

# C型慢性肝炎に対する インターフェロン $\alpha$ -2b (イントロンA<sup>®</sup>), リバビリン併用療法の有用性 —東北地区における多施設共同研究成績—

阿部 弘一<sup>1)</sup>・須藤 俊之<sup>2)</sup>・棟方 昭博<sup>3)</sup>・渡辺 純夫<sup>4)</sup>  
 後藤 隆<sup>5)</sup>・下瀬川 徹<sup>6)</sup>・上野 義之<sup>6)</sup>・河田 純男<sup>7)</sup>  
 斉藤 貴史<sup>7)</sup>・佐藤由紀夫<sup>8)</sup>・大平 弘正<sup>9)</sup>・宮崎 豊<sup>10)</sup>  
 新沢 陽英<sup>11)</sup>・鈴木 義広<sup>11)</sup>・熊谷 一郎<sup>1)</sup>・宮坂 昭生<sup>1)</sup>  
 鈴木 一幸<sup>1)</sup>・東北ウイルス肝炎治療研究グループ

## はじめに

1989年にC型肝炎ウイルス(HCV)が発見され<sup>1)2)</sup>, それまで“非A非B型慢性肝炎”とされていた症例の大部分がC型肝炎(C-CH)であることが明らかとなった。さらに, HCV感染者の自然歴より, C-CHの多くは肝硬変から肝癌に至ることも判明してきた<sup>3)~5)</sup>。一方, 1992年よりわが国でもC-CHに対するインターフェロン(IFN)療法が可能となったが, 当時のIFN製剤の使用に際しては投与期間の制限があったことから, とくに難治性とされる遺伝子型Ib

の症例では十分な治療効果が得られなかった経緯がある<sup>6)</sup>。しかしその後, IFNの投与期間の延長が承認され, さらにPEG-IFN $\alpha$ -2b(ペグイントロン<sup>®</sup>)と抗ウイルス薬であるリバビリン(レボトル<sup>®</sup>)の登場とあいまってC-CHに対する治療成績は著しく向上してきている<sup>7)~15)</sup>。

現在, 抗ウイルス療法では2003年より使用可能となったPEG-IFN $\alpha$ -2b製剤とリバビリンの併用療法<sup>12)~15)</sup>が, C-CHに対する標準的治療法としてガイドラインに位置づけられている。しかし, この併用療法は抗ウイルス効果が高い

- 1) 岩手医科大学医学部第1内科 2) 弘前大学医学部消化器・血液・膠原病内科(現 青森県総合検診センター)  
 3) 同 消化器・血液・膠原病内科 4) 秋田大学医学部内科学講座消化器内科学分野(現 順天堂大学医学部消化器内科) 5) 同 内科学講座消化器内科学分野 6) 東北大学医学部消化器病態学分野 7) 山形大学医学部消化器病態制御内科学分野 8) 福島県立医科大学第2内科(現 福島県立医科大学健康管理センター)  
 9) 福島県立医科大学第2内科 10) 東北公済病院内科 11) 山形県立置賜総合病院内科(現 山形県立日本海病院内科)

Combination therapy of interferon alfa-2b plus ribavirin for 24 weeks in patients with chronic hepatitis C : Results of multicenter trial in Tohoku area of Japan

Koichi Abe et al First Department of Internal Medicine, Iwate Medical University, School of Medicine and Tohoku Viral Hepatitis Therapy and Research Group

**Key words :** hepatitis C virus, chronic hepatitis C, interferon alfa-2b, ribavirin

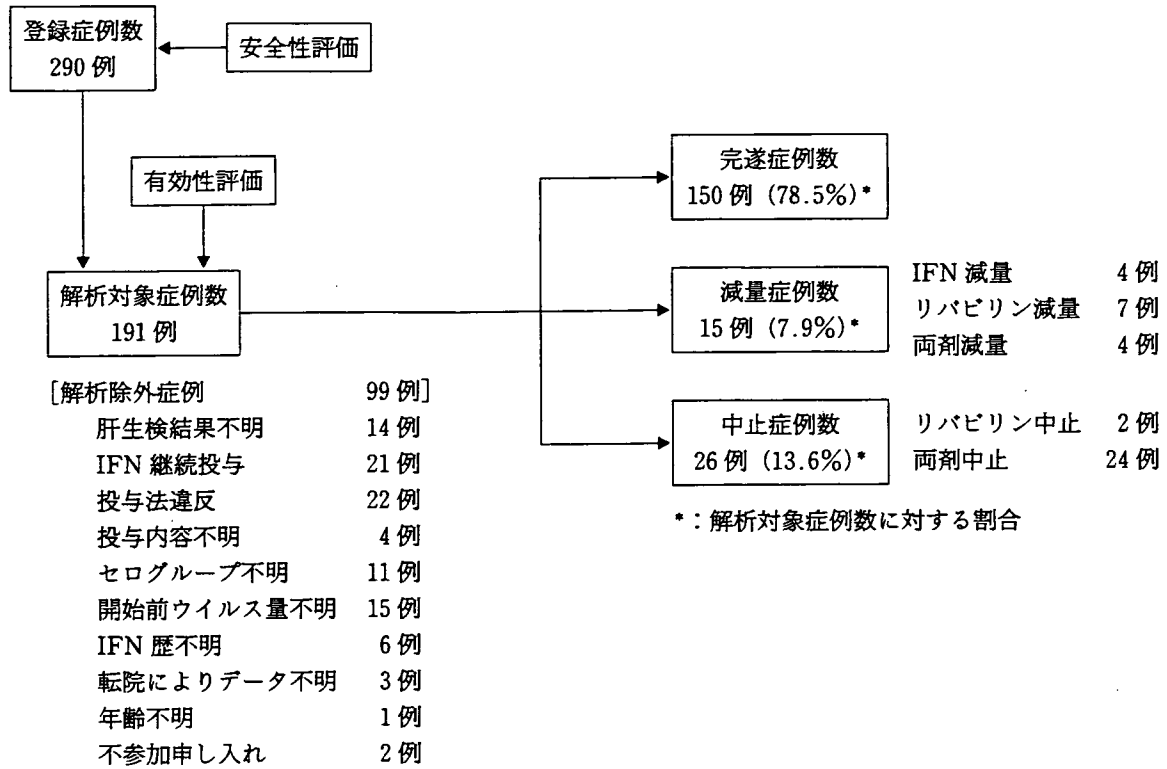


図 1 対象の内訳と治療経過

反面、治療経過中に出現する溶血性貧血や血小板減少などによる治療薬の減量あるいは中止を余儀なくされることも少なくない<sup>16)</sup>。さらに最近では C-CH 患者の高齢化が進んできているところから、年齢、性差、体重、血液生化学検査成績、合併症の有無などを参考にして個々の症例に見合った治療法を選択することが求められる<sup>17)~20)</sup>。

今回、われわれは 2001 年より 2003 年にかけて C-CH に対する IFN $\alpha$ -2b (イントロン A<sup>®</sup>) とリバビリン (レベトール<sup>®</sup>) 併用療法の有用性を検討する東北地区多施設共同研究を行った。この成績は、今後 C-CH 患者に対する抗ウイルス療法を選択する際の有力な情報の一助となるものと思われたため報告する。

## I. 対象と方法

### 1. 対象

本研究は、IFN $\alpha$ -2b とリバビリンの併用療法の有効性と安全性を検討する目的で計画された。対象は、① C-CH 患者で本療法が適応とな

る症例、② 年齢は原則として 20~70 歳、③ 肝癌の否定できる (治療前 6 カ月以内に腹部超音波検査あるいは CT 検査にて肝癌の存在を否定) 症例、④ 原則として治療前に肝生検を施行し CH と確認されている症例である。2001 年 12 月より 2003 年 5 月までに、東北地区において本研究に参加した 38 施設より 290 例の C-CH 患者が登録された。このうち、解析除外症例 99 例を除く 191 例について治療効果を検討した。

解析除外症例が多数となった要因は、本研究では IFN $\alpha$ -2b の投与量と治療効果の関連を比較することが主目的であることから、投与方法不明症例および投与内容不明症例を厳格に除外したものである。さらに、治療効果に影響を及ぼすと考えられる治療前 HCV RNA 量不明症例およびセログループ不明症例、IFN 歴不明症例も除外した。なお、薬剤減量のなかった治療完遂症例は 150 例 (78.5%)、減量症例 15 例 (7.9%)、中止症例 26 例 (13.6%) であった。その他の除外理由、減量または中止理由を図 1

