

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

臨床調査研究とC型肝炎治療法の開発研究

C型肝炎に対するIFNとリバビリン併用療法の治療効果について

分担研究者 原田 英治 国立療養所東京病院診療部長

研究要旨 C型肝炎に対してIFN+リバビリンの併用療を行った。難治例を含むIFN+リバビリン併用療法では著効が30%に得られた。Genotype Ib-high titerの難治例に対しては規定の投与を完結することで22%に著効が得られた。

IFN+リバビリンの併用療はこれら難治例に対して有用な治療法と考えられた。

A. 研究目的

C型肝炎に対する根治的治療法としてIFN単独治療がおこなわれ、30～40%の患者にHCV-RNAの駆除と肝機能の正常化がみられている。しかし、我が国に最も多いC型肝炎ウイルスのGenotype Ibでウイルス量が100KIU/ml（アンプリコア）以上の例ではその著効率は極めて低い。2001年11月よりIFN+リバビリンの併用療法が導入され、Genotype Ib、100KIU/ml以上の例にも著効が期待される様になった。今回IFN+リバビリンの併用療法の治療効果とそれに影響する因子について検討した。

表1に示すように著効CR（A）は全体で17/57（30%）、不完全著効ICR（B）は7/57（12%）、NR（C）は33/57（58%）であった。

表1. 治療効果

効果	例数	%
CR(A)	17/57	(30%)
ICR(B)	7/57	(12%)
NR(C)	33/57	(58%)
計	57	

B. 対象と方法

2001年1月から2003年6月までに治療が完結し、終了後6ヶ月目にHCV-RNAの有無とALTの測定が行われ治療効果判定が可能な57症例について検討した。ウイルス量はCobas amplicor Ver.2により測定した。

2. ウイルス量、Genotype別にみた治療効果

表2に示すようにGenotype Ib全体では著効が8/46（17%）であったのに対してGenotype Ib以外では9/11（82%）と著明な差を認めた。

C. 研究結果

1. 治療効果

この中でGenotype Ib-high titer群45例では8例（18%）に著効を認めた。

同じ Genotype 1b の中でも開始時の HCV-RNA の量により著効率に差がみられた。すなわち >100-300KIU/ml で 4/8 (50%)、300-800KIU/ml で 2/16 (13%)、>800KIU/ml で 2/21 (10%) とウイルス量の増加とともに著効率が低下した。これに対して Genotype 1b 以外では -100KIU/ml で 2/2 (100%)、>100-300KIU/ml で 2/3 (67%)、300-800KIU/ml で 2/3 (67%)、>800KIU/ml で 3/3 (100%) とウイルス量と関係なく高い著効率がみられた。

表2. ウイルス量・グループ別にみた治療効果

HCV-RNA/Kcopy/ml	1b	1b以外	計
>800	2/21 (10%)	3/3 (100%)	5/24 (21%)
>300-800	2/16 (13%)	2/3 (67%)	4/19 (21%)
>100-300	4/8 (50%)	2/3 (67%)	6/11 (55%)
-100	0/1 (0%)	2/2 (100%)	2/3 (67%)
	8/46 (17%)	9/11 (82%)	17/57 (30%)

3. IFN+リバビリンの減量の有無・中止別の著効率

表3に示すように減量無く治療を完結したものは 32/57 (56%)、減量したものが 18/57 (32%)、中止したものが 7/57 (12%) であった。減量なしでは著効率 41% であったが、減量あり、中止は著効率が、それぞれ 17%、14% と著効率が低かった。

表3. Ribavirin, IFN 投与の減量の有無・中止例での治療効果

Ribavirin, IFN	例数(比率)	著効例	著効率
減量なし	32(56%)	13	(41%)
減量あり	18(32%)	3	(17%)
中止	7(12%)	1	(14%)
計	57(100%)	17	(30%)

4. IFN+リバビリンの減量の有無・中止例別のウイルス量別にみた著効率

表4に示すように減量なしの例での著効率は -100 が 2/2 (100%)、>100-300KIU/ml で 4/7 (57%)、>300-800KIU/ml で 4/13 (31%)、>800KIU/ml で 3/10 (30%) と減量あり、中止例のそれぞれと比較して高い著効率がみられた。

Genotype 1b のみについても著効率が >100-300KIU/ml で 2/5 (40%)、300-800KIU/ml で 2/10 (20%)、>800KIU/ml で 1/8 (13%) と減量・中止例より著効率が高かった。

表4. Ribavirin, IFN の減量の有無・中止とウイルス量・グループ別にみた治療効果

HCV-RNA/Kcopy/ml	減量なし		減量あり		中止	
	1b (CR率)	Non-1b (CR率)	1b (CR率)	Non-1b (CR率)	1b (CR率)	Non-1b (CR率)
>800	1/8 (13%)	2/2 (100%)	1/11 (9%)	1/1 (100%)	0/2 (0%)	-
>300-800	2/10 (20%)	2/3 (67%)	0/4 (0%)	-	0/2 (0%)	-
>100-300	2/5 (40%)	2/2 (100%)	1/1 (100%)	-	1/2 (50%)	-
-100	-	2/2 (100%)	0/1 (0%)	-	0 (0%)	-
	5/23 (22%)	8/9 (89%)	2/17 (12%)	1/1 (100%)	1/6 (17%)	-

5. HCV-RNA 消失時期と治療効果

表5に示すように著効例の 17 例が全例 3ヶ月以内に血中からのウイルスの感度以下への低下を認めている。4ヶ月目で消失した 5 例では中止後ウイルスの再出現を認めている。

表5. HCV-RNA 消失時期と治療効果

消失時期	1月	2	3	4	5	6
効果						終了
CR(A) (17)	15	1	1			
ICR(B) (8-1=7)	1	2	0	3		
消失なし(1)						
NR(C) (33-13=20)	11	4	2	2		
内消失なし(13)						
CRでRNA消失例/ 各時期のRNA消失全 例(%)	15/27 56%	1/7 14%	1/3 33%	0/5 0%	-	-

6. 治療終了後のHCV-RNAの出現時期

ICR、NRともに6ヶ月の治療終了後最長5ヶ月目にHCV-RNAの再出現を認めたものがみられたが6ヶ月目以降に再出現したものは無かった（表6）。

表6. 治療終了後のHCV-RNA出現時期

出現時期 効果	+1 (満了1ヶ月後)	+2	+3	+4	+5	+6
ICR(B) (7-1=6)	3	1	0	1	1	0
消失なし(1)						
NR(C) (33-13=20)	13	3	0	3	1	0
消失なし(13)						
HCV-RNA出現例 /投与中消失例	16/26 (62%)	4/26 (15%)	0/26 (0%)	4/26 (15%)	2/26 (8%)	0/26 (0%)

7. 組織別にみた著効率

表7に示すように著効率はstageにより異なり、F1: 44%、F2: 32%であり、F3: 19%、F4: 0%と組織が進行するほど著効率が低かった。

表7. 組織別にみた治療効果

Stage	著効率	1b	Non-1b
F1	7/16 (44%)	5/14(36%)	2/2(100%)
F2	7/22 (32%)	1/15(7%)	6/7(86%)
F3	3/16 (19%)	2/14(14%)	1/2(50%)
F4	0/2 (0%)	0/2(0%)	-
ND	0/1 (0%)	0/1(0%)	-
計	17/57 (30%)	8/46(17%)	9/11(82%)

D. 考案

IFN+リバビリン併用はIFN治療抵抗性のGenotype 1bでHCV-RNAが100KIU/ml以上の例でもが従来のIFN単独療法より高い著効率が得られることが指摘されている。今回の検討でもGenotype 1b-high-titer群に17%著効率が得られた。またその治療効果は

