

ワークショップ6

完治と発癌抑制を目指すIFN治療はC型慢性肝炎患者の生命予後・死因をどう変えたか ④

60歳以上のC型慢性肝炎に対する インターフェロン療法での長期的効果

虎の門病院消化器科

荒瀬康司 熊田博光

はじめに

近年、C型慢性肝疾患の長期的な予後ならびにインターフェロン(以下IFN)などの抗ウイルス剤による治療効果、肝庇護療法などにつき種々の報告がなされてきている。一方わが国では人口の高齢化がみられてきており、C型慢性肝炎に対する治療に際してはどの程度の年齢まで治療が必要かということは議論のあるところである。従来はIFN治療を受けている患者の多くは60ないし65歳未満の患者が多数であった。しかしながら近年人口の高齢化により60ないし65歳以上のC型慢性活動性肝炎例の割合も年々増加してきている。そこで従来まではIFN投与を、しばしば躊躇していた年齢の患者におけるC型慢性肝炎に対するインターフェロン(以下IFN)療法での治療効果からみた長期的予後、すなわち肝癌発生率、生存率、死因につき検討した。

I. 対象および方法

対象は1987～2000年までに60歳以上でIFN単独療法を施行された459例とした。対象の内訳は年齢60～83歳(中央値63歳)、男女比229/230、治療前HCV-RNA量はamplicor定量法で<1->

5000 KIU/ml(中央値450)、Genotypeは1b/2a/2b/その他:267/117/48/21であった。さらに治療前の病理学的stagingはF1/F2/F3/F4:171/142/31/61であった。IFNの治療法は2～8週連日+間歇投与法で6カ月までの投与が252例、4～8週の連日投与が66例、間歇投与が103例、長期的投与が38例であった。経過観察期間は中央値8年であった。治療効果判定は、ウイルス学的著効(SVR)、生化学的著効(IFN投与後GPT正常経過例:BR)、非著効(NR)の3群に分類して比較検討した。死因の解析で肝癌死、非代償性肝硬変の悪化による肝不全死および食道胃静脈瘤破裂による出血死を肝疾患関連死とした。累積肝発癌率・累積生存率はKaplan-Meier法とLog-rank testを用いて解析した。統計学的に $p<0.05$ で有意差ありとした。

II. 結果

1. IFN投与での治療成績

IFN投与後SVR129例(28.2%)、BR90例(18.5%)、NR240例(53.2%)であった。SVRに寄与する要因を多変量解析で検討すると、①HCV-RNA量が低率であること($p<0.0001$)、②geno-

type2であること ($p < 0.0001$), ③肝の線維化が軽度であること ($p = 0.0006$) の3因子がSVRに寄与する重要な因子であった。

2. IFN投与後の肝発癌

IFN投与後の治療効果別肝発癌はSVR例より6例, BR例より9例, さらにNR例より55例にみられた。治療効果別累積肝発癌率についてみると, SVR例では10年3.3%であり, 一方非SVR例では10年22.2%であった。さらに肝発癌に寄与する

要因についてCOXの比例ハザードモデルで検討すると, 肝組織進展度, トランスアミナーゼ, 性の3因子が重要であった(図1)。すなわち肝組織進展例, トランスアミナーゼ異常例および男性でIFN投与後の肝発癌が高率であった。

3. IFN投与後の生存率

IFN投与後の治療効果別死亡はSVR例より10例, 非SVR例より42例みられた。治療効果別累積生存率についてみると, SVR例では10年93.3%

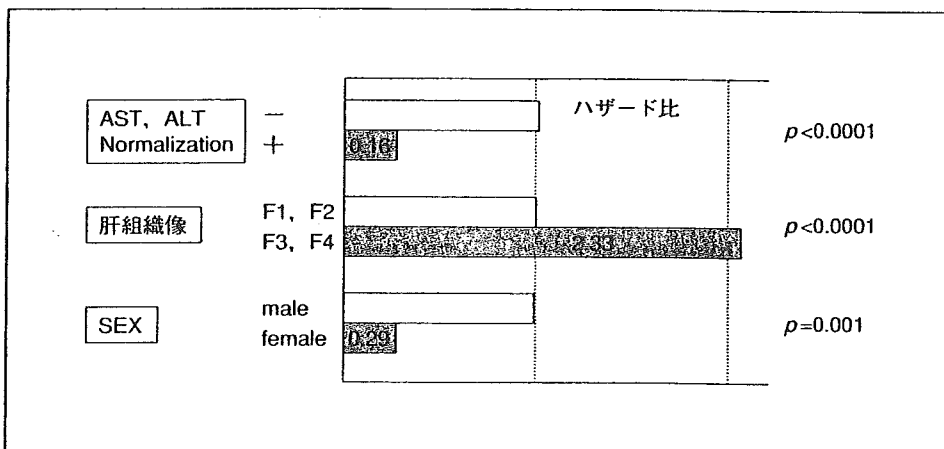


図1 60歳以上のC型慢性肝疾患例での肝癌発生に寄与する諸要因
 Cox regression (proportional hazards models)

