

Mita E, Hagiwara H, Nagase T, Yoshihara H, Hayashi E, Imai Y, Kato M, Kashihara T, Hayashi N. Factors contributing to antiviral effect of adefovir dipivoxil therapy added to ongoing lamivudine treatment in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *J Gastroenterol*, in press.

4) Kurokawa M, Hiramatsu N, Oze T, Mochizuki K, Yakushijin T, Kurashige N, Inoue Y, Igura T, Imanaka K, Yamada A, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Inui Y, Hijioka T, Yoshihara H, Inoue A, Imai Y, Kato M, Kiso S, Kanto T, Takehara T, Kasahara A, Hayashi N. Effect of interferon alpha-2b plus ribavirin therapy on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis. *Hepatol Res.* in press.

5) 井上裕子, 伊与田賢也, 葛下典由, 三田英治, 加藤道夫. Peginterferon  $\alpha$ -2b/Ribavirin 併用療法における 0-2/0-4 ratioを用いた超早期治療効果予測. *肝臓* 2008; 49: 452-453.

6) 三田英治, 加藤道夫. ウイルス性肝炎のプライマリケア「C型肝炎」「高齢者の治療」. *診断と治療* 2008; 96: 521-524.

7) 三田英治, 加藤道夫. 高齢者における Peg-IFN  $\alpha$  2b/Ribavirin 併用療法の特徴. *消化器科* 2008; 46: 437-441.

8) 三田英治, 加藤道夫. 2型, 高ウイルス量症例におけるリバビリン併用ペグインターフェロン療法. *Modern Physician* 2008; 28: 20-24.

## 2. 学会発表

1) 葛下典由, 三田英治, 末吉由佳, 大田真紀代, 西出憲史, 藤田 実, 森田香織, 戸高明子, 白島伸宏, 山本佳司, 結城暢一, 池田昌弘, 加藤道夫. HIV/HBV重複感染症例に対する核酸アナログ治療. 第94回 日本消化

器病学会総会

2) 長谷川裕子, 三田英治, 葛下典由, 大田真紀代, 末吉由佳, 藤田 実, 西出憲史, 太田高志, 林 典子, 森田香織, 戸高明子, 白島伸宏, 結城暢一, 山本佳司, 池田昌弘, 加藤道夫. 当科におけるB型急性肝炎の特徴と核酸アナログ治療に関する検討. 第94回 日本消化器病学会総会

3) 三田英治, 葛下典由, 大田真紀代, 末吉由佳, 藤田 実, 西出憲史, 太田高志, 林 典子, 入江裕子, 森田香織, 戸高明子, 白島伸宏, 結城暢一, 山本佳司, 池田昌弘, 加藤道夫. HCV-RNA陰性化時期からみたgenotype 1型/高ウイルス量例に対するPeg-IFN  $\alpha$ -2b/リバビリン併用療法の治療効果—アンプリコア法とTaqMAN法の比較—. 第44回 日本肝臓学会総会

4) 小瀬嗣子, 平松直樹, 竹原徹郎, 黒川三佳, 薬師神崇行, 井倉 技, 木曾真一, 尾下正秀, 金子 晃, 萩原秀紀, 三田英治, 乾 由明, 脇岡泰三, 稲田正己, 吉原治正, 井上敦雄, 今井康陽, 林英二郎, 加藤道夫, 林 紀夫. 難治性C型肝炎に対するPeg-IFN/Ribavirin長期投与の有用性について—多施設(OLF)共同研究—. 第44回日本肝臓学会総会

5) 西出憲史, 三田英治, 葛下典由, 大田真紀代, 末吉由佳, 藤田 実, 太田高志, 林 典子, 入江裕子, 森田香織, 戸高明子, 白島伸宏, 結城暢一, 山本佳司, 池田昌弘, 加藤道夫. セロタイプ2型/高ウイルス量のC型慢性肝炎に対するPeg-IFN  $\alpha$  2b/リバビリン併用療法の当科における治療成績. 第44回 日本肝臓学会総会

6) 葛下典由, 三田英治, 中水流正一, 満田千晶, 末村茂樹, 荒木 学, 末吉由佳, 大田真紀代, 藤田 実, 西出憲史, 長谷川裕子, 太田高志, 森田香織, 宋 昌浩, 里見絵理子, 結城暢一, 山本佳司, 加藤道夫. Peg-IFN  $\alpha$  2b/Ribavirin併用療法抵抗性C型慢性肝炎患

者に対するIFN $\beta$ ブースター治療. 第44回日本肝臓学会総会

7) 井上裕子, 平松直樹, 竹原徹郎, 小瀬嗣子, 薬師神崇行, 望月 圭, 笠原彰紀, 尾下正秀, 金子 晃, 三田英治, 永瀬寿彦, 乾 由明, 脇岡泰三, 稲田正己, 吉原治正, 井上敦雄, 今井康陽, 林英二郎, 加藤道夫, 林 紀夫. Genotype 2型C型肝炎に対するPeg-IFN/Ribavirin併用療法の治療効果予測. 第12回日本肝臓学会大会

8) 小瀬嗣子, 平松直樹, 竹原徹郎, 薬師神崇行, 巽智秀, 井倉 技, 望月圭, 今中和穂, 山田 晃, 萩原秀紀, 三田英治, 伊藤敏文, 福井弘幸, 片山和宏, 田村信司, 吉原治正, 今井康陽, 林英二郎, 加藤道夫, 林 紀夫. 難治性C型肝炎に対するPeg-IFN/Ribavirin長期投与の有効性について—多施設 (OLF) 共同研究—. 第12回日本肝臓学会総会

9) 太田高志, 三田英治, 葛下典由, 満田千晶, 荒木 学, 末村茂樹, 大田真紀代, 末吉由佳, 藤田 実, 西出憲史, 長谷川裕子, 宋 昌浩, 森田香織, 里見絵理子, 中水流正一, 結城暢一, 山本佳司, 加藤道夫. 核酸アナログ製剤未使用のB型慢性肝疾患患者に対するエンテカピルの治療成績. 第12回日本肝臓学会大会

10) 大田真紀代, 三田英治, 葛下典由, 満田千晶, 荒木 学, 末村茂樹, 末吉由佳, 藤田 実, 西出憲史, 長谷川裕子, 宋 昌浩, 太田高志, 森田香織, 里見絵理子, 中水流正一, 結城暢一, 山本佳司, 加藤道夫. アンブリコア法とReal-time PCR法による血中HCV-RNA量の比較—Genotype 2型血清を用いた検討—. 第12回日本肝臓学会大会

11) 葛下典由, 三田英治, 加藤道夫. Peg-IFN $\alpha$  2b/Ribavirin併用療法抵抗性C型慢性肝炎患者に対するIFN $\beta$ ブースター治療効果. 第12回日本肝臓学会大会/第50回日本消化器病学会大会合同

12) 長谷川裕子, 三田英治, 葛下典由, 満田

千晶, 荒木 学, 末村茂樹, 大田真紀代, 末吉由佳, 藤田 実, 西出憲史, 宋 昌浩, 太田高志, 森田香織, 里見絵理子, 中水流正一, 結城暢一, 山本佳司, 加藤道夫. 70歳以上の高齢者に対するペグインターフェロン $\alpha$  2b/リバビリン併用療法の特徴. 第50回日本消化器病学会大会

13) 末吉由佳, 三田英治, 葛下典由, 荒木 学, 末村茂樹, 満田千晶, 大田真紀代, 藤田 実, 西出憲史, 太田高志, 宋 昌浩, 長谷川裕子, 森田香織, 里見絵理子, 中水流正一, 結城暢一, 山本佳司, 加藤道夫. Genotype 2型/高ウイルス量のC型慢性肝炎症例に対するPeg-IFN $\alpha$  2b/リバビリン併用療法の治療効果—アンブリコア法とリアルタイムPCR法の比較—. 第37回日本肝臓学会東部会

