

C-2.輸血後急性肝炎の発生状況

散発性急性肝炎と同様、全国 22 箇所が存在する国立病院、療養所内で、1980年から2002年までの過去 23 年間に輸血後急性肝炎として登録された症例数は 288 例で、うち B 型が 23 名(8.0%)、C 型が 203 例(70.5%)、nonBC 型が 62 例(21.5%)であった(表2)。輸血後急性肝炎の発生状況は、過去 20 年間の間に劇的な変化を認めている。すなわち、1989 年を境にして、すべての輸血後急性肝炎の発生数が激減していることである。C 型に関しては、1989 年から第一世代の HCV 抗体が献血者スクリーニング法に導入され、さらに 1992 年には、高感度の第二世代の HCV 抗体に切り替えられ、これらの検査法の導入、切り替えに同調して、C 型輸血後肝炎の発生数が減少している。B 型に関しては、

元々発生数が少ないも、1989 年から HBs 抗原に加えて HBc 抗体がスクリーニング検査法に導入されてからは、年間の発生数は 0か1例までに減少している。nonBC 型輸血後急性肝炎発生数の減少理由に関しては明らかではないが、C 型と B 型の検査法の導入に同調して減少していることから、nonBC 型の中には、従来の検査法では診断できない B 型ないし C 型肝炎が混在していた可能性は否定できない。1999 年以後は感染後、抗体や抗原が出現するまでの期間(ウインドウ・ピリオド)を短縮する為に、高感度のウイルス検出法である核酸増幅検査:NAT(Nucleic acid Amplification Test)が導入された。過去 20 年の間に血液スクリーニング検査法は段階的に強化され、現在では輸血後急性肝炎は根絶に近い状態にあると考えられる。

表2.輸血後肝炎の型別年次推移 1980-2002

年	B	C	NBNC	計
80	0	14	6	20
81	3	19	3	25
82	4	13	3	20
83	2	15	10	27
84	2	19	4	25
85	0	15	8	23
86	2	20	7	29
87	1	17	2	20
88	3	28	3	34
89	1	22	4	27
90	2	8	2	12
91	0	7	1	8
92	0	1	5	6
93	0	1	1	2
94	0	0	0	0
95	1	1	0	2
96	0	0	0	0
97	1	0	0	1
98	0	1	2	3
99	0	0	0	0
00	1	1	1	3
01	0	0	0	0
02	0	1	0	1
計	23 (8.0)	203 (70.5)	62 (21.5)	288

C-3.E型肝炎の発生頻度と感染状況

1990年から2002年の過去13年間、国立病院療養所肝疾患ネットワーク参加施設の急性肝炎登録症例中 nonABC型と診断した症例の中からランダムに311例を選択し、初診時の血清中のHEV抗体を測定した。その結果、311例中IgM-HEV抗体陽性は9例(2.9%)、IgG-HEV抗体陽性は57例(18.3%)であった(表3)。IgM-HEV抗体陽性の9例はIgM-HEV抗体、IgG-HEV抗体の抗体力価がともに高く、うち8例において血中HEV-RNA陽性であったことから、この9例はE型急性肝炎例と考

えられた。この9例の内訳は、男性5名、女性4名で年齢は20代1名、40代2名、50代5名、70代1名であった(表4)。9例の中には劇症化例や死亡した例はなく全員一過性感染で回復した。明らかな海外渡航歴は9名中3名に認められるもそれ以外の5名は国内で感染したと考えられる例であった。また9例6例が横浜、東京、千葉、神奈川といった関東地区で、残り3名も大分2例、長崎1例と九州地区であり、E型肝炎の発生地域の偏りがあることが示唆された。

表3.非ABC型急性肝炎症例におけるIgM, IgG-HEV抗体陽性率 1990-2002

性	N	IgM-HEV抗体 陽性(%)	IgG-HEV抗体 陽性(%)
男	117	6 (5.1)	22 (18.8)
女	194	3 (1.5)	35 (18.0)
合計	311	9 (2.9)	57 (18.3)
年齢	N	N (%)	N (%)
10~19	11	0 (0.0)	0 (0.0)
20~29	56	1 (1.8)	4 (7.1)
30~39	48	0 (0.0)	4 (8.3)
40~49	70	2 (2.9)	16 (22.9)
50~59	71	5 (7.0)	19 (26.8)
60~69	32	0 (0.0)	9 (28.1)
70~79	19	1 (5.3)	5 (26.3)
80~89	3	0 (0.0)	0 (0.0)
90~99	1	0 (0.0)	0 (0.0)
合計	311	9 (2.9)	57 (18.3)

表4.IgM-HEV抗体陽性9例の海外渡航歴、居住地域

No.	発症年	年齢(代)	性	海外 渡航歴	居住地域
1	1992	50	男	なし	習志野
2	1996	40	女	なし	横浜
3	1996	50	男	中国	長崎
4	1998	40	男	タイ	横浜
5	2000	50	女	なし	横浜
6	2000	70	女	なし	大分
7	2002	20	男	バングラデシュ	新宿
8	2002	50	女	ハワイ? (約10ヶ月前)	相模原
9	2002	50	男	なし	大分

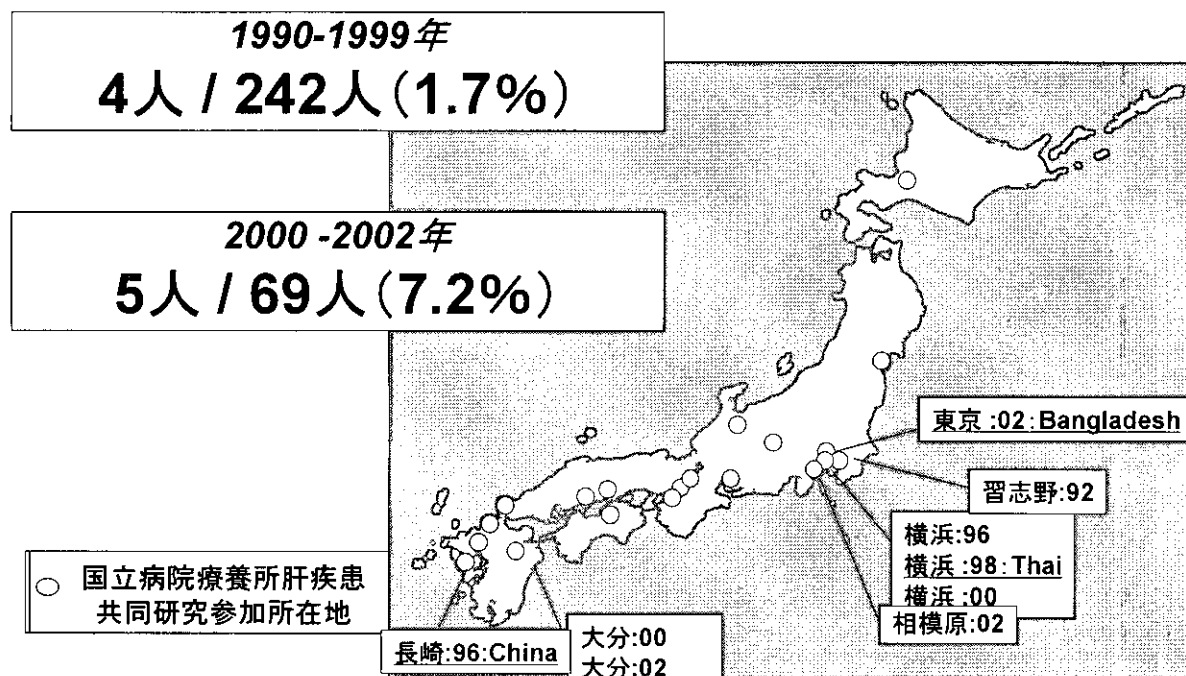
以上の結果から、原因不明の急性肝炎 nonABC 型の中での HEV 感染の頻度は 2.9%で、1992 年の厚生省研究班報告書内での発生頻度 1.1%と同様、大差がないことが明らかとなった。しかしながら、この結果をもって、現在のわが国の HEV 感染は極めて稀で、HEV はわが国に常在しないと簡単には言い切れない。その理由は以下の3点である。

