

Table 1 Laboratory data

Hematology		Biochemistry		Tumor marker	
WBC	6500 / μ L	TP	7.4 g/dL	AFP	258 ng/mL
Neu	68.1 %	Alb	3.6 g/dL	AFP-L3	33.2 %
Lym	24.0 %	AST	30 IU/L	PIVKA-II	47,600 mAU/mL
RBC	459×10^4 / μ L	ALT	39 IU/L	CEA	2.1 ng/mL
Hb	14.5 g/dL	ALP	791 IU/L	CA19-9	12 ng/mL
Ht	42.0 %	LDH	196 IU/L	SCC	0.7 ng/mL
Plt	28.2×10^4 / μ L	T-bil	0.8 mg/dL	CA125	8.0 ng/mL
Coagulation test		BUN	13 mg/dL	CA15-3	12.2 ng/mL
PT	12.9 sec	Cre	0.56 mg/dL	PSA	0.16 ng/mL
PT-INR	1.01	CRP	1.44 mg/dL	Virus marker	
APTT	41.6 sec			HBs-Ag	(-)
				HBs-Ab	(-)
				HBc-Ab	(-)
				HBV-DNA	(-)
				HCV-Ab	(-)
				HCV-RNA	(-)

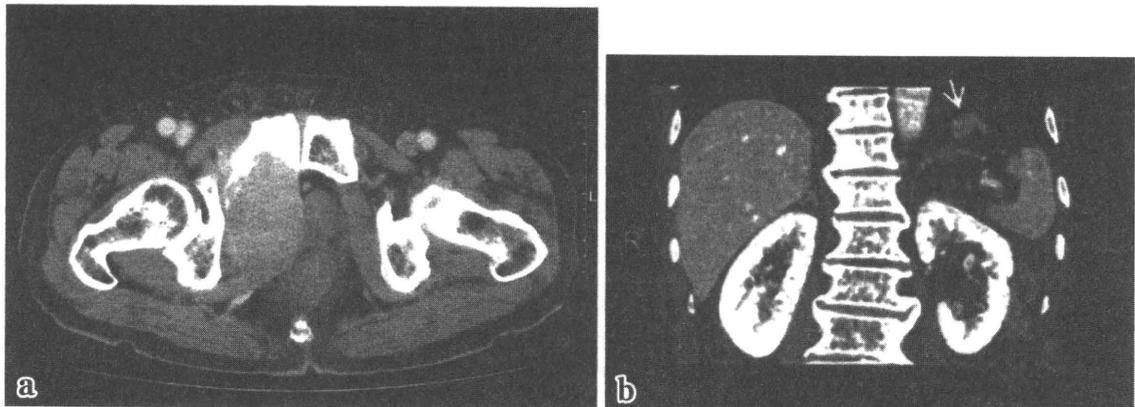


Fig. 1 Abdominal CT images.

- (a) 8 cm-diameter mass was detected in the right pubic bone.
 (b) Another mass was located below the left-sided diaphragm.

同定ができず、2007年5月14日当院に入院のうえ、開腹下で右恥骨腫瘍の生検を施行した。

病理所見 (骨腫瘍) (Fig. 2) : 好酸性立方状の異型上皮の増殖があり腺腔様構造の内腔へ胆汁の産生を認めた。免疫染色では hepatocyte(+)・AFP(-)・CA19-9(-)であった。肝細胞癌の骨転移と診断した。

しかしCT, エコーにても肝臓内に明らかな腫瘍は認められず。画像, 血液検査上, 慢性肝炎や肝硬変の所見は認められず, また肝炎ウイルスマーカーも陰性であった (Table 1)。CTにて認められていた脾臓頭側の

腫瘍はPET-CTでの集積を認めていなかったもので、この時点では原発とは考えなかった。右臀部痛が増強したため、骨転移巣に対し放射線療法 (45 Gy) を施行しつつ再度CTなどで精査をしたところ、1カ月の間で腫瘍マーカーはAFP 2,742 ng/ml (L3分画 19.0%) と上昇し、CTにて認められていた脾臓と左側横隔膜の間の腫瘍は、4.3 cm から 4.7 cm と増大を認めた。これより異所性肝細胞癌を疑い、腹腔鏡下の腫瘍生検を施行した。

腹腔鏡所見 (Fig. 3) : 腫瘍は左側横隔膜と強固に癒

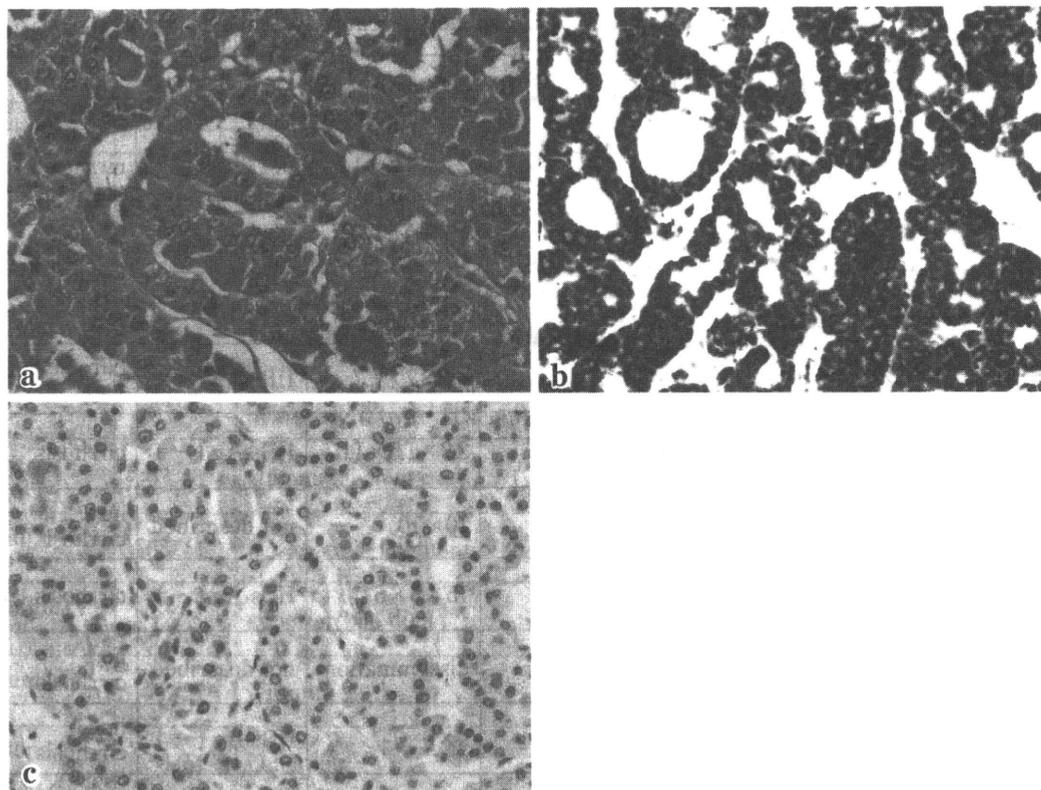


Fig. 2 Histopathological features of the tumor located in the right pubic bone. Tumor tissue was examined by immunostaining with (a) hepatocyte, (b) CA19-9, and (c) AFP. Tumor cells showed strong expression of hepatocyte and CA19-9, but not AFP expression.



Fig. 3 Peritoneoscopic findings.

An ectopic hepatocellular carcinoma, which was not connected to liver tissue, but adhered to left-sided diaphragm.

着していた。肝外側区域と線維性結合織で連続するも、肝組織との連続性は認められなかった。合併切除も考慮したが転移巣を伴っており、診断のための生検を行うのみとした。

病理結果（脾臓頭側腫瘍）：卵円形の核、好酸性の豊富な胞体、小型で明瞭な核小体を有する腫瘍細胞が索状・偽腺管状に配列し、一部に脂肪化を伴う中分化肝細胞癌所見であった。腫瘍細胞は、免疫染色にて hepatocyte (+) で恥骨の腫瘍と同様の結果であった。

以上より、異所性肝細胞癌および骨転移と診断した。現在テガフル・ウラシルの内服による化学療法を施行している。

内服開始から1年後、画像上右恥骨腫瘍と脾臓頭側の腫瘍の大きさには変化は認められないが、AFPは69 ng/ml、PIVKA-IIは1,962 mAU/mlに改善している。

考 察

肝臓の発生は複雑で、胎齢18日、4mmの胎芽の頃に前腸と卵黄腸管の合流部付近に肝および胆道系の原基が認められ、胎齢25日頃に肝憩室が形成され肝臓部と胆嚢部に分かれる。肝臓部位は肝実質、肝内脈管網、肝管および胆嚢管が形成される¹⁾。Collanらは、肝組織の位置異常を肝臓との連絡の有無および大きさにて①～④の4型に分類している²⁾。① accessory liver lobes

