

20031136

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）

C型肝炎ウイルスの感染者に対する
治療の標準化に関する臨床的研究

平成15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 熊田 博光

平成16（2004）年3月

C型肝炎ウイルスの感染者に対する治療の 標準化に関する臨床的研究

班員・班友名簿

班長 班員	熊田博光	国家公務員共済組合連合会 虎の門病院（消化器科）	副院長	
	飯野四郎	医療法人社団静山会 清川病院	院長	
	各務伸一	愛知医科大学消化器内科	教授	
	沖田極	山口大学医学部消化器病態内科学	教授	
	清澤研道	信州大学医学部第二内科	教授	
	赤羽賢浩	市立甲府病院	院長	
	恩地森一	愛媛大学医学部第三内科	教授	
	佐田通夫	久留米大学医学部第二内科	教授	
	西口修平	大阪市立大学肝胆膵病態内科	助教授	
	金子周一	金沢大学大学院医学系研究科	助教授	
	豊田成司	札幌厚生病院消化器科	副院長	
	鈴木一幸	岩手医科大学第一内科	教授	
	林紀夫	大阪大学大学院医学系研究科分子制御学	教授	
	坪内博仁	宮崎医科大学第二内科	教授	
	矢野右人	国立病院長崎医療センター	名誉院長	
	班友	岡上武	京都府立医科大学医学研究科消化器病態制御学	教授
		笠原彰紀	大阪大学大学院医学系研究科生体機能調節医学	助教授
泉並木		武蔵野赤十字病院消化器科	部長	
折戸悦朗		名古屋市立大学大学院臨床分子内科学	講師	
四柳宏		聖マリアンナ医科大学内科学（消化器・肝臓内科）	講師	

〔事務局〕

虎の門病院 消化器科

〒213-8587 神奈川県川崎市高津区梶ヶ谷1-3-1

TEL：044-877-5111

FAX：044-860-1623

目 次

I. 総括研究報告

- C型肝炎ウイルスの感染者に対する治療の標準化に関する臨床的研究…………… 1
熊田 博光

II. 分担研究報告

1. C型肝炎のIFN治療—特に1年投与について…………… 9
各務 伸一
2. 5年以上経過観察し得た、IFN monotherapyのSVRの長期予後…………… 11
赤羽 賢浩
3. C型慢性肝炎に対するインターフェロン monotherapy10年の長期予後の検証…………… 14
熊田 博光
4. C型慢性肝炎に対するIFN再治療の肝発癌抑制効果…………… 17
沖田 極
5. ピロリ菌感染とC型慢性肝炎IFN治療効果との関連…………… 20
清澤 研道
6. C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療効果を規定する宿主因子の検討…………… 22
恩地 森一
7. インターフェロン投与によって変動する宿主遺伝子の検討…………… 24
金子 周一
8. IFN+Ribavirin併用療法の効果に関する諸因子の検討…………… 27
清澤 研道
9. IFN+Ribavirin併用療法後IFN単独療法追加の意義…………… 29
笠原 彰紀
10. 難治性C型慢性肝炎に対するIFN- β +Ribavirin併用療法の試み…………… 33
西口 修平
11. C型慢性肝炎に対するIFN α -2b+Ribavirin併用療法の治療効果と治療中のHCV
RNAの消失との関係についての検討…………… 37
折戸 悦郎
12. C型慢性肝炎におけるIFN・リバビリン併用療法の検討—多施設共同研究—…………… 40
佐田 通夫
13. C型慢性肝炎に対する各種インターフェロンやリバビリン併用療法におけるHCV
動態（ダイナミクス）やインターフェロン誘導遺伝子発現からみた治療効果…………… 43
泉 並木

14. インターフェロン・リバビリン併用療法を行った C 型慢性肝炎例における血中 HCV RNA の動態および HCV 排除効果からみた併用療法期間の推定	46
	飯野 四郎
15. C 型慢性肝炎に対する Ribavirin 単独療法における HCV 遺伝子変異パターンの検討	53
	折戸 悦郎
16. 赤血球膜中イコサペンタ酸 (EPA) の減少とリバビリン誘導性貧血	55
	沖田 極
17. HCV full-genome 長期発現系の構築と同実験系を用いたインターフェロンの HCV 増殖抑制	57
	恩地 森一
18. HCV トランスジェニックマウスにおける心筋症の検討	60
	西口 修平
19. インターフェロン・リバビリン投与中の眼底所見について	64
	四柳 宏
20. C 型慢性肝炎患者血清中に発見された新たな自己抗体及びその対応抗原	66
	四柳 宏
21. 国立病院療養所における C 型慢性肝炎インターフェロン治療成績	69
	矢野 右人
22. 首都圏における B 型急性肝炎の最近の動向について	72
	四柳 宏
23. B 型慢性肝炎患者に対する Lamivudine 治療効果と HBV genotype との関連について	74
	折戸 悦郎
24. B 型慢性肝炎への Lamivudine 治療	76
	岡上 武
25. B 型慢性肝炎への Lamivudine 治療	80
	熊田 博光
26. 肝炎ウイルス検診要精検者の二次医療機関への受診状況に関する全国調査	83
	沖田 極
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	85
IV. 研究成果の刊行物・別刷	89

I. 総括研究報告

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）

総括研究報告書

C型肝炎ウイルスの感染者に対する治療の標準化に関する臨床的研究

主任研究者 熊田博光 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 副院長

研究要旨；昨年度作成したC型肝炎ウイルス(HCV)感染者に対する治療の標準化のガイドラインを改訂、修正するために、過去5年間のインターフェロン(IFN)療法（Ribavirin 併用を含む）の治療成績を検討した。このIFN投与成績を踏まえかつ新たに使用可能となった持続型IFN製剤であるPegasysもガイドラインに加えて2004年度版のガイドラインを作成した。現在全国規模で施行されている節目検診において新たなHCV感染者の拾い上げが行われている。検診にて発見された新規症例も含めたC型慢性肝炎症例に対する治療がこのガイドラインに基づいて施行されることが望まれる。またIFN無効例、非適応例に対する治療についても実態調査を施行した。今回はそのデータに基づいてALT値を指標にした治療法の標準化のガイドラインも提示した。

個別研究においてはIFN投与後の長期経過の解析、IFN,Ribavirin 併用療法の臨床的、基礎的研究が施行された。難治性のC型肝炎に対してより効果的な治療法が検討されている。またB型慢性肝炎に対する治療法の確立も必要である。Lamivudineの治療成績の解析と基礎的研究が進められている。また従来施行されてきたIFNの治療成績も再検討していく必要がある。

