

した。正常化期間は2~14年(平均6.9年)であった。トランスアミナーゼ正常化のきっかけはHBe抗原のseroconversion(SC)4例、HBs抗原のSC3例、C型3例ではインターフェロン(IFN)著効例、AL+C型2例はHCV-RNA持続陽性のまま断酒により、AIHの1例はPSL投与であった。原因不明の1例は自然経過でTAは正常化した。

2) トランスアミナーゼ100IU/L以下の異常値で変動したが組織が改善した例

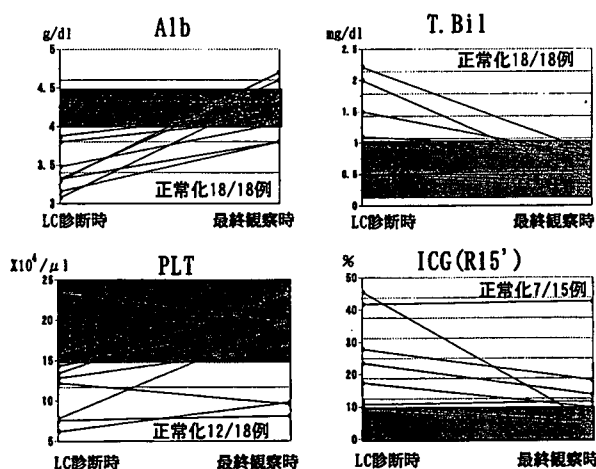
18例中4例はトランスアミナーゼ100IU/L以下の異常値で変動したが組織的には改善した。全例C型のうち2例はIFN投与でHCV-RNAは消失したが1例は常習飲酒家、1例はC型+AIHであった。他の1例はIFN有効例、残り1例は漢方薬(六君子湯)を服用していた。

一方、組織が改善しなかった35例でトランスアミナーゼが持続正常化した例はなかった。

3) LC診断時と最終肝生検時の肝機能の比較(図1)

Alb、T.Bilは18例全例、ZTT14例、PLTは12例が正常化した。ICG(R15)の正常化は7/15例にとどまった。

図1. LC診断時と最終肝生検時の肝機能の比較



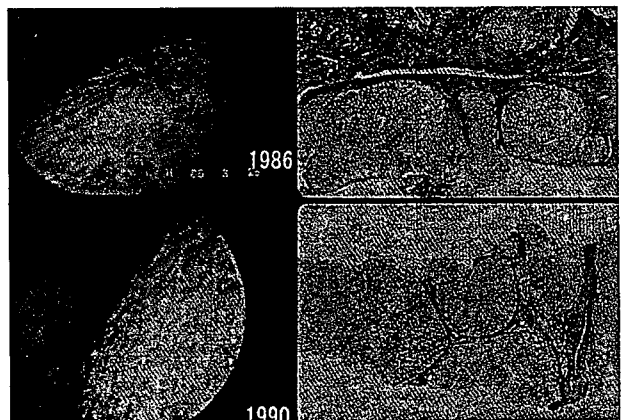
(黒色部分は正常範囲を示す)

4) 腹腔鏡下肝生検を複数回施行した例の肝表面像、組織の推移

症例1: B型LC(図2)

55歳男性。B型LC、1985年HBs抗原陰性化、トランスアミナーゼ正常化。腹腔鏡下肝生検を1982年、86年、90年の三回施行。86年に比して90年の肝表面像は壊死炎症反応の消失により赤みが退色し、また再生により間質の陥凹が浅く幅も狭くなっている。組織的にも肝細胞の再生が明らかで間質幅も狭小化している。しかしその後もTAは正常が持続したにもかかわらず1992年、S8に直径3cmの肝細胞癌が見つかった。

図2. B型LC例の肝表面像と組織像の推移(鍍銀染色)

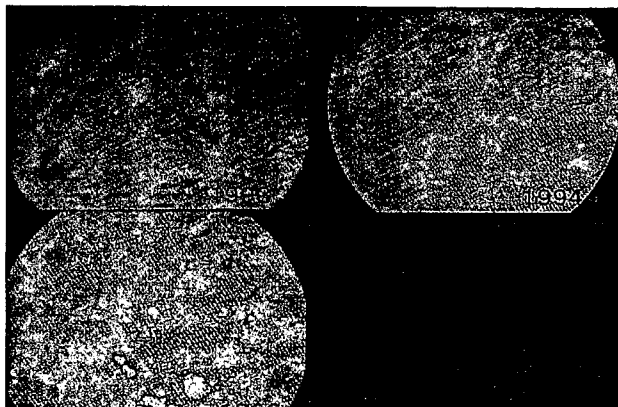


症例2: C型LC(図3)

66歳女性。1992年にIFNを投与するも無効。1993年に三回目の投与を行ったところHCV-RNAは陰性化した。腹腔鏡下肝生検を1993年、94年、96年の三回施行。93年に比して94年の赤色紋理は消失し白色の線維がみられる。組織的にも肝細胞の再生により間質幅が狭くなっている。94年と96年ではあまり変化はないが肝表面像で間質の陥凹がさらに浅くなっている。

図3. C型LC例の肝表面像と組織像の推移（鍍銀染色）

3-1.



3-2.

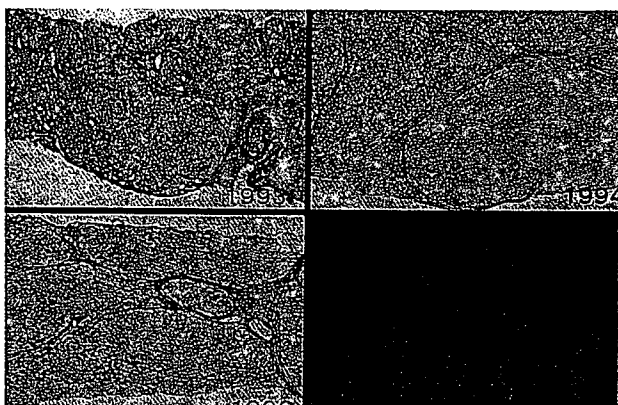
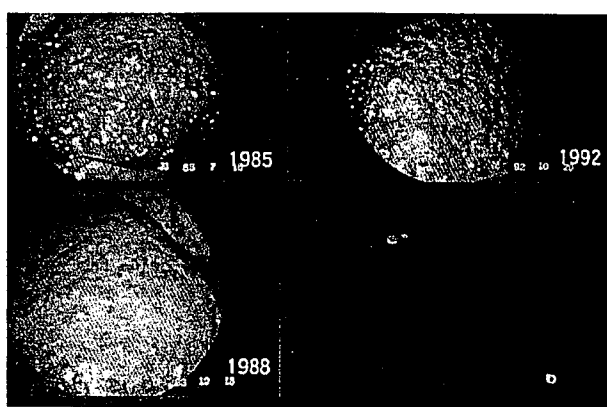
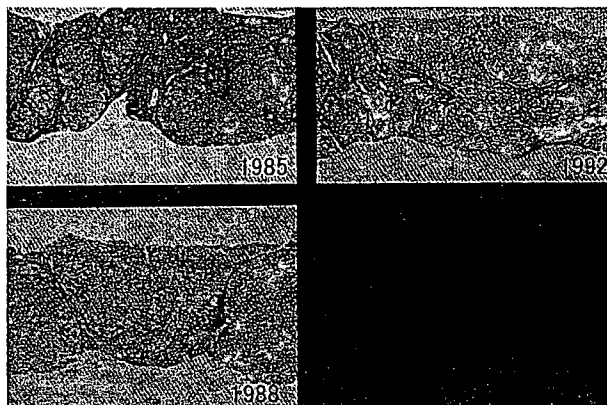


図4. AIH例の肝表面像と組織像の推移（鍍銀染色）

4-1.



4-2.