ウイルス量によっても規定されていることが明らかとなった。

一方Genotype 1b以外の症例では80%以上の症例で著効が得られ、ウイルス量と関連しなかった。

リバビリンは溶血性貧血を起こすため、安全性の確保のためヘモグロビン値低下の程度によって減量、中止をせざるを得ない症例ある。減量・中止例はウイルス量で層別化してみても6ヶ月間のIFN+リバビリン併用が完結した例と較べて著効率が低かった。

また、IFN+リバビリン併用が完結した例のみで検討すると、1b-high-titer群の22%に著効が得られた。減量・中止群ではそれぞれ12%、17%と著効率が低かった。またウイルスが感度以下まで低下する期間と著効率の関係をみると著効例全例が治療開始3ヶ月以内に感度以下まで低下している。これは治療開始3ヶ月でウイルスの感度以下への消失がみられないと、たとえその後感度以下になっても再燃が起これば著効が得られないことを示している。またいったんウイルス量が感度以下となっても、再燃する例は5ヶ月以内にウイルスが再出現することから治療終了6ヶ月の時点で効果判定をする必要があることが示唆された。

上記の様にGenotype、ウイルス量、ウイルス消失時期が著効と関連していたが、肝組織像の進展も関連していた。F1、F2、F3、F4と組織の線維化の進行に伴い著効率の低下がみられた。

E. 結論

1. IFN+Ribavirin併用により1b-high-titer例に18%の著効が得られた。
2. 1b-high-titer以外ではウイルス量と関係なく82%の著効率を得た。
3. IFN+Ribavirinの減量・中止は著効率の低下を認めた。

文献：

- 1) Molecular and serological characterization of sporadic acute hepatitis E in a Japanese patient infected with a genotype III hepatitis E virus in 1993. H. Tokita, H. Harada, M. Takahashi, T. Nishizawa, H. Okamoto. J of General Virology ; 84. 421-427. 2003
- 2) Circulating KL-6 level at baseline is a predictive indicator for the occurrence of interstitial pneumonia during interferon treatment for chronic hepatitis C. H. Tokita, H. Fukui, H. Kamitsukasa, M. Yagura, H. Harada, A. Hebisawa, A. Kurashima, H. Okamoto. Hepatology Research ; 26. 91-97. 2003
- 3) 結婚後42年後に初めてC型肝炎ウイルスの夫婦間感染が成立したと考えられた1例
矢倉道泰、福井秀雄、田中晃久、時田 元、
上司裕史、原田英治、東京都医師会雑誌;56.
103-106. 2003

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

肝炎ウイルス等の標準的治療困難例に対する治療法の確立に関する研究

慢性C型肝炎のインターフェロンとリバビリン併用療法成績

分担研究者 竹崎 英一 国立病院呉医療センター消化器科医長

A. 研究目的

慢性C型肝炎のインターフェロン（IFN）とリバビリン（RBV）併用療法の初回治療患者とIFN単独治療で反応が得られなかった再治療患者での成績を比較した。また、6ヶ月間のIFNとRBV併用療法患者とその後、さらにIFN単独治療を続けた患者の治療成績を検討し、6ヶ月間のIFN+RBV併用療法の限界と併用療法後のIFN単独治療継続の有効性と問題点を検討した。

B. 対象

対象患者はIFN+RBV併用療法終了後、6ヶ月目の効果判定が可能であった65例（男性37例、女性18例）であり、平均年齢は 56.1 ± 8.7 歳であった。全例治療開始前に肝生検が行われ、F3未満が32例（58.2%）、F3以上が23例（41.8%）であった。IFNはIFN α -2b 600万単位を2週連日後、週3回22週間投与した。RBVは体重60kg未満の患者では600mg、60kg以上の患者では800mgを1日2回経口投与した。効果判定は治療終了後6ヶ月目に血清HCV RNAが陰性の場合、持続ウイルス学的反応（SVR）、治療中に血清HCV RNAが一過性に陰性化した場合を部分的反応（PR）、血清HCV RNAの陰性化が見られなかった場合を非反応（NR）としたが、効果判定はSVR vs. PR+NRで比較した。対象となった患者の中の32例でIFNとRBVが6ヶ月間併用投与された。この中の10例で貧血が出現し、治療中に

RBVが減量され、2例で好中球減少が出現し、IFNを減量された。23例で6ヶ月間の併用療法後、IFN単独治療が継続され、この中の7例で併用療法中に貧血が出現し、RBVが減量された。IFN+RBV併用療法期間とIFN単独継続期間を併せたIFNの治療期間は平均 11.1 ± 1.7 ヶ月間であった（SVRを示した患者と示さなかった患者のIFNの治療期間はそれぞれ、 10.9 ± 1.6 ヶ月間と 11.2 ± 1.7 ヶ月間で、両者間に有意差は認められなかった）。IFN+RBV併用療法が治療途中で中止された患者は10例であった。中止となった原因は、それぞれ異なり、倦怠感、食欲不振（治療開始後9日目）、呼吸困難、胸内苦悶（12日目）、眩暈（13日目）、貧血、眩暈（19日目）、糖尿病性網膜症増悪（28日目）、感情失禁（29日目）、貧血、好中球減少（29日目）、全身のしびれ感（75日目）、抑鬱状態（80日目）、湿疹（91日目）であった。したがって、これら10例を除いた合計55例で治療効果の判定が可能であり、その中の21例は抗ウイルス剤治療歴がない初回治療症例であり、34例は1回以上の抗ウイルス剤治療歴がある再治療症例であった。

C. 研究結果

全体の効果はSVRが24例（43.6%）、PRが27例（49.1%）、NRが4例（7.3%）であった。肝線維化で見たSVR率は<F3で56.3%（18/32）、 \geq F4で26.1%（6/23）であった。IFN+RBV併用療法全体のSVR率は

HCV genotype 1b で 7/36 (19.4%) [HCV RNA < 100KIU/mL で 1/3 (33.3%)、500KIU/mL >、 \geq 100KIU/mL で 2/15 (13.3%)、 \geq 500KIU/mL で 4/18 (22.2%)] であり、HCV genotype non-1b で 17/19 (89.5%) [HCV RNA 500KIU/mL >、 \geq 100KIU/mL で 6/7 (85.7%)、 \geq 500KIU/mL で 11/12 (91.7%)] であった。IFN+RBV 併用療法後 IFN 単独治療が継続された全体の SVR 率は HCV genotype 1b で 5/15 (33.3%) [HCV RNA < 100KIU/mL で 1/1 (100%)、500KIU/mL >、 \geq 100KIU/mL で 2/5 (40.0%)、 \geq 500KIU/mL で 2/9 (22.2%)] であり、HCV genotype non-1b で 6/8 (75.0%) [HCV RNA 500KIU/mL >、 \geq 100KIU/mL で 1/2 (50.0%)、 \geq 500KIU/mL で 5/6 (83.3%)] であった。抗ウイルス剤治療の既往のある再治療患者に対する IFN+RBV 併用療法の結果は、全体の SVR 率が HCV genotype 1b で 3/25 (12.0%) [HCV RNA < 100KIU/mL で 1/3 (33.3%)、500KIU/mL >、 \geq 100KIU/mL で 1/11 (9.1%)、 \geq 500KIU/mL で 1/11 (9.1%)] であり、HCV genotype non-1b で 9/9 (100%) [HCV RNA 500KIU/mL >、 \geq 100KIU/mL で 4/4 (100%)、 \geq 500KIU/mL で 5/5 (100%)] であった。これら患者の中で IFN+RBV 併用療法後 IFN 単独治療が継続された全体の SVR 率は HCV genotype 1b で 3/10 (30.0%) [HCV RNA < 100KIU/mL で 1/1 (100%)、500KIU/mL >、 \geq 100KIU/mL で 1/3 (33.3%)、 \geq 500KIU/mL で 1/6 (16.7%)] であり、HCV genotype non-1b で 4/4 (100%) [HCV RNA 500KIU/mL >、 \geq 100KIU/mL で 1/1 (100%)、 \geq 500KIU/mL で 3/3 (100%)] であった。IFN+RBV 併用療法後 IFN 単独治療が継続され、SVR が得られなかった 12 例の血清 HCV RNA の治療中と治療後の変動を見ると、1 例は IFN+RBV 併用療法および IFN 単独継続治療中のいずれにおいても HCV RNA の

