

II. 分担研究報告

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

肝硬変に対する治療に関する研究

C型慢性肝炎肝硬変に対するpeg-IFN+リバビリン療法の現状に関する研究

分担研究者 石橋 大海 国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター長

研究要旨 長崎医療センターにおけるC型慢性肝炎に対するpeg-IFN α -2bとリバビリン併用療法の現状について調査し、主に治療効果と副作用の面から検討した。対象はserogroup1型もしくはgenotype1bでウイルス量100KIU/ml以上のいわゆる「難治例」のC型慢性肝炎および肝硬変患者92例。結果：治療開始後24週目でのHCV-RNAの陰性化率は55%（27/49）であった。治療開始後早期のHCV-RNA陰性化に関与する因子としては、年齢、IFN治療歴の有無、治療前ウイルス量の可能性が示唆された。副作用のため中止した例は少数であったが投与量を減量したものが、30例（33%）みられた。減量した理由は、peg-IFN α -2bでは白血球および好中球減少、リバビリンについては貧血であった。好中球減少でpeg-IFN α -2bを減量した例では開始前の白血球数および好中球数が少ないことが関係していたが、リバビリンを減量した例については明らかな特徴は見いだせなかった。peg-IFN α -2b・リバビリン併用療法は従来のIFN治療成績を上回ることが十分予想され、今後副作用に対しての投与の工夫や早い時期での効果予測が重要と考えられた。

共同研究者

小澤 栄介 長崎医療センター消化器内科
上平 幸史 長崎医療センター消化器内科
長岡 進矢 長崎医療センター消化器内科
大畑 一幸 長崎医療センター消化器内科
阿比留正剛 長崎医療センター消化器内科
小森 敦正 長崎医療センター消化器内科
松本 武浩 長崎医療センター消化器内科
大黒 学 長崎医療センター消化器内科
八橋 弘 長崎医療センター臨床研究センター

でウイルス量100KIU/ml以上のいわゆる難治例については2004年12月にpeg-IFN α -2bとリバビリン併用療法が開始され、著効率40～50%と従来を上回る成績が報告されている。当院でも併用療法を導入して約1年が経過しており、今回その現状について治療効果及び副作用の面からの解析結果を報告する。

B. 研究方法

2004年12月から2005年11月の約1年間に長崎医療センターにてpeg-IFN α -2b・リバビリン併用療法を導入したserogroup1型もしくはgenotype1bでウイルス量100KIU/ml以上のC型慢性肝炎および肝硬変患者の92

A. 研究目的

C型慢性肝炎の治療においてgenotype1b

名を対象とした。内訳は男性54名、女性38名で平均年齢が 55.6 ± 9.1 (22~70) 歳。慢性肝炎79名で肝硬変13名、初回治療が43名で再治療が49名であった。

対象群の年齢分布、治療前の線維化、開始時の体重当たりのpeg-IFN α -2b量、1日当りのリバビリン量を図に示す (図1、2)。

C. 研究結果

1. 治療成績

まだ治療終了後6ヶ月を経過していないので正式な治療効果判定はできないが、各症例毎に治療経過中におけるHCV-RNA陰性化

の有無を治療効果として判定した。治療開始から4週、12週、24週、48週経過した症例についてのそれぞれの時点でのHCV-RNA陰性化率とHCV-RNAが陰性化した時期を図3に示す。HCV-RNA陰性化率は24週経過した49例では55%であった。48週経過した時点での陰性化率は22%と低かったが、48週経過した症例は9例と少なく6例は中止した症例が含まれている。HCV-RNAが陰性化した時期については12週目が多いものの24週で初めて陰性化した症例も8例含まれていた。

次にHCV-RNA陰性化の時期と背景因子について検討した (表1)。陰性化した症例の中では年齢が若く、初回治療で治療前のウイルス量が少ない症例が早期に陰性化しやすい傾向がうかがえた。さらに若年と高齢、線維化の軽い群と進行した群に分けて陰性化率を検討した (表2)。途中経過のため陰性化率自体は今後増加することが予想されるが、現時点では年齢および線維化のHCV-RNAの陰性化への明らかな影響はみられなかった。

図1. 年齢分布と線維化

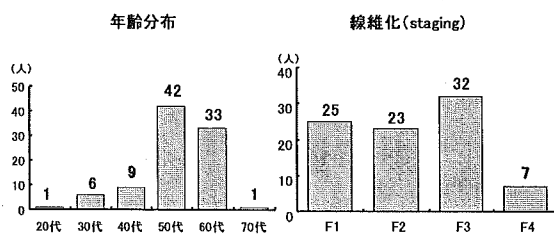


図2. 開始時のペグイントロン量(体重当たり)とリバビリン量

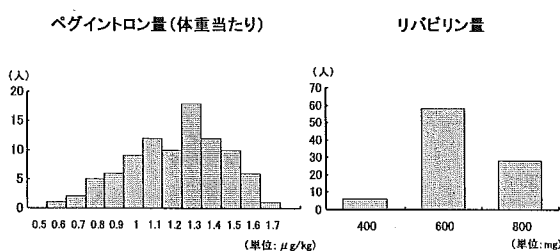


図3. HCV-RNA陰性化率と陰性化時期

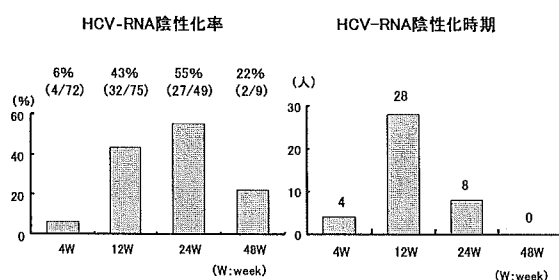


表1. HCV-RNA陰性化時期と背景因子

	4週陰性	12週陰性	24週陰性	陰性(合計)	陽性
平均年齢	52.8±8.2	54.4±11.2	57.3±8.5	54.8±10.3	56.2±8.1
臨床診断CH	4	25	7	36	43
LC	0	3	1	4	9
初回治療	3	12	2	17	26
再治療	1	16	6	23	26
線維化F1	0	6	2	8	17
F2	3	8	3	14	9
F3	1	11	2	14	18
F4	0	2	1	3	4
生検無し	0	1	0	1	4
平均ウイルス量 (KIU/ml)	338±429	1379±967	2069±1543	1396±1121	2018±1377
平均PEG開始量 (μg)	75±19.1	83.6±16.4	72.5±25.5	80.5±18.8	70.9±18.1
平均リバビリン量 (mg)	650±191.5	664.3±109.6	625±128.2	655±119.7	642.3±107.3

表2. 線維化と年齢からみたHCV-RNA陰性化率

	線維化	
	F1-2	F3-4
年齢<60	13/33 (39%)	11/24 (46%)
年齢≥60	9/15 (60%)	6/15 (40%)

表3. 治療を中止した17例の内訳

原因	人数	治療期間(週)
HCV-RNA陽性	9	13~37
精神症状	3	16、21、29
発癌(HCC)	2	29、37
食欲不振	1	19
倦怠感	1	21
感染性肝嚢胞	1	17

