

厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）

分担研究報告書

高齢者に対するペグインターフェロンリバビリン併用療法の問題とその対策に関する研究

分担研究者 佐田通夫 久留米大学第二内科教授

研究要旨：ペグインターフェロン・リバビリン併用療法（PEG IFN・RIB療法）を行う高齢者に対し、Hb値に注目し、新しい投与基準を考案し、prospective randomized control trialを行いその効果を検証した。対象は60歳以上のC型慢性肝炎患者49例である。RIBの投与量は、60～80kgの症例では、2群に分け、A群では通常どおり800mg投与した。B群は治療前のHb値が14g/dl以上かつCcr 70 ml/min以上の例でのみ800 mg投与を行い、それ以外は600mg投与とした。60kg未満においては、全例600mg投与とした。なおPEG IFNは、すべて体重別の基準投与量とした。A群の6例中、Hb<10となった例は、3例（50%）であり、Hb \geq 10を維持した2例と比較すると、治療前のHb値が低い傾向が認められた。B群の800mg投与は1例で、RIBの減量なく完遂した。残りの7例中、Hb<10となった例は、3例（42.9%）であり、Hb \geq 10を維持した3例と比較すると、年齢が高く、治療前のHb値が低い傾向が認められた。60kg未満の症例は、34例で、Hb<10となった例は、18例（52.9%）であり、Hb \geq 10を維持した15例と比較すると、治療前のHb値が有意に低かった。60歳以上の高齢者においては、治療前のHb値、年齢を考慮して治療を行うことが重要と考えられた。

共同研究者
井出達也 久留米大学第二内科 講師

A 研究目的

インターフェロン・リバビリン併用療法（IFN・RIB療法）における最も重要な副作用は貧血である。とくに高齢者では貧血の出現頻度が高く、RIBの中止・減量の最大の原因である。中止・減量に寄与する因子としては治療前のヘモグロビン（Hb）低値やクレアチニンクリアランス低値が重要であることが報告されている。一方現在ではC型慢性肝炎の難治例にはペグインターフェロン・リバビリン併用療法（PEGIFN/RIB）が標準となっており、この治療法でのRIB投与量の調節が治療完遂に重要である。今回は、高齢者に対するリバビリンの新しい投与基準を考案し、prospective randomized control trialを行いその効果を検証したので報告する。なおまだ症例数が少なく、このtrialは進行中であるので最終的な結論ではない。

B 研究方法

当科および関連病院において、PEGIFN・RIB療法を

受けた60歳以上のC型慢性肝炎患者49例である。RIBの投与量は、体重80kg以上の症例は800mg/日とした。60～80kgの症例では、治療前に同意を得た後、封筒法にて2群に無作為に割り付け、A群は通常どおり800mg投与した。B群は治療前のHb値が14g/dl以上かつCcr 70 ml/min以上の例でのみ800 mg投与を行い、それ以外は600mg投与とした。60kg未満においては、全例600mg投与とした。なおPEG IFNは、すべて体重別の基準投与量とした。治療中にHb値が10 g/dl未満となった例を、「Hb<10」例とし、RIB投与量の減量なくHb値が10 g/dl以上を維持できた症例を「Hb \geq 10」例とした。

C 研究結果

- 1) 体重80kg以上の症例はなかった。
- 2) 60～80kgの症例は、15例であった。封筒法によりA群7例、B群8例となったが、A群の1例で、患者拒否によりプロトコールより除外した。B群の1例で、Hb値14g/dl以上かつCcr 70 ml/minを満たしたため、RIB投与量は800mg投与した。この1例はHb \geq 10を

維持し治療完遂した。A群の6例中、1例は肺炎疑いにて治療を中止した。Hb<10となった例は、3例(50%)であった。Hb \geq 10を維持した2例と背景因子を比較すると、年齢、体重、Ccrには差はなかったが、治療前Hb値が、Hb<10ではそれぞれ14.8,13.3,12.6 g/dlであったのに対し、Hb \geq 10のそれは16.8, 14.6であり、Hb<10では治療前のHb値が低い傾向が認められた。B群の7例中、1例は全身倦怠感にて中止した。Hb<10となった例は、3例(42.9%)であった。Hb \geq 10を維持した3例と背景因子を比較すると、体重、Ccrには差はなかったが、Hb<10では年齢がそれぞれ63, 70, 72歳であったのに対し、Hb \geq 10のそれは61, 63, 68歳であり、Hb<10では年齢が高い傾向が認められた。またHb<10では、治療前Hb値がそれぞれ15.6,12.9,12.5 g/dlであったのに対し、Hb \geq 10のそれは15.0, 14.8, 13.3であり、Hb<10では治療前Hb値が低い傾向が認められた。

3) 60kg未満の症例は、34例であった。1例は食欲不振にて減量した。Hb<10となった例は、18例(52.9%)であった。Hb \geq 10を維持した15例と背景因子を比較すると、年齢、Ccrには差はなかったが、Hb<10では体重が 54.5 ± 3.6 kgであったのに対し、Hb \geq 10のそれは 50.2 ± 5.9 kgであり、有意に体重が重かった。さらにHb<10では治療前Hb値が 13.0 ± 0.9 g/dlであったのに対し、Hb \geq 10のそれは 13.8 ± 1.0 kgであり、Hb<10では有意に治療前のHb値が低かった。治療前Hb値別に見てみると、15g/dl以上の3例は全例でHb \geq 10を維持し、逆に治療前Hb値が12未満の2例はいずれもHb<10となった。そこでさらに治療前のHb値が12.0~14.9 g/dlの例に注目(Hb \geq 10は28例中12例;42.9%)してみると、60~65歳ではHb \geq 10の例は13例中7例(53.8%)、66~69歳ではHb \geq 10の例は7例中3例(42.9%)、70歳以上ではHb \geq 10の例は8例中2例(25.0%)と高齢になるに従いHb \geq 10を維持する症例は減少した。

D. 考察

今回の研究によって、高齢者において貧血が半数以上に出現しRIB減量をせざるを得ない状況になることが判明した。さらに体重が60kg以上(800mg投与)の例では、治療前Hb値が14g/dl以上の症例が治療完遂しやすいことが判明した。また通常RIBの投与は800mgであるところを治療開始時から600mgに減量しても半数の例でHb<10となった。これらの症例は70歳以上や治療前Hb値が13未満であり、このような症例では600mg投与でも注意が必要である。一方、体重が60kg未満(600mg投与)の症例でも半数でHb<10となった。Hb<10の症例で体重が多いことの原因は不明であった。Hb<10の症例は治療前Hb値が有意に低く、600mg投与を維持するには、治療前Hbが13 g/dl以上は必要と思われた。さらに治療前Hb値が12~14.9g/dlでは、高齢者ほどHb<10となることが判明し、同じHb値でも年齢を考慮して治療を行うことが必要であると考えられた。

E. 結論

60歳以上の高齢者に於いては、治療前のHb値、年齢を考慮して治療を行うことが重要と考えられた。

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
なし
2. 学会発表
なし

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型慢性肝炎の高齢者における抗ウイルス療法

分担研究者：山田剛太郎 川崎医科大学附属川崎病院 肝臓・消化器病センター長

研究要旨：急速に増加している高齢 C 型慢性肝疾患症例に対して、抗ウイルス療法としてどのような IFN 治療を選択するか検討を行ってきた。今回、高齢者に対して、効果的かつ副作用の少なく QOL を維持できる治療法として、ペグ化 IFN 投与の有用性および副作用、また投与方法の検討を行った。

