

表1 透析患者のALT値を含む肝機能 HCV感染者と非感染者の比較

	透析患者	透析患者	p値
	HCV抗体陽性 (151人)	HCV抗体陰性 (926人)	
血小板 ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	16.5 \pm 5.68	20.0 \pm 6.90	0.009
アルブミン (g/dL)	3.79 \pm 0.36	3.93 \pm 0.39	0.16
T-Bil (mg/dL)	0.21 \pm 0.12	0.21 \pm 0.18	0.88
AST (U/L)	20.4 \pm 8.22	15.0 \pm 7.46	<0.001
ALT (U/L)	18.0 \pm 11.4	11.8 \pm 7.46	<0.001
γ -GTP (U/L)	41.0 \pm 48.5	31.9 \pm 67.8	<0.001
フェリチン (ng/mL)	120.5 \pm 165.7	97.3 \pm 125.9	<0.001

表2 透析患者におけるHCV感染者と非感染者の予後の比較²⁾

	HCV抗体 (+)	HCV抗体 (-)
	n=276	n=1,194
死亡率 (6年間)	33.0%	23.2%
肝硬変に よる死亡率	8.8%	0.4%
肝細胞癌に よる死亡率	5.5%	0%
	p=0.0001	

る。腎機能正常者においてもC型肝炎感染者は肝臓の罹患率が高く、肝線維化の進展とともに肝発癌率が高くなる。

Nakayamaら²⁾は6年間にわたるHCV抗体陽性透析患者276例の観察で、観察終了時には30例の肝硬変、8例の肝細胞癌がみられたと報告している。したがって、HCV感染者では肝臓を早期に発見するための定期的な検査が必要となる。

C型肝炎においては鉄が肝臓に蓄積しやすく、過剰な鉄が酸化ストレスを発生して肝硬変や肝臓になりやすいことが認められている。そこで、ガイドラインでは鉄は肝細胞障害性を有し、過剰な肝臓鉄沈着がC型肝炎の増悪因子であり、肝発癌促進に作用することを考慮すると、HCV感染透析患者における鉄剤投与に際しては、鉄過剰状態にならないようにすることが望ましいと記載されている。

3. フォローアップ

透析患者ではAST、ALTは肝障害の有無にかかわらず低値となるため、そのフォローアップにはAST、ALTのほかに、特に肝線維化を反映する血液検査が必要となる。血小板数は透析患者においても肝の線維化のマーカーとなる。さらに肝硬変合併例では、血小板低値のほかに、ALT高値、アルブミン低値、総コレステロール低値、白血球低値がみられるため、これらを参考にして経過観察を行う。

腎機能正常のC型肝炎では高率に肝臓を合併するため、3~6カ月ごとの腹部超音波を行い、さらに年1回は造影CTスキャンまたは造影MRIが行われている。また、2カ月に1回の α フェトプロテイン(AFP)やPIVKA-IIの腫瘍マーカーを測定することが推奨されている。肝硬変では肝発癌リスクが高くなるため、3カ月ごとの腹部超音波に加えて、年1回の造影CTあるいは造影MRIが行われている。透析患者のC型肝炎についても同様の検査が必要である。

ガイドラインでは、

慢性肝炎患者、血小板数が10万/ μL 以上の患者
検査: AFP, PIVKA-II, 腹部超音波検査(半年~1年に1回程度)

肝硬変患者、血小板数が10万/ μL 未満の患者
検査: AFP, PIVKA-II, 腹部超音波検査(3カ月に1回程度)

とされているため、これを遵守して肝臓の早期発見に努める必要がある。さらに、造影CT(半年

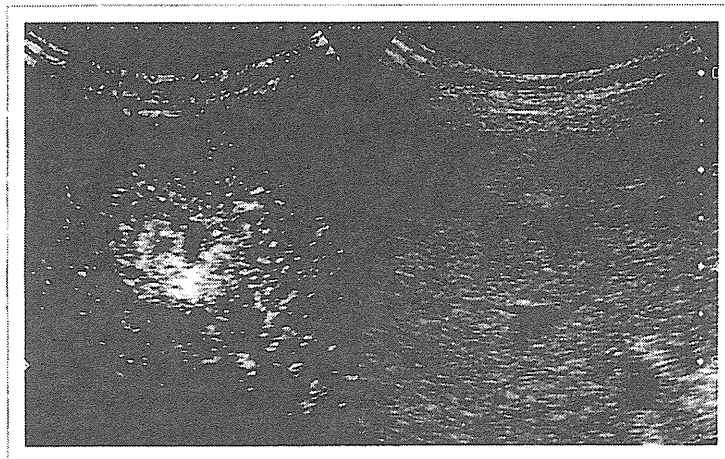


図 肝細胞癌におけるソナゾイド造影超音波所見
腫瘍部がソナゾイドで造影され肝細胞癌と診断される。

に1回程度)が推奨されている。

なお、造影CTが行えない場合や診断に苦慮する場合、透析患者では禁忌となっているが、有益性が上回ると判断された場合、少量のガドリニウムを含むEOB-MRI検査を考慮する。Kupffer細胞に取り込まれるMRIの造影剤であるSPIOは、ガドリニウムを含まないため透析患者には向いているが採用されていない施設が多い。また、超音波造影剤であるソナゾイドは腎機能に影響がなく安全であるため、透析患者で肝癌が疑われた場合の確定診断に有用である(図)。

また、AFPが高値の場合AFP-L3分画検査を行い、これが高値の場合には肝癌の可能性が高い。

4. 慢性肝炎の治療

C型肝炎はウイルス感染症であるため、原因となっているHCVを排除するためインターフェロン(IFN)治療が第一選択である。透析患者に対するIFN療法は、腎機能正常者と比較し、ウイルス排除(sustained virological response: SVR)率は高いが、治療の中止率も高い。SVRを得るために重要な因子として、ウイルス量が少ない、genotype 1以外、PEG-IFNを使用する、早期のウイルス学的反応がある、肝線維化が少ない、ことがあげられる。

透析を施行されているC型肝炎患者に対するIFN単独療法のSVR率は41%、中止率は26%で、腎機能正常者と比較し透析患者のIFNの効果は高いが、中止率も高率であった。透析患者でのIFN α -2bの薬物動態は、腎機能正常者と比較し、AUCとCmaxは約2倍であり、半減期も延長する。したがって透析患者では、腎機能正常者の通常使用量の半量以下に、減量する必要がある³⁾。

β 型IFNは半減期も腎機能正常者と大きな違いはなく、蓄積性もないことから、腎機能正常者と同量での使用が可能と報告されている。ガイドライン作成時点では十分な成績が示されていないが、genotype 1・高HCV RNA量以外では効果が高く、副作用の頻度が少ないという成績が示された⁴⁾。

従来型のIFN療法とPEG-IFN単独療法のランダム化比較試験(RCT)が行われた。PEG-IFN α -2aはIFN α -2aと比較して、SVRが48%でIFN α -2aの20%より高率で(p=0.07)、発熱(12%)や中止率(0%)はIFN α -2aの44%、20%より有意に低く、PEG-IFN α -2aは従来製剤と比較し、効果が高く、副作用が少ないことが認められた⁵⁾。

表3 透析患者のC型肝炎に対するインターフェロン (IFN) 治療のガイドライン

	Genotype 1	Genotype 2
高ウイルス量 5.0 Log IU/mL 以上	PEG-IFN α -2a 135 μ g 48 週	PEG-IFN α -2a 135 μ g 48 週
低ウイルス量 5.0 Log IU/mL 未満	PEG-IFN α -2a 90 μ g 48 週	PEG-IFN α -2a 90 μ g 48 週

インターフェロン β は透析患者と腎機能正常者, 透析患者での他剤とのSVR率の比較はなく, 現時点では推奨度を記載しない。

透析患者にPEG-IFN α -2aを45, 90, 135, 180 μ g単回皮下投与した場合, 血中濃度は用量比例的に増加し, 135 μ g投与したときの薬物動態が, 健常成人に180 μ g投与した場合と同様であった。したがって, 透析患者へのPEG-IFN α -2aの投与量は, 90~135 μ gに減量する必要がある。

非透析患者ではリバビリンとPEG-IFN併用療法が第一選択治療薬で使用されているが, リバビリンは腎排泄で, クレアチニンクリアランスが30 mL/min未満では, AUCが腎機能正常者の3倍以上に上昇し, 血液透析で有効に除去できないため, 透析患者への投与は禁忌である。

そこで透析患者のC型肝炎に対する治療指針がガイドラインに示され,

- 1) PEG-IFN α -2a 90~135 μ g, 週1回, 皮下注射, 総投与期間24~48週
- 2) 天然型IFN α または遺伝子組み換え型IFN α -2b 300~600万単位, 1日1回, 筋肉注射, 週3回, 総投与期間24~48週
- 3) 天然型IFN β 300~600万単位, 1日1回, 静脈注射, 週3回, 総投与期間24~48週

