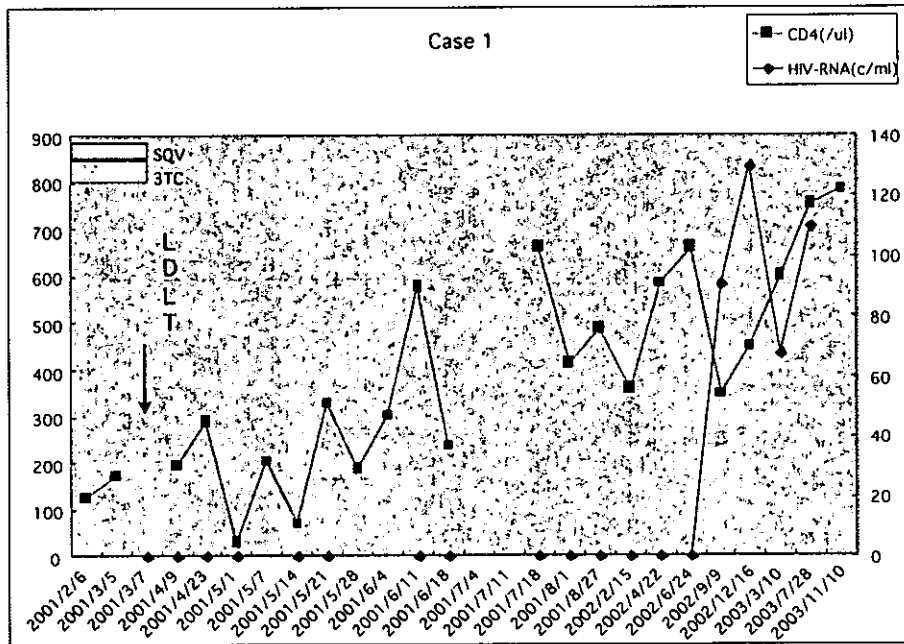


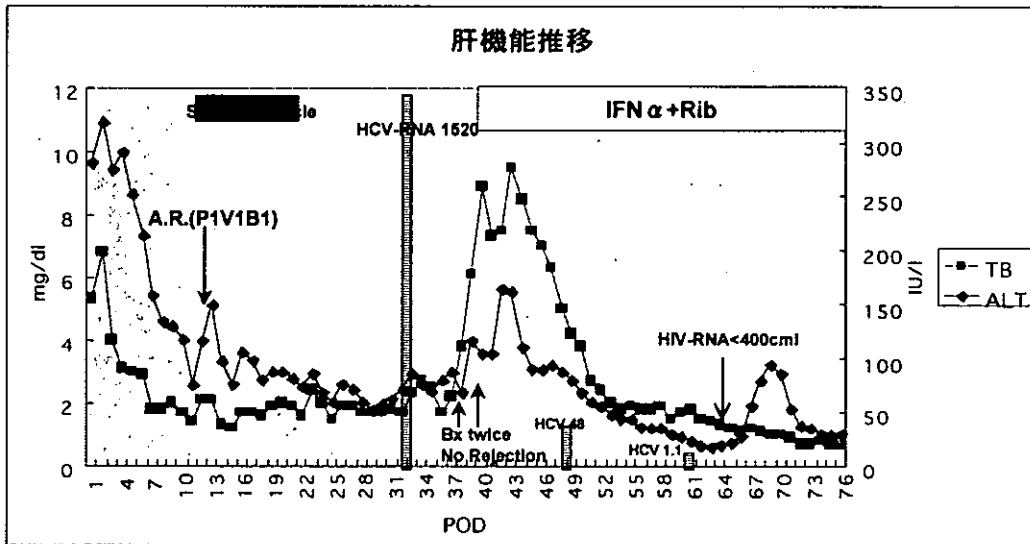
Postoperative course (HIV)



