

図 1. 当科における YMDD 変異株出現率



図 2. ラミブジン治療中止例のまとめ

#### 4 治療中止例の検討

当院では、ラミブジン中止例は 27 例である。全例、中止後定期的に観察された(図 2)。中止時期は、投与後 6 ヶ月が 3 例、12 ヶ月が 3 例、18 ヶ月が 10 例、24 ヶ月が 1 例、

30 ヶ月が 10 例である。

投与後 6 ヶ月で中止した 3 例のうち 2 例は、投与中 HBV-DNA の減少が見られず、効果が期待できないため中止した。もう 1 例も、効果が得られず、IFN 併用にて中止した。

HBe 抗原陽性例で、中止時に SC かつ HBV-DNA 陰性化が得られた 5 例のうち 4 例は HBV 増殖と肝炎の再燃がみられた。2 例はラミブジンの再投与を行い、肝炎の沈静化が得られている。HBe 抗原陰性例で中止時に HBV-DNA 陰性化の持続が得られた 13 例は、中止後 9 例で HBV 増殖と肝炎の再燃がみられた。そのうち 3 例はラミブジンの再投与を行った。

YMDD 変異株が存在しながら中止した症例が 5 例存在した。3 例は中止後の肝炎増悪のため再投与を必要とした。その他の 2 例は、再燃もなく問題は認めなかった。

#### D. 考察

ラミブジンは逆転写酵素阻害による、ウイルスの複製を確実に抑えることができる薬剤である。当院の検討でも、1 年後には HBe 抗原陽性例で 50%、HBe 抗原陰性例で 66% の症例で HBV-DNA の陰性化が得られた。また、ウイルス減少に伴い、ALT 値も低下しており、肝炎の改善が期待されるのは確実である。しかし、投与してもウイルスの低下が見られない抵抗例については、治療開始 6 ヶ月目での中止を推奨する。

また、治療中に 12 ヶ月以上の SC が得られても、中止後は HBV-DNA の再燃が高率に見られた。SC が得られた症例の中止後の再燃は、重篤なものではなく再燃後に経過を見るだけで改善した症例もみられた。しかし約半数の症例に対しては、再燃に対してラミブジンを再投与したが、非常に有効であった。ラミブジンを再投与するか、投与せず観察のみにするかは、多数の症例での検討が必要と思われるが、当科の検討では、中止後の再燃の問題より長期投与が望ましいと考える。

耐性株の出現は、当院では、22.0%に見られた。HBe 抗原陽性例に高率にみられるが、HBe 抗原陰性例でも 5 例に耐性株が見られており、e 抗原陽性例に比べると出現率は低い。陰性例においても注意が必要と思われる。

耐性株出現後、4 例に肝炎がみられ、1 例の肝硬変症例で break-through hepatitis が原因の肝不全にて死亡例を経験した。予備能のある慢性肝炎症例では、break-through hepatitis が生じても、強力ミノファージェン C 静注やインターフェロン投与にて対処し、予後のよい報告がみられるが、予備能の悪い肝硬変症例では、break-through に対して厳重な注意が必要と思われた。また、アデフォビルでの併用も期待される。

#### E. 結論

1. ラミブジン中止後には、HBV-DNA の再燃がみられ、単独治療でのセロコンバージョンは困難である。ラミブジンは、長期間投与を見据えて治療計画を考える。
2. ラミブジン治療中止後の再燃例で、高度の炎症が見られた場合、再投与を積極的に考えるべきである。当院で経験した再燃に対するラミブジン再投与は有効であった。
3. YMDD 変異株が出現しても肝炎増悪例は少なかった。
4. 肝硬変に対する症例は、慎重にすべきである。代償性肝硬変では、適応は少ないと考える。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
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

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  
リバビリン併用インターフェロン療法を施行した C 型慢性肝炎例の治療効果；  
治療早期の HCV-RNA 推移からの検討

分担研究者 袖山 健 国立療養所中信松本病院副院長

**研究要旨** 6ヶ月間のリバビリンおよびインターフェロン $\alpha$ ・2b 併用療法を施行した C 型慢性肝炎 30 例（Genotype 1b 20 例、Genotype 2a・2b 10 例）の治療効果を、治療開始早期における HCV-RNA 量の推移から解析し、6ヶ月間の併用療法の効果が十分か、また治療結果の早期予測は可能かを検討した。

HCV-RNA の持続的消失をみた著効例は、Genotype 1b では 15%で、全例治療前 HCV-RNA 値 500 KCopies/ml 未満であった。一方、Genotype 2a・2b では 70～87.5%以上の著効率で、無効例は治療前 HCV-RNA 量と無関係で、治療薬減量・中止が原因であった。

治療開始早期の HCV-RNA 値の推移は、Genotype 1b 群での著効例 3 例は治療開始後 1 週で 1 KCopies/ml 未満となった。一方、無効 17 例では 1 KCopies/ml 未満は 1 例のみであり、この 1 例は経過中にリバビリン減量した再治療例であった。

Genotype 2a・2b 群では、かかる相関はみられず、無効の因子は治療の変更・中止であった。全例が治療開始後 1 週目で HCV-RNA が 10 KCopies/ml 未満と低値で、8 例が 1 KCopies/ml 未満のうち 3 例が無効例であった。

以上の結果より、Genotype 1b 高ウイルス量の症例に対する現在の 6ヶ月間のリバビリンおよびインターフェロン $\alpha$ ・2b 併用療法はあまり有効とはいえない。その効果予測は、治療開始早期、即ち 1 週間目の HCV-RNA 値が 1 KCopies/ml 以下となることで可能なことが示唆される。残りの Genotype 1b 群では、1 年間の併用療法は必要で、また併用療法後に IFN 単独治療期間を付け加える等、治療期間延長の必要がある。

一方、治療前 HCV-RNA 高値の Genotype 2a・2b では、6ヶ月間の併用療法を行うことで概ね対応可能である。

なお、リバビリン投与の中止や減量は血中リバビリンの高い濃度と相関していた。血中濃度をモニターし、中止に到らないように早めの減量・調節が必要である。

## 研究協力者

小林 正和 国立療養所中信松本病院  
内科医長

### A. 研究目的

C型慢性肝炎<sup>1)</sup>の根本的治療は、抗ウイルス療法によるC型肝炎ウイルス(HCV)の排除である。従来、インターフェロン(IFN)が使用されていたが、IFNで治療に難渋する症例は、ウイルス学的にはgenotype 1bで、かつ高ウイルス量の症例であった<sup>2)</sup>。かかる症例に対して、IFN単独投与の再治療を行っても、完全著効率は5~10%未満である<sup>3)</sup>。この対策として、新たなIFNや抗ウイルス剤が開発された<sup>3,4,5)</sup>。後者に、抗ウイルス活性の他に免疫調節作用を持つ合成プリンウクレオシド類似体であるリバビリン(Ribavirin)がある。本邦では、2001(H13)年11月、リバビリン(商品名レベトール: Rebetol)が「C型慢性肝炎のウイルス血症の改善」を適応として保険認可され、IFN $\alpha$ -2b(イントロンA; Intron-A)との併用投与が可能となった。

しかしながら、その併用投与期間は、通常24週間であり、これを越える併用は原則的に認められていない。一方、欧米では48週間投与が24週間投与に勝ることが証明されており、1年間の併用療法が標準である<sup>9,10)</sup>。さらに、48週間投与の成績では、治療経過中の遅い時期にHCV-RNAが陰性化した例でも著効例が認められるのが特徴とされている。

