

cancer 16.0% > lung cancer 15.4% > prostate cancer 10.9% > HCC 7.4%. On the other hand, the outbreak of malignancies in the Japanese female population was observed in the following order in 2005: breast cancer 18.0% > colon cancer 16.2% > gastric cancer 13.6% > lung cancer 9.3% > uterine cancer 6.8%. Our results show that HCC is the most common cause of malignancy, not only in the non-SVR group but also in the SVR group.

Finally, malignancies other than HCC occurred with statistical significance when patients were of advanced age, were smokers, and had T2DM. Our result indicates that smoking enhances lung cancer and colorectal cancer. Many authors have reported that smoking is a direct cause of cancers of the oral cavity, esophagus, stomach, pancreas, larynx, lung, bladder, kidney, and colon.^{30,31} In addition, the present study indicates that T2DM enhances pancreatic cancer with statistical significance and tends to enhance gastric cancer. T2DM showed up to about 1.7-fold increase in development of malignancies other than HCC. A recent meta-analysis of cohort studies have revealed that diabetic patients increase risk of pancreatic cancer, HCC, bladder cancer, non-Hodgkin's lymphoma, colorectal cancer, and breast cancer.³²⁻³⁹

Although the role of T2DM in carcinogenesis remains speculative, the following possible mechanisms have been reported: (1) hyperglycemia increases malignancy risk via increasing oxidative stress and/or activating the rennin-angiotensin system⁴⁰; (2) insulin resistance increases malignancy risk via down-regulation of serine/threonine kinase II to adenosine monophosphate-activated protein kinase pathway⁴¹; (3) reduced insulin secretion increases malignancy risk via down-regulation of sterol regulatory element-binding protein-1c with consequent up-regulation of insulin-like growth factor.⁴²

T2DM is increasing dramatically worldwide over the past decades.⁸ It is estimated that about 7 million people are affected by diabetes mellitus in Japan. Approximately 8%-10% of adults in Japan have T2DM. The risk factors associated with T2DM include family history, age, sex, obesity, smoking, physical activity, and HCV.⁴³⁻⁴⁶ In the near future, T2DM will be increasing in HCV-positive patients.

This study is limited in that it was a retrospective cohort trial. Another limitation is that patients were treated with different types of antiviral therapy for different durations. In addition, T2DM patients were treated with different types of drugs during follow-up. Finally, our cohort contains Japanese subjects only. On the other hand, the strengths of the present study are a

long-term follow-up in the large numbers of patients included.

In conclusion, T2DM causes an approximately 1.7-fold enhancement in the development of HCC and malignancies other than HCC after IFN therapy. Additionally, in T2DM patients, maintaining a mean HbA1c level of <7.0% during follow-up reduced the development of HCC.

Acknowledgment: We thanks Thomas Hughes for editorial assistance.

References

1. Kiyosawa K, Furuta S. Review of hepatitis C in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 1991;6:383-391.
2. Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K, Judson FN, Mares A, Alexander WJ, et al. The natural history of community acquired hepatitis C in the United States. *N Engl J Med* 1992;327:1899-1905.
3. Colombo M, Kuo G, Choo QL, Donato MF, Del Ninno E, Tommasini MA, et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Italian patients with hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1989;2:1006-1008.
4. Hasan F, Jeffers LJ, De Medina M, Reddy KR, Parker T, Schiff ER, et al. Hepatitis C-associated hepatocellular carcinoma. *HEPATOLOGY* 1990;12:589-591.
5. Kew MC, Houghton M, Choo QL, Kuo G. Hepatitis C virus antibodies in southern African blacks with hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1990;335:873-874.
6. Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, Nakao M, Yabuuchi T, Kitamura T, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med* 1993;328:1797-1801.
7. Ikeda K, Saitoh S, Koida I, Arase Y, Tsubota A, Chayama K, et al. A multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinogenesis: a prospective observation of 795 patients with viral and alcoholic cirrhosis. *HEPATOLOGY* 1993;18:47-53.
8. Waki K, Noda M, Sasaki S, Matsumura Y, Takahashi Y, Isogawa A, et al.; JPHC Study Group. Alcohol consumption and other risk factors for self-reported diabetes among middle-aged Japanese: a population-based prospective study in the JPHC study cohort I. *Diabet Med* 2005;22:323-331.
9. Yasuda K. Early gastric cancer: diagnosis, treatment techniques and outcomes. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:839-845.
10. Van Gossum A. Guidelines for colorectal cancer screening a puzzle of tests and strategies. *Acta Clin Belg* 2010;65:433-436.
11. Currie GR, Kennedy AM, Denison AR. Tools used in the diagnosis and staging of lung cancer: what's old and what's new? *QJM* 2009;102:443-448.
12. Maresh EL, Mah V, Alavi M, Horvath S, Bagryanova L, Liebeskind ES, et al. Differential expression of anterior gradient gene AGR2 in prostate cancer. *BMC Cancer* 2010;10:680.
13. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625-1638.
14. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84:1361-1392.
15. Cascinu S, Falconi M, Valentini V, Jelic S; ESMO Guidelines Working Group. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl. 5):v55-v58.
16. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010;33(Suppl. 1):S62-S69.

17. Dusheiko G, Schmilovitz-Weiss H, Brown D, McOmish F, Yap PL, Sherlock S, et al. Hepatitis C virus genotypes: an investigation of type-specific differences in geographic origin and disease. *HEPATOLOGY* 1994; 19:13-18.
18. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Sheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *HEPATOLOGY* 1994;19:1513-1520.
19. Fleming TR, Harrington DP, O'Brien PC. Designs for group sequential tests. *Control Clin Trials* 1984;5:348-361.
20. Harrington DP, Fleming TR. A class of rank test procedures for censored survival data. *Biometrika* 1983;62:205-209.
21. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation for incomplete observation. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-481.
22. Cox DR. Regression models and life tables. *J R Stat Soc* 1972;34: 248-275.
23. Ikeda K, Saitoh S, Arase Y, K Chayama, Y Suzuki, M Kobayashi, et al. Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis type C; A long-term observation study of 1643 patients using statistical bias correction with proportional hazard analysis. *HEPATOLOGY* 1999;29:1124-1130.
24. Kasahara A, Hayashi N, Mochizuki K, Takayanagi M, Yoshioka K, Kakumu S, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma and its incidence after interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. *Osaka Liver Disease Study Group. HEPATOLOGY* 1998;2:1394-1402.
25. Imai Y, Kawata S, Tamura S, Yabuuchi I, Noda S, Inada M, et al. Relation of interferon therapy and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. *Osaka Hepatocellular Carcinoma Prevention Study Group. Ann Intern Med* 1998;129:94-99.
26. Yoshida H, Arakawa Y, Sara M, Nishiguchi S, Ya M, Fujiyama S, et al. Interferon therapy prolonged life expectancy among chronic hepatitis patients. *Gastroenterology* 2002;123:483-491.
27. Veldt BJ, Chen W, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma among patients with hepatitis C cirrhosis and diabetes mellitus. *HEPATOLOGY* 2008;47: 1856-1862.
28. Asahina Y, Tsuchiya K, Tamaki N, Hirayama I, Tanaka T, Sato M, et al. Effect of aging on risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus infection. *HEPATOLOGY* 2010;52:518-527.
29. Matsuda T, Marugame T, Kamo KI, Katanoda K, Ajiki W, Sobue T. The Japan Cancer Surveillance Research Group. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2005: based on data from 12 population-based cancer registries in the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) Project. *Jpn J Clin Oncol* 2011;41:139-147.
30. Boyle P. Cancer, cigarette smoking and premature death in Europe: a review including the Recommendations of European Cancer Experts Consensus Meeting, Helsinki, October 1996. *Lung Cancer* 1997;17:1-60.
31. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, Raimondi S, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300:2765-2778.
32. Everhart J, Wright D. Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A metaanalysis. *JAMA* 1995;273:1605-1609.
33. El-Serag HB, Hampel H, Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:369-380.
34. Larsson SC, Orsini N, Brismar K, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of bladder cancer: a meta-analysis. *Diabetologia* 2006;49:2819-2823.
35. Mitri J, Castillo J, Pittas AG. Diabetes and risk of non-Hodgkin's lymphoma: a metaanalysis of observational studies. *Diabetes Care* 2008;31: 2391-2397.
36. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a metaanalysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1679-1687.
37. Giovannucci E. Metabolic syndrome, hyperinsulinemia, and colon cancer: a review. *Am J Clin Nutr* 2007;86:836S-842S.
38. Larsson SC, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a metaanalysis. *Int J Cancer* 2007;121:856-862.
39. Hsing AW, Gao Y-T, Chua S, Deng J, Stanczyk FZ. Insulin resistance and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:67-71.
40. George AJ, Thomas WG, Hannan RD. The renin-angiotensin system and cancer: old dog, new tricks. *Nat Rev Cancer* 2010;10:745-759.
41. Shackelford DB, Shaw RJ. The LKB1-AMPK pathway: metabolism and growth control in tumour suppression. *Nat Rev Cancer* 2009;9: 563-575.
42. Brown MS, Goldstein JL. The SREBP pathway: regulation of cholesterol metabolism by proteolysis of a membrane-bound transcription factor. *Cell* 1997;89:331-340.
43. Mehta SH, Brancati FL, Strathdee SA, Pankow JS, Netski D, Coresh J, et al. Hepatitis C virus infection and incident type 2 diabetes. *HEPATOLOGY* 2003;38:50-56.
44. Imazeki F, Yokosuka O, Fukai K, Kanda T, Kojima H, Saisho H. Prevalence of diabetes mellitus and insulin resistance in patients with chronic hepatitis C: comparison with hepatitis B virus-infected and hepatitis C virus-cleared patients. *Liver Int* 2008;28:355-362.
45. Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Kobayashi M, Kawamura Y, et al. Sustained virological response reduces incidence of onset of type 2 diabetes in chronic hepatitis C. *HEPATOLOGY* 2009;49:739-744.
46. Thuluvath PJ, John PR. Association between hepatitis C, diabetes mellitus, and race. a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2003;98: 438-441.

Original Article

Antitumor efficacy of transcatheter arterial chemoembolization with warmed miriplatin in hepatocellular carcinoma

Yuya Seko, Kenji Ikeda, Yusuke Kawamura, Taito Fukushima, Tasuku Hara, Hitomi Sezaki, Tetsuya Hosaka, Norio Akuta, Fumitaka Suzuki, Masahiro Kobayashi, Yoshiyuki Suzuki, Satoshi Saitoh, Yasuji Arase and Hiromitsu Kumada

Department of Hepatology, Toranomon Hospital, Tokyo, Japan

Aim: Patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) often undergo transcatheter arterial chemoembolization (TACE). Miriplatin is a lipophilic cisplatin derivative used in TACE that is effective in HCC. However, the difference in anti-tumor efficacy between warmed versus room temperature miriplatin is unclear.

