

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

インターフェロン／リバビリン再治療慢性C型肝炎症例の検討

分担研究者 竹崎 英一 国立病院機構呉医療センター 消化器科医長

研究要旨 インターフェロン/リバビリン(IFN/RBV)再治療が行われ、効果判定が可能であった慢性C型肝炎46例を対象に、IFN/RBV再治療成績を分析した。HCV genotype 1bで、とくに、高ウイルス量症例はIFN/RBV再治療でも満足できる結果は得られず、さらに新しい治療法の工夫が必要と考えられた。HCV genotype 1bが難治となっている1要因として、再治療までの期間および線維化の進行も影響していることが示唆された。

A. 研究目的

慢性C型肝炎のIFN単独再治療は満足できる成績が得られていないが、IFN/RBVの再治療はIFN単独再治療に比べて、優れた効果が期待される。今回、慢性C型肝炎で初回治療(IFN単独治療)で持続ウイルス学的反応が得られなかった症例に対して、IFN/RBV再治療が行われた治療成績を、再治療終了後6ヶ月間以上が経過した症例で分析した。また、IFN/RBV再治療成績に影響すると考えられる再治療までの期間とその期間中に進展した肝線維化の程度を、持続ウイルス学的反応が得られた症例と得られなかった症例で比較検討した。

B. 研究方法

慢性C型肝炎でIFN/RBV再治療が行われた治療成績が46例(男性34例, 女性12例)で評価可能であった。初回治療時平均年齢が52.9±7.7歳であり、再治療時が58.0±7.8歳であった。また、46例のHCV genotypeは1bが34例, non 1bが12例であった。これら症例のIFN/RBV再治療成績をHCV genotype別とHCV RNA量別で検討した。また、持続ウイ

ルス学的反応が得られた症例と得られなかった症例の再治療までの期間および肝線維化進行の程度(新犬山分類の肝線維化F)を比較検討した。

(倫理面への配慮)

今回の研究対象となった症例は、全例、肝疾患政策医療ネットワークシステムへの参加に同意が得られた症例を対象としている。

C. 研究結果

持続ウイルス学的反応率(SVR)はHCV genotype 1bで14.7%(5/34)で、non 1bで91.7%(11/12)であった。HCV genotype non 1bでSVRが得られなかったのは高ウイルス量の1例のみで、ほぼ100%のSVRが得られたのに対し、HCV genotype 1bはIFN/RBV再治療によっても反応率に大きな改善は認められなかった。また、HCV RNA量からみたSVRは低ウイルス量で33.3%(1/3)、高ウイルス量で12.9%(4/31)であり、高ウイルス量のHCV genotype 1bの再治療はIFN/RBVでも困難であることが示された。したがって、以下、HCV genotype 1b症例に

限定してIFN/RBV再治療成績を分析した。初回IFN単独治療でウイルス学的、生化学的いずれの反応も得られなかった症例(NR)が35.3%(12/34)、一時的ウイルス学的反応が得られたが、生化学的反応が得られなかった症例(PR without BR)が38.2%(13/34)、一時的ウイルス学的反応が得られ、生化学的反応が得られた症例(PR with BR)が26.5%(9/34)であったのに対し、IFN/RBV再治療でNRが8例(23.5%)、PR without BRが26.5%(9/34)、PR with BRが35.3%(12/34)、SVRが14.7%(5/34)に治療反応が改善され、さらに、初回IFN単独治療でNRであった12例の中のそれぞれ2例がPR without BRとPR with BRに、PR without BR 13例の中のそれぞれ3例がPR with BRとSVRに治療反応が改善され、HCV genotype 1bに対するIFN/RBV再治療の有用性が示された。しかし、初回IFN単独治療でNRであった12例中8例(66.7%)がIFN/RBV再治療でもNRであった。初回IFN単独治療からIFN/RBV再治療までの期間と肝線維化の進行をSVRが得られた症例と得られなかった症例で比較すると、SVRが得られた症例は平均 3.8 ± 2.2 年で、SVRが得られなかった症例は 5.4 ± 2.8 年であり($p=0.1892$)、この期間中に肝線維化はSVRが得られた症例で $F=1.4 \pm 0.5$ から $F=2.0 \pm 0.9$ へ進行し($p=0.2080$)、SVRが得られなかった症例で $F=1.4 \pm 0.8$ から $F=2.2 \pm 1.0$ へ進行した($p<0.0001$)。SVRが得られなかった症例で、IFN/RBV再治療までの期間が長く、肝線維化が有意に進行していることが示された。

D. 考察

初回IFN単独治療後のIFN単独再治療の成績は満足できるものでなく、とくに、HCV genotype 1bの高ウイルス量に関しては有効な治療法がなく、したがって、HCV genotype non 1bあるいは低ウイルス量に限

定してのIFN単独再治療が推奨されていた。しかし、本邦のHCV genotypeは1bが約70%を占め、これら症例の初回IFN単独治療に対する非反応者の再治療は重要な問題であり、新しい治療法の開発が期待された。IFNはRBVとの併用療法で初回治療のみならず、再治療も含めた全体で40%–50%のSVRを示し、HCV genotype non 1bでは高ウイルス量であってもIFN/RBV再治療で約100%のSVRに達した。HCV genotype 1bでは、ウイルス学的反応の有無に関係なく、生化学的反応率が初回IFN単独治療の26.5%からIFN/RBV再治療で50%に上昇したにもかかわらず、SVR率は、とくに高ウイルス量で低かった。慢性C型肝炎のIFN治療に対する反応には、ウイルス側の因子と患者側の因子の両方が関与していることが指摘されている。ウイルス側の因子として、HCV genotypeとウイルス量が挙げられ、患者側の因子として、年齢、性、肝線維化などが挙げられている。今回、対象となった我々の症例について肝線維化の進展について検討すると、初回IFN単独治療時の肝線維化はSVRが得られた症例で $F=1.4 \pm 0.5$ で、SVRが得られなかった症例で $F=1.4 \pm 0.8$ であり、両者間に有意差は認められなかったが($p=0.9592$)、IFN/RBV再治療までの期間にHCV genotype 1bで有意差はないにもかかわらず($p=0.1892$)、肝線維化の進行は有意に高かった。HCV genotype別によって肝疾患の進行に差があるかという問題に関しては異論があるが、HCV genotype 1b, non 1b (初回IFN単独治療時 $F=1.6 \pm 0.8$ からIFN/RBV再治療時の $F=2.1 \pm 0.8$: $p=0.0959$)のいずれにおいても、SVRが得られた症例では肝線維化が有意に進行していなかったことは注目される。したがって、IFN/RBV再治療を行う時期に関して、肝線維化の進展が有意とならない時期に考慮される必要があると考えられた。さらに、初回IFN単独治療でNRであった症例は、

IFN/RBV再治療でもSVRが得られた症例はなく、ほとんどがNRであり、これら症例に対する再治療は、ペグインターフェロン/RBV併用療法を含めた治療などの今後の検討課題であると考えられた。

E. 結論

初回IFN単独治療にSVRが得られず、IFN/RBV再治療を行い、評価が可能であった46例について検討し、以下の結論を得た。

1) HCV genotype 1bの症例、とくに高ウイルス量の症例でSVRを得るのは困難であったが、ウイルス学的反応が得られなくても、生化学的反応を併せて考慮すると、再治療効果は良好であると考えられた。

2) IFN/RBV再治療でSVRが得られなかった症例は、再治療までの期間中に有意な肝線維化の進行が見られ、再治療を行う時期に関して、肝線維化の進行を考慮する必要性が示唆された。

3) 初回IFN単独治療にNRであった症例で、IFN/RBV再治療でSVRが得られた症例はなく、ほとんどがNRであったことは、これら症例に対する再治療は、別の方法が考慮されるべきであると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 竹崎英一，津田敏孝，水野重樹，三好栄司，福原達磨，横山聡栄，岡本泰治：慢性HBV感染患者のHBVプレコア／コアプロモーター変異の検討．広島医学．57：461-464，2004．

