

## E. 結論

RBV を IFN に併用することによって genotype1b・高 HCV RNA 量例の HCV 動態第 2 相が改善されることから、RBV は IFN と相加的に作用する抗ウイルス機序を有すると考えられる。RBV が HCV の変異を誘導する mutagen としての作用を有する可能性があり、より有効性を高める治療法を検討していく必要がある。

## F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Asahina Y, Izumi N, Uchihara M, Noguchi O, Hamano K, Kanazawa N, Itakura J, Miyake S, Sakai T. A potent antiviral effect on hepatitis C viral dynamics in serum and peripheral blood mononuclear cells during combination therapy with high-dose daily interferon alfa plus ribavirin and intravenous twice-daily treatment with interferon beta. *Hepatology* 2001;34:377-84.

### 2. 学会発表

- 1) 濱野耕靖、榎本信幸、泉並木、朝比奈靖浩、渡邊秀樹、植田江理、坂本直哉、黒崎雅之、佐藤千史、渡辺守：Ribavirin 耐性 HCV 遺伝子構造の解析 第 38 回日本肝臓学会総会（2002 年 6 月 13 日、大阪）要旨 O-63vol.43 Suppl(1),2001
- 2) 朝比奈靖浩、泉並木、三宅祥三：血清 C 型肝炎ウイルス動態とインターフェロン(IFN)誘導遺伝子発現からみた治療抵抗性の病態とリバビリン+β型 IFN 併用および α 型 IFN 併用療法の有用性 第 38 回日本肝臓学会総会（大阪、2002 年 6 月 13 日）要旨 O-63vol.43 Suppl(1),2001

- 3) 泉並木、朝比奈靖浩、三宅祥三：リバビリン併用 IFN α 2b と PEG-IFN α 2b の抗ウイルス効果の比較—HCV 動態の解析から— シンポジウム 難治性 C 型肝炎の治療法 update 第 6 回日本肝臓学会大会（横浜、2002 年 10 月 24 日）要旨 S3-1 vol 43 Suppl(2), 2002

# 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型慢性肝炎に対するインターフェロン(IFN)+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

分担研究者 各務伸一 愛知医科大学消化器内科教授

研究要旨：C型慢性肝炎に対するIFN+Ribavirin併用療法時の血中アミノ酸の動態について検討し、治療効果と個々のアミノ酸との関連性につき検討した。治療開始後8週の時点で血中の多くのアミノ酸量に変化がみられ、特に分岐鎖アミノ酸(BCAA)量の減少とそれに伴うフィッシャー比の低下は著明であった。治療開始後8週間でHCV-RNAが消失した群としなかった群の間で、TaurineとTryptophanの血中濃度に有意な差異を認めた。生体の免疫機構と関連するアミノ酸を同定しそれらのアミノ酸を治療に応用することによりC型慢性肝炎の治療成績を向上させうる可能性があると考えられた。

#### 共同研究者

奥村明彦 愛知医科大学消化器内科講師  
石川哲也 愛知医科大学消化器内科講師

#### A. 研究目的

生体の免疫機構と関連するアミノ酸を同定し、それらのアミノ酸を治療に応用することによりC型慢性肝炎の治療成績を向上させる目的で、C型慢性肝炎に対するIFN+Ribavirin併用療法時の血中アミノ酸の動態を解析した。

#### B. 研究方法

C型慢性肝炎患者71例を対象とした。IFN $\alpha$ -2bの投与方法は、600万単位/回、2週間連日投与後22週間は3回/週、計24週間の投与とし、Ribavirinは、体重60kg以上は800mg/日、体重60kg未満は600mg/日、24週間連日投与とした。併用療法開始前、8週、24週の各時点で早朝空腹時に採血を行い41種類のアミノ酸の血中濃度を測定した。

#### C. 研究結果

IFN+Ribavirin併用療法開始後2週、4週、8週、12週、24週におけるHCV-RNA消失率はそれぞれ22%、31%、52%、54%、78%であった。BCAAは治療開始前に $472 \pm 100$ nmol/mlであったのに対し治療開始後8週時には $349 \pm 62$ nmol/mlと有意に低下していた( $p < 0.0001$ )。これに伴いフィッシャー比は治

療開始前に $2.85 \pm 0.59$ であったものが治療開始後8週時には $2.20 \pm 0.57$ へと有意に低下していた( $p < 0.0001$ )。治療開始後8週時にHCV-RNAが消失した群としなかった群の間において個々のアミノ酸濃度を比較したところ、消失群ではTaurineとTryptophanの血中濃度がそれぞれ非消失群のそれより有意に低値であった(Taurine:  $50.1 \pm 73.5$  vs  $69.7 \pm 39.3$  nmol/ml:  $p = 0.018$ , Tryptophan:  $52.4 \pm 14.0$  vs  $62.4 \pm 13.0$  nmol/ml:  $p = 0.027$ )。

#### D. 考察

IFN+Ribavirin併用療法時には、治療開始後8週という比較的早期から栄養状態の悪化を反映していると思われるアミノ酸バランスの変化が認められた。また、HCV-RNA消失群と非消失群において一部のアミノ酸濃度に有意な差異を認めたことより生体の免疫機構と関連するアミノ酸の存在が示唆された。これらの結果より併用療法時の栄養状態の改善や宿主の免疫機構と関連すると思われる個々のアミノ酸を調節することによりC型慢性肝炎に対するIFN+Ribavirin併用療法の治療成績を向上させうる可能性があると考えられた。

#### E. 結論

生体内のアミノ酸の動態と免疫機構との関連を詳細に検討しその結果を治療に応用することは、C型慢

性肝炎に対する治療成績の向上につながる可能性がある  
あると考えられた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

当該研究に関するものはなし。

2. 学会発表

当該研究に関するものはなし。

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

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

### 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

分担研究者 折戸悦朗 名古屋市立大学大学院臨床分子内科学講師

研究要旨:今回新しく認可された IFN+Ribavirin 併用療法と従来の IFN 単独療法との治療開始4週目の HCV RNA の陰性化率についての有効性の比較を行った。genotype 1 型では併用療法で 49%が陰性化したのに対し、単独では 16%と有意に高率となった。genotype 2 型では 100%対 86%で有意ではなかった。ウイルス量では 850KIU を超える群では 54%対 13%とやはり有意に有効性が高かったが、それ以下の群では有意さは見られなかった。また血中 Ribavirin 濃度との関連では 2000ng/ml 以上でウイルス量が 100 から 850KIU までの群で最も有効性が高かった。副作用による脱落は、15.8%と単独療法に比べ差は認めなかったが、26%以上に何らかの強い副作用が認められた。したがって IFN+Ribavirin 併用療法は従来型の単独療法に比べ非常に有用性は高いことが示された。

共同研究者  
溝上雅史  
名古屋市大大学院臨床分子情報医学  
小笹貴士  
名古屋市大大学院臨床分子内科

(倫理面への配慮)

すべての患者に対し、治療の目的、方法、期待される有効性、副作用について充分説明し、充分な理解を得た後に同意を得た上で本研究に参加していただいた。

#### A. 研究目的

新しく IFN+Ribavirin 併用療法が認可されたが、従来型の IFN 単独療法と比べどのように有効性が向上したのかは詳細は不明である。今回は、特に治療開始4週目の HCV RNA の陰性化率に焦点を絞って、両群間の有効性の比較検討をおこなった。また、併用療法において血中 Ribavirin 濃度と HCV RNA 陰性化率との関連についても検討した。

#### B. 研究方法

IFNalpha2b+Ribavirin 併用療法を行っている 76 例中脱落例を除いた 58 例（併用群）と、当科で過去に IFNalpha2b 治療を行った 61 例中、高ウイルス量の 39 例（単独群）の合計 97 例を解析の対象とした。両群ともに IFNalpha2b は 600 万単位を 2 週連続投後、週 3 回を 22 週筋注した。併用群ではさらに Ribavirin を 1 日 600~800mg を毎日経口投与した。両群ともに治療開始から 4 週目の時点での血中 HCV RNA をアンプリコアモニター法で測定し、検出感度以下を陰性とした。また治療 4 週目の血中 Ribavirin 濃度も同時に測定した。