Methods: Chemotherapy efficacy was evaluated by dynamic computed tomography 1–3 months after TACE, according to the Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors. A total of 203 patients with HCC who received TACE with miriplatin for the first time were included in a follow-up study to retrospectively investigate its efficacy and safety. Overall, 45 patients underwent TACE with warmed (40°C) miriplatin and 158 patients received TACE with room temperature miriplatin.

Results: Seventy patients (44.3%) treated with room temperature miriplatin and 32 patients (71.1%) who received

warmed miriplatin experienced complete or partial responses. Multivariate analysis identified miriplatin temperature (warmed miriplatin, risk ratio (RR) = 2.26, $P = 0.047$), tumor number (solitary, RR = 3.48, $P = 0.007$), α -fetoprotein (AFP) level (<50 ng/mL, RR = 2.35, $P = 0.012$) and history of TACE (no history, RR = 2.22, $P = 0.041$) as predictors of objective response following TACE with miriplatin, and no serious complications were observed.

Conclusion: Warm temperature, solitary tumors, low AFP level and first TACE are significant and independent predictors of objective response after TACE using miriplatin. These results suggest that warmed miriplatin can be considered as one of the standard treatments for unresectable HCC.

Key words: hepatocellular carcinoma, miriplatin, transcatheter arterial chemoembolization

INTRODUCTION

HEPATOCELLULAR CARCINOMA (HCC) is one of the most common malignant diseases worldwide.¹ In Japan, more than 30 000 people die of HCC each year, and HCC ranks third and fifth in men and women, respectively, as cause of death due to malignant neoplasms.² Because resection, liver transplantation and percutaneous ablation (percutaneous ethanol injection and radiofrequency ablation) are applicable in only 30–40% of HCC patients, transcatheter arterial chemoembolization (TACE) has been recognized as an

effective palliative treatment option for patients with advanced HCC.^{3–10} TACE is recommended for HCC patients with class A or B liver damage, two or three tumors, and a tumor diameter greater than 3 cm, according to the guidelines for treatment of HCC by the Japan Society of Hepatology in 2009.¹¹ The Barcelona Clinic Liver Cancer group recommends TACE for HCC patients with stage B and class A or B disease and more than four tumors, or stage C disease without portal vein invasion or extrahepatic metastasis.¹² Miriplatin (cis-[1R,2R]-1,2-cyclohexanediamine-N,N']bis[myristate])–platinum(II) monohydrate; Dainippon Sumitomo Pharma, Osaka, Japan) is a novel lipophilic cisplatin derivative that can be suspended in lipiodol, a lipid lymphographic agent.^{13–16} Some trials reported that miriplatin is effective for HCC.^{17,18} Addition of embolizing agents to miriplatin-based treatment has been shown to result in a higher response in patients with

Correspondence: Dr Yuya Seko, Department of Hepatology, Toranomon Hospital, 2-2-2 Toranomon, Minato-ku, Tokyo 105-0001, Japan. Email: yseko523@toranomon.gr.jp
Received 26 August 2012; revision 11 November 2012; accepted 3 December 2012.

HCC.¹⁹ Significant predictors for complete response to miriplatin include solitary tumors, previous complete response to TACE via injection from the peripheral to segmental hepatic artery,²⁰ and stage I or II disease.²¹ The most important issue regarding TACE with miriplatin is its viscosity: due to its high viscosity, miriplatin/lipiodol suspension cannot enter smaller vessels. We previously determined that warming miriplatin to 40°C decreased its viscosity in vitro (unpubl. obs.). We investigated the viscosity of miriplatin/lipiodol suspension using a viscometer (μ VISC; RHEOSENSE, San Ramon, CA, USA). The miriplatin/lipiodol suspension was adjusted to 20 mg/mL, and then warmed to 40°C. We measured the viscosity of these solutions at room temperature and 40°C three times, and determined that the mean viscosity of miriplatin/lipiodol suspension at room temperature and 40°C is 37.48 mPa-S and 21.42 mPa-S, respectively. The purpose of this retrospective study was to evaluate the antitumor efficacy and adverse effects of TACE with warmed miriplatin suspension.

METHODS

Patients

A TOTAL OF 402 HCC Japanese adult patients were consecutively recruited into the study protocol of TACE with miriplatin from December 2007 to June

2012 at our center. Among them, 203 patients who received miriplatin for the first time and who were assessed 1–3 months after TACE were enrolled in this retrospective study. Warmed miriplatin was used for all patients from August 2011 to June 2012. Overall, 45 patients received warmed miriplatin and 158 patients received room temperature miriplatin.

Table 1 summarizes the profile and laboratory data of the study patients. The median follow-up period, from the end of TACE until the last visit, was 458 days (range, 57–1226 days). Higher serum aspartate aminotransferase (AST) levels and prothrombin activity were observed in patients in the room temperature miriplatin group compared to those in the warmed miriplatin group. The study protocol was approved by the ethics committee of our hospital, and written informed consent was obtained from all participating patients.

HCC

Before treatment with miriplatin, all patients underwent a comprehensive evaluation consisting of a medical history, physical examination, measurement of tumor size, performance status, chest radiograph, liver-imaging studies (dynamic computed tomography [CT], ultrasonography [US], digital-subtraction angiography [DSA]), complete blood count and blood chemistry. Diagnosis of HCC was established based on the findings

Table 1 Profile and pretreatment laboratory data of 203 patients who underwent TACE using miriplatin/lipiodol suspension under room temperature and warmed conditions for unresectable HCC

	Total	Room temperature miriplatin group	Warmed miriplatin group	P-value
Demographic data				
No. of patients	203	158	45	
Sex (male/female)	130/73	99/59	31/14	0.485
Age, years†	73 (45–91)	71 (45–91)	74 (48–86)	0.940
Etiology, HBV/HCV/other	24/161/18	17/130/11	7/31/7	0.097
Laboratory data†				
Albumin, g/dL	3.0 (2.0–4.2)	3.3 (2.0–4.2)	3.0 (2–4.1)	0.553
Serum aspartate aminotransferase, IU/L	50 (18–415)	52 (18–415)	47 (19–305)	0.033
Serum alanine aminotransferase, IU/L	34 (12–282)	34 (12–171)	31 (12–282)	0.311
Total bilirubin, mg/dL	1.0 (0.4–4.9)	1.1 (0.4–4.9)	1.0 (0.4–2.7)	0.902
Platelet count, $\times 10^3/\text{mm}^3$	9.6 (1.9–28.2)	9.5 (1.9–28.2)	10.0 (3.5–26.5)	0.716
Prothrombin activity, %	79.2 (40.8–123.1)	81.5 (45.7–123.1)	74.0 (40.8–106.1)	0.005
AFP, $\mu\text{g/L}$	30.0 (1.8–282 200)	32.3 (1.8–282 200)	22.0 (2.9–49 710)	0.527
AFP-L3, %	19.0 (0–82.7)	22.7 (0–82.7)	12.0 (0–78.0)	0.601
DCP, AU/L	39.0 (4–662 000)	40.5 (4–65 290)	30 (8–662 000)	0.748
Child–Pugh class, A/B	152/51	119/39	33/12	0.846

Data are shown as number and percentage of patients, except those denoted by †, which represent the median (range) values.

AFP, α -fetoprotein; AFP-L3, *Lens culinaris* agglutinin-reactive fraction of AFP; DCP, des- γ -carboxy prothrombin; HBV, hepatitis B virus; HCC, hepatocellular carcinoma; HCV, hepatitis C virus; TACE, transcatheter arterial chemoembolization.

of dynamic CT, US and DSA. Patients who had extrahepatic metastasis of HCC or other malignancies were excluded.

Table 2 summarizes the tumor profiles and TACE treatment history of patients in each study group. In the warmed miriplatin group, 12 patients (26.7%) had a solitary tumor and 33 patients (73.3%) had multiple tumors. The median diameter of the largest tumor was 30 mm (range, 6–115 mm) and 29 patients (64.4%) had a history of TACE. In the room temperature miriplatin group, 29 patients (18.4%) had a solitary tumor and 129 patients (81.6%) had multiple tumors. The median diameter of the largest tumor was 30 mm (range, 6–125 mm), and 120 patients (75.9%) had a history of TACE. Patients in the room temperature miriplatin group tended to have more tumors than those in the warmed miriplatin group.

Treatment protocol

Patients were hydrated through a peripheral line. The femoral artery was catheterized under local anesthesia, and a 4-Fr Shepherd Hook catheter (FansacIV or Angiomaster; Terumo Clinical Supply, Gifu, Japan) was inserted into the hepatic artery, and portography through the superior mesenteric artery and celiac arteriography were performed. Then, a 2.0- or 2.1-Fr microcatheter was advanced into the feeding arteries of each tumor, and miriplatin suspended in lipiodol solution was injected into the hepatic artery; however, the injection was discontinued immediately before the flow ceased completely. Thereafter, the feeding arteries to the tumors were embolized with 1-mm gelatin cubes (Gelpart; Nippon Kayaku, Tokyo, Japan). The miriplatin/lipiodol suspension was administered slowly under careful fluoroscopic guidance. The dose of miriplatin/lipiodol was 120–180 mg/2–3 mL and was

determined based on tumor size and degree of liver dysfunction. A 5-HT₃ antagonist was administered before the miriplatin injection; however, hydration by i.v. fluid administration was not conducted before the TACE procedure. A clean container was placed in an electric range filled with water. The injector of miriplatin/lipiodol suspension and sterilized physiological saline were then placed in the container, and the container was warmed to 60°C. We observed that in 60°C water, the miriplatin/lipiodol suspension in the injector reaches 40°C *in vitro*. The stability of warmed miriplatin/lipiodol suspension has been previously reported.

Assessment of therapeutic efficacy

The efficacy of chemotherapy was evaluated by dynamic CT 1–3 months after TACE with miriplatin, and was based on change in the maximum diameter of viable target lesions (i.e. those showing enhancement in the arterial phase). Response categories, according to the Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors²² are as follows: complete response (CR), disappearance of any intratumoral arterial enhancement in all target lesions; partial response (PR), at least a 30% decrease in the sum of diameters of viable target lesions; stable disease (SD), any cases that do not qualify for either PR or progressive disease; and progressive disease (PD), an increase of at least 20% in the sum of the diameters of viable target lesions.

Toxicity evaluation

Treatment-related toxicity was assessed using the National Cancer Institute Common Terminology Criteria (ver. 4.0). Within 2 weeks before TACE with miriplatin, and at 3–7 days (three times during this period) and at 1 month afterward, hematological (i.e. leukocyte

Table 2 Tumor profile and treatment history of 203 patients who underwent TACE using miriplatin/lipiodol suspension under room temperature condition and warmed conditions for unresectable HCC

	Total	Room temperature miriplatin group	Warmed miriplatin group	P-value
No. of patients	203	158	45	
Tumor size, mm†	20 (6–125)	30 (6–125)	30 (6–115)	0.435
Tumor multiplicity (solitary/multiple)	41/162	29/129	12/33	0.291
No. of tumors†	3 (1–100)	3 (1–100)	3 (1–40)	0.030
Stage (I/II/III/IV)	54/81/66/2	38/67/51/2	16/14/15/0	0.329
History of TACE	73.4%	75.9%	64.4%	0.130

Data are shown as number and percentage of patients, except those denoted by †, which represent the median (range) values. HCC, hepatocellular carcinoma; TACE, transcatheter arterial chemoembolization.

and thrombocyte counts) and clinical chemistry (i.e. serum AST, serum alanine aminotransferase [ALT], albumin, total bilirubin, serum creatine and prothrombin activity) toxicity evaluations were conducted.

