

表7. PEGIFNリバビリン併用療法肝生検結果ごとの比較

	F1.2 (n=30)	F3.4 (n=12)	
コア抗原量 (fmol/L)	5116±1655	3959±1128	
F1:F2:F3:F4	12:18:0:0	0:0:11:1	
4週目でのRNA 定性陰性(%)	10例(33%)	0例(0%)	P<0.05
12週目でのRNA 定性陰性(%)	20例(67%)	4例(33%)	P<0.05
EVR(%)	28例(93%)	6例(50%)	P<0.05

6. PEG-IFNリバビリン併用療法と肝組織(stage)との関連

F1、2群とF3、4群では治療前のHCVコア抗原量に有意差は認めなかった。4週目、12週目のHCV-RNA消失率およびEVRをF1、2とF3、4群で比較した。F1、2群はF3、4群に比してHCV-RNAは有意に早期に消失した(表7)。

D. 考察

2000年1月から2005年12月までに当科でIFN単独治療、IFNリバビリン併用治療、PEG-IFN、PEG-IFNリバビリン併用療法を導入した症例の背景および投与中断例の背景について検討をおこなった。

IFN単独治療で中断例は8%に認められた。中断理由にはうつ病が目立った。IFNリバビリン併用療法では、中断例のほとんどは男性であった。自己中止例も多く、治療前の十分なインフォームドコンセントが必要と考えられる。PEG-IFN治療例では自己免疫性肝炎も併発(5.3%)しており、IFN単独治療やIFNレベトール併用療法治療例では180例中で1例(0.56%)が自己免疫性肝炎が疑われた。今回、症例提示しなかったが、PEG-IFN投与終了後SVR例で自己免疫性肝炎を発症した症例も経験しており、PEG-IFN治療では自己免疫性肝炎の発症に関して十分な注意が必要と考えられる。

IFN単独治療、IFNレベトール併用療法治療成績は従来の報告例とほぼ同等の成績であった。

肝組織の進展度とIFN単独治療、リバビリン併用療法を検討した。

当科での検討ではF3、4例はF1、2例に比してSVR率もやや低下している。

PEG-IFNリバビリン併用療法開始後のHCV-RNAの消失率を検討した。F1、2群よりF3、4群HCV-RNAの消失率が低いことがわかった。PEG-IFNリバビリン併用療法での最終的治療効果判定はできていないが、肝病態進展例ではSVR率が低くなる可能性が示唆された。

E. 結語

1. 当院におけるIFN治療現状を検討した。
2. IFN治療中断例は約8%あり、うつ病や自己中断例を認めた。
3. IFN治療において肝病態進展例ではSVR率が低下す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
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

0-2 ratio、0-4 ratioを用いたPeg-IFN α 2b/Ribavirin併用治療効果予測と背景肝予備能

分担研究者 加藤 道夫 国立病院機構大阪医療センター 地域医療連携推進部長

研究要旨 Peg-IFN α 2b/Ribavirin併用治療例における早期のHCV RNA量の変動（0-2 ratio、0-4 ratio）と治療効果および背景肝予備能との関係について検討した。SVRが得られる必要条件は、投与開始2週後のHCV RNA量が投与開始時の1/10以下まで低下し、かつ投与開始4週後のHCV RNA量が投与開始時の1/100以下まで低下することと考えられる。それ以外の症例ではSVRとなる可能性はほとんどなく、中止あるいは他の治療法への切り換えを考慮する必要があると考える。背景諸因子の検討より、肝硬変あるいは肝硬変に近い病態では、Peg-IFN α 2b/Ribavirin併用治療でもSVRとなる可能性は低く、さらなる製剤の開発や治療法の工夫が必要と考える。

A. 研究目的

C型慢性肝炎に対する標準的IFN治療は、現在、Peg-IFN α 2b/Ribavirin併用治療であるが、同治療法をもってしても、約半数の例ではウイルス排除が困難である。同治療開始早期に治療効果予測がなされれば、早めに別の治療法を選択することもできるし、中止することによって医療経済上のメリットも生じる。そこで今回、Peg-IFN α 2b/Ribavirin併用治療例における早期のHCV RNA量の変動と治療効果および背景肝予備能との関係について検討した。

B. 研究方法

対象は、当院において2004年12月より2005年9月末Peg-IFN α 2b/Ribavirin併用治療を行ったセログループ1のC型慢性肝炎181例中、治療開始直前のHCV RNA量が400 KIU/mL以上の124例である。0-2 ratio（投与開始2週目のHCV RNA量/投与開始前のHCV RNA量）、0-4 ratio（投与開始4週

目のHCV RNA量/投与開始前のHCV RNA量）それぞれによって、対象をgroup A ($0.01 >$)、group B ($0.01 \leq < 0.1$)、group C ($0.1 \leq < 0.5$) およびgroup D ($0.5 \leq$) の4群に分類し、HCV RNA陰性化率との関係について検討した。

C. 研究結果

1) 0-2 ratioとHCV RNA陰性化率

0-2 ratioを判定できた107例中、group A は27例（25.2%）、group B 29例（27.1%）、group C 26例（24.3%）およびgroup D 25例（23.4%）とほぼ4群同数であった。投与開始後12週までのHCV RNA陰性化率、投与開始後24週までのHCV RNA陰性化率はgroup A 80.0%、100%、group B 52.0%、72.2%、group C 5.0%、46.2%およびgroup D 0%、5.9%であった。group AでHCV RNA陰性化率は、きわめて高率であった。

2) 0-2 ratio group別の背景因子

投与前HCV RNA量(KIU/mL)はgroup D

(1653±857) が、group A (2616±1319)、group B (2763±1398)、group C (2442±1387) に比し、有意 ($p<0.05$) に低値であった。血小板数 ($/\mu\text{L}$) はgroup A (17.8±4.9) が、group D (13.2±3.8) に比し、有意 ($p<0.05$) に高値であった。Histologic stagingでは、group A (1.2±0.6) がgroup B (1.8±0.8) およびgroup D (1.9±0.8) に比し、有意 ($p<0.05$) に軽度であった。年齢、性別、体重、投与前ALT値および初回投与、再投与の比率では各群で有意差を認めなかった。

3) 0-4 ratioとHCV RNA陰性化率

0-4 ratioを判定できた120例中、group A は67例 (55.8%)、group B 11例 (9.2%)、group C 26例 (21.7%) およびgroup D 16例 (13.3%) とgroup Aが半数以上を占めた。投与開始後12週までのHCV RNA陰性化率、投与開始後24週までのHCV RNA陰性化率はgroup A 65.0%、92.9%、group B 0%、16.7%、group C 0%、13.3%およびgroup D 0%、0%であった。group A以外でのHCV RNA陰性化率は、きわめて低率であった。

4) 0-4 ratio group別の背景因子

投与前HCV RNA量 (KIU/mL) はgroup D (1635±924) が、group A (2538±1349)、group B (3061±1107) に比し、また、group C (2146±1170) がgroup Bに比し有意 ($p<0.05$) に低値であった。血小板数 ($/\mu\text{L}$) はgroup A (17.2±4.7) が、group C (14.3±6.0)、group D (14.0±5.3) に比し、有意 ($p<0.05$) に高値であった。Histologic stagingでは、group A (1.6±0.8) がgroup B (2.0±0.9) およびgroup D (1.8±0.8) に比し、有意 ($p<0.05$) に軽度であった。初回投与、再投与の比率では、group Dはgroup Bに比し、有意 ($p<0.05$) に再投与例が多数を占めた。年齢、性別、体重および投与前ALT値では各群で有意差を認めなかった。

