

表2. 自己免疫性肝炎265例の予後について

初期診断	調査時診断	治療期間(y)	死亡	HCC合併
CH 225	CH 213	6.6	6	1
	LC 12	13.1	2	3
LC 38	LCcomp 21	5.3	0	0
	decomp 17	6.1	4	1
FH 2	FH 2		2	0

死亡は14例で、最終肝病態が肝硬変の50例では6例が死亡。その死因は肝不全4例（粟粒結核1例を含む）、肝細胞癌2例であった。慢性肝炎213例中では、6例が死亡。その死因は肺炎2例、多臓器不全1例、突然死2例、脳梗塞1例でいずれも自己免疫性肝炎には直接関与しない他病死ではあったが、治療薬であるステロイド剤の間接的影響は完全には否定できないと思われる。ほかに劇症肝炎発症の2例はいずれも肝不全で死亡(表3)。

表3. 肝細胞癌発症と死亡原因

対象265例の治療期間平均	6.7年
・肝細胞癌発症数	5例(1.9%)
・死亡者数	14例(5.3%)
・病態別死亡数と死因	
1) 6例/肝硬変 50例中	肝不全 4例(粟粒結核1例含)、HCC 2例
2) 6例/慢性肝炎 213例中	肺炎 2例、多臓器不全 1例、突然死 2例、脳梗塞 1例
3) 2例/劇症肝炎 2例中	肝不全 2例

### 3) 自己免疫性肝炎の初期治療と寛解率, 再燃率

ステロイド剤治療を行った203例のうち初期投与量記載のあった196例では、1日30mgでの投与開始が81例と最も多く、41%を占めた。ついで40mgが50例(26%)であったが、25mg以下での投与開始例が25%と比較的多かった。この少量投与開始理由として

は、副作用や合併症の懸念、かなり以前の治療開始のため当時は治療指針がなかった、自己免疫性肝炎診断が曖昧なため、先に発症した他の自己免疫疾患治療を優先したなどの理由が推定される。

指針のように、1日30mg以上のステロイド剤で初期治療開始が可能であった例では、80%前後に完全寛解が得られている。しかし、25mg以下で開始した例での寛解率は60%と低く、初期投与量の差は初期治療効果に明らかな差を生じた。

一方、治療中の肝炎再燃率は必ずしも初期投与量の多寡に関係せず、後の肝炎状態やその後の治療内容による影響が大であった(表4)。

表4. PSL初期治療別における肝炎寛解率・再燃率と肝硬変進展率

PSL初期量	例数	完全寛解	有効	無効	再燃	CH→LC進展
・50-60mg	17	13 (77%)	4	0	8 (62%)	0%
・40mg	50	39 (83%)	7	1	24 (62%)	0%
・30mg	81	62 (78%)	16	2	33 (53%)	7%
・25mg↓	48	27 (60%)	17	1	8 (30%)	7%

### 4) ステロイド剤の初期投与量について

各施設ではステロイド剤の初期投与をどのように決めているかについて、ALTやT.Bil値と初期投与量とを比較した。1日の投与量が40mgまでは肝機能増悪の程度に応じてステロイド初期投与量が増加した。しかし、50-60mg投与群は40mg群と肝機能異常の程度は変わらず、50-60mgを投与する根拠は肝機能検査成績のみでは判断できず、肝組織所見や腹腔鏡検査による肝表面の重症度によって決めているかもしれない(図1)。

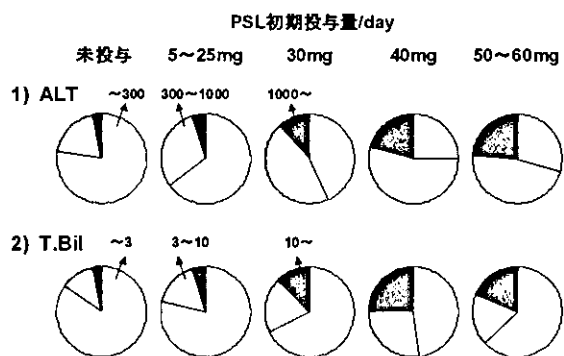


図1. PSL初期投与量と肝機能成績の関係

次に各施設におけるステロイド剤使用頻度について、13施設の比較を行った。そのうち11施設では80%から100%の使用頻度であるが、I病院とK病院の2施設ではステロイド剤使用が60%と52%と明らかに低くなっている。軽症の自己免疫性肝炎ではUDCA剤治療が期待されていることもステロイド剤使用頻度を下げている可能性がある。また、ステロイド剤使用頻度のほかに、1日の初期投与量においても各施設で異なっている。A病院は40mg以上の多い量での開始が多く、症例の75%を超えている。C病院F病院J病院K病院は1日30mg投与が多く、これを基本として治療していると思われる(図2)。

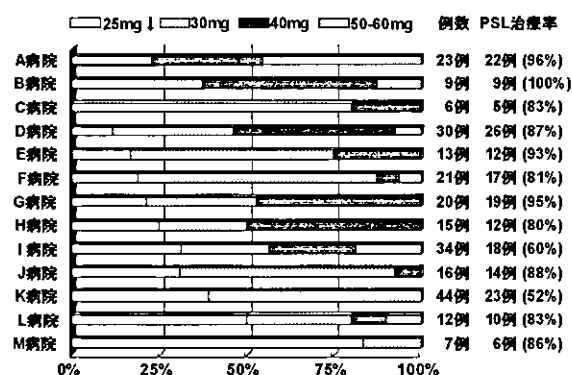


図2. 病院別のPSL治療率と初期投与量分布

### 5) 肝炎進展別にみたステロイド剤初期投与量と治療効果

肝硬変(LC)のままで経過している群、慢性肝炎(CH)から肝硬変へ悪化した群、慢性

肝炎を維持している群について、ステロイド剤治療頻度や初期投与量の違いによる有効性を検討した。LC→LCとCH→LCの群ではステロイド剤使用頻度が66%-67%と低かった。一方でCH→CHの群では79%と高かった。さらにLC→LCとCH→LCの群では30・40mgの通常投与量でも完全寛解率がそれぞれ53%、40%と明らかに低いことが問題である。CH→CHの群では1日30mg以上の投与で8割の完全寛解が得られている。肝硬変進展はステロイド剤の投与がないことや、投与しても完全寛解率が低いことが原因であると考えられる(表5)。

表5. 肝炎進展別にみたPSL初期投与量と治療効果

病態進展	症例	PSL投与	効果	初期投与量			
				60-50mg	40-30mg	25mg ↓	未記載
LC→LC	38	25(66%)	完全寛解	0	9(53%)	3(50%)	2
			有効	0	8	3	
CH→LC	12	8(67%)	完全寛解	0	2(40%)	1(33%)	0
			有効	0	3	2	
CH→CH	212	167(79%)	完全寛解	13(77%)	90(86%)	28(68%)	4
			有効	4	13	12	
			無効	0	2	1	
FH→FH	2	2	有効		1		
			無効				1

### 6) 抗ミトコンドリア抗体陽性と、原発性胆汁性肝硬変合併例

今回の265例には抗ミトコンドリア抗体(AMA)陽性例が22例(9.2%)ある。×20~×40の低力価7例や、AMA陰性でM2抗体単独陽性3例も含まれるが×320以上のAMA高力価7例も存在する。自己免疫性肝炎で陽性なのか、原発性胆汁性肝硬変を合併しているのかは自己抗体のみでは決められないが、議論のあるところである。

三次調査でAIHかPBCか、AIH/PBCのOverlapかについて疑わしい症例は各施設に個別に調査をした。AIH/PBC Overlap症例は12例が集計された。この12例のうち

AIHとPBCの同時発症が8例と多く、異時発症ではAIH→PBCが3例と、PBC→AIHが1例であった。一般にはOverlap症例の治療ではステロイド剤とUDCA併用が多いが、当集計でも同様の結果であった(表6)。

表6. AMA陽性率とAIH/PBCを合併した12例

<b>AMA陽性</b>	<b>22例(9.2%)</b>	
× 20-40	7例	
× 80-160	4例	
× 320 ↑	7例	
(+)	1例	
AMA(-)M2(+)	3例	
<b>AIH/PBC overlap</b>	<b>12例(4.5%)</b>	
同時発症	8例	
AIH → PBC	3例	
PBC → AIH	1例	
<b>男女比</b>	<b>1:11</b>	
<b>平均年齢</b>	<b>55.3歳</b>	
<b>治療</b>	<b>PSL 10例(UDCA併用9例)</b>	
	<b>UDCA単独 2例</b>	

Overlap12例の治療は10例がステロイド剤を使用し、そのうちの9例はUDCAを併用していた。2例はUDCA単独治療であった。ステロイド剤治療で6例に完全寛解を得ているが、肝炎再燃し1例は肝硬変へ進展している(表7)。

