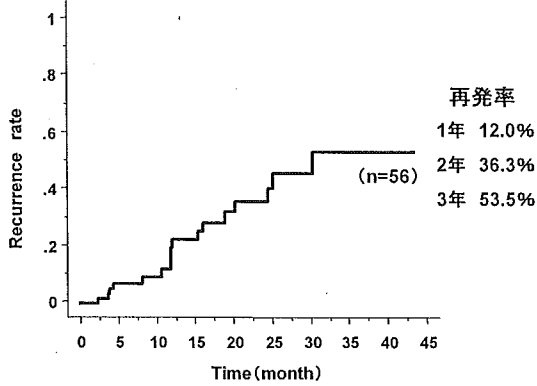


C. 研究結果

56例中17例で異所再発を認めた。その累積再発率はKaplan-Meier法にて検討すると、1年12.0%、2年36.3%、3年53.5%であった(図1)。

図1. 初発肝細胞癌に対するRFA後の累積異所再発率



年齢、性別、肝炎の成因、Stage (TNM分類)、最大腫瘍径、個数、腫瘍早期濃染の有無、AFP値、PIVKA-II値、Child-Pugh分類、Alb値、T-Bil値、PT値、血小板値、AST値、ALT値、TAE併用の有無の17項目について、異所再発の発生に関してlog-rank testによる検定を行った結果、腫瘍多発群 ($p < 0.01$)、血小板値 $10.0 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 未満群 ($p = 0.02$) が高再発群として検出された(表2)(図2、3)。また、高年齢群 ($p = 0.08$)、PIVKA-II高値群 ($p = 0.08$) において再発率が高い傾向を認めた(表2)。

表2. 初発肝細胞癌に対するRFA後の異所再発予測因子(単変量解析)

Variable	n	P value
Age (years)	<70 / ≥ 70	22/34 0.08
Sex	Male / female	40/16 0.39
Etiology	HCV / HBV or Other	45/11 0.30
Stage [†]	I / II or III	33/23 0.63
Maximum tumor size (mm)	≤ 20 / > 20	36/20 0.40
Number of tumor nodules	1 / ≥ 2	48/8 0.005
Early enhancement ^{††}	+ / -	44/12 0.30
AFP (ng/ml)	<20 / ≥ 20	30/26 0.13
PIVKA-II (mAU/ml)	<40 / ≥ 40	31/23 0.08
Child-Pugh Classification	A / B or C	44/12 0.45
Alb (g/dl)	<3.5 / ≥ 3.5	18/38 0.66
T-Bil (mg/dl)	<1.5 / ≥ 1.5	48/8 0.41
PT (%)	<80 / ≥ 80	20/34 0.74
Platelet ($\times 10^4 / \mu\text{l}$)	<10.0 / ≥ 10.0	30/26 0.02
AST (IU/L)	≤ 40 / > 40	16/40 0.84
ALT (IU/L)	≤ 40 / > 40	26/30 0.91
RFA with TAE	+ / -	37/19 0.82

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

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

図2. 単発群、多発群別累積異所再発率

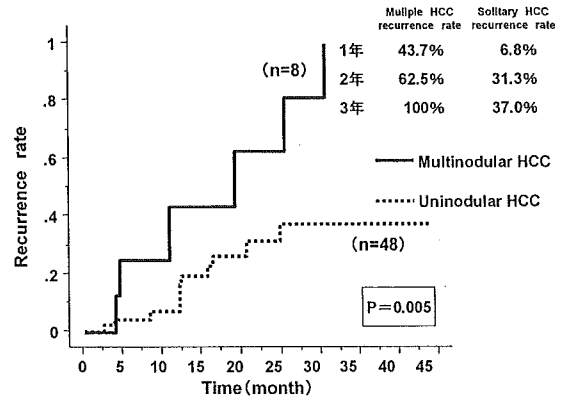
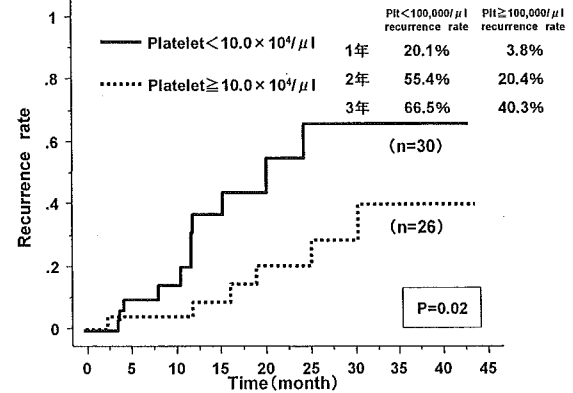


図3. 血小板 $10.0 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 以上群、未満群別累積異所再発率



単変量解析にて $p < 0.15$ であった腫瘍個数、血小板値、年齢、PIVKA-II値、AFP値の5因子に対して比例ハザードモデルを用いて多変量解析を行った(表3)。その結果、治療時腫瘍多発群は単発群に比し4.78倍再発率が高く ($p = 0.01$)、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倍再発率が高い ($p < 0.01$) ことが明らかとなった。

表3. 初発肝細胞癌に対するRFA後の異所再発予測因子(多変量解析)(n=54)

Factor	p value	Hazard ratio	95% Confidence
Age (years)			
$\geq 70 / < 70$	0.16	2.36	0.72 - 7.75
Number of tumor nodules			
$\geq 2 / 1$	0.01	4.78	1.41 - 16.13
AFP (ng/ml)			
$\geq 20 / < 20$	0.90	1.07	0.72 - 7.75
PIVKA-II (mAU/ml)			
$\geq 40 / < 40$	0.18	2.12	0.70 - 6.41
Platelet ($\times 10^4 / \mu\text{l}$)			
$10.0 / \geq 10.0$	0.009	5.25	1.52 - 18.06

by using the Cox proportional hazard model

腫瘍個数、血小板値の2因子が独立因子であったことから、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) 群では1年再発率4.5%、2年再発率16.9%、3年再発率16.9%に対して、(b) 群では1年再発率17.4%、2年再発率52.5%、3年再発率85.2%と有意に高値であった ($p=0.005$) (図4)。なお、両群間の背景因子には、肝機能因子 (Alb値、PT値) 以外に有意な差を認めなかった (表4)。

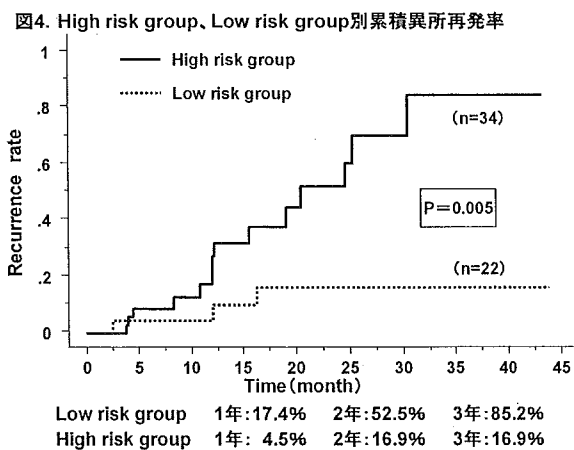


表4. High risk group及びLow risk groupの患者背景

Factor	High risk group (n=34)	Low risk group (n=22)	P value
Age (years)	71.0±8.5	70.3±8.5	0.77
Sex (male:female)	22:12	18:4	0.17
Etiology (HBV:HCV:Other)	4:28:2	3:17:2	0.87
Stage (I:II:III)	19:10:5	14:8:0	0.17
Maximum tumor size (mm)	22.4±8.4	20.1±7.3	0.28
Early enhancement [†] (+:-)	27:7	17:5	0.85
AFP (ng/ml)	106.5±271.0	101.7±251.8	0.95
PIVKA-II (mAU/ml)	68.1±118.9 ^{††}	103.1±184.0	0.40
Child-Pugh Classification (A:B:C)	25:7:2	19:3:0	0.40
Alb (g/dl)	3.6±0.6	3.9±0.6	0.03
T-Bil (mg/dl)	1.1±0.5	0.9±0.3	0.24
PT (%)	77.8±12.3 ^{†††}	87.6±11.1	0.004
AST (IU/L)	74±37	55±34	0.06
ALT (IU/L)	65±43	51±40	0.25
RFA with TAE (+:-)	21:13	16:6	0.40

