

&lt;原 著&gt;

## HBV マーカーと発癌リスクよりみた HBV キャリアのステージ分類 —適切な抗ウイルス治療の選択に向けて—

加藤 道夫 伊与田賢也 結城 暢一 山本 佳司  
分島 一 里見絵理子 道田 知樹\* 林 紀夫\*\*

要 旨：HBV キャリアには様々な病態が存在するが、明瞭なステージ分類が存在せず、客観的な病態把握が困難である。そこでHBV マーカー、ALT 値、年齢および発癌リスクによる HBV キャリアのステージ分類を考案し、それに基づく治療方針について検討した。ステージ 0：HBe (e)抗原陽性、ALT 正常値持続の無症候性キャリア。ステージ I：e 抗原陽性、ALT 異常値で HBV-DNA (DNA) 量が  $10^{7.6}$  copies/ml 以上(若年例：ステージ Ia, 高年例：ステージ Ib)。ステージ II：e 抗原陽性、ALT 異常値で DNA が  $10^{7.6}$  copies/ml 未満(若年例：ステージ IIa, 高年例：ステージ IIb)。ステージ III：e 抗原陰性、DNA  $10^5$  copies/ml 以上。ステージ IV：e 抗原陰性、DNA  $10^5$  copies/ml 未満。ステージ V：HBs 抗原が消失した状態。今回考案したステージ分類は HBV キャリアの病期の把握と治療選択に有用と考える。

索引用語： HBV キャリア B 型慢性肝炎 ステージ分類 発癌リスク  
抗ウイルス治療

### はじめに

HBV キャリアは、HBe 抗原陽性無症候性キャリアから慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌、あるいは臨床的治癒とされている HBe 抗体陽性無症候性キャリアまで様々な病態が存在する。そして、その経過も様々であるが、大別すると肝硬変、肝細胞癌に進行する群と、臨床的治癒の状態に落ち着く群に二分される。約 80% は後者になると考えられるが、B 型肝炎も全肝細胞癌中 10~15% を占め、現在死亡者数は横ばいで年間約 5000 名を数えており、肝癌発癌抑止が C 型のみならず B 型肝炎においても最大の課題である。HBV キャリアのそれぞれが現在どの病期にいるのか、発癌リスクはどの程度であるのか、積極的な治療の必要性はあるのか、そしてあるならどのような治療を選択すべきかという問いに明確に対処できるステージ分類が現在存在せず、客観的な病態把握が困難である。そこで、今回 B 型肝炎発癌抑止を目的とした適切な抗ウイルス治療の選択に向けて、HBV マーカーと発癌リスクよりみた HBV キャリアのステージ分類を試みたので報告する。

\*独立行政法人国立病院機構大阪医療センター消化器科

\*\*大阪大学大学院分子制御治療学

<受付日 2004 年 2 月 3 日>

### 対象と方法

対象は 1995 年 11 月以降に当院を初診した HBV キャリア 207 例である。対象の性別は男性 138 例、女性 69 例で、平均年齢はそれぞれ  $44.3 \pm 13.4$  歳、 $42.8 \pm 15.6$  歳であった。ステージ分類の根拠は HBs 抗原の有無、HBe 抗原の有無、HBV-DNA 量、年齢、ALT 値、組織学的診断および発癌リスクとした。また、統計学的解析は  $\chi^2$  検定および t 検定を用いた。

### 成 績

HBV キャリアの clinical stage (HB ステージ) を 8 ステージに分類した (Table 1)。

HB ステージ 0：HBs 抗原陽性、HBe 抗原陽性、ALT 正常値持続のいわゆる無症候性キャリアの状態。対象 (Table 2) 中のステージ 0 群は 9 例 (4.3%) で、発癌数は 0 であった。発癌リスクはほとんどなく、抗ウイルス治療の適応なし。

HB ステージ I：HBs 抗原陽性、HBe 抗原陽性、ALT 異常値 (持続正常以外) で、HBV-DNA 量が  $10^{7.6}$  copies/ml 以上の高ウイルス群。若年例 (男性：30 歳未満、女性：35 歳未満) をステージ Ia, 高年例 (男性：30 歳以上、女性：35 歳以上) をステージ Ib とする。ステージ Ia 群は 23 例 (11.1%) で、発癌数は 0

Table 1 Clinical stages(HB stage)of HBV carriers

HB stage	0	I	II	III	IV	V
HBs Ag	+	+	+	+	+	*-
HBe Ag	+	+	+	-	-	N/A
HBV-DNA (copies/ml)	N/A	$10^{7.6} \leq$	$10^{7.6} >$	$10^5 \leq$	$10^5 >$	N/A
ALT	Persistently normal	Abnormal	Abnormal	N/A	N/A	N/A
Age	N/A	**Younger/ Older (Ia/Ib)	**Younger/ Older (IIa/IIb)	N/A	N/A	N/A
Risk of carcinogenesis	Very low	Low/High	Low/Very high	Very high	Very low	Very low

N/A : Not applicable

\*Confirmed HBs Ag (+) period must be needed

\*\*Younger : Males under 30 years old and females under 35 years old

Older : Males aged 30 years old or over and females aged 35 years old or over

Table 2 Characteristics of each clinical stage

HB stage	0	I a	I b	IIa	IIb	III	IV
	HBe Ag (+) asymptomatic carrier	HBe Ag (+) HBV-DNA $10^{7.6} \leq$ Younger*	HBe Ag (+) HBV-DNA $10^{7.6} \leq$ Older*	HBe Ag (+) HBV-DNA $10^{7.6} >$ Younger*	HBe Ag (+) HBV-DNA $10^{7.6} >$ Older*	HBe Ag (-) HBV-DNA $10^5 \leq$	HBe Ag (-) HBV-DNA $10^5 >$
number of cases (%)	9(4.3)	23(11.1)	44(21.3)	10(4.8)	31(15)	49(23.7)	41(19.8)
gender (M/F)	3/6	16/7	32/12	4/6	24/7	38/11**	21/20**
age (y.o.)	34.4±9.1	25.5±3.4	44.8±11.0	24.0±2.5	48.5±9.8	53.1±9.7***	45.6±15.7***
ALT (I.U)	17.7±4.4	129.0±101.4	193.6±204.2	105.6±80.3	130.5±194.2	117.2±112.3****	41.0±39.7****
platelet (×10 <sup>4</sup> )	20.4±4.2	20.1±3.6	16.5±6.2	18.1±4.3	15.4±7.9	14.4±5.9*****	19.3±7.5*****
HCC negative/ positive cases at the first visit	9/0	23/0	44/0	9/1	24/6	39/10	35/6
carcinogenesis within follow up periods	0	0	3	0	4	9	1
carcinogenetic rate (%)	0	0	6.8	0	16.7	23.1*****	2.9*****

\* Younger : Males under 30 years old and females under 35 years old

Older : Males aged 30 years old or over and females aged 35 years old or over

\*\*\*\* p&lt;0.01

\*\*\*\*\* p&lt;0.001

\*\*\*\*\* p&lt;0.05

(1995. 11~ n=207)

であった。ステージ 1a 群も発癌リスクは極めてまれで、通常は抗ウイルス治療の必要はないが、組織学的に線維化ステージが進行している例は抗ウイルス治療の適応となる。一方、ステージ 1b 群は 44 例(21.3%)で、このうちの発癌数は 3 例(6.8%)と発癌リスクを有し、

抗ウイルス治療の必要を認める。

HB ステージ II : HBs 抗原陽性, HBe 抗原陽性, ALT 異常値(持続正常以外)で, HBV-DNA 量が  $10^{7.6}$  copies/ml 未満の低ウイルス群。若年例をステージ IIa, 高年例をステージ IIb とする。ステージ IIa 群は

Table 3 Histological findings of each clinical stage

HB stage	0	Ia	Ib	IIa	IIb	III	IV	total
cases of liver biopsy	0	10	23	5	10	12	0	60
F0, 1	0	8	11	3	0	3	0	25
F2, 3, (4)	0	2	10(2)	2	8(2)	9	0	31(4)
Ib vs IIb, Ia+Ib vs IIa+IIb, Ia+IIa vs Ib+IIb p<0.05								
A1, 2	0	7	15	5	5	10	0	42
A3, 4	0	3	8	0	5	2	0	18

N.S

10例(4.8%)で、ステージ I からステージ IV まででは初診患者に占める割合は最も少ない。発癌リスクも少ないが対象中の1例(25歳男性)のような若年発癌例が存在し、また transaminase 高値が持続する例も多く、抗ウイルス治療の適応になる。ステージ IIb 群は31例(15.0%)で、発癌例は10例、初診時以降の発癌率は16.7%(4/24)と発癌リスクが極めて大で、抗ウイルス治療の絶対適応である。

HB ステージ III: HBs 抗原陽性, HBe 抗原陰性, HBV-DNA  $10^5$  copies/ml 以上の precore (pre-C) mutant 株の replication が持続している群である。対象に占める割合は23.7%(49例)と全ステージ中最大である。発癌リスクは極めて大(発癌例は19例、初診時以降の発癌率は23.1%(9/39))で、ALT 値異常の、とくに男性はステージ IIb とともに抗ウイルス治療の絶対適応である。

HB ステージ IV: HBs 抗原陽性, HBe 抗原陰性, HBV-DNA  $10^5$  copies/ml 未満のいわゆる臨床的治癒の状態である。41例(19.8%)と多数を占め、初診時以降の発癌例を1例認めたが、発癌リスクとしては極めてまれで原則的には抗ウイルス治療の必要はないと考える。

HB ステージ V: HB キャリア(HBs 抗原陽性の時期が確認されている例)で、HBs 抗原が消失した状態である。HB ステージ IV と同様、発癌リスクは極めてまれで抗ウイルス治療の必要はない。

各ステージの性別、平均年齢、ALT 値は Table 2 に示すが、HB ステージ III と HB ステージ IV の平均年齢はそれぞれ、 $53.1 \pm 9.7$  歳、 $45.6 \pm 15.7$  歳と HB ステージ IV が有意( $p < 0.01$ )に若年齢であり、性別も HB ステージ III は男性38例、女性11例であったが、HB