実態調査協力施設

愛知医科大学	愛媛大学
大阪市立大学	金沢大学
清川病院	久留米大学
信州大学	虎の門病院
山口大学	山梨大学
大阪大学	京都府立医科大学
聖マリアンナ医科大学	名古屋市立大学
武蔵野赤十字病院	長崎医療センター

効果に関与する因子やウイルス遺伝子の変異とウイルス動態の検討

- (3) B型慢性肝炎に対するラミブジン治療効果や genotype との関係、B型急性肝炎と genotype の関係について

B. 研究方法

I、統一研究

上記施設においてC型慢性肝炎に対する治療法とその治療効果について実態調査を行った。調査項目は以下の2つである。

- 1) 1997年から2002年までにIFN療法（リバビリン併用療法を含む）を開始した症例の治療法と治療成績
- 2) 1997年から2002年までにIFN無効例、非適応例に対して施行した治療法とその治療成績

これらの治療法、治療成績をもとに2002年度に作成したIFN治療のガイドラインの修正とIFN無効例、非適応例に対する治療法についてのガイドラインを作成する。

II、個別研究

班員、班友の創意工夫に基づいて、それぞれの研究方法により施行した。

A. 研究目的

I、統一研究

全国でC型肝炎の治療を専門としている主要大学あるいは病院（班員が所属）において、1997年から2002年に治療を開始したインターフェロン（IFN）療法の治療成績の実態を調査し、2002年に提唱したC型慢性肝炎症例に対する治療の標準化に関するガイドラインを修正する。またIFN非適応例、無効例に対する治療法と治療効果の実態を調査し治療法に関するガイドラインをまとめる。

II、個別研究

- (1) C型慢性肝炎症例に対するIFN療法の治療効果と長期予後
- (2) C型慢性肝炎症例に対するIFNとリバビリンの併用療法における治療法の工夫、治療

C. 研究結果

I、統一研究

1) IFN療法の治療成績

各施設より集められた1997年から2002年にIFN療法を開始した3085例のデータを解析した。背景は男：女=1800:1281、年齢17-83歳(中央値53歳)、投与回数 初回2020例、2回目879例、3回目以上648例、肝組織像 Staging F0-1/2/3/4=1365/879/482/166、IFNの種類(Advaferon, Canferon A, Feron, Intron A, β Mochida, OIF, Sumiferon Pegasys, Ribavirin 併用療法(Intron A, Peg-Intron), Pegasys)であった。

このうちIFN投与中や投与終了後の経過観察期間が不十分である症例を除き、IFN治療効果が判定可能であった2264例を解析した。

A) 全体の治療成績(完全著効率)

ウイルス量とGroup(serotype)別に検討した。Genotype 1の低ウイルス量の症例(209例)の完全著効率は71.3%、高ウイルス量症例(1176例)では20.2%であった。Group 2の低ウイルス量症例(266例)の完全著効率は82.3%、高ウイルス量症例(613例)では57.3%であった。

B) Group、ウイルス量別の治療成績

Group 1、低ウイルス量：209例の完全著効率71%、不完全著効率10%、無効18%

1. IFN単独6ヶ月以下投与(158例)

完全著効70%、不完全著効12%、無効22%

2. IFN単独7ヶ月以上投与(28例)

完全著効68%、不完全著効21%、無効11%

3. IFN, Ribavirin 併用療法(25例)

完全著効80%、不完全著効16%、無効4%

Group 1、高ウイルス量(IFN単独)：587例の完全著効率16%、不完全著効率25%、無効60%

1. IFN単独6ヶ月投与(492例)

完全著効13%、不完全著効22%、無効63%

2. IFN単独1年以上投与(45例)

完全著効38%、不完全著効36%、無効27%

Group 1、高ウイルス量(IFN, Ribavirin 併用療法)：571例の完全著効率25%、不

完全著効率15%、無効60%

1. IFN, Ribavirin 併用6ヶ月投与(458例)

完全著効19%、不完全著効15%、無効66%

2. IFN, Ribavirin 併用1年投与(74例)

(Peg-interferonを含む)

完全著効62%、不完全著効18%、無効20%

Group 2、低ウイルス量：266例の完全著効率83%、不完全著効率7%、無効10%

1. IFN単独6ヶ月以下投与(234例)

完全著効83%、不完全著効7%、無効11%

2. IFN単独7ヶ月以上投与(10例)

完全著効90%、不完全著効10%、無効0%

3. IFN, Ribavirin 併用療法(22例)

完全著効78%、不完全著効0%、無効22%

Group 2、高ウイルス量：613例の完全著効率57%、不完全著効率20%、無効22%

1. IFN単独6ヶ月以下投与(405例)

完全著効51%、不完全著効26%、無効23%

2. IFN単独1年以上投与(35例)

完全著効69%、不完全著効9%、無効18%

3. IFN, Ribavirin 併用療法(158例)

完全著効73%、不完全著効8%、無効18%

2) IFN無効例、非適応例に対する治療

各施設より集められた1997年から2002年に治療を開始した905例のデータを解析した。背景は男：女=486:419、年齢15-81歳(中央値60歳)、過去のIFN療法の有無あり;369、なし;213、肝組織像 Staging F0-1/2/3/4=150/151/99/50であった。治療法としては、UDCA、SNMC、IFN(少量投与)、瀉血、その他(小柴胡湯、グリチロンなど)の単独または併用投与であった。

IFN無効例、非適応例に対する治療としては、単剤投与症例が705例(78%)、多剤投与症例が200例(22%)であった。

A) 単剤投与例

単剤で治療例の内訳は、UDCA 556例(79%)、SNMC59例(8%)、IFN40例(6%)、その他33例(5%)であった。

UDCAの治療成績(556例)

投与量は 600mg 投与例 494 例(89%)、300mg 投与例 39 例(7%)であった。ALT 値でみた治療効果では正常化 203 例(38%)、1.1-1.5 倍 160 例(30%)、1.6-2 倍 98 例(18%)、2.1-4 倍 68 例(13%)、4.1 倍以上 12 例(2%)であった。また治療開始時 ALT 値 100IU/L 以下の症例での ALT 値の正常化率は 43%(400 例中 172 例)であった。

SNMC の治療成績(59 例)

1 回投与量は 60ml が 20 例、40ml が 18 例、100ml が 9 例であった。ALT 値の正常化症例は 10 例(17%)、1.1-1.5 倍 11 例(19%)であった。

IFN の治療成績(40 例)

1 回投与量は 3MIU が 23 例、6MIU が 7 例であった。ALT 値の正常化症例は 11 例(28%)、1.1-1.5 倍 16 例(40%)であった。

瀉血の治療成績(17 例)

