

Fig. 4 2点の採血ポイント間のウイルス減衰量検討のうち、EVR予測の指標となり得る3カ所の抜粋および positive predict value (PPV) と negative predict value (NPV) の評価。特異度を高める設定で検討したところ、Gt 1a/1bグループにおいて、ウイルス減衰量が投与開始より7日経過時に2 Log IU/mL以上、2週経過時に3 Log IU/mL以上、4週経過時に4 Log IU/mL以上低下すると高いPPVが得られた。

解析では、Gt 1a/1bグループのEVR群予測においてすべての集計ポイント間(Pre-3D, Pre-7D, Pre-2W, Pre-4W, 3D-2W, 3D-4W, 7D-2W, 7D-4W, 2W-4W)で有意差を認める結果を得た。なかでもPre-7D間, Pre-2W間, Pre-4W間で、それぞれ2 Log, 3 Log, 4 Log IU/mL以上減衰することにより、12週目のHCV RNA消失に対する高いpositive predict value (PPV)が得られることが確認された(Fig. 4)。リバビリン併用PEG-IFN α 2b療法における治療効果予測手段として、HCV dynamicsの解析が有効であることが今回の検討で明らかになった。HCV dynamicsの解析は、測定範囲が限られたアンプリコア定量では不向きといえ、日常臨床で応用される機会も少なかったが、今後、投与期間中の治療方針の検討に際して、TaqMan HCVを用いたHCV dynamics解析が有用な情報として応用されることが期待される。

最後にTaqMan HCVの運用について触れる。まず測定値の報告形態であるが、TaqMan HCVは、HCV RNA量を 10^1 台から 10^7 台まで広範囲に測定できるようになったことより、HBV DNA量の測定と同様に対数(Log IU/mL)で報告することが望まれる。その結果、実数値報告で問題となるであろう桁数の判読ミス avoid ことができ、測定値の判読性は向上する。また、HCV dynamics解析が容易となることも対数報告では期待できる。続いて検体量の問題であるが、患者負担を考えると1回の測定に1.0 mLの検体を使用する点については今後の改善が望まれるところである。

結 語

1) TaqMan HCVは、アンプリコア定量(ハイレンジ法/オリジナル法)と良好な相関を示し、治療中のウイルス量測定においても近似するウイルス量推移パターンを示した。また、検

出感度においてもアンプリコア定性より高感度であることが確認できたことより、既存のアンプリコア定量とアンプリコア定性に替わる検査法として日常臨床で利用可能であるといえる。

2) TaqMan HCV は、治療ガイドラインで低/高ウイルス量の境界となる 5.0 Log IU/mL [100 KIU/mL] 付近にてほぼ 1 対 1 の相関を示したことにより、TaqMan HCV も同一の基準で判断してよいと考えられた。

3) リバビリン併用 PEG-IFN α 2b 投与開始後の治療効果予測において、TaqMan HCV による HCV dynamics 解析の有用性が示唆された。

文 献

- 1) 泉 並木：ここがポイント C 型・B 型肝炎。肝癌の診療, pp13-26, 南江堂, 東京, 2004.
- 2) 狩野吉康, 赤池 淳, 山崎 克 他：HCV RNA 測定試薬コバス TaqMan HCV 「オート」および HBV DNA 測定試薬コバス TaqMan HBV 「オート」における既存測定法との比較検討。医学と薬学 58(1) : 137-149, 2007.
- 3) Sizmann D, Boeck C, Boelter J et al : Fully automated quantification of hepatitis C virus (HCV) RNA in human plasma and human serum by the COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan System. J Clin Virol 38 : 326-333, 2007.
- 4) Heid CA, Stevens J, Livak JK et al : Real time quantitative PCR. Genome Research 6 : 986-994, 1996.
- 5) Chayama K, Suzuki F, Tsubota A et al :

Evaluation of quantitative measurements of hepatitis C virus RNA to predict sustained response to interferon by genotype. J Virol Methods 95 : 33-45, 2001.

- 6) 坪田昭人, 荒瀬康司, 小林万利子 他 : 高 HCV 量 C 型慢性肝炎に対応した高濃度領域測定用アンプリコア HCV モニター v2.0 (ハイレンジ法) の検討。肝臓 45 : 223, 2004.
- 7) Wolfe L, Tamatsukuri S, Sayada C et al : Detection of HCV RNA in serum using a single-tube, single enzyme PCR in combination with a colorimetric microwell assay. Hepatitis C virus, pp83-94, GEMHEP, 1994.
- 8) Neumann AU, Lam NP, Dahari H et al : Hepatitis C viral dynamics *in vivo* and the antiviral efficacy of interferon- α therapy. Science 282 : 103-107, 1998.
- 9) 熊田博光 : B 型及び C 型肝炎ウイルスの感染者に対する臨床的研究。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 (肝炎分野) 総括研究報告書, pp1-13, 2007.
- 10) 小林万利子, 鈴木文孝, 芥田憲夫 他 : C 型慢性肝炎インターフェロン・リバビリン併用療法後再燃例の再評価 : 高感度 HCV RNA 検出系 COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Test を用いて。肝臓 48 : 382-383, 2007.
- 11) 藤野達也, 後藤和人, 有村英一郎 他 : C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN α 2b+ribavirin 併用療法における早期治療効果予測—血中 HCV 抗原によるモニタリング解析—。肝臓 47 : 355-356, 2006.
- 12) 釈迦堂敏, 田中 崇, 猪俣慎二郎 他 : C 型慢性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 24 週時の血清 HCV RNA 陰性予測におけるコア抗原の有用性。肝臓 47 : 411-412, 2006.

* * *

Original Article

Early decline of hemoglobin can predict progression of hemolytic anemia during pegylated interferon and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C

Naoki Hiramatsu,¹ Nao Kurashige,¹ Tsugiko Oze,¹ Tetsuo Takehara,¹ Shinji Tamura,¹ Akinori Kasahara,¹ Masahide Oshita,² Kazuhiro Katayama,³ Harumasa Yoshihara,⁴ Yasuharu Imai,⁵ Michio Kato,⁶ Sumio Kawata,⁷ Hirohito Tsubouchi,⁸ Hiromitsu Kumada,⁹ Takeshi Okanoue,¹⁰ Shinichi Kakumu¹¹ and Norio Hayashi¹

¹Department of Gastroenterology and Hepatology, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, ²Osaka Police Hospital, Osaka, ³Osaka Kouseinenkin Hospital, Osaka, ⁴Osaka Rousai Hospital, Sakai, ⁵Ikeda Municipal Hospital, Ikeda, ⁶National Hospital Organization Osaka National Hospital, Osaka, ⁷Department of Gastroenterology, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, ⁸Department of Digestive and Lifestyle Related Disease, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima, ⁹Toranomon Hospital, Tokyo, ¹⁰Molecular Gastroenterology and Hepatology, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto and ¹¹Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterology, Aichi Medical University School of Medicine, Aichi, Japan

Aim: Ribavirin, used to treat chronic hepatitis C, can induce hemolytic anemia, forcing the discontinuance of treatment. To establish a predictive measure to help circumvent this, we evaluated the relationship of hemoglobin (Hb) decline with the discontinuance of treatment during the progression of ribavirin-induced anemia.

Methods: One hundred and sixteen patients (71% male) with genotype 1 chronic hepatitis C were treated with pegylated interferon (PegIFN) α -2b and ribavirin. The mean age was 50.6 years and 55% were IFN naïve. A decline of Hb concentration by 2 g/dL at two weeks from the start of the treatment ("2 by 2" standard) was adopted as the predictive factor for the progression of anemia.

Results: By applying the "2 by 2" standard, with $\Delta\text{Hb} \geq 2$ g/dL (34%, $n = 39$), treatment was discontinued in 12 cases (31%), three of which (8%) because of severe anemia. For

$\Delta\text{Hb} < 2$ g/dL (64%, $n = 76$), treatment was discontinued in 11 (14%) cases; none due to severe anemia. Ten percent (4/39) of patients showed the minimum $\text{Hb} \leq 8.5$ g/dL in the $\Delta\text{Hb} \geq 2$ g/dL group, with none in the $\Delta\text{Hb} < 2$ g/dL group ($P = 0.001$). Furthermore, the patients with minimum $\text{Hb} \leq 8.5$ g/dL were found only in the "2 by 2" standard-positive and low CL/F (< 15) group (4/29, 14%).

Conclusion: Monitoring the Hb decline using the "2 by 2" standard can identify patients who are prone to developing severe anemia. Further prospective studies are needed using ribavirin reduction based on the "2 by 2" standard.

Key words: "2 by 2" standard, chronic hepatitis C, pegylated interferon and ribavirin combination therapy, progression of anemia

INTRODUCTION

THE AIM OF antiviral therapy for hepatitis C virus (HCV) is to obtain a sustained viral response (SVR) and to reduce the occurrence rate of hepatocellular

carcinoma or hepatic disease-related mortality.^{1,2} The current optimal therapy for patients with chronic hepatitis C is a combination of pegylated interferon (PegIFN) and ribavirin. This combination can significantly improve the SVR rate and is recommended as a standard regimen worldwide.^{3–8} However, the SVR rates for the combination therapy of ribavirin with PegIFN for naïve patients with HCV genotype 1 has been reported to be 42–52%,^{6,9,10} which means that eradication of HCV is not complete in approximately half of these patients. Recently, long-term treatment¹¹ and a higher dosage

Correspondence: Dr Naoki Hiramatsu, Department of Gastroenterology and Hepatology, Osaka University Graduate School of Medicine, 2-2 Yamadaoka, Suita City, Osaka 565-0871, Japan.
Email: hiramatsu@gh.med.osaka-u.ac.jp
Received 29 December 2006; revision 11 April 2007; accepted 25 May 2007.

of drugs^{12,13} have been used to try to raise the SVR rate for patients with HCV genotype 1. However, it remains to be established what constitutes satisfactory efficacy. In this study we focused on a treatment strategy to enable the prediction of severe side-effects in order to avoid the need to discontinue treatment and raise the SVR rate by PegIFN and ribavirin combination therapy. It is important that ribavirin, the key drug for eradicating HCV, is continued until the end of treatment in order to attain the maximum SVR rate. Hemolytic anemia induced by ribavirin is known as one of the most important adverse effects in the combination therapy of PegIFN and ribavirin.¹⁴⁻¹⁷ To decrease the discontinuance rate of ribavirin due to severe anemia, epoetin alfa has been used for patients with progressing anemia, which can maintain the dose level of ribavirin as well as the quality of life of the patients.¹⁸⁻²⁰ However, from a cost-effectiveness standpoint, it would be difficult for this treatment strategy to become standard. Also, side-effects other than anemia arising from an overload of ribavirin mainly due to renal dysfunction cannot be avoided by the additional administration of epoetin alfa.

