

6) 肝機能検査成績については、AST 値 352 ± 397 IU/l、ALT 値 385 ± 416 IU/l であった。500 IU/l を超える異常値は AST 26% と ALT 28% であった。GGTP 値平均は 159 ± 137 IU/l で、500 IU/l を超える例は少なく、3% に止まった。T.Bil 平均値は 3.5 ± 5.0 mg/dl であり、1.0mg/dl 以下で黄疸のない例が 42% を占めたが、5.0mg/dl 以上の黄疸例も 21% に見られた。アルブミン値の平均は 3.8 ± 0.6 g/dl であり、3.0mg/dl 以下の低アルブミン血症の例は 13% であった (図 7、8)。

図7. 肝機能検査(第1~4回)

AST(386例) 352 ± 397 u/l		ALT(387例) 385 ± 416 u/l		GGTP(366例) 159 ± 137 u/l	
39u/ml以下	41	39u/ml以下	47	49u/ml以下	62
40~99	88	40~99	72	49~99	96
100~199	67	100~199	67	100~199	106
200~299	34	200~299	35	200~299	52
300~399	33	300~399	30	300~399	18
400~499	24	400~499	27	400~499	21
500~699	40	500~699	38	500以上	11
700~999	30	700~999	27	未記載	25
1000~1499	22	1000~1499	37		
1500以上	7	1500以上	7		
未記載	5	未記載	4		

図8. 肝機能検査(第1~4回)

TP(357例) 7.7 ± 0.9 g/dl		Aib(360例) 3.8 ± 0.6 g/dl		T.Bil(382例) 3.5 ± 5.0 mg/dl	
6.4g/dl以下	26	2.4g/dl以下	11	0.8mg/dl以下	161
6.5~7.4	124	2.5~3.0	35	1.0~1.9	86
7.5~8.4	138	3.1~3.5	70	2.0~2.9	25
8.5以上	69	3.6~4.0	122	3.0~4.9	29
未記載	34	4.1以上	122	5.0~9.9	35
		未記載	31	10.0~14.9	20
				15.0~19.9	21
				20.0以上	5
				未記載	9

7) 免疫グロブリン値について、IgG 値平均は 2642 ± 960 mg/dl であったが、2000mg/dl 以下の例が 81 例 (25%) もあり、免疫グロブリン値だけでは自己免疫性肝炎の診断困難な例があることがわかる。発症初期には異常なく、再燃時には高値を生じた例もある (図 4)。

8) 自己免疫性肝炎発症形式についての調査は、第 2 回以降の登録から項目に入っているため、対象例は 207 例においてなされた。肝炎発症が初発か再発かについては、初発発症 59%、再燃発症 9%、判定不能 32% の結果

であり、受診以前の肝機能が不明のため判定不能とした例が多かった。さらに、発症時の病態についての調査では、急性肝炎型・急性増悪型が 111 例 (55%) で過半数を占め、潜行型 68 例 (34%) より多い。どちらともつかず判定不能とした例が 22 例 (11%) であった。急性肝炎型・急性増悪型の中には、劇症型 2 例、亜急性型 3 例、重症型 14 例が含まれた (図 9)。

図9. 発症形式(第2~4回) (207例)

初発発症	114 (59%)
再燃発症	17 (9%)
判定不能	63 (32%)
未記入	13
急性肝炎型・急性増悪型	111 (55%)
劇症型	2
亜急性型	3
重症型	14
通常型	68
未記入	24
潜行型	68 (34%)
判定不能	22 (11%)
未記入	6

9) 肝組織学的検査結果は、肝生検所見の調査も第 2 回以降に詳細な項目を挙げて行った。肝生検は 207 例中 144 例 (70%) に施行された。そのうち 91% がステロイド剤などの特殊治療前に行われた。肝生検所見では、急性肝炎 4 例 (3%)、慢性肝炎 112 例 (81%)、肝硬変 20 例 (15%) ほかであった。肝の繊維化を示す慢性肝炎の F 分類 (F0-F4) では F0 が 4 例あり、前述の急性肝炎例である。自己免疫性肝炎で急性肝炎像を示す例があると本邦診断基準にも以前から記載されているが、国立病院の全国集計でも肝生検像を含めて少数の急性肝炎像を示した例が集計された。F1 と F2 はそれぞれ 3 割を占め、F3 は 2 割で、F4 は 1 割余りであった。肝組織学的所見では interface hepatitis 63%、Lymphoplasmacytic infiltration 57%、rosetting 11% であり、上記所見のないもの 2%、biliary changes 8%、others 5% であった。その他国際診断基準における肝組織所見の範疇にはないもの個別に調査した項目は、lobular inflammation 78%、PP or CP bridging necrosis 45%、nodular regenera-

tion 14%、collapse 6%であった。Rosetting や collapse は比較的自己免疫性肝炎に特徴的の所見と考えられるが、必ずしも多くはなかった (図 10、11)。

図10. 肝生検(第2~4回)

・肝生検			
あり	144 (70%)		
なし	63		
・肝生検時期			
PSL治療前	119		
PSL治療後	12		
時期未記入	13		
・肝生検所見			
急性肝炎	4 (3%)	F分類	F0 4
慢性肝炎	112 (81%)		F1 40
肝硬変	20 (15%)		F2 42
その他	2		F3 27
未記入	6		F4 18
			未記入 12

図11. 肝生検所見(第2~4回)

・所見(その1) (144例)	
Interface hepatitis	81 (63%)
Lymphoplasmacytic infiltration	74 (57%)
Rosetting	14 (11%)
Biliary changes	10 (8%)
Others	7 (5%)
None of interface nor infiltration nor rosetting	2 (2%)
未記入	15
・所見(その2) (144例)	
Lobular inflammation	87 (78%)
PP or CP bridging necrosis	50 (45%)
Nodular regeneration	15 (14%)
Collapse	7 (6%)
未記入	33

10) 治療薬と治療反応についても、第2回以降から登録時に治療項目を増やして調査した。そのため解析対象は207例になった。自己免疫性肝炎の治療薬は、副腎皮質ステロイド剤 (PSL) 148例 (72%)、UDCA 51例 (25%)、SNMC 17例 (8%)、AZP 5例 (2%) 等があげられ (一部重複あり)、特に特殊治療なしも26例 (13%) あった。積極的治療に至らなかった理由は調査からは不明である。治療に対する反応に関しては、完全寛解が122例 (79%) に得られた。再燃が24例 (16%) にあり、完全寛解と再燃の両方にチェックされた8例とあわせて、130例 (84%) は少なくとも完全寛解が得られた。完全寛解となった130例の使用薬剤は118例 (91%) にステロイド剤が使用されており、UDCA 単独は10例 (8%) であった。SNMC と特殊治療のない例がそれぞれ1例ずつであった。やはりステロイド剤使用による完全寛解

率が高いことを示す結果であったが、UDCA 単独でも完全寛解を得た例があることは注目される (図 12)。

図12. 治療薬と治療効果(第2~4回) (207例)

・治療薬剤 (205例)		・治療反応 (154例)	
PSL	148 (72%)	完全寛解	122 (79%)
UDCA	51 (25%)	完全寛解&再燃	8 (5%)
SNMC	17 (8%)	再燃	24 (16%)
AZP	5 (2%)	その他&未記入	53
IFN	1		
Others	2	・完全寛解例の薬剤使用 (130例)	
無治療	26 (13%)	PSL	118 (91%)
未記入	2	UDCAのみ	10 (8%)
		SNMCのみ	1
		無治療	1

11) 新規登録調査時に於ける転帰についても、第2回から第4回までを集計した。207例における全般的改善は161例 (80%) にあった。不変には短期経過観察例が含まれていると思われるが30例 (15%) あり、悪化は3例 (2%)。

新規登録調査時にすでに死亡が11例 (5%) もあり、劇症肝炎や他病死を含め短期間での死亡となった。肝癌を2例に合併した。なお、転帰が不変となっていた30例の治療内容を見ると、特殊治療なしが13例、UDCAのみが11例と多く、副腎皮質ステロイド剤治療は6例 (20%) に止まり、何らかの理由でステロイド剤の投与ができないために全般的改善が得られてないように思われた。なお、11例の死亡例にはHCC合併の1例を除き、全例にステロイド剤が投与されていた (図 13)。

図13. 転帰(第2~4回)

・転帰 (207例) (重複あり)	
改善	161 (80%)
不変	30 (15%)
悪化	3 (2%)
死亡	11 (5%)
HCC合併	2 (1%)
未記入	5
・不変例の治療 (30例)	
無治療	13 (43%)
UDCAのみ	11 (37%)
PSL他	6 (20%)
・死亡例の治療 (11例)	
PSL他	10 (91%)
無治療 (HCC合併)	1