陰性化が見られず、1 例は併用療法 2 ヶ月目に一過性に HCV RNA が陰性化した、その後 breakthrough を示した。8 例は併用療法中に HCV RNA の陰性が続いたが、その中の 4 例は併用療法終了後に、4 例は IFN 単独継続治療中に HCV RNA が陽性化した。2 例は IFN 単独継続治療終了後に HCV RNA が陽性化した。

D. 考察

欧米の大規模試験において、慢性 C 型肝炎に対する IFN+RBV 併用療法が、IFN 単独治療に比べ、2 倍以上の著効率があると報告されている^{1,2)}。特に、HCV genotype 1 型高ウイルス量群において、併用療法の有効性は高く、さらに併用 48 週間投与が、併用 24 週間に比べ、著効率が高いことが示されている²⁾。今回の我々の成績でも、IFN+RBV 併用療法の全体で 43.6% という SVR 率が得られ、IFN 単独治療に比べ、約 1.5 倍の著効率が得られたが、HCV genotype 1b 全体では高ウイルス量での効果が低く、SVR 率は 19.4% であり、IFN 単独治療に比べて、満足できる有効性は認められなかった。しかし、IFN+RBV 併用療法後 IFN 単独治療を継続することで、HCV genotype 1b での SVR 率は 33.3% に上昇し、IFN+RBV 併用療法後の IFN 単独治療継続が有効であることが認められた。したがって、特に、HCV genotype 1b の症例は 6 ヶ月間の IFN+RBV 併用療法では十分でなく、さらに長期間の治療が必要であると考えられた。これは抗ウイルス剤の治療歴がある再治療症例でも同様であった。再治療症例では IFN+RBV 併用療法後の IFN 単独治療継続の有無にかかわらず、HCV genotype non-1b では 100% の SVR 率が得られたが、HCV genotype 1b で全体の再治療症例の SVR 率は 12.0% と併用療法全体で見た 19.4% より低く、再治療症例では十分な成績が得られていない。しかし、IFN+RBV 併用

療法後、IFN 単独治療を継続することでSVR率が30.3%に上昇し、再治療症例においてもIFN+RBV 併用療法後のIFN 単独治療継続が有効であることが認められた。一方、IFN+RBV 併用療法後IFN 単独治療継続でSVRが得られなかった12例の治療中および治療後の血清HCV RNAの変動を見ると、4例は併用療法終了直後に、4例は併用療法終了後のIFN 単独治療継続中に血清HCV RNAが陽性化しており、これらの症例ではさらに長期のIFN+RBV 併用療法が必要であった可能性がある。また、IFN 単独治療継続終了後に血清HCV RNAが陽性化した2例は、さらに長期のIFN+RBV 併用療法あるいはIFN 単独治療継続が必要であった可能性がある。IFN+RBV 併用療法中に血清HCV RNAが陰性化しなかった1例とbreakthroughを示した1例はIFN+RBV 併用療法以外のさらに新しい治療法が必要であると考えられた。

E. 結論

慢性C型肝炎のIFN+RBV 併用療法はIFN 単独治療に比べて、SVR率が高かった。HCV genotype non-1b 症例では抗ウイルス剤の初回治療および再治療症例のいずれにおいても6ヶ月間のIFN+RBV 併用療法で十分な成績が得られたが、HCV genotype 1b 症例では抗ウイルス剤の初回治療および再治療症例のいずれにおいても十分な成績が得られず、これらの症例ではさらに長期のIFN+RBV 併用療法あるいは併用療法後のIFN 単独治療継続が必要であると考えられた。

文献：

1) McHutchison JG et al: Interferon alpha-2b and ribavirin as initial treatment of relapse of chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 399:1485-1492, 1998.

2) Poyard T et al: Randomised trial of interferon alpha-2b and ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha-2b placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 352: 1426-1432, 1998.

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

当院での、C型慢性肝炎に対するIFN/Ribavirin併用療法の治療成績
—貧血出現に対する危険因子に関する検討—
—併用投与終了後IFN単独追加投与の臨床意義—

分担研究者 脇岡 泰三 国立大阪南病院消化器科医長

研究要旨 C型慢性肝炎に対する効果的な治療方法を明らかにするため、IFN/Ribavirin (IFN/Rib) 併用療法の治療成績（24週投与）、副作用出現頻度とそれに関与する因子、IFN/Rib 併用療法終了後のIFN単独追加投与の治療成績を検討した。IFN/Rib 併用療法を完遂した症例の90%にHCV-RNA消失を認め、治療終了24週後のHCV持続陰性化（SVR）率は30%であった。又、24週併用療法を完遂できた症例は、Ribの減量・非減量に関らず同等の治療効果を認めた。一方、Ribを途中で中止せざるを得なかった症例は、IFN単独投与（最長48週）を継続してもHCV-RNA消失率（63%）、SVR率（10%）は低値であった。IFN/Rib24週併用群がRib中止群と比較して良好な治療成績を示していることより、Ribを中止することなく長期併用することで治療効果が上がると考えられた。Ribの貧血による減量は投与開始後4週をピークに認められ、Rib減量例は、Rib非減量例と比較して、高齢で投与開始前Hb値が低く、投与開始後2週時Rib血中濃度が高値であった。HCVgenotype1かつHCV-RNA>100KIU/ml、HCVcore抗原>500fmol/mlの症例において、IFN/Rib24週併用投与群（A群16例）と、IFN/Rib併用投与終了後にIFN単独投与を追加した群（B群10例）での治療成績を検討すると、A群でSVRを認めなかったが、B群で30%にSVRを認め、IFN単独追加投与により治療効果を改善できると考えられた。又、B群SVR症例の平均年齢は66.5歳であり、高齢者においてもIFN単独追加投与は妊孕性があると考えられた。

研究協力者

小瀬 嗣子 国立大阪南病院 消化器科
重川 稔 国立大阪南病院 消化器科

しかし、HCV genotype1bかつ、高ウイルス量の症例は、IFN治療に対して最も抵抗性であることが知られている。

A. 研究目的

C型慢性肝炎に対し、HCV-RNAの陰性化と、transaminaseの持続正常化を目標として、従来よりIFN治療が行われてきた。

Ribavirin (Rib) は、広い抗ウイルス作用、免疫調整作用を有する経口の抗ウイルス剤で、IFNとの併用で、IFN単独投与に比べてより高い治療効果を有することが示されており、本邦でも、臨床治験（1998.12～

2000.10) の後、2001 年 12 月より一般臨床でも用いられるようになった。しかし、その臨床的有効性ととともに、代表的な副作用である溶血性貧血が報告されており、一般臨床における治療効果、副作用出現状況については、未だ明らかになっていない。

よって、当院にて IFN/Rib 併用療法を行った症例に対し、

- 1) IFN/Rib24 週併用療法の治療成績
- 2) 副作用出現頻度

Rib による貧血出現に関与する因子

- 3) IFN/Rib 併用療法終了後の IFN 単独追加投与の治療成績

を検討することにより、副作用出現のハイリスクとなる要素を明らかにし、より安全に IFN/Rib 併用療法を実施できるようにすることと、治療効果を改善する為に IFN 単独追加投与が有効な手段と成りうるかを明らかにすることを本研究の目的とする。

