

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Arase Y 熊田博光	Adequate timing of ribavirin reduction in patients with hemolysis during combination therapy of interferon and ribavirin for chronic hepatitis C.	Journal of Gastroenterology	39	1090-1094	2004
Arase Y 熊田博光	Sustained negativity for HCV-RNA over 24 or more months by long-term interferon therapy correlates with eradication of HCV in patients with hepatitis C virus genotype 1b and high viral load.	Intervirology	47	19-25	2004
Suzuki F 熊田博光	Efficacy of 6-month interferon therapy in chronic hepatitis B virus infection in Japan.	Journal of Gastroenterology and Hepatology	39	969-974	2004
Suzuki Y 熊田博光	Peripheral CD8+/CD25+ lymphocytes in hepatocellular injuries in patients with acute-onset autoimmune hepatitis.	Journal of Gastroenterology and Hepatology	39	649-653	2004
Tsubota A 熊田博光	High dose interferon alpha-2b induction therapy in combination with ribavirin for Japanese patients infected with hepatitis C virus of genotype 1b with a high baseline viral load.	Journal of Gastroenterology and Hepatology	39 (2)	155-161	2004
Akuta N 熊田博光	Influence of the Hepatitis B virus genotypes on the response to antiviral therapies.	Journal of Antimicrobial Chemotherapy	55	139-142	2005
Ikeda K 熊田博光	Significance of hepatitis B virus DNA clearance and early prediction of hepatocellular carcinogenesis in patients with cirrhosis undergoing interferon therapy: Long-term follow up of a pilot study.	Journal of Gastroenterology and Hepatology	20	95-102	2005
Hiraga N 熊田博光	Clinical and virological characteristics of untreated patients with chronic hepatitis C who develop serum alanine aminotransferase flare-up	Journal of Medical Virology	75	240-248	2005
Akuta N 熊田博光	Hepatocyte steatosis is an important predictor of response to IFN monotherapy in Japanese patients infected with HCV genotype 2a: virological features of IFN-resistant cases with hepatocyte steatosis	Journal of Medical Virology (in press)			2005
Akuta N 熊田博光	Virological and biochemical relapse after discontinuation of lamivudine monotherapy for chronic hepatitis B in Japan	Intervirology (in press)			2005
Akuta N 熊田博光	Favorable efficacy of long-term lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B: An 8-year follow-up study.	Journal of Medical Virology (in press)			2005
Akuta N 熊田博光	Long-term follow-up of interferon monotherapy in 454 consecutive naïve patients infected with hepatitis C virus: Multi-course interferon therapy may reduce the risk of hepatocellular carcinoma and increase survival.	Scand J Gastral (in press)	40		2005

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Suzuki Y 熊田博光	Persistence of Acute Infection With Hepatitis B Virus Genotype A and Treatment in Japan.	Journal of Medical Virology (in press)			2005
Kobayashi M 熊田博光	Virological differences between patients infected with subtypes Ba and Bj of hepatitis B virus genotype B	Journal of Gastroenterology and Hepatology (in press)			2005
Arase Y 熊田博光	Long-term outcome following HBsAg seroclearance in patients with chronic hepatitis B.	American Journal of Medicine (in press)	11		2005
Ikeda K 熊田博光	Anti-carcinogenic impact of interferon therapy in patients with chronic hepatitis C	Intervirology (in press)			2005
Makiyama A 沖田 極	Characteristics of patients with chronic hepatitis C who develop hepatocellular Carcinoma after a Sustained response to interferon therapy.	American Cancer society	101	1616-1622	2004
Fujiwara D 沖田 極	Type I interferon receptor and response to interferon therapy in chronic hepatitis C patients :a prospective study.	Journal of Viral Hepatitis	11	136-140	2004
Kasahara A 沖田 極	Interferon treatment improves survival in chronic hepatitis C patients showing biochemical as well as virological responses by preventing liver-related death.	Journal of Viral Hepatitis	11	148-156	2004
Imai Y 沖田 極	Interferon therapy for aged patients with chronic hepatitis C: improved survival in patients exhibiting a biochemical response.	Journal of Gastroenterology	39	1069-1077	2004
Ishida H 沖田 極	Cost-effectiveness of ribavirin plus interferon alpha-2b for either interferon relapsers or non-responders in chronic hepatitis C : a Japan trial	Hepatology Research	28	125-136	2004
Hino K 沖田 極	Interferon therapy as chemoprevention of hepatocarcinogenesis in patients with chronic hepatitis C	Journal of Antimicrobial Chemotherapy	53	19-22	2004
Muto H 清澤研道	Types of human leucocyte antigen and decrease in HCV core antigen in serum for predicting efficacy of interferon- α in patients with chronic hepatitis C: analysis by a predictive study.	Journal of Gastroenterology	39	674-680	2004
Makiyama A 清澤研道	Characteristics of patients with chronic hepatitis C who developed hepatocellular carcinoma after a sustained response to interferon therapy.	Cancer	101	1616-1622	2004
Imai Y 清澤研道	Interferon therapy for aged patients with chronic hepatitis C: improved survival in patients exhibiting a biochemical response.	Journal of Gastroenterology	39	1069-1077	2004

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yano M 清澤研道	Phlebotomy: a promising treatment for chronic hepatitis C	Journal of Gastroenterology	39	601-603	2004
Tanaka N 清澤研道	Ribavirin- induced pure red-cell aplasia during treatment of chronic hepatitis C	N Engl J Med	350	1264-1265	2004
Kasahara A 清澤研道	Interferon treatment improves survival in chronic hepatitis C patients showing biochemical as well as virological responses by preventing liver-related death.	Journal of Viral Hepatitis	11 (2)	148-156	2004
Iino S 清澤研道	Prediction of treatment outcome with daily high-dose IFN alpha-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C with genotype 1b and high HCV RNA levels: relationship of baseline viral levels and viral dynamics during and after therapy.	Hapatology Research	30 (2)	63-70	2004
Rokuhara A 清澤研道	HBV core and core-related antigen quantitation in Chinese patients with chronic hepatitis B genotype B and C virus infection.	Journal of Gastroenterology (in press)			2005
Duong T 恩地森一	Comparison of genotype C and D hepatitis B virus in Japan: a clinical and molecular biological study.	Journal of Medical Virology	72	551-557	2004
Michitaka K 恩地森一	Gianotti-Crosti syndrome caused by acute hepatitis B virus genotype D infection: case report.	Reprinted from Internal Medicine	43	696-699	2004
Mahmood 山田剛太郎	Influence of viral load and genotype in the progression of Hepatitis B associated liver cirrhosis to hepatocellular carcinoma.	Intervirolgy (in press)	25 (2)		2005
Murakami Y 岡上 武	Hepatitis B Virus DNA in Liver, Serum, and Peripheral Blood Mononuclear Cells After the Clearance of Serum Hepatitis B Virus Surface Antigen.	Journal of Medical Virology	72	203-214	2004
Makiyama A 岡上 武	Characteristics of Patients with Chronic Hepatitis C Who Develop Hepatocellular Carcinoma after a Sustained Response to Interferon Therapy.	American Cancer Society	101	1616-1622	2004
Okaue T 岡上 武	Practice of Interferon Therapy. Chronic hepatitis C (combination with ribavirin)	Reprinted from JMAJ	47 (2)	64-68	2004
Okaue T 岡上 武	Lamivudine Therapy for Japanese Patients with Cirrhosis B.	Intervirolgy	46	394-399	2003
Kasahara A 岡上 武	Interferon treatment improves survival in chronic hepatitis C patients showing biochemical as well as virological responses by preventing liver-related death.	Journal of Viral Hepatitis	11	148-156	2004

