

図1. 散発性急性肝炎の型別年次推移
1980年-2012年 (N=4,676、33施設)

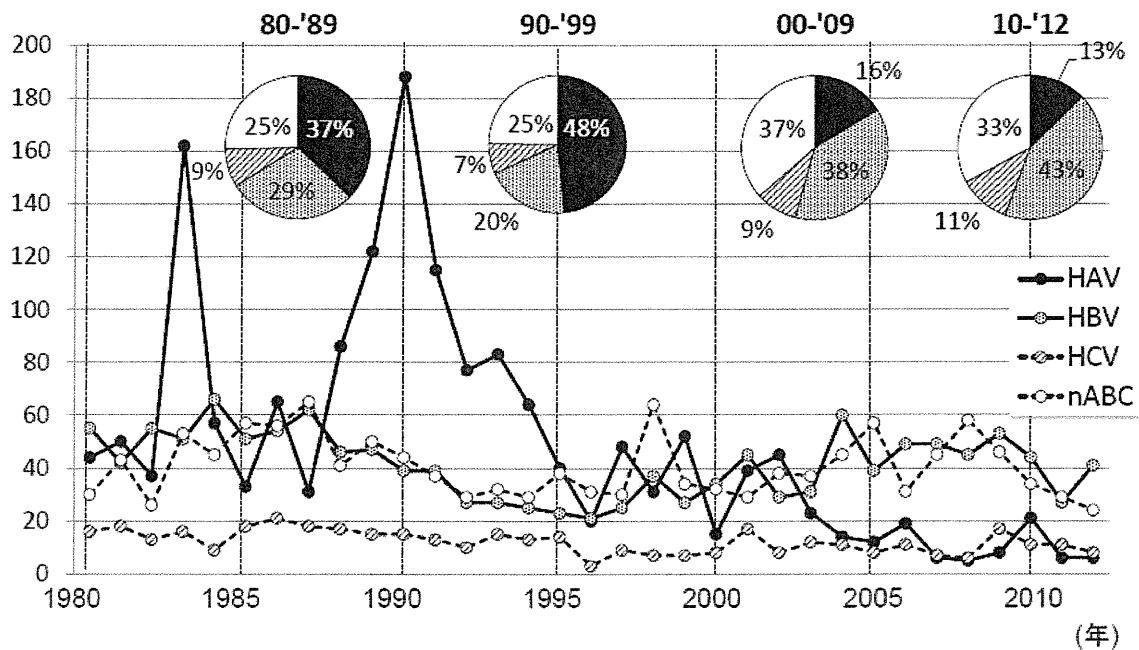


表2. 輸血後急性肝炎の型別年次推移 (1980-2012年, 33施設)

年	B型	C型	非ABC型	計
80	0	14	6	20
81	3	19	3	25
82	4	13	3	20
83	2	15	10	27
84	2	19	4	25
85	0	15	8	23
86	2	20	7	29
87	1	17	2	20
88	3	28	3	34
89	1	22	4	27
90	2	8	2	12
91	0	7	1	8
92	0	1	5	6
93	0	1	1	2
94	0	0	0	0
95	1	1	0	2
96	0	0	0	0
97	1	0	0	1
98	0	1	2	3
99	0	0	0	0
00	1	1	1	3
01	0	0	0	0
02	0	1	0	1
03	0	1	0	1
04	0	0	0	0
05	0	0	0	0
06	0	0	0	0
07	0	0	0	0
08	0	0	0	0
09	0	1	0	1
10	0	0	0	0
11	0	1	0	1
12	1	0	0	0
計	24 (8.2)	206 (70.5)	62 (21.2)	292

図2. 輸血後急性肝炎の型別年次推移
1980-2012年 (N=292, 33施設)

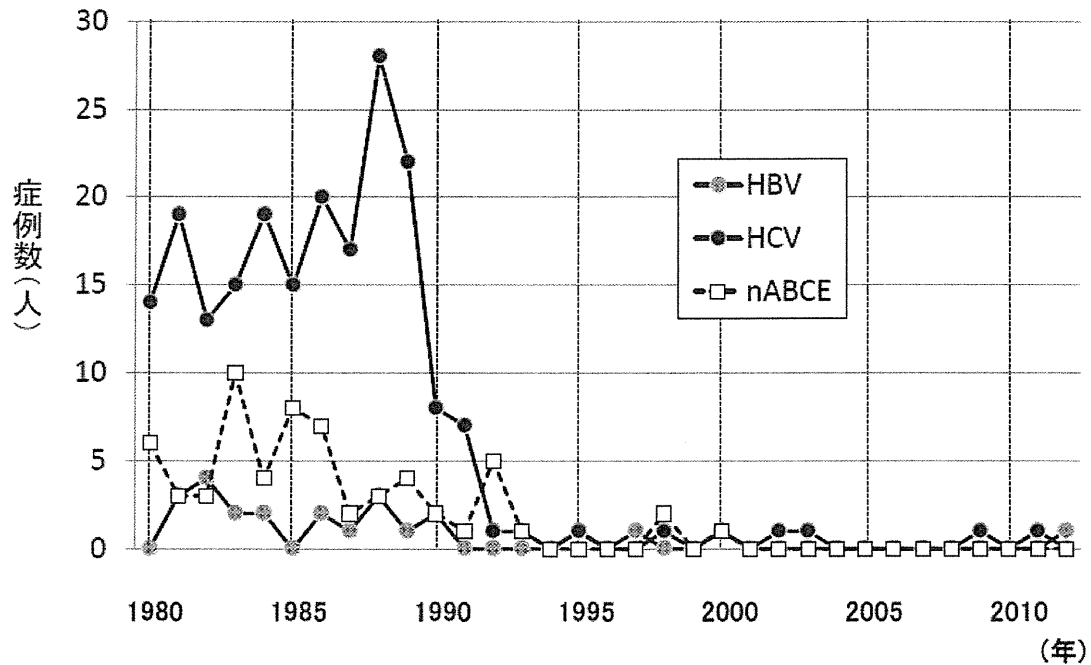


表3. 1980年 - 2012年当研究班で集積されたE型肝炎59例の詳細(33施設)