となっている。GenotypeやHCV RNA量を測定してガイドラインでは表3のように推奨されている。

腎機能正常者では, IFN療法が施行できない例またはIFNが無効であった肝機能障害症例に, 肝庇護薬である強力ネオミノファーゲンシー[®]

(SNMC), ウルソデスオキシコール酸 (UDCA, ウルソ[®])の投与が行われる。しかし, 透析患者においてこれらの治療薬が肝硬変や肝癌への進展を防止するか否かの検討はほとんどない。

HCV感染腎移植レシピエントは, INF療法により拒絶反応が惹起される可能性が高く, ガイドラインでは治療の必要性がリスクを上回る場合にのみ施行することを推奨する。また, 腎移植を予定しているHCV感染透析患者に対し, 移植前にINF療法を施行することが推奨されている。

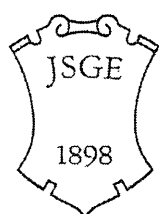
文 献

- 1) Yuki N, Ishida H, Inoue T, et al: Reappraisal of biochemical hepatitis C activity in hemodialysis patients. *J Clin Gastroenterol* 30: 187-194, 2000
- 2) Nakayama E, Akiba T, Marumo F, et al: Prognosis of anti-hepatitis C virus antibody-positive patients on regular hemodialysis therapy. *J Am Soc Nephrol* 11: 1896-1902, 2000
- 3) Uchihara M, Izumi N, Sakai Y, et al: Interferon therapy for chronic hepatitis C in hemodialysis patients: increased serum levels of interferon. *Nephron* 80: 51-56, 1998
- 4) Zeniya M, Yokoyama K, Imamura N, et al: Significance of interferon- β for the treatment of hepatitis C virus infection in hemodialyzed patients. *Hepatol Res* 40: 862-869, 2010
- 5) Liu CH, Liang CC, Lin JW, et al: Pegylated interferon alpha-2a versus standard interferon alpha-2a for treatment-naive dialysis patients with chronic hepatitis C: a randomized study. *Gut* 57: 525-530, 2008

C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療の効果予測

黒崎 雅之 泉 並木

日本消化器病学会雑誌
第108巻 第7号



The Japanese Society of Gastroenterology
Tokyo Japan

今月のテーマ ● C型肝炎治療法の進歩

C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療の効果予測

黒崎 雅之 泉 並木¹⁾

要旨: genotype 1型・高ウイルス量のC型肝炎に対する peg-interferon・ribavirin 併用療法のウイルス学的著効(SVR)率は約50%であるが、一般検査やC型肝炎ウイルス遺伝子 ISDR および Core アミノ酸の変異を組み合わせることで、SVR率が80%以上の症例を同定できる。一方、宿主遺伝子 IL28B は強力な治療効果の予測因子であり、SVRが期待できない症例を見分けられる。これら宿主・ウイルス因子は新規抗 HCV 薬である protease 阻害薬の治療効果とも関連する。protease 阻害薬には治療不応による薬剤耐性出現リスクがあるため、治療効果予測に基づく治療戦略が重要である。

索引用語: ペグインターフェロン、リバビリン、データマイニング、IL28B、ITPA

はじめに

C型肝炎ウイルス(HCV)に対する現在の標準療法である peg-interferon (PEG-IFN)・ribavirin (RBV) 併用療法では、難治性である genotype 1型、高ウイルス量でのウイルス学的著効(SVR)率は約50%である。高齢、および女性ではSVR率が低いことが国内の多施設から再現性を持って報告されてきた^{1,2)}。60歳以上の高齢の女性でもSVRとなる症例は20~30%存在し、また逆に最も治療効果が得られやすい若年男性でも非SVRとなる症例が約30~40%存在する。すなわち、年齢と性別による治療効果予測には限界があり、実地臨床の場では、個々の症例に応じた、より精密な治療効果予測に基づく個別化治療戦略が必要である。治療効果と関連する因子については精力的な研究が行われ、治療抵抗性に関連する臨床的因子、特にウイルス因子^{3,4)}、宿主因子⁵⁻⁷⁾が明らかとなってきた。これにより、PEG-IFN・RBV 併用療法でSVRが高率に期待できる症例を治療開始前に同定することが可能となった。治療

に反応した症例に対して、ウイルス陰性化時期に応じた治療期間を設定する response guided therapy が広く施行されており、ウイルスが12週以降に陰性化した症例に対する72週間の延長治療の効果と関連する因子も報告されている⁸⁾。ウイルスが12週以内に陰性化しても十分な薬剤量が投与できなければSVRが得られないため⁹⁻¹¹⁾、最近同定されたRBVの副作用を規定する宿主遺伝子¹²⁾と薬剤投与量や治療効果との関連性が注目される¹³⁻¹⁵⁾。現在の治療では治癒が期待できない症例については、新規抗HCV薬による治療効果の向上が期待されるが、PEG-IFN・RBV 併用療法の難治因子が新規治療薬で克服されるか否かも重要な課題である。本稿では、C型慢性肝炎に対する治療効果の予測について紹介する。

1 一般検査による治療効果予測

PEG-IFN・RBV 併用療法でSVRが得られにくい因子として、高齢、女性、線維化進行があげられる。また肝脂肪化やインスリン抵抗性などの代謝因子も治療抵抗性と関連する¹⁶⁻¹⁸⁾。性別とSVR

1) 武蔵野赤十字病院消化器科

Prediction of response to peg-interferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C
Masayuki KUROSAKI and Namiki IZUMI¹⁾

1) Department of Gastroenterology and Hepatology, Musashino Red Cross Hospital
Corresponding author: 黒崎 雅之 (kurosaki@musashino.jrc.or.jp)

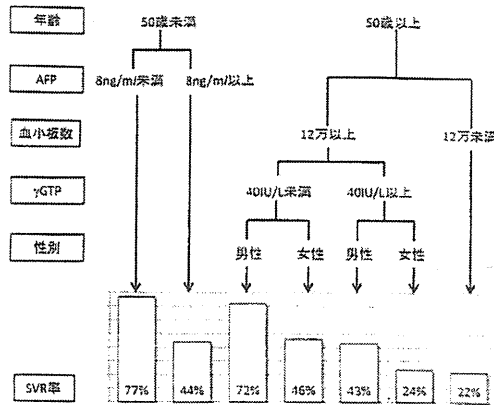


Figure 1. 一般検査によるウイルス学的著効の予測 (文献19から改変引用).

の関連は欧米とは逆であるが、日本国内では多施設共同研究でも再現性のある特徴である²¹¹⁰⁾。治療効果の予測には、後述するウイルス因子、宿主遺伝子が重要な役割を有することが明らかとなったが、これらの特殊検査は保険収載されていないため、第一線の一般臨床医は容易に測定することができない。このような背景から、厚生労働省科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）「データマイニング手法を用いた効果的なC型肝炎治療法に関する研究(研究代表者：泉 並木)」研究班では、多施設共同研究(武蔵野赤十字病院、虎の門病院、東京医科歯科大学、山梨大学、名古屋市立大学、大阪大学、大阪市立大学、成蹊大学)により、genotype 1型、高ウイルス量のC型肝炎に対するPEG-IFN・RBV併用療法の治療効果を一般検査のみで予測するモデルを構築した。

データマイニングは大量のデータベースを網羅的に解析することで有用な情報を得る技術の総称である。従来はビジネス分野で使用され、医学分野におけるデータマイニング解析は端緒にすぎたばかりである。データマイニング解析のなかでも最も臨床的な判断に応用しやすいのが決定木解析である。この解析では入手可能なすべての検査データのなかからSVRと関連する因子をコンピューターソフトウェアが自動的に探索し、その因子に基づいて症例を分類していく。このプロセ

スは有意な因子がなくなるまで反復されることにより、症例がフローチャート構造に分類される¹⁷⁾。

genotype 1型、高ウイルス量のC型肝炎1276例を対象としたデータマイニング解析では、年齢、AFP値、血小板数、γGTP値、性別がSVRと関連する有意な因子であった。これらの因子の組み合わせにより症例は7つのグループに分類され、そのSVR率は最高で77%、最低で22%であった (Figure 1)¹⁹⁾。SVR率が70%以上と高率であったのは、50歳未満でAFP値が8ng/ml未満、50歳以上でも血小板数が12万以上でγGTPが40IU/L未満の男性であった。一方、SVR率が30%未満と低率なのは50歳以上で血小板数が12万未満、あるいは血小板数が12万以上でもγGTPが40IU/L以上の女性であった。AFP値、血小板数は肝線維化ステージと相関するため、これらの因子は肝線維化との関連により治療効果の予測因子になると考えられる。γGTPは肝脂肪化やインスリン抵抗性と相関するが²⁰⁾、さらに最近IL28B遺伝子と密接に関連することが明らかとなり²¹²²⁾、γGTP高値は種々の治療抵抗性因子の表現型であると考えられる。「データマイニング手法を用いた効果的な肝炎治療法に関する研究(研究代表者：八橋 弘)」研究班との共同研究による外部検証でも再現性は良好であり、日常診療で簡単に入手可能な5項目によりSVR率が70%以上期待できる症例の同定が可能となった。

