

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

中信松本病院における、C型慢性肝炎に対するリバビリン併用インターフェロン療法の効果、  
および無効例へのインターフェロン単独療法追加の試み

：初回治療早期におけるHCV-RNA推移からの予後予測、および追加治療期間と効果の関連

分担研究者 袖山 健 国立病院機構中信松本病院 副院長

研究要旨 前年度は、6ヶ月間のリバビリン(Ribavirin)およびインターフェロン(IFN)  $\alpha$ -2b併用療法を施行したC型慢性肝炎30例(Genotype 1b 20例, Genotype 2a・2b 10例)を解析し、治療効果、および治療開始早期HCV-RNA量推移からの結果予測は可能かを検討した。その結果、HCV-RNAが持続的に消失した著効例は、Genotype 1bでは15%で、治療前HCV-RNA値500 KIU/ml未満の例であった。一方、Genotype 2a・2bでは70%以上の著効率で、治療前HCV-RNA量と無関係であった。治療開始早期のHCV-RNA値の推移は、Genotype 1b群で利用可能で、Genotype 1b群での著効例3例は治療開始後1週で1 KIU/ml未満となっていた。一方、無効例では高値であった。Genotype 2a・2b群では、かかる相関は無かった。6ヶ月間の本治療は、治療前HCV-RNA値500 KIU/ml以上のGenotype 1b高ウイルス量症例で有効とはいえない。しかしながら、効果予測には、治療開始1週間目のHCV-RNA値が1 KIU/ml以下が利用しうることが示唆された。Genotype 1b高ウイルス量症例では、1年間以上の併用療法等が必要である。この結果を受け、本年度は、高ウイルス量のGenotype 1b群での本療法無効例17例中10例に対して、併用療法の後にIFN単独治療期間1.5年から2年間を加える、治療期間延長の試みの結果を解析した。本治療の目標はIFN単独追加投与により総計のHCV-RNA陰性期間を48週間以上とすることである。10例中4例ではすでにこの目標を達成し、治療を終了した。この4例中3例でHCV-RNA持続陰性化が得られ、肝機能も正常化した。残り1例は、HCV-RNA<0.5 KIU/mlであるがHCV-RNAが出没し、著効とはいえなかった。

併用療法の後に、IFN単独追加投与を行い、総計のHCV-RNA陰性期間を48週間以上とすることは、解決策の一つとなりうることが示された。

研究協力者

小林 正和 中信松本病院 内科医長

A. 研究目的

C型慢性肝炎<sup>1)</sup>の根本的治療は、抗ウイルス療法によるC型肝炎ウイルス(HCV)の排

除である。しかし、インターフェロン(IFN)単独治療で難渋するGenotype 1b, 高ウイルス量症例<sup>2)</sup>での著効率は5~10%未満である<sup>3)</sup>。この対策として、新たな治療薬が開発された<sup>3,4,5)</sup>。本邦では2001(H13)年11月にリバビリン(Ribavirin) (商品名レベトール：

Rebetol)とIFN  $\alpha$ -2b(イントロンA ; Intron-A)との24週間併用投与が可能となった。しかし、欧米では当初より本療法の48週間投与の方が勝ることが証明され、1年間の併用療法が標準である<sup>9,10</sup>。また、48週間投与は、治療中の遅めにHCV-RNA陰性化をみた例でも著効するのが特徴とされる。

我々は昨年度、6ヶ月間のribavirinおよびインターフェロン(IFN)  $\alpha$ -2b併用療法を施行したC型慢性肝炎30例(Genotype 1b 20例, Genotype 2a・2b 10例)の治療効果を、治療開始早期におけるHCV-RNA量の推移から解析し、Genotype 1bかつ高ウイルス量の症例に対する6ヶ月間の併用療法の効果が十分か、また治療結果の早期予測は可能かを検討した。なお、投薬状況・ribavirin血中濃度・血中CD 4陽性T細胞サブセット検査による免疫動態<sup>7)</sup>も解析した。

この結果、Genotype 1b 20例では、HCV-RNAの持続的消失をみた著効例は15%で、全例が治療前HCV-RNA値500 KIU/ml未満の比較的低ウイルス量の少なめの例であった。一方、Genotype 2a・2b 10例では、70~87.5%の著効率で、治療前HCV-RNA量と無関係であった。無効例は、おもに、治療薬の減量・中止による治療不十分が原因であった。

治療開始早期のHCV-RNA値の推移は、Genotype 1b 20例のうちの著効3例において、治療開始後1週で1 KIU/ml未満であった。一方、無効17例では、16例がHCV-RNA > 1 KIU/mlであり、1 KIU/ml未満の1例は再治療例で、かつ経過中にribavirinを減量したことが無効の原因と推定された。

Genotype 2a・2b 10例では、かかる相関はみられず、以下のように治療が十分か否かと関連した。全例が治療開始後1週目でHCV-RNAが10 KIU/ml未満と低値であった。さらに、8例が1 KIU/ml未満であったのに、うち3例が無効例であった。そして、無

効例での因子は、主に治療の変更・中止による治療不十分なことであった。つまり、治療前HCV-RNA高値のGenotype 2a・2bでは、6ヶ月間の併用療法を行うことで概ね対応可能である。そして、ribavirin投与の中止や減量は、血中ribavirinの高い濃度と相関し、血中濃度のモニターと早めの減量・調節が重要である。

なお、血中CD 4陽性T細胞サブセット検査を行い、Th1/Th2比も検討した。著効例では治療前のTh1/Th2比が高く、かつ1週目のTh1/Th2比が高い傾向がみられた。しかしながら、有意な結果は得られず、臨床的に利用できる項目には成りえなかった。

この成績から、Genotype 1b高ウイルス量の症例に対する現在の6ヶ月間のribavirinおよびIFN  $\alpha$ -2b併用療法はあまり有効とはいえない。なお、Genotype 1b高ウイルス量症例での効果予測は、治療開始早期、即ち1週間目のHCV-RNA値が1 KIU/ml以下で可能なことが示唆される。さらに、残りのGenotype 1b群では、1年間の併用療法の必要性が示唆される。もし他の方法を用いるとすれば、今回の併用療法後にIFN単独治療期間を付け加える等、治療期間延長の必要があることが強く示唆される。

そこで本年度は、高ウイルス量のGenotype 1b群17例でのribavirinおよびIFN  $\alpha$ -2b併用療法が無効の10例に対して、IFN単独治療期間1.5年から2年間を加える、治療期間延長の試みの結果を解析した。具体的には、併用療法終了後に、その治療結果が無効であることを判定した上で、IFN単独の追加投与を1.5年から2年間を加え、計2年間以上の治療とするのである。原則として、本治療の目標を、IFN単独追加投与により総計のHCV-RNA陰性連続期間を48週間以上とすることとした。10例中4例ではすでにこの目標を達成し、治療を終了した。今回は、この4例を中心に解析結果を報告する。他の6

例の途中経過と、治療目標の修正についても追加する。

## B. 研究方法

1) 対象：H13 (2001)年12月29日以降平成15年1月5日までに、当院で24週間のribavirin・IFN- $\alpha$ 2b併用療法施行したC型慢性肝炎30例を対象とした(表1)。投与前のHCV-RNA値が100 KIU/ml (アンプリコア)以上か、過去にIFN投与を受け非著効であったものである。血液学的ないし組織学的に慢性肝炎と診断されている。

### 2) 方法：

(1) 組織学的検査：患者の承諾が得られる限り、投与開始直前に肝生検を行った。これが不可能の時は、過去に肝生検をした例についてはその際の組織標本を参照した。

(2) ribavirin・IFN $\alpha$ -2b投与方法：IFN $\alpha$ 2b (商品名イントロンA) 6 MIU/回 (一部の例では10 MIU)・筋注で連日投与を2週間行い、その後6 MIU/回を週3回で22週間投与した。ribavirinは患者の体重に応じ、体重 $\geq$ 60 kgの場合800 mg/日で、体重 $<$ 60 kgの場合600 mg/日で、分2・経口で連日24週間投与した。