Statistical analysis

The distribution of subject characteristics was assessed by the χ^2 -test or Mann-Whitney *U*-test, as appropriate. Logistic analysis was used to determine independent predictive factors associated with CR and PR by TACE with miriplatin. The risk ratio (RR) and 95% confidence interval (CI) were also calculated. Variables that achieved statistical significance ($P < 0.05$) or marginal significance ($P < 0.10$) on univariate analysis were entered into a multivariate Cox proportional hazard model to identify significant independent factors. Statistical comparisons were performed using SPSS software (SPSS, Chicago, IL, USA). All *P*-values of less than 0.05 by two-tailed test were considered significant.

RESULTS

Treatment effects

OF THE 203 treated patients, 55 (27.1%) experienced a CR, 47 patients (23.2%) PR, 66 patients (32.5%) SD and 33 patients (17.2%) PD. Overall, 50.3% of patients achieved an objective response (i.e. CR plus PR).

Predictive factors associated with objective response to TACE

Data from the entire study population were analyzed to identify factors that could predict objective response. Univariate analysis identified five parameters that tended to correlate or significantly correlated with objective response: miriplatin temperature (warmed

miriplatin, $P = 0.002$), tumor number (solitary tumor, $P < 0.001$), α -fetoprotein (AFP) level (< 50 ng/mL, $P = 0.003$), *Lens culinaris* agglutinin-reactive fraction of AFP (AFP-L3%) ($< 10\%$, $P = 0.032$) and history of TACE (no history, $P = 0.002$). These five factors were entered into multivariate analysis, which revealed four parameters to be significant and independent determinants of objective response using miriplatin: miriplatin temperature (warmed miriplatin, risk ratio [RR] = 2.26, $P = 0.047$), tumor number (solitary tumor, RR = 3.48, $P = 0.007$), AFP level (< 50 ng/mL, RR = 2.35, $P = 0.012$) and history of TACE (no history, RR = 2.22, $P = 0.041$) (Table 3).

Objective response according to AFP-L3%

Patients were divided into two groups according to AFP-L3 serum level using a cut-off value of 10% (low AFP-L3 group [$< 10\%$], $n = 83$; high AFP-L3 group [$\geq 10\%$], $n = 89$). In the high AFP-L3 group, 27 of 83 patients (32.5%) experienced CR, 22 patients (26.5%) PR, 26 patients (31.3%) SD and eight patients (9.6%) PD. In the low AFP-L3 group, 17 of 89 patients (19.1%) experienced CR, 20 patients (22.5%) PR, 29 patients (32.6%) SD and 23 patients (25.8%) PD. The response rates were significantly different between the two groups ($P = 0.032$, log-rank test).

Objective response according to miriplatin temperature, tumor number, AFP and history of TACE

Next, the efficacy of TACE using miriplatin according to temperature condition was examined (Fig. 1). In the warmed miriplatin group, 19 of 45 patients (42.2%) experienced CR, 13 patients (28.9%) PR, eight patients (17.8%) SD and five patients (11.1%) PD. In the room temperature miriplatin group, 36 of 158 patients

Table 3 Factors associated with objective response (CR plus PR) after TACE using miriplatin, identified by multivariate analysis

Factors	Category	Risk ratio (95% confidence interval)	<i>P</i> -value†
Miriplatin condition	1: Room temperature	1	0.047
	2: Warmed	2.26 (1.01–5.04)	
Tumor number	1: Multiple nodules	1	0.007
	2: Solitary nodule	3.48 (1.42–8.62)	
AFP	1: < 50 ng/mL	1	0.012
	2: ≥ 50 ng/mL	2.35 (1.21–4.57)	
History of TACE	1: Yes	1	0.041
	2: No	2.22 (1.03–4.75)	

†Cox proportional hazard model.

AFP, α -fetoprotein; CR, complete response; PR, partial response; TACE, transcatheter arterial chemoembolization.

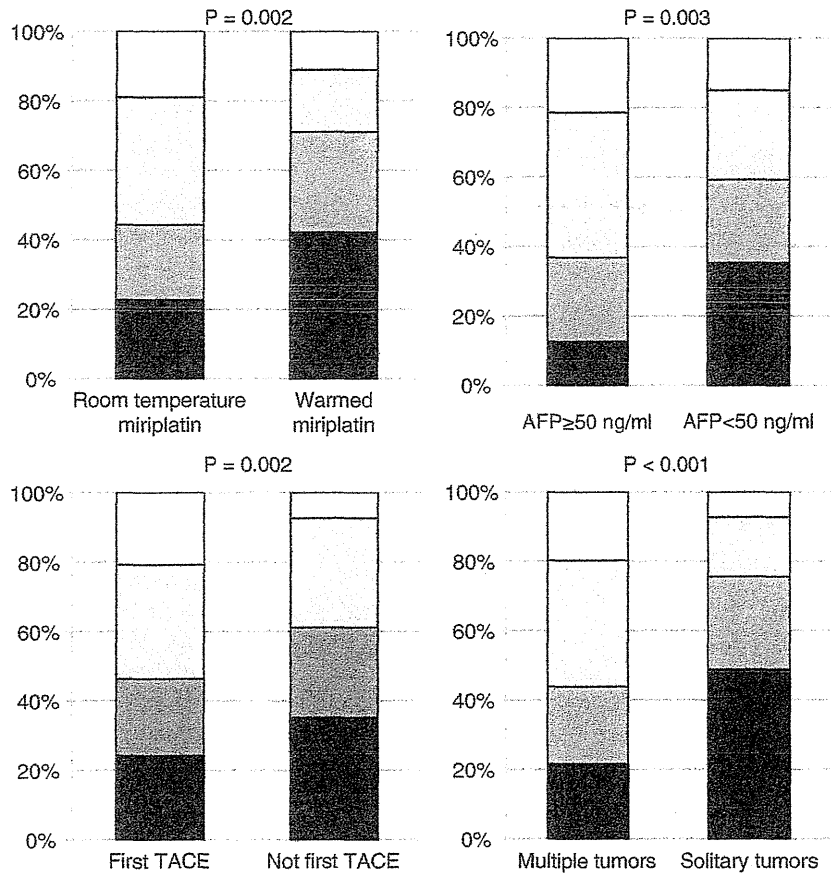


Figure 1 Efficacy of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) using miriplatin in patients with hepatocellular carcinoma according to miriplatin temperature, serum α -fetoprotein (AFP) level, history of TACE and tumor number. Complete response (CR) and partial response (PR) rates were significantly higher for patients who received warmed miriplatin, had a low AFP level, were undergoing their first TACE and/or had solitary tumors. □, progressive disease (PD); ◻, stable disease (SD); ◻, PR; ■, CR.

(22.8%) experienced CR, 34 patients (21.5%) PR, 58 patients (36.7%) SD and 30 patients (19.0%) PD. Overall, 71.1% of patients in the warmed miriplatin group and 44.3% of patients in the room temperature miriplatin group experienced an objective response (i.e. CR plus PR). The rates were significantly different between the two groups ($P = 0.002$, log-rank test).

In the high AFP group (≥ 50 ng/mL, $n = 79$), 10 of 79 patients (12.7%) experienced CR, 19 patients (24.1%) PR, 33 patients (41.8%) SD and 17 patients (21.5%) PD. In the low AFP group (< 50 ng/mL, $n = 113$), 40 of 113 patients (35.4%) experienced CR, 27 patients (23.9%) PR, 29 patients (25.7%) SD and 17 patients (15.0%) PD (Fig. 1). The rates were significantly different between the two groups ($P = 0.003$, log-rank test).

In the TACE-naïve group ($n = 54$), 19 of 54 patients (35.2%) experienced CR, 14 patients (25.9%) PR, 17 patients (31.5%) SD and four patients (7.4%) PD. In patients who had previously undergone TACE ($n = 149$), 36 of 149 patients (24.2%) experienced CR, 33 patients (22.1%) PR, 49 patients (32.9%) SD and 31

patients (20.8%) PD (Fig. 1). The rates were significantly different between the two groups ($P = 0.002$, log-rank test).

Among all patients, 41 patients (20.2%) had a solitary tumor and 162 (79.8%) had multiple tumors. In the solitary tumor group, 20 of 41 treated patients (48.8%) experienced CR, 11 patients (26.8%) PR, seven patients (17.1%) SD and three patients (7.3%) PD. In the multiple tumors group, 35 of 162 patients (21.6%) experienced CR, 36 patients (22.2%) PR, 59 patients (36.4%) SD and 32 patients (19.8%) PD (Fig. 1). The rates were significantly different between the two groups ($P < 0.001$, log-rank test).

Adverse effects

Fever, anorexia and elevated serum transaminase levels were observed in most patients after miriplatin administration (Table 4). In the room temperature miriplatin group and warmed miriplatin groups, the following grade 4 events were observed: increased AST in four (2.5%) and one patient (3.5%), respectively, and

Table 4 Adverse effects following miriplatin administration

	Room temperature condition (n = 158)				Warmed condition (n = 45)			
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
White blood cells decreased	11 (7.0%)	19 (12.0%)	1 (0.6%)	0	5 (10.7%)	4 (8.9%)	0	0
Anemia	96 (60.8%)	19 (12.0%)	5 (3.2%)	0	21 (46.7%)	6 (17.9%)	0	0
Platelet count decreased	80 (50.6%)	38 (24.1%)	20 (12.7%)	0	22 (48.9%)	10 (22.2%)	3 (6.7%)	0
Aspartate aminotransferase increased	75 (47.5%)	33 (20.9%)	38 (24.1%)	4 (2.5%)	21 (46.7%)	7 (15.6%)	20 (28.6%)	2 (4.4%)
Alanine aminotransferase increased	74 (46.8%)	17 (10.8%)	22 (13.9%)	1 (0.6%)	21 (46.7%)	10 (22.2%)	4 (8.9%)	2 (4.4%)
Fever	72 (45.6%)	17 (10.8%)	0	0	22 (48.9%)	7 (17.9%)	0	0
Appetite loss	63 (39.9%)	2 (1.3%)	0	0	25 (55.6%)	0	0	0
Abdominal pain	30 (0.6%)	5 (3.2%)	0	0	4 (10.7%)	2 (4.4%)	0	0

Values denote numbers of subjects. Treatment-related toxicity was assessed using the National Cancer Institute Common Terminology Criteria ver. 4.0.

increased ALT in one (0.6%) and one patient (3.6%), respectively; all of these elevations resolved within 2 weeks. No vascular complications of the hepatic artery were observed in any patient. No other serious complications or treatment-related deaths were observed following miriplatin administration. No significant differences in adverse effects were observed between the two groups.

