

とである。そこで、全国でB型肝炎などのウイルス性慢性肝疾患の治療を専門としている主要大学あるいは病院(班員が所属)において、現在までの肝硬変症例における治療法とその効果を集積し、まとめることを目標とした。

B. 研究方法

B型肝炎硬変症に対してIFN療法を施行した113例を対象とした。症例の内訳は男:女=97:16、年齢23-71歳(中央値44歳)、投与期間1-538週(中央値33週)、Genotype B:C:unknown=6:99:8、HBe抗原陽性:陰性=73:37、治療開始時のAST 20-651 IU/L(中央値61)、ALT 17-1851 IU/L(中央値86)、Albumin 2.3-4.6 g/dL(中央値3.8)であった。これらの症例でのIFNの治療効果を検討した。

また核酸アナログ製剤を使用した症例(542例)の内訳は、男:女=408:134、年齢19-78歳(中央値54歳)、家族歴あり:なし:不明=219:117:190、投与期間0.1-378週(中央値122週)、Genotype A:B:C:unknown=3:14:305:217、HBe抗原陽性:陰性=247:257、治療開始時のAST 17-2325 IU/L(中央値74)、ALT 15-1673 IU/L(中央値73)、Albumin 1.0-5.0 g/dL(中央値3.7)であった。これらの症例での核酸アナログ製剤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)IFN療法の治療成績;① HBe抗原陽性例75例(genotype C 68例、不明7例)の治療終了時のHBe抗原の陰性化率は22%であった。またALT値の正常化率は治療終了時64%、最終観察時14%であった。HBV DNAの陰性化率(5 Log copies/mL未満)は治療終了時23%、最終観察時13%であった。2006年8月の経過観察時点での効果判定では、著効(HBe抗原陰性かつDNA 2.6 Log copies/mL未満)9.6%、有効(HBe抗原陰性かつDNA 5 Log copies/mL未満)8.1%、無効(著効、有効以外)82.3%であった。

②HBe抗原陰性例37例(genotype B 6例、C 30例)の治療成績では、ALT値の正常化率は、治療終了時82%、最終観察時20%であった。HBV DNAの陰性化率(5 Log copies/mL未満)は治療終了時48%、最終観察時17%であった。2006年8月の経過観察時点での効果判定では、著効(DNA 2.6 Log copies/mL未満)15%、有効(DNA 5 Log copies/mL未満)3%、無効(著効、有効以外)82%であった。

(2)核酸アナログ製剤の治療効果;今回検討できた核酸アナログ製剤使用例での薬剤は全例ラミブジンであった。HBe抗原陽性例215例のHBe抗原陰性化率は39%(投与期間中央値134週)であった。また解析可能であった全症例(515例)でのALT値の正常化率は72%、HBV DNAの陰性化率(2.6 Log copies/mL未満)は、73%であった。一方ラミブジン投与後耐性ウイルスの出現した症例は44%に認められ、この内Breakthrough hepatitisは35%に認められた。

これらの全体の最終的な効果を判定すると、2006年8月の経過観察時点での効果判定では、著効(HBe抗原陰性かつDNA 2.6 Log copies/mL未満)36%、有効(HBe抗原陰性かつDNA 5 Log copies/mL未満)8%、無効(著効、有効以外; Breakthrough hepatitisに対する治療施行例は無効と判定)56%であった。

D. 考察

B型肝炎硬変症例の治療は、核酸アナログ製剤の投与によって治療成績が大きく変わってきている。核酸アナログ製剤は、副作用も少なく多くの症例(今回の検討では72%)で肝機能の正常化が得られている。しかし現在までの核酸アナログ製剤はラミブジンが主体であった。ラミブジンには耐性ウイルスの出現とその後の肝炎の再燃(Breakthrough hepatitis)の問題点がある。特に肝硬変症例では肝予備能の低下した症例も多いため耐性ウイルス出現に伴う肝炎の再燃は肝機能の低下を招く可能性が十分ある。現在は耐性ウイルスに対してアデフォビルが投与可能であり耐性ウイルス出現時には早期の対応が望ましい。また今後は、耐性ウイルスの出現率がより低いエンテカピルの使用

も可能になっている。エンテカビルやアデフォビルの肝硬変症に対する治療効果については今後検討していく予定である。

一方肝硬変症に対するIFNの治療成績は十分満足できるものではなかった。また血小板数の低い症例や副作用の点からも使用できない症例も存在する。これらの点からも今後の治療の中心は核酸アナログ製剤になるものと考えられた。

E. 結論

B型肝炎症例のIFN療法と核酸アナログ製剤の現時点での効果を検討した。核酸アナログ製剤の治療効果は比較的高い。しかし非代償性の肝硬変症例では十分な効果を得られない場合もある。今後新たな核酸アナログ製剤であるエンテカビルやアデフォビル

の成績を長期的に検討する必要がある。また抗ウイルス剤の肝発癌率や生存率に対する効果も今後検討していきたい。

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。

II. 分担研究報告

C型慢性肝炎の高齢者における抗ウイルス療法
—高齢者 C型慢性肝炎に対する PEG-IFN α 2a 投与の検討—

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：

1. 高齢者 2 型および 1 型低ウイルス量症例に対しては、根治的治療を目標とした PEG-IFN α 2a 投与が可能である。
2. 肝癌発症リスクの高い F3 以上の高齢者 1 型高ウイルス量症例に対しては、PEG-IFN α 2a90 μ g 投与を中心とした間歇投与や長期投与により、長期予後の改善が期待される。
3. 高齢者に対する PEG-IFN α 2a 投与は、安全性と QOL を第一に重視した、より慎重な投与と厳重な経過観察が必要である。

共同研究者

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

A. 研究目的

増加している高齢者(65歳以上) C型慢性肝炎に対する PEG-IFN α 2a 治療の投与方法、効果、副作用について検討した。

B. 研究対象と方法

以下の 1)2)3)について検討した。

- 1) 高齢者 2 型/1 型低ウイルス量例、高齢者 F3 以上の 1 型高ウイルス量症例での検討

当センターで 2004 年 12 月までに PEG-IFN α 2a (90 または 180 μ g) の投与を開始した C 型慢性肝炎 129 例のうち、65 歳以上の高齢者(54 例)を対象とし、患者の背景因子により以下の 2 群に分けて検討した。①2 型および 1 型低ウイルス量症例における根治的治療を目的とした検討、②F3 以上の 1 型高ウイルス量症例における ALT の正常化を目的とした検討。

2) 高齢者における PEG-IFN α 2a の QOL 評価 3) 高齢者における PEG-IFN α 2a 投与量別に見た主たる減量/中止理由

C. 研究結果

- 1) ①2 型および 1 型低ウイルス量症例における根

治的治療を目的とした検討

全例 65 歳以上の高齢者 27 例 [平均年齢 69.3 歳、男性/女性 7/20 例、F1/F2/F3 以上:5/5/17 例、2H/2L/1L:15/5/7、ALT66.2 \pm 83.8 U/L、開始時 ALT \geq 40U/L:17 例、合併症(糖尿病ないしは高血圧):9 例(33.3%)、開始時投与量(180/90 μ g)12/15 例] である。高齢者群の SVR 率は 59.3% (16/27 例) であり、非高齢者の 71.8% (28/39 例) と同等(NS)であった。また、2 型高ウイルス量症例 (\geq 1000KIU/ml) における SVR 率は 30% (3/10 例) と低かったが、ウイルス量 100-1000KIU/ml 症例では 60% (3/5 例)、100KIU/ml 未満症例では 100% (5/5 例) と良好であった。1 型低ウイルス量群は SVR 率 70.4% (5/7 例) であった。②F3 以上の 1 型高ウイルス量症例における ALT の正常化を目的とした検討

