

図2 Group Cにおける年齢別累積発癌率

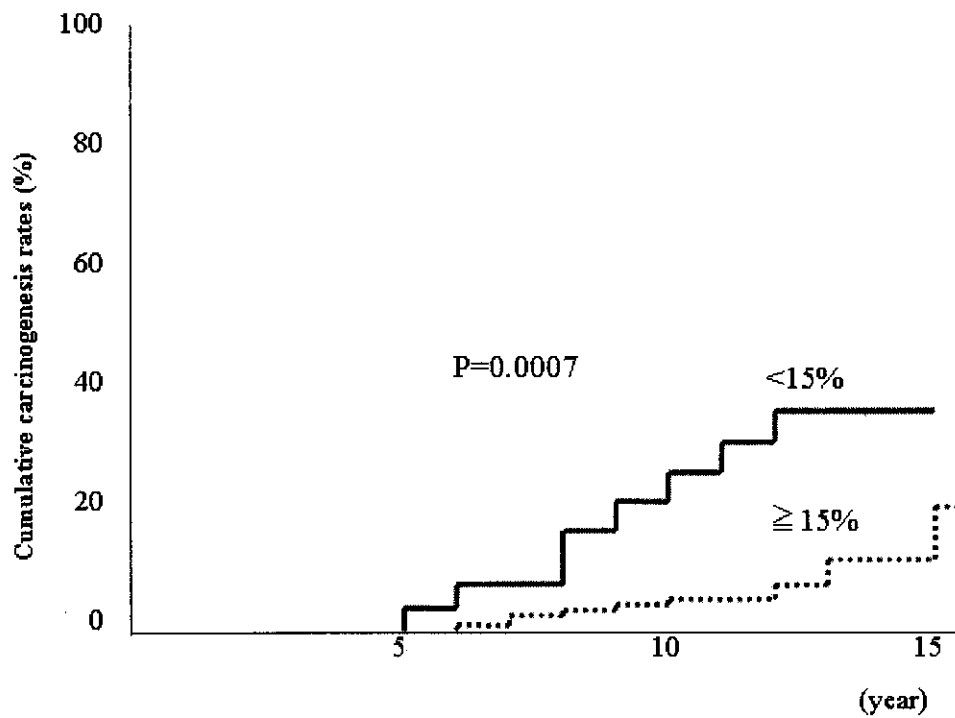


図3 Group Cにおけるインターフェロン(IFN)投与期間別の累積発癌率
(投与期間=IFN投与期間/経過観察期間)

厚生科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）

分担研究報告書

C型慢性肝炎に対するIFN再治療の肝発癌抑制効果

分担研究者 沖田 極 山口大学医学部消化器病態内科学 教授

研究要旨：C型慢性肝炎に対するインターフェロン（IFN）治療は著効のみならず一過性有効例においてもその後の肝発癌が抑制されることが報告されている。その一方でこのような一過性有効例は5年以上経過すると、未治療例あるいはIFN無効例と同様に肝発癌を認める。そこで一定期間においてIFN再治療を行うことによりその後の肝発癌が抑制されるか否かについて検討した。初回IFN治療でHCVを排除しえなかった309例のC型慢性肝炎のうち2回以上のIFN治療を受けた99例の肝発癌率は再治療を受けなかった210例に較べて有意に低かった。さらにIFNの治療回数は肝発癌抑制の有意な独立因子であり、再治療を行うことで肝発癌率は約3分の1に低下することが明らかとなった。

共同研究者

日野啓輔 山口大学医学部保健学科助教授
山口裕樹 山口大学医学部消化器病態内科学

正常域であった一過性正常化群が153例および血清ALT値が正常化しなかった非正常化群が110例であった。この309症例のうち99症例においてIFN再治療が行われ（再治療群）、再治療回数の内訳は1回が84例、2回が14例、4回が1例であった。

A. 研究目的

C型慢性肝炎に対するインターフェロン（IFN）治療は著効のみならず一過性有効例においてもその後の肝発癌が抑制されることが報告されている。その一方でこのような一過性有効例は5年以上経過すると、未治療例あるいはIFN無効例と同様に肝発癌を認める。そこで一定期間においてIFN再治療を行うことによりその後の肝発癌が抑制されるか否かについて検討した。

B. 研究方法

1) 症例

1989～98年までの期間に山口大学消化器病態内科学ならびに関連病院において、以下の条件を満たす309例のC型慢性肝炎を対象とした。①総投与量250MU以上の初回IFN治療でHCVが排除されなかった、②初回IFN治療から2年以上経過観察されている、③初回IFN治療から2年以内は肝細胞癌の合併を認めない。309症例の内訳は、初回IFN治療効果は治療後6ヶ月以上にわたって血清ALT値が正常域であった持続正常化群が46例、治療中のみ

C. 研究結果

1) IFN再治療効果

再治療を受けた99例のうち、16例が2回目のIFN治療で、そして3例が3回目のIFN治療でHCVを排除しえた。すなわち、IFN再治療により19例（19.2%）において著効を認めた。残り80例の血清ALTからみた再治療効果は、77例が初回治療と同等かそれ以上であった。

2) 肝細胞癌の発症

平均観察期間5.9年間で39症例に肝細胞癌の合併を認めた。その内訳は、IFN再治療群が5例（5.1%）、非再治療群が34例（16.2%）であり、肝細胞癌の累積発症率は再治療群が有意に低かった（ $p=0.01$ ）。また、3回目あるいはそれ以上のIFN再治療を受けた症例では肝細胞癌の発症を認めなかった。初回IFN治療から肝細胞癌が検出されるまでの期間は、再治療群が 6.2 ± 0.8 年、非再治療群が 5.1 ± 1.9 年で両群に差を認めなかった。

3) 肝細胞癌発症の危険因子

単変量解析の結果では、肝細胞癌を合併した 39 症例はその他の 270 症例にくらべて初回治療時の年齢が高く ($p=0.00001$)、組織学的炎症 ($p=0.017$) と線維化の程度 ($p=0.0033$) が強く、初回治療に対する血清 ALT 値の改善率が低く ($p=0.0063$)、IFN 再治療を受けた割合が低かった ($p=0.0016$)。

多変量解析の結果では高齢であること (95%CI 1.01-1.10, $p=0.018$)、IFN 治療回数が少ないこと (95% CI 0.13-0.85, $p=0.022$) が肝細胞癌発症の有意な危険因子として抽出された。IFN 再治療に関していうと、再治療を行わない場合は 1 回のみ再治療を受けた場合にくらべて 2.9 倍、2 回以上再治療を受けた場合にくらべて 8.3 倍も肝細胞癌発症の危険率が高いことが示された。再治療例のなかには 19 例 (19.2%) の著効例が含まれるため、この影響によって再治療例の肝細胞癌発症が有意に低い可能性も考えられた。そこで、この 19 症例を除いた 290 症例についても多変量解析を行ったが、結果は同様であった。すなわち、IFN 再治療により必ずしも著効 (HCV 排除) が得られなくとも、肝細胞癌発症のリスクは低下すると考えられた。

D. 考察

IFN による血清 ALT 値の正常化はたとえそれが一時的であるにせよ、その後の肝発癌の抑制につながることは IFN 単回投与による大規模コホート研究ですでに明らかにされている。今回の検討でも、著効例を除いた 80 例の再治療結果では 58 例 (72.5%) において血清 ALT 値の持続正常化ないし一過性正常化を認めた。一方、冒頭でも述べたように、IFN の一過性有効症例における肝発癌抑制効果は 5 年以内にとどまるという報告から考えると、一時的にしる IFN により血清 ALT 値が正常化する症例に対しては、ある一定期間ごとに IFN 再治療を繰り返すことにより肝発癌を抑制ないし遅延させうると予想される。事実、今回の検討でも 3 回以上 IFN 治療を受けた 15 症例において肝細胞癌の合併を認めなかったという成績はこれを支持するものと考えられる。血清 ALT 値を低く保つことにより肝発癌を

