

表1. 12施設でみた月間慢性肝疾患比率(2000年10月)

Category	CH	LC	HCC	Subtotal	ASC	Total
HBV	1348	447	174	1969	639	2608
(%)	(68.5)	(22.7)	(8.8)			
HCV	4322	1490	984	6796	398	7194
(%)	(63.6)	(21.9)	(14.5)			
HCV/HBV (times)	3.21	3.33	5.66	3.45	0.62	2.76
HBV/HCV(%)	23.8/76.2	23.1/76.9	15.0/85.0	(22.5/77.2)	61.6/38.4	26.6/73.4

AIH234, PBC416, ALD335

NBNC384 (CH235, LC100, HCC49)

分担研究報告書

肝外来担当医の C 型肝炎治療の意識調査

主任研究者 飯野四郎 聖マリアンナ医科大学 教授

研究要旨 C 型肝炎治療マニュアルを作る基本資料を得るために、肝外来担当医に対してアンケート調査を行った。

C 型急性肝炎については意見が分かれていたために、後日、集中討議を行いコンセンサスを得た。

C 型慢性肝炎についてはインターフェロン療法を基本とし、評価方法から副作用までは意見は一致していた。また、ALT を低下させる対症療法の必要性でも一致していた。

C 型肝硬変でも見解は一致し、IFN 療法の必要性が示された。

A. 研究目的

C 型肝炎の治療は年々進歩し、また、一方で長期追跡による治療効果の成績も蓄積されつつある。C 型肝炎治療マニュアルを作成する上で、班員・班友の所属施設における肝外来担当専門医がこれら学問の進歩を踏まえて、どのように考えて治療に当たっているか、どこまで踏み込んでコンセンサスを得ることができるかを明らかにすることが必要である。

B. 研究方法

班員・班友の所属する施設に対して、アンケート方式による意見の収集を行った。

C. 研究結果

13 施設、82 名の専門医からの回答

を得た。

(1) C 型急性肝炎のインターフェロン(IFN)療法について

回答者数が 64 名と少なかったこと、実際に経験したと感じられる回答が少なかったこと、投与時期、投与期間、投与量、効果などについて意見が不一致であったこと、などから集中討議を行って意見の集約を行うこととした。

(2) C 型慢性肝炎の治療

C 型慢性肝炎に対する IFN 療法の現実と理想：80 名から回答を得た。6 名が Virological response (VR) が期待できる例、60 名が VR が期待できるあるいは活動性が高い例、14 名がすべての例に IFN 治療を行っているが、理想としては、VR 例のみが 2 名、VR および高活動性が 30 名、すべてが 21 名、無回答が 7 名と両者に差があった。

次に、対象の年齢上限については、82名中40名が条件によっては70歳以上、65歳以下とするものが40名、60歳以下とするものが2名であった。IFNの効果をどう判断するかについては複数回の回答として調査した。82名中81名が投与後ALT正常化、80名が投与後HCV RNAの陰性化、50名が投与後ALTの低値化などと回答した。IFNの効果に関与する因子については全員がHCV遺伝子型、79名がHCV RNA量と回答し、そのほかでは56名が肝線維化度と回答した。今後、IFNの効果を向上させる方法については82名中81名が投与期間の延長、78名がリバビリンの併用と回答した。IFNの副作用でもっとも注意していることでは80名中79名がうつ症状・うつ病、そのほか血小板減少、間質性肺炎、網膜症、甲状腺異常、白血球減少などが挙げられていた。また、IFN療法について患者の了解を得るのに苦労する点としては82名中65名と圧倒的に、患者のIFNの副作用に対する懸念を取り除くことを挙げ、そのほか、治療期間が長くかかること、経済的負担、C型肝炎の自然経過の説明などとしていた。最後の質問として、IFN無効例や使用できない例への対応として、ALTをできるだけ低値に保つための対症療法を行うこととする回答が96%で得られ、SNMCとUDCAを82名中81名が使用していると回答した。

C型肝炎の治療については、対症療法と合併症のチェックが主体とな

っているが、IFN療法の検討が必要とする回答が83%に得られた。

#### D. 考察

(1) C型急性肝炎のIFN療法については、経験例が少ないことに起因する意見の分散があると判断されたために、各施設から症例を持ち寄り、集中討議を行うこととした。その結果、別に報告したように統一見解を得ることができた。

(2) C型慢性肝炎のIFN療法については、患者のIFNに対する副作用への懸念を取り除くことの難しさから、IFN投与が期待できる症例に限られていることが明らかとなった。しかし、意識としては使用可能な例には全例に行うべきと考えていると思われた。

次に、IFN投与対象者の年齢の上限については、患者年齢が年々高齢化していることを反映してか70歳以上でも条件によっては考慮するという意見が半数近くみられ、65歳以下とするものを合わせるとほぼ全員となり、かつての60歳以下から、5年分、高齢へ移行していると考えられた。

IFNの効果判定についてはIFN投与後のHCV RNAの陰性化にこだわることなく、ALTの正常化・低値化に目標を置いていると考えられた。IFNの効果に関与する因子としてはHCV RNA量とHCV遺伝子型ということでコンセンサスが得られた。IFNの効果を向上させる手段としてはほぼ全員がIFN投与期間の延長とリバビリンの併用を考えていることが示され

た。IFN の副作用についてはうつ病をもっとも注意すべきものと考えており、血小板減少、白血球減少、間質性肺炎、甲状腺異常など注意点の認識はほぼ一致していた。次に、患者に IFN 療法を勧める上で苦勞する点の第一は患者の副作用に対する懸念を除くことが挙げられ、いかに IFN の副作用が過大に知らされているかがよく反映されていた。そのほかに治療期間が 6 カ月に及ぶということ、経済的負担が大きいことなど現実の生活に直結する悩みも大きいことが示されていた。IFN 療法が不成功あるいは行えない場合の ALT を下げるという対症療法の意義も十分に了解され、実行されていることも明らかとなった。