Hemolysis induced by ribavirin has been suggested to be related to a high plasma concentration of ribavirin.²¹ The apparent clearance of ribavirin (CL/F), which reflects its plasma concentration at four weeks after the start of combination therapy, has been used as a predictive factor for ribavirin-induced hemolytic anemia before the start of treatment.²²⁻²⁴ However, the progression of hemolytic anemia occurs due not only to hemolysis, but also impaired hematogenous function. On the other hand, hemoglobin (Hb) dynamics directly reflect the degree of progression of anemia. We have reported that the early decline of Hb correlates with the progression of anemia during IFN and ribavirin combination therapy.²⁵ It is necessary to verify that a similar early predictor for the progression of anemia can be adopted in PegIFN and ribavirin combination therapy, since PegIFN is known to induce less depression of bone marrow function than usual IFN.

In this study, we evaluated the utility of the early decline of Hb in comparison with the CL/F to predict the progression of anemia in the combination therapy of PegIFN and ribavirin.

METHODS

Patients

THIS STUDY WAS conducted at 12 institutions in Japan. A total of 116 patients with chronic hepatitis C were enrolled and treated with a combination of

Table 1 Patient characteristics

| | |
|--|---------------------|
| Age (years) | 50.6 ± 10.1 (24-70) |
| Gender (male/female) | 82/34 (male 70.7%) |
| Body weight (kg) | 64.5 ± 11.1 |
| Previous IFN therapy (naïve/relapser/no responder) | 64/38/14 |
| HCV-RNA level (KIU/L) (<500/500-850/850<) | 18/27/71 |
| ALT (IU/L) | 110 ± 60 (33-76) |
| Crnn (mg/dL) | 0.9 ± 0.2 |
| Liver histology | |
| Fibrosis (F1/F2/F3/unknown) | 35/49/31/1 |
| Activity (A1/A2/A3/A4) | 15/33/56/12 |
| WBC (/mm ³) | 5317 ± 1207 |
| Neutrocytes (/mm ³) | 2778 ± 902 |
| Platelets (×10 ⁴ /mm ³) | 17.4 ± 4.0 |
| RBC (×10 ⁴ /mm ³) | 459 ± 41 |
| Hemoglobin (g/dL) | 14.5 ± 1.2 |

Data are given as the mean ± SD.

ALT, alanine transaminase; RBC, red blood cells; WBC, white blood cells.

PegIFN and ribavirin. All patients were anti-hepatitis C virus antibody positive, had HCV-RNA detectable in their serum by the polymerase chain reaction (PCR) method, and showed elevated serum alanine transaminase (ALT) (above the upper limit of the normal), serum Hb concentration ≥12 g/dL, neutrocytes ≥1500/mm³ and platelets ≥10⁵/mm³ within six months before the treatment. Exclusion criteria were the presence of hepatitis B surface antigen, antihuman immunodeficiency virus antibody and other forms of liver disease (alcoholic liver disease, hepatotoxic drugs, autoimmune hepatitis).

The baseline characteristics of the patients are shown in Table 1. The mean age was 50.6 ± 10.1 years, and 71% (82 patients) were male. All patients had HCV-RNA with genotype 1 and high viral loads (more than 10⁵ copies/mL serum by Amplicor-HCV monitor assay). The mean ALT level was 110 ± 60 IU/L. Sixty-four patients (55%) were IFN naïve and the others were undergoing retreatment.

Treatment schedule

All patients were treated with a combination of PegIFN α-2b (Pegintron; Schering-Plough, Kenilworth, NJ, USA) and ribavirin (Rebetol; Schering-Plough) for 48 weeks. PegIFN was administered at a mean of 1.5 µg/kg body weight subcutaneously once a week. Ribavirin was given orally twice a day for the total dose. Dosages of both medications were decided based on the

body weight of the patients: those with a body weight of 40–60 kilograms (kg) were given PegIFN 75 µg/body and ribavirin 600 mg/day, those with a body weight of 60–80 kg were given PegIFN 105 µg/body and ribavirin 800 mg/day, and those with a body weight of 80–100 kg were given PegIFN 135 µg/body and ribavirin 1000 mg/day. The PegIFN dose was reduced by 50% if the neutrocyte count was below 750/mm³ or the platelet (Plt) count was below 8 × 10⁴/mm³. The PegIFN was discontinued if the neutrocyte count was below 500/mm³ or the Plt count was below 5.0 × 10⁴/mm³. The ribavirin dose of 200 mg was reduced when the Hb concentration decreased to less than 10 g/dL and the ribavirin was discontinued when the Hb concentration decreased to less than 8.5 g/dL, in accordance with the drug information for ribavirin. No ferric medicine or erythropoietin to prevent anemia was administered.

Patients with persistently undetectable HCV-RNA six-months after the end of treatment were considered to have achieved SVR.

Blood tests

All patients were examined for serum HCV-RNA level, hematological and biochemical tests just before therapy, at the end of week 2 and every four weeks during the treatment. When the treatment was completed, the patients were assessed every four weeks up to 24 weeks after the end of treatment.

Total ribavirin clearance

Using the method of Kamar *et al.*, CL/F at the start of the treatment was calculated as follows: CL/F (L/h) = 32.3 × BW × (1 – 0.0094 × age) × (1 – 0.42 × sex)/Scr (BW, body weight; sex = 0 for male and 1 for female; Scr = serum creatinine).¹⁷

Definition of “severe anemia” leading to the discontinuance of ribavirin

In this study, the “discontinuance of ribavirin due to severe anemia” was defined as follows: discontinuance of ribavirin due to a decrease of Hb to less than 8.5 g/dL or clinical symptoms of anemia associated with a decrease of Hb of more than 3 g/dL from the start of the combination therapy.

Statistical analysis

Age, body weight, ribavirin dosage/body weight, white blood cell count, red blood cell count, Hb concentration, Plt, serum ALT levels and serum creatinine are expressed as mean ± SD. The SVR rate was evaluated using the intention-to-treat analysis (ITT analysis). The

differences in proportions were tested by the χ^2 -test and Mantel–Haenszel χ^2 -test. A value of $P < 0.05$ (two-tailed) was considered to indicate significance. All calculations were performed by SAS program 9.1 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

RESULTS

Frequency and reasons for dose reduction or discontinuance of PegIFN and/or ribavirin

OF THE 116 patients, 92 completed 48 weeks of therapy, but 24 patients (21%) had to discontinue both PegIFN and ribavirin. Thirty-nine patients (34%) completed the entire treatment schedule without reduction or discontinuance of either drug. The ribavirin dose was decreased for 39 patients (34%) and the PegIFN dose was decreased for 33 patients (28%), including 19 patients for whom both drugs had to be reduced. The reasons for discontinuance of both drugs included anemia, thyroid dysfunction, skin eruption and neutropenia, with the major reasons being anemia (17%) and thyroid dysfunction (17%).

Efficacy of the combination therapy with dose reduction or discontinuance of PegIFN and/or ribavirin

The SVR rate was 57% (66/116) for all according to ITT analysis. According to the category of response to previous IFN therapy, the SVR rates were 43% (6/14) in

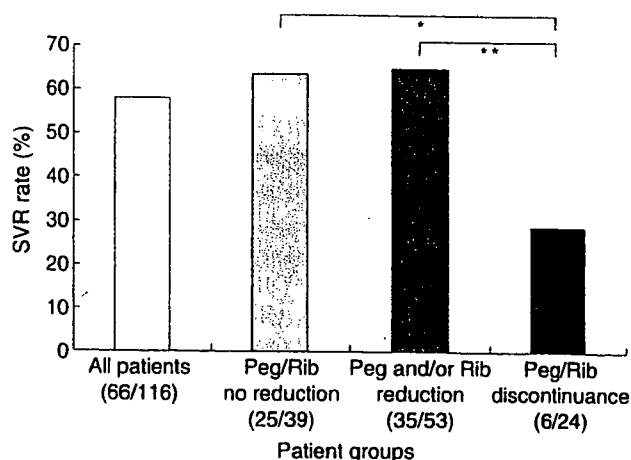


Figure 1 SVR rate due to PegIFN/ribavirin dose reduction or discontinuance. (□), All patients; (▨), patients without dose reduction; (▩), patients with dose reduction; (■), patients with drug discontinuance. Significant levels: * $P = 0.003$; ** $P = 0.001$.

Table 2 Rate of the ribavirin reduction or discontinuance due to adverse effects according to CL/F level

| | No reduction | Dose reduction | Discontinuance | |
|-------------------------|--------------|----------------|----------------|----------------------------|
| | | | All cases | Cases due to severe anemia |
| 20 ≤ CL/F (n = 12) | 67% (8/12) | 25% (3/12) | 8% (1/12) | 0 |
| 15 ≤ CL/F < 20 (n = 23) | 57% (13/23) | 30% (7/23) | 13% (3/23) | 0 |
| 10 ≤ CL/F < 15 (n = 39) | 46% (18/39) | 31% (12/39) | 23% (9/39) | 5% (2/39) |
| CL/F < 10 (n = 42) | 33% (14/42) | 40% (17/42) | 26% (11/42) | 5% (2/42) |

$P = 0.031$ (Mantel-Haenszel χ^2 -test).

Table 3 Minimum hemoglobin levels during PegIFN/ribavirin combination therapy according to CL/F level

| | 10 g/dL < Hb | 8.5 < Hb ≤ 10 g/dL | Hb ≤ 8.5 g/dL |
|-------------------------|--------------|--------------------|---------------|
| 20 ≤ CL/F (n = 12) | 92% (11/12) | 12% (1/12) | 0 |
| 15 ≤ CL/F < 20 (n = 23) | 83% (19/23) | 17% (4/23) | 0 |
| 10 ≤ CL/F < 15 (n = 39) | 72% (28/39) | 23% (9/39) | 5% (2/39) |
| CL/F < 10 (n = 42) | 50% (21/42) | 43% (18/42) | 7% (3/42) |

$P = 0.009$ (Mantel-Haenszel χ^2 -test).

non-responders, 61% (23/38) in relapsers, and 58% (37/64) in naive patients. The relationship between dose reduction or discontinuance of PegIFN and ribavirin and the SVR rate on ITT analysis is shown in Figure 1. Similar SVR rates were obtained in the groups without dose reduction of PegIFN and ribavirin (64%, 25/39) and with reduction of PegIFN and/or ribavirin (66%, 35/53); in detail, the SVR rate was 79% (11/14) in the group with reduction of only PegIFN, 55% (11/20) with reduction of only ribavirin, and 63% (12/19) with reduction of both PegIFN and ribavirin. In the group where both drugs were discontinued, the SVR rate was 25% (6/24), significantly lower than the group without reduction of both drugs ($P = 0.003$), and the group with reduction of PegIFN and/or ribavirin ($P = 0.001$).

