

Virological response to IFN

The virological response to IFN was determined by measuring serum HCV RNA levels via the HCV COBAS TaqMan HCV test every 28 days. SVR was defined as a negative serum HCV RNA during the 6 months following completion of IFN administration. All patients, other than those with SVR, were considered to be non-responders.

Histological analysis

All patients underwent liver needle biopsy under sonographic guidance at some time in the 3 months prior to the start of IFN administration. Baseline liver histology of chronic hepatitis was classified, based on the extent of fibrosis, into five stages (F0 = no fibrosis, F1 = mild fibrosis, F2 = moderate fibrosis, F3 = severe fibrosis, F4 = cirrhosis) and, based on activity, of four grades (A0 = no activity, A1 = mild activity, A2 = moderate activity, A3 = severe activity).²¹

Statistical analysis

Baseline clinical characteristics were compared between treatment groups using Fisher's exact test, or the Mann-

Whitney *U*-test. Treatment efficacy was analyzed via Fisher's exact test; $P < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

Characteristics of the patients

THERE WERE NO significant differences observed for the general characteristics of the patients for demographic, biochemical, virological and histological features between the standard ribavirin dose protocol (group 1), and the reduced ribavirin dose protocol (group 2) (Table 1).

Total PEG IFN and ribavirin doses

Table 2 shows total PEG IFN and ribavirin doses in both groups 1 and 2 for patients who completed 48 weeks of the combination treatment. PEG IFN doses were $1.42 \pm 0.25 \mu\text{g}/\text{kg}$ per week ($68.4 \pm 11.9 \mu\text{g}/\text{kg}$) in group 1 and $1.39 \pm 0.27 \mu\text{g}/\text{kg}$ per week ($66.6 \pm 12.8 \mu\text{g}/\text{kg}$) in group 2 (NS). Ribavirin doses were $9.80 \pm 2.39 \text{ mg}/\text{kg}$ per day ($3.29 \pm 0.80 \text{ g}/\text{kg}$) in group 1 and $5.87 \pm 1.82 \text{ mg}/\text{kg}$ per day ($1.97 \pm 0.61 \text{ g}/\text{kg}$) in group 2

Table 1 Baseline characteristics of the patients according to two therapeutic groups

	Standard ribavirin dose protocol ($n = 36$)	Reduced ribavirin dose protocol ($n = 36$)	<i>P</i> -value
Mean age (years)	69.3 (65–77)	68.7 (65–75)	NS
Sex (M : F)	16:20	18:18	NS
Bodyweight (kg)	57.4 ± 1.9	58.3 ± 1.7	NS
BMI	23.5 ± 0.7	23.3 ± 0.6	NS
FBS	101.6 ± 19.0	107.1 ± 29.4	NS
HOMA-IR	3.1 ± 0.6	3.3 ± 0.7	NS
SCr	0.72 ± 0.16	0.71 ± 0.12	NS
eGFR (mL/min per 1.73 m^2)	71.8 ± 1.6	74.8 ± 0.6	NS
CL/F	6.20 ± 1.98	6.72 ± 2.11	NS
Basal WBC ($\times 10^3 \text{ mm}^3$)	4.7 ± 1.2	4.6 ± 1.2	NS
Basal Hb (g/dL)	13.8 ± 1.6	14.0 ± 1.2	NS
Basal ALT (IU/L)	45 ± 24	58 ± 32	NS
Platelet ($\times 10^4 \text{ mm}^3$)	16.1 ± 4.2	15.4 ± 4.5	NS
Serum HCV RNA (log IU/mL)	6.4 ± 0.4	6.5 ± 0.4	NS
Hyaluronic acid	120.6 ± 135.7	142.1 ± 123.9	NS
Histological findings			
Staging 1/2/3/4	7/11/13/5	8/12/12/4	NS
Grade 1/2/3	15/18/3	14/18/4	NS
History of previous IFN therapies	15	12	NS

Data are mean \pm standard deviation.

BMI, body mass index; CL/F, total clearance; eGFR, estimated glomerular filtration rate; FBS, fasting blood sugar; HCV, hepatitis C virus; HOMA-IR, Homeostatic Model of Assessment of Insulin Resistance; IFN, interferon; NS, not significant; SCr, serum creatinine; WBC, white blood cell.

Table 2 Total ribavirin dose and pegylated interferon (PEG IFN) dose based on bodyweight in two different protocol

	Standard ribavirin dose protocol (<i>n</i> = 36)	Reduced ribavirin dose protocol (<i>n</i> = 36)	<i>P</i> -value
PEG IFN dose/bodyweight ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	68.4 ± 11.9	66.6 ± 12.8	NS
($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$)	1.42 ± 0.25	1.39 ± 0.27	
Ribavirin dose/bodyweight (g/kg)	3.29 ± 0.80	1.97 ± 0.61	<i>P</i> < 0.001
(mg/kg per day)	9.80 ± 2.39	5.87 ± 1.82	
>80% ribavirin doses	15/36	0/36	<i>P</i> < 0.001
Ribavirin dose according to CL/F			
· Over-dose	34	0	
· Equivalent dose	2	36	<i>P</i> < 0.001

CL/F, total clearance; NS, not significant.

(*P* < 0.001). Numbers of patients administrated over 80% of the dose of ribavirin were 15 of 36 in group 1, and zero of 36 in group 2. Eleven patients maintained the ribavirin dose at start of the therapy in group 1, and 21 patients in group 2. According to the CL/F data, 34 of 36 patients in group 1 received an over-dose of ribavirin. Conversely, two of 36 patients in group 1, and 36 of 36 patients in group 2 received equivalent doses of ribavirin, respectively (*P* < 0.001).

Ribavirin concentration during the therapy of two different therapeutic groups

Figure 1 illustrates the ribavirin concentration of both the standard ribavirin dose (group 1), and the

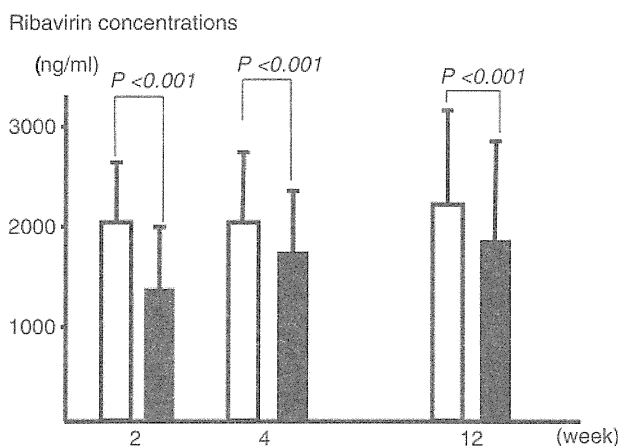


Figure 1 Mean (\pm standard deviation) of ribavirin concentration in the serum at 4, 8 and 12 weeks from commencing the pegylated interferon- α -2b plus ribavirin therapy. The two treatment groups included the standard ribavirin dose protocol (\square , *n* = 36) and reduced ribavirin dose protocol (\blacksquare , *n* = 36).

reduced ribavirin dose protocol (group 2) at weeks 2, 4 and 12. At week 2, ribavirin concentrations were 2021 ± 121 ng/mL in group 1, and 1449 ± 103 ng/mL in group 2 (*P* < 0.001). At week 4, ribavirin concentrations were 2283 ± 150 ng/mL in group 1, and 1776 ± 132 ng/mL in group 2 (*P* < 0.001). At week 12, ribavirin concentrations were 2217 ± 160 ng/mL in group 1, and 1861 ± 132 ng/mL in group 2 (*P* < 0.001).

In group 1, the serum mean concentration of ribavirin at 4 weeks in patients who experienced reduced ribavirin doses was 2300 ± 697 ng/mL, and 2214 ± 1030 ng/mL in patients who did not have reduced ribavirin doses. In group 2, the serum mean concentration of ribavirin at 4 weeks in patients who experienced reduced ribavirin doses was 1697 ± 639 ng/mL, and 1806 ± 703 ng/mL in patients who did not have reduced ribavirin doses. The ribavirin concentrations in patients who reduced their ribavirin doses did not differ from those who did not reduce ribavirin doses between both therapeutic groups.

Mean hemoglobin (Hb) concentration during the therapy of two different therapeutic groups

Figure 2 illustrates the Hb concentration of both the standard ribavirin dose (group 1) and the reduction ribavirin dose protocol (group 2) at every 4 weeks. Statistically significantly low Hb concentrations in group 1 were observed at weeks 4, 8 and 12 (*P* < 0.05), and at weeks 16, 20, 24, 28, 32 and 36 (*P* < 0.01).

Virological response

Figure 3 illustrates accumulating HCV RNA negative rates during the combination therapy. There were no significant differences in accumulating HCV RNA nega-

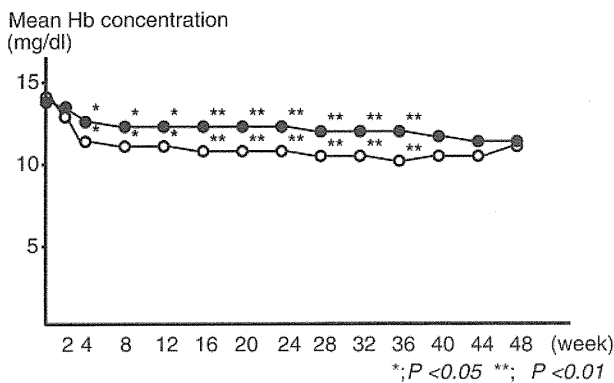


Figure 2 Mean hemoglobin (Hb) concentration at every 4 weeks from the beginning of pegylated interferon- α -2b plus ribavirin therapy. The two treatment groups included the standard ribavirin dose protocol (○, $n = 36$) and reduced ribavirin dose protocol (●, $n = 36$). * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$.

tive rates between the standard ribavirin dose (group 1) and the reduced ribavirin dose protocol (group 2).

Table 3 shows the end-of-treatment response (ETR) and SVR rates. ETR rates were observed in 23 of 36 patients (63.9%) in the standard ribavirin dose protocol (group 1) and in 23 of 36 patients (63.9%) in the reduced ribavirin dose protocol (group 2) (NS). SVR rates were observed in 11 of 36 patients (30.6%) in the standard ribavirin dose protocol (group 1) and in 13 of 36 patients (36.1%) in the reduced ribavirin dose protocol (group 2) (NS).