全例肝炎の鎮静化を目的とした 65 歳以上の高齢者 23 例 [平均年齢 70.5 歳、男性/女性 12/11 例、ALT 71.1 \pm 34.1U/L、合併症(糖尿病ないしは高血圧):10 例(43.5%)] である。開始時投与量は 90 μ g が 18 例と主体を占め、一部 5 例が 180 μ g で開始している。PEG-IFN+RBV 併用療法の非適応症例、または慎重投与症例など、より適応が厳しい症例である。PEG-IFN α 2a90 μ g を中心とした間歇投与や一部の症例では再投与による長期投与により、52.1% (12/23 例) の症例で投与終了時 ALT が

40IU/L未滿に改善した。 2) 高齢者における PEG-IFN α 2a の QOL 評価

SF-36(PF/RP/BP/GH/VT/SF/RE/MH) を用いて PEG-IFN α 2a 投与例の健康関連 QOL について検討した。PEG-IFN α 2a 90 μ g 投与をした高齢者 10 例で経時的に検討すると VT を除く 7 項目において、QOL が良好に維持された。

3) 高齢者における PEG-IFN α 2a 投与量別に見た主たる減量/中止理由

高齢者 PEG-IFN α 2a 投与 54 例の減量(180 μ g から 90 μ g へ、90 μ g を 2 週毎あるいは 3 週毎等の間歇投与) / 中止率は、90 μ g 開始群で減量 33.3% (12/36 例)、中止 22.2% (8/36 例)、180 μ g 開始群で減量 72.2% (13/18 例)、中止 22.2% (4/18 例)であった。減量は 180 μ g 開始群で多いが、厳しい症例が多いため、血小板低下などのためにより早期に 90 μ g への減量を行った。臨床症状による中止理由は全身倦怠、軽度の眼底出血などがあるが、90 μ g 投与の 1 例で 39 週目に間質性肺炎が見られた。しかし早期発見と投薬中止により、入院加療することなく咳症状も徐々に改善した。保存血清で KL-6 の経過をみると、投与開始以前よりやや異常値であり、咳等の症状とともに異常高値を示していた。今後このような症例に対する IFN 適応の検討も必要と考えられる。その他は脳血管障害などの重篤な合併症はなかった。しかし PEG-IFN α 2a は適正使用情報が出されているように、投与 40 週以降に急激に血小板減少がみられる症例がある。また重篤な有害事象として脳出血なども報告されている。PEG-IFN α 2a は 48 週以降の安全性はまだ十分には確認されていないため、特に高齢者に対してはより慎重投与と厳重な経過観察が今後必要である。

D. 考察

抗炎症剤による肝庇護療法が肝機能を改善することで、発癌リスクを抑制することが報告されている。しかし高齢者の線維化の進んだ症例では ALT の正常化した症例からも一部発癌が認められている。IFN は単に ALT を改善するだけでなく、抗ウイルス効果により慢性肝炎、肝硬変の持続する炎症を抑制し、線維化を改善する効果に加え、炎症、細胞死、再生の一連の繰り返しに伴う過剰な細胞周期と増殖を抑制する効果、免疫賦

活効果、血管新生抑制効果も有する。したがって IFN でウイルスを陰性化できない場合でも、肝機能を正常化することで癌化への進展を抑制し先送りすることが期待できる。高齢で発癌リスクが増加していく肝線維化進展症例、様々な合併症をもつ症例では、ウイルス排除を目指した IFN 投与だけでなく、低容量あるいは長期投与などの抗炎症効果を目的とした投与法の工夫、さらには副作用の少ない PEG-IFN α 2a での治療の選択肢が増えれば、IFN 治療の適応症例が増え、その臨床的意義が高まると考えられる。

E. 結論

1) 高齢者 2 型および 1 型低ウイルス量症例に対しては、根治的治療を目標とした PEG-IFN α 2a 投与が可能であることが示された。

2) 肝癌発症リスクの高い高齢者 F3 以上の 1 型高ウイルス量症例に対しては、PEG-IFN α 2a 90 μ g 投与を中心として、早めの減量や少量間歇投与などの工夫で副作用を抑え、ALT の維持を図る必要があると考えられた。

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

1) 泉 明佳、岡本華枝、佐々木千枝、他：C 型慢性肝炎の PEG-IFN α 2a 単独療法における途中中止例の予測 —SF-36 を用いた投与開始前鬱症状のスクリーニング— 医学と薬学 55:761-768, 2006

2. 学会発表

1) 西野 謙, 新山豪一、稲田 暢、他：C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN α 2a 投与症例の検討。第 92 回日本消化器病学会総会、小倉、2006. 4. 20-22

2) 新山豪一、川中美和、山田剛太郎：高齢者 C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN α 2a 投与の検討 第 10 回日本肝臓学会大会パネルディスカッション、札幌、2006 10. 12

H. 知的財産権の出願、登録状況
なし

厚生労働科学研究費補助金 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 C 型肝炎患者への IFN α 単独長期療法の意義

分担研究者 野村秀幸 国家公務員共済組合連合会新小倉病院 肝臓病センター長

高齢者 C 型肝炎患者へのインターフェロン少量長期治療の有効性、安全性についての評価。60 歳以上の 44 例の Genotype 1 型の高ウイルス症例の C 型肝炎患者を対象とした。IFN α の 3MU を週 3 回、筋注を 3 年間行った。ALT が正常化したのは 59%、AFP が低下したのは 97%であった。治療中血球減少症などの副作用で中断する症例はなかった。HCC の発癌は、治療開始 13 ヶ月までに 3 症例がみられたが、以後発癌はみられなかった。高齢者に対しては、HCC の発癌予防目的として IFN 単独少量・長期治療は有用であった。

共同研究者

谷本博徳 新小倉病院 肝臓病センター 医長

A. 研究目的

現在の C 型肝炎への根治的治療の第一選択は、IFN α 2b+ribavirin (PEG-IFN/RBV) の併用治療である。しかし、ribavirin 併用により、特に高齢者では、貧血などの副作用により、途中中止症例が多い。また、高齢者では、糖尿病や高血圧の合併症により、PEG-IFN/RBV 併用治療が困難な症例も多くみられる。高齢者を対象とした IFN の長期治療の効果に対する報告は少ない。今回我々は、肝細胞癌 (HCC) の発癌阻止目的で、60 歳以上の高齢者の C 型肝炎患者へ、IFN 単独少量・長期治療を行い、その有効性について検討した。

B. 研究方法

(1) IFN α 単独長期療法 (3 年間)

当科で C 型肝炎と診断された HCV genotype 1b かつ高ウイルス量 (1 MEq/mL 以上、あるいは 100 KIU/mL 以上) を有する患者で、1994 年 4 月より 1999 年 12 月までに IFN α 単独療法 (3 年間) を導入した 44 例を対象とした。対象は 60-76 歳 (平均値 67.2 歳)、男性:女性=22:22、慢性肝炎

26 例、肝硬変 18 例であった。投与方法は IFN α 3MU/日・筋注を週 3 回間歇投与を 3 年間継続投与し、その後 2 年間以上経過観察した。IFN 治療を受けた 44 例と年齢、性別、肝組織などをマッチさせた IFN 未治療 44 例をコントロール群とした。コントロール群は少なくとも 7 年間以上経過観察を行った。今回の検討は、無作為研究ではない。慢性肝炎 (CH) は、肝生検にて、F1~F3 の症例であった。肝硬変 (LC) は、肝生検または臨床的に診断した。全例 Child A であった。88 例を以下の 4 群に分け、肝癌の発癌率について検討を行った。Group CH-T (n=26) : IFN 治療を受けた CH、Group LC-T (n=18) : IFN 治療を受けた LC、Group CH-c (n=26) : CH のコントロール、Group LC-c (n=18) : LC のコントロールの 4 群に分けた。