5) 0-2 ratio groupから0-4 ratio groupへの

推移とHCV RNA陰性化率

0-2 ratio group Aから0-4 ratio group Aへと推移した症例の投与開始後12週までのHCV RNA陰性化率、投与開始後24週までのHCV RNA陰性化率は、80.0%、100%、0-2 ratio group Bから0-4 ratio group Aへと推移した症例ではそれぞれ54.5%、80.0%、0-2 ratio group Cから0-4 ratio group Aへと推移した症例ではそれぞれ20.0%、100%であった。一方、0-2 ratio group B、C、Dから0-4 ratio group B、C、Dへと推移した症例ではそれぞれ0%、10.7%であった。0-2 ratio group B、C、Dから0-4 ratio group B、C、Dへと推移した症例ではSVRが得られる可能性はきわめて低く、0-4 ratioがgroup AであることがSVRとなる必要条件と考えられる。

D. 考察

Peg-IFN α 2b/Ribavirin併用治療国内治療においては、投与開始後4週までにHCV RNAが陰性化した症例のSVR率は100%、4週から12週までにHCV RNAが陰性化した症例のSVR率は71.1%、12週から24週までにHCV RNAが陰性化した症例のSVR率は36.4%と、投与開始後12週までのHCV RNA陰性化がSVRと大きく関係する成績であった。今回の検討で、0-2 ratioがgroup A、Bでは投与開始後12週までのHCV RNA陰性化が高率に得られたが、group C、Dでは投与開始後12週までのHCV RNA陰性化はほとんど得られず、投与開始後12週までのHCV RNA陰性化は2週後のHCV RNA量が1/10以下まで低下する必要があると考えられる。また、0-4 ratioの検討では、group A以外で投与開始後12週までのHCV RNA陰性化が得られた例はなく、2週後のHCV RNA量1/10以下までの低下と4週後のHCV RNA量1/100以下までの低下がSVRを得られる必要条件と考えられる。一方、0-4 ratio

がgroup A以外の症例はSVRとなる可能性はほとんどなく、中止あるいは他の治療法への切り換えを考慮する必要があると考える。

0-2 ratio、0-4 ratioに影響を与える因子の検討では、group D症例で有意にHCV RNA量が低値であったが、血小板数の低下、再投与例が多数であったことを考え合わせると、背景肝予備能の低下が投与前HCV RNA量低値および投与開始後のHCV RNA量減少の悪さに関係していると考えられる。一方、group A症例は血小板数が有意に多く、stagingが有意に低値であることより、背景肝予備能の良好な例が多数を占めていると考えられる。肝硬変あるいは肝硬変に近い病態では、Peg-IFN α 2b/Ribavirin併用治療でもSVRとなる可能性は低く、さらなる製剤の開発や治療法の工夫が必要と考える。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 加藤道夫: アデホビル. 臨床消化器内科. 20 : 613-616, 2005
- 2) 加藤道夫 : B型慢性肝炎治療の最前線 インターフェロン療法. 総合臨牀. 54 : 541-547, 2005
- 3) 伊与田賢也, 結城暢一, 山本佳司, 加藤道夫 : 最新医学・別冊 新しい診断と治療のABC 27 消化器3 ウイルス性肝炎 急性肝炎の診断と治療 (各論) : (2) B型急性肝炎とB型慢性肝炎急性増悪. 最新医学社 : 80-87, 2005
- 4) 金子 晃, 久保光彦, 渡辺晋一郎, 東谷光庸, 山本守敏, 巽 信之, 中間昭弘, 尾下正秀, 片山和宏, 井上敦雄, 春名能通, 吉原治正, 久保田真司, 三田英治, 鈴木都男, 加藤道夫, 肱岡泰三, 萩原秀紀, 平松直樹, 林 紀夫 : 原発性胆汁性肝硬変に対するbezafibrate療法の有効性と問題点. 肝臓. 46 : 200-207, 2005
- 5) Yuki N, Matsumoto M, Tadokoro K,

Mochizuki K, Kato M, Yamaguchi T : Significance of liver negative-strand HCV RNA quantitation in chronic hepatitis C. J Hepatol. 44 : 302-309, 2006

- 6) 加藤道夫 : B型慢性肝炎の病態をどう把握し, 治療方針を立てるか? . Medical Prctice. 23 : 51-55, 2006

2. 学会発表

- 1) 伊与田賢也, 加藤道夫 : 0-2 ratio、0-4 ratioを用いたPeg-IFN α 2b/Ribavirin併用治療効果予測. 第36回日本肝臓学会西部会シンポジウム.(鈴鹿2005.11.25, 26)

F. 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

C型肝炎に対するIFN治療効果の検討

分担研究者 原田 英治 国立病院機構東京病院 統括診療部長

研究要旨 C型肝炎に対するIFN治療効果を検討した。代償性C型肝炎に対するIFN治療の著効率は20%であった。著効率はserogroup 2、800KIU/ml以下の群で有意に高率であった。対照としたIFN治療歴の無い肝硬変と比較して経過観察中ALB、PLTの低下が少なく、肝細胞癌の発症、肝疾患関連死亡も有意に低かった。以上よりC型肝炎に対するIFN治療は予後の改善から有用であった。

A. 研究目的

C型肝炎に対するIFN治療における治療効果（著効率）はC型肝炎と比較して低いとされている。一方、C型肝炎にIFN治療をおこなうと、同程度の無治療の肝硬変と比較して、肝予備能が良く保たれ、肝不全、肝疾患関連死が低率で肝細胞癌の併発も低率であることが報告されている。そこで肝硬変に対するIFN治療効果を検討した。また肝機能特にアルブミンと血小板の推移、肝癌の発症、肝疾患関連死亡について対照としたIFN治療歴の無い肝硬変と比較検討した。

B. 対象と方法

1992.1から2004.1までの間、組織学に肝硬変（代償性）と診断しIFN治療をおこなった50例を対象とした。

IFN治療はIFN α 2a、2bまたはHLBIの3～10MUを1～2週連投の後3/Wを20～24W投与した。総投与量は120～840MU。リバビリン併用は12例である。

Alb、PLTをmatchさせたIFN未治療の肝硬変（代償性）64例を対象として肝癌の発症、肝疾患関連死亡について比較検討Kaplan-Meier法を用いて検討した。

C. 結果

1. ウイルス量、genotype別にみた治療効果

①全例での著効率

表1に示すように著効率は全体で10/50（20%）であった。

Serological group (SG) 1全体では著効が14/42（10%）であったのに対して（SG）2では全体で6/8（75%）と有意の差を持って（SG）2に著効率が高かった（ $p=0.0003$ ）。

同じ（SG）1の群の中でも開始時のHCV-RNAの量により著効率に差がみられた。すなわち $100 \geq \text{KIU/ml}$ で1/3（33%）、 $100 \sim 800 \text{KIU/ml}$ で2/22（9%）、 $800 \leq \text{KIU/ml}$ で1/17（6%）、とウイルス量の増加とともに著効率が低下した。（SG）2でも $100 \sim 800 \text{KIU/ml}$ で2/4（50%）、 $100 \geq \text{KIU/ml}$ で4/4（100%）と同様の傾向が見られた。

②IFN+Ribavirin併用例での効果

IFN+Ribavirin併用12例の著効率を表2に示す。著効率は2/12（17%）。開始時のHCV-RNAの量別での著効率は $100 \geq \text{KIU/ml}$ で1/1（100%）、 $100 \sim 800 \text{KIU/ml}$ で1/6（16%）、 $800 \leq \text{KIU/ml}$ で0/5（0%）、とウイルス量の増加とともに著効率が低下した。

2. IFN未治療の肝硬変（代償性）64例を対象としたアルブミン、血小板の推移の比較検討

表3にIFN治療群と対照としたIFN未治療群の肝硬変の背景因子を示した。各因子に有意無くIFN未治療群は比較対照となりうると考えた。

表1.