High risk group: Patients either showed multinodular HCC or whose platelet count was less than $10.0 \times 10^4/\mu\text{l}$ before RFA
 Low risk group: Patients showed unimodular HCC and whose platelet count was $10.0 \times 10^4/\mu\text{l}$ and over before RFA

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

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

^{†††} n=32; Two patients taking warfarin were excluded

D. 考察

今回我々の検討にて血小板値が低ければ異所再発を高率に認めるとの結果を得たが、血小板値のカットオフ値を $10.0 \times 10^4/\mu\text{l}$ と設定した。Onoらは血小板値が低ければ、そ

れだけ肝の線維化が進行しており、血小板値 $10.0 \times 10^4/\mu\text{l}$ 以下では肝線維化度のF4にあたる症例が多いと報告している⁷⁾。さらにKuboらは肝線維化が進むにつれC型慢性肝疾患では多中心性発癌を起こしやすいと報告している⁸⁾。今回の検討では日本の肝細胞癌の発生における背景肝病変の現状とほぼ同じように⁹⁾、約8割 (45例/56例) という多くの症例がC型慢性肝疾患を背景肝病変としていることから、今回我々の検討にて血小板値が低い症例群において異所再発が多かった理由として、この群で線維化の進んだC型慢性肝疾患症例が多く存在し、非癌部の発癌ポテンシャルが高く、多中心性発癌による再発が高頻度にみられたためではないかと推測される。

また、腫瘍個数が複数であれば異所再発を高率に認めるとの結果を得た。これは同時期に多数の腫瘍が発生したものであれば、それだけ背景肝の発癌リスクが高く、多中心性発癌が起りやすかったという可能性が考えられる。また、肝内転移の危険性は腫瘍個数が多いほど高くなり、異所再発率も高くなると推測される。さらに初発時に認められた複数の腫瘍が原発と転移巣という関係であれば、すでに肝内転移を起こしている状態であり、その時点で画像上描出できない肝内転移が他部位にも発生してしまっている可能性は非常に高く、そのため異所再発率が高くなってしまった可能性も考えられる。

以上を考え合わせると、肝癌の異所再発形式は多中心性発癌と肝内転移の2つがあるが、血小板低値例は多中心性発癌のリスクが高いため、また腫瘍多発例は多中心性発癌及び肝内転移の両者のリスクが高いため、結果として異所再発リスクが高いという結果が得られたのではないかと考える。

今回の検討ではRFAによる治療後、年率約20%の異所再発を認めた。これは外科的切除を施行した場合、1年間で18.3%の異所再発

を認めたとのIkedaらの報告⁹⁾や、左近¹⁰⁾やShimada¹¹⁾らが外科的切除後1年間で約20%弱の異所再発を認めたと報告しているのとも同等の異所再発率であった。このことはRFAにて充分治療できる大きさの肝細胞癌であれば、RFAは外科的切除と同等の治療効果をあげることができることを示唆している。一方、外科的切除、RFAいずれの治療法を選択したとしても、このように高率に発生する異所再発のため肝細胞癌の予後の改善には限界が認められているのが現状である。

本検討により、RFA治療後では治療時単発かつ血小板値 $10.0 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 以上のLow risk group: (a) 群の3年異所再発率が16.9%と少ないのに対して、それ以外のHigh risk group: (b) 群では3年異所再発率が85.2%と非常に高いことが明らかになった。外科的切除後の異所再発率と差がなく、外科的切除でも血小板低値群や腫瘍多発群は高異所再発群として報告されていることを考えると、再発予防治療が確立されるまでは、安全にRFAにて根治可能な病変であれば残存肝機能の観点から血小板低値群や腫瘍多発群はRFAを積極的に選択されるべきではないかと考えられた。

一方、こういったHigh risk group: (b) 群には有効な再発予防の確立が急務であり、現在C型慢性肝炎を背景肝病変としている肝細胞癌の治療後の患者に対して、インターフェロンを投与することにより再発を予防することができるという報告^{*12-14)}がされつつある。しかしインターフェロン投与は副作用として血小板減少があるため、血小板低値例に対しては実施しにくいのが実情である。血小板低値例でも使用できるレチノイド^{*15)}やVit. K^{*16)}による再発予防も報告されているが、効果については治験中であり今後の報告が期待される。今後の更なる研究と、多発例、血小板低値例でも安全に使用でき、効果のあ

る再発予防治療法の早期確立が肝硬変を背景肝とする肝細胞癌患者の予後改善のために望まれる。

E. 結論

当科における初発肝細胞癌患者に対するRFA後の異所再発に関して検討を行った。異所再発率は1年12.0%、2年36.3%、3年53.5%であり、報告されている外科的切除後の異所再発率と差はなかった。また、治療時腫瘍多発例、血小板値 $10.0 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 未満例はRFA治療後の異所再発率が非常に高かった。特に多発例、血小板低値例に対して、安全に使用でき、効果のある再発予防治療法の早期確立が肝細胞癌患者の予後改善のために望まれる。

F. 研究発表

1. 発表論文

- 1) 疋田隼人, 田中好男, 重川稔, 向井香織, 中村佳子, 宋昌浩, 巽理, 井上祐子, 笹川哲, 中西文彦, 増田栄治, 脇岡泰三. 初発肝細胞癌に対するラジオ波焼灼療法後の異所再発に関する予測因子の検討. 肝臓 (in press)

2. 学会発表

- 1) 疋田隼人, 田中好男, 脇岡泰三他, 「ラジオ波焼灼療法 (RFA) にて初回根治治療し得た初発肝細胞癌の異所再発に寄与する因子の検討」, 第41回日本肝臓学会総会, 大阪, 2005年06月17日
- 2) Hayato Hikita, Yoshio Tanaka, Taizo Hijioka et al. Predictive factors for intrahepatic distant recurrence of hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation for primary tumors, Asia Pacific Digestive Week, ソウル, 2005年09月28日
- 3) Hayato Hikita, Yoshio Tanaka, Taizo Hijioka et al. Patients with primary

HCC either showed multiple nodules or whose platelet count less than 10.0×10^4 frequently develop the intrahepatic distant recurrence., 第4回Sigle Topic conference, 兵庫, 2005年12月2日

- 14) Shi-Ming et al. Cancer 2003 ; 100 : 376-382
- 15) Yasutoshi Muto, et al. N Engl J Med 1996 ; 334 : 1561-1567
- 16) 水田 敏彦 : 消化器科36 : 629-633,2003

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) Kainuma O, et al. J Hepatobiliary Pancreat Surg 1999 ; 6 : 190-194.
- 2) 椎名秀一郎, 他. 肝臓 2000 ; 41 : 24-30.
- 3) Tateishi R, et al. Cancer 2005 ; 103 : 1201-1209.
- 4) Curley SA, et al. Ann Surg 2000 ; 232 : 381-391.
- 5) Rossi S, et al. AJR 1996 ; 167 : 759-768.
- 6) 日本肝癌研究会:第16回全国原発性肝癌追跡調査報告(2000-2001), 2004.
- 7) Ono E, et al. Hepatology Res 1999 ; 15 : 192-200.
- 8) Kubo S, et al. Jpn. J Cancer Res 1999 ; 90 : 1076-1080.
- 9) Ikeda K, et al. J Gastroenterol 2003 ; 38 : 865-876.
- 10) 左近 賢人, 他. 日消外会誌 1999 ; 32 : 1080-1083.
- 11) Shimada M, et al. Hepato-Gastroenterology 1999 ; 46 : 2469-2475.
- 12) Kenji Ikeda, et al. Hepatology 2000 ; 32 : 228-232
- 13) Takeaki Suou et al. Hepatology Res 2001 ; 20 : 301-311

