C 型慢性活動性肝炎に対する 天然型 IFN- β 製剤の市販後調査成績

相馬雅明*, 佐々木実*, 酒巻道夫*
田中晋介*, 清水 勵*, 國廣靖之*

Post-Marketing Surveillance of Natural IFN- β Preparation for Chronic Hepatitis C

Masaaki SOMA*, Minoru SASAKI*, Michio SAKAMAKI*
Shinsuke TANAKA*, Hagemu SHIMIZU*, Yasuyuki KUNIHIRO*

* Pharmacovigilance Division, Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.
7, Yotsuya 1-chome, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8515, Japan

<Abstract>

Objective : Post-marketing surveillance was conducted for the purpose of demonstrating the relationship between the therapeutic effect of natural IFN- β preparation on chronic active hepatitis C and HCV subtype or viral load as well as various predictors of its efficacy.

Design : Cohort studies.

Methods : Questionnaires were sent to all medical institutions at which IFN- β ('IFN β Mochida') was administered to patients with chronic active hepatitis C once daily for at least 8 weeks and its therapeutic effect was judged based on the rate of virological sustained response (VSR) and the rate of biochemical (ALT) sustained response (BSR).

Results : Questionnaires for 2,076 patients were collected from 244 medical institutions all over the country. Of these questionnaires, those for 1,503 patients, 930 men (61.9%) and 573 women (38.1%), collected from 229 institutions could be evaluated regarding the therapeutic effect of IFN β Mochida. The patients' mean age was 50.2 years. The average VSR were 31% for all of the patients (1,503 patients), 61% for those with a low viral load (HCV-RNA level before IFN treatment ; $<10^6$ copies/ml) and 14% for those with a high viral load ($\geq 10^6$ copies/ml) ; with the subtypes 1 b, 2 a and 2 b accounting for 18, 55 and 29% respectively. BSR were 45, 69 and 32%, respectively ; with the subtypes 1 b, 2 a and 2 b accounting for 32, 66 and 56%. As for the therapeutic effect in patients with the same level of viral load but different viral subtype, at each level of viral load VSR was the highest in subtype 2 a, followed by 2 b and 1 b, showing a significant difference between 2 a and 1 b or 2 b, depending on the level of viral load. BSR of 2 a and 2 b were similarly high, showing a significant difference between 2 a or 2 b and 1 b, depending on the level of viral load. In patients with subtype 1 a or 1 b, patients who were administered IFN- $\beta \geq 339$ MU obtained a higher VSR than those who were administered IFN- $\beta \leq 336$ MU. Adverse drug reactions were observed in 89% of the total 2,076 patients, however, these symptoms disappeared immediately after the completion of the treatment. Univariate and multivariate logistic regression analyses conducted to detect the predictors on the therapeutic effect (VSR) of IFN- β revealed that the subtype, viral load and age were significant factors for all the patients and that the viral load and NS5A mutation were significant factors for the patients with subtype 1 b. However,

* 持田製薬株式会社医薬情報管理センター

別刷請求先 : 〒 160-8515 東京都新宿区四谷 1-7 持田製薬株式会社医薬情報管理センター 相馬雅明

the NS5A mutant type viral load was significantly less than that of the other types, showing no difference in the therapeutic effect in the comparison at the same level of viral load.

Conclusion : It was confirmed that the therapeutic effect of the natural IFN- β preparation on chronic active hepatitis C varied widely depending on the viral load and viral subtype. This information will play an important role in the development of therapy for chronic hepatitis C in the future.

Key Words : post-marketing surveillance, IFN- β , chronic hepatitis C, HCV-RNA load, HCV subtype

はじめに

C型肝炎ウイルス (hepatitis C virus, HCV) はC型肝炎の起因ウイルスであり、今までに少なくとも76株以上の遺伝子全域にわたる塩基配列が解明されており、その遺伝子配列から現在では6種の主要ジェノタイプ (ジェノタイプ1, 2, 3, 4, 5, 6) および11種のサブタイプ (サブタイプ1a, 1b, 1c, 2a, 2b, 2c, 3a, 3b, 4a, 5a, 6a) に分類されている^{1,2)}。わが国のC型慢性肝疾患症例におけるサブタイプは、1a, 1b, 2a, 2bおよびこれらの混在型が認められており、その頻度として1aがわずかに認められ、1bは約70%、2aが約20%、2bが5~10%を占めることが知られている^{3~5)}。

C型慢性肝炎の治療法として、1986年Hoofnagle et al.⁶⁾がインターフェロン (IFN) 療法の有効性を報告して以来数多くの患者に試みられ^{7~10)}、現在では確立された治療法となっているが、日本で最も多いサブタイプ1bに対する治療効果は、2aおよび2bより低いことが報告されている^{5,11~15)}。しかし、1bの平均ウイルス量 (HCV-RNA量) は2aおよび2bより多く⁴⁾、ウイルス量の多い患者は、少ない患者より治療効果が低いともいわれており、サブタイプ分類だけでなくウイルス量と治療効果との関連性も指摘されている^{13~15)}。また、1bにおいてもウイルス量が少ない患者では効果が高く、IFNの大量投与によっても効果が高くなることが報告されており^{13~15)}、IFNの治療効果は、HCVサブタイプおよびウイルス量ならびにIFNの種類や投与量とも関連性があると考えられるが、いまだ判然としない。

IFN β モチダ (アイエフエヌ・ベータ・モチダ) は、ヒト正常2倍体線維芽細胞から産生した天然

型IFN- β を精製し製剤化したものである。1989年よりC型慢性肝炎を対象とした臨床試験を開始し、有用性が確認されたため^{7,8)}、1992年4月28日、「C型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善」の適応追加の一部変更承認申請を行い、1994年3月4日、承認を取得した。C型慢性肝炎に対する天然型IFN- β の治療効果については、世界的にも十分検討されておらず、症例数の多い研究はいまだ報告されていない。

C型慢性活動性肝炎に対する天然型IFN- β の治療効果とHCVサブタイプおよびウイルス量との関連性ならびに治療効果を反映する各種予測因子との関連性について明白にすることは、IFN- β のより効果的な治療法を見いだすために極めて重要なことであり、これらを主要目的としてC型慢性活動性肝炎の適応が追加された1994年3月よりIFN β モチダの市販後調査 [特別調査 (試験)] を開始した。調査票の収集は1995年12月より開始し、2000年3月末にて終了した。今回その集計を行い、興味ある知見が得られたので報告する。

方 法

改定GPMSP「医薬品の市販後調査の実施に関する基準」(1994年4月1日より適用)に則り、肝臓病を専門とする全国の医療機関と臨床研究受委託契約を締結し、GCP「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」に準じ、特別調査 (試験) として実施した。各医療機関に依頼した特別調査の方法を以下に示す。

1. 対 象

C型慢性活動性肝炎と診断され加療を必要とする患者でHCV-RNAが陽性である患者を対象とし、以下の患者はこの特別調査の対象から除外することとした。すなわち、1) 自己免疫性肝炎、

アルコール性肝炎などその他の慢性肝疾患患者。2) 肝硬変または肝不全を伴う患者。3) HBs 抗原陽性の患者。4) うつ病またはうつ症状の認められる患者。5) 発熱患者、白血球減少症、血小板減少症の認められる患者。6) ワクチンなど生物学的製剤および他の薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者。7) IFN β モチダによるプリック試験陽性の患者。8) 重篤な腎障害のある患者。9) 妊婦または妊娠している可能性のある患者。10) その他、担当医師が対象として不適当であると認めた患者である。また、IFN- β 治療に先立ち、患者にこの特別調査の内容を説明し、自由意志による参加の同意を口頭または文書により得るものとした。

2. 投与方法・投与期間

IFN β モチダを生理食塩液または5%ブドウ糖注射液などに溶解し、1回 300 万～600 万国単位 (3～6 MU) を1日1回、8週間以上、連日静脈内投与または点滴静注することとした。ただし、8週間を超える継続投与については、臨床効果および副作用の程度を考慮して慎重に行い、効果が認められない場合には投与を中止することとした。

3. 調査項目

下記項目について調査し、調査票に記録することとした。

1) 患者背景

患者略名、カルテ No., 性別、年齢

2) 臨床検査

(1) HCV サブタイプ (検査センターに外注): IFN 投与前に測定。

(2) HCV-RNA 定量 [PCR (polymerase chain reaction) 法による定量、検査センターに外注]: IFN 投与前、投与終了時、投与終了3ヵ月後、6ヵ月後、および可能な限り投与終了12ヵ月後まで測定。ただし、投与開始後の HCV-RNA 測定については、PCR 定性も可。

(3) ALT (alanine aminotransferase): 投与前、投与終了時、および投与終了直後～12ヵ月後については、ALT (肝機能) による治療効果 (後述) 判定可能時期まで測定。

(4) 生化学的検査・血液学的検査: IFN 投与

図1 C型慢性肝炎に対するIFN- β 治療時のHCV-RNA 量推移の典型例と治療効果判定

前の血清アルブミン、白血球数、血小板数、尿蛋白 (定性)。なお、投与中および投与後に異常変動が認められた場合には、その前後の時期の値についても記録。

(5) サブタイプ1bにおけるNS5A変異 [HCV non-structure (NS) 5A 2209～2248の40アミノ酸配列を測定し、HCV プロトタイプ (野生型) との比較によるアミノ酸配列の変異]: 投与前のサブタイプ1bにおけるNS5A変異を解析。変異アミノ酸4以上を変異型 (mutant type), 1～3を中間型 (intermediate type), 変異なしを野生型 (wild type) に分類。この項目は、サブタイプ1bにおいて、変異型の症例の治療効果が非常に高いとの報告^{16～19)}が特別調査開始後に散見されたため、任意の追加項目とした。

3) 副作用

IFN- β 製剤で多いとされる、インフルエンザ様症状 (発熱、悪寒、全身倦怠感、頭痛・頭重感、食欲不振、嘔気・嘔吐、筋肉痛)、血小板減少、白血球減少、アルブミン減少、蛋白尿については、重点調査項目として調査票に各項目を予備記載し、その有無について調査することとし、これ以外は自由記載とした。

4. 治療効果判定

以下の項目について治療効果判定を行うこととした。

表 1 C 型慢性肝炎に対する IFN 療法の効果判定基準（厚生省「難治性の肝炎」調査研究班治療分科会，平成 3 年度）

判 定	判 定 基 準
1) 著 効:	投与終了後、6ヵ月以内にALTが正常化し、その後6ヵ月間以上正常値が持続した例
2) 有 効:	投与終了後、6ヵ月以内にALTが正常上限値の2倍以下に改善し、その後6ヵ月間以上正常上限値の2倍以下を持続した例
3) 悪 化:	投与終了後、6ヵ月間の経過で、投与前に比して、ALTが明らかに増悪した例
4) 不 変:	上記 1)～3) に属さない例

