

progression is associated with age, baseline and follow-up ALT levels, inflammatory activity and steatosis in the initial liver biopsy, and alcohol consumption.⁴² The present results indicate that most HCV carriers with PNALT have a good prognosis and a low risk of developing HCC.

Liver biopsy is a useful procedure for identifying the stage of liver fibrosis; however, it is invasive and may sometimes cause complications.^{43,44} The error rate of predicting the F stage with this procedure can be estimated to be as high as 20%.⁴⁵ Recently introduced biochemical markers, such as FibroTest,⁴⁶ and FibroScan,^{47–49} are excellent procedures for identifying liver fibrosis stage in CH-C patients.⁵⁰ The combined use of FibroScan and FibroTest is useful for accurately estimating moderate to severe liver fibrosis in most patients with CH-C, but not in F0 and F1 patients.⁵¹

Recently, Alberti proposed an individualized management algorithm for HCV carriers with PNALT with or without liver biopsy in which HCV genotype, patient age, motivation to receive antiviral therapy, and factors influencing side-effects were included.⁵² The algorithm using a combination of serum ALT levels and PLT counts in the present study is simple, but it is useful because it focuses mainly on the inhibition of the progression to cirrhosis and the development of HCC.

ACKNOWLEDGMENTS

THIS PROJECT WAS supported in part by a grant-in-aid from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Twelve hepatologists were from the Japanese Study Group of the Standard Antiviral Therapy for Viral Hepatitis (chief: Hiromitsu Kumada, Toranomon Hospital).

REFERENCES

- 1 Kasahara A, Hayashi N, Mochizuki K *et al.* Risk factors for hepatocellular carcinoma and its incidence after interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. Osaka Liver Disease Study Group. *Hepatology* 1998; 27: 1394–402.
- 2 Okanoue T, Itoh Y, Minami M *et al.* Interferon therapy lowers the rate of progression to hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C but not significantly in advanced stage: a retrospective study in 1148 patients. *J Hepatol* 1999; 30: 653–9.
- 3 Ikeda K, Saitoh S, Arase Y *et al.* Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis C: a long-term observation study of 1643 patients using statistical bias correction with proportional hazard analysis. *Hepatology* 1999; 29: 11–19.
- 4 Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M *et al.* Interferon therapy reduced the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of hepatocarcinogenesis by interferon therapy. *Ann Intern Med* 1999; 131: 174–81.
- 5 Tanaka H, Tsukuma H, Kasahara A *et al.* Effect of interferon therapy on the incidence of hepatocellular carcinoma and mortality of patients with chronic hepatitis C: retrospective cohort study of 738 patients. *Int J Cancer* 2000; 87: 741–9.
- 6 Okanoue T, Itoh Y, Kirishima T *et al.* Transient biochemical response in interferon therapy decreases the development of hepatocellular carcinoma for five years and improves the long-term survival of chronic hepatitis C patients. *Hepatology Res* 2002; 23: 62–77.
- 7 Serfaty L, Nousbaum JB, Elghouzzi MH, Giral P, Legendre C, Poupon R. Prevalence, severity, and risk factors of liver disease in blood donors positive in a second-generation anti-hepatitis C virus screening test. *Hepatology* 1995; 21: 330–7.
- 8 Piton A, Poynard T, Imbert-Bismut F *et al.* Factors associated with serum alanine transaminase activity in healthy subjects: consequences for patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998; 27: 1213–19.
- 9 Alberti A, Noventa F, Benvegno L, Boccata S, Gatta A. Prevalence of liver disease in a population of asymptomatic individuals with hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med* 2002; 137: 961–4.
- 10 Tassopoulos NC. Treatment in patients with normal ALT levels. European Association for the Study of the Liver (EASL) International Conference on Hepatitis C, Paris, February 26–27, 1999. *J Hepatol* 1999; 30: 956–61.
- 11 Marcellin P, Levy S, Erlinger S. Therapy of hepatitis C: patients with normal aminotransferase levels. *Hepatology* 1997; 26: 1335–6.
- 12 Jamal MM, Soni A, Quinn PG, Wheeler DE, Arora S, Johnston DE. Clinical features of hepatitis C-infected patients with persistently normal alanine transaminase levels in the Southwestern United States. *Hepatology* 1999; 30: 1307–11.
- 13 Nutt AK, Hassan HA, Lindsey J, Lamps LW, Raufman JP. Liver biopsy in the evaluation of patients with chronic hepatitis C who have repeatedly normal or near-normal serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 2000; 109: 62–4.
- 14 Pradat P, Alberti A, Poynard T *et al.* Predictive value of ALT levels for histologic findings in chronic hepatitis C: a European collaborative study. *Hepatology* 2002; 36: 973–7.
- 15 Hui CK, Monto A, Belaye T, Lau E, Wright TL. Outcomes of interferon alpha and ribavirin treatment for chronic hepatitis C in patients with normal serum aminotransferase. *Gut* 2003; 52: 1644–8.
- 16 Renou C, Halfon P, Pol S *et al.* Histological features and HLA class II alleles in hepatitis C virus chronically infected

- patients with persistently normal alanine aminotransferase levels. *Gut* 2002; 51: 585-90.
- 17 Okanou T, Yasui K, Sakamoto S *et al*. Circulating HCV RNA, HCV genotype, and liver histology in asymptomatic individuals reactive for anti-HCV antibody and their follow-up study. *Liver* 1996; 16: 241-7.
 - 18 Okanou T, Makiyama A, Nakayama M *et al*. A follow-up study to determine the value of liver biopsy and need for antiviral therapy for hepatitis C virus carriers with persistently normal serum aminotransferase. *J Hepatol* 2005; 43: 599-605.
 - 19 Bacon BR. Treatment of patients with hepatitis C and normal serum aminotransferase levels. *Hepatology* 2002; 36: S179-84.
 - 20 Zeuzem S, Diago M, Gane E *et al*. Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2004; 127: 1724-32.
 - 21 Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC *et al*. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared to interferon alfa-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C: a randomized controlled trial. *Lancet* 2001; 359: 958-65.
 - 22 Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR *et al*. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-82.
 - 23 Puoti C, Magrini A, Stati T *et al*. Clinical, histological, and virological features of hepatitis C virus carriers with persistently normal or abnormal alanine aminotransferase levels. *Hepatology* 1997; 26: 1393-8.
 - 24 Prati D, Taidoli E, Zanella A *et al*. Updated definition of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 2002; 137: 1-9.
 - 25 Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH *et al*. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994; 19: 1513-20.
 - 26 Ishak K, Baptista L, Bianchi L *et al*. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22: 696-9.
 - 27 MacSween RNM, Anthony PP, Sheuer PJ. *Pathology of the Liver*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1987.
 - 28 Tsukiyama-Kohara K, Yamaguchi K, Maki N *et al*. Antigenicities of group 1 and 2 hepatitis C virus polypeptides: molecular basis of diagnosis. *Virology* 1993; 192: 430-7.
 - 29 Simmonds P, Alberti A, Alter HJ *et al*. A proposed system for the nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 1994; 19: 1321-4.
 - 30 Makiyama A, Itoh Y, Kasahara A *et al*. Characteristics of patients with chronic hepatitis C who develop hepatocellular carcinoma after sustained response to interferon. *Cancer* 2004; 101: 1616-22.
 - 31 Healey CJ, Chapman RWG, Fleming KA. Liver histology in hepatitis C virus infection: a comparison between patients with persistently normal or abnormal transaminase. *Gut* 1993; 37: 274-8.
 - 32 Ohkoshi S, Tawaraya H, Kuwana K *et al*. A retrospective study of hepatitis C virus carriers in a local endemic town in Japan. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 465-71.
 - 33 Puoti C, Castellacci R, Montagnese F *et al*. Histological and virological features and follow-up of HCV carriers with normal aminotransferase levels: the Italian Study of the Asymptomatic C Carriers (ISACC). *J Hepatol* 2002; 37: 117-23.
 - 34 Yano M, Kumada H, Kage M *et al*. The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996; 33: 1463-6.
 - 35 Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINVIR, and DOSVIRC. *Lancet* 1997; 346: 825-32.
 - 36 Takahashi M, Yamada G, Miyamoto R, Doi H, Endo H, Tsuji T. Natural course of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 240-3.
 - 37 Ghany MG, Kleiner DE, Alter H *et al*. Progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2003; 124: 97-104.
 - 38 Mathurin P, Moussalli J, Cardaneil J-F *et al*. Slow progression rate of fibrosis in hepatitis C virus patients with persistently normal alanine transaminase activity. *Hepatology* 1998; 27: 868-72.
 - 39 Hui C-K, Belaye T, Montegrado K, Wright TL. A comparison in the progression of liver fibrosis in chronic hepatitis C between persistently normal and elevated transaminase. *J Hepatol* 2003; 38: 511-17.
 - 40 Prati D, Shiffman ML, Diago M *et al*. Viral and metabolic factors influencing alanine aminotransferase activity in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006; 44: 679-85.
 - 41 Tarao K, Ohkawa S, Tamai S, Miyakawa K. Sustained low serum GPT level below 80 INU in HCV-associated cirrhotic patients by multiagents prevent development of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1994; 73: 1149-54.
 - 42 Boccato S, Pistis R, Noventa F, Guido M, Benvegno L, Alberti A. Fibrosis progression in initially mild chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2006; 13: 297-302.
 - 43 Cadranet JF, Rufat P, Degos F. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEF). *Hepatology* 2000; 32: 477-81.
 - 44 Castera L, Negre I, Samii K, Buffet C. Pain experienced during percutaneous liver biopsy. *Hepatology* 1999; 30: 1529-30.
 - 45 Afdal NH. Diagnosing fibrosis in hepatitis C: is the pendulum swinging from biopsy to blood test? *Hepatology* 2003; 37: 972-4.
 - 46 Imbert-Bismut F, Ratziv V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001; 357: 1069-75.