第一は地域差である。2002 年 7 月以後の新聞報道および学会報告によると、最近の HEV 感染は、東北北海道地域で多発し、関東より以西での発生数が少ない傾向が伺えるが、国立病院療養所肝疾患ネットワーク参加施設が西日本に多く存在し

ていることから、本調査では東北、北海道地域の急性肝炎の発生状況を十分に把握できていない可能性がある(図1)。

第二は流行の時期である。E 型急性肝炎の発生年と発生頻度に注目すると、1990 年から 1999 年の期間には 242 例中 4 例 (1.7%) であったが、2000 年から 2002 年の期間には 69 例中 5 例 (7.2%) と増加しており、最近 2-3 年の間に流行しはじめている可能性は否定できず、今後も綿密な調査が必要である(図1)。

図1、nonABC型散発性急性肝炎におけるE型急性肝炎の発生頻度、発生年、発生箇所



第三には、今回の解析対象者の中で IgG-HEV 抗体のみ陽性者が 15%前後存在する点である。今回の検討では 311 例中 57 例が IgG-HEV 抗体陽性であったが、うち 9 例は E 型急性肝炎例で IgM-HEV 抗体も陽性であることから、残りの 48 例 (15.4%) が IgG-HEV 抗体のみ陽性である。IgG-HEV 抗体のみ陽性は既往の感染、E 型肝炎

感染のメモリーを表していると考えられる。この解析対象例中、40 代から 70 代の世代では、IgG-HEV 抗体陽性率は 20%を超えており、その世代の対象者では過去に HEV に暴露され抗体を獲得したと考えられる。すなわち、わが国においてもかつて E 型肝炎は常在し流行していたと考えざるを得ない。

以上の3点から、E型肝炎感染は、欧米や日本などの先進国では常在せず輸入感染症として散発的に発生をみる程度であるという1992年当時のコンセンサスを考え直した上で、E型肝炎の発生頻度、感染経路、重症度に関する臨床疫学的な調査と、HEV-RNA、HEV genotype 解析など分子疫学的な調査を癒合させて、全国規模のE型肝炎の実態に関する実態解明調査をおこなう必要がある。

E. 結論

1980年から2002年までの期間、わが国の散発性急性肝炎における nonABC 型の発生頻度は3643例中911例 25.0%である。1990年から2002年の期間に発生した311例の nonABC 型急性肝炎患者中のE型急性肝炎例は9例(2.9%)で、この9例中5例には海外渡航歴がなく国内での感染

が考えられた。E型急性肝炎の発生年と発生頻度に注目すると、1990年から1999年の期間には242例中4例(1.7%)であったが、2000年から2002年の期間には69例中5例(7.2%)と増加しており、最近2-3年の間に流行しはじめている可能性は否定できない。また、既往の感染と考えられる対象者が15%前後存在することから、E型肝炎は、かつてわが国にも常在し流行していた可能性も考えられる。今後、わが国のE型肝炎感染の実態に関する、さらなる調査と研究をおこなう必要がある。

G. 研究発表

八橋 弘：日本における急性肝炎とE型肝炎の疫学、化学療法の領域 19(3):49-55, 2003

II. 分担研究報告

国立病院長崎医療センターにおける C 型慢性肝炎に対するインターフェロン治療

分担研究者 石橋 大海 国立病院長崎医療センター 臨床研究センター長

研究要旨：本研究の最終目的は、難治例に対しても 100%の治癒率が期待できる新たな治療法を開発することであるが、本年度は現在までの治療法の実態を明らかにする目的で、これまで当院で行なった C 型慢性肝炎に対するインターフェロン（IFN）単独投与例の治療成績をまとめるとともに、今後進めていくべき新しい治療法を検討するために、ribavirin との併用療法ならびにコンセンサス IFN 療法の問題点を解析した。2000-2001 年の 2 年間で計 59 症例に対して IFN 単独投与を導入したが、著効率は 29. 3%（初回 41%、再治療 20%）であり、無効例は 48. 3%であった。2002 年は新療法の採用で、IFN 治療導入症例数は 85 症例に増加した。ribavirin 併用療法は副作用として高率に貧血が認められ、特に高齢者でその傾向が強かった。貧血の出現は ribavirin の血中濃度と関連したことから、ribavirin 血中濃度のモニター治療経過を観察していく上で重要であることが推察された。

研究協力者

八橋 弘 国立病院長崎医療センター
古賀 満明 国立病院長崎医療センター
松本 武浩 国立病院長崎医療センター
大黒 学 国立病院長崎医療センター
矢野 公士 国立病院長崎医療センター
矢野 右人 国立病院長崎医療センター

A. 研究目的

C 型慢性肝炎の肝硬変・肝癌への進展を阻止する最も有効な方法は、現時点ではインターフェロン（IFN）療法によって、C 型肝炎ウイルスを駆除することである。この目的で、1992 年以来種々の方法で IFN 療法が実施されているが、必ずしも満足した成績は得られていない。しかし、2002 年末より通常の IFN 療法に抵抗性の難治例にも有効とされる新しい IFN 製剤（コンセンサス IFN）や IFN との併用薬（ribavirin）が出現し、C 型慢性肝炎治療の新時代を迎えている。本研究の最終目的は、難治例に対しても 100%の治癒率が期待できる新たな治療法を開発することであるが、本年度は現在までの治療法の実態を明らかにする目的で、これまで当院

で行なった C 型慢性肝炎に対する IFN 単独投与例の治療成績をまとめるとともに、今後進めていくべき新しい治療法である ribavirin との併用療法ならびにコンセンサス IFN の問題点を見出すこととした。

B. 研究方法

2000 年 1 月～2002 年 12 月の間に、当院において C 型慢性肝炎ないし C 型肝硬変の治療として導入された IFN 治療症例の登録を行い、登録数、男女比、年齢、IFN の種類、ウイルス量およびウイルス型、治療効果ならびに副作用について、初回・再治療別に検討を行った。治療効果に影響を及ぼす因子についても検討した。

ウイルス量については b-DNA 法で 1 Meq/ml 以上もしくはコバスアンプリコア M 法 ver. 2 で 100 KIU 以上を高ウイルス量、ウイルス型については serogroup 1 もしくは genotype 1b 型を 1b 型、それ以外を 1b 以外として取り扱った。ribavirin 併用例は投与 4 週目、8 週目の ribavirin 血中濃度の測定（SRL 社依頼、HPLC 法）を行った。

なお、2000-2001 年登録例は IFN 投与終了後 24 週目の最終治療効果判定が済んでいるが、2001 年 12 月に認可された IFNα2b と ribavirin 併用療法お

よびコンセンサス IFN については、現在も IFN 投与中、ないし経過観察中である症例が多いため、暫定的に投与終了 12 週目までの経過での治療効果判定とした。

C. 研究結果

1. 導入症例の背景

表 1 に IFN 導入症例の背景を示す。当院における 3 年間の IFN 導入数は 144 例であった。2000 年、2001 年は約 30 例の導入数であったが、2002 年は 85 例と 3 倍弱の増加がみられた。男女比は例年男性が女性を上回っている。再治療の全体に占める割合も、2000 年 6/29 (20%)、2001 年 6/30 (20%) であったが、2002 年は 32/85 (38%) と倍増した。IFN α 2b と ribavirin 併用療法、コンセンサス IFN は 2001 年に 1 例、2002 年に 67 例が登録された。