2. 学会発表

1) 横山聡栄，福原達磨，迫本実，三好栄司，河野博孝，津田敏孝，竹崎英一，谷山清巳，本下潤一：急性肝炎で発症し，自己免疫性肝炎と診断された2例．第90回内科学会中国地方会．倉敷．2004.5.29．

2) 横山聡栄，福原達磨，迫本実，三好栄司，

河野博孝，竹崎英一，谷山清巳，本下潤一，黒住和史，小関万里：診断に苦慮した肝細胞腺腫の1例．第91回内科学会中国地方会．米子．2004.11.6．

3) 福原達磨，横山聡栄，迫本実，河野博孝，三好栄司，津田敏孝，竹崎英一，谷山清巳，本下潤一：PBCの1家族例．第91回内科学会中国地方会．米子．2004.11.6．

4) 横山聡栄，河野博孝，福原達磨，迫本実，三好栄司，津田敏孝，竹崎英一，谷山清巳：肝細胞癌治療後10年以上生存例の検討．第82回日本消化器病学会中国支部例会．宇部．2004.12.4．

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インターフェロン療法
—より肝癌予防効果の高い治療法を確立するために—

分担研究者 脇岡 泰三 国立病院機構大阪南医療センター 消化器科医長

研究要旨 C型慢性肝炎の肝硬変・肝癌への進展予防を目的にインターフェロン(IFN)治療が広く行われており、肝細胞癌の発癌率に関してはIFN非投与群(NTX)≧IFN治療効果無効群(NR)>IFN治療効果有効群(TR)>IFN治療効果著効群(SR)と報告されている¹⁾。そのため、我々は平成14年度分担研究報告書「NR率からみたC型慢性肝炎に対するインターフェロン単独療法」の中で、SR率のみ強調してはIFN療法の肝癌発生抑制効果を過小評価してしまう危険性があり、NR率の低いIFN治療を選択するという視点の必要性を強調した。しかし、発癌前に施行されたIFN治療効果によって肝発癌後の予後に差が見られるのか否かについては未だ明らかではない。今回我々は発癌前のC型慢性肝炎に対するIFN治療効果が肝細胞癌発生後の予後に対して与える影響を検討した。当科にて1998年1月から2004年12月の間に治療したStage I~IIIの初発肝細胞癌患者のうちC型慢性肝炎を背景肝とし、かつIFN治療歴・治療効果が判定できたのはNTX群114例、NR群22例、TR群8例、SR群4例の148例であった。その内、症例数が少なく観察期間が全て3年以内であったSR群4例を統計学的検討から除外し計144例を対象とした。結果はNTX、NR、TRの3群間において、性別、Stage、最大腫瘍径、個数、血清AFP値、血清PIVKA-II値、Child-Pugh分類、血清アルブミン値、総ビリルビン値、プロトロンビン時間値、血小板値、治療方法に有意差を認めなかった。生存分析をKaplan-Meier法を用いて解析し、log-rank testによる検定を行った結果、NTX群、NR群、TR群間の生存率で有意な差を認めなかった。C型慢性肝炎に対するIFN治療効果がTRであった場合、NRに比し肝発癌が抑制されることが知られているが、ひとたび発癌すると、その予後はNRと変わらないことが示唆された。今後更に症例数を増やしてSR群の発癌後の予後を検討する必要があるが、発癌後の予後を考えればC型慢性肝炎に対するIFN治療は可能な限り積極的にSRを目指すべきであろうと考えられた。

研究協力者

正田 隼人 大阪南医療センター消化器科

A. 研究目的

日本肝臓学会の肝臓白書によれば、肝臓癌患者はいまだ増加傾向にあり、その70%以上

がC型慢性肝炎を発生母地としている。HCV感染を母地として発生する肝細胞癌は、ALTの変動が持続し肝障害進展例に見られる。C型慢性肝炎患者に対するインターフェロン(IFN)療法により、著効(SR)や一過性有効(TR)を得ることができれば、その後の肝発癌

率が無効(NR)やIFN未治療症例に比して著明に抑制されるとの報告が見られる。しかし発癌前に施行されたIFN治療効果によって肝発癌後の予後に差が見られるのか否かについては未だ明らかではない。そこで今回我々は、発癌前のC型慢性肝炎に対するIFN治療効果が肝細胞癌発生後の予後に対して与える影響を検討した。

B. 研究方法

当科にて1998年1月から2004年12月の間に治療した初発肝細胞癌患者のうちC型慢性肝炎を背景肝とし、かつIFN治療歴、治療効果が判定できたのはNTX群126例、NR群22例、TR群8例、SR群4例の計160例であった。このうち、発癌時すでに進行肝癌(Stage IV)であった12例(全てNTX群)と症例数が少なく観察期間が全て3年以内であったSR群4例を統計学的検討からは除外し計144例を対象とした。患者背景は男性102例・女性42例、平均年齢70.2±7.8歳、観察期間中央値

25.3(1.0-77.2)ヶ月であった。対象の3群に対して生存分析をKaplan-Meier法を用いて解析を行い、log-rank testによる検定を行った。

C. 研究結果

表1に示すとおり、NTX、NR、TRの3群間において、性別、Stage、最大腫瘍径、個数、血清AFP値、血清PIVKA-II値、Child-Pugh分類、血清アルブミン値、総ビリルビン値、プロトロンビン時間値、血小板値、治療方法に有意差を認めなかった。ただ年齢でNTX群はNR群より有意に高齢であった。生存分析をKaplan-Meier法を用いてを行い、log-rank testによる検定を行った結果を図1に示す。NTX群、NR群、TR群の生存率は、それぞれ1年：92.1%/95.2%/100%、2年：86.5%/79.9%/85.7%、3年：76.9%/69.9%/85.7%、4年：48.6%/52.4%/68.6%、5年：31.2%/52.4%/49.3%であり、各群間で有意な差を認めなかった。

表1. 患者背景

Factor	NTX (n=114)	NR (n=22)	TR (n=8)	P value
Age (years)	71.2±7.7	65.1±7.7	68.7±2.9	0.003
Sex (male : female)	80:34	16:6	6:2	NS
Stage (I : II : III)	42:42:30	9:10:3	4:2:2	NS
Maximum tumor size (mm)	26.7±15.6	22.4±9.8	20.4±13.0	NS
Number of tumor nodules	2.0±1.6	1.6±1.3	2.5±2.1	NS
AFP (ng/ml)	1258.4±6858.0	213.0±438.5	42.4±31.1	NS
PIVKA-II (mAU/ml)	344.0±848.0	372.3±827.1	39.2±20.5	NS
Child-Pugh (A : B : C)	90:20:3	17:5:0	7:1:0	NS
Alb (g/dl)	3.7±0.5	3.6±0.5	3.7±0.4	NS
T-Bil (mg/dl)	1.3±1.3	1.2±0.6	0.8±0.2	NS
PT (%)	81.7±16.2	81.1±18.0	88.9±5.4	NS
Plt (×10 ⁴ /μl)	11.7±6.2	11.6±3.9	9.7±5.2	NS
Treatment (TAE/I only : PEIT/MCT/RFA : Resection)	31 : 80 : 3	5:14:3	2:6:0	NS
Year of HCC diagnosis (1998/1999/2000/2001 /2002/2003/2004)	8 : 11 : 10 : 20 : 25 : 20 : 20	0 : 7 : 0 : 2 : 5 : 5 : 3	0 : 2 : 1 : 2 : 1 : 1 : 1	NS
Observation period (month)	24.7±17.7	24.2±14.6	36.4±20.3	NS