- 47 Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM *et al.* Transient elastography: a new invasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29: 1705–13.
- 48 Castera L, Vergniol J, Foucher J *et al.* Prospective comparison of transient elastography, fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 128: 343–50.
- 49 Saito H, Tada S, Nakamoto N *et al.* Efficacy of non-invasive elastometry on staging of hepatic fibrosis. *Hepatol Res* 2004; 29: 97–103.
- 50 Colletta C, Smirne C, Fabris C *et al.* Value of two noninvasive methods to detect progression of fibrosis among HCV carriers with normal aminotransferase. *Hepatology* 2005; 42: 838–645.
- 51 Castera L, Foucher J, Bertet J, Couzigou P. FibroScan and FibroTest to assess liver fibrosis in HCV with normal aminotransferase. *Hepatology* 2006; 43: 373–4.
- 52 Alberti A. Towards more individualized management of hepatitis V virus patients with initially or persistently normal alanineaminotransferase levels. *J Hepatol* 2005; 42: 266–74.

<短 報>

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
併用療法におけるインターフェロン網膜症の検討

奥瀬 千見^{1*} 池田 裕喜¹ 長瀬 良彦¹ 山田 典栄¹ 岡本 賢¹
 小林 稔¹ 高橋 秀明¹ 片倉 芳樹¹ 松永光太郎¹ 松本 伸行¹
 四柳 宏² 小池 和彦² 飯野 四郎³ 鈴木 通博¹ 伊東 文生¹

緒言: インターフェロン (IFN) は多様な副作用を呈し、眼科領域の副作用としては眼底出血または綿花様白斑などの IFN 網膜症が報告されている¹⁾。今回、C 型慢性肝炎 (CHC) に対するペグインターフェロン (PegIFN)・リバビリン (RBV) 併用療法における IFN 網膜症の発症率および危険因子について検討した。

対象と方法: 2005 年 1 月から 2006 年 8 月に PegIFN- $\alpha 2b$ ・RBV 48 週併用療法を施行され、経時的眼底観察が可能であったセログループ (SG) 1 型・高ウイルス量 (100 KIU/ml 以上) CHC 37 例および SG 1 型・低ウイルス量 (100 KIU/ml 未満) CHC 2 例 (再治療例) の計 39 例を対象とした。男性 19 例、女性 20 例で平均年齢は 53.2 ± 12.0 歳であった。高血圧症 (収縮期血圧 140 mmHg 以上または拡張期血圧 90 mmHg 以上) を 11 例、糖尿病を 2 例で合併し、Body Mass Index 25 以上を 12 例に認めた。眼底は治療前、治療開始後 2 週、4 週、8 週、24 週、48 週および治療終了後 24 週で観察した。有意差検定は Student's *t*-test および Fisher's exact test で行い、多重ロジスティック回帰分析を用いて危険因子を抽出した。

結果: 9 例 (9/39: 23.1%) で IFN 網膜症を発症した。男性 4 例、女性 5 例で平均 57.4 ± 6.3 歳であった (Table 1)。1 例は IFN 単独療法による IFN 網膜症の既往を有していた。1 例のみで治療前眼底所見に Scheie 分類 H2 の高血圧性眼底変化を有していた。発症時期は治療開

始後 2 週 3 例、4 週 2 例、8 週 2 例、24 週 1 例、48 週 1 例で、77.8% (7/9) が治療開始後 8 週以内に発症した。眼底出血を 4 例、綿花様白斑を 4 例、両者を 1 例で認めた (Fig. 1)。本症による治療中止は 1 例であった。同例は眼科にて治療継続可能と判断されたが、患者自身が治療中止を希望した。他の 8 例は経過中に出現と消退を繰り返したが、無治療で経過観察可能であり、治療中止例を含み全例で IFN 治療終了後は消失した。発症例の 66.7% (6/9) で高血圧症を有しており、非発症例に比して有意に高率であった ($p=0.0078$)。一方、高血圧症合併 11 例での IFN 網膜症の発症率は 54.5% (6/11) であった。発症例と非発症例の高血圧症罹病平均期間は各々 6.2 ± 3.7 年と 9.8 ± 3.6 年であった。発症例は全例が、非発症例は 3 例が降圧剤投与を受けており、各々の治療開始時平均血圧は $137.5 \pm 14.4/83.3 \pm 6.5$ mmHg および $126.0 \pm 19.8/76.8 \pm 14.8$ mmHg と同等であった。年齢、性、合併疾患、治療前血球値およびウイルス量を用いた多重ロジスティック回帰分析では、高血圧症が危険因子として抽出された (Table 2)。

考察: IFN 単独療法による IFN 網膜症の発症率は 24~49% とされ、多くは治療開始後 8 週以内に発症し、無症状で出現と消退を繰り返して経過するが、IFN 治療終了後は自然消失する¹⁾²⁾。しかし、有症状例では治療中止を余儀なくされるため、慎重な経過観察が重要となる。我々は、IFN- $\alpha 2b$ ・RBV 併用療法での IFN 網膜症の発症率は 19.2% で、その 92.8% が治療開始後 12 週以内に発症したことを報告した³⁾。今回の検討では、PegIFN- $\alpha 2b$ ・RBV 併用療法における IFN 網膜症の発症率は 23.1% で、その 77.8% が治療開始後 8 週以内に発症した。IFN 網膜症は高血圧症合併例において高頻度に発症することが報告されている²⁾³⁾。IFN 網膜症の発症機序は明らかではないが、ラットにおいて IFN 投与によ

1) 聖マリアンナ医科大学消化器・肝臓内科

2) 東京大学医学部感染症内科

3) 静山会清川病院肝臓病センター

*Corresponding author: C2okuse@marianna-u.ac.jp

<受付日2008年7月4日><採択日2008年9月12日>

Table 1 Profiles and initial laboratory data of patients with and without retinopathy during PegIFN- α 2b and ribavirin combination therapy

	Total	Retinopathy (+)	Retinopathy (-)
Patients			
Number	39	9	30
Age (yr)	53.2 \pm 12.0	57.4 \pm 6.26	52.0 \pm 13.0
Sex (M/F)	19/20	4/5	15/15
Hypertension (Yes/No)	11/28	6/3	5/25*
Diabetes mellitus (Yes/No)	2/37	1/8	1/29
Obesity (BMI > 25) (Yes/No)	12/27	2/7	10/20
Peripheral blood cell count and coagulation test			
White blood cell ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	5.26 \pm 1.48	5.67 \pm 1.19	5.13 \pm 1.54
Hemoglobin (g/dl)	14.0 \pm 1.29	13.6 \pm 1.83	14.1 \pm 1.05
Platelet ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	17.2 \pm 4.61	15.2 \pm 2.76	17.8 \pm 4.86
Prothrombin time (%)	89.9 \pm 10.1	88.4 \pm 6.75	90.3 \pm 10.9
Viral factor			
Viral load (high titer/low titer)	37/2	8/1	29/1

* Retinopathy (+) vs Retinopathy (-): $p=0.0078$ (Fisher's exact test)

BMI: body mass index

Table 2 Logistic regression analysis of factors associated with retinopathy in PegIFN- α 2b and ribavirin combination therapy

Factor	P	Odds ratio	95% confidence interval
Age	0.60	0.34	0.03-3.2
Sex	0.93	0.8	0.2-3.6
Hypertension	0.012	10.0	1.9-54.0
Diabetes mellitus	0.94	3.63	0.2-64.59
Obesity	0.82	0.57	0.1-3.2
White blood cell count	0.73	7	0.3-162.2
Hemoglobin	0.24	4.5	0.7-28.0
Platelet count	0.35	3.1	0.54-17.2
Prothrombin time	0.94	0	1-1
Level of HCV RNA	0.95	0.28	0.01-4.9