#### C. 研究結果

併用群、単独群の男女比はそれぞれ 42:16, 25:14 で、平均年齢は 54.5±11.9 歳、51.5±7.7 で有意差は見られなかったが、ウイルス量では、850 KIU/ml または 10 Meq/ml 以上の超高ウイルス量例が併用群で有意に多く、100~850 KIU/ml または 1~10 Meq/ml までの高ウイルス量例が単独群に多く見られた。genotype は併用群で 1 型が多く含まれた。また併用群のみ 63.8%が再投与例であった。

まず genotype 別の治療 4 週目の HCV RNA 陰性化率では、genotype 1 型では併用群で 49%、単独群で 16%と有意な上昇が見られた。一方 genotype 2 型ではそれぞれ 100%、86%とさらに増加していたが有意差は見られなかった。また治療前ウイルス量との関係では、超高ウイルス量例では、併用群で 54%、単独群で 13%が陰性化し有意差に上昇していた。一方高ウイルス量例では、それぞれ 65%、48%と併用群で若干の上乗せは見られたが、有意差は見られなかった。

また、併用群において、過去の治療歴と有効性との関係を見ると、初回治療群と再治療群とは陰性化率に有意差は見られなかったが、再治療群の中では、前回

に無効であった例よりも、再燃例が有意に陰性化率が高かった。

血中 Ribavirin 濃度との関係は、超高ウイルス量例でかつ Ribavirin 濃度が 2000 ng/ml 以下の群では 29%しか陰性化が見られなかったが、高ウイルス量例でかつ Ribavirin 濃度が 2000 ng/ml 以上の群は 75%に陰性化が見られ、血中 Ribavirin 濃度と治療前ウイルス量の両方の因子を加味して評価することが有用であることが示された。

副作用の発現は併用群において 26%に見られた。特にうつなどの神経症状、皮疹、白血球減少、血小板減少、貧血などが多く見られた。副作用による脱落例は 16%に見られたが、これは単独療法の時の脱落率とは有意差は見られなかった。

#### D. 考察

去年の初めから新しく認可になった IFNalpha2b と Ribavirin との併用療法が広く行われるようになってきたが、その治療有効性が以前の従来型 IFN 単独療法と比べ、どの程度良好となったのかといった具体的な報告は治験の報告以外まだ充分なされていない。今回この併用療法と、過去に当科で行われた IFNalpha2b 単独療法との間で、その治療開始後 4 週目の HCV RNA 陰性化率に観点を絞って検討した。既に報告したように治療開始後 4 週目の HCV RNA 陰性化率は、その後の最終的な治療効果判定に強い相関があり、陰性化した例が高率に著効を示すからである。今回の比較検討では、genotype 2 型例ではある程度単独療法でも有効性があり、有意な上乘せの効果はなかったが、genotype 1 型では 3 倍以上の陰性化率が得られ、かなりの有用性の向上が見られた。また、治療前ウイルス量が 850 KIU/ml ないしは 10 Meq/ml 以上のいわゆる超高ウイルス量でも併用療法によって 4 倍以上の陰性化率の向上が得られている。したがって単独療法では難治性と言われたこれらの症例に対し、著効率の上昇が期待される。一方 genotype 2 型やウイルス量が比較的低い例では、既に単独療法でもある程度の有効性があり、有意差は見られなかった。したがって副作用の発現率が比較的高いことを考えると、これらの例では症例によっては単独療法でも可能であると

考えられた。また、治療中の血中 Ribavirin 濃度の測定では、2000 ng/ml 以上でかつウイルス量が極度に高値でなければ高い有効率が得られることが示され、Ribavirin 濃度のモニターは臨床的にも有用であると考えられた。

今後はこれらの症例をさらに経過観察し、最終的な効果判定を行って、治療中の HCV RNA 陰性化率とともに、併用療法と単独療法の有効性を比較検討していく予定である。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Orito E, Mizokami M, Suzuki K, Ohba K, Ohno T, Mori M, Hayashi K, Kato K, Iino S, Lau JYN. Loss of serum HCV RNA at week 4 of interferon- $\alpha$  therapy is associated with more favorable long term response in patients with chronic hepatitis C. *J Med Virol* 46: 109-115, 1995.
- 2) Hino K, Korenaga M, Orito E, Katoh Y, Yamaguchi Y, Ren F, Kitase A, Satoh Y, Fujiwara D, Okita K. Constrained genomic and conformational variability of the hypervariable region 1 of hepatitis C virus in chronically infected patients. *J Viral Hepatitis* 9: 194-201, 2002.
- 3) 折戸悦朗. インターフェロン治療効果予測因子の研究 HCV genotype/serotype. *日本臨床* 59: 1356-1362, 2001.
- 4) Yoshioka K, Kobayashi M, Orito E, Watanabe K, Yano M, Sameshima Y, Kusakabe A, Hirofuji H, Fuji A, Kuriki J, Arao M, Murase K, Mizokami M. Biochemical response to interferon therapy correlates with interferon sensitivity determining region in hepatitis C virus genotype 1b infection. *J Viral Hepatitis* 8: 421-429, 2001.

## 2. 学会発表

- 1) 折戸悦朗、大野智義、溝上雅史. パネルディスカッション：「C型慢性肝炎治療の新たな展開：生命予後改善」 C型慢性肝炎のインターフェロン治療効果と肝発癌に影響を及ぼす因子についての検討. 第88回日本消化器病学会総会(旭川、平成14年4月26日).
- 2) 鈴木誠司、近藤豊、平島昇、折戸悦朗、上田龍三、溝上雅史. 肝生検材料を用いた肝細胞癌(HCC)危険予測因子としての遺伝子不安定性の検討. 第61回日本癌学会総会(東京、平成14年10月1日～3日).
- 3) Hasegawa I, Orito E, Tanaka Y, Hirashima N, Sakakibara K, Ohno T, Sugauchi F, Suzuki S, Sakurai M, Fujiwara K, Ozasa T, Ueda R, Mizokami M. Impact of occult hepatitis B virus infection on efficacy and prognosis of interferon alpha therapy for patients with chronic hepatitis C virus infection. The 53<sup>rd</sup> Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. (Boston, USA, Nov 1-5, 2002).

## H. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容については特になし。

# 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

### C 型慢性肝炎 1b/high titer に対する治療の現状

分担研究者 西口修平 大阪市立大学大学院医学研究科 肝胆膵病態内科 助教授

研究要旨：大阪市立大学付属病院およびその関連病院において 2000 年以降に IFN 治療を行った C 型慢性肝炎 623 例について臨床成績を集計し、リバビリン療法の有効性と副作用について検討した。IFN 投与の内訳は IFN 単独療法 304 例、IFN・リバビリン併用療法 302 例、PEG-IFN17 例である。リバビリン併用例では、副作用による減量・中止例が多く、25%の症例で中止に至っていた。減量の理由は、ヘモグロビンの減少が 87%を占め、中止の理由は貧血 33%、全身倦怠感 29%、その他が 38%であった。リバビリン投与の完遂例、減量例、中止例のそれぞれのウイルス消失率は、治療終了時では 84%、86%、64%、終了 6 ヶ月目では 20%、38%、6%であり、中止例の治療効果が極めて不良であった。リバビリン中止例は、女性、65 歳以上、投与前ヘモグロビン値 14g/dl 未満の症例に多く、これらの症例にリバビリンを投与する際にはリバビリンあるいは IFN の投与量の制限が必要と考えられた。さらに、中止例の 2/3 は貧血あるいはそれに伴う全身倦怠感が原因で中止に至っているため、ヘモグロビンが 10g/dl を切った時点でリバビリンおよび IFN の大幅な減量を行い治療の完遂を目指すことが、有効性を高めるものと推測された。

#### 共同研究者

武田 正  
大阪市立大学 肝胆膵病態内科 講師  
田中 隆  
大阪市立大学 公衆衛生学 助教授  
塩見 進  
大阪市立大学 核医学 教授  
門奈丈之  
大阪社会医療センター 病院長

例について臨床成績を集計し、リバビリン療法の有効性と副作用について検討した。IFN の投与の内訳は IFN 単独療法 304 例、IFN・リバビリン併用療法 302 例、PEG-IFN17 例である。