II C型肝炎ウイルス遺伝子による治療効果予測

C型肝炎ウイルス遺伝子構造と治療効果は密接に関連する。これを最も端的に示しているのがgenotypeによる治療効果の差異である。1995年には、難治であるgenotype 1bにおいてNS5A内のinterferon sensitivity determining region (ISDR) という40アミノ酸領域 (aa2209~2248) における変異数がIFN単独療法の治療効果と密接に関連することが明らかとなり²¹²³⁾、以後国内外の研究によりISDR変異数と治療効果の関連性が再現性を持って確認された²⁴⁾²⁵⁾。さらにISDR変異数はPEG-IFN・RBV併用療法の治療効果予

(19)

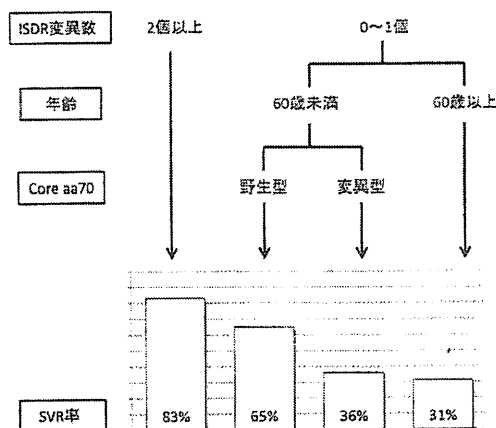


Figure 2. 治療抵抗性C型肝炎ウイルス遺伝子変異によるウイルス学的著効の予測 (文献33から改変引用).

測にも有用であり、ISDR 変異数1個以下は2個以上と比較し有意にSVR率が低いことが示された^{20)~22)}。2005年にはCore領域の70番、91番目のアミノ酸が変異型だと治療抵抗性であることが明らかとなり⁴⁾、国内外で再現性が確認され²⁹⁾³⁰⁾、国内の多施設共同研究でもISDRおよびCore遺伝子変異がPEG-IFN・RBV併用療法の治療効果予測に有用であることが確認された³¹⁾。また2008年にはNS5A領域アミノ酸aa2334~2379のinterferon/ribavirin resistance determining region (IRRDR)³²⁾がPEG-IFN・RBV併用療法の治療効果と関連すると報告された。これらのウイルス因子を含むデータマイニング解析では、ISDR、Coreアミノ酸変異ともに有意な治療効果関連因子であり、ISDRに2個以上変異がある変異型ではSVR率が83%と極めて高いのに対し、ISDR変異数が0~1個で60歳以上ではSVR率が31%と低下した。しかしISDR変異数が0~1個でも60歳未満でCore70が野生型であれば65%のSVR率が期待でき、ISDR、Core70、年齢の3因子の組み合わせは治療効果の予測に有用であった²²⁾ (Figure 2)。

日本では高齢女性が治療抵抗性であるが、女性ではCore70のアミノ酸が変異型である確率が50歳以上で有意に高く(28% vs 43%, $p=0.032$)、

またISDR変異数が0個の野生型である確率も60歳以上で高い傾向があり(52% vs 63%, $p=0.058$)。これらのHCV遺伝子変異の頻度の違いが高齢女性における治療抵抗性と関連する可能性が示された³¹⁾。

III 治療効果を規定する宿主遺伝子

2009年にゲノムワイド関連解析(genome-wide association study: GWAS)により、IL28B遺伝子近傍の1塩基多型(SNP)がC型肝炎に対するPEG-IFN・RBV併用療法の治療効果を規定することが、日本³⁾、米国⁷⁾、およびオーストラリア⁶⁾で同時に明らかにされた。この知見は世界中で追試、確認され、今やIL28BがC型肝炎の治療効果を規定する最も強力な宿主因子であることが世界的な常識になった。欧米のGWAS研究では、IL28B遺伝子近傍のSNPとSVRとの関連性が示されたが、Tanakaらはウイルス学的無効(NR)に着目して解析を行い、IL28B遺伝子近傍のSNP rs8099917がminor alleleのGでは、NRとなる危険率が37倍であることを示した⁵⁾。GeらはIL28B遺伝子近傍のSNP rs12979860がmajor alleleのCである頻度がアジア人で80~90%、白人では70~80%、黒人では30~50%と顕著に異なることを見出し、人種間でのPEG-IFN・RBV併用療法の治療効果の違いをIL28B遺伝子タイプの頻度の差から解明した⁷⁾。

宿主因子とウイルス因子は、本来は独立した因子と予想されたが、IL28B遺伝子SNPは治療抵抗性と関連するISDR、Coreアミノ酸変異と有意な関連があり、治療抵抗性のIL28B minorタイプの症例には治療抵抗性のウイルスが有意に高頻度に感染している(Figure 3)²²⁾。それでも、ウイルス遺伝子をIL28Bと組み合わせることにより治療効果予測の精度は向上する。Hayesらの検討では、IL28B、Core aa70アミノ酸置換、年齢、およびHCV RNA量はSVRと関連する独立因子であり、IL28B majorタイプのなかでもCore aa70野生型は変異型と比較し有意にSVR率が高く(60% vs 43%)、またIL28B minorタイプのなかではCore aa70野生型と変異型のSVR率はそれぞれ30%、19%であり²³⁾、IL28BとCoreアミノ

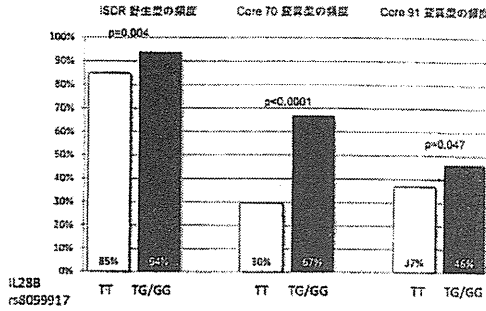


Figure 3. 宿主遺伝子 *IL28B* 近傍の SNP と治療抵抗性 C 型肝炎ウイルス遺伝子の関連 (文献 22 から改変引用).

該置換を組み合わせることで治療効果予測に有用であることを示した。データマイニング解析では、*IL28B*、血小板数、ISDR、および HCV RNA 量が SVR と関連する独立因子であり、*IL28B* が major 型では血小板数が 14 万以上だと SVR 率は 66%、血小板数が 14 万未満でも ISDR 変異数が 2 個以上だと 75% であった。一方、*IL28B* が minor 型かつ血小板数が 14 万未満だと NR 率は 84% で、SVR 率は 7% と極めて難治であった (Figure 4a)²³⁾。

治療開始後 4 週の反応性をデータマイニング解析結果に加味すると、4 週時点でウイルスが消失した rapid virological response (RVR) では *IL28B* にかかわらず高率 (97%) に SVR が得られる。non-RVR に限定すると、*IL28B*、血小板数、ISDR ともに有意な治療効果の予測因子として残り、これらの組み合わせは non-RVR 症例においても SVR 予測に有用である (Figure 4b)²⁶⁾。

ケモカイン IP-10 は、C 型肝炎に対する PEG-IFN・RBV 併用療法の治療効果との関連が報告されていたが、*IL28B* と組み合わせることで予測精度が向上する。*IL28B* 遺伝子 SNP rs8099917 が TT の major タイプでは、治療開始前の血中 IP-10 レベルが 150pg/ml 未満、150~600pg/ml、600pg/ml 以上の 3 群における SVR 率は 75%、58%、7% であり (p=0.0001)、治療開始前の IP-10 レベルの測定により、*IL28B* major タイプでも SVR が得られにくい症例を同

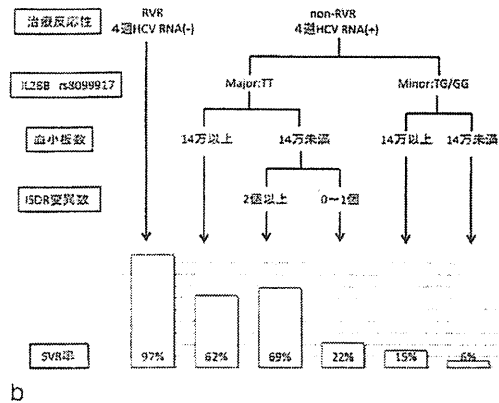
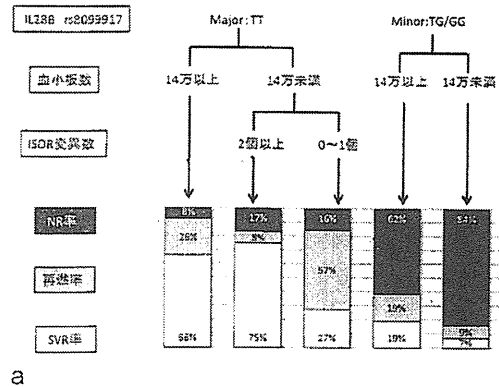


Figure 4. a. 宿主遺伝子 *IL28B* 近傍の SNP による治療効果予測 (文献 22 から改変引用). b. 治療早期反応性と *IL28B* 遺伝子近傍の SNP による治療効果予測 (文献 36 から改変引用).