ステージ IV では男性21例、女性20例と、女性は有意( $p < 0.01$ )にステージ III 例が少なかった。また、ALT 値も HB ステージ III  $117.2 \pm 112.3$  IU/l, HB ステージ IV  $41.0 \pm 39.7$  IU/l と、ステージ IV が有意( $p < 0.001$ )に低値であった。

肝生検を行った60例の組織学的診断と HB ステージとの関係を Table 3 に示す。ステージ Ia は線維化ステージ(F)0, 1例がF2以上例より多数を占めたが、ステージ Ib とステージ IIa ではF0, 1例とF2以上例がほぼ同数で、ステージ IIb とステージ III ではF2以上例が多数を占めた。Ib vs IIb, Ia+Ib vs IIa+IIb, Ia+IIa vs Ib+IIb でそれぞれ有意差( $p < 0.05$ )を認めた。grading と HB ステージには有意な関係を認めなかった。尚、ステージ0, ステージIVおよびステージVの症例は肝生検の必要性を認めず、施行していない。

発癌例(初診時発癌例を含む)における性別および発癌確認時の年齢、ALT 値について検討した(Table 4)。発癌率の性差は、男性24.6%(138例中34例)、女性10.1%(69例中7例)で、男性が有意に発癌率が高率( $p < 0.02$ )であった。発癌例の年齢分布は50歳代が55.0%と最も多く、60歳代、40歳代がそれぞれ17.5%、15.0%で、40歳未満は25歳と35歳の2例のみであった。また、発癌確認時のALT 値は30 IU/l 未満が6例(15.0%)、40 IU/l 未満12例(30.0%)および50 IU/l 未満19例(47.5%)とALT 低値例が約半数を占めた。

## 考 察

B型慢性肝炎に対する治療法としてIFN長期投与<sup>1-3)</sup>、ラミブジン治療<sup>4-6)</sup>が保険適応となり、アデフォビル<sup>7, 8)</sup>、エンテカビル<sup>9, 10)</sup>の治験が進行中である。

Table 4 Relationship between hepatocellular carcinoma development and clinical characteristics (age, ALT value and gender) of patients

Age(y.o.)	~30	31~40	41~50	51~60	61~70	71~	total
number of HCC(%)	1(2.5)	1(2.5)	6(15.0)	22(55.0)	7(17.5)	3(7.5)	40
ALT(IU/l)	~30	(~40)	(~50)	31~50	51~100	100~	total
number of HCC(%)	6(15.0)	12(30.0)	19(47.5)	13(32.5)	12(30.0)	9(22.5)	40
Gender	male	female	total				
total cases	138	69	207				
number of HCC(%)	33(23.9)*	7(10.1)*	40(19.3)				

\* p<0.02

また、HB ワクチンによる治療成績<sup>11)</sup>も報告されている。このような状況下において、それらの抗ウイルス剤による治療の適応をHB キャリアの経過における発癌リスクから考慮することが、B型肝癌発癌抑制の観点から極めて重要であると考えられる。そのためにはHB キャリアの経過を客観的に表すことが必要であり、今回、HBV マーカー、血清トランスアミナーゼ値、および発癌リスクを基準としたHB ステージ分類を提案した。組織学的診断については対象中の肝生検施行例60例の検討より、stagingはその進展とHB ステージで有意な関係があり、HB ステージより staging をある程度類推することが可能と考えられる。すなわち、発癌リスクの高いステージ IIb やステージ III ではF2以上の症例が大半を占め、発癌リスクの低いステージ Ia ではF0, 1が多数を占める。ステージ Ib, IIb, IIIは全例抗ウイルス治療の対象と考えられるが、ステージ Ia, IIaで staging が進行していない症例では、経過観察のみで自然経過によるHBe Ag, Ab sero-conversionを待つという選択肢も存在する。その判断には組織学的診断が重要であるので、生検を行った症例にはHB ステージと新犬山分類を、Ib (A1F1)のように併記することが適切ではないかと考える。

HBV マーカーと肝発癌との関係について、我々<sup>12)</sup>はインターフェロン治療を施行した症例(平均年齢35歳)の検討より、HBe 抗原持続陽性例はHBe 抗原消失例に比し有意にB型肝癌発癌率が高く、できるだけ若年齢の間にHBe 抗原を消失させる必要性について報告し

た。池田ら<sup>13)</sup>もB型肝硬変例の検討より、肝硬変診断時にHBe 抗原陽性例は陰性例に比べ発癌率が高い傾向を示し、HBe 抗原陰性例での発癌はHBV-DNA 陽性(間歇的陽性も含めて)例にのみ認められ、持続陰性例には1例も認められなかったと報告している。今回の検討は対象の平均年齢が約45歳と比較的高齢のためHBe 抗原消失例が多数を占め、HBe 抗原陰性、HBV-DNA 陽性例であるステージ IIIが最も高い発癌率を示した。B型慢性肝疾患においてはHBe 抗原持続陽性例が最も発癌リスクが高く、HBe 抗原陰性に sero-conversion しても pre C mutant の増殖が続くHBV-DNA 陽性例も高い発癌リスクを有し、HBV-DNA 持続陰性になってはじめて発癌リスクから回避されると考えられる。

Chuら<sup>14)</sup>はHBe 抗原陰性B型慢性肝炎の治療について、HBV-DNA  $10^5$  copies/ml 以上は抗ウイルス治療の必要があるが、 $10^5$  copies/ml 未満ではその必要がないと報告している。抗ウイルス治療対象の境界をHBV-DNA 量  $10^4$  copies/ml,  $10^5$  copies/ml のいずれにするかは発癌リスクを考慮するうえで極めて重要なポイントと考えられるため、このHB ステージ分類を作成するにあたっても詳細に検討した。 $10^4$  copies/ml 以上を治療対象にした場合、発癌防止をさらに押し進めることは期待できるが、過度に治療対象を増やしてしまうマイナス面が大きく、また、 $10^5$  copies/ml を境界とした場合の方が性別、年齢、ALT 値、血小板数および発癌率の各因子の有意差が  $10^4$  copies/ml を境界

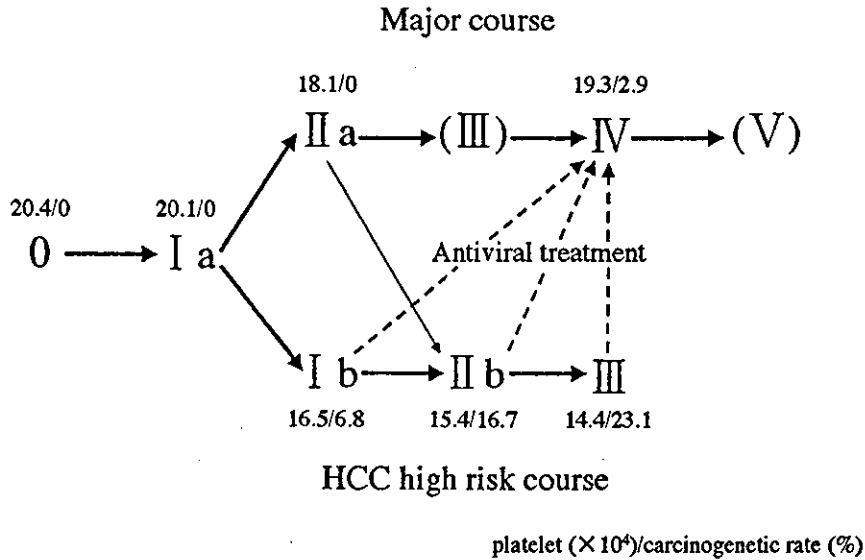


Fig. 1 Clinical courses of HBV carriers

とした場合よりもおしなべて強くであるため  $10^5$  copies/ml が妥当と考えた。すなわち、HBe 抗原陰性で HBV-DNA  $10^5$  copies/ml 以上のステージ III は、 $10^5$  copies/ml 未満のステージ IV に比し男性に多く ( $p < 0.01$ )、ALT は高値 ( $p < 0.001$ )、血小板数は低値 ( $p < 0.001$ ) で、発癌率は高率 ( $p < 0.05$ ) であった。特筆すべきは、平均年齢がステージ III 例がステージ IV 例に比し有意に高齢 ( $p < 0.01$ ) であることで、ステージ III とステージ IV は、ステージ III からステージ IV へと移行するという時間的経過の差ではなくて、病態の異なる集団と考えられる。

HBV キャリアの大多数が歩む臨床的治癒の状態へのコースは、ステージ Ia からステージ IIa となり、その後短期間ステージ III を経由した後、速やかにステージ IV に移行するものと考えられる。そしてステージ IV が長期間続いた後 HBs 抗原が消失し、ステージ V となる。一方、B 型肝炎発癌ハイリスク群はステージ Ia からステージ Ib、ステージ IIb と進行し、HBe 抗原が陰性化してステージ III までは到達するが HBV の増殖は持続し、ステージ IV に至ることはない (Fig. 1)。臨床的治癒コースの各ステージにおける初診時の血小板数と発癌リスクは、ステージ 0, Ia, IIa および IV で、それぞれ 20.4 万 0%, 20.1 万 0%, 18.1 万 0% および 19.3 万 2.9% とほとんど変化を認めないが、B 型肝炎発癌ハイリスクコースにあたるステージ Ib, IIb および III では、それぞれ 16.5 万 6.8%, 15.4 万 16.7% および 14.4 万 23.1% と、ステージの移行に従って血

