

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

肝硬変に対する治療に関する研究

平成18年度

総括研究報告書

分担研究報告書

(1/2)

主任研究者

八橋 弘

平成19(2007)年3月

# 目 次

## I. 総括研究報告

1. 八橋 弘  
肝硬変に対する治療に関する研究 ..... 1

## II. 分担研究報告

1. 石橋 大海  
C型慢性肝炎・肝硬変に対するpeg-IFN+リバビリン療法の治療効果に関連する因子についての研究 ..... 15
2. 古賀 満明  
B型慢性肝疾患に対する抗ウイルス治療の現状 ..... 19
3. 小林 正和  
当院におけるラミブジン長期治療の成績 ..... 22
4. 林 茂樹  
C型慢性肝炎肝硬変のIFN難治例に対する2段階ステップアップIFN療法に関する研究 ..... 25
5. 酒井 浩徳  
C型慢性肝炎に対するPeg-IFN $\alpha$  2b+リバビリン併用療法における早期治療効果予測 - 血中HCVコア抗原によるモニタリング解析 - ..... 28
6. 加藤 道夫  
C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン・リバビリン併用療法 - 60歳以上の高齢者の特徴について - ..... 32
7. 矢倉 道泰  
高齢者（65歳以上）と非高齢者（65歳未満）のIFN治療効果の比較 ..... 36
8. 竹崎 英一  
慢性C型肝炎に対するペグインターフェロン/リバビリン併用療法の成績 ..... 39
9. 肱岡 泰三  
当院でのC型慢性肝炎1型高ウイルス量の難治例に対するPegIFN $\cdot$   $\alpha$  2b/Ribavirin併用療法の治療成績と治療効果予測因子の検討 ..... 43
10. 肱岡 泰三  
肝癌治療アルゴリズムにおける小肝癌の治療法選択 ..... 47
11. 室 豊吉  
経皮的ラジオ波焼灼療法後のインターフェロン治療による肝癌再発予防効果に関する検討 ..... 53

1 2.	小松 達司	
	当院におけるペグインターフェロン+リバビリン併用療法の現状	57
1 3.	正木 尚彦	
	各種の治療介入により肝硬変の予後は改善されたか?	61
1 4.	足立 浩司	
	当科におけるB型慢性肝炎のLVDおよびADVの治療成績の検討	69
1 5.	増本 陽秀	
	“Accordion theory”の数式化によるペグインターフェロン+リバビリン併用療法の治療効果予測	73
1 6.	山東 剛裕	
	C型慢性肝炎進行例に対するペグインターフェロン (PEG-IFN) 治療成績と肝疾患入院イベントの抑制	77
1 7.	中尾 一彦	
	インターフェロン刺激伝達におけるAkt-mTOR経路の関与の検討	82
1 8.	矢野 博久	
	ヒト肝癌細胞株のAFP産生に対するPEG-IFN- $\alpha$ 2bの作用	88

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

分冊 (2 / 2) 参照

### IV. 研究成果の刊行物・別刷

分冊 (2 / 2) 参照

# I . 総括研究報告

肝硬変に対する治療に関する研究

主任研究者 八橋 弘

国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター 治療研究部長

**研究要旨** 本研究では、ウイルス性肝硬変患者に対して、ウイルス駆除（B型肝炎ではウイルス増殖持続抑制）と発癌抑止の2つの治療目標を設定し、それぞれの目標に対する具体的な治療法の提示と治療指針の作成することで、わが国のウイルス性肝硬変患者の生命予後、QOLを改善させることを目指す。

