

75歳以下の症例でも検討したが結果は同じであった。IFN投与症例の数が少なく、ランダム化比較試験でもないので、今回の検討は十分なエビデンスとはいえないが、IFN治療は肝癌治療後の肝癌再発予防効果する可能性があることが示唆された。これまで、IFNはC型慢性肝炎患者においては発癌予防効果があるということが報告されている。特にこの予防効果はウイルスが駆除できた症例に強い。肝癌の発生はウイルスの持続感染、炎症の持続、線維化の進行が強く関わっていると考えられ、IFN治療はこれらの因子を抑制する治療法である。今回の検討では根治的治療群のうち、6例中5例と症例の大部分がウイルスが駆除されSVRとなったことが、肝癌の再発予防効果を上げた可能性も高い。

C型慢性肝炎に対するIFN治療成績もリビリン併用療法やペグインターフェロンの登場により向上してきており、肝癌治療後の根治的IFN治療はまず考慮されるべきと考えられる。しかしながら、肝癌発症例は高齢で肝線維化の進行した症例が多く、根治的なIFN治療の困難な症例が多い。肝機能が良好で血小板が低値のため根治的IFN治療が困難な症例では、部分的脾動脈塞栓術（PSE）を併用することで、高度の血小板減少を回避することが可能である。今回検討した症例の中にも含まれているが、血小板数低値の肝癌症例にRFA後、PSEを行った後に根治的IFN治療を行いSVRとなり、発癌後4年間の長期にわたり肝癌の再発を認めない症例を当科では経験している。高齢、肝機能不良、体力的な問題、経済的問題、本人の意思などにより、根治的IFN治療が困難な症例も多く存在する。このような症例にはIFN少量長期投与を考慮している。IFNには抗腫瘍効果があることも考えると、効果的な治療法かもしれないと考えている。今後、さらなる症例を積み重ねて検討していきたいと考えている。

E. 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。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

- 1) DDW Japan 2006,第10回日本肝臓学会大会、2006年10月19日、札幌

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 臨床研究部長

研究要旨 当院で2004年12月1日から2006年11月30日までの2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47症例（Genotype 1b 36例、2a 8例、2b 3例）について、主にHCV-RNA陰性化の時期と治療効果について検討した。その結果、Genotype 1bに関しては、投与8週以内にHCV-RNAが陰性化した症例では現在までのところ再燃例はなく、一方8週陽性、12週陰性の5例中3例が再燃した。12週陽性で24週以内陰性化した4症例のうち3例で投与期間を延長（60～72週）したところ、現在まで再燃していない。Genotype 2a、2b症例については、8週の時点では全例HCV-RNAが陰性であったが、投与後4週でHCV-RNA陽性の症例は、4例中2例で再燃した。以上より、著効（SVR）率を高めるためにGenotype 1bでは、投与後8週陽性で24週以内に陰性化した症例、Genotype 2a、2bでは、投与後4週で陽性の症例で、投与期間の延長を考慮した方がよいのではないかとと思われる。

共同研究者

松島 昭三 国立病院機構横浜医療センター
消化器科部長

今回われわれは、HCV-RNA陰性化の時期をさらに詳細に調べることにより、長期投与によってSVR率が高まる可能性について検討した。

A. 研究目的

Genotype 1b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、その治療効果が明らかになりつつある。すなわち治療開始早期（12週以内）にHCV-RNAが陰性化（EVR）が得られた症例では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。また、HCV-RNAが12週時点で陽性、24週時点で陰性の症例は、72週間長期投与を行なうことにより、48週間投与よりもSVR率が高まるとの報告も散見される。

B. 研究方法

1) 対象：当院において、2004年12月1日から2006年11月30日までの2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47症例（男性29例、女性18例、平均年齢 57.3 ± 11.0 歳）を対象とした。患者背景を表1に示す。Genotype 1bが36例、1b以外が11例（2a 8例、2b 3例）である。Genotype 1b症例は、男性24例、女性12例、年齢は35～75歳、平均年齢 56.7 ± 10.2 歳。初回投与例20例、再投与例16例（IFN単独療法10例、リバビリン+IFN α 2b併用療法6例）。

表1. 患者背景

	Genotype 1b (n=36)	Genotype 2a,2b (n=11)
年齢	56.7±10.2(35~75)	59.4±13.7(27~72)
性(男:女)	24:12	5:6
IFN治療歴		
初回投与	20	7
再投与	16	4
HCV-RNA(KIU/ml)		
<500	5	1
500 ≤ <2000	10	6
2000 ≤	21	4
組織所見		
F1/F2/F3/F4/ND	15/9/5/6/1	6/2/2/0/1

肝生検は35例で施行し、所見は、F1 15例、F2 9例、F3 5例、F4 6例であった。一方 Genotype 2a、2b症例は、男性5例、女性6例で、年齢は27~72歳平均年齢59.4±13.7歳。初回投与例7例、再投与例4例（いずれもIFN単独療法）。肝生検は10例で施行しF1 6例、F2 2例、F3 2例であった。

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、PEG-IFN α 2bは1.5 μg/kg、週1回投与を行なった。投与期間は原則、Genotype 1bは48週間、2a、2bは24週間とした（ただし、1b症例については、HCV-RNA陰性化の時期が16~24週の症例では投与期間の延長を、24週時点でも陽性の症例では治療を中止した症例もある）。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：今回は、Genotype 1b症例と2a、2b症例についてそれぞれ、HCV-RNA陰性化の時期と治療効果を中心に検討を行なった。また、副作用の出現状況についても検討した。

C. 研究結果

1. Genotype 1b症例

①現在の治療状況：

48週間の投与が終了した例が18例（うち17例が効果判定可能）、HCV-RNA陰性化の時期が遅く投与期間を延長した症例は3例（いずれも投与終了、1例のみ効果判定可能）、投与中8例、中止例7例。投与期間を延長した3症例は、PEG-IFN α 2b+リバビリン24週間、IFN α 2b+リバビリン12週間、PEG-IFN α 2a単独24週間各1例である。中止例の内訳は、肺癌合併が判明し24週で治療中止した1例（効果判定可能）、副作用（精神症状）による中止3例。ウイルス量が減少せず患者の希望で中止した症例3例（中止時期26、26、32週）である。

②肝線維化stageとHCV-RNA陰性化時期

肝生検を施行していない1例と、治療開始後2ヶ月ほどで、まだHCV-RNAが陰性化していない1例を除く34例について、肝線維化stage別（F1-2とF3-4）にHCV-RNAが陰性化した時期を検討した（表2）。F1-2症例23例中12例（52%）が8週以内に、18例（78%）が12週以内に陰性化した。24週でも陽性であったのは、3例（13%）であった。一方、F3-4症例では、8週以内の陰性化例はなく、12週での陰性化は2例（18%）のみで、24週での陽性例は7例(64%)と高率であった。

表2. 肝線維化stageとHCV-RNA陰性化時期
(Genotype 1b症例)

	4w	8w	12w	24w	24w 陽性
F1-2	3/23 13%	9/23 39%	6/23 26%	2/23 9%	3/23 13%
F3-4	0/11 0%	0/11 0%	2/11 18%	2/11 18%	7/11 64%
計	3/34 9%	9/34 26%	8/34 24%	4/34 12%	10/34 29%

③治療効果とHCV-RNA陰性化時期（表3）

治療効果判定が可能な症例は18例（投与期間24週未満で中止した症例は検討から除外した）。F1-2症例13例中著効は7例で、F3-4症例は5例中1例も著効例がなかった。8週以内に陰性化した4例はすべて著効であったが、12週で初めて陰性化した5例のうち著効は2例（著効率40%）であった。12週以降24週までに陰性化した4例のうち3例で長期投与を行い、60週投与の1例で著効、72週投与した2例はそれぞれ投与終了後1ヶ月、3ヶ月の時点で陰性であった。48週で投与終了した症例は投与終了1ヶ月で再燃した。また、24週時点で陽性例7例は全例無効であった。