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Imai Y 岡上 武	Interferon therapy for aged patients with chronic hepatitis C: improved survival in patients exhibiting a biochemical response.	Journal of Gastroenterol	39	1069-1077	2004
Izumi N 泉 並木	A comparison of the exponential decay slope between PEG-IFN alfa-2b/Ribavirin and IFN alfa-2b/Ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C genotype 1b infection and a high viral load	Intervirolology	47	102-107	2004
Ueda E 泉 並木	Changes of HCV quasispecies during combination therapy with interferon and ribavirin	Hapatology Research	29	89-96	2004
Nmiki Izumi 泉 並木	Devwlopment of hepatocellular carcinoma after interferon therapy in chronic hepatitis C	Intervirolology	48	59-63	2005
Waka Ohishi 茶山一彰	Rare quasispecies in the YMDD motif of hepatitis B virus detected by polymerase chain reaction with peptide nucleic acid clamping	Intervirolology	46	355-361	2003
Yasuhito Tanaka 茶山一彰	Molecular evolutionary analyses implicate injection treatment for scistosomiasis in the initial hepatitis C epidemics in Japan	Journal of Hepatology	42	47-53	2005
Toyoda H 熊田 卓	Influence of age, sex, and degree of liver fibrosis on the association between serum alanine aminotransferase levels and liver inflammation in patients with chronic hepatitis C.	Digestive Disease Science	49	295-299	2004
Toyoda H 熊田 卓	Prevalence and clinical implications of occult hepatitis B viral infection in hemophilia patients in Japan.	Journal of Medical Virology	73	195-199	2004
Nakano I 熊田 卓	Mutations of the interferon sensitivity-determining region (ISDR) correlate with the complexity of hypervariable region (HVR)-1 in the Japanese variant of hepatitis C virus (HCV) type 1b.	Journal of Medical Virology	74	54-61	2004
Toyoda H 熊田 卓	Changes in hepatitis C virus (HCV) antibody status in patients with chronic hepatitis C after eradication of HCV infection by interferon therapy.	Clinical Infect Diseaseo.	40	49-54	2004
Kumada T 熊田 卓	Treatment of chronic hepatitis C in Japan.	Intervirolology (in press)			2005
Kato H 鈴木一幸	Hepatitis B virus genotype G is an extremely rare genotype in Japan.	Hapatology Research	30	199-203	2004

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kohmoto M 西口修平	Quantitative detection of hepatitis B surface antigen by chemiluminescent microparticle immunoassay during lamivudine treatment of chronic hepatitis B virus.	Journal of Medical Virology	75	235-239	2005
Tamori A 西口修平	Hepatitis B virus DNA integration in hepatocellular carcinoma after interferon-induced disappearance of hepatitis C virus.	Am. Journal of Gastroenterol (in press)			2005
Yoshida H 西口修平	Benefit of interferon therapy in hepatocellular carcinoma prevention for individual patients with chronic hepatitis C.	Gut	53	425-430	2004
Enomoto M 西口修平	Effect of ribavirin combined with interferon- α 2b on viral kinetics during first 12 weeks of treatment in patients with hepatitis C virus genotype 1 and high.	Journal of Viral Hepatitis	11	448-454	2004
Enomoto M 西口修平	Adefovir dipovoxil to prevent exacerbation of lamivudine-resistant hepatitis B infection during chemotherapy for non-Hodgkin's.	Am. Journal of Gastroenterol (in press)			2005
Hirashima N 折戸悦郎	A randomized controlled trial of consensus interferon with or without lactoferrin for chronic hepatitis C patients with genotype 1b and high viral load.	Hepatology Research	29	9-12	2004
Fujiwara K 折戸悦郎	Lack of association between occult hepatitis B virus DNA viral load and aminotransferase levels in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease.	Journal of Gastroenterol Hepatology	19	1343-1347	2004

IV. 研究成果の刊行物・別刷

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—

編集 | 林 紀夫
岡上 武
熊田博光

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—

2004年3月15日 第1版第1刷発行©

編集者●林 紀夫
岡上 武
熊田 博光

発行者●鯨岡 哲

発行所 株式会社 先端医学社
〒103-0004 東京都中央区東日本橋1-9-7
G1 東日本橋ビル
電話 (03) 5820-2100(代)
FAX (03) 5820-2501
振替 00190-0-703930
<http://www.sentan.com>
E-mail:book@sentan.com
印刷所/三報社印刷株式会社

乱丁・落丁の場合はお取替いたします。

Printed in Japan

本書の内容の一部あるいは全部を無断で複写複製（コピー）
することは、法律で認められた場合を除き、著作者および出
版社の権利の侵害となりますので、その場合にはあらかじめ
小社あて許諾を求めてください。



C型慢性肝炎の治療戦略における インターフェロン適応の基本 —第一選択の根拠—

熊田博光

はじめに

1992年に各種インターフェロン(IFN)の効能・効果にC型慢性肝炎が追加され、多くの症例に投与されてきた。また、2001年12月にはリバビリン(Rib)、コンセンサスインターフェロン(コンセンサスIFN)が臨床使用可能となり、さらには、PEGインターフェロン(PEG-IFN)の承認により、C型慢性肝炎治療の新たな段階を迎えつつある。過去約10年間の既存IFN治療の結果、完全著効、すなわちウイルス排除率は約30%であることが確認された。一方、完全著効を得られないものの、不完全著効症例でも血清トランスアミナーゼの低値安定化をはかることが肝発癌進展抑制の観点からも重要であることが示されてきた。Rib、コンセンサスIFNの登場およびIFN長期投与により、いわゆる難治例に対する完全著効率の向上も判明してきた。