DISCUSSION

TRANS CATHETER ARTERIAL CHEMOEMBOLIZATION is widely performed in patients with HCC who are not eligible for curative therapy. Previous randomized controlled trials and meta-analyses confirmed the survival benefit of TACE. Because many anticancer drugs, such as doxorubicin, epirubicin, mitomycin C, cisplatin and neocarzinostatin, have been used for the treatment of HCC, the most effective and least toxic agents or protocol remain unclear.^{23,24} In most patients, TACE can be repeated, and using the same agent multiple times can lead to resistance. A previous study reported that platinum analogs are frequently effective for advanced HCC that are unresponsive to TACE with epirubicin.²⁵ Miriplatin was developed as a lipophilic platinum complex that has superior antitumor efficacy in HCC with lower toxicity compared to cisplatin.¹³⁻¹⁶ Previous reports suggested that TACE with miriplatin can be used safely for HCC patients with chronic renal failure.²⁶

Pharmacokinetic studies have demonstrated that the plasma concentration of total platinum is much lower in patients treated with miriplatin compared with that in patients treated with intra-arterial cisplatin: the C_{max} is approximately 300-fold lower and the T_{max} roughly 500-fold longer for miriplatin than the corresponding values for intra-arterial cisplatin. Miriplatin/lipiodol suspension is a stable colloidal emulsion that is deposited within HCC tumors, where it gradually releases active derivatives of miriplatin. Miriplatin/lipiodol releases 1,2-diaminocyclohexane platinum (II) dichloride (DPC) as its active platinum compound, which binds to nuclear DNA and mediates miriplatin/lipiodol cytotoxicity. In a cisplatin-resistant rat hepatoma cell line model, cross-resistance to DPC was not observed.²⁷

Previous studies reported the efficacy of miriplatin, but differences in efficacy associated with miriplatin temperature have not yet been evaluated. In the present study, we examined predictors of objective response to TACE with miriplatin. Multivariate analysis identified use of warmed miriplatin, low serum AFP, first TACE

and solitary tumors as predictors of objective response in patients who received TACE with miriplatin. Previous reports identified CR after previous TACE, solitary tumor, injection from peripheral to segmental hepatic artery,²⁰ and stage I or II disease²¹ as significant predictors associated with CR to TACE with miriplatin. Another report stated that the rates of local recurrence and intratumoral recurrence in patients treated with epirubicin were significantly lower than those in patients treated with miriplatin.²⁸ In the present study, some of the above factors were not identified as significant predictors of response. The differences in the findings of the present study and the reports described above are not currently clear, but may reflect differences in the population samples, as this was the first study to focus on the objective response of patients receiving miriplatin for the first time. Notably, the present study is the first study to investigate the viscosity of miriplatin/lipiodol suspension. Further studies of larger populations including individuals of other ethnicities are necessary.

In this study, warmed miriplatin was associated with objective response after TACE. The main issue associated with miriplatin administration is its high viscosity, which prevents the miriplatin/lipiodol suspension from flowing into the peripheral artery and leads to inhomogeneous distribution of miriplatin/lipiodol suspension in HCC tumors. This is the primary reason that TACE with miriplatin is associated with reduced efficacy compared to TACE with other agents.²⁸ Basic research has provided evidence that as the temperature of miriplatin/lipiodol suspension rises, its viscosity decreases; for example, the viscosity of miriplatin/lipiodol suspension at 40°C is 0.51-times that at 25°C. The chemical behavior of miriplatin does not change until its temperature reaches 70°C. Further studies should be performed to investigate the viscosity and antitumor efficacy of condensed and warmed miriplatin conditions, as well as the associated wash-out periods. In addition, although no significant differences in adverse effects between groups were noted, further follow up regarding vascular complications of the hepatic artery is required.

Previous studies reported the relationship between tumor multiplicity and efficacy of TACE.²⁰ TACE can be performed selectively, and the dose of drug per tumor is higher in patients with solitary tumors than in those with multiple tumors. In the present study, solitary tumors and warmed miriplatin were associated with objective response. These results are not inconsistent with previous studies. Interestingly, in the present patients, the impact of warmed miriplatin and solitary tumor was more significant than that of age, liver func-

tion, tumor size, tumor stage, tumor markers, injection artery and history of TACE. One possible explanation for this finding is that the study population included patients who received TACE with miriplatin for the first time. Previous studies reported that complete tumor necrosis after TACE offered favorable long-term survival outcomes in HCC patients.^{5,29} In the current study, warmed miriplatin administration was associated with objective response, suggesting that warmed miriplatin administration potentially results in a favorable prognosis for HCC.

The present study has certain limitations. This was a retrospective study and the patients were not randomized with respect to treatment with warmed versus room temperature miriplatin. A prospective study is needed to assess the safety and efficacy of warmed miriplatin administration. The other limitation is the small number of cases in the warmed miriplatin group. A study with a larger number of patients is required to confirm the present results. Furthermore, evaluation of the efficacy of warmed miriplatin compared with epirubicin or cisplatin in HCC is also required.

In conclusion, the present study identified warmed miriplatin and solitary tumors as significant and independent predictors of objective response after TACE using miriplatin. The results emphasize the importance of the condition under which miriplatin is administered, and we recommend that warmed miriplatin should be the standard method of administration for patients with unresectable HCC undergoing TACE.

ACKNOWLEDGMENTS

THIS STUDY WAS supported in part by a Grant-in-Aid from the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan.

REFERENCES

- 1 Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74–108.
- 2 Umemura T, Ichijo T, Yoshizawa K, Tanaka E, Kiyosawa K. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in Japan. *J Gastroenterol* 2009; 44 (Suppl): 102–7.
- 3 Yamada R, Sato M, Kawabata M, Nakatsuka H, Nakamura K, Takashima S. Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. *Radiology* 1983; 148: 397–401.
- 4 Lin DY, Liaw YF, Lee TY, Lai CM. Hepatic arterial embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1988; 94: 453–6.

- 5 Ikeda K, Kumada H, Saitoh S, Arase Y, Chayama K. Effect of repeated transcatheter arterial embolization on the survival time in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1991; 68: 2150–4.
- 6 Llovet JM, Real MI, Montana X *et al.*; Barcelona Liver Cancer Group. Arterial embolisation or chemoembolization versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1734–9.
- 7 Lo CM, Ngan H, Tso WK *et al.* Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35: 1164–71.
- 8 Camma C, Schepis F, Orlando A *et al.* Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology* 2002; 224: 47–54.
- 9 Ikeda M, Maeda S, Shibata J *et al.* Transcatheter arterial chemotherapy with and without embolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2004; 66: 24–31.
- 10 Takayasu K, Arii S, Ikai I *et al.*; Liver Cancer Study Group of Japan. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology* 2006; 131: 461–9.
- 11 Arii S, Sata M, Sakamoto M *et al.* Management of hepatocellular carcinoma: report of consensus meeting in the 45th annual meeting of the Japan Society of Hepatology (2009). *Hepatol Res* 2010; 40: 667–85.
- 12 Bruix J, Sala M, Llovet JM. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127 (5 Suppl 1): S179–S188.
- 13 Maeda M, Uchida NA, Sasaki T. Liposoluble platinum (II) complexes with antitumor activity. *Jpn J Cancer Res* 1986; 77: 523–5.
- 14 Kishimoto S, Ohtani A, Fukuda H, Fukushima S, Takeuchi Y. Relation between intracellular accumulation and cytotoxic activity of cis-[[[(1R,2R)-1, 2-cyclohexanediamine- N, N']bis(myristato)]platinum(II) suspended in Lipiodol. *Biol Pharm Bull* 2003; 26: 683–6.
- 15 Hanada M, Baba A, Tsutsumishita Y, Noguchi T, Yamaoka T. Intra-hepatic arterial administration with miriplatin suspended in an oily lymphographic agent inhibits the growth of human hepatoma cells orthotopically implanted in nude rats. *Cancer Sci* 2009; 100: 189–94.
- 16 Hanada M, Baba A, Tsutsumishita Y *et al.* Intra-hepatic arterial administration with miriplatin suspended in an oily lymphographic agent inhibits the growth of tumors implanted in rat livers by inducing platinum-DNA adducts to form and massive apoptosis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 64: 473–83.
- 17 Fujiyama S, Shibata J, Maeda S *et al.* Phase I clinical study of a novel lipophilic platinum complex (SM-11355) in patients with hepatocellular carcinoma refractory to cisplatin/lipiodol. *Br J Cancer* 2003; 89: 1614–19.
- 18 Okusaka T, Okada S, Nakanishi T, Fujiyama S, Kubo Y. Phase II trial of intra-arterial chemotherapy using a novel lipophilic platinum derivative (SM-11355) in patients with hepatocellular carcinoma. *Invest New Drugs* 2004; 22: 169–76.
- 19 Imai N, Ikeda K, Kawamura Y *et al.* Transcatheter arterial chemotherapy using miriplatin-lipiodol suspension with or without embolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2012; 42: 175–82.
- 20 Imai N, Ikeda K, Seko Y *et al.* Previous chemoembolization response after transcatheter arterial chemoembolization (TACE) can predict the anti-tumor effect of subsequent TACE with miriplatin in patients with recurrent hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2011; 80: 188–94.
- 21 Imai Y, Chikayama T, Nakazawa M *et al.* Usefulness of miriplatin as an anticancer agent for transcatheter arterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2011 [Epub ahead of print].
- 22 Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010; 30: 52–60.
- 23 Marelli L, Stigliano R, Triantos C *et al.* Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007; 30: 6–25.
- 24 Kamada K, Nakanishi T, Kitamoto M *et al.* Long-term prognosis of patients undergoing transcatheter arterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: comparison of cisplatin lipiodol suspension and doxorubicin hydrochloride emulsion. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12: 847–54.
- 25 Kawamura Y, Ikeda K, Hirakawa M *et al.* Efficacy of platinum analogue for advanced hepatocellular carcinoma unresponsive to transcatheter arterial chemoembolization with epirubicin. *Hepatol Res* 2009; 39: 346–54.
- 26 Imai N, Ikeda K, Seko Y *et al.* Transcatheter arterial chemotherapy with miriplatin for patients with hepatocellular carcinoma and chronic renal failure. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi* 2011; 108: 1872–8.
- 27 Kishimoto S, Miyazawa K, Terakawa Y *et al.* Cytotoxicity of cis-[[[(1R,2R)-1,2-cyclohexanediamine-N,N']bis(myristato)]-platinum (II) suspended in Lipiodol in a newly established cisplatin-resistant rat hepatoma cell line. *Jpn J Cancer Res* 2000; 91: 1326–32.
- 28 Miyayama S, Yamashiro M, Shibata Y *et al.* Comparison of local control effects of superselective transcatheter arterial chemoembolization using epirubicin plus mitomycin C and miriplatin for hepatocellular carcinoma. *Jpn J Radiol* 2012; 30: 263–70.
- 29 Shim JH, Kim KM, Lee YJ *et al.* Complete necrosis after transarterial chemoembolization could predict prolonged survival in patients with recurrent intrahepatic hepatocellular carcinoma after curative resection. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 869–77.