（倫理面への配慮）

本調査研究の目的、方法、患者の個人情報の守秘義務、患者の権利保護等について十分な説明を行い、口頭にて同意を得た。患者の臨床情報は、個人名を匿名化し大阪市立大学公衆衛生学教室にて解析を行った。

#### A. 研究目的

現在、HCV genotype 1b かつ高ウイルス量の症例には、interferon(IFN)とリバビリンの併用療法が標準的治療と考えられている。しかし、リバビリンの併用によって著効率の向上が期待できるものの、貧血や全身倦怠感の増強など本剤特有の副作用が問題となっている。本研究では、大阪市立大学付属病院とその関連病院における IFN 治療をおこなった C 型慢性肝炎の治療成績を調査した。本調査研究の目的は、リバビリン療法の投与対象患者の設定と本剤の有効性を最も引き出す治療スケジュールを決定するための基礎資料の作成である。

#### B. 研究方法

大阪市立大学付属病院およびその関連病院において 2000 年以降に IFN 治療を行った C 型慢性肝炎 623

#### C. 研究結果

リバビリン併用群と非併用群の著効率（治療終了時または終了 6 ヶ月目の HCV RNA 陰性化）は、投与開始時点のウイルス量とセロタイプに規定されていた。セロタイプ 1 においては、ウイルス量が 100 から 500KIU、500KIU 以上での治療終了時点での陰性化は併用群では 78%、72%であり、非併用群の 59%、37%に比して高率であった。しかし、終了 6 ヶ月目の陰性化率は、併用群では 18%、10%、非併用群では 19%、6%であった(図 1)。IFN 投与 1 ヶ月、終了時、終了 6 ヶ月目の HCV RNA 陰性化に対するリバビリン投与例と IFN 単独投与例のオッズ比を年齢、性別、HCV genotype、HCV 量、肝組織像にて補正して求

めると、0.67、3.20、1.25 倍であった。治療開始4 週目では、IFN 単独療法より HCV 消失率が低い理由は、リバビリン投与例の IFN 使用量が多くは 600 万単位であったことに基因する。リバビリン併用例では、その後も HCV 消失例が生じるため、終了時点では有意に強い抗ウイルス効果を発揮した。しかし、現時点では、終了6ヶ月目の HCVRNA 消失率 (SVR) は従来治療に比べ高いものの有意ではない。IFN 単独治療において特筆すべき点は、コンセンサス IFN がセロタイプ1 で中等度のウイルス量の症例においてリバビリン併用群に匹敵する治療効果が認められたことである。

リバビリン併用群 302 例中、現時点における減量例は 66 例、中止例は 76 例に達している (図 2 A)。IFN の減量・中止はリバビリン併用療法全体では 27% であり、従来の IFN 単独療法の 16% に比して多かった。特に、リバビリン完遂例や減量例における IFN の減量中止率は IFN 単独療法の場合と同程度であるが、リバビリン中止例では IFN の中止も 71% に達した (図 2 B)。リバビリン減量の理由は、ヘモグロビンの 10g/dl 以下への減少が 87%、全身倦怠感が 8% を占めた。

リバビリン中止の理由はヘモグロビン 8.5g/dl 以下への減少が 33%、全身倦怠感 29%、その他が 38% であった。全身倦怠感の主な原因は貧血と推定され、中止例の 2/3 は貧血が原因と考えられた。その他の原因の内訳は、癌 5 例 (肝癌 2 例、食道癌、胃癌、肺癌各 1 例)、食欲不振 4 例、うつ病 4 例、口内炎 3 例、めまい 2 例、肝機能異常 2 例、眼底出血 1 例、網膜剥離 1 例、脾石 1 例、重症膵炎 1 例、意識消失発作 1 例、腎盂腎炎 1 例、痴呆 1 例、高血圧・糖尿 1 例、甲状腺機能異常 1 例であった。これらの症例のうち、癌の診断は C 型慢性肝炎の治療目的での入院時検査によって発見されたものであるため、本剤投与との因果関係は認められない。しかし、癌治療を優先するためリバビリン・IFN 併用療法が中断された。リバビリンは、女性は男性に比し 1.78 倍、65 歳以上は 65 歳未満に比し 2.18 倍、投与前ヘモグロビン値 14g/dl 未満は 14g/dl 以上に比し 2.34 倍それぞれ高率に中止されていた。

治療完遂例、リバビリン減量例、リバビリン中止例のそれぞれのウイルス消失率は、治療終了時では 84%、86%、64%、終了6ヶ月目 (SVR) では 20%、38%、6% であり、中止例の治療効果が極めて不良であった (図 3)。

#### D. 考察

C 型慢性肝炎で、Genotype 1 b で、Amplicore Monitor 法で 100KIU 以上の症例は、従来の IFN 治療に抵抗性である。このような治療難治例に対して、現在 IFN・リバビリン併用療法が行われている。しかし、今回の検討では約 25% の症例がリバビリン投与の中止を余儀なくされており、これらのリバビリン中止例の約 7 割は IFN 治療自体も中断していた。これらの中止例のウイルス消失率は不良であることから、リバビリン中止に至りやすいリスク因子を有する症例についてはリバビリン投与を見合わせるか、あえて投与した場合には、ヘモグロビン値やリバビリンの血中濃度を厳密にモニターし、リバビリンや IFN の投与量を減量することが必要である。

今回の検討では、我が国でのリバビリンの治験成績に比べ、リバビリンの減量や中止が高率であった。この理由として、治験対象者と今回の対象患者の治療に対するモチベーションの違い、リバビリン投与例における脳出血の報道によって主治医の中止基準が厳しくなったことなどが考えられる。治療効果についても、リバビリンの有効率が治験時の成績より低率であった理由として、現時点で最終的な治療効果が判定できる症例にはリバビリン中止例が多く含まれること、リバビリン治療例には再治療例が多かったこと、比較した IFN 単独療法は IFN の大量長期治療が主体であったことなどが考えられる。

今回の結果から、セロタイプ 1 の 100 から 500KIU の症例やセロタイプ 2 の 500KIU 以上の難治例とセロタイプ 1 b で 500KIU 以上の超難治例とは治療方針を変えるべきであると考えられた。前者の場合は、コンセンサス IFN や通常の IFN でも大量長期投与によって、リバビリン併用療法に匹敵する治療効果が期待できるため、特にリバビリン中止のリスク因子を有する患者は投与対象外とすべきである。しかし、超難



治例では IFN 単独療法では効果が期待できないため、リバビリン投与を選択するか、HCV 消失を期待せず、治療目的を肝機能の安定化に変更し、IFN の少量長期投与を選択することが望ましい。

IFN の治療効果は最終的には発癌抑制や予後の延長効果によって判定されるべきである。IFN 単独療法はすでに肝発癌を抑制することが明らかにされているが、リバビリン・IFN 併用療法が従来の IFN 治療に比し発現抑制効果が増強されるのか、今後の検討が必要である。

### E. 結論

リバビリン・IFN 併用療法は、65 歳以上の高齢者、ヘモグロビン 14g/dl 未満の患者には慎重に投与すべきである。また、リバビリン減量後は、治療中断に至らないようにリバビリンや IFN の投与量を大幅に減らし、貧血の改善や全身倦怠感の回復を図るべきである。

### F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Nishiguchi S, Shiomi S, Nakatani S et al. Prevention of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. Lancet 2001; 357: 196-197.