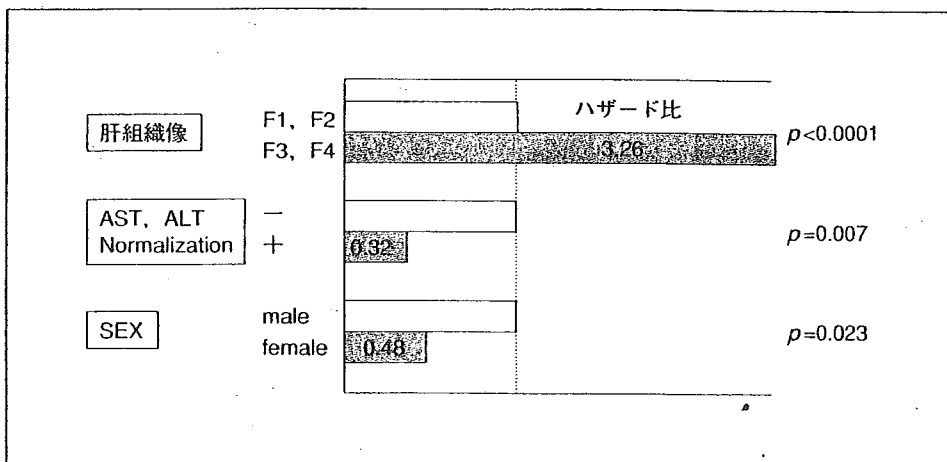


図2 60歳以上のC型慢性肝疾患例での死亡に寄与する諸要因
 Cox regression (proportional hazards models)

であり、一方非SVR例では10年83.4%であった。

次に死亡に寄与する要因についてCOXの比例ハザードモデルで検討すると、肝発癌に寄与した肝組織進展度、トランスアミナーゼ、性の3因子が重要であった(図2)。すなわち肝組織進展例、トランスアミナーゼ異常例および男性でIFN投与後の死亡が統計学的に高率であった。

次にIFN治療効果別に肝疾患関連死の割合について検討した。SVRで死亡した10例中肝疾患関連死は肝癌死した2例(20%)であった。一方非SVR例で死亡した42例では肝疾患関連死は29例(69%)とSVR例に比し高率であった。SVR例では肝疾患関連死の減少がみられると考えられた。

4. IFN投与後の副作用

IFN治療に際しては常にその副作用が問題となる。今回対象とした60歳以上の459例中副作用による中止、減量例は49例(13.1%)であった。IFN長期投与を含めた累積の副作用脱落率は6カ月9.2%、1年14.1%、1.5年16.7%、2年20.9%であった。またIFNによる副作用脱落の原因の内訳は全身倦怠感が12例と最も多く、ついで抑うつなどの精神症状7例、血小板減少5例、不整脈悪化2例、皮疹2例、肺炎2例、その他10例であった。

次にIFNの副作用による脱落に寄与する要因についてCOXの比例ハザードモデルにて検討すると、IFN開始時の年齢が最も重要であり70歳未満に比し、70歳以上ではハザード比3.11倍でIFNの副作用脱落がみられ易いと判定された。

Ⅲ. 考察

60歳以上でも組織学的に比較的進行したような例であれば、肝疾患が死因となることが高率に予

測される¹⁾。したがってそのような症例には精神的、肉体的あるいは肝以外の全身状態などよりIFN投与に耐えられるようならば肝炎鎮静化のためにIFN投与をしてもよい場合があるのではないかと考えられる。Horiikeら²⁾は6カ月以内のIFN治療を受けた症例を60歳以上と未満の2群に分け、その治療効果につき検討した。60歳以上の19例(14例はIFN- α を2週連日投与、その後12~22週間週3回の間歇投与、5例はIFN- β を6~8週間連日投与)でみるとウイルス排除率は26%(5/19)であり、60歳未満例の33%(13/52)と比べ有意差はみられなかったと報告している。また低ウイルス量では治療効果が良好であり、60歳以上でも、HCV-RNA量が低値な場合にはIFNを考慮してよいのではないかと報告している。

当院にて65歳以上でIFNを投与した87例の検討では、低ウイルス群をHCV-RNA量がプローブ法で経過中常時感度以下の群とした場合、低ウイルス群であれば、6週ないし8週の比較的短期間の投与でも88.9%(16/18)でウイルス排除がみられた。一方高ウイルス群はHCV-RNA量が常時1Meq/ml以上の群とした場合、高ウイルス群では2ないし8週連日+間歇の6カ月投与でも著効率は11.1%(2/18)であった。したがって65歳以上でも低ウイルス群であり、肉体的精神的にIFNに耐えられそうであればIFN治療は選択肢のひとつになると考えられる³⁾。

結語

IFN投与にてSVRおよびBRにまで至った症例では予後改善がみられた。これは肝疾患関連死が減少したことによると考えられた。

文献

- 1) Hoshida Y, Ikeda K, Kobayashi M et al : Chronic liver disease in the extremely elderly of 80 years or more : clinical characteristics, prognosis and patient survival analysis. *J Hepatol* **31** : 860-866, 1999
- 2) Horiike N, Masumoto T, Nakanishi K et al : Interferon therapy for patients more than 60 years of age with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* **10** : 246-249, 1995
- 3) Koyama K, Arase Y, Sezaki H et al : The efficacy of interferon therapy for patients of more than 65 years with chronic hepatitis C. *Intervirolgy* (in press)