No.	発症年	年齢	性	居住地域	海外渡航歴	食歴	病型	Gt	No.	発症年	年齢	性	居住地域	海外渡航歴	食歴	病型	Gt
1	1980	74	男	長崎	不明	不明	通常型	ND	31	2006	60	男	東京(新宿)	国内感染	生ブリアー	通常型	3
2	1981	51	男	横浜	不明	不明	通常型	ND	32	2006	50	男	横浜	国内感染	なし	通常型	3
3	1981	38	男	長崎	不明	不明	通常型	ND	33	2006	77	男	米子	国内感染	なし	通常型	3
4	1983	48	男	横浜	不明	不明	通常型	ND	34	2007	30	男	仙台	国内感染	なし	通常型	3
5	1984	39	男	横浜	不明	不明	通常型	ND	35	2007	56	男	東京(目黒)	国内感染	なし	通常型	4
6	1984	35	男	横浜	不明	不明	通常型	ND	36	2007	44	男	東京(清瀬)	国内感染	なし	通常型	3
7	1984	46	男	長崎	不明	不明	通常型	ND	37	2007	21	男	別府	バンガラデシ	なし	通常型	1
8	1985	73	男	香志野	不明	不明	通常型	ND	38	2007	46	男	長崎	国内感染	なし	通常型	3
9	1986	62	男	相模原	不明	不明	通常型	ND	39	2008	63	男	横浜	国内感染	なし	通常型	3
10	1986	21	女	香志野	不明	不明	通常型	ND	40	2008	70	男	横浜	国内感染	なし	通常型	3
11	1987	53	男	相模原	不明	不明	通常型	ND	41	2008	49	男	相模原	中国	なし	通常型	4
12	1987	48	男	香志野	不明	不明	通常型	ND	42	2008	34	男	相模原	国内感染	なし	通常型	3
13	1987	52	男	金沢	不明	不明	通常型	ND	43	2008	18	男	別府	バンガラ?国内?	不明	重症型	1
14	1992	55	男	香志野	国内感染	不明	通常型	ND	44	2008	18	男	別府	バンガラ?国内?	不明	通常型	1
15	1996	45	女	横浜	国内感染	不明	通常型	3	45	2009	72	男	埼玉	国内感染	イシノ鍋	通常型	3
16	1996	58	男	長崎	中国	不明	通常型	4	46	2009	77	男	埼玉	国内感染	不明	通常型	3
17	1998	45	男	横浜	タイ	不明	通常型	3	47	2009	37	男	東京(目黒)	ネール?国内?	不明	通常型	1
18	2000	51	女	横浜	国内感染	不明	通常型	3	48	2009	48	男	東京(立川)	国内感染	生牡蠣?生牛肉?	通常型	3
19	2000	79	女	大分	国内感染(横川吸虫)	不明	通常型	3	49	2009	42	男	東京(清瀬)	国内感染	なし	通常型	3
20	2002	26	男	東京(新宿)	バンガラデシ	不明	通常型	1	50	2009	56	男	相模原	国内感染	シカ・イシノ	通常型	ND
21	2002	54	男	相模原	国内感染	不明	通常型	3	51	2009	53	男	長崎	国内感染	生牡蠣??	通常型	3
22	2002	52	男	大分	国内感染(刺身好物)	不明	通常型	3	52	2009	44	男	長崎	国内感染	イシノ焼肉	通常型	3
23	2003	22	男	東京(新宿)	インド	不明	通常型	1	53	2009	47	男	長崎	国内感染	豚肉??	通常型	3
24	2004	44	男		中国	不明	通常型	4	54	2010	37	男	仙台	アメリカ?国内?	なし	通常型	3
25	2004	34	男	埼玉	国内感染	生牡蠣	通常型	3	55	2010	68	男	金沢	国内感染	なし	通常型	3
26	2004	55	男	長崎	中国	なし	通常型	4	56	2010	64	女	長崎	国内感染	なし	通常型	3
27	2005	52	男	長崎	国内感染	イシノ焼肉	通常型	3	57	2011	61	男	札幌	国内感染	シカ肉	重症型	不明
28	2005	69	男	埼玉	国内感染	刺身類回	通常型	3	58	2011	78	女	高崎	国内感染	なし	通常型	3
29	2005	55	男	大阪(南)	国内感染	不明	通常型	3	59	2011	61	男	横浜	国内感染	なし	通常型	3
30	2005	54	男	東京(新宿)	中国	不明	通常型	4	60	2012	65	男	横浜	国内感染	なし	通常型	未
									61	2012	73	男	旭川	国内感染	不明	劇症型	3

HBV 遺伝子型

2012年までにB型急性肝炎として登録された症例のうち、保存血清のある658例を対象としてHBV遺伝子型(Gt)を検討した(表4)。658例中、Gt Aは174例(26.4%)、Gt Bは55例(8.4%)、Gt Cは425例(64.6%)、Gt Dは1例(0.2%)、Gt Eは1例(0.2%)、Gt Gは1例(0.2%) (gt Aとの共感染)、Gt Hは1例(0.2%)例であった。

Gtの頻度に関する年次推移について1991年から2009年の19年を1991-1999年、2000-2004年、2005-2009年の3期に区分して検討した。GtAの頻度は、順に7.6% (15/197)、23.1%

(33/143)、42.3% (88/208)といずれも有意に増加を示したが、GtBでは、順に6.1%、11.2%、9.6%で頻度としては増加しているも有意ではなかった。2010-2011年の2年間におけるgtAの頻度は35.3% (24/68)、gtBの頻度は2.9% (2/68)であった。特にGt Aの頻度は、2000年前後以後急速に増加している印象がみられ、2007年は52.3% (23/44)、2008年54.8% (23/42)と50%以上の頻度であった。その後2009年は40.8% (20/49)、2010年は33.3% (14/42)、2011年は40.7% (11/27)、2012年は血清未提出の1例を除いた40例で32.5% (13/40)といずれも50%以下を推移していた。

表4. 散発性B型急性肝炎 HBV genotype年次別頻度 (N=658)

年	A	B	C	D	E	F	G	H	計(例)
1991	4	2	27	0	0	0	0	0	33
1992	0	1	25	0	0	0	0	0	26
1993	2	0	24	0	0	0	0	0	26
1994	1	1	22	0	0	0	0	1	25
1995	2	2	18	0	0	0	0	0	22
1996	0	3	15	0	0	0	0	0	18
1997	2	0	6	0	0	0	0	0	8
1998	1	2	21	0	0	0	0	0	24
1999	3	1	11	0	0	0	0	0	15
2000	3	0	18	1	0	0	0	0	22
2001	5	2	24	0	0	0	0	0	31
2002	5	3	14	0	1	0	0	0	23
2003	6	7	11	0	0	0	0	0	24
2004	14	4	25	0	0	0	0	0	43
2005	11	5	18	0	0	0	0	0	34
2006	11	3	25	0	0	0	0	0	39
2007	23	4	16	0	0	0	1	0	44
2008	23	3	16	0	0	0	0	0	42
2009	20	5	24	0	0	0	0	0	49
2010	14	1	27	0	0	0	0	0	42
2011	11	1	15	0	0	0	0	0	27
2012	13	5	22	0	0	0	0	0	40
計	174	55	425	1	1	0	1	1	657
(%)	(26.4)	(8.4)	(64.6)	(0.2)	(0.2)	(0.0)	(0.2)	(0.2)	

D. 考察

過去33年間の本邦の散発性急性肝炎の発生状況は、A型肝炎の発生頻度を軸に、徐々に変化している。A型肝炎は、1983年と1990年にそれぞれ162例、187例と流行を認めたが、それ以後は減少傾向にある。2007年から2009年の3年間は毎年10例未満の発生数

であったが、2010年は21例の発生を認め直近の過去3年間に比較すると、やや増加していた。2010年のA型肝炎の小流行は、1999年からの感染症研究所への届出数による感染症発生動向調査の結果とほぼ相関している。2008年以降、韓国ではA型肝炎の大規模流行が続いていることから、本邦への感染拡

大が懸念されたが、国立病院機構での発生頻度調査でも、2010年のA型肝炎発生はいわゆる小流行にとどまり、大流行には至っていなかった。なお、2011年、2012年のA型肝炎の発生数はそれぞれ6例で、流行は確認されなかった。しかしながら、A型肝炎ウイルスの感染力は極めて強く、戦後生まれの日本人の多くが中和抗体であるHA抗体を保有していないことから、今後、衛生環境の変化、食物の流通状況の変化によっては、爆発的に流行する可能性があり、今後もその発生状況に注意を払う必要がある。