ところで、本邦の24週間投与における実際の効果が未だ明確でなく、十分な治療かを明らかにする必要がある。さらにHCV量の時間的推移と予後の関連には未だ不明の点がある。

今回、6ヶ月間のリバビリンおよびインタ

ーフェロン $\alpha$ -2b併用療法を施行したC型慢性肝炎30例の治療効果を、治療開始早期におけるHCV-RNA量の推移から解析し、genotype 1bかつ高ウイルス量の症例に対する6ヶ月間の併用療法の効果が十分か検討した。また治療結果の早期予測は可能かを検討し、指標となるものを確立することを目標とした。あわせて、投薬状況・リバビリン血中濃度の推移・血中CD4陽性T細胞サブセット検査<sup>7)</sup>による免疫動態の関連の面からも解析した。

### B. 研究方法

1) 対象: H13(2001)年12月29日以降平成15年1月5日までに、当院で24週間のリバビリン・IFN $\alpha$ -2b併用療法施行したC型慢性肝炎30例を対象とした(表1)。投与前のHCV-RNA値が100 KIU/ml以上か、過去にIFNの非著効である既往を持っている例である。血液学的ないし組織学的に慢性肝炎であり、肝硬変、肝不全、自己免疫性肝炎を伴わない。

#### 2) 方法:

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

(2) リバビリン・IFN $\alpha$ -2b投与方法: IFN $\alpha$ -2b(商品名イントロンA)6 MIU/回(一部の例では10 MIU)・筋注で連日2週間の後、6 MIU/回を週3回22週間投与した。その間、リバビリンは患者の体重に応じ、体重 $\geq$ 60kgの場合800mg/日で、体重 $<$ 60kgの場合ないし600mg/日、を分2・経口で連日24週間投与した。

(3) 血液採取: 治療1~3ヶ月、直前、投与1、2、4、8、10、12、16、20、24週の血液を採取し種々検査に供するとともに、血清

を-20°Cに保存した。また、投与終了後1、2、4、8、10、12、16、20、24週についても同様の処置をした。

(4) 解析方法：対象を、HCV 核酸 (HCV-RNA) genotype 別に群別し、対象の治療経過を解析した。

(5) 血清肝炎ウイルス関連検査：血清中のHCV抗体・HBs抗原・HBs抗体・HBC抗体検査は、EIA法により行った。血清HCV-RNA検査は、PCR定量・定性検査にて行った。血清中HCV-RNA検査は投与開始前1~3ヶ月、直前、1、2、4週および以後4週ごとに、さらに投与終了後24週まで4週ごとに施行した。

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

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

(倫理面への配慮)：全例に対し、研究への

標本とデータの利用への同意について口頭あるいは文書で了承を得た。

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

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

### C. 研究結果

1. 表2に、対象のC型慢性肝炎30例における、Genotype型ごとの治療結果を示した。当併用療法によりHCV-RNAが消失し著効した症例は、Genotype 1bでは20例中3例 (15%) のみであった。これに対し、Genotype 2a・2bでは計10例中著効例が7例 (70%) と高率であった。

Genotype 1bの8例では、経過中リバビリンを減量・中止していたが、8例中1例でのみ著効例であった。Genotype 1bでの無効例17例のうち、10例に対して治療終了後にIFN単独投与を行った。1年間投与した1例で投与を終了したところ、HCV-RNAが再出

現した。そこで、残り 16 例には 2 年目までの投与を目標に、IFN を継続している。

Genotype 2a・2b 群での無効例 3 例は、2 例が 5～7 週目でリバビリン中止かつ IFN も中止した例であった。そして、残りの 1 例は、12 週目でリバビリンを減量しており、現在 IFN 再投与中である。これら 3 例では、治療の変更・中止が、無効という結果の一因と示唆される。

2. 表 3 に、治療前 HCV-RNA 量と有効率の関係を、Genotype 群別に示した。また、図 1-A、B にも、その詳細を示したが、治療前 HCV-RNA > 850 KCopies/ml の症例は、Genotype 1b 群で 8 例、Genotype 2a・2b 群で 4 例である。

1) Genotype 1b 群：治療前 HCV-RNA 量 500 KCopies/ml 以上の 12 例をみると、著効例はみられない。また、治療前 HCV-RNA 量 500 KCopies/ml 未満の 8 例では、3 例 (37.5%) の著効例が得られたのみであった。

2) Genotype 2a・2b 群：治療前 HCV-RNA 量 500 KCopies/ml 以上の 7 例をみると、6 例 (85.7%) で著効していた。特に、850 KCopies/ml 以上の例でも全例が著効であった。無効であった 1 例は、12 週目でリバビリンを減量した症例であった。治療前 HCV-RNA 量 500 KCopies/ml 未満の 3 例では、1 例 (33.3%) が著効した。無効の 2 例をみると、5～7 週目でリバビリンも IFN も中止した例であった。本群では、リバビリン・IFN 投与の中止が治療効果を減じていたが、かかる因子のない例での治療効果は良好である。

3. Genotype 1b 群の治療開始早期における HCV-RNA 値の推移を、図 2-A～C に示した。そのうちの有効例は図 2-C に示すごとくである。有効例 3 例全例が治療開始後 1 週目で HCV-RNA 量が 1 KCopies/ml 未満とな

った。一方、無効 17 例では、図 2-A、B に示すごとく、10 KCopies/ml 未満となったのは 6 例 (35.2%) で、うち 1 KCopies/ml 未満となったのは 1 例 (=その後リバビリンを減量した再治療例) のみであった。本群の無効例では、図 2-B に示すごとく、治療開始前の HCV-RNA 値が 500 KCopies/ml 未満の症例でも、1 週目の低下が十分でない。

4. Genotype 2a・2b 群の治療開始早期における HCV-RNA 値の推移を、図 3-A、B に示した。本群では、Genotype 1b 群におけるような相関はみられない。すなわち、10 例全例が治療開始後 1 週目で HCV-RNA 量が 10 KCopies/ml 未満で、うち 8 例が 1 KCopies/ml 未満となっていた。

図 3-A のごとく、無効例 3 例は、全例が治療開始後 1 週目で 1 KCopies/ml 未満の症例であった。この 3 例中、2 例では 5 から 7 週目でリバビリン中止かつ IFN 中止、残り 1 例は 12 週目でリバビリンを減量しており、治療の変更・中止が無効という結果の一因であった。

また、図 3-B のごとく、有効 7 例でも 2 例では、治療開始後 1 週目でおのおの HCV-RNA 値 4.3 および 5.4 KCopies/ml であった。

5. リバビリン血中濃度をみると、著効例では 4～8 週で 2800 程度の値を示す例が多く、かつ著明な血中濃度の高値例はない。リバビリン減量群のリバビリン濃度は、投与開始 4 週目までの早期に高い血中濃度となっており、リバビリンを継続するにはこの時期にリバビリン血中濃度を 3000 以下に保つコントロールが必要である。

6. Th1/Th2 比：著効例では治療前の Th1/Th2 比が高く、かつ 1 週目の Th1/Th2 比が高い傾向がみられた。しかし、有意な結果は得られなかった。

表 1. 対象 C 型慢性肝炎 30 例の臨床事項

年齢 (歳)	52.7±10.1	31~71
性 男:女	19:11	
体重 (Kg)	64.77±9.64	48~84
>60Kg	17	
<60Kg	9	
HCV-RNA 型		
Group 1:	20 (Genotype 1b ; 19, Genotype 1b+2a ; 1)	
Group 2:	9 (Genotype 2a ; 5, Genotype 2b ; 4, ND ; 1)	
HCV-RNA 量 (KIU/ml)		
治療前 1~3 ヶ月	574.7±284.3	4~>850
治療直前	542.7±309.8	4~>850
生検実施例:	16 例	
肝組織像	F1: 6、	F2: 7、 F3: 3
HAI Score (Total)	8.38 ±2.83	3~12
再治療例:	14 例 (Transient responder 7, Non-responder 7)	

