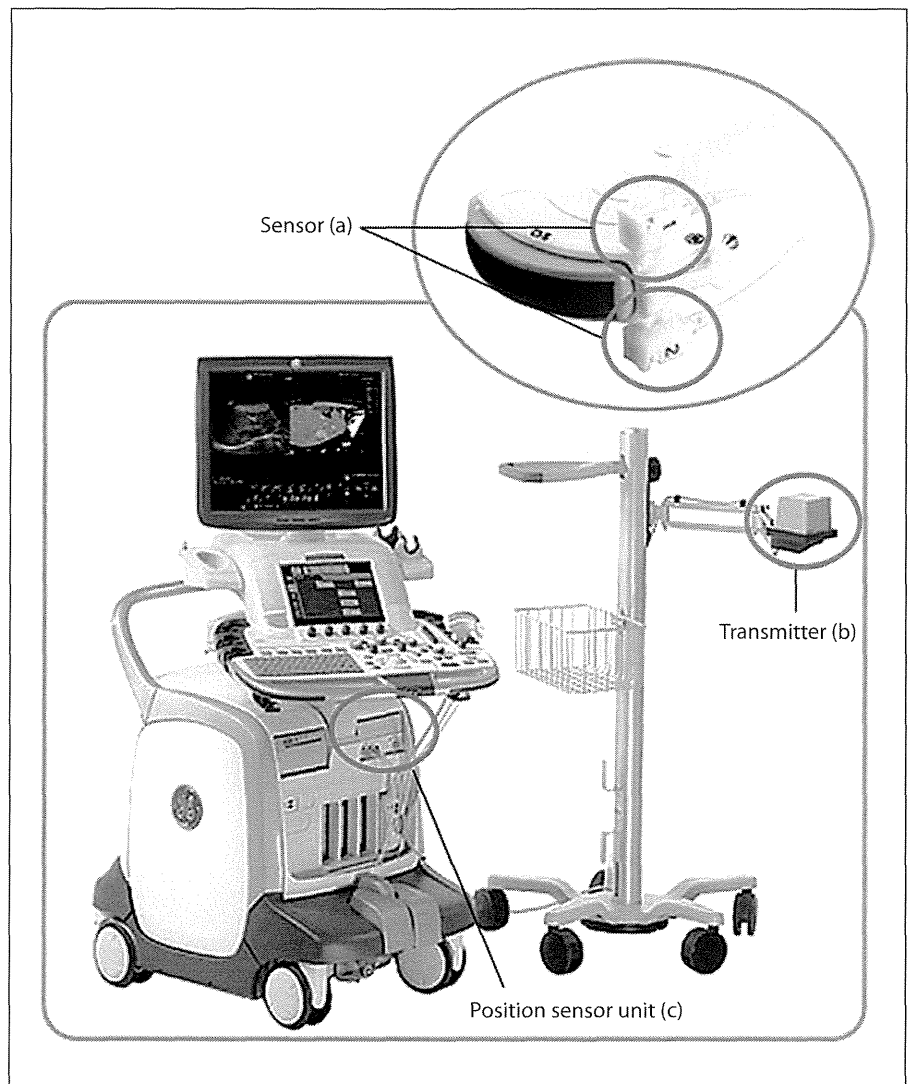


Fig. 1. An outline of the Volume Navigation System. Two magnetic positioning sensors (a), a magnetic field transmitter (b), and a position sensor unit installed in the body of an ultrasound system (c) are needed for the Volume Navigation System. A magnetic field transmitter can be set anywhere at the bedside. Two magnetic positioning sensors are attached to the US probe and the positional information of each sensor is compared in order to evaluate the accuracy of it. The positional information of magnetic positioning sensors is sent to a magnetic position-detecting unit and MPR images which synchronize real-time US images are reconstructed based on this.

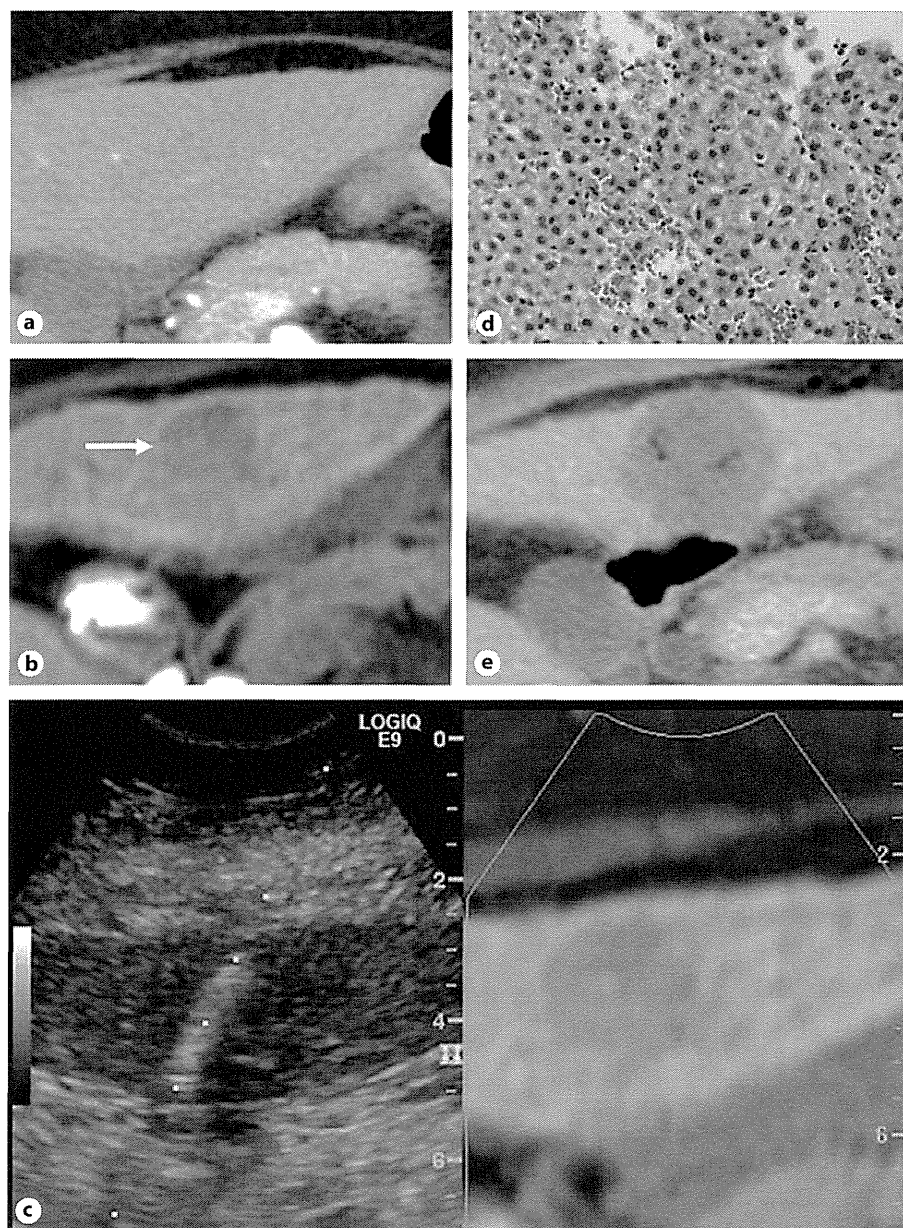


Application of the US Fusion Imaging System to the Guidance of Percutaneous Loco-Regional Treatments

Since Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI has been clinically available, the diagnosis of HCC tends to be made at an earlier stage than before [1–5]. Accordingly, HCCs difficult to recognize on grayscale US have become detectable as hypointense nodules on hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI. The US fusion imaging system effectively serves as assistance in the diagnosis and percutaneous loco-regional treatment of such HCCs.