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型慢性肝炎進行例に対する部分的脾動脈塞栓術後の
インターフェロン治療についての検討

分担研究者 室 豊吉 国立病院機構大分医療センター 院長・消化器科

研究要旨 C型慢性肝炎進行例で血小板数の減少した症例に対して部分的脾動脈塞栓術（PSE）を行った後に、IFN治療を施行した症例について検討した。PSE後ほとんどの症例で腹痛、発熱を認めたが、重篤な合併症は認めなかった。平均血小板数はPSE前が $7.0 \pm 1.8 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、IFN治療前が $12.5 \pm 4.3 \times 10^4/\mu\text{l}$ であった。IFN治療中の最低血小板数は $6.1 \pm 1.9 \times 10^4/\mu\text{l}$ であり、IFN治療前より平均 $51.9 \pm 9.3\%$ 減少した。血小板数が最低値をとる時期は投与後4週目が最も多く、その後は増加した。治療を終了した8名の治療効果はSVRが3名（37.5%）、BRが2名（25.0%）、NRが3名（37.5%）であった。（結論）IFN前にPSEを行うことで、IFN治療中の高度の血小板減少を回避することが可能であり、PSEはIFN治療を施行するにあたり、有用な補助的手段と考えられた。

研究協力者

本田浩一 大分医療センター消化器科
秦 順子 大分医療センター消化器科
荒川光江 大分医療センター消化器科
福地聡士 大分医療センター消化器科
中村雄介 大分医療センター放射線科
平山圭介 大分医療センター放射線科

A. 研究目的

C型慢性肝炎進行例に対して部分的脾動脈塞栓術（PSE）を行った後に、IFN治療を施行した症例について検討し、その有用性を明らかにする。

B. 研究方法

2000年7月から2006年1月までの期間に当

科にてPSE後にIFN治療を行った15名を対象とした（表1）。男性9名、女性6名。平均年齢は 61.5 ± 6.8 歳。1型高ウイルス量が9名、1型高ウイルス量以外が6名であった。慢性肝炎症例が9名、肝硬変症例が6名であった。IFNの投与方法はIFN単独4名、IFN α 2b+リバビリン併用5名、PEG-IFN α 2b+リバビリン併用5名、少量長期投与1名であった。2000年1月～2005年8月までに当科においてIFN治療を行った157例についても血小板数の推移について検討し、PSE症例と比較した。また、PSEは脾臓の約50%を塞栓するよう、スポンゼルあるいはマイクロコイルにて塞栓し、PSEに伴う発熱や腹痛が軽減した時期にIFN治療を開始した。

表1. 患者背景因子

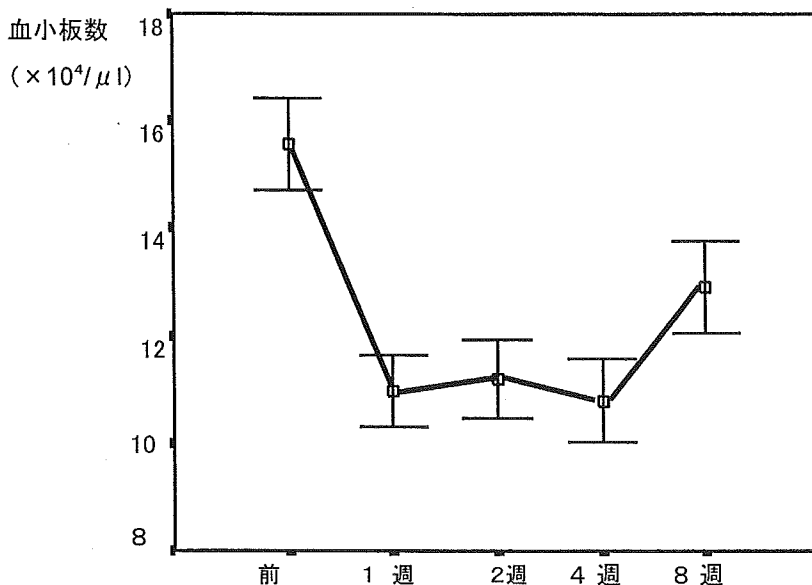
期間	2000年7月～2006年1月
性別	男:女=9:6
平均年齢	61.5±6.8歳
セロタイプ1:2:不明	10:3:2
1型高ウイルス:1型高ウイルス以外	9:6
慢性肝炎:肝硬変	9:6
IFN投与方法	IFN単独 4名 IFN α 2b+リバビリン併用 5名 PEG-IFN α 2b+リバビリン併用 5名 少量長期投与 1名

C. 研究結果

PSE後にIFN治療を行った15例のPSE前の平均血小板数は $7.0 \pm 1.8 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、PSE後の平均血小板数の最大値は $15.4 \pm 7.3 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、平均血小板増加量は $8.3 \pm 6.0 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、平均血小板増加率は 2.2 ± 0.55 倍であった。IFN投与前の平均血小板数は $12.5 \pm 4.3 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、IFN投与後の平均最低血小板数は $6.1 \pm 1.9 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、IFN投与後の平均血小板最大減少量は $6.8 \pm 2.9 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、IFN投与後の平均血小板最大減少率は $51.9 \pm 9.3\%$ であった。

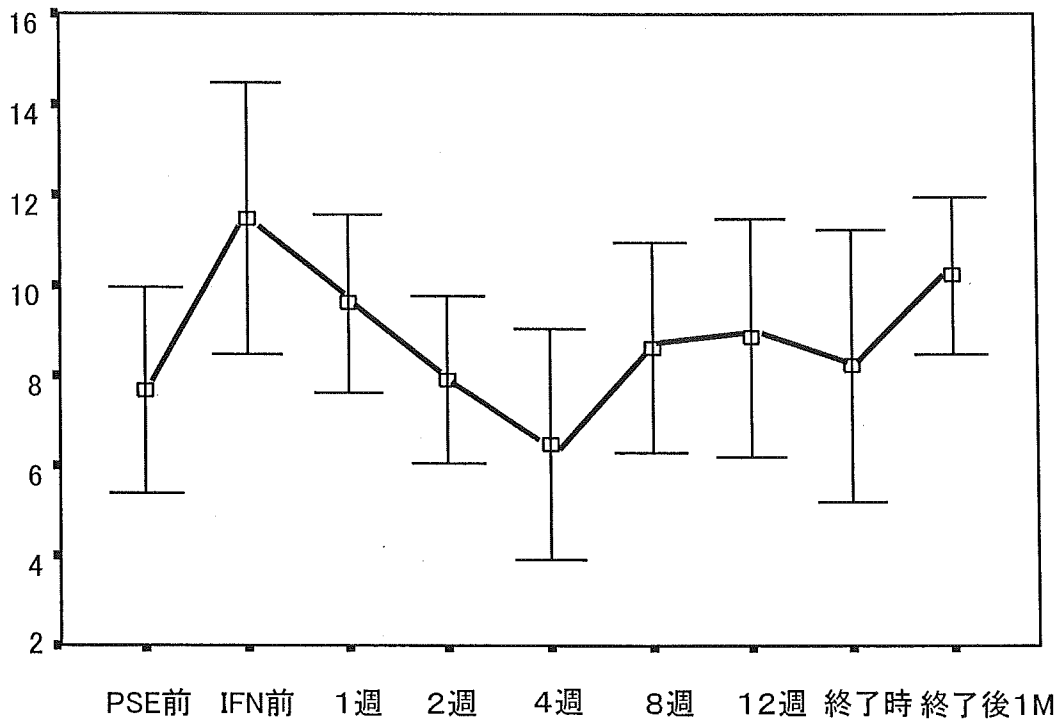
2000年1月～2005年8月までに当科においてIFN治療を行った157例のIFN治療中とその前後の血小板数の推移について図1に示した。血小板数はIFN投与開始後1週間目に大きく下落し、4週目に最低値をとり、その後は増加した。それと比較しPSE後にIFN治療を行った15症例では、PSE施行後血小板数が大きく増加した後、IFN投与開始後より血小板数は徐々に減少し4週目で最低値をとった後、その後は徐々に増加した(図2)。白血球、好中球数も血小板数と同様の推移を示した(図3、4)。