In relation to ribavirin dose reduction during the treatment, ETR and SVR rates were examined in each group. In group 1, ETR rates were observed in 12 of 15 patients (80.0%) in the patients who were administered over 80% of ribavirin and in 11 of 21 patients (52.4%) in the patients who were administered less than 80% (NS). SVR rates were observed in six of 15

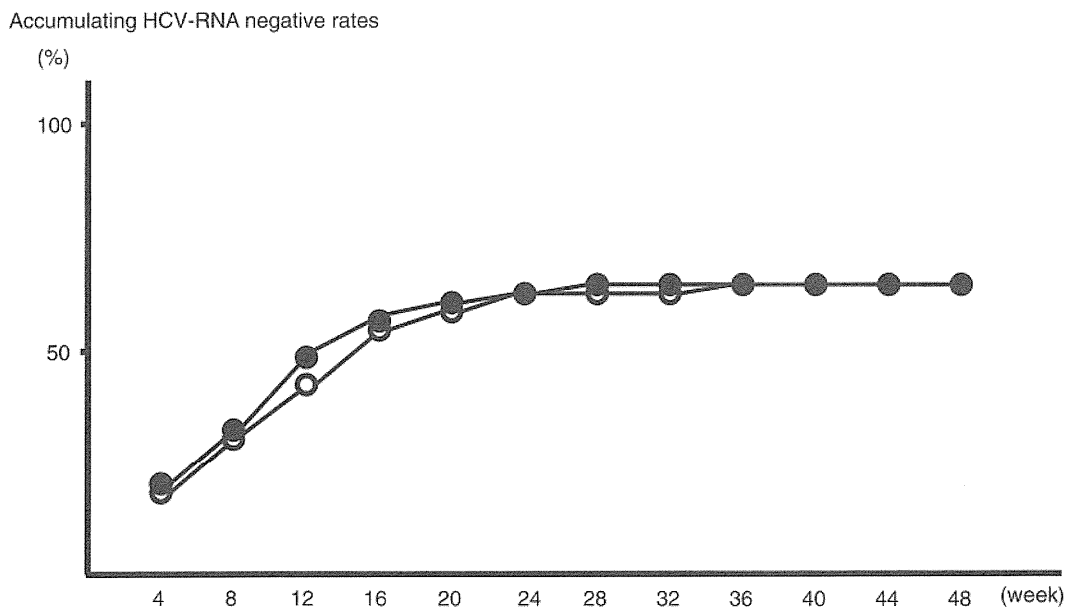


Figure 3 Accumulating hepatitis C virus (HCV) RNA negative rates of the two different protocols of pegylated interferon- α -2b plus ribavirin therapy at every 4 weeks. (○) Standard ribavirin dose ($n = 36$); (●) reduced ribavirin dose ($n = 36$).

Table 3 Virological response rate to two different antiviral protocols

	Standard ribavirin dose protocol ($n = 36$)	Reduced ribavirin dose protocol ($n = 36$)	P -value
End-of-treatment virological response rate	63.9% (23/36)	63.9% (23/36)	NS
Sustained virological response rate	30.6% (11/36)	36.1% (13/36)	NS

NS, not significant.

Table 4 Number of discontinued patients due to adverse events

	Standard ribavirin dose protocol (n = 36)	Reduced ribavirin dose protocol (n = 36)	P-value
Depression	2	1	
Anemia	1	0	
Fatigue	1	3	
Dyspnea	1	0	
Ocular fundus bleeding	1	0	
Rheumatoid arthritis	0	1	
Appetite loss	0	1	
Total	6/36 (16.7%)	6/36 (16.7%)	NS

NS, not significant.

patients (40.0%) in the patients who were administered over 80% and in five of 21 patients (23.8%) in the patients who were administered less than 80% (NS). The patients who were administered over 80% of the dose of ribavirin showed relatively good SVR rates of 40%; however, patients who could maintain that dose did not gain a majority. In group 1, ETR rates were observed in eight of 11 patients (72.7%) who maintained the ribavirin dose at the start of therapy and in 15 of 25 patients (60.0%) in the patients whose dose was reduced. SVR rates were observed in four of 11 patients (36.4%) who maintained the ribavirin dose at the start of therapy and in seven of 25 patients (28.0%) whose dose was reduced. In group 2, ETR rates were observed in 13 of 21 patients (61.9%) who maintained the ribavirin dose at the start of therapy and in 10 of 15 patients (66.7%) whose dose was reduced. SVR rates were observed in eight of 21 patients (38.1%) who maintained the ribavirin dose at the start of therapy and in five of 15 patients (33.3%) whose dose was reduced. There were no significant differences in relation to ribavirin dose reduction during the treatment in each therapeutic group.

Adverse events causing discontinuation of treatment

Table 4 summarizes the adverse events resulting in the discontinuation of treatment in both groups. In group 1, six patients discontinued therapy due to adverse events (two depression, one anemia, one fatigue, one dyspnea and one ocular fundus bleeding). In group 2, six patients discontinued therapy due to adverse events (one depression, three fatigue, one rheumatoid arthritis and one appetite loss). Discontinuation rates during combination therapy were six of 36 (16.7%) in group 1 and six of 36 (16.7%) in group 2 (NS). During the

combination therapy, two patients from group 1 and one patient from group 2 developed hepatocellular carcinoma and discontinued combination therapy.

DISCUSSION

RECENTLY, PEG IFN plus ribavirin combination therapy has become regarded as the current standard of care for patients infected with HCV genotype 1 and a high viral load. It is known worldwide that these patients should be maintained on more than 80% of their PEG IFN and ribavirin dosage.⁷ In particular, SVR rate decreases in a stepwise manner in accordance with the ribavirin dose reduction. In the present study, patients who were maintained on more than 80% of ribavirin were approximately 40% among the standard group, and not prevalent among the modified group. However, the rate of SVR in the standard group was not so good, and similar to that observed for the modified group. These results may indicate that high doses of ribavirin do not lead to SVR in elderly patients. The results and statements of the present study are in conflict with the well-known consensus. However, the rule of 80% ribavirin is derived from previous studies that had not included elderly patients.⁷ Recently, combination therapy for elderly patients older than 65 years has been documented in Japan. In these reports, the SVR rate in elderly patients infected with HCV genotype 1 and high viral load was less than 40%, similar to our data.^{15,22} A high frequency of adverse events and high rates of discontinuation of combination therapies have also been observed in elderly patients.^{12–15} For achieving SVR in patients infected with HCV genotype 1 and high viral load, prolonged negative HCV RNA status of at least 12 months would be important.^{23,24} Indeed, the extended treatment improves SVR rates in patients

infected with HCV genotype 1 with late virological response to PEG IFN with ribavirin.^{24,25} However, it is unlikely that continuation of a full dose of ribavirin based on BW would be tolerable for elderly patients older than 65 years, especially in extended treatment.

The rate of discontinuation was similar between the standard dose group and reduced dose group. Ribavirin treatment can result in severe hematological adverse events when the renal function is impaired, because ribavirin concentrations increase, particularly in red blood cells. Generally, the renal function of elderly patients may naturally decrease with age.^{16–18} Thus, elderly patients often demonstrated higher ribavirin concentrations when they were administered a standard dose based on BW. Indeed, the serum levels of ribavirin were significantly lower in the reduced dose group at 3 months after the start of combination therapy, and some patients in the standard dose group had higher serum levels of ribavirin. However, the serum levels among both therapeutic groups were obviously lower than suitable concentrations of ribavirin for eliminating HCV.²⁶ In the present study, two-thirds of group 1 patients required reduction of ribavirin, while one-third of group 2 patients required dose reduction, even if they were started on a dose of 400 mg. Moreover, the ribavirin concentrations in patients who discontinued ribavirin did not differ in those in continued therapy, between both therapeutic groups. These results would demonstrate that ribavirin could be harmful for elderly patients even if the serum levels of ribavirin were less than the suitable concentrations for SVR. The suitable concentrations for the elderly patients would show an individual variation, and thus the levels of ribavirin would not necessarily regulate dose reduction and discontinuation in the elderly.

Management of anemia during combination therapy can result in treatment continuation and favorable results. Many trials using erythropoietic agents²⁷ and vitamin E and C^{28,29} which can prevent ribavirin-induced hemolytic anemia have been reported. However, those efforts decreased dose reduction for ribavirin and discontinuation without improved efficacy. Patients in the “2-by-2” positive group (Hb decline >2 g/dL during 2 weeks) and the group with lower CL/F were significantly more likely to discontinue ribavirin due to severe anemia. To decrease the risk of hemolytic anemia, the early reduction of ribavirin due to the “2-by-2” rule can help prevent progression to severe anemia, rather than employing the standard dose reduction according to the manufacturer’s information.³⁰ In our opinion, elderly patients who are treated with ribavirin at the 400 mg

dose at the start of treatment would decrease their chances of presenting severe anemia. In deed, two-thirds of group 2 patients did not require further dose reduction. The ribavirin dose of 400 mg, used in the current study, almost corresponds to a CL/F adjustment, which has been used as a marker of progressing anemia that necessitates discontinuance of the treatment. In the standard group, almost all patients were regarded as “over-dosing” according to the CL/F assessment, while all patients were of the equivalent dose in the modified group.

Recently, a genome-wide association study demonstrated that inosine triphosphatase (*ITPA*) deficiency protects against ribavirin-induced hemolytic anemia and two functional variants cause *ITPA* deficiency. *ITPA* gene variants protected against anemia in patients treated for chronic hepatitis C. The major alleles of the *ITPA* gene rs1127354 were also strongly associated with ribavirin dose reduction.^{31–34} With regard to ribavirin, we should consider not only CL/F but the *ITPA* single nucleotide polymorphisms (SNP). However, *ITPA* SNP assessment would not be available in most general hospitals. The prevalence of the major alleles of the *ITPA* gene strongly associated with anemia under ribavirin-combined treatment is approximately 75%. Thus, we should treat elderly patients appropriately who are more likely to experience declines in Hb levels.

Various factors such as viral factors and host factors have been reported to be associated with poor response to IFN-based treatment. With respect to HCV genotype 1 and a high viral load, interferon sensitivity determining region (ISDR),³⁵ core mutation 70/91,^{16,36–38} *IL-28B*,^{38–40} liver fibrosis, insulin tolerance and elderly patients, especially female patients, have been useful predictors as patients who are difficult to treat. Among those mentioned, more important factors such as ISDR, core mutation 70/91, and *IL-28B* cannot be included in the present study. The difference of prevalence in those background factors would regulate the rate of SVR. It is likely that the SVR rate by combination therapy in elderly patients over 65 years old was obviously lower than in younger patients. In the present study, female elderly patients also showed a low SVR rate. As mentioned above, we could not include *ITPA* SNP associated with ribavirin-induced anemia. It is likely that Japanese elderly patients often have ribavirin-associated problems.

