

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

高齢者（65歳以上）と非高齢者（65歳未満）のIFN治療効果の比較

分担研究者 矢倉 道泰 国立病院機構東京病院 消化器科医長

研究要旨 高齢者（65歳以上）と非高齢者（65歳未満）のC型慢性肝炎例にIFN+Ribavirinを投与し治療効果に差があるかどうかを比較検討した。IFN  $\alpha$  2bを6～10MU週6回、2～4週間、以後週3回、計24週間投与。その間Ribavirin 400～800mg/日を併用した。結果は65歳以上の高齢者においてSVRは有意に劣っていた。その原因として開始時のHb値が低く減量、中止例が多いこと、そのため体重当たりのRibavirin投与量が高齢者では少ないことなどが考えられた。

研究協力者

国立病院機構東京病院消化器科

田中晃久、井利雅信、上司裕史

A. 研究目的

近年、C型慢性肝炎患者の高齢化が進み65歳以上の高齢者でも根治を目的としたIFN治療する機会が増えている。しかしながら貧血などの副作用のため減量あるいは中止せざるを得ない例が少なからず見られ、当然治療効果もその分、劣ることになる。今回、治療効果に及ぼす要因は何かをIFN+Ribavirinを投与した高齢者（65歳以上）と非高齢者（65歳未満）で比較検討した。

B. 研究方法

対象は2002年3月から2004年8月までに当院でIFN+Ribavirin治療を行った80例を対象とした。投与方法はIFN  $\alpha$  2bを600～1000MU週6回を2～4週間、以後週3回、計24週間投与。その間Ribavirin 400～800mg/日を併用した。

C. 研究成績

治療効果は全体でSVR 33% (26/80) であり、高齢者では16% (5/32)、非高齢者では44% (21/48) で有意に非高齢者の方が高率であった (P=0.017) (表1)。

Logistic回帰分析で有意に治療効果に影響する因子として、SG、投与4週目でHCV-RNAの陰性化の有無、高齢と非高齢者が挙げられた (表2)。

減量および中止率は65歳以上においてそれぞれ41% (13/32)、25% (8/32) に対して65歳未満ではそれぞれ29% (14/48)、2% (1/48) であり、中止率は高齢者が有意に高率であった。

高齢者と非高齢者を比較した結果、単変量解析で有意差が認められたのは、Ribavirin総投与量、Hb値、男性、初回投与率、中止率であった (表3)。

開始時のHb値と最低値を高齢者と非高齢者で比較した。高齢者では開始前のHb値が非高齢者より低く、また高齢者は減少 (基準の10g/dlを切る)、中止 (基準の8.5g/dlを切る) 症例も多かった (図1)。

Ribavirin総投与量を比較したところ、2000mg/kg以上の症例は、高齢者では9% (3/32)、非高齢者では56% (27/48)であった。

Ribavirin与量2000mg/kg以上の症例におけるSVRは47% (14/30)、2000mg/kg未満では24% (12/50)と差を認めた。

表1. 高齢者のSVR (非高齢者との比較)

	著効数/症例数	著効率
高齢者	5/32	16%
非高齢者	21/48	44%
計	26/80	33%

p=0.017

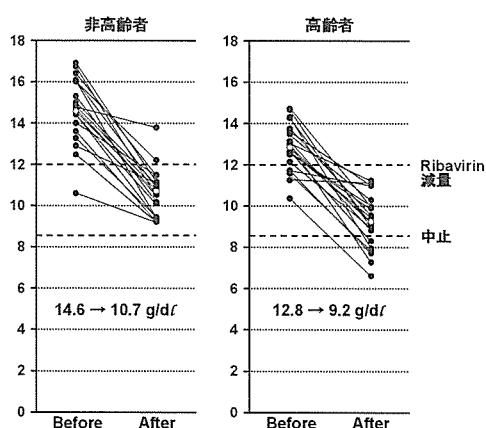
表2. Logistic回帰分析

治療効果(著効)に影響する因子	P値
SG2 vs. SG1	0.006
HCV-RNA 4週(-) vs. (+)	0.0111
F1, 2 vs. F3	0.0257
非高齢者 vs. 高齢者	0.0375
初回投与 vs. 再投与	0.05454

表3. 高齢者と非高齢者の比較 (単変量解析)

	65歳以上/65歳未満	P値
Ribavirin総投与量/kg	1371mg/2062mg	0.0001
Hb (g/dl)	12.8±0.2/14.6±1.4	0.0001
Hb<13 g/dl	47% / 17%	0.008
男性	31% / 65%	0.0071
初回投与率	19% / 49%	0.0161
中止率	25% / 2%	0.039

図1. 開始時Hgb値と最低値



## D. 考察および結論

65歳以上の高齢者においてSVRは有意に劣っていた。その原因については開始時のHb値が低く、減量、中止例が多いこと、そのため体重当たりのRibavirin投与量が高齢者では少ないことが背景にあると考えられた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Michitaka K, Horiike N, Duong TN, Yagura M, Harada H, Shibayama T, Inui A, Fujisawa T, Matsuura K, Hiasa Y, Onji M. Heterogeneity of hepatitis B virus Genotype D in Japan. *Intervirology* 50: 152-155, 2006

### 2. 学会発表

1) 矢倉道泰、田中晃久、井利雅信、上司裕史、原田英治. Lamivudine耐性B型慢性肝炎に対するadefovir dipivoxilの治療効果について. 第42回日本肝臓学会総会、京都、2006年5月26日

2) 矢倉道泰、田中晃久、井利雅信、上司裕史、原田英治. C型慢性肝炎におけるIFN著効例からみたALT正常値といわゆるALT持続正常例の再評価. 第42回日本肝臓学会総会、京都、2006年5月26日

3) 時田 元、田中晃久、井利雅信、上司裕史、矢倉道泰、原田英治. C型慢性肝炎における血清トランスアミナーゼ値改善を目的としたペグインターフェロン2a少量投与の検討. 第42回日本肝臓学会総会、京都、2006年5月26日

4) 矢倉道泰、井利雅信、原田英治. アルコール性肝硬変と非アルコール性肝硬変の腹腔鏡所見および臨床像の比較検討. DDW-Japan 2006、シンポジウム、札幌2006年10月11日

5) 矢倉道泰、田中晃久、井利雅信、上司裕史、原田英治. C型慢性肝炎に対するIFN治

療の副作用の比較－IFN  $\alpha$  2a, 2bとPEG-IFN  $\alpha$  2a, 2b. 第36回日本肝臓学会東部会、東京、2006年12月8日

6) 井利雅信、田中晃久、上司裕史、矢倉道泰、原田英治肝硬変に対するIFN治療の検討. 第36回日本肝臓学会東部会、東京、2006年12月8日

G. 知的財産権の出願・登録状況

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

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 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 (pegIFN/RBV) 併用療法が本邦で保険適応となり、治療効果判定が可能となった症例について、その成績を検討した。対象となった症例は34例で、治療が1年間可能であった症例が23例、治療中止となった症例が11例であった。治療中止となった11例の中で10例は治療開始後6ヶ月以後の中止であった。持続ウイルス学的反応 (SVR) が初回治療症例では、HCV-RNA量、HCV genotypeおよび肝線維化の程度にかかわらず、7/7 (100%) であり、一方、インターフェロン (IFN) 治療に難治性と考えられているHCV genotype 1b、HCV-RNA 100 KIU/mL以上および再治療症例では、肝線維化がF1/2症例で、4/4 (100%)、F3/4症例で、4/9 (44.4%) だった。HCV-RNA陰性化の時期をみると、SVRを示した全症例が治療開始後4ヶ月内にHCV-RNAが陰性化し、5ヶ月以降に陰性化した症例は (全例F3/4) 治療終了後HCV-RNAが再陽性化した。また、1年間の治療継続が不能であった症例では、2/11 (18.2%) にSVRがみられ、SVRを示した症例は、それぞれ、6ヶ月間の治療を受けたHCV genotype non-1bの初回治療例と10ヶ月間の治療を受けたHCV genotype 1bの再治療例であった。