14) 藤田 実, 三田英治, 葛下典由, 荒木 学, 末村茂樹, 満田千晶, 大田真紀代, 末吉由佳, 西出憲史, 太田高志, 宋 昌浩, 長谷川裕子, 森田香織, 里見絵理子, 中水流正一, 結城暢一, 山本佳司, 加藤道夫. 当科におけるB型急性肝炎の特徴と治療介入に関する検討. 第37回日本肝臓学会東部会

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）  
分担研究報告書

データマイニング手法を用いた効果的な治療方法に関する研究

C型慢性肝炎に対するIFNのテーラーメイド治療に関する検討

研究分担者 矢倉 道泰 国立病院機構東京病院 病棟診療部長

**研究要旨** C型慢性肝炎に対するIFN治療は一律に24週または48週、延長投与は72週と決められているがもっと短期間あるいは長期間投与で著効になる例がある。われわれは最少投与で最大の効果を上げられるテーラーメイド治療の可能性について検討した。対象はPeg-IFN+RibまたはPeg-IFN単独治療を行い投与後4週毎にHCV RNA定性検査がなされ治療効果が判定されたSVR 81例、HCV RNAが再陽性化した17例である。IFN投与期間は9～106週（平均46±18週；24週未満7例、24～48週57例、49週以上34例）。以下の項目についてSVR率を検討した。1) 投与期間比＝（全投与期間－HCV RNA陰性までの期間）/HCV RNA陰性までの期間、2) 投与量比＝（総投与量－HCV RNA陰性までの投与量）/HCV RNA陰性までの投与量、3) 投与量に変更のあった例における平均投与量による期間比＝{（総投与量－HCV RNA陰性までの投与量）/HCV RNA陰性までの1回平均投与量} /（HCV RNA陰性までの期間）。

（結論）HCV RNA陰性化時点でその後どれくらい投与すればSVRになるかを検討したところ、いずれの検討方法でも投与期間とIFN投与量では6倍以上、Rib投与量では4倍以上投与すれば90%以上のSVRが期待できる。Core領域アミノ酸変異がdouble mutantでも同様の投与方法でSVRが期待できる。また長期少量投与で陰性化した例ではその後の投与期間を決定できる可能性がある。

研究協力者

田中 晃久	東京病院	消化器科
井利 雅信	東京病院	消化器科
上司 裕史	東京病院	消化器科
朝井 章	大阪医科大第一内科	
福井 秀雄	大阪医科大第一内科	
津田 泰宏	大阪医科大第一内科	
福田 彰	大阪医科大第一内科	

A. 研究目的

C型慢性肝炎に対するIFN治療は一律に24週または48週、延長投与は72週と決められているが、もっと短期間あるいは長期間投与で著効になる例がある。また高齢者やHb値、血小板数などからfull doseが困難と予想される例に対して長期少量投与で開始し陰性化した場合、いつまで投与すればよいか不明である。われわれは最少の投与量と期間で最大の効果を上げるために個々の症例に応

じたテーラーメイド治療の可能性について検討した。

## B. 研究方法

Peg-IFN+RibまたはPeg-IFN単独治療を行い投与後4週毎にHCV RNA定性検査がなされ治療効果が判定された著効 (SVR) 81例、HCV RNAが再陽性化したTR 17例を対象とした。以下の項目について検討した。1) 投与期間比 = (全投与期間 - HCV RNA陰性までの期間) / HCV RNA陰性までの期間、2) 投与量比 = (総投与量 - HCV RNA陰性までの投与量) / HCV RNA陰性までの投与量、3) 投与量に変更のあった例における平均投与量による期間比 = {(総投与量 - HCV RNA陰性までの投与量) / HCV RNA陰性までの1回平均投与量} / (HCV RNA陰性までの期間) と定義した。

## C. 研究結果

IFN投与期間は9~106週 (平均46±18週; 24週未満7例、24~48週57例、49週以上34例)。HCV RNA陰性までの期間は2~50週、中央値8週。

1. SVR率 (図1-4): 1) 投与期間比 ①全例: 4倍未満: 24/37 (65%)、4-6倍未満: 19/22 (86%)、6-8倍未満: 20/20 (100%)、8倍以上: 18/19 (95%)。②IFN、Ribいずれかに投与量の変更がある例: 4倍未満: 19/29 (66%)、4-6倍未満: 15/17 (88%)、6-8倍未満: 13/13 (100%)、8倍以上: 15/15 (100%)。2) IFN投与量比 ①全例: 4倍未満: 25/37 (68%)、4-6倍未満: 20/23 (87%)、6-8倍未満: 20/21 (95%)、8倍以上: 16/17 (94%)。②投与量に変更がない例: 4倍未満: 12/19 (63%)、4-6倍未満: 7/10 (70%)、6-8倍未満: 13/13 (100%)、8倍以上: 14/15 (93%)。3) Rib投与量比: ①全例: 4倍未満: 24/34 (71%)、4-6倍未満: 19/20 (95%)、6-8倍未満: 8/8 (100%)、8倍以上: 10/11 (91%)。②投与量に変更がない例: 4倍未満: 11/16 (69%)、4-6倍未満: 8/9 (89%)、6-8倍未満: 8/8 (100%)、8倍以上: 4/5 (80%)。

図1. IFN投与量比とRib投与量比の関係

IFN投与量とRib投与量の両者に変更がなかった例

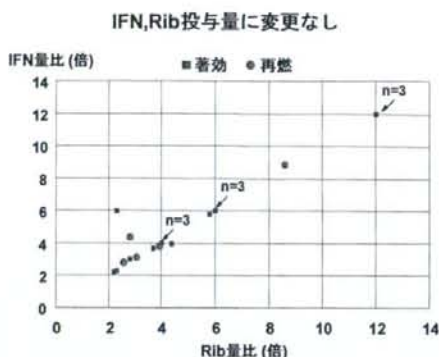


図2. IFN投与量比とRib投与量比の関係

IFN投与量とRib投与量の両者に変更があった例

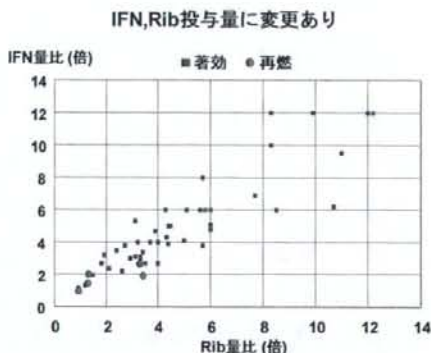


図3. IFN投与量比とRib投与量比の関係

IFN投与量に変更があった例

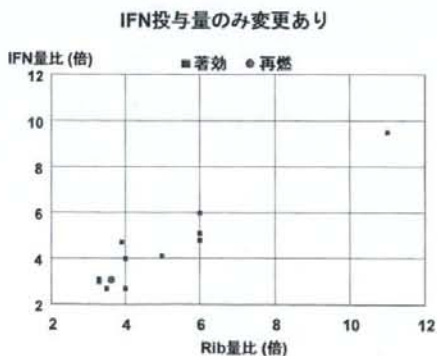
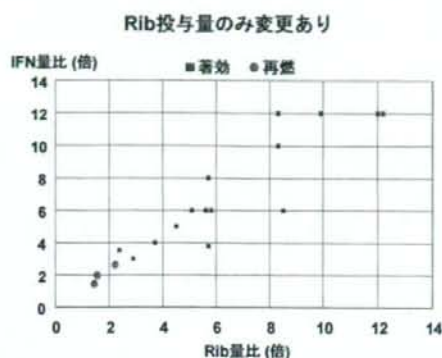


図4. IFN投与量比とRib投与量比の関係

Rib投与量に変更があった例



2. Core領域アミノ酸変異70/91を測定した18例で中2例はdouble mutantで6週目と8週目に陰性化、48週間投与（IFN投与量比6倍以上、Rib投与量比4倍以上）し、いずれもSVRになった（表1）。

表1. Core領域アミノ酸変異と効果の関係

Core70/91変異と効果			
	著効群	再燃群	
IFN量比<6倍	WW 4	WW 2	
	WM 2	MW 1	
	MW 2		
IFN量比≥6倍	WW 3		
	WM 1		
	MW 2		
	MM 2		
Rib量比<4倍	WW 3	MW 1	
	WM 2		
	MW 1		
Rib量比≥4倍	WW 4	WW 1	
	WM 1		
	MW 1		
	MM 2		

