

負担を掛け副作用の出現率も高く、しかも高額の治療費を必要とする治療法であり、そのためにも、その治療効果を早期に予測することは重要なことである。しかし、現在、治療前に最終的な治療効果を予測するいい指標は明らかにされていない。

今回我々はpeg-IFN  $\alpha$ -2bとリバビリン併用療法の治療効果予測因子を明らかにすることを目的として研究を行なった。

## B. 研究方法

2004年12月から2005年11月の約1年間に長崎医療センターにてpeg-IFN  $\alpha$ -2b・リバビリン併用療法を導入したserogroup 1型もしくはgenotype 1bでウイルス量100 KIU/ml以上のC型慢性肝炎および肝硬変患者の78名を対象とした。治療効果は終了後24週目のHCV-RNA陰性化の有無で著効 (SVR)、再燃又は無効 (NR) に分類した。また、治療前の因子として年齢、性別、治療歴、肝線維化、体重、BMI、好中球数、Hb値、血小板数、HCV-RNA量、HCV-core抗原量、血中IP-10値を、治療期間中の因子としてpeg-IFN  $\alpha$ -2bとリバビリンの開始量や標準投与量に対する総投与量の割合、開始後2週目のHCV-core抗原の減少率、開始後4週目のALT値、開始後12週目のリバビリン血中濃度、といった各背景因子が治療効果に与える影響について解析を行なった。患者背景および検査所見を示す (表1)。

表1. 患者背景と検査所見

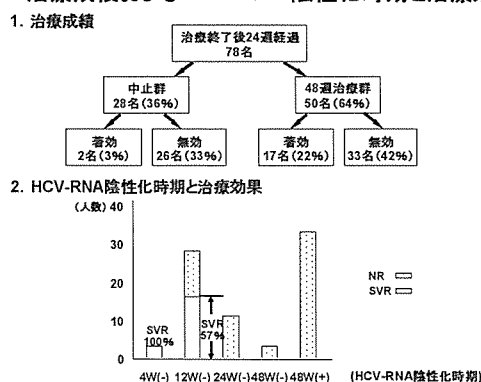
1. 患者背景	
性別 (男性:女性)	46:32 (59:41)
平均年齢	55.4±9.5 (22~70) 歳
線維化 (F1:2:3:4)	20:20:29:9 (26:26:37:11)
治療 (初回:再)	33:45 (42:58)
2. 検査所見	
AST (平均値)	84.4±43.6 IU/ml
ALT (平均値)	107.0±57.5 IU/ml
HCV-RNA量 (ハイレンジ法)	30~5000 ≤ KIU/ml (中央値1200)
白血球数 (平均値)	5142±1624 / $\mu$ l
好中球数 (平均値)	2500±970 / $\mu$ l
ヘモグロビン (平均値)	14.6±1.2 g/dl
血小板数 (平均値)	16.4±5.9 × 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l

## C. 研究結果

### 1. 治療成績

治療成績およびHCV-RNA陰性化時期と治療効果を図1に示す。治療終了後48週間を経過した78例のうち治療を48週間完遂した症例が50例 (64%)、途中で中止した症例が28例 (36%) で完遂群からは17例 (22%)、中止群からは2例 (3%) がそれぞれ著効に至った。

図1. 治療成績およびHCV-RNA陰性化時期と治療効果



HCV-RNA陰性化の時期と治療効果については、開始後4週目までに陰性化した症例は3例全例 (100%) 著効となり、開始後5週目から12週目までに陰性化した症例では16/28 (57%) の確率で著効となった。しかし開始後12週目以降で陰性化した症例については14例全例無効となった。

### 2. 治療効果予測因子

対象をSVR群とNR群の2群に分けて各背景因子について単変量解析を行なった。治療開始前の因子ではSVR群ではNR群に比較して血中IP-10値が低く、血小板数は多い傾向にあったが有意差は認めなかった (表2)。治療期間中の因子ではSVR群ではNR群に比較して開始後2週目のHCV-core抗原の減少率が2log以上となる割合、体重あたりのpeg-IFN  $\alpha$ -2bの開始量、標準投与量に対するpeg-IFN  $\alpha$ -2bおよびリバビリンの総投与量の割合および開始後4週目のALT正常化率が有意に高い結果となった。単変量解析の結果で $p \leq 0.1$ であった因子について治療前と

表2. 治療効果と各背景因子との関連(単変量解析)

背景因子	SVR	NR	p	背景因子	SVR	NR	p
平均年齢	51.9±12.4	56.5±8.2	0.16*	血小板( $\times 10^4/\mu l$ )	18.7±5.9	15.7±5.8	0.06*
男性:女性	11:8	35:24	0.91†	HCV-core 抗原(IU/ml)	8543 (中央値)	10069 (中央値)	0.22**
初回治療: 再治療	10:9	23:36	0.30†	core抗原減少率 <0.01(%) (2週目開始前)	62.5	13.3	<0.01†
線維化 F0-2:F3-4	12:7	28:31	0.23†	PEG総投与量 /体重( $\mu g/kg$ )	1.4 (中央値)	1.2 (中央値)	<0.01**
体重(kg)	60.2±12.5	62.1±10.2	0.51**	RBV総投与量 /体重(mg/kg)	10.9±1.6	10.3±1.3	0.10*
BMI( $kg/m^2$ )	22.7±2.7	23.9±3.1	0.14*	PEG総投与量 /標準投与量 (%)	75.1 (中央値)	58.6 (中央値)	0.03**
HCV-RNA 定量(IU/ml)	1100 (中央値)	1100 (中央値)	0.12**	RBV総投与量 /標準投与量 (%)	81.8 (中央値)	72.2 (中央値)	0.03**
IP-10(pg/ml)	384.2 (中央値)	457.3 (中央値)	0.09**	12週目RiB血中 濃度(ng/ml)	2346 (中央値)	2259 (中央値)	0.79**
好中球( $\mu l$ )	2745±1191	2421±885	0.21*	4週目ALT 正常化率(%)	77.8	27.6	<0.01†
Hb(g/dl)	14.5±1.4	14.6±1.2	0.84*				

†  $\chi^2$  test \* Student's t-test \*\* Mann-Whitney test

図2. SVR/NRにおける血中IP-10の比較

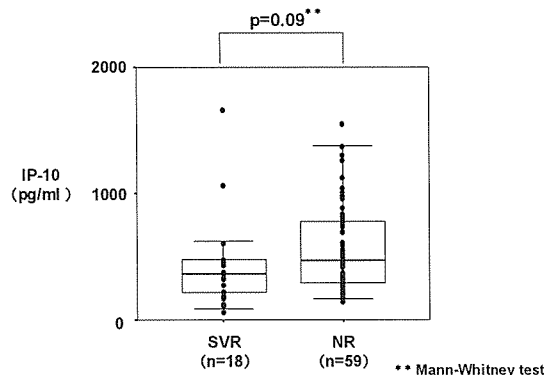


表3. 治療効果と治療前の各背景因子との関連(多変量解析)

	p	オッズ比	CI
血小板 $\geq 18 \times 10^4/\mu l$	0.235	1.988	0.64-6.179
IP-10<500pg/ml	0.033	4.336	1.124-16.725

表4. 治療効果と治療中の各背景因子との関連(多変量解析)

	p	オッズ比	CI
4週目ALT正常化	0.014	10.800	1.623-71.880
core抗原減少率<1/100 (開始後2週/開始前)	0.063	4.977	0.917-27.013
PEG初回投与量>1.3 $\mu g/kg$	0.316	2.508	0.416-15.123
PEG総投与量>標準投与量70%	0.044	7.522	1.054-57.713
RBV総投与量>標準投与量80%	0.534	1.668	0.332-8.375

治療期間中とに分けて多変量解析を行なった。治療前の因子では血中IP-10値が、治療期間中の因子では標準投与量に対するpeg-IFN  $\alpha$ -2b及びリバビリンの総投与量の割合および開始後4週目のALT正常化がSVRに關与する有意な因子として抽出された(表3、4)。

