

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）

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14年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 熊田博光

平成15（2003）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	大阪市立大学肝胆脾病態内科学	助教授
班友	岡上 武	京都府立医科大学第三内科学	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〕

虎の門病院 消化器科

〒213-8587 神奈川県川崎市高津区梶ヶ谷1-3-1

TEL：044-877-5111

FAX：044-860-1623

## 目 次

### I. 総括研究報告

- 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 ..... 1  
主任研究者 熊田 博光

### II. 分担研究報告

1. 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における  
全国調査アンケート結果 ..... 8  
熊田 博光
2. 全国における節目検診および要指導者等検診進捗状況 ..... 11  
沖田 極
3. 国立病院療養所におけるC型慢性肝炎インターフェロン治療成績 ..... 13  
矢野 右人
4. 高齢者C型慢性肝炎でも抗ウイルス療法にて肝臓病死を抑制しうる ..... 16  
笠原 彰紀
5. 無症候性キャリアーの長期フォロー症例 ..... 19  
岡上 武
6. ALT正常値の慢性C型肝炎に対するインターフェロン療法の治療効果 ..... 22  
熊田 博光
7. 全国調査に基づくC型急性肝炎の感染経路および治療に関する研究 ..... 24  
佐田 通夫
8. C型肝炎ウイルス複製とリバビリンの薬理作用 ..... 28  
恩地 森一
9. インターフェロン・リバビリン(IFN・Riba)併用療法中のHCV RNAの推移とその長期効果  
..... 31  
飯野 四郎
10. C型慢性肝炎に対するribavirin・interferon併用療法におけるHCV動態・変異の検討  
..... 35  
泉 並木
11. C型慢性肝炎に対するインターフェロン+リバビリン(Ribavirin)併用療法時の  
血中アミノ酸の動態解析に関する研究 ..... 38  
各務 伸一
12. C型慢性肝炎に対するIFN+Ribavirin併用療法の有効性についての検討 ..... 40  
折戸 悦朗
13. C型慢性肝炎1b/high titerに対する治療の現状 ..... 43  
西口 修平
14. HCV genotype 1bかつ高ウイルスのC型慢性肝炎に対するPEG-IFN $\alpha$ -2b+Ribavirin  
併用療法及びIFN単独長期療法の治療成績 ..... 46  
熊田 博光
15. C型慢性肝炎(genotype 2)に対するインターフェロン・リバビリン併用療法の効果  
..... 49  
四柳 宏
16. C型慢性肝炎のインターフェロン・リバビリン療法における治療効果予測とモニタリング  
..... 52  
清沢 研道
17. C型慢性肝炎に対するIFN/Ribavirin併用療法の問題点 ..... 55  
赤羽 賢浩
18. C型慢性肝炎における抗CD69抗体の検出 ..... 58  
四柳 宏
19. インターフェロン投与によって変動する宿主遺伝子の解析 ..... 60  
金子 周一
20. B型慢性肝炎に対する6ヶ月ラミブジン投与例におけるALTとHBV DNAの推移  
..... 63  
飯野 四郎

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 .....		66
	各務 伸一	
22. B型慢性肝炎患者に対するLamivudine治療効果とHBV genotypeとの関連について .....		67
	折戸 悦朗	
23. B型肝炎ウイルスと樹状細胞 .....		70
	恩地 森一	
24. HBVコア関連抗原測定系の臨床的有用性 .....		72
	清沢 研道	
25. E型肝炎に関する血清学的検討 .....		75
	赤羽 賢浩	
26. ミトコンドリア異常と肝発癌 .....		79
	西口 修平	
27. C型肝炎における酸化ストレスとアポトーシスに対するウルソデオキシコール酸 (UDCA) の抑制効果 (in vitroの検討) .....		81
	沖田 極	
<b>III. 発表論文リスト .....</b>		<b>83</b>

# 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）

## 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 熊田博光 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 消化器科部長

研究要旨：統一研究によりC型肝炎ウイルス（HCV）感染者に対する治療の標準化のガイドラインをまとめた。ガイドラインは班員を中心とした肝臓専門医に対するアンケート結果の集計および詳細な分析を基にしている。C型慢性肝炎のインターフェロン（interferon, IFN）療法が施行されてから10年以上経過したが、その間にIFN $\alpha$ -2b+Ribavirin併用療法、コンセンサスIFN療法、IFN単独長期療法などの新たな薬剤や治療法が加わっている。節目検診による新規HCVキャリアへの対処、医療財政や医療格差を考慮すると、全国規模での治療の標準化が望ましい。また標準化された治療より得られた結果は、今後の治療法の改善や医療経済への効率的還元につながり得る。今回まとめたHCV感染者に対する治療の標準化のガイドライン（2003年度版）は、HCV genotype別および治療前血清HCV RNA量の多寡別により層別化されており、初回投与・再投与別に各層別化患者群に対して現在施行可能で最も効果的・合理的と考えられる治療法により構成されている。

個別研究ではInterferon $\alpha$ -2b + Ribavirin併用療法を中心とした臨床的解析および基礎的研究が様々な角度から行われており、併用療法の再評価、併用療法を中心とした改良法、治療効果を左右する因子、Ribavirin等の作用機序に関する基礎的研究結果が得られた。またB型肝炎の病態やlamivudine療法等の臨床的、基礎的検討も為されている。これらの研究結果は治療の改良・新たな治療法の開発につながると考えられた。

#### アンケート調査協力施設

久留米医科大学	名古屋市立大学
山口大学	愛知医科大学
愛媛大学	山梨大学
大阪大学	聖マリアンナ医科大学
大阪市立大学	武蔵野赤十字病院
京都府立大学	清川病院
金沢大学	虎の門病院
信州大学	

(2) C型慢性肝炎の各種治療法（IFN+Rib併用療法、IFN単独療法、UDCA療法等）における治療効果の発現機序を臨床的あるいは基礎的に検討する。

(3) B型慢性肝炎における各種治療法・新たに開発された測定法やHBV genotypeと病態との関連性について検討する。最近注目されてきたE型肝炎ウイルスについても検討を加える。

#### A. 研究目的

##### I. 統一研究

全国でC型肝炎を専門としている主要大学あるいは病院（班員が所属）において、実践されている治療実態および治療に関する考え方を調査し、C型肝炎ウイルス感染者に対する治療の標準化をガイドラインをまとめる。

##### II. 個別研究

(1) インターフェロン（IFN）+リバビリン（Rib）併用療法の各施設における実際の治療成績と安全性から本邦における併用療法の実態を検討する。また全国で開始された節目検診の進捗状況を把握する。

#### B. 研究方法

##### I. 統一研究

班員の上記施設15施設に所属する肝臓専門医73名を対象にアンケート調査を行った。その集計結果を基にC型肝炎ウイルスの感染者に対する治療の標準化のガイドラインをまとめた。アンケートの主な内容は以下の5つとした。

- I) 従来のIFN単独療法（24週間以内投与）の現状
- II) IFN $\alpha$ -2b+Ribavirin併用療法（24週間投与）
- III) IFN単独長期療法（1年間以上投与）
- IV) IFN不応例に対する治療（対症療法を含む）
- V) 治療ガイドラインへ向けて

## II. 個別研究

班員・班友の創意工夫に基づいて、それぞれの固有の研究に応じた研究方法により研究を実施した。

### C. 研究成果

#### I. 統一研究

I) 従来の IFN 単独療法 (24 週間以内投与) の現状  
・2002 年の 1 年間での IFN 単独療法施行例数 (回答者数 71 名、回答率 97%)