C 型肝硬変の治療は対症療法と合併症のチェックが中心であるが、積極的な治療である IFN 療法も考えるべきとする意見が 83% にみられた。これは肝硬変例が増加しているとの意識の表れとも考えられる。

#### E. 結論

肝外来担当医に対して C 型肝炎治療に関するアンケート調査を行った。この結果、急性肝炎、慢性肝炎、肝硬変の治療についてのコンセンサスが得られ、治療マニュアル作りの準備は整ったと考える。

分担研究報告書

C 型急性肝炎に対するインターフェロン療法（集中討議要約）

主任研究者 飯野四郎 聖マリアンナ医科大学 教授

**研究要旨** C 型急性肝炎のインターフェロン療法については、日本では新規発生数が激減したことから、経験例も少なく、一定の見解は得られていない。そこで経験例を持ち寄り、集中討議を行った。これにより、発症 3 カ月以降 2 年以内であれば効果が大きく、慢性肝炎に準じた投与方法が望ましいとの結論を得た。

A. 研究目的

今年度の調査の一つとして行った研究班員・班友の施設の肝臓外来担当医の意識調査の中で、C 型急性肝炎に対するインターフェロン(IFN)療法に関する回答にバラツキがあり、また、経験例が各施設で少ないことが感じられた。この状態では医療従事者の汚染事故後などにみられる C 型急性肝炎の治療指針を作ることは難しいと考えられたので、班員・班友の各施設から、経験例を持ち寄り、症例検討を行い、治療対象、治療時期、治療スケジュール、治療効果などについてコンセンサスを得ることを目的とした。

B. 研究方法

症例呈示と討議を各例で行った上で、総合討論を行い、各項目でのコンセンサスを得た。

C. 研究結果

合計 92 例の報告がなされた。このうち 72 例で HCV RNA の持続陰性化 (CR) が得られていた (CR 率 78.3%)。

CR 例は遺伝子型の影響は少なく、HCV RNA 量が少ない傾向があった。

CR とならなかった (NR) 例では、IFN 投与期間が短い傾向がみられた。

D. 考察

C 型急性肝炎の IFN 療法の CR 率は高率であると考えられる。C 型慢性肝炎のそれに比べて、遺伝子型や HCV RNA 量に左右されることが少ないと考えられた。確かに、HCV RNA 量は効果に関係するとは考えられるが、有効性を予測できる RNA 量の線切りは設定できず、量が多くても効果がみられた例もある。RNA 量が少ない例が効果がみられやすい傾向があったことは一部には自然治癒する例をも含んでいることを示唆するものである。また、C 型急性肝炎では、

とくに、初期においては HCV RNA 量の変動は ALT のそれと同様に大きく、どの時点の値をもって実力としての RNA 量とするかは難しいと考えられた。

IFN 投与開始時期は自然治癒例が存在し、それらの例では ALT が単峰性であることが多く、また、HCV RNA も早期に陰性化することが多いこと、さらに、早期ほど ALT、RNA が激しく変動することから、発症後3カ月を経過しても ALT が正常化せず、HCV RNA が陽性である例(多くの例が ALT は多峰性である)が対象となり、3カ月以降に開始することで意見の一致がみられた。

さらに、発症から2年以上を経過した例では、慢性肝炎例での効果と同様になることから、2年以内に行うことが好ましいとの意見の一致がみられた。

IFN の投与スケジュール、一日投与量、投与期間は慢性肝炎に準ずるということで意見の一致をみた。これは労災で認められている1カ月間投与例に NR が多くみられたことからの意見であり、6カ月間必要かどうかは別として、少なくとも3～4カ月間の投与は必要であろうと考えられた。

なお、急性肝炎から無症候性キャリア化した例(ALT 持続正常化、HCV RNA 陽性持続)は治療対象外とすることで一致した。

そのほかに、C 型急性肝炎の診断は感染症新法の診断基準に従って、急性肝炎で HCV RNA が陽性もしくは、

HCV 抗体の seroconversion が確認された例とすること、針刺し事故時の IFN 投与には発症予防効果はないこと、などが確認された。

#### E. 結論

① C 型急性肝炎に対する IFN 療法の有効率は 72/92 (78.3%) と高率である。

② 効果は HCV 遺伝子型、HCV RNA 量の影響が少ない。

③ 対象は発症後3カ月以上経過した例とする。

④ IFN 投与方法は慢性肝炎のそれに準ずる。

⑤ 無症候性キャリアとなった例は対象外とする。

分担研究報告書

HCV 無症候性キャリアの追跡調査

主任研究者 飯野四郎 聖マリアンナ医科大学 教授

研究要旨 肝細胞癌にみられる男女差を見いだすことを目的に慢性肝疾患での進展速度を検討してきたが、男女差は見出せず、今回、無症候性キャリアでの男女差をアンケート調査によって検討した。しかし、無症候性キャリアからの肝炎発症には男女差はなく、肝細胞癌の男女差はHCV感染者における無症候性キャリアの占める割合の男女差に起因していると考えられた。

A. 研究目的

日本における C 型肝炎ウイルス (HCV)感染者の男女比率は献血者でみる限り、年齢にかかわらず男女差はみられないが、C型肝炎細胞癌死亡者でみると男性は女性の2~3倍である。

