

厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）
分担研究報告書

「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」

慢性 B 型肝炎のラミブジン治療

分担研究者：竹崎英一 国立病院呉医療センター

（要旨）ラミブジン治療 6 ヶ月間以上（平均 15.2 ± 4.8 ヶ月間）の慢性 B 型肝炎ウイルス感染患者 27 例のラミブジン治療結果を検討した。ウイルス学的効果は慢性肝炎 8 例（HBe 抗原 + / - = 3 / 5）の中の 5 例で HBV DNA PCR 陰性、肝硬変 10 例（HBe 抗原 + / - = 1 / 9）の中の 7 例で PCR 陰性、肝細胞癌 4 例（HBe 抗原 + / - = 1 / 3）全例で PCR 陰性が続いている。ラミブジン離脱 1 ヶ月前よりインターフェロン（IFN）を併用した 5 例（HBe 抗原 + / - = 4 / 1）の中で、ラミブジン治療中に測定した 4 例中 2 例に YMDD variant の出現を認め、1 例に IFN 治療中に血清 ALT 値の 200 IU/L 程度の増悪を認めたが、IFN 治療で HBe 抗原の再陰性化が 2 例に認められた。YMDD variant の出現がなかった 1 例では IFN 治療中に若干の ALT 値の変動がみられ、ラミブジン治療中に陰性が続いていた PCR がラミブジン治療中止後 8 ヶ月目に陽性となった。HBe 抗原陰性、HBV DNA 低値の症例でラミブジン治療効果が期待され、ラミブジン治療の 5-10 ヶ月目に HBV DNA の breakthrough が認められた。

A. 研究目的：

慢性 B 型肝炎に対するラミブジン治療効果は広く認められているが、¹⁾ HBV 肝硬変に対する効果および肝細胞癌治療後の再発に対する効果については報告が少ない。また、YMDD variant が出現した後のラミブジン中止方法に関しても報告が少ない。肝硬変および肝細胞癌再発に対するラミブジンの効果を見ることは臨床的に重要であり、長期ラミブジン治療後に出現した YMDD variant に対する対処の工夫も臨床的に重要な問題と考えられる。

B. 研究方法：

対象患者はラミブジン治療が 6 ヶ月間以上続けられている血清 HBs 抗原、HBV DNA 陽性の慢性肝炎 8 例、肝硬変 10 例、肝細胞癌 4 例（肝切除後 3 例、経動脈的化学塞栓療法 1 例）とラミブジン治療を中止した 5 例の計 27 例で、ラミブジン治療期間は平均 15.2 ± 4.8 ヶ月間であり、男女比は 14 : 13 であり、平均年齢は 48.3 ± 11.5 歳であった。ラミブジンは 1 日 1 回 100 mg 投与された。ラミブジンを中止した 5 例は慢性肝炎 3 例と肝硬変の 2 例であり、中止した原因は 2 例で YMDD variant が出現し、血清 HBV DNA の breakthrough が出現したことで、2 例で YMDD variant

の出現は確認できなかったが、血清 HBV DNA の breakthrough が出現したことで、1 例は血清 HBV DNA の陰性化が続いていたが、結婚のため中止された。ラミブジン治療中止 1 ヶ月前より全例 IFN を併用し、IFN 単独治療がラミブジン治療中止後もさらに 5 ヶ月間、計 6 ヶ月間続けて中止した。

C. 研究結果：

血清 HBe 抗原／抗体系は 2 ヶ月毎に測定され、ラミブジン治療前の慢性肝炎の HBe 抗原+／-は 3 / 5 例、肝硬変で 1 / 9 例、肝細胞癌で 1 / 3 例であり、ラミブジン中止例で 4 / 1 例であった。血清 HBV DNA は 1 ヶ月毎に測定され、ラミブジン治療前の血清 HBV DNA の平均値は PCR で測定された 10 例で $4.4 \pm 1.5 \log \text{ copy/ml}$ 、TMA で測定された 17 例で $6.3 \pm 1.5 \text{ LGE/ml}$ であった。慢性肝炎の中の 5 例(全例 HBe 抗体陽性) で血清 HBV DNA 陰性化が続き、3 例でラミブジン治療開始の 5-8 ヶ月目に血清 HBV DNA の breakthrough がみられた。Breakthrough がみられた 1 例で YIDD variant が認められた。肝硬変の中の 6 例(全例 HBe 抗体陽性) で血清 HBV DNA 陰性化が続き、4 例でラミブジン治療開始の 5-8 ヶ月目に血清 HBV DNA の breakthrough がみられた。この中の 1 例で血清 HBV DNA breakthrough 後に血清 ALT 値の 200 IU/L 前後の変動がみられた。肝細胞癌は全例血清 HBV DNA 陰性化が続き、肝切除が行われた 3 例(全例 HBe 抗体陽性)では肝細胞癌再発はなく、TAE (経動脈的化学塞栓療法) が行われた 1 例で 19.6 ヶ月間の観察期間中 3 回の追加 TAE が必要であった。ラミ

ブジンを中止した 5 例の中で 1 例(HBe 抗体陽性)はラミブジン治療中に血清 HBV DNA 陰性化が続き、他の 4 例はラミブジン治療開始の 5-10 ヶ月目に血清 HBV DNA の breakthrough がみられ、1 例では breakthrough 後に血清 ALT 値の 200 IU/L 前後の変動がみられた。IFN 治療を併用する前に breakthrough を示した 3 例中 2 例はラミブジン治療中に HBe 抗原から HBe 抗体へ seroconversion が出現したが、それぞれ、YIDD と YIDD、YVDD の YMDD variant を認め、YMDD variant 出現と同時期に HBe 抗体から HBe 抗原への逆 seroconversion がみられ、さらに、IFN 治療中に HBe 抗体へ再 seroconversion が認められた。ラミブジン治療中に血清 HBV DNA 陰性化が続いた 1 例は IFN 治療前に YMDD variant は認められなかったが、ラミブジン治療中止後 8 ヶ月目に血清 HBV DNA が再陽性となった。ラミブジン治療前血清 HBV DNA 値でラミブジン治療効果を比較すると、治療前の血清 HBV DNA 値が PCR で測定された 10 例では、血清 HBV DNA 値の陰性化がみられた 7 例と陰性化がみられなかった 3 例で $4.0 \pm 0.5 \log \text{ copy/ml}$ vs. 5.4 ± 1.1 ($p=0.2344$) であり、TMA で測定された 17 例では、血清 HBV DNA 値の陰性化がみられた 9 例と陰性化がみられなかった 8 例で $5.7 \pm 0.5 \text{ LGE/ml}$ vs. 7.0 ± 0.5 ($p=0.1160$) であった。

D. 考察：

ラミブジンの長期投与の結果は ALT 値の正常化率および HBV DNA 陰性化率で、それぞれ、1 年間投与で 72%、98%、2 年間投与で 50%、52%、3 年で 49%、

4.4%と報告されている。²⁾³⁾ラミブジン治療で効果が期待される予測因子として、治療前の血清 ALT 高値、HBV DNA 低値、HBe 抗原陰性が指摘され、⁴⁾今回の研究対象となった 27 例についても同様の結果が得られた。ラミブジン長期治療で効果が次第に減弱する大きな要因が YMDD 等はラミブジン単独、ラミブジンと IFN の併用、IFN 単独の組み合わせ治療が有効であると報告している。⁶⁾本研究で、ラミブジン中止が必要であった 5 例で彼等の方法に準じてラミブジン離脱を試みた。ラミブジン中止後肝炎の著明な増悪は認められなかったが、ラミブジン治療中に血清 HBV DNA 陰性化が続いていた 1 例で、ラミブジン中止後 8 ヶ月目に血清 HBV DNA の再陽性化が認められた。一方、ラミブジン治療中に HBe 抗原から HBe 抗体へ seroconversion がみられた 2 例で、YMDD variant 出現と同時期に再び HBe 抗原へ逆 seroconversion が生じ、IFN 単独治療中に HBe 抗体へ再 seroconversion が認められたことは、この治療法が少なくとも HBe 抗原/抗体系に対する有効性を示唆していると考えられる。進行した肝病変に対するラミブジン治療効果に関しては、概ね、好意的な報告が多い。⁷⁾breakthrough がみられ

variant の出現である。⁵⁾今回の研究対象患者でも breakthrough が出現した患者で YMDD variant の出現が確認され、同時期から血清 HBV DNA の再上昇が認められた。ラミブジン長期治療に伴う YMDD variant 出現を防御する有効な方法は、現在まで報告がなく、Serfaty L.