### 3. 著効群と再燃群の比較（表2）

両群間で有意差のみられたのは12週以内のウイルス陰性化、投与期間とIFN投与量6倍以上、Rib投与量4倍以上であった。

### D. 考察

C型慢性肝炎に対するPeg-IFN+Rib治療は投与期間を24週または48週と決められてスタートした。その後、症例が積み重ねられ

表2. 著効群と再燃群の比較

	著効群	再燃群	P
n	81	17	
年齢	56±12	60±10	0.235
60歳以上	37 (45.7%)	11 (64.7%)	0.246
男/女	40/41	12/5	0.185
IFN治療歴有	32 (40%)	3 (18%)	0.277
HCV RNA量 (KIU/ml)	1849±1869	2868±2395	0.08
SGI (%)	53 (65%)	12 (71%)	1
F1-2/F3-4	41/9	7/1	1
ALT (IU/L)	77±61	65±35	0.70
Hb (g/dl)	14.1±1.4	14.2±1.6	0.58
WBC (/μl)	4777±13	4638±12	0.90
好中球 (/μl)	2509±962	2380±745	0.87
PLT (万/μl)	17±4.4	16±4.3	0.27
IFN adherence 80%≤	66 (81%)	15 (88%)	0.99
Rib adherence 80%≤	39/47 (83%)	9/12 (75%)	1.0
VR (48) 有/無	29/52	0/17	0.002
VR (5~12週) 有/無	38/14	5/12	0.003
投与期間 6倍≤/>	37/44	1/16	0.002
IFN量比 6倍≤/>	35/46	2/15	0.015
Rib量比 4倍≤/>	38/24	1/11	<0.001

種々のSVRの予測因子が検討されてきた。宿主側因子としては性、線維化、年齢、BMIなど、ウイルス側因子としてはSG、ウイルス量、Core領域アミノ酸変異、ISDR変異数などである。しかしこれらの検討は投与期間を24週または48週に限定したものである。しかもどの因子でも100%予測可能なものではなく結局、投与してみないとその反応性は分からないことが多い。現在、最も信頼できるSVRの因子は投与8週以内のウイルス陰性化または2 log以上の低下という治療因子である。要するにウイルス量減衰のspeedが速ければ速い程、治療反応性が良くその分、治療期間も短くて済むことが予想される。本検討で、HCV RNA陰性化時期までの投与期間とIFN投与量ではその後6倍以上、Rib投与量では4倍以上投与すれば90%以上のSVRが期待できテーラーメイド治療に繋がる。この治療法からすればこれまでのSVRの予測因子とされるものは単なる治療に対する反応のしやすさということになる。

Core領域アミノ酸変異70/91を測定した18例中2例にdouble mutantが認められ、それらの陰性化時期は6週と8週で投与期間は48週、IFN投与量比6倍以上、Rib投与量比4倍以上であった。治療前の予測でSVRが低いとされてもテーラーメイド治療を行うことでSVRになる可能性がある。また高齢者や

Hb値、血小板数などからfull doseが困難と予想される例に対して長期少量投与で開始し陰性化した場合、いつまで続ければ良いかの指標になる可能性がある。

今回はretrospectiveな検討例が多いので、今後はprospectiveに症例を増やして検討を加えたい。

最後に、現行の投与法はSG、ウイルス量によりPeg-IFN+RibまたはPeg-IFN単独のどちらかに振り分けられるが、SVR率が高いG2でも100%ではない。また投与法をいちいち変えるのは煩雑であるため今後は全例、Peg-IFN+Ribの最強で開始し、上記のテーラーメイド治療を行うことを提案する。

## E. 結論

HCV RNA陰性化時点でその後どれくらい投与すればSVRになるか検討したところ、いずれの検討でも投与期間とIFN投与量では6倍以上、Rib投与量では4倍以上投与すれば90%以上のSVRが期待できる。Core領域アミノ酸変異がdouble mutantでも同様の投与法でSVRが期待できる。また長期少量投与で陰性化した例ではその後の投与期間を決定できる可能性がある。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 井利雅信、田中晃久、上司裕史、矢倉道泰：胆嚢筋症、膵胆管高位合が併存した平坦型早期胆嚢癌の1例。肝胆膵画像 10：323-328, 2008. 医学書院
- 2) 矢倉道泰、田中晃久、井利雅信、上司裕史：C型慢性肝炎に対するIFN治療の副作用の比較—IFN $\alpha$  2a,2bとPEG-IFN $\alpha$  2a, 2b. 肝臓 49：275-278, 2008, JSH
- 3) 矢倉道泰：消化器（B型急性肝炎）. 日本内科学会次世代教育ソフト（CME）, 2008. 日本内科学会
- 4) 矢倉道泰、瀬尾 圭、田中晃久、上司裕

史：インターフェロン完全著効13年後に肝細胞癌が発生し肝組織中のHCRNAVマイナス鎖を検討したC型慢性肝炎の1例.

MEDICAL REVIEW 54：54-56, 2009

### 2. 学会発表

- 1) 矢倉道泰、田中晃久、井利雅信、上司裕史：C型慢性肝炎に対するIFNのテーラーメイド治療に関する検討. 第44回日本肝臓学会総会. 松山. 2008年6月5日
- 2) 筒井朱美、柴田啓志、高口浩一、梶原英二、北本幹也、鴨嶋洋平、矢野充保、川村直弘、石川 達、西村大作、生駒 明、小松真史、矢倉道泰、土谷 薫、泉 並木：C型慢性肝炎に対するPSEまたは脾摘によるHCVRNA量の推移についての検討. 第44回日本肝臓学会総会. 松山. 2008年6月5日
- 3) 矢倉道泰、田中晃久、井利雅信、上司裕史、朝井 章、福井秀雄、津田泰宏、福田彰：C型慢性肝炎に対するIFNのテーラーメイド治療に関する検討. JDDW（第12回肝臓学会大会）. 東京. 2008年10月2日
- 4) 矢倉道泰. シンポジウム—C型慢性肝炎に対するIFN治療の取り組み：C型慢性肝炎に対するIFN治療の副作用の比較—IFN $\alpha$  2a,2bとPEG-IFN $\alpha$  2a, 2b. 第62回国立病院総合医学会. 東京. 2008年11月21日
- 5) 瀬尾 圭、田中晃久、上司裕史、矢倉道泰：C型慢性肝炎に対するIFN完全著効13年後に肝細胞癌が発生し肝組織中のHCRNAVマイナス鎖を検討した1例. 第37回日本肝臓学会東部会. 東京. 2008年12月3日
- 6) 矢倉道泰、瀬尾 圭、田中晃久、上司裕史、蛇澤 晶：IgG4関連自己免疫性肝炎の検討. 第37回日本肝臓学会東部会. 東京. 2008年12月4日

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）  
分担研究報告書

データマイニング手法を用いた効果的な治療方法に関する研究

肝癌治療後のIFN療法の検討

研究分担者 高野 弘嗣 国立病院機構呉医療センター 消化器科医長

**研究要旨** 今回我々は、C型肝炎合併肝癌治療後の患者に対し、肝癌の再発抑制効果と肝炎の沈静化を期待したIFN療法を試みた。

対象は1997～2006年までに当院にて、合併した肝癌を局所制御し得たと判断されたC型慢性肝疾患患者17例に対し、肝癌治療後にIFN投与を行い、著効（CR）、有効（BR）が8例に認められた。それら17例のIFN投与後の臨床経過はCR, BR症例では無再発症例や、肝癌再発後も長期生存症例が認められた。無効（NR）9例では予後不良の症例を多く認めた。肝癌治療後にIFN療法を行いSVR、BRが得られることは、予後改善につながる可能性が示唆された。

研究協力者

河野 博孝 国立病院機構呉医療センター

IFNの種類および投与方法は、C型肝炎に対する標準的治療法に準じた。

A. 研究目的

近年の画像診断および治療法の進歩により肝癌の治療成績は向上したが、治療後の再発は依然として高く、肝癌患者の長期予後の改善には治療後の肝癌再発抑制が重要な課題である。