### 症例3：AIH（図4）

64歳女性。1978年より慢性肝炎で近医へ通院。1985年腹水が出現し当科紹介。GOT 132IU/L、GPT 122IU/L、alb 3.1g/dl、 $\gamma$ -gl 3.21g/dl、ANA X40、ASMA > X640でAIHと診断。PSLの投与にてTAは正常化した。1991年PSL中止。腹腔鏡下肝生検では85年に比して88年の肝表面像は壊死炎症反応の消失により赤みが退色し、また再生により間質の陥凹が浅く幅も狭くなっている。組織的にも肝細胞の再生が明らかで間質幅も狭小化している。しかし88年と92年を比較すると、その間TAの軽度異常が持続し、92年の方が肝表面像の凹凸は目立ち組織的にも間質幅は広がっている。1992年S4-8に直径5cmの肝細胞癌がみつかった。

### 5) 肝細胞癌の発生

経過観察中、HBs抗体陽性化例3例、C型2例、C型+AL1例、AIH1例の計7例（38.9%）（男6例女1例）に肝細胞癌が発生した。C型の1例のみトランスアミナーゼが異常で、他の6例ではTA正常化後1～8年（平均6年）で発生した。

### 6) 組織的改善後の脾腫の変化

LC診断時に脾腫を認めた例は18例中14例あった。組織的改善前後で肝CTの脾腫の推移を観察した8例では、平均5.1年の観察期間で縮小3例、不変3例、増大2例で一定の傾向はみられなかった。

### 7) 組織的改善前後の食道静脈瘤の変化

LC診断時に食道静脈瘤を認めた例は18例中6例あった。組織的改善前後で食道静脈瘤

の推移を観察した11例では、平均3.5年の観察期間で、不変8例 (F0→F0: 6例、F1→F1: 1例、F1→F2→F1: 1例)、増大3例 (F0→F1: 1例、F1→F2: 1例、F0→F1→F2: 1例) で不変か増大した。

#### D. 考察

今回の検討で、例えLCが一旦成立しても肝機能が一定期間正常化すれば組織も肝予備能も改善することが確認されたが、対象はChild A 12例、B 3例、C 3例と肝予備能の比較的良好な例が多かった。しかしAIH例にみられたように肝機能が一定期間正常化し組織が改善してもTAが再び軽度異常が持続すると肝表面像、組織ともに悪化した。われわれは以前、C型慢性肝炎においてALTの変動パターンと肝線維化の進行との関係を検討したが、ALTが正常の2倍以下の異常値で推移していても平均3年の生検間隔でstagingは進行していた<sup>1)</sup>。以上から組織が改善するには慢性肝炎でもLCでも肝機能の持続正常化が必要条件と考えられる。

トランスアミナーゼ正常化の契機となったのはHBs抗原、HBe抗原のSC、C型ではIFN投与で著効、AL+C型はHCV-RNA持続陽性のまま断酒により、AIH例はPSL投与であった。また原因不明の1例は自然経過でTAは正常化した。トランスアミナーゼ100IU/L以下の異常値で変動したにも拘わらず組織的に改善した4例のうち1例は常習飲酒家でIFN投与によりHCV-RNAが消失、1例はIFN有効例、1例はC型+AIHでPSL投与中、残り1例は漢方薬(六君子湯)を服用していた。トランスアミナーゼが異常値で変動していても組織的に改善する理由はTAが治療前に比して改善したこと、IFNや漢方薬の抗線維化作用などが考えられる。IFNは著効例や有効例のみならず無効例でも組織の線維化や血清線維化マーカーが改善することが報告

されている<sup>2-5)</sup>。その機序はIFN $\gamma$ は星細胞の活性化や増殖を抑制することにより細胞外マトリックスの産生を低下させ<sup>6,7)</sup>、IFN $\alpha$ は肝細胞内でのTGF $\beta$  1 mRNAの発現を抑制する<sup>8)</sup>。また小柴胡湯も肝細胞や星細胞内の脂質の過酸化を抑制することにより抗線維化作用を有することがin vivoで証明されている<sup>9)</sup>。

しかし一旦LCになると、肝予備能や組織が改善しても肝細胞癌を合併することがあり、経過観察中に平均6年で7例(38.9%)の肝細胞癌が発生した。この数値はC型LCにおける諸家の報告の肝細胞癌発生年率7%とほぼ同じである。C型の1例のみがTA異常で経過中に発生し、他の6例(HBs抗体陽性化例3例、C型1例、C型+AL1例、AIH1例)ではTA正常化後1~8年(平均6年)で発生した。B型では肝硬変に至らなくとも慢性肝炎でも高頻度に発癌する。これはHBVがDNA virusであり宿主の遺伝子内にintegrationされるためと考えられている。一方、C型では肝細胞の持続炎症壊死とそれに続く肝細胞の増殖能の著しい亢進がC型LCおよび慢性肝炎の高癌化状態を招くとされている<sup>10)</sup>。にもかかわらずトランスアミナーゼ正常化後、数年経って発癌したことは一旦、LCになると例え肝機能が正常化し組織的に改善してもなお発癌の可能性が高いことを示している。IFNはB型LCでもC型LCでも発癌を抑制するという報告<sup>11,12)</sup>がある一方でIFN著効後12年経ってから発癌した例も報告されており注意を要する<sup>13)</sup>。AIH例の肝細胞癌合併は稀とされているが、Okinoらは1980年から2006年に報告されている67例について臨床病理学的特性を検討している<sup>14)</sup>。HBs抗原陰性でも肝炎にHBVが関与している場合があるが本症例では血清、肝組織中のHBV-DNAのS、C、X region、HCV-RNAをPCRで検索したがいずれも陰性であり純粋なAIHから

肝細胞癌が発生したと考えられた。稲垣らは正常肝機能を示す潜在性肝硬変 (latent cirrhosis) 8例 (男7例女1例) (HBs抗原陽性7例、HBs抗体陽性1例) 中男2例に発癌をみ、肝予備能良好な男性のB型潜在性肝硬変例は肝細胞癌合併のhigh risk groupとしている<sup>15)</sup>。以上から一旦LCになると例え肝予備能や組織が改善しても発癌のリスクは依然として高いままであり、厳重な経過観察が必要である。

#### E. 結論

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TA異常例ではIFN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、さらに肝予備能の改善が期待できる。

2) 一旦LCになると例え、肝機能や組織的に改善しても肝細胞癌を合併する可能性があり注意を要する。

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。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 矢倉道泰、田中晃久、井利雅信、上司裕史. 肝細胞癌の年代別発生傾向. 肝臓 48:598-603,2007

##### 2. 学会発表

1) M. Yagura, A. Tanaka, M. Iri, H. Kamitsukasa. Comparative study of laparoscopic and clinical findings between AL-LC and NASH-LC. 17th APASL, 2007年3月京都

2) 矢倉道泰、田中晃久、井利雅信、上司裕史. 肝細胞癌発癌における年代別の検討. 第43回日本肝臓学会総会2007年5月東京

3) 矢倉道泰、田中晃久、井利雅信、上司裕史. 自己免疫性肝炎におけるIgG4の意義. JDDW (第11回日本肝臓学会大会) 2007年10月神戸

G. 知的財産権の出願・登録状況  
なし。

#### 参考文献

1) Yagura M, Murai S, Kojima H, et al.: Does the control of alanine aminotransferase levels lead to a regression of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients?: *Hepatology Res*, 19: 144, 2001.

2) Camma C, Giunta M, Linea C, et al.: The effect of interferon on the liver in chronic hepatitis C: a quantitative evaluation of histology by meta-analysis. *J Hepatol*, 26: 1187, 1997.

3) Cammpus J, Castila A, Ruiz J, et al.: Randomized trial of lymphblastoid  $\alpha$ -interferon in chronic hepatitis C. Effects on inflammation, fibrogenesis and viremia. *J Hepatol*, 17: 390, 1993.

4) Suou T, Hosho K, Kishimoto Y, et al.: Long-term decrease in serum N-terminal propeptide of type collagen in patients with chronic hepatitis C treated with interferon alfa. *Hepatology*, 22: 426, 1995.

5) Yagura M, Murai S, Kojima H, et al.: Changes of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients: with no response to interferon- $\alpha$  therapy: including quantitative assessment by a morphometric method. *J Gastroenterol*, 35: 105, 2000.

6) Baroni GS., D'Ambrosio L., Curto P., et al.: Interferon gamma decreases hepatic stellate cell activation and matrix deposition in rat liver fibrosis. *Hepatology*, 23: 1189, 1996.

7) Sakaida I, Hironaka K, Uchida K, et al.:

Interferon- $\gamma$  but not  $\alpha$ -treatment prevents fibrosis by inhibiting procollagen and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 gene expression in pig serum-induced rat liver fibrosis in vivo. *Hepatology Res*, 12: 59, 1998.

8) Mallet A, Preaux AM, Blazejewski S, et al.: Interferon alfa and gamma inhibit proliferation and collagen synthesis of human Ito cells in culture. *Hepatology*, 21: 1103, 1995.

9) Shimizu I, Yue-Rong M, Mizobuchi Y, et al.: Effect of Shosaiko-to, a Japanese herbal medicine on hepatic fibrosis in rats. *Hepatology*, 29: 149, 1999.