肝硬変に対するIFN治療効果

	SG1	SG2	Total
800 ≤	1/17 (6%)	- (-)	1/17 (6%)
100-800	2/22 (9%)	2/4 (50%)	4/26 (15%)
100 ≥	1/3 (33%)	4/4 (100%)	5/7 (71%)
Total	4/42* (10%)	6/8* (75%)	10/50 (20%)

*p=0.0003 **p=0.002

表2.

IFN+Ribaの著効率

	SG1	SG2	Total
800 ≤	0/5 (0%)	- (-)	0/5 (0%)
100-800	1/6 (16%)	- (-)	1/6 (16%)
100 ≥	- (-)	1/1 (100%)	1/1 (100%)
Total	1/11 (9%)	1/1 (100%)	2/12 (17%)

表3.

IFN治療(+)肝硬変と対照としたIFN治療(-)の背景

	IFN(+) n=50	IFN(-) n=64	p値
男/女	28/22	44/20	0.16
年齢	60 ± 8	61 ± 11	0.32
観察期間	53 ± 31 (13-163m)	49 ± 30 (14-126m)	0.29
Alb.	3.9 ± 0.3	3.8 ± 0.4	0.26
PLT	11.1 ± 4.5	10.7 ± 4.5	0.32
HCV-RNA	733 ± 679	814 ± 684	0.36

①アルブミン値の推移 (図1)

アルブミン値の変化を比較するとIFN治療群で治療開始時3.8g/dlに対して最終観察時3.9と低下は無く、対照としたIFN未治療群では観察開始時3.8に対して最終観察時3.3と著明な低下が見られた (p=0.01)。また、著効例では前の3.9に対して最終観察時4.1と上昇が見られている。

②血小板値の推移 (図2)

血小板値の変化を比較するとIFN治療群で治療開始時11.1万/mm³に対して最終観察時11.5万と低下は無く、対照としたIFN未治療群では観察開始時10.7万に対して最終観察時7.9と著明な低下が見られた (p=0.01)。また、著効例では前の12.5万に対して最終観察時15.9万と上昇が見られている。

図1.

Alb.値の変化

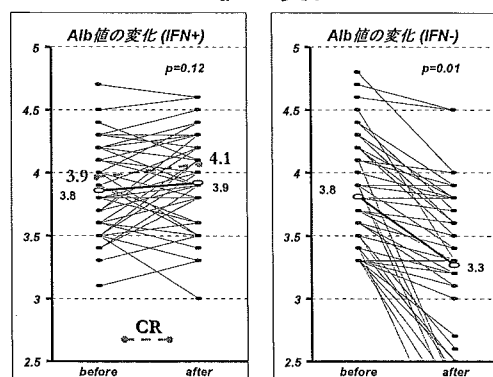
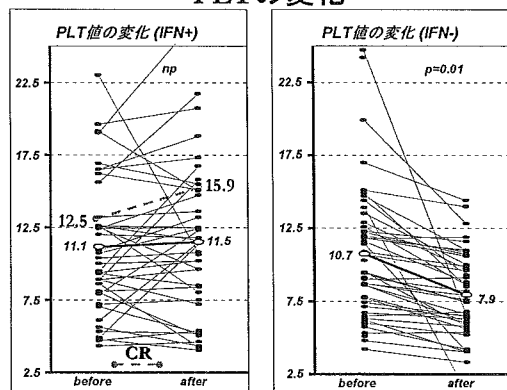


図2.

PLTの変化



3. 累積肝癌非発症率 (Kaplan-Meier法) (図3)

肝細胞癌の発症はIFN治療群で12/50 (24%)、IFN未治療群で34/64 (53%)。IFN治療群の中で著効群で1/10 (10%)、無効群で11/40 (28%)であった。

IFN治療群とIFN未治療群、IFN治療群のうち著効例の累積肝癌非発症率 (Kaplan-Meier法) を図3に示した。3群間に有意の差が見られた ($p=0.003$)。すなわち、著効群、IFN治療群、IFN未治療群の順に非発症率が低下していた。

4. 累積生存率 (肝疾患関連死亡から見た)

肝疾患関連死亡 (肝不全、肝細胞癌死) はIFN治療群で11/50 (22%)、IFN未治療群で26/64 (41%)であった。IFN治療群とIFN未治療群の累積生存率 (Kaplan-Meier法) を図4に示した。IFN治療群はIFN未治療群と比較して有意に累積生存率が高かった ($p=0.008$)。

図3.

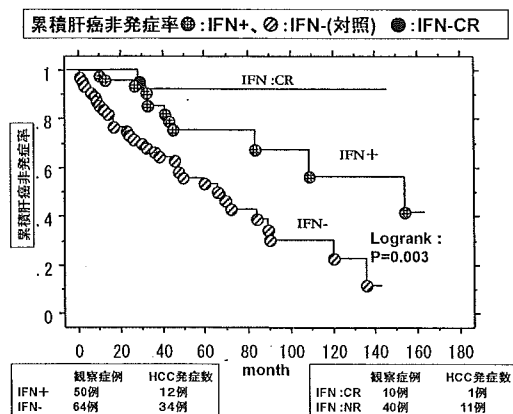
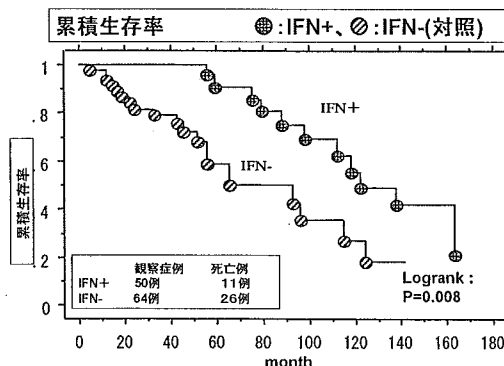


図4.



D. 結語

1. 代償性C型肝硬変に対するIFN治療の著効率は20%であった。
2. 著効率はserogroup 2、800KIU/ml以下の群で有意に高率であった。
3. 対照としたIFN治療歴の無い肝硬変と比較してALB、PLTの低下が少なく、肝細胞癌の発症、肝疾患関連死亡も有意に低かった。

E. 研究発表

1. 論文発表なし。
2. 学会発表なし。

F. 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。

文献

- 1) Hiroshi Kamitsukasa, Hideharu Harada, Hideo Tanaka, Michiyasu Yagura, Hajime Tokita, Akira Ohbayashi. Late liver-related mortality from complications of transfusion-acquired hepatitis C. *Hepatology* 2005;41:819-825
- 2) Hajime Tokita, Hideo Fukui, Akihisa Tanaka, Hiroshi Kamitsukasa, Michiyasu Yagura, Hideharu Harada And Hiroaki Okamoto. Risk factors for the development of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis C who achieved a sustained virological response to interferon therapy. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* (2005) 20, 752-758

- 3) Michiyasu Yagura, Akihisa Tanaka, Hajime Tokita, Hiroshi Kamitsukasa, Hideharu Harada. Factors regarding increase of platelet counts in chronic hepatitis C patients with sustained virological response to interferon-Relation to serum thrombopoietin levels-. Hepatology Research 33 (2005) 211-215
- 4) 原田英治, 亀井宏治, 上司裕史, 矢倉道泰. Fitz-Hugh-Curtis症候群. 消化器疾患診療実践ガイド 千葉勉, 井廻道夫編集, 684-687. 2006 文光堂