小板数の低下と発癌率の増加が認められ、ステージ Ib, IIb および III のキャリアに対する抗ウイルス治療の必要性が強く示唆される。

各ステージにおける抗ウイルス治療薬剤に関しては、今後使用可能となる新しい薬剤も含めて考察する。ステージ Ia は、ステージ 0 の無症候性キャリアが肝炎期に移行した状態のすべての HB キャリアが通過する高ウイルスのステージであり、発癌リスクが極めてまれで、通常は抗ウイルス治療の必要はない。しかし、組織学的に線維化ステージが F2 以上に進行している例は早期に肝硬変に進展する可能性があり、抗ウイルス治療の適応と考えられる。ALT 値が高値を持続する例は、通常 HBV-DNA 量が減少しステージ IIa となるが、ステージ IIa からは若年発症の B 型肝炎例があり、ALT 値持続高値例は抗ウイルス治療の適応となる。Ia, IIa とも薬剤としては若年で免疫応答が良好であるので IFN が第一選択となると考える。IFN について我々は、少量間歇投与が若年例に有効であることを報告した<sup>15)</sup>が、特に 30 歳未満例には IFN 治療は長期投与でなくても有効性は高いと考える。一方、高年例に対しては現在行われている 6 カ月投与が基本になると考えられるが、海外では Peg IFN の有効性についても報告<sup>16)</sup>され、本邦でも早期の使用が望まれるところである。ステージ Ib は若年を過ぎて HBV-DNA 量の高値が持続する群で、発癌リスクはステージ IIb よりも低頻度であるが、リスク大で抗ウイルス治療の必要がある。Suzuki ら<sup>17)</sup>は多変量解析によって、高ウイ

ルス群(HBV-DNA $\geq$ 100 Meq/ml)であることがYMDD変異株出現に最も寄与する因子であることを報告しており、HBV-DNA量が極めて高値のこの群はラミブジン単独での治療効果の持続は困難で、エンテカビル等の抗ウイルス効果の強い薬剤あるいは併用治療が適応になると考えられる。ステージIIbは発癌リスクが極めて大で抗ウイルス治療の絶対適応である。薬剤はラミブジン等の核酸アナログ単独あるいはIFN、HBワクチンとの併用の選択が考えられる。Ib、IIbはともにHBe抗原陽性期であるが、我々はこの時期においても大半の例はpre-C mutantの出現が確認され、また、IFNはpre-C wild、pre-C mutantのいずれの株にも同等に有効であることを報告<sup>18)</sup>した。ラミブジンはpre-C mutant株に対してより強い抗ウイルス効果が得られる<sup>19)</sup>こと、また、ラミブジンのYMDD変異株はIFN前投与あるいは併用群において出現率が低率であること(自験例、未発表)を考慮すると、ステージIb、IIb群にはラミブジン単独よりもIFNとの併用がより有効ではないかと考えられる。Schalmら<sup>20)</sup>、Barbaroら<sup>21)</sup>もIFN、ラミブジン併用治療の有効性について報告している。ステージIII、ステージIVについては前述のとおりであるが、ステージIIIの発癌数は全ステージ中最大で、ALT値の正異に関係なく発癌例がみられる。受診キャリア中の頻度も最大で、全例に対して治療が必要かどうかは今後の検討課題と考えられるが、少なくともALT値異常のとくに男性例は絶対適応であろう。薬剤は高年例が大半を占め、ラミブジンの治療効果が良好で、YMDD変異株の出現も低率であるため、現在のところラミブジンが第一選択であり、YMDD変異株出現例にはアデフォビル等の他の核酸アナログの併用あるいは切り替えで対応できると考えられる。ステージIVはいわゆる臨床的治癒といわれる病態で、抗ウイルス治療の最終目標である。女性の比率が有意に高率であり、このことが女性の発癌率が低い原因と考えられる。まれに発癌例を認めるが、治療の対象にはならない。ステージVに関する我々の15例の長期経過についての検討<sup>22)</sup>では、最終観察ポイントにおいて14例が血清HBV-DNA $10^4$  copies/ml未満であった(1例は $3.6 \times 10^4$  copies/ml)。非B非C肝癌におけるオカルトB型肝炎の問題も残るが、抗ウイルス治療の対象にはならないと考えられる。

B型肝炎発癌抑制のためには、HBVキャリアがどの病期にいるかを診断することが肝要である。我々が提唱したこのHBステージ分類はその診断に極めて有用

で、治療適応例には早期に適切な抗ウイルス治療を開始し、発癌例を1名でも減少させたいと考えている。

#### おわりに

HBVキャリアを、HBe抗原陽性無症候性キャリアからHBs抗原消失までの8ステージに分類した。各ステージにおける発癌リスクと抗ウイルス治療の適応、さらに治療方法はそれぞれ異なり、的確なステージ分類と適切な治療方針の選択が、B型肝炎治療の標準化およびB型肝炎発癌抑制に繋がると考える。最後に、肝硬変例は現在、IFN治療もラミブジン治療も保険適応外である。HBV-DNA陽性の肝硬変例は慢性肝炎例に比し発癌リスクは極めて高く、同病態に対する保険診療での治療が一刻も早く行えることを熱望する。

#### 文 献

- 1) 林 紀夫, 加藤道夫: B型肝炎に対するIFN治療の長期予後とIFNの長期投与. 第22回犬山シンポジウム, B型肝炎の新しい展開. 犬山シンポジウム記録刊行会編, 中外医学社, 東京, 2001, p 68-69
- 2) 金井弘一, 賀古 真, 相川達也, 他: B型肝炎に対するIFN 24週間投与. 肝臓 39: 62-67, 1998
- 3) 本多敬和, 藤山重俊, 近沢秀人: B型肝炎に対するインターフェロン 24週間投与の治療効果. 日消誌 99: 1213-1219, 2002
- 4) Lai CL, Chien RN, Leung NWY, et al: A one-year trial of Lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. N Engl J Med 339: 61-68, 1998
- 5) Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, et al: Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. N Engl J Med 341: 1256-1263, 1999
- 6) Suzuki Y, Kumada H, Ikeda K, et al: Histological changes in liver biopsies after one year of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B infection. J Hepatol 30: 743-748, 1999
- 7) Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al: Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. N Engl J Med 348: 800-807, 2003
- 8) Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al: Adefovir dipivoxil for the treatment of hepati-

- tis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 348 : 808—816, 2003
- 9) de Man R, Wolters LM, Nevens F, et al : Safety and efficacy of oral entecavir given for 28 days in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 34 : 578—582, 2001
  - 10) Lai CL, Rosmawati M, Lao J, et al : Entecavir is superior to lamivudine in reducing hepatitis B virus DNA in patients with chronic hepatitis B infection. *Gastroenterology* 123 : 1831—1838, 2002
  - 11) 石川哲也, 各務伸一 : 慢性肝炎, 肝硬変の治療 ; ワクチン治療. *消化器病セミナー* 91, ウイルス肝炎の治療はどのようにかわったか. 熊田博光編, へるす出版, 東京, 2003, p 57—69
  - 12) 加藤道夫, 益澤 学 : インターフェロン治療を行った B 型慢性肝炎の長期予後について. *肝臓* 39 : 679—681, 1998
  - 13) 池田健次, 熊田博光 : HBV 陽性肝硬変からの肝癌発癌に及ぼす HBV-DNA 量の意義. *肝胆膵* 41 : 81—93, 2000
  - 14) Chu CJ, Hussain M, Lok AS : Quantitative serum HBV DNA levels during different stages of chronic hepatitis B infection. *Hepatology* 36 : 1408—1415, 2002
  - 15) 加藤道夫, 益澤 学, 奥山卓正, 他 : B 型慢性肝炎に対するヒト白血球インターフェロン少量間歇投与. *肝臓* 27 : 552—560, 1986
  - 16) Marcellin P, Lau GKK, Bonino F, et al : A phase III, partially double-blinded study evaluating the efficacy and safety of peginterferon alfa-2A (40 kD) (Pegasys®) alone or in combination with lamibudine vs lamivudine in 546 patients with HBe-negative/anti-HBe-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 38(Suppl 1) : 724A, 2003
  - 17) Suzuki F, Tsubota A, Arase Y, et al : Efficacy of lamivudine therapy and factors associated with emergence of resistance in chronic hepatitis B virus infection in Japan. *Intervirology* 46 : 182—189, 2003
  - 18) Kato M, Yuki N, Kaneko A, et al : Changes in virus loads and precore mutations in chronic hepatitis B patients treated with 4 weeks of daily interferon alfa-2a therapy. *Hepatol Res* 28 : 73—78, 2004
  - 19) Cho SW, Hahn KB, Kim JH, et al : Reversion from precore/core promoter mutants to wild type hepatitis B virus during the course of lamivudine therapy. *Hepatology* 32 : 1163—1169, 2000
  - 20) Schalm SW, Heathcote J, Cianciara J, et al : Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection : a randomized trial. *Gut* 46 : 562—568, 2000
  - 21) Barbaro G, Zechini F, Pellicelli AM, et al : Long-term efficacy of interferon alpha-2b and lamivudine in combination compared to lamivudine monotherapy in patients with chronic hepatitis B. An Italian multicenter, randomized trial. *J Hepatol* 35 : 406—411, 2001
  - 22) Komori M, Yuki N, Nagaoka T, et al : Long-term clinical impact of occult hepatitis B virus infection in chronic hepatitis B patients. *J Hepatol* 35 : 798—804, 2001

## Staging of hepatitis B virus carriers based on HBV markers and cancer risk—A system to assist in the selection of appropriate antiviral treatment—

Michio KATO<sup>1)</sup>, Kenya IYODA<sup>1)</sup>, Nobukazu YUKI<sup>1)</sup>, Keiji YAMAMOTO<sup>1)</sup>,  
Hajime WAKESHIMA<sup>1)</sup>, Eriko SATOMI<sup>1)</sup>, Tomoki MICHIDA<sup>1)</sup> Norio HAYASHI<sup>2)</sup>

The clinical manifestations of hepatitis B virus (HBV) carrier state vary and are difficult to be objectively determined due to the lack of a clear staging system (criteria). We therefore devised an HBV carrier staging system based on HBV markers, ALT level, age, and cancer risk and also examined clinical treatments based on this staging system. We determined each stage as follows, stage 0 is HBe antigen-positive asymptomatic carriers with persistently normal ALT values, stage I is HBe antigen-positive carriers with abnormal ALT values and  $10^{7.6}$  copies/ml and more of HBV-DNA (younger patients : stage Ia ; older patients : stage Ib), stage II is HBe antigen-positive carriers with abnormal ALT values and less than  $10^{7.6}$  copies/ml of HBV-DNA (younger patients : stage IIa ; older patients : stage IIb), stage III is HBe antigen-negative carriers with  $10^5$  copies/ml and more of HBV-DNA, stage IV is HBe antigen-negative carriers with less than  $10^5$  copies/ml of HBV-DNA, and stage V is carriers who no longer have HBs antigens. We believe that this staging system is useful for understanding HBV carrier stage that is related to the proper selection of clinical treatment.