表7. AIHとPBCを合併した12例の治療効果と進展

LC→LC, CH→LC, CH→CH				
<b>PSL治療</b>	<b>10例(UDCA併用9例)</b>			
完全寛解	6例 (肝炎再燃2例)	1	1	4
有効	2例 (肝炎持続1例)	0	0	2
無効	1例 (肝炎持続1例)	0	0	1
判定不能	1例			
<b>UDCA単独治療</b>	<b>2例</b>			
有効	2例 (肝炎持続1例)	1	0	1

自己免疫性肝炎の中でAMA陽性の群、AMA陰性の群に分け、AIH/PBC Overlap例の群と背景因子や肝機能について比較した。

男女比や年齢には差がなく、合併症においてはシェーグレン症候群や橋本病はAMA陰性の自己免疫性肝炎でも認め、必ずしもAMA陽性例やOverlap例に多いとは言えなかった。

ASTやALT, T.Bil, GGTP, IgG値には差がなかった。ALPとIgM値では3群で差があり、AMA陰性の自己免疫性肝炎群、AMA陽性の自己免疫性肝炎群、Overlap群の順に高値となった(ただし、ALPは各施設で基準値に差があるため参考値と判断している)。AMA陽性を示す例はどのような違いや特徴があるのかについて知る目的で検討したが、自己抗体陽性のみでは臨床像に大きい違いはなかった(表8)。

表8. AMA(-)、AMA(+)-AIHとAIH/PBC合併例の比較

	AMA(-)AIH	AMA(+)-AIH	AIH/PBC
例数	215	12	12
男女比	22:193	0:12	1:11
年齢(歳)	54.0±13.6	47.6±12.6	55.3±13.1
合併症 Sjs	16(7.4%)	2(16.7%)	2(16.7%)
橋本病	22(10.2%)	1(8.3%)	0
AST	371±362	371±426	339±262
ALT	401±373	429±425	413±405
T.Bil	3.8±5.4	4.7±8.4	3.6±5.5
AIP	382±266 <sup>a)</sup>	450±197	760±791 <sup>a)</sup>
GGTP	168±135	229±183	187±107
IgG	2749±999	2483±757	2769±901
IgM	276±183 <sup>c)</sup>	407±496 <sup>b)</sup>	639±507 <sup>a)c)</sup>

<sup>a)</sup> P < 0.05   <sup>b)</sup> P < 0.01   <sup>c)</sup> P < 0.001

#### D. 考案

1) 国立病院機構の各施設において、自己免疫性肝炎に対するステロイド剤治療の現状を中心に集計した。全体では肝機能の悪い症例にステロイド剤が投与され、さらに初期投与量もより多い量が選択されている。しかし、一方では施設間でステロイド剤投与率に差があり、軽症や疑診が多いためかUDCA単独治療を選択する傾向の施設があった。また、ほぼ全症例にステロイド剤投与を行っている施設もあった。この差については疑診が多い施設と、確診が多い施設で治療に差が出て

いるかもしれないが、施設それぞれの治療方針に差があることも一因であると思われる。軽症の自己免疫性肝炎に対してのUDCA単独治療の有効性もまだ示されていないなど、自己免疫性肝炎に対する治療基準が曖昧である結果と判断される。

今回の集計からは、ステロイド剤は30mg以上が必要であり、できれば40mgから開始することが肝硬変進展を軽減しているように思われた。50-60mgの必要性は完全寛解率・再燃率からみると今のところ疑問視される結果であり、今後の長期予後を判断を検討する必要がある。

2) 自己免疫性肝炎と原発性胆汁性肝硬変の区別は、肝機能成績や自己抗体、肝組織像で判断し一般的には明瞭である。しかし、一部では鑑別困難な例がある。とくに肝機能で胆道系酵素異常が目立つ自己免疫性肝炎や、AMA陽性の自己免疫性肝炎などである。原発性胆汁性肝硬変でも、急にAST、ALT値の上昇がある例は診断と治療に苦慮する。今回、AMA陽性と陰性の自己免疫性肝炎と、AIH/PBC Overlapの違いを検討したが、ALPとIgM値に差があったに過ぎない。背景因子や他の肝機能検査では差がなく鑑別困難であった。肝組織所見の違いを詳細に検討したいが、肝組織材料収集が困難であるし、胆管病変は病理専門家でも異常所見がどちらの疾患由来かを判断するのが難しい例があると思われる。

Overlapの治療はステロイド剤とUDCA併用が一般的であり、多くの症例で併用していた。Overlapといえども同時発生の場合と異時発生があり、経過中に変化するときには治療を変更することも視野に入れて対応しなければならない。今回の調査でAIH→PBC移行例が3例報告された。一般にはAIH→PBCは極めて少なく、PBC→AIHが多く報告されている。PBCのHepatic formの範囲で解釈すべきか、PBC/AIH

Overlapかなどの疑問点は多く、まだまだ問題は山積している。

## E. 結論

国立病院機構肝疾患ネットワーク施設における自己免疫性肝炎治療の現状を予後と関連で検討した。予想以上に施設間で治療内容に格差があり、自己免疫性肝炎の治療基準を詳細にわたり決定しなければならないと感じた。自己免疫性肝炎と原発性胆汁性肝硬変の区別やAIH/PBC Overlap例に対する診断と治療指針も明確に示す必要性を感じている。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 渡部幸夫：国立病院肝臓病ネットワークにおける自己免疫性肝炎調査，厚生科学研究「難治性の肝疾患に関する研究」班，平成11年度研究報告書 P54, 2000
- 2) 中村陽子：自己免疫性肝疾患を見逃さないために一合併する肝外自己免疫疾患の特徴—Modern Physician 23 (4), 485-492, 2003

### 2. 学会発表

- 1) 中村陽子，渡部幸夫，大黒学：肝組織変化からみた自己免疫性肝炎の長期経過と治療による修飾.第8回日本肝臓学会大会パネルディスカッション，2004.10.21 福岡

## H. 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

当院のC型慢性肝炎に対するインターフェロン治療成績－副作用を中心に

分担研究者 小松 達司 国立病院機構横浜医療センター 消化器科医長

**研究要旨** C型慢性肝炎のより効果的で安全な治療法を明らかにするために、当院における治療成績を検討した。Genotype 1b, 高ウイルス量の難治症例については、リバビリン+IFN  $\alpha$  2b併用療法の著効率は33%であった。一方併用療法は、副作用のために72%で治療中止、あるいは薬剤の減量をせざるを得なかった。コンセンサスIFNは、副作用は併用療法に比し少ないが、genotype 1b型でウイルス量300 KIU/ml以上の症例では著効例はなかった。治療中に比較的高度な味覚障害を3例(リバビリン+IFN  $\alpha$  2b併用療法2例, コンセンサスIFN 1例)で認めたため、治療前後の血中亜鉛濃度の測定を行なったところリバビリン+IFN  $\alpha$  2b併用療法施行症例では有意な低下がみられ、コンセンサスIFNでは有意差はないものの低下傾向であった。今後リバビリン+PEG-IFN  $\alpha$  2bの48週間併用療法が一般的となり、治療が長期にわたるため定期的な亜鉛の測定と、低下症例での補充療法が必要と考えられる。

研究協力者

松島 昭三 横浜医療センター消化器科

A. 研究目的

2001年12月にリバビリン+IFN  $\alpha$  2bの併用療法が保険適応となり、genotype 1b, 高ウイルス量の症例(いわゆる難治例)でも完治が期待できるようになった。さらに、2004年12月からは、難治症例ではリバビリンとPEG-IFN  $\alpha$  2bの併用療法が認可され、リバビリン+IFN  $\alpha$  2bの併用療法も48週間まで投与が認められるようになり、その治療成績の一層の向上が期待されている。一方で、リバビリン+IFN  $\alpha$  2b併用療法では、予想以上に副作用が多く、当院でも重篤な副作用を何例か経験した。投与期間が長くなれば重篤な

副作用の発生率が高くなることが予測される。またインターフェロン治療の対象者が高齢化してきている現状において、高血圧、糖尿病などを合併する症例に対しての使用は慎重にならざるをえない。そこで当院におけるC型慢性肝疾患に対するリバビリン+IFN  $\alpha$  2b併用療法およびコンセンサスIFN療法の治療成績を解析し、より効果的で安全な治療法を明らかにすることを目的として、主に副作用についての検討を行なった。

B. 研究方法

当院において、2001年12月1日から2004年11月30日までの3年間に、ウイルス消失を目的にIFN療法を導入したC型慢性肝疾患患者は60症例(リバビリン+IFN  $\alpha$  2b併用療法

30例, コンセンサスIFN 21例, IFN $\alpha$  5例, PEG-IFN $\alpha$  2a 4例)である。(1)治療効果判定が可能な43例を対象にHCV genotypeおよびHCV-RNA量別の著効率の検討 (2)全症例を対象とし, 投与薬剤の減量あるいは中止を必要とした副作用, 有害事象の検討 (3)経時的に測定を行なうことができた20症例を対象に血中亜鉛濃度の検討を行なった。