1) ウイルス（HCV-RNA）陰性化率（図 1）

HCV-RNA が投与終了後 6ヵ月以降持続陰性化した症例を持続陰性化と判定し（投与終了後 6ヵ月超～12ヵ月における HCV-RNA 定量または定性が実施されていない場合には、6ヵ月後までの検査にて判定），次式によりウイルス（HCV-RNA）持続陰性化率を算出した。

$$\text{ウイルス (HCV-RNA) 持続陰性化率 (\%)} = \frac{\text{持続陰性化症例数}}{\text{持続陰性化症例数} + \text{陽性化症例数}} \times 100$$

また、IFN- β 投与終了時に HCV-RNA が陰性の症例を一過性の陰性化と判定し、次式により投与終了時のウイルス（HCV-RNA）陰性化率を算出した。

$$\text{投与終了時のウイルス (HCV-RNA) 陰性化率 (\%)} = \frac{\text{投与終了時陰性症例数}}{\text{投与終了時陰性症例数} + \text{投与終了時陽性症例数}} \times 100$$

2) ALT（肝機能）著効率（表 1，図 2）

平成 3 年度の厚生省「難治性の肝炎」調査研究班治療分科会の判定基準（表 1）に準じ、投与終了後 6ヵ月以内に ALT が正常化し、その後 6ヵ月間以上正常値が持続した症例を著効、これ以外（有効，不変，悪化）を非著効と判定し、次式により ALT 著効率を算出した。

$$\text{ALT 著効率 (\%)} = \frac{\text{著効症例数}}{\text{著効症例数} + \text{非著効症例数}} \times 100$$

図 2 C 型慢性肝炎に対する IFN- β 治療時の ALT 値推移の典型例と治療効果判定

5. 統計解析

統計解析には、 χ^2 検定（統計学的必要性に応じ、Yates の補正）、 U 検定および t 検定を用いた。また、HCV-RNA 陰性化および ALT 著効の予測因子検出のため、IFN- β 投与前の HCV-RNA 量、HCV サブタイプ、ALT、アルブミン、血小板数、白血球数、年齢および性別、ならびにサブタイプ 1b 症例においては、NS5A 変異を追加し、中央値を基準（サブタイプは 1a+1b と 2a+2b、NS5A 変異は変異型とそれ以外に区分）に 2 つの整数を付してカテゴリー化した後、単変量および多変量ロジスティック回帰分析を行った。 $P < 0.05$ を有意差ありと判定した。

結 果

1. 症例の内訳

全国の医療機関 244 施設より C 型慢性活動性肝炎と診断された症例 2,076 例を収集した。そのうち 229 施設より収集の 1,503 例は、IFN- β 投与前のサブタイプおよびウイルス量が測定されており、治療効果判定が可能で、1 日 1 回 8 週間以上 IFN- β の投与が行われており、14 施設より収集した 83 例については、1 日 2 回（1 回 3 MU）投与（総

図 3 症例の内訳

* 有効性解析対象除外症例：IFN 投与前のサブタイプまたはウイルス量不明（未記載を含む）症例（101 例），治療効果判定不能症例（139 例），IFN- α 併用症例（109 例），患者都合による投与中止症例（88 例），有害事象による投与中止症例 [53 例（うち 1 日 2 回投与症例 8 例）：蛋白尿 9 例，ALT・AST 上昇 6 例（2 例），眼底出血 6 例，発熱・頭痛などインフルエンザ様症状 5 例，うつ状態 5 例，網膜症悪化 5 例，血小板減少 4 例（3 例），余病併発 4 例，アルブミン減少 3 例（3 例），皮疹 3 例，間質性肺炎 1 例，白血球減少 1 例，いらいら感 1 例，このうち副作用と思われるものは投与中止後，軽快]

投与期間 8 週間以上）が実施されていた（図 3）。また，490 例については，以下の理由により有効性解析対象から除外した。これらは IFN 投与前のサブタイプまたはウイルス量が不明（未記載を含む）な症例（101 例），治療効果判定不能症例（139 例），IFN- α 併用症例（109 例），患者都合による投与中止症例（88 例）ならびに有害事象による投与中止症例 [53 例（1 日 2 回投与症例 8 例を含む）：その主なものは，蛋白尿 9 例，ALT・AST 上昇 6 例，眼底出血 6 例，発熱・頭痛などインフルエンザ様症状 5 例，うつ状態 5 例，網膜症悪化 5 例，血小板減少 4 例，余病併発 4 例などで，このうち副作用と思われるものは投与中止後，軽快]であった。なお，副作用の集計は収集総症例 2,076 例を対象に行った。ウイルス陰性化率判定が可能であった 1,403 例および ALT 著効率判定が可能であった 1,386 例については治療効果の面から各種の解析

を行った。さらに，サブタイプ 1b 感染症例における NS5A 変異アミノ酸数が測定された症例 146 例については治療効果との関連性について解析を行った。また，1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与とを比較するため，各々，8 週間 336 MU 投与が行われていた症例 842 症例および 68 例を対象に治療効果および副作用について解析を行った。

2. 患者背景

有効性解析対象総症例 1,503 例中，男 930 例（61.9%），女 573 例（38.1%），年齢範囲 18～80 歳，平均年齢 50.2 歳で，50 歳代の割合が最も多く 476 例（31.7%）であった（表 2）。IFN 投与期間別では 8 週間投与が 981 例（65.3%），8 週間を超える投与が 522 例（34.7%）で，投与量および投与回数別では，1 日 1 回 6 MU を週 7 回，8 週間連日投与に相当する 336 MU，56 回が最も多く，各々 949 例（63.1%），959 例（63.8%）であった。

表 2 患者背景

項 目		症例数 (%)
総症例		1,503 (100.0)
性別	男	930 (61.9)
	女	573 (38.1)
年齢	29 歳以下	103 (6.9)
	30～39 歳	208 (13.8)
	40～49 歳	343 (22.8)
	50～59 歳	476 (31.7)
	60 歳以上	373 (24.8)
	Mean±SD	50.2±12.1 歳
Min-Max		18-80 歳
投与期間	8 週	981 (65.3)
	>8 週	522 (34.7)
投与量	333 MU 以下	200 (13.3)
	336 MU	949 (63.1)
	339 MU 以上	354 (23.6)
投与回数	55 回以下	165 (11.0)
	56 回	959 (63.8)
	57 回以上	379 (25.2)

3. サブタイプおよびウイルス量別の症例数

投与前の HCV-RNA 定量は、各種の測定法によって行われており、検査センター独自に開発した PCR 法 [competitive reverse-transcription (CRT)-PCR 法 (検査センター SRL, 東京; 三菱化学 BCL, 東京; 住金バイオサイエンス, 東京; 大塚アッセイ, 東京など), multicyclic PCR 法 (検査センター BML, 東京)] による測定が 1,436 例, アンプリコア HCV モニター (ver. 1.0, ロッシュ・ダイアグノスティックス, 東京) による測定が 67 例, 分枝 DNA (bDNA) プロンプ法 (ver. 1.0, Chiron Corp./第一化学薬品, 東京) による測定が 9 例であった。これら測定値の単位は, copies/ml, copies/50 μ l, copies/10 μ l, Kcopies/ml, Meq (=10⁶ copies)/ml などまちまちで, 各測定法間の相関関係も判然としないため, すべての測定値を計算により copies/ml の単位に換算し, 集計を行った (たとえば, 10^{4.5} copies/50 μ l は 6.3×10⁵ copies/ml に換算される)。

ウイルス量別の症例数は投与前の HCV-RNA

表 3 サブタイプおよびウイルス量別の症例数

サブ タイプ	HCV-RNA 量 (copies/ml)		計
	<10 ⁶	≥10 ⁶	
1 a	4 (0.3)	6 (0.4)	10 (0.7)
1 b	239 (15.9)	620 (41.3)	859 (57.2)
2 a	230 (15.3)	210 (14.0)	440 (29.3)
2 b	49 (3.3)	123 (8.2)	172 (11.4)
Mix	10 (0.7)	12 (0.8)	22 (1.5)
計	532 (35.4)	971 (64.6)	1,503 (100.0)

( ) : 総症例に対する %, Mix : サブタイプ混在症例

量 10⁶ copies/ml 未満の低ウイルス量症例が 532 例(35.4%), 10⁶ copies/ml 以上の高ウイルス量症例が 971 例(64.6%)であった。また, サブタイプ別では, 総症例に対する割合で, 1 a : 0.7%, 1 b : 57.2%, 2 a : 29.3%, 2 b : 11.4%, 混在型 : 1.5% であり, 治療効果が低いと考えられているサブタイプ 1 b の高ウイルス量症例は 1,503 例中 620 例と最も多い割合 (41.3%) を示した (表 3)。

4. 治療効果

1) 総症例におけるサブタイプおよびウイルス量別の治療効果 (図 4, 表 4)

総症例 1,503 例(1 日 1 回・8 週間以上投与症例)における投与終了時のウイルス陰性化率 (end of treatment response, ETR) は 76%であったが, 投与終了後 6ヵ月以降の持続陰性化率 (virological sustained response, VSR, 以降断りがない限り, 「ウイルス陰性化率」と略す) は 31%となった。ウイルス量別の集計では, 低ウイルス量症例 (投与前 HCV-RNA 量 10⁶ copies/ml 未満) で ETR および VSR は各々 89% および 61% となったが, 高ウイルス量症例 (投与前 HCV-RNA 量 10⁶ copies/ml 以上) では各々 68% および 14% であった。ウイルス陰性化率 (VSR) についてのサブタイプ別の集計では, サブタイプ 1 a+1 b が 18%と低く, サブタイプ 2 a+2 b では 48%と比較的高い値を示した。さらにウイルス量を加味すると, サブタイプ 1 b の高ウイルス量症例が 6%と最も低く, サブタイプ 2 a の低ウイルス量症例が 73%と最も高い陰性化率を示した。