CL/F and dose reduction or discontinuance of ribavirin

CL/F calculated for all patients showed a median of 12.6 L/h (range 4.5–27.9). At the start of the treatment, 36% (42/116) were under 10 L/h, 34% (39/116) were 10–15 L/h, 20% (23/116) were 15–20 L/h and 10% (12/116) were 20 L/h or more.

The rate of dose reduction or discontinuance of ribavirin is shown in Table 2 for different levels of CL/F. The rate of discontinuance of ribavirin in all cases was 8% (1/12) for the CL/F ≥ 20, 13% (3/23) for the 15 ≤ CL/F < 20, 23% (9/39) for the 10 ≤ CL/F < 15, and

26% (11/42) for the CL/F < 10 group. Ribavirin did not have to be discontinued due to severe anemia among patients with 15 ≤ CL/F, but did for the 18% (2/11) of those with CL/F < 10 and 22% (2/9) of those with 10 ≤ CL/F < 15. The rate of reduction and discontinuance of ribavirin correlated significantly with the CL/F level.

CL/F and minimum hemoglobin level during treatment

To examine the relationship between anemia and the cessation of ribavirin in further detail, we evaluated the minimum hemoglobin level during treatment. Table 3 presents the different levels in relation to CL/F. The patients with minimum Hb ≤ 8.5 g/dL, the criterion for discontinuance of ribavirin, accounted for 7% (3/42) of the group of CL/F < 10, and 5% (2/39) of the group of 10 ≤ CL/F < 15. No patients of the group of CL/F ≥ 15 showed minimum Hb ≤ 8.5 g/dL.

Early decline of Hb and progression of anemia during combination therapy

Following the initiation of combination therapy, the Hb concentration decreased rapidly until the end of four-weeks. At the end of two weeks, Hb had decreased by 1.1 ± 1.0 g/dL among the patients without dose reduction of ribavirin ($n = 53$), 1.6 ± 1.2 g/dL among those with dose reduction ($n = 39$), and 1.8 ± 1.0 g/dL among

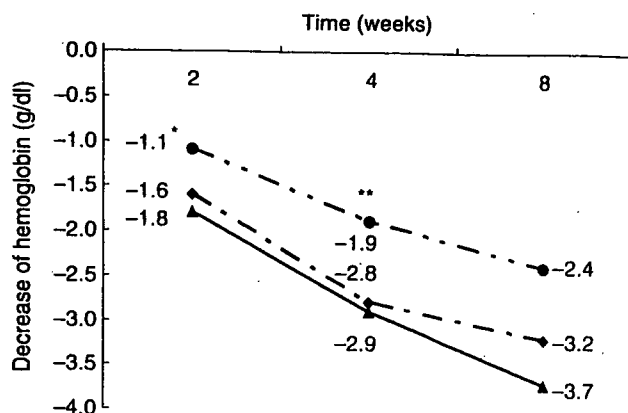


Figure 2 Course of Δ Hb in the initial phase. (---), No reduction; (-·-·-), reduction; (—), discontinuance. *Significantly different between patients with discontinuance and patients with no reduction ($P = 0.04$). **Significantly different between patients with discontinuance and patients with no reduction ($P = 0.008$), and between patients with discontinuance and patients with reduction ($P = 0.003$).

those who had discontinued ribavirin ($n = 24$). It was significantly different between the patients with no reduction and those with discontinuance of therapy ($P = 0.04$). At the end of four weeks, Hb had decreased by 1.9 ± 1.2 g/dL among the patients without dose reduction of ribavirin, 2.8 ± 1.2 g/dL among those with dose reduction, and 2.9 ± 1.2 g/dL among those who had discontinued ribavirin. Hb decline at the end of four weeks was significantly greater in the patients who had discontinued treatment and those who had reduced it, than in those with no reduction ($P = 0.008$, $P = 0.003$, respectively) (Fig. 2).

In this study, we selected the Hb decrease at the end of two weeks as the predictive factor for anemia progression. This is because the judgment of Hb decrease at the end of four weeks is too late to prevent progression of anemia or to perform appropriate counter-measures, such as the administration of epoetin or reduction of ribavirin. Next, we tried to use two borderlines of Δ Hb:

Δ Hb 2.0 indicates a 2 g/dL Hb decrease at the end of two weeks and Δ Hb 1.5 indicates a 1.5 g/dL Hb decrease. When Δ Hb 2.0 was adopted, the rate of discontinuance of drugs was 31% (12/39) in the Δ Hb ≥ 2.0 and 14% (11/76) in the Δ Hb < 2.0 . When Δ Hb 1.5 was adopted, it was 23% (14/60) in the Δ Hb ≥ 1.5 and 16% (9/55) in the Δ Hb < 1.5 . Comparison of the Δ Hb 2.0 and Δ Hb 1.5 standards showed the sensitivity to be 52% (12/23) and 61% (14/23), and the specificity to be 71% (65/92) and 50% (46/92), respectively. With respect to discontinuance due to anemia, both Δ Hb 2.0 and Δ Hb 1.5 gave 100% sensitivity (3/3), and the specificities were 68% (76/112) using Δ Hb 2.0 and 49% (55/112) using Δ Hb 1.5. We decided to adopt the standard of Δ Hb 2 g/dL at the end of two weeks from the start of the pegylated IFN and ribavirin combination therapy as the predictive factor for anemia progression ("2 by 2" standard), which has been taken as a predictive factor for anemia in the IFN and ribavirin combination therapy.²⁵

Applying the "2 by 2" standard to PegIFN plus ribavirin combination therapy, the rate of reduction or discontinuance of the ribavirin dose was examined with respect to the Hb decrease level (Table 4). Only one patient was excluded from this study, because the treatment was discontinued on the 11th day. In the group of Δ Hb (the decrease in Hb concentration at two weeks from the baseline) ≥ 2 g/dL ($n = 39$), the doses were reduced for 18 patients (46%) and discontinued for 12 (31%), three of whom (8%) had severe anemia. For the group of Δ Hb < 2 g/dL (76 patients), the doses were reduced for 21 patients (28%) and discontinued for 11 (14%); none due to severe anemia.

Early decline of Hb and minimum hemoglobin level during treatment

As in the case of Δ Hb, we evaluated the minimum hemoglobin level during treatment, as shown in Figure 3. The patients with minimum Hb ≤ 8.5 g/dL accounted for 10% (4/39) of the group of Δ Hb ≥ 2 g/dL, and there was no patient with minimum Hb ≤ 8.5 g/dL

Table 4 Rate of the ribavirin reduction or discontinuance due to adverse effects according to Hb decrease levels

| | No reduction | Dose reduction | Discontinuance | |
|--|--------------|----------------|----------------|----------------------------|
| | | | All cases | Cases due to severe anemia |
| Δ Hb < 2 g/dL ($n = 76$) | 58% (44/76) | 28% (21/76) | 14% (11/76) | 0 |
| Δ Hb ≥ 2 g/dL ($n = 39$) | 23% (9/39) | 46% (18/39) | 31% (12/39) | 8% (3/39) |

$P = 0.004$ (Mantel-Haenszel χ^2 -test).

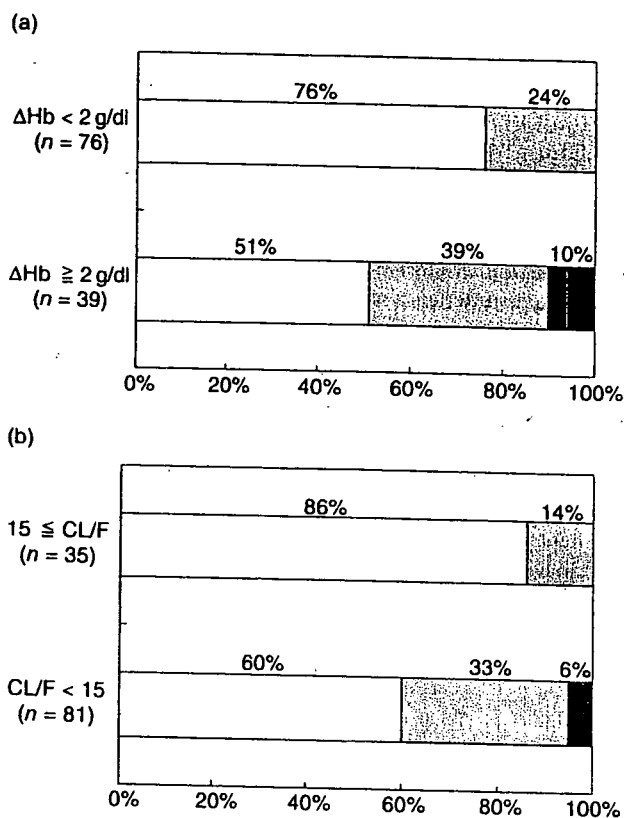


Figure 3 Minimum hemoglobin levels during PegIFN/ribavirin combination therapy. (□), 10 g/dL < minimum Hb; (▨), 8.5 < minimum Hb ≤ 10 g/dL; (■), minimum Hb ≤ 8.5 g/dL. (a) According to the "2 by 2" standard (Hb 2 g/dL decrease at two weeks from the baseline). $P = 0.009$ (Mantel-Haenszel χ^2 -test). (b) according to CL/F levels. $P = 0.001$ (Mantel-Haenszel χ^2 -test).

in the $\Delta Hb < 2$ g/dL group (Fig. 3a). The patients with minimum Hb ≤ 8.5 g/dL accounted for 6% (5/81) of the group of CL/F < 15, and there was no patient with minimum Hb ≤ 8.5 g/dL in the $15 \leq CL/F$ group (Fig. 3b). The number of patients with minimum Hb ≤ 8.5 g/dL during PegIFN and ribavirin combination therapy according to "2 by 2" standard and CL/F levels is shown in Table 5. The patients with minimum Hb ≤ 8.5 g/dL were found only in the "2 by 2" standard-positive and low CL/F (<15) group (4/29, 14%).