ALT 値の正常化症例は 2 例(12%)、1.1-1.5 倍 5 例(29%)であった。

B) 多剤投与例

多剤投与で最も多かった投与薬剤は UDCA と SNMC の併用療法であった。(143 例)1 回投与量は UDCA600mg + SNMC60ml が 49 例、UDCA600mg + SNMC40ml が 38 例と多かった。治療による ALT 値の正常化症例は 29 例(20%)、1.1-1.5 倍 51 例(36%)、1.6-2 倍 40 例(28%)、2.1-4 倍 16 例(11%)、4.1 倍以上 6 例(4%)であった。

II、個別研究

(1) C 型肝炎

赤羽らは IFN monotherapy で完全著効となった症例で 5 年以上経過観察した症例の予後について検討し、HCV 抗体価(PHA 価)は平均 2 年で 1 管程度が低下すること、組織所見では fibrosis score が年平均 0.18 改善することを報告した。さらに熊田らは初回の IFN 投与後 10 年以上経過観察した症例の予後を

検討し、(a)1 回の IFN にて著効になった群、(b)1 回の治療にて著効にならなかったもののその後も 1 回以上の IFN 療法を施行した群、(c)1 回しか IFN を施行しなかった群と比較すると発癌率は(a)<(b)<(c)の順であることを報告した。沖田らは IFN 非著効例においても IFN を再投与することによって肝発癌率を有意に低下させることができることを報告した。

清沢らは、IFN 単独または IFN,Ribavirin 併用療法において *H.Pylori* の感染と治療効果の関係を調べたが、*H.Pylori* の感染は治療効果に影響しないことを報告した。恩地らは、IFN 単独療法において治療効果を規定する宿主側因子としてケモカインレセプター(CCR5 promoter)の SNP を測定しこの SNP の有用性を報告した。また金子らは肝組織、末梢血単核球における発現遺伝子を cDNA マイクロアレイ法を用いて解析し IFN の治療効果を予測することが可能であったと報告した。清沢らは、IFN,Ribavirin 併用療法において宿主の免疫機構である Th1/Th2 比率を経時的に測定し IFN 無効群では IFN 著効または有効群に比べ治療終了時の Th1/Th2 比が高値であったことを報告した。

各務らは、C 型肝炎に対する 1 年投与の IFN の効果を検討し IFN,Ribavirin 併用療法 6 ヶ月投与後に IFN 単独投与を継続した場合 Serotype 1 の高ウイルス量でも治療効果が上昇することを報告した。同様に笠原らは Serotype 1 の高ウイルス量症例で IFN, Ribavirin 併用療法 6 ヶ月投与後に IFN 単独投与 24 週間投与を行うことによって治療後の HCV RNA の再出現を抑制できることを報告した。西口らは、IFN 抵抗性の肝炎症例に対して IFN β と Ribavirin の併用療法を施行し IFN α と同等以上の効果を認め副作用が軽度であることを報告した。折戸らも IFN, Ribavirin 併用療法 6 ヶ月投与の成績を解析し、完全著効群では開始後 4-8 週までに 86%が HCV RNA が陰性化することを報告した。佐田らも IFN,

Ribavirin 併用療法 6 ヶ月投与の成績を多変量解析し、治療効果に寄与する因子として HCV serotype、IFN 中止の有無、IFN1 日投与量があると報告した。泉らは、IFN, Ribavirin 併用療法施行時の HCV 動態と IFN 誘導蛋白の発現を検討し Ribavirin 併用によるウイルス減少曲線の第 2 相の改善と IFN β 2 分割投与にて IFN 誘導蛋白の高発現の維持が見られたことを報告した。飯野らは、IFN, Ribavirin 併用療法施行時の投与 4 週目および 8 週目の HCV RNA 量から完全著効を得るのに必要な治療期間が推定できる可能性を報告した。折戸らは、Ribavirin 単独療法中の遺伝子変異パターンを検討し Ribavirin が RNA mutagen として作用する可能性を報告した。沖田らは、IFN, Ribavirin 併用療法施行時赤血球膜内リン脂質の脂肪酸分析を経時的に施行しイコサペンタ酸が治療開始後 8 週目と終了時に有意に低下し、イコサペンタ酸濃度とヘモグロビンの低下には有意な逆相関があることを報告した。

恩地らは、T7 アデノウイルスベクターおよび T7 持続発現細胞株を用いて HCV full-genome が発現し細胞毒性の少ない実験系を構築したことを報告した。西口らは、HCV core のトランスジェニックマウスにおける心筋症の発症についての基礎的研究結果を報告した。四柳らは、IFN, Ribavirin 併用療法施行時の眼底所見を検討し眼底異常が 17.1% に出現することとその経過について報告した。また C 型慢性肝炎患者血清中から新たな自己抗体 (抗 AK094050 抗体) を発見したことを報告した。矢野らは、国立病院・療養所での IFN 療法の治療効果を報告した。

(2) B 型肝炎

四柳らは、B 型急性肝炎の最近の動向を検討し、genotype A が増加傾向にあることを報告した。折戸らは、B 型慢性肝炎患者に対する Lamivudine 治療成績を genotype B と C で比較し両群間で有意な差を認めなかったことを報告した。岡上らは、Lamivudine 耐性

ウイルスの高感度検出系を開発し臨床的有用性を報告した。熊田らは、本邦における Lamivudine の治療効果と耐性ウイルスの出現、その治療について報告した。

(3) 全国調査

沖田らは、肝炎ネットワーク全国ブロック会議が設立され平成 14 年度の検診で「C 型肝炎ウイルスに感染している可能性が極めて高い」と判定された者 (要精検者) の二次医療機関受診状況について報告した。全国平均では 65.4% であり、このうち IFN 治療をうけた割合は 13.8% であった。

D. 考察

I. 統一研究

昨年度に提示した C 型肝炎に対する治療の標準化ガイドラインを補足、修正するにあたり今回 IFN 療法の治療効果を最近 5 年間のデータで再検討した。また IFN 無効例、非適応例に対する治療についても治療方法とその効果について実態調査を施行し検討した。

1) IFN 治療成績

従来の報告と同じく Group 1 および 2 の低ウイルス量症例では IFN の治療効果はそれぞれ 71%、83% と高率であった。これらの群では IFN の単独投与でも比較的高率に著効が得られていた。IFN, Ribavirin 併用療法の症例数はまだ少なく今後の検討、解析を必要とする。