治療開始 1 ヶ月以内に、対象者全例に腹部超音波検査と CT または MIR を行い、HCC を否定した。

ALT 値の 40IU/L 以下を the upper limit of the normal range (ULN) とした。

(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、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

(1) ALT の改善

Group CH-T と Group LC-T の治療前の ALT の平均値は、80 IU/L, 47 IU/L であったが、3 ヶ月後は、51 IU/L, 39 IU/L とそれぞれ有意に低下した ($p < 0.05$)。その後、治療中、治療後も不変であった。Group CH-T と Group LC-T の ULN 以下への低下率は、6 ヶ月後、IFN 治療終了時、治療終了 2 年後は、それぞれ(58%, 50%), (54%, 56%), (52%, 53%)であった。Group CH-T、Group LC-T とも、いずれの時期においても治療前に比べて有意に低下した ($p < 0.05$)。

(2) AFP 値の改善

治療前の AFP の平均値は、61 ng/ml であった。治療 3 ヶ月後、6 ヶ月後、終了時、終了 2 年後の AFP の平均値は、それぞれ 46 ng/ml, 31 ng/ml, 21 ng/ml, 25 ng/ml であり、治療前に比べそれぞれ有意に低下した ($p < 0.001$)。治療前に AFP 値が、40 ng/ml 以上であった 18 例の治療前、3 ヶ月後、6 ヶ月後、終了時、終了 2 年後の AFP の平均値は、75.9 ng/ml, 49.4 ng/ml, 37.1 ng/ml, 26.2 ng/ml, 31.4 ng/ml であった。3 ヶ月後以降の AFP 値は、治療前の AFP 値に比べ、有意に低下した ($p < 0.001$)。18 例中 14 例が、40 ng/ml 未満になった。AFP が低下しなかった 4 例中、3 例に HCC が出現した。治療前 AFP が 40 ng/ml 以上の 18 例中、40 ng/ml 未満となった低下率は、6 ヶ月後、終了時、終了 2 年後では、それぞれ、78%(14/18), 93%(14/15), 93%(13/14)であり、治療前に比べ有意に高値であった ($p < 0.001$)。

(3) HCC の発癌率について

Group CH-T、Group LC-T からは、IFN 治療中に 3 例の HCC がみられた。3 例の発癌時期は、治療開始 8 ヶ月後、9 ヶ月後、13 ヶ月後であり、その後は、IFN 治療終了まで、新たな HCC の発癌はみられなかった。治療終了後 3 年 3 ヶ月後に、Group LC-T から 1 例 HCC の発癌がみられた。コントロール群の Group CH-c、Group LC-c からは、それぞれ年率 3.5%, 8.7%の HCC の発癌がみられた。IFN 治療を行った Group LC-T 群とコントロールの Group CH-c とは、同様の発癌率を示した。

D. 考察

C 型肝炎患者の高齢化により、今後多くの C 型肝炎患者が肝癌年齢に達すると思われる。PEG-IFN/RBV の併用治療により SVR 率は約 50% までに上昇した。一方、HCV-RNA が陰性化しなくても、肝機能が正常化することにより、HCC の発癌率の低下も認められている。IFN 治療の第一目的は、C 型肝炎ウイルス (HCV) を除去することであるが、高齢者ではリバビリン併用治療が困難な症例が比較的多くみられ、IFN 単独少量治療により肝機能を改善させて HCC の発癌を予防することが重要である。今回の検討において、治療開始 3 ヶ月後には、ALT は有意に低下した。6 ヶ月後には ALT が ULN 以下になったのは 55% にみられた。その後は不変であった。

今回の検討では、AFP を 1 つの指標とした。治療開始 3 ヶ月後には、AFP 値は有意に低下した。治療前に AFP 値が 40 ng/ml 以上であった 18 症例中 14 例 (78%) が 6 ヶ月後には、40 ng/ml 以下になった。AFP が低下しなかった 4 例中 3 症例に HCC が治療中にみられた。3 例の発癌症例は、治療開始 8 ヶ月後から 13 ヶ月後にみられ、以後治療中の発癌はなかった。このことから、AFP 高値症例は、HCC 発癌の有用な因子であると思われる。この 3 症例は、IFN 治療開始時期には、US や CT で HCC は認められなかったが、HCC

の前癌状態であったと思われる。

他の症例は、治療中に発癌はみられず、治療終了3年間も発癌はみられなかった。3年間のIFN治療により、6年間発癌が遅れた。

ALT値が正常化しなかった症例においても、AFP値の低下がみられた。AFPはHCCの発癌予防目的でのIFN長期治療中の効果を推測する指標としては、ALTと同様の良好な指標であると思われる。IFN単独治療はより長期の1年6ヶ月間投与の方がより効果が上がり、血球減少などの副作用軽減のためIFNの投与量を少量投与で行うときは、治療期間はより長期投与となる。2年間以上長期投与するとより効果的であるとの報告がある。また、3年間の投与にて中止後もHCV-RNAが陰性化しなくとも、肝機能が長期間正常化を維持したとの報告もある。それぞれの報告においても、血球減少症などによる中断はみられなかった。IFN少量長期治療は安全でかつHCCの発癌の予防にも有用であるように思われる。

治療中のHCCの発癌の予防は認められる。しかし、治療終了後3年以上経過すると再び、HCCの発癌がみられた。IFNの治療期間については、今後の課題である。今回の検討は、症例の無作為化がされてなく、症例も少ないpilot studyであった。HCCの発癌を予防するためにIFN少量治療が有効であるかどうかは、今後、大規模、無作為臨床研究が必要である。

E. 結論

高齢者へのIFN少量・長期治療を行った。肝機能障害の改善は約60%にみられ、AFP値の低下も約90%にみられた。3年間の治療では、血球減少症などの副作用で中断する症例はなかった。HCCの発癌は、治療開始13ヶ月までに3症例がみられたが、以後発癌はみられなかった。Peg-IFNとリバビリンの併用治療が困難な高齢者に対しては、HCCの発癌予防目的としてIFN単独少量・長期治療は有用であると思われる。

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) Nomura H, Kashiwagi Y, Hirano R, Tanimoto H, Tsutsumi N, Higashi M, Ishibashi H. Efficacy of low dose long-term interferon monotherapy in aged patients with chronic hepatitis C genotype 1 and its relation to alpha-fetoprotein: A pilot study. *Hepatol Res* 2007 (in press).

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。

Peg-IFN と RBV 併用療法における SVR 予測因子の検討

分担研究者 清澤研道 信州大学 消化器科内科教授

研究要旨：HCV genotype 1b かつ高ウイルス量の C 型慢性肝炎に対する Peginterferon (PEGIFN) α -2b+ Ribavirin 併用療法の治療効果の予測因子について検討した。多変量解析により抽出された著効についての治療前の予測因子は HCV NS5A 変異の存在(p=0.002)、体重 59kg 以上(p=0.002)および Th1/Th2 15 未満 (p=0.023)であった。また、治療の因子を加えて解析した場合は、HCV RNA の早期消失(p=0.001)、体重 59kg 以上およびリバビリンの体重あたり一日量 9.5 mg/kg 以上が抽出された。今後これらの因子について詳細に検討し、治療法の改善に生かしていきたい。

共同研究者

田中榮司 信州大学 消化器内科 助教授
松本晶博 信州大学 消化器内科 講師

A. 研究目的

HCV genotype 1b かつ高ウイルス量の C 型慢性肝炎に対する PEGIFN α -2b+Ribavirin (RBV)併用療法により著効率は著名に改善されたが、まだ約半数の患者さんで著効が得られない。治療著効に寄与する因子を解析した。