た症例においても組織学的改善が得られている。ラミブジン治療による HBV 増殖抑制と組織学的改善という観点から、肝硬変 10 例と癌治療後の肝細胞癌 4 例で肝細胞癌発生および再発抑制の目的でラミブジン治療を行った。肝硬変 10 例のラミブジン平均治療期間は 14.4 ± 4.0 ヶ月間であるが、肝細胞癌発生をみていない。治療後の肝細胞癌 4 例の中の 3 例は肝切除後の症例で、ラミブジン平均治療期間が 7.8 ± 2.8 ヶ月間と短い。肝細胞癌再発をみていない。TAE が行われた 1 例はラミブジン治療期間中に (19.6 ヶ月間) 3 回の追加 TAE が必要であったが、TAE の効果は良好であった。肝硬変、肝細胞癌症例のいずれも治療期間が短く、ラミブジンの肝細胞癌発生および再発抑制の効果を論じるに足らないが、今後、症例数を増加し、ラミブジン治療期間を延長して検討する予定である。

参考文献

- 1) 佐田通夫、井出達也：B 型慢性肝疾患に対する Lamivudine 療法。肝胆膵。41：101-107，2000。
- 2) Lai CL, Chien RN, Leung NWY. et al: A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. N Engl J Med. 339: 61-68, 1998.
- 3) Liaw YF, Lai CL, Leung NWY. et al: Two years lamivudine therapy in chronic hepatitis B infection: results of a placebo-controlled multicenter study in Asia. Gastroenterol. 114: A1289, 1998.
- 4) Cien RN, Lia YF, Atkins M. et al: Pretherapy alanine transaminase level

as a determinant for hepatitis B e antigen seroconversion during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 30:770-774,1999.

- 5) 谷川久一：B型慢性肝炎に対するGG714 (lamivudine) の長期使用経験. *肝胆膵*. 41 : 117 - 123, 2000.
- 6) Serfaty L, Thabut D, Zoulim F. et al: Sequential treatment with lamivudine and interferon monotherapies in patients with chronic hepatitis B not responding to interferon alone: results of a pilot study. *Hepatology*. 34:573-577, 2001.
- 7) 鈴木義之、熊田博光：進行病変に対する lamivudine の治療効果. *肝胆膵*. 41 : 109 - 114, 2000.

NR（無効）率からみたC型慢性肝炎に対するインターフェロン単独療法
—より肝癌予防効果の高い治療法を確立するために—

分担研究者 肱岡 泰三 国立大阪南病院消化器科

研究要旨 C型慢性肝炎に対するインターフェロン療法後は、著効（CR）や一過性有効（TR）症例で無効（NR）症例に比して肝発癌率が著明に抑制されていることが知られている。本研究の目的は、C型慢性肝炎のインターフェロン療法を無効率に着目して検討することにより、より肝癌予防効果の高い（無効率の低い）治療法を確立することである。

当院に1999年1月から2001年6月に入院加療した初発肝細胞癌患者においては75例中C型慢性肝炎を基礎疾患とする症例は65例（87%）。そのうちインターフェロン療法治療歴のないもの75.4%で、治療歴のある16例のインターフェロン治療効果は、CR:TR:NRそれぞれ1:3:12と無効例が75%を占めていた。

国立病院肝疾患政策医療ネットワークにおいて2000年にC型慢性肝炎に対してインターフェロン療法を導入した症例の検討では、無効率は、初回治療例では、I型高ウイルス量群で60%、II型高ウイルス量群で48%であり、無効率上昇に寄与する因子は、肝線維化の進行例、HCV-RNA serotypeI型、高ウイルス量であった。

2000年1月から2001年12月までに当院においてインターフェロン単独療法を導入した症例21例（初回治療15例、再治療6例）の検討では、初回治療例では、高ウイルス群に対してβIFN1日2回投与4週間連日投与後IFNα週3回20週投与が13例中10例（77%）に選択されていた。高ウイルス群の著効率は31%、無効率は15.4%であった。再投与6例中4例でβIFN1日2回投与連日投与後IFNα週3回投与が選択されており、著効率66.7%（4/6）、無効率16.7%（1/6）であった。

無効率の高い治療前ウイルス量100KIU/ml以上の症例では、βIFN1日2回投与4週間連日投与後IFNα週3回20週投与が無効率を低下させるために有効と思われた。今後、長期投与、リバビリン・IFNα2b併用療法についても無効率に着目して検討する必要がある。C型慢性肝炎に対する著効率のみが強調されて討論されることは、インターフェロン療法の肝癌発生抑制効果を過小評価してしまう危険性があり、インターフェロン療法導入に際しても不利益をもたらしていることを認識し、無効率の視点からも情報発信していくべきであると考えます。

A. 研究目的

日本肝臓学会の肝癌白書によれば、肝臓癌患者はいまだ増加傾向にあり、その75%以上がC型慢性肝炎を発生母地としている。一方、C型慢性肝炎に対するインターフェロン療法は1992年に保険適応承認後、多くの患者に実施

され、著効（CR）や一過性有効（TR）症例で無効（NR）症例に比して肝発癌率が著明に抑制されているとの報告がみられる¹⁾。しかし、インターフェロン療法の治療効果については、肝炎治療の視点から著効率について検討されることがほとんどである。本研究の目的は、C

型慢性肝炎のインターフェロン療法を肝癌発症予防の視点から無効率に着目して検討することにより、より肝癌予防効果の高い（無効率の低い）治療法を確立することである。

B. 研究方法

- 1) インターフェロン療法が保険適応認可をうけてから10年が経過するが、最近の肝癌患者においてインターフェロン療法の治療歴がどのような影響を及ぼしているかを明らかにするために、1999年1月から2001年6月に当院に入院加療した初発肝細胞癌患者について、基礎肝疾患、性別、年齢、C型慢性肝炎を基礎疾患とする症例でのインターフェロン治療歴の有無、治療効果につき検討した。
- 2) 国立病院肝疾患政策医療ネットワークにおいて2000年にC型慢性肝炎に対してインターフェロン療法を導入し登録された初回治療152例、再投与34例について、年齢、性別、肝病理診断(A,F因子)、インターフェロン総投与量、HCV-RNA量、HCV-RNA serotypeと治療効果につき検討した。
- 3) 2000年1月から2001年12月までに当院にてインターフェロン単独療法を導入実施した症例につき、インターフェロン投与方法、HCV-RNA量、HCV-RNA serotypeとその治療効果につき検討した。

C. 研究結果

- 1) 当院に1999年1月から2001年6月に入院加療した初発肝細胞癌患者は75例であり、女性24例に比して男性は61例(81%)と多かった。C型慢性肝炎を基礎疾患とする症例は65例と全体の87%を占めていた(表1)。C型慢性肝炎を基礎疾患とする症例のうちインターフェロン療法治療歴のあるものはわずかに16例で、無治療のものが75.4%(49