2004年12月から2006年12月までの期間、26の国立病院機構肝疾患専門医療施設内にてPegIFNとリバビリン併用療法が導入されたC型慢性肝炎症例（肝硬変例を含む）のうち、1068例（HCV I型 822例、II型 246例）が本研究班の解析症例として登録された。I型高ウイルス（100 KIU/ml）群で既に治療終了後24週経過した413例でのSVR（Sustained Viral Response）率は、35%（全症例）、43%（24週以上投与例）、53%（48週以上投与例）であった。SVRに関する多変量解析結果では、1) 治療期間、2) 血小板数、3) 肝硬変の有無の3つが有意な因子として抽出され、治療中の評価因子であるEVR（Early Viral Response：治療12週目の血中HCV-RNA陰性化）有り例では68～72%、無し例では9～19%のSVR率と有意な差を認めた（ $P<0.0001$ ）。

IFN $\gamma$ で誘導されるケモカインである血中IP-10（CXCL10）濃度とSVRとの関連について242例（SVR 90例、Non-SVR 152例）で検討した。血中IP-10濃度が150 pg/ml未満では68%、150～600 pg/mlでは38%、600 pg/ml以上では28%のSVR率であり、600 pg/ml以上では有意に低いSVR率（68% vs. 28%:  $P=0.0005$ , 38% vs. 28%:  $P=0.009$ ）を示した。

C型肝炎IFN治療に関連する薬物応答性遺伝子の検討では、IFNシグナルに関連する25遺伝子、116箇所のSNP解析をおこなった。登録症例のうち、886例でDNA抽出、632例でSNPタイピングが終了、350例でSVRとの関連についての解析が終了し、新たに2つの遺伝子が治療効果に関連すると考えられた。

分担研究者

石橋 大海 長崎医療センター  
古賀 満明 嬉野医療センター  
小林 正和 中信松本病院  
林 茂樹 災害医療センター  
酒井 浩徳 別府医療センター  
加藤 道夫 大阪医療センター

矢倉 道泰 東京病院  
竹崎 英一 呉医療センター  
肱岡 泰三 大阪南医療センター  
室 豊吉 大分医療センター  
小松 達司 横浜医療センター  
正木 尚彦 国立国際医療センター

足立 浩司	金沢医療センター
増本 陽秀	小倉病院
山東 剛裕	京都医療センター
中尾 一彦	長崎大学
矢野 博久	久留米大学
研究協力者	
大原 行雄	西札幌病院
千田 信之	仙台医療センター
森本日出雄	金沢医療センター
三田 英治	大阪医療センター
結城 暢一	大阪医療センター
山下 晴弘	岡山医療センター
小田 修治	善通寺病院
佐藤 丈顕	小倉病院
中牟田 誠	九州医療センター
西 秀徳	九州医療センター
本田 浩一	大分医療センター
島田 昌明	名古屋医療センター
米田 俊貴	京都医療センター
渡部 幸夫	相模原病院
中村 陽子	相模原病院
重川 稔	大阪南医療センター
竿代 丈夫	西埼玉中央病院
齋藤 晃	西埼玉中央病院
山田 真和	災害医療センター
田中 伸	東京医療センター
山本 哲夫	米子医療センター
杉 和洋	熊本医療センター
坂口 栄樹	関門医療センター
阿比留正剛	長崎医療センター
矢野 公士	長崎医療センター
田浦 直太	長崎医療センター
長岡 進矢	長崎医療センター
宮里 賢	長崎医療センター

#### A. 研究目的

わが国の肝硬変患者の約70~80%は、C型肝炎あるいはB型肝炎ウイルスの持続感染を原因とする。わが国では、両肝炎ウイルス持続感染者における肝硬変や高度肝線維化進展者の比率が高く高齢でもあることから、諸外国に比較して発癌のリスクが高いこと

が特徴で深刻な問題となっている。

本研究では、ウイルス性肝硬変患者に対して、ウイルス駆除（B型肝炎ではウイルス増殖持続抑制）と発癌抑止の2つの治療目標を設定し、それぞれの目標に対する具体的な治療法の提示と治療指針を作成することで、最終的にはわが国のウイルス性肝硬変患者の生命予後、QOLを改善させることを目指す。

