

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 ⑧

## 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もっている。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反応性につき検討した。

#### 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

	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%

n=52

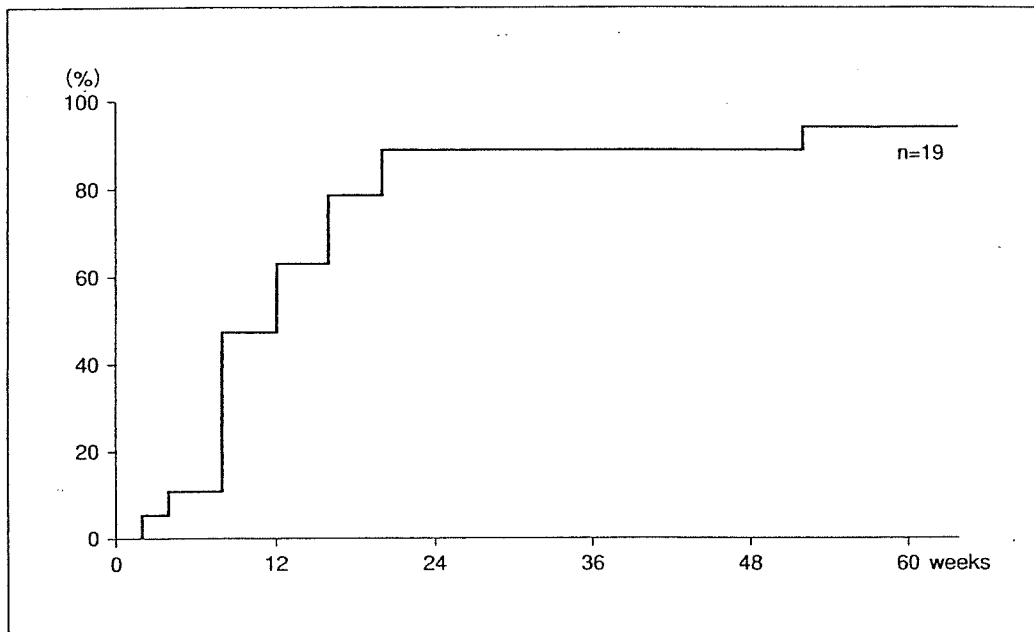


図1 Lamivudine breakthrough hepatitisに対するEntecavir投与症例におけるALTの正常化率

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、中央値でみると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、中央値でみると8~12週の間で正常化している。

#### 2. entecavir投与群

治療の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lamivu-  
dine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  
ないと思う。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、組織学的改善率においても  
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. *Intervirology* **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

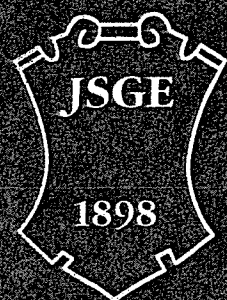
印刷・製本／クニメディア株式会社

---

©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**

---

# 消化器病学の進歩2005 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 $\alpha$ -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方法の検討	進藤 道子	30
PEG-interferon (IFN) - $\alpha$ 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投与方法の工夫	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 a2b・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。