Figure 2 shows a case of HCC in which needle core tumor biopsy and RFA using US fusion imaging system were carried out. Although the hypovascular nodule in segment III was depicted as a hypointense nodule on the hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI, it was undetectable either on dynamic CT, grayscale US, or Sonazoid-enhanced US (fig. 2a–c). With the Volume Navigation System using the hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI as a reference, we performed US-guided target biopsy of the site corresponding to the nodule on reference images, using intrahepatic vessels and hepatic contours as landmarks (fig. 2c). The pathological diagnosis was well-differentiated HCC (fig. 2d). After the diagnosis of HCC, we conducted RFA

Fig. 2. Needle core biopsy and RFA with guidance from an US fusion imaging system in an 80-year-old woman with hypovascular HCC. **a** Arterial phase of pre-RFA dynamic CT. **b** Hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI. **c** Fusion images of pre-RFA grayscale US and hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI using the Volume Navigation System. **d** Histology of the biopsy specimen of the nodule in segment III (HE staining). **e** Portal phase of post-RFA dynamic CT. The nodule in segment III was detected on neither grayscale US, Sonazoid-enhanced US, or dynamic CT. Only the hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI could identify the hypointense nodule 27 mm in diameter (arrow), which was suspected of being a hypovascular HCC. Therefore, using the hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI as a reference, needle core biopsy was performed with the Volume Navigation System and the nodule was proven to be a well-differentiated HCC. Subsequently, RFA was carried out with the Volume Navigation System in the same way, and the tumor was completely ablated.



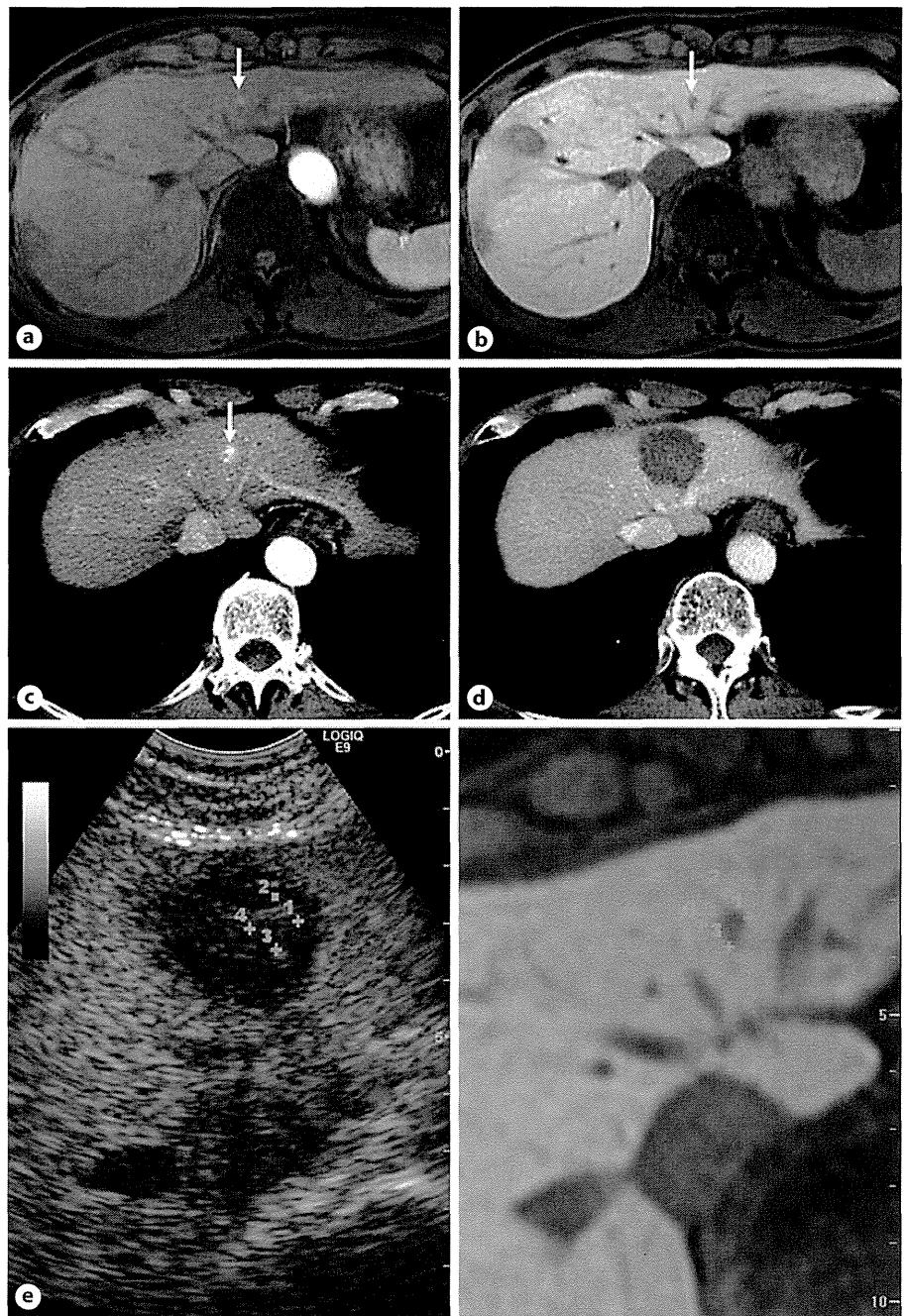
in the same way with the guidance of the Volume Navigation System. The dynamic CT at 3 days after RFA revealed complete ablation of the tumor (fig. 2e). In this way, percutaneous target biopsy or loco-regional treatment can be performed with the assistance of US fusion imaging system, even if the nodule is undetectable either on conventional grayscale US or contrast-enhanced US.

The utility of the US fusion imaging system has also been reported in several studies [10–15]. Kunishi et al.

[15] reported that US fusion imaging combining conventional US and the hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI was more sensitive than conventional US or contrast-enhanced US for the detection of HCCs, especially small or atypical HCCs, which was quite similar to our results.

Thus, the indication of percutaneous loco-regional treatment seems to have been greatly extended by virtue of the US fusion imaging system.

Fig. 3. US fusion imaging system for the evaluation of treatment effects of RFA in a 57-year-old man with hypervascular HCC. **a** Arterial phase of pre-RFA Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI. **b** Hepatobiliary phase of pre-RFA Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI. **c** Arterial phase of pre-RFA dynamic CT. **d** Portal phase of post-RFA dynamic CT. **e** Fusion images of post vascular phase of contrast-enhanced US (left side) and hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI (right side). The tumor was visualized as an early enhancing nodule on both the arterial phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI and dynamic CT, and as a hypointense nodule on the hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI in segment III (arrow). Following RFA, contrast-enhanced US using Sonazoid was performed at the bedside to evaluate the treatment effects with the Volume Navigation System using the GPS function. The hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI was used as reference. After marking four points on the margin of the tumor on the reference image (**e**; right side), the corresponding four points were displayed on real-time US (**e**; left side). In the post-vascular phase of Sonazoid-enhanced US, these four points were fully encompassed within the hypoechoic area of the ablation zone, indicating complete ablation. Complete ablation was also confirmed on dynamic CT after RFA.