### 3. 血中IP-10値について

血中IP-10値は、SVR群はNR群に比較して低く分布しているものの、2群間に有意差は認めなかった(図2)。次にIP-10値のcut-off値を150 pg/mlから600 pg/mlまで変動させ、それぞれの値における陽性的中率と陰性的中率を表5に示す。血中IP-10値が150 pg/ml以下の症例は3例(3.9%)で全例がSVRとなり陽性的中率は100%であった。一方で血中IP-10値が500 pg/ml以上の症例は31例(40.3%)存在し、うち28例がNRとなり陰性的中率は90.3%であった。

また、血中IP-10と他の背景因子との明ら

表5. IP-10による治療効果予測

cut-off値	治療効果予測		p†
	SVR (陽性的中率)	NR (陰性的中率)	
150	100%(3/3)	79.7%(59/74)	0.01
200	44.4%(4/9)	79.4%(54/68)	0.11
250	37.5%(6/16)	80.3%(49/61)	0.18
300	30.4%(7/23)	79.6%(43/54)	0.34
350	31.0%(9/29)	81.3%(39/48)	0.22
400	31.5%(12/38)	84.6%(33/39)	0.09
450	30.8%(12/39)	84.2%(32/38)	0.12
500	32.6%(15/46)	90.3%(28/31)	0.02
550	31.3%(15/48)	89.7%(26/29)	0.04
600	30.6%(15/49)	89.2%(25/28)	0.05

†  $\chi^2$  test

かな相関は認めなかったが、開始後1週目におけるHCV-core抗原の減少率を対数変換した値と血中IP-10との間には有意な相関を認めた( $r=0.38$ ,  $p=0.004$ )。

### D. 考察

C型慢性肝炎に対するpeg-IFN  $\alpha$ -2b・リバビリン併用療法における治療効果予測因子として、治療前のウイルス量やgenotype、その他に年齢や体重、線維化等が報告されている。しかしgenotype 1bの高ウイルス症例において治療前に治療効果を予測することは依然として困難である。今回我々が注目したIP-10はIFN  $\gamma$ 誘導蛋白でTh1リンパ球の遊走に關与することやC型慢性肝炎患者において有意に高いことが知られている。C型慢性肝炎に対するpeg-IFN  $\alpha$  2b・リバビリン併用療法に関してはその理由は明らかではないものの、SVR群で治療前の血中IP-10値がNR群に比較して有意に低いことや、治療

前の血中IP-10値が150 pg/ml未満の症例では150 pg/ml以上の症例と比較して治療開始後12週目までの早期の段階でHCV-RNAの陰性化率が有意に高いことが報告されている。今回我々の成績ではSVR群ではNR群と比較して血中IP-10値は低く分布する傾向にあったが、2群間における有意差は認めなかった。今回IP-10の解析の対象が77例であり、今後さらに症例数を増やして検討する必要があると考えられた。

文献上は血中IP-10値が150 pg/ml以下を治療反応性、600 pg/ml以上を治療抵抗性の指標としており、今回我々の成績では陽性的中率は150 pg/ml以下で100% (3/3例) となり、200 pg/ml以下では44.4% (4/9例) であった。陰性的中率は150 pg/ml以上で79.7% (59/74例)、500 pg/ml以上では90.3% (28/31例) であった。対象に含まれる症例数から判断すると血中IP-10値は治療反応性よりも治療抵抗性の指標として有用ではないと考えられた。また、治療開始後1週目のHCV-core抗原の減少率と血中IP-10値との間には有意な相関を認め、開始後2週目でも同様な相関が得られたことから、血中IP-10値は開始後1、2週といった早期での治療反応性も反映している可能性が示唆された。

#### E. 結論

genotype 1b高ウイルス量のC型慢性肝炎症例におけるpeg-IFN  $\alpha$ -2b・リバビリン併用療法の治療効果予測因子として、治療開始前の因子では開始後4週目のALT正常化、および開始後2週目のHCV-core抗原の2 log以上の減少率が抽出された。また、治療開始前の因子として、血中IP-10値が有用である可能性が示唆された。

#### F. 研究発表

なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況  
なし。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）  
分担研究報告書

肝硬変に対する治療に関する研究

B型慢性肝疾患に対する抗ウイルス治療の現状

分担研究者 古賀 満明 国立病院機構嬉野医療センター 院長

研究要旨 B型慢性肝疾患に対する治療としてLamivudine (LMV) + Adefovir dipivoxyl (ADV) 併用療法、LMV-Interferon (IFN) sequential療法 (LIST) の治療成績および、LMV投与後YMDD変異が3年以上出現していない症例のHBVcrAg (HBVコア関連抗原) 量の推移に関して検討した。YMDD変異出現後の肝炎増悪 (breakthrough hepatitis : BTH) に対するLMV+ADV併用療法により有意な臨床データの改善が得られた。短期治療を目的としたLISTにより45%の著効が得られた。HBVcrAgはB型慢性肝炎に対する抗ウイルス治療中のモニターとして有用であり、治療中止の指標となる可能性がある。

研究協力者

長岡 進矢 国立病院機構 長崎医療センター  
八橋 弘 国立病院機構 長崎医療センター  
玻座真博明 国立病院機構 嬉野医療センター

A. 研究目的

B型慢性肝疾患に対する治療として、1) 長期間の肝炎鎮静化を目的とするLamivudine (LMV) + Adefovir dipivoxyl (ADV) 併用療法、2) 短期間での薬剤からの離脱を目指すLamivudine-IFN sequential療法 (LIST) の治療成績を検討する。3) LMV長期投与YMDD未変異例のHBVcrAg (コア関連抗原) 量の推移を検討する。

B. 研究方法

1999年11月から2006年2月まで長崎医療センターにてLMVを投与したB型慢性肝疾患患者は226例 (男性: 162例、女性: 64例、慢性肝炎: 88例、肝硬変: 73例、肝細胞癌合併例: 55例)。年齢 (中央値): 50歳、HBe

抗原陽性: 142例、LMV開始前のALT (中央値): 182 IU/l、HBV-DNA量 (中央値): 7.2 log copies/mlである。YMDD変異出現例60例のうち38例にADV: 10 mg/日を追加投与した。追加投与後のALT正常化率、HBV-DNA陰性化率にて治療効果を検討した。LISTはHBe抗原陽性症例24例 (男性: 15例、女性: 9例) におこなった。年齢 (中央値): 40歳、治療前ALT: 393 IU/l、肝線維化ステージ: F1: 7例、F2: 11例、F3: 6例。HBV-DNA量 (中央値): 7.9 log copies/ml。IFN開始時、IFN終了時、治療終了6ヶ月後の3ポイントにおける、a) ALT正常化率、b) HBe seroconversion (SC) 率、c) HBV-DNA < 5.0 log copies/ml率を検討した (図3)。治療終了6ヶ月後に上記のa) ~c) の3条件を満たした症例を著効と定義した。LMV単独投与にてYMDD変異を認めず3年以上投与継続している17症例 (HBeAg陽性13例) のHBVcrAg (CLEIA法 先端生命科学研究所) 量を測定した。

### C. 研究結果

LMV投与後のYMDD変異累積出現率は1年：7.4%、2年：31%、3年：41%、4年：48%、5年：68%であった(図1)。ADV追加前のALT値(中央値)は102 IU/l、HBeAg陽性：29例、HBV-DNA量(中央値)は7.2 log copies/ml。併用開始後1年でのALT正常化率は77% (p<0.001)、HBV-DNA陰性化率(Amplificor法)は46% (p=0.01)であった。併用後2年ではALT正常化率は77%、HBV-DNA陰性化率は69% (p<0.001)であった(図2)。LIST症例の治療終了後6ヶ月時点でのALT正常化率、HBe S.C率、HBV-DNA量5 log copies/ml以下を満たす著効例は9/20例(45%)であった(図3)。F3症例では2例黄疸がみられた。LMV長期投与YMDD変異未出現例のHBVcrAg(中央値)の推移は治療前7.1 logU/ml(以下略)、1年：4.6、2年：4.2、3年：4.0、4年：3.7、5年：3.5であった(図4)。