(3) 血液採取：治療1~3ヶ月、直前、

投与1, 2, 4, 8, 10, 12, 16, 20, 24週の血液採取し種々検査を行い、血清を $-20^{\circ}\text{C}$ に保存した。また、投与終了後1, 2, 4, 8, 10, 12, 16, 20, 24週でも同様の処置をした。

(4) 解析方法：対象を、HCV核酸(HCV-RNA) genotype別に群別し、治療経過を解析した。

(5) 血清肝炎ウイルス関連検査：血清中のHCV抗体・HBs抗原・HBs抗体・HBc抗体検査は、EIA法により行った。血清HCV-RNA検査は、PCR定量・アンプリコア法・定性検査にて行った。血清中HCV-RNA検査は投与開始前1~3ヶ月、直前、1, 2, 4週および以後4週ごとに、さらに投与終了後24週まで4週ごとに施行した。

(6) 血中ribavirin濃度(ng/ml)：投与中の4, 8, 10, 12週における凍結血清0.5 mlについてSRLにて測定した。

(倫理面への配慮)：全例に対し、研究への標本とデータの利用への同意について口頭ないし文書で了承を得、その他の説明もH15年度報告書に記載したごとく実施。

表1. C型慢性肝炎30例の臨床事項

|  |                     |   |
|--|---------------------|---|
| 年齢 (歳)   | 52.7 $\pm$ 10.1     | 31~71                                   |
| 性 男:女  | 19:11               |   |
| 体重 (Kg)  | 64.77 $\pm$ 9.64    | 48~84                                   |
| >60Kg  | 17                  |   |
| <60Kg  | 9                   |   |
| HCV-RNA型   |                     |   |
| Group 1:   | 20                  | (Genotype 1b; 19, Genotype 1b+2a; 1)    |
| Group 2:   | 9                   | (Genotype 2a; 5, Genotype 2b; 4, ND; 1) |
| HCV-RNA量 (KIU/ml)                                  |                     |   |
| 治療前1~3ヶ月   | 574.7 $\pm$ 284.3   | 4~>850                                  |
| 治療直前   | 542.7 $\pm$ 309.8   | 4~>850                                  |
| 生検実施例: 16例   |                     |   |
| 肝組織像   | F1: 6, F2: 7, F3: 3 |   |
| HAI Score (Total)                                  | 8.38 $\pm$ 2.83     | 3~12                                    |
| 再治療例: 14例 (Transient responder 7, Non-responder 7) |                     |   |

## C. 研究結果

1. C型慢性肝炎30例の治療成績を、Genotype型ごとに、表2に示した。同時に、ribavirin等の減量・中止例数、著効・無効例数、および追加治療についても示した。

当併用療法によりHCV-RNAが消失し著効した症例は、Genotype 1bでの20例中3例(15%)に対し、Genotype 2a・2bでは10例中7例(70%)と高率であった。

Genotype 1b 20例中8例でribavirinの減量・中止をした。なお、8例中1例ではHCV-RNAが消失し著効した。この結果、計画どおり治療した12例中2例(15.4%)が著効したこととなる。

### 2. 当併用療法後のIFN単独投与追加：

Genotype 1b無効例17例中の10例及びGenotype 2a, b無効例3例中1例、計11例に対し、当併用療法後にIFN単独投与の追加(原則的にIFN- $\alpha$ 2b, 6 MIU/回, 3回/週)を行った。1年目までの24週間追加投与した1例で、投与終了後にHCV-RNAが再出現した。そこで、残り10例(Genotype 1b無効例9例, Genotype 2a, b無効例1例)には当初の併用療法開始時から満2年間となる投与を目標に、特に可能であれば、HCV-RNA陰性期間が2年間を満たすよう目標を設定し、IFNを継続することとした。

#### 1) Genotype 1b無効例10例での成績：

(a) 当初の併用療法開始時から満2年間以上となる投与が行えた症例は、4例であった。うち、3例でHCV-RNA持続陰性化を認めた。この3例(当初の治療開始時HCV-RNA 260, 740, 850 KIU/ml)では、HCV-RNA陰性期間が2年間以上を満たしていた。残り1例(当初の治療開始時HCV-RNA 3.9 KIU/ml とウイルス量少量の再治療例)では、HCV-RNA陰性期間が2年間を越えていたが、追加治療終了後3ヶ月以内に、HCV-RNA<0.5 KIU/mlではあるが、

HCV-RNA定性でウイルスが出没し、時々ALT>100 IU/Lを示し、無効であった。

(b) 当初の併用療法開始時から満1~1.5年間程度の投与が行えた症例は、6例であった。うち3例では、原則的にHCV-RNA陰性化持続を狙い治療したが、結果的に目標は達成できなかった。残りでは、肝炎活動・進展予防・発癌予防が目的であり、一部の例ではHCV-RNA陽性期間を認めるようなレベルの治療であった。

かかる症例では、今回の計画から逸脱しているが、肝炎の活動性を抑制することに目的を変更しつつある症例もあり、今後、検討し直す予定である。また、別の群で3~4年間以上にわたり、発癌抑制・進展予防を主たる目的にした治療を行っており、今回の治療継続例を今後この群と併せて解析することも考慮する。

#### 2) Genotype 2a, 2b無効例1例での成績：

HCV-RNA値540 KIU/mlの症例で、24週の併用療法終了の2週後にHCV-RNA再出現を確認した。この結果より、4週間の休薬期間の後に、IFN- $\alpha$ 2b, 6 MIU/回, 3回/週を開始した。開始2週目よりHCV-RNAは陰性化した。その後、IFN- $\alpha$ 2b, 単独追加投与を15ヶ月間施行した。そして、概ね1年間以上のHCV-RNA陰性期間を得たことより、IFN追加を終了したところ、HCV-RNA持続陰性化が得られた。

3. Genotype 2a・2b群での無効例3例は、全例が早期にribavirin・IFN中止ないしribavirin減量したもので、無効の原因は、治療不十分のためと推定された。

4. 表3に、治療前HCV-RNA量と有効率の関係を示した。

1) Genotype 1b群： 治療前HCV-RNA量500 KIU/ml以上の12例では著効例なく、

500 KIU/ml未満の8例では著効3例(37.5%)のみであった。

2) Genotype 2a・2b群： 治療前HCV-RNA量500 KIU/ml以上の7例中6例(85.7%)で著効し、850 KIU/ml以上の例でも全例が著効であった。

5. Genotype 1b群の治療開始早期におけるHCV-RNA値の推移をみると、著効例3例全例が治療開始後1週目でHCV-RNA量が1 KIU/ml未満となった。一方、無効17例では、1 KIU/ml未満となったのは1例のみであった。しかも、ribavirinを減量したため無効例となった再治療例である。本群の無効例では、

治療開始前のHCV-RNAが低値でも、1週目の低下が十分でないことを示唆している。

6. Genotype 2a・2b群の治療開始早期におけるHCV-RNA値の推移は、Genotype 1b群におけるような治療効果との相関はない。

7. ribavirinの血中濃度： 著効例では4～8週で2800程度のribavirinの血中濃度値を示す例が多く、著明高値例はない。一方、ribavirinを減量した群のribavirin濃度は、投与開始4週目までに著明な高値となっていた。これより、ribavirin継続投与にはribavirin血中濃度を3000以下に保つことが必要である。

表2. C型慢性肝炎30例のHCV-RNA型と治療結果

| HCV-RNA型       | 治療<br>例数<br>No. | リバビリン<br>減量・中止<br>例数 | 著効例 | 無効例 | 治療後<br>IFN単独<br>治療追加 | 追加治療有効例<br>追加期間 |     |
|----------------|-----------------|----------------------|-----|-----|----------------------|-----------------|-----|
|                |                 |                      |     |     |                      | 1年              | 2年< |
| Genotype 1b    | 20              | 8                    | 3   | 17  | 10                   | 0/6             | 3/4 |
| Genotype 2a,2b | 10              | 5                    | 7   | 3   | 1                    | —               | 1/1 |