表4. ペグイントロンを減量した20例の内訳

原因	人数
好中球減少	11
血小板減少	3
倦怠感・食欲不振	3
咳嗽	1
頭痛・筋肉痛	1
貧血	1

2. 副作用

治療を中止した症例およびpeg-IFN α -2bを途中で減量した症例の内訳を表3、4に示す。中止例の精神症状はうつ状態であった。減量例では好中球や血小板の減少を理由に減量する例が多かった。好中球減少にてpeg-IFN α -2bを減量した症例と非減量例との比較を表5に示す。開始時の体重当りのpeg-IFN α -2b量は2群間での差はなくむしろ開始時の白血球と好中球の数が影響していることを示す結果となった。

リバビリンについては、減量した16例の内、倦怠感で減量した1例以外はすべて貧血が原因であった。リバビリン減量例と非減量例との比較を表6に示す。2群間では開始時のヘモグロビン、体重当りのリバビリン量で有意差を認めなかった。

D. 考察

peg-IFN α -2b・リバビリン併用療法の当院における治療成績は、24週終了時点でHCV-RNAの陰性化が55%であり、治験のデ

表5. 好中球減少にてペグイントロンを減量した例と非減量例の比較

	減量例(n=11)	非減量例	p
年齢(歳)	53.2 \pm 13.5	55.6 \pm 8.6	0.43
開始時PEG量(μ g)	63.6 \pm 12.9	75.5 \pm 19.7	0.057
開始時PEG/体重(μ g/kg)	1.2 \pm 0.3	1.2 \pm 0.2	0.663
開始時白血球数(μ l)	3827 \pm 809	5139 \pm 1514	0.006
開始時好中球数(μ l)	1618 \pm 589	2535 \pm 893	0.001
減量時白血球数(μ l)	2636 \pm 781		
減量時好中球数(μ l)	687 \pm 198		
減量までの期間(週)	1~28週(1週:7人、2~4週:4人、5~8週:5人、9~28週:4人)		
線維化(減量例のみ)	F1(4)、F2(2)、F3(5)		

表6. リバビリン減量群と非減量群の比較

	減量群(n=16)	非減量群(n=76)	p
年齢(歳)	58.6 \pm 5.5	54.9 \pm 9.6	0.143
治療前Hb(mg/dl)	14.2 \pm 1.1	14.5 \pm 1.3	0.345
減量時Hb(mg/dl)	10.7 \pm 2.0		
減量までの治療期間(週)	2~17(平均6.8 \pm 5.0)		
リバビリン開始量/体重(mg/kg)	11.1 \pm 1.2	10.4 \pm 1.5	0.138

ータにある24週での陰性化率75%と比較してやや劣ることから最終的な著効率も治験の47%を下回ることが予想される。これには当院において図1に示すような線維化の進んだ症例が多いことが原因と考えられたが、表2で示したように現時点では年齢と線維化で分けて陰性化率を調べた結果では明らかな差は出ていない。しかし途中経過の症例が多いことや4週で陰性化した4例のうちの3例が60歳未満で線維化がF2以下であったことから年齢と線維化のHCV-RNA陰性化やSVRに与える影響については更なる検討が必要と思われた。また早期に陰性化する症例においては治療前のウイルス量が少ない傾向を示し、治療前のウイルス量と陰性化の時期との関連性の有無についても今後明らかにする必要があると思われた。

さらに今後の課題として、現在のHCV-RNAの定量及び定性を用いた判定では開始後24週目で初めてウイルスが陰性化した症例の中からも著効する症例があり早期での治療効果予測が困難である。そのため、今後

より測定レンジが広く感度の高いHCV core 関連抗原を用いて早期に治療効果を予測する方法について検討する予定である。

副作用に関してpeg-IFN α -2bについては結果に示したように白血球数4000以下、好中球数2000以下では投与量に注意が必要である。またリバビリンについては開始前のヘモグロビン値や体重当りのリバビリン量による影響は明らかでなく、クレアチニンクリアランス、リバビリンの全身クリアランス (CL/F) 等の腎機能による影響についても検討する必要があると考えられた。

E. 結論

経過観察期間が不十分で正式な判定はできないながら、peg-IFN α -2b・リバビリン併用療法により治療開始後24週の時点で高いHCV-RNA陰性化率が得られたことより高い利用効果が期待できる。しかし、貧血や好中球減少といった副作用の出現がみられるため、副作用の出現なく安全に投与する方法や早期に治療効果を判定できる方法を開発する必要性があることが明らかとなった。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし。
2. 学会発表
なし。

G. 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

肝硬変に対する治療に関する研究

B型慢性肝疾患に対するラミブジン治療の現状

分担研究者 古賀 満明 国立病院機構嬉野医療センター 院長

研究要旨 B型慢性肝疾患に対する治療としてLamivudine (LMV) + Adefovir-dipivoxyl (ADV) 併用療法、LMV-Interferon (IFN) sequential療法 (LIST) の治療成績を検討した。YMDD変異出現後の肝炎の増悪 (breakthrough hepatitis : BTH) に対してLMV+ADV併用療法は2年以上の投与で良好な経過が得られた。LISTはF2以下の症例ではLMVの短期離脱を試みる上で有用な治療法であると考えられた。

研究協力者

長岡進矢 国立病院機構長崎医療センター
大黒 学 国立病院機構長崎医療センター
八橋 弘 国立病院機構長崎医療センター
玻座真博明 国立病院機構嬉野医療センター

A. 研究目的

B型慢性肝疾患に対する治療として、1) 長期間の肝炎沈静化を目的とするLMV単独療法、LMV+ADV併用療法、2) 短期間での薬剤からの離脱を目指すLMV-IFN sequential療法 (LIST) の治療成績を検討した。

B. 研究方法

(対象)

当院にてLMVを投与したB型慢性肝疾患は219例、男性159例、女性60例、年齢(中央値)50歳、慢性肝炎88例、肝硬変68例、肝癌合併例53例、HBe抗原陽性137例、LMV開始前のALT値(中央値):182IU/l、HBV-DNA量(中央値):7.2logcopies/mlである(図1)。YMDD変異出現例57例のうち36例にADV:10mg/日を追加投与した。LIST

はHBe抗原陽性症例24例(男性:17例、女性:7例)におこなった。年齢(中央値):40歳、治療前ALT値:393IU/l、HBV-DNA量(中央値):7.9logcopies/ml。LMVを1年以上投与した症例119例のYMDD変異出現率を検討した。

(方法)

LMV+ADV併用例の治療後24、48、72、96週におけるALT正常化率、HBV-DNA陰性化率(<2.6logcopies/ml)、HBV-DNA低下量を検討した。LIST症例のT1(IFN開始時)、T2(IFN終了時)、T3(IFN終了6ヶ月後)におけるALT正常化率、HBV-DNA陰性化率、HBe seroconversion (S.C) 率に関して検討した(図2)。

図1. LMV投与症例の経過 (n=219)