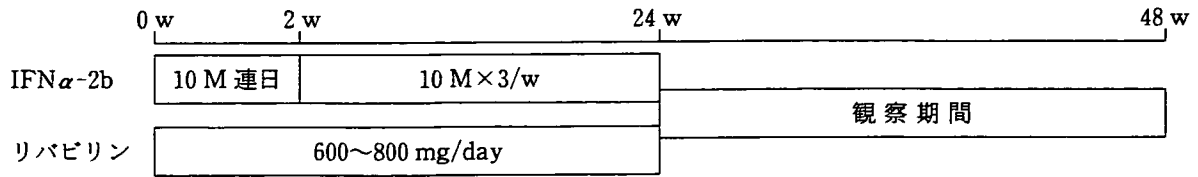
表 1 患者背景

項 目		10 M 投与群 (n=96)		6 M 投与群 (n=95)		検 定
性 別	男	67		63		p=0.64357 <sup>1)</sup>
	女	29		32		
年 齢 (歳)	中央値 (レンジ)	49.0 (20~72)		57.0 (19~70)		p=0.0013 <sup>2)</sup>
		男	女	男	女	
	<40 歳	13	5	9	1	
	40 歳代	25	6	18	3	
	50 歳代	19	7	19	8	
≥60 歳	10	11	17	20		
体 重 (kg)	中央値 (レンジ)	65.0 (42~96)		65.0 (35~96)		p=0.4928 <sup>2)</sup>
セログループ	セログループ1	73		75		p=0.7295 <sup>1)</sup>
	セログループ2	23		20		
HCV RNA 量 (KIU/mL)	<500	32		33		p=0.8793 <sup>1)</sup>
	≥500	64		62		
前治療歴	初 回	35		50		p=0.0292 <sup>1)</sup>
	再投与	61		45		
F 因子	F0	10		5		p=0.53242 <sup>1)</sup>
	F1	21		30		
	F2	37		27		
	F3	19		23		
	F4	1		1		
	未	8		9		
	F0~1	31		35		
F2~4	57		51			
A 因子	A1	28		29		p=0.87196 <sup>1)</sup>
	A2	51		50		
	A3	9		7		
	未	8		9		
	A1	28		29		
A2~3	60		57			
ALT (IU/L)	中央値 (レンジ)	72 (15~458)		81 (24~288)		p=0.1121 <sup>2)</sup>
白血球数 (/mL)	中央値 (レンジ)	5,100 (2,630~9,070)		4,600 (1,240~11,200)		p=0.0942 <sup>2)</sup>
赤血球数 (×10 <sup>4</sup> /mL)	中央値 (レンジ)	457 (332~590)		466 (303~549)		p=0.4620 <sup>2)</sup>
血小板数 (×10 <sup>4</sup> /mL)	中央値 (レンジ)	17.4 (5.9~34.1)		15.1 (6.3~35)		p=0.0178 <sup>2)</sup>
Hb (g/dL)	中央値 (レンジ)	14.7 (11.3~18.2)		14.8 (11.1~18.9)		p=0.5844 <sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> : Fisher's exact test

<sup>2)</sup> : Wilcoxon

## [10 M 投与群]



## [6 M 投与群]

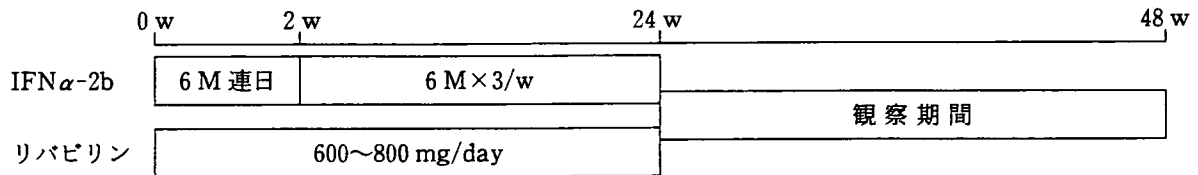


図 2 投与方法

に示す。

患者背景を表 1 に示した。1,000 万単位投与群 (10 M 投与群) と 600 万単位投与群 (6 M 投与群) の両群では、性別、体重、セログループ、治療前 HCV RNA 量に差を認めなかったが、10 M 投与群において年齢が有意に若年であり、前治療歴においても再投与例が有意に多かった。また、肝組織所見および血液生化学検査では血小板数を除いて両群に差を認めなかった。

## 2. 方 法

IFN $\alpha$ -2b およびリバビリンの投与方法を図 2 に示した。投与方法として、IFN $\alpha$ -2b の初回投与量を 10 M 投与群と 6 M 投与群に分け、治療法の選択は各主治医に一任した。また、IFN $\alpha$ -2b とリバビリンの減量・中止基準も両剤の投与ガイドラインに沿って行うことを原則として各主治医に一任した。

治療期間は 24 週間であり、投与終了 24 週間まで観察を行った。HCV RNA の測定は、治療開始 2 週間後、24 週間後、48 週間後の実施を必須とし、HCV RNA の消失状況より治療終了時の HCV RNA 陰性化 (EOT; end of treatment) 率と観察終了時の HCV RNA 陰性化 (SVR; sustained virological response) 率を求めた。

## 3. 統計学的解析

患者背景の有意差検定には Fisher's exact test, Wilcoxon 検定, Mann-Whitney's U 検定

を用い、図中の群間の比較には Fisher's exact test を用いた。なお有意水準を  $p < 0.05$  とした。さらに、HCV RNA の陰性化に寄与する因子を明らかにするために単変量解析を行い、次いでロジスティック回帰による多変量解析を行った。説明変数として投与群 (6 M/10 M)、性別 (男/女)、年齢 (中央値 53 歳)、体重 (中央値 65 kg)、セログループ (1/2)、HCV RNA 量 ( $< 500$  KIU/mL/ $\geq 500$  KIU/mL)、IFN 治療歴 (初回/再投与)、治療完遂度 (減量なし/減量・中止)、F 因子 (0, 1/2, 3, 4)、A 因子 (0, 1/2, 3)、治療前 ALT (中央値 78 IU/L)、治療前赤血球数 (中央値 460 万/mL)、治療前血小板数 (中央値 16 万/mL)、治療前ヘモグロビン濃度 (中央値 15 g/dL) を用いた。

## II. 結 果

### 1. HCV RNA 陰性化率

解析対象全症例 191 例の EOT 率は 68.1% (130/191)、SVR 率は 31.4% (60/191) であった。また、IFN $\alpha$ -2b の投与量別の EOT 率、SVR 率は 6 M 投与群ではそれぞれ 66.3%、25.3%、10 M 投与群ではそれぞれ 69.8%、37.5% と明らかな差異は認めなかった (図 3)。さらに、治療開始 2 週間後の HCV RNA 陰性化の有無で EOT 率と SVR 率を検討すると、陰性化例で EOT 率、SVR 率とも有意に高率であった (図

