

when ribavirin is administered for 12 months in combination with interferon. In our study, the break through ratio was expected to decrease with the administration of ribavirin for 48 weeks. In fact, a patient to whom ribavirin was given again after the break through, achieved marked decrease of HCV RNA (data not shown). Thus, in some patients who were negative for HCV RNA during the combination treatment, the additional ribavirin can be essential for eradicating HCV RNA. Longer duration of combination therapy with interferon and ribavirin is also most effective for suppressing HCV RNA relapse after 24 weeks of therapy [22,23]. Therefore, we would like to emphasize that combination therapy of ribavirin and interferon for 48 weeks should be permitted even in Japan. At present, 24-week combination therapy followed by 24-week interferon monotherapy is thought to be the most useful therapy that the medical insurance can be applied in Japan for suppressing the relapse rate of HCV RNA, leading to SVR.

Acknowledgements

In addition to the study authors, the following institutions and physicians were participants in the Osaka Liver Disease Study Group (Digestive Disease Study Group of Osaka Renaissance): Osaka National Hospital, R. Sakamori; Osaka Rousai Hospital, N. Kurashige, O. Nishiyama, and S. Shinzaki; Osaka Kouseinenkin Hospital, M. Kurokawa and A. Uemura; National Osaka South Hospital, T. Oze and N. Tsuda; Kansai Rousai Hospital, T. Yoshio; Osaka Police Hospital, K. Koga; Osaka Prefectural Hospital, A. Arimitsu; and Osaka University Graduate School of Medicine, S. Yamaguchi, M. Miyazaki, H. Miyatake, I. Itose, S. Egawa, and T. Nishida.

This work was supported by a Grant-in-Aid for Research on Hepatitis and BSE from the Ministry of Health Labour and Welfare of Japan, and Scientific Research from the Ministry of Education, Science, and Culture of Japan.

References

- [1] Davis GL, Balart LA, Schiff ER, et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alpha. A multicenter randomized controlled trial. *N Engl J Med* 1989;321:1501–6.
- [2] Di Bisceglie AM, Martin P, Kassianides C, et al. Recombinant interferon alpha therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double blind placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1989;321:1506–10.
- [3] Hiramatsu N, Hayashi N, Kasahara A, et al. Improvement of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients treated with natural interferon alpha. *J Hepatol* 1995;22:135–42.
- [4] Kasahara A, Hayashi N, Mochizuki K, et al. Pretreatment viral load and response to interferon therapy for liver cirrhosis caused by hepatitis C virus: a multicenter controlled study. *Hepatol Res* 2000;16:124–38.
- [5] Kakumu S, Yoshioka K, Wakita T, et al. A pilot study of ribavirin and interferon beta for the treatment of chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1993;105:507–12.
- [6] Brillanti S, Garson J, Folli M, et al. A pilot study of combination therapy with ribavirin plus interferon alpha for alpha-interferon resistant chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1994;107:812–7.
- [7] Lai MY, Kao JH, Yang PM, et al. Long-term efficacy of ribavirin plus interferon alfa in the treatment of chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1996;111:1307–12.
- [8] Bondenheimer Jr HC, Lindsay KL, Davis GL, et al. Tolerance and efficacy of oral ribavirin treatment of chronic hepatitis C: a multicenter trial. *Hepatology* 1997;26:473–7.
- [9] McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alpha-2b and ribavirin as initial treatment of relapse of chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;339:1485–92.
- [10] Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al. Randomised trial of interferon alpha-2b and ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alfa-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998;352:1426–32.
- [11] Reichard O, Norkrans G, Fryden A, et al. Randomized double-blind, placebo-controlled trial of interferon alpha-2b with and without ribavirin for chronic hepatitis C. *Lancet* 1998;351:83–6.
- [12] Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, et al. Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment or relapse of chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;339:1493–9.
- [13] Consensus statement. EASL international consensus conference on hepatitis C. Paris, 26–28 February 1999. *J Hepatol* 1999;30:956–61.
- [14] Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Optimal therapy of hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S121–7.
- [15] Kasahara A, Hayashi N, Hiramatsu N, et al. Ability of prolonged interferon treatment to suppress relapse after cessation of therapy in patients with chronic hepatitis C: a multicenter randomized controlled trial. *Hepatology* 1995;21:291–7.
- [16] Yuki N, Hayashi N, Kasahara A, et al. Pretreatment viral load and response to prolonged interferon- α course for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1995;22:457–63.
- [17] Lau YN, Davis G, Kniffen J, et al. Significance of serum hepatitis C virus RNA levels in chronic hepatitis C. *Lancet* 1993;341:1501–4.
- [18] Shiratori Y, Kato N, Yokosuka O, et al. Predictors of the efficacy of interferon therapy in chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 1997;113:558–66.
- [19] Hagiwara H, Hayashi N, Mita E, et al. Quantitative analysis of hepatitis C virus RNA in serum during interferon alfa therapy. *Gastroenterology* 1993;104:877–83.
- [20] Tanaka T, Tsukiyama-Kohara K, Yamaguchi K, et al. Significance of specific antibody assay for genotyping of hepatitis C virus. *Hepatology* 1994;19:1347–53.
- [21] Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981;1:431–5.
- [22] Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al. Randomized trial of interferon α 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon α 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C. *Lancet* 1998;352:1426–32.
- [23] Poynard T, McHutchison J, Goodman Z, et al. Is an “A la Carte” combination interferon alfa-2b plus ribavirin regimen possible for the first line treatment in patients with chronic hepatitis C? *Hepatology* 2000;31:211–8.
- [24] Pol S, Nalpas B, Bourliere M, et al. Combination of Ribavirin and interferon-alfa surpasses high doses of interferon-alfa alone in patients with genotype-1b-related chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;31:1338–44.

<原 著>

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

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

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

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

はじめに

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

* 独立行政法人国立病院機構大阪医療センター消化器科

** 大阪大学大学院分子制御治療学

<受付日 2004 年 2 月 3 日>

対象と方法

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

成 績

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

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

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

Table 1 Clinical stages(HB stage) of HBV carriers

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

N/A : Not applicable

*Confirmed HBs Ag (+) period must be needed

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

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

Table 2 Characteristics of each clinical stage

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

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

(1995. 11~ n=207)

**** p<0.01

***** p<0.001

***** p<0.05

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

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

抗ウイルス治療の必要を認める。

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

Table 3 Histological findings of each clinical stage

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

N.S

10例(4.8%)で、ステージ I からステージ IV まででは初診患者に占める割合は最も少ない。発癌リスクも少ないが対象中の1例(25歳男性)のような若年発癌例が存在し、また transaminase 高値が持続する例も多く、抗ウイルス治療の適応になる。ステージ IIb 群は31例(15.0%)で、発癌例は10例、初診時以降の発癌率は12.5%(3/24)と発癌リスクが極めて大で、抗ウイルス治療の絶対適応である。

HB ステージ III: HBs 抗原陽性, HBe 抗原陰性, HBV-DNA 10^5 copies/ml 以上の precore (pre-C) mutant 株の replication が持続している群である。対象に占める割合は23.7%(49例)と全ステージ中最大である。発癌リスクは極めて大(発癌例は20例、初診時以降の発癌率は21.6%(8/37))で、ALT 値異常の、とくに男性はステージ IIb とともに抗ウイルス治療の絶対適応である。

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

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

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

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

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

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

考 察

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

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

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

* p<0.02

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

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

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

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

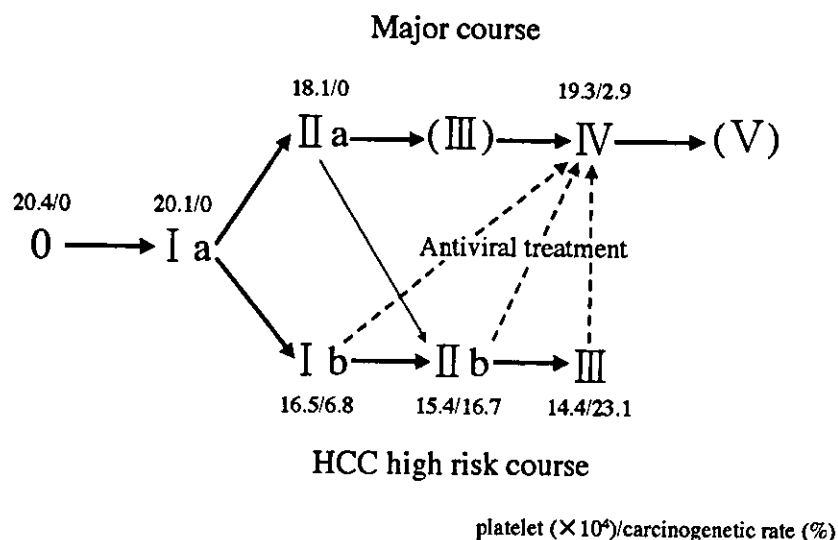


Fig. 1 Clinical courses of HBV carriers

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

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

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

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

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

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

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

おわりに

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

文 献

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

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

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

Michio KATO¹⁾, Kenya IYODA¹⁾, Nobukazu YUKI¹⁾, Keiji YAMAMOTO¹⁾,
Hajime WAKESHIMA¹⁾, Eriko SATOMI¹⁾, Tomoki MICHIDA¹⁾ Norio HAYASHI²⁾

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

¹⁾ Department of Gastroenterology, Osaka National Hospital (Osaka)

²⁾ Department of Molecular Therapeutics, Osaka University School of Medicine (Osaka)

C型慢性肝炎に対するインターフェロン α -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

西田真佐夫¹, 島田志美², 斎藤 誠³, 加藤道夫⁴, 長谷川健次¹

国立神戸病院薬剤科¹, 国立舞鶴病院薬剤科²,
国立病院大阪医療センター薬剤科³, 同消化器科⁴

Study on Decreased Hemoglobin Levels in Combination Therapy with Interferon α -2b and Ribavirin for Chronic Hepatitis C

Masao Nishida¹, Motomi Shimada², Makoto Saito³, Michio Kato⁴ and Kenzi Hasegawa¹

Department of Pharmacy, Kobe National Hospital¹
Department of Pharmacy, Maizuru National Hospital²
Department of Pharmacy, Osaka National Hospital³
Department of Gastroenterology, Osaka National Hospital⁴

{ Received July 3, 2003
Accepted October 24, 2003 }

The approval of ribavirin for reimbursement under the health insurance scheme in Japan in 2001 started a new era in interferon (IFN) therapy against chronic hepatitis C, enabling a change from IFN mono therapy to combination therapy with IFN and ribavirin. As the major safety problems of ribavirin, teratogenicity, hemolytic anemia and skin symptoms may be given. Also, there is known to be a greater incidence of decreased hemoglobin (Hb) in combination therapy with IFN α -2b and ribavirin than in the case of IFN mono therapy. Despite this, however, it has been considered that combination therapy may be accomplished if the criteria for reducing the dosage of ribavirin are strictly followed.

In this study, patients receiving combination therapy with IFN α -2b and ribavirin in Osaka National Hospital were followed up to evaluate the decrease in Hb in cases in which the ribavirin was reduced in dosage or discontinued (reduced/discontinued group). Hb levels in this group decreased by 3.0 ± 1.6 g/dL on average after 4 weeks, significantly lower than pretreatment levels. In these subjects, it seemed that the decreased Hb levels after 4 weeks of the combination therapy aggravated anemia symptoms and subjective symptoms such as general fatigue, with the result that combination therapy could not be accomplished.

Key words — chronic hepatitis C, interferon therapy, ribavirin, decreased hemoglobin level

緒 言

C型慢性肝炎に対するインターフェロン(IFN)療法が、1992年に導入されてから10年以上が経過した。日本人の場合、C型肝炎ウイルス(HCV)の遺伝子型が genotype1bでHCV-RNA量が分岐鎖DNAプローブ法で1 Meq/mL以上、またはアンプリコア定量法で100KIU/mL以上あるIFN難治性症例が多く、これまで林ら¹⁾や加藤ら²⁾、奥新らなど^{3,4)}によりIFN療法における投与方法の工夫が行われてきた。1998年にMcHutchisonら⁵⁾やPoynardらなど^{6,7)}が、C型慢性肝炎患者に対してリバビリン

とIFN α -2bの併用療法とIFN α -2b単独療法での臨床比較試験を行い、併用療法の高い治療効果と安全性について報告した。現在、欧州肝臓学会(EASL)やアジア太平洋肝臓学会(APASL)などにおいて併用療法を標準的治療法としている。わが国でも1998年から2000年にかけて行われた臨床比較試験の結果^{8,9)}、2001年にリバビリンが保険適応になり、C型慢性肝炎に対するIFN療法は、IFN単独療法からIFNとリバビリンの併用療法という新しい時代になった。リバビリンの安全性上の問題点として、催奇形性と溶血性貧血、皮膚症状などが挙げられる。

今回、われわれは国立病院大阪医療センター(大阪医

¹ 兵庫県神戸市須磨区西落合3-3-1; 3-3-1, Nishiochiai, Suma-ku, Kobe-shi, Hyogo, 654-0155 Japan

² 京都府舞鶴市字行永2410; 2410, Ikuei, Maizuru-shi, Kyoto, 625-8502 Japan

^{3,4} 大阪市中央区法円坂2-1-14; 2-1-14, Hoenzaka, Chuo-ku, Osaka-shi, 540-0006 Japan

療センター)で行われた併用療法施行症例において追跡調査を行い、リバビリンの減量、または併用療法中止症例(減量・中止群)における要因を明らかにすることを目的に、ヘモグロビン(Hb)値の推移と減少量などについての検討を行ったので報告する。

対 象

平成14年2月より平成15年3月までに大阪医療センター消化器科において、C型慢性肝炎患者で高ウイルス量(HCV-RNA量が分岐鎖DNAプローブ法で1 Meq/mL以上)のIFN初回治療症例、またはIFN治療後再燃症例に対してリバビリンとIFN α -2bの併用療法を行った全症例を対象とした。投与方法は、IFN α -2b 6~10MIU/dayを2週間連日投与後、週3回22週間歇投与に、リバビリン600mg(体重60kg未満)~800mg(体重60kg以上)/dayを連日併用投与とした。

方 法

併用療法施行患者を6カ月間の継続終了群と減量・中止群の2群に分類した。両群において、投与開始2週後、4週後のHb値の推移について投与前値との比較を行った。両群間では投与開始4週後のHb値、およびHb減少量について比較検討を行った。投与前Hb値による(投与前Hb値<12g/dL, 12g/dL \leq Hb値<14g/dL, 14g/dL \leq Hb値)の3群に分類)リバビリンの減量、併用療法中止の割合、投与開始4週後のHb減少量による(Hb減

少量 \geq 3.0g/dL, Hb減少量<3.0g/dLの2群に分類)リバビリンの減量、併用療法中止の割合について調査した。合併症および既往歴については、診断記録より調査した。リバビリンの減量および投与中止基準として、Hb値10g/dL未満で200mg減量とし、8.5g/dL未満でIFNとともに投与中止とした。Hb減少以外の有害事象が発現し、投与量の減量または併用療法中止を行う必要がある場合は、主治医の判断でそれを行うこととした。Hb値の推移における投与前値との比較および群間比較には分散分析を使用し、Hb減少量の群間比較には対応のないt検定を使用した。有意差の判定基準は $p < 0.05$ を有意差とした。

結 果

併用療法施行症例は44例であった。うち1例は、抗ウイルス効果が認められないため、主治医の判断により併用療法が中止となったため除外した。解析対象症例43例のうち、IFN初回治療症例が6例、再燃症例が37例であり、継続終了群は23例、減量・中止群は20例(リバビリンの減量症例は7例、併用療法中止症例は13例)であった。減量・中止群における平均年齢は、62.1 \pm 8.4歳と継続終了群よりも有意に高く、併用療法開始前の血小板数(PLt)は、平均11.6 \pm 3.2 $\times 10^4/\mu$ Lと有意に低値であった。患者背景をTable 1に示す。リバビリンの減量理由の内訳は、Hb値が減量基準に達した症例が6例、併用療法による全身倦怠感症状のため主治医が判断した症例が1例であった。併用療法中止理由の内訳は、Hb値が

Table 1. 患者背景

背景因子	継続終了群	減量・中止群	検定
症例(M/F)	23(18/5)	20(11/9)	
年齢(歳)	56.3 \pm 10.9	62.1 \pm 8.4	$p < 0.05$
セロタイプ(1/2)	19/2 不明 2	16/4	
IFN投与量(6MIU/10MIU)	16/7	11/9	
Rib投与量/day(600mg/800mg)	12/11	11/9	
体重当たりのRib投与量(mg/kg/day)	11.3 \pm 2.4 (n=21)	11.8 \pm 1.1 (n=14)	N. S
AST(IU/L)	79.6 \pm 39.8	75.0 \pm 26.5	N. S
ALT(IU/L)	102.2 \pm 77.2	95.0 \pm 37.7	N. S
T-bil値(mg/dL)	0.9 \pm 0.3	0.8 \pm 0.3	N. S
RBC($\times 10^4/\mu$ L)	4.4 \pm 0.5	4.3 \pm 0.6	N. S
WBC($\times 10^3/\mu$ L)	4.9 \pm 1.6	4.3 \pm 1.1	N. S
PLt($\times 10^4/\mu$ L)	15.7 \pm 6.4	11.6 \pm 3.2	$p < 0.05$
Hb値(g/dL)	13.9 \pm 1.8	13.7 \pm 1.5	N. S
Scr(mg/dL)	0.8 \pm 0.2	0.7 \pm 0.1	$p < 0.05$
BUN(mg/dL)	15.5 \pm 4.5	15.6 \pm 2.7 (n=10)	N. S

mean \pm S. D
対応のないt検定
 $P < 0.05$ N. S. :not significant

中止基準に達した症例が2例、Hb値が減量基準に達しリバビリンを減量後、併用療法による嘔吐症状または眼底出血のため、主治医が併用療法中止と判断した症例が2例であった。全身倦怠感または貧血症状のため主治医が併用療法中止と判断した症例が、それぞれ7例と2例であった(Table 2)。

合併症に関しては、両群において高血圧症、糖尿病、心疾患、鉄欠乏性貧血、甲状腺機能低下症の合併またはその既往歴を有する患者を認めたが、偏りは認められなかった(Table 3)。中止症例のうち2症例は、心不全(症例7)または甲状腺機能低下症(症例11)に対する投薬を有する症例であった。症例7は、ジゴキシン、ワルファリン、ゾピクロンを継続服用していた。投与開始19週後にHb値は13.3g/dLであったが、全身倦怠感のため主治医の判断により併用療法が中止になった。症例11は、ベシル酸アムロジピン、テブレノン、エチゾラム、メコ

パラミン、レボチロキシンナトリウムを継続服用していた。投与開始1週後にPLtが $2.4 \times 10^4/\mu\text{L}$ に減少し、IFNが連日投与から間歇投与に変更となり、リバビリンが200mg/day減量になった。投与開始5週後にPLtが $2.7 \times 10^4/\mu\text{L}$ に回復しHb値は11.6g/dLであったが、全身倦怠感のため主治医の判断により併用療法が中止になった。投与開始前の甲状腺刺激ホルモン(TSH)値は2.09 $\mu\text{U/mL}$ 、遊離トリヨードサイロニン(F-T3)値は2.38 pg/mL、遊離サイロキシン(F-T4)値は0.92ng/dLであり、投与開始5週後においては、それぞれ0.53 $\mu\text{U/mL}$ 、1.98pg/mL、1.08ng/dLに変動しいずれも低値であった。心疾患、甲状腺機能低下症の合併またはその既往歴を有する他の症例において、その疾患に対する投薬治療は認められなかった。

両群におけるHb値の推移は、投与前値と比べ投与開始2週後、4週後は有意に低下した(Fig. 1)。投与開始

Table 2. 併用療法中止症例

症例	性別	投与前Hb値 (g/dL)	中止時期	中止時Hb値 (g/dL)	リバビリン投与量の経緯	主な中止理由
1	M	15.0	6週	10.5	800mg/day継続	全身倦怠感
2	M	12.1	10週	9.3	600mg/dayから6週後400mg/dayに減量	貧血症状
3	M	13.0	6週	7.3	800mg/day継続	中止基準により
4	M	17.5	12週	12.2	800mg/dayから4週後600mg/dayに減量	全身倦怠感
5	M	14.9	12週	9.9	800mg/day継続	貧血症状
6	M	14.6	12週	11.3	600mg/day継続	全身倦怠感
7	M	15.5	19週	13.3	800mg/day継続	全身倦怠感
8	F	12.8	21週	9.2	600mg/day継続	全身倦怠感
9	F	11.5	6週	8.2	600mg/dayから4週後400mg/dayに減量	中止基準により
10	F	13.9	6週	10.4	600mg/day継続	全身倦怠感
11	F	11.5	5週	11.8	600mg/dayから1週後400mg/dayに減量	全身倦怠感
12	F	11.8	16週	9.7	600mg/dayから8週後400mg/dayに減量	嘔吐
13	F	13.5	16週	10.5	600mg/dayから5週後400mg/dayに減量	眼底出血

Table 3. 合併症および既往歴の比較

疾患名	継続終了群(n=23)	減量・中止群(n=20)
高血圧症	7例	4例
胃・十二指腸潰瘍	5例	5例
不眠症	5例	5例
2型糖尿病	5例	4例
鉄欠乏性貧血	3例	2例
甲状腺機能低下症	3例	4例
肥大型心筋症	2例	なし
めまい症	なし	4例
心不全	なし	2例
神経症	なし	2例
その他	11例	13例

(重複あり)

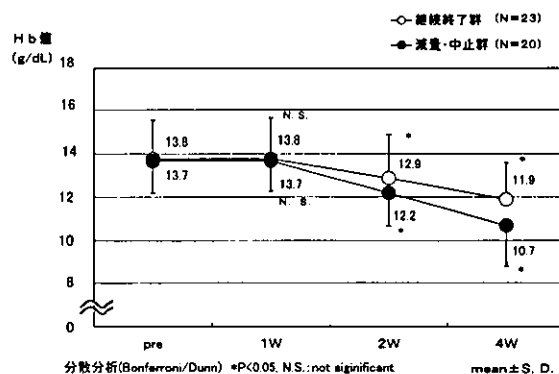


Fig. 1. Hb 値の推移についての比較

4週後のHb減少量は、継続終了群では平均 1.9 ± 1.4 g/dL、減量・中止群では平均 3.0 ± 1.6 g/dLであり、両群間で有意な差を認めた(Fig. 2)。

投与前のHb値別では、Hb値 ≥ 14 g/dL群で19例中5例が併用療法中止、3例がリバビリン減量、 $12 \text{g/dL} \leq \text{Hb}$ 値 < 14 g/dL群で17例中5例が併用療法中止、4例がリバビリン減量であった。Hb値 < 12 g/dL群で7例中3例が併用療法中止であった(Fig. 3)。投与開始4週後のHb減少量別では、 3.0g/dL 以上の減少が発現した16症

例中8例が併用療法中止、3例がリバビリン減量であった。一方、 3.0g/dL 未満の減少が発現した27症例中5例が併用療法中止、4例がリバビリン減量であった(Fig. 4)。

考 察

リバビリンは、1972年に合成されたプリンヌクレオシド類似体の抗ウイルス剤で、HCVに対する抗ウイルス効果は認められていない^{10,11)}。1998年から海外で行われたC型慢性肝炎に対する臨床比較試験の結果、IFNとリバビリンを併用することにより、初回治療、および再治療患者においてIFN単独療法より有効性が高く、安全性は変わらないことが確認された⁵⁻⁷⁾。リバビリンは組織細胞内でリン酸化されリバビリン三リン酸となり、細胞内に存在する。細胞外に排泄されるためには脱リン酸化される必要があるが、赤血球内には脱リン酸化酵素が存在しないために蓄積し、溶血性貧血の原因となる¹²⁾。リバビリン投与開始後、Hb値は徐々に低下し始め4週後に定常状態となり、投与終了後4週後から8週後に投与前値まで回復することが解っている⁶⁾。

福原らは、SF-36を用いてIFN投与中におけるC型慢性肝炎患者のHealth related quality of life(HRQOL)を検討した結果、投与中は未治療患者に比べHRQOLが有意に低下したと報告している¹³⁾。荒瀬らは65歳以上のIFN療法での副作用は、65歳未満より重篤であり中止率も高いと報告している¹⁴⁾。わが国での併用療法と単独療法での効果に関する臨床比較試験では、リバビリン併用に伴う明らかなHRQOLの低下は認められなかったと報告している⁸⁾。しかし、比較検討された症例の平均年齢は、併用療法で 50.2 ± 9.4 歳、単独療法で 48.9 ± 9.7 歳であり、荒瀬らやわれわれが今回調査した年齢層より、臨床比較試験での年齢層は低いと考えられた。以上のことと今回の調査結果から考えると、リバビリンの減量または併用療法中止において、年齢的な要因は何らか関与することが考えられた。

また、PLtの減少は肝線維化の進行を表し¹⁵⁾、減量・中止群のPLtはStage 3以上の線維化を表していることが考えられた。肝線維化が進行するほどIFN単独療法の治療効果が低下することはすでに知られており^{15,16)}、肝細胞でのIFNレセプター前後でのBlocking因子の存在などが推測されている¹⁵⁾。PLt低値群においてリバビリンの減量または併用療法中止が起こった要因は、肝線維化によりリバビリンの結合レセプターへの影響などが考えられるが、要因を解明するには、今後症例数を集め、治療前後での肝生検結果とともに検討していく必要があると思われる。

合併症に関してリバビリンの添付文書では、心疾患ま

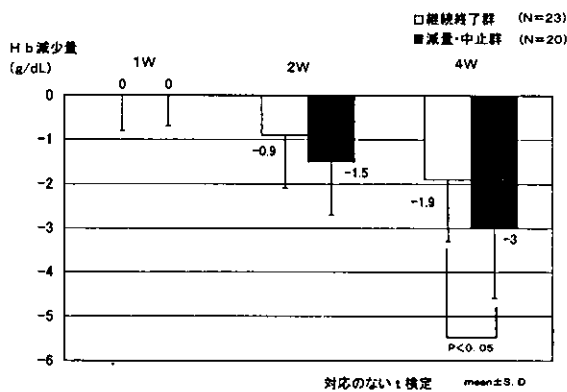


Fig. 2. Hb減少量についての比較

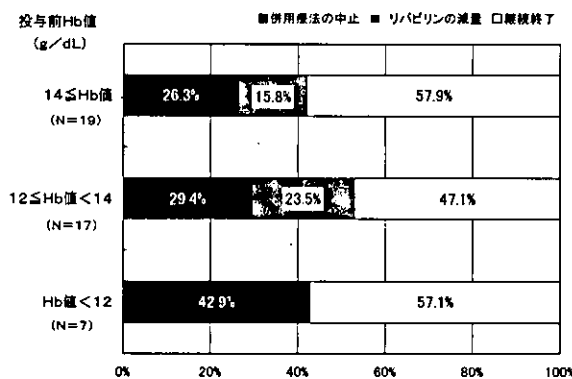


Fig. 3. 投与前Hb値別によるリバビリンの減量または併用療法中止の割合

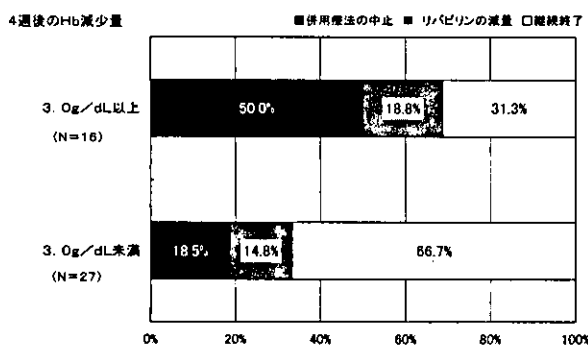


Fig. 4. 4週後のHb減少量別によるリバビリンの減量または併用療法中止の割合

たは既往歴のある症例において、Hb 減少により心疾患の悪化または再燃する可能性があり、慎重投与を促している。症例7において投与開始19週後でのHb値が2.2g/dL減少しており、心不全症状への影響が考えられた。また、IFN α -2b製剤において、自己免疫疾患または素因のある症例において、疾患の悪化または顕性化する可能性があり、慎重投与を促している。症例11において投与開始5週後でのTSH値およびF-T3値は、投与前に比べ低値に変動しており、併用療法により甲状腺機能低下症状への影響が考えられた。しかし、心疾患、甲状腺機能低下症の合併またはその既往歴を有するが、その疾患に対する投薬治療のない症例においては、併用療法を完遂する症例もあった。今回の調査では、合併症または既往歴に関する危険因子の解明には至らず、今後症例数を集め、検討していく必要があると思われる。

リバビリンの添付文書では、併用療法開始の際、投与前のHb値が12g/dL以上であることと、リバビリンの体重あたり1日投与量が13mg/kg未満であることを推奨している。今回の調査では、両群とも体重あたり1日投与量は13mg/kg未満であり、投与前Hb値が12g/dL以上ある36例中10例が併用療法中止、7例がリバビリン減量であった。投与前Hb値は、6カ月間の併用療法を完結できるか否かに関する要因にならないことが考えられた。

一方、McHutchisonらは併用療法施行時、投与開始2週後、4週後でのHb値の測定を促している⁹⁾ことから、両群において投与開始2週後、4週後でのHb値の推移、およびHb減少量の調査を行った。リバビリンの血中濃度がほぼ定常状態に到達する投与開始4週後において¹⁷⁾、投与前よりHb減少が3.0g/dL発現した症例は、併用療法を継続することにより、Hb値が併用療法中止基準に達しない場合においても、4週後のHb減少量が要因となり、貧血症状や全身倦怠感などの自覚症状が増悪することにより、併用療法を完結できなくなる可能性があることが考えられた。

C型慢性肝炎に対するIFN療法は、HCVの排除が第一目標であることは言うまでもないが、排除できない症例においてもIFN療法の肝癌発生抑制効果が報告されている^{18,19)}。APASLのC型慢性肝炎治療ガイドラインによれば、初回治療、および再治療ともにIFNとリバビリン併用療法を第一選択治療法とし、70歳以上の高齢者に対する投与について注意を促している²⁰⁾。今後、HCVの排除、または肝癌発生抑制目的で併用療法が幅広く用いられる可能性がある。併用療法におけるHb減少の発現頻度は、IFN単独療法に比べ高いことは知られており、リバビリンの減量基準を遵守すれば併用療法を完遂できると考えられている^{8,9)}。しかし、今回の調査結果より、併用療法を完遂するためにはHb値によるリバビ

リンの減量基準のみならず、投与前の年齢によるリバビリンの投与量設定基準や、投与開始4週後においてHb減少量が3.0g/dL発現した症例に対する減量基準の設定なども、今後、必要と考えられた。

引用文献

- 1) 林紀夫, 笠原彰紀, 尾下正秀, 脇岡泰三, 荻原秀紀, 片山和宏, 加藤道夫, 益澤学, 内藤雅文, 岸田隆, 柏木徹, 浅井晃, 吉原治正, 井上敦雄, 房本英之, 鎌田武信, C型慢性肝炎に対するインターフェロン β (IFN- β)長期投与の検討—多施設共同研究一, 医学と薬学, **39**, 577-584(1998).
- 2) 加藤道夫, 結城暢一, 金子晃, 山本佳司, 益澤学, 林紀夫, 難治性C型慢性肝炎に対するTwo-step Interferon Rebound Therapy, 消化器科, **33**, 158-163(2001).
- 3) 奥新浩晃, 森井和彦, 貴志文俊, 湯浅志郎, C型慢性肝炎に対するIFN- β 1日2回投与およびIFN α -2b併用療法の有効性, 肝臓, **38**, 11-18(1997).
- 4) 瀬嵐康之, 茶山一彰, 小林正宏, 坪田昭人, 鈴木義之, 鯉田勲, 斎藤聡, 荒瀬康司, 村島直哉, 池田健次, 熊田博光, C型慢性肝炎に対するIFN- α 及びIFN- β のコンビネーション療法の効果, 肝臓, **38**, 287-291(1997).
- 5) J.G. McHutchison, S.C. Gordon, E.R. Schiff, M.L. Shiffman, W.M. Lee, V.K. Rustgi, Z.D. Goodman, M. H. Ling, S. Cort, J.K. Albrecht, Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C, *N. Engl. J. Med.*, **339**, 1485-1492(1998).
- 6) T. Poynard, P. Marcellin, S.S. Lee, C. Niederau, G.S. Minuk, G. Ideo, V. Bain, J. Heathcote, S. Zeuzem, C. Trepo, J. Albrecht, Randomised trial of interferon α 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon α 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus, *Lancet*, **352**, 1426-1432(1998).
- 7) G.L. Daivs, R. Esteban-Mur, V. Rustgi, J. Hoefs, S.C. Gordon, C. Trepo, M.L. Shiffman, S. ZeuZem, A. Craxi, M.H. Ling, J. Albrecht, Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C, *N. Engl. J. Med.*, **339**, 1493-1499(1998).
- 8) 豊田成司, 妻神重彦, 安田清美, 泉並木, 大田裕彦, 佐藤譲, 廣瀬雄一, 市田隆文, 富田栄一, 西口修平, 向坂彰太郎, 楠正, インターフェロン無効又は再燃したC型慢性肝炎に対するインターフェロン α -2bとSCH 18908(リバビリン)の併用投与とインターフェロン α -2b単独投与との比較—二重盲検群間試験法を用いた併用効果の検討—, 臨床医薬, **18**, 539-563(2002).
- 9) 飯野四郎, 松嶋喬, 熊田博光, 清澤研道, 各務伸一, 溝上雅史, 林紀夫, 佐田通夫, 溝口秀昭, 楠正, Genotype 1bかつ高ウイルス量のC型慢性肝炎に対する

- インターフェロン α -2bとSCH 18908(リバビリン)の併用投与とインターフェロン α -2b単独投与との比較—二重盲検群問試験法を用いた用法・用量の検討—, *臨床医薬*, **18**, 565-591(2002).
- 10) O. Reichard, J. Andersson, R. Schvarcz, O. Weiland, ribavirin treatment for chronic hepatitis C, *Lancet*, **337**, 1058-1061(1991).
- 11) A.M.Di Bisceglie, H.S. Conjeevaram, M.W. Fried, R. Sallie, Y. Park, C. Yurdydin, M. Swain, D.E. Kleiner, K. Mahaney, J.H. Hoo-fnagle, Rivabirin as therapy for chronic hepattis C, A random-ized, Double-blind, Placebo-controlled trial, *Annals of Internal Medicine*, **123**, 897-903(1995).
- 12) 飯野四郎, リバビリン, *日病薬誌*, **38**, 451-456(2002).
- 13) 福原俊一, 日野邦彦, 加藤孝治, 富田栄一, 湯浅志郎, 奥新浩見, C型肝炎ウイルスによる慢性肝疾患の Health Related QOLの測定, *肝臓*, **38**, 587-595(1997).
- 14) 荒瀬康司, 65歳以上のC型慢性肝疾患の予後と治療の必要性, *消化器科*, **33**, 175-180(2001).
- 15) 八橋弘, 井上長三, 古賀満明, 矢野右人, C型慢性肝炎難治例の組織学的特徴, *肝臓*, **30**, 279-283(1995).
- 16) 荒瀬康司, 茶山一彰, 坪田昭人, 鯉田勲, 斎藤聡, 池田健次, 熊田博光, 松本豊海, 酒井洋子, 小林万利子, HCV-RNA陽性のC型慢性肝炎に対するインターフェロン投与の有効性に関する検討, *肝臓*, **34**, 1-7(1993).
- 17) 熊田博光, 泉並木, 廣瀬雄一, Genotype 1bかつ高ウイルス量のC型慢性肝炎に対するSCH 18908(リバビリン)とインターフェロン α -2b併用投与時の薬物動態の検討, *臨床医薬*, **18**, 593-614(2002).
- 18) 赤松雅俊, 加藤直也, 椎名秀一郎, 白鳥康史, 小俣政男, インターフェロンによる肝臓の予防, *肝胆膵*, **35**, 509-513(1997).
- 19) 林紀夫, 笠原彰紀, C型肝炎のインターフェロン治療の再評価, *総合臨牀*, **45**, 2551-2556(1996).
- 20) Core working party for asia-pacific consensus on hepatitis B and C, Consensus statements on the prevention and management of hepatitis B and hepatitis C in the Asia-Pacific region, *Gastroenterology and Hepatology*, **15**, 825-841(2000).