り白血球粘着能亢進が惹起され、白血球の網膜毛細血管への沈着が確認されたことから、網膜毛細血管循環障害の関与が推測されている¹⁾。高血圧症では動脈硬化による動脈径狭小化を有しており、この高血圧性動脈硬化に IFN による血球系の作用が加わることが、高血圧症合併例における IFN 網膜症に寄与するものと考えられた。今回の検討でも IFN 網膜症発症例の 66.7% で高血圧症の合併を有し、さらに多重ロジスティック回帰分析により高血圧症が IFN 網膜症の危険因子として抽出された。一方、高血圧症治療介入例および高血圧症非合併例も発症の可能性を有し、治療前眼底所見か

らの発症予測が困難であったため、PegIFN- α 2b・RBV 併用療法では全例で眼底観察を行い、特に高血圧症合併例では、治療介入の有無によらず IFN 治療開始早期からの短期間での定期的な経過観察が必要であると考えられた。ポリエチレングリコール製剤を用いた場合、従来型製剤に比し長時間の作用持続により、網膜病変も異なる病態を示すことが想定される。しかし、PegIFN- α 2b・RBV 併用療法での IFN 網膜症は IFN- α 2b・RBV 併用療法に比し、発症時期および発現頻度に若干の差異を認めたものの、全例が無治療で観察可能であった。無論、黄斑部病変では休業や治療中止とすべきである

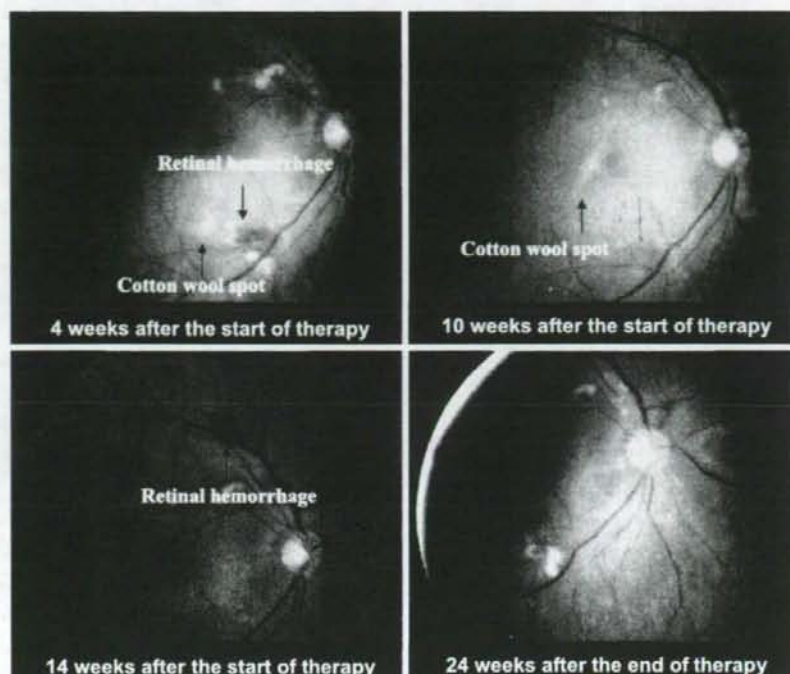


Fig. 1 Fundus photography

Retinal hemorrhage and cotton wool spot appeared 4 weeks after the start of therapy. Although appearance and disappearance of retinopathy were observed repeatedly during therapy, no therapy for retinopathy was needed. Retinopathy disappeared after the end of combination therapy.

が、非黄斑部病変、病変非進展例および無症状例では、開始後早期からの眼科医との連携による短期間での定期的な眼底観察により、IFN 網膜症出現後も治療遂行が可能であると考えられた。今後は症例の蓄積によるさらなる検討が必要である。

結語：PegIFN- α 2b・RBV 併用療法における IFN 網膜症の発症率は 23.1% であった。眼底観察は全例で行い、特に高血圧症合併例では治療開始早期からの眼底観察が必要であると考えられた。IFN 網膜症出現後も、眼科医との連携による短期間での定期的な眼底観察を行うことで治療遂行が可能であると考えられた。

索引用語：

C 型慢性肝炎、
ペグインターフェロン・リバビリン併用療法、
インターフェロン網膜症

文献：1) Hayasaka S, Fujii M, Yamamoto Y, et al. Br J Ophthalmol 1995; 79: 150—152 2) Okuse C, Yotsuyanagi H, Nagase Y, et al. World J Gastroenterol 2006; 12: 3756—3759 3) Schlman JA, Liang C, Kooragayala LM, et al. Ophthalmology 2003; 110: 437—442 4) Nishiwaki H, Ogura Y, Miyamoto K, et al. Arch Ophthalmol 1996; 114: 726—730

英文要旨

Frequency and risk factors for retinopathy associated with pegylated interferon $\alpha 2b$ and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C

Chiaki Okuse^{1*}, Hiroki Ikeda¹,
Yoshihiko Nagase¹, Norie Yamada¹,
Masaru Okamoto¹, Minoru Kobayashi¹,
Hideaki Takahashi¹, Yoshiki Katakura¹,
Kotarou Matsunaga¹,
Nobuyuki Matsumoto¹,
Hiroshi Yotsuyanagi², Kazuhiko Koike²,
Shiro Iino³, Michihiro Suzuki¹,
Fumio Itoh¹

Summary: We investigated the frequency and risk factors for interferon associated retinopathy in 39 patients with chronic hepatitis C who were treated by pegylated interferon $\alpha 2b$ and ribavirin combination therapy for 48 weeks. Optic fundi were examined before, 2, 4, 8, 24, and 48 weeks after the start and 24 weeks after the end of therapy. Nine patients (23.1%) developed ret-

inopathy. No patient complained of visual disturbance. Retinopathy disappeared in all patients after the end of therapy. Hypertension was found to be the factor for predicting retinopathy by multiple logistic regression analysis. It is suggested that patients who are being treated for pegylated interferon and ribavirin combination therapy, particularly those with hypertension, should undergo periodic examination of the optic fundi.

Key words: Chronic hepatitis C,
Pegylated interferon and ribavirin
combination therapy,
Interferon associated retinopathy

Kanzo 2008; 49: 520—523

- 1) Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, St. Marianna University School of Medicine
- 2) Department of Infectious Disease, Internal Medicine, University of Tokyo
- 3) Center of Liver Disease, Kiyokawa Hospital

*Corresponding author: C2okuse@marianna-u.ac.jp

<症例報告>

ペグインターフェロン・リバビリン72週併用療法後の再燃に対し、
インターフェロン単独療法の追加にて著効を得たC型慢性肝炎の1例

奥瀬 千見^{1)*} 公文 大輔¹⁾ 小林 稔¹⁾ 遠藤 陽¹⁾ 木下 雄一¹⁾
 野口 陽平¹⁾ 伊澤 直樹¹⁾ 小澤俊一郎¹⁾ 中原 一有¹⁾ 山田 典栄¹⁾
 岡本 賢¹⁾ 高橋 秀明¹⁾ 片倉 芳樹¹⁾ 松永光太郎¹⁾ 松本 伸行¹⁾
 石井 俊哉²⁾ 四柳 宏³⁾ 飯野 四郎⁴⁾ 鈴木 通博¹⁾ 伊東 文生¹⁾

要旨：症例は59歳、女性。2005年5月、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を導入した。HCV genotypeは1bで治療前HCV RNA量は980 KIU/mlであった。開始後28週目からHCV RNAは持続陰性となった。Late viral responderと考えられたため72週間に治療期間を延長した。終了後4週目にHCV RNAが再出現し、8週目には2600 KIU/mlまで増加したが、16週目には5 KIU/ml未満となったため、コンセンサス・インターフェロン900万単位の週3回投与を導入した。以後、HCV RNAが陰性を持続したため、24週間で投与終了としたが、Sustained viral responseに至った。ペグインターフェロン・リバビリン併用療法無効例であっても再燃後の反跳現象時にインターフェロン単独療法を行うことでHCVを排除させ得る症例があることが示された。

索引用語： C型慢性肝炎 ペグインターフェロン・リバビリン併用療法
Two-step interferon rebound 療法

はじめに

C型慢性肝炎（CHC）は最終的には肝硬変または肝細胞癌へと進行する疾患である¹⁾。現在 Genotype 1b・高ウイルス量の難治例に対する標準的治療としてペグインターフェロン・リバビリン（PegIFN・RBV）48週併用療法が導入され、53-55%の高い著効（Sustained viral response：SVR）率を得ることが可能である^{2,3)}。しかし、治療開始後12週目以降のHCV RNA陰性化例、いわゆる Late viral responder（LVR）においては依然SVR率は低値を示している³⁾。現在LVRに対して治療期間を72週間へ延長することによる治療成績の向上が試みられているが、SVR率は29-38%にすぎず、治療