表3. 治療前HCV-RNA量と有効率の関連；HCV-RNA 群別に

| HCV-RNA量 (KIU/ml) | HCV-RNA型    |                |
|-------------------|-------------|----------------|
|                   | Genotype 1b | Genotype 2a,2b |
| 850≤              | 0/8 (0%)    | 4/4 (100%)     |
| 500≤              | 0/12 (0%)   | 6/7* (85.7%)   |
| 500>              | 3/8 (37.5%) | 1/3** (33.3%)  |

\*：1例はIFN単独追加治療で著効（治療前HCV-RNA 540 KIU/ml）。

\*\*：この3例中、2例では5～7週目でリバビリンIFN中止。

（この2例は、無効例であった）

表4. Genotype 1b例の、治療前HCV-RNA量と追加治療の関連

| HCV-RNA量 (KIU/ml) | 当初治療例 | 再治療例 | 著効例       |
|-------------------|-------|------|-----------|
| 850≤              | 8     | 3    | 1+? (33%) |
| 500≤ <850         | 4     | 3    | 1 (33%)   |
| 500>              | 8     | 4    | 1 (25%)   |

8. Genotype 1b例でのIFN単独追加治療のまとめ：

表4に、Genotype 1b例での治療前HCV-RNA量と、IFN単独追加治療例数、およびその結果としての著効例数を整理して示した。10例に追加したが、うち現時点で本格的投与を完了し判定可能例は4例である(初回HCV-RNA<500 KIU/mlの例で2例、他2例は>500 KIU/mlで、表に全体からみた有効率の関係も示した)。この4例中3例でHCV-RNA持続陰性化が得られ、肝機能も正常化した。残り1例は、HCV-RNA<0.5 KIU/mlであるがHCV-RNAが出没し、著効とはいえなかった。この成績より、併用療法後に、IFN単独追加投与を行い、総計のHCV-RNA陰性期間を48週間以上とすることは、解決策の一つとなりうることが示された。

#### D. 考察

欧米ではribavirinとIFN- $\alpha$  2b併用による治療は、C型慢性肝炎の標準的治療方法となっており、24~48週間投与される<sup>5,9,10</sup>。IFN単独治療に比べ、治療効果は4.9倍上昇し、難治例であるgenotype 1やHCV量高値例でも、HCV量に依存せず有効であるとされている。また、genotype 2の初回治療無効例では、低用量・短期間の併用療法でも有用である。

本邦での保険認可後における臨床の現場で、通常24週間にわたる本併用療法の実態は、あまり明らかではなかった。前年度、当院の治療例を治療経過・治療効果・ribavirin血中濃度・免疫動態関与の面から検討した結果では、HCV-RNA Genotype 1b群20例では、著効例は3例(15%)のみであった。一部、HCV-RNA Genotype 2a・2b群10例では、著効率70%と高率であったことが幸いといえる状況であった。

さらにGenotype 1b群では、治療前

HCV-RNA値500 KIU/ml以上の12例では著効例はみられず、治療前HCV-RNA値500 KIU/ml未満の8例で3例(37.5%)の著効例が得られたのみであった。本併用療法の特徴は、治療前HCV-RNA値が著明に高値の症例でも著効例が認められることと言われていたが、著者らの対象では、かかる傾向を認めなかった。高HCV-RNA量のGenotype 1b群では、24週間の併用療法が著しい効果を上げているとは言い難い。本邦においても、1年間の併用療法は必要であるとの結論が導き出される。

そこで今回は、Genotype 1b無効例17例中の10例及びGenotype 2a, b無効例3例中1例の計11例に対し、当併用療法後にIFN単独投与の追加(原則的にIFN- $\alpha$  2b, 6 MIU/回, 3回/週)を行った。原則として、当初の併用療法開始時から満2年間となる投与を目標に、特に可能であれば、HCV-RNA陰性期間が2年間を満たすよう目標を設定し、IFNを継続することとした。現時点で、当初の併用療法開始時から満2年間以上となる投与が行えた症例は4例であった。うち、3例でHCV-RNA持続陰性化を認めた。この3例(当初の治療開始時HCV-RNA 260, 740, 850 KIU/ml)では、HCV-RNA陰性期間が2年間以上を満たしていた。

Genotype 1b例での成績では、10例にIFNの追加治療をしたが、うち現時点で本格的投与を完了し判定可能例は4例である(初回HCV-RNA<500 KIU/mlの例で2例、他2例は>500 KIU/ml)。この4例中3例でHCV-RNA持続陰性化が得られ、肝機能も正常化した。残り1例は、HCV-RNA<0.5 KIU/mlであるがHCV-RNAが出没し、著効とはいえなかった。この成績より、併用療法後に、IFN単独追加投与を行い、総計のHCV-RNA陰性期間を48週間以上とすることは、24週間のribavirin併用治療が無効の症例に対し、解決策の一つとなりうる事が

示された。これは、2005年1月現在、48週間のribavirin併用治療が可能となつてはいるが、それ以外にも使用しうる有用な方法といえる。

HCV-RNA Genotype 2a・2b群での本併用療法は、IFN単独例での治療効果の傾向に加え、治療前HCV-RNA量に依存せずに効果が著しい。なお、無効例は、ribavirin減量例であり、治療を継続しうるかはribavirin服用にかかっている。今回の成績でのGenotype 2a・2b群では、主にribavirin・IFN投与の中止が治療効果を減じていた。かかる無効例では、HCV-RNA再出現を確認後に、IFN- $\alpha$  2b、単独追加投与を行い、概ね1年間以上のHCV-RNA陰性期間を得て、IFN追加を終了した結果、HCV-RNA持続陰性化が得られた。同様に有用な対応方法といえる。

なお、Genotype 1b群において、治療開始早期におけるHCV-RNA量の推移を検査し、治療開始後1週目でHCV-RNA量が1 KIU/ml未満となるか否かを指標とすると、著効とよく相関するといえる。治療開始早期(1週間)のHCV-RNA量の低下が1 KIU/ml以下とならないGenotype 1b症例では、現在の6ヶ月間のribavirinおよびIFN $\alpha$ -2b併用療法はあまり有効ではないといえる。症例に応じ、利用すべき治療を選択する際にも利用可能である。

一方、HCV-RNA Genotype 2a・2b群では、かかる相関はなく、治療開始後1週目でHCV-RNA値10 KIU/ml未満で程度であれば良好なことが示唆される。

ところで、本邦では併用療法の限度が48週間と変更になり、この利用価値に期待したい。しかし、何らかの事情で24週間の併用しかできない状況下では、HCV-RNA Genotype 1bで高ウイルス量の症例で、治療開始早期(1週間)のHCV-RNA量の低下が1 KIU/ml以下とならない症例では、6ヶ月間の併用療法の後、1年間以上のIFN単独療法

をすべきといえる。可能であれば、1.5~2年間のIFN単独療法が追加がよい。

#### E. 結論

6ヶ月間のribavirin・IFN $\alpha$ -2bの併用投与を施行したC型慢性肝炎30症例を解析し、以下の結果を得た。

HCV-RNA Genotype 1bのC型慢性肝炎に対する、現行の6ヶ月間という制限のあるribavirinおよびIFN $\alpha$ -2b併用療法は、あまり有効ではない。その効果予測は、治療開始早期(1週間)のHCV-RNA量の低下が1 KIU/ml以下となるか否かで推定可能である。かかる治療早期の経過をとらない症例では、1年間以上のribavirinおよびIFN $\alpha$ -2b併用療法を行うか、または6ヶ月間の併用療法後に1.5年間以上のIFN単独療法を行い、HCV-RNA陰性期間を2年間以上とするのが有用である。