A. 研究目的

従来から行われているインターフェロン治療に対して、難治性と考えられている症例はHCV genotype 1b、HCV-RNA高ウイルス量、高い肝線維化の程度、再治療症例である。pegIFN/RBV併用療法はこれら症例に対しても強い抗ウイルス作用を有することが報告されている。pegIFN/RBV併用療法の治療成績の評価が可能であった症例について、これらIFN治療に対して難治性の原因となっている前期因子の関与を含めて臨床的な検討を行った。

B. 研究方法

pegIFN/RBV併用療法を施行し、治療後6ヶ月目の評価が可能であった34例 (男性20例、女性14例) が研究対象となった。1年間の治療が可能であった症例は34例中23例であった。平均年齢は56.0±12.8歳であり、初回治療が9例、再治療が25例であり、その中の初回治療の2例と再治療の9例が治療中止症例であった。治療期間が1年未満であった11例の中止原因は患者希望3例、うつ傾向3例、摂食不能1例、不整脈1例、肝細胞癌再発1例、大動脈閉鎖不全手術1例、HCV

genotype non-1bで当初から6ヶ月間治療予定であった1例であった。pegIFN/RBV併用療法の効果をHCV genotype、HCV-RNA量、肝線維化および治療歴別で比較検討し、治療中止例についても同様の検討を行った。

(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

対象患者のHCV genotypeは1bが26例、non-1bが8例であり、肝線維化はF1/2が14例、F3/4が19例であった。1年間治療が可能であった23例のSVR率はF1/2全体で、HCV genotype、HCV-RNA量、治療歴に関係なく、9/9 (100%)であった。F3/4では、全体のSVR率は9/14 (61.4%)であり、その中の初回治療例は、HCV genotype、HCV-RNA量に関係なく、4/4 (100%)であり、再治療例のHCV-RNA量は全例100 KIU/mL以上であったが、HCV genotype 1bで4/9 (44.4%)、non-1bで1/1 (100%)であった(表)。同一症例で前回治療効果と今回のpegIFN/RBV併用療法の治療結果を比較すると、前回治療に全く反応しなかった(NR)5例中1例がSVRであったが、残り4例はNRであり、前

回治療中にHCV-RNAの陰性化がみられたが、治療終了後再陽性化した(PR)11例中10例がSVR、残り1例がPRであった。HCV-RNA陰性化時期に関しては、SVRを示したF1/2症例の全例が治療開始後3ヶ月内に、F3/4症例では、4ヶ月目に陰性化がみられたが、同様に、non-SVRの中にも4ヶ月目に陰性化を示した症例が認められたが、その後に陰性化した症例は、全例non-SVRであった。4ヶ月目にHCV-RNAが陰性化したF3/4症例の2例は治療効果に明暗がみられたが、いずれもHCV genotype 1b、抗ウイルス量であった。しかし、SVRを示した症例は、non-SVR例が再治療例であったのに対し、初回治療例であった。治療中止症例11例の治療期間は2.3~10ヶ月間で、平均治療期間は6.2±1.8ヶ月間であった。その中の2例がSVR、7例がPR、2例がNRであった。SVRを示した2例は、それぞれ、肝線維化がF3/4の初回治療と再治療例であり、初回治療例はHCV genotype non-1bでHCV-RNA 645 KIU/mL、治療期間が6ヶ月間であり、再治療例はHCV genotype 1bで、HCV-RNA 1300 KIU/mL、治療期間が10ヶ月間であった。

### D. 考察

慢性C型肝炎のIFN治療効果はリバビリンの登場で、大きく飛躍したが、これまでの

表.

			HCV-RNA (KIU/ml)		
			100以下	100~1000	1000以上
F1/2症例	1b	初回投与			100% (3/3)
		再投与		100% (3/3)	100% (1/1)
F3/4症例	non-1b	初回投与			100% (2/2)
		再投与			100% (2/2)
F3/4症例	1b	初回投与		100% (1/1)	100% (2/2)
		再投与		33% (1/3)	50% (3/6)
F3/4症例	non-1b	初回投与	100% (1/1)		
		再投与			100% (1/1)

IFN/RBV併用療法の治療効果は、まだ、満足できる結果ではなく、ペグインターフェロンの効果が期待された。事実、今回の研究で1年間の治療を終了した23例全体のSVR率は18/23 (78.3%) で、IFN/RBV併用療法に比べてSVR率は大きく改善された。また、これまでIFN治療に対してもっとも難治性と考えられたF3/4症例においてもSVR率はHCV genotype 1bで7/12 (58.3%) の高い率が得られ、HCV genotype 1bの再治療例においても4/9 (44.4%) のSVR率が得られた。従来のIFN治療に対する難治性の大きな原因であったHCV-RNA量は治療効果に大きな影響を及ぼしていないことが示唆された。HCV-RNA陰性化時期とSVRとの関係で、F3/4症例はHCV-RNA陰性化が遅延しているが、治療開始後、4ヶ月目に陰性化した症例では初回治療と再治療例の間で効果に明暗が認められ、初回治療例ではHCV-RNA陰性化が遅延したとしてもSVRが得られる可能性が示唆された。一方、前回治療の効果との比較では、前回治療がNRであった症例に対するpegIFN/RBV併用療法の効果は、予測されるように、低いSVR率であった。したがって、pegIFN/RBV併用療法に対する慢性C型肝炎の反応は高く改善されたが、問題は1年間治療を継続された症例の効果判定であり、今回の対象症例でも認められた1年間治療継続が不能であった症例数の高い割合と低いSVR率、前回治療でNRであった症例はpegIFN/RBV併用療法に対してもNRを示す可能性が高く、これら症例に対する治療法の工夫が重要であると考えられた。治療を中止する場合、HCV genotype non-1b症例では6ヶ月間の治療でも効果が期待されるが、我々の1b症例では少なくとも10ヶ月間の治療期間が必要であった。

今後、これら症例の対策が必要であると考えられた。

## E. 結論

効果判定が可能であったpegIFN/RBV併用療法慢性C型肝炎34例の成績を示した。

- 1) 1年間の治療が可能であった症例は23例で、1年未満で治療を中止した症例が11例であった。1年間の治療を終了した症例のSVR率は高かったが、1年未満で治療を中止した症例はきわめて低く、1年間の治療継続が重要であることが示唆された。
- 2) 従来の治療と同様に、前回治療がNRであった症例はpegIFN/RBV併用療法においてもNRとなる可能性が高かった。
- 3) F3/4症例でもpegIFN/RBV併用療法で高いSVR率が得られたが、HCV genotype 1bの再治療症例に関しては、1年間の治療においてもSVR率は50%に満たず、今後の課題と考えられた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

なし。

### 2. 学会発表

- 1) 河野友彦、河野博孝、岡崎彰仁、姜賢玉、三好栄司、迫本実、津田敏孝、竹崎英一、八橋弘：急性肝炎の変遷（国立病院機構肝疾患ネットワーク共同研究）. 第85回日本消化器病学会中国支部例会. ポスターシンポジウム「急性肝炎の疫学的変遷」. 米子. (2006年6月10日)
- 2) 姜賢玉、河野友彦、岡崎彰仁、迫本実、三好栄司、河野博隆、津田敏孝、竹崎英一：アデフォビルを併用したラミブジン治療慢性HBV幹線患者7例の臨床的検討. 第60回国立病院総合医学会. 京都. (2006年9月23日)
- 3) 姜賢玉、河野博孝、河野友彦、岡崎彰人、迫本実、三好栄司、津田敏孝、竹崎英一：アデフォビルを併用したラミブジン治療慢性HBV感染患者8例の臨床的検討. 第48回呉市医学会. 呉. (2006年11月19日)

