

厚生科学研究費補助金

新興・再興感染症研究事業

C型肝炎ウイルスの感染者に対する治療の
標準化に関する臨床的研究

平成 13 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 飯野 四郎

平成 14 (2002) 年 3 月

C型肝炎ウイルスの感染者に対する治療の
標準化に関する臨床的研究

班員・班友名簿

班長	飯野四郎	聖マリアンナ医科大学内科学（消化器・肝臓内科）	教授
班員	熊田博光	虎の門病院消化器科	部長
	清澤研道	信州大学医学部内科学第二	教授
	小林健一	金沢大学医学部内科学第一	教授
	各務伸一	愛知医科大学内科学第一	教授
	恩地森一	愛媛大学医学部内科学第三	教授
	佐田通夫	久留米大学医学部内科学第二	教授
	赤羽賢浩	山梨医科大学内科学第一	助教授
	沖田 極	山口大学医学部内科学第一	教授
	西口修平	大阪市立大学肝胆膵病態内科学	助教授
班友	岡上 武	京都府立医科大学第三内科学	助教授
	笠原彰紀	大阪大学医学部附属病院総合診療部	助教授
	泉 並木	武蔵野赤十字病院消化器内科	部長
	折戸悦朗	名古屋市立大学医学部第二内科	講師
	四柳 宏	聖マリアンナ医科大学内科学（消化器・肝臓内科）	講師

〔事務局〕

聖マリアンナ医科大学 消化器・肝臓内科

〒216-8511 川崎市宮前区菅生 2-16-1

Tel : 044-977-8111

12. 難治性 C 型慢性肝炎治療時の抗ウイルス蛋白質物質遺伝子の誘導とウイルス動態に関する研究	61	泉 並木
13. C 型慢性肝炎における IFN 治療の効果予測因子としての肝組織・末梢血単核球細胞内 IFN receptor の意義に関する研究	65	沖田 極
14. IFN 投与前後のミトコンドリア DNA 変異の変化に関する研究	68	西口 修平
15. NO によるミトコンドリア遺伝子変異の集積	71	西口 修平
16. HCV core 蛋白による酸化ストレスの誘導に関する研究	74	沖田 極
17. C 型肝炎ウイルスの感染者に対する治療の標準化に関する臨床的研究	76	熊田 博光
18. B 型肝炎ウイルス・コアプロモーター変異とその臨床的意義についての検討	78	折戸 悦朗
19. B 型慢性肝炎に対する Lamivudine 中断療法	82	飯野 四郎
20. B 型慢性肝炎・肝硬変に対する lamivudine 治療—YMDD motif mutant 高感度検出系を用いた検討	85	岡上 武
21. B 型慢性肝炎へのラミブジン+HB ワクチン併用療法に関する研究	89	各務 伸一
Ⅲ. 発表論文リスト	90	

厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
総括研究報告書

C型肝炎ウイルスの感染者に対する治療の標準化に関する臨床的研究

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 本年度は早急に C 型肝炎治療ガイドラインを作る必要があったことから、班員・班友の施設を対象とした、外来・入院患者調査、治療内容調査を実施し、これらに基づいて「C型肝炎に治療に関する recommendation」を作成した。また、肝外来および消化器病棟では C 型慢性肝疾患がいずれも 70%以上を占めており、C型肝炎対策の重要性を窺わせている。

個別研究では、治療・病態の研究の広い領域で興味ある多くの成績が主に C 型肝炎に関して報告された。B型肝炎の研究は一層の努力が必要である。

A. 研究目的

C型肝炎ウイルス感染者に対する治療法を標準化することが本研究班の最終目標であるが、初年度として、外来・入院患者でみた C型肝炎患者の実態および肝専門医の治療に関する考え方の調査を行い、C型肝炎治療マニュアル作成の資料を収集する事を目的とした。

B. 研究方法

統一研究は班員・班友およびそれぞれの施設の肝専門医に対するアンケート調査として行った。

個別研究は班員・班友の創意に基づいて、それぞれに固有の研究を、それぞれに応じた研究方法で行った。

C. 研究成果

1 統一研究

(1)月間肝専門外来受診患者数およびその疾患別・病期別比率調査（15,630例）

C型肝炎が 73.3%、B型肝炎が 20.4%を占めていた。C型肝炎中慢性肝炎(CH)73.7%、肝硬変(LC)13.8%、肝癌(HCC)12.5%であり、昨年比で CH、HCC の増加が目立った。