B. 研究方法

・対象

当院にて、平成 13 年 12 月より平成 15 年 5 月 31 日までに、IFN α 2b・Ribavirin 併用療法を開始した全 63 症例を対象とする。患者背景は、男性 37 例、女性 26 例、平均年齢 59.8 \pm 8.8 歳、HCVgenotype1 54 例、genotype2 9 例、新犬山分類における肝線維化進展度は F0 1 例、F1 28 例、F2 27 例、F3 7 例であった。IFN 治療歴は、初回投与 34 例、再投与 29 例（有効 20 例、無効 9 例）であった。

・投与方法

IFN α 2b (6MU) を 2 週もしくは 4 週連日投与の後、22 週もしくは 20 週 週 3 回投与を行う。

Rib は、体重 60kg 以上で 800mg/day、体重 60kg 未満で 600mg/day を連日 24 週投与し、Hb10g/dl 以下への低下で 800 \rightarrow 600mg、

600 \rightarrow 400mg への減量を行い、Hb8.5g/dl 以下へ低下した場合や、重度の血球減少、アレルギー症状を認めた場合に投与中止とした。また、IFN/Rib24 週併用療法後に患者の希望により IFN α (6MU) 24 週 週 3 回投与を単独追加した。

・検討項目

以下に示す背景因子について検討を行った。

性別、年齢、HCVgenotype、治療前 HCV 量、HCVcore 抗原量、治療前 Hb、MCV、MCH、MCHC、Plt、CCr、体重あたりの Rib 初期投与量、Rib 減量の有無、Rib 血中濃度 (2、4、8、24 週)

C. 研究結果

・臨床効果

Drop out 7 例を除く 57 例の治療成績を図 1 に示す。

IFN/Rib24 週併用投与を終了した 38 例のうち、終了時 HCV-RNA の消失は 34 例 (90%) に認められた (無効 (NR) 率 10%)。34 例中、23 例は 24 週で治療を終了し、15 例は IFN 単独投与を継続した。24 週で治療を終了した 23 例では、SVR が 7 例 (30%)、TR (HCV 再陽性化) 12 例 (52%) であった。IFN 単独投与を継続した 15 例では、SVR が 4 例 (36%)、TR が 7 例 (63%)、投与中 3 例、投与終了後 3 ヶ月で判定不能が 1 例であった。経過中に Rib を中止した 19 例のうち、13 例は IFN 単独投与のみ継続した。症例により IFN 長期投与 (最長 48 週) を行ったが、SVR2 例 (10%)、TR10 例 (53%)、NR7 例 (37%) であった。

・副作用出現頻度

IFN/Rib 併用療法開始後 4 週をピークとして Hb 減少を認め、平均 4.2 \pm 1.3g/dl 貧血が

進行した。Rib を減量せずに 24 週間継続できたものは 33%で、35%は Rib 減量、32%は Rib 投与中止に至った。Rib を中止した原因の内訳では、貧血が最多 (13 例) であった。

Rib 減量や中止が治療効果に及ぼす影響について検討したものを表 1 に示す。

Rib を中止することなく 24 週間継続できた症例は、減量例も含めて治療効果は良好で、投与終了時 90%に HCV-RNA の消失を認め、約 30%が著効となった。Rib を中止した症例は、HCV-RNA 消失率も低く、持続陰性化率も低値であった (表 1)。

・ Rib 減量・中止に関与する因子

貧血により Rib を減量した減量群と、減量せずに投与を終了した継続群で Mann-Whitney U 検定を行った結果、減量群では、高齢で、投与前 Hb 値が低く、2、4 週終了時点での Rib 血中濃度が高値であった (表 2)。

それぞれの因子は多変量ハザードモデルでも独立因子で、ハザード比は、Hb14g/dl 未満群で 3.21 倍、2 週時 Rib 血中濃度 2000 以上群で 3.04 倍であった。

・ IFN/Ribavirin 併用投与終了後の IFN 単独追加投与の臨床的意義

IFN/Rib24 週併用投与で治療終了した A

群 23 例、IFN/Rib24 週併用投与終了後に IFN 単独投与を追加 (24 週) した B 群 11 例で、治療効果、治療効果に関与する因子を検討した。24 週併用投与を実施できた HCV genotype2 5 例は全例 A 群で、IFN 単独追加投与を実施しなかった。A 群の治療成績は SVR7 例 (うち HCV genotype2 5 例)、TR12 例、NR4 例であった。SVR 症例は HCV-RNA 量、HCVcore 抗原量が低値であり、全例治療開始後 2 週で HCV-RNA の消失を認めたが、その他の背景因子に差を認めなかった。Rib 血中濃度も治療成績に関与する因子ではなかった。A 群 HCV genotype1 で SVR となった 2 症例は HCV-RNA 100KIU/ml 以上であったが、HCVcore 抗原は 500fmol/ml 未満であった。B 群は全例 HCVgenotype1 で、SVR4 例、TR7 例であり、背景因子 (Rib 血中濃度も含め) に差を認めなかったが、高齢者や HCV-RNA 消失時期の比較的遅い症例 (8、12 週) でも SVR となった (表 3、4)。また、IFN 追加投与中 5 例に HCV 再陽性化を認めた。

HCVgenotype1 かつ、HCV-RNA 100 KIU/ml 以上、HCVcore 抗原 500fmol/ml 以上の 26 例の検討では、A 群では SVR を認めなかったが、B 群で 3 例の SVR を認め、IFN 単独追加投与により治療効果を改善できると考えられた (表 5)。

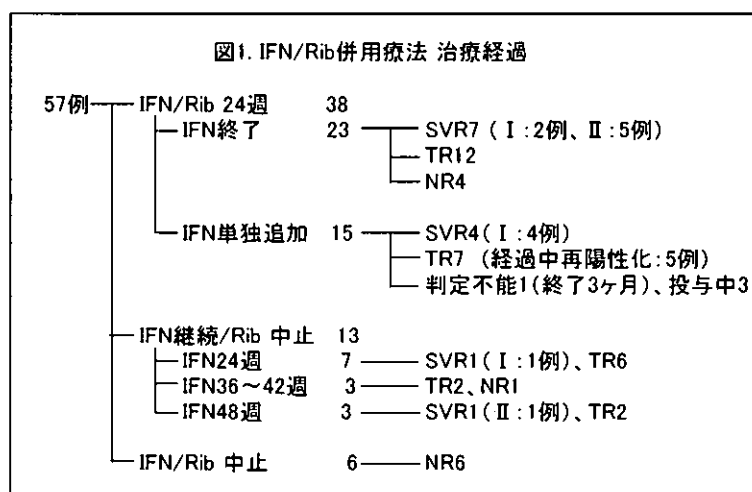


表1. IFN/Rib併用療法 治療成績

	Rib非減量群 N=19	Rib減量群 N=19	Rib中止群 N=19
SVR	3/19 16%	8/19 42%	2/19 11%
TR	14/19 74%	9/19 47%	10/19 52%
NR	2/19 10%	2/19 11%	7/19 37%

表2. Rib 継続群 対 減量・中止群 の比較

	継続群(n=20)	減量群(n=37)	P value
性別(M:F)	15:5	20:17	0.14
年齢(歳)	55.7±11.1(31-70)	61.5±6.4(44-70)	0.04
Hb(g/dl)	15.3±1.2(13.0-17.4)	13.7±1.2(10.5-16.0)	<0.0001
MCV(×107pg)	92.1±4.2(84.5-102.6)	93.3±3.9(81.3-101.2)	0.11
MCH(pg)	31.7±1.7(28.7-35.4)	31.7±1.8(24.8-34.6)	0.69
MCHC(%)	34.4±0.9(33.2-36.2)	34.0±1.1(30.6-35.6)	0.17
Plt(×104/μl)	17.4±5.6(8.0-30.6)	14.9±5.7(6.9-28.2)	0.08
CCr(ml/min.)	90.8±21.3(56-119)	82.2±24.7(50.6-188.6)	0.067
Rib/BW(mg/kg)	11.3±0.9(10.1-13.1)	11.5±1.4(8.8-14.6)	0.89
2WRib血中濃度(ng/ml)	1458±361(847-2219)	2189±1047(1040-6902)	0.0008
4WRib血中濃度(ng/ml)	1931±489(1200-3059)	2593±1096(1132-6155)	0.012