#### F. 研究発表

なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

#### 文献

- 1) Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, et al. Natural history of hepatitis C. Intervirology 1994; 37: 101-107.
- 2) Suzuki T, Tanaka E, Matsumoto A, et al.: Usefulness of simple assays for serum concentration of hepatitis C virus RNA and HCV genotype in predicting the response of patients with chronic hepatitis C to interferon $\alpha$ 2a therapy. J Med Virol 46:162-168, 1995
- 3) 袖山 健, 清澤研道: C型慢性肝炎—難治性例の治療戦略. 今月の治療10: 104-106, 2002

- 4) Blatt LM, Davis MJ, Klein SB, et al: The biologic activity and molecular characterization of a novel synthetic interferon-alpha species , consensus interferon. *J Interferon Cytokine Res* 16: 489-499, 1996
- 5) McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al.: Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 339: 1485-1492, 1998
- 6) Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, et al.: Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 343: 1666-1672, 2000
- 7) Mirinobu A, Kumagai S: Cytokine measurement at a single-cell level to analyze human Th1 and Th2 cells. *Jpn J Clin Pathol* 46: 908-914, 1998
- 8) Robert CT, Bharati P, Josie B, et al: Ribavirin polarizes human T cell responses towards a Type 1 cytokine profile. *J of Hepatology* 30: 376-382, 1999
- 9) Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al: Randomised trial of interferon  $\alpha$ 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon $\alpha$ 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 352: 1426-1432, 1998.
- 10) Barbaro G, Di Lorenzo G, Belloni G, et al: Interferon alpha-2b and ribavirin in combination for patients with chronic hepatitis C who failed to respond to, or relapsed after, Interferon alpha therapy; A randomized trial. *Am J Med* 107: 112-118-1999.
- 11) Ning Q, Brown D, Parodo J, et al: Ribavirin inhibits viral-induced macrophage production of TNF, IL-1, the procoagulant fgl2 prothrombinase and preserves Th1 cytokine production but inhibits Th2 cytokine response. *J Immunol* 160: 3487-3493, 1998.



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

国立病院機構病院・ナショナルセンターにおける肝細胞癌の予後に関する研究(第二次)

分担研究者 林 茂樹 国立病院機構災害医療センター 副院長

研究要旨 第一次肝疾患死亡者調査(1996-2000年)による3,277例のうち、肝細胞癌(HCC)症例を毎年一定数以上報告した9施設について、HCC予後の年次変化及び施設間較差を検討したところ、全国レベルではHCC予後は年々改善していたものの、一定の施設間較差を認めたため、第二次調査によりこの較差是正に向けての取り組みが必要と考えられた。

A. 研究目的

平成16年度発足した独立行政法人国立病院機構においては、臨床評価指標により各施設の臨床活動機能の評価が行われることとなったが、肝疾患も対象疾患の一つに挙げられている。本研究は、肝疾患死亡者全員を死亡年に登録することを通じて、肝疾患予後の改善に寄与する因子を見出そうとするものである。

B. 研究方法

2001年1月1日以後死亡した肝疾患患者全員を、肝疾患死亡者調査登録票(別紙参照：患者属性、診断名、診断日、成因、治療、JISスコア、病理解剖、死因、特記事項)により、on-line(サーバーは国立生育医療センター内)または文書にて(文書報告先：国立病院機構災害医療センター)報告する。また、施設全死亡者数を同様に報告する。

上記報告に基づいて得られたデータを用いて、肝疾患死亡者数が全死亡者数に占める割合(全国、各施設)及び肝疾患特に肝細胞癌(HCC)患者の予後に影響する因子を検討する。

(倫理面への配慮)

国立病院機構災害医療センター倫理審査委員会に本研究内容を付託したところ、承認との結果を得ている。

C. 研究結果

第一次調査の研究結果(1996-2000年)

登録された肝疾患死亡者3,277例のうち、HCC症例を毎年一定数以上報告した9施設(東北A、関東B・C、中部D、近畿E、中国F、九州G・H・I)の症例の中からHCC診断後死亡までに30日以上生存した911症例を対象として解析したところ、

1) 全患者のHCC診断後生存日数：1996-2000年の全期間では $871 \pm 840$  (平均±標準偏差)であった。これを1996年から年度別にみると、 $728 \pm 758$ ,  $696 \pm 722$ ,  $808 \pm 754$ ,  $990 \pm 883$ ,  $1016 \pm 936$ と有意に延長していた ( $P < 0.001$ )。

2) 施設別のHCC診断後生存日数：A  $614 \pm 619$  ; B  $928 \pm 1005$  ; C  $776 \pm 744$  ; D  $805 \pm 771$  ; E  $809 \pm 770$  ; F  $807 \pm 865$  ; G  $950 \pm 802$  ; H  $982 \pm 833$  ; I  $974 \pm 899$ で、A対G, H, I ; C対H ; F対H, I間に有意差を認めた。

3) 前期・後期における平均生存日数の変化：B 735対1096 ( $P=0.069$ ) ; E 572対992 ( $P=0.0065$ ) ; F 592対1022 ( $P=0.0035$ )に改善あるいは改善傾向を認めた。

4) HCC診断後生存日数の寄与因子(オッズ比[95%信頼区間])を表示：a) HCC成因(対HBV)：HCV 0.652 [0.526-0.810] ; アルコール 0.579 [0.362-0.924] b) HCC診断時年齢(1歳上昇毎)：1.019 [1.009-1.030] c)

HCC治療法(対肝動脈塞栓療法):手術 0.448 [0.299-0.672]; 治療2種類 0.551 [0.459-0.661]; 治療3種類以上 0.312 [0.229-0.419] d) 死亡年度(対 前期): 後期0.721 [0.615-0.844] e) 施設(対 東北A): 関東B 0.579 [0.403-0.831]; 関東C 0.590 [0.403-0.864]; 中部D 0.593 [0.379-0.928]; 九州G 0.670 [0.463-0.970]; 九州H 0.546 [0.384-0.776]の5因子が検出された。

#### 第二次調査参加施設

札幌, 西札幌, 道北(以上北海道), 岩手, 仙台, 西多賀(以上東北), 霞ヶ浦, 栃木, 沼田, 西群馬, 西埼玉中央, 習志野, 国際医療, 東京医療, 東京災害医療, 東京, 相模原, 横浜医療, 松本, 長野, 中信松本(以上関東信越), 天竜, 豊橋, 名古屋, 金沢(以上東海北陸), 紫香楽, 福井, 京都, 南京都, 舞鶴, 大阪医療, 大阪南, 神戸(以上近畿), 岡山医療, 福山, 呉医療, 大竹, 下関, 岩国(以上中国), 善通寺, 高知(以上四国), 小倉, 九州医療, 長崎医療, 川棚, 熊本, 大分(以上九州)の48施設から本研究参加の回答を得た。なお, 既に8施設から263例の報告をon-lineおよび文書にて得ているものの, 集積状況が十分でないため解析に至っていない状況である。

#### D. 考察

第一次肝疾患死亡者調査(1996-2000年)の結果から, HCC診断後の予後は全国レベルで改善されていることが確認された。各施設は地域の基幹病院として肝臓病専門医が診療を担当しているものの, 施設間でHCCの予後に差が生じている要因として, HCC成因の地域差ならびにHCC治療法の選択規準のばらつきに起因する可能性が示唆された。そこで, 第二次肝疾患死亡者調査においては, 調査票項目にHCC初回治療時のJISスコア(Kudo M:Hepatology 40:1396-

1405)を加えることとした。このJISスコアはHCCの予後を判定する上で極めて有用な指標とされているものである。2001年~2004年における死亡者調査から, 有用な情報が得られることが大いに期待される。

#### E. 結論

国立病院機構病院・NCにおける肝細胞癌患者の予後は年々改善されているものの, 一定の施設間較差があることが明らかとなった。本第二次調査においては, この施設間較差を縮めるために必要な提言が得られることが必要である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

###### 1) Hayashi S.

Practice of interferon therapy - Chronic hepatitis C (Therapy with consensus interferon)-Jap Med Assoc J 47(2): 69-72, 2004.