表 1、IFN 導入症例の背景 (C)内は治療対象症例

	2000	2001	2002	Total
IFN 導入数	29	30	85	144
Male/Female	16 / 13	17 / 13	52 / 33	85 / 59
初回/再	23 / 6	24 / 6	53 / 32	100 / 44
年齢	56 \pm 9	56 \pm 11	54 \pm 11	54 \pm 11
ribavirin	0	1	49 (+11)	61
コンセンサス	0	0	7	7

IFN の治療効果を左右する重要な因子である HCV-RNA 遺伝子型 (genotype) と血中ウイルス量とについての検討結果を表 2 に示す。低ウイルス量の症例数に関しては大きな変化を認めなかったが、2000 年、2001 年はそれぞれ 14 例、21 例であった高ウイルス症例が 72 症例に増加した。また、同様に難治例といわれる genotype 1b 型についても 2000 年、2001 年が 15 例ずつの導入であったのに対し、2002 年には 60 例に増加した。

表 2、ウイルス側要因

	2000	2001	2002
ウイルス量 (high / low)	14 / 15	21 / 9	72 / 13
genotype (1b / non 1b)	15 / 10	15 / 12	60 / 24

2. IFN 単独投与

効果判定可能であった 2000-2001 年導入 IFN 単独治療症例 59 例について検討を行った。効果判定は従来から当研究班で使用している治療後 6 ヶ月目の血清学的、ウイルス学的効果判定に基づいて行った。

単独療法の治療効果は A 判定 29.3%、B 判定 22.4%、C 判定 48.3% という結果であった (表 3)。当院で 1992-1999 年に IFN を導入した C 型慢性肝炎 546 例の解析では A 判定 168 例 (30.8%)、B 判定 113 例 (20.7%)、C 判定 246 例 (45.1%)、判定不能 19 例 (3.5%) であり、今回の検討結果はこれまで報告されている数値と大差ないことが示された。さらにこの結果を、初回治療、再治療別に治療効果を大きく左右する因子、すなわちウイルス量とウイルス型に分けて検討した。症例数が少なく、全体像と直結させるのは危険であるが、初回治療群で 1b 型高ウイルス群においては 23% と低い率であり、1b 以外の高ウイルス群においても 22% であった。

表 3、IFN 単独療法の効果

	2000	2001	Total	
A (著効)	11	6	17	29.3 %
B (有効)	9	4	13	22.4 %
C (無効)	9	19	28	48.3 %
	29	29	58	

3. IFN α 2b・ribavirin 併用療法

IFN α 2b・ribavirin 併用療法を行った 50 症例の年齢、性別にはこれまでと著変を認めないが、ウイルス型 1b 型が 39 例、高ウイルス群が 45 例、1b 型かつ高ウイルス症例が 36 例と難治例の増加が顕著であった。このうち現在までに IFN 投与終了後 3 ヶ月以上経過を観察し、暫定効果判定が可能な症例は 16 例であり、経過観察中症例が 10 例、IFN 投与中症例が 23 例であった。

暫定的判定結果を表 4 に示す。ウイルス学的著効は 16 例中 4 例 (25%) に認めた。著効 4 例のう

ち1例は低ウイルス量の再治療例であり、「Ib 高ウイルス」のいわゆる難治例に限った場合、著効率は2/13 (15%) であった。

表4、ウイルス量別治療効果とribavirin減量、中止
(症例4、12、15、16は暫定的著効)

	量	年齢	性別	前体重 (kg)	体重あたり	genotype	F	初/再	減量の有無	中止の有無
1	850	52	男	76	11	1b	3	初回治療	なし	なし
2	850	64	女	54	11	1b	3	再治療	あり	なし
3	850	67	男	71	11	1b	4	再治療	なし	なし
4	850	57	女	51	12	1b	2	初回治療	あり	なし
5	850	63	男	63	13	1b	3	再治療	あり	あり
6	840	75	男	63	13	1b	2	再治療	あり	あり
7	770	48	男	57	11	1b	3	再治療	なし	なし
8	660	59	男	62	13	1b	1	再治療	なし	なし
9	630	62	女	52	12	1b	3	初回治療	なし	なし
10	470	55	男	76	11	1b	なし	再治療	あり	なし
11	310	68	男	57	11	判定不能	2	初回治療	あり	あり
12	280	51	女	60.8	13	1b	なし	初回治療	あり	なし
13	270	48	女	62	9.7	1b	3	再治療	なし	あり
14	210	66	男	54	11	1b	1	再治療	なし	なし
15	170	62	女	50	12	1b以外	3	初回治療	なし	あり
16	14	55	男	86	9.3	1b	2	再治療	なし	なし

副作用：溶血性貧血の進行による ribavirin の減量ないし中止を 50 例中 9 例において認めた。高年齢者、および4週目の ribavirin 血中濃度が高い症例ほど貧血が強い傾向がみられた。その他の副作用は認めなかった。4週目の血中濃度は、Hb 濃度とは強い相関を示す傾向にあったが、治療効果との関連は明白でなかった。

4. コンセンサス IFN 療法

コンセンサス IFN 療法 は7例に施行し、うち4例について暫定的効果判定を実施した。1例 (25%) にウイルス学的著効を認めた。しかしながら著効を示した1例はウイルスのタイプが 1b 以外でありウイルス量も 170 KIU と高ウイルスとはいえず、軽度であった。

D. 考察

IFN 療法導入症例数の動向として、2002 年は

2000-2001 年に比し、症例数が約3倍に増加した。しかも 1b 型高ウイルス量群、または再治療例の導入など、「難治例」への治療導入が積極的に図られている。

2000-2001 年の IFN 単独療法の著効率は 29.3% (初回 41%、再治療 20%) であった。また、1b 型高ウイルス量群や再治療群で、著効率は高度に低値であった。これらの数値はこれまでに報告されている成績とほぼ一致する数値であった。

2001-2002 年の ribavirin 投与症例は 60 例 (うち IFN α2b との併用が 50 例) あった。年齢、性別にこれまでと著変を認めないが、1b 型が 39 例、高ウイルス量群が 45 例、1b 型かつ高ウイルス量症例が 36 例と、明らかに難治例が増加していた。これは同療法の適応が高ウイルス量、もしくは無効ないし再治療例に限られることと関連しているが、同時にこの群に属する患者層が厚いことを

物語っている。

暫定的ウイルス学的著効を検討した結果、IFN 投与終了後3ヶ月目の「1b型高ウイルス量」のいわゆる難治例に限った場合、著効率は2/13 (15%)であった。これはこれまでに治験等で報告されている値と近似しているものの、今後さらに多数例での検討が必要と考えられる。

副作用の検討においては、より高齢者で ribavirin による貧血の発現が強く、早く出現する傾向にあった。興味深いことに、4週目の ribavirin 血中濃度は貧血の程度を反映していた。一方、治療効果とは関連がないことが示唆された。このことにより、今後、ribavirin 血中濃度をモニターしながら服薬量を調節し、治療を継続することを検討する価値があると考えられた。

コンセンサス IFN 導入は7例であり、暫定判定では1/4例 (25%) の著効率であった。今後さらに多数例の蓄積が必要である。

E. 結論

2000-2001年のIFN単独療法の著効率は29.3%、(初回41%、再治療20%)であった。2002年は新型IFNの導入に伴い、2000-2001年に比し症例数が約3倍に増加した。IFN α 2b・ribavirin併用療法を導入した症例は、副作用として貧血が高度に出現し、高齢者で発現がより強い傾向にあった。また、4週目の ribavirin 血中濃度は貧血の程度を反映していた。3ヶ月目の暫定判定で、ribavirin 併用療法およびコンセンサス IFN は、単独療法に比しいくらかの著効率の上昇がみられるが、副作用としての貧血が高度であるため、ribavirin 血中濃度のモニターをするなどして、十分に注意しながらの投与が要求されることが明らかとなった。