表 2. 対象 C 型慢性肝炎 30 例の HCV-RNA 型と治療結果

HCV-RNA 型	No.	著効例	無効例	リバビリン減量例	治療終了後に IFN 単独治療追加
Genotype 1b	20	3 *	17	8 **	10 ****
Genotype 2a, 2b	10	7	3	5 ****	1

\* ; うち 1 例は、リバビリン中止例  
 \*\* ; この中で、リバビリン中止例 1 例  
 \*\*\* ; この中で、リバビリン中止かつ IFN 中止例 2 例で、いずれも無効例  
 \*\*\*\* ; うち 1 例は、1 年間の治療で終了したが、無効であった。

表 3. 治療前 HCV-RNA 量と有効率の関連 ; HCV-RNA 群別に

HCV-RNA 量	HCV-RNA 型	
	Genotype 1b	Genotype 2a, 2b
500 ≤	0 / 12 (0%)	6 / 7* (85.7%)
500 >	3 / 8 (37.5%)	1 / 3** (33.3%)

\* : 1 例は 12 週目でリバビリン減量。  
 \*\* ; この 3 例中、2 例では 5 から 7 週目でリバビリン中止かつ IFN 中止。  
 (これら計 3 例は、無効例である)

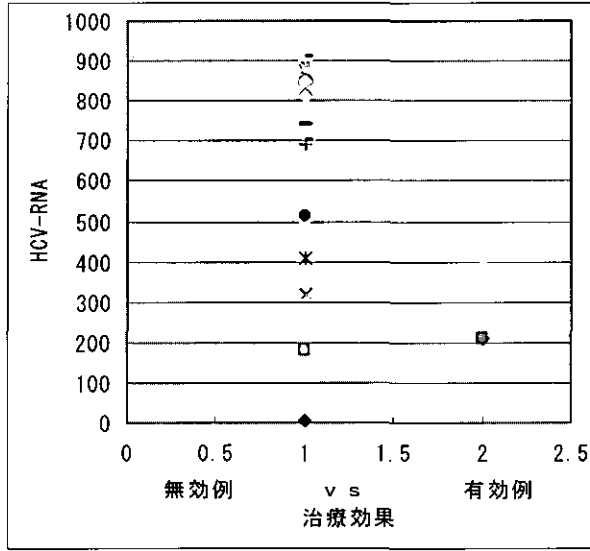


図1-A. Genotype 1b 例の治療効果と治療前 HCV-RNA 値

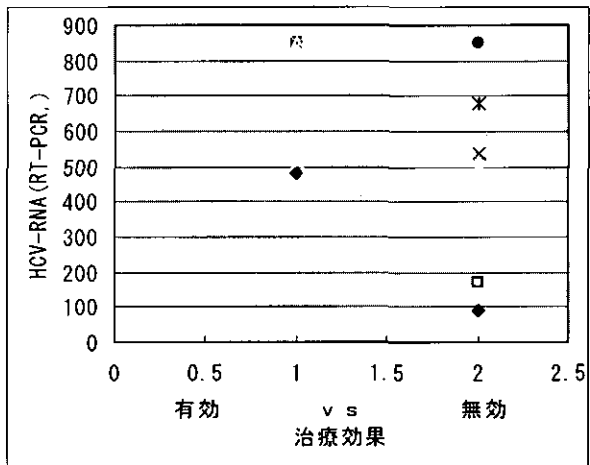


図1-B. Genotype 2ab 例の治療効果と治療前 HCV-RNA 値

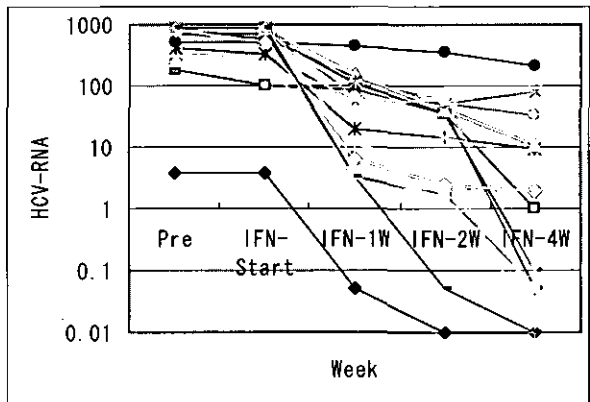


図2-A. Genotype 1b で無効例の HCV-RNA 推移

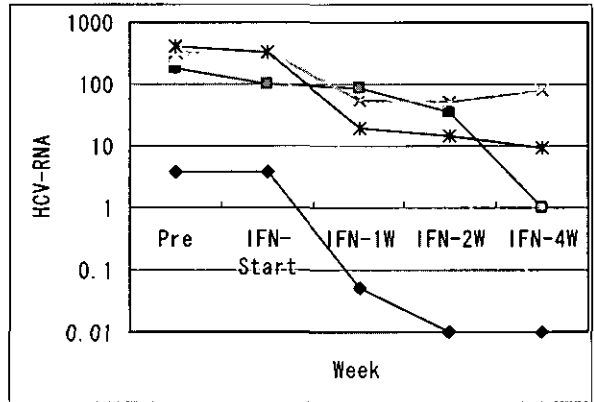


図2-B. Genotype 1b 無効で治療前 HCV-RNA < 500MIU 症例における HCV-RNA 推移

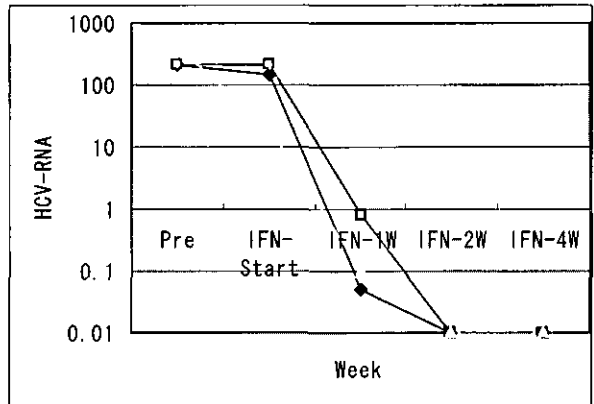


図2-C. Genotype 1b で著効例 HCV-RNA 推移

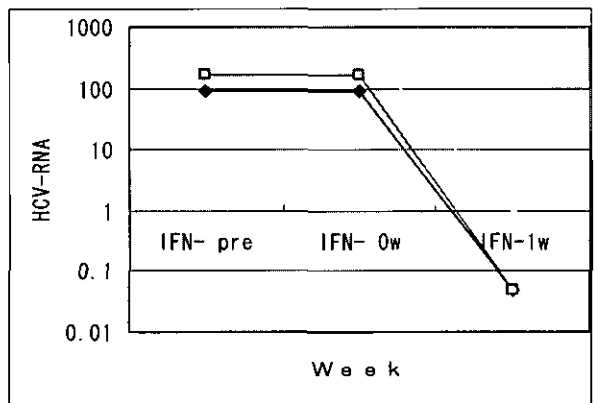


図3-A. Genotype 2ab で無効例の HCV-RNA 推移



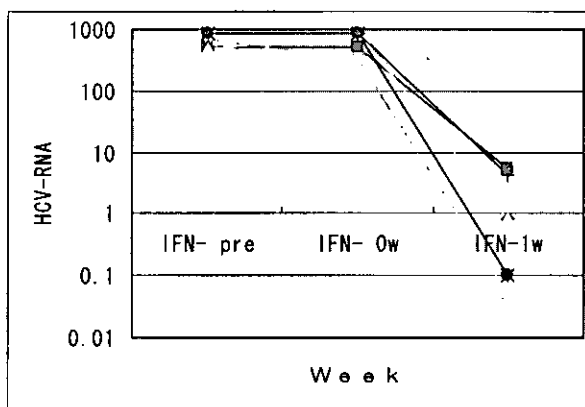


図3-B. Genotype 2ab 有効例の HCV-RNA 推移

#### D. 考察

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

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

しかし、保険認可後における臨床の現場で、通常 24 週間にわたる本併用療法の実態、すなわち十分なリバビリン・IFN の投与が実施できているか、どの程度の完全著効が得られているか、等は不明である。また、HCV 量の推移等、病態・経過と予後の関連もまた同様である。そこで、治療経過・治療効果・リバビリン血中濃度・免疫動態の関与を明らかにすることを目的に、当院の治療例を前年度に引き続き解析した。

特に今年度は、6 ヶ月間のリバビリンおよびインターフェロン  $\alpha$ -2b 併用療法を終了し、

終了後 6 ヶ月以上経過観察した C 型慢性肝炎 30 例を解析した。その要点は、治療効果を、HCV-RNA Genotype、治療開始時 HCV-RNA 値、および治療開始早期における HCV-RNA 量の推移の各因子より解析し、6 ヶ月間の併用療法の効果が十分か、また効果を早期に予測する手段があるかを検討した。

対象の C 型慢性肝炎 30 例の中で、当併用療法により HCV-RNA が消失し著効した症例は、10 例であった。この対象を、HCV-RNA Genotype で群別すると、以下のごとくであった。HCV-RNA Genotype 1b 群 20 例では、著効例は 3 例 (15%) のみであった。これに対し、HCV-RNA Genotype 2a・2b 群 10 例では、著効例は 7 例 (70%) と高率であった。これは、IFN 単独療法で認められる傾向と同じではあるが、著効率としては当併用療法の方が勝っているといえる。

各群において、さらに治療前 HCV-RNA 量の多寡の因子を加え、HCV-RNA 値 500 KCopies/ml 以上および未満に 2 分して比較すると、以下のごとくであった。

