であり、また医療費や通院時間等の社会的負担も小さくない。一方で、上記結果に示したとおり、患者が得ることのできる利益の大きさは個人で大きく異なる。例えば40歳で肝線維化ステージがF3の男性はインターフェロン療法を受けて著効することにより非発癌生存期間が12年延長する。医療費に300万円かかるとしても延長1年あたり25万円であり、医療経済的にもきわめて効率の良い医療であるといえよう。一方、80歳でF1の男性はその約100分の1の利益しか期待できない。副作用はむしろ高齢者に多いことを考えると後者における治療適応はほとんどないと思われる。

本モデルにおいては、個々の患者の線維化の進行速度は考慮していない。遺伝的あるいは環境的要因によって線維化進行が早いと予想される患者においては、生涯発癌率は今回の計算の元となった平均値よりも大きくなるはずであり、したがってインターフェロン著効によって得られる利益も表に掲載した数値よりも大きくなる。

E. 結論

コホート研究によって実測された層別化肝癌発生率にもとづいて、個々の患者が、インターフェロン療法が成功した場合に得られる利益を、肝癌抑止の見地から非発癌生存期間の延長として定量化するモデルを作成した。患者の年齢および線維化の進展度によって生涯発癌率は大きく異なり、したがって得られる利益も100倍の開きが生じる。

F. 健康危険情報

分担研究報告書参照

G. 研究発表

1. 論文発表 : 巻末に掲載
2. 学会発表 : 分担研究報告書参照

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 : 分担研究報告書参照
2. 実用新案登録 : 分担研究報告書参照
3. その他 : 分担研究報告書参照

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

肝発癌に寄与する宿主側因子に関する研究

分担研究者	吉田晴彦	東京大学医学部附属病院消化器内科	助手
	加藤直也	東京大学医学部附属病院消化器内科	助手
	金井文彦	東京大学医学部附属病院臨床試験部	助手

研究要旨：C型肝炎ウイルス感染者において、慢性肝炎から肝硬変、肝癌への進展速度には著しい個人差が認められ、これには宿主側の遺伝要因が関与している可能性が考えられる。我々は肝における解毒にかかわる UGT1A7 の遺伝子多型と肝癌との関連を検討した。UGT1A7 にはアミノ酸変異を伴う SNP が3ヶ所にみられ、酵素活性の低下を伴うハプロタイプは肝癌を伴わない HCV 感染者とくらべて、肝癌を有する患者に有意な高頻度でみられた。

A. 研究目的

わが国の肝癌死亡者数は年間3万人を超え、なお増えているが、その約80%がC型肝炎によるものである。C型肝炎ウイルス感染は、慢性肝炎を経て、肝硬変、肝癌へ高率に進展するが、その速度には著しい個人差が認められる。感染から50年以上を経ても軽度の慢性肝炎にとどまる症例がある一方、20年程度で肝硬変へと進展、肝癌を合併する症例も多い。また、病期の進展のみならず、インターフェロン治療効果などにも個人差が認められる。このような病態の個人差には、遺伝子多型に代表される宿主遺伝要因が寄与していると考えられる。

我々は昨年度に、炎症に関わるサイトカインの発現調節に関わる遺伝子多型に注目し、C型肝炎患者においてIL-1 β プロモーター領域のSNPが発癌のリスクと関連することを報告した。すなわち、IL-1 β -31遺伝子型がT/Tである比率は、HCC患者において36%（45/125）と、非HCC患者の25%（37/149）に比し有意に高率であった。C型肝炎患者において癌を有する率も、IL-1 β -31の遺伝子型と関連した（C/C(35%)、C/T(44%)、T/T(55%)）。今年度は、体内外のさまざまな変異原の解毒や細胞保護に働くグルクロン酸抱合に関与する酵素群UGT（UGTs）の一つであるUGT1A7遺伝子のエクソン1の12か所の遺伝子多型とC型肝炎との関連を検討した。

B. 研究方法

施設の倫理委員会で承認された後に、インフ

ォームドコンセントを得ることのできた当院通院中のC型肝炎患者（肝癌有122人、肝癌無158人）の末梢血白血球よりDNAを抽出、PCR、シーケンスにより、上記遺伝子のSNPを解析し、遺伝子多型と肝癌との関連を調べた。

（倫理面への配慮）

検体は匿名化されている。プロトコールは倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

アミノ酸変異を伴うSNPはN129K、R131K、W208Rの3ヶ所にのみみられた。酵素活性が保たれているUGT1A7*1をH、酵素活性の低下しているUGT1A7*2（129K - 131K - W208）、UGT1A7*3（129K - 131K - 208R）、UGT1A7*4（N129 - R131 - 208R）の3者をLとすると、肝癌患者におけるUGT1A7 L/LおよびH/Lの頻度は25%および45%であり、非癌患者における頻度（15%および39%）とくらべて有意に高く、UGT1A7 H/Hに対するオッズ比は各々2.73（95%信頼区間：1.40 - 5.35）および1.80（同1.05 - 3.09）であった。多変量解析においても、UGT1A7 L/L、IL-1 β -31T/T、511C/C、肝硬変の存在、年齢、性および血清AFP値が肝癌の存在と有意に関連していることが示された。

D. 考察

UGT1A7のSNPのなかで酵素活性の低いタイプでは、外来性や内因性の発癌物質などの解毒能が低いことが予想され、そのことが肝発癌に関与している可能性が示唆される。将来的には、多数の肝発癌関連SNPを同定し、それらの組み

合わせにより個々の患者の発癌リスクを評価することが可能となり、オーダーメイド診療が行えるようになると期待される。

E. 結論

肝解毒能に関与するグルクロン酸抱合酵素の一つである UGT1A7 の遺伝子多型は HCV 感染者における肝発癌と有意に関連していた。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

論文発表

- 1) Wang Y, Kato N, Hoshida Y, Yoshida H, Taniguchi H, Goto T, Moriyama M, Otsuka M, Shiina S, Shiratori Y, Ito Y, Omata M. Interleukin-1 β gene polymorphisms associated with hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2003; 37: 65-71.
- 2) Hara K, Ohe K, Kadowaki T, Kato N, Imai Y, Tokunaga K, Nagai R, Omata M. Establishment of a method of anonymization of DNA samples in genetic research. *J Hum Genet* 2003; 48: 327-330.
- 3) Wang Y, Kato N, Hoshida Y, Otsuka M, Taniguchi H, Moriyama M, Shiina S, Kawabe T, Ito YM, Omata M. UDP-glucuronosyltransferase 1A7 genetic polymorphisms are associated with hepatocellular carcinoma in Japanese patients with hepatitis C virus infection. *Clin Cancer Res* 2004 (in press).