### C. 研究結果

#### (1) HCV genotypeおよびHCV-RNA量別の著効率の検討

現時点で効果判定が可能な症例は, 43例(リバビリン+IFN $\alpha$  2b併用療法20例, コンセンサスIFN 18例, IFN $\alpha$  5例)である。なお他院通院などで詳細な追跡が不能な症例や副作用のため治療開始3ヶ月以内に治療を中止した症例は, この検討からは除外した。図1に各IFNのgenotypeおよびウイルス量別の著効率を示す。リバビリン+IFN $\alpha$  2b併用療法(投与期間24週間)は, genotype 1b, 高ウイルス量(100 KIU/ml以上)の難治症例に対する著効率が33%(初回投与例で37.5%, 再投与例で30%)と他の治療法に比べ良好な成績であった。一方, コンセンサスIFNは, genotype 1b, 高ウイルス量症例には12.5%(初回投与例で20%, 再投与例では0%)の著効率であった。特にgenotype 1b, 300 KIU/ml以上の5症例では, 1例も著効例はなかった。

ウイルス量 (KIU/ml)	リバビリン+IFN $\alpha$ 2b		コンセンサスIFN		IFN $\alpha$	
	100	>100	100	>100	100	>100
	non 1b	1b	non 1b	1b	non 1b	1b
100	100 % (1/1)	33 % (6/18)	56 % (5/9)	13 % (1/8)	100 % (1/1)	0 % (0/1)
>100		0 % (0/1)	100 % (1/1)		50 % (1/2)	0 % (0/1)
	genotype		genotype		genotype	

図1. 各種インターフェロンのgenotype, ウイルス量別治療成績

#### (2)副作用, 有害事象に関する検討

現在治療中の症例も含め, 投与薬剤の減量あるいは中止を必要とした副作用, 有害事象について検討を行った。リバビリン+IFN $\alpha$  2b併用療法30例では, 中止例が7例で, その内訳は精神症状4例, 白血球減少, 間質性肺炎, 虚血性心電図異常各1例であった。減量症例は14例(貧血8例, 白血球または好中球減少4例, 貧血と白血球または好中球減少との合併2例)であった。全症例のうち予定通り投与を終了した症例は8例(28%)であった(1例は減量せずに投与中である)。また, 治療を完遂できた症例のうち, 投与終了後に, 治療との関連性が否定できない有害事象を2例(脳出血, バセドウ病)経験した。一方コンセンサスIFNでは, 中止例は4例で, その内訳は, 血小板減少, 白血球減少, 食欲不振, 無気肺の各1例であった。減量症例は血小板減少の1例のみで, 15例(75%)で予定通り治療を行うことができた(1例は転院)。IFN $\alpha$  5例での中止例は狭心症様胸痛による1例のみ(20%)で, 減量例はなかった。PEG-IFN $\alpha$  2aは4例全例で5週間以内に血液障害(好中球減少3例, 血小板減少1例)のため減量したが現在のところ中止例は無い。投与後5週間でバセドウ病を発症した症例を1例経験したが, 治療を継続, 終了できた。全症例のうち, 副作用のために入院のうえでの精査加療を要したのは, 精神症状2例, 間質性肺炎, 脳出血, バセドウ病, 狭心症様胸痛の計6例であった。また, 治療薬剤の減量や中止には至らなかったが, 比較的高度の味覚障害がリバビリン+IFN $\alpha$  2b併用療法で2例, コンセンサスIFNで1例にみられた。

#### (3)血中亜鉛濃度の経時的測定

前述したように, 治療中に比較的高度の味覚障害を合併した症例を経験したため, 投与前からの経時的亜鉛濃度の測定を行なった。対象はリバビリン+IFN $\alpha$  2b併用療法10例(男女比5:5, 平均年齢54.9 $\pm$ 7.5歳), コンセ

ンサスIFN 7例(4:3, 52.7±6.3歳), IFN $\alpha$  3例(1:2, 48.0±16.0歳)の計20例. 開始直前, 投与開始12週後, 24週後の3ポイントで測定を行なった. リバビリン+IFN $\alpha$  2b併用療法症例では, 投与前74.4±13.1  $\mu$ g/dl(正常値64-111  $\mu$ g/dl)に比べ, 12週後58.3±9.1, 24週後55.7±9.7と有意に低下していた(p<0.05). 一方コンセンサスIFN症例では, 投与前71.0±10.5  $\mu$ g/dl, 12週後61.9±12.2, 24週後65.4±11.3と低下傾向にあるものの有意差はなかった. IFN $\alpha$  症例では, 投与前81.7±10.7  $\mu$ g/dl, 12週後73.0±15.5, 24週後77.0±20.8と著明な低下はみられなかった.

#### D. 考察

当院におけるgenotype 1b, 高ウイルス量(100 KIU/ml以上)の難治症例に対するリバビリン+IFN $\alpha$  2b併用療法の著効率は33%であり, 従来報告とほぼ同様である.

一方難治症例に対するさらなる著効率の向上を目指して, 2004年12月にリバビリン+PEG-IFN $\alpha$  2bの併用療法が保険適応となり, 適応症例では, 本療法の48週間投与が第1選択の治療法となるのは間違いないであろう. しかし, 投与期間の延長により, 重篤な副作用の増加が予想されるため, 一層厳重な経過観察が必要であると思われる.

種々のIFN療法の副作用のうち甲状腺機能異常は比較的多い副作用の一つであるが, 甲状腺機能亢進症の大部分は無痛性甲状腺炎であり, バセドウ病の合併は稀といわれている. 当院では, リバビリン+IFN $\alpha$  2bの24週間投与終了8週間後にバセドウ病を発症した58歳男性例と, PEG-IFN $\alpha$  2a治療開始後5週間で発症した23歳女性例を経験した. IFNにより惹起されるバセドウ病は後期合併症であり, しばしばIFN治療終了後にも発症する. 今回我々が経験した後者の症例は, 治療導入後早期に発症しており, PEG-IFN

製剤に特徴的なものなのか興味深いところである.

また今回我々は, 比較的高度な味覚障害を3例経験した. いずれも50歳台後半の女性で発症時期は3~6ヶ月後であった. 薬剤性味覚障害の発生の原因として亜鉛欠乏の関与が高いことから(このほかにインターフェロンでは味覚神経への直接障害も報告されている), 治療開始前から経時的に血中亜鉛濃度を測定できた20例について検討したところ, リバビリン+IFN $\alpha$  2b併用療法症例で治療後12週, 24週で血中亜鉛濃度の有意な低下をみた. また, コンセンサスIFN症例では, 有意差はないものの低下傾向にあった. 味覚障害は, 本人が自覚し, 症状を訴えなければ, 見過ごされてしまうことが多く, 意外に頻度の高い副作用なのではないかと思われる. 今後治療期間が長期に及べばさらに増加してることが予想される. 定期的な亜鉛濃度の測定が必要であると考えられる. 一方慢性肝疾患では血中亜鉛濃度が低下している例も多く, 亜鉛製剤の併用はインターフェロンの治療効果を高めるとの報告や血小板, 白血球減少を軽減するという報告もみられる. 治療効果の面からも, 副作用の軽減の面からも, 治療開始前に血中亜鉛濃度の低下がみられる症例では, 積極的に亜鉛製剤の併用を行なうべきであると思われる.

#### E. 結語

リバビリン+IFN $\alpha$  2b併用療法は, genotype 1b, 高ウイルス量の難治症例に対して他の治療法と比べ良好な成績であったが, 副作用に関する検討では, 72%の症例で, 投与薬剤の減量や中止を必要とする副作用がみられた. 血中亜鉛濃度の経時的測定では, リバビリン+IFN $\alpha$  2b併用療法で有意に亜鉛濃度の低下がみられ, コンセンサスIFN投与症例でも有意差はないものの低下傾向にあった. 今後治療の長期化に伴い, 血中亜鉛

濃度の定期的な測定と亜鉛製剤の投与を検討する必要があると思われる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

- 1) 三代川可織, 松島昭三, 小松達司他: インターフェロン(IFN) $\alpha$ -2b, リバビリン併用療法終了後にバセドウ病を発症したC型慢性肝炎の1例 第507回日本内科学会関東地方会, 東京, 2003年3月8日
- 2) 田原純子, 松島昭三, 小松達司他: リバビリン/インターフェロン併用療法終了後に脳出血を発症したC型慢性肝炎の1例 第274回日本消化器病学会関東支部例会, 東京, 2003年5月10日
- 3) 前出幸子, 松島昭三, 小松達司他: PEGインターフェロン $\alpha$ 2a導入早期にバセドウ病を発症したC型慢性肝炎の一例 第521回日本内科学会関東地方会, 東京, 2004年10月9日