図1. Lamivudine症例におけるYMDD変異累積出現率 (n=202)  
~LIST症例を除く~

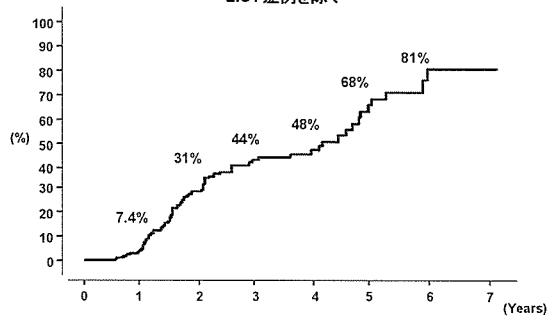


図2. 96週以上経過したLMV+ADV併用療法の治療例の成績 (n=13)

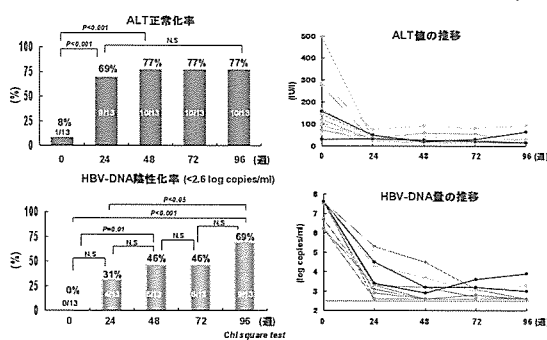


図3. LIST症例の治療成績 (n=24)

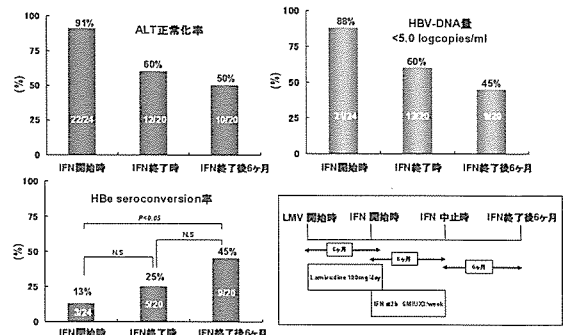
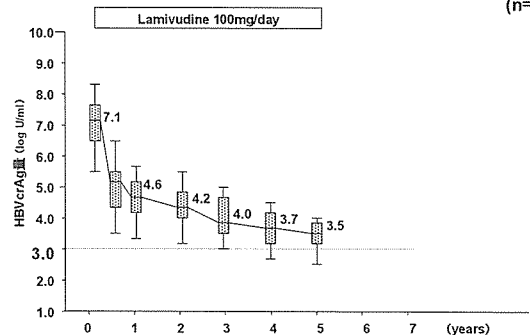


図4. YMDD変異未出現 LMV長期投与例のHBVcrAg量(中央値)の推移 (n=17)



### D. 考察

BTHに対するLMV+ADV併用療法により、併用前と比較し併用後1年で生化学的、ウイルス学的に有意な改善が得られた(図2)。併用後にHBV-DNA量の低下が乏しい症例が散見されるも、経過中肝炎の増悪を来した症例は認めていない(併用後最長3年10ヶ月観察)。LISTは少数例での検討ではあるが、既報のIFN単独治療と比較し高いSC率を認めた。F3以上の進行した症例や発黄歴のある症例では、IFN中あるいは中止後に、肝機能上昇や黄疸を認めることもあり、核酸アナログ薬の長期投与を選択すべきであると考えられる。LMVの中止基準に関してはこれまでのところ、HBV-DNAの感度以下、HBe SCが6ヶ月以上継続することが目安とされているが、この基準では多くの症例が中止後、肝炎を再燃するため明確なコンセンサスが得られているとは言い難い。HBVcrAg量は、肝細胞中のHBVcccDNA量を反映することが示唆されているHBVの新しい測定系であ

る。抗ウイルス治療開始後、HBV-DNA量は比較的早期に感度以下となり、その後のモニターが困難であるが、HBVcrAg量は緩徐な低下を示すため、核酸アナログ薬の長期投与中のモニターとして有用と考えられる。ShinkaiらはLMV終了後6ヶ月において再燃、非再燃両群の2群を比較しLMV中止時のHBVcrAg量が非再燃群において平均3.4 logU/ml未満で、再燃群と比較し有意に低値であったと報告している（参考文献）。LMV長期投与YMDD未変異例の治療開始5年時点における、HBVcrAg量は3.5 logU/mlで、Shinkaiらの非再燃群とほぼ同程度のHBVcrAg量を呈した。LMV単独の5年投与でYMDD変異を来さない症例は全体の約30%であるが（図1）、HBVcrAg量 3.4 logU/ml未満となること、これらの症例の治療中止の指標となる可能性がある。

#### E. 結論

- 1) BTHに対する2年間のLMV+ADV併用療法で有意な臨床データの改善が得られた。
- 2) LISTは線維化ステージF2以下の症例においてLMV離脱が可能で45%のHBe SCが期待できる。
- 3) LMV長期投与YMDD未出現例において、HBVcrAg量は緩徐に低下し、5年後の中央値は3.5 logU/mlであった。
- 4) F3以上のB型慢性肝疾患進行症例には核酸アナログの長期投与による確実な肝炎鎮静化を図る一方、F2以下の症例ではIFNを中心とした抗ウイルス療法を用いて肝炎の治癒を目指し治療法を選択すべきである。
- 5) HBVcrAg量が核酸アナログ長期投与の中止の指標となる可能性がある。

#### F. 研究発表

なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況  
なし。

#### 参考文献

- 1) Shinkai N, et al. Hepatology research 2006 ; 36 : 272-276

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）  
分担研究報告書

肝硬変に対する治療に関する研究

当院におけるラミブジン長期治療の成績

分担研究者 小林 正和 国立病院機構中信松本病院 内科医長

**研究要旨** ラミブジン治療の目標は、HBe抗原陰性化、さらにHBV-DNA増殖抑制による肝炎の沈静化である。しかし、ラミブジン治療の問題点として、薬剤抵抗性やYMDD変異株の出現などより、適応症例や中止時期については見解が得られていない。そこで、今回、我々は当院におけるB型慢性肝炎に対するラミブジン長期治療例の経過を中心に、その有効性について検討した。

4年以上継続治療された17例の検討では、8例がHBV-DNAの陰性化が得られ、9例がALTの正常化が得られた。ただし、17例中10例にYMDD変異株が出現し、6例にアデフォビルが併用された。アデフォビル併用例では、肝炎の改善およびHBV-DNAの改善が得られている。ただし、長期治療例からも、肝癌は発生しており、厳重な観察が必要であろう。

A. 研究目的

B型慢性肝炎に対するラミブジン投与は、抗ウイルス効果によりHBV-DNA増殖抑制、肝機能改善を示すことが報告されている。さらに、肝硬変・肝癌への進展抑制も期待されている。

今回、当院におけるラミブジン長期投与例を集計し、その経過・有効性について検討した。

B. 対象・方法

対象は2000年12月から2003年1月までにラミブジン治療を開始し、4年以上継続投与を受けているB型慢性肝疾患17例（男性12例、女性5例、平均年齢54.8歳）。肝疾患の内訳は慢性肝炎13例、肝硬変4例でHBe抗原陽性例は6例であった。

慢性肝疾患の診断は、肝生検ないし画像診断により行った。HBVマーカーは、HBs抗原・抗体およびHBe抗原・抗体はEIA法で、

HBV-DNAはPCR法で測定した。

HBV-DNAのYMDD変異株出現例では、トランスアミナーゼ変動の出現を認めた例に対しては、アデフォビル(商品名ヘプセラ)をラミブジンに追加投与した。

C. 経過

1. ALT及びHBV-DNAの推移

症例の経過を表1, 2に示す。HBe抗原陽性例では、治療後1年目のHBV-DNA陰性化は6例中2例に得られたが、2年目以降は、1例が耐性株出現し、HBV-DNA陰性化は6例中1例のみとなった。そして、seroconversion（以下SC）率は6例中1例と低率であった。また、YMDD変異株出現が6例中5例にみられた。一方、HBe抗原陰性例では、HBV-DNA陰性化が治療後1年目で72.2%（8/11）と高率に得られ、ALTの正常化も高率に得られている。