学会発表

- 1) Wang Y, Kato N, Hoshida Y, Yoshida H, Taniguchi T, Goto T, Moriyama M, Otsuka M, Shiina S, Shiratori Y, Omata M. Interleukin-1 β promoter gene polymorphisms associated with Hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus infection. 53rd Annual Meeting of the American Association for Study of Liver Diseases. 2002.11.1-5.
- 2) Wang Y, Kato N, Hoshida Y, Otsuka M, Taniguchi H, Moriyama M, Omata M. Polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A7 Gene is Associated with Hepatocellular Carcinoma in Japanese Patients with Hepatitis C Virus Infection. *Digestive Disease Week*. 2003.5.18-21.
- 3) Kato N, Ji G, Hoshida Y, Wang Y, Otsuka M, Taniguchi H, Moriyama M, Goto T, Matsuura T, Ishii K, Shiina S, Kawabe T, Muramatsu M, Omata M. Large-scale Search of SNPs for Hepatocellular Carcinoma Susceptibility Genes in

Patients with Hepatitis C Virus Infection. 54th Annual meeting of the American Association for Study of Liver Diseases. 2003.10.24-28.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特許出願中：IL-1 β 遺伝子の多型を利用した肝細胞癌の検査方法（東京大学消化器内科・ヒュービットジェノミクス(株)）

実用新案登録：なし

その他：なし

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

C型慢性肝疾患の肝発癌、肝不全発症と生命予後について

分担研究者 横須賀 収 千葉大学大学院医学研究院腫瘍内科学 講師

研究要旨：肝生検によりC型慢性肝疾患と診断された459例を対象とし、肝発癌、肝不全発症と生命予後に関する疫学調査を行なった。肝発癌は77例（17%）、肝不全は13例（3%）に認められた。IFN投与別に見ると、肝発癌は非投与群104例中22例（21%）、投与群355例中55例（15%）、肝不全発症は非投与群2例（2%）、投与群11例（3%）で、著効群116例からは肝発癌4例（3%）で、肝不全は認められなかった。全体の累積肝癌発生率は5年8.5%、10年21.9%に対し、肝不全発生率は5年1.5%、10年4.1%と肝癌発生率が高かった。肝発癌75例中37例（49%）が死亡、肝不全発症13例中7例（54%）が死亡し、肝臓関連死は各々34例（92%）、6例（86%）と高率であった。肝発癌例と肝不全発症例の肝生検時の臨床背景の比較では、統計学的に有意な因子は認められなかった。本邦においては、C型慢性肝疾患患者における肝不全の発生は肝発癌に比べ約1/5と低率であり、肝癌の発生を抑えることがC型慢性肝疾患患者の生命予後を改善するのに重要であると考えられた。

A. 研究目的

C型慢性肝疾患の肝癌発生と肝不全発生に関して、欧米では肝不全の頻度が高いと報告されているが、本邦における実態を把握するために後ろ向き疫学調査を行った。

B. 研究方法

1986年から1998年に肝生検によりC型慢性肝疾患と診断された459例を平均9.4±3.3年間観察し、肝癌発生と肝不全発生を調査した。IFN投与群は355例（男228例、女127例、平均年齢49±12才）、IFN非投与群は104例（男52例、女52例、平均年齢53±11才）であり、肝癌発生の有無は3～6ヶ月毎の腹部超音波検査、CT検査等により行い、肝不全発症は難治性腹水、肝性脳症、黄疸（T-Bil≥2.0）の出現により診断した。肝癌発生率、肝不全発生率、年死亡率は人年法により、累積肝癌発生率、累積肝不全発生率はKaplan-Meier法により算出した。

C. 研究結果

肝発癌は459例中77例（17%）、肝不全は13例（3%）に認められた。IFN投与別に見ると、肝発癌は非投与群104例中22例（21%；年肝癌発生率2.9%）、投与群355例中55例（15%；2.0%）、肝不全発症は非投与群2例（2%；年肝不全発生率0.2%）、投与群11例（3%；0.3%）で、著効群116例からは肝発癌4例（3%；0.4%）で、肝不全は認められなかった。全体の累積肝癌発生率は5年8.5%、10年21.9%に対し、肝不全発生率は5年1.5%、10年4.1%と肝癌発生率が約5

倍高かった。肝不全発症は黄疸7例、難治性腹水4例、肝性脳症2例であった。このうち2例は肝不全発症後に肝癌が見ついている。

肝発癌75例中37例（49%；年死亡率5.2%）が死亡し、肝臓関連死が34例（92%）であった。肝不全発症13例のうち7例（54%；年死亡率6.0%）が死亡し、肝臓関連死は6例（86%）であった。肝癌、肝不全の発生がみられなかった371例中死亡は19例（5%、年死亡率0.5%）で、肝臓関連死は1例（5%）のみであった。

肝発癌例と肝不全発症例の肝生検時の臨床背景の比較では、肝不全例の方がAST、ALT、T-Bilが高い傾向はみられたが統計学的に有意な因子は認められなかった。

D. 考察

本邦においては、C型慢性肝疾患患者における肝不全の発生は肝発癌に比べ約1/5と低率であることが明かとなった。またIFN著効群では肝不全発症例はみられず、肝癌発生率も低く生命予後も良好であった。

E. 結論

本邦においては肝癌の発生を抑えることがC型慢性肝疾患患者の生命予後を改善するのに重要であると考えられる。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Imamura T, Yokosuka O, Kurihara T, Kanda T, Fukai K, Imazeki F, Saisho H. Distribution of hepatitis B viral genotypes and mutations in the core promoter and precore regions in acute forms of liver disease in patients from Chiba, Japan. *Gut*. 2003; 52: 1630-1637.
- 2) Imazeki F, Yokosuka O, Fukai K, Hiraide A, Saisho H. Significance of prior hepatitis B virus infection in the development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci*. 2003; 48:1786-1792.
- 3) Maru Y, Yokosuka O, Imazeki F, Saisho H, Omata M. Analysis of T cell receptor variable regions and complementarity determining region 3 of infiltrating T lymphocytes in the liver of patients with chronic type B hepatitis. *Intervirology*. 2003; 46:277-288.
- 4) Chiba T, Yokosuka O, Goto S, Fukai K, Imazeki F, Shishido H, Narita M, Saisho H. Successful clearance of hepatitis B virus after allogeneic stem cell transplantation: beneficial combination of adoptive immunity transfer and lamivudine. *Eur J Haematol*. 2003;71: 220-223.
- 5) Imazeki F, Yokosuka O, Fukai K, Saisho H. Favorable prognosis of chronic hepatitis C after interferon therapy by long-term cohort study. *Hepatology*. 2003; 38: 493-502.
- 6) Arai M, Yokosuka O, Chiba T, Imazeki F, Kato M, Hashida J, Ueda Y, Sugano S, Hashimoto K, Saisho H, Takiguchi M, Seki N. Gene expression profiling reveals the mechanism and pathophysiology of mouse liver regeneration. *J Biol Chem*. 2003; 278:29813-29818.
- 7) Kanda T, Yokosuka O, Kato N, Imazeki F, Fujiwara K, Kawai S, Saisho H, Omata M. Hepatitis A virus VP3 may activate serum response element associated transcription. *Scand J Gastroenterol*. 2003; 38: 307-313.
- 8) Fujiwara K, Yokosuka O, Imazeki F, Saisho H, Saotome N, Suzuki K, Okita K, Tanaka E, Omata M. Analysis of the genotype-determining region of hepatitis A viral RNA in relation to disease severities. *Hepatol Res*. 2003; 25: 124-134.