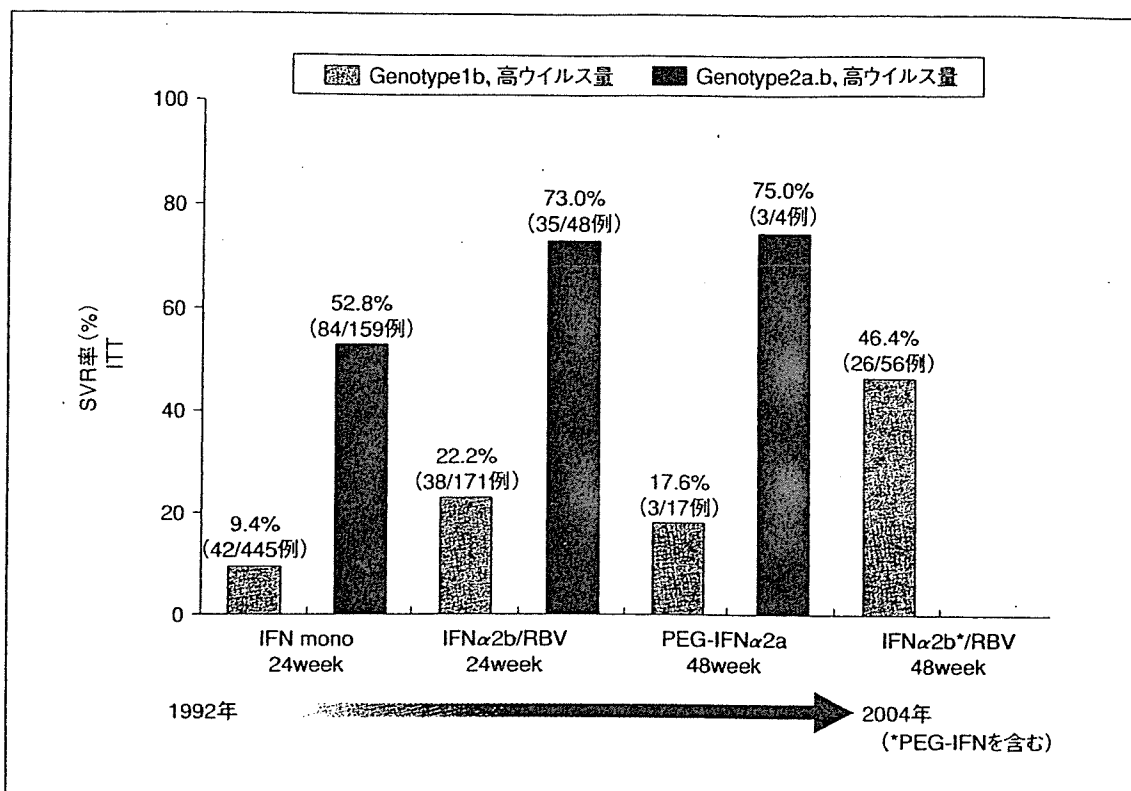


図1 日本におけるC型肝炎に対するIFN関連療法の変遷と虎の門病院におけるHCV genotype別にみた高ウイルス量症例のSVR率(ITT)の推移

### 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<sup>1-3)</sup>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もR70Q and/or L91Mの置換はNVRで92%と高率に確認された(図2)<sup>4)</sup>。