Table 2 Reported cases of ectopic hepatocellular carcinoma

No	Author/Year	Age/Sex	Location	Size (cm)	Virus marker	Liver status	AFP (ng/ml)
1	Horiuchi/ 1969 ⁸⁾	57/M	retroperitoneal space	2.4×1.8×1.4	not described	cirrhosis	
2	Miyoshi/ 1977 ⁷⁾	67/M	abdominal cavity	1.1×9×6	not described	cirrhosis	4,000
3	Ichikawa/ 1984 ⁷⁾	51/M	abdominal cavity	2.2×1.6×1.2	HBs-Ag (-)	cirrhosis	w.n.l.
4	Ichikawa/ 1984 ⁷⁾	57/M	left intrathoracic space	4×3.7×1.7	HBs-Ag (-)	chronic hepatitis	1,600
5	Ichikawa/ 1984 ⁷⁾	52/M	abdominal cavity	2.3×1.5×1.0	HBs-Ag (-)	cirrhosis	w.n.l.
6	Tamura/ 1985 ⁷⁾	54/M	within gallbladder	10×10	not described	no cirrhosis	29,851
7	Moriwaki/ 1987 ⁷⁾	55/M	intrathoracic space	15×6×6	HBs-Ag (-)	cirrhosis	433
8	Kawahara/ 1988 ⁷⁾	64/M	abdominal cavity	dissemination	not described	no cirrhosis	117,000
9	Sumiyama/ 1989 ⁷⁾	54/M	retroperitoneal space	9×9	HBs-Ag (-)	no cirrhosis	46,500
10	Sasaki/ 1991 ⁷⁾	77/M	abdominal cavity	6×9×5	HBs-Ag (-)	no cirrhosis	1,260
11	Matsuda/ 1992 ⁷⁾	68/M	omentum	12×12×10	HBs-Ag (-) HCV-Ab (-)	no cirrhosis	12,790
12	Nakanishi/ 1992 ⁹⁾	63/M	retroperitoneal space	4	HBs-Ag (-) HCV-Ab (+)	cirrhosis	1,983
13	Chida/ 1992 ⁷⁾	59/M	left triangle ligament of liver	1.5×1.5	HBs-Ag (-)	chronic hepatitis	
14	Takayasu/ 1994 ⁷⁾	57/M	left diaphragm	5×4	HBs-Ag (-)	no cirrhosis	2,270
15	Basile/ 1994 ⁷⁾	54/M	right chest wall	6.5×6×3.5	not described	no cirrhosis	
16	Kawabata/ 1996 ⁷⁾	74/M	left chest wall	12×6×5	HCV-Ab (+)	chronic hepatitis	4,116
17	Tsujimoto/ 1997 ⁷⁾	67/M	right mesocolon		HBs-Ag (-) HCV-Ab (-)	no cirrhosis	> 1,000,000
18	Kobayashi/ 1997 ¹⁰⁾	65/M	ligamentum teres hepatis	5×5	not described	no cirrhosis	5,940
19	Bail/1999 ¹¹⁾	65/F	left triangle ligament of liver	6×5.5	HBs-Ag (-) HCV-Ab (-)	no cirrhosis	
20	Arakawa/ 1999 ⁷⁾	64/M	gastric serosa	4.5×2×2	HBs-Ag (-)	chronic hepatitis	4,900
21	Hayashi/ 2000 ¹²⁾	65/M	retroperitoneal space	7×8	HBs-Ag (-) HCV-Ab (+)	no cirrhosis	2
22	Orita/ 2000 ¹³⁾	56/M	abdominal cavity		HBs-Ag (-) HCV-Ab (-)	no cirrhosis	864
23	Tokuhara/ 2001 ¹⁴⁾	47/F	gallbladder, adjacency of liver	9×5×4, 13×9×8	HBs-Ag (-) HCV-Ab (-)	no cirrhosis	1

24	Asselah/ 2001 ¹⁵⁾	66/M	right chest wall	17×10×8	HBs-Ag (-) HCV-Ab (+)	chronic hepatitis	w.n.l.
25	Matsunaga/ 2003 ¹⁶⁾	70/M	adjacency of liver	6	HBs-Ag (-) HCV-Ab (+)	chronic hepatitis	2,308
26	Inoguchi/ 2003 ¹⁷⁾	76/M	left diaphragm	4×5	HBs-Ag (-) HCV-Ab (-)	no cirrhosis	171
27	Tsukamoto/ 2004 ¹⁸⁾	77/M	extrahepatic bile duct	5.2×2.5×2	HBs-Ag (-) HCV-Ab (+)	chronic hepatitis	w.n.l.
28	Leone/ 2004 ¹⁹⁾	54/M	abdominal cavity	9	HBs-Ag (-) HCV-Ab (-)	not described	
29	Leone/ 2004 ¹⁹⁾	34/F	subdiaphragmatic lesion, left ovary, right ovary, caecum	10×6, 1.8	HBs-Ag (-) HCV-Ab (-)	not described	
30	Leone/ 2004 ¹⁹⁾	62/M	abdominal cavity	9×7	HBs-Ag (-) HCV-Ab (-)	not described	
31	Nomura/ 2005 ²⁰⁾	58/M	left triangle ligament of liver	2×1.5	HBs-Ag (-) HCV-Ab (-)	no cirrhosis	14
32	Tsushima/ 2005 ²¹⁾	72/F	superior bile duct	2.5×2.2	HBs-Ag (-) HCV-Ab (-)	no cirrhosis	
33	Shigemori/ 2006 ²²⁾	72/M	jejunum	14×10	HBs-Ag (-) HCV-Ab (-)	no cirrhosis	99,100
34	Cardona/ 2007 ²³⁾	58/M	pancreas	3.7×3.3	not described	no cirrhosis	w.n.l.
35	Liu/2007 ²⁴⁾	81/F	peritoneum	15×10	HBs-Ag (-) HCV-Ab (-)	no cirrhosis	35,350
36	Huang/ 2007 ²⁵⁾	62/F	left diaphragm	10×7×8	HBs-Ag (-) HCV-Ab (-)	no cirrhosis	45,000
37	Kubota/ 2007 ²⁶⁾	56/M	pancreas	6.3×6.2	HBs-Ag (-) HCV-Ab (-)	no cirrhosis	
38	Khalbuss/ 2007 ²⁷⁾	62/M	left chest wall	15	not described	cirrhosis	16,425
39	Current Case	70/M	abdominal cavity	8, 4	HBs-Ag (-) HCV-Ab (-)	no cirrhosis	258

と② small accessory liver lobes は、本来の肝臓と実質的連絡があるものをさし、茎を介してつながっている前者と、おもに重量が10~30gで肝被膜の外側に付着している後者に細分される。これらは肝副葉とされ、厳密な意味での異所性肝と区別している。一方、③ ectopic liver は肝臓と実質的連絡のない肝組織をさし、一般的に「異所性肝」と呼ばれているものは、このことを指す。通常、1~2cmで手術や剖検時に偶然発見されることが多い。④ microscopic ectopic liver tissue は、胆嚢壁内に迷入した肝組織で、顕微鏡で偶然発見されることが多い。この③+④を広義の異所性肝組織と分類しており、本稿ではこの定義に従う。その比率は腹腔鏡下の観察で、異所性肝組織が0.47%、肝副葉で0.09%との報告がある³⁾。

このように異所性肝とは、発生の過程で異常が生じることで形成されるもので、1767年が最初の報告とされている⁴⁾。その82.9%が肝周囲であり、特に胆嚢周囲が64.5%と最も多いと報告されている⁵⁾。動脈、静脈、胆管を持つとされているが、病理学的に完全な小葉構造をもつものは少なく、胆汁の産生および排泄経路について不明であり、おそらく異所性肝と正常の排泄経路のどこかが細い胆管で交通し、異所性肝で産生された胆汁はその胆管を通り排泄されるものと推測される。しかし組織学的に証明された例はない⁶⁾。異所性肝組織からの発癌については、異所性肝組織は肝臓としての機能を備えていてもその機能が未熟で、肝炎ウイルス感染や、肝炎ウイルスマーカーが陰性で慢性肝障害がなかったとしても肝細胞にて代謝される化学物質など

の障害で発癌しやすいのではないかと考えられている⁷⁾.

今回、我々が MEDLINE および医学中央雑誌で 2008 年 10 月までに「ectopic hepatocellular carcinoma」「異所性肝細胞癌」をキーワードに検索した範囲では、1969 年の堀内らの報告⁸⁾より自験例まで 39 例であった (Table 2)^{7)~27)}.

39 例のうち 29 例は本邦の症例である。性別は男性 33 例、女性 6 例であった。肝炎ウイルスマーカーについては、記載のある 31 例のうち陽性の記載があるものが 6 例であった。肝の状態について記載のあった 36 例のうち肝硬変が 7 例、慢性肝炎が 6 例であった。存在部位については 39 例中、32 例が腹部、7 例が胸壁や胸腔と、腹部が大半を占めた。

異所性肝細胞癌が複数個認められたのは 3 例で、腹膜播種以外に他臓器への転移を認めた例はなく、自験例のように骨転移を認めた例はなかった。また多くの症例が手術を行い摘出標本より診断に至っていた。

本症例は初診時の主訴が骨転移による疼痛で、開腹下に骨腫瘍生検を行い、肝細胞癌との病理結果を得た。腫瘍マーカーで AFP・PIVKA-II のみ上昇していたため、肝臓内を詳細に検索したが腫瘍性病変を認めなかった。また消化管の肝様癌なども考え、上部・下部消化管の検索も行ったが、いずれも原発巣が認められなかった。疼痛に対して放射線治療を行いながら、原発巣精査を行ったが原発巣の同定には至らなかった。しかし、経過観察の CT にて脾臓頭側の腫瘤が軽度増大を認めたことより生検を行い、ようやく異所性肝細胞癌の診断に至った。

この腫瘍は、腹腔鏡下での観察では横隔膜に強く癒着し、肝臓や脾臓と連続していなかった。加えて肝臓内に原発巣を疑わせる病変を認めなかったこと、および CT 上の腫瘍径の増大と腫瘍マーカーの上昇が一致していることから、この腫瘍が原発であると考えた。このような部位に肝臓癌が発症した機序としては、同部位に異所性肝組織が存在し、発癌に至ったと考えられる。