図1. 2000年1月～2005年8月までに当科においてIFN治療を行った157例の血小板数の推移



血小板数
($\times 10^4/\mu\text{l}$)

図2. PSE前からIFN治療終了後までの血小板数の推移
(PSE後にIFN治療を行った15例)



白血球数
($/\mu\text{l}$)

図3. PSE前からIFN治療終了後までの白血球数の推移
(PSE後にIFN治療を行った15例)

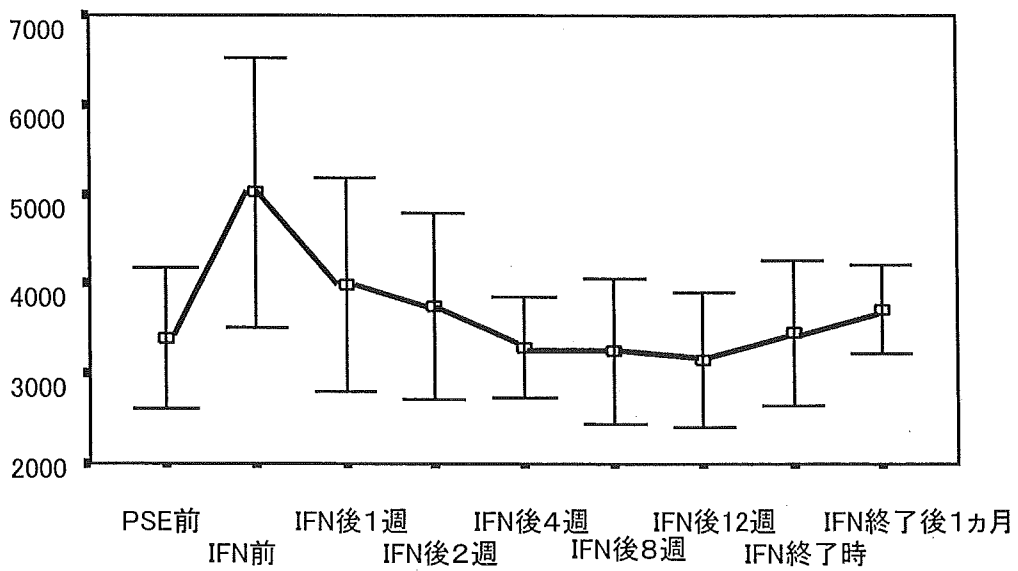
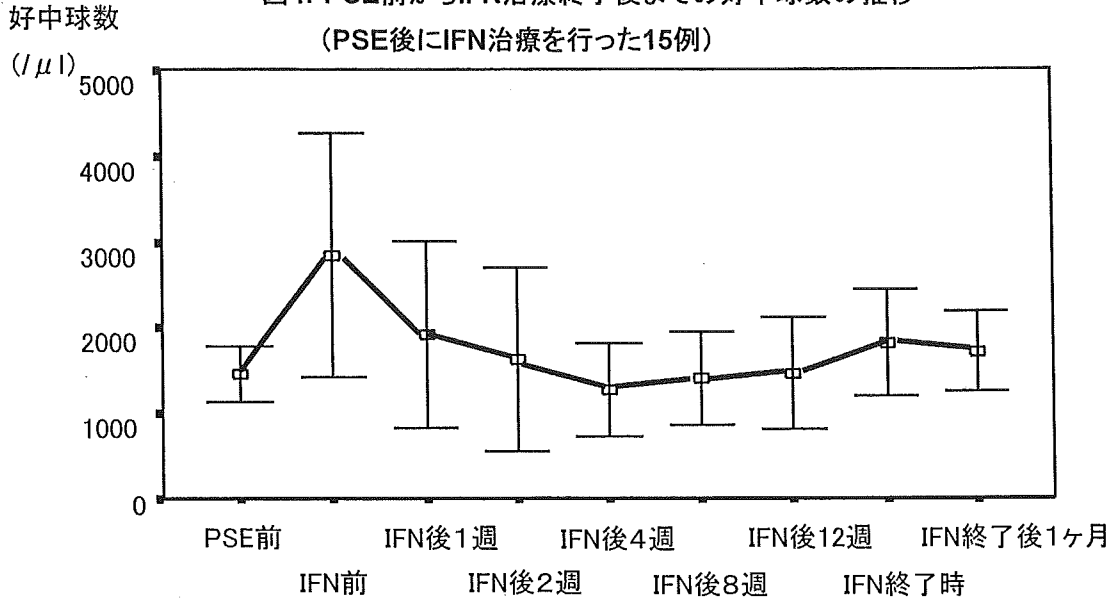


図4. PSE前からIFN治療終了後までの好中球数の推移
(PSE後にIFN治療を行った15例)



IFN全症例とPSE後IFN治療を行った15例の血小板数について比較を行った(表2)。治療前の血小板数はPSE群で有意に低く、

IFN治療中の血小板数の最低値もPSE群が低かった。

表2. IFN全症例とPSE症例の比較

	全症例	PSE症例	P値
治療前血小板数($\times 10^4/\mu$ l)	16.0 \pm 5.4	7.0 \pm 1.8	0.00
IFN治療直前血小板数($\times 10^4/\mu$ l)	16.0 \pm 5.4	12.5 \pm 4.3	0.28
IFN治療中血小板最低値($\times 10^4/\mu$ l)	9.5 \pm 3.8	6.1 \pm 1.9	0.02
血小板前値-最低値($\times 10^4/\mu$ l)	6.6 \pm 2.9	6.8 \pm 2.9	0.65
血小板最大下落率(%)	41.6 \pm 13.1	51.9 \pm 9.3	0.35

PSEに伴う合併症は腹痛が15/15(100%)、発熱が14/15(93.3%)とほぼ必発であった。

腹痛持続期間は平均10 \pm 9.5日、発熱持続期間は平均12.6 \pm 10日であった。IFN治療が終了した症例は15名中8名で、SVRは3/8(37.5%)、BRは2/8(25.0%)、NRは3/8(37.5%)であった。

D. 考察

ペグインターフェロンの登場により、C型慢性肝炎のIFN治療の治療効果も大きく向上したが、C型慢性肝炎の進行例では血小板

数の低下のため、インターフェロン(IFN)治療の導入や継続が困難である症例が多く存在する。今回、我々はC型慢性肝炎進行例に対してPSEを行った後に、IFN治療を施行した症例について検討し、その有用性や安全性について評価を行った。PSE後の血小板数の推移について検討したところPSEにより血小板数は約2倍増加し、IFN治療中に最大約半分減少し、ほぼPSE前の値に戻ることが分かった。4週目に最低値をとる症例が多かったが、これはIFN連日投与中に血小板数が低下しやすく、隔日投与になると増加して