10) Tarao K, Shimizu A, Ohkawa S, et al.: Development of hepatocellular carcinoma associated with increases in DNA synthesis in the surrounding cirrhosis. *Gastroenterology*, 103: 595, 1992

11) International Interferon- $\alpha$  Hepatocellular C arcinoma Study Group: Effect of interferon- $\alpha$  on progression of cirrhosis to hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study. *THE LANCET*, 351: 1535, 1998

12) Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, et al.: Interferon Decreases Hepatocellular C arcinogenesis in Patients with Cirrhosis Caused by the hepatitis B virus. *Cancer*, 82: 827, 1998

13) 川野陽一, 江上 格, 笹島耕二、他. C型慢性肝炎に対するインターフェロン療法著効12年後に発症した破裂肝細胞癌の1切除例. *肝臓*, 48:48, 2007

14) Okino H, Satoh T, Watanabe J, et al. Hepatocellular carcinoma arising from autoimmune hepatitis. *Surgery Today*, 37: 716, 2007

15) 稲垣 豊, 鵜浦雅志, 田中延善, ほか: 正常肝機能を示す潜在性肝硬変例の臨床病理学的検討. *肝臓*, 28: 305, 1987

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

高齢者C型慢性肝炎に対するpegIFN+ribavirin併用療法の治療成績

分担研究者 高野 弘嗣 国立病院機構呉医療センター 消化器科医長

**研究要旨** 70歳以上の高齢慢性C型肝炎患者（Genotype1b・高ウイルス量）に対してpegIFN+ribavirin（pegIFN/RBV）併用療法を48週間行い、通常投与群（pegIFN1.5 $\mu$ g/Kg+RBV600~1000mg/day、13例）および減量投与群（pegIFN1.0~1.5 $\mu$ g/Kg+RBV400mg/day、14例）においてその治療効果及び副反応について検討を行った。投与終了時のHCV-RNAの陰性化（ETR）率はA群61.5%（8/13）であったのに対し、B群では28.6%（4/14）とA群において高い傾向にあった（P=0.09）。著効率（SVR）についても、A群46.2%（6/13）であったのに対し、B群では21.4%（3/14）とA群において良好であった（P=0.17）。

投与薬剤減量率について検討したところ、pegIFN、RBV共に減量しなかった症例はA群38.5%（5/13）に対し、B群35.7%（5/14）と両群に差は認めなかった。また、RBV減量を要した症例はA群61.5%（8/13）に対し、B群50.0%（7/14）とこちらも大きな差はなく、投与開始からRBV減量投与を行っても、減量する症例が多いことが判明した。副反応による中止率は、A群23.1%（3/13）に対し、B群28.6%（4/14）と両群に差は認めなかった。

高齢慢性C型肝炎患者に対するpegIFN/RBV併用療法（48週間）においては、HCV排除を目指すのであれば、通常投与量での治療開始が望ましいと考えられる。ただし、RBVについては、減量して開始した症例でも約半数で減量を要していることから、早期の減量あるいは当初から減量して開始する必要性が示唆された。

研究協力者

河野 博孝 国立病院機構呉医療センター

A. 研究目的

近年、高齢慢性C型肝炎患者からの発癌が増加しており、HCVを排除することが発癌の抑止につながる事が報告されている。2004年12月pegIFN+ribavirin（pegIFN/RBV）併用療法が保険適応となり、

Genotype1b・高ウイルス量症例に対しても約50%のSVRが得られるようになった。

しかしながら高齢者では副作用による高い脱落率とともに治療効果も乏しいことが指摘されている。

今回、70歳以上の高齢慢性C型肝炎患者（Genotype1b・高ウイルス量）に対してpegIFN/RBV併用療法の治療効果について検討した。

## B. 研究方法

70才以上のC型慢性肝炎 (genotype1b、高ウイルス量例) 患者で、pegIFN/RBV併用療法を48週間施行し、投与終了後6ヶ月後の効果判定が可能であった27例を対象とした。

pegIFN/RBV投与方法は、A群 (通常投与群) として、pegIFN1.5  $\mu$ g/Kg+RBV600~1000mg/dayを行った13例とB群 (減量投与群) として、pegIFN1.0~1.5  $\mu$ g/Kg + RBV400mg/dayを行った14例で比較検討を行った。

## C. 研究結果

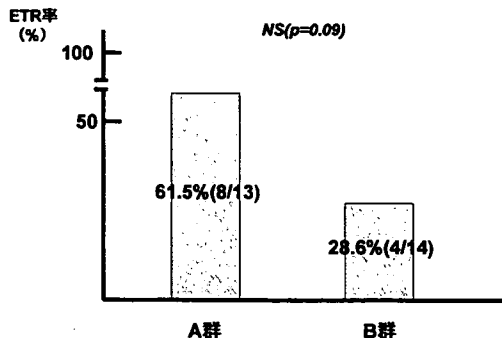
患者背景には、年齢、性差、投与前WBC、ALT、Hb、PLT、HCV-RNA量、組織学的所見に有意差はなかったが、B群においてALTが高く、PLTが低い傾向にあった (表1)。

表1. 患者背景

	A群 (n=13)	B群 (n=14)	P-value
Mean age	71.0 $\pm$ 1.9	72.5 $\pm$ 1.6	NS
Gender (M:F)	6 : 7	8 : 6	NS
WBC( $\times 10^3/\mu$ l)	4.6 $\pm$ 1.3	4.7 $\pm$ 0.9	NS
ALT(IU/l)	30.5 $\pm$ 14.1	53.7 $\pm$ 21.1	NS
Hb(mg/dl)	13.2 $\pm$ 1.0	13.8 $\pm$ 1.4	NS
PLT( $\times 10^4/\mu$ l)	16.4 $\pm$ 4.5	13.5 $\pm$ 1.0	NS
HCV-RNA(KIU/ml)	762 $\pm$ 219	696 $\pm$ 219	NS
A0:A1:A2:A3	0 : 13 : 0 : 0	0 : 6 : 6 : 2	NS
F1:F2:F3:F4	1 : 3 : 8 : 1	1 : 6 : 7 : 0	NS

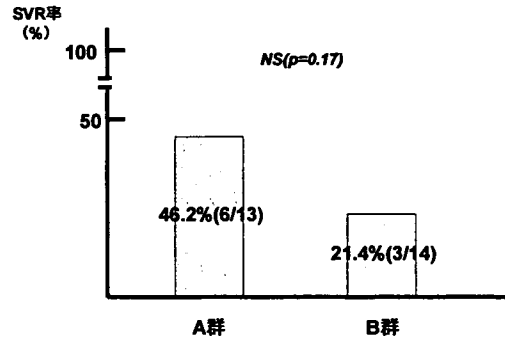
投与終了時のHCV-RNAの陰性化 (ETR) 率はA群61.5% (8/13) であったのに対し、B群では28.6% (4/14) とA群において高い傾向にあった (P=0.09) (図1)。

図1. 投与終了時RNA陰性化率(ETR)



著効率 (SVR) についても、A群46.2% (6/13) であったのに対し、B群では21.4% (3/14) とA群において良好であった (P=0.17) (図2)。

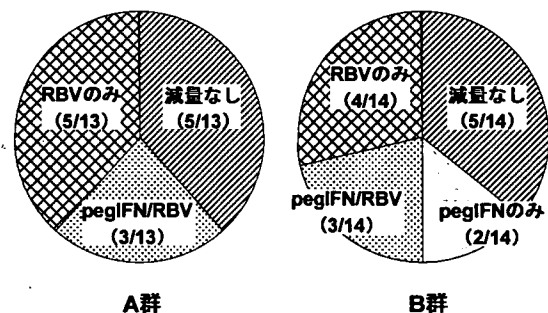
図2. 著効率(SVR)



投与薬剤減量率について検討したところ、pegIFN、RBV共に減量しなかった症例はA群38.5% (5/13) に対し、B群35.7% (5/14) と両群に差は認めなかった。

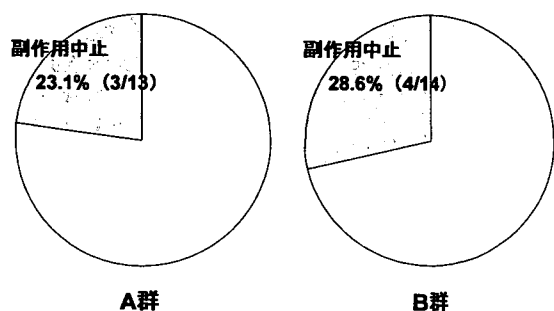
また、RBV減量を要した症例はA群61.5% (8/13) に対し、B群50.0% (7/14) とこちらも大きな差はなく、投与開始からRBVを減量投与を行っても、減量する症例が多いことが判明した (図3)。

図3. 薬剤減量率



副反応による中止率は、A群23.1% (3/13) に対し、B群28.6% (4/14) と両群に差は認めなかった (図4)。

図4. 副作用中止率



#### D. 考察

C型慢性肝炎患者の高齢化に伴い原因療法(pegIFN/RBV併用療法)を導入する患者年令も高齢化してきている。また、高齢者C型慢性肝炎においては肝硬変に至らずに肝癌が発症し、しかもtransaminaseの変動の少ない症例からの発癌も指摘されている。