---

<sup>1)</sup> Department of Gastroenterology, Osaka National Hospital (Osaka)

<sup>2)</sup> Department of Molecular Therapeutics, Osaka University School of Medicine (Osaka)



# くり返し Two-step Interferon Rebound Therapy が奏功した難治性 C 型慢性肝炎の 1 例

加藤道夫

C 型慢性肝炎はインターフェロン・リバビリン併用治療の登場により、HCV-RNA 完全排除率が格段に向上した。しかし、同治療によってもウイルスが消失しない「超難治例」に対してはさらなる対策が求められている。two-step interferon rebound therapy (TIRT) はそれらの超難治症例に対しても有用な手段と考えられる。

## はじめに

C 型慢性肝炎に対するインターフェロン (IFN) 治療の進歩は急速であり、pegylated (PEG)-IFN・リバビリン併用療法の登場により、セログループ 1、高ウイルスの難治性 C 型慢性肝炎例のおよそ 50% に HCV-RNA 完全排除 (SVR) が得られるといわれている。しかし、残りの約半数は依然キャリアとして発癌のリスクを背負っていかねばならず、SVR 率向上にはさらなる対策が必要と考えられる。TIRT は IFN 単独治療時代に難治群に対する治療法として考案され<sup>1-3)</sup>、これまでにきわめて高ウイルス量の症例に対しても SVR を得てきた。IFN $\alpha$ -2b・リバビリン併用、PEG-IFN $\alpha$ -2a 単独、そして PEG-IFN $\alpha$ -2b・リバビリン併用などの新しい治療が施行できる状況下で、TIRT の有用性はさらに増加すると考えられる。本稿では IFN 単独治療、IFN $\alpha$ -2b・リバビリン併用そして IFN 単独治療と TIRT をくり返して、SVR となった 1 例を紹介する。

## 症 例

患者：61 歳女性，主婦。

現病歴：昭和 54 (1979) 年夏に肝機能検査異常を指摘され，9 月に当院を受診した。平成 13 (2001) 年 4 月頃よりトランスアミナーゼ値の上昇を認め，平成 14 (2002) 年 2 月 12 日 IFN 治療目的で入院と

なった。

入院時検査成績：AST 109 IU/L，ALT 124 IU/L， $\gamma$ -GTP 80 IU/L，ALP 229 IU/L，T. Bil 0.9 mg/dL，Alb. 4.0 g/dL，ChE 155 IU/L，HPT 81%，WBC 5600/ $\mu$ L，RBC  $447 \times 10^4/\mu$ L，Hb 14.1 g/dL，Ht 41.8%，PLT  $14.0 \times 10^4/\mu$ L，HCV-RNA 11.0 Meq/mL，セログループ 1，組織学的検査：肝生検 HAI score 12 点 (3,3,3,3)。

入院後経過 (図 1)：平成 14 (2002) 年 2 月 15 日より IFN $\beta$  3 MU 1 日 2 回 2 週間連投後，IFN $\alpha$  con1 18 MU 週 3 回 22 週投与 (計 1272MU) を行った。投与開始 8 週目に HCV-RNA (-) となったが，投与終了後 1 ヶ月目に再陽性化 (820 kIU/mL) した。その 1 ヶ月後 ALT が 323 IU/L に上昇し，さらに 1 ヶ月後 (投与終了後 3 ヶ月目) HCV-RNA 量が 130 kIU/mL まで低下したので，この時点より IFN $\alpha$ -2b・リバビリン併用治療を開始した。IFN $\alpha$ -2b は 6 MU を 2 週間連投後，週 3 回 22 週投与 (計 480 MU)，リバビリンは 600 mg/日 24 週連日投与した。この 2 回目は，1 回目投与時よりも早期の投与開始後 4 週目に HCV-RNA が陰性化した。投与終了後 2 ヶ月目に再陽性化 (190 kIU/mL) した。その後 1 ヶ月目に ALT が 105 IU/L に上昇し，さらに 1 ヶ月後 (投与終了後 4 ヶ月目) に HCV-RNA 量が 0.5 kIU/mL 未満まで低下したため，この時点より IFN $\alpha$ -2b 10 MU 2 週間 週 6 回投与後，IFN $\alpha$ -2b 6

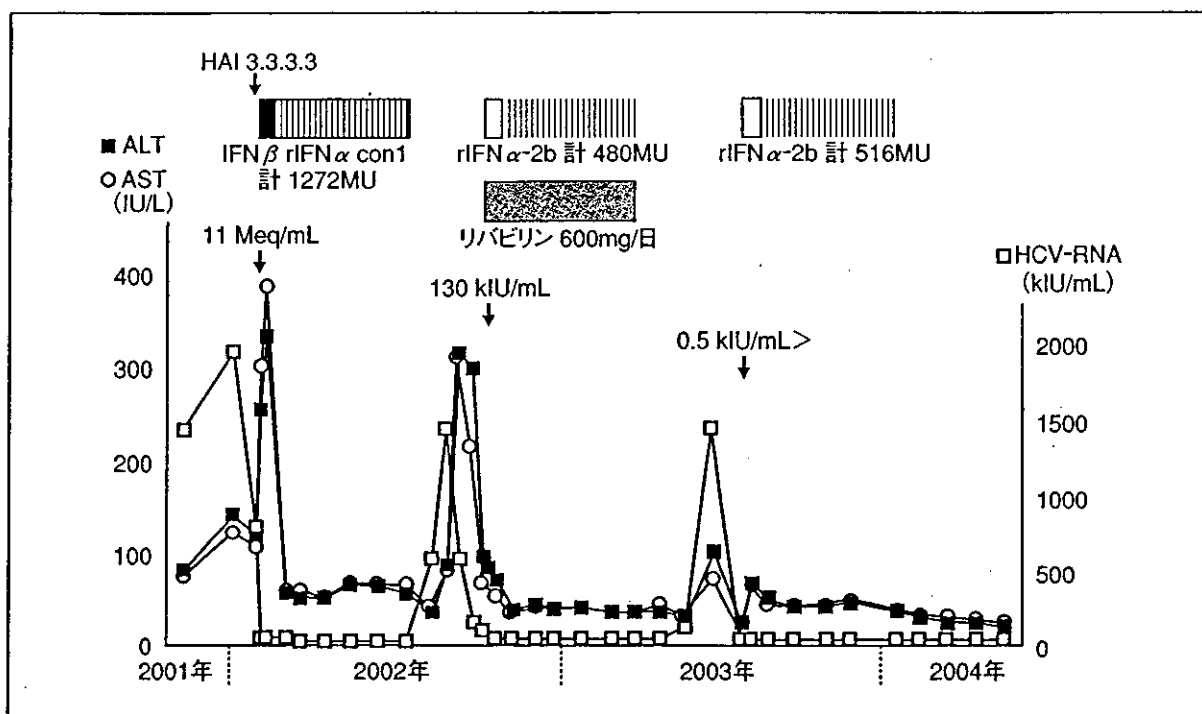


図 1 治療経過

MU 週 3 回 22 週投与 (計 516 MU) を行った。この 3 回目は、2 回目投与時よりもさらに早期の投与開始後 1 週目に HCV-RNA が陰性化し、IFN 単独 24 週投与で HCV-RNA 完全排除が得られた。

### 考 察

TIRT は初回投与 (1st step) 終了後、HCV-RNA 量の急増加後のトランスアミナーゼのリバウンド時、HCV-RNA 量が急激に低下した時点より再度 IFN を施行 (2nd step) する治療法である。IFN 単独治療によって 1 例も SVR が得られなかった投与前 HCV-RNA 量 10.0 Meq/mL 以上の難治性 C 型慢性肝炎に対して、リバウンド後の HCV-RNA 量低下後 2nd step まで施行した 5 例中 4 例 (80.0%) が SVR となった。リバウンド後の低下時期を逸すればその後 HCV-RNA 量が 1.0 Meq/mL 未満に低下することはきわめてまれで、難治群に対しては、現在、この TIRT の形でのみ HCV-RNA 量低値からの再投与が可能と考えられる。IFN・リバビリン併用療法の大きな特徴として、投与前の HCV-RNA 量と SVR 率は関係しないことがあげられる<sup>4)</sup>が、これは高ウイルス群の間でのことであり、1 Meq/mL 未満の低ウイルス群では 1 Meq/mL 以上の高ウイルス群に比し、明らかに高率に SVR が得られている。

DNA プローブ法の 1 Meq/mL がアンプリコアモニター (PCR) 法のどれくらいにあたるのか議論のあるところであるが、本症例における 2 回目投与前の 130 kIU/mL は低ウイルス群としてもよい値と考えられる。この時点より IFNα-2b・リバビリン併用治療を開始することができたため、通常の 24 週投与でも十分 SVR が期待され、24 週目で投与を終了したが、予想に反して投与終了後 2 ヶ月目に HCV-RNA の再陽性化が認められた。3 回目の治療は HCV-RNA 量 0.5 kIU/mL 未満ときわめて低ウイルス量の状態からのスタートであったため、IFN 単独 6 ヶ月投与でも SVR が得られた。セログループ 1、低ウイルス群の当院での SVR 率は、初回投与で 53.8%、再投与で 57.9%となっている<sup>5)</sup>が、再投与でも TIRT 施行例では 80.0%ときわめて高率で、これは当院における IFNα-2b・リバビリン併用の 66.7%を大きく上回っている。昨今、SVR を予知する因子として投与開始から HCV-RNA 陰性化までの期間が重要で、早期に陰性化するほうが SVR になりやすいといわれている<sup>6)</sup>。本症例では 1st step では 8 週後、2nd step で 4 週後、そして 3rd step では 1 週後に HCV-RNA が陰性化した。投与前の HCV-RNA 量と明らかに相関しているが、10 kIU/mL 未満であれば IFN 単独でも十分、早期の陰性化が期待で