<特別寄稿>

C型肝炎治療ガイドライン (第1版)

日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会

索引用語: C型肝炎 ガイドライン テラプレビル インターフェロン
リバビリン

日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会

朝比奈靖浩¹⁾, 泉 並木²⁾, 桶谷 眞³⁾, 熊田 博光⁴⁾,
小池 和彦⁵⁾, 鈴木 文孝⁴⁾, 滝川 一⁶⁾*, 田中 篤⁶⁾*,
坪内 博仁³⁾, 林 紀夫⁷⁾, 平松 直樹⁸⁾, 四柳 宏⁹⁾ (五十音順)

- 1) 東京医科歯科大学消化器内科・大学院分子肝炎制御学
- 2) 武蔵野赤十字病院消化器科
- 3) 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科消化器疾患・生活習慣病学
- 4) 虎の門病院 肝臓センター
- 5) 東京大学大学院医学系研究科消化器内科学 (特別委員)
- 6) 帝京大学医学部内科
- 7) 関西労災病院
- 8) 大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学
- 9) 東京大学大学院医学系研究科生体防御感染症学

*Corresponding author: a-tanaka@med.teikyo-u.ac.jp

*肝炎診療ガイドライン作成委員会委員長

付記: 本委員会では, 会員の皆様が現在最も必要としているC型肝炎治療に関するガイドラインをまず早急に作成しようと考え, この度, 「C型肝炎治療ガイドライン(第1版)」を取りまとめました. 本ガイドラインが, 全国の診療の場において活用されることを望みます. この領域はデータの集積とともに急速に変化する領域ですので, エビデンスレベルもこれにしたがって変化することから, 示さないこととしました. 今後, エビデンスの集積に伴い, 適宜改定を行っていく予定です. 委員長 滝川 一

C型肝炎治療ガイドライン（第1版）目次

第1章 概 要	357
第2章 IFN 治療	
1 治療薬—インターフェロン	358
2 治療薬—リバビリン	363
3 治療薬—テラプレビル	364
4 初回治療—ゲノタイプ1型・高ウイルス量	368
5 初回治療—ゲノタイプ1型・高ウイルス量以外	373
6 再治療	374
7 肝硬変の治療	376
8 ALT 正常例への対応	379
第3章 肝庇護療法	379
第4章 瀉血療法	380
文 献	381
資料1 治療フローチャート	390
資料2 治療中止基準	392
資料3 ウイルス学的反応の定義	393
資料4 HCV についての外注検査	394

第1章 概要

C型肝炎ウイルス（Hepatitis C virus；HCV）は、1989年、米国のChooらによって発見され¹⁾、従来、非A非B型肝炎と診断されていた患者の9割以上、アルコール性肝障害と診断されていた症例の半数以上がHCVによる肝障害であることが明らかとなった。現在、HCVキャリアは全世界で1億7000万人、本邦で150万～200万人と推定されている。HCV感染が一旦成立すると、健康成人への感染であっても、急性の経過で治癒するものは約30%であり、感染例の約70%でHCV感染が持続し、慢性肝炎へと移行する。慢性化した場合、ウイルスの自然排除は稀であり（年率0.2%）、HCV感染による炎症の持続により肝線維化が惹起され、肝硬変や肝細胞癌へと進展する²⁾。インターフェロン（interferon；IFN）による治療は、1986年、Hoofnagleらが、非A非B型肝炎に対してヒト組み換えIFN α を投与し、トランスアミナーゼの正常化を確認したことに始まり³⁾、欧米で1991年、本邦では1992年から、C型肝炎に対するIFN治療の一般臨床での使用が開始された。その後、PCR法という画期的なウイルス検出法の開発により、IFN治療によってHCV RNAの排除に成功した症例では、肝炎が鎮静化することが示され⁴⁾、さらにこうした症例では、肝病変進展や肝発癌が抑制されることも明らかにされた^{5)~8)}。

C型肝炎治療の目標は、HCV持続感染によって惹起される慢性肝疾患の長期予後の改善、即ち、肝発癌ならびに肝疾患関連死を抑止することにある。ペグインターフェロン（pegylated interferon；Peg-IFN）とリバビリンの併用が標準的な抗ウイルス療法となって著効（sustained virological response；SVR）率は向上したが、難治性であるHCVゲノタイプ1型・高ウイルス量症例では同療法においてもSVR率が40～50%であり、約半数の症例ではHCVが排除できない。近年、治療効果の向上あるいは副作用軽減を目指して多くの新規抗ウイルス薬が開発され、2011年11月には、第1世代プロテアーゼ阻害剤であるテラプレビルがゲノタイプ1型高ウイルス量例に対して一般臨床で使用可能となった。テラプレビル+Peg-IFN α -2b+リバビリン3剤併用療法により、初回治療のSVR率は約70%と向上し、抗ウイルス効果は増強したが、高度な貧血の進行、重篤な皮膚病変の出現など副作用も増加した^{9)~13)}。一方で、現在、わが国において第2世代プロテアーゼ阻害剤（TMC435¹⁴⁾、MK7009¹⁵⁾、BI-201335）とPeg-IFN+リバビリンとの3剤併用療法、ならびにIFN freeであるプロテアーゼ阻害剤/NS5A阻害剤の内服剤による抗ウイルス療法¹⁶⁾などの臨床試験が進んでいる。こうした次世代DAAs（direct anti-viral agents）は、副作用が非常に少なく、また初回治療のSVR率80%以上と更なる抗ウイルス効果の向上が報告されており、今後期待がもたれる。

C型肝炎の治療方針は、以上の現況を踏まえ、個々の症例における現時点での抗ウイルス療法の適応を十分に考慮した上で決定する必要がある。

1 C型肝炎に対する抗ウイルス療法の治療対象

一般に、HCV持続感染者の肝病変は、ALT上昇を伴って緩徐に進み、線維化の進展とともに発癌リスクも高率になる⁹⁾。逆に、肝に炎症や線維化のない正常肝からの発癌はほとんど認めない。したがって、肝の炎症を反映するALT値が上昇している症例（ALT 30 IU/L超）、あるいは、肝の線維化の程度を反映する血小板数が低下している症例（血小板数15万/ μ l未満）は、原則として全例C型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法の治療対象となる。ALT 30 IU/L以内かつ血小板数15万/ μ l以上の症例については、肝発癌リスクが低いことを考慮に入れて抗ウイルス療法の適応を決める必要がある（p379「ALT正常例への対応」参照）。

また、早期のウイルス排除が必要とされるのは、高発癌リスク群である。C型肝炎では、“高齢”、“線維化進展例”、“男性”の3因子が肝発癌に対する独立した危険因子であることが明らかになっている^{9)~7)}。したがって、これらの因子を多くもつ症例では、発癌リスクが特に高く、早期に抗ウイルス療法の導入が考慮されるべきである。

2 C型肝炎に対する基本的治療方針

本ガイドラインではC型肝炎における発癌リスクを考慮して、C型慢性肝炎患者を高齢者・非高齢者、および線維化進展例・軽度例に分けて治療方針を策定した（p390「資料1 治療フローチャート」参照）。C型肝炎における肝発癌解析において、高齢者の定義は、55歳、60歳あるいは65歳以上など一定ではないが、一般に、高齢者の中でも年齢が上昇するにつれて発癌リスクは高い。本ガイドラインでは、テラプレビルの国内臨床試験が65歳以下を

対象としていること¹⁴⁾、および 65 歳を超えると肝発癌率が上昇すること¹⁷⁾などに基づいて、“66 歳以上”を高齢者と定義した。また、線維化進展例は“肝線維化 F2 以上または血小板数 15 万/ μ l 未満”とするが、このなかでも“肝線維化 F3 以上または血小板数 12 万/ μ l 未満”では特に発癌リスクが高いことに留意する必要がある。

高発癌リスク群（高齢かつ線維化進展例）では、治療への認容性が許せば、可及的速やかに抗ウイルス療法を導入すべきであり、中発癌リスク群（高齢または線維化進展例）においても、早期の抗ウイルス療法の導入が望ましい。ただし、特に発癌リスクの高い高齢者や線維化進展例では治療効果不良例があり、抗ウイルス療法を導入した場合には、副作用や耐性変異ウイルスの出現を防ぐため、治療中止基準を考慮しながら治療を行う必要がある。一方、低発癌リスク群である非高齢かつ非線維化進展例では、速やかな抗ウイルス療法の導入は必ずしも必要でなく、次世代 DAAs への待機が可能な症例もあることから、治療効果、副作用、ならびに肝発癌リスクを考慮に入れて現時点での抗ウイルス療法の適応を決める。

また、いずれの群においても、ウイルス排除を目的とした抗ウイルス療法が現時点で困難であり、ALT が異常値 (30 IU/L 超) の場合は、Peg-IFN (IFN) 少量長期投与 (p358「治療薬—インターフェロン」参照)、あるいは肝庇護剤 (SNMC, UDCA) (p379「肝庇護療法」参照) の投与を行う。こうした治療で十分な効果が得られず、鉄過剰が疑われる場合には、瀉血療法の併用あるいは同療法への変更を考慮する (p380「瀉血療法」参照)。これらの治療によって、ALT を 30 IU/L 以下に保つことを目標とし、できるだけ低値になるようにコントロールする。特に、発癌リスクの高い群では、厳密な ALT コントロールが必要である。なお、Peg-IFN (IFN) 少量投与は、6 か月以内に ALT 値改善 (40 IU/L 以下) あるいは AFP 値改善 (10 ng/ml 以下) を認めない場合は、中止する (p392「資料 2 治療中止基準」参照)¹⁸⁾¹⁹⁾。

【Recommendation】

- 1) ALT 値上昇例 (ALT 30 IU/L 超)、あるいは血小板数低下例 (血小板数 15 万/ μ l 未満) の C 型慢性肝炎患者は、原則として全例抗ウイルス療法の治療対象である。
- 2) ALT 30 IU/L 以内、かつ血小板数 15 万/ μ l 以上の症例については、肝発癌リスクが低いことを考慮に入れて抗ウイルス療法の適応を決める。
- 3) 高発癌リスク群 (高齢かつ線維化進展例) では、治療への認容性を考慮しつつ、可及的速やかに抗ウイルス療法を導入すべきである。
- 4) 高齢者や線維化進展例に抗ウイルス療法を導入する場合には、副作用や耐性変異ウイルスの出現を防ぐため、治療効果不良例を早期に見極める治療中止基準を考慮しながら治療を行う必要がある。
- 5) 低発癌リスク群 (非高齢かつ非線維化進展例) では、治療効果、副作用、ならびに肝発癌リスクを考慮に入れて現時点での抗ウイルス療法の適応を決める。
- 6) ウイルス排除ができない場合、肝病変進展予防あるいは肝発癌予防を目指して、Peg-IFN (IFN) 少量長期投与あるいは肝庇護剤 (SNMC, UDCA) の投与を行う。これらの治療で十分な効果が得られず、鉄過剰が疑われる場合には、瀉血療法の併用あるいは同療法への変更を考慮する。
- 7) 治療中止基準：Peg-IFN (IFN) 少量投与は、6 か月以内に ALT 値改善 (40 IU/L 以下) あるいは AFP 値改善 (10 ng/ml 以下) を認めない場合は、中止する。