Application of the US Fusion Imaging System in the Evaluation of the Treatment Effects of RFA

The US fusion imaging system is useful not only for the guidance of loco-regional treatment, but also for the assessment of the treatment effects of RFA [13]. Since an ablated tumor becomes obscure on US during RFA due

to surrounding high echoic bubbles, it is difficult to evaluate the treatment effects of RFA using conventional US. However, by using the GPS function of the US fusion imaging system described above, the treatment effects can be easily evaluated at the bedside by comparing the ablated area depicted as a low echoic area on the post-vascular phase of Sonazoid-enhanced US with the



Fig. 4. CT fusion imaging system for the evaluation of treatment effects of RFA in a 68-year-old man with hypervascular HCC. **a** Arterial phase of pre-RFA dynamic CT. **b** Portal phase of post-RFA dynamic CT. **c** Fusion image of pre- and post-RFA CT. **d** Fusion image of pre- and post-RFA CT (enlarged). The hyper-

vascular HCC in segment VI (arrow) was treated with RFA. Compared with side-by-side interpretation of pre- and post-RFA CT, the positional relationship becomes clear and it becomes possible to evaluate the ablative margin accurately on CT fusion images.

tumor on the reference images. One example is demonstrated in figure 3. The tumor on hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI, used as a reference, was considered to be covered by the low echoic area on the post-vascular phase of Sonazoid-enhanced US performed after RFA, which becomes quite comprehensive using the GPS function. Since the volume data of US, as well as those of CT and MRI, can also be used as a reference, US images of pre- and post-RFA can be compared.

Although inherent limitations still remain in terms of the accuracy, due to difficulty in the fusion technology of volume data of US, the US fusion imaging system is useful for the assessment of the treatment effects of RFA by virtue of its convenience, minimal invasiveness, and real-time characteristics.

CT Fusion Imaging System for the Evaluation of Treatment Effects of RFA

For the evaluation of treatment effects of RFA using dynamic CT, pre- and post-RFA CT have been conventionally compared in a side-by-side manner. However, since it is quite difficult to comprehend the locational relationship of the tumor and ablation zone graphically in this side-by-side interpretation, the assessment tends to be subjective and inaccurate.

Recently, to overcome these problems, fusion images of pre- and post-RFA CT have been utilized for judging the curative effects of RFA [16–19]. Figure 4 shows the case of an HCC patient who underwent RFA and the treatment effects were assessed using a CT fusion imaging system. CT fusion images are created with Advantage

Workstation VolumeShare 4 (GE Healthcare Japan). After automatic alignment of pre- and post-RFA CT using the rigid registration method, manual registration was added by referencing to intrahepatic structures such as blood vessels, cysts, or the iodized oil from previous treatments, and hepatic contours around the tumor. Since pretreatment tumor and the ablation zone are overlaid, it becomes easy to grasp the positional relation of the tumor and the ablation zone visually, resulting in more accurate evaluation of the treatment effects of RFA.

At Ikeda Municipal Hospital, a CT fusion imaging system was introduced for the evaluation of treatment effects of RFA in 2011. Now, the creation of CT fusion images of RFA are performed as routine daily work by radiological technicians, and these images can be seen on patients' charts for use in deciding whether to administer additional RFA. The application of a CT fusion imaging system to the evaluation of treatment effects of RFA is just getting started, and it is hoped to be widely used hereafter.

Conclusion

The present state of the multimodality fusion imaging system and its usefulness in the diagnosis and treatment of HCC were outlined in this review. Since US fusion im-

aging systems have been introduced into clinical practice, it has become possible to perform percutaneous loco-regional treatment for tumors which are difficult to detect on conventional US, but detectable on other imaging modalities, particularly on the hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI. As another multimodality fusion imaging system, CT fusion imaging technology provides more accurate evaluation of the treatment effects of RFA than the conventional side-by-side assessment.

Imaging diagnosis of HCC has been progressing remarkably in recent years. The important thing is to make the best use of the advanced imaging modalities, combining the strong points of each modality complementarily. In particular, multimodality fusion imaging seems to play an important role in the diagnosis and treatment of HCC.

Disclosure Statement

The authors declare that no financial or other conflict of interest exists in relation to the content of the article.

References

- Murakami T, Imai Y, Okada M, Hyodo T, Lee WJ, Kim MJ, Kim T, Choi BI: Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging of hepatocellular carcinoma: toward improved treatment decisions. *Oncology* 2011;81:86–99.
- Kudo M: Diagnostic imaging of hepatocellular carcinoma: recent progress. *Oncology* 2011;81(suppl 1):73–85.
- Kogita S, Imai Y, Okada M, Kim T, Onishi H, Takamura M, Fukuda K, Igura T, Sawai Y, Morimoto O, Hori M, Nagano H, Wakasa K, Hayashi N, Murakami T: Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance images of hepatocellular carcinoma: correlation with histological grading and portal blood flow. *Eur Radiol* 2010;20:2405–2413.
- Onishi H, Kim T, Imai Y, Hori M, Nagano H, Nakaya Y, Tsuboyama T, Nakamoto A, Tsumi M, Kumano S, Okada M, Takamura M, Wakasa K, Tomiyama N, Murakami T: Hypervascular Hepatocellular carcinomas: detection with gadoxetate disodium-enhanced MR imaging and multiphasic multi-detector CT. *Eur Radiol* 2012;22:845–854.
- Sano K, Ichikawa T, Motosugi U, Sou H, Muhi AM, Matsuda M, Nakano M, Sakamoto M, Nakazawa T, Asakawa M, Fujii H, Kitamura T, Enomoto N, Araki T: Imaging study of early hepatocellular carcinoma: usefulness of gadoxetic acid-enhanced MR imaging. *Radiology* 2011;261:834–844.
- Kudo M, Hatanaka K, Kumada T, Toyoda H, Tada T: Double-contrast ultrasound: a novel surveillance tool for hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2011;106:368–370.
- Moriyasu F, Itoh K: Efficacy of perflubutane microbubble-enhanced ultrasound in the characterization and detection of focal liver lesions: phase 3 multicenter clinical trial. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:86–95.
- Lee JM, Yoon JH, Joo I, Woo HS: Recent advances in CT and MR imaging for evaluation of hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 2012;1:22–40.
- Ricke J, Seidensticker M, Mohnike K: Non-invasive diagnosis of hepatocellular carcinoma in cirrhotic liver: current guidelines and future prospects for radiological imaging. *Liver Cancer* 2012;1:51–58.
- Kim YJ, Lee MW, Park HS: Small hepatocellular carcinomas: ultrasonography guided percutaneous radiofrequency ablation. *Abdom Imaging* 2012, E-pub ahead of print.
- Minami Y, Chung H, Kudo M, Kitai S, Takahashi S, Inoue T, Ueshima K, Shiozaki H: Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: value of virtual CT sonography with magnetic navigation. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:335–341.
- Nakai M, Sato M, Sahara S, Takasaka I, Kawai N, Minamiguchi H, Tanihata H, Kimura M, Takeuchi N: Radiofrequency ablation assisted by real-time virtual sonography and CT for hepatocellular carcinoma undetectable by conventional sonography. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2009;32:62–69.
- Minami Y, Kitai S, Kudo M: Treatment response assessment of radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: usefulness of virtual CT sonography with magnetic navigation. *Eur J Radiol* 2012;81:e277–e220.