くるためと考えられた。よって血小板低下例においてはIFN連日投与中の血小板数の高度の低下には注意して治療を行う必要があると考えられた。なお、ペグインターフェロン症例はIFNの投与間隔は一定であるため血小板数の推移は従来のIFNとは異なると考えられ、今後の検討が必要である。今回、PSE症例15名のうち血小板数が治療中に4万以下となった症例は1名だけであり、ほとんどの症例は治療中に高度の血小板数の低下をきたさずに安全に治療が行えた。高度の血小板数の減少は脳出血などの重篤な副作用の原因となる可能性があるため、血小板数の低下を伴う、C型慢性肝炎進行例において、PSEにてIFN治療前に十分量の血小板数を確保することは非常に有意義であると考えられる。また、白血球数や好中球数についても血小板数と同様の傾向が見られ、高度の減少を回避することができると考えられた。また、PSEの合併症として腹痛と発熱はほぼ必発であったが、脾膿瘍などの重篤な合併症は認めなかった。肝炎進行例において血小板数を増加させる方法として、PSEおよび脾臓摘出術が行なわれているが、血小板数の増加効果および持続効果は脾臓摘出術のほうが優ると考えられる。しかし、脾臓摘出術はPSEに比べ侵襲的な手段であるという点が問題であると考えられる。今回の15症例の検討では、IFN治療後の血小板数の最低値はPSE前の値とほぼ同程度であったということより、治療中の血小板数の安全域を4~5万程度と考えた場合、PSE前の血小板数が5万以上ある症例がPSE併用IFN治療の適応となると考えられる。よって、IFN治療を行いたいが血小板数減少のため治療の導入を躊躇する、血小板数5~9万程の症例がPSE併用IFN治療の適応となると考えられる。C型慢性肝炎の治療目標は肝炎の進行および肝癌発症の抑制であり、最近ではペグインターフェロン、

IFN少量長期投与などIFN治療の新たな選択肢が増えてきている。また、患者年齢の高齢化も問題となってきており、より安全なIFN治療のための工夫が必要と考えられ、PSEはIFN治療をより安全に行うための補助的手段と考えられる。

E. 結論

C型慢性肝炎の進行例においても肝機能が良好であればPSEは安全に試行することができると考えられた。IFN前にPSEを行うことで、IFN治療中の高度の血小板減少を回避することが可能であり、PSEはIFN治療を施行するにあたり、有用な補助的手段と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

第86回日本消化器病学会九州地方会、
2005年11月18日、熊本

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。

肝硬変に対する治療に関する研究

当院におけるペグインターフェロン+リバビリン併用療法の現状

分担研究者 小松 達司 国立病院機構横浜医療センター 消化器科部長

研究要旨 genotype1b型、高ウイルス量のC型慢性肝疾患の中でも肝硬変例は、極めて難治で、現在最も強力な抗ウイルス治療法であるリバビリン+PEG-IFN α 2bの48週間併用療法を行なっても、著効（SVR）が得られにくいことが予想される。今回は、当院で2004年12月1日から2005年11月30日までの1年間に、リバビリン+PEG-IFN α 2b併用療法を導入したC型慢性肝疾患22症例を、F1、F2症例とF3、F4症例の2群に分け、主にHCV-RNA陰性化の時期について検討した。その結果投与12週の陰性化率はそれぞれ75%、0%、24週の陰性化率は100%、50%と明らかな差を認めた。SVRを目標としてF3、F4症例で、リバビリン+PEG-IFN α 2b併用療法を施行する場合には、投与期間の延長等の治療法の工夫が必要であることが示唆された。

研究協力者

清水 健 横浜医療センター 消化器科
松島 昭三 横浜医療センター 消化器科

法の治療成績を、非進行症例（F1、F2症例）と比較検討した。

B. 研究方法

1) 対象

当院において、2004年12月1日から2005年11月30日までの1年間に、リバビリン+PEG-IFN α 2b併用療法を導入したC型慢性肝疾患患者23症例のうち、治療開始前3年以内に肝生検を施行している22例（うち16例は治療開始直前に肝生検を実施）を対象とした。患者背景は男性14例、女性8例、年齢は35～67歳、平均年齢53.5 \pm 9.2歳。初回投与例14例、再投与例8例。セログループは全例1型。ウイルス量はハイレンジ法で190～5000以上KIU/mlであった。肝生検所見は、F1 10例、F2 7例、F3 4例、F4 1例である。

A. 研究目的

2004年12月、genotype1b、高ウイルス量の症例（いわゆる難治例）に対して、リバビリン+PEG-IFN α 2bの併用療法が保険適応となり、ウイルス駆除を目的とした治療成績の一層の向上が期待されている。一方で、肝硬変に対しては現時点ではまだIFN治療の保険適応はなく、またリバビリン+PEG-IFN α 2b併用療法の治療成績についても明らかではない。そこで肝硬変に対するより効果的で安全な治療法を明らかにすることを目的として、当院におけるC型慢性肝疾患のうち組織学的進行症例（F3、F4症例）に対するリバビリン+PEG-IFN α 2b併用療

2) 方法

投与方法：リバビリンの投与は、体重60kg未満600mg/日、60kg以上80kg未満800mg/日、80kg以上1000mg/日を連日48週間投与した。PEG-IFN α 2bは1.5 μ g/kg、週1回48週間投与を行なった。また、貧血、白血球、好中球、血小板減少に対しては、添付文書に記載されている減量、中止基準に従った。治療成績の検討：肝組織所見から、F1、F2症例（A群）17例とF3、F4症例（B群）5例の2群に分けて検討を行なった。現時点では、ほとんどの症例が投与を終了して間もないか、投与中であり、治療効果判定ができないため、HCV-RNA陰性化の時期について検討を行った。

C. 研究結果

患者背景を表1に示す。B群は全員男性であり、両群で性差があったが、年齢、IFN治療歴、HCV-RNA量に両群間で差はなかった。

現在の治療状況（表2）は、投与終了例が6例（A群5例、B群1例）、投与中の症例が13例（A群10例、B群3例）、投与中止例が3例（A群2例、B群1例）である。リバビルン、PEG-IFNともに減量していない症例は、8例36%（A群6例35%、B群2例40%）。リバビルンのみ減量例は6例（A群5例、B群1例）、

PEG-IFNのみの減量例は5例（A群4例、B群1例）、両者減量例が3例（A群2例、B群1例）であり、いずれも両群間で差はなかった。リバビルン減量例は全例Hb10g/dl以下の貧血によるものであり、PEG-IFNの減量理由は、好中球減少によるものが7例、血小板減少によるものは1例のみであった。また、中止例は、治療中に他疾患（肺癌）の合併が判明しその治療を優先した症例（A群、24週で中止）、皮疹と軽度の鬱症状のため中止した症例（A群、10週で中止）、ウイルス量が減少せず患者希望もあり中止した症例（B群、34週で中止）の3例であり、血液障害による中止例は無かった。

次にHCV-RNA陰性化時期の検討を行なった（表3、4）。A群17例中14例（82%）でHCV-RNAは陰性化した。その時期は4週の時点で2例、8週が5例、12週が5例、20週が1例、24週が1例であった。12週の時点での陰性化率は75%と高率であった。また24週以上経過している8症例は、全例24週の時点で陰性化していた。一方B群では、5例中陰性化したのは2例のみであった。その時期は2例とも16週の時点であり、12週以内の陰性化例はなく、A群に比べ明らかに陰性化は低率で、その時期も遅かった。

表1. 患者背景

	A群17例	B群5例
年齢	54.8 \pm 8.8 (35~67) 歳	49.2 \pm 10.2 (40~66) 歳
性(男:女)	9:8	5:0
IFN治療歴	初回: 11例 2回目: 3例 3回目: 3例	初回: 3例 2回目: 1例 3回目: 1例
HCV-RNA (KIU/ml)	2193 \pm 1617 (190~5000 \leq)	2500 \pm 1079 (1400~3900)
100 \leq <500	2例	0例
500 \leq <2000	5例	2例
2000 \leq	10例	3例
組織所見	F1: 10例 F2: 7例	F3: 4例 F4: 1例