Occult primary HCC の可能性も否定できなかったが、約 1 年経過観察しても肝臓内に腫瘍を認めていない。今後も経過観察を続ける予定である。

治療法については、現在までの報告では単発例については手術で摘出し、腹膜播種については腹腔内化学療法などを追加している例もあったが、異所性肝細胞癌に対する標準的な化学療法は確立されていない。本症例も全身化学療法を含め、治療選択肢を提示したと

ころ、内服抗癌剤による加療を強く希望したため、テガフルでの治療を現在行っている。

文献的には、異所性肝細胞癌摘出 3 年後に肝臓内に肝細胞癌が出現した例も報告されており²⁰⁾、今回の症例も今後、注意深い経過観察が必要と思われる。

結 語

骨転移から発見された異所性肝細胞癌の 1 例を経験したので報告した。

文 献

- 1) 三杉和章. 構造と機能. 「現代病理学大系 13A」飯島宗一, 他編, 中山書店, 東京, 1985, p65—75
- 2) Collan Y, Hakkiuoto A, Hästbacka J. Ectopic liver. *Ann Chir Gynaecol* 1978; 67: 27—29
- 3) Asada K, Onji S, Yamashita Y, et al. Ectopic liver observed by peritoneoscopy: report of case. *Gastroenterol Endosc* 1982; 24: 309—312
- 4) Cullen TS. Accessory lobes of liver. *Arch Surg* 1925; 11: 718—764
- 5) 飽浦良和, 阪上賢一, 松本剛昌, 他. 切除副肝の 5 例. *日消誌* 1993; 26: 2343—2346
- 6) 佐々木恵子, 小西二三男. 異所性肝と異所性肝細胞癌. 別冊 日本臨床(肝臓編) 1995; 8: 282—284
- 7) Arakawa M, Kimura Y, Sakata K, et al. Propensity of ectopic liver to hepatocarcinogenesis: Case reports and a review of the literature. *Hepatology* 1999; 29: 57—61
- 8) 堀内成人, 北村次男, 奥田 茂, 他. 肝より孤立して後腹膜腔内に存在したへパトームの 1 症例. *肝臓* 1969; 10: 259—262
- 9) 中西 徹, 林 宏輔, 河村哲雄, 他. 異所性原発性肝細胞癌と推測される 1 症例. *Jpn J Med Ultrasonics* 1992; 19: 711—714
- 10) 小林経宏, 中島祥介, 金廣裕道, 他. 肝円索の異所性肝細胞より発生したと考えられる肝細胞癌の 1 例. *日本消化器外科学会雑誌* 1997; 30: 1004—1008
- 11) Le Bail B, Carles J, Saric J, et al. Ectopic liver and hepatocarcinogenesis. *Hepatology* 1999; 30: 585—586
- 12) 林 孝行, 月岡健雄, 福永 淳, 他. 画像診断上, 脾尾部の非機能性内分泌腫瘍が疑われた異所性肝細胞癌の 1 例. *肝臓* 2000; 41: 53—58
- 13) 折田 創, 高田 丈, 榊原 敬, 他. 腹膜播種をき

- たした原発巣不明の肝細胞癌の1例. 日臨外会誌 2000; 61: 3314—3320
- 14) 徳原孝哉, 原 均, 篠原 尚, 他. 尾状葉近傍および胆嚢壁の異所性肝組織から同時発生したと考えられる肝細胞癌の1例. 肝臓 2001; 42: 39—45
- 15) Asselah T, Condat B, Cazals-Hatem D, et al. Ectopic hepatocellular carcinoma arising in the left chest wall: a long-term follow-up. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 837—875
- 16) 松永心祐, 光本保英, 清水誠治, 他. 異所性肝細胞癌の1症例. 肝胆膵 2003; 47: 907—913
- 17) 井野口千秋, 山中啓司, 児玉真也, 他. 異所性肝細胞癌の破裂により腹腔内出血を来たした一例. 東広島地区医師会誌「竹林」 2003; 24: 14—18
- 18) 塚本好彦, 佐藤美晴, 佐溝政広, 他. 胆管に発生した異所性肝細胞癌の1例. 日臨外会誌 2004; 65: 1631—1635
- 19) Leone N, De Paolis P, Carrera M, et al. Ectopic liver and hepatocarcinogenesis: report of three cases with four years' follow-up. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 731—735
- 20) 野村尚弘, 末永昌宏, 武内有城, 他. 異所性肝細胞癌破裂の1例. 肝臓 2005; 46: 425—430
- 21) Tsushimi T, Enoki T, Harada E, et al. Ectopic hepatocellular carcinoma arising in the bile duct. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2005; 12: 266—268
- 22) Shigemori M, Kondo M, Azechi H, et al. A case of ectopic hepatocellular carcinoma in the jejunum. *J Gastroenterol* 2006; 41: 913—918
- 23) Cardona D, Grobmyer S, Crawford JM, et al. Hepatocellular carcinoma arising from ectopic liver tissue in the pancreas. *Virchows Arch* 2007; 450: 225—229
- 24) Liu KL, Ho MC, Chen PJ. Ectopic liver with hepatocellular carcinoma in the peritoneum. *Am J Roentgenol* 2007; 188: 206—207
- 25) Huang TW, Chan DC, Lee HS, et al. Ectopic hepatocellular carcinoma of the diaphragm. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 1118—1120
- 26) Kubota K, Kita J, Rokkaku K, et al. Ectopic hepatocellular carcinoma arising from pancreas: a case report and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4270—4273
- 27) Khalbuss WE, Bajestani S, D'Agostino HJ. Cytomorphology of a solitary left chest wall mass: an unusual presentation from unknown primary hepatocellular carcinoma. *Diagn Cytopathol* 2007; 35: 586—589

A case of ectopic hepatocellular carcinoma with bone metastasis

Kaori Morita¹⁾, Eiji Mita^{1)*}, Changho Song¹⁾, Takashi Ohta¹⁾, Hiroko Hasegawa¹⁾, Shouichi Nakazuru¹⁾, Takashi Toyama¹⁾, Noriyoshi Kuzushita¹⁾, Mitsuhiro Takada²⁾, Masanori Tsujie²⁾, Atsushi Miyamoto²⁾, Keiji Yamamoto³⁾, Shoji Nakamori²⁾, Michio Kato³⁾

A 70-year-old man was admitted to our hospital with right breech pain. A right pubic bone tumor was identified by computed tomography. Using open surgical approach, the tumor was diagnosed histologically as a metastasis of hepatocellular carcinoma, whereas no abnormal mass was detected in the liver. Instead further examinations revealed another tumor, which was not connected to liver tissue, but adhered to the left-sided diaphragm. Finally this tumor was diagnosed as an ectopic hepatocellular carcinoma.

Key words: ectopic hepatocellular carcinoma ectopic liver bone metastasis

Kanzo 2009; 50: 383—389

1) Department of Gastroenterology and Hepatology, National Hospital Organization Osaka National Hospital

2) Department of Surgery, National Hospital Organization Osaka National Hospital

3) Department of Gastroenterology, National Hospital Organization Minami-Wakayama National Hospital

*Corresponding author: eijim67@onh.go.jp

<速 報>

Peginterferon α -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

井上 裕子¹⁾ 伊与田賢也²⁾ 葛下 典由²⁾ 三田 英治²⁾ 加藤 道夫^{2)*}

緒言：1型高ウイルス量のC型慢性肝炎症例に対して Peginterferon α -2b · Ribavirin 併用療法(PEG/R)を行った場合、治療開始後12週目までにウイルス量が 2-log_{10} 未減しか減らない症例、もしくは24週目までにHCV RNA が陰性化しない症例では、SVRを得られる見込みがないことが知られている^{1)~3)}。しかしより早期に治療効果を予測し、治療不応例を絞り込むことが可能であれば、医学的ならびに医療経済的なメリットが大きくなる。今回我々は1型高ウイルス量のC型慢性肝炎症例に対してPEG/Rを標準投与方法にて行い、投与開始直前のウイルス量に対する2週目ならびに4週目のウイルス量の減少率、即ち超早期HCV RNA 変動比を用い

て、その治療効果を予測することを試みた。

対象と方法：2004年12月から2006年6月までにPEG/Rを開始した1型高ウイルス量のC型慢性肝炎94例(男：女=55：39、年齢 55.5 ± 10.2 歳、初回治療57例、再治療37例)を対象とした。治療前のウイルス量は 2290 ± 1420 KIU/mL、血小板数は $16.3 \pm 5.5 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 、ALT値は 74 ± 45 IU/Lであった。治療前のウイルス量に対する2週目ならびに4週目のウイルス量の減少率をそれぞれ0-2 ratio ならびに0-4 ratio と定義し、これらが 2-log_{10} を超えるものをgroup A、 1-log_{10} から 2-log_{10} までのものをgroup B、 $1/2$ から 1-log_{10} までのものを

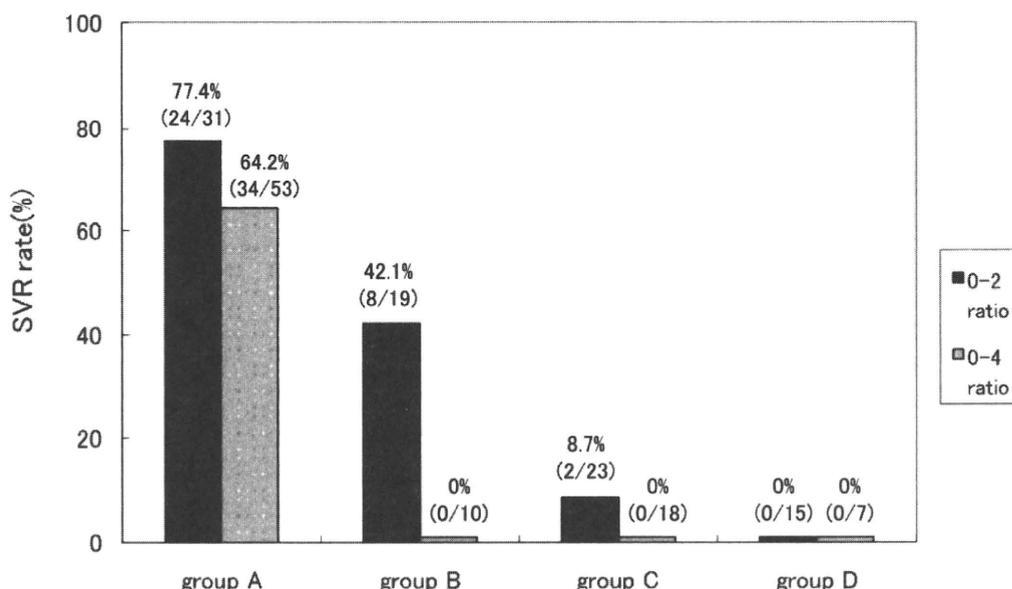


Fig. 1 The rates of SVR according to 0-2/0-4 ratios' groups.