- 14 Liu FY, Yu XL, Liang P, Cheng ZG, Han ZY, Dong BW, Zhang XH, Rennert J, Georgieva M, Schreyer AG, Jung W, Ross C, Stroszczyński C, Jung EM: Microwave ablation assisted by a real-time virtual navigation system for hepatocellular carcinoma undetectable by conventional ultrasonography. *Eur J Radiol* 2012;81:1455–1459.
- 15 Kunishi Y, Numata K, Morimoto M, Okada M, Kaneko T, Maeda S, Tanaka K: Efficacy of fusion imaging combining sonography and hepatobiliary phase MRI with Gd-EOB-DTPA to detect small hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2012;198:106–114.
- 16 Fujioka C, Horiguchi J, Ishifuro M, Kakizawa H, Kiguchi M, Matsuura N, Hieda M, Tachikake T, Alam F, Furukawa T, Ito K: A feasibility study: evaluation of radiofrequency ablation therapy to hepatocellular carcinoma using image registration of preoperative and postoperative CT. *Acad Radiol* 2006; 13:986–994.
- 17 Giesel FL, Mehndiratta A, Locklin J, McAuliffe MJ, White S, Choyke PL, Knopp MV, Wood BJ, Haberkorn U, von Tengg-Kobligk H: Image fusion using CT, MRI and PET for treatment planning, navigation and follow up in percutaneous RFA. *Exp Oncol* 2009;31: 106–114.
- 18 Kim YS, Lee WJ, Rhim H, Lim HK, Choi D, Lee JY: The minimal ablative margin of radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma (>2 and <5 cm) needed to prevent local tumor progression: 3D quantitative assessment using CT image fusion. *AJR Am J Roentgenol* 2010;195:758–765.
- 19 Kim KW, Lee JM, Klotz E, Kim SJ, Kim SH, Kim JY, Han JK, Choi BI: Safety margin assessment after radiofrequency ablation of the liver using registration of preprocedure and postprocedure CT images. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196:565–572.

<原 著>

セロタイプ 2 型の C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN α -2a 単独療法の有効性に関する検討

入潮 佳子¹⁾ 今井 康陽^{2)*} 三田 英治³⁾ 外山 隆³⁾
 葛下 典由⁴⁾ 永瀬 寿彦⁴⁾ 土井 喜宣⁵⁾ 山田 晃⁶⁾
 加藤 道夫⁷⁾ 福田 和人²⁾ 井倉 技²⁾ 澤井 良之²⁾
 小来田幸世²⁾ 平松 直樹⁸⁾ 竹原 徹郎⁸⁾ 林 紀夫⁹⁾

要旨：セロタイプ 2 型の C 型慢性肝炎初回治療例 70 例を対象にペグインターフェロン α -2a (PEG-IFN α -2a) 単独療法の有効性を検討した。平均年齢は 57 歳，投与期間は中央値 33 週 (1-56 週)，開始量は 180 μ g 49 例，90 μ g 21 例であった。全例での SVR 率は ITT 解析で 77.1%，中止率は 8.6% であった。4 週時，8 週時 HCV-RNA 陰性化例の SVR 率はそれぞれ 89.6%，90.9% であったが，8 週時 RNA 陽性例の SVR 率は 20.0% であった。多変量解析で治療前 HCV-RNA 量と 8 週時 HCV-RNA 陰性化が有意な SVR 予測因子となった。65 歳以上でも，68.4% に SVR が得られた。また HCV-RNA 量 1000 KIU/mL 未満での SVR 率は 88.7% であった。以上の結果より，HCV-RNA 量 1000 KIU/mL 未満かつ 8 週までの HCV-RNA 陰性化例で，PEG-IFN α -2a 単独療法は高齢者を含め高い SVR 率が期待できると考えられた。

索引用語： ペグインターフェロン α -2a C 型慢性肝炎 治療効果予測因子
 高齢者 セロタイプ 2

はじめに

C 型慢性肝炎の治療においてペグインターフェロン (以下 PEG-IFN) とリバビリン (以下 RBV) の併用療法が承認されて以来，高ウイルス量症例において，また Genotype 2 型においても高い著効率が得られている^{1)~3)}。しかし，肝炎患者の高齢化に伴い，副作用の発現を考慮し，RBV を併用できない症例も多く存在する⁴⁾⁵⁾。PEG-IFN α -2a (ペガシス皮下注[®]；中外製薬) は，単独

療法が承認されているペグ化されたインターフェロンであり，週 1 回の投与で，RBV 併用療法と比較すると自覚症状の副作用が少ない治療法である^{6)~8)}。

今回，セロタイプ 2 型 C 型慢性肝炎の初回治療において，PEG-IFN α -2a 単独療法の有効性と治療効果に寄与する因子について retrospective に調査し，ITT 解析でその検討を行った。

対象と方法

対象

2004 年から 2009 年に大阪府内 5 施設において，初回治療として PEG-IFN α -2a 単独療法を開始したセロタイプ 2 型の C 型慢性肝炎を対象とした。PEG-IFN α -2a 単独療法を施行したセロタイプ 2 型の 87 例のうち，IFN 治療歴のある症例 15 例，ウイルス消失を目的としない少量長期療法症例 2 例を除外した 70 例を ITT 解析の対象とした。

方法

HCV-RNA 量は，オリジナル法，ハイレンジ法，リア

1) 市立池田病院臨床研究管理部

2) 市立池田病院消化器内科

3) 国立大阪医療センター消化器科

4) 市立吹田市民病院内科

5) 大手前病院消化器内科

6) 住友病院消化器内科

7) 国立南和歌山医療センター内科

8) 大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学

9) 関西労災病院

*Corresponding author: yasui@mail@hosp.iked.osaka.jp

<受付日2010年12月7日><採択日2011年3月2日>

ルタイムPCR法が使われていたため、ハイレンジ法に換算して以後の検討を行った⁹⁾。HCV-RNAは定性法で陰性、もしくは500 IU/mL未満を陰性化とし、投与終了後24週に陰性化が得られた症例をsustained virological response (SVR)とした。SVR以外の症例をnon-SVRと定義した。

PEG-IFN α -2aは90 μ g (21例)あるいは180 μ g (49例)で投与開始し、週1回皮下投与した。治療期間については24週あるいは48週投与を原則とした。減量中止基準については、180 μ g投与例では、好中球数750/ μ L未満、又は血小板数5万/ μ L未満で90 μ g/週に減量し、好中球数500/ μ L未満、又は血小板数2.5万/ μ L未満で原則として中止とした。90 μ g投与例では、好中球数750/ μ L未満、又は血小板数5万/ μ L未満で一旦休薬とし、減量扱いとした。また、好中球数500/ μ L未満、血小板数2.5万/ μ L未満で原則として中止とした。

投与期間は中央値33週(1-53週)、平均値33.2 \pm 13.9週であった。投与期間を2群に分け、1-27週投与を24週投与群(38例、投与期間の中央値24週、平均値21.4 \pm 6.2週)、35-53週投与を48週投与群(32例、投与期間の中央値48週、平均値47.1 \pm 3.5週)に分類し検討を行った。また、治療開始時のPEG-IFN α -2a投与量別に90 μ g群(21例)と180 μ g群(49例)に分類し検討した。さらに、PEG-IFN α -2a総投与量別にも検討した。180 μ g24週投与量に相当する4320 μ gを基準に、低総投与量群(総投与量4320 μ g以下、38例)と高総投与量群(総投与量4320 μ g超、32例)に分類しての検討も行った。二群間の検定は、 χ 二乗検定、Fisher's exact 検定およびt検定で行った。多変量解析には多重ロジスティック回帰分析を用いた。P値<0.05を有意差ありとした。