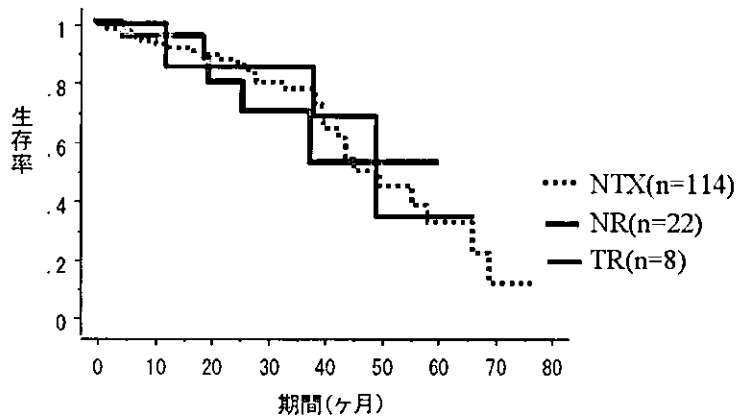


図1. IFN治療効果別HCC発生後の生存率

D. 考察

対象症例の160例中126例(78.8%)がNTX群であったが、このことは、本邦における初発肝細胞癌患者の85.8%がNTX群であったという肝癌研究会の報告²⁾とほぼ一致する。今回NTX群の平均年齢は71.2歳とNR, TR群より有意に高く、NTX群にはIFN治療を高年齢のため導入されなかった症例が多数含まれるのではないと思われる。C型慢性肝炎患者の高年齢化が憂慮される現在、高年齢者に対して可能な発癌予防治療の研究が急務であると考え、さらに、今回対象から除外した進行癌であるStage IV症例全例がNTX群であった。このことはC型慢性肝炎のフォローアップが充分になされていない患者で、肝発癌による症状悪化にて来院するケースが依然存在する事を示唆している。C型慢性肝炎に対するIFN治療などの啓蒙活動を、今まで以上に積極的に実施していく必要があると考えられた。

C型慢性肝炎に対するIFN治療効果がTRであった場合、NRに比し肝発癌が抑制されることが知られているが、今回我々の研究では、ひとたび発癌すると、その予後はNRと変わらないことが示唆された。今後更に症例数を増やしてSR群の発癌後の予後を検討する必要があるが、発癌後の予後を考えればC型慢性肝炎に対するIFN治療は可能な限り積極的にSRを目指すべきであろうと考えられた。我々は2年前の報告「NR率からみたC型慢性肝炎に対するインターフェロン単独療法」の中で、SR率のみ強調してはIFN療法の肝癌発生抑制効果を過小評価してしまう危険性があると述べた。C型慢性肝炎の

IFN治療として難治性といわれているHCV-RNA genotype 1b型高ウイルス量の患者に対して2001年12月からIFN, リバビリン併用24週投与療法が保険適用になり、さらに2004年12月からはIFN, リバビリン併用48週投与法が保険適用となり、今までTRであった症例がSRとなることによってSR率は50%程度に向上し、TR率もその分低下すると期待されている。TR群は発癌抑制には一定の効果があるもののSR群ほどの効果はなく、発癌後のTR群はNR群, NTX群と同程度の予後であることを考えると、NR率を低下させるとともに、TR群をSR群に移行させる治療法を今後も検討していく必要があると考えられた。

E. 結論

C型慢性肝炎に対するIFN治療効果が肝細胞癌発生後の予後に対して与える影響を検討した。IFN非投与群, IFN治療効果NR群, IFN治療効果TR群で有意差は認めなかった。

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) A. Kasahara et al. Hepatol 27:1394, 1998
- 2) 日本肝癌研究会 第16回全国原発性肝癌追跡調査報告(2000-2001)

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

大阪南医療センターにおけるC型慢性肝炎に対するIFN/Ribavirin併用療法の治療成績
－Ribavirin CL/Fを用いた検討－

分担研究者 脇岡 泰三 国立病院機構大阪南医療センター 消化器科医長

研究要旨 C型慢性肝炎に対する効果的で安全な治療法を明らかにするために、IFN/Ribavirin併用療法の治療成績、主な副作用である貧血出現に関与する因子の検討、Ribavirin CL/Fが貧血出現の予測因子となりうるかどうかについて検討した。IFN療法終了後6ヶ月以上経過観察できた症例のうち、終了時HCV-RNAの消失は45例(80%)に認められた(無効(NR)率20%)。全体でのHCV持続陰性化率(SR率)は25%であった。また24週併用療法を完遂できた症例は、Ribavirinの減量・非減量に関わらず同等の治療効果を認めた。一方、中止に至った群では残りの2群(非減量群、減量群)に比し有意にSR率が低かった。この事より中止することなく併用療法を継続していくことがSR率の向上のために必要であると考えられた。減量・中止の主な原因である貧血の出現に関与する有意な因子としては年齢、投与前Hb値、Ribavirin CL/F値が上げられ、減量・中止群では非減量群に比し、高齢であり、投与前Hb値、CL/F値が低かった。しかし、減量に至る頻度の高い高齢者、投与前Hb低値の症例においては、減量・中止群と非減量群との間でCL/Fに有意差は認められなかった。これは高齢者、Hb低値例では加齢による造血機能の低下や赤血球の脆弱化があるためではないかと思われる。また60歳未満の群に限っては、CL/Fを用いることで最終的なRibavirin一日投与量とRibavirin減量までの投与期間を予測できる可能性が示唆された。

研究協力者

重川 稔 大阪南医療センター 消化器科
疋田隼人 大阪南医療センター 消化器科

A. 研究目的

C型慢性肝炎に対し、HCV-RNAの陰性化と、transaminaseの持続正常化を目標として、従来よりIFN治療が行われてきた。しかし、HCV genotype 1bかつ、高ウイルス量の症例は、IFN治療に対して最も抵抗性がある

ことが知られている。

Ribavirin (RBV)は広い抗ウイルス作用、免疫調整作用を有する経口の抗ウイルス剤で、IFNとの併用投与を行うことで、IFN単独投与に比べてより高い治療効果を発揮することが示されており、本邦でも、臨床治験(1998.12～2000.10)の後、2001年12月より一般の臨床でも用いられるようになった。しかし、その臨床有効性ととともに、代表的な副作用である溶血性貧血が報告されており、本

邦においては貧血によるRBV減量・中止が必要となる症例は少なくない。

そこで今回、RibavirinのクリアランスであるCL/F¹⁾を用いてCL/Fが減量の予測因子として有用なものかどうかについても検討を加えた。CLとは全身クリアランスのことであり、薬物動態において身体全体(肝、腎などの組織クリアランスも含めて)における薬物の消失速度が重要になってくる。薬物の消失速度と全身クリアランスは次式のように相関がある。

(身体全体における薬物消失速度)

= (全身クリアランス) × (体液中の薬物濃度)

RBVにおいても血中濃度と副作用の相関がみられ、クリアランスは重要であると考えられる。RBVは経口摂取の為、吸収率 F を分母に位置づけ、経口クリアランスCL/Fとして表記する。

今回Ribavirinの経口クリアランスであるCL/Fを予測する式として、以下の式¹⁾を用いた。

CL/F (L/h) =

$$32.3 \times BW \times (1 - 0.0094 \times \text{age}) \\ \times (1 - 0.42 \times \text{sex}) / \text{SCr}$$

(BW:kg, sex:male=1, female=0, SCr:μmol/L)
CL/FとCockcroftのCCr予測式との間には強い相関が認められ、予測値を規定する因子としてBW, age, sex, SCr値が含まれている。

今回の研究目的としては、当院にてIFN/Ribavirin併用療法を行った症例に対して

- 1) IFN/Ribavirin併用療法の治療成績
- 2) 減量の要因となる副作用(貧血)出現に関与する因子～RibavirinのCL/Fが予測因子となりうるか～