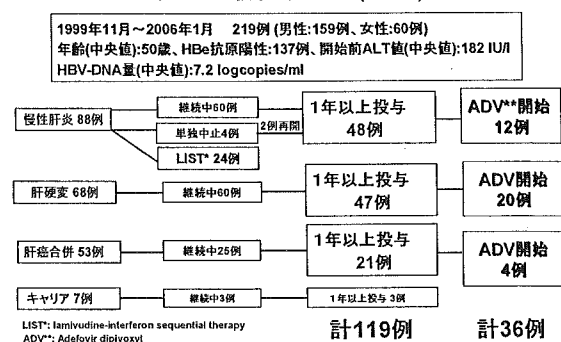


図2. LIST (LMV-IFN Sequential Therapy)症例の背景 (n=24)

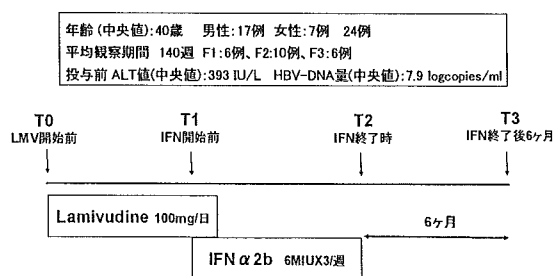
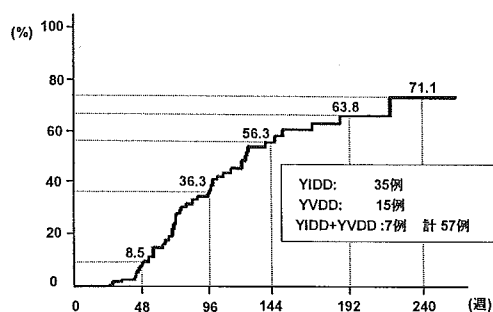


図3. LMV 1年以上投与症例におけるYMDD変異累積出現率 (n=119)



C. 研究結果

HBV-genotypeは全例Cであった。LMV投与後のYMDD変異累積出現率は1年:8.5%、2年:36%、3年:58%、4年:64%、5年:71%であった(図3)。ADV追加前のALT値(中央値)は102IU/L、HBeAg陽性:18例、HBV-DNA量(中央値)は7.2logcopies/ml。併用開始後1年でのALT正常化率は80%(16/20例)、HBV-DNA陰性化率(Amplicor法)は55%(11/20例)であった。2年以上投与中の9例は全例ALT正常化、HBV-DNA陰性化(Amplicor法)がみられている。S.Cは2/18例(11%)にみられた(図4)。LIST症例の治療終了後6ヶ月時点(T3)でのALT正常化率は50%(8/16例)、HBe S.C率、HBV-DNA量5.0logcopies/ml以下の率はいずれも44%(7/16例)であった(図5)。治療終了後F3症例6例中の2例に黄疸が出現した。

図4. LMV+ADV投与例96週間の治療成績 (n=36)

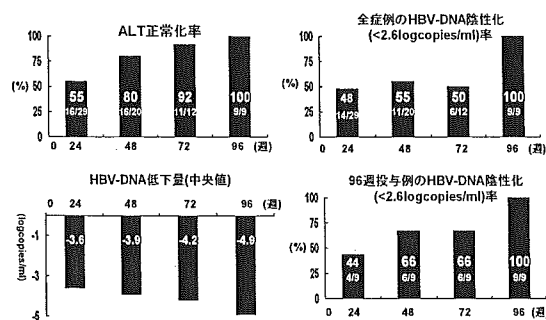
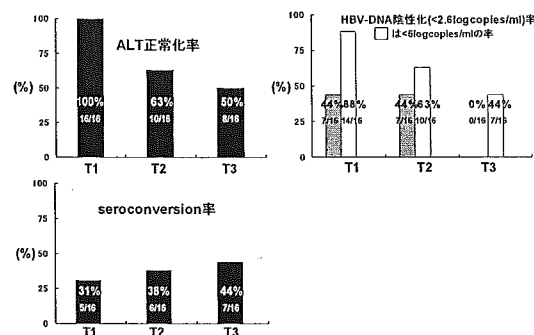


図5. LIST(LMV-IFN Sequential Therapy)症例の治療成績 (n=24)



D. 考察

YMDD変異ウイルスによるBTHに対するLMV+ADV併用療法により併用開始後2年以上経過した9例全例でALT正常化、HBV-DNA陰性化が得られている。経過中のウイルス量低下が比較的緩徐なこともあり、今後2年経過でもHBV-DNAが陰性化しない症例がみられる可能性があるが、いずれの症例も持続的なHBV-DNA量の低下が認められており、明らかな副作用もみられていないことから、LMV+ADV併用療法はBTHに対する安全かつ有効な治療法であると考えられた。非代償性肝硬変に関してはBTH後に開始しても肝不全に陥る症例があり、肝機能障害を認める前にviral breakthroughを確認した時点でADVを開始すべきである。LIST療法はIFN24週投与に先行して、20週間LMVを投与することにより、従来のIFN単独療法よりも高いS.C率を認めた。F3以上

の症例においては治療終了後に発黄する症例もあり、核酸アナログの長期投与による肝炎沈静化を目指す方がよいと考えられた。

E. 結論

1) LMV+ADV併用療法は2年以上経過例において良好な治療効果をもたらす。2) LISTはF3以上の進行例では発黄を誘発する可能性があるも、F2以下の症例に対してはLMV離脱が可能で約40%のSCが期待できる。3) F3以上のB型慢性肝疾患進行症例にはLMV、LMV+ADVといった核酸アナログ薬の長期投与による確実な肝炎の鎮静化をはかる一方、若年ないしF2以下の症例では、IFNを中心とした抗ウイルス療法を用いて肝炎の治療を目指した治療法を選択すべきである。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

なし。

G. 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

肝硬変に対する治療に関する研究

当院でのB型慢性肝疾患ラミブジン治療例の予後
：発癌・肝癌再発、（自然経過例・IFN治療例との比較も含めて）

分担研究者 袖山 健 国立病院機構中信松本病院 副院長

研究要旨 B型慢性肝疾患へのラミブジン投与が、肝硬変症のような進展例で発癌を有意に抑制しているか当院の73例で検討し、また過去のIFN単独治療例を無治療例と比較した成績を参照し、評価した。肝細胞癌治療後の例を除く症例で検討した。HBe抗原陽性22例では1例（4.5%）で肝細胞癌が新規発生した。本例はYMDD変異株出現例であった。HBe抗原陰性46例では、肝細胞癌の新規発生は、4例（8.7%）で、ラミブジン投与開始より1～2年と早期であった。また、4例中2例が肝硬変の例であり、他も治療開始時61歳と高齢であった。この群での発癌は全例治療開始より2年以内であり、それ以後の新規発生は今のところ認めていない。今回の成績より、肝硬変例でもラミブジン投与開始より数年間以上安定した時期があれば、発癌抑制効果が期待できることが示唆される。また、これはHBeAg陰性例で著明で、十分な期間のHBV増殖抑制が、重要であることが示唆される。