- 4) 河野博孝、河野友彦、姜賢玉、岡崎彰人、  
迫本実、三好栄司、津田敏彦、竹崎英一：  
肝細胞癌治療後にHCV排除を目的とし  
たIFN治療の試み. 第48回呉市医学会.  
呉. (2006年11月19日)

G. 知的財産権の出願・登録状況  
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C型慢性肝炎1型高ウイルス量の難治例に対する  
PegIFN- $\alpha$ 2b/Ribavirin 併用療法の治療成績と治療効果予測因子の検討

分担研究者 肱岡 泰三 国立病院機構大阪南医療センター 統括診療部・がん  
疾患センター部長

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- $\alpha$ 2b/Ribavirin併用療法48週投与が導入され、SVR率は治験症例で47.6%と著明に改善している。しかし、いまだ約半数の症例でSVRを得ることはできない。今回我々は、1型高ウイルス量の難治性C型慢性肝炎患者に対して、より効果的効率的な治療を行うことを目的とし、SVR・TR症例間、SVR・NR症例間で治療開始前測定可能因子について有意差を認める項目が存在するかについて検討した。結果、治療開始前に効果を予測する有用な因子は見出すことはできなかった。また再投与例において、前回治療効果と今回の治療効果の関連を検討した。前回治療でTRであった症例では、RibavirinやIFNの投与期間の延長の有効性が認められ、今回多くの症例（5/9）でSVRを得ることができた。一方、前回IFN- $\alpha$ 2b/Ribavirin治療でNRであった4症例についてはPegIFN- $\alpha$ 2b/Ribavirin併用療法でも全例NRであった。IFN- $\alpha$ 2b/Ribavirin治療でNRであった症例に対しては、プロテアーゼインヒビター併用療法などの治療が早急に開発されることが望まれる。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

向井 香織 大阪南医療センター 消化器科  
重川 稔 大阪南医療センター 消化器科

A. 背景

近年、1型高ウイルス量のいわゆる難治性のC型慢性肝炎患者に対する標準治療として、PegIFN- $\alpha$ 2b/Ribavirin併用療法（以降PEG/RBV）48週投与が導入され、治験例では全体でSVR率47.6%と改善がみとめられている。しかし、いまだSVRが期待できない症例も50%近く存在するため、より高い治療効果をめざし、様々な検討がなされている。

B. 研究目的

本検討では、1型高ウイルス量のC型慢性肝炎（いわゆる難治群）に対するPEG/RBV併用療法においてより効果的な治療を行うことを目的として治療開始前に治療効果を予測できる因子が存在するかどうかを検討した。

C. 研究方法

・対象

当院において平成17年1月1日～平成17年10月31日までに、1型高ウイルス量でPEG/RBVを導入した34症例のうち平成17



年1月から平成19年1月まで観察できた33症例を対象とした。患者背景は、男性15例、女性18例、平均年齢は58.2±11.1歳、新犬山分類における肝線維化進展度はF0:2例、F1:21例、F2:8例、F3:1例、F4:0例であった。

・投与方法

PegIFN-α 2b (1.5 μg/kg 1回/週) 48週投与を行う。Ribavirinは、体重60kg以上で800mg/day、体重60kg未満で600mg/dayを連日48週投与し、Hb 10g/dl以下への低下で800mg→600mg、600mg→400mgへの減量を行い、Hb 8.5g/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。

D. 研究結果

・治療成績 当院における治療効果はSVR症例が14例、TR例が9例、NR症例が10例であり、SVR率は42%であった。

・治療前測定可能因子の検討

1型高ウイルス量でPEG/RBV48週投与を施行した33症例について、治療前に測定可能な因子についてSVR・TR症例間の比較を表1

表1. 治療前測定可能因子；SVRとTRの比較

	SVR (14例)	TR (9例)	P-value
性別(M:F)	7:7	2:7	0.48
年齢	57.3±11.4	58.4±5.4	0.57
Hgb (g/dl)	13.8±0.99	13.7±0.9	0.59
Plt (×10 <sup>4</sup> /μl)	16.4±4.4	16.2±4.1	0.97
ウイルス量 (KIU/ml)	1865±420	1465±671	0.77
PEGIFN 投与総量(μg)	4024±967	3482±869	0.17
Rib欠乏量(mg)	26914±34230	23111±44846	0.89

\* Rib欠乏量とは体重あたりの標準量から予測される総投与量から実際の投与量を引いた値をさす

に示す。PegIFN-α 2b、Ribavirinの投与量において有意差をみとめず、またその他の因子についても有意差をもつ因子はみとめなかった。

またSVR・NR症例間の比較を表2に示す。いずれの因子においても有意な差をもつ因子はみとめなかった。

表2. 治療前測定可能因子；SVRとNRの比較

	SVR (14例)	NR (10例)	Pvalue
性別(M:F)	7:7	6:4	0.62
年齢	57.3±11.4	60±10.6	0.59
Hgb (g/dl)	13.8±0.99	14.0±1.4	0.72
Plt (×10 <sup>4</sup> /μl)	16.4±4.4	15.8±4.6	0.74
ウイルス量(KIU/ml)	1865±420	1465±671	0.81

また、再投与群で前回治療内容の効果別に治療効果を検討した。表3に示すように、前回治療TRであった9例中5例でSVRを得ることができた。そのうち、IFN/RBV療法、IFN/RBV+単独療法例でTRであった症例においても4例中2例においてSVRをえることができた。次に前回治療でNRであった6症例のうち、IFN単独療法を受けた2例では2例とも今回SVRを得ることができたが、IFN-α 2b/Ribavirin併用療法を受けていた残り4例は今回すべてNRであった。

表3. 前回治療の結果と今回の治療結果

前回治療	今回	今回	今回	計(例)
	SVR	TR	NR	
単独療法 (TR)	3	2	0	5
単独療法 (NR)	2	0	0	2
IFN/RBV+単独24W (TR)	1	1	0	2
IFN/RBV+単独24W (NR)	0	0	0	0
IFN/RBV (TR)	1	0	1	2
IFN/RBV (NR)	0	0	4	4
計(例)	7	3	5	15

## E. 考察・結論

昨年、我々は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- $\alpha$  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のうち、治療効果がSRであった症例とNRとなった症例を比較検討し、治療開始前測定可能因子のうち有意であったのは血小板数のみであり、SR症例はNR症例に比し、血小板数が有意に高値であったと報告した。

今回、1型高ウイルス量群（いわゆる難治群）に対して、PegIFN- $\alpha$  2b/Ribavirin併用療法48週投与を行った33症例を対象にSVR・TR症例間、SVR・NR症例間で治療効果予測因子について検討したが、治療開始前測定可能因子のうち治療効果を予測する因子を見出すことは、やはりできなかった。

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。

また、再投与群のうち、前回IFN単独療法を受けていた7例中5例（前回TR症例5例中3例、NR症例2例中2例）でSVRを得ることができた。このような症例ではIFN投与期間の延長、Ribavirin併用による治療効果の改善が期待されるので、積極的にPegIFN- $\alpha$  2b/Ribavirin併用療法を導入すべきであると考えられる。一方、前回IFN- $\alpha$  2b/Ribavirin併用療法でTRであった症例4例のうち2例においてSVRを得ることができた。このような症例では、IFN、Ribavirinの投与期間を延長することで治療終了後の再燃

