

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型慢性肝炎症例に対するPEG-IFN $\alpha$  2a/リバビリン併用療法の治療成績

分担研究者 石橋 大海 国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター長

**研究要旨** PEG-IFN $\alpha$  2b/リバビリン併用療法では、治療12週目の血中HCV-RNA定性陰性化（EVR）がSVRに寄与することが報告されている。本研究では、PEG-IFN $\alpha$  2a/リバビリン併用療法において、EVRに寄与する宿主側因子およびウイルス側因子について検討を行った。PEG-IFN $\alpha$  2a/RBV併用療法でのEVRに寄与する因子として、治療前因子としては、年齢、肝線維化程度、AST、血小板、AFPおよびHCVコア70aa変異が、治療中の因子としては、治療開始2週後でのウイルス量の低下および12週までのPEG-IFN $\alpha$  2a総投与量が有意な因子であった。12週までに少なくともPEG-IFN $\alpha$  2a 180 $\mu$ gを8本以上用いることにより73%の症例でEVRが得られた。また、HCVコア領域のアミノ酸は、70aaがwildの症例で72%のEVR率が得られた。91aaに関しては、EVR例で87%がwildであり、non-wildであればEVRとなる確率が著しく低くなると考えられ、治療抵抗性を予測する因子となりうる可能性が示唆された。

研究協力者

橋元 悟	長崎医療センター
八橋 弘	長崎医療センター
長岡 進矢	長崎医療センター
田浦 直太	長崎医療センター
阿比留正剛	長崎医療センター
矢野 公士	長崎医療センター
小森 敦正	長崎医療センター

えに、副作用の出現頻度も高く、しかも高額の治療費を必要とすることから、治療開始後早期に効果を予測することが重要である。PEG-IFN $\alpha$  2b/リバビリン併用療法では、治療12週目の血中HCV-RNA定性陰性化（Early viral response：EVR）がSustained Virological Response：SVRに寄与することが報告されており、本治療でも同じ点に注目し現時点でのEVRに寄与する宿主側因子・ウイルス側因子について検討を行った。

A. 研究目的

PEG-IFN $\alpha$  2a/リバビリン（RBV）併用療法は、C型慢性肝炎患者のGenotype1bかつ高ウイルス量群もしくはIFN単独治療無効例・再燃例において2007年3月に保険適応となった。本治療の国内での治療成績は明らかにされておらず、PEG-IFN $\alpha$  2b/リバビリン併用療法と同様に治療が長期間にわたるう

B. 研究方法

2007年3月1日から2008年1月31日までの期間、当院で本治療を導入した75例中、EVR判定が可能なGenotype1bの30症例を、EVR群とNon-EVR群の2群に分け、EVRに寄与する因子について検討を行った。

#### (倫理面への配慮)

本研究は倫理指針に則り行い、当院倫理審査委員会の承認を受けて実施した。検体の採取および診療情報の利用に関しては、患者からインフォームド・コンセントを得た。検体の処理にあたっては、匿名化し、患者が特定できないようにした。

#### C. 研究結果

30例中、EVRは16例(53%)、Non-EVRは14例(47%)であった。Non-EVR例のうち1例は全身倦怠感のため12週以内に治療を中止した。EVRに関与する因子を検討した結果は以下のとおりである。(EVR; Non-EVR)、年齢:(55.5;63.0)歳( $P=0.03$ )、性別:男/女=(9/7;9/5)(NS)、BMI:(23.5;23.5)(NS)、IFN治療歴:初/再=(7/9;5/9)(NS)、肝線維化:F0-2/3-4=(14/2;6/8)( $P=0.01$ )、HCVコア抗原:(4855;4510)fmol/L(NS)、AST:(40;54)IU/L( $P<0.01$ )、ALT:(52;65)IU/L(NS)、Plt:(16.2;11.7)万/ $\mu$ l( $P=0.02$ )、AFP:(4;7)ng/ml( $P=0.01$ )、治療開始後2週でのコア抗原量2Log低下の頻度:(44.4;0)%( $P=0.02$ )、治療12週までのPEG-IFN $\alpha$ 2a総投与量:(2160;1170) $\mu$ g( $P=0.02$ )、治療開始12週後までのRBV総投与量:(50.4;50.4)g(NS)、血中IP-10値:(402;364)pg/ml(NS)、HCVコア70aa:wild/non-wild=(13/3;5/9)( $P<0.01$ )、HCVコア91aa:wild/non-wild=(14/2;11/3)。

#### D. 考察

PEG-IFN $\alpha$ 2a/RBV併用療法でのEVRに関与する因子として、治療前因子では、年齢・肝線維化・AST・Plt・AFP・HCVコア70aa変異が、治療中の因子では、治療開始2週後でのウイルス量の低下と12週までのPEG-IFN $\alpha$ 2a総投与量が有意な因子であった。

PEG-IFN $\alpha$ 2b/RBV併用療法と同様の因

子がEVRに関与すると考えられた。また、PEG-IFN $\alpha$ 2a/RBV併用療法では、12週までに少なくともPEG-IFN $\alpha$ 2a 180 $\mu$ gを8本以上用いることにより15例中11例(73%)でEVRが得られ、治療効果をあげることができると考えられた。さらに、HCVコア領域のアミノ酸は、70aaがwildの症例で72%のEVR率であった。91aaでは、EVR例で87%がwildであり、non-wildであれば、EVRとなる確率が著しく低くなると考えられ、治療効果が乏しい予測因子となりうる可能性が示唆された。

#### E. 結論

PEG-IFN $\alpha$ 2a/RBV併用療法でのEVRに関与する因子として、PEG-IFN $\alpha$ 2b/RBV併用療法と同様、治療前因子として、年齢、肝線維化、AST、血小板、AFP、HCVコア70aa変異が、治療中の因子としては、治療開始2週後でのウイルス量の低下および12週までのPEG-IFN $\alpha$ 2a総投与量が有意な因子であった。

#### 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

エンテカビルの治療成績

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型肝炎に対する新たな抗ウイルス薬であるエンテカビル（entecavir:以下 ETV）の治療効果および、治療開始後6ヶ月以内のHBV-DNA陰性化に関連する因子を検討した。ETV投与12ヶ月後のALT正常化率は65%（HBe抗原陽性例：63%、HBe抗原陰性例：71%）であった。HBV-DNA陰性化率は、治療後6ヶ月：79%、12ヶ月：100%であった。HBe抗原陽性例における、投与12ヶ月後のHBe抗原陰性化率は18%、セロコンバージョン率（以下 SC率）は13%であった。治療開始6ヶ月以内のHBV-DNA陰性化率は、HBe抗原陰性、治療前HBV-DNA量 7 logcopies/ml（以下LOG）未満の症例で有意に高かった。

共同研究者

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  
川副広明 国立病院機構 嬉野医療センター  
藤本 優 国立病院機構 嬉野医療センター

A. 研究目的

B型肝炎に対する新たな抗ウイルス薬であるETVの治療効果および、治療開始後6ヶ月以内のHBV-DNA陰性化に関連する因子を検討する。

B. 研究方法

対象：長崎医療センター、嬉野医療センターにてETV開始後6ヶ月以上経過したB型慢性肝疾患症例は53例（慢性肝炎：27例、肝硬変：21例、肝細胞癌合併例：5例）、年齢（中央値）：52歳、HBe抗原陽性：36例、ETV開始前のALT（中央値）：121 IU/L、HBV-DNA量（中央値）：7.1 LOGである。うち肝生検施行は37例、F1：5例、F2：10例、F3：12