表3. HCV-RNA陰性化時期と著効率

	(Genotype 1b症例)					計
	4W	8W	12W	24W	24W 陽性	
F1/F2	2/2	2/2	2/5	1/1	0/3	7/13
	100%	100%	40%	100%	0%	54%
F3/F4				0/1	0/4	0/5
				0%	0%	0%
計	2/2	2/2	2/5	1/2	0/7	7/18
	100%	100%	40%	50%	0%	39%

④副作用

鬱などの精神症状の悪化により3例が中止となった（中止時期10週、13週、14週）。血液障害による減量は、48週投与終了18例中貧血によりリバビリンのみ減量した症例が3例、IFNのみ減量8例（好中球減少6例、血小板減少2例）、両者減量1例（貧血、好中球減少）、減量なし6例であった。長期投与例はリバビリンのみ減量、両者減量（貧血、好中球減少）、減量なし各1例。中止例では、リバビリンのみ減量2例、IFNのみ減量1例（好中球減少）、両者減量（貧血、好中球減少）1例、減量なし3例、投与中の症例では、リバビリンのみ減量4例、IFNのみ減量1例（好中球減

少）、両者減量（貧血、血小板減少）1例、減量なし2例である。

2. Genotype 2a、2b症例

①現在の治療状況：

24週間投与が終了した症例が9例（うち効果判定可能例は4例）、投与中1例、副作用による中止1例である。

②治療効果とHCV-RNA陰性化時期

副作用のため2週で中止した1例を除く10例全例で8週以内にHCV-RNAは陰性化した。治療効果判定可能な4例中2例で再燃し（著効率50%）、再燃例はいずれも4週ではHCV-RNA陽性、8週で陰性であった。HCV-RNAが4週時点で陰性化した5例は現在のところ再燃していない。

③副作用

中止例は高度の薬疹のため2週で中止となった症例1例のみである。血液障害による減量は、24週間投与終了例では、貧血によりリバビリンのみ減量した症例が5例、IFNのみ減量1例（血小板減少）、両者減量（貧血、好中球減少）2例、減量なし1例、投与中の1例は減量なしで経過している。

D. 考察

Genotype 1b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併用療法では、HCV-RNAの減少率や、陰性化の時期により、治療効果の予測がある程度可能であるとの報告が多い。

今回われわれの検討では、Genotype 1b症例では、8週までにHCV-RNAが陰性化すると、現在までのところ、全例再燃なく経過している。8週時点でHCV-RNA陽性、12週で陰性化した症例では、5例中3例が再燃した。一方12週陽性、24週陰性の4例中3例で60週から72週間の長期投与を行ない、現時点では3例ともHCV-RNA陰性のまま経過している。以上より8週で陽性、その後24週までに陰性

化した症例では、長期投与を行なうことにより、さらにSVRが高率になるものと考え、当院では同意が得られれば12週～24週間治療期間を延長している。また、肝組織所見からの検討では、線維化が進行したF3-4症例では、8週以内にHCV-RNAの消失した症例はなく、24週時点でも陰性化しない症例が64%と高率であった。F3-4症例では、48週間の投与期間での著効はほとんど期待できず、24週までに陰性化した症例のみ長期投与にて著効が得られる可能性があるのではないかと思われる。

一方、Genotype 2a、2b症例では、8週以内に10例全例（副作用で2週で中止した症例を除く）が陰性化した。4週で陰性化した5例は現時点では再燃していないが、4週時点では陽性で、8週で陰性化した5例中2例で治療終了後早期に再燃している。症例数が少ないので断定できないが、4週で陽性、8週で陰性化した症例では、投与期間を延長することにより再燃率を抑えられるのではないかと思われ、今後検討を行なう予定である。

副作用による中止例は4例で、このうち3例が精神症状によるもので、治療開始後3ヶ月前後で精神症状が悪化し中止とした。いずれも鬱症状などでもともと精神科通院中の患者であり、予想できた副作用であったため早期に対応可能であった。当院では、精神疾患で通院中あるいは既往のある症例に対しても、以下の条件でリバビリン+PEG-IFN療法を行なっている。①本人、家族が治療を熱望している。②精神科担当医が、治療可能な精神状態であると判断している。③治療中は定期的に精神科を受診する。④精神症状悪化時は、ただちに治療を中止する場合もあることを本人、家族ともに了承している。上記条件を満たしたため治療を行なった症例4例中3例は3ヶ月前後で症状悪化のため中止となり、治療を終了できたのは1例のみであった。また、血液障害による減量例はあった

もの中止例はなく、リバビリン+IFN α 2b併用療法24週間投与と比べ、重篤な副作用は少なく、コンプライアンスも良好であった。

E. 結論

2004年12月1日から2006年11月30日までの2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47例について主にHCV-RNA陰性化の時期と治療効果について検討した。症例数も少なく、経過観察期間も十分でないため断定はできないが、Genotype 1b、高ウイルス量の症例では、HCV-RNAが8週で陽性、24週までに陰性化した症例、Genotype 1b、高ウイルス量の症例では、4週陽性、8週で陰性した症例に関しては、投与期間を延長することにより再燃率を抑えられることが示唆された。

F. 研究発表

なし。

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

各種の治療介入により肝硬変の予後は改善されたか？

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 肝硬変に対する各種の治療介入によりその予後がどのように改善されているかを明らかにするために、当科に入院した肝硬変患者を対象としたレトロスペクティブな臨床研究を行なった。前回調査（1990～1997年：402例；第2回日本肝臓学会大会で報告）と今回調査（2001～2006年：518例）を対比したところ、1) 肝硬変患者の予後は有意に改善していたが、特にC型肝炎関連において顕著であった。2) 腹水貯留時期は遅延化しているものの、ひとたび腹水が貯留した患者の予後はきわめて不良でMSTは約2年のまま全く改善していなかった。この点に関しては、栄養療法（分岐鎖アミノ酸製剤）の開始時期に関する再検討が必要と思われた。3) 肝細胞癌合併については、特にアルコール性肝硬変における肝発癌率の急増が明らかとなった。いずれの成因においても肝発癌後の予後は有意に改善されており、2001年以降導入されたラジオ波焼灼療法の寄与が想定された。肝硬変患者の死因の首位が癌死から肝不全死へ逆転していることから、今後、肝不全対策の見直しを図る必要があるものと考えられた。

研究協力者

野崎雄一 国立国際医療センター消化器科

A. 研究の背景と目的

近年、慢性肝疾患に対するさまざまな治療法が導入され、予後改善が図られている。すなわち、C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療（1992年～）、B型慢性肝炎に対するラミブジン（2000年～）、肝硬変に対する栄養療法（経口アミノ酸製剤：アミノレバン®、1988年～；へパンED®、1991年～；リーバクト顆粒®、1996年～）、肝細胞癌に対するラジオ波焼灼療法（1999年～；保険適用は2004年～）などが挙げられるが、これらの治療介入により肝硬変の予後がどのように改善されたかを検証することが本研究の目的である。

B. 研究方法

2001年～2006年に当科へ入院した肝硬変患者518例（男性327例、女性191例）を対象とし、予後規定因子を検討するために、成因、合併症頻度、肝硬変・肝癌診断時年齢、2006年4月末における転帰、死因等をレトロスペクティブに調査し、前回調査（1990年～1997年402例；第2回日本肝臓学会大会）における結果と比較した。

C. 研究結果

1) 対象患者の内訳：成因としてC型肝炎ウイルス（HCV）感染、B型肝炎ウイルス（HBV）感染、アルコール（Alc）、原発性胆汁性肝硬変（PBC）、自己免疫性肝炎（AIH）、代謝性（Wilson病）、特発性門脈圧亢進症（IPH）、原因不明などがあり、前回調査と