平成10年および平成11年度のC型肝炎の自然経過の調査の中で明らかになったことは、順序は逆になるが、肝細胞癌まで進展した例でみると、肝生検時から肝細胞癌発生までの期間には男女差はみられず、この場合、肝生検時の肝線維化度にも差はみられなかった。このことは、肝生検時から後の肝病変の進展速度には男女差がないということを意味している。次に、初回肝生検から最終肝生検までの肝線維化の進展度（肝病変の進展度）をみた調査でも、初回および最終回の線維化度に男女差がみられず、中間の肝病変の進展速度にも男女差がないこ

とが明らかとなった。

この結果から、男女差が生ずる原因は肝炎として治療対象となる前の段階にあると推察された。

そこで、今年度は、治療対象となる肝炎の前段階であるHCV無症候性キャリア(ASC)の自然経過を明らかにし、加えて、HCV感染における性差の原因を究明することとし、班員・班友に対するアンケートにより調査した。

B. 研究方法

調査対象症例は初診時にALTが35 IU/l以下で、年2~6回以上の検査を行い、1年以上、ALTが35 IU/l以下を維持した例とした。対象例について、初診時から1年以内のALT、AST、 $\gamma$ -GTP、ZTT、 $\gamma$ -gl(%)、ヒアルロン酸(HA)値、Hb、血小板の各検査値、肝生検を行った例では線維化度(F)と肝炎活動性(A)、HCVセログループ、HCV RNA量を、また、観察期間の1

年以後では、6 カ月間での ALT の最高値と Hb 値を 6 カ月毎、最終観察時までのデータを収集した。

### C. 研究結果

男性 128 例、女性 349 例の報告がなされた。

平均観察期間は男性 4.76 年、女性 4.68 年である。圧倒的に女性例が多い。

男女別の年齢構成を表 1 に示した。男性の場合に年齢とともに例数が増える傾向にあるが有意ではない。女性では例数に変化がない。観察期間中の ALT 異常率は男性が女性よりやや多いが有意ではない。また、年齢でも男女とも差はみられない。経時変化を図 1 に示した。

次に、男女別に初診時の ALT 値の分布と ALT 異常出現率を表 2 に示した。対象が ALT 35 IU/l 以下であったが、施設によっては基準値上限が 35 IU/l より高いところもあり、対象外の症例も含まれていた。ここではこれも加えて集計した。40 IU/l の群では高率に ALT の異常判定がなされており、この群はすでに C 型慢性肝炎である。20 IU/l 以下の群では異常率が低い。経時的な異常出現率を図 2 に示した。これで見ると ALT 30 IU/l 以上ではほぼ同様の異常出現率を示している。

Hb 値別にみた ALT 異常出現率を表 3 に示したが Hb と異常出現率に関連性はみられなかった。

セログループ(SG)と ALT 異常出現率の関係をみたのが表 4 である。SG 間で異常発現率に差はみられなかつ

た。

HCV RNA 量別にみた異常出現率についても、表 5 のように差はみられなかった。

ALT 異常出現例について、年齢別に ALT 異常パターン分けをしたのが表 6 である。男女ともに ALT 異常出現例の大部分が異常出現例で、慢性肝炎と診断されるほぼ異常・常時異常例は少なかった。

### D. 考察

HCV 抗体陽性率はどの年代においても男女差はほとんどみられず、HCV キャリア数も男性がやや多いものの大差はみられない。しかし、HCC まで進展する例は男性が女性の 2 倍以上である。平成 10 年、11 年度の調査研究の成績では、肝生検が行われた例で見ると肝生検以後、HCC に至るまでの肝病変の進展速度は男女差は見出せなかった。また、輸血歴がある例でも、輸血から初回肝生検時までの線維化度にも男女差は見出せなかった。

従来から ASC は女性で男性より 2~3 倍多いことが知られている。今回、報告された症例の集計でも、女性 346 例に対して男性は 128 例と 2.7 倍であった。

この男女差以外には各年代での ALT 異常出現率にも男女差はなく、さらに、ALT 異常発現例の経過においても男女差はみられなかった。結論として、ASC の差のみが HCC の差ということになった。



HCV 感染者では肝に過剰の鉄が沈着する傾向があり、鉄による free radical が肝細胞障害の一因となっていることから、女性では月経による鉄の喪失が肝炎の軽減に寄与していると予測していたが、Hb 濃度と ALT 異常出現率の間に関連性を見いだすことができなかった。

そのほか、HCV セログループ別、HCV RNA 量別にみても、ALT 異常発現率に関連性は見出せなかった。

#### E. 結論

HCV 感染者の HCC にみられる男女差は ASC における男女差がそのまま反映されており、肝炎発症後の肝病変の進展には男女差はないものと考察された。

表 1. 無症候性HCVキャリアの性別・年齢層別構成

年齢層別(歳)	男 性	女 性
～39	24 (10: 42%)	90 (34: 38%)
40～49	26 ( 9: 35%)	70 (22: 31%)
50～59	36 (12: 33%)	98 (24: 24%)
60～	42 (15: 36%)	88 (20: 23%)
総計	128 (46: 36%)	346 (100: 29%)

(ALT異常出現例数: 割合)

平均観察期間: 男性4.76年・女性4.68年

図1 Rate of HCV Carriers Whose ALT Values Remain within normal During Observation Period (1)