例、F4：20例。全例抗ウイルス薬初回治療例（Naïve 症例）である。方法：1. 治療開始3、6、12ヶ月後のALT正常化率（<40 IU/L）、HBV-DNA量陰性化率（アンプリコア法 <2.6 LOG）を検討する。2. HBe抗原陽性例におけるHBe抗原陰性化率、SC率（CLIA法）を検討する。3. 治療開始後6ヶ月以内のHBV-DNA陰性化に関連する因子を見出すため、HBe抗原の有無、治療前ALT値別（ALT正常、正常の1～2倍、2～5倍、5～10倍、10倍以上）、肝線維化（Fステージ）、HBV-DNA量（<7 LOG、7 LOG≤）でのHBV-DNA陰性化率を検討する。

C. 研究結果

1. 治療開始 3、6、12ヶ月後のALT正常化率は50%、63%、65%であった。HBe抗原陽性例では50%、64%、63%、HBe抗原陰性例では50%、63%、71%であった（図1）。HBV-DNA陰性化率は28%、79%、100%であった（図2）。2. 治療開始 3、6、12ヶ月後

のHBe抗原陰性化率は14%、17%、18%、SC率は11%、17%、13%であった。3. HBe抗原の有無でのHBV-DNA陰性化率は、治療3ヶ月後で陽性例:14% vs 陰性例:53% ( $p=0.01$ )、6ヶ月後で69% vs 100% ( $p=0.01$ )であり、HBe抗原陰性症例で有意にHBV-DNAが陰性化した(図2)。治療前ALT値別、肝線維化(Fステージ)別でのHBV-DNA陰性化率は各群間で有意差を認めなかった(図3、4)。治療開始前HBV-DNA量別でのHBV-DNA陰性化率は、3ヶ月後で<7 LOG 32%、7 LOG ≤23% ( $p<0.001$ )、6ヶ月後で<7 LOG 100%、7 LOG ≤63% ( $p<0.001$ ) (図5)。

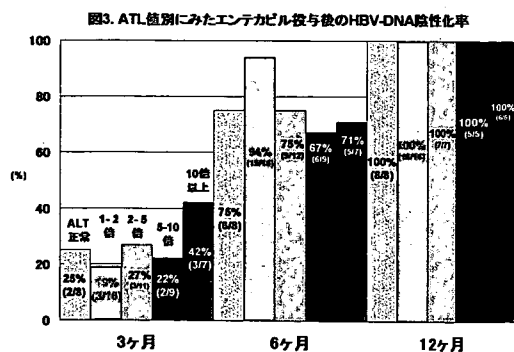
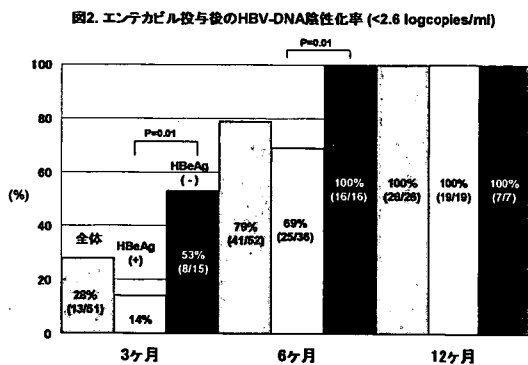
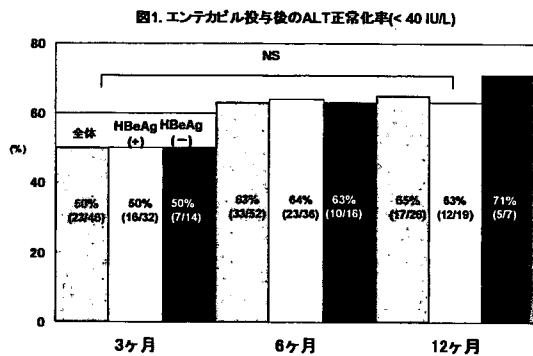


図4. 肝線維化別にみたエンテカビル投与後のHBV-DNA陰性化率

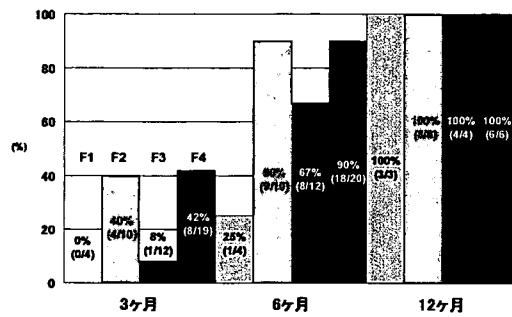
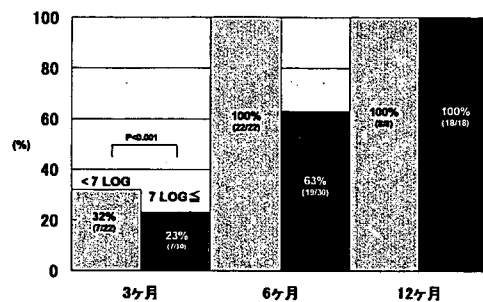


図5. 治療前HBV-DNA量別にみたエンテカビル投与後のHBV-DNA陰性化率

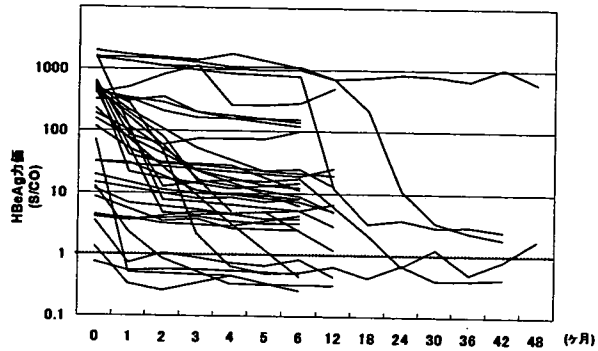


#### D. 考察

ETVは2006年9月から使用可能となったB型肝炎に対する新たな核酸アナログ薬である。

ETVは、これまで抗ウイルス薬の第一選択薬とされてきたラミブジン (lamivudine : LMV) と比較し優れた抗ウイルス効果を持ち、薬剤耐性の出現はまれである<sup>1-3)</sup>。今回の検討において治療開始12ヶ月以上経過した症例は全例 HBV-DNAが感度以下に低下した。治療開始早期にHBV-DNAが陰性化するのはHBe抗原陰性、HBV-DNA量が7 LOG未満の症例であり、治療前のALT値、肝線維化ステージ別で差はみられなかった。12ヶ月後のHBe抗原陰性化率、SC率はこれまでのLMVの成績とほぼ同様であったが、2年以上経過した症例ではHBe抗原量が徐々に低下していた(図6)。投与6ヶ月以上12ヶ月未満の症例にHBV-DNA量の低下不良例が2例あり、今後耐性ウイルス出現の可能性もあり経過観察に注意を要すると考える。

図6. エンテカビル開始後のHBe抗原陽性例におけるHBeAg力価の推移 (n=36)



## E. 結論

1. エンテカビルNaive治療例における、投与12ヶ月後のALT正常化率は65% (HBe抗原陽性例:63%、陰性例71%)であった。HBV-DNA陰性化率は6ヶ月:79%、12ヶ月:100%であった。2. HBe抗原陽性例における、投与12ヶ月後のHBe抗原陰性化率は18%、SC率は13%であった。3. 治療開始6ヶ月以内のHBV-DNA陰性化率はHBe抗原陰性、治療前HBV-DNA量 7 LOG未満の症例で有意に高かった。

## F. 研究発表

なし。

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

## 参考文献

- 1) Chang TT, et al. N Engl J Med 2006; 354:1001-1010
- 2) Lai CL, et al. N Engl J Med 2006; 354:1011-1020
- 3) Colonna RJ, et al. Hepatology 2006; 44:1656-1665