抑制しうるのは IFN 治療に限ったものではなく、たとえば種々の対症療法により血清 ALT 値の平均を年間 80IU/ml 以下にコントロールされた C 型肝炎患者はそうでない患者にくらべて肝細胞癌の合併が有意に低いという報告も見られる。しかし、HCV 感染から肝細胞癌発症まで 30 年前後を要することを考えれば、たかだか 6 ヶ月間の IFN 治療による一時的な血清 ALT 値の正常化ないしは改善ということだけで C 型肝炎からの肝発癌抑制を説明することは難しい。

C 型肝炎では、肝線維化の進展とともに肝発癌率が上昇し肝硬変では年率 6-7% の肝発癌率に達するが、さらに高発癌状態は肝細胞癌治療後であり、なによりも肝切除後やラジオ波焼灼療法後の高率な再発率がそれを物語っている。最近この肝細胞癌治療後の再発を抑制する目的で、治癒的切除や焼灼療法がおこなわれた症例に対して IFN 治療がおこなわれ、良好な成績が報告されている。これらの成績は、IFN が単に抗ウイルス効果や抗炎症効果を介するのではなく、より直接的に肝発癌を抑制していることを示唆している。

IFN α のような I 型 IFN が抗腫瘍効果をもつか否かはいまだ議論の分かれるところであるが、基礎的検討として IFN α が細胞周期に影響を与え、結果として細胞増殖を抑制するという報告や、IFN β が p53 を介する抗腫瘍効果とも関連するという報告もみられる。このような IFN の効果が C 型肝炎における肝発癌抑制にどのようにかかわっているのかは重要な課題であり、今後更なる検討が必要である。

E. 結論

IFN 再治療、すなわち IFN 治療を一定期間おいて繰り返すことにより C 型肝炎からの肝発癌を抑制しうるということが明らかとなった。医療の費用対効果を考慮すれば、肝発癌予防のために今後積極的に IFN 治療を繰り返す、あるいは長期に投与するためにはその肝発癌抑制機序を明らかにしていくことが重要と思われる。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hino K, Kitase A, Okita K, et al. Interferon retreatment reduces or delays the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. J Viral Hepat 2002;9:370-376.

- 2) Hino K and Okita K. Interferon therapy as chemoprevention of hepatocarcinogenesis in patients with chronic hepatitis C. J Antimicrob Chemother 2004;53:19-22

H. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容については特になし。

厚生労働省科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）

分担研究報告書

ピロリ菌感染と C 型慢性肝炎 IFN 治療効果との関連

分担研究者 清澤研道 信州大学医学部 消化器内科 教授

研究要旨：C 型慢性肝炎患者に対する Interferon (IFN) 治療における完全著効の関連因子として、これまで多くの項目が報告されている。今回、最近の国際学会で報告された、*H. Pylori* の感染が IFN 治療効果を改善する可能性について検証した。IFN 単独療法および IFN と ribavirin の併用療法における *H. Pylori* 抗体の陽性率は著効群、非著効群でほぼ同率であり、*H. Pylori* の IFN 治療に与える影響は見られなかった。

共同研究者

田中榮司 信州大学医学部 消化器内科 助教授
武藤英知 信州大学医学部 消化器内科 大学院
松本晶博 信州大学医学部 消化器内科 助手

A. 研究の目的

Interferon (IFN) 療法の完全著効に関連する因子として HCV ウイルス遺伝子型、ウイルス量、年齢、肝線維化の程度、HLA type などが報告されているが、最近の国際学会で報告された *H. Pylori* との関連について検討を加えた。

B. 研究方法

(1) IFN 単独療法

当科および関連病院で C 型慢性肝炎と診断された患者で、1998 年 3 月より 2000 年 5 月までに IFN- α の治療を導入した 71 例中、治療を完遂し data を収集しえた 53 例を対象とした。対象は 30-72 歳（中央値 53 歳）、男性：女性＝29：24、再治療：9 例（17%）、遺伝子型 1b：28 例（53%）であった。投与方法は IFN- α 9MU/日・筋注を連日 2 週間後週 3 回間歇 22 週間投与した。

(2) IFN- α 2b+Ribavirin(Rib)併用療法（24 週間投与）

当科および関連病院で C 型慢性肝炎と診断された患者で、2001 年 12 月より 2002 年 4 月までに IFN- α 2b と Rib の併用療法を導入した 84 例中治療を完遂し、data を収集しえた 43 例を対象とした。対象は 25-71 歳（中央値 58 歳）、男性：女性＝23：20、遺伝子型 1b：27 例（61%）であった。投与方法は IFN-

α 2b 6MU/日・筋注を連日 2 週間後週 3 回間歇 22 週間投与、Rib は 600mg/日（体重 60kg 以下）または 800mg/日（体重 60kg 超）分 2 回・経口・連日 24 週間投与とした。HHHb 値が 10g/dL 未満で Rib 200mg 減量とした。

(3) 上記各群について背景因子および血液生化学的検査を行い、肝生検をおこなった。治療中および治療終了後 24 週までの経過観察を行い、経過観察終了時点での血中 HCV-RNA が陰性のものを著効、それ以外を非著効とした。保存血清にて *H. Pylori* 抗体を測定し、著効群および非著効群間で比較検討した。

(倫理面への配慮)

臨床試験の目的・方法、治療の副作用、患者に関する個人情報の守秘義務、患者の権利保護等について十分な説明を行い、書面による同意を得た上で臨床試験を遂行した。

C. 研究結果

(1) IFN 単独治療群における治療効果と関連する因子としては単変量の解析では、HCV コア抗原 ≤ 500 fmol/l (OR 10.1, 95% C.I. 2.55-40.2, $p=0.001$), 年齢 ≤ 50 歳 (OR 8.78, 95% C.I. 2.39-32.2, $p=0.001$), 遺伝子型 1b (OR 0.18, 95% C.I. 0.05-0.61, $p=0.004$), HLA DR6 陽性 (OR 0.17, 95% C.I. 0.04-0.68, $p=0.018$), PLT ≤ 14 万/ μ l (OR 0.19, 95% C.I. 0.05-0.77, $p=0.031$), HCV RNA ≤ 100 KIU/ml (OR 3.63,

95%CI.1.07-12.3, p=0.034), HLA DR52 陽性 (OR 0.24, 95%CI. 0.07-0.83, p=0.041) であり, 抗 *H. Pylori* IgG 抗体は著効群で 11/21 (52%), 非著効群で 16/32 (50%) (OR 0.91, 95%CI. 0.30-2.74, p=0.865) であり, 両群間で有意差はみられなかった. また, 多変量解析でも *H. Pylori* 抗体は有意な関連因子として抽出されなかった.

(2) IFN+Rib 併用療法群における治療効果と関連する因子としては, 血小板 ≤ 16 万/ μ l (OR 0.16, 95%CI. 0.04-0.66, p=0.008), HCV 遺伝子型 1b (OR 0.22, 95%CI. 0.06-0.85, p=0.024), HCV RNA ≤ 400 KIU/ml (OR 5.56, 95%CI. 1.14-27.0, p=0.046) であり, 抗 *H. Pylori* IgG 抗体は著効群で 6/15 (40%), 非著効群で 14/28 (50%) (OR 1.50, 95%CI. 0.42-5.35, p=0.531) であり, 有意差はみられなかった. また, 多変量解析でも有意な項目として抽出されなかった.

D. 考察

C 型慢性肝炎患者に対する IFN 単独療法および Rib 併用療法において, 著効群と非著効群間で抗 *H. Pylori* 抗体の陽性率に差はなく, 多変量解析においても治療効果関連因子として抽出されなかった. 今回の研究では症例数がやや少なめではあったものの, 各群における陽性率の有意確率は 50%以上であり, 今後症例数を増やしても有意差が出る可能性は少ないと思われる.