消化器病学の進歩2005—モノグラフ

肝・胆・膵編

2005年12月31日 第1版第1刷発行

編集／荒川 泰行

発行者／跡見 裕

発行／財団法人 日本消化器病学会

〒104-0061 東京都中央区銀座8-9-13 銀座オリエントビル8階

☎/03-3573-4297 FAX/03-3289-2359

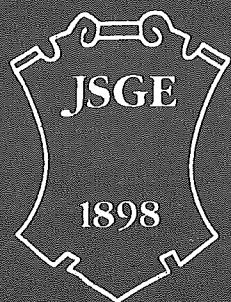
製作／株式会社メディカルレビュー社

印刷・製本／クニメディア株式会社

©日本消化器病学会/2005/Printed in Japan

非売品

The Japanese Society of Gastroenterology



消化器病学の進歩 2005 —モノグラフ—

編集

第91回日本消化器病学会総会 会長

荒川泰行

(日本大学医学部内科学講座消化器肝臓内科教授)

肝・胆・膵編

新しい核酸アナログ治療による組織学的改善度と有効性	鈴木 義之	68
ラミブジン長期投与に伴う肝炎再燃の予測と対策： B型慢性肝炎ゲノタイプCにおける検討	中西 裕之	72

シンポジウム3 肝細胞癌のラジオ波治療のQualityコントロールと長期予後及び今後の課題

肝癌ラジオ波治療における治療適応の決定とその予後	北村 敬利	76
当院における肝細胞癌に対するラジオ波焼灼術治療成績	井上 達夫	80
肝細胞癌に対するラジオ波凝固治療の長期予後向上に関する検討	斎藤 聡	84
肝癌に対するRFAの標準化に向けて	相方 浩	88
肝細胞癌に対するラジオ波焼灼療法の長期予後と局所成績向上のための工夫	広岡 昌史	92
肝細胞癌に対するラジオ波焼灼療法における再発と予後：特に局所再発の検討	岩田 郁	96
RFAの治療件数を増やすことにより局所再発率及び合併症の頻度は減少する	清家 正隆	100

シンポジウム4 肝線維化抑制の治療へのニューアプローチ

C型慢性肝疾患に対するインターフェロン治療の肝線維化抑制とその発癌阻止効果	大越 章吾	104
慢性肝炎に対する炎症抑止は肝線維化の改善をもたらす	藤原 明子	107
TGF- β /Smadシグナルを標的とした肝線維化治療のストラテジー	稲垣 豊	111
肝細胞アポトーシスによる肝線維化進展機構	竹原 徹郎	115
Autotaxin及びlysophosphatidic acidの肝線維化における意義について	池田 均	120
アンジオテンシンII型受容体拮抗薬の肝線維化抑制作用の検討	伊藤 純一	123
アンジオテンシンII受容体拮抗薬による肝星細胞活性化の阻害： NASHに対する抗線維化療法	横浜 吏郎	127

パネルディスカッション6 わが国における急性膵炎の診断と重症度判定基準の問題点と再検討

基調講演 急性膵炎臨床診断基準・重症度判定基準の改定にむけて	武田 和憲	132
急性膵炎の重症度判定基準の問題点とその対策—市中病院の実際の臨床経験から—	古屋 智規	136
厚生省重症度判定基準(1997年)の問題点—重症急性膵炎全国調査からの解析—	木原 康之	140
急性膵炎重症度評価における厚生省基準各因子の陽性率と予後への影響	横江 正道	144
急性膵炎重症化予知因子項目の検討	木村 憲治	148
本邦における急性膵炎の重症度判定基準の再検討	三宅 正展	152
当院における重症急性膵炎における予後判定スコアの有用性についての検討	詫間 義隆	157
重症急性膵炎の重症度判定基準の再検討と新たな予後因子の有用性	北村 勝哉	161
急性膵炎重症度判定基準の問題点	洪 繁	165
新しい判定基準案から院内予測死亡率を導く理論式作成の試み	阪上 順一	169

シンポジウム2

B型慢性肝炎の病態別の抗ウイルス療法の現状と今後の課題 ③

新しい核酸アナログ治療による 組織学的改善度と有効性

虎の門病院肝臓センター

鈴木義之 鈴木文孝 熊田博光

はじめに

lamivudineの登場によりB型慢性肝炎に対する治療法は大きく様変わりした。長期投与の有効性が認められる一方で、年率10%という高い耐性ウイルスの出現による肝炎の再燃が問題となっている。これまでにlamivudine耐性株によるbreakthrough hepatitisに対してはインターフェロン治療が第一選択とされ重症化を回避し肝炎を沈静化するとされてきたが、投与期間の問題もあり十分な効果が得られていない。その後新たな治療薬として2004年12月にlamivudine変異株に対するadefovir dipivoxilが認可され、現在治験進行中のentecavirとあわせて二つの核酸アナログ製剤が現実味をもった治療法である。この二剤の有効性についてはすでに数多くの報告があり、lamivudineに取って代わる第一選択薬となる可能性も持っている。しかしながら、現時点ではadefovir dipivoxilの単独投与は保険で認められていない為ほとんど行われておらず、entecavirについてもいまだ治験中であるため今回はlamivudine長期投与に伴う耐性株の出現により生じるbreakthrough hepatitisに対する有効性について検討した。

I. 対象

1995年9月より2004年12月までに虎の門病院においてlamivudine治療を導入した704例全例のうちbreakthrough hepatitisを起こした症例に対して新しい核酸アナログ製剤を投与した71例を対象とした。症例の内訳は、adefovir dipivoxil併用投与症例52例とentecavir単独投与症例19例である。

II. 方法

1. adefovir dipivoxil 投与群

lamivudine投与中にYMDD変異株が出現し、HBV-DNAの上昇と肝酵素の上昇を認めた症例に対してadefovir dipivoxilを10mg/日の用量でlamivudineと併用投与を行い、HBV-DNA陰性化率とALT正常化率といった治療応答性につき検討した。