結 果

患者背景の検討(Table 1)では、対象70例において平均年齢は56.1歳、男性43例、女性27例であった。HCV-RNA量は100 KIU/mL未満25例、100 KIU/mL以上1000 KIU/mL未満28例、1000 KIU/mL以上が17例であった。

SVRが得られた症例は、ITT解析で70例中54例(77.1%)であった。PPS解析での陰性化の推移をみると、投与開始4週時HCV-RNA陰性化(rapid virological response, RVR)は76.2% (48/63)であり、8週時陰性化は85.3% (58/68)、投与開始24週時点では95.2% (60/63)が陰性化していた。

Table 1 Baseline characteristics of the patients

Subjects	n = 70
Age (years)	56.1 \pm 12.0
Gender (male/female)	43/27
HCV-RNA (KIU/mL)	629 \pm 840
HCV-RNA (<100/100-1000/1000, KIU/mL)	25/28/17
ALT (IU/L)	84.8 \pm 71.0
AFP (ng/mL)	9.1 \pm 12.6
γ -GTP (IU/L)	62.6 \pm 81.4
White blood cell count (/ μ L)	4961 \pm 1429
Platelet count ($\times 10^4$ / μ L)	17.1 \pm 6.1
Hemoglobin (g/dL)	14.0 \pm 1.4
	mean \pm SD

SVR群とnon-SVR群において治療前の背景因子を単変量解析で比較した(Table 2)。両群間において、HCV-RNA量(p<0.001)、性別(p=0.025)、4週時HCV-RNA陰性化(p=0.001)、8週時HCV-RNA陰性化(p<0.001)に有意な差がみられた。またPEG-IFN α -2aの投与期間、1回平均投与量、総投与量にはSVR群とnon-SVR群に差を認めなかった。

前述したとおり、ITT解析でのSVR率は全症例で77.1%であったが、次にHCV-RNA量別にSVR率の検討を行った。SVRに関するHCV-RNA量のcut off値をROC曲線から算出したところ、cut off値は924 KIU/mL (ROC曲線下面積0.784、感度87%、特異度68.7%、Youden Index 0.558)であった。この結果を踏まえ、投与開始前HCV-RNA量を3群(100 KIU/mL未満、100以上1000 KIU/mL未満、1000 KIU/mL以上)に分類し層別解析を行った。HCV-RNA量100 KIU/mL未満のSVRは25例中23例(92.0%)に得られ、100以上1000 KIU/mL未満においても28例中24例(85.7%)と高率にSVRが得られた。しかし、1000 KIU/mL以上においては17例中7例(41.1%)しかSVRが得られず、100 KIU/mL未満、100以上1000 KIU/mL未満に比し、SVR率は有意に低率であった(p<0.001, p=0.002; Fig. 1)。さらに、24週投与群と48週投与群に分けて同様の検討を行った。Fig. 2に示すとおり、両群とも、HCV-RNA量100 KIU/mL未満、100以上1000 KIU/mL未満において、高いSVR率であった。次に、90 μ g群と180 μ g群に分けてHCV-RNA量別にSVR率を検討した。その結果、90 μ g群、180 μ g群に分けてもHCV-RNA量100 KIU/mL未満、100以上1000 KIU/mL

Table 2 Comparison of characteristics of the patients between SVR and Non-SVR

	SVR (n = 54)	Non-SVR (n = 16)	P-value
Age (years)	55.4 ± 1.6	58.4 ± 3.0	0.372*
Gender (male/female)	37/17	6/10	0.025**
HCV-RNA (KIU/mL)	429 ± 104	1301 ± 190	<0.001*
ALT (IU/L)	90.8 ± 9.6	64.7 ± 17.7	0.199*
AFP (ng/mL)	9.4 ± 1.8	7.9 ± 3.3	0.689*
γ-GTP (IU/L)	71.8 ± 10.9	31.3 ± 20.0	0.080*
White blood cell count (/μL)	5020 ± 195	4762 ± 359	0.530*
Platelet count (×10 ⁴ /μL)	17.1 ± 0.8	16.9 ± 1.5	0.905*
Hemoglobin (g/dL)	14.0 ± 0.2	14.0 ± 0.4	0.992*
HCV-RNA at week 4 (negative/positive)	43/7	5/8	0.001***
HCV-RNA at week 8 (negative/positive)	53/1	5/9	<0.001***
Treatment duration (weeks)	32.1 ± 1.9	36.6 ± 3.5	0.257*
PEG-IFNα-2a initial dose (90 μg/180 μg)	18/36	3/13	0.3585***
PEG-IFNα-2a total dose (μg)	4899 ± 406	5119 ± 746	0.797*
PEG-IFNα-2a dose/week (μg)	143 ± 6	134 ± 11	0.510*

Mean ± SD

*t-test, **Chi-square test, ***Fisher's exact test

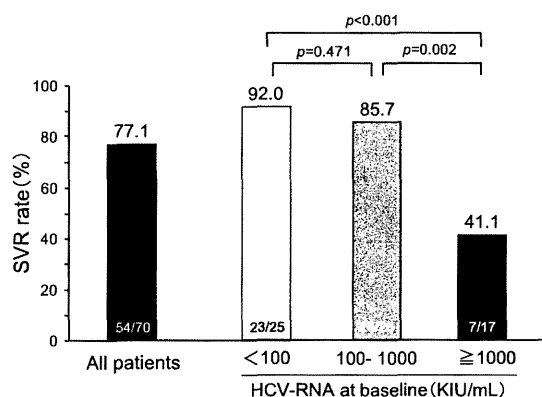


Fig. 1 The rates of sustained virological response stratified by pretreatment serum HCV-RNA level in patients with serotype 2 chronic hepatic C treated by peginterferon α-2a monotherapy.

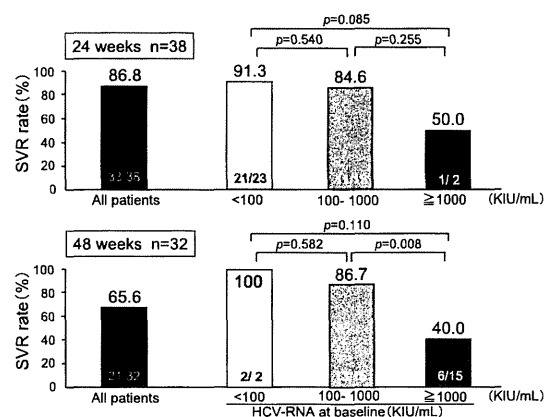


Fig. 2 The rates of sustained virological response stratified by pretreatment serum HCV-RNA level in patients with 24-weeks and 48-weeks treatment groups.