を抑制しSVR率を向上させたと考えられる。今回の検討で、PegIFN- $\alpha$  2b/Ribavirin併用療法48週投与の治療効果を治療開始前に予測する因子は見出すことはできなかった。

しかし、PegIFN- $\alpha$  2b/Ribavirin併用療法導入後のHCV-RNAの陰性化までに要する期間が短ければ短いほどSVR率が高くなること、また、治療導入後24週以降にHCV-RNAの陰性化が見られることは極めてまれであることが知られている。24週以内にHCV-RNAが陰性化した症例のうち早期（12週以内）に陰性化しなかった症例に対しては48週以上の治療延長（72週）がSVR率の向上に有効であることが推測される。

一方、前回IFN- $\alpha$  2b/Ribavirin併用療法NRであった4症例は、PegIFN- $\alpha$  2b/Ribavirin併用療法48週にても全例NRであった。Jacobson I.Mらは、IFN- $\alpha$  2b/Ribavirin併用療法にてNRであった患者に対するPegIFN- $\alpha$  2b/Ribavirin併用療法のSVR率は8%にすぎなかったと報告<sup>1)</sup>している。前回IFN- $\alpha$  2b/Ribavirin併用療法でNRであった症例はPegIFN- $\alpha$  2b/Ribavirin併用療法にてもNRとなる可能性が極めて高く、プロテアーゼインヒビター併用療法などの新しい治療法の早期開発・導入が望まれる。

IFN- $\alpha$  2b/Ribavirin併用療法または、PegIFN- $\alpha$  2b/Ribavirin併用療法でNRであった症例とSVRまたはTRであった症例で遺伝子多型を比較検討することにより、PegIFN- $\alpha$  2b/Ribavirin併用療法NRとなる症例を治療前に予測することが可能となるかもしれない。今後の検討が期待される。

## F. 研究発表

なし。

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

参考文献

Ira M. Jacobson, Steven A. Gonzalez, et al.  
A Randomized Trial of Pegylated  
Interferon  $\alpha$ -2b Plus Ribavirin in the  
Retreatment of Chronic Hepatitis C;  
American J of Gastroenterology 100,  
2453-2462, 2005

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

肝癌治療アルゴリズムにおける小肝癌の治療法選択

分担研究者 肱岡 泰三 国立病院機構大阪南医療センター 統括診療部・がん  
疾患センター部長

**研究要旨** 肝癌治療アルゴリズムにおける小肝癌の治療法選択を明らかにするために、Child AまたはBで最大腫瘍径3cm以下、腫瘍数3個以内の初発肝細胞癌患者で、RFAによる根治治療を施行した症例の生存率・局所再発率・異所再発率に関して検討を行った。

69例中3例で局所再発を、29例で異所再発を、5例に死亡を認めた。RFA根治後の生存率は1年98.5%、2年94.0%、3年94.0%、4年86.0%、5年86.0%であった。再発率（局所/異所）は1年16.5（0/16.5）%、2年45.0（7.1/42.6）%、3年60.0（12.0/56.0）%、4年80.0（12.0/78.0）%、5年80.0（12.0/78.0）%であった。局所再発率において有意な予測因子は指摘しえなかった。多変量解析において、発癌時腫瘍多発群は単発群に比し2.5倍（ $P=0.04$ ）、T.Bil. 1.5 mg/dl以上群はT.Bil. 1.5 mg/dl未満群に比し2.6倍（ $P=0.03$ ）それぞれ異所再発率が高かった。肝癌治療アルゴリズムに、残存肝の発癌ポテンシャルを反映すると思われる異所再発率の予測因子であるT.Bil値を追加し、Child AまたはBで最大腫瘍径3cm以下の初発肝細胞癌患者において腫瘍個数2ないし3個の症例または単発でT.Bil. 1.5 mg/dl以上の症例はRFAを第一選択とすることが望ましいと考える。

**研究協力者**

宋 昌浩 国立病院機構大阪南医療センター  
田中好男 国立病院機構大阪南医療センター  
疋田隼人 大阪大学医学部消化器内科

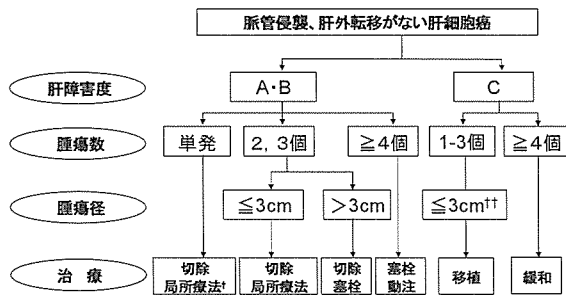
**A. 研究目的**

平成14～15年度の厚生労働省診療ガイドライン支援事業により「科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン作成に関する研究班（班長幕内雅敏）」が組織され、2005年2月に科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドラインとしてまとめられ出版された。胃癌、大腸癌、食道癌、膵癌などの消化器癌のガイドラ

インに提示された治療アルゴリズムでは、癌の進行度によりその治療法の選択がなされるようになっているが、肝細胞癌治療アルゴリズムでは、肝細胞癌患者の多くが、背景肝に慢性肝障害を伴っていることから、癌の進行度だけでなく個々の肝障害度を考慮して最善の治療法を選択するように設計されている（図1）。

しかし、一方、肝細胞癌は局所治療後の異所再発率が高く、背景肝病変の発癌ポテンシャルに留意しつつ、再発時の治療も考慮しつつ治療戦略を立てていかなければならない。RFAは3～5%の局所再発を認める程度<sup>1-3)</sup>と

図1. 肝細胞癌治療アルゴリズム  
科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン2005年版



† 肝障害度B、腫瘍径2cm以内では選択 †† 腫瘍が単発では腫瘍径5cm以内

局所治療効果が高く、外科的切除より肝機能温存という点で優れている。2005年に出版された肝癌診療ガイドラインにおいても、肝障害度A、Bであり単発の肝細胞癌や、3cm以下2、3個の肝細胞癌は外科的切除もしくは局所療法を選択すべきとされた。そのためRFAでも根治可能な肝細胞癌に対して、外科的切除と、RFAによる局所療法のどちらの治療法が望ましいのか判断に迷う症例が数多く存在する。

また、このガイドラインが2002年11月までに発表された論文に基づいて作成されているために2000年頃より肝細胞癌の局所療法の主流となったRFAの評価については十分なされておらず以後の検討が必要とされている。本研究では、肝癌治療ガイドラインより局所療法の適応病変と思われるChild-Pugh AまたはBで腫瘍個数3個以下、最大腫瘍径3cm以下の初発肝細胞癌症例に対して、外科的切除とRFAによる局所療法のどちらの治療法を選択するのが望ましいのかを判断するための治療法選択指標を治療後の再発率の見地から検討した。

## B. 研究方法

Child AまたはBで最大腫瘍径3cm以下、腫瘍数3個以内の初発肝細胞癌患者で、2001年4月から2005年9月までの間に当院にてRFAによる根治治療を施行した全69症例を対象とした。患者背景 (表1) は男性45例、女性

表1. 患者背景 (n=69)

Factor	
Age (years)	70.9±8.0 (39-85)
Sex (male:female)	45:24
Etiology (HBV:HCV:Other)	11:54:4
Stage† (I:II:III)	44:20:5
Maximum tumor size (mm)	19±6 (9-30)
Number of tumor nodules (1:2:3)	59:10:0
Early enhancement†† (+:-)	53:16
AFP (ng/ml)	89±204
PIVKA-II (mAU/ml)	70±107††
Child-Pugh Classification (A:B)	54:15
Ascites (+:-)	2:67
Alb (g/dl)	3.7±0.5
T-Bil (mg/dl)	1.0±0.4
PT (sec)	82.9±11.9††
Platelet (×10 <sup>4</sup> /μl)	10.7±5.2
AST (IU/L)	67±35
ALT (IU/L)	62±41
RFA with TAE (+:-)	48:21