例)を占めていた。治療歴のある16例のインターフェロン治療効果は、CR:TR:NRそれぞれ1:3:12と無効例が75%を占めていた。

- 2) 国立病院肝疾患政策医療ネットワークにおいて2000年にC型慢性肝炎に対してインターフェロン療法を導入し登録された初回治療152例、再投与34例の治療効果を各々表2、表3に示す。無効率は、初回治療例では、I型高ウイルス量(100KIU/ml以上)群で60%、II型高ウイルス量群で48%であった。無効率上昇に寄与する因子としては表4、図1に示すように、肝線維化の進行例、HCV-RNA serotype I型、高ウイルス量が有意なものであり、そのなかでもウイルス量が最も重要な因子であった。
- 3) 2000年1月から2001年12月までに当院にてインターフェロン単独療法を導入した症例数は21例で、初回治療15例(71.4%)、再治療6例で患者背景因子を表5に示す。女性が61.8%とやや多く、肝線維化進行例はF3が1例ふくまれているのみであった。インターフェロン投与方法別、総投与量別の治療成績を表6、7に示す。 β IFN1日2回4週間連日投与後IFN α 2b週3回投与例にて甲状腺機能亢進および白血球減少・抑鬱のため2症例でインターフェロン療法の中絶を余儀なくされた。当院では初回治療例では、高ウイルス群に対しては、 β IFN1日2回投与4週間連日投与後IFN α 週3回20週投与が13例中10例(77%)に選択されていた。また、高ウイルス群の著効率は31%、無効率は15.4%であった(表6)。また、再投与例では、保険適応外であったI型高ウイルス群への投与例はなかった。再投与6例中4例で β IFN1日2回投与連日投与後IFN α 週3

回投与が選択されており、全体で著効率 66.7% (4/6)、無効率 16.7% (1/6) であった (表 7)。

D. 考察

C 型慢性肝炎に対してインターフェロン療法が保険適応認可をうけてから 7 年以上経過した 1999 年 1 月から 2001 年 6 月に当院で入院加療した初発肝細胞癌患者で、C 型慢性肝炎を基礎疾患とする症例のうちインターフェロン療法治療歴ないものが 75.4% も占めていたことは、いまだインターフェロン療法の肝発癌抑制効果の恩恵をうけることなく肝癌を発症している患者がたくさんおられることを示している。インターフェロン療法については、マスコミ等でも取り上げられ周知されるようになってきており、さらに 2002 年より住民健診に HCV 抗体が導入されるようになったことから、このような不幸な経過をたどる患者の数は今後、減少していくものと期待される。しかし、C 型慢性肝炎に対する著効率のみが強調されて討論されることは、インターフェロン療法の肝癌発生抑制効果を過小評価してしまう危険性があり、インターフェロン療法導入に際しても不利益をもたらしていることを認識し、無効率の視点からも情報発信していくべきであると考えらる。

また、治療歴のある 16 例の肝癌患者におけるインターフェロン治療時のその治療効果は、CR、TR、NR がそれぞれ 1 例、3 例、12 例と無効例が 75% を占めていた。C 型慢性肝炎に対するインターフェロン療法の著効、有効、無効が、国立病院肝疾患政策医療ネットワーク 2000 年導入例で 45%、16%、38% であり (表 2)、笠原らの報告²⁾を集計してみても 27%、38%、35% であった。インターフェロン療法の無効率が 35% 前後であるにもかかわらず肝癌症例の 75% が無効例であったことは笠原らのインターフェロン療法で著効例、一過性有効例において肝癌発生が抑制されるとの報告¹⁾を支持す

るものと考えられ、今後、著効率を上昇させるだけでなく、無効率を低下させるためのインターフェロン投与方法の開発が肝癌予防対策上必要不可欠であると思われた。

一方、肝線維化の進行しているもの、HCV-RNA serotype I 型のもの、ウィルス量の多いもので有意に無効率が高く、そのなかでもウィルス量の多いもので顕著であった (図 1)。笠原らの報告²⁾を集計してみると HCV-RNA 高ウィルス量の症例で有意に無効率が高かった (図 2)。よって、まず、高ウィルス群に対して無効率を低下させる対策を講じる必要があると考えられた。

我々は、HCV-RNA I 型高ウィルス量の難治性 C 型慢性肝炎に対して β IFN300 万単位 1 日 2 回投与 4 週間連日投与後 IFN α 2b1000 万単位週 3 回 12 週投与により、インターフェロン投与終了時に 86.7% において HCV-RNA 陰性化を得られることを報告している³⁾。当院では、近年、無効率を低下させることを意図して難治例に対しては、 β IFN300 万単位 1 日 2 回投与 4 週間連日投与後 IFN α 2b 週 3 回 20 週投与を単独療法の基本的な投与方法としてきた。当院での 2000 年 1 月から 2001 年 12 月の間にインターフェロン単独療法を導入された初回投与例での無効率は、I 型高ウィルス量群 2/7 (28.6%)、II 型高ウィルス量群 0/6 (0%)、I 型低ウィルス量群 0/1 (0%) II 型低ウィルス量群 0/1 (0%) 全症例では 2/15 (13.3%) であり、国立病院肝疾患政策医療ネットワーク 2000 年導入例でそれぞれ 60%、48%、10%、8%、38% であることと比較すると良好な治療成績を得られていると考えられる。しかし、著効率で比較すると全体では当院 6/15 (40%)、国立病院肝疾患政策医療ネットワーク 2000 年導入例で 45% と差は認められなかった。笠原らは IFN を 28 週間投与した時と 52 週間投与した時を比較して、長期投与しても、無効率は改善しないが、著効率は 33.3% より 53.5% へ改善したと報告している⁴⁾。2002 年春よりインターフェロン投与の制限が緩和され有効例では投与期間の延長が認め

られた。また、2001年12月に保険認可されたリバビリン・IFN α 2b 併用療法でもインターフェロン投与終了時の HCV-RNA 消失率が 80%前後であることを考えると、 β IFN300 万単位 1 日 2 回投与 4 週間連日投与後 IFN α 2b 週 3 回 44 週投与または、リバビリン・IFN α 2b 併用療法 24 週 + IFN α 2b 週 3 回 24 週投与が、無効になりやすい高ウイルス群に対して行なわれるべ

きかもしれない。今後の検討が待たれところである。

参考文献

- 1) A.Kasahara et al. Hepatol 27:1394,1998
- 2) A.Kasahara et al. J.Gastroenterl 35:411,2000
- 3) 加藤道夫ら 肝臓 40:455,1999
- 4) A.Kasahara et al. Hepatol 21:291,1995

B 型慢性肝炎に対するラミブジン療法
—より肝癌予防効果の高い治療法を確立するために—

分担研究者 脇岡 泰三 国立大阪南病院 消化器科

研究要旨 HBV 増殖を抑制する経口核酸 analogue であるラミブジン 100mg/日を当院において 1 年以上投与した B 型慢性肝炎 6 例・肝硬変症 8 例につき、ラミブジンを用いた B 型慢性肝炎に対する治療の、肝発癌を含めた予後に及ぼす影響を検討した。HBeAg 陰性例では、全例 HBV-DNA の陰性化のままで、YMDD の変異株の出現も確認されなかった。一方、HBeAg 陽性例では、6 ヶ月後に HBV-DNA 陰性化の見られなかった肝障害進展例の 3 例において 39W、54W、52W に YMDD 変異株の出現が確認された。HBV-DNA 陰性化例では、ALT はほとんどの症例で正常化した。肝発癌は、HBeAg 陰性で HBV-DNA の陰性化が得られている 2 例において 48W、47W 目に確認された。肝硬変進展例でも YMDD 変異株出現までの期間の QOL の改善効果は明らかであったが、一度 YMDD 変異株が出現すると急速に肝不全は進展した。第 2 世代の経口核酸 analogue 製剤が早急に認可される必要があると思われた。Lamivudine 療法が肝発癌を抑制するか否かについては、Lamivudine をさらに長期に投与しつつ観察する必要があると考えられる。

A. 研究目的

日本肝臓学会の肝臓白書によれば、肝臓癌患者はいまだ増加傾向にあり、その 75%以上が C 型慢性肝炎を 17%が B 型慢性肝炎を発生母地としている。HCV 感染を母地として発生する肝細胞癌は、ALT の変動が持続し肝障害進展例にみられる。また、C 型慢性肝炎患者に対するインターフェロン療法後、著効（CR）や一過性有効（TR）症例では無効（NR）症例に比して肝発癌率が著明に抑制されているとの報告がみられる¹⁾。一方、HBV 感染を母地として発生する肝細胞癌は、HCV 感染を母地とするものに比べて、ALT の変動がほとんどない症例や肝障害があまり進展していない症例からも発生し発癌年齢も低い。また、C 型慢性肝炎に対するインターフェロン療法のような肝癌発症予防効果が明確に示された治療法は B 型慢性肝炎については今のところ存在しない。HBV-DNA の肝細胞 DNA に integration される