未満において、高いSVR率を示した (Fig. 3)。180 μg 群において、100 KIU/mL 未満、100 以上 1000 KIU/mL 未満に比し、1000 KIU/mL 以上のSVR率は有意に低率であった ($p < 0.001$, $p = 0.003$; Fig. 3)。低総投与量群 (4320 μg 以下群) と高総投与量群 (4320 μg 超群) に分けての検討も行った結果、低総投与量群のHCV-RNA量100以上1000 KIU/mL 未満において、SVR率が78.6%とやや低率ではあったが、低総投与量群、高総投与量

群両群の100 KIU/mL 未満、100 以上 1000 KIU/mL 未満において、高いSVR率を示した (Fig. 4)。

初回陰性化時期別のSVR率の検討では (Fig. 5)、RVR症例では、48例中43例 (89.6%) がSVRとなった。5週以降8週までにHCV-RNAが陰性化した症例においても、11例中10例 (90.9%) がSVRとなった。しかし、9週以降12週までに陰性化した5例に関しては、1例

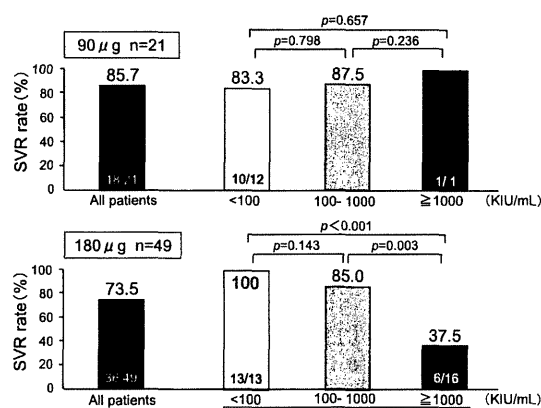


Fig. 3 The rates of sustained virological response stratified by pretreatment serum HCV-RNA level in patients with 90 µg and 180 µg treatment groups.

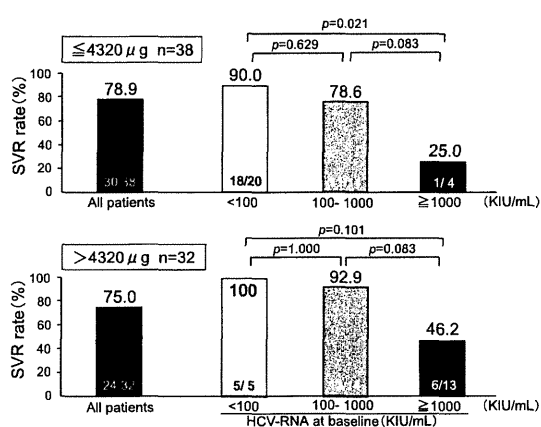


Fig. 4 The rates of sustained virological response stratified by pretreatment serum HCV-RNA level in patients with low total dose (≤4320 µg) and high total dose (>4320 µg) treatment groups.

しか SVR が得られなかった(20.0%). 更に, 13 週以降に陰性化した症例はなく, SVR は得られなかった. これを 24 週投与群と 48 週投与群に分けて検討すると, 24 週投与群では 8 週までに HCV-RNA が陰性化すると 34 例中 33 例 (97.1%) と高い SVR が得られたが, 9 週以降に陰性化した症例はなく SVR も得られなかった. 48 週投与群でも同様に, 8 週までに HCV-RNA が陰性化した 25 例中 20 例 (80.0%) が SVR となり, 9 週以降に陰性化した症例の SVR 率は 20.0% であった (Fig. 6). また, 90 µg 群と 180 µg 群に分けて, HCV-RNA

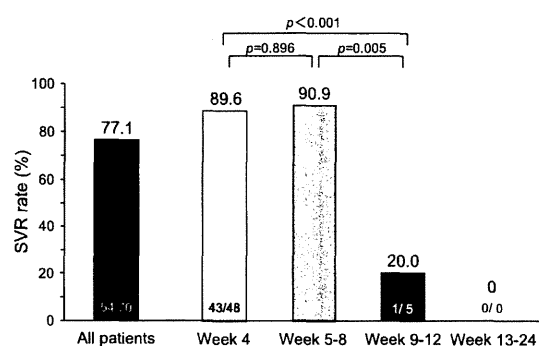


Fig. 5 The rates of sustained virological response stratified by the time at which serum HCV-RNA became undetectable in patients with serotype 2 chronic hepatic C treated by peginterferon α -2a monotherapy.

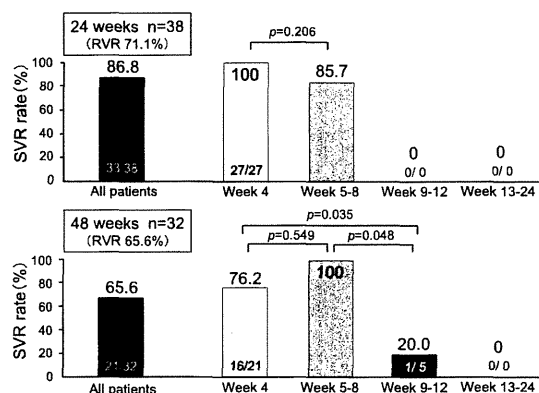


Fig. 6 The rates of sustained virological response stratified by the time at which serum HCV-RNA became undetectable in patients with 24-weeks and 48-weeks treatment groups.

陰性化時期別に SVR 率を検討した. Fig. 7 に示すとおり, 90 µg 群, 180 µg 群に分けても RVR 症例, 5 週以降 8 週までに陰性化した症例において, 高い SVR 率を示した (Fig. 7). 低総投与量群と高総投与量群に分けての検討結果を Fig. 8 に示した. 低総投与量群, 高総投与量群ともに, RVR 症例, 5 週以降 8 週までに陰性化した症例において, 高い SVR 率を示した.

年齢別検討では, 60 才未満, 60~64 歳, 65 歳以上における SVR 率は, それぞれ 79.5%, 83.3%, 68.4% で有意な差を認めなかった (Fig. 9). また, 65 歳以上の高齢者でも 8 週までに HCV-RNA が陰性化した 13 症例については, 全例 SVR であった.

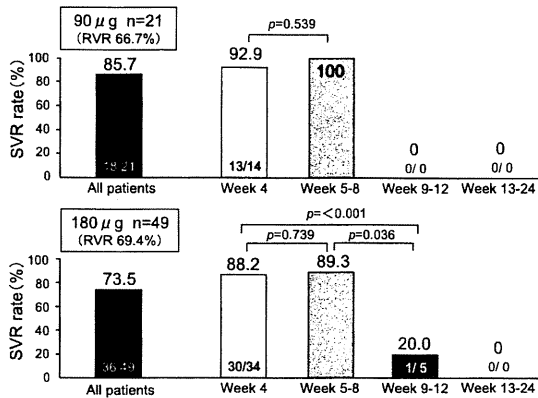


Fig. 7 The rates of sustained virological response stratified by the time at which serum HCV-RNA became undetectable in patients with 90 µg and 180 µg treatment groups.

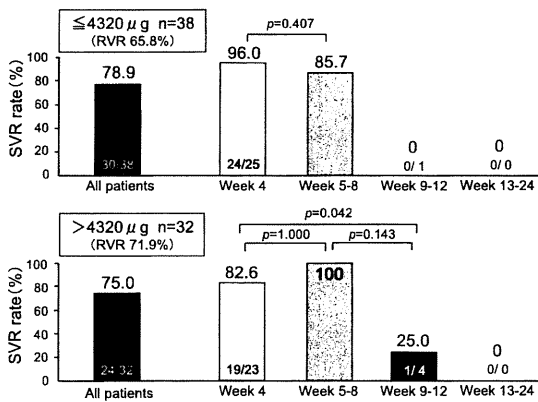


Fig. 8 The rates of sustained virological response stratified by the time at which serum HCV-RNA became undetectable in patients with low total dose (≤4320 µg) and high total dose (>4320 µg) treatment groups.

