

INTERCEPTING RADIOTHERAPY USING A REAL-TIME TUMOR-TRACKING RADIOTHERAPY SYSTEM FOR HIGHLY SELECTED PATIENTS WITH HEPATOCELLULAR CARCINOMA UNRESECTABLE WITH OTHER MODALITIES

HIROSHI TAGUCHI, M.D.,* YUSUKE SAKUHARA, M.D.,* SHUHEI HIGE, M.D.,[†] KEI KITAMURA, M.D.,*
YASUHIRO OSAKA, M.D.,* DAISUKE ABO, M.D.,* DAICHI UCHIDA, M.D.,* AKIHIRO SAWADA, M.D.,*
TOSHIYA KAMIYAMA, M.D.,[†] TADASHI SHIMIZU, M.D.,* HIROKI SHIRATO, M.D.,*
AND KAZUO MIYASAKA, M.D.*

Departments of *Radiology, [†]Gastroenterology, and [†]General Surgery, Hokkaido University School of Medicine, Sapporo, Japan

Purpose: To assess the clinical outcome of intercepting radiotherapy, in which radiotherapy is delivered only when a tumor in motion enters a target area, using a real-time tumor-tracking radiotherapy (RTRT) system for patients with hepatocellular carcinoma who were untreatable with other modalities because the tumors were adjacent to crucial organs or located too deep beneath the skin surface.

Methods and Materials: Eighteen tumors, with a mean diameter of 36 mm, were studied in 15 patients. All tumors were treated on a hypofractionated schedule with a tight margin for setup and organ motion using a 2.0-mm fiducial marker in the liver and the RTRT system. The most commonly used dose of radiotherapy was 48 Gy in 8 fractions. Sixteen lesions were treated with a BED₁₀ of 60 Gy or more (median, 76.8 Gy).

Results: With a mean follow-up period of 20 months (range, 3-57 months), the overall survival rate was 39% at 2 years after RTRT. The 2-year local control rate was 83% for initial RTRT but was 92% after allowance for reirradiation using RTRT, with a Grade 3 transient gastric ulcer in 1 patient and Grade 3 transient increases of aspartate amino transaminase in 2 patients.

Conclusions: Intercepting radiotherapy using RTRT provided effective focal high doses to liver tumors. Because the fiducial markers for RTRT need not be implanted into the tumor itself, RTRT can be applied to hepatocellular carcinoma in patients who are not candidates for other surgical or nonsurgical treatments. © 2007 Elsevier Inc.

Radiotherapy, Liver, Hepatocellular carcinoma, Real-time tumor-tracking radiotherapy.

INTRODUCTION

There are a number of nonsurgical local treatment techniques for the ablation of hepatocellular carcinoma (HCC), including radiofrequency ablation (RFA), percutaneous ethanol injection (PEI), and cryosurgery (1). These techniques require direct insertion of a needle or probe into the tumor mass. However, with HCC at deep locations, such as the top of the dome, near the inferior vena cava, or near the main portal vein, a needle or probe often cannot be inserted at the proper position. Transarterial embolization (TAE) is applicable only when one can identify the feeding artery, which is often difficult (2).

Radiotherapy has been a palliative treatment for patients with unresectable advanced HCC, but conventional radiotherapy is limited by the liver's low tolerance to large volumes of irradiation (3). Both focal radiotherapy using narrow-beam X-ray and particle therapy are expected to be

useful for reducing radiation-induced liver damage (RILD) (4). When the tumor is close to the gastrointestinal (GI) tract, radiation-induced GI ulcer is a dreadful complication (5). Moreover, it is hard to increase the dose to the HCC when the tumor is in that position, owing to the large respiratory movement of the liver. In particle therapy, such as proton and carbon ion treatment, respiratory gating systems have been used to reduce the volume of normal tissue in the irradiated volume. As a result, the dose to the GI tract might be reduced in the particle therapy (6, 7).

In 1999 we began using a real-time tumor-tracking radiotherapy (RTRT) system to increase the accuracy of the nonsurgical treatment of tumors in motion (8). This has made intercepting radiotherapy possible for tumors in motion, whereby the tumor is irradiated only when it enters a target area, with a certain amount of permitted dislocation. After developing a technique to percutaneously insert a 2.0-mm gold

Reprint requests to: Hiroshi Taguchi, M.D., Department of Radiology, Hokkaido University Hospital, North-15 West-7, Sapporo 060-8638, Japan. Tel: (+81) 11-706-5975; Fax: (+81) 11-706-7876; E-mail: thiroshi@radi.med.hokudai.ac.jp

Supported by Grants-in-Aid from the Ministry of Education, Culture, Sports, and Technology in Japan (No. 18209039, No. 17016002).
Conflict of interest: none.

Received Oct 30, 2006, and in revised form Feb 27, 2007.
Accepted for publication March 2, 2007.

fiducial marker into the liver and to confirm its localization stability (9), we suggested that intercepting radiotherapy using RTRT can be a radical radiotherapy for primary HCC (10). Because the fiducial marker does not need to be inserted directly into the tumor when RTRT is used, this method is applicable to more patients than is the case with percutaneous focal ablation techniques, such as RFA and cryosurgery. However, we have restricted the indication of RTRT to patients who were not eligible for other nonsurgical treatment techniques. In the present study, the outcomes of patients treated with the RTRT technique in the last 5 years were retrospectively analyzed to determine its proper indications for HCC.

METHODS AND MATERIALS

The focus of this study was on primary HCC diagnosed by dynamic computed tomography (CT) with the aid of serum tumor marker, according to the noninvasive Barcelona criteria (11). Patients were candidates if they were not eligible for any other treatment, such as surgery, RFA, PEI, and TAE. They were required to be 80 years old or younger and to have a Karnofsky performance status of 70% or more, as well as a liver function equivalent to Class A or B in the Child classification. Patients were excluded if they had uncontrolled ascites, obstructive jaundice, active gastrointestinal bleeding, or a tendency to bleed. Patients who had tumor thrombosis of the portal vein or extrahepatic active metastatic disease on imaging examination were also excluded.

Multidetector CT was taken with a breath hold at the end of the expiratory phase of normal breathing. The slice thickness and interval were 2 mm. Gross tumor volume (GTV) was chosen to be compatible with the enhanced area in the early arterial phase of dynamic CT. Clinical target volume (CTV) was GTV plus a 5-mm margin three-dimensionally; thus the CTV diameter was 10 mm larger than the GTV. Planning target volume (PTV) was CTV plus a 5-mm margin three-dimensionally in principle. Modification of the PTV margin from 5 to 10 mm was allowed for the craniocaudal direction when no critical organs, such as the duodenum, were close to the edge of the PTV.

Dose-volume constraints were made for liver, lung, and GI tract according to previous reports and to our own preliminary studies. The maximum tolerable dose (MTD) to the liver adopted in this study was 30 Gy, using a 2-Gy daily dose for total liver volume (12). The biologic effective dose with an α/β ratio of 2 (BED_2) of the MTD was 60 Gy. The volume of liver that could receive 40 Gy in 20 fractions was assumed to be 30% of the whole liver in a dose-volume histogram. Alteration of dose fractionation was allowed to reduce the daily dose to the GI tract. The MTD of the GI tract was 40 Gy in 20 fractions, or BED_2 of 80 Gy. Based on these considerations, the total doses and fractionation schedules are listed in the study protocol as guidelines (Table 1). For example, if the tumor is >5 cm and the edge of the organ at risks is less than 1 cm, only 48 Gy in 8 fractions can be used. If the tumor is less than 3 cm and the edge of the GTV is 3 cm or more distant from the organ at risks, 20 Gy in one session or some other schedule can be used. This schema was developed to allow clinical staff members to select schedules based on the preliminary results of dose-volume statistics. Because of the insufficient data on the MTD, several dose schedules were allowed to be chosen.

Megavoltage X-rays (6, 10 MV) from a linear accelerator with five to seven single isocenter, non-coplanar ports were used. The dose was prescribed at the isocenter, giving 80% of the isocentric

dose to cover PTV. A round, 2-mm gold marker was implanted near the tumor, within 3 cm from the isocenter of the GTV in principle. The reliability of the inserted marker as the GTV surrogate has already been reported (9). In short, the relationship between the gravity center of the liver and the marker was reproducible in the sequential CT examination for more than 1 month. Two sets of fluoroscopic cameras in the treatment room were used for the real-time recognition of the marker every 0.033 s during the delivery of the therapeutic beam. The therapeutic beam was gated to irradiate the tumor only when the marker was within 2.0 mm of the planned coordinates in lateral, anteroposterior, and craniocaudal directions.

The patients were followed up with a physical examination, blood collection, and either CT or magnetic resonance imaging every 3 months for 1 year and every 4–6 months thereafter by radiation oncologists with the help of hepatologists.