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

当院の肝癌治療成績

分担研究者 小林 正和 国立病院機構中信松本病院 内科

**研究要旨** 当院での過去11年間に初回治療を行った肝細胞癌症例を対象に、生存率などの治療成績をまとめ、B型肝炎関連肝癌について予後に寄与する因子を統計学的に検討した。

肝癌発症例の平均年齢は67.7歳と高齢であった。肝癌の原因は90%以上がウイルス性肝炎であり、約75%はC型肝炎ウイルスであった。

治療成績は、全症例では5年生存率は48.1%と良好と考えた。HCVとHBVでは、生存率では差はないがHBV例では、長期生存が得られる症例が多く、その因子としては肝癌の進行度が関係していた。抗ウイルス治療による再発抑制については、更に多くの症例での検討が必要と考える。

**A. 研究目的**

本邦では、肝癌の80%以上がB型肝炎ウイルス（HBV）またはC型肝炎ウイルス（HCV）に由来する肝硬変から発生している。近年では、HCVに対するインターフェロン治療、HBVに対する核酸アナログ製剤の使用によりウイルス性肝疾患の治療は向上している。それにより、発癌抑制効果もあることが報告されている。但し、肝癌発癌後は、再発率が高いことと背景肝の進行などにより予後はいいとは言えない。

そこで、当院の肝癌治療例の成績をまとめると同時に、B型肝炎肝癌の予後解析を行い、核酸アナログ製剤のラミブジンの予後改善への寄与について検討した。

**B. 対象と研究方法**

対象は平成8年9月から平成19年9月までに当院で、肝癌の初回治療として、外科的手術、ラジオ波肝癌焼灼術（RFA）・経皮的エタノール注入療法（PEIT）、肝動脈塞栓術

（TAE）を実施した肝細胞癌症例229例。観察期間110～3892日（中央値1072日）である。進行のため緩和的治療のみ施行した症例や、リザーバー埋め込みによる化学療法や肝動脈注入術（TAI）の症例は対象から除いた。

肝癌治療例の年齢分布、原因について調べた。また、原因、初回治療別に予後を検討した。

B型肝炎肝癌については、年齢、臨床病期、肝予備能、抗ウイルス治療歴について予後に寄与する因子について統計学的に解析した。

**C. 結果**

**1. 肝癌発症時年齢（図1）**

平均年齢は、全体では67.7歳。C型肝炎は69.2歳、B型肝炎は59.7歳であった。

**2. 原因（図2）**

C型肝炎が74.5%、B型肝炎が16.9%、アルコール性が4.3%、非B非C型が4.3%で、ウイルス性肝炎が90%以上の原因となっていた。

図1. 初回治療時年齢

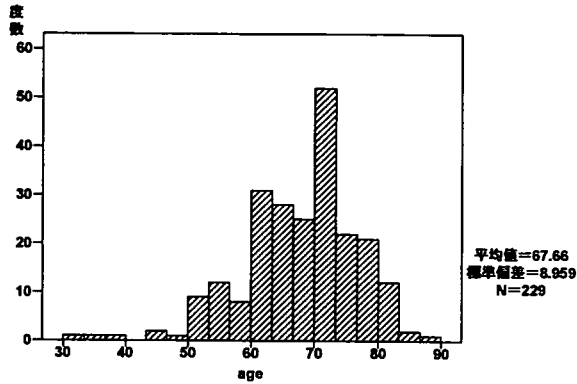


図2. 肝癌 原因

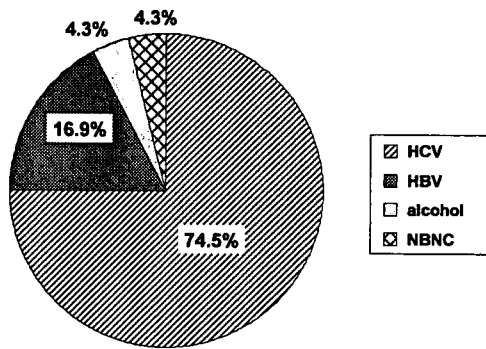


図3. 全体生存率 (Kaplan-Meier法)

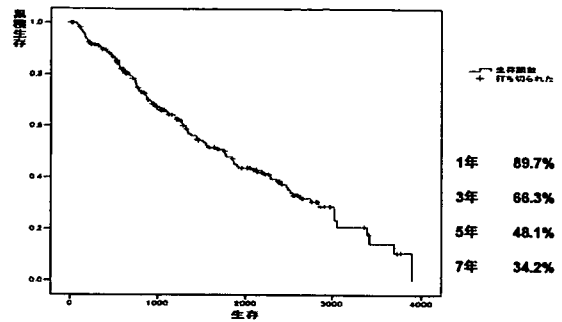
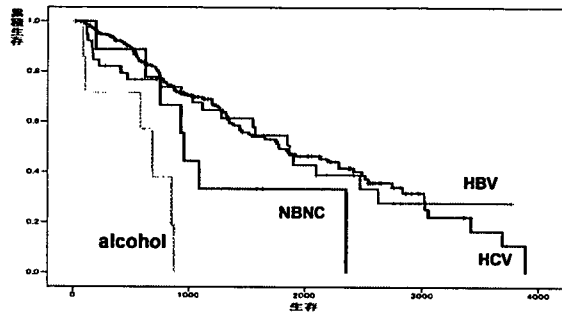


図4. 原因別生存率



3. 初回治療

当院での初回治療としては、外科的切除103例、RFA・PEIT 44例、TAE 82例であり、外科的切除が最も多かった。Ablation治療としてのRFA・PEITの内訳は、RFA39例、PEIT5例である。

4. 治療成績

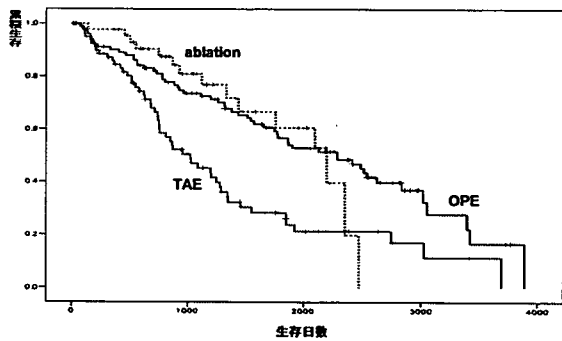
(1) 全症例の生存率

生存率 (Kaplan-Meier法) を図3に示す。3年生存率は66.3%、5年生存率は48.1%、7年生存率は34.2%であった。

原因別の生存率を図4に示す。HBVとHCVに比較し、アルコール性とNBNC型肝炎症例は、生存率が低かった。

初回治療法別の生存率を図5に示す。臨床病期が進んでいる症例を対象とするTAEは、生存率は低値であるが、長期生存できる症例もある。また、ablation治療例は、7年以降の生存率が下がるのは、特にRFA実施症例の長期観察例が少ないためと考える。

図5. 治療法別生存率 (全体)



(2) 小肝癌の治療成績

肝障害度A・Bで肝癌の最大径が3cm以内、肝癌個数3個以内の症例に限定して治療成績を手術とRFA/PEITのablation治療の治療別に生存率を比較した。

それぞれの対象を表1に示す。手術例が、肝機能が良好である他は、両群に差を認めなかった。

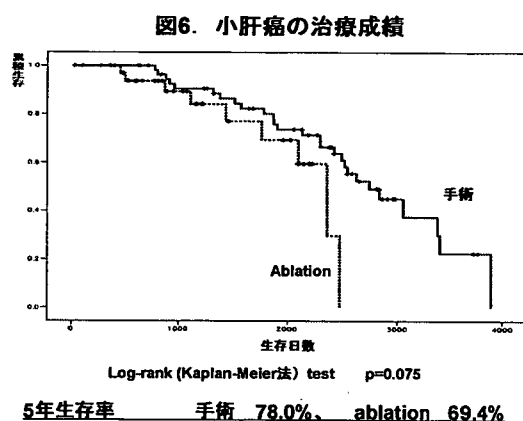
各治療法による生存率を図6に示す。それぞれの5年生存率は、手術例で78.0%、

ablation例が69.4%で、統計学的 (Log-rank test) には有意差は認めないが、手術例の成績が良かった。

表1. 肝癌（肝障害度A,B、径3cm以内、腫瘍数3個以内）の患者背景

	手術治療	ablation治療
例数	59	32
性別 (M:F)	43:16	19:13
年齢 (歳)	67.2±8.3	66.8±9.2
Child-Pugh分類*		
(A:B)	48:11	18:14
臨床病期		
(I:II:III)	26:31:3	22:11:1
原因		
HCV:HBV:NBNC	43:14:2	26:5:1