1) 大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学

2) 独立行政法人国立病院機構大阪医療センター消化器科

*Corresponding author: katom@onh.go.jp

<受付日2008年2月26日><採択日2008年8月12日>

group C, 1/2 に満たないものを group D と設定し, 各群における SVR 率を検討した. なお SVR は治療終了 24 週後の HCV RNA 陰性例とした.

結果: 0-2 ratio では, group A 35 例, group B 21 例, group C 23 例, group D 15 例に分類することができ, SVR 率はそれぞれ 77.4%, 42.1%, 8.7%, 0% であった. 0-4 ratio では, group A 59 例, group B 10 例, group C 18 例, group D 7 例であり, SVR 率はそれぞれ 64.2%, 0%, 0%, 0% であった (Fig 1). いずれも group B で治療前の血小板数が少なかったが, 年齢, ウイルス量, 肝組織の線維化と言った背景因子には各グループ間で有意差を認めなかった. 投与開始 2 週目までにウイルス量が治療前値の半分以下にならなかった場合, もしくは 4 週目までにウイルス量が治療前値の 2-log_{10} 以下にならなかった場合には, 全例において最終的なウイルス陰性化を得ることができなかった.

考察: 今回の結果より, 治療開始後 4 週目までの超早期ウイルス変動比は治療不応例の予測を可能にすると考えられた. 特に高齢者や線維化進展症例などのハイリスクグループなど, 治療継続の可否をより早期に決める必要がある場合に意義のあるものと考えられた.

索引用語:

C 型慢性肝炎,
ペグインターフェロン・リバビリン併用療法,
治療効果予測

文献: 1) Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. *N Eng J Med* 2002; 347: 975—982 2) Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, et al. *Hepatology* 2003; 38: 645—652 3) Anonymous. *Hepatology* 2002; 36: S3—S20

英文要旨

0-2/0-4 ratios are predictor of virological non-response to pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin therapy for patients with hepatitis C virus of genotype 1b and high viral load

Yuko Inoue¹⁾, Kenya Iyoda²⁾,
Noriyoshi Kuzushita²⁾,
Eiji Mita²⁾, Michio Kato^{2)*}

To optimize early identification of patients with chronic hepatitis C who will fail to achieve sustained viral response (SVR) with pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin treatment, we investigated the dynamics of hepatitis C virus (HCV) RNA levels during initial 4 weeks of the treatment. We defined '0-2 ratio' as HCV RNA quantitative decrease at week 2 in comparison with the amount of HCV RNA just before the treatment, and '0-4 ratio' as that at week 4. We found that patients who showed 0-2 ratio of less than 1/2 or with 0-4 ratio of less than 2-log_{10} could not achieve SVR at week 24 after the treatment. We concluded that 0-2/0-4 ratios were novel predictors for non-SVR patients.

Key words: chronic hepatitis C,
pegylated interferon alpha-2b plus
ribavirin combination therapy,
prediction of treatment response

Kanzo 2008; 49: 452—453

- 1) Department of Gastroenterology and Hepatology, Graduate School of Medicine, Osaka University, Osaka, Japan
- 2) Department of Gastroenterology, Osaka National Hospital, Osaka, Japan

*Corresponding author: katom@onh.go.jp

ウイルス性肝炎のプライマリケア

Key Words

C 型肝炎

高齢者の治療

高齢者
ペグインターフェロン
リバビリン
HCV genotype

.....
* 大阪医療センター消化器科

三 田 英 治* 加 藤 道 夫*

はじめに

C型肝炎ウイルス (hepatitis C virus:HCV) が発見されてまもなくインターフェロン (interferon:IFN) 治療が導入され, C型肝炎に対する IFN 治療の歴史が始まった (表 1). 最初に認可されたのは IFN 単独 24 週治療で, いわゆる難治例とよばれた genotype 1 型で高ウイルス量 (アンプリコア定量法で 100KIU/mL, プローブ法で 1Meq/mL, HCV コア抗原で 300fmol/L 以上) 症例の著効 (sustained virological response:SVR) 率は 5%未満であった. そのため重篤な副作用を考慮すると, あえて高齢者に対してハイリスク・ローリターンの治療が選択されることはまれであった. ようやく 2004 年 12 月にペグインターフェロン (Peg-IFN), リバビリン (ribavirin:RBV) 併用療法が認可され, 世界の標準治療法が日本でも行えるようになった. その結果 SVR 率が向上し, 高齢者に対する治療の適応も拡大してきたといえる. 本稿では高齢者の C型肝炎の特徴と 'Peg-IFN/IFN 治療' の現状について解説する (以降, 'Peg-IFN/IFN 治療' は RBV 併用・非併用の Peg-

IFN 治療および IFN 治療全体をさすこととする).

C 型肝炎患者の高齢化

高齢者の定義を 60 歳以上にするか, 65 歳以上にするかは異論のあるところである. しかし, C型肝炎患者の高齢化が進んでいることはまぎれもない事実である. 難治例に対する 'Peg-IFN/IFN 治療' の SVR 率をふりかえると, IFN 単独治療しか保険適用のない時代はたとえ投与期間を 24 週から 48 週以上の長期に延長しても大幅な SVR 率の向上は得られなかった (図 1). SVR 率向上のブレークスルーは RBV との併用が可能になったことにある. すなわち全体の SVR 率は IFN 単独治療時代の 10 ~ 15%から, RBV 併用で 35 ~ 40%へ向上した. しかし IFN 単独治療が最初に認可されてから, この RBV 併用の保険適用まで 9 年の歳月が流れ (表 1), その間に難治例は高齢化してしまったといえる.

高齢者の C 型肝炎の特徴

高齢者の C型肝炎の特徴を文献的に検索する. Poynard らは, 輸血や麻薬常習などで

表1 C型肝炎に対する‘Peg-IFN/IFN治療’の変遷

1992年	IFN 単独治療 (24 週の制限あり)
2001年12月	IFN・RBV 併用療法 24 週投与 (対象は高ウイルス量症例 もしくは IFN 単独治療無効例) コンセンサス IFN の認可
2002年2月	IFN 単独治療の長期投与が可能に
2003年12月	Peg-IFN α 2a 単独治療の承認 (48 週の制限あり)
2004年12月	Peg-IFN α 2b・RBV 併用 48 週 (対象は genotype 1 型かつ 高ウイルス量症例)
2005年4月	IFN 単独治療の自己注射が可能に
2005年12月	Peg-IFN α 2b・RBV 併用 24 週が genotype 2 型の高ウイルス量症例で 可能に
2007年3月	Peg-IFN α 2a・RBV 併用療法も ge- notype 1 型・高ウイルス量症例に認可

※ Peg-IFN・RBV 併用療法の対象は初回投与例のものである。

HCV に感染した時期が特定できる患者が「初感染から肝硬変になるまでの期間」を感染年齢別に検討している¹⁾。それによると、30 歳までに HCV 感染しても多くの症例が肝硬変になるまでに 30 年以上の期間を要するのに対し、年齢が高くなるにつれ肝硬変までにかかる時間は短縮される。50 歳を超えると多くが 15 年くらいで肝硬変に進行してしまう。また Wali らは肝移植の症例を検討し、donor の肝臓が移植されてから肝硬変に至るまでの期間を調べている²⁾。40 歳より若年の肝臓を移植した場合、移植肝が肝硬変になるまでの期間が 10 年であったのに対し、50 歳以上の肝臓では移植してから平均 2.7 年で肝硬変に進行していた。つまり、高齢者の C 型肝炎は肝線維化の進行が早いことを意味している。

また、わが国からは HCV 感染年齢と肝発癌の時期に関する報告がある³⁾。すなわち輸血によって HCV に感染した集団がいつ肝細胞癌を発症したか検討している。それによると、感染期間の長さは肝発癌の時期を規定せず、20 歳代で感染しても、40 歳代で感染し