今回調査における頻度を比較したものが図1である。HCV関連、Alcが減少し、HCV関連が著明に増加していることが明らかである。

2) 肝硬変各種合併症の頻度: 食道胃静脈瘤、腹水、肝性脳症、肝細胞癌の合併頻度について前回調査、今回調査の順に示すと、食道胃静脈瘤 (80.6%、70.8%)、腹水 (58.5%、53.2%)、肝性脳症 (25.6%、27.0%)、肝細胞癌 (55.8%、73.3%) となり、特に、肝細胞癌の合併頻度が著明に上昇していた。

3) 成因別肝細胞癌合併率 (図2): 前回調査に比べて今回調査ではHBV、HCV、Alcいずれにおいても肝細胞癌の合併率が上昇して

いたが、特にAlcにおいて14.3%から53.1%へと急増していた。

4) 肝硬変症における各種合併症の診断時年齢の推移 (表1): 肝硬変診断時年齢、食道静脈瘤・腹水・肝癌の診断時年齢、および死亡時年齢において今回調査の方が有意に高齢化していた。

5) 肝硬変症における各種合併症の成因別診断時年齢の推移 (表2): HBV、HCV、Alcの3成因についてこれら診断時年齢の推移を検討すると、HBVについては全く変化がみられなかった。Alcについては腹水診断時年齢が高齢化し、肝硬変診断時から腹水出現ま

図1. 肝硬変の成因の推移 (1990-1997年と2001-2006年との対比)

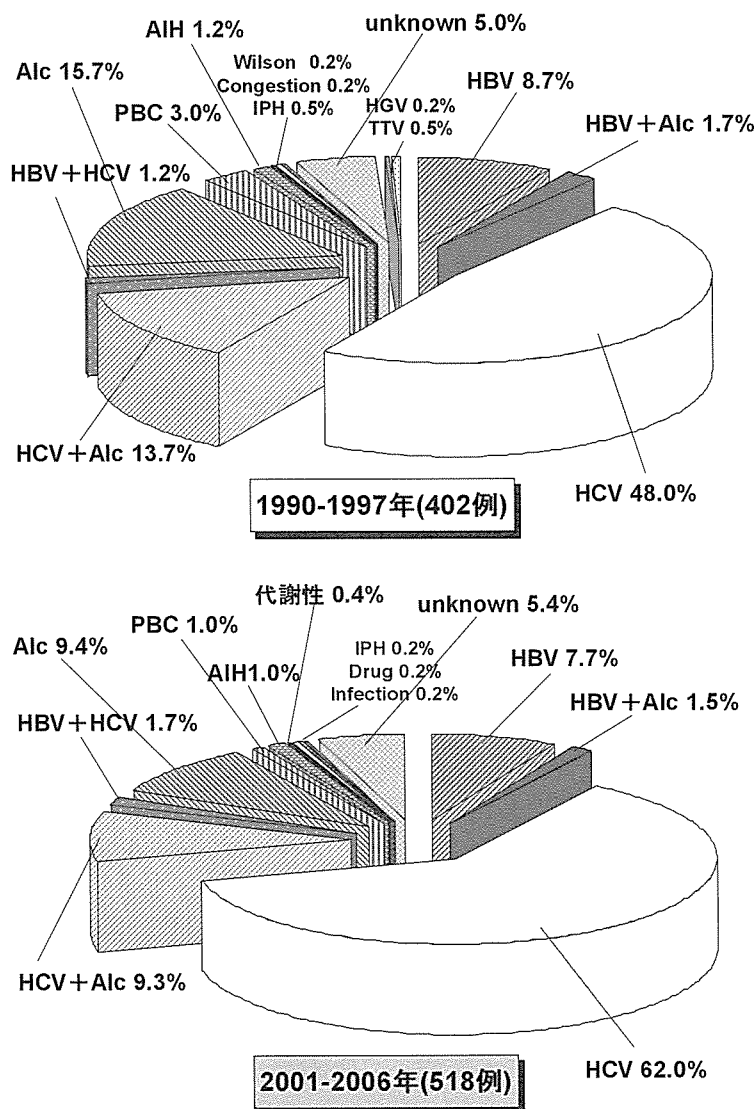


図2. 成因別の肝細胞癌合併率（1990-1997年と2001-2006年との対比）

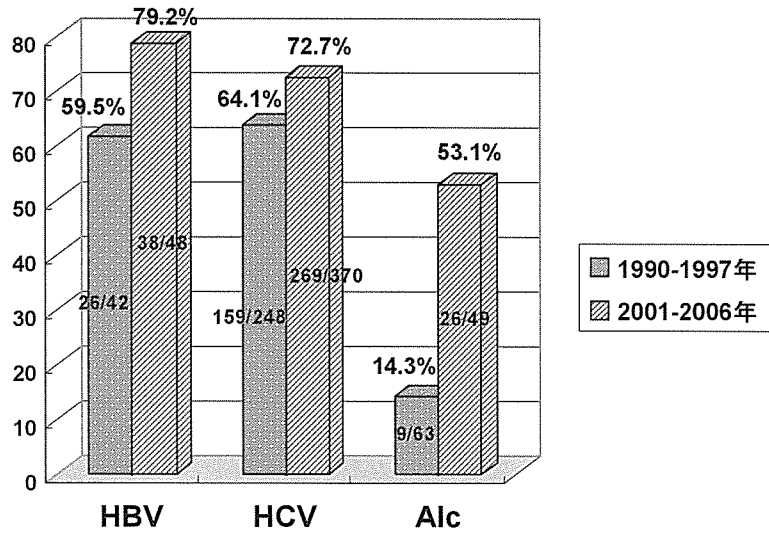


表1. 肝硬変症における各種合併症の診断時年齢の推移

	1990-1997年	2001-2006年	P値
男：女	261/141	328/191	NS
肝硬変診断時 年齢	59.2±10.6	62.6±11.7	<0.001
食道静脈瘤年齢	60.5±10.9	63.6±11.9	<0.001
腹水年齢	61.5±10.6	65.4±11.4	<0.001
肝性脳症年齢	63.5±9.4	64.7±12.0	NS
肝癌年齢	63.9±8.4	65.9±9.6	0.001
肝硬変診断～ 肝癌(日)	1531±1409	1799±1980	NS
死亡時年齢	64.8±9.3	69.5±9.5	<0.001

Mann-Whitney *U*-test

[肝癌年齢・肝硬変診断～肝癌(日)]は30日以上症例を対象とした。

での期間も延長していた。最も有意な変化を認めたのがHCVである。すなわち、肝硬変診断時年齢、食道静脈瘤・腹水・肝性脳症・肝癌の診断時年齢、および死亡時年齢がすべて高齢化していた。

6) 肝硬変患者の生存期間の推移：前回調査に比べて今回調査では、肝硬変患者の寿命は有意に延長していたが ($P < 0.001$, Log-rank test)、肝硬変診断後の生存日数で検討しても同様であった (図3)。このことから、各種

の治療介入の効果が示唆された。さらに、肝硬変の成因別に層別して検討すると、特にHCVにおいてのみ予後改善の傾向を認めたことから (図4)、HCVに対する治療介入の効果が推定される結果であった。

7) 肝硬変合併症に関する治療介入の効果(特に、腹水および肝細胞癌について)：まず、腹水出現までの年数について前回調査と今回調査を比較したものが図5である。今回調査では腹水貯留までの期間が中央値で約2年