DISCUSSION

PREDICTION OF THE progression of anemia is necessary to decide whether drugs can be continued, with minimization of the disadvantages induced by anemia. Recently, CL/F has been used as a marker of

Table 5 The number of patients with minimum hemoglobin ≤ 8.5 g/dL during PegIFN/ribavirin combination therapy according to "2 by 2" standard and CL/F levels

| | $\Delta Hb < 2$ g/dL (n = 76) | $\Delta Hb \geq 2$ g/dL (n = 39) |
|--------------------|----------------------------------|-------------------------------------|
| CL/F ≥ 15 (n = 35) | 0/25 | 0/10 |
| CL/F < 15 (n = 80) | 0/51 | 4/29 (14%) |

progressing anemia that necessitates discontinuance of treatment. For example, if the patients have a low CL/F level, they should start treatment with a low ribavirin dose. In this study, we attempted to use the CL/F level measurement for our patients. To predict which patients might have to discontinue the treatment, the target range had to be CL/F < 15 because 6% of patients (n = 5) in this range showed minimum Hb ≤ 8.5 g/dL, which is the level at which ribavirin should be discontinued. No patients of the CL/F ≥ 15 group showed minimum Hb ≤ 8.5 g/dL. Our findings showed that 70% of the patients (81/116) with CL/F < 15 should be discriminated from the others (Table 3). In the same manner, using ΔHb as the marker, 34% of the target patients in the $\Delta Hb \geq 2$ g/dL group were identified because 10% in this range showed minimum Hb ≤ 8.5 g/dL. No patients in the $\Delta Hb < 2$ g/dL group showed minimum Hb ≤ 8.5 g/dL. Compared to CL/F, ΔHb is considered to be more sensitive and convenient for identifying the high risk patients for whom treatment would need to be discontinued. Furthermore, the application of "2 by 2" standard in the group with low level of CL/F < 15 can be the most sensitive method for this (Table 5), since no patients with progression of anemia were found in the "2 by 2" standard-negative group with CL/F < 15.

In Japan, ribavirin doses are set at 600 mg for <60 kg, 800 mg for 60-80 kg, and 1000 mg for ≥80 kg, which are lower doses than those used in Europe and the USA. In this study, the mean ribavirin level at the start of treatment was 743 mg per day, while the AASLD practice guideline for genotype 1 hepatitis C is a daily dose of 1000 mg for body weight ≤ 75 kg and 1200 mg if >75 kg²⁶. In Japan, the use of lower doses is why fewer patients treated with PegIFN and ribavirin combination therapy are forced to discontinue the treatment due to severe anemia. Since the "2 by 2" model and/or CL/F can identify the patients who are prone to develop severe anemia, the other patients could be candidates for ribavirin dose-up strategies to raise SVR rates.

A considerable number of patients with chronic hepatitis C are over 60 years old in Japan (mean age is

around 55 years old),²⁷ although the mean age of this study was 50.6 years old. The number of aged patients with chronic hepatitis C is expected to increase in Europe and the USA, as well as in Japan. In IFN and ribavirin combination therapy, the discontinuance rate due to anemia was significantly higher in aged patients (≥ 60 years old, 21%) than in younger patients (< 60 years old, 9%) ($P < 0.001$).²⁵ Earlier prediction of anemia is necessary to reduce the ribavirin dose in order to prevent the progression of severe anemia or to start epoetin alfa administration as needed, especially with aged patients. The "2 by 2" standard in PegIFN and ribavirin combination therapy should be a useful and convenient device for predicting the progress of anemia and treatment discontinuance in Europe and the USA, as well as in Japan.

CONCLUSION

IN CONCLUSION, THIS paper has shown that the SVR rate can be raised by preventing the discontinuance of ribavirin in PegIFN and ribavirin combination therapy. What is now needed is a prospective study of whether the early reduction of ribavirin in "2 by 2" standard-positive patients can improve the SVR rates, to ascertain the utility of the "2 by 2" standard in PegIFN and ribavirin combination therapy.

REFERENCES

- 1 Kasahara A, Hayashi N, Mochizuki K *et al.* Risk factors for hepatocellular carcinoma and its incidence after interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. Osaka Liver Disease Study Group. *Hepatology* 1998; 27: 1394–402.
- 2 Imai Y, Kasahara A, Tanaka H *et al.* Interferon therapy for aged patients with chronic hepatitis C: improved survival in patients exhibiting a biochemical response. *J Gastroenterol* 2004; 39: 1069–77.
- 3 Hayashi N, Takehara T. Antiviral therapy for chronic hepatitis C: past, present, and future. *J Gastroenterol* 2006; 41: 17–27.
- 4 Poynard T, Marcellin P, Lee SS *et al.* Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet* 1998; 352: 1426–32. †
- 5 McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER *et al.* Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485–92.
- 6 Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC *et al.* Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958–65.
- 7 Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR *et al.* Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975–82.
- 8 Hiramatsu N, Kasahara A, Nakanishi F *et al.* The significance of interferon and ribavirin combination therapy followed by interferon monotherapy for patients with chronic hepatitis C in Japan. *Hepatol Res* 2004; 29: 142–7.
- 9 Bruno S, Camma C, Di Marco V *et al.* Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for naïve patients with genotype 1 chronic hepatitis C: a randomized controlled trial. *J Hepatol* 2004; 41: 474–81.
- 10 Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR *et al.* Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346–55.
- 11 Berg T, Von Wagner M, Nasser S *et al.* Extended treatment duration for Hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006; 130: 1086–97.
- 12 Lodato F, Azzaroli F, Brillanti S *et al.* Higher doses of peginterferon alpha-2b administered twice weekly improve sustained virological response in difficult-to-treat patients with chronic hepatitis C: results of a pilot randomized study. *J Viral Hepat* 2005; 12: 536–42.
- 13 Lindahl K, Stahle L, Bruchfeld A, Schvarcz R. High-dose ribavirin in combination with standard dose peginterferon for treatment of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41: 275–9.
- 14 Bodenheimer HC Jr, Lindsay KL, Davis GL *et al.* Tolerance and efficacy of oral ribavirin treatment of chronic hepatitis C: a multicenter trial. *Hepatology* 1997; 26: 473–7.
- 15 De Franceschi L, Fattovich G, Turrini F *et al.* Hemolytic anemia induced by ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection: role of membrane oxidative damage. *Hepatology* 2000; 31: 997–1004.
- 16 Van Vlierbergh H, Delanghe JR, De Vos M, Leroux-Roel G. Factors influencing ribavirin-induced hemolysis. *J Hepatol* 2001; 34: 911–16.
- 17 Tappero G, Ballare M, Farina M, Negro F. Severe anemia following combined alpha-interferon/ribavirin therapy of chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1998; 29: 1033–4.
- 18 Afdhal NH, Dieterich DT, Pockros PJ *et al.* Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, randomized controlled study. *Gastroenterology* 2004; 126: 1302–11.
- 19 Pockros PJ, Shiffman ML, Schiff ER *et al.* Epoetin alfa improves quality of life in anemic HCV-infected patients receiving combination therapy. *Hepatology* 2004; 40: 1450–8.
- 20 Dieterich DT, Wasserman R, Brau N *et al.* Once-weekly epoetin alfa improves anemia and facilitates maintenance

- of ribavirin dosing in hepatitis C virus-infected patients receiving ribavirin plus interferon alfa. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2491-9.
- 21 Lindahl K, Schvarcz R, Bruchfeld A, Stahle L. Evidence that plasma concentration rather than dose per kilogram body weight predicts ribavirin-induced anaemia. *J Viral Hepat* 2004; 11: 84-7.
 - 22 Jen JF, Glue P, Gupta S, Zambas D, Hajian G. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Ther Drug Monit* 2000; 22: 555-65.
 - 23 Kamar N, Chatelut E, Manolis E, Lafont T, Izopet J, Rostang L. Ribavirin pharmacokinetics in renal and liver transplant patients: evidence that it depends on renal function. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 140-6.
 - 24 Karino Y, Kato T, Arakawa T *et al.* Total clearance (Cl_T) of ribavirin is the factor most influencing the incidence of hemolytic anemia during IFN plus ribavirin therapy. *Hepatology* 2004; 40 (Suppl 1): 358.
 - 25 Oze T, Hiramatsu N, Kurashige N *et al.* Early decline of hemoglobin correlates with progression of ribavirin-induced hemolytic anemia during interferon plus ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 2006; 41: 862-72.
 - 26 Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39: 1147-67.
 - 27 Hiramatsu N, Oze T, Tsuda N *et al.* Should aged patients with chronic hepatitis C be treated with interferon and ribavirin combination therapy? *Hepatol Res* 2006; 35: 185-9.

HBe抗原陽性例に対する治療

加藤 道夫

国立病院機構大阪医療センター消化器科部長

はじめに

2006年9月にエンテカビルがB型慢性肝炎に保険適用となり、B型慢性肝炎治療が新たな時代に入った感がある。

B型慢性肝疾患はC型と異なり、様々な病態が存在する。またその経過も様々であるが、大別すると肝硬変、肝細胞癌に進行する群と、臨床的治癒の状態に落ち着く群に二分される。約80%は後者になると考えられるが、予後改善にはHBe抗原の陰性化とHBV DNAの低値持続が必要であり、そのためには適切な抗ウイルス治療が肝要となる。本稿ではHBe抗原陽性B型慢性肝炎に対する抗ウイルス治療の現状について述べる。

■HBステージ分類

HBVキャリアのそれぞれが現在どのような病期にあるのか、発癌リスクはどの程度なのか、積極的な治療の必要性はあるのか、そしてあるならどのような治療を選択すべきかという問いに明確に対処すべく、筆者らはHBVキャリアのステージ分類(表1)を提唱した¹⁾。

表1 HBVキャリアのステージ分類

| HBステージ | 0 | I | II | III | IV | V |
|---------------------|-------|---------------------|-----------------------|-------------|----------|-------|
| HBsAg | + | + | + | + | + | -** |
| HBeAg | + | + | + | - | - | - |
| HBV DNA (copies/mL) | 不問 | $\geq 10^{7.6}$ | $< 10^{7.6}$ | $\geq 10^5$ | $< 10^5$ | 不問 |
| ALT | 持続正常 | 持続正常以外 | 持続正常以外 | 不問 | 不問 | 不問 |
| 年齢 | 不問 | 若年/高年* (I a/I b) | 若年/高年* (II a/II b) | 不問 | 不問 | 不問 |
| 発癌リスク | きわめて小 | 小/大 | 小/きわめて大 | きわめて大 | きわめて小 | きわめて小 |