The Kaplan-Meier method was used to calculate the overall survival, local control, and intrahepatic control rates, in which any new lesions were counted as a failure. Adverse effects were scored according to National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events, version 3.

RESULTS

From 2001 to 2004, 18 lesions of 15 patients were entered into this study. The patients were aged 54–73 years (median, 57 years). Hepatic function before radiotherapy was classified as Child class A, B, and C in 12, 3, and 0 patients, respectively. Five patients suffered from hepatitis B virus, 9 from hepatitis C virus, and 1 from alcoholic hepatitis. Tumors were located at the hepatic segments S1, S2, S6, S7, and S8 according to the Couinaud classification (13) in 3, 4, 3, 1, and 7 patients, respectively. The tumor diameter ranged from 15 to 52 mm (mean, 36 mm; standard deviation, 14 mm).

The reasons for RTRT were as follows: too close to the portal vein or inferior vena cava for other treatments, such as RFA or PEI, in 4 patients; located at the hepatic dome (S8) and far from other treatments in 3 patients; residual disease after other treatment in 2 patients; and coexisting illness in 3 patients.

The prescribed doses and fractionation used in the actual study are shown in Table 1. Various schedules were used according to the size and position of the tumor to restrict the dose to the critical organ. The most common dose in this study was 48 Gy in 8 fractions. The biologic effective dose with an α/β ratio of 10 (BED_{10}) was distributed from 39 to 106 Gy without consideration for cell proliferation. Seventeen lesions were treated with a BED_{10} of ≥ 50 Gy, and 16 lesions were treated with a BED_{10} of ≥ 60 Gy or more (median, 76.8 Gy).

With a mean follow-up period of 20 months (range, 3–57 months), the overall survival rate was 44% (standard error [SE] 14%) at 21 months after RTRT (Fig. 1). Rates of 1- and 2-year actuarial survival after RTRT were 79% and 44%, respectively. The local control rate within the CTV was 83% (SE 11%) at 30 months after RTRT. The intrahepatic control rate was 34% (SE 13%) at 10 months and 17% at 2 years after RTRT (Fig. 1). There were two local failures. One patient with a 20-mm tumor was treated with 48 Gy in 8 fractions in 2 weeks and relapsed at 8 months from the

Table 1. Doses and fractionations used in the intercepting radiotherapy

Dose (Gy)/fraction	n	BED ₂ /BED ₁₀ (Gy)*	Tumor size (GTV) (cm)			Distance from OAR (cm) [†]		
			<3	3-5	>5	<1	1-3	>3
20/1	1	220/60	1	—	—	—	—	1
48/4	1	336/106	—	1	—	—	—	1
40/4	3	240/80	1	1	1	—	1	2
48/8	7	192/76.8	1	5	1	1	4	2
40/8	2	140/60	—	2	—	—	2	—
40/16	1	90/50	—	1	—	—	1	—
Out of protocol	3	37/8, 30/10, 40/20+36/8	—	2	1	2	1	—

Abbreviations: GTV = gross tumor volume; OAR = organ at risk.

Tumor sizes and distances from the organ at risk of the patients treated are shown for each dose/fractionation schedule.

* Biologic equivalent dose, assuming an α/β ratio of 2 and 10 for BED₂ and BED₁₀, respectively.

[†] Minimum distance between the edge of clinical target volume and OAR.

margin of the tumor. The patient was treated by TAE afterward and survived for 21 months. The other patient, with a 15-mm tumor, was treated with 20 Gy in one session and relapsed at 10 months from the inside of the GTV. The latter was treated again with RTRT, and the tumor was controlled for 8 months thereafter. No other patients received transarterial chemoembolization or local ablation in combination with RTRT. In cases in which we allowed reirradiation for the relapsed tumor as a part of the treatment, the local control rate of the radiotherapy was 92% at 30 months. The 2- and 5-year actuarial survival rates after the initial treatment for HCC were 93% and 52%, respectively.

A symptomatic complication due to the insertion of the fiducial marker occurred in 1 patient, who experienced transient bile ductal bleeding and inflammation. An adverse reaction due to radiation was seen in 2 patients. A transient gastric ulcer in a patient with a 50-mm tumor adjacent to the stomach was salvaged by emergency endoscopic treatment (Grade 3 adverse effect), and the patient has been alive with no evidence of disease at 58 months. Radiation pneumonitis

in a patient with a 45-mm tumor at the hepatic dome without the requirement of medication (Grade 1 adverse effect) was observed at 4 months after RTRT. No radiologic change was found in the follow-up CT taken at 20 months after RTRT.

There were no encephalopathy and ascites in the patients without tumor progression. Changes in transaminase levels after RTRT were available in 10 patients and are shown in Fig. 2. Several patients experienced increased transaminase at the subacute phase after RTRT transiently. There was no Grade 4 toxicity of liver function due to radiation, and there were two Grade 3 toxicities of transient elevation of aspartate amino transaminase (elevation at least 5 to 10 times the upper limit of normal).

DISCUSSION

Localized X-ray radiotherapy has been shown to achieve excellent local control rates with lower rates of radiation-induced liver dysfunction compared with conventional radiotherapy (4). Park *et al.* (14) reported a dose-response relationship in the local control rate of primary HCC. More recently, Park *et al.* (15) reported achieving an objective tumor response in 39 of 59 patients (66.1%), with complete response

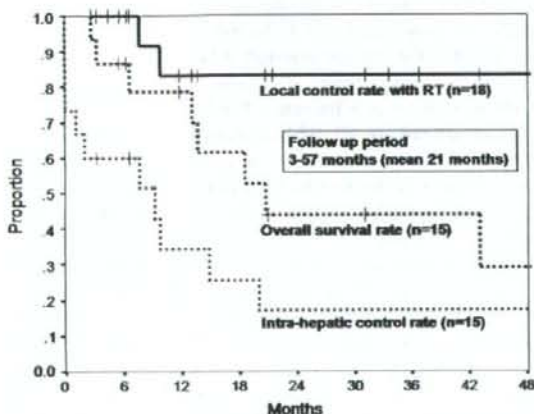


Fig. 1. Kaplan-Meier curves of overall survival and intrahepatic control rates for 15 patients with hepatocellular carcinoma (HCC) and local control rate with reirradiation for 18 HCC in the 15 patients. RT = radiotherapy.

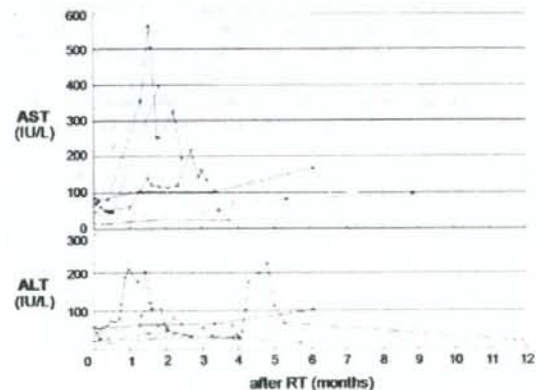


Fig. 2. Changes in transaminases. Alanine amino transaminase (ALT) and aspartate amino transaminase (AST) levels after real-time tumor-tracking radiotherapy (RT) in 10 patients.

in 5 patients and partial response in 34 patients using localized X-ray radiotherapy. The $BED_{10} > 50$ Gy had a significantly better response rate (complete or partial response) of 72.8% compared with 46.7% with $BED_{10} \leq 50$ Gy ($p = 0.0299$). The present study used $BED_{10} > 50$ Gy in 17 of 18 lesions and showed local control rates of 83% after initial RTRT and 92% at 30 months when we included reirradiation with RTRT for the local relapse. Considering the smaller margin for CTV in RTRT compared with that in radiotherapy without a real-time tracking system, we can say that RTRT can accurately treat liver tumors in motion. The dose specification used in the present study was 80–90% at the periphery of the PTV. More accurate dose specification should be used in future studies.

Treatment of HCC by conventional radiotherapy is difficult owing to the adverse hepatic events that may be caused by radiation. Furuse *et al.* (3) observed Grade 3 toxicity in 18 of 46 patients (39.1%) with HCC within 3 months after radiotherapy of 50 Gy in 5 weeks, and Grade 4 toxicity in 11 of 33 patients (33.3%) thereafter, using an arrangement of two or three coplanar beams. Yang *et al.* (5) found hematologic toxicity in 34.6% and hepatobiliary complications in 26% of 153 patients with HCC treated with radiotherapy. Dawson *et al.* (16) carefully estimated the volume effect of the liver from more than 180 patients and found that RILD was not evident in patients with a mean liver dose of < 31 Gy. They estimated that if $< 25\%$ of the normal liver is treated with radiotherapy, then there may be no upper limit on the dose associated with RILD (17). In their estimation, the liver doses associated with a 5% risk of RILD for uniform irradiation of one third, two thirds, and the whole liver were 90, 47, and 39 Gy, respectively, with a daily dose of 2 Gy. This represents a much larger tolerance in the partial irradiation of the liver compared with whole-liver irradiation. We have seen transient elevation of serum transaminases after liver irradiation, but we have not seen any symptomatic RILD. This absence in our series confirms that the liver can tolerate high-dose partial volume irradiation.