## 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 $\alpha$ 2b/リバビリン併用療法の当科における成績  
—SVR向上をめざした試みを含めて—

分担研究者 正木 尚彦 国立国際医療センター 第二消化器科医長

**研究要旨** 当科においてインターフェロン $\alpha$ 2b/リバビリン併用療法を施行した61症例のウイルス学的治療効果を明らかにし、その治療効果予測因子について検討した。平成17年1月の時点で効果判定可能な54例における著効(SVR)は28例、non-SVRは26例であった。前者は後者に比し有意に若年齢で、男性・ゲノタイプnon-1bが多く、肝線維化の程度は軽度であった。また、血小板数が多く、血清ALT高値の傾向を認めた。しかし、ウイルス量の多寡はSVR率に影響しなかった。多変量解析の結果、SVRに寄与する因子として性別(男性)、ゲノタイプ(non-1b)、肝線維化(F0/F1)の3項目が抽出された。当科における1b、高ウイルス量群におけるSVR率が36.7%と良好であった原因として、治験(顆粒球除去療法)やIFN- $\beta$ 1日2回うち(2週間)などを併用療法の前処置として積極的に導入したことが奏効したものと考えられた。

**研究協力者**

今村 雅俊 国立国際医療センター  
秋山 純一 国立国際医療センター  
小飯塚 仁彦 国立国際医療センター

**A. 背景ならびに研究目的**

C型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法は、2003年12月にペグインターフェロン $\alpha$ 2a、2004年12月にペグインターフェロン $\alpha$ 2b/リバビリン併用療法が臨床応用されたことでひとまず確立された観があるが、難治例とされる1b、高ウイルス量群における無効率は今なお50%を越えることから、さらなる治療効果改善の努力が必要であることは言うまでもない。一方、治療法の多様化に伴い、均一な治療法による効果予測因子の解析などといった臨床研究がむしろ困難になりつつ

あるのも事実である。本研究では、ペグインターフェロン導入前において最も強力な抗ウイルス療法であったインターフェロン $\alpha$ 2b/リバビリン併用療法(6ヶ月間投与：以下I/R)の当科における治療成績を明らかにするとともに、そのウイルス学的治療効果予測因子の解明を試み、インターフェロン単独療法での成績と比較することを目的とした。特に、分担研究者が以前から注目してきた宿主側要因のヘルパーT細胞分画の動態についても検討した。

**B. 研究方法**

2002年1月～2004年6月にI/Rを導入したC型慢性肝炎患者61例を対象とした。背景因子は以下のとおりである。平均年齢：53.5 $\pm$ 12.1歳(28～73歳)、性別：男性34例/女性

27例, 初回治療36例/再治療25例, ゲノタイプ: 1b/2a/2b=35例/15例/11例, ウイルス量:  $\leq 100/100 \sim 499/500 \sim 849/\geq 850$  KIU/ml = 1例/20例/13例/26例, 肝組織所見: A1/A2/A3=12例/36例/10例; F0/F1/F2/F3/F4=3例/21例/20例/11例/3例. うちI/R 6ヶ月終了後に主治医の判断でインターフェロンを継続した4例(I/R, Consensus/n $\alpha$ ,  $\alpha$  2b, PEG- $\alpha$  2a各1例), I/R終了6ヶ月未満3例(陰性持続中)の計7例は効果判定不能症例として今回の検討から除外した. SVR例とnon-SVR例の2群間で, 年齢, 性別, 再治療率, 治療直前の白血球数, 血小板数, アルブミン値, ALT値, ICG<sub>R15</sub>(%), 肝組織所見(Grading, Staging), ゲノタイプ, ウイルス量, リバビリン減量・中止率を比較した. 単変量解析で $P < 0.10$ であった因子を用いてロジスティック回帰分析を行い, SVRに寄与する因子の抽出を試みた. さらに, ヘルパーT細胞分画の測定(治療前およびI/R4週後の2ポイント)を行った39例において, Th1(%), Th2(%), Th1/Th2比の変動が治療効果に関連するかを検討した. 尚, I/Rの前処置として, 治験(顆粒球除去療法), IFN- $\beta$  1日2回うち(2週間)を施行した症例が各々14例, 5例含まれている.

### C. 研究結果

#### (1) ウイルス学的治療効果

効果判定可能な54例におけるSVRは28例, non-SVRは26例であった. この2群間で背景因子を比較したところ(表参照), SVR群は有意に若年例で, 男性が多く, 肝線維化の程度が軽度で, ゲノタイプnon-1bが多かった(ゲノタイプ別SVR率: 1b/2a/2b=36.7%/61.5%/81.8%). さらに, SVR群では血小板数が多く, 血清ALT高値の傾向を認めた. 尚, ウイルス量は両群間に差はなかった. また, リバビリン減量ないし中止例はnon-SVR群で有意に多かった. 単変量解析で $P < 0.10$ であった年齢, 性別, 血小板数, 血清ALT値, 肝線維化, ゲノタイプの6項目を用いた多変量解析の結果, SVRに寄与する因子として, 性別(男性: オッズ比 9.563), ゲノタイプ

(non-1b: オッズ比 10.668), 肝線維化(F0/F1:F3/F4に対するオッズ比 12.679)の3項目が抽出された.

#### (2) 併用療法開始4週後におけるヘルパーT細胞分画の変動

併用療法により, Th1(%)は影響を受けなかったが, Th2(%)は有意に上昇し(治療前:  $2.7 \pm 1.7$ , 4週後:  $3.2 \pm 1.7$ ), その結果としてTh1/Th2比は有意に低下した(治療前:  $10.9 \pm 6.6$ , 4週後:  $8.7 \pm 5.5$ ). 尚, SVR群とnon-SVR群の2群間では, Th1(%), Th2(%), Th1/Th2比に有意差を認めなかった.

### D. 考察

本研究の結果, ウイルス学的著効に寄与する因子が従来の単独療法とI/R併用療法とでかなり異なることが示唆された. 即ち, ウイルス側要因としてのゲノタイプ, 宿主側要因としての肝線維化進行度の重要性は再現されたものの, 単独療法で有意であったウイルス量は寄与せず, 一方, 性別が抽出された. 男性の著効率が高かった理由については以下のように推定している. 即ち, 女性と比較して, 有意に年齢が若く( $49 \pm 11$ 歳 対  $59 \pm 11$ 歳), 白血球数が多く( $5,181 \pm 1,440$  対  $4,395 \pm 1,413/\mu$ l), 血清ALT高値( $126 \pm 89$  対  $90 \pm 70$  U/l)であった. 尚, その他の項目(血小板数, アルブミン値, ICG<sub>R15</sub>, ウイルス量, 肝組織所見, 再治療率, IFN総投与量, リバビリン減量・中止率)には男女差はみられなかった. また, 1b, 高ウイルス量群における著効率が36.7%と, 他施設の平均的治療成績と比較して良好であった理由は, 当科においては併用療法の前処置として治験(顆粒球除去療法G-1)やIFN- $\beta$  1日2回うちを積極的に導入したことが関与している可能性がある. 参考までに, G-1施行例10例のうち, 併用療法終了6ヶ月目の効果判定が可能な9例中3例(33%)が著効であった. また, IFN- $\beta$  1日2回うち+併用療法を完遂しえた3例中1例(33%)が著効であった.

分担研究者らは, 単独療法による治療効果予測因子として, 治療前におけるヘルパーT細胞分画の動態が重要であることを報告してきたが, 本研究では再現できなかった. こ

これは、インターフェロン単独療法の場合とは異なり、リバビリン併用の結果、開始4週目におけるTh1/Th2比が有意に低下したことに起因したと想定している。即ち、単独療法の場合には、治療前のTh1/Th2比が低値であるほど著効となる可能性が高くなったが、併用療法の場合にはリバビリンによりTh1/Th2比が低値の方向へ誘導を受ける結果、その意義が弱体化したと考えられる。

#### E. 結論

リバビリンの併用により、ウイルス側要因としてのウイルス量、宿主側要因としての免疫準備状態(ヘルパーT細胞分画の動態)の意義が弱体化し、治療効果予測因子に変化を生じた可能性がある。国立病院機構共同研究班で集積した多数例において今後検証すべき課題であろう。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Masaki N., Fukushima S., Hayashi S. Lower Th-1/Th-2 ratio before interferon therapy may favor long-term virological responses in patients with chronic hepatitis C. Dig Dis Sci 47(10):2163-2169, 2002.