#### 2. 学会発表

- 1) 西口修平、田守昭博、武田正。[パネル：難治性肝疾患の治療：新たな展開] 肝庇護剤無効例を対象とした IFN の少量長期再投与の有効性。第 89 回日本消化器病学会総会

### H. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容に関しては特になし。

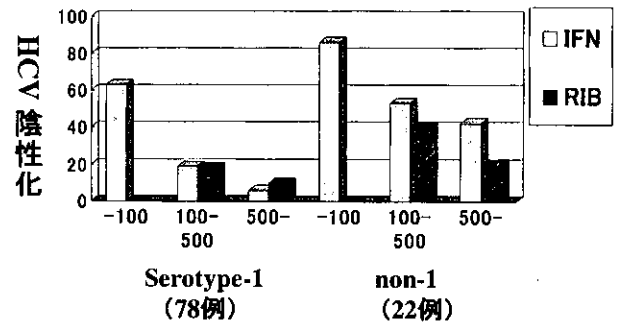
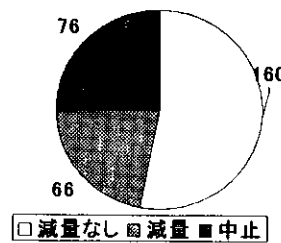


図1. IFN単独投与例とリバビリン(RIB)併用例の着効率(SVR)の比較 serotype1とそれ以外に分けて比較した。リバビリン併用群ではAmplicore Monitor法で測定したウイルス量が100KIU未満の症例は存在しない。

2-A RIBの減量と中止



2-B IFNの減量・中止との関係

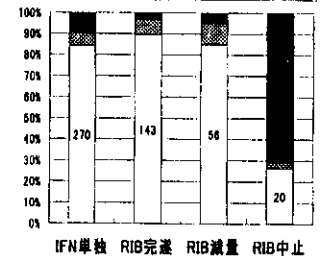


図2 リバビリン(RIB)およびIFNの減量・中止の頻度。

- リバビリン投与例におけるリバビリンの減量または中止の頻度。
- IFNの減量中止の頻度。IFN単独はリバビリン非併用例でのIFNの減量中止の頻度、他はリバビリン併用例において、リバビリンの完遂例、減量例、中止例のそれぞれの群別のIFNの減量または中止率を示す。

HCV RNA陰性化

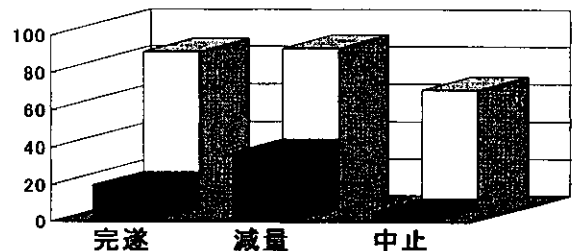


図3 リバビリンの減量・中止の有無と治療効果との関係

後列(白)は治療終了時点でのHCV RNAの陰性化率、前列(黒)は治療終了後6ヶ月目のHCV RNAの陰性化率(SVR)。評価可能症例: 治療終了時128例、終了6ヶ月42例

# 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

### HCV genotype 1b かつ高ウイルス量の 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

分担研究者 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：HCV genotype 1b かつ高ウイルス量の C 型慢性肝炎に対する Interferon (IFN)  $\alpha$ -2b+ Ribavirin 併用療法の治療効果と安全性の再評価、IFN 単独長期療法（1 年間以上）の治療効果、および現在治験中の PEG-IFN  $\alpha$ -2b+ Ribavirin 併用療法の治療状況について検討した。いずれの治療効果も従来の IFN 単独療法を上回るものであった。しかし Ribavirin 併用療法においては溶血性貧血をはじめとした副作用に対し、特に高齢者、Hb 濃度低値例で留意が必要である。IFN 単独長期療法は IFN 単独でも治療期間を延長することで、十分な治療効果をあげられることを再確認できた。PEG-IFN  $\alpha$ -2b + Ribavirin 併用療法も今後の治験結果の動向に注目したい。

#### 共同研究者

坪田昭人 虎の門病院 消化器科 医員  
鈴木文孝 虎の門病院 消化器科 医員

満で投与中止とした。特に研究では併用療法に特徴的である溶血性貧血の発現頻度とその予測因子の多変量解析に重点を置いた。

#### A. 研究目的

従来の Interferon (IFN) 単独療法に難治性とされる HCV genotype 1b かつ高ウイルス量の C 型慢性肝炎に対する IFN  $\alpha$ -2b+ Ribavirin 併用療法、IFN 単独長期療法（1 年間以上）、および現在治験中の PEG-IFN  $\alpha$ -2b+ Ribavirin 併用療法における治療効果と安全性について検討を加えた。

#### (2) IFN 単独長期療法（1 年間以上）

上記と同様の 113 例を対象とした。19-67 歳（中央値 48 歳）、男性:女性=69:44、肝組織病期 F1:F2:F3 =67:26:21、治療前血清 HCV RNA 量 110-850< KIU/mL（中央値 790 KIU/mL）で、治療効果の検討を行った。

#### B. 研究方法

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

当科で C 型慢性肝炎と診断された HCV genotype 1b かつ高ウイルス量（1 MEq/mL 以上、あるいは 100 KIU/mL 以上）を有する患者で、1999 年 4 月より 2002 年 5 月までに IFN  $\alpha$ -2b+ Rib 併用療法（24 週間投与）を導入した 123 例を対象とした。対象は 20-70 歳（中央値 50 歳）、男性:女性=85:38、治療前ヘモグロビン（Hb）濃度 11.1-17.8 g/dL（中央値 14.9 g/dL）、治療前血清 HCV RNA 量 100-2800 KIU/mL（中央値 620 KIU/mL）であった。投与方法は IFN  $\alpha$ -2b 6MU/日・筋注を連日 2 週間後週 3 回間歇 22 週間投与、Rib は 600 mg/日（体重 60 kg 以下）または 800mg/日（体重 60 kg 超）分 2 回・経口・連日 24 週間投与とした。Hb 値が 10 g/dL 未満で rib 200 mg 減量、8.5 g/dL 未

(3) 初回投与 47 例を対象に上記治療内容を 48 週間に延長した IFN  $\alpha$ -2b+ Rib 併用療法と PEG- $\alpha$ -2b+ Rib 併用療法 48 週間投与の 2 群に無作為に割付を行った。各々 20 例、27 例に割付けられ、臨床背景には有意差を認めなかった。この治験は現在進行中であり、途中経過での検討を行った。

#### (倫理面への配慮)

臨床試験の目的・方法、治療の副作用、患者に関する個人情報の守秘義務、患者の権利保護等について十分な説明を行い、患者が熟考するに十分な時間と理解の後に書面による同意を得たうえで臨床試験を遂行した（新 GCP に遵守）。既に医療保険が認められている治療法においても上記に準じて書面の同意書を得ている。

## C. 研究結果

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

治療導入 123 例中、減量せずに予定通りの治療を完遂した症例は 78 例 (63.4%)、減量例は 34 例 (27.6%) でうち 25 例が減量後も治療期間を全うしていた。従って減量の有無にかかわらず治療期間を全うした症例は 103 例 (83.7%) であった。一方、治療中止例は 11 例 (8.9%)、減量後中止例は 9 例で、最終的に治療期間の途中で中止した症例は 20 例 (16.3%) だった。減量理由は全例が溶血性貧血で、中止理由は精神神経症状 (鬱、アカシジア)、全身倦怠感、消化器症状 (嘔気、嘔吐、食欲不振)、皮疹、不整脈 (頻拍発作)、痔核出血、好中球減少、脳梗塞、脳出血、突然死であった。投与期間中の血清 HCV RNA 陰性化率は非減量群 68.5% (61/89)、減量群 67.6% (23/34) で両者に差はなかった。また Rib の累積減量率は治療開始後 4 週 12.5%、8 週 18.4%、12 週 21.8%、16 週 24.4%、20 週 26.9%、24 週 27.6% であった。

単変量解析による溶血性貧血に寄与する因子の同定では、性別 ( $P=0.05$ )、年齢 ( $P=0.007$ )、治療前 Hb 濃度 ( $P=0.002$ ) が有意であった。女性、高齢者、Hb 濃度低値例ほど溶血性貧血による Rib 減量を来しやすい。多変量解析では、治療前 Hb 濃度 (14 g/dL 以上 vs. 14 g/dL 未満、ハザード比 3.56、95%信頼区間 1.48-8.53、 $P=0.0045$ )、年齢 (55 歳未満 vs. 55 歳以上、ハザード比 2.50、95%信頼区間 1.05-5.94、 $P=0.038$ ) であった。興味深いことに同様の Hb 濃度でも年齢が高齢ほど溶血性貧血による Rib 減量率が高かった。特に Hb 濃度 14 g/dL 未満例では年齢依存性が顕著で、65 歳以上では 80%にも達していた。