Case 1のHIV感染症の経過

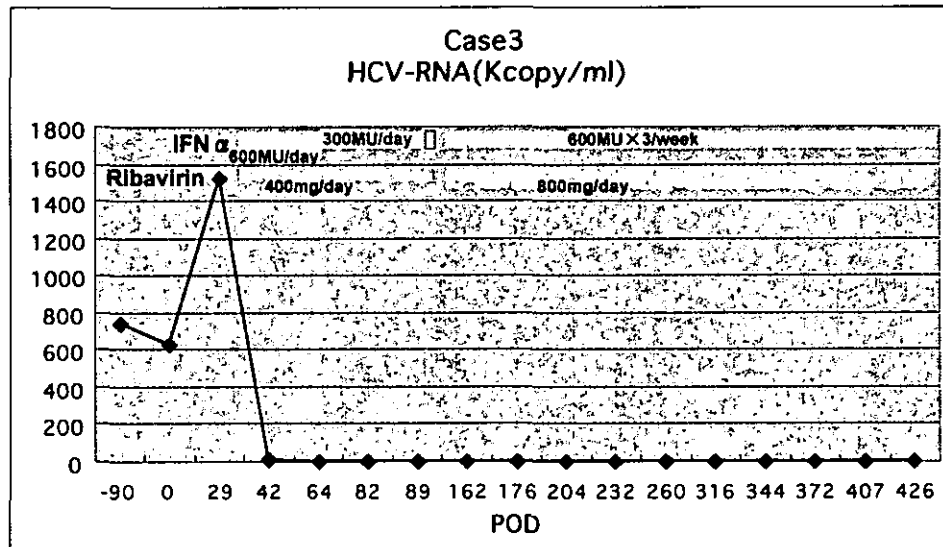
術後はCD4数は500-700/mlを保ち、抗HIV剤は休止中である。

Case 3: Postoperative liver function



Case 3の術後肝機能経過

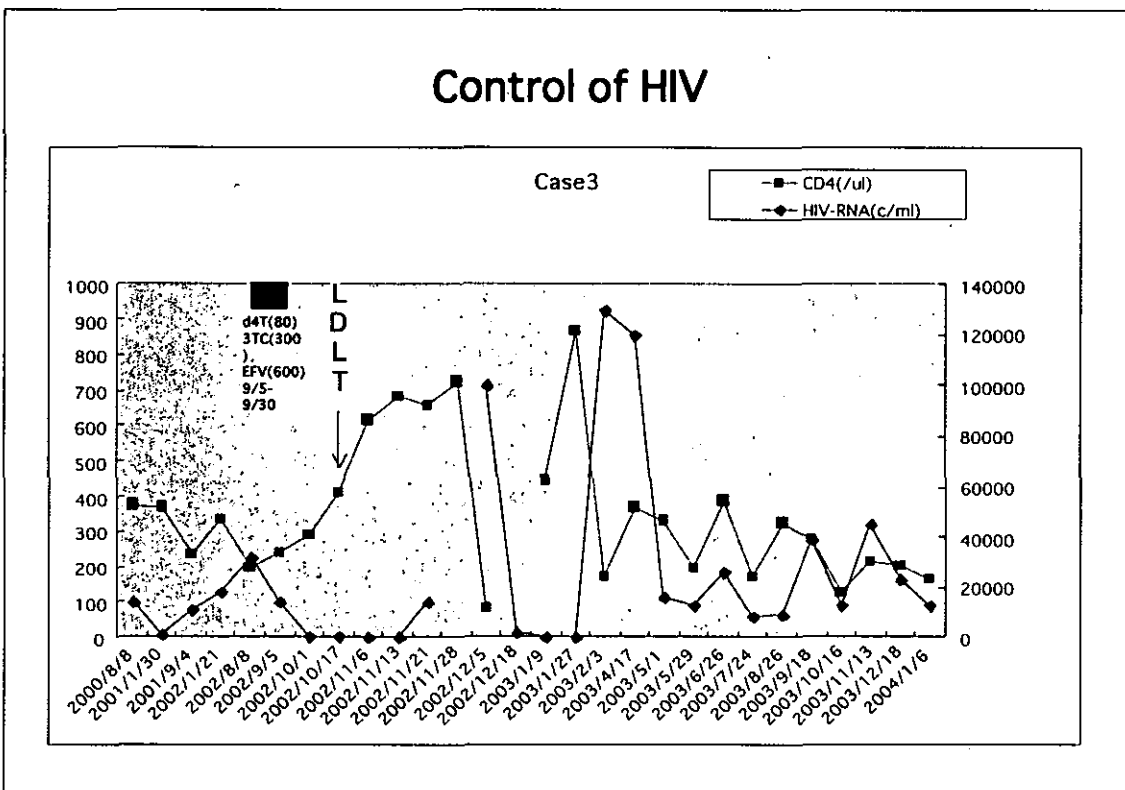
Postoperative course (HCV)