一方、高齢者においてはpegIFN/RBV併用療法による副作用脱落率の高いことや著効率が低いことも指摘されている。

そこで、今回は2つの投与方法で治療効果、副作用の状況について検討を行った。開始前の予測では副作用中止率に差がでることにより、通常投与群と減量投与群のあいだで著効率に大きな差はでないであろうと考えていたが、副作用中止率には大きな差はなく、終了時RNA陰性化率、著効率共に通常投与群で高い傾向であり、症例数は少ないが通常投与群では著効率は46.2%と良好であった。このことから、HCV排除を目指すのであれば、たとえ高齢者であっても全身状態がよければ、減量せずに開始した方が良いと思われた。また、減量投与群においても21.4%に著効が得られていることから、通常投与が困難な症例においては減量投与を考慮してもいいと考えられる。

一方、高齢者においてはRBV減量投与で開始しても約半数の症例で減量が必要であったことを考えると、通常投与を行った場合

は早期の減量を行う必要があるものと考えられる。実際高齢者にてRBV減量投与で開始した症例のRBV血中濃度は十分に治療域にあった。しかしながら著効率に両群に差が出たことの要因については、減量投与群においてはpegIFNも治療開始時から減量した症例も含まれていることが考えられ、RBVのみ減量した症例と通常投与を行った症例で比較検討する必要があると考えられる。

#### E. 結論

高齢慢性C型肝炎患者に対するpegIFN+ribavirin併用療法(48週間)においては、HCV排除を目指すのであれば、通常投与量での治療開始が望ましいと考えられる。ただし、ribavirinについては、減量して開始した症例でも約半数で減量を要していることから、早期の減量あるいは当初から減量して開始する必要性が示唆された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし。

##### 2. 学会発表

- 1) 相坂康之, 高野弘嗣, 神垣充宏, 占部綾子, 相光汐美, 川上広育. 難治性C型慢性肝炎におけるPeg-IFN $\alpha$  2b、リバビリン長期投与の再燃抑止効果とHCVコア抗体の検討. 第11回日本肝臓学会大会. 2007年10月18日
- 2) 相坂康之, 高野弘嗣, 神垣充宏, 占部綾子, 相光汐美, 川上広育. 前期高齢者1b、高ウイルス量例に対するpegIFN/ribavirin少量長期併用療法の治療効果およびrelapser対策について. 第11回日本肝臓学会大会. 2007年10月18日

#### G. 知的財産の出願・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

HBs抗原陰性化後に肝細胞癌を発症したB型肝炎症例の検討

分担研究者 脇岡 泰三 国立病院機構大阪南医療センター 消化器科

**研究要旨** 一般にHBs抗原消失後の予後は良好とされている。今回、HBs抗体出現確認後に線維化が軽度にも関わらず肝発癌をみとめた稀な1例を経験した。

経口核酸アナログ製剤の長期投与により、HBs抗原消失・HBs抗体陽性化症例が今後増加してくるものと思われるが、HBs抗体出現後も長期フォローが必要であるかもしれない。

**研究協力者**

向井 香織	大阪南医療センター	消化器科
宋 昌治	大阪南医療センター	消化器科
埜中 由梨	大阪南医療センター	消化器科

**A. 研究目的**

本邦における原発性肝細胞癌の約75%はC型慢性肝炎を背景としており<sup>1)</sup>、インターフェロン療法にてウィルス排除をすることによりその発癌リスクは1/7に低下することが知られている<sup>2)</sup>。しかし、C型肝炎ウィルス排除後5年以上経過しても、稀に肝細胞癌の発生が見られる。一方、本邦における原発性肝癌の約15%はHBs抗原陽性で、HBs抗体陽性例も約8%に見られている<sup>1)</sup>。HBs抗原陰性化の肝発癌については肝線維化進展例に発生すると報告されている<sup>3,5)</sup>。

当院外来観察中にHBs抗原消失・HBs抗体出現した肝線維化の進行していないB型慢性肝炎に肝細胞癌を発症した一例を平成19年度に経験したのでその詳細を報告する。

**B. 研究方法**

【症例】75歳 女性

**【主訴】肝腫瘍**

**【現病歴】**B型慢性肝炎にて昭和55年に当科外来を受診した。HBs抗原陽性で、ALB、T.Bil、PT、PLTは正常であったが、ALTは基準値の上限の2倍近くまで一過性に上昇することが見られることから、昭和56年11月に腹腔鏡検査を実施した。島田番地分類201、4、6であった。昭和59年にはHBe抗体陽性が確認されておりALT25前後で推移していた。その後も現在まで当院外来を定期受診し、定期的血液検査と年2ないし3回の腹部超音波検査等の画像診断を受けていた。HBs抗原は平成7年ごろよりtiterの低下がみられていた。平成16年9月にはHBsAg陰性化、HBsAb陽性を確認した。平成19年4月近医で胸部精査のため受けた胸部CTにて横隔膜dome直下にφ20mmの肝腫瘍を指摘された。同年5月dynamic CTを施行したところ横隔膜dome直下肝S8にφ20mmのearly enhanceとdelay phaseにてwashoutを示す腫瘍を認め肝細胞癌と診断した。

平成19年6月精査加療目的にて入院となった。

入院時血液検査結果、腹部造影CTを表1、

図1に示す。

【現症】身長155cm 体重 53kg BMI 22.0

【既往歴】平成17年2月より血管攣縮性狭心症にて当院循環器科通院，白内障術後

【飲酒歴】なし

【その他の感染症】

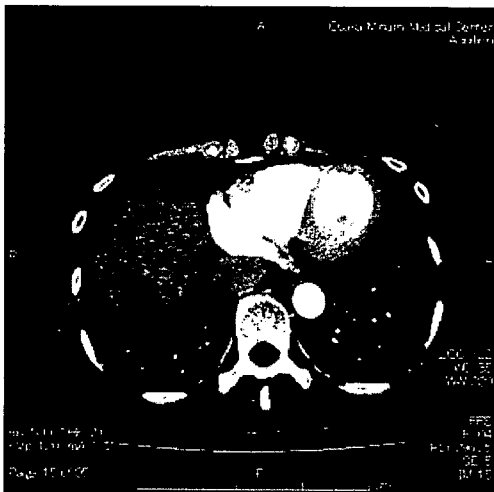
HCV抗体 (-) TPHA (-) RPR (-)

HIV抗体 (-)

表1. 入院時血液検査結果

TP	7.5 g/dl	T-chol	188 mg/dl
ALB	4.9 g/dl	Na	142 mEq/l
T-Bil	0.80 mg/dl	K	4.7 mEq/l
AST	23 IU/l	Cl	105 mEq/l
ALT	17 IU/l	CRP	0.03 mg/dl
LDH	296 IU/l	WBC	5,690 / $\mu$ l
ALP	293 IU/l	RBC	448万 / $\mu$ l
$\gamma$ -GTP	23 IU/l	Hb	14.4 g/dl
CRE	0.64 mg/dl	PLT	21万 / $\mu$ l
GLU	108 mg/dl	PT	120 %
HbA1c	5.2 mg/dl	AFP	12.6 ng/dl
TG	107 mg/dl	PIVKA-II	32 mAU/ml

図1. 腹部造影CT



【入院後経過】

平成19年6月腹部血管造影施行 (図2)。肝動脈造影にて、右葉横隔膜下内側にtumor stainをみとめ肝細胞癌と診断し肝動脈塞栓術施行した。HBs抗体陽性のB型慢性肝炎で、

ChildA (5) の肝予備能に加え、横隔膜dome直下に発生した初発の単発HCC stage IIであることから、経皮的局所療法よりも外科的切除の適応と判断し、6月15日当院外科紹介となった。

平成19年7月末肝部分切除術施行した。

図2. 腹部血管造影

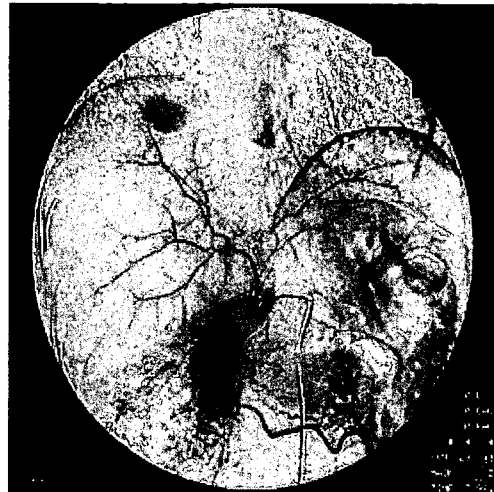


図3a. 非癌部

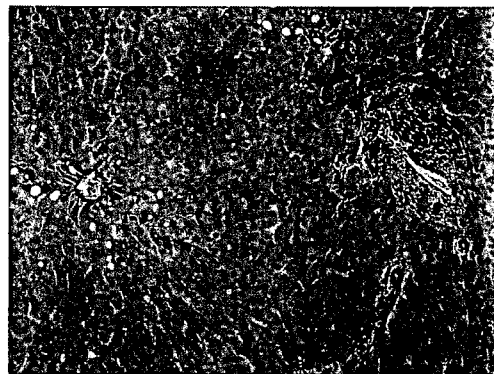


図3b. 癌部



切除組織の検討では癌部は凝固壊死からなる18×14mmの結節を形成し、壊死巣では大型多角形細胞が索状に配列しており、胆汁栓も認めることから肝細胞癌がTAEにより壊死に陥ったものと診断した。非癌部の肝組織所見は、A1F1相当であり、肝小葉構築の改変はみられず、線維化もごく軽微なものであった(図3a、b)。