ここでは、C型慢性肝炎のIFN治療をHCV-RNAの陰性化を目的とした治療および血清トランスアミナーゼ低値安定化を目的にした治療の両面から具体的に述べる。

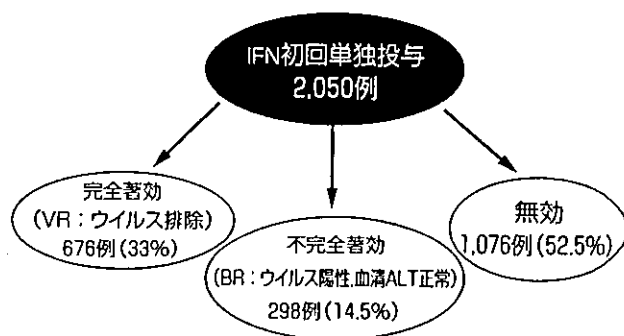
1. C型慢性肝炎に対する従来のIFN治療とIFN難治例

1989年にC型肝炎ウイルス(hepatitis C virus: HCV)が発見されて以来、C型の慢性肝炎に対しウイルス排除あるいは血清トランスアミナーゼ低値安定化を目的にIFN治療が広くおこなわれてきた。その数はわが国で、25万ないし30万人の治療に達している。IFNが当初おこなわれた当時は、HCVに多数の遺伝子型が存在することやウイルス量の測定などもおこなえなかったことから、わが国においてはC型慢性肝炎のすべての症例に対し治療の第一選択としてIFNが投与されていた。その結果、IFN単独治療でのC型慢性肝炎の完全著効、すなわちウイルス排除率は約30%前後であった。図①に当院でIFN初回単独治療を施行した2,050例での治療効果を示した。完全著効率が33%(676例)、不完全著効率が14.5%(298例)であった。C型慢性肝炎に対しIFN治療をおこない、完全著効あるいは不完全著効に至ったような例ではその後の肝細胞癌発症が抑制される。図②に示すように、完全著効あるいは不完全著効

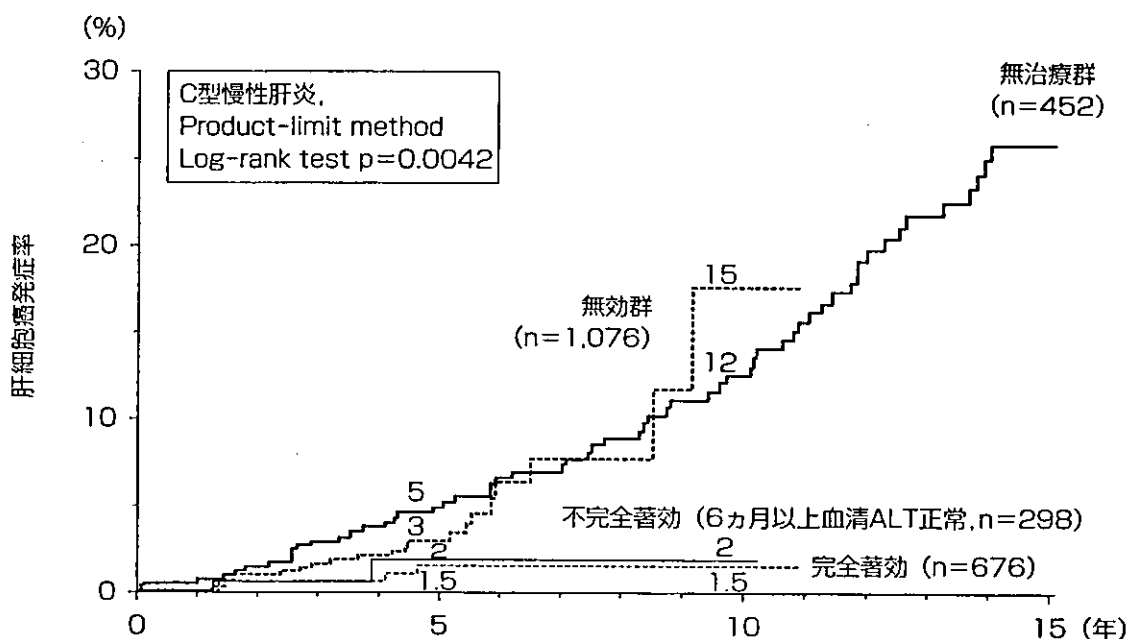
例での肝細胞癌発症は約 1/5 ないし 1/10 程度にまで抑制される。

しかし、その後、遺伝子型の測定がおこなえるようになり、さらにウイルスの定量も実施可能となって、その結果遺伝子型が 1b でウイルス量が 1 Meq/ml 以上あるいは 100 Kcopies/ml 以上の症例での治療効果は不良であることが判明した。

図③に天然型 IFN α 6 MIU を連日+間歇投与で計 24 週間投与した 979 例の著効率について HCV 遺伝子型 1b の高ウイルス量例とそれ以外の例に分けて示す。著効率は HCV 遺伝子型 1b



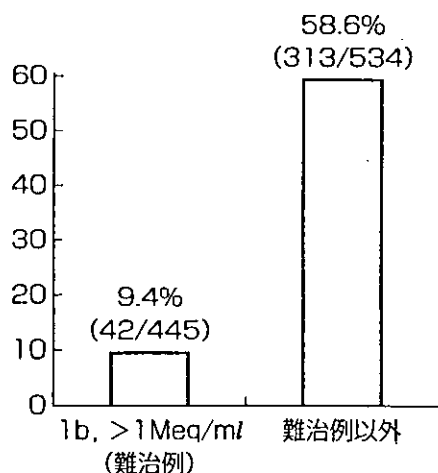
図① C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療の効果はどの程度か



図② C型慢性肝炎に対するインターフェロンの発癌抑制効果 (Ikeda K et al: Hepatology 29: 1124-1130, 1999 より引用)

・ HCV-RNA陽性
・ 組織学的に慢性活動性肝炎

天然型 IFN α 1回量6MIUを連日8週後、週3回16週間歇 (n=979)