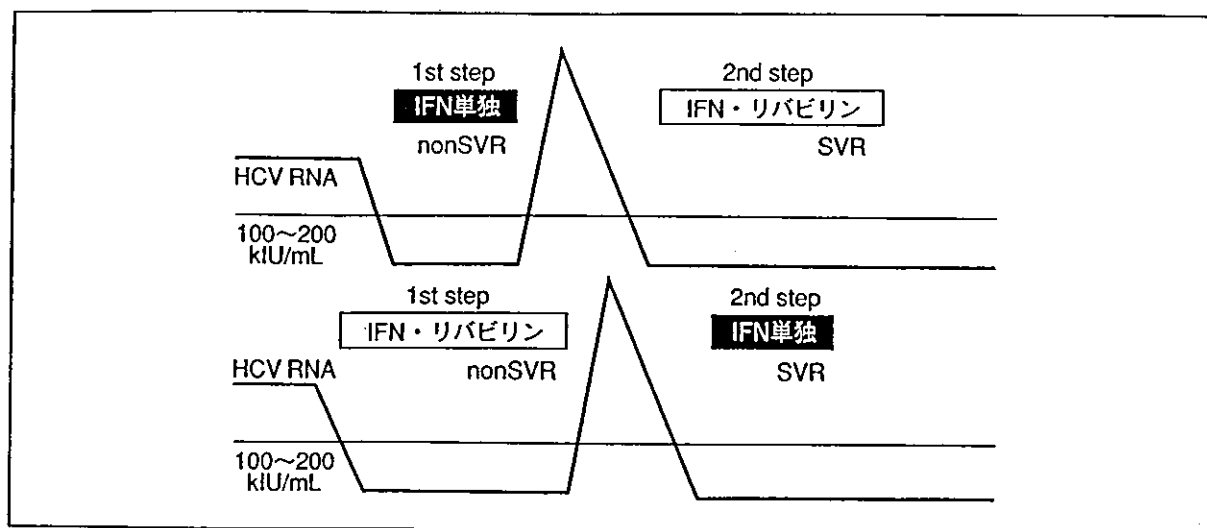


図 2 IFN・リバビリン併用治療と TIRT

きると考えている。この 1st step 終了後の HCV-RNA 量の follow up であるが、HCV-RNA 量の低値確認後、投与開始までに増加してしまう場合があり、できるだけリアルタイムに結果が出ることを望まれる。当院は院内で HCV-RNA の測定を行っているため、最短 1 日、最長でも 5 日で結果が判明するが、検査会社に依頼すると、1 週以上かかることが予想される。このような場合、HCV-RNA と相関の高い HCV コア抗原検査 (測定時間は 2 時間以内) の導入によって短期間でリアルタイムの follow up が可能となり、HCV-RNA 量の低値を確認後速やかに 2nd step に入ることができると考えられる。HCV-RNA 量のリアルタイムの follow up が困難な状況では、ALT をモニターして、投与終了後 1~2 ヶ月目に 100 IU/L 以上に上昇した場合、その約 1 ヶ月後に HCV-RNA 量が低値になる可能性があるため、その時点で HCV-RNA 量の測定をすればよいと考える。これまでの検討で、HCV-RNA 量低下例における投与終了時より HCV-RNA 量が 1.0 Meq/mL (100~200 kIU/mL) 未満まで低下するまでの期間と、1.0 Meq/mL 未満が持続する期間は、それぞれ 2~5 ヶ月 (平均 3.5 ヶ月)、1~4 ヶ月 (平均 1.8 ヶ月) であり、投与終了後 6 ヶ月目にはほとんどの症例で HCV-RNA 量は高値に復する<sup>2)</sup>。

IFN・リバビリン併用治療における再燃例においては、投与終了後の HCV-RNA 再出現までの期間が延長し、リバウンド出現の時期を推定するのがやや難しいが、リバウンド出現から HCV-RNA 量が低下する経過は IFN 単独治療後と同様であるので、

HCV-RNA 再出現後の慎重な経過観察がきわめて重要と考えられる。また、一度リバウンド後の HCV-RNA 量低下が認められた症例は、再度同様の経過をたどり、しかも 2 回目のほうがその程度が強い傾向を認めている。それらの症例には本症例のようなくり返し TIRT が有用と考えられる。

IFN・リバビリン併用治療によってもウイルスの消失が困難と考えられる超難治群に対しては、1st step に IFN 単独治療を行い、終了後に ALT リバウンドと HCV-RNA 量の低下がみられたら、2nd step として IFN・リバビリン併用治療を用いるか、1st step に IFN 併用治療を行い、2nd step として IFN 単独治療を施行するか、あるいは、その両者を併せ行うこと (図 2) が SVR 率向上に寄与すると考える。

#### 文献

- 1) 加藤道夫, 結城暢一, 伊与田賢也, 杉安保宣, 津田南都子, 岡成光ほか. 肝臓 2000; 41: 396-402.
- 2) 加藤道夫, 林紀夫, 朝倉均, 中澤三郎編. ミレニアム消化器 2000 日本消化器病学会; 2001. p.89-91.
- 3) 加藤道夫, 結城暢一, 金子晃, 山本佳司, 笠原彰紀, 益澤学ほか. 肝胆膵 2001; 43: 897-903.
- 4) 加藤道夫, 平松直樹, 林紀夫, 林紀夫, 岡上武, 熊田博光編. 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—. 先端医学社; 2004. p.184-91.
- 5) 加藤道夫, 結城暢一, 山本佳司, 金子晃, 笠原彰紀, 益澤学ほか. Progress in Medicine 2003; 23: 1095-101.
- 6) 平松直樹, 林紀夫. In: 熊田博光編. 消化器病セミナー 91—ウイルス肝炎の治療はどのように変わったか. へるす出版; 2003. p.111-23.

## I. C型肝炎ウイルス(HCV)

### C型慢性肝炎の治療

## Two-step interferon rebound therapyとその適応

Two-step interferon rebound therapy

加藤道夫<sup>1</sup> 結城暢一<sup>1</sup> 伊与田賢也<sup>1</sup> 山本佳司<sup>1</sup> 林 紀夫<sup>2</sup>

**Key words** : 難治性C型慢性肝炎, IFN治療, TIRT, リバウンド療法

### はじめに

我が国のセログループ1, 高ウイルスのいわゆる難治性C型慢性肝炎(難治群)に対するinterferon(IFN)治療におけるHCV-RNA持続消失(SVR)率は, IFN単独製剤治療の7%(当院)から, IFN $\alpha$ 2b, リバビリン併用治療(24週)の20%(国内治験)まで上昇し, 更にpegylated(PEG)IFN, リバビリン併用治療(48週)によって50%近くまでの向上が期待されている。しかし, それでも約半数の難治例はキャリアー状態からの脱却は困難で, 更なる新たな治療法の展開が必要と考えられる。

本稿ではこれらの難治性C型慢性肝炎に対する治療手段として有用と考えられるtwo-step interferon rebound therapy(TIRT)について述べる。

### 1. Two-step interferon rebound therapy (TIRT)

TIRTは著者らによって発案された治療法<sup>1)</sup>で, 初回IFN(1st step IFN)投与終了後, HCV-RNA量の急増加の後のALTリバウンド時, HCV-RNA量が急激に低下した時点より再度IFN(2nd step IFN)を投与する治療法である。

これまでの検討よりIFN投与終了後にALT

リバウンド(投与終了時より100以上上昇)がみられた例は約50%, HCV-RNA量が急増加後1.0Meq/mlまで低下した例(低下例)は, 約35%であった。低下例はTR例およびALTリバウンド出現例に有意に高率であり, 投与前のHCV-RNA量が低値であるほど<sup>2)</sup>, また投与終了時にHCV-RNAの陰性化が認められた例ほど<sup>3)</sup>低下例の割合が高くなる傾向が認められた。また, 低下例における投与終了時よりHCV-RNA量が1.0Meq/ml未満まで低下するまでの期間と1.0Meq/ml未満が持続する期間は, それぞれ2-5カ月(平均3.5カ月), 1-4カ月(平均1.8カ月)であり, 投与終了後6カ月目にはほとんどの症例でHCV-RNA量は高値に復することが判明している<sup>4)</sup>。

難治群のSVR率を向上させるためには投与前のHCV-RNA量を低下させること, 免疫を賦活させること, IFN総投与量を増加させることなどがあげられるが, TIRTは前2者の機序により高いSVR率を獲得できるものと考察している。HCV-RNA量の自然経過での急激な低下は極めてまれ<sup>5)</sup>で, 現在のところTIRTの形のみHCV-RNA量を低下させることが可能と考えられる。

<sup>1</sup>Michio Kato, Nobukazu Yuki, Kenya Iyoda, Keiji Yamamoto: Department of Gastroenterology, Osaka National Hospital 国立病院大阪医療センター消化器科 <sup>2</sup>Norio Hayashi: Department of Molecular Therapeutics, Osaka University School of Medicine 大阪大学大学院医学系研究科分子制御治療学