Cheng *et al.* (18) found that HCC patients who were hepatitis B virus carriers or had Child-Pugh Class B cirrhosis presented with a significantly greater susceptibility to radiation-induced liver dysfunction after three-dimensional conformal radiotherapy. Considering that Asian patients with HCC usually suffered from viral hepatitis, dose distribution for the liver is crucial to the preservation of hepatic function.

Dawson *et al.* (16) showed that the mean liver doses associated with a 5% risk of classic RILD for primary and metastatic liver cancer are 28 Gy and 32 Gy, respectively, at 2 Gy per fraction. Considering the lower dose tolerance of liver in patients with HCC, RTRT's benefit of reducing irradiation to the normal liver would be more apparent for primary HCC than for metastatic liver cancers.

It is well known that the GI tract is an important serial organ that is at risk in liver irradiation anatomically. In the recent literature, liver irradiation was not associated with serious adverse GI effects. Park *et al.* (14) reported a 5.1% complication rate of localized X-ray therapy for gastric or duodenal ulcer. Yang *et al.* (5) reported that out of 153 patients with HCC treated with radiotherapy, radiation-induced ulcers were found in the stomach ($n = 9$) and duodenum ($n = 14$), and bleeding was found in 11 patients (7%), including 1 case of fatal bleeding. We have experienced a single case (1 of 15; 6%) of Grade 3 but transient gastric ulcer; this rate was equivalent to that in the previous series. Yang *et al.* reported 35% hematologic toxicity and 2% pneumonitis. Considering the shorter treatment time and higher daily dose used in the present study, the equivalently low complication rate in our series may be attributable to the high-precision radiotherapy obtained by using RTRT.

Kawashima *et al.* (19) reported on proton treatment for 31 patients with HCC. During a median follow-up period of 31 months (range, 16–54 months), only 1 patient experienced recurrence of the primary tumor, and the 2-year actuarial local progression-free rate was 96% (95% confidence interval [CI] 88%–100%). The actuarial overall survival rate at 2 years was 66% (95% CI 48%–84%). Chiba *et al.* (6) of Tsukuba University reported on 192 HCCs in 162 patients treated with a proton beam at 72 Gy (range, 55–84 Gy) with a follow-up period of 32 months (range, 3–133 months) and found 86.9% local control and 23.5% overall survival at 5 years. Obviously, proton therapy is one of the best solutions using focal radiotherapy in dose distribution. Proton therapy using a real-time tumor-tracking system will become a radical treatment for HCC.

In conclusion, RTRT provided effective focal high doses to liver tumors adjacent to the critical organs or to tumors that are located too deep for other treatments. Because the fiducial markers for RTRT need not be implanted into the tumor itself, RTRT can be applied to HCC in patients who are not candidates for other surgical or nonsurgical treatments.

REFERENCES

1. Gannon CJ, Curley SA. The role of focal liver ablation in the treatment of unresectable primary and secondary malignant liver tumors. *Semin Radiat Oncol* 2005;15:265–272.
2. Liapi E, Hong K, Georgiades CS, *et al.* Three-dimensional rotational angiography: Introduction of an adjunctive tool for successful transarterial chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:1241–1245.
3. Furuse J, Ishii H, Nagase M, *et al.* Adverse hepatic events caused by radiotherapy for advanced hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:1512–1518.
4. Hawkins MA, Dawson LA. Radiation therapy for hepatocellular carcinoma: From palliation to cure. *Cancer* 2006;106:1653–1663.
5. Yang MH, Lee JH, Choi MS, *et al.* Gastrointestinal complications after radiation therapy in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2005;52:1759–1763.
6. Chiba T, Tokuyue K, Matsuzaki Y, *et al.* Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: A retrospective review of 162 patients. *Clin Cancer Res* 2005;11:3799–3805.
7. Kato H, Tsujii H, Miyamoto T, *et al.* Results of the first prospective study of carbon ion radiotherapy for hepatocellular

- carcinoma with liver cirrhosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:1468-1476.
8. Shirato H, Shimizu S, Shimizu T, et al. Real-time tumor-tracking radiotherapy. *Lancet* 1999;353:1331-1332.
 9. Kitamura K, Shirato H, Shimizu S, et al. Registration accuracy and possible migration of internal fiducial gold marker implanted in prostate and liver treated with real-time tumor-tracking radiation therapy (RTRT). *Radiother Oncol* 2002;62:275-281.
 10. Kitamura K, Shirato H, Seppenwoolde Y, et al. Tumor location, cirrhosis, and surgical history contribute to tumor movement in the liver, as measured during stereotactic irradiation using a real-time tumor-tracking radiotherapy system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:221-228.
 11. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: The BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19:329-338.
 12. Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:109-122.
 13. Couinaud C. Le foie: Études anatomiques et chirurgicales. Paris: Masson; 1957. p. 9-12.
 14. Park HC, Seong J, Han KH, et al. Dose-response relationship in local radiotherapy for hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:150-155.
 15. Park W, Lim do H, Paik SW, et al. Local radiotherapy for patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1143-1150.
 16. Dawson LA, Normolle D, Balter JM, et al. Analysis of radiation-induced liver disease using the Lyman NTCP model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:810-821.
 17. Dawson LA, Ten Haken RK. Partial volume tolerance of the liver to radiation. *Semin Radiat Oncol* 2005;15:279-283.
 18. Cheng JC, Wu JK, Lee PC, et al. Biologic susceptibility of hepatocellular carcinoma patients treated with radiotherapy to radiation-induced liver disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1502-1509.
 19. Kawashima M, Furuse J, Nishio T, et al. Phase II study of radiotherapy employing proton beam for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:1839-1846.

ラミブジン投与 B 型肝炎症例の耐性株出現予測における ウイルスマーカーの評価

髭 修平* 荘 拓也* 山本 洋一*
中西 満* 中馬 誠* 浅香 正博*

はじめに

2006年9月にB型慢性肝疾患の新たな治療薬としてエンテカビルが使用可能となった。しかし、本剤に対する耐性はラミブジン耐性変異の存在下に出現することが知られており、すでにラミブジンを投与中の症例に対する治療計画については、ラミブジンの継続あるいは変更で意見が分かれているのが現状である。本稿では、この機会に現在ラミブジン継続中の症例における耐性出現について再検討し、ウイルスマーカー検査値からの予測の可否につき検討結果を示す。

I. B型肝炎治療における 核酸アナログ製剤

B型肝炎に対する抗ウイルス治療として、従来はインターフェロン製剤が投与されてきたが、その後、核酸アナログ製剤が使用可能となった。わが国では、ラミブジンが2000年11

月から慢性肝炎に、2005年9月から肝硬変にも投与可能となった。2004年12月にはラミブジン耐性出現例にアデホビルの併用が認められ、B型肝炎症例に対する長期的なウイルス抑制治療が可能となってきた。さらに、2006年9月にはエンテカビルが「B型肝炎ウイルスの増殖を伴い肝機能の異常が確認されたB型慢性肝疾患におけるB型肝炎ウイルスの増殖抑制」の目的で投与可能となった。さらにわが国ではB型肝炎に保険適応がないものの抗HBV作用を有するHIV治療薬として、tenofovirやemtricitabineがある。また、海外ではtelbivudineも臨床応用されている。これら核酸アナログ製剤は、副作用が少なく、抗ウイルス効果に優れている点から、現在のB型肝炎治療の主流を占めるものであるが、長期投与による耐性出現、肝炎の再燃(breakthrough hepatitis)が臨床的にもっとも大きな問題点である。

エンテカビルは、HBV-DNA量減少効果や耐性出現率の低さにおいてラミブジンより優れた成績が示されており^{1,2)}、今後、わが国では核酸アナログ製剤使用時の第一選択薬となるも

Key words : ラミブジン耐性遺伝子, B型肝炎, HBV-DNA

Shuhei Hige/Takuya Sho/Youichi Yamamoto/Mitsuru Nakanishi/Makoto Chuma/Masahiro Asaka

*北海道大学大学院医学研究科消化器内科学(〒060-8638 札幌市北区北15条西7丁目)

のと考えられている。エンテカビル耐性による肝炎再燃には、ラミブジンに対する主要な変異である YMDD 変異(YIDD あるいは YVDD への変異: M 204 I/V), またはポリメラーゼの B 領域内の LLAQ から LMAQ への変異 (L 180 M)に加えて, T 184 S/A/I/L, S 202 G/C, M 250 I/V などの変異が必要と考えられている³⁾。実際の海外の臨床試験においても, ラミブジン不応者に対するエンテカビル 1 日 1 mg 投与の 2 年後には約 9% にウイルス学的リバウンドを認めている。