In the near future, triple therapy, including inhibiting protease in NS3/NS4 of the HCV polyprotein, will be available.⁴¹ Among triple therapies, telaprevir is currently available orally, and may cause a rapid and

marked decline in serum HCV RNA levels.^{42–44} Triple-combination therapies with PEG IFN, ribavirin and telaprevir are expected to gain an excellent efficacy in treatment-resistant patients infected with HCV genotype 1 and a high viral load. Of note, the addition of telaprevir to the combination of PEG IFN and ribavirin has been associated with an increase in the rate of treatment discontinuation, predominantly due to the adverse events of rash and anemia.^{42–44} A decrease in Hb levels was also found to be more common in patients receiving telaprevir-based regimens. The decline in telaprevir-treated patients was 0.5–1.0 dL greater than non-telaprevir-treated patients. In one Japanese report, the treatment was withdrawn in one-third of Japanese patients, mainly due to anemia with Hb levels of less than 8.5 g/dL.⁴⁴ However, ribavirin will most likely be required in combination with other specific HCV inhibitors and PEG IFN to achieve the high rates of SVR. Thus, the current experience modifying only ribavirin should contribute to the outcome of a lower discontinuation rate in the elderly patients.

In conclusion, reduction of ribavirin doses for elderly patients did not affect the outcome for the 48-week combination therapy. In our opinion, the elderly patients should be treated by combination therapy with ribavirin at the 400 mg dose at the start of treatment, because elderly patients tend to experience progressing anemia during PEG IFN with ribavirin.

REFERENCES

- Di Bisceglie AM. Hepatitis C. *Lancet* 1998; 351: 351–5.
- Yoshizawa H. Trends of hepatitis virus carriers. *Hepatol Res* 2002; 24: S28–39.
- 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* 1990; 12: 671–5.
- Seef LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: S36–S46.
- Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC *et al.* Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958–65.
- 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.
- McHutchison JG, Manns M, Patel K *et al.*, International Hepatitis Interventional Therapy Group. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 123: 1061–9.
- Kamar N, Chatelut E, Manolis E, Lafont T, Izopet J, Rostaing L. Ribavirin pharmacokinetics in renal and liver transplant patients: evidence that it depends on renal function. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 140–6.
- Jen JF, Glue P, Gupta S, Zambas D, Hajian G. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Ther Drug Monit* 2000; 22: 555–65.
- Karino Y, Kato T, Arakawa T *et al.* Total clearance (CL/F) of ribavirin is the factor most influencing the incidence of hemolytic anemia during IFN plus ribavirin therapy. *Hepatology* 2004; 40 (Suppl. 1): 358.
- Cainelli F. Hepatitis C virus infection in the elderly: epidemiology, natural history and management. *Drugs Aging* 2008; 25: 9–18. Review.
- Iwasaki Y, Ikeda H, Araki Y *et al.* Limitation of combination therapy of interferon and ribavirin for older patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2006; 43: 54–63.
- Hiramatsu N, Kurashige N, Oze T *et al.* Early decline of hemoglobin can predict progression of hemolytic anemia during pegylated interferon and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 2008; 38: 52–9.
- Honda T, Katano Y, Shimizu J *et al.* Efficacy of peginterferon-alpha-2b plus ribavirin in patients aged 65 years and older with chronic hepatitis C. *Liver Int* 2010; 30: 527–37.
- Kainuma M, Furusyo N, Kajiwara E *et al.*, Kyushu University Liver Disease Study Group. Pegylated interferon α -2b plus ribavirin for older patients with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 4400–9.
- Okanoue T, Itoh Y, Hashimoto H *et al.* Predictive values of amino acid sequences of the core and NS5A regions in antiviral therapy for hepatitis C: a Japanese multi-center study. *J Gastroenterol* 2009; 44: 952–63.
- Sezaki H, Suzuki F, Kawamura Y *et al.* Poor response to pegylated interferon and ribavirin in older women infected with hepatitis C virus of genotype 1b in high viral loads. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 1317–24.
- Chayama K, Hayes CN, Yoshioka K *et al.* Accumulation of refractory factors for pegylated interferon plus ribavirin therapy in older female patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 2010; 40: 1155–67.
- Khakoo S, Glue P, Grellier L *et al.* Ribavirin and interferon alfa-2b in chronic hepatitis C: assessment of possible pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46: 563–70.
- Lertora JJ, Rege AB, Lacour JT *et al.* Pharmacokinetics and long-term tolerance to ribavirin in asymptomatic patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 50: 442–9.
- Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994; 19: 1513–20. Review.

- 22 Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T *et al.* Indications and limitations for aged patients with chronic hepatitis C in pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin combination therapy. *J Hepatol* 2011; 54: 604–11.
- 23 Kohno H, Aimitsu S, Kitamoto M, Aisaka Y, Kawakami H, Chayama K. Prolonged negative HCV-RNA status led to a good outcome in chronic hepatitis C patients with genotype 1b and super-high viral load. *Intervirology* 2006; 49: 362–9.
- 24 Ide T, Hino T, Ogata K *et al.* A randomized study of extended treatment with peginterferon alpha-2b plus ribavirin based on time to HCV RNA negative-status in patients with genotype 1b chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 70–5.
- 25 Nagaki M, Shimizu M, Sugihara JI *et al.* Clinical trial: extended treatment duration of peginterferon-alpha2b plus ribavirin for 72 and 96 weeks in hepatitis C genotype 1-infected late responders. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 343–51.
- 26 Arase Y, Ikeda K, Tsubota A *et al.* Significance of serum ribavirin concentration in combination therapy of interferon and ribavirin for chronic hepatitis C. *Intervirology* 2005; 48: 138–44.
- 27 Shiffman ML, Salvatore J, Hubbard S *et al.* Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon, ribavirin, and epoetin alpha. *Hepatology* 2007; 46: 371–9.
- 28 Kawaguti Y, Mizuta T, Takahashi K *et al.* High-dose vitamins E and C supplementation prevents ribavirin-induced hemolytic anemia in patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 2007; 37: 317–24.
- 29 Takagi S, Kawakami Y, Imamura M *et al.* Eicosapentaenoic acid could permit maintenance of the original ribavirin dose in chronic hepatitis C virus patients during the first 12 weeks of combination therapy with pegylated interferon-alpha and ribavirin. A prospective randomized controlled trial. *Intervirology* 2007; 50: 439–46.
- 30 Oze T, Hiramatsu N, Kurashige N *et al.* Early decline of hemoglobin correlates with progression of ribavirin-induced hemolytic anemia during interferon plus ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 2006; 41: 862–72.
- 31 Fellay J, Thompson AJ, Ge D *et al.* *ITPA* gene variants protect against anemia in patients treated for chronic hepatitis C. *Nature* 2010; 464: 405–8.
- 32 Thompson AJ, Fellay J, Patel K *et al.* Variants in the *ITPA* gene protect against ribavirin-induced hemolytic anemia and decrease the need for ribavirin dose reduction. *Gastroenterology* 2010; 139: 1181–89.
- 33 Ochi H, Maekawa T, Abe H *et al.* *ITPA* polymorphism affects ribavirin-induced anemia and outcomes of therapy – a genome-wide study of Japanese HCV virus patients. *Gastroenterology* 2010; 139: 1190–7.
- 34 Sakamoto N, Tanaka Y, Nakagawa M *et al.* *ITPA* gene variant protects against anemia induced by pegylated interferon- α and ribavirin therapy for Japanese patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 2010; 40: 1063–71.
- 35 Fukuma T, Enomoto N, Marumo F, Sato C. Mutations in the interferon-sensitivity determining region of hepatitis C virus and transcriptional activity of the nonstructural region 5A protein. *Hepatology* 1998; 28: 1147–53.
- 36 Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y *et al.* Predictive factors of early and sustained responses to peginterferon plus ribavirin combination therapy in Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 1b: amino acid substitutions in the core region and low-density lipoprotein cholesterol levels. *J Hepatol* 2007; 46: 403–10.
- 37 Kitamura S, Tsuge M, Hatakeyama T *et al.* Amino acid substitutions in core and NS5A regions of the HCV genome can predict virological decrease with pegylated interferon plus ribavirin therapy. *Antivir Ther* 2010; 15: 1087–97.
- 38 Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M *et al.* Amino acid substitution in hepatitis C virus core region and genetic variation near the interleukin 28B gene predict viral response to telaprevir with peginterferon and ribavirin. *Hepatology* 2010; 52: 421–9.
- 39 Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M *et al.* Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 2009; 41: 1105–9.
- 40 Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G *et al.* IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat Genet* 2009; 41: 1100–4.
- 41 Modi AA, Hoofnagle JH. New therapies for hepatitis C. *Hepatology* 2007; 46: 615–7.
- 42 McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC *et al.*, PROVE1 Study Team. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2009; 360: 1827–38.
- 43 Hézode C, Forestier N, Dusheiko G *et al.*, PROVE2 Study Team. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2009; 360: 1839–50.
- 44 Suzuki F, Akuta N, Suzuki Y *et al.* Rapid loss of hepatitis C virus genotype 1b from serum in patients receiving a triple treatment with telaprevir (MP-424), pegylated interferon and ribavirin for 12 weeks. *Hepatol Res* 2009; 39: 1056–63.