今回我々は、C型肝炎合併肝癌治療後の患者に対し、肝癌の再発抑制効果と肝炎の沈静化を期待したIFN療法を試みた。

C. 研究結果

IFN治療効果は、SVR、BRは8例に認められ、ジェノタイプ2aの3例は全例SVRが得られた、その他年齢、ウイルス量、線維化の程度では症例数が少ないためか、明らかな傾向は認められなかった（表1）。

B. 研究方法

対象は1997～2006年までに当院にて、合併した肝癌を局所制御し得たと判断されたC型慢性肝疾患患者17例。年齢は50歳から70歳、平均62.6歳。男性14例、女性3例、child分類：全例A、肝障害度：全例A、背景肝の新犬山分類：F1-3例、F2-2例、F3-6例、F4-6例であった。

表1. 症例一覧

症例一覧													
症例	性別	年齢	HCC 数	径	分化度	治療	肝障害度	child	F	HCV type	IFN 効果	HCC再発	
1	男	67	1	20	中	PEI	I	A	4	不明	不明	CR	あり
2	男	69	1	10	高	ope	I	A	1	1b	不明	BR	なし
3	男	85	2	15	中	ope	I	A	2	2a	31	CR	なし
4	男	55	3	15	中	ope RFA	I	A	4	2a	143	CR	あり
5	男	55	1	40	高	ope	I	A	3	1b	861	CR	なし
6	男	60	1	20	高	ope	I	A	1	1b	82	CR	なし
7	男	70	1	20	中	ope	I	A	3	1b	680	CR	あり
8	男	70	1	30	中	ope	I	A	4	2a	333	CR	あり
9	男	60	1	35	高	ope	I	A	3	不明	不明	NR	あり
10	女	64	1	40	高	ope	I	A	2	1b	321	NR	なし
11	男	80	2	30	高	ope	I	A	4	1b	362	NR	あり
12	男	60	2	43	中	ope	I	A	4	1b	27.8	NR	あり
13	男	67	2	23	高	ope RFA	I	A	3	1b	467	NR	あり
14	男	64	1	30	中	ope	I	A	1	1b	716	NR	なし
15	男	67	1	30	中	ope	I	A	3	1b	1090	NR	あり
16	女	67	3	22	不明	RFA	I	A	4	1b	463	NR	なし
17	女	65	1	15	不明	TAE	I	A	3	1b	528	NR	なし





厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）  
分担研究報告書

データマイニング手法を用いた効果的な治療方法に関する研究

インターフェロン併用5-FU動注療法（FAIT療法）により外科的切除をしえた  
胆管腫瘍栓を伴う再発肝細胞癌の一例

研究分担者 脇岡 泰三 国立病院機構大阪南医療センター 消化器科  
統括診療部がん疾患センター部長

研究要旨 肝細胞癌における胆管腫瘍栓の頻度は比較的少ないが、既存の治療法が功を奏さないことが多く、予後は非常に悪い。今回、我々は胆管腫瘍栓を有した肝細胞癌患者に対し、インターフェロン併用5-FU動注療法（FAIT療法）を施行し、外科的切除をしえた症例を経験した。現在、FAIT療法は保険適応とはなっておらず、その適応範囲も狭いが、今後、治療抵抗性の高度進行肝細胞癌に対して適応拡大の可能性が示唆された。

研究協力者

川端 由梨 大阪南医療センター消化器科  
向井 香織 大阪南医療センター消化器科

に対してFAIT療法が奏効し、外科的切除をしえた症例を経験した為、その詳細を報告する。

A. 研究目的

肝細胞癌は、外科的切除、肝動脈化学塞栓療法（TACE）、ラジオ波焼灼療法（RFA）などの治療法により、早期の段階では良好な治療効果を期待しうる。しかし、門脈腫瘍栓などを伴う進行肝細胞癌に対しては、これらの治療法が無効であることが多く、有効な治療法が確立されていない為、予後は不良である。このような場合、一般的には肝動注化学療法が選択されるが、その奏効率は2割に満たず、決して満足できるものではない<sup>1)</sup>。

近年、Vp3以上の門脈腫瘍栓を伴う進行肝細胞癌に対し、インターフェロン併用5-FU動注療法（FAIT療法）が試みられており、50%に近い奏効率が報告されている<sup>2,3)</sup>。しかし、胆管腫瘍栓を伴う症例に対しては、効果的な治療法の報告は少ない。

今回、胆管腫瘍栓を伴う高度進行肝細胞癌

B. 研究方法

【症例】58歳 男性

【現病歴】

昭和55年にB型慢性肝炎を指摘され、近医にて経過観察されていた。平成11年6月、肝S6に肝細胞癌を指摘され、他院にて右後区域切除術を施行された。その後7年間は再発することなく経過していたが、平成18年3月、S5に肝細胞癌再発を指摘された。以後の加療を当院にて希望され、肝動脈塞栓術を施行した。平成19年1月、S5に局所再発を認めた。

この際、右肝管の拡張が見られ、その後区域枝にDynamic CTにてearly enhance、delay wash outを示す腫瘤影を認めた。DIC-CTでは右肝管は造影されず、総胆管内にもdefectを認め、右肝管後区域枝から総胆管へ進展する胆管腫瘍栓と考えられた。

その際の血液検査結果、腹部造影CT、

DIC-CTを表1、図1、図2に示す。

【既往歴】特記すべき事項なし

【飲酒歴】機会飲酒

【その他の感染症】

HCV抗体 (-) TPHA (-) RPR (-)

HIV抗体 (-)

表1. 血液検査結果

TP	7.5 g/dl	ALB	3.7 g/dl	T-Bil	1.63 mg/dl
AST	52 IU/l	ALT	51 IU/l	LDH	233 IU/l
ALP	1002 IU/l	$\gamma$ -GTP	299 IU/l		
CRE	0.69 mg/dl	BUN	12.2 mg/dl		
Na	142 mEq/l	K	3.9 mEq/l	Cl	107 mEq/l
CRP	0.17 mg/dl				
WBC	4,380 / $\mu$ l	RBC	441万 / $\mu$ l	Hb	15.0 g/dl
PLT	12.77万 / $\mu$ l	PT	104.7 %		
AFP	484.7 ng/dl	PIVKA-II	12 mAU/ml		
HBe-Ag	(-)	HBe-Ab	(+)		
HBV DNA	2.6 Log copies	未満			

図1. 腹部造影CT



図2. DIC-CT



## 【経過】

平成19年3月、ADRとCDDPの肝動注を施行した。その後、総胆管の腫瘍栓による閉塞性黄疸が出現した為、チューブステントを留置した。

患者はHBe-seroconversion後でHBV-DNA量も感度以下であり、Child-Pugh A (5点)の肝予備能に加え、肝切除後断端のみの再発であることから、外科的切除の適応につき検討された。しかし、切除後の残肝容積の観点から外科的切除困難と判断された。そこで、肝動注化学療法を施行する方針とし、FAIT療法を選択した。

平成19年4月、リザーバーカテーテルを留置し、5月よりFAIT療法を施行予定であったが、消化管への薬剤流入などのトラブルがあり、実際には6月下旬の開始となった。この間AFPは漸増していった。5-FU 600mg/dayで2週間持続投与を行い、2週間休薬を1クールとした。同時にIFN- $\alpha$  2b 300万単位を週3回、4週間を1クールとして皮下投与を行った。

投与開始後、AFPは順調に低下傾向を示したが、5クール終了時点で上昇に転じた。リザーバーカテーテルより造影を行ったところ、S5の病変部はdefectを示した。これに対し、Dynamic CTではearly enhanceを示したことから、腫瘍の栄養血管として肝外血管の関与が考えられた (図3-a,b)。

その後の腹部血管造影では、右腎被膜動脈から腫瘍濃染が描出され、これに対して塞栓術を施行した。

再度AFPは低下傾向を示したが、9クール終了時にリザーバーカテーテルより造影を行ったところ、同様に肝外血管の関与を疑う所見を認めた為、これ以上のFAIT療法継続の意義は少ないと判断し、9クールで終了した。