平成19年8月初旬に退院後、再発なく当科外来通院中である。

### C. 考察

本症例は、HBs抗原陽性のB型慢性肝炎であったが、インターフェロン療法、ステロイド離脱療法や経口核酸アナログ投与などを行わずに、自然経過にてHBe抗原陰性化・HBe抗体陽性化を経て肝炎が沈静化しHBs抗体陽性となった後に肝発癌を見た症例である。初診時から現在まで、ALB、T.Bil、PT、PLT値は常に基準値内を推移しており、腹部超音波検査画像の経時的変化は見られず、初診時腹腔鏡検査像、および手術時の非癌部標本がF1であったことから、観察経過全期間において肝硬変や高度肝線維化の時期はなかったと考えられた。また、HCV感染や糖尿病、肥満、飲酒歴も見られなかったことから、肝線維化の進行していないB型慢性肝炎に、HBs抗体陽性化後肝細胞癌を発症したHBVによる肝発癌と考えられた。

HBs抗原消失後の肝細胞癌発症についてYi-Cheng Chen<sup>3)</sup>らは、HDV・HCV感染の合併やHBs抗原消失時にすでに肝硬変に進展した例にみとめられたと報告している。

また、Yasunori Tsuboi<sup>4)</sup>、やMan-Fung Yuen<sup>5)</sup>も肝線維化進展例ではHBs抗原消失後でも肝発癌がおりうると報告している。

よって、本症例は、経過中に肝線維化が高度に進行した時期が見られないにもかかわらずHBs抗原消失後に肝細胞癌を発症した稀な症例であったと考える。

平成10年から平成18年までの期間に当科に入院加療した新規原発性肝細胞癌313例の背景肝について検討してみると、HCV抗体陽性242例(77.4%)、HBs抗原陽性35例(11.1%)であり、HCV抗体陰性かつHBs抗原陰性の症例は36例(11.5%)であった。

この36例の内訳は、HBV関連抗体陽性は7例(うちHBs抗体陽性4例)で、アルコール性肝障害13例、不明16例であった。

HCV抗体陰性、HBs抗原陰性で、かつHBs抗原以外のHBV関連マーカー陽性の7例を表2に提示する。平均年齢は76.1歳とHBs抗原陽性肝細胞癌症例の59.1(35-73; 中間値60.5)歳と比べて高値であった。発癌時臨床的に肝硬変と診断されなかった3例の肝発癌以前の詳細は不明であり、肝線維化進行例が、肝炎の沈静化後次第に肝線維化が軽減してきたものであるのか明らかにすることは出来なかった。

表2.

症例	性別	HBsAb	HBcAb	発癌時年齢	発癌時肝硬変	Child
1	男	NA	+	70.5	-	A
2	女	NA	+	85.9	+	A
3	女	-	+	83.2	+	A
4	男	+	+	85.1	-	A
5	男	+	NA	73.6	-	A
6	男	+	NA	64.0	+	B
7	男	+	+	70.4	+	A

Nobukazu Yuki<sup>6)</sup>らは、急性B型肝炎でHBs抗体も出現し、臨床的に治癒したと診断された症例においても、その肝組織からはcccHBVDNAが検出されたと報告している。一方、HBs抗原陰性またはHBs抗体陽性の血液腫瘍症例に対する化学療法中・骨髄移植後にHBVのreactivationが生じてB型肝炎を急性発症し、時に劇症化することから、最近このような症例に対して嚴重な経過観察を行い、経口核酸アナログ製剤を遅滞なく投与するよう注意喚起されている。このようにHBVはHCVに比較して、肝臓からの排除は

困難なウイルスであるといえる。B型慢性肝炎の制御は、entecavirに代表される経口核酸アナログ製剤の開発により容易になってきた。また、その長期投与によりHBs抗原消失・HBs抗体陽性化を達成できた症例も認められている。しかし、このような症例においても、やはり、肝組織からはccc HBV DNAが検出されたと報告されている。経口核酸アナログ製剤の長期投与により、HBs抗原消失・HBs抗体陽性化症例が今後増加してくるものと思われるが、このような症例の中から、肝細胞癌の発癌がみられるかどうか、検討して行く必要があるのではないかと考える。

#### D. 結語

一般にHBs抗原消失後の予後は良好とされている。今回、HBs抗体出現確認後に線維化が軽度にも関わらず肝発癌をみとめた稀な1例を経験した。

B型肝炎症例においては、HBs抗体出現後も長期フォローが必要であると考えられる。

#### E. 研究発表

なし。

#### F. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

#### 参考文献

- 1) Akinori Kasahara, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma and its incidence after interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998;27:1394-1402.
- 2) 全国原発性肝癌追跡調査報告（日本肝癌研究会）
- 3) Yi-Cheng Chen, et al; Prognosis following spontaneous HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B patients with or without concurrent

infection. *Gastroenterology* 2002;123:1084-1089

4) Yasunori Tsuboi, et al: Common clinicopathological features of the patients with chronic hepatitis B virus infection who developed hepatocellular carcinoma after seroconversion to AntiHBs - a consideration of the pathogenesis of HBV-induced hepatocellular carcinoma and a strategy to inhibit it. *Hepato-Gastroenterology* 2006;53:110-114

5) Man-Fung Yuen, et al: HBs seroclearance in chronic hepatitis B in the Chinese: virological, histological, and clinical aspects. *Hepatology* 2004;39:1694-1701

6) Nobukazu Yuki, et al. Long-term histological and virologic outcomes of acute self-limited hepatitis B. *Hepatology* 2003;37:1172-1179.

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 $\alpha$ 2b・リバビリン併用療法の  
治療成績に関する検討

分担研究者 室 豊吉 国立病院機構大分医療センター 消化器科

**研究要旨** 近年、ペグインターフェロン/リバビリン（PEG-IFN/RBV）併用療法により、C型慢性肝炎のIFN治療成績は向上してきている。当院では平成16年11月よりPEG-IFN $\alpha$ 2b/REV併用療法を導入し、H19年3月までに90名の患者に治療を行ってきた。今回、IFN治療が終了し結果の解析が可能となった症例について、治療成績や合併症などの検討を行なったので報告する。完遂症例におけるSVR率は、1型高ウィルス量群で38.7%、2型高ウィルス量群で87.5%であった。中止例ではうつ病など精神症状が最も多く、また50歳代以上の症例が多かった。総IFN投与量80%未満の症例や総RBV投与量50%未満の症例ではSVR率の低下を認めた。EVR症例では高いSVR率を認めた。また、 $\beta$ 型IFN先行投与により高いEVR率が得られたが、SVR率の上昇は得られなかった。SVR群と非SVR群において臨床背景の比較を行ない、臨床背景に有意差を認めなかったが、女性は男性に比べSVR率が低い傾向にあった。ウィルスの消失時期は男女とも同様であったが、女性では早期消失例のSVR率が低いのが原因と考えられた。

**研究協力者**

本田浩一 大分医療センター消化器科  
所 征範 大分医療センター消化器科  
上尾哲也 大分医療センター消化器科  
重松利行 大分医療センター消化器科  
福地聡士 大分医療センター消化器科

当科にてPEG-IFN $\alpha$ 2b/RBV併用療法を施行した90名のうち、平成19年3月までにIFN治療を終了し、その後6ヶ月間経過した39症例と平成19年3月までにIFN治療を中止した15症例、計54症例を対象とした。IFNの投与期間は通常のプロトコールに従い、延長投与を行ったものはいなかった。I型高ウィルス量の症例で $\beta$ 型IFN先行投与を希望した患者に対しては、 $\beta$ 型IFN600万単位を先行して2週連日投与した。治療効果、中止率、 $\beta$ 型IFN先行投与の意義などについて検討した。

**A. 研究目的**

C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン $\alpha$ 2b・リバビリン（PEG-IFN $\alpha$ 2b/RBV）併用療法の治療成績について検討する。

**B. 研究方法**

2004年11月から2007年3月までの期間に

PEG-IFN $\alpha$ 2b/RBV併用療法を行った症例の臨床背景を表1に示す。

表1. PEGα2b/REV症例臨床背景

症例数(人)	54
男性/女性(人)	26/28
平均年齢(歳)	57.4±8.8
65歳未満/65歳以上(人)	45/9
初回/再治療(人)	30/24
セロタイプ(I/II)(人)	42/12
ウィルス量	
0-99/100-499/500-999/1000-2999/3000-	2/5/9/24/14
I高/II高/I低/II低	42/10/0/2
β型IFN先行あり/なし(人)	24/30
Stage(F0/F1/F2/F3/F4)(人)	1/14/19/13/2
Grade(A0/A1/A2/A3)(人)	3/24/21/1

症例数は54名。男性、女性はほぼ同数で、平均年齢は57.4±8.8歳であった。β型IFNを先行投与した症例は24名であった。

C. 研究結果

全症例と治療完遂例におけるSVR率を図1、2に示す。

図1.