一方本邦で最も患者数の多い Group 1 で高ウイルス量の症例では、IFN 単独投与と IFN, Ribavirin 併用療法に分けて検討した。IFN 単独 6 ヶ月投与の成績は完全著効率 13% と従来の報告よりも高かった。この原因として投与法の工夫や高ウイルス量であっても比較的低い症例を選んで治療した影響が考えられた。IFN 単独 1 年以上投与症例の完全著効率は 6 ヶ月投与症例よりも高く、投与中に HCV RNA が陰性化する症例では期待のもてる治療法である。IFN, Ribavirin 併用療法の治療効果は 6 ヶ月投与の場合、完全著効率 20% 弱であった。Peg-IFN を含む併用療法での 1 年投与の場合、症例数は十分ではな

いものの完全著効率は62%と高く今後1年投与に期待が持たれる。

Group 2の高ウイルス量症例ではIFN単独6ヶ月投与、1年以上の投与、IFN, Ribavirin 併用療法の順に治療効果が高くなった。IFN単独投与無効群に対して今後単独1年投与またはIFN, Ribavirin 併用療法が効果として期待される。

これらの治療成績を踏まえ、2002年度に作成したC型肝炎に対する治療の標準化のガイドラインを補足、修正した。(表1、2) Group 1および2の低ウイルス量の症例は初回投与の場合IFNの8-24週間投与とし、再治療の場合はIFN, Ribavirin 併用療法、IFN単独長期、コンセンサスIFNによる治療が適切と判断した。Group 1の高ウイルス量症例ではIFN, Ribavirin 併用療法、IFN単独長期、コンセンサスIFN等の治療が優先される。ただしコンセンサスIFNはウイルス量700 KIU/mL(または10 Meq/mL, 4000fmol/L)の超高ウイルス量症例では効果が少なく700 KIU/mL以下の症例とした。再投与の場合IFN, Ribavirin 併用療法、IFN単独長期が必要となる。Group 2の高ウイルス量症例では、低ウイルス症例よりも治療効果が劣るためIFN, Ribavirin 併用療法、IFN単独長期、コンセンサスIFNが必要である。再投与例においても同様の治療法が適切と考えられた。これらの治療法に新たにPeg-IFN, Ribavirin 併用療法等の治療法が今後新たに加わるものと考えられガイドラインは今後も改訂していく必要がある。

2) IFN無効例、非適応例に対する治療

治療薬として主として使用されているのはUDCAであり、次にSNMCであった。併用療法に関してもこの2剤の併用が最も多かった。UDCAの治療効果は比較的良好であり、特にALT値が100 IU/L以下の症例でALT値の改善が認められていた。UDCA, SNMCの併用療法のALT値改善率がUDCA単独療法より悪いのは多くの症例でUDCA単独の治療効果不良例が併用療法を施行されているためと考えられた。これらのデータを踏まえ治療のガイドラインとして1.ALT値100IU/L以下の症例に対しては、第一選択はウルソ 600mg、2.ALT値

100IU/L以上の症例に対しては、第一選択はSNMC(40-100mg/日)+ウルソ 600mgとした。

II、個別研究

- (1) C型慢性肝炎に対するIFN療法が本邦で開始されてから10年以上が経過している。IFN療法の長期効果を検討すると著効例では有意に発癌率が低下し肝組織像の改善が得られることが明らかになった。しかし少数ながらも完全著効例からも発癌症例が出現し経過観察の重要性が指摘されている。またIFNにて完全著効に至らない場合でもIFNの複数回投与によって発癌率が低下することも示され、IFNの有用性が示唆されている。これらの点に関しては今後も継続した研究が必要である。
- (2) IFNの治療効果は、ウイルス側因子(ウイルス量、genotype)と共に宿主側(生体側)の因子によっても規定されている。宿主側因子に関しては近年種々の報告がなされ、特にヒトゲノム解析に期待が寄せられている。今後ゲノム解析はIFN単独療法のみならずIFN, Ribavirin 併用療法においても施行され、肝炎治療の進歩に寄与するものと考えられる。
- (3) 本邦においてIFN, Ribavirin 併用療法はC型慢性肝炎に対して最も効果のある治療法であるが、24週間の投与ではGroup 1の高ウイルス症例で約20%の完全著効率である。著効率の改善を図るために併用療法後IFNの単独投与を続ける方法も有用である。将来的には欧米と同様のIFN, Ribavirin 併用48週間投与(Peg-IFN, Ribavirin 併用療法も含む)が最も効果のある治療として期待されている。また基礎的研究としてはRibavirinの作用機序と副作用に関する興味深い報告がなされた。しかしRibavirinについては依然不明な点も多く今後解明されていく必要がある。
- (4) C型慢性肝炎患者では肝炎のみならず他臓器の病変(肝外病変)も報告されている。その病態解明は今後も必要である。
- (5) 急性B型肝炎では近年そのGenotypeの分布に

大きな変化がみられている。つまり欧米で多いとされる Genotype A の症例が増加傾向にあることが報告された。Genotype A は成人感染例においても carrier 化する可能性が指摘されており、今後注意が必要である。B 型慢性肝炎に対する Lamivudine の使用症例数も増加傾向にある。Lamivudine 療法においては耐性ウイルスの出現が最も重要な因子であり基礎的、臨床的研究が今後も必要である。また新しい核酸アナログ製剤(Adefovir Dipivoxil, Entecavir など)の効果も検討すべき点である。今後は B 型肝炎に対しても治療の標準化を目指したガイドラインの作成が必要である。

E. 結論

2002 年度に C 型肝炎ウイルス感染者に対する治療の標準化のガイドラインを作成した。今回過去 5 年間の IFN 療法の治療効果を再検討し、さらに新たに治療薬である Pegasys も加えた 2004 年度版のガイドラインを作成した。今後このガイドラインを基に C 型肝炎の治療が進められ、医療格差の是正、医療経済への効率的還元がなされるものと考えられる。また今回は IFN 無効例、非適応例に対する治療のガイドラインも新たに作成した。今後はこれらのガイドラインを基に治療を進めていくが、その治療効果を常に検討しながら改訂していく必要がある。また B 型肝炎に対しても治療の標準化のガイドラインを今後作成していく予定である。

表1. 初回投与に対する治療の標準化ガイドライン(2004年度版)