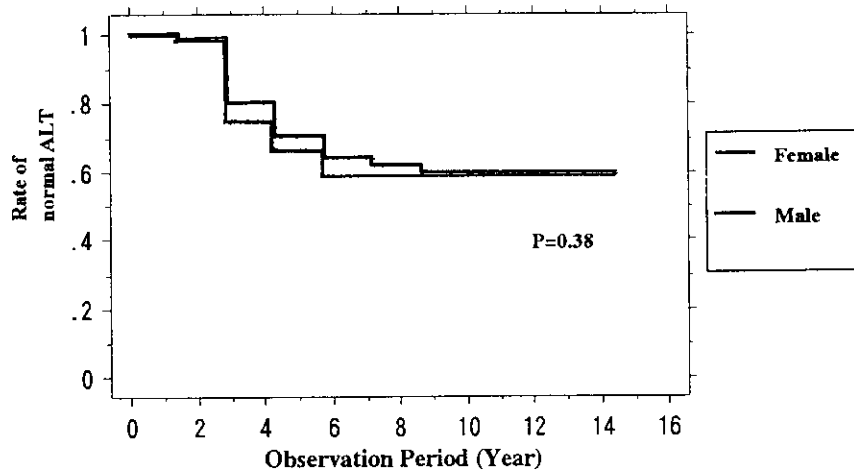


表2. 無症候性HCVキャリアの性別・ALT層別構成

ALT層別(IU)	男性	女性
～19	26 (5: 19%)	111 (23: 21%)
20～29	57 (17: 30%)	171 (53: 31%)
30～39	39 (20: 51%)	53 (17: 32%)
40～	4 (3: 75%)	12 (6: 50%)
総計	126 (45: 36%)	347 (99: 29%)

(ALT異常出現例数: 割合)

図2 Rate of HCV Carriers Whose ALT Values Remain within normal During Observation Period (2)

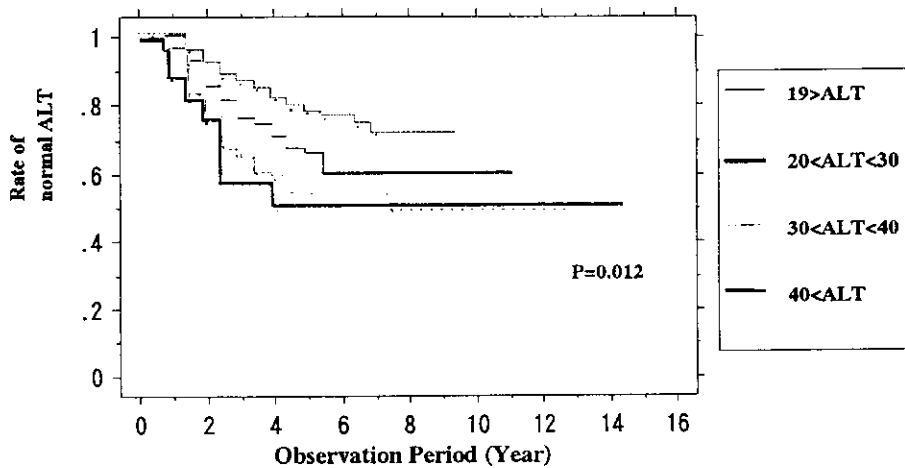


表3. 無症候性HCVキャリアの性別・Hb層別構成

Hb層別(g/dl)	男性	女性
Hb<10	1 (1: 100%)	5 (0: 0%)
10≤Hb<12	2 (1: 50%)	49 (12: 24%)
12≤Hb	123 (44: 36%)	295 (86: 29%)
総計	126 (46: 37%)	349 (98: 28%)

(ALT異常出現例数: 割合)

表4. 無症候性HCVキャリアの性別・SG別構成

SG	男性	女性
1	46 (17: 37%)	145 (49: 34%)
2	25 (10: 40%)	64 (23: 36%)
総計	71 (27: 38%)	209 (72: 34%)

(ALT異常出現例数: 割合)

平均観察期間: 男性5.38年・女性4.90年。

観察期間にSG間での差は認めず。

表5. 無症候性HCVキャリアの性別・RNA量別構成

HCV-RNA	男性	女性
<100K, <1M	16 (7: 44%)	58 (16: 28%)
≥100K, ≥1M	78 (24: 31%)	222 (65: 29%)
総計	94 (31: 33%)	280 (81: 29%)

(ALT異常出現例数: 割合)

平均観察期間: 男性5.02年・女性4.64年。

観察期間にRNA量間での差は認めず。

表6. ALT異常出現例の内訳

年齢層別(歳)	男性	女性
~39	10 (8:1:1)	34 (32:0:2)
40~49	9 (7:2:0)	22 (18:3:1)
50~59	12 (11:0:1)	24 (22:2:0)
60~	15 (14:1:0)	20 (18:2:0)
総計	46 (40:4:2)	100 (90:7:3)

(異常出現: ほぼ異常: 常時異常)

分担研究報告書

日本におけるインターフェロンとリバビリンの併用療法の効果  
に関する中間報告

主任研究者 飯野四郎 聖マリアンナ医科大学 教授

**研究要旨** インターフェロンとリバビリンの併用療法は、リバビリンがインターフェロンのウイルス排除効果を格段に向上させることから、外国ではC型肝炎治療の第一選択の治療法となっている。現在解析中の日本の成績から、インターフェロン投与量を1/2～2/3に減量しても併用によりウイルス排除効果はこれまでの29%から45%以上に改善しうることが示唆された。

A. 研究目的

日本独特のインターフェロン(IFN)高用量導入療法にリバビリン(Riba)を加えることによって、IFNの効果がどう変化するか、IFNの投与方法を変更しうるかを検討することを目的とした。

B. 研究方法

シェーリング・プラウ社によって、遺伝子型1bで、HCV RNA量がbDNA法で1 Meq/ml以上あるいはAmplicor-monitor法で100 K copies/ml以上のC型肝炎を対象とした3群比較の無作為試験が行われた。

A群はIFN  $\alpha$ -2bを1日6MU、2週連日投与後、週3回22週間投与に加えて、Ribaを体重60Kg未満に対しては1日600mg、60Kg以上では800mgを1日1回24週間経口投与し、