このようにNVRを早期に予測することは、肝発

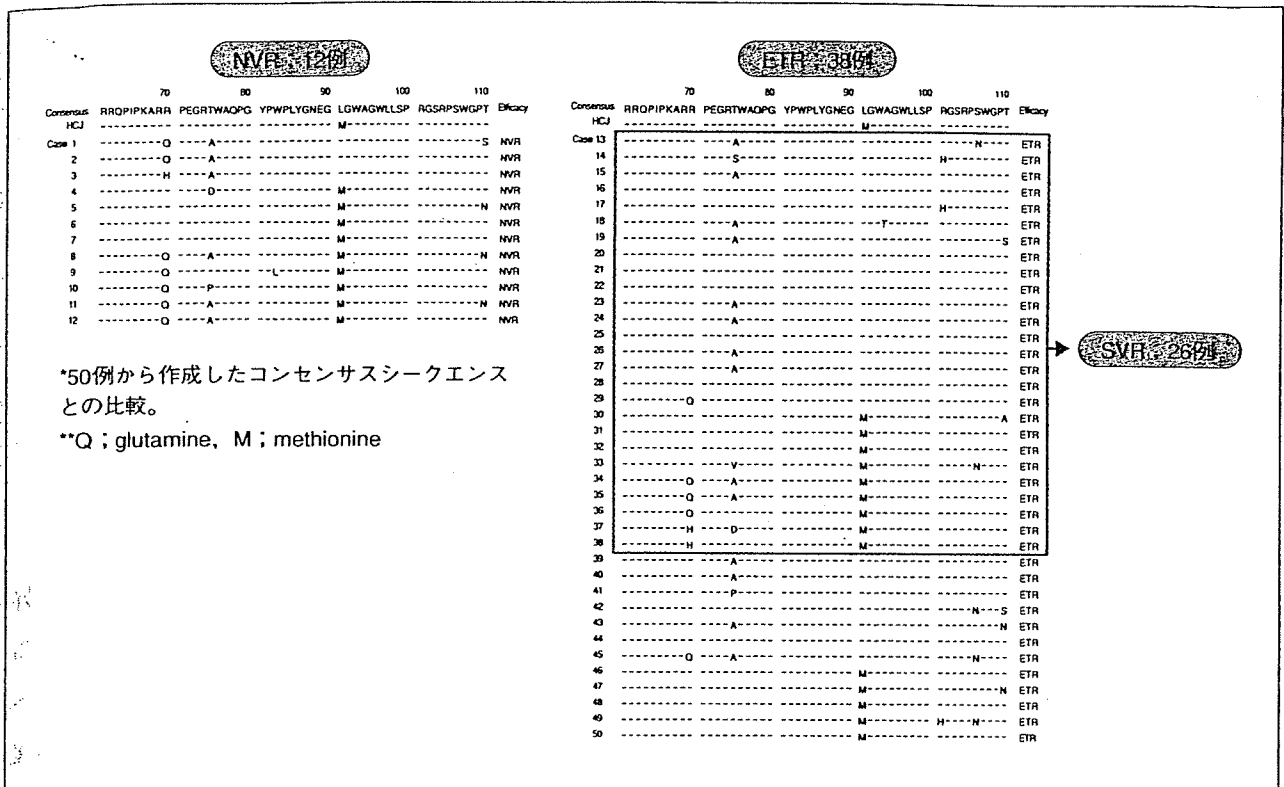


図2 IFN・RBV併用療法(48週間)を施行したgenotype1b・高ウイルス量50例のHCV core領域(aa1-191)におけるアミノ酸配列とNVR(文献4から一部改変して引用)

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  $\alpha$  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 genotype1b 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／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*



**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
-----------------------------	-------	-----

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 ④

## 肝細胞癌治療における統合Staging systemの有用性

虎の門病院肝臓センター

小林正宏 池田健次 熊田博光

### はじめに

肝細胞癌は大部分の症例が背景に慢性肝疾患を有しており、予後には肝癌の進展度のみならず背景肝の状態が関与してくる。肝癌の進展度の指標としてはTNM分類、日本肝癌研究会の進行度分類があり、また肝予備能の指標としてはChild-Pugh分類、日本肝癌研究会の肝障害度分類がある。しかし肝癌進展度と肝予備能を別々に評価して予後を評価することは煩雑さを伴う。そこで2つのパラメータを組み合わせた統合スコアの必要性が出てきた。統合スコアの先駆的なものにOkuda Scoreがある<sup>1)</sup>。このスコアは腫瘍径・腹水の有無・血清アルブミン値・血清ビリルビン値の因子により予後を推定するシステムであるが、腫瘍径は肝全体の50%を占めるか否かであり、また肝予備能についても非代償期肝硬変を念頭に置いた分類と考えられ、慢性肝疾患のfollow upが一般的となっているわが国ではほとんどの症例がスコア0となり、層別化が困難と考えられる。1998年イタリアのグループからCLIP (The Cancer of the Liver Italian Program) scoreが提唱された<sup>2)</sup>。またその後のprospectiveなVariation studyにおいてもCLIP scoreの有用性が示されている<sup>3)</sup>。ま

た2002年にはスペインのBruixらが、治療アルゴリズムに基づくツリー型の統合staging systemを発表した<sup>4)</sup>。さらに日本では2003年にKudoが日本肝癌研究会のStage分類とChild分類を組み合わせたJIS scoreを提唱し、わが国では急速に広まりつつある<sup>5)</sup>。今回は当院の初発肝癌例を統合staging systemにより分類し有用性と課題について検討した。

### I. 対象と方法

1985年より2003年まで当科で診断・治療を行った初発肝癌1,217例につき肝癌診断時の臨床所見・検査値・画像診断をもとにstagingを行った。対象の内訳は男性908例、女性309例で年齢は29～89(中央値63歳)であった。ウイルス学的背景はHCV陽性：875例、HBV陽性：199例、HBV + HCV：17例、その他が126例であった。また1,217例に対する初回治療は肝切除が328例(27%)・局所治療が290例(24%) (PEI：124例・MCT：27例・RFA：139例)・TAEが599例(49%)であった。肝癌診断時の肝予備能はChild A：896例(73%)、Child B：265例(22%)、Child C：56例(5%)、肝癌ステージはStage I：367例(30%)、