E型肝炎の発生頻度の推移に関しては、図3に示すように2004年以後、増加傾向にあり、特に2009年は29.0% (9/31) と頻度、件数ともに増加したが、2011年は11.1% (3/27)、2012年は1例しか診断が確定していないものの、未確定症例を含めても最大2例であり増加は確認されなかった。北海道のE型急性肝炎の発生頻度に関して、1998年から2008年までの期間の札幌市内3施設での集計報告では2001年をピークに減少傾向にあることが報告されているが、国立病院機構での集計は、北海道以外の地域を主体とする調査である。北海道以南においては、最近においても散発的E型肝炎が発生し、E型感染が終息していないことを示しており、今後の発生動向に引き続き、注意する必要がある。

いわゆる欧米型B型肝炎 (GtA) の発生に関しては、2000年以後、急速に増加している傾向を認め、関東、関西といった都会から地方へと徐々に日本国中に拡散しつつある状況を本研究班の成果として報告してきた。特にHBV/GtA の頻度は、2000年前後以後急速に増加している印象がみられ、2007年は52.3% (23/44)、2008年54.8% (23/42) と50%以上の頻度であったが、それ以後、2009年は40.8% (20/49)、2010年は33.3% (14/42)、2011年は40.7% (11/27)、2012年は31.7% (13/40) とやや低下していた。今後もわが

国においてHBV/GtA の新規感染者が増加してゆくのか、減少傾向へと転じるのかについては、本研究班での来年以後の調査結果次第である。

HBV/GtAは、本来わが国には存在しない外来の感染源、外国人との接触によるものと考えられており、最近の社会状況の変化、国際化を反映した現象と考えられている。成人例でもGtA のB型急性肝炎例の10%は慢性化することが示唆されている。もっとも効果的な感染予防方法は、ワクチン接種であり、ハイリスク者に対しては早急な対策が必要であると考えられた。

E. 結論

1980年から2012年までの過去33年間に、国立病院機構肝疾患ネットワーク参加33施設内で散発性急性肝炎として登録された症例数は4,676例で、うちA型が1,624例 (34.7%)、B型が1,363例 (29.2%)、C型が406例 (8.7%)、非A非B非C型肝炎が1,283例 (27.4%) であった。

2000-2009年の期間内の頻度は、A型16.8%、B型39.2%、C型9.5%、非A非B非C型34.5%であり、B型と非A非B非C型が大勢を占める状況にあった。2010-2011年の2年間ににおいては177例の登録、A型27例 (15.3%)、B型71例 (40.1%)、C型22例 (12.4%)、非A非B非C型57例 (32.2%) であった。そして今回登録された2012年単年は81例の登録があり、A型6例 (7.4%)、B型41例 (50.6%)、C型8例 (9.9%)、非A非B非C型26例 (32.1%) であった。

A型肝炎の発生に関しては1983年 (162例) と1990年 (187例) に流行を認めるも、それ以後は減少傾向にある。ただし2007年から2009年の3年間は毎年10例未満であったが、2010年21例、2011年6例、2012年6例の発生数であった。

1980年から2011年までの期間のE型肝炎の頻度は、非A非B非C型肝炎の6.0% (59/983) であったが、2011年非A非B非C

型肝炎の10.3% (3/29)、2012年非A非B非C型肝炎7.6% (2/26) (暫定数)であった。

B型急性肝炎の中で、いわゆる欧米型B型肝炎 (Gt A) の発生頻度は、2000年前後以後増加し、2007年は52.3% (23/44)、2008年54.8% (23/42) と50%以上の頻度であったが、2009年は40.8% (20/49)、2010年は33.3% (14/42)、2011年は38.5% (11/27)、2012年31.7% (13/40) (暫定数)であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 我が国における A 型肝炎の疫学と最近の動向. 八橋 弘, 玉田陽子. 日本臨牀 69(増4):553-558, 2011.05.20
- 2) B型肝炎, B型急性肝炎の動向と診断・治療. 八橋 弘, 長岡進矢, 玉田陽子. 日本臨牀 69(増4): 440-445, 2011.05.20.
- 3) B型急性肝炎, 慢性肝炎の鑑別における HBc 抗体測定試薬 (CLEIA法) の有用性検討. 八橋 弘, 玉田陽子, 釘山有希, ほか. 医学と薬学 66(6): 1075-81, 2011.12.25.
- 4) 本邦における A型肝炎, E型肝炎の発生動向. 玉田陽子, 八橋弘. 消化器内科 54(2): 221-227, 2012
- 5) Tamada Y, Yatsushashi H, Masaki N, Nakamuta M, Mita E, Komatsu T, Watanabe Y, Muro T, Shimada M, Hijioka T, Satoh T, Mano Y, Komeda T, Takahashi M, Kohno H, Ota H, Hayashi S, Miyakawa Y, Abiru S, Ishibashi H. Hepatitis B virus strains of subgenotype A2 with an identical sequence spreading rapidly from the capital region to all over Japan in patients with acute hepatitis B. Gut.61(5):765-73.2012.

2. 学会発表

- 1) < Poster Session > Explosion of Imported HBV Strain, Genotype A, in

Patients with Acute Hepatitis B in Japan. Tamada Y, Yano K, Yatsushashi H, Nakamuta M, Masaki N, Watanabe Y, Muro T, Komatsu T, Mita E, Ishibashi H. The 8th JSH Single Topic Conference, Tokyo, 2009.11.21-22.

- 2) <ワークショップ>本邦におけるB型肝炎水平感染の実態. 玉田陽子, 矢野公士, 八橋弘, 石橋大海. ワークショップ4: B型肝炎の母子および水平感染の実態とワクチン戦略, WS4-9. 第46回日本肝臓学会総会. 山形, 2010. 5. 27. 肝臓 2010, 51(suppl 1), A74.

- 3) <Oral>Acute viral hepatitis A and E in Japan. Yoko Tamada. Koji Yano, Hiroshi Yatsushashi, Hiromi Ishibashi. The Epidemiology of viral Hepatitis A and E in AsiaThe 32nd U. S. -Japan Joint Hepatitis Panel Meeting. Yokohama, 2010. 9. 8. Workshop on enteric Viral Hepatitis A and E in Asia, p. 3

- 4) <Poster>Changing of genotypes and molecular epidemiology of spreading subgenotype Ae of hepatitis B virus among patients with acute hepatitis B in Japan. Y. Tamada, H. Yatsushashi, K. Yano, et al. 46th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver.The International Liver Congress 2011. Berlin, Germany, 2011.03.30-04.03.

- 5) <ワークショップ>本邦におけるA型肝炎, E型肝炎の発生動向. 玉田陽子, 八橋 弘, 長岡進矢, ほか. 経口感染ウイルス肝炎の現状と展望第47回日本肝臓学会総会. 東京, 2011.06.02-03.肝臓 52(suppl. 1): A108, 2011.4.

- 6) <パネルディスカッション>高齢者急性肝障害. 八橋 弘, 玉田陽子, 長岡進矢, ほか. 第14回日本高齢消化器病学会. 東京, 2011.07.02.

7) <ワークショップ>全国国立病院による
定点観測から明らかになったB型急性肝炎
の変遷. 山崎一美、玉田陽子、八橋 弘。
HBVジェノタイプとB型肝炎の病態. 第99
回日本消化器病学会総会. 鹿児島,
2011.03.21-23.