したがって, 現在ラミブジン投与中の症例において, 投薬を続行するのかエンテカビルに切り替えるかは, 上述の変異出現の点を考慮して判断する必要が出てくる。現時点でウイルス耐性存在の測定が保険適応となっていないため, まず, 通常のウイルスマーカーからラミブジン耐性出現について検討する。

II. ラミブジン耐性変異の出現

1. ラミブジン投与後の耐性出現

当科でラミブジンを投与した B 型慢性肝疾

患患者 160 例につき, 投与後の経過を示す。対象は, 男 94 例, 女 66 例, 平均年齢は 47.2 歳 (20~76 歳), 慢性肝炎 123 例, 肝硬変 37 例, HBe 抗原陽性 78 例, HBe 抗体陽性 75 例であった。ラミブジン投与期間中に HBe 抗原陽性者における seroconversion (SC) を 36 例 (46.2%) に認めた。一方, 変異株による HBV-DNA 再上昇は 50 例 (31.3%) に認めた。Kaplan-Meier 法による累積 SC 達成率と耐性出現率をみると, 投与開始半年から 1 年以内は SC 期待度が高いが, 1 年以降は SC 出現と比べ耐性出現が高率になる (図 1)。

2. 投与開始前の HBe 抗原/抗体

ラミブジン治療開始時点の HBe 抗原の測定結果別に, 投与後の耐性出現率を示す (図 2)。HBe 抗原陽性例では治療開始半年後, HBe 抗体陽性例では治療開始 1 年以後から耐性出現の可能性が高くなる傾向が示されている。

3. 投与開始前の HBV-DNA 量

ラミブジン治療開始時点の HBV-DNA 量と投与後の耐性出現の関連は既報⁴⁾のとおりであ

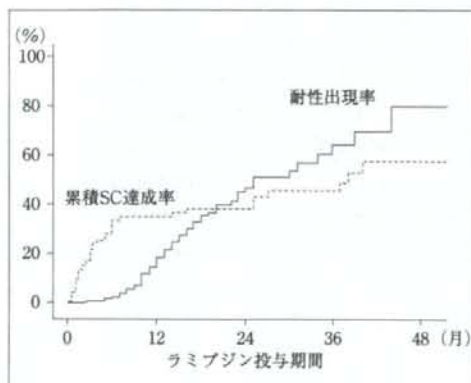


図 1 ラミブジン投与後の累積 SC 達成率と耐性出現率

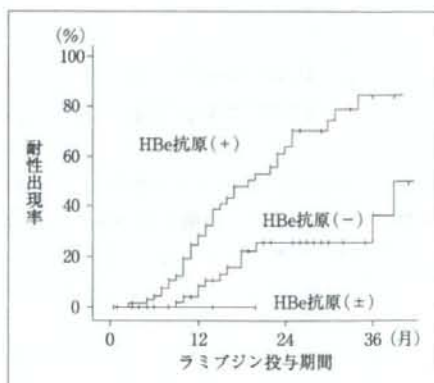


図 2 HBe 抗原とラミブジン投与後の耐性出現率

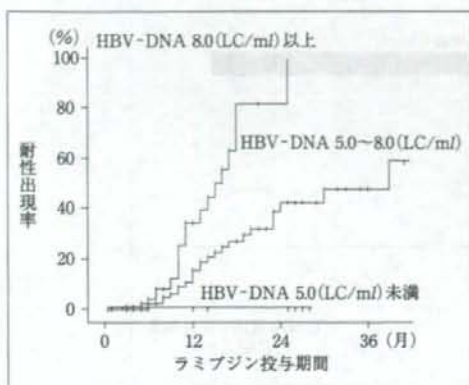


図3 ラミブジン投与開始時のHBV-DNA量と耐性出現率(LC: log copies)

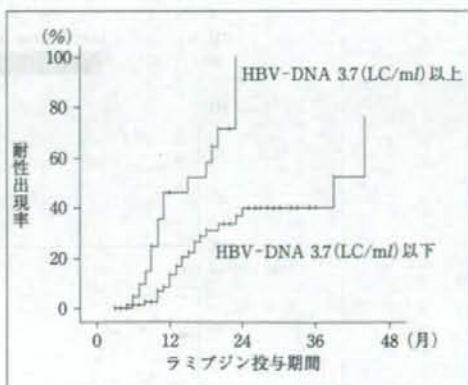


図4 治療開始12週後のHBV-DNA量と耐性出現率(LC: log copies)

るが、今回の検討でも両者に相関を認めた(図3)。開始時のHBV-DNA量が5.0(log copies/ml)未満の症例からは、開始後平均16カ月の経過中に変異出現例を認めていない。一方、治療開始時点でHBV-DNA量が8.0(log copies/ml)以上の症例では、開始後1年で34.2%と高率に変異が出現している。

4. 治療開始後のウイルス量の減少

ラミブジンを投与した後のウイルスレベルは、以後の耐性出現に関連する。治療開始後4週、8週、12週後のHBV-DNA量が3.7(log copies/ml)未満に低下していた症例の開始1年以内の変異出現率は9.1%、12.1%、13.1%であったが、各時期に3.7(log copies/ml)以上であった症例の1年以内の変異出現率は24.4%、35.4%、46.2%と高率であった(図4)。

5. ラミブジン投与例におけるエンテカビルへの切り替えの検討

現在ラミブジンを投与中の症例で、すでに変異株出現により肝炎再燃を認めているものにつ

いては、ラミブジンの継続・アデホビルの追加併用が原則である。

肝炎の再燃を認めていない症例に対する切り替えの可否については、上述したウイルスマーカーを参考に判断することになる。ラミブジンを開始してから短期の症例においては、HBe抗原陽性なら開始後6カ月以内、HBe抗体陽性なら開始後12カ月以内で、HBV-DNA量が持続的に減少し、少なくとも開始12週後までに3.7(log copies/ml)未満に低下している場合には、耐性が出現している可能性は低いことが推測される。ラミブジン治療を1年以上継続している症例に関しては、現在のウイルス量測定法のなかでもっとも感度の高いPCR法で2.6(log copies/ml)未満を持続していれば、耐性が出現している可能性は低いと思われるが、現行の検査のなかでは確実ではない。長期投与中にHBV-DNA量が測定可能域にある症例においては、耐性が出現していなければエンテカビルに変更して耐性出現回避の意義は大きい。一方、すでに耐性を獲得している可能性も高く、正確な判定はできないのが現状である。

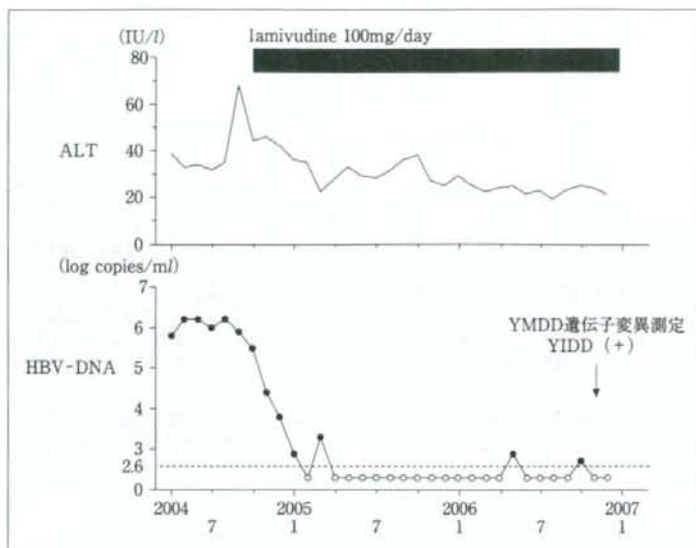


図5 HBV-DNA 測定感度以下の時期にラミブジン耐性が確認された症例

6. 症 例

58歳のB型肝炎硬変，肝細胞癌合併の症例を示す(図5)，2004年10月からラミブジンを通常の用量，用法で開始し，HBV-DNA量は投与開始時の5.5(log copies/ml)から順調に減少し，経過中の間欠的な3回の上昇を除き，PCR法の測定感度以下で推移していた，投与開始約2年後の2006年11月に，投与薬剤変更の可否を検討するために，ラミブジン遺伝子変異の測定を行ったところYIDD株の存在が確認された。

本例でYMDD変異株が確認されたのはPCR法では測定感度以下の検体であった。このような症例では，保険適応内の検査のみでは早期に変異の確認は困難であると思われる。

III. ラミブジン耐性遺伝子の測定

B型肝炎ウイルスのラミブジン耐性遺伝子変

異に関して現行の保険で認可された測定法はない。測定キットとしては，「スマイテストHBV-YMDD変異判定キット」(医学生物学研究所)と「INNO-LiPA HBV DR ver.2」(INNOGENETICS)がある。