###### 2) Huy TTT, Ushijima H, Quang VX, Ngoc TT, Hayashi S, Sata T, Abe K.

Characteristics of core promoter and precore stop codon mutants of hepatitis B virus in Vietnam. J Med Virol 74: 228-236, 2004.

###### 3) 橋本直明, 桜林 真, 平野正憲, 滝川一, 佐藤芳之, 池田有成, 正木尚彦, 林茂樹.

C型慢性肝炎における遺伝子発現 - cDNAマイクロアレイを用いて - 肝臓 45(2): 129, 2004.

##### 2. 学会発表

なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

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

C型慢性肝炎に対するIFN+リバビリン併用療法の早期治療効果予測に関する因子の検討

分担研究者 酒井 浩徳 国立病院機構九州医療センター 消化器科医長

**研究要旨** IFN+リバビリン併用療法を用いても1b高ウイルス群に対する治療成績は著効率20%程度と低い。そこでさらに治療効果を上げる目的で、6ヶ月間のIFN+リバビリン投与終了後、さらに6ヶ月間のIFN単独追加投与が試みられている。追加投与の必要性の有無を判断するためには、6ヶ月間の併用治療が終了した時点で、治療効果の予測が不可欠である。私共は治療早期に効果予測を可能とする因子の検討を行い、IFN+リバビリン併用療法開始早期(3日目, 1週, 2週目)のHCV抗原量の測定が治療効果予測に有用である可能性が示唆された。

共同研究者

九州医療センター

福泉 公仁隆, 藤野 達也, 宮原 稔彦,  
武元 良祐, 西 秀博, 杉山 元,  
矢田 雅佳, 山下 晋作, 有村英一郎

A. 研究目的

C型慢性肝疾患はC型肝炎ウイルスを完全に排除する事により根治が期待される疾患である。ウイルス排除の結果、炎症が沈静化するだけでなく肝線維化の改善、肝細胞癌の発生率の低下、生命予後の改善などが示されている。1992年にC型肝炎に対するインターフェロン(IFN)治療が開始され、この10年間の臨床経験により主要な効果予測因子も明らかとなりインターフェロン治療の標準的治療法は確立した観がある。

しかし、IFN治療を行ってもウイルス排除が期待できるのは30~40%の症例に過ぎず、治療効果は決して満足できるものではない。C型慢性肝炎患者の約70%を占めるgenotype 1b, 特にその中でも高ウイルス群

の著効率は10%に満たず、これら過半数を占める無効症例に対する治療法の確立が急がれるところである。平成13年12月から、IFNとリバビリンとの併用療法、コンセンサスIFNによる治療が開始され3年が経過した。さらに平成16年12月からはPEG IFNとリバビリンによる併用治療が開始されている。

C型肝炎に対するIFN治療は、これまで行ってきたIFN単独療法だけでなく、これら新しい治療法を含めた多くの治療法の中から患者に応じた最適な治療法の選択が必要な時代となった。

そのためにはそれぞれの治療法の正しい評価が不可欠である。開始して3年が経過したIFN+リバビリン併用療法はその評価を行う時期となっている。

2004年12月より1b高ウイルス群に対する治療はPEG IFN+リバビリン併用療法が標準治療となっており、SVRは約50%であり、従来の治療法に比して高くなっている。しかし、PEG IFN+リバビリン併用療法でも難治例は存在しており、さらなるIFN長期投与

の必要な症例の選択を可能とするために、早期治療効果予測に関する因子の検討は必要と考えられる。

## B. 研究対象および方法

当院において2002年1月1日から2003年12月31日までの2年間にIFN+リバビリン併用療法を導入したC型慢性肝炎患者97例のうち、治療終了6ヶ月後の効果判定が可能であった85例を対象とし、治療前、治療開始3日目および1, 2, 4, 8, 24週後の血清が入手できた33症例を解析した。

IFN  $\alpha$  2b 6~10 MU単位を2週間連日投与後22週間週3回投与とし、リバビリンは体重60Kg未満を1日600mg, 60Kg以上を800mg投与とした。

投与終了6ヶ月後のウイルス消失例を著効群(SVR), それ以外を非著効群(NSVR)とした。治療前、治療開始3日目, 1, 2週目の血清を用いHCVコア抗原量をCLEIA法により測定した。

## C. 研究結果

IFN+リバビリン併用療法を行った85例は男性49例, 女性36例であった。平均年齢は $51.7 \pm 11.1$ 才であった。85例のHCV RNA量及びHCV genotype別著効率を表1に示す。

1b以外の著効率は32/34例中(94%), 1b高ウイルス群の著効率は19%であった。治療によるウイルス量の変動を見る方法としてHCV RNA量を定量する以外にHCV抗原量の測定がある。治療効果別にHC抗原量の推移を検討した(図1)。

治療直前の抗原量はSVR群に比べNSRV群が多い傾向にあったが統計学的には有意差は認められなかった。IFN+リバビリン併用療法開始直後より抗原量は急激に減少し、3日目には1/10以下になった。その後SVR群において抗原量はさらに急速に減少し、治療開始1週目, 2週目においてNSVR群に比べ有

意に抗原量低値を示した。各症例における治療早期(治療開始3日目から2週目)のHCV抗原量の推移を図2に示す。SVR群全症例において3日目から1週, 2週目にかけて速やかな抗原量の減少を認めた。一方, NSVR群においては同時期の抗原量の減少は緩やかで、1週, 2週目には再上昇する症例も認められた。IFN+リバビリン併用療法開始早期のHCV抗原陰性化率を治療効果別に検討した(図3)。HCV抗原量が50 fmol/ml未満まで減少した場合をHCV抗原陰性とした。SVR群での治療開始3日目, 1週, 2週目におけるHCV抗原陰性化率は、それぞれ53%, 63%, 84%であった。一方, NSVR群においてはそれぞれ14%, 21%, 50%であり, SVR群に比べ早期のHCV陰性化症例は明らかに少なかった。治療開始3日目, 1週, 2週目でのHCV抗原陰性化症例における治療著効率はそれぞれ83%, 80%, 70%であり, 治療開始早期のHCV抗原定量は治療効果予測に有用であると考えられる。

## D. 考察

C型慢性肝炎に対する治療の最終目標は肝炎ウイルスの完全排除である。その結果、肝炎の終焉と線維化の抑制による肝硬変への進展阻止、さらには肝発癌の阻止が期待できる。肝炎ウイルスの排除が期待できる唯一の治療として1992年に始まったIFN療法は、ウイルス排除率30~40%と決して満足できるものではなかった。第二世代のIFN治療として2001年12月に始まったIFN+リバビリン併用療法が開始されて3年が経過、多くの施設で治療成績がまとめられつつある。各施設の治療成績を検討すると、非1b群では極めて満足な成果が示されている。当科においても2a・2b症例に対しIFN+リバビリン併用療法が導入され、ウイルス量に関わらず94%の著効が得られている。しかし、1b高ウイルス群に対する治療成績はIFN単独治療に比べ

改善したとはいえ20%程度の著効率と目標にはほど遠いものである。難治例に対しては、IFN+リバビリン併用療法後にIFN単独治療の長期投与が試みられていた。しかし、2004年12月以降はIb高ウイルス群にはPEG IFN+リバビリン併用療法が行われている。著効率は約50%と従来の治療法に比べて高くなっている。しかし、難治例も存在しており、HCV抗原量を測定することで治療効果の早期予測が有用になる可能性もあり今後の検討が必要と考えられる。