第 2 章 IFN 治療

1 治療薬—インターフェロン (interferon ; IFN)

C 型慢性肝炎治療に認可されている IFN には α 型と β 型がある。 α 型にはポリエチレングリコール (polyethylene glycol ; PEG) が IFN に結合しているか否かにより、非 PEG 化製剤と PEG 化製剤がある。前者には天然型 IFN と遺伝子組み換えの IFN α -2b があり、後者には Peg-IFN α -2a と Peg-IFN α -2b がある。 β 型は天然型 IFN β で非 PEG 化製剤である。

(1) IFN α

PEG 化していない通常型の IFN は不安定で血中半減期は 3~8 時間と短く、24 時間後には検出感度以下となる²⁰したがって、C 型慢性肝炎治療においては少なくとも週 3 回の投与を必要とする。また、非 PEG 化 IFN は I

血中濃度の上昇・下降を繰り返すため発熱・悪寒・頭痛などの副作用をきたしやすい。これらの点において、非PEG化IFNのうち天然型IFN α は自己注射が認可されており、2週毎の通院で良いのみならず、夜間就寝前に自己注射することで血中濃度をコルチゾールの体内変動に適応させることが可能となるため、発熱などの副作用軽減が期待できる^{21)~23)}。

(2) PEG化IFN α

PEGは水溶性の中性分子でそれ自体に毒性はなく、エチレンオキシド・サブユニットの数で分子量が規定される。IFNをPEG化する目的は、体内での薬物動態を変化させること、宿主の免疫系による認識・排除からIFNを守ることの2点である。Peg-IFNには、IFN α -2aに40kDの分岐鎖PEGを共有結合させたPeg-IFN α -2aと、IFN α -2bに12kDの一本鎖PEGをウレタン結合させたPeg-IFN α -2bがあり、それぞれの最大血中濃度(Cmax)は投与後72~96時間および15~44時間で、単回投与によりそれぞれ約168時間および80時間にわたり治療域の血中濃度が維持される²⁴⁾。このようにIFNに結合するPEGの分子量が大きくなると薬物の体内貯留時間が延長するが、それに反比例して薬効が低下し、Peg-IFN α -2aのIFN活性は非PEG化IFN α -2aの7%であるのに比し、Peg-IFN α -2bでは非PEG化IFN α -2bの28%と後者の方が高い。したがって、実際の抗ウイルス効果は、体内貯留時間とIFN活性のバランスおよび患者の体格や体重などにより複雑に規定される。Peg-IFN α -2aは単独投与およびリバビリンとの併用が健康保険適用となっており、Peg-IFN α -2bはリバビリンとの併用のみが適用となっている。

これら2種類のPEG化IFN α はそれぞれ標準投与量が異なる。Peg-IFN α -2aは標準投与量が180 μ g/週に固定されているが、Peg-IFN α -2bは体重により投与量が異なり、1.5 μ g/kg/週が標準投与量である。

(3) IFN β

IFN β は天然型で、非PEG化製剤が使用可能であり、単独投与またはリバビリンとの併用が保険適用となっている。静注または点滴静注で投与され週3回以上の投与を行う。IFN β はIFN α と共通のI型IFN受容体に結合し抗ウイルス効果はIFN α と同等であるが、副作用のプロフィールがIFN α とは異なる。すなわち、天然型IFN β +リバビリン併用療法を行ったHCVゲノタイプ1b型40例を解析した後ろ向き研究では、Peg-IFN α +リバビリン併用療法に比し副作用中止が低く、血小板数の低下が軽微であった²⁵⁾。また、IFN α による治療をうつ症状のため中止した既往のある症例においても、天然型IFN β +リバビリン併用療法はうつなどの副作用に対する認容性が高いことが示された^{26)~28)}。したがって、うつなどでIFN α が投与できない症例では、天然型IFN β を用いたIFN治療が推奨される。

また、Peg-IFN α +リバビリン療法無効例の15%にIFN α に対する中和抗体が検出されたとの報告がある²⁹⁾。IFN α 中和抗体はIFN β の抗ウイルス活性を阻害しないため、この中和抗体が原因となりPeg-IFN α +リバビリン療法が無効となる症例では、天然型IFN β への切り替えが考慮される。

また天然型IFN β は1日2分割投与で用いられることがあり、HCV動態からみた抗ウイルス効果は1日1回投与に比し強力である³⁰⁾。Peg-IFN α +リバビリン療法の導入療法としてIFN β 2分割投与が試みられている³¹⁾。

(4) IFNの抗ウイルス作用^{32)~34)}

IFNは標的細胞膜上のI型IFN受容体に結合することにより作用する。I型IFN受容体はIFN α , β に共通であり、IFN α または β が受容体に結合することによりチロシン型蛋白リン酸化酵素であるJAK1が活性化され、IFN受容体の細胞内ドメインのチロシン残基のリン酸化を引き起こす結果、STAT1のリン酸化および2量体形成が起り、これが核内へと情報を伝達する。核内に情報が伝達されると、IFN誘導遺伝子(IFN stimulated genes; ISGs)が誘導・増強される。ISGは多種多様であり、種々の抗ウイルス遺伝子、免疫調節遺伝子が含まれ、これらの遺伝子が誘導され蛋白が発現することにより、抗ウイルス効果が発揮されると考えられている。

(5) 副作用

IFN治療に関連した副作用はほぼ全ての患者に認められる。中でも全身倦怠感・発熱・頭痛・関節痛などのインフルエンザ様症状は最もよく認められる副作用で、60%~95%の患者に認められる。インフルエンザ様症状に対しては、消炎解熱鎮痛剤の投与により多くはコントロール可能である。血液検査所見では白血球減少がみられ、1000/ mm^3 未満に低下する症例が約60%に認められる。しかし、好中球減少に関わる重篤な感染症は少ないと考えられている³⁵⁾。白血球・好中球と血小板の減少は投与開始4週目までに進行し、その後定常状態になることが多い。抑

うつ・不眠などの精神症状も5%~10%に認められ、うつの既往や治療前精神症状がある症例で起こりやすい³⁶⁾。精神症状は、うつ特異的の症状とうつに関連した自律神経症状に分けられ^{37)~39)}、前者に対しては選択的セロトニン再取り込み阻害薬が効果的である。また、IFNは慢性甲状腺炎などの自己免疫性疾患を惹起または増悪させる可能性があり、自己免疫性疾患合併例ではIFN投与に際し嚴重な注意が必要である。間質性肺炎も副作用として報告され、重篤となり生命の危険が生じることがある。治療開始2か月以降や治療後期に起こることが多い。乾性咳や呼吸困難などの呼吸器症状が出現した際には、速やかに胸部CTを行うなど迅速かつ適切な対応が必要である。間質性肺炎の診断に血中KL-6の測定も有用である。その他、心筋症、眼底出血などが副作用として挙げられる。

PEG化IFNの副作用プロフィールは非PEG化製剤と若干異なる。わが国におけるPeg-IFN α -2a単独投与の臨床試験において、非PEG化IFN α -2aよりも発生頻度が高かった副作用は、注射部位の発赤などの皮膚症状と、白血球や血小板などの血球系の減少であった。一方、発熱・関節痛などのインフルエンザ様症状や倦怠感・食欲低下などの軽~中等度の副作用は通常型IFN α -2aより軽度であった⁴⁰⁾。

【Recommendation】

- 1) IFNの副作用には、インフルエンザ様症状、血球減少、精神症状、自己免疫現象、間質性肺炎、心筋症、眼底出血が挙げられる。
- 2) IFNのPEG化によりIFN血中濃度が安定するため、発熱・関節痛などのインフルエンザ様症状は軽減する。
- 3) 天然型IFN α を自己注射により夜間投与することでインフルエンザ様症状が軽減する。
- 4) うつ症状などIFN α 不耐応の症例ではIFN β の投与を考慮する。
- (6) Peg-IFN α -2aとPeg-IFN α -2bの違いはあるか~治療効果・副作用~

現在わが国では、PEG-IFN+リバビリン併用療法に対してPeg-IFN α -2aとPeg-IFN α -2bの2種類のPEG化製剤が使用可能である。これら2剤の有効性を比較した海外における代表的な研究としてはMcHutchisonらによる報告が挙げられる⁴¹⁾。この研究では118施設におけるゲノタイプ1型のIFN未治療例3070例を対象としRCTにより比較したところ、SVR率はPeg-IFN α -2a 180 μ g群で40.9%、Peg-IFN α -2b 1.5 μ g/kg群で39.8%と差はなく、認容性についても両製剤間に有意差を認めなかった。一方、イタリアより単施設におけるゲノタイプ1~4型のIFN未治療例441例あるいは320例を対象としたRCTが2報報告されており、これらの結果では有害事象の発現頻度に有意差はなかったが、SVR率はPeg-IFN α -2a群の方がPeg-IFN α -2b群に比し有意に高かった⁴²⁾⁴³⁾。最近両剤の有効性安全性について、12報のRCTを検討したsystematic reviewが報告されており⁴⁴⁾、治療中止に至る有害事象では両剤に差を認めなかったが、8報のRCTを基にしたoverallのSVR率は、Peg-IFN α -2a群が47%、Peg-IFN α -2b群41%であり、Peg-IFN α -2a群では有意に高いことが示された(リスク比1.11, 95%信頼区間1.04-1.19, $p=0.004$)。しかしながら、検討対象としたそれぞれのRCTにはHCVゲノタイプ・人種・PEG-IFN α -2b投与量などのheterogeneityがみられること、さらに症例数や脱落症例などの面でRCTとして必ずしも良質ではないなどの問題が指されており、また有害事象に関わるデータも限定的であることから、どちらの製剤を推奨するかの結論には至らない。わが国においても、両剤を比較したRCTが施行されているが未だ最終的な報告はなされていない。

従って、現時点でPeg-IFN α -2aとPeg-IFN α -2bとは有効性・副作用の観点からほぼ同等と考えられ、実臨床においてはどちらかの製剤を推奨するという明確なエビデンスはない。治療効果のさらなる向上のためには、個々の例におけるリバビリンなどの薬剤投与量や治療期間の最適化、またそれぞれの症例における治療効果規定因子を慮した治療計画の策定および副作用のコントロールがより重要であると考えられる。