B群は2日間の連日投与期間のみIFNを1日10MUとする以外はA型と同様とし、C群はRibaを偽薬に代える以外はB群と同様とした。

C. 研究結果

この研究は現在集計中のものであり、ここに示すものは併用療法の抗ウイルス効果のみであり、あくまで中間報告である。

A群およびB群の治療終了6カ月後のHCV RNA陰性化率には有意差がみられなかったことから、併用群として一括して集計した。C群は以後、単独群とする。

単独群では初回治療例の24例中2例(8%)でCRの効果が得られたが、再投与の60例でCR例はみられなかった。

併用群では、初回治療例の57例中12例(21%)にCRが、再投与で再燃例

の78例中12例(15%)、無反応例の36例中7例(19%)、再治療例の合計で114例中19例(16%)にCR例がみられた。

図1に示したように、初回、再投与例ともCR例はHCV RNA量が低値例のみにみられるということはなく、広い範囲にわたっていた。

#### D. 考察

IFNとRibaの併用療法は諸外国では既にC型慢性肝炎の第一選択療法として広く定着している。しかし、日本では、Ribaが外国では抗ウイルス薬として既に使用されてきたのとは異なり、使用経験がない薬であったことから治験が遅れ、2001年1月に治験のkey openが行われ、現在、成績の解析が進められているところである。

しかし、この併用成績の結果は、国の施策からしても、また、多くの臨床医、患者からの期待も大きく、そこで、公式の発表の前に敢えて、最も重要な抗ウイルス効果のみをここに示した。

日本プロトコールの特徴は、第一にRibaを欧米人に比較して、日本人の体重が軽いこと、およびRibaの溶血性貧血という副作用を軽減することを考慮して、諸外国の1000~1200mg/日を600~800mg/日と減量したことである。次に、諸外国の成績からみてIFNの効果が増強されていることに期待して、初期連日投与期間のIFN量を10MU/日から6MU/日に減量できるかどうかを検討したこと

である。なお、週3回投与期間については先に行ったシェーリング・プラウ社の比較試験において、1日10MUと6MUでは有為差がないという結果が得られていることから、すべての例に6MUとすることにした。

今回の比較試験の結果、初期連日投与期間のIFN量を10MUから6MUに減量できることが明らかとなり、さらに、週3回の期間でも6MUで十分であることが確認でき、今後のRiba併用療法ではIFN投与量を1/2~2/3に減量できることが示されたことは、経済的な面および副作用の面で大きく貢献できると考えられる。

次に、図2に示したように、遺伝子型1bで、いわゆるHCV RNA high titer群は、日本での遺伝子型1bは感染者の70%を占め、その中の約30%がlow titerであることから、全体からみると約50%を占めることとなる。この1b high titer群は従来のIFN単独療法ではCR率は6~8%、今回の成績では8%であった。これが初回の併用療法群では上記のように21%であった。再投与群の16%は初回投与でCRとなった例を除いているので、この16%に6~8%を加えると22~24%のCR率となり、今回の成績とほぼ一致する。

また、シェーリング・プラウ社では別に、再投与例を対象とした併用療法の治験が行われており、遺伝子型1b high titer群で41例中6例(15%)、それ以外の群で20例中16例(80%)のCR率であったことが知られている。

このことを従来からの成績に含めて推定すると、図2に示したようなCR率を各グループで期待でき、全体としては29%のCR率が45%以上になるものと思われる。

なお、欧米からの再投与例での治験では、再燃群が無反応群よりはるかにCR率が高いと言われているが、日本でみるとそのような傾向はみられなかった。

参考として欧米で行われた2つの大型の比較試験の結果を表1、表2として示した<sup>1),2)</sup>。

#### E. 結論

① IFNとRibaの併用療法によってCR率を29%から45%以上に向上させることができると推定された。

②この併用療法によって、IFNの1日投与量を1/2～2/3に減量できる可能性が示された。

③この併用により、HCV RNA量が多い遺伝子型1b例でもCRになる可能性があることが示された。

#### F. 引用文献

1) McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al : Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. N. Engl. J. Med. 339:1485-1492, 1998

2) Poynard T, Marcellin P, Lee S, et al : Randomised trial of interferon alfa-2b and ribavirin for 48 weeks versus interferon alfa-2b

plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. Lancet 352 : 1426-1432, 1998

3) McHutchison JG, Poynard T : Combination therapy with interferon plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C. Semin. Liver Dis. 19(Suppl.1):57-65, 1999