<原 著>

前インターフェロン非治癒の 1b 高ウイルス量 C 型慢性肝炎に対する 二重濾過血漿交換併用ペグインターフェロン・リバビリン療法 (第 2 報)

平嶋 昇^{1)*} 岩瀬 弘明²⁾ 都築 智之²⁾ 神谷 麻子²⁾
 横井 美咲²⁾ 斎藤 雅之²⁾ 玉置 大²⁾ 龍華 庸光²⁾
 日比野佑介²⁾ 島田 昌明²⁾ 後藤 秀実³⁾

要旨：以前インターフェロン治療 (IFN) を行ったが Sustained viral response (SVR) が得られなかった Genotype 1b・高ウイルス量の C 型慢性肝炎 12 例 (男性 6 例, 女性 6 例, 平均年齢 60.3 才) に対し Double Filtration Plasmapheresis (DFPP) とペグインターフェロン・リバビリン (PEG IFN・Rib) 療法を併用して治療を行った。前治療は IFN 単独治療無効 (Non responder ; NR) 3 例, IFN α 2b・Rib 併用療法 NR 2 例, PEG IFN α 2b・Rib 併用療法再燃 (Relapse ; Rel) 2 例と NR 5 例である。DFPP による HCV RNA の減量は平均 1.8(0.1-4.8)Log IU/ml であった。interferon sensitivity determining region (ISDR) と HCV core アミノ酸 (amino acid ; aa) の変異は DFPP 効果に影響を与えなかった。前治療 IFN 単独例が前治療 Rib 併用例よりも DFPP の効果が有意に高かった ($p < 0.05$)。前治療 IFN 単独 3 例は全例 (100%) SVR を獲得した。前治療 IFN α 2b・Rib 併用 2 例は HCV RNA の陰性化は得られなかった。前治療 PEG IFN α 2b・Rib 併用で Rel 2 例は SVR を獲得したが, NR 5 例は SVR になった例は認められなかった。前治療 PEG IFN α 2b・Rib-Rel 2 例は PEG IFN α 2b・Rib 投与期間および Adherence が前回と同等だったにも関わらず HCV RNA 陰性化時期が早まり, DFPP を併用した効果と考えられた。最終的に SVR を獲得したのは 12 例中 5 例 (41.7%), 前治療 Rib 併用 9 例中 2 例 (22.2%) であった。SVR 率は ISDR 変異 ≥ 2 個以上例で 2/2 (100%), ISDR 変異 0 または 1 かつ core aa70 か 91 一方が変異例で 2/6 (33.3%), ISDR0 または 1 かつ core aa2 個とも変異例で 1/4 (25.0%) の順に低下した。以前 IFN を行ったが SVR が得られなかった Genotype 1b・高ウイルス量の難治性 C 型慢性肝炎に対し, DFPP 併用 PEG IFN・Rib 療法を再治療として行う場合は前治療 IFN 単独 NR 症例や PEG IFN・Rib 併用 Rel 症例に於いては SVR が期待できると考えられた。

索引用語： C 型慢性肝炎 二重濾過血漿交換
 ペグインターフェロン・リバビリン療法 ウイルス変異

緒 言

ペグインターフェロン・リバビリン (PEG IFN・Rib)

療法により, Genotype 1b・高ウイルス量の難治性 C 型慢性肝炎の著効率は改善したが約 50% は未だに C 型肝炎ウイルス (HCV) の駆除が得られない^{1)~3)}。この治療抵抗例にはウイルス側因子である interferon sensitivity determining region (ISDR)⁴⁾ や HCV core アミノ酸 (amino acid ; aa) 変異⁵⁾, 宿主側因子である IL28B⁶⁾, 治療側因子^{7)~9)} などが複雑に関与することが判明している。診療を行う場合には Response-guided therapy¹⁰⁾ が提唱され, 治療開始後の HCV 動態をみて治療期間を決

1) 独立行政法人国立病院機構東名古屋病院消化器科

2) 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター消化器科

3) 名古屋大学消化器内科

*Corresponding author: hirasima@toumei.hosp.go.jp

<受付日 2011 年 4 月 28 日> <採択日 2011 年 6 月 21 日>

定することが重要である。開始後早期に HCV 陰性化が得られること、特に HCV RNA 量が早期に 2 LogIU/ml 以上低下することが目安の一つになっている⁹⁾。一方、2008 年 4 月から Genotype1b・高ウイルス量の C 型慢性肝炎に対し二重濾過血漿交換¹¹⁾(Double Filtration Plasmapheresis ; DFPP) が保険適応になった。DFPP で HCV の機械的除去を行って早期に HCV 低下後に PEG IFN・Rib を組み合わせることにより、Genotype 1b・高ウイルス量の難治性 C 型慢性肝炎の治療率が改善されることが期待されている。今回我々は、以前インターフェロン治療(IFN)を行ったが Sustained viral response (SVR) が得られなかった難治症例に対し DFPP と PEG IFN・Rib を併用して治療を行ったので第一報¹²⁾に引き続いて最終結果を報告する。本研究の目的は DFPP 併用 PEG IFN・Rib の安全性の確認と HCV 減量効果の検討である。

対象と方法

対象は 2008 年 8 月から 2009 年 12 月までに名古屋医療センターで DFPP を導入し、名古屋医療センターおよび東名古屋病院で PEG IFN・Rib 療法を行った、以前 IFN を行ったが SVR が得られなかった Genotype 1b・高ウイルス量 C 型慢性肝炎患者 12 例である。本研究は実施計画書を作成して名古屋医療センターの倫理委員会の許可を得て prospective に実施した。ウイルス変異は治療開始前に ISDR 変異数と HCV core 領域の aa70 および aa91 変異を測定した。HCV core 抗原値は CLEIA 法で測定し、初回 DFPP 前後、4 週間後、12 週間後に測定した。HCV RNA は Real time PCR 法で測定し、初回 DFPP 前、最終 5 回目 DFPP 終了直後、4 週間、8 週目以降は 4 週間毎測定し治療の効果判定を行った。ブラッドアクセスは、右内頸静脈または大腿静脈よりガンプロ株式会社 Gam Cath カテーテル N を留置して実施した。DFPP は、一次膜に旭化成クラレメディカル社プラズマフロー OP、二次膜にカスケードフロー EC-50W を使用し血漿処理 50mL/kg を目標とした。DFPP は第 1 週目に 3 回、2 週目に 2 回行った。初回 DFPP 直後に PEG IFN α を注射し Rib 内服を開始、4 回目 DFPP 直後に 2 回目注射を行った。PEG IFN の種類は α 2a を希望する 2 例には α 2a を他の 10 例には α 2b を選択した。有意差検定は Welch 検定で行い $p < 0.05$ を有意とした。

成 績

1. 背景因子

DFPP+PEG IFN・Rib 療法を行った 12 例の背景因子を Table 1 に示す。平均年齢 60.3 (37-74) 才、男性 6 例 女性 6 例、BMI 平均 23.8 (18.7-29.4) kg/m²。前治療は IFN 単独治療無効 (Non responder ; NR) 3 例、IFN α 2b・Rib 併用療法 NR 2 例、PEG IFN α 2b・Rib 併用療法再燃 (Relapse ; Rel) 2 例と NR 5 例である。前治療が Rib 併用療法であった症例 4~12 の IFN の Adherence は平均 85.3 (63-100) %、Rib は平均 87.2 (73.2-100) % であった。HCV RNA は平均 6.5 (5.4-7.7) Log IU/ml であった。肝生検は同意の得られた 9 例に施行し F1 が 1 例、F2 が 2 例、F3 が 6 例であった。ISDR 変異数は 0 が 8 例・1 が 2 例・3 が 1 例、5 が 1 例であった。Core aa70 変異なし (wild) かつ aa91 wild が 4 例、aa70 変異あり (mutant) かつ aa91 wild が 2 例、aa70 wild かつ aa91 mutant が 2 例、aa70 mutant かつ aa91 mutant (core double mutant ; CDM) が 4 例であった。AST は平均 61.5 (36-108) IU/L、ALT は平均 70.9 (36-148) IU/L、血小板は平均 13.7 (10.6-23.0) $\times 10^4$ / μ L、Fibrinogen は平均 227.1 (182-324) mg/dL であった。

2. DFPP の結果

DFPP は 12 例全てにおいて 5 回ずつ施行できた。DFPP の穿刺手技や血漿交換に伴う異常症状や合併症は認められなかった。Fibrinogen が 100 mg/dL 以下に低下し DFPP を中止した症例は認めなかった。

DFPP による Viral dynamics を検討した (Table 2, A)。

① DFPP 1 回効率：初回 DFPP 前後での HCV core 抗原値の変化

HCV core 抗原値は初回 DFPP 前 (Table 2, b) 平均 8189 (26-31900) fmol/L、初回 DFPP 後 (c) 6233 (< 20-23200) fmol/L であった。DFPP 1 回効率 (b-c/b) は平均 25.9 (6.4-50.1) % であった。

② 全 DFPP 効率：初回 DFPP 前と 5 回目 DFPP 後での HCV RNA 量の変化

HCV RNA は初回 DFPP 前 (Table 2, a) 平均 6.5 (5.4-7.7) Log IU/ml、5 回目 DFPP 後 (d) は 4.6 (1.7-6.6) Log IU/ml であった。全 DFPP 効率 (a-d) は平均 1.8 (0.1-4.8) Log IU/ml であった。

3. PEG IFN・Rib の治療経過 (Table 2, B)

Case 2, 6 では PEG IFN α 2a 180 μ g にて、それ以外 10 例は PEG IFN α 2b を体重に応じて治療開始した。Adherence は平均 85.1 (61.2-100) % であった。Rib は体重に

Table 1 Background characteristics of patients treated by DFPP+PEG IFN·Rib

Case	Age (years)	Sex	Weight (kg)	BMI (kg/m ²)	Previous IFN	Adherence IFN (%)	Adherence Rib (%)	Outcome	Liver biopsy	HCV RNA (LogIU/ml)	Viral mutation ISDR	aa70	aa91	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	PLT (×10 ⁴ /μL)	Fibrinogen (mg/dL)
1	69	F	45	18.7	IFNα2b 24w			NR	F3A2	6.0	3	W	M	93	36	10.6	188
2	37	F	80	29.4	IFNα2b 24w			NR	F1A2	6.5	0	M	W	53	73	23.0	202
3	61	F	60	26.7	IFNα2b 24w			NR	F2A2	7.7	1	M	M	108	148	14.8	182
4	66	M	55	22.9	IFNα2b·Rib 24w	90	73.2	NR	NT	6.4	1	W	W	42	57	11.9	284
5	63	M	66	24.0	IFNα2b·Rib 24w	100	100	NR	F3A2	6.5	0	M	M	68	117	14.0	182
6	52	F	51	23.9	PEG IFNα2b·Rib 48w	100	86	NR	F3A2	6.3	0	M	M	51	45	14.2	324
7	70	F	61	24.1	PEG IFNα2b·Rib 46w	100	100	Rel	F3A2	6.0	0	W	W	56	62	14.6	191
8	57	M	69	26.5	PEG IFNα2b·Rib 72w	78	89	NR	F3A2	7.3	0	M	W	36	47	15.8	263
9	60	F	51	20.9	PEG IFNα2b·Rib 48w	63	69	NR	F2A2	6.0	0	W	M	50	62	10.1	280
10	74	M	62	22.3	PEG IFNα2b·Rib 34w	63	100	NR	NT	7.4	0	W	W	50	62	13.7	228
11	59	M	62	22.0	PEG IFNα2b·Rib 48w	78	68	NR	NT	6.6	0	M	M	68	77	10.0	197
12	56	M	67	23.7	PEG IFNα2b·Rib 48w	96	100	Rel	F3A3	5.4	5	W	W	63	65	11.7	204
Average:	60.3		60.7	23.8		85.3	87.2			6.5				61.5	70.9	13.7	227.1