F. 研究発表

1. 学会発表

1. Yano M: Natural history of hepatitis C. APASL Meeting, Taipei, 2002年9月26-30日
2. 浜田 久之・八橋 弘・矢野 公士: <ワークショップ> IL-10 promoter 領域遺伝子多型とC型肝炎の進展の検討. 第6回日本肝臓学会大会、横浜、2002年10月24-25日
3. Hiromi Ishibashi: Viral hepatitis Update Overview. 日中医学大会2002、北京、2002年11月3-6日
4. Yano K, Yatsushashi H, Hamada H, Koga M, Yano M: Impact of aging on the development of HCC in post-transfusion chronic hepatitis C. JSH Single Topic Conference, Yamanashi, 2002年11月14-15日
5. 八橋 弘: <特別シンポジウム>C型肝炎の治療. 第80回日本消化器病学会九州支部例会、佐賀、2002年11月29-30日

2. 論文発表

1. Hamada H, Yatsushashi H, Yano K, Daikoku M, Arisawa K, Inoue O, Koga M, Nakata K, Eguchi K, and Yano M: Impact of aging on the development of HCC in post-transfusion chronic hepatitis C. **Cancer**, 95:331-339, 2002
2. 矢野公士、八橋弘、矢野右人: EBMに基づく最新の知見と最新の治療. IFNの実際と有効性. **Medical Practice** 19(6) 1007-1011, 2002

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許申請:
2. 実用新案登録: なし
3. その他: なし

「肝炎ウイルス等の標準的治療困難例に対する治療法の確立に関する研究」
分担研究報告書

B 型慢性肝炎に対するラミブジン治療成績

分担研究者：古賀 満明 国立病院長崎医療センター 診療部長

研究要旨 : B 型慢性肝疾患に対する効果的なラミブジン投与方法を明らかにするため、投与中止症例と継続投与症例における治療成績を検討した。投与中止症例ではラミブジン中止後に高率に ALT flare up を認めたが、その後の長期経過は比較的良好で 40%に肝炎鎮静化を、67%に HBe 抗原のセロコンバージョンを認めた。継続投与症例(HBe 抗原陽性)では、48 週後の HBe 抗原陰性化率は 32%、HBV-DNA 陰性化率は 52%であった。また、48 週までに HBe 抗原と HBV-DNA の両者が陰性化した症例では、それ以降も良好な治療効果が持続し、逆に両者陽性症例では高率にラミブジン耐性ウイルスの出現を認めた。これらの結果から、治療開始 48 週までに HBe 抗原、HBV-DNA 両者の陰性化が得られた症例は投与を継続し、それ以外の症例では投与中止へ向けた治療方針の転換を考慮すべきであると思われた。

研究協力者

大黒 学	国立病院長崎医療センター
八橋 弘	国立病院長崎医療センター
石橋 大海	国立病院長崎医療センター
松本 武浩	国立病院長崎医療センター
矢野 公士	国立病院長崎医療センター
矢野 右人	国立病院長崎医療センター

歳、HBV 遺伝子型は全例 genotype C) を対象とし、(1) 投与中止症例(12 例)における中止後の肝機能増悪(ALT flare up)の有無および長期臨床経過、(2) 投与継続症例における 48 週時での治療効果(HBe 抗原陰性化の有無、HBV-DNA 陰性化の有無)、ラミブジン耐性ウイルス (YMDD mutant) 出現の有無を検討した。HBV-DNA 定量には Amplicor-M 法(検出感度 2.6 log copies/ml)を、YMDD mutant の検出には直接塩基配列決定法を用いた。

A. 研究目的

当院における B 型慢性肝疾患に対するラミブジンの治療成績(投与中止症例、継続投与症例)を解析し、効果的な投与方法を明らかにする。

B. 研究方法

1994 年 11 月から 2002 年 12 月までにラミブジン治療を導入した B 型慢性肝疾患患者 64 症例(男性 49 例、女性 15 例、平均年齢 49

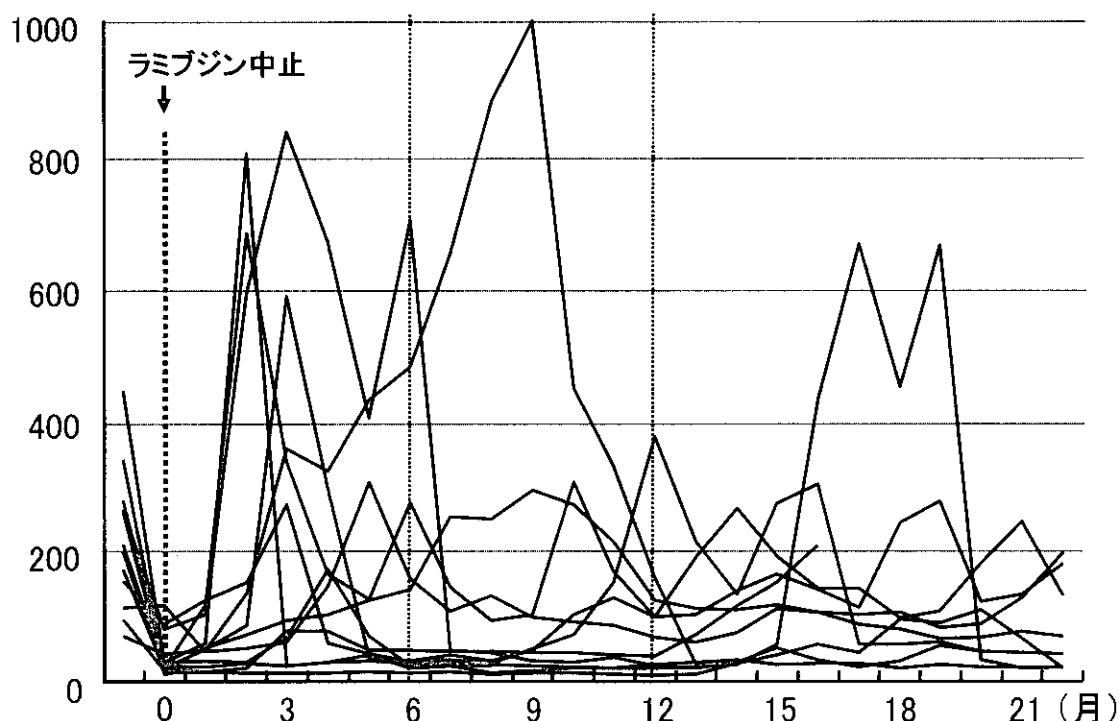
C. 研究結果

(1) 投与中止症例における中止後の ALT flare up の有無及び長期臨床経過の検討

ラミブジン治療を中止した 12 症例(男性 7 例、女性 5 例、平均年齢 42 歳、ラミブジン投与期間 16~52 週、観察期間 19~80 ヶ月)では、11/12 例(92%)において投与中止後に ALT flare up(75~998 IU/L)が認められた。

その出現時期(ALT 最高値)は、投与中止後 3 ヶ月以内が 6/11 例(55%)、6 ヶ月以内が 8/11 例(73%)であった(図 1)。

(IU/l) (図1) ラミブジン投与中止後のALT値の経過 (n=12)