12) 末梢血リンパ球 CD25 および CD69 陽性率の結果について

自己免疫性肝炎 12 例、PBC3 例、慢性肝炎 (B 型、C 型) 7 例、急性肝炎 (A 型、B 型、E 型) 7 例、薬剤性肝障害 4 例に健常者 5 例を加えた 38 例において、末梢血リンパ球 CD3、CD4、CD8 それぞれの分画における CD25 と CD69 の陽性率を測定した。CD25 についての結果は、CD3 と CD4 における陽性率は全疾患で明らかな差はなく、自己免疫性肝炎でも高値を示さなかった。CD8 における CD25 陽性率は自己免疫性肝炎で $9.4 \pm 16.6\%$ と他疾患に比べ、有意に高い結果であったが、個々の症例での高低差も大きく、自己免疫性肝炎をこの成績から確実に診断できるほどの結果ではなかった。自己免疫性肝炎について高かったのは薬剤性肝障害であった。ウイルス性慢性肝炎例では健常者に近似し、高値を示さなかった (表 1)。

表1. AIHと他の肝疾患における末梢血CD25陽性率 (%)

		CD25 ⁺ /CD3 ⁺	CD25 ⁺ /CD4 ⁺	CD25 ⁺ /CD8 ⁺
健常者	5	12.6±5.4	22.7±8.6	1.3±1.2(*1)
AIH	12	16.9±6.7	21.1±8.3	9.4±16.6(*1)(*2)
PBC	3	14.1±9.2	18.6±13.0	2.9±1.3
CH	7	13.6±6.4	21.1±9.6	2.0±1.2(*2)(*3)
AH	7	16.2±8.9	23.8±12.6	3.3±2.4
Drug	4	13.6±6.4	19.4±9.3	5.1±4.1(*3)

Mann-Whitney検定 * P<0.05

一方、CD3、CD4、CD8 各分画における CD69 陽性率については、自己免疫性肝炎において各分画いずれも高い値を示すが、やはり個々の例でのばらつきが多く有意差はない。むしろ、PBC 例での陽性率が有意を持って低いことが目立っていた (表 2)。

表2. AIHと他の肝疾患における末梢血CD69陽性率 (%)

		CD69 ⁺ /CD3 ⁺	CD69 ⁺ /CD4 ⁺	CD69 ⁺ /CD8 ⁺
健常者	5	4.9±1.2(*1)	2.8±0.2(*1)	13.6±2.8
AIH	12	12.2±14.8	8.8±11.5	19.8±17.4
PBC	3	2.5±0.6(*1)(*2)	1.3±0.3(*1)(*2)	8.1±0.9
CH	7	6.7±2.8(*2)	3.3±1.8(*2)	14.5±7.4
AH	7	6.8±7.7	4.3±5.7	14.4±14.1
Drug	4	5.5±4.6	2.2±1.4	18.6±21.8

Mann-Whitney検定 * P<0.05

D. 考案

1) 国立病院療養所における自己免疫性肝炎の新規登録調査は第1回から第4回までで合計 391 例と多くの症例が蓄積された。各病院の立地条件や規模などにより、登録の多い施設と少ない施設があるが、北から南までの症例が集まっている。全国の疫学調査から 1995 年の 1 年間の自己免疫性肝炎患者総数は推定 6800 (6000~7500) 人と考えられており、同時期の調査ではないが、国立病院での 391 例は約 6%にあたる。女性が 9 割を占め、発症時年齢が 55 歳である点などは、厚生労働省の難治性の肝疾患研究班調査とほぼ一致する。自己免疫性肝炎における本邦の診断基準や、国際診断基準をあくまで参考とし、各施設の肝臓専門医によって確診疑診の判断がなされた。今だ、専門医以外の一般内科医による診断は容易ではない。さらに非定型例での診断や治療の遅れから急速進行し予後不良となる心配がある。もう少し容易に診断することの出来る検査方法の開発が望まれる。自己抗体検査で抗核抗体陽性 88% は当然かも知れないが、一方で 12% の陰性例が存在する。抗核抗体陰性例においては、抗平滑筋抗体が陽性であることから自己免疫性肝炎が診断される例や、経過を追った後に再燃して自己抗体が陽性化する例が含まれると思われる。しかし、抗平滑筋抗体の測定がされていない例が意外と多く、保険適応ではないことが検査未実施となっているのではないかと危惧する。肝炎ウイルスのうち HCV 陽性 25 例 (6.5%) はやや多いが、HCV RNA 陰性の 5 例を除外すると 5.3% の陽性率となる。このなかで自己免疫性肝炎の IIb 型と考えられる HCV 陽性で、LKM-1 陽性例は確認されていない。自己免疫性肝炎に合併する自己免疫疾患は橋本病、シェーグレン症候群、関節リウマチが多く、先行する自己免疫性疾患の肝障害出現時には注意が必要である。

肝機能検査では、肝逸脱酵素 (AST、ALT)

の異常が目立ち、胆道系酵素の上昇は軽度から中等度の異常値が多い。

黄疸のない例が 42%ある一方で 10mg/dl を超える例が 46 例 (12%) あり、診断の遅れか急速進展かは判断できないが、もう少し早い段階で診断し治療を開始したいものである。免疫グロブリンである IgG 値は、診断基準からは 2.0g/dl を超える異常値で自己免疫性肝炎を疑うことになるが、2.0g/dl 以下の例が 25%と比較的多いため、2.0g/dl 以下であっても自己免疫性肝炎を否定することなく注意深い経過観察が必要であるし、他のデータが自己免疫性肝炎であった場合は IgG 値に影響されることなく躊躇せず副腎皮質ステロイド剤の投与に踏み切るべきと考えられた。

自己免疫性肝炎発症形式はその原因や発症直前の誘発因子を特定する上でも重要な要素である。診断した時点が初発発症と考えられる症例は 59%と過半数を占めており、さらに発症時の病態も急性肝炎型・急性増悪型が 55%と過半数を占め、潜行型の 34%より明らかに多かった。急性肝炎型と急性増悪型を一括集計した理由は 2 つの区別が曖昧であるためであった。自己免疫性肝炎の中で、臨床病理学的にも急性肝炎像を示す例があるが、それを含めて急性肝炎様に増悪した例はすべて急性肝炎型・急性増悪型の範疇に入れている。そして、参考までに TBil 3mg/dl 以上もしくは AST、ALT 値が 300 IU/l を超えている場合は、潜行型ではなく急性増悪型としている場合が多いと考えられる。

肝組織生検は 70%に行なわれており、その大半がステロイド剤治療前に施行されていたため、組織所見結果は個々の項目についての頻度が病態を知る上で参考になった。Interface hepatitis の 63%はともかく、lymphoplasmacytic infiltration が 57%と予想より多く見られた。Biliary changes は PBC を除外するために AIH 国際診断基準ではマイナス点として挙げられているが、AIH

でも胆管変化があるとする報告もみられ問題点となっている。AIH に比較的特徴的な所見である Rosetting や collapse はそれぞれ 11%と 6%であり、どのような AIH 例に、またどの時期に出現しやすいのか今後の検討課題としたい。

治療に関してはステロイド剤が 72%に使用されている。自己免疫性肝炎としてはやや使用頻度が少ないと考えられるが、その未使用の詳細な理由については調査できず不明である。自己免疫性肝炎の診断が不確定なためか、ほかに使用できない合併症があるのかは言及できない。転帰に関して、完全寛解に至った例では、ステロイド剤が 91%の高頻度で使用されており、可能なかぎりステロイド剤を使用して完全寛解にまで治療していくべきと判断された。

2) 末梢血リンパ球の CD3、CD4、CD8 それぞれにおける活性化マーカーである CD25、CD69 陽性率は、今のところ自己免疫性肝炎で高値を示す例も多いが、必ずしも一定ではない。個々の症例での差が大きい。ステロイド剤治療でそれらの陽性率が低下し正常化が得られるならば、自己免疫性肝炎における治療効果の指標として利用できると思われるが、現時点では難しい。肝機能検査、免疫グロブリン、抗核抗体価、肝組織検査などを参考にステロイド剤を主とする免疫抑制剤の投与量、維持量、投与期間を決めていかなければならない。