次に, SVR に寄与する因子について多重ロジスティック回帰分析を用い多変量解析を行ったところ, 8 週時 RNA 陰性化と HCV-RNA 量が SVR の有意な独立因子となった(8 週時 HCV-RNA 陰性: オッズ比 55.2, 95% CI 7.97-382.2, HCV-RNA 量: オッズ比 1.001, 95% CI 1.000-1.002).

安全性の検討では, 投与期間中に減量した症例が 18 例(25.7%)で, 180 µg 開始例が 15 例, 90 µg 開始例が 3 例であった. 減量理由として, 好中球数減 11 例, 血小板数減少 5 例, 突発性難聴 1 例, ALT 上昇 1 例であっ

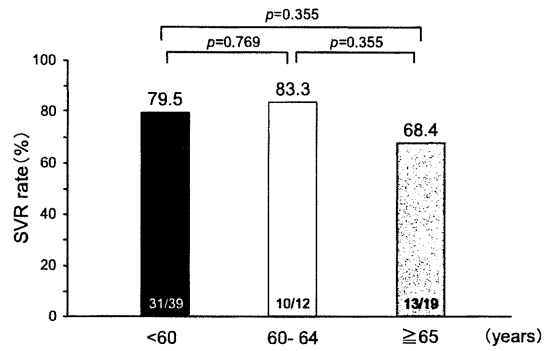


Fig. 9 The rates of sustained virological response stratified by age in serotype 2 patients with chronic hepatic C treated by peginterferon α-2a monotherapy.

た. 一方, 中止に至った症例は 6 例(8.6%)で, 中止理由は, 皮疹, 肝細胞癌加療, 黄疸, イレウス, 好酸球上昇, くも膜下出血(各 1 例)であり, 中止時期は各々投与開始後 9 週, 18 週, 23 週, 22 週, 8 週, 1 週であった. 年齢別の中止率を検討したところ, 60 歳未満, 60~64 歳, 65 歳以上でそれぞれ 2.6%, 8.3%, 21.1% で, 60 歳未満と 65 歳以上の間において中止率に有意な差が認められた (p=0.019).

考 察

ウイルス性肝疾患の治療ガイドラインでは, C 型肝炎初回治療では 100 KIU/mL 以上の高ウイルス量において Genotype 1・2 共に RBV 併用療法が推奨されている¹⁰⁾. しかし, C 型肝炎患者の高齢化に伴う心疾患, 貧血, 腎障害等の合併症を持つ症例の増加, また食欲不振等の消化器症状, 皮疹等の皮膚症状の発現により, RBV 併用への忍容性が低い症例が増加している. 一方, ガイドラインでは初回治療低ウイルス症例において PEG-IFNα-2a 単独療法が推奨されている¹⁰⁾.

岩崎らは Genotype 2 型の C 型肝炎 93 例において, PEG-IFNα-2a 単独療法で RVR が得られた症例を 24 週投与と 48 週投与に無作為化割付し, nonRVR 例には全例 48 週投与を行い, 治療効果を検討している¹¹⁾. その結果, RVR 例における 24 週投与の SVR 率が 60.0% (33/55), 48 週投与の SVR 率が 79.2% (42/53) と有意な差が認められず, RVR が得られれば 24 週投与も考慮に入れて治療することが示されている. 一方, nonRVR 例における 48 週投与の SVR 率は 25.0% (6/24) であった. ま

た、RVR例に関するHCV-RNA量別SVR率の検討では、HCV-RNA量100KIU/mL未満の24週投与で91%、48週投与では89%、100KIU/mL以上1000KIU/mL未満の24週投与で71%、48週投与で68%であり、HCV-RNA量が1000KIU/mL未満でRVRが得られれば、24週投与と48週投与のSVR率が同等だと報告している¹¹⁾。また同様に、田中らもPEG-IFN α -2a単独療法を施行したC型肝炎84例において、セロタイプ1型は60.0%、セロタイプ2型は68.2%のSVR率であり、HCV-RNA量別の検討では、セロタイプ1型では400KIU/mL未満、セロタイプ2型では500KIU/mL未満でSVR率が有意に高率であったと報告している¹²⁾。

今回の検討においてもこれらの報告と同様、セロタイプ2型HCV-RNA量1000KIU/mL未満の症例のSVR率(88.7%)が、1000KIU/mL以上の症例のSVR率(41.1%)と比較して有意に高率であった。HCV-RNA量が100KIU/mL以上1000KIU/mL未満は高ウイルス量に分類されるものの、1000KIU/mL未満に関しては、単独療法でも高いSVR率が期待できると考えられた。

HCV-RNAの陰性化時期に関して、RVR例では89.6%の高いSVR率が得られた。更に5週から8週までに陰性化した症例においても90.9%と高いSVR率であった。しかし、9週以降に陰性化した症例のSVR率は有意に低率であった。この傾向は24週投与群と48週投与群、90 μ g群と180 μ g群、低総投与量群(4320 μ g以下)と高総投与量群(4320 μ g超)に分類して検討しても同様であった。Zeuzemらは、PEG-IFN α -2a単独治療において、40歳以下、非肝硬変、体表面積2m²以下、治療前HCV-RNA量200万copies/mL以下、ALT値上昇(正常の3倍を超える)、Genotype1以外がSVRに寄与する有意な独立因子であったと報告している⁶⁾。岩崎らは、Genotype2型および1型低ウイルス量症例のPEG-IFN α -2a単独療法において、HCV-RNA量100KIU/mL未満、ALT値上昇(41IU/mL以上)、 γ -GTP高値(28IU/mL以上)、RVRをSVRに寄与する有意な独立因子として挙げている¹¹⁾。田中らも同様の検討を行い、多変量解析にてRVRがSVR予測因子であったと報告している¹²⁾。今回の我々の多変量解析の結果では、治療前HCV-RNA量、8週陰性化が有意な独立因子となった。8週までのHCV-RNA陰性化に関しては、RVR例に比して症例数が少ないため、今後更なる検討が必要であるが、SVRの予測因子になりうると考えられた。

今回の検討はretrospectiveであるため、主治医のselection biasにより24週投与群では低ウイルス量の症例

が多く(38例中23例)、48週投与群では高ウイルス量症例の割合が多くなっている(32例中30例)。従って、投与期間での正確な比較はできないが、24/48週両群でHCV-RNA量別及び初回HCV-RNA陰性化時期別SVR率においてほぼ同様の結果であった。

本邦における平成21年度版C型肝炎のガイドライン¹⁰⁾では、初回治療において高ウイルス量(5.0LogIU/mL以上)はGenotype1/2共にRBV併用療法が推奨されている。しかし、C型肝炎患者の高齢化に伴い、RBVの併用困難症例も増加している。今回の検討結果より、HCV-RNA量100KIU/mL以上1000KIU/mL未満症例でも8週までPEG-IFN α -2a単独投与を施行し、RNA陰性化の結果に基づいて、単独投与の継続もしくはリバビリン併用療法への切替えを考慮することも可能と考えられた。その際、8週までのHCV-RNA陰性化では24週群、48週群ともにSVRを得た症例が多いことから、8週陰性化例では24週単独投与でも高いSVR率が得られる可能性が示唆された。また今回の検討において、対象症例70例中28例(40.0%)が、HCV-RNA量5.0LogIU/mL以上6LogIU/mL未満に相当し⁹⁾、セロタイプ2型においてRNA量がこの範囲に該当する症例は多く存在すると推測される。