##### 2. 学会発表

- 1) 正木尚彦, 山田真和ほか. C型慢性肝炎高ウイルス群に対する顆粒球除去療法の試み. 第1回好中球研究会(RAND), 鹿児島, 2002.11.
- 2) 正木尚彦, 今村雅俊ほか. 顆粒球除去療法前処置によるIFN/Ribavirin併用療法の効果増強の試み. 第89回日本消化器病学会総会, 埼玉, 2003.4.
- 3) 正木尚彦, 今村雅俊ほか. C型慢性肝炎に対するIFN- $\alpha$  2b+Ribavirin併用療法の作用機序に関する検討. 第7回日本肝臓学会大会, DDW-Japan2003, 大阪, 2003.10.
- 4) 正木尚彦, 今村雅俊ほか. C型慢性肝炎に対するインターフェロン・リバビリン併用療法の前処置としての顆粒球除去療法の意義. 第2回好中球研究会(RAND), 東京, 2003.11.
- 5) 正木尚彦, 今村雅俊ほか. C型慢性肝炎難治例に対する顆粒球除去療法の試み. 第90回日本消化器病学会総会, 仙台, 2004.4.

#### G. 知的財産権の出願, 登録状況

なし

表. SVR群とnon-SVR群の比較

項目	SVR(N=28)	non-SVR(N=26)	P値
・年齢	49.8±11.8	57.4±11.3	0.020
・性別(男:女)	21:7	12:14	0.050
・初回治療:再治療	19:9	13:13	NS
・白血球数(/ $\mu$ l)	5,035±1,552	4,788±1,474	NS
・血小板数( $10^4$ / $\mu$ l)	16.5±6.2	13.7±4.0	0.069
・Albumin(g/dl)	4.1±0.4	4.0±0.4	NS
・ALT(U/l)	140±102	90±53	0.063
・ICG <sub>R15</sub> (%)	11.5±7.3	16.5±9.6	0.176
・Grading(A1/A2/A3)	7/18/3	4/14/6	NS
・Staging(F0/F1/F2/F3/F4)	2/16/7/2/1	1/4/11/6/2	0.033
・Genotype(1b/2a/2b)	11/8/9	19/5/2	0.027
・HCV RNA (<100/100~499/500~849/ $\geq$ 850 KIU/ml)	1/8/6/13	0/8/7/10	NS
・Ribavirin減量 (なし/あり/中止)	21/7/0	10/8/7	0.004

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

当科におけるB型慢性肝炎に対するラミブジンの治療成績

分担研究者 足立 浩司 国立病院機構金沢医療センター 消化器科医師

**研究要旨** LAM治療の最大の問題点であるYMDD変異ウイルスのbreakthrough例の臨床像およびその治療を含めた経過について検討した。YMDD変異出現例ではLAM開始時のHBV DNA量が多いと早期にbreakthroughをきたしやすく、12・28週でHBV DNAは最高値となった。また、LAM開始時のPC変異が野性型だとbreakthrough時HBe抗原が陽性になる可能性が高かった。当科でのbreakthrough hepatitisの半数にあたる4例はALT値の最高値が正常の10倍以上で、そのうち3例は800 IU/L以上と高値であった。breakthrough hepatitisのIFN治療はSCした例ではその効果が持続し有効であったが、IFN開始時HBe抗体陽性例では投与終了後肝炎が再燃し、24週では投与期間が短かった可能性が考えられた。SNMCはALT値を若干低下させたが、HBV DNAには変化なかった。今後HBe抗原陽性でIFNの反応が悪い症例やHBe抗体陽性のbreakthrough hepatitisに対しては、ADV中心に治療法の検討が必要と考えられた。

A. 研究目的

Adefovir dipivoxil (ADV)が認可されたものの、LAM耐性YMDD変異ウイルスによる肝炎に適応が限られ、B型慢性肝炎におけるfirst-line therapyとしてのLAMの役割は依然として大きいと考えられる。むしろLAM耐性に対する有力な治療法ができたことにより、LAM治療の導入例が増加する可能性があるものと思われる。そこで、LAM治療の問題点であるYMDD変異ウイルスの出現やbreakthrough例の臨床像およびその治療を含めた経過について検討した。

B. 研究方法

(1) LAM初回投与例の検討

LAMの効果を評価するために、初回投与

例において、48週、72週、96週時点でのALT値正常化、HBV DNA陰性化、HBe抗原陰性化、YMDD変異の出現について検討した。48週以上の経過を検討できたのは18例で、男性12例、女性6例。年齢は平均53歳。肝病変は慢性肝炎12例、代償性肝硬変6例(肝癌合併1例)であった。LAM開始時のALT値は平均289 IU/L、HBe抗原陽性10例、HBe抗原陰性8例、HBV DNAは平均7.2 LOGコピー/mlでgenotypeはBが1例、Cが17例であった(表1)。Genotype Cの1例は始めの24週にIFNを併用した。残りの17例はLAM単独で開始したが、breakthrough hepatitisのためIFNを2例に、SNMCを1例に投与した。LAM投与72週は13例、96週は12例で効果判定が可能であった。

表1. LAM初回投与例の患者背景

症例数	18
性別	12:6
年齢	53±11
肝病変(CH:LC)	12:6 (HCC合併1)
ALT(IU/L)	289±187
HBeAg(+/-)	10:8
HBVDNA(LOGコピー/ml)	7.2±1.0
Genotype(A:B:C)	0:1:17

Kanazawa Medical Center

(2)YMDD変異出現例の検討.

YMDD変異は48週以降24週ごとと、経過中にHBV DNAの上昇がある際に測定した。YMDD変異ウイルスはLAM初回投与の9例と再投与の3例の計12例に出現した。その内訳は、男性8例、女性4例、平均年齢53歳で、肝病変は慢性肝炎9例、肝硬変3例であった。LAM開始時のALT値は226 IU/Lで、HBe抗原陽性が6例、陰性が6例。HBV DNAは7.7 LOGコピー/mlでgenotypeは全例Cであった(表2)。この12例においてHBV DNAの経時的な推移とbreakthroughをきたした症例では、breakthrough hepatitisの程度や治療に対する効果を検討した。

表2. YMDD変異出現例の背景因子

症例数	12
性別(M:F)	8:4
年齢	53 ± 10
肝病変(CH:LC)	9:3
ALT(IU/L)	226 ± 110
HBeAg(+/-)	6:6
HBV DNA(LGE/ml)	7.7 ± 0.9
Genotype(A:B:C)	0:0:12
Pre-C変異(W:mix:M)	5:4:2
CP変異(W:mix:M)	0:1:10

Kanazawa Medical Center

C. 研究結果

(1)LAM初回投与例の検討.

LAM48週投与の治療効果は、ALT値の正常化89%、HBV DNAの陰性化78%、HBe抗原の陰性化70%であった。YMDD変異は

28%に出現し、breakthrough hepatitisのため2例でIFNを投与した。LAM開始時から併用の1例とあわせIFNの投与は3例であった。YMDD変異は、72Wで38%、96Wで42%に認めたが、新規にIFN投与例はなく、SNMCを1例に投与しただけであった。72週、96週の効果はALT正常化が85%と83%で、HBV DNAの陰性化はそれぞれ77%と75%であった(表3)。

表3. LAM初回投与例の効果判定

LAM投与期間	48W(n=18)	72W(n=13)	96W(n=12)
ALT正常化	89%	85%	83%
HBVDNA<2.6	78%	77%	75%
HBe抗原陰性化	70% (7/10)	75% (6/8)	86% (6/7)
YMDD変異	28%	38%	42%
併用	IFN:3例 SNMC:0例	IFN:2例 SNMC:0例	IFN:2例 SNMC:1例

Kanazawa Medical Center

(2)YMDD変異出現例の検討.

YMDD変異出現例のウイルス量の経時的推移をみると、YMDD変異出現の確認と同時にHBVの増殖を認めた(言い換えればHBV DNAの上昇によりYMDD変異の出現に気づいた)4例。YMDD変異出現後4-8週でHBVの増殖を認めた4例。YMDD変異出現後32週でbreakthroughをきたした1例。YMDD変異出現後16-112週の間HBVの増殖を認めていない3例に分けられた。LAM再投与例は下段の3例であるが、いずれも早期にYMDD変異が出現し、速やかにbreakthroughをきたしていた(図1)。YMDD変異出現後早期にbreakthroughをきたした8例と、YMDD変異出現後breakthroughを認めていない3例で背景因子を比較した。年齢、肝病変、ALT値、HBe抗原HBe抗体では差はなかったが、早期にbreakthroughを認めた群でLAM開始時のHBV DNAが有意に(P=0.0178)高かった(表4)。

図1. YMDD変異株出現例の検討(1)

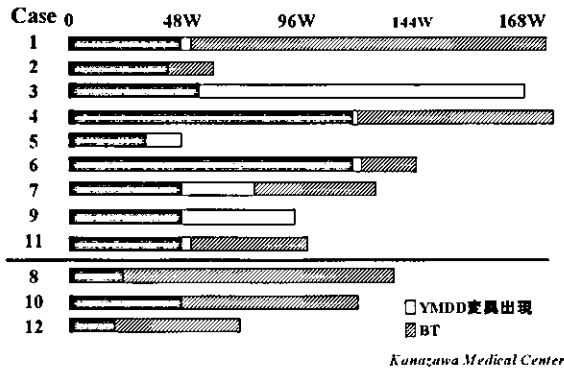


表4. YMDD変異出現例の検討(2)