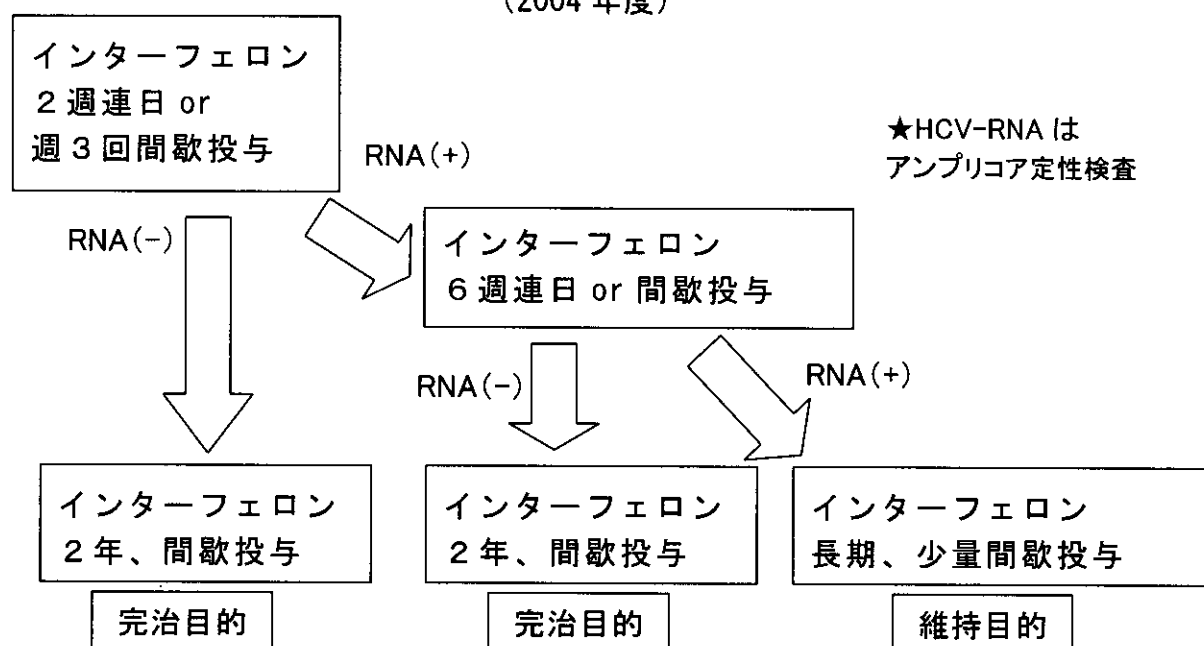
genotype ウイルス量	2a	2b	1b
10 Meq/mL以上 700 Kcopy/mL上 4000 fmol/L以上	<ul style="list-style-type: none"> ・イントロンA+リバビリン(24週間) ・コンセンサスIFN(24週間) ・IFN(24~48週間) ・ペグ-IFN(48週間) 		<ul style="list-style-type: none"> ・イントロンA+リバビリン(24~[48]週間) ・IFN長期(2年間)
1~10 Meq/mL 100~700 Kcopy/mL 300~400 fmol/L			<ul style="list-style-type: none"> ・イントロンA+リバビリン(24~[48]週間) ・IFN長期(2年間) ・コンセンサスIFN(24~[48]週間) ・ペグ-IFN(48週間)
1 Meq/mL未満 100 Kcopy/ml未満 300 fmol/L未満	<ul style="list-style-type: none"> ・IFN(8~24週間) ・ペグ-IFN(24~48週間) 		<ul style="list-style-type: none"> ・IFN(24週間) ・ペグ-IFN(24~48週間)

表2. 再投与に対する治療の標準化ガイドライン(2004年度版)

genotype	2a	2b	1b
ウイルス量			
10 Meq/ml以上 700 Kcopy/ml以上 4000 fmol/L以上	<ul style="list-style-type: none"> ・イントロンA+リバビリン (24～[48]週間) ・コンセンサスIFN(48週間) ・IFN(48週間) ・ペグ-IFN(48週間) 		<ul style="list-style-type: none"> ・イントロンA+リバビリン(24～[48]週間) ・IFN長期(2年間) ・ペグ-IFN(48週間)
1～10 Meq/ml 100～700 Kcopy/mL 300～4000 fmol/L			
1 Meq/ml以下 100 Kcopy/ml未満 300 fmol/L未満			

1b型、高ウイルス量に対する IFN 単独長期療法のガイドライン

(2004年度)



II. 分担研究報告

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）

分担研究報告書

C型肝炎のIFN治療 —特に1年投与について—

分担研究者 各務伸一 愛知医科大学 消化器内科 教授

研究要旨：リバビリン（Rib）、コンセンサスインターフェロン（C-IFN）保険収載後のC型慢性肝炎治療の実態調査を多施設間で行い、解答の得られた111例についての解析を行った。Serotype 1型高ウイルス量群（1-high群）では82%でIFN/Rib併用療法が選択されていた。1-high群においてウイルス学的著効（SVR）の得られる確率は、併用療法6ヶ月施行時は30%であったが、さらに3～6ヶ月IFN単独療法を継続した場合は40%となり、併用療法後IFN単独治療を継続することにより、SVR率の上昇がみられることが実証された。併用療法施行後IFN治療を継続した場合は、1-high群中、HCV-RNA 850 KIU/ml以上の群でもSVRを得られる確率が向上した。また、serotype 2型の治療成績は良好であった。

共同研究者

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

HCV-RNAの多寡（HCV-RNAアンプリコア定量により、100KIU/ml以上を高ウイルス量群とした）により患者群を分類、それぞれの群における治療法の選択、治療の効果に関して解析、検討した。

A. 研究目的

C型慢性肝炎の治療として、平成13年12月に、IFN/リバビリン（Rib）併用療法とコンセンサスインターフェロン（C-IFN）が保険収載され、さらに平成14年2月にはIFNの単独長期投与が保険上も可能となった。これに伴い、実際にどのような治療が選択されているか、治療効果の改善がもたらされたか、などについての評価を行うため、当施設および関連施設の消化器専門医にアンケート調査を行い、結果を解析した。

B. 研究方法

平成14年以降に治療を開始したC型慢性肝炎症例に関してのアンケート調査を、当施設（愛知医科大学附属病院）および関連施設（名古屋第一赤十字病院、中部労災病院、蒲郡市民病院、聖霊病院）において行った。

調査項目は、開始時の患者プロフィール（年齢、性別など）、HCV serotype、HCV-RNA量、肝機能検査値、治療方法、治療期間、治療法変更・中止の有無・理由、治療による転帰などである。HCV serotype、

C. 研究結果

(1) 解析症例数

アンケート調査の結果、C型慢性肝炎患者111例について解答を得た。内訳は、治療終了者が、serotype 1型、高ウイルス量群（1-high群）74例、serotype 2型、高ウイルス量群（2-high群）23例、serotype 1/2型、低ウイルス量群（low群）6例、6ヶ月を超えて調査時も治療を継続中のものが8例であった（すべて1-highの症例）。