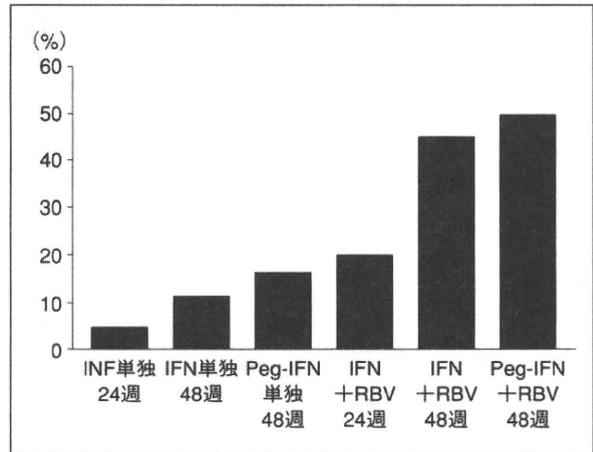


図1 genotype 1b・高ウイルス量例に対する‘Peg-IFN/IFN治療’の著効率

ても、肝発癌の好発年齢は 60 歳代であるというものである。

以上のことから、高齢者では罹病期間が短いからといって、肝硬変への進展や肝発癌のリスクが必ずしも低いとはいえない。IFN 単独治療が認可された頃は SVR 率が低いこともあり、高齢者で肝線維化が進展していない例では IFN 治療は敬遠され、グリチルリチン製剤やウルソデオキシコール酸で加療するケースが多かった。しかし上記の報告が、高齢者も条件さえ整えば非高齢者と同じように、積極的に‘Peg-IFN/IFN治療’をしようという流れを作る根拠となっている。

‘Peg-IFN/IFN治療’の目標設定

では、具体的に高齢者の‘Peg-IFN/IFN治療’は何を目指して行うべきだろうか？ もともと‘Peg-IFN/IFN治療’には様々な背景因子(HCV側の因子、宿主すなわち患者側の因子)が治療効果を規定している。しかし非高齢者の大半が‘Peg-IFN/IFN治療’の目標をHCV排除においているのに対し、高齢者に対する‘Peg-IFN/IFN治療’は genotype や合併症の有無によっては、治療前から肝炎の鎮静化や肝発癌抑制におかれていることも少なくない。また治療前はHCV排除を目指していても、治療の困難さが予想される場合、

目標設定は必然的に修正されている。それでは genotype 別に分けた高齢者の ‘Peg-IFN/IFN 治療’ の現状を解説する。

genotype 1b 型・高ウイルス量の高齢者に対する ‘Peg-IFN/IFN 治療’

まず genotype 1b 型で高ウイルス量症例に対する治療を考える。60～65歳で高血圧や糖尿病などの合併症がなければ、ガイドライン⁴⁾ (他項参照) 通りに ‘Peg-IFN/IFN 治療’ を行って HCV 排除を目指す。初回治療であれば Peg-IFN α 2b・RBV, もしくは Peg-IFN α 2a・RBV 併用療法を48週間行う。ガイドラインの補足事項で、高齢者においては減量開始あるいは早期に減量して治療期間の完遂を目指すことを勧めている。治療開始12週目までに HCV-RNA が陰性化した症例では高齢者といえど SVR を得られる確率は70%近くで、HCV 排除は十分に期待できる。しかし、12週目までに HCV-RNA が陰性化しないものの24週目までに陰性化する late responder に関しては SVR 率が低いため、ガイドラインの補足事項では72週まで治療期間の延長を提案している。欧米からの報告で⁵⁻⁷⁾、これら late responder に対し72週に治療期間を延長することによって SVR 率の向上が示されているからであるが、欧米の症例には高齢者が少ないこと、48週を超えた治療期間の延長による安全性はわが国では(臨床試験が48週で行われたため)保証されていないことより、注意を要する。

65歳を超える症例もしくは合併症を有する症例に対する治療はより慎重に行うべきである。IFN・RBV 併用療法での報告^{8,9)} であるが、血球系の副作用の発現が非高齢者に比べ多く、そのため薬剤の減量や休薬も頻度が高くなっている。Peg-IFN・RBV 併用療法では RBV の副作用である溶血性貧血が急激に進

み、治療が中止に追い込まれるケースがある。中止例の SVR 率は極めて低く、RBV の早期減量によって中止例の防止を試みる工夫がなされている。Hiramatsu らは併用療法開始2週目に Hb 濃度が 2 g/dL 以上低下した場合、RBV を 200 mg/日減量することによって溶血性貧血の重症化を回避できることを報告し、“2 by 2” 法則とよんでいる¹⁰⁾。

次に genotype 1b 型・高ウイルス量の再投与症例を考える。IFN 単独治療もしくは Peg-IFN 単独治療で再燃した症例は、初回治療例と同じく Peg-IFN・RBV 併用療法で HCV 排除を目指すことを考えたい。IFN 単独治療もしくは Peg-IFN 単独治療で無効であった場合は、無効の背景(血小板数が少ないため adherence が悪かった等)、状況(adherence は100%であったが、いわゆる Null response であった等)、さらには患者のモチベーション・理解力を考慮して適応は慎重に決めるべきである。

‘Peg-IFN/IFN 治療’ の目標を HCV 排除にこだわらず肝発癌抑制に重きをおいた取り組みも報告されている。IFN 自己注射が保険認可されているが、IFN 300万単位を単独で週2～3回投与して、肝発癌抑制や AFP 値の低下を認めたと報告されている^{11,12)}。今後ますます C 型肝炎患者の高齢化をむかえるにあたり、このような取り組みの有効性が全国規模で検証されることを願う。

genotype 1b 型・低ウイルス量の高齢者に対する ‘Peg-IFN/IFN 治療’

このグループはガイドラインで、初回治療なら Peg-IFN α 2a 単独24～48週治療、もしくは IFN 単独24週治療が推奨され、保険適用もある。SVR 率が50%以上と「RBV 併用療法と治癒率に遜色がない」(ガイドラインの言葉をそのまま引用) ことから、60～65

歳で合併症がないなら HCV 排除を目指した治療を考えたい。しかし、65 歳を超える症例や合併症併存例では、IFN 少量長期治療も選択肢にいれるべきである。再投与に関しては、ガイドラインで示されている通り、初回 SVR が得られなかった要因を検討して治療方針を検討すべきである。

genotype 2 型・高齢者の ‘Peg-IFN/IFN 治療’

このグループは ‘Peg-IFN/IFN 治療’ で 80%以上の SVR 率が期待できるため、genotype 1b 型に比べると積極的に治療を勧めているのが現状であろう。ガイドラインで推奨されているのは、2 型で高ウイルス量なら Peg-IFN α 2b・RBV 併用 24 週治療で、2 型で低ウイルス量なら Peg-IFN α 2a 単独 24～48 週治療、もしくは IFN 単独 8～24 週治療である。ただし、2 型・高ウイルス量症例であっても RBV を併用しない Peg-IFN α 2a 単独/IFN 単独治療で 50%以上の SVR 率は期待でき、治療法の選択にはその点を考慮する必要がある。再投与に関しては、ガイドラインで示されている通り、初回 SVR が得られなかった要因を検討して治療方針を検討すべきである。

おわりに

高齢者の C 型肝炎に対する ‘Peg-IFN/IFN 治療’ は副作用の発現率が非高齢者に比べ高い。血球系の検査の頻度を増やしたり、治療目標を HCV 排除から肝発癌抑制に変え投与量をやや少なめにしたり、などの工夫が必要であろう。

文 献

1) Poynard T, et al.: Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 34:730-739, 2001

2) Wali M, et al.: Advancing donor liver age and rapid fibrosis progression following transplantation for hepatitis C. *Gut* 51:248-252, 2002

3) Hamada H, et al.: Impact of aging on the development of hepatocellular carcinoma in patients with posttransfusion chronic hepatitis C. *Cancer* 95:331-339, 2002

4) 平成 18 年度厚生労働科学研究肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）B 型及び C 型肝炎ウイルスの感染者に対する治療の標準化に関する臨床的研究 ～総括・分担研究報告書～

5) Berg T, et al.: Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 130:1086-1097, 2006

6) Sánchez-Tapias JM, et al.: Peginterferon-alfa2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. *Gastroenterology* 131:451-460, 2006

7) Pearlman BL, et al.: Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis C genotype 1-infected slow responders. *Hepatology* 46:1688-1694, 2007

8) Hiramatsu N, et al.: Should aged patients with chronic hepatitis C be treated with interferon and ribavirin combination therapy? *Hepatology Res* 35:185-189, 2006

9) Honda T, et al.: Efficacy of ribavirin plus interferon- α in patients aged \geq 60 years with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 22:989-995, 2007

10) Hiramatsu N, et al.: Early decline of hemoglobin can predict progression of hemolytic anemia during pegylated interferon and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology Res* 38:52-59, 2008

11) Arase Y, et al.: Prolonged-interferon therapy reduces hepatocarcinogenesis in aged-patients with chronic hepatitis C. *J Med Virol* 79:1095-1102, 2007

12) Nomura H, et al.: Efficacy of low dose long-term interferon monotherapy in aged patients with chronic hepatitis C genotype 1 and its relation to alpha-fetoprotein: a pilot study. *Hepatology Res* 37:490-497, 2007

著者連絡先

(〒540-0006)
大阪府大阪市中央区法円坂 2-1-14
大阪医療センター消化器科
三田英治

特集Ⅱ 高齢者 C 型慢性肝炎に対する治療のあり方

高齢者における Peg-IFN α 2b/ Ribavirin 併用療法の特徴*

三田 英治**
加藤 道夫**

Key Words : aged patients, Peg-IFN α 2b, ribavirin, HCV genotype

はじめに

1989年に C 型肝炎ウイルス (hepatitis C virus : HCV) が発見され¹⁾, 本邦では1992年 1 月から C 型慢性肝炎に対するインターフェロン (interferon : IFN) 治療が始まった. 最初に保険認可された IFN 単独療法は当初, 治療期間が24週間に制限されていたため, いわゆる難治例と呼ばれた HCV genotype 1 型で高ウイルス量 (アンプリコア定量法で100KIU/ml, プローブ法で1 Meq/ml, HCV コア抗原で300fmol/L以上) 症例の著効 (sustained virological response : SVR) 率は5%未満であった. これら難治例は IFN 治療適応患者の約半数を占め, 重篤な副作用を考えると, あえて高齢の genotype 1 型・高ウイルス量症例に対してハイリスク・ローリターンの IFN 単独療法が選択されることは稀であった. その後2001年12月に IFN α 2b・リバビリン (ribavirin : RBV) 併用療法が保険適用となった. そして2004年12月にはペグインターフェロン α 2b (Peg-IFN α 2b)・RBV 併用療法が genotype 1 型・高ウイルス量症例に対し認可され, ようやく世界の標準治療法が本邦でも行えるようになった. その結果 SVR 率は向上し (図 1), 高齢者に対する治療の適応も拡大し

てきた. 本稿ではまず‘高齢者の C 型肝炎の特徴と治療の必要性’を解説し, Peg-IFN α 2b・RBV 併用療法の特徴を述べる (なお, 本文中の「Peg-IFN/IFN 治療」は RBV 併用・非併用の Peg-IFN 治療および IFN 治療全体をさすこととする).