症例	年齢	性別	肝疾患	ALT	HBVDNA	eAg	eAb	PC	CP
1.	63	F	F4.A2	143	8.1	131.6	(-)	W	M
2.	37	M	F3.A2	209	6.9	(-)	98.0	M	M
4.	59	M	LC	286	7.5	109.9	(-)	W	M
6.	45	M	F3.A2	168	8.4	95.7	(-)	mix	M
8.	65	M	F2.A2	253	8.6	(-)	99.1	W	M
10.	35	M	F2.A1	178	8.4	158.4	(-)	W	mix
11.	56	F	F3.A3	165	8.4	(-)	96.7	mix	M
12.	60	F	F2.A2	473	8.7	61.8	(-)	W	M
7.	61	F	F3.A2	297	7.6	(-)	99.1	mix	M
3.	52	M	LC	67	6.8	64.2	(-)		
5.	52	M	LC	133	6.4	(-)	98.6	M	M
9.	53	M	F0.A1	339	6.1	(-)	99.0	mix	M

\* P=0.0178 Kanazawa Medical Center

Breakthroughをきたした症例の臨床像を明らかにするためbreakthroughをきたしてから当科に転医した1例を加えた計10例で検討した。ウイルス量の推移では、YMDD変異ウイルスが増殖し始めると12~28週でHBV DNAは最高値(6.7~9.0 LOGコピー/ml)に達した。2例で52週と72週の間ALT値は上昇しなかったが、残りの8例ではALT値が上昇し、その半数の4例では最高値が正常値の10倍以上となった(表5)。

表5. Breakthrough例の検討(1)

症例	Age	Sex	肝疾患	出現*	種類	耐性後期間	Breakthrough		
							HBVDNA	ALT	genotype
1.	63	F	CH	48W	YVDD	24W	7.0	997	C
2.	37	M	CH	40W	Y(I+V)DD	12W	7.3	1209	C
3.	59	M	LC	120W	YIDD	24W	7.4	149	C
4.	45	M	CH	120W	YIDD	12W	6.7	w.n.l	C
5.	61	F	CH	48W	YVDD	16W	8.4	390	C
6.	64	M	CH	50+24W	YIDD	24W	8.9	w.n.l	C
7.	35	M	CH	24+48W	YIDD	20W	9.0	119	C
8.	56	F	CH	48W	Y(I+V)DD	28W	7.9	103	C
9.	60	F	CH	24+20W	YIDD	16W	8.6	226	C
*10.	43	M	CH		YVDD		6.9	885	C

\*:他医でLAM開始され、耐性出現後当科受診。 Kanazawa Medical Center

LAM開始時HBe抗原陽性5例のうちbreakthrough時もHBe抗原陽性は4例であった。また、LAM開始時HBe抗体陽性の4例のうち1例がbreakthrough時HBe抗原陽性となった。Breakthrough時HBe抗原陽性の5例のLAM開始時のウイルスマーカーをみるといずれもPC変異が野性型であった(表6)。

表6. Breakthrough例の検討(2)

症例	LAM開始時				耐性出現前		Breakthrough		
	ALT	HBVDNA	eAg/eAb	PCCP	eAg/eAb	HBVDNA	eAg/eAb	HBVDNA	ALT
1.	143	8.1	131.6/-	W/M	+/-	<2.6	+/-	7.0	997
3.	286	7.5	109.9/-	W/M	+/-	<2.6	+/-	7.4	149
6.	253	8.6	-99.1	W/M	+/+	3.2	+/-	8.9	w.n.l
7.	178	8.4	158.4/-	W/mix	+/-	<2.6	+/-	9.0	119
9.	473	8.7	61.8/-	W/M	+/+	<2.6	+/-	8.6	226
4.	168	8.4	95.7/-	mix/M	+/+	<2.6	+/+	6.7	w.n.l
5.	297	7.6	-99.1	mix/M	+/+	<2.6	+/+	8.4	390
8.	165	8.4	-96.7	mix/M	+/+	<2.6	+/+	7.9	103
2.	209	6.9	-98.0	M/M	+/+	<3.7	+/+	7.3	1209
*10.							+/-	6.9	885

\*:他医でLAM開始され、耐性出現後当科受診。 Kanazawa Medical Center

Breakthrough hepatitisの治療は、ALT値が著しく上昇した3例ではIFN (IFN $\alpha$  2b 6 MU, 24週)を、ALTの最高値が149~390 IU/Lの3例にはSNMCを残りの4例は無治療で経過観察を行った。IFN終了時のHBV DNAは陰性が1例、3.1 LOGコピー/mlが2例とIFNの反応は良好であった。終了後24週の効果判定では、IFNによりSCした症例1はその効果が持続したが、開始時HBe抗体陽性の症例2では肝炎が再燃した。SNMCを投与した3例ではHBV DNA量に変化はなく、ALT値は低下したものの正常化は1例のみであった(表7)。

表7. Breakthrough例の検討(3)

症例	Breakthrough			治療	24W後			48Wまでの最高値		
	eAg/eAb	HBVDNA	ALT		eAg/eAb	HBVDNA	ALT	eAg/eAb	HBVDNA	ALT
1.	+/-	7.0	997	IFN	+/+	3.1	w.n.l	+/+	<2.6	w.n.l
2.	+/+	7.3	1209	IFN	+/+	<2.6	w.n.l	+/+	7.1	478
*10.	+/-	6.9	885	IFN	+/+	3.1	73			
3.	+/-	7.4	149	SNMC	+/-	8.7	w.n.l	+/-	8.2	w.n.l
5.	+/+	8.4	390	SNMC	+/+	8.3	84	+/+	8.5	67
9.	+/-	8.6	226	SNMC	+/-	8.4	156			
4.	+/+	6.7	w.n.l	(-)	+/+	4.1	w.n.l			
6.	+/-	8.9	w.n.l	(-)	+/-	8.9	w.n.l	+/-	8.6	w.n.l
7.	+/-	9.0	119	(-)	+/-	8.5	w.n.l	+/-	8.6	40
8.	+/+	7.9	103	(-)	+/+	6.9	41	+/+	7.1	59

\*:他医でLAM開始され、耐性出現後当科受診。 Kanazawa Medical Center

#### D. 考察

当科におけるLAMの抗ウイルス効果は、48週でALT値正常化89%、HBV DNA陰性化78%、HBe抗原陰性化70%であった。これは、平成15年度の当研究班のまとめの成績より良好であった。B型慢性肝炎の治療の考え方は施設ごとで異なっており、LAMを導入する際のウイルス量やHBe抗原・HBe抗体、PC変異など治療に影響する因子もそろっていないため、単純に比較することは困難と思われる。YMDD変異は48週28%、72週38%、96週42%に検出された。当然、breakthrough hepatitisに対する治療の影響が生じる訳だが、LAMを開始して96週時点でIFNを2例、SNMCを1例に投与しているものの、ALT値の正常化が83%、HBV DNAの陰性化が75%は良好な成績と思われた。

LAM投与中における最大の問題点はYMDD変異の出現であり、変異ウイルスの増殖によるbreakthrough hepatitisである。YMDD変異は、LAM開始時HBe抗原陽性例や、HBV DNA量が多い例、LAM投与後HBV DNAの低下がよくない例で出現しやすいされている。今回、YMDD変異出現例で検討すると、LAM開始時のHBV DNA量が多いと早期にbreakthroughきたしやすく、12-28週でHBV DNA量は最高値となった。また、LAM開始時のPC変異が野性型だとbreakthrough時HBe抗原陽性になる可能性が高いと考えられた。

Breakthrough hepatitisについては肝炎の軽い例が多いが中には重症の肝炎を発症することがあるので注意が必要とされている。われわれの症例ではALT上昇例の半数にあたる4例が正常の10倍以上で、そのうち3例が800 IU/L以上と高度の上昇であった。この3例にはIFNを投与し、終了時のHBV DNAは陰性が1例、3.1 LOGコピー/mlが2例と反応は良好であった。終了後24週の効果判定では、SCした症例1ではその効果が持続したが、IFN開始時HBe抗体陽性の症例2では、終了後すぐに肝炎が再燃した。HBe抗原陽性

のbreakthrough hepatitisではIFNによってSCすると予後は良好と報告されており、代償性肝疾患であれば今後も治療の選択肢の一つと考えられる。一般にHBe抗体陽性例ではIFNは24週では再燃が多いため48週投与が必要とされており、breakthrough hepatitisにおいても24週では投与期間が短かった可能性が考えられた。したがって、IFNに反応が悪い例や、48週投与できないHBe抗体陽性例はADVの適応となるものと思われる。YMDD変異ウイルスが増殖してALT値が上昇しても、自然経過でウイルス量が減少したり、ALT値が正常化する例があるため、3~6ヶ月ぐらいい経過を見る必要がある。しかし、ALT値の上昇が続く例では、SNMCではHBV DNAは減少しないので、今後ADVを中心とした治療法の検討が必要と考えられた。