(2) 治療法の選択

1-high群では、82%（61/74）でIFN/Rib併用療法が選択されていた。2-high群では、IFN/Rib併用療法は48%（11/23）、C-IFNが35%（8/23）、その他のIFN単独が17%（4/23）において選択されていた。

(3) 治療効果

中止例を除く、治療効果判定可能な症例において、各群毎に検討した。

①1-high群

IFN/Rib併用療法6ヶ月間のみで治療を終了した

症例においてウイルス学的著効（SVR）が得られた割合は 30%（8/27）、生化学的著効（BR）が得られた割合は 41%（11/27）であった。また、併用療法後、さらに IFN 単独治療を追加した場合の SVR は 40%（8/20）、BR は 55%（11/20）であった。

HCV-RNA 量 850KIU/ml 以上の症例では、6 ヶ月治療群での SVR は 14%（2/14）であったのに対し、6 ヶ月を超えて治療した群においては、SVR は 50%（3/6）であった。

また、6 ヶ月を超えて治療した群においては、ウイルス陰性化時期が 12 週を超えた場合でも SVR に至る症例がみられた。

C-IFN 治療例での SVR 率は 60%（6/10）であったが、そのほとんどが（7/10）HCV-RNA 量 500KIU/ml 以下の症例であった。

②2-high 群

2-high 群に対する治療効果は全般に良好であり、全体での SVR 率は 90%（18/20）であった。

(4) 中止例

中止例は、IFN-Rib 併用療法で 22%（16/72）、C-IFN などの単独治療で 20%（5/25）に認められた。中止理由は、症状・身体所見では心身疲労/うつ傾向が最も多く（20 例）、ついで食欲不振（12 例）などであった。検査所見では Hb 値低下（16 例）、血小板値低下（9 例）などが多かった。

D. 考察

IFN/Rib 併用療法、C-IFN、IFN 長期投与が保険で認可された後、治療法の選択は、HCV serotype、HCV-RNA 量などを十分考慮した形で、妥当な選択がなされていると考えられた。

最も難治である 1-high 群においても、IFN/Rib 併用療法を選択によって、従来の IFN 単独治療に比較して、SVR の得られる確率にかなりの改善がみら

れていることが明らかとなった。また、IFN/Rib 併用療法を 6 ヶ月間施行後、IFN 単独治療を継続することにより、さらに SVR 率は改善された。ただし、このような治療を行っても、1-high 群における SVR 率は 40%であり、今後、IFN/Rib 併用療法の延長（12 ヶ月間）などが認可されることが期待される。

2-high 群においては、現状の治療法でも、十分な効果があげられていると考えられた。

副作用による中止に関しては、IFN/Rib 併用療法と、C-IFN などの単独治療との間で、特に差を認めなかった。ただし、中止に至る率はやや高率であり、今後、さらに強力な治療法を選択する場合にも、治療法の選択などに十分注意し、治療中の経過観察も慎重に行う必要があると考えられる。

E. 結論

Rib、C-IFN 保険収載後の、C 型慢性肝炎症例における治療選択、治療効果について、多施設間でのアンケート調査を行い、111 例についての解答を得た。

治療法は IFN/Rib 併用療法、C-IFN を軸としたものに変遷し、治療効果にも改善がみられた。ただし、まだ 1-high 群における治療効果は十分とはいえず、今後、保険上でのルール改正が期待される。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容については特になし。

厚生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

5年以上経過観察し得た、IFN monotherapy の SVR の長期予後

分担研究者 赤羽賢浩 市立甲府病院 院長

研究要旨：C型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法が確立され、症例数が蓄積されるに従い、その臨床効果、限界、短期予後などが明らかになってきたが、著効例（SVR）の長期予後は必ずしも明らかではない。そこで今回、IFN monotherapy を受け、SVR となった症例の5年以上以降の長期予後を検討した。1986年から1998年にかけて365例のC型慢性肝炎症例に対して、合計407回のIFN monotherapy を行った。その結果、SVR となった症例は122例であったが、5年以上定期的にfollow-up 出来た症例はその内の74例であったので、今回はこの74例につき検討した。観察期間は5年から11年7ヶ月、平均8年1ヶ月である。

最終観察時点の血液生化学検査では、10%以上の症例でZTT、ALP、ALTの異常が遷延し、血小板数も10%弱の症例で低値を示したが、その程度はいずれも軽度で、脂肪肝、アルコール性肝障害の他、IFN投与前の肝組織像がF4症例では、何らかの異常が認められた。HCV抗体価は大半の症例で低下し、平均2年で1管程度PHA価が低下した。30例につき平均6年6ヵ月後にfollow up biopsy を実施した。その結果、fibrosis score は年平均-0.18、すなわち5年半で1段階、activity score は年平均-0.22、すなわち4年半で1段階改善することが明らかになったが、F4症例の改善はF2、F3症例に比し、改善度がわずかであった。SVR74例中3例で肝細胞癌の発生を認めた。3例はいずれもactive liver cirrhosis からのSVRであり、うち2例は5年以上経過後に発癌が診断された。以上、F4症例では、血液生化学的にも異常が遷延し、肝組織の改善が遅く、発癌例が見られることから、更に経過観察を延長する必要があると痛感された。また、SVR74例中2例でHCVの再感染を認めた。SVRであっても、HCV感染のriskがあれば、再感染の可能性が有り得るものと考えられた。

共同研究者

岡田俊一	山梨大学医学部第1内科講師
坂本 穰	山梨大学医学部第1内科助手
俵 章夫	山梨大学医学部第1内科医員
内藤成子	山梨大学医学部第1内科研究生
溝上雅史	名古屋市立大学大学院医学研究科 臨床分子情報医学教授

肝炎症例に対して、合計407回のIFN monotherapy を行った。IFNの投与法は、治験やpreliminaryの投与を含み様々であるが、症例の3/4は α -IFNの6ヶ月間投与である。その結果、SVRとなった症例は122例（30%）であったが、5年以上定期的にfollow-up 出来た症例はその内の74例（61%）であったので、今回はこの74例を対象に、血算、肝機能検査、HCV ウイルスマーカー、肝組織像、発癌、HCVの再感染につき検討した。観察期間は5年から11年7ヶ月、mean \pm SDで8年1ヶ月 \pm 2年である。IFN投与前の組織像はF1 25例、F2 30例、F3 11例、F4 8例であり、A1 22例、A2 46例、A3 6例である。HCV genotype は1b 30例、2a 29例、2b 12例、その他3例である。