図 4 総症例におけるウイルス陰性化率

VSR: 投与終了後6ヵ月以降持続陰性化率, ETR: 投与終了時陰性化率,
M: サブタイプ混在症例

表 4 総症例におけるサブタイプおよびウイルス量別の治療効果

サブタイプ	HCV-RNA量 (copies/ml)	HCV-RNA陰性化率 (症例数)				ALT著効率 (症例数)	
		投与終了時		投与終了後6ヵ月以降			
1a	<10 ⁶	67% (2/3)	} 89% (8/9)	33% (1/3)	} 33% (3/9)	50% (2/4)	} 40% (4/10)
	≥10 ⁶	100% (6/6)		33% (2/6)		33% (2/6)	
1b	<10 ⁶	83% (186/225)	} 64% (497/772)	48% (104/217)	} 18% (140/785)	57% (127/222)	} 32% (255/797)
	≥10 ⁶	57% (311/547)		6% (36/568)		22% (128/575)	
2a	<10 ⁶	95% (203/214)	} 94% (382/407)	73% (165/226)	} 55% (235/428)	78% (158/203)	} 66% (264/401)
	≥10 ⁶	93% (179/193)		35% (70/202)		54% (106/198)	
2b	<10 ⁶	95% (42/44)	} 83% (131/157)	63% (29/46)	} 29% (47/160)	82% (36/44)	} 56% (88/157)
	≥10 ⁶	79% (89/113)		16% (18/114)		46% (52/113)	
Mix	<10 ⁶	100% (10/10)	} 86% (18/21)	60% (6/10)	} 38% (8/21)	89% (8/9)	} 62% (13/21)
	≥10 ⁶	73% (8/11)		18% (2/11)		42% (5/12)	
1a+1b	<10 ⁶	82% (188/228)	} 65% (505/781)	48% (105/220)	} 18% (143/794)	57% (129/226)	} 32% (259/807)
	≥10 ⁶	57% (317/553)		7% (38/574)		22% (130/581)	
2a+2b	<10 ⁶	95% (245/258)	} 91% (513/564)	71% (194/272)	} 48% (282/588)	79% (194/247)	} 63% (352/558)
	≥10 ⁶	88% (268/306)		28% (88/316)		51% (158/311)	
Total	<10 ⁶	89% (443/496)	} 76% (1036/1366)	61% (305/502)	} 31% (433/1403)	69% (331/482)	} 45% (624/1386)
	≥10 ⁶	68% (593/870)		14% (128/901)		32% (293/904)	

投与期間: 11±6 週 (8-52) [mean±SD (min-max)], 投与量: 377±107 MU (210-1188),
投与回数: 64±18 回 (40-257), 症例数: 1,503 例

表 5 8 週連日投与症例におけるサブタイプおよびウイルス量別の治療効果

サブタイプ	HCV-RNA量 (copies/ml)	HCV-RNA陰性化率 (症例数)		ALT著効率 (症例数)	
1a	<10 ⁶	50% (1/2)	} 29% (2/7)	67% (2/3)	} 38% (3/8)
	≥10 ⁶	20% (1/5)		20% (1/5)	
1b	<10 ⁶	41% (54/132)	} 14% (70/499)	56% (76/135)	} 29% (146/502)
	≥10 ⁶	4% (16/367)		19% (70/367)	
2a	<10 ⁶	74% (118/160)	} 53% (161/303)	77% (109/141)	} 64% (176/277)
	≥10 ⁶	30% (43/143)		49% (67/136)	
2b	<10 ⁶	59% (16/27)	} 25% (24/97)	81% (21/26)	} 57% (55/96)
	≥10 ⁶	11% (8/70)		49% (34/70)	
Mix	<10 ⁶	50% (4/8)	} 50% (6/12)	86% (6/7)	} 75% (9/12)
	≥10 ⁶	50% (2/4)		60% (3/5)	
Total	<10 ⁶	59% (193/329)	} 29% (263/918)	69% (214/312)	} 43% (389/895)
	≥10 ⁶	12% (70/589)		30% (175/583)	

投与期間：8 週，投与量：330±16 MU (234-336) [mean±SD (min-max)],
 投与回数：55±2 回 (40-56)，症例数：981 例

表 6 336 MU 投与症例におけるサブタイプおよびウイルス量別の治療効果

サブタイプ	HCV-RNA量 (copies/ml)	HCV-RNA陰性化率 (症例数)		ALT著効率 (症例数)	
1a	<10 ⁶	0% (0/1)	} 17% (1/6)	50% (1/2)	} 29% (2/7)
	≥10 ⁶	20% (1/5)		20% (1/5)	
1b	<10 ⁶	45% (55/121)	} 15% (71/481)	58% (73/126)	} 29% (141/489)
	≥10 ⁶	4% (16/360)		19% (68/363)	
2a	<10 ⁶	73% (106/146)	} 53% (155/294)	77% (98/128)	} 63% (170/271)
	≥10 ⁶	33% (49/148)		50% (72/143)	
2b	<10 ⁶	62% (16/26)	} 29% (26/90)	84% (21/25)	} 57% (52/92)
	≥10 ⁶	16% (10/64)		46% (31/67)	
Mix	<10 ⁶	60% (3/5)	} 50% (5/10)	(4/4)	} 70% (7/10)
	≥10 ⁶	40% (2/5)		50% (3/6)	
Total	<10 ⁶	60% (180/299)	} 29% (258/881)	69% (197/285)	} 43% (372/869)
	≥10 ⁶	13% (78/582)		30% (175/584)	

投与量：336 MU，投与期間：8±1 週 (8-23) [mean±SD (min-max)],
 投与回数：56±2 回 (56-84)，症例数：949 例

また，肝機能正常化の面からは，ALT 著効率として総症例 45%，低ウイルス量症例 69%，高ウイルス量症例 32%であった。サブタイプ別の集計で

は，サブタイプ 1 b の高ウイルス量症例が 22%と最も低く，サブタイプ 2 b の低ウイルス量症例が 82%と最も高い著効率を示した。

図 5 詳細なウイルス量別のサブタイプ間治療効果および症例数

サブタイプ別平均 HCV-RNA 量: 1b = $10^{6.6 \pm 1.3}$ (mean $\pm$ SD) copies/ml, 2a = $10^{5.8 \pm 1.4}$ copies/ml ($P < 0.001$ vs. 1b or 2b), 2b = $10^{6.5 \pm 1.2}$ copies/ml ($P = 0.324$ vs. 1b), HCV-RNA: log[copies/ml], 同じウイルス量レベルにおける χ^2 検定: * $P < 0.1$, ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$, **** $P < 0.001$ vs. サブタイプ 1b; # $P < 0.01$ vs. サブタイプ 2b

2) 標準的投与症例におけるサブタイプおよびウイルス量別の治療効果

本 IFN- β 製剤の標準的投与法は 8 週間連日投与であり (8 週で効果が認められない場合には中止), 1 日 1 回 6 MU を 8 週間 (56 日) 連日投与した場合, 総投与量は 336 MU となる。これらの標準的投与症例は, 8 週間連日投与症例が 981 例, 336 MU 投与症例が 949 例といずれも総症例の 60% 以上の症例割合 (表 2) を示したため, これらのウイルス陰性化率および ALT 著効率について集計を行った。

8 週間連日投与症例 (表 5) のウイルス陰性化率は総症例 29%, 低ウイルス量症例 59%, 高ウイルス量症例 12% で, サブタイプ別では, 1b の高ウイルス量症例が 4% と最も低く, 2a の低ウイルス量症例が 74% と最も高い値を示した。また, 336 MU 投与症例 (表 6) においては, 各々, 29, 60, 13, 4, 73% で 8 週間連日投与症例とほぼ等しい値を示した。

8 週間連日投与症例における ALT 著効率は

43% で, 低ウイルス量症例 69%, 高ウイルス量症例 30% であり, サブタイプ別の集計では, サブタイプ 1b の高ウイルス量症例が 19% と最も低く, サブタイプ 2b の低ウイルス量症例が 81% と最も高い著効率を示した。また, 336 MU 投与症例における ALT 著効率は, これらとほぼ等しい値となった。

3) 詳細なウイルス量別のサブタイプ間治療効果および症例数の比較 (図 5)

サブタイプ間の治療効果比較のため, ウイルス量をさらに詳細に区分し, 集計を行った。アンプリコア HCV モニター (ver. 1.0) および bDNA プロブ法 (ver. 1.0) による HCV-RNA 定量値は, サブタイプ 2a および 2b においてサブタイプ 1b より低く測定^{20,21)} されるといわれているため, これらの方法によって投与前 HCV-RNA が測定された 67 例を除外し, さらに症例数の少ないサブタイプ 1a およびサブタイプ混在型 30 例を除外した 1,406 例について, サブタイプ別にウイルス

図 6 IFN-β 投与期間別の治療効果

P value: χ^2 検定 (NS: $P \geq 0.1$), HCV-RNA: log [copies/ml], 投与期間・投与量・投与回数: mean $\pm$ SD <min-max>. [#]投与開始 8 週時効果が認められない症例を除く, ^a $P < 0.001$ (t 検定) vs. 8 週間連日投与群

量を 10 倍ごと (10^5 copies/ml 未満, 10^5 以上 $\sim 10^6$ copies/ml 未満, 10^6 以上 $\sim 10^7$ copies/ml 未満, 10^7 以上 $\sim 10^8$ copies/ml 未満, 10^8 copies/ml 以上) に区分し, 同じウイルス量レベルにおけるサブタイプ別のウイルス陰性化率および ALT 著効率の集計を行った。

いずれのサブタイプにおいても投与前 HCV-RNA 量の増加とともにウイルス陰性化率は低下した。 10^5 copies/ml 未満の症例においてはサブタイプ間のウイルス陰性化率に有意差は認められず, いずれのサブタイプにおいても高い効果 (65~81%) が認められたが, 10^5 以上 $\sim 10^7$ copies/ml 未満の各ウイルス量レベルの症例においてはサブタイプ 1b (30~11%) に比し, 2a (65~44%) および 2b (58~24%) が有意に高いウイルス陰性化率を示し, 10^7 以上 $\sim 10^8$ copies/ml 未満の症例においてはサブタイプ 1b (4%) に比し, 2a (21%)

が有意に高い陰性化率を示した。 また, 10^6 以上 $\sim 10^7$ copies/ml 未満の症例においてはサブタイプ 2b (24%) に比し, 2a (44%) が有意に高い陰性化率を示した。

ALT 著効率について同様に比較すると, 陰性化率と同様に著効率はウイルス量の増加とともに低下した。 10^5 以上 $\sim 10^8$ copies/ml 未満の各ウイルス量レベルの症例においてはサブタイプ 1b (44~23%) に比し, 2a (72~45%) および 2b (88~44%) が有意に高い著効率を示し, 10^8 copies/ml 以上の症例においてはサブタイプ 1b (13%) に比し, 2b (38%) が有意に高い著効率を示したが, サブタイプ 2a と 2b との有意差は各ウイルス量レベルにおいて認められなかった。