#### E. 結論

(1) LAMの抗ウイルス効果は、48週でALT値正常化89%、HBV DNA陰性化78%、HBe抗原陰性化70%であった。また、YMDD変異株は48週28%、72週38%、96週42%に検出された。

(2) LAM開始時のHBV DNA量が多いと早期にbreakthroughきたしやすく、12-28週でHBV DNA量は最高値となった。

(3) LAM開始時のPC変異が野性型だとbreakthrough時HBe抗原陽性になる可能性が高いと考えられた。

(4) Breakthrough hepatitis では半数にあたる4例のALT値が正常の10倍以上に上昇し、そのうち3例が800 IU/L以上と高値であった。

(5) HBe抗原陽性の代償性肝疾患のbreakthrough hepatitisではIFNが治療の選択肢の一つと考えられるが、IFNの反応が悪い例や、HBe抗体陽性例などは今後ADVを中心とした治療法の検討が必要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 方堂祐治, 足立浩司, 他. B型慢性肝炎におけるLAM耐性出現例の検討. 日本消化器病学会第98回北陸支部会, 2004年6月13日, 福井

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

B型慢性肝疾患のラミブジン治療成績  
—投与中止例と継続投与例における長期臨床経過の解析—

分担研究者 増本 陽秀 国立病院機構小倉病院 肝臓病センター部長

**研究要旨** B型慢性肝疾患のラミブジン治療における投与中止の是非と、継続投与時にみられるviral breakthrough出現時の対応を検討するため、投与中止例と継続投与例の長期臨床経過を解析した。ラミブジン投与を中止した3例中の1例において、肝炎再燃時のラミブジン再投与の効果が不十分であり、肝炎再燃により耐性株が誘導された可能性が示唆された。2年以上継続投与した11例において、viral breakthrough発現率は144週で68%であった。このうち2例はviral breakthrough出現から1年以上経過後に肝炎が再燃した。肝硬変の2例はviral breakthrough出現後に明らかな肝炎再燃がみられなかったが、肝不全が進行して死亡または肝移植に至った。従って肝硬変例におけるviral breakthrough出現時には、肝炎再燃がなくとも早期にアデホビルの併用を検討すべきであると考えられた。

研究協力者

佐藤 文顕	国立病院機構小倉病院
岡田 誠	国立病院機構小倉病院
犬山 由子	国立病院機構小倉病院

A. 研究目的

B型慢性肝疾患のラミブジン治療においては、ラミブジン投与中止後の肝機能悪化(post-treatment flare)と、長期投与時の耐性ウイルス出現によるHBV-DNAの再上昇(viral breakthrough)が問題である。

ラミブジン投与中止の是非と、継続投与例におけるviral breakthrough出現時の対応を検討することを目的として、ラミブジン治療を行なったB型慢性肝疾患症例において投与中止例と継続投与例の長期臨床経過を解析する。

B. 研究方法

当院においてラミブジン投与開始後2年以上が経過したB型慢性肝疾患患者14例(男性12例、女性2例)を対象とし、投与中止例におけるpost-treatment flare発現の有無と経過、および投与継続中のviral breakthrough出現例における臨床経過を解析した。HBV-DNAはアンプリコアPCR法(検出感度2.6 log copy/ml)または分岐DNAプローブ法(検出感度0.7 Meq/ml)で定量し、後者の測定値は対数に変換してその指数で表示した。アンプリコアPCR法で検出感度以下の場合にHBV-DNA陰性と判定した。YMDD変異株は直接塩基配列決定法を用いて検出した。

本研究の遂行にあたっては患者のプライバシーを厳守し、患者に不利益が生じないよう細心の注意を払った。各患者にインフォームドコンセントを行ない、書面での同意を得た。

### C. 研究結果

#### (1) 投与中止例における臨床経過の解析

ラミブジン治療を中止した3症例(表)の経過を図1～3に示す。いずれもHBV-DNA陰性化、HBe抗原/抗体セロコンバージョン、およびALT正常化のすべての条件が24週以上(27～41週, 平均35週)持続した後ラミブジン投与を中止した。ラミブジン投与期間は55～61週(平均57週)であった。

症例1ではラミブジン中止後HBV-DNAの再上昇はなく、ALTも正常値が持続した(図1)。症例2はラミブジン中止4週後にHBV-DNAの再上昇がみられたが、ALTは正常範囲であった(図2)。症例3はラミブジン中止2週後にHBV-DNAの再上昇がみられ、12週後にALTの再上昇をきたした。ラミブジン再投与により一旦改善傾向がみられたが、以後HBV-DNAが上昇低下を繰り返し、これに伴ってALTも変動した(図3)。

すなわちラミブジンを中止した3例中2例でHBV-DNAの再上昇が見られ、1例でpost-treatment flareをきたした。症例1は27歳男性で、肝炎の急性増悪後にラミブジンを投与した症例であり、セロコンバージョンによる肝炎の鎮静化が期待される条件を備えていた(図1)。HBV-DNAの再上昇後にpost-treatment flareが発現しなかった症例2は31歳男性で、治療前の肝生検所見はF1/A2であり、ラミブジン投与期間は61週で、HBV-DNA陰性化、セロコンバージョンおよびALT正常化のすべてを満たした後の投与期間は27週であった(図2)。HBV-DNA再上昇後のピーク値は5.4 log copy/mlで、以後漸減傾向にある。Post-treatment flareが発現した症例3は61歳男性で、治療前の肝生検所

見はF3/A2であり、ラミブジン中止までの投与期間は56週で、HBV-DNA陰性化、セロコンバージョンおよびALT正常化のすべてを満たした後の投与期間は37週であった(図3)。ラミブジン再投与後はHBe抗原が陰性化せず、HBV-DNAおよびALT値は変動を繰り返しており、ラミブジン投与の中止がviral breakthroughを誘導するきっかけになった可能性が考えられた。

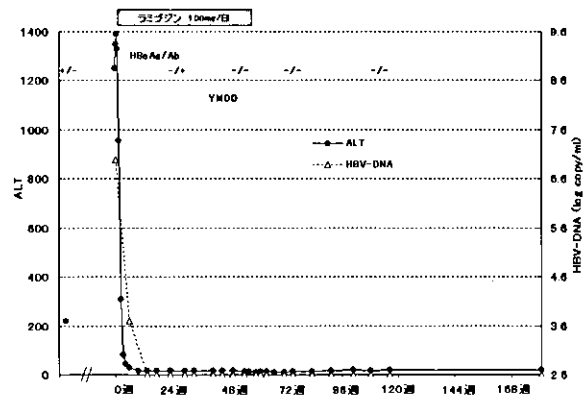


図1 臨床経過(症例1)

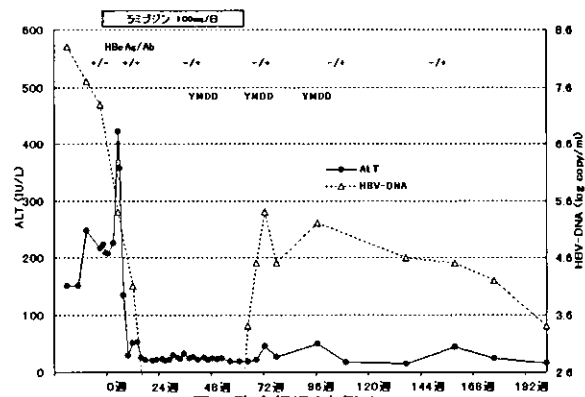


図2 臨床経過(症例2)

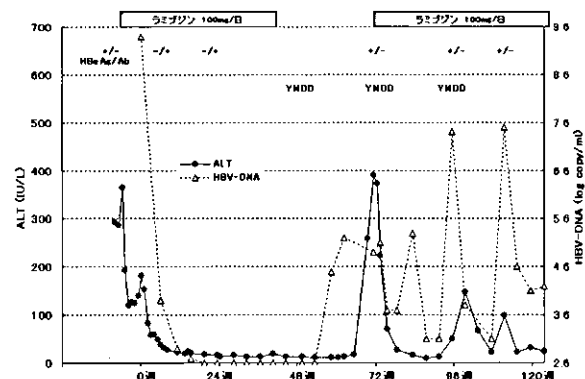


図3 臨床経過(症例3)

