

## 肝癌再発予防にIFN, PEG-IFN/Ribaは どれだけ有効か？

泉 並 木\*

索引用語：肝細胞癌，ラジオ波焼灼術，ペグインターフェロン，リバビリン

### 1 C型肝炎由来肝細胞癌の特徴

C型肝炎ウイルス(HCV)は感染してから25～35年を経て肝細胞癌(hepatocellular carcinoma; HCC)を発症することが多い。C型慢性肝炎では初期の肝線維化が軽度の場合にはHCCを発症する率が低いが、線維化が進行するにしたがってHCCを発症する頻度が高くなり、肝硬変では最もHCC合併率が高率となる(図1)。

さらにHCCを発症し外科切除やラジオ波焼灼術などで根治しえた場合でも、残肝にはHCVの感染が持続しており、慢性肝炎や肝硬変は治癒していないため再発のリスクが高い。われわれの施設のC型肝炎由来HCCの再発率は年間30%に達し<sup>1,2)</sup>、3年間では80%以上の症例で再発が認められる。むろん再発した場合でも再切除やラジオ波焼灼術を行い根治することは可能である(図2)が、再発が生命予後を規定する場合が多く、再発防

止対策が急務である。

IFN治療によってウイルス排除が得られなくても長期経過で肝発癌を抑止できる<sup>3)</sup>。とくにIFN投与によって血清ALT値が正常上限の2倍以下<sup>4)</sup>にコントロールされた場合に肝発癌抑止効果がみられている。IFNは1回の投与より繰り返し投与した方がHCC発生抑止効果は強いと報告されている<sup>5)</sup>。ゲノタイプ1b型の難治症例では24カ月以上の長期のIFN投与によってALT値の低下とともにHCC発生抑止効果がみられた<sup>6)</sup>。インターフェロンによってHCC発症を抑止できるか否かについて、最初にわが国でC型肝炎硬変に対して無作為比較試験が報告され、IFNによる肝発癌抑止を報告している<sup>7)</sup>。その後、わが国の多施設共同による前向き試験が行われ、肝生検を施行したC型慢性肝炎・肝硬変を経過観察し、IFN投与によってHCC発生が有意に抑制されていた<sup>8)</sup>。

IFN以外の治療ではビタミンKが有力な再

*Namiki IZUMI* : Is interferon monotherapy or peginterferon plus ribavirin combination treatment effective for the prevention of recurrence of hepatocellular carcinoma?

\*武蔵野赤十字病院消化器科 [〒180-8610 東京都武蔵野市境南町1-26-1]

線維化の程度別の比較 (n=1,145)

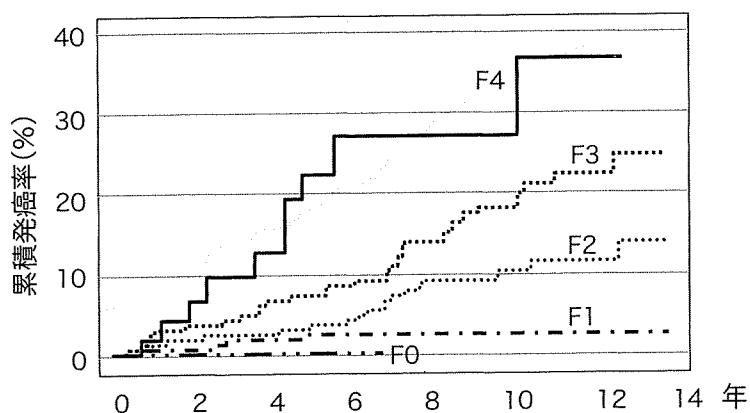


図1 C型慢性肝炎の進展度と肝細胞癌発症率  
肝線維化が進展するほど肝細胞癌を発症する率が高くなる。(武蔵野赤十字病院成績)

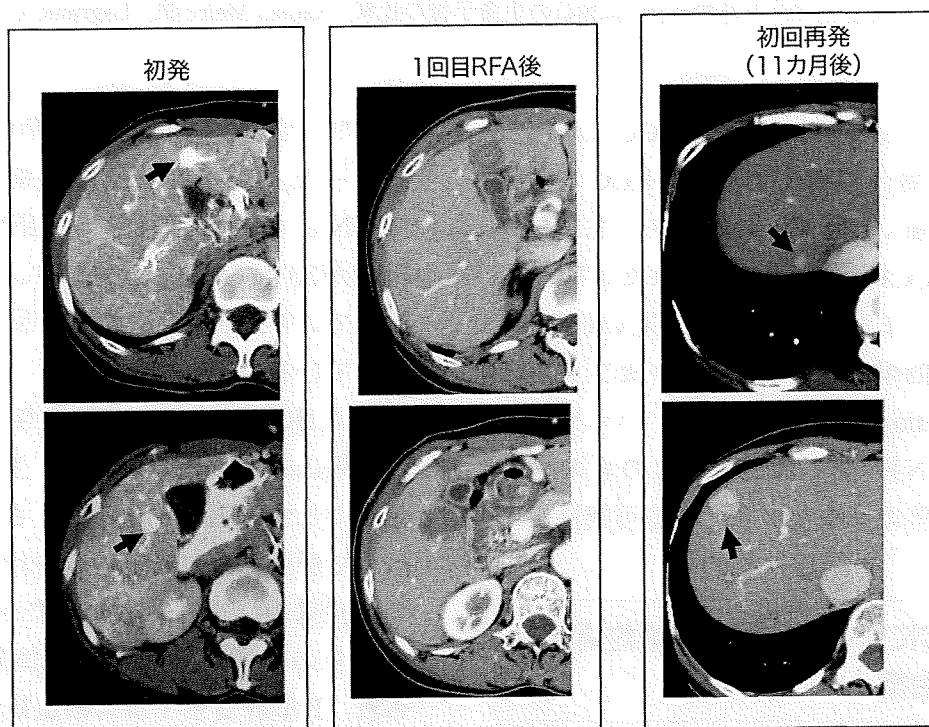


図2 肝右葉のHCCに対して経皮的ラジオ波焼灼術を施行し、局所根治が得られたが、10カ月後に肝内他部位にHCCの再発がみられたC型慢性肝炎症例

発抑止薬として期待されていたが、全国の多施設共同研究で有意差がみられなかった。レチノイドはわが国で開発治験中である。そこで最も期待が高いのがインターフェロン(IFN)である。

## 2 IFNによるHCC発症抑止の機序

IFNはウイルス増殖を抑制して肝炎を沈静化させ、HCC発症を防止することが主体と考えられている。しかしIFNそのものにHCCの増殖を抑制する作用が考えられてい

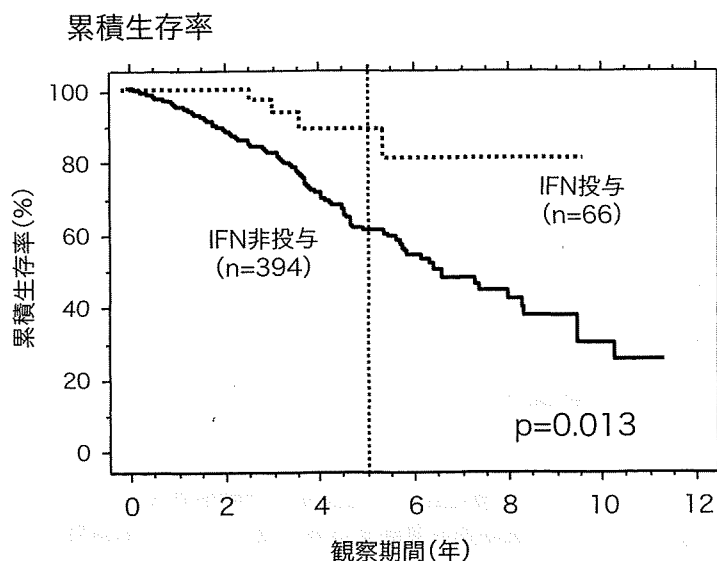


図3 マイクロ波凝固やラジオ波焼灼術など局所治療を行ったC型肝炎感染由来HCC症例に対するIFN投与(n=66)と非投与例(n=394)の生命予後の比較 (Kaplan-Meire法, Logrank test  $p < 0.05$ )

る。Cell lineの実験で、IFNをHCCに添加して培養した場合にIFN  $\beta$ の方がHCCの増殖抑制作用が強く、IFN  $\alpha$ レセプターをブロックしてもHCC抑止効果がみられたと報告されている<sup>9)</sup>。またペグIFNはHCCのcell lineの増殖抑制効果がみられ、IFNレセプターのdown regulationが観察されたという<sup>10)</sup>。このようにIFN投与がHCC増殖そのものを抑制し、再発防止につながっている可能性が考えられる。

### 3 HCCに対するラジオ波焼灼術後のIFN治療

HCCに対してRFAなどの局所根治が得られた後に、IFNを長期間投与することによって再発抑制効果が認められている<sup>11)</sup>。HCCの治療後にIFNを投与して再発が抑止できるか否かを最初に報告したのはIkedaら<sup>12)</sup>の無作為比較試験である。彼らは、HCCの治療後の症例を2群に無作為に分け $\beta$ 型IFNを25カ月投与した。その結果、ウイルス学的著効はなかったものの、IFN投与群でHCC再発

は10%であり、非投与群の70%より有意に低かった。Kuboら<sup>13)</sup>はHCC症例の肝切除後にIFN  $\alpha$ を26カ月投与し、IFN投与群では再発が33%であったのに対し、非投与群で89%であり、再発抑止効果が認められたと報告している。

一方HCC切除後にIFN投与しても再発抑止効果はみられなかったが、生存率向上が得られたとする報告がある<sup>14)</sup>。さらに多数例の解析で肝切除後にIFN投与を行った場合、再発抑止効果は得られなかったが、2年以上経てからの長期再発はHBc抗体陰性例で認められ、B型肝炎ウイルスの重複感染が疑われる例では効果が乏しかった<sup>15)</sup>。

Shiratoriら<sup>16)</sup>は、HCCに対してラジオ波焼灼術などで根治できた症例に対して、IFNを2年間投与してその後の経過を報告している。その結果、ウイルス学的著効は29%にみられ、投与群で2回目以降のHCC再発が抑制され、生存率が非投与群に比較して明らかに改善されていることを多数例の解析によって報告した。