### (2) IFN 単独長期療法 (1 年間以上)

治療期間中に血清 HCV RNA が持続陰性化した症例は 113 例中 54 例 (47.8%) で、最終的な治療効果は完全著効 63%、不完全著効 11%、無効 26% だった。さらに血清 HCV RNA 陰性化の持続期間と治療効果との関連性を検討すると、2 年以上の持続期間例 23 例では 20 例 (87%) が完全著効に至っていた。

(3) 治療中の血清 HCV RNA 陰性化率は IFN+Rib 群で 60% (12/20)、PEG-IFN+Rib 群で 56% (15/27)

だった。両群間で有意さは認められなかった。治療中の血清 ALT 正常化は各々 70% (14/20)、93% (25/27) であった。治療終了後 1 ヶ月時点では、血清 HCV RNA 陰性化率は IFN+Rib 群で 66.6% (4/6)、PEG-IFN+Rib 群で 33.3% (3/9)、血清 ALT 正常化は各々 55.6% (5/9)、66.6% (4/6) であった。IFN 減量例および Rib 減量例は、IFN+Rib 群で各々 16 例/11 例、PEG-IFN+Rib 群で各々 13 例/10 例であった。脱落は各々 6 例、5 例だった。

## D. 考察

(1) IFN $\alpha$ -2b+Rib 併用療法 (24 週間投与) の治療効果は治験成績とほぼ同様であったが、溶血性貧血をはじめとした副作用はやや高いようであった。一つの理由として高齢者や Hb 濃度低値例の占める割合が治験時より高いことが考えられた。これは今回の多変量解析から明らかになったように、Hb 濃度低値例は勿論であるが、特に高齢者は本邦で行われている併用療法の治療内容に耐えられない。従って、本邦での併用療法を施行する際には、特に年齢と Hb 濃度に留意しなければならないことがわかった。

(2) 今回の結果から 2 年間以上の推定完全著効率は (治療中血清 HCV RNA 持続陰性化率 47.8%)  $\times$  (投与中血清 HCV RNA 持続陰性化 87.0%) = (推定完全著効率 41.6%) と予測された。従って、IFN 難治例と考えられていた症例に対しても治療期間を延ばすことで高い著効率が得られることが明らかになった。

(3) 今後世界的に治療の主流となるであろう PEG-IFN+Rib 併用療法の有用性を本邦独自の治験で確認している段階である。最終的な治療成績にはもう少し時間が必要であるが、それに付随した種々の検討も同時進行で行っており、今後に期待ができる。

## E. 結論

従来の Interferon (IFN) 単独療法に難治性とされる HCV genotype 1b かつ高ウイルス量の C 型慢性肝炎に対して、IFN $\alpha$ -2b+Ribavirin 併用療法、IFN 単独長期療法 (1 年間以上)、および現在治験中の PEG-IFN $\alpha$ -2b+Ribavirin 併用療法はいずれも従来

の IFN 単独療法の治療効果を上回るものであるが、安全性について適応症例、治療内容の変更も含め詳細な検討が必要である。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Tsubota A, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Someya T, Kobayashi M, Arase Y, Saitoh S, Ikeda K, Kumada H. Viral dynamics and pharmacokinetics in combined interferon alfa-2b and ribavirin therapy for patients infected with hepatitis C virus of genotype 1b and high pretreatment viral load. *Intervirology* 2002;45:33-42.
- 2) Tsubota A, Hirose Y, Izumi N, Kumada H. Pharmacokinetics of ribavirin in combined interferon alfa-2b and ribavirin therapy for chronic hepatitis C virus infection. *Br J Med Pharm* 2003; (inpress).
- 3) Tsubota A, Kumada H, et al. (in submission).
- 4) Tskaki S, Tsubota A, Kumada H, et al. (in submission).

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容については特になし。

# 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

### 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

分担研究者 四柳 宏 聖マリアンナ医科大学消化器・肝臓内科 講師

研究要旨：HCV genotype 2 かつ高ウイルス量の C 型慢性肝炎症例に対する Interferon  $\alpha$ -2b+Ribavirin 併用療法の効果について検討した。対象症例は 15 例である。15 例中 10 例は併用療法終了 3 ヶ月後時点で HCV-RNA 陰性が持続しており（sSVR）、5 例は併用療法終了後 3 ヶ月以内に HCV-RNA が陽性化した（ETVR）。sSVR 例と ETVR 例の間で年齢・性・治療の既往・肝組織・治療前 HCV-RNA 量・HCV-RNA の消失時期に差異は認められなかった。また、治療後の HCV-RNA 量の変化に関しても差異は認められなかった。一方血中リバビリン濃度を治療後定期的に測定したところ、投与 4 週後の血中濃度が 2000ng/ml 以上か否かで、sSVR か ETVR かを分別することが可能であることが判明した。

#### 共同研究者

長瀬良彦 聖マリアンナ医科大学  
消化器・肝臓内科助手  
鈴木通博 聖マリアンナ医科大学  
消化器・肝臓内科 講師

#### A. 研究目的

インターフェロン・リバビリンの併用療法（IFN-Ribavirin 併用療法）は本邦でも 2001 年末から保険診療が可能になっている。IFN-Ribavirin 併用療法が第一選択となるのは、高ウイルス量の患者である。このうち Genotype1 の症例は日本で治験が行われたこともあり、日本人での治療成績が明らかにされてきているが、Genotype2 の症例に対する効果及び効果規定因子に関しては十分明らかにされていない。今回こうした点に関して検討した。

#### B. 対象と治療方法

対象は、IFN-Ribavirin 併用療法（24 週間）を行った症例中、治療終了 12 週間時点での評価が可能な 27 症例（SG1 12 例・SG2 15 例）。IFN  $\alpha$ -2b は SG1 症例に対しては 10MU、SG2 症例に対しては 6MU を 2 週間連投後、6MU を週 3 回 22 週間継続投与した。

投与終了 12 週後の時点で血清 HCV-RNA が陰性の症例を Semi-Sustained Virological Responder (SSVR)、投与終了時は HCV-RNA 陰性であるが投与

終了 12 週間までに陽転した症例を End-of-Treatment Virological Responder (ETVR)、それ以外を Non-Responder (NR) と定義し、解析した。平均値の差は Mann Whitney の U 検定を用いて行った。

Viral Dynamics を計算するため、治療直前・治療 2 日後・治療 7 日後・治療 14 日後のウイルス量を HCV コア抗原（栄研科学）として測定した。また、リバビリン投与開始 3 時間後・6 時間後・12 時間後・24 時間後・48 時間後・72 時間後・7 日後・14 日後・28 日後・56 日後・84 週間後・168 週間後の血清リバビリン濃度を測定した。

#### C. 研究結果：

患者背景、肝組織進展度、HCV マーカー、治療効果を（表 1）に示す。Genotype 1 の症例は 12 例（男性 11 例、女性 1 例）が解析可能であった。うち 4 例が sSVR、4 例が ETVR、4 例が NR であった。sSVR の症例は、肝組織進展度は stage 2 以下・治療歴がない・治療前 HCV-RNA が 300KIU/ml 未満・ウイルスは投与後 2 週以内に消失、といったいくつかの特徴を兼ね備えていた（表 1）。

Genotype 2 の症例は 15 例（男性 10 例、女性 5 例）が解析可能であった。うち 10 例が sSVR、5 例が ETVR であった。（表 2）に患者背景を、（表 3）に sSVR、ETVR 両群間の比較を示す。年齢・性・治療

歴の有無・治療前肝組織進展度・治療前 ALT 値・治療前 HCV-RNA 値・治療後 HCV-RNA の消失時期では治療効果の予測は困難であった。

Genotype 2 の症例の効果予測因子を明らかにする目的で、治療前のウイルス量が 100KIU/ml 以上の症例について、治療直前・治療 2 日後・治療 7 日後・治療 2 週間後の各検体の HCV-RNA 量(HCV コア蛋白)を測定し、Viral Dynamics について検討した。治療直前のウイルス量と 2 日後のウイルス量から計算される減衰速度を 1st phase と考えると、sSVR で 0.92( fM/day)ETVR で 0.93( fM/day)であり、有意差を認めなかった。また、治療 2 日後のウイルス量と 7 日後のウイルス量から計算される減衰速度を 2nd phase と考えると、sSVR で 0.09( fM/day)ETVR で 0.16( fM/day)であり、これも有意差を認めなかった。

