<短 報>

小児科領域における C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン
 $\alpha 2b$ + リバビリン併用療法の経験

乾 あやの* 小松 陽樹 十河 剛 橋本 卓史 藤澤 知雄

緒言：本邦での成人 C 型慢性肝炎におけるペグインターフェロン $\alpha 2b$ とリバビリン併用療法（以下、PEG-IFN $\alpha 2b$ + RBV 療法と略）に関する報告¹⁾²⁾では、治療対象の平均年齢は約 50 歳である。小児科領域では、医療の進歩とともにかつては治療困難であった多くの小児特有の疾患が治療可能となり、その一部は長期間の治療継続、管理を要し成人まで持ち越すことが多くなった（いわゆるキャリアオーバー例）。筆者らは小児あるいはキャリアオーバーした若年成人の C 型慢性肝炎患者に PEG-IFN $\alpha 2b$ + RBV 療法を行い、その効果と安全性を検討した。

対象と方法：対象は小児あるいは小児期に発症した基礎疾患を有し、当センターで経過観察をしている C 型慢性肝炎患児（者）13 例（男：女 = 5：8、年齢：10～40 歳、中央値 18 歳）である。治療法については本人あるいは両親から書面による説明と同意を得た。C 型肝炎ウイルス（以下、HCV と略）の感染経路は輸血関連が 7 例、母子感染が 6 例であった。基礎疾患を有するのは 8 例あり、その内訳は急性白血病寛解後が 4 例、自閉症、遺伝性球状赤血球症、血友病、先天性心疾患が各 1 例であった。HCV genotype は 1 が 7 例、2a が 5 例、2b が 1 例であった。投与前の HCV RNA 量はアンプリコアハイレンジ法にて 5～3,900 KIU/ml（中央値：1,500 KIU/ml）であった。19 歳未満の小児 7 例については、1 例を除き、初回は PEG-IFN $\alpha 2a$ 単独で治療を開始し、投与開始後 12～24 週までに HCV RNA が陰性化しなかったため、PEG-IFN $\alpha 2b$ + RBV 療法を行った（以下、再投与例と略）。PEG-IFN $\alpha 2b$ の投与量は、15～30 kg：50 μ g、31～45 kg：60 μ g、46～60 kg：80 μ g、61～75 kg：100 μ g とした。RBV 投与量は、15～20 kg：200 mg、21～35 kg：400 mg、36～60 kg：600 mg、61～75 kg：800 mg とした。投与期間としては、再投与例あるいは Genotype 1 の初回投与例は 48 週投与とし、genotype

2 の初回投与例は 24 週投与とした。また白血球数 1,500/ μ l（好中球数 750/ μ l）未満、血小板数 80,000/ μ l 未満、で PEG-IFN $\alpha 2b$ の用量を半減し、白血球数 1,000/ μ l（好中球数 500/ μ l）未満、血小板数 50,000/ μ l 未満、で PEG-IFN $\alpha 2b$ を中止と決めた。ヘモグロビン（以下、Hb と略）8.5 g/dl 未満では RBV を中止と決めた。効果判定は、early virological response（以下、EVR と略）を治療開始後 12 週での HCV RNA 量が陰性化あるいは開始前の HCV RNA 量より 2 log 以上の減少（2 log drop）とし、sustained virological response（SVR）を治療終了後 6 カ月時の HCV RNA が陰性、とした。