*若年:男性30歳未満、女性35歳未満、高年:男性30歳以上、女性35歳以上 **HBsAg (+)の時期が確認されていること

HBステージ「0」: HBe抗原陽性、ALT正常値持続のいわゆる無症候性キャリアの状態。

HBステージ「I」: HBe抗原陽性、ALT異常値(持続正常以外)でHBV DNA量が $10^{7.6}$ copies/mL以上の高ウイルス群、若年例(男性:30歳未満、女性:35歳未満)をステージ「I a」、高年例(男性:30歳以上、女性:35歳以上)をステージ「I b」とする。

HBステージ「II」: HBe抗原陽性、ALT異常値(持続正常以外)でHBV DNA量が $10^{7.6}$ copies/mL未満の低ウイルス群、若年例をステージ「II a」、高年例をステージ「II b」とする。

HBステージ「III」: HBe抗原陰性、HBV DNA量が 10^5 copies/mL以上のプレコア変異株の増殖が持続していると考えられる群である。

HBステージ「IV」: HBe抗原陰性、HBV DNA量が 10^5 copies/mL未満のいわゆる臨床的治癒の状態である。

HBステージ「V」: HBVキャリア(HBs抗原陽性の時期が確認されている例)でHBs抗原が消失した状態である。

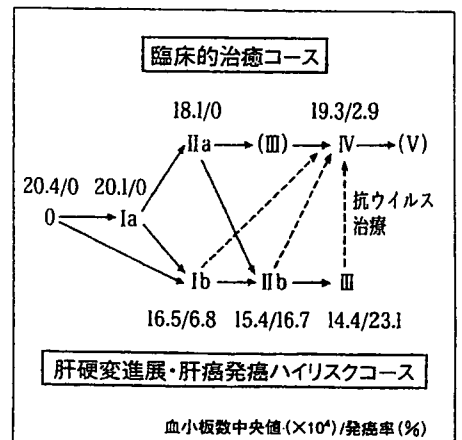
各ステージにおける初診時の血小板数と発癌率は図1のとおりである。

発癌率はステージIII、II b、I bの順に高く、肝硬変進展も同様であった。これら肝硬変進展・肝癌発癌ハイリスク群は速やかな抗ウイルス治療導入の必要があり、HBe抗原陽性例ではステージI bおよびII b例に対するエンテカビル投与が第1選択と考えられる。また、ステージI aおよびII a例でも高度の炎症が持続し、早期の肝硬変進展が危惧される症例にはインターフェロン(IFN)治療を考慮すべきである。

■米国肝臓学会の治療指針

KeefeらのUS Algorithm²⁾(表2)によると、HBe抗原陽性例に対して「5.0 log copies/mL未満のALT正常例は、原則的には無治療で6~12カ月ごとに経過観察、ただし、組織学的進展例に対しては治療を考慮する。5.0 log copies/mL以上のALT正常例については、特に35~40歳以上では肝生検を実施し、活動性の病変がある場合、あるいはALTの増加が認められた場合は治療を行う。製剤としてはアデホビル、エンテカビルあるいはPEG-IFN α -

図1 HBVキャリアの経過(臨床的治癒コースと肝硬変進展・肝癌発癌ハイリスクコース)



2aを用いる。5.0 log copies/mL以上のALT異常例に対しては、アデホビル、エンテカビルあるいはPEG-IFN α -2aを用いて治療を行う。HBV DNA量高値の場合は、PEG-IFN α -2aよりもアデホビルかエンテカビルがより適用となるとされている。

わが国では、アデホビル単独治療、PEG-IFN α -2aがともに、現在、保険適用になっておらず、若年例にはIFN 6カ月投与、高年例にはエンテカビルが第1選択薬になると考えられる。

■インターフェロン

従来の製剤のHBe抗原陽性例に対する国内IFN治療成績の集計³⁾によると、4週投与例では投与終了1年後、2年後のHBe抗原陰性化率はそれぞれ29%、55%、HBe抗原抗体seroconversion率は12%、29%で、自然経過よりも高率としている。筆者らもHBe抗原陽性例23例(年齢中央値36.3歳)に対するPEG-IFN α -2a 9MU 3日間連日投与後、18MU 25日間連日投与(計477MU)にて、

投与終了1年後のHBe抗原陰性化率50.0%、ALT正常化率36.8%およびHBV DNA陰性化率41.2%と良好な成績⁴⁾を得ている。4週投与でも若年例の場合は有効性が高いと考えられる。

24週の長期投与は2000年4月より可能となった。再び国内IFN治療成績の集計によると、投与終了6カ月後のHBe抗原陰性化率は4週投与、24週投与でそれぞれ11%、28%と長期投与の有効性が確認されている。欧米では6カ月投与が標準投与方法であるが、Wongら⁵⁾はメタアナリシスの結果から投与終了後6カ月の時点でのHBe抗原陰性化率は33%で、自然経過の場合の12%に比し有意に高率であったとしている。

PEG-IFN α -2aに関してはLauraら⁶⁾が、HBe抗原陽性例においてラミブジン単独投与群に比し、PEG-IFN α -2a単独投与群およびPEG-IFN α -2a、ラミブジン併用投与群が有意に、HBe抗原抗体seroconversion率、HBe抗原陰性化率およびALT正常化率が高率であったと報告している。わが国では2007年にPEG-IFN α -

2a単独の治療が開始される予定である。特に核酸アナログ剤が投与し難い若年例に対して、できるだけ早く保険適用になることが熱望される。

■ラミブジン

2000年11月に保険適用となって以来、現在までに約3万人のB型慢性肝炎、肝硬変症例に投与された。国内外で発癌抑制効果が報告^{7,8)}されているが、YMDD変異株(変異株)が高率に出現する。

当院でラミブジンを投与した後1年以上経過した99例(男性78例、年齢中央値45.6歳、女性21例、年齢中央値51.8歳)における成績では、HBe抗原陽性例(59例)のHBe抗原消失率、HBV DNA陰性化率(300 copies/mL未満)およびALT正常化率(基準値上限未満)は、それぞれ20.0%、47.3%および72.7%、HBe抗原陰性例(40例)ではHBV DNA陰性化率、ALT正常化率はそれぞれ76.3%、79.5%とHBe抗原陰性例でより良好な成績であった。また、投与開始前と1年後の組織学的推移が検討できた53例についてみ

表2 HBe抗原陽性例に対するKeefeらのUS Algorithm

| HBV DNA (log ₁₀ copies/mL) | ALT | 治療指針 |
|--|-----|--|
| <5.0 | 正常 | 無治療 |
| ≥5.0 | 正常 | 進行例は治療 (エンテカビル, アデホビル, PEG-IFN α -2a) |
| ≥5.0 | 高値 | エンテカビル, アデホビル, PEG-IFN α -2a |

ると、壊死、炎症を表すgrading、線維化を表すstagingはともに、1年の投与で有意(それぞれ $p < 0.0001$, $p < 0.01$)に改善した。変異株検出率(全対象)は投与1年後7.2%、1.5年後23.3%、2年後38.2%と、2年後に高率に出現した。HBe抗原陽性例と陰性例の比較では、投与1年後、1.5年後および2年後の変異株出現率は、HBe抗原陽性例でそれぞれ6.7%、36.7%および53.3%、HBe抗原陰性例でそれぞれ7.9%、10.0%および20.0%と、HBe抗原陽性例で有意(1.5年後、2年後それぞれ $p < 0.05$)に高率であった。

■エンテカビル

エンテカビルはラミブジンと同様に核酸アナログ剤で、2006年9月に保険適用となった。核酸アナログ未治療例には0.5mg/day、ラミブジン不応例には1mg/dayが常用量とされ、吸収率の点より空腹時に服用することが必要とされている。

国内治験(3試験)の報告⁹⁾(図2、3)によると、用量相関試験(24週)では、エンテカビル0.5mg投与群はラミブジン100mg投与群に比しHBV

DNA変化量(log copies/mL)が有意に大(-5.16 vs -4.29)であった。未治療例対象試験では、エンテカビル0.5mg群において48週投与でHBV DNA平均変化量は-4.84、ALT正常化率は93.8%、HBe抗原陰性化率は29.6%であり、組織学的にも、壊死・炎症、線維化ともに有意な改善が認められた。また、ラミブジン不応例に対する1mg投与群では、HBV DNA平均変化量は-3.75、ALT正常化率は78.4%、HBe抗原陰性化率は15.2%であった。有害事象はほとんどが軽微で一過性であった。

海外では、Changら¹⁰⁾が、核酸アナログ未治療のHBe抗原陽性例に対するラミブジンとのrandomised double-blind trial(二重盲検化試験)において、ラミブジンに比し組織学的改善度(72% vs 62%; $p < 0.01$)、HBV DNA陰性化率(67% vs 36%; $p < 0.001$) (図4) およびALT正常化率(68% vs 60%; $p < 0.05$)が有意に良好であったことを報告している(48週)。また、Shermanら¹¹⁾はラミブジン不応のHBe抗原陽性例に対するラミブジンとの二重盲検化試験

(エンテカビルは1mg/day)においても同様の報告(組織学的改善度、HBV DNA陰性化率およびALT正常化率いずれも $p < 0.0001$ vs ラミブジン)をしている。

エンテカビル変異株に関しては、2006年の米国肝臓学会での発表によると、核酸アナログ未治療例では48週服用後0.1%、ラミブジン抵抗例では1%にエンテカビル遺伝子型耐性を伴うウイルス量のリバウンドがみられている。

■アデホビル

アデホビル単独治療は、現在治験中で保険適用にはなっていない。しかし、欧米ではHBe抗原陽性例に対する有効性が報告されている。Marcellinら¹²⁾はアデホビル10mg、48週投与で組織学的改善、HBV DNA、ALT値の低下およびHBe抗原抗体seroconversion率の上昇を、また、3年(144週)投与¹³⁾にて53%でHBe抗原消失、46%でHBe抗原抗体seroconversion、48%でHBV DNA陰性化を認めている。アデホビル変異株(N236T、A181V/T)検出率についてHadziyannisら¹⁴⁾は、4~5年投与例において、2年3%、3年11%、4年18%および5年29%と報告している。アデホビル変異株にはラミブジンやエンテカビルが有効と考えられている¹⁵⁾。ラミブジン、アデホビル併用治療無効例も存在するが、それらに対するテノホビルの有効性が報告¹⁶⁾された。テノホビルは現在、HIV感染症に承認されている薬剤であるが、B型慢性肝炎にも緊急避難的には使用を考慮すべきと考える。