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし。

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

HBV再活性化の2例

研究分担者 小林 正和 国立病院機構まつもと医療センター松本病院 内科医長

研究要旨 B型肝炎ウイルス（HBV）が再活性化した2例を経験した。HBV対策ガイドライン発表後の症例で、HBV DNAモニタリングが不十分であった。リツキシマブ使用例ではde novo肝炎を発症したが、核酸アナログ製剤で肝炎は改善した。関節リウマチ症例は、肝炎は発症せずHBV再活性化のみであった。

HBV既感染例に対する免疫抑制・化学療法例は、基本的には「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」に沿い、HBVモニタリングと核酸アナログ製剤投与が重要と思われた。

研究協力者

古田 清 まつもと医療センター松本病院

A. 研究目的

B型肝炎ウイルス（HBV）キャリア、HBV既感染者の免疫抑制療法中のHBV再活性化の対応が「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」として発表された（2009年）。

HBV既感染例でのリツキシマブ使用化学療法後によるde novo B型肝炎は、発症すると重症化劇症化を来し予後が悪いことが知られている。このようなリツキシマブ使用化学療法例や臓器移植例においては再活性化リスクが高く、HBV既感染者は高リスク例として注意喚起がされている。

また、最近抗悪性腫瘍薬による化学療法、抗リウマチ薬などによる再活性化も報告され、2011年にはガイドラインの改訂版が発表された。しかし、低リスク群でのHBVスクリーニングや低リスク症例におけるHBV DNAモニタリングの必要性については十分に普及しているとは言えない。

今回、ガイドライン発表後に経験したリツキシマブ・ステロイド治療例でのde novo B型肝炎と関節リウマチ症例でのHBV再活性化例を経験したので報告する。

B. 症例

（1）リツキシマブ・ステロイド併用治療例
症例は74歳、男性。IgM高値を呈するマクログロブリン血症に対してプレドニン内服治療を受けていた。IgM上昇のため平成23年12月にリツキサンの投与（590mg）を2回受けた。以降、IgM低下、皮疹改善が得られた。

本症例は、リツキサン投与前にHBs抗原陰性、HBc抗体陽性の既感染例と診断されていた。しかし、HBV DNA測定がされないまま外来受診が続いた。

平成24年7月発熱で外来受診し、血液検査で肝障害（AST 115 U/l、ALT 127 U/l）を認めた。HBs抗原陽性、HBV DNA 9.logcopy/ml以上よりB型肝炎と診断され、HBV再活性化が判明した。発症時、黄疸はなく肝予備能は保たれていた。Entecavir投与にてHBV DNAは減少し肝炎も沈静化した（図1）。

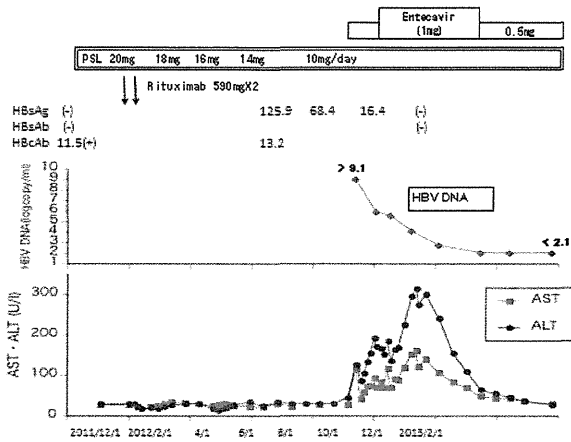


図1. 臨床経過 (症例1)

(2) 関節リウマチ症例

症例は57歳、女性。平成20年12月より関節リウマチに対してMTX内服開始。平成22年2月よりインフリキシマブ投与が追加される。抗リウマチ薬投与前にHBVマーカーが測定され、HBs抗原陰性、HBc抗体陽性のHBV既感染例と診断されていた。

平成24年8月、乳癌のため当院外科を受診した際、HBs抗原を指摘された。ASTおよびALTは正常であったが、HBV DNA 3.1 logcopy/mlと陽性であり、HBV再活性化と診断する。Entecavir投与を開始した(図2)。

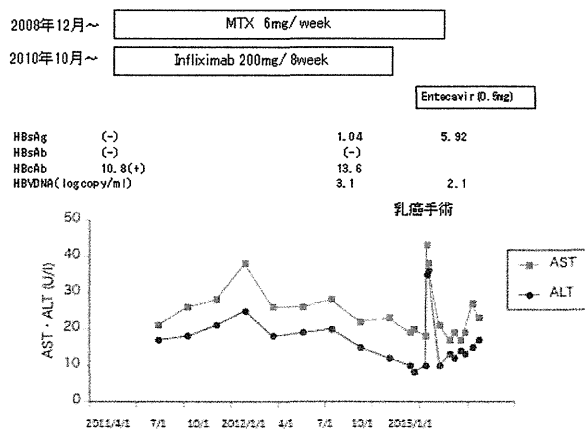


図2. 臨床経過 (症例2)

C. 研究結果

平成24年度に経験したHBV再活性化例である。2例ともHBV既感染と認識していたが、治療中および治療後のHBVモニタリングがされていなかった。1例は、リツキサン投与終了後7ヶ月目にde novo肝炎を発症したが、肝炎の沈静化が得られた。もう1例は、MTX、インフリキシマブ併用療法中にHBV再活性化を来たしたが肝炎は認めなかった。2例とも核酸アナログ製剤投与によりHBV DNA減少が得られている。

D. 考察

骨髄・臓器移植例やリツキシマブ使用の悪性リンパ腫患者は高リスクとしてHBV既感染者への治療中および治療後のHBV DNA測定が注意喚起されているが、十分徹底されているとは言えない。ガイドラインが発表された2010年以降にもde novo B型肝炎の発症が国内で報告されており、ガイドラインの普及を進めているのが現状である。R-CHOP治療例や骨髄移植例は、主治医も高リスクは把握しているが、血液疾患での単独リツキサン治療例の場合、HBV測定が疎かになることがありうる。

2011年9月に「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン(改訂版)」が発表された。それを受けて日本リウマチ学会は「B型肝炎ウイルス感染リウマチ性疾患患者への免疫抑制療法に関する提言」が発表された。生物学的製剤とMTX併用によるHBV再活性化が危惧されている。しかし、HBV既感染リウマチ患者において、HBV再活性化率は数%と低率とされ、低リスクと判断される。そのような中で、適正なHBV DNA測定間隔は明瞭ではない。

今回、関節リウマチ治療例においてHBV再活性化を経験した。HBV既感染者には定期的なHBV DNAが必要と思われる、現時点ではガイドラインに則り、毎月のモニタリング

が望ましいと考える。

HBV再活性化対策としては、毎月のHBV DNAモニタリングと核酸アナログ製剤の投与が重要とされている。免疫抑制薬、抗悪性腫瘍薬治療例などの低リスク例も含め、現時点では全症例をガイドラインの対象とすべきであろう。

E. 結語

2009年ガイドライン発表後に、当科で経験したHBV再活性化例を報告した。既感染例に対しては、定期的なHBVモニタリングが必要と思われた。

F. 研究発表

なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

慢性C型肝炎ジェノタイプ1b型に対するスタチンなどを併用するPEGIFN+RBV療法
（アドオン治療）と再燃例（Relapser）に対するPEGIFN少量長期療法の抗ウイルス学的意義