図③ C型慢性肝炎に対する従来のインターフェロン治療でのウイルス排除率

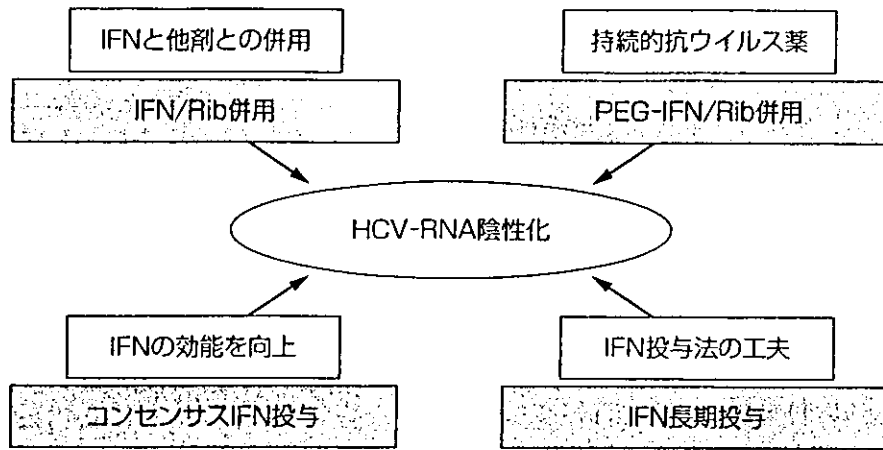


図4 C型慢性肝炎難治例に対するHCV-RNA陰性化をめざすインターフェロン治療

の高ウイルス量例以外が58.6% (313/534例)であるのにくらべて、1bの高ウイルス量例では9.4% (42/445例)と著しく低く、後者はIFN難治例であることが判明した。逆に遺伝子型が2aでウイルス量1 Meq/ml以上あるいは100 Kcopies/ml以下では、わが国での通常の投与方法で80%前後の完全著効率が達成可能であることも判明してきた。以上のように、遺伝子型1bの高ウイルス量例ではIFN著効がこのように低率であるが、実はこのような難治な例はわが国では症例の多くを占めていることも判明した。すなわち、当院で2,000人強のHCV陽性者の遺伝子型とウイルス量を同時に測定したところ、このIFN難治例のタイプが55%と過半数を超えていた。したがって、わが国ではこのようなIFN単独治療難治例が多いため、何かしらの新しい治療法により難治例での治療効果を増やすことが課題となる。

2. HCV-RNAの陰性化を目的とした治療

IFN難治例に対する治療としては、あくまでウイルスの排除をめざす治療法と、ウイルスの排除はあきらめ血清トランスアミナーゼの低値安定化をめざす治療法とがある。前者の治療法としては図4に示すようにIFNとRibとの併用治療、ペグインターフェロン(PEG-IFN)治療、コンセン

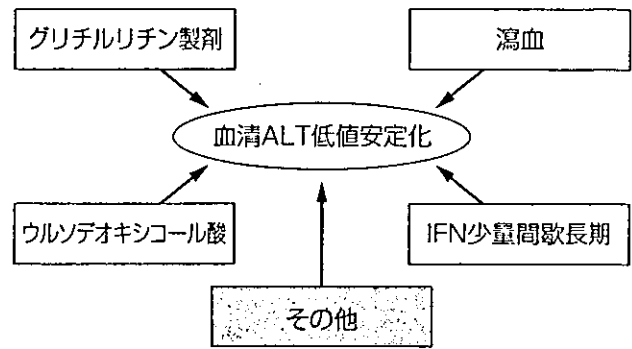
サスIFN治療、さらにはIFN長期投与などの治療法が注目を浴びようになってきている。IFNとRibの併用治療はすでに欧米では一般的な治療となっているが、わが国では2001年12月より保険適応化されてきた。この治療法では、前述したIFN難治例でも24週投与での著効が20~25%前後で不完全著効が20%前後とみられている。次にコンセンサスIFNは、従来のIFNにくらべ遺伝子型1bの高ウイルス量のいわゆる難治例でも、比較的ウイルスが低めの例、すなわち100~700 Kcopies/mlの症例では従来のIFNにくらべて3~5倍の治療効果があることが判明してきた。また、IFN長期投与は、HCV-RNAの陰性化をめざす点、また肝発癌予防の点からいっても一つの選択肢となりうる治療法である。また、近年IFNとポリエチレングリコールをウレタン結合させ分子量を約30 kDaに増加したPEG-IFN α -2bと、ポリエチレングリコールをアミド結合させ分子量を約60 kDaに増加したPEG-IFN α -2aは、従来のIFNよりも組織移行性さらには糸球体透過性が低く効果が持続するため、投与が週1回で済むという利点がある。さらに、PEG-IFNはRibとの併用治療でさらに優れた治療効果があると考えられる。このような持続型のIFNであるPEG-IFNとRibとの併用治療が可能となれば、遺伝子型1bの高ウイルス量の難治

例でも50%近い完全著効率が得られることが期待される。

しかしながら、こうした新しい治療薬であるコンセンサスIFN、RibさらにはPEG-IFNの登場により従来のIFNが不必要になるわけではない。また、このような新しいIFN製剤はその副作用が従来のIFNより単独治療にくらべて概して多く、しかも重篤であると考えられる。とくに、Ribは催奇形性があるため若年者への投与は好ましくないと考えられる。IFN単独治療で治療しなければならない場合にはIFNの2年以上の長期投与により、ウイルスの排除あるいは血清ALTの正常化が期待できるというデータが出つつある。一方、こうしたIFN難治例に対する治療以外にウイルスがきわめて低く遺伝子型が2aという場合にはIFN8週間投与でも十分効果があることが判明してきた。とくに、IFNβは副作用が最も少ないことより不必要に長く投与する必要のない場合は8週間投与のみで十分と考えられる。

3. 血清トランスアミナーゼ 低値安定化を目的とした治療

前述したように、新しいIFN投与方法により難治例でもウイルス排除率が徐々に上昇してきた。しかしながら、このような新しい治療法でもIFN難治例の半分の患者ではウイルス排除がおこない得ず、このような場合にはウイルスの排除はあきらめ、血清トランスアミナーゼの低値安定化をめざす治療法となる。血清トランスアミナーゼ低値安定化をめざす治療には図⑤に示すように、グリチルリチン製剤、ウルソデオキシコール酸(UDCA)、瀉血およびIFN少量間歇投与方法などがある。血清トランスアミナーゼ異常例にグリチルリチン製剤、さらにUDCAを使用した場合の血清トランスアミナーゼ正常化は約30%である。また、IFN少量間歇投与方法がおこなえれば50%以上の症例で血清トランスアミナーゼ正常化が期待



図⑤ C型慢性肝炎難治例に対する血清トランスアミナーゼ(ALT)正常化をめざす治療

される。

おわりに

今後、種々のIFN治療やRibとの併用治療などを取得することにより、今後のIFN治療は最大限の効果を得ることと副作用を最小限に抑えることを目的とし、よりよい治療を提供していく必要があると考えられる。また、IFNの単独あるいはIFNとRibの併用治療によりある程度まではC型慢性肝炎は撲滅できるが、撲滅できない症例に対してはIFNの長期投与などの道が開かれると考えられる。

現在、C型慢性肝炎に対するIFNの選択は初回投与、再投与に分けて考えられる。それぞれの場合での治療法を図⑥および図⑦に示す。図に示すようにIFN初回投与、再投与におけるIFNの治療法の選択にはHCV遺伝子型とHCV-RNA量の測定が重要である。さらに、IFN難治例に対するIFN長期投与では図⑧に示すように、2週間あるいは8週間IFNを投与し、2ないし8週間のIFN終了時点でHCV-RNAが陰性化すればIFNを週3回で継続し、ウイルス排除をめざす。一方、HCV-RNAの陰性化がみられなければIFNの少量間歇投与をおこない血清トランスアミナーゼの低値安定化を目標とするのがよいのではないかと考えられる。