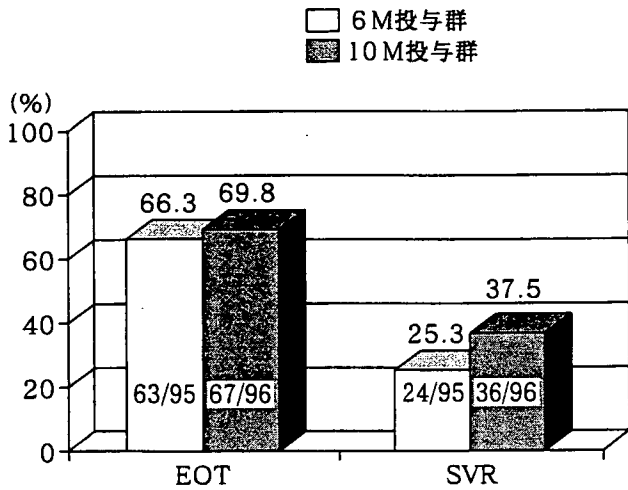


図3 HCV陰性化率—全症例・投与群別—

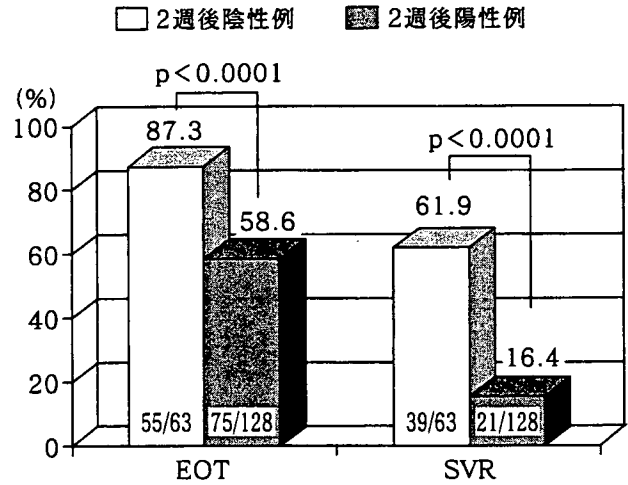


図4 投与開始2週後陰性の有無からみたHCV陰性化率

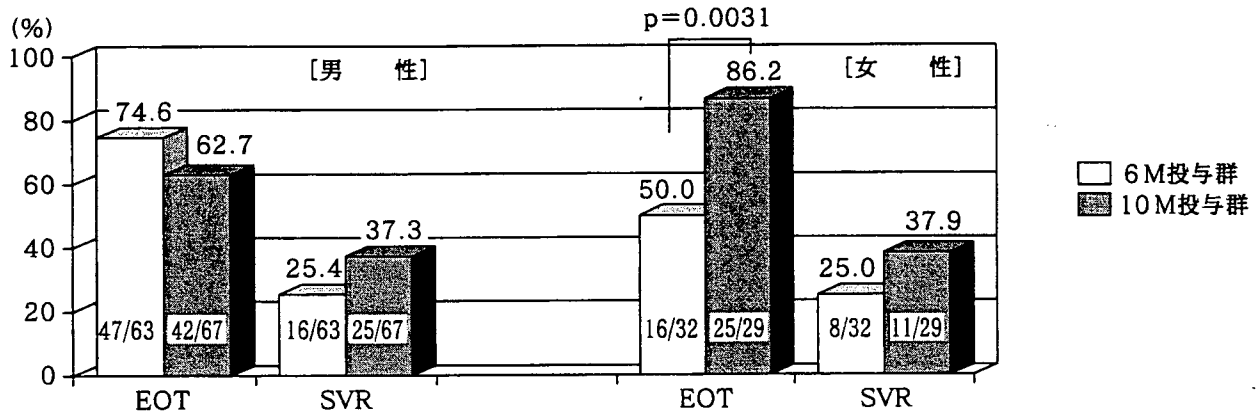


図5 HCV陰性化率—性別・投与群別—

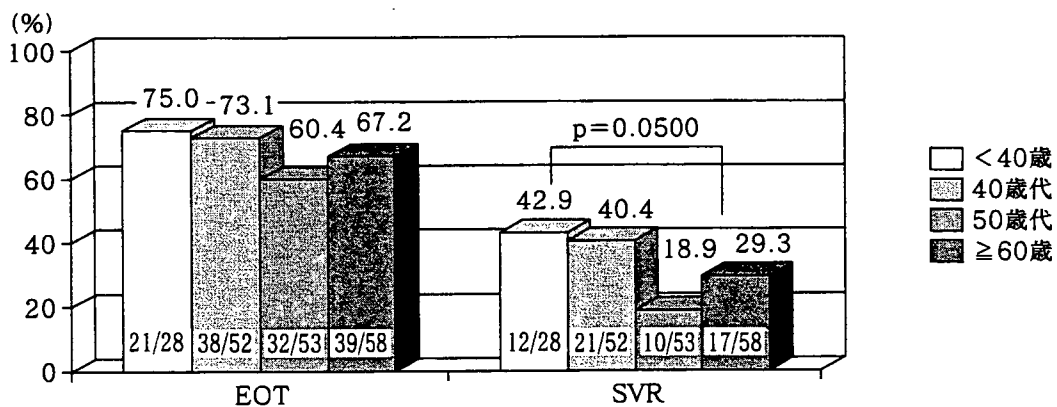


図6 HCV陰性化率—年代別—

4)。なお、データは示さないがIFN $\alpha$ -2bの投与量別には明らかな差異は認めなかった。

性別にみたEOT率は男性68.5%、女性

67.2%、SVR率はそれぞれ31.5%、31.1%であった。次に、性別ごとに投与量別に検討すると、男性では投与群別にEOT率、SVR率に差

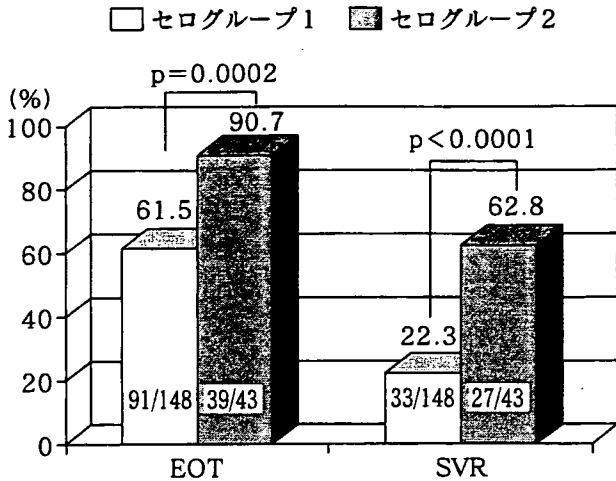


図7 HCV 陰性化率  
—セログループ別—

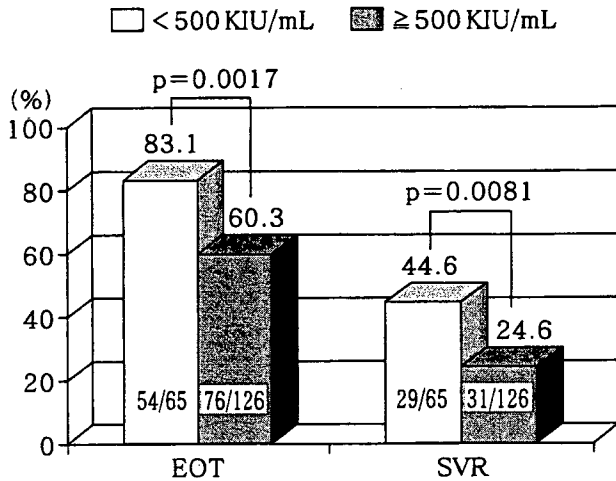


図8 HCV 陰性化率  
—HCV RNA 量別—

異は認めなかったが、女性では10 M 投与群のEOT率が86.2%であり、6 M 投与群の50.0%に比し有意に高率であった(図5)。

年齢中央値より、53歳未満とそれ以上に分けてHCV RNAの陰性化率を検討したが、EOT率、SVR率ともに明らかな差異は認めなかった。年代別(40歳未満、40~49歳、50~59歳、60歳以上)に分けてみると、EOT率は各年代間に差は認めなかったが、SVR率は50歳以上になると低い傾向を示した(図6)。さらに、データは示さないが、60歳未満とそれ以上に分けて検討したが、全体でのHCV RNA陰性化率、投

表2 HCV 陰性化率—セログループ・投与群別

セログループ	セログループ1		セログループ2	
	10 M 群	6 M 群	10 M 群	6 M 群
SVR	30.1%	14.7%	60.9%	65%

10 M vs 6 M p=0.0299

Fisher's exact test

与群別のEOT率、SVR率に差異は認めなかった。

前治療歴の有無より初回例、再投与例に分けて投与群別に検討した。初回投与例では投与群別にEOT率、SVR率には差異は認めなかったが、再投与例では10 M 投与群のSVR率が有意に高率であった。

セログループ別にみた検討では、EOT率、SVR率ともセログループ2で有意に高率であった(図7)。また、セログループ1では10 M 投与群においてSVR率が30.1%と6 M 投与群の14.7%に比し有意に高率であったが、セログループ2では投与群別のSVR率に差異は認めなかった(表2)。

HCV RNA量を500 KIU/mL未満とそれ以上に分けてHCV RNAの陰性化率を検討すると、500 KIU/mL未満ではEOT率、SVR率とも500 KIU/mL以上の症例に比し有意に高率であった(図8)。IFNの投与群別に検討すると、HCV RNA量が500 KIU/mL未満の症例では10 M、6 M 投与群ともにEOT率、SVR率は高率(6 M 投与群:81.8%,39.4%,10 M 投与群:84.4%,50.0%)であり、両投与群に明らかな差異を認めなかった。500 KIU/mL以上の症例では両投与群ともにEOT率、SVR率は低かつ差異は認めなかった(6 M 投与群:58.1%,17.7%,10 M 投与群:62.5%,31.3%)。次に、セログループ1の症例に限ってHCV RNA量別に検討すると、500 KIU/mL未満の症例ではEOT率、SVR率とも有意に高率であった(図9)。

治療完遂度との関連では、減量なしの症例と減量した例ではHCV RNA陰性化率に差異は

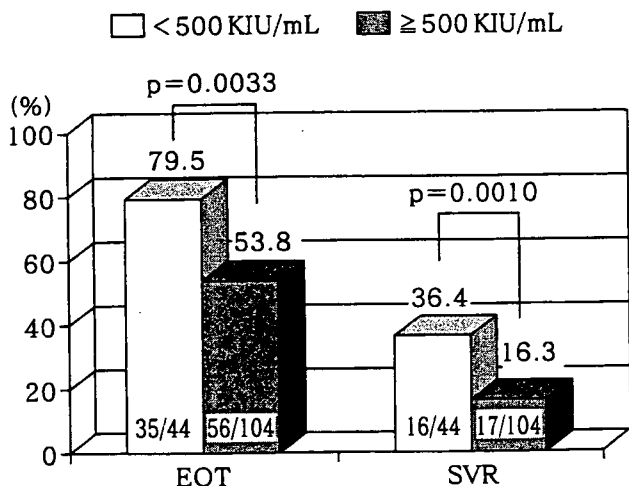


図9 HCV 陰性化率  
—セログループ1・HCV RNA 量別—

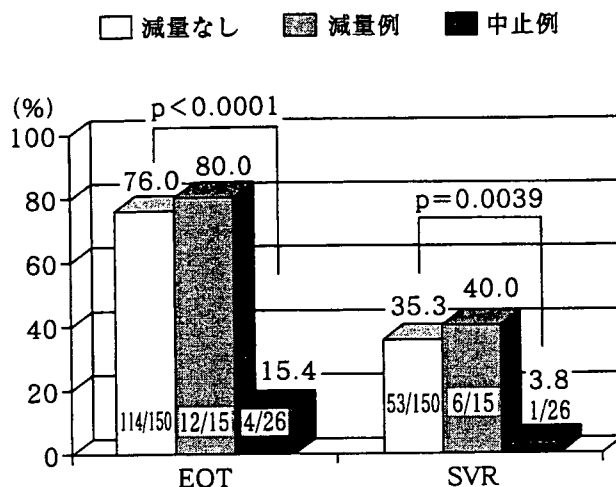


図10 治療完遂度からみた HCV 陰性化率

なかったが、中止例に比して有意に高率であった(図10)。また、減量なしの症例に限定して投与量別に HCV RNA 陰性化率を検討すると、10 M 投与群では 6 M 投与群に比し SVR 率が有意に高率(6 M 投与群 26.8%, 10 M 投与群 43.0%)であり、セログループ1の症例のみで検討しても同様であった。