表 ラミブジン投与開始後2年以上経過した症例

	年齢	性別	診断	投与開始前				投与期間	VBTまでの期間		
				eAg	eAb	HBV-DNA	ALT				
投与中止	症例 1	27	男	CH	(-)	(+)	7.0	1347	55週		
	症例 2	31	男	CH	(+)	(-)	7.3	208	61週		
	症例 3	61	男	CH	(+)	(-)	9.4	140	56週		
投与継続	VBT (+)	症例 4	50	男	CH	(-)	(+)	5.1	125	155週	89週
		症例 5	59	男	CH	(+)	(-)	8.4	158	196週	54週
		症例 6	35	男	CH	(+)	(-)	8.4	111	191週	48週
		症例 7	48	女	LC	(+)	(-)	6.5	49	163週	99週
		症例 8	48	男	CH	(+)	(-)	6.9	83	147週	70週
		症例 9	36	男	CH	(-)	(+)	7.6	168	105週	97週
		症例 10	52	男	CH	(-)	(+)	6.5	436	144週	135週
	VBT (-)	症例 11	19	男	CH	(+)	(-)	6.5	80	199週	
		症例 12	36	男	CH	(+)	(-)	4.6	382	179週	
		症例 13	26	女	CH	(+)	(-)	6.5	74	134週	
		症例 14	38	男	CH	(+)	(-)	7.6	457	112週	
平均	40	男12:女2	LC 1例	HB <sub>e</sub> 抗原9例		7.0	273	135週	85週		

VBT; viral breakthrough

(2) 投与継続例における臨床経過の解析

ラミブジンを2年以上継続投与した11症例中、7例にviral breakthroughを認めた(表)。これら7例のうち症例9、10は、viral breakthrough出現後もALT値が正常であるが、viral breakthrough後の観察期間が症例9は8週間、症例10は9週間であり今後さらに経過観察を要する。

Viral breakthrough出現後に臨床経過の異常を認めた症例を図4~8に示す。症例4はviral breakthroughから68週後にALT上昇をきたし、アデホビル投与を開始した(図4)。症例5はviral breakthrough後一過性にALTが上昇し、さらにその後74週で再びALTが

上昇したが、グリチルリチン製剤の静脈内投与により軽快した(図5)。症例6はviral breakthrough後のALT上昇が肝庇護剤投与で改善せず、ラミブジン投与の継続にインタ

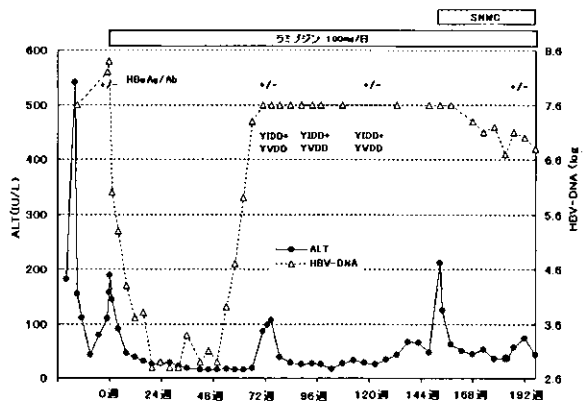


図5 臨床経過(症例5)

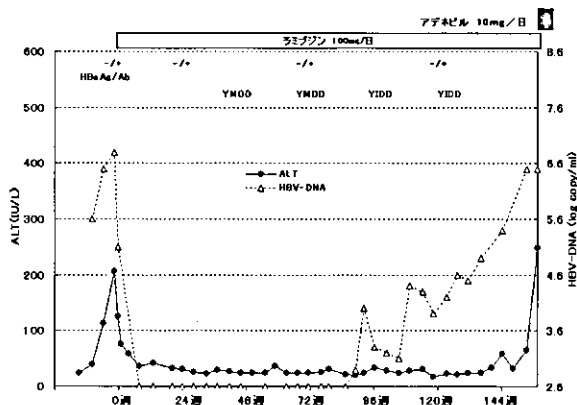


図4 臨床経過(症例4)

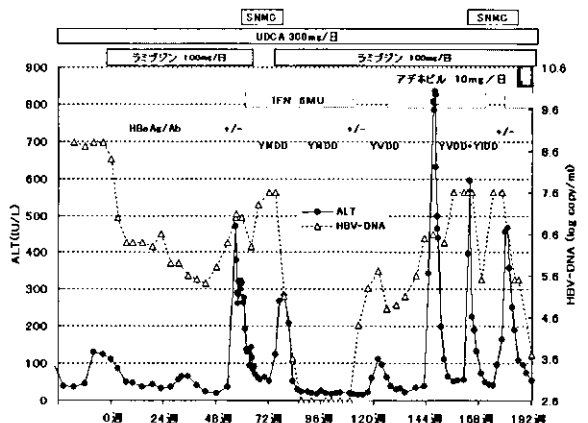


図6 臨床経過(症例6)

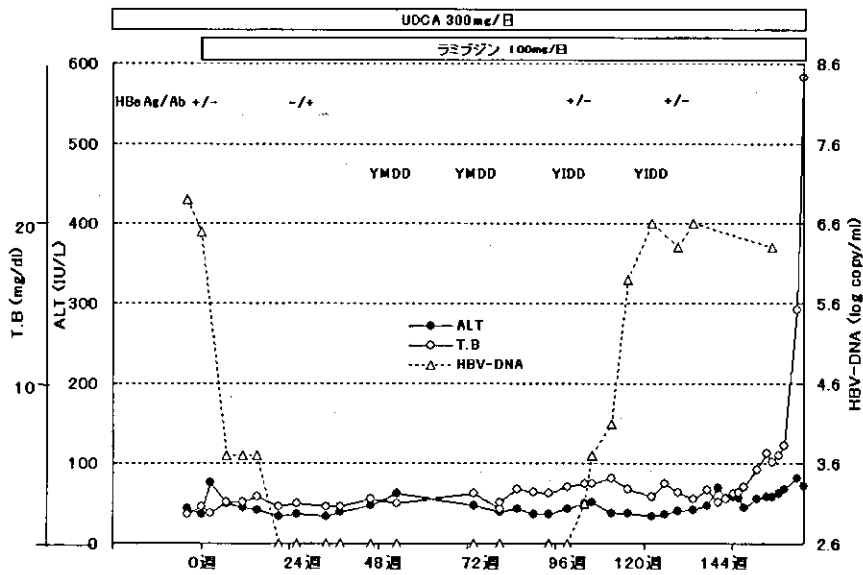


図7 臨床経過(症例7)

ーフェロンを併用し、最近アデホビル投与を開始した(図6)。症例7は肝硬変例であり、viral breakthrough出現後にALT上昇は見られなかったが肝不全が徐々に進行し、約1年後に急激に黄疸が増強して肝不全で死亡した(図7)。症例8はラミブジン投与開始約6ヶ月後に小肝細胞癌が発症し、肝切除術を施行した際に肝硬変の所見であった。Viral

breakthrough出現後のALT変動は軽度であったが、肝不全が徐々に進行したため約2年後に生体肝移植を行なった(図8)。

全症例の解析の結果viral breakthroughの発現率は、ラミブジン投与開始後72週で23%、96週で33%、120週で52%、144週で68%であった(図9)。

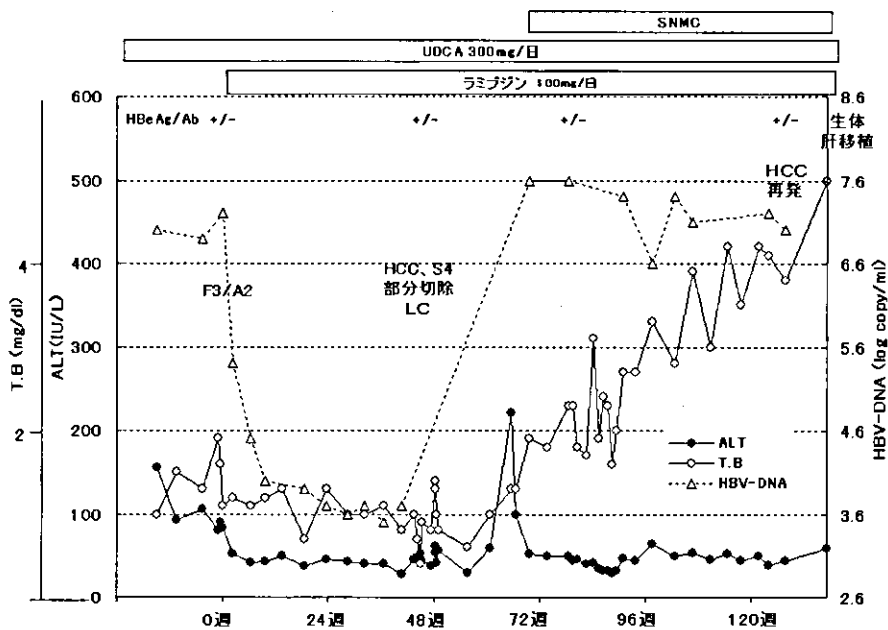


図8 臨床経過(症例8)