Part 2

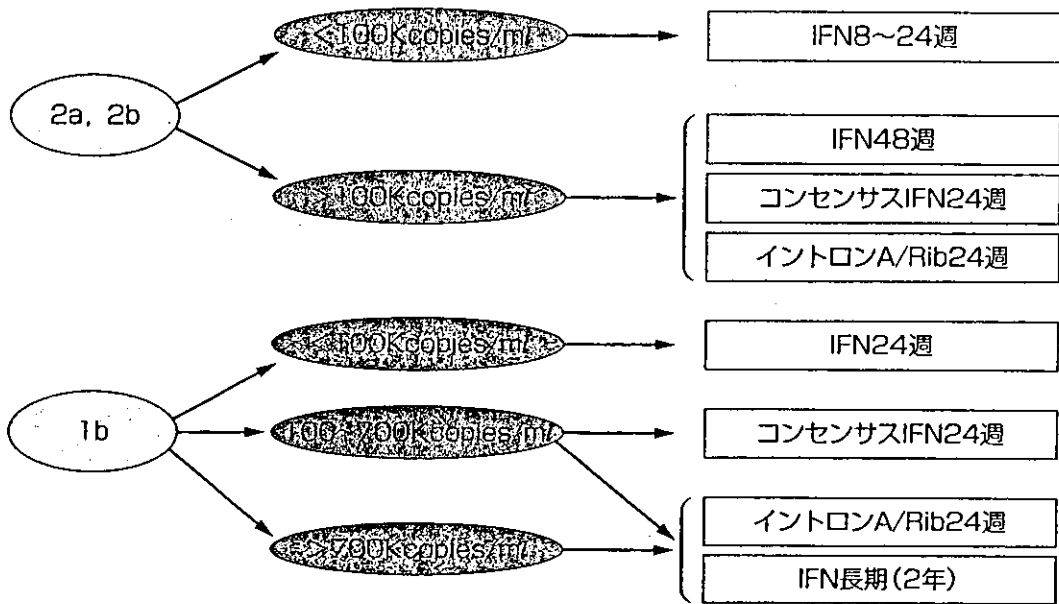


図6 C型慢性肝炎のインターフェロン初回投与方法の選択

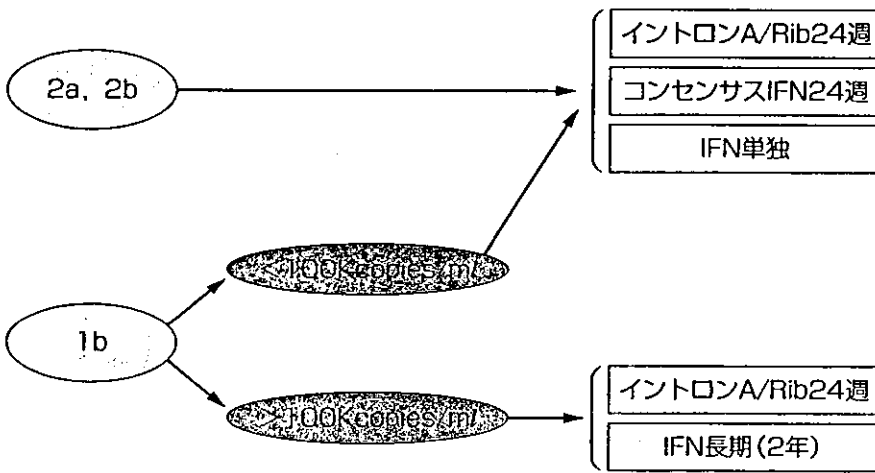


図7 C型慢性肝炎のインターフェロン再投与方法の選択

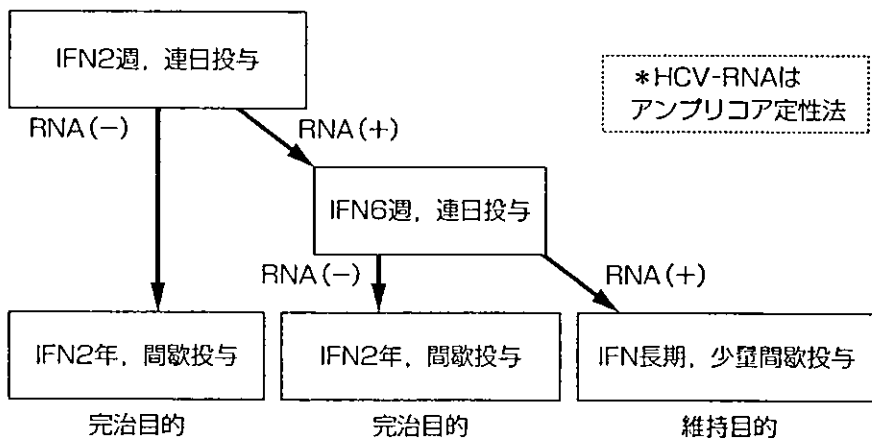


図8 遺伝子型1bの高ウイルス量に対するインターフェロン単独長期治療のストラテジー

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—

編集 | 林 紀夫
岡上 武
熊田博光

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—

2004年3月15日 第1版第1刷発行©

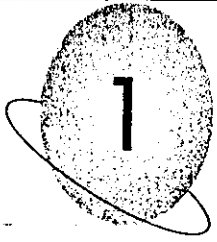
編集者●林 紀夫
岡上 武
熊田 博光
発行者●鯨岡 哲

発行所 株式会社 先端医学社
〒103-0004 東京都中央区東日本橋1-9-7
G1 東日本橋ビル
電話 (03) 5820-2100(代)
FAX (03) 5820-2501
振替 00190-0-703930
<http://www.sentan.com>
E-mail: book@sentan.com
印刷所/三報社印刷株式会社

乱丁・落丁の場合はお取替いたします。

Printed in Japan

本書の内容の一部あるいは全部を無断で複写複製（コピー）
することは、法律で認められた場合を除き、著者および出
版社の権利の侵害となりますので、その場合にはあらかじめ
小社あて許諾を求めてください。



C型慢性肝炎における インターフェロン単独治療での有用性

荒瀬康司

はじめに

C型慢性肝炎で血清トランスアミナーゼ（血清ALT）の異常がくり返されれば、長期的には肝硬変あるいは肝細胞癌の発症が懸念され、しばしば予後不良な状態へと進展する。近年、わが国ではC型慢性肝炎に対してはウイルス排除を目的とするインターフェロン（IFN）治療と、血清ALTの低値安定化をめざす肝炎鎮静化治療の二つの方法がおこなわれている。さらに、ウイルスを排除するための治療法としては、近年IFNとリバビリン（Rib）との併用治療あるいはコンセンサスインターフェロン（コンセンサスIFN）、ペグインターフェロン（PEG-IFN）、さらにはプロテアーゼ阻害薬の登場により、その治療効果は徐々に改善してきている。しかしながら、このようなIFNとRibとの併用治療は、従来のIFN単独治療にくらべて副作用の多い点が問題となってきた。具体的には催奇形性があるため若年者には投与が躊躇され、また、65歳以上、貧血、糖尿病、高血圧を有した例に対してこの併用治療は問題点がある。したがって、現在でもなおIFN単独治療を希望する患者も多くみられる。