ことが、HBV 感染肝における肝発癌に関与しているとするならば、長期的に安定して HBV-DNA の増殖を抑制することが肝癌発症の予防の為に有効である可能性が考えられる。本研究の目的は、HBV 増殖を抑制する経口核酸 analogue であるラミブジンを用いた B 型慢性肝炎に対する治療の、肝発癌を含めた予後に及ぼす影響を明らかにすることである。

B. 研究方法

ラミブジン 100mg/日を 1 年以上投与した B 型慢性肝炎・肝硬変症例につき、HBe 抗原陽性例と陰性例にわけて、ラミブジン投与開始前 3 ヶ月以内の ALT 最高値、年齢、性別、ラミブジン投与後の ALT 値、HBV-DNA 量、YMDD 変異株の出現の有無、肝細胞癌の発生につき検討した。

C. 研究結果

当院においてラミブジン 100mg/日を 1 年以上投与した B 型慢性肝炎は 6 例、肝硬変症例は 8 例で、女性 2 例に対して男性は 12 例 (85.7%) であった。HBeAg 陽性 8 例、HBeAg 陰性 6 例であり、HBeAg 陽性慢性肝炎症例の平均年齢 38.5 才、HBeAg 陰性慢性肝炎症例の平均年齢 46.5 才、HBeAg 陽性肝硬変症例の平均年齢 53.5 才、HBeAg 陰性肝硬変症例の平均年齢 60.3 才であった (表 1)。投与前、投与 6、12、18 ヶ月後ないし最新の HBeAg、ALT、HBV-DNA 量、YMDD 変異株の出現状況、肝発癌の有無などの予後などを表 2、3、4、5 に示す。

表1. 当院におけるLamivudine投与症例 (1年以上投与)

		性別 (男/女)	年齢
慢性肝炎	HBeAg (+)	4 / 0	30,32,33,59
	HBeAg (-)	2 / 0	27,66
肝硬変	HBeAg (+)	3 / 1	46,52,53,63
	HBeAg (-)	3 / 1	57,58,59,67

表2. B型慢性肝炎症例に対するLamivudine投与 (国立大阪南病院)

症例	性	年	投与週数	投与前			6ヵ月後			12ヵ月後				
				HB eAg	ALT	HBV DNA	HB eAg	ALT	HBV DNA	HB eAg	ALT	HBV DNA	YMDD 変異株	
CH-1	M	59	2	66	+	113	8.2	+	70	4.8	+	45	4.4	
CH-2	M	32	4	73	+	1436	8.5	+	27	<2.6	+/-	21	<2.6	
CH-3	M	30	2	76	+	476	6.1	+	28	2.8		32W目転院		YMDD(24W)
CH-4	M	33	3	91	+	117	7.3	+	51	4.4	-	46	4.3	YVDD(39W)
CH-5	M	66	2	73	-	184	5.7	-	61	<2.6	-	53	<2.6	YMDD(24W)
CH-6	M	27	1	86	-	1006	7.8	-	19	<2.6	-	18	<2.6	

表3. B型慢性肝炎症例に対するLamivudine投与 (国立大阪南病院)

症例	性	年	投与週数	投与前			18ヵ月後			LAST			
				HB eAg	ALT	HBV DNA	HB eAg	ALT	HBV DNA	HB eAg	ALT	HBV DNA	
CH-1	M	59	66	+	113	8.2							
CH-2	M	32	73	+	1436	8.5	+/-	17	<2.6				
CH-3	M	30	76	+	476	6.1				+	2#	<2.6	32W目転院
CH-4	M	33	91	+	117	7.3	-	37	<3.7	-	27	3.2	一過性急性増悪2回
CH-5	M	66	73	-	184	5.7	-	44	<2.6	2002/7/2, S6 6 23mm, S8 6 11mm 9/11target HCC, RFA実施			
CH-6	M	27	86	-	1006	7.8	-	21	<2.6	-	18	<2.6	

表4. B型肝硬変症例に対するLamivudine投与

症例	性	年	投与週数	投与前			6ヵ月後			12ヵ月後			YMDD 変異株
				HB eAg	ALT	HBV DNA	HB eAg	ALT	HBV DNA	HB eAg	ALT	HBV DNA	
LZ-1	M	63	75	+	514	8.8	+	40	<2.6	+	42	<2.6	YMDD(24W)
LZ-2	M	52	76	+	56	7.5	+	42	<2.6	+	38	2.8	YMDD(24W)
LZ-3	F	63	103	+	82	8.3	+	38	4.6	+	107	4.0	YVDD(54W)
LZ-4	M	46	109	+	126	7.1	+	64	4.7	+	35	<3.7	YIDD(52W)
LZ-5	F	58	66	-	239	<3.7	-	24	<2.6	-	19	<2.6	
LZ-6	M	67	76	-	837	8.0	-	9	<2.6	-	15	<2.6	YMDD(24W)
LZ-7	M	57	80	+/-	648	5.7	-	31	<3.7	-	29	<2.6	YMDD(24W)
LZ-8	M	59	85	-	81	6.5	-	58	<3.7	-	43	<2.6	YMDD(24W)

表5. B型肝硬変症例に対するLamivudine投与

症例	性	年	投与週数	投与前			18ヵ月後			LAST			
				HB eAg	ALT	HBV DNA	HB eAg	ALT	HBV DNA	HB eAg	ALT	HBV DNA	
LZ-1	M	53	75	+	514	8.8	+/-	40	<2.6	HB eAb +/-			
LZ-2	M	52	76	+	56	7.5		72	8.3	変異株?(48W)			
LZ-3	F	63	103	+	82	8.3	+	89	7.3	70WよりSNMC, 74Wより84Wまで HFN B - 103W目肝不全発			
LZ-4	M	46	109	+	126	7.1	+	50	6.5	+	57	7.4	肝不全にて 入院加療中
LZ-5	F	58	66	-	239	6.3				-	18	<2.6	
LZ-6	M	67	76	-	887	8.0	-	16	4.1	変異株?(78W)			
LZ-7	M	57	80	+/-	648	5.7	-	28	<3.7				
LZ-8	M	59	85	-	81	6.5	-	31	<2.6	2002/4/11 (48W)にSR 6 30mm, HCC あり, TAE+RFA			

HBeAg 陰性例では、6 ヶ月後には全例で HBV-DNA は陰性化 (3.7LGE/ml 未満) し、12 ヶ月後でも全例陰性化のままで、YMDD の変異株の出現も確認されなかった (表 6)。一方、HBeAg 陽性例では HBV-DNA の陰性化は 4 例でみられたのみで、6 ヶ月後に陰性化の見られなかった肝障害進展例の 3 例 (CH-4、LZ-3、LZ-4) において 39W、54W、52W に YMDD 変異株の出現が確認された (表 6)。また、HBV-DNA 陰性化例では、ALT はほとんどの症例で正常化し、正常値をこえるとしても軽微で

50IU/l 未満であった。なお、HBeAg 陽性肝硬変症例 LZ-2 では、YMDD 変異株の検索は 24W 以後についてはまだ未実施であるが、投与開始 1 年後以降に HBV-DNA の再陽性化とともに ALT の上昇が観察され、現在 YMDD の変異株の出現が想定される。肝発癌は、HBeAg 陰性で HBV-DNA の陰性化が得られている症例 CH-5、LZ-8 の 2 例において 48W、47W 目に確認された。