研究分担者 平田 啓一 国立病院機構災害医療センター 消化器科・第一病棟部長

A. 背景と目的

本邦において、慢性C型肝炎患者のHCVジェノタイプは1bが最も多く、全体の7割を占めている。ジェノタイプ1bは他のジェノタイプと比較して治療抵抗性であり、現在の標準治療（SOC）であるペグインターフェロン・リバビリン併用療法（以下PEGIFN+RBV）によっても、持続的ウイルス学的寛解（以下SVR）が得られる可能性は5割弱と低いと見られ、今後更なる治療法の進歩が期待されている。治療法の工夫としては、スタチンなど高脂血症治療薬の併用が有効であるとの報告が散見されるが、これらの報告によればSVRの上積み効果は約10%程度と限定的と考えられる¹⁾。In vitroの検討から、スタチンの抗ウイルス効果の機序は肝細胞内メバロン酸経路の抑制を介したもので、細胞内情報伝達と関連してインターフェロンの作用を増強する可能性が示唆されている²⁾。筆者の施設では、さらに有効な治療法の開発を目的として、スタチン同様にin vitroの実験系における抗HCV増殖作用が報告されているビスホスホネート、イコサペント酸（以下EPA）に注目した。ビスホスホネートの抗HCV作用はメバロン酸経路の抑制、EPAの作用は不飽和脂肪酸であるEPAの酸化ストレス作用によるものと推定されている³⁾。

一方2011年、今後のHCV肝炎治療の期待を背負ってプロテアーゼ阻害剤テラプレビルが初めて日本国内で保険適応が認可された。PEGIFN+RBVとの併用の治療になるが、本剤には、腎不全、貧血、中毒性薬剤性

皮膚障害などの多彩な副作用があるため、肝臓専門医であっても使用法が難しい薬剤であり、現実には副作用が多数報告され、死亡例も報告されている。筆者は、この薬剤よりは副作用が少ないとされている第二世代のプロテアーゼ阻害剤の登場に期待しているが、PEGIFN+RBV治療における、non-responderにおいてはプロテアーゼ阻害剤を使用しても治療効果は十分ではなく、各施設の報告にも見られるように、プロテアーゼ阻害剤を使用してもこの症例群においてSVRが得られる確率は約30%に過ぎない。従って、現時点で当院では、既報のようにgenotype 1bに対するSVR率約80%と有効性が高い実績のあるアドオン治療をまず優先している。

しかし、この治療後の再燃例については如何なる対策を講じるべきか。筆者はプロテアーゼ阻害剤登場以前であるが、Relapserに対してRelapseの判明した早期の時点で、PEGIFN少量長期投与を行った経験から、この治療に思わぬ抗ウイルス効果を確認した。

今回、主治療であるPEGIFN+RBV+アドオン治療の有効性ととともに、Relapserに対するPEGIFN少量長期投与の意義について報告する。

B. 対象・方法

1) PEGIFN+RBV+スタチンなどアドオン療法

2009年1月より、2011年6月までに下記の治療プロトコールにより抗ウイルス療法を施行されたHCVジェノタイプ1bの慢性C型

肝炎患者30例（男性11例、女性19例、うち19例は初回治療、11例は前回治療がIFN単独であるかPEGIFN+RBVの投与期間が不十分と思われた再治療例：最長例は12週中止例だった）を対象とし、そのウイルス学的効果をRVR（治療開始後4週のHCVRNA量：RT-PCR法 by TaqMan法が検出感度以下：以下、陰性と略す）、EVR（治療開始後12週のHCVRNA量が1.7未満）、cEVR（治療開始後12週のHCVRNA量が陰性）、LVR（治療開始後12週のHCVRNA量が1.7以上）、ETR（治療終了時のHCVRNA陰性）、SVR（治療終了後24週のHCVRNAが陰性）などを指標として評価した。

治療プロトコルを示す。

1. ペグインターフェロンα IIb（商品名：ペグイントロン®）：1.5 μg/kg皮下注射週一回（白血球数1500以上、血小板数5万以上を維持するように投与量は増減調節）
2. リバビリン（商品名：レベトール®）：12～14mg/kg/日内服分2（ヘモグロビン値8.5g/dl以上を維持するように投与量を調節）
3. ピタバスタチン（商品名：リバロ®）2mg/日、1日一回夕食後内服
4. イコサペント酸エチル（商品名：エパデール®）1800mg/日、内服分3毎食後
5. アレンドロン酸ナトリウム（商品名：ボナロン®）5mg/日、1日1回起床時内服
6. エポエチンベータ（商品名：エポジン®）ヘモグロビン値が10.5g/dl以下に低下した場合に患者が希望する場合、週1回皮下注射または緩徐に静脈内注射

治療期間：原則としてcEVR例は48週、EVR、LVR症例は72週。一方、RVR症例のうち2例は患者の希望もあり、16週、36週で治療終了とした。

ウイルス側の難治性因子としてNS5A（ISDR）変異数、HCVコア領域の70、91アミノ酸置換の有無、宿主側難治因子である

IL28BのSNPs（rs8099917など）の表現型を同意の得られた症例において検討した。

2) 上記のPEGIFN+RBV（+アドオン療法）の再燃例対策

当院では再燃例に対してPEGIFN少量長期治療の追加治療を積極的に進めてきた。

Relapserと判明した時点でPEGIFN α II1a 90 μgを2週に一回皮下注射した。初回治療終了から少量長期療法開始までの間隔は約1～3ヶ月であった。

C. 研究結果

1) アドオン治療の治療効果について

治療患者のSVR率、IL28BSNPs表現型との関係を表1及び表2に示した。33例中、1例がEVRを達成しながら、viral breakthroughによる治療不応となり、また2例が食欲不振、高血糖などによる副作用のため、治療中止となり、いずれも再燃などにより、ウイルス学的無効であった。治療完遂後の再燃は3例であった。最終的に中止例を含めたSVR判定可能な症例数は33例のうち27例（89%）でSVRが得られた（ITT解析）。さらに、予定の治療が完遂でき、SVR判定可能な30例中では27例（90%）でSVRが得られていた（PP解析）。

表1.

結果(1): 標準PEGIFN+RBVとアドオン治療の成績 (by ITT)

治療法	SVR	NVR	Relapser	副作用中止	SVR率
PEGIFN+RBV	6	1	4	1	50% (6/12)
PEGIFN+RBV+Add on	27	1(VBT)	3	2	82% (27/33) *

*後定: *p<0.05. Add on Tx> standard Tx
SVR vs. non-SVR: 6/6 vs. 27/6

表2.

	SVR(rate%)	Non-SVR
IL28B Major	23(85%)	4
IL28B Minor	2(67%)	1

一方宿主側因子IL28B major allele 22例のうち治療、経過観察を完遂し、SVR判定可能な症例は20例であり、18例(90%)がSVRであった。IL28B minor allele症例は3例のみだったが2例(67%)でSVRが得られていた。

2) 治療後再燃例に対するPEGIFN α IIaの抗ウイルス効果

表3に示すように、PEGIFN+RBV、及びPEGIFN+RBV+アドオン治療の再燃例5例についてPEGIFN α IIa90 μg/2週間に一回投与のIFN少量長期投与を2年間の予定で行った。再燃から治療再開までの期間は1~3ヶ月であった。5例中4例が6ヶ月以内に血中HCVRNAが消失した。一例で2年間の治療を終了、その後6ヶ月後も血中HCVRNA陰性が持続しており、SVRであった。残る4例のうち1例は14ヶ月治療しても血中HCVRNAの消失が得られず、治療中止した。他の3例のうち1例は24ヶ月の治療を終了したばかりであり、現在経過観察中、2例は現在も治療継続中である。

表3.