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

慢性C型肝炎に対するペグインターフェロン/リバビリン併用療法の成績

分担研究者 竹崎 英一 国立病院機構呉医療センター 消化器科医長

研究要旨 ペグインターフェロン/リバビリン併用療法が保険適応となって、1年が経過した。我々の施設で、数例が1年間の治療を終了しているが、今回、治療期間が3ヶ月以上経過している34例について、ペグインターフェロン/リバビリンの効果を検討した。治療中に副作用で投与量減量となった症例が8例（23.5%）、治療中止となった症例が11例（32.4%）で、これまでの治療に比べて高い傾向がみられた。治療中にHCV RNAが陰性化した症例はHCV genotype 1bで18/29（62.1%）で、その中の再投与症例では13/23（56.5%）であった。HCV genotype non-1bでは初回治療、再治療のいずれにおいても5/5（100%）の陰性化率が認められた。肝線維化で症例を分けて検討すると、F1/2のHCV genotype 1b症例で10/13（76.9%）でHCV RNA陰性化がみられたのに対し、F3/4のHCV genotype 1b症例では8/16（50%）であった。しかし、HCV RNAが陰性化した時期をみると、F1/2症例では治療開始後2ヶ月目までに9/11（81.8%）が陰性化したのに対し、F3/4症例では3ヶ月以後に6/12（50%）が陰性化し、F3/4症例ではHCV RNA陰性化が遅延する傾向が認められた。

A. 研究目的

慢性C型肝炎のインターフェロン（IFN）難治例はHCV genotype、ウイルス量、肝線維化等が関与していることが報告されている。特に、肝線維化は肝細胞癌発生の高い危険因子であり、HCV RNA陰性化は肝細胞癌発癌を強く抑制することから、程度の高い肝線維化F3/4症例の治療は重要な問題である。ペグインターフェロン（pegIFN）/リバビリン（RBV）併用療法はこれらの症例に対しても、効果が期待され、肝線維化の程度とpegIFN/RBV併用療法に対する反応を、3ヶ月間以上治療が行われている症例で検討した。

B. 研究方法

pegIFN/RBV併用療法が3ヶ月間以上行われている34例（男性20例、女性14例）で検討した。

平均年齢は59.7 ± 10.9歳で、HCV genotypeは29例が1b、5例がnon-1bであった。

治療中のHCV RNA陰性化率をHCV genotype、ウイルス量、肝線維化の程度（F1/2とF3/4）で比較検討した。さらに、HCV RNA陰性化時期を肝線維化の程度で比較検討した。

（倫理面への配慮）

今回の研究対象となった症例は、全例、肝疾患政策医療ネットワークシステムへの参加に同意が得られた症例を対象にしている。

C. 研究結果

肝線維化の程度は14例がF1/F2で、その中の12例が再治療症例であった。F3/F4が20例で、その中の15例が再治療症例であった。治療中に副作用で投与量の減量あるいは治療中止が必要であった症例は合計19例で(投

与量減量8例、中止11例)、最も多い投与量減量の原因は貧血であり、中止の原因はうつ傾向であった。HCV genotype、ウイルス量、肝線維化の程度から見たHCV RNA陰性化率を表に示す。

表. HCV RNA陰性化率 (線維化別)

F1/2症例		HCV RNA (KIU/ml)		
		100以下	100~1000	1000以上
1b	初回投与			100 % (2/2)
	再投与	100 % (1/1)	75 % (3/4)	66.7 % (4/6)
non1b	初回投与			
	再投与			100% (1/1)

F3/4症例		HCV RNA (KIU/ml)		
		100以下	100~1000	1000以上
1b	初回投与			75 % (3/4)
	再投与		0 % (0/3)	55.6 % (5/9)
non1b	初回投与		100 % (1/1)	
	再投与			100 % (3/3)

HCV RNA陰性化率はHCV genotype 1b症例で、18/29 (62.1%) であり、その中で再治療症例のHCV RNA陰性化率は13/23 (56.5%) であった。HCV genotype non-1b症例の陰性化率は5/5 (100%) であり、その中で再治療症例の陰性化率は4/4 (100%) であった。HCV genotype 1b症例で、ウイルス量からみたHCV RNA陰性化率はHCV RNA ≤ 100KIU/mLで1/1 (100%)、100~1000KIU/mLで3/7 (42.9%)、≥ 1000KIU/mLで14/21 (66.7%) であった。肝線維化の程度F1/2症例のHCV RNA陰性化率は11/14 (78.6%) で、F3/4症例は12/20 (60%) であった。F1/2症例とF3/4症例でHCV RNA陰性化の時期を比較すると、F1/2症例は治療開始後1、2、3、4ヶ月目に、それぞれ3/11 (27.3%)、6/11 (54.6%)、1/11 (9.1%)、1/11 (9.1%) であったのに対し、F3/4症例では1/12 (8.3%)、5/12 (41.3%)、2/12

(16.7%)、1/12 (8.3%) であり、さらに、5ヶ月目に3/12 (25%) の陰性化が認められた。

一方、これまでのIFN治療にまったく反応しなかった症例 (non responder、NR) の pegIFN/RBV 併用療法に対する反応をIFN/RBV併用療法に対する反応と比較した。我々の施設で以前のIFN単独治療にNRであった症例12例中8例はIFN/RBV併用療法にも反応しなかった。今回の症例では、以前のIFN単独治療あるいはIFN/RBV併用療法にNRであった症例が12例含まれていたが、その中の5例にHCV RNA陰性化が認められている。

D. 考察

慢性C型肝炎症例に対する pegIFN/RBV 併用療法が保険適応となって、1年が経過し、多くの施設で治療が行われているが、我々の

施設で対象となった34例中19例が投与量減量あるいは治療中止せざるを得なかった。この投与量減量あるいは治療中止症例の割合は、これまでのIFN単独治療あるいはIFN/RBV併用療法に比べて、頻度が高いという印象を得た。

再治療症例が多く含まれていて、平均年齢が高くなり、肝線維化の程度も進行していることが前2者とは治療環境と異なっていることが考えられるが、投与量を含めた薬剤側因子にも原因があるように思われた。一方、今回のpegIFN/RBV併用療法の成績は治療中の成績であり、持続ウイルス学的反応(SVR)の結果ではないが、少なくとも、一過性反応(治療中にHCV RNAが陰性化)と判定された症例の成績である。現在、IFN治療に抵抗性が強い慢性C型肝炎はHCV genotype 1bで、高ウイルス量、再治療(特に、NR)、肝線維化の程度が高い症例と考えられている。慢性C型肝炎で、ウイルス血症が持続する肝線維化の高い症例は、肝細胞癌発癌の危険性が極めて高く、これらの症例でウイルス血症の改善が必要である。我々が対象とした慢性C型肝炎症例の20例がF3/4症例で、その中の16例がHCV genotype 1bで、再治療症例が12例含まれていた。これら症例のHCV RNA陰性化率は5/12(41.7%)で、ほかの群に比べて最も陰性化率が低かった。Jacobson IM.らは(A.J.Gastroenterol. 100:2453-2462, 2005.)慢性C型肝炎再治療症例に対するpegIFN/RBV併用療法の無作為化試験で、IFN単独治療またはIFN/RBV併用療法に無効あるいは再燃し、無作為に選択された症例321例に対するpegIFN/RBV併用療法のSVR率は、対象母集団全体の16%であり、IFN/RBV併用療法に無効な患者の8%、IFN単独治療に無効な患者の21%にSVRが得られたと報告している。我々のNR症例では、IFN/RBV併用療法で4/12(33.3%)に一過性の反応が得られたが、SVR症例はなく、今

回のpegIFN/RBV併用療法で5/12(41.7%)に、少なくとも、一過性の反応が得られているが、SVR率については不明である。いずれにしる、以前の治療にNRであった症例は、pegIFN/RBV併用療法に対してもきわめて難知性であることが示唆され、今後、これらの症例に対するIFN少量長期投与などの治療法の工夫が必要となると考えられる。F3/4症例の一過性HCV RNA陰性化率41.7%のSVR率は不明であるが、F3/4症例では、F1/2症例に比べて、HCV RNA陰性化が治療初期のみならず、中期、後期にもみられる可能性があることから、一過性の反応に関してはIFN/RBV併用療法より優れていることが推測される。一方、そのほかの症例に関して、ウイルス量に関係なく、pegIFN/RBV併用療法は高いHCV RNA陰性化率を示し、IFN/RBV併用療法より優れていることが示唆された。