E. 結論

国立病院療養所の肝ネット参加施設において、自己免疫性肝炎の全国調査を行ってきた。391 例の多くの症例を調査でき、自己免疫性肝炎の診断治療の現状をかなり把握できるようになったことは大きな意義がある。今後も、定期的に継続して調査を行っていきたい。さらに、診断・治療の問題点については個別調査を加えて解析し、よりの確に診断し、よりの確に治療を行ない QOL や予後をさらに改善したいものである。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 渡部幸夫：国立病院肝臓病ネットワークにおける自己免疫性肝炎調査、厚生科学研究「難治性の肝疾患に関する研究」班、平成11年度研究報告書 P54, 2000
- 2) 渡部幸夫：自己免疫性肝炎における末梢血Tリンパ球活性化マーカーCD69、CD25測定についての解析、厚生科学研究「難治性の肝疾患に関する研究」報告書、平成12年度研究報告書 P59-61, 2001
- 3) 中村陽子：自己免疫性肝疾患を見逃さないために-合併する肝外自己免疫疾患の特徴
・ Modern Physician 23 (4) , 485-492, 2003

2. 学会発表

- 1) 中村陽子、渡部幸夫、他：（共同）国立病院療養所における自己免疫性肝炎の登録とQOL調査.第57回国立病院療養所総合医学会、2002.10.18 福岡

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

当院における C 型慢性肝炎に対するインターフェロン治療の現状

分担研究者 小松 達司 国立病院横浜医療センター消化器科医長

研究要旨 現在、C 型慢性肝炎 genotype 1b、高ウイルス量の難治症例に対する治療法は、リバビリン+IFN α 2b 併用療法が一般的であるが、その著効率は 20%前後であり、また、高頻度に出現する副作用のために治療を断念せざるを得ない症例もしばしば経験する。そこで、C 型慢性肝疾患に対するより効果的で安全なインターフェロン投与方法を明らかにするため、当院における治療成績を検討した。難治症例に対するリバビリン+IFN α 2b 併用療法の著効率は、初回投与例で 40%、再投与例で 27%と他の治療法に比べ良好であったが、58%の症例で投与薬剤の中止あるいは減量を必要とする副作用を認めた。コンセンサス IFN は、副作用は少ないが、genotype 1b 型で 300KIU/ml 以上の症例では著効例はなかった。難治症例に対して、コンセンサス IFN の単独療法の効果は不十分で、長期投与やリバビリンとの併用など治療法の工夫が必要と思われる。

研究協力者

磯野 悦子 国立病院横浜医療センター
松島 昭三 国立病院横浜医療センター

A. 研究目的

当院における C 型慢性肝疾患に対するリバビリン+IFN α 2b 併用療法およびコンセンサス IFN 療法の治療成績を解析し、より効果的な治療法を明らかにする。

B. 研究方法

当院において、2001 年 1 月 1 日から 2003 年 12 月 31 日までの 3 年間に、IFN 療法を導入した C 型慢性肝疾患患者は 65 症例である。このうち、ウイルス消失を目的に治療を導入した症例は 55 例（リバビリン+IFN α 2b 併用療法 23 例、コンセンサス IFN 21 例、IFN α 11 例）で投与期間は原則 24 週間と

した。また肝病変の進展抑制を目標にした IFN 長期投与症例が 10 例（コンセンサス IFN 2 例、IFN α 2 例、IFN β 6 例）であった。（1）前者（ウイルス消失を目的とした治療症例）を対象とした HCV genotype および HCV-RNA 量別の著効率の検討（2）全症例を対象とし、投与薬剤の減量あるいは中止を必要とした副作用、有害事象について検討した。なお HCV-RNA 量の測定は、アンプリコア法を用いた。

C. 研究結果

（1）HCV genotype および HCV-RNA 量別の著効率の検討

現時点で効果判定が可能な症例は、44 例（リバビリン+IFN α 2b 併用療法 18 例、コンセンサス IFN 15 例、IFN α 11 例）である（表 1）。なお他院通院などで詳細な追跡

が不能な症例や副作用のため治療開始 1 ヶ月以内に治療を中止した症例は、この検討からは除外した。図 1 と 2 に各 IFN の genotype およびウイルス量別の著効率を示す。リバビリン+IFN α 2b 併用療法は、genotype 1b、高ウイルス量 (100KIU/ml 以上) の難治症例に対する著効率は、初回投与例で 40%、再投与例で 27%と他の治療法に比べ良好な成績であった。一方、コンセンサス IFN は、genotype 1b、高ウイルス量症例には、初回投与例で 20%、再投与例では 0%の著効率であった。特に genotype 1b、300KIU/ml 以上の 5 症例では、1 例も著効例はなかった。また、genotype 1b 以外については、IFN α 単独投与例と比べ、著効率はやや高かった。(コンセンサス IFN 57%、IFN α 38%)

(2) 副作用、有害事象に関する検討

現在治療中の症例も含め、投与薬剤の減量あるいは中止を必要とした副作用、有害事象について検討を行った。ただし、現在治療中で治療開始後 6 ヶ月以上経過していない症例は、検討から除外した。対象症例は、リバビリン+IFN α 2b 併用療法 19 例、コンセンサス IFN 21 例、IFN α 13 例、IFN β 6 例である。リバビリン+IFN α 2b 併用療法では、中止例が 5 例 (26%) で、その内訳は精神症状 2 例、白血球減少、間質性肺炎、虚血性心電図異常各 1 例であった。減量症例は 9 例 (貧血 5 例、白血球減少、好中球減少各 2 例) で、このうち 6 例は中止には至らず 24 週間の投与を終了できた。全症例のうち予定通り投与を終了した症例は 8 例 (42%) であった。また、治療を完遂できた症例のうち、投与終了後に、治療との関連性が否定できない有害事象を 2 例 (脳出血、バセドウ病) 経験した。コンセンサス IFN では、中止例は 4 例 (19%) で、その内訳は、血小板減少、インターフェロン網膜症、食欲不振、無気肺の各 1 例であった。減量症例は血小板減少の 1 例のみで、16 例 (76%) で予定通り治療を行うことが

できた。

IFN α 13 例での中止例は慢性関節リウマチの悪化による 1 例のみ (8%) であった。IFN β 6 例では副作用による中止例、減量例は 1 例もなかった。

D. 考察

2001 年 12 月にリバビリン+IFN α 2b の併用療法が保険適応となり、genotype 1b、超高ウイルス量 (700 KIU/ml 以上) の症例での絶対的な適応であることには異論は無いと思われる。しかし、予想以上に副作用が多く、貧血傾向の症例、高齢者や高血圧、糖尿病などの合併症を有する症例に対しての使用は慎重にならざるをえない。一方、コンセンサス IFN は、併用療法に比し副作用は軽度で、また国内での臨床第 III 相試験によれば、genotype 1b、100~700KIU/ml の症例では、リバビリン+IFN α 2b の併用療法と遜色のない治療成績であった。以上の点を考慮して当院では、genotype 1b、超高ウイルス量以外の症例では、コンセンサス IFN の 24 週間投与を行ってきた。しかし、前述したように、その治療成績は従来の IFN 単独療法と比較して大差はなく、長期投与やリバビリンとの併用などの治療法の検討が必要と思われる。

一方、リバビリン+IFN α 2b 併用療法の難治症例に対する著効率は、初回投与例で 40%、再投与例で 27%と他の治療法と比べ良好な成績であった。しかし、58%の症例で投与薬剤の減量や中止を必要とする副作用がみられ、さらに治療終了後に、治療との関連性が疑われる有害事象を 2 例認めた。貧血、白血球減少などの副作用については、早期の投与薬剤の減量により治療継続が可能であるといわれている。しかし当院で経験した中止例や重篤な有害事象が発生した症例のほとんどは、治療開始後 4~6 ヶ月の発生であり、また継続投与も困難な症例であった。今後、難治症例に対しては、リバビリン+IFN 併用 1 年間長期投与が一般的治療になると思われるが、投与期間の延長により、重篤な

副作用の増加が予想されるため、一層嚴重な経過観察が必要であると思われる。

E. 結語

リバビリン+IFN α 2b 併用療法は、genotype 1b、高ウイルス量の難治症例に対して他の治療法と比べ良好な成績であった。一方、コンセンサス IFN の 24 週間投与は、genotype 1b、300KIU/ml 以上の症例では、1 例も著効例はなかった。副作用に関する検討では、リバビリン+IFN α 2b 併用療法を行った症例の 58%で、投与薬剤の減量や中止を必要とする副作用がみられ、特に治療終了前後に重篤な有害事象が発生した。今後、長期投与症例の増加に伴い、副作用の発生についても一層嚴重な経過観察が必要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1)K Tokushige, N Tsuchiya, K Hasegawa, E Hashimoto, K Yamauchi,

T Komatsu, N Hayashi: Influence of TNF Gene Polymorphism and HLA-DRB1 Haplotype in Japanese Patients With Chronic Liver Disease Caused by HCV. AJG 2003;98:160-166

- 2)T Kato, M Miyamoto, A Furusaka, T Date, K Yasui, J Kato, S Matsushima, T Komatsu, T Wakita: Processing of Hepatitis C Virus Core Protein Is Regulated by Its C-Terminal Sequence. J Med Virol 2003;69:357-366

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

表 1.