	先行治療	IL28B	治療反応	0M	3M	6M	12M	18M	24M	30M成績
57F	PEG RBV	n.t.	EVR	3.3	-	-	-	-	-	SVR
52F	PEG BV+add on	Minor	LVR	5.6	1.2	-	-	-	24M治療終了	
64F	PEG BV+add on	MA	LVR	5.0	2.6	<1.2+	<1.2+	14M中止		
56M	PEG BV+add on	MA	cEVR	4.2	<1.2+	-	-	17M治療中		
55M	PEG RBV	n.t.	LVR	5.8	2.1	-	-	9M治療中		

D. 考察

現在のSOCであるPEGIFN+RBVのSVR率は全国的にどの施設の報告においても40%台であるが、我々の施設の治療成績は約80%の治癒率であり、我々のプロトコールの治療成績は、新規に登場したプロテアーゼ阻害剤をSOCに併用するいわゆる3剤療法と比較しても遜色のない成績である。プロテアーゼ阻害剤と作用機序の異なる治療薬によるプロトコールであること、重大な皮膚症状などの副作用も少ないことから、今後治療選択の一枝に加えても良い治療法と考えている。我々の治療法の研究上の問題点は比較的多くの薬剤を使用するため、どの薬剤が有効であるのか、判断が付きにくいことである。スタチンやEPAがある程度有効であることについては多くの人が一定の理解を示すものと思われるが、これらがSOCの治療効果を80%までに押し上げるとは、誰しも想像できないであろう。我々の治療法のユニークさは、ビスホスホネート、エリスロポエチンの併用にあるので、この2剤のうちのいずれが重要であるかを検討することが必要で、これが明らかになれば、プロトコールのスリム化に繋がるだろう。特に、エリスロポエチンは高価であり、保険適応もないことから、当施設では余剰の研究費から患者に無償で投与して

きた。しかし、これまでの治療成績を見ると、エリスロポエチンを投与せずに治療完遂できた12例でも全例でSVRが得られているのがわかる。おそらく、貧血高度例のエリスロポエチン投与は有用と推測されるが、スタチン、EPA、ビスホスホネートの治療増強効果は従来のスタチン単独などと比べて治療効果が高い可能性があると考え。

現在もこの臨床研究は進行中であり、症例数も徐々に蓄積されていく予定である。今後の難治性慢性C型肝炎の治療法の一つとして期待し得る治療法と考える。

再燃例に対するペグインターフェロン少量長期投与は、当初は肝機能安定、肝癌予防のため開始したのであるが、高い抗ウイルス学的効果が確認された。これは、筆者にとっても意外な効用であった。今後、PEGIFN+RBV+プロテアーゼ阻害剤が治療の主流となると予測されるが、その再燃例においても、ペグインターフェロン少量長期投与はウイルス消失を目指す治療の選択肢の一つと考えている。少量長期療法が本施設において有効であった理由は不明であるが、再燃後早期に治療再開したことが、免疫学的に何らかの作用があった可能性があるかと推定している。

E. 結論

我々のSOCにスタチン、EPA、ビスホスホネート、エリスロポエチンを併用する治療法は慢性C型肝炎genotype 1bに対してもSVR 80~90%を期待し得る、有効な治療選択肢である。

またSOCやSOC+アドオン治療を行っても再燃した症例に対して、ペグインターフェロンの少量長期治療は有効な抗ウイルス治療となる可能性がある

【参考文献】

1) 瀬崎ひとみ他. C型肝炎に対するペグインターフェロンとリバビリン併用療法にお

るHMG-CoA還元酵素阻害剤併用によるウイルス学的効果の有用性の検討. 肝臓, vol.49 (2008), No.1, p22-24.

2) Different Anti-HCV Profiles of Statins and Their Potetial for Combination Therapy with Interferon. Masanori Ikeda, et al. Hepatology, vol.44, No.1, 2006. p117-125

3) Comprehensive Analysis of the Effects of Ordinary Nutrients on Hepatitis C Virus RNA Replication in Cell Culture. Masahiko Yano, et al. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2007. June. 51(6); 2016-2017.

F. 研究発表

なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

Peg-IFN+RBV+TVR併用療法時の治療効果に影響する因子に関する研究

研究分担者 中牟田 誠 国立病院機構九州医療センター 肝臓センター部長

研究要旨 C型慢性肝炎に対するPeg-IFN+RBV+TVR併用療法は従来の治療と比較し有効性は高かった。従来治療と同様にIL-28B SNPsは治療効果に関わる重要な因子であったが、治療開始6週の時点でのウイルス反応も治療効果との強い関連を認めた。

A. 研究目的

NS3/4A阻害剤であるTelaprevir (TVR) は昨年末に認可となり、現在C型慢性肝炎に対してPeg-IFN+ribavirin (RBV) +TVR併用療法が行われている。先行する試験の成績ではGenotype 1b症例に対して70%以上の著効率が得られており、その有用性が期待されている。IL-28B SNPsはIFN治療を行う上で最も有効性に影響する因子の一つであり、peg-IFN+RBV+TVR治療時においてもその効果に大きく影響すると考えられるが、実際のHCVのウイルス動態とIL-28B SNPsとの関連は不明で、治療効果に関連する因子についても判っていない。

B. 研究方法

2011年12月より当院においてHCV Genotype 1b高ウイルス群107例に対しPeg-IFN+RBV+TVR治療を行った。そのうち経過を観察できた101例で、各症例でのIL-28B SNPs, HCV core70アミノ酸変異を測定し、それぞれの群でのウイルス量の変化を比較した。また、投与終了後4週における治療効果を判定し、その効果に関連する因子について解析を行った。

(倫理面への配慮)

遺伝子多型解析においては、患者の同意の下に行い、個人情報を処理するコンピュータ

については、他の一切のコンピュータと切り離すなどの措置を講じるとともに、個人情報を含むその他の資料は、鍵のかかる保管庫に保管するなど個人情報の保護に細心の注意を払った。

C. 研究結果

Peg-IFN + RBV + TVR 治療時の HCV-RNAは治療開始後急速に減少し、5症例を除き治療開始後8週目までにウイルスが陰性化した。治療開始後3週目までのウイルス量はIL-28B SNPsの両群で差を認めなかったが、開始後4週、6週の時点でのウイルス陰性化率は、IL-28B TG/GG 群で各々66.7%、83.3%であり、TT群 84.4%。96.7%と比較し不良であった。治療を完遂できた64症例のSVR4wは、IL-28B TTで100% (46/46)、TG/GGで61.1% (11/18) と両者とも高率であったが有意差を認めた (P<0.01)。さらにTG/GGでは、SVR4wはHCV core70野生型62.5% (5/8)、変異型 60% (6/10) であった。治療6週時点でウイルス陽性であった症例は治療中にウイルスが全例再陽性化(6例)を来しており、ウイルス再燃・ウイルス陽性化症例をSVR4w達成症例と比較したところ、女性の割合が多く、IL-28B TG/GG率が優位に高く、血清コレステロール値が高く、血小板も低値で、治療4週、6週時点での治療反応

性が明らかに悪かった。SVR4wの後ウイルスが再燃した症例は僅か1例であった。多変量解析を行ったところ、IL-28B SNPs、治療開始前の血清コアステロール値、治療開始後6wでのHCV-RNAの有無がSVR4wに寄与する有意な因子として挙げられた。

D. 考察

Peg-IFN + RBV + TPV 治療時に HCV-RNA量は急速に減少するが、IL-28B TG/GG群ではTT群と比較し反応が不良であり、IL-28B SNPsは早期の血中からのウイルス減少には影響しないが、その後のウイルス排除に影響しており、Peg-IFN+RBV+TPV併用療法の際にもIL-28B SNPsは治療効果に関わる重要な因子であると考えられた。治療開始6週の時点でウイルス陽性であった症例は全例NSVRとなっており、この時期のウイルス陰性化と治療効果が関連する可能性が示唆された。

E. 結論

Peg-IFN+RBV+TPV併用療法は従来のPeg-IFN+RBV療法と比較し、副作用は多いながらもその有用性は明らかに高く、治療困難と考えられた症例においても高い著効率が期待できる。IL-28B SNPsや肝線維化などを考慮しながら、治療可能な症例に関しては積極的に治療を行うべきであると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Kohjima M, Enjoji M, Yoshimoto T, Yada R, Fujino T, Aoyagi Y, Fukushima N, Fukuizumi K, Harada N, Yada M, Kato M, Kotoh K, Nakashima M, Sakamoto N, Tanaka Y, Nakamuta M. Add-on therapy of pitavastatin and eicosapentaenoic acid improves outcome of peginterferon plus

ribavirin treatment for chronic hepatitis C. J Med Virol. 2013 Feb;85(2):250-602.