Case 3の術後、慢性C型肝炎の治療経過

インターフェロン・リバビリン療法を1年間以上継続中である。

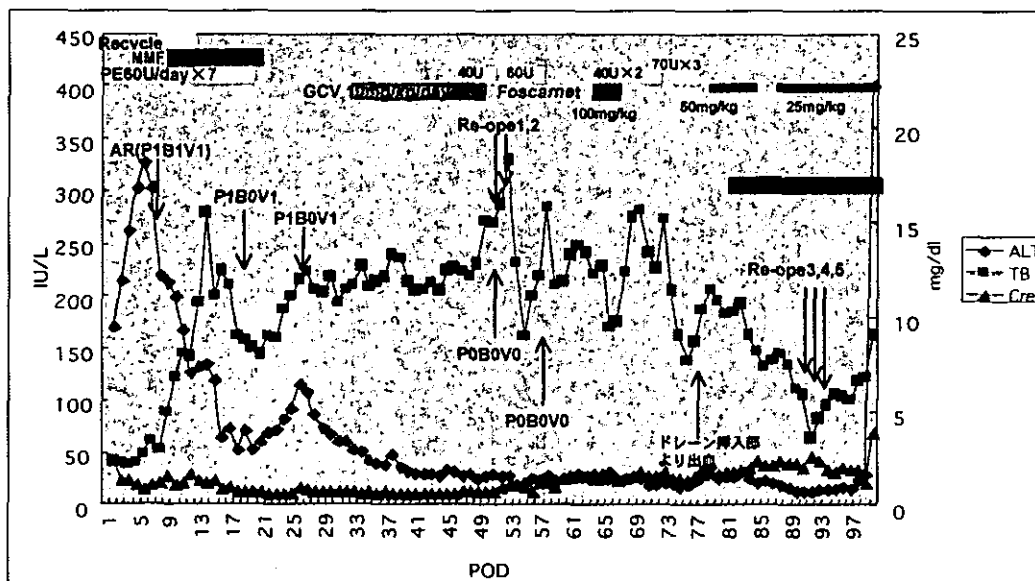
Control of HIV



Case 3の術後HIV感染症の経過

HAART休止して経過を観察中である。

Case 2: Postoperative course

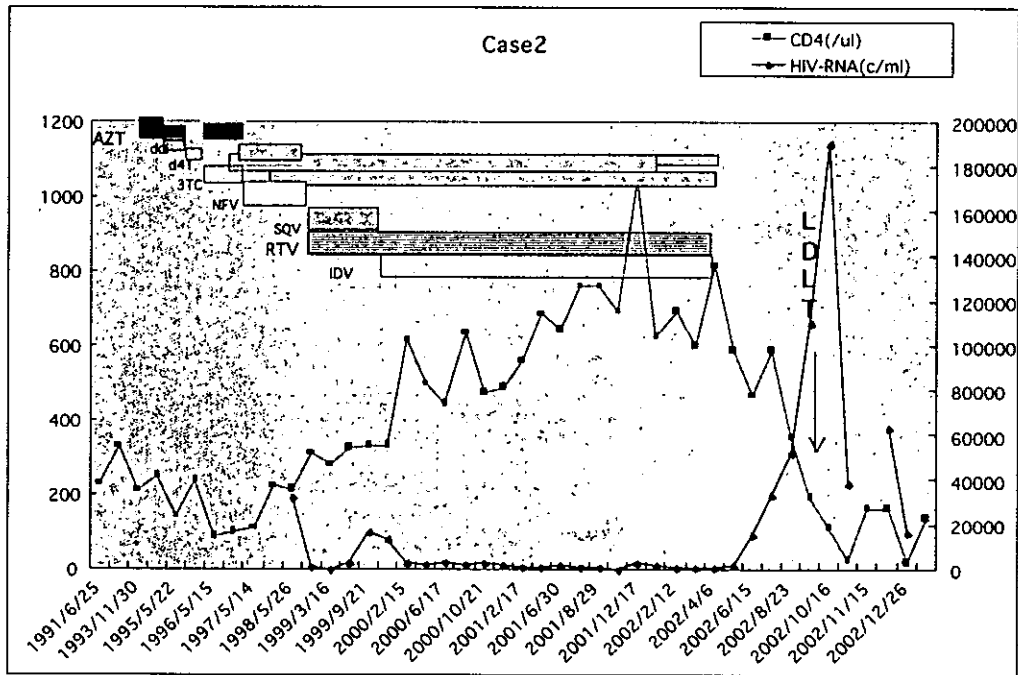


Reope 1: グラフト肝臓断面の腫瘍ドレナージ、2: ドレーン挿入部よりの出血、
3,4,5: CMV腸炎と疑われる、出血性潰瘍に対する、小腸部分切除術

Case 2の術後経過

CMV腸炎による出血性潰瘍等によって残念ながら不幸な転帰をとった。

Control of HIV



Case 3のHIV感染症の経過

肝障害のためHAARTを休止いた後、手術直前にCD4数の急激な低下が認め

C 型慢性肝炎に対するインターフェロン・リバビリン併用療法

分担研究者 四柳 宏 聖マリアンナ医科大学・医学部・講師

研究要旨：インターフェロン・リバビリン併用療法は Genotype 1 かつ高ウイルス量の C 型慢性肝炎に対する第一選択の治療法となっている。本療法のウイルス側効果規定因子に関する検討を行った。Genotype 1 の症例に対する 24 週の併用療法でのウイルス学的著効率は 34.6%であった。一過性有効例は著効例に比べて治療前血清 HCV-RNA 量が平均 2.5 倍であり、ウイルスの消失時期も平均 6 週間遅れていた。投与開始 4 週後の HCV-RNA を用いた著効予測率は 78%であり、投与開始 12 週後の HCV-RNA を用いた無効予測率は 100%であった。治療期間を 48 週間に延長した場合、ウイルス学的著効率は 41.7%であった。投与開始 12 週後の HCV-RNA を用いた著効予測率は 71%であり、投与開始 12 週後の HCV-RNA を用いた無効予測率は 100%であった。従ってウイルスの消失が遅れる症例では、治療期間を延長することで治癒し得る可能性が示された。また、24 週の治療後、ウイルスは消失しなかったものの、ALT が正常となった例が 23.7%に認められ、治療を導入した患者の 58.3%にウイルス学的あるいは生化学的著効が得られた。インターフェロン・リバビリン併用療法は Genotype 1 かつ高ウイルス量の患者に対して極めて有効な治療法である。

A. 研究目的

インターフェロン単独療法により C 型慢性肝炎患者の 3 割は治癒することが判明した。しかしながら Genotype 1 かつ高ウイルス量 (G1 High) の患者の治癒率は 5%未満であった。2001 年からはインターフェロン・リバビリン併用療法 (24 週間) が行われるようになり、G1 High 症例の 20%余が治癒するようになった。しかしながら治療効果としてはまだ不十分である。

厚生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) から示されている C 型慢性肝炎治療に対するガイドラインによれば、G1 High 例や単独療法後再燃例に対してはインターフェロン・リバビリン併用療法 (以下併用療法) が第一選択の治療とされている。本療法の治療効果規定因子、無効例に対する対策を明らかにすることは厚生労働行政上からも重要なことと考えられる。

本研究ではこれまで当施設で行われたイ

インターフェロン・リバビリン併用療法施行例の解析を行い、治療効果に影響を及ぼすウイルス学的因子について検討を行った。

B. 方法

2001年から当施設において併用療法を導入された症例中、2004年1月の時点で効果判定が可能であった62例を解析対象とした。

インターフェロン α -2b (®イントロンA) は最初の2週間は週6回、その後は週3回の投与を合計24週あるいは48週行った。1回投与量は、600万単位とした。ただしG1 Highの患者に対しては最初の2週間1000万単位を投与した。リバビリンは体重60kg未満の患者では一日600mg、60kg以上の患者では一日800mgの投与とした。肝機能と血清HCV-RNAは4週間毎に投与終了6ヶ月後まで行った。

症例のうち、①再投与で難治例と考えられる症例、②60歳以上であり、今後の再治療が困難であると考えられる症例、③肝組織の線維化がF2以上の症例、④血清HCV-RNAが投与開始4週後では陽性だが、12週後では陰性であり、治療期間を延長することでSVRになる確率が上がることが予想される、のいずれかを満たす13症例に対しては48週間の併用療法を行った。

C. 結果

24週間の投与はGenotype 1の26例とGenotype 2の23例に対して行われた。Genotype 1の26例中投与終了6ヶ月後のHCV-RNAが陰性化し、Sustained viral response (SVR)と判断されたのは9例