表2. 現在の治療状況

		A群	B群
投与終了 (n=6)	減量なし	1例	1例
	RBVのみ減量	1例	0例
	IFNのみ減量	2例	0例
	両者減量	1例	0例
投与中 (n=13)	減量なし	4例	1例
	RBVのみ減量	3例	1例
	IFNのみ減量	2例	1例
	両者減量	1例	0例
投与中止 (n=3)	減量なし	1例	0例
	RBVのみ減量	1例	0例
	IFNのみ減量	0例	0例
	両者減量	0例	1例

表3. HCV-RNA陰性化時期

	A群	B群
4W	2例	0例
8W	5例	0例
12W	5例	0例
16W	0例	2例
20W	1例	0例
24W	1例	0例
36W	0例	0例
48W	0例	0例

表4. 投与期間毎のHCV-RNA陰性化率

	A群	B群
4W	12% (2/17例)	0% (0/5例)
8W	41% (7/17例)	0% (0/5例)
12W	75% (12/16例)	0% (0/5例)
16W	80% (8/10例)	40% (2/5例)
20W	90% (9/10例)	50% (2/4例)
24W	100% (8/8例)	50% (2/4例)
36W	100% (7/7例)	0% (0/1例)
48W	100% (5/5例)	0% (0/1例)

D. 考察

genotype1b型、高ウイルス量の難治症例に対するリバビリン+PEG-IFN α 2b併用48週間投与が、2004年12月に保険適応となり、当院でもすでに投与終了した例も数例あるが、治療効果を判定するまでには至っていない。国内治験や海外のデータによれば、その著効(SVR)率は50%以上と高率である。

一方、genotype1b型、高ウイルス量の症例に対するリバビリン+PEG-IFN α 2b併用48週間投与では、治療開始早期(12週以内)にHCV-RNAが陰性化した症例ではSVR率が高いこと、逆に24週以内に陰性化しない例では、ほとんどSVRがみられないことが報告されている。現時点でほとんどの症例が治療効果判定ができないため、HCV-RNAの陰性化の時期を検討し、SVRの予測を行なった。その結果、12週以内の陰性化率はA群で75%、B群で0%、24週での陰性化率はそれぞれ100%、50%であり、両群間で明らかな差があった。リバビリン併用療法のSVR率とウイルス量には相関がないといわれており、SVR率を規定する因子として宿主側要因が重要であると思われる。その中でも肝組織の進展度が、最も重要な因子の一つとなる可能性がある。

副作用に関しては、当院では、リバビリン+IFN α 2b併用療法(24週間)で、間質性肺炎、脳出血、鬱症状、バセドウ病などの副作用により治療を中止した例が5例あったが、リバビリン+PEG-IFN α 2b併用療法では現在のところ、重篤な副作用は経験していない。また、好中球減少によるPEG-IFN α 2bの減量は7例32%でみられたが、血小板減少は1例(治療前血小板値が8.8万)のみであった。リバビリン+PEG-IFN α 2b併用療法は、従来のリバビリン+IFN α 2b併用療法に比べ副作用も少なく、コンプライアンスも良好と思われる。

E. 結語

2004年12月1日から2005年11月30日までの1年間に、リバビリン+PEG-IFN α 2b併用療法を導入したC型慢性肝疾患患者のうち肝組織所見が判明している22例について、組織学的非進行例（A群=F1、F2）と、進行例（B群=F3、F4）の2群に分けて検討を行なった。A群では治療開始12週後の時点でのHCV陰性化率75%、24週後で100%であった。一方B群では12週後の陰性化率0%、24週後でも50%であり、両群間で明らかな差がみられた。

以上の結果から、F3、F4症例のSVR率はF1、F2に比べてかなり低いことが予測され、SVRを治療目標とする場合には、投与期間の延長等の治療法の工夫が必要であることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 前出幸子, 松島昭三, 小松達司他: ペグインターフェロン α 2a導入早期にバセドウ病を発症したC型慢性肝炎の1例
日内会誌, 94 (12) :2600-2602, 2005.

2. 学会発表

なし。

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

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ペグインターフェロン治療の
早期ウイルス学的効果規定因子に関する研究

分担研究者 正木 尚彦 国立国際医療センター 消化器科医長

研究要旨 国立国際医療センター消化器科においてペグインターフェロン（PEG-IFN）を導入した53例を対象として、最終的なウイルス学的著効（sustained virological response: SVR）に強く関連することが知られている早期ウイルス学的効果（early virological response: EVR；本研究では治療開始3ヶ月目までの血中HCV RNA消失として定義した）を規定する因子の抽出を試みた。単変量解析では、PEG-IFN α 2a群におけるEVR規定因子として、治療開始前の白血球数が多い、血小板数が多い、肝組織Gradingが高い、および、初回治療の4因子が、PEG-IFN α 2b/Riba群におけるEVR規定因子として、治療開始前の血小板数が多い、ALT低値、白血球数が多い、アルブミン高値、および、肝組織Stagingが低い5因子が抽出されたが、これら7因子をロジスティック回帰分析（変数増加法尤度比）で解析した結果、血小板数のみが有意なEVR規定因子（ $P=0.004$ 、オッズ比1.825 [1.216-2.739]）であった。肝硬変症例においても、血小板数を増やすことが出来ればEVR、さらにはSVRに持ち込める可能性が高まることは期待される。

A. 研究目的

ペグインターフェロン（PEG-IFN）はC型慢性肝炎に対する標準的治療の地位を確立したが、これによるウイルス学的著効の予測因子として、治療開始3ヶ月目までの血中HCV RNA消失（早期ウイルス学的効果：EVR）の重要性が示唆されている。本研究の目的は国立国際医療センター消化器科においてPEG-IFNを導入した症例を対象として、EVRを規定する因子の抽出を試みることである。

B. 研究方法

2004年4月～2005年10月にPEG-IFN治療を導入した53例（PEG-IFN α 2a群25例、

PEG-IFN α 2b/Riba群28例）を対象として、背景因子（年齢、性別）、血液検査値（白血球数[WBC]、ヘモグロビン値、血小板数[PLT]、血清アルブミン値[A1b]、ALT、ICG_{R15}、HCVゲノタイプ、ウイルス量、末梢血ヘルパーT細胞分画[Th1, Th2, Th1/Th2]）、肝組織所見（Grading、Staging）のうち、いずれがEVRに寄与するかを統計学的に検討した。

C. 研究結果

1) 対象患者の内訳

・PEG-IFN α 2a群（25例）：年齢 55 ± 14 歳（男11例、女14例）；肝生検 A0/A1/A2/A3=1例/6例/10例/2例、F0/F1/F2/F3/F4=1例/9例

/6例/3例/0例;ゲノタイプ 1b/2a/2b=6例/14例/5例;初回/再治療=17例/8例

・PEG-IFN α 2b/Riba群 (28例):年齢57 \pm 11歳(男12例、女16例);肝生検 A0/A1/A2/A3=1例/10例/14例/3例、F0/F1/F2/F3/F4=4例/13例/6例/2例/3例;ゲノタイプ 1a/1b=1例/27例;初回/再治療=17例/11例

2) HCV RNA消失率 (開始1/3/6ヶ月目)

PEG-IFN α 2a群47.6% (10/21) /72.7% (16/22) /75.0% (15/20)、PEG-IFN α 2b/Riba群8.7% (2/23) /65.2% (15/23) /86.7% (13/15)

3) 3ヶ月目EVRに寄与する因子 (単変量解析)

・PEG-IFN α 2a群

	EVRなし (N=6)	EVRあり (N=16)	有意差
WBC (μ l)	3,160 \pm 930	5,670 \pm 1,500	P<0.001
PLT ($\times 10^4/\mu$ l)	10.0 \pm 3.0	19.5 \pm 5.7	P<0.001
Grading (A0/A1/A2/A3)	1/0/1/0 例	0/4/9/2 例	$\chi^2=8.330$ P=0.040
初回/再治療	0/6 例	14/2 例	P<0.001