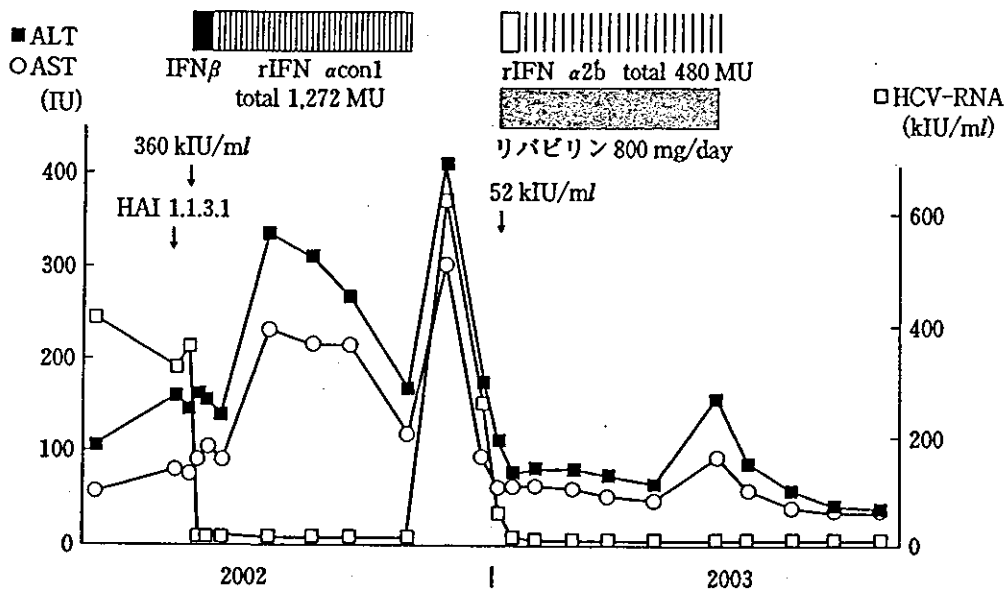


図1 2nd stepにIFN $\alpha$ 2b, リバビリン併用治療を用いたTIRTによってSVRとなった34歳男性, セログループ1

## 2. 2nd stepにIFN $\alpha$ 2b, リバビリン併用治療を用いたTIRT

現在, 全国的にIFN $\alpha$ 2b, リバビリン併用治療が行われているが, 各施設における難治群に対するSVR率は国内治験と同様の20%前後という報告が多い。

当院では1st stepをIFN $\beta$ (1日2回投与), コンセンサスIFN併用とし, このIFN $\alpha$ 2b, リバビリン併用治療を2nd stepに用いるトライアルを行っている。TIRTによるSVR率は, 1st stepのSVR率, 1st step終了後のHCV-RNA急増加後1.0Meq/ml未満まで低下する割合(RNA低下率)および2nd stepのSVR率によって規定され, 1st stepのSVR率を‘a’, RNA低下率を‘b’, 2nd step投与前1.0Meq/ml未満群に対する2nd step治療によるSVR率を‘c’, 2nd step投与前1.0Meq/ml以上群に対する2nd step治療によるSVR率を‘d’すると,

$$a + \frac{(100-a) \times b}{100} + \frac{c}{100} + \frac{(100-a) \times (100-b)}{100} \times \frac{d}{100} (\%)$$

と表される。‘a’および‘b’は投与前HCV-RNA量と1st stepに使用する製剤によって規定されるが, ‘c’は現在行われている治療法でも約

80%のSVR率があり, ‘d’をリバビリン, IFN併用再投与例の1.0Meq/ml以上群に対する国内治験でのSVR率とすると, a, b, c, dはそれぞれ10-20%, 30-60%, 70-80%および15-20%となり, 難治群に対するSVR率は, このTIRTプロトコルで38.4-64.8%と極めて高率になることが予測される。現在までの途中経過では1st step後のRNA低下率は43.5%, 投与完了例でのSVR率が44.4%と治療効果の向上が認められている。

1例を呈示する。34歳男性, セログループ1, 2002年5月13日より1st stepを開始, 2カ月後にHCV-RNA(-)となり終了時まで持続したが, 終了後1カ月目にHCV-RNA 630kIU/mlに上昇, ALTも416IUとリバウンドを認めた。その1.5カ月後にHCV-RNA 52kIU/mlまで低下したためIFN $\alpha$ 2b, リバビリン併用の2nd stepを施行しSVRが得られた(図1)。

## 3. PEG-IFN治療再燃例に対するTIRT

2003年12月よりPEG-IFN $\alpha$ 2aが保険適用となった。国内治験の成績では難治群に対するSVR率は16%とそれほど高くはないが, 週1回投与という利便性のメリットは大きく, 当面は需要が大きいことが予測される。このPEG-

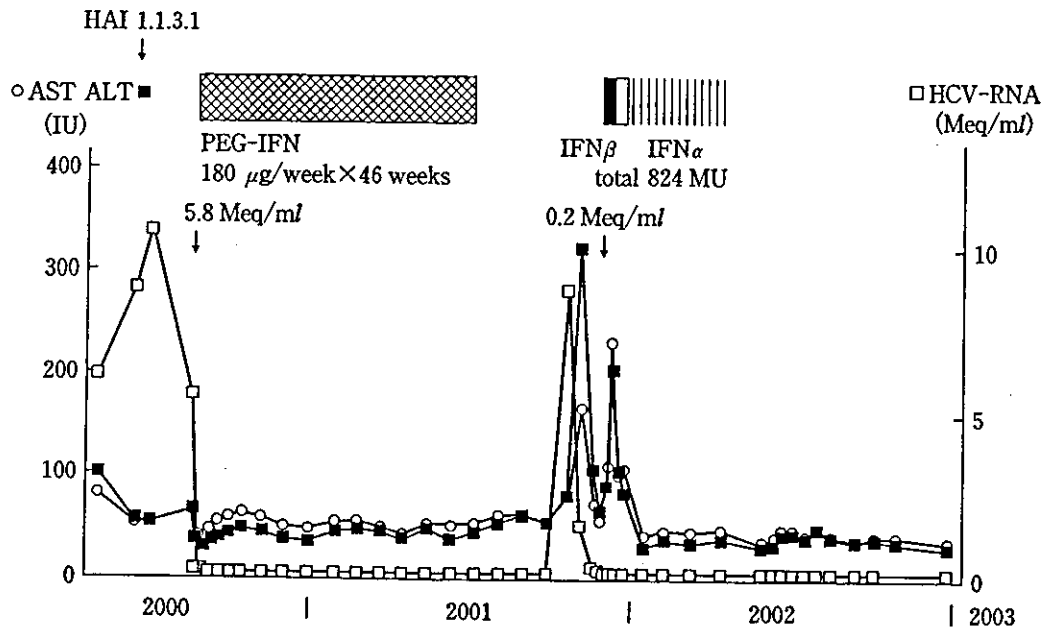


図2 PEG-IFN 治療再燃例に対する TIRT によって SVR となった 53 歳女性, セログループ 1

IFN $\alpha$ 2a 単独投与の難治群に対する SVR 率を向上させる目的にも TIRT 療法は応用可能であり, 再燃例に対する PEG-IFN $\alpha$ 2a 単独あるいは現在治験中の PEG-IFN, リバビリン併用治療を 2nd step に用いることによって SVR 率を向上させることができると考えられる。

PEG-IFN $\alpha$ 2a 単独治療再燃例に対して TIRT が奏効した 1 例を呈示する。53 歳女性, セログループ 1, 2000 年 8 月, HCV-RNA 5.8 Meq/ml の時点より PEG-IFN $\alpha$ 2a 180  $\mu$ g/週 46 週投与を行ったが, TR に終わった。投与終了後 2 カ月目までは HCV-RNA 陰性であったが, 3 カ月目に HCV-RNA 陽性となり, その 1 カ月後に HCV-RNA は 9.2 Meq/ml に上昇, その 2 週後に ALT が 315 IU にリバウンドした。その 3 週間後 0.2 Meq/ml 未満の状態より 2nd step を開始し, 従来の IFN 製剤の単独治療 24 週投与で SVR となった。この症例はリバビリン併用例にみられるのと同様に, 1st step 終了後長期間の HCV-RNA 陰性化の後, 再陽性化が認められた (図 2)。

#### 4. リバウンド時におけるサイトカインの動態

IFN 投与終了後の血中サイトカインの動態を検討すると, Th1 系の IFN $\gamma$  は投与終了時に比し終了 1 カ月後有意 ( $p < 0.01$ ) に増加し, その後もとのレベルに復することがわかった。一方, Th2 系のサイトカインである IL-10 についてみると, IFN 投与終了後いったん減少した後, ALT のリバウンド上昇時に有意 ( $p < 0.02$ ) に増加した。両者の検討より Th1/Th2 は IFN 投与終了後いったん Th1 側にシフトし, ALT のリバウンド上昇時に Th2 優位の状態になると考えられる (図 3)。貝沼ら<sup>6)</sup> もリバウンド時に CD19+ リンパ球数の著明な増加を認め, 液性免疫の賦活化が示唆されるとしている。また, 武井ら<sup>7)</sup> は IFN $\alpha$  投与終了後 3 カ月目の IFN $\gamma$  と IL-4 を測定し, 終了時と比較して IFN $\gamma$  は有意に増加し, IL-4 は無効例で有意に低下したと報告している。投与終了後 3 カ月目は ALT のリバウンド後 HCV-RNA 量が減少する時期にあたり, Th1 系へのシフトが 2nd step の有効性の向上に関与しているとも考えられる成績である。