「施行例なし」3%、「10 例未満」75%、「10~20 例」17%、「30 例以上」6%。

・IFN 単独療法が全体の IFN 関連療法に占める割合 (回答者数 67 名、回答率 92%)

「0 割」7% (5/67)、「1 割」34%、「2 割」28%、「3 割」16%、「4 割」3%、「5 割」6%、「6 割・7 割・8 割」各々 1.5%。

・IFN 単独療法を施行する際の考慮している点

「血清 HCV RNA 量」99%、「副作用 (Rib 併用療法が困難な症例を含む)」93%、「HCV genotype」90%、「初回投与」69%、「年令」63%、「肝組織病期」49%、「血小板」48%。

・従来の IFN 単独療法の今後について (回答者数 68 名、回答率 93%)

「今後も施行する」は 93% (63/68)、「今後は施行しない」は 7% (5/68) であった。

II) IFN  $\alpha$ -2b+Ribavirin 併用療法 (24 週間投与)

・併用療法の治療経験 (回答者数 71 名、回答率 97%)

「経験がある」は 96% (68/71)、「経験がない」は 4% (3/71) であった。経験例数は「~10 例」54%、「~20 例」17%、「~30 例」11%、「~40 例」1%、「~50 例」1%、「~60 例」7%、「100 例以上」4%であった。

・併用療法を第一選択の治療法にする? (回答者数 72 名、回答率 97%)

「全面的に Yes」15%、「条件付きで Yes」81%、「No」4%であった。その考慮あるいは制限する条件については、「Hb 濃度の高低」91%、「ALT 値の異常/正常」90%、「HCV 量の多寡」77%、「年令」74%、「HCV genotype」57%、「肝組織病期」55%、「初回/再投与」46%であった。また除外条件として賛成が得られた項目は「躁鬱病」93%、「躁鬱病の既往」55%、「自己免

疫疾患」54%、「糖尿病」30%、「高血圧」29%であった。実際の効果については「予想以上」3%、「予想通り」71%、「期待外れ」26%で、副作用については「予想以上」57%、「予想通り」43%と印象的な結果が得られた。

・IFN  $\alpha$ -2b+Ribavirin 併用療法の今後

「48 週間 (1 年間) 投与にすべき」93%、「代償性肝硬変に適応拡大」84%、「初回投与/低ウイルス量に適応拡大」56%、「急性肝炎」26%、「ALT 正常例」17%であった。

III) IFN 単独長期療法 (1 年間以上投与)

・適応症例について

「再投与例」81%、「副作用 (Ribavirin 併用療法不適応例・困難例)」78%、「高ウイルス例」73%、「HCV genotype 1 例」68%、「年令 (高齢者、妊娠可能な年令)」67%であった。

IV) IFN 不応例に対する治療 (対症療法を含む)

・IFN 不応例に対する今後の治療法

IFN 関連療法 (回答者数 68 名、回答率 93%、複数回答あり) としては、「PEG-IFN+Rib 併用療法」72% (54/75)、「IFN+Rib 併用 48 週間投与」9% (7/75)、「IFN+Rib 併用 24 週間投与」7% (5/75)、「IFN 単独長期療法」7% (5/75)、「PEG-IFN 単独療法」5% (4/75) であった。また対症療法 (回答者数 72 名、回答率 99%) としては、「SNMC 療法」100% (72/72)、「UDCA 療法」97% (70/72)、「瀉血療法」51% (37/72)、「少量 IFN 間歇療法」43% (31/72)、「小柴胡湯」17% (12/72) であった。

V) 治療ガイドラインへ向けて

HCV genotype と治療前 HCV RNA 量の多寡で層別化した。初回治療の現状では、1b-高ウイルス群に対して「IFN+Rib 併用 24 週間」29 名、「IFN 単独長期」18 名、「コンセンサス IFN 療法」16 名：1b-低ウイルス群に対して各々 28 名、13 名、24 名、及び「IFN 単独 24 週間」20 名：2a/2b-高ウイルス群に対して各々 44 名、8 名、27 名、10 名：2a/2b-低ウイルス群に対して各々 8 名、6 名、29 名、47 名であった。

再治療例に関しては、「IFN+Rib 併用 24 週間」45 名、「IFN 単独長期」24 名であった。

## II. 個別研究

(1) 西口らは、genotype 1b かつ高ウイルス量患者に対する IFN+Rib 併用療法の脱落率を強調した。検討症例の治療中止率は 25% であり、熊田らの報告と同様に、65 歳以上、投与前 Hb 値が 14g/dL 未満、女性の症例は脱落しやすい傾向にあった。また熊田らの報告と一致していた結果は、Rib 減量例でも完全著効率が完遂例と変わらないことであった。両班員グループが検討した完全著効率は 20% 前後であり、本邦での治験成績とはほぼ同様であった。

折戸らは、genotype 1 で高ウイルス量 (850 KIU/mL <) 症例における IFN+Rib 併用群の血清 HCV RNA 陰性化率を強調した。Rib 血中濃度からの治療効果を検討すると、2,000 ng/mL 以上でウイルス量が 100 ~ 850 KIU/mL の症例で最も有効性が高かったと報告した。

赤羽らは、併用療法における IFN の治療内容を更に強化して検討している。IFN 高用量 4 週間連日投与後 24 週以上の治療期間である。治療開始 6 ヶ月時点での血清 HCV RNA 陰性化率は 93% と高率であったが、強い副作用 (血球減少、体重減少等) が認められ完遂率は 50% に留まった。

四柳らは、genotype 2 で高ウイルス量症例に対する IFN+Rib 併用療法を検討した。その結果、治療開始 4 週後 Rib 血中濃度  $\geq 2,000$  ng/mL の症例で完全著効率が高率であった。

清澤らは、genotype 1 に対する IFN+Rib 併用療法の完全著効率が 26%、genotype 2 では 71% と報告した。飯野らも、1b の完全著効率は 25%、2a では 85.7% と報告し、投与開始 8 週目までに HCV RNA が陰性化すれば完全著効が高率となり、16 週目までに陰性化しなければ治療を中止するか、他の治療法への変更も考慮すべきと提言している。

沖田らは、全国の各市町村における節目検診および要指導者等検診の実施率と着手率を調査した。節目検診の実施率は全国平均で 98.7%、着手率は 88% であった。要指導者等検診の実施率は全国平均で 97.5%、着手率は 83.3% であった。全般的に高率であったが、一部地域差が認められ、引き続き行政指導等が必要であり、今後要精検率や二次検診の受診状況についても

調査が必要であると提言している。

(2) 矢野らは、全国 21 国立病院・療養所で 2000 年・2001 年に施行されたインターフェロン単独療法の治療成績をまとめた。概ね従来の治療成績と同様の結果であり、初回投与・再投与ともに 1b・高ウイルス量患者群の完全著効率は 5~7% に止まっていた。

笠原らは、65 歳以上の高齢 C 型慢性肝炎患者に対するインターフェロン療法により肝臓病死のリスクが低下することを示した。高齢患者に対しても積極的に治療を施したほうがよいことを提言している。

岡上らは、無症候性 HCV キャリアの臨床的特徴と長期経過を検討し、女性、serogroup 2 の比率が高く、肝病理組織の炎症・病期が軽度の症例が多いことを報告した。

熊田らは、血清 ALT 値正常の C 型慢性肝炎例に対する IFN 単独療法の治療成績を検討した。HCV genotype 2 症例では血清 ALT 値異常例と同様に良好な成績が得られた。