リバビリン+IFN α 2b併用療法施行症例

	初回治療 (n=5)	再治療 (n=13)	計 (n=18)
男:女	4:1	9:4	13:5
年齢	55.6	51.9	53.0

コンセンサスIFN単独療法施行症例

	初回治療 (n=11)	再治療 (n=4)	計 (n=15)
男:女	4:7	3:1	7:8
年齢	56.9	56.5	56.8

IFN α 単独療法施行症例

	初回治療 (n=9)	再治療 (n=2)	計 (n=11)
男:女	5:4	1:1	6:5
年齢	50.7	64.5	53.2

(KIU/ml)	リバビリン+IFN α 2b	コンセンサス IFN	IFN $n\alpha$	
100	non 1b	40% (2/5)	50% (2/4)	
	1b	20% (1/5)	0% (0/2)	
	non 1b	100% (1/1)	50% (1/2)	
	1b		0% (0/1)	
	genotype		genotype	

図 1. 初回投与例の治療成績

(KIU/ml)	リバビリン+IFN α 2b	コンセンサス IFN	IFN $n\alpha$	
100	non 1b	100% (1/1)	100% (1/1)	
	1b	27% (3/11)	0% (0/3)	
	non 1b		0% (0/2)	
	1b			
	genotype		genotype	

図 2. 再投与例の治療成績

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型慢性肝炎難治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増強の試み
—顆粒球除去療法前処置の意義—

分担研究者 正木 尚彦 国立国際医療センター第二消化器科医長

研究要旨 C型慢性肝炎患者、特にゲノタイプ 1b・高ウイルス量に対するインターフェロン・リバビリン併用療法（I/R）の著効率（SVR）は約20%にとどまり、いわゆる難治例に対する対策が急務である。今回、顆粒球除去療法（GCAP）の前処置がI/Rの著効率を改善するか否かについてパイロット・スタディを行なった。その結果、難治例におけるSVRが2倍以上に改善すること、その機序として、GCAPによるC型肝炎ウイルス減少効果に加えて、I/R開始直前の患者の免疫準備状態をTh1優位に誘導する可能性が示唆された。

研究協力者

今村 雅俊 国立国際医療センター
秋山 純一 国立国際医療センター
小飯塚 仁彦 国立国際医療センター
林 茂樹 国立病院東京災害医療
センター

医大、慈恵医大とともにGCAP前処置のI/R長期予後に及ぼす影響に関するパイロット・スタディを施行した。本研究では当センターの症例についての解析を行なった。

B. 研究方法

2002年2月～8月までに高ウイルス量のC型慢性肝炎患者11例（男/女=6例/5例；HCV RNA量100～499/500～850/850< KIU/ml=2例/3例/6例；1b/2a/2b=7例/2例/2例；初回治療/再治療=7例/4例；F0/F1/F2=1例/7例/3例）を対象とし、アダカラム（日本抗体研究所）によるGCAP（30 ml/分×60分）を5日間連続施行後、I/R療法（IFN-α2b 6MU+Ribavirin 600・800mg）を6ヶ月間行ない、投与終了6ヶ月目に効果判定した。

C. 研究結果

(1) GCAPによるHCV RNA量の減少：>

A. 背景ならびに研究目的

ウイルス性感染症に対するGCAPはまずHIV感染者に対して試みられ、HIV RNA量の低下、CD4陽性Tリンパ球数の増加が報告されている。C型慢性肝炎に対する試みは岡山大や慈恵医大で週1回×5週のプロトコールでなされ、HCV RNA量については不変～低下と一定しないものの、LPS刺激下におけるTh1サイトカイン産生増加、Th2サイトカイン産生低下などの知見が得られている。兵庫医大の澤田らは、5日連続のプロトコールでGCAPを施行し、HCV RNA量除去率53%と報告した。今回、兵庫

850 KIU/ml の 6 例 (1b/2a/2b=3 例/1 例/2 例) 中 5 例が 500~850 KIU/ml に低下 ; 半減以下が少なくとも 2 例 (1b, 2a) ; 1 例 (2a) で 540→41 KIU/ml に著減

(2) HCV RNA 陰性化時期 : 1 週目以内/2 週目以内/4 週目以内/8 週目以内/12 週目以内 = 3 例/1 例/4 例/1 例/2 例 ; 1b 群の 4 週目以内陰性化率 57%

(3) 著効率 : 1b/2a/2b=43% (3/7) /100%/100%

(4) 免疫学的検討 : 血清補体、免疫グロブリンに変化なし。ヘルパー T 細胞分画 : Th1/Th2 比は GCAP により上昇する傾向あり (P=0.093)。

D. 考察

検討した症例数が少数ではあるものの、5 日連続で GCAP を前処置することにより、難治例とされる症例における I/R 併用療法の著効率が改善する可能性が示唆された。特に、著効率を規定する重要な一因子とされる 4 週目以内における HCV RNA 陰性化率が 72% (8/11) と従来の報告に比べて有意に高率であったことから、GCAP 前処置は HCV RNA 陰性化を加速する可能性が示唆された。その機序については現在検討中であるが、ウイルス感染細胞の除去 (わずかながら単球も除去される)、直接的なウイルス粒子の吸着に加えて、ヘルパー T 細胞分画の変動を介して抗ウイルス療法への感受性を高める可能性などを想定している。現在、多施設共同の無作為比較対照試験を進行中である。

E. 結論

GCAP 前処置は C 型慢性肝炎難治例に対する I/R 併用療法の効果を増強させる可能性がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Masaki N., Fukushima S., Hayashi S. Lower Th-1/Th-2 ratio before interferon therapy may favor long-term virological responses in patients with chronic hepatitis C.

Dig Dis Sci. 47(10):2163-2169, 2002.

2) 正木尚彦.

C 型慢性肝炎に対する IFN- α 2b+Ribavirin 治療の効果予測因子に関する研究. 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) 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平成 14 年度報告書, pp85-86.

2. 学会発表

1) 正木尚彦、山田真和ほか. C 型慢性肝炎高ウイルス群に対する顆粒球除去療法の試み. 第 1 回好中球研究会 (RAND)、鹿児島、2002.11.

2) 正木尚彦、今村雅俊ほか. 顆粒球除去療法前処置による IFN/Ribavirin 併用療法の効果増強の試み. 第 89 回日本消化器病学会総会、さいたま、2003.4.

3) 正木尚彦、今村雅俊ほか. C 型慢性肝炎に対する IFN- α 2b+Ribavirin 併用療法の作用機序に関する検討. 第 7 回日本肝臓学会大会、DDW-Japan2003、大阪、2003.10.

4) 正木尚彦、今村雅俊ほか. 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前処置としての顆粒球除去療法の意義. 第 2 回好中球研究会 (RAND)、東京、2003.11.