表1. HBeAg陽性B型慢性肝炎の成績

	治療前	1年後	2年後	3年後	4年後
ALT正常化	0/6	3/6	3/6	3/6	2/6
HBV-DNA陰性化	0/6	2/6	1/6	1/6	1/6
YMDD耐性	0/6	2/6	4/6	5/6	5/6

表2. HBeAg陰性B型慢性肝炎の成績

	治療前	1年後	2年後	3年後	4年後
ALT正常化	0/11	7/11	6/11	6/11	7/11
HBV-DNA陰性化	0/11	8/11	7/11	6/11	7/11
YMDD耐性	0/11	2/11	4/11	5/11	5/11

## 2. YMDD変異株出現の検討

YMDD株変異株出現は17例中10例にみられた。HBe抗原陽性例が6例中5例、HBe抗原陰性例が11例中5例であった。特に、HBe抗原陽性例からは、6例中5例の耐性株が出現した。また、YMDD変異株による肝炎 (break-through hepatitis) は7例にみられ、6例にアデフォビルの併用治療を行った。

## 3. アデフォビル追加投与例の検討

6症例のアデフォビルのALTおよびHBV-DNAの推移を示す (図1, 2)。6症例のうち3例がHBe抗原陽性である。投与開始時期はラミブジン投与後3年6ヶ月が2例、4年6ヶ月が4例である。

ALTは、ラミブジン投与後1年目には、低下するが、2年目より徐々に悪化し、アデフォビル投与直前はALTが、平均154.2 IU/lに上昇した。しかし、アデフォビル投与後には、改善が得られ、アデフォビル開始1年後にはALTは平均30.5 IU/lと低下した。

HBV-DNAもアデフォビル投与後は、低下している。アデフォビル投与1年後では、6例中2例にHBV-DNA陰性化が見られている。

## 4. 肝癌の発生

経過中3例に肝癌の発生をみた (表3)。3

図1. アデフォビル (ヘプセラ) 併用例のALTの経過 (mean ± SD)

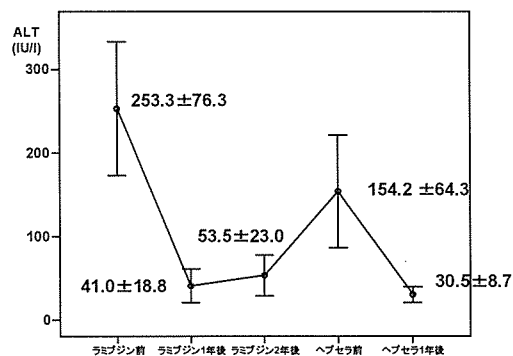


図2. アデフォビル (ヘプセラ) 併用例のHBV DNAの経過

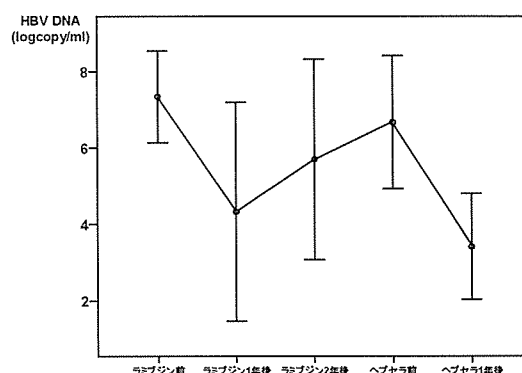


表3. ラミブジン長期治療例における発癌例

年齢・性	59歳・M	57歳・M	51歳・M
HBeAg	陽性	陽性	陰性
HBV-DNA	持続陰性	持続陽性	持続陰性
肝組織	A1/F3	不明	A1/F4
HCC出現	5年目	4年目	2年目

例中2例は、治療後1年後よりHBV-DNAの持続陰性化が得られており、切除標本でも肝炎の活動性は軽度であった。その持続陰性化が得られた2例中1例は、治療開始時HBe抗原陽性例で、治療開始後5年目で発症。もう1例はHBe抗原陰性で治療2年8ヶ月で発症した。また、陰性化が得られない1例は、ラミ



ブジン治療1年後には耐性株出現が確認されていた。ただし、ALTは正常範囲で推移しており、アデフォビルは併用されていなかった。

2例で、外科手術時に肝組織が得られたが、A1/F3、A1/F4と活動性は軽度であった。

#### D. 考察

ラミブジン治療によるウイルスの減少に伴い、肝炎の改善が報告されている。ただし、HBV-DNA増殖を阻害している作用のため、B型慢性肝炎の根本的治療は困難であり、長期投与による耐性株の出現による肝炎の増悪も見られることから、ラミブジンを継続するか、中止するかが治療の大きな問題となっている。ラミブジンを中止しても、一部の症例は再燃なく落ち着く場合があるが、多くの例はHBV-DNAの再上昇とともに肝炎の再燃を来し、ラミブジンの再投与が必要となる。

HBe抗原陽性患者の場合、SCが6ヶ月以上持続することが中止の目安とされていたが、最近では、ラミブジンによるSCは持続しないと報告されている。HBe抗原陰性例では、ALTの正常化を伴うHBV-DNAの陰性化が6ヶ月以上持続することが中止の目安とされているが、やはり中止後の再燃が高率であるという報告が多い。また、肝炎中止後の再燃は、いわゆる急性増悪であり、ALTが1000 IU/l以上の重症例も報告されており、ラミブジン投与の中止は慎重に行うべきであろう。以上より、ラミブジン投与は、長期間投与が基本と考えている。

今回、我々が検討した長期治療例については、YMDD変異は17例中10例に見られた。break-through hepatitisは、出現例の中では、70% (7/10) と高率であるが、重症例は見られなかった。また、アデフォビル投与により、肝炎の鎮静化は得られた。ラミブジン耐性株に対しては、アデフォビル併用は有

効と考える。エンテカビルも使用可能になっているが、ラミブジン耐性は、エンテカビルにも交差耐性があり、ラミブジン耐性例では、積極的にアデフォビル併用すべきと考える。

発癌については、今回、長期投与できた症例を対象としたため、投与期間中に肝癌が出現後、ラミブジン投与を中止した症例は含まれていない。そのため、ラミブジンと発癌との関連については、十分考察できないと思われる。しかし、我々の結果は、HBe抗原陽性例は治療後、4年ないしは5年後に発癌例が出現した。HBe抗原陽性例は、発癌の危険性が高いと推察され、HBV-DNAの陰性化が得られていても、線維化の進んだ慢性肝炎例や肝硬変症例は発癌のリスクが高いと思われる。一方、HBe抗原陰性例では、ラミブジンもしくはアデフォビル併用にて、HBV-DNAを低下させることが、発癌を抑制しうる可能性が示された。

#### E. まとめ

1. ラミブジン長期投与により、高率に耐性株が出現するが、アデフォビル投与により、肝炎の活動性低下は得られる。
2. ラミブジン投与において、YMDD変異株が出現しても治療継続することが、長期的予後改善につながるかが、今後の検討と思われる。
3. HBV-DNAの陰性化が得られても、線維化の進んだ症例は肝癌の発生は、留意する必要がある。
4. 長期投与により、肝硬変の進展の阻止が期待される。