Mann-Whitney U test

表3. 治療効果に関する因子の検討(A群)

	SVR(n=7)	TR(n=12)	NR(n=4)	P value
性別(M:F)	3:4	9:3	2:2	NS
年齢(歳)	57.2±5.2	58.1±2.8	52.3±4.0	NS
HCV(1H:1L:2H:2L)	2:0:3:2	0:12:0:0	4:0:0:0	<0.001
HCV-PCR(KIU/ml)	263±88	683±64	603±92	0.02*
HCVcore抗原(fmol/ml)	1533±851	11662±2535	7983±1760	0.005*
Hb(g/dl)	14.5±0.5	14.5±0.3	14.5±0.2	NS
PLT(104/μl)	18.0±3.1	17.7±2.0	14.2±1.3	NS
Rib/BW(mg/kg)	11.7±0.6	11.1±0.3	12.1±0.6	NS
Ribavirin減量の無有	3:4	7:5	2:2	NS
Rib血中濃度(ng/ml)2W	1893±219	1649±177	2044±440	NS
4W	2281±309	1893±135	2012±160	NS
8W	3236±713	2689±233	2425±480	NS
24W	2272±293	2154±264	2041±260	NS
HCV陰性化時期 (2:4:8:12:16:20週)	全例=7 2W	1:0:3:3:2:3		

* SVR VS TR
Kruskal-Wallis test

表4. 治療効果に関する因子の検討 (B群)

	SVR(n=4)	TR(n=7)	P value
性別(M:F)	2 : 2	3 : 4	NS
年齢(歳)	66.5±1.6(61-68)	56.1±2.9(47-69)	NS
HCV(1H:1L:2H:2L)	1:3:0:0	0:7:0:0	
HCV-PCR(KIU/ml)	597±192	674±86	NS
HCVcore抗原(fmol/ml)	5571±3363	17796±4585	NS
Hb(g/dl)	14.5±0.4	14.3±0.9	NS
PLT(104/ μ l)	18.8±4.4	15.1±1.9	NS
Rib/BW(mg/kg)	12.0±0.5	11.5±0.3	NS
Ribavirin減量の無有	0 : 4	2 : 5	0.03
Rib血中濃度(ng/ml)2週	3278±1208	1833±273	NS
4週	3306±625	2117±291	NS
8週	2952±905	2277±122	NS
24週	1922±595	2221±223	NS
HCV陰性化時期 (2:4:8:12:16:20週)	2:0:2:1:0:0	1:0:1:1:2:2	

Kruskal-Wallis test

表5. 治療効果に関する因子の検討
(HCVgenotype1、HCV-RNA>100KIU、HCVcore抗原>500fmol/ml)

	A群SVR	A群NSVR	B群SVR	B群NSVR	P value
症例数	0	16	3	7	<0.05
性別(M:F)		11 : 5	1 : 2	3 : 4	
年齢(歳)		56.6±2.3	65.8±2.1	56.1±2.9	NS
HCV-PCR(KIU/ml)		663±52	783±67	674±86	NS
HCVcore抗原(fmol/ml)		10743±1965	7398±3994	17796±4585	NS
Hb(g/dl)		14.5±0.2	14.5±0.5	14.3±0.9	NS
PLT(104/ μ l)		16.8±1.5	19.6±6.2	15.1±1.9	NS
Rib/BW(mg/kg)		11.4±0.3	12.4±0.6	11.5±0.3	NS
Ribavirin減量の無有		9 : 7	0 : 3	2 : 5	
HCV陰性化時期 (2:4:8:12:16:20週)		1:0:3:3:2:3	1:0:1:1:0:0	1:0:1:1:2:2	

Kruskal-Wallis test

D. 考察

平成 14 年度当研究報告書において、IFN/Rib 併用療法施行中に、Rib 減量・中止例が治験症例より高率に発生し、その原因として、当院症例に高齢で、投与前 Hb14g/dl 未満の症例が多く対象に含まれていたことを明らかにした。現在、HCV 抗体陽性者の 50%以上が 60 歳以上であることや、今後 PEG-IFN/Rib 併用療法が導入されることを考えると、Rib 添付文書のような体重別投与

量だけでなく、60 歳以上の症例への適正な投与量、投与方法を早急に確立することが望まれる。

今回の我々の検討では、Rib を減量しても中止せず 24 週投与を継続できた群で、Rib を減量せずに 24 週投与を完遂できた群と同等の治療効果が認められ、Rib 中止群において前述 2 群と比較して治療効果が低かったことを考えると、Rib は減量しても投与中止することなく長期併用することが必要であ

ると考えられた。投与開始後 2 週時 Rib 血中濃度が Rib 減量・中止群で有意に高く、Rib 減量が投与開始後 4 週以内に発生していること、Rib 血中濃度と治療効果に相関がなかったことを考えると、Rib 減量・中止のハイリスク群に対しては、初期投与量を現行より少量に設定して投与を開始することが望ましいと考える。

現行保険診療制度の範囲内で治療効果を更に改善するための方策として、IFN/Rib24 週併用療法後に IFN 単独追加投与（24 週）を実施した。HCV genotype2 に関しては、IFN/Rib24 週併用療法のみで SVR が高率に得られた（5/5 例）ことから、IFN 単独追加投与の必要性はないと思われた。また、IFN 単独追加投与を実施した、難治群（HCV genotype1 かつ、HCV-RNA >100KIU/ml、HCVcore 抗原 >500fmol/ml）において治療効果が改善したことや、追加投与群 SVR 症例の平均年齢が 60 歳以上であったことから、高齢者に対しても積極的に IFN 単独追加投与を実施すべきであると考えられる。

尚、IFN 単独追加投与中に、5 例において HCV-RNA の再陽性化が認められた。このような症例に対し、仮に保険適応外であるが Rib も 24 週間追加投与していれば、著効率が更に改善していたかもしれず、今後の検討を要する。

E. 結論

1) 当院では、高率に副作用の発現を認め、Rib の減量もしくは中止症例を多く認めた。Rib の減量・中止が予想されるハイリスク群（高齢者、投与前 Hb 低値例、治療開始後 2 週時 Rib 血中濃度高値例）に対しては、副作用（貧血）による Rib 投与中止を回避し、併用療法を完遂するために、少量での Ribavirin 投与開始を考慮する必要がある。

2) HCVgenotype2 症例では、IFN/Rib24 週併用治療で十分な治療効果を期待できるが、難治群（HCVgenotype1、HCV-RNA >100 KIU/ml、HCVcore 抗原高値例、HCV-RNA 陰性化の遅い症例）では、IFN/Rib24 週併用療法終了後、IFN 単独追加投与が望ましい。

3) 高齢者でも積極的に IFN 追加投与を行なうべきである。

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

1)小瀬 嗣子、脇岡 泰三、他：C 型慢性肝炎に対する IFN・Ribavirin 併用療法の副作用について —貧血出現に対する危険因子に関する検討— 第 7 回肝臓学会大会、2003. 10.15-16、大阪