2. 学会発表

- 1) 今関文夫、横須賀収、税所宏光。IFN 治療による C 型慢性肝疾患症例の長期生命予後の改善。第 7 回日本肝臓学会大会(大阪)ポスター

- 2) 今関文夫、横須賀収、税所宏光。C 型慢性肝疾患における肝癌と肝不全の発症について。第 45 回日本消化器病学会大会 (大阪) ポスター
- 3) Imazeki F, Yokosuka O, Saisho H. Development of hepatic failure was found less frequently than that of hepatocellular carcinoma in Japanese patients with chronic hepatitis C. 54th AASLD (Boston).

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

ALT 値の推移から見た C 型慢性肝炎に対する Interferon 治療の長期予後

分担研究者 荒川泰行 日本大学内科学講座内科 3 部門 教授

研究要旨：IFN 治療後の血中 ALT 値の推移により IFN 治療効果を分類し、ALT 値の推移による長期予後の差異について比較した。対象は IFN- α および β 製剤にて治療を施行した C 型慢性肝炎および肝硬変症の 596 例である。IFN の治療効果は、VSR 例、BSR、BSR 例のうち ALT 値が再上昇した例を PR、治療後 ALT 値が 80U/ml 未満を NR1、80U/ml 以上を NR2 とした。血小板数は VSR および BSR 群は NR2 群に比較して有意に増加した。IFN 治療後の HCC 発生年率の比較では、VSR;0.5%, BSR;0, PR;0%, NR1;0.6%, NR2;3.6%であった。多変量解析による HCC 発生の有意な危険因子のひとつとして、IFN 治療後の 80U/ml 以上の ALT 値の推移が挙げられた。結論として C 型慢性肝炎に対する IFN 治療後の ALT 値高値例は、IFN 治療後の HCC 発生および肝不全発生の重要な危険因子であり、IFN 治療後の ALT 値を低値に保つことが、C 型慢性肝炎および肝硬変症の生命予後を改善するために必要であることが示唆された。

A. 研究目的

C 型慢性肝炎(CH)ないしは肝硬変(LC)に対する Interferon(IFN)治療の長期予後については、ウイルス学的見地からの報告は多数見られるが、大多数は HCV の駆除の有無による長期予後の報告である。近年 ALT 値の推移が肝細胞癌(HCC)発生の重要な因子であることが報告されている。そこで IFN 治療をおこなった C 型 CH ないし LC 例の治療後の ALT 値の推移を観察し、ALT 値の高値例と低値例の長期予後について prospective に検討した。

B. 研究方法

対称は 1987 年 4 月より 2000 年 4 月までに日本大学付属病院にて、4 週間以上の IFN 治療を行った、596 例(男性 389 例、range 20-72、平均年齢 47.7 歳、女性 207 例、range 19-69、平均年齢 50.7 歳)である。これらの対象症例は、血中 HCV 抗体(IInd generation, EIA 法)陽性で、かつ HCV RNA 陽性である。使用した IFN 製剤は、natural (n)IFN α (平均総投与量 568.5 Mega Unit; MU, 平均投与期間 23.9 週), recombinant(r) α 2a (平均総投与量 586.1 MU, 平均投与期間 22.6 週), r α 2b (平均総投与量 673.2 MU, 平均投与期間 20.9 週), natural β (平均総投与量 183.8 MU, 平均投与期間 8.1 週)である。平均観察期間は 5.30-6.08yrs である。治療効果を以下のごとく分類し経過を観察した。治療終了後 6 ヶ月以上血中 HCV RNA が陰性例を SVR, 血中 HCV RNA は陽性であるが、血中 ALT 値が治療終了後 6 ヶ月以上正常範囲内にて推移している例を BSR, BSR より ALT 値が再上昇した例を PR, ALT 値が 80U/l 未満にて推移した例を NR1, 80U/l 以上にて推移した例を NR2 とした。

C. 研究結果

IFN 初回治療 596 例のうち SVR は 33.1%, BSR は 4.5%, PR 4.8%, NR1 34.6%, NR2 23.0%であった。このうち HCC 発生年率の比較では、SVR 0.78%, BSR 0%, PR 0%, NR1 0.17%, NR2 4.68%であり、有意に NR2 群が NR1, BSR, SVR 群に比較して高値を呈した。また累積 HCC 発生率の比較でも、治療前 F3 および F4 stage 例からの 5 年累積発癌率は SVR 14.1%, BSR 0%, PR 0%, NR1 9.8%, NR2 30.2%であり、有意に NR2 例が他の群に比較して有意に高率であった。また ALT 値が治療前値に比較して低下した群と不変ないしは悪化した 2 群の累積発癌率を比較すると、有意に ALT 値が改善した群の方が累積発癌率が低かった。次に IFN 治療後の HCC 発生に関与する因子について多変量解析を行うと、ALT 値が HCC 発生に寄与する有意な因子であった。また logistic regression 解析では、ALT 値 80U/l 以上が HCC 発生に寄与する因子であった。また血小板数の推移の比較でも、VSR ; +2,500, BSR ; +94, PR ; -80, NR1 ; -1,500, NR2 ; -3,000/ μ l/year であった。VSR および BSR 群は NR2 群に比較して治療前値より有意に血小板数は増加した。また LC 例であっても SVR ないしは BSR 例では血小板数は大幅に増加した。また NR2 例は NR1 例および PR 例に比較して、有意に治療前値に比較して治療後に血小板数は減少した。