(34.6%)、投与終了時にはHCV-RNAが陰性化したものの、その後陽性化し、End of treatment viral response (ETR)と判断されたのは11例(42.3%)、投与中にHCV-RNAが陰性化せず、No Response (NR)と判断されたのは5例(19.1%)であった。また、Genotype 2の23例中SVRは17例(73.9%)、ETRは5例(21.7%)、NR1例(4.4%)であった。

Genotype 1の症例でSVRとETRを分ける要因として投与直前の血清HCV-RNA量を比較した。SVR例でのHCV-RNA量は平均 $10^{2.41}$ KIU/ml、ETR例のHCV-RNA量は平均 $10^{2.81}$ KIU/mlであり、ETR例はSVR例に比べて2.5倍であった。

SVR例とETR例で血清HCV-RNAの陰性化の時期(平均)を見たところ、SVR例では治療開始後3.3週、ETR例では治療開始後9.6週であり、ETR例での陰性化時期は平均約6週間遅れていた。

投与開始4週間時点でのHCV-RNA消失はSVRの7例とETRの2例に認められ、Positive Predictive Valueは78%であった。また、投与開始12週後でHCV-RNAが残存している7例からはSVRは認められず、Negative Predictive Valueは100%であった。

48週間の投与はGenotype 1の12例とGenotype 2の1例に対して行われた。Genotype 1の症例におけるSVRは5例(41.7%)であった。ETRは5例(41.7%)、NRは2例(16.6%)であった。Genotype 2の症例はSVRとなった。

投与開始12週間時点でのHCV-RNA消失はSVRの5例とETRの2例に認めら

れ、Positive Predictive Value は 71% であり、24 週投与と近似していた。投与開始 12 週後で HCV-RNA が残存している 3 例からは SVR は認められず、Negative Predictive Value は 100% であった。

また、24 週の治療後、ウイルスは消失しなかったものの、ALT が正常となった例が ETR の 4 例と NR の 1 例の計 5 例 (23.7%) に認められ、治療を導入した患者の 58.3% にウイルス学的あるいは生化学的著効が得られた。

D. 考察

Genotype 2 の症例に対して 24 週間の併用療法を行った場合の SVR の割合は 73.9% と高い。一方 Genotype 1 の症例に 24 週間の併用療法を行っても 34.6% しか治癒させることはできなかった。このため本研究では Genotype 1 の症例に対する併用療法の効果を規定するウイルス側因子について、SVR と ETR の症例を比較することにより検討した。

治療開始前の血清 HCV-RNA 量は、ウイルス排除に要する期間と相関していると考えられることから、治療効果に大きな影響を及ぼすと考えられる。我々の症例でも ETR の症例における血清 HCV-RNA は SVR の症例の 2.5 倍であり、ウイルス排除に要する時間も 6 週間長かった。従って治療前の HCV-RNA 量は併用療法の効果を規定する大きな因子であることが確認された。

併用療法中の HCV-RNA の減衰は、ウイルス増殖阻止を主として反映する投与開始後 1 - 2 日の first phase と、感染肝細

胞からのウイルス排除を主として反映する 2nd phase に分けられる。インターフェロン・リバビリン併用療法で C 型慢性肝炎が治癒する機序の詳細は不明だが、治療終了時点までに十分なウイルス排除が行われることが治癒の必要条件と考えられる。治療期間を 24 週から 48 週に延長することにより、HCV-RNA の消失が 4 週から 12 週の間起こった症例での治癒率が上昇した事実からは、併用療法の期間を延長することにより、治癒率をさらに上昇させることができる可能性が示された。

併用療法はインターフェロン単独療法に比べて副作用が強く、医療経済的側面からも、治療期間を無期限に延長させることは非現実的である。Biochemical Response (BR) が 23.7% の症例で得られたことを考えると、BR を目標として治療を行うことも重要と考えられ、BR を規定する因子についても今後検討を要すると考えられた。

E. 結論

C 型慢性肝炎に対するインターフェロン・リバビリン併用療法の効果は難治例である Genotype 1 の症例に対しても半数以上の症例に効果があることが判明した。適切な治療期間を設定することで有効率はさらに上昇する可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Okamoto N, Yotsuyanagi H, Ooka S,

Matsui T, Suzuki Kurokawa M, Suzuki M, Iino S, Nishioka K, Kato T. Autoantibodies to CD69 in patients with chronic hepatitis type C: a candidate marker for predicting the response to interferon therapy. Intervirology. 2003;46:56-65.

2. 学会発表

- 1) 長瀬良彦, 福田安伸, 松永光太郎, 高橋秀明, 片倉芳樹, 石井俊哉, 小林裕太郎, 高橋泰人, 四柳宏, 鈴木通博, 伊東文生. インターフェロン・リバビリン併用療法の効果を決定する因子の解析. 第6回日本肝臓学会総会 2003年 大阪
- 2) 福田安伸, 四柳宏, 関根太一, 大岡正道, 鈴木通博, 伊東文生, 西岡久寿樹, 加藤智啓. C型慢性肝炎における自己抗体/自己抗原の網羅的解析. 第6回日本肝臓学会総会 2003年 大阪
- 3) 四柳宏 シンポジウム C型慢性肝炎の診断と治療 第17回日本エイズ学会 2003年 神戸

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

HIV感染症に合併する肝疾患に関する研究

分担研究報告書

HCV+HIV あるいは HCV 併発血友病患者に対する
インターフェロン α -2b とリバビリン併用投与による治療研究

分担研究者 西田 恭治 東京医科大学 臨床検査医学講座

研究要旨：HAART が HIV 治療の主流となって以来、感染者の予後が大きく改善されてきた。しかし、非加熱製剤により HIV 感染をおこした多くの血友病を含む血液凝固異常症患者は、HCV にも共感染しており大きな問題となっている。共感染患者では、肝障害の進展が速く、肝硬変や肝癌、肝不全へ移行する危険性がより高いといわれている。また、HAART 開始に伴う免疫再構築による肝障害の増強や、抗 HIV 剤および日和見感染治療薬の薬剤性肝障害などが加わり、HIV 感染者にとって HCV 感染合併は、HIV 診療をも困難にし、さらには予後にも影響していると思われる。