佐田らは、C 型急性肝炎の感染経路および治療に関して全国 12 施設のアンケート結果をまとめて報告した。その結果、原因の過半数を針刺し事故と医療原性が占めていた。また発症後 24 週以内の IFN 療法開始例で有意に著効率が高かった。

泉らは、併用療法に先行して Rib の単独 4 週間投与を行う治療内容の効果をウイルス側因子より検討した。HCV 遺伝子の hypervariable region 1、NS5A 領域の ISDR にアミノ酸変異を伴う症例で完全著効がみられ、Rib が HCV 変異を促進する mutagen として作用している可能性を臨床的に示唆した。

清澤らは、IFN+Rib 併用療法において治療前値に対する治療後 1 週目の Th1/Th2 比の変化率が 2 倍以上を示した症例で完全著効率が高く、Rib の免疫学的作用機序を臨床的に示唆した。

各務らは、IFN+Rib 併用療法における血中アミノ酸動態を検討した。治療開始後 8 週時点での血中アミノ酸組成の変化:特に分岐鎖アミノ酸量の減少が認められ、生体の免疫機構との関連性に注目している。

四柳らは、T リンパ球、NK 細胞の活性化に伴い出現する CD69 抗体を、慢性肝炎の病態を反映する指標

として検討した。CD69 抗体の出現は肝炎の活動性やインターフェロンの治療効果に関与している可能性を示唆した。

恩地らは、HCV replication system を用いて *in vitro* での Rib の mutagen を検討した。HCV 全長を組み込んだ CV1 系と HepG2 系では、invariant 領域に変異が認められ、*in vitro* における Rib の mutagen を示した。金子らは、C 型慢性肝炎例の PBMC における遺伝子発現について cDNA マイクロアレイ法を用いて包括的に解析している。その結果、C 型慢性肝炎例と健常者と間には異なる遺伝子発現が認められた。また IFN 投与による PBMC の経時的遺伝子発現パターンが治療効果により異なっており、治療効果の予測因子となり得ることが示唆された。

沖田らは、HCV コアタンパクの発現を調整し得る Huh-7 培養系を用いて、UDCA の肝細胞保護作用機序を検討した。その結果、UDCA は HCV コアタンパク誘導性の酸化ストレスを抑制すると考えられた。

西口らは、LEC ラットの肝発癌モデルを用いてミトコンドリア障害と肝発癌の関連性を検討した。ミトコンドリア障害がカルニチンにより保護され、前癌病変や肝癌の発生が抑制されることから、ミトコンドリア障害が肝発癌過程に関与している可能性を示唆した。

(3) 飯野らは、B 型慢性肝炎に対する lamivudine (LAM) 短期療法 (3 ヶ月あるいは 6 ヶ月) の治療成績を報告した。

折戸らは、LAM の反応性と HBV genotype との関連性を検討しており、genotype C より B のほうが反応性は良好であることを示した。

各務らは、B 型慢性肝炎への LAM+HB ワクチン併用療法の治療成績を報告し、HB ワクチンを併用する臨床的意義について検討している。

恩地らは、HBV transgenic mouse を用いた実験系で、HBs 抗原でパルスした樹状細胞の T 細胞増殖能が HBs 抗原陰性化に関与していることを示した。

清澤らは、新たに開発されて Hepatitis B core-related (HBcr) 抗原測定系の臨床的有用性を検討した。HBcr 抗原測定系による実測値は TMA による HBV DNA 量と有意な正の相関を示しており、そ

の臨床的有用性を示している。

赤羽らは、本邦でも最近注目されている E 型肝炎ウイルス (HEV) を実際の症例で詳細に検討した。HEV 抗体の臨床応用とその特徴および解釈が今後も引き続き検討される。

## D. 考察

### I. 統一研究

#### I) 従来 of IFN 単独療法について

初回投与で低ウイルス量患者かつ/または HCV genotype 2 患者 (従来 of IFN 単独療法で著効が期待できる患者) に対しては、多くの肝臓専門医が IFN 単独療法の適応と考えている。また IFN  $\alpha$ -2b+Rib 併用療法に不適応あるいは困難と考えられる患者 (主に初回投与) に対しても、従来 of IFN 単独療法が適応であると多くの肝臓専門医が IFN 単独療法の適応と考えている。従って本邦では今後も従来 of IFN 単独療法の需要が高いと判断された。

#### II) IFN $\alpha$ -2b+Ribavirin 併用療法 (24 週間投与)

併用療法を投与する患者群は、副作用を考慮し可能な限り治療が継続できる患者で、特に従来 of IFN 単独療法に効きにくい高ウイルス量例、Genotype 1 例、及び再投与例とするコンセンサスが得られた。また併用療法の適応拡大を望む回答も目立っていた。

#### III) IFN 単独長期療法 (1 年間以上投与)

適応は、従来 of IFN 単独療法に抵抗性を示す、あるいは示した患者群か、Ribavirin 併用療法に不適応か困難な患者群とする意見でほぼ一致をみた。

#### IV) IFN 不応例に対する治療 (対症療法を含む)

IFN 関連療法に関しては、肝臓専門医の間でも世界的に使用されている PEG-IFN 療法と Ribavirin 併用療法に対する期待が非常に強いことが明らかになった。また治療期間を 24 週間から 48 週間へ延長する希望も強いことがわかった。対症療法に関しては、従来 of SNMC 療法や UDCA 療法に加えて、瀉血療法や少量 IFN 間歇療法が半数前後を占めており、このような傾向は前年度に施行したアンケート調査では見られなかったことである。今後さらにその率が高くなることが予想された。



## V) 治療ガイドラインへ向けて (2003 年度版)

アンケートの集計結果を詳細に検討・解析した結果、表 1 (初回投与)・表 2 (再投与) に示すガイドラインをまとめた。各 genotype および治療前血清 HCV RNA の多寡別に層別化し、各々の患者群に対して現行の治療法で最も効果的と考えられる治療法により構成した。また血清 HCV RNA の陰性化が困難な症例に対しては肝組織病期の進展抑止および肝発癌抑止を目的に、完治目的ではなく維持目的で IFN 単独長期を施行する “*a la carte*” 療法もガイドラインに盛り込んだ (図 1)。

治療標準化のガイドラインにより医療格差が是正され、医療経済への効率的な還元が期待できると考えられた。しかし、PEG-IFN など新たな薬剤や治療法も今後施行できるようになれば、その都度、ガイドラインを改訂していく必要がある。そのためにも今回できたガイドラインでの治療による全国規模でのデータ集積と解析が今後にも活用できるものと考えられる。

## II. 個別研究

(1) 世界的に C 型慢性肝炎の標準的治療である IFN+Rib 併用療法が、本邦でも 2001 年 12 月より本格的に施行が開始された。全国の各施設で実際の治療成績や安全性に関する所見が集積されている。Genotype 1b かつ高ウイルス量患者群に対する併用療法 (24 週間投与) の著効率は 20% であり、各施設間ではほぼ一致していた。本邦の併用療法の特徴は IFN が高用量で治療開始初期が連日投与 (induction therapy) ということである。治療期間を 24 週間に限定すれば、海外の治療成績より良好であるが、脱落率や減量率が高率である傾向がみられた。これは高齢者や治療前 Hb 濃度低値例が多く含まれているためと考えられた。高ウイルス量症例や再投与例に対する併用療法の有用性や減量例における著効率が完透例とほぼ同様であることを考慮すると、適応症例の選別、治療内容の改良も必要であると思われた。それには Rib 血中濃度などの治療効果に影響を及ぼす因子の同定や血清 HCV RNA 陰性化時期による治療法の変更も今後の重要な検討課題である。