(7) IFN単独療法の肝細胞癌抑止効果

IFN治療による肝細胞癌抑止効果については、わが国からの報告が多い。Ikedaらは初回IFN単独療法を施行したC型慢性肝炎症例において、治療効果別にみた累積肝細胞癌発症率を後ろ向きに検討し、10年累積発症率は無治療群($n=452$)が12.0%、非SVRかつALT異常のIFN無効群($n=1,076$)が15.0%であったのに対し、S群($n=676$)では1.5%と有意に低率であり、また非SVRでもALTが正常化したいわゆる不完全著効群($n=2$)でも10年累積発症率は2.0%と発癌抑止効果が認められたと報告した⁶⁾。同様の報告はImaiら⁴⁵⁾やKasaharaら⁴⁶⁾も報告され、IFN投与によるALT正常化群で発癌抑止効果が認められた。また、Yoshidaらは2,890例の大規模後ろ向き研究により、IFN投与およびそれによるSVRが発癌抑止因子となることを報告し、ALTが正常の2年

下に改善することでも発癌抑制効果があることを示した⁴⁸⁾。また、IFN 著効例の肝線維化進展率は平均 $-0.28/\text{年}$ と計算され、ウイルス駆除により肝線維化が改善することを示し、非著効例でも $-0.02/\text{年}$ と線維化の進展抑制が認められることを報告した。また、Okanoue らは線維化進展度別の発癌抑制効果を示し、IFN による線維化改善効果を報告している⁴⁶⁾。さらに、Nishiguchi らはC型肝炎患者における前向き検討を行い、IFN の投与によるHCV 駆除またはALT 値の持続的正常化により肝癌発生および肝不全発症のリスクを有意に軽減できることを示した⁴⁷⁾。

一方海外では、Di Bisceglie らがHepatitis C Antiviral Long-term Treatment against Cirrhosis Trial (HALT-C 試験)を行い、Peg-IFN α + リバビリン併用療法の非著効例におけるPeg-IFN α 少量維持療法の発癌を含む肝疾患関連イベントの抑制効果を、前向きに無作為比較検討した⁴⁹⁾。すなわち、先行するPeg-IFN α + リバビリン併用療法でウイルス学的著効が得られなかったC型慢性肝炎線維化進展例および肝硬変例1050例からなるコホートを対象として、これらをPeg-IFN α -2a 90 μg を3.5年間投与する群と無治療対照群とに無作為割付し、観察期間中における死亡、肝発癌、肝不全の発症、組織学的線維化の悪化をエンドポイントとして比較検討した。その結果、経過観察3.8年の時点でいずれかのエンドポイントに至った症例は計157例で、Peg-IFN α 少量維持療法群34.1%・無治療群33.8%であり、両群間に有意差を認めなかった(HR 1.01, 95% 信頼区間: 0.81-1.27)⁴⁹⁾。さらに本コホートにおける発癌リスクも検討されており、中央値4.6年(最長6.7年)の観察期間中、48例(4.8%)に肝発癌を認めたが、Peg-IFN α 少量維持療法群における累積5年肝発癌率は5.4%で、無治療群5.0%との間に有意差はなかった($p=0.78$)⁴⁹⁾。したがってこの段階では、Peg-IFN α + リバビリン併用療法の非著効例におけるPeg-IFN α 少量維持療法には、肝疾患関連イベント全体および肝発癌の抑制効果はないと結論された。同様の結果は、Peg-IFN α -2b を用いた検討でも確認されている⁵⁰⁾。

しかし、最近 HALT-C 試験の追跡結果の報告が Lok らによりなされた⁵¹⁾。観察期間を前回の解析よりさらに中央値で6.1年(最大8.7年)まで延長したところ、全体で88例(8.4%)の肝発癌を認めた。肝硬変・非肝硬変全体で見ると累積7年発癌率はPeg-IFN α 治療群・無治療群それぞれ7.2%と9.6%で有意差を認めず(HR 0.77, 95% 信頼区間: 0.51-1.18, $p=0.24$)、発癌抑制効果は明らかではなかった。しかし肝硬変患者のみに限って解析すると、累積7年肝発癌率はPeg-IFN α 治療群で7.8%であったのに対して無治療群では24.2%であり、Peg-IFN α の少量維持療法群において有意に発癌リスクが低下した(HR 0.45, 95% 信頼区間: 0.24-0.83, $p=0.01$)。もっともこの効果は非肝硬変患者では有意ではなく、累積7年肝発癌率はPeg-IFN α 治療群で8.3%、無治療群では6.8%とPeg-IFN α 治療群でむしろ高い傾向を認めた(HR 1.44, 95% 信頼区間: 0.77-2.69, $p=0.26$)⁵¹⁾。

この HALT-C 試験の結果を受けて、わが国においても Peg-IFN α -2a 単独療法の発癌抑制効果が多施設共同研究により検証された。すなわち、59例の Peg-IFN α -2a 単独投与群と年齢、性別、線維化の程度、血小板数および血清ビリルビン値をマッチさせた非 IFN 投与群 59例とを比較したところ、累積発癌率は Peg-IFN α -2a 単独投与群で有意に低値であり($p=0.0187$)、相対危険度は0.167であった⁴⁹⁾。Peg-IFN α -2a 単独投与群における発癌率の低下は線維化進展例(F3-4)で特に顕著であった($p=0.0036$, 相対危険度0.0847)。さらに、HCV RNA が陰性化しなくとも、投与24週目のALT 40 IU/l 未満、AFP 10 ng/ml 未満のいずれかが達成できた症例において発癌率が有意に低値であった⁴⁹⁾。Peg-IFN α -2a 単独投与によるALT およびAFP 低下効果は、わが国から報告がなされている⁵²⁾⁵³⁾。

HALT-C 試験の結果は、観察期間を延長することにより肝硬変に限れば海外においても IFN 少量維持療法の発癌抑制効果が証明されたと理解できるが、非肝硬変症例を含めた全症例では明らかではなく、また Peg-IFN 少量維持療法の肝発癌抑制効果は4年以上経過しないと現れないことを示唆している。一方わが国では、先に述べたように IFN 治療によって SVR が得られなくとも ALT 値の持続正常化によって肝癌発生が有意に低下することが確認されており、Peg-IFN α -2a 単独療法の多施設共同研究では非肝硬変症例を含めても、またより短期の観察期間でも発癌抑制効果は有意であった。このように HALT-C 試験の結果とわが国における知見は解離しているが、その理由として、従来から、前者における対象の平均年齢が52歳とわが国におけるC型慢性肝炎患者の平均年齢より若年であり、全体の発癌率も低率であることが指摘されてきた。C型慢性肝炎においては肝線維化が同程度であっても高齢者の方が若年者に比し明らかに発癌リスクが高い一方、肝硬変では発癌リスクに年齢による有意な差がないことがわが国の Asahina らにより報告されており⁴⁷⁾、わが国と米国におけるC型肝炎患者の年齢と発癌リスクの差が HALT-C 試験における非肝硬変例の結果に影響している可能性は否定できない。さらに、HALT-C 試験のコホートからは相

当数の死亡または肝移植イベントが発生しており⁵⁴⁾、その頻度が非肝硬変群において Peg-IFN 少量維持療法の有無によって有意に異なることも明らかとなっている。これら死亡または肝移植イベントは発癌のリスク解析においてバイアスを生む原因となる。以上より、HALT-C 試験の結果の解釈には一定の注意が必要である。

(8) 高齢者における IFN 単独療法の発癌抑止効果

上述のように、わが国の C 型肝炎患者の年齢は欧米に比して高齢であり、高齢者では他の発癌リスクを補正しても発癌リスクが高い¹⁷⁾。また高齢者でも SVR によって肝発癌は有意に抑制されるものの、非高齢者に比べて SVR が得られない症例や副作用による中止例が多い¹⁷⁾。このような治療効果や副作用の観点から、わが国では高齢者に対し、ウイルス駆除目的ではなく肝炎の沈静化による肝発癌抑止をめざした IFN 単独長期療法が広く行われている。

高齢者における IFN の発癌抑止効果について、Arase らは 60 歳以上の C 型慢性肝炎または肝硬変患者 120 例に対して天然型 IFN α 3MU 週 3 回投与を平均 2.47 年施行し、年齢と性別をマッチさせた 240 例の非 IFN 投与群と比較した。その結果 10 年発癌率は IFN 治療群 17.3%、非 IFN 治療群 32.8% で、発癌の相対危険度は 0.3 であったとしている¹⁸⁾。とくに、IFN 治療群では有意に AFP が低下し、AFP が 10 ng/ml 未満の症例では発癌が少なかった。また、Nomura らも 60 歳以上の HCV ゲノタイプ 1 型患者 44 例を対象とし、天然型 IFN 3MU 週 3 回投与を 3 年間行い、年齢、性別、肝組織所見をマッチさせた 44 例の非 IFN 治療例と比較した結果、累積発癌率は有意に IFN 治療群において低いことを報告している⁵⁵⁾。

【Recommendation】

- 1) IFN 治療により HCV が排除されると肝発癌リスクは低下する。
- 2) HCV が排除されなくても、天然型 IFN α 長期療法または Peg-IFN α -2a 単独長期療法により ALT または AFP が低下した症例では発癌リスクの低下が期待できる。

(9) IFN による肝細胞癌再発抑止効果

IFN は未だ発癌していない C 型慢性肝炎・肝硬変例に対して、発癌抑止を目的として投与されるだけでなく、既に肝細胞癌を発症した症例に対しても、肝癌の局所根治が得られた症例に対して再発抑止、生存率の改善をめざして投与される。Shiratori らはエタノール局注療法で根治した肝細胞癌症例を IFN48 週治療群と非治療群に無作為割付けし、その再発率と予後を検討した⁵⁶⁾。それによると 1 回目再発は両群間で差がなかったが、2 回目以降の肝癌再発は有意に IFN 治療群で低く生命予後も良好であったことを報告し、肝細胞癌根治後における IFN 療法の有用性を示した。また、Sakaguchi および Kudo らは局所根治が得られた肝細胞癌症例 127 例に対して IFN α -2b または Peg-IFN α -2a による少量長期療法を行い、性別・年齢・血小板数をマッチさせた非 IFN 投与例と比較した結果、初回を除いた 2 回目以降の再発率の有意な低下と生存率の改善を示し、生存に対するリスク比は 0.21 と報告した⁵⁷⁾⁵⁸⁾。また、肝動脈塞栓術やラジオ波焼灼術後にリバビリン併用 IFN 治療を行い、半数にウイルス駆除が得られ、再発抑制や生存率向上が認められたとの報告もある⁵⁹⁾。

【Recommendation】

肝細胞癌根治後の IFN 治療により肝細胞癌の再発抑制と生命予後の改善が期待できる。

(10) SVR が得られた後のフォローアップの必要性

SVR は IFN 治療終了後 24 週時点における HCV RNA の陰性化と定義される (p393「資料 3 ウイルス学的反応の定義」参照)。SVR 例における HCV RNA の陰性化は通常持続的であり、リバビリン併用療法による SVR 例の持続陰性化率は、平均 5.6 年(1 年～8.3 年)の経過観察において 99%～100% と報告されている⁶⁰⁾⁶¹⁾。一方、2000 年より以前に行われた検討では HCV RNA の持続陰性化率は 96%～98% と報告されやや低率であった^{62)～66)}。その要因として、これらの検討では IFN 単独療法が主体であったことや、当時は HCV RNA の検出感度が低く SVR 判定に偽陽性が存在したことが考えられる。