11 例中 1 例において ALT flare up を契機に発黄をきたし肝不全への移行が危惧されたが、ラミブジン再投与によって鎮静化が得られた。この症例は、治療前の肝生検所見が F4 であった。他の 10 例(治療前の肝生検所見は F1:5 例、F2:3 例、F3:1 例、F4:0 例)では、その後の観察期間中(72~80 ヶ月)、4 例(40%)に肝炎鎮静化を、6/9 例(67%)に HBe 抗原のセロコンバージョンを認めた。

(2) 投与継続症例における 48 週時での治療効果

ラミブジン治療を導入した 64 症例のうち、48 週未満での死亡 11 例、48 週未満での投与中止 10 例、脱落 1 例及び投与期間が 48

週に満たない 9 例を除いた 33 症例を解析対象とした。33 症例の内訳は HBe 抗原陽性が 25 例、陰性が 8 例であった。

HBe 抗原陽性 25 症例において、治療後 48 週での HBe 抗原陰性化は 8 例(32%)に認められ、さらにその全例で 48 週までに HBV-DNA の陰性化が得られていた。それに対し、48 週までに HBe 抗原が陰性化しなかった 17 例(68%)のうち、HBV-DNA の陰性化が得られたのは 5 例のみであった。YMDD mutant の出現は、投与開始後 48 週までに HBe 抗原及び HBV-DNA の陰性化が得られなかった症例の中から高頻度(4/9 例;44%)に認められた。

HBe 抗原陰性 8 症例では、全例で 48 週までに HBV-DNA の陰性化が得られていたが、1 例に YMDD mutant の出現を認めた(図 2)。

図(2) ラミブジン投与48週時での治療効果判定

48週効果判定対象:33症例(男性 20例、女性 13例)

治療前	48週時の HBe抗原	48週時の HBV-DNA	投与期間中における YMDD mutantの出現		
			あり	なし	未検査
HBe抗原(+) 25例	(+) 17例(68%)	(+) 12例(48%)	4	5	3
		(-) 5例(20%)	0	4	1
	(-) 8例(32%)	(+) 0例(0%)	0	0	0
		(-) 8例(32%)	0	4	4
HBe抗原(-) 8例		(+) 0例(0%)	0	0	0
		(-) 8例(100%)	1	2	5

48週以内にHBe抗原及びHBV-DNAの陰性化が得られた8症例のうち、4症例では治療開始96週後の効果判定が可能であったが、4例全例で48週以降HBe抗原陰性、HBV-DNA陰性が持続していた。

D. 考察

B型慢性肝炎の治療法として従来はインターフェロンが使用されていたが、最近では強力なHBV増殖抑制作用を有するラミブジンが治療の第一選択薬となりつつある。本剤そのものは副作用が殆どなく安全性の高い薬剤であるが、長期投与によりラミブジン耐性ウイルス、すなわちYMDD mutantが高率に出現し、肝炎の急性増悪をきたす場合がある。しかし、短期投与にとどめると投与中止後のHBV再増殖による肝炎再燃が問題となるため、治療期間についてのコンセンサスは得られていないのが実状である。今回の我々の検討から、ラミブジン短期投与では中止後のALT flare upはほぼ必発であるものの、その後の長期臨床経過は比較的良好であり、治療前

の肝組織像がF1~F2レベルであれば選択してもよい投与方法であることが示唆された。一方、継続投与を行う場合は、HBe抗原及びHBV-DNA量の定期的なモニタリングを行い、48週までにHBe抗原、HBV-DNAの両者が陰性化した症例では、その後も良好な抗ウイルス効果の持続が期待できると思われた。逆に48週時にHBe抗原、HBV-DNAともに陽性の症例は、その後のYMDD mutant出現率が高く、投与中止へ向けた治療方針の転換を考慮すべきである。

E. 結論

B型慢性肝炎に対するラミブジン投与方法の考慮する上で、治療開始前の肝組織所見、治療開始後48週までのHBe抗原及びHBV-DNAの陰性化の有無が重要な因子であると思われた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 大黒学、八橋弘、矢野右人：ラミブジン治療早期における YMDD 変異ウイルス出現の予測－高感度 PCR 法による HBV-DNA 量測定の有用性－.

第 38 回日本肝臓学会総会、2002. 6. 13-14、大阪

2) 大黒学、八橋弘、長岡進矢、他：B 型慢性肝疾患に対するラミブジン治療戦略. 第 6 回肝臓学会大会、2002. 10. 24-25、横浜

H. 知的財産権の出願、登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特になし

リバビリン併用インターフェロン療法を施行した C 型慢性肝炎例の検討

分担研究者 袖山 健 国立療養所中信松本病院 副院長

研究要旨：リバビリンが保険認可されて以降、当院でリバビリンとインターフェロン α -2bの併用療法を施行した C 型慢性肝炎 30 例について、予後と関連因子を解析した。

対象 30 症例中、13 例（43%）でリバビリンの減量ないし投与中止を必要とした。リバビリンを減量例で評価可能な 7 例をみると、著効例は 1 例 14.3%のみで、genotype 2b の症例であった。一方、リバビリンを減量せずに治療した 17 例中、評価可能例は 11 例で、うち 4 例 36.4%が著効例であった。後者の中で Genotype 1b に対する効果をみると、9 例中 3 例 30%と良好な成績であった。

リバビリン減量群の血中リバビリン濃度をみると、投与開始 4 週目までの早期に高い血中濃度となっていた。一方、リバビリンを減量しない群におけるリバビリン血中濃度は、リバビリン減量群に比べ低めで推移した。著効例では 4-8 週で 2800 程度の値を示す例が多く、かつ著明な血中濃度の高値例はない。また、赤血球産生の因子も、リバビリン投与継続に欠かせない因子であることが示唆された。著効例を得るには、併用療法を 24 週間継続することが重要であり、そのためにリバビリン血中濃度を一定に保つことも重要な因子であることが示唆された。

研究協力者 小林 正和
国立療養所中信松本病院 内科医長

A. 研究目的

C 型慢性肝炎は、C 型肝炎ウイルス（HCV）持続感染に宿主が反応する疾患で、自然寛解はなく、肝硬変・肝癌へと増悪・進展する¹⁾。C 型慢性肝炎の根本的治療は、抗ウイルス療法による HCV の排除で、今までインターフェロン（IFN）が唯一の薬剤であった。そして、IFN で治療に難渋する症例は、ウイルス学的には、genotype 1b で、かつ高ウイルス量の症例であった²⁾。さらに、ウイルス学的にこの範疇から外れていても、今までの IFN 投与方法で HCV 排除が不可能であった症例も含まれる。これらの症例に対して、さらに IFN 単独投与による再治療を行っても、完全著効率は 5-10%未満である³⁾。この対策として新たな IFN や抗ウイルス剤が開発された^{3, 4, 5)}。

2001（H13）年 11 月、リバビリン Ribavirin（レベトール Rebetol）が「C 型慢性肝炎のウイルス血症の改善」を適応として保険認可され、通常 24

週間にわたる IFN α -2b（イントロン A Intron-A）との併用投与が可能となった。リバビリンは、合成プリンウクレオシド類似体であり、抗ウイルス活性の他に免疫調節作用を持つ。C 型慢性肝炎において、本剤を IFN と併用すると、IFN 単独治療に比べ有意に完全著効率が上昇する⁵⁾。

本邦における治験段階の成績では、「genotype 1b かつ高ウイルス量の C 型慢性肝炎」に対して二重盲検試験が行われ、初回治療・再投与共に併用療法が有意に高い完全著効率を示した。完全著効率は、単独投与群での 2%に比べ、併用群では約 20%である。殊に、HCV-RNA の著明高値例（800kcopies/ml 以上）でも HCV 量に関連せず高い著効率を示している。

しかし、保険認可後における、通常 24 週間にわたる本併用療法の実態は未だ不明である。特に、計画どおりに十分なリバビリン・IFN の投与が実施できているのかは、実態が不明であり、実際の