（倫理面への配慮）

SVRの経過観察にあたっては、各症例毎に、経過観察の必要性を充分説明し、通院回数も可能な限り少なくする様配慮した。また、特にfollow-up biopsy

A. 研究目的

C型慢性肝炎に対するIFN monotherapyの有効性とその限界が明らかとなり、臨床効果を上げるためIFN/Ribavirin併用療法への期待が高まっている。一方、抗ウイルス療法を受ける症例数が蓄積されるに従い、その短期予後は明白になってきたが、著効例（SVR）の長期予後は必ずしも明らかではない。そこで今回、IFN monotherapyを受け、SVRとなった症例の5年以上以降の長期予後を検討した。

B. 研究方法

1986年から1998年にかけて365例のC型慢性

については、十分なインフォームドコンセントを得た上で、最大の注意を払って実施した。

C. 研究結果

1) 血液生化学検査、血算

最終観察時点の血液生化学検査、血算の平均値は全て正常範囲内であり、10%以上の症例が異常値を示す項目は、ZTT、ALP、ALT、T.Cholで、血小板数も10%弱の症例で低値を示したが、その程度はいずれも軽度であった。脂肪肝、アルコール性肝障害が疑われる症例の外、IFN投与前F4を示す症例は、ZTT、ALP、ALTのいずれかに異常が遷延したが、約半数の症例の肝障害の原因は不明であった。

2) HCV抗体価の推移

PHA法を用いてHCV抗体価の推移を検討した。少なくとも85%の症例ではPHA抗体価は低下を示し、2/3の症例では、2の9管以下に低下し、2例はHCV抗体が陰性化した。IFN前のPHA価を2の13管と仮定すると、年平均 -0.47 ± 0.34 管の低下、すなわち2年で1管PHA価が低下した。

3) 肝組織像の推移

30例につきIFN投与前の肝生検から5年～9年10ヶ月後、mean \pm SDで6年6ヶ月 \pm 1年4ヶ月後にfollow-up biopsyを行った。StagingではF1の5例を除き、down stagingが認められ、F scoreで $-(0.18 \pm 0.11)/y$ 、すなわち5年半でF scoreが1段階改善した。しかし、F4の2例はF3までの改善で、F2、F3症例に比し、改善度が悪かった。また、gradingに関しては、A1の1例を除き、他の全ての症例で軽快が見られ、A scoreで $-(0.22 \pm 0.09)/y$ 、すなわち4年半でA scoreが1段階改善がみられた。

4) 発癌

SVR74例中3例で肝細胞癌の発生が見られた。いずれもIFN治療前の組織像はactive liver cirrhosisであった。1例はIFN治療後11ヶ月で、HCCの併発を診断したが、他の2例はIFN終了後5年以上経過後に発癌が確認された。特に、IFN終了5年2ヶ月後にmultiple HCCが発見された1例では、様々な治療を行ったが、10年6ヶ月後に癌死した。

5) HCVの再感染

SVR74例中2例でHCVの再感染が見られた。第1例は59歳、女性。1992年genotype 2aでF2A2のC型慢性肝炎に対してIFN治療を行いSVRとなった。しかし6年8ヶ月後再びHCV RNAが陽性(genotype 2a)となり、再度IFN治療を行った。本例は患者の夫もgenotype 2aのHCV carrierであった。NS5Bによる系統解析の結果、患者の2回の肝炎は違うstrainによるもので、各々配偶者間の感染が考えられた。第2例は34歳、女性のdrug abuserで合計3回のC型肝炎のエピソードが認められた。いずれもgenotype 2aの感染であり、3回のエピソードは各々別のstrainによる感染であった。この症例もsexual partnerがgenotype 2aのC型慢性肝炎であったが、ウイルス量が少ないため、感染経路の推定は容易でなく、現在分子系統解析中である。

D. 考察

C型慢性肝炎に対するIFN治療例が集積されるに従い、その有効性とその限界が明らかになってきた。IFN著効例(SVR)では、肝機能検査のみでなく、肝組織像にも改善がみられること、また、SVRであっても発癌する症例があり、その大半は3年内であることが報告されている。しかし、それらの検討の大部分はIFN終了5年以内の比較的短期間の検討であり、長期の予後を検討した成績は少ない。そこで今回、IFN monotherapyを受け、SVRとなった症例の5年以降の長期予後を検討した。5年以上定期的にfollow-up出来たSVR症例は74症例であり、経過観察期間は5年から11年7ヶ月、平均8年1ヶ月である。最終観察時点の血液生化学検査では、10%以上の症例でZTT、ALP、ALTの異常が遷延し、血小板数も10%弱の症例で低値を示したが、その程度はいずれも軽度で、脂肪肝、アルコール性肝障害以外、IFN投与前の肝組織がF4症例では、ZTT、ALP、ALT、血小板数に何らかの異常が認められる点が注目された。HCV抗体価は大半の症例で低下し、平均2年で1管程度PHA価が低下した。また、30例につき平均6年6ヶ月後にfollow up biopsyを実施し、fibrosis scoreは年平均 -0.18 、す

なわち5年半で1段階、activity scoreは年平均-0.22、すなわち4年半で1段階改善することが明らかになった。しかし、F4の2例はF3までの改善であり、F2、F3症例の改善に比し、改善度が悪かった。SVR74例中3例で肝細胞癌の発生を認めた。3例はいずれもactive liver cirrhosisからのSVRであり、うち2例は5年以上経過後に発癌が見られた。以上、IFN投与前の肝組織像がF4の症例では、血液生化学的にも軽度の異常が遷延し、肝組織の改善が遅く、5年以上経過しても発癌例が見られることから、更に経過観察を延長する必要性が痛感された。

また、SVR74例中2例ではHCVの再感染を認め、SVRであっても、HCV感染のriskがあれば、再感染の可能性が有り得るものと考えられた。

E. 結論

5年以上経過したIFN monotherapyのSVRの長期予後は、血液生化学的にも、血清学的にも、形態学的にも、明らかな改善が見られた。しかし、FN投与前の肝組織像がF4の症例では、血液生化学的にも軽度の異常が遷延し、肝組織の改善が遅く、5年以上経過しても、発癌例が見られることから、特にIFN治療前の肝組織像が進展している症例では、

5年経過以降も定期的なfollow-upが必要であると考えられた。また、SVRであっても、HCV感染のriskがあれば、HCVの再感染が有り得ることが明らかになった。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) 赤羽賢浩：5年以上経過した、C型慢性肝炎に対するIFN治療のvirological responderの長期予後 厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）非A非B型肝炎の総合的研究班 平成12年度分担研究報告書 p42