血友病患者（血友病類縁疾患患者を含む）のうち、HIV 感染と C 型慢性肝炎の両者併発、あるいは C 型慢性肝炎のみを合併する症例に対して、IFN α -2b（イントロン A）とリバビリン併用投与をおこない、その有効性と安全性を検討した。また、副次的に、C 型慢性肝炎のみの併発群と、HIV 感染と C 型慢性肝炎の両者を併発する群との有効性および安全性を比較し、本併用療法の有効性・安全性に対する HIV 重複感染の影響を検討した。更に、海外では IFN の自己注射での投与が認められているが、国内では未承認である。今回は対象を 3 症例に限定して IFN の自己注射に関してその安全性を検証した。

2001 年 4 月 1 日より患者登録を開始して、13 施設から 32 症例の慢性 C 型肝炎合併の血友病患者が本研究に登録された。年齢 19 歳から 64 歳、平均年齢 35.2 歳 \pm 10.3 (mean \pm SD) であった。26 例が過去において IFN 未治療患者であった。2002 年 12 月 31 日までに治療終了後の観察期間が終了し、かつ治療経過報告書の提出された 29 症例について結果を集計した。

今回我々がおこなった研究結果では 29 名中 16 名（55%）で HCV の陰性化を認め、10 例（34%）と高率に持続的なウィルス血症の改善が得られ、混合型 HCV-genotype で高ウィルス量の症例が多い血液凝固障害に合併した慢性 C 型肝炎でもその有効性が確認された。また、14 名の HIV 合併症例に併用療法をおこない、8 例で HCV の陰性化を認め、著効例として投与終了後の 24 週間

持続的ウィルス検出陰性化を6例(43%)と高率に認めて、その治療効果はHIV感染の合併が存在しても十分に有効であることを示した。さらに、注射手技、管理に関し十分理解できると判断され、本人の同意を得た患者3症例を対象に、IFN α -2bを自己注射法で投与し、リバビリンとの併用療法をおこなった。3症例とも治療中に自己注射による問題事象の発生もなく経過し、投与スケジュールは終了した。担当医師が患者に事前の自己注射指導を十分におこない、患者が注射手技、管理を十分理解することができれば、IFNの自己注射は安全に実施できるものと思われる。海外ではすでにIFNの自己注射が認められている。自己注射を許可することで週3回の通院が2週に1回程度に減らすことができ、患者にとって便宜上有利なものであり、本邦でも承認が望まれる。

A. 研究目的

HAARTがHIV治療の主流となって以来、感染者の予後が大きく改善されてきた。しかし、非加熱製剤によりHIV感染をおこした多くの血友病を含む血液凝固異常症患者は、HCVにも共感染しており大きな問題となっている。共感染患者では、肝障害の進展が速く、肝硬変や肝癌、肝不全へ移行する危険性がより高いといわれている。また、HAART開始に伴う免疫再構築による肝障害の増強や、抗HIV剤および日和見感染治療薬の薬剤性肝障害などが加わり、HIV感染者にとってHCV感染合併は、HIV診療をも困難にし、さらには予後にも影響していると思われる。

従来、C型肝炎に対するインターフェロン(IFN)単独療法の成績は、治療終了6ヶ月以降のHCV-RNAの持続陰性化率、すなわち著効率は全体の30%程度である。IFN抵抗性であるgenotype 1bの高ウィルス量群では、その著効率

は数%に過ぎない。欧米においてリバビリンを併用することで治療効果が増強されるということがわかり、1998年に欧米での大規模臨床試験の結果が報告された。IFN α -2b 300万単位を週3回の24週間投与の単独群での著効率は、genotype 1では2%、それ以外のタイプでは16%であったのに対し、リバビリン併用群ではそれぞれ16%と69%で高率であった。日本国内では1998年12月から2000年10月にかけて臨床試験がおこなわれた。IFN α -2b 600~1000万単位を週6回2週間投与後、600万単位を週3回22週間投与してリバビリン(600~800mg)を併用し、IFN単独投与との二重盲検試験の結果では、genotype 1bで100キロコピー以上の高ウィルス量群の著効率は、IFN単独群が2.3%に対して、併用群では18.5%と高率であった。

本研究では血友病患者(血友病類縁疾患患者を含む)のうち、HIV感染とC型慢性肝炎の両者併発、あるいはC型慢

性肝炎のみを合併する症例に対して、IFN α -2b(イントロン A)とリバビリン併用投与をおこない、その有効性と安全性を検討する。また、副次的に、C型慢性肝炎のみの併発群と、HIV感染とC型慢性肝炎の両者を併発する群との有効性および安全性を比較し、本併用療法の有効性・安全性に対するHIV重複感染の影響を検討する。更に、海外ではIFNの自己注射での投与が認められているが、国内では未承認である。今回は対象を3症例に限定してIFNの自己注射に関してその安全性を確認する。IFN α -2bとリバビリン併用療法は2001年11月に保険適応が承認されたが、厚生労働省エイズ治療薬研究班では、承認より先行してC型慢性肝炎の早期治療が望まれる血液凝固異常症患者を対象に、2001年4月よりリバビリンの薬剤供給を開始し、IFN α -2bとの併用療法を国内臨床試験に沿った方法で行った。

B. 研究方法

1. 参加施設（研究協力者）

厚生労働省エイズ治療薬研究班（国内未承認エイズ治療薬等を用いたHIV感染症治療薬及びHIV感染症至適治療法の開発に係る応用研究）の分担研究者または研究協力者の所属する施設を参加対象施設とした。