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

当科におけるC型慢性肝炎に対するインターフェロン治療成績

分担研究者 室 豊吉 国立大分病院副院長

研究要旨 当科におけるC型慢性肝炎に対するインターフェロン（IFN）治療成績について検討した。投与方法はIFN α 2b+リバビリン療法が大半をしめ、当科では特に β 型IFN併用例が多かった。投与症例全体の著効率は41%であり、I型高ウイルス群での著効率は25%であった。I型高ウイルス群に対するIFN β +IFN α 2b+リバビリン療法の著効率は33.3%であり、通常のIFN α 2b+リバビリン療法より高い治療効果が認められた。リバビリン使用症例におけるリバビリン減量例は34%と高率であったが、著効率には影響を及ぼさず、中止しないことが重要と考えられた。リバビリンの使用期間に制限がある中で、I型高ウイルス群に対する治療としてIFN β +IFN α 2b+リバビリン療法が有用と推測された。

研究協力者

本田浩一 国立大分病院消化器科
 井上 恵 国立大分病院消化器科
 新関 修 国立大分病院消化器科
 那須眞示 国立大分病院消化器科

A. 研究目的

当科においてC型慢性肝炎に対してインターフェロン（IFN）療法を導入した症例の治療成績を検討し、効果的な投与方法を明らかにする。

B. 研究方法

2001年6月から2003年7月まで、当科にてIFN療法を施行し、治療効果判定のできた63症例を対象とした（表1）。初回治療例27例、再治療例36例であった。男性44例（70%）、女性19例（30%）、平均年齢57.0歳、CH61例（97%）、LC2例（3%）であった。ウイルス因子ではI型高ウイルス量が36例（57%）、それ以外が27例（43%）であった（表2）。IFNの投与方法は図1に示すが、初回治療例、再治療例ともIFN β +IFN α 2b+リバビリン療法が大半を占めた。

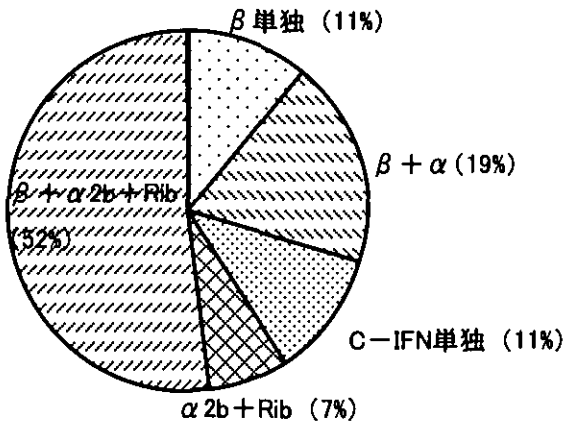
表1. 患者背景因子

	初回治療 n=27	再治療 n=36	計 n=63(%)
性差 男	19 (70)	25 (69)	44 (70)
女	8 (32)	11 (31)	19 (30)
平均年齢(年)	59.4	55.2	57.0
診断 CH	27 (100)	34 (94)	61 (97)
LC	0 (0)	2 (6)	2 (3)

表2. ウィルス因子

	初回治療 n=27	再治療 n=36	計 n=63(%)
HCV RNA 量			
高	21 (78)	26 (72)	47 (75)
低	6 (22)	10 (28)	16 (25)
Serotype			
I	19 (70)	25 (69)	44 (79)
II	4 (15)	9 (25)	13 (21)
不明	4 (15)	2 (6)	6 (10)
I型高ウイルス	16 (59)	20 (56)	36 (57)
I型高ウイルス以外	11 (41)	16 (44)	27 (43)

初回治療群 (n=27)



再治療群 (n=36)

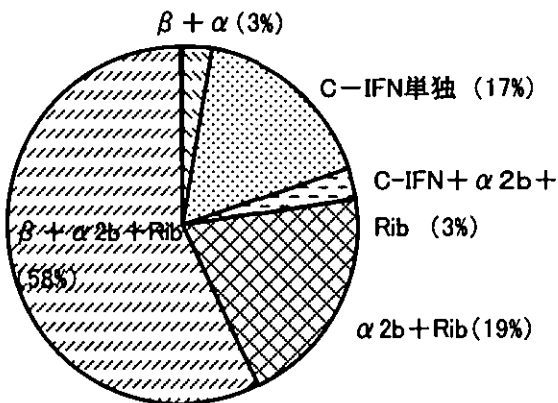


図 1. IFN の投与方法

C. 研究結果

肝生検所見では F1、F2 の線維化の軽い症例が多く (81%)、全体の治療著効率は 41% であった。HCV-RNA、Serotype 別著効率は図 2 に示すが、I 型高ウイルス量の著効率は初回治療群、再治療群ともに 25% であった。I 型高ウイルス群に対する IFN α 2b + リバビリン療法群 (A 群) と IFN β + IFN α 2b + リバビリン療法群 (B 群) との比較においては初回治療群、再治療群とも B 群の著効率が 33.3% であり A 群に比べ良好な治療成績を認

めた (図 3)。ウイルス量別治療効果を図 4、図 5 に示すが、A 群では 850KIU/ml 以上の高ウイルス群が多く、著効症例は認めなかった。B 群では高ウイルス群でも著効症例が認められ、著効率はウイルス量に関係ないと考えられた。

ウイルス量	初回治療群 (n=23)		再治療群 (n=34)	
	I	II	I	II
高	25% (4/16)	67% (2/3)	25% (5/20)	50% (2/4)
低	67% (2/3)	100% (1/1)	40% (2/5)	80% (4/5)

図 2. HCV-RNA、HCV serotype 別著効率

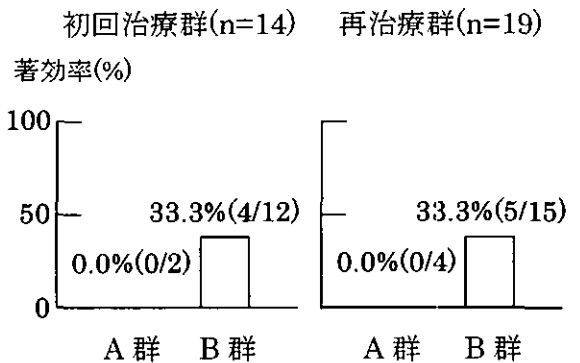


図 3. I 型高ウイルス群に対する IFN α 2b + リバビリン療法群 (A 群) と IFN β + IFN α 2b + リバビリン療法群 (B 群) との比較

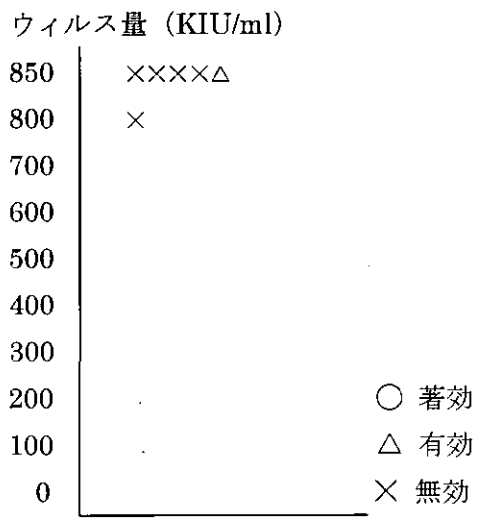


図 4. ウィルス量別治療効果 (A 群)

表 3. I 型高ウィルス群に対する IFN β + IFN α 2b + リバビリン療法群における β 型 IFN の投与期間別の著効率

	初回治療	再治療	全体 著効率(%)
β 型 IFN 投与期間			
2 週	2/5 (40)	4/6 (67)	6/11 (55)
4 週	2/4 (50)	1/5 (20)	3/9 (33)
6 週	0/1 (0)		0/1 (0)
8 週	0/2 (0)	0/3 (0)	0/5 (0)