IFN: interferon, BMI: body mass index, ISDR: interferon sensitivity determining region, aa: amino acid, n: natural, Rib: ribavirin, w: weeks, NR: non responder, PEG: peglated, Rel: relapse, NT: not tested, W: wild, M: mutant

応じて治療開始し、Adherence は平均 82.2(62.0-100)% であった。Rapid viral response (RVR) および Early viral response (EVR) となった Case2, 3, 7, 12 で 48 週間治療を行った。Late viral response (LVR) となった Case1 では同意が得られず 50 週で治療を終了したが、Case9 では 72 週間治療を継続した。NR と判断した Case 5, 6, 8, 11 では各々 16 週間, 24 週間, 48 週間, 24 週間で治療を中止した。Case4 は Hb 5.9 g/dl まで低下したため 4 週間で、Case10 は血小板 $6.2 \times 10^4 / \mu\text{L}$ まで低下したため 8 週間で治療を中止した (Drop out : DO)。

4. PEG IFN · Rib 中の Viral dynamics (Table 2, C)

Case1 の 4 週と 12 週, Case8, 9 の 12 週において HCV RNA が陽性にも関わらず HCV core 抗原は感度以下 <20 fmol/L を示した。Case2, 3, 7, 12 では HCV RNA 陰性の時期と HCV core 抗原は感度以下の時期は 4 週と 12 週で一致した。

RVR の Case2 と 12 は SVR を獲得した。EVR の Case 3 と 7 は SVR を獲得した。LVR の Case1 は SVR を獲得したが、Case9 は Rel となった。

DO の Case4 と 10 では HCV RNA の陰性化は得られなかった。

5. 最終治療結果 (Table 2, D)

前治療 IFN 単独で NR だった Case1-3 の 3 例は 3 例全例 (100%) SVR を獲得した。前治療 IFNα2b · Rib 併用療法で NR だった Case4, 5 の 2 例は HCV RNA の陰性化は得られなかった。前治療 PEG IFNα2b · Rib 併用療法で Rel だった Case7 と 12 では SVR を獲得したが、NR だった 5 例は Case9 で LVR となったものの最終的には Rel となり、SVR を獲得した例は認められなかった。最終的に SVR を獲得したのは対象全 12 例中 5 例 (41.7%)、前治療 Rib 併用療法 9 例中 2 例 (22.2%) であった。

6. HCV 遺伝子変異と治療効果 (Table 3)

① ISDR 変異数と core 変異別 DFPP の効果 (Δ HCV RNA)

ISDR 変異 2 個以上 2 例では DFPP 前後で HCV RNA は平均 -1.5 Log IU/ml の低下、ISDR0 または 1 かつ CDM でない 6 例では平均 -2.3 Log IU/ml の低下、ISDR0 または 1 かつ CDM4 例では平均 -1.4 Log IU/ml の低下であった。

② ISDR 変異数と Core 変異別最終治療結果

SVR 率は ISDR ≥ 2 では 2/2 (100%)、ISDR 0 または 1 では 3/10 (30.0%) であった。Core の変異を組み合

Table 2 Viral dynamics treated with DFPP and PEG IFN·Rib therapy

Case	Viral dynamics by DFPP (A)						PEG IFN·Rib therapy (B)						Duration of treatment (weeks)
	Before treatment		After 1st DFPP		After 5th DFPP		PEG IFN			Rib			
	HCV RNA a (logIU/ml)	Core antigen b (fmol/L)	Core antigen c (fmol/L)	Δ b-c/b (%)	HCV RNA d (LogIU/ml)	Δ a-d (LogIU/ml)	Kind	Initial dose (μg)	Adherence (%)	Initial dose (mg)	Adherence (%)		
1	6.0	4760	3660	23.1	5.4	0.6	α2b	80	99.1	600	98.3	50	
2	6.5	4300	3430	20.2	1.7	4.8	α2a	180	95.8	800	100	48	
3	7.7	20200	15400	23.8	4.9	2.8	α2b	100	100	600	72.3	48	
4	6.4	5290	4360	17.6	4.3	2.1	α2b	100	67.0	600	68.0	4	
5	6.5	2510	1510	39.8	4.8	1.7	α2b	100	100	800	100	16	
6	6.3	4510	3380	25.1	6.2	0.1	α2a	180	100	600	82.1	24	
7	6.0	26	<20	23.1	4.3	1.7	α2b	100	100	600	100	48	
8	7.3	20800	16600	20.2	4.7	2.6	α2b	100	68.8	800	89.2	48	
9	6.0	1020	668	34.5	4.5	1.5	α2b	80	61.2	600	64.3	72	
10	7.4	31900	23200	27.3	6.6	0.8	α2b	80	67.0	600	68.0	8	
11	6.6	2490	2330	6.4	5.5	1.1	α2b	100	62.0	800	62.0	24	
12	5.4	465	232	50.1	3.1	2.3	α2b	100	100	800	82.6	48	
Average:	6.5	8189	6233	25.9	4.6	1.8±1.2			85.1		82.2		

Case	Viral dynamics during PEG IFN·Rib (C)										The initial point of HCV RNA-negative (weeks)	Virological response	(D) Final outcome of treatment	Reason of discontinuance of treatment	
	Core antigen (fmol/L)			HCV RNA (LogIU/ml)											
	Before	4W	12W	Before	4W	8W	12W	24W	48W	72W					
1	4760	<20	<20	6.0	3.8	1.6	1.2	0	0			21	LVR	SVR	
2	4300	<20	<20	6.5	0	0	0	0	0			4	RVR	SVR	
3	20200	113	<20	7.7	2.0	0	0	0	0			7	EVR	SVR	
4	5290	4360		6.4	3.3	3.7	6.0	4.9	6.4			—		DO	Anemia
5	2510	1670	2340	6.5	5.1	5.1	4.8	5.8				—		NR	
6	4510	2490	3560	6.3	6.2	6.5	6.2	6.4				—		NR	
7	26	<20*	<20	6.0	0*	0	0	0	0			5 [12]	EVR	SVR	
8	20800	8980	<20	7.3	4.6	3.2	2.3	2.5	3.2			—		NR	
9	1020	468	<20	6.0	4.0	4.0	1.2	0	0	1.2		24	LVR	Rel	
10	31900	12300	30100	7.4	6.6	6.0	6.4					—		DO	Thrombocytopenia
11	2490	2110	1980	6.6	6.4	5.5	4.7	5.6	7.2			—		NR	
12	465	<20	<20	5.4	0	0	0	0	0			4 [8]	RVR	SVR	

*data of 5W

SVR: 5/12 (41.7%)

[] previous treatment (relapse case)

Table 3 Viral mutation and outcome of treatment

Viral mutation		ΔHCV RNA (LogIU/ml) by DFPP	Final outcome	n	SVR %
ISDR mutation ≥2	n = 2	1.5 ± 1.2	SVR	2	100
ISDR mutation 0 or 1 without CDM	n = 6	2.3 ± 1.4	SVR	2	33.3
			Rel	1	
			NR	1	
			DO	2	
ISDR mutation 0 or 1 with CDM	n = 4	1.4 ± 1.1	SVR	1	25
			NR	3	

ISDR: interferon sensitivity determining region, CDM: core double mutant
 RVR: rapid viral response, EVR: early viral response, LVR: late viral response

Table 4 Previous IFN therapy and outcome of treatment

Previous IFN		ΔHCV RNA (LogIU/ml) by DFPP	Final outcome	n	SVR %
IFN monotherapy	n = 3	2.7 ± 2.1*	SVR	3	100
IFNα2b · Rib	n = 2	1.9 ± 0.3**	NR	1	0
			DO	1	
PEG IFNα2b · Rib	n = 7	1.4 ± 0.8***	SVR	2	28.6
			Rel	1	
			NR	3	
			DO	1	

The viral load reduction rate of NRs to a previous IFN monotherapy was significantly higher than that of the patients who previously received Rib combination therapy. (* and **, * and ***; p < 0.05)

ISDR: interferon sensitivity determining region, CDM: core double mutant
 RVR: rapid viral response, EVR: early viral response, LVR: late viral response

わせると SVR 率は ISDR 0 または 1 かつ CDM 以外で 2/6 (33.3%), ISDR 0 または 1 かつ CDM で 1/4 (25.0%) であった。

7. 前 IFN 別の治療効果 (Table 4)

①前 IFN 別 DFPP の効果 (ΔHCV RNA)

IFN 単独 3 例の DFPP 前後での HCV RNA は平均 -2.7 Log IU/ml の低下, IFNα2b · Rib 2 例では平均 -1.9 Log IU/ml の低下, PEG IFNα2b · Rib 7 例では平均 -1.4 Log IU/ml の低下であった。DFPP 前後の ΔHCV RNA は IFN 単独例と IFNα2b · Rib 例および PEG IFNα2b · Rib 例の間に有意差を認めた (p < 0.05)。

②前 IFN 別最終治療結果

SVR 率は IFN 単独例で 3/3 (100%), IFNα2a · Rib 例で 0/2 (0%), PEG IFNα2b · Rib 例で 2/7 (28.6%) であった。

考 案

PEG IFN · Rib の登場により, Genotype 1b · 高ウイルス量の難治性 C 型慢性肝炎の著効率は改善したが約 50% は未だに C 型肝炎ウイルス (HCV) の駆除が得られない治療抵抗例である^{1)~3)}。治療抵抗因子が様々提唱される中で, 一般臨床では治療開始後の HCV 動態をみて治療期間を決定する Response-guided therapy¹⁰⁾が提唱され, HCV RNA 量が早期に 2 Log IU/ml 以上低下することが効果判定の目安の一つになっている⁹⁾。従って, 治療早期に強制的にでも二重濾過血漿交換 (DFPP) で HCV RNA 量を減少させた上で PEG IFN · Rib を併用すれば, Genotype 1b · 高ウイルス量の難治性 C 型慢性肝炎の著効率は改善する可能性がある。特に, 一度 IFN を行った症例では再治療を行う場合は前回よりも効果向上が望まれる。そこで今回我々は, 以前 IFN を行ったが SVR が得られなかった Genotype 1b · 高ウイルス量の難治性症例に対し再治療の一環として DFPP と PEG