を検討することにより、副作用出現のハイリスクとなる要素を明らかにし、より安全に、より効果的なIFN/Ribavirin併用療法を実施できるようにすることである。

B. 研究方法

・対象

当院にて、平成13年12月より平成16年6月末までに、IFN α_{2b}・Ribavirin併用療法を規定量通り開始した全73症例を対象とした。患者背景は、男性44例、女性29例、平均年齢は59.5±8.5歳、投与前Hb平均値14.2±1.4 g/dl、HCV genotype 1 63例、genotype 2 10例、新犬山分類における肝線維化進展度はF0 1例、F1 30例、F2 33例、F3 9例であった。IFN治療歴は、初回投与 42例、再投与 31例(有効21例、無効10例)であった。

・投与方法

IFNα_{2b}(6MU)を2週もしくは4週連続投与の後、22週もしくは20週 週3回投与を行った。

RBVの投与は添付文書に記載されている通り、体重60kg以上で800mg/day、体重60kg未満で600mg/dayを連日24週投与し、Hb 10g/dl以下への低下で800mg→600mg、600mg→400mgへの減量を行い、Hb 8.5g/dl以下へ低下した場合や、重度の血球減少、アレルギー症状を認めた場合に投与中止とした。またIFN/RBV 24週併用療法終了後に患者の希望によりIFN α_{2b}(6MU)週3回24週投与を単独追加した。

C. 研究結果

・臨床効果

添付文書に記載されている規定量通りの用量にてRBVを開始した73症例のうち、IFN投与終了後6ヶ月以上経過観察できた56症例のgenotype別の治療成績を図1に示す。終了時HCV-RNAの消失は45例(80%)に認められた(無効(NR)率 20%)。全体でのSR率は25%であった。

また同様の56症例を非減量群、減量群、中止群の3群に分けての治療成績を図2に示す。

非減量群 20例のうちSRは5例(25%), 減量群 21例のうちSRは9例(43%), 中止群 15例のうちSRは0例(0%)に認められた. SRについて減量群, 非減量群に有意差は認められないものの, 非減量群と中止群, 減量群と中止群の間にはそれぞれ有意差を認めた. 中止にいたる理由としては貧血が13例と一番多かった.

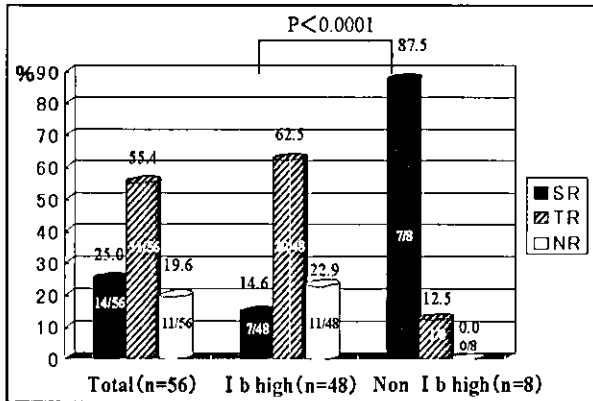


図1. genotype別に見た治療成績

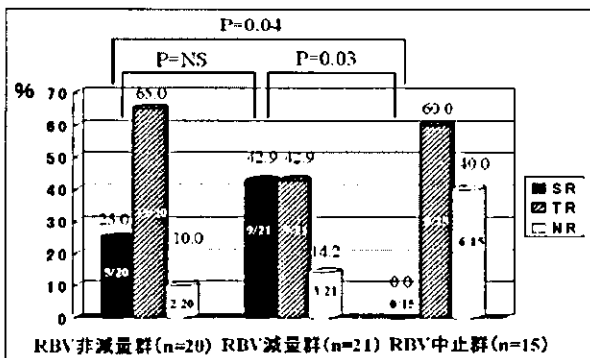


図2. 非減量群, 減量群, 中止群別に見た治療成績

・RBV減量・中止に関する因子

RBVを規定量通りに開始した73症例のうち貧血以外の理由で減量・中止をした5症例(皮疹 2人, IFN治療無効 3人)を除いた68症例において, RBVを減量・中止した群は, 減量せず24週継続した群と比較すると, 高齢で, 投与前Hb値が低く, RBV CL/Fが低値であった(表1).

表1. Ribavirin 継続群 対 減量・中止群の比較(1)

Factor	継続群(n=27)	減量・中止群(n=41)	P value
性別(M:F)	16 : 11	15 : 26	0.24
年齢(歳)	55.7±11.0(31-70)	61.5±5.9(44-70)	0.0058
Cr(mg/dl)	0.741±0.174	0.773±0.178	0.464
Hb(g/dl)	15.0±1.29(13.0-17.8)	13.7±1.15(10.5-16.0)	<0.0001
CL/F (L/h)	12.6±5.26(5.63-31.461)	9.79±2.81(5.72-20.6)	0.0055

(t検定)

年齢, Hb値についてはそれぞれ平均値である60歳, 14g/dlをcut off値として, CL/Fについては減量・中止群と継続群にて一番有意差を認めた, 13 L/hをcut off値として, RBV 24週継続群と減量・中止群とに分け検討した. χ^2 乗検定を行った結果, 継続群は減量・中止群と比して投与前Hb値 14g/dl以上の群, CL/F 13 L/h以上の群にて有意に多かった. また60歳未満において継続群が多い傾向を認めた(表2).

表2. Ribavirin継続群 対 減量・中止群の比較(2)

Factor	継続群(n=27)	減量・中止群(n=41)	P value	
Age(year)	<60 : ≥60	16 : 11	15 : 26	0.066
Hb(g/dl)	<14 : ≥14	6 : 21	23 : 18	0.006
CL/F (L/h)	<13 : ≥13	17 : 10	38 : 3	0.002

(χ^2 乗検定)

・CL/Fを用いての検討

減量・中止の多い60歳以上, 投与前Hb値 14未満の群においてCL/FがRBV減量の子因子として有用か否かについて検討を加えた. 60歳以上, 投与前Hb値 14g/dl未満においてそれぞれt検定を行った結果, CL/F値は有用な因子とはならなかった. その一方で60歳未満, 投与前Hb値 14g/dl以上の群においては, それぞれCL/F値が継続群において有意に高かった(表3).

表3. CL/Fを用いた検討(1)

	継続群	中止減量群	P値
60歳未満	14.8±5.6 (n=16)	10.2±3.6 (n=15)	0.01
60歳以上	9.4±2.4 (n=11)	9.5±2.3 (n=26)	0.86
Hb14以上	12.7±3.6 (n=21)	10.7 ±2.2 (n=18)	0.05
Hb14未満	12.1 ±9.6 (n=6)	9.0 ±3.0 (n=23)	0.18

(t-検定)

そこで、60歳未満の症例に限って、CL/Fが減量の予測因子となりうるかについて追加検討した。Ribavirin減量までの投与期間、最終Ribavirin一日投与量に関してCL/Fとの相関が示唆された(表4)。

表4. CL/Fを用いた検討(2)(60歳未満に限って)

60歳未満 (n=31)	R値	P値
Ribavirin減量までの投与期間	0.45	0.01
最終Ribavirin投与量(mg/day)	0.54	0.002
最終Ribavirin投与量/体重(mg/kg/day)	0.23	0.21
2週目Hb減少量(g/dL)	-0.11	0.58
3週目Hb減少量(g/dL)	-0.16	0.41
4週目Hb減少量(g/dL)	-0.22	0.25

(FisherのrのZ変換)