共同研究者

川中美和 川崎医科大学附属川崎病院
肝臓・消化器病センター内科医長
新山豪一 川崎医科大学附属川崎病院
肝臓・消化器病センター内科副部長

F(1/2/3/4) : 23/16/6/18]であった。両群の比較では、性別、ALT、HCV ウイルス量、タイプでは差がなかったが、高齢者では 90 μ g での開始症例が多く (P<0.05)、また F3 以上の進行した症例が多く (P<0.05)、このため非高齢群に比べ、血小板数が低値であった (P<0.05)。

A. 研究目的

増加している高齢（65 歳以上）C 型慢性肝疾患症例に対して pegIFN α -2a 治療の投与方法、効果、副作用について検討を行った。

B. 研究方法

当センターで pegIFN α -2a 投与を施行した C 型慢性肝疾患症例（全例組織診断あり）189 例のうち、2004 年 12 月までに開始した 109 例を対象に、65 歳以上高齢群（45 例）と 65 歳未満非高齢群（64 例）にわけ、治療効果 [ETR/SVR/ALT 持続安定化（50 以下）/NR] と副作用、減量中止の比較検討をした。

高齢群、非高齢群における背景は、65 歳以上高齢群（45 例）（90 μ g:33 例, 180 μ g:12 例）は [年齢 69.9 \pm 2.5、男/女:18/27、HCV ウイルス量、タイプ (1H/1L/2):20/10/15、ALT64.2 \pm 35.5、F(1/2/3/4):7/8/14/16]であり、65 歳未満非高齢群（64 例）（90 μ g:18 例, 180 μ g:46 例）は [年齢 52.5 \pm 9.9、男/女:30/34、HCV ウイルス量、タイプ (1H/1L/2):28/10/26、ALT82.9 \pm 61.5、

C. 研究結果

(1) 高齢群、非高齢群における治療効果の検討
65 歳以上高齢群における 1H, 1L, 2, total の ETR (1/17;5.9%, 7/10;70%, 11/15;73.3%, 19/42;25.2%)であり、SVR は (0/15;0%, 6/9;66.7%, 8/13;61.5%, 14/37;37.8%)であった。また、65 歳未満非高齢群における 1H, 1L, 2, total の ETR (3/16;18.8%, 6/9;66.7%, 21/26;80.8%, 30/51;58.8%)であり、SVR は (0/16;0%, 6/9;66.7%, 14/24;58.3%, 20/49;40.8%)であったが、年齢における ETR、SVR の差は認められなかった。

(2) 高齢群、非高齢群における減量、中止の検討
65 歳以上高齢群の減量、中止は 180 μ g は、減量 10/12;83.3%、中止は 2/12;16.7%、90 μ g は減量 10/33 ; 30.3%、中止は 8/33 (24.2%)であった。65 歳未満非高齢群の減量、中止は 180 μ g は、減量 19/48;39.6%、中止は 7/48;14.6%、90 μ g は減量 5/18 ; 27.8%、中止は 4/18 (22.2%)であった。以上から 65 歳以上高齢者において 180 μ g の減量が多かった。

(3) 高齢群 1 型 L、2 型症例における pegIFN α -2a 投与の検討

高齢者 1 型 L、2 型症例 25 症例に対して pegIFN α -2a の投与を行った。180 μ g で開始した 9 例中、好中球低下、食欲低下にて 7 例で減量し、1 例で全身倦怠感が強く 16 週で中止した。また、90 μ g で開始した 16 例中、好中球低下、血小板低下、食欲低下にて 5 例で減量し、1 例で血小板低下にて 28 週で中止した。

治療効果は 180 μ g で開始した 8/9 例で 8 週で HCV-RNA が陰性化し、7/9 例で ETR、5/8 例で SVR となっている。また、90 μ g で開始した 9/16 例で 8 週で HCV-RNA が陰性化し、11/16 例で ETR、8/13 例で SVR となっている。

(4) 高齢群 1 型 H 症例における pegIFN α -2a 投与の検討

高齢者 1 型 H 症例 20 症例に対して pegIFN α -2a の投与を行った。180 μ g で開始した症例が 3 例、90 μ g で開始した 17 例認めた。いずれも血球数の少ない症例が多く、好中球低下、食欲低下にて減量中止例が多かった。

治療効果は投与中に 3 症例で HCV-RNA が陰性化し、うち現在も 48 週以上継続投与を行っている 2 症例で HCV-RNA が持続陰性化しており、嚴重に経過観察を行いながら投与を行っている。ALT の安定化 (ALT 50 以下) に関しては 24 週で 10/19 (52.6%)、48 週で 12/19 (63.2%)、72 週で 9/13 (69.2%) と多くの症例で ALT の安定化を認めている。

D. 考察

65 歳以上の高齢 C 型慢性肝炎に対する抗ウイルス治療は非高齢者に比べ、進行した症例が多く、治療困難例が多い。高齢群では血小板低下症例が多く、食欲低下などの副作用が生じやすく、特に pegIFN α -2a 180 μ g 開始症例で減量症例が多かった。しかし、高齢 C 型慢性肝炎 1 型 L、2 型における pegIFN α -2a 治療例は非高齢症例に比べ

治療効果に差は認めなかった。高齢者においては、はやい段階で減量しながら、継続投与していくことが、非高齢者と変わらない ETR、SVR につながると思われた。

C 型慢性肝炎 1 型 H においては、年齢にかかわらず、現地点で SVR 症例は認められていない。しかし、現在も 48 週以上投与している 2 症例で HCV-RNA 持続陰性化が得られており、嚴重に投与継続していく予定である。1 型 H においても、SVR は認めていないものの、継続投与を行うことにより ALT の安定化が得られており、今後発癌を含めた長期予後を検討する必要がある。

E. 結論

高齢者 C 型肝炎においては、減量などの工夫した投与法により SVR や ALT の安定化が得られる可能性が高いと思われる。

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) 山田剛太郎、戸川三省他：C 型慢性肝炎疾患の高齢化と肝発癌の予防. medical forum CHUGAI 5:27-36, 2005
- 2) 山田剛太郎：高齢者の急性肝炎/慢性肝炎の特徴. 肝胆膵 40:695-700, 2000.
- 3) 戸川三省、山田剛太郎：高齢者 C 型慢性肝疾患へのインターフェロン治療. 肝胆膵 45:1033-1038, 2002.
- 4) 戸川三省、山田剛太郎：高齢 C 型慢性肝疾患の治療—発癌抑制と QOL 維持を目指して—. 肝胆膵 49:1015-1020, 2004.