2. 学会発表

- 1) APASL 2012
- 2) DDW 2012
- 3) 第48回 日本肝臓学会総会
- 4) 第16回 日本肝臓学会大会
- 5) 第100回 日本消化器病学会九州支部例会
- 6) 2012 JSH Single topic conference

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし。

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

Telaprevir/Peg-IFN- α 2b/Ribavirin併用療法導入直後の腎機能低下機序に関する検討

研究分担者 三田 英治 国立病院機構大阪医療センター 地域医療連携推進部長

研究要旨 Genotype 1型・高ウイルス量のC型慢性肝炎に対し、Telaprevir/Peg-IFN- α 2b/Ribavirin併用療法が認可された。高いSVR率の反面、重篤な副作用が報告されている。今回、当科でこの3剤併用療法を行った17例に対し、導入早期の腎障害機序を検討したところ、腎前性の機序であることが示された。副作用の傾向を熟知することで、患者個々人の背景にあった治療法の選択にいかせるものと考ええる。

研究協力者

石田 永 大阪医療センター 消化器科
外山 隆 同
坂根貞嗣 同

A. 研究目的

Genotype 1型・高ウイルス量のC型慢性肝炎に対し、Telaprevir（以下TVR）/Peg-IFN- α 2b/Ribavirin併用療法が認可されたが、腎機能障害が報告されている。対象となるC型慢性肝炎症例は高齢者も多く、副作用に関する検討は、安全性を確保する意味からも重要である。今回は3剤併用療法導入初期の腎機能障害機序について解析を行った。

B. 研究方法

対象は当科で3剤を行った17例。開始日（1日目）、4日目、2週目の血清クレアチニン値を測定し、推定糸球体濾過量（eGFR）を比較した。また、4日目の早朝第一尿の尿中Na濃度（UNa）を測定し、ナトリウム排泄率（FENa%）も算出した。開始時から比べたeGFRの低下量を Δ eGFRと定義し、 Δ eGFRとUNa、 Δ eGFRとFENa%のそれぞれの相関をPearson相関係数で検討した。

C. 研究結果

開始前のeGFRは平均77.5mL/min/1.73m²であったが、4日目に平均14.6mL/min/1.73m²低下した。 Δ eGFRとUNaは有意に負の相関を示し（ $r = -0.726$ 、 $p = 0.0010$ ）、 Δ eGFRとFENa%についても有意に負の相関を示した（ $r = -0.541$ 、 $p = 0.0249$ ）（図）。開始時のTVR投与量が2,250mg/日であったのは14例で、そのうち経過中にeGFRの20%超の低下を認めた7例については1,500mg/日への減量を行った。TVRを1,500mg/日で開始した3例については減量を行わなかった。また、全例に2,000mL/日以上 of 飲水を奨励し、飲水量が不十分と判断した5例については輸液を行った。その結果、eGFRは2週目に平均68.9mL/min/1.73m²まで改善した。

D. 考察

腎機能障害は血中Ribavirin濃度に影響し、貧血増悪の危険因子になる重要な有害事象である。今回の検討で、4日目にUNaもしくはFENa%が低い症例ほど、有意にeGFRの低下が大きかった。UNaやFENa%の低下は腎前性腎不全に特徴的で、4日目に認められるこの腎機能低下は腎性ではなく腎前性が機序としては考えられた。

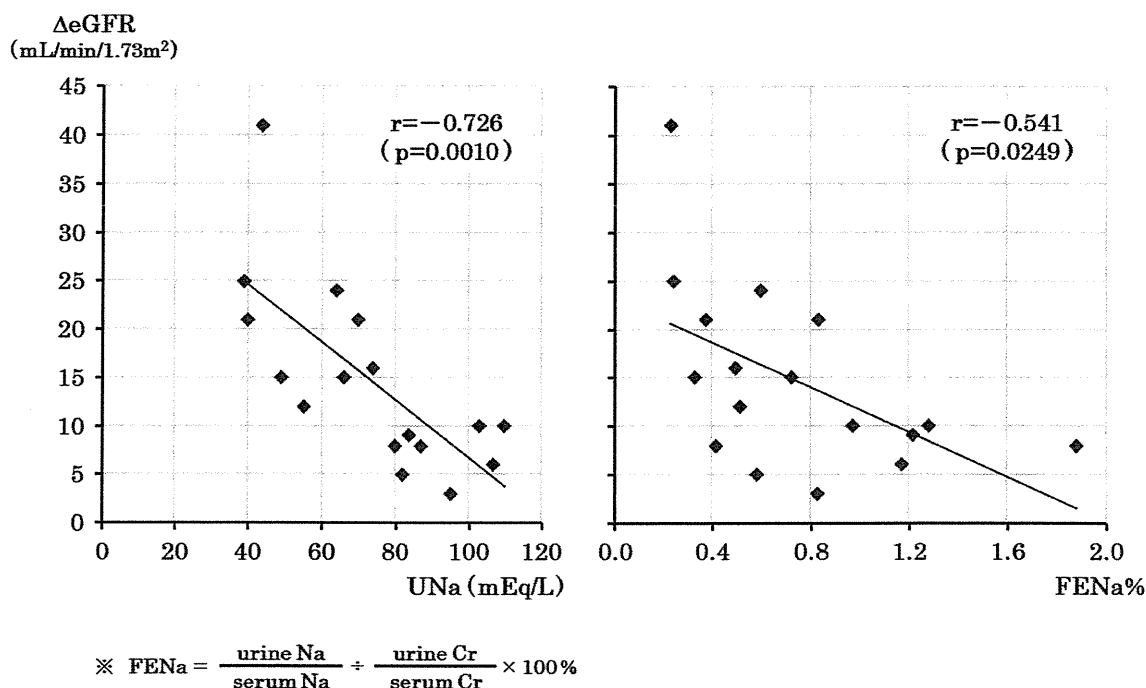


図. $\Delta eGFR$ とUNa(A)およびFENa%(B)との相関

E. 結論

TVR併用療法開始後早期の腎機能低下は腎前性の機序であり、腎機能低下症例にはTVR減量や輸液などの適切な処置が望ましい。腎前性の原因は、血清および尿浸透圧が低下しており、脱水の機序は考えにくく、今後さらなる検討が必要と思われる。

F. 健康危険情報

既報であり、新規のものはない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Oze T, Hiramatsu N, Mita E, Akuta N, Sakamoto N, Nagano H, Itoh Y, Kaneko S, Izumi N, Nomura H, Hayashi N, Takehara T. A multicenter survey of re-treatment with pegylated interferon plus ribavirin combination therapy for patients with chronic hepatitis C in Japan. *Hepatol Res.* 2013 Jan;43(1):35-43.