研究協力者

小林 正和 国立病院機構中信松本病院

A. はじめに

B型慢性肝疾患へのラミブジン投与の保険認可から約5年が経過した。HBV増殖抑制・肝機能改善・進展抑制が期待され、治療の目標は、HBe抗原陰性化・HBV-DNA増殖抑制による肝炎の沈静化であり、進展防止を介して発癌抑制効果も期待される。肝硬変症への投与も認められ、発癌を含む進展予防の実態に興味を持たれる。しかし、投与中止後の再燃や、長期投与に伴う変異株の出現などの問題がある。また、肝硬変症のような進展例で特に重要である発癌を有意に抑制しているかは必ずしも明らかではない。

今回、当院におけるラミブジン投与例を集

計し、その経過・有効性と、治療の限界や発癌率を検討した。また、ラミブジン投与例での成績を評価する比較対照として、過去のB型慢性肝疾患例におけるインターフェロン（IFN）単独治療例および無治療例での発癌率を検討した。

B. 目的

ラミブジン投与がB型慢性肝疾患へ開始されてから約5年が経過した。本治療は、HBV増殖抑制・肝機能改善・進展抑制があり、この結果発癌抑制効果も期待される。しかし、その詳細は必ずしも明らかではない。そこで、B型慢性肝疾患、特に肝硬変症へのラミブジン投与が、肝細胞癌の発現を抑制しているか否かを検討した。

C. 対象および方法

対象は、表1に示す3年間以上ラミブジン（商品名Zefix）を投与したB型慢性肝疾患73例である。慢性肝炎53例（うち肝癌治療後1例）、肝硬変20例（うち肝癌治療後4例）で、表1にHBeAg陽性・陰性別に示した。この73例について、ラミブジン投与の状況、また肝細胞癌再発例数および肝細胞癌新規発生の状況を、HBeAg陽性・陰性別および慢性肝炎・肝硬変別に比較検討した。慢性肝疾患の診断は、肝生検ないし画像診断により行い、肝細胞癌の検出は、年2から3回以上の超音波検査および1~2回以上のCT検査によった。HBVマーカーは、HBs抗原・抗体およびHBe抗原・抗体はEIA法で、HBV-DNAはb-DNA法およびTMA法・PCR法で施行した。ラミブジン耐性HBV株（YMDD変異株）は、HBV-DNAのsequence法によった。HBV-DNAのYMDD変異株出現例では、トランスアミナーゼ変動の出現を認めた例に対しては、アデフォビル（商品名ヘプセラ）をラミブジンに追加投与した。

表1. 対象:ラミブジン投与B型慢性肝疾患73例
(2000年12月から2003年1月開始)

HBe抗原	陽性	陰性
性別 (M:F)	20:4	40:9 例
平均年齢;	50.6	47.0 歳
疾患;		
慢性肝炎 (肝癌治療後)	17 (1)	36 例 (0)
肝硬変 (肝癌治療後)	7 (1)	13 例 (3)

表2. HBeAg陽性慢性肝疾患からの発癌
—IFN治療例と無治療例の比較

	IFN治療例	無治療例
N=	107	313
経過観察 (平均)	7年 ≤ 7~16(11.5)	6.5年 ≤ 6.5~28(12.9)
年齢(平均) 歳	24~68(37.5)	23~70(38.6)
性(M:F)	88:19	251:62
肝組織 (F1:F2: F3)	22:58: 27	34:74: 205

また、このラミブジン投与例での成績を評価する比較対照として、B型慢性肝疾患の発癌率およびIFNによる発癌の抑制を評価するため、表2に示す、過去のB型慢性肝疾患例におけるインターフェロン（IFN）単独治療例107例および無治療例313例での発癌率を検討した。画像検査およびHBVマーカーは、同様に前述した方法によった。

D. 成績

1. ラミブジン治療例

1) ラミブジンを投与したB型慢性肝疾患73例における肝細胞癌の発生:

3年間以上ラミブジンを投与したB型慢性肝疾患73例では、肝細胞癌の発生を認めたのは9例のうち肝癌治療後の5症例からの再発は4例で、新規の発生は5例であった。これを表1に添って整理して表3に示した。

肝癌治療後の症例5例を除いた68例について、新規の肝癌発生の状況を表4に整理した。慢性肝炎52例からは3例（5.8%）、肝硬変16例からは2例（12.5%）であった。肝硬変例では、HBe抗体陽性例のみからの発生であった。

表3. ラミブジン投与B型慢性肝疾患73例での肝細胞癌の発生

HBe抗原 疾患;	陽性n=24 n → HCC発生	陰性n=49 n → HCC発生
慢性肝炎 (肝癌治療後)	17 → 1 (1) → 0	36 → 2 例 (0)
肝硬変 (肝癌治療後)	7 → 1 (1) → 1	13 → 5 例 (3) → (3)
HCC発生 (うち再発)	2 (1)	7 (3)

表4. ラミブジン投与 B型慢性肝疾患:68例
肝癌治療後の症例を除く68例でのHCC新規発生

HBe抗原 疾患;	陽性n=22 n → HCC発生	陰性n=46 n → HCC発生
慢性肝炎	16 → 1 (6.6%)	36 → 2 例 (5.6%)
肝硬変	6 → 0 (0.0%)	10 → 2 例 (20.0%)
HCC発生	1 (4.5%)	4 例 (8.7%)

2) HBe抗原陽性例・陰性例別の治療経過と肝癌の新規発生：

表5にHBe抗原陽性22例（肝癌治療後の例を除く）について、ラミブジン投与の推移、YMDD変異株の出現、アデフォビル追加投与について示した。この群22例での肝細胞癌の新規発生は、前肝硬変の慢性肝炎例からの1例（4.5%）のみで、発癌はラミブジン投与開始より4年で、YMDD変異は認めたがアデフォビル追加投与は行われていなかった。YMDD変異出現はラミブジン投与開始より2年で、経過中トランスアミナーゼ60～100前後の上昇を認めていたが、飲酒歴もあり十分な対応がなされなかった。

表6にHBe抗原陰性46例（肝癌治療後の例を除く）について、同様に経過を整理した。この群46例での肝細胞癌の新規発生は、4例（8.7%）で、全例治療開始より2年以内であり、それ以後の新規発生は今のところ認めていない。YMDD変異発生はこの発癌例4例では3例にみられたが、肝癌発生以前のYMDD出現は1例のみであった。なお、本群46例中、

表5. HBeAg陽性 22例の治療経過と新規発癌

投与中止可能例 継続	16例 6例	→	再投与 4例 6例
YMDD変異出現	9例	→	へブセラ投与 6例
HCC新規発生	1例； =53y/CH(PreLC)、 投与開始より 4年 96w(2y)で YMDD変異(I,V)出現 へブセラ投与(-)		

表6. HBeAg陰性 46例の治療経過と新規発癌

投与中止可能例 継続	18例 28例	→	再投与 12例 28例
YMDD変異出現	12例	→	へブセラ投与 6例
HCC新規発生	4例； 1.57y/LC, Tx開始より2年、24wで YDD変異(V)出現、へブセラ投与(+, 4y-) 2.61y/CH, Tx開始より1年、YDD変異(-), へブセラ投与(-) 3.52y/LC, Tx開始より2年、96wで YDD変異出現、へブセラ投与(-) 4.61y/CH, Tx開始より1年4m, 144wで YDD変異(IV)出現、 へブセラ投与(+, 3y-)		