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

経過観察開始時に ALT 値が基準値内の HCV キャリアの経過 —インターフェロンの治療効果—

分担研究者 鈴木文孝 国家公務員共済組合連合会虎の門病院 肝臓センター 医員

研究要旨;ALT 値正常症例に対するインターフェロン療法の治療効果について検討した。低ウイルス量症例に対するインターフェロン単独投与の SVR 率は良好であった。これは治療開始前6ヶ月以上 ALT 値が正常で経過した症例においても同様の結果であった。一方高ウイルス量症例では、インターフェロン単独の治療効果は低く、ALT 値正常例でも同様であったが、特に genotype 2a の症例では ALT 値異常例(81 例中45例 SVR; SVR 率 56%)と比較して有意に SVR 率が低率であった。(P=0.0031)しかし ALT 値が正常でインターフェロン療法を施行した症例のうち約20%は治療終了後、ALT 値の上昇を認めていた。これはインターフェロンとリバビリン併用療法施行例でも同様であり、SVR に至らなかった症例では ALT 値の上昇を認める可能性があることも考慮しておく必要がある。一方今後治療の主体となるペグインターフェロンとリバビリンの併用療法において ALT 値正常例での治療効果が異常例と同程度であるかどうか今後の検討を必要とする。

共同研究者

熊田博光	虎の門病院 副院長
鈴木義之	虎の門病院 肝臓センター 医員

A. 研究目的

経過観察中のC型肝炎患者の中に ALT 値が正常の症例が存在する。このような症例でのインターフェロンの治療効果についての報告は少なく、詳細は明らかになっていない。特にインターフェロンとリバビリン併用療法における本邦での治療効果は不明である。そこでALT 値が正常症例でのインターフェロン療法(リバビリン併用例を含む)の治療効果について検討した。

B. 研究方法

ALT 値がインターフェロン開始時に正常であった258 例を対象とした。症例の内訳は男：女=133:125、年齢 19-76 歳(中央値 53 歳)、肝組織像 Staging F0/1/2/3/4=3/161/62/12/2、Genotype 1a/1b/2a/2b/3a=1/118/97/28/1、ウイルス量 低(<100 KIU/mL)：高(>100 KIU/mL)=129/125、投与期間 1-160 週間(中央値 24 週)、投与回数 初回：2 回目：3 回目以

上=206:43:9 例、monotherapy: Ribavirin 併用=223:35 であった。これらの症例でのインターフェロンの治療効果を検討した。
(倫理面への配慮)

臨床試験の目的・方法、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説明し同意を口頭にて取得し研究を行った。

C. 研究結果

(1)開始時 ALT 値正常にてインターフェロン単独投与を施行した194例の治療効果；低ウイルス量症例99例(1b 43 例、2a 48 例、2b 8 例)では、SVR(完全著効)率は1b 77%、2a 85%、2b 100%、BR(不完全著効)率、1b 14%、2a 10%、2b 0%、無効(NR)率、1b 9%、2a 4%、2b 0%であった。高ウイルス量症例95例(1b 44 例、2a 37 例、2b 14 例)では、SVR(完全著効)率は1b 9%、2a 24%、2b 42%、BR(不完全著効)率、1b 52%、2a 43%、2b 21%、無効(NR)率、1b 39%、2a 32%、2b 36%であった。全体の症例では21%で無効であった。

(2)開始前6ヶ月以上 ALT 値が正常化していた54例に対するインターフェロン単独投与の治療成績；低ウイルス量症例21例(1b 9 例、2a 11 例、2b 1 例)で

は、SVR(完全著効)率は 1b 78%、2a 82%、2b 100%、BR(不完全著効)率、1b 22%、2a 18%、2b 0%、無効(NR)率、1b 0%、2a 0%、2b 0%であった。高ウイルス量症例 33 例 (1b 15 例、2a 14 例、2b 2 例)では、SVR(完全著効)率は 1b 0%、2a 21%、2b 50%、BR(不完全著効)率、1b 21%、2a 50%、2b 29%、無効(NR)率、1b 47%、2a 29%、2b 25%であった。全体の症例では 22%で無効であった。

(3) 開始時 ALT 値正常にてインターフェロンとリバビリン併用療法を施行した 28 例の治療効果;低ウイルス量症例 11 例 (1b 7 例、2a 2 例、2b 2 例)では、SVR(完全著効)率は 1b 86%、2a 50%、2b 100%、BR(不完全著効)率、1b 0%、2a 0%、2b 0%、無効(NR)率、1b 17%、2a 50%、2b 0%であった。高ウイルス量症例 17 例 (1b 13 例、2a 2 例、2b 1 例、3a 1 例)では、SVR(完全著効)率は 1b 23%、2a 50%、2b 100%、3a 100%) BR(不完全著効)率、1b 38%、2a 0%、2b 0%、3a 0%、無効(NR)率、1b 38%、2a 50%、2b 0%、3a 0%、であった。全体の症例では 29%で無効であった。

D. 考察

今回我々は ALT 値正常症例に対するインターフェロン療法の治療効果について検討した。低ウイルス量症例に対するインターフェロン単独投与の SVR 率は良好であった。これは治療開始前6ヶ月以上 ALT 値が正常で経過した症例においても同様の結果であった。一方一般に高ウイルス量症例では、インターフェロン単独の治療効果は低く、ALT 値正常例でも同様であったが、特に genotype 2a の症例では ALT 値異常例(81 例中45例 SVR; SVR 率 56%)と比較して有意に SVR 率が低率であった。 $(\chi^2$ 検定; $P=0.0031$)この

原因については明らかでないが、生体側の免疫状態が関与している可能性もある。また ALT 値が正常でインターフェロン療法を施行した症例のうち約20%は治療終了後、ALT 値の上昇を認めていた。これはインターフェロンとリバビリン併用療法施行例でも同様であり、SVR に至らなかった症例では ALT 値の上昇を認める可能性があることも考慮しておく必要がある。一方今後治療の主体となるペグインターフェロンとリバビリンの併用療法において ALT 値正常例での治療効果が異常例と同程度であるかどうか今後の検討を必要とする。

E. 結論

ALT 値正常症例に対するインターフェロンの治療効果を検討した。ALT 値正常例に対するインターフェロン単独の治療成績は genotype 2a の高ウイルス量症例以外は、ALT 値異常例と同程度である。今後はペグインターフェロンとリバビリンの併用療法での治療成績の検討を必要とする。

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

なし

2.学会発表

なし

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

難治性 C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN/Ribavirin 併用治療の効果予測

分担研究者： 竹原徹郎 大阪大学大学院医学系研究科・助教授

研究要旨：難治性 C 型慢性肝炎に対する標準的な治療法は PEG-IFN/リバビリン併用 48 週間投与となったが、本治療をもってしても約半数の症例でウイルス学的著効が得られない。本治療法のウイルス学的効果に関する因子を検討するため、PEG-IFN α -2b/リバビリン併用療法を施行した Genotype 1 型高ウイルス量の C 型慢性肝炎症例 116 例を対象に解析を行った。今回の検討では、難治性 C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN/リバビリン併用療法では 58% に著効を認め、また治療完遂例における SVR に寄与する因子として、治療前には年齢（若年）、性別（男性）、線維化（非進展例）、合併症無、治療開始後は HCV dynamics や HCV RNA 陰性化時期が有意であった。特に高齢者や他の合併症をもつ症例、副作用発現例では、こうした指標を念頭に入れて治療にあたるべきであり、逆に治療の副作用がなく、12 週以降にウイルスが陰性化した症例では、48 週を超えた治療期間も考慮に入れる必要があるものと考えられた。

共同研究者：林 紀夫 大阪大学大学院医学系研究科・教授、平松直樹 大阪大学大学院医学系研究科・助手

投与の多施設無作為割付比較試験が行われた。PEG-IFN α -2b/リバビリン併用治療で 254 例中 121 例（48%）、IFN α -2b/リバビリン併用治療で 252 例中 113 例（45%）が著効となり、高いウイルス消失率が得られた。

このように、PEG-IFN α -2b/リバビリン併用療法により、難治性である Genotype 1 型高ウイルス量例の治療効果には大きな向上が期待されるが、依然として約半数の症例ではウイルスを排除することができない。本研究では、難治性 C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN/リバビリン併用療法における治療効果予測を可能にするために、治療効果に寄与する因子を解析した。