† The TNM staging system by Liver Cancer Study Group of Japan  
†† Early enhancement on dynamic enhanced CT or dynamic enhanced MRI  
††† n=68; One patient taking warfarin were excluded

24例、平均年齢71±8歳であった。また平均腫瘍径は19±6mm、腫瘍数は単発59例、2個10例、3個0例であった。Stage I 44例、II 20例、III 5例でありChild A 54例、B 15例、観察期間中央値26.0ヶ月であった。患者背景因子として年齢、性別を、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での腫瘍濃染の有無、血清AFP値、血清PIVKA-II値を、背景肝機能因子としてChild-Pugh分類、血清アルブミン値、総ビリルビン値 (T.Bil.)、プロトロンビン時間値、血小板値 (PLT) について検討した。

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。

## C. 研究結果

69例中3例で局所再発を、29例で異所再発を、5例に死亡を認めた。RFA根治後の生存率は1年98.5%、2年94.0%、3年94.0%、4年86.0%、5年86.0%であった (図2)。

再発率(局所/異所)は1年16.5 (0/16.5) %、2年45.0 (7.1/42.6) %、3年60.0 (12.0/56.0) %、

4年80.0 (12.0/78.0) %、5年80.0 (12.0/78.0) %であった (図3)。

局所再発をきたした3例のうち1例はChild-Pugh score9点、T.Bil値2.4 mg/dl、血小板5万/mm<sup>3</sup>前後のアルコール性肝硬変に、S3とS6に肝がんが発生し肝切除術の対象外と判断した症例であった。また、他の2例は、高齢者で、ドーム直下に発生した2cm前後の単発症例で、局所再発後速やかにRFAを追加し、その後局所再発も異所再発も認めていな

図2. Cumulative survival rate in patients with primary HCC treated with RFA

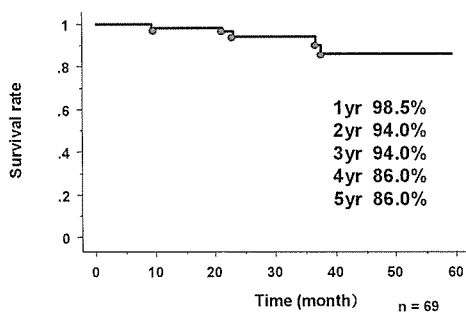


図3. Cumulative recurrence rate in patients with primary HCC treated with RFA

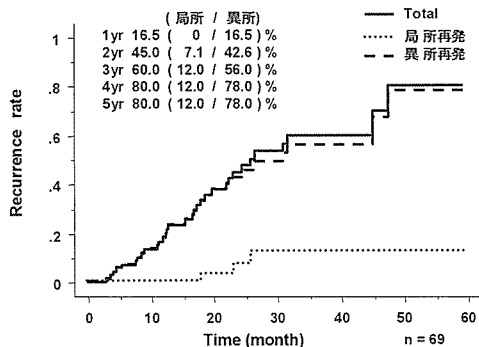


表2. Risk factors of local recurrence in patients with primary HCC by univariate analysis

Variable	n	P value
Age (years)	<70 / ≥70	26/43 0.57
Sex	Male / female	45/24 0.85
Stage†	I / II or III	44/25 0.79
Maximum tumor size (mm)	≤20 / >20	49/20 0.90
Number of tumor nodules	1 / ≥2	59/10 0.39
Early enhancement††	+ / -	53/16 0.93
AFP (ng/ml)	<20 / ≥20	33/36 0.88
PIVKA-II (mAU/ml)	<40 / ≥40	38/30 0.23
Child-Pugh Classification	A / B	54/15 0.55
Alb (g/dl)	<3.5 / ≥3.5	23/46 0.64
T-Bil (mg/dl)	<1.5 / ≥1.5	57/12 0.12
PT (%)	<80 / ≥80	23/45 0.93
Platelet (×10 <sup>4</sup> /μl)	<10.0 / ≥10.0	36/33 0.78
AST (IU/L)	≤40 / >40	17/52 0.91
ALT (IU/L)	≤40 / >40	26/43 0.49
RFA with TAE	+ / -	48/21 0.94

† The TNM staging system by Liver Cancer Study Group of Japan  
†† Early enhancement on dynamic enhanced CT or dynamic enhanced MRI

い。以上のごとく、RFAによる局所制御能は良好であると考えられる。なお、局所再発率において有意な予測因子は指摘しえなかった (表2)。

異所再発率は、PLT10万/μl未満群、腫瘍多発群、T.B. 1.5 mg/dl以上の群でそれぞれ有意に高かった (P=0.02、P=0.04、P=0.002、表3)。多変量解析においてPLT 10.0万/μl未満群は、10.0万/μl以上群に比し2.2倍 (P=0.07)、発癌時腫瘍多発群は単発群に比し2.5倍 (P=0.04)、T.B. 1.5 mg/dl以上群はT.B. 1.5 mg/dl未満群に比し2.6倍 (P=0.03) それぞれ異所再発率が高かった (表4)。

表3. Risk factors of intrahepatic distant recurrence in patients with primary HCC by univariate analysis

Variable	n	P value
Age (years)	<70 / ≥70	26/43 0.38
Sex	Male / female	45/24 0.97
Stage†	I / II or III	44/25 0.64
Maximum tumor size (mm)	≤20 / >20	49/20 0.28
Number of tumor nodules	1 / ≥2	59/10 0.04
Early enhancement††	+ / -	53/16 0.43
AFP (ng/ml)	<20 / ≥20	33/36 0.13
PIVKA-II (mAU/ml)	<40 / ≥40	38/30 0.16
Child-Pugh Classification	A / B	54/15 0.33
Alb (g/dl)	<3.5 / ≥3.5	23/46 0.13
T-Bil (mg/dl)	<1.5 / ≥1.5	57/12 0.002
PT (%)	<80 / ≥80	23/45 0.62
Platelet (×10 <sup>4</sup> /μl)	<10.0 / ≥10.0	36/33 0.02
AST (IU/L)	≤40 / >40	17/52 0.51
ALT (IU/L)	≤40 / >40	26/43 0.97
RFA with TAE	+ / -	48/21 0.98

† The TNM staging system by Liver Cancer Study Group of Japan  
†† Early enhancement on dynamic enhanced CT or dynamic enhanced MRI

表4. Risk factors of intrahepatic distant recurrence in patients with primary HCC by multivariate analysis

Factor	p value	Hazard ratio	95% Confidence
Platelet (×10 <sup>4</sup> /μl)			
<10.0 / ≥10.0	0.07	2.2	0.93 – 5.08
Number of tumor nodules			
≥2 / 1	0.04	2.5	1.06 – 6.02
T-Bil (mg/dl)			
≥1.5 / <1.5	0.03	2.6	1.09 – 6.06

By using the Cox proportional hazard model (n = 69)

#### D. 考察

今回の、Child AまたはBで最大腫瘍径3cm以下、腫瘍数3個以内の初発肝細胞癌患者で、2001年4月から2005年9月までの間に当院にてRFAによる根治治療を施行した全69症例の検討では、5年生存率86%と極めて良好な治療成績であった。しかし、観察期間の中央

値は26.0ヶ月と短く、5年生存率を論じるにはまだ不安定である。日本において、肝細胞癌治療にRFAが導入されて6~7年であることを考えると、生存率に寄与する因子を論議するには、現時点ではいまだ時期尚早と言わざるをえない。