先に述べたように、SVR が達成されると HCV RNA の持続陰性化が得られ、C 型肝炎からの発癌リスクは有意に低下する^{6)～8)45)46)}。しかしその一方で、SVR 達成例においても経過観察中に肝癌を発症することが報告されている。SVR 後の肝発癌に関してはわが国からの報告が多く^{8)17)46)67)～71)}、平均観察期間 3.3 年～8.0 年における発癌率は 0.9%～4.2% と報告され、発癌リスクとしては、高齢、男性、線維化進展、飲酒、肝脂肪化、インスリン抵抗性などが挙げられている。SVR が得られてから発癌までの期間の多くは 10 年以内であるが、10 年以上経過した後に発癌した症

例の報告も散見される。従って、SVR 後における肝発癌のスクリーニング期間については、未だ一定の見解はないが、症例毎の発癌リスク要因に応じて、SVR 後5~10年間は肝癌のスクリーニングを行うべきと考えられる。

【Recommendation】

ウイルス学的著効後の発癌リスクとしては、高齢、男性、線維化進展、飲酒、肝脂肪化、インスリン抵抗性などが挙げられ、これらのリスク因子に応じて著効後も肝癌のスクリーニングを継続する必要がある。

2 治療薬—リバビリン (ribavirin)

リバビリンは、グアノシンと化学構造が類似したプリンヌクレオシドアナログで、RNA および DNA ウイルスに幅広い抗ウイルス活性を示す⁷²⁾。リバビリンの作用機序として、Th1 優位の免疫誘導作用、ウイルスの変異誘導、RNA ポリメラーゼの抑制、細胞内 GTP の枯渇作用などが推察されている⁷³⁾。C 型慢性肝炎に対するリバビリンの単独投与では、ALT 改善効果はあるものの、HCV RNA 量の低下や肝組織の改善効果は認められない^{74)~76)}。しかし、IFN α -2b とリバビリンの併用投与は、IFN α -2b 単独投与よりもウイルス排除効果および ALT 改善効果が優れている⁷⁷⁾。

リバビリンは主に PEG 化 IFN 製剤である Peg-IFN α -2a または Peg-IFN α -2b との併用で用いられる。Peg-IFN + リバビリン併用療法では Peg-IFN 単独療法と比べ、より高率に治療終了時の HCV RNA 陰性化が得られるが、最も重要な点はリバビリン併用により治療終了後の再燃率が著明に低下することである⁷⁸⁾⁷⁹⁾。現在、国内では Peg-IFN 製剤の他に、通常型 IFN である IFN α -2b、IFN β との併用が可能である。リバビリンの一日投与量は、投与開始前の Hb が 14 g/dl 以上の場合、体重 60 kg 以下では 600 mg、61~80 kg で 800 mg、80 kg 超では 1,000 mg である⁸⁰⁾⁸¹⁾。

(1) 治療成績

Peg-IFN とリバビリン併用療法の有効性は 2 つの国内第三相臨床試験で報告されている⁸²⁾⁸³⁾。国内臨床研究では、ゲノタイプ 1b 型・高ウイルス量 (>100 KIU/ml) 症例に対する Peg-IFN α -2b + リバビリン併用 48 週治療の SVR 率は 48% (121/254) であり、Peg-IFN α -2a + リバビリン併用 48 週治療の SVR 率は 59% (57/96) である⁸³⁾⁸⁴⁾。一方、ゲノタイプ 1b 型・高ウイルス量症例以外では、Peg-IFN α -2b + リバビリン併用 24 週投与により、89% (40/45) と高い SVR 率が得られている⁸⁵⁾。

(2) 副作用

リバビリンは 1 日 2 回、朝・夕食後に経口投与する。内服 1~2 時間で血中濃度は最大となり、連日投与では血中濃度が平衡化されるのに約 4~8 週を要する。リバビリンには蓄積性があり、肝臓内、赤血球内、筋肉内に長期間残存する。排泄は主に腎臓で行われるため、腎疾患や腎機能障害のある患者に対しては慎重に投与する必要がある。クレアチニン・クリアランスが 50 ml/min 以下の症例では禁忌である。また、透析ではリバビリンを除去できないことから、透析中の腎不全患者には原則禁忌となっている。

リバビリンの主な副作用は溶血性貧血であり、貧血を有する患者や心疾患（心筋梗塞、心不全、不整脈など）を有する患者では適応を慎重に検討する必要がある。Peg-IFN α -2b + リバビリン併用療法の国内臨床試験では、貧血による副作用のため、20% の症例でリバビリンの減量が、8~11% の症例で治療の中断が必要であった。投与開始前の Hb 濃度 14 g/dl 未満、好中球数 2,000/ μ l あるいは血小板数 12 万/ μ l 未満の患者、および女性では薬剤の減量を要する頻度が高くなる。特に、65 歳以上で Hb 13 g/dl 以下の症例では、80% で Peg-IFN ないしリバビリンの減量が必要であった。治療開始 2 週後に Hb が 2 g/dl 以上減少した症例では貧血による治療中止率が高いため、この時点でリバビリンを 200 mg 減量することが提唱されている⁸⁶⁾。投与中に Hb 低下がみられた場合のリバビリンの減量・中止基準（心疾患のない症例）は、Hb が 10 g/dl 未満で 200 mg（1,000 mg 投与例は 400 mg）減量、8.5 g/dl 未満で中止となっている⁸⁰⁾⁸¹⁾。なお、国内臨床試験の成績では、Peg-IFN とリバビリンの減量が不要であった場合の SVR 率は 62.5% であったのに対し、Peg-IFN あるいはリバビリンの減量・休薬を必要とした場合の SVR 率は 45.7~53.3%、薬剤の投与中止に至った場合の SVR 率は 19.2% と低下していた⁸³⁾。したがって、SVR を得るためには、Hb の低下を適切に管理しつつ、治療を最後まで中止せず完遂させること、およびなるべく薬剤の減量・休薬を避けることが重要である（p370「初回治療—ゲノタイプ 1 型・高ウイルス量、(1) Peg-IFN + リバビリン併用療法、C. 薬剤投与量と治療効果」参照）。

Peg-IFN+リバビリン併用療法中の高度貧血に 20 番染色体上の inosinetriphosphatase (ITPA) 遺伝子とその近傍の SNPs (rs7270101, rs1127354) が関与することが明らかにされている⁸⁷⁾⁸⁸⁾。ITPA 遺伝子多型 (rs1127354) の CC ゲノタイプ (major-homo) では CA+AA ゲノタイプに比較し、治療開始後の Hb 値の低下がより顕著であり、CC ゲノタイプはリバビリン減量に寄与する独立因子であった⁸⁹⁾。したがって、CC ゲノタイプの Hb 低値例では治療中の貧血の進行に注意を要する。

その他のリバビリンに関する副作用として、リンパ球減少、高尿酸血症、痒痒感、皮疹、咳嗽、鼻閉などがある。また、リバビリンは動物実験において催奇形性が報告されており、妊娠中ないし妊娠している可能性のある女性患者、授乳中の女性患者に対しての投与は禁忌である。また、精液中への移行も否定できないことから、妊娠する可能性のある女性、およびパートナーが妊娠する可能性のある男性患者に対して投与する場合は治療中および治療終了後 6 カ月間避妊を指示する必要がある。

【Recommendation】

- 1) Peg-IFN+リバビリン併用療法では、Peg-IFN 単独療法と比べ、より高率に治療終了時の HCV RNA 陰性化が得られ、治療終了後の再燃率も著明に低下する。
- 2) リバビリンの主な副作用は溶血性貧血であり、貧血を有する患者や心疾患を有する患者では適応を慎重に検討する必要がある。
- 3) SVR を得るためには、Hb の低下を適切に管理しつつ、治療を最後まで中止せず完遂させること、およびなるべく薬剤の減量・休薬を避けることが重要である。
- 4) Peg-IFN+リバビリン併用療法中の高度貧血に inosinetriphosphatase (ITPA) 遺伝子の SNPs (rs7270101, rs1127354) が関与する。
- 5) 催奇形性の懸念があることから、妊娠中・授乳中の女性患者に対しての投与は禁忌である。また、妊娠する可能性のある女性、およびパートナーが妊娠する可能性のある男性患者に投与する場合は避妊を指示する必要がある。

3 治療薬—テラプレビル (telaprevir)

テラプレビルは、 α -ketoamide 系列の最適化により見出された経口投与可能な抗ウイルス薬である⁹⁰⁾。プロテアーゼ阻害剤であるテラプレビルは、HCV の増殖に重要な役割を果たしている HCV 遺伝子非構造蛋白である NS3-4A プロテアーゼを直接阻害することにより、ウイルス増殖を強力に阻害する⁹¹⁾。特にゲノタイプ 1 型の HCV に対するウイルス増殖抑制作用が強い。テラプレビルは、ゲノタイプ 1 型・高ウイルス量 (5.0 LogIU/ml 以上) の C 型慢性肝炎の治療に対して Peg-IFN とリバビリンとの併用療法として 2011 年 9 月日本で薬事承認された。

(1) 治療成績

A. 初回治療例

テラプレビル+Peg-IFN α -2b+リバビリン 3 剤併用療法の治療期間は 24 週であり、はじめの 12 週は 3 剤併用を行い、その後の 12 週は Peg-IFN α -2b+リバビリンの 2 剤を併用する。日本で行われた IFN 初回投与例に対する 3 剤併用療法 24 週投与の第 III 相試験 (対象年齢 65 歳以下) では、SVR 率は 73% (92/126 例) であり、対照群である Peg-IFN α -2b+リバビリン 2 剤併用療法 48 週 (49% ; 31/63 例) よりも有意に高率であった (表 1)¹⁴⁾。また再燃は 17% (21/126 例)、breakthrough は 3% (4/126 例)、無効は 1% (1/126 例) であった。性別・開始時のウイルス量は SVR に対して関連はなかったが、50 歳未満では 50 歳以上よりも SVR 率は高かった (85% vs. 67%, P=0.034)。

薬剤アドヒアランスから治療効果を見ると、3 剤とも中止がなかった例の SVR 率は 84% (66/79 例)、テラプレビルのみ中止例では 60% (12/20 例)、3 剤中止例では 52% (14/27 例) であった。またテラプレビルのアドヒアランス 60% 以上で SVR 率 79% (85/108 例) と高率であったが、アドヒアランス 60% 未満では SVR 率 39% (7/17 例) であった。Peg-IFN α -2b のアドヒアランスは 80% 以上で SVR 率 84% (68/81 例) と高率であり、アドヒアランス 80% 以下では SVR 率 60% 以下であった。リバビリンは、アドヒアランス 80% 以上では SVR 率 93% (13/14 例) と高率であり、アドヒアランスの低下とともに SVR 率も低下するが、アドヒアランス 20% 未満でも 53% (15 例) であった。