A. 研究目的

1998 年に、IFN とリバビリンの併用治療により、IFN 単独治療に比べ SVR が有意に上昇することが相次いで報告された。引き続き、PEG-IFN とリバビリンとの併用治療について大規模な臨床試験が行われ、IFN/リバビリン併用治療を凌ぐ成績が報告された。投与期間については、IFN/リバビリン併用治療、PEG-IFN/リバビリン併用治療ともに、Genotype 1 型に対しては 24 週投与に比し 48 週投与で有意に SVR が高く、遺 Genotype 1 型以外では 24 週投与と 48 週投与に有意差はなく 24 週投与で十分であると報告されている。日本でも 1b 型かつ HCV RNA 量がアンプリコアオリジナル法で 100 KIU/ml 以上の高ウイルス量例に対して、IFN α -2b (6MU)/リバビリン 48 週間投与と PEG-IFN α -2b (1.5 μ g/kg)/リバビリン 48 週間

B. 研究方法

当院を含む全国 12 施設において PEG-IFN α -2b/リバビリン併用療法を施行した Genotype 1 型高ウイルス量の C 型慢性肝炎症例 116 例を対象とした（「Genotype 1 かつ高ウイルス量の C 型慢性肝炎患者を対象とした PegIFN α +Ribavirin の併用投与による臨床薬

理試験)。平均年齢は 50.6 ± 10.1 才 (24~70 才) で、うち男性 82 名、女性 34 名であり、未治療 64 例、前回治療での再燃 38 例、無効 14 例であった。治療前 ALT 値は平均 111 ± 60 (33~376) IU/L で、HCV RNA 量 (Amplicore 法) は 500 KIU/mL 未満 18 例、500~850 KIU/mL 27 例、850 KIU/mL 以上 71 例であった。治療前の国際分類による肝組織 Stage (F1/F2/F3) は順に 35 例、49 例、31 例であった (表 1)。また、HCV RNA 量の推移はリアルタイム PCR 法にて検討し、PEG-IFN ならびにリバビリンの投与法は基準の方法に従った。この結果、全症例での SVR は 57.8% (67/116) であった。このうち、治療完遂例では SVR 65.2% (60/92)、約 2 割を占める治療中止例では SVR 29.2% (7/24) であった。

C. 研究成果

1) 多変量 logistic 回帰分析

PPS での SVR に寄与する因子を多変量 logistic 回帰分析を用いて検討すると、年齢、性別、線維化、合併症が有意な因子として挙げられた。即ち、若年、男性、合併症無し、線維化非進展例に著効が多いという結果であった (表 2)。

2) 治療中の early virologic response と治療効果

治療開始後の HCV RNA の陰性化時期別に SVR 率を検討すると、治療開始後 12 週までにウイルスが陰性化した症例の SVR は 86% (49/57) と高値であったが、12~24 週の陰性化症例の SVR は 48% (10/21) と低かった。また、24~48 週に 2 例が陰性化した、このうち 1 例が著効となった。

3) HCV dynamics と治療効果

96 時間までの HCV dynamics を治療効果別に検討した (図 1)。Taqman PCR にて測定した HCV RNA 量は、SVR、non-SVR いずれにおいても投与後 48 時間で最低値をとり、また 12~96 時間において、SVR 例では non-SVR 例に比し、有意な HCV RNA 量の低下を認めた。

さらに、Neumann らの数式モデルを用いて HCV dynamics を検討すると、著効群の 1st phase (0-24hr) での HCV 量の低下は 1.83 log/day で、非著効群の 1.29 log/day より低下率が高かった ($p=0.0030$) (表 3)。また、2nd phase (1-14 day) では各々 0.017 log/day、-0.014 log/day ($p=0.0027$)、3rd phase (2-12 W) でも 0.419 log/day、0.261 log/day ($p=0.0006$) といずれの phase においても著効群では非著効群より有意なウイルス量の低下を認めた。

D. 考察と結論

今回の検討では、難治性 C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN/リバビリン併用療法では 58% に著効を認め、また治療完遂例における SVR に寄与する因子として、治療前には年齢 (若年)、性別 (男性)、線維化 (非進展例)、合併症無、治療開始後は HCV dynamics や HCV RNA 陰性化時期が有意であった。特に高齢者や他の合併症をもつ症例では、こうした指標を念頭に入れて治療にあたるべきであり、逆に治療の副作用がなく、12 週以降にウイルスが陰性化した症例では、48 週を超えた治療期間も考慮に入れる必要があるものと考えられた。

E. 研究発表

論文発表

1. Hayashi N, Takehara T. Anti-viral therapy for chronic hepatitis C: past, present, and future. *J Gastroenterol* 41: 17-27, 2006.

F. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

表1. 背景因子

n=	116
年齢 (歳)	50.6±10.1 (24~70)
性別 (M / F)	82 / 34
体重 (kg)	64.5±11.1 (43~98)
IFN治療歴	
未治療 / 再燃 / 無効	64 / 38 / 14
HCV RNA量 (KIU/mL)	
500未満/500~850/850以上	18 / 27 / 71
ALT (IU/mL)	111±60 (33~376)
肝組織 (国際分類)	
Staging: F1 / F2 / F3 / 不明	35 / 49 / 31 / 1
Grading: A1 / A2 / A3 / A4	15 / 33 / 56 / 12

表2. SVRに寄与する要因 (多変量Logistic回帰分析)

要因	Odds比	p
性別	0.268	0.0222
年齢	0.560	0.0447
合併症(無/有)	3.856	0.0443
Stage (0-1/2-3)	0.259	0.0196

不選択項目: 体重、IFN治療歴、Grade, ALT, WBC, 血小板, Hb, 好中球数, HCV量, NS5A

表3. Neumannらの数式モデルによるHCV dynamics

	SVR	Non - SVR	p
	n= 60	n= 32	
1 st phase (0- 24h)	1.83	1.29	0.0030
2 nd phase (1- 14day)	0.017	- 0.014	0.0027
3 rd phase (2- 12W)	0.419	0.261	0.0006

単位: \log_{10}/day

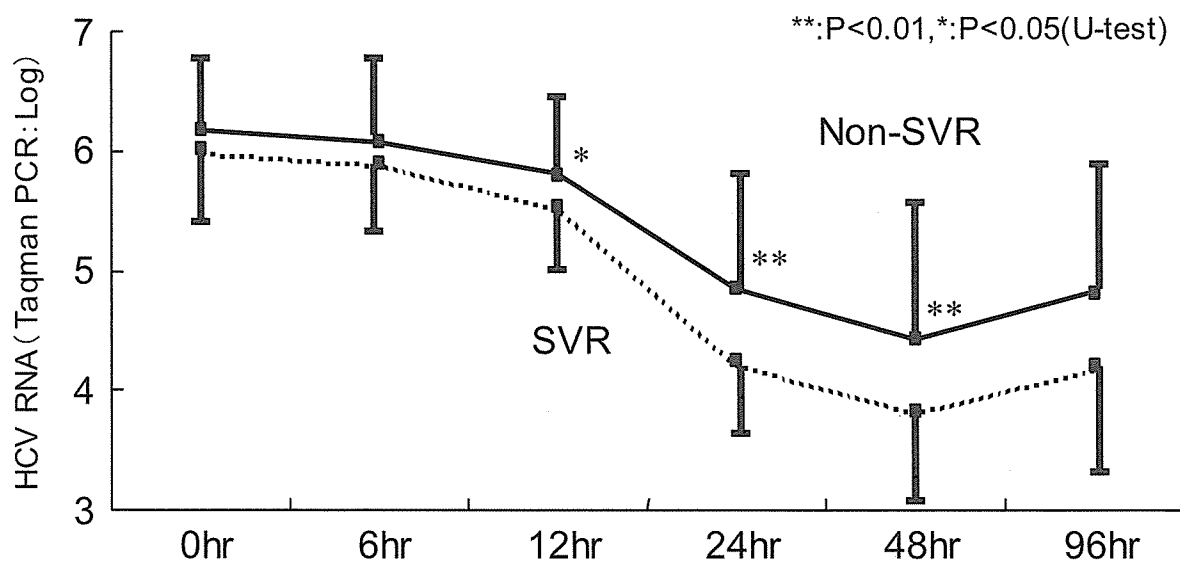


図1. 治療効果別のHCV dynamics (~96hr)