E. 結論

今回の研究では *H. Pylori* 感染が IFN 治療効果に与える影響はみられなかった. しかしながら, 今回は, 血清中の *H. Pylori* の抗体価のみの検討であり, 組織学的検討や, 前向き研究を行うなど今後のさらなる検討が必要である.

F. 健康危険情報

特記すべきことなし.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kakumu S, Matsushima T, Sata S, Kobayashi K, Kiyosawa K, Hayashi N, Tsuji T, Sata M, Origasa H, Iino S. Serum HCV RNA levels during early phase of recombinant interferon alfa-2a (Roferon A) therapy for chronic hepatitis C and efficacy of short-term therapy with earlier loss of viremia. *Hepatol Res* 2002; 22: 152-160.
- 2) Kiyosawa K. Proposals for decreasing liver cancer. *Hepatol Res* 2002; 24: S68-S73.
- 3) Kiyosawa K, Tanaka E. Characteristics of hepatocellular carcinoma in Japan. *Oncology* 2002; 62: 5-7.
- 4) Yamaura T, Matsumoto A, Rokuhara A, Ichijo T, Tanaka E, Hanazaki K, Kajikawa S, Kiyosawa K. Development of small hepatocellular carcinoma in patient with chronic hepatitis C after 77 months of a sustained and complete response to interferon therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 1229-1235.
- 5) Yoshizawa K, Ota M, Saito S, Maruyama A, Yamaura T, Rokuhara A, Orii K, Ichijo T, Matsumoto A, Tanaka E, Kiyosawa K. Long-term follow-up of hepatitis C virus infection: HLA class II loci influences the natural history of the disease. *Tissue Antigens* 2003; 61: 159-165.
- 6) Muto H, Tanaka E, Matsumoto A, Yoshizawa K, Kiyosawa K, Nagano Interferon Treatment Research Group. Type of human leukocyte antigen and changes in HCV core antigen concentration for predicting efficacy of Interferon- α treatment in patients with chronic hepatitis C: Analysis by a prospective study. *J Gastroenterol* (inpress).

H. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容については特になし.

厚生科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）

分担研究報告書

C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療効果を規定する宿主因子の検討

分担研究者 恩地森一 愛媛大学医学部第三内科 教授

研究要旨: C型慢性肝炎に対してインターフェロン(IFN)治療の著効を規定するウイルス側要因として、ウイルス量、亜型及びHCV変異があげられる。一方、宿主側因子として、LMP-7、MxA等のSNPsが報告されている。Th1系免疫応答に関与するケモカイン、ケモカインレセプター(CCR)SNP及び糖尿病合併とインターフェロン治療効果との関連を検討した。CCR5 promoter領域59029のG/G型は他型(G/A、A/A)に比べてIFN単独療法の著効例を有意に多く(P<0.05)みた。一方、IFN+リバビリン併用療法の著効にCCR5 SNPは関与せず、非糖尿病例は著効例を有意に多く(P<0.05)みた。以上より、IFN単独療法の著効に関与する宿主因子としてCCR promoter SNP、IFN+リバビリン併用療法の著効に関与する宿主因子として糖尿病がないことが挙げられた。

共同研究者

堀池典生	愛媛大学医学部第三内科助教授
小西一郎	愛媛大学医学部第三内科大学院生
道堯浩二郎	愛媛大学医学部光学医療診療部 助教授
日浅陽一	愛媛大学医学部第三内科助手

ては患者さんに、研究内容、個人情報保護、研究成果は学術雑誌などで発表されることを説明し同意を得た。

C. 研究結果

対象-1において、IFN著効例は無効例に比べて、有意にHCV group 2例、HCV-RNA量低値例及びCCR5 promoter(59029) G/G例を多く(P<0.01, P<0.01, P<0.05)みた(表1)。RANTES(-403 G/C)及びCCR2 (V64I)のSNPs及び糖尿病合併の有無はIFN著効と関連をみなかった。

対象-2において、非糖尿病例は糖尿病例に比べ有意にIFN著効例(21%、3%)を少なく(P<0.05)みた。多変量解析にて著効の要因はHCV亜型(Group2)及び糖尿病を有さないことであった。

D. 考察

C型慢性肝炎に対するIFN単独療法時の治療効果を規定する宿主側因子として、LMP-7、MxAのSNPsが報告されている1)2)。CCR5はCD4陽性Th1細胞及びCD8陽性effector細胞に発現される。リガンドは肝細胞などに発現されるRANTESである。今回、CCR5 promoter領域59029のG/G型は他型(G/A、A/A)に比べてIFN単独療法の著効例を多くみた。G/G型はHCVを排除する免疫応答を強

A. 研究目的

C型慢性肝炎に対してインターフェロン(IFN)治療の著効を規定する宿主側要因を明らかにする目的で、Th1系免疫応答に関与するケモカイン、ケモカインレセプター(CCR)SNP及び糖尿病合併とインターフェロン治療効果との関連を検討した。

B. 研究方法

対象-1は、IFN単独療法を行ったC型慢性肝炎105例(HCV group 1 53例、group 2 48例、group 1+2 4例)である。IFN著効例50例、無効例55例である。対象-2は、IFN+リバビリン併用療法を行ったC型慢性肝炎78例(HCV group 1 63例、group 2 14例、group 1+2 1例)である。IFN著効例36例、無効例42例、糖尿病例10例、非糖尿病例68例である。血中HCV-RNA量は、amplicore monitor法にて測定した。RANTES(-403 G/C)、CCR2 (V64I)及びCCR5 promoter(59029 G/A)のSNPsをPCR-RFLP法にて検討した。本研究の遂行にあつ

く起こす可能性が示唆された。一方、IFN+リバビリン併用療法の著効に CCR5 promoter SNP は関与せず、糖尿病が同療法の効果を減弱させていた。今後、多数例の検討とその機序の解明が必要である。

文献

1. Y Sugimoto, et al: A single nucleotide polymorphism of the low molecular mass polypeptide 7 gene influences the interferon response in patients with chronic hepatitis C. J Viral Hepatitis 9:377-384,2002
2. M Hijitaka, et al: Genetic polymorphism of the MxA gene promoter and interferon responsiveness of hepatitis C patients: revisited by analysing two SNP sites (-123 and -89) in vitro and in vivo. Intervirology 44:379-382,2001
3. I Konishi, et al: CCR5 promoter polymorphism influences the interferon response of patients with chronic hepatitis C. Intervirology (in press)

E. 結論

C型慢性肝炎に対するIFN治療効果を規定する宿主因子を検討し、以下の成績を得た。

1. IFN 単独療法の著効に關与する宿主因子として、CCR promoter SNP がみられた。
2. IFN+リバビリン併用療法の著効に關与する宿主因子として、糖尿病がないことが挙げられた。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Konishi I, Horiike N, Michitaka K, et al: CCR5 promoter polymorphism influences the interferon response of patients with chronic hepatitis C. Intervirology (in press)

2. 学会発表

第41回日本糖尿病学会中国四国地方会
糖尿病を合併したC型慢性肝炎に対するインターフェロンα2b+リバビリン併用療法の検討
愛媛大学第三内科 小西一郎、恩地森一、他

H. 知的財産権の出願登録状況

今回の研究内容については特になし。

表 1. IFN 単独治療の著効に対するオッズ比 (多変量解析)

項目	P 値	Odds 比	95% CI
CCR5 59029 (G/G vs G/A, A/A)	0.026	3.638	1.163-11.379
HCV-RNA 量 (低値/高値)	0.002	3.980	1.647- 9.621
HCV 亜型 (2 vs 1)	0.006	3.584	1.439- 8.924