\* p<0.05 カイ二乗検定



## 5. HBV肝癌の予後解析

HCVとHBV肝癌の生存率には差は認めないが、HBV肝癌は、8年以降の生存率はHCV肝癌より良く、症例によっては長期的に予後が良い症例があることが判明した (図7)。

その、長期生存に寄与する因子を統計学的に検討した。

## 6. HBV肝癌患者背景 (表2)

症例は39例。平均年齢は59.3歳。HBe抗原陽性5例、陰性34例。child-pugh分類ではA29例、B8例、C2例。男性32例、女性7例。日本肝癌研究会原発性肝癌取扱い規約による肝癌進行病期 (stage) は、I期14例、II期16例、III期7例、IV期2例。肝癌治療後のラミ

ブジン治療例は15例であった。

Stage IV期を除いた37例を対象に、予後に関連する因子として、HBe抗原陽性・陰性、肝癌進行病期、child-pugh分類、年齢、ラミブジン治療の有無、AFP値 (logAFP)、再発の有無、初回治療法 (手術、RFA・PEIT、TAE) について多変量解析 (コックス回帰分析) を施行した。

その結果、生存に寄与する因子は、logAFP値と肝癌進行病期であった。ラミブジン治療の有無は、有意に検出されなかった。

図7. HBVとHCVの生存率

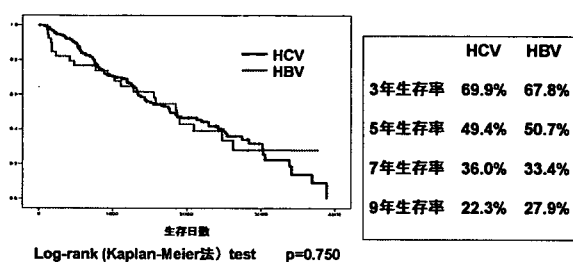


表2. HBV肝癌患者背景

・症例	39例
・年齢	59.3±10.2歳
・性別 (M:F)	32:7
・HBe抗原陽性:陰性	5:34
・HBステージ (IIb:III:IV:V)	5:12:21:1
・Child-Pugh分類 (A:B:C)	29:8:2
・肝癌進行病期 (I:II:III:IV)	14:16:7:2
・ラミブジン治療 (有:無)	15:24

表3. 生存に寄与する因子

	ハザード比	95%信頼区間	p値
・ logAFP値	2.670	1.728-4.126	p<0.001
・ 肝癌進行病期			
stage 1	1		
stage 2	1.731	0.550-5.447	p=0.348
stage 3	21.591	3.596-129.638	p=0.001



#### D. 考察

当院の肝癌の原因では、HBVが16.9%、HCVが74.5%であり、肝癌のほとんどがウイルス性肝炎が原因と考えられた。慢性肝炎か肝硬変かの組織学的検討はされていないが、臨床所見や画像所見からは、ほとんどの症例は肝硬変合併と考える。現在のウイルス性肝炎の患者さんを加療していく際には、発癌の可能性は認識していかなければならない。

肝癌発症例の年齢であるが、全症例の平均年齢は67.7歳と高齢であった。また、HCVのみでは69.2歳と更に高齢であった。一方、HBVは、従来から言われているように、平均で59.7歳とHCVに比べ約10歳若かった。HBVは、当院でも30歳代の肝癌症例が3例経験したが、若年発症も念頭に入れる必要がある。

5年生存率は、ウイルス性肝癌では約50%と良好であった。他の原因では症例が少ないので評価は難しいが、アルコール性は肝予備能が不良であり予後が悪い理由と考えた。

治療法別では、5年生存率までは、ablation、外科的手術、TAEの順番となるが、肝障害度A・B、肝癌最大径3cm以内、腫瘍数3個以内の症例に限定すると手術の方が、ablationより生存率は高かった。RFAは、普及後7年位であり、今後の長期成績が出てくるので、また検討していきたい。

HBVとHCVを比較すると、生存率に差は認めなかった。但し、HCVは、一定の割合で、生存率が下がるのに対して、HBVは、治療後早期に亡くなる症例もあることと、また7年以降は一定になる傾向が見られた。この、長期生存が得られる症例は、HCVと比較し、多いと思われる。この、長期予後の寄与する因子を検討したが、AFP値と肝癌臨床病期が有意に高かった。HBVの発癌例では、比較的肝予備能が良い症例が多いことと、肝炎の活動性は低い症例でも発癌が見られる

ことから、肝癌のコントロールがされると背景肝の進行による肝不全は起こらず、長期生存が得られると推察される。

高HBV DNA量症例では、発癌のリスクが高いことや、ラミブジン投与が発癌抑制効果があることが臨床的に報告されている。根治的治療後の抗ウイルス治療による再発予防については効果が期待される。今後、肝癌治療症例の抗ウイルス効果と肝癌再発抑制についての検討が望まれる。

#### E. 結論

当院の肝癌の原因の92.8%は、ウイルス性肝炎が原因であった。そのウイルス性肝炎による肝癌の5年生存率は約50%と良好であった。

小肝癌の治療成績としては、手術治療とRFA・PEITでは、有意差は認めないが、手術例が良い生存が得られていた。

HBV関連肝癌では、肝癌の進行度とAFP値が予後に関連する因子であった。HBV肝癌では、肝機能良好な症例が多く、肝癌のコントロールがされると長期生存が得られると思われる。

B型慢性肝炎・肝硬変症例では、発癌抑制を目指した抗ウイルス療法が望まれるが、発癌治療後の再発抑制（二次抑制）についての抗ウイルス治療の効果は、今後の検討が必要と思われた。

#### F. 研究発表

なし。

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

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難治例に対するリバビリン漸増peg-IFN併用療法に関する研究

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難治例に対するリバビリン漸増peg-IFN併用療法の有用性と副作用につき検討した。対象はゲノタイプ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44例。Peg-IFN $\alpha$ -2b投与量は所定の体重当りとし、リバビリン初期投与量は、所定の体重当り量から400mg/日を減じた量（最低200mg/日）とし、以後2ヶ月毎に200mg/日増量した。治療開始6ヶ月時点で治療を中断し、HCV RNA（-）から（+）へと転じた例およびHCV RNA（+）例では同様治療を継続した。結果：治療開始6ヶ月時点で評価できた26例中、HCV RNA定性（-）は18例（69.2%）であり、このうちSVRは4例であった。なお、リバビリン投与に起因する治療中止例はなかった。これらの結果から、C型慢性肝炎肝硬変のいわゆる難治例に対してIFN+リバビリン治療を行うにあたって、リバビリン漸増法が考慮されるべきことが示唆された。

共同研究者

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  
浅見健太郎 浅見胃腸科外科

A. 研究目的

C型慢性肝炎の治療においてゲノタイプ1b型でウイルス量100KIU/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、IFN投与に起因する副作用に加えて高度貧血などの重篤な副作用のため治療脱落例も多い。とくにリバビリン内服により必ず出現する溶血性