・PEG-IFN α 2b/Riba群

	EVRなし (N=8)	EVRあり (N=15)	有意差
PLT ($\times 10^4/\mu$ l)	11.7 \pm 3.1	18.1 \pm 3.8	P<0.001
ALT (U/l)	103 \pm 51	54 \pm 36	P=0.004
WBC (μ l)	4,340 \pm 870	5,180 \pm 940	P=0.047
Alb (g/dl)	4.1 \pm 0.4	4.4 \pm 0.2	P=0.059
Staging (F0/F1/F2/F3/F4)	0/2/4/0/2 例	3/9/1/1/1 例	$\chi^2=9.321$ P=0.054

4) 3ヶ月目EVRに寄与する因子 (多変量解析)

単変量解析でP<0.10であった7因子 (WBC、PLT、Alb、ALT、Grading、Staging、初回/再治療) を用いてロジスティック回帰分析 (変数増加法尤度比) で検討したところ、PLTのみが有意な因子 (P=0.004、オッズ比1.825 [1.216-2.739]) であった。

D. 考察

2003年12月にPEG-IFN α 2a、2004年12月にPEG-IFN α 2b/RibaがC型慢性肝炎に保険適用され、今やPEG-IFNはC型慢性肝炎の標準的治療として普及しているが、48週間の治療終了後の長期経過観察例がいまだ少なく、そのウイルス学的著効 (SVR) を規定する因子についての検討は不十分と言わざるをえない。泉らは、PEG-IFN α 2b/Ribaを施行した37例において、治療開始12週目のHCV RNA量が前値の100分の1以下に低下 (2 log drop) するか否かとSVRとの関連を検討し、80%の症例で2 log dropが得られ、そのうち75%でSVRが達成されたこと、一方、2 log dropが得られないとSVRは皆無であると報告している。今回の研究では治療開始12週目のHCV RNA消失をEVRと定義しており、これが得られればさらにSVRを達成しうる可能性は高いことになる。本研究では、従来のインターフェロン治療においては有意なSVR予測因子であったウイルス量や肝病変進展度と相関する他の因子とEVRとは全く関連しなかったことから、PLTは独立因子としてEVRの予測に有用であることが示唆された。なお、本研究ではF4症例はPEG-IFN α 2b/Riba群の3例のみであり、断定的なことは今後の検討を俟つべきではあるが、肝硬変症例でも何らかの手段 (部分的脾梗塞術など) でPLTを増やせれば、EVR、さらにはSVRに持ち込める可能性が高まることが示唆された。

E. 結論

ペグインターフェロンに早期ウイルス学的効果（治療開始3ヶ月目までのHCV RNA消失）予測因子として治療開始前の血小板数がきわめて有用である。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

- 1) 正木尚彦ほか. C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療効果予測因子—単独療法とリバビリン併用療法との相違—.
DDW-JAPAN 2005 第47回日本消化器病学会大会, 神戸, 2005.10.

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型慢性肝炎進行例におけるラミブジン治療の問題点の検討

分担研究者 足立 浩司 国立病院機構金沢医療センター 消化器科医師

研究要旨 B型慢性肝炎進行例におけるラミブジン (LAM) 治療の問題点を明らかにするために、LAMを48週以上投与した36例を対象に、F3以上を慢性肝炎進行群、F2以下を非進行群として抗ウイルス効果を比較した。また、進行群でYMDD変異ウイルス出現例の経過も検討した。進行群では、LAM開始時のALT値が有意に低く、HBV DNA量も少なかった。抗ウイルス効果では、LAM96週でのALT値正常化率が進行群で高く、LAM48週でのHBV DNA陰性化率も進行群で有意に高く、YMDD変異の出現も少なかった。進行群でYMDD変異は10例に認めた。そのうち6例でYMDD変異ウイルスの増殖を認め、5例でBreakthrough hepatitis (BTH) をきたし、1例で腹水が出現したものの黄疸は認めなかった。治療は1例でIFNが投与されたものの最終的には全例ADVの投与を行った。経過中、肝癌を2例に認めた。1例はBTHをきたし、LAM開始から3年6ヶ月で、もう1例は、56週でYMDD変異を認めたもののHBV DNA<2.6で推移していたが、LAM開始から2年2ヶ月で発症した。

A. 研究目的

B型慢性肝炎進行例におけるLAM治療の問題点を明らかにするために、当科でLAM投与を行った慢性肝炎例のうちF3以上を慢性肝炎進行群として、抗ウイルス効果およびYMDD変異出現後の経過を検討した。

96週でALT正常化60%、HBV DNA陰性化55%、144週でALT正常化45%、HBV DNA陰性化36%であった。YMDD変異は48週で36%、96週で55%、144週では73%に認めた（表2）。この対象例をF3-4の慢性肝炎進行群19例とF2以下の非進行群17例に分けて抗ウイルス効果を検討した（表3）。

B. 研究方法

(1) B型慢性肝炎進行群と非進行群での検討

LAMを48週以上継続投与した36例を対象とした。男性24例、女性12例で、年齢は平均50歳。LAM開始時のALT値は平均254 IU/L、HBe抗原陽性18例、陰性18例で、HBV DNAは平均7.2 LOGコピー/mlであった（表1）。LAM単独の抗ウイルス効果は48週でALT正常化が83%、HBV DNA陰性化が72%。

表1. 対象

症例数	36
性別	24 : 12
年齢	50 ± 13
肝病変 (F0:1:2:3:4)	1:4:12:10:9
ALT (IU/L)	254 ± 178
HBeAg (+:-)	18 : 18
HBVDNA (LOGコピー/ml)	7.2 ± 1.3
Genotype (A : B : C)	0 : 1 : 35

Kanazawa Medical Center

表2. LAMの抗ウイルス効果(1)

LAM投与期間	48W (N=36)	96W (N=20)	144W (n=11)
ALT正常化	83%	60%	45%
HBVDNA<2.6	72%	55%	36%
HBe抗原陰性化	53% (9/17)	70% (7/10)	80%(4/5)
YMDD変異	36%	55%	73%
F3.4 : F0-2	19:17	13:7	9:2

Kanazawa Medical Center

表5. LAM耐性出現例の検討(2)

症例	Age	Sex	肝病変	出現*	種類	Breakthrough		治療	転帰
						HBVDNA	ALT		
1.	59	M	LC	120W	YIDD	7.4	149	ADV	
2.	45	M	F3.A2	120W	YIDD	6.7	w.n.l		転院
3.	61	F	F3.A2	48W	YVDD	8.4	390	ADV	腹水
4.	56	F	F3.A3	48W	YVDD	8.1	436	ADV	
5.	43	M	F4.A2	48W	YVDD	6.9	885	IFN/ADV	HCC
6.	39	M	F4.A2	48W	YIDD	7.1	83	ADV	
7.	47	F	F4.A2	96W	YIDD				
8.	52	M	F4.A2	56W	YIDD	<2.6	w.n.l		HCC
9.	52	M	LC	48W	YIDD				死亡
10.	52	M	LC	212W	YIDD				

Kanazawa Medical Center

表3. LAM投与例の患者背景

症例数	F3-4 (n=19)	F0-2 (n=17)	P
性別	12 : 7	12 : 5	0.7317
年齢	51±12	48±14	0.7272
ALT	207±186	303±160	0.0361
HBeAg (+:-)	8 : 11	10 : 7	0.5010
HBVDNA	6.8±1.2	7.6±1.4	0.1517

Kanazawa Medical Center

表6. 肝癌発症例の検討

	Case.5	Case.8
年齢:性別	43 : M	52 : M
肝病変	F4.A2	F4.A2
HBeAg/HBeAb	P/N	P/N
HBVDNA (LOGコピー/ml)		6.8
LAM耐性出現	48W	56W
Breakthrough	あり	なし
治療	IFN/ADV	なし
HCC出現	3年6ヶ月	2年2ヶ月