また, 各ウイルス量レベルの症例数の割合は, サブタイプ 1b では 10^6 以上 $\sim 10^7$ copies/ml 未満 (総症例の 18%) および 10^7 以上 $\sim 10^8$ copies/ml

図 7 IFN-β 投与量別の治療効果

P value: χ^2 検定 (NS: $P \geq 0.1$), HCV-RNA: log [copies/ml], 投与量・投与期間・投与回数: mean ± SD (min-max). [#]投与開始 8 週時効果が認められない症例を除く, ^a $P < 0.001$ (t 検定) vs. 336 MU 以下投与群

未満 (17%) の症例がほぼ同じ割合でピークとなり、サブタイプ 2a では 1b のウイルス量より少ない 10^5 以上 $\sim 10^6$ copies/ml 未満 (8%) および 10^6 以上 $\sim 10^7$ copies/ml 未満 (9%) の症例がほぼ同じ割合でピークを示した。サブタイプ 2b では 10^6 以上 $\sim 10^7$ copies/ml 未満 (4%) の症例がピークとなった。なお、サブタイプ別の平均ウイルス量は 1b が最も多く、次いで 2b, 2a の順で、2a は 1b および 2b より有意に低い値であった。

4) 投与期間および投与量別の治療効果

本 IFN-β 製剤が 8 週間を超えて投与される場合には、保険審査上、投与開始 8 週で効果が認められていることが条件となっているが、効果の有無にかかわらず 8 週間 (または 336 MU) を超えての投与が認められない地域も少なくない。投与期間および投与量別の治療効果を比較する際、8 週間で効果が認められなかった症例 (ウイルス持続

陰性化も得られない) はバイアスになると考えられるため、総症例の中から除外して集計を行った (ただし、IFN 使用実態下での市販後調査の性質上、医師の判断など、そのほかの因子のバイアス介入の懸念は否定できない)。すなわち、8 週間連日投与症例 981 例の中に、投与開始 8 週時に効果が認められなかった 12 例 (HCV-RNA 量が投与前に比して不変または増加) が認められ、これらを除く 969 例、および 8 週間を超えて投与された症例 522 例、計 1,491 例について、集計を行った。前述のようにサブタイプおよびウイルス量によって治療効果が左右されることが判明したため、サブタイプ 1a+1b (ジェノタイプ 1) とサブタイプ 2a+2b (ジェノタイプ 2) とを区分し、詳細なウイルス量別のウイルス陰性化率ならびに ALT 著効率について比較検討した。

8 週間連日投与症例 969 例と 8 週間を超えて投

表 7 収集総症例における副作用発現率（2回投与症例および有効性解析対象除外症例を含む）

副作用の種類	発現率（症例数）*
副作用あり	89%（1,840）
発熱	68%（1,405）
悪寒	35%（726）
全身倦怠感	37%（763）
頭痛・頭重感	30%（621）
食欲不振	16%（329）
嘔気・嘔吐	5%（95）
筋肉痛	15%（314）
血小板減少	49%（1,013）
白血球減少	38%（786）
アルブミン減少	18%（366）
蛋白尿	41%（846）
その他	12%（251）
総症例数	2,076
施設数	244

* 発現率：調査票に副作用各種項目を予備記載し、その有無により調査

与された症例 522 例を対象に投与期間別の治療効果（図 6）を比較すると、比較的症例数の多い、投与前 HCV-RNA 量 10^5 以上～ 10^8 copies/ml 未満の症例における各ウイルス量区分において、8 週間を超えて投与された症例のウイルス陰性化率は 8 週間連日投与症例より高い値を示し、サブタイプ 1a+1b における 10^5 以上～ 10^6 copies/ml 未満（8 週超：47% vs. 8 週：18%）およびサブタイプ 2a+2b における 10^7 以上～ 10^8 copies/ml 未満の症例（8 週超：28% vs. 8 週：10%）において有意差が認められた。また ALT 著効率はサブタイプ 1a+1b における 10^6 以上～ 10^7 copies/ml 未満の症例（8 週超：32% vs. 8 週：21%）において 8 週間を超えて投与された症例の方が有意に高い値を示した。

336 MU 以下投与症例 1,137 例（投与開始 8 週時に効果が認められなかった症例を除く）と 339 MU 以上投与された症例 354 例を対象に投与量別の治療効果（図 7）を比較すると、比較的症例数の多い、投与前 HCV-RNA 量 10^5 以上～ 10^8

copies/ml 未満の症例における各ウイルス量区分において、339 MU 以上投与された症例のウイルス陰性化率は 336 MU 以下投与症例より高い値を示し、サブタイプ 1a+1b における 10^5 以上～ 10^6 copies/ml 未満（339 MU 以上：49% vs. 336 MU 以下：23%）、 10^6 以上～ 10^7 copies/ml 未満（339 MU 以上：17% vs. 336 MU 以下：9%）および 10^7 以上～ 10^8 copies/ml 未満の症例（339 MU 以上：10% vs. 336 MU 以下：2%）において有意差が認められた。また ALT 著効率はサブタイプ 1a+1b における 10^6 以上～ 10^7 copies/ml 未満の症例（339 MU 以上：36% vs. 336 MU 以下：21%）において 339 MU 以上投与された症例の方が有意に高い値を示した。

5. 副作用

IFN- β 製剤で多いとされる、発熱、悪寒、全身倦怠感、頭痛・頭重感、食欲不振、嘔気・嘔吐、筋肉痛、血小板減少、白血球減少、アルブミン減少、蛋白尿については、調査票に項目を予備記載し、その有無について調査した結果、収集総症例 2,076 例中、副作用のあった症例は 1,840 例（89%）であり、発現率の多い順に、発熱 68%、血小板減少 49%、蛋白尿 41%、白血球減少 38%、全身倦怠感 37% などであった。なお、すべての副作用は投与終了後速やかに消失した（表 7）。

前述の 8 週間連日投与症例 969 例および 8 週間を超えて投与された症例 522 例、ならびに 336 MU 以下投与症例 1,137 例および 339 MU 以上投与症例 354 例について副作用発現頻度を比較したが、全副作用発現頻度は各々 88%（849/969 例）、89%（464/522 例）、87%（992/1,137 例）および 91%（321/354 例）であり、各々の群間の有意差は認められず、さらに副作用の各項目ごとの発現頻度にも有意差は認められなかった。

6. 1 日 2 回投与症例における治療効果および副作用

IFN- β 製剤の全体の集計からは除いたが、1 日 2 回投与が実施されていた症例 83 例の中で、総投与期間 8 週間、総投与量 336 MU の症例 68 例について、同じ投与期間、投与量の 1 日 1 回投与症例 842 例と治療効果（表 8）および副作用（表 9）の面から比較を行った。

表 8 2回投与および1回投与症例における治療効果の比較

HCV-RNA量	低ウイルス量<10 ⁶ copies/ml						高ウイルス量≥10 ⁶ copies/ml						SR total		ETR total	
HCVサブタイプ	1a+1b		2a+2b		Subtotal		1a+1b		2a+2b		Subtotal					
投 与 法	2回	1回	2回	1回	2回	1回	2回	1回	2回	1回	2回	1回	2回	1回	2回	1回
陰 性 化 率	67%	42%	71%	72%	70%	60%	8%	5%	33%	25%	18%	12%	36%	28%	95%	81%
陰性化症例	4	45	12	110	16	158	2	16	6	46	8	64	24	222	63	614
総 症 例	6	106	17	152	23	263	26	332	18	186	44	522	67	785	66	760
P value	NS		NS		NS		NS		NS		NS		NS		0.005	

HCV-RNA量	低ウイルス量<10 ⁶ copies/ml						高ウイルス量≥10 ⁶ copies/ml						Total	
HCVサブタイプ	1a+1b		2a+2b		Subtotal		1a+1b		2a+2b		Subtotal			
投 与 法	2回	1回	2回	1回	2回	1回	2回	1回	2回	1回	2回	1回	2回	1回
著 効 率	67%	58%	69%	77%	68%	69%	22%	19%	44%	48%	31%	30%	43%	42%
著 効 症 例	4	64	11	103	15	171	6	63	8	88	14	154	29	325
総 症 例	6	111	16	133	22	248	27	330	18	182	45	517	67	765
P value	NS		NS		NS		NS		NS		NS		NS	

投与法区分	例数	投与量(MU)	投与期間(週)	2回投与実施期間(週)	投与回数	2回投与実施回数
1日2回投与	68	336	8	5.2±2.8 (1-8)	92.4±20.1 (62-112)	72.9±40.2 (12-112)
1日1回投与	842	336	8	—	56	—

P value : U 検定 (NS : $P \geq 0.1$), Subtotal : サブタイプ混在症例を含む, SR : 投与終了後6ヵ月以降持続陰性化率, ETR : 投与終了時陰性化率, 2回投与実施期間・投与回数・2回投与実施回数 : mean ± SD (min-max)

表 9 2回投与および1回投与症例における副作用発現率の比較

おもな副作用	副作用発現率 (症例数) ^a		P ^b
	2回投与	1回投与	
副作用あり	96% (65)	87% (728)	0.048
発熱	58% (39)	60% (509)	NS
血小板減少	82% (55)	48% (402)	<0.001
白血球減少	61% (41)	37% (312)	<0.001
蛋白尿	69% (46)	41% (345)	<0.001
総症例数	68	842	
投与量	336 MU	336 MU	
投与期間	8週	8週	

^a 発現率 : 調査票に副作用各種項目を予備記載し, その有無により調査. ^b χ^2 検定 : 1回投与 vs. 2回投与 (NS : $P \geq 0.1$)

ウイルス陰性化率 (SR) および ALT 著効率において2回投与と1回投与との有意差は認められなかったが, 投与終了時のウイルス陰性化率 (ETR) は2回投与症例 (95%) が1回投与症例

(81%) より有意に高い値となった. 一方, 副作用面の比較では, 副作用のあった症例が, 2回投与症例で有意に多く, 副作用の種類として, 血小板減少, 白血球減少および蛋白尿が2回投与症例で有意に高い発現率となった.

7. ロジスティック回帰分析

ウイルス陰性化および ALT 正常化の予測因子検出のため, 総症例 1,503 例を対象に, IFN- β 投与前の HCV-RNA 量 (ここでは, 10⁶ copies/ml 未満・以上の区分ではなく, ほかの検査値と同様に中央値を基準に区分), HCV サブタイプ, ALT, アルブミン, 血小板数, 白血球数, 年齢および性別について単変量および多変量ロジスティック回帰分析を行った. サブタイプ 1b 感染症例においては, 投与前の NS5A 変異型が判明した症例 146 例を対象に, 投与前の HCV-RNA 量, NS5A 変異, ALT, アルブミン, 血小板数, 白血球数, 年齢および性別について, 同様に解析を行った (各検査値の欠損例は対象から除外).