さらに、治療前のウイルス量が 100KIU/ml 以上の SG2 症例に関して、血中リバビリン濃度の推移を検討した(表 4)。投与開始 1 週後、2 週後、4 週後の血中リバビリン濃度を測定した。投与開始 4 週後の平均血中濃度は、sSVR の症例で有意に高値であった。また、sSVR 例では 1 例を除いて 2000ng/ml 以上、ETVR 例では全例 2000ng/ml 未満であった。

#### D. 考察

本邦での C 型慢性肝炎患者の 3 割は Genotype 2 の症例である。低ウイルス量の症例に関してはインターフェロン単剤の使用で 7 割前後を治癒させることができるが、高ウイルス量の症例に関しては、5 割前後が治癒するにすぎなかった。

インターフェロン再投与例を対象にした本邦での臨床試験によれば、インターフェロンとリバビリンの併用により、Genotype 2 の 16 例中 13 例(81.3%)が治癒することが判明している。海外の臨床試験でも 7-8 割の完全著効率が得られることが確認されている。本検討はこうした成績の検証と、治療効果予測因子を明らかにすることを目的とした。

Genotype 1 の症例においては、治癒する症例としない症例の差異が検討されており、投与後 4、12 週時点でのウイルス量の減衰が効果予測因子として有用であることが提唱されている。我々の Genotype 1

の例に関しても、この 2 点におけるウイルス消失の有無と治療効果の間には密接な関係があることが示された。

しかしながら、Genotype 2 の症例においては投与前のウイルス量、ウイルスの減衰速度、ウイルス消失時期のいずれも、効果予測因子にはなっていない。さらに、欧米における検討では、Genotype 1 以外の症例に関しては、24 週間の併用療法であれば、インターフェロンの投与量は治療効果に影響を及ぼさないことが判明している。このことは Genotype 2 の症例の治療効果は、インターフェロンによるウイルス増殖抑制効果では説明できず、リバビリンによる肝内ウイルス排除効果に規定されることを示唆するものである。

リバビリンの効果発現には、肝組織中の濃度が十分であることが必要条件であると考えられるため、本邦においてはリバビリンの血中濃度の測定が多くの施設で行われている。リバビリンの血中濃度は消化管からの吸収速度、赤血球中の濃度、溶血の程度、腎機能などにより左右されると考えられるが、一定以上の血中濃度が保たれることが必要と考えられる。血清リバビリン濃度が、投与 4 週間後の時点で 2000ng/ml 以上であるか否かが治療効果に大きな影響を及ぼすことは、Genotype 1 においては既に実証されている。Genotype 2 においても同じ結果が得られたことは、血清リバビリン濃度のモニターが治療効果予測に有用であることを示すものである。

血清リバビリン濃度が 4 週時点で十分な濃度でなかった場合、リバビリンの増量が必要かどうかは難しい問題である。治療 4 週目以降は多くの症例で溶血が起こるため、血中濃度が上昇することが想定されるし、リバビリンの副作用の頻度も高くなるからである。初期に十分量のリバビリンを投与して血中濃度を速やかに上昇させた後は、リバビリンを減量することも今後の検討課題だと思われる。

#### E. 結論

1. Serogroup 1 の症例における治療効果の予測には、治療前ウイルス量・治療早期(2 週-4 週)でのウイルス消失が有用であった。

2. Serogroup 2 の症例における治療効果の予測には、治療前ウイルス量・治療開始4週間後時点での血中リバビリン濃度が有用であった。

3. Serogroup 2 の症例の治療効果を治療開始4週間後以前の血中リバビリン濃度・ウイルス量の早期変化で予測することは困難であった。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

本研究に関しては、治療効果判定が終了した段階で発表の予定である。

H. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容に関しては特になし。

表3 serogroup 2症例の治療効果予測因子に関する検討

	sSVR (n=10)	ETVR (n=5)	p
年齢(平均±標準偏差)	46.6±11.9	43.5±0.5	0.5
性(男:女)	6:4	4:1	0.4
肝線維化(F1:F2)	6:4	5:0	0.1
IFN治療の既往(有:無)	4:6	2:3	
ALT (IU/l)	113.1±94.9	94.8±54.4	0.8
HCV-RNA (KIU/ml)	414.4±271.5	648.0±187.7	0.1
ウイルス消失時期(週)	6.0±4.6	5.6±3.6	0.8
			5

表4 serogroup 2症例における血中リバビリン濃度

	7日後	14日後	28日後
sSVR	1693±808 (718-2973)	5073±5661 (1514-17510)	3796±3529 (1007-11950)
ETVR	1067±123 (915-1217)	1883±1136 (869-3110)	1583±250 (1209-1895)
p	0.39	0.43	0.09

表1 serogroup 1症例に対するインターフェロン・リバビリン併用療法の効果

	年齢	性	肝線維化ステージ	治療の既往	ALT (IU/l)	HCV-RNA (KIU/ml)	ウイルス消失時期(週)	治療効果
1	65	男	1	なし	110	116	2	sSVR
2	45	男	2	なし	119	150	1	sSVR
3	38	男	2	なし	100	180	2	sSVR
4	26	男	肝生検実施せず	なし	89	260	2	sSVR
5	40	男	1	あり	178	400	9	ETV
6	70	男	1	あり	132	650	8	R
7	58	男	1	あり	101	650	8	ETV
8	59	女	3	なし	108	850	12	R
9	52	男	1	あり	49	390	消失せず	NR
10	64	男	4	あり	95	670	消失せず	NR
11	73	男	2	なし	147	770	消失せず	NR
12	65	男	1	なし	86	850	消失せず	NR

表2 serogroup 2症例に対するインターフェロン・リバビリン併用療法の効果

	年齢	性	肝線維化ステージ	治療の既往	ALT (IU/l)	HCV-RNA (KIU/ml)	ウイルス消失時期(週)	治療効果
1	58	女	1	なし	55	8.4	12	sSVR
2	43	男	1	なし	69	76	1	sSVR
3	44	男	2	あり	91	220	1	sSVR
4	45	男	2	あり	41	250	12	sSVR
5	56	女	2	あり	60	370	12	sSVR
6	24	男	1	なし	278	500	2	sSVR
7	63	女	2	あり	92	600	4	sSVR
8	37	男	1	なし	74	640	4	sSVR
9	57	女	1	なし	68	660	4	sSVR
10	39	男	1	なし	303	820	8	sSVR
11	41	男	1	なし	161	490	4	ETV
12	44	男	1	あり	53	480	4	R
13	28	男	1	あり	75	850	4	ETV
14	50	男	1	なし	41	850	4	R
15	52	女	1	なし	144	850	12	ETV

# 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

分担研究者 清澤研道 信州大学医学部第二内科 教授

研究要旨：IFN・RIBA併用療法において、治療効果と関連する因子およびRIBAの作用機序について検討した。IFN・RIBA併用療法のSR率は、再治療例で約30%、初回治療例で約60%と高率であった。SR率はグループ1（26%）で2（71%）に対し有意に低率であった。これに対し、HCV RNAが200 KIU/ml以上では、ウイルス量はSR率に影響しなかった。治療開始4週目の血中HCV RNA陰性化の有無は、治療効果を予測する上で感度・特異性に優れていた。治療前値に対する1週目のTh1/Th2比の変化率が2倍以上ではSR率が高く、RIBAが免疫系に作用しIFN治療の著効率を向上させている可能性が示唆された。

#### 共同研究者

田中榮司 信州大学第二内科 助教授  
松本晶博 信州大学第二内科 助手

#### A. 研究目的

C型慢性肝炎に対するインターフェロン(IFN)療法は一般化した。遺伝子型1bで高ウイルス量の症例での治療効果は不十分であった。平成11年12月より認可されたりバビリン(RIBA)の併用は、より有効なC型慢性肝炎の治療方法として期待されている。今回我々は、IFNとRIBAの併用療法において、治療効果の予測因子、治療のモニタリング、RIBAの作用機序について検討したので報告する。