D. 考察

LC は組織学的に肝疾患の終末像である。従来この病態は不可逆的であるとされてきた。しかしながら、近年 C 型 LC 例であっても IFN 治療により HCV を駆除することが可能となり、この概念が変化してきた。LC の予後規定因子と考えられる肝不全と HCC 発生を IFN はどのように変えたのであろうか? 今回の検討より IFN 治療に

より HCV の駆除に成功すれば、たとえ LC 例であっても長期間のうちに肝内線維は吸収され、ほぼ正常肝にまで復することが可能であることが示唆された。このことは言い換えれば、肝の高癌化状態からの解除を意味しており、HCC 発生の高危険度群からの逃避が可能であることを意味している。また同時に IFN 治療を行い、amino transferase 値を正常範囲内に推移させることが可能な症例でも、HCC 発生を抑制することが可能であることも示唆された。したがって、IFN 治療後にたとえ HCV を駆除しなくても、その後 ALT 値を低値に保つことが可能であれば、HCC 発生を抑制することが可能であることが示唆された。

E. 結論

C 型慢性肝炎の長期予後を改善するためには、Interferon 治療後に ALT 値を低値に保つことが重要である。すなわち IFN 治療後に HCV を駆除し得なかった例についても、何らかの治療を行うことにより ALT 値を低値に保つことに成功すれば、肝細胞癌発生を抑制することが可能であることが本研究より示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表

1) 中村仁美、松村 寛、三國盛夫、渡邊 東、青木 宏、清水敏弘、中井和彦、山上裕晃、金子弥樹、塩田淳朗、後藤伊織、森山光彦、田中直英、荒川泰行：インターフェロン治療を施行した慢性 C 型肝炎および肝硬変症例の ALT 値の推移による長期予後の比較 第 7 回日本肝臓学会大会、大阪、2003.10

2) 横須賀收、進藤道子、吉田晴彦、泉 並木、齋藤秀胤、渋谷明隆、藤山重俊、森山光彦、吉岡健太郎、橋本悦子、髭 修平、久保木真、恩地森一、小俣政男：C 型肝炎に対するインターフェロン長期投与の有用性の検討 第 45 回日本消化器病学会大会、大阪、2003.10

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：特記すべきことなし

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

C 型慢性肝炎に対する発癌抑制効果の検討：IFN 単独投与とリバビリン併用療法の比較

分担研究者 西口修平 大阪市立大学大学院医学研究科 肝胆膵病態内科 助教授

研究要旨：大阪市立大学およびその関連病院において 2001 年以降に IFN 治療を行った C 型慢性肝炎・肝硬変 549 例、肝癌治癒的治療例 22 例を対象に、IFN 単独療法とリバビリン療法の有効性について、発癌抑制効果を中心に検討した。IFN 投与の内訳は IFN 単独療法 260 例、IFN・リバビリン併用療法 311 例である。リバビリン併用群は、男性が多く、高齢で、進行例や再治療例が多いため、SVR 率は IFN 単独例と同程度であった。また、リバビリン併用例では、副作用によって 30% の症例が中止に至り、中止例の治療効果（SVR 率）が極めて不良であった。慢性肝炎・肝硬変からの肝発癌は、IFN 単独投与 253 例から 6 例、リバビリン併用投与 311 例から 6 例に肝癌が発症し、肝癌治療例では IFN 単独例 7 例から 1 例、リバビリン併用例 14 例から 5 例に再発が認められた。IFN 単独投与に比べリバビリン併用例は発癌がやや低率であるのが有意差がなく、リバビリン中断例に限れば単変量解析において発癌率がハザード比で 3.858 倍高値であった。しかし、年齢と線維化の程度で補正するとこの有意差は消失した。これらの結果から、高齢者で線維化の程度の進んだ症例では、現行のリバビリン併用療法では発癌抑制効果が不十分であることが明らかになり、今後発癌抑制のための有効な治療法の開発が必要である。

共同研究者

武田 正	大阪市立大学	肝胆膵病態内科	講
田守昭博	大阪市立大学	同	助手
羽生大記	大阪市立大学	同	助手
関 守一	大阪市立大学	同	助教授
田中 隆	大阪市立大学	公衆衛生学	助教授
塩見 進	大阪市立大学	核医学	教授
門奈丈之	大阪社会医療センター		会長

A. 研究目的

本研究班では、多施設研究を行い interferon(IFN) 単独療法の発癌抑制効果を実証してきた。その結果、HCV genotype 1b かつ高ウイルス量の症例（IFN 抵抗性肝炎例）に対しては IFN 単独療法では発癌抑制効果が弱いことが明らかにされた。現在、このような IFN 難治例には、IFN とリバビリンの併用療法が標準的治療と考えられている。本研究では、大阪市立大学とその関連病院において IFN 治療をおこなった C 型慢性肝炎の治療成績を調査し、IFN 単独療法とリバビリン併用療法についてそれぞれの発癌率を比較した。本研究の目的は、わが国の C 型慢性肝炎の特徴である、高齢で線維化の程度が進み、かつ IFN 抵抗性肝炎の症例に対する発癌防止策を構築するための基礎資料の作成である。

B. 研究方法

大阪市立大学およびその関連病院において 2001 年以降に IFN 治療を行った C 型慢性肝炎・肝硬変 549 例、肝癌治癒的治療例 22 例を対象に、IFN 単独療法とリバビリン療法の有効性について、発癌抑制効果を中心に検討した。IFN 投与の内訳は IFN 単独療法 260 例、IFN・リバビリン併用療法 311 例である。

（倫理面への配慮）

本調査研究の目的、方法、患者の個人情報、守秘義務、患者の権利保護等について十分な説明を行い、口頭にて同意を得た。患者の臨床情報は、個人名を匿名化し大阪市立大学公衆衛生学教室にて解析を行った。

C. 研究結果

患者背景を比較すると、IFN 単独投与例に比しリバビリン併用群は、男性が多く、やや高齢で、進行例や再治療例が多く認められ、IFN 抵抗性の症例を中心に投与が行われていた（表 1）。リバビリン併用例では 30% の症例が中止に至り、中止例の治療効果（SVR 率）が極めて不良であった。リバビリン中止例は、65 歳以上、投与前ヘモグロビン値 14g/dl 未満の症例に多く、これらの症例にリバビリンを投与する際にはリバビリンあるいは IFN の投与量の制限が必要と考えら