群間: $P < 0.001$, 群 \times 時期: $P = 0.0289$ (ANOVA)

C型慢性肝炎のPEG-IFN治療における早期治療予測

分担研究者 鈴木一幸 岩手医科大学第一内科 教授

研究要旨：Genotype 1bで高ウイルス量のC型慢性肝炎に対するIFN α -2bとリバビリン併用療法においてIFN投与12週後にHCV-RNAが消失する可能性のある例をより明確にするために、IFN投与後144時間目までのHCV-RNAのdynamicsの面より検討した。その結果、IFN投与48時間目のHCV-RNA量が5KIU/ml(3.7 log IU/ml)未満あるいは投与直前値の1/10に減少し、かつ投与144時間目のHCV-RNA量が200KIU/ml(5.3 log IU/ml)を超えない例においてHCV-RNAの消失が得られる可能性が高いことが示唆された。

共同研究者

阿部弘一	岩手医科大学第一内科	講師
熊谷一郎	岩手医科大学第一内科	助手
宮坂昭生	岩手医科大学第一内科	専門医員
妻神重彦	奥州市総合水沢病院	肝臓科
	岩手医科大学第一内科	研究生

のような例が確実にSVRに至るかについては十分明らかにされていない。そこで、IFN α -2bとリバビリンの併用療法においてIFN投与12週後にHCV-RNAが消失する可能性のある例を明らかにするためにIFN投与1週間のHCV-RNAのdynamicsの面より検討した。

A. 研究目的

C型慢性肝炎(C-CH)に対するIFN療法の標準化のガイドラインが示されており、genotype 1bで高ウイルス量のCH例に対してはPEG-IFN α 2bとリバビリンの48週併用療法が基本である。また、HCV-RNAの完全消失(SVR)にはgenotype, HCV-RNA量、肝線維化の程度などが関連することが明らかになっているが、治療法の進歩により、genotype 1bの症例でも約50%にSVRがえられる期待される時代となってきている。PEG-IFN α 2bとリバビリンの48週併用療法においては、通常、投与後12週目でHCV-RNAの消失が得られれば最終的にSVRに至る可能性が高いことが報告されている。しかし、IFN投与後のHCV-RNAの消失時期は症例によって異なり、ど

B. 研究方法

当科でIFN α -2bとリバビリンの併用療法を受けたgenotype 1bのC-CH20例を対象とした。男女比は12:8、平均年齢は52.4歳(18~69歳)、IFNの治療歴有り10例、投与前平均ALT値58.3 IU/l(28~158)、肝線維化の程度はF0 1例、F1 18例、F2 1例であった。

IFN投与直前および投与後24時間毎に144時間まで経時的に採血した。さらに、4週毎に48週まで採血し、血清を保存した。HCV-RNA量の測定はハイレンジ法にて一括測定し、その後の測定はアンプリコア法(定性)にてHCV-RNAの消失の有無を測定した。

C. 研究結果

1) HCV-RNA の消失率

投与 12 週までに HCV-RNA が消失した例は 10 例(A 群), 消失しなかった例は 10 例(B 群)であった. B 群ではその後 5 例で HCV-RNA の消失が観察され, 全体として 15 例 (75%) で HCV の消失が得られ, 現在経過観察中である.

2) A 群と B 群との比較

A 群と B 群の患者背景を表 1 に示した. 男女比では A では女性, B 群では男性の比率が多く, 平均年齢, 平均 ALT 値, 平均 HCV-RNA 量は B 群で高齢であったが, 有意差は認めなかった.

表1 各群の背景

	A群	B群
男女比	4:6	— N.S. — 8:2
年齢 (範囲)	49.2 ± 15.0 歳 (18~63歳)	— N.S. — 55.5 ± 9.6 歳 (38~69歳)
ALT値 (範囲)	47.7 ± 19.1 IU/L (28~92 IU/L)	— N.S. — 68.9 ± 45.8 IU/L (22~158 IU/L)
HCV-RNA量 (範囲)	6.18 ± 0.45 log IU/ml (5.28~6.70 log IU/ml)	— N.S. — 6.32 ± 0.33 log IU/ml (5.73~6.70 log IU/ml)
F0/F1/F2/F3	1/8/1/0	— N.S. — 0/10/0/0

mean ± SD

全対象の HCV-RNA 量の経時的な推移をみると, 全体として IFN 投与後 3 日目 (48 時間目) に HCV-RNA 量は最も減少し, その後一旦増加するものの 7 日目(144 時間)まではその値を維持するような変動を示した. A 群では B 群に比し投与後 3 日目の HCV-RNA 量の減少が有意であり, 7 日目の HCV-RNA 量も有意に低かった(表 2).

表2 HCV-RNA量の推移

	1日目	3日目	7日目
A群(10例): HCV-RNA量 (log IU/ml)	6.18 ± 0.45	3.84 ± 0.29	4.64 ± 0.57
B群(10例): HCV-RNA量 (log IU/ml)	6.32 ± 0.33	4.90 ± 0.82	5.73 ± 0.74

***: p < 0.001, **: p < 0.01, *: p < 0.05, N.S.: Not Significant, mean ± SD

D. 考察

PEG-IFN α 2b とリバビリンとの併用療法の実施と IFN の長期投与が可能となったことより HCV の SVR が得られる確率が以前よりも高くなってきている. PEG-IFN α 2b とリバビリンとの併用療法では, 投与後 12 週目で HCV-RNA の消失が得られれば最終的に SVR に至る可能性が高いことが報告されている. IFN 治療において HCV-RNA の完全消失を早期に予測することが出来れば, 治療経費の節約のみならず患者の QOL を高めるうえでも重要なことと考えられるが, genotype 1b で高ウイルス量を示す CH 例における早期の SVR 予測指標は確立されていない. 今回の検討より, genotype 1b の CH に対する PEG-IFN α 2b とリバビリンの併用療法においては, IFN 投与 48 時間目と 144 時間目の HCV-RNA 量が IFN 投与 12 週目の SVR を予測する指標の一つになりうる可能性が示された. しかし, IFN 投与 12 週目でウイルスの消失が得られなくても 24 週までに消失した例も少なからず認められた. 今後, 症例数を増やし, サイトカインプロファイルの面など多方面から検討したいと考えている.