B. 研究方法

当科および関連病院で C 型慢性肝炎と診断された HCV genotype 1b かつ高ウイルス量 (1 MEq/mL 以上、あるいは 100 KIU/mL 以上) を有する患者で、2004 年 12 月より 2005 年 5 月までに PEGIFN α -2b+RBV 併用療法を導入した 72 例を対象とした。対象は 22-72 歳 (中央値 62 歳)、男性:女性=42:30、体重 38-80 kg (中央値 62kg)、IFN 治療歴 55%、治療前ヘモグロビン (Hb) 濃度 10.9-17.7 g/dL (中央値 14.9 g/dL)、治療前血清 HCV RNA 量 61-5000 KIU/mL (中央値 1200 KIU/mL) であった。

投与方法は PEGIFN α -2b 皮下注を 60 μ g (体重 60 kg 以下)、80 μ g (体重 70kg 以下)、100 μ g (体重 80kg 以下)、120 μ g (体重 80kg 超) を週 1 回 48 週間投与、RBV は 600 mg/日 (体重 60 kg

以下) または 800mg/日 (体重 60 kg 超) 分 2 回・経口・連日 48 週間投与とした。Hb 値が 10 g/dL 未満で RBV 200 mg 減量、8.5 g/dL 未満で投与中止とした。

投与開始から HCV RNA が消失した週数が 13 週以上 24 週以内の患者さんについて、患者さんと相談の上 72 週の長期投与をおこなった。

(倫理面への配慮)

本研究のプロトコールは本学における倫理委員会の承認を得ている。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等の守秘義務、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

治療終了後 24 週間にて HCV RNA の再燃が診られない患者を著効群(n=36)とし、それ以外を非著効群(n=36)とした。治療導入 72 例中、PEGIFN を減量せずに予定通りの治療を完遂した症例は 31 例 (43.1%)、減量例は 25 例 (34.8%)、副作用による治療中止例は 11 例 (15.3%)、治療開始 24 週までに HCV RNA の消失が見られず治療中止した例は 9 例(12.5%)であった。

著効に関与する因子解析にあたり、連続変数の

場合、ROC 解析により最も有意差の高くなる点を境界値として設定した。単変量解析による著効に寄与する因子の同定では、治療前の因子では、男性($P=0.031$)、体重 $>59\text{kg}$ ($P=0.004$)、HCV NS5A mutant ($P=0.002$)、Th1/Th2 <15 ($P=0.016$)が有意であった。治療中の因子としては、2週目の HCV RNA $<300\text{ KIU/mL}$ ($P<0.001$)、HCV RNA の早期消失 ($P<0.001$)が抽出された。治療開始からの HCV RNA 消失週別の著効率をみると、治療開始 8 週目までは 87%、9 週~12 週 62%、13~24 週 40%、25 週以降 0%であった。治療の因子としては、PEGIFN 継続 ($P=0.009$)、投与総量 $>2900\ \mu\text{g}$ ($P=0.004$)、投与週数 >40 週 ($P=0.001$)、RBV 完遂 ($P=0.007$)、投与 $>161,000\text{mg}$ ($P=0.001$)、投与週数 >45 週 ($P=0.012$)、体重あたりの 1 日投与量 $>9.5\text{mg/Kg/日}$ ($P=0.023$)が抽出された。多変量解析では、治療前の因子のみで解析すると、NS5A mutant (ハザード比 12.9、95%信頼区間 2.6-65.4、 $P=0.002$)、体重 59kg 以上 (ハザード比 7.7、95%信頼区間 2.1-28.2、 $P=0.002$) および、Th1/Th2 15 未満 (ハザード比 4.0、1.2-13.3、 $P=0.023$)であった。治療後の因子を加えて解析すると、HCV RNA 消失週 2 週以内 (vs 17 週以降、ハザード比 21,307、95%信頼区間 44-1,236,659、 $P=0.001$)、3~8 週 (vs 17 週以降、ハザード比 2,427、95%信頼区間 21-277,226、 $P=0.002$)、9~16 週 (vs 週以降、ハザード比 213、5.2-8,727、 $P=0.005$)、体重 59kg 以上 (ハザード比 74.5、95%信頼区間 3.0-1,879、 $P=0.009$)、体重あたりの 1 日 RBV 投与量 9.5mg/kg/日 以上 (ハザード比 74.5、95%信頼区間 1.7-2,211、 $P=0.025$)であった。

D. 考察

今回、PEGIFN と RBV の 48 週併用療法における治療効果を規定する治療前の因子として HCV RNA NS5A 変異、Th1/Th2、体重が抽出された。NS5A 変異については IFN 単独療法の治療効果規定因子は HCV RNA 量、NS5A 変異であり、単独療法に比べて Th1/Th2 や体重など宿主側の要因が強く治療効果に影響していることがわかった。治療全体としては、HCV RNA 消失時期が最も強く関連しており、また、リバビリンの投与量が重要であることが分かった。他では性別の因子が治療

効果が高いという報告が多いが、今回の解析では男性に体重が重い人が多いため、性別は体重の因子に吸収されてしまっていると思われる。体重別に治療効果について比べてみると、性差は消失した。また、男性に比べ、女性で RBV の減量中止率が高く (42.9% vs 66.7%) そのことも性別で優位差が現れる一因であると思われる。

HCV RNA 消失時期による治療効果は 8 週以前 85%、~12 週 62%、~24 週 40%、25 週以降 0%であり、8 週と 12 週の間で著効率が減少することが分かった。現在は 12 週の時点でウイルスが消失しない患者さんに 72 週投与を行っているが、今後は 8 週までにウイルスが消失しない患者さんに長期投与の対象を拡大する必要があると思われる。

E. 結論

従来の Interferon (IFN) 単独療法に難治性とされる HCV genotype 1b かつ高ウイルス量の C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN α -2b + Ribavirin 併用療法の治療効果を規定する因子として、治療前の宿主の免疫状態や、ウイルス遺伝子の変異、治療への反応性、およびリバビリンをいかに十分量投与できるかが重要であることが分かった。今後、宿主免疫への介入や、リバビリンの投与方法、治療期間について工夫が必要である。

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) Umemura T, Muto H, Tanaka E, Matsumoto A, Ichijo T, Yoshizawa K, Akamatsu T, Kiyosawa K and the Nagano Interferon Treatment Research Group. Anti-Helicobacter pylori seropositivity: influence on severity and treatment response in patients with chronic hepatitis C. Journal of Viral Hepatitis, 2007, 14, 48-54

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。

C型慢性肝炎の PEG-IFN 治療における
HCV コア抗原を用いた早期治療予測

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 PEG-IFN α -2b とリバビリン併用療法において 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 コア抗原の dynamics の面より検討した。その結果、IFN 投与 48 時間目の HCV コア抗原量が投与直前値の 1/10 に減少する例において HCV-RNA の消失が得られる可能性が高いことが示唆された。しかし、著効例と再燃例は明確に識別できず、今後更に検討が必要である。

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 助手
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 非常勤講師

ることから、早期に PEG-IFN α -2b とリバビリンの併用療法において HCV-RNA が消失する可能性のある例を明らかにすることが重要であり、そのために IFN 投与 1 週間の HCV コア抗原の dynamics の面より検討した。

平成 17 年度報告書では IFN 投与 1 週間の HCV-RNA の dynamics と IFN 投与 12 週後の HCV-RNA 消失との関連を報告した。しかし、HCV-RNA の測定結果が得られるには数日を要するところから臨床現場での応用は難しい。今回は当日に検査結果の得られる HCV コア抗原を用いて同様に検討した。

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 が期待される時代となってきている。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。治療が長期になってきてい

B. 研究方法

当科で PEG-IFN α -2b とリバビリンの併用療法を受け、効果判定の得られた 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 17 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 72 週まで採血し、血清を保存した。IFN 投与直前および投与後 24 時間毎 144 時間までの HCV コア抗原量を一括測定し、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) 治療効果

著効例は9例 (A 群)、再燃例は7例 (B 群)、無効例は4例 (C 群) で、著効率は45%であった。

2) HCV-RNA の消失時期と消失率

投与12週までにHCV-RNAが消失した例はA群8例 (89%)、B群4例 (57%) であった。それ以後にA群では1例、B群では3例HCV-RNAの消失が観察され、全体として16例 (80%) HCVの消失が得られた。