経皮的肝動脈化学塞栓療法 (TACE)、肝動注化学療法のいずれにても肝細胞癌のコ

ントロールは困難であり、局所治療を施行できる部位でもなかったことから、再度外科的切除につき検討を行った。すると、FAIT療法開始時に比して右葉萎縮、又これの代償性変化と考えられる左葉肥大を認めており、右葉切除に耐えうる残肝容積が得られると判断した。平成20年5月、右葉切除術を施行した。AFPを含めた臨床経過のグラフを、図4に示す。

切除組織の検討では、癌部は大部分が壊死像を認め、FAIT療法による腫瘍の壊死が得られたことが示された。胆管内にも、肉眼的には明らかな腫瘍浸潤は確認できなかった。しかし、病理組織では変性した管腔状構造内に多核巨細胞の集簇が認められており、この管腔の壁には胆汁が見られることから、胆管へ浸潤した腫瘍の変性壊死像であると考えられた。非癌部の組織は偽小葉の形成を認めており、完成された硬変肝であった（図5-a,b）。

術後経過は良好であり、5月下旬にはAFPの正常化を認めている。

図3-a. リザーバー造影CT



図3-b. Dynamic CT

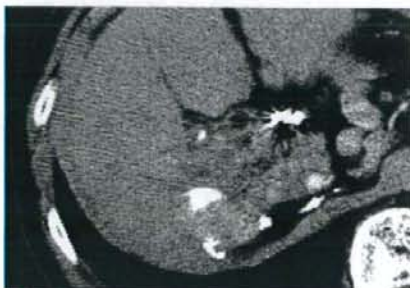


図4. 臨床経過

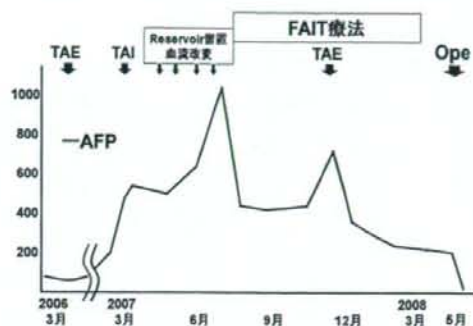


図5-a. 癌部



図5-b. 非癌部

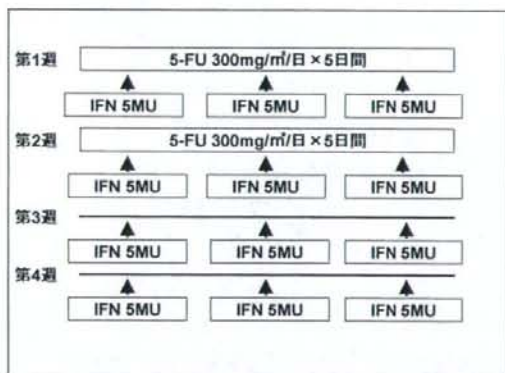


### C. 考察

我々は、胆管腫瘍栓を伴った進行肝細胞癌に対してインターフェロン併用5-FU動注療法（FAIT療法）を施行し、良好な治療効果を得た。

一般的に、門脈腫瘍栓などの脈管浸潤、びまん性結節や多発性肝内転移などの制御不能病変を伴う進行肝細胞癌に対しては動注化学療法が選択されるが、奏効率は2割に満たず、その予後は非常に不良である<sup>4)</sup>。近年、このような進行肝細胞癌の中でも、Vp3以上の門脈腫瘍栓を伴う症例に対してFAIT療法が試みられており、50%に近い奏効率が報告されている。肝癌診療マニュアルによると、FAIT療法の適応はVp3以上の門脈腫瘍栓を伴う症例で、70歳未満、T.Bil正常、GOT、GPTともに100未満、血小板が8万以上、血清Cr<1.5、PS 0~1とされている。FAIT療法のプロトコルを図6に示す<sup>6)</sup>。

図6. FAITのプロトコール



FAIT療法の抗腫瘍効果は、おもにIFNと5-FUの相加・相乗によるものと考えられている。

IFNによるTP (thymidine phosphorylase) の活性化や、DPD (dihydropyrimidine dehydrogenase) 活性の低下によって、5-FUの抗腫瘍効果が増強されることが報告されている<sup>1,6)</sup>。

本症例は、上述の適応ではなかったが、胆管腫瘍栓を有した進行症例であった為FAIT療法を試みたところ、良好な治療効果を得たものである。

更に、本症例ではFAIT療法施行後に外科

的切除を行うことができた。

肝動注療法を施行する際、リザーバーカテーターは投与薬剤が全肝に均一に分布するように留置するのが原則である<sup>7)</sup>が、本症例では薬剤流入トラブルに伴う再々の血流改変の影響か、右葉にしか薬剤が流れていなかった(図7)。これにより、5-FUによる肝障害が右葉のみに局限し、これの代償性変化としての左葉肥大が得られ、右葉切除に耐えるだけの残肝容積が獲得できたと考えられる。

図7. リザーバー造影CT



#### D. 結語

一般に、門脈や胆管腫瘍栓を伴う高度進行肝細胞癌の予後は、極めて不良と考えられている。

現在、FAIT療法は門脈腫瘍栓を伴う症例が適応とされているが、我々は、胆管腫瘍栓を伴った症例に対してFAIT療法を施行し、良好な治療効果を得た。

今後、FAIT療法の適応が更に拡大できる可能性が示唆された。

#### E. 研究発表

なし。

#### F. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

(参考文献)

- 1) 永野浩昭、門田守人：進行肝癌に対するFAIT, 日本臨床 vol.64, No.7, 2006-7, 1314-1318
- 2) Hiroaki Nagano, Morito Monden: Combined intraarterial 5-fluorouracil and subcutaneous interferon-alpha therapy for highly advanced hepatocellular carcinoma, Hepatology Research 2007;37:S238-S250
- 3) 小尾俊太郎、小俣政男、他：進行肝癌に対するIFN併用5FU動注化学療法, 消化器科 39(2) : 217-223, 2004
- 4) 野田剛広、永野浩昭、他：肝細胞癌，癌と化学療法 第33巻 第9号 2006年9月 1221-1225
- 5) Shinji Oie, Yuji Yamada et al: Alteration of dihydropyrimidine dehydrogenase expression by IFN- $\alpha$  affects the antiproliferative effects of 5-fluorouracil in human hepatocellular carcinoma cells, Mol Cancer Therapy 2007, 6(8): 2310-2318
- 6) 永野浩昭、門田守人：インターフェロン・5-FU動注化学療法，肝癌診療マニュアル，医学書院，2007，81-84
- 7) 田中正俊：進行肝癌に対する肝動注化学療法，肝癌診療マニュアル，医学書院，2007，80-81

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）  
分担研究報告書

データマイニング手法を用いた効果的な治療方法に関する研究

C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン $\alpha$ 2b/リバビリン併用療法の性差に関する検討

研究分担者 室 豊吉 国立病院機構大分医療センター 消化器科・院長

**研究要旨** 近年、ペグインターフェロン/リバビリン（PEG-IFN/RBV）併用療法により、C型慢性肝炎のIFN治療成績は向上してきている。当院では平成16年11月よりPEG-IFN $\alpha$ 2b/REV併用療法を導入し、H20年9月までに112名の患者に治療を行ってきた。今回、IFN治療が終了し結果の解析が可能となった症例について、治療成績や性差などの検討を行なったので報告する。完遂症例におけるSVR率は、1型高ウイルス量群で42.1%、2型高ウイルス量群で88.9%であった。SVR群と非SVR群において臨床背景の比較を行ない、臨床背景に有意差を認めなかったが、女性は男性に比べSVR率が低い傾向を認めた。ウイルスの消失時期は男女ともほぼ同様であり、女性では早期消失例のSVR率が低いのが原因と考えられた。女性ではIFN投与量が1.4 $\mu$ g/kg/week未満の症例ではSVRが得られず、十分量のIFNの投与が必要と考えられた。