高齢化する C 型肝炎患者

高齢者の定義を60歳以上にするか, 65歳以上にするかは意見の分かれるところであり, 論文によっても異なる. しかし, C 型肝炎患者の高齢化が進んでいることはまぎれもない事実である. 難治例に対する「Peg-IFN/IFN 治療」の SVR 率を振り返ると, IFN 単独治療しか保険適用のない時代, SVR は低率にとどまった (図 1). SVR 率向上のブレークスルーは RBV との併用が可能になったことにある. すなわち難治例 (genotype 1 型・高ウイルス量) の SVR 率は IFN 単独治療時代の5%未満から, IFN・RBV 併用24週治療で15~20%まで改善し, 現在の Peg-IFN α 2b・RBV 併用48週治療では50%前後に向上している. しかし, IFN 単独治療が最初に認可されてから, この IFN・RBV 併用の保険適用まで10年近くの歳月が流れ, その間に難治例は高齢化してしまったと言える.

高齢者の C 型肝炎の特徴

高齢者の C 型肝炎の特徴を文献的にみると, Poynard らは輸血や麻薬常習などで HCV に感染し

* Peg-IFN α 2b and ribavirin combination therapy in aged patients with chronic hepatitis C.

** Eiji MITA, M.D., Ph.D. & Michio KATO, M.D., Ph.D.: 大阪医療センター消化器科 [〒540-0006 大阪市中央区法円坂2-1-14] ; Department of Gastroenterology and Hepatology, Osaka National Hospital, Osaka 540-0006, JAPAN

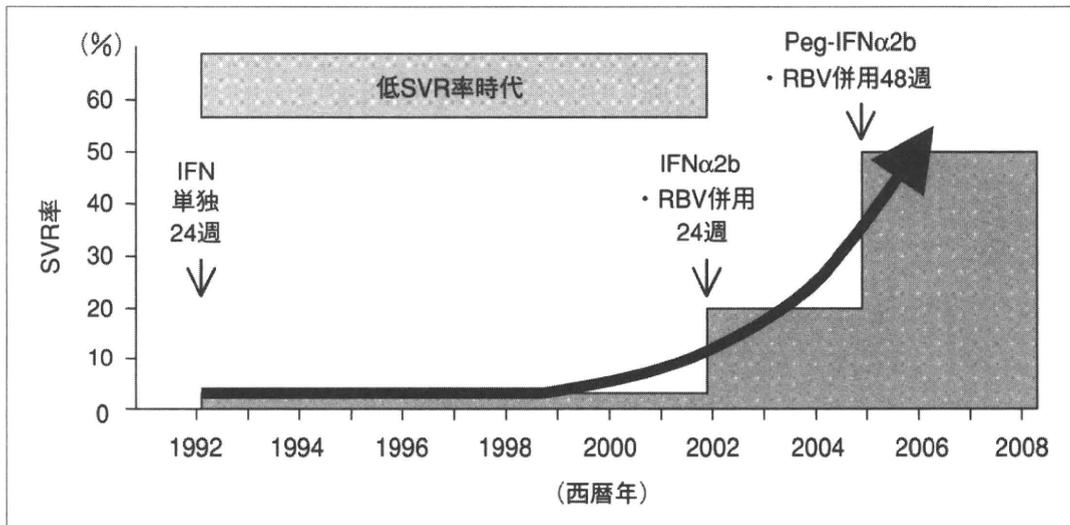


図1 HCV genotype 1 型・高ウイルス量症例に対する「IFN/Peg-IFN治療」のSVR率推移

た時期を特定できる患者の「HCV初感染から肝硬変になるまでの期間」を感染年齢別に検討している²⁾。それによると、30歳までにHCV感染しても多くの症例が肝硬変になるまでに30年以上の期間を要するのに対し、年齢が高くなるにつれ肝硬変までにかかる時間は短縮される。50歳を超えると多くが15年くらいで肝硬変に進行してしまう。またWaliらは肝移植の症例を検討し、donorの肝臓が移植されてから肝硬変に至るまでの期間を検討している³⁾。40歳より若年者の肝臓を移植した場合、移植肝が肝硬変になるまでの期間が10年であったのに対し、50歳以上の肝臓では移植してから平均2.7年で肝硬変に進行していた。つまり、高齢者のC型肝炎は肝線維化の進行が早いことを意味している。

また、本邦からはHCV感染年齢と肝発癌の時期に関する報告がある⁴⁾。すなわち、輸血によってHCVに感染した集団がいつ肝細胞癌を発症したか検討している。それによると、感染期間の長さは肝発癌の時期を規定せず、20歳代で感染しても、40歳代で感染しても、肝発癌の好発年齢は60歳以降であるとしている。従来、HCV感染してから30年で発癌とされていたが、むしろ60歳以上という「実年齢」がHCVによる肝発癌には重要であると報告している。

以上のことから、高齢者では罹病期間が短いからといって、肝硬変への進展や肝発癌のリスクが必ずしも低いとは言えない。IFN単独治療が

認可された頃はSVR率が低いこともあり、高齢者で肝線維化が進展していない例ではIFN治療は敬遠され、グリチルリチン製剤やウルソデオキシコール酸で加療するケースが多かった。しかし上記の報告が、高齢者も条件さえ整えば非高齢者と同じように、積極的に「Peg-IFN/IFN治療」をする根拠となっている。日本肝臓学会編集の「慢性肝炎の治療ガイド2008⁵⁾」にも「Peg-IFN/IFN治療」の適応についての記述があり、RBV併用療法の年齢上限を65～75歳としている。つまり高齢者でも合併症がない場合は、Peg-IFNα2b・RBV併用療法を検討すべきである。

当科におけるPeg-IFNα2b・RBV併用療法の年齢分布(図2)

2004年12月の保険認可以降、2008年1月までに当科では419例のC型慢性肝炎患者にPeg-IFNα2b・RBV併用療法を行っている。HCV genotype 1 型の高ウイルス量症例は342例で、初回投与が212例、再投与例が130例であった。これらを年齢別に分けると初回投与例で60歳未満が141例(66.5%)、60～64歳が34例(16.0%)、65歳以上が37例(17.5%)であった。再投与例は60歳未満が65例(50.0%)、60～64歳が32例(24.6%)、65歳以上が33例(25.4%)であった。高齢者を60歳以上と定義しても、65歳と定義しても、初回投与例に比べ再投与例に高齢者が高率であった。前回IFN治療でSVRが得られず、Peg-IFNα2b・RBV併用

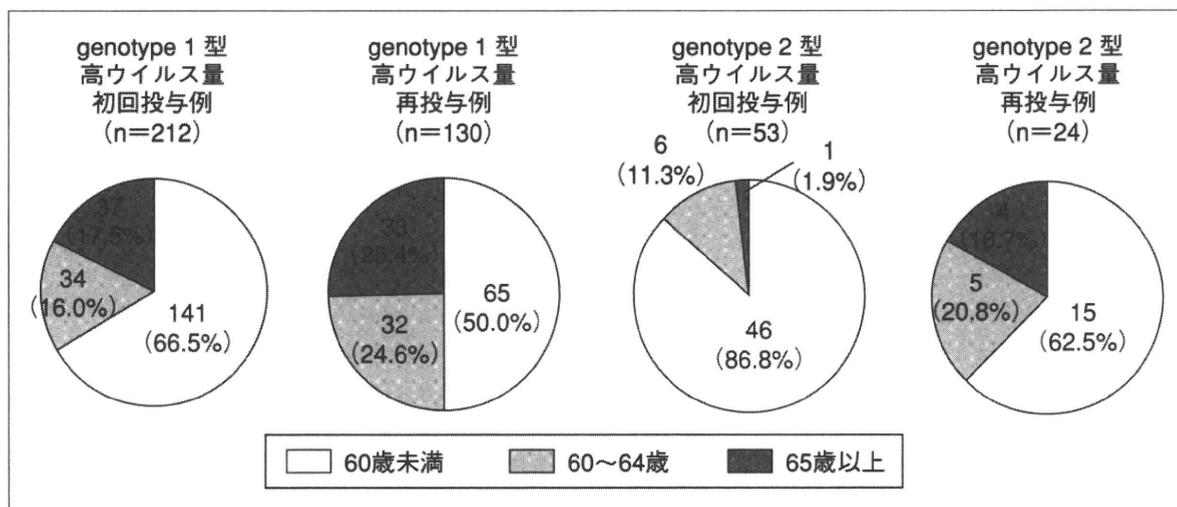


図 2 当科における Peg-IFNα2b · RBV併用療法患者の年齢構成

表 1 Peg-IFNα2bおよびRBVの標準投与量

体重 (kg)	Peg-IFNα2b (ペグイントロン®)
35~45	60 μg
46~60	80 μg
61~75	100 μg
76~90	120 μg
91~120	150 μg