Kanazawa Medical Center

(2) YMDD変異出現の経過および肝癌発症例の検討

YMDD変異はLAM開始から24週ごととHBV DNAの上昇があるときに測定した。慢性肝炎進行群においてYMDD変異出現例の経過を検討し、Breakthrough hepatitis (BTH) をきたした症例では、その転帰について検討した(表4、5)。また、LAM治療中に肝癌を発症した症例で、その経過を検討した(表6)。

表4. LAM耐性出現例の検討(1)

症例	Age	Sex	肝病変	出現*	種類	LAM開始時			genotype
						ALT	HBVDNAeAg/eAb		
1.	59	M	LC	120W	YIDD	286	7.5	P/N	C
2.	45	M	F3.A2	120W	YIDD	168	8.4	P/N	C
3.	61	F	F3.A2	48W	YVDD	297	7.6	N/P	C
4.	56	F	F3.A3	48W	YVDD	165	8.4	N/P	C
5.	43	M	F4.A2	48W	YVDD			P/N	C
6.	39	M	F4.A2	48W	YIDD	54	7.9	P/N	C
7.	47	F	F4.A2	96W	YIDD	435	7.5	N/P	C
8.	52	M	F4.A2	56W	YIDD	67	6.8	P/N	C
9.	52	M	LC	48W	YIDD	133	6.4	N/P	C
10.	52	M	LC	212W	YIDD	169	5.9	N/P	C

Kanazawa Medical Center

C. 研究結果

(1) B型慢性肝炎進行群と非進行群での検討

慢性肝炎進行群と非進行群で背景因子を比較すると、性別、年齢に差はなかった。ALT値は進行群で平均207IU/Lと非進行群の303IU/Lより有意に低かった。HBe抗原陽性率に差はなく、HBV DNA値も進行群6.8LOGコピー/mlと非進行群の7.6LOGコピー/mlより低かったがその差は有意でなかった(表3)。LAMの抗ウイルス効果では、進行群でALT値の正常化がLAM投与96週で高く、HBV DNAの陰性化率もLAM投与48週で有意に高かった。LAM48週投与時点でのYMDD変異の出現は進行群で少なかった(表7)。

表7. LAMの抗ウイルス効果(2)

	48W			96W		
	F3-4	F0-2	P	F3-4	F0-2	P
症例数	n=19	n=17		n=13	n=7	
ALT正常化	89%	76%	0.3911	77%	29%	0.0623
HBVDNA<2.6	89%	53%	0.0248	69%	29%	0.1597
HBe抗原陰性化	50%	56%	1.0000	80%	60%	1.0000
YMDD変異	21%	53%	0.0819	46%	71%	0.3742

Kanazawa Medical Center

(2) YMDD変異出現例の経過および肝癌発症例の検討

慢性肝炎進行群でYMDD変異は10例に出現した。出現時期は48週から212週で、YIDDが7例、YVDDが3例であった。ALT値は平均197IU/L、HBV DNAは平均7.4LOGコピー/mlであった。HBe抗原は陽性が5例、陰性が5例で、genotypeは全例Cであった(表4)。このうち6例でYMDD変異ウイルスの増殖を認め、1例でその肝炎のため腹水が出現したが黄疸出現例はなかった。肝機能が上昇した5例では、1例でIFNを投与したが、最終的には全例ADV投与を行った(表5)。

進行群の2例で肝癌を発症したがいずれもYMDD変異出現例であった。症例5は、43歳・男性。他院でLAM開始され48週でYMDD変異が出現し、BTHをきたしたため、IFN投与したが終了後に再燃したためADVを開始した。肝癌はLAMを開始してから3年6ヶ月後にS5に径13mmで発症した。症例8は52歳・男性。LAM開始して56週でYMDD変異を認めるもHBV DNAの上昇なく推移していたが、LAM開始から2年2ヶ月で約2.5cmの肝癌を発症した(表6)。

D. 考察

当科におけるLAM単独での抗ウイルス効果は、ALT値正常化が48週：83%、96週：60%、144週45%、HBV DNA陰性化は48週：72%、96週：55%、144週36%であった。

YMDD変異は48週：36%、96週：55%、144週：73%に認めた。この対象例を慢性肝炎進行群と非進行群に分けて検討すると、進行群でLAM投与96週でのALT値の正常化率が高く、LAM投与48週でのHBV DNA陰性化率も有意に高かった。また、LAM投与48週でのYMDD変異の出現は少なかった。LAM開始時の背景因子を検討すると、慢性肝炎進行群でALT値が有意に低く、HBV DNA量も少なかった。当科において慢性肝炎進行群では非進行群に比し、肝炎の活動性が低く、HBV DNA量も少なく、結果としてLAM投与96週でのALT値正常化率とLAM投与48週でのHBV DNA陰性化率が高く、YMDD変異の出現が少なかったのかもしれない。

慢性肝炎進行群では10例にYMDD変異を認めた。そのうち6例でYMDD変異ウイルスが増殖し、5例でBTHをきたした。BTHの治療として1例でIFNを投与したが最終的には5例ともADV治療が行われた。慢性肝炎進行群では、LAMは中止できず、継続投与されることが多い。LAM投与期間が長くなるにつれてYMDD変異出現率が高くなるとされており、慢性肝炎進行群ではいずれYMDD変異が出現してくる可能性が高い。また、肝予備能の関係からIFNは使いづらいため、YMDD変異ウイルスが出現し、増殖した時点でADV投与を開始するのが実情と思われる。ADVは抗ウイルス効果が発揮されるのに時間がかかるため、慢性肝炎進行群では定期的にYMDD変異を測定し、HBV DNA量が増加したら早期にADVを開始することが望ましいと思われる。BTHをきたした5例のうち、1例で腹水を認めたのみで黄疸を呈した症例は幸いにもなかったが、ADV開始後もALT値が増加する例が多く、肝予備能が低い症例ではより注意が必要である。

肝癌を2例に認めたが、いずれも慢性肝炎進行群でYMDD変異出現例であった。しかし、経過をみると症例8は、LAMでHBV

DNAが2.6以下で推移しており、LAM開始してから2年2ヶ月で発症したことよりLAM開始時にすでに肝癌があった可能性が考えられた。それに対し、症例5はLAM開始してから13 mmの肝癌が発症したのが3年6ヶ月後であり、その間BTHをきたしウイルス量が高値であったため、LAM開始後に肝癌ができた可能性も考えられた。一般にHBV DNAが5LOG/ml以上の症例に肝癌のリスクが高いと指摘されている。LAM治療ではYMDD変異ウイルスがいずれ出現してくる可能性が高いわけで、ある期間HBV DNAを下げていくことで肝癌発症のリスクをどれだけ低下させるか問題である。

LAM治療は投与期間が長くなるにつれて、高率にYMDD変異ウイルスが出現してくることから、慢性肝炎進行群においてその長期予後にどれだけ影響しているかは、さらに長期間の観察による検討が必要と考えられる。

E. 結論

(1) LAMの抗ウイルス効果は、48週でALT値正常化83%、HBV DNA陰性化72%であった。YMDD変異は48週36%、96週55%、144週80%に検出された。

(2) 慢性肝炎進行群では、LAM開始時のALT値が有意に低く、HBV DNA量も少なかった。また進行群では、LAM投与96週でのALT値正常率が高く、LAM投与48週でのHBV DNA陰性化率も有意に高く、YMDD変異の出現が少なかった。

(3) 慢性肝炎進行群でYMDD変異は10例に認め、そのうち6例でYMDD変異ウイルスの増殖を認め、5例でBreakthrough hepatitisをきたし、1例でIFNが投与されたものの最終的には全例ADV治療が行われた。

(4) HCCは2例に認め、1例はBreakthrough hepatitisをきたし、IFNやADV投与したがLAM開始から3年6ヶ月で、もう1例は、56週でYMDD変異を認めたもののHBV DNA

<2.6で推移していたが、LAM開始から2年2ヶ月で発症した。

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。