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

B 型慢性肝炎のラミブジン治療に関する研究

分担研究者 足立 浩司 国立金沢病院消化器科医師

研究要旨 ラミブジン (LAM) の有効な投与法を確立するために、LAM 単独療法の治療効果と YMDD 変異の出現について解析し、どのような症例で YMDD 変異ウイルスの breakthrough が起きるかを検討した。LAM は ALT 値の高い症例に投与しており、YMDD 変異が出現したのは、全例 genotypeC で 48 週時点では、HBe 抗原陰性例が多かった。しかし、YMDD 変異ウイルスの breakthrough を認めたのは半数にあたる 5 例で、残りの 5 例は 8～92 週の間 HBV の増殖はなかった。YMDD 変異ウイルスの breakthrough をきたした 4 例は、LAM 開始時 HBe 抗原陽性 (HBe 抗原量 100 以上)、HBV DNA 高値 (7.5 LOG コピー/ml 以上)、PC 変異は Wild であり、残りの 1 例は HBe 抗体陽性だが IFN を投与しても何度もシェーブを繰り返す肝炎の活動性の高い症例であった。このような症例では、LAM 単独療法は行わず、IFN と LAM の併用など治療法を工夫することが必要と考えられる。

A. 研究目的

ラミブジン (LAM) の有効な投与法を確立するために、LAM 単独療法の治療効果と YMDD 変異の出現について解析し、どのような症例で YMDD 変異ウイルスの breakthrough が起きるかを検討した。また、LAM 単独療法で難治と考えられる症例に対し、LAM 中止後の肝炎増悪時に IFN を投与することを目的として、LAM を意図的に中止した症例の経過を検討した。

B. 研究方法

2000 年 12 月から現在まで当科にて LAM を開始した症例を対象に以下の項目について検討した。

(1) LAM48 週以上投与例の検討。

当科にて LAM を 48 週以上投与した 15 例の経過を解析し、LAM の抗ウイルス効果や YMDD 変異の出現に関する因子を検討した。

(2) YMDD 変異出現例の検討。

LAM を継続投与して YMDD 変異が出現した 8 例の他に、LAM 再投与後 YMDD 変異が出現した 2 例を加え、YMDD 変異出現後の経過を解析し、どのような症例で YMDD 変異ウイルスの breakthrough が起きるかを検討した。

(3) 肝炎増悪時に IFN 投与を目的とした LAM 意図的中止例。

LAM 単独療法で難治と考えられる genotypeC の HBe 抗原陽性・HBV DNA 高値例のうち、慢性肝炎の程度が F2 以下の 6 症例に LAM24 週 (症例 6 は 10 週) 投与後に、肝炎再燃時に IFN 投与を目的として LAM を意図的に中止し、肝炎再燃の程度や治療効果を検討した。

C. 研究結果

(1) LAM48 週以上投与例の検討。

LAM を 48 週以上投与した 15 例の内訳は、男性 10 例、女性 5 例で年齢は平均 54 歳。肝

病変はCH10例、LC5例（HCC合併1例）で genotype は B1例、Cが14例であった。また、LAM 開始時 HBe 抗原陽性が8例、HBe 抗原陰性7例、ALT 値は 268.5 ± 195.4 IU/L、HBV DNA は 7.1 ± 1.0 LOG コピー/ml であった。48週時点のLAMの効果は、ALT 値の正常化 93.3%、HBV DNA の陰性化（2.6 LOG コピー/ml 未満）80.0%、HBe 抗原の陰性化 62.5%と良好であった。一方、YMDD 変異の出現を40%の症例に認め、全例 genotype C であった（表1）。YMDD 変異の出現の有無で背景因子を比較すると、年齢、性別、LAM 開始時のALT 値やHBV DNA 値で差はなかったが、HBe 抗原陽性率はYMDD 変異出現例で有意に低率であった（表2）。対象症例をLAM 開始時のALT 値で分けると、すべて正常上限の2倍以上で、しかも73%は5倍以上であった（表3）。従って、当科ではLAMはALT 値の高い症例に投与しており、YMDD 変異はHBe 抗原陰性例で多く出現していた。

表1. LAM48週投与の効果判定

	HBeAg		Total (n=15)
	陽性(n=8)	陰性(n=7)	
ALT正常化	8 (100%)	6 (85.7%)	14 (93.3%)
HBV-DNA陰性化	6 (75.0%)	6 (85.7%)	12 (80.0%)
HBe抗原陰性化	5 (62.5%)		5 (62.5%)
YMDD変異	1 (12.5%)	5 (71.4%)	6 (40.0%)

*P<0.05

表2. YMDD変異の出現と背景因子

	YMDD変異 (48週まで)	
	あり	なし
年齢	53.7±9.2	54.2±12.5
性別	3:3	7:2
ALT(IU/L)	214±85	305±242
HBeAg陽性率	16.7%	77.8%
HBVDNA	7.3±0.9	7.1±1.0
肝病変(CH/LC)	5:1	5:4

*P<0.05

表3. LAM48週の効果判定(投与前ALT値別)

	治療開始時 ALT値(IU/L)	症例数	HBV DNA 陰性化	HBeAg 陰性化	YMDD 変異
HBeAg 陽性 n=8	≤1×ULN	0	0	0	0
	1-2×ULN	0	0	0	0
	2-5×ULN	2	2 (100%)	1 (50.0%)	1 (50.0%)
	>5×ULN	6	4 (66.7%)	4 (66.7%)	0
	Total	8	6 (75.0%)	5 (62.5%)	1 (12.5%)
HBeAg 陰性 n=7	≤1×ULN	0	0	0	0
	1-2×ULN	0	0	0	0
	2-5×ULN	2	2 (100%)	1 (50.0%)	1 (50.0%)
	>5×ULN	5	4 (80.0%)	4 (80.0%)	4 (80.0%)
	Total	7	6 (85.7%)	5 (71.4%)	5 (71.4%)

*P<0.05

(2) YMDD 変異出現例の検討。

YMDD 変異が出現したのは10例で、年齢は平均53歳、男性7例、女性3例、肝病変はCH7例、LC3例で、genotype はいずれもCであった。YMDD 変異出現時期はLAM 継続投与で48週以内が6例、56週と120週が1例ずつで、LAM 再投与後にYMDD 変異が出現したのは2例であった。再投与2例のうち症例7はLAMを50週投与して中止後15週で肝炎再燃のため再投与し36週でYMDD 変異が出現した。症例9は、LAM24週投与中止後の肝炎増悪時にIFNを投与したが、効果不十分で肝炎再燃のためLAM 中止後14ヶ月でLAMを再投与し、48週でYMDD 変異が出現した。YMDD 変異の種類は、YIDDが6例（うち2例がYMDDとのmix）、YVDDが4例（うち2例がYMDDとのmix）、YIDDとYVDDとのmixが2例であった。YMDD 変異が出現した10例のうち5例は、YMDD 変異出現後8~92Wの間にHBV DNAの上昇を認めなかった。残りの5例は、HBV DNAが7.0 LOG コピー/ml以上のYMDD 変異ウイルスの増殖を認めたが、ALT 値が上昇したのは4例で、そのうち2例はALT 値が100IU/L以下で推移していたが、残りの2例はALT 値が高値なためIFNを投与した（表4）。どのような症例でYMDD 変異ウイルス

の breakthrough をきたすかを明らかにするため、YMDD 変異出現例で LAM 開始時のウイルスマーカーなどを検討した (表 5)。LAM 開始時 HBe 抗原陽性は 5 例でそのうち HBe 抗原量が多く、HBV DNA 高値の 4 例に breakthrough を認めた。4 例とも PC 変異は Wild で、そのうち 2 例は SC 後、PC 変異が Wild の YMDD 変異ウイルスの増殖により、HBe 抗原が陽性化した。残りの 2 例は HBe 抗原が陽性のままで、YMDD 変異が出現したが、変異ウイルスの PC 変異が Mutant であった症例 1 では YMDD 変異ウイルスの増殖による肝炎の急性増悪後に SC を認めた (表 5、図 1)。YMDD 変異ウイルスの breakthrough をきたした残りの 1 例は HBe 抗体陽性で、breakthrough を起こさなかった症例と LAM 開始時のウイルスマーカーに差はなかった (表 5)。この症例の経過をみると、HBe 抗体陽性でシェーブを繰り返し、IFN で肝炎がコントロール出来ない、肝炎の活動性の高い症例であった (図 2)。LAM 開始時 HBe 抗原陽性のなかでどのような症例が YMDD 変異ウイルスの breakthrough を起こすかを明らかにするため、LAM48 週以上投与したが YMDD 変異が出現していない 4 例を加え検討した (表 6)。PC 変異が Wild で HBe 抗原量が 100 以上の症例は全例 YMDD 変異ウイルスの breakthrough をきたし、PC 変異が Wild でも、HBe 抗原量が 30 以下の 2 例に YMDD 変異は出現しなかった。HBe 抗原量がその中間の 64.2 であった症例 3 では、YMDD 変異が出現したものの breakthrough は認めなかった (表 6)。PC 変異が mix の 2 例は HBe 抗原量が 95.7 と 95.4 と高値であったが、症例 11 では IFN24 週、症例 14 ではシクロスポリンを LAM に併用投与したが、YMDD 変異は出現していない (表 6)。

表4. YMDD変異出現例の検討(1)

症例	Age	Sex	肝病変	出現*	種類	耐性発現期	Breakthrough HBV-DNA ALT
1.	63	F	CH	48W	YVDD	100W	7.0 997
2.	37	M	CH	44W	YIDD/YVDD	52W	7.3 1209
3.	52	M	LC	56W	YMDD/YIDD	92W	<2.8 w.n.l
4.	59	M	LC	120W	YIDD	20W	7.0 93
5.	52	M	LC	32W	YMDD/YIDD	16W	<2.8 w.n.l
6.	61	F	CH	48W	YMDD/YVDD	40W	<2.8 w.n.l
7.	64	M	CH	50+38W	YIDD	40W	8.9 w.n.l
8.	53	M	CH	48W	YIDD	28W	<2.8 w.n.l
9.	35	M	CH	24+48W	YIDD/YVDD	16W	7.0 64
10.	56	F	CH	48W	YMDD/YVDD	8W	<2.8 w.n.l