高ウィルス量	14/41 (34.1%)	7/11 (63.6%)
低ウィルス量	0/0	2/2 (100%)
	I	II

(全症例) N=54

図2.

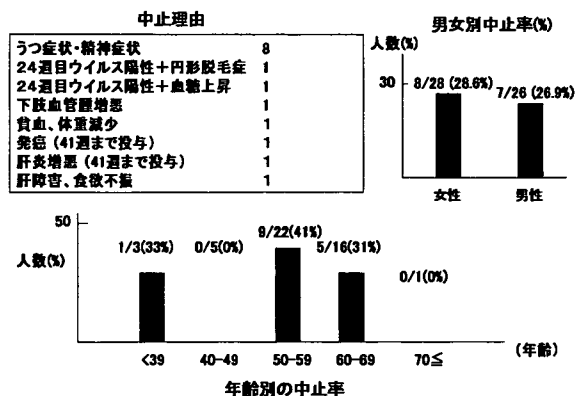
高ウィルス量	12/31 (38.7%)	7/8 (87.5%)
低ウィルス量	0/0	2/2 (100%)
	I	II

(治療完遂例) N=41

54名中15名がIFNの副作用のため中止した。

中止理由、男女別中止率、中止年齢について図3に示す。中止理由はうつ、精神症状などが最も多く、大部分が50歳以上の高齢者であった。

図3. IFN治療中止例のまとめ



IFNとRBVの減量とSVR率との関係を図4に示す。IFNは予定投与量の80%以上、RBVは予定投与量の50%以上で、SVR率が高くなる傾向があった。

図4. IFN、RBVの投与量とSVR率

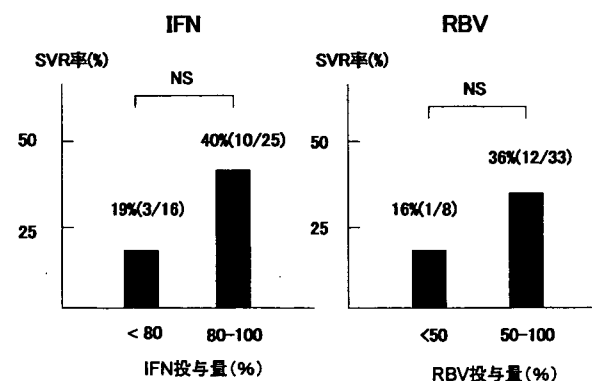
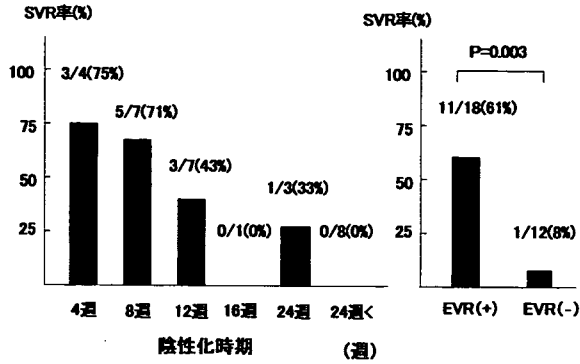


図5にI型高ウィルス症例完遂例におけるウィルス陰性化時期とSVR率の関係について示す。早期に消失したもののほうがSVR率が高かった。また、12週までに陰性化したEVR症例ではそうでないものに比べ有意にSVR率が高かった。

図5. ウィルス陰性化時期とSVR率



1型高ウィルス群完遂例でβ型IFN600万単位を連日2週間先行投与した16例と投与しなかった15症例のウィルス消失時期について図6に示す。先行投与群でPEG-IFN開始後の早期のウィルス消失を認め、EVR率も高い傾向を認めた。図7にはβ型IFN先行投与群と非投与群のウィルス消失時期とSVR率の比較を示した。

図6. β型IFN先行投与群と非投与群のウィルス消失時期の比較

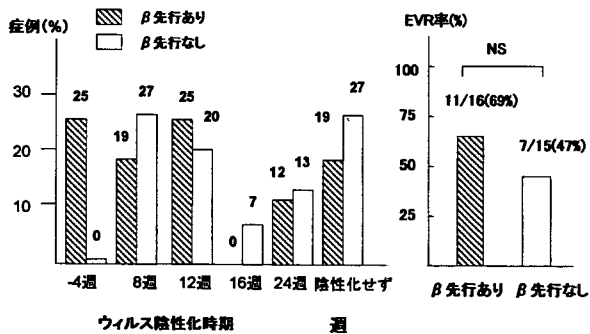
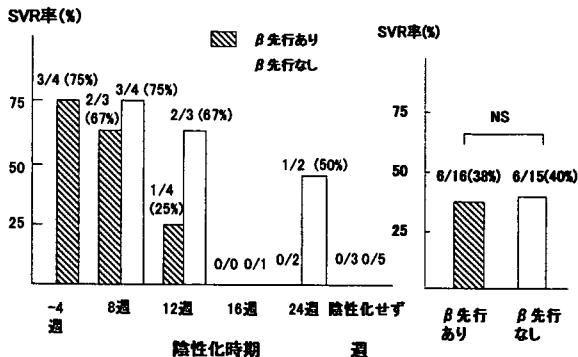


図7. IFN先行投与群と非投与群のウィルス消失時期とSVR率の比較



β型IFN投与群では12週目に陰性化する症例のSVR率が25%と低く、SVR率の総数もほぼ同程度であり、β型IFN投与先行投与の有効性は明らかではなかった。表2に1型高ウィルス完遂例におけるSVR群と非SVR群の臨床背景の比較を示す。男性が女性に比べSVR率が高く、高齢者でSVR率が低い傾向を認めたが、有意差は認めなかった。

男女においてSVR率が異なる傾向を認めため、男女における臨床背景や治療結果の比較を行った (表3)。

表2. SVR群と非SVR群の臨床背景の比較

	SVR症例	非SVR症例	p
男性/女性	8/4	7/12	0.23
平均年齢	56.3±9.3	58.8±6.9	0.21
ウィルス量(100~1000/ 1000~3000/3000以上)	3/5/4	5/10/4	0.65
初回/再治療	4/8	11/8	0.68
Stage (F1/F2/F3/F4)	3/3/3/0	4/7/4/1	0.40
β型IFN先行投与あり/なし	6/6	10/9	0.68
BMI	24.1±3.2	24.1±3.00.97	
WBC	5615±1758	4917±1240	0.45
Plt	16.2±4.3	15.0±3.7	0.32
TP	7.2±0.51	7.6±0.54	0.21
Alb	4.0±0.3	4.1±0.46	0.55
T-cho	163±27	166±28	0.41
AST	58±22	64±41	0.91
ALT	74±26	79±64	0.90
γ-GTP	50±38	55±58	0.86
ALP	258±71	286±71	0.70
FBS	107±25	108±18	0.49

表3. 1型高ウィルス量完遂例における臨床背景、治療成績の比較

	男性(n=15)	女性(n=16)	p
平均年齢	56.3±9.3	58.8±6.9	0.21
ウィルス量(100~1000/ 1000~3000/3000以上)	4/6/5	4/9/3	0.53
Stage (F1/F2/F3/F4)	3/3/3/0	4/7/4/1	0.40
β型IFN先行投与あり/なし	6/9	10/6	0.29
IFN総投与量80%以上 (%)	86.7	73.3	0.39
RBV総投与量60%以上 (%)	80.0	93.3	0.60
EVR率 (%)	60.0 (9/15)	56.3 (9/16)	1.00
SVR率 (%)	53.3 (8/15)	25.0 (4/16)	0.15

平均年齢は女性がやや高く、EVR率はほぼ同程度であった。SVR率は男性が53.3%、女性が25.0%と大きな差を認めたが、有意差は認めなかった。男女別のウィルス消失時期の比較を図8に示す。累積ウィルス消失率は男女でほぼ同程度であった。男女別のウィル