肝癌治療ガイドラインに示された肝細胞癌治療アルゴリズム(図1)は、脈管浸潤・肝外転移のない初発肝細胞癌に対する初回治療法別の生存率を比較検討することにより設計され、予後に寄与する因子(肝障害度、腫瘍個数、最大腫瘍径)をもとに症例を群分けし、初回治療の選択方法を提示している。すなわち、このアルゴリズムは、初発肝癌に対するエビデンスをもとに作成されており、再発後の治療方法は(外科的切除率は初発時31.3%であるのに対し、再発時では2.2%しか外科的切除は行われておらず、肝予備能などの問題から、肝細胞癌を2度以上外科的切除することはまれであるにもかかわらず)考慮に入れられていない。また、このアルゴリズムは再発肝癌の治療アルゴリズムを示すものでもない。

肝細胞癌治療アルゴリズムで採用された因子は、肝障害度とstage分類で評価される項目で、以前より肝癌の予後規定因子とされていたものである。ただし、stage分類では腫瘍個数が、単発/多発の2群であるのが、アルゴリズムでは1個/2~3個/4個以上の3群に分けられている。また、stage分類では、最大腫瘍径が2cm以下/2cm超であるのに対してアルゴリズムでは3cm以下/3cm超となっている。これらの変更は、肝癌に対する局所療法(特にRFA)のよい適応として腫瘍個数3個以下、最大腫瘍径3cm以下とされていることとも矛盾せず、実地臨床上有用と思われる。

現在、RFAは、肝細胞癌に対して良好な局所コントロール能を有する一般的治療法の一つとして認知されている。しかし、肝癌治

療アルゴリズムでは、Child-Pugh AまたはBで腫瘍個数3個以下、最大腫瘍径3cm以下の初発肝細胞癌症例に対して、外科的切除とRFAによる局所療法どちらの治療法を選択するのが望ましいのかは、明確に示されておらず、また、これらの因子だけから判断することは困難であると思われる。

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<sup>4)</sup>や、左近<sup>5)</sup>やShimada<sup>6)</sup>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。

今回の異所再発率に寄与する因子の検討では、腫瘍多発群、T.B. 1.5 mg/dl以上の群でそれぞれ有意に高いことが示された。

日本肝癌研究会が第16回全国原発性肝癌追跡調査報告にて外科的切除率は初発時31.3%であるのに対し、再発時では2.2%しか外科的切除が行われていなかったと報告している<sup>7)</sup>ように、肝予備能などの問題から、肝細胞癌を2度以上外科的切除することはまれである。RFA治療後の異所再発率と、外科的切除後の異所再発率が大きく違わないこと、またRFA治療後の異所再発予測因子は外科的切除後の異所再発予測因子でもあることを考えれば、腫瘍多発群、T.B. 1.5 mg/dl以上の群ではたとえ外科的切除をしたとしても数年で高率に再発し、その再発癌のほとんどに対して非外科的治療が施行されることとなる。今後生存率の検討は必要であるが、残存肝機能を考えれば、再発予防治療が確立

されるまでは、腫瘍多発群、T.B. 1.5 mg/dl以上の症例において、RFA適応病変であればRFAを積極的に選択するべきではないかと考える。

図4に肝機能と肝切除術適応のフローチャート（いわゆる幕内基準）を示すが、この基準では、腹水がないかまたはコントロール可能症例であっても、T.Bil. 2.0 mg/dl以上では外科切除適応外としており、T.Bil. が2.0 mg/dl未満であっても 1.5 mg/dl以上の症例では、核出術までしか安全には実施できないとしている。

すなわち、T.B. 1.5 mg/dl以上の症例では、たとえ単発であっても核出術しか実施できず、かつ異所再発のリスクが高いことを示している。

我々は、肝癌治療アルゴリズムを設計するうえで、残存肝の発癌ポテンシャルの要素を考慮し、異所再発率の予測因子であるT.Bil値を追加して図5のように改変することを提案する。

図4. 肝機能と肝切除術適応のフローチャート(幕内基準)

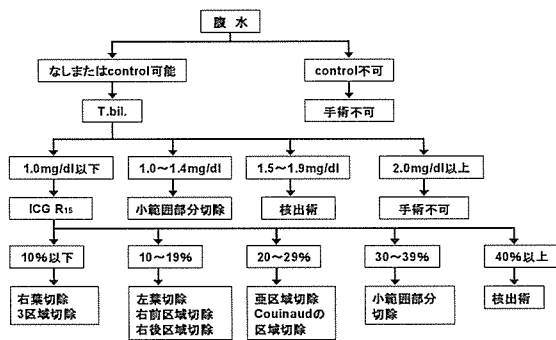
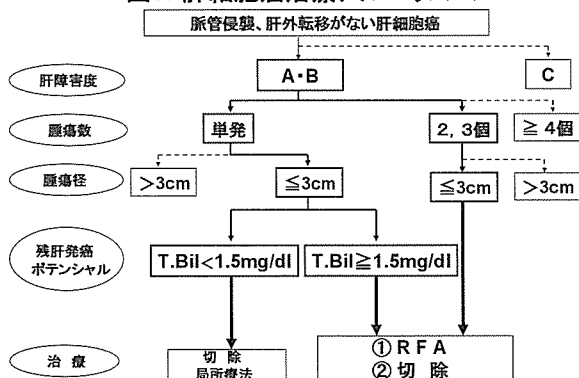


図5. 肝細胞癌治療アルゴリズム



## E. 結論

Child AまたはBで最大腫瘍径3cm以下、腫瘍数3個以内の初発肝細胞癌患者で、RFAによる根治治療を施行した症例の生存率・局所再発率・異所再発率に関して検討を行った。5年生存率86%と極めて良好な治療成績であった。しかし、観察期間の中央値は26.0ヶ月と短く、5年生存率を論じるにはまだ時期尚早と思われる。局所再発は3例に見られたが、いずれも肝障害度・合併症から外科治療の適応対象外例であった。異所再発率は1年16.5%、2年42.6%、3年56.0%、4年以降78.0%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、T.Bil. 1.5 mg/dl以上の症例はRFA治療後の異所再発率が非常に高かった。このような症例では外科的切除でも異所再発率が非常に高く、T.Bil. 1.5 mg/dl以上の症例では、外科切除可能であったとしても核出術までしか安全には実施できないことから、肝癌治療アルゴリズムに、残存肝の発癌ポテンシャルを反映すると思われる異所再発率の予測因子であるT.Bil値を追加し、Child AまたはBで最大腫瘍径3cm以下の初発肝細胞癌患者において腫瘍個数2ないし3個の症例または単発でT.Bil. 1.5 mg/dl以上の症例はRFAを第一選択とすることを提案する。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1) 疋田隼人、田中好男、脇岡泰三、他. 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 47 (4) :209-216,2006

### 2. 学会発表

1) 疋田隼人、宋昌浩、田中好男、脇岡泰三、他. ラジオ波焼灼療法にて根治治療を施行した初発高分化、非高分化肝細胞癌患者の再発率と予後. DDW-Japan 2006 札幌 2006.10.11-14