2. 研究対象

血友病患者（血友病類縁疾患患者を含む）のうち、HIV感染とC型慢性肝炎の両者併発、あるいはC型慢性肝炎のみを合併する症例を対象とした。

1. 被験者の同意

本研究の実施に際し、担当医師は被験者に対して説明文書及び同意書を手渡し、以下の説明内容に示す事項について十分に説明する。その後、被験者がその内容について理解したことを確認した上で、本研究への参加について自由意思による同意を被験者本人から文書により得るものとする。

被験者への説明内容

- 1) 治療研究の目的
- 2) 治療研究の方法
- 3) 治療の効果及び起こりうる有害事象
- 4) 研究観察期間
- 5) 治療研究の参加を何時でも取りやめることができる旨
- 6) 治療研究に参加しないこと、又は参加を取りやめることにより、被験者が不利益な取り扱いを受けない旨
- 7) 被験者に係る秘密が保全される旨
- 8) 健康被害が発生した場合に必要な治療が行われる旨

2. 被験対象者

加療を要する血友病および血友病類縁疾患患者のうち、以下の選択基準を満たし、且つ除外基準のいずれにも該当しない者を被験対象者とする。

選択基準

- 1) 避妊の必要性を担当医師から治療開始前に十分に説明を受け、性的パートナーも含めて、投与期間中と投与終了後6カ月間の避妊が可能な患者
- 2) 投与開始前12週以内の検査においてGPTに異常が認められ、HCV-RNA陽性の患者
- 3) インターフェロン投与未経験、あるいは先のインターフェロン投与により投与終了時にはHCV-RNAが陰性化していたが、その後HCV-RNA再陽性が確認された患者
- 4) HIVを共感染している場合、CD4が $200/\text{mm}^3$ 以上で安定している患者。抗HIV療法を行っている患者では抗HIV療法開始もしくは変更後6ヵ月以上経過し、状態が安定していること。
- 5) 患者登録時の最新のデータに基づいて、ヘモグロビンが 12 g/dL 以上、血小板数が $7\text{ 万}/\text{mm}^3$ 以上
- 6) 年齢：同意取得時において18歳以上65歳未満
- 7) 性別：不問
- 8) 妊娠可能な女性の場合は、治療開始時の妊娠試験が陰性の患者
- 2) 妊娠女性をパートナーにもつ男性患者（妊娠が不明な場合には妊娠が否定されるまで治療開始不可）
- 3) 抑うつ傾向のある患者
- 4) 重篤な合併症を有する患者、特に心、骨髄、腎、肺機能が十分に保たれていない患者
- 5) 自己免疫性疾患、又はその疑いのある患者
- 6) 併用禁止薬*を本治療期間中に休薬ができない患者
- 7) 糖尿病、又はその疑いのある患者
- 8) ヘモグロビン異常症の患者
- 9) 治療薬投与に際し危険性があると考えられるアレルギー素因があって、治療担当医師が治療の対象として不適当と判断した患者
- 10) インターフェロン製剤又はヌクレオシドアナログに過敏症の既往歴のある患者
- 11) ワクチンなどの生物製剤に対し、過敏症の既往歴のある患者
- 12) アルコール性肝障害、自己免疫性肝炎、又は薬剤性肝障害の疑いのある患者
- 13) 肝性脳症、食道静脈瘤破裂、又は腹水の既往のある患者
- 14) 投与開始前に実施された検査（エコー、CT等）により肝硬変又は肝細胞癌の合併のあることが確認された患者、又は現在治療中の癌患者
- 15) 過去にリバビリンによる治療を受けたことのある患者
- 16) HIV共感染者の場合、治療開始時のCD4細胞数が $200/\text{mm}^3$ 未満の患者

除外基準

次の何れかの項目に該当する患者は、本治療の対象から除外した。

- 1) 妊婦、妊娠している可能性のある患者、又は授乳中の患者

抗 HIV 療法を開始もしくは変更後 6
ヵ月以内の患者

17) HIV 感染に伴う急性の活動性日和見
感染のある患者

18) その他、治療担当医師が治療の対象
として不適当と判断した患者

*** 併用禁止薬**

小柴胡湯：インターフェロンとの併用
で間質性肺炎の発現例が報告されている

ため併用禁止とする。イントロン A 以外
のインターフェロン、Ara-A、IL-2 など
の抗ウイルス作用、免疫調整作用を有す
る薬剤、グリチルリチンを主成分とする
薬剤、ウルソなどの肝疾患治療薬：安全
性の面及び本剤の薬効評価に影響を及ぼ
す可能性が高いため治療期間および観察
期間中は使用しない。

参加施設 (研究協力者)

| | | |
|-------|--------------|---------|
| 萩原 剛 | 東京医科大学病院 | 臨床検査医学科 |
| 川田和秀 | 東京医科大学病院 | 臨床検査医学科 |
| 山中 晃 | 東京医科大学病院 | 臨床検査医学科 |
| 守谷研二 | 東京医科大学病院 | 臨床検査医学科 |
| 佐々木昭仁 | 東京医科大学病院 | 臨床検査医学科 |
| 永泉圭子 | 東京医科大学病院 | 臨床検査医学科 |
| 味澤 篤 | 東京都立駒込病院 | 感染症科 |
| 増田剛太 | 東京都立駒込病院 | 感染症科 |
| 柴山隆男 | 東京都立駒込病院 | 感染症科 |
| 中村哲也 | 東京大学医科学研究所 | 感染免疫内科 |
| 東 博之 | 徳島大学医学部附属病院 | 第一内科 |
| 酒井秀章 | 国立療養所西多賀病院 | 内科 |
| 遠藤知之 | 北海道大学医学部附属病院 | 第二内科 |
| 齊藤和義 | 産業医科大病院 | 第一内科 |
| 坂元秀杜 | 国立都城病院 | 内科 |
| 花房秀次 | 荻窪病院 | 血液科 |
| 堀越泰雄 | 静岡県立こども病院 | 血液腫瘍科 |
| 前田宏一 | 国立都城病院 | 内科 |
| 草場信秀 | 公立八女総合病院 | 血液内科 |
| 佐久川廣 | 琉球大学医学部附属病院 | 第一内科 |
| 田中 健 | 久留米大学病院 | 第一内科 |