次に、肝組織学所見との関連より治療効果を検討した。F 因子別に HCV RNA 陰性化率を検討すると、F0 から F4 に進行するにしたがって EOT 率、SVR 率とも低下し、F2 以上の症例は F0~1 の症例に比して有意に SVR 率が低率であった(図11)。また、A 因子も同様であり、A2~3 の症例は A1 の症例に比し有意に SVR 率が低率であった。なお、F 因子、A 因子とも投与群別に EOT 率、SVR 率を検討したが投与群別には有意差を認めなかった。

最終的な HCV RNA の陰性化率を図12に示した。治療完遂例では有意に 10 M 投与群での SVR 率が高率であった。

## 2. 多変量解析結果

単変量解析ではセログループ、治療前 HCV RNA 量、F 因子、A 因子、減量または中止の有無が有意な因子であったが、多変量解析結果ではセログループと治療前 HCV RNA 量の2因子が有意な因子であった(表3)。

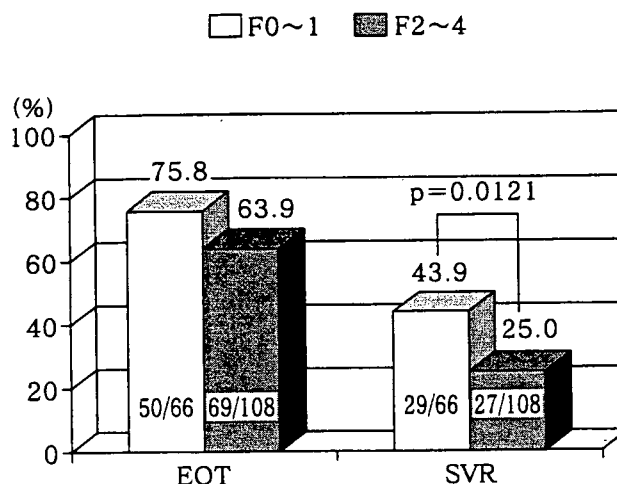


図11 F 因子からみた HCV 陰性化率

## 3. 有害事象

48例76件の報告があった。その一覧を表4に示した。Hb 減少が最も多く、他の項目も従来との報告と大きな差異はなく、重篤なものは認めなかった。なお、6 M 投与群において肝細胞癌(HCC)2例、肺癌1例の発生を認めたが、いずれも治療薬との因果関係はないものと判断された。

## III. 考案

C-CH に対する抗ウイルス療法の意義は、1) ウイルス消失を目指した治療、2) 肝発癌抑制を視野に入れた治療、のどちらかを目的としている。従来、難治性といわれたセログループ

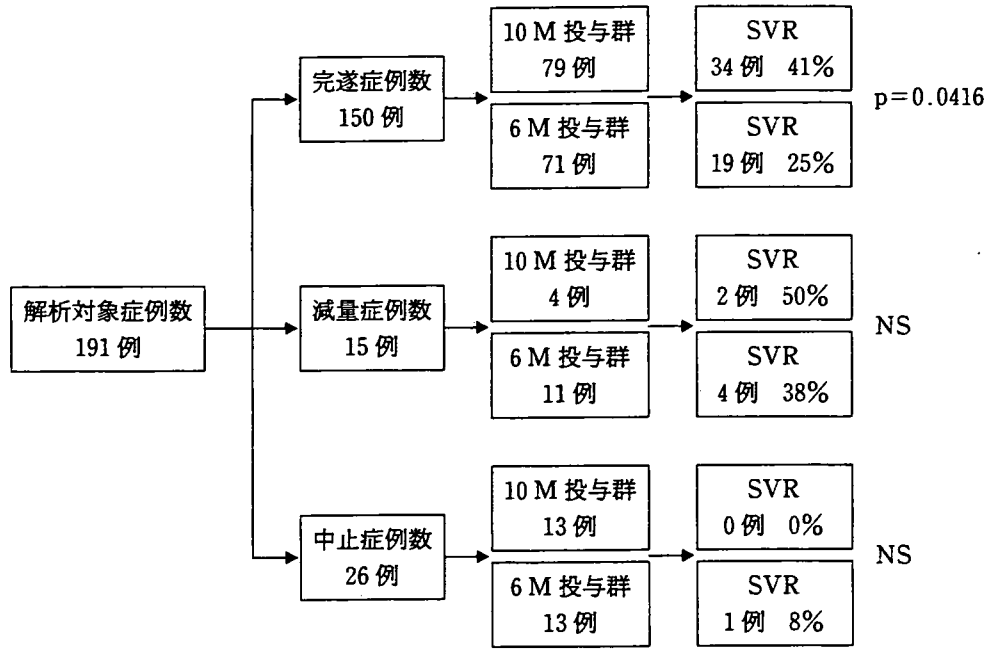


図 12 治療経過別に見た HCV 陰性化率  
Fisher's exact test

表 3 多変量解析結果

要 因	カテゴリー	調整オッズ比	95%信頼区間 (Wald)		p 値
			下限	上限	
セログループ	1/2	5.219	2.310~11.791		<0.0001
HCV RNA 量 (KIU/mL)	<500/≥500	0.430	0.203~0.910		0.0273

表 4 有害事象

項 目	件数	10 M 投与群	6 M 投与群	項 目	件数	10 M 投与群	6 M 投与群
全身倦怠感	5	3	2	発疹, 薬疹	3	2	1
腹痛, 下痢	2	2		紅皮症	1		1
頭痛, 発熱	2	2		皮膚潰瘍	2		2
悪心嘔吐	3	3		DM 悪化	1		1
食欲不振	3	1	2	WBC 減少	3		3
体重減少	2	1	1	RBC 減少	4	3	1
眼底出血	2		2	好中球減少	2		2
不安, 不眠	3	2	1	Hb 減少	15	7	8
痺れ感	1	1		Plt 減少	5	3	2
うつ傾向	3	1	2	顆粒球減少	1	1	
心房細動	1	1		ALT 上昇	1	1	
脱毛	2	2		HCC 発症	2		2
めまい	1	1		LC 発症	2		2
歯肉炎	1	1		肺癌発症	1		1
不定愁訴	1	1		結節性紅斑	1		1



プ1 (遺伝子型1bの症例) においてもPEG-IFN製剤の登場によりSVR率の向上が報告<sup>12)~15)</sup>され、現在、C-CHに対する抗ウイルス療法はPEG-IFN $\alpha$ -2bとリバビリンの併用療法が標準的治療法としてガイドラインにも示されている。平成19年2月よりコペガス<sup>®</sup>の保険承認を受けてIFN $\alpha$ の2a製剤であるペガシス<sup>®</sup>と2b製剤であるペグイントロン<sup>®</sup>の二つの製剤が使用可能となり、これにリバビリンを併用する治療法がさらに普及するものと考えられる。これら両薬剤の併用療法は、基本的にはセログループ1あるいは遺伝子型1bのいわゆる難治性の症例が最も良い適応となるが、最近の高齢化現象に伴い、これらの治療法が実施できない症例も多くなってきている。1992年のIFN療法の保険収載以来、約10年間はIFN製剤の6カ月投与が標準療法であったが、より長期間の投与が必要との要望を受けて現在は48週(1年間)あるいはそれ以上の長期投与も可能となってきている。一方では、限りある医療資源を有効に活用する上で、確実にSVR率が得られる投与期間の検討や発癌抑制を視野に入れたIFNの投与量などの検討が多くなされてきている。

今回検討したIFN $\alpha$ -2b製剤(イントロンA<sup>®</sup>)とリバビリン(レベトール<sup>®</sup>)との併用療法は、PEG-IFN製剤の使用可能となる2003年12月以前に保険収載された治療法であるが、IFN単独療法に比べてSVR率の改善が期待された治療法である<sup>8)~11)</sup>。今回の検討では、単独施設での適応症例が少ないことを考慮して東北地区での多施設共同研究を企画し、保険診療に基づいた標準的治療による有効性を評価した。その結果、対象症例全体、性別、年齢別、セログループ別、HCV RNA量別、肝組織所見別、などを検討したHCV RNAの陰性化率は、本療法の開発治験時の成績とほぼ同様の結果であった。また、血液生化学検査値の変動も同様であり、重篤な有害事象も認めなかった。さらに、治療効果を左右する因子について多変量解析を行ったが、これまでの報告と同様にHCVのセ