- 2) 宋 昌浩, 疋田隼人, 田中好男, 肱岡泰三, 他. ラジオ波焼灼療法にて根治治療を施行した初発肝細胞癌患者の予後と再発. DDW-Japan 2006 札幌 2006. 10.11-14
- 3) 肱岡泰三, 宋 昌浩, 疋田隼人. シンポジウム EBMに基づいた肝癌の個別化治療 ChildA・Bで腫瘍径3cm以下、腫瘍数3個以内の初発肝細胞癌に対する異所再発率から見た治療選択. 第36回日本肝臓学会東部会 東京 2006.12.8
- 4) Hayato Hikita, Changho Song, Taizo Hijioka, et al. Radiofrequency ablation (RFA) highly improves the prognosis of stage II hepatocellular carcinoma (HCC) Digestive Disease Week 2006 Los Angeles, USA. 2006. 5.20-25
- 5) Hikita, Changho Song, Yoshio Tanaka, Taizo Hijioka, et al. The rate of recurrence after treating Well-differentiated hepatocellular carcinoma is as high as that after treating non-well-differentiated hepatocellular carcinoma. The 57th annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) Boston, USA. 2006.10.27-31
- 3) Rossi S, Stasi MD, Buscarini L, et al. Percutaneous RF interstitial thermal ablation in the treatment of hepatic cancer. AJR 1996 ; 167 : 759-768
- 4) Ikeda K, Arase Y, Kumada H, et al. significance of multicentric cancer recurrence after potentially curative ablation of hepatocellular carcinoma: a longterm cohort study of 892 patients with viral cirrhosis. J Gastroenterol 2003 ; 38 : 865-876.
- 5) 左近賢人, 永野浩明, 門田守人, 他. 肝癌の肝内転移再発の予測と補助療法としてのinterferon  $\alpha$  併用化学療法の可能性. 日消外会誌 1999 ; 32 : 1080-1083
- 6) Shimada M, Hasegawa H, Sugimachi K, et al. Risk Factors of recurrence of Hepatocellular carcinoma originating from residual cancer cells after hepatectomy. Hepato-Gastroenterology 1999 ; 46 : 2469-2475.
- 7) 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.

G. 知的財産権の出願・登録状況  
なし。

#### 参考文献

- 1) Tateishi R, Shiina S, Omata M, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. Cancer 2005 ; 103 : 1201-1209.
- 2) Curley SA, Izzo F, Vallone P, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular cancer in 110 patients with cirrhosis. Ann Surg 2000;232:381-391.

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

経皮的ラジオ波焼灼療法後のインターフェロン治療による肝癌再発予防効果に関する検討

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型肝炎に関連する肝細胞癌患者では治療後、高率に肝癌の再発を認める。今回、我々はRFA後のインターフェロン（IFN）治療による肝癌再発予防効果について検討した。（対象と方法）2002年4月から2007年1月まで当科でRFAを施行した181症例の肝細胞癌患者のうち、HCV単独感染者は137名である。そのうち腫瘍径が3cm以下かつ腫瘍数が3個以内の症例で、1年以上経過した66名を対象とした。RFA後にIFN治療を行った群と行わなかった群に分けて検討した。IFN施行群は10名、IFN非施行群は56名、RFA後の平均観察期間は34.0±14.1ヶ月。（成績）IFN施行例のうち根治目的の投与が6名、少量長期投与が4名であった。根治目的群6名のIFN治療効果は5例はSVRで、1例はNRであった。IFN投与群は観察期間中に局所再発を2例（20.0%）、異所再発を1例（10.0%）認めた。IFN非施行群では8名（14.3%）に局所再発を認め、33人（58.9%）に異所再発を認めた。Kaplan Meier法による検討ではIFN治療施行群で有意に累積異所再発が少なかったが、累積局所再発には有意差を認めなかった。（結論）IFN治療は肝癌の再発予防のために有効な方法である可能性があると考えられた。

研究協力者

本田浩一 大分医療センター消化器科  
上尾哲也 大分医療センター消化器科  
長門 仁 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  
福地聡士 大分医療センター消化器科

A. 研究目的

C型慢性肝炎・肝硬変に関連する肝細胞癌患者において、肝癌治療後のIFN治療による肝癌再発予防効果について検討する。

B. 研究方法

2004年4月から2007年1月までの期間に当科にてRFAを行った181例（564セッション、

443結節）のうち、HCV単独感染者は137名である。そのうち、腫瘍径3cm以下、腫瘍数3個以内で、RFAから1年経過した66名を対象とした。RFA後にIFN治療を行った群と行わなかった群に分けて検討した（表1）。IFN施行群のうち根治的IFN治療群は6名、少量長期投与群は4名であった（表2）。根治的IFN治療群の治療効果は、5名がSVR、1名がNRであった。

表1 対象

平均年齢	69.0±8.1才
性別	男性38名、女性28名
IFN施行群	10名
IFN非施行群	56名
RFA後平均観察期間	34.0±14.1ヶ月
RFA後からIFN治療までの期間	9.7±8.6ヶ月
IFN開始後平均観察期間	30.5±13.7ヶ月

表2 根治的IFN治療群の背景と治療成績(6名)

RFA~IFN治療までの期間	9.2±3.6ヶ月
IFN治療開始後観察期間	39.2±3.0ヶ月
セロタイプ・ウイルス量	I型高ウイルス量 2名
	II型高ウイルス量 3名
	II型低ウイルス量 1名
IFN種類	IFN $\alpha$ 1名
	IFN $\alpha$ 2b+Rib 1名
	$\beta$ + IFN $\alpha$ 2b+Rib 4名
治療効果	SVR 5名
	NR 1名

表3 少量長期投与群の背景(4名)

RFA~IFN治療までの期間	10.5±4.7ヶ月
IFN治療開始後観察期間	17.5±4.9ヶ月
IFN投与方法	IFN $\alpha$ 300万単位週2~3回投与

### C. 研究結果

IFN治療施行群とIFN非施行群の臨床背景を表4に示す。ヘモグロビン値、PT値、GOT値、GPT値がIFN非施行群で有意に低く、肝障害度も非施行群が悪かった。

表4 対象患者の臨床背景

	IFN施行群 (n=10)	IFN非施行群 (n=56)	P値
年齢	64.9±7.0	69.7±8.1	0.08
性別(男/女)	6/4	32/24	0.87
観察期間	40.7±12.6	34.9±14.0	0.23
初発/再発	7/3	27/29	0.20
WBC値	4511±1556	4041±1172	0.27
Hb値	13.6±1.0	12.4±1.5	0.01
Plt値	10.8±3.5	10.8±9.6	1.0
T-Bil値	0.9±0.2	1.0±0.43	0.39
Alb値	3.6±0.6	3.3±0.5	0.24
PT値	92.4±5.8	82.7±14.3	0.04
GOT値	80.1±48.6	50.3±18.9	0.001
GPT値	104.1±97.8	44.2±21.9	0.000
ICG値	19.5±10.3	25.3±11.2	0.31
腫瘍个数(1/2/3)	7/3/0	29/18/9	0.34
最大腫瘍サイズ	19.0±10.3	19.5±5.5	0.58
Stage(I/II/III)	3/6/1	16/22/18	0.32
肝障害度(A/B/C)	9/1/0	22/31/3	0.01
Child-Pugh(A/B/C)	9/1/0	44/12/0	0.4
Child-Pugh点数	5.5±1.0	6.0±0.9	0.16

観察期間中のIFN施行群の局所再発率は20.0% (2/10)、IFN非施行群は14.3% (8/56)であった。異所再発率はそれぞれ10% (1/10)と58.9% (33/56)であった。根治的IFN群と少量長期群、さらに根治群でSVRになった群での局所再発率はそれぞれ、16.7% (1/6)、25.0% (1/4)、20.0% (1/5)、異所再発率はそれぞれ16.7% (1/6)、0.0% (0/4)、20.0% (1/5)であった(表5)。

表5 RFA後再発率

	IFN施行群	IFN非施行群
RFA後再発	33.3% (3/10)	67.3%(33/56)
RFA後局所再発	20.0%(2/10)	14.3%(8/56)
RFA後異所再発	10.0% (1/10)	58.9% (33/56)

	根治的IFN群	少量長期群	SVR群
RFA後再発	33.3% (2/6)	25.0%(1/4)	40.0%(2/5)
RFA後局所再発	16.7%(1/6)	25.0%(1/4)	20.0%(1/5)
RFA後異所再発	16.7% (1/6)	0.0%(0/4)	20.0% (1/5)