表 1 患者背景

		IFN単独投与例 260例	RIB併用例 422例	p
性別	(Fの割合)	51.4%	40.2%	0.0067
年齢	(M ± SD)	52.9 ± 12.7	56.1 ± 11.4	0.0022
Hb	(M ± SD)	14.0 ± 2.14	14.5 ± 5.8	0.0295
血小板	M, (25 -75%)	16.7 (13.1 -20.7)	14.8 (11.4 - 19.5)	0.0014
ALT	M, (25 -75%)	81 (45 -135)	85 (52 - 132)	0.4457
Grading	(M ± SD)*	1.52 ± 0.80	1.70 ± 0.80	0.0221
Staging	(M ± SD)*	1.57 ± 1.01	2.06 ± 1.07	0.0005
0	(%)	7.8	1.7	
1		45.6	36.2	
2		19.9	29.3	
3		24.1	20.3	
4		2.6	12.5	0.0003
肝癌	例数(%)	7 (2.7%)	15 (3.6)	

*新犬山分類

表 2 RIBの中止に関連する因子；多変量解析

性 F/M	1.068 (0.553 - 2.060)	0.8455
年齢	1.044 (1.018 - 1.069)	0.0006
Hb	0.743 (0.577 - 0.958)	0.0219
IFN投与量	1.528 (0.906 - 2.570)	0.1120
Stage	1.171 (0.911 - 1.504)	0.2171

れた (表 2)。

慢性肝炎・肝硬変からの肝発癌は、IFN 単独投与 253 例から 6 例、リバビリン併用投与 311 例から 6 例に肝癌が発症し、肝癌治療例では IFN 単独例 7 例から 1 例、リバビリン併用例 14 例から 5 例に再発が認められた。IFN 単独投与に比べリバビリン併用例は発癌がやや低率であるのが、有意差が認められなかった (図 1)。

肝発癌や再発に寄与する因子を多変量解析すると、年齢と線維化は有意の因子であるが、リバビリン投与はハザード比 0.551 に減少するものの統計的に有意ではなかった (p = 0.420 ; 表 3)。リバビリン中断例では単変量解析において発癌率がハザード比で 3.858 倍高値であった。しかし、年齢と線維化の程度で補正すると有意差が消失した。

D. 考察

わが国では平成 4 年から C 型慢性肝炎に対して IFN 治療を積極的に行ってきた。本研究班の検討結果からも IFN 単独療法による肝発癌抑制効果は明らかである。現在、わが国の C 型慢性肝炎患者の

図 1 累積発癌率の比較(再発を除く)

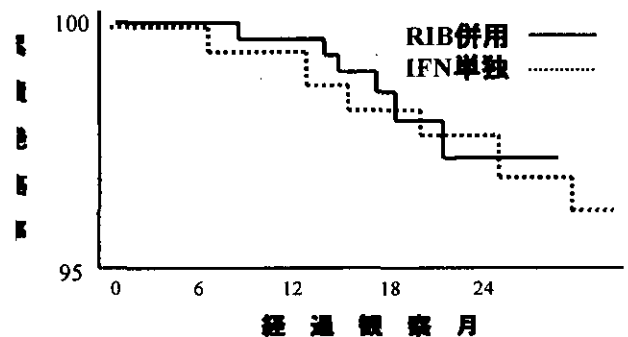


表 3 肝発癌・再発に寄与する因子

因子	ハザード比	p 値
RIB	0.551 (0.127 - 2.398)	0.4270
SEX	1.487 (0.349 - 6.341)	0.5921
Age	1.138 (1.022 - 1.267)	0.0180
Fib	2.413 (1.115 - 5.219)	0.0253
ALT	4.401 (0.794 - 24.412)	0.0900
PLT	0.997 (0.209 - 4.751)	0.9975

特徴は、高齢、IFN 投与歴のある症例、線維化の進行例、Genotype 1 b で、Amplicore Monitor 法で 100KIU 以上の難治例である。このような治療難治例に対して、現在 IFN・リバビリン併用療法が行われている。一方で、高齢で線維化の進んだ症例は肝発癌のリスク因子であり、現在行われているリバビリン併用療法はこのような患者の発癌抑制効果を発揮できるか否かは、臨床的に重要な問題である。今回の検討では、IFN 単独例に比してリバビリン併用例の発癌抑制効果は有意ではなかった。その最大の理由は、経過観察期間が 1.5 年であり、発癌を検討するには短すぎる事が挙げられ、今後の追跡調査が必要である。しかし、本研究において、リバビリン中断例で有意に発癌率が高いことが明らかにされた。これらの中止例ではウイルス消失率が不良であることから、発癌抑制効果が得にくいことも一因であるが、リバビリン中止のリスク因子が肝発癌のリスク因子と重なることが主な原因であろう。このようなハイリスク例に対して、発癌抑制を目指した新しい治療法の開発が必要である。