D. 考察

平成15年度当研究報告書においても報告したように、今回の検討においてもRibavirin中止群では、Ribavirin 24週間継続群、減量群に比較してSR率は有意に低下していた。平成16年12月に認可されたIb高ウイルス量の患者に対するPEG-IFN + Ribavirin併用療法でも同様の報告がされており、SR率を向上させるには、減量の時期を適切に判断し、中止に至らないように長期に併用投与する必要があると考えられた。このために有用なRibavirin減量の予測因子としては、今回の検討では年齢、治療前Hb値、Ribavirin CL/Fが抽出された。

減量時期の新しい予測因子としてRBV CL/Fを用いての検討を行ったが、減量・中

止症例の多い高齢者、Hb低値群ではCL/Fが有意な予測因子となりえなかった。これは高齢者やHb低値例では、造血機能の低下や赤血球の脆弱化があるために、より低いRBV血中濃度で溶血性貧血が発生し、それを代償できない為に、RBV減量・中止に至るためではないかと思われる。一方、Ribavirin CL/Fは減量・中止例の少ない60歳未満例において、最終的な1日Ribavirin投与量、Ribavirin減量までの投与期間にある程度の相関が認められた。今後さらに対象数を増やして検討することにより、有用な減量予測因子となる可能性が考えられた。

E. 結論

- 1) IFN α_{2b} ・Ribavirin併用療法では、Ribavirinを中止せずに治療することが重要である。
- 2) Ribavirin CL/FはRibavirin減量・中止の多い高齢者、Hb低値例ではRibavirin減量・中止に関して有意な予測因子となりえず、非高齢者、Hb高値例ではRibavirin減量時期、最終投与量を予測できる可能性があると思われた。

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) Nassim Kamar, et al : Am J Kidney Dis 43:140-146,2004

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野））
分担研究報告書

肝炎ウイルス等の標準的治療困難例に対する治療法の確立に関する研究

B型慢性肝炎に対するラミブジン療法
—より肝癌予防効果の高い治療法を確立するために—

分担研究者 脇岡 泰三 国立病院機構大阪南医療センター 消化器科医長

研究要旨 HBV増殖を抑制する経口核酸analogueであるラミブジン100mg/dayの投与を当院において2000年11月より2002年11月の2年間に開始し、その後内服治療を継続したB型慢性肝疾患17症例における肝癌発症の有無につき検討した。平均観察期間は 32.8 ± 10.5 ヶ月であり、発癌は4例(23.5%)に認められた。発癌までの期間は、平均 21.5 ± 12.5 ヶ月(11.2~38.6ヶ月)であった。発癌リスクの検討では、ラミブジン投与開始時のHBe抗原の有無、HBV-DNA量、HBV genotype, precore mutantの有無、年齢、ALT値、血小板数、プロトロンビン時間、血清アルブミン値、組織学的線維化、臨床的肝硬変の有無のいずれにおいても、有意差は得られなかった。加藤らによるHBステージ¹⁾別では、Ib 0/4, IIb 1/6(投与開始22.7ヶ月)、III 3/5(11.2, 13.3, 38.6ヶ月)、IV 0/2例で、肝発癌を認めた。統計学的には、ステージIIIは他のステージより、有意に発癌のリスクが高かった($p < 0.01$)。今後とも症例数を増やし各ステージ別のラミブジン投与後の発癌率を非投与群と比較検討しなければいけないが、発癌抑制の観点からはB型慢性肝疾患に対するラミブジン投与は、少なくともステージIIIに移行する前の段階での導入が必要であると思われた。

研究協力者

正田隼人 大阪南医療センター消化器科

A. 研究目的

日本肝臓学会の肝癌白書によれば、肝臓癌患者はいまだ増加傾向にあり、その70%以上がC型慢性肝炎を、15%以上がB型慢性肝炎を発生母地としている。HCV感染を母地として発生する肝細胞癌は、ALTの変動が持続し肝障害進展例に見られる。また、C型慢性肝炎患者に対するインターフェロン療法後、著効(SR)や一過性有効(TR)症例では無効(NR)やインターフェロン未治療症例に比し

て肝発癌率が著明に抑制されているとの報告が見られる²⁾。一方、HBV感染を母地として発生する肝細胞癌は、HCV感染を母地とするものに比べると、ALTの変動がほとんどない症例や、肝障害があまり進展していない症例からも発生することがあり、また肝発癌年齢も低い。また、C型慢性肝炎に対するインターフェロン療法のような肝癌発症予防効果が明確に示された治療法はB型慢性肝炎については今のところ存在しない。HBV-DNAの肝細胞DNAへのintegrationがHBV感染肝における肝発癌に関与しているとするならば、長期的に安定してHBV-DNA

の増殖を抑制することが肝癌発症の予防の為に有効である可能性が考えられる。本研究の目的は、HBV増殖を抑制する経口核酸analogueであるラミブジンを用いたB型慢性肝炎に対する治療の、肝発癌に及ぼす影響を明らかにすることである。

B. 研究方法

ラミブジン100mg/dayを2000年11月より2002年11月の2年間に投与を開始し、中断することなく内服を継続している症例を対象とした。発癌リスクに対して、Virus因子としてラミブジン投与開始時のHBe抗原の有無、HBV-DNA量(10^7 copies/ml以上/未満)、HBV genotype (B/C), precore mutantの有無(Wild/Mix+Mutant)、患者因子としてラミブジン投与開始時の年齢(50歳以上/未満)、ALT値(100IU/L以上/未満)、血小板数($10^4/\mu\text{l}$ 以上/未満)、プロトロンビン時間(70%以上/未満)、血清アルブミン値(3.5g/dl以上/未満)、組織学的線維化(F0・1/2~4)、臨床的肝硬変の有無(慢性肝炎/肝硬変)、また、混合因子として加藤らによるHBVステージ¹⁾について検討した。

なお、加藤らによるとHBVステージでは、ステージI：HBe抗原陽性、ALT異常値、HBV-DNA量 $10^{7.6}$ copies/ml以上の症例で、若年例(男性30歳未満、女性35歳未満)をIa、高年例(男性30歳以上、女性35歳以上)をIb。ステージII：HBe抗原陽性、ALT異常値、HBV-DNA量 $10^{7.6}$ copies/ml未満の症例で、若年例をIIa、高年例をIIb。ステージIII：HBe抗原陰性、HBV-DNA量 10^5 copies/ml以上の症例、ステージIV：HBe抗原陰性、HBV-DNA量 10^5 copies/ml未満の症例、と分類され、一般的にHBV感染患者はステージIよりII、IIIを経てIV、Vに至り、肝細胞癌の発癌率はステージIIIで最も高く、発癌予防治療が最も必要であると述べられている。

C. 研究結果

2000年11月より2002年11月の2年間に、当院においてラミブジン投与を開始し、中断することなく内服を継続しているB型慢性肝疾患患者は17症例であった。治療開始時の患者背景は表1に示すとおりであり、性別は、男性14例、女性3例、平均年齢は 51.6 ± 13.2 歳、平均観察期間は 32.8 ± 10.5 ヶ月であった。

表1. 患者背景

factor	
Age(years)	51.6 ± 13.2
Sex(male : female)	14:3
HBeAg(+ : -)	10:7
HBV-DNA(logcopy/ml)	6.7 ± 1.6
genotype(B : C)	3:14
pre core(Wild : Mutant : Mix)	7:3:3
ALT(IU/L)	249.9 ± 405.1
Plt $\times 10^4/\mu\text{l}$	9.8 ± 3.8
PT(%)	68.5 ± 21.3
Alb(g/dL)	3.6 ± 0.5
Fibrosis(1 : 2 : 3 : 4)	2 : 6 : 2 : 4
CH:LC	10:7
HB stage(Ib : IIb : III : IV)	4 : 6 : 5 : 2

発癌は4例(23.5%)に認められ、図1で示すように1年発癌率は5.9%、3年発癌率は17.6%であった。発癌までの期間は、平均 21.5 ± 12.5 ヶ月(11.2~38.6ヶ月)であり、発癌症例のラミブジン投与開始時の患者背景を表2に示した。