#### B. 研究方法

本研究班では政策医療として既に組織が編成され活動をおこなっている国立病院機構内の肝疾患専門医療施設26施設を中心として多施設共同研究をおこなった。

##### B-1. 研究目標1：ウイルス性肝硬変患者に対するウイルス駆除、持続的ウイルス増殖抑制を治療目標とした治療法の開発

C型肝炎治療では、高齢の肝硬変患者に対して安全で効果的なウイルス駆除療法を提示するために、一般的な臨床パラメーターに加えて薬物応答性遺伝子のSNP情報も含めて解析をおこない、個々の患者の病状、病態に応じて、最適なウイルス駆除療法を選択する治療選択のアルゴリズムを作成する。多数の遺伝子SNP情報の解析手法としてはインベーターアッセイを用いて測定をおこない、臨床に関する情報およびSNPなどの遺伝子情報の解析手法としては人工知能として位置づけられているデータマイニングを用いる。高齢で肝予備能が低く、汎血球減少を示す肝硬変患者を治療対象とした場合での具体的なウイルス駆除率がデータマイニングを用いることで算出される。治療効果と副作用の兼ね合いでウイルス駆除が困難と判定された対象では、研究目標2である発癌抑止の治療法を選択する。

B型肝炎治療に関しては、ラミブジンの治療効果、薬剤耐性のYMDD変異株出現状況を明らかにするとともに、非代償性肝硬変患

者に対する抗ウイルス治療の治療効果、肝予備能の改善などを解析する。

**B-2. 研究目標2：ウイルス性肝硬変患者に対する発癌抑止を治療目標とした治療法の開発**

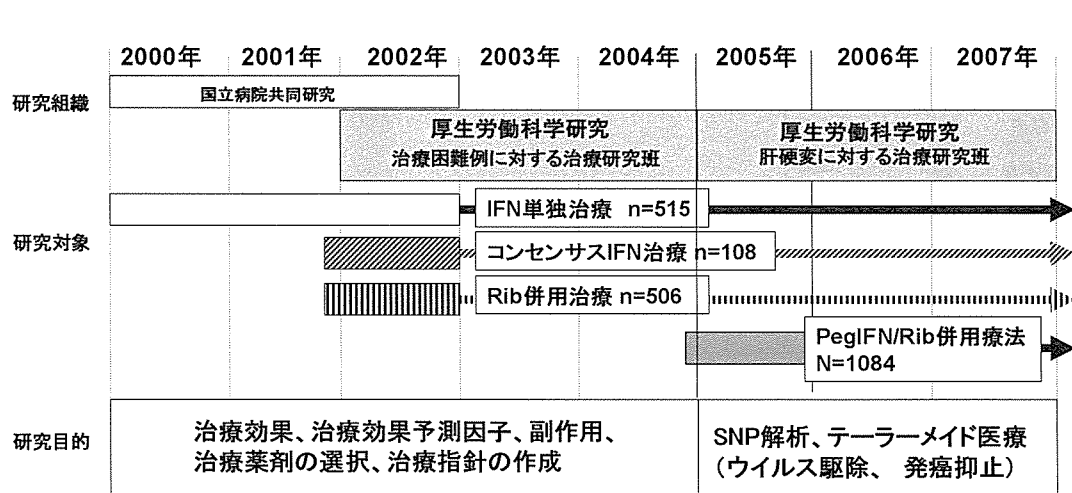
IFNによる抗腫瘍効果に関する基礎的検討結果から得られた成績をもとに、ウイルス性肝硬変患者に対する発癌抑止に最適なIFNの選択、投与方法を検討し、治療プロトコルを作成して治療を開始する。治療期間中のAFPなどの腫瘍マーカーの動き、画像所見から薬剤投与中の発癌抑止期間を評価することで、本治療法の有効性を明らかにする。