2. entecavir 投与群

lamivudine投与中にYMDD変異株が出現し、HBV-DNAの上昇と肝酵素の上昇を認めた19症例に対してlamivudineを中止後、entecavirの投与を行った。投与法は無作為割付二重盲検試験と

表1 Adefovir投与群の治療反応性

n=52

	24週	48週	72週
ALT 正常化率 (50IU/l以下)	81.3%	88.2%	100%
HBV-DNA 陰性化率 (2.6log copy/ml以下)	61%	81%	93%

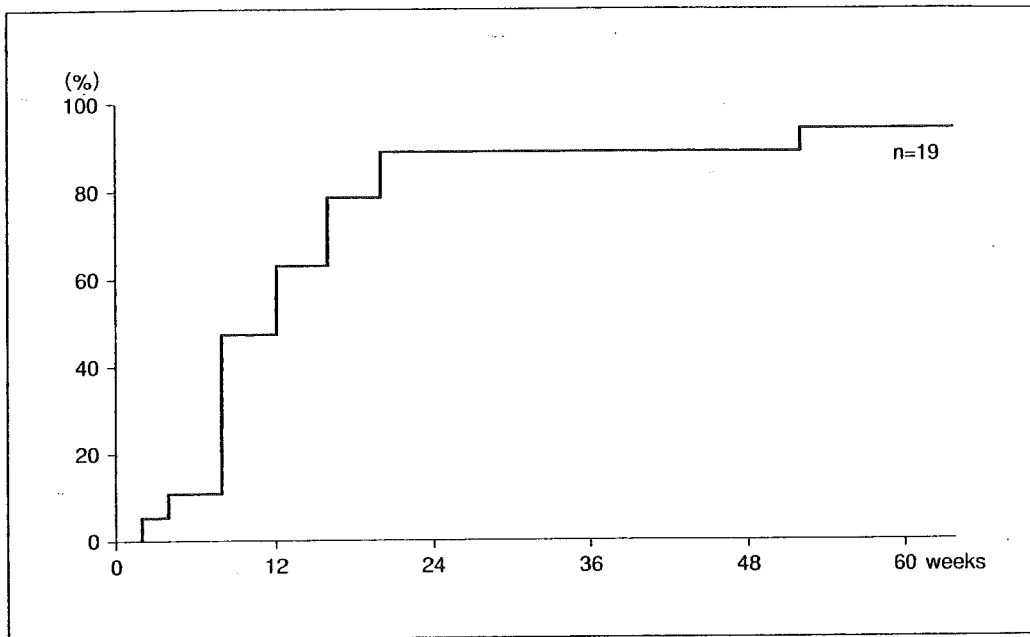


図1 Lamivudine breakthrough hepatitisに対するEntecavir投与症例におけるALTの正常化率

し、0.5mg群と1.0mg群の二群に割り付け、52週終了後、全例1.0mgで継続投与を行っている。こちらの群も adefovir dipivoxil投与群と同様HBV-DNA陰性化率とALT正常化率につき検討した。また、このうち同意の得られた12症例については投与開始前と52週終了時点で肝生検を行い、組織学的変化についても検討した。

Ⅲ. 結果

1. adefovir dipivoxil投与群

adefovir 併用投与による治療反応性を表1に示す。投与24週後のHBV-DNA陰性化率は61%で

ALT正常化率は81.3%であった。72週には、それぞれ93%、100%へと治療反応性は著明に向上しており、従来の報告どおり抗ウイルス効果が強力なことが明らかとなった。紙面の関係もあり詳細については省略させていただくが、中央値で見るとHBV-DNAは12週目で3.0 log copy/ml、24週目で2.6 log copy/ml以下となっている。ALTの反応はそれよりも早く、中央値で見ると8~12週の間で正常化している。

2. entecavir投与群

治験のkey open前の検討のため投与量別の検

討は行えず、0.5mg群と1.0mg群を合わせたままで以下の検討を行った。図1に示すように12週の時点で47.3%の症例がALTの正常化が得られ、24週で83.3%であった。ALTの正常化率はadefovir併用投与と遜色ないが、一方、HBV-DNA陰性化率は24週で8.3%と、抗ウイルス効果においては短期間の検討ではadefovir併用投与に比べ劣っていた。次に組織学的検討であるが、12例の開始時点の組織は、F1：6例、F2：3例、F3：3例、A1：6例、A2：6例であり、1年後の改善率をみると、stageは改善2例(16.7%)、不変9例(75%)、悪化1例(8.3%)であった。Gradeでは、改善9例(75%)、不変3例(25%)で悪化例は認めなかった。これを、HAI scoreで検討してみると、total scoreでは66.7%に2ポイント以上の改善がえられた。これをさらに詳細にみると、壊死炎症所見の改善は認めるものの、fibrosisについては全例不変であった。

IV. 考案

lamivudine投与中にYMDD変異株が出現し、breakthrough hepatitisを起こした症例に対して二種類の核酸アナログを投与しその治療反応性と組織学的改善度について検討を行った。adefovir dipivoxilについては従来の報告どおりその治療反応性は良好であり、72週時点で、ALT正常化率100%、HBV-DNA陰性化率93%と良好な成績を示した。今回の症例は、2004年12月に保険診療で認可された治療法と同様にすべてlamivudineとの