表 10 総症例におけるウイルス陰性化に対する単変量ロジスティック回帰分析 (a) および多変量ロジスティック回帰分析 (b)

(a)	項 目	陰性化率(症例数)	Odds比(95%信頼区間)	P
	HCV-RNA量 $\geq 2 \times 10^6$ (copies/ml)	12% (99/828)	1.00	<0.001
	< 2×10^6	59% (334/569)	10.47 (8.00-13.68)	
	HCVサブタイプ 1a+1b	18% (143/793)	1.00	<0.001
	2a+2b	48% (290/604)	4.26 (3.34-5.43)	
年 齢 (歳)	≥ 52	27% (192/718)	1.00	<0.001
	<52	35% (241/679)	1.51 (1.20-1.89)	
性 別	男	32% (278/864)	1.16 (0.91-1.46)	NS
	女	29% (155/533)	1.00	
ALT (U/l)	≥ 73	33% (230/702)	1.18 (0.94-1.48)	NS
	<73	29% (198/676)	1.00	
血小板数 ($10^4/\mu\text{l}$)	≥ 16.6	32% (210/664)	1.17 (0.93-1.48)	NS
	<16.6	28% (188/664)	1.00	
白血球数 ($/\mu\text{l}$)	≥ 5200	32% (212/666)	1.20 (0.95-1.52)	NS
	<5200	28% (186/663)	1.00	
アルブミン (g/dl)	≥ 4.3	29% (182/636)	1.00	NS
	<4.3	31% (168/536)	1.14 (0.89-1.46)	

(b)	項 目	陰性化率(症例数)	Odds比(95%信頼区間)	P
	HCV-RNA量 $\geq 2 \times 10^6$ (copies/ml)	12% (99/828)	1.00	<0.001
	< 2×10^6	59% (334/569)	9.91 (7.47-13.15)	
	HCVサブタイプ 1a+1b	18% (143/793)	1.00	<0.001
	2a+2b	48% (290/604)	3.67 (2.78-4.84)	
年 齢 (歳)	≥ 52	27% (192/718)	1.00	0.017
	<52	35% (241/679)	1.40 (1.06-1.85)	

NS : $P \geq 0.1$

1) 総症例におけるウイルス陰性化に対する単変量および多変量ロジスティック回帰分析

総症例を対象に単変量ロジスティック回帰分析を行った結果、投与前の HCV-RNA 量, HCV サブタイプおよび年齢がウイルス陰性化に対する有意な予測因子であった [表 10 (a)]. これらの 3 因子を用いて多変量ロジスティック回帰分析を行った結果、これらすべてが有意な予測因子であり, HCV-RNA 量が少ない場合, サブタイプが 2a または 2b である場合および年齢が低い場合に陰性化率が有意に高い結果となった [表 10 (b)].

これらの因子の中から年齢と陰性化率との関連性についてさらに詳細な検討を行った (図 8). 年齢 (29 歳以下, 30 歳代, 40 歳代, 50 歳代および

60 歳以上に区分) と陰性化率との関連性は, サブタイプ 2a+2b の高ウイルス量症例, 高ウイルス量全症例, および総症例において, 年齢が低いほど陰性化率が有意に高かった. なお, 各年代における投与量, 投与期間および投与回数に有意差は認められなかった.

2) 総症例における ALT 著効率に対する単変量および多変量ロジスティック回帰分析

総症例を対象に単変量ロジスティック回帰分析を行った結果、投与前の HCV-RNA 量, HCV サブタイプ, 年齢, ALT 値および血小板数が ALT 著効率に対する有意な予測因子であった [表 11 (a)]. これらの 5 因子を用いて多変量ロジスティック回帰分析を行った結果, 年齢を除く 4 因

図 8 患者年齢別の治療効果

Subtotal: サブタイプ混在症例を含む,

P value: U 検定 (NS: $P \geq 0.1$),投与量・投与期間・投与回数: mean $\pm$ SD <min-max>,* $P=0.057$ (t 検定) vs. 29 歳以下群

子が有意な予測因子であり, HCV-RNA 量が少ない場合, サブタイプが 2a または 2b である場合, ALT 値が低い場合または血小板数が多い場合に著効率が有意に高い結果となった [表 11 (b)].

これらの因子の中から ALT 値または血小板数について著効率との関連性の面からさらに詳細な検討を行った. ALT 値 [40 (U/l) 以下, 41~80, 81~120, 121~160, 161 以上 (正常上限値の倍数にて区分)] と著効率との関連性は, サブタイプ 1a+1b, および 2a+2b の低ウイルス量症例, 低ウイルス量全症例, サブタイプ 1a+1b の高ウイルス量症例, 高ウイルス量全症例, および総症例において, 投与前 ALT 値が低いほど有意に著効率が高かった (図 9). なお, 各 ALT 値区分における投与量, 投与期間および投与回数に有意差は認められなかった. また, 血小板数 [10.0 ($\times 10^4/\mu\text{l}$) 以下, 10.1~13.0, 13.1~16.0, 16.1~18.0, 18.1 以上 (血小板数と肝組織線維化状態との関連性^{22,23)}を基準に区分)] と著効率との関連性は, サブタイプ 1a+1b, および 2a+2b の低ウイルス量症例, 低ウイルス量全症例, サブタイプ 1a+1b の高ウイルス量症例, 高ウイルス量全症例, および総症例において, 投与前血小板数が多いほど有

意に著効率が高かった (図 10). なお, 各血小板数区分における投与量, 投与期間および投与回数に有意差は認められなかった.

3) サブタイプ 1b 感染症例におけるウイルス陰性化に対する単変量および多変量ロジスティック回帰分析

NS5A 変異が判明したサブタイプ 1b 感染症例を対象に単変量ロジスティック回帰分析を行った結果, 投与前の HCV-RNA 量および NS5A 変異がウイルス陰性化に対する有意な予測因子であった [表 12 (a)]. これらの因子を用いて多変量ロジスティック回帰分析を行った結果, 両因子とも有意な予測因子であり, HCV-RNA 量が少ない場合または NS5A 変異型である場合に陰性化率が有意に高い結果となった [表 12 (b)].

ウイルス陰性化率について NS5A 変異アミノ酸数別に集計した結果, 野生型 (アミノ酸変異数 0) 10% (7/73), 中間型 (アミノ酸変異数 1~3) 10% (5/49), 変異型 (アミノ酸変異数 4 以上) 43% (10/23) で, アミノ酸変異数が多いほど有意に高い陰性化率を示した [$P=0.003$ (野生型, 中間型, 変異型の各陰性化症例数および陽性化症例数を基準に U 検定)] (図 11). しかし, 平均ウイルス量

表 11 総症例における ALT 著効に対する単変量ロジスティック回帰分析 (a)
および多変量ロジスティック回帰分析 (b)

(a)		項 目	著効率(症例数)	Odds比(95%信頼区間)	P
		HCV-RNA量	$\geq 2 \times 10^6$ 31% (256/836)	1.00	<0.001
		(copies/ml) $< 2 \times 10^6$	67% (368/550)	4.58 (3.64-5.77)	
		HCVサブタイプ	1a+1b 32% (259/807)	1.00	<0.001
		2a+2b	63% (365/579)	3.62 (2.88-4.54)	
年 齢 (歳)		≥ 52	41% (290/709)	1.00	0.002
		< 52	49% (334/677)	1.41 (1.14-1.74)	
性 別		男	45% (382/856)	1.00	0.707
		女	46% (242/530)	1.04 (0.84-1.30)	
ALT (U/l)		≥ 73	41% (288/707)	1.00	0.001
		< 73	49% (328/663)	1.42 (1.15-1.76)	
血小板数 ($10^4/\mu\text{l}$)		≥ 16.6	49% (334/680)	1.39 (1.12-1.72)	0.003
		< 16.6	41% (275/670)	1.00	
白血球数 ($/\mu\text{l}$)		≥ 5200	46% (317/692)	1.07 (0.87-1.33)	NS
		< 5200	44% (291/660)	1.00	
アルブミン (g/dl)		≥ 4.3	45% (290/641)	1.01 (0.80-1.27)	NS
		< 4.3	45% (249/553)	1.00	

(b)		項 目	著効率(症例数)	Odds比(95%信頼区間)	P
		HCV-RNA量	$\geq 2 \times 10^6$ 31% (256/836)	1.00	<0.001
		(copies/ml) $< 2 \times 10^6$	67% (368/550)	4.12 (3.22-5.28)	
		HCVサブタイプ	1a+1b 32% (259/807)	1.00	<0.001
		2a+2b	63% (365/579)	3.30 (2.57-4.22)	
年 齢 (歳)		≥ 52	41% (290/709)	1.00	NS
		< 52	49% (334/677)	1.09 (0.84-1.39)	
ALT (U/l)		≥ 73	41% (288/707)	1.00	<0.001
		< 73	49% (328/663)	1.53 (1.20-1.96)	
血小板数 ($10^4/\mu\text{l}$)		≥ 16.6	49% (334/680)	1.43 (1.11-1.84)	0.006
		< 16.6	41% (275/670)	1.00	

NS: $P \geq 0.1$

の面から比較すると野生型が最も多く、次いで中間型、変異型の順で、変異型は野生型および中間型に比して有意に少ないウイルス量であった。同レベルのウイルス量、 10^6 copies/ml 以上 10^7 copies/ml 未満の症例の陰性化率は野生型 19% (4/21), 変異型 22% (2/9) と差を認めず、 10^7 copies/ml 以上の高ウイルス量症例では野生型と同様に変異型においても陰性化した症例は認められなかった。

4) サブタイプ 1b 感染症例における ALT 著効に対する単変量および多変量ロジスティック回帰分析

NS5A 変異が判明したサブタイプ 1b 感染症例を対象に単変量ロジスティック回帰分析を行った結果、投与前の HCV-RNA 量, ALT 値および血小板数が ALT 著効に対する有意な予測因子であったが, NS5A 変異は有意ではなかった [表 13 (a)]. これらの因子を用いて多変量ロジスティック回帰分析を行った結果, これらすべての因子が

図 9 ALT 値別の ALT 著効率

Subtotal: サブタイプ混在症例を含む,

P value: U 検定 (NS: $P \geq 0.1$),

投与量・投与期間・投与回数: mean±SD <min-max>

図 10 血小板数別の ALT 著効率

Subtotal: サブタイプ混在症例を含む,

P value: U 検定 (NS: $P \geq 0.1$),

投与量・投与期間・投与回数: mean±SD <min-max>

有意な予測因子であり、HCV-RNA 量が少ない場合、ALT 値が低い場合または血小板数が多い場合に著効率が有意に高い結果となった [表 13 (b)].