図2 エンテカビル3用量およびラミブジン100mgによる用量相関試験におけるHBV DNA変化量

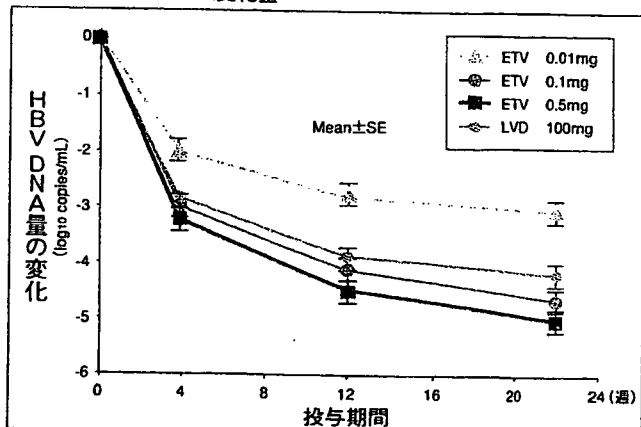


図3 未治療例およびラミブジン不応例に対するエンテカビルに投与によるHBV DNA変化量

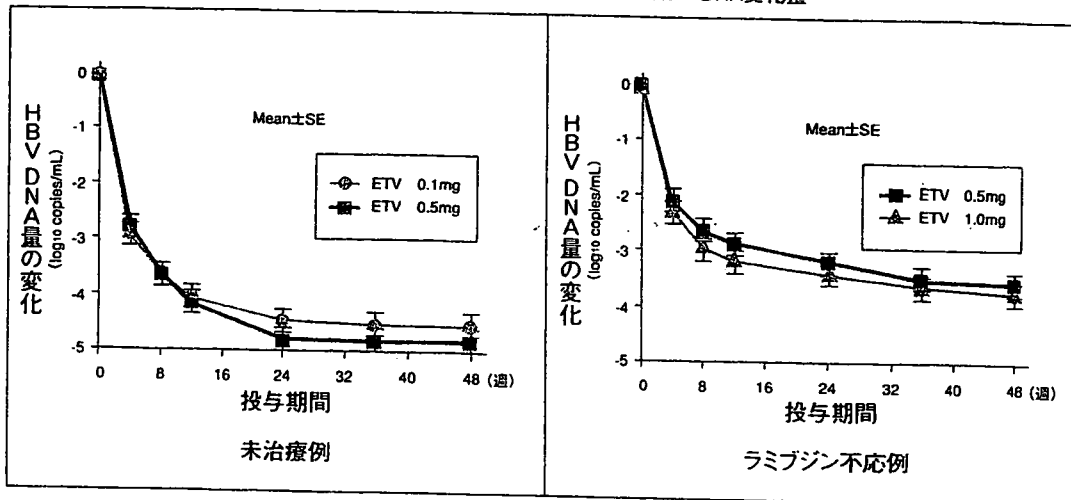
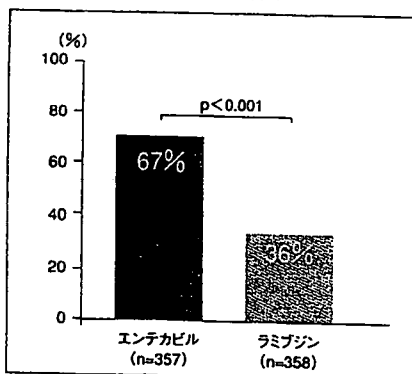


図4 HBe抗原陽性例に対するエンテカビル、ラミブジン比較試験におけるHBV DNA陰性化率



おわりに

これまでIFN、ラミブジンおよびアデホビルが保険適用剤であったが、2006年9月よりエンテカビルが保険適用となり、B型慢性肝炎に対する抗ウイルス治療も新しい局面を迎えた。B型はC型に比し治療対象の選択がより重要で、それぞれの対象に対する適切な治療方法の選択と的確な治療の遂行が肝不全や発癌を防止し、予後の改善に寄与すると考えられる。

参考文献

- 1) 加藤道夫 他. HBVマーカーと発癌リスクよりみたHBVキャリアのステージ分類—適切な抗ウイルス治療の選択に向けて—. 肝臓 2004;45(11):581-588.
- 2) Keefe EB, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: An update. Clin Gastroen Hepatol 2006;4:in press.
- 3) 西口修平. IFN治療. 矢野右人監修. コンセンサス肝疾患2002—診断・治療と病態“B型肝炎治療”. 東京:日本メディカルセンター 2002;71-77.
- 4) Kato M, et al. Changes in virus loads and precore mutations in chronic hepatitis B patients treated with 4 weeks of daily interferon alpha-2a therapy. Hepatol Res 2004;28:73-78.
- 5) Wong DK, et al. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B: A meta-analysis. Ann Intern Med 1993;119(4):312-323.
- 6) Lau GK, et al. Peginterferon alpha-2a, lamivudine and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. N Engl J Med 2005;352(26):2682-2695.
- 7) Liaw YF, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. N Engl J Med 2004;351(15):1521-1531.
- 8) Matsumoto A, et al. Efficacy of lamivudine for preventing hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: A multicenter retrospective study of 2795 patients. Hepatol Res 2005;32(3):173-184.
- 9) 佐田通夫, Entecavir Study Group. 新規抗ウイルス薬EntecavirのB型慢性肝炎患者に対する国内臨床第2相試験総括. 肝臓 2006; 47 suppl (2): A336.
- 10) Chang TT, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. N Engl J Med 2006;354(10):1001-1010.
- 11) Sherman M, et al. Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B. Gastroenterology 2006;130(7):2039-2049.
- 12) Marcellin P, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. N Engl J Med 2003; 348(9):808-816.
- 13) Marcellin P, et al. Increasing serologic, virologic and biochemical response over time to adefovir dipivoxil (ADV) 10mg in HBeAg+ chronic hepatitis B (CHB) patients (abstr). J Hepatol 2005;42:31.
- 14) Hadziyannis S, et al. Long-term adefovir dipivoxil treatment induces regression of liver fibrosis in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B: results after 5 years of therapy (abstr). Hepatology 2005;42:754A.
- 15) Angus P, et al. Resistance to adefovir dipivoxil therapy associated with the selection of a novel mutation in the HBV polymerase. Gastroenterology 2003; 125(2): 292-297.
- 16) van Bommel F, et al. Tenofovir for patients with lamivudine-resistant hepatitis B virus (HBV) infection and high HBV DNA level during adefovir therapy. Hepatology 2006; 44(2): 318-325.

<原 著>

肝細胞癌の年代別発生傾向

矢倉 道泰* 田中 晃久 井利 雅信 上司 裕史

要旨：1986 から 2005 年までに当院で経験した初発肝細胞癌 655 例を対象として成因、発癌年齢、背景肝組織の推移を 1 期 (1986-90 年)、2 期 (1991-95 年)、3 期 (1996-2000 年)、4 期 (2001-05 年) の各時期に分けて検討した。成因別では B 型が減り、C 型はやや増加、アルコール、原因不明は横ばいである。発癌年齢は全体で年々高齢化し、B 型はほぼ同じだが C 型、アルコール、原因不明は高齢化している。女性の占める割合は徐々に増えている。非癌部の組織では慢性肝炎の占める割合が年々高くなっている。糖尿病は発癌年齢を有意に低め、高血圧は有意に高める。以上より従来の肝発癌の危険因子が変化し、ますます高齢化して慢性肝炎と女性の占める率が高くなり発癌に高齢化という因子が強く関わるようになってきたと推測された。

索引用語：肝細胞癌 HBV HCV 慢性肝炎 疫学

はじめに

わが国の肝細胞癌 (HCC) の原因の大部分は C 型肝炎ウイルス (HCV)、B 型肝炎ウイルス (HBV) の持続感染によるものであり、その発生は依然として増加傾向にある^{1)~9)}。また最近、非 B 非 C の肝細胞癌も増え糖尿病、肥満などの生活習慣病との関連が示唆されている¹⁰⁾。これまで発癌は肝炎ウイルスの持続感染による慢性炎症もしくは慢性炎症の結果としての肝硬変の存在が重要な働きをしていると考えられていたが¹¹⁾最近、肝疾患患者全体の高齢化に伴い発癌の様相にも変化が生じているのではないかと印象をもったので今回、年次推移の特徴を検討した。

対象と方法

1986~2005 年に当院で経験した初発 HCC 655 例を対象として成因、発癌年齢、背景肝組織の推移を 1 期 (1986~90 年, 152 例)、2 期 (1991~95 年, 143 例)、3 期 (1996~2000 年, 169 例)、4 期 (2001~05 年, 191 例) の各時期に分けて検討した。HBs 抗原陽性を B 型、HCV 抗体陽性を C 型、日本酒換算一日平均 3 合 10 年以上の飲酒歴を有し HBs 抗原、HCV 抗体陰性を AL、その他を UN とした。背景肝組織は HCC 診断前 5 年以内の生検または HCC 診断後 5 年以内の剖検により 317 例が検討可能

であった。高血圧、糖尿病の診断はそれぞれの治療薬を内服している例とした。

統計解析：すべてのデータは mean ± SD で表した。比率の比較は χ^2 -test で、その他の群間の比較は Wilcoxon signed-rank test で行い $p < 0.05$ を統計学的有意とした。

結 果

(1) 成因別頻度の推移 (Table 1)

B 型は年々減少し、C 型は増加している。AL、UN は横ばいである。

(2) 成因別発癌年齢の推移 (Table 2)

B 型の発癌年齢はほぼ同じだが C 型、UN 型は高齢化している。

(3) 男女別発癌年齢の推移 (Table 3)

男女とも発癌は年々高齢化している。

(4) B 型、C 型肝炎の年齢分布の推移 (Table 4)

B 型肝炎では年齢分布はほぼ横ばいで 50~60 歳代が多い。C 型肝炎は高齢化し 71 歳以上が増加している。

(5) 男女比の推移 (Table 5)

男女比は 4.8, 3.0, 2.4, 1.4 と年々女性の占める割合が高くなっている。

(6) 背景肝組織 (Table 6, 7)