併用投与である。これらの52例においては現在までに新たな変異ウイルスの出現や、肝炎の再燃は認められておらず一部に抗ウイルス効果の不十分な症例はあるものの経過は良好である。欧米においては、adefovir dipivoxil単独投与の場合変異株が出現するとの報告があるが本邦のようなlamivudineとの併用療法では変異株の出現はみられない。

entecavirはadefovir dipivoxilと違い単独投与であるためか、抗ウイルス効果においてやや劣っているが、今後長期間の投与に移行した場合そのウイルス効果がどのような推移を示していくかは今後の動向をもう少しみていかなければ結論はできないと考える。また、組織学的変化は少数例での検討となっているため結論をだすのは早計と思われるが、ALTの改善度が示すように、肝炎の再燃が沈静化されることで壊死炎症所見が改善されることは明らかであり、今後安定化した状態が継続すれば線維化についても改善が期待されるのではないかと考えている。

V. まとめ

breakthrough hepatitisに対する抗ウイルス効果は、lamivudineに併用するAdefovirの方がより強力であった。しかしながら、entecavirもALT改善率は同等であり、組織学的改善についても良好な結果が得られており、今後この二剤の適応については病態に応じた適応を十分に検討すべきと考える。

文献

- 1) Chris Westland, William Delaney, Huiling Yang et al : Hepatitis B Virus Genotypes and Virologic Response in 694 Patients in Phase III Studies of Adefovir Dipivoxil. *Gastroenterology* 125 : 107-116, 2003
- 2) Marion G peters, H.W. Hann, Paul Martin et al : Adefovir Dipivoxil Alone or in Combination with Lamivudine in Patients with Lamivudine-Resistant Chronic Hepatitis B. *Gastroenterology* 126 : 91-101, 2004
- 3) Hosaka Tetsuya, Fumitaka Suzuki Yoshiyuki Suzuki et al : Adefovir dipivoxil for treatment of break-through hepatitis caused by lamivudine-resistant mutants of hepatitis B virus. *Intervirolgy* 47 : 362-369, 2004
- 4) Ching-Lung Lai, Mohamed Rosmawati, Judy Lao et al : Entecavir is Superior to Lamivudine in Reducing Hepatitis B Virus DNA in Patients with Chronic Hepatitis B Infection. *Gastroenterology* 123 : 1831-1838, 2002
- 5) Leonieke MM. Wolters, Bettina E Hansen, Hubert GM Niesters, et al : Viral dynamics during and after entecavir therapy in patients with chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology* 37 : 137-144, 2002

消化器病学の進歩2005—モノグラフ

肝・胆・膵編

2005年12月31日 第1版第1刷発行

編集／荒川 泰行

発行者／跡見 裕

発行／財団法人 日本消化器病学会

〒104-0061 東京都中央区銀座8-9-13 銀座オリエントビル8階

☎/03-3573-4297 FAX/03-3289-2359

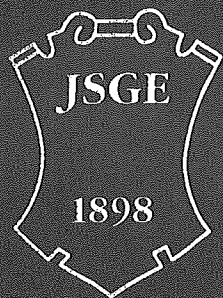
製作／株式会社メディカルレビュー社

印刷・製本／クニメディア株式会社

©日本消化器病学会/2005/Printed in Japan

非売品

The Japanese Society of Gastroenterology



消化器病学の進歩 2005 —モノグラフ—

編集

第91回日本消化器病学会総会 会長

荒川泰行

(日本大学医学部内科学講座消化器肝臓内科教授)

肝・胆・膵編

モノグラフ

CONTENTS

特別講演・教育講演

核内レセプターによるコレステロール胆汁酸代謝調節—食習慣を監視する分子メカニズム	榎島 誠	2
肝疾患に対する免疫療法の開発の現状と将来	恩地 森一	6
C型慢性肝炎の鉄代謝異常の病態生理と除鉄療法のEBM	新津洋司郎	10
肝硬変の栄養評価とEBN標準治療 (evidence-based nutrition)	森脇 久隆	15
慢性膵炎の病態生理と進展制御を視野に入れた診断と治療指針	下瀬川 徹	19

シンポジウム1 PEG-IFNとRibavirinによるC型慢性肝炎治療の展開と難治要因の検討

C型慢性肝炎(402例)に対する6カ月間のIFN α -2b + Ribavirin併用療法	森山 光彦	24
C型慢性肝炎におけるPEGASISの2-5AS活性よりみた抗ウイルス効果と肝細胞に及ぼす 影響からの最適投与法の検討	進藤 道子	30
PEG-interferon (IFN) - α 2a単独療法の早期抗ウイルス効果に基づく個別化治療	黒崎 雅之	34
C型慢性肝炎に対するInterferon・Ribavirin併用療法の治療効果に関する検討	芥田 憲夫	37
PEG-IFNとRibavirinの予防投与による生体肝移植後のC型肝炎の再発予防	堂野 恵三	40

シンポジウム2 B型慢性肝炎の病態別の抗ウイルス療法の現状と今後の課題

B型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法の選択	長谷部千登美	45
—インターフェロン治療とラミブジン治療の比較から—		
B型慢性肝炎の組織進展度および患者背景因子からみた抗ウイルス療法の適応について	深井 健一	49
B型慢性肝疾患の病態別にみたLamivudineの治療効果と限界	宮坂 昭生	53
B型慢性肝疾患の病期別に見たラミブジンの有効性の比較		
—一定投与期間に得られる利益はどの病期において最も大きいか—	小橋 春彦	57
ラミブジン中止後の再燃に及ぼすラミブジン投与期間と IFN併用の有効性に関する検討	河本まどか	61
治療成績向上とLAM耐性ウイルス増殖予防を目指した B型慢性肝炎へのLAM投与法の工夫	森 康二郎	65