の工夫が必要である^{4,5)}。我々はPegIFN・RBV72週併用療法後の再燃に対し、インターフェロン（IFN）単独療法を追加し、SVRを得たCHCの1例を経験したので報告する。

症 例

症例：59歳、女性。

現病歴：1998年、胆石発作にて当院入院時にCHCを指摘され、以後当科通院中であった。2005年5月13日、CHCに対する治療目的にて入院となった。

既往症：小児喘息（年齢不詳）、胆嚢摘出術（57歳）、輸血歴なし。

現症：意識清明、身長152.6 cm、体重58.6 kg、体温36.2℃、心拍数68回/分（整）、血圧130/68 mmHg。胸部に異常所見なし。腹部では右季肋部に手術痕を認める。肝脾を触知せず、下腿浮腫なし、神経所見に異常なし。

検査所見：末梢血液検査および凝固所見では白血球5200 / μ l、赤血球396 $\times 10^4$ / μ l、ヘモグロビン13.1 g/dl、

1) 聖マリアンナ医科大学消化器肝臓内科

2) 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院

3) 東京大学医学部感染症内科

4) 静山会清川病院

*Corresponding author: C2okuse@marianna-u.ac.jp

<受付日2008年7月23日><採択日2008年9月12日>

Table 1 Laboratory Findings

Hematology		Blood Biochemistry		Serology and Others		Hepatitis viral markers	
WBC	5200 / μ l	TP	7.2 g/dl	CRP	0.08 mg/dl	HBs Ag	(-)
RBC	396×10^4 / μ l	Alb	4.3 g/dl	ICG ₁₅	15 %	HBc Ab	(-)
Hb	13.1 g/dl	AST	52 IU/L	Hyaluronic acid	50.5 ng/ml	HBs Ab	(-)
Hct	38.2 %	ALT	66 IU/L	ANA	< 40	anti-HCV	(+)
Plt	16.3×10^4 / μ l	LDH	252 IU/L			HCV genotype 1b	
		ALP	288 IU/L	Tumor Markers		HCV RNA	980 KIU/ml
Coagulation		γ -GTP	28 IU/L	AFP	8.6 ng/ml		
PT	84 %	ChE	261 IU/dl	PIVKA II	16 mAU/ml		
	(INR 1.11)	Cr	0.59 mg/dl				
APTT	32.6 %	BUN	13.8 mg/dl				
	(cont. 29.7%)	T.Chol	184 mg/dl				
HPT	96 %	T.G	90 mg/dl				
Fbg	202 mg/dl	FBS	103 mg/dl				
		Hb A1c	4.5 %				

ANA: Anti-nuclear antibody

血小板 16.3×10^4 / μ l プロトロンビン活性 84% と異常を認めなかった。血液生化学検査ではアルブミンは 4.3 g/dl と正常であったが、AST 52 IU/l、ALT 66 IU/l と肝酵素の上昇を認めた。HCV genotype は 1b で、HCV RNA 量は 980 KIU/ml であった (Table 1)。また、HCV 非構造蛋白 5A 領域 (non-structural region 5A; NS5A) の Interferon sensitivity determining region (ISDR) にアミノ酸変異を 1 カ所に認め (Fig. 1-a)、Core 領域の 70 および 91 番目のアミノ酸はいずれも野生型であった (Fig. 1-b)。肝生検組織像では門脈域の線維性拡大は中等度であり、単核球を主体とした中等度の炎症性細胞浸潤を認めた。限界板は一部で不明瞭となり piecemeal necrosis を認め、慢性活動性肝炎 (A2/F2) の所見であった。

経過: 2005 年 5 月 18 日より PegIFN- α 2b・RBV 併用療法が開始となった。治療開始後 12 週目に HCV RNA の陰性化を認めたが、以後は出現と消退を繰り返した。開始後 28 週目から持続陰性となった。LVR と考えられたため 48 週間の治療期間では SVR を得ることが困難であることが予測され、インフォームド・コンセントのもと 72 週間に治療期間を延長した。PegIFN および RBV の両剤とも減量なく 72 週間の PegIFN- α 2b・RBV 併用療法を完遂したが、終了後 4 週目に HCV RNA が再出現した。以後、終了後 8 週目には HCV RNA 2600 KIU/ml、ALT 115 IU/l まで増加したが、終了後 12 週目には ALT が 205 IU/l まで増加する一方で、HCV

RNA 量は 210 KIU/ml まで減少した。さらに、終了後 16 週目には自然経過にて HCV RNA 量は 5 KIU/ml 未満に減少した。そのため、終了後 20 週目の 2007 年 3 月 7 日からコンセンサス・IFN (C-IFN) 900 万単位の週 3 回投与 (自己注射) による IFN 単独療法を導入した。IFN 単独療法導入後、HCV RNA が陰性を持続したため、24 週間で IFN 単独療法を終了とした。終了 24 週後の HCV RNA も陰性であり、SVR と判定された。以後現在まで HCV RNA は陰性を持続している (Fig. 2)。なお、PegIFN- α 2b・RBV 併用療法終了後 16 週目の HCV RNA 量が 5 KIU/ml 未満を示した時点の保存血清を用いた検索での HCV RNA 同定は陰性であった。

考 案

加藤らは genotype 1・高ウイルス量の CHC に対し、初回 IFN 投与終了後の再燃、いわゆる反跳現象に引き続き HCV RNA 量の急激な減少が起こることに着目し、この時点で IFN を再投与する治療法、すなわち "Two-step interferon rebound therapy: TIRT" を行い、genotype 1b・高ウイルス量の難治例における SVR 率の向上を示した^{6,7)}。また、Ide らは Genotype 1 または 2・低ウイルス量の CHC において、初回短期 IFN 投与後の反跳現象に引き続き HCV RNA 量の急激な減少時での IFN 追加投与による TIRT の有用性を示した⁸⁾。TIRT により genotype 1b・高ウイルス量の難治例が高い SVR 率を得る条件として、加藤らは初回 IFN 投与終了後の

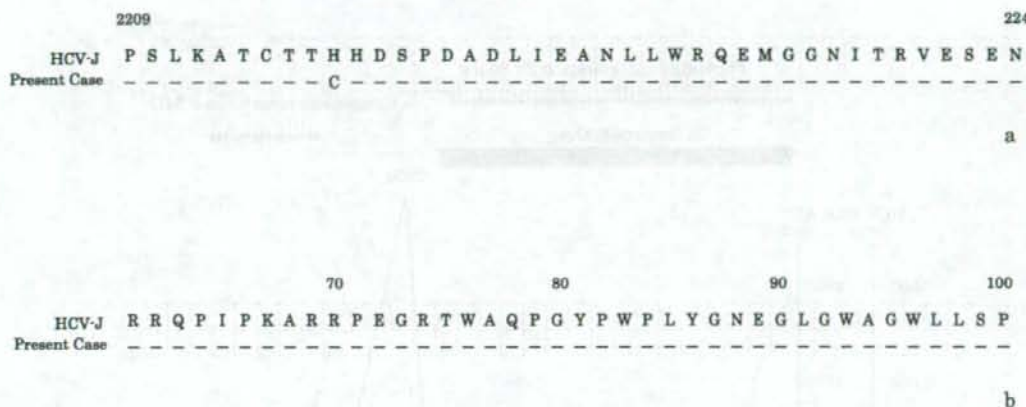


Fig. 1 One amino acid mutation is detected in the interferon sensitivity determining region (a). No amino acid mutation is detected at amino acid 70 and 91 in the core region (b).