E. 結論

3ヶ月以上のpegIFN/RBV併用療法治療中の慢性C型肝炎34例のHCV RNA陰性化を主とした成績を示した。

- 1) 投与量減量、治療中止症例数の割合がこれまでの治療法に比べて、多い印象が得られた。
- 2) HCV RNA陰性化率はHCV genotype 1b再治療症例でも高く、また、ウイルス量との相関関係は低いようにみえた。
- 3) これまでの治療にNRであった症例は、pegIFN/RBV併用療法でもNRとなる可能性が高いことが示唆されたが、IFN/RBV併用療法よりも治療効果は優れていることが推測された。
- 4) F3/4症例はF1/2症例に比べて、治療初期のみならず、中期、後期においてもHCV RNA陰性化がみられ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

- 1) 河野博孝, 河野友彦, 岡崎彰仁, 迫本実, 三好栄司, 津田敏孝, 竹崎英一: 肝細胞癌治療後, 10年以上生存例の検討. 第83回日本消化器病学会中国支部例会シンポジウム「10年以上生存した肝細胞癌」岡山. 2005.6.26
- 2) 河野友彦, 河野博孝, 岡崎彰仁, 迫本実, 三好栄司, 津田敏孝, 竹崎英一: 妊娠・分娩を契機に診断されたPBCの1例. 第83回日本消化器病学会中国支部例会. 岡山. 2005.6.26.
- 3) 岸田裕志, 岡崎彰仁, 河野友彦, 迫本実, 三好栄司, 河野博孝, 津田敏孝, 竹崎英一: インターフェロン/リバビリン再治療慢性C型肝炎例の検討. 第59回国立病院総合医学会. 広島. 2005.10.14

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

C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療効果が
肝細胞癌初発時の肝機能及び発癌後予後に対して与える影響

分担研究者 脇岡 泰三 国立病院機構大阪南医療センター がん疾患センター部長
(兼) 消化器科医長

研究要旨 C型慢性肝炎の肝硬変・肝臓への進展予防を目的にインターフェロン（IFN）治療が行われ、肝細胞癌の発癌率に関してはIFN非投与（NTX）群≧IFN治療効果無効（NR）群>IFN治療効果有効（TR）群>IFN治療効果著効（SR）群と報告されている。また、ペグインターフェロン/リバビリン併用療法の導入によって、いわゆる難治性C型慢性肝炎症例においても50%強のSRが得られており、今後、SR群の増加に伴い同群での発癌症例の増加が予想される。今回我々はIFN治療の効果によって肝発癌時の肝機能や発癌後の予後に差が見られるかを検討した。当科にて1997～2004年の間にIFN治療歴、治療効果が判定できたC型慢性肝炎を背景肝とした初発肝細胞癌治療症例（初発時StageIV進行肝臓癌を除外）を対象とした。各群はNTX群121例、NR群24例、TR群9例、SR群5例の計159例であった。各群に対して初発時肝機能因子について有意差検定を行いKaplan-Meier法にて生存分析を行った。患者背景では性別、Stage、最大腫瘍径、個数、AFP値、PIVKA-II値、治療方法、治療開始年に有意差を認めなかった。

初発時肝機能因子はChild-Pugh分類、T-Bil値は4群間で有意差を認めなかった。Alb値、Plt値はSR群が他群に比し有意に高く、PT値はSR群がNTX及びNR群に比して有意に高く、TR群に比し高い傾向を認めた。NTX、NR、TRの3群間ではいずれも有意差を認めなかった。生存分析では、NTX、NR、TR、SR群の5年生存率はそれぞれ33.7%、44.1%、29.2%、66.7%であり各群間で有意差は認めなかった。SR群はAlb値、Plt値、PT値は他群より高く、また他群間では有意差を認めなかった事より、SR群の肝機能は明らかに他群に比し良好であるのに対して、NTX、NR、TR群はいずれも初発時には同等に肝臓が進展している可能性が示唆された。予後においてSR群は他群に比し有意差は認めなかったが、肝細胞癌患者の予後は初発時の肝機能の関与が大きいとの報告が多数ある事から、今後症例数を増やし更なる検討が必要であると考えられる。

研究協力者

宋 昌浩 大阪南医療センター 消化器科
疋田隼人 大阪南医療センター 消化器科

A. 研究目的

日本肝臓学会の肝臓白書によれば、肝臓癌患者はいまだ増加傾向にあり、その70%以上がC型慢性肝炎を発生母地としている。HCV感染を母地として発生する肝細胞癌は、ALTの変動が持続し肝障害進展例に見られることが多い。C型慢性肝炎患者に対するインターフェロン (IFN) 療法により、著効 (SR) や一過性有効 (TR) を得ることができれば、その後の肝発癌率が無効 (NR) やIFN未治療症例に比して著明に抑制されるとの報告が見られる。しかし発癌前に施行されたIFN治療効果によって肝発癌後の予後に差が見られるのか否かについては未だ明らかではない。第16回全国原発性肝臓追跡調査報告 (2000~2001) によると、肝臓癌患者においてIFN治療例の明らかな症例は12%で、IFN治療後SR症例の占める割合は全肝臓癌患者の0.88%に過ぎない。しかし、近年ペグインターフェロン/リバビリン併用療法を導入によって、いわゆる難治性C型慢性肝炎症例においても50%強という高いSR率を得ることが可能となり、今後SR症例の増加及びSR症例での発癌例の増加が予想される。そこで今回我々は、発癌前のC型慢性肝炎に対するIFN治療効果が肝細胞癌初発時肝機能及び発生後の予後に対して与える影響を検討した。

B. 研究方法

当科にて1997~2004年の間に治療した初発肝細胞癌患者のうちC型慢性肝炎を背景肝とし、かつIFN治療歴、治療効果が判定できた症例から、初発時すでに進行肝臓癌 (StageIV) であった13例 (全てNTX群) を除外したNTX群121例、NR群24例、TR群9例、SR群5例の計159例を対象とした。各群に対して初発時肝機能因子 (Child-Pugh分類、T-Bil値、Alb値、Plt値、PT値) につい

て有意差検定を行い、Kaplan-Meier法にて生存分析を行った。各群における患者背景を表1に示す。

C. 研究結果

表1に示すとおり、患者背景で4群間において、性別、Stage、最大腫瘍径、個数、血清AFP値、血清PIVKA-II値、観察期間、治療法に有意差を認めなかった。ただ年齢でNTX群はNR群より有意に高齢であった。また最大腫瘍径はNTX、SR群はNR群に比較し大きい傾向がみられた ($p=0.06$)。血清PIVKA-II値ではSR群はTR群に比較し高い傾向にあった ($p=0.09$)。

初発時肝機能因子に対する有意差検定の結果を表2に示す。Child-Pugh分類、T-Bil値は4群間で有意差を認めなかった。Alb値、Plt値はSR群が他群に比し有意に高かった ($p<0.01$)。PT値はSR群がNTX及びNR群に比して有意に高く ($p=0.02\sim0.03$)、TR群に比し高い傾向を認めた ($p=0.09$)。生存分析をKaplan-Meier法を用いて行い、log-rank testによる検定を行った結果を図1に示す。NTX群、NR群、TR群、SR群の生存率は、それぞれ1年：91.6%/95.7%/100%/100%、3年：77.7%/79.5%/72.9%/66.7%、5年：33.7%/44.1%/29.2%/66.7%であり、各群間で有意な差を認めなかった。