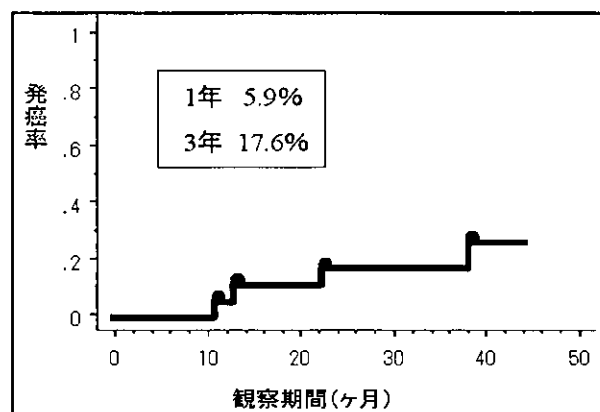


図1. 発癌率

表2-1. 発癌症例患者背景

	age (year)	sex	HBeAg	HBV-DNA (logcopy/ml)	genotype	pre core
HCC-1	59	male	-	6.4	C	Mix
HCC-2	67	male	-	8.3	B	Mix
HCC-3	52	male	+	6.9	C	Wild
HCC-4	66	male	-	6.7	C	Mutant

表2-2. 発癌症例患者背景

	ALT (IU/L)	Plt×10 ⁴ (μ l)	PT (%)	Alb (g/dL)	Fibrosis	CH/LC	HB stage
HCC-1	74	6.9	90.6	3.6	2	LC	III
HCC-2	188	10	71.2	3.4	3	CH	III
HCC-3	56	10.7	78.9	3.5	4	LC	Iib
HCC-4	184	12.3	75.4	4	2	CH	III

発癌リスクの検討では、ラミブジン投与開始時のHBe抗原の有無、HBV-DNA量、HBV genotype, precore mutantの有無、年齢、ALT値、血小板数、プロトロンビン時間、血清アルブミン値、組織学的線維化、臨床的肝硬変の有無のいずれにおいても、有意差は得られなかった。

HBVステージ別では、Ib 0/4, II b 1/6 (投与開始22.7ヶ月), III 3/5 (11.2, 13.3, 38.6ヶ月), IV 0/2例で、肝発癌を認めた。統計学的には、ステージIIIはそれ以外のステージに比して、有意に発癌のリスクが高かった ($p < 0.01$)。

また、発癌症例のラミブジン投与から発癌までのHBV-DNA陰性化の有無 ($10^{3.7}$ copies/ml未満を陰性化と判断)、YMDD変異株出現の有無、HBV-DNA陰性持続の有無について表3に示す。HBVステージIIIの症例ではHBV-DNA陰性持続例でも発癌が認められた。

表3. 発癌症例患者経過

	HBV-DNA 陰性化	HBV-DNA 陰性化 持続	YMDD 変異	Tumor free period (month)
HCC-1	+	+	-	11.2
HCC-2	+	-	+	38.6
HCC-3	+	-	+	22.7
HCC-4	+	+	-	13.3

D. 考察

当院においては、ラミブジンを継続投与したHBVステージIII症例において60%と高率に発癌が認められた。初診時HBVステージIIIであった患者の経過観察中に、その23.1%から肝発癌が見られたとの加藤らの報告⁹⁾から推測すると、ラミブジンを継続投与したHBVステージIII症例において、ラミブジンによる発癌抑制効果があったとは考えにくい。発癌抑制の観点からは、B型慢性肝疾患に対するラミブジン投与は、HBVステージIIIでは効果が期待できないのではないかとと思われる。より早期のステージであるIb, IIa, IIbなどでのラミブジン投与群、非投与群における発癌率を今後比較検討する必要があるが、発癌抑制を目的とするならば、B型慢性肝炎患者に対するラミブジン投与は少なくともHBVステージIIIに移行する前の段階での導入が必要ではないかと思われた。

また、今回の発癌症例では半数にYMDD変異を認め、HBV-DNAの再上昇を認めている。長期的に安定してHBV-DNAの増殖を抑制することが肝癌発症の予防の為に有効であるとするならば、こういったHBV-DNA再上昇を認めた症例に対して、さらなる追加治療も必要であろう。平成16年12月に第2世代の経口核酸analogue (Adefovir)が保険認可された。これはYMDD変異株が出現しラミブジンにてHBV-DNAの増殖が抑制できなくなった症例に対しても強い抗ウイルス作用を維持するものである。HBV-DNAが再上昇を認めた症例に、第2世代の経口核酸analogueを併用投与し、さらなるHBV-DNAの持続陰性化を維持することが発癌防止に有用であるか否か、今後検討していく必要があると考える。

E. 結論

当院においてラミブジン投与を開始し継続投与したB型慢性肝疾患17症例について、発癌リスクに関する検討を行った。

HBVステージ別の抗ウイルス薬投与による肝細胞癌発癌抑制効果は今後さらなる検討が必要と考えられた。

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) 加藤道夫ら 肝臓45:581,2004
- 2) A. Kasahara et.al Hepatol 27:1394, 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

C型慢性肝炎に対するIFN β 先行投与後IFN α 2b/リバビリン併用療法の検討

分担研究者 室 豊吉 国立病院機構大分医療センター 副院長

研究要旨 当科においてC型慢性肝炎にIFN α 2b/リバビリン併用療法を導入した症例の治療成績を検討し、さらに β 型IFNの先行投与の有用性について検討を行った。IFN β 先行投与後IFN α 2b/リバビリン療法におけるSVR率は28.6%であり、通常のIFN α 2b/リバビリン療法より高い治療効果が期待された。 β 型IFNの投与期間は2週投与と4週投与ではSVR率に有意差はなく2週投与で十分であると考えられた。 β 型IFN終了時にウイルスが陰性化しているものは、陰性化していないものと比較して有意にSVR率が高かった。IFN開始後12週以降にウイルスが陰性化しSVRとなった症例はなかった。

研究協力者

本田浩一 大分医療センター消化器科
井上 恵 大分医療センター消化器科
荒川光江 大分医療センター消化器科
福地聡士 大分医療センター消化器科

A. 研究目的

当科においてC型慢性肝炎にIFN α 2b/リバビリン併用療法を導入した症例の治療成績を検討し、 β 型IFNの先行投与の有用性について検討する。

B. 研究対象および方法

2001年6月から2003年12月まで、当科にてIFN治療を施行し、治療効果の判定できた94例中、IFN α 2b/リバビリン併用療法を行った54例を対象とした。男性41例(75.9%)、女性13例(24.1%)、平均年齢57.8歳、慢性肝炎52例(96.3%)、肝硬変症2例(3.7%)であった。ウイルス量およびセロタイプはI型高ウイルス量が41例(75.9%)、I型低ウイルス量が1例(1.9%)、II型高ウイルス量が7例(13.0%)、II

型低ウイルス量が2例(3.7%)、セロタイプ不明例3例(5.6%)であった。IFNの投与方法はA群:IFN α 2b/リバビリン療法群(IFN α 2b 6 MIU連日2週+週3回22週)と、B群:IFN β 先行投与後IFN α 2b/リバビリン療法(IFN β 6 MIU連日2週~8週先行投与、その後IFN α 2b 6 MIU連日2週+週3回22週)の2群に分けて検討した。A群は9例(16.7%)、B群は45例(83.3%)であった。B群のうち β 型IFNの投与期間は2週間投与が22例(48.9%)、4週間投与が13例(28.9%)、5週間投与が1例(2.2%)、6週間投与が3例(6.7%)、8週間投与が6例(13.3%)であった。

C. 研究結果

A群とB群の臨床背景について表1に示す。年齢、性別、肝生検での線維化、セロタイプ、初回治療か再治療か、AST値、血小板値などの項目において両群間に有意差を認めなかった。図1にはA群とB群におけるSVR率をウイルス量、セロタイプ別に示した。B群ではII型高ウイルス群においてSVR率は6/6