反跳現象に引き続く HCV RNA 量の減少がブロープ法で 1 Meq/ml (リアルタイム RT-PCR 法で 100 KIU/ml 相当⁹⁾)以下となることを挙げており、初回 IFN 投与前の HCV RNA 量が 5 Meq/ml (リアルタイム RT-PCR 法で 500 KIU/ml 相当⁹⁾)未満の症例の 70.0% が、反跳現象後に 1 Meq/ml 以下への減少を認めたと報告した⁷⁾。加えて、HCV RNA 量が 1 Meq/ml 以下へ減少する必須条件として初回 IFN 投与終了時の HCV RNA 陰性化を挙げている⁷⁾。

本例の如く PegIFN・RBV 72 週間併用療法が無効であった、いわゆる超難治例においても SVR が得られた理由として、PegIFN・RBV 併用療法終了時の HCV RNA は陰性であり、終了後にウイルス量が反跳現象に継続する急激な減少を認め、5 KIU/ml となった時点で、IFN 単独追加療法が導入できたこと、すなわち TIRT を行ったことが考えられた。本例では保存血清を用いた検討であるが、PegIFN- α 2b・RBV 併用療法終了後 16 週目の HCV RNA 同定が陰性であり、非常に強い免疫応答が誘導されたと考えられた。そのため、IFN 単独追加療法による TIRT を導入せずとも HCV が自然排除された可能性は否定できない。IFN 単独療法後の肝炎増悪に引き続く HCV RNA の持続陰性化例の報告も存在するが¹⁰⁾、十分な検討はなされておらず、いかなる症例が追加治療の介入がなされずとも SVR に至るのかは不明である。また HCV RNA 同定法の感度は 50IU/ml が下限であり、本例では PegIFN- α 2b・RBV 併用療法中も HCV RNA が出現と消退を繰り返したことから、

HCV RNA 残存の可能性が否定できずインフォームド・コンセントのもとに C-IFN による TIRT を導入し、結果として SVR を得た。

CHC に対する IFN 療法の治療効果を規定するウイルス側因子として、ウイルス遺伝子型¹¹⁾、ウイルスアミノ酸変異の有無^{12)~14)}およびウイルス量¹⁵⁾の関与が明らかとなっている。Martinot らは治療開始直前の HCV RNA 量が少ないほど SVR 率が高いことを報告しているが¹⁶⁾、高ウイルス量症例での自然経過における HCV RNA 量の著しい減少は極めて稀な現象である¹⁷⁾。また、ウイルス遺伝子型は不変であり、アミノ酸変異の調節が困難なことから、HCV RNA 量のみが、外的要素の介入により調節し得るウイルス側治療効果規定因子と考えられる。

HCV RNA 量の変動を惹起する手段としては IFN による TIRT^{8)~9)}の他にコルチコステロイド¹⁸⁾および Double filtration plasmapheresis (DFPP) があるが¹⁹⁾²⁰⁾、その作用機序には不明の点が多く、効果の検証も今後必要であると考えられる。対して TIRT は IFN の初回投与後の再燃の際に惹起された免疫学的応答を利用してウイルスの排除を行う方法であり、十分な免疫応答が誘導された症例を対象とすれば高い効果が期待できる治療法であり、前述の治療法と一線を画すものと考えられる。

本例は HCV の NS5A 領域に 1 カ所ではあるがアミノ酸変異を認め、Core 領域の 70 および 91 番目のアミノ酸がいずれも野生型であり、IFN 療法または PegIFN・

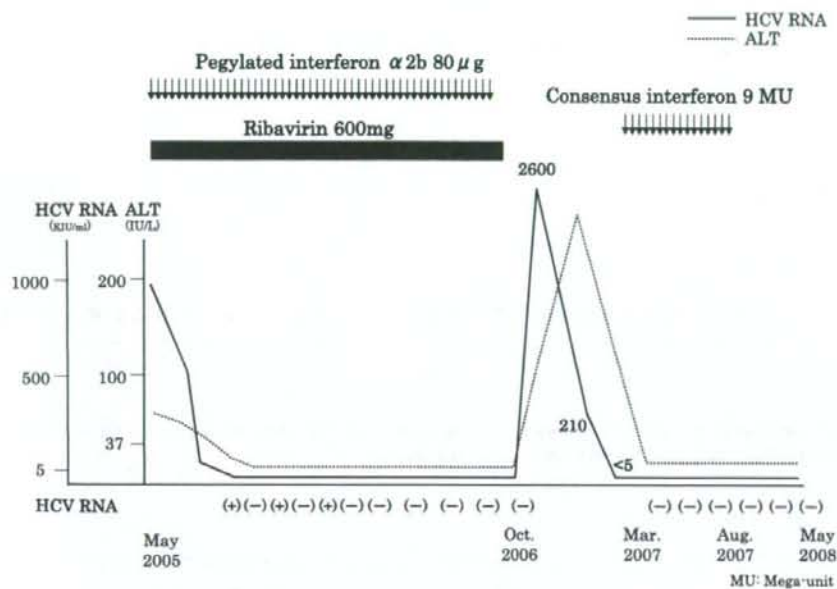


Fig. 2 Clinical course.

RBV 併用療法の効果が期待されたが治療終了後は HCV RNA が再出現し、ウイルス量の著減期での TIRT 導入が有効であった。従って、C-IFN による高い抗ウイルス効果の関与は否定できないが²¹⁾、追加治療前の HCV RNA 量減少が本例における SVR 獲得に寄与したことが推測され、反跳現象によるウイルス量の変動を活用した TIRT の有用性を裏付けるものと考えられた。

本例が PegIFN・RBV72 週間併用療法に無効であった理由の一つとして、RBV の投与量設定が挙げられる。現在、RBV の投与至適量設定は体重により規定されており、本例では 1 日あたり 600 mg の投与がなされた。一方、RBV 投与至適量の設定法として RBV 全身クリアランス (CL/F)²²⁾ の有用性が報告されている²³⁾。本例では CL/F による RBV 投与至適量は 1 日あたり 854.5 mg と想定され²⁴⁾、RBV 増量投与により PegIFN・RBV 併用療法のみで SVR が得られた可能性を有し、今後の検討が必要であると考えられた。

現在、PegIFN・RBV 併用療法無効例に対する治療としては、IFN の間歇自己注射による治療が保険認可され広まりつつある。PegIFN・RBV 併用療法でウイルスが排除できなくとも、治療後の反跳現象が認められた場合、引き続き TIRT を行うことで SVR を得ることの

できる症例が存在することを本例は示している。

現在、LVR 例に対しては、PegIFN・RBV 併用療法の治療期間を 72 週間に延長することによる治療効果の向上が試みられているが SVR 率は 29-38% であり、高い治療効果を得るには至っていない¹⁵⁾。このような超難治例においても治療終了後の ALT 値およびウイルス量の変動を詳細に観察し、反跳現象が認められる場合は適切な時期に TIRT を導入することで SVR を得られることが期待できる。今後さらに症例を蓄積し、検討を重ねるべきであると考えられた。

結 語

ペグインターフェロン・リビリン 72 週間併用療法後の再燃に対し、インターフェロン単独 24 週追加療法にて著効を得た C 型慢性肝炎の 1 例を経験した。Two-step interferon rebound therapy はペグインターフェロン・リビリン併用療法難治例における治療成績向上に寄与することが示唆された。