表1. 患者背景

Factor	NTX (n=121)	NR (n=24)	TR (n=9)	SR (n=5)
Age(years)	71.0±7.6 *1	65.0±7.5 *1	68.2±3.1	69.4±4.8
Sex(male : female)	83 : 38	18 : 6	7 : 2	4 : 1
Stage(I : II : III)	42 : 47 : 32	10 : 10 : 4	4 : 3 : 2	1 : 2 : 2
Maximum tumor size(mm)	27.6±15.9 *2	22.1±9.9 *2,3	20.3±12.2 *3	40.2±20.2
Number of tumor nodules	2.0±1.6	1.8±1.5	2.6±2.0	2.4±2.1
AFP(ng/ml)	1214.7±6651.1	196.2±422.6	51.3±38.4	107.9±123.6
PIVKA- II (mAU/ml)	329.9±919.1	373.1±826.8	34.8±21.3 *4	691.2±1134.7 *4
Treatment (TAE / I only : PEIT/MCT/RFA : Resec.)	33 : 81 : 7	7 : 14 : 3	2 : 7 : 0	0 : 4 : 1
Year of HCC diagnosis (1997/1998/1999/2000 /2001/2002/2003/2004)	7 : 8 : 11 : 10 : 20 : 25 : 20 : 20	2 : 0 : 7 : 0 : 2 : 5 : 5 : 3	0 : 0 : 3 : 1 : 2 : 1 : 1 : 1	1 : 0 : 1 : 0 : 2 : 0 : 1 : 0 : 2
Observ. period(month)	25.8±19.0	27.0±17.2	34.4±19.9	32.5±35.2

*1(NTX vs NR) : $p<0.01$ *2(NTX vs NR) : $p=0.06$

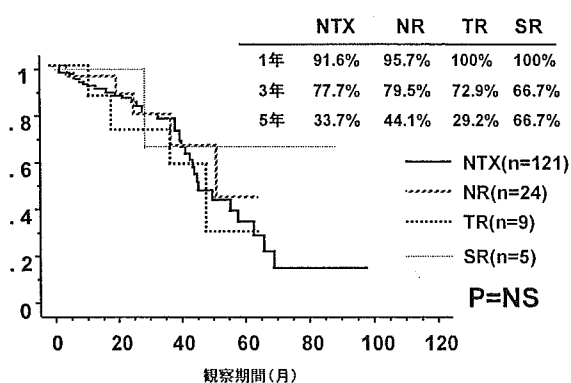
*3(NR vs SR) : $p=0.06$ *4(TR vs SR) : $p=0.09$ Other : $p>0.10$

表2. 肝機能因子

Factor	NTX (n=121)	NR (n=24)	TR (n=9)	SR (n=5)
Child-Pugh (A : B : C)	95:22:3	18:6:0	8:1:0	5:0:0
Alb (g/dl)	3.6±0.5 #1	3.6±0.5 #2	3.7±0.4 #3	4.6±0.3 #1-3
T-bil (mg/dl)	1.2±1.2	1.1±0.6	0.8±0.2	0.8±0.2
PT (%)	82.0±16.1 #4	80.4±17.4 #5	89.0±5.4 #6	101.9±11.4
Plt (×10 ⁴ /μl)	11.5±6.1 #7	11.3±4.1 #8	9.9±4.8 #9	19.2±4.0 #7-9

#1(NTX vs SR): p<0.01 #2(NR vs SR): p<0.01 #3(TR vs SR): p<0.01
 #4(NTX vs SR): p=0.02 #5(NR vs SR): p=0.03 #6(TR vs SR): p=0.09
 #7(NTX vs SR): p<0.01 #8(NR vs SR): p<0.01 #9(TR vs SR): p<0.01 Other: p>0.10

図1. 生存率



D. 考察

初発時肝機能因子に関してSR群はAlb値、Plt値、PT値は他群より高く、また他群間では有意差を認めなかった。このことからSR群の肝機能は明らかに他群に比し良好であるのに対して、NTX、NR、TR群はいずれも初発時には同等に肝障害が進展していると考えられた。これはIFN治療に伴い、SR群で肝硬変への進展が抑制された結果と考えられた。

今回予後において4群間、特にSR群および他群との比較において、有意差は認めなかった。初発肝細胞癌の予後に大きく寄与するのは残存肝機能とstageといわれている。今回の検討では症例数の問題からstage別の検討は施行できなかった。初発時患者背景を参考にすると、SR群は最大腫瘍径においてNR群に比較し大きい傾向に、また血清PIVKA-II

値においてTR群より高い傾向にあった。今回の検討において、SR群の肝細胞癌は他群に比較し、stageが進行していた可能性がある。その原因としてSR後C型肝炎患者と他群患者での肝細胞癌に対するスクリーニング回数の差が考えられるが、SR群から発生する肝細胞癌が他群から発生する肝細胞癌に対してdoubling timeが短い(悪性度が高い)可能性も否定できない。今後症例数を増やし、stage別での更なる検討が必要と思われる。

E. 結論

SR群の肝機能は明らかに他群に比し良好であるのに対して、NTX、NR、TR群はいずれも初発時には同等に肝障害が進展していると考えられた。今回予後においてSR群は他群に比し有意差は認めなかった。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

- 1) Changho Song, Hayato Hikita, Taizo Hijioka et al. Does interferon therapy to patients with chronic hepatitis C improve the prognosis after the primary incidence of hepatocellular carcinoma?, Asia Pacific Digestive Week, ソウル, 2005年09月28日

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。

参考文献

- 1) A. Kasahara et.al Hepatol 27:1394, 1998

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型慢性肝炎に対するIFN治療効果を予測することが可能か
—難治群に対して減量・中止することなく
イントロンA・リバビリン併用療法を完遂できた症例での検討—

分担研究者 脇岡 泰三 国立病院機構大阪南医療センター がん疾患センター部長
(兼) 消化器科医長

研究要旨 現在、1型高ウイルス量の難治例に対する標準治療として、PegIFN- α 2b/Ribavirin併用療法48週投与が導入され、SR率の改善が認められている。しかし、投与開始後24週以内にHCV-RNAの陰性化が認められない症例ではSVRが期待できないとされている。今回我々は、C型慢性肝炎に対するIFN- α 2b/Ribavirin併用療法において、いわゆる難治例とされる1型高ウイルス量の患者で、添付文書に記載されている規定量どおりに治療を開始し、減量・中止することなく治療を完遂することが出来た症例を対象として、SR・NR症例間で治療前測定可能因子について有意差を認める項目があるかについて検討した。結果、NR症例と比較してSR症例で有意に血小板値が高く ($P < 0.05$)、非高齢者が多い傾向を認めた。その他、性別、Hb値、CL/F値、肝線維化、活動性、Ribavirin/BWにおいて有意差は認められなかった。血小板値は治療開始前に効果を予測する有用な因子になりうるが、同じ血小板値であってもSRとなる症例もあれば、NRとなる症例もあり、治療前に測定可能な因子以外の宿主側因子が関与している可能性が考えられる。今後宿主側因子として遺伝子多型を解析・検討することで、より有用な治療効果の予測が可能になることが期待される。

研究協力者

重川 稔 大阪南医療センター 消化器科
小瀬嗣子 大阪大学医学部 消化器内科
平松直樹 大阪大学医学部 消化器内科
林 紀夫 大阪大学医学部 消化器内科教授

HCVを排除できなかった症例でも肝細胞癌の発生を減少させることが報告され、IFNはC型慢性肝炎の治療において重要な役割を担っている。

しかし、IFN療法に対する反応性には個人差があることが知られており、ウイルス側の因子と宿主側の因子が、この個人差に寄与していると考えられている。HCVの遺伝子型やウイルス量といったウイルス因子に関してはその重要性が確立しているが、宿主側の因子に関しては断片的な解析が行われているに過ぎない。