E. 結論

リバビリン・IFN 併用療法は、IFN 単独療法に比して現時点では発癌抑制効果はやや強いものの有意ではなかった。リバビリン中断例の発癌率が高く、発癌抑制のための対策が必要である。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) M. Enomoto, S. Nishiguchi, M. Kohmoto, Tamori, D. Habu, T. Takeda, S. Seki, S. Shiomi. Effects of Ribavirin combined with Interferon- α 2b on viral kinetics during first 12 weeks of treatment in patients with hepatitis C virus Genotype 1 and high baseline viral loads. *J Viral Hepat.* 2004 in press.
- 2) Association of HLA alleles with response (Especially Biochemical Response) to interferon therapy in Japanese patients with chronic hepatitis C. Nishiguchi S, Kaneshiro S, Tanaka M, Enomoto M, Akihiro T, Habu D, Takeda T, Fujino K, Tanaka T, Yano Y, Shiomi S. *J. Interf. Cyt. Res.* 2003; 23 (3): 135-141.
- 3) Meshwork pattern is an important risk factor for development of hepatocellular carcinoma in patients with HBV-related chronic hepatitis and cirrhosis. Habu D, Nishiguchi S, Kawamura E, Lee C, Enomoto M, Nakatani S, Tamori A, Sakaguchi H, Takeda T, Seki S, Ogami M, Fukushima W, Tanaka T, Asai H, Shiomi S. *Hepatol. Res.* 2003; 25 (2): 166-173.
- 4) Multicentric occurrence of hepatocellular carcinoma in patients with a somatic mutation of mitochondrial DNA and hepatitis C virus. Kubo S, Nishikawa M, Hirohashi K, Tanaka H, Shuto T, Tamori A, Kinoshita H, Inoue M, Nishiguchi S. *Hepatol. Res.* 2003; 25 (1): 78-82.
- 5) Sequencing of human-viral DNA junctions in hepatocellular carcinoma from patients with HCV and occult HBV infection. Tamori A, Nishiguchi S, Kubo S, Enomoto M, Koh N, Takeda T, Shiomi S, Hirohashi K, Kinoshita H, Otani S. *J. Med. Virol.* 2003; 69 (4): 475-481.
- 6) Prevalence of hepatitis C virus infection among patients with hypertrophic cardiomyopathy. Teragaki M, Nishiguchi S, Takeuchi K, Yoshiyama M, Akioka K, Yoshikawa J. *Heart Vessels.* 2003; 18 (4): 167-170.
- 7) Lamivudine therapy for hepatitis B virus reactivation in a patient receiving intra-arterial chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma. Tamori A, Nishiguchi S, Tanaka M, Kurooka H, Fujimoto S, Nakamura K, Shiomi S. *Hepatol. Res.* 2003; 26 (1): 77-80.
- 8) Involvement of intracellular glutathione in zinc deficiency-induced activation of hepatic stellate cells. Kojima-Yuasa A, Ohkita T, Yukami K, Ichikawa H, Takami N, Nakatani T, Kennedy D-O, Nishiguchi S, Matsui-Yuasa I. *Chem. Biol. Inter.* 2003; 146 (1): 89-99.
- 9) Cytokeratin-19 fragments in serum (CYFRA 21-1) as a marker in primary liver cancer. Uenishi T, Kubo S, Hirohashi K, Tanaka H, Shuto T, Yamamoto T, Nishiguchi S. *Br. J. Cancer* 2003; 88 (12): 1894-1899.
- 10) Detection of serum hepatitis B virus DNA by real-time quantitative polymerase chain reaction (TaqMan PCR) during lamivudine treatment: Comparison with three other assays. Kohmoto M, Enomoto M, Yano Y, Otani S, Minamitani S, Tamori A, Habu D, Takeda T, Shiomi S, Seki S, Arakawa T, Nishiguchi S. *Hepatol. Res.* 2003; 26 (2): 125-133.
- 11) Effects of marker for hepatic fibrosis and viral status on recurrence after resection of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. Kubo S, Tsukamoto T, Kawai S, Hirohashi K, Tanaka H, Shuto T, Takemura S, Nishiguchi S, Kinoshita H. *Hepato-Gastroenterol.* 2003; 50 (50): 497-499.
- 12) Cimetidine reduces impairment of cellular

immunity after transcatheter arterial embolization in patients with hepatocellular carcinoma. Nishiguchi S, Tamori A, Shiomi S, Enomoto M, Tatsumi N, Koh N, Habu D, Sakaguchi H, Takeda T, Seki S, Nakamura K, Kubo S, Kinoshita H. *Hepato-Gastroenterol.* 2003; 50 (50): 460-462.

- 13) HBV DNA integration and HBV-transcript expression in non-B, non-C hepatocellular carcinoma in Japan. Tamori A, Nishiguchi S, Kubo S, Narimatsu T, Habu D, Takeda T, Hirohashi K, Shoimi S. *J. Med. Virol.* 2003; 71: 492-498.

2.学会発表

- 1) 西口修平、田守昭博、武田正。[シンポ：難治性 C 型慢性肝炎の治療法の up-to-date] 難治性 C 型慢性肝炎・肝硬変に対する少量長期 IFN 投与の有効性について。第 44 回日本消化器病学会大会
- 2) 西口修平、田守昭博、武田正。[パネル：難治性肝疾患の治療：新たな展開] 肝庇護剤無効例を対象とした IFN の少量長期再投与の有効性。第 89 回日本消化器病学会総会
- 3) 第 90 回日本消化器病学会総会 シンポ発表予定

H. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容に関しては特になし。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

慢性 C 型肝炎に対するインターフェロン療法の長期予後

分担研究者：山田剛太郎 川崎医科大学附属川崎病院 副院長

研究要旨：慢性 C 型肝炎に対するインターフェロン療法著効例の長期予後

A. 研究目的

IFNCR 後の長期予後に関わる因子として、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、アルコール性肝障害(ALD)、肝細胞癌(HCC)などが想定される。IFNCR 後長期(5 年以上)症例について上記を検討した。

B. 研究方法

対象は CR5 年以上の 68 症例（男 47 例、女 21 例）。INF 投与時年齢は平均 47.7 才、Staging (F0:F1:F2:F3:F4=2:18:32:15:1)、平均観察期間は 8.7 年。肝機能、血小板数、アルコール摂取、一部については組織学的な検討も加えた。

C. 研究結果

CR 長期 68 例中 9 例で肝機能異常を認め、内 5 例は ALD だった。ほか 4 例はアルコール摂取はないが、US で脂肪肝を認め、内 2 例が肝生検で組織学的に NASH と診断された。また肝機能異常を認めた 9 症例中 3 症例 (ALD1 例、NASH2 例)において血小板減少を認めた。肝機能異常を認めない残りの 59 例では 1 例に血小板減少を認めた。HCC は 3 例で、肝機能異常例 9 例中 2 例（いずれも ALD）、肝機能正常例 59 例中 1 例（血小板減少例）に認めた。

D. 考察

CR 後の肝発癌については年齢（高齢）、IFN 投与時の Staging などの関与が指摘されているが、CR 長期（5 年以上）例では ALD、NASH の関与の可能性についても引き続き検討が必要である。

E. 結論

CR 後に起こりうる ALD・NASH に対しても予防・治療を行なうことで予後の更なる改善が期待できる。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表
投稿中
2. 学会発表
第 40 回日本肝臓学会総会

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

C型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法後の自然経過の modification

分担研究者 白鳥康史 岡山大学大学院医歯学総合研究科 教授

研究要旨：C型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法の長期自然経過に及ぼす影響を明らかにする目的で、治療後の血小板数の推移と肝線維化動態、および著効例における肝発癌の頻度と危険因子について検討した。その結果、血小板数の変化が治療後の肝線維化の動態を反映し、肝機能の正常化が得られたウイルス学的および生化学的著効例では血小板数が治療前値より増加し、肝線維化の改善が示唆された。また著効例における肝発癌の検討では低率ながら年率 0.66%の肝発癌を認め、年齢・肝線維化進展度・アルコール摂取が有意な危険因子であった。

A. 研究目的

C型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法がその後の長期自然経過に及ぼす影響を明らかにする目的で、1)抗ウイルス療法後の血小板数の推移と肝線維化の動態、および 2)抗ウイルス療法著効例における肝発癌の頻度と危険因子について検討した。