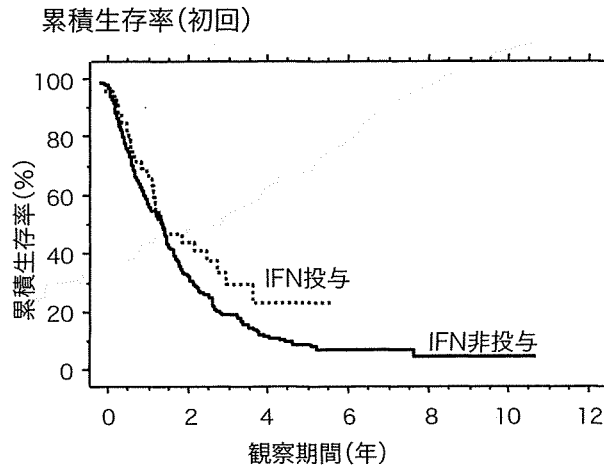


図4 局所療法を行ったC型肝炎由来HCCに対するIFN投与の初回再発率の比較  
IFN投与例(n=66)と非投与例(n=394例)の比較では肝内再発率に差がみられなかった。

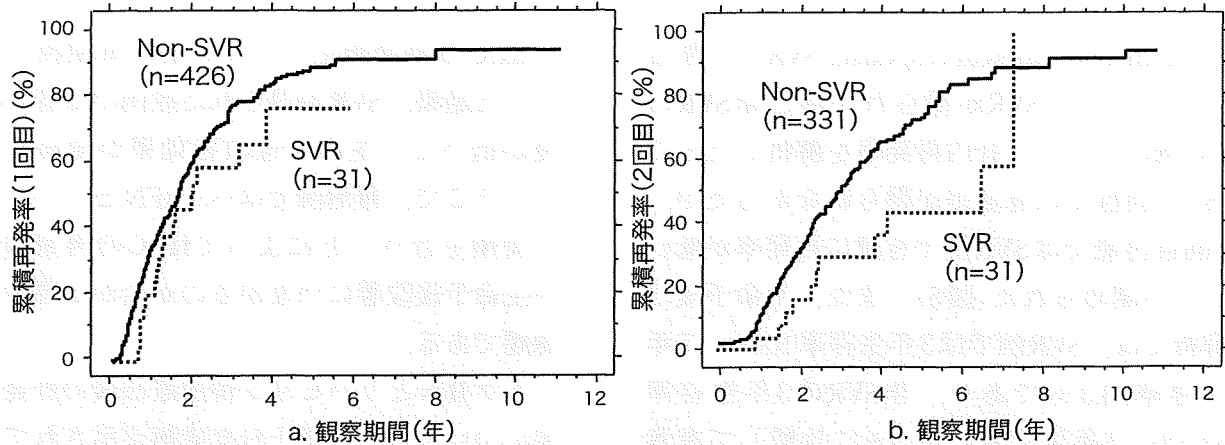


図5 局所治療後IFN投与しSVRとなった33例と、非SVRの431例について、肝内再発率を比較したところ、1回目再発では有意でなかった(a)ものの、2回目ではIFN投与によって有意に再発率が低下していた(b) ( $p < 0.05$ )。

われわれの施設では1996年よりHCCに対してマイクロ波凝固術を導入し、さらに1999年よりラジオ波焼灼術を開始し、多くの症例の治療を行ってきた。そこで、局所療法を行った460例のC型肝炎由来HCC症例について、治療後のIFNの効果について、IFN単独治療を行った例と行わなかった例について、生命予後や肝内再発について比較検討を行った。

IFN非投与例は394例、IFN単独6カ月間

の投与例は66例である。全体の生存率を比較したところ、IFN非投与例では5年生存率は61.6%であったのに対し、IFN投与例では89.2%であり、Logrank testで有意であった。Kaplan-Meier法の生存率の比較を図3に示す。

これらの症例について再発率を解析した。全体では1回目、2回目再発率はIFN投与例と非投与例では差が認められず(図4)、IFNによる再発抑制効果は顕著ではなかった。

IFN投与66例中33例でウイルス学的著効

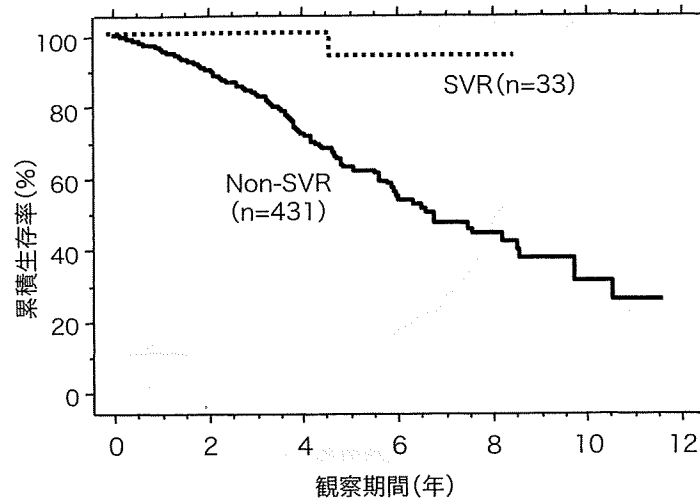


図6 局所治療を行ったHCC症例でIFNによってSVRが得られた例と非SVR例の生命予後の比較  
SVR (n=33)では非SVR (n=431)よりも生命予後が有意(p=0.0018)に改善されていた。

(sustained virological response; SVR) が得られた。そこでSVRが得られた例と非SVRの431例について、肝内再発率を解析したところ、1回目では有意差が得られなかったが、2回目再発ではSVR例で有意に再発率が低いことが認められた(図5)。また、生命予後の解析では、SVR例では3年生存率100%、5年生存率93.3%であり、非SVRの3年生存率83.5%、5年生存率の62.5%に比較して有意に改善されていることが判明した(図6)。したがって、HCC治療後は単にIFNを投与すれば、再発や予後改善効果が得られるのではなく、ウイルス学的著効(SVR)に持ち込めるか否かが重要であると考えられる。

#### 4 HCC治療後のペグIFNと リバビリン併用療法

わが国ではIFNによってウイルスが排除しにくいゲノタイプ1b型かつ高HCVRNA量の難治性C型慢性肝炎が多い。この難治例に対してペグIFNとリバビリン併用による治療が行われ、約半数の症例でSVRが達成されるようになった。

HCCの再発防止のためにIFN単独投与を行った結果、SVRが得られた症例では肝内再発が低下し、生命予後改善効果が認められた。そこで、難治例ではペグIFNとリバビリン併用を行うことによってHCCの再発抑制や生命予後改善につながるのか否かが重要な課題である。

ペグIFNとリバビリン併用療法後の肝発癌率については、まだ十分な成績が示されていないが、従来よりもSVR率が高いためHCC発症が低下すると期待される<sup>17)</sup>。すでにTAEやRFA後にリバビリン併用IFN治療を行い、半数にウイルス排除が得られ、再発抑制や生存率向上が認められたと報告されている<sup>18)</sup>。

われわれはHCCに対してラジオ波焼灼術や肝動脈塞栓術などの治療を行った後に、ペグIFNとリバビリン併用療法を行い、ウイルス学的効果や有害事象、肝内HCC再発率や生命予後を解析する多施設共同研究を開始した。現在51症例がある程度の結果がでて、解析可能であるのでその結果を記載する。

いずれもC型肝炎由来の初発HCC症例で、

表1 PEG-IFN + Ribavirin投与前の臨床検査値(中央値) n=51

HCV量(ハイレンジ法, KIU/mL)	1,200 (85->5,100)
Alb (g/dL)	3.8 (2.3-4.8)
T-Bil (mg/dL)	0.8 (0.4-2.1)
AST (IU/L)	56 (16-181)
AST (IU/L)	59 (25-215)
neutrocyte (/mm <sup>3</sup> )	1,898 (819-5,304)
Hb (g/dL)	12.8 (9.3-16.4)
Plt (× 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	11.0 (5.0-22.4)
PT活性(%)	81.0 (57-100)

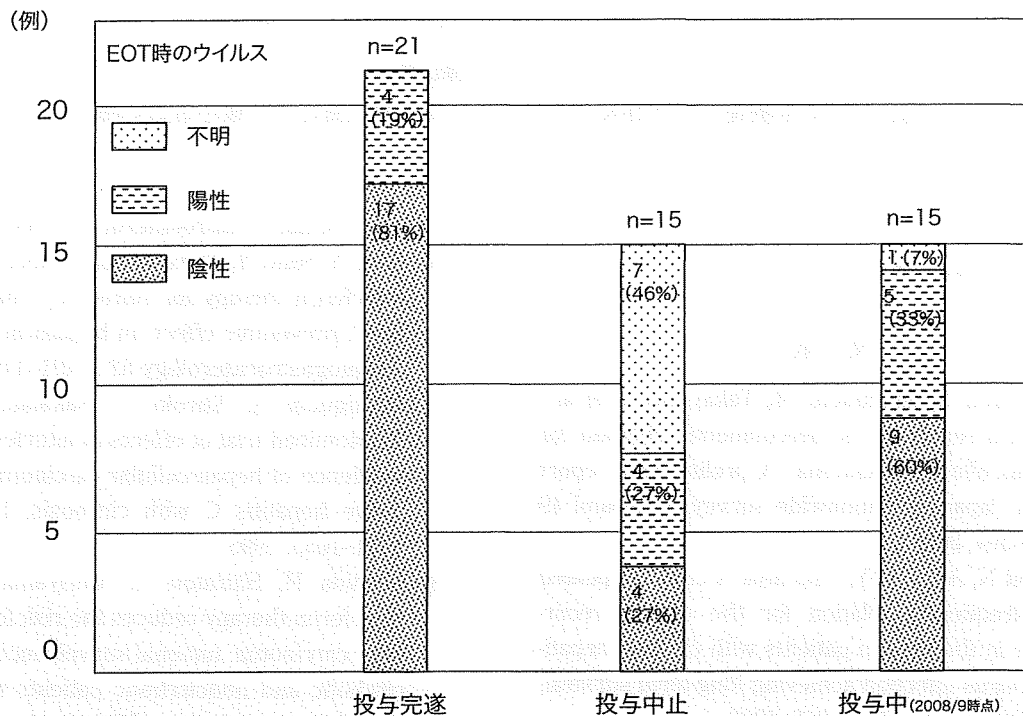


図7 HCC治療後のpeg IFNとリバビリン併用療法施行例の完遂と中止の内訳および治療終了時のHCVRNA陰性化率

ラジオ波焼灼術や手術など根治を得られた症例を対象とした。ゲノタイプ1b型かつ高HCVRNA量例では48週間、それ以外では24週間のpeg IFNとリバビリン併用治療を行った。症例の背景は表1のとおりである。51例中21例で治療を完遂できたが、15例は肝癌再発などの理由で中止となった。完遂例では17例(81%)に投与中HCVRNA陰性化が得られている。さらに治療終了後24週間の経過