2) A群、B群、C群の比較

A~C群の患者背景を表1に示した。男女比はA群、C群では男性、B群では女性の比率が高く、平均年齢、平均ALT値、平均HCVコア抗原量は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

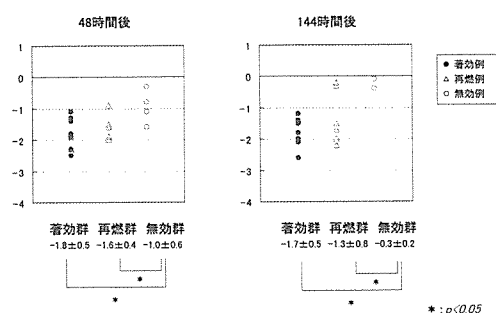
	A群	B群	C群
症例数	9例	7例	4例
男女比	5:4	3:4	4:0
年齢	48±16歳	60±5歳	48±9歳
(範囲)	(18-63)	(54-69)	(38-57)
ALT値	49±22 IU/L	60±46 IU/L	78±45 IU/L
(範囲)	(22-92)	(29-159)	(38-128)
HCVコア抗原量	3.7±0.5 log fmol/ml	3.7±0.6 log fmol/ml	3.8±0.2 log fmol/ml
(範囲)	(4.3-2.9 log fmol/ml)	(4.5-2.9 log fmol/ml)	(4.0-3.6 log fmol/ml)
F0/ F1/ F2/ F3	1/8/0/0	0/5/2/0	0/4/0/0

Mean±SD

3) HCV コア抗原の dynamics

全対象のHCVコア抗原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コア抗原量は最も減少し、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、B群はC群に比し投与後3日目のHCVコア抗原量の減少が有意であり、7日目のHCVコア抗原量も有意に低かった。しかし、A群とB群では投与後3日目、7日目のHCVコア抗原量に有意差を認めなかった (図1)。

図1 HCVコア抗原のLOG変化量



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。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コア抗原量がHCV-RNA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が、著効例と再燃例を識別できなかった。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、HCVが消失する可能性が高い症例は、IFN投与48時間目のHCVコア抗原量が投与直前値の1/10に減少する例であることが示唆されたが、著効例と再燃例は識別できなかった。

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、熊谷一郎、滝川康裕、加藤章信：年齢によるB型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法。第92回日本消化器病学会2006年4月22日 (於北九州)

- 2) 阿部弘一、葛西幸穂、熊谷一郎、宮坂昭生、妻神重彦、滝川康裕、加藤章信、鈴木一幸 : C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン α -2b およびリバビリン併用療法時の早期治療効果予測 : 投与開始 1 週間の viral dynamics からの検討 第 42 回日本肝臓学会総会, 2006 年 5 月 25 日 (於京都)
- 3) 佐藤慎一郎、熊谷一郎、三浦義明、佐藤 亮、宮坂昭生、阿部弘一、鈴木一幸、増田友之 : B 型慢性肝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 42 回日本肝臓学会総会, 2006 年 5 月 25 日 (於京都)
- 4) 宮坂昭生、阿部弘一、葛西幸穂、熊谷一郎、妻神重彦、加藤章信、鈴木一幸、石川和克 : B 型慢性肝炎に対するインターフェロン/ラミブジン併用療法の臨床的検討 : ラミブジン単独療法との比較 第 42 回日本肝臓学会総会, 2006 年 5 月 25 日 (於京都)
- 5) 宮坂昭生、葛西幸穂、熊谷一郎、妻神重彦、阿部弘一、滝川康裕、加藤章信、鈴木一幸 : C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN α 2b とリバビリン治療 1 週目の viral dynamics と治療不応例の検討 第 10 回日本肝臓学会大会, 2006 年 10 月 11 日 (於札幌)
- 6) 熊谷一郎、阿部弘一、葛西幸穂、宮坂昭生、妻神重彦、滝川康裕、加藤章信、鈴木一幸、石川和克 : 高齢の難治性 C 型慢性肝炎患者に対する Peg-IFN α 2b, リバビリン併用療法の有用性と問題点 第 36 回日本肝臓学会東部会, 2006 年 12 月 8 日 (於東京)

論文発表.

1. Ozasa A, Tanaka Y, Orito E, Sugiyama M, Kang-JH, Hige S, Kuramitsu T, Suzuki K, et al. Influence of genotypes and precore mutations on fulminant or chronic outcome of acute hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2006 ; 44(2) : 326-334
2. Hara S, Hoshino Y, Naitou T, Nagano K, Iwai M, Suzuki K, Yamamoto K, Nagasaka T, Morishima T, Kimura H. Association of virus infected-T cell in severe hepatitis caused

- by primary Epstein-Barr virus infection. *J Clin Virol* 2006; 35:250-256
3. Inoue J, Nishizawa T, Takahashi M, Aikawa T, Mizuo H, Suzuki K, Shimosegawa T, Okamoto H. Analysis of the full-length genome of genotype4 hepatitis E virus isolates from patients with fulminant or acute self-limited hepatitis E. *J Med Virol* 2006; 78(4) : 476-484
 4. Tanaka Y, Takahashi K, Orito E, Karino Y, Kang JH, Suzuki K, Matsui A, Hori A, Matsuda H, Sakugawa H, Asahina Y, Kitamura T, Mizokami M, Mishiro S. Molecular tracing of Japan-indigenous hepatitis E viruses. *J Gen Virol* 2006; 87:949-954
 5. 阿部敏紀、相川達也、赤羽賢浩、新井雅裕、朝比奈靖浩、新敷吉成、茶山一彰、原田英治、橋本直明、堀亜希子、市田隆文、池田広記、石川昌久、伊藤敬義、鈴木一幸、高橋和明、山田剛太郎、山本和秀、山中太郎、大和弘明、矢野公士、三代俊治、他 23 名. 本邦における E 型肝炎ウイルス感染の統計学的・疫学的・ウイルス学的特徴 : 全国集計 254 例に基づく解析. *肝臓* 2006; 47(8) : 384-391
 6. 滝川康裕、八角有紀、渡辺雄輝、佐藤彰宏、遠藤龍人、鈴木一幸. 肝炎劇症化時の対応. *消化器の臨床* 2006; 9(3) : 320-324
 7. 阿部弘一、鈴木一幸. C 型肝炎の最近の感染経路の動向. *肝臓* 2006 ; 47(2) : 98-104
 8. 阿部弘一、鈴木一幸. まず、肝炎から肝がんへの進行を抑止するために. *臨床腫瘍プラクティス* 2006; 2(4) : 336-340
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
特記事項なし。
 2. 実用新案登録
特記事項なし。
 3. その他
特記事項なし。

HCV genotype 1b かつ高ウイルス量の C 型慢性肝炎に対する
PEG-IFN α -2b+Ribavirin 併用療法の治療効果予測因子に関する検討

分担研究者 八橋 弘 国立病院機構長崎医療センター 治療研究部長

研究要旨：HCV genotype 1b かつ高ウイルス量の C 型慢性肝炎に対する Interferon (IFN) α -2b+ Ribavirin 併用療法の治療効果に影響を及ぼす因子、治療効果予測因子について検討した。

対象は当院で本治療法を導入し、治療効果判定が可能であった HCV genotype 1b でウイルス量 100 KIU/ml 以上の症例 78 例。SVR に関与する因子としては、開始後 2 週目の HCV-core 抗原の減少率が 2 log 以上、体重あたりの peg-IFN の開始量、標準投与量に対する peg-IFN とリバビリンの総投与量の割合、および開始後 4 週目の ALT 正常化が有意な因子となった。一方、治療開始前の因子の中では、有意ではないものの血中 IP-10 値と血小板数の 2 つが治療効果に影響を及ぼす候補と考えられた。