**B-3. SNP解析**

2000年～2002年の3年間に国立病院機構

内の肝疾患専門医療施設26施設内で治療がおこなわれた約1129例のC型慢性肝炎患者（IFN単独治療例515例、コンセンサスIFN治療例108例、IFN $\alpha$ 2bとリバビリン併用治療例506例）と2004年12月以後、PegIFNとリバビリン併用療法をおこなった1068例のC型慢性肝炎患者を対象に、ウイルス駆除に関わる薬物応答性遺伝子のSNP解析を開始する。倫理委員会に研究計画を提出し、ヒトゲノムの倫理指針に準じて患者の同意を書面で得た上で、採血をおこないDNAの抽出をおこなう。大塚TRC研究所に委託してインベーターアッセイを用いてIFN治療効果に関連する遺伝子のSNPを測定する。その測定結果を日本IBMに委託してデータマイニング解析をおこなう（図1）。

**図1. 26の国立病院機構内肝疾患専門医療施設でのC型慢性肝炎IFN治療に関する共同研究の進行状況**



**B-4. 倫理面への配慮**

ヒトゲノム、遺伝子解析に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針、臨床研究に関する倫理指針および申請者が所属する研究機関で定めた倫理規定を遵守するとともに、倫理委員会に研究計画を提出し、承認を得た上で、研究を実施する。特に

SNP解析に関しては、全ての検体は、連結可能匿名化する。本研究の個人情報管理者は、患者検体採取後速やかに患者の個人識別情報を検体から取り除き、符号化・番号化による匿名化を行う。また、患者個人識別情報と検体との対応表は、独立の鍵が掛かる場所に厳重に保管する。被験者に理解

を求め同意を得る方法：被験者各人に三省指針に基づいた説明文を用いて書面と口頭で説明し、文書による同意を得る。説明の具体的内容は以下のとおりである。

- ① 遺伝子の分析を行うこと
- ② 研究参加の任意性と撤回の自由
- ③ 研究目的
- ④ 研究方法
- ⑤ 研究計画書の開示
- ⑥ 試料提供者にもたらされる危険性および不利益
- ⑦ 個人情報の保護
- ⑧ 遺伝子解析結果の開示
- ⑨ 研究成果の公表

- ⑩ 研究から生じる知的財産権の帰属
- ⑪ 遺伝子解析研究終了後の試料等の取扱い方針
- ⑫ 費用負担に関する事項

### C. 結果

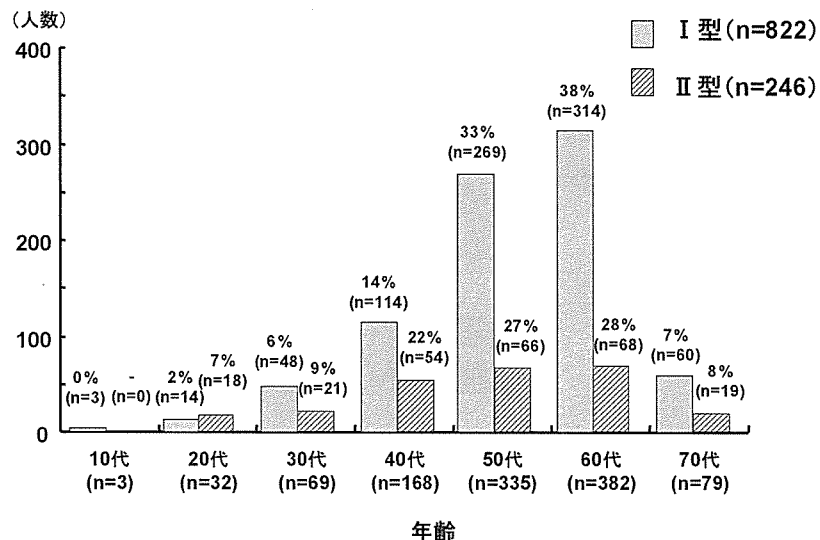
#### C-1. C型慢性肝炎、肝硬変に対するPegIFNとリバビリン併用療法治療成績