表2. 肝硬変症における各種合併症の成因別診断時年齢の推移

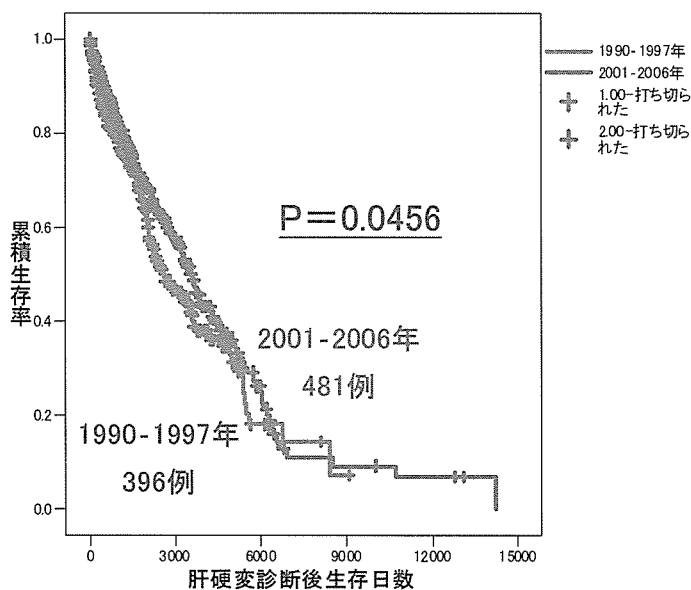
	HBV			HCV			Alcohol		
	1990-1997年	2001-2006年	P値	1990-1997年	2001-2006年	P値	1990-1997年	2001-2006年	P値
男：女	33/9	40/8	NS	153/95	213/157	NS	55/8	43/6	NS
肝硬変診断時年齢	54.8±9.8	55.5±12.4	NS	61.4±9.3	63.8±11.0	<0.001	53.1±9.6	56.8±11.0	0.056
食道静脈瘤年齢	56.1±8.1	56.2±11.3	NS	62.7±10.1	65.2±11.6	<0.001	53.1±9.7	56.2±10.1	NS
腹水年齢	57.0±8.1	60.4±11.2	NS	64.7±9.1	67.0±10.5	0.009	53.3±9.5	58.5±11.8	0.046
肝硬変診断～腹水(年)	2.6±3.8	1.9±2.2	NS	4.2±4.8	4.3±4.7	NS	1.4±2.4	3.5±4.3	0.010
肝性脳症年齢	59.3±11.2	55.6±10.0	NS	64.8±8.4	67.7±8.3	0.043	58.7±9.9	58.7±11.2	NS
肝癌年齢	56.8±7.3	57.7±11.5	NS	64.8±8.0	67.2±8.7	<0.001	65.4±5.2	61.0±9.2	NS
肝硬変診断～肝癌(日)	1,767±1,519	1,427±1,650	NS	1,494±1,316	1,918±2,318	NS	1,589±2,318	2,082±1,654	NS
死亡時年齢	58.2±6.5	63.6±9.1	0.087	66.7±8.3	70.2±9.2	<0.001	60.1±11.7	64.9±7.7	NS

Mann-Whitney Utest

[肝硬変診断～肝癌(日)]は30日以上症例を対象とした。

図3. 肝硬変診断後からの生存日数の比較 (Kaplan-Meier法)

前回調査に比べて今回調査の方が有意に延長しており、治療介入の効果が示唆される。



延長しており、統計学的にも有意な改善と考えられた (P=0.0017)。しかし、ひとたび腹水が貯留すると、その後の予後はきわめて不良であった。図6に示すように、有腹水患者では腹水貯留後のMSTは約2年のままで、

全く改善していなかった。この点に関して、近年注目されている栄養療法 (分岐鎖アミノ酸療法：BCAA) の実施状況を調査したところ、BCAA投与率は腹水なしの患者では9.3% (19/205)、腹水ありの患者でも32.9%

図4. 肝硬変診断後の生存曲線の比較（成因別、Kaplan-Meier法）

HBV、HCV、Alcの3群で比較すると、HBV、Alcでは明らかな改善を認めなかったが、HCVにおいてのみ予後改善の傾向を認めた。

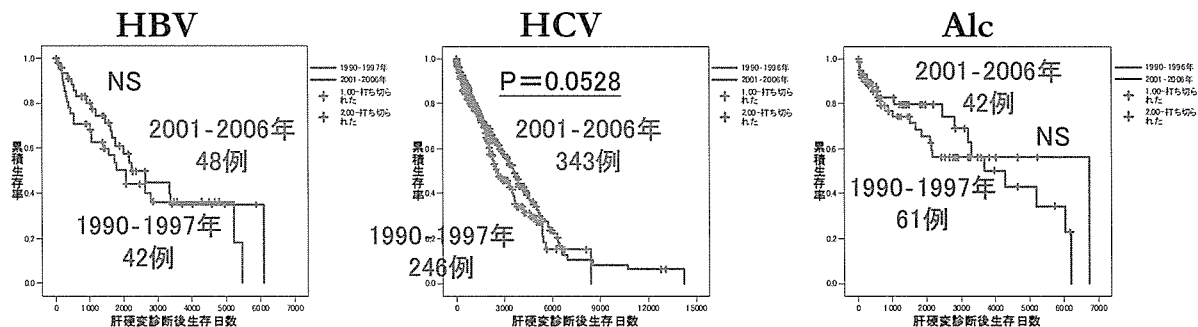
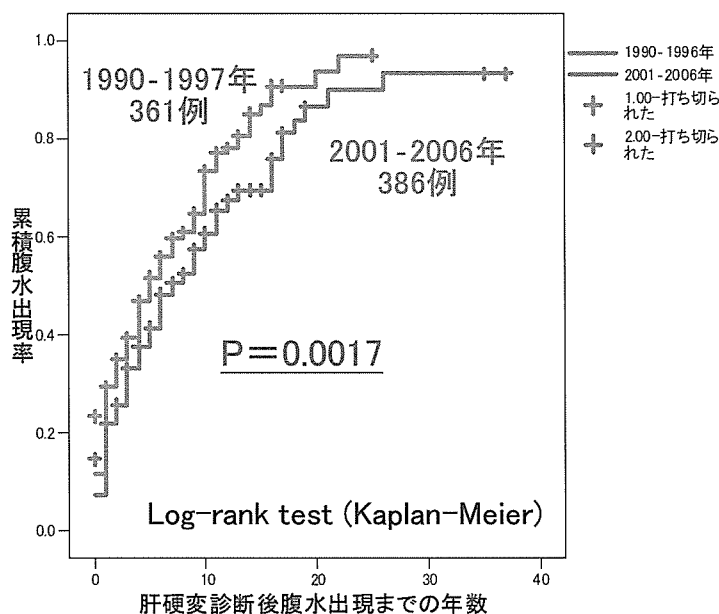


図5. 肝硬変診断後から腹水出現までの比較

腹水出現までの年数は有意に延長していた。



	中央値	95%信頼区間
1990～1997年	5年	4～6年
2001～2006年	7年	5～9年

(75/228)にとどまり、全体では21.7% (94/433)と予想に反してきわめて不十分である実態が判明した。なお、過去のインターフェロン治療歴 (IFN) の有無でC型肝炎診断時から腹水貯留までの期間を比較したところ、IFNなしでは 3.8 ± 4.5 年 (99例)であったが、IFNありでは 5.7 ± 4.5 年 (23例)

と約1.9年延長していた ($P=0.034$)。このIFNは慢性肝炎の段階で投与されウイルス学的効果が無効のため肝硬変に進展したわけであるが、IFNによる何らかの間接的効果により、肝不全の進展を予防しえた可能性が示唆された。次に、肝細胞癌について検討した。図7に示すように、今回調査においては