(100%)であり、症例数は少ないものの高い治療効果が認められた。図2にはI型高ウイルス群に対する治療効果を示した。A群でSVR率が0.0%(0/6)、B群でSVR率が28.6%(10/35)であったが有意差は認めなかった(図2左)。また、ウイルス量と治療効果について図2右に示したがA群は6例全例がウイルス量が850 KIU/ml以上であり、SVR症例は認めなかった。また、B群では高ウイルス群でもSVR症例が認められ、治療効果はウイルス量に関係ないと考えられた。表2にはB群におけるβ型IFN投与期間別のウイルスの消失率について示している。2週投与群においては2週目の消失率は全体で36.8%(7/19)、I型高ウイルス群で31.8%(4/13)であった。4週投与群では2週目の消失率はほぼ同等であり、4週目の消失率は約5割であった。6週投与群では投与期間中にウイルスの消失は認めず、8週投与群では8週目に33.3%(2/6)にウイルスの消失を認めた。次に、B群におけるβ型IFN投与期間別のSVR率を図3に示した。2週投与群においてはB群全体で54.5%(12/22)、B群I型高ウイルス群では43.8%(7/16)であった。4週投与群ではB群全体で46.1%(6/13)、B群I型高ウイルス群で30.0%(3/10)であった。6週投与群、8週投与群は4週投与にてウ

イルスの消失が認められなかった症例であり、SVRとなった症例は認めなかった。図4はB群におけるβ型IFN投与終了時のウイルス陰性化の有無とSVR率について示した。B群全体ではβ型IFN終了時にウイルスの陰性化が認められなかった群においてSVR率は22.2%(6/27)、ウイルスの陰性化を認めた群では67.7%(12/18)であった。I型高ウイルス群においてもIFNβ終了時にウイルスの陰性化を認めた群でのSVR率は58.3%(7/12)で、ウイルス陰性化を認めない群(9.1%)に比べ、高いSVR率を認めた。図5にはB群におけるウイルス陰性化の時期とSVR率について示している。IFN開始後2週目にウイルスの陰性化を認めた群においてはB群全体で84.6%(11/13)、I型高ウイルス群では71.4%(5/7)と高率にSVRが得られた。また、4週目にウイルスの陰性化を認めた群でのSVR率はB群全体で60.0%(3/5)、I型高ウイルス群では40.0%(2/5)であった。12週目までにウイルスの陰性化を認めた症例においてはSVRとなる症例を認めたが、それ以降はウイルスの消失を認めた症例はなかった。また、β型IFN投与中には蛋白尿のため減量した症例はあったが、重い副作用は認めず、中止例はなかった。

表1. A群とB群の臨床背景

	A群 (n=9)	B群 (n=45)	P値
年齢	55.0±13	58.4±7.9	0.44
性別(男/女)	6/3	35/10	0.79
肝生検(F0/F1/F2/F3/F4)	0/4/3/2/0	0/16/22/6/1	0.57
セロタイプ(I/II/分類不能)	6/2/1	36/7/2	0.67
I型高ウイルス量/I型高ウイルス量以外	6/3	35/10	0.79
初回治療/再治療	2/7	18/27	0.67
AST	118±66	119±78	0.85
Plt	17.5±2.8	15.4±5.5	0.16

A群		B群	
(KIU/ml)		(KIU/ml)	
ウイルス量		ウイルス量	
≥100	0% (0/6)	28.6% (10/35)	100% (6/6)
<100	0% (0/0)	100% (1/1)	0% (0/1)
	I II	I II	
	セロタイプ	セロタイプ	

図1. A群, B群におけるSVR率

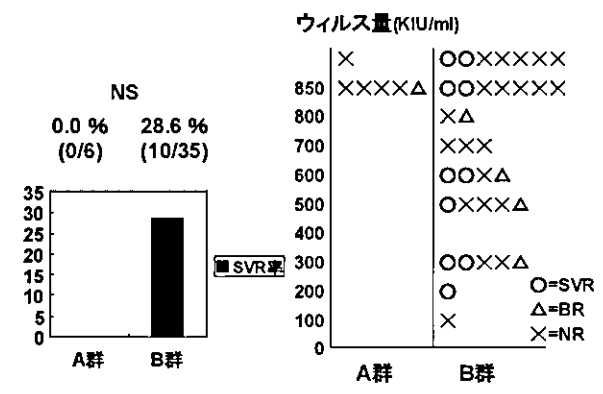


図2. I型高ウイルス群に対する治療効果

表2. B群におけるβ型IFN投与中のウイルス消失率

①IFN β 2週投与群

	2週目
B群全体	36.8% (7/19)
B群I型高ウイルス群	31.8% (4/13)

②IFN β 4週投与群

	2週目	4週目
B群全体	33.3% (4/12)	58.3% (7/12)
B群I型高ウイルス群	33.3% (3/10)	50.0% (5/10)

③IFN β 6週投与群

	2週目	4週目	6週目
B群全体	0% (0/3)	0% (0/3)	0% (0/3)
B群I型高ウイルス群	0% (0/3)	0% (0/3)	0% (0/3)

④IFN β 8週投与群

	2週目	4週目	8週目
B群全体	0% (0/6)	0% (0/6)	33.3% (2/6)
B群I型高ウイルス群	0% (0/6)	0% (0/6)	33.3% (2/6)