一方、Jeongらは少数例の検討ではあるが、Genotype1型高ウイルス量以外の症例でPEG-IFN α -2a単独療法を施行し、2週間でHCV-RNAの陰性化がみられれば8週間の投与で89.5%の高いSVR率が得られたと報告している¹³⁾。最近、IL28B遺伝子多型がC型肝炎における治療効果予測に重要であることが報告され¹⁴⁾¹⁵⁾、Genotype2型においても、IL28B遺伝子多型に関する検討とともに、HCV-RNA陰性化時期と投与期間に関する更なる検討が必要であると思われる。

C型肝炎に対するPEG-IFN α -2a単独治療において、黒崎らは、HCV-RNA量の減少の推移、および陰性化時期で高齢者においても若年者に比し、治療効果に差は認められなかったと報告している¹⁶⁾。我々の年齢別の今回の検討でも、65歳以上で中止率は有意に高率であったが、60歳未満、60歳以上65歳未満、65歳以上の3群においてSVR率には有意な差は認めなかった。高齢者でもセロタイプ2型C型肝炎においては、PEG-IFN α -2a単独治療で高いSVRが期待できると考えられた。

安全性の検討では、田中らは中止が84例中3例と報告している¹²⁾。我々の結果では、70例中6例(8.6%)が中止となった。この違いは、田中らの報告での平均年

齢は 49.7 ± 14.4 歳であり、今回検討した症例の平均年齢がより高齢であった (56.1 ± 12.0 歳) であったことに関連すると考えられた。

結 語

セロタイプ 2 型に対する PEG-IFN α -2a 単独療法は、HCV-RNA 量 1000 KIU/mL 未満 (リアルタイム PCR 法 6.0 LogIU/mL 未満) で、投与開始 8 週までに HCV-RNA の陰性化が得られれば、高齢者を含め高い SVR 率が達成できる治療法であると考えられた。

文 献

- 1) Mann MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001; 358: 958—965
- 2) Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975—982
- 3) Inoue Y, Hiramatsu N, Oze T, et al. Factors affecting efficacy in patients with genotype 2 chronic hepatitis C treatment by pegylated interferon alpha-2b and ribavirin: reducing drug doses has no impact on rapid and sustained virological responses. *J Viral Hepat* 2010; 17: 336—344
- 4) Iwasaki Y, Ikeda H, Araki Y, et al. Limitation of combination therapy of interferon and ribavirin for older patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2006; 43: 54—63
- 5) Imai Y, Tamura S, Tanaka H, et al. Reduced risk of hepatocellular carcinoma after interferon therapy in aged patients with chronic hepatitis C is limited to sustained virological responders. *J Viral Hepat* 2010; 17: 185—191
- 6) Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, et al. Peginterferon alfa-2a patients with for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000; 343: 1666—1672
- 7) Lee SS, Heathcote EJ, Reddy KR, et al. Prognostic factors and early predictability of sustained viral response with peginterferon alfa-2a (40KD). *J Hepatol* 2002; 37: 500—506
- 8) 堺 隆弘, 小俣政男, 飯野四郎, 他. Ro25-8310 (ペグインターフェロンアルファ-2a) の C 型慢性肝炎に対する第 II 相臨床試験. *医学と薬学* 2003; 50: 655—672
- 9) 狩野吉康, 赤池 淳, 山崎 克, 他. HCV RNA 測定試薬コバス TaqMan HCV「オート」および HBV DNA 測定試薬コバス TaqMan HBV「オート」における既存測定法との比較検討. *医学と薬学* 2007; 58: 137—149
- 10) 肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関するガイドライン. 「平成 21 年度厚生労働省化学研究 肝炎等克服緊急対策研究事業 (肝炎分野) 肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」
- 11) Iwasaki Y, Shiratori Y, Hige S, et al. A randomized trial of 24 versus 48 weeks of peginterferon alpha-2a in patients infected with chronic hepatitis C virus genotype 2 or low viral load genotype 1: a multicenter national study in Japan. *Hepatol Int* 2009; 3: 468—479
- 12) 田中 崇, 釈迦堂敏, 森原大輔, 他. C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン α -2a 単独療法の治療効果と治療効果予測因子の検討. *肝臓* 2008; 49: 417—425
- 13) Jeong S, Kawakami Y, Kitano M, et al. Prospective study of short-term peginterferon-alpha-2a monotherapy in patients who had a virological response at 2 weeks after initiation of interferon therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23 (4): 541—545
- 14) Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, et al. Genome-wide association of *IL28B* with response to pegylated interferon- α and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 2009; 41: 1105—1109
- 15) Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al. Genetic variation in *IL28B* predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009; 46: 399—401
- 16) 黒崎雅之, 泉 並木. PEG-IFN 単独療法. *肝胆膵* 2006; 52: 41—46

Factors affecting efficacy of pegylated interferon alpha-2a in chronic hepatitis C patients with serotype 2

Keiko Irishio¹, Yasuharu Imai^{2*}, Eiji Mita³, Takashi Toyama³, Noriyoshi Kuzushita³, Toshihiko Nagase⁴,
Yoshinori Doi⁵, Akira Yamada⁶, Michio Kato⁷, Kazuto Fukuda², Takumi Igura², Yoshiyuki Sawai²,
Sachiyo Kogita², Naoki Hiramatsu⁸, Tetsuo Takehara⁸, Norio Hayashi⁹

We retrospectively investigated factors affecting efficacy of peginterferon alpha-2a in 70 patients with chronic hepatitis C with serotype 2. Overall sustained virological response (SVR) rate was 77.1% by intent-to-treat analysis. SVR rates were 89.6% and 90.9% when negativity of serum HCV-RNA was obtained at 4 and 8 weeks after beginning the treatment, respectively, whereas SVR rate in patients whose serum HCV-RNA was positive at 8 weeks was 20.0%. Multivariate regression analysis revealed that pretreatment serum HCV-RNA level and negativity of HCV-RNA at 8 weeks after initiating treatment were independent factors associated with SVR. The SVR rate of patients with serum HCV-RNA level less than 1000 KIU/mL was 88.7%. These results suggest that high SVR rate can be expected in patients with pretreatment serum HCV-RNA level under 1000 KIU/mL and negative serum HCV-RNA at 8 weeks after beginning the treatment in patients with serotype 2 chronic hepatitis C.

Key words: peginterferon alpha-2a chronic hepatitis C predictive factors associated with SVR
aged patients serotype 2

Kanzo 2011; 52: 236—243

- 1) Department of Clinical Research, Ikeda Municipal Hospital
 - 2) Department of Gastroenterology, Ikeda Municipal Hospital
 - 3) Department of Gastroenterology and Hepatology, National Hospital Organization, Osaka National Hospital
 - 4) Department of Internal Medicine, Suita Municipal Hospital
 - 5) Department of Gastroenterology, Otemae Hospital
 - 6) Department of Gastroenterology, Sumitomo Hospital
 - 7) Department of Internal Medicine, National Hospital Organization, Minami Wakayama Medical Center
 - 8) Department of Gastroenterology and Hepatology, Osaka University Graduate School of Medicine
 - 9) Department of Gastroenterology, Kansai Rosai Hospital
- *Corresponding author: yasumai@hosp.iked.osaka.jp