YMDD変異株は48週以降24週毎と経過中にHBV-DNAの上昇を認めただ際に測定。

表5. YMDD変異出現例の検討(2)

症例	LAM開始時				耐性出現前		耐性出現後			
	ALT	HBV-DNA	sAg/sAb	PC/CP	sAg/sAb	種類	HBV-DNA	sAg/sAb	PC/CP	ALT
1.	143	8.1	131.6/-	W/M	+/-	YVDD	7.0	-/+	M/M	
2.	209	6.9	-/+	M/M	-/+	YIDD/YVDD	7.3	-/+	M/M	
4.	286	7.5	109.9/-	W/M	-/-	YIDD	7.0	+/-	W/M	
7.	594	8.4	106.4/-	W/M	-/+	YIDD	8.9	+/-	W/M	
9.	178	8.4	158.4/-	W/mix	+/-	YIDD/YVDD	7.0	+/-	W/M	
3.	67	6.8	64.2/-		-/+	YMDD/YIDD	<2.8	-/+		
5.	133	6.4	-/+	M/M	-/+	YMDD/YIDD	<2.8	-/+		
6.	297	7.6	-/+	mix/M	-/+	YMDD/YVDD	<2.8	-/+		
8.	339	6.1	-/+	mix/M	-/+	YIDD	<2.8	-/+		
10.	165	8.4	-/+	mix/M	-/+	YMDD/YVDD	<2.8	-/+		

図1. Breakthrough hepatitis, 1

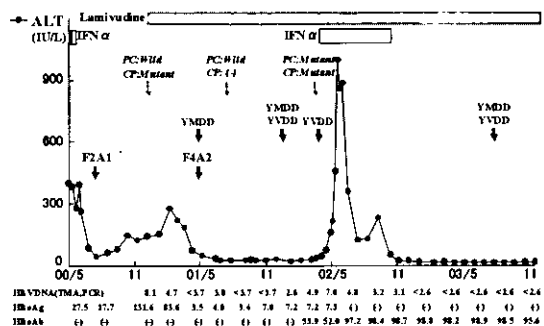


図2. Breakthrough hepatitis, 2

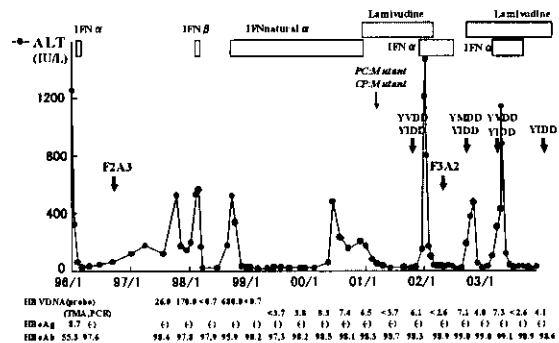


表6. YMDD変異出現例の検討(3)

—HBe抗原陽性例の検討—

症例	LAM開始時				併用		耐性出現前		耐性出現時	
	ALT	HBVDNA	eAg/eAb	PC/CP	eAg/eAb	eAg/eAb	種類	HBVDNA	ALT	HBVDNA
1.	143	8.1	131.8/-	W/M	(-)	+/-	YVDD	7.0		
4.	286	7.5	109.9/-	W/M	(-)	-/-	YIDD	7.0		
7.	594	8.4	108.4/-	W/M	(-)	-/+	YIDD	8.9		
9.	178	8.4	158.4/-	W/mix	(-)	+/-	YIDD/YVDD	7.0		
3.	87	6.8	64.2/-		(-)	-/+	YMDD/YIDD	<2.6		
12.	245	5.4	26.6/-	W/M	(-)	-/+	YMDD			
13.	283	7.2	9.4/+	W/M	(-)	-/+	YMDD			
11.	168	8.4	95.7/-	mix/M	IFN	-/+	YMDD			
14.	812	6.7	95.4/-	mix/M	Neoral	-/-	YMDD			

(3) 肝炎増悪時に IFN 投与を目的とした LAM 意図的中止例。

LAM 単独療法で難治と考えられる genotypeC で HBe 抗原陽性・HBV DNA 高値の症例のうち、慢性肝炎の程度が F2 以下の症例に LAM24 週投与後、肝炎再燃時に IFN 投与を目的として LAM を意図的に中止した。対象は 6 例で、男性 2 例、女性 4 例、年齢は平均 34 歳、CH の程度は F1 : 3 例、F2 : 3 例であった。PC 変異は全例 Wild で、HBe 抗原量は 64.6~165.5、HBV DNA は 7.0~9.2 LOG コピー/ml であった。LAM を 24W 投与し(症例 6 は 10W 投与)、全例 ALT 値は正常化したものの、HBe 抗原陽性、HBV DNA は 4.1~4.9 LOG コピー/ml と陽性なため、LAM を中止した。6 例とも HBV は速やかに増殖し、HBV DNA が 8.4~9.3 まで上昇した。ALT 値は全例 LAM 中止後 4 週より上昇し、LAM を 24 週投与した 5 例は ALT 値が 467~1083IU/L まで上昇し、予定通り IFN 投与を行った。しかし、LAM を 10 週しか投与しなかった症例 6 は ALT 値が 111IU/L までしか上昇せず、経過観察となった(表 6)。LAM 中止後の肝炎急性増悪で ALT 値が 1000IU/L を超えた症例 1 で IFN に LAM を短期で併用したが、黄疸などの出現例はなかった。IFN 投与終了後 6 ヶ月が経過しているのは 2 例でそのうち 1 例は、SC し HBV DNA < 2.6 LOG コピー/ml、ALT 正常を IFN 終了 12 ヶ月の現在まで維持している。

表7. 肝炎増悪時に IFN 投与を目的とした LAM 意図的中止例(1)

Case	Age	Sex	CH	Genotype	LAM開始時			
					PC/CP	eAg/eAb	HBVDNA	ALT
1.	34	M	F2, A1	C	W/mix	64.6/-	8.3	378
2.	32	F	F1, A1	C	W/M	68.7/-	8.6	92
3.	59	F	F2, A2	C	W/M	102.9/-	9.2	742
4.	31	F	F2, A2	C	W/M	70.0/-	7.0	218
5.	23	M	F1, A2	C	W/M	122.0/-	8.3	570
6.	27	F	F1, A1	C	W/M	165.5/-	7.7	221

LAM投与期間 Case1-5: 24W, Case6: 10W.

表8. 肝炎増悪時に IFN 投与を目的とした LAM 意図的中止例(2)
—LAM 中止後の経過—

Case	LAM開始時			LAM中止時			LAM中止後			経過
	eAg/eAb	HBVDNA	ALT	eAg/eAb	HBVDNA	ALT	HBVDNA	ALT		
1.	+/-	8.3	378	+/-	4.5	27	8.6	1083	IFN*	
2.	+/-	8.6	92	+/-	4.1	25	9.1	824	IFN*	
3.	+/-	9.2	742	+/-	4.9	17	9.3	717	IFN	
4.	+/-	7.0	218	+/-	4.1	21	8.6	467	IFN	
5.	+/-	8.3	570	+/-	4.3	27	8.4	945	IFN	
6.	+/-	7.7	221	+/-	4.2	25	8.9	111	経過観察	

LAM投与期間 Case1-5: 24W, Case6: 10W. *: 効果判定可能

D. 考察

当科では、ALT 値の高い症例に LAM を投与しており、LAM 投与 48 週時点の治療効果は ALT 値の正常化 93.3%、HBV DNA の陰性化 80.0%、HBe 抗原から HBe 抗体への SC62.5% と良好であった。YMDD 変異の出現は 40.0% に認め、HBe 抗原陰性例に YMDD 変異の出現が有意に多かった。当研究班では平成 14 年度に LAM48 週投与では、HBe 抗原陽性例では ALT 値の低い症例に、HBe 抗原陰性例では ALT 値の高い症例に YMDD 変異の出現が多いと報告しており、当科では ALT 値の高い症例に LAM を投与していたため、LAM 投与 48 週での YMDD 変異の出現が HBe 抗原陰性例に多かったものと考えられた。