患者の体重	RBV (レベトール®, 1カプセル200mg)		
	1日の投与量	朝食後	夕食後
60kg以下	600mg	200mg	400mg
60kgを超え 80kg以下	800mg	400mg	400mg
80kgを超える	1,000mg	400mg	600mg

療法を待つ間に高齢化したことを示している。HCV genotype 2 型症例も同様の傾向を認めた。

Peg-IFNα2b · RBV併用療法の適応と実際の投与方法

本邦ではPeg-IFNα2b · RBV併用療法を行える対象患者が保険で制限されている。①genotype 1 型で高ウイルス量症例に対しては48週、②genotype 2 型で高ウイルス量症例に対しては24週のPeg-IFNα2b · RBV併用療法が認められている。治療期間以外の実際の投与方法に関しては同じである。

薬剤の減量や中止はSVR率を著しく低下させるため、あらかじめ投与前の末梢血データで治療

継続が可能な患者集団をしばりこんでいる。すなわち、白血球数が4,000/mm³以上または好中球数が1,500/mm³以上、血小板数が100,000/mm³以上、ヘモグロビン(Hb)濃度が12g/dl以上あることが望ましいとされている。

Peg-IFNα2bおよびRBVは体重にあわせた投与量が設定されている。Peg-IFNα2b(ペグイントロン®)は体重1kg当たり1.5μgを週1回皮下注する(表1)。Peg-IFNα2a(ペガシス®)が体重にかかわらず一定量を投与するのとは対照的である。一方、RBV(レベトール®, 1カプセル200mg)は1日量として体重60kg以下なら600mg, 60~80kgなら800mg, 80kg以上なら1,000mgとなり、朝食後と夕食後に分けて内服する。

末梢血データをもとにした減量・中止基準も設定されている。Peg-IFNα2b(ペグイントロン®)による骨髄抑制で白血球/好中球数や血小板数が低下した場合、またRBV(レベトール®)による溶血性貧血でHb値が低下した場合には表2,3に示した基準に沿って減量もしくは中止を行う。Peg-IFNα2b · RBV併用療法における末梢血(白血球/好中球数, 血小板数, Hb値)のチェックは添付文書上, 治療開始から8週目までは毎週測定し, その後は4週間に1度チェックするのが一般的である。しかし, IFN · RBV併用療法での報告⁶⁾⁷⁾であるが, 高齢者では血球系の副作用の発現が非高齢者に比べ多く, 薬剤の減量や休薬も頻度が高くなっている。そのため血球系の検査の頻度を増やしたり, 治療目標をHCV排除から肝発

表2 白血球/好中球数・血小板数と薬剤減量基準

検査項目	数値	RBV (レベトール®)	Peg-IFN α 2b (ペグイントロン®)
白血球	1,500/mm ³ 未満	用量変更なし	半量に減量
好中球	750/mm ³ 未満		
血小板	80,000/mm ³ 未満		
白血球	1,000/mm ³ 未満	中止	中止
好中球	500/mm ³ 未満		
血小板	50,000/mm ³ 未満		

表3 貧血に対する薬剤減量基準

1. 心疾患またはその既往歴のない患者

ヘモグロビン 濃度	RBV (レベトール®, 1カプセル200mg)	Peg-IFN α 2b (ペグイントロン®)
10g/dL未満	減量 (600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→600mg/日)	用量変更なし
8.5g/dL未満	中止	中止

2. 心疾患またはその既往歴のある患者

ヘモグロビン 濃度	RBV (レベトール®, 1カプセル200mg)	Peg-IFN α 2b (ペグイントロン®)
10g/dL未満 (投与中, 投与前値に比 べて2g/dL以上の低下 が4週間持続)	減量 (600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→600mg/日)	用量変更なし
8.5g/dL未満 (減量後, 4週間経過し ても12g/dL未満)	中止	中止

癌抑制にかえ投与量をやや少なめにしたり, などの工夫が必要となる。

Genotype 1 型・高ウイルス量の高齢者に対するPeg-IFN α 2b・RBV併用療法

「Peg-IFN/IFN治療」が初回のgenotype 1 型・高ウイルス量症例で65歳までなら, 高血圧や糖尿病などの合併症がない限り, ガイドライン⁸⁾通りにPeg-IFN α 2b・RBV併用療法を行ってHCV排除をめざす。治療開始12週目までにHCV-RNAが陰性化した症例では高齢者でもSVRを得られる確率は70%近くで, HCV排除は十分に期待できる。しかし, 12週目までにHCV-RNAが陰性化しないものの24週目までに陰性化するlate responderに関してはSVR率が低いため, ガイドラインの補足事項では72週まで治療期間の延長を提案してい

る。欧米からの報告で⁹⁾, これらlate responderに対し72週に治療期間を延長することによってSVR率の向上が示されているからであるが, 欧米の症例には高齢者が少ないこと, 48週を超えた治療期間の延長による安全性は本邦では(臨床試験が48週で行なわれたため)保証されていないことより, 注意を要する。

65歳を超える症例もしくは合併症を有する症例に対する治療はより慎重に行うべきである。すなわちガイドライン⁸⁾に記載されている通りで, ‘高齢, 合併症併存, Hb・白血球低値例など通常量での治療では副作用中止が予測される症例’に対し「減量開始あるいは早期に減量して(48~72週)完遂を目指す」ようにしている。

次に, genotype 1b型・高ウイルス量の再投与症例を考える。IFN単独治療もしくはPeg-IFN単

独治療で再燃した症例は、初回治療例と同じく Peg-IFN α 2b・RBV併用療法でHCV排除をめざすことを考えたい。IFN単独治療もしくはPeg-IFN単独治療で無効であった場合は、無効の背景(血小板数が少ないためadherenceが悪かったなど)・状況(adherenceは100%であったが、いわゆるNull responseであったなど)さらには患者のモチベーション・理解力を考慮して、適応は慎重に決めべきである。

Genotype 2型・高ウイルス量の高齢者に対するPeg-IFN α 2b・RBV併用療法

このグループは「Peg-IFN/IFN治療」初回例なら Peg-IFN α 2b・RBV併用療法で80%以上のSVR率が期待できるため、genotype 1b型に比べると積極的に治療をすすめているのが現状であろう。ガイドラインで推奨されているのは、2型で高ウイルス量ならPeg-IFN・RBV併用24週治療である。再投与に関しては、genotype 1型・高ウイルス量症例の場合と同じで、初回「Peg-IFN/IFN治療」でSVRが得られなかった要因を分析して治療方針を検討すべきである。

おわりに

高齢者に対するPeg-IFN α 2b・RBV併用療法では、副作用を十分理解し、患者にしっかり説明できるようにしたい。一方、患者がよく理解できているかを判断することも重要と思われる。

文 献

1) Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-

B viral hepatitis genome. *Science* 1989 ; 244 : 359.
 2) Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, et al. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001 ; 34 : 730.
 3) Wali M, Harrison RF, Gow PJ, et al. Advancing donor liver age and rapid fibrosis progression following transplantation for hepatitis C. *Gut* 2002 ; 51 : 248.
 4) Hamada H, Yatsushashi H, Yano K, et al. Impact of aging on the development of hepatocellular carcinoma in patients with posttransfusion chronic hepatitis C. *Cancer* 2002 ; 95 : 331.
 5) 日本肝臓学会・編. 慢性肝炎の治療ガイド2008. 東京 : 文光堂 ; 2008.
 6) Hiramatsu N, Oze T, Tsuda N, et al. Should aged patients with chronic hepatitis C be treated with interferon and ribavirin combination therapy ? *Hepatology Res* 2006 ; 35 : 185.
 7) Honda T, Katano Y, Urano F, et al. Efficacy of ribavirin plus interferon- α in patients aged \geq 60 years with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2007 ; 22 : 989.
 8) 熊田博光. 平成18年度厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎分野). B型及びC型肝炎ウイルス感染者に対する治療の標準化に関する臨床的研究(総括・分担研究報告書). 2007. p. 10-3.
 9) 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.