文 献

- Alter HJ, Seeff LB. Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective

- on long-term outcome. *Semin Liver Dis* 2000; 20: 17-35
- 2) Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001; 358: 958-965
 - 3) Freid MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-982
 - 4) Berg T, von Wagner M, Nasser S, et al. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006; 130: 1086-1097
 - 5) Pearlman BL, Ehleben C, Saifee S. Treatment Extended to 72 Weeks of Peginterferon and Ribavirin in Hepatitis C Genotype 1-Infected Slow Responders. *Hepatology* 2007; 46: 1688-1694
 - 6) 加藤道夫, 結城暢一, 伊与田賢也, 他. 難治性 C 型慢性肝炎に対する Two-step Interferon Rebound Therapy の有用性について. *肝臓* 2000; 41: 396-402
 - 7) 加藤道夫, 結城暢一, 金子 晃, 他. 投与方法の工夫 Two-step Interferon Rebound Therapy. *肝胆膵* 2001; 43: 897-903
 - 8) Ide T, Kumashiro R, Hino T, et al. Short term and two-step interferon therapy for chronic hepatitis C patients with low HCV RNA levels. *Hepatol Res* 2002; 22: 145-151
 - 9) Kawai S, Yokosuka O, Kanda T, et al. Quantification of hepatitis C virus by TaqMan PCR: comparison with HCV Amplicor Monitor assay. *J Med Virol* 1999; 58: 121-126
 - 10) 小野田昌弘, 宮瀬志保, 森下祐子, 他. Peg-IFN α 2a 単独治療後の肝炎増悪後. HCV-RNA が陰性化した C 型慢性肝炎の 1 例. *肝臓* 2007; 48(Suppl): A646
 - 11) Shiratori Y, Kato N, Yokosuka O, et al. Predictors of the efficacy of interferon therapy in chronic hepatitis C virus infection. Tokyo-Chiba Hepatitis Research Group. *Gastroenterology* 1997; 113: 558-566
 - 12) Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, et al. Mutations in the nonstructural protein 5A gene and response to interferon in patients with chronic hepatitis C virus 1b infection. *N Engl J Med* 1996; 334: 77-81
 - 13) Akuta N, Suzuki F, Sezaki H, et al. Association of amino acid substitution pattern in Core protein of hepatitis C virus genotype 1b high viral load and non-virological response to interferon-ribavirin combination therapy. *Intervirology* 2005; 48: 372-380
 - 14) Hamano K, Sakamoto N, Enomoto N, et al. Mutations in the NS5B region of the hepatitis C virus genome correlate with clinical outcomes of interferon-alpha plus ribavirin combination therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 1401-1409
 - 15) Yoshioka K, Kobayashi M, Orito E, et al. Biochemical response to interferon therapy correlates with interferon sensitivity-determining region in hepatitis C virus genotype 1b infection. *J viral hepat* 2001; 8: 421-429
 - 16) Martinot-Peignoux M, Boyer N, Pouteau M, et al. Predictors of sustained response to alpha interferon therapy in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1998; 29: 214-223
 - 17) Arase Y, Ikeda K, Chayama K, et al. Fluctuation patterns of HCV-RNA serum level in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 2000; 35: 221-225
 - 18) Chayama K, Tsubota A, Kobayashi M, et al. A pilot study of corticosteroid priming for lymphoblastoid interferon alfa in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996; 23: 953-957
 - 19) 井出達也, 西田秀美, 矢野淳子, 他. C 型慢性肝炎への IFN α -2b・リバビリン療法における二重濾過血漿交換併用療法の臨床的検討. *日本アフエレーシス学会雑誌* 2006; 25: 233-239
 - 20) Fujiwara K, Kaneko S, Kakumu S, et al. Double filtration plasmapheresis and interferon combination therapy for chronic hepatitis C patients with genotype 1 and high viral load. *Hepatol Res* 2007; 37: 701-710
 - 21) 吉岡健太郎, 佐々木論実彦, 片野義明, コンセンサスインターフェロン. *肝胆膵* 2004; 49: 975-982
 - 22) Kamar N, Chatelut E, Manolis E, et al. Ribavirin pharmacokinetics in renal and liver transplant patients: evidence that it depends on renal function. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 140-146
 - 23) 佐藤千穂, 兼田麦子, 狩野吉康, 他. C 型慢性肝炎のインターフェロン・リバビリン併用時のリバビリン投与量に関する検討. *医療薬学* 2006; 32: 673-678
 - 24) 豊田成司, 狩野吉康, 赤池 淳, 他. リバビリンの全身クリアランス (CL/F) は貧血に伴う減量・中止に対する最も感度の高い因子である. *肝臓* 2005; 46: 107-118

A case of chronic hepatitis C in which a 72-week course of pegylated interferon and ribavirin combination therapy resulted in relapse but a subsequent interferon monotherapy could induce sustained virological response

Chiaki Okuse^{1*}, Daisuke Kumon¹, Minoru Kobayashi¹, Akira Endo¹, Yuichi Kinoshita¹, Yohei Noguchi¹, Naoki Izawa¹, Shunichiro Ozawa¹, Kazunari Nakahara¹, Norie Yamada¹, Masaru Okamoto¹, Hideaki Takahashi¹, Yoshiki Katakura¹, Kotaro Matsunaga¹, Nobuyuki Matsumoto¹, Toshiya Ishii², Hiroshi Yotsuyanagi³, Shiro Iino⁴, Michihiro Suzuki¹, Fumio Itoh¹

A 59-year-old woman received pegylated interferon- α 2b and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C. Her serum HCV RNA level was 980 KIU/ml and genotype of HCV was 1b. Although her HCV RNA became undetectable 28 weeks after the start of the therapy, duration of the therapy was extended for 72 weeks because of the late viral response. Her HCV RNA reappeared 4 weeks after the end of the therapy. Although the level of HCV RNA increased to 2600 KIU/ml 8 weeks later, it became less than 5 KIU/ml 16 weeks later. Therefore, she was re-treated 3 times a week with 9 MU of consensus interferon. Since she remained negative for HCV RNA thereafter, the therapy was ended 24 weeks after its commencement. Finally, she obtained a sustained virological response.

Key words: chronic hepatitis C combination therapy with pegylated interferon and ribavirin
two-step interferon rebound therapy

Kanzo 2008; 49: 495—500

- 1) Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, St. Marianna University School of Medicine
 - 2) Department of Gastroenterology, St. Marianna University School of Medicine, Yokohama Seibu Hospital
 - 3) Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, University of Tokyo
 - 4) Research Center for Liver Disease, Kiyokawa Medical Center
- *Corresponding author: C2okuse@marianna-u.ac.jp

テノホビルのHBV感染症に対する効果 (海外での最近の知見)

Efficacy of Tenofovir Disoproxil Fumarate for Hepatitis B Virus

四柳 宏

東京大学医学部 生体防御感染症学

2008年40巻13号(通巻532号) p.37~45

細胞

ニューサイエンス社

テノホビルのHBV感染症に対する効果 (海外での最近の知見)

Efficacy of Tenofovir Disoproxil Fumarate for Hepatitis B Virus

東京大学医学部 生体防御感染症学

四柳 宏

Key words
HBV感染症,
テノホビル,
TDF

要約

フマル酸テノホビル ジソプロキシル (TDF) のB型肝炎ウイルス (HBV) 単独感染患者に対する2つの第III相試験の72週の結果が海外にて報告された。HBe抗原陰性およびHBe抗原陽性のHBV単独感染患者において、TDFは、アデホビル (ADV) に比較して優れた抗HBV作用を示した。また、HBe抗原陰性およびHBe抗原陽性のHBV単独感染患者にADVを投与し、48週目以降、ADVからTDFに切り替えることによって、さらに強いHBV DNA抑制作用が認められた。TDFはADVと同様に忍容性や安全性が良好であった。

海外においては、これまで、HBVに対する核酸アナログは4剤が使用可能であったが、これらの結果を受けて、今年、TDFがヨーロッパおよび米国において承認に至っている。

はじめに

現在、選択可能なB型慢性肝炎の治療戦略としては、①HBV DNAの複製を直接、阻害する「核酸アナログ」および②ウイルス複製の抑制に加え、免疫増強作用を有する「インターフェロンα (標準およびベグ化)」が主なものであるが、「long-term treatment」としては経口薬で副作用も少ない核酸アナログが有望である。これまで、海外においては、ラミブジン (LAM)、アデホビル (ADV)、エンテカビル (ETV)

およびテルビブジン (L-dT) の4つの核酸アナログが承認されていたが、今年、新たに、フマル酸テノホビル ジソプロキシル (TDF) が承認された (2008年4月:ヨーロッパ, 2008年8月:米国)。これらの薬剤の短期的なベネフィットは認められているが、長期的な有効性を検証するデータはまだ十分ではない。TDFについては、第III相試験が進行中であり、5年間 (240週間) の観察が計画されているが、2008年4月に72週までの結果が報告された。今回、これらの内容を概説する。

TDFは開環 (acyclic) した糖鎖をもつアデニン誘導体のヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤であり、本邦では2004年3月にHIV-1感染症を適応として承認され、鳥居薬品株式会社より「ピリアード®錠」として販売されている。

1. HBe抗原陰性のHBV単独感染患者 におけるTDFの抗HBV作用 (Study GS-US-174-0102 ; 102試験) ^{1, 2)}

本試験は、未治療のHBV単独感染患者 (HBe抗原陰性: pre-core変異を有する患者) 375例を対象に、TDF 300mgの1日1回投与 (以下、TDF群。N=250) とADV 10mgの1日1回投与 (以下、ADV群。N=125) を比較した多施設二重盲検の無作為化コントロール試験である。主要評価項目としては、肝線維化の悪

Hiroshi Yotsuyanagi

: Division of Microbiology Graduate School of Medicine and Faculty of Medicine University of Tokyo
〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1

表1 ベースライン時の患者背景 (102試験)

CHARACTERISTIC	TDF (N=250)	ADV (N=125)
Mean Age (years)	44	43
Race		
Caucasian	64%	65%
Asian	25%	24%
Male	77%	78%
Prior Lamivudine Experience	17%	18%
Mean HBV DNA (log ₁₀ copies/mL)	6.86	6.98
Mean ALT (U/L)	128	164
Mean Knodell Necroinflammatory Score	7.8	7.8
Mean Knodell Fibrosis Score	2.3	2.4
Knodell Fibrosis Score=4 (Cirrhosis)	19%	20%
Viral Genotype		
A	12%	11%
B	9%	14%
C	12%	10%
D	64%	63%

化を伴わず、投与後48週に完全寛解（血清HBV DNA < 400 copies/mL, かつ組織学的改善：Knodell壊死炎症スコア2ポイント以上の低下）に至った症例の比率である。48週以降、TDF群はTDFを継続投与（TDF-TDF群）、ADV群はTDFに切り替えて（ADV-TDF群）、さらに4年間（計5年間=240週間）の観察を行うが、72週までの結果が得られている。