観察が行えている例では41%がSVRを達成しており、HCC非合併症例と遜色ない治療成績であった(図7)。最も懸念される血小板数の推移を図8に示す。peg IFNとリバビリン併用治療中にもかかわらず、1例を除き血小板数は基準値以上で推移しており、血小板減少のため治療を中止した症例は1例のみであった。HCC治療後であっても、比較的コンプライアンスがよく満足すべき治療成績

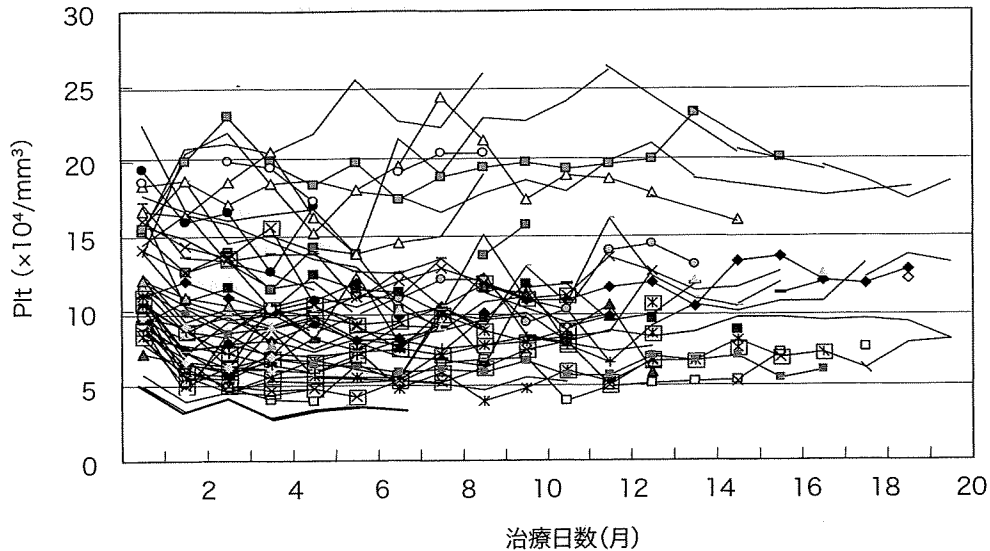


図8 HCC治療後のペグIFNとリバビリン併用療法施行中の血小板数の推移

が得られると期待される。

#### 文献

- 1) Hasegawa K, Makuuchi M, Takayama T et al : Surgical resection vs. percutaneous ablation for hepatocellular carcinoma: A preliminary report of the Japanese nationwide survey. *J Hepatol* 49 : 589-594, 2008
- 2) Izumi N, Asahina Y, Tsuchiya K et al : Repeated radiofrequency ablation for the distant recurrence in the liver in patients with chronic hepatitis C virus infection achieving long-term survival. *Hepatol Res* 37 : S254-263, 2007
- 3) Soga K, Shibasaki K, Aoyagi Y : Effect of interferon on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. *Hepatogastroenterology* 52 : 1154-1158, 2005
- 4) Moriyama M, Matsumura H, Aoki H et al : Decreased risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C whose serum alanine aminotransaminase levels became less than twice the upper limit of normal following interferon therapy. *Liver Int* 25 : 85-90, 2005
- 5) Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y et al : Long-term follow-up of interferon monotherapy in 454 consecutive naïve patients infected with hepatitis C virus: multi-course interferon therapy may reduce the risk of hepatocellular carcinoma and increase survival. *Scand J Gastroenterol* 40 : 688-696, 2005
- 6) Saito Y, Saito H, Tada S et al : Effect of long-term interferon therapy for refractory chronic hepatitis C: preventive effect on hepatocarcinogenesis. *Hepatogastroenterology* 52 : 1491-1496, 2005
- 7) Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S et al : Randomized trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 236 : 1051-1055, 1995
- 8) Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M et al : Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. *Ann Intern Med* 131 : 174-181, 1999
- 9) Damdinsuren B, Nagano H, Wada H et al : Stronger growth-inhibitory effect of interferon (IFN) -beta compared to IFN-alpha is mediated by IFN signaling pathway in hepatocellular carcinoma cells. *Int J Oncol* 30 : 201-208, 2007
- 10) Yano H, Ogasawara S, Momosaki S et al : Growth inhibitory effects of pegylated IFN alpha-2b on human liver cancer cells in vitro and in vivo. *Liver Int* 26 : 964-975, 2006
- 11) Sakaguchi Y, Kudo M, Fukunaga T et al : Low-dose, long-term, intermittent interferon-alpha-2b therapy after radical treatment by radiofrequency ablation delays clinical recurrence in patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma.

- noma. Intervirology 48 : 64-70, 2005
- 12) Ikeda K, Arase Y, Saitoh S et al : Interferon beta prevents recurrence of hepatocellular carcinoma after complete resection or ablation of the primary tumor - A prospective randomized study of hepatitis C virus-related liver cancer. Hepatology 32 : 228-232, 2000
  - 13) Kubo S, Nishiguchi S, Hirohashi K et al : Effects of long-term postoperative interferon- $\alpha$  therapy on intrahepatic recurrence after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. Ann Intern Med 134 : 963-967, 2001
  - 14) Nishiguchi S, Tamori A, Kubo S : Effect of long-term postoperative interferon therapy on intrahepatic recurrence and survival rate after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. Intervirology 48 : 71-75, 2005
  - 15) Mazzaferro V, Romito R, Schiavo M et al. Prevention of hepatocellular carcinoma recurrence with alpha-interferon after liver resection in HCV cirrhosis. Hepatology 44 : 1543-1554, 2006
  - 16) Shiratori Y, Shiina S, Teratani T et al : Interferon therapy after tumor ablation improves prognosis in patients with hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus. Ann Intern Med 138 : 299-306, 2003
  - 17) Izumi N, Asahina Y, Tsuchiya K et al : repeated radiofrequency ablation for distant recurrence in the liver in patients with chronic hepatitis C virus infection achieving long-term survival. Hepatol Res 37 : S254-263, 2007
  - 18) Mazzaferro V, Romito R, Schiavo M et al : Prevention of hepatocellular carcinoma recurrence with alpha-interferon after liver resection in HCV cirrhosis. Hepatology 44 : 1543-1554, 2006



Lecture

解説



## 高齢者 C 型慢性肝炎における 発がん抑止戦略\*

泉 並 木\*\*

Key Words : chronic hepatitis C, hepatocellular carcinoma, peginterferon, ribavirin

### わが国における C 型肝炎からの 肝発がんの実態

#### 1. 男女差

厚生労働省人口動態統計によると、わが国の悪性腫瘍による死亡者数の中で、肝がんは肺がん、結腸がんに次いで第3位である。これは先進諸国の中できわめて高い。男女別に肝がんの死亡者数の推移を比較すると、男性ではここ数年は肝がんによる死亡は横ばいで増加はみられなくなっている。逆に、女性ではここ10年間で肝がんによる死亡が増加傾向である(図1)。女性での肝がん死亡はアルコールやB型肝炎ウイルスによるものは少ないため、死亡者数の増加は主としてC型肝炎ウイルス感染が成因である。

C型肝炎ウイルス感染による肝細胞がん患者の発症年齢を男女で比較すると、男性では65~70歳がもっとも症例数が多かったが、女性では70~75歳がもっとも多く次いで75~80歳であった(図2)。したがって、C型肝炎患者の肝発がんは女性では男性よりも、5~10歳高齢である。すなわち、女性では男性よりも感染期間や罹病期間が長い期間を経て肝細胞がんを発症するものと考えられる。

女性ではなぜ高齢になってから肝機能の悪化がみられるのか、肝細胞がんの発症がより高齢者から発生するのかについては十分な証明はなされていない。女性ホルモンの影響を指摘する

考えがあるが、肝内鉄沈着の影響を示唆する考えも示されている。閉経後は女性では肝に鉄が沈着するが、これが酸化ストレスを誘発して肝がんの発症を生じさせるというものである。今後、瀉血など除鉄療法を行うことによって、女性での肝細胞がんの発症を低減できるか否かを解析していく必要がある。

#### 2. 年齢

わが国では1992年よりC型肝炎に対してインターフェロン(IFN)治療が行われるようになった。IFN単独治療を受けた患者の約3割でウイルスが排除され、C型肝炎が治癒した。しかし、IFN治療を受けてもウイルスが消失せず、肝硬変や肝細胞がんを発症する患者が多い。とくにわが国ではIFNが効きにくいゲノタイプ1b型の患者が7割を占めているため肝発がん率の低下が顕著でなかった。IFN治療を受けた後に、肝細胞がんを発症するリスクが高い患者の特徴を解析すると、高齢者、男性、IFNで治癒しなかったこと、治療前の肝組織線維が進展していることがあげられている<sup>3)~4)</sup>。この中で最近加齢の影響が注目され、高齢のC型肝炎患者が増加しており、これらの人の肝発がんリスクを知っておく必要がある<sup>4)</sup>。

IFN治療を受けたC型肝炎患者について当院で治療終了後の経過観察を行ったところ、10年後に11.7%の患者で肝発がんが認められた。年齢別に検討すると、65歳未満の患者では10年

\* Prevention of hepatocellular carcinoma in elderly patients with chronic hepatitis C.