8. IFN-β に対する中和抗体

総計 163 例 (2 施設) について、投与終了 1~3 ヶ月後に天然型 IFN-β に対する中和抗体検査が実施されていたが、すべての症例で抗体は検出されなかった。

考 察

C 型慢性肝炎の治療法として、IFN 療法は確立された治療法となっており、欧米諸国では 1 日 1 回 3 MU の IFN-α を週 3 回投与する方法が主流となっている。しかし、持続的なウイルス陰性化率は 48 週間の長期投与によっても 20~30% にすぎない^{24,25)}。最近、リバビリンの併用^{26,27)}やポリエチレングリコール化した IFN 投与療法²⁸⁾など新しい試みを実施され、ウイルス陰性化率の向上が報告されている。わが国における IFN-α の一般

表 12 サブタイプ 1b 感染症例におけるウイルス陰性化に対する単変量ロジスティック回帰分析(a) および多変量ロジスティック回帰分析(b)

(a) 項 目		陰性化率(症例数)	Odds比 (95%信頼区間)	P
HCV-RNA量	$\geq 6.3 \times 10^6$ (copies/ml)	4% (4/98)	1.00	<0.001
	$< 6.3 \times 10^6$	38% (18/47)	14.59 (4.57-46.56)	
NS5A変異	変異型	43% (10/23)	7.05 (2.55-19.50)	<0.001
	その他	10% (12/122)	1.00	
年 齢 (歳)	≥ 56	11% (8/75)	1.00	NS
	< 56	20% (14/70)	2.09 (0.82-5.35)	
性 別	男	16% (14/85)	1.28 (0.50-3.28)	NS
	女	13% (8/60)	1.00	
ALT (U/l)	≥ 69	12% (9/73)	1.00	NS
	< 69	18% (13/72)	1.57 (0.62-3.93)	
血小板数 ($10^4/\mu$)	≥ 15.6	21% (15/72)	2.48 (0.95-6.51)	0.065
	< 15.6	10% (7/73)	1.00	
白血球数 (/ μ)	≥ 5100	20% (15/75)	2.25 (0.86-5.90)	0.099
	< 5100	10% (7/70)	1.00	
アルブミン (g/dl)	≥ 4.4	13% (9/68)	1.00	NS
	< 4.4	16% (10/61)	1.29 (0.48-3.41)	

(b) 項 目		陰性化率(症例数)	Odds比 (95%信頼区間)	P
HCV-RNA量	$\geq 6.3 \times 10^6$ (copies/ml)	4% (4/98)	1.00	<0.001
	$< 6.3 \times 10^6$	38% (18/47)	11.12 (3.38-36.65)	
NS5A変異	変異型	43% (10/23)	3.90 (1.25-12.18)	0.019
	その他	10% (12/122)	1.00	

NS : $P \geq 0.1$

図 11 HCV-RNA 量および NS5A 変異アミノ酸数別のウイルス陰性化効果

平均 HCV-RNA 量：野生型 (変異アミノ酸数 0) = $10^{7.09 \pm 0.96}$ (mean $\pm$ SD) copies/ml, 中間型 (変異アミノ酸数 1~3) = $10^{7.04 \pm 1.09}$ copies/ml ($P=0.795$ vs. 野生型), 変異型 (変異アミノ酸数 4 以上) = $10^{6.01 \pm 0.99}$ copies/ml ($P<0.001$ vs. 野生型 or 中間型). 10^6 copies/ml 以上 ~ 10^7 copies/ml 未満のウイルス陰性化率：野生型 = 19% (4/21), 中間型 = 10% (1/10), 変異型 = 22% (2/9)

的投与法は, 1 日 1 回 6~10 MU を週 3 回 (通常, 始めの 2 週間は連日投与) 6 ヶ月間投与するものであり, ウイルス陰性化率は 25~38% でサブタイプ およびウイルス量によって治療効果が異なっている¹⁵⁾. わが国で最も多いサブタイプ 1b に対する治療効果は, 2a および 2b より低く, ウイルス量の多い患者は, 少ない患者より治療効果が低いことが報告されている^{5,11~15)}. しかし, C 型慢性肝炎に対する天然型 IFN- β の治療効果については, 世界的にも十分検討されておらず, 症例数の多い研究はいまだ報告されていない. C 型慢性活動性肝炎に対する天然型 IFN- β の治療効果と HCV サブタイプおよびウイルス量との詳細な関連性ならびに治療効果を反映する各種予測因子との関連性について明白にすることは, IFN- β のより効果的な治療法を見出すために極めて重要であると考え

表 13 サブタイプ1b 感染症例における ALT 著効に対する単変量ロジスティック回帰分析(a) および多変量ロジスティック回帰分析(b)

(a)		項 目	著効率(症例数)	Odds比(95%信頼区間)	P
		HCV-RNA量 $\geq 6.3 \times 10^6$ (copies/ml)	26% (25/97)	1.00	0.007
		HCV-RNA量 $< 6.3 \times 10^6$ (copies/ml)	49% (22/45)	2.75 (1.31-5.78)	
	NS5A変異	変異型	45% (10/22)	1.87 (0.74-4.71)	NS
		その他	31% (37/120)	1.00	
	年 齢 (歳)	≥ 56	29% (22/75)	1.00	NS
		< 56	37% (25/67)	1.43 (0.71-2.89)	
	性 別	男	32% (26/82)	1.00	NS
		女	35% (21/60)	1.16 (0.57-2.35)	
	ALT (U/l)	≥ 69	21% (15/71)	1.00	0.003
		< 69	45% (32/71)	3.06 (1.47-6.40)	
	血小板数 ($10^4/\mu\text{l}$)	≥ 15.6	44% (31/70)	2.78 (1.34-5.77)	0.006
		< 15.6	22% (16/72)	1.00	
	白血球数 ($/\mu\text{l}$)	≥ 5100	41% (30/74)	2.05 (1.00-4.20)	0.051
		< 5100	25% (17/68)	1.00	
	アルブミン (g/dl)	≥ 4.4	27% (18/67)	1.00	NS
		< 4.4	40% (24/60)	1.81 (0.86-3.83)	

(b)		項 目	陰性化率(症例数)	Odds比(95%信頼区間)	P
		HCV-RNA量 $\geq 6.3 \times 10^6$ (copies/ml)	26% (25/97)	1.00	0.025
		HCV-RNA量 $< 6.3 \times 10^6$ (copies/ml)	49% (22/45)	2.44 (1.12-5.32)	
	ALT (U/l)	≥ 69	21% (15/71)	1.00	0.030
		< 69	45% (32/71)	2.36 (1.09-5.15)	
	血小板数 ($10^4/\mu\text{l}$)	≥ 15.6	44% (31/70)	2.22 (1.02-4.80)	0.044
		< 15.6	22% (16/72)	1.00	

NS : $P \geq 0.1$

られたため、全国の肝臓病を専門とする医療機関を対象に IFN β モチダの特別調査を実施した。収集総症例 2,076 例中、1 日 1 回 3~6 MU、最低 8 週間の投与が行われ、治療効果が判定された症例 1,503 例について集計を行った。

サブタイプ別の症例数の割合は、サブタイプ 1a が 0.7%、1b が 57.2%、2a が 29.3%、2b が 11.4% およびサブタイプ混在型が 1.5% であった。わが国の C 型慢性肝疾患患者におけるサブタイプ頻度は 1a が 0.1%、1b が 68.8%、2a が 19.7%、2b が 9.1% および混在型が 1.5% と報告^{3,4)}されており、今回の集計もほぼ同じ割合と考えられた。また、1b の高ウイルス量症例(投与前 HCV-RNA が 10^6 copies/ml 以上)は、41.3%に

も上り、一般にいわれているのと同様⁴⁾、サブタイプ別の平均ウイルス量では 1b が最も多く、次いで 2b、2a の順で、2a は 1b に対して有意に少ないという結果となった。

前述の 1,503 例における治療効果について集計した結果、ウイルス陰性化率は、31%で、低ウイルス量症例(投与前 HCV-RNA が 10^6 copies/ml 未満)が 61%、高ウイルス量症例が 14%であり、サブタイプ 1a および 1b が 18%、2a および 2b が 48%となった。最近、142 例を対象に 252~504 MU の IFN- β を投与した成績が報告され²⁹⁾、その陰性化率が 1 Meq/ml (= 10^6 copies/ml) 未満 42% (22/52, 252 MU 投与)、1 Meq/ml 以上 14% (10/72, 504 MU 投与)であり、サブタイプ 1b が

19% (16/61), 2a および 2b が 39% (16/41) であった。これらの成績は、患者背景が異なる可能性もあるが、今回の集計とほぼ一致するものと思われた。

わが国における IFN 投与の保険適用は、一般に初回投与から 6 ヶ月以内であれば効果が認められている場合、IFN の種類を変えた場合であっても認可されているが、IFN- β の場合には 8 週間または 336 MU までに限定されている地域が少なくない。今回の集計では、8 週間連日投与症例 (65%) および 336 MU 投与症例 (63%) の頻度が高く、このことを反映しているとも考えられた。また、これらの標準的投与群についても集計を行ったが、総症例とほぼ一致した治療成績が得られた。今回の検討でも総投与量 336 MU を超えて投与された症例の治療効果は、特にサブタイプ 1a および 1b において 336 MU 以下投与症例より高いと考えられ、さらに 1 回の治療によって効果を高めた方が総治療費を低減できる可能性も報告³⁰⁾されていることから前述のような地域的制限が緩和されることが望まれる。

サブタイプ別にウイルス量を詳細に区分し、サブタイプおよびウイルス量別の治療効果について比較を行った。すなわち、サブタイプ別にウイルス量を 10 倍ごと (10^5 copies/ml 未満, 10^5 以上 $\sim 10^6$ copies/ml 未満, 10^6 以上 $\sim 10^7$ copies/ml 未満, 10^7 以上 $\sim 10^8$ copies/ml 未満, 10^8 copies/ml 以上) に区分し、ウイルス陰性化率および ALT 著効率について集計を行った。同レベルのウイルス量症例の陰性化率を比較した結果、2a が最も高く、次いで 2b, 1b の順で、2a が 1b および 2b に対し、2b が 1b に対して有意に高い陰性化率を示した。また、ALT 著効率の面からの比較では、2a および 2b がほぼ等しく高率で、1b に対して有意差を認めた。さらにウイルス陰性化の面からは、サブタイプ 1b において比較的效果の高い 10^5 以上 $\sim 10^6$ copies/ml 未満の症例の陰性化率は、2a の 10^7 以上 $\sim 10^8$ copies/ml 未満および 2b の 10^6 以上 $\sim 10^7$ copies/ml 未満の症例とほぼ等しく、2a は 1b に比して約 100 倍量、2b は 10 倍量のウイルス量症例の陰性化率に匹敵するとも考えられ