ベースライン時の患者背景は、両群ともに同様であった（表1）。平均HBV DNA量はTDF群6.86 log₁₀ copies/mL, ADV群6.98 log₁₀ copies/mLであった。平均ALT値はTDF群128 U/L, ADV群164 U/Lであり、Knodell壊死炎症スコアは両群ともに7.8, Knodell線

維化スコアはTDF群2.3, ADV群2.4であり、両群ともに約20%が肝硬変を有していた。

投与後48週における主要評価項目および副次的評価項目のまとめを図1に示した。完全寛解に至った症例の比率は、TDF群は71%であり、ADV群の49%に比較して、有意に高率であった（ $p < 0.001$ ）。また、HBV DNA < 400 copies/mLに至った症例の比率は、TDF群が93%であり、ADV群の63%に比較して、有意に高率であった（ $p < 0.001$, 図1）。一方、組織学的改善においては、TDF群が72%, ADV群が69%であり、両群間で明らかな差は認められなかった（図1）。

投与後48週以降の結果を図2~4に示す。図2は、HBV DNA < 400 copies/mLに至った症例の比率の推移であるが、48週時ではADV群は63%とTDF群（93%）に比べ、有意に低い値であった。しかし、48週以降にADVからTDFに切り替えたことによって、72週時にはADV-TDF群の88%がHBV DNA < 400 copies/mLに至った（TDF-TDF群：91%, $p = 0.315$, 図2）。図3は、平均HBV DNA量の推移であるが、投与後48週時ではTDF群の方が有意に減少が大きく（ $p < 0.001$ ）、ADV群では投与後48週までに検出限界未満に至らなかった。TDFに切り替えた後、ADV-TDF群は56週以降、検出限界未満に至った（図3）。また、ALTの正常化は、ADVからTDFに切り替えた後も77%で維持されていた（TDF-TDF群：79%, 図4）。TDF-TDF群において、HBV DNA < 400 copies/mLであった2例が、投与後72週までに、ウイルス量のリバウンド（ ≥ 400 copies/mL）を示した。2例ともアドヒアランス不良で

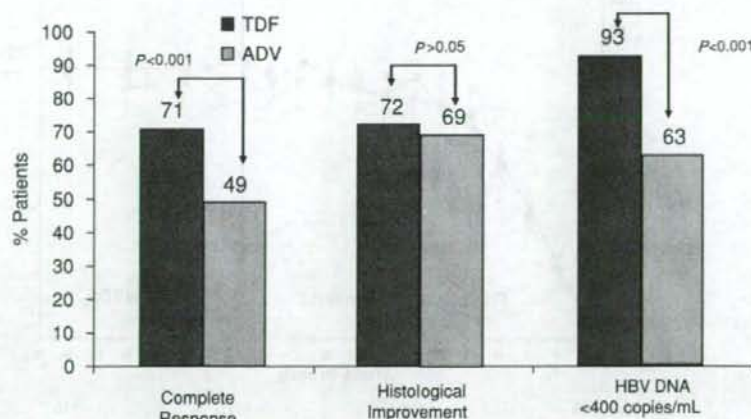


図1 102試験 主要評価項目および副次的評価項目

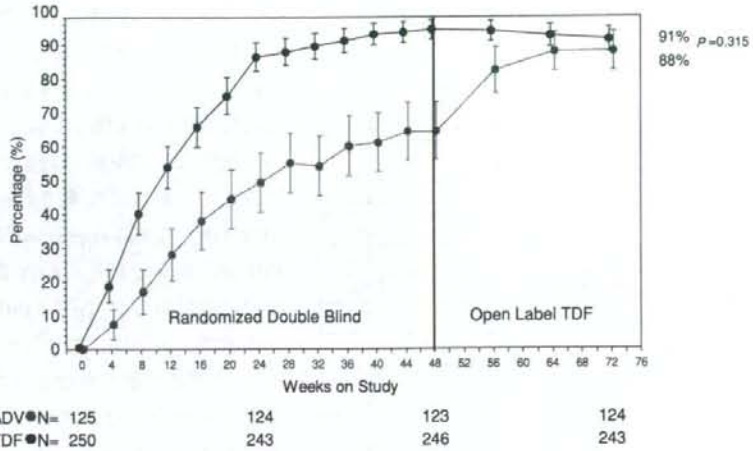


図2 HBV DNA < 400 copies/mLに至った症例比率 (Missing=Failure, 102試験)

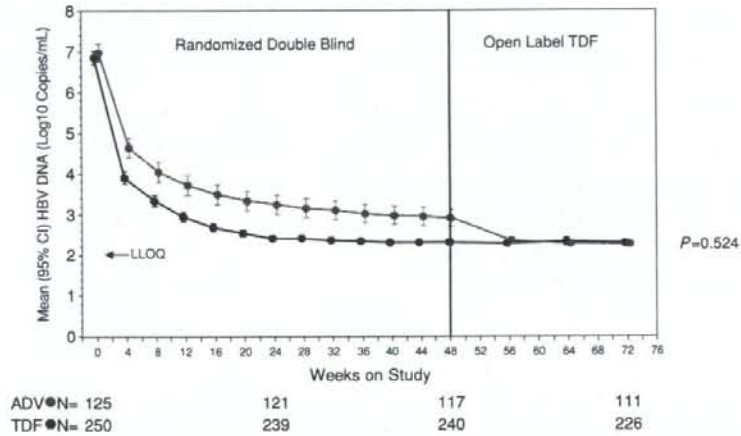


図3 平均HBV DNA量の推移 (102試験)

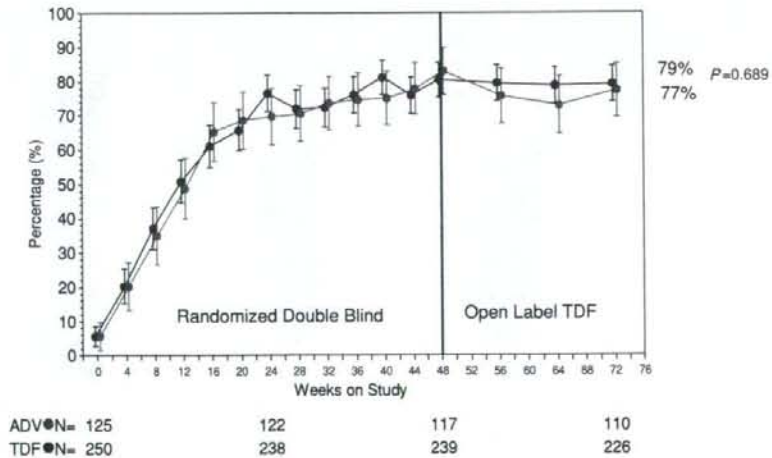


図4 ALTの正常化に至った症例比率 (Missing=Failure, 102試験)

表2 ADV-TDF群におけるTDF切り替えに対するHBV DNAの反応性 (102試験)

Week 48 ADV Viral Response	Week 72 TDF Complete Viral Response
Complete Response (<400 copies/mL)	76 (100%)
Incomplete Response (≥400 copies/mL)	33 (94%)

あり、耐性検査を実施したが、TDF耐性にかかわる変異は認められなかった。ADV-TDF群において、TDFへの切り替えに対する反応性をみたところ、ADV投与後48週時にHBV DNA < 400 copies/mLであった症例は、TDFに切り替えても全例がHBV DNA < 400 copies/mLを維持していた(表2)。また、ADV投与後48週時にHBV DNA ≥ 400 copies/mLであった症例の94%は、TDFに切り替えたことによって、ウイルスが速やかに抑制された(表2)。TDF-TDF群において、TDF投与後24週時にHBV DNA < 400 copies/mLであった症例は、その後も99%の症例がHBV DNA < 400 copies/mLを維持していた(表3)。また、TDF投与後24週時にHBV DNA ≥ 400 copies/mLであった症例は、その後のTDF投与継続により、48週時には86%、72週時には92%がHBV DNA < 400 copies/mLに至った(表3)。

本試験における安全性については、投与後72週までの薬剤に起因する重篤な有害事象およびグレード3/4の臨床検査値異常については、両群間で同様であった(表4)。また、両群とも、クレアチニン0.5 mg/dL以上の増加やクレアチニンクリアランス<50 mL/minを示す症例は認められず、腎関連の有害事象による投与中止例も認められなかった。

表3 TDF-TDF群における24週時ウイルス不応例に対する転帰 (102試験)

Week 24 TDF Viral Response	W48 Complete Response (<400 copies/mL)	W72 Complete Response (<400 copies/mL)
Complete Response (<400 copies/mL)	205 (99%)	197 (99%)
Incomplete Response (≥400 copies/mL)	24 (86%)	23 (92%)