YMDD 変異出現例の経過をみると、その後、HBV DNA の breakthrough を認めたのは半数で、残りの半数は 8~92 週の間 HBV DNA は 2.6 LOG コピー/ml 未満のままであ

った。LAM の役割がウイルスの増殖抑制と肝炎のコントロールにあると考えられるので、問題なのは YMDD 変異ウイルスの breakthrough をきたす症例と思われる。そこで、YMDD 変異ウイルスの breakthrough をきたした症例に特徴がないか、LAM 開始時のウイルスマーカーを検討した。LAM 開始時 HBe 抗原陽性が 4 例、HBe 抗体陽性が 1 例で、HBe 抗原陽性例はいずれも PC 変異は Wild で、HBe 抗原量が 100 以上、HBV DNA が 7.5 LOG コピー/ml 以上と高値であり、HBe 抗原量が多くても、PC 変異が mix の症例では YMDD 変異を認めなかった。また、HBe 抗体陽性の 1 例は、LAM 開始時のウイルスマーカーに差はなかったが、初回の IFN で SC 後も HBe 抗体陽性でシェーブを繰り返しており、肝炎の活動性の高い症例と考えられた。以上より、PC 変異が Wild で HBe 抗原量が 100 以上、HBV DNA が 7.5 LOG コピー/ml 以上の HBe 抗原陽性例や何度もシェーブを繰り返す症例に LAM を投与した際、YMDD 変異ウイルスの breakthrough をきたしやすい可能性が示唆され、そのような症例では、LAM 単独療法は行わず、IFN と LAM の併用など治療法を工夫することが必要と考えられる。

LAM 単独療法で治療困難と考えられる症例に対して、われわれは、LAM を短期投与中止後の肝炎再燃時に IFN 投与を行う“ラミブジンリバウンド療法”を行っている。それは、genotypeC で HBe 抗原陽性・HBV DNA 高値で、慢性肝炎の程度の軽い症例を対象に、LAM を短期間投与することにより、高ウイルス量のため下がっていた HBV に対する細胞障害性 T 細胞活性を回復させ、LAM 中止後に増殖した HBV を排除する作用を増強することで IFN をより効きやすくしようとするものである。現在、LAM を 6 例で中止し、そのうち 5 例では予定通り IFN 投与を行っている。治療の効果判定が可能なのは 2 例と

少ないため有効性について言及できないが、LAM 中止後の肝炎増悪で黄疸などは出現しておらず、安全性についての問題は現在のところ認めていない。今後、症例数を増やして、有効性について検討が必要である。

LAM の有効な投与法を確立するためには、LAM 単独療法で YMDD 変異ウイルスの breakthrough をきたしやすい症例を明らかにし、そのような症例にはそれに適した投与法を行うことが重要と考えられ、今後さらに、症例数を増やして検討が必要である。

E. 結論

(1) 当科では、ALT 値の高い症例に LAM を投与しており、48 週投与時の効果は、ALT 値の正常化 93.3%、HBV DNA の陰性化 80.0%、SC62.5%と良好で、YMDD 変異は 40.0%に出現したが、HBe 抗原陰性例に多かった。

(2) YMDD 変異は genotypeC の 10 例に出現し、5 例では HBV の増殖はなかったが、残りの 5 例は 7.0 LOG コピー/ml 以上の YMDD 変異ウイルスの breakthrough を認めた。

(3) YMDD 変異ウイルスの breakthrough を認めた 5 例のうち 4 例は HBe 抗原陽性で、HBe 抗原量が多く、PC 変異は Wild で HBV DNA 高値であった。残りの 1 例は HBe 抗体が陽性だが、肝炎の活動性の高い症例であった。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 足立浩司. 他: ラミブジン短期投与中止後の急性増悪に対して IFN・ラミブジン併用療法が奏功した B 型慢性肝炎の 1 例. 肝臓, 第 43 巻 7 号, 322-326, 2002.

2. 学会発表

- 1) 当院における B 型急性肝炎例の検討. 第 189 回日本内科学会北陸地方会, 2003 年 3 月 9 日, 金沢
- 2) ラミブジン投与中止例の検討. 日本消化器病学会第 96 回北陸支部会, 2003 年 6 月 1 日, 富山
- 3) ラミブジン長期投与の検討. 第 35 回日本肝臓学会西部会, 2003 年 11 月 28-29 日, 岡山
- 4) 当科における genotypeB の B 型慢性肝炎例の検討. 日本消化器病学会第 97 回北陸支部会, 2003 年 11 月 30 日, 金沢

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

B 型慢性肝疾患のラミブジン治療成績
—投与中止例と長期継続投与例の解析—

分担研究者 増本 陽秀 国立小倉病院内科医長

研究要旨 B 型慢性肝疾患のラミブジン治療において、投与を中止すべきか長期継続投与すべきかを検討するため、投与中止例と継続投与例の臨床経過を解析した。投与中止例では 3 例中 2 例で HBV-DNA の再上昇が見られた。このうち 1 例で ALT 上昇を伴う post-treatment flare (PTF) をきたしたが、ラミブジン再投与により速やかに改善した。PTF が発現しなかった症例は、発現した症例に比し若年で肝線維化が軽度であった。1 年以上の継続投与例では 14 例中 5 例に viral break-through を認め、その発現率は投与期間 72 週で 17%、96 週で 43%、120 週で 62%であった。Viral break-through 後に break-through hepatitis (BTH) が発症したのは 3 例で、そのうち 2 例は肝庇護剤併用で改善し、1 例はやや難治性でインターフェロン併用により軽快した。以上より、PTF および BTH が発症するか否かを事前に予測判定するためにはさらに症例を集積して解析する必要がある、現時点では PTF 発現時のラミブジン再投与と BTH 発症時の他治療の併用を念頭においた対応が必要であると考えられた。

研究協力者

佐藤 丈頭	国立小倉病院
岡田 誠	国立小倉病院
岩佐 勉	国立小倉病院

与例の臨床経過を解析する。

B. 研究方法

当院においてラミブジン治療を行なった B 型慢性肝疾患患者 20 例（男性 15 例、女性 5 例）を対象とし、（1）投与中止例における PTF 発現の有無と経過、（2）投与継続中ラミブジン耐性ウイルスが出現した症例における BTH 発症の有無とその経過を解析した。HBV-DNA はアンプリコア PCR 法（検出感度 2.6 log copy/ml）または分岐 DNA プローブ法（検出感度 0.7 Meq/ml）で定量し、後者の測定値は対数に変換してその指数で表示した。アンプリコア PCR 法で検出感度以下の場合に HBV-DNA 陰性と判定した。YMDD 変異株は直接塩基配列決定法を用いて検出した。

A. 研究目的

B 型慢性肝疾患のラミブジン治療においては、ラミブジン投与中止後の肝機能悪化（post-treatment flare;以下 PTF）と、長期投与時の耐性ウイルス出現による肝機能悪化（break-through hepatitis;以下 BTH）が大きな問題である。

ラミブジン投与を中止すべきか、長期にわたり継続投与すべきかを検討することを目的として、ラミブジン治療を行なった B 型慢性肝疾患症例において投与中止例と継続投

C. 研究結果

(1) 投与中止例における臨床経過の解析

ラミブジン治療を中止した3症例の経過を図1～3に示す。いずれもHBV-DNA陰性化、HBe抗原/抗体セロコンバージョン、およびALT正常化のすべての条件が24週以上(27～41週、平均35週)持続した後ラミブジン投与を中止した。ラミブジン投与期間は55～61週(平均57週)であった。

症例1ではラミブジン中止後HBV-DNAの再上昇はなく、ALTも正常値が持続した

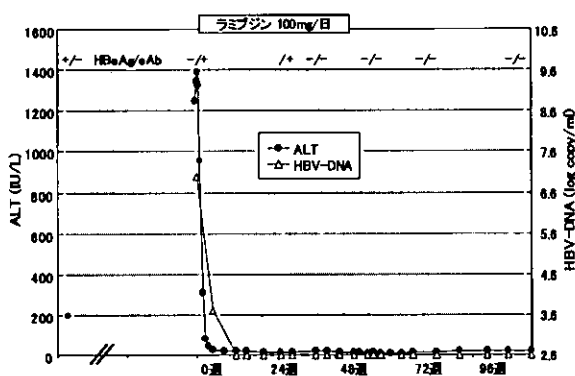


図1 臨床経過(症例1)