図6. 腹水出現後からの予後の比較

MSTはともに2年であり、全く改善していなかった。

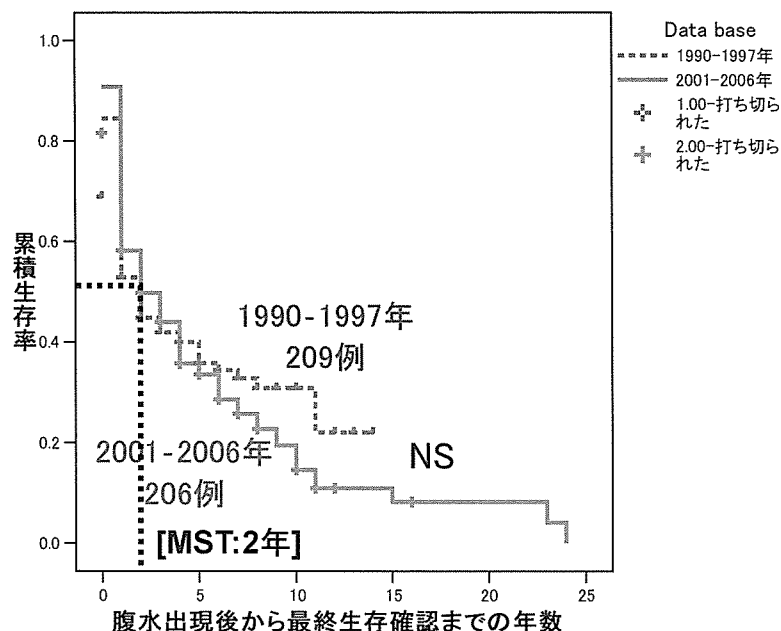
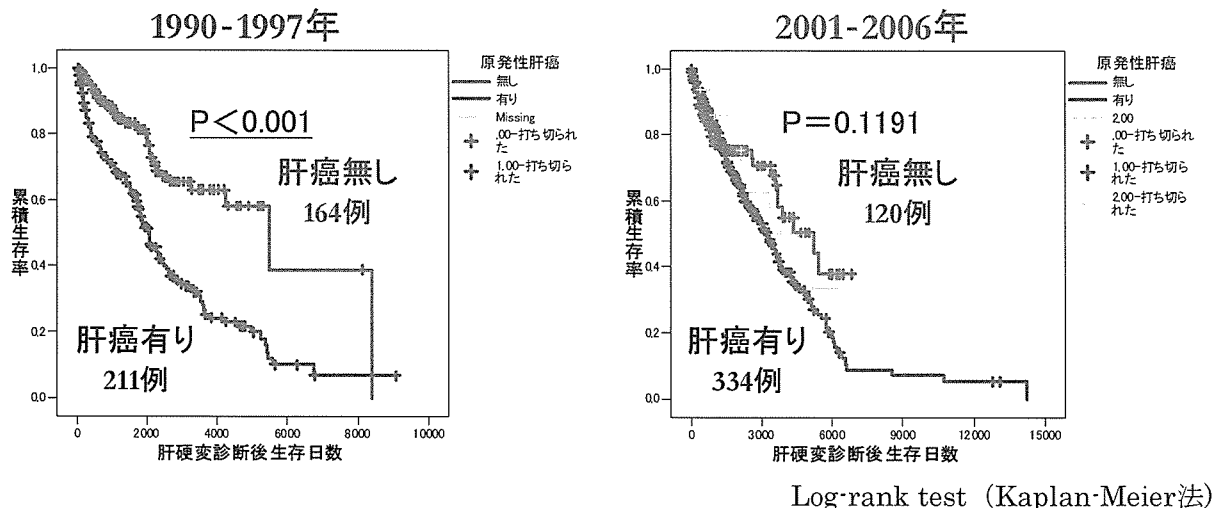


図7. 肝硬変診断後の生存曲線に対する肝細胞癌合併の影響

前回調査では肝細胞癌合併により予後は不良であったが、今回調査では、肝細胞癌合併患者の予後改善のためその差は縮小していた。



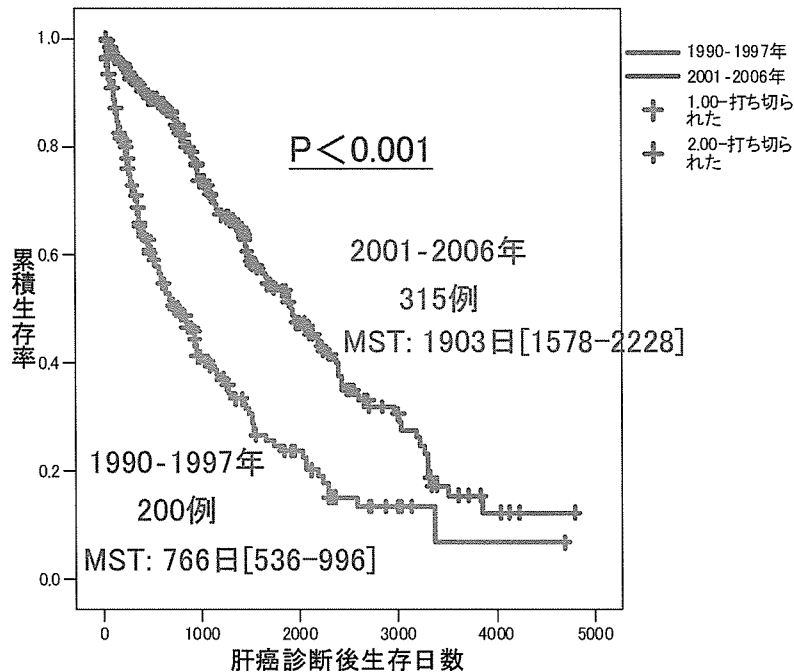
肝細胞癌合併自体は肝硬変診断後の予後にさほど影響していないことが判明した。これは、図8からも明らかのように、肝細胞癌患者の予後が著明に改善されているためと考えられる。各成因毎に層別化しても全く同様で、HBV、HCV、Alcいずれにおいても肝細胞癌診断後の予後は改善していた(データ省

略)。

この改善をもたらした治療介入として、ラジオ波焼灼療法(RFA)の導入が挙げられる。当科では2001年10月以降RFAを積極的に行ってきたが、初回治療としてRFAを施行した患者の5年生存率は62%ときわめて良好で、JISスコアで層別化してもスコア0で72%(N

図8. 肝細胞癌診断後の生存曲線の比較

肝細胞癌診断後のMSTは約3.1年延長していた。



=66)、1で60% (N=96)、2で52% (N=54;スコア0と2の間に有意差あり: $P < 0.05$) と他施設の報告を凌駕する成績と考えられた。

8) 肝硬変死因の比較: 肝硬変の死因は癌死、肝不全、消化管出血、感染症、その他であるが、前回調査 (187例死亡)、今回調査 (220例死亡) における頻度をこの順に列挙すると、前回調査では37.4% (70例)、31.6% (59例)、13.4% (25例)、1.1% (2例)、16.6% (31例)、今回調査では29.0% (64例)、39.0% (86例)、7.6% (17例)、2.4% (5例)、21.9% (48例) であった。癌死の代わりに肝不全死が首位になったことが判明した。

D. 考察

2つのデータベースを比較することにより、以下のような知見が得られた。

- 1) 肝硬変患者の予後はHCV患者を初めとして改善傾向にある。
- 2) 肝硬変診断後から腹水貯留までの期間は

有意に延長していたが、ひとたび腹水が貯留するといまだにその後の予後はきわめて不良で、MSTも約2年のまま全く改善していなかった。HCV患者では過去のIFN治療により腹水貯留の時期が遅くなる可能性があるが、BCAA製剤については投与時期や適応についての再検討が必要と思われた。

3) 肝細胞癌発症後の予後は著明に改善されており、肝硬変患者の予後規定因子から外れる可能性も示唆された。肝細胞癌の初回治療として積極的なRFAを施行すべきと考えられた。なお、今回の検討は入院患者、すなわち肝硬変症としては比較的進行した患者群を対象とした研究であることには十分留意すべきである。さらに、診断能の進歩により、食道・胃静脈瘤、肝細胞癌は肝硬変症の代償期 (Child分類A~B) に発見されることが多い合併症であるのに対して、肝性脳症、黄疸、腹水は概ね非代償期 (Child分類C) に発症する合併症であるという差も考慮されなければならない。今後、入院時における肝予備

能も検討項目に入れた上で層別解析を行う予定である。

E. 結論

肝硬変患者の予後改善のためには、肝不全対策の見直しが必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Naohiko Masaki, et al. Usefulness of elastometry in evaluating the extents of liver fibrosis in hemophiliacs coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *Hepatol Res* 35:135-139, 2006.