厚生科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）

分担研究報告書

インターフェロン投与によって変動する宿主遺伝子の解析

分担研究者 金子周一 金沢大学大学院医学系研究科消化器内科 助教授

研究要旨：C型慢性肝炎例の肝組織および末梢血単核球における発現遺伝子を cDNA マイクロアレイ法を用いて包括的に解析した。肝組織における解析では高い正解率で治療前に効果を予測することが可能であった。末梢血単核球においても有意の遺伝子変動が認められ、末梢血単核球を用いた治療効果の予測を行う研究が可能であることが示された。

A. 研究目的

インターフェロン（IFN）は広く C 型慢性肝炎の治療に用いられている。しかしその効果は限られており、治療の効果予測を効率的に行う、あるいは効率の良い治療法を選択する方法を確立することが望まれている。これまでウイルス量やウイルスの型といったウイルス側の情報をもとに治療効果の予測や治療法の選択が行われてきた。これまで我々は包括的に発現している遺伝子を解析することによって、慢性肝炎の病態を分類出来ることを示してきた。このことは包括的に遺伝子を解析することによって薬物の反応を事前に予測出来る可能性を示唆していた。とりわけ C 型慢性肝炎においては IFN 関連の分子が大きく変動しており、これらの分子が血液中のウイルス量を規定している可能性も示してきた。

そこで今回、我々は C 型慢性肝炎例の IFN 治療経過における肝組織および末梢血単核球における遺伝子発現を cDNA マイクロアレイ法を用いて包括的に解析し、その遺伝子変動および治療効果との関連について研究した。

B. 研究方法

C 型慢性肝炎患者の肝組織および末梢血単核球を材料とした。肝組織の解析はジェージーエス社との共同研究で行った。IFN 投与前、投与開始 2-3 週後、投与終了 6 ヶ月後に採取した材料より Total RNA を抽出し、アンチセンス RNA 増幅法を用いて Messenger RNA を増幅した。対照サンプルを Cy3

でラベリングし、C 型慢性肝炎例および他の健常者からのサンプルを Cy5 でラベリングした。治療効果との関連では著効例、有効例、無効例に分類し解析を行った。

アレイスライドは ScanArray 5000（General Scanning）を用いてスキャンし、解析を行った。さらに、Cluster（Stanford）、TreeView（Stanford）を用いた Hierarchical Clustering と、GeneSpring（Silicon Genetics）による K-means clustering、Self organizing map など種々の解析を行った。

C. 研究結果

IFN 投与前の肝組織および末梢血単核球において発現している遺伝子は C 型慢性肝炎群と健常者群とは有意に群別された。

IFN の治療効果と IFN の効果に関連する 2-5A 遺伝子、MxA 遺伝子等の遺伝子の肝組織における発現を個々に検討すると、個々の遺伝子の変動から治療効果を予測することは困難であった。そこで包括的に遺伝子を解析し、治療効果との関連を検討した。IFN 単独療法において著効あるいは有効と判定された例の 49 例中 49 例が IFN 治療前に著効あるいは有効と判定され、無効と判定された 4 例のうち 4 例が無効と判定された。この解析法を用いて、まったく異なる群の治療例を用いてクロスオーバー試験を行ったところ著効あるいは有効と判定された 8 例中 8 例、無効と判定された 9 例中 8 例が無効と診断された。

IFN とリバビリンの併用例についても解析を行った。著効あるいは有効と判定された 27 例中の 26 例が IFN の治療前における著効あるいは有効と判定され、無効であった 5 例中 5 例が無効と判定された。クロスオーバー試験では、それぞれ 7/10 および 1/1 であった。

末梢血単核球においても、IL2 receptor や E2F transcription factor の発現が著効例に亢進し、IL7 receptor や granzyme, perforin の発現が無効例に多く発現していた。IFN 投与後 2 週には、2-5A や MHC class I 分子、thyroid hormone triiodothyronine receptor cerbA、asparthyglucosaminase、CD3E antigen、homo sapiens B lymphocyte chemoattractant BLC などの発現が著効例において有意に亢進していた。また rho family small GTP binding protein Rac2、pro-platelet basic protein、CD20 antigen、protein tyrosine phosphatase receptor type、CD69 分子などが有意に低下していた。このほか投与後も変動しない遺伝子なども含め、肝組織と同様に IFN 投与前あるいは投与後の早期において包括的に遺伝子を解析することによって治療効果との関連を検討することが可能であることが示唆された。

D. 考察

IFN 投与を行う前の肝組織および末梢血単核球における遺伝子の発現を包括的に解析することによって治療効果を予測することが可能であることが示された。肝組織における解析ではクロスオーバー解析によっても正解率が高い予測が可能であった。また IFN の治療法の種類によって治療効果の予測を行うことが可能であったことは、事前に治療法を選択出来る可能性も示された。オーダーメイド医療の必要性が議論されているが、得られた正解率および IFN 治療の有効性や副作用および医療費を勘案すると、本研究がひとつのオーダーメイド医療になりうることを示すものであった。そのためには未だ検討している対象が少ないこと、要する費用等の問題が残されていた。

また末梢血単核球を用いても IFN の治療効果との関連を検討する研究が可能であることが示された

が、さらに症例数を増やすことが必要であると思われる。また末梢血単核球は肝臓に比して採取に伴う問題が少なく、投与後の変動をみることに於いて優れている。実際 IFN 投与 2 週後の変化をみると、従来から IFN の治療効果と関連するとされている遺伝子が末梢血単核球においても有意に変動しており、興味深い結果であった。

こうして変動する宿主の遺伝子情報は IFN 治療の効果予測といった応用だけでなく、病態を考えるうえでも貴重な情報であると考えられた。

E. 結論

C 型慢性肝炎例の肝組織および末梢血単核球における発現遺伝子情報を包括的に検討することによって、IFN 治療の効果予測、あるいは治療法の選択が可能であることが示された。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Lu P, Nakamoto Y, Nemoto-Sasaki Y, Fujii C, Wang H, Hayashi M, Ohmoto Y, Kaneko S, Kobayashi K, Mukaida N. Potential Interaction between CCR1 and its ligand, CCL3, induced by endogenously produced interleukin-1 in human hepatomas. *Am J Pathol* 2003;162:1249-1258.
- 2) Nakamoto Y, Kaneko S. Mechanisms of viral hepatitis induced by liver injury. *Cur Mol Med* 2003;3:537-544.
- 3) Fuchizaki U, Kaneko S, Nakamoto Y, Sugiyama Y, Imagawa K, Kikuchi M, Kobayashi K. Synergistic antiviral effect of a combination of mouse interferon-alpha and interferon-gamma on mouse hepatitis virus. *J Med Virol* 2003;69:188-194.
- 4) Masutomi K, Yu E Y, Khurts S, Ben-Porath I, Currier J L, Metz G B, Brooks M W, Kaneko S,

- S Murakami, DeCaprio J A, Weinberg R A, Stewart S A, Hahn W C. Telomerase maintains telomere structure in normal human cells. *Cell* 2003;114:241-253.
- 5) Kaneko S, Kobayashi K. Clinical application of a DNA chip in the field of liver diseases. *J Gastroenterol* 2003;38:85-88.
- 6) Kawaguchi K, Kaneko S, Honda M, Kawai H, Shirota Y, Kobayashi K. Detection of hepatitis B virus DNA in serum from patients with chronic hepatitis B using a DNA microarray method. *J Clin Microbiol* 2003;41:1701-1704.
- 7) Nakamoto Y, Kaneko S, Takizawa H, Kikumoto Y, Takano M, Himeda Y, Kobayashi K. Analysis of the CD8-positive T cell response in Japanese patients with chronic hepatitis C using HLA-A*2402 peptide tetramers. *J Med Virol* 2003;70:51-61.
- 8) Hirano M, Kaneko S, Yamashita T, Lou H, Qin W, Shirota Y, Nomura T, Kobayashi K, Murakami S. Direct interaction between nucleolin and hepatitis C virus NS5B. *J Biol Chem* 2003; 278:5109-5115.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
今回の研究内容については特になし。