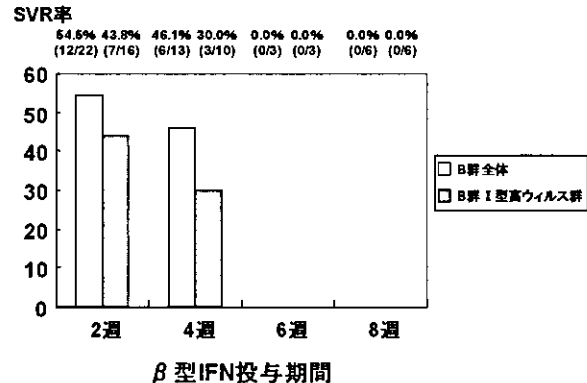


図3. B群におけるβ型IFN投与期間別SVR率

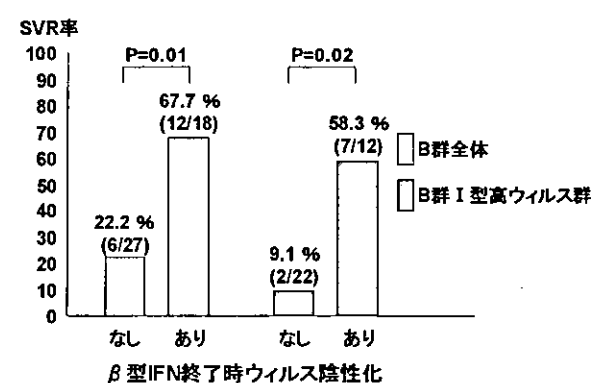


図4. B群におけるβ型IFN終了時のウイルス陰性化の有無とSVR率

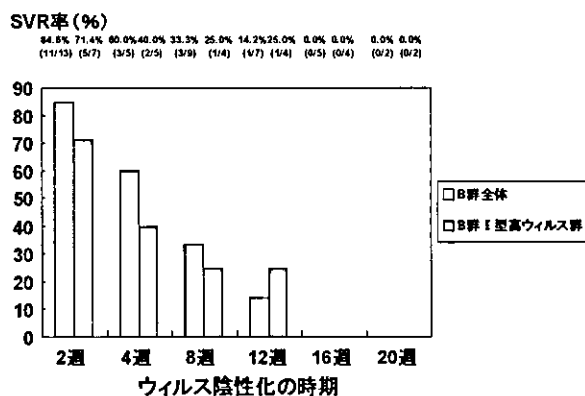


図5. B群におけるウィルス陰性化時期とSVR率

D. 考察

インターフェロン療法も、2001年12月にリバビリンが保険適応となり、I型高ウイルス量の症例でも以前に比べ高いSVR率が期待できるようになった。しかし、IFN α 2b/リバビリン療法においてもSVR率は20%程であり、当科ではさらなるSVR率の増加を期待して積極的に β 型IFNの先行投与を行ってきた。 β 型IFN先行投与群におけるI型高ウイルス群に対するSVR率は28.6%であり、有意差はないものの従来のIFN α 2b/リバビリン療法に比べ高い効果が期待された。また、II型高ウイルス群においては、症例数は少ないものの、 β 先行投与後IFN α 2b/リバビリン療法群において高いSVR率を認め、II型高ウイルス群における有用性が期待された。 β 型IFNの投与期間については2週投与群と4週投与群間でSVR率に有意差を認めず、2週投与で十分であると考えられた。また、早期にウイルスの消失を認めた例では高率にSVRを認めた。12週までにウイルスの陰性化の得られない症例ではSVRとなる症例はなくIFN治療の中止を検討してもいいと考えられた。

今後、I型高ウイルス群のIFN治療はPEG-IFN/リバビリン併用療法が中心となると考えられる。 β 型IFNの短期間投与は副

作用が軽いため使用しやすく、先行投与により早期にウイルス量を減少させることでその効果を向上させる可能性はある。また、今回の検討結果ではII型高ウイルス量群での高い治療効果が期待でき、さらなる検討が必要である。

E. 結論

I型高ウイルス量症例の治療において、IFN β 先行投与後IFN α 2b/リバビリン療法は通常のIFN α 2b/リバビリン療法より高い治療効果が期待された。

F. 研究発表

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

肝ネットワークにおける自己免疫性肝炎診断と治療の現状

分担研究者 渡部 幸夫 国立病院機構相模原病院 地域医療・研修部長

研究要旨 国立病院肝疾患政策医療ネットワーク参加施設で行なっている自己免疫性肝炎診断と治療の現状報告である。一般に、自己免疫性肝炎は典型的病像で発症すれば、迷うことなく診断できる。しかし、定型的臨床像を示さない急性肝炎像や劇症肝炎、肝硬変の病態で受診すると時に診断は困難となってくる。C型肝炎による自己免疫現象の出現、薬物性肝障害や非ABC型肝炎、既知ウイルスの変異による潜在型肝炎急性増悪などとの鑑別診断は時に著しく困難となる。自己抗体や肝組織所見で安易に確定診断がつけられないからである。自己免疫性肝炎の治療は、ウイルス性肝炎などと大きく異なっておりコルチコステロイド剤をはじめとする免疫抑制剤の適切な投与と維持が必要である。副作用や有効性の問題から、過剰投与も過少投与も許されない。

今回は、肝ネットワークを通して集計された自己免疫性肝炎の診断と治療の現状を提示し、特に各施設間の治療内容における格差を明らかにした。また、ステロイド剤の有効率と予後を検討した。

さらに今回は、自己免疫性肝炎と原発性胆汁性肝硬変との合併例や移行例を抽出し検討した。自己免疫性肝炎における抗ミトコンドリア抗体陽性例と陰性例についても検討したが、両者間で肝機能上AST/ALTやGGTP値、T.Bil値には差がなく、IgMとALP値に差が見られるにとどまった。自己免疫性肝炎には原発性胆汁性肝硬変との鑑別困難例があり、両者の合併例や移行例がある。それらの診断を誤ると治療や予後に影響する可能性があるために明確な区分の解明が待たれる。

研究協力者

中村 陽子 相模原病院 消化器科医師

A. 研究目的

自己免疫性肝炎初期治療のコルチコステロイド剤投与に関して、プレドニゾロン換算で1日30mg以上を標準的治療と指針には記載されている。しかし、肝機能成績や重症度は個々の症例で異なるため、より多くの投与

が必要と判断する場合がある。一方で、副作用に配慮して少量投与開始を考える場合など各施設において主治医の意向も大きく影響して初期投与量は決められてきた。さらに、治療開始後のステロイド剤減量維持の具体的方法や、長期寛解状態におけるステロイド剤中止の判断に関してもまだ曖昧であり、十分なEBMがないのが現状である。

安定した長期予後を望むためには初期ス

ステロイド剤の投与量は1日何mgが適切であるのか、どのような病態のときに増量もしくは減量して開始するべきかを解明する必要がある。

そのためにも、自己免疫性肝炎治療が一般的にどのようになされ、効果や予後はどうであったかという現状把握が必要と思われた。われわれは肝疾患ネットワークを利用して多施設から多数の難治性の肝疾患を集計把握できる立場にあり、今後に向けてより適切な治療指標を提供する義務がある。自己免疫性肝炎予後調査集計から、自己免疫性肝炎における各施設の治療現状を報告する。

B. 研究方法

肝疾患ネットワークに参加している国立病院や独立行政法人国立病院機構施設に対してアンケート形式で治療と予後を中心に二次調査を行ってきた。また、今年度には原発性胆汁性肝硬変の合併や移行例に関して追加三次調査をお願いして回答を頂いた。症例によっては各施設の診療録についても個別に調査した。

1998年5月に実施した第1回調査から2002年12月の第4回調査までに33病院から合計391例の自己免疫性肝炎症例が登録された。後に登録症例の治療と予後を中心とした追加アンケート調査を行い、ウイルス肝炎を除外した265例が今回の解析対象となった。

原発性胆汁性肝硬変の合併や移行を疑う症例については7施設22例に追加三次調査を行った。

C. 研究結果

1) 背景因子

自己免疫性肝炎治療と予後調査解析はウイルス肝炎合併例と、三次調査からのPBC単独例を除外して集計された265例が対象となった。女性が90.6%を占め、発症時平均年齢は54.2歳であった。自己免疫性肝炎診断

に関して確診疑診はそれぞれ159例と106例で60%が確診例であった。各施設での治療観察期間は6.7±4.9年。診断のための肝生検は216例(81.5%)に実施された。

治療の概略としては、使用薬剤のうちステロイド剤は203例(76.5%)。UDCA治療は120例(59.1%)あり、その多くはステロイド剤との併用であった。UDCA単独治療例は40例(15%)。ステロイド剤以外の免疫抑制剤であるAZP、CYAなどは14例(5.3%)に投薬された(表1)。

表1. 自己免疫性肝炎治療と予後調査 背景因子

・対象	265例(ウイルス肝炎やPBCを除外)
・男女比	25 : 240 (女性90.6%)
・年齢	54.2±13.3歳
・診断(確診:疑診)	159 : 106 (確診60%)
・経過観察年数	6.7±4.9年
・PBC overlap	12例 (4.5%)
・肝生検	216例
・治療 1)ステロイド	203例 (76.5%)
2)UDCA	120例 (59.1%)(UDCA単独40例)
3)免疫抑制剤	14例 (5.3%)

2) 予後について

自己免疫性肝炎265例初期診断時の状態は慢性肝炎225例、肝硬変38例、劇症肝炎2例であった。慢性肝炎225例のうち12例(5.3%)が治療経過中に肝硬変へ進展した。最終調査時も慢性肝炎であった213例の観察期間平均は6.6年であり、肝硬変に進展した12例の平均13.1年とは差があるため、現在慢性肝炎に留まっている例でも治療期間が長くなってくると将来は肝硬変に進展する危険がある。長期予後には治療が適切に行われているかどうか問題となる。

肝細胞癌(HCC)は265例中5例(1.9%)に発生し、特に慢性肝炎から肝硬変に進展した例に3例と多く出現した(表2)。