A. 背景・研究目的

C型慢性肝炎は、C型肝炎ウイルス (HCV) の持続感染により引き起こされる肝炎であり、肝硬変、肝細胞癌へと緩徐に進行することが知られている。IFNはHCV排除を目的にC型慢性肝炎の治療に用いられているが、

現在、1型高ウイルス量の難治例に対する標準治療として、PegIFN- α 2b/Ribavirin併用療法48週投与が導入され、SR率の改善が認められている。しかし、投与開始後24週以内にHCV-RNAの陰性化が認められない症例ではSVRが期待できないとされている。そこで本検討では、C型慢性肝炎に対するIFN- α 2b/Ribavirin併用療法において、1型高ウイルス量群（いわゆる難治群）に対して、添付文書に記載される規定量通りに治療を開始し、IFN- α 2b/Ribavirinをともに減量・中止することなく、治療を完遂することができた症例を対象として、NRであった症例（現在の標準治療であるPegIFN- α 2b/Ribavirin併用48週投与でもSRには至らなかったと考えられる症例）とSRであった症例（PegIFN- α 2b/Ribavirin併用48週投与にてSRとなると考えられる症例）の間で、治療前に測定可能な因子で有意差を認める因子が存在するかについて検討することを目的とする。

B. 研究方法

・対象

大阪大学消化器内科関連11施設（大阪南医療センター、大阪医療センター、大阪大学、大阪警察病院、大阪労災病院、関西労災病院、大阪厚生年金病院、済生会千里病院、貝塚市民病院、大阪府急性期・総合医療センター、東大阪市立総合病院）において平成13年12月1日～平成16年12月31日までに、IFN- α 2b/Ribavirin併用療法を行った596症例のうち、1型高ウイルス量でIFN・Ribavirinともに添付文書に記載される規定量通り開始し、治療効果がSR又はNRであった73症例を対象とした。患者背景は、男性19例、女性54例、平均年齢は54.2 \pm 10.4歳、治療効果はSR症例が30例、NR症例が40例、新犬山分類における肝線維化進展度はF0;2例、F1;26例、F2;17例、F3;26例、F4;2例であった。

・投与方法

IFN- α 2b（6MU）を2週もしくは4週連続

投与の後、22週もしくは20週 週3回投与を行う。

Ribavirinは、体重60kg以上で800mg/day、体重60kg未満で600mg/dayを連日24週投与し、Hb10g/dl以下への低下で800mg \rightarrow 600mg、600mg \rightarrow 400mgへの減量を行い、Hb8.5g/dl以下へ低下した場合や、重度の血球減少、アレルギー症状を認めた場合に投与中止とした。またIFN/Rib 24週併用療法終了後に患者の希望によりIFN α 2b（6MU）24週 週3回投与を単独追加とした。

C. 研究結果

・治療前測定可能因子の検討

1型高ウイルス量でIFN・Ribavirinともに添付文書に記載される規定量通り開始し、減量・中止することなく治療を完遂できた73症例について、治療前に測定可能な因子についてSR・NR症例間の比較を表1に示す。治療前の血小板数について、SR症例において血小板数が有意に高かった。また年齢について、SR症例で非高齢者である傾向が認められた。

ここで、血小板低値例においても、SR症例が認められることを踏まえ、血小板の平均値である15万をcut off値として、15万以上の群と15万未満の群に分け、先ほどの因子について検討を行った。その結果を表2に示す。いずれの因子も2症例間で有意差を認めなかった。

表1. SR・NR症例の比較

	SR(n=30)	NR (n=43)	P value
性別(M:F)	6:24	13:30	0.96
年齢(歳)	51.9 \pm 10.1(31-71)	55.8 \pm 10.4(34-70)	0.059
Hb(g/dl)	14.6 \pm 1.2(12.4-17.4)	14.6 \pm 1.5(12.4-19.2)	0.97
Plt(\times 10 ⁴ / μ l)	19.3 \pm 7.0(7.8-36.1)	14.3 \pm 5.7(4.4-27.2)	0.024
肝線維化 (F0-2:F3-4)	21:9	24:19	0.22
活動性 (A0-1:A2-3)	14:16	15:28	0.31
CL/F(L/H)	14.2 \pm 5.2(5.9-23.8)	14.2 \pm 5.7(4.9-29.1)	0.91
Rib/BW (mg/kg)	11.4 \pm 1.1(8.8-13.3)	11.2 \pm 1.5(7.4-13.6)	0.91

表2. SR・NR症例の比較

1) 血小板15万以上の群

	SR(n=23)	NR (n=19)	P value
性別(M:F)	3:20	6:13	0.14
年齢(歳)	51.2±10.9(31-71)	52.7±11.7(36-70)	0.70
Hb (g/dl)	14.8±1.3(12.4-17.4)	14.5±1.5(12.3-17.5)	0.38
肝線維化 (F0-2:F3-4)	16:7	13:6	0.94
活動性 (A0-1:A2-3)	12:11	9:10	0.76
CL/F(L/H)	14.4±4.7(5.9-23.8)	14.7±5.3(6.0-25.8)	0.98
Rib/BW (mg/kg)	11.3±1.2(8.8-13.3)	11.2±1.6(7.6-13.6)	0.90

2) 血小板15万未満の群

	SR(n=7)	NR(n=24)	P value
性別(M:F)	3:4	7:17	0.10
年齢(歳)	54.1±6.9(42-63)	58.3±8.8(34-70)	0.50
Hb (g/dl)	13.9±1.3(12.8-15.0)	14.7±1.5(12.7-19.2)	0.11
肝線維化 (F0-2:F3-4)	5:2	13:6	0.23
活動性 (A0-1:A2-3)	2:5	6:18	0.85
CL/F(L/H)	13.3±7.3(7.2-23.0)	13.8±6.0(4.9-29.0)	0.58
Rib/BW (mg/kg)	11.5±1.1(10.3-13.0)	11.2±1.4(7.4-13.3)	0.74

D. 考察

本検討にて、IFN・Ribabirinともに規定量通り24週間投与できた症例では、SR例はNR例と比較して血小板値が有意に高いという結果が得られた。血小板値は肝線維化の指標¹⁾とされており、肝線維化が進行した症例では、治療効果が低いことが報告されていることから、治療前に判断可能な肝背景因子の一つと考えられる。そのため血小板が低い例は線維化が進行していたため、規定量どおりIFN・Ribabirinを投与できた症例でNR率が高くなった可能性が考えられる。しかし、肝生検の組織線維化の指標は、SR・NR群間に有意差を示さなかった。血小板値が線維化以外のIFN治療効果に関係する因子を反映しているのかも知れない。今後も検討を要すると考えられた。

今回、1型高ウイルス量群(いわゆる難治群)に対して、添付文書に記載される規定量通りに治療を開始し、IFN-α2b/Ribavirinをとともに減量・中止することなく、治療を完

遂することができた症例を対象では、SR症例はNR症例に比し、血小板数が有意に高値であった。しかし、同じ血小板値であっても、SRとなる症例もあればNRとなる症例も存在する。本検討では血小板値以外に有意な因子を認めず、治療前に測定可能な因子以外の宿主側因子が関与している可能性が考えられる。今後、より効果的な治療予測を行うために、遺伝子多型などを含めた宿主因子の研究が必要である。

E. 結論

現在C型慢性肝炎に対するIFN治療効果に関連する宿主側の因子として、遺伝子多型を統計解析する研究がなされている。この研究によりIFN治療に対して、難治群(1型高ウイルス量群)と考えられる患者群で、現在までに予測因子として確認されている項目と独立した宿主側の因子(治療有効性と関連する遺伝子多型等)が判明すれば、IFN治療をより効果的に行うことができ、医療経済学的にも貢献できることが期待される。

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。

参考文献

- 1) Ono E, Shiratori Y, Omata M, et al. Platelet count reflects stage of chronic hepatitis C. *Hepatology Res* 1999; 15: 192-200