Genotype 1b 群では、治療前 HCV-RNA 値 500 KCopies/ml 以上の 12 例では著効例はみられず、治療前 HCV-RNA 値 500 KCopies/ml 未満の 8 例で 3 例 (37.5%) の著効例が得られたのみであった。併用療法の特徴は、治療前 HCV-RNA 値が著明に高値の症例でも著効例が認められることであった。しかし、著者らの対象では、かかる傾向を認めなかった。高 HCV-RNA 量の Genotype 1b 群では、24 週間の併用療法が著しい効果を上げているとは言い難く、IFN 単独療法と似た傾向を思わせる成績となった。

これに対し、HCV-RNA Genotype 2a・2b 群では、治療前 HCV-RNA 量 500 KCopies/ml 以上の 7 例中 6 例 (85.7%) で著効し、特に 850 KCopies/ml 以上の例では全例著効であった点は強調しても良いと思われる。IFN 単独例での治療効果の傾向に加え、本群では治療前 HCV-RNA 量に依存せずに、さらに併用の効果が著しいといえる。なお、無効の 1 例は、リバビリン減量例であった。次に、治療前 HCV-RNA 値 500 KCopies/ml 未満の 3 例では、著効は 1 例のみと意外な結果であ

った。しかし、無効の2例を詳細にみると、5~7週目でリバビリンもIFNも中止した、治療があまりにも短期間で不十分な例であった。また、無効例は再治療例において高率であるともいえる要素もあった。今回の成績でのGenotype 2a・2b群では、主にリバビリン・IFN投与の中止が治療効果を減じていたのであり、これを除くと100%の著効率となる。即ち、かかる因子のない十分な治療期間のある例での治療効果は良好であり、本群では24週間の治療期間でよいと結論される。

次に、Genotype 1b群において、治療開始早期におけるHCV-RNA量の推移を検討した。その結果、有効例3例全例が治療開始後1週目でHCV-RNA量が1 KCopies/ml未満となっていた。一方、無効17例では、6例(35.2%)で10 KCopies/ml未満へ移行した。しかし、1 KCopies/ml未満となったのは1例(5.9%)のみであった。本例が、1週目で1 KCopies/ml未満となったのにであった因子を検討すると、本例は再治療例でかつ経過中にリバビリンを減量していた。これを考慮すると、Genotype 1b群において、治療開始早期におけるHCV-RNA量の推移を検査し、治療開始後1週目でHCV-RNA量が1 KCopies/ml未満となるか否かを指標とすると、著効とよく相関するといえる。この点は、従来のIFN単独でも利用可能であったが、併用療法で有意義か、さらに症例を重ねて検討する意義がある重要な結果である。

一方、HCV-RNA Genotype 2a・2b群では、かかる相関はみられなかった。即ち、10例全例が治療開始後1週目でHCV-RNA値10 KCopies/ml未満であり、うち8例が1 KCopies/ml未満であったが、無効例3例は全例がこの8例に含まれた。この3例のうち、2例はリバビリンおよびIFNを完全に中止した例であり、残り1例はリバビリン減量例であり、治療の変更・中止が無効という結果の一因であった。本群では、治療開始後1週目でHCV-RNA値10 KCopies/ml未満で程度であれば、十分な治療効果が上がることが示唆される。

以上の結果より、治療開始早期(1週間)のHCV-RNA量の低下が1 KCopies/ml以下

とならない症例では、現在の6ヶ月間のリバビリンおよびインターフェロン $\alpha$ -2b併用療法はあまり有効ではないことが示唆された。

ところで、本邦では併用療法の限度が24週間である。この限度がある以上、対応策は以下のごとくとなる。HCV-RNA Genotype 1bで高ウイルス量の症例では、また治療開始早期(1週間)のHCV-RNA量の低下が1 KCopies/ml以下とならない症例では、6ヶ月間の併用療法の後に、1年間以上のIFN単独療法が必要である。これは、今回6ヶ月間のIFN単独追加治療で無効であった例を経験したことよりの推測である。可能であれば、1.5~2年間のIFN単独療法が追加の必要性が示唆される。

欧米では1年間の併用療法が標準であり、その成績では、治療経過中の遅い時期にHCV-RNAが陰性化した例でも著効例が認められるのが特徴である。今回の6ヶ月間併用の成績は、IFN単独での成績の特徴を十分に越えているといえるものではなく、リバビリン併用の利点が生きていない。本邦においても、1年間の併用療法は必要であるとの結論が導き出される。併用療法の期間を延長し、かつあるいは併用療法の後にIFN単独治療期間を付け加える等、総治療期間の延長が必須である。その対象はHCV-RNA Genotype 1b例であり、治療早期のHCV-RNA値の推移、および治療前HCV-RNA値より選択できると推察される。

なお、かかる継続投与をPEG-IFN<sup>®</sup>で行うのも一つの対処方法であると思われ、本研究者は一部の症例で試みている。

一方、HCV-RNA Genotype 2a・2bでは、治療前HCV-RNA量に関わらず1クール6ヶ月間の併用療法を行い、結果をみて追加投与するか考慮することで対応可能である。