#### B. 研究方法

対象は平成11年12月25日から平成12年5月15日までに信州大学医学部第二内科および共同研究参加施設に於いてC型慢性肝炎のIFN+RIBA療法を開始した187例中、投与終了後2ヶ月以上経過した67例である。全例、高ウイルス量(HCV-RNA >100KIU/ml)または過去のIFN治療が著効ではなく、IFN+RIBA療法の保健適応のある患者である。背景は、男性34例、女性33例、年齢中央値58歳(25-73歳)、体重中央値61kg(41-88kg)、輸血歴あり32例(45.1%)、手術歴あり30例(42.3%)、鍼治療歴あり8例(11.3%)、飲酒歴3合/日以上9例(12.7%)、IFN治療歴あり36例(45.5%)であった。

IFN+RIBA療法の治療スケジュールは下記の如くである。IFN $\alpha$ 2b 600万単位あるいは1000万単位を2週連日後、週3回で22週間筋注した。RIBAは、体重60kg以上は800mg/日、60kg未満は600mg/日、経口投与した。血液生化学的検査およびHCV-RNA量は、治療開始1週、2週、4週、以降4週ごとに検査した。Th1/Th2バランスの測定は、治療開始時、開始後1週、4週、治療終了時に行った。血中リバビリン濃度は治療開始8週目に測定した。

今回の検討では、治療開始からの期間が不十分な症例が多く、少なくとも治療終了2ヶ月の時点まで血清中HCV RNAが陰性の症例をsustained response (SR)として判定した。治療終了2ヶ月以降にウイルス血症が出現する可能性は否定できないが、このような症例は希であり、今回の検討に大きな支障はないと判断した。

#### (倫理面への配慮)

血清検体の採取、保存、およびウイルスマーカー測定に関しては患者より文書による同意を得て行った。

#### C. 研究結果

対象とした67例のSR率は41.8% (28/67)であった。この内、IFN治療歴がある36例のSR率は29.7%、初回治療の31例のSR率は56.7%であり、両群間に有意差が認められた(P=0.048)。性別と年齢ではSR



率に有意の差はみられなかった。IFN の 1 回投与量別にみると、600 万単位投与群での SR 率は 36.4%、1000 万単位投与群での SR 率は 66.7%であり、有意ではなかったが後者で高率であった ( $P=0.108$ )。肝線維化については、F1 群の SR 率が 55%、F2 以上の群の SR 率が 29%であり、前者でやや高い傾向がみられた ( $P=0.119$ )。HCV セログループについては、グループ 1 の SR 率が 26.2%、グループ 1 以外の SR 率が 70.8%であり、後者で有意に高率であった ( $P=0.001$ )。治療開始 8 週目の RIBA 血中濃度が 2000 ng/ml 未満の症例の SR 率は 28.6%、2000 ng/ml 以上の症例の SR 率は 58%であり、後者で高い傾向にあった。治療開始前の HCV-RNA 量別にみた SR 率は、200 KIU/ml 未満で 60%、200-500 KIU/ml で 33.3%、500-800 KIU/ml で 30.8%、800 KIU/ml 以上で 40%と、ウイルス量と SR 率の間に明らかな相関はなかった。治療開始から血中 HCV RNA 消失までの期間と SR の関係を見ると、1 週目で陰性化した症例では途中中止例を除く全例で SR が得られたのに対し、8 週目までに陰性化しなかった症例では 1 例を除き SR は得られなかった。治療開始 4 週目の血中 HCV RNA 陰性化の有無が治療効果を予測する上で感度・特異性に優れていた。すなわち、SR 例 28 例中 24 例 (85.7%) が 4 週目に HCV RNA 陰性であったのに対し、非 SR 例 39 例中 29 例 (74.4%) は HCV RNA 陽性であった ( $P<0.00001$ )。Th1/Th2 比の治療前値に対する 1 週目、4 週目、終了時の変化率を検討したところ、1 週目の変化率が 1.5 倍未満群の SR 率は 36.7%であり、1.5 倍以上群の 58.8%に比べ低い傾向にあった ( $P=0.193$ )。治療開始 4 週目の HCV RNA 陰性化を除く上記の治療効果予測因子をロジスティックモデル (変数減少法) で解析したところ、SR に寄与する因子として IFN 1000 万単位投与 (OR: 4.4, 95%CI: 1.8-11.0,  $p=0.00015$ )、IFN 治療歴なし (OR: 3.3, 95%CI: 0.16-10.0,  $p=0.0015$ )、肝線維化 F1 (OR: 3.3, 95%CI: 0.14-10.0,  $p=0.0071$ )、治療前値に対する 1 週目の Th1/Th2 比の変化率が 2 倍以上 (OR: 3.0, 95%CI: 0.9-10.0,  $p=0.071$ ) の 4 因子が抽出された。

#### D. 考察

IFN と RIBA の併用療法は、過去に IFN 単独治療で無効であった症例の SR 率が約 30%あり、さらに初回治療例では 60%近くと高率であり、有効な治療法と考えられる。IFN 単独治療では、ウイルス量と遺伝子型が治療効果を予測する重要な因子であった。IFN と RIBA の併用療法では、グループ 1 と 1 以外の SR 率は 26.2%と 70.8%であり、明らかな差がみられた。これに対し、ウイルス量では、200 KIU/ml 以下での SR 率は 58%と高率であったが、200 KIU/ml 以上ではウイルス量が増えても SR 率の変化はみられず、RIBA を併用した場合の特徴と考えられた。

血中 HCV RNA 測定による治療効果のモニタリングは最終的な治療効果を予測する上で極めて有用であると考えられた。すなわち、1 週目で陰性化した症例のほとんどが SR であるのに対し、8 週目までに陰性化しなかった症例のほとんどは非 SR であった。また、治療開始 4 週目の血中 HCV RNA 陰性化の有無は、治療効果を予測する上で感度・特異性に優れていた。これらの成績を応用すると、低い SR 率が予測される症例では、より長期の IFN 治療を考えるなど、SR 率を高めるための対策を立てることが可能である。

RIBA の併用がなぜ IFN 治療の SR 率を向上させるかは必ずしも明らかになっていない。一つの仮説として、免疫系に対する作用が提唱されている。今回、この仮説に基づき、治療中の Th1/Th2 比の推移を検討した。この結果、有意ではなかったが、治療開始 1 週目の Th1/Th2 比の増加率が 2 倍以上の症例で SR 率が高く、興味ある結果であった。今回の検討ではまだ十分な症例数を解析しておらず、この点に関しては今後さらに検討していく必要がある。

#### E. 結論

IFN・RIBA 併用療法は高 SR 率が期待できる治療法である。併用療法の SR 率は遺伝子型によりが異なったが、ウイルス量では差はなかった。治療開始 4 週目の血中 HCV RNA 陰性化の有無は治療効果予測に有用であった。RIBA の併用が IFN 治療の SR 率を向上させる理由の一つとして、免疫系に対する作用の存在が示唆された。

**F. 健康危険情報**

特記すべき事なし。

**G. 研究発表**

1. 論文発表

作成中

2. 学会発表

応募中

**H. 知的財産権の出願・登録状況**

今回の研究内容については特になし。

# 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

### C型慢性肝炎に対する IFN/Ribavirin 併用療法の問題点

分担研究者 赤羽賢浩 山梨大学医学部第1内科助教授

研究要旨：C型慢性肝炎に対する IFN monotherapy の限界が明らかになり、高ウイルス血症を示す C型慢性肝炎に対しては IFN/Ribavirin (RBN) 併用療法に期待が集まっている。そこで今回、IFN/RBN 併用療法を行った自験例 44 例につき、その有効性と問題点を解析した。著者らの治験プロトコルは 1-2 年間の治療期間を想定しているため、最終的な有効率は未だ出せないが、治験開始 6 ヶ月後時点では 30 例中 28 例 (93%) に HCV RNA の消失を確認した。この HCV RNA の陰性化の維持が今後の課題であり、著者らは IFN の継続投与を実施している。IFN/RBN 併用療法の問題点はその強い副作用である。血球系の減少のみならず、強い食思不振、全身倦怠感、強い消耗感を訴える症例が少なくなく、全例で体重減少がみられ、体重減少の平均は 6.6kg、平均体重減少率は 10% を示した。そのため治療例の半数は IFN and/or RBN の中止ないし減量をせざるを得なかった。今後、高用量の IFN/RBN を用いた導入治療プロトコルは、一部変更が必要であると考えられた。