厚生労働省科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）

分担研究報告書

IFN+Ribavirin 併用療法の効果に関する諸因子の検討

分担研究者 清澤研道 信州大学医学部 消化器内科 教授

研究要旨：C型慢性肝炎患者に対する Interferon (IFN) + Ribavirin(Rib)併用治療における治療効果増強の機序は未だ不明な点が多いが、その一つとして、宿主の免疫機構を活性化し、Th1/Th2 比率を高めることにより HCV ウイルス感染肝細胞を排除する可能性が示唆されている。今回、IFN+Rib 併用療法を行った患者群について経時的に Th1/Th2 を測定したところ、IFN 無効群で IFN 著効または有効群に比べ、治療終了時の Th1/Th2 が高値であることがわかった。

共同研究者

田中榮司 信州大学医学部 消化器内科 助教授
松本晶博 信州大学医学部 消化器内科 助手

のを有効それ以外を無効とした。開始時、1週、8週、終了時の Th1/Th2 を測定し、IFN 治療効果に関連する因子を検討した。

A. 研究の目的

Interferon (IFN) + Ribavirin(Rib)併用療法のウイルス排除機構として宿主の Th1/Th2 を高めることにより HCV 感染肝細胞を排除する機序が考えられている。併用療法効果に関連する因子を経時的な Th1/Th2 変化を含めて検討を加えた。

B. 研究方法

(1)IFN- α 2b+Ribavirin(Rib)併用療法 (24週間投与)

当科および関連病院でC型慢性肝炎と診断された患者で、2001年12月より2002年6月までにIFN- α 2bとRibの併用療法を導入し、Dataを収集しえた109例中、脱落2例、治療延長19例、治療8割未満19例を除く69例を対象とした。投与方法はIFN- α 2b 6MU/日・筋注を連日2週間後週3回間歇22週間投与、Ribは600mg/日(体重60kg以下)または800mg/日(体重60kg超)分2回・経口・連日24週間投与とした。HHb値が10g/dL未満でRib 200mg減量とした。

(2)上記各群について背景因子および血液生化学的検査を行い、肝生検をおこなった。治療中および治療終了後24週までの経過観察を行い、経過観察終了時点での血中HCV-RNAが陰性のものを著効、HCV-RNAは陽性だがALTが50IU/mL以下のもの

(倫理面への配慮)

臨床試験の目的・方法、治療の副作用、患者に関する個人情報、守秘義務、患者の権利保護等について十分な説明を行い、書面による同意を得た上で臨床試験を遂行した。

C. 研究結果

背景因子について著効群、有効群、無効群間で比較すると、年齢(55:61:61歳)、男性比率(50:47:59%)、体重(59,64,66kg)、輸血歴(34,47,36%)、飲酒歴(3合/日)(9.4,13.3,4.5%)には差を認めなかったが、IFN治療歴(38,67,64%)は著効群で優位に低率であった(p=0.048)。

血液生化学的検査では、ALT(90,70,112IU/mL)、WBC(4900,4300,4300/ μ L)、Hb(14.2,14.3,14.8g/dL)、CCL(82.6,82.6,83.2L/日)に有意差見られなかったが、Plt(15.8,11.0,14.0万/ μ L)は著効が有効群より高値であった。

血中Rib濃度は、1週目(1.2,1.2,1.3g/dL)、8週目(3.0,2.4,2.8g/dL)と有意差はみられなかった。ウイルス学的検査ではHCV serotype 1(34.4, 86.7, 81.8%)は著効群が他の群に比べ有意に低率であった。また、HCV-RNA量(450, 850, 765KIU/mL)も著効群が他の群に比べ有意に低かった。また、組

織学的検査では F0 または F1 の占める割合 (45, 33, 14%) は無効群が他の群に比べ低率である傾向があった。

Th1/Th2 は 3 群とも投与前に比べ 1 週目で上昇し、4 週目で低下した。投与終了時には、著効群、有効群は投与全値に戻ったのに対し、無効群では高い値が持続しており、他の群との有意差を認めた。

著効に関連する因子を多変量解析で抽出したところ HCV serotype 1 型以外 (OR 12.9, 95% C.I. 3.2-52.2, $p < 0.001$), 終了時 Th1/Th2 < 15.5 (OR 5.3, 95% C.I. 1.2-22.7, $p = 0.024$), IFN 歴なし (OR 4.0, 95% C.I. 1.1-14.2, $p = 0.032$), HCV-RNA 開始時 < 600 KIU/ml (OR 3.5, 95% C.I. 0.9-13.1, $p = 0.061$) であった。また、非著効例中、有効に関連する因子としては ALT 0 週 < 90 IU/ml (OR 5.9, 95% C.I. 1.4-25.2, $p = 0.017$) のみであった。

D. 考察

C 型慢性肝炎患者に対する IFN+Rib 併用療法において、著効と関連する因子としては、従来報告されているウイルス量、ウイルス型、IFN 歴の他に、治療終了時の Th1/Th2 が抽出された。治療終了時の Th1/Th2 は無効群が他の群に比べて高値であり、このことは、Th1/Th2 は Rib による上昇よりも、治療に対する宿主反応の結果を見ている可能性があると思われる。従って、著効または有効な結果を得るには、少なくとも Th1/Th2 が治療終了時に下がっている必要があると思われる。また、有効に関する因子としては開始時の ALT のみが抽出されており、今後さらに他の因子を加えて検討する必要がある。

E. 結論

今回の研究では Th1/Th2 の変化は IFN+Rib 併用療法の治療効果と関連していた。Rib による増強効果よりは宿主の免疫反応と関連していると考えられ、治療終了の目安となる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kakumu S, Matsushima T, Sata S, Kobayashi K, Kiyosawa K, Hayashi N, Tsuji T, Sata M, Origasa H, Iino S. Serum HCV RNA levels during early phase of recombinant interferon alfa-2a (Roferon A) therapy for chronic hepatitis C and efficacy of short-term therapy with earlier loss of viremia. *Hepatol Res* 2002; 22: 152-160.
- 2) Kiyosawa K. Proposals for decreasing liver cancer. *Hepatol Res* 2002; 24: S68-S73.
- 3) Kiyosawa K, Tanaka E. Characteristics of hepatocellular carcinoma in Japan. *Oncology* 2002; 62: 5-7.
- 4) Yamaura T, Matsumoto A, Rokuhara A, Ichijo T, Tanaka E, Hanazaki K, Kajikawa S, Kiyosawa K. Development of small hepatocellular carcinoma in patient with chronic hepatitis C after 77 months of a sustained and complete response to interferon therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 1229-1235.
- 5) Yoshizawa K, Ota M, Saito S, Maruyama A, Yamaura T, Rokuhara A, Orii K, Ichijo T, Matsumoto A, Tanaka E, Kiyosawa K. Long-term follow-up of hepatitis C virus infection: HLA class II loci influences the natural history of the disease. *Tissue Antigens* 2003; 61: 159-165.
- 6) Muto H, Tanaka E, Matsumoto A, Yoshizawa K, Kiyosawa K, Nagano Interferon Treatment Research Group. Type of human leukocyte antigen and changes in HCV core antigen concentration for predicting efficacy of Interferon- α treatment in patients with chronic hepatitis C: Analysis by a prospective study. *J Gastroenterol* (inpress).

H. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容については特になし。

厚生科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）

分担研究報告書

IFN+Ribavirin 併用療法後 IFN 単独療法追加の意義

研究協力者 笠原彰紀 大阪大学大学院医学系研究科生体機能調節医学

研究要旨：IFN/Ribavirin 併用長期投与が保険上認可されていない現状において、Subtype 1 型高ウイルス量症例や併用療法開始後 12 週以降に HCV RNA が陰性化した症例においてウイルスの排除を目指すためには、IFN/Ribavirin 併用 24 週投与に続く IFN 単独 24 週投与が治療後の HCV RNA の再出現を抑制することが示された。

A. 研究目的

IFN/Ribavirin 併用療法の登場により、Genotype 1 型高ウイルス量群における著効率は約 20% と上昇した。著効率をさらにあげるためには、治療終了後の約 80% と高率におこるウイルスの再燃を抑制する必要がある。Genotype 1 型高ウイルス量群以外では投与終了後の HCV RNA 再出現率は 15% と低く、約 80% の著効率が得られている。他方、国内試験や NIH コンセンサスメETING では、ウイルス陰性化時期と著効率との関連が示唆されている。そこで、今回 C 型慢性肝炎に対する IFN/Ribavirin 併用 24 週投与に続く IFN 単独療法（48 週投与）の有効性ならびに HCV RNA 陰性化時期と治療効果との関連について検討した。

B. 研究方法

IFN/Ribavirin 併用療法を施行した C 型慢性患者 175 例を対象とした。Genotype 1 型高ウイルス量群（1 H 群）は 132 例、Genotype 1 型高ウイルス量以外の群（non-1 H 群）は 39 例で、判定不能が 4 例であった。また、IFN/Ribavirin 併用 24 週投与は、1 H 群 67 例、non-1 H 群 22 例に行い、併用療法後に IFN 単独治療 24 週を追加した 48 週投与は、1 H 群 42 例、non-1 H 群 5 例に行った。IFN α -2b の投与開始量は 1000 万単位（10MU）/日が 39 例、600 万単位（6MU）/日が 130 例、300 万単位（3MU）/日が 6 例であった。Ribavirin の投与開始量は、800mg/日が体重 60Kg 以上の 94 例、600mg/日は体重 60Kg 未満の 79 例、400mg/日は 2 例であった。

IFN/Ribavirin 併用療法治療中の中止、減量症例の頻度は、両剤中止 19%、Ribavirin のみ中止 4%、Ribavirin 減量 25%、IFN 減量 3% で、約半数（51%）の症例では、両剤の中止、減量はなく、投与を完了した。また、治療効果判定は HCV RNA 定性検査（Amplicore 法）にて行い、治療終了後 6 ヶ月の時点における HCV RNA 陰性をウイルス学的著効（SVR: sustained viral response）と評価した。

C. 研究結果

1. IFN/Ribavirin 併用療法の治療成績

IFN/Ribavirin 併用 24 週投与では、1 H 群の 67 例中 45 例において投与終了時点で HCV RNA が陰性化した。その後ウイルス再燃を認め、投与終了時 HCV RNA 陰性化症例における最終的な SVR は 22%（10/45）と低値であった。1 H 群全体では 24 週投与での SVR は 15% であった。一方、Non-1 H 群では、投与終了時点で全例 HCV RNA は陰性化し、SVR は 86%（19/22）であった。IFN/Ribavirin 併用療法後に IFN 単独治療 24 週を追加した 48 週投与では、1 H 群においては併用 24 週投与終了時点でウイルスが陰性化した 37 例の内、IFN 追加投与中 11 例（30%）に break through を認めた。治療終了時点まで HCV RNA 陰性を持続した症例では、26 例中 15 例（58%）が SVR となった。一方、併用 24 週投与終了時点でウイルスが陰性化しなかった 5 症例は 48 週投与終了時点でもウイルス排除はみられなかった。また、48 週投与を行った non-1 H 群では、5 例中 4 例が SVR となった。

治療期間別に治療後の HCV RNA 再燃率を比較すると、全症例では、併用 24 週投与で 57% (38/67)、併用後 IFN 治療の 48 週投与で 12/31 (39%) と 48 週投与で HCV RNA 再燃率は低い傾向であり (p=0.09)、特に 1H 群では、各々 78% (35/45)、42% (11/26) と有意に 48 週投与で HCV RNA の再出現は抑制されていた (p=0.003)。また Non-1H 群では、24 週投与で 14% (3/22)、48 週投与で 20% (1/5) に再燃を認めた。

2. HCV RNA 陰性化時期と治療効果

治療期間別のウイルス陰性化時期と SVR 率の関係を検討した。併用 24 週投与では、治療開始後 4 週までにウイルスが陰性化した場合の SVR は 71% (12/17) と高率であるが、4 週を超えて 8 週までにウイルスが陰性化した症例では 61% (11/18)、8 週を超えて 12 週までに陰性化した症例では 21% (4/19) と低下し、12 週を超えて 24 週までに陰性化した症例では 11 例全例に、治療終了後ウイルスの再出現を認めた。併用後 IFN 単独治療を追加した 48 週投与では、8 週までにウイルスが陰性化した症例で 92% (12/13)、12 週までの症例で 40% (4/10)、12 週を超えて 24 週までに陰性化した症例で 16% (3/19) に SVR が認められた。

1H 群のみの検討でも、同様の傾向があり、併用 24 週投与では、4 週までに陰性化した症例の SVR 率は 50% (3/6)、8 週までの症例で 40% (4/10)、12 週までの症例で 18% (3/17)、12 週を超えて 24 週までに陰性化した症例では 10 例全例とも SVR は得られなかった。一方、48 週投与での SVR 率は、8 週までにウイルスが陰性化した症例で 90% (9/10)、12 週までの症例で 38% (3/8)、12 週を超えて 24 週までに陰性化した症例で 16% (3/19) であった。

1H 群に対する併用 24 週投与における HCV RNA 陰性化時期と Predict value の関係を検討すると、Positive predict value は週数が増すにつれて漸減し、逆に Negative predict value は漸増する。12 週時点における Negative predict value は 100% であったことより、24 週間の併用療法では 12 週の時点で HCV RNA が陽性であった症例は全例 SVR が得られないことが示された。

D. 考 察

欧米の大規模試験において、C 型慢性肝炎に対する IFN/Ribavirin 併用療法は、IFN 単独治療に比し、2 倍以上の著効率があると報告されている。特に、Genotype1 型高ウイルス量群においては、併用療法の有効性は高く、さらに併用 48 週投与が併用 24 週投与に比し、著効率が良好であることが明らかにされている。Poynard らは、初回投与症例に対する IFN/Ribavirin 併用療法後の HCV RNA 再燃率の検討を行い、Genotype 1 型での再燃率は、24 週投与 62%、48 週投与 26% であり、Genotype2/3 型では、24 週投与 21%、48 週投与 15% であった。特に難治性である Genotype 1 型では、24 週投与では再燃率が高く、48 週投与により再燃率は 62% から 26% と半分以下に下がり、最終的なウイルス排除率の上昇につながると報告している。

本邦においても C 型慢性肝炎に対する IFN/Ribavirin 24 週投与の国内試験が実施され、2001 年 11 月に IFN/Ribavirin 併用療法が保険認可された。しかし、IFN/Ribavirin 併用 48 週投与のまとまった臨床試験がなされていないため、投与期間は 24 週間しか認められていない。今回の Genotype 1 型高ウイルス量群に対する IFN/Ribavirin 併用 24 週投与後 IFN 単独療法 (48 週投与) の検討では、IFN 単独治療中に約 30% の Break through を認めたものの、治療終了後のウイルスの再燃率は 42% と低値であった。Genotype 1 型高ウイルス量群における併用 24 週投与終了時点での HCV RNA 陰性率は約 75% であり、これらをもとに計算すると、併用 24 週投与後 IFN 単独療法追加 (48 週投与) の SVR 率は約 30% ($0.75 \times (1-0.3) \times (1-0.42) = 0.30$) と想定される。併用 48 週投与ができない現状においては、併用投与後の IFN 単独療法は、SVR 率を上昇させる有用な治療法と考えられる。