今回、IFN+リバビリン併用療法開始早期(3日目、1週、2週目)のHCV抗原量の測定が治療効果予測に有用である可能性が示唆された。

表1. C型慢性肝炎IFN+RBV治療、HCV-RNA量、HCV genotype別著効率  
2002.1/1-2003.12/31導入症例 (N=85)

| HCV RNA量       | HCV genotype   |               |
|----------------|----------------|---------------|
|                | Non Ib         | Ib            |
| 高<br>100KIU/ml | 94%<br>(30/32) | 19%<br>(9/48) |
| 低              | 100%<br>(2/2)  | 67%<br>(2/3)  |

図2. C型慢性肝炎IFN+リバビリン治療中での効果別、HCV抗原量の推移(n=33)

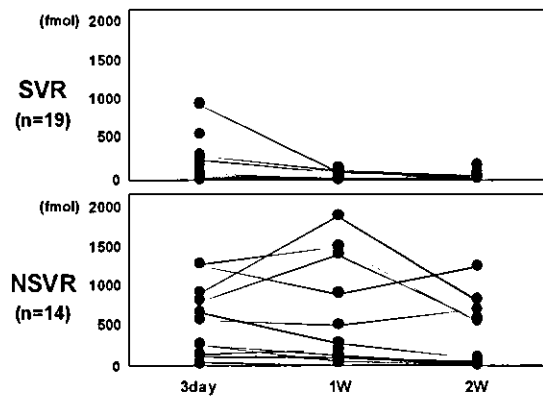
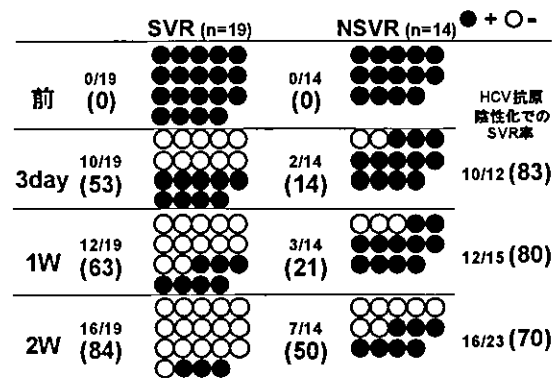


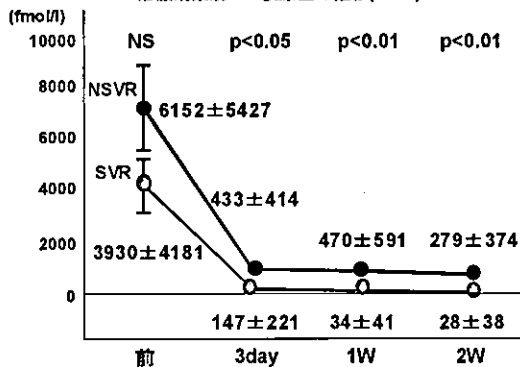
図3. C型慢性肝炎IFN+RBV治療中での効果別、HCV抗原の陰性化率



E. 研究発表  
なし

F. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

図1. C型慢性肝炎に対するIFN+リバビリン併用療法における治療効果別HCV抗原量の推移(n=33)



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型慢性肝炎に対するIFN monotherapyの検討  
－長期予後とPeg-IFN製剤の治療成績について－

分担研究者 加藤 道夫 国立病院機構大阪医療センター 消化器科医長

研究要旨 1) C型慢性肝炎例に対するIFN monotherapy初回治療542例中HCV-RNAが持続陰性となったウイルス駆除(SVR) 187例, IFN再投与を行った再燃例(TR-RT) 75例, 無効例(NR-RT) 36例, 再投与を行わなかった再燃例(TR-NRT) 142例, 無効例(NR-NRT) 102例の長期予後について比較検討し, TR例のみならずNR例においてもIFN再投与による肝発癌抑止および生存率上昇に対する有用性が確認された. 2) Peg-IFN  $\alpha$  2a monotherapyを77例に行い, セログループ2型において投与中ではあるが高率のHCV-RNA陰性化率を認めた. 自覚的副作用がきわめて軽度であることよりセログループ2型に対するIFN治療の第一選択剤になる可能性が高いと考えられる.

#### A. 研究目的

C型慢性肝炎に対するIFN治療によって肝癌発癌率を低下させることは明らかであるが, 治療効果および再投与施行の有無によって検討された報告は少ない. 今回, IFN monotherapy施行例の治療効果別, 再投与施行の有無別に長期予後を検討し, 特に再投与施行の意義について考察した. また, 2003年より保険適応となったPeg-IFN  $\alpha$  2aの治療効果および副作用について解析し, 当治療の適応についても検討した.

#### B. 研究方法

1) 当院におけるC型慢性肝炎例に対するIFN monotherapy初回治療542例中HCV-RNAが持続陰性となったウイルス駆除(SVR)例は187例(34.5%)で, 残りは再燃(TR) 217例または無効(NR) 138例であった. SVR例以外でIFN再投与を行った例は再燃例(TR-RT)が75例, 無効例(NR-RT)が36例で,

再投与を行わなかった例は再燃例(TR-NRT)が142例, 無効例(NR-NRT)が102例であった. これらの5群(SVR, TR-RT, NR-RT, TR-NRT, NR-NRT)の長期予後について検討した.

2) Peg-IFN  $\alpha$  2a monotherapy施行例の治療成績について検討した. Peg-IFN  $\alpha$  2a monotherapyを行った全77例(男性42例, 女性35例, 平均年齢57歳)のうち治療開始後1ヶ月以上経過した74例を対象とし, 治療成績について検討した.

#### C. 研究結果

1) IFN monotherapy経過観察中の発癌例は42例(7.7%)で, 10年後の累積発癌率はSVR群6.7%, TR-RT群5.4%, TR-NRT群9.1%, NR-RT群11.3%およびNR-NRT群27.5%であった. これら5群を比較したところ, NR-NRT群は他の4群に比し有意に累積発癌率は高値( $p < 0.005$ )で, 無効例のうち

IFN再投与を行った群(NR-RT)と行っていない群(NR-NRT)の間にも有意差を認めた。また、累積生存率もSVR群96.7%、TR-RT群93.8%、TR-NRT群96.9%、NR-RT群95.2%およびNR-NRT群76.0%であった。以上のことよりTR例のみならずNR例においてもIFN再治療による肝発癌抑止および生存率上昇に対する有用性が確認された。

2) 対象74例中、IFN投与中にHCV-RNA陰性化は41例(55.4%)に認められた。陰性化例は非陰性化例に比し、HCV-RNAが低値( $p=0.007$ )で、セロタイプ2型が多く( $p=0.0003$ )、初回投与例が再投与例に比し多数( $p=0.035$ )を占めた。セログループ別、ウイルス量別にみると、セログループ2型では低ウイルス量85.7%(6/7)、高ウイルス量81.8%(18/22)、セログループ1型の低ウイルス量70.0%(7/10)で高ウイルス量の難治群は28.6%(10/35)あった。減量、中止例はそれぞれ18例(24.3%)、(27.0%)に認められた。減量理由は好中球減少が11例、血小板減少が7例であった。一方、中止理由は脳出血、感染性腸炎、肝癌発癌、イレウス、皮疹、汎血球減少が各1例で他は効果不良による中止であった。好中球は治療開始2週後に約800/mm<sup>3</sup>減少し、その後横ばいとなった。血小板数は治療開始後2ヶ月まで減少を続け、その後横ばいからやや増加する傾向であった。一方、ヘモグロビンは治療開始後4ヶ月まで減少を続けたが、平均2g/dl以上には低下せず、減量基準以下に低下した例は認めなかった。自覚的副作用については患者アンケート調査によって、これまでのIFN治療に比し著明に軽度であることが判明した。

#### D. 考察

1) IFN初回治療SVR例以外のC型慢性肝炎例に対する再投与については、特に初回治療再燃例についてその有用性が報告されている。無効例では投与後の肝癌発癌率もIFN

非投与群と差はないとされてきた。しかし、今回の検討で無効例であっても再投与を行うことで、非再治療例に比し有意に発癌率を抑え、生存率を向上させることが判明した。初回治療無効例に対しても積極的にIFN再投与を勧めるべきと考える。