シンポジウム1

PEG-IFNとRibavirinによるC型慢性肝炎治療の展開と難治要因の検討 ⑥

C型慢性肝炎に対するInterferon・Ribavirin 併用療法の治療効果に関する検討

虎の門病院消化器科(現 肝臓センター)

芥田憲夫 鈴木文孝 熊田博光

I. C型慢性肝炎に対するIFN関連療法 の変遷と治療成績の向上

C型慢性肝炎に対して従来行われてきたインターフェロン(IFN)単独24週間投与のウイルス学的著効(SVR;治療終了後24週時点でのHCV-RNA陰性化)率は全体で30~40%であった。なかでも本邦におけるHCV感染者の約70%を占めるgenotype1bのうち高ウイルス量(1.0 Meq/ml以上または100KIU/ml以上)の症例(難治例)においては10%未満という惨憺たる成績であった。その後、本邦では2001年12月よりIFN・Ribavirin(RBV)併用24週間投与が可能となり難治例のSVR率は10~20%まで改善した。さらに近年登場してきた持続型IFN製剤であるペグインターフェロン(PEG-IFN)とRBVの48週間併用療法においては、本邦で2001年12月から難治例を対象に行われてきた治験で40~50%という著明なSVR率の改善が得られた。PEG-IFN a 2b・RBV併用の48週間投与が2004年12月より保険適応となり、いよいよ世界標準的な治療が可能となった。

図1に日本におけるC型慢性肝炎に対するIFN関連療法の変遷と当院におけるHCV genotype

別にみた高ウイルス量症例のSVR率(Intention to treat analysis (ITT))の推移を示す。

II. 当院におけるHCV genotype・投与 期間別にみたRBV併用療法の 治療成績(ITT)

当院のgenotype1b・高ウイルス量に対するIFN/RBV併用24週間投与の治療成績はETR(治療終了時HCV-RNA陰性化)67.7%, SVR 22.2%で、48週間投与ではETR 67.9%, SVR 46.4%である。また、serotype2(genotype2aまたは2b)・高ウイルス量に対するIFN/RBV併用24週間投与ではETR 89.6%, SVR 73.0%である。このようにgenotype1bでは併用療法の治療期間を24週から48週に延長することでETR率は増加しないもののSVR率は著明に改善している。

このようにRBV併用療法は強力な治療である反面、溶血性貧血を含む副作用脱落例が治療成績を低下させているという現状があるためIFNやRBVを早期に減量して治療完遂例をより多くする方法についても今後検討する必要がある。