ログループ、HCV RNA量が有意な因子として抽出された。

今回の集計結果では、IFN $\alpha$ -2bとリバビリンの両薬剤の減量または中止の割合がこれまでの報告に比べて低い傾向を示した。両薬剤の投与量は、患者の症状、血液生化学検査値を参考にして治療ガイドラインに沿って各主治医が減量または中止を決定したが、中止例が少なかったことは各主治医のきめ細かい対応があったものと推定される。また、初めてリバビリン併用療法が可能になったことにより患者自身に期待するところが大きく、できるだけ継続したいという意識が強かったのかもしれない。最近の研究では、両薬剤の中止に至った症例では減量にとどまった症例に比してSVR率が低率であることが明らかになっている。したがって、治療成績の向上を図るためにはいかにして血球系への副作用を抑えて両薬剤を長期間継続できるかが鍵である。

例えば、リバビリンの投与量は対象症例の体重を目安に初期投与量が決定されるが、年齢やHb量を目安に考慮し開始時から減量して使用する<sup>19)</sup>方法や、リバビリンの全身クリアランス(CL/F)を算出しその値を参考にして投与量を決定する方法<sup>20)</sup>などが試みられている。IFN $\alpha$ -2bとリバビリンとの併用療法では、週3回の通院が必要となるが、通院回数あるいは注射回数の煩雑さを除けばPEG-IFN $\alpha$ -2bとリバビリンの併用療法とは違った利点もあるものと考えられる。

とくに、今後さらに増加が予想される高齢者のC-CHや肝硬変患者に対しては、血液生化学検査値あるいは自覚症状などをみながら投与量や投与間隔をきめ細かく調節させることも可能であり、有用な治療法として位置づけられる可能性もあると考えられる。

**謝辞** 本臨床研究に参加された多くの施設ならびに参加協力者に深謝いたします。

**付記** 論文著者以外に本臨床研究に参加した施

設と研究協力者（登録時の所属施設）を下記に示す。

弘前大学医学部消化器・血液・膠原病内科（坂本十一），八戸市民病院消化器内科（木皿典宏，鈴木 稔），八戸赤十字病院消化器科（桂島忠俊，小原啓彦），岩手医科大学医学部第1内科（近藤公亮，熊谷一郎，宮坂昭生），岩手県立福岡（現 二戸）病院消化器内科（山田宏之，高橋 浩），岩手県立久慈病院消化器内科（中塚明彦，大久保勇），岩手県立中央病院消化器内科（三浦達也，村上晶彦，池端 敦，小野 満），北上済生会病院内科（曾根克明），岩手医科大学附属花巻温泉病院内科（佐藤慎一郎），総合水沢病院内科（妻神重彦），岩手県立大船渡病院消化器内科（大沢一嘉，遠藤稔弥），岩手県立宮古病院消化器内科（大内 健，稲葉宏次），盛岡市立病院内科（佐々木清寿），秋田大学医学部内科学講座消化器内科学分野（大嶋重敏，三浦光一，瀬川大輔，片岡 英，米山和夫），市立大森病院消化器科（小野 剛），雄勝中央病院消化器科（渡辺 淳，斉藤孝治，梅村 賢，武田 忠，落合浩暢），公立横手病院消化器科（船岡正人），公立角館総合病院消化器科（中根邦夫），秋田県立田沢湖病院内科（藤井公生），山本組合総合病院消化器科（島山 昇），仙北組合病院消化器科（石井透），平鹿総合病院第1内科（大久保俊治），東北公済病院内科（宮崎 豊），仙台医療センター消化器内科（椎名正明），東北厚生年金病院消化器科（菅野 厚），NTT 東日本東北病院内科（小林芳江），仙台社会保険病院消化器科（野口光徳），石巻市立病院消化器科（赤羽武弘），山形大学医学部消化器病態制御内科学講座（菅原一彦，渡辺久剛，伊藤純一，照井有紀，安達 徹，三沢慶子），山形県立置賜総合病院内科（鈴木義広），福島県立医科大学第2内科（深谷悦子），公立岩瀬病院消化器内科（関根健司，石田浩徳，今村秀道，国分政樹，佐藤浩明），福島赤十字病院第1内科（黒田聖仁），福島労災病院消化器科（江尻 豊，鈴木智浩），白河厚生総合病院第1内科（岡本裕正）

## 文 献

1) Choo QLM, Kuo G, Weiner AJ et al : Isolation

- of cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* **244** : 359-362, 1989.
- 2) Kuo G, Choo QL, Alter HJ et al : An assay for circulation antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* **244** : 362-364, 1989.
- 3) 木野山真吾，山田剛太郎：C型慢性肝炎の長期予後。 *肝胆膵* **37** : 773-778, 1998.
- 4) Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E et al : Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma : analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology* **12** : 671-675, 1990.
- 5) Poynard T, Bedossa P, Opolon P et al : Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* **349** : 825-832, 1997.
- 6) 清澤研道：C型慢性肝炎とインターフェロン療法。 *医学と薬学* **31** : 271-278, 1994.
- 7) Reichard O, Norkrans G, Fryden A et al, Swedish Study Group : Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of interferon  $\alpha$ -2b with and without ribavirin for chronic hepatitis C. *Lancet* **351** : 83-87, 1998.
- 8) McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER et al : Interferon alfa-2b alone or combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* **339** : 1485-1491, 1998.
- 9) Poynard T, Marcellin P, Lee SS et al : Randomised trial of interferon alfa 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alfa 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* **352** : 1426-1432, 1998.
- 10) 飯野四郎，松橋 喬，熊田博光 他：Genotype 1b かつ高ウイルス量のC型慢性肝炎に対するインターフェロン  $\alpha$ -2b と SCH18908 (リバビリン) の併用投与とインターフェロン  $\alpha$ -2b 単独投与との比較—二重盲検群間比較法を用いた用法・用量の検討—。 *臨床医薬* **18** : 567-591, 2002.
- 11) 豊田成司，妻神重彦，安田清美 他：インターフェロン無効または再燃したC型慢性肝炎に対するインターフェロン  $\alpha$ -2b と SCH18908 (リバビリン) の併用投与とインターフェロン  $\alpha$ -2b 単独投与との比較—二重盲検群間比較法を用いた併用効果の検討—。 *臨床医薬* **18** : 539-563, 2002.

- 12) Manns MP, McHutchison JP, Gordon SC et al : Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C : a randomized trial. *Lancet* **358** : 958-965, 2001.
- 13) Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M et al : Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HVC genotype 2 or 3. *J Hepatol* **40** : 993-999, 2004.
- 14) 飯野四郎, 沖田 極, 小俣政男 他 : Genotype 1b かつ高ウイルス量のC型慢性肝炎に対するPEGインターフェロン $\alpha$ -2bとリバビリン48週併用療法の有効性—インターフェロン $\alpha$ -2bとリバビリン6ヵ月併用療法とのretrospectiveな比較—. *肝胆膵* **49** : 1099-1121, 2004.
- 15) 熊田博光, 豊田成司, 後藤賢一郎 他 : Genotype 1b かつ低ウイルス量, あるいは genotype 2 のC型慢性肝炎に対するPEGインターフェロン $\alpha$ -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 $\alpha$ -2bとリバビリン24週併用療法との比較—. *肝胆膵* **52** : 645-663, 2006.
- 16) Oze T, Hiramastu N, Kurashige N et al : Early decline of hemoglobin correlates with progression ribavirin-induced hemolytic anemia during interferon plus ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* **41** : 862-872, 2006.
- 17) Hayashi J, Kishihara Y, Ueno K et al : Age-related response to interferon alfa treatment in women vs men with chronic hepatitis C virus infection. *Arch Intern Med* **158** : 177-181, 1998.
- 18) Hiramastu N, Oze T, Tsuda N et al : Should aged patients with chronic hepatitis C be treated with interferon and ribavirin combination therapy? *Hepatol Res* **35** : 185-189, 2006.
- 19) 鈴木文孝 : PEG-IFN/リバビリン併用療法の効果を上げるためには ; PEG-IFN $\alpha$ -2bおよびリバビリンの副作用軽減と治癒率向上を目指した治療法. *肝胆膵* **53** : 49-54, 2006.
- 20) 豊田成司 : PEG-INF/リバビリン併用療法の効果を上げるためには ; 有効性向上に向けた試み. *肝胆膵* **53** : 41-48, 2006.

---

### Abstract

We estimated 191 patients with chronic hepatitis C (C-CH) to receive standard-dose interferon alfa-2b (Intron A<sup>®</sup>, Schering-Plough, Japan ; 600 million units (6 M) or 1,000 million units (10 M) per day) and ribavirin (Rebetol<sup>®</sup>, Schering-Plough, Japan ; 600~800 mg per day) for 24 weeks. All patients were assessed for efficacy, tolerance and safety at the end of weeks 1, 2, 4, and every 4 weeks during treatment and were followed up until 24 weeks after the end of treatment. The primary endpoint was sustained virological response (SVR ; defined as an undetectable HCV RNA level in serum) after 48 weeks. Discontinuation of therapy for adverse events was 13.6% (26/191) for 24 weeks although mild to moderate adverse events were seen in 48 patients. The rate of SVR was 31.4% (60/191) in all patients. However, there was no significant difference for the rate of SVR between the groups administered with 6 M and 10 M of interferon. The rate of SVR in C-CH patients with serogroup 2 was significantly higher compared to the CH patients with serogroup 1. In logistic regression analysis two independent factors were significantly associated with the rate of SVR ; serogroup 2 and viral load (<500 KIU/mL). In conclusion, these results suggest that the combination therapy with Intron A<sup>®</sup> and ribavirin may be safety and tolerance in patients with C-CH.