(2)月間入院慢性肝疾患患者数およびその疾患別・目的別比率調査（778例）

入院患者の 73%を C型肝炎が占め、とくに C型 HCC 治療例が 33.4%を占めていた。

(3)肝外来専門医の C型慢性肝炎・肝硬変治療内容調査（9,387例）

外来通院例の 25.2%が経過観察例、IFN 投与中・投与後例 9.4%、他の 65.4%は対症療法例であった。この内容はガイドライン作成に利用した。

(4)肝専門医の C型肝炎治療に対する意識調査（専門医 71名）

C型急性肝炎から CH、LC に至る例に対する治療法に関する意見を収集した。原因療法・対症療法について大方の意見の一致をみた。一方で、治験または臨床試験によって確認が必要な項目が明らかにされた。これらをもとに、暫定的な C型肝炎治療ガイドラインを提示した（表 1）。

2 個別研究

(1)HCV の再感染：赤羽らは IFN 療法により virological response (VR)となった例 80 例中 2 例同じ genotype の再感染をみた例を報告した。第 1 例は初回は静注麻薬により、5 年 6 ヶ月後には sexual partner からの感染が疑われた。第 2 例は初回は sexual partner から、6 年 8 ヶ月

後には原因不明の感染がみられた。2 例とも genotype 2a で、塩基配列から上記の決定を行った。

(2)C 型急性肝炎の感染経路と IFN の効果：佐田らは 35 例の C 型急性肝炎例の感染経路は 11 例が医原性、9 例が針刺し事故、4 例が覚醒剤、3 例が性感染であり、IFN 療法を行った 24 例中 23 例で VR であったと報告した。

(3)HCV コア抗原の定量とその応用：清澤らは HCV コア抗原定量法を検討し、IFN 効果予測には 800 f mol/l が cut off 値であること、IFN 投与中での効果予測に使用できることを報告した。

(4)HLA テトラマーを用いた HCV 特異的 CD8⁺T リンパ球の検出：小林らは HLA-A24 テトラマーを用いて HCV 感染例の末梢血中の HCV 特異的 CD8⁺T リンパ球の検出に成功したと報告した。

(5)HCV 感染例の樹上細胞(DC)機能：恩地らは DC の機能低下があり、DC 中の HCV の存在がキャリア化の原因の一部と推定した。

(6)無症候性キャリア(ASC)の IFN 療法：折戸らは ASC に IFN 療法を行った例を報告した。VR 例もみられるが、一方で、ALT の上昇例もみられる。

(7)VR 例の 5 年後の肝組織像：赤羽らは VR では線維化および炎症ともに改善することを示した。線維化度(F)は-1.10/5 年であった。

(8)著効例からの発癌：岡上らは IFN 投与後に ALT が正常化した 994 例中 28 例に肝発癌をみ、その内容を検討した。男性 26 例、女性 2 例であった。発癌は治療後 1 年 7 ヶ月から 7 年 1 ヶ月（平均 4 年 1 ヶ月）に渡っていた。

(9)IFN 療法例の HCC 発生と生命予後：笠原らは IFN 療法は HCC の発生を抑制するのみならず、HCC 死、さらには生命予後をも改善させることを実証した。

(10)IFN 療法時の HCV 動態：泉らは IFN 投与下での HCV 量の変動、IFN 誘導蛋

白発現について報告した。

(11)IFN receptor の解析：沖田らは肝および末梢単核球の IFN receptor を検討し、肝のそれが IFN の効果を予測することを報告した。

(12)ミトコンドリア DNA(mDNA)の変異：西口らは肝病変の進展に従って mDNA の変異が増加し、IFN 投与によってその修復がみられることを報告した。また、活性酸素が mDNA の変異を促進することを in vitro で証明した。

(13)HCV コア蛋白の酸化ストレス誘導：沖田らは in vitro のコア蛋白発現細胞を用いてコア蛋白がミトコンドリア障害を酸化ストレスを介して引き起こすことを示した。

(14)IFN と Ribavirin (Riba)併用療法：熊田らは上記併用療法が VR 率を向上させるが、これには血中 Riba 濃度が関係することを報告した。