定できる²⁷⁾。

IV 再燃の予測

治療中の HCV RNA 陰性化時期は SVR 率と密接に関連する。いい換えれば一旦陰性化した HCV RNA の再燃を最も確実に予測する因子は HCV RNA 陰性化時期である。12 週以内に HCV RNA が陰性化した complete early virological response (cEVR) 症例では再燃は 20~30% だが、13 週以降に HCV RNA が陰性化した slow virological response 症例では 48 週の標準治療では高率に再燃する²⁸⁾²⁹⁾。そのためウイルス陰性化時期に応じて治療期間を設定する response guided therapy が広く施行されており、ウイルスが 12 週以降に

Table 1. *ITPA* 遺伝子による貧血リスクの予測 (文献 15 から改変引用)

<i>ITPA</i> genotype (rs1127354)	治療前 Hb と Ccr	貧血 (Hb <10g/dl) リスク
CC	Hb <14g/dl & Ccr ≤95ml/min	88%
	Hb <14g/dl or Ccr ≤95ml/min	54%
	Hb ≥14g/dl & Ccr >95ml/min	12%
AA/CA	Hb <14g/dl & Ccr ≤95ml/min	33%
	Hb <14g/dl or Ccr ≤95ml/min	15%
	Hb ≥14g/dl & Ccr >95ml/min	0%

陰性化した症例では 72 週間の延長治療が有用である^{340)~44)}。国内多施設共同研究により、72 週間延長治療の効果予測因子は、年齢、前治療歴、ISDR 遺伝子変異数であることが示された⁹⁾。HCV RNA 陰性化時期を揃えた検討では ISDR 変異数 0~1 個は有意な再燃リスク因子であるため、治療期間を延長し十分な薬剤投与量を確保するなど再燃を抑制する個別化対策が必要である²²⁾。

一方、cEVR 症例からの再燃を抑制するには、十分な RBV の投与が重要であり、目標投与量は体重当たり 1 日 12mg 以上と報告されている¹⁰⁾。データマイニング解析では、HCV RNA が 5~12 週に陰性化した症例からの再燃と最も関連するのは年齢であり、60 歳未満からの再燃率は 22% に対し、60 歳以上では 41% であった¹¹⁾。次いで総 RBV 投与量が再燃と関連し、体重当たりの総投与量 3000mg を確保することで再燃率が 50% 減少した。したがって、再燃を抑制するためには RBV の体重当たりの総投与量 3000mg を目標として 1 回投与量および治療期間を決める必要がある。その際には RBV による溶血性貧血が障壁であり、高度貧血の予測と適切な対策が重要となる。

V 治療の副作用 (貧血) の予測

PEG-IFN・RBV 併用療法の副作用のなかでも溶血性貧血の発現頻度は高く、安全性を確保するためには貧血の適切な予測と対策が重要である。高度貧血の予測には治療早期の hemoglobin (Hb) 値の減少が有用であり⁴⁵⁾、データマイニング解析でも治療開始 2 週間後の Hb 減少は有意な貧血リスク因子であった。貧血リスクが最も高いのは治

療開始前の Hb が 14g/dl 未満、creatinine clearance (Ccr) が 80ml/min 未満の症例で、次いで Ccr が 80ml/min 以上だが治療開始 2 週間後の Hb 減少が 2.0g/dl 以上の症例であった。この 2 群では治療中の高度貧血 (Hb <8.5g/dl) の確率が 11% 以上に対し、治療開始前の Hb が 14g/dl 以上で治療開始 2 週間後の Hb 減少が 2.0g/dl 未満の症例では高度貧血の発現頻度はわずか 0.4% であり、治療開始前の Hb、Ccr、治療開始 2 週間後の Hb 減少量の組み合わせで高度貧血のリスクを早期に診断することができる⁴⁶⁾。

一方、GWAS 解析により、inosine triphosphatase (*ITPA*) 遺伝子の SNP が RBV による溶血性貧血と関連することが示された¹²⁾¹⁴⁾。*ITPA* 遺伝子 SNP rs1127354 の minor allele A は貧血に対して防御的であり、PEG-IFN・RBV 併用療法中の貧血が低率で RBV 減量率も低いことが国内外の報告で明らかにされ¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾。また telaprevir による 3 剤併用療法でも貧血と関連することが示された¹⁹⁾。貧血の予測には、*ITPA* 遺伝子と治療開始前 Hb 値の組み合わせ⁴⁸⁾、あるいは *ITPA* 遺伝子と治療開始前 Hb 値、Ccr の組み合わせが有用である (Table 1)¹⁵⁾。

欧米では *ITPA* 遺伝子多型と SVR は関連がない¹⁵⁾。これに対して国内のデータでは、特定のサブグループに限定すれば貧血に防御的な *ITPA* minor タイプは major タイプと比較し SVR 率が高く、genotype 1b・高ウイルス量以外では 96% vs 70% ($p=0.007$)⁴⁷⁾、genotype 1b の IL28B major タイプでは 79% vs 41% ($p=0.031$)¹⁵⁾、genotype 1b で治療開始前 Hb が 13.5~15.0g/dl では 53%

vs 41% ($p=0.039$) と有意差が報告されている。しかし、このような貧血リスクを事前に認識し、高度貧血を避けるように RBV 投与量を調整したうえで治療期間を延長するなどの工夫をすれば、貧血リスクに関連した難治要因は克服可能と考えられる。

VI 新規抗 HCV 薬の治療効果予測

新たな C 型肝炎治療薬として、HCV の蛋白を標的とした選択的抗ウイルス薬 direct antiviral agents (DAA) の臨床試験が進行している。特に protease 阻害薬である telaprevir は近い将来に PEG-IFN・RBV との 3 剤併用療法として一般臨床での使用が可能となる。初回治療例に対する SVR 率は、PROVE1 study⁵⁰⁾、PROVE2 study⁵¹⁾、および国内第 III 相試験で 60~73% であった。治療反応性に基づく response guided therapy を検討した ILLUMINATE study⁵²⁾、ADVANCE study⁵³⁾ では、治療開始後 4 週で HCV RNA 陰性化が得られ 20 週まで持続した extended rapid virological response (eRVR) では SVR 率が 83~92%、non-eRVR では SVR 率が 50~64% であり、治療早期の反応性が SVR 予測に有用であることが示された。ADVANCE study⁵³⁾ では IL28B 遺伝子多型と治療効果の関連が検討されており、IL28B major タイプである rs12979860 が CC では SVR 率 90% であるのに対し、minor hetero の CT では 71%、minor homo の TT では 73% であった。特に eRVR が得られた場合には CC、CT、TT の SVR 率は 97%、88%、88% と極めて高いが、non-eRVR では 67%、38%、38% であり、PEG-IFN・RBV の 2 剤併用と比較し SVR 率は向上しているものの、依然として IL28B minor タイプでは治療効果の低下を認めた。さらに国内からは、IL28B major タイプでの SVR 率が 84% に対し、IL28B minor タイプで Core aa70 野生型では 50%、変異型では 12% であり、IL28B 遺伝子と Core アミノ酸置換の組み合わせが、PEG-IFN・RBV・telaprevir の 3 剤併用療法においても治療効果予測に有用であることが示された⁵⁴⁾。一方、前治療で著効が得られなかった症例に対する 3 剤併用療法の治療効果は、PROVE3

study⁵⁵⁾、REALIZE study⁵⁶⁾、および国内第 III 相試験では、前治療無効例でも 34~39% に SVR が得られたが、再燃例の SVR 率は 69~88% と極めて高く、前治療の反応性は極めて有用な治療効果予測因子であった。

protease 阻害薬の問題点は耐性変異の出現である。R155K 変異と A156V/T 変異は多種の protease 阻害薬に交叉耐性を示すため特に問題である。PEG-IFN・RBV・telaprevir の 3 剤併用療法で SVR が得られなかった症例のうち genotype 1a では 84%、genotype 1b では 54% に耐性変異を認め、genotype 1a では 20% が R155K 変異、46% が V36M+R155K 変異であったが、genotype 1b では R155K 変異は 0% であった。一方 A156T 変異は genotype 1b では 13% に対し genotype 1a では 3% であり、genotype により変異の好発部位が異なっていた⁵⁷⁾。これらの耐性変異は経時的に消失し、治療終了後 16 カ月の時点で genotype 1a では 6%、genotype 1b では 0% となっていたが、微量残存している可能性は否定できず、一旦耐性変異が出現すると次の治療にも抵抗性となる懸念がある。したがって、protease 阻害薬を含む新規治療においては、今まで以上に治療効果の予測が重要であり、薬剤耐性変異を生じさせないための適切な治療戦略の構築が必要となる。