#### F. 研究発表

なし。

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）  
分担研究報告書

肝硬変に対する治療に関する研究

C型慢性肝炎肝硬変のIFN難治例に対する2段階ステップアップIFN療法に関する研究

分担研究者 林 茂樹 国立病院機構災害医療センター 副院長

**研究要旨** 災害医療センター消化器科におけるC型慢性肝炎肝硬変のIFN難治例に対する2段階ステップアップIFN療法の有用性と副作用について検討した。対象はgenotype 1bでウイルス量100 KIU/ml以上のいわゆる「難治例」のC型慢性肝炎および肝硬変患者27例。全例peg-IFN $\alpha$ -2a単独治療から開始し、4週時点のHCV-RNA（-）例ではそのまま治療継続、HCV-RNA（+）例ではpeg-IFN $\alpha$ -2b・リバビリンへ切り替え24週IFN治療を行った。結果：Peg-IFN $\alpha$ -2a単独治療を4週間継続できたのは26例、その時点でのHCV-RNA定性（-）は8例（=A群）、（+）は18例（=B群）であった。その後IFN治療を24週間まで完遂できたのは、A群6例、B群13例であった。A群ではEOTのHCV-RNA定性（-）は6例、SVRは4例であった（PP解析によるSVR率=67%）。一方B群ではEOTのHCV-RNA定性（-）は8例であったがSVRは1例のみに止まった（PP解析によるSVR率=8%）。C型慢性肝炎肝硬変の難治例に対するIFN治療において、peg-IFN $\alpha$ -2a単独治療開始後4週時点でのHCV-RNA定性結果から、単独治療継続あるいはpeg-IFN $\alpha$ -2b・リバビリン併用療法への切り替えを行う治療法の有用性があることが示唆された。

研究協力者

山田 真和 災害医療センター消化器科  
川村 紀夫 災害医療センター消化器科  
福島 誠子 災害医療センター消化器科  
上市 英雄 災害医療センター消化器科  
石田 周幸 災害医療センター消化器科

peg-IFN $\alpha$ -2a単独治療でも、治療開始4週時点でHCV-RNA（-）が得られればSVRが期待できるとされる。さらに、近々の医療情勢から費用対効果が求められている。

今回われわれは、いわゆる難治例に対してpeg-IFN $\alpha$ -2a単独とpeg-IFN $\alpha$ -2b・リバビリン併用の2段階ステップアップ療法を行い、その有用性と副作用を検討した結果を報告する。

A. 研究目的

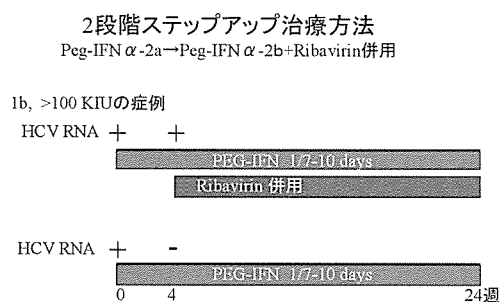
C型慢性肝炎の治療においてgenotype 1bでウイルス量100 KIU/ml以上のいわゆる難治例については2004年12月からpeg-IFN $\alpha$ -2b・リバビリン併用療法が開始された。しかし、この治療では、高度貧血など重篤な副作用のため治療脱落例も多い。一方、

B. 研究方法

患者：2004年12月から2005年12月の1年間に災害医療センター消化器科にて経験したgenotype 1bでウイルス量100 KIU/ml以

上のC型慢性肝炎肝硬変のうち、IFN治療を受けることに同意した27例。内訳は男性15名、女性12名で平均年齢は59.9±7.4（29～71）歳。肝生検所見が得られた23例のF因子は、F0:F1:F2:F3:F4=1:4:11:5:2であり、初回治療が18名で再治療が7名であった。

IFN治療方法：全例peg-IFN $\alpha$ -2a単独から開始し、4週時点でHCV-RNA定性（-）が得られた症例はそのまま単独療法を継続した。4週時点でHCV-RNA（+）の症例では、peg-IFN $\alpha$ -2b・リバビリン併用療法に切り替えて、いずれの群も24週間IFNを投与した（図）。



効果判定：ウイルス学的効果判定は、IFN24週間治療終了時（EOT）と、治療終了後24週時点（SVR）におけるHCV-RNA定性（-）によった。

## C. 研究結果

### 1. 治療成績

Peg-IFN $\alpha$ -2a単独治療を4週間継続できたのは26例であり、その時点でのHCV-RNA定性（-）は8例（=A群）、（+）は18例（=B群）であった。その後IFN治療を24週間まで完遂できたのは、A群6例、B群13例であった。A群ではEOTのHCV-RNA定性（-）は6例、SVRは4例であった（PP解析によるSVR率=67%）。一方B群ではEOTのHCV-RNA定性（-）は8例であったがSVRは1例のみ

に止まった（PP解析によるSVR率=8%）。両群のSVRと非SVR例について、性・年齢（65歳区切り）・肝生検F因子・前治療の有無を検討したが有意の傾向を示唆するものはなかった。

### 2. 副作用

Peg-IFN $\alpha$ -2a単独治療中における治療中止（1例）の理由は血小板数減少であった。一方、peg-IFN $\alpha$ -2b・リバビリン併用治療中における治療中止（4例）の理由は貧血であった。

## D. 考察

C型慢性肝炎肝硬変の難治例に対して、peg-IFN $\alpha$ -2a単独ならびにpeg-IFN $\alpha$ -2b・リバビリン併用療法ともに一定の治療効果が報告されていることから、治療に伴う副作用軽減と治療費用軽減を目指して本治療研究を行った。

治療結果から、peg-IFN $\alpha$ -2a単独治療開始4週時点でHCV-RNA陰性が得られれば、そのまま同治療を継続すると比較的高率にSVRが達成できることが判明した。さらに、peg-IFN $\alpha$ -2a単独治療開始4週時点におけるHCV-RNA陰性例では、その全例がEOT時点のHCV-RNA陰性を示したことから、同治療を48週間あるいはそれ以上継続すれば、SVR率が高まる可能性がある。

一方、peg-IFN $\alpha$ -2b・リバビリン併用療法へと切り替えた症例におけるSVR率は極めて低率ではあったが、この群においてEOT時点のHCV-RNA陰性化率は62%であったことから、治療期間を延長することによりSVR率が高まる可能性がある。

副作用からみて、症例選択にあたっては、血小板数とヘモグロビン値に留意する必要があることが示唆された。

#### E. 結論

C型慢性肝炎肝硬変の難治例に対するIFN治療において、peg-IFN  $\alpha$ -2a単独治療開始後4週時点でのHCV-RNA定性結果から、単独治療継続あるいはpeg-IFN  $\alpha$ -2b・リバビリン併用療法への切替を行う治療法の有用性があることが示唆された。

#### F. 研究発表

なし。

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）  
分担研究報告書

肝硬変に対する治療に関する研究

C型慢性肝炎に対するPeg-IFN $\alpha$ 2b+リバビリン併用療法における早期治療効果予測  
—血中HCVコア抗原によるモニタリング解析—

分担研究者 酒井 浩徳 国立病院機構別府医療センター 副院長

**研究要旨** C型慢性肝炎に対して2004年12月にPeg-IFN+リバビリン併用療法が導入されたことにより、難治性といわれるgenotype 1b・高ウイルス症例に対しても50%の症例においてウイルス排除が期待できるようになった。しかし、一年に及ぶ長期間の治療が必要であり、多彩な副作用と50%の著効率を考えると治療導入早期に正確な効果予測を行うことは、不必要なインターフェロンの長期投与を避けることも可能となり、費用対効果の観点からも有用である。持続型インターフェロン+リバビリンという新しい治療法を正しく評価し、患者に応じた最適な治療法として確立するためには、治療早期での効果判定を可能とすることが必要である。今回、HCV抗原量の測定により治療早期のHCV動態を評価し、治療早期の効果予測に有用であるか検討を行った。

**研究協力者**

国立病院機構 九州医療センター  
藤野 達也、中牟田 誠、福泉 公仁隆、  
後藤 和人、崎山 裕美子、有村 英一郎、  
宮原 稔彦、武元 良祐、西 秀博、  
国立病院機構 別府医療センター  
鶴田 悟、山下 晋作

**A. 研究目的**

C型慢性肝疾患はC型肝炎ウイルスを完全に排除する事により根治が期待される疾患である。ウイルス排除の結果、炎症が鎮静化するだけでなく肝線維化の改善、肝細胞癌の発生率の低下、生命予後の改善などが示されている。