血中 IP-10 は、IFN γ によって誘導されるケモカインで、最近、HCV1 型の C 型慢性肝炎に対する併用療法の治療効果に影響を及ぼす因子として注目されているが、自験例の検討では、健常者と HCV 感染者での IP-10 値は HCV 感染者で高く (P<0.0001)、治療効果との関連では SVR 例では、Non-SVR 例に比して低い傾向 (P=0.08) を示した。

共同研究者

宮里 賢 長崎医療センター消化器内科
長岡 進矢 長崎医療センター消化器内科
阿比留正剛 長崎医療センター消化器内科
田浦 直太 長崎医療センター消化器内科
矢野 公士 長崎医療センター臨床研究センター
浜田るみこ 長崎医療センター臨床研究センター
福田 実可 長崎医療センター臨床研究センター
玉田 陽子 長崎医療センター臨床研究センター
中尾留美子 長崎医療センター臨床研究センター

A. 研究目的

従来の Interferon (IFN) 単独療法に難治性とされる HCV genotype 1b かつ高ウイルス量の C 型慢性肝炎に対する IFN α -2b+Ribavirin 併用療法の治療効果に影響を及ぼす因子、治療効果予測因子を明らかにする目的で検討をおこなった。

B. 研究方法

2004 年 12 月から 2005 年 11 月の約 1 年間に長崎医療センターにて peg-IFN α -2b・リバビリン併用療法を導入した serogroup 1 型もしくはは

genotype 1b 型でウイルス量 100KIU/ml 以上の C 型慢性肝炎および肝硬変患者の 78 名を対象とした。治療効果は終了後 24 週目の HCV-RNA 陰性化の有無で Sustained Viral Responder (SVR) とそれ以外の Non-SVR と判定した。

治療前の因子として年齢、性別、治療歴、肝線維化、体重、BMI、好中球数、Hb 値、血小板数、HCV-RNA 量、HCV-core 抗原量、血中 IP-10 値を、治療期間中の因子として peg-IFN α -2b とリバビリンの開始量や標準投与量に対する総投与量の割合、開始後 2 週目の HCV-core 抗原の減少率、開始後 4 週目の ALT 値、開始後 12 週目のリバビリン血中濃度、等の因子の治療効果に与える影響について解析をおこなった。

C. 研究結果

対象 78 例中 19 (25%) を SVR、59 例を Non-SVR と判定した。2 群に分けて各背景因子について単変量解析を行なった。治療開始前の因子の解析では、SVR 群では Non-SVR 群に比較して、血中 IP-10 値は低く、血小板数は多い傾向にあったが有意差は認められなかった。治療期間中の因子

では、SVR群はNon-SVR群に比較して、開始後2週目のHCV-core抗原の減少率が2log以上となる頻度、体重あたりのPeg-IFN α -2bの開始量、標準投与量に対するPeg-IFN α -2bおよびリバビリンの総投与量の割合および開始後4週目のALT正常化率、等が有意となった。

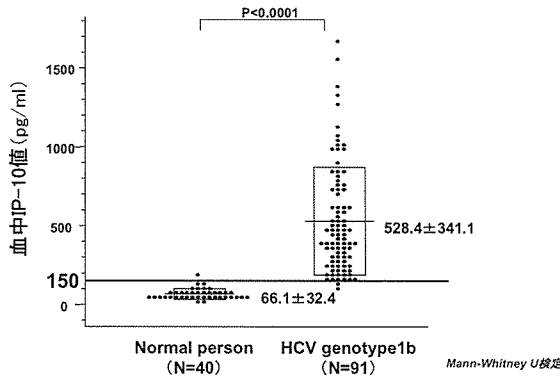
表1. PegIFN α 2b/ribavirin併用療法の治療効果に影響を及ぼす因子の解析—単変量解析
長崎医療センター—治療症例: N=78、SVR: N=19 / Non-SVR: N=59

背景因子	SVR	NR	p	背景因子	SVR	NR	p
平均年齢	51.9 ± 12.4	56.5 ± 8.2	0.15 [†]	血小板数(万)	18.7 ± 5.9	15.7 ± 5.8	0.06 [†]
男性: 女性	11: 8	35: 24	0.91 [†]	HCV-core 抗原量 (fmol/l)	9543 (中央値)	10069 (中央値)	0.22 ^{**}
初回治療: 再治療	10: 9	23: 36	0.30 [†]	core抗原量変化率 <0.01(%) (2週目/開始前)	62.5	13.3	<0.01 [*]
線種化 F0-2: F3-4	12: 7	28: 31	0.23 [†]	PegIFN開始量 /体重 (μ g/kg)	1.4 (中央値)	1.2 (中央値)	<0.01 [*]
体重(kg)	60.2 ± 12.5	62.1 ± 10.2	0.51	RBV開始量 /体重(mg/kg)	10.9 ± 1.6	10.3 ± 1.3	0.10 [*]
BMI(kg/m ²)	22.7 ± 2.7	23.9 ± 3.1	0.14	PegIFN総投与量 /標準投与量 (%)	75.1 (中央値)	58.6 (中央値)	0.03 ^{**}
HCV-RNA 定量(KIU/ml)	1100 (中央値)	1100 (中央値)	0.12 ^{**}	Rib総投与量 /標準投与量 (%)	81.8	72.2	0.03 ^{**}
血中IP-10	384.2 (中央値)	457.3 (中央値)	0.09 ^{**}	12週目Rib血中 濃度(ng/ml)	2346 (中央値)	2259 (中央値)	0.79 ^{**}
好中球数	2745 ± 1191	2421 ± 885	0.21 [†]	4週目ALT 正常化率(%)	77.8	27.6	<0.01 [*]
Hb値	14.5 ± 1.4	14.6 ± 1.2	0.84 [†]				

[†] χ^2 test ^{*} Student's t-test ^{**} Mann-Whitney test

今回の検討結果から、血中IP-10値は有意ではないものの、治療前因子の中では、血小板数と同様に治療効果に影響を及ぼす因子の候補として考えられたため、血中IP-10値についてさらに検討をおこなった。

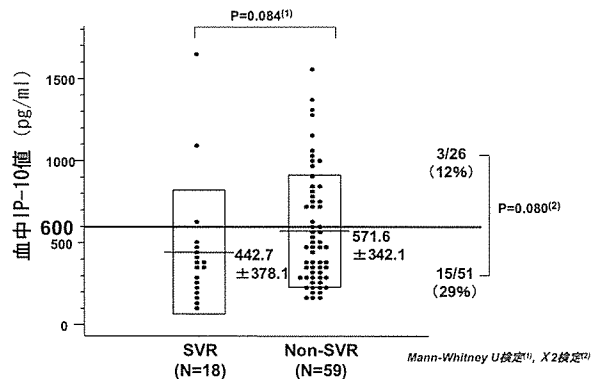
図1. 血中IP-10値: 正常人とHCV Genotype1b症例との比較
長崎医療センター



健常者40名とHCV1b感染者名でのIP-10値の平均値(±SD)の比較では、前者では66.1(±32.4)、後者では、528.4(±341.1)と、HCV1b感染者では非感染者に比較して有意に高値であった(P<0.0001)。

治療効果との関連ではSVR例での中央値は、442.7(±378.1)、Non-SVR例では571.6(±342.1)とSVR例ではNon-SVR例に比して低い傾向(P=0.084)を示した。また血中IP-10値600pg/ml以上と未満で層別して治療効果との関連を検討したが、600pg/ml未満では57例中15例(29%)、600pg/ml以上では26例中3例(12%)がSVRとなり、600pg/ml未満の症例でSVRが多い傾向を認めた(P=0.080)。