(15)HBV core promoter (CP)変異とその意義：折戸らは 283 例の B 型慢性肝炎例の CP 変異を検討し、genotype B では CP 変異と HBe 抗原陽陰性とは無関係であり、genotype C では HBe 抗原量と関係すると報告した。

(16)Lamivudine 中断療法：飯野らは従来から行われている B 型慢性肝炎の治療法に倣って Lamivudine が使えるかどうかを検討した。しかし、6 ヶ月の中断療法では、現在のところ有用な治療法であるという結果は得られていない。

(17)Lamivudine 耐性変異の検出：岡上らは Lamivudine 耐性変異は高感度に検出する方法を開発した。従来法の $10^3 \sim 10^4$ 倍の検出感度上昇であった。この方法で早期に YMDD 変異を検出できた。

(18)Lamivudine と HB ワクチン併用療法：各務らはこの併用療法を検討中で現時点では HBV DNA 陰性化が促進されている。

D. 考察

1 統一研究

月間肝専門外来受診患者の73.3%がC型肝炎、B型肝炎が20.4%とウイルス肝炎患者が大部分を占め、とくにC型肝炎が著しく多くを占めている。このことは、今後、HCV抗体検査が住民検診に組み入れられることによって、さらに増加することを予測させ、C型肝炎の均一化された良質の医療提供の必要性を痛感させるものである。

C型肝炎について考えると、C型肝炎細胞癌の増加、とくに入院患者数が治療目的で33.4%を占めていることは今後もこの状況が当分続くことを示している。一方で、C型慢性肝炎例数が外来患者の73.7%を占め、増加し続けているが、これは治療によって肝硬変・肝細胞癌への進展を阻止しうる可能性を示し、まだ希望が残されていることを感じさせる。

肝専門医に対する治療実態および治療に対する考え方の調査で、かなりまではコンセンサスが得られ、表1に示したように暫定的なC型肝炎の治療に関するrecommendationをまとめることができた。

また、C型慢性肝疾患に関する検討課題も明白となり、表2に示した問題点が示された。

このうち、1, 2, 4は治験として検討が予定あるいは実施されており、3, 5, 6は日常の臨床の場で検討されると考えられる。7および8は製薬企業と共同しての研究課題である。

2 個別研究

赤羽らはIFNのVR例2例でのgenotype 2aの再感染例を塩基配列の解析から報告したが、これはHCV感染では再感染が成立することを証明したものである。

佐田らはC型急性肝炎の調査を行い、未だに医原性感染が多いこと、IFNによりVRとなる可能性が高いこと(95.8%)を示した。

清澤らはHCVコア抗原定量系がHCV RNA測定系の代用として十分に使用できることを示した。これは医療費の低減

化に結びつく。

小林らのHCV特異的T細胞の検出法を開発したことは今後の病態解析に応用しうると考えられる。

恩地らはDCへのHCV感染が機能低下を引き起こし、持続感染の原因となると報告したことは新たな慢性化機序を提示したものである。

折戸らはASCのIFN投与例について検討したが、VR例もみられるが、肝炎誘発もみられ、推奨すべきではない。

赤羽らはVR例では肝組織所見が確実に改善したことを示し、発癌の可能性が低下することを示唆した。

岡上らはIFN投与例の長期追跡からALT正常化例でも7年間は定期検査が必要であることを報告した。

笠原らがIFN療法例でHCCの発生のみならず生命予後も改善させることを示した意義は重要である。

泉らのIFN投与中のHCV量の変動の解析はIFN投与方法の検討上有用と考えられる。

沖田らが、肝のIFN receptorがIFN効果を予測することを示したことは、効果予測法を新たに加えたものである。

西口らの肝発癌とmDNAの変異増加との関連性、IFNによる変異の減少は有意義な報告であった。

沖田らは、種々の細胞障害を引き起こすとされているHCVコア蛋白が酸化ストレスによりミトコンドリア障害を起こす、と新たな有害作用を示すことを報告した。

熊田らのRiba濃度とVRの関係の証明は併用療法の効果を向上させる上で重要な知見であった。

折戸らのCP変異の検討はgenotypeまで加えて検討すべき事を新たに示した意義は大きい。

飯野らはLamivudine中絶療法を試みたが、有用性を示すことはできなかった。

岡上らのYMDD変異の検出法の開発は早期に耐性HBV出現を予知でき、早

期対応による重症化例の回避が可能になるろう。

各務らは Lamivudine と HB ワクチン併用療法を試み、好感触を得ている。新たな B 型慢性肝炎治療法になるかと期待される。

C. 結論

今年度の研究によって以下の結論を得た。

(1)C 型肝細胞癌患者が肝専門の外来・入院患者の中で増加し続けていることは、C 型肝炎の治療体制確立が急務であることを、改めて警告したものである。

(2)今年度から開始される検診により発見されるであろう感染者に対して、C 型肝炎治療に関する recommendation (表 1) 従えば、治療が必要かどうか、必要であればどの選択をなすかが明らかにできる。ただ、この場合、肝臓学会の専門