E. 結論

Genotype 1b の CH 例に対する PEG-IFN α 2b とリバビリンとの併用療法において, IFN 投与 12 週以内に HCV が消失する可能性が高い症例は, IFN 投与 48 時間目の HCV-RNA 量が 5KIU/ml(3.7 log IU/ml)未満あるいは投与直前値の 1/10 に減少し, 投与 144 時間目の HCV-RNA 量が 200KIU/ml(5.3 log IU/ml)を超えない例であることが示唆された.

F. 健康危険情報

特記すべきことなし.

G. 研究発表

学会発表

- 1) 宮坂昭生、阿部弘一、鈴木一幸：B 型慢性肝疾患の病態別にみた Lamivudine 療法の治療効果と限界. 第 91 回日本消化器病学会シンポジウム(2)「B 型慢性肝疾患の病態別の抗ウイルス療法の現状と今後の課題」2005 年 4 月 15 日 (於東京)
- 2) 佐藤慎一郎、阿部弘一、鈴木一幸：C 型慢性肝炎疾患の病態とその進展に対する肥満の影響に関する検討. 第 91 回日本消化器病学会ワークショップ(4)「生活習慣病の発症基盤となる肥満と消化器病」2005 年 4 月 16 日 (於東京)
- 3) 阿部弘一、小山富子、鈴木一幸：C 型肝炎ウイルス検診により発見された HCV キャリアーの治療の実態と実態の推移. 第 9 回日本肝臓学会大

会シンポジウム(8)「集団検診(節目検診)が肝疾患診療にもたらしたものは？」2005 年 10 月 6 日 (於神戸)

- 4) 熊谷一郎、小山富子、鈴木一幸：C 型肝炎検診の評価：HCV 高浸透地域での取組みと SF36 を用いた QOL 尺度調査より. 第 9 回日本肝臓学会大会ワークショップ(31)「肝炎疾患の実態と展望」2005 年 10 月 8 日 (於神戸)

論文発表.

1. Y. Kasai, K. Suzuki, K. Abe, T. Koyama, H. Okamoto. Genotypes of hepatitis B virus (HBV) and those clinical characteristics in HBV carrier residents in Iwate, Japan: Results from health-screening program. J Iwate Med Assoc 2005;57:419-426.

「IFN- α + RBV 低反応例に対する IFN- β 投与の試み」

分担研究者 西口修平 兵庫医科大学内科学 肝胆膵科 教授

研究要旨： IFN- α +RBV 併用治療にて初期ウイルス減少効果の少ない C 型慢性肝炎例に対して IFN- β 投与へ変更し抗ウイルス効果を評価した。研究 1. IFN- α +RBV 併用治療 2 週目でウイルス陽性例を対象として IFN- α 継続群と IFN- β 変更群における 24 週間治療の臨床効果を比較検討した。ウイルス除去率はそれぞれ 0%(0/15), 25%(3/12)であった。研究 2. Peg-IFN+RBV 併用治療抵抗例に対して治療開始 24 週以降 Peg-IFN 継続群と IFN- β 変更群を無作為に割り付け、抗ウイルス効果を含む臨床経過を観察中である。

共同研究者

中村秀次 兵庫医科大学肝胆膵科 助教授
 田守昭博 大阪市立大学肝胆膵病態内科学講師
 垣内雅彦 三重大学消化器肝臓内科 助教授

A. 研究目的

わが国では平成 16 年 12 月よりペグイントロンとリバビリン(RBV)の併用療法が認可されセログループ 1 かつ高ウイルス量を有する C 型慢性肝炎例においても著効率(ウイルス消失率)が 50%を越えることが期待されている。しかし逆に言えば本治療法でも約半数の患者ではウイルス消失に至らないことが予想される。そこで今年度の臨床研究として IFN- α +RBV 併用治療に抵抗性の慢性肝炎患者に対する対策を検討した。

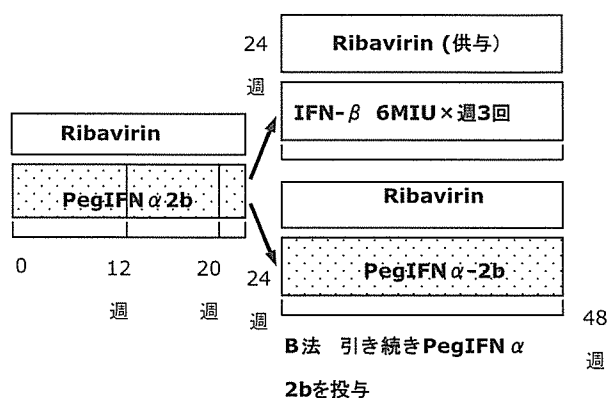
B. 研究方法

C 型慢性肝炎(1b, 高ウイルス量)を対象として 2 つの臨床研究を実施している。

I. IFN- α +RBV 併用治療開始 2 週目でウイルス陽性例を対象として IFN- α 継続群と IFN- β 変更群を無作為に割り付け計 24 週間治療の抗ウイルス効果を比較した。

II. Peg-IFN+RBV 併用治療開始後 12 週目でウイルス量が 2 桁減少しないあるいは 20 週目でウイルスが陰性化しない症例を対象として治療開始 24 週以降 Peg-IFN 継続群と IFN- β 変更群を無作為に割り付け、抗ウイルス効果を含む臨床効果を比較検討する(図 1)。

図1 難治性C型慢性肝炎に対する臨床研究(II)



ヒト検体を取り扱いには、ヘルシンキ宣言と大阪市立大学および兵庫医科大学の倫理規定を遵守した。

C. 研究結果

I. SVR 率は IFN- α 継続群 0%(0/15), IFN- β 変更群 25%(3/12)であった。IFN- α 継続群では 2 例に抗 IFN- α 抗体が出現していた。IFN- β +RIB 併用では問題となる副作用は認められず、治療中断例は IFN- α 継続群に 3 例生じたが IFN- β 変更群には認めなかった。

II. 現在、IFN- β 変更群が 17 例、Peg-IFN 継続群が 9 例登録され治療中である。患者背景については性別、体重、IFN 治療歴の有無に差異はなく治療前血小板数, ALT, 肝生検所見にも差異はない。現在の登録例では IFN- β がやや若年でウイルス量が多い傾向にあった。24 週目と 28 週

目のウイルス量比較では Peg-IFN 継続群では変動無く、IFN- β 変更群では減少例が 3 例, 増加例 1 例であり他は変動なかった。

D. 考察

IFN- α と IFN- β は共通のレセプターに結合し抗ウイルス活性を発揮すると考えられている。しかし投与経路に違いがあることや最近では両者のシグナル伝達における遺伝子発現パターンの差異も報告されており C 型肝炎患者での抗ウイルス作用が同等ではない可能性が示唆される。今回の研究では IFN- α に低反応性であった肝炎患者の一部において IFN- β 投与変更にて HCV 排除に導くことが可能であり、症例によってインターフェロンによる治療効果が異なることが示唆された。現在 Peg-IFN+RBV 併用治療での抵抗例を対象として IFN- β 投与変更による抗ウイルス効果を検討している。本研究が難治例に対する有効な対策の一つとなることを期待している。

E. 結論

IFN- α + RBV 低反応例の中には IFN- β への変更にてより良い抗ウイルス効果を示す例が存在することが明らかとなった。今後、Peg-IFN に抵抗性を示す難治性 C 型肝炎例に対する対策として IFN- β +RBV の治療効果を検討する必要がある。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Enomoto M, Tamori A, Nishiguchi S et al.
Interferonbeta plus ribavirin for patients with hepatitis C virus genotype 1: a randomised pilot trial.
Gut. 2006 55:139-140.