表 6. 当院における Lamivudine 治療効果

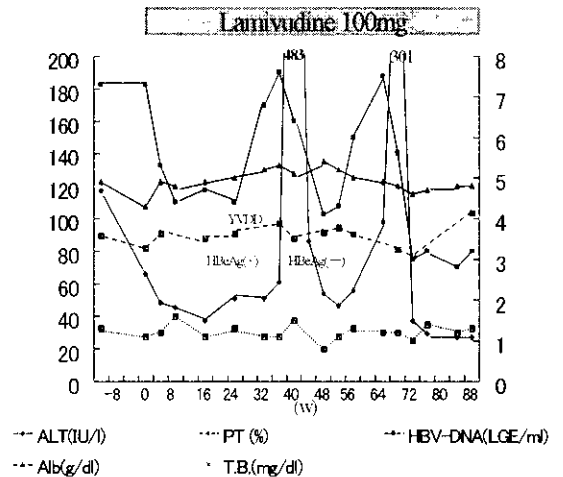
	投与 6ヶ月後		投与 12ヶ月後	
	HBeAg(+)	HBeAg(-)	HBeAg(+)	HBeAg(-)
ALT 正常化	4/8	4/6	3/7	4/6
HBV-DNA 陰性化	4/8	6/6	4/7	6/6
YMDD 変異株	0/6	0/4	3/3	0/0
HBeAg 陰性化	0/8	-	2/7	-

YMDD 変異株の出現が確認された 3 症例 (CH-4、LZ-3、LZ-4) の臨床経過を提示する。

CH-4 症例；1967 年生 男性

22 歳のとき B 型慢性肝炎を指摘される。1992 年 6 月全身倦怠感出現、ALT 高値。当院紹介され入院加療。退院時には seronegative となった。その後まもなく HBeAg 再陽性化し、ALT 変動を認めた。1993 年、1994 年急性増悪により入院し、IFN 療法をうけた。IFN 投与直後に seronegative となるもその後に HBeAg 再陽性化し、再び ALT の変動を認めた為強力ミノファゲン C 投与にて外来加療されていた。超音波検査上、前肝硬変所見を呈するようになり今後の肝障害増悪予防の為に、2001 年 3 月 24 日より Lamivudine 100mg/day を開始した。投与開始後の臨床経過を図 1 に示す。YMDD 変異株の出現後 2 回の HBV-DNA 量の急激な増加がみられ、ALT の一過性の急性増悪がみられており、1 回目の急性増悪時より HBeAg の陰性化が持続している。

図 1. 症例 CH-4



LZ-3 症例；1937 年生 女性

以前より B 型慢性肝炎、糖尿病を指摘されていた。

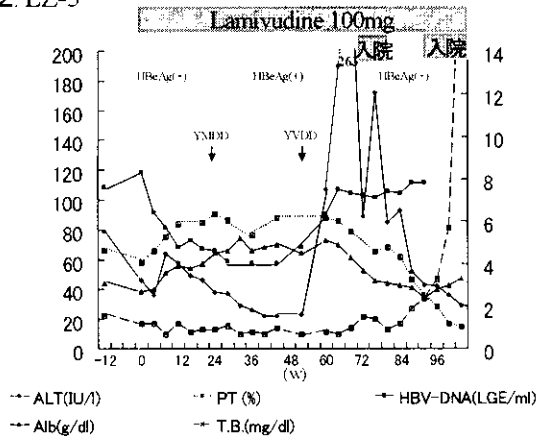
2000 年 7 月全身倦怠感、食欲低下出現し近医受診。T.B.3.4、AST985、ALT1004、LDH1063、ALP356、 γ -GTP217、ZTT23.6 と肝機能障害を認め当科紹介され 2000 年 8 月 25 日入院となった。

IgM-HA-Ab(-)、HBsAg(+)、HBsAb(-)、HBeAg(+)、HBeAb(-)、HBeAbx200(+)、HCV-Ab(-)、ANA(-)、AMA(-)などより、B 型慢性肝炎の急性増悪と判断した。SNMC、ウルソ等にて AST140、ALT120 と改善を認め外来経過観察とした。AST、ALT の変動は見られないものの、Alb の低下、腹水の出現を認めた為、2000 年 11 月 29 日再入院となった。

利尿剤、PPF、リーバクト等にて腹水消失した。12 月腹腔鏡下肝生検を実施した。島田番地分類 326 番地、新犬山分類 A3F4 であった。肝硬変の進展・肝不全の防止を目的として、2001 年 1 月 16 日より Lamivudine 100mg/day を開始した。投与開始後の臨床経過を図 2 に示す。YMDD 変異株が出現する 54W までは、ALT は 50IU/l 前後を呈するも PT、ALB は正常化した。しかし、YMDD 変異株出現後 HBV-DNA 量は高値を示し、ALT の上昇に伴い次第に肝不全

を呈するようになった。入院の上、種々の治療（SNMC、IFN、ALB 製剤など）の甲斐なく 2003 年 1 月 1 日死亡された。

図2. LZ-3



LZ-4 症例；1954 年生 男性

26 歳のとき B 型慢性肝炎を指摘され、近医にて follow up されていた。

1997 年 1 月 adenomyomatosis にて胆摘術をうけ、その術後腹水貯留をはじめて認めた。

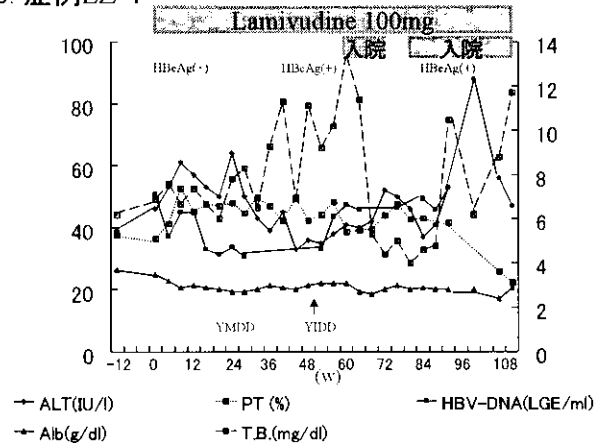
1997 年 8 月より当院外来通院加療。

1998 年 3 月飲酒量の増加を契機に発黄し入院。その後、4 回入退院を繰り返し、しだいに肝不全の進行を認めた。2000 年秋外来通院中の血液データは、Alb3.7、T.B.6.2、PT37.7%を示していた。2000 年 10 月に下痢を契機として肝性脳症、腹水貯留、黄疸増悪（T.B.11.1）を認め入院となった。入院後 SNMC の投与等により外来通院時の状態にまで軽快した。

今後の肝障害の増悪予防の為、2000 年 11 月 30 日より Lamivudine 100mg/day を開始した。投与開始後の臨床経過を図 3 に示す。YMDD 変異株の出現する 52W までは、軽度腹水、黄疸は認めるものの自覚症状は軽度であり外来通院治療にて観察可能で入院することなく経過した。しかし、YMDD 変異株出現後は、肝性脳症の出現、全身倦怠感の増強、腹水の増加

などの為入院加療を必要とするようになり肝不全が次第に進行してきている。

図3. 症例LZ-4



D. 考察

当院においては、HBeAg 陰性症例では、B 型慢性肝炎に対する lamivudine 療法で HBV の増殖抑制により比較的良好な治療成績が得られているが、HBeAg 陽性例とくに肝線維化進展例では、HBV-DNA の陰性化、ALT 正常化が得難く、YMDD 変異株の出現、全身状態の悪化が見られた。肝硬変進展例では、YMDD 変異株出現までの期間の QOL の改善効果は明らかで入院加療を必要としなかった。しかし、一度 YMDD 変異株が出現すると急速に肝不全は進展した。このような症例の予後を改善する為にも、速やかに第 2 世代の経口核酸 analogue 製剤が認可される必要があると思われた。

Lamivudine 療法中の肝発癌は HBeAg 陰性の 2 例で確認されたが、投与開始 1 年弱であることを考えると、Lamivudine 治療開始前に CT などで肝 SOL のチェックは行っているが、治療前より癌は存在していたものと考えられる。Lamivudine 療法が肝発癌を抑制するか否かについては、Lamivudine をさらに長期に投与しつつ観察する必要があると考える。

国立大阪南病院での C 型慢性肝炎に対する IFN・Ribavirin combination therapy の検討
— 治験症例と比較した、副作用出現頻度について —

分担研究者 脇岡 泰三 国立大阪南病院 消化器科

協力研究者 小瀬 嗣子 国立大阪南病院

A. 背景と目的

C 型慢性肝炎に対し、HCV-RNA の陰性化と、transaminase の持続正常化を目標として、従来より IFN 治療が行われてきた。しかし、HCV genotype 1b かつ、高ウイルス量の症例は、IFN 治療に対して最も抵抗性であることが知られている。