2) Peg-IFN  $\alpha$  2a monotherapyによりセログループ2型において投与中ではあるが高率のHCV-RNA陰性化率を認めた。自覚的副作用がきわめて軽度であることよりセログループ2型に対するIFN治療の第一選択剤になる可能性が高いと考えられる。ただ、投与早期に好中球数、血小板数が著明に低下する例が存在するため、慎重な経過観察が重要である。

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Kato M, Yuki N, Kaneko A, Yamamoto K, Masuzawa M, Hayashi N: 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
- 2) Hiramatsu N, Kasahara A, Nakanishi F, Toyama T, Tsuji M, Tsuji S, Kanto T, Takehara T, Kato M, Yoshihara H, Naito M, Katayama K, Hijioka T, Hagiwara H, Kubota S, Oshita M, Meren H, Masuzawa M, Hruna Y, Mita E, Suzuki K, Harashi N: The significance of interferon and ribavirin combination therapy followed by interferon monotherapy for patients with chronic hepatitis C in Japan. *Hepatol Res.*29: 142-147, 2004
- 3) 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: 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 —. 肝臓. 45 : 581-588, 2004
- 4) 西田真佐夫, 嶋田志美, 斉藤誠, 加藤道夫, 長谷川健次, 国立神戸病院薬剤科, 国立舞鶴病院薬剤科, 国立病院大阪医療センター薬剤科, 同消化器科: C型慢性肝炎に対するインターフェロン $\alpha$ ・2bとリバビリン併用療法におけるヘモグロビン減少に関する検討. 医療薬学. 30 : 53-58, 2004
- 5) 加藤道夫: 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. 治療学. 38 : 73-75, 2004
- 6) 加藤道夫, 結城暢一, 伊与田賢也, 山本佳司, 林紀夫: ウイルス性肝炎(上) — 基礎・臨床研究の進歩— 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. 日本臨床. 62:497-501, 2004
- 7) 伊与田賢也, 加藤道夫: ウイルス性肝炎(上) — 基礎・臨床研究の進歩— 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. 日本臨床. 62:502-505, 2004
- 8) 結城暢一, 加藤道夫: ウイルス性肝炎(下) — 基礎・臨床研究の進歩— HBV replication のマーカーとしてのウイルス関連蛋白HBV-related proteins as a marker of viral replication. 日本臨床. 33-35, 2004
- 9) 加藤道夫: ラミブジン長期投与中にYMDD変異ウイルスが出現したが, 追加治療なしで安定している症例. B型慢性肝炎・肝硬変治療症例集—抗ウイルス薬/ラミブジン・アデホビルピボキシル. 24-26, 2004
- 10) Kakiuchi Y, Yuki N, Iyoda K, Sugiyasu Y, Kaneko A, Kato M: circulating soluble Fas levels in patients with hepatitis C virus infection and interferon therapy. J Gastroenterol. 39:1189-1195, 2004
2. 学会発表  
なし
- F. 知的財産権の出願・登録状況  
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

臨床調査研究とC型肝炎治療法の開発研究

C型肝炎に対するIFNとリバビリン併用療法の治療効果について

分担研究者 原田 英治 国立病院機構東京病院 統括診療部長

**研究要旨** C型肝炎に対してIFN+リバビリンの併用療法を行った。  
IFN+Ribavirin併用により1b-high titer例に17%の著効が得られた。  
1b以外のhigh titer群ではウイルス量と関係なく80%の著効率であった。  
全体で31%の著効を得た。著効を得るための有意な因子は①genotype 1b  
以外②IFN開始1ヶ月でHCV-RNAが感度以下に低下すること③開始時  
HCV-RNAが300 KIU/ml以下であった。

A. 研究目的

C型肝炎に対する根治的治療法としてIFN単独治療がおこなわれ、30-40%の患者にHCV-RNAの駆除と肝機能の正常化がみられている。しかし、我が国に最も多いC型肝炎ウイルスのgenotype 1bでウイルス量が100 KIU/ml以上の例ではその著効率は8%以下と極めて低い。2001年11月よりIFN+リバビリンの併用療法が導入され、genotype 1b, 100 KIU/ml以上の例にも著効が期待される様になった。今回IFN+リバビリンの併用療法の治療効果とそれに影響する因子について検討した。

B. 対象と方法

2001年1月から2005年1月までに治療が完結し、終了後6ヶ月目にHCV-RNAの有無とALTの測定が行われ治療効果判定が可能な71症例について検討した。ウイルス量はCobas amplicor Ver.2により測定した。

C. 結果

1. 治療効果

表1に示すように著効CR (A)は全体で22/71 (31%)、不完全著効ICR (B)は6/71 (8%)、無効NR (C)は43/71 (61%)であった。

表1. 治療効果 (n=71)

| 効果     | 例数 | %     |
|--------|----|-------|
| CR(A)  | 22 | (31%) |
| ICR(B) | 6  | (8%)  |
| NR(C)  | 43 | (61%) |
| 計      | 71 |       |

2. ウイルス量, genotype別にみた治療効果

表2に示すようにgenotype 1b全体では著効が10/56 (18%)であったのに対してgenotype 1b以外では12/15 (80%)と著明な差を認めた。

この中でgenotype 1b, high titer群54例では9例(17%)に著効を認めた。

同じgenotype 1b中でも開始時のHCV-RNAの量により著効率に差がみられた。す

なわち<math>-100</math> KIU/mlで1/2 (50%), >100-700 KIU/mlで5/23 (22%), >700 KIU/mlで4/31 (13%), とウイルス量の増加とともに著効率が低下した。これに対してgenotype 1b以外では<math>-100</math> KIU/mlで2/2 (100%), >100-700 KIU/mlで6/9 (67%), >700 KIU/mlで4/4 (100%), とウイルス量と関係なく高い著効率がみられた。

表2. ウイルス量・genotype別にみた治療効果

| HCV-RNA/Kcopy/ml | 1b             | 1b以外           | 計              |
|------------------|----------------|----------------|----------------|
| >700             | 4/31<br>(13%)  | 4/4<br>(100%)  | 8/35<br>(23%)  |
| >100-700         | 5/23<br>(22%)  | 6/9<br>(67%)   | 11/32<br>(34%) |
| -100             | 1/2<br>(50%)   | 2/2<br>(100%)  | 3/4<br>(75%)   |
|                  | 10/56<br>(18%) | 12/15<br>(80%) | 22/71<br>(31%) |

### 3. IFN+リバビリンの減量の有無・中止別の著効率

表3に示すように減量無く治療を完結したものは37/71 (52%), 減量したものが23/71 (32%), 中止したものが11/71 (16%)であった。減量なしでは著効率43%であったが、減量あり、中止では著効率が、それぞれ13%, 27%と低かった。

表3. Ribavirin,IFN投与の減量の有無・中止例での治療効果

| Ribavirin+IFN | 例数(比率)   | 著効例 | 著効率   |
|---------------|----------|-----|-------|
| 減量なし          | 37(52%)  | 16  | (43%) |
| 減量あり          | 23(32%)  | 3   | (13%) |
| 中止            | 11(16%)  | 3   | (27%) |
| 計             | 71(100%) | 22  | (31%) |

### 4. HCV-RNA消失時期と治療効果

表4に示すように著効例の22例が全例IFN投与開始3ヶ月以内に血中からHCV-RNAが検出感度以下への低下した。ICR, NR 49例

中34例(69%)にIFN投与中HCV-RNAの消失がみられた。4ヶ月以降にHCV-RNAが消失した4例では中止後ウイルスの再出現を認めている。

投与開始1ヶ月目でHCV-RNAの消失したものは35例で19例(54%)がCRであったが、2ヶ月, 3ヶ月目以降に消失したもののからのCRはそれぞれ18%, 17%であった。すなわち1ヶ月目にHCV-RNAが消失した群は2, 3ヶ月目に消失した群より有意にCR率が高かった。