2. 学会発表

なし

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。

厚生労働科学研究費補助金 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によるウイルス消失に関する因子の データマイニングによる網羅的解析

分担研究者 泉 並木 武蔵野赤十字病院 消化器科部長

研究要旨：C型慢性肝炎に対するインターフェロンなど抗ウイルス療法による効果については従来ウイルス側因子からの解析が主として行われ、宿主側因子の解析が困難であった。今回新しい統計解析方法であるデータマイニングを用いて、宿主側因子を含む患者の臨床データを網羅的に解析し、治療効果におよぼす因子についてデシジョンツリーを作成した。血清アルブミン値や血糖値が含まれ、宿主側因子を含んで個々の症例における科学的治療効果予測が可能であった。今後、新しい治療の導入による変化について解析していくことが可能になる。

共同研究者

黒崎雅之 武蔵野赤十字病院消化器科副部長
朝比奈靖弘 同 消化器科副部長

A. 研究目的

C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療においては主としてウイルス側因子が関与しているため、セロタイプやHCVRNA量の面から治療成績が解析されてきた。しかし、近年肝線維化や、糖尿病の合併や肥満など宿主側因子が関与することが明らかとなり、個々の症例において宿主側因子を含めた治療戦略をたてる必要があることが判明した。従来の仮説検証型の統計解析ではこの解析が困難であり、膨大なデータからウイルス消失に関する因子を最も有意因子から抽出できる仮説発見型解析であるデータマイニングを用いて、宿主側因子を含んで網羅的に解析する必要がある。

B. 研究方法

過去10年間にインターフェロン治療を行った全患者のウイルス・肝生検のデータのみならず、すべての血液・生化学検査をダウンロードして119項目の因子について治療効果関連因子を網羅的に解析した。

1992年から2002年まで武蔵野赤十字病院にお

いてインターフェロン治療を施行した1173例を対象とした。解析項目として1,173例の臨床背景・治療の種類と期間・肝生検所見・治療期間前後を含む観察期間すべての血液・生化学検査・ウイルス学的検査を診療データベースからダウンロードして解析した。用いた診療データベースは119項目であった。データマイニング解析による判別ツリーモデル作成には情報理論に基づき目的変数（ウイルス学的著効；sustained virological response：SVR）を効率的に判別する区分を逐次的に探索することにより症例をセグメント化し、実績ベースでSVR率を算出した。汎用性の検証には交差検証によるデータ安定性の評価を行った。すなわち、①対象症例を1～10のサブグループに分割し、②グループ1を除いた9グループを用いてモデルを構築、③構築したモデルをグループ1に適用し、予測精度を評価、④同様の解析をグループ2～10を除いた場合に関しても順次実施、⑤10回の予測精度の平均とそれに基づく予測誤差を算出した。相互の一致性を検証し、予測精度の評価を行った。

（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、患者が熟考するに十分

な時間と理解の後に書面による同意を得たうえで臨床試験を遂行した（新 GCP に遵守）。既に医療保険が認められている治療法においても上記に準じて書面の同意書を得ている。

C. 研究結果

119 項目の診療データベースと臨床背景・肝生検・治療の種類から 54 変数が単変量解析で有意水準 1%以下で抽出された。これらすべてをデータマイニングにより網羅的に解析し判別ツリーを作成した。全症例が 13 セグメントに分類され、ウイルス側因子のみならず宿主側因子を含んだ治療効果予測モデルの作成が可能であった。わが国で難治とされているゲノタイプ 1b 型の症例では血清アルブミン値、年齢、血小板数、血糖値が予測モデルとして抽出され、糖尿病の合併や肝障害の進展度が治療効果予測に重要であることが示された。予測 SVR 率が高い上位 40% のセグメントに、実際の SVR 症例の 70%以上が含まれていた。各セグメント毎に治療法別の SVR が比較することが可能で、ゲノタイプ 2a・2b 型や低ウイルス量症例ではペグインターフェロンによる治療で SVR 率が高いことが示された。リバビリン併用治療ではインターフェロンの種類や治療期間が有意な因子であったが、より多くの症例での解析が必要である。

D. 考察

C 型慢性肝炎におけるインターフェロン治療においては、従来ウイルス側因子が治療効果に強く関連することが示されていた。しかし、個々の症例ではウイルス側の条件が同じであった場合に糖尿病や肥満の合併、あるいは肝病変の進展がウイルス学的効果に関与すると報告されている。したがって個々の症例の宿主側因子を含めた総合的治療効果予測には、データマイニングを用いた網羅的解析が必要と思われる。八橋らは多施設共同でデータマイニング解析を行っているが、多施設から集計されたデータが限られ宿主側因子が十分検

討できないと思われる。われわれは、各症例の観察期間内のすべての臨床データをダウンロードすることによって宿主側因子を含めて治療効果予測の判別ツリーを作成できた。この判別ツリーを用いることによって個々の症例における科学的根拠に基づく治療効果予測を立てることが可能と考えられる。

E. 結論

ウイルス側と宿主側の両方の因子を網羅的に解析できるデータマイニングの手法を用いることによって個々の症例における科学的根拠に基づく治療効果予測を立てることが可能であった。新規の治療が導入された場合に宿主因子を含めた比較ができる。

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) Nakanishi H et al. Intervirology 2005 ;48:381.
- 2) Izumi N et al. Intervirology 2005 ;48:59.
- 3) Izumi N et al. Intervirology 2004;47:102.
- 4) Ueda E et al. Hepatol Res 2004;29:89.
- 5) Kurosaki M et al. Hepatol Res 2005; 34: 1.
- 6) Hamano K et al. J Gastroenterol Hepatol 2005;20:1401.
- 7) Kurosaki M et al. Hepatol Res 2005;29: 8)
- 8) Asahina Y et al. J Hepatol 2005;43:553.
- 9) Tanabe Y et al. J Viral Hepat 2005;12:251.

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

今回の研究内容については特になし。

2. 実用新案登録

今回の研究内容については特になし。

C型慢性肝炎に対する栄養療法併用 IFN 治療

分担研究者 各務 伸一 愛知医科大学消化器内科 教授

研究要旨：C型慢性肝炎患者に対する IFN α -2b とリバビリンの併用療法を施行中に、各種アミノ酸の血中濃度が著しく変動することをこれまでに我々は報告してきた。とくに分岐鎖アミノ酸（BCAA）の変化は著しく、治療開始後 8 週まで徐々に減少し、フィッシャー比もこれに伴い徐々に減少することが明らかになった。そこで今回我々は、PEG-IFN α -2b とリバビリンの併用療法時に BCAA 製剤をあわせて投与し、各種アミノ酸の変化、治療効果、治療中の患者の自覚症状のそれぞれに対する BCAA 製剤の影響を検討した。血漿中の BCAA 濃度は、非併用群では 8 週、12 週とも開始前より減少したのに対し BCAA 併用群では若干増加したが、治療開始後 12 週における、early viral response (EVR) には BCAA 製剤投与群と非投与群間で差異が認められなかった。治療中の自覚症状についても、12 週までの検討では両群間で差異を認めなかった。今後さらにウイルス学的治療効果および患者の QOL を改善させ得るかという 2 点について経過を見てゆく予定である。