\*\* Namiki IZUMI, M.D.: 武蔵野赤十字病院消化器科〔〒180-8610 武蔵野市境南町1-26-1〕; Department of Gastroenterology and Hepatology, Musashino Red-Cross Hospital, Musashino 180-8610, JAPAN

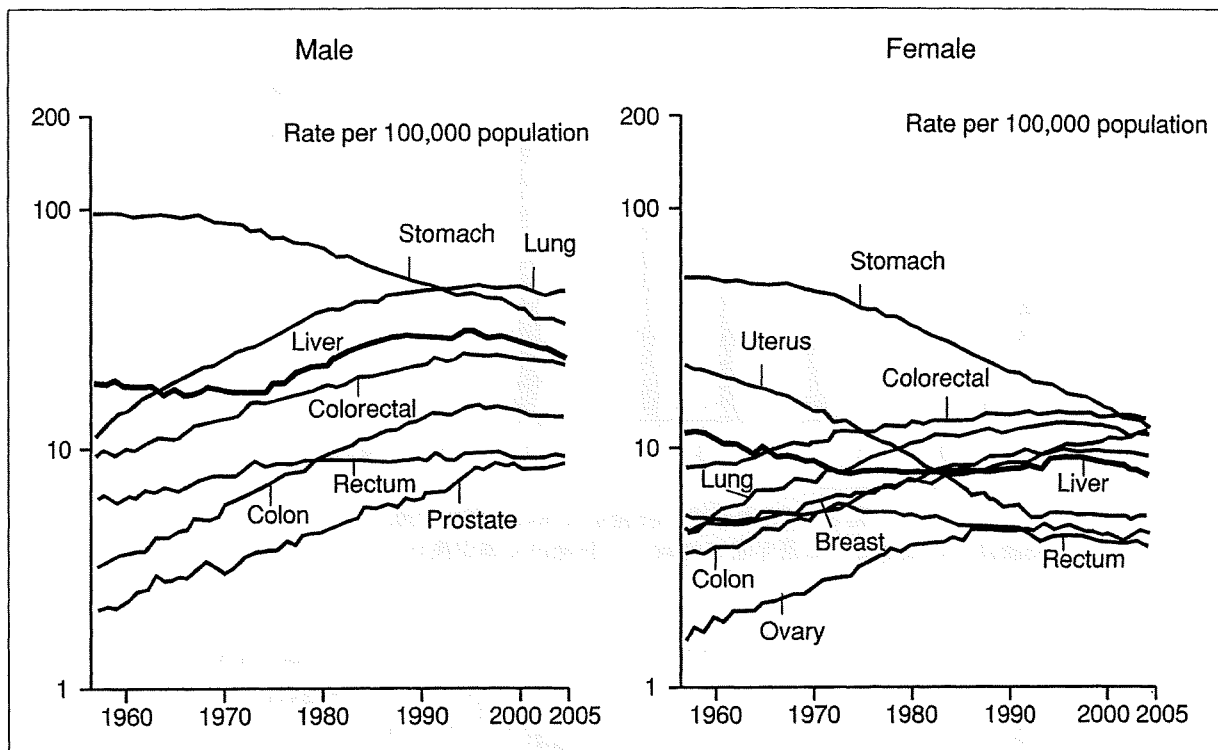


図1 年齢調整後の各種悪性腫瘍による死亡者数の推移(1958~2005年の厚生労働省人口動態統計による)

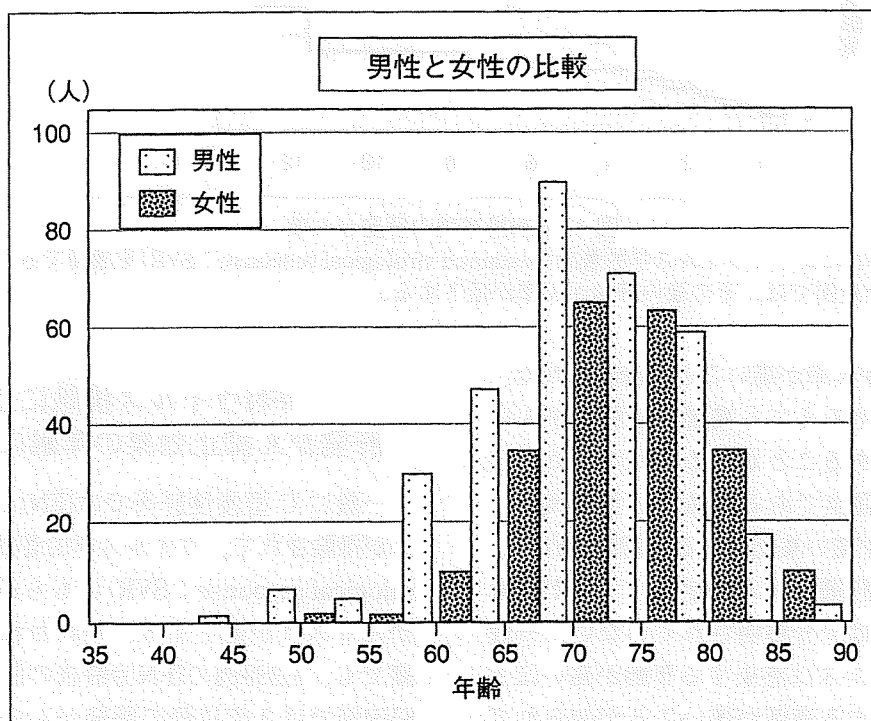


図2 C型肝炎由来肝細胞がんの初発年齢の男女の比較(武蔵野赤十字病院成績)

肝発がん率は8.6%であったのに対して、65歳以上の高齢者では23.0%であり約3倍の差が認められた(図3)。しかし、高齢者では肝線維化が進行しているため、肝発がん率が高い可能性が

ある。そこで、肝線維化のステージをIFN治療前にそろえて年齢の影響を検討した。線維化ステージをF1, F2およびF3の各段階に分けて解析すると、それぞれ65歳未満の患者よりも65歳以上の

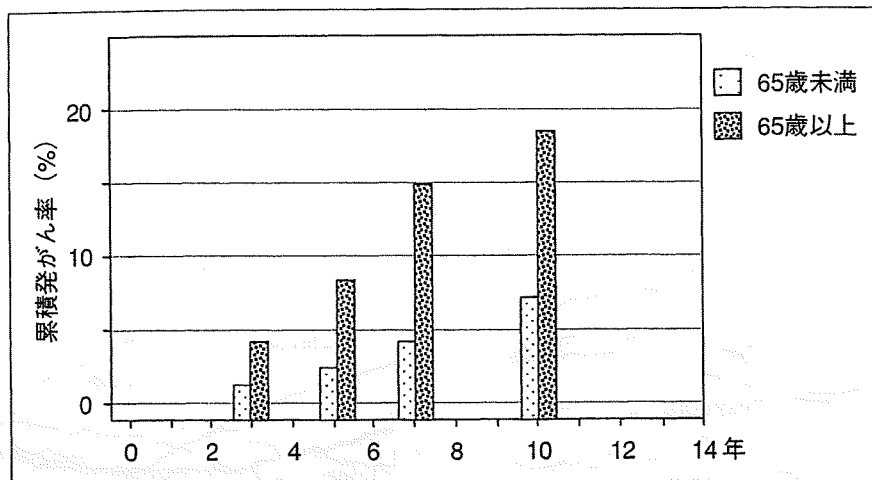


図3 IFN治療後の肝発がん率の年齢別比較  
65歳以上の高齢者では若年者に比較して肝発がん率が高かった(n=1,601).

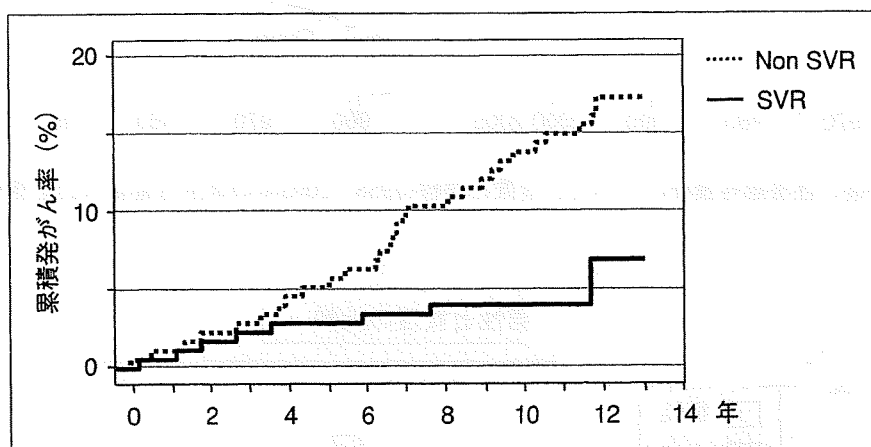


図4 IFN投与後の肝発がん率  
IFNによってウイルス学的著効(sustained virological response : SVR)を獲得できた症例では、その後の肝発がん率が低下する。

高齢者での肝発がん率が高いことが確認された。線維化の因子をそろえても高齢化が肝発がんに寄与する因子であることが認められたため、現在のわが国の問題点である高齢者C型肝炎は、肝発がんリスクが高い集団であると認識される。

高齢者でなぜ肝細胞がん発症のリスクが上昇するかについては十分解明されていない。一般にC型肝炎ウイルスは感染する年齢が高いほど肝線維化の進展する速度が速いことが知られている。このことが肝細胞がんの発症を高くしている可能性がある。また、高齢者では免疫能が低下しているため、小さな腫瘍組織が排除されにくいことも考えられる。

### IFNウイルス排除による肝発がん抑止効果の年齢による差異

一般にC型慢性肝炎ではIFNによってウイルスが排除されて、ウイルス学的著効(sustained virological response : SVR)にもち込めると、肝発がんリスクが低下する。われわれの施設での成績でも、1,289例のIFN治療後の肝発がん率は、SVR例では3年以降の肝発がんの有意な低下が認められた(図4)。

この肝発がん率を年齢別に解析すると、若年者ではIFNによるSVRを得ることによって肝発がん率は著しく低下している。10年間の経過観察を行うと、非SVR例に比較して1/10に低下していた。したがって、若年者ではウイルスを排除