そこでここでは、IFN単独治療についての当院

での成績を中心に概説する。

1. 従来のIFN 6ヵ月投与での治療成績

2001年12月までわが国では、C型慢性肝炎に対するIFN α 治療では6ヵ月までの投与方法が標準的であった。この成績を図①に示す。すなわち、天然型IFN α を1回量6MIUで連日後8週+週3回16週間歇投与した979例でみると、遺伝子型1bかつ高ウイルス量の場合にはウイルス排除率は9.4%（42/445例）であった。その他の症例でのウイルス排除率は58.6%（313/534例）を示しており、遺伝子型1bかつ高ウイルス量の患者はウイルスの排除が難しいという状況であった。しかしながら、実はこのようなIFNの6ヵ月投与で難治な例は、わが国で非常に多い。具体的に当院に受診したC型慢性肝炎の2,248例でみると、遺伝子型1bかつ高ウイルス量の患者は実に55.9%を占めていた。したがって、わが国ではこの遺伝子型1bかつ高ウイルス量例が多いことより、この症例に対する今後の治療方法が重要と考えられる。

1 C型慢性肝炎におけるインターフェロン単独治療での有用性

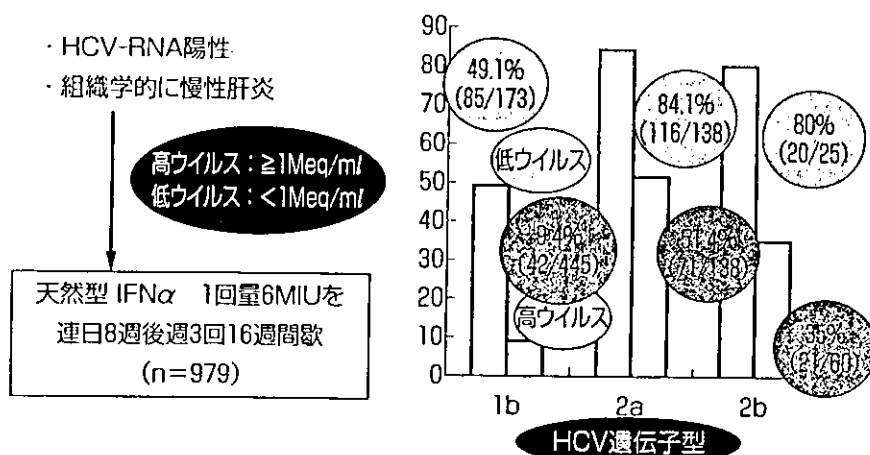


図1 C型慢性肝炎に対する従来のインターフェロン治療でのウイルス排除率

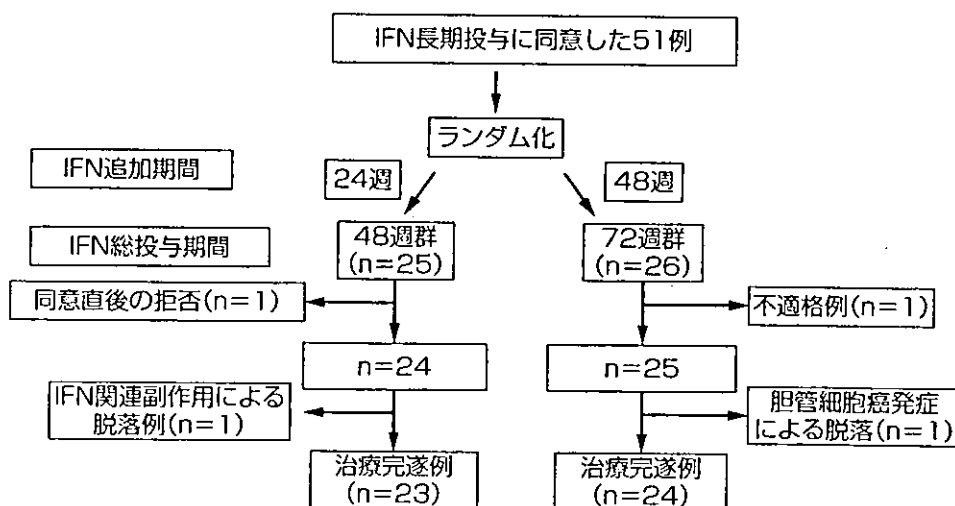


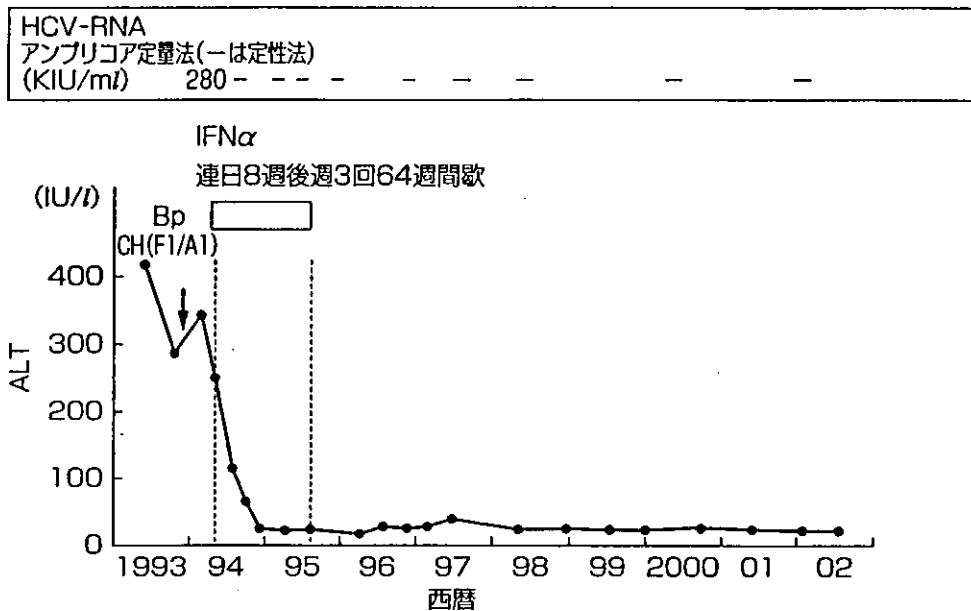
図2 インターフェロン長期投与での患者数の流れ

2. C型慢性肝炎難治例に対するIFN長期投与

前述したように、遺伝子型1bかつ高ウイルス量例は通常6ヵ月のIFN投与では難治である。しかしながら、IFN1年ないし2年の長期投与をおこなえば6ヵ月までの治療に比べウイルス排除、あるいは血清ALT低値安定化がより高率であると報告されてきた^{1)~4)}。そこで、この難治例に対し1年以上の長期投与をおこなった場合の著効率を検討した⁵⁾⁶⁾。すなわち、天然型IFN α 1回量6MIUを連日8週後週3回16週投与した治療終