---

《B型肝炎の自然史・病態理解》

B型肝炎診療の実態

池田健次

特集 B型肝炎の新たな治療展開

臨床雑誌「内科」第100巻 第4号〔2007年10月号〕別刷

南江堂

# 《 B 型肝炎の自然史・病態理解》 B 型肝炎診療の実態

池田 健次\*

## 要 旨

- B 型慢性肝炎でも C 型と同様、予後規定因子としては、肝癌出現によることが多い。
- 当院で腹腔鏡肝生検にて B 型慢性肝炎・肝硬変と診断した例では、無治療での肝癌発癌率は、それぞれ 5 年後では 3%・20%、10 年後では 7%・30% であった。
- 慢性肝炎か肝硬変かで発癌率が大きく異なること以外に、将来の発癌率に寄与する要因としては、慢性肝炎病期・多飲酒歴・高年齢・男性・低い血小板数・e 抗原陽性などの要因が発癌率を高める独立要因であった。
- 肝癌は C 型よりやや大きく発見される傾向があり、トランスアミナーゼ正常の安定した慢性肝炎の高危険群への囲い込みや、画像診断によるスクリーニング法などでの工夫が必要である。

## はじめに○

多くの疫学的な観察では、B 型肝炎ウイルス (HBV) 関連の慢性肝疾患患者は、多くが数十年にわたる長期の経過をたどり、一部の症例は病変の進行がなく良性の経過をたどる一方、ほかの症例では進行性で肝硬変・肝細胞癌への進展を示す<sup>1,2)</sup>。

ここでは、当院で経験した B 型慢性肝炎・肝硬変症例からみた肝癌発癌、HBV サブタイプと発癌との関連、C 型肝炎との比較でみた B 型肝炎の特殊性などにつき、当院での B 型肝炎診療の実態について述べる。

## 自然経過における B 型慢性肝炎・肝硬変からの発癌率○

### 1. 慢性肝炎からの発癌率

1) B 型慢性肝炎からの肝癌発癌率：1976 年から 1998 年までのあいだに、腹腔鏡肝生検によ

り確定診断した B 型慢性肝炎について、818 例について検討した。全例において初期血清で HBs 抗原陽性・第 II 世代 HCV 抗体陰性が測定されており、診断時に肝細胞癌が合併していないことが確認されているが、このうち、これまでの経過観察期間にステロイド・interferon・核酸アナログ製剤をまったく使用していない 297 例について、発癌率の算出を行った。観察期間の中央値は 8.6 年 (範囲：0.1 年～24 年) であった。発癌率の計算は Kaplan-Meier 法、発癌率間の有意差検定は log-rank test を使用した。

B 型慢性肝炎 297 例からの累積肝細胞癌発癌率は、5 年 2.9%、10 年 7.2%、15 年 9.9%、20 年 20.3% であった。これを新犬山分類による慢性肝炎進行度別に発癌率を検討すると (Fig. 1)、5 年発癌率は F1 (208 例)、F2 (66 例)、F3 (23 例) でそれぞれ 0.5%、3.8%、14.0%、10 年発癌率はそれぞれ 3.0%、16.0%、14.0%、15 年発癌率は 4.2%、20.7%、21.8%、20 年発癌率は 14.9%、33.9%、

\* K. Ikeda (部長)：虎の門病院肝臓センター肝臓科 (☎105-8470 東京都港区虎ノ門 2-2-2)。

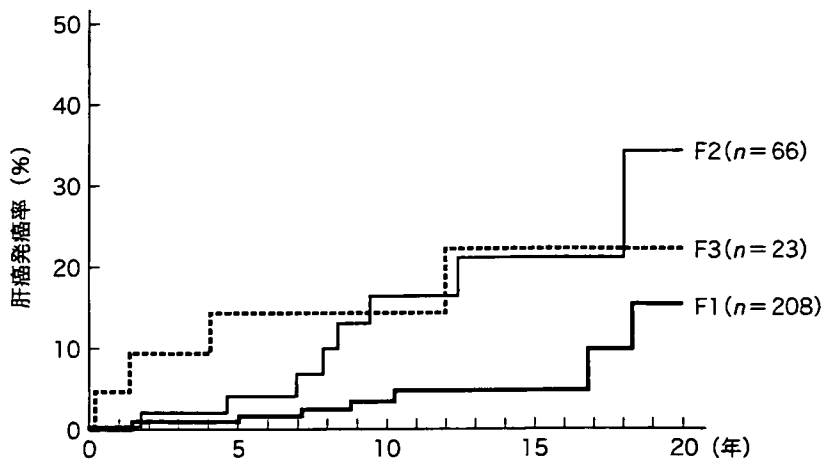


Fig. 1. 肝炎病期別に見た B 型慢性肝炎からの累積肝癌発癌率

21.8%であった。3群間には発癌率の有意差が認められた( $p = 0.0061$ )が、C 型慢性肝炎のそれとは異なり、病期の進行に比例して必ずしも発癌率が高くなるということとはなかった<sup>1)</sup>。

2) **B 型慢性肝炎からの発癌に寄与する要因**：無治療 B 型慢性肝炎 297 例について、肝細胞癌発癌率を高める要因を Cox 比例ハザードモデルで検討した。多変量解析を行うと、①肝炎病期( $p = 0.0042$ )、②多飲酒歴( $p = 0.027$ )の 2 要因が独立要因としてあげられ、有意水準( $p < 0.05$ )には達しないが、これに③慢性肝炎診断時 e 抗原陽性( $p = 0.078$ )が続いた。すなわち、F1 病期に対し F2/F3 病期では発癌ハザード比が 4.14 倍であり、慢性肝炎診断時までに多飲酒歴(総飲酒量が 500 kg 以上)の患者は、それ以外の患者に比し、2.97 のハザード比を示した。また e 抗原陽性例は、陰性例に比して 2.42 の発癌ハザード比を示した。飲酒歴は年齢・性別要因と密接であるが、B 型慢性肝炎からの発癌に対しては、肝炎病期のほかにウイルスの状態も関与していることが示唆される。

## 2. 肝硬変からの発癌率

1) **B 型肝硬変からの肝癌発癌率**：1974 年から 1999 年までのあいだに、腹腔鏡肝生検で診断された B 型肝硬変 245 例について、肝癌発癌率を prospective に検討した。慢性肝炎の検討と同様に、全例において初期血清で HBs 抗原陽性・第 II

世代 HCV 抗体陰性が測定されており、診断時に肝細胞癌が合併していないことが確認されている。自然経過での肝癌発癌率の検討なので、すべての症例で、これまでの経過観察期間にステロイド・interferon・核酸アナログをまったく使用していない。観察期間の中央値は 6.9 年(範囲：0.1 年～24 年)であった。

B 型肝硬変 245 例からの累積肝細胞癌発癌率は、5 年 19.7%、10 年 29.8%、15 年 36.3%、20 年 42.1%であった。これを新犬山分類別に見た慢性肝炎からの発癌率と比較すると(Fig. 2)、慢性肝炎より明らかに発癌率が高いことがわかる。図では F2/F3 を一つの発癌率曲線に示してあるが、肝硬変では、このいずれよりも明らかに高い発癌率曲線を示した<sup>2)</sup>。

2) **B 型肝硬変からの発癌に寄与する要因**：無治療 B 型肝硬変 245 例について、肝細胞癌発癌率を高める要因を Cox 比例ハザードモデルで検討した(Table 1)。多変量解析を行うと、①年齢( $p = 0.0001$ )、②性別( $p = 0.029$ )、③血小板数( $p = 0.0079$ )、④e 抗原( $p = 0.019$ )、の 4 要因が独立要因としてあげられ、有意水準( $p < 0.05$ )には達しないが、これに⑤ICG 15 分値( $p = 0.052$ )が続いた。すなわち、45 歳以上の肝硬変症例ではこれ未満の症例の 4.33 倍であり、男性では女性に対し発癌ハザードが 4.63 倍であった。さらに血小板

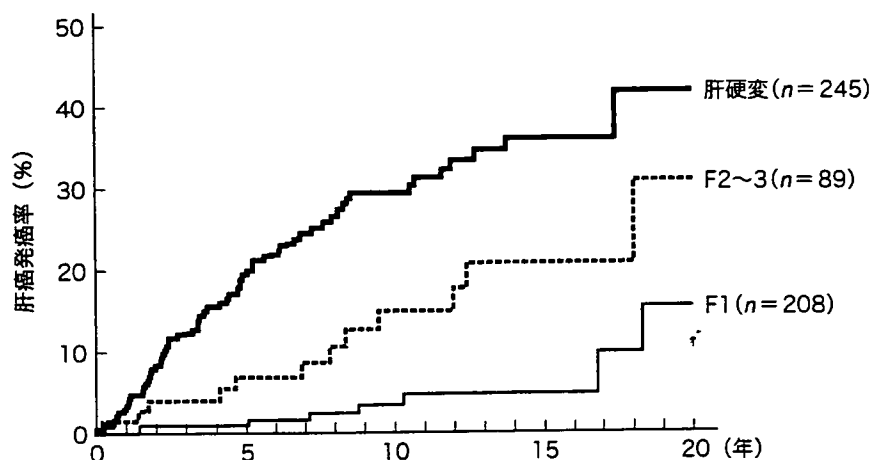


Fig. 2. 慢性肝炎と比較した B 型肝炎硬変からの肝癌発癌率

Table 1. B 型肝炎硬変からの肝癌発癌率を高める独立要因  
肝硬変診断時の臨床情報を変数とした Cox 比例ハザードモデルを示す.