著効率向上を目的とした 1000 万単位以上の高容量 IFN の投与、IFN β 2 分割先行投与、Ribavirin 先行投与などが行われることがあるが、これらの治療により、24 週時点での HCV RNA 陰性化率を 80% 以上に上げられたとしても、70-80% と高率におこる再燃を抑制できなければ、著効率は高々 20-30% に過

ぎない。より高い著効率を得るためには、むしろ長期投与をはじめとした再燃率の低下を目指す治療法が望まれる。

今回の検討結果より、HCV RNA の治療後の再燃は、陰性化時期と密接な関係があることが示された。Genotype 1 型高ウイルス量群における IFN/Ribavirin 併用 24 週投与の投与開始 12 週時点における Negative predict value は 100%であった。このことは、併用療法において投与開始 12 週の時点で HCV RNA が陰性化しない症例では、SVR は望めないことを意味している。従って、副作用などを考慮して、この時点で中止するか、あるいは SVR を目指すのであれば、24 週で投与終了とせず、48 週の長期投与が必要である。また、24 週間の併用療法終了時点で HCV RNA が陰性化しなかった 5 症例に対して、併用療法後に IFN 単独 24 週の追加投与を行ったが、IFN 単独投与中にウイルスが陰性化した症例は認めなかった。従って、併用療法終了時点で HCV RNA が陰性化しなかった症例では、IFN 単独治療追加することによる 48 週投与でも SVR を得られる可能性は低く、24 週で中止すべきである。以上のように、Genotype と HCV RNA 量に従った治療方針だけではなく、個々の症例における抗ウイルス療法に対する反応性を考慮に入れて、最終的に治療期間を決定することが必要と考えられる。

E. 結論

IFN/Ribavirin 併用長期投与が保険上認可されていない現状において、Subtype 1 型高ウイルス量症例や併用 24 週投与ではほぼ全例に再燃をきたす 12 週以降の HCV RNA 陰性化症例に対しては、IFN 単独 24 週の追加治療を行うことにより、再燃が抑制され、著効へと導ける可能性がある。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

- 1) Miyagi T, Tatsumi T, Takehara T, Kanto T, Kuzushita N, Sugimoto Y, Jinushi M, Kasahara A, Sasaki Y, Hori M, and Hayashi N. : Impaired expression of proteasome subunits and human leukocyte antigens class I in human colon cancer cells. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 18:32-40,2003
- 2) Ohkawa K, Ishida H, Nakanishi F, Housui A, Sato A, Ueda K, Takehara T, Kasahara A, Sasaki Y, Hori M, and Hayashi N. : Changes in gene expression profile by HCV core protein in cultured liver cells: analysis by DNA array assay. *Hepatol. Res.* 25:396-408,2003
- 3) Housui A, Ohkawa K, Ishida H, Sato A, Nakanishi F, Ueda K, Takehara T, Kasahara A, Sasaki Y, Hori M, and Hayashi N. : Hepatitis C virus core protein differently regulates the JAK-STAT signaling pathway under interleukin-6 and interferon-gamma stimuli. *J Biol Chem*, 278 : 28562-28571, 2003
- 4) Kasahara A, Tanaka H, Okanoue T, Imai A, Tsubouchi H, Yoshioka K, Kawata S, Tanaka E, Hino K, Hayashi K, Tamura S, Itoh Y, Iyosawa K, Kakumu S, Okita, and Hayashi N : Interferon treatment improves survival in chronic hepatitis C patients showing biochemical as well as virological responses by preventing liver-related death. *J Viral Hepatitis*, in press.
- 5) Noda K, Miyoshi E, Gu J, Gao CX, Nakamura S, Kitada T, Honke K, Suzuki KK, Yoshihara H, Yoshikawa K, Kawano K, Tonetti M, Kasahara A, Hori M, Hayashi N, and Taniguchi N. : Relationship between elevated FX expression and increased production of GDP-L-fucose, a common donor substrate for fucosylation in human hepatocellular carcinoma and hepatocellular cell lines. *Cancer Res* 63: 6282-6289, 2003.

- 6) Hiramatsu H, Kasahara A, Nakanishi F, et al. The significance of combined interferon and ribavirin therapy followed by interferon monotherapy for patients with chronic hepatitis C in Japan. (in submission)
- 7) 平松直樹, 笠原彰紀, 林 紀夫 : C型慢性肝炎に対する IFN/Ribavirin 併用療法の治療限界とその対策, 「肝炎治療の最前線—肝硬変、肝癌はなくせるか?—」, 第 79 回日本消化器病学会近畿支部例会シンポジウム, 奈良, 2003
- 8) 平松直樹, 笠原彰紀, 林 紀夫 : C型慢性肝炎に対する新たな治療戦略—IFN/Ribavirin 併用療法後 IFN 単独療法の意義, 「慢性肝炎の自然史改善をめざした治療戦略」, 第 35 回日本肝臓学会西部会シンポジウム, 岡山, 2003
- H. 知的財産権の出願・登録状況
今回の研究内容については特になし。

厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）

分担研究報告書

難治性 C 型慢性肝炎に対する IFN- β + Ribavirin 併用療法の試み

分担研究者 西口修平 大阪市立大学大学院医学研究科 肝胆膵病態内科 助教授

研究要旨:IFN 抵抗性肝炎に対し IFN($\alpha + \beta$)とリバビリン併用療法の臨床効果を検討した。対象は、ジェノタイプ 1b,500KIU 以上の症例で、IFN- α ・リバビリン併用療法 4 週の時点で HCV RNA が陽性の症例を対象とし、以下の 2 群に無作為に割り付けた。IFN- α 群は一日 600 万単位 8 週間の連日投与後、週 3 回投与を行い、IFN-($\alpha + \beta$)群は、IFN- α 4 週連日投与後、IFN- β 600 万単位を 4 週連日投与しその後、IFN- β 600 万単位を週 3 回投与した。両群ともリバビリン一日量 600 から 800 mg を内服した。IFN 投与 4 週の時点での HCV RNA は IFN- α 群では 15 例中 3 例が陰性化し、IFN-($\alpha + \beta$) 群では 9 例全例が陽性であった。4 週時点の陽性例に限定して解析すると、8 週の時点では IFN- α 群では 11 例中 5 例、IFN ($\alpha + \beta$) 群では 9 例中 7 例が陰性化し、IFN- β 投与の有効性が示唆された。しかし、IFN 治療終了時点では、IFN- α 群では 6 例中 4 例、IFN ($\alpha + \beta$) 群では 7 例 5 例が陰性化しており、両者に違いは認められなかった。終了 6 ヶ月まで観察できている症例は現時点では IFN- α 群では 3 例、IFN ($\alpha + \beta$) 群では 2 例のみであるが、後者の 1 例が著効となった。副作用については、IFN- β 切り替え時点で発熱が認められるものの、全般的には IFN- β 投与症例のほうが軽度であった。リバビリンの減量は、IFN- α 群では 15 例中 1 例、IFN ($\alpha + \beta$) 群では 8 例中 3 例であり、中止例は IFN- α 群にのみ 3 例認められた。今回の検討から、IFN- β とリバビリンの併用は IFN- α との併用と同等以上の抗ウイルス効果を発揮し、副作用も軽度である可能性が示唆された。今後、多数例での検討が必要である。

共同研究者

武田 正 大阪市立大学 肝胆膵病態内科 講師
城村尚登 若弘会病院 副院長
塩見 進 大阪市立大学 核医学 教授

4. 駿河台日本大学病院第三内科
5. 慶応大学消化器内科
6. 東海大学消化器内科学
7. 東芝病院内科
8. 高知医科大学第一内科学
9. 大阪市立大学肝胆膵病態内科