ス陰性化時期別のSVR率を図9に示す。男性では早期ウイルス症失例のSVR率が良好であったが、女性では早期にウイルス消失の得られた症例のSVR率が男性に比較し不良であった。12週までに陰性化の得られたEVR例で比較すると、男性のSVR率が88.9%であるのに比べ、女性では33.3%と低率であった(図10)。

図8. 男女別ウイルス累積ウイルス消失時期

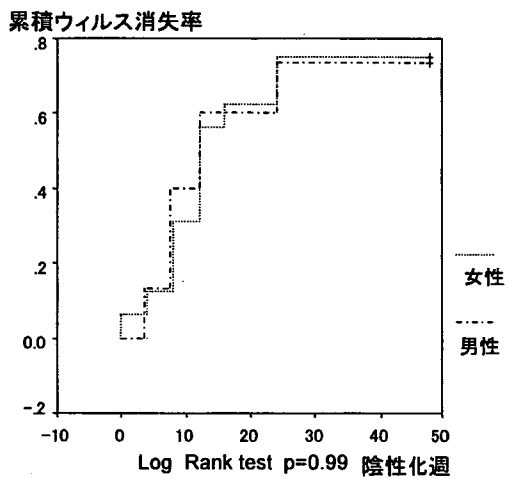


図9. 男女別ウイルス陰性化時期とSVR率

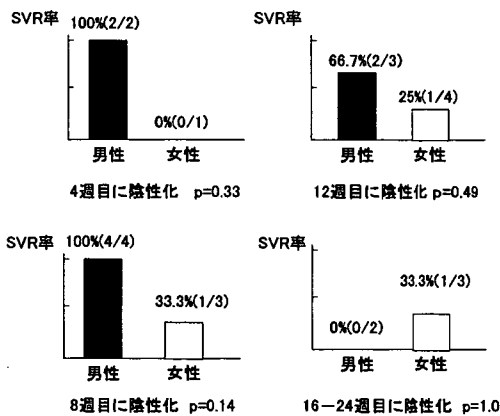
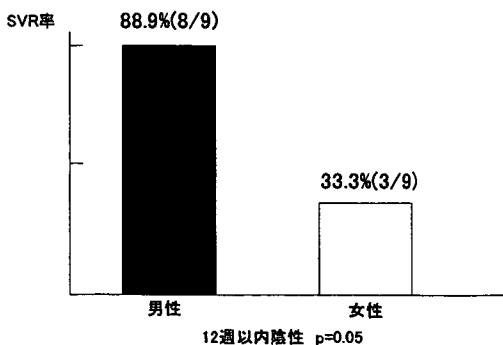


図10. 男女別EVR症例におけるSVR率



## D. 考察

近年、PEG-IFN $\alpha$  2b/RBV併用療法により、C型慢性肝炎のIFN治療成績は向上してきている。当院でも平成16年11月より導入し、H19年3月までに90名の患者に治療を行っており、多くの症例が治療を終了し、解析が可能となったので治療成績や合併症などについて検討を行った。当院の特徴は今回の観察期間中に1例もIFNの延長投与を行っていないため、純粋な治療効果の評価ができることと、 $\beta$ 型IFNを先行投与している症例が多いという点である。対象症例の平均年齢は高く、治療の中止率も高率であった。今後、このような症例に対するIFN治療の工夫が必要と考えられる。2型高ウイルス症例においては完遂例の治療成績は非常に良好であった。1型高ウイルス量群における $\beta$ 型IFNの有効性についても検討したが、投与例においてIFN $\alpha$  2b開始後早期にウイルスが消失する傾向を認めたが、SVR率にはほとんど差を認めず、有効性は明らかではなかった。1型高ウイルス量完遂例における検討では男性に比べ女性にSVR率が低い傾向を認めた。ウイルスの消失時期はほぼ同じであったが、女性においては早期消失例のSVR率が低かった。高齢の女性では早期にウイルスの消失が得られた症例でもSVRが得られない症例も多く、今後IFN治療の工夫が必要と考えられる。

## E. 結論

PEG-IFN/Rib併用療法により高い治療効果が得られるようになったが、高齢者においては合併症が多く、さらに治療効果に男女差がみられるなどの問題点もあり、今後さらなる検討が必要であると考えられた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

なし。

### 2. 学会発表

1) 第61回国立病院総合医学会、2007年11月17日、名古屋

## 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

当院のペグインターフェロン $\alpha$  2b+リバビリン併用療法の治療成績

分担研究者 小松 達司 国立病院機構横浜医療センター 臨床研究部長

**研究要旨** 当院で2004年12月1日から2006年11月30日までの3年間に、リバビリン+PEG-IFN $\alpha$  2b併用療法を導入したC型慢性肝疾患60症例（Genotype1b 45例、2a 12例、2b 3例）の治療効果について検討した。Genotype1bに関しては、治療終了後6ヶ月以上経過し、効果判定可能な30例中著効13例、再燃4例、無効13例であった。投与8週以内にHCV-RNAが陰性化した症例では再燃例はなく、8週陽性、12週陰性4例中2例が再燃した。12週陽性で24週以内陰性化した4症例のうち3例で投与期間を延長したところ、2例が著効であった。高齢（60歳以上）、組織進展例（F3、F4）では有意に著効率が低下した。またHCVコア領域70番と91番の変異についての検討では、両者野生型は両者変異型に比べ明らかにウイルス陰性化の時期が早いことから、著効率に関与することが示唆された。一方、Genotype2a、2b症例については、投与後4週で陰性の症例6例中2例、4週陽性、8週陰性の5例中2例で再燃した。再燃例は血液障害のためにIFNやリバビリン投与量の減量を行った症例であり、このような例では、Genotype2a、2b症例でも投与期間の延長を考慮する必要があると思われる。

**研究協力者**

松島昭三 横浜医療センター消化器科部長

**A. 研究目的**

Genotype1b型、高ウイルス量の難治症例に対するリバビリン+PEG-IFN $\alpha$  2b併用48週間投与が、2004年12月に保険適応となり、すでに3年以上が経過し、治療成績が明らかになってきている。すなわち全体での著効率は50%前後であり、女性、高齢者、組織学的進展例での著効率はさらに低下する。治療開始早期（12週以内）にHCV-RNAが陰性化（early viral responder：EVR）が得られた症例ではSVR率が高いこと、逆に24週以内に陰性化しない例では、ほとんどSVRがみら

れないことが報告されている。また、HCV-RNAが12週時点で陽性、24週時点で陰性の症例（late viral responder：LVR）は、72週間長期投与を行なうことにより、48週間投与よりもSVR率が高まる。今回われわれは、当院での治療成績を検討したので報告する。また、最近一部の施設から治療予後予測因子として報告されているHCVコア領域の70番及び91番のアミノ酸の変異についても検討を行なった。

**B. 研究方法**

1) **対象**：当院において、2004年12月1日から2007年11月30日までの3年間に、リバビリン+PEG-IFN $\alpha$  2b併用療法を導入したC型

慢性肝疾患患者60症例（男性32例、女性28例、平均年齢57.2±11.1歳）を対象とした。患者背景を表1に示す。Genotypeは1bが45例、2a 12例、2b 3例である。Genotype1b症例は、男性26例、女性19例、年齢は33～75歳、平均年齢56.9±10.3歳。初回投与例25例、再投与例20例（IFN単独療法13例、リバビリン+IFN $\alpha$  2b併用療法7例）。肝生検は

39例で施行し、所見は、F1 16例、F2 11例、F3 6例、F4 6例であった。一方Genotype2a、2b症例は、男性6例、女性9例で、年齢は27～73歳、平均年齢58.2±13.4歳。初回投与例13例、再投与例2例（いずれもIFN単独療法）。肝生検は14例で施行し、F1 8例、F2 4例、F3 2例、F4 0例であった。

表1. 対象症例の背景

	Genotype1b (n=45)	Genotype2a, 2b (n=15)
年齢	56.9±10.3 (33～75)歳	58.2±13.4 (27～73)歳
性(男:女)	26:19	6:9
IFN治療歴		
初回投与	20例	13例
再投与	16例	2例
HCV-RNA (KIU/ml)		
<1000	11例	5例
1000≤ <3000	16例	8例
3000≤	18例	2例
組織所見		
F1/F2/F3/F4/ND	16/11/6/6/6	8/4/2/0/1

## 2) 方法

投与方法：リバビリンの投与は、体重60kg未満600mg/日、60kg以上80kg未満800mg/日、80kg以上1000mg/日を連日、PEG-IFN $\alpha$  2bは1.5 $\mu$ g/kg、週1回投与を行なった。