IFN治療施行群と非施行群における累積局所再発率と累積異所再発を図1、2に示す。

図1 RFA後累積局所再発率

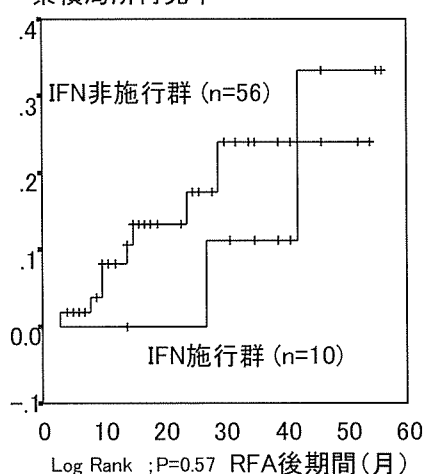
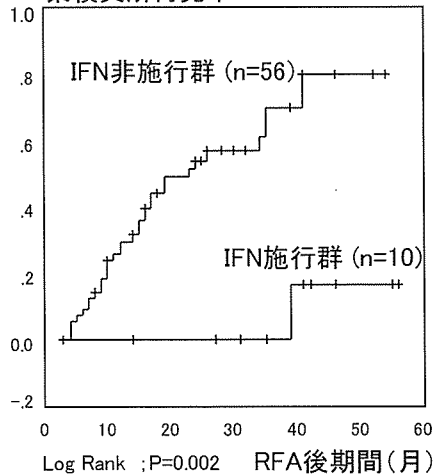


図2 RFA後累積異所再発率



累積局所再発率には有意差を認めなかったが、累積異所再発は有意にIFN治療施行群で少なかった。IFN治療施行群は全例生存中であるが、累積生存率に有意差は認めなかつ

た(図3)。IFN治療群と非治療群とでは患者背景に差があり、前者のほうが肝機能がよいため、前者全例(10名)と後者の肝障害度A群で75歳以下の症例(11名)で比較した(表6、図4)。

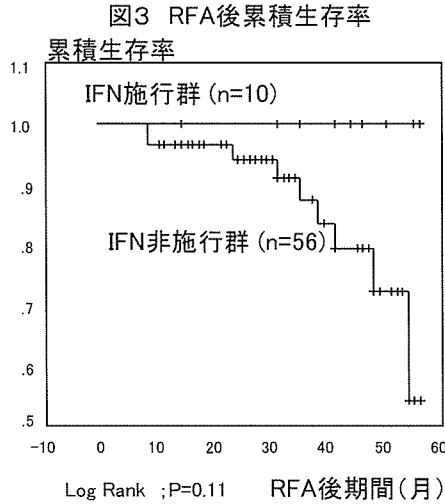
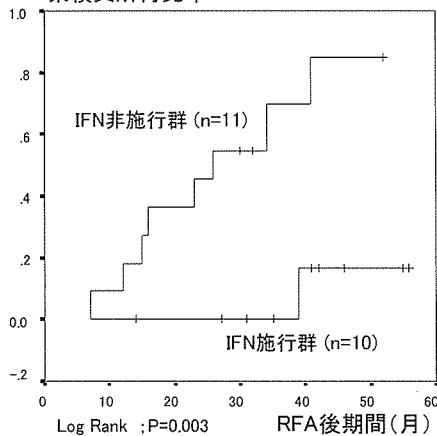


表6 IFN治療施行群全例と肝障害度A、75歳以下のIFN治療非施行群の臨床背景の比較

	IFN施行群 (n=10)	IFN非施行群 (n=11)	P値
年齢	64.9±7.0	68.1±4.2	0.21
性別(男/女)	6/4	8/3	0.66
観察期間	40.7±12.6	40.9±13.5	0.97
初発/再発	7/3	4/7	0.20
WBC値	4511±1556	4704±1089	0.74
Hb値	13.6±1.0	12.9±1.7	0.22
Plt値	10.8±3.5	11.7±4.5	0.62
T-Bil値	0.9±0.2	0.9±0.43	0.99
Alb値	3.6±0.6	3.8±0.3	0.43
PT値	92.4±5.8	82.4±24.7	0.23
GOT値	80.1±48.6	46.6±19.6	0.048
GPT値	104.1±97.8	43.5±25.3	0.06
ICG値	19.5±10.3	17.4±7.3	0.72
腫瘍個数(1/2/3)	7/3/0	7/1/3	0.14
最大腫瘍サイズ	19.0±10.3	19.5±5.5	0.61
Stage(I/II/III)	3/6/1	3/4/4	0.34
肝障害度(A/B/C)	9/1/0	11/0/0	0.48
Child-Pugh(A/B/C)	9/1/0	11/0/0	0.48
Child-Pugh点数	5.5±1.0	5.2±0.4	0.33

図4 IFN治療施行群全例と肝障害度A、75歳以下のIFN治療非施行群におけるRFA後累積異所再発率



臨床背景の比較ではGOT値のみ有意差を認めたが、その他の因子に有意差を認めなかった。Kaplan-Meier法による累積異所再発はIFN治療施行群で有意に少なかった。

次に異所再発群と異所再発の無い群とで臨床背景の比較を行うと、異所再発群で有意にRFA導入時に再発である症例が多く、IFN治療を行っていない症例が多かった(表7)。Cox比例ハザードモデルによる多変量解析を行うと、IFN治療非施行とRFA時再発という因子が異所再発に関与していると考えられた(表8)。

表7 異所再発群と異所再発のない群の臨床背景の比較

	異所再発群 (n=34)	異所再発がない群 (n=32)	P値
年齢	69.3±8.0	68.6±8.3	0.73
性別(男/女)	18/11	15/12	0.62
IFN治療(あり/なし)	1/33	9/23	0.005
初発/再発	11/23	23/9	0.002
WBC値	4169±1261	4051±1224	0.70
Hb値	12.4±1.7	12.8±1.4	0.30
Plt値	9.5±3.7	9.6±3.9	0.31
T-Bil値	1.0±0.4	1.0±0.4	0.54
Alb値	3.3±0.5	3.5±0.5	0.11
PT値	85.7±8.3	85.3±12	0.88
GOT値	54.0±18.3	55.8±34.7	0.79
GPT値	50.6±24.3	56.1±63.0	0.64
ICG値	24.2±8.8	24.9±14.4	0.86
腫瘍個数(1/2/3)	16/11/7	20/10/2	0.20
最大腫瘍サイズ	19.0±5.5	19.9±5.6	0.50
Stage(I/II/III)	29/5/0	6/16/5	0.09
肝障害度(A/B/C)	15/16/3	16/16/0	0.23
Child-Pugh(A/B/C)	29/5/0	24/8/0	0.29
Child-Pugh点数	5.9±0.8	5.9±1.0	0.97

表8 異所再発に関与する因子(Coxの比例ハザードモデルによる解析)

Variable	Risk Ratio	(95% C.I.)	p
IFN治療なし	10.3	(1.4-76.1)	0.023
RFA時再発	2.4	(1.2-4.9)	0.018

#### D. 考察

C型肝炎に関連する肝細胞癌患者では治療後、高率に肝癌の再発を認める。今回の研究ではRFAにより治療した患者に対し、その後IFN治療を行った群と行わなかった群とに分けて肝癌の再発や生存率などについて検討した。Kaplan-Meier法による分析ではIFN治療非施行群に比し明らかにIFN治療施行群のほうが肝癌治療後の再発が少なかった。両群の背景因子を比較してみると、IFN治療非施行群の方が、高齢で肝機能が不良な症例が多く、そのことが肝癌の再発に関与している可能性もあるため、肝障害度Aで