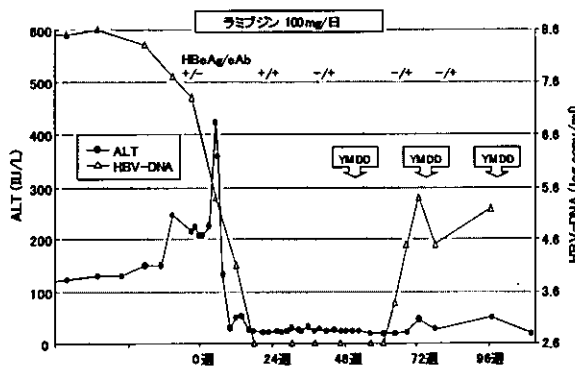


図2 臨床経過(症例2)

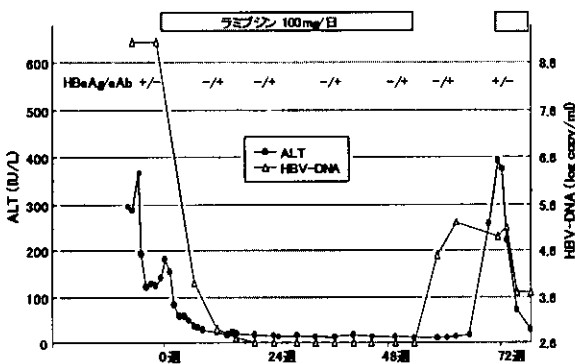


図3 臨床経過(症例3)

(図1)。症例2はラミブジン中止4週後にHBV-DNAの再上昇が見られたが、ALTは正常範囲であった(図2)。症例3はラミブジン中止2週後にHBV-DNAの再上昇が見られ、12週後にALTの再上昇をきたし、ラミブジン再投与により改善した(図3)。

すなわちラミブジンを中止した3例中2例でHBV-DNAの再上昇が見られ、1例でPTFをきたした。症例1は27歳男性で、肝炎の急性増悪後にラミブジンを投与した症例であり、セロコンバージョンによる肝炎の鎮静化が期待される条件を備えていた(図1)。HBV-DNAの再上昇後にPTFが発現しなかった症例2は31歳男性であり、ラミブジン投与期間は61週で、HBV-DNA陰性化、セロコンバージョンおよびALT正常化のすべてを満たした後の投与期間は27週であった(図2)。症例2の治療前の肝生検所見はF1/A2であった。PTFが発現した症例3は61歳男性であり、ラミブジン中止までの投与期間は56週で、HBV-DNA陰性化、セロコンバージョンおよびALT正常化のすべてを満たした後の投与期間は37週であった(図3)。症例3の治療前の肝生検所見はF3/A2であった。

(2) 投与継続例における臨床経過の解析

ラミブジンを1年以上継続投与した14症例中、5例にHBV-DNAの再上昇(viral break-through)を認めた(表)。Viral break-throughをおこした群とおこさなかった群を比較すると、前者では5例中3例で経過中一度もHBV-DNAが陰性に至らなかったのに対し、後者は全例でHBV-DNAが陰性化した。その他の点で両群間に顕著な差異は見られなかった。

Viral break-throughをきたした症例の経過を図4～8に示す。症例4、5ではviral break-throughをおこした後もALTは正常であった(図4、5)。症例6、7ではviral break-through後にBTHが見られたが、症例6はウルソデオキシコール酸増量後に、症例7はグリチルリチン製剤静脈内投与の併用により軽快した(図6、7)。症例8はviral break-through後のBTHが肝庇護剤投与で

表 ラミブジンを1年以上継続投与した症例

	年齢	性別	診断	投与前				投与期間 ¹⁾	HBV-DNAの最小値	
				eAg	eAb	HBV-DNA	ALT			
Viral break-through(+)	症例4	48	女	LC	(+)	(-)	6.5	49	99週	<2.6
	症例5	50	男	CH	(-)	(+)	5.1	125	89週	<2.6
	症例6	59	男	CH	(+)	(-)	8.4	158	58週	2.8
	症例7	48	男	CH	(+)	(-)	6.9	83	78週	3.5
	症例8	35	男	CH	(+)	(-)	8.4	111	53週	5.4
	平均	48	男4:女1	LC 1例	HBsAg+	4/5	7.1	105	75週	5例中3例が陰性化せず
Viral break-through(-)	症例1	27	男	CH	(-)	(+)	7.0	1347	55週	<2.6
	症例2	31	男	CH	(+)	(-)	7.3	208	61週	<2.6
	症例3	61	男	CH	(+)	(-)	9.4	140	56週	<2.6
		19	男	CH	(+)	(-)	6.5	80	146週	<2.6
		36	男	CH	(+)	(-)	7.6	382	126週	<2.6
		52	男	CH	(-)	(+)	6.5	436	92週	<2.6
		26	女	CH	(+)	(-)	6.5	74	82週	<2.6
		38	男	CH	(+)	(-)	7.6	457	59週	<2.6
		36	男	CH	(-)	(+)	4.6	168	53週	<2.6
	平均	36	男9:女1	全例 CH	HBsAg+	6/9	6.6	303	82週	全例が陰性化

1) Viral break-through(+)群はviral break-through発現までの期間、viral break-through(-)群は全投与期間

改善せず、ラミブジン投与の継続とインターフェロンの併用により軽快した(図8)。本症例はラミブジンまたはインターフェロンのいずれか一方の投与ではBTHの緩解を維持できず、両者の併用によってのみ軽快した点が特異な臨床経過であった。

全症例の解析の結果、ラミブジン投与開始後48週ではviral break-throughは見られず、72週で17%、96週で43%、120週で62%の症例にviral break-throughを認めた(図9)。

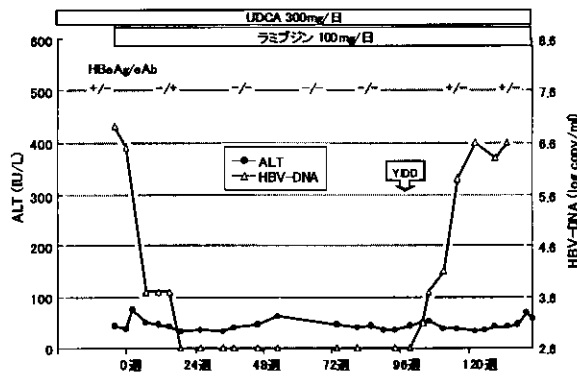


図4 臨床経過(症例4)

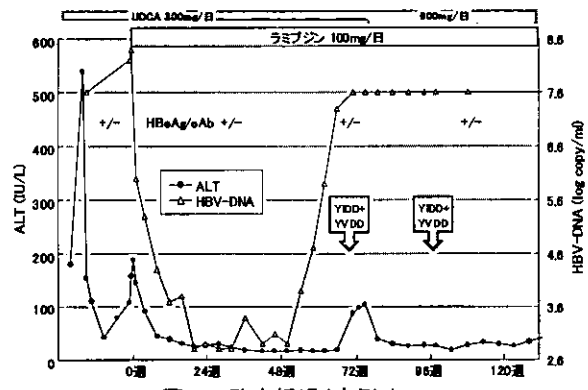


図6 臨床経過(症例6)

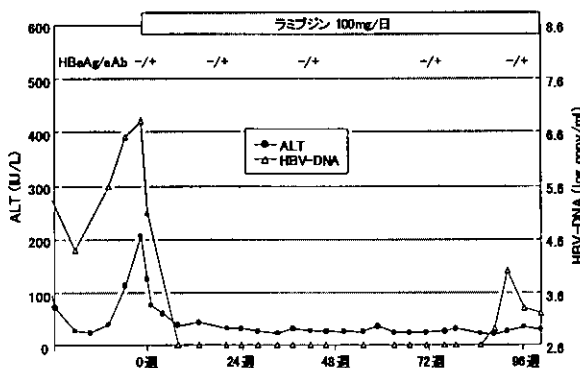


図5 臨床経過(症例5)

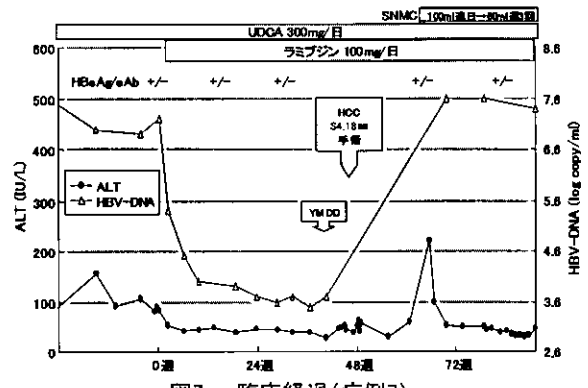


図7 臨床経過(症例7)