全国で実施が開始された節目検診や要指導者等検診の実施率・着手率の把握、要精検率・二次検診の受診状況の調査は、新規 HCV キャリアに対する対処法や治療法の指針を示すうえで重要な参考になり、さらに詳細な検討が急務であると考えられた。

(2) IFN 単独療法と IFN+Rib 併用療法との使い分け、高齢 C 型慢性肝炎に対する IFN 療法、急性肝炎に対する IFN 療法、無症候性 HCV キャリアおよび血清 ALT 正常例に対する対処法など、今後検討すべき課題に対して、今回の複数の個別研究より非常に示唆に富む報告がなされた。IFN 関連療法の適応をどの程度拡大していくかが重要になってくると考えられた。

IFN+Rib 併用療法におけるウイルス学的側面、免疫学的側面からの検討は、実際未だ解明が不十分である。Rib の作用機序を明らかにするために不可欠である。今回の個別研究から興味深い報告がなされ、さらに継続した研究の集積が今後必要であると考えられた。

C 型慢性肝炎に対する基礎的研究では、HCV replication system を用いた薬剤の作用機序解析や cDNA マイクロアレイ法を用いた包括的遺伝子発現解析がなされており、今後においてもこのような基礎的研究は必要不可欠であり、臨床へのフィードバックが期待される。また UDCA の酸化ストレスの抑制機序やミトコンドリア障害と発癌機序の研究は、違った観点からの基礎的アプローチとして注目される。

(3) B 型慢性肝炎に対する LAM 療法は YMDD 耐性株の出現が臨床的に問題になるが、治療の反応性を左右する因子や治療効果の向上を目指した LAM 療法中心の変法の検討が今後期待される。また樹状細胞を中心とした免疫機構や新たな HBV 関連測定系の開発・臨床応用は B 型慢性肝炎の病態の解明につながるアプローチと考えられる。

輸入肝炎とされてきた E 型肝炎も日本土着の HEV 株が存在し、東日本を中心に散発例がみられることがわかってきた。今後個々の症例での詳細な検討がなされ、本邦における始まれ E 型肝炎の実態が明らかにされることと思われる。

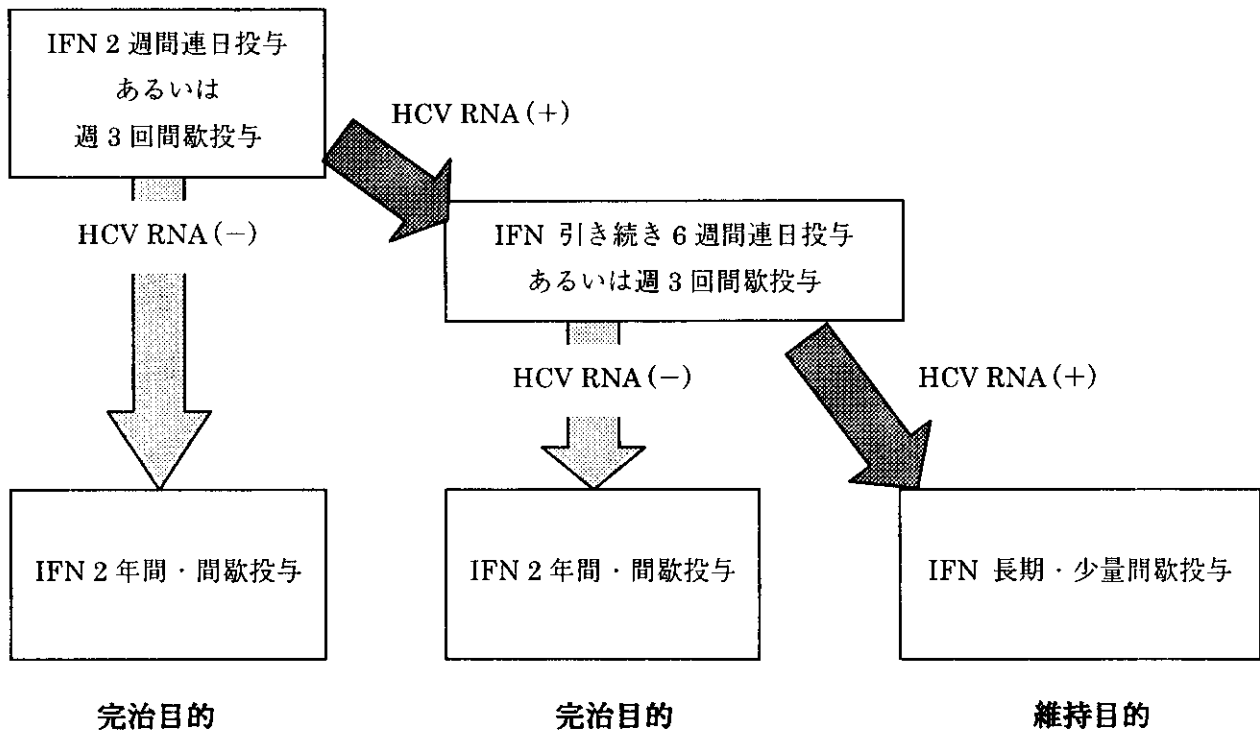
・初回投与に対する治療の標準化ガイドライン（2003年度版）（表1）

・再投与に対する治療の標準化ガイドライン（2003年度版）（表2）

Genotype ウイルス量	1b	2a/2b
10 MEq/mL ≤ 700 KIU/mL ≤ 4000 fmol/L ≤	IFN α-2b+Rib (24週間) IFN 単独長期(2 年間)	IFN α-2b+Rib (24週間) IFN 単独長期 (48週間)
1~10 MEq/mL 100~700 KIU /mL 300~4000 fmol /L	IFN α-2b+Rib (24週間) IFN 単独長期(2 年間) コンセンサス IFN (24 ~[48]週間)	コンセンサス IFN (24 週間)
<1 MEq/mL <100 KIU/mL <300 fmol/L	IFN 単独 (24週 間)	IFN 単独 (8~ 24週間)

Genotype ウイルス量	1b	2a/2b
10 MEq/mL ≤ 700 KIU/mL ≤ 4000 fmol/L ≤	IFN α-2b+Rib (24週間) IFN 単独長期(2 年間)	IFN α-2b+Rib (24週間) IFN 単独 (24週 間) コンセンサス IFN (24 週間)
1~10 MEq/mL 100~700 KIU /mL 300~4000 fmol /L		コンセンサス IFN (24 週間)
<1 MEq/mL <100 KIU/mL <300 fmol/L		

HCV genotype 1b かつ高ウイルス量患者群に対する IFN 単独長期療法のガイドライン  
(2003年度版) (図1)



## E. 結論

全国の肝臓専門医の協力により、現時点で施行可能な治療法を基に C 型肝炎ウイルスの感染者に対する治療の標準化のガイドライン（2003 年度版）がまとまった。今後、本ガイドラインを中心に全国的規模で治療が進められ、医療格差の是正、医療経済への効率的還元、更に効果的な治療法の開発・確立へつながるものと期待できる。今後付随する種々の局面に対しては、広く意見を採り入れてガイドラインの改訂を行きたい。

また B 型および C 型慢性肝疾患に対する臨床的あるいは基礎的検討も引き続き行い、病態解明や治療法の改良により治療効果の向上が期待できる場合も、積極的に治療の標準化のガイドラインに採り入れていきたい。