おわりに

年齢と性別で判別できる SVR 率の範囲は 25~60% 程度であるが、血小板数や γ GTP などの一般検査を加味するだけで SVR が 70% 以上期待できる症例を同定できる。日本で見出されたウイルス因子である NS5A や Core アミノ酸の変異は、治療効果予測に有用であり SVR 率 80% 以上の症例を同定することができる。最も強力な治療効果の予測因子は IL28B 遺伝子であり、特に現在の標準治療である PEG-IFN・RBV 併用療法では SVR がほとんど期待できない症例を見分けることが可能になる。IL28B 遺伝子に ISDR や Core アミノ酸の変異を加味することで予測精度は向上する。ウイルス陰性化後の再燃予測には ISDR が有用である。ITPA 遺伝子や治療開始後早期の Hb 減少

から高度貧血を予測し、安全性を確保しつつ総RBV量を体重当たり3000mg以上確保することが再燃抑止のために必要である。新規抗HCV薬には治療不応による耐性出現リスクがあるため、治療効果予測に基づく治療戦略を確立することが今後の重要な課題である。

本論文内容に関連する著者の利益相反

：泉 並木（中外製薬株式会社，MSD株式会社）

文 献

- 1) Sezaki H, Suzuki F, Kawamura Y, et al: Poor response to pegylated interferon and ribavirin in older women infected with hepatitis C virus of genotype 1b in high viral loads. *Dig Dis Sci* 54: 1317-1324:2009
- 2) Watanabe S, Enomoto N, Koike K, et al: Prolonged treatment with pegylated interferon alpha 2b plus ribavirin improves sustained virological response in chronic hepatitis C genotype 1 patients with late response in a clinical real-life setting in Japan. *Hepatol Res* 40: 135-144:2010
- 3) Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, et al: Mutations in the nonstructural protein 5A gene and response to interferon in patients with chronic hepatitis C virus 1b infection. *N Engl J Med* 334: 77-81:1996
- 4) Akuta N, Suzuki F, Sezaki H, et al: Association of amino acid substitution pattern in core protein of hepatitis C virus genotype 1b high viral load and non-virological response to interferon-ribavirin combination therapy. *Intervirology* 48: 372-380:2005
- 5) Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, et al: Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 41: 1105-1109:2009
- 6) Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, et al: IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat Genet* 41: 1100-1104:2009
- 7) Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al: Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 461: 399-401:2009
- 8) Chayama K, Hayes CN, Yoshioka K, et al: Factors predictive of sustained virological response following 72 weeks of combination therapy for genotype 1b hepatitis C. *J Gastroenterol* 46: 545-555:2011
- 9) Shiffman ML, Ghany MG, Morgan TR, et al: Impact of reducing peginterferon alfa-2a and ribavirin dose during retreatment in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 132: 103-112:2007
- 10) Hiramatsu N, Oze T, Yakushijin T, et al: Ribavirin dose reduction raises relapse rate dose-dependently in genotype 1 patients with hepatitis C responding to pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin. *J Viral Hepat* 16: 586-594:2009
- 11) Kurosaki M, Hiramatsu N, Sakamoto M, et al: Age and total ribavirin dose is an independent predictor of relapse among early virological responders to peg-interferon plus ribavirin therapy in chronic hepatitis C revealed by data mining analysis. *Antiviral Therapy* 2011 (in press)
- 12) Fellay J, Thompson AJ, Ge D, et al: ITPA gene variants protect against anaemia in patients treated for chronic hepatitis C. *Nature* 464: 405-408:2010
- 13) Thompson AJ, Fellay J, Patel K, et al: Variants in the ITPA gene protect against ribavirin-induced hemolytic anemia and decrease the need for ribavirin dose reduction. *Gastroenterology* 139: 1181-1189:2010
- 14) Ochi H, Maekawa T, Abe H, et al: ITPA polymorphism affects ribavirin-induced anemia and outcomes of therapy—a genome-wide study of Japanese HCV virus patients. *Gastroenterology* 139: 1190-1197:2010
- 15) Kurosaki M, Tanaka Y, Tanaka K, et al: Relationship between polymorphisms of the inosine triphosphatase gene and anemia or outcome after treatment with pegylated-interferon and ribavirin. *Antiviral Therapy* 2011 epub doi:10.3851/IMP1796
- 16) Poynard T, Ratziu V, McHutchison J, et al: Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C. *Hepatology* 38: 75-85:2003
- 17) Kurosaki M, Matsunaga K, Hirayama I, et al: A predictive model of response to peginterferon ribavirin in chronic hepatitis C using classification and regression tree analysis. *Hepatol Res* 40: 251-260:2010
- 18) Romero-Gómez M, Del Mar Viloria M, Andrade RJ, et al: Insulin resistance impairs sustained re-

- response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 128:636-641:2005
- 19) Kurosaki M, Sakamoto N, Iwasaki M, et al: Pre-treatment prediction of response to peginterferon plus ribavirin therapy in genotype 1 chronic hepatitis C using data mining analysis. *J Gastroenterol* 46:401-409:2011
 - 20) Fraser A, Ebrahim S, Smith GD, et al: A comparison of associations of alanine aminotransferase and gamma-glutamyltransferase with fasting glucose, fasting insulin, and glycated hemoglobin in women with and without diabetes. *Hepatology* 46:158-165:2007
 - 21) Abe H, Ochi H, Maekawa T, et al: Common variation of IL28 affects gamma-GTP levels and inflammation of the liver in chronically infected hepatitis C virus patients. *J Hepatol* 53:439-443:2010
 - 22) Kurosaki M, Tanaka Y, Nishida N, et al: Pre-treatment prediction of response to pegylated-interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C using genetic polymorphism in IL28B and viral factors. *J Hepatol* 54:439-448:2011
 - 23) Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, et al: Comparison of full-length sequences of interferon-sensitive and resistant hepatitis C virus 1b. Sensitivity to interferon is conferred by amino acid substitutions in the NS5A region. *J Clin Invest* 96:224-230:1995
 - 24) Kurosaki M, Enomoto N, Murakami T, et al: Analysis of genotypes and amino acid residues 2209 to 2248 of the NS5A region of hepatitis C virus in relation to the response to interferon-beta therapy. *Hepatology* 25:750-753:1997
 - 25) Muñoz de Rueda P, Casado J, Patón R, et al: Mutations in E2-PePHD, NS5A-PKRBD, NS5A-ISDR, and NS5A-V3 of hepatitis C virus genotype 1 and their relationships to pegylated interferon-ribavirin treatment responses. *J Virol* 82:6644-6653:2008
 - 26) Shirakawa H, Matsumoto A, Joshita S, et al: Pre-treatment prediction of virological response to peginterferon plus ribavirin therapy in chronic hepatitis C patients using viral and host factors. *Hepatology* 48:1753-1760:2008
 - 27) Nakagawa M, Sakamoto N, Ueyama M, et al: Mutations in the interferon sensitivity determining region and virological response to combination therapy with pegylated-interferon alpha 2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C-1b infection. *J Gastroenterol* 45:656-665:2010
 - 28) Ikeda H, Suzuki M, Okuse C, et al: Short-term prolongation of pegylated interferon and ribavirin therapy for genotype 1b chronic hepatitis C patients with early viral response. *Hepatol Res* 39:753-759:2009
 - 29) Toyoda H, Kumada T, Kiriyama S, et al: High ability to predict the treatment outcome of peginterferon and ribavirin combination therapy based on the reduction in HCV RNA levels at 4 weeks after starting therapy and amino acid substitutions in the hepatitis C virus in patients infected with HCV genotype 1b. *J Gastroenterol* 46:501-509:2011
 - 30) Donlin MJ, Cannon NA, Yao E, et al: Pretreatment sequence diversity differences in the full-length hepatitis C virus open reading frame correlate with early response to therapy. *J Virol* 81:8211-8224:2007
 - 31) Okanoue T, Itoh Y, Hashimoto H, et al: Predictive values of amino acid sequences of the core and NS5A regions in antiviral therapy for hepatitis C: a Japanese multi-center study. *J Gastroenterol* 44:952-963:2009
 - 32) El-Shamy A, Nagano-Fujii M, Sasase N, et al: Sequence variation in hepatitis C virus nonstructural protein 5A predicts clinical outcome of pegylated interferon/ribavirin combination therapy. *Hepatology* 48:38-47:2008
 - 33) Kurosaki M, Sakamoto N, Iwasaki M, et al: Sequences in the interferon sensitivity-determining region and core region of hepatitis C virus impact pretreatment prediction of response to PEG-interferon plus ribavirin: data mining analysis. *J Med Virol* 83:445-452:2011
 - 34) Chayama K, Hayes CN, Yoshioka K, et al: Accumulation of refractory factors for pegylated interferon plus ribavirin therapy in older female patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 40:1155-1167:2010
 - 35) Hayes CN, Kobayashi M, Akuta N, et al: HCV substitutions and IL28B polymorphisms on outcome of peg-interferon plus ribavirin combination therapy. *Gut* 60:261-267:2011
 - 36) Kurosaki M, Izumi N: Decision model incorporating IL28B genotype and ISDR could identify patients with high probability of SVR among patients who failed to achieve RVR. *J Hepatol* 2011 (in press)
 - 37) Lagging M, Askarieh G, Negro F, et al: Response prediction in chronic hepatitis C by assessment of IP-10 and IL28B-related single nucleotide polymorphisms. *PLoS One* 6:e17232:2011