2. 学会発表

1) 今村雅俊、正木尚彦ほか. ラジオ波焼灼療法 (RFA) に伴う合併症に関する検討. 第42回日本肝臓学会総会、京都、2006年5月.

2) 正木尚彦ほか. C型慢性肝炎に対するペグインターフェロンの早期ウイルス学的効果予測因子. 第42回日本肝臓学会総会、京都、2006年5月.

3) 正木尚彦ほか. C型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法の進歩によるウイルス学的効果予測因子の変遷. DDW-JAPAN 2006 第10回日本肝臓学会大会、札幌、2006年10月.

4) 野崎雄一、正木尚彦ほか. 肝硬変の予後に関する実態調査[1990～1997年と2001～2006年との比較]. シンポジウム3 末期(又は非代償期)肝硬変の治療の進歩とEBM、第36回日本肝臓学会東部会、東京、2006年12月.

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

当科におけるB型慢性肝炎のLVDおよびADVの治療成績の検討

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 ラミブジン（LVD）およびアデフォビル（ADV）の当科における治療成績をまとめ、その問題点を検討した。LVD単独の抗ウイルス効果はALT値正常化率が48週85%、96週81%、144週47%で、HBV-DNA陰性化率は48週68%、96週70%、144週41%であった。一方、YMDD変異の出現率は48週30%、96週41%、144週71%とLVD投与期間が長くなるにつれてYMDD変異出現率が上昇し、ALT値の正常化率とHBV-DNA陰性化率が低下したが、48週から96週に比べ、96週から144週にかけての変化が大きかった。LVD144週投与時点でYMDD変異を認めなかったのは5例あり、対象例の平均に比較して、ALT値が高く、HBV-DNAが少ない症例が多かった。その後の経過はLVDを3年9ヶ月から5年間投与しているがYMDD変異は出現せず、HBV-DNAは陰性で推移した。ADV投与後の経過を追えた10例では、ADV投与48週ではALT値は全例正常で、HBV-DNAも全例で低下し、6例では陰性化した。96週では3例中2例でHBV-DNAが陰性であった。48週でHBV-DNAが陰性化しなかった4例はいずれもADV開始時のHBe抗原が陽性であった。ADV耐性遺伝子の検討では48週で8例が野生株、2例がPCR陰性、72週でも5例が野生株で2例がPCR陰性であった。

A. 研究目的

ETVが認可され、B型慢性肝炎に対する治療は変わりつつある。今まで行ってきたラミブジン（LVD）およびアデフォビル（ADV）の当科における治療成績をまとめ、その問題点を検討した。

B. 研究方法

LVDを48週以上継続投与した41例を対象とした。その内訳は、男性28例、女性13例で、年齢は平均50歳。LVD開始時のALT値は平均252 IU/L、HBe抗原陽性22例、陰性19例で、HBV-DNAは平均7.1 LOGコピー/mlであった。これらの症例のLVD投与48週、

96週、144週時点でのLVD単独の抗ウイルス効果と144週でYMDD変異が出現しなかった症例ではその後の経過を検討した。YMDD変異ウイルスが出現しADV導入した症例は11例あり、1例は転院したため、残りの10例の経過とADV投与48週と72週時にADV耐性遺伝子の検討も行った。

C. 研究結果

(1) LVD単独投与例の経過

LVD単独の抗ウイルス効果はALT値正常化率が48週で85%、96週で81%、144週で47%であった。また、HBV-DNA陰性化率は48週68%、96週70%、144週41%であった。

一方、YMDD変異の出現率は48週で30%、96週で41%、144週で71%であった。以上より、LVD投与期間が長くなるにつれてYMDD変異出現率が上昇し、ALT値の正常化率とHBV-DNA陰性化率が低下したが、当科での成績では48週から96週に比べ、96週から144週にかけての変化が大きかった。ADV導入は48週までが3例、96週までが3例、144週までが5例であった。それ以後に導入した症例はなかった(表2)。

表1. LVD開始時の患者背景

症例数	41
性別	28 : 13
年齢	50 ± 12
肝病変 (F0:1:2:3:4)	1:5:13:12:10
ALT (IU/L)	252 ± 193
HBeAg (+/-)	22 : 19
HBVDNA (LOGコピー/ml)	7.1 ± 1.4
Genotype (A : B : C)	0 : 1 : 40

Kanazawa Medical Center

表2. LVD単独での抗ウイルス効果

LAM投与期間	48W (N=41)	96W (N=27)	144W (n=17)
ALT正常化	35 (85%)	22 (81%)	8 (47%)
HBVDNA<2.6	28 (68%)	19 (70%)	7 (41%)
HBe抗原陰性化	41% (9/22)	73% (8/11)	78% (7/9)
YMDD変異	12 (30%)	11 (41%)	12 (71%)
ADV導入例	3	3	5

Kanazawa Medical Center

LVD144週投与時点でYMDD変異を認めなかったのは5例あり、対象例の平均に比較して、ALT値が高く、HBV-DNAが少ない症例が多かった。その後の経過はLVD 3年9ヶ月から5年間投与しているがYMDD変異は出現せず、HBV-DNAは陰性で推移している(表3)。

表3. LVD単独144週以上投与例の検討

症例	Age	Sex	肝病変	LAM開始時			genotype	投与期間	YMDD変異
				ALT	HBVDNA	eAg/eAb			
1.	52	M	LC	169	5.9	N/P	C	5Y	YMDD
2.	57	M	F2.A2	245	5.4	P/N	C	4Y9M	YMDD
3.	28	M	F3.A3	263	7.2	P/P	C	4Y8M	YMDD
4.	59	F	F3.A3	812	6.7	P/N	C	4Y7M	YMDD
5.	54	M	F2.A2	462	6.7	P/N	C	3Y9M	YMDD

Kanazawa Medical Center

(2) ADV併用例の検討

11例でADVを導入したがそのうち1例は転院したため、経過が追える10例で検討した。ADV開始時の背景因子は、年齢平均46歳。男性7例、女性3例。ALT値は平均195 IU/L、HBV-DNAは7.7 LOGコピー/mlであった。HBe抗原陽性が7例、陰性が3例。遺伝子型は全例Cであった。ADV開始時に肝生検を行ったのは2例だけであった。ADV投与後の経過は、48週ではALT値は全例正常であった。また、HBV-DNAも全例で低下し、6例では陰性化していた。96週では3例中2例でHBV-DNAが陰性であった。48週でHBV-DNAが陰性化しなかった4例はいずれもADV開始時のHBe抗原が陽性であった。ADV耐性遺伝子の検討では48週では8例が野生株、2例がPCR陰性と全例で耐性の出現は認めなかった。76週でも7例で測定したが5例が野生株で2例がPCR陰性であった。

D. 考察

ETVが認可されたことにより、核酸アナログ製剤ではETVが第一選択として用いられるようになりつつある。また、すでにLVDを投与している症例においてもETVへ切り替えるケースも増えてきている。そこで、今まで行ってきたLVD治療をまとめETV治療に生かすために、当科でLVD投与し、単独あるいはADV併用を行った症例の経過を検討した。