なお、リバビリン投与の中止や減量は血中リバビリンの高い濃度と相関していた。血中濃度をモニターし、中止に到らないように早めの減量・調節が必要である。

## E. 結論

6ヶ月間のリバビリン・IFN $\alpha$ -2bの併用投与を施行したC型慢性肝炎30症例を解析

し、以下の結果を得た。

HCV-RNA Genotype 1b の C 型慢性肝炎に対する、現行の 6 ヶ月間という制限のあるリバビリンおよびインターフェロン  $\alpha$ -2b 併用療法は、あまり有効ではない。その効果予測は、治療開始早期 (1 週間) の HCV-RNA 量の低下が 1 KCopies/ml 以下となるか否かで推定可能である。かかる治療早期の経過をとらない症例では、1 年間以上のリバビリンおよびインターフェロン  $\alpha$ -2b 併用療法を行うか、または 6 ヶ月間の併用療法の後に 6 ヶ月間以上、できれば 1.5 年間以上の IFN 単独療法が必要である。

文献：

- 1) Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, et al. Natural history of hepatitis C. *Intervirol* 1994; 37: 101-107.
- 2) Suzuki T, Tanaka E, Matsumoto A, et al.: Usefulness of simple assays for serum Concentration of hepatitis C virus RNA and HCV genotype in predicting the response of patients with Chronic hepatitis C to interferon  $\alpha$ 2a therapy. *J Med Virol* 46:162-168, 1995
- 3) 袖山 健、清澤研道：C 型慢性肝炎—難治性例の治療戦略. 今月の治療 10: in Press, 2002
- 4) Blatt LM, Davis MJ, Klein SB, et al: The biologic activity and molecular characterization of a novel synthetic interferon-alpha species, consensus interferon. *J Interferon Cytokine Res* 16: 489-499, 1996
- 5) McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al.: Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 339: 1485-1492, 1998
- 6) Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, et al.: Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 343: 1666-1672, 2000
- 7) Mirinobu A, Kumagai S: Cytokine

measurement at a single-cell level to analyze human Th1 and Th2 cells. *Jpn J Clin Pathol* 46: 908-914, 1998

8) Robert CT, Bharati P, Josie B, et al: Ribavirin polarizes human T cell responses towards a Type 1 cytokine profile. *J of Hepatology* 30: 376-382, 1999

9) Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al: Randomised trial of interferon  $\alpha$  2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon  $\alpha$  2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 352: 1426-1432, 1998.

10) Barbaro G, Di Lorenzo G, Belloni G, et al: Interferon alpha-2b and ribavirin in combination for patients with chronic hepatitis C who failed to respond to, or relapsed after, Interferon alpha therapy; A randomized trial. *Am J Med* 107: 112-118, 1999.

11) Ning Q, Brown D, Parodo J, et al: Ribavirin inhibits viral-induced macrophage production of TNF, IL-1, the procoagulant fgl2 prothrombinase and preserves Th1 cytokine production but inhibits Th2 cytokine response. *J Immunol* 160: 3487-3493, 1998.

#### F. 健康危険情報

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
特になし

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

国立病院・療養所における肝細胞癌の予後に関する研究

分担研究者 林 茂樹 国立病院東京災害医療センター副院長

研究要旨 第一次肝疾患死亡者調査（1996-2000年）による3,277例のうち、肝細胞癌（HCC）症例を毎年一定数以上報告した9施設について、HCC予後の年次変化及び施設間較差を検討したところ、全国レベルではHCC予後は年々改善していたものの、一定の施設間較差を認めたため、第二次調査を通じてこの較差是正に向けての取り組みが必要と考えられた。

研究協力者

山田真和 国立病院東京災害医療センター  
原田裕治 国立病院東京災害医療センター

A. 研究目的

平成16年度発足予定の独立行政法人国立病院機構においては、臨床評価指標により各施設の臨床活動機能の評価雅行われることとなるが、肝疾患も対象疾患の一つに挙げられている。本研究は、肝疾患死亡者全員を死亡年に登録することを通じて、肝疾患予後の改善に寄与する因子を見出そうとするものである。

B. 研究方法

2001年1月1日以後死亡した肝疾患患者全員を、肝疾患死亡者調査登録票（別紙参照：患者属性、診断、診断日、成因、治療、病理解剖、死因、特記事項）により、on-line（サーバーは国立生育医療センター内）または文書にて（文書報告先：国立病院東京災害医療センター）報告する。また、施設全死亡者数を同様に報告する。

上記報告に基づいて得られたデータを用いて、肝疾患死亡者数が全死亡者数に占める

割合（全国、各施設）及び肝疾患特に肝細胞癌（HCC）患者の予後に影響する因子を検討する。

（倫理面への配慮）

国立病院東京災害医療センター倫理審査委員会に本研究内容を付託したところ、承認との結果を得ている。

C. 研究結果

第一次調査の研究結果（1996-2000年）

登録された肝疾患死亡者3,277例のうち、HCC症例を毎年一定数以上報告した9施設（東北A、関東B・C、中部D、近畿E、中国F、九州G・H・I）の症例の中からHCC診断後死亡までに30日以上生存した911症例を対象として解析したところ、

1) 全患者のHCC診断後生存日数：1996-2000年の全期間では $871 \pm 840$ （平均±標準偏差）であった。これを1996年から年度別にみると、 $728 \pm 758$ 、 $696 \pm 722$ 、 $808 \pm 754$ 、 $990 \pm 883$ 、 $1016 \pm 936$ と有意に延長していた（ $P < 0.001$ ）。

2) 施設別のHCC診断後生存日数：A  $614 \pm 619$ ；B  $928 \pm 1005$ ；C  $776 \pm 744$ ；D  $805 \pm 771$ ；E  $809 \pm 770$ ；F  $807 \pm 865$ ；G  $950 \pm$

802 ; H 982±833 ; I 974±899 で、A 対 G、H、I ; C 対 H ; F 対 H、I 間に有意差を認めた。

3) 前期・後期における平均生存日数の変化 : B 735 対 1096 (P=0.069) ; E 572 対 992 (P=0.0065) ; F 592 対 1022 (P=0.0035) に改善あるいは改善傾向を認めた。

4) HCC 診断後生存日数の寄与因子 (オッズ比 [95%信頼区間] を表示) : a) HCC 成因 (対 HBV) : HCV 0.652 [0.526-0.810] ; アルコール 0.579 [0.362-0.924] b) HCC 診断時年齢 (1 歳上昇毎) : 1.019 [1.009-1.030] c) HCC 治療法 (対肝動脈塞栓療法) : 手術 0.448 [0.299-0.672] ; 治療 2 種類 0.551 [0.459-0.661] ; 治療 3 種類以上 0.312 [0.229-0.419] d) 死亡年度 (対 前期) : 後期 0.721 [0.615-0.844] e) 施設 (対 東北 A) : 関東 B 0.579 [0.403-0.831] ; 関東 C 0.590 [0.403-0.864] ; 中部 D 0.593 [0.379-0.928] ; 九州 G 0.670 [0.463-0.970] ; 九州 H 0.546 [0.384-0.776] の 5 因子が検出された。

#### 第二次調査参加施設

札幌、西札幌、道北 (以上北海道)、岩手、仙台、西多賀 (以上東北)、霞ヶ浦、栃木、沼田、西群馬、西埼玉中央、習志野、国際医療、東京医療、東京災害医療、東京、相模原、横浜医療、松本、長野、中信松本 (以上関東信越)、天竜、豊橋、名古屋、金沢 (以上東海北陸)、紫香楽、福井、京都、南京都、舞鶴、大阪医療、大阪南、神戸 (以上近畿)、岡山医療、福山、呉医療、大竹、下関、岩国 (以上中国)、善通寺、高知 (以上四国)、小倉、九州医療、長崎医療、川棚、熊本、大分 (以上九州) の 48 施設から本研究参加の回答を得た。また、既に 6 施設から 87 例の報告を文書にて得ている。