共同研究者

奥村明彦 愛知医科大学 消化器内科 講師
石川哲也 愛知医科大学 消化器内科 講師

種アミノ酸の変化、治療効果、治療中の患者の自覚症状のそれぞれに対する BCAA 製剤の影響を検討した。

A. 研究目的

生体内においてアミノ酸はC型慢性肝炎の病態と関連しており、血中アミノ酸濃度は病態がアミノ酸代謝に及ぼす影響を総合的に反映しているものと考えられる。C型慢性肝炎患者に対する IFN α -2b とリバビリンの併用療法を施行中に、各種アミノ酸の血中濃度が著しく変動することをこれまでに我々は報告してきた。とくに分岐鎖アミノ酸（BCAA）の変化は著しく、治療開始後 8 週まで徐々に減少し、フィッシャー比もこれに伴い徐々に減少することが明らかになった。このような生体内でのアミノ酸バランスの変化が逆に生体内の免疫応答に何らかの影響を及ぼしている可能性が示唆される。

そこで今回我々は、PEG-IFN α -2b とリバビリンの併用療法時に BCAA 製剤をあわせて投与し、各

B. 研究方法

PEG-IFN α -2b とリバビリンの併用療法を行う C 型慢性肝炎患者を対象とし、PEG-IFN α -2b とリバビリンの併用療法時に BCAA 製剤を併用する群（BCAA 併用群）と併用しない群（非併用群）の 2 群を設定した。今回は治療後 12 週を経過し、12 週までの解析が可能であった BCAA 製剤投与群 10 例、非投与群 10 例の計 20 例を対象とした解析を行った。治療開始前、8 週、12 週、の各時点で早朝空腹時に採血を行い、各種生化学的検査およびウイルス学的治療効果を評価すると同時に各種アミノ酸の血中濃度を測定した。また、治療中の自覚症状については、発熱、関節痛、食欲、体重減少、脱毛などの 14 項目について 4 段階で自己評価を行ってもらい、各症状の程度をポイントに換算して比較した。

C. 研究結果

血漿中のBCAA濃度は、非併用群では8週、12週とも開始前より減少したのに対しBCAA併用群では若干増加した。しかしこれらの変化は統計学的には有意な差異を認めなかった。フィッシャー比も同様の変化をしたが、統計学的には有意な差異を認めなかった。血中アルブミン濃度、総蛋白量には特に変化を認めなかった。トランスアミナーゼや白血球数、血小板数の変動についても両群間で差異は認められなかった。治療開始後12週の時点におけるHCV-RNA消失率については、BCAA併用群では40%、非併用群では60%であり、両群間に統計学的な有意差はなかった。治療中の自覚症状については、いずれの項目についても一定の傾向は認められず、両群間で差異を認めなかった。個々のアミノ酸についての検討では、アルギニンやオルニチンなど尿素サイクルに関連したアミノ酸において両群間で若干の差を認めており、BCAAの投与が窒素代謝に何らかの影響を及ぼしている可能性が示唆された。

D. 考察

PEG-IFN α -2b とリバビリンの併用療法時には、栄養状態の悪化等を反映していると思われるアミノ酸バランスの変化が認められたが、今回の我々の検討ではBCAAの投与は治療開始後12週における、いわゆる early viral response (EVR) には影響が少ないことが明らかとなった。また、治療中の患者のQOLを改善させることが可能かどうかについても、これまでの結果からはとくにBCAAの投与による自覚症状の改善は認められていない。これまでの検討においては、副作用により治療を中止した症例はBCAA製剤投与群では13例中

1例のみである。従来のIFN α -2b とリバビリンの併用療法に比べてPEG-IFN α -2b とリバビリンの併用療法では副作用が軽減し、実際にBCAAやフィッシャー比の低下も我々の検討では軽くはなっているが、全身状態の悪化などから治療を中止せざるを得ない症例が存在していることは事実であり、アミノ酸代謝の改善により治療中の患者のQOLを改善させ、治療脱落例を減少させることが可能かどうかについてさらに経過を見る必要がある。

E. 結論

C型慢性肝炎患者に対するPEG-IFN α -2b とリバビリンの併用療法時に、BCAA製剤をあわせて投与することによるEVRの改善は認められなかった。今後さらにウイルス学的治療効果および患者のQOLを改善させ得るかという2点について経過を見てゆく予定である。

F.健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

当該研究に関するものはなし。

2. 学会発表

当該研究に関するものはなし。

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）

分担研究報告書

PKR によるペグインターフェロンによる抗 HCV 作用の評価と、腹腔鏡下摘脾後治療の試み

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：ペグインターフェロンによる抗 HCV 療法は標準的な治療法となったが、その治療効果を左右する key molecule として PKR に注目した。インターフェロン(IFN)投与後末梢血 T cell を単離し PKR mRNA を定量したところ、ウイルスが 12 週以内に消失する群では 13 週以降に消失する群に比べて投与後の PKR mRNA が増加しており、PKR の重要性が確認されるとともに治療効果の予測になりうる可能性が示唆された。また、IFN 導入が困難な血小板数低下症例において腹腔鏡下摘脾術を施行し、全例でペグインターフェロン治療の導入が可能であった。腹腔鏡による摘脾術は比較的侵襲が少なく、IFN 導入の一助となりうると思われる。

共同研究者

日浅陽一	愛媛大学医学部第三内科	助手
小西一郎	愛媛大学医学部統合医科学講座	助手
道堯浩二郎	愛媛大学医学部光学医療診療部	助教授
堀池典生	愛媛大学医学部第三内科	助教授

A. 研究目的

ペグインターフェロン治療による抗ウイルス治療は HCV 排除の標準的な治療法となりつつある。インターフェロン(IFN)により誘導される interferon stimulating gene (ISG)の中で抗 HCV 作用の key molecule として Protein kinase R (PKR)が注目されるが、PKR による抗 HCV 作用が IFN の著効に寄与するかどうかについては否定的な報告もある。我々は in vitro の HCV 増殖系で IFN の抗 HCV 効果における PKR の重要性について報告している。IFN 治療における PKR の役割を検討するため、ペグインターフェロン治療中の HCV 患者から末梢血 T リンパ球を単離し、PKR mRNA 発現量の経時的変化とインターフェロン治療効果の関係を比較した。またインターフェロン治療が難しい血小板減少例に対して比較的侵襲の少ない腹腔鏡下摘脾術を施行して、IFN 治療の導入を試みた。

B. 研究方法

ペグインターフェロン投与前、および投与後 4 時間、8 時間、12 時間、1 週後、2 週後にヘパリン加採血してリンパ球を回収した。IFN 投与により cell population 変化の影響を除外するため、T cell を MACS により単離し、均一な細胞集団でペグインターフェロン投与後の PKR mRNA 発現量の経時的変化を real-time RT-PCR で定量し検討した。IFN 投与後 12 週で HCV-RNA が陰性化した early virological response (EVR) のみられた症例と、13 週以降に HCV-RNA が陰性化した 2 群に分けて検討した。Housekeeping gene として GAPDH mRNA を定量し、PKR mRNA/GAPDH mRNA コピー比で評価した。

血小板数低下症例の 5 例に対して、腹腔鏡下で摘脾術を施行しペグインターフェロン+リバビリン併用療法を導入した。両群の摘脾前後の血球系の変化、ペグインターフェロン+リバビリン併用療法後の血球系の変化について検討した。

C. 研究成果

ペグインターフェロン治療後の末梢血 T cell における PKR mRNA 量の検討では、IFN 投与後 4 時間から 2 週後にかけて EVR の得られた群では EVR 陰性群に比べて PKR mRNA が低い傾向があり、特