Ribavirin は、広い抗ウイルス作用、免疫調整作用を有する経口の抗ウイルス剤で、IFN との併用投与を行うことで、IFN 単独投与に比べてより高い治療効果を有することが示されており、本邦でも、臨床治験（1998.12～2000.10）の後、2001 年 12 月より一般の臨床でも用いられるようになった。しかし、その臨床的有効性ととも、代表的な副作用である溶血性貧血が報告されている。また、一般臨床における治療効果、副作用出現状況については、未だ明らかになっていない。

本研究の目的は、当院にて IFN・Ribavirin 併用療法を行った症例に対し、

- 1) 治療効果
- 2) 治験症例と比較した、当院での副作用出現頻度
- 3) 当院での、Ribavirin 副作用出現に関与する因子を検討することにより、副作用出現のハイリスクとなる要素を明らかにし、より安全に IFN・Ribavirin 併用療法を実施できるようにすることである。

B. 方法

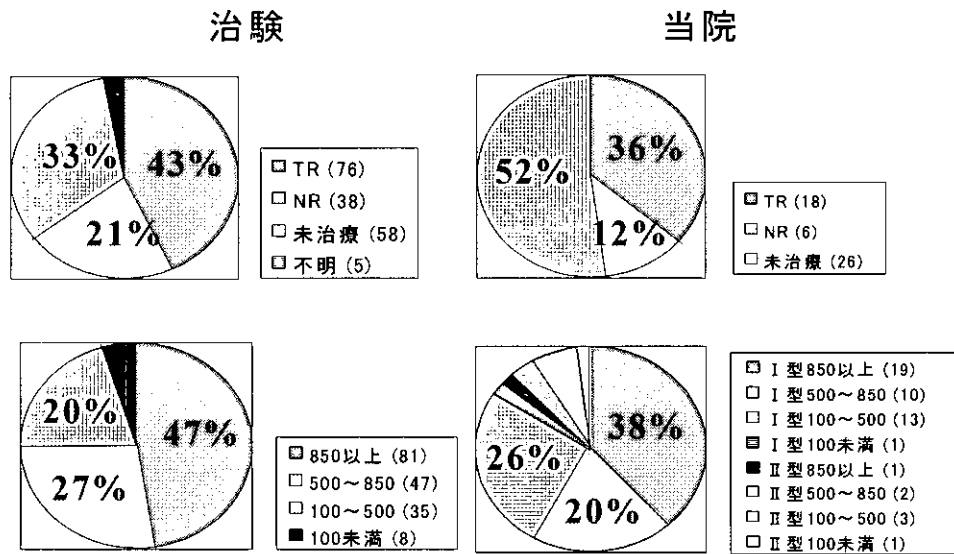
当院にて、平成 13 年 12 月より平成 14 年 12 月 31 日までに、IFN α 2b・Ribavirin 併用療法を開始した全 50 症例を対象とする。治験と比較した患者背景を、表 1、図 1 に示す。

治験では、対象患者として、年齢 65 歳未満、HCVserotype1 患者が条件となっていた。患者の平均年齢は、47.3 歳と若齢であるのに対し、当院では 59.9 歳と高齢であった。HCV ウイルス量について、治験では、850KIU/ml 以上が約半分を占めていた。当院では、HCV serotype1 が 85%を占め、serotype1 のうち、約半数を 850KIU/ml 以上の患者が占めていた。

表1. 患者背景(1)

		治験	当院
性別	男性	138	30
	女性	39	20
年齢	平均	47.3 (22~64)	59.9 (31~71)
	65歳以上	0	16
	65歳未満	177	34
Rib	800mg	118	18
	600mg	59	32

図1. 患者背景(2)



投与方法

IFN・Ribavirin 併用療法：

IFNα2b (6MU) 2週 or 4週連日投与→ 22週 or 24週 3/W投与

Ribavirin 600mg or 800mg 連日経口投与

Ribavirin 投与は、治験やRibavirin添付文書に記載されている通りに実施した。すなわち、体重60kg以上で800mg/day、体重60kg未満で600mg/dayを投与し、Hb10g/dl以下への低下で800→600mg、600→400mgへの減量を行い、Hb8.5g/dl以下へ低下した場合や、重度の血球減少、アレルギー症状を認めた場合に投与中止とした。

C. 結果

・臨床効果

50症例の臨床効果を図2に示す。

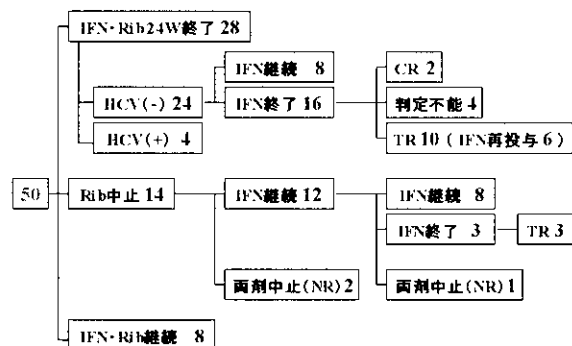
24週の併用投与を終了した28人のうち、終了時HCV-RNAの消失は24人(85%)に認められた(無効率15%)。HCV-RNAの消失した24人のうち、8人はIFN単独投与を継続したが、2人にHCV-RNA再陽性を認めた。6ヶ月で治療を終了した16人のうち、CR(投与終了後6ヶ月以上のHCV持続陰性化)が2人(7%)、判定不能(治療終了後6ヶ月未満)が4人、TR(HCV再陽性

化)が10人であった。

経過中にRibavirinを中止した14人のうち、12人はIFN単独投与のみ継続した。9人にHCV-RNA消失を認めたが、1人は無効として中止し、24週のIFN投与を終了した3人は、全例TRであった。

・副作用出現率

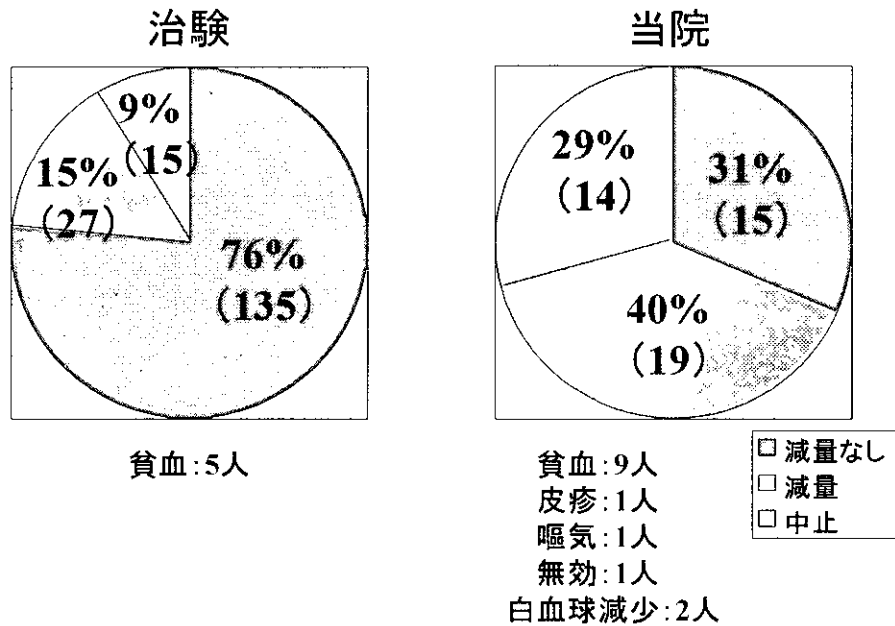
図2. IFN・Ribavirin併用療法 臨床効果



・副作用出現率

Ribavirinの減量・中止症例の発生頻度を治験例と比較したものを図3に示す。

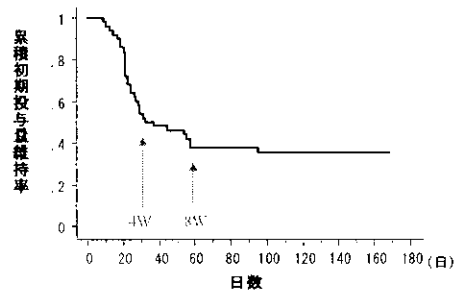
図3. Ribavirinの減量および中止症例



Ribavirin の減量・中止症例について、治験では 24%であるのに対し、当院では 70%に Ribavirin の減量・中止が認められた。当院での Ribavirin 中止の原因は、貧血 9 例、白血球 2 例、皮疹、嘔気、無効が 1 例づつであった。