医の協力を要する。

(3)治療上の検討課題を整理し(表 2)、今後のデータ収集の方向付けができた。これにより次年度以降、さらに効果的・経済的な recommendation に改訂できる。

(4)インターフェロン(IFN) 療法の長期効果

IFN 療法が肝発癌抑制、医療経済上の有効性に加えて、生命予後も改善することを示すことができたことは、IFN 療法を促進する上で大きな力となる。

(5)肝発癌とミトコンドリア DNA の変異の関係が示唆され、IFN 療法で修復されることも IFN 療法の意義を再認識させるものである。

(6)C 型急性肝炎に対して IFN 療法が著しい効果を示すことは HCV 医療事故に対して、大きな安心を与えるものである。

表 1 研究班による C 型肝炎の治療に関する recommendation

1 C 型急性肝炎

慢性肝炎に準じた IFN 単独療法

注 1：慢性化を確認後（発症 3 ヶ月が目途）

注 2：IFN + Riba 併用の検討が必要かどうか

2 C 型慢性肝炎の IFN 療法

1) IFN + Riba 併用療法。ただし、初回治療の遺伝子型 2a、2b、1b 低 RNA 量の例では IFN 単独でもよい。

注 1：躁うつ病例は除外、同既往例は十分経過観察した上で専門医と相談しつつ行う。

注 2：自己免疫疾患は既往例を含めて、疾患によって判断する。

注 3：一般的には添付文書の除外基準に従って行う。

2) 対象の選択は専門医による臨床検査成績の評価および肝炎の活動度（組織所見の A 値あるいは ALT 活性）、あるいは進展度（組織所見の F 値）などを参考に行う。ただし、ALT 基準値内持続例は除く。年齢は、全身状態や病態にもよるが、70 歳以下と考える。

3) 投与方法については添付文書に従って行うが、遺伝子型 1b 高 RNA では 12 ヶ月間投与が強く要望される。（ただし、未承認）

3 C 型慢性肝炎・肝硬変の治療

1) IFN（併用を含む）療法ができない例および IFN が無効に終わった例では、原則として、対症療法を行う。

2) ALT のコントロール目標値は 50 IU/l 以下とし、80 IU/l までを許容範囲とする。

3) 対症療法には、グリチルリチン製剤、胆汁酸製剤、瀉血（未承認）、漢方製剤などが用いられる。

表2 今後の検討課題

- 1 遺伝子型 1b 高 RNA 量以外の例での IFN 単独と IFN + Riba 併用の有効性と安全性の比較
- 2 遺伝子型 1b 高 RNA 量例での一年間の IFN + Riba の有効性と安全性
- 3 遺伝子型 1b 高 RNA 量例での併用時の IFN 投与量、10 MIU と 6 MIU の有効性と安全性の比較
- 4 C 型代償性肝硬変例に対する IFN + Riba の有効性と安全性
- 5 対症療法としての瀉血療法、減鉄食の有効性と安全性
- 6 対症療法としての IFN 少量 (3MIU など) 長期間歇療法の有効性と安全性
- 7 対症療法のための新たな薬剤の探索
- 8 Ribavirin に代わる IFN 効果増強薬の探索

厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

統一調査（１）（２）

一ヶ月間の肝外来、肝疾患入院の患者数およびその比率調査

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型慢性肝疾患患者数が多いことは知られていたが、その詳細な調査はこれまでに行われておらず、その実態は明らかとは言えない。そこで、班員・班友の属する14施設で外来・入院患者数・患者比を調査した。外来患者の80%、入院患者の73%がC型肝炎関連疾患であり、とくに入院患者の33%が肝細胞癌の治療入院例で占められていた。また、外来患者の74%をC型慢性肝炎が占めていることは治療により肝細胞癌の増加を抑制できる可能性を示すものである。なお、B型慢性肝疾患も20%みられ、この対策も重要課題として残されている。