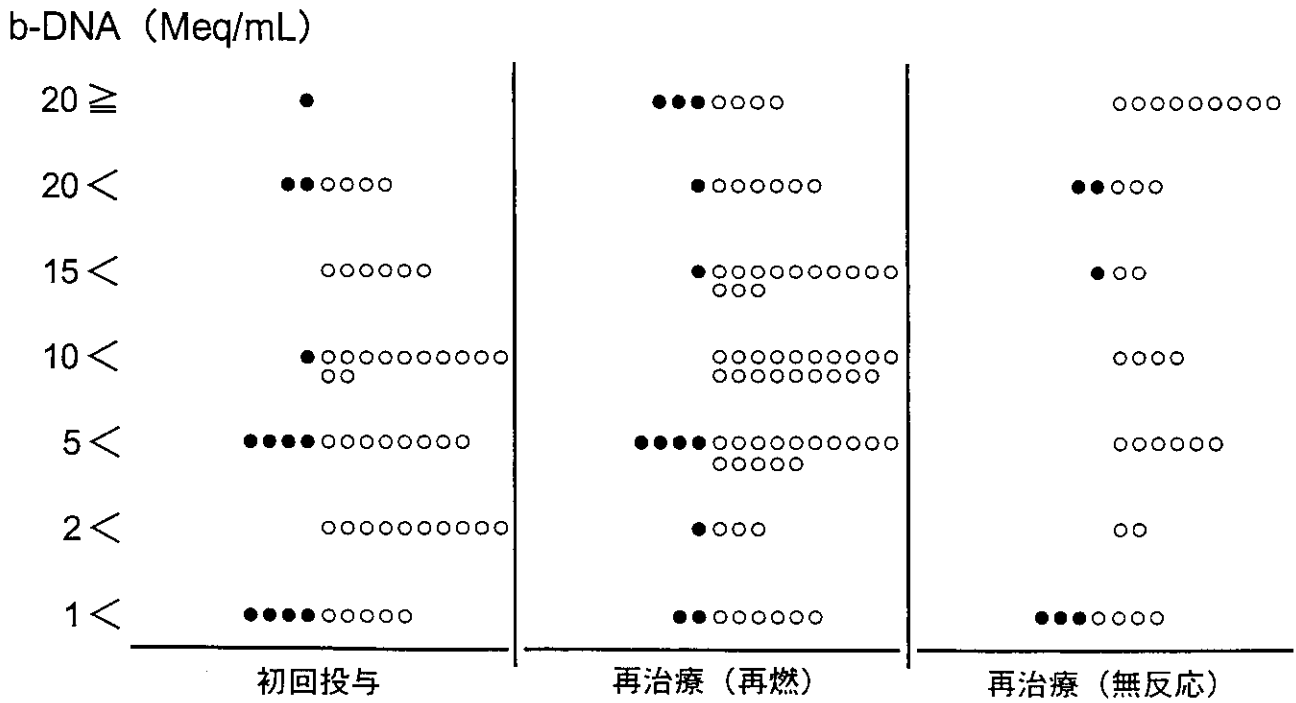


図1. インターフェロンとリバビリン併用比較試験でみられた併用群でのHCV RNA量とウイルス排除例(●)の関係

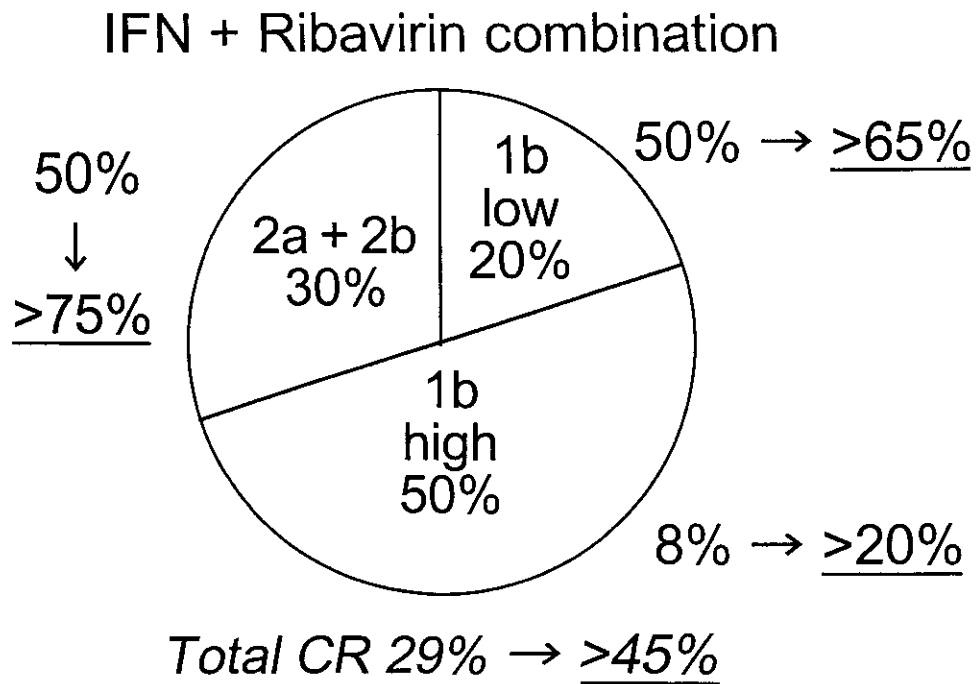


図2. インターフェロン単独療法とリバビリン併用療法でのウイルス排除率の変化

表1. 欧米で行われた2つの比較試験でのインターフェロンとリバビリンの併用効果<sup>1) 2)</sup>

	IFN + P		IFN + R	
	24週(231)	48週(225)	24週(228)	48週(228)
RNA 陰性化率	6%	13%	31%	38%
ALT 正常化率	11%	16%	32%	36%

	IFN + P	IFN + R	
	48週(278)	24週(277)	48週(277)
RNA 陰性化率	19%	35%	43%
ALT 正常化率	24%	39%	50%

( ):症例数、P:偽薬、R:ribavirin

インターフェロン(IFN)は週3回、1日3MU投与

表2. 欧米の2つの比較試験でみた投与前因子とCR率の関係<sup>3)</sup>

	IFN+P	IFN+R	IFN+P	IFN+R
	24週	24週	48週	48週
HCV genotype				
1	2%	17%	9%	29%
2 or 3	15%	66%	31%	65%
ウイルス量				
$>2 \times 10^6$ copies/ml	4%	27%	10%	38%
$\leq 2 \times 10^6$ copies/ml	9%	43%	30%	45%
線維化度				
3 or 4	5%	23%	12%	36%
0 or 1	5%	36%	18%	43%



分担研究報告書

HCV genotype 1b かつ高ウイルス量（1 MEq/mL 以上）の C 型慢性肝炎に対する IFN  $\alpha$  2b  
と Ribavirin 併用療法

虎の門病院消化器科 熊田 博光

研究要旨：従来の IFN 単独療法に抵抗性を示す HCV genotype 1b かつ高ウイルス量（1 MEq/mL 以上）の C 型慢性肝炎に対して、IFN  $\alpha$  2b と Ribavirin 併用療法の治験を施行した。多施設間無作為二重盲検治験及び薬物動態試験により IFN  $\alpha$  2b と Ribavirin 併用療法の有効性が確認でき、完全著効率は 20% 台であった。副作用は IFN  $\alpha$  2b 単独療法に対し概して程度が強く、特徴的副作用も認められたが、治療継続に可能なものであった。