#### D. 考察

第一次肝疾患死亡者調査 (1996-2000 年) の結果から、HCC 診断後の予後は全国レベルで改善されていることが確認された。各施設

は地域の基幹病院として肝臓病専門医が診療を担当しているものの、施設間で HCC の予後に差が生じている要因として、HCC 成因の地域差ならびに HCC 治療法の選択規準のばらつきに起因する可能性が示唆された。そこで、第二次肝疾患死亡者調査においては、調査票項目に HCC 初発時の臨床病期、肉眼的進行程度を加えることにより、より詳細な検討が必要と考えられた。

#### E. 結論

国立病院・療養所における肝細胞癌患者の予後は年々改善されているものの、一定の施設間較差があることが明らかとなった。第二次調査においては、この施設間較差を縮めるために必要な提言が得られることが必要である。

#### F. 健康危険情報

特記事項はない。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

1) 黒坂一秀、正木尚彦、林 茂樹、矢野右人. 肝疾患死亡者調査 (96~99) - HOSPnet を利用する症例登録 - 第 55 回国立病院・療養所総合医学会、東京、11 月、2000.

2) 黒坂一秀、正木尚彦、林 茂樹、矢野右人. HOSPnet による肝疾患死亡者調査 (1996~2000) - 国立病院・療養所症例研究. 第 56 回総合医学会、仙台、11 月、2001.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

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

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

C型慢性肝炎に対するIFN+リバビリン併用療法の早期治療効果予測に関する因子の検討

分担研究者 酒井 浩徳 国立病院九州医療センター消化器科医長

**研究要旨** IFN+リバビリン併用療法を用いても1b高ウイルス群に対する治療成績は著効率20%程度と低い。そこでさらに治療効果を上げる目的で、6ヶ月間のIFN+リバビリン投与終了後、さらに6ヶ月間のIFN単独追加投与が試みられている。追加投与の必要性の有無を判断するためには、6ヶ月間の併用治療が終了した時点で、治療効果の予測が不可欠である。今回、治療早期に効果予測を可能とする因子の検討を行った。IFN+リバビリン併用療法開始早期（3日目、1週、2週目）のHCV抗原量の測定が治療効果予測に有用である可能性が示唆された。

研究協力者：国立病院九州医療センター  
藤野 達也、釈迦堂 敏、福泉 公仁隆、  
宮原 稔彦、武元 良祐、西 秀博、  
杉山 元、土器 裕輔

#### A. 研究目的

C型慢性肝疾患はC型肝炎ウイルスを完全に排除する事により根治が期待される疾患である。ウイルス排除の結果、炎症が鎮静化するだけでなく肝線維化の改善、肝細胞癌の発生率の低下、生命予後の改善などが示されている。

1992年にC型慢性肝炎に対するインターフェロン（IFN）治療が開始され、この10年間の臨床経験により主要な効果予測因子も明らかとなりインターフェロン治療の標準的治療法は確立した観がある。しかし、IFN治療を行ってもウイルス排除が期待できるのは30~40%の症例に過ぎず、治療効果は決して満足できるものではない。C型慢性肝炎患者の約70%を占めるgenotype 1b、

特にその中でも高ウイルス群の著効率は10%に満たず、これら過半数を占める無効症例に対する治療法の確立が急がれるところである。平成13年12月から、IFNとリバビリンとの併用療法、コンセンサスIFNによる治療が開始され2年が経過した。さらに平成15年12月からは持続型IFN（Peg-IFN）による治療が開始され、極く近い将来にはPeg-IFNとリバビリンによる併用治療が開始されようとしている。このようにC型慢性肝炎に対するIFN治療は、これまで行ってきたIFN単独療法だけでなく、これら新しい治療法を含めた多くの治療法の中から患者に応じた最適な治療法の選択が必要な時代となった。

そのためにはそれぞれの治療法の正しい評価が不可欠である。開始して2年が経過したIFN+リバビリン併用療法はその評価を行う時期となっている。IFN+リバビリン併用療法の基本的投与法はIFNおよびリバビリン両者の6ヶ月間投与である。しかし、1b高ウイルス群に対しては治療効果の向上を

期待して、6ヶ月間投与終了後にさらにIFN単独投与を6ヶ月あるいはそれ以上続けている施設も多い。現在、当院において約100症例に対してIFN+リバビリン併用療法を行っているが、その評価は全症例の効果判定終了後に行うこととする。今回、IFN+リバビリン併用療法において6ヶ月間の併用投与終了後、さらなるIFN長期投与の必要な症例の選択を可能とするために、早期治療効果予測に関する因子の検討を行った。

### B. 研究対象および方法

当院において2002年1月1日から2003年12月31日までの2年間にIFN+リバビリン併用療法を導入したC型慢性肝炎患者97名のうち、併用療法終了6ヶ月後の効果判定が可能であった58症例を対象とし、治療前、治療開始3日目および1、2、4、8、24週後の血清が入手できた29症例を解析に用いた。IFN $\alpha$ 2b 6~10M単位を2週間連日投与後22週間週3回投与とし、リバビリンは体重60kg未満を1日600mg、60kg以上を800mg投与とした。投与終了6ヶ月後のウイルス消失例を著効群(SVR)、それ以外を非著効群(NSVR)とした。治療開始4、8、24週後の血清を用いリバビリン血中濃度をHPLC法により測定し、治療前、治療開始3日目、1、2週目の血清を用いHCVコア抗原量をCLEIA法により測定した。

### C. 研究結果

29症例中SVRは16症例、NSVRは13症例であった。SVR群の平均年齢は47.3 $\pm$ 14.3歳、男女比は11:5、ウイルス量は496.9 $\pm$ 244.8KIU/mlであった。一方、NSVR群の平均年齢は52.8 $\pm$ 9.2、男女比は6:7、ウイルス量は478.5 $\pm$ 282.8であり、両者間に有意差は認めなかった。これら29症例のHCV-RNA量およびgenotype別著効率を表1に示す。

表1. HCV-RNA量、  
HCVgenotype別著効率

ウイルス量	>700 KIU/ml	100% (4/4)	0% (0/4)
	100~700 KIU/ml	100% (9/9)	25% (3/12)
		Non 1b	1b
		genotype	

2aおよび2b群はウイルス量に関わらず全症例が著効であり、ウイルス排除が可能であった。一方1b群においては、100~700KIU/mlの高ウイルス群の著効率は25%とまだまだ満足できるものではなく、さらに700KIU/ml以上の超高ウイルス群では全例無効であった。

治療4週目、8週目、24週目のリバビリン血中濃度と治療効果との関係を検討した。治療4週目におけるSVR群とNSVR群リバビリン血中濃度はそれぞれ、2789 $\pm$ 1018、2631 $\pm$ 837ng/mlであり、8週目では、3116 $\pm$ 1061、2798 $\pm$ 531、24週目では1592 $\pm$ 1112、1864 $\pm$ 913と両群間に有意差は認めず、リバビリン血中濃度と治療効果の間には明かな相関を認めることが出来ず、リバビリン血中濃度からは治療効果の早期予測は困難であった。

治療によるウイルス量の変動を見る方法としてRNA量を定量する以外にHCV抗原量の測定がある。治療効果別にHCV抗原量の推移を検討した(図1)。治療直前の抗原量はSVR群の比べNSVR群が多い傾向にあったが統計学的には有意差は認められなかった。IFN+リバビリン併用療法開始直後より抗原量は急激に減少し、3日目には1/10以下になった。その後SVR群において抗原量はさらに急速に減少し、治療開始1週目、