A. 研究目的

肝疾患、とくにB型およびC型肝炎ウイルス（HBVおよびHCV）感染患者の実態と動向の一端を明らかにするために、平成13年10月に肝専門外来を受診した患者数、疾患別・病期別比率〔調査（１）〕、同年同月の肝疾患入院患者数、疾患別・目的別比率〔調査（２）〕を調査した。

B. 研究方法

班員・班友の所属する14施設に対して、アンケート調査により行った。

C. 研究結果

調査（１）は、昨年も12施設で行い、今回は2施設多い14施設で行ったが、HBVとHCVの比率、それぞれの病期比率などではいずれも1.1%以下の差であり、調査施設増加による影響はみられなかった。

集計結果を表1および表2に示した。
総数15,630例の受診があり、HCV

関連例が11,463例(73.3%)、HBV関連例が3,185例(20.4%)を占め、HCV/HBV+HCV(%)は78.3%であった。とくに無症候性キャリアを除いたHCV/HBV+HCV(%)は80.3%で、HCV関連慢性肝疾患が外来患者の大多数を占めていることが改めて明らかとなった。

HCV関連慢性肝疾患の比率は慢性肝炎(CH)73.7%、肝硬変(LC)13.8%、肝細胞癌(HCC)12.5%であり、CHの比率が高いことは今からでも治療によりHCCを減らしうることを示す一方で、LCとHCCの比率が接近してきたことはHCCの発生が危惧されるLCが増えていることを示唆している。

昨年と比較して、HCV、HBVともにCH例が大幅に増加しており、また、HCV関連HCCの増加が目立つ。

調査（２）は今回、初めて行ったもので、特徴的なことはHCV関連肝疾患での入院が73.0%、とくに、HCV関連HCCの治療のための入院が33.4%

を占めていることである（表3）。今後、この傾向は外来受診患者からみても一層、強まると推察される。

D. 考察

肝専門外来受診者の 93.7% が HBV あるいは HCV 感染例であり、とくに、HCV 感染例が 73.3% を占めていることは、いかに HCV 感染の影響が大であるか、緊急の検診体制の確立とそれに続く治療体制の構築が急務であるかを如実に示すものである。さらに、HCV 関連 HCC 患者の入院治療例が肝疾患入院例の 33.4% を占めていることは、今後一段と HCC 例が増えることをが予測されることから、その予備軍である HCV 関連 LC 対策も HCV 関連 CH 対策と同様に緊急課題として、発癌予防の治療法研究を進める必要があることを示している。

また、一方では、HCV の問題があまりにも大きいため忘れられがちな HBV 問題も、未だ発症機序、進展様式、治療法など大部分の領域で未解決であり、患者数も多く存在していることから、研究の重要性を改めて喚起する成績でもあった。

E. 結論

日本のウイルス肝炎の研究に重要な役割を占めている施設で調査すると、HCV 関連肝疾患がその 80% を占め、入院患者においても 73% を占めている。とくに HCV 関連 HCC の外来患者数の増加および入院患者での 33% を占める HCC 治療目的例は HCV 感染者に対する総合対策が急務であることを示すものである。

また、HBV 関連肝疾患も厳然として多数存在し、その対策も必要である。

表1

調査 (1)

12 施設でみた月間外来受診慢性肝疾患比率

(平成 12 年 10 月)

Category	CH	LC	HCC	Sub total	ASC	Total
HBV (%)	1348(68.5)	447(22.7)	174(8.8)	1969	639	2608
HCV (%)	4322(63.6)	1490(21.9)	984(14.5)	6796	398	7194
HCV/HBV	3.2	3.3	5.7	3.5	0.6	2.8
HCV/ HBV+HCV (%)	76.2	76.9	85.0	77.2	38.4	73.4

AIH 234, PBC 416, ALD 335,

NBNC 384(CH235, LC 100, HCC 49)

表2

調査 (1)

14 施設でみた月間外来受診慢性肝疾患比率

(平成 13 年 10 月)