- ・貧血による、Ribavirin 減量・中止の発生頻度
治療開始より、副作用によって Ribavirin を減量・中止するまでの日数を Kaplan-Meier 法にて解析したものを図 4 に示す。当院では、Ribavirin 投与開始後 2W から 6W にかけて Hb が減少し、平均 $4.1 \pm 1.4 \text{g/dl}$ の Hb 減少を認めた。貧血によって Ribavirin の減量を行った症例は、治験で 32%、当院で 58%であった。

図4. Ribavirin初期投与量維持率



- ・Ribavirin 減量・中止に関する因子
副作用により Ribavirin を減量・中止するまでの日数を Kaplan-Meier 法にて解析した結果、Hb14g/dl 未満群と、65 歳以上群で有意に Ribavirin の減量・中止を認めた。65 歳以上では、Ribavirin 初期投与量を継続できる割合は約 10%であった (図 5、6、7)。

図5. Ribavirin初期投与量維持率(性別)

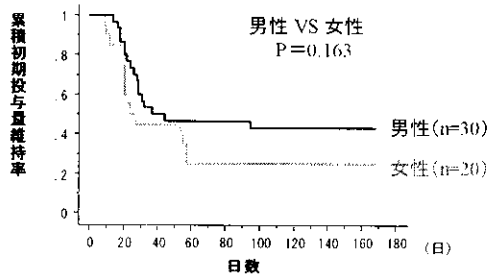


図6. Ribavirin初期投与量維持率(年齢)

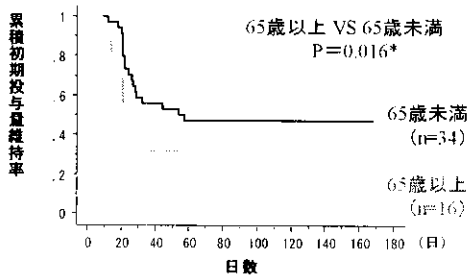
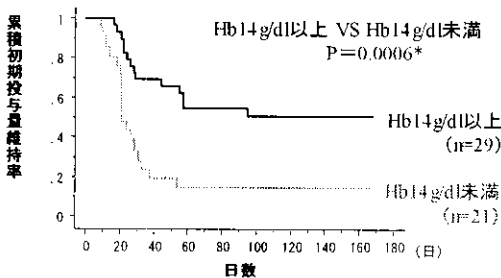


図7. Ribavirin初期投与量維持率(投与前Hb)



貧血により Ribavirin を減量した減量群と、減量せずに投与を終了した継続群で t-検定を行った結果、減量群では、高齢で、投与前 Hb 値が低く、4 週終了時点での Ribavirin 血中濃度が高値であった。性別、体重あたりの Ribavirin 投与量は有意な因子ではなかった (図 8)。

図8. Ribavirin 継続群・減量群の比較

		継続群 (n=14)	減量群 (n=29)	P value
性別	男性	11人	17人	0.198
	女性	3人	12人	
年齢		55.3歳 (31~70)	61.9歳 (49~71)	0.014*
投与前Hb (g/dl)		15.0 (13.7~17.4)	13.8 (11.6~15.6)	0.0006*
Ribavirin/BW (ng/kg)		11.18 (10.1~13.1)	11.66 (10.0~14.6)	0.236
4W Rb濃度 (ng/ml)		1817.8 (1200~2323)	2570.5 (1134~6155)	0.024*

F. 考察

- ・ 当院では、治験症例と比較して、高率に副作用の発現を認め、Ribavirin の減量もしくは中止症例を多く認めた。その原因として、副作用として貧血が出現することが予め明らかになっていたため、治験では、比較的若く、投与前 Hb 高値の男性が多くエントリーされていたのに対して、当院では、高齢で、Hb14g/dl 未満の症例が、多く対象に含まれていたことが原因の一つと考えられる。
- ・ Ribavirin の減量・中止に影響する因子として、年齢、投与前 Hb 値、4 週終了時の Ribavirin 濃度が関係していた。高齢者に貧血が出現しやすい原因として、造血機能の低下や、赤血球の脆弱性などが関与している可能性があるのではないかと考えられる。高齢者に Ribavirin を投与する場合は、網赤血球などをモニタリングしつつ、減量を行うことも必要ではないかと考える。
- ・ Ribavirin 併用投与終了時に HCV-RNA が消失しており、IFN 単独投与を継続しているにも関わらず、HCV-RNA の再陽性化を認めた症例を認めたことより、Ribavirin 中止を回避し、長期併用するために、Ribavirin の減量・中止が予想されるハイリスク群に対しては、少量での Ribavirin 投与開始や、早期減量も考慮するべきではないかと考えられた。

国立大分病院消化器科における C 型慢性肝炎に対するインターフェロン治療成績

分担研究者 室 豊吉 国立大分病院

A. 目的

2000 年 1 月から 2001 年 12 月までの間、国立大分病院消化器科において、C 型慢性肝炎に対してインターフェロン（IFN）治療を導入した症例の治療成績を検討した。

B.C.. 対象,方法及び結果

導入症例は、初回治療 16 例と再治療 9 例の計 25 例で患者背景因子を示す（表 1）。

表 1 患者背景因子

	初回治療 (n=16)	再治療 (n=9)	計 (n=25) (%)
性差 男	7 (44)	5 (56)	12 (48)
女	9 (56)	4 (44)	13 (52)
平均年齢 (才)	57.9	55.2	57.0
診断 CH	15 (94)	9 (100)	24 (96)
LC	1 (6)		1 (4)

25 例中 12 例 (48%) が男性、13 例 (52%) が女性であった。平均年齢は 57 才。組織診断は初回治療の 1 例を除き全例慢性肝炎であった。

使用した IFN の種類は、 α IFN 併用が 16 例 (64%)、Natural α が 4 例 (16%)、 α 2bIFN が 4 例 (16%)、 β IFN 1 例 (4%) であった。

IFN の総投与量に関しては、600MU 以上が 13 例 (52%)、660MU 未満が 12 例 (48%) であった。

治療前のウイルス因子を表 2 に示す。

表 2 ウイルス因子

	初回治療 (n=16)	再治療 (n=9)	計 (n=25) (%)
HCV-RNA 量			
高	7 (44)	5 (56)	12 (48)
低	9 (56)	4 (44)	13 (52)
Genotype			
1b	7 (44)	7 (78)	14 (56)
1b 以外	8 (50)	2 (22)	10 (40)
不明	1 (6)	0	1 (4)

HCV-RNA 量に関しては、高ウイルス群が 12 例 (48%)、低ウイルス群が 13 例 (52%) であった。genotype に関しては、1b が 14 例 (56%)、1b 以外が 10 例 (40%)、不明が 1 例 (4%) であった。

次に肝生検所見と治療効果を表 3 に示す。

表 3 肝生検所見及び治療効果

		初回治療 (n=16)	再治療 (n=9)	計 (n=25) (%)
肝生検所見	F1	9 (56)	5 (56)	14 (56)
	F2	5 (32)	3 (33)	8 (32)
	F3	1 (6)	1 (1)	2 (8)
	F4	1 (6)	0	1 (4)
治療効果	A	9 (56)	3 (33)	12 (48)
	B	3 (19)	2 (22)	5 (20)
	C	4 (25)	4 (44)	8 (32)