2) Higashitani K, Kanto T, Kuroda S, Yoshio S, Matsubara T, Kakita N, Oze T, Miyazaki M, Sakakibara M, Hiramatsu N, Mita E, Imai Y, Kasahara A, Okuno A, Takikawa O, Hayashi N, Takehara T. Association of enhanced activity of indoleamine 2,3-dioxygenase in dendritic cells with the induction of regulatory T cells in chronic hepatitis C infection. *J Gastroenterol.* 2012 Sep 14. [Epub ahead of print]

3) Harada N, Hiramatsu N, Oze T, Yamada R, Kurokawa M, Miyazaki M, Yakushijin T, Miyagi T, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Oshita M, Mita E, Hagiwara H, Inui Y, Katayama K, Tamura S, Yoshihara H, Imai Y, Inoue A, Hayashi N, Takehara T. Incidence of hepatocellular carcinoma in HCV-infected patients with normal alanine aminotransferase levels categorized by Japanese treatment

guidelines. *J Gastroenterol.* 2012 Sep 14. [Epub ahead of print]

4) Nishida N, Sawai H, Matsuura K, Sugiyama M, Ahn SH, Park JY, Hige S, Kang JH, Suzuki K, Kurosaki M, Asahina Y, Mochida S, Watanabe M, Tanaka E, Honda M, Kaneko S, Orito E, Itoh Y, Mita E, Tamori A, Murawaki Y, Hiasa Y, Sakaida I, Korenaga M, Hino K, Ide T, Kawashima M, Mawatari Y, Sageshima M, Ogasawara Y, Koike A, Izumi N, Han KH, Tanaka Y, Tokunaga K, Mizokami M. Genome-wide association study confirming association of HLA-DP with protection against chronic hepatitis B and viral clearance in Japanese and Korean. *PLoS One.* 2012;7(6):e39175. doi: 10.1371/journal.pone.0039175. Epub 2012 Jun 21.

5) Sawai H, Nishida N, Mbarek H, Matsuda K, Mawatari Y, Yamaoka M, Hige S, Kang JH, Abe K, Mochida S, Watanabe M, Kurosaki M, Asahina Y, Izumi N, Honda M, Kaneko S, Tanaka E, Matsuura K, Itoh Y, Mita E, Korenaga M, Hino K, Murawaki Y, Hiasa Y, Ide T, Ito K, Sugiyama M, Ahn SH, Han KH, Park JY, Yuen MF, Nakamura Y, Tanaka Y, Mizokami M, Tokunaga K. No association for Chinese HBV-related hepatocellular carcinoma susceptibility SNP in other East Asian populations. *PLoS One.* 2012;7(6):e39175. doi: 10.1371/journal.pone.0039175. Epub 2012 Jun 21.

6) Toyama T, Ishida H, Ishibashi H, Yatsushashi H, Nakamuta M, Shimada M, Ohta H, Satoh T, Kato M, Hijioka T, Takano H, Komeda T, Yagura M, Mano H, Watanabe Y, Kobayashi M, Mita E. Long-term outcomes of add-on adefovir dipivoxil therapy to ongoing lamivudine in

patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Hepatol Res.* 2012 Dec;42(12):1168-74.

7) Kurokawa M, Hiramatsu N, Oze T, Yakushijin T, Miyazaki M, Hosui A, Miyagi T, Yoshida Y, Ishida H, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Iio S, Doi Y, Yamada A, Oshita M, Kaneko A, Mochizuki K, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Inui Y, Katayama K, Yoshihara H, Imai Y, Hayashi E, Hayashi N, Takehara T. Long-term effect of lamivudine treatment on the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol.* 2012 May;47(5):577-85.

8) 坂根貞嗣、榊原祐子、由雄敏之、中水流正一、外山 隆、石田 永、三田英治. Telaprevir/Peg-IFN- α 2b/Ribavirin併用療法導入直後の腎機能低下機序に関する検討. *肝臓* 2012;53:434-5.

2. 学会発表

1) Mita E, Sakane S, Sakakibara Y, Yoshio T, Nakazuru S, Toyama T, Ishida H. Administration of low-dose epoetin alfa to prevent dose reduction of telaprevir and ribavirin in triple therapy with Peg-IFN- α 2b. EASL Special Conference.

2) 坂根貞嗣、石田 永、中水流正一、外山隆、三田英治. エリスロポエチン介入によるテラプレビル併用療法の貧血進行阻止効果 第16回 日本肝臓学会大会.

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし。

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

SVR例におけるHCV抗体価の推移

研究分担者 矢倉 道泰 国立病院機構東京病院 消化器科部長

研究要旨 IFN治療でSVRになったC型慢性肝炎9例、急性C型肝炎3例を対象にHCV抗体価を14～21年、平均12.7年間に亘り観察し、その推移を検討した。結果、抗体価は速度は異なるものの全例、指数関数的に低下減衰した。一方、IFN治療歴のないC型慢性肝炎では観察期間14～21年、平均17.2年では大きな変化はなかった。今後、さらに長期間の観察でSVR例の抗体価が陰性化するかどうか興味のあるところである。

研究協力者

上司裕史 国立病院機構東京病院消化器科

でHCV抗体価の推移を観察した。HBワクチン3回接種後からHBs抗体価の推移をみた。

A. 研究目的

C型慢性肝炎およびC型急性肝炎に対してIFN治療を行いSVRになった症例のその後のHCV抗体価の推移を検討した。

B. 研究方法

対象はIFN治療しSVRになったC型慢性肝炎9例（男性4例、女性1例。46～58歳、平均50.4±11歳。観察期間14～21年、平均16.8年）、急性C型肝炎3例（男性74歳、女性2例（38歳、63歳）、観察期間9～20年、平均12.7年、IFN治療歴のないC型慢性肝炎5例（男性2例、女性3例。37～67歳、平均53.2±15歳。観察期間14～21、平均17.2年。参考としてHBワクチン接種後のHBs抗体を測定した131例（男40例、女91例。19～65歳、平均34.2±10.9歳。観察期間4.4年）。

HCV抗体価は保存血清を用いてCLEIA法、第三代（基準範囲：1.0 COI未満）で測定した。SVR例ではIFN治療終了後から、IFN治療歴のないC型慢性肝炎例は2～5年間隔

C. 研究結果

C型慢性肝炎およびC型急性肝炎に対してIFN治療を行いSVRになった症例の抗体価は、速度は異なるものの全例、指数関数的に低下減衰し、その減衰速度は両群間で有意差はなかった（Fig.1）。HBワクチン3回接種後のHBs抗体価も同様に指数関数的に減衰した（Fig.2）。IFN治療歴のないC型慢性肝炎では観察期間14～21年、平均17.2年では抗体価の大きな変化はなかった（Fig.3）。

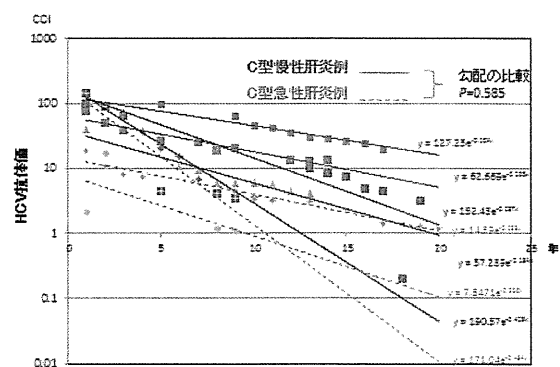


Fig.1. IFN治療SVR 後のHCV抗体価の推移（指数近似曲線）