以上より、HBe抗原陰性のHBV単独感染患者において、TDFは効果が強力であり、HBV DNAの抑制に関しては、TDFの方が、ADVより優れていることが示された。また、TDFは、ADVと同様に忍容性や安全性が良好であることが示された。

2. HBe抗原陽性のHBV単独感染患者におけるTDFの抗HBV作用 (Study GS-US-174-0103 ; 103試験)^{3, 4)}

本試験は、未治療のHBV単独感染患者(HBe抗原陽性)266例を対象に、TDF 300mgの1日1回投与(以下、TDF群。N=176)とADV 10mgの1日1回投与(以下、ADV群。N=90)を比較した多施設二重盲検の無作為化コントロール試験である。主要評価項目としては、102試験と同様に、肝線維化の悪化を伴わず、投与後48週に完全寛解(血清HBV DNA < 400 copies/mL、かつ組織学的改善: Knodell壊死炎症スコア2ポイント以上の低下)に至った症例の比率である。48週以降、102試験と同様に、TDF群はTDFを継続投与(TDF-TDF群)、ADV群はTDFに切り替えて(ADV-TDF群)、さらに4年間(計5年間=240週間)の観察を行うが、72週までの結果が得られている。

表4 HBe抗原陰性のHBV単独感染患者における72週までの安全性データ (102試験)

	TDF-TDF (N=250)	ADV-TDF (N=125)
Study Drug-Related SAE	0.4%	0.8%
G3 Laboratory	14%	13%
G4 Laboratory	5%	2%
Confirmed ↓ phosphorus < 2mg/dL	2%	0
Confirmed 0.5 mg/dL ↑ in creatinine	0	0
Confirmed creatinine clearance < 50 mL/min	0	0

表5 ベースライン時の患者背景 (103試験)

	TDF (N=176)	ADV (N=90)
Mean Age	34	34
Race		
Caucasian	52%	51%
Asian	36%	36%
Male	68%	71%
Mean HBV (log ₁₀ copies/mL)	8.64	8.88
Mean ALT (U/mL)	142	155
Mean Knodell Necroinflammatory Score	8.3	8.5
Knodell Fibrosis (Score = 4)	20%	21%
Viral Genotype		
A	24%	21%
B	15%	11%
C	25%	30%
D	32%	35%

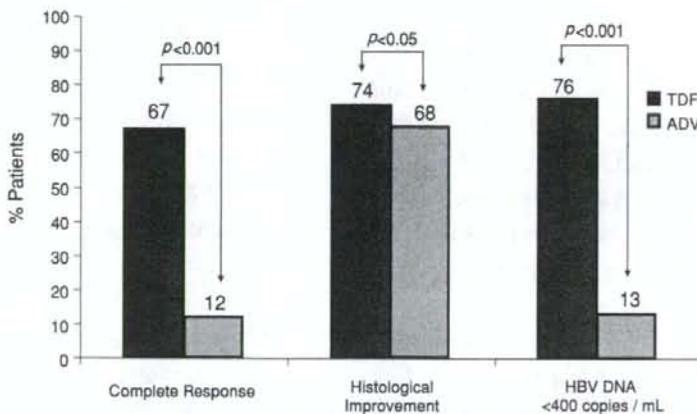


図5 103試験 主要評価項目および副次的評価項目

ベースライン時の患者背景は、両群ともに同様であった(表5)。平均HBV DNA量はTDF群8.64 log₁₀ copies/mL、ADV群8.88 log₁₀ copies/mLであり、平均ALT値はTDF群142 U/L、ADV群155 U/Lであった。Knodell壊死炎症スコアはTDF群8.3、ADV群8.5であり、両群ともに約20%が肝硬変を有していた。

投与後48週において完全寛解に至った症例の比率は、TDF群は67%であり、ADV群の12%に比較して、有意に高率であった($p < 0.001$, 図5)。また、HBV DNA <400 copies/mLに至った症例比率は、TDF群が76%であり、ADV群の13%に比較して、有意に高率であった($p < 0.001$, 図5)。一方、組織学的改善に

おいては、両群で明らかな差は認められなかった(74% vs 68%, $p > 0.05$, 図5)。

投与後48週以降の結果を図6~10に示す。図6は、HBV DNA <400 copies/mLに至った症例の比率の推移であるが、48週時ではADV群は13%とTDF群(76%)に比べ、有意に低い値であった。48週以降のADVからTDFへの切り替えによって、72週時には76%となった(TDF-TDF群: 79%, $p = 0.617$, 図6)。図7は、平均HBV DNA量の減少の推移であるが、投与後48週時では、TDF群の方がADV群に比べ、有意に減少の程度は大きかった($p < 0.001$)。TDFに切り替えた後、ADV群のプラトー状態であった平均HBV DNA

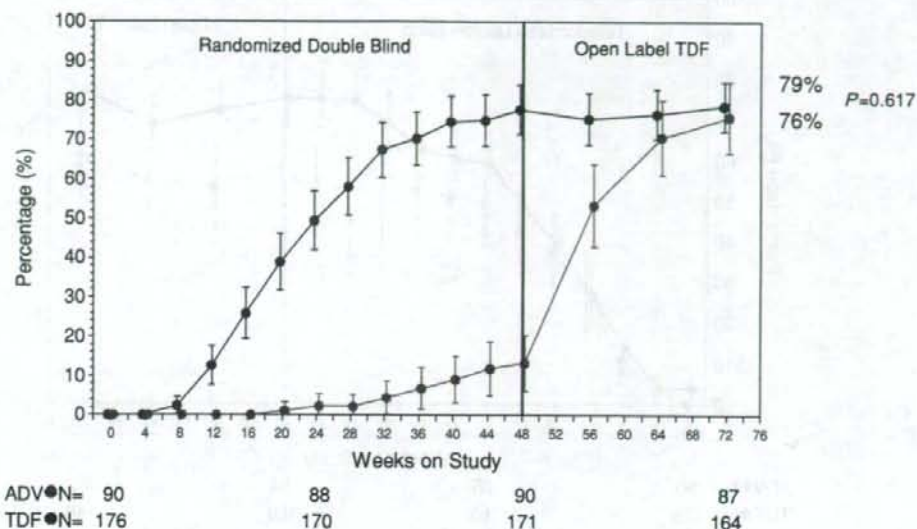


図6 HBV DNA < 400 copies/mLに至った症例比率 (Missing=Failure, 103試験)

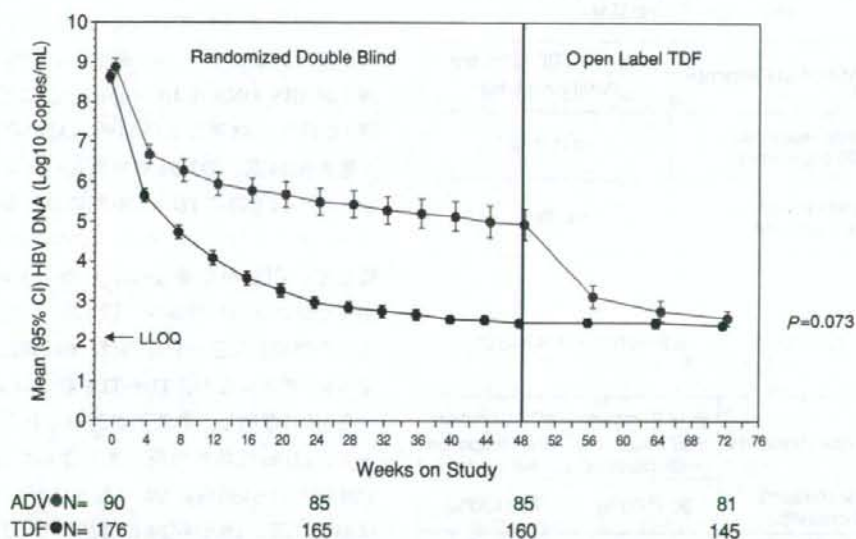


図7 平均HBV DNA量の推移 (103試験)

量は、さらに減少を認め、72週時にはTDF-TDF群と同程度までに至った ($p = 0.073$)。ALTの正常化を示した症例の比率は、TDF-TDF群では72週時、77%であったが、ADV-TDF群では依然、72週時、TDFに切り替え以降も61%と有意に低率であった ($p = 0.014$,

図8)。ADV-TDF群において、TDFへの切り替えに対する反応性をみたところ、ADV投与後48週時にHBV DNA < 400 copies/mLであった症例は、TDFに切り替えても全例がHBV DNA < 400 copies/mLを維持しており、また、ADV投与後48週時にHBV DNA \geq 400