因子	カテゴリー	ハザード比(95% 信頼限界)	p 値
年齢	1: <44 歳	1	0.0001
	2: ≥45 歳	4.33(2.12~8.87)	
性別	1: 女性	1	0.029
	2: 男性	2.63(1.11~6.25)	
血小板数	1: ≥10 万/mm <sup>3</sup>	1	0.0079
	2: <10 万/mm <sup>3</sup>	2.44(1.27~4.76)	
e 抗原	1: (-)	1	0.019
	2: (+)	2.19(1.14~4.22)	
ICG 15 分値	1: <25%	1	0.052
	2: ≥25%	1.94(0.99~3.80)	

無治療 B 型肝炎硬変 245 例。

数が 10 万/mm<sup>3</sup>未満の例は、これ以上の例に比し 2.44 倍の発癌ハザードを示し、e 抗原陽性例は陰性例の 2.19 倍のハザード比を示した。

### B 型肝炎ウイルスサブタイプと肝癌発癌○

B 型肝炎硬変からの発癌率を retrospective cohort として検討した。対象は 1978 年から 2004 年までのあいだに腹腔鏡肝生検で診断した B 型肝炎硬変症例のうち、経過中に interferon 投与・核酸アナログ製剤投与を行った症例を除外し、初期血清で HBV ゲノタイプを測定した 226 例とした。ゲノタイプの内訳は、C 型 187 例、B 型 16

例、A 型 3 例で、他の 20 例は測定不能または判定保留であった。ゲノタイプ C, B, A 型からの累積発癌率は、5 年がそれぞれ 23.0%, 12.5%, 0%, 10 年が 34.2%, 27.1%, 0%, 15 年が 42.3%, 27.1%, 0% であり、ゲノタイプ C 型からの発癌率が高い傾向にあったが、他の群の症例数が少なく、有意差は示されなかった (Fig. 3)。

B 型肝炎硬変からの発癌率を同様に、HBs 抗原サブタイプ別に検討した。対象は同様に、1978 年から 2004 年までに B 型肝炎硬変と診断した症例のうち、interferon・核酸アナログ製剤投与例を除外し、初期血清で HBs 抗原サブタイプを測定した

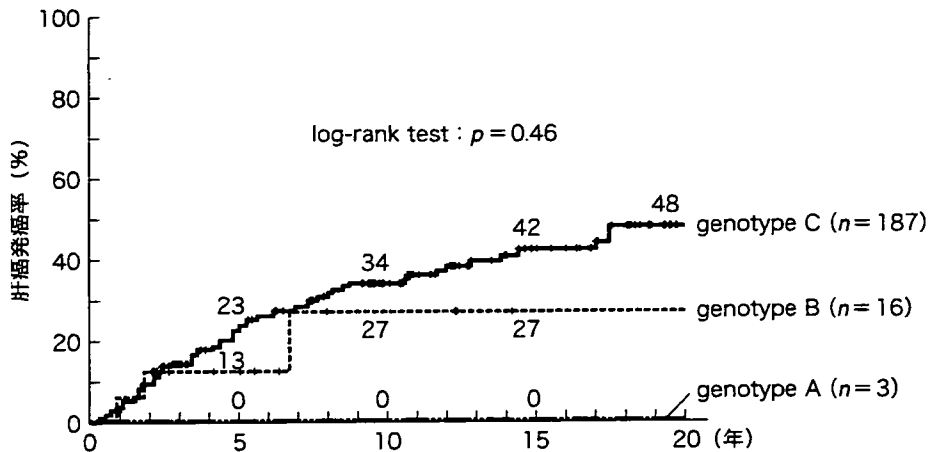


Fig. 3. B型肝炎ウイルスサブタイプと肝癌発癌

Table 2. C型肝炎と比較したB型肝炎の背景

	B型(n= 263)	C型(n= 1,096)	p値**
性別(男:女)	223 : 40(5.6 : 1)	781 : 315(2.5 : 1)	<0.001
年齢*	54歳(29~80)	65歳(33~89)	<0.001
総飲酒量≥500kg	24(9.1%)	173(15.8%)	<0.001
輸血歴	38(14.4%)	477(43.5%)	<0.001
非代償期肝硬変(腹水・脳症)	27(10.3%)	127(11.6%)	0.54
ICG R15(%)*	22(4~82)	30(1~100)	<0.001
AST(IU/l)	38.5(12~440)	55(4~369)	<0.001
ビリルビン(mg/dl)	1.0(0.4~6.5)	1.1(0.2~17.6)	0.14
血小板数(×10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	121(32~530)	97(19~489)	<0.001
AFP(mg/l)	33(1~139,000)	33(1~137,000)	0.95
PIVKA-II(AU/l)	23(<10~54,000)	22(<10~153,000)	0.90

\* 中央値(範囲).

\*\*  $\chi^2$ 検定, Mann-Whitney 検定.

216例とした。HBs抗原サブタイプの内訳は、adw 21例、adr 143例、adwr 32例で、他の10例はほかのサブタイプ、または判定保留であった。サブタイプ adw, adr, adwr からの累積発癌率は、5年がそれぞれ 20.6%, 17.6%, 34.3%, 10年が 29.4%, 27.4%, 49.4%, 15年が 29.4%, 32.8%, 66.3% であり、HBs抗原サブタイプ adwr からの発癌率が高かった(log-rank test,  $p = 0.0047$ )。

### C型肝炎と比較したB型肝炎の背景 (Table 2) 〇

1978年から2004年までに診断されたB型肝炎 263例、C型肝炎 1,096例について、その診断時の背景因子を比較した。症例はこの期間の連続

症例であるが、当院来院時にすでに肝硬変・肝細胞癌の状態が不良で、肝癌に対して対症療法しか行えず、十分な検査も行えなかった一部の高度進行症例は除外した。

B型肝炎・C型肝炎症例の診断時の年齢の中央値は、それぞれ 54歳(範囲: 29歳~80歳)、65歳(33~89歳)で、B型肝炎では 11歳若年であった。性別についてみると、B型での男女比は 223 : 40(5.6 : 1)、C型では 781 : 315(2.5 : 1)で、B型では男性比率が高かった。総飲酒量が 500kg を超える大酒家は、B型では 24例(9.1%)であったのに対し、C型では 173例(15.8%)と高率であったが、年齢の違いによる影響も加味しているものと考え



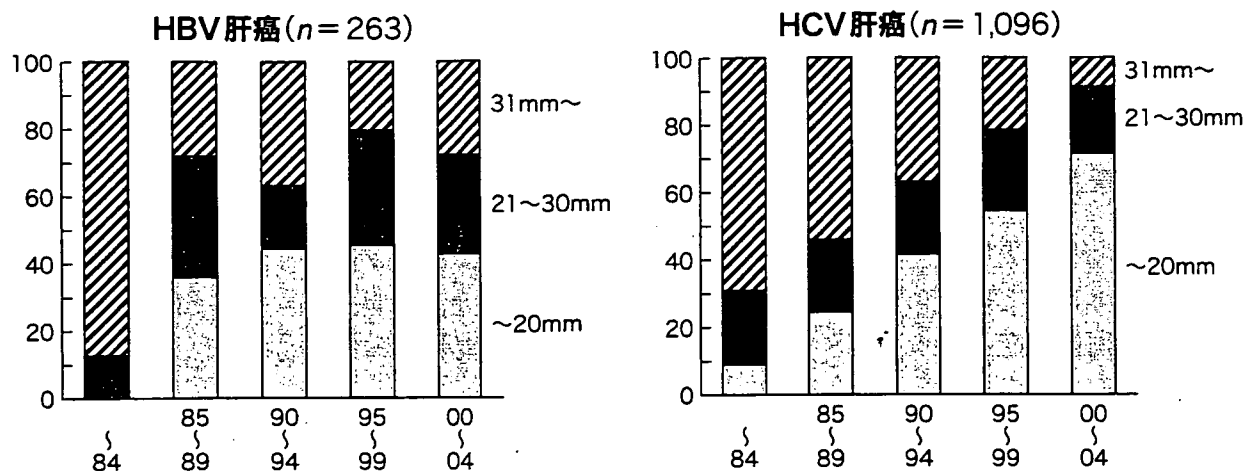


Fig. 4. 肝癌診断時の腫瘍径とその経年的推移

られた。輸血の既往歴は B 型で 38 例(14.4%)、C 型で 477 例(43.5%)で、後者に有意に高率であった。腹水・脳症を伴う非代償期肝硬変を合併している症例は、B 型で 27 例(10.3%)、C 型では 127 例(11.6%)で、ほぼ同率であった。