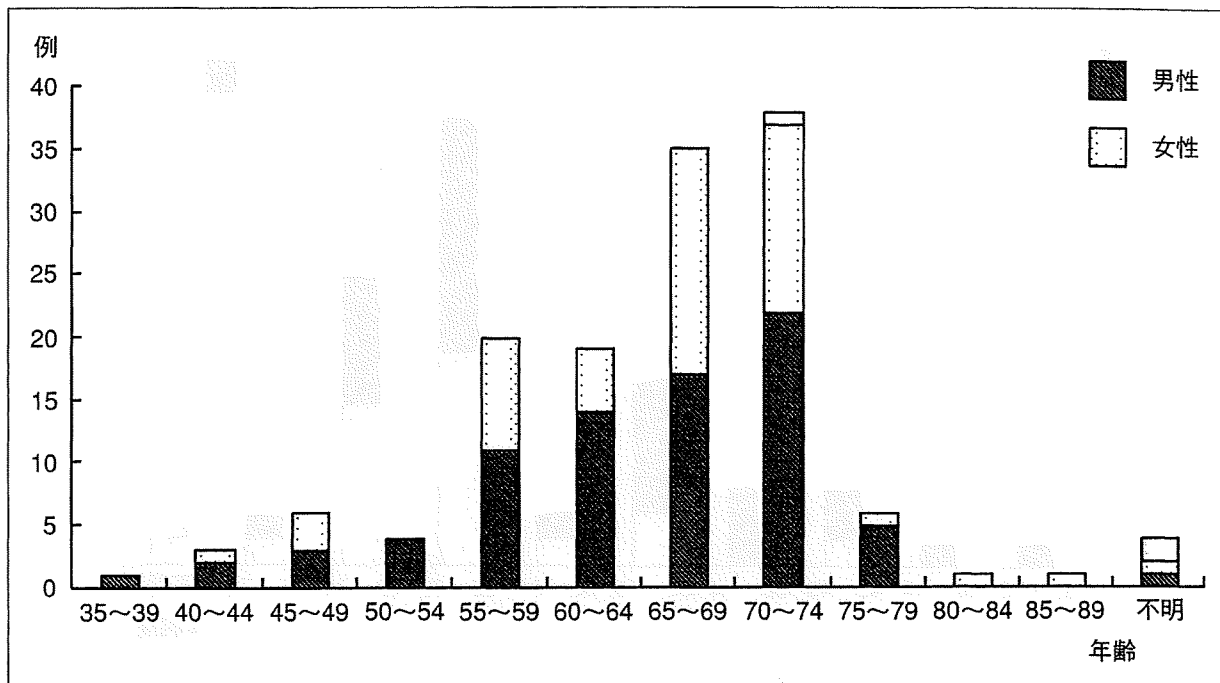


図5 ペグIFNによる間質性肺炎合併の年齢分布

することが長期的な予後改善のために重要であることが確認できる。

しかし、65歳以上の例でIFN治療を行いSVR例と非SVR例のその後の肝発がんリスクを解析すると、SVR獲得後の5年間は非SVR例と発がん率に差はみられなかった。したがって、高齢者ではSVRが得られても、その後の肝発がんという観点からは十分な利益が得られないという結果であった。後述するように、高齢者ではリバビリン内服やペグIFNによる有害事象の合併頻度が高いため、SVRによる肝発がん抑止効果が高くないことを事前に説明し、IFN治療の同意を得ることが大切であると考えられる。

### 高齢者 C 型肝炎に対する IFN 治療の問題点

#### 1. IFN の投与量

わが国の C 型肝炎患者はしだいに高齢化してきている。高齢者では IFN による有害事象が問題となる。もっとも心配されるのはうつ症状などの精神神経系副作用である。高齢者の方がうつ症状が多いか否かについては十分なデータがないが、うつ症状をはじめとする精神神経系副作用の対策を講じておく必要がある。軽度の症状であっても精神科や心療内科専門医を受診

させて、協力しあって IFN 治療にあたることを望まれる。

高齢者では間質性肺炎の合併には十分注意する(図5)。間質性肺炎は60歳以上の高齢者での発現頻度が高いため、痰を伴わない、から咳や高熱などの症状がみられたら必ず胸部 X 線撮影を行う必要がある。間質性肺炎を合併した場合には、血清中の KL-6 が上昇していることが多いが、KL-6 を測定することによる間質性肺炎の予知は困難である。

また、脳出血の合併も高齢者で多く認められる。脳出血をきたした症例の年齢分布をみると、圧倒的に65歳以上の高齢者に多いが、男女の差はみられなかった(図6)。脳出血をきたした症例は高血圧合併例が大多数であるため、IFN 治療中は血圧を正常値に保つ必要がある。

さらに、高齢者では腎機能が低下している症例が多い。クレアチニンクリアランスを測定すると低下している例が多く、そのため IFN の血中濃度が上昇しやすい。そこで、血小板低下などの血球系有害事象の発現頻度が高い。IFN 治療中は好中球や血小板を十分モニターして安全に治療を行うことを心がける必要がある。

#### 2. リバビリン投与量

C 型肝炎で高齢者ではクレアチニンクリ

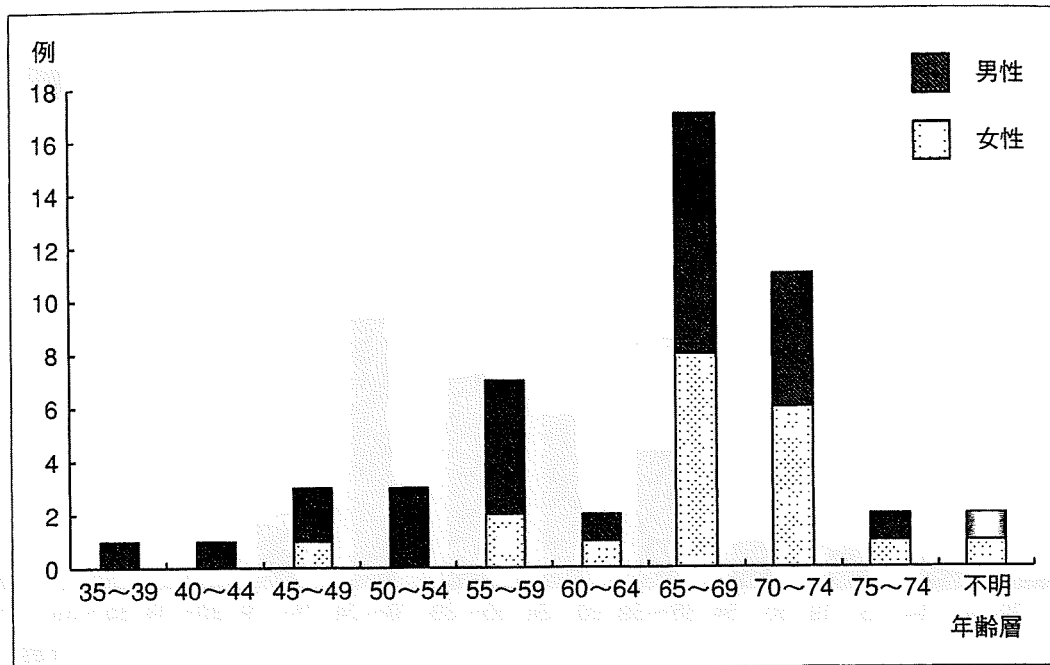


図6 ペグIFN治療中の脳出血の合併頻度・年齢と性別の比較

アランスに代表される腎機能低下が認められる場合が多い。そこで、リバビリンは腎排泄薬であるため血中濃度が上昇しやすく、若年者よりも貧血の出現頻度が高い。高齢者ではリバビリンの投与量を調整した方がよいと考えられるが、その基準については一定のものはない。KarinoらはリバビリンクリアランスであるCL/Fを計算して投与量を調節すると中止例が少なく、ウイルス駆除率が向上したことを報告している<sup>5)</sup>。また、投与開始時には通常のリバビリンを投与するが、ヘモグロビン低下をモニターして早めに減量を行った方が完遂率が高く、ウイルス駆除が得られやすいという考えもある。いずれにしても高齢者ではリバビリンを投与した場合には貧血のモニターを慎重に行い、リバビリン量を調節することが重要である。

### 3. ペグIFN $\alpha$ 2bとリバビリン併用療法の高齢者における問題点

2004年末よりわが国でペグIFN $\alpha$ 2bとリバビリン併用療法が可能になり、9万人を超える患者がこの治療を受けている。しかし、実際の臨床では、高齢者が多いためさまざまな問題点が指摘されている。とくに60歳以上の高齢者では、ペグIFN $\alpha$ 2bとリバビリン併用療法を通常どおり行っても、ウイルス排除率が低いことが多くの施設

から報告されている。

高齢者においてウイルス排除率が低い理由の一つとして、薬剤の耐用性が低いことがあげられる。実際にわれわれの病院でペグIFN $\alpha$ 2bとリバビリンの併用治療を受けた患者で、両薬剤の減量・中止率を調べたところ、両剤減量せずに完遂できた患者は、高齢者で低かった(図7)。とくに高齢者ではリバビリンの減量が多く、さらに両剤中止率も高かったため耐用性が低いことが認められ、これが高齢者でのウイルス排除率の低下の一因であると考えられる。リバビリンは最近治療終了後の再燃に関与することが明らかとなり、薬剤投与量の減少は再燃率を上昇させると考えられ、SVR率の低下につながる。

### 高齢者でのペグIFN $\alpha$ 2bとリバビリン併用療法の効果改善のための対策

#### 1. リバビリン投与量

C型慢性肝炎の高齢者では腎機能低下のためリバビリンクリアランスが低下している。そのため血中リバビリン濃度が上昇し、貧血をきたしやすい。対策としてリバビリンの全身クリアランスを計算して、個人別に至適投与量を調整する試みが行われている。KarinoらはリバビリンクリアランスであるCL/Fを計算して個々の症