完全著効率も不明である。加えて、24週間投与における、HCV量の時間的変化等の病態の経過と予後の関連は、十分解明されているとはいえない。そこで、治療経過および治療効果について、その実態を解明することを目的に、投薬状況・リバビリン血中濃度の推移・HCV-RNA関連マーカーの推移および血中CD4陽性T細胞サブセット検査⁷⁾による免疫動態の関連の面から、当院でリバビリン・IFN併用療法中のC型慢性肝炎例について解析した。

B. 研究方法

(1) 対象： H13年11月に2001(H13)年11月、リバビリンが「C型慢性肝炎のウイルス血

症の改善」を適応としてIFN α -2bとの併用投与が保険認可されたが、当院でも同年12月29日以降通常24週間にわたる治療を開始した。以後平成15年1月5日までにC型慢性肝炎30例にリバビリン・IFN α -2b併用療法を導入している。本研究では、この30例を対象とした。

対象例の臨床事項は、表1に示した。

全例、投与前のHCV-RNA検査で100KIU/mlないし1MEQ/ml以上の症例か過去にIFNの非著効である既往を持っている例で、血液学的ないし組織学的に慢性肝炎で画像診断で肝硬変の存在を否定した。また、自己免疫性肝炎等を除外し肝全も伴っていない。

表1:対象のC型慢性肝炎30症例の臨床事項

年齢(歳)	52.7 \pm 10.1	31~71
性 男:女	19:11	
体重(Kg)	64.77 \pm 9.64	48~84
>60Kg	17	
<60Kg	9	
HCV-RNA型	Group1:21(Genotype1b;19、Genotype1b+2a;1、ND;1)	
	Group2:9(Genotype2a;5、Genotype2b;4)	
HCV-RNA量(KIU/ml)		
治療前 ¹⁾ 3ヵ月	574.7 \pm 284.3	4~>850
治療直前	542.7 \pm 309.8	4~>850
生検実施例:16例		
肝組織像	F1:6、F2:7、F3:3	
HAI Score (Total)	8.38 \pm 2.83	3~12
再治療例:14例	(Transient responder 7、Non-responder 7)	

2) 方法:

(1) 組織学的検査： 患者の承諾が得られる限り、投与開始直前に肝生検を行った。これが不可能の時は、過去に肝生検をした例についてはその際の組織標本を参照した。

(2) リバビリン・IFN α -2b投与方法： IFN α -2b(商品名イントロンA)6MIU/回(一部の例では10MIU)・筋注で連日2週間の後、6MIU/回を週3回22週間投与した。その間、リバビリンは患者の体重に応じ、体重 \geq 60kgの場合800mg/日で、体重<60kgの場合ないし600mg/日、を分2・経口

で連日 24 週間投与した。

(3) 血液採取： 治療 1-3 ヶ月、直前、投与 1、2、4、8、10、12、16、20、24 週の血液を採取し種々検査に供するとともに、血清を -20°C に保存した。また、投与終了後 1、2、4、8、10、12、16、20、24 週についても同様の処置をした。

(4) 解析方法： 対象を、HCV 核酸 (HCV-RNA) genotype 別に分類し、群別した。Genotype が同定不可の際は、血清学的グルーピングの成績を参照した。そして、対象の治療経過を、リバビリンの服用経過、IFN α -2b の投与経過、血中リバビリン濃度、CD4 陽性 T 細胞サブセット (Th1、Th2 細胞) の推移、および血清 HCV-RNA 量の推移の面から解析した。

(5) 血清肝炎ウイルス関連検査： 血清中の HCV 抗体・HBs 抗原・HBs 抗体・HBc 抗体検査は、EIA 法により行った。血清 HCV-RNA 検査は、PCR 定量・定性検査にて行い、必要時プローブ (b-DNA) 法による結果も参照した。血清中 HCV-RNA 検査は投与開始前 1-3 ヶ月、直前、1、2、4 週および以後 4 週ごと、さらに投与終了後 24 週まで 4 週ごとの検体について施行した。

(6) 血中 CD4 陽性 T 細胞サブセット検査： ヘパリン採血した血液 3ml を用い、フローサイトメトリー法 (FACS Calibur、Becton Dickinson) により IL-4・IFN- γ を 2 重染色した。IL-4 陰性・IFN- γ 陽性の Th1 (T helper 1) 細胞、IL-4 陽性・IFN- γ 陰性の Th2 (T helper 2) 細胞、および両者陽性・陰性の Th0 細胞に分画した。得られた IL-2・IFN- γ ・TNF- β 産生の Th1 細胞数、および IL-4,5,6,10,13 産生の Th2 細胞数より、Th1/Th2 比を算出した。この結果より、T 細胞の活性化や細胞障害性の増強で細胞性免疫をなす Th1 細胞と、液性免疫 (IL-4,5,6,10,13 産生) に関与する Th2 細胞の比、すなわち Th1 と Th2 のバランスの面から免疫応答の良否を検討した。なお、本検査は投与前、投与 1、4 週、投与終了時について測定した。

(7) 血中リバビリン濃度： 凍結血清 0.5ml について SRL にて測定し、測定単位は ng/ml で表記し、血中リバビリン濃度は投与中の 4、8、10、12 週の 4 点について測定した。

(倫理面への配慮)： 全例に対し、研究への標本とデータの利用への同意について口頭あるいは文書で了承を得た。

さらに以下の点についても口頭および文書で説明した。すなわち、副作用としては IFN 単独治療の説明をした上で、IFN 単独治療で見られる副作用に加えてリバビリンによる溶血性貧血が必発であること。心疾患のない人で、Hb10g/dl 未満になるとリバビリン 200mg/日の減量、Hb8.5g/dl でリバビリン中止、等細かい規定が存在するが、規定どおりに行う由。また、実際の投与時、リバビリンや IFN の減量・中止例は珍しくなく、継続困難な例もあり、十分な効果が得られないこともある。他の治療方法もあり、さらに IFN 単独療法を本療法終了・中止後も続けることも可能であることも説明し、希望時には申し出てほしいことを伝えた。IFN の中止規定についても説明を加えた。

また、リバビリンの動物実験では胚・胎児致死・催奇形作用等が報告され、妊娠女性・挙児希望の男女・授乳中の女性には禁忌とされていることを説明した。その上で、治療期間中および治療終了後 6 カ月間は有効な避妊法を必要とする由を説明し、了解を得た。

C. 研究結果

1) リバビリン服用および IFN 投与の経過：

対象 30 症例のうち、13 例 (43%) でリバビリンの減量ないしリバビリン・IFN 投与の中止を必要とした。

すなわち、2 例でリバビリンおよび IFN 両方の投与中止を必要とし、中止時期は投与開始 5、7 週目で、理由は貧血・不眠・ふらつき・味覚障害発現、および腹痛・不安症のためであった (表 2)。他の 1 例で、Hb6.0g/dl におよぶ著明な貧血のため、リバビリンのみの投与を中止し、IFN α -2b のみ投与を継続した。本例では、24 週経過後も IFN α -2b の投与を継続中である。この 1 例における血中リバビリン濃度は表 2 のごとく、他の症例に比し著明に高値であった。更に、本例では著明な溶血にも関わらず、網状赤血球数の増加がみられなかった。

残りの 10 例では、投与開始 2-22 週 (平均

10.3±5.2) の時期にリバビリンの減量を必要とした。IFN の減量を必要としたのはうち1例のみであった。

表2: リバビリン、IFN α -2b中止例の臨床事項;