IFN・Rib を併用して治療を行った。DFPP はカテーテル穿刺や管理に伴う合併症や血漿交換に伴う副作用が 10~30% 報告されているが¹¹⁾、今回の 12 例はいずれも DFPP に伴う合併症や副作用は認められず PEG IFN・Rib を併用でき、DFPP 併用 PEG IFN・Rib の安全性が確認されたと考えられる。

HCV が血漿交換で除去されることは、1999 年 Mantin らのクリオグロブリン症と C 型肝炎合併例¹³⁾や Marson らの家族性高コレステロール血症と C 型肝炎合併例¹⁴⁾や Rarmratnam らの HIV と C 型肝炎合併例¹⁵⁾で報告されていた。2007 年 Fujiwara ら¹¹⁾の検討により 30nm の孔径を有する膜型血漿成分分離機カスケードフロー (EC-50W; 旭化成クラレメディカル社)が完成され Genotype 1b・高ウイルス量の難治性 C 型肝炎慢性肝炎に対し血漿交換が臨床導入されるにいたった。これを用いて C 型肝炎慢性肝炎患者に DFPP を行うと、二次膜出口の HCV RNA 量は 99.98% 以上とほぼ完全に除去されるが、除去しても 2 時間以内に急速に HCV が再び産生されることが問題であった。そこで DFPP 後直ちに PEG IFN を注射し Rib 内服を開始することにした。初回 DFPP 前後での 1 回 DFPP の HCV 除去効率を HCV core 抗原値の変化で見ると平均 25.9% であった (Table 2, b-c/b)。これは Fujiwara ら¹¹⁾の報告での HCV RNA を用いた一回の HCV 除去率 26.1% とほぼ一致した。DFPP を 5 回繰り返した全ての効果を初回前と 5 回目 DFPP 後で HCV RNA 量の変化で見ると、平均 1.8 Log IU/ml (Table 2, a-d) 約 2 Log IU/ml の減少であり報告と同等であった。Response-guided therapy¹⁰⁾では HCV RNA 量が 12 週以内に 2 Log IU/ml 低下することが効果判定の目安となっており、DFPP 前後の 2 週間以内に同等の HCV 減量を獲得できたこととなる。しかし、2 Log IU/ml 以下の低下例が 7 例あり、1 Log IU/ml 以下も 3 例存在した。2 Log IU/ml 以下であっても Case 1 と 7 の 2 例は最終的に SVR になっており DFPP による HCV 減量効果だけでは治療予測はできなかった。

Enomoto⁴⁾らは、ISDR の変異数が多いほど C 型肝炎慢性肝炎の IFN 治療で SVR 率が高くなり、坂本ら¹⁶⁾は PEG IFN・Rib 療法では ISDR 変異数 0 または 1 (ISDR0~1) の症例の SVR 率は 40% であるのに対し、2 個以上の変異では 81% の高い SVR 率が得られたと報告している。Akuta らは PEG IFN・Rib 治療で HCV core 領域の aa70 および aa91 mutant 例では NR が有意に多く⁵⁾、両者 wild 例では SVR が多い¹⁷⁾と報告している。DFPP 前後での HCV RNA 減量は、IFN 治療が効き易いとさ

れる ISDR 変異 2 個以上 2 例では -1.5 Log IU/ml、ISDR 0~1 かつ CDM でない 6 例では -2.3 Log IU/ml、PEG IFN・Rib でも NR が多いとされる ISDR0~1 かつ CDM 4 例では -1.4 Log IU/ml であり、ISDR と core 変異別に見ても DFPP の効果に差を認めなかった (Table 3)。一方、前 IFN 別での DFPP 前後での HCV RNA 減量は、IFN 単独 3 例では -2.7 Log IU/ml だったのに対し、IFN α 2b・Rib 2 例では -1.9 Log IU/ml、PEG IFN・Rib 7 例では -1.4 Log IU/ml であり、有意に前治療 IFN 単独例での DFPP の効果が高かった (Table 4)。今回の検討では DFPP 効果が ISDR や core 変異よりも前 IFN の種類に影響されたが理由は不明である。症例を増やしてさらに検討が必要である。

12 例中 2 例が DFPP 後に血球減少で PEG IFN・Rib を中止したが、継続できた 10 例の効果は RVR2 例 (16.7%)、EVR2 例 (16.7%)、LVR2 例 (16.7%)、最終的には SVR5 例 (41.7%) であった。これは、2010 年 Kaneko らが報告¹⁸⁾した DFPP+IFN 併用の成績 RVR 14.9%、EVR 57.5% 比し不良であった。しかし、前治療 IFN が NR 例に限れば RVR 12.9%、EVR 41.9%、さらに前治療 PEG IFN・Rib に限れば Rel 例で各々 7.4%、63.0%、NR 例で 5.4%、18.9% と低下すると報告している。その理由の一つとして、前治療非治癒という条件は Genotype 1b・高ウイルス量 C 型肝炎の中でもさらに難治例を囲い込む可能性があることと思われる。我々の 12 例でも ISDR 0~1 が 10 例 (83.3%)、core aa70 か 91 何れか変異を認めるのが 8 例 (66.7%) と非常に難治な集団であった (Table 1)。先に述べたように ISDR や Core の変異は DFPP の効果には直接影響しなかったが、最終治療結果だけ見れば SVR 率は ISDR ≥ 2 で 2/2 (100%) に対し ISDR0~1 では 3/10 (30.0%) と低く、坂本ら¹⁶⁾の報告の傾向と一致する。Core の変異を組み合わせると SVR 率は ISDR0~1 かつ CDM 以外で 2/6 (33.3%)、Akuta らの報告⁵⁾でも最も難治と予想される ISDR0~1 かつ CDM で 1/4 (25.0%) と最も低かった (Table 3)。ISDR0~1 かつ CDM で唯一 SVR となった Case 3 は前治療 IFN 単独無効例であり、DFPP で HCV RNA は 2.8 Log IU/ml 低下した後に PEG IFN・Rib で EVR を示し、DFPP と PEG IFN・Rib の組み合わせが奏功したと考えられた症例であった。一方、2009 年 Tanaka ら⁶⁾により PEG IFN・Rib 治療における現在のところ最強の宿主側因子である IL28B が発見され、IL28B Major では SVR 率が高く、Minor では低いと報告されている。今回の 12 例に L28B Minor 症例が多数

含まれていた可能性があり今後検討していきたい。

McHutchison⁷⁾らはPEG IFNとRibのAdherence 80%以上がSVR率を向上させる条件に挙げているが、前回治療がRibとの併用療法であった9例の前回のPEG IFNのAdherenceは平均86.3%、Ribは平均87.8%であり十分な投与量を確保できていたと考えられる。前治療ではCase7とCase12で一旦HCV RNA陰性となったが最終的にRelとなり、それ以外の7例は一度もHCV RNA陰性が得られないNRであった。これらに今回はDFPPを併用してPEG IFN · Ribを行ったが、前治療でRelであった2例のみがSVRとなった。この2例は前回と今回のPEG IFN · Rib投与期間およびAdherenceがほぼ同じにも関わらず、HCV RNA陰性化時期がCase7では12週から5週に、Case12は8週から4週に早まっておりDFPPを併用した効果であると考えられた。しかし、他の前治療NR症例ではCase9でLVRとなったものの最終的にRelとなりSVRは獲得できなかった。以上、前治療PEG IFN · Rib-NRでISDR0~1かつCore mutant症例ではDFPPを併用してPEG IFN · Ribで再治療しても今のところSVRとなった例はなくさらに症例を積み重ねて検討すべきと思われた。

Genotype 1b · 高ウイルス量の難治性C型慢性肝炎に対してはPEG IFN · Ribにプロテアーゼ阻害剤Teraprevirを加えた3剤併用療法¹⁹⁾が近々臨床応用される予定だが、貧血などの副作用などが報告されている。DFPP併用PEG IFN · Rib療法は安全性が高く、新規治療以外の再治療では、SVRが期待できる前治療IFN単独NR症例やPEG IFN · Rib併用Rel症例に於いては適応を検討しても良いのではないかと考えられた。

結 語

DFPP併用PEG IFN · Rib療法は安全性が高くHCV RNA量を早期に約2 Log IU/ml低下させる可能性を持つ優れた治療法である。以前IFNを行ったがSVRが得られなかったGenotype 1b · 高ウイルス量の難治性C型慢性肝炎に対し、DFPP併用PEG IFN · Rib療法を再治療として行う場合は前治療IFN単独NR症例やPEG IFN · Rib併用Rel症例に於いてはSVRが期待できると考えられた。さらに症例を増やして検討していきたい。

文 献

- 1) Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with

interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001; 358: 958—965

- 2) Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 247: 975—982
- 3) Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346—355
- 4) 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
- 5) Akuta N, Suzuki F, Sezaki H, et al. Predictive factors of virological non-response to interferon-ribavirin combination therapy for patients infected with hepatitis C virus genotype 1b and high viral load. *J Med Virol* 2006; 78: 83—90
- 6) Takaka Y, Nishida N, Sugiyama M, et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 2009; 41: 1105—1109
- 7) McHutchison JG, Manns M, Patel K, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 123: 1061—1069
- 8) Shiffman ML, Ghany MG, Morgan TR, et al. Impact of reducing peginterferon alfa-2a and ribavirin dose during treatment in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2007; 132: 103—112
- 9) Hiramatsu N, Oze T, Yakushijin T, et al. Ribavirin dose reduction raises relapse rate dose-dependently in genotype 1 patients with hepatitis C responding to pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin. *J Virol Hepat* 2009; 16: 586—594
- 10) Marcellin P, Rizzetto M. Response-guided therapy: optimizing treatment now and in the future. *Antivir Ther* 2008; 13 (Suppl 19): 1—2
- 11) 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

- 12) 平嶋 昇, 高田昌明, 岩瀬弘明, 他. 前インターフェロン不応 C 型慢性肝炎に対する二重濾過血漿交換併用ペグインターフェロン・リバビリン療法の初期効果. 肝臓 2009 ; 50 : 738—740
- 13) Mantin A, Candela M, Solfrosi L, et al. Dynamics of hepatitis C viremia after plasma exchange. *L Hepatol* 1999; 32: 389—393
- 14) Marson P, Boschetto R, De Silvestro G, et al. Changes in HCV viremia following LDL apheresis in a HCV positive patient with familial hypercholesterolemia. *Int L Artif Organs* 1999; 22: 640—644
- 15) Rarmratnam B, Bonhoeffer S, Binley J, et al. Rapid production and clearance of HIV-1 and hepatitis c virus assessed by large volume plasma apheresis. *Lancet* 1999; 354: 1782—1785
- 16) 坂本 稔, 榎本信幸. ウイルス性慢性肝炎 : 診断と治療の進歩. *日本内科学会誌* 2008 ; 97 : 57—63
- 17) Akuta N, Suzuki F, Sezaki H, et al. Predictors of viral kinetics to peginterferon alfa-2a plus ribavirin combination therapy in japanease patients infected with hepatitis C virus genotype 1b. *J Med Virol* 2007; 79: 1686—1695
- 18) Kaneko S, Sata M, Ide T, et al. Efficacy and safety of double filtration plasmapheresis combination with interferon therapy for chronic hepatic C. *Hepatol Res* 2010; 40: 1072—1081
- 19) MuHutchison JC, Everson GT, Gordon SC, et al. Teraprevir with peginterferon and ribavirin for chonic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2009; 360: 1827—1831