表4. HCV-RNA消失時期と治療効果

| 消失時期                                | 開始<br>1M後                    | 2             | 3            | 4           | 5           | 6<br>終了時 |
|-------------------------------------|------------------------------|---------------|--------------|-------------|-------------|----------|
| 効果                                  |                              |               |              |             |             |          |
| CR(A)<br>(n=22)                     | 19<br><small>P=0.006</small> | 2             | 1            | -           | -           | -        |
| NR(C)+ICR(B)<br>(n=49中34例69%<br>消失) | 16                           | 9             | 5            | 2           | 2           | -        |
| CRのRNA消失例/<br>各時期のRNA全消失例<br>(%)    | 19/35<br>(54%)               | 2/11<br>(18%) | 1/6<br>(17%) | 0/2<br>(0%) | 0/2<br>(0%) | -        |

### 5. 治療終了後のHCV-RNAの出現時期

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

表5. 治療終了後のHCV-RNA出現時期

| 出現時期                       | +1<br>(終了1ヶ月後) | +2            | +3           | +4            | +5           | +6 |
|----------------------------|----------------|---------------|--------------|---------------|--------------|----|
| 効果                         |                |               |              |               |              |    |
| NR(C)+ICR(B)<br>(RNA消失=34) | 20             | 6             | 1            | 5             | 2            | -  |
| HCV-RNA出現例/<br>投与中消失全例     | 20/34<br>(59%) | 6/34<br>(18%) | 1/34<br>(3%) | 5/34<br>(15%) | 2/34<br>(5%) | -  |

### 6. 組織別にみた著効率

表6に示すように著効率はstageにより異なり, F1:47%, F2:35%であり, F3:13%, と組織の線維化が進行するほど著効率が低かった。

表6. 組織別にみた治療効果

| Stage | 著効率        |            |            |
|-------|------------|------------|------------|
|       | 1b         | Non-1b     | 計          |
| F1    | 5/14(36%)  | 3/3(100%)  | 8/17 (47%) |
| F2    | 2/21(10%)  | 9/10(90%)  | 11/31(31%) |
| F3    | 3/21(14%)  | 0/2(0%)    | 3/23 (13%) |
| 計     | 10/56(18%) | 12/15(80%) | 22/71(31%) |

7. 各因子と著効率の関係

著効に影響する因子として有意なものを単変量解析で検討し表7に示した。

その結果、F stageが1・2、genotype 1b以外、HCV-RNA 200 KIU/ml以下、減量無し、1ヶ月目でHCV-RNAが検出感度以下になることが有意に著効率と関連していた。

表7. 各因子と治療効果の関係

|             | CR       | NR(C)+HCR(B) | P値     |
|-------------|----------|--------------|--------|
| 男:35        | 11 (31%) | 24 (69%)     | 0.936  |
| 女:36        | 11 (31%) | 25 (69%)     |        |
| F1-2: 48    | 18 (38%) | 29 (60%)     | 0.029  |
| F3: 23      | 3 (13%)  | 20 (87%)     |        |
| 1b: 56      | 10 (18%) | 46 (82%)     | <0.01  |
| Non1b: 15   | 12 (80%) | 3 (20%)      |        |
| >700: 35    | 8 (23%)  | 27 (77%)     | 0.228  |
| 700<: 36    | 14 (39%) | 22 (61%)     |        |
| >300: 54    | 13 (24%) | 41 (76%)     | 0.051  |
| 300<: 17    | 9 (53%)  | 8 (47%)      |        |
| >200: 60    | 15 (25%) | 45 (75%)     | 0.028  |
| 200<: 11    | 7 (64%)  | 4 (36%)      |        |
| 減量: 37      | 16 (43%) | 21 (57%)     | 0.019  |
| 減量+中止: 34   | 8 (24%)  | 26 (76%)     |        |
| 1M RNA<: 35 | 12 (34%) | 23 (66%)     | <0.001 |
| RNA+: 36    | 3 (8%)   | 33 (92%)     |        |
| 初燃再燃: 23    | 7 (30%)  | 16 (70%)     | 0.837  |
| 再燃未: 49     | 15 (31%) | 33 (69%)     |        |
| >60歳: 38    | 7 (18%)  | 31 (82%)     | 0.027  |
| 60歳<: 33    | 15 (45%) | 18 (55%)     |        |

8. ロジステック回帰よりみた著効に影響する因子

表8の様に単変量解析の有意な因子についてロジステック回帰分析を行うとともにHCV-RNA量で有意差が出る値を検討した。その結果、genotype 1b以外であること、開始1ヶ月以内にHCV-RNAが検出感度以下なること、HCV-RNAが300 KIU/ml以下であることが著効となる有意の因子であった。

表8. ロジステック回帰よりみた著効に影響する因子

|                   | ロジステック回帰 P値 |
|-------------------|-------------|
| F1-2: VS F3:      | 0.078       |
| 1b: VS Non1b:     | 0.005       |
| RNA>300: VS 300<: | 0.034       |
| 減量: VS 減量+中止:     | 0.927       |
| 1M RNA<: VS RNA+: | 0.011       |
| >60歳: VS 60歳<:    | 0.057       |

D. 考案

IFN+リバビリン併用はIFN治療抵抗性のgenotype 1bでHCV-RNAが100 KIU/ml以上の例でも従来のIFN単独療法より高い著効率が得られることが指摘されている。今回の検討でもgenotype 1b-high titer群に17%著効率が得られた。一方genotype 1b以外の症例では80%の症例で著効が得られ、ウイルス量と関連しなかった。

リバビリンは溶血性貧血を起こすため、安全性の確保のためヘモグロビン値低下の程度によって減量、中止をせざるを得ない症例がある。減量無しでCR率43%、減量・中止例はそれぞれ13%、27%と減量・中止例で低い傾向をみた。またウイルスが感度以下まで低下する期間と著効率の関係をみると著効例全例が治療開始3ヶ月以内に感度以下まで低下している。また1ヶ月以内に検出感度以下に低下した例では2ヶ月以降に検出感度以下に低下したものと比較して有意に著効率が高かった。これは治療開始1ヶ月でウイルスの感度以下への消失がみられることが著効のための有意な因子となっていることを示している。また一旦ウイルス量が検出感度以下となっても、再燃する例は5ヶ月目でもウイルスが再出現することから治療終了6ヶ月の時点で効果判定をする必要があることが示唆された。

上記の様に多変量解析の結果から、genotype、ウイルス量、ウイルス消失時期が著効と最も関連していた。

## E. 結語

1. IFN+Ribavirin併用により1b-high titer例に17%の著効が得られた.

2. 1b-high titer以外ではウイルス量と関係なく80%の著効を得た.

さらに著効を得るための有意な因子は

①genotype 1b以外

②IFN開始1ヶ月でHCV-RNAが検出感度以下に低下すること

③開始時のHCV-RNAが300 KIU/ml以下であった.

## F. 研究発表

なし

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 文献

- 1) Late liver-related mortality from complications of transfusion-acquired hepatitis C. Hiroshi Kamitsukasa, Hideharu Harada, Hideo Tanaka, Michiyasu Yagura, Hajime Tokita, Akira Ohbayashi. Hepatology in press 2005
- 2) B型肝炎ウイルスマーカーの意味とその選択法とこれを用いた臨床診断. 原田英治, 矢倉道泰, 上司裕史, 時田 元他 診断と治療92:10:1849-1856.2004
- 3) 急性肝炎の最近の動向と対処法. 矢倉道泰, 原田英治. 治療 86:9:2479-2486. 2004
- 4) C型肝炎ウイルス(HCV), HCV遺伝子全塩基配列の解析による遺伝子分類 日本臨床62:7:70-75.2004. 時田 元
- 5) 結婚50年後に感染したHCV夫婦感染の一例 矢倉道泰, 田中晃久, 時田 元, 上司裕史, 原田英治 肝臓 46:1:19-25. 2005