LVD単独の抗ウイルス効果はALT値正常化率が48週で85%、96週で81%、144週で47%であった。また、HBV-DNA陰性化率は48週68%、96週70%、144週41%であった。一方、YMDD変異の出現率は48週で30%、96週で41%、144週で71%であった。LVD投与期間が長くなるにつれてYMDD変異出現率が上昇し、ALT値の正常化率とHBV-DNA陰性化率が低下したが、当科での成績では48週から96週に比べ、96週から144週にかけての変化が大きかった。また、ADV導入は48週までが3例、96週までが3例、144週までが5例であった。それ以後に導入した症例はなかった(表2)。LVD 144週投与時点でYMDD変異を認めなかった5例は、その後3年9ヶ月から5年間LVDを投与しているがYMDD変異は出現せず、HBV-DNAは陰性で推移している(表3)。以上より、LVD最大の問題点であるYMDD変異は144週では71%にも出現し、ADV導入も144週までに行っていたが、144週を過ぎるとYMDD変異が現在のところ出現せずに経過している。LVDからETVへの切り替えは投与期間も考慮すべき要素と考えられた。

LVD耐性ウイルスの増殖によりADVを導入した10症例の検討では、ADV投与48週ではALT値は全例正常で、HBV-DNAも低下し、6例で陰性化していた。また、96週では3例中2例でHBV-DNAが陰性であった。ADV耐性遺伝子の検討では48週では8例が野生株、2例がPCR陰性と全例で耐性の出現は認めなかった。76週でも7例で測定したが5例が野生株で2例がPCR陰性であった。したがって、当科にてLVD耐性に対してADV投与した症例の経過は、HBe抗原陽性例でHBV-DNAの低下が少ない症例があったものの抗ウイルス効果は良好であった。また、観察期間が短いものの耐性の出現もなく、安全性においても問題となる有害事象は認めなかった。

表4. ADV投与例の背景因子

症例	Age	Sex	ADV開始時			肝病変		
			ALT	HBVDNA	eAg/eAb	ADV開始	LVD開始	genotype
1.	55	M	197	7.9	P/N		F2/A3	C
2.	61	F	126	8.9	P/N	F3.A1	F2.A2	C
3.	40	M	413	7.2	N/P	F3.A2	F2.A2	C
4.	62	M	31	8.4	P/N		LC	C
5.	45	M	78	4.2	N/P		F4/A2	C
6.	39	M	42	7.1	P/N		F4.A2	C
7.	59	F	292	8.1	N/P		F3.A3	C
8.	26	M	497	9.3	P/N		F2.A2	C
9.	38	M	115	8.7	P/N		F2/A2	C
10.	36	F	162	6.9	P/N		F2/A2	C

Kanazawa Medical Center

表5. ADV投与例の経過

症例	ADV開始時			48週投与時			96週投与時		
	ALT	HBVDNA	eAg/eAb	ALT	HBVDNA	eAg/eAb	ALT	HBVDNA	eAg/eAb
1.	197	7.9	P/N	w.n.l	<2.6	P/N	w.n.l	<2.6	P/N
2.	126	8.9	P/N	w.n.l	3.3	P/N	w.n.l	2.9	P/N
3.	413	7.2	N/P	w.n.l	<2.6	N/P	w.n.l	<2.6	N/P
4.	31	8.4	P/N	w.n.l	5.0	P/N			
5.	78	4.2	N/P	w.n.l	<2.6	N/P			
6.	42	7.1	P/N	w.n.l	4.2	P/N			
7.	292	8.1	N/P	w.n.l	<2.6	N/P			
8.	497	9.3	P/N	w.n.l	<2.6	N/P			
9.	115	8.7	P/N	w.n.l	2.7	P/N			
10.	162	6.9	P/N	w.n.l	<2.6	N/P			

Kanazawa Medical Center

表6. HBV薬剤耐性遺伝子(INNO-LiPa法)

症例	ADV48週				ADV72週			
	181		236		181		236	
	Ala	Thr	Val	Asn	Thr	Val	Asn	Thr
1.	+			+				+
2.	+			+				+
3.	陰性			陰性				ND
4.	+			+				+
5.	陰性			陰性				ND
6.	+			+				+
7.	+			+				陰性
8.	+			+				陰性
9.	+			+				+
10.	+			+				ND

Kanazawa Medical Center

今後LVDは第一選択とならないが、すでに投与している症例では、ETVへの切り替えなど行われるものと思われる。ETVへの切り替えでは初回投与に比べETVの耐性出現の頻度が高くなるといわれており、また、LVD投与期間も耐性の出現に関係するものと思われ、どのように切り替えていくかなどADVも含め更なる検討が必要と思われる。

E. 結論

(1) LVD単独の抗ウイルス効果はALT値正常化率が48週85%、96週81%、144週47%で、HBV-DNA陰性化率は48週68%、96週70%、144週41%であった。一方、YMDD変異の出現率は48週30%、96週41%、144週71%とLVD投与期間が長くなるにつれてYMDD変異出現率が上昇し、ALT値の正常化率とHBV-DNA陰性化率が低下したが、48週から96週に比べ、96週から144週にかけての変化が大きかった。

(2) LVD144週投与時点でYMDD変異を認めなかったのは5例あり、対象例の平均に比較して、ALT値が高く、HBV-DNAが少ない症例が多かった。その後の経過はLVDを3年9ヶ月から5年間投与しているがYMDD変異は出現せず、HBV-DNAは陰性で推移した。

(3) ADV投与後の経過を追えた10例では、ADV投与48週でALT値は全例正常であった。また、HBV-DNAも全例で低下し、6例では陰性化していた。96週では3例中2例でHBV-DNAが陰性であった。48週でHBV-DNAが陰性化しなかった4例はいずれもADV開始時のHBe抗原が陽性であった。

(4) ADV耐性遺伝子の検討では48週では8例が野生株、2例がPCR陰性と全例で耐性の出現は認めなかった。76週でも7例で測定したが5例が野生株で2例がPCR陰性であった。

F. 研究発表

なし。

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

“Accordion theory”の数式化による
ペグインターフェロン+リバビリン併用療法の治療効果予測

分担研究者 増本 陽秀 国立病院機構小倉病院 肝臓病センター部長

研究要旨 C型慢性肝炎例において、PEG-IFN+リバビリン併用療法をより効率的に施行しSVR率を向上させることを目的として、“accordion theory”の数式化を試み治療効果との関係を解析した。IFN-AC比およびRIB-AC比を次のように定義し、この指標を各症例において算出した。IFN-AC比＝（全治療期間のIFN総投与量）/（HCV-RNA陰性化時までのIFN総投与量）。RIB-AC比＝（全治療期間のリバビリン総投与量）/（HCV-RNA陰性化時までのリバビリン総投与量）。これらの指標と治療効果（SVRまたはTR）との関係を解析した結果、IFN-AC比4.0以上かつRIB-AC比4.0以上となるように投与量と投与期間を設定することが、SVRを得るための条件であると考えられた。これによるSVR予測の精度は、感度75%、特異度100%、正診率88%であった。

研究協力者

佐藤 丈顕	国立病院機構小倉病院
岡田 誠	国立病院機構小倉病院
真崎 由子	国立病院機構小倉病院
森園 周祐	国立病院機構小倉病院

での期間と、治療後のHCV-RNA持続陰性化（SVR）との間に密接な関係がある。治療開始後早期にHCV-RNAが陰性化する（EVR）例はSVR率が高く、症例により治療期間を短縮できる可能性がある。一方、治療開始からHCV-RNA陰性化までに12週以上の期間を要する（LVR）例はSVR率が低く、治療期間の延長を考慮する必要がある（“accordion theory”）。

今回、PEG-IFN+リバビリン併用療法をより効率的に施行し、かつSVR率を向上させることを目的として、“accordion theory”の数式化を試み、治療効果との関係を解析した。