- 38) Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, et al: Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 38: 645-652: 2003
- 39) Namiki I, Nishiguchi S, Hino K, et al: Management of hepatitis C: Report of the Consensus Meeting at the 45th Annual Meeting of the Japan Society of Hepatology (2009). *Hepatol Res* 40: 347-368: 2010
- 40) 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* 130: 1086-1097: 2006
- 41) Sánchez-Tapias JM, Diago M, Escartín P, 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
- 42) Ferenci P, Laferl H, Scherzer TM, et al: Peginterferon alfa-2a/ribavirin for 48 or 72 weeks in hepatitis C genotypes 1 and 4 patients with slow virologic response. *Gastroenterology* 138: 503-512, 512.e1: 2010
- 43) Pearlman BL, Ehleben C, Saifee S: Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis c genotype 1-infected slow responders. *Hepatology* 46: 1688-1694: 2007
- 44) Buti M, Lurie Y, Zakharova NG, et al: Randomized trial of peginterferon alfa-2b and ribavirin for 48 or 72 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 1 and slow virologic response. *Hepatology* 52: 1201-1207: 2010
- 45) Hiramatsu N, Kurashige N, Oze T, 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. *Hepatol Res* 38: 52-59: 2008
- 46) Hiramatsu N, Kurosaki M, Sakamoto N, et al: Pre-treatment Prediction of Anemia Progression by Pegylated interferon Alpha-2b Plus Ribavirin Combination Therapy in Chronic Hepatitis C Infection; Decision-Tree Analysis. *J Gastroenterol* 2011 (in press)
- 47) Sakamoto N, Tanaka Y, Nakagawa M, et al: ITPA gene variant protects against anemia induced by pegylated interferon- α and ribavirin therapy for Japanese patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 40: 1063-1071: 2010
- 48) Azakami T, Hayes CN, Sezaki H, et al: Common genetic polymorphism of ITPA gene affects ribavirin-induced anemia and effect of peginterferon plus ribavirin therapy. *J Med Virol* 83: 1048-1057: 2011
- 49) Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, et al: Influence of ITPA polymorphisms on decreases of hemoglobin during treatment with pegylated interferon, ribavirin, and telaprevir. *Hepatology* 53: 415-421: 2011
- 50) McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, et al: Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 360: 1827-1838: 2009
- 51) Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, et al: Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med* 360: 1839-1850: 2009
- 52) Sherman KE, Flamm SL, Afdal NH, et al: Telaprevir in combination with peginterferon alfa2a and ribavirin for 24 or 48 weeks in treatment-naive genotype 1 HCV patients who achieved an extended rapid virological response: final results of phase 3 ILLUMINATE study. *Hepatology* 52: 401A: 2010
- 53) Jacobson IM, Catlett I, Marcellin P, et al: Telaprevir substantially improved SVR rates across all IL28B genotypes in the ADVANCE trial. *Journal of Hepatology* 54: S542-S543: 2011
- 54) Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, et al: Amino acid substitution in hepatitis C virus core region and genetic variation near the interleukin 28B gene predict viral response to telaprevir with peginterferon and ribavirin. *Hepatology* 52: 421-429: 2010
- 55) McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, et al: Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 362: 1292-1303: 2010
- 56) Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al: REALIZE trial final results: Telaprevir-based regimen for genotype 1 hepatitis c virus infection in patients with prior null response, partial response or relapse to peginterferon/ribavirin. *Journal of Hepatology* 54: S3: 2011
- 57) Sullivan JC, De Meyer S, Bartels DJ, et al: Evolution of treatment-emergent resistant variants in telaprevir phase 3 clinical trials. *Journal of Hepatology* 54: S4: 2011

〔論文受領, 平成 23 年 5 月 26 日〕
〔受理, 平成 23 年 5 月 29 日〕

The LIVER CANCER JOURNAL

2011.6 Vol.3 No.2

● 目で見る肝癌
MDCTとEOB-MRIの所見が乖離した肝細胞癌の1例

● Round Table Discussion
日米における肝癌研究

● Special Articles
肝細胞癌の難治機序
① 癌幹細胞における抗癌剤抵抗性のメカニズム
② 癌幹細胞における転移能

● Topics of HCC
尾状葉肝癌の切除「あなたならどうとる？」

● 癌分子標的治療：歩みと今後
II. カテゴリー別 癌分子標的治療薬
4. mTOR阻害薬・プロテアソーム阻害薬

● HCC Best Practice
東京大学先端科学技術研究センターゲノムサイエンス分野における肝細胞癌治療の取り組み
遺伝子異常の解明から肝細胞癌の新たな治療法の開発を目指す
油谷 浩幸先生(東京大学先端科学技術研究センターゲノムサイエンス分野教授)

● 「第3回日本肝がん分子標的治療研究会」優秀演題論文集

MDCTとEOB-MRIの所見が乖離した肝細胞癌の1例

泉 並木 武蔵野赤十字病院消化器科部長

キーワード

Keyword

①Organic anion transporter(OATP)1B3

肝細胞膜上に存在するtransporterの1つであり、Gd-EOB-DTPA造影剤の細胞内への取り込みに関与している。Organic anion transporterの1つであるが、通常肝細胞癌では発現が低下するため、Gd-EOB-DTPA造影MRIの肝細胞相では腫瘍部が低信号となる。きわめて早期の肝細胞癌から発現が低下するため、肝細胞癌の早期診断に有用である。しかし、一部の肝細胞癌では、OATP1B3(OATP8)の発現が亢進しているため、血流診断では典型的な肝細胞癌であっても、肝細胞相で低信号とならない例が存在することを銘記しておく必要がある。

②Gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid(Gd-EOB-DTPA)

Gd-EOB-DTPAは早期肝細胞癌を診断するために開発されたMRI用造影剤である。ガドリニウムを有するため、血流診断を行うことが可能であり、動脈血流の多寡が評価できる。さらに、肝細胞膜上のOATP1B3というtransporterを介して細胞内に取り込まれるため、腫瘍の分化度を評価できる。高分化型肝細胞癌ではOATP1B3の発現が低下しているため、Gd-EOB-DTPA投与10～20分後の肝細胞相のT1強調画像で、腫瘍部が低信号となることより早期診断に有用である。特に、動脈乏血性腫瘍の鑑別においてきわめて有用であり、肝細胞相低信号が早期肝細胞癌を診断するのに最も有用な指標となっている。

③Superparamagnetic iron oxide(SPIO)

MRI用の造影剤で、主として網内系細胞に貪食される。肝臓においてはKupffer細胞に取り込まれる。鉄を含有しているためKupffer細胞に取り込まれると、MRIのT2強調画像で低信号となる。肝細胞癌は脱分化が進むと、Kupffer細胞数が減少するため、肝癌部にはSPIOが取り込まれず、T2強調画像で高信号となる。これを利用して肝細胞癌が診断できる。実際には肝細胞癌では、早期の高分化型肝細胞癌ではKupffer細胞数が低下しておらず、中分化に近くなると低下がみられるため、分化度が進んだ肝細胞癌を診断できる。透析患者などガドリニウムを使用できない場合には、その有用性が高い。