図2. 治療前血中IP-10値と治療効果との関係
HCV1b高ウイルス例に対し、PegIFN α 2b/ribavirin併用療法を施行した77例
長崎医療センター



D. 考察

genotype1bの高ウイルス症例に対するInterferon (IFN) α -2b+ Ribavirin併用療法の治療効果を事前に予測することは一般的に困難と考えられている。治療効果予測因子としては、薬剤因子(投与量と投与期間、総投与量)と治療後の初期反応(ウイルスの減少率、投与初期のALT正常化率等)に関しては、既に複数施設から報告されているが、今回の我々の検討でも同様の結果であった。

一方、今回での検討で有意ではないものの、血小板数と血中IP-10値の2因子が、治療前の治療効果に影響を及ぼす因子の候補として考えられた。今回、我々が注目したIP-10は、IFN γ によって誘導されるケモカイン(CXCL10)で、Th1リンパ球の遊走に関与することやC型慢性肝炎患者において有意に高いことが知られている。日本人を対象とした我々の検討結果でも同様の結果であった。IP-10が、C型慢性肝炎に対するpeg-IFN α 2b・リバビリン併用療法の治療効果に関連する理由は現時点では明らかではな

いものの、SVR群で治療前の血中IP-10値がNR群に比較して有意に低いことや、治療前の血中IP-10値が150pg/ml未満の症例では150pg/ml以上の症例に比較して治療開始後12週目までの早期の段階でHCV-RNAの陰性化率が有意に高いことが2006年、欧米で相次いで報告され、新たな治療効果予測因子として注目されている。

今回我々の成績でも、SVR群ではNon-SVR群に比較して血中IP-10値は低く分布する傾向を示した。さらに自験例での検討では開始後1週目におけるHCV-core抗原の減少率を対数変換した値と血中IP-10との間には有意な相関関係を認めた ($r=0.38$, $p=0.004$)。IP-10が本併用療法の感受性に直接なし間接的に関与している可能性が考えら、次年度はIFNシグナルの観点から、IP-10が本併用療法の治療効果に及ぼす影響、そのメカニズムを解明する予定である。

E. 結論

併用療法に影響を及ぼす因子として、開始後2週目のHCV-core抗原の減少率が2 log以上、体重あたりのpeg-IFNの開始量、標準投与量に対するpeg-IFNとリバビリンの総投与量の割合、および開始後4週目のALT正常化などが有意な因子となった。

治療開始前の因子の中では、有意ではないものの血中IP-10値と血小板数の2つが治療効果に影響を及ぼす候補と考えられた。

血中IP-10は、IFN γ によって誘導されるケモ

カインで、最近ではHCV1型のC型慢性肝炎に対する併用療法の治療効果に影響を及ぼす因子として欧米では注目されている。健常者とHCV感染者でのIP-10値は、HCV感染者で高く ($P<0.0001$)、治療効果との関連ではSVR例では、Non-SVR例に比して低い傾向 ($P=0.08$) を示した。

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

(1) Ikeda M, Fujiyama S, Tanaka M, Sata M, Ide T, Yatsuhashi H, Watanabe H. Clinical features of hepatocellular carcinoma that occur after sustained virological response to interferon for chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006 Jan;21(1 Pt 1):122-8.

(2) Taura N, Yatsuhashi H, Hamasaki K, Nakao K, Daikoku M, Ueki T, Yano K, Matsumoto T, Ishibashi H, Eguchi K. Increasing hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma mortality and aging: Long term trends in Japan. *Hepatol Res.* 2006 Feb;34(2):130-4.

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

肝組織中と血中の HCV-RNA 量の関係と治療効果の検討

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：IFN 治療において効率よく著効を得るためには、肝組織中の HCV-RNA を消失させる必要があると考えられる。今回我々は肝組織中の HCV-RNA 量と血中の HCV-RNA 量との関連を明らかにし、肝組織中の HCV-RNA 量と治療効果の関連について検討することを目的とし、C 型慢性肝炎患者 36 例を対象として血清中と肝組織中の HCV-RNA の量をリアルタイム PCR 法により測定した。肝組織中には血中の 1.9 倍～205 倍の HCV-RNA（平均 41.8 倍）が存在した。肝組織中と血中の HCV-RNA 量の間には比較的弱い相関関係しか認められず、肝組織中の HCV-RNA 量は、セロタイプ 1 型がセロタイプ 2 型に比べて有意に多かった。肝組織中の HCV-RNA 量と血中の HCV-RNA 量の比(Liver/Serum)についてもセロタイプ 1 型がセロタイプ 2 型に比べて有意に高値であった IFN 治療開始後 12 週までに HCV-RNA が消失した早期消失群（EVR）では、治療開始後 12 週以後に HCV-RNA が消失した後期消失群（LVR）に比べて血中、肝組織中とも HCV-RNA 量が少なかった。現在我々は血中の HCV-RN 消失の時期により IFN 治療の期間を決定することが多いが、IFN 投与終了後のウイルスが再出現を阻止し、SVR 率を上げるためには肝組織中の HCV-RNA に注目して IFN 投与期間を決定すべきであると考えられた。

共同研究者

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

A. 研究目的

C 型慢性肝炎に対する IFN 治療では、投与終了時に血中のウイルスが消失していても、30%以上の症例でウイルスが再出現する。これは肝組織中には少量のウイルスが残存し、リザーバーの役割を果たしているためと考えられている。IFN 治療において患者を SVR (sustained viral responder) とならしむるためには、肝組織中の HCV-RNA を消失させる必要があると考えられる。そこで肝組織中の HCV-RNA 量と血中の HCV-RNA 量との関連を明らかにし、両者の関連を検討するとともに、肝組織中の HCV-RNA 量と治療効果について検討することを目的とした。

B. 研究方法

C 型慢性肝炎患者 36 例（男性：女性＝21：15、セロタイプ 1 型：2 型＝27：9、平均年齢 53±12 歳）を対象とした。IFN 治療開始直前に肝生検を実施し、得られた肝組織の両端からそれぞれ約 2 mm の組織片を採取した。同時に末梢血を採取し、それぞれから RNA を抽出し、リアルタイム PCR 法により HCV-RNA の定量を行った。肝組織中の HCV-RNA 量については、2 つの組織片中の HCV-RNA 量の平均値を用いた。

C. 研究結果

肝組織中の HCV-RNA 量と血中の HCV-RNA 量の間には相関関係が認められた（セロタイプ 1 型では $r=0.493$, $p<0.01$, セロタイプ 2 型では $r=0.995$, $p<0.01$ ）が相関係数は低く、血中に比べて肝組織中の HCV-RNA 量が極端に多い症例が存在した。全体としてみると、肝組織中には血中の 1.9 倍～205 倍の HCV-RNA（平均 41.8 倍）が存在した。肝

組織中の HCV-RNA 量は、セロタイプ 1 型がセロタイプ 2 型に

比べて多く ($p < 0.01$)、肝組織中の HCV-RNA 量と血中の HCV-RNA 量の比 (Liver/Serum) についてもセロ

タイプ 1 型がセロタイプ 2 型に比べて有意に高値であった ($p < 0.05$)。しかし肝組織中の HCV-RNA 量は線維化の進展度とは関連がみられなかった。治療効果の点から見ると、IFN 治療開始後 12 週までに HCV-RNA が消失した早期消失群 (EVR) では、治療開始後 12 週以後に HCV-RNA が消失した後期消失群 (LVR) に比べて血中、肝組織中とも HCV-RNA 量が少なかった。しかし Liver/Serum 比については両群間に差がみられなかった。

D. 考察

肝組織中のから血中に放出される HCV-RNA 量はセロタイプ 1 型とセロタイプ 2 型では異なっており、また個々の症例によっても異なっていることが明らかになった。現在我々は血中の HCV-RN 消失の時期により IFN 治療の期間を決定することが多いが、IFN 投与終了後のウイルスが