前者の「HBV-YMDD変異判定キット」では，YMDD領域の遺伝子変異をPCR-ELMA(PCR-Enzyme linked mini-sequence assay)法を用いて測定する。本法では，PCR法で増幅したHBV-DNAをYMDD領域のアミノ酸モチーフ(野生型のYMDD，変異型のYIDDおよびYVDD)に特異的なプローブを用いて捕捉し，捕捉後のHBV-DNAを鋳型，プローブをプライマーとしてシーケンス反応を行い，プローブにビオチン標識塩基を結合させ，最終的にHRP標識ストレプトアビジンを反応させ，プレート上の発色反応で判定する。

後者のINNO-LiPA(line probe assay)法は，ストリップのニトロセルロース膜に結合さ

せたプローブとの反応で遺伝子変異などを測定する方法である。本法では、ビオチンで標識させたPCR増幅DNAを、ストリップに結合させた各変異型に特異的なプローブと反応させ、最終的にALP標識ストレプトアビジンを反応させて発色反応で判定する。本法では、YMDD領域の204番目のアミノ酸変異のほかにも、80番、173番、180番、181番、236番のアミノ酸変異についても変異の有無を同時に判定できる。

これらの測定は、保険適応の対象となっていないが、感度・特異度において優れた成績を示している。ラミブジン耐性遺伝子の検出は、変異のパターンにより肝障害出現に相違もみられ⁹⁾、臨床的には必要性が高いと思われる。

まとめ

ラミブジン投与中のB型肝炎患者例におけるおもな関心事の一つは耐性出現である。投与開始前および治療経過中のウイルスマーカーの評価は耐性出現の予測に有用であり、治療開始後もこれらの評価を繰り返す必要がある。しか

し、早期に変異を検出するために、新しい検査方法の導入が待たれる。

文 献

- 1) Chang, T. T., Gish, R. G., de Man, R., et al.: A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N. Engl. J. Med.* 354; 1001-1010, 2006
- 2) Lai, C. L., Shouval, D., Lok, A. S., et al.: Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N. Engl. J. Med.* 354; 1011-1020, 2006
- 3) Tenney, D. J., Levine, S. M., Rose, R. E., et al.: Clinical emergence of entecavir-resistant hepatitis B virus requires additional substitutions in virus already resistant to lamivudine. *Antimicrob. Agents Chemother.* 48; 3498-3507, 2004
- 4) 髭 修平, 中馬 誠, 山本洋一, 他: B型慢性肝炎の治療に伴うウイルスマーカーの変動. *臨床消化器内科* 20; 607-611, 2005
- 5) Natsuizaka, M., Hige, S., Ono, Y., et al.: Long-term follow-up of chronic hepatitis B after the emergence of mutation in the hepatitis B virus polymerase region. *J. Viral. Hepatitis* 12; 154-159, 2005

E 型肝炎について 知っておくべきこと

髭 修平

ポイント

- 「輸入感染症」以外に、わが国に「土着」した E 型肝炎ウイルスにより発症する。
- ヒトと動物にともに発症する「人獣共通感染症(zoonosis)」として注目されている。
- ブタ・イノシシなどの肉・レバー・ホルモンなどの生食により感染する可能性がある。
- 感染者は中高年の男性に多く、genotype に地域性や重症度の差がみられる。
- 急性肝炎の原因として、忘れずに鑑別疾患に挙げる必要がある。

この数年間で、わが国における E 型肝炎の「常識」は大きく変化した。従来、わが国における E 型肝炎は、海外で感染し発症する「輸入感染症」と考えられており、発症前の海外渡航歴の有無により可能性の有無を判断することができると思われてきた。しかし、最近の多くの知見から、国内に以前から「土着」している E 型肝炎ウイルス (HEV) 株が存在することが明らかになった。さらに、ブタなどの肉・レバーなどの生食による感染の事実などから、「人獣共通感染症」であることも明らかになってきた。稀ながら輸血による感染例も報告されている。わが国における E 型肝炎発症の可能性に関する再認識が重要である。

病態・疫学

経口的に体内に入った E 型肝炎ウイルスは、腸管から血管内に侵入し、門脈経路で肝臓に到達し感染する。肝細胞内で増殖したウイルスは胆汁とともに十二指腸へ流出し、糞便とともに

体外に排泄される。排泄されたウイルスが新たな感染源となり、水系感染の原因となる。

これまでに、東南アジア・中央アジア・アフリカ・中央アメリカなどから 50 以上の大流行が報告されているが、これらの地域は衛生環境の整備が不十分で、雨期の河川の氾濫が流行に関連するものと考えられる。

一方、わが国では、E 型肝炎の流行性発生の報告は認めず、海外で感染した旅行者が発症するものと考えられてきた。しかし、近年、渡航歴のない E 型肝炎の発症が相次いで報告されるようになった。さらに、ブタ・イノシシ・シカなどの肉、レバー、ホルモンなどを生や加熱不十分な状態で摂取して感染をきたした症例も相次いで報告され¹⁾、ウイルスの遺伝子学的検討からも、HEV は人獣共通感染症を引き起こすことが明らかになった。わが国で飼育されているブタの多くが生後 6 カ月齢以前に密集した畜舎内で HEV に感染すること²⁾、ブタとヒトで相同性がほぼ一致する HEV 株が確認されていることなどの事実は、ブタがヒト E 型肝炎

ひげ しゅうへい：北海道大学大学院医学研究科消化器内科学 ● 060-8638 札幌市北区北 15 条西 7 丁目

0025-7699/07/¥500/論文/JCLS

medicina vol.44 no.5 2007-5 923

ウイルス発症に関連していることを示唆している。また、ごく稀ではあるが、献血から得られたドナー血液にも HEV-RNA 陽性サンプルを認めており、輸血後肝炎発症の報告もある³⁾。

診断

E型肝炎の確定診断においてはウイルス学的検査が必要である。検査には、抗体検査とウイルス遺伝子検査があるものの、現時点で保険診療下に測定可能なものがないことが、臨床的な大きな問題点である。抗HEV抗体には、IgG型、IgM型、IgA型があり、IgM型あるいはIgA型HEV抗体陽性、ペラ血清によるIgG型HEV抗体価の上昇が急性感染の診断に有用である。PCR法あるいはNAT法によるHEV-RNAの検出は、ウイルスの存在の直接的な確認となる。HEVは、現在までに4種類のgenotypeに分けられ、1型はアジア・アフリカ、2型はメキシコやアフリカ諸国、3型は欧米諸国、4型は中国、台湾などのアジアでの発生が報告されてきた。これらのタイプによる構造の違いも、HEVの簡便で画一的な検査が確立していない一因となっている。測定検体は血清または糞便を材料とするが、糞便のほうがウイルスの検出期間が長い。最近では測定系の改良により、以前よりも長期にウイルスの検出が可能となってきた。

臨床像

これまで、わが国のE型肝炎についての網羅的な臨床データは集約されていなかったが、2006年、雑誌「肝臓」に報告されたE型肝炎感染254例の解析結果により、以下のような特徴が明らかにされた⁴⁾。①HEV感染は全国に浸透している。②中高年および男性に多い(平均年齢約50歳、男女比は3.5:1)。③わが国

の「土着」HEVのgenotypeにはタイプ3とタイプ4があり、タイプ4は北海道に多い。④高年齢ほど重症化しやすい。⑤genotype4のほうが顕性化率、重症化率が高い。⑥発生の季節性は少ない。⑦感染経路の推測可能例は約40%で、残りの60%の感染経路は不明であった。

若年者で症状が軽微な不顕性感染が多いが、発症した場合は高率に黄疸を伴う。2~9週間(平均6週間)の潜伏期の後に、全身倦怠感、食欲不振、発熱、腹痛などが出現する。理学的には、黄疸、肝腫大を認める。通常は、発症から数週間で回復し慢性化することはないが、一部には劇症化することがある。海外におけるE型肝炎では、妊娠第三期の妊婦に感染した場合に10~20%が劇症化するとされるが、わが国での報告は認めない。また、A型肝炎ウイルスとの重複感染、あるいは、B型肝炎やC型肝炎の患者にE型肝炎を発症した場合に重症化率が上昇する。なお、HEV抗体が感染後に長期に陽性を維持するか、さらに終生免疫であるのかは明らかになっていない。

治療・予後

発症後のE型肝炎に対する特異的な治療はなく、安静・補液を主体とした一般的な治療を行う。重症化した場合には、さらに集中的な全身管理や肝庇護を行う。わが国でも、劇症化し死亡した症例が報告されている。劇症化例で肝移植術が必要な場合もあり、ほかの劇症肝炎と同様に移植外科との連携が必要である。