た。このように同レベルのウイルス量症例でサブタイプ間の治療効果を詳細に比較した成績は、IFN- β のみならず IFN- α 投与症例においても未だ報告がなく、新知見とも考えられた。以上のように治療効果はウイルス量およびサブタイプと密接に関連していることが判明したため、治療効果に影響を及ぼす因子の検討では、サブタイプおよびウイルス量別に集計を行った。

一般に投与期間が長いほど、投与量が多いほど治療効果は増加するといわれているが、IFN- β 製剤において詳細なウイルス量別に検討された報告はない。今回、サブタイプ別にウイルス量を詳細に区分し比較検討した結果、サブタイプ 1a または 1b において 339 MU 以上投与症例 (8 週間を超えて投与) が 336 MU 以下投与症例に比してウイルス陰性化率が高くなると考えられ、IFN- β 製剤の場合にも投与量が多いほど治療効果は増加するものと思われた。最近、IFN- β 12 週間連日投与症例のウイルス陰性化率はとくに低ウイルス症例において高く、隔日投与の追加は治療効果増大には寄与しなかったことが報告³¹⁾されており、IFN- α 製剤 (筋肉注射であり、血中の半減期が比較的長く、週 3 回の隔日投与でも効果が持続される可能性がある) より IFN- β 製剤 (静脈内投与) の方が半減期が短い³²⁾ことも考慮すると、治療効果の増大には、隔日投与よりも連日投与によって投与期間や総投与量を増加する方が有利であるとも考えられるが、さらに詳細な検討が必要であろう。

IFN 治療に多いとされている副作用について調査するため、発熱、悪寒、全身倦怠感、頭痛・頭重感、食欲不振、嘔気・嘔吐、筋肉痛、血小板減少、白血球減少、アルブミン減少および蛋白尿の各項目を調査票に予備記載しておき、その有無によって調査した結果、収集総症例 2,076 例中、副作用が認められた症例は 1,840 例 (89%) で、その主なものは発熱 68%、血小板減少 49%、白血球減少 38%、蛋白尿 41% などであった。現在までの IFN β モチダの副作用発現率³³⁾は、副作用が認められた症例 87% で、発熱 77%、血小板減少 27%、白血球減少 26%、蛋白尿 25% などであり、血小板減少、白血球減少、蛋白尿において今回の

集計のほうが高い発現率となった。今回は従来とは異なり、副作用の自由記載ではなく予備記載した項目についてその有無を調査することとしたため、より多くの副作用を検出できたものと考えられた。

今回収集した調査票の中には、IFN- β 製剤の用法用量からは逸脱するが、1日2回投与実施症例が83例含まれていたため、その治療効果と副作用の面から1日1回投与症例との比較検討を行った。同じ投与量(336 MU)、投与期間(8週間)の症例について比較した結果、治療効果に有意差は認められなかったが、投与終了時のウイルス陰性化率については2回投与症例の方が有意に高い値を示した。しかし、副作用は2回投与症例で有意に高い発現率を示した。IFN- β 1日2回投与法は1回投与に比し、ウイルス消失速度が有意に速いが、副作用として血小板減少や蛋白尿等の発現率が有意に高いとの報告もあり³⁴⁾、今回の集計と一致する。今後、ウイルス消失速度の速さを利用した追加療法等が開発されれば、2回投与法が重要な役割を演じることも予想されるが、現時点での有用性は低いと考えられた。

治療効果を反映する各種予測因子については、HCV サブタイプおよびウイルス量^{11,12,15)}、サブタイプ1b感染症例におけるNS5A変異^{18,19)}などが有意な因子としてすでに報告されているが、IFN- β 投与症例については多数の症例を対象とした研究は報告されていない。今回、より多くの症例を対象にこれら予測因子について検討を加えた。総症例を対象に単変量および多変量ロジスティック回帰分析を行った結果、ウイルス陰性化に対する予測因子として投与前のHCV サブタイプ、HCV-RNA量または年齢が有意な因子であることが判明した。これらの中で年齢について詳細に検討を加えた結果、とくに高ウイルス量症例において、年齢が低いほど有意に陰性化率の高いことが判明した。すなわち、IFN- β 投与前のサブタイプが2aまたは2bでウイルス量が低く、年齢が若いほど陰性化する可能性が高いものと考えられた。さらにALT正常化に対する予測因子としては同様に解析した結果、投与前のHCV サブタイ

プ、HCV-RNA量、ALT値または血小板数が有意な因子であることが判明した。これらの中でALT値または血小板数について詳細に検討を加えた結果、ALT値が低いほど、または血小板数が多いほどALTが正常化しやすいことが判明した。これらの結果はIFN- β の効果予測因子として投与前に重要な情報になり得るとも考えられた。

次にサブタイプ1b感染症例において効果予測因子としてNS5A変異を追加し、同様に検討を加えた結果、ウイルス陰性化に対する効果予測因子としては投与前HCV-RNA量またはNS5A変異であることが判明した。NS5A変異についてさらに詳細に検討を加えた結果、従来の報告^{18,19)}と同様にアミノ酸変異4以上の変異型(陰性化率46%)は、野生型や中間型よりも陰性化率が高いことが判明したが、平均ウイルス量の比較からは変異型が野生型および中間型より有意に少なく、同レベルのウイルス量、 10^6 copies/ml以上 10^7 copies/ml未満の症例の陰性化率は野生型19%(4/21)、変異型22%(2/9)と差を認めず、 10^7 copies/ml以上の高ウイルス量症例では野生型と同様に変異型においても陰性化した症例は認められなかったことから、ウイルス量を凌駕する因子ではないとも考えられた。IFN- α を6ヵ月間(516~880 MU)投与したサブタイプ1b感染症例84例を対象にNS5A変異の面から検討した報告¹⁸⁾によれば、野生型30例はウイルス量(40 Meq/ml以下、0.5 Meq/ml未満の6症例を含む)によらず1例も陰性化せず、平均ウイルス量は変異型が有意に低かったが変異型16例(ウイルス量10 Meq/ml以下)はすべて陰性化した。また、IFN- β を42日間(252 MU)投与したサブタイプ1b感染症例22例を対象に検討した結果¹⁹⁾、中間型および野生型16例はウイルス量($10^4 \sim 10^7$ copies/ml)によらず1例も陰性化せず、変異型(10^6 copies/ml以下)のみで陰性化[67%(4/6)]が認められたと報告されている。IFN- β を最低8週間投与した今回の結果では、野生型においてもウイルス量 10^7 copies/ml未満の症例で陰性化が認められ、 10^7 copies/ml以上では、野生型、変異型を問わず、陰性化が認められなかった。前述の

IFN- α 6ヵ月間または IFN- β 42 日間投与の症例とは、背景が異なる可能性もあるが、異なる結果といわざるを得ない。最近、HCV 由来の NS5A 蛋白が NS4A 蛋白と複合体を形成し、IFN によって産生された抗ウイルス蛋白に結合してその活性を弱めるが、NS5A 蛋白にアミノ酸配列の変異があるとその結合力が低下し、抗ウイルス蛋白に対する活性低下作用が弱まる可能性のあることが報告^{35,36)}されている。生体は RNA ウイルス (HCV) の感染によって少なからず IFN を産生しているため、抗ウイルス蛋白によって変異型のウイルスは増殖が困難とも考えられる。しかし、従来の報告^{18,19)}とは異なり、今回のように変異型においても高ウイルス量症例は存在し、アミノ酸変異の数だけではなく、抗ウイルス蛋白との結合サイトにおける立体構造上の関与アミノ酸の種類など、他の因子についての研究が待たれるところである。

以上のように C 型慢性肝炎に対する IFN の治療効果はウイルス量によって大きく左右され、同じウイルス量においてはサブタイプによっても異なることが確認された。過去に行われた IFN 治療に関する研究や今後の研究を評価する場合は、総症例の治療効果にとらわれず、サブタイプ頻度やウイルス量の分布状況について十分に確認する必要があるとも考えられた。また今回、サブタイプおよびウイルス量ならびに他の効果予測因子について集計を行ったが、サブタイプおよびウイルス量を凌駕する効果予測因子は検出されず、HCV 感染症例に対する IFN 治療上、これらの因子は今後も重要な役割を担っていくものと考えられた。

ま と め

C 型慢性活動性肝炎に対する天然型 IFN- β の治療効果と HCV サブタイプおよびウイルス量との関連性ならびに治療効果を反映する各種予測因子との関連性について明白にすることを目的として市販後調査を行い、以下の結果を得た。

1) 全国の医療機関 244 施設より C 型慢性活動性肝炎と診断された症例 2,076 例を収集した。そのうち 229 施設より収集の 1,503 例は、IFN- β 投与前のサブタイプおよびウイルス量が測定され

ており、治療効果判定が可能で、1 日 1 回 8 週間以上 IFN- β の投与が行われており、男 930 例 (61.9%)、女 573 例 (38.1%)、年齢範囲 18~80 歳、平均年齢 50.2 歳で、50 歳代の割合が最も多く 476 例 (31.7%) で、8 週間投与が 981 例 (65.3%)、8 週間を超える投与が 522 例 (34.7%) であった。

2) 1,503 例中、投与前の HCV-RNA 量 10^6 copies/ml 未満の低ウイルス量症例が 532 例 (35.4%)、 10^6 copies/ml 以上の高ウイルス量症例が 971 例 (64.6%) であり、サブタイプ別では総症例に対する割合で、1a:0.7%、1b:57.2%、2a:29.3%、2b:11.4%、混在型:1.5%で、サブタイプ 1b の高ウイルス量症例は 620 例 (41.3%) であった。

3) ウイルス陰性化率は、総症例 31%、低ウイルス量症例 61%、高ウイルス量症例 14%であり、サブタイプ 1a、1b、2a、2b、混在型の順に、33%、18%、55%、29%、38%であった。サブタイプおよびウイルス量別の集計では 1b の高ウイルス量症例が 6%と最も低く、サブタイプ 2a の低ウイルス量症例が 73%と最も高かった。

4) ALT 著効率は、総症例 45%、低ウイルス量症例 69%、高ウイルス量症例 32%であり、サブタイプ 1a、1b、2a、2b、混在型の順に、40%、32%、66%、56%、62%であった。サブタイプおよびウイルス量別の集計では 1b の高ウイルス量症例が 22%と最も低く、サブタイプ 2b の低ウイルス量症例が 82%と最も高かった。