了時点で、患者がさらに6ヵ月、あるいは1年IFNの追加投与をするか否かについて確認し、randomized controlled trialにておこなった。このstudyに同意した患者は51例であった。この51例を24週IFN追加群(48週投与群)と48週IFN追加群(72週投与群)の2群にランダムに割り付けた。この内容を図2に示す。48週投与群が25例、72週投与群が26例であった。同意取得後、48週投与群で1例がこの試験への拒絶をし、また72週投与群の1例は不適格症例であり、総計それぞれ24例、25例で治療を開始した。IFN投与中48週投与群ではIFN関連の副作用によって1例が

Part 1



図③ インターフェロンα 72週の長期投与により著効した症例
症例 K.T 716-439-4 1953 生 HCV 遺伝子型 1b

表① インターフェロン長期投与での効果

IFN 投与法	ITT		PP	
	SVR	BR	SVR	BR
48週投与群	4/24 (16.6%)	8/24 (33.3%)	4/23 (17.4%)	8/23 (34.8%)
72週投与群	5/25 (20%)	12/25 (48%)	5/24 (20.8%)	12/24 (50%)

ITT: intention to treat analysis, PP: per-protocol analysis, VR: virological response, BR: biochemical response

脱落し、また 72 週投与群でも 1 例が胆管細胞癌の発症によって治療を断念した。したがって、治療を終了し得た患者はそれぞれ 23 例、24 例であった。代表的な例を図③に示す。本例は IFN 投与前の肝生検では慢性活動性肝炎 (F 1/A 1) であり、HCV-RNA 量はアンプリコア定量法で 280 KIU/ml であった。IFN を連日 8 週投与、その後週 3 回 64 週の計 72 週投与をおこなったところ著効に至った。そこで、次に表①にそれぞれの群別での治療効果についてまとめて示す。Sustained virological response (SVR) すなわち完全著効で見ると、48 週投与群が 16.6%、72 週投与群が 20% であった。SVR とウイルスは排除できなかった

が血清 ALT が正常化を維持した不完全著効 biochemical response (BR) でみると 48 週投与群では SVR+BR 群が 50% であり、さらに 72 週投与群では 68% で血清 ALT の正常化がみられた。このように、IFN 長期投与をおこなうと著効率に関しては 6 ヶ月投与の 2 倍程度まで増加し、また血清 ALT の正常化率が高いことが予測された。

3. 長期投与における HCV-RNA 陰性化期間と治療効果との関係

C 型慢性肝炎に対する IFN 長期投与の場合、HCV-RNA の陰性化期間をどの程度おこなえば治療効果が上がるかについてまだ明確に示されて

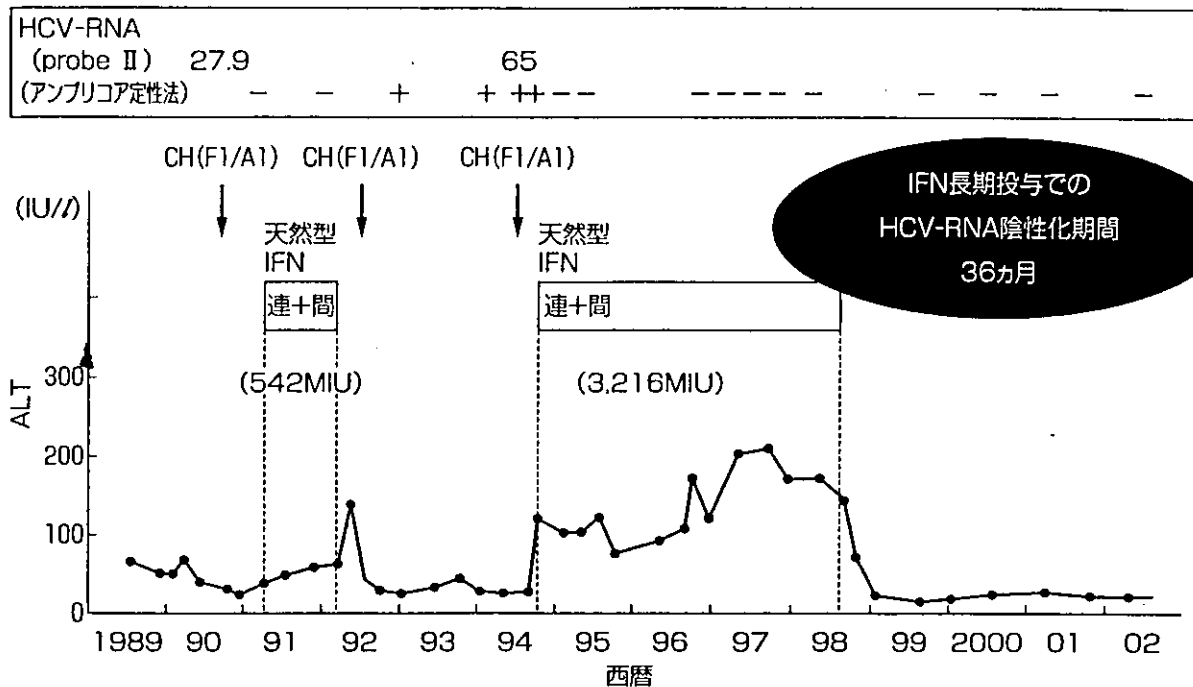


図4 インターフェロン (IFN) 再投与にて IFN 長期投与を施行し著効した症例
 症例 M.H 602-465-3 1952 生 男性 HCV 遺伝子型 1b

はいない。そこで当院において、IFN 投与後 HCV-RNA の陰性化がみられ、その後 IFN の長期的 (2 年以上) 投与を希望した患者の治療効果を記す⁷⁾。その 1 例を図 4 に示すと、症例は 1952 年生まれの男性であり、慢性活動性肝炎が見つかった 1991 年には IFN の 6 ヶ月投与をおこなったが著効には至らなかった。その後、1994 年に血清 ALT が異常値を示したため、この時点で IFN の再投与を開始した。血清 ALT は IFN 投与中 100 IU/l 以上であったが、血清 ALT の異常にかかわらず HCV-RNA はアンプリコア定性法で陰性であったため IFN の投与を継続していた。IFN により HCV-RNA の陰性化継続期間は 36 ヶ月であり、この時点で IFN を終了したところ、血清 ALT は低下し、その後 HCV-RNA も陰性化状態が続いた。このように、IFN 投与によって最初の 6 ヶ月間で HCV-RNA の陰性化がみられた 33 例についてその後長期的に IFN を継続したところ、HCV-RNA の陰性化が 2 年以上続いた症例が 28 例、HCV-RNA の再陽性化がみられた症例が 4