2 週目において NSVR 群に比べ有意に抗原量低値を示した。各症例における治療早期（治療開始 3 日目から 2 週目）の HCV 抗原量の推移を図 2 に示す。SVR 群全症例において 3 日目から 1 週、2 週目にかけて速やかな抗原量の減少を認めた。一方、NSVR 群においては同時期の抗原量の減少は緩やかで、1 週、2 週目には再上昇する症例も認められた。IFN+リバビリン併用療法開始早期の HCV 抗原陰性化率を治療効果別に検討した（図 3）。HCV 抗原量が 50 fmol/L 未満まで減少した場合を HCV 抗原陰性とした。SVR 群での治療開始 3 日目、1 週、2 週目における HCV 抗原陰性化率は、それぞれ 50%、56%、81%であった。一方、NSVR 群においてはそれぞれ 8%、15%、38%であり、SVR 群に比べ早期の HCV 陰性化症例は明らかに少なかった。治療開始 3 日目、1 週、2 週目での HCV 抗原陰性化症例における治療著効率はそれぞれ 89%、82%、72%であり、治療開始早期の HCV 抗原定量は治療効果予測に有用であると考えられる。

#### D. 考察

C 型慢性肝炎に対する治療の最終目標は肝炎ウイルスの完全排除である。その結果、肝炎の終焉と線維化の抑制による肝硬変への進展阻止、さらには肝発癌の阻止が期待できる。肝炎ウイルスの排除が期待できる唯一の治療として 1992 年に始まった IFN 療法は、ウイルス排除率 30~40%と決して満足できるものではなかった。第二世代の IFN 治療として 2001 年 12 月に始まった IFN +リバビリン併用療法に期待するところは大きい。治療が開始されて 2 年が経過、多くの施設で治療成績がまとめられつつある。各施設の治療成績を検討すると、非 1b 群では極めて満足な成績が示されている。当科においても例の 2a・2b 症例に対し IFN+リバビリン併用療法が導入され、ウイルス量に関わらず

100%の著効が得られている。しかし、1b 高ウイルス群に対する治療成績は IFN 単独治療に比べ改善したとはいえ 20%程度の著効率と目標にはほど遠いものである。1b 高ウイルス群に対する治療成績向上の試みは多くの施設においておこなわれている。現在最も試みられているのが 6 ヶ月間の IFN+リバビリン投与終了後、さらに 6 ヶ月、あるいはそれ以上の IFN 単独投与の追加である。併用療法後の IFN 長期投与の追加により、さらに 10%程度の著効率の向上が期待されている。しかし、6 ヶ月間の IFN+リバビリン併用療法のみで有効な症例も多いため、さらに長期の IFN 投与を追加する必要がある症例の選択が必要となる。そのためには 6 ヶ月間の併用治療が終了した時点で著効症例か否かの予想できなければならず、IFN+リバビリン併用療法の早期に治療効果予測を行うことが重要となる。今回、治療早期に効果予測を可能とする因子の検討を行った。今回検討した中では、IFN+リバビリン併用療法開始早期（3 日目、1 週、2 週目）の HCV 抗原量の測定が治療効果予測に有用である可能性が示唆された。今後さらに症例の集積による検討が必要である。

#### E. 健康危険情報 特になし

#### F. 研究発表 1. 論文発表 なし 2. 学会発表 なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況 1. 特許取得 なし 2. 実用新案登録 なし 3. その他 なし



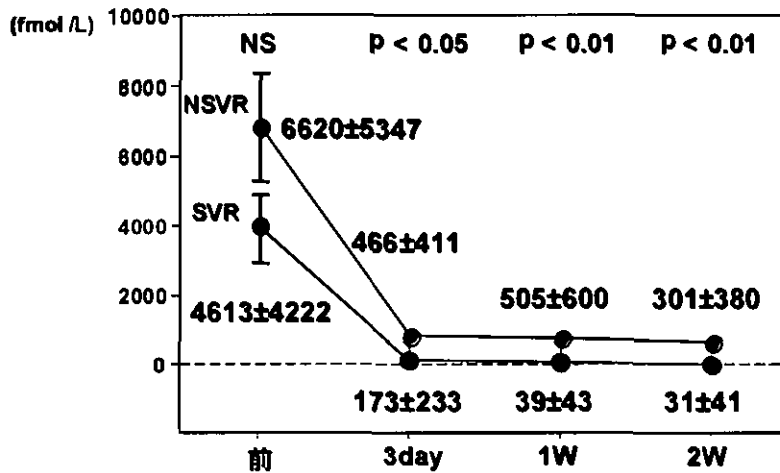


図 1. C型慢性肝炎に対する IFN+リバビリン併用療法における治療効果別 HCV 抗原量の推移 (n=29)

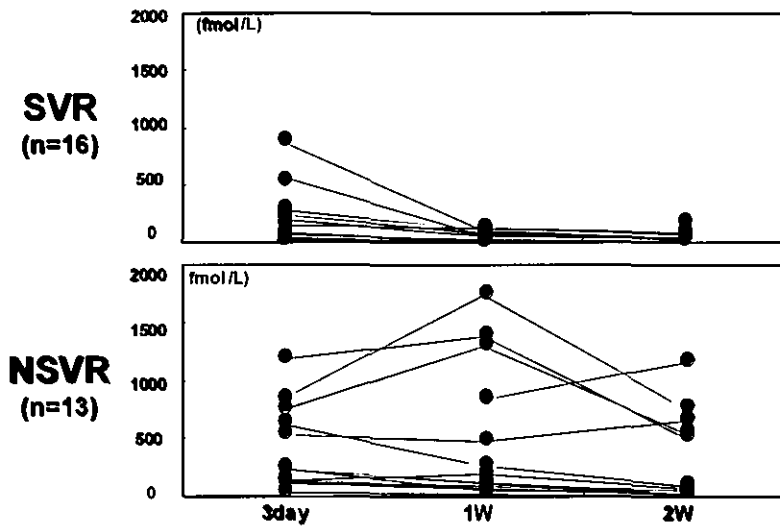


図 2. C型慢性肝炎に対する IFN+リバビリン併用療法における治療効果別 HCV 抗原量の推移 (n=29)

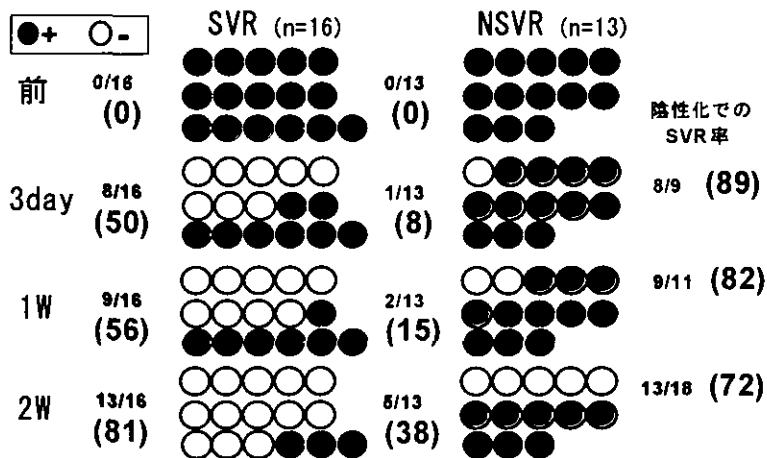


図 3. C型慢性肝炎に対する IFN+リバビリン併用療法における治療効果別 HCV 抗原の陰性化率 (<50 fmol / L)