YMDD変異出現をみたのは12例であり、うち肝障害発現が明らかな6例にアデフォビルを追加投与した。なお、この6例中2例は前述の発癌後の投与例であった。

2. IFN単独治療HBeAg陽性慢性肝炎例と比較対照：

1) IFN単独治療を施行したHBeAg陽性慢性肝炎例からの発癌：

図1に、IFN単独治療を施行したHBeAg陽性慢性肝炎107例からの発癌の様相を、IFN治療効果（HBeAg消失の有無）別に示した。無効例で多く発癌し、組織学的に進展した例からの発生で、かつ肝硬変へ進展後に発癌していることが示唆される。

2) HBeAg陽性慢性肝炎例におけるIFN治療の有無と肝細胞癌の発生：

表7に、IFN単独治療HBeAg陽性慢性肝炎107例と、無治療で経過観察したHBeAg陽性慢性肝炎313例における肝細胞癌の発生状況を、組織進展度別に示した。無治療例では30%に発癌し、F3の症例で38%と高率であった。一方、IFN投与例では、13%と低率ではあるが、F3の症例で37%と無治療例での発癌に近い発生率であった。

これを図2に、IFN治療例と無治療例について、当初の組織進展度別に、発癌の推移を示した。これで見ると、IFN治療での有意な効果は見いだせない。

図1. IFN治療例のHCC発生 107例 → 14例(13.1%)

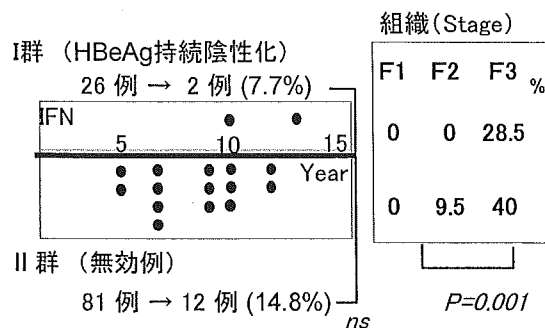


表7. HCC発生の比較:IFN治療例 vs 無治療例

	IFN治療	無治療	
n=	107	313	
HCC発生			
Total	14 (13.1)	94 (30.0)	$P<0.0001$
F1	(0)	(11.8)	ns
F2	(6.9)	(16.2)	$p=0.085$ ns
F3	10/27 (37.0)	78/205 (38.1)	ns

(): %

図2. 発癌の推移:無治療例との比較

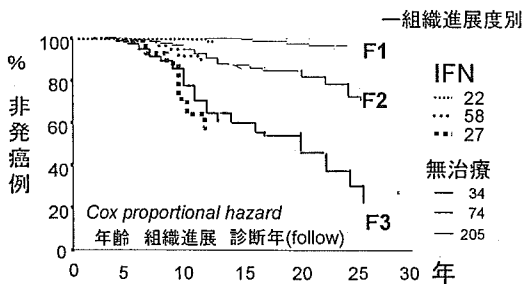


図3. F3の症例における発癌の推移 Kaplan-Meier

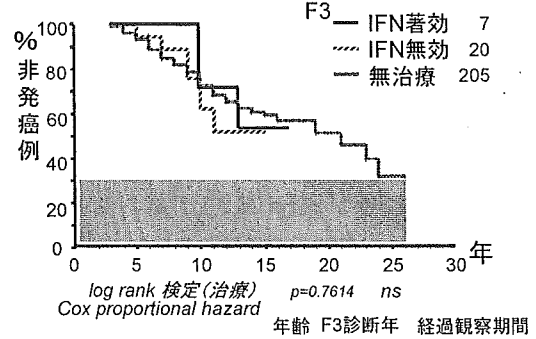


表8. 発癌に対するIFN治療の影響

B型慢性肝炎F3

Cox proportional hazard

治療の因子 → 時間依存の共変量として解析.

-2LL=894 Chi-Squa.=5.9, $p=0.0782$

変数	P	R
IFN治療	0.0577	-0.0422
(時間依存)治療因子	0.0642	0.0398

IFN治療の影響は、時間依存の傾向がある。 ns

3) 組織進展度F3の症例でのIFNによる発癌の推移:

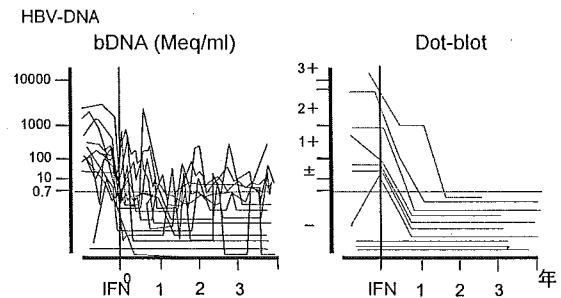
図3のごとく、組織進展度F3の症例について、IFN治療例と無治療例の発癌の経過をKaplan-Meier法・Cox比例はザードモデル等で解析した。その結果、表8に示すごとく、IFN投与は時間依存の治療因子として効果を発現している傾向を示した。図3のごとく、IFN治療後10年間以内は、IFN投与は発癌抑制に寄与している可能性が示唆された。

4) IFN治療でHBeAg消失例のHBV-DNAの推移:

IFN治療でHBeAg消失例のHBV-DNAの推移を図4に示した。HBeAg消失にも関わらずHBV-DNAがb-DNAでも検出され(当然TMA、PCRでも検出され)る症例からは、肝細胞癌の発現が認められた。詳細は省くが、HBeAg消失後もHBV-DNAが出没する例で発癌がみられる。一方、持続陰性例での発癌は有意に少ない。

図4. HBeAg消失例のHBV-DNA推移:

b-DNA vs. Dot-blot



E. 考案およびまとめ

今回、ラミブジン投与を施行したB型慢性肝疾患について、肝細胞癌の発生について検討した。ラミブジン投与前に肝細胞癌の治療を受けていた5例からの再発は4例であり、残念ながら高率であった。今回の肝細胞癌の治療後のラミブジン投与例では、ラミブジンの肝癌再発抑制は十分とはいえない結果であった。

このラミブジン投与前に肝細胞癌の治療を受けていた5例を除外した68例について、新規の肝細胞癌の発生について検討した。

HBe抗原陽性22例では、前肝硬変例1例(4.5%)からの発癌のみであった。本例では、発癌はラミブジン投与開始より4年も経過していたが、ラミブジン投与開始より2年でYMDD変異を認め肝障害を伴ったが、阿德フォビル追加投与は行われていなかった。YMDD変異株出現と肝障害持続が発癌に関与したか、その関連は判定しがたいが、飲酒歴とも合わせ興味を持たれるところではある。一方、HBe抗原陰性46例では、肝細胞癌の新規発生は、4例(8.7%)で、ラミブジン投与開始より1~2年と早期であった。また、2例が肝硬変、他の慢性肝炎例もラミブジン投与開始時61歳と高齢であった。発癌より先にYMDD変異株が出現したのは、1例のみであった。また、ラミブジン投与開始より2年経過以降に新規の発癌は認めていない。なお、YMDD変異出現の12例中肝障害発現が明らかかな6例に阿德フォビルを追加投与しているが、うち発癌例の2例では、発癌を認めて1~2年以後の追加投与であった。この状況より、この群の発癌は、ラミブジン投与開始以前に起因するラミブジンの効果発現以前の発癌や投与開始後間もない発癌の契機に強く依存していることが示唆される。今回検討した多くの症例では、ラミブジン投与開始より5年程度の経過しかないのに、現時点での評価は時期尚早ではあるが、HBeAg陰性例では肝硬変例でもラミブジン投与開始より数年間に以上安定した時期があれば、発癌抑制効果が期待しうる可能性が示唆される。また、HBeAg陽性例では、HBV-DNAを抑制しつつ進展を阻止し、かつあまり進展しない慢性肝炎の時期にHBeAg陰性化を図ることが寛容であると推察される。もちろん、HBeAg陰性化後も、組織学的進展度および年齢に応じてラミブジン投与や阿德フォビルの追加を十分に行うことが必要であることも示唆される。

今回対照にしたIFN治療HBeAg陽性B型

慢性肝炎例および無治療HBeAg陽性B型慢性肝炎例からの肝細胞癌発生の状況を参照すると、肝硬変に進展しないうちにHBV-DNAを抑制しうる治療をすることが重要であることが示された。さらに、HBe抗原陰性のB型肝炎では、3年間以上できるだけ長期にわたるHBV-DNA抑制を行うことが、新規発癌抑制に有用であることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

2005年度国立病院学会。

G. 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

肝硬変に対する治療に関する研究

国立病院機構病院・ナショナルセンターにおける肝細胞癌の予後に関する研究（第二次）

分担研究者 林 茂樹 国立病院機構災害医療センター 副院長

研究要旨 第一次肝疾患死亡者調査（1996～2000年）による3,277例のうち、肝細胞癌（HCC）症例を毎年一定数以上報告した9施設について、HCC予後の年次変化及び施設間較差を検討したところ、全国レベルではHCC予後は年々改善していたものの、一定の施設間較差を認めたため、第二次調査によりこの較差是正に向けての取り組みが必要と考えられた。

A. 研究目的

平成16年度発足した独立行政法人国立病院機構においては、臨床評価指標により各施設の臨床活動機能の評価が行われることとなったが、肝疾患も対象疾患の一つに挙げられている。本研究は、肝疾患死亡者全員を死亡年に登録することを通じて、肝疾患予後の改善に寄与する因子を見出そうとするものである。

B. 研究方法

2001年1月1日～2005年12月31日の期間に死亡した肝疾患患者全員を、肝疾患死亡者調査登録票（別紙参照：患者属性、診断名、診断日、成因、治療、JISスコア、病理解剖、死因、特記事項）により、on-line（サーバーは国立生育医療センター内）または文書にて（文書報告先：国立病院機構災害医療センター）報告する。また、施設における肝疾患死亡者数と全死亡者数を同様に報告する。

上記報告に基づいて得られたデータを用いて、肝疾患死亡者数が全死亡者数に占める割合（全国、各施設）及び肝疾患特に肝細胞癌（HCC）患者の予後に影響する因子を検討する。

（倫理面への配慮）

国立病院機構災害医療センター倫理審査委員会に本研究内容を付託したところ、承認との結果を得ている。

C. 研究結果

第一次調査の研究結果（1996～2000年）

登録された肝疾患死亡者3,277例のうち、HCC症例を毎年一定数以上報告した9施設（東北A、関東B・C、中部D、近畿E、中国F、九州G・H・I）の症例の中からHCC診断後死亡までに30日以上生存した911症例を対象として解析したところ、

1) 全患者のHCC診断後生存日数：1996～2000年の全期間では 871 ± 840 （平均±標準偏差）であった。これを1996年から年度別にみると、 728 ± 758 、 696 ± 722 、 808 ± 754 、 990 ± 883 、 1016 ± 936 と有意に延長していた（ $P < 0.001$ ）。

2) 施設別のHCC診断後生存日数：A 614 ± 619 ；B 928 ± 1005 ；C 776 ± 744 ；D 805 ± 771 ；E 809 ± 770 ；F 807 ± 865 ；G 950 ± 802 ；H 982 ± 833 ；I 974 ± 899 で、A対G、H、I；C対H；F対H、I間に有意差を認めた。

3) 前期・後期における平均生存日数の変

化：B 735対1096 (P=0.069)；E 572対992 (P=0.0065)；F 592対1022 (P=0.0035) に改善あるいは改善傾向を認めた。

4) HCC診断後生存日数の寄与因子(オッズ比[95%信頼区間]を表示)：a) HCC成因(対HBV)：HCV 0.652[0.526-0.810]；アルコール 0.579[0.362-0.924] b) HCC診断時年齢(1歳上昇毎)：1.019[1.009-1.030] c) HCC治療法(対肝動脈塞栓療法)：手術 0.448[0.299-0.672]；治療2種類 0.551[0.459-0.661]；治療3種類以上 0.312[0.229-0.419] d) 死亡年度(対前期)：後期0.721[0.615-0.844] e) 施設(対東北A)：関東B 0.579[0.403-0.831]；関東C 0.590[0.403-0.864]；中部D 0.593[0.379-0.928]；九州G 0.670[0.463-0.970]；九州H 0.546[0.384-0.776]の5因子が検出された。

第二次調査参加施設

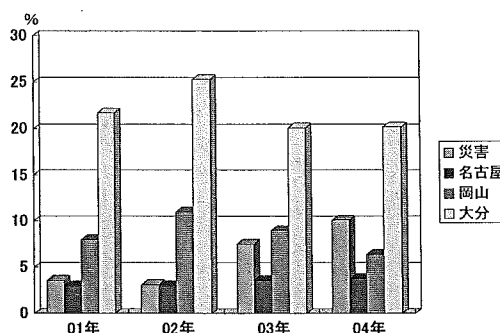
札幌、西札幌、道北(以上北海道)、岩手、仙台、西多賀(以上東北)、霞ヶ浦、栃木、沼田、西群馬、西埼玉中央、習志野、国際医療、東京医療、東京災害医療、東京、相模原、横浜医療、松本、長野、中信松本(以上関東信越)、天竜、豊橋、名古屋、金沢(以上東海北陸)、紫香楽、福井、京都、南京都、舞鶴、大阪医療、大阪南、神戸(以上近畿)、岡山医療、福山、呉医療、大竹、下関、岩国(以上中国)、善通寺、高知(以上四国)、小倉、九州医療、長崎医療、嬉野医療、川棚、熊本、大分医療(以上九州)の49施設から本研究参加の回答を得た。2006年1月時点における施設別報告数は下表の通りである。

施設別報告数
(2006年1月時点)