貧血のため、治療開始時から推奨量を投与した群での投与完遂例は54%という報告がある。

今回われわれは、いわゆる難治例に対してpeg-IFN $\alpha$ -2b・リバビリン併用療法を適用するにあたって、リバビリン内服による貧血発症を抑えながら抗ウイルス効果が同等に期待されるリバビリン漸増法による治療を行ったので、その有用性と副作用を検討した結果を報告する。

B. 研究方法

**患者**：2005年5月から2007年3月に、ゲノタイプ1b型でウイルス量100KIU/ml以上のC型慢性肝炎肝硬変のうち、peg-IFN $\alpha$ -2b・リバビリン併用療法を受けることに同意した44例。内訳は男性24名、女性20名で平均

年齢は54.9 (22~73) 歳。うち38例の肝生検所見のF因子は、F0:F1:F2:F3:F4=2:6:18:11:1であった。

**IFN治療方法**：全例peg-IFN $\alpha$ -2b+リバビリン療法を行った。Peg-IFN $\alpha$ -2b投与量は所定の体重当たりとした。リバビリン初期投与量は、所定の体重当たり量から400mg/日を減じた量(最低200mg/日)とし、2ヶ月毎に200mg/日増量した。

**効果判定とその後の対応**：治療開始6ヶ月時点でHCV RNA (-) が達成できた症例については、以後経過観察とした。治療開始6ヶ月時点でHCV RNA (+) の場合と、上記症例で再度HCV RNA (+) となった症例については、同様の治療を追加2回まで行った。ウイルス学的効果判定は、IFN6ヶ月治療終了時(EOT)と、治療終了後6ヶ月時点(SVR)におけるHCV RNA定性(-)によった。

### C. 研究結果

#### 治療成績

リバビリン漸増peg-IFN併用療法を行った症例のうち、治療開始6ヶ月時点で効果判定可能であった26例中、HCV RNA定性(-)は18例(69.2%)、(+ )は8例(30.8%)であった。HCV RNA定性(-)は、1ヶ月時点1例、2ヶ月時点6例、3ヶ月時点5例、4ヶ月時点2例、5ヶ月時点1例、6ヶ月時点3例に得られた。これら症例のうち、4例(15.4%)では以後HCV RNA定性(-)が持続した。22例(84.6%)では、再度HCV RNA定性(+ )となったため、プロトコールに従って治療を追加した。

リバビリン漸増peg-IFN併用療法の脱落例は、来院なし3例、プロトコール逸脱1例、中止4例(甲状腺機能亢進、自己免疫性肝炎、NR2例)であり、リバビリン投与に伴う貧血に起因する例はなかった。

### D. 考察

C型慢性肝炎肝硬変の難治例に対して、リバビリン漸増peg-IFN併用療法を行ったところ、治療開始6ヶ月時点で治療効果の評価可能であった26例のなかでHCV RNA定性(-)は18例(69.2%)と高率であり、そのうち治療開始3ヶ月時点までにHCV RNA定性(-)となった症例(EVR)は12例(66.7%)と高率であった。また、4例(15.4%)ではSVRが達成できた。

本治療法では、リバビリン投与に起因する投与中止がなかったことから、上記のごとく比較的良好な治療効果が得られたものと考えられ、今後、治療開始12ヶ月時点での効果判定を待たなければならないものの、peg-IFN $\alpha$ -2b+リバビリン療法の際に考慮されるべき可能性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してpeg-IFN $\alpha$ -2b+リバビリン療法を選択する際に、治療効果と副作用軽減の観点から、リバビリン漸増療法を考慮すべきことが示唆された。

### F. 研究発表

なし。

### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

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+ribavirin併用療法における早期治療効果予測  
—血中HCV抗原によるモニタリング解析—

分担研究者 中牟田 誠 国立病院機構九州医療センター 消化器科医長

**研究要旨** HCV Genotype 1b, 2a+2b型・高ウイルス量症例に対する Pegylated Interferon (Peg IFN)・Ribavirin (RBV) 併用療法を施行した症例の治療前、3日目、1、2、4、12週後のHCV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。C型慢性肝炎患者81例中48例（59%）がウイルス学的著効（Sustained virological response: SVR）であった。また、Genotype別のSVR率は、Genotype1bで30/60（50%）、Genotype2a+2bで18/21（86%）がSVRであった。治療前のHCV抗原量はGenotype1b群に比しGenotype2a+2b群で多い傾向にあったが統計学的には有意差は認められなかった。また、Genotype2a+2b群はGenotype1b群に比し、治療3日目から12週目にかけて明らかにHCV抗原量低値で推移した。さらに治療開始1週目のHCV抗原量1000fmol/Lを設定することにより治療後6ヶ月の効果予測が可能であった。HCV抗原測定は、Peg IFN・RBV併用療法における早期治療効果予測として有用であった。

**研究協力者**

国立病院機構 九州医療センター

藤野達也、青柳葉子、大穂有恒、古賀荒太郎、脇岡真之、吉本剛志、武元良祐、宮原稔彦、福泉公仁隆、原田直彦

国立病院機構 別府医療センター

酒井浩徳

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とRBV併用療法（併用療法）を行い、治療経過中のHCV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12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81例（Genotype1b-60例、Genotype2a+2b-21例、アンプリコアHCVモニターv2.0オリジナル法：Amplicor-Mで100KIU/ml以上）を対象とした。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（ $-80^{\circ}\text{C}$ ）血清検体を解析に用いた。

**A. 研究目的**

難治性C型慢性肝炎の治療は、Peg IFNとRBV併用療法が標準的治療法になってきているが、SVR率は50%に過ぎない。

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

併用療法は、体重換算を行い、PEG-IFN  $\alpha$  2b80~120  $\mu$ g/回・皮下注・週1回・48週間投与にRibavirin600~1000mg/日・経口・連日1b-48週間、2a+2b-24週間投与を併用した。

併用療法の治療効果は、治療12週目のHCV RNA定性陰性もしくはHCV Core抗原量 (HCV抗原量) 2Log以上の減少例をEVR、それ以外をNEVRとした。また、治療終了後6ヶ月後目のHCV RNA定性陰性をSVR、それ以外をNSVR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抗原の測定結果は、20fmol/L以下をHCV抗原陰性、20fmol/L以上HCV抗原陽性と判定した。

### C. 研究結果

Genotype1b群 (G1b群) とGenotype2a+2b群 (G2a+2b群) とに分けて治療前の患者背景因子について検討した (表1)。年齢、性差、HCV抗原量、HCV RNA量、早期ウイルス効果 (EVR、NEVR)、肝線維化、PegIFN量、RBV量、ALT、PLT、 $\gamma$  GTP値にG1b群とG2a+2b群において両群間に有意差は認められなかった。

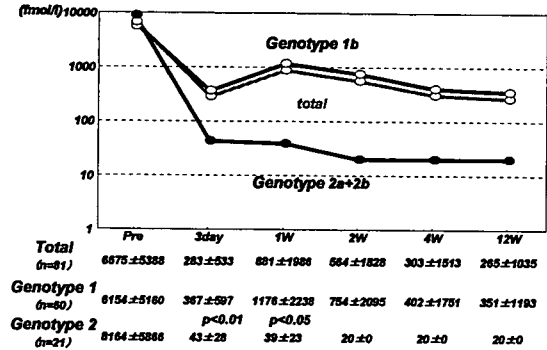
表1. 患者背景

	Genotype 1b (n=60)	Genotype 2a+2b (n=21)	P value
年齢	56±10	47±15	p=NS
男:女	35:25	9:12	p=NS
コア抗原量 (fmol/L)	6154±5160	8164±5866	p=NS
HCV RNA量 (Kcopies/ml)	392±160	426±160	p=NS
EVR:NEVR	51:9	21:0	p=NS
F1,2:F3,4	41:19	18:3	p=NS
PegIFN量	94±15	92±24	p=NS
RBV量	727±127	765±136	p=NS
ALT (U/L)	89±130	76±76	p=NS
PLT ( $\times 10^4$ /ml)	16±6	20±5	p=NS
$\gamma$ GTP (U/L)	67±60	41±32	p=NS