Category	CH	LC	HCC	Sub total	ASC	Total
HBV (%)	1922(74.2)	499(19.3)	168(6.5)	2589	596	3185
HCV (%)	7780(73.7)	1458(13.8)	1316(12.5)	10554	909	11463
HCV/HBV	4.0	2.9	7.8	4.1	1.5	3.6
HCV/ HBV+HCV (%)	80.2	74.5	88.7	80.3	60.4	78.3

AIH 211, PBC 326, ALD 175,

NBNC 270(CH102, LC 116, HCC 52)

表 3

調査 (II)

14 施設でみた月間入院慢性肝疾患比率 (平成 13 年 10 月)

Category		CH	LC	HCC	Subtotal	Total
HBV	Ex.	41	14	13	68	138
	Th.	19	19	32	70	
HCV	Ex.	87	25	61	173	568
	Th.	87	48	260	395	
NBNC	Ex.	2	5	5	12	24
	Th.	0	4	8	12	
AIH + PBC		22			22	22
ALD		26			26	26
Total						778

HCV/Total (73.0%)

HCV・Th・HCC/Total (33.4%)

厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

統一調査（3）（4）

肝専門医のC型肝疾患の治療実態と治療に対する意識調査

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型慢性肝疾患患者数は多く、さらに、今後、検診によって発見される患者数も多いと予想される。しかし、C型慢性肝疾患の治療法は進歩し、もっとも危惧されている肝細胞癌の発生も適切に現在の治療法を徹底させれば減少させうることも示されているにも拘わらず、必ずしも満足のいく治療が全国的に行われているとは言い難い。それは統一した治療方法が具体的に示されてこなかったことにも一因があると考えられる。そこで、専門医の考えを集約するための、ガイドラインの作成を目的とした調査を行った。その結果、C型慢性肝炎の治療はインターフェロン・リバビリン併用を第一選択とし、無効例、非対症例には対症療法を強力に行い、ALTを50 IU/l以下にすることを目標とするとの結論が得られた。

A. 研究目的

C型肝疾患患者が既に肝専門外来で高い比率を示していることは、昨年度の研究報告書に示した。さらに、今後、全国的なC型肝炎ウイルス(HCV)感染者の検診による発見が計画されており、これらC型肝疾患患者に対する治療法の均一化が緊急の課題として提示されている。

そこで、今年度は班員・班友の所属する14施設における外来患者に対する治療内容の実態調査、および各施設の肝外来担当医各5名の治療に対する考え方を調査し、それに基づいて、暫定時なC型肝疾患治療指針を作ることを目的とした。

B. 研究方法

調査（1）、（2）で対象となった症例のうちC型慢性肝炎および肝硬変例について、アンケート方式による調査

を行った〔調査（3）〕。

また、各施設から5名の専門医を選び、C型肝炎治療についての詳細な項目にわたる考え方を調査した〔調査（4）〕。

C. 研究結果

1 外来受診中のC型慢性肝炎・肝硬変例の治療内容について。

調査（3）の結果を表1に示した。

約1万例についての調査結果が得られた。約1/4の例は経過観察中であった。インターフェロン(IFN)投与中あるいは投与後例が約10%、残りのほとんどの例では対症療法が行われていた。

対症療法としてもっとも多いのが胆汁酸製剤の投与であり、31.1%を占め、次いで、胆汁酸製剤と静注用のグリチルリチン製剤10.9%が主体を占めていた。

2 肝専門医のC型肝炎治療に関する

る考え方。

調査（４）については表２から表５に示した。

C型慢性肝炎の第一選択治療が副作用からの除外対象例を除いて、IFN とリバビリン(Riba)の併用療法にほとんどの医師が賛成で、反対・保留の場合も、genotype や RNA 量によって IFN 単独療法でも良いのではないかという理由であった。

IFN 療法の除外対象については、IFN に対するうつ病については既往例では診断その他不明な点が多いことから、十分な観察と専門医との協力によって可能なことがある。また、自己免疫疾患に関しても、病名により、程度により異なるとの意見が多くみられた。たとえば、C型肝炎では慢性甲状腺炎がみられることが多いが、これはコントロール可能な疾患であり、多くの場合は IFN 投与可能と考えられる。

次に、対象選択の場合に問題となる、いわゆる無症候性キャリアについては、原則的には対象としないとするものがほとんどであった。年齢は条件によって 70 才くらいまでを考えるとするものが多数を占め、条件としては、進展度および活動度の他、IFN 反応性も考慮するとの意見であった。