2. 試験方法

1. 治療研究のスケジュール

リバビリンは厚生労働省エイズ治療薬
研究班より供給したものを投与する。IFN
 α -2b (イントロン A) は市販品を使用

し、患者の保険診療によって投与する。
投与期間を 24 週間、投与終了後観察期
間を 24 週間とする。3 症例を対象に IFN
 α -2b の自己注射療法の安全性評価をお
こなう。なお、自己注射に使用する IFN
 α -2b (イントロン A) 製剤は厚生労働

省エイズ治療薬研究班にて購入したものを投与する。

2002年2月に厚生労働省保険局医療課のC型慢性肝炎に対するIFN療法に関する通達により、従来のIFN投与期間の6ヶ月以内制限が除外されたことをうけ、登録症例の不利益を最小限にするために、厚生労働省エイズ治療薬研究班のリバビリンとIFN α -2bによるC型慢性肝炎の治療プロトコールを一部変更した。すなわち、24週のリバビリンとIFN α -2bの投与が終了した時点でHCV-RNA (RT-PCR) 検査でウィルスが検出される場合（その時点でウィルス学的効果判定は「無効」）、または投与終了時にはウィルスが検出感度以下でもその後観察期間中にウィルスが検出された場合（その時点でウィルス学的効果判定は「再燃」）には、治療担当医師がIFN療法等の継続もしくは再開が必要と判断する場合には、保険診療に基づいた治療を許可する、とした。

2. IFN α -2b 及びリバビリンの投与方法

1) IFN α -2b を 600 万 IU/回もしくは 1000 万 IU/回で週 6 回 2 週間皮下注射し、その後 600 万 IU/回で週 3 回 22 週間の皮下注射をおこなう

2) リバビリンは被験者体重に基づき投与量を決定し 168 日間連日内服投与する。

患者登録時の体重が 60kg 以下では朝食後 200mg、夕食後 400mg 服用。60kg を超える場合では朝夕食後それぞれ 400mg 服用。

3. 治療薬の減量及び投与中止基準

1) 特定の臨床検査値による試験薬の減量及び投与中止基準

a. ヘモグロビン

IFN α -2b とリバビリンの併用投与では、ヘモグロビン減少が多く発現するものと予測される。表 1 及び表 2 に従い、ヘモグロビンを指標として投与量の減量又は投与中止を行う。

表 1 心機能に異常のない患者

| | | | |
|--------|---|-------------|--|
| ヘモグロビン | 10 g/dL 未満, 8.5 g/dL 以上 | 8.5 g/dL 未満 | リバビリン投与を中止した後, 4 週間後にヘモグロビン値の改善が認められない患者 |
| 処置 | リバビリン投与量の減量 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 | リバビリン投与中止 | リバビリン及び IFN α -2b 両剤の投与中止 |

表2 心機能に異常の認められた患者

| | | | |
|--------|--|--|---|
| ヘモグロビン | 10 g/dL 未満, 8.5 g/dL 以上, 又は 2 g/dL 以上の減少が4 週間継続する | 8.5 g/dL 未満, 又は投与量を減 量して4週間後 にヘモグロビン 値の改善が認め られない患者 | リバビリン投与を中止した 後, 4週間後にヘモグロビン 値の改善が認められない患者 |
| 処置 | リバビリンの投与量の減 量 600mg/日→400mg/ 日 800mg/日→600mg/ 日 | リバビリンの投 与中止 | リバビリン及びIFN α -2b 両 剤の投与中止 |

b. 血小板数

5万/mm³ 未満となればIFN α -2bを
表3に準じて1ランク減量し, 3万
/mm³未満となれば投与を中止もしく
は休薬する。

c. 好中球数

750/mm³未満となればIFN α -2bを表
3に準じて1ランク減量し, 500/mm³
未満となれば投与を中止もしくは休薬
する。

表3 IFN α -2bの減量方法

| | 前 | 後 |
|-----|----|-------|
| MIU | 10 | 6 MIU |
| MIU | 6 | 3 MIU |
| MIU | 3 | 休薬 |

2)

その他の有害事象による治療薬の減量及
び投与中止基準

上記した特定の検査値以外の有害事
象が発現し, 投与量の減量, 休薬, 又
は投与中止を行う必要がある場合, 治
療担当医師の判断でそれを行う。ただ
し, 重篤な副作用が発生した場合は,

必ず両剤の投与をすぐに中止すること。

4. 評価方法

1) 有効性評価

ウィルス学的有効性評価をおこなう。
HCV-RNA (RT-PCR法) を測定し, 投

与終了時から持続的に終了後 24 週までウィルス検出感度以下であれば「著効」、投与終了時に検出感度以下であった HCV-RNA がその後 24 週までに再検出されたものを「再燃」、投与終了時には検出感度以下に至らなかったものを「無効」とする。

2) 安全性評価

副作用発現の観察を行い、安全性を評価する。

(倫理面への配慮)

研究に導入する治療薬は米国あるいは EU で既に承認されている薬剤であり、承認内容に沿って用いることとしており、国内未承認薬ではあるが治療を受ける患者にとって不利益が起らないよう配慮する。日本人についての臨床経験がない薬剤であり、有効性や有害事象についての成績は海外の成績しかないことを患者に十分に説明し同意を得てから使うこととしている。また、万一の重篤な副作用の発生に対しての患者への保証を確保するために、この研究で行う治療研究についても保証が得られる医師賠償責任保険を用意して、実際の治療に当たる研究協力者に対して加入を推奨している。

研究協力者である医師が治療研究に参加することは施設長の承認を得ることとし、施設長の承諾書を得る事としている。患者への十分な説明により同意が得られたことを確認するために、専用の同意書等の書式を用意し事務局で署名を確認している。