Double filtration plasmapheresis and peginterferon plus ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C patients with genotype 1b and high viral load not cured by previous interferon therapy

Noboru Hirashima^{1*}, Hiroaki Iwase², Tomoyuki Tsuzuki², Asako Kamiya²,
Misaki Yokoi², Masayuki Saitoh², Dai Tamaki², Yoshimitsu Ryuge²,
Yusuke Hibino², Masaaki Shimada², Hidemi Goto³

Twelve chronic hepatitis C patients (six men and six women; average age 60.3 years) with genotype 1b and high viral load who were not cured by previous interferon (IFN) therapy received double filtration plasmapheresis (DFPP) and peginterferon plus ribavirin (PEG IFN · Rib) combination therapy. In the previous IFN therapy, there were three non-responders (NR) to IFN monotherapy, two NRs to IFN α 2b · Rib, two relapsers (Rel) and five NRs to PEG IFN α 2b · Rib. Viral load reduction by DFPP was 1.8 ± 1.2 (range: 0.1-4.8) log IU/ml. The mutations of the interferon sensitivity determining region (ISDR) and HCV core amino acid (aa) did not affect the viral load reduction by DFPP. The viral load reduction rate of NRs to a previous IFN monotherapy was significantly higher than that of the patients who previously received Rib combination therapy ($p < 0.05$). Three (100%) of the patients who previously received IFN monotherapy showed a sustained viral response (SVR). The patients who previously received IFN α 2b · Rib did not become HCV RNA-negative. Among the patients who previously received PEG IFN α 2b · Rib, two Rels showed SVR but five NRs did not showed SVR. Two Rels became HCV RNA-negative after the present treatment at an earlier stage than the previous PEG IFN α 2b · Rib. Finally, five of all the patients (41.7%) and two of 9 (22.2%) who previously received Rib combination therapy showed SVR. The rates of patients showing SVR in the cases of ISDR mutation ≥ 2 , ISDR mutation of 0 or 1 and either a core aa70 or aa91 mutant, ISDR mutation of 0 or 1 and both a core aa70 and aa91 mutant were 2/2 (100%), 2/6 (33%) and 1/4 (25%), respectively. The indication of DFPP + PEG IFN · Rib for the retreatment of chronic hepatitis C of genotype 1 and a high viral load was suggested for NRs to a previous IFN monotherapy or Rels to a previous PEG IFN · Rib.

Key words: chronic hepatitis C double filtration plasmapheresis
peginterferon plus ribavirin therapy viral mutation

Kanzo 2011; 52: 575—583

1) Department of Gastroenterology, National Hospital Organization, Higashi Nagoya Hospital

2) Department of Gastroenterology, National Hospital Organization, Nagoya Medical Center

3) Department of Gastroenterology, Nagoya University Graduate School of Medicine

*Corresponding author: hirasima@toumei.hosp.go.jp

発症2カ月で慢性肝炎の組織像を呈し インターフェロンで治癒した HBV Genotype A 急性肝炎の1例

平嶋 昇[†] 浦岡正尚* 神谷麻子* 横井美咲* 斎藤雅之* 玉置 大*
龍華庸光* 渡邊久倫* 日比野佑介* 島田昌明* 都築智之* 岩瀬弘明*

IRYO Vol. 65 No. 8 (451-455) 2011

要 旨

症例は34歳男性。2009年9月、HIV 検診にてHBs 抗原陽性で紹介となったが、HBV DNAのみ陽性でIgM HBc 抗体・HBc 抗体共に陰性・HIVも陰性であった。2009年11月、入院となりAST 754IU/ml, ALT 1486IU/ml, HBs 抗原92997S/N, HBe 抗原1272S/CO, HBe 抗体0%INH, IgMHBc 抗体28S/CO・HBc 抗体4.41S/CO, HBV DNA8.6Log コピー/mlよりB型急性肝炎と診断した。GenotypeはA型であった。肝生検で慢性肝炎と診断されたため、天然型インターフェロンαを開始し24週間継続した。2010年3月HBs 抗原は陰性化、4月HBs 抗体が陽性化した。若年層を中心に蔓延する恐れのあるHBV genotype A 急性肝炎に対し慢性化が危惧される場合にはインターフェロンを選択の一つに考慮してもよいと思われた。

キーワード 急性肝炎, B型肝炎, Genotype A, 慢性肝炎, インターフェロン

はじめに

最近、従来日本には認められなかったHBV genotype A 急性肝炎の発症が増加しており、国際交流の増加や性生活の多様化と深く関連しているといわれている¹⁾²⁾。また、HBV genotype Aはほかのgenotypeよりも慢性化しやすいことも報告されており³⁾⁴⁾、わが国においてHBV genotype A感染者が蔓延しやすいことが危惧されているが、慢性化を予防する治療法の検討はなされていない。今回、発症から2カ月でHBV genotype Aの急性肝炎と診断さ

れたが、肝生検で慢性肝炎の組織像を呈していたためインターフェロンを投与したところB型肝炎は治癒した1症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：34歳男性。
主訴：全身倦怠感
既往歴：特記なし
毎年職場で健康診断を受けているが、肝機能検査

国立病院機構 東名古屋病院 消化器科 *国立病院機構 名古屋医療センター 消化器科 †医師
別刷請求先：平嶋 昇 国立病院機構 東名古屋病院 消化器科 〒465-8620 名古屋市名東区梅森坂5-101
(平成23年3月3日受付, 平成23年7月10日受理)

Administration of Interferon for Chronic Hepatitis Resulting from Acute HBV Genotype A Infection
Noboru Hirashima, Masanao Uraoka*, Asako Kamiya*, Misaki Yokoi*, Masayuki Saitoh*, Dai tamaki*, Yoshimitu-Ryuuge*, Hisanori Watanabe*, Yuusuke Hibino*, Masaaki Shimada*, Tomoyuki Tsuzuki* and Hiroaki Iwase*, NHO Higashi Nagoya Hospital, *NHO Nagoya Medical Center

Key Words: acute hepatitis, hepatitis B, genotype A, chronic hepatitis, Interferon

表 1 入院時血液生化学検査

末梢血						ウイルスマーカー		
WBC	4500	/mm ³	ALP	290	IU/L	HBs antigen	92996.92	S/N
Neut	44.6	%	LDH	486	IU/L	HBe antigen	1272.71	S/CO
Lymph	40.4	%	γ-GTP	442	IU/L	HBe antibody	0	%INH
RBC	528	10 ⁴ /mm ³	BUN	10	mg/dl	HBc antibody	4.41	S/CO
Hb	14.8	g/dl	Cre	0.78	mg/dl	IgM-HBc antibody	28	S/CO
Hct	44.8	%	T-Chol	121	mg/dl	HBV DNA	8.6	Log copies/ml
Plt	18.8	10 ⁴ /mm ³	TG	132	mg/dl	HCV antibody	(-)	
凝固			T-Bill	1.40	mg/dl	HIV antibody	(-)	
APTT	28.4	sec	Glu	135	mg/dl	Genotype	A	
PT%	104	%	CRP	0.18	μg/dl			
生化学			Na	144	mEq/L			
TP	7.1	g/dl	K	3.8	mEq/L			
Alb	4.2	g/dl	Cl	108	mEq/L			
AST	754	IU/L	AFP	6	ng/ml			
ALT	1486	IU/L						

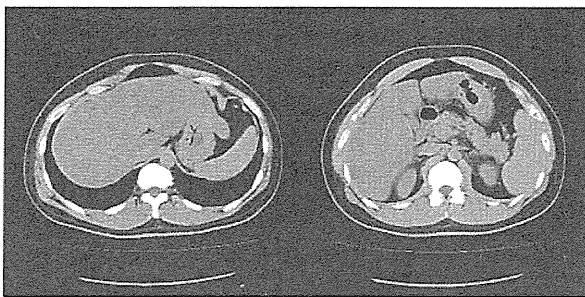


図 1 入院時 CT 検査
入院時の CT は肝腫大と脂肪肝を認めた

を含め異常を指摘されたことはない

家族歴：特記なし

生活歴：喫煙・飲酒せず

独身で男性女性ともに複数回性交渉あるが、特定のパートナーはいない。

現病歴：2009年9月、HIV 検診で HBs 抗原 92S/N と陽性を指摘されて紹介となった。外来初診時 9月16日 は AST 101IU/ml, ALT 169IU/ml, HBs 抗原 102S/N, HBe 抗原 36.5S/CO, HBe 抗体 0, IgM HBc 抗体・HBc 抗体ともに陰性, HBV DNA 7.1 Log コピー/ml であった。HIV は陰性であった。2009年11月、肝障害の増悪で入院となった。

入院時現症：身長 165cm, 体重 71kg, 血圧 112/78 mmHg, 脈拍 62/min・整, 意識清明, 貧血・黄疸なし, 肝脾触知せず, 腹水・浮腫なし, 神経学的に異常なし。

入院後経過：2009年11月10日入院時, AST 754IU/ml, ALT 1486IU/ml, HBs 抗原 92997S/N, HBe 抗原 1272S/CO, HBe 抗体 0 %INH, IgM HBc 抗体 28 S/CO・HBc 抗体 4.41S/CO, HBV DNA 8.6 Log コピー/ml であり B 型急性肝炎と診断した。Genotype は A 型であった (表 1)。腹部 CT は肝腫大を認め、肝の CT 値は 42 と低下していた (図 1)。11月12日、肝生検を実施したところ、門脈域に線維化をとまなう慢性炎症細胞浸潤を認め、慢性肝炎 (F2 A 2) と診断された。中等度の脂肪沈着も認められたが、肝細胞の脂肪化、肝細胞の水腫状変性 (ballooning)、マロリー体を認めず、好中球を含む炎症細胞浸潤、線維化が zone 3 において高度ではないため非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) は否定的であった (図 2)。以上より、ウイルス性肝炎像と診断した。11月17日, AST 230IU/ml, ALT 784IU/ml と低下していることを確認して、患者に説明を行い同意を得て天然型インターフェロン α (スミフェロン®) を 600 万単位 2 週間連日投与開始した。投与後の 12月1日 に AST 450IU/ml, ALT 649IU/ml まで再上昇したがその後低下した。開始後 2 日間の発熱と軽度の全身倦怠感を認めた。