施設名	2001年	2002年	2003年	2004年	他(2005)	計
西札幌	11	8	14		1	34
岩手	1		1			2
西埼玉				17		17
東京	2	14	16	26	29	87
災害医療	12	9	29	34	3	87
相模原医療	36	36	31	11		114
名古屋医療	20	22	26	27		95
金沢医療	19	33	17	34	8	111
福井	11	5	1	1		18
紫香楽			1			1
岡山医療	15	27	24	18		84
呉医療	20	16	27	25		88
関門医療	34	35	21			90
善通寺	7	10	9			26
小倉				2	1	3
九州医療	33	24	54	40	1	152
大分医療	48	45	32	41		166
計	267	270	287	267	11	1102

また、災害医療、名古屋医療、岡山医療、大分医療4施設における年度別の総死亡者に占める肝疾患死亡者割合は下図の通りであり、施設(地域)により大きな差があることが明らかとなった。

施設別肝疾患死亡者割合



一方、災害医療の2003～2004年死亡者に関する検討では、HCC診断後6ヶ月以内の死亡者割合が60～70%と高いこと、LC死亡者割合が35～45%と高いこと、アルコール性LCの割合が40～50%と高い特徴が示された。

D. 考察

第一次肝疾患死亡者調査(1996～2000年)の結果から、HCC診断後の予後は全国レベルで改善されていることが確認された。各施設は地域の基幹病院として肝臓病専門医が診療を担当しているものの、施設間でHCCの予後に差が生じている要因として、HCC成因の地域差ならびにHCC治療法の選択規準のばらつきに起因する可能性が示唆された。そこで、第二次肝疾患死亡者調査においては、調査票項目にHCC初回治療時のJISスコア(Kudo M:Hepatology 40:1396-1405)を加えることとした。このJISスコアはHCCの予後を判定する上で極めて有用な指標とされているものである。2001年～2005年に関する死亡者調査から、有用な情報が得られることが大いに期待される。

また、施設が位置する地域の特性を把握し

て有効な施策を立案することが重要と考えられた。

E. 結論

国立病院機構病院・NCにおける肝細胞癌患者の予後は年々改善されているものの、一定の施設間較差があることが明らかとなった。第二次調査においては、この施設間較差を縮めるために必要な提言が得られることが必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sawada K, Masaki N, Hayashi S, Zeniya M, Ishikawa T, Takahashi H, Ohnishi K, Fukunaga K, Hara N, Yamamoto T, Hada T, Toda G.

Immunomodulatory effects of selective leukocyteapheresis as a new adjunct to interferon- α 2b plus ribavirin combination therapy: a prospective study in patients with high plasma HCV viraemia.

J Viral Hepatitis 12(3):274-282, 2005.

- 2) Jutavijittum P, Jiviriyawat Y, Yousukh A, Hayashi S, Toriyama K.

Evaluation of a hepatitis B vaccination program in Chiang Mai, Thailand.

Southeast Asian J Trop Med Public Health 36(1): 207-212, 2005.

2. 学会発表

なし。

G. 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

肝硬変に対する治療に関する研究

国立病院機構九州医療センターにおけるC型慢性肝炎に対するインターフェロン治療成績
F1、2症例とF3、4症例における比較検討

分担研究者 酒井 浩徳 国立病院機構九州医療センター 消化器科医長

研究要旨 当院において2000年1月1日から2005年12月31日の間にC型慢性肝炎患者267例（男性168名、女性108名）に対してIFN単独治療、IFN＋リバビリン併用療法、PEG-IFN α 2a、PEG-IFN α 2bリバビリン併用療法を導入して、治療後効果判定、治療中断例、中断例の背景について検討した。IFN単独治療、IFN＋リバビリン併用療法での治療中断率は約8%であった。中断例にはうつ病や自己中止例が目立った。PEG-IFN治療では自己免疫性肝炎発症例があり、今後も注意すべきと考えられた。また、治療効果と肝組織との関連を検討したが、肝線維化の進展に伴いSVR率が低下することが示唆された。

共同研究者

国立病院機構九州医療センター
福泉公仁隆、藤野 達也、後藤 和人、
宮原 稔彦、武元 良祐、西 秀博、
崎山裕美子、有村英一郎

A. 研究目的

C型慢性肝疾患はC型肝炎ウイルスを完全に排除する事により根治が期待される疾患である。ウイルス排除の結果、炎症が鎮静化するだけでなく肝線維化の改善、肝細胞癌の発生率の低下、生命予後の改善などが示されている。1992年にC型肝炎に対するインターフェロン（IFN）治療が開始され、この10年間の臨床経験により主要な効果予測因子も明らかとなりインターフェロン治療の標準的治療法は確立した観がある。

しかし、IFN単独治療を行ってもウイルス排除が期待できるのは30～40%の症例に過ぎず、治療効果は決して満足できるものでは

なかった。C型肝炎患者の約70%を占めるgenotype 1b、特にその中でも高ウイルス群の著効率は10%に満たず、これら過半数を占める無効症例に対する治療法の確立が急がれるところである。平成13年12月から、IFNとリバビリンとの併用療法、コンセンサスIFNによる治療が開始され4年が経過した。さらに平成16年12月からはPEG-IFNとリバビリンによる併用治療が開始されている。

C型肝炎に対するIFN治療は、これまで行ってきたIFN単独療法だけでなく、これから新しい治療法を含めた多くの治療法の中から患者に応じた最適な治療法の選択が必要な時代となった。そのためにはそれぞれの治療法の正しい評価が不可欠である。開始して4年が経過したIFN＋リバビリン併用療法はその評価を行う時期となっている。

2004年12月より1b高ウイルス群に対する治療はPEG-IFN＋リバビリン併用療法が標準治療となっており、SVRは約50%であり、

従来の治療法に比して高くなっている。

今回、当院において2000年1月よりIFN治療を行った症例の治療成績、治療中止、中断例の背景、IFN治療前に肝生検を実施した症例での肝線維化と治療効果との関連について検討する。

B. 研究対象および方法

当院において2000年1月1日から2005年12月31日の間にIFN単独治療、IFN+リバビリン併用療法、PEG-IFN、PEG-IFNリバビリン併用療法を導入したC型慢性肝炎患者267例（男性168名、女性108名）を対象とした。投与終了6ヶ月後のウイルス消失例を著効群（SVR）、それ以外を非著効群（NSVR）とした。IFN単独治療、IFN+リバビリン併用療法で中止脱落例を除き治療効果判定可能であった166例について治療効果とHCV-RNA量、HCV genotype、肝組織（stage）との関連、中止脱落例の背景について検討を行った。PEG-IFN治療導入例19例、PEG-IFNリバビリン併用療法導入例68例については2005年12月31日時点で治療効果判定不能のため、早期ウイルス消失