研究協力者

本田浩一 大分医療センター消化器科  
所 征範 大分医療センター消化器科  
上尾哲也 大分医療センター消化器科  
重松利行 大分医療センター消化器科  
福地聡士 大分医療センター消化器科

与期間は通常のプロトコールに従い、72週の延長投与を行ったものは3名（全員女性）であった。1型高ウイルス量の症例で $\beta$ 型IFN先行投与を希望した患者に対しては、 $\beta$ 型IFN600万単位を先行して2週連日投与した。治療効果、性差などについて検討した。PEG-IFN $\alpha$ 2b/RBV併用療法を行った症例の臨床背景を表1に示す。

A. 研究目的

C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン $\alpha$ 2b/リバビリン（PEG-IFN $\alpha$ 2b/RBV）併用療法の治療成績、性差について検討する。

B. 研究方法

2004年11月から2008年9月までの期間に当科にてPEG-IFN $\alpha$ 2b/RBV併用療法を施行した112名のうち、平成20年9月までにIFN治療を終了し、その後6ヶ月間経過した63症例と平成20年3月までにIFN治療を中止した20症例、計83症例を対象とした。投

表1. PEG $\alpha$ 2b/REV症例臨床背景

症例数(人)	83
男性/女性(人)	40/43
平均年齢(歳)	56.2 $\pm$ 10.6
65歳未満/65歳以上(人)	66/17
初回/再治療(人)	54/29
セロタイプ(I/II)(人)	57/26
ウイルス量	
0-99/100-499/500-999/1000-2999/3000-	6/7/21/26/23
I高/II高/I低/II低	55/22/2/4
$\beta$ 型IFN先行あり/なし(人)	25/58
Stage(F0/F1/F2/F3/F4)(人)	1/20/30/20/3
Grade(A0/A1/A2/A3)(人)	3/45/25/1

症例数は83名。男性、女性はほぼ同数で、平均年齢は56.2±10.6歳であった。1型高ウイルス量は55名、2型高ウイルス量が22名であった。

### C. 研究結果

全症例と治療完遂例におけるSVR率を図1、図2に示す。

図1. 全症例のSVR率

高ウイルス量	18/55 (32.7%)	17/22 (77.3%)	n=83
	2/2 (100%)	4/4 (100%)	
低ウイルス量			
	1型	2型	
	(全症例)		

図2. 治療完遂例のSVR率

高ウイルス量	16/38 (42.1%)	16/18 (88.9%)	n=62
	2/2 (100%)	4/4 (100%)	
低ウイルス量			
	1型	2型	
	(治療完遂例)		

1型高ウイルス量群のSVR率は全症例で32.7%、治療完遂例で42.1%であった。

2型高ウイルス量群のSVR率は全症例で77.3%、治療完遂例で88.9%であった。

表2. SVR群と非SVR群の臨床背景の比較

	SVR症例	非SVR症例	p
男性/女性	12/5	9/16	0.058
平均年齢	56.8±9.8	57.5±7.3	0.79
ウイルス量(100~499/ 500~999/1000~2999/3000以上)	1/4/5/7	1/9/9/6	0.64
初回/再治療	7/10	17/8	0.12
Stage (F0/F1/F2/F3/F4)	1/3/6/4/0	0/6/10/5/1	0.63
β型IFN先行投与あり/なし	6/11	10/15	1.0
BMI	24.0±2.7	24.5±3.0	0.55
WBC	5640±1704	4939±1120	0.12
Hb	14.6±1.6	14.1±1.2	0.33
Ph	16.1±4.3	15.4±3.6	0.58
TP	7.2±0.4	7.5±0.7	0.053
Alb	3.9±0.3	4.0±0.4	0.39
T-cho	164±26	169±31	0.58
AST	55±20	61±37	0.55
ALT	70±28	76±58	0.70
γ-GTP	48±39	55±57	0.66
ALP	259±74	285±69	0.26
FBS	104±23	107±17	0.64

表2にSVR群と非SVR群の臨床背景の比較を示す。SVR症例に男性が多く、非SVR症例に女性が多い傾向を認めたため、1型高ウイルス量、治療完遂例における、臨床背景や治療成績について男女別に比較を行った。(表3)。

表3. 1型高ウイルス量完遂例における臨床背景、治療成績の比較

	男性(n=21)	女性(n=21)	p
平均年齢	55.9±8.9	58.5±7.6	0.30
ウイルス量(100~499/ 500~999/1000~2999/3000以上)	1/5/8/7	1/8/6/6	0.79
Stage (F1/F2/F3/F4)	3/3/3/0	4/7/4/1	0.40
β型IFN先行投与あり/なし	6/15	10/11	0.34
IFN総投与量/予定投与量(%)	92.3±15	96.2±23	0.52
IFN投与量/体重/週(μg/kg/week)	1.35±0.22	1.37±0.28	0.76
RBV総投与量/予定投与量(%)	77.9±17	75.1±14	0.59
RBV投与量/体重/日(mg/kg/day)	6.7±1.8	8.0±1.4	0.18
EVR率(%)	66.7 (14/21)	57.1 (12/21)	0.75
SVR率(%)	57.1 (12/21)	23.8 (5/21)	0.058

平均年齢は女性がやや高かった。IFNやRBVの総投与量/予定投与量、体重あたりの投与量にはほとんど差を認めなかった。EVR率はほぼ同程度であったが、SVR率は男性が57.1%、女性が23.8%であり、女性の治療成績が不良であった。男女別のウイルス消失時期の比較を図3に示す。累積ウイルス陰性化率は男女でほぼ同程度であった。男女別のウイルス陰性化時期別のSVR率を図4に示す。男性では早期にウイルスが消失した症例のSVR率が良好であったが、女性では早期にウイルス消失の得られた症例のSVR率が不良であった。12週までに陰性化の得られたEVR例で比較すると、男性のSVR率が88.9% (12/14) であるのに比べ、女性では25.0% (3/12) と低率で、有意に女性のEVR症例のSVR率は低かった (図5)。

図3. 男女別ウイルス累積ウイルス消失時期

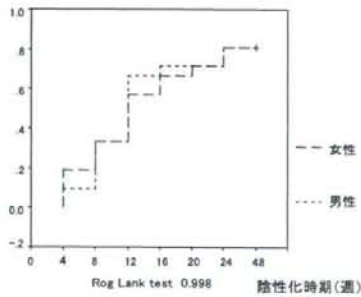


図4. 男女別ウイルス陰性化時期とSVR率

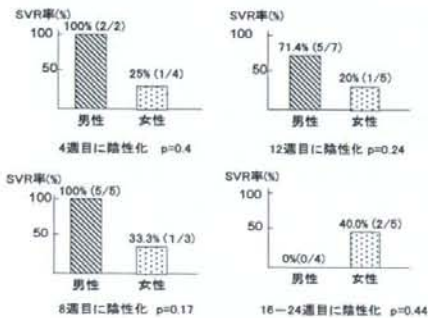


図5. 男女別EVR例のSVR率

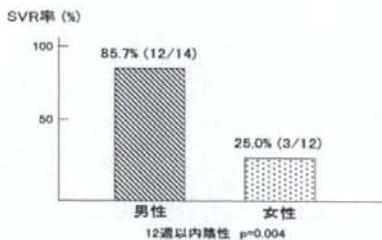


表4. 女性1型高ウイルス量完遂例におけるSVRと非SVR例の臨床背景に比較

	SVR症例(n=5)	非SVR症例(n=16)	p
平均年齢	60.0±6.2	58.1±8.1	0.63
ウイルス量(100~499/ 500~999/1000~2999/3000以上)	0/1/2/2	1/7/4/4	0.67
Stage (F0/F1/F2/F3/F4)	0/2/1/1/0	0/5/7/3/0	0.73
β型IFN先行投与あり/なし	2/3	8/8	1.0
BMI	22.4±2.1	24.0±2.8	0.27
WBC	4852±1283	4892±1060	0.68
Hb	13.4±0.9	13.5±0.9	0.73
Plt	17.5±5.4	15.1±3.8	0.28
TP	7.0±2.9	7.5±0.6	0.13
Alb	3.8±0.1	4.1±0.5	0.26
T-cho	164±18	176±27	0.58
AST	61±20	55±30	0.68
ALT	71±27	71±60	1.0
γ-GTP	29±15	36±16	0.41
ALP	336±71	280±70	0.15
FBS	101±26	102±10	0.94
IFN投与量/体重/週(μg/kg/w)	1.59±0.1	1.31±0.28	0.048
RBV投与量/体重/日(mg/kg/d)	7.8±1.4	8.0±1.5	0.79