予後は一般的には良好で、慢性化することはない。前述した一部の重症化例に留意が必要である。

症例(図1)

63歳の男性でgenotype4の感染例を示す。

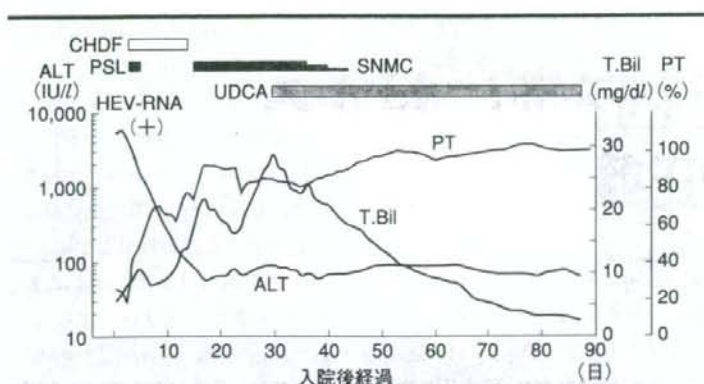


図1 genotype 4 の感染例

症例：63 歳，男性，CHDF：持続血液濾過透析，PSL：副腎皮質ホルモン，SNMC：強ナネオミノファーゲンC[®]，UDCA：ウルソデオキシコール酸

2001 年 4 月に 38°C の発熱があり，近医で抗生物質などの投与を受けたが改善せず，前医を受診したところ黄疸を指摘されたため，当科に紹介入院となった。入院 3 日目に 4 度の肝性脳症を認めたため，人工呼吸管理下に，持続血液濾過透析，低体温療法，ステロイドパルス療法などの集学的治療を行った。肝移植も考慮されたが上記治療に反応を示し，保存的治療で改善が得られた。黄疸の遷延を認めたがウルソデオキシコール酸投与後に改善傾向を示し，90 日後に退院した。事後の病歴聴取で発症前にパーベキューを行ったことが明らかとなったが，関連は不明である。

おわりに

現時点で，わが国の E 型肝炎の感染経路については不明な点が多く，診断を確定する手段も保険診療下では存在しないことは，早急に解決すべき問題である。E 型肝炎の診断が確定した場合には，感染経路を解明するために，詳細な現病歴や食事歴の再聴取が必要であり，さらに，同様の環境からの他の発症者の可能性も念頭におくことが望まれる。

E 型肝炎は国内で感染・発症する疾患であることを再認識すべきである。急性肝障害の鑑別時に，E 型肝炎の可能性を念頭におく必要がある。

文 献

- 1) Yazaki Y, et al : Sporadic acute or fulminant hepatitis E in Hokkaido, Japan, may be food-borne, as suggested by the presence of hepatitis E virus in pig liver as food. *J Gen Virol* 84 : 2351-2357, 2003
- 2) Takahashi M, et al : Swine hepatitis E virus strains in Japan form four phylogenetic clusters comparable with those of Japanese isolates of human hepatitis E virus. *J Gen Virol* 84 : 851-862, 2003
- 3) Fukuda S, et al : Prevalence of antibodies to hepatitis E virus among Japanese blood donors : Identification of three blood donors infected with a genotype 3 hepatitis E virus. *J Med Virol* 73 : 554-561, 2004
- 4) 阿部敏紀，他：本邦における E 型肝炎ウイルス感染の統計学的・疫学的・ウイルス学的特徴：全国集計 254 例に基づく解析。肝臓 47 : 384-391, 2006

肝炎ウイルスキャリアにおける化学療法や分子標的薬は安全か?

中馬 誠・髭 修平

北海道大学大学院医学研究科消化器内科学/ちゅうま・まこと ひげ・しゅうへい

はじめに●

肝炎ウイルス(HBV, HCV)キャリアにおいて、化学療法などによるウイルスの再活性化、急性増悪が臨床上的問題となるが、その大部分はHBVキャリアである。近年、悪性腫瘍に対して分子標的薬を含めた化学療法のみがめざましい進歩がある。一方、このことは合併する他疾患のコントロールの重要性を示唆しており、中でもHBVキャリアの急性増悪のコントロールがその後の予後に大きな影響を与える可能性が大きいと考えられる。ラミブジンの投与が普及し、HBVキャリアからの急性増悪についての減少が望まれるところであるが、現状は必ずしもそうではない。本稿ではHBVキャリアにおける化学療法、分子標的薬の安全性について述べる。

HBVキャリアからの重症化●

1. 現状

HBVキャリアからの急性増悪による重症化または劇症化をきたすことはまれではない。特に劇症肝炎をきたした場合、HBVキャリアからの発症例は、亜急性型の経過をたどることが多く予後が不良である。厚生労働省研究班の報告¹⁾では、1998～2002年に発症した劇症肝炎、遅発性肝不全604例のうち、ウイルス性は48%であり、ウイルス性で最も多いのはB型で全体の37%を占めており、キャリアからの発症は13.7%(83例)であった。キャリア例は亜急性型を呈する頻度が高率であり、亜急性型のうちHBVキャリアからの発症は17%であった。また劇症肝炎におけるHBVキャリアからの頻度は、1983～1987年が8%、1988～1992年 が9%、1993～1997年 が14%であったことから、年々増加傾向にあるものと推定される。さらにHBVキャリアからの劇症肝炎の予後は決して満足すべき成績が得られて

いない。内科的治療のみを実施した1998～2002年の症例全体における救命率は、急性型が54%、亜急性型が23%、遅発性肝不全が12%であり、HBVキャリアでは急性型が36%、亜急性型が12%と両群ともに全症例での救命率を大幅に下回っていた。ラミブジンが投与されたHBVキャリア例は2002年に14例登録されていたが、このうち内科的に救命されたのは2例に過ぎず、HBVキャリアから劇症肝炎、遅発性肝不全をきたした場合、内科的治療で救命するのは困難であり、肝移植を念頭においた治療を実施せざるを得ないのが現状であると考えられる。なお、エンテカビルについては、本邦では2006年9月から保険適応となり、重症肝炎に対する治療効果についての成績は現在のところない。

2. 誘因と病態

HBVキャリアからの急性増悪による重症化をきたす誘因は多岐にわたる。その誘因の多くは自然発症例であるが、他の疾患の治療に用いた抗癌剤、ステロイドをはじめとした免疫抑制剤によりHBVの再活性化が生じ、肝炎の急性増悪をきたす症例が存在することは知られている。その発症メカニズムとしてHBVは免疫応答により抑制された状態であり、抗癌剤や免疫抑制剤を使用することで免疫均衡の破綻が生じた結果、HBs抗原の再活性化やHBVの増殖が起きる可能性があると考えられている。なお、分子標的薬については、癌細胞で特異的に発現している分子を標的にすることから、これまでの抗癌剤に比べて癌細胞に対してより選択的に作用することができ、従来の抗癌剤がその作用機序のために抱え続けてきた骨髄抑制などの副作用の発現をおさえられることが期待されている。しかしながら、リツキシマブをはじめとした分子標的薬でも、HBVの再増殖が報告されており²⁾、従来の抗癌剤同様にHBVキャ

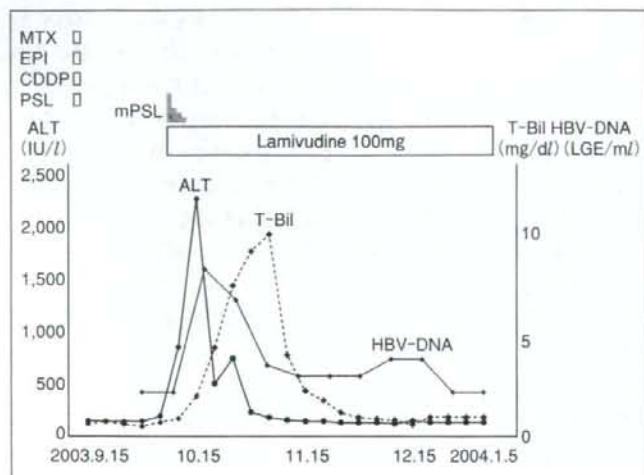


図1 他科にて化学療法施行後、肝機能の増悪あり当科受診となった症例

化学療法後のHBV再活性化、急性増悪と考え、ラミブジン、ステロイドパルス療法施行。重症化はきたさず肝障害改善、またHBV-DNAも検出感度以下になり、1年後にラミブジンの投与を中止。3年後の現在もtransaminaseは安定化しており、HBV再活性化をきたすことなく経過している。

リアに対しての投与は、十分な監視が必要であると考えられる。また副腎皮質ホルモンによる機序としては、糖質コルチコイドはHBV増殖のエンハンサーとしての作用があり、副腎皮質ホルモンの投与で糖質コルチコイドとHBV遺伝子が結合しHBVの増殖が促進されると考えられている。化学療法時に副腎皮質ホルモンを選択しないことで、HBVの再活性化を防ぐことを推奨している報告もある。