* * *

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

三田 英治* 加藤 道夫*
み た えいじ かとう みちお

- genotype 2型、高ウイルス量症例に対する HCV 排除をめざした標準的治療は、ペグインターフェロン+リバビリン併用 24 週治療である。
- 禁忌・慎重投与の項目を熟知する必要がある。
- 治療中は血球系をモニタリングして、薬剤の減量および投与中止を判定しなければならない。
- ガイドラインは毎年のように改訂されるため、常に最新のものを参考にすることが必要である。

Key Words

ペグインターフェロン (Peg-IFN), リバビリン (ribavirin), 著効 (sustained virological response : SVR), genotype 2型, 高ウイルス量

日本人の C 型肝炎ウイルス (hepatitis C virus : HCV) キャリアの約 30% が genotype 2 型で、そのうち 2a 型が約 20%、2b 型が約 10% である¹⁾。ただ実地診療では genotype 測定が保険適応外のためセロタイプを測定するが、セロタイプ 2 型は genotype 2 型と考えて差し支えない。一方 HCV の高ウイルス量とは、アンプリコア定量法で 100 KIU/ml、プローブ法で 1 Meq/ml、HCV コア抗原で 300 fmol/l 以上の症例をさす。genotype 1 型における高ウイルス量症例：低ウイルス量症例の比がおおよそ 3 : 1 であるのに対し、2 型では高ウイルス量症例と低ウイルス量症例がほぼ同数である。

genotype 2 型は 1 型に比べ、インターフェロン (interferon : IFN) 治療の著効 (sustained virological response : SVR) 率が高いことが知られており、IFN 単独治療しか実施できなかった時期でさえ、2 型・低ウイルス量症例に対する SVR 率は 80~90% と高率であった。しかし 2 型・高ウイルス量症例に対する SVR 率は 60~70% といくぶん低かったため、ペグインターフェロン (peg-interferon : Peg-IFN) + リバビリン (ribavirin) 併用療法によるさらなる SVR 率の向上が待たれていた。

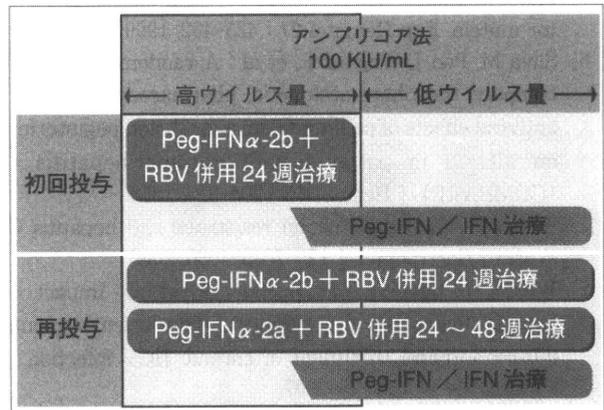


図1 genotype 2 型に対するインターフェロン治療

2 型・高ウイルス量に対する治療の基本は Peg-IFN+リバビリン 24 週治療である。

Peg-IFN : peg-interferon, RBV : ribavirin

□ Peg-IFN+リバビリン併用療法が標準的治療法となる

欧米において genotype 2 型の C 型肝炎に対する標準的治療法は、ウイルス量にかかわらず Peg-IFN+リバビリン併用 6 ヶ月治療である²⁻⁴⁾。日本における Peg-IFNα-“2b”+リバビリン併用療法の治験は、先行して「genotype 1 型かつ高ウイルス量」が認可されたこともあって、「genotype 1 型かつ高ウイルス量」以外を対象とし、IFN+リバビリン併用療法に対する非劣性試験と

*国立病院機構大阪医療センター 消化器科

表1 Peg-IFN およびリバビリンの投与量

(a) Peg-IFN α -2b の投与量		(b) リバビリンの投与量 (Peg-IFN α -“2b”, Peg-IFN α -“2a” 共通)			
体重 (kg)	投与量 (mg)	患者の体重	リバビリンの投与量		
			1日の投与量	朝食後	夕食後
35~45	60	60 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg
46~60	80	60 kg を超え 80 kg 以下	800 mg	400 mg	400 mg
61~75	100	80 kg を超える	1000 mg	400 mg	600 mg
76~90	120				
91~120	150				

いう形で実施された⁵⁾。2型の高ウイルス量症例の結果だけをまとめると、Peg-IFN α -“2b”+リバビリン併用 24 週治療によって、genotype 2a 型・高ウイルス量 22 例中 20 例 (90.9%)、genotype 2b 型・高ウイルス量 21 例中 18 例 (85.7%) が SVR となり、有効性の高い治療法であることが示された。その結果、日本でもようやく 2005 年 12 月から IFN 未治療 (= 初回投与) の 2 型・高ウイルス量症例に対して Peg-IFN α -“2b”+リバビリン併用 24 週間の治療が保険適応となり (“2a”+リバビリンは適応外)、日本肝臓学会のコンセンサスおよび厚生労働省研究班のガイドライン⁶⁾でも標準的治療法として推奨されている。

一方、前回の IFN “単独” 治療が再燃もしくは無効で「再投与」を考えている 2 型症例に対しては現在、ウイルス量の多寡にかかわらず、24 週間の Peg-IFN α -“2b”+リバビリン併用療法もしくは Peg-IFN α -“2a”+リバビリン併用療法が保険適応となっている。初回治療で SVR が得られなかった原因 (副作用、効果、投与期間など) を十分に検討・考慮したうえで治療方針を決める必要がある。

2 型の高ウイルス量症例に対してまれに Peg-IFN 単独治療もしくは IFN 単独治療が行われることがあるが、おおむね心疾患合併例や高齢者など Peg-IFN+リバビリン併用療法が困難な少数例に限られる (図 1)。

□ 実際の投与方法

1. 投与量

投与期間を除いては、セロタイプ 1 型・高ウイルス量症例に対する併用療法と同じである。すな

わち、Peg-IFN α -“2b” は体重 1kg あたり 1.5 μ g を週 1 回皮下注する。実際には体重別の投与推奨量が示されており (表 1a)、1.33~1.74 μ g/kg の換算となる。一方、Peg-IFN α -“2a” は体重にかかわらず 180 μ g を週 1 回皮下注する。併用するリバビリンは双方とも体重によって 600~1000 mg/日を経口投与する (表 1b)。治療開始にあたってはクリアすべき血球系の条件が設定されている (表 2)。

2. 治療前に知っておくべきおもな注意事項

禁忌・慎重投与の項目は多岐にわたるため、投与前に必ず添付文書で確認していただきたい。特に気をつけたいこととして、

- ① 心疾患またはその既往がある症例は、治療開始時とリバビリン減量基準のヘモグロビン濃度に厳しい制約がつく。
- ② 間質性肺炎が発現することがあるため、小柴胡湯を併用することは禁忌である。
- ③ 重度のうつ病、自殺念慮または自殺企図などの重度の精神病状態、またはその既往がある場合も禁忌である。
- ④ 催奇形性および流産が問題となるため、投与中および投与終了 6ヵ月間は患者およびパートナーの妊娠をさける。
- ⑤ 糖尿病と高血圧を合併した患者では脳血管性障害 (脳出血、くも膜下出血) を発症する可能性があるため、注意を要する。人口動態調査や久山町研究と比較し偶発症である可能性が高いとされるが¹⁾、医療紛争の件数が増える昨今、必ず脳血管性障害のリスクに関しては患者と家族に言及するべきである。

などがあげられる。

3. 投与中の注意事項

血球系の副作用によって減量・中止基準が示されており (表 2)、白血球数/好中球数、血小板数

表2 Peg-IFN+リバビリン併用療法における血球系のチェック項目

		Peg-IFN α -2b・リバビリン 〔ベグイントロン・レベトール〕	Peg-IFN α -2a・リバビリン 〔ベガシス・コベガス〕
治療開始前の 血球系の条件		白血球数 4000/mm ³ 以上 好中球数 1500/mm ³ 以上 血小板数 10万/mm ³ 以上 ヘモグロビン濃度 12g/dl以上 が望ましい	白血球数 3000/mm ³ 以上 好中球数 1500/mm ³ 以上 血小板数 9万/mm ³ 以上 ヘモグロビン濃度 12g/dl以上 確認してから開始
白血球/好中球数, 血小板数, ヘモグロビン濃度の検査頻度*		投与開始8週までは毎週, その後は, 4週に1度	投与1週目は2回, その後は 毎週, Peg-IFN投与直前に
減量・中止の基準	白血球数	1500/mm ³ 未満で ●Peg-IFN 半量に減量 ●リバビリン 変更なし	白血球数としての基準はなく 好中球数で判断する
		1000/mm ³ 未満で, Peg-IFN・リバビリン 両剤とも中止	
	好中球数	750/mm ³ 未満で ●Peg-IFN 半量に減量 ●リバビリン 変更なし	
		500/mm ³ 未満で, Peg-IFN・リバビリン両剤とも中止	
	血小板数	8万/mm ³ 未満で ●Peg-IFN 半量に減量 ●リバビリン 変更なし	
5万/mm ³ 未満で, Peg-IFN・リバビリン両剤とも中止			
ヘモグロビン 濃度	10g/dl未満で リバビリン減量 ●600mg/日 → 400mg/日 ●800mg/日 } → 600mg/日 ●1000mg/日		
	8.5g/dl未満で, Peg-IFN・リバビリン両剤とも中止		
心疾患またはその既往がある場合は, 別途基準がもうけられている			

*Peg-IFN α -2a+リバビリン併用療法には, 白血球数の規定はない。

**Peg-IFN α -2a+リバビリン併用療法中に, 急激な血小板減少による重篤な副作用が報告されており, 当科では Peg-IFN α -2b+リバビリン併用療法の基準を参考に慎重に対応している。

の減少によって Peg-IFN を減量もしくは両剤を中止する。溶血性貧血はリバビリンに特徴的な副作用で, 赤血球が脱リン酸化酵素を持たないためリバビリンが三リン酸化体のまま蓄積し血管内溶血を惹起するために起こる。そのため, ヘモグロビン濃度によってはリバビリンを減量もしくは両剤を中止する。

血液検査の頻度は Peg-IFN α -2b+リバビリン併用療法の場合, 治療開始8週目までは毎週, その後は4週に1度と添付文書で規定されているが, 白血球/好中球数・血小板数・ヘモグロビン濃度が減量・中止基準に近づいている場合は適宜

回数を増やすべきことは言うまでもない。一方, Peg-IFN α -2a+リバビリン併用療法は, 最初の1週目は2回, その後も毎週 Peg-IFN投与直前に血球系のチェックを行うよう規定されている。

Peg-IFN+リバビリン併用療法では, Peg-IFN およびリバビリンの adherence が良好なことが SVR を得るうえで重要な因子であることが示されている。そのため溶血性貧血による治療の中断・中止がないようリバビリンの投与方法に関しては早期減量などの工夫がされている。すなわち, ヘモグロビン濃度が10g/dl未満にな