# 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

### 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に おける全国調査アンケート結果

主任研究者 熊田博光 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 消化器科部長

研究要旨：C型慢性肝炎に対するインターフェロン（interferon, IFN）療法が施行されてから10年以上が経過している。必ずしも満足できないところがある治療効果に対して、IFN-2b+Ribavirin 併用療法、コンセンサス IFN 療法、IFN 単独長期療法などの新たな治療法が使用可能になり、治療効果の改善・向上が期待できる。医療財政や医療格差を考慮すると、全国規模での治療の標準化が望ましい。また標準化された治療より得られた治療効果は、今後の治療法の改善や医療経済の好影響につながる一つの礎になり得る。全国15施設に所属する73名の肝臓専門医にアンケートを協力、その結果を集計・詳細に解析した結果、現時点で最適と考えられる治療の標準化ガイドラインができた。

#### アンケート調査協力施設

久留米医科大学	名古屋市立大学
山口大学	愛知医科大学
愛媛大学	山梨大学
大阪大学	聖マリアンナ医科大学
大阪市立大学	武蔵野赤十字病院
京都府立大学	清川病院
金沢大学	虎の門病院
信州大学	

#### A. 研究目的

全国でC型肝炎を専門としている代表的な主要大学あるいは病院（班員が所属）において、実践されている治療実態および治療に関する考え方を調査し、C型肝炎ウイルス感染者に対する治療の標準化をガイドラインとして作成する。

#### B. 研究方法

上記の15施設に所属する肝臓専門医73名を対象にした。各医師が無記名でアンケートに回答して戴き、それらを回収後集計した。アンケートの主な内容は以下の5つとした。

- I) 従来のIFN単独療法（24週間以内投与）の現状
- II) IFN $\alpha$ -2b+Ribavirin 併用療法（24週間投与）
- III) IFN単独長期療法（1年間以上投与）
- IV) IFN不応例に対する治療（対症療法を含む）
- V) 治療ガイドラインへ向けて

#### C. 研究結果

I) 従来のIFN単独療法（24週間以内投与）の現状  
・ 2002年の1年間でのIFN単独療法施行例数（回答者数71名、回答率97%）

「施行例なし」3%、「10例未満」75%、「10～20例」17%、「30例以上」6%。

・ IFN単独療法が全体のIFN関連療法に占める割合（回答者数67名、回答率92%）

「0割」7%（5/67）、「1割」34%、「2割」28%、「3割」16%、「4割」3%、「5割」6%、「6割・7割・8割」各々1.5%。

・ IFN単独療法を施行する際の考慮している点

「血清HCV RNA量」99%、「副作用（Rib併用療法が困難な症例を含む）」93%、「HCV genotype」90%、「初回投与」69%、「年令」63%、「肝組織病期」49%、「血小板」48%。

・ 従来のIFN単独療法の今後について（回答者数68名、回答率93%）

「今後も施行する」は93%（63/68）、「今後は施行しない」は7%（5/68）であった。

II) IFN $\alpha$ -2b+Ribavirin 併用療法（24週間投与）

・ 併用療法の治療経験（回答者数71名、回答率97%）

「経験がある」は96%（68/71）、「経験がない」は4%（3/71）であった。経験例数は「～10例」54%、「～20例」17%、「～30例」11%、「～40例」1%、「～50例」1%、「～60例」7%、「100例以上」4%であった。

・併用療法を第一選択の治療法にする？（回答者数 72 名、回答率 97%）

「全面的に Yes」15%、「条件付きで Yes」81%、「No」4%であった。その考慮あるいは制限する条件については、「Hb 濃度の高低」91%、「ALT 値の異常/正常」90%、「HCV 量の多寡」77%、「年齢」74%、「HCV genotype」57%、「肝組織病期」55%、「初回/再投与」46%であった。また除外条件として賛成が得られた項目は「躁鬱病」93%、「躁鬱病の既往」55%、「自己免疫疾患」54%、「糖尿病」30%、「高血圧」29%であった。実際の効果については「予想以上」3%、「予想通り」71%、「期待外れ」26%で、副作用については「予想以上」57%、「予想通り」43%と印象的な結果が得られた。

・IFN  $\alpha$ -2b+Ribavirin 併用療法の今後

「48 週間（1 年間）投与にすべき」93%、「代償性肝硬変に適応拡大」84%、「初回投与/低ウイルス量に適応拡大」56%、「急性肝炎」26%、「ALT 正常例」17%であった。

Ⅲ) IFN 単独長期療法（1 年間以上投与）

・適応症例について

「再投与例」81%、「副作用（Ribavirin 併用療法不適応例・困難例）」78%、「高ウイルス例」73%、「HCV genotype 1 例」68%、「年齢（高齢者、妊娠可能な年齢）」67%であった。

Ⅳ) IFN 不応例に対する治療（対症療法を含む）

・IFN 不応例に対する今後の治療法

IFN 関連療法（回答者数 68 名、回答率 93%、複数回答あり）としては、「PEG-IFN+Rib 併用療法」72%（54/75）、「IFN+Rib 併用 48 週間投与」9%（7/75）、「IFN+Rib 併用 24 週間投与」7%（5/75）、「IFN 単独長期療法」7%（5/75）、「PEG-IFN 単独療法」5%（4/75）であった。また対症療法（回答者数 72 名、回答率 99%）としては、「SNMC 療法」100%（72/72）、「UDCA 療法」97%（70/72）、「瀉血療法」51%（37/72）、「少量 IFN 間歇療法」43%（31/72）、「小柴胡湯」17%（12/72）であった。

Ⅴ) 治療ガイドラインへ向けて

HCV genotype と治療前 HCV RNA 量の多寡で層別化した。初回治療の現状では、1b-高ウイルス群に

対して「IFN+Rib 併用 24 週間」29 名、「IFN 単独長期」18 名、「コンセンサス IFN 療法」16 名：1b-低ウイルス群に対して各々 28 名、13 名、24 名、及び「IFN 単独 24 週間」20 名：2a/2b-高ウイルス群に対して各々 44 名、8 名、27 名、10 名：2a/2b-低ウイルス群に対して各々 8 名、6 名、29 名、47 名であった。

再治療例に関しては、「IFN+Rib 併用 24 週間」45 名、「IFN 単独長期」24 名であった。

D. 考察

Ⅰ) 従来の IFN 単独療法について

初回投与で低ウイルス量患者かつ/または HCV genotype 2 患者（従来の IFN 単独療法で著効が期待できる患者）に対しては、多くの肝臓専門医が IFN 単独療法の適応と考えている。また IFN  $\alpha$ -2b+Rib 併用療法に不適応あるいは困難と考えられる患者（主に初回投与）に対しても、従来の IFN 単独療法が適応であると多くの肝臓専門医が IFN 単独療法の適応と考えている。従って本邦では今後も従来の IFN 単独療法の需要が高いと判断された。

Ⅱ) IFN  $\alpha$ -2b+Ribavirin 併用療法（24 週間投与）

併用療法を投与する患者群は、副作用を考慮し可能な限り治療が継続できる患者で、特に従来の IFN 単独療法に効きにくい高ウイルス量例、Genotype 1 例、及び再投与例とするコンセンサスが得られた。また併用療法の適応拡大を望む回答も目立っていた。