特に慎重に治療を行うべき薬剤については、分担研究者によって治療プロトコルを作成し、それに従った治療を行うことに限定し、患者に不利益のない適正な治療が行われるように配慮している。患者の個人情報の保護には万全を期しており、同意書以外には氏名が記載されることは無く、委託業者もパレクセルインターナショナル社という CRO を継続して使い、個人情報の管理を厳重に行う計画となっている。

C. 研究結果

1. 登録患者

2001 年 4 月 1 日より患者登録を開始して、13 施設から 32 症例の慢性 C 型肝炎合併の血友病患者が本研究に登録された。年齢 19 歳から 64 歳、平均年齢 35.2 歳 ± 10.3 (mean \pm SD) であった。26 例が過去において IFN 未治療患者であった。3 例に対し IFN α -2b の自己皮下注射をおこなった。

2. 治療経過

2002 年 12 月 31 日までに治療終了後の観察期間が終了し、かつ治療経過報告書の提出された 29 症例について結果を集計する。

1) 患者背景

HIV 陽性 14 例、HIV 陰性 15 例。

平均年齢 35.7 歳 ± 10.6 (HIV 陽性群 : 治療前の RT-PCR 法による HCV-RNA 33.2 歳 ± 7.7、陰性群 : 37.9 歳 ± 12.5)。量 (KIU/ml) は表 4 に示す。

23 例が過去において IFN 未治療 (HIV 陽性群 : 12 例、陰性群 : 11 例)。

表 4 治療前の HCV-RNA 量別分布 (単位 : 人)

| HCV-RNA 量 (KIU/ml) | HIV 陽性群 | HIV 陰性群 | 計 |
|--------------------|---------|---------|----|
| 0.5 以上 100 未満 | 3 | 0 | 3 |
| 100 以上 500 未満 | 5 | 5 | 10 |
| 500 以上 850 未満 | 4 | 7 | 11 |
| 850 以上 | 2 | 3 | 5 |

治療前の HCV-genotype を表 5 に示す。

表 5 治療前の HCV-genotype の内訳 (単位 : 人)

| HCV-genotype | HIV 陽性群 | HIV 陰性群 | 計 |
|--------------|---------|---------|---|
| 1a | 2 | 3 | 5 |
| 1b | 4 | 3 | 7 |
| 2a | 3 | 1 | 4 |
| 2b | 0 | 1 | 1 |
| 3a | 1 | 0 | 1 |
| 1a+1b | 0 | 2 | 2 |
| 1a+2b | 1 | 3 | 4 |
| 1a+3a | 1 | 0 | 1 |
| 1b+2a | 0 | 1 | 1 |
| 2a+3a | 2 | 1 | 3 |

HIV 陽性症例の治療前 CD4 値は 416.8/mm³ ± 124.8 (mean ± SD) であった。

抗 HIV 療法の併用は 10 例でおこなっており薬剤組み合わせは表 6 に示す。

| | |
|-------------|---|
| d4T+3TC | 1 |
| d4T+ddI+EFV | 1 |
| 併用なし | 4 |

表 6 抗 HIV 剤の併用 (単位 : 人)

| 抗 HIV 剤の組み合わせ | n |
|---------------|---|
| AZT+3TC+NFV | 1 |
| AZT+3TC+EFV | 1 |
| AZT+3TC+RTV | 1 |
| d4T+3TC+NFV | 3 |
| d4T+3TC+IDV | 1 |
| d4T+3TC+EFV | 1 |

2) 有効性評価

各症例における治療前 HCV genotype および HCV-RNA 量と治療評価を表 7 に示す。

d 表 7 症例別治療評価

| | HIV positivity | HCV genotype | HCV-RNA (KIU/ml) | 治療評価 |
|----|----------------|--------------|------------------|-------|
| 1 | N | 1a+2b | 270 | 著効 |
| 2 | N | 2a+3a | 280 | 著効 |
| 3 | N | 2b | 450 | 著効 |
| 4 | N | 1b | 510 | 著効 |
| 5 | P | 1b | 16 | 著効 |
| 6 | P | 2a | 21 | 著効 |
| 7 | P | 1a+3a | 87 | 著効 |
| 8 | P | 3a | 190 | 著効 |
| 9 | P | 1a | 320 | 著効 |
| 10 | P | 2a | 460 | 著効 |
| 11 | N | 1b | 420 | 再燃 |
| 12 | N | 1b+2a | 750 | 再燃 |
| 13 | N | 1a | 780 | 再燃 |
| 14 | N | 2a | 800 | 再燃 |
| 15 | P | 2a+3a | 180 | 再燃 |
| 16 | P | 1b | 660 | 再燃 |
| 17 | N | 1a+1b | 240 | 無効 |
| 18 | N | 1a | 790 | 無効 |
| 19 | N | 1a+2b | 810 | 無効 |
| 20 | N | 1a+1b | 850 以上 | 無効 |
| 21 | N | 1a | 850 以上 | 無効 |
| 22 | N | 1b | 850 以上 | 無効 |
| 23 | P | 2a | 210 | 無効 |
| 24 | P | 1a+2b | 520 | 無効 |
| 25 | P | 1b | 790 | 無効 |
| 26 | P | 1a | 850 以上 | 無効 |
| 27 | P | 1b | 850 以上 | 無効 |
| 28 | N | 1a+2b | 560 | 判定不能* |
| 29 | P | 2a+3a | 500 | 判定不能* |

N : HIV 陰性、P : HIV 陽性

* : 治療中止となったため判定不能

治療の有効性評価結果を表 8 に示す。

表 8 治療の有効性

| | 著効 | 再燃 | 無効 | 中止 | 計 |
|--------|--------|--------|--------|-------|------|
| HIV 陽性 | 6(43%) | 2(14%) | 5(36%) | 1(7%) | 14 例 |