HBVキャリアからの重症化または重症化予防に対する治療●

インターフェロンは、種々の宿主免疫機構を介しての抗ウイルス効果、すなわち免疫賦活作用剤、免疫調整剤としてとらえられており、重症化または劇症化に対して多く使用されているが、予防的に投与することはない。最近、強力な抗ウイルス作用を有する核酸アナログ(ラミブジン、エンテカビル)の登場によって、HBVによる肝炎重

症化例の治療の向上や、HBVキャリアに対して抗癌剤や免疫抑制剤を投与する際に、核酸アナログを予防投与することで、再活性化をきたすことなく治療を完遂できることが期待されている。HBVキャリアの急性増悪は定期的に経過観察されていれば、HBVの増殖とそれに伴う肝炎の再燃にあわせて早期に抗ウイルス療法を行って急性増悪を軽快させることが可能であり、抗癌剤などの使用によるHBVの再増殖においても核酸アナログの出現により、事前に定期的な経過観察が可能な症例においては急性増悪への対処は抗ウイルス薬を第一選択可能となったと考えられる。しかし、事前に定期的な経過観察がない症例(図1)や他院から紹介された重症化、劇症化症例の治療では苦慮することが多く、抗ウイルス療法の開始が遅れることもある。それゆえ、ラミブジンの登場にもかかわらず、HBVキャリアからの重症化、劇症化に対しても内科的改善の兆しが見られず、一旦重症肝炎が発症してしまうとラミブジ

- HBV キャリアにおいて抗癌剤を使用する際には、核酸アナログ(ラミブジン、エンテカビル)の予防的投与により HBV のウイルス再活性化を抑制することが可能である。一旦重症肝炎が発症してしまうと核酸アナログを投与しても肝不全に至ることもあり、核酸アナログの早期投与が重要である。

表1 HBV キャリア患者における化学療法施行に際してのラミブジンの予防的投与

		患者数		投与抗癌剤	観察期間	HBV 再活性化 n (%)	HBV 最高値	ALT 最高値 (IU/l)
		LAM group	control group					
無作為試験 Lau	悪性リンパ腫	15	15	CHOP 他	治療後 3ヵ月	0 vs. 8 (53.3)	UD vs. 1×10^6 (copies/ml)	正常値 vs. 275
前向き比較試験 Dai	乳癌	11	9	CAF 他	19ヵ月	0 vs. 5 (55.6)	UD vs. 1.2×10^3 (copies/ml)	正常値 vs. 113
Idilman	白血病他	8	10	IDA 他	12ヵ月	0 vs. 5 (50)	UD vs. 30 pg/ml	正常値 vs. 372
Yeo	乳癌	31	61	Anthracycline steroid 他	治療後 2ヵ月	2 (6.5) vs. 19 (31.1)	記載なし	正常値 vs. 87
Yeo	頭頸部癌	16	21	CDDP steroid 他	治療後 2ヵ月	0 vs. 6 (28.6)	記載なし	正常値 vs. 正常値
前向き試験 Dai	乳癌	6	0	CAF 他	治療後 7ヵ月	1 (16.7)	1×10^3 (copies/ml)	50
Sayed	悪性リンパ腫他	10	0	CHOP 他	10ヵ月	0	記載なし	正常値
Hui	悪性リンパ腫他	46	0	Anthracycline steroid 他	治療後 26ヵ月	11 (23.9)	記載なし	正常値
Rossi	悪性リンパ腫他	20	0	CHOP 他	6ヵ月	1 (5)	UD	正常値
Vassiliadis	白血病他	10	0	steroid 他	15ヵ月	0	UD	正常値

UD: 測定感度以下

(文献 4) より引用

ンを投与しても肝不全に至り、上述のごとく予後は厳しい。

HBV キャリアからの急性増悪における

核酸アナログの投与時期●

厚生労働省研究班の実施している「劇症肝炎、遅発性肝不全の全国集計」からは、HBV キャリアの急性増悪例を救命するためのラミブジン投与開始指針は明らかにされていない。しかしながら、同研究班からの報告³⁾では無症候性キャリアでは、プロトロンビン時間が60%以上の症例では全例救命されているのに対し、40%以下では71%が死亡している結果から、プロトロンビン時間が60%を境界値として肝不全の程度がこれを超えたら速やかにラミブジンを投与すべきと述

べている。

抗癌剤や免疫抑制剤などによるHBVの再増殖抑制に対してラミブジンを予防的投与する報告は、欧文誌で散見される(表1)⁴⁾。ラミブジン非投与群が、28.6~55.6% HBVの再増殖をきたしたのに対し、投与群では、0~23.9%に抑制されたことと述べられている。しかしラミブジンを投与した群でHBVの再増殖をきたしている多くは、ラミブジン投与中止後の再増殖であり、ラミブジン投与中で、HBeAg(-)、HBeAB(+)のHBV無症候性キャリアからHBVの再増殖をきたす例は、ラミブジンによる耐性株の出現以外にきわめてまれと考えられる。一方、抗癌剤や免疫抑制剤を投与する前に、全症例に対して予防的にラミブジンを投与すべきかという点、ラミブジン耐性

HBV 株の出現が問題となり、現在のところ、本邦でもラミブジンの投与時期について明確な指針が出ていないのが現状かと思われる。したがって、HBV キャリアに対して分子標的薬をはじめとした抗癌剤、免疫抑制剤を使用する際には、予防的投与を行うか、または十分にモニタリングしながら、transaminaseの上昇またはHBVの増殖が生じた際に早い段階でラミブジンをはじめとした抗ウイルス薬の投与をすべきと思われる。またHBV キャリアからの急性増悪に対するラミブジン投与でのYMDDの変異株の出現やbreakthrough hepatitisおよび投与中止の可能性などに関しては、通常の慢性肝炎と大差が認められない可能性がある。長期予後に関しては、さらに症例数の蓄積と経過観察が必要と考えられる。最近、薬剤耐性HBV株の出現が少なく、よりHBV-DNAの増殖抑制が強い薬剤としてエンテカビルが本邦でも保険適応となった。2006年現在、HBV キャリアにおいて化学療法を施行する際に、エンテカビルによるHBVの再増殖抑制の予防的投与についての報告はみられないが、ラミブジンに比較して耐性株の出現が少ないことから今後エンテカビルによる予防的投与が期待される。

おわりに●

HBV キャリアにおける化学療法は、核酸アナログを予防的に投与すれば、HBV再活性化をきたすことなく治療を遂行することが可能である。しかしながら、化学療法後、肝炎が重症化した後に核酸アナログを投与しても、内科的に救命できない例もあり、HBV キャリアにおける化学療法は決して安全とはいえない。化学療法施行前後では、肝機能、HBVのウイルスマーカーの十分な監視が必要である。

文 献

- 1) 藤原研司, 持田 智, 松井 淳: 劇症肝炎, 遅発性肝不全の全国集計(2002年). 厚生労働省特定疾患対策事業「難治性の肝疾患に関する研究班」平成15年度報告書, p.85-106, 2004
- 2) Coiffier, B.: Hepatitis B virus reactivation in patients receiving chemotherapy for cancer treatment: role of Lamivudine prophylaxis. *Cancer Invest* 24: 548-552, 2006
- 3) 持田 智, 藤原研司: HBV キャリアからの重症化, 劇症化に対する治療. *肝臓* 45: 402-406, 2004
- 4) Kohrt, H. E., Ouyang, D. L., Keeffe, E. B.: Systematic review: lamivudine prophylaxis for chemotherapy-induced reactivation of chronic hepatitis B virus infection. *Aliment Pharmacol Ther* 24: 1003-1016, 2006

日常診療における

内分泌疾患の見つけかた

問診と診察のコツから診断まで

東京大学助教授 山下 直秀 著
東京大学 田中 祐司

A5判 166頁 2色刷
定価 4,200円(本体 4,000円+税5%)

日常診療の中で見落とされがちな内分泌疾患も、問診や診察のコツをつかんでおけば、短時間で的確な診断に至ることができる。本書では、内分泌疾患を要領よく見つけるためのポイントを平易に解説。

〒113-0033 東京都文京区本郷7-2-7
☎03(3813)5478
FAX03(3813)7241

㊦ 文光堂

C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療とHCV抗体価の変動

髭 修平* 中西 満* 中馬 誠*
山本 義也** 永坂 敦** 浅香 正博*

はじめに

C型肝炎ウイルス(HCV)に対する抗体測定系は、HCV発見の端緒となった検査法である。HCV感染の事実(存在あるいは既往)を確認するための標準的な検査法で、通常は診断目的に利用されることが多い。近年、C型慢性肝炎に対しては、インターフェロン(IFN) [あるいはペグ・インターフェロン(PEG-IFN)] やリハビリンをを用いた抗ウイルス治療が盛んに行われているが、ウイルス学的著効を意味するSVR(sustained virological response)の判定は、通常、治療終了後6カ月経過しなければ困難である。