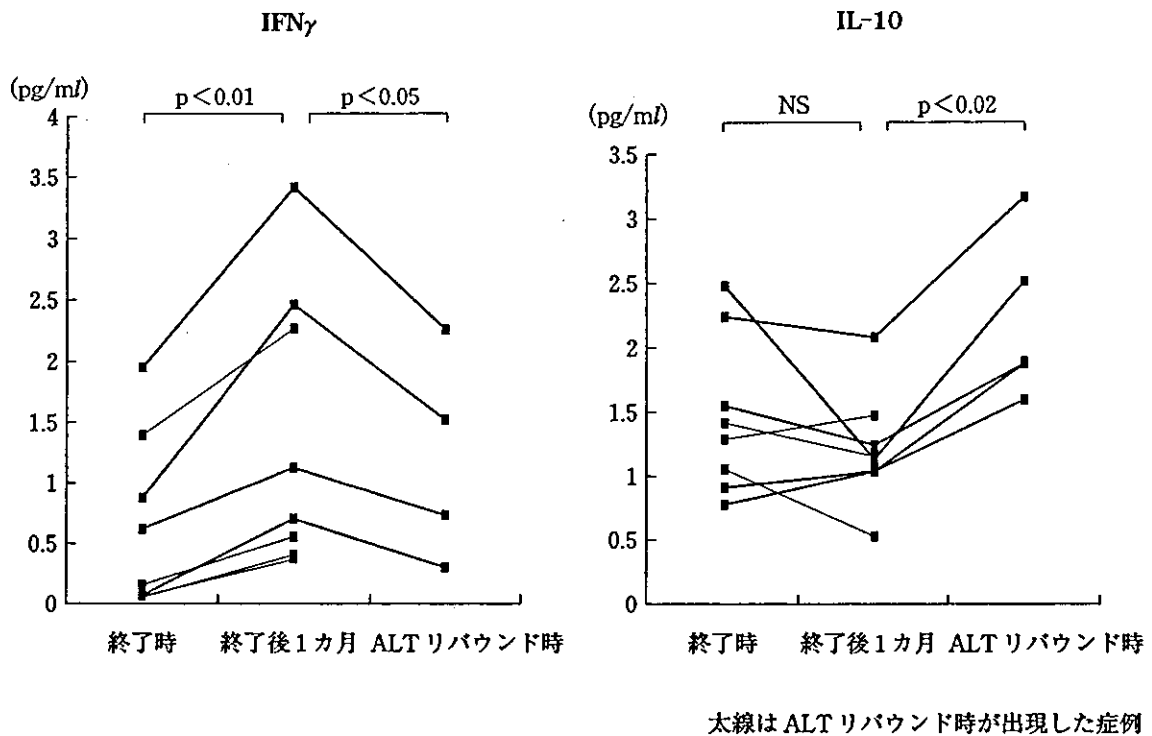


図3 IFN投与終了後の血中Th1およびTh2サイトカインの変動

## 5. TIRT治療効果向上のためのポイント

### a. 1st step に用いる製剤の選択

1st step に用いる製剤の選択に関しては二通りの考え方がある。一つはその時期に保険診療で使用できる最もSVR率が高い治療法を用いる方法、他の一つは副作用が軽度で6カ月間確実に治療が持続できる製剤を用いる方法である。前者の利点は1st step で高いSVR率を得ることができる点であるが、脱落例や2nd step 導入が困難な例も多くなることが予想され、また、1st step 再燃例に2nd step として1st step と同じ治療が保険適用になるかという問題もある。一方、後者では1st step でのSVR率は低い、再燃後のALTリバウンド発現例ではリバウンド後のHCV-RNA量低下時より、またALTリバウンドが発現しない症例でも2nd step として最もSVR率が高い治療法を用いることができるため、トータルで見ると後者の方がSVR率が高くなるのではないかと推察している。1st step での脱落例と2nd step 導入が困難な例をできるだけ少なくすることがTIRT治療効果を向

上させるうえで大きなポイントになると考える。

### b. 1st step 終了後のHCV-RNA量の経時的測定

1st step 終了後のHCV-RNA量の経時的測定は通常1カ月1回の間隔でよいが、終了後2カ月を過ぎALT上昇、HCV-RNA量の低下傾向がみられる時期になると、できるだけ最下降点より2nd step を開始するためにHCV-RNA量の2週や週1回の測定が必要な場合がある。しかし、このような頻回のHCV-RNA定量(PCR法、プローブ法)は保険適用とならないし、結果が判明するまでに時間がかかりすぎる。TIRTにおける最も重要で、かつ最も煩雑な作業はこの1st step 終了後のHCV-RNA量のfollow upであるが、HCV-RNAと相関の高いHCVコア抗原検査の開発により頻回のチェックが可能となった。HCVコア抗原は保険点数が低く、測定時間も2時間以内と極めて短時間であるため、外来にてリアルタイムのfollow upが可能となり、HCV-RNA量の低値を確認後速やかに2nd step に入ることができると考えられる。

## おわりに

PEG-IFN, リバビリン併用治療の難治群に対するSVR率が極めて高率になることが予測されている。しかし、それでもウイルスの消失しない例も多く、それらの‘超難治群’に対する対策としてTIRTは重要な手段である。PEG-IFN, リバビリン併用治療を1st stepに用い、

再燃例で低ウイルスとなった例にIFN再投与を行うか、侵襲の軽度なIFN製剤を1st stepに用い、HCV-RNA量を低下させた後にPEG-IFN, リバビリン併用治療を2nd stepとして用いることが考えられる。いずれの場合もIFN治療後は常にTIRTを念頭に置いた、慎重な経過観察が必要である。

## ■ 文 献

- 1) 加藤道夫ほか：難治性C型慢性肝炎に対するtwo-step interferon rebound therapyの有用性について。肝臓 41: 396-402, 2000.
- 2) 加藤道夫, 林 紀夫：難治性C型慢性肝炎に対する再投与プロトコルを組み込んだtwo-step interferon rebound therapy に向けてのインターフェロン治療後のHCV-RNAの変動についての検討。ミレニアム消化器2000(朝倉 均, 中澤三郎編), p89-91, 日本消化器病学会, 2001.
- 3) 加藤道夫ほか：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.
- 4) 加藤道夫ほか：投与方法の工夫—two-step interferon rebound therapy. 肝胆膵 43: 897-903, 2001.
- 5) Arase Y, et al: Fluctuation patterns of HCV-RNA serum level in patients with chronic hepatitis C. J Gastroenterol 35: 221-225, 2000.
- 6) 貝沼茂三郎ほか：IFN $\beta$ と麻黄湯の併用によるインターフェロンリバウンド療法を行った1例。肝臓 44(Suppl 3): A579, 2003.
- 7) 武井伸之ほか：C型慢性肝炎に対するインターフェロン療法におけるヘルパーT細胞サイトカイン産生能の検討。東医大誌 57: 457-464, 1999.



## I. C型肝炎ウイルス(HCV)

### C型慢性肝炎の治療

## C型慢性肝炎に対するIFN再治療の成績とその適応

Efficacy and indication of IFN retreatment for patients with chronic hepatitis C

伊与田賢也 加藤道夫

**Key words** : C型慢性肝炎, IFN単独再治療, IFN/リバビリン併用再治療, コンセンサスIFN

### はじめに

1992年より,我が国ではC型慢性肝炎に対して,IFN治療が行われてきたが,当初,投与期間は6カ月に限られ,また,再投与も認められていなかった.2000年4月にC型慢性肝炎に対するIFN再投与が認可され,続いて2001年12月には我が国においてもIFNとリバビリンの24週併用療法が認可された.これによって,IFN単独療法で無効または再燃であった患者に新たな再治療の道が開かれた.では,実際の再治療の効果やその適応はどうかについて,本稿では述べたい.

### 1. IFN単独再治療の成績

リバビリンの使用が開始されるまでは,初回,IFN単独治療無効もしくは,再燃例(初回IFN治療中に血清ALT値が正常化もしくはHCV-RNAが陰性化後,再燃した症例)に対して,IFN単独再治療を行っていた.主なIFN単独再治療についての報告を表1にまとめた.

当院で2001年までにIFN単独再治療を行った75例の治療成績では,著効率(治療終了24週間におけるHCV-RNA陰性化率)は22例で29%であった.このうち,genotype 1bの高ウイルス量例(1Meq/ml以上,100kcopy/ml以上,300fmol/l以上)では著効となった症例はなか

った.一方,genotype 1bの低ウイルス量例に限ると,著効率は58%であった.また,これらのうち,IFN再治療の前後で肝生検を施行し得た30例中,activityは8例で,fibrosisは5例で改善していた<sup>1)</sup>.IFN再治療によって,組織が改善するとの報告は海外でもみられる<sup>2)</sup>.国立病院・療養所肝疾患ネットワーク参加22施設の2000年から2001年のまとめ<sup>3)</sup>によると,IFN単独再治療例を行った76例のうち,著効例は26例(34%)であった.このうち,genotype 1bの高ウイルス量例では著効例は1例のみ(4%)であった.熊田<sup>4)</sup>は初回IFN無効316例に対して,IFN単独再治療を行い著効例は70例(22%)であった.このうち,genotype 1bの高ウイルス量例では著効例は11例(6%)であった.また,海外からの報告<sup>2,5-7)</sup>をみると,投与量や投与方法が異なり,著効率にややばらつきがみられるが,genotype 1以外や低ウイルス量例で著効が認められる.おおむね,初回時に比べて,IFNの投与期間が長いほど,また投与量が多いほど,高い著効率が得られている.

以上より,初回IFN無効または再燃例に対して,投与時期や期間,投与量を考慮すれば,IFN再投与により,著効となる症例が少なからず存在することが考えられる.一方で,genotype 1bの高ウイルス量例ではIFN単独で著効を得ることは極めて困難である.そこで,高

Kenya Iyoda, Michio Kato: Department of Gastroenterology, Osaka National Hospital 国立病院大阪医療センター消化器科

表1 IFN 単独再治療の著効率

		genotype 1b かつ 高ウイルス量	genotype 1b かつ 高ウイルス量以外	全例
国内	加藤ら(自験例)	0/ 30( 0%)	22/ 45(49%)	22/ 75(29%)
	八橋 <sup>3)</sup>	1/ 26( 4%)	25/ 50(50%)	26/ 76(34%)
	熊田 <sup>4)</sup>	11/188( 6%)	59/128(46%)	70/316(22%)
海外	Davis ら <sup>5)</sup>	0/ 70( 0%)	8/102( 8%)	8/172( 5%)
	Camma ら <sup>6)</sup>	30/224(13%)*	35/158(22%)	73/494(15%)**
	Payen ら <sup>7)</sup>	6/ 83( 7%)*	28/ 81(35%)	41/190(22%)**
	Chemello ら <sup>8)</sup>	5/ 61( 8%)*	8/ 31(26%)	13/ 92(14%)

\*低ウイルス量例も含む genotype 1 全例

\*\*ウイルス量および genotype 未測定症例を含む

表2 IFN/リバビリン併用再治療の著効率

		genotype 1b かつ 高ウイルス量	genotype 1b かつ 高ウイルス量以外	全例
国内	加藤ら(自験例)	5/ 30(17%)	11/ 13(85%)	16/ 43(37%)
	八橋 <sup>3)</sup>	22/108(20%)	24/ 35(69%)	46/143(32%)
	豊田 <sup>10)</sup>	6/ 41(15%)	16/ 21(76%)	22/ 62(35%)
海外	Davis ら <sup>5)</sup>	18/ 73(25%)	66/100(66%)	84/173(49%)
	Saracco ら <sup>9)</sup>	64/427(15%)*	43/167(26%)	107/594(18%)
	Di Bisceglie ら <sup>9)</sup>	16/ 93(17%)*	14/ 23(61%)	38/124(31%)
	Camma ら <sup>10)</sup>	43/297(14%)	45/262(17%)	88/559(16%)