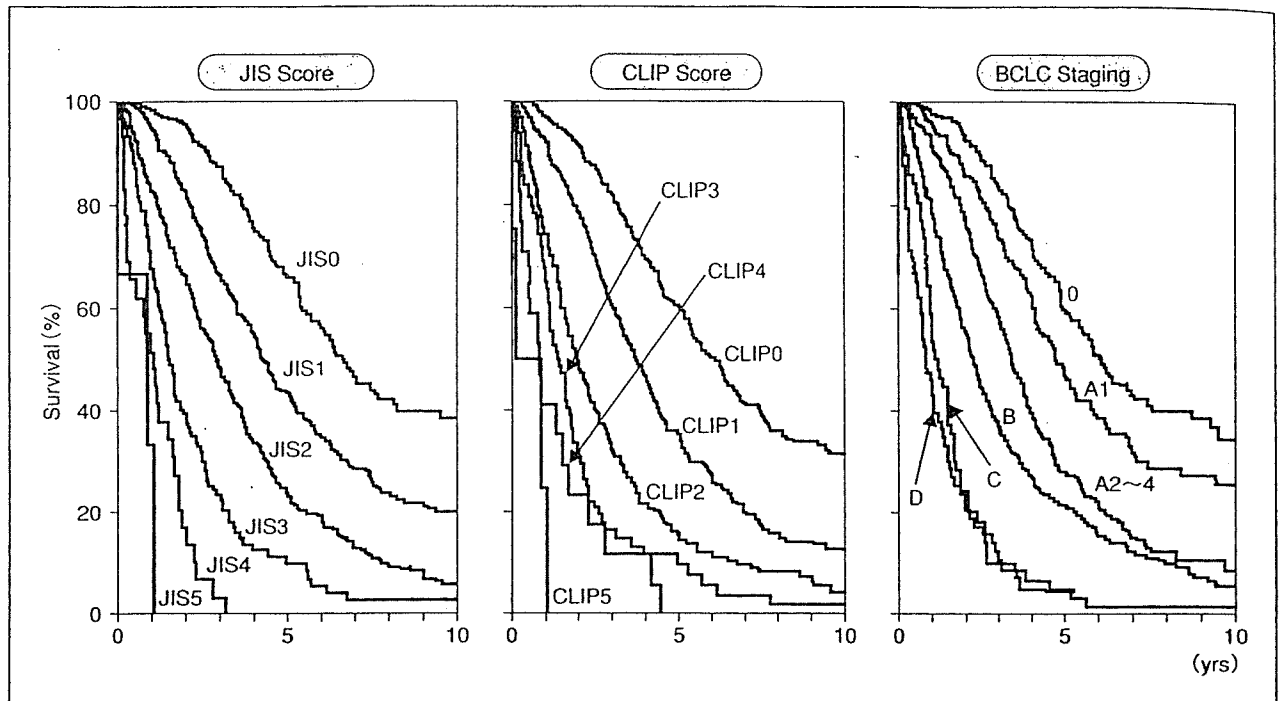


図1 各種統合Staging Systemを用いた初発肝癌の予後の層別化

Ⅱ：507例(42%)，Ⅲ：303例(25%)，Ⅳ：40例(3%)の内訳であった。以上より各統合スコアを算出するとJIS score (0：23%/1：37%/2：28%/3：9%/4：2%/5：0.2%)，CLIP score (0：38%/1：36%/2：18%/3：6%/4：1%/5：0.3%/6：0%)，BCLC staging (0：23%/A：43%/B：24%/C：5%/D：5%)となった。

### 1. 初発肝癌の予後の層別化・予測

JIS score, CLIP score, BCLC staging別の予後を図1に示す。JIS score別の5年生存率はJIS 0：70%，JIS 1：45%，JIS 2：28%，JIS 3：10%，JIS 4：3%，JIS 5：0%と明瞭に層別化された。同様にCLIP scoreはCLIP 0：63%，CLIP 1：37%，CLIP 2：18%，CLIP 3：12%，CLIP 4：0%，CLIP 5：0%と層別化はされるものの高スコア群での分離が不良であった。この原因としてはCLIP scoreは腫瘍因子の評価が単発・多発，肝

臓の50%以下・50%超と進行例を意識した分類となっていることが一因と考えられる。一方BCLC stagingではstage 0：70%，stage A：43%，stage B：29%，stage C：12%，stage D：10%であり，score CとDがほぼ重なる結果となった。BCLC stagingはオリジナルのStagingにChild A，2cm以下単発のvery early stageが加わることで，予後の非常に良好な群を抽出できるようになったが，前述のごとく治療アルゴリズムに基づくstagingであるために，全体としては予後の層別化については劣る結果であった。

### 2. 治療間の予後の比較

統合staging systemが注目されるようになるきっかけの一つは，同一の尺度により異なる治療間，または施設間・国間での治療成績の比較が容易になるという点である。そこで当院の症例を治療法別にJIS score・CLIP scoreを使って層別化し