肝癌診断前 5 年以内の生検または肝癌診断後 5 年以内の剖検により背景肝組織を確認できた 317 例を検討した。

①背景肝組織が慢性肝炎の割合は 20.3%, 23%, 33%, 33.3% と年々増え、しかも男女比は 6.5, 4.7, 4.3, 2

独立行政法人国立病院機構東京病院消化器科

*Corresponding author: yagura@tokyo.hosp.go.jp

<受付日 2007 年 6 月 18 日> <採択日 2007 年 10 月 3 日>

Table 1 Distributions of etiologic factors in each term

| | B (%) | C (%) | AL (%) | UN (%) |
|----------------------|------------------|-------------------|--------|--------|
| 1 st term | 26.3 | 48.7 | 6.6 | 2.6 |
| 2 nd term | 12.6 | 76.9 | 4.2 | 2.1 |
| 3 rd term | 10.1 | 75.7 | 7.7 | 1.2 |
| 4 th term | 8.4 [†] | 82.7 [†] | 5.2 | 2.6 |

[†]p < 0.01, compared to 1st term

Abbreviations: B, HBV; C, HCV; AL, alcohol; UN, unknown

Table 2 Changes of the average age of hepatocellular carcinoma development in each etiologic factor

| | B | C | AL | UN |
|----------------------|---------|---------|--------|---------------------|
| 1 st term | 59 ± 10 | 63 ± 8 | 60 ± 5 | 69 ± 6 |
| 2 nd term | 64 ± 10 | 67 ± 8 | 55 ± 1 | 57 ± 5 |
| 3 rd term | 57 ± 8 | 69 ± 7 | 65 ± 4 | 69 ± 8 |
| 4 th term | 58 ± 10 | 71 ± 8* | 68 ± 9 | 72 ± 4 [§] |

age: yrs. ± SD

*p < 0.001, compared to 1st term, 2nd term, 3rd term

[§]p < 0.05, compared to 2nd term

Table 3 Changes of the average age of hepatocellular carcinoma development in male and female

| | all cases | male | female | p |
|----------------------|-----------|----------------------|---------------------|--------|
| 1 st term | 62 ± 9 | 63 ± 8 | 60 ± 10 | N.P |
| 2 nd term | 65 ± 9 | 64 ± 8 | 68 ± 8 [†] | < 0.05 |
| 3 rd term | 67 ± 8 | 65 ± 8 | 69 ± 6 | < 0.01 |
| 4 th term | 69 ± 9* | 68 ± 9* [§] | 72 ± 8* | < 0.01 |

age: yrs. ± SD

*p < 0.001, compared to 1st term, 2nd term, 3rd term in all cases, to 1st term, 2nd term in male, to 1st term in female

[§]p < 0.05, compared to 3rd term

[†]p < 0.01, compared to 3rd term, 4th term

Table 4 Changes of age distribution in cases with HBV and HCV related HCC in each term

| | < 41y | | 41-50y | | 51-60y | | 61-70y | | 71y < | |
|----------------------|---------|---------|----------|---------|----------|------------------------|----------|------------------------|----------|----------------------|
| | B (%) | C (%) | B (%) | C (%) | B (%) | C (%) | B (%) | C (%) | B (%) | C (%) |
| 1 st term | 1 (2.5) | 0 | 6 (15) | 2 (2.6) | 12 (30) | 30 (39.5)*, ** | 16 (40) | 27 (35.5)* | 5 (12.5) | 17 (22.3) |
| 2 nd term | 1 (5.6) | 1 (0.1) | 0 | 3 (2.6) | 3 (16.7) | 24 (20.9) [§] | 9 (50) | 61 (53)** | 5 (27.8) | 26 (22.6) |
| 3 rd term | 1 (6.3) | 0 | 2 (12.5) | 1 (0.1) | 6 (37.5) | 21 (15.8) | 4 (12.5) | 71 (53.4) [§] | 3 (18.8) | 40 (30) [†] |
| 4 th term | 1 (5.9) | 0 | 2 (11.8) | 5 (2.7) | 5 (29.4) | 16 (8.6) | 7 (41.2) | 62 (33.3) | 2 (11.8) | 103 (55.3)** |

C: *p < 0.001, **p < 0.0001, [§]p < 0.05, compared to 4th term in 51-60y. *p < 0.001, compared to 2nd, 3rd term, **p < 0.0001,

[§]p < 0.05, compared to 4th term, in 61-70y. **p < 0.001, compared to 1st term, 2nd term, [†]p < 0.01, compared to 4th term in 71y <

Table 5 Changes of gender distribution of hepatocellular carcinoma development in each term

| | male | female | male/female |
|----------------------|------|--------|------------------|
| 1 st term | 126 | 26 | 4.8* |
| 2 nd term | 107 | 36 | 3.0 [†] |
| 3 rd term | 119 | 50 | 2.4 [§] |
| 4 th term | 113 | 78 | 1.4 |

*p < 0.001, [†]p < 0.01, [§]p < 0.05, compared to 4th term in male/female

と年々女性の割合が多くなっているが有意差はなかった。背景肝組織が慢性肝炎からの発癌も年々高齢化している。

②組織診断+臨床的慢性肝炎

上記の組織を確認できたのは655例中317例と全体の過半数にも満たないので症例にbiasがかかっている可能性がありICG20%以下, PLT15万以上, PT>90%, 食道静脈瘤F0のうち3項目以上を有する例を臨床的に慢性肝炎とした。組織診断に臨床的診断を加えた619

Table 6 Changes of frequency and gender distribution in cases with histologically chronic hepatitis in the noncarcinomatous part of the liver

| | CH/all cases | male/female (ratio) | age |
|----------------------|---------------|---------------------|-------------------------|
| 1 st term | 15/74 (20.3%) | 13/2 (6.5) | 62.5 ± 9.4** |
| 2 nd term | 17/74 (23%) | 14/3 (4.7) | 64.0 ± 9.7* |
| 3 rd term | 32/97 (33%) | 26/6 (4.3) | 68.7 ± 8.9 [§] |
| 4 th term | 24/72 (33.3%) | 16/8 (2) | 68.8 ± 8.7 |

CH, chronic hepatitis

p < 0.0001, *p < 0.001, [§]p < 0.05, compared to 4th termTable 7** Changes of frequency and gender distribution in cases with histologically and clinically chronic hepatitis

| | CH/all cases | male/female (ratio) | age |
|----------------------|----------------|-----------------------|---------------------|
| 1 st term | 27/142 (19%) | 24/3 (8) [§] | 61 ± 10* |
| 2 nd term | 28/132 (21.2%) | 22/6 (3.7) | 65 ± 9 [†] |
| 3 rd term | 41/159 (25.7%) | 31/10 (3.1) | 68 ± 8 |
| 4 th term | 53/186 (28.5%) | 37/16 (2.3) | 69 ± 8 |

CH, chronic hepatitis,

[§]p < 0.05, compared to 4th term*p < 0.001, [†]p < 0.01, compared to 4th term

例で検討した結果は組織的診断例のみと同じで慢性肝炎の占める割合は19%, 21.2%, 25.7%, 28.5%と年々高くなっているが有意差はなかった。男女比は8, 3.7, 3.1, 2.3と年々女性の占める割合が多くなっている。発癌年齢も年々高齢化している。

(7) 糖尿病合併の有無別発癌年齢の比較 (Table 8)

①全例の比較：糖尿病合併106例の平均年齢は64 ± 8歳で糖尿病を合併しない549例の平均年齢66 ± 9歳より有意に発癌年齢が低かった。

②各時期別に比較すると3期のみ有意差が認められた(糖尿病合併有り64 ± 7歳 vs. 無し67 ± 8歳)。

(8) 高血圧合併の有無別発癌年齢の比較 (Table 9)

①全例の比較：高血圧合併100例の平均年齢は69 ± 7歳で合併しない555例の平均年齢66 ± 9歳より有意に発癌年齢が高かった。

②各時期別に比較するといずれの時期でも高血圧合併例のほうが発癌年齢は高かったが有意差はみられなかった。

(9) UN 群について

UN 群14例の特徴をまとめると年齢は50~78歳(平均67 ± 8歳, 男7例女7例), 輸血歴は1例に認めた。

7例がDM, 高血圧, 高脂血症のいずれかを合併(DM 5例, 高血圧5例, 高脂血症1例)し, 6例では2つを合併症していた。BMI15~32.2(平均28 ± 9), その分布は18.5以下の低体重が1例, 18.5~25の普通体重が4例, 25~30のやや肥満が5例, 30~35の軽度肥満が1例でUN 群全体では明らかな肥満傾向は認めない。背景肝は慢性肝炎4例, 肝硬変8例, 正常肝1例。肝癌発見のきっかけは肝機能異常の経過観察中7例, 他疾患で入院中4例, 食思不振, 黒色便, 黄疸, 腹部膨満感などの自覚症状で紹介が3例である。

考 察

HCCの発癌リスクはこれまでいくつか報告されていてC型に関しては肝硬変, 男性, 高齢者, アルコール摂取量が1日50g以上, 感染時年齢が高齢, HIVとの重複感染, 糖尿病ないし肥満の合併, HCV1b型, AFP高値が^{12)~15)}, HBV関連肝硬変では診断時年齢, ICGが独立した因子である¹⁵⁾。いずれも肝硬変が共通した発癌のリスクである。最近, 発癌年齢の高齢化とともに慢性肝炎や肝機能が軽度異常例から発癌する例が増えている印象をもったので今回, 他の要因も合わせて発

Table 8 Comparison of the average age of hepatocellular carcinoma development between the cases with and without diabetes mellitus in each term

| | With diabetes mellitus | | Without diabetes mellitus | | P |
|----------------------|------------------------|-----------|---------------------------|-----------|--------|
| | n (%) | age (yrs) | n (%) | age (yrs) | |
| Total | 106 (16.2) | 64 ± 8 | 549 (83.8) | 66 ± 9 | < 0.05 |
| 1 st term | 20 (13.2) | 62 ± 8 | 132 (86.8) | 62 ± 9 | N.S |
| 2 nd term | 24 (16.8) | 62 ± 7 | 119 (83.2) | 65 ± 9 | N.S |
| 3 rd term | 31 (18.3) | 64 ± 7 | 138 (81.7) | 67 ± 8 | < 0.05 |
| 4 th term | 31 (16.2) | 66 ± 10 | 160 (83.4) | 70 ± 9 | N.S |