血液生化学的検査所見の比較では、B 型での肝障害は C 型より軽度の傾向があり、ICG 15 分値、血小板数などは有意に良好であった。腫瘍マーカーである AFP および PIVKA-II は、いずれの肝細胞癌でもまったく同様であった。

#### 肝癌診断時の肝癌の状態○

肝癌初発時の最大腫瘍の腫瘍径は、B 型肝炎で中央値 24 mm(範囲 5~250 mm)、C 型肝炎で 22 mm(6~250 mm)で、統計学的有意差はない( $p=0.13$ )ものの、B 型で腫瘍径が 2 cm 大きく診断される傾向がみられた。初発時肝癌が複数個認められる多発率については、B 型では 263 例中 109 例(41.4%)、C 型では 1,096 例中 647 例(41.0%)で、差はなかった。画像上認められた門脈浸潤例は、B 型では 11 例(4.8%)、C 型では 44 例(4.0%)で、差はなかった。TNM 分類については、B 型では T1 71 例(27.0%)、T2 116 例(44.1%)、T3 66 例(25.1%)、T4 10 例(3.8%)、C 型では T1 362 例(33.0%)、T2 437 例(39.9%)、T3 273 例(24.9%)、T4 24 例(2.2%)で、B 型で T1 ステ-

ジの肝癌の比率がやや低いという傾向であった( $p=0.13$ )。

#### 肝癌診断時の腫瘍径とその経年的推移 (Fig. 4)○

B 型肝炎、C 型肝炎の診断時の最大腫瘍径の大きさを、経年的な推移で比較した。B 型肝炎発見時腫瘍径は、1984 年までの第一期に比べると、1989 年までの第二期では直径 3 cm 以下で診断される肝癌が著明に増加し、以後 70~80% の症例がこの腫瘍径で診断されている。しかし、直径 2 cm 以下で発見される頻度は、1994 年までの第三期、1999 年までの第四期まで微増しているが、2004 年までの第五期にはやや減少しており、結局、2 cm 以下で発見される肝癌の比率は 50% にいたっていない。

B 型肝炎が直径 2 cm 以下で発見されにくい理由の一つは、B 型慢性肝疾患にみられる、画像上の、いわゆる「メッシュワーク」パターンである。これは、F3 以上に進展した B 型慢性肝疾患に特有な、びまん性の直径 5~20 mm の大きさからなる網目状の紋理で、エコー検査・X 線・CT・血管造影でいずれの画像診断でもみられる所見である。メッシュワーク像のサイズからは、直径 2 cm 以下の肝癌発見には非常に障害となる背景肝疾患となっている。B 型肝炎では、肝硬変にいたらない軽い慢性肝炎や正常肝から突然肝癌が発見され

ることがあり、肝癌高危険群を十分に絞りきれない特殊性も、B型肝炎が大型である要因の一つになっていると考えられる。

### B型肝炎の背景と今後の課題○

B型肝炎由来の肝癌では、高危険群の囲い込みがやや不十分なことに加え、背景のメッシュワークパターンの画像が直径2 cm以下の小型肝癌発見の阻害に寄与しているものと考えられる。B型肝炎における「2 cm問題」は大きな課題であり、いかに早期発見の症例を増やすかについて、画像診断スクリーニングにおけるアルゴリズムの再検討が必要な時期にきている。一方、B型肝炎の「2 cm問題」は、予後の評価にも大きく影響してきている。

実際に2 cm以下のJIS 0ステージの肝癌について比較してみると、B型とC型ではJISスコアの1段階に相当する予後の違いがみられており、今後はB型肝炎とC型肝炎で、これら予後スコア・統合スコアの扱いを変えるべきかという問題に解決を与える必要がある一方、現実の治療法選択に有用なアルゴリズムをB型・C型で構築していく必要があると考えられる。

### 文 献○

- 1) Ikeda K et al : Disease progression and hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic viral hepatitis : a prospective observation of 2215 patients. *J Hepatology* 28 : 930, 1998
- 2) Ikeda K et al : A multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinogenesis : a prospective observation of 795 patients with viral and alcoholic cirrhosis. *Hepatology* 18 : 47, 1993

## INFORMATION

### 第17回 日本癌病態治療研究会

日 時 2008年6月26日(木)~27日(金)

会 場 ばるるプラザ京都(JR京都駅前)

(京都市下京区東洞院通七条下ル東塩小路町 676-13)

Tel 075-352-7444(代) Fax 075-352-7390

[http://www.mielparque.or.jp/kyt/kyt\\_01.html](http://www.mielparque.or.jp/kyt/kyt_01.html)

当番世話人 吉川敏一(京都府立医科大学大学院研究科免疫内科学)

連絡先 ☎602-8566 京都市上京区河原町通広小路梶井町 465

京都府立医科大学大学院研究科免疫内科学内

Tel 075-251-5504 Fax 075-252-3721

インターフェロン治療により HCV RNA が消失した後の肝発癌について

池田 健次

## &lt;Editorial&gt;

## インターフェロン治療により HCV RNA が消失した後の肝発癌について

池田 健次\*

索引用語: Interferon sustained virological response hepatitis C hepatocellular carcinoma carcinogenesis

## はじめに

1988年にC型肝炎ウイルス(HCV)が発見されるとともに、全世界的に肝癌発癌率との関連は調査され、基礎的研究とともに、症例対照研究・コホート研究で多くの報告がなされた。

トランスジェニック・マウスによる動物実験ではHCVのコア蛋白に直接の発癌作用が示されている<sup>1)</sup>が、ヒトでのHCVの直接的な発癌誘発作用の証明はなく、HCV関連肝細胞癌は多くの場合には慢性肝疾患、特に肝硬変の存在を基礎に発生する<sup>2)</sup>。

症例対照研究でHCV抗体もしくはHCV-RNA陽性者の発癌に関する相対危険度は種々研究されているが、大規模なコホート研究で、無治療C型慢性肝炎患者の発癌率をprospectiveに算出した報告はほとんどない。わが国で組織学的に診断したC型慢性肝炎1500例のprospectiveな観察<sup>3)</sup>では、5年発癌率4.8%、10年発癌率13.6%、15年発癌率26.0%と報告されており、線維化の程度が強くなるほど発癌率が高くなることが示されている。C型肝硬変症例では、世界各地の症例対照研究で種々の相対危険度が示された一方、わが国ではいくつかのコホート研究から発癌率が計算されており、また無作為化比較試験の対照群が無治療C型肝硬変からの発癌率を示している<sup>4)~7)</sup>。わが国でのC型肝硬変からの発癌率は年率5~7%と推定されており、対象肝硬変の診断方法による発癌率の差異が考えられている。

## インターフェロンの肝癌発癌抑制効果

わが国では200万人といわれるHCV感染者の大きなコホートからインターフェロン治療によりどれだけの肝癌発癌抑制が可能であるか、初期から大きな期待を持たれて研究がなされてきた。当院で行った1654例の

インターフェロン治療C型慢性肝炎患者の発癌率をインターフェロン未治療C型慢性肝炎の512例(主として1980年台の症例)と比較し、インターフェロン治療の発癌抑制効果を検討した<sup>8)</sup>。インターフェロン治療後の粗発癌率は、インターフェロン治療群・無治療群でそれぞれ、5年2.6%、4.6%、10年5.8%、12.7%、15年13.9%、23.9%で、インターフェロン治療群での発癌率は有意に低かった( $P<0.0001$ , ログランクテスト)。

インターフェロンの治療効果は、SVR(sustained virological response: インターフェロン終了24週間後HCV RNA陰性化)606例(36.6%)、BR(biochemical response: インターフェロン終了後6カ月以上ALT正常化)266例(16.1%)、NR(no response: 上記以外の効果)782例(47.3%)であった。SVR・BR・NR別にみた粗発癌率は、5年1.4%、2.0%、3.8%、10年1.9%、3.6%、9.6%、15年1.9%、7.5%、27.6%であった。SVR群・BR群での発癌率はNR群より有意に低率であった( $P<0.0001$ )(Fig. 1)。

SVR、BR、NR別のインターフェロンの治療効果にみた肝癌発癌リスクを多変量解析で検討した。肝癌発癌に寄与する要因は、肝線維化程度(F3でのハザード比9.90,  $P<0.001$ )、性別(男性のハザード比3.44,  $P<0.001$ )、GGTP(50以上のハザード比2.68,  $P=0.008$ )、年齢(50歳以上のハザード比2.56,  $P=0.001$ )、AFP(20ng/ml以上のハザード比2.34,  $P=0.003$ )、低血小板数(10万未満でのハザード比2.09,  $P=0.013$ )が挙げられ、これらの共変量で補正した場合、無治療に対するSVRのハザード比は0.10( $P<0.001$ )、BRでは0.12( $P<0.001$ )、NRでは0.57( $P=0.46$ )であった。SVR・BR達成は有意に発癌率低下をもたらした。

以上のように、SVR・BRを達成した症例からの肝癌発癌率はきわめて低いこと、C型慢性肝炎からの発癌率にはRNA消失よりもALT正常化の意義が大きいことなどが判明した。