肝生検所見に関しては、F1 14 例 (56%)、F2 8 例 (32%)、F3 2 例 (8%)、F4 1 例 (4%) であった。

治療効果に関しては、A 判定 (著効) 12 例 (48%)、B 判定 (有効) 5 例 (20%)、C 判定 (無効) 8 例 (32%) であったが、初回治療のみでの A 判定は 9 例 (56%) を示し、再治療の A 判定は 3 例 (33%) と少なく、C 判定が 4 例 (44%) と多かった。

genotype が不明であった 1 例を除いた 24 例で、ウイルス量、HCV genotype 別に著効率を検討し表 4 に示す。

表 4 HCV-RNA 量、HCV genotype 別著効率

ウイルス量	初回治療群 (n=15)		再治療群 (n=9)	
	Non1b	1b	Non1b	1b
高	25% (1/4)	33% (1/3)	0% (0/1)	25% (1/4)
低	100% (4/4)	50% (2/4)	0% (0/1)	66% (2/3)
	genotype		genotype	

初回治療 15 例中、genotype1b 高ウイルス群では 3 例中 1 例 (33%)、1b 低ウイルス群では 4 例中 2 例 (50%)、1b 以外高ウイルス群では 4 例中 1 例 (25%)、1b 以外低ウイルス群では 4 例全例 (100%) 著効率であった。

一方、再治療 9 例をみると、genotype1b 高ウイルス群では 4 例中 1 例 (25%)、1b 低ウイルス群では 3 例中 2 例 (66%) の著効率で、1b 以外の 2 例に著効例はなかった。

D. 結論及び考案

2000 年 1 月から 2001 年 12 月までに IFN 治療を導入した C 型慢性肝炎症例 25 例を検討した結果

(1) 初回治療が 16 例、再治療が 9 例、男性 12 例、女性 13 例で平均年齢は 57 才であった。

(2) 治療前ウイルス因子は、高ウイルス群 12 例 (48%)、低ウイルス群 13 例 (52%)、genotype 別では、1b が 14 例 (56%)、1b 以外が 10 例 (40%) であった。

(3) 肝生検所見は、F1 と F2 が 22 例 (88%) を占め、治療効果は、著効 A 12 例 (48%)、有効 B 5 例 (20%)、無効 C 8 例 (32%) であった。

(4) 初回治療例では、genotype Non1b 低ウイルス群は 4 例すべて著効を示し、1b でも低ウイルス群は 4 例中 2 例著効を示した。再治療例では、1b 低ウイルス群で 3 例中 2 例が著効であった。

以上の如く、約 2 年間に C 型慢性肝炎に対する IFN 治療を導入した症例は 25 例であるが、

2000 年 4 月より、IFN 再投与が保険適応となったこともあり、当科では、再投与が 9 例と比較的多かった。ただし再治療適応の基準を満たす症例への投与が多く、全体で著効率が 48%と従来より高値を示し、再治療例でも著効率が 33%であった。症例を選択すれば、従来示された以上の著効率が期待できると思われるが、genotype 1b 高ウイルス群など難治例が再治療例を含め、IFN 治療に至らずに多数存在する。

しかし、2001 年 12 月より、これら難治例に対しての IFN とリバビリンの併用療法やコンセンサス IFN が認可されたことにより、多数の治療導入が予想された。

現に、当科において 2001 年 12 月 21 日より 2002 年 12 月 31 日までの 1 年あまりの間に IFN 治療を導入した症例は、初回治療 27 例、再治療 35 例の合わせて 62 例であり、1 年間で過去 2 年間の 2 倍以上であった。

これらの症例は、投与終了後期間の関係などから、大半がまだ効果判定出来ずにいるが、以前なら当然無効と思われた症例が一部著効となっている。その一方で以前なら見られなかった貧血を中心とした多くの副作用の出現により、使用薬物の減量や治療そのものの中止を余儀なくされた症例が多々ある。

今後は、これら治療効果や副作用を十分に検討し、発癌予防、癌再発予防まで視野に入れたより良い治療法を確立したい。

厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）
分担研究報告書

国立大分病院消化器科における B 型慢性肝炎に対するラミブジン治療成績

分担研究者 室 豊吉 国立大分病院

A. 目的

2001 年 1 月から 2001 年 12 月までの間、国立大分病院消化器科において、B 型慢性肝炎に対してラミブジン治療を導入した症例の治療成績を検討した。

B.C. 対象、方法及び結果

導入症例は、投与開始後 48 週を経過した 10 例で、表 1 に示す。

表 1

		対 象	
男性	9 例	(24~54	平均 39.7 才)
女性	1 例	(44 才)	
合計	10 例	(平均 40.1 才)	

10 例中 9 例が男性で、平均年齢は 40.1 才であった。

臨床診断を表 2 に示す。なお全例には肝生検が施行されてなく、総合的に診断した。

表 2

		HBeAg (+) (n=6)	HBeAg (-) (n=4)	計 (n=10)
臨床診断	CH	5	2	7 (70%)
	LC	1	2	3 (30%)

慢性肝炎が 7 例、肝硬変症が 3 例であったが、HBeAg (+) では、6 例中 5 例が慢性肝炎であった。

ラミブジン投与前の ALT 値に関しては、正常値範囲以内が 1 例、正常値の 2 倍以内が 2 例、正常値の 2 倍以上が 7 例であった。

次にラミブジン投与 48 週での効果判定を表 3

に示す。

表 3

HBeAg (+) 症例 (n=6)	
ALT 正常化	4 例 (66.7%)
HBeAg 陰性化	4 例 (66.7%)
HBVDNA 陰性化	3 例 (50%)
HBeAg (-) 症例 (n=4)	
ALT 正常化	2 例 (50%)
HBVDNA 陰性化	2 例 (50%)
全症例 (n=10)	
ALT 正常化	6 例 (60%)
HBVDNA 陰性化	5 例 (50%)

HBeAg (+) 6 例では、ALT 正常値と HBeAg 陰性化が 4 例に、HBVDNA 陰性化が 3 例に認められた。一方 HBeAg (-) 4 例では、ALT 正常化と HBVDNA 陰性化が 2 例に認められた。

症例が少ないため詳細な検討は行っていないが、ALT 正常化を示した 6 例中 5 例のラミブジン投与前 ALT は、正常の 2 倍以上であった。そして少なくとも現在まで、投与中に肝機能増悪を来した例はない。

投与期間に関しては、肝硬変症例で長期となっており、最長投与例は 100 週を経過した。

D. 結果及び考察

2001 年 1 月から 2001 年 12 月までにラミブジン治療を導入した B 型慢性肝炎 10 例を検討した結果

(1) ラミブジン投与開始後 48 週を経過した症例は 10 例で、男性 9 例、女性 1 例で平均年齢は 40.1 才であった。

(2) 48 週での効果判定は、HBe 抗原陽性 6 例中 4 例で、ALT 正常化と HBe 抗原陰性化がみられ、全 10 例では、ALT 正常化が 6 例に、HBVDNA 陰性化が 5 例にみられた。

(3) 肝硬変症例は投与を継続し、最長 100 週経過例を含め、現在までラミブジン投与中に肝機能増悪例はない。

以上の如く、当科においては、ラミブジンが保険適応になって約 1 年間にラミブジン治療を導入した症例は 10 例と比較的少数であった。これは投与中止時期、薬剤耐性の出現と時期や頻度及びその対応、投与中の肝機能増悪に対する対応などが明らかでなく、投与を控えたためと思われる。その結果、他の治療により改善が得られない慢性肝炎例や進行の著しい肝硬変例に限っての投与となった。

前述のように肝硬変例は投与を継続している

が、慢性肝炎例では、6 ヶ月間セロコンバージョンが持続した例では一部投与を中止した。しかし中止後肝炎の再燃例があり、それらに対しては、ラミブジンを再投与している。

2002 年以後は、非代償性肝硬変症への投与例や慢性肝炎急性増悪への投与例もあり、これら 10 例と合わせて現在まで投与症例は 20 例となっている。幸い多くの症例で、投与期間がまだ短いこともあり、特殊治療を要した例はないが、十分注意して経過を追う必要がある。

また前述の問題点から、また投与を見合わせている症例もあるが、アデフォビルの併用が可能となれば、肝癌予防の観点からも難治例への積極的な投与を考慮したい。

今後は種々問題点が解決され、B 型慢性肝炎（肝硬変症を含む）に対するラミブジンを中心とした治療方法の確立が望まれる。