併用療法でのGenotype別、HCV抗原量の推移を図1に示す。G1b群においてHCV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。一方、G2a+2b群においては治療直後より3日目にかけて急激に減少し、その後も反跳上昇することなく減少傾向を示していた。この時点 (3日目、1週目) においてG1b群とG2a+2b群においてHCV抗原減少量に有意差を認めた。

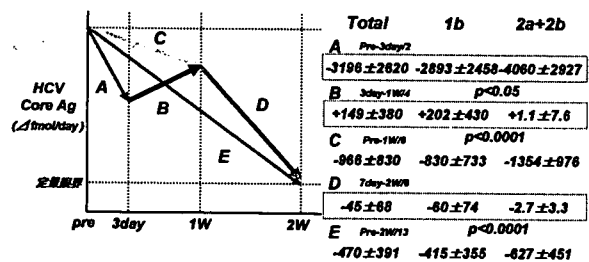
図1. PEG-IFN+RBV治療でのGenotype別、HCV抗原量平均値の推移



また、各ポイントでのGenotype別にみた1日当たりのHCV抗原変化量の比較を検討したところ図2に示すとおりPoint A、B、Dにおいて有意差を認めた。さらに、その後HCV抗原量の推移ではG1b群で、1週目から12週目にかけてゆるやかな減少傾向を示し、G2a+2b群で1週目から2週目にかけて速やかに減少し、2週目から12週目にかけては上昇することなくHCV抗原量感度以下で推移した。

図2. HCV dynamics

(各ポイントでのGenotype別にみた1日当たりのHCV抗原変化量の比較)



併用療法でのGenotype別に治療効果を検討した。G1b群60例でのSVR率は50% (30/60例)、G2a+2b群21例でのSVR率は86% (18/21例) だった。

また、併用療法でのGenotype別、効果別、HCV抗原量平均値の推移について検討した。G1b群での治療前、治療3日目、1週目、2週目、4週目、12週目でのHCV抗原量平均値はSVR群（30例）で順に4407±4522、123±202、238±440、93±211、26±35、20±0であった。一方、NSVR群（30例）で7900±5236、612±750、2113±2859、1415±2824、1415±2824、777±2437、682±1634で全てのポイントにおいてSVR群に比し、NSVR群の方が高値を示していた（治療前： $p<0.05$ 、3日目、1、2、4、12週目： $p<0.01$ ）。次にG2a+2b群での治療前、治療3日目、1週目、2週目、4週目、12週目でのHCV抗原量平均値はSVR群（18例）で順に7545±5766、40±28、37±22、20±0、20±0、20±0であった。一方、NSVR群（3例）で11877±6117、61±26、48±30、20±0、20±0、20±0で両群ともに治療早期に速やかにHCV抗原低値を示していた。

治療効果予測の可能性をGenotype別にHCV抗原量治療1週目1000fmol/Lを基準値として検討した。G1b群でHCV抗原量治療1週目1000fmol/L未満は、42例のうち29例（69%）がSVRであった。一方、G2a+2b群でHCV抗原量治療1週目1000fmol/L未満は、21例のうち18例（86%）がSVRであった。

#### D. 考察

わが国でも医療保険の適用になって以来、PEG-IFN+Ribavirin併用療法が盛んに施行されている。しかし、一方で副作用・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、治療開始12週目時点までの効果予測が治療早期HCV抗原量を測定す

ることにより可能であった。とくに1週目のHCV抗原量からは基準値（1000fmol/L）を設定することにより治療終了後6ヶ月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. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし。

##### 2. 学会発表

1) 藤野達也、矢田雅佳、吉本剛志、武元良祐、西秀博、福泉公仁隆、酒井浩徳、中牟田誠：HCV Core抗原測定によるPegIFN $\alpha$  2b+ribabirin併用療法の早期治療効果予測。第11回日本肝臓学会大会，10.18-19,2007。神戸

2) 中牟田誠、古庄憲浩、梶原英二、高橋和弘、野村秀幸、丸山俊博、増本陽秀、田邊雄一、遠城寺宗近、東晃一、下野敦哉、酒井浩徳、下田慎治、林純：脂質代謝のペグIFN $\alpha$ -2b・リバビリン併用療法成績に対する関与：九州大学関連肝疾患研究会（KULDS）における検討。第11回日本肝臓学会大会，10.18-19,2007。神戸

#### F. 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

Genotype 1型・高ウイルス量のC型慢性肝炎症例に対する  
Peg-IFN  $\alpha$  2b・リバビリン併用療法の治療成績  
—72週投与の有効性について—

分担研究者 加藤 道夫 国立病院機構大阪医療センター 地域医療連携推進部長

**研究要旨** HCV genotype 1型・高ウイルス量症例のC型慢性肝炎149例に対するペグインターフェロン（Peg-IFN） $\alpha$  2b・リバビリン併用療法の治療成績をHCV-RNAの陰性化時期別に検討し、72週の長期投与の有効性を検討した。治療開始12週目にHCV-RNAがアンプリコア定性法で陽性、その後24週目までに陰性化したlate responder 38例に対しては、16例に通常の48週治療を、2例には60週、20例には72週の長期投与を行った。その結果、長期投与例において著効（sustained virological response、以下SVR）率が高値であることが示された。

A. 研究目的

HCV genotype 1型・高ウイルス量症例のC型慢性肝炎に対する48週間のPeg-IFN  $\alpha$  2b・リバビリン併用療法では、治療開始12週目にHCV-RNAがアンプリコア定性法で陰性化すること、すなわちEVR（early virological response）が最もSVRを規定する因子である。今回、72週の長期投与例を含めたHCV-RNAの陰性化時期とSVRの関係を検討した。また一部の症例に対しては、アンプリコア法とTaqMan法でのHCV-RNA陰性化時期を検討した。

B. 研究方法

1) 併用療法の対象

対象はgenotype 1型でHCV-RNA量がアンプリコア定量法で100 KIU/mL以上のC型慢性肝炎患者で、2004年12月～2005年12月にPeg-IFN  $\alpha$  2b・リバビリン併用療法を導入

した149例である。他の肝疾患の併存が否定されている症例で、他のIFN製剤からの切替やHIV重複感染例は除くものとした。

2) 投与方法

Peg-IFN  $\alpha$  2bおよびリバビリンの投与量ならびに減量・中止基準は添付文書にしたがった。治療期間に関してはEVRが得られた症例は48週間とし、late responderに対しては72週への治療期間の延長を考慮した。

C. 研究成績

1) 患者背景

149例中、インターフェロン（interferon、以下IFN）初回治療例が86例で、60歳以上の高齢者が32例（37.2%）、60歳未満が54例（62.8%）であった。残り63例が過去にIFN治療歴を有する再投与例で、60歳以上の高齢者が31例（49.2%）、60歳未満が32例（50.8%）であった。

## 2) アンプリコア定性法によるHCV-RNA陰性化時期とSVR率

治療開始4週目でHCV-RNAが陰性化したRVR (rapid virological response) 例は9例(6.0%)で全例が48週治療でSVRを得た。8週目に初めて陰性化した20例からは18例(SVR率90.0%)が、12週目に初めて陰性化した23例からは18例(78.3%)が48週治療でSVRを得た。

Late responderでは、16例が48週治療を受け6例がSVRを得た(SVR率37.5%)。16週目に初めて陰性化した10例中6例がSVRを得たが(SVR率60.0%)、20週目に初めて陰性化した6例は全例がrelapseした(SVR率0%)。