はじめに

肝細胞癌の80%以上の症例は、B型やC型肝炎ウイルス感染から発生するため、定期的な腹部超音波や造影CTスキャンが行われる。したがって、肝細胞癌は早期に発見される例が数多くみられる。早期肝細胞癌の診断には、肝

細胞に特異的に取り込まれ、肝癌部には取り込まれないgadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid(Gd-EOB-DTPA)造影剤が有用であることが証明された¹⁾。特に静注10～20分以降の肝細胞相T1強調画像で低信号となることが、早期肝細胞癌の診断にきわめて有用である。Gd-

EOB-DTPAは、肝細胞に受動拡散で入り込むほか、肝細胞膜上のtransporterであるorganic anion transporter(OATP)1B3(またはOATP8)を介して取り込まれる²⁾。その後胆汁中に排泄されるが、肝細胞癌には取り込まれないため、肝細胞相で低信号となることが肝細胞癌の早期診断に有用となって

いる。従来は血流診断によって動脈多血性かつwashoutを伴う腫瘍を肝細胞癌と診断していたが、動脈乏血性腫瘍の場合には、Gd-EOB-DTPA造影MRIの肝細胞相のT1強調画像で低信号となった場合に高分化型の早期肝細胞癌が診断できるため、日本肝臓学会の「肝臓診療マニュアル」の乏血性肝細胞癌の診断アルゴリズムに取り入れられた³⁾。したがって、動脈乏血性の早期肝細胞癌の診断にきわめて有用となっている。さらに、動脈多血性腫瘍に対しても、APシャントの除外や、肝内の他部位の腫瘍の存在検索に有用である。

しかし、このGd-EOB-DTPA造影剤は肝細胞癌でもOATP1の発現が亢進していたり、胆汁産生を有する結節では、MRI肝細胞相のT1強調画像で高信号となる場合があり注意が喚起されている。本稿では、血流診断では典型的な肝細胞癌の所見であったが、

Gd-EOB-DTPA造影MRIの肝細胞相T1強調画像で低信号とならなかった例を提示する。

症例

60歳代、男性。
 現病歴：C型肝炎のため、他院に通院加療していた。定期的検査で撮影した腹部造影CTスキャンにて異常所見がみられたため、当科に紹介され受診した。自覚症状はみられなかった。
 身体所見：身長 166cm、体重 64kg、意識清明、血圧 138/78mmHg、結膜貧血なし、球結膜黄疸なし。心音純、呼吸音正常ラ音。腹部平坦、軟、圧痛なし、肝を1横指触知、弾性硬。腹水なし。下腿浮腫なし。神経学的異常所見なし。
 検査成績：赤血球数 424万/ μ L、Hb 13.4g/dL、Ht 41.1%、白血球数 4,400/ μ L、血小板数 12.4万/ μ L、総蛋白 7.4g/dL、アルブミン 3.7g/dL、AST 64 IU/L、

ALT 55 IU/L、 γ -GTP 56 IU/L、ALT 224 IU/L、LDH 267 IU/L、総ビリルビン 0.9mg/dL、BUN 18mg/dL、Cr 1.0mg/dL、プロトロンビン時間 12.3" (対象12.1")、AFP 24ng/L、L3分画 7.8%、PIVKA-II 22.6kIU/L、HCV抗体陽性、HBs抗原陰性。

腹部超音波にて肝S4に低エコー腫瘍を認めた。MDCTを施行したところ、肝S4に動脈相で濃染される径1.5cm大の結節を認め、門脈相でやや染まり、平衡相でwashoutされる所見であった(図1)。Superparamagnetic iron oxide(SPIO)造影MRIを撮影したところ、T2^{*}強調画像で高信号となり、肝細胞癌が疑われた(図2)。

入院して腹部血管造影を行った。CT during hepatic arteriography (CTHA)ではS4の結節は早期濃染され、後期相ではコロナ状濃染がみられた。さらにCT during arteriportography(CTAP)を施

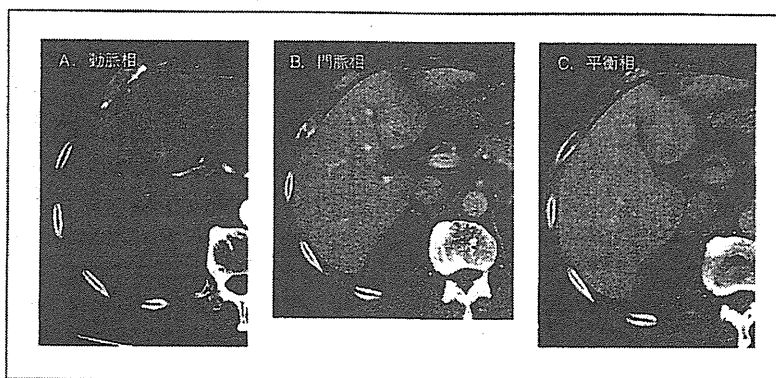


図1. MDCT所見
 肝S4に動脈相で濃染され、平衡相でwashoutされる1.5cmの腫瘍が描出された。

行したところ、腫瘍全体が低吸収となり結節の境界は明瞭で不整はみられなかった。以上の所見から、単結節型の肝細胞癌が疑われた(図3)。

念のためGd-EOB-DTPA造影MRIを施行した。動脈相では濃染がみられたが、肝細胞相では明瞭

な結節像はなく、腫瘍に一致してやや高信号を呈していた(図4)。非腫瘍部にはGd-EOB-DTPAが十分取り込まれていた。

血流所見とSPIO造影MRI所見で典型的な肝細胞癌の所見であったため、外科切除を依頼した。切除されたS4には、やや緑色調の

1.5cmの腫瘍がみられ、周囲との境界は明瞭であり、単結節型の肝細胞癌の所見であった(図5)。病理所見では、中～高分化型肝細胞癌の所見で、胆汁栓がみられた。

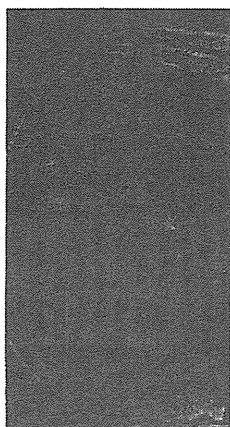


図2. SPIO造影MRIのT2^{*}強調画像
肝S4の結節はSPIO造影MRIではT2^{*}強調画像で高信号となった。

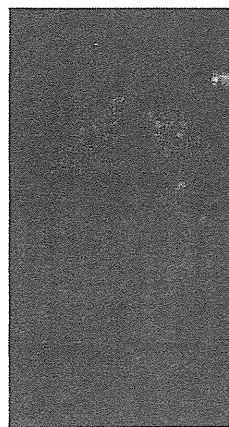


図4. Gd-EOB-DTPA造影MRIの肝細胞相T1強調画像
Gd-EOB-DTPA造影MRIのT1強調画像では明瞭な腫瘍像は得られず、腫瘍に一致して高信号となった。

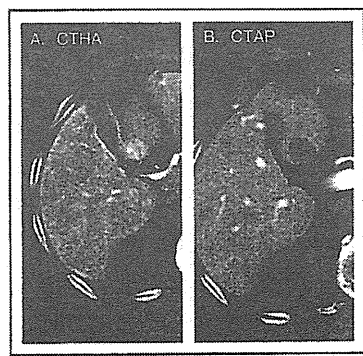


図3. 血管造影下CT所見
A: CTHAでは肝S4に濃染する腫瘍がみられた。
B: CTAPでは肝S4の腫瘍は血流が低下し、周囲との境界は明瞭であった。

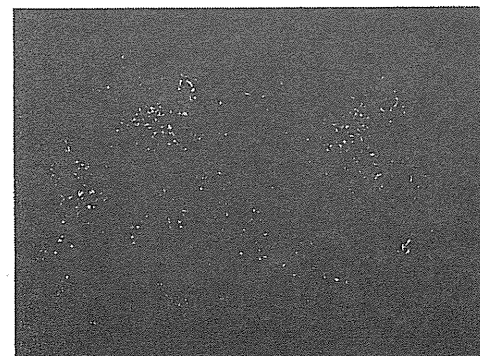


図5. 切除された肝の肉眼所見
肝S4に腫瘍径1.5cmのやや緑色調の境界明瞭な結節がみられ、病理学的に中～高分化型肝細胞癌と診断された。

この症例の特徴

C型慢性肝炎に早期肝細胞癌を合併した症例である。造影CTスキャンやCTHA、CTAP所見では動脈多血性でwashoutを伴い、門脈血流が低下しており、典型的な肝細胞癌の所見であった。また、Kupffer細胞の多寡を検索するSPIO造影MRIでもT2^{*}で高信号を呈しており、Kupffer細胞が減少した肝細胞癌に合致する所見であった。しかし、Gd-EOB-DTPA造影によるMRIの肝細胞相のT1強調画像では、腫瘍の信号が低下しておらず、むしろ高信号であった。