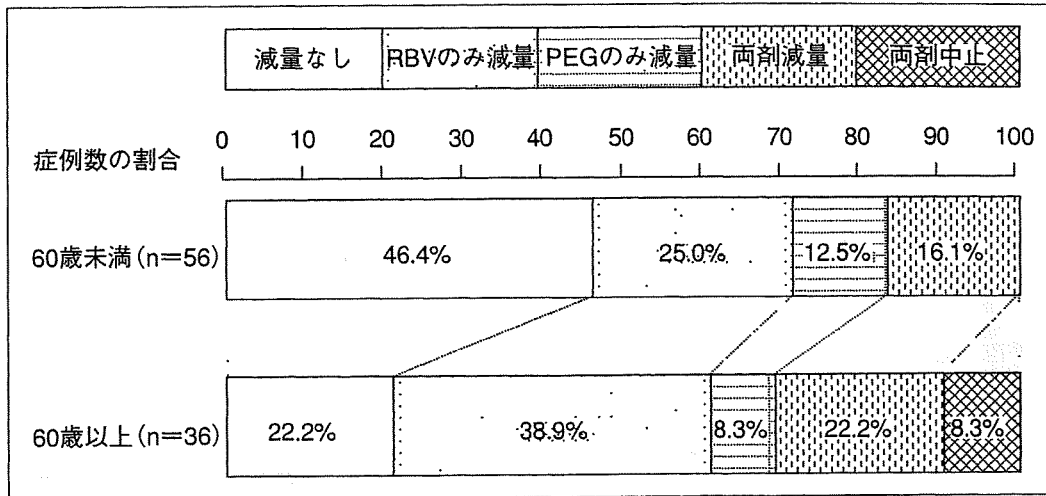


図7 ペグIFN $\alpha$ 2bとリバビリン併用療法における薬剤の減量・中止率の年齢別比較

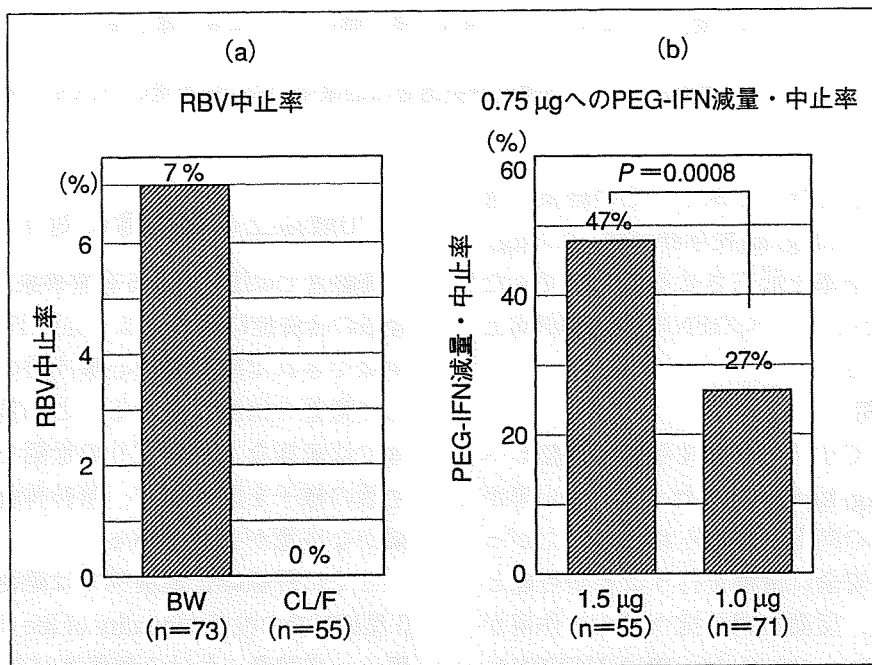


図8 ペグインターフェロンとリバビリンの中止・減量率の比較  
 a: リバビリンを通常投与したのとCL/Fで調整投与した場合の中止・減量率の比較, b: ペグIFN $\alpha$ 2bを1.5 $\mu$ g/kgの通常投与したのと1.0 $\mu$ g/kg投与した場合の中止・減量率の比較

例でリバビリン投与量をあらかじめ設定して治療を行うことを提唱している<sup>5)</sup>。われわれも55歳以上の高齢者においてCL/Fを計算してリバビリン投与量を計算して治療を行ってみた。その結果、通常の体重別投与に比較して減量や中止率が低く抑えられることが判明した(図8-a)。中止率が低下するため、薬剤の耐用性の向上が期待できる。治療を中止することなく完遂率を高めることができるかと期待される。

## 2. ペグIFN $\alpha$ 2bの投与量

高齢者では腎機能低下のために血中IFN濃度が上昇する可能性がある。実際にペグIFN $\alpha$ 2bを標準投与量である1.5 $\mu$ g/kgで注射すると、血小板や好中球低下のために半量への減量を余儀なくされる場合が多い。その結果、ペグIFN $\alpha$ 2bの投与量は0.75 $\mu$ g/kgとなってしまい、抗ウイルス作用が低下すると考えられる。そこで、われわれは55歳以上の高齢者ではペグIFN $\alpha$ 2bを1.0 $\mu$ g/kg

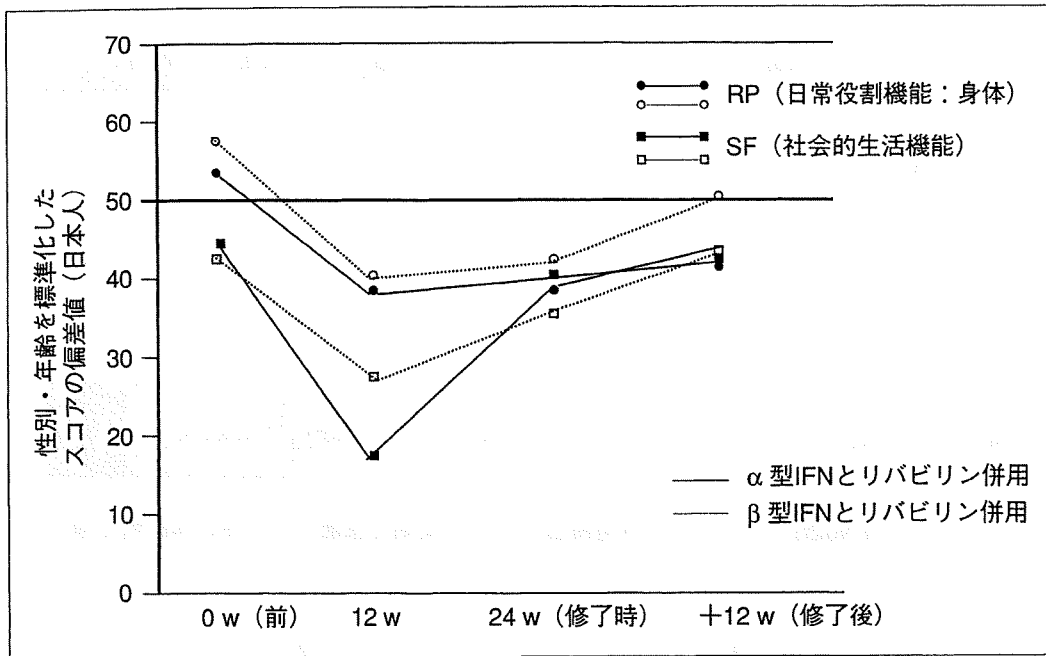


図9 リバビリン併用によるC型慢性肝炎患者の治療中のSF-36を用いたQOLの解析

に設定して、投与を行ってみた。その結果、通常投与に比較して1.0 $\mu$ g/kg投与群では、0.75 $\mu$ g/kgへの減量や中止率を低下させることができた(図8-b)。したがって、ペグIFNの完遂率が向上すると考えられる。

### 3. 治療期間

高齢者においてリバビリン投与量の調整とペグIFN $\alpha$ 2bの1.0 $\mu$ g/kgの投与を行うと、中止率が低下し、耐用性の向上が認められた。したがって、高齢者では安全に治療を行うことが可能となった。しかし、反面初期の抗ウイルス作用が低下し12週間でのhepatitis C virus RNA (HCVRNA)陰性化が遅れていた。そこで、いわゆるlate responderである治療開始13週以降24週以内のHCVRNA陰性化症例が増加するため、治療効果改善のために併用療法の治療期間を延長する必要がある。

海外では初期のHCVRNA陰性化が得られない症例に対して72週間の併用療法を行いウイルス消失率が向上したことが報告されている<sup>6)~8)</sup>。わが国での72週間の延長投与の治療成績はいくつかの施設で得られており、48週間の通常投与よりもウイルス消失率の向上が認められている。

### 70歳以上の高齢者に対するIFN治療

高齢者ではIFNによる有害事象、とくに精神神経系の合併症に注意を払う必要がある。IFN治療中はできれば精神科や心療内科の専門医と協力して患者の治療にあたるのが望ましい。高齢者では家族など身の回りの世話をしている人に生活の様子を聞くなど、精神神経症状に対する細かな注意が必要である。

とくに肝線維化進展例では難治以外の例での $\beta$ 型IFNでの投与がquality of life (QOL)の低下が軽く、高齢者における利便性が高い。 $\beta$ 型IFNは難治性以外の肝硬変に対して健康保険で治療を行うことができる。したがって、肝線維化が進展した患者では $\beta$ 型IFNの治療を考慮すべきと考えられる。また、 $\beta$ 型IFNでは、リバビリンを併用してもQOLの低下が少ないと考えられる。われわれの施設でC型慢性肝炎症例に対して、 $\alpha$ 型IFNとリバビリン併用を行った症例に対して、数値化できるQOLの指標としてSF36を用いて10例で解析した。これと $\beta$ 型IFNとリバビリン併用療法を行った10症例で治療中のSF36の変化を比較検討した(図9)。 $\alpha$ 型IFNとリバビリンの併用では、治療開始12週間目のQOLの低下が顕著であり、とくに日常生活における役割や社会生

活における活動性の低下が認められた。しかし、β型IFNでは、そのようなQOLの低下が少なく比較的自覚症状の副作用が軽減されて治療が行えていたことが伺われる。

文 献

1) Ikeda K, Saitoh S, Arase Y, et al. Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis type C : A long-term observation study of 1,643 patients using statistical bias correction with proportional hazard analysis. *Hepatology* 1999 ; 29 : 1124.

2) 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. *Hepatology* 1998 ; 27 : 1394.

3) Imai Y, Kawata S, Tamura S, et al. Relation of interferon therapy and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. Osaka Hepatocellular Carcinoma Prevention Study Group. *Ann Intern Med* 1998 ; 129 : 94.

4) Lok AS, Seeff *et al.* Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C virus-infected patients. *Gastroenterology* 2000 ; 118 : 1125.

5) Karino Y, Kato T, *et al.* Total clearance (CL/F) of ribavirin is the factor most influencing the incidence of hemolytic anemia during IFN plus ribavirin therapy. *Hepatology* 2004 ; 40 : 318A.

6) 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.

7) Sanchez-Tapias JM, Diago M, Escartin P, *et al.* Peginterferon-alfa-2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. *Gastroenterology* 2006 ; 131 : 451.

8) Pearlman BL, Ehleben C, Saifee S. Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis C genotype 1-infected slow responders. *Hepatology* 2007 ; 46 : 1688.

\* \* \*





## Reproducibility and usability of chronic virus infection model using agent-based simulation; comparing with a mathematical model

Jun Itakura<sup>a,\*</sup>, Masayuki Kurosaki<sup>a</sup>, Yoshie Itakura<sup>a</sup>, Sinya Maekawa<sup>b</sup>, Yasuhiro Asahina<sup>a</sup>, Namiki Izumi<sup>a</sup>, Nobuyuki Enomoto<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Division of Gastroenterology and Hepatology, Musashino Red Cross Hospital, 1-26-1 Kyonan-cho, Musashino-shi, Tokyo 180-8610, Japan

<sup>b</sup> First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Yamanashi, 1110, Shimogatou, Chuou-shi, Yamanashi 409-3898, Japan

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 30 June 2009

Received in revised form 27 August 2009

Accepted 6 September 2009

#### Keywords:

Agent-based model

Virus infectious disease

### ABSTRACT

We created agent-based models that visually simulate conditions of chronic viral infections using two software. The results from two models were consistent, when they have same parameters during the actual simulation. The simulation results comprise a transient phase and an equilibrium phase, and unlike the mathematical model, virus count transit smoothly to the equilibrium phase without overshooting which correlates with actual biology in vivo of certain viruses. We investigated the effects caused by varying all the parameters included in concept; increasing virus lifespan, uninfected cell lifespan, uninfected cell regeneration rate, virus production count from infected cells, and infection rate had positive effects to the virus count during the equilibrium period, whereas increasing the latent period, the lifespan-shortening ratio for infected cells, and the cell cycle speed had negative effects. Virus count at the start did not influence the equilibrium conditions, but it influenced the infection development rate. The space size had no intrinsic effect on the equilibrium period, but virus count maximized when the virus moving speed was twice the space size. These agent-based simulation models reproducibly provide a visual representation of the disease, and enable a simulation that encompasses parameters those are difficult to account for in a mathematical model.