Late responder中2例は60週の治療を受け、1例がSVR例であった。

残り20例のlate responderでは14例がSVRで(SVR率70.0%)、48週治療群に比べ高率であった。HCV-RNAの陰性化時期別で検討すると、16週目で初めて陰性化した11例中11例(SVR率100%)、20週目で初めて陰性化した5例中3例(SVR率60.0%)がSVRを得たが、24週目に初めて陰性化した4例は全例がrelapseした(SVR率0%)。

24週目でHCV-RNAが陰性化しない、12週目でHCV-RNAが2 Lod dropしないなどの効果不良群は50例にのぼり、この群からはPeg-IFN  $\alpha$  2b・リバビリン併用療法でのSVR例が出なかった。

副作用でPeg-IFN  $\alpha$  2b・リバビリン併用療法を中止した症例は9例で、全例が非SVR例であった。

以上をまとめると、SVR率はITT解析で44.3%、Per Protocolでは47.1%であった。

## 3) RVR・EVR・Late responder症例におけるTaqMan法のHCV-RNA陰性化時期

アンプリコア定性法で24週目までにHCV-RNAが陰性化した症例をTaqMan法で

再検討した。その結果、RVR例9例は全例がTaqMan法でもRVRと判定された。

アンプリコア法で初めて8週目で陰性化した20例のTaqMan法による陰性化時期は16例が8週目、3例が12週目、1例が16週目であった。

アンプリコア法で初めて12週目で陰性化した22例のTaqMan法による陰性化時期は4例が8週目、11例が12週目、7例が16週目であった。

アンプリコア法で初めて16週目で陰性化した16例のTaqMan法による陰性化時期は4例が12週目、8例が16週目、2例が20週目、1例が24週目で、1例は24週目でも陽性と判定された。

アンプリコア法で初めて20週目で陰性化した12例のTaqMan法による陰性化時期は1例が8週目、6例が20週目、4例が24週目で、1例は24週目でも陽性と判定された。

アンプリコア法で初めて24週目で陰性化した3例のTaqMan法による陰性化時期は1例が20週目、2例が24週目であった。

アンプリコア法とTaqMan法の結果が解離する例の多くがTaqMan法の感度がアンプリコア定性法に比し高いという結果であった。

## 4) TaqMan法でのHCV-RNA陰性化時期からみたSVR

TaqMan法で再検討した上記の症例のSVRをHCV-RNA陰性化時期から再解析した。その結果、48週治療例ではRVR 9例中全例がSVRであった。8週目で初めて陰性化した20例中18例が(SVR率90.0%)、12週目で初めて陰性化した16例中13例が(SVR率81.3%)、16週目で初めて陰性化した14例中10例が(SVR率71.4%) SVRを得た。しかし20週目に陰性化した2例と24週目に陰性化した2例は全例が48週治療ではrelapseした。



一方、72週治療を行った症例の検討では、12週目で初めて陰性化した3例と16週目で初めて陰性化した2例は全例がSVR例であった。20週目で初めて陰性化した6例中5例が(SVR率83.3%)、24週目に初めて陰性化した5例中2例が(SVR率40.0%) SVRを得た。

以上、48週治療では20週以降で初めてHCV-RNAが陰性化してもSVRが得られず、この傾向はアンプリコア定性法で判定してもTaqMan法で再検討しても同じであった。しかし72週治療では、アンプリコア定性法で24週目に初めて陰性化したlate responderからはSVR症例が出なかったが、TaqMan法で判定した症例にはSVR例を認めた。

#### D. 考察

Peg-IFN  $\alpha$  2b・リバビリン併用48週治療ではlate responderのSVR率が満足のいくものでないため、72週に治療期間を延長することがガイドラインで推奨されている。アンプリコア定性法に基づいたHCV-RNAの陰性化時期をみるとlate responderの中でも早期にHCV-RNAが陰性化しない限りSVRは得られないことが示された。しかし新しく導入されたTaqMan法ではlate responseとしては後期にHCV-RNAが陰性化した症例からもSVR例が出ており、今後さらなる検討が必要と考えられた。

#### E. 結論

Peg-IFN  $\alpha$  2b・リバビリン併用療法では72週間への治療期間の延長がSVR率向上に寄与していた。TaqMan法の導入によってHCV-RNA陰性化までにかかる時間がみかけ上、延長される可能性が示唆された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 加藤道夫. HBe抗原陽性例に対する治療, 12:10-13, 2007

2) Itose I, Kanto T, Inoue M, Miyazaki M, Miyatake H, Sakakibara M, Yakushijin T, Oze T, Hiramatsu N, Takehara T, Kasahara A, Katayama K, Kato M, Hayashi N. Involvement of dendritic cell frequency and function in virological relapse in pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C patients. J Med Virol. 2007 May;79(5): 511-21.

3) Koike K, Kikuchi Y, Kato M, Takamatsu J, Shintani Y, Tsutsumi T, Fujie H, Miyoshi H, Moriya K, Yotsuyanagi H. Prevalence of hepatitis B virus infection in Japanese patients with HIV. Hepatol Res. 2008 Mar;38(3):310-4.

4) 加藤道夫. 診療の秘訣 ペグインターフェロン・リバビリン併用治療抵抗性C型慢性肝炎の診療, Moderan Physician, 27(9): 1284, 2007

5) 加藤道夫. 私の処方 難治性C型慢性肝炎に対するTwo-step IFN rebound therapy (TIRT), Moderan Physician, 27(9):1291, 2007

6) 加藤道夫. B型慢性肝炎に対するインターフェロン治療 -現況と今後の展望, 医学のあゆみ 223(2):153-156,2007

7) Ito K, Tanaka Y, Kato M, Fujiwara K, Sugauchi F, Sakamoto T, Shinkai N, Orito E, Mizokami M. Comparison of complete sequences of hepatitis B virus genotype C between inactive carriers and hepatocellular carcinoma patients before and after seroconversion. J Gastroenterol. 2007 Oct;42(10):837-44.

8) Kurashige N, Hiramatsu N, Ohkawa K, Oze T, Inoue Y, Kurokawa M, Yakushijin T, Igura T, Kiso S, Kanto T, Takehara T, Tamura S, Kasahara A, Oshita M, Hijioka T, Katayama K, Yoshihara H, Hayashi E, Imai Y, Kato M, Hayashi N. Initial viral response is the most powerful predictor of the emergence of YMDD mutant virus in

chronic hepatitis B patients treated with lamivudine. *Hepatol Res.* 2007 Nov 21; *in press*

9) Kanada A, Takehara T, Ohkawa K, Kato M, Tatsumi T, Miyagi T, Sakamori R, Yamaguchi S, Uemura A, Kohga K, Sasakawa A, Hikita H, Kawamura K, Kanto T, Hiramatsu N, Hayashi N. Early emergence of entecavir-resistant hepatitis B virus in a patient with hepatitis B virus/human immunodeficiency virus coinfection. *Hepatol Res.* 2007 Dec 9; *in press*

10) 熊田博光、豊田成司、泉並木、岡上武、伊藤義人、加藤道夫、飯野四郎. HCV RNA 定量キット コバスTaqManHCV「オート」の検討 | コバスTaqManHCV「オート」に関する共同研究? 中間報告 | 医学と薬学 58(4) : 595-605, 2007

11) Hiramatsu N, Kurashige N, Oze T, Takehara T, Tamura S, Kasahara A, Oshita M, Katayama K, Yoshihara H, Imai Y, Kato M, Kawata S, Tsubouchi H, Kumada H, Okanoue T, Kakumu S, Hayashi N. Early decline of hemoglobin can predict progression of hemolytic anemia during pegylated interferon and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res.* 2008 Jan;38(1):52-9.