再出現を阻止し、SVR 率を上げるためには肝組織中の HCV-RNA に注目して IFN 投与期間を決定すべきであり、肝生検などの危険を伴う検査を施行せずに肝組織中の HCV-RNA 量を推定できるマーカーを開発することが重要であると考えられた。

E. 結論

肝組織中の HCV-RNA 量と血中の HCV-RNA 量の間には比較的弱い相関関係しか認められず、今後は肝組織中の HCV-RNA に注目して IFN 投与期間を決定すべきである。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

肝発癌率からみた ALT 基準値内 C 型肝炎キャリアの
抗ウイルス治療ガイドラインの検証

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ペグインターフェロンとリバビリン併用治療が行われ、ウイルス排除が得られる症例が増加している。この研究班で ALT 基準値内の C 型肝炎ウイルスキャリアについて抗ウイルス療法を行うガイドラインが提示された。われわれの施設でこの基準に合致する症例の経過観察を行い、肝発癌率からガイドラインの妥当性を検証した。血小板 15 万/mm^3 未満では 15 万以上の症例に比較して肝発癌が有意に多く、同じ血小板の基準内では血清 ALT 値が 31 IU/L 以上の例で肝発癌が多かった。ガイドラインが実態に即したものであると考えられた。

共同研究者

黒崎雅之 武蔵野赤十字病院消化器科副部長

A. 研究目的

C 型慢性肝炎では長期経過の中で肝発癌がみられる点が予後に最も影響をおよぼす。難治性 C 型慢性肝炎に対してペグインターフェロンとリバビリン併用治療が行われ、ウイルス排除率の向上が得られている。肝癌で死亡する症例を減少させるためには、抗ウイルス療法を施行する症例を適切に選択する必要がある。平成 18 年度厚生労働省研究班では ALT 基準値内の C 型肝炎ウイルスキャリアに対する治療のガイドラインが提示された。この基準が妥当であるか否かを検証することが、わが国の肝癌撲滅および医療経済学的に重要である。そこで、われわれの施設において経過観察された C 型肝炎陽性者について、ガイドラインの各項目に合致する例の肝発癌率を解析し、ガイドラインの妥当性を検証した。

B. 研究方法

1994 年から 2005 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 C 型慢性肝炎のうち、治療後経過観察期間が 1 年以上の 1332 例を対象とした。観察期間は 1.0 から 11.0 年（平均 3.9 年）である。インターフェロン治療前 6 ヶ月間の ALT と血小板の平均値を算出しガイドラインにあてはめた。また、インターフェロ

ン治療後全経過の平均値を計算し、肝発癌例では 6 ヶ月前までの平均値を算出し、非発癌例では観察終了時までの平均値を算出した。それぞれの値からガイドラインに当てはめて肝発癌率を解析した。経過観察は肝細胞癌の早期発見のため、腹部超音波を 3 ヶ月から 6 ヶ月に 1 回、 α フェトプロテイン(AFP)や PIVKA II などの腫瘍マーカーを 2 ヶ月に 1 回は測定し、1 年に 1 回造影 CT スキャンを行うことを原則にした。肝細胞癌の診断は、腹部血管造影下 CT スキャンで、動脈濃染が得られ門脈血流が欠損していることを診断根拠としたが、非典型的な所見の場合には超磁酸化鉄 (SPIO) 造影下 CT スキャンによって T2*強調画像で高信号を呈する場合、あるいは腫瘍生検にて肝細胞癌に合致する所見が得られた場合に肝細胞癌の診断をした。解析は SPSS 社 Clementine software を用いた。

(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

インターフェロンでウイルスが消失しなかった全症例で肝発癌率を解析すると、血小板数が10万/mm³未満では5年間で11.0%に発癌がみられ血小板数10から14万では5年肝発癌率は9.1%であった。血小板数10万/mm³未満の症例ではインターフェロンでウイルス排除が得られても5年間の肝発癌率は11.2%であり、ウイルス排除が得られなかった例とほぼ同じであった。血小板数が15から19万と20万以上では5年間発癌率はそれぞれ6.9%と0.9%であった。

インターフェロンによってウイルス排除ができなかった症例において、血小板数が15万/mm³以上の例において、平均ALT値ごとに肝発癌率を解析するとALT値が81以上の症例では5年肝発癌率が18.7%、でありALT値が41から80の症例では6.8%であった。さらにALT値が31から40の例では5年肝発癌率は1.0%、10年発癌率は5.0%であったのに対し、ALT値が平均30以下では血小板数が15万/mm³以上の例では肝発癌は0%であった。

次に血小板数が15万/mm³以下の症例で解析した。平均ALT値が81以上、41から80の症例では5年肝発癌率はそれぞれ25.4%と14.5%であった。平均ALT値が31から40の症例では5年肝発癌率は6.2%であったのに対し、30未満の症例では0%であったが10年では18%であった。Cox比例ハザードモデルで解析したところ、平均ALT値が40以上では、その後の肝発癌率は40未満に比較して有意に高かった(p=0.018)が、31以上と30以下では有意差はみられなかった。

平均ALT値が31以上の症例についてインターフェロン治療を行うことにより血小板数15万以上の39例中15例でALT値が30未満となり、血小板数15万未満の例では27例中11例がALT値30未満が達成された。

D. 考察

C型肝炎ウイルスキャリアのどの症例に対してインターフェロン治療を行うのかについてのガイドラインは極めて重要な問題である。平成18年度の厚生労働省研究班でALT基準値内のC型肝炎キャリアに対する抗ウイルス療法のガイドラインが作成された。そこで、このガイドラインをC型肝炎キャリアの自然経過で最も重要である肝発癌の面から、その妥当性を解析した。その結果、血小

板数15万/mm³と血清ALT値30IU/Lで分けたALT基準値内のC型肝炎キャリアに対するガイドラインが、極めて妥当なものであることが検証できた。今後、このガイドラインをウイルス肝炎検診事業や、その後の経過観察を行っている非専門医に周知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) Asahina Y et al. J Viral Hepat 2006, in press.. 2) Sugiyama M et al. Hepatology 2006; 44:915. 3) Sugauchi F et al. Hepatol Res 2006;36:107. 4) Tanaka Y et al. J Hepatol 2006;45:646. 5) Ogata H et al. Jpn J Ophthalmol 2006;50:293. 6) Ito K et al. Clin Infect Dis 2006;42:1. 7) Kurosaki M et al. Hepatol Res 2006;34:1. 8) Nakanishi H et al. Intervirology 2005 ;48:381. 9) Izumi N et al. Intervirology 2005 ;48:59. 10) Kurosaki M et al. Hepatol Res 2005; 34: 1. 11) Hamano K et al. J Gastroenterol Hepatol 2005;20:1401. 12) Kurosaki M et al. Hepatol Res 2005;29: 13) Asahina Y et al. J Hepatol 2005;43:553. 14) Tanabe Y et al. J Viral Hepat 2005;12:251.

2. 学会発表

- 1) 朝比奈靖浩他第92回日本消化器病学会総会 2006.4.22. 2) 黒崎雅之他 第92回日本消化器病学会総会 2006.4.21. 3) 泉並木他 第92回日本消化器病学会総会 2006.4.20. 4) 土谷薫他 第92回日本消化器病学会総会 2006.4.20. 5) 朝比奈靖浩他第42回日本肝臓学会総会 2006.5.25. 6) 土谷薫他 第42回日本肝臓学会総会 2006.5.26. 7) 黒崎雅之他第42回日本肝臓学会総会 2006.5.26. 8) 梅田尚季他第42回日本肝臓学会総会 2006.5.26. 9) 朝比奈靖浩他第10回日本肝臓学会大会 2006.10.12. 10) 黒崎雅之他第10回日本肝臓学会大会 2006.10.11. 11) 泉並木他 第10回日本肝臓学会大会 2006.10.11.

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。