© 2009 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

### 1. Introduction

All viruses need hosts as a basis for their life. When a virus enters the host body, it invades cells and uses both its own enzymes and those of the host cells to replicate. Host cells infected by viruses launch a self-defense system known as the innate immune system (See and Wark, 2008; Naniche, 2009), which inhibits viral replication and uses the human leukocyte antigen system and cytokines to elicit an immune response. Immune cells that have received signals from host cells activate other immune cells, neutralize viruses in the serum by means of antibodies, and prevent the virus from replicating and proliferating by destroying or curing host cells. Viral infection is a disorder based on the interactions between viruses and cells.

The power relationship between these agents changes along with the progression of the disease. In the very early stages of infection, as the host defense mechanisms are immature, the virus has the ability to overwhelm the host cells, actively replicate, and proliferate. Subsequently, as the capacity of the immune system improves, the speed of viral proliferation drops and the virus count reaches a peak. Infected host cells begin to be disrupted by the immune system or virus particles, and symptoms appear as a result. If the immune system is stronger than the virus, then the viral counts decline, and, in transient viral disorders, the virus is finally eliminated and the host recovers. In chronic viral disorders, however, the power relationship between the virus and host cells reaches equilibrium, and a long-term power balance is maintained with the virus count reaching a plateau.

Mathematical models have been proposed to study the dynamics of such viral disorders, and are regarded as being of value in understanding this phenomenon (Ho et al., 1995; Nowak et al., 1996; Neumann et al., 1998). However, these models are difficult to understand for clinicians, and their applicability is somewhat limited in everyday practice. In clinical research, measurements of viral dynamics in patients for short duration have been made for human

*Abbreviations:* HIV, human immunodeficiency virus; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus.

\* Corresponding author. Tel.: +81 422 32 3111; fax: +81 422 32 9551.

E-mail address: [jitakura@musashino.jrc.or.jp](mailto:jitakura@musashino.jrc.or.jp) (J. Itakura).

0303-2647/\$ – see front matter © 2009 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.  
doi:10.1016/j.biosystems.2009.09.001

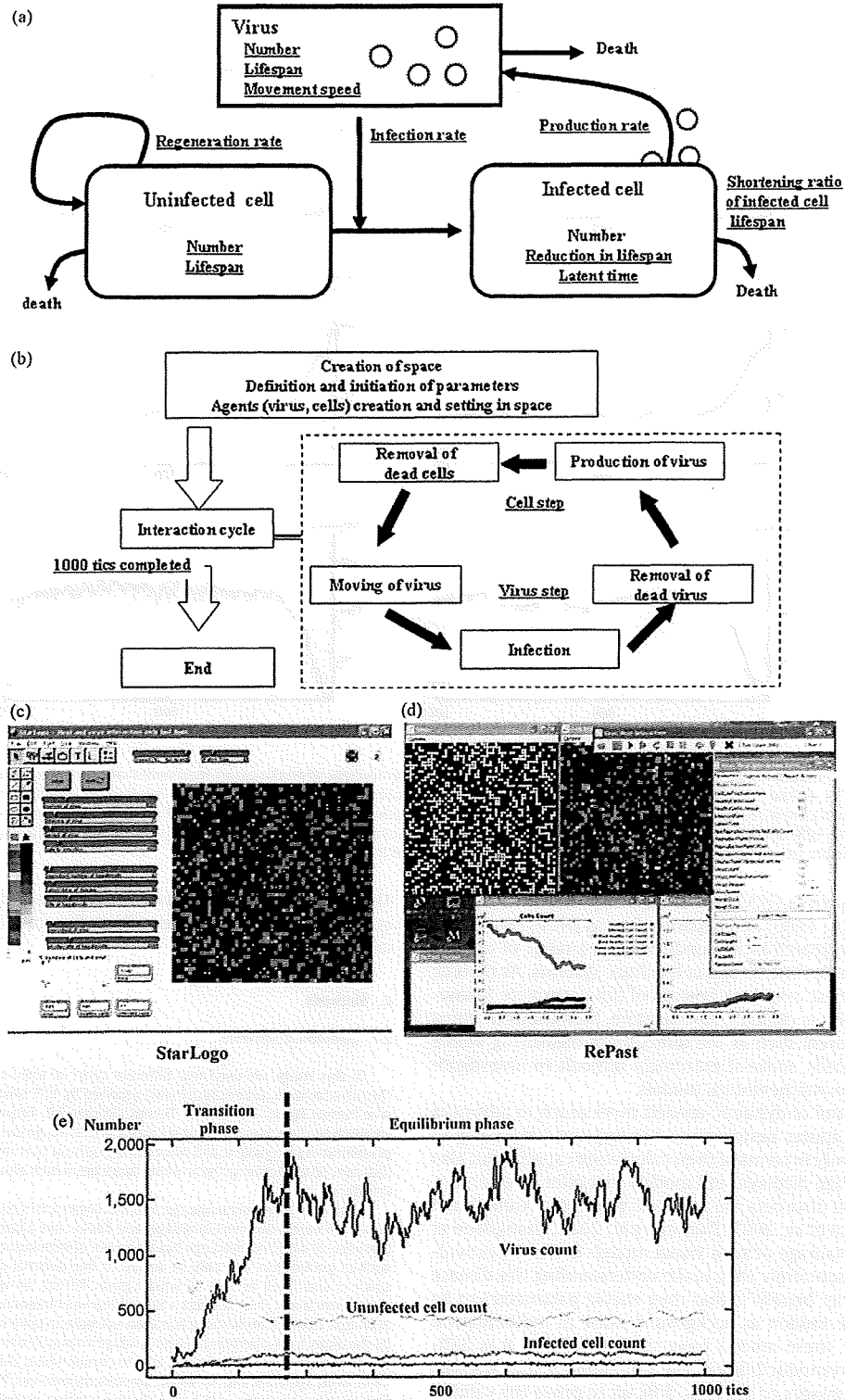
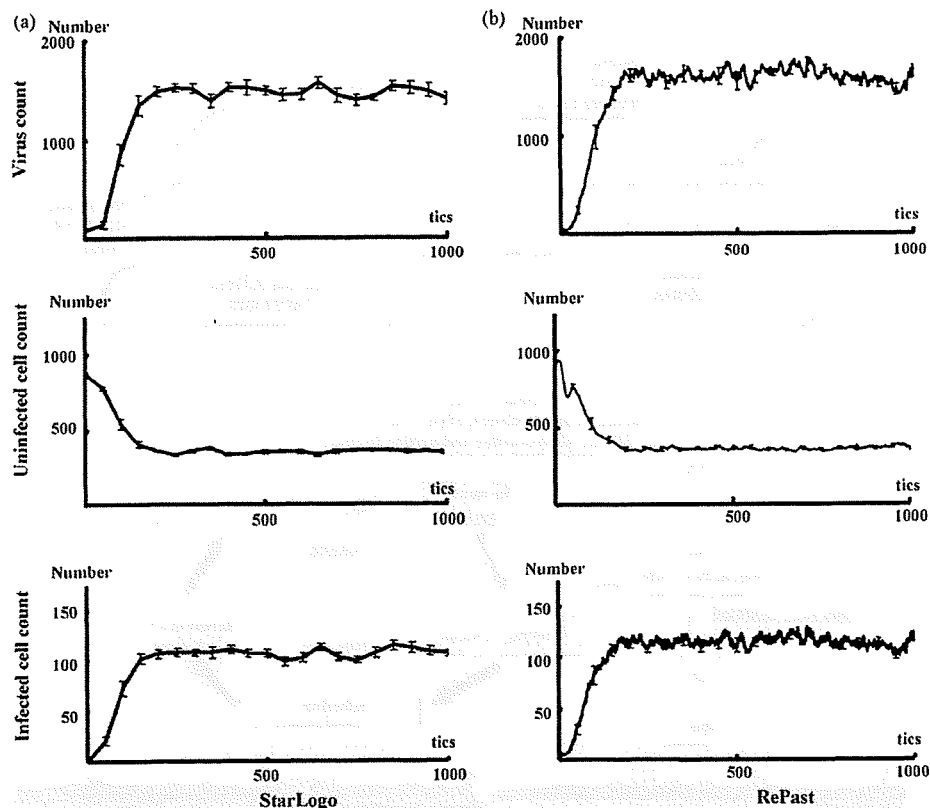


Fig. 1. Simulation design and an example of simulation results. (a) Model concept. Viruses, uninfected cells, and infected cells were treated as agents, and parameters were set for each of these and for interactions between agents (underlined). (b) Flowchart of the program. After preparing the simulation, we entered the interaction cycle, in which virus steps (such as movement) and cell steps were repeated. One cycle was counted as 1 tic, and the simulation concluded after 1000 tics. (c and d) Simulation screen using (c) StarLogo and (d) RePast. Yellow circles are viruses, green squares are uninfected cells, and orange and red indicate infected cells, with orange indicating the latent period. In StarLogo, all the agents are shown on the same screen, but in RePast, viruses and cells are shown in separate windows. (e) Example of a simulation chart in StarLogo. After the start of simulation the virus count and infected cell count increase while the uninfected cell count decreases, with equilibrium state reached after a certain number of tics.