#### 共同研究者

岡田俊一 山梨大学医学部第1内科 講師  
坂本 稔 山梨大学医学部第1内科 助手

#### A. 研究目的

C型慢性肝炎に対する IFN monotherapy の有効性とその限界が明らかになり、特に genotype 1b、高ウイルス量を示す C型慢性肝炎に対する著効率が 10% 以下であることから、IFN/Ribavirin(RBN)併用療法への期待が高まっている。しかし、genotype 1b、低ウイルス量を示す C型慢性肝炎や genotype 2b の C型慢性肝炎に対する治療成績も決して満足できるものではない。そこで、著者らは、6 ヶ月間の IFN/RBN 治療の後、IFN を中止することなく、更に 6 ヶ月 18 ヶ月間継続投与を行うプロトコルを計画した。今回は IFN/RBN 併用療法を行った自験例 44 例につき、その有効性と問題点を検討した。

#### B. 研究方法

著者らは、genotype 1b と 2b で HCV RNA が 1 MEQ/ml 以上を示す C型慢性肝炎には、高用量の IFN を 4 週間連日投与後、22 週間週 3 回の投与を行い、当初の 6 ヶ月間は体重に応じて 600 mg ないし 800 mg の RBN の経口投与を併用し、6 ヶ月後の時点で HCV RNA が得られれば、IFN は中止することなく

更に 18 ヶ月週 3 回の継続投与を行うこととした。また高ウイルス量を示す genotype 2a には、当初の 6 ヶ月間は上記の IFN/RBN 併用投与を行い、その後は 6 ヶ月間週 3 回の IFN を継続投与するプロトコルとした。

今回の検索対象は、2002 年 12 月までに IFN/RBN の併用療法を行った 44 例とした。44 例の年齢は 48.8 ± 9.8 才、男性/女性は 31/13、肝組織像に関しては、F1/F2/F3/F4 は 19/12/7/6、A1/A2/A3 は 12/30/2 である。HCV genotype は 1b/2a/2b が 30/6/8 で、RNA 量は 9.4 ± 9.0 MEQ/ml、初回治療/再治療の比率は 23/21 であった。併用治療の副作用に関してはこの 44 例を対象に解析した。

IFN/RBN 併用療法の有効性は、6 ヶ月間以上の経過観察が可能であった上記の 44 例中 32 例を対象として検討した。32 例の年齢は 48.9 ± 10.2 才、男性/女性は 21/12、肝組織像については、F1/F2/F3/F4 は 15/9/4/4、A1/A2/A3 は 10/20/2 であった。HCV genotype は 1b/2a/2b が 22/4/6、RNA 量は 9.3 ± 9.4 MEQ/ml であり、初回治療/再治療の比率は 16/16 であった。IFN/RBN の治療プロトコルは上記を原則としたが、今回の検討には、一部治験症例も含まれているため、治療開始時の IFN 連日投与が 4 週間ではなく、2 週間の症例も含まれている。

(倫理面への配慮)

IFN/RBN の治療開始にあたっては、C 型慢性肝炎の自然経過、治療効果予測、副作用につき十分な説明を行い、更に、治療を中止する自由も保証される旨を確認した上で治療を行った。治験症例は、更に厳格な同意の下で、治験を実施した。

### C. 研究成績

#### (1) IFN/RBN 併用治療例の 6 ヶ月後の抗ウイルス効果

図 1 に、IFN/RBN 併用治療開始 6 ヶ月後の時点の抗ウイルス効果と治療直前の HCV RNA レベルの関連を示した。IFN/RBN 併用治療を開始して 6 ヶ月以上が経過した 32 例中 30 例は 6 ヶ月間の併用治療を終了し得たが、2 例は急性膵炎とうつ病のため脱落した。6 ヶ月間の併用治療を終了し得た 30 例中 28 例 (93%) では 6 ヶ月後の時点で HCV RNA の消失が確認された。Genotype 1b では 21 例中 19 例 (90%) で RNA の陰性化が得られたが、治療前 34.0 MEQ/ml と 10.0 MEQ/ml を示した 2 例では HCV RNA の陰性化は得られなかった。2a 3 例、2b 6 例は全例 HCV RNA の消失が得られた。この 6 ヶ月時点で得られた HCV RNA の陰性化をどの様に、またどの位の期間維持するかが今後の課題であるが、著者らは週 3 回の IFN 投与を 1b、2b では更に 18 ヶ月間、2a では更に 6 ヶ月間継続投与することを計画し、現在実施中である。

#### (2) IFN/RBN 併用療法の副作用

表 1 に血球系の減少についてまとめた。Hb の減少に関しては、約 1/3 の症例が 10 g/dl 以下の低下を示し、最も低値を示した症例は 7.2 g/dl で、Hb の最低値の平均は  $10.8 \pm 1.9$  g/dl で、減少率は約 25%であった。赤血球数もほぼ同様な傾向を示した。白血球、好中球の減少は更に高度で、白血球数は平均  $2518/\mu\text{l}$  に低化し、その減少率は 50%であった。好中球は最低  $300/\mu\text{l}$ 、45%の症例が  $700/\mu\text{l}$  以下を示し、最低値の平均は  $863/\mu\text{l}$  であり、投与前値の 1/3 に低下を示した。一方血小板の最低値は  $11.4 \times 10^4/\mu\text{l}$  で、37%の低下にとどまった。

また、強い消耗感を訴える症例が多く、食思不振、

体重減少、全身倦怠感はほぼ全ての症例に認められた。特に体重減少は全症例にみられ、2/3 の症例で 5 kg 以上、15%の症例では 10 kg の体重減少を示し、最大で 18.1 kg の体重減少を認めた。体重減少の平均値は 6.6 kg で、体重の減少率は平均 10.0%であった。その他、不眠、皮疹、味覚異常も高率に認められた。うつを 3 例に、不整脈、急性膵炎を各々 1 例に認めた。

その結果、当初予定のプロトコールを 6 ヶ月完遂できた症例は、32 例中 16 例 (50%) にすぎず、IFN/RBN の両方中止 2 例、両方減量 2 例、IFN のみ減量 6 例、RBN のみ減量 6 例であった。

### D. 考察

C 型慢性肝炎に対する IFN monotherapy の著効率は、HCV genotype, HCV RNA 量で規定され、特に genotype 1b で RNA 量が 1 MEQ/ml 以上を示す C 型慢性肝炎の著効率は 10%以下である。これに対し、IFN あるいは PEG-IFN に RBN を併用することにより著効率が著明に上昇することが欧米から報告されているが、それでも overall の著効率は 55-60%、1b、高ウイルス量群に限れば 40%である。

そこで、著者らは、IFN/RBN を 6 ヶ月間併用投与し、6 ヶ月以降は高用量の IFN を週 3 回更に 6 ヶ月 18 ヶ月継続投与するプロトコールを企画した。その治療プロトコールは現在進行形であり、最終成績は未だ出せないが、RBN の併用投与の終了する 6 ヶ月後の時点では、30 例中 28 例 (93%) に HCV RNA の消失を認めた。この成績は、わが国で行われた治験成績を勘案しても、予想を上回る好成績であり、今後のこの RNA の陰性化を如何に維持するかが課題である。

しかし、副作用の方も予想を上回るものであった。RBN の副作用として催奇形性と貧血が周知であり、貧血に関しては、最低値の平均は 10.8 g/dl であり、25%の減少にとどまったが、少なくとも 32 例中 8 例 (25%) は、貧血のため RBN の減量ないし中止せざるを得なかった。白血球数、好中球の減少も顕著で、白血球は前値の 50%、好中球は前値の 1/3 に低化した。そのためやはり 32 例中 8 例 (25%) は IFN を減量ないし中止せざるを得なかった。更に、強い消耗