Ⅲ) IFN 単独長期療法（1 年間以上投与）

適応は、従来の IFN 単独療法に抵抗性を示す、あるいは示した患者群か、Ribavirin 併用療法に不適応か困難な患者群とする意見でほぼ一致をみた。

Ⅳ) IFN 不応例に対する治療（対症療法を含む）

IFN 関連療法に関しては、肝臓専門医の間でも世界的に使用されている PEG-IFN 療法と Ribavirin 併用療法に対する期待が非常に強いことが明らかになった。また治療期間を 24 週間から 48 週間へ延長する希望も強いことがわかった。対症療法に関しては、従来の SNMC 療法や UDCA 療法に加えて、瀉血療法や少量 IFN 間歇療法が半数前後を占めており、このような傾向は前年度に施行したアンケート調査では見られなかったことである。今後さらにその率が高

くなることが予想された。

V) 治療ガイドラインへ向けて (2003 年度版)

アンケートの集計結果を詳細に検討・解析した結果、以下のガイドラインを作成した。

・初回投与に対する治療の標準化ガイドライン (2003 年度版)

・初回投与に対する治療の標準化ガイドライン (2003 年度版) (表 1)

Genotype ウイルス量	1b	2a/2b
10 MEq/mL ≤ 700 KIU/mL ≤ 4000fmol/L ≤	IFN α -2b+Rib (24 週間) IFN 単独長期(2 年間)	IFN α -2b+Rib (24 週間) IFN 単独長期 (48 週間)
1~10 MEq/mL 100 ~ 700 KIU /mL 300~4000 fmol /L	IFN α -2b+Rib (24 週間) IFN 単独長期(2 年間) コンセンサス IFN (24 ~[48]週間)	コンセンサス IFN (24 週間)
< 1 MEq/mL < 100 KIU/mL < 300fmol/L	IFN 単独 (24 週 間)	IFN 単独 (8 ~ 24 週間)

・再投与に対する治療の標準化ガイドライン (2003 年度版) (表 2)

Genotype ウイルス量	1b	2a/2b
10 MEq/mL ≤ 700 KIU/mL ≤ 4000fmol/L ≤	IFN α -2b+Rib (24 週間) IFN 単独長期(2 年間)	IFN α -2b+Rib (24 週間) IFN 単独 (24 週 間)
1~10 MEq/mL 100 ~ 700 KIU /mL 300~4000 fmol /L		コンセンサス IFN (24 週間)
< 1 MEq/mL < 100 KIU/mL < 300fmol/L		

E. 結論

全国の肝臓専門医によるアンケート結果を集計、解析した結果、C 型肝炎ウイルス感染者に対する治療の標準化のガイドライン (2003 年度版) が作成できた。これを基にした全国規模での治療が行われたことで、医療格差の是正や効率的な医療経済、そして更に効果的な治療法の開発・確立へつなぐと考えられる。

# 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

### 全国における節目検診および要指導者等検診進捗状況

分担研究者 沖田 極 山口大学医学部消化器病態内科学 教授

研究要旨：厚生労働省の指導のもとにC型肝炎等緊急総合対策の一環として、住民の肝炎ウイルス感染状況を認識し、必要に応じて医療機関等を受診することにより、肝炎による健康障害を回避、軽減することを目的として節目検診および要指導者等検診が施行されることになった。このような目的をもった検診が効率的かつ確実に進むためには、本検診の進捗状況を把握することが不可欠である。そこで、本年度は全国の各市町村における節目検診および要指導者等検診の実施率ならびに実際の着手率を調査した。各都道府県内の市町村における節目検診の実施率は全国平均で98.7%（86.5 100%）、着手率は88%（40 100%）であった。一方、要指導者等検診の実施率は全国平均で97.5%（71.8 100%）、着手率は83.3%（31.3 100%）であった。全般的に高い実施率であったが、未だ検診の施行を決定していない市町村も僅かながら存在し、引き続き行政指導等が必要と考えられた。また、今後は検診により明らかとなる要精検率および二次検診の受診状況についても調査していくことが重要と考えられた。

#### 共同研究者

豊田成司	札幌厚生病院 副院長
鈴木一幸	岩手医科大学第一内科 教授
熊田博光	虎ノ門病院消化器科 部長
各務伸一	愛知医科大学第一内科 教授
林 紀夫	大阪大学大学院医学研究科 教授
恩地森一	愛媛大学第三内科 教授
坪内博仁	宮崎医科大学第二内科 教授
日野啓輔	山口大学医学部保健学科

検診等が開始されてあまり時間が経過していないため、本年度の調査項目を1) 2) とした。実際の調査にあたっては各ブロック内の都道府県（高齢保健福祉課等）を介して各市町村における実態を調査した。

#### C. 研究結果

滋賀、和歌山、奈良、兵庫の4県を除く各都道府県より検診の進捗状況に関する調査結果が得られた。調査時期は大半が平成14年度末であったが、一部は平成14年度7月であった。

各都道府県内の市町村における節目検診の実施率は全国平均で98.7%であった。32道府県ではすべての市町村で実施ないしその予定となっていたが、一方で実施を決定している市町村が86.5%と低い県もあり、都道府県別によるばらつきが認められた。節目検診の着手率は全国平均で88%であった。14の県ではすべての市町村がすでに検診に着手していたが、40%の市町村のみが検診に着手している県もあり、実施率同様都道府県別によるばらつきが認められた。一方、各都道府県内の市町村における要指導者等検診の実施率は全国平均で97.5%であった。27道府県ではすべての市町村で検診が実施ないし実施される予定となっていたが、いまだ71.8%の市町村しか検診を行っていない県も存在した。また要指導者等検診の着手率は全国

#### A. 研究目的

厚生労働省の指導のもとC型肝炎等緊急総合対策の一環として節目検診および要指導者等検診が開始された。そこで本検診が効率的かつ確実に実施されているか否かを明らかにする目的で、全国の各市町村における検診の実施率ならびに実際の検診着手率を調査した。

#### B. 研究方法

全国の各市町村における検診状況を把握するために、熊田臨床班班長の指導のもと北海道、東北、関東・甲信越、東海・北陸、関西、中国、四国、九州の8ブロックよりなる「肝炎ネットワーク構築全国ブロック会議」が構成された。本会議の調査項目として、1) 節目検診 および要指導者等検診の実施率、2) 1)でのこれまでの検診着手率、3) 検診により得られる要精検率、4) 要精検を指導された者の二次検診（医療機関等）の受診率の把握を目標とした。しかし、節目

平均で 83.3%であり、11 の県ではすべての市町村で検診がすでに開始されている一方で、31.3%の市町村しか検診を開始していない県も認められた。各ブロックの節目検診および要指導者等検診の実施率ならびに検診着手率を表 1, 2 に示す。

表 1 ブロック別節目検診実施率

ブロック	検診実施率	検診着手率
北海道	100%	93.9%
東北	96.5%	71.8%
関東・甲信越	99.8%	92.6%
東海・北陸	99.7%	96.8%
関西	100%	76.8%
中国	98.5%	88.0%
四国	100%	95.5%
九州	85.9%	85.9%

表 2 ブロック別要指導者等検診の実施率

ブロック	検診実施率	検診着手率
北海道	97.6%	80.6%
東北	96.0%	58.3%
関東・甲信越	99.8%	91.4%
東海・北陸	97.5%	88.8%
関西	100%	75.5%
中国	91.9%	74.5%
四国	100%	96.6%
九州	97.5%	85.9%