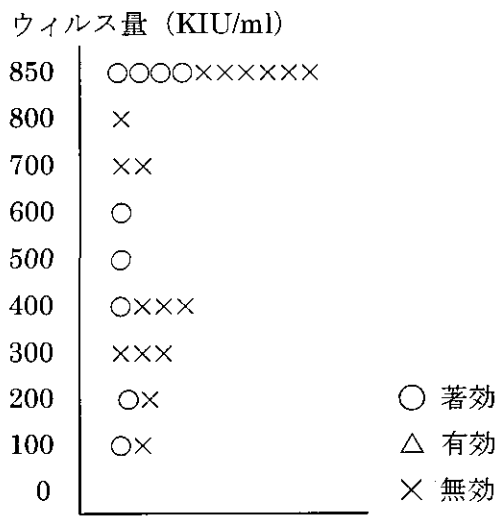


図 5. ウィルス量別治療効果 (B 群)

表 4. I 型高ウィルス群に対する IFN β + IFN α 2b + リバビリン療法群における β 型 IFN の投与 2 週目、終了時のウィルス陰性化と著効率

	初回治療	再治療	全体 著効率(%)
2 週目陰性	1/2 (50)	3/6 (50)	4/8 (50)
β 終了時陰性	2/3 (67)	3/6 (50)	5/9 (56)
2 週目陽性	2/6 (33)	1/7 (14)	3/13 (23)
β 終了時陽性	1/4 (25)	1/5 (20)	2/9 (22)

I 型高ウィルス症例に対する IFN β + IFN α 2b + リバビリン療法群における β 型 IFN の投与期間別の著効率について表 3 に示すが、2 週間投与群の著効率は 55%、4 週間投与群の著効率は 33%であった。6 週間以上投与された症例に著効症例を認めなかった。β 型 IFN 開始後 2 週目にウィルスが陰性であった症例群での著効率は 50%、β 型 IFN 終了時にウィルスが陰性であった症例群での著効率は 56%と高率であった (表 4)。投与開始後 4 週目にウィルス陽性であった症例で著効の得られたものはなかった。

リバビリン使用症例において減量例は 34% (15/44)、中止例は 25% (11/44) であった (表 5)。減量の後、中止した症例は中止例として扱った。減量例のなかでは、溶血性貧血が 27% (12/44) で最も多かった。中止の理由はうつ症状 7% (3/44)、精神症状 5% (2/44)、口内炎 5% (2/44)、溶血性貧血 2% (1/44)、全身倦怠感 2% (1/44)、発癌 2% (1/44)、効果なく本人が中止を希望 2% (1/44) であった。リバビリン減量例での著効率は I 型高ウィルス群で、初回治療例 33% (2/6)、再治療群 43% (3/7) であり、リバビリンの減量は著効率には影響していないと考えられた。

表 5. リバビリン使用症例において減量例と中止例

リバビリン減量症例	15/44 (34%)
溶血性貧血	12/44 (27%)
うつ症状	1/44 (2%)
食欲不振	1/44 (2%)
口内炎	1/44 (2%)
リバビリン中止症例	11/44 (25%)
うつ症状	3/44 (7%)
精神症状	2/44 (5%)
口内炎	2/44 (5%)
溶血性貧血	1/44 (2%)
全身倦怠感	1/44 (2%)
発癌	1/44 (2%)
効果なし	1/44 (2%)

D. 考察

インターフェロン療法も、2001年12月にリバビリンが保険適応となり、I型高ウイルス量の症例でも以前に比べ高い著効率が期待できるようになった。しかし、IFN α 2b+リバビリン療法においても著効率は20%程であり、著効率を上げるためには、さらなる工夫が必要と考えられる。今回我々は、2001年6月から2003年7月まで当科においてインターフェロン療法を行った症例について検討したが、症例の多数は通常のIFN α 2b+リバビリン療法に先立ち β 型のインターフェロンを投与する、IFN β +IFN α 2b+リバビリン療法によって治療された。I型高ウイルス量の症例については、初回治療例、再治療例ともに β 型IFN併用例の著効率が33.3%であり、従来のIFN α 2b+リバビリン療法に比べ高い治療効果が得られた。ウイルス量と著効率の関係を見ても、850KIU/ml以上の高ウイルス群でも著効症例が多く、ウイルス量と著効率との関連は少ないと考えられた。 β 型IFNの投与期間は2週間投与と4週間投与の症例が大部分であったが、両者とも高い著効率が認められた。6週投与、8週投与群の中には著効症例を認めなかった

が、これらの症例は β 型IFNによってウイルスの減量や陰性化が困難な症例であったためと考えられる。また、ウイルスの陰性化時期と著効率との関係を見ると、2週目陰性例と終了時陰性例では高い著効率が得られた。また、4週目に陽性であったものでは著効症例を認めなかった。リバビリン使用症例における減量例、中止例は合わせると59%と高率であるが、減量例における治療効果は比較的良好であり、リバビリンの減量は著効率には影響していないと考えられた。よってリバビリンは中止しないことが重要と考えられた。リバビリンの使用が6ヶ月に限られる現状において、I型高ウイルス群に対する治療としてIFN β +IFN α 2b+リバビリン療法が有用と推測された。

E. 結論

I型高ウイルス量症例の治療において、IFN β +IFN α 2b+リバビリン療法は通常のIFN α 2b+リバビリン療法より高い治療効果が期待され、今後症例を重ね、さらなる検討が必要である。

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

「自己免疫性肝炎国立病院全国集計の結果報告」および
「自己免疫性肝炎とウイルス肝炎の CD25、CD69 について」

分担研究者 渡部 幸夫 国立相模原病院内科医長

研究要旨

1) 国立病院肝疾患政策医療ネットワーク参加施設で行なっている自己免疫性肝炎の調査報告である。現在までに 4 回の調査を行い、合計 391 例が登録された。第 3 回調査時には自己免疫性肝炎の QOL アンケート調査を合わせて行なった。第 4 回調査時には登録患者の長期予後調査を合わせて行なった。国立病院療養所は、肝ネットを利用し多くの難治性の肝疾患を集計把握できる立場にあり、今後に向けてより適切な治療指標を提供するよう努力する必要がある。今回は第 1～4 回の自己免疫性肝炎調査結果の集計を行ったので、自己免疫性肝炎の診断や治療の実態を報告する（図 1）。

図1. 自己免疫性肝炎調査年と新規登録数

第 1 回調査 (1998年5月)	新規登録184症例 (18病院)
第 2 回調査 (2000年1月)	新規登録113症例 (32病院)
第 3 回調査 (2001年12月)	新規登録 43症例 (21病院)
第 4 回調査 (2002年12月)	新規登録 51症例 (22病院)
総登録症例	合計 33病院 391症例

2) 末梢血のリンパ球活性化マーカーである CD25、CD69 を自己免疫性肝炎の診断や治療指標の判断に利用できるか否かを検討しているが、ウイルス肝炎や他の肝疾患との違いを見出すことが出来れば鑑別診断の 1 つとなり得ると考え検討しており、現状を報告する。

研究協力者

中村陽子 国立相模原病院消化器科医師

A. 研究目的

自己免疫性肝炎は的確な診断のもとに、副腎皮質ステロイド剤を中心とする免疫抑制剤による治療がなされて、肝炎の完全寛解が

得られたのち再燃なく経過すれば、予後は比較的良好と思われる。しかし、劇症肝炎や重症肝炎で発症した場合や、受診の遅れや診断の困難さなどから適切な治療が遅れて肝炎が進展した場合や、既に末期的な肝硬変の状態で来院することも決して少なくない。通常の自己免疫性肝炎の場合であっても、治療に

よる十分な寛解導入が得られない例や、再燃を繰り返す例が明らかに存在する。また、副作用のために十分な免疫抑制剤の継続投与が出来ない例など、まだまだ問題が山積している。自己免疫性肝炎の初期治療の副腎皮質ステロイド剤投与量に関しても肝機能検査成績などにより、個々の主治医判断で決められている。さらに、ステロイド剤の減量維持療法の具体的方法や、長期寛解状態におけるステロイド剤中止の判断に関してもまだ曖昧である。これら自己免疫性肝炎治療に関しての十分な EBM が無いのが現状である。