A. 研究目的

現在、HCV genotype 1b かつ高ウイルス量の症例には、Interferon(IFN)- α とリバビリンの併用療法が標準的治療と考えられている。しかし、現時点のウイルス持続陰性化 (SVR) 率は約 15%程度にとどまり、より有効性の高い治療法が模索されている。IFN 単独療法において、IFN- α 単独療法に比し、IFN($\alpha + \beta$)併用療法が有効であるという報告がある。今回、リバビリンと IFN($\alpha + \beta$)併用療法の安全性と有効性について検討した。

B. 研究方法

本研究は、

1. 埼玉医科大学消化器・肝臓内科
2. 札幌社会保険総合病院
3. 日本大学板橋病院第三内科

の合同研究であるが、今回は、大阪市立大学付属病院およびその関連病院での投与例 25 例について解析を行った。対象は、ジェノタイプ 1b,500KIU 以上の症例で、IFN- α ・リバビリン併用療法 2 週の時点で HCV RNA が陽性の症例を、以下の 2 群に無作為に割り付けた。IFN- α 群は一日 600 万単位 8 週間の連日投与後、週 3 回投与を行い、IFN- $\alpha + \beta$ 群は、IFN- α 4 週連日投与後、 β 600 万単位を 4 週連日投与しその後、IFN- β 600 万単位を週 3 回投与した。両群ともリバビリン一日量 600 から 800 mg を内服した (図 1)。解析対象としては、IFN- α ・リバビリン併用療法 4 週の時点で HCV RNA が陽性の症例とした。

(倫理面への配慮)

本研究は大阪市立大学倫理委員会の承認を受けた。研究の目的、方法、患者の個人情報の守秘義務、患者の権利保護等について十分な説明を行い、文書にて同意を得た。

C. 研究結果

投与前の背景因子を比較すると、8週連日投与を行うため、年齢は両群とも約47歳で若く、ヘモグロビンも高値の症例が意図的に選択されていた(表1)。IFN- $(\alpha + \beta)$ 投与群はIFN- α 単独群に比して線維化の程度が進んだ症例が多かった。IFN投与4週の時点でのHCV RNAはIFN- α 群15例中3例が陰性化し、IFN- $(\alpha + \beta)$ 群9例全例が陽性であった(図2A)。IFN投与期間の前半にはIFN- $(\alpha + \beta)$ 投与群がIFN- α 投与群に比してHCVの陰性化がやや高率であるが、投与後半では同等の陰性化率となった。治療終了6ヶ月まで経過が終えた症例ではIFN- $(\alpha + \beta)$ 投与群で2例中1例が著効(SVR)となったが、IFN- α 投与群5例全例が無効例であった。プロトコールどおり4週時点のHCV RNA陽性例に限定して解析すると、8週の時点ではIFN- α 群では11例中5例、IFN- $(\alpha + \beta)$ 群では9例中7例が陰性化し、IFN- β 投与の有効性が示唆された(図2B)。IFN治療終了時点では、IFN- α 群では6例中4例、IFN- $(\alpha + \beta)$ 群では7例5例が陰性化しており、両者に違いは認められなかった。終了6ヶ月まで観察できている症例は現時点ではIFN- α 群では3例、IFN- $(\alpha + \beta)$ 群では2例のみであるが、後者の1例がSVRとなった。副作用については、IFN- β 切り替え時点で発熱が認められるが、全般的に β 投与症例のほうが軽度であり、リバビリンの減量は、IFN- α 群では15例中11例、IFN- $(\alpha + \beta)$ 群では8例中3例であり、中止例はIFN- α 群にのみ3例認められた(図3)。今回の検討から、IFN- β とリバビリンの併用はIFN- α との併用と同等以上の抗ウイルス効果を発揮し、副作用も軽度である可能性が示唆された。今後、多数例での検討が必要である。

D. 考察

C型慢性肝炎で、Genotype 1bで、Amplicore Monitor法で500KIU以上の症例は、従来のIFN治療に抵抗性である。このような治療難治例に対して、IFN・リバビリン併用療法が行われているが、併用療法4週の時点でHCV RNAが陽性の場合には、6ヶ月投与を行ってもSVR率は低率である。このような難治例に対し、今回我々は投与4週以降にIFN- β に変更した場合のリバビリンの有効性について検討した。IFN- β とリバビリンの併用療法については既に各務らの報告があるが、今回の投与例でも副作用が少なく、リバビリンによってIFNの抗ウイルス効果の増強が認められた。SVRが評価できる症例数が少ないため最終的なIFN- $(\alpha + \beta)$ の併用療法の有効性については判断できないが、今後症例数を重ねて検討したい。

E. 結論

IFN- β リバビリン併用療法は安全性に問題がなく、IFN- α ・リバビリンと同等以上の抗ウイルス効果を発揮した。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

S. Nishiguchi et al. Effects of IFN- β and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C. Submitted.

2. 学会発表

第90回日本消化器病学会総会 シンポ発表予定

H. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容に関しては特になし。

図1 治療プロトコール

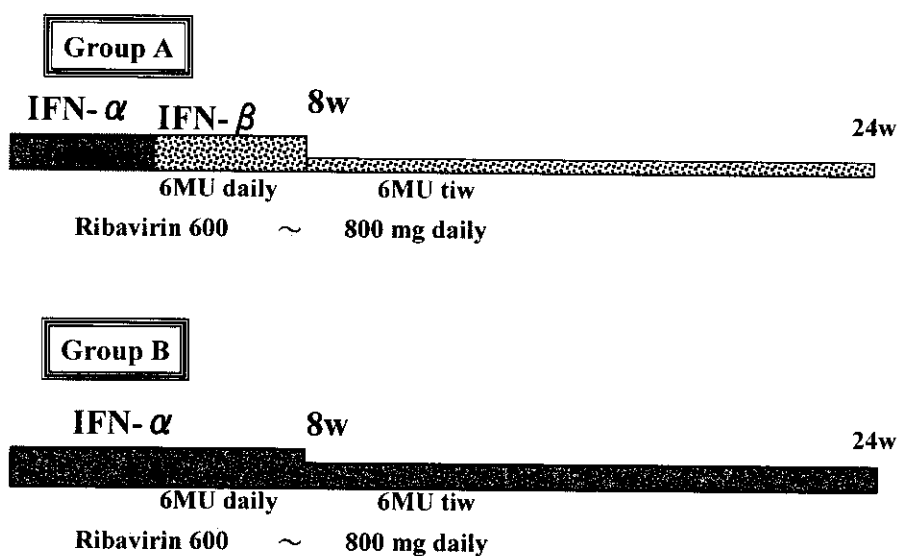


表1 背景因子の比較

	IFN (α + β)投与群	IFN- α 投与群	
Age(yr.)	47.4 \pm 10.4(48.5)	47.9 \pm 7.44(49)	N.S
Sex	M 5 F 5	M 9 F 6	N.S
Weight(kg)	66.6 \pm 10.7(64.5)	65.8 \pm 13.0(69)	N.S
PastIFN(+:-)	7 : 3	7 : 8	N.S
Hb(g/dl)	14.4 \pm 1.4(14.5)	14.8 \pm 1.52(14.8)	N.S
Plt(10^4)	15.9 \pm 5.8(14.8)	19 \pm 5.6(21.5)	N.S
ALT(IU)	104 \pm 51.1(78)	81.1 \pm 73.1(66)	N.S
Histology			
A:0/1/2/3	1/1/5/3	0/6/7/2	N.S
F:0/1/2/3/4	0/5/1/2/2	0/10/5/0/0	P=0.054
HCV RNA(KIU)	(690)	(531)	N.S

Ave. \pm S.D. (Median)