\*genotype 4 も含む

ウイルス量例に対する IFN 再投与方法として、two-step interferon rebound therapy が考案された。これは、IFN 初回投与終了後に、HCV-RNA が再上昇した後、急低下した時点を狙って、IFN を再投与する方法である。詳細は本誌、加藤の稿を参照いただきたい。

## 2. IFN/リバビリン併用再治療の成績

リバビリンが使用できるようになって以降、IFN/リバビリン併用療法が再治療の主流となっている。主な初回 IFN 再燃または無効例に対する IFN/リバビリン併用再治療についての報告を表2にまとめた。当院において今まで IFN/リバビリン併用療法を行った全55例のうち、再投与症例は43例であった。著効例は16例(37%)であった。更に genotype 1b の高ウイルス量例30例に限ると著効例は5例(17%)であった。国立病院・療養所肝疾患ネットワークにおいて、初回 IFN 治療後に IFN/リバビリン併用療法を再治療として行った症例は143例であ

った<sup>3)</sup>。このうち、著効例は46例(32%)であった。更に genotype 1b の高ウイルス量例108例に限ると著効例は22例(20%)であった。海外では、投与量や投与期間に差があるため、著効率にもばらつきがあるが、同様の報告がみられる<sup>5,8-10)</sup>。Saracco ら<sup>9)</sup>によると、IFN 3MU+ribavirin 1,000mg/d の6カ月投与群と IFN 5MU+ribavirin 1,000mg/d の12カ月投与群では著効率が11%と23%で有意差を認めており、IFN 投与量を多く、ribavirin 投与期間を長くすることで再投与治療の著効率を高めることが示された。

更に、IFN 単独群との比較も行われている。1998年から2000年にかけて、国内11施設で行われた多施設二重盲検試験<sup>11)</sup>において、IFN 初回再燃または無効例に対する IFN 再投与の著効率は IFN 単独群では9%であったが、IFN/リバビリン併用群では35%であった。genotype 1b の高ウイルス量例に限ると、著効率は IFN 単独群では0%であったが、IFN/リバビリン併用群

では15%であった。Davisら<sup>9)</sup>は345例の初回IFN再燃例を対象として、IFN $\alpha$ -2b 3MU週3回24週投与単独群とリバビリン併用群に分けて比較検討を行った。著効率は単独群では5%であったが、併用群では49%であった。更にgenotype 1bの高ウイルス量例143例に限った検討でも、著効率は単独群では0%、併用群では25%であった。

また、再治療後の再燃率(治療終了時点でHCV-RNAが陰性化した症例のうち、治療後24週以内に再陽性化した症例の割合)についても幾つか報告がみられる。我が国における再投与症例に対するIFN単独療法とIFN/リバビリン併用療法の24週投与での比較試験において、genotype 1bの高ウイルス量例では、IFN単独群では再燃率は95%、IFN/リバビリン併用群では77%であった。それ以外の症例では再燃率は、IFN単独群では68%に対して、IFN/リバビリン併用群では15%で非常に低かった。以上の報告から、IFN再投与にあたっては、リバビリンを併用することで、その有効性は大幅に改善すると考えられた。

### 3. その他のIFN再治療の成績

2001年より我が国でも使用されているコンセンサスIFNもIFN再治療に用いられる。初回IFN再燃、無効例に対して24週または48週コンセンサスIFNを投与したところ、著効率は20%であった<sup>12)</sup>。更にIFN/リバビリン併用療法が無効であった症例に対するコンセンサスIFN投与の報告がある。BarbaroらはIFN/リバビリン併用療法が無効であったgenotype 1bの高ウイルス量例24例に対し、著効率は33%であった<sup>13)</sup>。IFN/リバビリン併用療法が無効であった症例にコンセンサスIFN治療の有効性が示唆されている。

今後は、ポリエチレングリコールを付加し、持続的に吸収されるようにすることで、血中濃度を維持し、週1回投与が可能となったPeg-IFNの使用が我が国でも可能となる。Peg-IFNとリバビリンを併用した場合のIFN再投与に関する著効率は無効例で34-40%、再燃例で約

60%といわれている<sup>14)</sup>。今後、我が国でもIFN再治療の選択肢の一つとなることが予想される。

### 4. IFN再治療の適応

初回IFN治療無効、再燃例に対しては、原則的に全例、IFN再治療の適応があると考えられる。再治療の方法には、現在のところ、大きく分けてIFN単独とIFN/リバビリン併用療法の2つがある。IFN単独再治療では、初回再燃例で、genotype 1b以外、かつ低ウイルス量であれば、著効例も認める。

熊田らがまとめた2003年度版のC型慢性肝炎の治療ガイドラインによれば、genotypeとウイルス量によって、その標準的治療を決めている。すなわち、再治療でも治療の難しいgenotype 1bで高ウイルス量例では、IFN $\alpha$ -2bとリバビリンの併用療法24週投与か、あるいは最大2年までのIFN長期投与となっている。一方、難治例以外の全例(genotype 2a, 2b全例と1bの低ウイルス量例)では、以下の3つの方法から選択する。一つはIFN $\alpha$ -2bとリバビリンの併用療法24週投与、二つめはコンセンサスIFNの24週投与、または従来のIFN単独の24-48週投与である。原則として、1回目と2回目の治療で同じ方法を行うのは望ましくないとしている。

一方、平松ら<sup>15)</sup>は初回、IFN単独治療でウイルス学的著効が得られなかった症例では全例IFN/リバビリンの併用治療をすべきで、かつ48週の長期投与が望ましいとしている。しかし、現在の保険診療ではIFN/リバビリンの併用は24週しか認められておらず、今後の課題と思われる。また、リバビリンは溶血性貧血や脳出血など、IFN単独治療ではみられなかった副作用も認めることから、症例ごとの慎重な検討が必要と思われる。

以上、まとめると、現在可能なIFN再治療としては、①IFN単独長期(1年以上)投与、②コンセンサスIFN投与、③IFN/リバビリン併用療法の24週投与、④IFN/リバビリン併用療法の24週投与後IFN単独長期投与の4つが考えられる。しかし、初回IFN治療の効果(再燃、

無効)などを考えて、適切な治療法を選択すべきである。実際には、(1)初回 IFN 治療再燃例で genotype 2b かつ低ウイルス量例、および (2)リバビリンの副作用が問題となる症例、以外は IFN/リバビリン併用治療を選択するのがよいと考える。

### おわりに

我が国における C 型慢性肝炎患者の IFN 治療後の再治療としては、現時点では IFN とリバビリンの併用療法が最も著効率が高い。しかし、リバビリンは保険上、24 週しか投与が認めら

れておらず、長期投与への適応が今後の課題である。一方、IFN 単独でも再治療によって著効を得られる症例もある。2003 年 12 月からは Peg-IFN の単独使用が保険適応となり、将来的には、Peg-IFN とリバビリンの併用療法が我が国でも行われるようになると考えられる。IFN 再治療の著効率を上げるためには、個々の症例にあわせた治療法を選択が重要となる。更に今後は、IFN/リバビリン併用療法でも著効を得られない症例に対して、どのような治療を行っていくかも課題である。

### ■ 文 献

- 1) Iyoda K, et al: Retreatment with interferon for chronic hepatitis C after transient response. *Clin Gastroenterol* 31: 297-301, 2000.
- 2) Payen JL, et al: Better efficacy of a 12-month interferon alfa-2b retreatment in patients with chronic hepatitis C relapsing after a 6-month treatment: a multicenter, controlled, randomized trial. *Le Groupe D' etude et De Traitement du Virus De L' hepatitis C. Hepatology* 28: 1680-1686, 1998.
- 3) 八橋 弘: C 型慢性肝炎 IFN 単独治療および ribavirin 併用治療の治療成績. B 型・C 型肝炎の病態と治療, p160-167, 犬山シンポジウム記録刊行会, 2003.
- 4) 熊田博光: C 型慢性肝炎の IFN 療法 これまでの治療の総括. *臨床医* 28: 64-65, 2002.
- 5) Davis GL, et al: Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. *International Hepatitis Interventional Therapy Group. N Engl J Med* 339: 1493-1499, 1998.
- 6) Camma C, et al: Chronic hepatitis C: interferon retreatment of relapsers. A meta-analysis of individual patient data. *European Concerted Action on Viral Hepatitis. Hepatology* 30: 801-807, 1990.
- 7) Chemello L, et al: Efficacy of a second cycle of interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 113: 1654-1659, 1997.
- 8) Saracco G, et al: A randomized 4-arm multicenter study of interferon alfa-2b plus ribavirin in the treatment of patients with chronic hepatitis C not responding to interferon alone. *Hepatology* 34: 133-138, 2001.
- 9) Di Bisceglie AM, et al: Combination of interferon and ribavirin in chronic hepatitis C: re-treatment of nonresponders to interferon. *Hepatology* 33: 704-707, 2001.
- 10) Camma C, et al: Retreatment with interferon plus ribavirin of chronic hepatitis C non-responders to interferon monotherapy: a meta-analysis of individual patient data. *Gut* 51: 864-869, 2002.
- 11) 豊田成司ほか: インターフェロン無効または再燃した C 型慢性肝炎に対するインターフェロン  $\alpha$ -2b と SCH 18908 (リバビリン) の併用投与とインターフェロン  $\alpha$ -2b 単独投与との比較. *臨床医薬* 18: 539-564, 2002.
- 12) Heathcote EJ, et al: Re-treatment of chronic hepatitis C with consensus interferon. *Hepatology* 27: 1136-1143, 1998.
- 13) Barbaro G, Barbarini G: Consensus interferon for chronic hepatitis C patients with genotype 1 who failed to respond to, or relapsed after, interferon alpha-2b and ribavirin in combination: an Italian pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 14: 477-483, 2002.
- 14) Shiffman ML: Retreatment of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 36: S128-134, 2002.
- 15) 平松直樹, 林 紀夫: 慢性肝炎の治療; IFN/リバビリン併用療法 (Peg-IFN まで). *消化器病セミナー* 91 6: 111-123, 2003.