#### D. 考察

全般的に節目検診および要指導者等検診は全国の大半の市町村で実施され、85%前後の市町村ではすでに検診に着手していることが明らかとなった。検診実施を決定していない市町村のなかには、節目検診および要指導者等検診導入以前に同様な検診を行っていたり、より広範な住民を対象に検診を行っている市町村が少数ながら存在した。しかしながら、いまだ検診実施を決定していない市町村も存在し、引き続き行政指導等が必要と考えられた。こうした検診が肝炎による健康障害の回避あるいは軽減に役立つためには、検診で感染が明らかとなった要精検者の二次検診機関への受診が極めて重要と考えられる。したがって各市町村の検診実施率調査に加え、その後の follow up 体制についても可能な限り調査していく必要があると考えられた。

#### E. 結論

節目検診ならびに要指導者等検診の実施率、着手率は全般的に高かったが、未だ検診の施行を決定していない市町村も僅かながら存在し、引き続き行政指導等が必要と考えられた。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし

#### G. 研究発表

論文発表

なし

学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし



# 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

### 国立病院療養所におけるC型慢性肝炎インターフェロン治療成績

分担研究者 矢野右人 国立病院長崎医療センター名誉院長

研究要旨：2000年と2001年の期間、全国21箇所の国立病院・療養所でおこなわれたC型慢性肝炎インターフェロン治療成績を集計、解析した。初回治療例207例中 genotype 1b でかつ高ウイルス群（100KIU/ml以上）の対象では83例中6例（7%）、1b低ウイルス群では30例中22例（73%）、1b以外での高ウイルス群の対象は、48例中22例（49%）、1b以外の低ウイルス群では46例中36例（78%）の著効率であった。再治療例51例中、genotype 1b でかつ高ウイルス群の対象では21例中1例（5%）、1b低ウイルス群では12例中4例（33%）、1b以外での高ウイルス群の対象は9例中3例（33%）、1b以外の低ウイルス群では9例中7例（78%）の著効率であった。初回治療例、再治療例とも、genotype 1b でかつ高ウイルス群（100KIU/ml以上）の対象での著効率は10%以下の難治例であり、本対象群では2001年12月以後本邦でも使用が可能になったりリバビリン併用療法、コンセンサスインターフェロン療法に治療効果の期待が寄せられる。

#### 共同研究者

八橋 弘、矢野公士、大黒 学、古賀満明、石橋大海、玉田陽子、中尾瑠美子、浜田るみこ、福田実可

（国立病院長崎医療センター 臨床研究センター）

#### 国立病院療養所治療共同研究班

国立療養所西札幌病院	大原行雄
国立仙台病院	千田信之
国立療養所東京病院	原田英治
国立横浜東病院	五月女直樹
国立横浜病院	小松達司
国立療養所中信松本病院	袖山 健
国立金沢病院	森本日出雄
国立大阪病院	加藤道夫
国立病院呉医療センター	竹崎英一
国立病院岡山医療センター	佐々木高
国立善通寺病院	小田修治
国立小倉病院	増本陽秀
国立病院九州医療センター	酒井浩徳
国立大分病院	宝 豊吉
国立名古屋病院	島田昌明
国立京都病院	小東克次
国立国際医療センター	正木尚彦
国立相模原病院	渡部幸夫
国立大阪南病院	脇岡泰三
国立西埼玉中央病院	竿代丈夫
国立病院東京災害医療センター	林 茂樹

た。しかしながら本邦のC型慢性肝炎に対するIFN単独治療による治療効果、著効率、ウイルス排除率は約30%と言われている。従来のIFN単独治療法では治療効果の限界があることから、C型肝炎に関しては、IFNと抗ウイルス剤であるリバビリンとの併用療法が世界的には標準的治療法となりつつある。しかしながら、わが国において、リバビリンとの併用療法は2001年12月に認可されたばかりで、これらの新しい治療成績、治療法の問題点などに関するわが国独自のデータは少ない。

国立病院、療養所肝疾患ネットワーク参加施設のC型慢性肝炎患者に対しておこなわれたIFN治療の治療成績の集積をおこなうことで、わが国でおこなわれるC型慢性肝炎IFN治療法の標準的な治療法の実態、問題点を明らかにすることを目標に解析をおこなう。

#### B. 研究方法

本研究では政策医療として既に組織が編成され活動をおこなっている全国21施設から成る国立病院、療養所肝疾患ネットワーク参加施設をフィールドとして多施設共同研究をおこなう。情報の集積、解析方法としては、インフォームドコンセント取得済み登録患者の診療情報自動集積システムを利用した肝疾患ネットワーク（L-net）を用いていることが特徴で

#### A. 研究目的

ウイルス性慢性肝炎の治療法の主たるものはインターフェロン（IFN）であり、わが国では、世界に先駆けてC型肝炎は1992年にIFNの使用が許可され

ある。

#### (倫理面の配慮)

本研究は、主に日常診療で得られた患者情報をもとにデータの集収集解析をおこなうが、個人情報の扱いに関しては、患者のプライバシーを厳守し、患者に不利益が生じないように細心の注意をはらう。また、情報の集積、解析には、個々の患者に説明をおこない、書面でインフォームドコンセントを取得した上でおこなう。また本研究の遂行にあたり施設の倫理委員会において倫理面での審査承認後に研究を開始している。(L-net 登録同意書、検体保存同意書、作成済み)臨床試験、治験に関する部分は、随時、各所属施設の倫理委員会、治験審査委員会の承諾を得て行う。

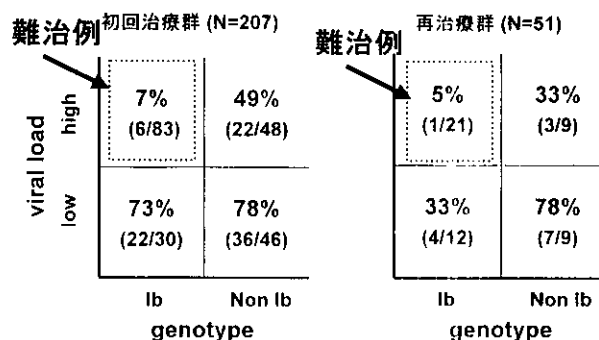
#### C. 研究結果

2000年1月1日から2001年12月31日までの2年間の期間に全国21箇所の国立病院療養所施設でC型慢性肝炎に対しIFN治療が導入された症例数は477例で、内、初回治療症例は388(81.3%)例、再治療例は89例(18.7%)であった。IFN治療の患者背景因子に関しては477例中256例(53%)が男性、221例が女性であった。平均年齢は53.1±11.9歳。組織診断に関しては444例(93%)が慢性肝炎、肝硬変は27例(6%)、急性肝炎は6例(1%)であった。IFNの種類に関してはNatural αIFN 167例(35%)、α2aIFN 19例(4%)、α2bIFN 139例(29%)、βIFN 61例(13%)、αβ併用治療68例(14%)、PEG-IFN 7例(1%)、IFNとリバビリンとの併用療法9例(2%)、コンセンサスIFN 3例(1%)であった。IFNの総投与量に関しては600MIU以上が147例(31%)、600MIU未満が226例(47%)、不明が104例(22%)であった。治療前のウイルス因子に関してHCV-RNA量に関しては高ウイルス群が305例(64%)、低ウイルス群が162例(34%)、不明が10例(2%)であった。HCV-genotypeに関しては1bは226例(47%)、1b以外は217例(45%)、不明が34例(7%)であった。