結果（Table）：EVR は 13 例中 12 例（92%）に得られ、このうち HCV RNA が陰性化したのは 10 例（Case 1, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13）（77%）、2 log drop したのは 2 例（Case 2, 6）（15%）であった。残りの 1 例（Case 5）は 1 log drop に留まり、この時点で治療を中止した。また、2 log drop した 2 例のうち 1 例（Case 2）は、投与開始後 20 週で HCV RNA は陰性化した。投与終了後 4 週で HCV RNA で再陽転した。この症例の genotype は 2a であった。治療を完遂し、現時点で効果判定が可能なのは 8 例であり、投与終了後 4 週で HCV RNA が陽転化した 1 例（Case 2）を除いて SVR を得た。治療中でまだ効果判定ができていないのは 4 例である。副作用は、発熱が 9 例（69%）で最も多かった。発熱がみられなかった 4 例（Case 4, 7, 8, 10）のうち、3 例は PEG-IFN $\alpha 2a$ から PEG-IFN $\alpha 2b$ + RBV への変更例であった。但し、Case 8 は、EVR を得ていたにもかかわらず、自己中止したため PEG-IFN $\alpha 2b$ + RBV へ変更した。残りの 1 例は genotype 2a の初回投与例であり、24 週投与で終了とした。血球系の減少については、白血球減少が 2 例（13%）、好中球減少が 3 例（23%）、血小板減少が 1 例（8%）で一時的に PEG-IFN $\alpha 2b$ 量を減量した。なお、Hb の減少のために RBV を中止したり、PEG-IFN $\alpha 2b$ 量を減量した症例はなかった。全例で投与前、投与開始後 3 カ月毎に、甲状腺機能検査と眼底検査を行っているが、異常所見がみられた症例はない。さらに、副作用のために治療が完遂で

済生会横浜市東部病院こどもセンター肝臓・消化器部門

*Corresponding author: inui19@yacht.ocn.ne.jp

<受付日 2008 年 1 月 24 日><採択日 2008 年 5 月 25 日>

Table Patients background and outcome

Case	Age	Sex	Genotype	HCV RNA (KIU/ml)	ALT (IU/l)	Clearance of serum HCV RNA (weeks)	Treatment	Underlying disease	Outcome
1	10	F	2a	220	74	8	$\alpha 2a \rightarrow \alpha 2b$ /RBV	*	EVR
2	10	F	2a	1500	13	20	$\alpha 2a \rightarrow \alpha 2b$ /RBV	*	withdrawal
3	11	F	2a	1700	95	12	$\alpha 2b$ /RBV	*	EVR
4	13	F	1b	5	187	12	$\alpha 2a \rightarrow \alpha 2b$ /RBV	*	EVR
5	15	M	1b	690	60	HCV RNA (+) at 12 weeks	$\alpha 2a \rightarrow \alpha 2b$ /RBV	*	withdrawal
6	16	F	1b	1700	46	18	$\alpha 2a \rightarrow \alpha 2b$ /RBV	hereditary spherocytosis	SVR
7	18	M	2a	2500	230	8	$\alpha 2a \rightarrow \alpha 2b$ /RBV	congenital heart disease	SVR
8	23	M	1b	800	130	8	$\alpha 2a \rightarrow \alpha 2b$ /RBV	acute leukemia	SVR
9	23	F	1b	3000	12	8	$\alpha 2b$ /RBV	acute leukemia	SVR
10	24	M	2a	2200	41	4	$\alpha 2b$ /RBV	acute leukemia	SVR
11	25	M	2b	3900	535	12	$\alpha 2b$ /RBV	* autism	SVR
12	31	F	1b	100	17	8	$\alpha 2b$ /RBV	acute leukemia	SVR
13	40	F	1a	32	143	8	$\alpha 2b$ /RBV	hemophilia	EVR