B. 研究方法

- 1) 当科でインターフェロン(IFN)治療を受け、1年以上経過が追えたC型慢性肝炎患者392例を対象に治療前および治療終了後6ヵ月毎に血小板を測定し、治療前(n=392)および治療後(n=93)の肝線維化進展度との関連ならびに治療後の血小板数の増減に關与する因子を解析した。IFN治療効果は治療終了6ヵ月以上のウイルス持続陰性(SVR 116例)、ウイルス排除に至らずともALT正常が半年以上持続した生化学的著効(SBR 88例)、それら以外の無効(NR 188例)に分類した。
- 2) 当科および関連施設におけるIFN治療によりSVRが得られたC型慢性肝炎患者792例を対象に、治療終了後の肝発癌率とその危険因子を解析した。

C. 研究結果

- 1) IFN治療終了後の平均観察期間は4.8年であった。治療前および治療後の肝線維化進展度と血小板数の検討では両者の間に有意な相関を認めた。治療終了後1年における血小板数の減少に關与する因子は、単変量解析ではIFN治療効果と治療前の肝線維化進展度であり、多変量解析ではIFN治療効果(SVR:OR 3.1, $p < 0.0001$, SBR:OR 3.3, $p < 0.0001$)であった。治療効果別の血小板数の推移は、NRでは治療終了後1年で治療前より有意に低値とな

り($p < 0.01$)、年率 0.56 万/yr で低下が進行した。一方、SVRでは治療終了後6ヶ月で治療前より有意に高値となり($p < 0.01$)、以後、年率 0.54 万/yr で上昇が持続した。SBRにおいても治療終了後6ヶ月で治療前より有意に高値となったが($p < 0.01$)、治療後3.5年より低下傾向を認めた。

- 2) IFN著効792例の検討では平均5.1年間の観察中23例に肝発癌を認め(年発癌率:0.66%(人年法))、治療終了後8年以上の経過でも肝発癌を認めた。年齢、性別、アルコール摂取(50g/日以上)、ウイルス量、ウイルス型、IFN治療前の生化学データ、血小板数、肝線維化進展度について肝発癌との関連を解析した結果、年齢、肝線維化進展度、アルコール摂取が有意な因子であった。

D. 考察

血小板数と肝線維化進展度の相関は既に報告されているが、本研究ではIFN治療前後の肝線維化の変化とも関連を認め、血小板の推移からIFN治療後の肝線維化の変化が推測可能であること、さらにIFN治療効果ごとに肝機能の推移との関連が示唆された。SVR例ならびにNR例では、既報の如く各々肝組織線維化の改善と進展を反映していると考えられた。一方、SBRにおいても血小板数の改善を一定期間認めたことより、ウイルスの持続陽性例においてもトランスアミナーゼの正常化が得られた場合には肝線維化の進展抑制ないし改善が得られることが血小板の推移からも示唆された。

IFN著効例からの肝発癌率の検討では年率0.66%と低率であったが、5年以上経過後もなお発癌を認めており、現時点ではウイルスの排除によっても肝発癌を完全に抑制し切れない可能性が示唆され、引き続き嚴重な経過観察が必

要と考えられる。IFN 治療例と同様に年齢と肝線維化進展度が有意な危険因子であることから、治療前から肝癌が潜在していた可能性も否定できず、これら著効例からの肝発癌様式および機序について今後さらに検討が必要である。

E. 結論

IFN 治療後の血小板数の推移と治療効果の間に有意な関連を認め、ことに SVR は勿論 SBR においても血小板数の改善を一定期間認め、肝線維化の進展抑制ないし改善が示唆された。

IFN 著効例においても治療後 5 年以上経過しても低率ではあるが肝発癌が持続して認められており、高齢、肝線維化進展例、飲酒例などの危険因子を有する例ではより嚴重な経過観察が必要である。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

Shiratori Y et al. Interferon therapy after tumor ablation improves prognosis in patients with hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus. *Ann Intern Med* 2003;138:299-306

2. 学会発表

- 1) 大西泰裕、岩崎良章、藤岡真一、谷口英明、高木慎二郎、守屋昭男、梅岡二美、下村宏之、坂口孝作、白鳥康史: C 型慢性肝疾患のインターフェロン著効例における肝発癌危険因子の検討 第 89 回 日本消化器病学会総会 平成 15 年 4 月 26 日 (埼玉)
- 2) 谷口英明、藤原明子、白鳥康史: C 型慢性肝炎に対する長期的抗ウイルス療法の有用性 第 90 回 日本消化器病学会総会 平成 16 年 4 月 23 日 (仙台)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得: 1) 特許出願中 白鳥 康史 他 キノン系肝疾患治療剤 特願 2002-245178 出願日 2002/8/26、2) 特許出願中 白鳥 康史 他 メナテトレノンを含む肝癌細胞増殖抑制剤 特願 2002-371166 出願日 2002/12/20
2. 実用新案登録: なし
3. その他: なし

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

久留米大2内科におけるIFN・リバビリン治療の現状

分担研究者 佐田通夫 久留米大学第二内科 教授

研究要旨：久留米大学第二内科において、C型慢性肝炎におけるIFN・リバビリン併用療法を行った例の臨床的検討を行った。2003年12月末まで治療を開始した例は111例であった。HCV genotype 1b、高ウイルス量(>100KIU/ml)例を対象に、IFN β 3MU 1日2回2週間をIFNリバビリン療法の前に加えた治療法では、中止減量例が多く(8/13例)、完全完遂例においても著効率は20%(1/5例)であった。IFNリバビリン療法(IFN α -2b 6MU/日2週連日後週3回、計26週間とし、リバビリンは体重60kg以上は、800mg/日、60kg未満は、600mg/日)においては、著効率(ITT)は、genotype 1b例では、5/28例(17.6%)であり、Genotype 2a/2bでは、17/22例(77.3%)であった。しかし中止減量例が19/51例(37.2%)と多かった。Biochemical responder例は28.5%(4/14例)と、従来のIFN単独療法より多い可能性が示唆された。IFN・リバビリン療法の治療効果は高いが、中止減量例も多く、今後その対策が必要と考えられた。

共同研究者

久留米大学第二内科 井出達也 助手

A. 研究目的

C型慢性肝炎に対するIFN・リバビリン併用療法はIFN単独療法に比し、その効果が高いことが知られている。一方で、副作用が強く、また治療対象年齢は高齢化している。今回は治療効果に加え、副作用による中止減量例について検討した。

B. 研究方法

久留米大学第二内科において、2003年12月末までにIFN・リバビリン併用療法を開始した例は111例であった。【治療法1】Polyethylene Glycol-IFN(PEG-IFN)・リバビリン療法を行った例は13例であった。【治療法2】HCV genotype 1b、高ウイルス量(>100KIU/ml)例を対象に、IFN β を3MU、1日2回2週連日後にIFN α -2b 6MU/日2週連日後週3回、計26週間とし、リバビリンは体重60kg以上は、800mg/日、60kg未満は、600mg/日をIFN α -2bと同時期に連日24週間投与した。計14例治療を行った。【治療法3】IFN α -2b 6MU/日2週連日後週3回、計24週間とし、リバビリンは体重60kg以上は、800mg/日、60kg未満は、600mg/日をIFN α -2bと同時期に連日24週間投与した。計84例治療を行った。