A. 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、緩徐に進行して肝硬変、肝癌に至る疾患である。HCVの排除を目的とするインターフェロン（IFN）治療は、ペグIFN（PEG-IFN）+リバビリン併用療法が現在の標準的治療法であり、これによるHCV排除率はHCV 2群症例で約90%、HCV 1群高ウイルス量の難治例で約50%である。

PEG-IFN+リバビリン併用療法においては、治療開始からHCV-RNAが陰性化するま

B. 研究方法

当院において2005年1月から2006年12月の間にPEG-IFN α 2b+リバビリン併用療法

を導入したC型慢性肝炎82例中、治療効果を判定し得た症例は33例であり、このうち治療期間中にHCV-RNAが消失した17例（男性8例、女性9例、年齢 53.6 ± 13.2 歳）を対象として検討した。治療中はIFN治療開始後1～2週毎にHCV抗原量を測定し、HCV抗原陰性化の翌週よりHCV-RNAアンプリコア定性検査を4週毎に施行してHCV-RNA陰性化の時期を確認した。治療効果の判定は、治療終了6ヶ月後のHCV-RNA陰性例を著効群（SVR）、治療期間中HCV-RNAが陰性化したが生治療終了後に再陽性化した例を一過性有効群（TR）とした。

指標として、IFN-AC比およびRIB-AC比を次のように設定した。

IFN-AC比 = (全治療期間のIFN総投与量) / (HCV-RNA陰性化時までのIFN総投与量)

RIB-AC比 = (全治療期間のリバビリン総投与量) / (HCV-RNA陰性化時までのリバビリン総投与量)

本研究の遂行にあたっては患者のプライバシーを厳守し、患者に不利益が生じないよう細心の注意を払った。各患者にインフォームドコンセントを行ない、書面での同意を得た。

C. 研究結果

(1) 対象症例

対象とした17例のうち、SVR群は8例（男性4例、女性4例、平均年齢 47.0 ± 13.6 歳）で、HCV群別1群7例、2群1例であり、治療開始前のHCV-RNA量は 850.3 ± 739.0 KIU/mlであった。一方、TR群は9例（男性4例、女性5例、平均年齢 59.4 ± 10.2 歳）で、HCV群別1群6例、2群3例であり、治療開始前のHCV-RNA量は 2618.9 ± 2900.7 KIU/mlであった。

(2) IFN-AC比、RIB-AC比と治療効果との関係

SVR症例、TR症例の各々につきIFN-AC比およびRIB-AC比を算出し、その結果を図1に示した。SVR群8例中6例がIFN-AC比4.0以上かつRIB-AC比4.0以上であり、TR群9例全例がIFN-AC比4.0以下またはRIB-AC比4.0以下であった。

IFN-AC比4.0以上かつRIB-AC比4.0以上をカットオフ値としてSVRを予測する場合の精度は、感度75%、特異度100%、正診率88%であった。

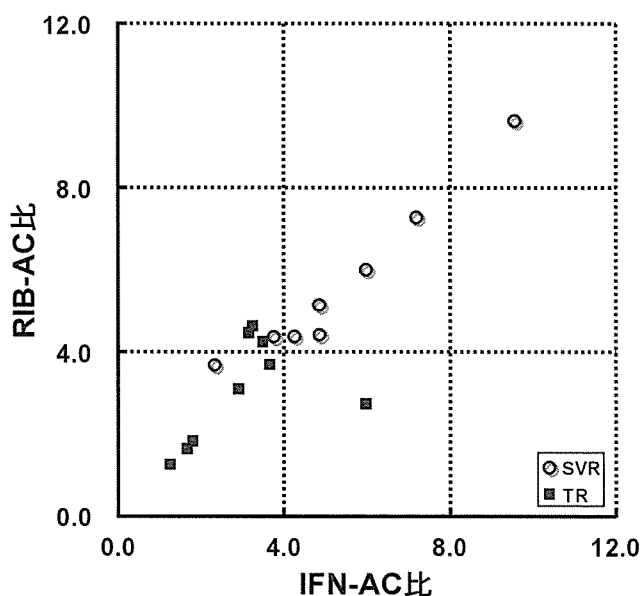


図1. SVR例およびTR例におけるIFN-AC比とRIB-AC比

D. 考察

PEG-IFN α 2b+リバビリン併用療法において、治療開始からHCV-RNAが陰性化するまでの期間とSVR率との間には密接な関係がある。本邦における臨床試験成績では、EVR症例のうち治療開始後4週目までにHCV-RNAが消失した例のSVR率は100%であり、治療開始後4~12週目のHCV-RNA消失例ではSVR率71%であった。一方、治療開始後12~24週でHCV-RNAが消失したLVR症例のSVR率は36%と低率であった。このことから、EVR症例では治療期間の短縮により治療の効率化を図ることができる可能性があり、逆にLVR症例ではSVR率を改善するために治療期間の延長が必要と考えられる。この概念は“accordion effect”と呼ばれているが(図2)、治療期間の設定についての具体的な指針はこれまでに示されていない。

“Accordion theory”は本来、治療期間に着目して提唱された概念であるが、今回我々はこの概念を再検討し、治療期間に投与量を加味して薬剤の積算投与量を算出し、IFN-AC比およびRIB-AC比を設定することにより“accordion theory”を数式化した。これによ

る検討の結果、PEG-IFN+リバビリン併用療法においては、IFN-AC比4.0以上かつRIB-AC比4.0以上とすることがSVRを得るための条件であると考えられた。従って、HCV-RNAが陰性化した時点での総投与量をIFNとリバビリンの各々において算出し、その後の治療については治療終了時の総投与量がこれらの4倍を超えるように1回投与量と投与期間を設定するとよい。

今回得られた結果により、次のような種々の状況において明確な指針を提示することができる。①副作用発現時に薬剤投与量を減量する場合の減量幅の設定。②治療開始後早期にHCV-RNAが陰性化した症例において治療期間を短縮する場合の治療期間短縮幅の設定。③治療開始からHCV-RNA陰性化までに12週以上の期間を要するLVR例における、薬剤投与量の増量幅や治療期間の延長幅の設定。

今後さらに対象例を増やして検討し、今回得られた結果を検証したい。

E. 結論

“Accordion theory”を再検討し、1回投与量と治療期間から薬剤の積算投与量を算出

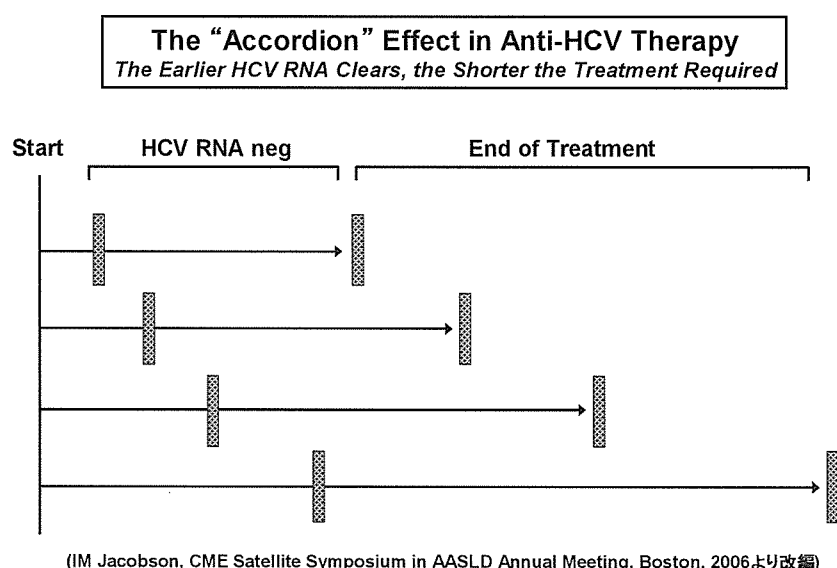


図2. “Accordion theory”