1992年にC型肝炎に対するインターフェロン（IFN）治療が開始され、この15年間の臨床経験により主要な効果予測因子

も明らかとなりインターフェロン治療の標準的治療法は確立した観がある。当初IFN治療を行ってもウイルス排除が期待できるのは30～40%の症例に過ぎず、治療効果は決して満足できるものではなく、C型肝炎患者の約70%を占めるgenotype 1b、特にその中でも高ウイルス群の著効率は10%に満たなかった。2001年12月から、IFNとリバビリンとの併用療法が開始され、さらに2003年12月からは持続型IFN（Peg-IFN）の導入、そしてPeg-IFNとリバビリンによる併用療法が開始されて2年が経過した。現在、難治性のgenotype 1b・高ウイルス群に対してはPeg-IFNとリバビリンによる併用療法が標準的治療法となり、約50%の著効が得られるようになった。このように治療法の進歩とともに治療効果が改善してきたとはいえ、難治性のC型肝炎に対してはウイル

学的著効 (Sustained virological response: SVR) 率はまだ50%に過ぎない。C型慢性肝炎に対して、有効で、効率の良い治療を行うためには、治療法の正しい評価が不可欠である。開始して2年が経過したPeg-IFN+リバビリン併用療法は評価を行う時期となっている。この治療法では、一年に及ぶ長期間の治療が必要であり、多彩な副作用と50%の著効率を考えると治療導入早期に正確な効果予測を行うことは、不必要なインターフェロンの長期投与を避けることも可能となり、費用対効果の観点からも有用であると考えられる。

近年、SVR予測因子として治療直後から治療開始後4週間以内 (第1相から第3相) のウイルス減少、治療開始後12週目・24週目のHCV-RNA陰性化などウイルス動態が重要となってきた。

今回、我々は難治性C型慢性肝炎に対してPeg-IFN+リバビリン併用療法を行い、治療経過中のHCVコア抗原を測定し、治療早期に効果予測が可能であるかを検討した。

## B. 研究対象および方法

当院において2005年1月から5月までに併用療法を行った症例のうち、書面で同意を得たC型慢性肝炎患者45例 (Genotype1b、アンプリコアHCVモニターv2.0オリジナル法:Amplacor-Mで100 KIU/ml以上) を対象とした。Peg-IFN+リバビリン併用療法12週目まで投与を行った症例の治療前、治療中3日目、1、2、4、12週目の凍結保存 (-80°C) 血清検体を解析に用いた。Peg-IFN+リバビリン併用療法は、体重換算を行い、Peg-IFN  $\alpha$  2b 80~120  $\mu$  g/回・皮下注・週1回・48週間投与にリバビリン600~1000 mg/日・経口・連日48週間投与を併用した。治療効果は、治療12週目のHCV-RNA定性陰性もしくはHCVコア抗原量2 Log以上の減少例をEarly Virological Response (EVR)、それ

以外をNon Early Virological Response (NEVR) とした。両群間の有意差検定は、Mann-Whitney's U-test および Fisher's exact testを用いて行った。HCVコア抗原量の測定 (オーソHCV抗原IRMAテスト、オーソクリニカル・ダイアグノスティックス) は、CLEIA法により測定した。HCVコア抗原の測定結果は、20 fmol/L以下をHCVコア抗原陰性、20 fmol/L以上HCVコア抗原陽性と判定した。

## C. 研究結果

45例中EVRは36例 (80%)、NEVRは9例 (20%) であった。EVR群の平均年齢は55.8  $\pm$  3.2歳、男女比は22:14、治療開始Peg-IFN量92.5  $\pm$  14.1  $\mu$  g/回、治療開始リバビリン量731  $\pm$  131 mg/日、治療前HCV量は抗原で5387  $\pm$  4800 fmol/L、Amplacor-Mで383  $\pm$  158 KIU/mLであった。一方、NEVR群の平均年齢は57.2  $\pm$  6.7歳、男女比は4:5、治療開始Peg-IFN量88.9  $\pm$  10.5  $\mu$  g/回、治療開始リバビリン量689  $\pm$  105 mg/日、治療前HCV量は抗原で4577  $\pm$  2064 fmol/L、Amplacor-Mで456  $\pm$  86 KIU/mLであった。両群間に有意差は認めなかった。

治療効果別、HCV抗原量の推移を図1に示す。HCVコア抗原量は治療直後より3日目にかけて急激に減少し、3日目より1週目にかけて反跳上昇した。治療1週目 (Peg-IFNを1本注射し、2本目を注射する直前) のHCVコア抗原量に注目し、HCV治療前HCVコア抗原量を100%として1週目HCVコア抗原量が50%以上減少した症例の割合を検討すると、EVR群では100% (36/36)、NEVR群では33% (3/9) で、NEVR群に比しEVR群で有意にHCVコア抗原量の減少を示した ( $p < 0.01$ )。さらに1週目から12週目にかけてもNEVR群に比し、EVR群の方が明らかにHCV抗原量低値で推移した ( $p < 0.01$ )。治療開始12週目の効果予測の可能性をHCVコ

ア抗原量治療2週目1000 fmol/Lを基準値として検討した。HCVコア抗原量治療2週目1000 fmol/L以上は、8症例で、うち6例(75%)が治療12週目HCVコア抗原陽性を示した。一方、HCVコア抗原量治療2週目1000 fmol/L未満は、37例のうち35例(94.5%)が治療12週目HCVコア抗原陰性を示した。また、12週目の効果をHCV-RNAを用いて判定した場合、HCVコア抗原量治療2週目1000 fmol/L以上8症例の中で、7症例(87.5%)がHCV-RNA陽性であり、1000 fmol/L未満37例の中で31例(83.8%)が陰性であった。

図1. C型慢性肝炎に対するPeg-IFN+リバビリン併用療法における治療効果別HCVコア抗原量平均値の推移 (n=45)

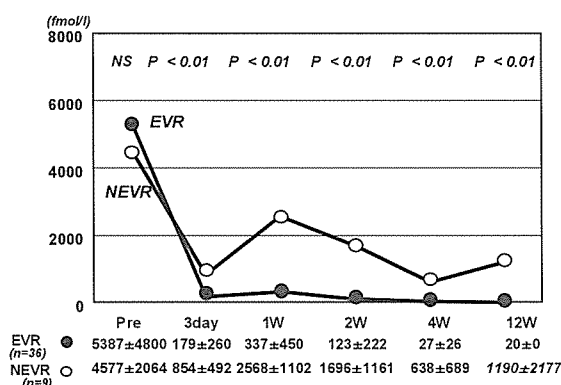


図2. C型慢性肝炎に対するPeg-IFN+リバビリン併用療法における治療効果別HCV抗原量の推移 (n=45)

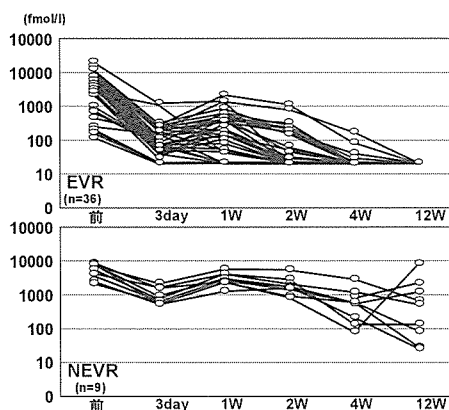


図3. C型慢性肝炎に対するPeg-IFN+リバビリン併用療法における治療効果予測 (12週: コア抗原、HCV-RNA)

2週目Core抗原量		
12WCore抗原	1000以上	1000未満
<b>Positive (n=8)</b>	6 (75)	2
<b>Negative (n=37)</b>	2	35 (95)

2週目Core抗原量		
12WRNA	1000以上	1000未満
<b>Positive (n=13)</b>	7 (88)	6
<b>Negative (n=32)</b>	1	31 (84)