治療効果判定に関してはA判定(著効)114例(40%)、B判定(有効)51例(17%)、C判定(無

効)123例(43%)、判定不能が189例であった。現在までに治療効果の判定が可能であった288例のうち、ウイルス量、HCV genotypeが判明している258例(初回治療例207例、再治療例51例)を対象に、ウイルス量、HCV genotype別に著効率を算出した。初回治療例207例中、genotype 1bでかつ高ウイルス群(100KIU/ml以上)の対象では83例中6例(7%)、1b低ウイルス群では30例中22例(73%)、1b以外での高ウイルス群の対象は48例中22例(49%)、1b以外の低ウイルス群では46例中36例(78%)の著効率であった。再治療例51例中、genotype 1bでかつ高ウイルス群の対象では21例中1例(5%)、1b低ウイルス群では12例中4例(33%)、1b以外での高ウイルス群の対象は、9例中3例(33%)、1b以外の低ウイルス群では9例中7例(78%)の著効率であった。

C型慢性肝炎IFN治療、HCV-RNA量、HCV genotype別著効率  
国立病院肝炎共同研究班 2000.1/1-2001.12/31導入症例



#### D. 考察

2000年1月1日から2001年12月31日までの2年間の期間の治療登録症例の解析では、初回治療例は、81.3%、再治療例は18.7%である。2000年4月1日より保険でのC型慢性肝炎に対するIFN再投与が認可されたが、国立病院共同研究班の成績では過去2年間のIFN導入症例のうち再治療例は18.7%の対象でしか行わなかった。これは、IFN再治療適応症例の基準として、最も対象者が多いも難治例である1b高ウイルス群が保険診療上、除外されていたことが原因と考えられる。しかし、2001年12月以後は、1b高

ウイルス群の対象に対しても、IFN とリバビリンとの併用療法が許可され、さらに2002年2月以後には、再治療適応対象の基準が一層緩和されたことから、2002年以後の再治療導入症例は大幅に増加すると予想される。

従来のC型慢性肝炎のIFN治療法の標準的治療期間は6カ月間で、治療効果判定も治療終了後6カ月目の時点での血中HCV-RNAの陰性化をもっておこなう。治療効果判定、著効率に関しては、今回の対象例で治療効果判定が可能であったものは、そのほとんどが2001年6月までに治療が終了した例で、現時点では解析症例数が限られるも、今後は登録症例の多くは、drop outしないかぎり、随時効果判定可能の見込みである。

今回、効果判定可能であった症例での著効率に関しては、初回治療例でgenotype 1bでかつ高ウイルス群（100KIU/ml以上）の対象では83例中6例（7%）、再治療例でも21例中1例（5%）の著効率で、初回治療例、再治療例とも、genotype 1bでかつ高ウイルス群（100KIU/ml以上）の対象での著効率は10%以下の難治例であった。本対象群での治療成績、著効率は、従来のIFN単独標準的治療法の限界と考えられるも、2001年12月以後本邦でも使用が可能になったリバビリン併用療法、コンセンサスインターフェロン療法に治療効果の期待が寄せられる。

初回治療例でgenotype 1bでかつ高ウイルス群以外の対象群では49-78%の著効率を示していた。これは、この対象群では、従来のIFNを用いても、十分な治療効果が期待できると判断してよく、治療前に、ウイルス因子を評価することで、事前に治療効果を高率に予測することが可能である。しかしながら、この著効率は、治療効果判定可能であった者だけの成績で、多少のバイアスが加わっている可能性があり、全体的に49-78%という著効率は、やや高すぎる印象がある。最終成績は、登録症例すべての効果判定を持たなければならないが、少なくともウイルス因子を事前に評価することで、かなりの治療効果の予測が可能である点は、一般医家やC型肝炎感染者に広く認識されるべき事柄である。

来年以後は、IFN単独治療法の成績を確定するとともに、リバビリン併用療法、コンセンサスインターフェロン療法の成績を解析する予定である。

# 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

高齢者 C 型慢性肝炎でも抗ウイルス療法にて肝臓病死を抑制しうる

研究協力者 笠原彰紀 大阪大学大学院医学系研究科生体機能調節医学

研究要旨：高齢者 C 型慢性肝炎においてインターフェロン（IFN）単独治療が肝臓病死を抑制しうるか否かを検討した。Standardized mortality ratio を用いた解析では 65 歳以上の高齢者 C 型慢性肝炎患者に対する IFN 単独治療にて肝臓病死のリスクは低下し、全死亡のリスクも general population と同程度であったこと、IFN 単独治療により生化学的著効、再燃となれば全死亡のリスクは general population に比し低値で、肝臓病死のリスクも general population と同程度まで低下したことより、高齢者 C 型慢性肝炎患者に対しても積極的に抗ウイルス療法を肝機能の正常化を目標として行うことが、肝臓病死を防止する上で重要であることが示唆された。

### A. 研究目的

1992 年より C 型慢性肝炎に対しインターフェロン（IFN）の単独療法が広く行われてきたが、単独療法が無効であった C 型慢性肝炎患者は現在高齢化してきている。これら高齢者の C 型慢性肝炎患者は肝病変進展例が多く、肝細胞癌の発生のリスクが最も高い患者群であることより、抗ウイルス療法を早急に再度試みる必要があると考えられる。しかし、2000 年に保険適応となった IFN とリバビリンの併用療法を高齢者に行った場合、副作用のため併用療法を続行できない、リバビリンを減量せざるをえない患者が比較的多く、高齢者 C 型慢性肝炎患者を今後どのように治療していくかは大きな課題である。本研究では、高齢者の C 型慢性肝炎患者に対する IFN 単独療法の有用性を、肝臓病死を予防するか否かの面より検討した。

### B. 研究方法

IFN 治療が行われた 2698 例（肝生検時の年齢分布は 54 歳以下 1481 例、55-64 歳 1025 例、65 歳以上 192 例）及び IFN 治療未施行の 256 例（年齢分布は 54 歳以下 131 例、55-64 歳 100 例、65 歳以上 25 例）の組織学的に診断された C 型慢性肝炎を対象とした。観察された実測死亡数＜全死亡、肝臓病死（肝細胞癌死、肝不全死、消化管出血死）、非肝臓病死＞を日本の general population における期待死亡数で除した比率を standardized mortality ratio (SMR) として検討し、全死亡の危険因子を Cox 比例

ハザードモデルを用いて解析した。上記研究計画はヘルシンキ宣言に沿っており、大阪大学大学院医学系研究科倫理委員会にて承認済みである。

### C. 研究結果

未治療群における全死亡の SMR (SMR: 2.7; 95% CI: 2.0-3.6) は general population に比し有意に高値であったが、IFN 治療群 (SMR: 0.9; 95% CI: 0.7-1.1) では general population と同程度であった。肝臓病死の SMR は未治療で 22.2 (95% CI: 16.0-30.0)、IFN 治療群で 5.5 (95% CI: 4.3-6.9) であり、general population に比し両群とも高値であったが、SMR 値は IFN 治療群でより低値であった。年齢別に解析すると、IFN 治療群における肝臓病死の SMR は 54 歳以下 7.1 (95% CI: 4.4-10.7)、55-64 歳 4.9 (95% CI: 3.5-6.8)、65 歳以上 5.1 (95% CI: 2.3-6.9) で、他方未治療群における SMR (54 歳以下: SMR 30.5; 95% CI: 18.1-48.2, 55-64 歳; SMR: 17.9; 95% CI: 10.6-28.3, 65 歳以上; SMR: 20.3; 95% CI: 7.4-44.3) であった。両群とも general population に比しどの年齢層においても肝臓病死のリスクは高値であったが、IFN 治療にてすべての年齢層において肝臓病死のリスクは低下していた。その結果、IFN 治療群における全死亡の SMR は全ての年齢層において general population と同程度であった。

IFN 治療効果別（生化学的著効、再燃、無効）に SMR を検討すると、著効、再燃群における全死亡の