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

C型慢性肝炎に対するIFN/リバビリン併用療法治療成績の検討

分担研究者 加藤 道夫 国立病院大阪医療センター消化器科医長

**研究要旨** IFN/リバビリン併用療法を行ったC型慢性肝炎84例（難治群58例、非難治群26例）の治療効果について検討した。対象84例のうち、脱落例は13例（15%）で、治療開始後6ヶ月以上経過した症例は59例であった。難治群のSVR率は19%（ITT解析14%）とやや低率であった。脱落例の多くが貧血とそれに伴う倦怠感によるものであり、リバビリンの投与法が脱落例の多寡に最も関与していると考えられた。一方、非難治群は21例で、長期投与も含めてSVRはセロタイプ2型の15例中15例（100%）、セロタイプ1型低ウイルス量の6例中4例（67%）であり、セログループ2に対しては高ウイルス例も含め極めて有効性の高い治療法であることが確認された。

**研究協力者**

結城 暢一 国立病院大阪医療センター  
消化器科

伊与田賢也 国立病院大阪医療センター  
中川瑠美子 国立病院大阪医療センター

難治群（セロタイプ1型、HCV-RNA量100 KIU/ml以上）58例、非難治群26例である。さらにそのうち、IFN/リバビリン併用療法後、引き続き、IFN単独24週投与を追加した症例についても治療効果を検討した。

**A. 研究目的**

C型慢性肝炎に対する治療として、2001年よりIFN/リバビリン併用治療が保険適応となり、セロタイプ1型の高ウイルス症例や初回IFN無効、再燃例に対して使用されている。しかし、その効果は一部の症例に限られる。そこで、今まで当院で行ったIFN/リバビリン併用療法の治療成績および治療成績に関する諸因子を解析し、当療法の適応について検討した。

**B. 研究方法**

2001年より、当院で24週のIFN/リバビリン併用療法を行ったC型慢性肝炎84例、

**C. 研究結果**

IFN/リバビリン併用療法を行った全84例のうち、脱落例は13例（15%）で、治療開始後6ヶ月以上経過した症例は59例であった。そのうち非難治群は21例で、長期投与も含めてSVR（治療終了6ヶ月後のHCV-RNAが陰性）はセロタイプ2型の15例中15例（100%）、セロタイプ1型低ウイルス量の6例中4例（67%）であった。一方、難治群は38例で、治療開始後6ヶ月でのHCV-RNAは24例で陰性化していた。この中で治療効果判定に至った20例のうち、SVRが3例、TRが5例、残る12例はIFN長期投与へ継続治療となった。SVR3例の血

中 HCV-RNA 消失時期は投与開始後、それぞれ 4 週目、12 週目、16 週目であった。HCV-RNA が陽性のままの 14 例のうち 2 例は長期投与へ、残る 12 例は無効群であった。IFN/リバビリン併用療法後、IFN 単独 24 週投与を追加した 14 例中、治療を終了した 11 例では SVR が 3 例 (SVR 率 27%)、TR が 5 例、残る 3 例で投与中に HCV-RNA が再出現した。これら 11 例を検討したところ、HCV-RNA の消失時期や NS5A の変異及びリバビリン血中濃度は治療効果と無関係であった。難治群全体の SVR は 31 例中 6 例 (19%)、ITT 解析では 14% であった。

#### D. 考察

IFN/リバビリン併用療法は Peg-IFN/リバビリン併用療法が使用できるまでの過渡期の治療法であり、全国治験での難治群の SVR 率は 20%、当院の成績も 19% とほぼ同等であったが脱落例を含めた ITT 解析では 14% と低率であった。脱落例の多くが貧血とそれに伴う倦怠感によるものであり、リバビリンの投与方法が脱落例の多寡に最も関与していると考えられる。今回の検討で血中リバビリン濃度と治療効果に明らかな関係は認められず、リバビリンの早期の減量により脱落例をできるだけ少なくすることが治療効果向上のポイントになると考えている。IFN のみを 6 ヶ月間延長投与することによる治療効果の向上は当院の成績からは明らかではなかった。その一つの要因は 6 ヶ月から 1 年投与の間に IFN 投与中でありながら HCV-RNA が再出現する break through が存在することであり、リバビリンの投与期間も 1 年間が必要と考えられる。一方、セログループ 2 症例では 1 例の脱落例を除き全例に SVR が得られ、セログループ 2 に対しては高ウイルス例も含め極めて有効性の高い治療法であることが確認された。

#### E. 健康危険情報

特になし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Sugiyasu Y, Yuki N, Nagaoka T, Yamashiro M, Kawahara K, Iyoda K, Kakiuchi Y, Kaneko A, Yamamoto K, Hikiji K, and Kato M : Histological improvement of chronic liver disease after spontaneous serum hepatitis C virus clearance. *Journal of Medical Virology* 69 : 41-49, 2003
- 2) 加藤道夫, 結城暢一, 山本佳司, 金子 晃, 笠原彰紀, 益澤 学, 林 紀夫: Two-step IFN rebound 療法の有効性. *Progress in Medicine* 23 : 1095-1101 , 2003
- 3) 高松正剛, 宮崎浩彰, 片山和宏, 山東剛裕, 高橋洋二, 土細工利夫, 水野雅之, 加藤道夫: 難治性腹水症に対する腹水濾過濃縮再静注法 (CART) の現況 -特に副作用としての発熱に影響する臨床的因子の解析. *肝胆膵* 46 : 663-669, 2003
- 4) 加藤道夫, 結城暢一, 山本佳司, 金子 晃, 笠原彰紀, 益澤 学, 林 紀夫: 難治性 C 型慢性肝炎に対する Two-step Interferon Rebound Therapy. *消化器科* 36 : 303-307, 2003
- 5) 加藤道夫, 笠原彰紀, 吉原治正, 片山和宏, 脇岡泰三, 久保田真司, 神田 勤, 益澤 学, 林 紀夫: 難治性 C 型慢性肝炎に対する IFN- $\beta$  (1 日 2 回投与) +  $\alpha 2b$  20 週間投与の有効性について. *肝臓* 44 : 222-229, 2003
- 6) Yuki N, Nagaoka T, Yamashiro M, Mochizuki K, Kaneko A, Yamamoto K, Omura M, Hikiji K, and Kato M : Long-term histologic and virologic outcomes of acute self-limited hepatitis B. *Hepatology* 37 : 1172-1179, 2003
- 7) 加藤道夫: 慢性肝炎の治療 ; コンセンサス IFN 療法. *消化器病セミナー* 91. ウィルス

肝炎の治療はどのように変わったか, 熊田博光, へるす出版, 東京: 2003, 125-136

8) 結城暢一, 長岡貴幸, 加藤道夫: B 型急性肝炎の長期予後 - 肝組織像と HBV DNA - . 肝胆膵 47: 691-695, 2003

9) 加藤道夫, 平松直樹, 林 紀夫: インターフェロン/リバビリン併用治療の有用性. C 型慢性肝炎治療の新たなストラテジー - インターフェロン治療の今後 -, 林紀夫, 岡上武, 熊田博光, 先端医学社, 東京: 2003, 184-191

10) 谷尻知栄子, 西山彩子, 阪森亮太郎, 分島 一, 里見絵理子, 道田知樹, 山本佳司, 加藤道夫, 池田昌弘, 柏崎正樹, 武田 裕, 河原邦光: 膵に浸潤し、閉塞性黄疸で発症した十二指腸癌の 1 例. ENDOSCOPIC FORUM 19: 209-213, 2003

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし