

図1 C型肝炎患者におけるIFN群およびコントロール群の累積肝癌発生率

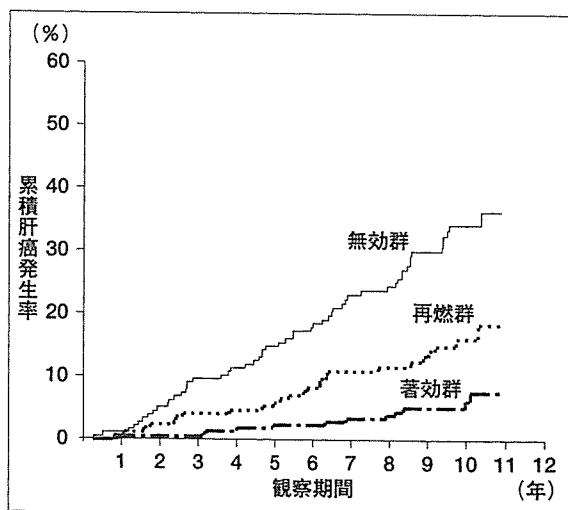


図2 C型肝炎患者におけるIFN治療効果別にみた累積肝癌発生率

IFN治療による発癌抑制効果

IFN治療による肝癌発症抑制効果については、現在当然のことのように受け止められているが、これは1990年代後半にわが国を中心に行われた多くのコホート研究により検証された結果認められるようになった。われわれも多施設共同研究により、C型肝炎においてIFN単独6カ月投与症例でIFN治療を受けなかったコントロール群に比し、HCCの発症が有意に低率でリスク比にして0.53、すなわち約半分で発癌が抑止されることを1998年に報告した³⁾。図1に観察期間を延長した累積肝癌発生率をKaplan-Meier法を用いて示す。IFN群は肝生検施行後IFN治療を受けたC型慢性肝炎および肝硬変568例で、コントロール群は肝生検後IFN非投与（治療を受けていない）例157例である。累積肝癌発生率は、コントロール群に比しIFN群において、有意に低率であった（10年累積肝癌発生率32.3% vs 18.0%）。図2はIFN治療効果別にみた累積肝癌発生率を示す。IFN治療効果は、ALT治療効果にて判定し、著効群、再燃群、無効群に分類した³⁾。著効群はIFN治療中に血清ALTが正常化し、終了後6カ月以上ALTの正常化が持続した群で、著効群のうち約8割がHCV RNA持続陰性のSVR例である。Kaplan-Meier法による著効、再燃、無効各群の10年累積肝癌発生率はそ

れぞれ6.2%、16.2%、34.3%であった（図2）。また多変量解析の結果、コントロール群に対してHCC発症のリスクが著効群で約5分の1と顕著に低下することが明らかとなった。再燃群でも発癌率は約2分の1に低下し、IFN治療により短期的でもALTの正常化、ウイルスの陰性化が得られることにより発癌抑制効果が期待できると考えられる。無効群ではIFN治療による発癌予防は期待できなかった。一方で、HCV RNAの持続陰性化が得られたSVR症例においてもコントロール群に比して発癌率は約5分の1に低下するものの、陰性化後に男性、高齢者、線維化進展例などにHCCの発症がみられ、SVR例においても長期の経過観察は必要である¹⁹⁾。

IFN治療による生命予後改善効果

IFN治療により発癌が抑止できることを示したが、その結果生命予後が改善される。Kaplan-Meier法による生存率の検討では、IFN群においてコントロール群に比し、有意に高い生存率を示した（図3、10年累積生存率 IFN群 90.5% vs コントロール群 77.2%）。IFN群の全死亡数の約7割、コントロール群の全死亡数の約8割が肝疾患関連の死亡であった。しかも、肝疾患関連死亡の多くがHCCによる死亡であった。このように、C型肝炎患者では肝疾患死亡、特にHCCによる死亡が高い割合を占

めており、HCCの発症を抑止することが生命予後の改善につながると考えられる。

図4にコントロール群とIFN群、およびIFN群の治療効果別にみた肝疾患による死亡のstandardized mortality ratio (SMR)を示す。SMRは1980~2000年の日本人の5歳年齢別、性別、5歴年別死亡率を用いて期待死亡数を求め、実測死亡数との比で表した。すなわち、SMRが1であれば性、出生年代がマッチした日本における標準的死亡率と同じであり、SMR 1以上は性、出生年代がマッチした標準的死亡率より高死亡率、SMR 1以下は低死亡率であることを意味する。C型肝炎患者の肝疾患による死亡のSMRはコントロール群で24.0であったのに対し、IFN群では7.7であり、IFN治療により肝疾患による死亡率が低下したことを示す。特に、HCV RNA持

続陰性であるSVR群、ALTからみた著効群ではSMRが1近くまで低下していた。今後、さらに観察期間を延長し検討していく必要があるが、著効群における生命予後の改善は顕著であった。

また、われわれは全国多施設共同研究により60歳以上の高齢C型肝炎患者においても同様のIFN治療による生命予後改善効果があることを報告しており、肝線維化の進んだ発癌リスクの高い患者においては、肝疾患以外の合併症を検索したうえでIFN治療の導入を考慮すべきであると考えている^{17), 18)}。

肝庇護療法による発癌抑止効果

C型肝炎における発癌抑止の手段としては、前述したようにIFN治療によるHCV RNAの持続陰性化またはALTの正常化を得ることが、最も効果的であると考えられるが、IFN治療無効例、IFN治療の適応外の症例に対しては、発癌予防法として肝庇護療法が有効である。

肝庇護療法の一つとして、強力ネオミノファーゲンシー® (SNMC) が挙げられる。Araseらは、C型慢性肝炎においてSNMCの長期投与による発癌抑止効果を報告している。特に、線維化進展例、ALT高値例で発癌率が高く、このような症例に対する肝庇護療法が特に重要である²⁰⁾。TaraoらもC型肝炎硬変に対して、SNMC、ウルソデオキシコール酸 (UDCA)、小柴胡湯^{ショウサイコトウ}などの併用療法を行い、ALT低下例で、ALT高値例と比較し有意に発癌率が低値であったことを示している。このように、ALT

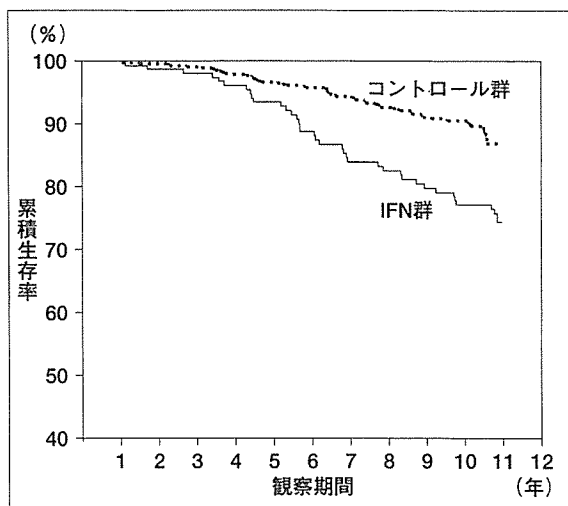


図3 C型肝炎患者におけるIFN群およびコントロール群の累積生存率

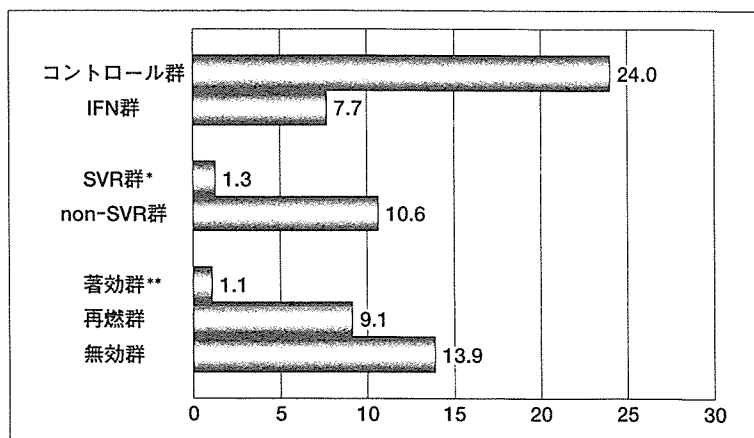


図4 C型肝炎患者におけるIFN治療効果別にみた肝疾患による死亡のStandardized Mortality Ratio (SMR)

* : SVR (Sustained Virological Response) HCV RNAの持続陰性例, ** : ALT治療効果にて判定し、著効群はIFN治療中に血清ALTが正常化し、終了後6カ月以上ALTの正常化が持続した群、再燃群はIFN治療中のみALTが正常化した群、無効群はALTの正常化がみられなかった群。

値が発癌予防を目的とした治療の指標となり、ALT低下を目的にUDCA, SNMCが肝庇護療法として広くわが国で用いられている²¹⁾。Di Bisceglieらは、C型肝炎の肝硬変を含む線維化進展例にペグインターフェロン・リバビリン併用療法を施行し、ALTの低下とAFPの低下が相関したことを報告している²²⁾。AFPが炎症の際に上昇することはよく知られた事実であるが、今後AFPがALTとともに発癌抑止を目指したIFN長期投与も含めた治療の際に1つの指標となりうると考えられる。

C型肝炎の患者では、肝内に鉄が過剰に蓄積されていることが知られており、この過剰に蓄積した肝細胞内の鉄が酸化ストレスを惹起し、肝線維化進展、発癌に関与していることが示唆されている。肝内過剰鉄に対する瀉血療法、鉄制限食のALT低下作用、発癌抑止効果についても報告されている²³⁾。詳細については本特集の「C型慢性肝炎に対する瀉血療法」の稿を参照されたい。

V おわりに

C型肝炎患者、特に線維化進展例においては、HCCの発症率がきわめて高く、ペグインターフェロン・リバビリン併用療法を中心としたSVRを目指した治療が、C型肝炎患者の発癌抑止、さらには予後の改善をもたらすことができる。また、SVRが得られない症例においてもALTの低下が得られれば発癌抑止、生命予後の改善が期待でき、IFNの少量長期投与や肝庇護療法を積極的に施行すべきであると考えられる。高齢化するわが国のC型肝炎患者において、ウイルス側の因子、合併症を含めた生体側の因子を考慮し、個々の患者に即した適切な治療法の選択が発癌抑止、生命予後改善の観点からも重要と考えられる。

参考文献

- 1) Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, et al: Randomised trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 346: 1051~1055, 1995
- 2) Kasahara A, Hayashi N, Mochizuki K, et al: Risk factors for hepatocellular carcinoma and its incidence after interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*

- 27: 1394~1402, 1998
- 3) Imai Y, Kawata S, Tamura S, et al: Relation of interferon therapy and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 129: 94~99, 1998
- 4) Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, et al: Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. *Ann Intern Med* 131: 174~181, 1999
- 5) Okanoue T, Itoh Y, Minami M, et al: Interferon therapy lowers the rate of progression to hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C but not significantly in an advanced stage: a retrospective study of 1146 patients. *J Hepatol* 30: 653~659, 1999
- 6) Ikeda K, Saitoh S, Arase Y, et al: Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis type C: a long-term observation study of 1,643 patients using statistical bias correction with proportional hazard analysis. *Hepatology* 29: 1124~1130, 1999
- 7) Yabuuchi I, Imai Y, Kawata S, et al: Long-term responders without eradication of hepatitis C virus after interferon therapy: characterization of clinical profiles and incidence of hepatocellular carcinoma. *Liver* 20: 290~295, 2000
- 8) Tanaka H, Tsukuma H, Kasahara A, et al: Effect of interferon therapy on the incidence of hepatocellular carcinoma and mortality of patients with chronic hepatitis C: a retrospective cohort study of 738 patients. *Int J Cancer* 87: 741~749, 2000
- 9) Serfaty L, Aumaitre H, Chazouilleres O, et al: Determinants of outcome of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology* 27: 1435~1440, 1998
- 10) Nishiguchi S, Shiomi S, Nakatani S, et al: Prevention of hepatocellular carcinoma in patients with chronic active hepatitis C and cirrhosis. *Lancet* 357: 196~197, 2001
- 11) Niederau C, Lange S, Heintges T, et al: Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large, prospective cohort study. *Hepatology* 28: 1687~1695, 1998
- 12) Yoshida H, Arakawa Y, Sata M, et al: Interferon therapy prolonged life expectancy among chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 123: 483~491, 2002
- 13) Kasahara A, Tanaka H, Okanoue T, et al: Interferon treatment improves survival in chronic hepatitis C patients showing biochemical as well as virological responses by preventing liver-related death. *J Viral Hepat* 11: 148~156, 2004
- 14) Arase Y, Ikeda K, Tsubota A, et al: Interferon therapy for 2 years or longer reduces the incidence of hepatocarcinogenesis in patients with chronic hepatitis C viral infection. *Intervirology* 47: 355~361, 2004
- 15) Yoshizawa H: Trends of hepatitis virus carriers. *Hepatology Res* 24: S28~S39, 2002
- 16) 今井康陽, 田中英夫, 福田和人ほか: 地域医療におけるC型肝炎ウイルス検診の現況と課題—大坂北部地域での平成14年度の取り組み—. *肝臓* 45: 232~238, 2004
- 17) Imai Y, Kasahara A, Tanaka H, et al: Interferon therapy for aged patients with chronic hepatitis C: improved survival in patients exhibiting a biochemical response. *J Gastroenterol* 39: 1069~1077, 2004
- 18) 今井康陽, 笠原彰紀, 田中英夫ほか: 高齢C型肝炎患者におけるインターフェロン療法の生命予後改善効果. *治療学* 38: 31~

- 34, 2004
- 19) Makiyama A, Itoh Y, Kasahara A, et al : Characteristics of patients with chronic hepatitis C who develop hepatocellular carcinoma after a sustained response to interferon therapy. *Cancer* 101 : 1616~1622, 2004
 - 20) Arase Y, Ikeda K, Murashima N, et al : The long term efficacy of glycyrrhizin in chronic hepatitis C patients. *Cancer* 79 : 1494~1500, 1997
 - 21) Tarao K, Rino Y, Ohkawa S, et al : Association between high serum alanine aminotransferase levels and more rapid development and higher rate of incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-associated cirrhosis. *Cancer* 86 : 589~595, 1999
 - 22) Di Bisceglie AM, Sterling RK, Chung RT, et al : Serum alpha-fetoprotein levels in patients with advanced hepatitis C : results from the HALT-C Trial. *J Hepatol* 43 : 434~441, 2005
 - 23) Kato J, Kobune M, Nakamura T, et al : Normalization of elevated hepatic 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels in chronic hepatitis C patients by phlebotomy and low iron diet. *Cancer Res* 61 : 8697~8702, 2001

C型慢性肝炎に対するインターフェロンβ (フェロン®) 6カ月間投与の有効性に関する検討

野田 修造¹⁾・今井 康陽²⁾・稲田 正巳³⁾
藪内以和夫⁴⁾・作田 茂⁵⁾・白井 康博⁶⁾
田村 信司⁷⁾

はじめに

C型慢性肝炎に対する治療は、近年、PEG化インターフェロンが承認され、リバビリン併用により genotype 1b かつ高ウイルス量の難治とされる患者でも約50%の著効が期待できるようになった。しかし、C型慢性肝炎患者の高年齢化が懸念されており¹⁾、特に高齢者においては、リバビリン併用により、副作用のため投与継続困難な症例が存在することから、一方でより安全な治療法も検討されている。私どもは、インターフェロンαに比し、うつ病などの精神症状などが少なく²⁾、より安全に治療できると考え

られるインターフェロンβを用いて6カ月投与の治療効果と安全性を検討した。

I. 対象および方法

対象は、大阪大学消化器内科関連施設においてC型慢性肝炎の診断が組織学的になされ、平成8年2月から平成10年8月にインターフェロン(IFN)治療が施行された40例である。投与方法は、IFN-β (フェロン®) 1日6MIUを6週間連日投与後、週3回隔日投与18週間、計24週間投与(総投与量576MIU)とした(図1)。

有効性の評価は、ウイルス学的効果を用い、IFN投与終了後から6カ月間HCV-RNAが

IFN-β 6 MIU/日, 6週連日投与+6 MIU/日, 週3回間歇, 18週間投与
(総投与量 576 MIU)

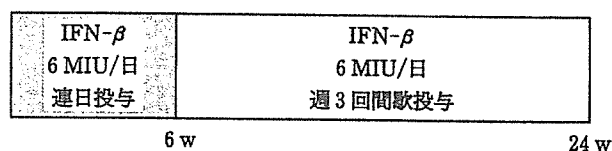


図1 投与方法

- 1) 市立吹田市民病院内科 2) 市立池田病院消化器内科 3) 市立豊中病院内科 4) 大手前病院内科
5) 泉大津市立病院内科 6) 市立泉佐野病院内科 7) 大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学

The efficacy and safety of long-term treatment with interferon-β for hepatitis C
Shuzo Noda et al Department of Internal Medicine, Suita Municipal Hospital

Key words: C型慢性肝炎, IFN-β, HCV-RNA, 6カ月投与

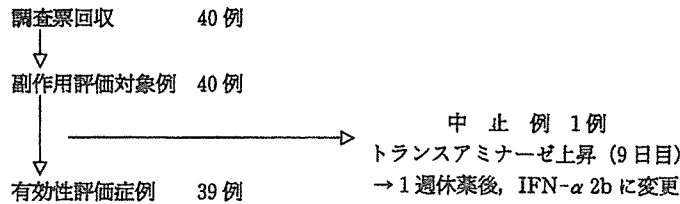


図2 症例内訳

表1 IFN治療効果別患者背景

Characteristic		計 (n=39)	SVR group (n=16)	Non-SVR group (n=23)	p value
Age	(years)	50.1±11.9	50.6±10.9	49.7±12.8	>0.2
Sex	Female	6 (15%)	3 (19%)	3 (13%)	>0.2
	Male	33 (85%)	13 (81%)	20 (87%)	
HCV sero group	Group 1	22 (56%)	4 (25%)	18 (78%)	<0.001
	Group 2	15 (38%)	12 (75%)	3 (13%)	
	Unclassified	2 (5%)	0 (0%)	2 (9%)	
HCV-RNA level (copies/mL)	High (≥10 ⁶)	24 (62%)	5 (31%)	19 (83%)	<0.001
	Low (<10 ⁶)	15 (38%)	11 (69%)	4 (17%)	
Histologic stage [※]	F1	14 (36%)	6 (38%)	8 (35%)	>0.2
	F2	16 (41%)	5 (31%)	11 (48%)	
	F3	8 (21%)	5 (31%)	3 (13%)	
	F4	1 (3%)	0 (0%)	1 (4%)	
Histologic activity [†]		7.6±3.5	7.9±3.4	7.0±3.5	>0.2
Alanine aminotransferase level (IU/L)		104.4±63.7	103.6±66.7	108.2±63.2	>0.2

Values are expressed as Mean±SD.

[※] : F1=portal fibrous expansion, F2=portal-portal septa without architectural distortion, F3=portocentral septa with architectural distortion, and F4=cirrhosis

[†] : Based on components 1 to 3 of the knodell histologic activity index

持続陰性例を著効 (SVR), それ以外を無効 (non-SVR) とした。

HCV-RNA量の測定は, competitive reverse transcription PCR assay法を用いた。

組織の線維化 score は新犬山分類 (CH を F0-F3, LC を F4) を, 炎症 score は, HAI score の fibrosis score を除く component 1+2+3 を用いた³⁾。

II. 成績

1. 症例内訳 (図2)

登録症例数は, 40例であった。投与開始後9日目にトランスアミナーゼ上昇により IFN-β の投与を中止し, 1週間の休薬後, IFN-α 2b (イントロン®) を投与した1例を除いた39例を有効性評価症例とした。副作用評価対象症例は40例とした。

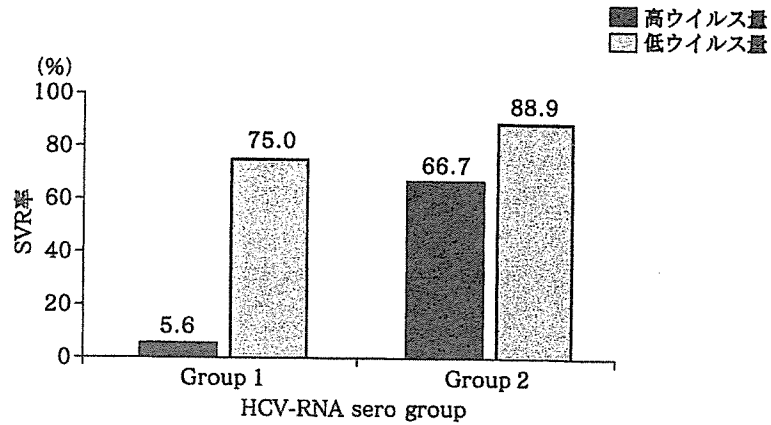


図3 Sero group・HCV-RNA量別SVR率

2. 患者背景および治療効果別患者背景

表1に有効性評価症例の患者背景およびウイルス学的効果別の患者背景を示す。

有効性評価症例39例の平均年齢は50.1±11.9歳。投与前ALT値の平均値は104.4±63.7IU/L。投与前HCV-RNA量が10⁶copies/mL以上の高ウイルス量群は24例、10⁶copies/mL未満の低ウイルス量群は15例であった。

Sero group別では、sero group 1は22例、sero group 2は15例、判定不能が2例であった。Histologic stageでは、F1:14例、F2:16例、F3:8例、F4:1例であった。全症例の著効率は41.0% (16/39)であった。単変量解析において、著効群 (SVR) では無効群 (non-SVR) に比し有意 (p=0.015) に sero group 2が多く、また、投与前HCV-RNA量は低ウイルス量群が有意 (p=0.0005) に多かった。多変量解析でも同様に、投与前HCV-RNA量 (p=0.015) とHCV sero group (p=0.013) が著効に寄与する因子であった。

3. 投与前ウイルス量・sero group別治療効果 (図3)

Sero group 1の症例で、投与前HCV-RNA量が10⁶copies/mL以上の高ウイルスでは1/18 (5.6%) が著効であった。10⁶copies/mL未

満の低ウイルスでは3/4 (75.0%) であった。Sero group 2の症例において、投与前HCV-RNA量が10⁶copies/mL以上の高ウイルスでは4/6 (66.7%) が著効であった。10⁶copies/mL未満の低ウイルス量症例では8/9 (88.9%) であった。

4. HCV-RNA陰性化率の推移 (図4)

IFN投与開始6週目にHCV-RNA定量あるいは定性を測定した症例について、IFN投与開始6週目、IFN投与終了時、IFN投与終了後6カ月以降のHCV-RNA陰性化率を示す。HCV-RNAの陰性化率は、IFN投与開始6週目、終了時、終了後6カ月以降それぞれで81.8% (27/33)、60.6% (20/33)、45.5% (15/33) であった。Sero group・ウイルス量別でみると、図4に示すとおり1型高ウイルス量ではそれぞれ、60.0% (9/15)、29.4% (5/17)、5.6% (1/18)、1型高ウイルス量以外ではそれぞれ、100% (17/17)、94.7% (18/19)、78.9% (15/19)であった。Sero group 1においてIFN投与開始6週目でHCV-RNAが陰性化していたが、IFN投与終了時まで陽性化した6症例では、全例、投与前HCV-RNA量が10^{6.5}copies/mL以上の高ウイルス量群であった。

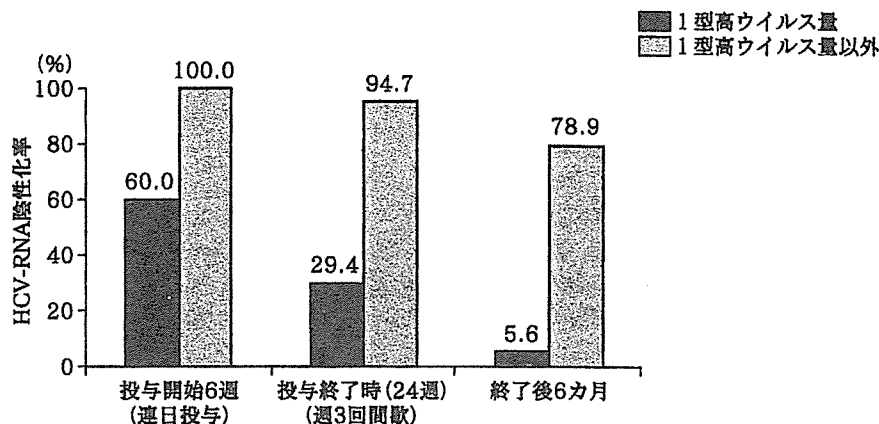


図4 治療各時点におけるHCV-RNAの陰性化率

5. IFN投与中に再陽性化した症例の経時変化

6週目にHCV-RNAが陰性化していた27例について、その後のHCV-RNAの経時変化を検討した。6週目にHCV-RNA陰性化例27例中3例(11.1%)がIFN投与中に再陽性化し、12週目にHCV-RNA陰性化の24例中5例(20.8%)が再陽性化した。投与終了時点では、27例中7例が再陽性化しており、その7例中6例がsero group 1 ($p=0.004$)で、7例中6例が高ウイルス量群 ($p=0.004$)であった。

6. IFN投与中のHCV-RNA陰性化持続例と再陽性化例の患者背景の比較(表2)

IFN投与開始6週目でHCV-RNAが陰性化しており、その後、IFN投与中に陰性化持続例20例と再陽性化例7例との患者背景を表2に示す。HCV sero groupにおいて、再陽性化例は、sero groupが判定不能の1例を除くと全例group 1であった($p=0.004$)。また、再陽性化例は陰性化持続例に比し、投与前HCV-RNA量が高ウイルス量群 (10^6 copies/mL以上)である傾向がみられた ($p=0.0768$)。

7. 生化学的治療効果

ALTがIFN投与中に正常化し、投与終了後24週まで正常化が持続した症例をSBR (sustained biochemical response)、投与終了時まで正常化するも、終了後24週の観察期間中に異

常値を示した症例をTBR (transient biochemical response)、それ以外をBNR (biochemical non-response)とした。SBRは39例中18例(46.2%)、TBRは39例中9例(23.1%)、BNRは39例中12例(30.1%)であった。

8. 副作用(表3)

IFN治療による副作用を示す(表3)。発熱、全身倦怠感、脱毛、口内炎、皮疹、頭重、関節痛がそれぞれ、78%、10%、10%、5%、5%、2.5%、2.5%に認められた。蛋白尿は13例(32.5%)に認められたが投与継続可能であった。うつなどの精神症状は全例認めなかった。IFN投与による中止例は、IFN投与開始9日目にトランスアミナーゼが上昇した1例(2.5%)のみであった。

9. 60歳以上の高齢者へのIFN治療の効果と副作用

40例中9例が60歳以上の患者であった。治療効果は、9例中、3/9(33.3%)が著効であった。Sero groupおよび投与前HCV-RNA量別でみると、sero group 1の症例で、投与前HCV-RNA量が 10^6 copies/mL以上の高ウイルス量群で0/4(0%)が著効、 10^6 copies/mL未満の低ウイルス量群では1/2(50%)であった。Sero group 2の症例で投与前HCV-RNA量が 10^6 copies/mL未満の低ウイルス量群では2/2(100%)であった。また、sero group不明1

表2 IFN投与中に再陽性化した症例の患者背景

Characteristic		計 (n=27)	陰性化持続例 (n=20)	再陽性化例 (n=7)	p value
Age	(years)	49.4±12.2	50.5±10.7	46.4±16.3	>0.2
Sex	Female	3 (11%)	3 (15%)	0 (0%)	>0.2
	Male	24 (89%)	17 (85%)	7 (100%)	
HCV sero group	Group 1	12 (44%)	6 (30%)	6 (86%)	0.004
	Group 2	14 (52%)	14 (70%)	0 (0%)	
	Unclassified	1 (4%)	0 (0%)	1 (14%)	
HCV-RNA level (copies/mL)	High (≥10 ⁶)	14 (52%)	8 (40%)	6 (86%)	0.0768
	Low (<10 ⁶)	13 (48%)	12 (60%)	1 (14%)	
Histologic stage ^{**}	F1	10 (37%)	8 (40%)	2 (29%)	>0.2
	F2	9 (33%)	6 (30%)	3 (43%)	
	F3	7 (26%)	6 (30%)	1 (14%)	
	F4	1 (4%)	0 (0%)	1 (14%)	
Histologic activity [†]		7.6±3.5	7.6±3.6	7.8±4.0	>0.2
Alanine aminotransferase level (IU/L)		117.8±69.1	108.1±64.3	145.6±79.9	>0.2

Values are expressed as Mean±SD.

* : F1=portal fibrous expansion, F2=portal-portal septa without architectural distortion, F3=portocentral septa with architectural distortion, and F4=cirrhosis

† : Based on components 1 to 3 of the knodell histologic activity index

例は、10⁶ copies/mL未満の低ウイルス量で無効であった。

生化学的治療効果は、判定不能が1例あったので、8例で検討すると、SBRは8例中3例(37.5%)、TBRは、8例中4例(50.0%)、BNRは8例中1例(12.5%)であった。

副作用は、発熱5例(71.4%)、脱毛2例(22.2%)、全身倦怠感1例(11.1%)に認めた。蛋白尿は4例(44.4%)に認めたが投与継続可能であった。うつなどの精神症状は認められず、全例でIFN治療が休薬・中止せず完遂できた。

III. 考 察

本邦では、2003年12月にPEG-IFN-α2aが承認され、投与回数が週1回と少なく、患者のコンプライアンスが高いことより、多くの患者に使用されている。また、2004年12月には、

表3 副作用 (%)

発熱	78.0
全身倦怠感	10.0
脱毛	10.0
口内炎	5.0
皮疹	5.0
頭重	2.5
関節痛	2.5

PEG-IFN-α2bとリバビリンの併用が承認され、genotype 1bかつ高ウイルス量の難治症例も約50%の著効が得られるようになった⁴⁾。しかし一方で、C型慢性肝炎の患者は高齢化が進み、リバビリンの併用療法が難しい症例や、より安全な治療が求められる場合がある。大阪府

池田市, 豊能町での調査によると平成14年度にHCV抗体検査を受けた3,478名中121名(3.48%)がHCV抗体陽性であり, そのうちHCV抗体中力価陽性かつHCV-RNA定性が陽性の28名とHCV抗体高力価の41名を合わせた69名(1.98%)がHCVキャリアとみなされる。HCVキャリア率を年齢別でみると, 40~49歳未満が0.75%(3/400名), 50~59歳が1.57%(11/700名), 60~69歳が1.75%(25/1,425名), 70歳以上が3.15%(30/953名)と, 加齢に伴い上昇していることが報告されている⁶⁾。このように, わが国において, C型慢性肝炎患者の高齢化は進んでいる。今回, 私どもはより安全なIFN治療を求めて, うつなどの精神症状が少なく長期間の治療に向いていると思われるIFN- β の6カ月投与を検討した。

今回, 私どもの検討では, sero group 1の高ウイルス量で1/18(5.6%), 低ウイルス量で3/4(75%), sero group 2の高ウイルス量で4/6(66.7%), 低ウイルス量で8/9(88.9%)であり, IFN- α の6カ月投与と同程度以上の治療効果を得ることができた。また, 副作用の検討では, 蛋白尿が13例(32.5%)に認められたが投与継続可能であり, うつなどの精神症状は1例も認められず, IFN投与による中止例は, IFN投与開始9日目にトランスアミナーゼが上昇した1例(2.5%)のみと比較的安全にIFN治療を行うことが可能であった。

一方, 林らはgenotype 1b, 2a, 2b型のウイルス学的著効率は, それぞれ3/46例(6.5%), 4/9例(44.4%), 3/6例(50%)と報告している⁶⁾。また, 中村らはgenotype 1b, 2a, 2b型のウイルス学的著効率をそれぞれ1/7例(14.3%), 8/8例(100%), 2/6例(33.3%)と報告している⁷⁾。これらの成績は本研究と同様, 1型高ウイルス量では低い著効率であったが, 2型では高い著効率であった。

今井らは, 60歳以上の高齢者において, IFN治療によってALTが投与中に正常化し, 投与終了後まで持続した症例, あるいは, ウイルスが持続陰性化した症例は, 肝疾患関連死が減少

することを報告している⁸⁾。本研究では, ALTがIFN投与中に正常化してIFN投与終了後まで正常化持続した症例であるSBRあるいはTBRは39例中27例(69.2%)で, さらに60歳以上に限ると, SBRあるいはTBRは9例中7例(77.8%)であった。また, 今回検討したIFN- β の6カ月投与は, 投与中止率が2.5%(1/40)と少ないことから, 高齢者でもより安全にIFN治療が行え, 肝疾患関連死の減少に効果を示す可能性が示唆された。

ま と め

IFN- β の6カ月投与は良好な抗ウイルス効果を示した。特に1型高ウイルス量症例以外で高いSVR率を示した。著効に寄与する因子は, 投与前ウイルス量とsero groupであった。Sero group 1でかつ高ウイルス量の症例は, IFN投与中に, 断続的なHCV-RNAの再陽性化がみられる傾向があった。この治療法は, 蛋白尿などの副作用が若干認められたが, うつなどの精神症状は全例で認められなかった。

文 献

- 1) 戸川三省, 山田剛太郎: 高齢者C型慢性肝炎患へのインターフェロン治療. 肝胆膵 45(6): 1033-1038, 2002.
- 2) 鯉田 勲, 熊田博光: インターフェロンに起因する消化器症状とその対策. Pharma Medica 15(5): 97-100, 1997.
- 3) Knodell RG, Ishok KG et al: Formulation and application of numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. Hepatology 1: 431-435, 1981.
- 4) 瀬崎ひとみ, 熊田博光: PEG-Intronとレベトールの併用療法. 肝胆膵 52(1): 69-73, 2006.
- 5) 今井康陽, 田中英夫 他: 地域医療におけるC型肝炎ウイルス検診の現況と課題—大阪北部地域での平成14年度の取り組み—. 肝胆膵 45(5): 232-238, 2004.
- 6) 林 紀夫, 笠原章紀 他: 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—. 医学と薬学 39(3): 577-584,

- 1998.
- 7) 中村秀次, 野口左内 他: C型慢性肝炎に対するインターフェロン- β 6ヶ月投与-6週間連日投与後20週間間歇投与法-. 肝臓 41(4):286-287, 2000.
- 8) Imai Y, Kasahara A et al: Interferon therapy for aged patients with chronic hepatitis C: improved survival in patients exhibiting a biochemical response. J Gastroenterol 39(11):1069-1077, 2004.

* * *