#### D. 考察

C型慢性肝炎に対する治療の最終目標は肝炎ウイルスの完全排除である。その結果、肝炎の終焉と線維化の抑制による肝硬変への進展阻止、さらには肝発癌の阻止が期待できる。肝炎ウイルスの排除が期待できる唯一の治療として1992年に始まったIFN療法は、ウイルス排除率30~40%と決して満足できるものではなかった。新しいIFN治療として2004年12月に始まったPeg-IFN +リバビリン併用療法に期待するところは大きい。治療が開始されて2年が経過、多くの施設で治療成績がまとめられつつある。各施設の治療成績を検討すると、非1b群では極めて満足な成績が示されつつある。しかし、1b高ウイルス群に対する治療成績はIFN単独治療に比べ大きく改善したとはいえ50%程度の著効率とまだまだ満足の出来るものではない。しかし、現時点では最も治療効果が期待できる治療法として、難治性1b・高ウイルスC型慢性肝炎に対し、標準的治療法としてPeg-IFN+リバビリン併用療法が行われている。一方、一年に及ぶ長期間の治療が必要であり、多彩な副作用と50%の著効率を考えると、不必要なインターフェロンの長期投与を避けることも必要であり、副作用・費用

対効果に対しても十分考慮し慎重に治療しなければいけない。この点からも治療開始早期における効果予測が重要となってくる。最近、HCV動態の解析が海外、国内において報告されている。今回の検討では、最終治療効果判定までには至っていないも、治療開始12週目時点までの効果予測が治療早期HCVコア抗原量を測定することにより可能であった。特に1週目のHCVコア抗原量を治療開始時のコア抗原量と比較し、50%以上減少症例の割合ではEVR群とNEVR群間において有意な差が認められた。また、2週目のHCVコア抗原量からは基準値（1000 fmol/L）を設定することにより12週目の効果予測が可能であった。このことから安価で簡便なHCVコア抗原測定法は、HCV-RNA測定法と同様に早期治療効果予測に有用であることが示唆された。

#### E. 結語

Genotype 1b・高ウイルスの難治性C型慢性肝炎に対しPeg-IFN+リバビリン併用療法を行い、HCVコア抗原量の測定による治療導入早期のHCV動態を評価することが、治療早期の効果予測に有用であることを示した。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

藤野達也、後藤和人、有村英一郎、崎山裕美子、武元良祐、西秀博、宮原稔彦、福泉公仁隆、才津秀樹、酒井浩徳：C型慢性肝炎に対するPEG-IFN  $\alpha$  2b+ribavirin併用療法における早期治療効果予測. 肝臓 47:355-356, 2006

##### 2. 学会発表

1) 後藤和人、西秀博、藤野達也、有村英一郎、崎山裕美子、武元良祐、福泉公仁隆、宮原稔彦、酒井浩徳、中牟田 誠：C型慢性肝炎に対するPEG-IFN  $\alpha$  2b+ribavirin併用療

法中のHCV動態. 第42回日本肝臓学会総会、5,25-26, 2006. 京都

2) 後藤和人、酒井浩徳、中牟田誠：C型慢性肝炎に対するPEG-IFN  $\alpha$  2b+ribavirin併用療法中のHCV動態. 第10回日本肝臓学会大会、10,11-12, 2006. 札幌

#### 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）  
分担研究報告書

肝硬変に対する治療に関する研究

C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン・リバビリン併用療法  
—60歳以上の高齢者の特徴について—

分担研究者 加藤 道夫 国立病院機構大阪医療センター 消化器科  
地域医療連携推進部長

**研究要旨** ペグインターフェロン・リバビリン併用療法において開始24週目までにHCV-RNAが陰性化するかどうかを60歳以上の高齢者と60歳未満で比較し、高齢者の特徴を検討した。その結果、60歳以上の高齢者で24週目にHCV-RNAの陰性化が得られた症例（22例）は得られなかった症例（16例）に比し、血小板数が有意に高値（ $17.6 \pm 5.2$  vs.  $14.6 \pm 3.8$ ,  $p < 0.05$ ）で、60歳未満と同様の傾向を示した。リバビリンを推奨量の80%以上投与されていた割合は、60歳以上の高齢者で41%、60歳未満で68%と、高齢者でリバビリン減量もしくは休薬するケースが多いことを示していた。

A. 研究目的

C型肝炎に対する抗ウイルス療法として、まずインターフェロン単独6ヶ月治療が導入された。しかしHCV genotype 1b、高ウイルス量（ $\geq 100$  KIU/mLもしくは $\geq 1$  Meq/mL）の著効（sustained virological response、SVR）率は0～5%と満足のいく結果は得られなかった。その後、インターフェロン・リバビリン併用療法、ペグインターフェロン単独治療、ペグインターフェロン・リバビリン併用療法と治療法の進化とともにSVR率の改善が認められるようになった。しかし、この間患者の高齢化がすすみ、抗ウイルス治療を導入しにくい状況、治療への抵抗性が問題となってきた。今回、C型慢性肝炎に対して当科でペグインターフェロン・リバビリン併用療法を行った症例をまとめ、60歳以上の高齢者の特徴を検討した。

なお、今回は治療開始24週目までのHCV-RNAの陰性化に着目した。その理由は以下の通りである。C型慢性肝炎に対し当科でペグインターフェロン・リバビリン併用療

法を保険認可後初期に導入した72例の効果を検討した。72例中、治療開始4週目、12週目でHCV-RNAがアンプリコア定性法で陽性、24週目で陰性化した患者は14例であった。14例中、5例が48週投与を、9例が72週投与を受けていた。48週の治療では2例（2/5、40%）がSVRを得た。これは国内治験のSVR率36.4%と同等であった。しかし72週投与では8例（8/9、89%）がSVRを得、slow responderには長期投与によってSVRが期待できることが示された。以上より、治療開始24週目までにHCV-RNAが陰性化できれば、SVRが期待できるので、今回の検討ではこの24週目でのHCV-RNAの陰性化に着目した。

また高齢者の定義であるが、2005年の“肝臓”の特集に芥田らは高齢者を65歳以上としていたが、2006年のDDW-Japanのワークショップで『高齢者の定義を60歳以上』とすることでコンセンサスが得られたため、本検討でも高齢者を『60歳以上』とした。

## B. 研究方法

対象は当科でペグインターフェロン・リバビリン併用療法を行ったセロタイプ1型の高ウイルス量171例である。ペグインターフェロン $\alpha$ -2bおよびリバビリンは体重に応じた量を添付文書通り投与した。減量・休薬に関しては原則として推奨通りに運用した。HCV-RNAはアンプリコア定性法ならびに定量法（ハイレンジ法）にて測定した。

## C. 研究結果

### 1) 初回投与例・再治療例の患者背景および特徴について

初回投与された患者は101例、過去にインターフェロン治療を受けた再治療例は70例であった。初回投与例、再治療例の患者背景を検討すると、男女比53 : 48 vs. 49 : 21、年齢は55.5 $\pm$ 9.9 vs. 57.7 $\pm$ 10.3、HCV-RNAの中央値（KIU/mL）は2300（23-5000超）vs. 2000（41-5000超）、ALT値（IU/L）は76.4 $\pm$ 46.0 vs. 85.3 $\pm$ 59.1、ヘモグロビン（g/dL）は13.9 $\pm$ 1.5 vs. 14.3 $\pm$ 1.4、血小板数（ $\times 10^4/\mu\text{L}$ ）は17.2 $\pm$ 5.7 vs. 15.6 $\pm$ 5.8であった。

高齢者は73例で初回投与が38例（52%）、再治療例が35例（48%）；60歳未満は98例で初回投与が63例（64%）、再治療例が35例（36%）であった。高齢者には当然のことながら再治療例が多数占めていた。

### 2) 経時的なHCV-RNAの陰性化について

初回投与例における12週目、24週目のHCV-RNAの陰性化率は60歳以上の高齢者で36.8%、57.9%；60歳未満では41.9%、72.6%であった。12週目から24週目にかけてHCV-RNAの陰性化率はそれぞれ60歳以上で21.1%、60歳未満で30.7%であり、これらの多くが72週に治療期間を延長することによってSVRが得られると考えられた。