共同研究者：坪田昭人

A. 研究目的

本邦で施行されてきた従来の IFN 療法に抵抗性を示す HCV genotype 1b で高ウイルス量（1 MEq/mL 以上一分岐鎖プローブ法）の C 型慢性肝炎に対する IFN  $\alpha$  2b+Ribavirin 併用療法の本邦における効果と安全性を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

多施設間無作為二重盲検治験の一環として施行された 16 例、IFN  $\alpha$  2b 及び Ribavirin に関する薬物動態試験を施行した 14 例、及びオープン投与 1 例の計 31 例とした。投与期間は 24 週間、終了後 24 週間は観察期間として、その終了時を end-point（判定は厚生省班会議の基準に準じた）とした。Ribavirin は 800（体重 60 kg 以上）ないし 600 mg（体重 60 kg 未満）/日・分 2・経口・連日投与（placebo 群は 0 mg）で、IFN  $\alpha$  2b は 6 MU/日・筋注・連

日 2 週間後週 3 回間歇 24 週間投与（二重盲検試験の一部の実薬群とプラセボ群は連日投与期間中のみ 10MU/日）とした。年齢は 35-64 歳（中央値 50 歳）、性は男性/女性が 28 例/3 例、血清 HCV RNA 量は 1.1-85.0 Meq/mL（中央値 17.0 Meq/mL）であった。

【倫理面への配慮】治験内容は院内倫理委員会及び研究委員会で承認されたもので、治験登録前に担当医師から治験に関する十分な説明を施した後、全ての患者より書面で同意書を得ている。

C. 研究結果

【二重盲検治験群】Key Open により IFN  $\alpha$  2b(連日 10 MU)+ Ribavirin 実薬群は 5 例、IFN  $\alpha$  2b(連日 6 MU)+Ribavirin 実薬群は 6 例、残り 5 例はプラセボ群であった。脱落例は 3 例【いずれも IFN  $\alpha$  2b(連日 6 MU)+ Ribavirin 実薬群、うつ病 2 例、焦燥感・イライラ感 1 例] であった。治療期間中血清 ALT 値が正常化（Biochemical Response、BR）した症例は、16 例中 12

例（脱落例 3 例を含む、ITT-base : 75%、protocol-base : 13 例中 9 例、69%）、BR に至らなかった症例は各々の群で 1 例、2 例、1 例であり、群間で差はなかった。また治療期間中血清 HCV RNA が陰性化（Virologic Response、VR）した症例は、各々の群で 5 例中 4 例（80%）、6 例中 4 例（66%・ITT-base、protocol base では 3 例中 2 例、66%）、5 例中 3 例（60%）で、併用群が高率であった。血清 HCV RNA 陰性化時期は治療開始後 4-18 週（中央値 10 週）であった。完全著効に至った症例は 2 例 [いずれも IFN $\alpha$  2b(連日 10 MU)+Ribavirin 実薬群] で、Ribavirin 実薬群 11 例中 2 例（18%、ITT-base）、8 例中 2 例（25%、protocol-base）であった。プラセボ群の完全著効例は皆無（0%）だった。完全著効例 2 例は開始時血清 HCV RNA 量が各々 16.0、5.7 MEq/mL で NS5A/ISDR はいずれも wild type であった。

【薬物動態試験群】脱落例は 1 例（筋肉痛・全身倦怠感）であった。BR 率は 14 例中 14 例（100%、ITT-base、脱落例 1 例を含む）、VR 率は 14 例中 11 例（79%、ITT-base、脱落例 1 例を含む）で血清 HCV RNA 陰性化時期は開始後 4-16 週（中央値 8 週）であった。完全著効に至った症例は 14 例中 3 例（21%、ITT-base）、13 例中 3 例（23%、protocol-base）であった。完全著効例 3 例の開始時血清 HCV RNA 量は、各々 56.0、48.0、2.6 MEq/mL で、NS5A/ISDR は各々、wild type を含む混合型、wild type、intermediate type（アミノ酸変異 1）であった。完全著効例の血清 HCV RNA 陰性化時期は 7-9 週であった。完全著効例の Ribavirin 血中濃度及び IFN $\alpha$  2b 血中濃度

（開始時及び終了時）は各ポイントで 14 例中上位に位置したが、高濃度を示した症例が必ずしも完全著効には至っていなかった。また Tmax、Cmax、AUC、T1/2（開始時及び終了時）を算出したが、完全著効例に共通した特徴的所見は認められなかった。尚、オープン投与の 1 例は完全著効であり、開始時血清 HCV RNA 量は 10.0 MEq/mL、NS5A/ISDR は wild type であり、血清 HCV RNA 陰性化時期は 6 週であった。

【総計】上記の IFN $\alpha$  2b+ Ribavirin 実薬投与例をまとめると、VR 率が 26 例中 20 例（77%、ITT-base）、BR 率が 26 例中 23 例（85%、ITT-base）で、完全著効率は ITT-base で 26 例中 6 例（23%）、protocol-base で 22 例中 6 例（27%）であった。

【IFN 再投与例】IFN $\alpha$  2b+ Ribavirin 実薬投与例 26 例中再投与例は 16 例であり、完全著効例 4 例を含んでいた。2 例を除く全例が前回 IFN 投与の投与期間・総投与量が今回の治療を上回っており、前回投与が不十分であったということはなかった。また前回治療時 VR に至らなかった症例で今回 VR に至った症例も認められた。