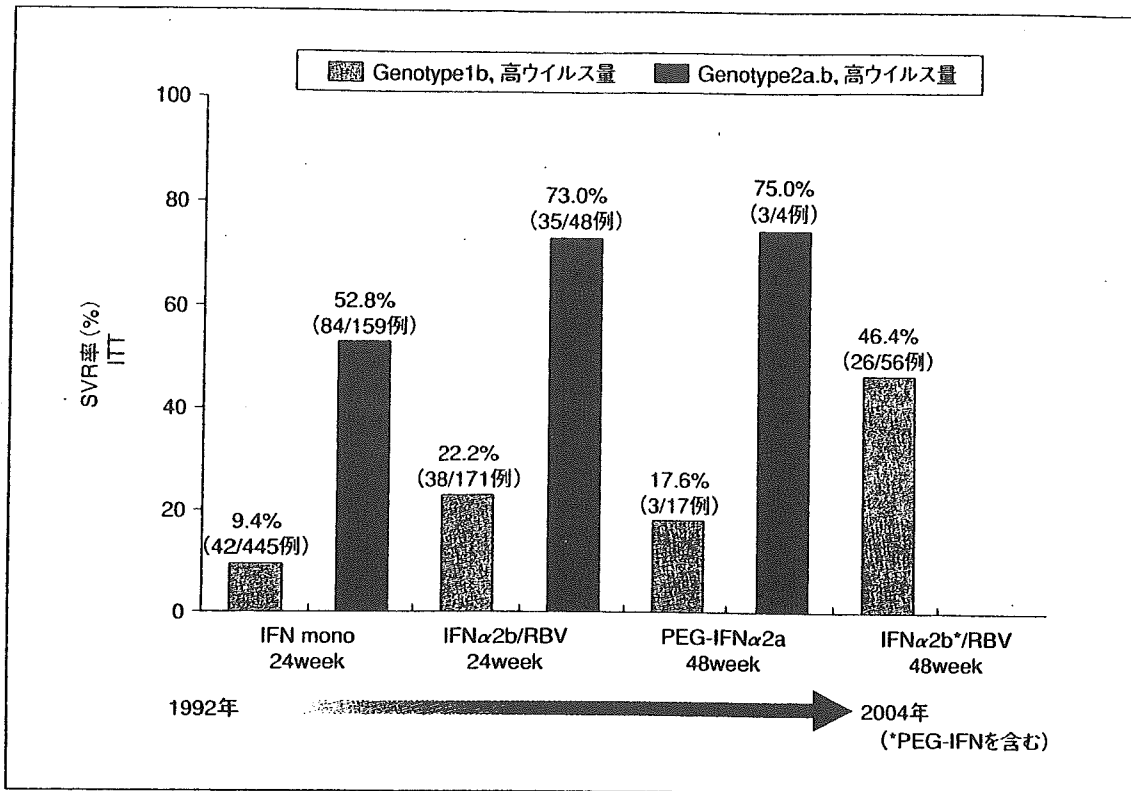


図1 日本におけるC型慢性肝炎に対するIFN関連療法の変遷と虎の門病院におけるHCV genotype別にみた高ウイルス量症例のSVR率(ITT)の推移

Ⅲ. IFN/RBV併用療法におけるウイルス学的著効に寄与する因子

当院で48週間のIFN/RBV併用療法を施行したgenotype 1b・高ウイルス量症例を対象としてSVRに寄与する治療前予測因子を多変量解析(ウイルス・宿主・治療の3要因を含めた治療前パラメーターを用いて検討)で求めると、男性であることと体重あたりのRBV投与量が多いことの2つが有意差をもつ独立因子であった。しかし従来IFN単独療法において治療効果との関連が報告されてきたALT値、HCV-RNA量、ISDR変異数など¹⁻³⁾はRBV併用療法におけるSVRの指標とはならなかったため今後は従来報告されてきた以外の要因も含めてより多数例で解析をしていく必要がある。

Ⅳ. IFN/RBV併用療法中のウイルス学的不応に寄与する因子

当院で48週間のIFN/RBV併用療法を施行した50例のgenotype 1b・高ウイルス量症例を対象として治療中にHCV-RNAが陰性化に至らないウイルス学的不応例(non-virological responder (NVR))について検討した。NVRに寄与する治療前予測因子を多変量解析で求めると血清アルブミンの低値と、Core領域のアミノ酸置換(aa70またはaa91)の有無が有意な独立因子であった。特にNVR例ではR70QまたはL91Mのアミノ酸置換が認められた。またCore領域のアミノ酸パターンから治療成績をみてみるとR70Q and/or L91Mの置換はNVRで92%と高率に確認された(図2)⁴⁾。

このようにNVRを早期に予測することは、肝発

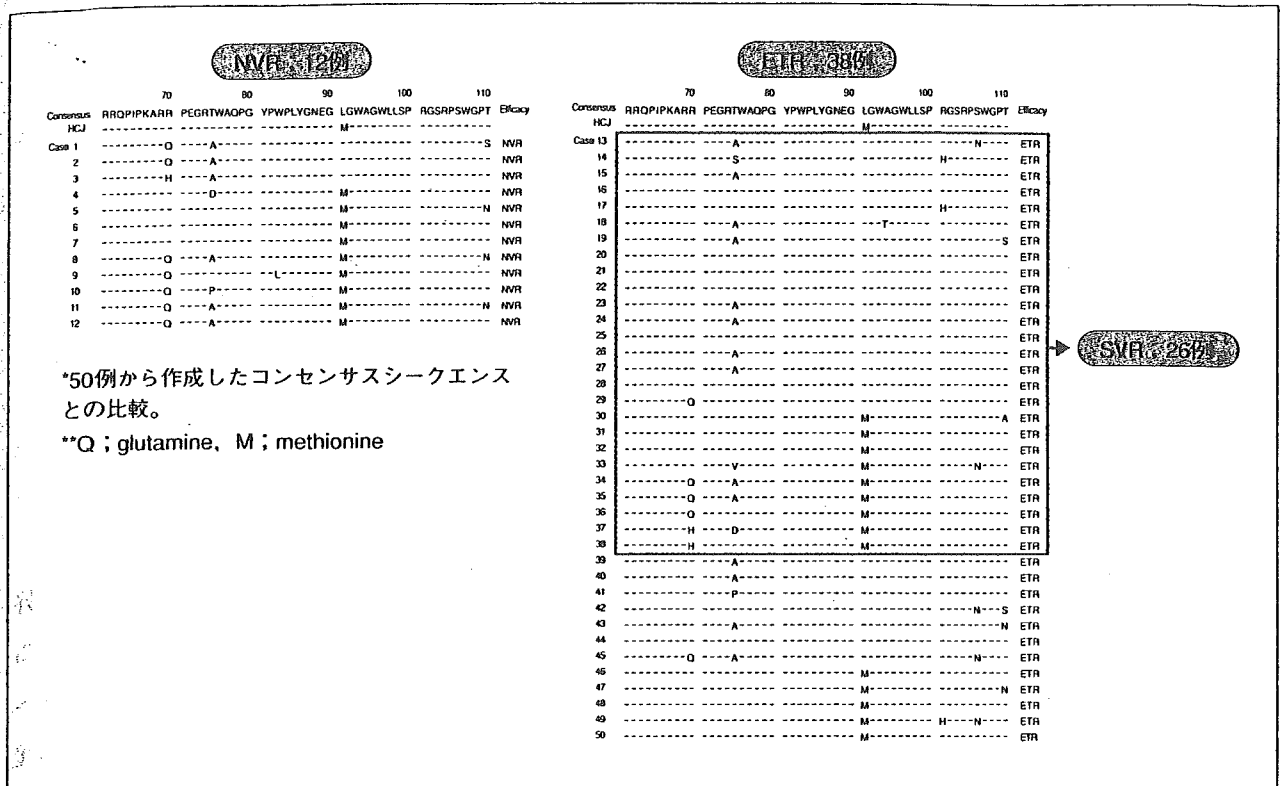


図2 IFN・RBV併用療法(48週間)を施行したgenotype 1b・高ウイルス量50例のHCV core領域(aa1-191)におけるアミノ酸配列とNVR(文献4から一部改変して引用)