**Fig. 2.** Comparison of simulation results in (a) StarLogo and (b) RePast. The results were consistent when the parameters were made consistent. (Virus count [average  $\pm$  SD]: StarLogo  $1458.03 \pm 173.1$ , RePast  $1462.71 \pm 178.8$ ,  $p=0.94$ . Uninfected cell count:  $364.24 \pm 30.4$ ,  $368.11 \pm 33.4$ ,  $p=0.83$ . Infected cell count:  $105.73 \pm 13.0$ ,  $107.74 \pm 13.0$ ,  $p=0.24$ . Unpaired Student's *t*-test.) Parameter values were set as follows: initial virus count, 100; uninfected cell count, 880; infected cell count, 0; virus speed of movement, 5 grids/tic; infection rate, 10%; uninfected cell regeneration rate, 1%; latent period, 3 tics; and virus reproduction rate, 5/cells/tic. The following parameter settings were taken from actual measurements: virus lifespan, 4.5 tics; uninfected cell lifespan, 49.8 tics; and infected cell lifespan, 6.7 tics.

immunodeficiency virus (HIV) (Ho et al., 1995), hepatitis B virus (HBV) (Nowak et al., 1996) and hepatitis C virus (HCV) (Neumann et al., 1998), and research is also underway on a range of models based on animal experiments and cell culture systems. As chronic viral disorders persist over long periods of time complete follow-up of viral dynamics is difficult. Furthermore, limitations of items that can be measured, such as the difficulty of measuring whole numbers of host cells, make it extremely difficult to investigate their consistency in mathematical models.

The recent ascend of dynamic-models owes much to advances in computers. Computer performance has improved markedly in recent years, not only in terms of their calculating capacity but also with regard to image displays, and models that offer a visual representation of viral disorders are now being reported (Gilbert and Bankes, 2002; Duca et al., 2007; Shapiro et al., 2008; Castiglione et al., 2007). One advantage of such visual models is that by providing a visual representation, they make understanding the disease status easy. Another benefit is that they enable parameters to be identified that are hidden as background noise in mathematical models. However, these models have some problems; it is difficult to prove the reproducibility of the simulation results derived from different languages or libraries, difficult to prove the validity of the model's concepts, and difficult to prove that the simulation results accurately reflect the reality. In this study, we created agent-based computer models that visually simulate the conditions of chronic viral infections using two software. The reproducibility of two agent-based computer models and the differences between agent-based models and the mathematical model were analyzed.

This agent-based model enabled us to investigate how each parameter included in the concept affects the conditions of chronic viral infections.

## 2. Methods

### 2.1. Selection of Software

In this study, we used two different types of softwares: StarLogo version 2.0 (<http://education.mit.edu/starlogo/>) supplied by MIT Media Laboratory and Recursive Porous Agent Simulation Toolkit (RePast-3.0, <http://repast.sourceforge.net/>) supplied by the Argonne National Laboratory. StarLogo uses Logo, one of the simplest programming languages, and has a fixed graphical user interface. RePast is a library that uses Java, another programming language, which also has a fixed graphical user interface.

Logo is an assembly language, and StarLogo carries out processing sequentially. Java is an object-oriented language, and RePast has a faster processing speed than StarLogo. In addition, StarLogo has a number of stipulations to simplify simulations, such as parameters can only be set up to five decimal places and the simulation space is also fixed as  $51 \times 51$  square grids. RePast, on the other hand, has fewer such restrictions. Thus, it offers a higher degree of freedom in program settings than StarLogo. Taking simulation space as an example, in spite of the restrictions imposed by the underlying operating system's image display system, any number of grids can be set and a hexagonal grid could also be chosen rather than a square one. However, users must stipulate and set all parameters themselves. This means that they must first declare the shape of the grid and the number of grids they will use to fill the simulation space. Java is also more difficult to learn than Logo, and debugging and correcting the program is also more difficult. Thus, it is difficult to judge whether or not the results agree with the planned simulation.

In effect, these two different types of softwares are polar opposites. It is simple to start a simulation in StarLogo, but producing results takes time and it is difficult to carry out more complex simulations. In RePast it is difficult to compose the program and judge whether or not the planned study has actually been achieved, but the

simulation itself takes only a short time to complete and there are lesser restrictions in the construction of a simulation model.

2.2. Concept for Modeling

We applied the basic virus–host interaction mathematical model to the agent-based simulation system with slight modifications. The mathematical model was used to describe the dynamics of HIV (Ho et al., 1995), HBV (Nowak et al., 1996), and HCV (Neumann et al., 1998) and the only agents involved were host cells and viruses, without the inclusion of immune cells. The effects of the immune system are expressed by varying parameters such as lifespan of host cells and viruses.

Fig. 1a illustrates the study concept. Viruses have the ability to infect healthy host cells (uninfected cells) and the infected cells produce new viruses. Both cells and viruses have definite lifespans, and the lifespan of infected cells is usually shorter than that of uninfected cells. Uninfected cells automatically regenerate within the space, whereas infected cells only arise due to infection of uninfected cells. Viruses also lack the ability to regenerate themselves and are only produced from infected cells.

2.3. Parameter Settings

In the present study, as the StarLogo settings are circumscribed, we limited the simulation space to 51 × 51 square grids. However, we made an exception here while investigating the effects of size of space on the simulation results. The numbers of viruses, uninfected cells, and infected cells could only be set before the start of the simulation. As described in the later, our simulation ran in cycles, with 1 cycle defined as 1 tic.

In mathematical simulation models, the death rate is required as a parameter. However, in our program we set lifespans for viruses and uninfected cells. These lifespans were not uniform, but were set to have a deviation of about 10%. The lifespan of cells was shortened by infection with ratio decided beforehand.

The infection ratio was meaningful only when an infected cell and a virus coincidentally occupied the same grid, and this was used to calculate the probability of the infection occurring in that situation. The virus production rate was set as the number of viruses produced by an infected cell during 1 tic. Infected cells could be set as a parameter indicating the latent period between the time of virus infection and the time of virus replication.

In order to emulate the tissue repair capacity, we set uninfected cell regeneration rate such that grids without any cells had a specified probability of producing uninfected cells on top of themselves. As a result, the more the cell count declined within a space the more regenerated uninfected cells were produced, whereas the number of regenerated cells declined as cell count increased.

The number of grids through which a virus could move in 1 tic was set as the speed of movement, and the direction of movement was set within a range of 90° toward the top of the simulation space. The program used a circulatory method of movement; when a virus arrived at the top of the space, it was translocated to the bottom, and moved again toward the top. Cells were fixed on the grid.

2.4. Simulation Flowchart

Fig. 1b shows a flowchart of the program. First, the simulation space was produced, after which each parameter was defined and the initial settings were made. Next the agents – viruses and uninfected and infected cells – were produced. The simulation cycle was as follows. Viruses moved to a new grid, and if an uninfected cell was present, this was infected with a probability based on the infection rate. The lifespan of the virus decreased, and viruses that had completed their lifespan and those that had caused an infection were removed from the space. Infected cells produced new viruses, the lifespans of both uninfected and infected cells decreased. Then, cells that had completed their lifespan were eliminated and a new cycle began. The program was set such that the simulation ended after this cycle had repeated 1000 times. This meant that one simulation was complete after 1000 tics.

2.5. Data Collection

The RePast model was programmed such that data for each tic was saved automatically as a text file at the end of the simulation. This text file could be opened by a database software. The StarLogo model was programmed to stop the simulation and collect data after every 50 tics.

2.6. Mathematical Model

In order to compare the results of this agent-based simulation, we used a viral infection mathematical model, which we improved as follows.

$$\frac{dT}{dt} = s[2601 - (T + I)] - dT - bTV \tag{1}$$

$$\frac{dI}{dt} = bVT - dI \tag{2}$$

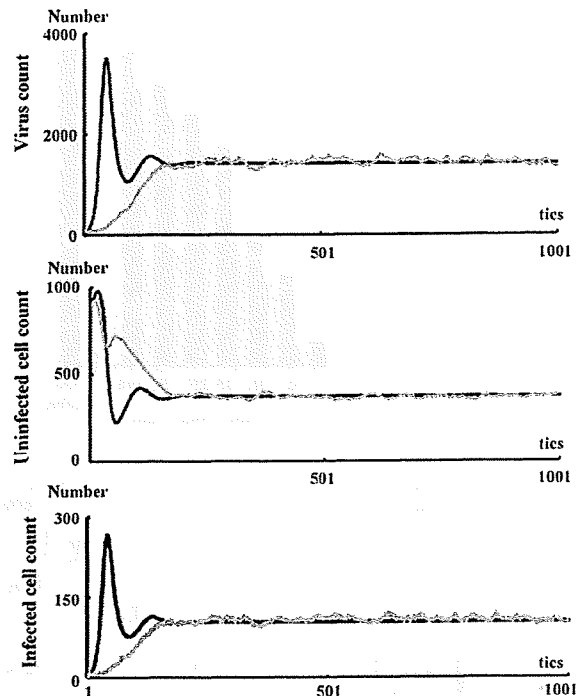


Fig. 3. Comparison of results of agent-based simulation and mathematical simulation. Both sets of results were consistent for the equilibrium phase, but differed in the shift in transition phase. Black line: mathematical model; grey line: results of simulation in RePast. Parameter values were set as follows: initial virus count, 100; uninfected cell count, 880; infected cell count, 0; virus speed of movement, 5 grids/tic; infection rate, 10%; uninfected cell regeneration rate, 1%; latent period, 3 tics; virus reproduction rate, 5/cells/tic; virus lifespan, 10 tics; uninfected cell lifespan, 50 tics; and cell lifespan-shortening ratio as a result of infection, 69%.

$$\frac{dV}{dt} = pI - cV \tag{3}$$

where,  $T$  is the uninfected cell count,  $I$  is the infected cell count, and  $V$  is the virus count. Uninfected cells are supplied to the space with a probability  $s[2601 - (T + I)]$ , as the number of grids in this agent-based simulation model was 2601 (51 × 51). The death rate of uninfected cells is  $d$ , the death rate of infected cells is  $\delta$ , and the death rate of viruses is  $c$ . The infection rate is indicated by  $\beta$ . Viruses are released from infected cells at a probability  $p$ .

2.7. Statistical Analysis

Statistical analyses were performed by statistical tests using the program StatView 5.0 (SAS Institute Inc.). All tests of significance were two-tailed, with  $p$  values of <0.05 considered to be significant.

3. Results

3.1. Reproducibility of Chronic Viral Infection Disease Models Using Agent-based Simulation Methods

We constructed the chronic viral infection model with StarLogo library. Fig. 1c shows the simulation screen, and Fig. 1e shows one sample result. Immediately after the start of the simulation, the virus count temporarily dropped in accordance with the onset of an infection. Subsequently, the virus count started to increase with an increase in the infected cells and a decrease in the uninfected cells. After a certain number of tics (around 300 in this example), although the virus count, infected cell count, and uninfected cell count had some fluctuation, an equilibrium state was reached. We use the following descriptive terms in this paper: the transient phase is the period during which virus growth peaks, and the equilibrium phase is the period during which an equilibrium state is