一施設では解析できるほどの多数の症例はなく、国立病院療養所肝ネットワークを通して数多くの自己免疫性肝炎例を登録し、多くの症例を集積して臨床像、治療経過や予後を解析し、より適切な治療方法を模索する必要があると考えられる。

末梢血リンパ球活性化マーカー CD25、CD69 については自己免疫性肝炎と、ウイルス性肝炎や他の肝疾患の差異を比較して鑑別が可能か否かについて検討する。さらに個々の症例におけるリンパ球活性化状態を把握して免疫的な違いを検討することとした。

B. 研究方法

肝ネットワークに参加している全国国立病院療養所に対してアンケートの形で個別に登録していただいた。

1998 年 5 月に第 1 回自己免疫性肝炎調査を行ない、2002 年の 12 月の第 4 回調査までに 33 病院から合計 391 例が集計された。第 1 回調査と、第 2～4 回調査では調査項目が一部変更され、第 2 回以降は自己免疫性肝炎に絞った項目での調査となった。各時期の調査対象病院は、一部変更された。

リンパ球 CD25、CD69 陽性率は健常者や自己免疫性肝炎のほか、ウイルス性肝炎、他の肝疾患について測定した。各症例の末梢血

30ml へパリン採血後、Ficoll-paque 比重遠心法にて末梢血単核細胞 (PBMC) を分離し、CD25 および CD69 の発現を FITC ラベルの抗 CD3、CD4、CD8 抗体で二重染色し、FACSscan を用いて CellQuest にて解析した。

(倫理面での配慮)

自己免疫性肝炎登録調査は各施設で、同意を得ることを原則とし、当院での CD25 CD69 検索の際の採血も同じく同意を得た。また、当院の倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

自己免疫性肝炎登録調査は、第 1 回調査 1998 年 5 月 (18 病院) 新規登録 184 例、第 2 回調査 2000 年 1 月 (32 病院) 新規登録 113 例、第 3 回調査 2001 年 12 月新規登録 43 例 (21 病院) 第 4 回調査 2002 年 12 月 (22 病院) 新規登録 51 例の合計 391 例の集計となった。登録症例の多い施設は国立長崎医療センターの 52 例を筆頭に、国立大阪医療センター 47 例、国立九州医療センター 44 例、国立療養所東京病院 32 例などが続いた (図 2)。

図 2. 各病院における登録症例数(第1～4回)

国立長崎医療センター	52	国立療養所西札幌病院	5
国立大阪医療センター	47	国立熊本病院	5
国立九州医療センター	44	国立精神神経センター国府台	4
国立療養所東京病院	32	国立小倉病院	3
国立相模原病院	27	国立療養所中宿松本	2
国立国際医療センター	26	国立佐賀病院	2
国立京都病院	22	国立神戸病院	2
国立大分病院	19	国立藤ヶ浦病院	1
国立西埼玉中央病院	17	国立松本病院	1
国立大阪南病院	16	国立福山病院	1
国立習志野病院	11	国立岡山医療センター	0
国立横浜医療センター	11	国立療養所香川小児	0
国立横浜東病院	9	国立善通寺病院	0
国立金沢病院	9	国立千葉病院	0
国立名古屋病院	9	国立埼玉病院	0
国立貝塚医療センター	8	国立東京災害医療センター	0
国立仙台病院	6	合計 33病院	391 例

1) 自己免疫性肝炎全国調査の第 1～4 回合計 391 例の性別は女性 353 例に対し男性は 38 例で、9 : 1 の比率であった。診断時年齢は 55.4 歳で中央値は 57 歳。本邦の自己免疫性肝炎は中高年齢の女性に多く発症していた (図 3)。

図3. AIH集計結果(第1~4回)

・ 症例数	合計	391 (33病院)
・ 性別	女性	353、男性 38 (9:1)
・ 年齢(歳)	平均	55.4 ± 13.6 (中央値 57)
・ AIH診断	確診	206(54%)、疑診 174、未記入 11

2) 自己免疫性肝炎の診断に関しては確診206例(54%)で、疑診は174例であった。なお、自己免疫性肝炎の確診・疑診の診断は各施設の肝臓専門医による判断を優先し、本邦の既存の自己免疫性肝炎診断基準や国際基準によって確診、疑診を決定したものではない。同時に調査した国際診断基準のAIHスコアは治療前16点以上のAIH definiteは42%、15~10点のprobableが53%であった。各施設個別の診断と、国際診断基準による診断には多少の差があった。

3) 肝炎ウイルスに関しては、HBsAg陽性1例(0.3%)、HCV抗体陽性は25例(6.5%)であったが、そのうちHCV RNA陰性5例が含まれている。HLAについては、検索された32例中DR4陽性は19例(59%)と高率であったが、DR3陽性例は0例であった(図4)。

図4. 肝炎ウイルス検査ほか(第1~4回)

HBsAg	IgG	HLA(32例)
陽性	2642±960mg/dl	DR4 19(59%)
陰性		DR3 0
未記入	1599以下	その他 13
	1600~1999	未記入 359
	2000~2499	
HCV	2500~2999	
陽性	3000~3999	
陰性	4000~4999	
未記入	5000以上	
HCV RNA (HCV陽性のうち)	未記入	
陽性		
陰性		
未記入		

4) 自己抗体について抗核抗体(ANA)は88%が陽性であった。そのうち320倍以上の高力価を示した例は54%を占め、1280倍以上も28%存在した。ANAの染色パターンについてはSpeckled pattern 24%、Homogeneous

ous pattern 23%、Homogeneous & Speckled pattern 21%が多く、以上で7割近くを占める。続いてDiscrete Speckled pattern 17%、Diffuse pattern 8%となっていた。抗平滑筋抗体は、検索された235例中105例(45%)が陽性であった。保険適応外検査であるためか4割が未施行もしくは未記入であった。抗ミトコンドリア抗体は351例中26例(7%)が陽性であった。このうち320倍以上の高力価陽性は8例あり、なかにはPBC合併例も存在した(図5)。

図5. 自己抗体(第1~4回)

・ ANA	陽性	341(88%)、	陰性	45、未記載	5
ANA力価	×20~40	39、×80	58、×160	51	
	×320	44、×640	39、×1280以上	89	
	未記載	21			
ANA染色パターン	Speckled	67、Homo		66、	
	Homo + Sp	61、Discrete	Sp	48、	
	Diffuse	22、Nucleolar		11、	
	Cytoplasm	4、Others		4、	
	抗核膜抗体	1、Granular		1、	
	未記載	56			
・ ASMA	陽性	105(45%)、	陰性	130、未検査&未記載	156
・ AMA	陽性	26(7%)、	陰性	325、未検査&未記載	40
AMA力価	×20~40	7、×80	3、×160	4	
	×320以上	8、未記載	4		

5) 背景因子についての調査では、薬剤服用のあるものが25%であった。飲酒については13%に飲酒歴があり、60g/日以上飲酒者は2例と少なく、飲酒者の大半は25g/日以下であった。

輸血歴は38例にあり、10%であった。

他の自己免疫疾患合併は97例(25%)であった。その内訳は橋本病32例(33%)、シェーグレン症候群28例(29%)、関節リウマチ27例(28%)、PBC6例(6%)、その他9例であった(一部重複を含む)。家族歴に自己免疫疾患がある例は3%であった(図6)。

図6. 背景因子(第1~4回)

薬剤服用	あり	90、なし	277、未記載	24
飲酒歴	あり	49、なし	327、未記載	15
	(飲酒ありの内訳	25g/日以下	25、60g/日以上	2、量不明 22)
輸血歴	あり	38、なし	333、未記載	20
自己免疫疾患合併	あり	97、なし	284、未記載	10
	(合併内訳	橋本病 32、SJS 28、RA 27、PBC 6、その他 9)		(重複あり)