再治療例における12週目、24週目の

HCV-RNAの陰性化率は60歳以上の高齢者で25.7%、60.0%；60歳未満では41.7%、52.8%であった。12週目から24週目にかけてHCV-RNAの陰性化率はそれぞれ60歳以上で34.3%、60歳未満で11.1%であった。

### 3) セロタイプ1型・初回治療例の高齢者の特徴について

セロタイプ1型・初回治療例のヘモグロビン濃度、血小板数を60歳以上の高齢者（38例）と60歳未満（63例）で比較すると、13.4 $\pm$ 1.6 vs. 14.3 $\pm$ 1.4、16.3 $\pm$ 4.8 vs. 17.7 $\pm$ 6.1と高齢者が若干低値であった。

60歳以上の高齢者で24週目にHCV-RNAの陰性化が得られた症例（22例）は得られなかった症例（16例）に比し、血小板数が有意に高値であった（17.6 $\pm$ 5.2 vs. 14.6 $\pm$ 3.8、 $p < 0.05$ ）。一方、60歳未満でも24週目にHCV-RNAの陰性化が得られた症例（46例）は得られなかった症例（17例）に比し、血小板数が高値であったが統計学的な有意差はなかった（18.5 $\pm$ 6.1 vs. 15.5 $\pm$ 5.6、n.s.）。ヘモグロビン濃度は同様の比較で差を認めなかった。

### 4) 高齢者のペグインターフェロンおよびリバビリンの減量・休薬の状況について

24週間におけるペグインターフェロンの投与量が推奨の80%以上であった割合は60歳以上の高齢者で85%、60歳未満で74%であり、両者に差を認めなかった。またリバビリンを推奨量の80%以上投与されていた割合は、60歳以上の高齢者で41%、60歳未満で68%と、高齢者でリバビリン減量もしくは休薬するケースが多いことを示していた。

## D. 考察

HCV抗体の献血への導入以降、本邦での新規のHCV感染は激減した。しかし、50歳以上の年齢層においては節目健診でもかな

り数の新規のHCV抗体陽性者が発見されており、治療効果の向上が求められている。今回、あらゆる年齢層でHCV-RNAが12週目陽性、24週目陰性が20~30%存在することが判明した。仮に20%とすると、自験例でのデータである「48週投与のSVR率は40%で、72週投与のSVR率は90%」とあわせて、治療対象の20%×(90%~40%)=10%分のSVR率の向上が期待できる。したがって、併用療法においてはslow responderでも長期投与が有効と考える。

もう一つの問題点が高齢者対策である。本検討で60歳以上の高齢者でも、血小板数が確保できていれば、24週目までにHCV-RNAを陰性化できることが示された。肝線維化が非進展例で血小板数が低い症例では、摘脾や部分脾動脈塞栓術によって血小板数を回復させてから併用療法を導入するなどの工夫が必要と考えられた。

## E. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Ito K, Tanaka Y, Orito E, Sugiyama M, Fujiwara K, Sugauchi F, Kato T, Tokita H, Izumi N, Kato M, Yuen MF, Lai CL, Gish RG, Ueda R, Mizokami M : T1653 mutation in the box alpha increases the risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus genotype C infection. Clin Infect Dis. 2006;42:1-7.
- 2) Izumi N, Hiramatsu N, Itose I, Inoue T, Sasagawa A, Egawa S, Nishida T, Kakiuchi Y, Toyama T, Nakanishi F, Ohkawa K, Mochizuki K, Kanto T, Tsujii M, Takehara T, Tsuji S, Kato M, Kasahara A, Hayashi N : Juvenile hepatocellular carcinoma with congestive liver cirrhosis. J Gastroenterol. 2006;40:204-208.
- 3) 熊田博光、豊田成司、後藤賢一郎、井廻道夫、藤原研司、横須賀 収、佐藤信紘、安田清美、泉 並木、市田隆文、本多政夫、小島紘一、吉岡健太郎、富田栄一、熊田 卓、加藤道夫、吉原治正、下村宏之、山田剛太郎、向坂彰太郎、谷川久一 : Genotype1かつ低ウイルス量、あるいはgenotype2のC型慢性肝炎に対するPEG-インターフェロンα-2bとリバビリン24週併用療法の有効性 -インターフェロンα-2bとリバビリン24週間併用療法との比較-. 肝胆臓. 2006;52:645-663.
- 4) Okuyama N, Ide Y, Nakano M, Nakagawa T, Yamanaka K, Moriwaki K, Murata K, Ohigashi H, Yokoyama S, Eguchi H, Ishikawa O, Ito T, Kato M, Kasahara A, Kawano S, Gu J, Taniguchi N and Miyoshi E : Fucosylated haptoglobin is a novel marker for pancreatic cancer : A detailed analysis of the oligosaccharide structure and a possible mechanism for fucosylation. Int.J.Cancer. 2006;118:2803-2808.
- 5) Hiramatsu N, Oze T, Tsuda N, Kurashige N, Koga K, Toyama T, Yasumaru M, Kanto T, Takehara T, Kasahara A, Kato M, Yoshihara H, Katayama K, Hijioka T, Hagiwara H, Kubota S, Oshita M, Haruna Y, Mita E, Suzuki K, Ishibashi K, Hayashi N : Should aged patients with chronic hepatitis C be treated with interferon and ribavirin combination therapy?. Hepatol Res. 2006;35:185-189.
- 6) Oze T, Hiramatsu N, Kurashige N, Tsuda N, Yakushijin T, Kanto T, Takehara T, Kasahara A, Kato M, Yoshihara H, Katayama K, Kubota S, Hijioka T, Ishibashi K, Oshita M, Hagiwara H, Haruna Y, Mita E, Tamura S, and Hayashi N : Early decline of hemoglobin correlates with progression of ribavirin-

induced hemolytic anemia during interferon plus ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol.* 2006; 41:862-872.

7) Yuki N, Hijikata Y, Kato M, Kawahara K, Wakasa K: Squamous cell carcinoma as a rare entity of primary liver tumor with grave prognosis. *Hepatol Res.* 2006;36:322-327.

8) 伊与田賢也、泉 裕子、加藤道夫 : Peg-IFN+リバビリン併用療法における超早期治療効果予測. *消化器科.* 2006;43:471-477.

9) 三田英治、加藤道夫 : 薬剤師の慢性肝炎患者さんへの対応 B型肝炎ウイルスに感染していることが判明したのに、様子を見ろと言われても、薬を使って早く治したいのですが・・・ *薬局.* 2006;57:3258-3262.

## 2. 学会発表

1) 結城暢一、長岡貴幸、加藤道夫. B型慢性肝炎ラミブジン治療におけるインターフェロン併用効果・治療前HBV増殖レベルによる層別解析. 第42回日本肝臓学会総会、京都、2006.

2) 結城暢一、松本真治、田所健一、加藤道夫、山口敏和. C型慢性肝炎肝組織におけるマイナス鎖HCVRNA定量の意義. 第42回日本肝臓学会総会、京都、2006.

3) 大川和良、竹原徹郎、加藤道夫、金澤禎行、巽 智秀、法水 淳、阪森亮太郎、山口真二郎、植村彰夫、甲賀啓介、平松直樹、考藤達哉、笠原彰紀、林 紀夫. ラミブジン耐性変異B型肝炎ウイルスの全塩基配列の検討・耐性変異パターンに影響を及ぼすウイルス領域の同定. 第42回日本肝臓学会総会、京都、2006.

4) 小瀬嗣子、平松直樹、倉繁奈緒、尾下正秀、萩原秀紀、三田英治、脇岡泰三、片山和宏、吉原治正、加藤道夫、考藤達哉、竹原徹郎、笠原彰紀、田村信司、林 紀夫.

Peg-IFN/Ribavirin 併用療法における Ribavirin 早期減量基準の有用性について -prospective study-. 第42回日本肝臓学会総会、京都、2006.

F. 知的財産権の出願・登録状況  
該当なし。