5) サブタイプ間の治療効果比較のため、ウイルス量を 10 倍ごとに区分し、同じウイルス量レベルにおけるサブタイプ別のウイルス陰性化率および ALT 著効率の集計を行った。いずれのサブタイプにおいても投与前 HCV-RNA 量の増加とともにウイルス陰性化率は低下した。同じウイルス量レベルでサブタイプ間の比較を行うと、2a が最も高く、2b、1b の順で、ウイルス量レベルによっては 2a が 1b または 2b に対して有意差を認めた。2a が 1b の約 100 倍、2b は 1b の約 10 倍のウイルス量の症例とほぼ同じ陰性化率を示した。また、ALT 著効率について同様に比較すると、陰性化率と同様にウイルス量の増加に伴って

著効率は低下し、同じウイルス量レベルでサブタイプ間の比較を行うと、2aは2bとほぼ等しく高率で、ウイルス量によっては1bに有意差を認め、1bの約100倍のウイルス量の患者の著効率に匹敵した。

6) 339 MU以上投与症例は、336 MU以下投与症例に比し、サブタイプ1aおよび1bにおいてウイルス陰性化率が高いと考えられた。

7) IFN- β 製剤で多いとされる、副作用11項目を調査票に予備記載し、その有無について調査した結果、収集総症例2,076例中、副作用が認められた症例は1,840例(89%)で、その主なものは発熱68%、血小板減少49%、白血球減少38%、蛋白尿41%などであった。なお、すべての副作用は投与終了後速やかに消失した。また、IFN- β に対する中和抗体は認められなかった。

8) 1,503症例(IFN- β 1日1回投与)とは別に1日2回投与が実施されていた症例83例について1日1回投与症例と治療効果および副作用について比較した結果、効果に有意差を認めず、副作用は2回投与症例で有意に多かった。

9) ウイルス陰性化およびALT正常化の予測因子検出のため、総症例1,503例を対象に単変量および多変量ロジスティック回帰分析を行った結果、ウイルス陰性化に対する予測因子として、サブタイプ、ウイルス量、年齢が有意な因子であり、ALT正常化に対しては、これらに加えてALT、血小板数が有意な予測因子であった。

10) NS5A変異が判定されたサブタイプ1b症例146例を対象に単変量および多変量ロジスティック回帰分析を行った結果、ウイルス陰性化に対する予測因子として、ウイルス量、NS5A変異が有意な因子となったが、変異型のウイルス量がそのほかに比し有意に少なく、同じウイルス量レベルでの比較では陰性化率に差を認めなかった。ALT正常化に対しては、ウイルス量、ALT、血小板数が有意な予測因子であり、NS5A変異は有意な予測因子ではなかった。

C型慢性活動性肝炎に対する天然型IFN- β の治療効果はウイルス量によって大きく左右され、同じウイルス量においてはサブタイプによっても

異なることが確認された。今後、これらの情報は治療上重要な役割を担って行くものと考えられた。

謝辞

稿を終えるにあたり、本調査に多大なご協力いただき、貴重な情報をご提供下さいました全国の諸先生方に厚く御礼申し上げます。また、調査票の収集の際、ご協力をいただきました全国の持田製薬株式会社医薬情報担当者の皆様に深謝いたします。

文 献

- 1) Simmonds P, McOmish F, Yap PL, et al. Sequence variability in the 5' non-coding region of hepatitis C virus: identification of a new virus type and restrictions on sequence diversity. *J Gen Virol* 1993; **74**: 661-8.
- 2) Simmonds P, Holmes EC, Cha TA, et al. Classification of hepatitis C virus into six major genotypes and a series of subtypes by phylogenetic analysis of the NS-5 region. *J Gen Virol* 1993; **74**: 2391-9.
- 3) Okamoto H, Sugiyama Y, Okada S, et al. Typing hepatitis C virus by polymerase chain reaction with type-specific primers: application to clinical surveys and tracing infectious sources. *J Gen Virol* 1992; **73**: 673-9.
- 4) 岡本宏明. C型肝炎ウイルスの遺伝子型の検出とその意義. *肝胆膵* 1992; **25**: 955-64.
- 5) 林紀夫, 房元英之, 鎌田武信. C型肝炎. *綜合臨床* 1993; **42**: 886-91.
- 6) Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, et al. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. *N Engl J Med* 1986; **315**: 1575-8.
- 7) 鈴木司郎, 矢野右人, 井上恭一, 門奈丈之, 松嶋 喬, 中野重行. 非A非B型慢性肝炎に対するヒト天然型インターフェロン- β の用量比較試験. *肝胆膵* 1992; **25**: 1021-43.
- 8) 矢野右人, 藤山重俊, 佐田通夫. 非A非B型慢性肝炎に対するインターフェロン- β (MR-21) の臨床評価. *医学と薬学* 1992; **27**: 1022-42.
- 9) 市田文弘, 松嶋喬, 飯野四郎ら. 非A非B型肝炎に対するヒトリンパ芽球インターフェロン(HLBI)の初期臨床効果. *基礎と臨床* 1991; **25**: 2689-703.
- 10) 古田精市, 鈴木宏, 藤沢洸ら. インターフェロンアルファ-2a(遺伝子組換え)の非A非B型慢性肝炎に対する用量間二重盲検比較試験. *肝胆膵* 1990; **21**: 1197-216.
- 11) Yoshioka K, Kakumu S, Wakita T, et al. Detection of hepatitis C virus by polymerase chain

- reaction and response to interferon- α therapy : relationship to genotypes of hepatitis C virus. *Hepatology* 1992 ; **16** : 293-9.
- 12) Tsubota A, Chayama K, Ikeda K, et al. Factors predictive of response to interferon- α therapy in hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1994 ; **19** : 1088-94.
  - 13) 漆原昭彦, 松本晶博, 清澤研道. C型慢性肝炎. 臨床医 1993 ; **19** : 1478-83.
  - 14) 松嶋喬. インターフェロン療法の実際. 飯野四郎, 編. C型肝炎の最新ガイド. 南江堂, 1994 : 125-30.
  - 15) Shiratori Y, Koto N, Yokosuka O, et al. Predictors of the efficacy of interferon therapy in chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 1997 ; **113** : 558-66.
  - 16) 榎本信幸, 佐久間郁行, 佐藤千史, 泉並木. 難治例のウイルス学的特徴. 肝胆膵 1995 ; **30** : 285-90.
  - 17) 榎本信幸, 佐藤千史. C型肝炎ウイルスの多様性とインターフェロン治療効果. 医学のあゆみ 1994 ; **14** : 1008-12.
  - 18) Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, et al. Mutations in the nonstructural protein 5 A gene and response to interferon in patients with chronic hepatitis C virus 1 b infection. *N Engl J Med* 1996 ; **334** : 77-81.
  - 19) Kurosaki M, Enomoto N, Murakami T, et al. Analysis of genotypes and amino acid residues 2209 to 2248 of the NS5A region of hepatitis C virus in relation to the response to interferon- β therapy. *Hepatology* 1997 ; **25** : 750-3.
  - 20) Mellor J, Hawkins A, Simmonds P. Genotype dependence of hepatitis C virus load measurement in commercially available quantitative assays. *J Clin Microbiol* 1999 ; **37** : 2525-32.
  - 21) 飯野四郎, 日野邦彦, 熊田博光ら. 改良型 branched DNA probe (bDNA probe-II) 法によるC型肝炎ウイルス (HCV) RNA 定量法の基礎的・臨床的検討. 医学と薬学 1999 ; **41** : 1001-11.
  - 22) 加藤直也. C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療の最前線—慢性肝炎・肝硬変に対するIFN治療—症例に応じた効率の良い治療法について. *Mebio* 1999 ; **16**(11) : 95-6.
  - 23) 山田剛太郎. 肝炎診療における新犬山組織分類の有用性. 内科 1999 ; **84** : 260-4.
  - 24) Rumi M, Del Ninno E, Parravicini ML, et al. A prospective, randomized trial comparing lymphoblastoid to recombinant interferon alfa 2 a as therapy for chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996 ; **24** : 1366-70.
  - 25) Manesis EK, Papaioannou C, Gioustozi A, Kafiri G, Koskinas J, Hadziyannis SJ. Biochemical and virological outcome of patients with chronic hepatitis C treated with interferon alfa-2 b for 6 or 12 months : a 4-year follow-up of 211 patients. *Hepatology* 1997 ; **26** : 734-9.
  - 26) McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa-2 b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998 ; **339** : 1485-92.
  - 27) Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al. Randomized trial of interferon α 2 b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon α 2 b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998 ; **352** : 1426-32.
  - 28) Trepo C, Lindsay K, Niederau C, et al. Pegylated interferon alfa-2 b (PEG-INTRON) monotherapy is superior to interferon alfa-2 b (INTRON A) for the treatment of chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2000 ; **32**(suppl 2) : 29.
  - 29) 鈴木宏, 西垣克. C型慢性活動性肝炎に対するインターフェロン- β 療法. 肝胆膵 1999 ; **38** : 571-89.
  - 30) 飯野四郎, 安田晴美, 小林慎, 藤野志朗, 小川京子. C型慢性肝炎に対するIFN療法の費用効率分析—活動性投与と非活動性投与の比較. 日本醫事新報 1998 ; No. 3870 : 10-5.
  - 31) Shiratori Y, Nakata R, Shimizu N, et al. High viral eradication with a daily 12-week natural interferon- β treatment regimen in chronic hepatitis C patients with low viral load. *Dig Dis Sci* 2000 ; **45** : 2414-21.
  - 32) 飯野四郎. C型慢性肝炎. 鈴木宏, 古田精市, 編. C型肝炎 update—基礎から臨床まで—. 中外医学社, 1993 : 216-28.
  - 33) IFN β モチダ添付文書. 1999年3月改訂(第4版).
  - 34) Shiratori Y, Perelson AS, Weinberger L, et al. Different turnover rate of hepatitis C virus clearance by different treatment regimen using interferon-beta. *J Hepatol* 2000 ; **33** : 313-22.
  - 35) Gale MJ Jr, Korth MJ, Tang NM, et al. Evidence that hepatitis C virus resistance to interferon is mediated through repression of the PKR protein kinase by the nonstructural 5 A protein. *Virology* 1997 ; **230** : 217-27.
  - 36) Hirota M, Satoh S, Asabe S, et al. Phosphorylation of nonstructural 5 A protein of hepatitis C virus : HCV group-specific hyperphosphorylation. *Virology* 1999 ; **257** : 130-7.