2. 学会発表

(1) 岡田俊一ほか：5年以上経過観察し得た、C型慢性肝炎に対するIFN responderの長期予後 第37回日本肝臓学会総会、2001年5月、横浜。

H. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容については特になし。

厚生科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）

分担研究報告書

C型慢性肝炎に対するインターフェロン monotherapy 10年の長期予後の検証

分担研究者 熊田博光 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 副院長

研究要旨：インターフェロン投与後のC型慢性肝炎症例の長期予後について検討した。初回のインターフェロン療法後10年以上の経過観察可能であった454例を対象とし、1回目の治療で著効となった症例群152例（Group A）、1回目の治療で非著効例のうちインターフェロン療法をその後施行しなかった症例群130例（Group B）、複数回のインターフェロン療法を施行した症例群172例（Group C）に分類した。累積肝癌発癌率はGroup A、Group C、Group Bの順に低かった。またGroup C群だけの検討では、発癌率が低い症例は50歳未満の症例とインターフェロン投与期間が長い症例であった。

共同研究者

鈴木義之	虎の門病院	消化器科	医員
鈴木文孝	虎の門病院	消化器科	医員

A. 研究目的

C型慢性肝炎に対するインターフェロン(IFN)療法が、保険適用になってから10年以上が経過している。そこで今回IFN療法施行後10年以上経過した症例の長期予後について検討した。

B. 研究方法

1987年2月から1992年3月までに当院にてIFN療法を開始したC型慢性肝炎症例454例を対象とした。454例の臨床背景は年齢15-70歳（中央値49歳）、男性：女性=322：132、肝組織像F1：260例、F2：160例、F3：34例、治療開始時のHCV RNA量 $<0.5-57\text{Meq/mL}$ （bDNA法, ver 2）（中央値2.6 Meq/mL）経過観察期間は中央値で12.2年（11年-16.3年）である。この454例についてその後の発癌率、累積生存率を検討した。

（倫理面への配慮）

臨床試験の目的・方法、患者に関する個人情報の守秘義務、患者の権利保護等について説明し同意を口頭にて取得し研究を行った。

C. 研究結果

454例は治療効果によって次の3群に分類した。Group A：1回目のIFN治療によって著効となった152例（著効率33.5%）、Group B：1回目のIFN治療にて著効とならずその後IFN療法を施行しなかった130例、Group C：1回目の治療にて著効とならなかったが、その後1回以上IFN療法を施行した172例（172例中の著効例42例、著効率24%）と分類した。

3群間での累積肝癌発癌率はGroup Aで最も低く10年目で2.2%であった。次にGroup Cで発癌率が低く9%であり、Group Bでは26%と最も発癌率が高かった。（ $p<0.0001$ ）累積生存率をみると10年目でGroup A 98%、Group Bで78%、Group Cで96%であり3群間に有意差を認めた。（ $p<0.0001$ ）（図1）

次にIFNを複数回施行されたGroup C 172例について検討した。年齢では50歳以上の群で50歳未満の群よりも有意に発癌率が高かった。（ $p=0.0087$ ）また投与期間が長い症例（IFN投与期間/経過観察期間が15%以上の症例）では有意に発癌率が低かった。（ $p=0.0007$ ）一方genotype別（1bと1b以外）、IFNの総投与量別（2000MU未満と以上）では発癌率に差を認めなかった。（図2、図3）

D. 考察

C型慢性肝炎症例においてIFN療法施行後10年

以上経過観察した症例の予後を検討した。IFN 著効群である Group A の症例では明らかに発癌率が低く、生存率が高かった。一方1回目のIFN療法にて著効に至らなかったもののその後もIFN療法を1回以上施行した症例群 (Group C) はIFNを1回しか使用しなかった症例群 (Group B) よりも発癌率が低く、生存率も高かった。これらのデータからは1回の治療にて著効に至らなかった場合でもIFNを複数回投与することによって発癌率の低下をもたらすことが示唆されている。さらに Group C のみで検討すると、年齢とともにIFNの投与期間において発癌率に差を認めた。したがって著効にいたらなかった場合でも発癌を抑制するためにはIFNを長期的に使用することが必要であるといえる。特に慢性肝炎で進行した症例(組織所見がF3症例)ではIFNの長期投与が発癌率を低下させる1つの方法として考慮すべき治療法であるといえる。

E. 結論

C型慢性肝炎症例でIFN投与後10年以上経過観察した奨励の臨床経過を検討した。IFN著効例とともに複数回のIFN投与症例で発癌率の低下を認めた。特にIFNは投与期間が長い症例で発癌率を低下させていた。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

- 1. 論文発表
なし
- 2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容については特になし。

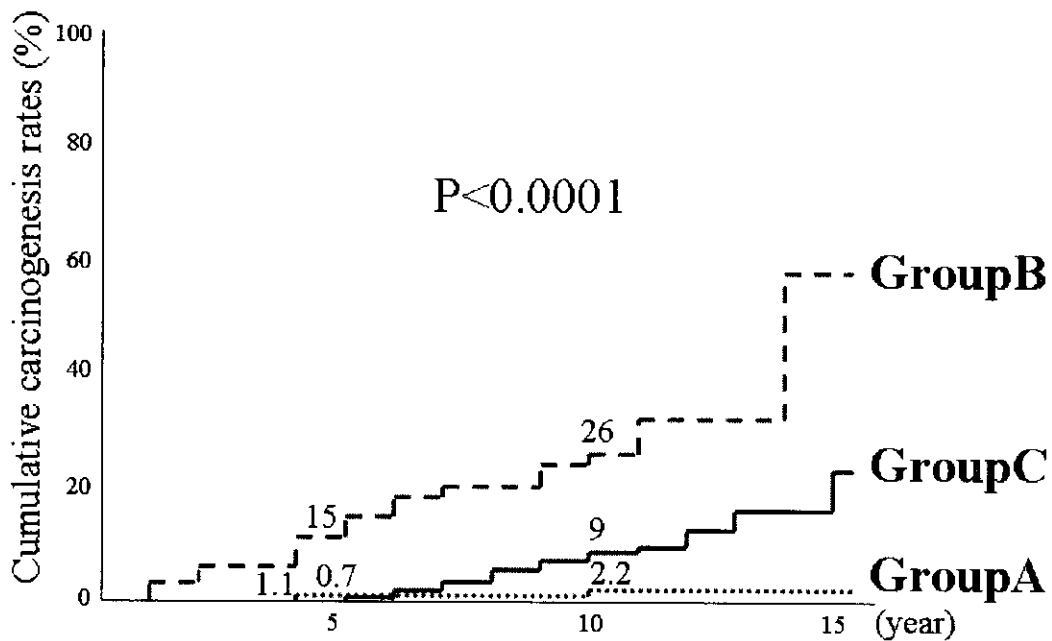


図1 インターフェロン開始後10年以上経過したC型慢性肝炎症例の累積発癌率