$\alpha 2a$: pegylated IFN $\alpha 2a$ monotherapy

$\alpha 2b$ /RBV: pegylated IFN $\alpha 2b$ + ribavirin

* mother-to-infant transmission

きなかった症例はなかった。

考察：小児における PEG-IFN $\alpha 2b$ + RBV 療法については海外では報告がある^{3)~5)}。本邦では学会報告は散見されるが、文献になっている報告はない。海外の報告では、副作用は成人に比して少ないものの SVR は成人と同等であり⁴⁾、EVR は投与開始前の HCV RNA 量が少ない症例にみられるとされている⁵⁾。我々の検討では、成人や海外の報告より高い EVR が得られ、治療が完遂して 6 カ月以上観察し得た 8 例のうち 7 例 (88%) で SVR を得た。この治療効果の差は、① genotype 1b 以外の症例数が多い、② PEG-IFN $\alpha 2b$ の投与量が海外より多い可能性がある、などが考えられる。①については、genotype 1b 6 例のうち 4 例が SVR、1 例は EVR であり、1 例のみが効果が期待できずに中止となった。以上のことから、小児や若年成人では genotype 1b であっても高い著効率が望める可能性がある。②については、海外の PEG-IFN $\alpha 2b$ 量は 1.5 μ g/kg/回であり、筆者らは、最低投与量が 1.5 μ g/kg/回であった。この投与量にもかかわらず、PEG-IFN $\alpha 2b$ + RBV 併用療法の adherence はきわめて良好であり、副作用のために治療を継続できなかった症例は皆無であった。しかし、併用療

法の長期的な副作用については不明であり、今後の慎重な経過観察が必要である。

本邦の小児では、HCV 関連の肝硬変や肝細胞癌の文献的報告はなく、小児期の C 型慢性肝炎は非進行性と考えられる。内科領域では成人に達してから治療をすべきとの意見もあるが、母子感染例や悪性腫瘍寛解後の症例では早急な治療を希望する患者が多い。患者がこの治療法を理解し、治療意欲が強く informed consent が得られれば、小児ならびにキャリアオーバー例に対して PEG-IFN $\alpha 2b$ + RBV 療法は試みるべき治療法と考えられる。

索引用語：C 型慢性肝炎、小児、副作用

文献：1) 飯野四郎, 沖田 極, 小俣政男, 他. Genotype 1 かつ高ウイルス量の C 型慢性肝炎に対する PEG-インターフェロン $\alpha 2b$ とリバビリン 48 週併用療法の有用性—インターフェロン $\alpha 2b$ とリバビリン 6 カ月併用療法との retrospective な比較. 肝胆膵 2004 ; 49 : 1099—1121 2) 熊田博光, 豊田成司, 後藤賢一郎, 他. Genotype 1 かつ低ウイルス量,あるいは genotype 2 の C 型慢性肝炎に対する

る PEG-インターフェロン α -2b とリバビリン 24 週併用療法の有効性—インターフェロン α -2b とリバビリン 24 週間併用療法との比較. 肝胆膵 2006 ; 52 : 645—663 3) Wirth S, Pieper-Boustani H, Lang T, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. Hepatology 2005; 41: 1013—1018 4) Baker RD, Dee D, Baker SS. Response to pegylated interferon α -2b and ribavirin in children with chronic hepatitis C. J Clin Gastroenterology 2007; 41: 111—114 5) Kowala-Piaskowska A, Sluzewski M, Figlerowicz I, et al. Early virological response in children with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon and ribavirin. Infection 2007; 35: 175—179

英文要旨

Pegylated interferon- α 2b and ribavirin combination therapy for pediatric patients with chronic hepatitis C

Ayano Inui*, Haruki Komatsu,
Tsuyoshi Sogo, Takuji Hashimoto,
Tomoo Fujisawa

Thirteen Japanese children and young adults (age range 10-40 years, median 18 years) with chronic hepatitis C have been treated with pegylated interferon α 2b and ribavirin combination therapy in our pediatric center. The HCV RNA levels before treatment were 5-3,900 KIU/ml (median 1,500 KIU/ml), with HCV genotype 1 in 7 patients, 2a in 5, and 2b in 1. Of the 13 patients, 8 have completed the treatment course with sufficient follow-up to date, and 7 (with HCV genotype 1b in 4, 2a in 2 and 2b in 1) of them (88%) have achieved sustained virological response. The major adverse effect related to therapy was fever. This combination therapy was well tolerated in all the patients without cessation of the therapy. Our present results encourage treatment of pediatric hepatitis C patients with pegylated interferon and ribavirin, as in adult patients.

Key words: chronic hepatitis C, pediatric patients, adverse effect

Kanzo 2008; 49: 386—388

Division of Hepatology and Gastroenterology, Children's Center for Health and Development, Yokohama Eastern Hospital, Yokohama, Japan

*Corresponding author: inui19@yacht.ocn.ne.jp