【副作用】通常の IFN 単独療法に認められた副作用以外に IFN $\alpha$  2b+ Ribavirin 併用群 26 例に特徴的と思われた副作用を列挙すると、精神症状：気力低下 4 例（15%）、イライラ感 5 例（19%）、抑うつ 5 例（19%）、筋・骨格系症状：筋肉痛 13 例（50%）、眩暈 10 例（38%）、皮膚症状：湿疹 9 例（35%）、皮膚違和感 5 例（19%）、掻痒 13 例（50%）で、検査所見では Hb 低下 23 例（88%）、T.Bil 上昇 10 例（38%）、尿酸上昇 9 例（35%）、フェリチン上昇 7 例（27%）、血清鉄 6 例

(23%)であった。

#### D. 考察

HCV genotype 1bで高ウイルス量のC型慢性肝疾患患者は、本邦において約半数を占めている。従来IFN単独療法におけるこの患者群の完全著効率は約10%弱程度に止まっており、何らかの新たな治療法の出現が強く望まれていた。特に血清HCV RNAが10 Meq/mL以上の症例やNS5A/ISDRにおけるwild typeの症例は、殆ど著効例が存在しなかった。一方、海外では多施設間無作為二重盲検試験によりIFN $\alpha$  2b単独療法に比しIFN $\alpha$  2b+Ribavirin併用療法の有用性が確認され、既に標準的な第一選択の治療法として普及している。しかし海外での成績が、ウイルス学的背景、IFNの投与方法や身体的なことも含めた人種的問題において海外とは異なる本邦でも同様なのか否かは不明である。

今回の試験では、Ribavirinの投与量が800 mg/日（体重60 kg未満では600 mg/日）であったが、薬物動態試験における血中濃度の推移や薬物動態学的パラメーターは外国人のもの（海外では1200 mg/日）とほぼ同様であった。このことは日本人におけるRibavirinの投与量は800 mg/日で相当であることを示している。またIFN $\alpha$  2bは海外では3 MU/日・週3回であるのに対し、今回の試験ではその倍を投与し、しかも開始2週間は連日であった。24週間での治療効果や副作用の程度を考慮すると、今後1回量を減量し治療期間を延ばす試みもなされるべきと考えられた。副作用はIFN単独療法に比し概して強く、しかも治療期間中持続する傾向があった。

IFN $\alpha$  2b+ Ribavirin 併用療法の治療効

果は、完全著効率にして約20%台であった。特筆すべきは血清HCV RNA量が10 Meq/mL以上の症例やNS5A/ISDRはwild typeの症例でも完全著効に至っていることである。このことから従来ウイルス学的指標では説明できない未知のウイルス学的要因があるのか、あるいは何らかの宿主側因子が治療効果を左右しているのかもしれない。今後解明しなければならない課題である。

再投与の成績からは、以前従来IFN単独療法で無効な症例でもIFN $\alpha$  2b+Ribavirin併用療法を施行する価値があることがわかった。またこれらの事実は、RibavirinがIFNの効果を増強する、あるいはIFN量を節約でき得ることを示唆するものであった。

#### E. 結論

HCV genotype 1bかつ高ウイルス量(1 MEq/mL以上)のC型慢性肝炎に対するIFN $\alpha$  2bとRibavirin併用療法は有効であり、安全性を確認できた。しかし、更に治療効果を向上させ、副作用を軽減させる治療法の改良も今後必要と考えられた。

分担研究報告書

C 型慢性肝炎患者へのインターフェロンとリバビリン併用時の  
HCV dynamics

分担研究者 岡上 武 京都府立医科大学第三内科助教授

研究要旨

C 型慢性肝炎へのインターフェロン(IFN)と ribavirin 併用療法は IFN 単独療法よりも有意に治癒率が高い事が判明している。抗ウイルス療法時には血中ウイルス量は 2 相性に減少し(first phase, second phase)、第 1 相は IFN の抗ウイルス効果を、第 2 相は抗ウイルス効果と感染肝細胞排除を反映している。IFN  $\alpha$  単独と、細胞障害性 T 細胞(CTL)を活性化さす ribavirin あるいは IFN  $\gamma$  併用療法における HCV dynamics を検討したが、3 者間に HCV dynamics に有意差はなく、また、血清レベルでは 3 者間に Th1/Th2 バランスに有意な差はなかった。

A. 研究目的

従来、C 型慢性肝炎への IFN 治療では、血中ウイルス量、遺伝子型、肝の線維化の程度(stage)などにより予測予測がなされ、遺伝子型 1b の高ウイルス量患者の著効率は 5%以下である。しかし、このような患者に IFN、ribavirin 併用療法を施行すると 10-20%は著効を示す。

IFN は抗ウイルス作用とともに免疫賦活作用を有する。我々は C 型慢性肝炎患者への IFN 投与時の血中 HCV dynamics を検討し、IFN 投与により血中 HCV RNA 量は 2 相性(first phase, second phase)に減少する事を報告した<sup>1)</sup>。そして、Nuemann らは<sup>2)</sup>我々の方法を応用し数式を作成し、

first phase は IFN の抗ウイルス効果を、second phase は IFN の抗ウイルス効果と感染肝細胞排除(CTL の活性化)を反映していると報告した。

我々は C 型慢性肝炎への効果的な抗ウイルス療法の確立と、一過性有効と無効の効果予測鑑別の可能性を探るために、IFN monotherapy, IFN と ribavirin 併用療法、IFN  $\alpha$  と  $\gamma$  交互療法時の HCV dynamics と血中サイトカインの動き、特に Th1/Th2 バランスについて検討した。

B. 研究方法

IFN monotherapy(35 例)、IFN と Rib 併用療法(8 例)、IFN  $\alpha$  と  $\gamma$  の交互投与例(6 例)を対象として、投与前、