た。まずJIS scoreでは肝切除・局所治療(PEI, PMCT, RFAを含む)・TAEの5年生存率は、JIS 0 (77%・66%・50%,  $p<0.001$ ), JIS 1 (64%・45%・27%,  $p<0.001$ ), JIS 2では(50%・27%・20%,  $p<0.001$ )とそれぞれ3群間に有意差を認めた。これを肝切除と局所治療に限ってみると、JIS 0, 2では肝切除と局所治療の生存率曲線はほぼ重なり、JIS 1で肝切除の成績が良好な結果となった。さらにCLIP scoreにより層別化するとCLIP 0 (73%・63%・36%,  $p<0.001$ ), CLIP 1 (55%・44%・26%,  $p<0.001$ ), CLIP 2 (33%・29%・14%,  $p<0.001$ )で、JIS同様に3群間で有意差を認めた。しかし肝切除と局所治療の比較では、JISとは異なりCLIP 0で肝切除が局所治療より成績が良好で、1, 2では両群で差のない結果であった。このように統合ステージングを用いることで治療間の比較は容易となった。しかしここで注意すべきことは、今回の治療成績は当院の治療指針に基づいて選択された治療を行った結果であり、一見低スコア群では肝切除は局所治療に比して生存率が良好のように見えるが、必ずしも治療の優劣を反映していないことである。すなわち両群の背景を比較してみると、明らかに肝切除群は年齢が若く、肝予備能も良好でありこれが生存率に大きく関わっていると考えられる。このように背景に大きなバイアスが存在する場合があります。施設間で成績を比較する場合においても各施設の診断・治療体系の差異なども考慮する必要がある。

### 3. 治療法選択の指針としての統合ステージングの有用性

最後に統合ステージングが初発肝癌の治療方針決定に有用であるかについて検討した。JIS scoreを例にスコアごとにどのような治療が選択された

かを検討してみると単一集団であるJIS 0は肝切除41%、局所治療45%、TAE 14%であった。一方Child A, Stage IIとChild B, Stage IのサブグループからなるJIS 1では肝切除・局所治療・TAEがそれぞれChild A : 37%, 20%, 43%, Child B : 17%, 61%, 22%で明らかに差を認め、さらにChild A, Stage III, Child B, Stage II, Child C, Stage Iの3つのサブグループからなるJIS 2では特に肝切除と局所治療の比率において大きな違いがみられた。これをCLIP scoreに置き換えても同様の結果となり、JIS, CLIPは治療方針の決定に関する有用性は低いと考えられた。一方BCLC stagingは前述のごとく治療のアルゴリズムに基づいたstagingであるが、わが国の治療体系とは大きな違いがあり、アルゴリズム上で推奨される治療と実際に当院で行われた治療の一致率はきわめて低く、わが国の肝癌診療への導入は困難と考えられた。

## II. まとめ

今回の検討から肝癌診療における統合ステージングシステムの有用性が明かとなった。予後の層別化や治療成績の比較においてはJIS, CLIPともに有用であるが、肝癌のスクリーニング体系が確立し、早期診断・早期治療が可能ならわが国の実情においては現時点でJISが最も有用であると考えられた。統合ステージングには今回検討したものの以外にも、Tokyo Score, 日本肝癌研究会の肝障害度と進行度分類を組み合わせたmodified JIS, 中国で提唱されたCUPI (Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma), AJCC (American Joint Committee on Cancer)のstagingなどが提唱されている。統合ステージングの適合性はその国の診断治療体系・医療水準に



より異なっており、欧米の報告では日本ほどJISの評価は高くはなく、今後国際的な尺度としてJISを広めていくうえでは課題があると思われる。ま

たわが国においても治療指針となりうる統合ステージングについても今後さらなる検討が必要であると考えられた。

## 文献

- 1) Okuda K, Ohtsuki T, Obata H et al : Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 56 (4) : 918-928, 1985
- 2) The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators : A new prognostic system for hepatocellular carcinoma : a retrospective study of 435 patients. *Hepatology* 28 (3) : 751-755, 1998
- 3) The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. Prospective validation of the CLIP score : a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 31 (4) : 840-845, 2000
- 4) Bruix J, Llovet JM : Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 35 (3) : 519-524, 2002
- 5) Kudo M, Chung H, Osaki Y : Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score) : its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). *J Gastroenterol* 38 (3) : 207-215, 2003

# 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*



**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型慢性肝炎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- $\beta$ /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
アンギオテンシンII 1型受容体拮抗薬の肝線維化抑制作用の検討	伊藤 純一	123
アンギオテンシン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