表5. 男性1型高ウイルス量完遂例におけるSVRと非SVR例の臨床背景に比較

	SVR症例(n=12)	非SVR症例(n=9)	p
平均年齢	55.4±11	56.4±6.0	0.80
ウイルス量(100~499/ 500~999/1000~2999/3000以上)	1/3/3/5	0/2/5/2	0.46
Stage (F0/F1/F2/F3/F4)	1/1/5/3/0	0/1/3/2/0	0.69
β型IFN先行投与あり/なし	4/8	2/7	0.66
BMI	22.4±2.1	24.0±2.8	0.57
WBC	6053±1376	5023±1261	0.15
Hb	15.0±1.6	15.2±0.8	0.74
Plt	15.6±4.0	16.1±3.1	0.74
TP	7.2±0.5	7.6±0.8	0.17
Alb	4.0±0.3	4.0±0.3	0.98
T-cho	164±29	159±38	0.70
AST	52±20	70±48	0.25
ALT	69±29	64±58	0.46
γ-GTP	56±44	89±85	0.26
ALP	228±50	294±63	0.01
FBS	106±22	114±20	0.40
IFN投与量/体重/週(μg/kg/w)	1.31±0.28	1.41±0.1	0.32
RBV投与量/体重/日(mg/kg/d)	8.6±2.0	8.8±1.7	0.82

表4、表5に男女別の1型高ウイルス量完遂例におけるSVRと非SVR例の臨床背景に比較を示す。女性ではSVR症例で体重あたりのIFN投与量が有意に多かった。男性ではSVR症例でALP値が有意に低値であったが臨床的意義は不明であった。図6には男女別の体重あたりのIFN投与量とSVR率との関係を示すが、女性ではIFNの投与量が1.4 μg/kg/week未満では1例もSVRとなる症例はなく、SVRとなるには1.4 μg/kg/week以上のIFNの投与量が必要であった。男性ではそのような傾向は認めなかった。図7に男女別の体重あたりのRBV投与量とSVR率との関係を示すが、IFNのような傾向は認めなかった。

図6. 1型高ウイルス量完遂例における男女別IFN投与量とSVR率

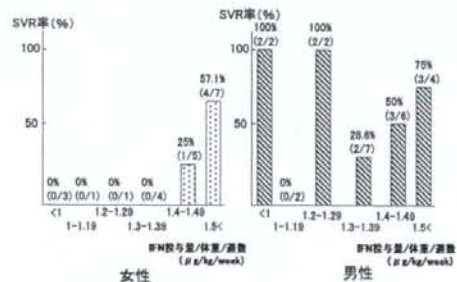
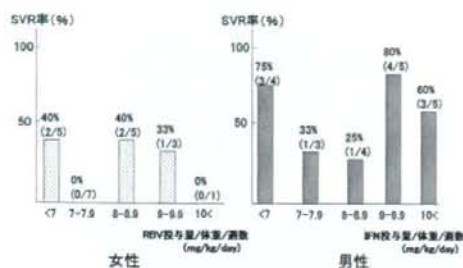




図7. 1型高ウイルス量完遂例における男女別RBV投与量とSVR率



#### D. 考察

当科では平成16年11月から平成20年9月までPEG-IFN  $\alpha$  2b/RBV併用療法を導入した症例112名に導入し、今回は解析可能となった83症例についての検討を行った。1型高ウイルス量群のSVR率は全症例で32.7%、治療完遂例で42.1%であった。その他の群での治療成績は良好であった。SVR症例と非SVR症例での臨床背景を比較すると、男性に比べ女性のほうがSVRが得られにくい傾向を認めたため、PEG-IFN  $\alpha$  2b/RBV併用療法における性差を中心に検討を行った。まず、女性の治療成績が不良である原因として、陰性化時期に違いがある可能性が考えられた。そのため、カプランマイヤー法を用いて、累積陰性化率の比較を行ったが、両者にはほとんど差を認めなかった。次に陰性化時期別のSVR率を比較してみると、男性では早期陰性化群の治療成績が女性に比べ良好であった。女性では早期に陰性化が得られても、SVRの得られない症例が多く、IFNの延長投与などの工夫が必要であると考えられた。男女別にSVR例と非SVR例の比較を行ってみると、女性においては体重あたりのIFNの投与量が多いほどSVRが得られやすく、SVRを得るには1.4  $\mu$ g/kg/week以上のIFNの投与量が必要であった。女性の場合、倦怠感、食欲不振、抑うつ症状などのため、IFNの減量や中止をする症例も多く、十分量のIFNを投与することが困難なことが多く、高用量のIFN量を継

続しなければならないことが、女性における治療の困難な点であると考えられた。IFNの延長投与、PEG- $\alpha$  2a/RBVによる治療、スタチン製剤の併用などが治療成績を向上させる可能性があり、今後検討を要すると思われる。

#### E. 結論

PEG-IFN/Rib併用療法により高い治療効果が得られるようになったが、治療効果に男女差があり、今後さらなる検討が必要であると考えられた。

#### F. 研究発表

第62回国立病院総合医学会

#### G. 知的財産権の出願、登録状況

なし。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）  
分担研究報告書

データマイニング手法を用いた効果的な治療方法に関する研究

当院のgenotype 1b C型慢性肝疾患に対するPEG-IFN+Ribavirin併用療法の治療成績

研究分担者 小松 達司 国立病院機構横浜医療センター 臨床研究部長

研究要旨 当院で2004年12月1日から2008年11月30日までの4年間に、PEG-IFN+Ribavirin併用療法を導入したGenotype 1b C型慢性肝疾患73症例（PEG-IFN  $\alpha$  2b+Ribavirin併用症例48例、PEG-IFN  $\alpha$  2a+Ribavirin併用症例25例）の治療効果について検討した。PEG-IFN  $\alpha$  2b+Ribavirin併用療法症例では、効果判定可能な39例中著効19例（48.8%）、再燃7例（17.9%）、無効13例（33.3%）であった。組織進展例（F3、F4）では有意に著効率が低かった。高齢者（65歳以上）や女性では著効率は低率ではあったが有意差はなかった。

PEG-IFN  $\alpha$  2a+Ribavirin併用療法は、PEG-IFN  $\alpha$  2b+Ribavirin併用療法に比べ、治療開始後早期（12週以内）にウイルスが陰性化する症例が有意に高率であった。組織学的検討では、F1-2症例とF3-4症例のEVR率は同等であった。PEG-IFN  $\alpha$  2a+Ribavirin併用療法はPEG-IFN  $\alpha$  2b+Ribavirin併用療法でSVRが得られなかった症例や、組織学的に進展している症例でも、著効が期待できるのではないかと思われる。

研究協力者

松島 昭三 横浜医療センター消化器科  
部長

A. 研究目的

genotype 1b型、高ウイルス量の難治症例に対するPEG-IFN  $\alpha$  2b+Ribavirin併用48週間投与が、2004年12月に保険適応となり、すでに4年以上が経過し、治療成績が明らかになってきている。すなわち全体での著効率は50%前後であり、女性、高齢者、組織学的進展例での著効（SVR）率はさらに低下する。治療開始早期（12週以内）にHCV-RNAが陰性化（EVR：early viral response）が得られた症例ではSVR（sustained viral response）率が高いこと、逆に24週以内に陰性化しない

例では、ほとんどSVRがみられないことが報告されている。また、HCV-RNAが12週時点で陽性、24週時点で陰性の症例（LVR：late viral responder）は、72週間長期投与を行なうことにより、48週間投与よりもSVR率が高まる。