投与期間は原則、Genotype1bは48週間、Genotype 2a、2bは24週間とした。ただし、1b症例で、HCV-RNA陰性化の時期が12～24週の症例14例のうち5例で、72週まで投与期間を延長した。また24週以後もHCV陽性例のうち6症例で治療を中止した。貧血、白血球、好中球、血小板減少に対しては、添付文書に記載されている基準に従い、減量あるいは中止した。

治療成績の検討：治療効果についての検討は、Genotype1bでは24週以上、Genotype 2a、2bでは12週以上投与を行なった症例のうち、治療効果判定が可能な41症例（Genotype1b

30例、Genotype 2a、2b11例）について検討した。また、副作用の出現状況は60症例全例について検討した。HCV-RNA量はハイレンジ法、HCV-RNA陰性の判定はアンプリコア定性法で測定を行なった。また、Genotype1b症例のうち測定可能であった28症例（治療中や治療効果判定前の症例も含む）のコア領域アミノ酸変異を測定し、ウイルス消失時期との関連を検討した。

## C. 研究結果

### 1. Genotype1b症例

①現在の治療状況：24～48週の投与が終了した症例が29例（うち27例が効果判定可能）、HCV-RNA陰性化が12週～24週の症例のうち投与期間を延長し投与終了した症例は4例（うち3例が効果判定可能）、投与中8例（1例は延長投与中）、24週未満で中止例4例で

ある。延長投与を終了した4症例は、PEG-IFN $\alpha$ 2b+リバビリン24週間2例、IFN $\alpha$ 2b+リバビリン12週間1例、PEG-IFN $\alpha$ 2a単独24週間1例である。

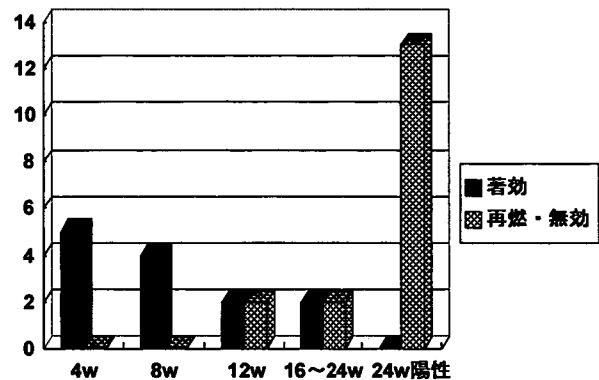
②治療成績：治療効果判定可能な30例について治療効果を検討した。著効13例(43.3%)、再燃4例(13.4%)、無効13例(43.3%)であった。性別では男性19例中著効10例(52.6%)、女性11例中著効3例(27.3%)で有意差はないものの女性の著効率が低かった。年齢では60歳未満18例中著効11例(61.1%)、60歳以上12例中著効2例(16.7%)であり有意差を認めた(p<0.05)。治療前に肝生検を施行できた27例では、F1,2 19例中著効11例(57.9%)、F3,4 8例中著効1例で、肝病変の進展がみられる症例では有意に著効率が低下した(p<0.05)。

HCV-RNA陰性化の時期と治療効果との関係についての検討では、8週間以内に陰性化した9例全例著効であった。12週で陰性化した4例中2例で再燃した。16週から24週で陰性化した4例中3例で60週から72週の長期投与を行い、2例が著効となった。24週の時点でHCV-RNA陽性の13例は全例無効であった。

次に、HCVコア領域の70番と91番のアミノ酸変異とウイルス陰性化時期との検討を行なった。両者とも野生型は14例で、このうち9例がEVR(64%)、5例がNR(36%)であった。70番が野生型、91番が変異型は4例でEVR2例(50%)、LVR、NR各1例(25%)であった。70番が変異型、91番が野生型は5例、EVR、LVRが各1例(20%)、NR3例(60%)、両者変異型は5例でEVRはなく、LVR 3例(60%)、NR 2例(40%)であった。70番が変異型の10例ではEVRは1例のみ、LVR 4例、NRが5例(50%)、91番が変異型の症例は9例中EVR 2例、LVR 4例、NR 3例(33%)であり、70番が変異型の症例はウイルス陰性化時期が遅い傾向にあった。

③副作用：副作用による中止例は、鬱などの精神症状の悪化によるものが3例(中止時期10週、13週、14週)、高度の皮疹が1例(中止時期3週)であった。血液障害による中止例はなかった。

図1. Genotype1b症例のHCV-RNA陰性化の時期と治療成績



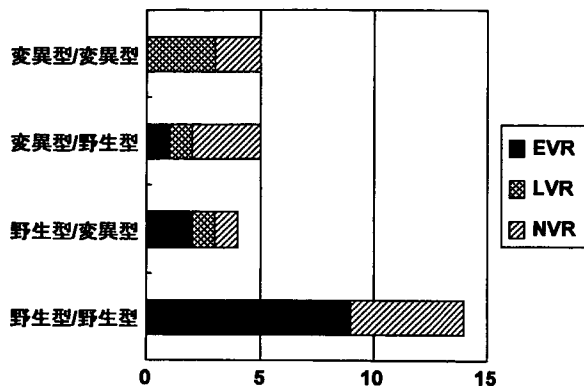
## 2. Genotype2a、2b症例

①現在の治療状況：12~24週間投与が終了した症例が13例(うち効果判定可能例は11例)、投与中1例、副作用による早期中止1例である。

②治療成績：早期中止1例を除く14例中8例が4週時点で、5例が8週時点、1例が12週でHCV-RNAが陰性化した。治療効果判定可能な11例中著効は7例(66.7%)、再燃4例であった。4週で陰性化した6例中2例、8週で陰性化した5例中2例で再燃した。再燃例では血液障害のために、IFNやリバビリンを減量しており、その平均投与量はIFN予定投与量の $56.7 \pm 25.6\%$ 、リバビリン $61.5 \pm 25.6\%$ であった。これは著効例のIFN平均投与量 $92.8 \pm 13.1\%$ 、リバビリン $82.0 \pm 19.5\%$ に比し有意に少なかった。

③副作用：中止例は高度の薬疹によるものが2例(中止時期2週と12週)、甲状腺機能亢進症1例(中止時期20週)の3例であった。血液障害による中止例はなかった。

図2. HCVコア領域aa70/aa91変異とHCV-RNA陰性化時期



#### D. 考察

Genotype1b症例では、これまでの報告と同様に当院の今回の検討でも、高齢者（60歳以上）、肝組織の線維化進行例（F3、4）で有意に著効率が低かった。また有意差はないものの女性での著効率も低率であった。アンプリコア定性法によるHCV-RNAの陰性化時期と、治療効果の検討では、8週までに陰性化すると、全例著効となり、8週時点でHCV-RNA陽性、12週で陰性化した症例では、4例中2例が再燃した。一方12週陽性、24週陰性の4例中3例で60週から72週間の長期投与を行い、2例が著効となった。以上より8週で陽性、その後24週までに陰性化した症例では、長期投与を行なうことにより、さらにSVRが高率になるものと考え、当院では同意が得られれば12週～24週間の投与期間延長を行なっている。

HCVコア領域70番と91番のアミノ酸変異に関する検討では、両者変異型の5例にEVR例はなかったが、LVRは3例で治療期間の延長により著効が得られる可能性が示唆された。著効率が高いといわれている両者野生型でもNRが35.7%であり、両者変異型のNR率（40%）とは差がなかった。また、70番が変異型の症例はウイルス陰性化時期が遅い傾向にあった。しかし、症例数が少ないた

め今後の検討が必要である。

一方Genotype2a、2b症例では、副作用で早期に中止した1例を除いた、14例中13例で8週以内にHCV-RNAは陰性化した。4週で陰性化した6例のうち2例、8週で陰性化した5例中2例で再燃した。そのため、全体での著効率は66.7%と予想以上に低率であった。その要因としては、血液障害のためにIFNやリバビリンを減量している例で再燃しており、Genotype2a、2b症例でも、減量例では投与期間の延長が必要なのではないかと思われる。

#### E. 結語

2004年12月1日から2007年11月30日までの3年間に、リバビリン+PEG-IFN $\alpha$ 2b併用療法を導入したC型慢性肝疾患患者60例について治療効果を中心に検討を行なった。Genotype1b症例では、高齢者（60歳以上）、肝組織の線維化進行例（F3、4）で有意に著効率が低かった。また、HCVコア領域70番と91番のアミノ酸変異は、治療効果予測因子となる可能性があるが、両者変異型の症例でも長期投与によって著効も期待ができるものと思われる。しかし症例数が少ないので今後の検討が必要である。

Genotype2a、2bのうち、投与薬剤を減量した症例では、投与期間の延長も考慮すべきであると思われる。

#### F. 研究発表

なし。

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。