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

加藤道夫

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

はじめに

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

症 例

患 者：61 歳女性，主婦。

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

なった。

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

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

かとう みちお：独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター消化器科

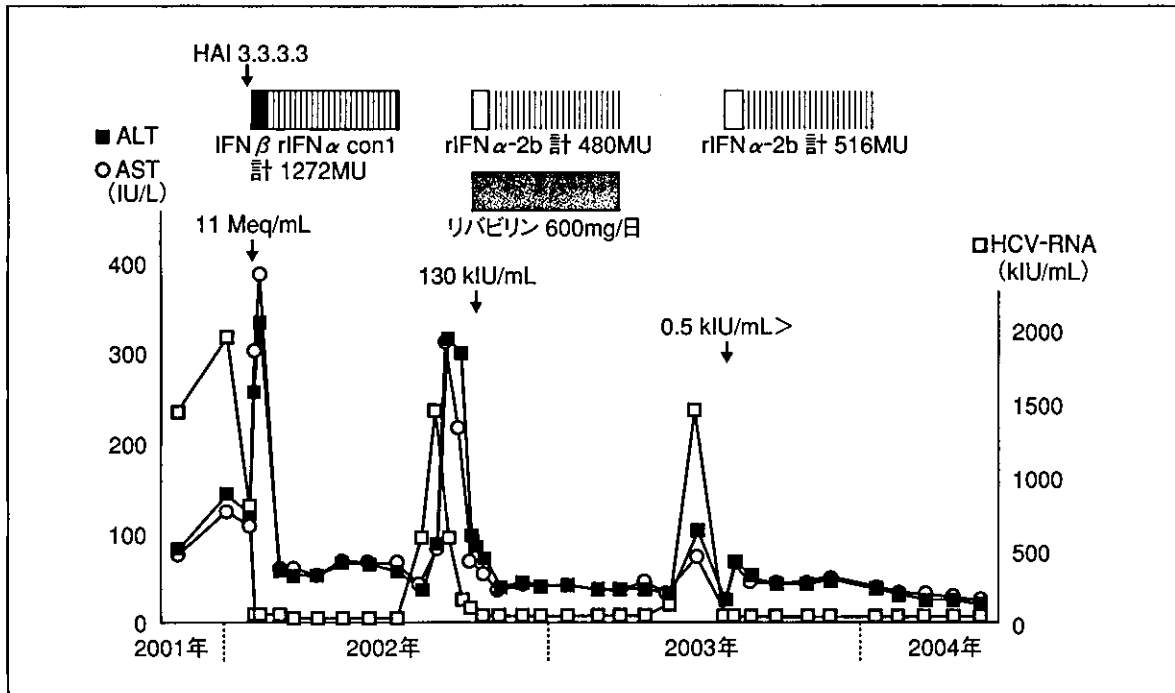


図 1 治療経過

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

考 察

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

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

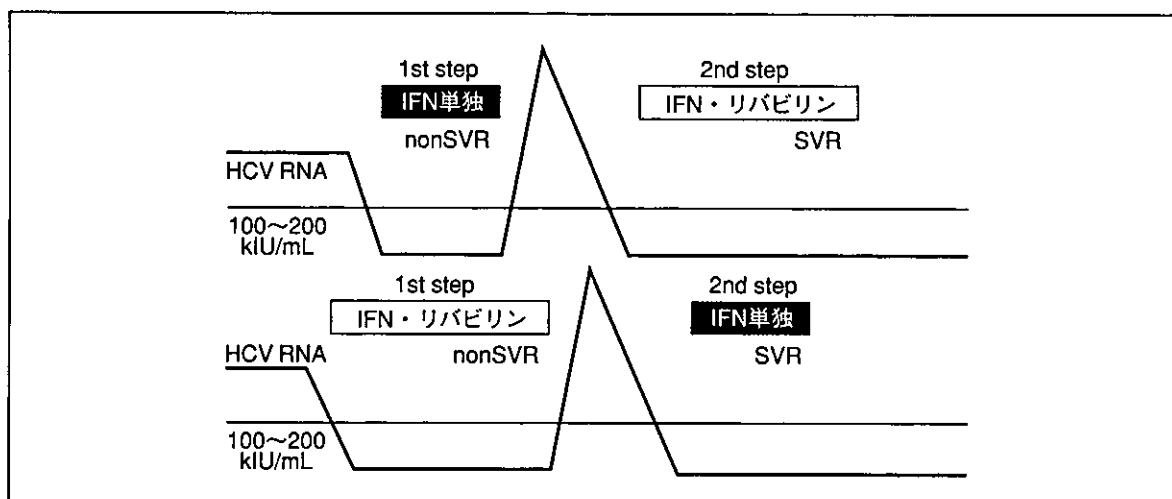


図 2 IFN・リバビリン併用治療と TIRT

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

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

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

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

文献

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

I. C型肝炎ウイルス(HCV)

C型慢性肝炎の治療

Two-step interferon rebound therapy とその適応

Two-step interferon rebound therapy

加藤道夫¹ 結城暢一¹ 伊与田賢也¹ 山本佳司¹ 林 紀夫²

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

はじめに

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

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

1. Two-step interferon rebound therapy (TIRT)

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

これまでの検討よりIFN投与終了後にALT

リバウンド(投与終了時より100以上上昇)がみられた例は約50%, HCV-RNA量が急増加後1.0Meq/mlまで低下した例(低下例)は, 約30%であった。低下例はTR例およびALTリバウンド出現例に有意に高率であり, 投与前のHCV-RNA量が低値であるほど²⁾, また投与終了時にHCV-RNAの陰性化が認められた例ほど³⁾低下例の割合が高くなる傾向が認められた。また, 低下例における投与終了時よりHCV-RNA量が1.0Meq/ml未満まで低下するまでの期間と1.0Meq/ml未満が持続する期間は, それぞれ2-5カ月(平均3.5カ月), 1-4カ月(平均1.8カ月)であり, 投与終了後6カ月目にはほとんどの症例でHCV-RNA量は高値に復することが判明している⁴⁾。

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

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

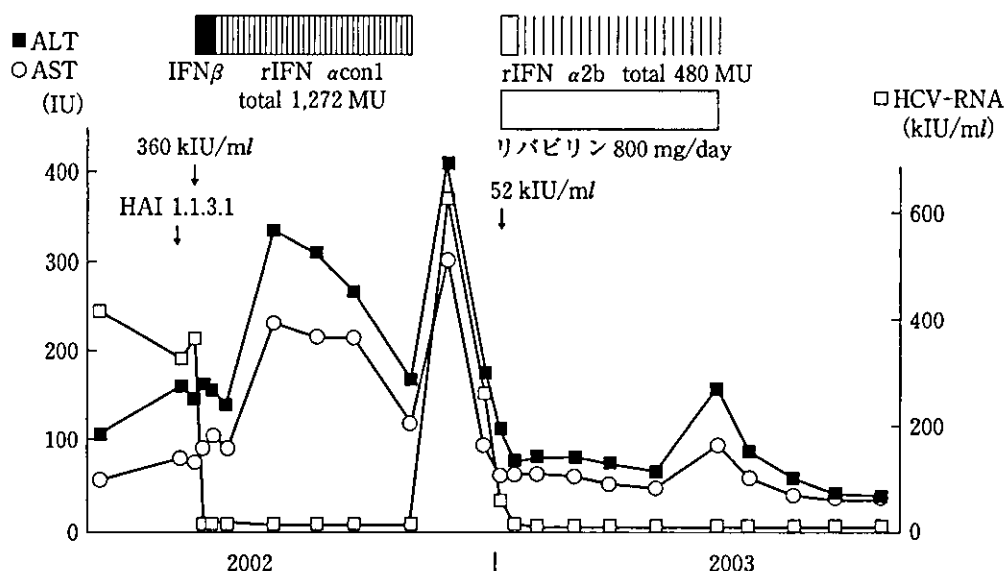


図1 2nd stepにIFN α 2b, リバビリン併用治療を用いたTIRTによってSVRとなった34歳男性, セログループ1

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

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

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

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

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

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

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

3. PEG-IFN治療再燃例に対するTIRT

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