一方PEG-IFN  $\alpha$  2a+Ribavirin併用療法は、2007年3月に保険適応となり、genotype 1b型、高ウイルス量に対する著効率は、60%前後といわれているが、その治療効果についての詳細な報告は少ない。今回われわれは、当院での両治療法の治療成績を検討したので報告する。

B. 研究方法

1) 対象：当院において、2004年12月1日か

ら2008年11月30日までの4年間に、PEG-IFN  $\alpha$  2b + Ribavirin併用療法を導入したC型慢性肝疾患患者48症例（男性26例、女性22例、平均年齢 $58.3 \pm 9.7$ 歳）、PEG-IFN  $\alpha$  2a + Ribavirin併用療法を導入した25症例（男性9例、女性16例、平均年齢 $59.1 \pm 11.1$ 歳）を対象とした。それぞれの年齢分布を図1、2に、患者背景を表1に示す。

PEG-IFN  $\alpha$  2b + Ribavirin併用療法症例は、初回投与例30例、再投与例18例（IFN単独療法14例、IFN  $\alpha$  2b + Ribavirin併用療法4例）。肝生検は42例で施行し、所見は、F1 18例、F2 11例、F3 5例、F4 8例であった。一方PEG-IFN  $\alpha$  2a + Ribavirin併用療法症例では、初回投与例19例、再投与例6例（IFN  $\alpha$  2b + Ribavirin併用療法1例、PEG-IFN  $\alpha$  2b + Ribavirin併用療法5例）であった。肝生検は20例で施行し、F1 8例、F2 6例、F3 3例、F4 3例であった。なお、肝生検未施行例のうちPEG-IFN  $\alpha$  2b + Ribavirin併用療法症例、PEG-IFN  $\alpha$  2a + Ribavirin併用療法症例ともに2例は、画像及び血液検査データから明らかに肝硬変であり、この4例はF4症例として治療成績の検討を行なった。

図1. PEG-IFN $\alpha$ 2b + Ribavirin併用症例の年齢分布

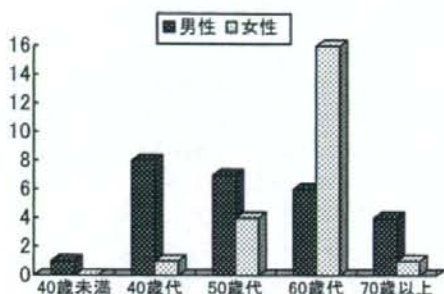


図2. PEG-IFN $\alpha$ 2a + Ribavirin併用症例の年齢分布

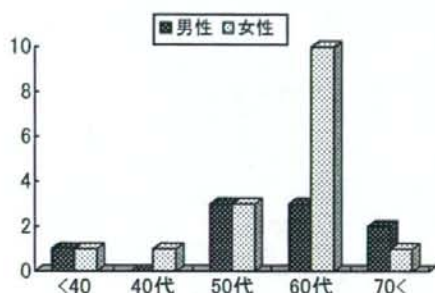


表1. 対象症例の背景

	PEG-IFN $\alpha$ 2b + Ribavirin (n=48)	PEG-IFN $\alpha$ 2a + Ribavirin (n=25)
年齢	$58.3 \pm 9.7$ (35~75) 歳	$59.1 \pm 11.1$ (27~71) 歳
性(男:女)	26 : 22	9 : 16
IFN治療歴		
初回治療	30例	19例
再治療	18例	6例
IFN単独	14例	0例
IFN+RBV	4例	1例
PEGIFN+RBV	0例	5例
HCV-RNA (KIU/ml)		
<1000	12例	5例
1000 $\leq$ <3200	20例	9例
3200 $\leq$	16例	11例
組織所見		
F1/F2/F3/F4/ND	18/11/5/8/6	8/6/3/3/5

## 2) 方法

**投与方法:** Ribavirinの投与は、体重60kg未満600mg/日、60kg以上80kg未満800mg/日、80kg以上1000mg/日を連日、PEG-IFN  $\alpha$  2bは1.5  $\mu$ g/kg、週1回投与、PEG-IFN  $\alpha$  2aは180  $\mu$ gを週1回投与した。投与期間は原則、48週間としたが、HCV-RNA陰性化の時期が12~24週の症例15例のうち7例で、72週まで投与期間を延長した(うち1例は現在経過観察中で効果判定不能)。また24週以後もHCV陽性例のうち6症例で治療を中止した。貧血、白血球、好中球、血小板減少に対しては、添付文書に記載されている基準に従い、減量あるいは中止した。

**治療成績の検討:** PEG-IFN  $\alpha$  2b+Ribavirin併用療法症例の治療効果についての検討は、24週以上投与を行なった症例のうち、治療効果判定が可能な39症例について検討した。

EVRの判定は、12週以上投与し、12週時点でのHCV-RNAの測定が可能であった45例について検討した。また、副作用の出現状況は48症例全例について検討した。HCV-RNA量はハイレンジ法、HCV-RNA陰性の判定は主にアンプリコア定性法で測定を行なった。

PEG-IFN  $\alpha$  2a+Ribavirin併用療法症例の治療効果についての検討は、後述するように治療が終了した症例が少ないため、12週以内のウイルス陰性化(主にリアルタイムPCR法で測定)率について検討した。

## C. 研究結果

### 1. PEG-IFN $\alpha$ 2b+Ribavirin併用療法

①現在の治療状況:24週以上投与し治療を終了した症例は41例で、このうち24週から48週投与例が34例(うち33例が効果判定可能)、HCV-RNA陰性化が12週~24週の症例のうち投与期間を延長した症例は7例(6例が効果判定可能、PEG-IFN  $\alpha$  2b+Ribavirin24週間(計72週)5例、IFN  $\alpha$  2b+Ribavirin12週間1例、PEG-IFN  $\alpha$  2a単独24週間1例)。また投与中3症例、24週未満で副作用のため中止した症例が4例である。

②治療成績:治療効果判定可能な39例について治療効果を検討した。著効19例(48.8%)、

再燃7例(17.9%)、無効13例(33.3%)であった。性別では男性21例中著効12例(57.1%)、女性18例中著効7例(38.9%)で有意差はないものの女性の著効率が低かった。年齢では65歳未満28例中著効16例(57.1%)、65歳以上11例中著効3例(27.3%)であり有意差はないものの高齢者では著効率が低かった。治療前に肝生検を施行できた38例と臨床的に明らかに肝硬変と診断した2例の計40例の著効率は、F1,2 27例中著効16例(59.3%)、F3,4 13例中著効2例(15.4%)で、肝病変の進展がみられる症例では有意に( $P=0.033$ )著効率が低下した(図3)。HCV-RNA陰性化の時期と治療効果との関係についての検討では、8週間以内に陰性化した12例全例著効であった。12週で陰性化した7例中5例は48週で投与を終了し3例で再燃した。残りの2例では72週間投与を行ない、いずれも著効となった。16週から24週で陰性化した7例中3例は48週で投与終了したが、いずれも再燃した。残りの4例中1例は60週投与を行なったが再燃した。72週投与を行なった3例は著効となった。24週の時点でHCV-RNA陽性の13例は全例無効であった(図5)。

### ③副作用

副作用による中止例は、鬱などの精神症状の悪化によるものが3例(中止時期10週、13週、14週)、喘息発作が1例(中止時期1週)で、血液障害による中止例はなかった。

### 2. PEG-IFN $\alpha$ 2a+Ribavirin併用療法

①現在の治療状況:投与終了症例は3例であり、そのうち治療効果判定可能例は1例のみである。投与中の症例は19例(うち50週以上の長期投与5例)、副作用による早期中止2例、HCC合併のため1例で投与を中止した。

②治療成績:上記のような治療状況で、著効率の判定は行えないため、12週の時点でのウイルス陰性化(EVR)について検討した。12週までにウイルスが陰性化した症例(リアルタイムPCR法で検出されない症例)は、24例中16例(66.7%)であった。また12週のリアルタイムPCR法が1.2LogIU/ml未満の症例は、20例(83.3%)であった。