（EVR）例（治療開始12週目のHCV-RNA陰性化またはHCV-RNA量が2log以上低下した例）について肝組織（stage）との関連を検討した。

PEG-IFNリバビリン併用療法前、治療開始3日目、1、2、4、12週目の血清を用いHCV-RNA定性、HCVコア抗原量（CLEIA法）を測定した。

C. 研究結果

1. IFN単独治療とIFN+リバビリン併用療法例の患者背景（表1）

表1に示すようにIFN単独治療群50例、IFN+リバビリン併用療法群130例であった。IFN単独治療群の中止脱落例は4例（8%）、IFN+リバビリン併用療法群では10例（7.7%）であった。肝組織のstageでは単独治療群ではF1、2（34例）、F3、4（10例）で、線維化進展例での治療例は少なかった。IFNリバビリン併用例ではF1、2（77例）、F3、4（42例）であったがF4 4例と少数であった。

SVR率はIFN単独治療群54%、リバビリン併用群55.9%を示した。

表1. IFN単独治療とIFNリバビリン併用療法の患者背景

治療法	IFN単独治療	IFN+リバビリン併用療法
治療導入時期	2000.1.31~2003.11.17	2002.1.10~2004.11.16
IFN導入症例数	50例	130例
男性：女性	31例：19例	79例：51例
年齢（mean±SD）	50.2±11.8才	51.2±11.7才
治療効果判定可能症例	48	118
治療中断例	4	10
評価不明	2	12
初回：再治療	48例：2例	94例：36例
HCV RNA量 （高（100KIU以上）：低）	26例：24例	106例：12例
Stage（F1：F2：F3：F4：NT）	26：12：8：2：2	50：27：38：4：11
genotype（1b：Non1b）	20例：30例	73例：57例
IFN種類	α 18例：α 2b 27例：コンセンサス 5例	α 2b+リバビリン
治療効果（SVR：NSVR）	26例：22例	66例：52例
SVR率	54.1%	55.9%

2. PEG-IFN治療とPEG-IFNリバビリン併用療法患者背景 (表2)

PEG-IFN投与例は19例 (男性12例、女性7例) であった。Genotype Ib以外が16例であった。PEG-IFNリバビリン併用治療例は68例 (男性39、女性29名)、平均年齢は63歳とやや高齢者が多かった。

3. IFN治療中断例の検討 (表3、4)

IFN単独治療群では、6例 (12%) の中断例を認めた。中断例と年齢、性、ウイルス量、肝組織 stage やウイルス側の genotype、

HCV-RNA量に関連は認めなかった。中止時期は投与4週間以降が多かった。中止理由はうつ病が3例、脳梗塞1例、他は自己中断例であった。

IFNリバビリン併用療法では、9例 (6.9%) の中断を認めた。8例は男性であった。中断時期も1ヶ月以降であった。中断理由はうつ病1例、65才男性が急性大動脈解離で死亡したが、治療前に循環器系疾患は認めなかった。

自己中断例は5例であった。1例は自己免疫性肝炎の発症を認め投与中止となった。

表2. PEG-IFNとPEG-IFNリバビリン併用療法の患者背景

治療法 (投与開始時期)	PEG-IFN	PEG-IFN+リバビリン併用療法
治療導入時期	2004.4.12~2005.9.21	2005.1.11~2005.12.7
IFN導入症例数	19例	68例
男性:女性	12例:7例	39例:29例
年齢 (mean±SD)	53.9±13.7	63±11.2才
治療中断例	2例	不詳
初回 : 再治療	17例:2例	45例:23例
HCVRNA量	高 (100KIU以上) : 低 9例:10例	高 (500以上) : 低 33:38
Stage (F0-1:F2:F3:F4:NT)	5:4:10:0	14:28:17:4:5
genotype (Ib:NonIb)	3例:16例	68例:0

表3. IFN単独治療群の中断例の検討

症例	年齢	性	治療回数	IFN種類	Genotype	ウイルス量	stage	中断時期	中断理由
1	36	男	初回	α 2b	1b以外	low	3	1ヶ月	うつ病
2	56	女	初回	natural α	1b	high	2	1ヶ月	うつ病
3	35	男	初回	α 2b	1b	high	3	17週	うつ病
4	53	男	初回	α 2b	1b以外	low	1	11週	脳梗塞
5	61	女	初回	natural α	1b以外	low	4	不明	不明 (自己中止)
6	22	男	初回	α 2b	1b	high	2	2週	自己中止

表4. IFNリバビリン併用治療中の中断症例

症例	年齢	性	IFN治療歴	Genotype	HCVRNA量	Stage	中断時期	中断理由
7	54	女	初回	1b	High	1	3ヶ月	うつ病で中断
8	42	男	初回	1b	High	1	4ヶ月	死亡 (事故)
9	39	男	再	1b	High	1	不明	自己中断
10	65	男	初回	2a	High	3	2ヶ月	死亡 (急性大動脈解離)
11	52	男	再	2b	High	3	1ヶ月	自己中断 (経済的理由)
12	55	男	初回	1b	High	なし	1ヶ月	自己中断
13	59	男	初回	1b	Low	4	1ヶ月	自己中断
14	30	男	再	2b	High	1	2ヶ月	自己中断
15	69	男	再	2a	High	2	5ヶ月	AIH発症

PEG-IFN治療中断例は2例であった。うつ病が1例、自己免疫性肝炎の発症により1例は中断となった。また、PEG-IFN治療終了後、SVR例で自己免疫性肝炎の発症を認めた。PEG-IFNリバビリン併用療法例でも自己免疫性肝炎の合併により中断となった。

4. IFN単独治療例の治療成績

Ib高ウイルス（HCV-RNA量100 KIU/ml以上）群でのSVR率は11例中1例 0.9%、Ib低ウイルス群では7例中4例（57.1%）、Ib以外で高ウイルス群13例中10例（76.9%）、Ib以外低ウイルス群15例中9例（60%）であった。治療効果と肝組織（stage）を検討した。F1、2群は36例、F3、4群9例でF3、4

例が少数であったが、治療効果に差を認めなかった（表5）。

5. IFNリバビリン併用療法の治療成績

Ib高ウイルス（HCV-RNA量100KIU/ml以上）群でのSVR率は63例中17例 26.9%、Ib低ウイルス群では5例中4例（80.0%）、Ib以外で高ウイルス群43例中38例（88.4%）、Ib以外低ウイルス群7例全例SVRであった。治療効果とHCV-RNA量と肝組織（stage）との関連を検討した。低ウイルス群は全例SVRであった。高ウイルス群、F1、2では64例中36例（56.3%）、F3、4例35例中16例（45.7%）と組織進展例ではSVR率は低くなった（表6）。

表5. IFN単独治療効果(SVR率)とHCVRNA量、肝組織(stage)との関連

HCVRNA量	High	10/19 (52.6)	2/5 (40.0)	12/24 (50.0)
	Low	10/17 (58.8)	3/4 (75.0)	13/21 (61.9)
stage		20/36 (55.5)	5/9 (55.6)	25/45 (55.6)
		F1-2	F3-4	

表6. IFNリバビリン併用療法の治療効果(SVR率)とHCVRNA量、肝組織(stage)との関連

HCVRNA量	High	36/64 (56.3)	16/35 (45.7)	52/99 (52.5)
	Low	6/6 (100)	3/3 (100)	9/9 (100)
stage		42/70 (70)	19/38 (50.0)	61/108 (56.5)
		F1-2	F3-4	