例、副作用にて脱落した症例が 2 例であった。そこで、ITT 解析でみると、これら 33 例の HCV-RNA 陰性化をめざす IFN 長期投与では 33 例中 24 例 (72.7%) で HCV-RNA の陰性化が実現された。HCV-RNA が一旦陰性化した場合には、長期投与により比較的高率に HCV-RNA の陰性化が達成できると考えられた。

4. 血清 ALT の低値安定化をめざした治療

IFN 治療により HCV-RNA の陰性化がみられない場合、あるいは陰性化が期待できにくい場合には、肝炎鎮静化をめざしてしばしば IFN の少量間歇投与がおこなわれる場合がある。当院で IFN 難治と考えられた 45 例に対し肝炎鎮静化をめざした際の IFN 間歇投与の成績を示す⁷⁾。すなわち、45 例をそれぞれ 1 回量の IFN を 3 MIU, 6 MIU, 9 MIU の 3 群にランダムに割り付け週 3 回でそれぞれ 24 週間投与した。24 週終了時点での血清 ALT の正常化について検討した (図 5)。1

Part 4

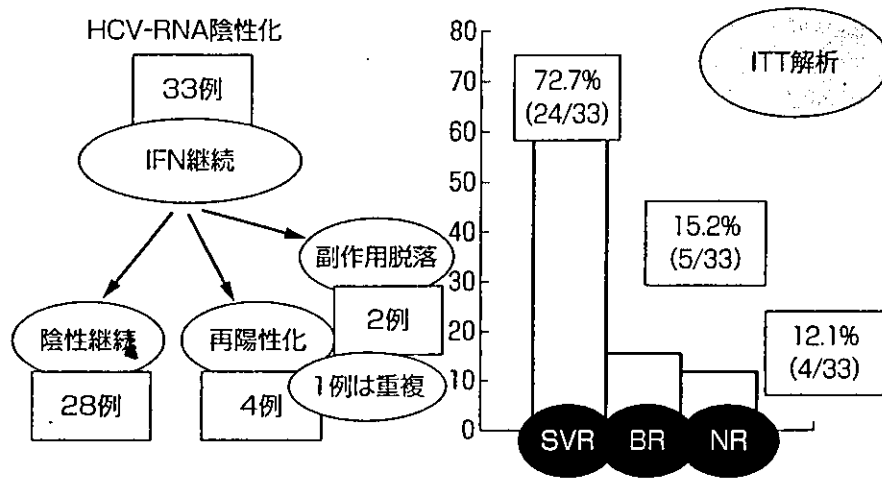


図6 C型慢性肝炎遺伝子型1b, 高ウイルス量例のHCV-RNA陰性化例に対するIFN長期投与の効果

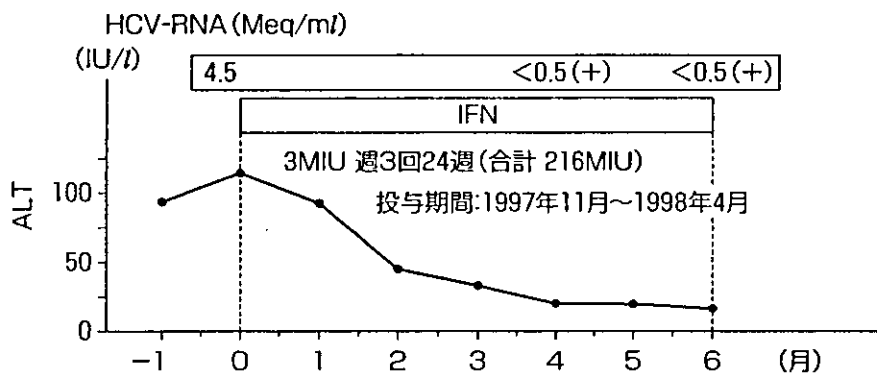


図6 インターフェロン (IFN) 難治例のC型慢性肝炎に対するIFN少量間歇投与で血清ALT正常化を呈した症例
症例 Y.K 106-920-9 1938 生 男性 HCV 遺伝子型 1b

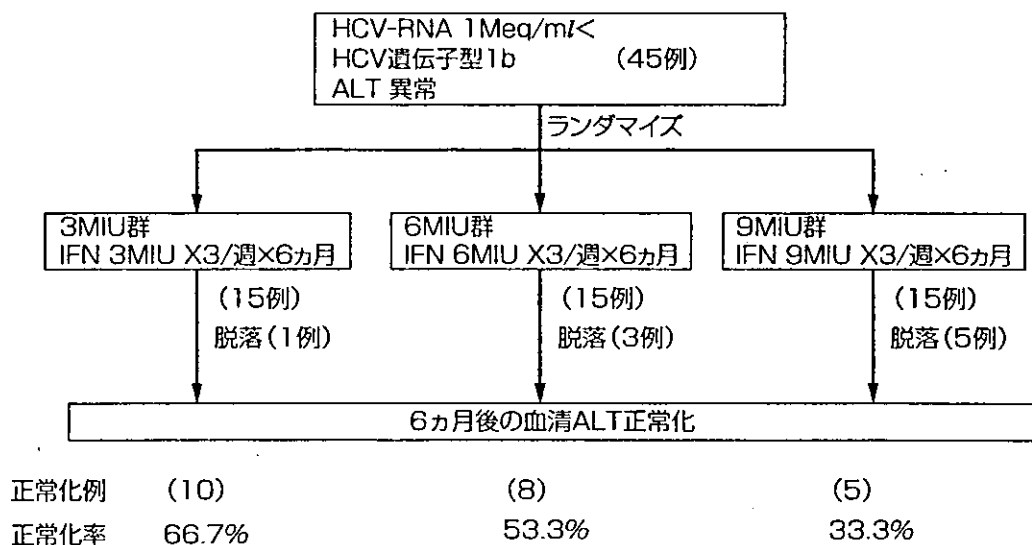


図7 インターフェロン (IFN) 難治例に対する肝炎鎮静化を目的としたIFN少量間歇療法

例を図6に示すと, 症例は1938年生まれの男性であり, IFN投与前血清ALT 100 IU/l前後を経過していたが, IFN投与により4ヵ月目から血清

ALTは正常化した。しかしながら, 本例ではウイルスの陰性化はみられていない。そこで次に, 全体についての成績をまとめたものを図7に示す。