No.2と17はリバビリンおよびIFN α -2b両方とも投与を中止した(中止時期5、7週目)。
No.21はリバビリンのみ投与を中止した中止時期(8週目)。

Case No.	Sex	Age	BW	Liver Histology	Dose of Ribavirin	serum Ribavirin Concentration (ng/ml)	Hb(g/dl) Before	Min	Reticulocyte(%) Before	Max
2	Male	71	51.6	CAH/F2	600mg	2899	15.3	10.1	0.43	2.78
17	Male	52	59	CAH/F2	600mg	2901	15.3	14.1	0.14	1.07
21	Female	60	62	CAH/F1	800mg	4w= 5110 8w= 7501 10w= 6258 12w= 5523	13.0	5.7	0.09	0.23

Mean of serum Ribavirin Concentration in other cases					
Period (from Ribavirin administration)	4w	8w	10w	12w	
Mean Ribavirin Concentration (ng/ml)	3653.50	2840.31	3373.80	2745.50	
S.D.	1441.79	1147.06	1816.63	1475.02	

2) リバビリンの減量例:

これらリバビリンの減量した13例の血中リバビリン濃度を、残りの症例と比較して表3に示した。リバビリン減量時期は表4に示した。同様にHb値も表5に示した。これら13例では、血中リバビリン濃度は4週目までに高い血中濃度となる傾向があり、またHbの治療前の平均値は若干低いのみであるが、投与中の平均値は低めで推移する傾向がみられた。但し、表4に示す各症例におけるリバビリン減量時期以降は、これらの数値は投与量の変更による修飾を受けている。表6に網状赤血球数の推移を同様に示した。減量例でやはり低値の傾向がある。

このリバビリン減量の10例中で24週までの投与が終了したのは7例であったが、投与終了後HCV-RNAが持続陰性化した著効例は1例

(14.3%)で genotype 2b、HCV-RNA量 > 850KIU/mlの症例であった。

13例のHCV-RNA量、genotype、再治療例の比率、および評価可能な症例中の著効例数を表7に示す。評価可能な7症例中で、著効例は1例(14.3%)のみであり、genotype 2bであった。リバビリンの減量を必要とした症例では、著効率が低く、しかも genotype は1b以外であった。

表8に、HCV-RNA陰性化の推移を、リバビリン減量を必要とした13例と他の症例を比較して示す。治療開始より2週目でHCV-RNAが陰性化する症例数が、リバビリン減量例では28.6%と、他の例の50%に比し低率であった。以後の陰性化率は今回の集計では差はなかった。

なお、リバビリン減量は4週目では7.7%の症例のみであった。また、Genotype 1bの比率は、61.5%と、他群の70.6%に比し高率では

なく、HCV-RNA 量の平均値は明らかに他群より低値であった。また、本群では再治療例が53.4%と、他群の17.6%に比し高率であった。

表9に、Th1/Th2比の推移を示す。リバビリン減量例とその他の症例で、治療前値に差があり、単純に比較はできない。概略は、両群とも治療開始1週でTh1/Th2比は上昇し、その後4週で前値の前後の値となる。しかし、投与終了時には1週目の値よりは若干低いが高値を示す。表9の下に、著効例の一部についてTh1/Th2比の推移を示す。一部のデータしか解析してないが、著効例では治療前のTh1/Th2比が高く、かつ1週目のTh1/Th2比が高い可能性がある。しかし、これに該当しない症例もあり、確実な結果は得られなかった。

今回、リバビリン減量・中止13例の中で、6カ月の治療期間が過ぎているのは11例であった。しかし11例中4例は、治療期間経過後もIFN α -2bを継続している。このため、治療後の評価可能例は7例であり、うち1例のみが著効例であった。

2) リバビリンを減量せずに治療できた症例：

現在までリバビリンを減量せずに治療できているのは17例である。表7に、この群のHCV-RNA等の属性を示す。リバビリン減量例に比べ、再治療例の比率が低い。しかし、HCV-RNA量は高く、かつgenotype 1bの比率が70.6%と他群の61.5%に比べ高率である。

17例中、12例が規定の6カ月間投与を終了している。しかし、12例中1例がその後も6MU/日のIFN α -2bを投与中である。この結果、治療後の評価可能例は11例であり、うち4例(36.4%)が著効例であった。著効例4例中1例はGenotype 2aであった。なお、genotype 2a、2bの4例中2例は現時点で治療中で、効果を判定できていない。Genotype 1bに対する効果をみると、リバビリン減量例では6例中0例であるのに対し、本群では9例中3例(30%)であった。

本群におけるリバビリン血中濃度は、表3に示すごとく、リバビリン減量群に比べ低めで推移した。著効例では4〜8週で2800程度の値を示す例が多い。また、著明な血中濃度の高値例はみられ

ていない。これは、表5に示したHb値の推移を他群と比較すると、治療前Hb値は若干高めではあるが差はなく、経過中0.5〜1.0g/dl高めで推移した。表6に網状赤血球数の推移を示した。本群では、治療前にはリバビリン減量群に比べ低値を示した。しかし、投与開始後4週にはリバビリン減量群と同等となり、投与開始後8週以降は高値を維持し、溶血の持続と赤血球産生の増強維持が示唆された。

表8—BにHCV-RNA陰性化の推移を示す。本群での投与中のHCV-RNA陰性化率の推移は、リバビリン減量群に比べ決して良好とはいえない。ただし、現時点での著効例では全例、投与1週目に0.8〜0.05KIU/mlと著明にHCV-RNA量が低下し、投与2週目にHCV-RNAが陰性化していた。

Th1/Th2については、表9に示したごとくである。前述のごとく、著効例では治療前のTh1/Th2比が高く、かつ1週目のTh1/Th2比が高い傾向がある。しかし、これに該当しない症例もあり、確実な結果は得られなかった。

D. 考察

欧米ではリバビリンとIFN α -2b併用による治療は、C型慢性肝炎の標準的治療方法となっており、24〜48週間投与される(5, 9, 10)。IFN単独治療に比べ、治療効果は4.9倍上昇し、難治例であるgenotype 1やHCV量高値例でも、HCV量に依存せず有効である。また、genotype 2の初回治療無効例では、低用量・短期間の併用療法でも有用であると報告された。

本邦における治験段階の成績では、「genotype 1bかつ高ウイルス量のC型慢性肝炎」に対して二重盲検試験が行われ、初回治療・再投与共に併用療法が有意に高い完全著効率を示した。完全著効率は、単独投与群での2%に比べ、併用群では約20%である。特に、HCV-RNAの著明高値例(800Kcopies/ml以上)でもHCV量に関連せず高い著効率を示した。

そして、2001年11月、リバビリンが「C型慢性肝炎のウイルス血症の改善」を適応として保険認可され、通常24週間にわたるIFN α -2bとの併用投与が可能となった。

しかし、保険認可後における臨床の現場で、通

常 24 週間にわたる本併用療法の実態, すなわち十分なリバビリン・IFN の投与が実施できているか, どの程度の完全著効が得られているか, 等は不明である。また, HCV 量の推移等, 病態・経過と予後の関連もまた同様である。そこで今回, 治療経過・治療効果・リバビリン血中濃度・免疫動態の関連を明らかにすることを目的に, 当院で治療中の 30 症例について解析した。

対象 30 症例中 13 例 (43%) で, リバビリンの減量ないし投与中止を必要とした。そこで, リバビリンの減量・中止をしたリバビリン減量群 13 例, および残りの群 17 例の 2 群に分類した。

リバビリン減量群 13 例のうち, 2 例では貧血等と不安症のため投与開始後 5, 7 週目でリバビリンおよび IFN α -2b 両方の投与を中止し, 他の 1 例では Hb6.0g/dl におよぶ著明な貧血のため 8 週目にリバビリンのみ投与を中止し IFN α -2b は継続した。後者の 1 例のリバビリン血中濃度は著明に高値で, かつ著明な溶血にも関わらず網状赤血球数は増加しなかった。これは造血機能の傷害も併発したためと推察された。