Gd-EOB-DTPA造影剤は、肝細胞膜のtransporterであるOATP1B3(OATP8)を介して取り込まれることが判明している²⁾。ある種の肝細胞癌では、細胞膜上のOATP1B3(OATP8)の発現が亢進しており、そのためにMRIで高信号となることがNaritaらやKitaoらによって報告された⁴⁾⁵⁾。このなかでGd-EOB-DTPAの肝細胞癌内への取り込みがOATP1B3(OATP8)に異存しており、胆汁産生や分泌とは関連しなかったと報告されている。

彼らの報告によると、病理組織学的検討で胆汁産生の有無とGd-EOB-DTPA造影所見とは関連しなかったため、OATP1B3の発現亢進のほうが関連しているとされた。

われわれが解析した結果、Gd-EOB-DTPA造影MRI肝細胞相のT1

強調画像にて低信号とならないが、肝細胞癌と診断された例では、血流パターンからはいずれも典型的な肝細胞癌の所見で、動脈多血性結節であった。そこで、Gd-EOB-DTPA造影MRIの肝細胞相で低信号とならない例が存在することを覚えておけば、臨床的に大きな問題とはならないと考えられる。

おわりに

現段階では、それぞれのモダリティによる診断能と肝細胞癌の脱分化の関連性は図6のようになると考えられる。日本肝臓学会の「肝臓診療マニュアル」の多血性肝腫瘍診断アルゴリズムでは、図7⁶⁾のように示されており、これを参考にして診断していくことが望ましいと考えられる。

References

1) Kawada N, Ohkawa K, Tanaka S, et al : Improved diagnosis of

well-differentiated hepatocellular carcinoma with gadolinium ethoxybenzyl diethylene triamine pentaacetic acid-enhanced magnetic resonance imaging and sonazoid contrast-enhanced ultrasonography. *Hepatol Res* 40 : 930-936, 2010

2) Leonhardt M, Keiser M, Oswald S, et al : Hepatic uptake of the magnetic resonance imaging contrast agent Gd-EOB-DTPA ; role of human anion transporters. *Drug Metab Dispos* 38 : 1024-1028, 2010

3) Kudo M : Real practice of hepatocellular carcinoma in Japan ; conclusions of the Japan Society of Hepatology 2009 Kobe Congress. *Oncology* 78(Suppl. 1) : 180-188, 2010

4) Narita M, Hatano E, Arizono S, et al : Expression of OATP1B3 determines uptake of Gd-EOB-DTPA in hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 44 : 793-798, 2009

5) Kitao A, Matsui O, Yoneda N, et al : The uptake transporter OATP8 expression decreases during multistep hepatocarcinogenesis ; correlation with gadoxetic acid enhanced MR imaging. *Eur Radiol* 2011 (in press)

6) 日本肝臓学会 編 : 肝臓診療マニュアル(第2版). 東京, 医学書院, 2010

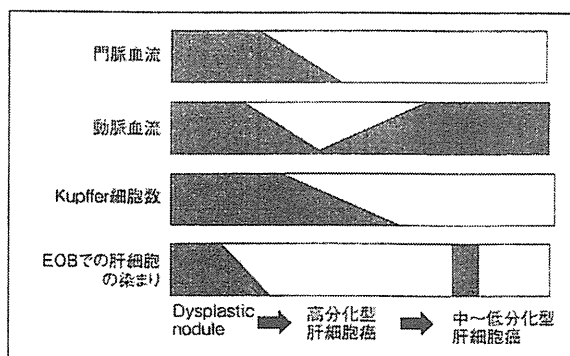


図6. 肝細胞癌の脱分化と各診断モダリティの特性

Gd-EOB-DTPA造影MRIの肝細胞相は早期肝細胞癌を診断するのに最も有用であるが、典型的血流を示す肝細胞癌でもOATP1B3の発現亢進がみられる腫瘍では低信号とならない例が存在することに注意を要する。

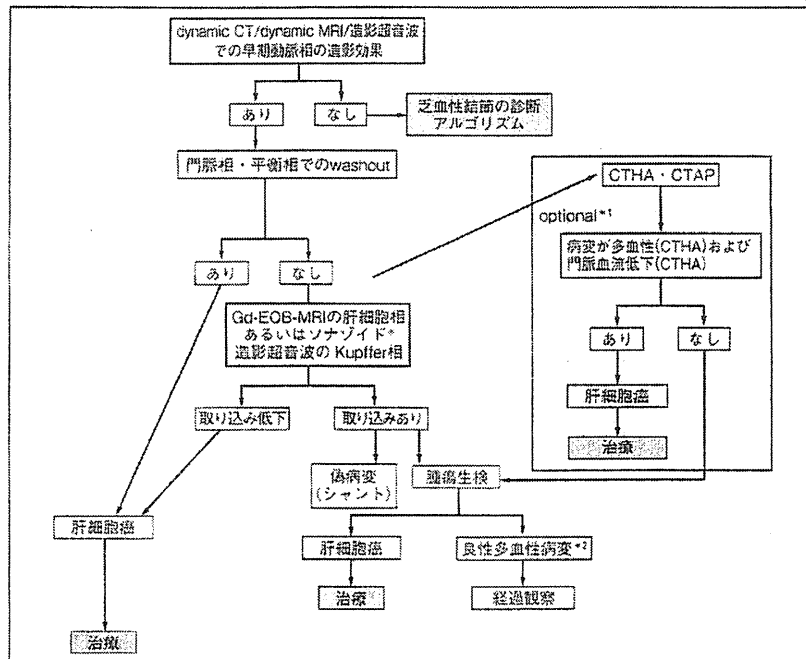


図7. 日本肝臓学会「肝臓診療マニュアル」による多血性肝腫瘍診断アルゴリズムの特性

* 1 : 施行可能な施設ではoptionalに行う。
 * 2 : FNH, 肝細胞腺腫などの良性肝細胞性結節。
 文献6)より引用

GASTROENTEROLOGY

消化器内科学®

Vol.53 No.3

Sept./2011

特集Ⅰ 高齢者の消化と吸収と老化制御

- 健康高齢者における胃粘膜萎縮と血清脂質、BMIとの関連
弘前大学・消化器血液内科 下山 克, ほか
- 高齢者膵癌の臨床的特徴—発癌制御は可能か
九州がんセンター・消化器肝胆膵内科 古川正幸
- 加齢による食欲不振のメカニズムとその対策—六君子湯の効果とその作用機序—
苫小牧市立病院・消化器内科 武藤修一, ほか
- 自然発生矮小ラットの長寿命と代謝との関係
東京都老人総合研究所 新海 正
- カロリー制限の抗老化効果、神経内分泌仮説
長崎大学・探索病理学 下川 功
- 高齢者肝細胞癌の特徴、治療、予後と栄養の関係
九州がんセンター・消化器肝胆膵内科 杉本理恵, ほか
- 老化に伴う小腸刷子細胞酵素の変化
南多摩病院・内科 吉岡政洋

特集Ⅱ B型肝炎に対する新治療戦略

- B型慢性肝炎に対するHBs関連抗原、HBs抗原定量測定の有用性と臨床的意義
兵庫医科大学・肝胆脾科 齋藤正紀
- Entecavirによる抗ウイルス療法
札幌厚生病院・第3消化器科 小関 至, ほか
- 高精度HBs抗原定量検査は、HBVキャリアの治療戦略を変えるか
千葉大学・消化器内科 新井誠人, ほか
- HBV-DNA陰性慢性B型肝炎患者における血清HBVコア関連抗原の
意味と核酸アナログ長期投与再考の可能性
名古屋大学・消化器内科 石上雅敏, ほか
- B型慢性肝炎における核酸アナログ治療中止例の検討
広島大学・分子病態制御内科 柘植雅貴, ほか
- B型慢性肝炎に対する核酸アナログ投与中止例の解析
信州大学・消化器内科 松本晶博
- 核酸アナログとインターフェロンの併用療法
京都府立医科大学・消化器内科 南 祐仁
- 発癌リスクに基づくB型肝炎の治療戦略
武蔵野赤十字病院・消化器科 黒崎雅之, ほか
- 肝発癌を視野に入れたB型肝炎の治療戦略
大垣市民病院・消化器内科 坂井圭介, ほか

科学評論社