Abbreviation: DM, diabetes mellitus

Table 9 Comparison of the average age of hepatocellular carcinoma development between the cases with and without hypertension

| | With hypertension | | Without hypertension | | P |
|----------------------|-------------------|-----------|----------------------|-----------|--------|
| | n (%) | age (yrs) | n (%) | age (yrs) | |
| Total | 100 (15.3) | 69 ± 7 | 555 (84.7) | 66 ± 9 | < 0.01 |
| 1 st term | 13 (8.6) | 66 ± 6 | 139 (91.4) | 62 ± 9 | N.S |
| 2 nd term | 25 (17.5) | 66 ± 7 | 118 (82.5) | 65 ± 9 | N.S |
| 3 rd term | 27 (16.0) | 68 ± 7 | 142 (84.0) | 67 ± 8 | N.S |
| 4 th term | 35 (18.3) | 71 ± 5 | 156 (81.7) | 70 ± 9 | N.S |

Abbreviation: HT, hypertension

癌における年代別推移を検討した。

成因別頻度では B 型が減り、C 型は増加、AL、UN は横ばいである。B 型、C 型では輸血のスクリーニングや使い捨て医療器具の普及により、また B 型ではワクチンによる母子間感染予防により新たな感染者は激減しているが、C 型では高齢化により慢性肝炎からの発癌が増えてきたためと考えられる。近年、UN が増加しているとの報告が多くみられるようになり、そのリスクとして肥満、高脂血症、糖尿病などのメタボリック症候群との関係が示唆されている¹⁰⁾。糖尿病それ自体、C 型肝炎やアルコール性肝硬変のような慢性肝疾患がなくとも肝発癌のリスクを優位に高めるとい報告がある¹⁶⁾。本研究の UN 群 14 例の検討では年齢は C とほぼ同じで B や AL に比べて高齢である。糖尿病、高血圧、高脂血症のいずれかの合併は半数のみで BMI もやや肥満が 5 例、軽度肥満が 1 例にすぎず、高齢以外に明らかな特徴は見出せなかった。

男女比は 1 期が 4.8 であったのが 4 期では 1.4 と女性の占める割合は年々高くなっている。肝発癌は男性の方が 2~4 倍リスクが高いことが報告されている^{17)~19)}。これは飲酒、タバコなどの発癌に係るライフスタ

イルもあるが²⁰⁾²¹⁾、性ホルモンの差も関係している^{22)~25)}。にもかかわらず近年、女性の割合が増加しているのは女性患者の高齢化も関係していると思われる。

一般に高齢者は若年者に比べて免疫能の低下がみられ、癌細胞の apoptosis による発癌抑制が低下するために発癌しやすいと推測されるが、HCC でも全体で発癌年齢は年々高齢化している。B 型はほぼ同じだが C 型、AL、UN が高齢化している。インターフェロン (IFN) 投与による肝線維化の抑制や UDCA や SNMC などの肝保護剤による ALT 値コントロールにより線維化の進行が抑制されたためなどの可能性が考えられるが、本研究の IFN 投与例は 1 期が 3 例 (2%)、男 1 例女 2 例、2 期が 12 例 (8.4%)、男 7 例女 5 例、3 期が 34 例 (20.1%)、男 24 例女 10 例、4 期が 25 例 (13.1%)、男 13 例女 12 例と必ずしも多いわけではなく、しかも投与例は男性の方が多い。また AL、UN でも高齢化していることから、わが国の平均寿命が延びたことと関係しているかもしれない。

組織的に慢性肝炎例の占める割合は 1 期 20.3% から 4 期 33.3% へと高くなっている。日本肝癌研究会追跡調査報告書の統計でも 86 年から 2 年ごとの集計では切除

標本の非癌部が肝硬変の割合は 53.5%, 68.3%, 65.8%, 61.7%, 53.3%, 53.8%, 53.8%, 49%, 44% と徐々に減少傾向にあることがわかる^{1)~9)}. 発癌の高齢化と合わせて考えると慢性肝炎例でも高齢という要素が加わって発癌しやすくなったものと推測される. HCV 感染者では組織的に肝硬変でなくとも発癌することが報告されている^{26)~28)}.

糖尿病と肝発癌の関係では, C 型肝炎では糖尿病を有する例は有さない例よりも有意に発癌しやすく約 1.5~4 倍の相対危険率を有する²⁹⁾. 今回の検討では高血圧は発癌年齢を有意に上げていたが, これは内服している降圧剤の抗線維化作用によるものかもしれない. これまで高血圧と肝発癌の関係についての報告はみられない. 今後, さらに追跡調査が必要である.

以上より, 肝発癌の年次推移の特徴を検討した結果, 発癌は年々高齢化しており, 組織的にも肝硬変からの発癌は減少し慢性肝炎の状態から発癌する傾向が増えつつある. これはこれまでの発癌因子に高齢という要素が強く加わってきたものと推測される. 今後もこの傾向は強まるものと思われ, 高齢者では慢性肝炎や肝機能が良好でも発癌する可能性があり注意深い経過観察が必要である.

結 語

1986~2005 年に当院で経験した初発 HCC 655 例を対象として 5 年ごとの 4 期に分けて検討した結果,

- (1) 成因別では B 型が減り, C 型は増加, AL, UN は横ばいである.
- (2) 全体で発癌年齢は年々高齢化している. B 型はほぼ同じだが C 型, UN が高齢化している.
- (3) 女性の占める割合は徐々に増えている.
- (4) 慢性肝炎の占める割合は増加傾向にある.
- (5) 糖尿病は発癌年齢を有意に低め, 高血圧は有意に高めている.

文 献

- 1) 日本肝癌研究会. 第 9 回全国原発性肝癌追跡調査報告 (1986-1987)
- 2) 日本肝癌研究会. 第 10 回全国原発性肝癌追跡調査報告 (1988-1989)
- 3) 日本肝癌研究会. 第 11 回全国原発性肝癌追跡調査報告 (1990-1991)
- 4) 日本肝癌研究会. 第 12 回全国原発性肝癌追跡調査報告 (1992-1993)

- 5) 日本肝癌研究会. 第 13 回全国原発性肝癌追跡調査報告 (1994-1995)
- 6) 日本肝癌研究会. 第 14 回全国原発性肝癌追跡調査報告 (1996-1997)
- 7) 日本肝癌研究会. 第 15 回全国原発性肝癌追跡調査報告 (1998-1999)
- 8) 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)
- 9) 日本肝癌研究会. 第 17 回全国原発性肝癌追跡調査報告 (2002-2003)
- 10) 第 42 回日本肝癌研究会抄録集 2006: Suppl. 138-141
- 11) Gentilini P, Melani L, Riccardi D, et al. Hepatocellular carcinoma and viral cirrhosis. *Hepatology* 1994; 20: 764-765
- 12) Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997; 349: 825-832
- 13) Seeff LB. The natural history of hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36 (5 Suppl 1): S35-46
- 14) Bruno S, Silini E, Crosignani A, et al. C virus genotype and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* 1997; 25: 754-758
- 15) Ikeda K, Saitoh S, Koida S, et al. A multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinogenesis: a prospective observation of 795 patients with viral and alcoholic cirrhosis. *Hepatology* 1993; 18: 47-53
- 16) El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 126: 460-468
- 17) Chen CJ, Yu MW, Liaw YF. Epidemiological characteristics and risk factors of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatology* 1997; 12: S294-308
- 18) Yu MW, Chen CJ. Hepatitis B and C viruses in the development of hepatocellular carcinoma. *Crit Rev Oncol Haematol* 1994; 17: 71-91
- 19) El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Eng J Med* 1999; 340: 745-750
- 20) Yu MC, Tong MJ, Govindarajan S, et al. Nonviral risk factors for hepatocellular carcinoma in a low-risk population, the Non-Asians of Los Angeles County, California. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83:

- 1820—1826
- 21) Yu MW, Hsu FC, Sheen IS, et al. Prospective study of hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis in asymptomatic chronic hepatitis B virus carriers. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 1039—1047
- 22) Yu MW, Chang HC, Chang SC, et al. Role of reproductive factors in hepatocellular carcinoma: impact on hepatitis B- and C- related risk. *Hepatology* 2003; 38: 1393—1400
- 23) Dohmen K, Shigematsu H, Irie K, et al. Longer survival in females than male with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatology* 2003; 8: 267—272
- 24) Nagasue N, Kohno H, Chang Y-C, et al. Androgen and estrogen receptors i hepatocellular carcinoma and the surrounding liver in women. *Cancer* 1989; 63: 112—116
- 25) Tanaka K, Sakai H, Hashizume M, et al. Serum testosterone:estradiol ratio and the development of hepatocellular carcinoma among male cirrhotic patients. *Cancer Res* 2000; 60: 5106—5110
- 26) Diamantis ID, McGandy CE, Chen T, et al. Detection of hepatitis B and C viruses in liver tissue with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1994; 20: 405—409
- 27) Herr W, Gerken G, Poralla T, et al. Hepatitis C virus associated primary hepatocellular carcinoma in a noncirrhotic liver. *Clin Invest* 1993; 71: 49—53
- 28) Amany ER, Kay Savage, Satyajit B, et al. HCV-associated hepatocellular carcinoma without cirrhosis. *J Hepatology* 1996; 24: 277—285
- 29) Strickler HD, Wylie-Rosett J, Rohan T, et al. The relation of type 2 diabetes and cancer. *Diabetes Technol Ther* 2001; 3: 263—274

Chronological analysis for the hepatocellular carcinoma development

Michiyasu Yagura*, Akihisa Tanaka, Masanobu Iri, Hiroshi Kamitsukasa

We chronologically analyzed the hepatocellular carcinoma cases during 1885 to 2005 every five years, i.e. 1st. term (1986~90), 2nd. term (1991~95), 3rd. term (1996~2000), 4th. Term (2001~05), respectively. HBV group has slightly decreased, HCV group has slightly increased and alcoholic group whose ethanol consumption is over 80g per day for more than 10 years and UN group in which HBV, HCV and AL group were excluded has remained unchanged in frequency, respectively. Female's percentage of HCC development has increased. The age of HCC development has been getting older year by year, except for HBV group which has remained unchanged. The percentage of chronic hepatitis in noncarcinomatous part of the liver has increased. The age of HCC development is significantly lower in patients with DM, on the other hand significantly higher in patients with hypertension. The above results suggest that we must pay attention to HCC development even in case of histologically or clinically chronic hepatitis in the elderly patients.

Key words: hepatocellular carcinoma HBV HCV chronic hepatitis epidemiology
Kanzo 2007; 48: 598—603

Department of Gastroenterology, National Hospital Organization, Tokyo Hospital

*Corresponding author: yagura@tokyo.hosp.go.jp