退院後外来経過：インターフェロン α は 300 万単位 週 3 回に減量して退院とし、2010年4月30日まで開始から Total 24 週間投与した。2010年3月5日 HBs 抗原は陰性化し、4月30日には HBs 抗体が陽性化し AST, ALT も正常化した (図 3)。

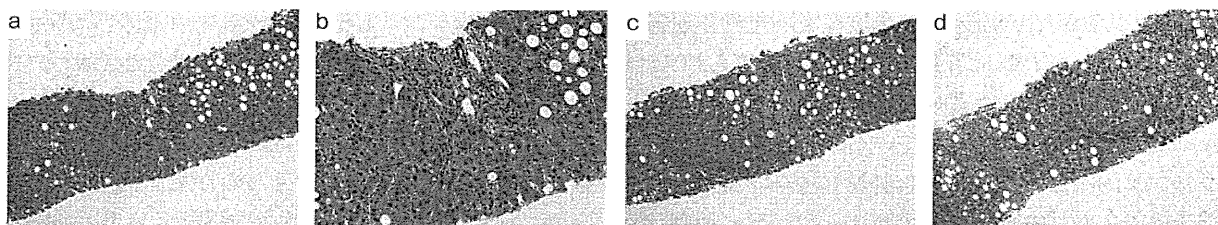


図2 肝生検

a: HE 染色 (100倍) b: HE 染色 (200倍) c: HE 染色 (100倍) d: アザン染色 (100倍)

門脈域にリンパ球を含んだ炎症細胞浸潤を認め境界板の破壊を認める。線維が門脈域外に拡大し慢性肝炎 (F2A2) と診断された。中等度の脂肪沈着も認められたが、肝細胞の脂肪化、肝細胞の水腫状変性 (ballooning)、マロリー体を認めず、好中球を含む炎症細胞浸潤、線維化が zone 3 において高度ではないため非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) は否定的であった。

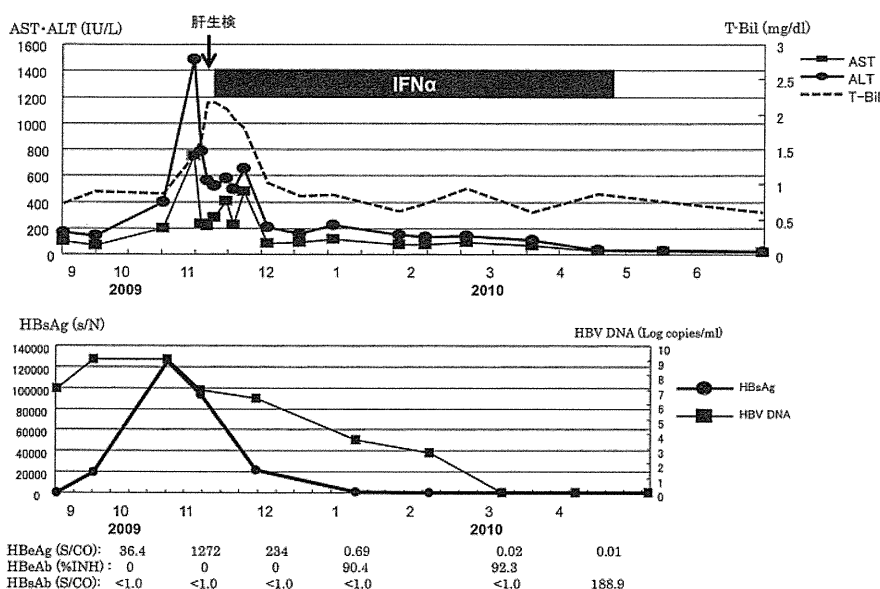


図3 臨床経過

インターフェロンαを24週間投与して肝機能は正常化しHBs抗体が出現した。

考 案

HBV genotype Aは従来、日本には存在しないタイプであったが、最近増加傾向を示している^{1)~4)}。B型急性肝炎は genotype 別に特徴的な臨床経過を示すことが知られている²⁾³⁾。HBV genotype A急性肝炎は若年男性が大多数を占め、その多くが性行為を有し、血清学的にはビリルビン値が高く、HBe抗原値とHBV DNA量が高値であることが特徴的である²⁾。さらに問題となるのは、重症化と慢性化の確率が高いことである⁵⁾⁶⁾。重症化が推測されるHBV genotype A急性肝炎に対しラミブジン投与を行って軽快した報告が散見される^{7)~11)}。B型急性肝炎に対するラミブジンの保険適応は認められてい

ないが、重症化・劇症化例でその有効性が示されている^{8)~10)}。しかし、慢性化する可能性が高い症例の特徴を考察することは今のところできず、どのような症例にいつ投与開始すべきか一定の基準は確立されていない。

HBV genotype A急性肝炎に対し、影山ら⁸⁾は慢性化と劇症化の2症例・和久井ら⁹⁾は慢性化の1症例・土屋ら¹⁰⁾は劇症化の1症例にラミブジン投与後HBs抗体が出現してラミブジンを中止することができたと述べているが、大森ら¹¹⁾は多数例の検討を行い重症化のためラミブジン投与したHBV genotype A急性肝炎15例中4例でHBV感染が6カ月以上持続して慢性化したと報告している。急性肝炎に対して肝生検を施行することは一般臨床ではまれ

であるが、HBV genotype A 急性肝炎の慢性化報告もあるためわれわれは肝生検を行った。和久井ら⁹⁾の報告では感染後6カ月以上経過してから肝生検を行って慢性肝炎の診断を得ている。われわれの症例はIgM HBc抗体が陰性から陽性になったHBV感染確認後2カ月の時点の肝生検で、門脈域に線維化と炎症細胞浸潤を認め慢性肝炎(F2A2)と診断された。病理学教科書¹²⁾¹³⁾には急性肝炎では門脈域に線維化は認められないとされるので病理学的には慢性肝炎と診断される。慢性肝炎は6カ月以上AST、ALTの異常が続くことと定義されているが、発生2カ月で慢性肝炎の組織像を示したことはB型急性肝炎の早期から病理組織学的には慢性肝炎に移行する可能性があることを示している。また、毎年の健康診断で肝機能検査を含め異常を指摘されたことはないことから、以前から慢性肝炎が存在したとは考えにくかった。

通常のB型急性肝炎は自然経過で治癒することが多い。感染が持続する場合でも感染期間が短い場合でも早期にインターフェロンを投与すれば奏功する可能性が高いと考えられる。Suzuki³⁾らはHBV genotype Aの急性からの慢性化7症例に対しラミブジン単独治療を2症例、インターフェロン単独治療を2症例、ラミブジン+インターフェロン併用治療を2症例に行い、インターフェロン単独治療の1症例のみにHBs抗原の消失をみたと報告している。大森ら¹⁴⁾はHBV genotype Aの急性からの慢性化4例中インターフェロン併用2例でHBs抗体の出現をみたが、2例はHBs抗原陽性が続き初めにラミブジンで治療を開始した症例であったと報告している。ラミブジン投与が慢性化に関与していたのかははっきりしないが、ラミブジンだけでは慢性化を阻止できておらず、また、ラミブジンを開始していったん慢性化するとラミブジンを中止することが難しくなる。本症例は急性肝炎であり治療介入をしなくても自然経過で軽快した可能性は否定できない。しかし、発生2カ月で慢性肝炎の組織像を呈したため慢性化を危惧して治療介入に踏みきった。34歳と若年であることもありラミブジンやエンテカビルの核酸アナログではなくインターフェロンを選択した。HBV genotype A急性肝炎に対するラミブジン投与例でキャリアー化している報告がある以上、核酸アナログを第一選択薬として投与するのは問題があると考えたからである。インターフェロンを24週間投与後、HBs抗体が陽性化したためB型肝炎は軽快

したと判断した。HBV genotype Aは他のGenotypeよりもインターフェロンの感受性が高いというErhardtら¹⁰⁾のドイツの報告も認められる。Oritoら¹⁵⁾はB型慢性肝炎720人のうち1.7%が、松浦ら¹⁶⁾はB型慢性肝炎1,271人のうち3.5%がGenotype Aであったと報告し、わが国では既にHBV genotype Aキャリアーが存在している可能性が高く若年層に蔓延する恐れも指摘されている。ラミブジンで治療開始例に慢性化したためにラミブジンを止めることができなくなった症例が存在している以上、とくに若年層のHBV genotype A急性肝炎で慢性化が危惧される場合にはインターフェロン投与を検討してもよいのではないかと考えられた。

[文献]

- 1) Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K et al. Clinical feature of hepatitis B virus genotype A in Japanese patients. *J Gastroenterol* 2003; 38: 656-62
- 2) 松浦健太郎, 田中靖人, 溝上雅史. わが国におけるB型肝炎ウイルス遺伝子型の変遷と問題点. *肝臓* 2008; 49: 549-52.
- 3) Suzuki Y, Kobayashi M, Ikeda K et al. Persistence of acute infection with hepatitis B virus genotype A and treatment in Japan. *J Med Virol* 2005; 76: 33-9.
- 4) Ozasa A, Tanaka Y, Orito E et al. Influence of genotypes and precore mutations on fulminant or chronic outcome of acute hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2006; 44: 326-34.
- 5) 山田典栄, 四柳宏, 小坂橋優ほか. 首都圏におけるB型急性肝炎の実態と変遷. *肝臓* 2008; 49: 553-9.
- 6) 石井耕司, 高亀道生, 白鳥美里ほか. Genotype Aの急性B型肝炎の臨床的特徴. *肝臓* 2010; 51: 397-9
- 7) Reshef R, Sbeit W, Turkaspa R. Lamivudine in the treatment of acute hepatitis B. *N Engl J Med* 2000; 34: 1123-4.
- 8) 影山富士人, 竹平安則, 室久剛ほか. B型急性肝炎におけるラミブジン治療の有効性とその長期成績. *肝臓* 2003; 44: 338-44.
- 9) 和久井紀貴, 石井耕司, 樋上勝也ほか. HBV geno-