本稿では、HCV抗体価の変動を、治療中における治療後の効果予測に応用できないか検討を試みた。

I. HCV抗体測定系

HCVの発見は、1988年に米国のChiron社によるHCVの非構造(NS)領域のc100-3と名付けられた合成ペプチドに対する抗体測定系の開発が発端となった。この抗体検査の結果、それまで「非A非B型肝炎」とされていた多くの症例がC型肝炎であることが判明したが、結果的にはgenotype 2型を主とする偽陰性例も含まれ、全体では70%程度の症例の診断に有用であった。

その後開発された「第二世代HCV抗体」測定系では、第一世代抗体で用いられたc100-3抗体以外のNS3領域や構造領域であるcore領域の合成ペプチドも抗原に加えて検出感度を高めた。その結果、検出感度は格段に向上し、偽陽性・偽陰性の出現が著しく減少した。

通常、抗体反応は個人差が大きく、抗体価が生化学的、ウイルス学的指標とは関連しないの

Key words : C型慢性肝炎, インターフェロン治療, HCVコア抗体

Shuhei Hige/Mitsuru Nakanishi/Makoto Chuma/Yoshiya Yamamoto/Atsushi Nagasaka/Masahiro Asaka

*北海道大学大学院医学研究科消化器内科学(〒060-8638 北海道札幌市北区北15条西7丁目)

**市立函館病院消化器内科

**市立札幌病院消化器科

で、慢性肝炎の経過中に抗体価を繰り返し測定する意義はない。しかし、複数のエピトープを有し抗体価の変動の少ない第二世代抗体においても、感染治癒から長期間経過した症例、あるいは抗ウイルス療法著効後の経過観察例では、抗体価は低値である。また、後述するように、単一のペプチドに対する抗体価は、短期間の治療経過においても有意な変動が観察される。

抗体測定系の経時的変動は軽度で、C型肝炎に対する抗ウイルス治療中のウイルスのダイナミックな変動を表すには不向きであるが、ウイルス核酸測定系に比べて安定した結果が得られる点は有用である。

本稿では、単一のペプチドに対するHCV抗体測定を、抗ウイルス治療中の効果判定予測目的に応用できないか検討した。とくに、近年のC型肝炎「難治例」に対する抗ウイルス治療の標準治療期間は48週間であり、さらに長期投与が必要と思われる症例もある。IFN治療期間中の抗体価の変動から効果予測が可能であれば有用性は非常に高いと思われる。

II. HCVの構造領域・非構造領域に対する抗HCV抗体測定

まず、以前われわれが検討した、IFN治療を行ったC型慢性肝炎患者について、治療経過中の構造領域・非構造領域合成ペプチドに対する抗HCV抗体価の測定結果を示す¹⁾。

治療時期はC型肝炎に対するIFN治療が可能となる以前の1990~1991年であり、IFNは α 型あるいは β 型を(連投および間欠投与を含めて)8週から16週投与した。総投与量は $31,300 \pm 13,800$ (万単位)であった。対象は43例のC型慢性肝炎症例で、男性28例、女性15例で、年齢は 44.3 ± 12.1 歳であった。治療の結果、著効を14例(32.6%)に得た。これらの

症例の、治療開始前・治療終了時・終了6カ月後におけるHCVの構造領域および非構造領域のペプチドに対する抗体価測定を行った。

c100-3, c33-c, core領域のそれぞれに対するペプチド抗体を用いて、IFN治療前、終了時、終了6カ月後の抗体価を測定した。治療開始前の抗体価を100%としたときの経時的な抗体価の変化を、治療効果により著効例と非著効例に分けて示す(図1)。

著効例の、治療終了時/終了6カ月後の抗体価の平均変化率は、c100-3抗体では68.3/37.8%, c33-c抗体では59.9/19.2%, core抗体では83.4/26.6%で、非著効例では、c100-3抗体79.1/226.8%, c33-c抗体では106.6/221.2%, core抗体では90.4/119.0%であった。

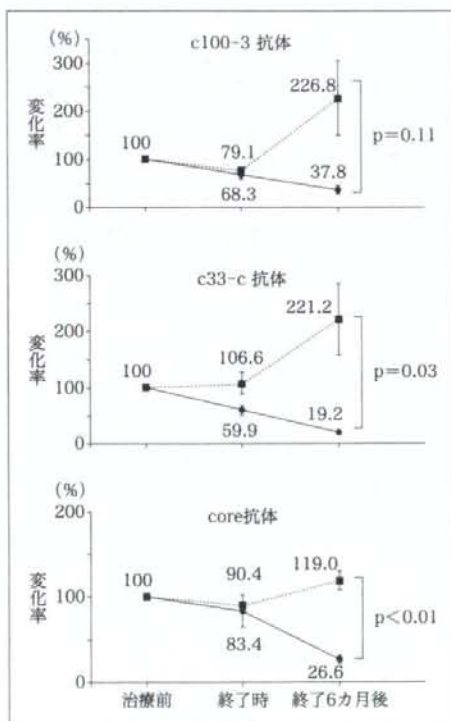


図1 IFN治療の効果とHCV抗体価の変化率
実線が著効例、破線が非著効例の変化を示す。

221.2%, core抗体では90.4/119.0%であった。著効例では経時的に抗体価の低下がみられた。とくに、治療終了6カ月後のcore抗体価が治療前値より50%以上低下した例では、ほとんどが著効例であった。結果的に、治療終了6カ月後の時点で著効群と非著効群の抗体価に有意差がみられた。

これらの検討は、従来型IFNによる半年以内の治療によるものである。すなわち、「終了6カ月後」でも治療開始からは1年以内の時期となる。現在「難治例」とされる1型高ウイルス量例に対する標準治療はPEG-IFNとリバビリンの48週間併用であり、本治療の終了時は従来治療の「終了6カ月後」に近い。もし、治療開始約1年後のこの時期の抗体価が治療効果を反映しているのであれば、治療終了時点で治療効果の予測が可能となり、延長治療が必要な症例の選別にも有用であると期待できる。そこで、現在、臨床的に測定可能なHCVコア抗体の測定により、検討を進めてみた。

III. HCV コア抗体による治療経過中の抗体価変動の検討

現在、わが国で臨床的に測定可能なHCVコア抗体は、HCVのcore領域に対応したc22-3蛋白を抗原にしたもので、RIA固相法で測定される。core領域には全長で約190個のアミノ酸がコードされているが、その前半部分に抗原性の高い配列が認められ、c22-3抗体もこの領域をカバーしている。

この抗体を用いて、最近のC型慢性肝炎症例に対するIFN+リバビリン併用治療経過中の抗体価変動を測定した。対象は、IFN α 2b+リバビリンの24週間併用治療例およびPEG-IFN α 2b+リバビリンの48週間併用治療例の2群である。

1. IFN α 2b+リバビリンの24週間併用における治療効果とコア抗体価の変動

24週間のIFN α 2b+リバビリン併用療法を施行したC型慢性肝炎症例43例の、治療開始前、終了時、終了6カ月後の3ポイントのHCVコア抗体価を測定した。

対象は、男性23例、女性20例、年齢は56.0 \pm 6.3歳で、19例がSVRを得た。治療開始時を100%としたときのHCVコア抗体価の変化率は、SVR例では治療終了時68.0%、終了24週後55.8%、非SVR例では治療終了時69.2%、終了24週後131.2%であった(図2)。前述した検討と同様に、治療終了24週間後の抗体価変化率には2群に有意差を認め、開始時のコア抗体価から50%以上の低下を示した例も、SVR群では8例(42.1%)に認めたが、非SVR群では50%以上低下例はみられなかった。しかし、治療終了時までの抗体価の変動には2群に差を認めず、終了時に開始時よりもコア抗体価が50%以上低下した症例も、SVR群4例(21.1%)、非SVR群6例(25.0%)と、差がなかった。

2. PEG-IFN α 2b+リバビリンの48週間併用における治療効果とコア抗体価の変動

48週間のPEG-IFN α 2b+リバビリン併用

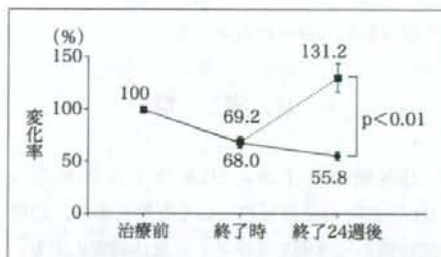


図2 IFN α 2b+リバビリン併用例のHCVコア抗体価変化率
実線がSVR例、破線が非SVR例の変化を示す。