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

肝細胞癌根治術後に対する再発予防の必要性
—高再発群の選出—

分担研究者 脇岡 泰三 国立病院機構大阪南医療センター がん疾患センター部長
(兼) 消化器科医長

研究要旨 初発肝細胞癌に対するラジオ波焼灼療法 (RFA) による根治術後の異所再発に関する予測因子を検討した。当科にてRFAを用いて根治術を施行し、再発予防治療を施行せず、局所再発なく経過観察できた初発肝細胞癌患者56例を対象とした。17例で異所再発を認め、累積異所再発率は1年で12.0%、2年で36.3%、3年で53.5%であった。腫瘍多発群は単発群に比し4.78倍 ($p=0.01$)、血小板値 $10.0 \times 10^4/\mu\text{l}$ 未満群は $10.0 \times 10^4/\mu\text{l}$ 以上群に比し5.25倍 ($p < 0.01$) 再発率が高かった。腫瘍単発かつ血小板値 $10.0 \times 10^4/\mu\text{l}$ 以上であった群をLow risk group: (a) 群、腫瘍多発もしくは血小板値 $10.0 \times 10^4/\mu\text{l}$ 未満であった群をHigh risk group: (b) 群とすると、(a) 群の3年再発率16.9%に対して、(b) 群では3年再発率85.2%と有意に高値であった ($p < 0.01$)。肝細胞癌の多くは慢性肝炎・肝硬変を背景肝としており、たとえ外科的切除にて根治治療を施行できたとしても多中心性発癌による再発率が高く、肝細胞癌患者の予後不良の原因となっている。RFA導入にて小肝細胞癌に対する局所治療の選択肢は広がったが、今後肝硬変を背景肝とする根治可能肝細胞癌患者の予後を改善させるためには、有効な再発予防方法の確立が必要であると考え。特に治療時腫瘍多発例や血小板低値例に対する有効な再発予防法の早期確立が望まれる。

研究協力者

疋田隼人 大阪南医療センター 消化器科
田中好男 大阪南医療センター 消化器科

A. 研究目的

ラジオ波焼灼療法 (RFA) は本邦では1999年以降肝細胞癌の治療法の一つとして広く導入されるようになった^{1,2)}。肝細胞癌に対するRFA後の局所再発率に関して、Tateishiらは2年以降の累積局所再発率2.4%³⁾、Curleyらは平均観察期間19ヶ月で3.6%⁴⁾、Rossiらは平均観察期間23ヶ月で5%⁵⁾と報告してお

り、RFAによる局所療法としての治療成績は良好なものである。一方、肝細胞癌においては局所治療が良好であり局所再発を認めなくとも、多中心性発癌または肝内転移による異所再発が高率に認められる。実際、日本肝癌研究会の第16回全国原発性肝癌追跡調査報告によると、2年間で肝細胞癌の全治療症例の31.7%が再発しており、そのうち65.1%が異所再発であった⁶⁾。さらに、日本肝癌研究会は、肝細胞癌患者の62.6%が高発癌群である肝硬変を背景肝として有しており、また、71.8%がHCV抗体陽性であったと報告して

いる⁶⁾ことから、肝硬変や、C型肝炎ウイルスを肝炎の成因としている患者が多くを占め、そのため多中心性発癌が高頻度に発生していると考えられる。この高再発のために肝細胞癌患者の予後はたとえ根治術後であっても、決して良好であるとはいえない。今回我々は、RFAによる治療後いかなる症例において異所再発が多く認められるのかを検討し、再発予防が特に必要な症例を選別した。

B. 研究方法

2001年4月から2004年9月までの間に当科にてRFAを施行した初発の肝細胞癌患者のうち、治療終了時すべての肝細胞癌が焼灼されたと画像検査上判断でき3ヶ月以上経過観察ができた症例は64例であった。このうち6例はインターフェロン治療などの再発予防治療がその後施行されており、また、2例は初回の再発として局所再発を認めたためこれらの8例は今回の検討対象から除外し、計56例につき検討を行った。解析は2005年1月の時点で行った。なお、対象患者の患者背景は男性40例女性16例、平均年齢70.7±8.4歳(38~84)、肝炎の成因として肝炎ウイルスマーカーはHCV抗体陽性45例、HBs抗原陽性7例、両者陰性4例、両者陽性0例であった。また、平均腫瘍径21.5±8.0mm(9~45mm)、観察期間中央値16.4ヶ月(3~44ヶ月)であった(表1)。

表1. 患者背景(n=56)

Factor	
Age (years)	70.7±8.4 (38-84)
Sex (male:female)	40:16
Etiology (HBV:HCV:Other)	7:45:4
Stage [†] (I:II:III)	33:18:5
Maximum tumor size (mm)	21.5±8.0 (9-45)
Number of tumor nodules (1:2:3)	48:7:1
Early enhancement ^{††} (+:-)	44:12 ^{††}
AFP (ng/ml)	104.6±261.3
PIVKA-II (mAU/ml)	82.3±148.3 ^{†††}
Child-Pugh Classification (A:B:C)	44:10:2
Ascites (+:-)	2:54
Alb (g/dl)	3.7±0.6
T-Bil (mg/dl)	1.0±0.5
PT (%)	81.8±12.7 ^{†††}
Platelet (×10 ⁴ /μl)	10.6±4.9
AST (IU/L)	67±37
ALT (IU/L)	59±42
RFA with TAE (+:-)	37:19

[†]The TNM staging system by Liver Cancer Study Group of Japan

^{††}Early enhancement on dynamic enhanced CT or dynamic enhanced MRI

^{†††}One patient was diagnosed by artery angiography, and the other 11 patients were diagnosed by histology which showed well differentiated HCC.

^{††††}n=54; Two patients taking warfarin were excluded

今回ダイナミック造影CT、あるいはダイナミック造影MRIにて肝内に腫瘍早期濃染を認め、典型的な肝細胞癌の画像所見を認めたもの、腹部血管造影検査にて腫瘍濃染を認めたもの、もしくはエコーガイド下狙撃組織診を行い病理組織により肝細胞癌組織を確認できたものを肝細胞癌とした。RFA後は1~2ヶ月ごとに腫瘍マーカー(血清α-fetoprotein (AFP)、血清protein induced by vitamin K absence or antagonist-II (PIVKA-II))の測定を行い、また、約3ヶ月ごとに腹部超音波検査、ダイナミック造影CT検査、あるいはダイナミック造影MRI検査にて再発の有無についてフォローアップした。また、経過観察中にRFAにて焼灼した領域に隣接して再発する肝細胞癌を局所再発、それ以外の再発を異所再発とした。

患者背景因子として年齢、性別、肝炎の成因を、腫瘍因子としてStage (TNM分類)、最大腫瘍径、個数、ダイナミック造影CTあるいはMRIでの腫瘍早期濃染の有無、AFP値、PIVKA-II値を、背景肝機能因子としてChild-Pugh分類、血清アルブミン(Alb)値、総ビリルビン(T-Bil)値、プロトロンビン時間(PT)値、血小板値、血清aspartate aminotransferase (AST)値、血清alanine aminotransferase (ALT)値を、治療因子として選択的肝動脈塞栓術(TAE)併用の有無、について検討した。なお、Stage (TNM分類)は原発性肝癌取り扱い規約第4版に従った。

焼灼はRITA社ないしRadionics社製穿刺針を使用し、持続的焼灼ないし段階的焼灼法にて施行した。約1週間後にダイナミック造影CTにて効果判定を行い、治療前のCTと比較するなどして焼灼範囲が少なくとも腫瘍のすべてを覆っていると判断できるまでRFAを繰り返し施行した。なお、腫瘍早期濃染がある肝細胞癌に対しては、可能な限りRFA施行前にTAEを施行した。