残り 10 例では, 投与開始より 2-22 週 (平均 10. 週) でリバビリンの減量を必要とした。IFN 減量はうち 1 例のみであった。

リバビリン減量群では, 著効率が低く, しかも genotype は 1b 以外であった。リバビリンを減量し治療を継続した 10 例中, 7 例が 24 週までの投与を終了した。この 7 例で, 投与終了後も HCV-RNA が持続陰性化した著効例は 1 例, 14.3% のみで, genotype 2b, HCV-RNA 量 >850KIU/ml の症例であった。

一方, リバビリンを減量せずに治療できた 17 例では, 治療が終了して評価が可能な例は 11 例であった。11 例中 4 例, 36.4% が著効例であった。うち 1 例は Genotype 2a であり, Genotype 1b に対する効果をみると 9 例中 3 例, 30% と, リバビリン減量群より高率で概ね良好な成績であった。

リバビリンを減量せずに治療できた 17 例での HCV-RNA 陰性化の推移をみると, 治療中の HCV-RNA 陰性化率の推移は, リバビリン減量群に比べ大きな差があるわけではない。ただし, 現時点での著効例では全例, 投与 1 週目に 0.8-

0.05KIU/ml と著明に HCV-RNA 量が低下し, 投与 2 週目に HCV-RNA が陰性化していた。現在の 24 週間の治療では, IFN 単独療法と同様に, 早期の HCV-RNA の陰性化も重要な因子となって残っている。

リバビリンを減量しない群におけるリバビリン血中濃度は, リバビリン減量群に比べ低めで推移した。著効例では 4-8 週で 2800 程度の値を示す例が多い。また, 著明な血中濃度の高値例はない。網状赤血球数の推移をみると, リバビリンを減量しない群では, 治療前にはリバビリン減量群に比べ低値を示した。しかし, 投与開始後 4 週にはリバビリン減量群と同等となり, 投与開始後 8 週以降は高値を維持した。この結果より, 溶血の持続はあるものの, 加えて赤血球産生の増強維持が示唆された。

リバビリン減量群 13 例の血中リバビリン濃度をみると, 投与開始 4 週目までの早期に高い血中濃度となり, また経過中の Hb 平均値はリバビリン減量にも関わらず低めで推移した。なお, 網状赤血球数も低めで推移しており, リバビリン減量による溶血の軽減も関与も推察されるが, 造血機能の傷害がないか興味もたれる。

以上より, リバビリン投与継続に必要な因子として, 適切なリバビリン血中濃度と, 良好な赤血球産生能が重要であることが示唆された。

治療開始より 2 週目で HCV-RNA が陰性化する症例数が, リバビリン減量群では 28.6% と, 減量しない群の 50% に比し低率であった。しかし, 以後の陰性化率は今回の集計では差はなかった。ところで, リバビリン減量群でのリバビリン減量は 4 週目では 7.7% の症例のみである。また, Genotype 1b の比率は, リバビリン減量群で 61.5% と, 減量しない群の 70.6% に比し高率ではなく, HCV-RNA 量の平均値は明らかに減量しない群より低い。したがって, この早期の HCV-RNA 陰性化の差もこの群での著効率が低いことに関与している可能性がある。しかし, もう一つ, リバビリン減量群では再治療例が 53.4% と, 減量しない群の 17.6% に比し高いことも, この成績に関与している可能性がある。リバビリン減量の要素より大きな因子として最終的な効果の差に関与しているかは, 現時点では確定できな

い。

血中 CD4 陽性 T 細胞サブセット検査を行い、IL-4 陰性・IFN- γ 陽性の Th1 (T helper 1) 細胞、IL-4 陽性・IFN- γ 陰性の Th2 (T helper 2) 細胞 (7) を検討した。今回は、得られた IL-2・IFN- γ ・TNF- β 産生の Th1 細胞数、および IL-4,5,6,10,13 産生の Th2 細胞数より、Th1/Th2 比を算出して解析した。これは、T 細胞の活性化や細胞障害性の増強で細胞性免疫をなす Th1 細胞と、液性免疫 (IL-4,5,6,10,13 産生) に関与する Th2 細胞の比、であり、Th1 と Th2 のバランスの面から免疫応答の良否を評価するものである。リバビリンは、Th1 のサイトカイン産生や活性は維持するか亢進させるが、Th2 のサイトカイン産生を抑制するとされている (8,11)。

今回の結果では、著効例では治療前の Th1/Th2 比が高く、かつ1週目の Th1/Th2 比が高い傾向がみられた。しかしながら、これに該当しない症例もあり、今のところ確実な結果は得られなかった。さらに、今回の群間比較では、リバビリン減量群とリバビリンを減量しなかった群で、治療前値に差があり、単純に評価はできない。その推移は、両群とも治療開始1週で Th1/Th2 比は上昇し、その後4週で前値に戻り、投与終了時には1週目の値よりは若干低い程度の高値を示した。今後、全例の評価ができた際に再度検討する予定である。

今回の成績より、リバビリンと IFN- α 2b 併用による治療は、リバビリン減量・中止が約40%にみられ、予定どりの治療に難しさがある。リバビリン減量例では、genotype 1b, HCV-RNA 高値の症例は著効を得ることが難しい。脱落には、治療前 Hb 値のみではなく、適正なリバビリン血中濃度、造血機能の良好なこと、等の因子が関与することが示唆された。今後、適正なリバビリン血中濃度を維持する体重に比例した調剤や服薬方法の開発が望ましいように思われる。

なお、今回一部の症例で、リバビリン減量や治療中の HCV-RNA の推移に応じ、24週間の治療後に IFN- α 2b 単独投与を継続した。本療法でも過半数では無効であり、かかる継続投与を PEG-IFN6) 登場まで続けるのも一つの対処方法であると思われる。

E. 結論

リバビリン・IFN- α 2b の併用投与を施行した C 型慢性肝炎 30 症例を解析し、以下の結果を得た。

1. 対象 30 症例中 13 例 (43%) で、リバビリンの減量ないし投与中止を必要とした。うち、中止例は 3 例であった。
2. 中止例の 1 例は、Hb6.0g/dl におよぶ著明な貧血のため 8 週目にリバビリンのみ投与を中止し IFN- α 2b は継続したが、造血機能の傷害も併発したためと推察された。
3. リバビリンを減量し治療した症例中、評価可能例は 7 例で、うち著効例は 1 例、14.3% のみで、genotype 2b の症例であった。
4. リバビリンを減量せずに治療した 17 例中、評価可能例は 11 例で、うち 4 例、36.4% が著効例であった。Genotype 1b に対する効果をみると 9 例中 3 例、30% と良好な成績であった。
5. 現時点での著効例では全例、投与 1 週目に 0.8~0.05KIU/ml と著明に HCV-RNA 量が低下し、投与 2 週目に HCV-RNA が陰性化していた。
6. リバビリンを減量しない群におけるリバビリン血中濃度は、リバビリン減量群に比べ低めで推移した。著効例では 4~8 週で 2800 程度の値を示す例が多く、かつ著明な血中濃度の高値例はない。また、赤血球産生の因子も、リバビリン投与継続に欠かせない因子であることが示唆された。
7. リバビリン減量群 13 例の血中リバビリン濃度をみると、投与開始 4 週目までの早期に高い血中濃度となっていた。
8. 著効例では治療前の Th1/Th2 比が高く、かつ 1 週目の Th1/Th2 比が高い傾向がみられた。しかしながら、これに該当しない症例もあり、今のところ確実な結果は得られなかった。

参考文献：

- 1) Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, et al. Natural history of hepatitis C. Intervirology 1994; 37: 101-107.