癌予防を目的としたより安全かつ有効な治療への早期移行を可能にするだけでなく、医療経済面からも早期中止の指標として利用できる可能性がある。

結語

IFN・RBV併用療法における治療効果予測因子の検討は、従来IFN単独療法において報告さ

れてきた以外の要因も含めてより多数例で解析をしていく必要がある。

IFN・RBV併用48週間治療では性別と体重あたりのRibavirin投与量がSVRに寄与する独立因子であった。また、Core領域のaa70, aa91の置換はNVRに寄与する独立因子であり、aa70はQ, aa91はMに置換される傾向があった。

文献

- 1) Akuta N, Suzuki F, Tsubota A et al : Efficacy of interferon monotherapy to 394 consecutive naive cases infected with hepatitis C virus genotype 2a in Japan : therapy efficacy as consequence of tripartite interaction of viral, host and interferon treatment-related factors. J Hepatol 37 : 831-836, 2002
- 2) Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y et al : Mutations in the nonstructural protein 5A gene and response to interferon in patients with chronic hepatitis C virus 1b infection. N Engl J Med 334 : 77-81, 1996
- 3) Hui CK et al : Outcomes of interferon α and ribavirin treatment for chronic hepatitis C in patients with normal serum aminotransaminases. Gut 52 : 1644-1648, 2003
- 4) Akuta N, Suzuki F, Sezaki H et al : Association of amino acid substitution pattern in core protein of hepatitis C virus genotype 1b high viral load and non-virological response to interferon-ribavirin combination therapy Intervirology 48 : 372-380, 2005

消化器病学の進歩2005—モノグラフ

肝・胆・膵編

2005年12月31日 第1版第1刷発行

編集／荒川 泰行

発行者／跡見 裕

発行／財団法人 日本消化器病学会

〒104-0061 東京都中央区銀座8-9-13 銀座オリエントビル8階

☎/03-3573-4297 FAX/03-3289-2359

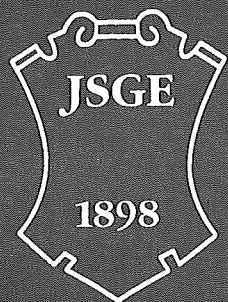
製作／株式会社メディカルレビュー社

印刷・製本／グニメディア株式会社

©日本消化器病学会/2005/Printed in Japan

非売品

The Japanese Society of Gastroenterology



消化器病学の進歩 2005 —モノグラフ—

編集

第91回日本消化器病学会総会 会長

荒川泰行

(日本大学医学部内科学講座消化器肝臓内科教授)

肝・胆・膵編

パネルディスカッション7 膵石症の最適治療—標準化の方向へ向けて

膵石症の治療：経口膵石溶解療法単独と combination therapy の意義について	濱野 浩一	172
膵石治療における ESWL の位置づけ	奥嶋 一武	177
膵石症に対する標準的治療—ESWL の意義について—	有坂 好史	180
ESWL を用いた膵石症治療の有用性の検討	小松 健一	184
膵石症に対する ESWL の適応—膵機能を含む長期経過からみた検討—	佐野 仁	188
膵石治療における膵管ステントの役割と限界	河本 博文	192
膵石症に対する内視鏡的治療	田中 聖人	196

パネルディスカッション9 Staging Score (CLIP, JIS, Tokyo Score) に基づく肝癌の 治療方針と長期経過・予後

肝細胞癌に対するステージ分類の評価	法正 恵子	201
肝細胞癌治療における統合 Staging system の有用性	小林 正宏	205
Tokyo Score から見た肝細胞癌の治療適応	建石 良介	209
肝細胞癌局所療法における長期予後と適応—JIS および CLIP スコア別層別予後解析—	土谷 薫	212
当院における JIS score からみた治療法の選択と治療成績の検討 —JIS score の有用性と問題点—	木村 達	214
統合ステージと腫瘍マーカーに基づく治療体系	岡 博子	219
当科における初発肝癌の JIS score を基にした初回治療指針	高木慎太郎	223

パネルディスカッション10 わが国の肝細胞癌に対する生体部分肝移植のEBMに基づく適応と 治療指針—標準化の方向へ向けて

再発肝癌に対する治療法の限界を鑑みた生体肝移植療法選択基準の作成	菅野 記豊	227
肝細胞癌合併肝硬変における生体肝移植適応	山敷 宣代	232
肝細胞癌に対する肝移植を考慮する上での新規 Staging Score の有用性	辻 宏和	236
肝癌に対する生体部分肝移植はいつ行われるべきか；費用効果分析を交えた検討より	田中 弘教	240
肝細胞癌に対する生体部分肝移植	菅原 寧彦	244
ミラノ基準外の進行肝細胞癌に対する生体肝移植	末廣 剛敏	248
肝細胞癌に対する肝移植末梢血 AFP mRNA と肝癌再発予測	丸橋 繁	251

ワークショップ6 完治と発癌抑制を目指す IFN 治療は C 型慢性肝炎患者の生命予後・死因を どう変えたか

C 型慢性肝炎患者の IFN 治療による生命予後の改善	今関 文夫	254
-----------------------------	-------	-----