今後の IFN と Riba の併用療法の問題点としては、C型慢性肝炎例すべてを対象とすべきとするものが多数意見で、少数意見として、先述のように IFN 単独で効果が期待できるものは単独とするものであった。

代償性肝硬変も併用療法の対象にすべきとする意見が多く、急性肝炎に関しては IFN 単独で十分とする意見が多かった。

なお、Genotype 1b に関しては併用

療法 1 年間という要望が強い。

最後に、対症療法の必要性はほとんど全員が認めており、その目標として、多くは ALT を 50IU/l 以下のを維持する、悪くても 80 IU/l 以下とするとの意見であった。

対症療法の更なる研究の必要性も多数意見としてみられた。

D. 考察

C型慢性肝炎に対する6ヶ月間のIFN と Riba 併用療法は世界的に第一選択の治療法として、コンセンサスが得られている。国によっては genotype 1 に関しては1年間投与とするものがあり、また、代償性肝硬変を含むものもある。

この調査結果もこれら外国で示されている指針に沿うものであった。

外国と異なる点は対症療法が日本では確立していることもあり、その必要性をほぼ全員が認めていることである。

ALT の維持目標値をどう設定するかは今回初めて示されたものである。

E. 結論

今年度の調査（３）および（４）で得られた意見を recommendation として表６として、また、その中から考えられたものを検討課題として表７に示した。

表1

調査 (3)

外来受診 C 型慢性肝炎・肝硬変例の治療 (平成 13 年 10 月)

1	経過観察	2476	(25.2)
2	IFN 投与後経過観察	577	(5.9)
3	IFN 投与中	348	(3.5)
4	胆汁酸製剤(UC)	3062	(31.1)
5	グリチルリチン製剤静注(GI・IV)	1072	(10.9)
6	同 経口(GI・PO)	99	(1.0)
7	柴胡剤(HM)	82	(0.8)
8	瀉血(Ph)	31	(0.3)
9	UC + GI・IV	1838	(18.7)
10	UC+ GI・PO	51	(0.5)
11	GI・IV + GI・PO	24	(0.2)
12	HM + GI・IV	19	(0.2)
13	UC + Ph	19	(0.2)
14	Ph + GI・IV	16	(0.2)
15	UC + Ph	11	(0.1)
16	その他	112	(1.1)
	計	9837	

表 2

調査 (4)

アンケート集計 (1)

回答者数 71 名

1 C型慢性肝炎のインターフェロン療法

- 1) C型慢性肝炎の第一選択の治療法は、除外例を除いてインターフェロン(IFN)とリバビリン(Riba)の併用療法である。

賛成 56

反対・保留 15

対象症例についての判断は以下のものか。

1)-1 躁うつ病例	賛成 59	
	反対 0	
1)-2 既往の躁うつ病例	賛成 30	
	反対 27	
1)-3 活動性の自己免疫疾患例	賛成 52	
	反対・保留 7	
1)-4 非活動性の自己免疫疾患例	賛成 24	
	反対・保留 33	
1)-5 その他の添付文書にある除外条件	賛成 55	
	条件付 4	

表 3

アンケート集計 (2)

2) ALTによる条件を付ける。

賛成 47
反対・保留 10

条件として何を考えるか。

2)-1 ALTが基準値内なら対象外とする	賛成 45 反対 2
2)-2 ALTが50~60 IU/l以上を対象とする	賛成 40 反対・保留 7
2)-3 組織の線維化度を考慮する	条件なし 25 条件あり 22 (F、A値)
2)-4 HCV遺伝子型やHCV RNA量を考慮する	条件なし 32 条件あり 15 (RNA量)
2)-5 その他の理由〔年齢など〕	条件なし 23 条件あり 24 (年齢、病態)

3) 投与方法 (添付文書通り)

賛成 40
反対 13 (長期投与)

表4

アンケート集計（3）

2 IFN + Riba 療法の今後

1) 高値例に限らずすべてのC型慢性肝炎とすべきである。

賛成 57

反対 14 (IFN 単独、副作用)

2) 代償性肝硬変も含める

賛成 64

反対 7 (検討要)

3) C型急性肝炎も含める

賛成 16

IFNのみで十分 41

その他 14 (慢性化、治験)

4) Genotype 1b に対する1年間投与

賛成 68

反対 3 (6ヶ月)