## 2. 学会発表

1) 小瀬嗣子、平松直樹、倉繁奈緒、薬師寺崇行、井倉技、木曾真一、尾下正秀、萩原秀紀、三田英治、脇岡泰三、吉原治正、今井康陽、春日井博志、加藤道夫、南雄三、考藤達哉、竹原徹郎、笠原彰紀、田村信司、林紀夫. Genotype1型高ウイルス量以外のC型慢性肝炎に対するPeg-IFN/Ribavirin併用療法の治療成績—多施設 (OLF) 共同研究— : 第43回日本肝臓学会総会, 東京, 2007

2) 小瀬嗣子、平松直樹、倉繁奈緒、薬師寺崇行、宇山宏和、井倉技、尾下正秀、萩原秀紀、三田英治、伊藤敏文、福井弘幸、吉原治

正、井上敦雄、今井康陽、春日井博志、加藤道夫、考藤達哉、竹原徹郎、笠原彰紀、田村信司、林紀夫. 難治性C型肝炎に対するPeg-INF/Ribavirin併用療法におけるウイルス陰性化に及ぼす薬剤adherenceの影響について—多施設 (OLF) 共同研究— : 第43回日本肝臓学会総会, 東京, 2007

3) 倉繁奈緒、平松直樹、小瀬嗣子、薬師寺崇行、井倉技、木曾真一、考藤達哉、竹原徹郎、田村信司、尾下正秀、萩原秀紀、脇岡泰三、片山和宏、藪内以和夫、吉原治正、林英二郎、今井康陽、加藤道夫、林紀夫. PegINF/Ribavirin併用療法における血小板の推移についての検討—多施設 (OLF) 共同研究— : 第43回日本肝臓学会総会, 東京, 2007

4) 黒川三佳、平松直樹、倉繁奈緒、小瀬嗣子、薬師寺崇行、宇山宏和、井倉技、巽智秀、大川和良、竹原徹郎、田村信司、今中和穂、尾下正秀、片山和宏、吉原治正、今井康陽、加藤道夫、林紀夫. 肝細胞癌治療後C型肝炎に対するPegINF/Ribavirin併用療法の治療効果と肝癌再発について : 第43回日本肝臓学会総会, 東京, 2007

5) 倉繁奈緒、平松直樹、大川和良、小瀬嗣子、黒川三佳、薬師寺崇行、宇山宏和、井倉技、木曾真一、考藤達哉、竹原徹郎、田村信司、尾下正秀、脇岡泰三、片山和宏、藪内以和夫、吉原治正、林英二郎、今井康陽、加藤道夫、林紀夫. ラミブジン耐性B型慢性肝疾患に対するアデホビル投与症例の臨床的検討 : 第43回日本肝臓学会総会, 東京, 2007

6) 大川和良、竹原徹郎、加藤道夫、巽智秀、阪森亮太郎、山口真二郎、植村彰夫、甲賀啓介、笹川哲、疋田隼人、考藤達哉、平松直樹、林紀夫. ラミブジン耐性B型慢性肝疾患に対するアデホビル追加治療における治療効果を規定するウイルス変異の検討 : 第43回日本肝臓学会総会, 東京, 2007

7) 結城暢一、長岡貴幸、加藤道夫. ウイルス感染史よりみたOccult HBV感染の病態 : 第43回日本肝臓学会総会, 東京, 2007

8) 池添世里子、今井康陽、田中英夫、平松

直樹、薬師寺崇行、井倉技、尾下正秀、脇岡泰三、片山和宏、藪内以和夫、吉原治正、井上敦雄、春日井博志、加藤道夫、笠原彰紀、竹原徹郎、田村信司、林紀夫. 大阪府におけるC型肝炎に発生した肝細胞癌の罹患数の動向と背景因子の検討:第43回日本肝臓学会総会, 東京, 2007

9) 三田英治、加藤道夫、葛下典由、西出憲史、藤田実、林典子、入江裕子、太田高志、山西村安司、戸高明子、白島伸宏、結城暢一、山本佳司、池田昌弘. Peg-IFN $\alpha$  2b・リバビリン併用療法の著効率と72週治療の有効性について: 第43回日本肝臓学会総会, 東京, 2007

10) 甲賀啓介、竹原徹郎、疋田隼人、笹川哲、植村彰夫、阪森亮太郎、山口真二郎、巽智秀、大川和良、考藤達哉、平松直樹、加藤道夫、林紀夫. 肝癌に対する肝動脈塞栓術後の血清可溶性MICAとNKG2D発現の変化: 第43回日本肝臓学会総会, 東京, 2007

11) 金子晃、山田涼子、川口司、山本守敏、巽信之、中間昭弘、石橋一伸、加藤道夫、久保光彦. 黄疸を伴う進行したPBCおよびPSC症例に対するbezafibrate療法の試み: 第43回日本肝臓学会総会, 東京, 2007

12) 葛下典由、三田英治、林典子、長谷川裕子、太田高志、西出憲史、藤田実、戸高明子、白島伸宏、結城暢一、山本佳司、加藤道夫、池田昌弘. HIV/HBV重複感染例におけるラミブジン、テノホビル併用療法効果: 第11回日本肝臓学会大会, 神戸, 2007

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

対象事項なし。

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

組織的に改善がみられた肝硬変例の検討

分担研究者 矢倉 道泰 国立病院機構東京病院 外来診療部長・消化器科医長

**研究要旨** 肝硬変（LC）は一旦成立すると不可逆的に進行し肝疾患の終末像と考えられているが稀に肝予備能や組織像の改善する例がみられる。二回以上肝生検を施行した62例のうち組織的に改善がみられた18例（B型6例、B+C型1例、C型5例、C型+アルコール3例、自己免疫性肝炎1例、C型+自己免疫性肝炎1例、不明1例）について改善に導いた因子や肝表面像、組織像、肝予備能の経時的変化、予後について検討した。その結果、1) 一旦LCになってもその原因が排除されてトランスアミナーゼが長期間正常化すると壊死炎症反応の消失と肝再生により、またトランスアミナーゼ異常例ではインターフェロンや漢方薬の抗線維化作用によると考えられる肝表面や組織像、肝予備能の改善が期待できる。2) 一旦LCになると例え肝機能や組織が改善しても肝細胞癌を合併することがあり注意深い経過観察が必要である。3) 組織的改善前後での脾腫の変化は、平均5.1年の観察期間で一定の傾向はみられなかった。食道静脈瘤の変化は平均3.5年の観察期間で不変か増大した。

**研究協力者**

田中晃久 国立病院機構東京病院 消化器科  
井利雅信 国立病院機構東京病院 消化器科  
上司裕史 国立病院機構東京病院 消化器科

疾患例で臨床的または組織学的にLCと診断し二回以上肝生検を施行した62例のうち組織的に改善がみられた18例（男13例、女5例、LC診断時年齢28～78歳、平均57.3歳）を対象とした。LC診断時からの経過観察期間は6ヶ月～14年（平均7.3年）である。成因はB型6例、B+C型1例、C型5例、C型+アルコール（AL）3例、自己免疫性（AIH）1例、C型+AIH1例、不明1例。Child分類A12例、B3例、C3例であった。11例では腹腔鏡下肝生検を複数回施行した。

**A. 研究目的**

肝硬変（LC）は一旦成立すると不可逆的に進行し肝疾患の終末像と考えられているが稀に肝予備能や組織像の改善する例がみられる。この様な症例を対象に肝機能を改善に導いた因子、肝表面像、組織像、肝予備能の経時的変化、予後について検討した。

**B. 研究方法**

1986年より当科で経過を観察した慢性肝

**C. 研究結果**

1) 肝機能が正常化し組織が改善した例

18例中14例が肝機能正常化し組織が改善