治療効果の判定に関して、著効とはIFN・リバ

ビリン療法終了後6カ月以上HCV RNAが持続陰性化する例とし、それ以外は無効とした。また無効例で、ALT値が治療終了後6カ月以内に正常化し、6カ月以上持続する例を、biochemical responder(BR)と定義した。

C. 研究結果

【治療法1】については、治験による治療のため結果については省略する。

【治療法2】については、14例中13例で治療効果判定が可能であった。男性10例、女性3例で、平均年齢は51.8 \pm 9.6才であった。線維化ステージ(新犬山分類)は、F1, 4例、F2, 8例、F3, 1例であった。HCV RNA量は581 \pm 259 KIU/ml(170~850以上)であった。治療中止例は7例で、消化器症状3例、細菌性肺炎1例、発熱持続、うつ、治療中HCV RNA陽性持続、が各1例であった。減量例(リバビリン)が、1例あり、消化器症状によるものであった。完全完遂例は5例であった。治療効果に関しては、治療中止・減量例は全例無効で、完全完遂例の5例中1例が著効であった。よって著効率(ITT(Intent to treat)解析)は13例中1例(7.7%)であった。

【治療法3】については、84例中51例で治療効果判定が可能であった。男性30例、女性21例で、平均年齢は53.4 \pm 10.4才であった。線維化ステージは、F0, 1例、F1, 10例、F2, 16例、F3, 13例、F4, 9例(肝癌合併例3例)であった。HCV genotypeは、1b, 2a, 2b, 2a+2bがそれぞれ28例、18例、4例、

1例であった。治療中止例は14例(27%)で、消化器症状4例、HCV RNA持続陽性5例、うつ1例、ALT値上昇、倦怠感、乳癌が各1例であった。リバビリン減量例が、5例(10%)あり、消化器症状2例、貧血2例、皮疹1例によるものであった。IFN減量例が、2例あり、血小板減少によるものであった。完全完遂例は30例(59%)であった。治療効果に関しては、genotype 1b例においては、著効率(ITT)は、5/28例(17.6%)であり、完全完遂例では、5/15例(33.3%)であった。Genotype 2a/2bにおいては、著効率(ITT)は、17/22例(77.3%)であり、完全完遂例では、14/14例(100%)であった。さらに無効例14例において、治療後のALT値の変動の検討を行ったところ、14例中4例(28.5%)でBRとなった。また治療減量・中止例では、7例中1例(14.3%)がBRであったのに対し、治療完全完遂例では、7例中3例(42.6%)がBRであった。

D. 考察

当科におけるIFN・リバビリン療法の検討を行ったが、まずIFN β を一日2回2週間投与を先行させ治療した例に関しては、中止・減量例が多くまた完遂例においても著効例は20%と先行させたことによる治療効果の上昇は認められなかった。これまでの報告でもIFN β の一日2回投与は初期の抗ウイルス効果が高いとされるが、最終的な著効率に関しては未だ明確な結論が出ていない。今回の結果では症例数も少なくまだ結論は出せないが、少なくとも著明な著効率の上昇は期待しがたいと考えられた。一方IFN・リバビリン療法に関しては、当科ではIFNは6MU/日を用いた。その理由として第二相試験でIFNの一日投与量と著効率に有意差がなかったこと、副作用の軽減のためである。しかしながら副作用は多く完全完遂率は59%であった。消化器症状、貧血、うつなどが多く今後これらへの対応策が必要である。著効率に関しては従来の報告とほぼ同等であった。とくにgenotype 2a, 2bは完全完遂例では著効率は100%であり良好な結果が得られた。治療後のALT値の変動に関しては、いわゆるBR例が42.6%であった。以前我々の施設にてIFN単独療法で同様の検討を行ったがBR例は14/163例(8.6%)であった。今回はIFN・リバビリン療法の症例数が少ないため確定できないが、IFN・リバビリン療法ではBR例が多い可能性がある。その理由についても今後解析が必要であると思われた。

E. 結論

IFN・リバビリン療法の治療効果は高いが、中止減量例も多く、今後その対策が必要と考えられた。

F. 健康危険情報

今回は特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ide T, Okamura T, Kumashiro R, Koga Y, Hino T, Hisamochi A, Ogata K, Tanaka K, Kuwahara R, Seki R, Sata M. A pilot study of eicosapentaenoic acid therapy for ribavirin-related anemia in patients with chronic hepatitis C. *Int J Mol Med*. 2003;11:729-732.
- 2) Nagao Y, Hanada S, Shishido S, Ide T, Kumashiro R, Ueno T, Sata M. Incidence of Sjögren's syndrome in Japanese patients with hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003;18:258-266.
- 3) Nagao Y, Fukuizumi K, Kumashiro R, Tanaka K, Sata M. The prognosis for life in an HCV hyperendemic area. *Gastroenterology*. 2003;125:628-629.
- 4) Sumie S, Yamashita F, Ando E, Tanaka M, Yano Y, Fukumori K, Sata M. Interventional radiology for advanced hepatocellular carcinoma: comparison of hepatic artery infusion chemotherapy and transcatheter arterial lipiodol chemoembolization. *Am J Roentgenol* 2003; 181: 1327-1334.
- 5) Ando E, Tanaka M, Yamashita F, Kuromatsu R, Takada A, Fukumori K, Yano Y, Sumie S, Okuda K, Kumashiro R, Sata M. Diagnostic clues for recurrent hepatocellular carcinoma: comparison of tumor markers and imaging studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 641-648.
- 6) Kuromatsu R, Tanaka M, Shimauchi Y, Harada R, Ando E, Itano S, Kumashiro R, Fukuda S, Okuda K, Sata M. Light and electron microscopic analyses of immediate and late tissue damage caused by radiofrequency ablation in porcine liver. *Int J Mol Med* 2003; 11: 199-204.
- 7) Yano Y, Yamashita F, Sumie S, Kuwaki K, Yamamoto H, Toyoda N, Ando E, Tanaka M, Sata M. Clinical significance of antibody against hepatitis B virus core antigen in patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2003; 23: 227-231.
- 8) Tsuda H, Sata M, Kumabe T, Uchida M, Hara H. The preventive effect of antineoplaston AS2-1 on