2004年12月から2006年12月までの期間、26の国立病院機構肝疾患専門医療施設内にてPegIFNとリバビリン併用療法が導入されたC型慢性肝炎症例（肝硬変例を含む）のうち、1068例（HCV I型 822例、II型 246例）が本研究班に登録された（図2）。

施設名	合計
大阪医療	228
長崎医療	111
九州医療	85
呉医療	66
京都医療	64
小倉	51
大阪南医療	46
東京	45
金沢医療	43
大分医療	42
災害医療	35
国際医療	35
横浜医療	34
熊本医療	31
仙台医療	26
西埼玉中央	26
名古屋医療	26
相模原	20
中信松本	18
東京医療	16
嬉野医療	11
岡山医療	7
米子医療	6
西札幌	4
善通寺	4
別府医療	4
合計	1084

図2. Peg-IFN+リバビリン治療例の年齢分布 (genotype別) (2004年12月～2006年12月導入症例:n=1068)

I 型 (n=822) 男性456 (55%)、女性366 平均年齢 56.6 (17-79) F0-2:426、F3-4:192 (31%)  
 II 型 (n=246) 男性121 (49%)、女性126 平均年齢 52.3 (22-77) F0-2:113、F3-4:42 (27%)



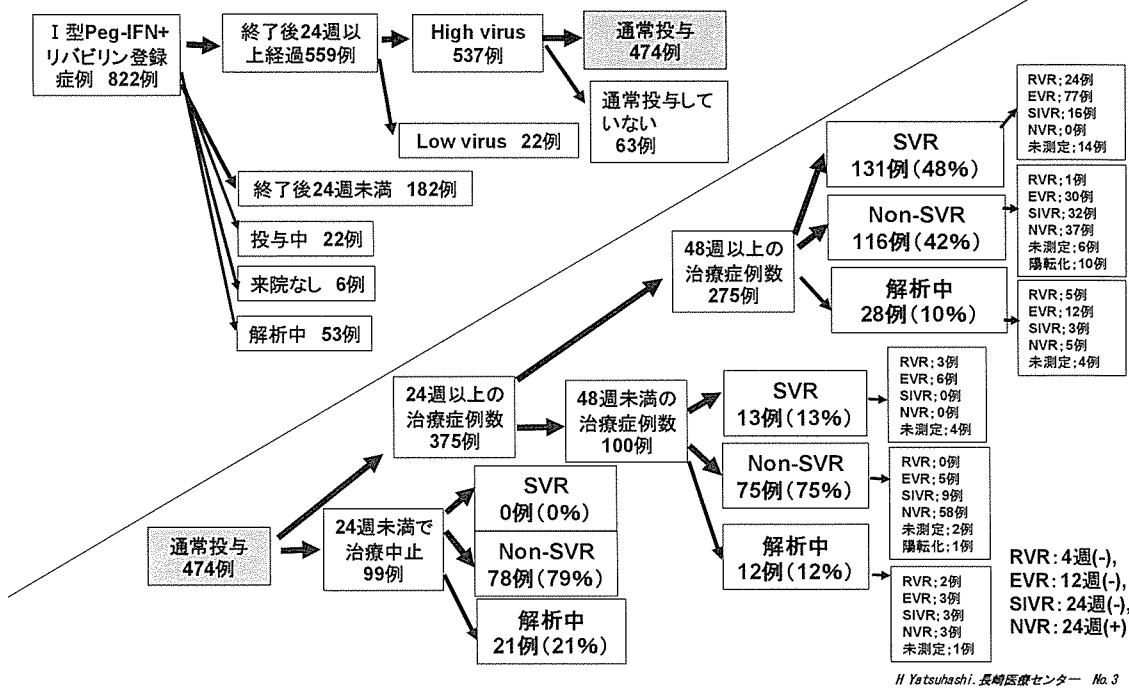
HCV I型822例の平均年齢は56.6歳（17～79歳）、性別では男性456例（55%）、女性366例（45%）。治療前に肝生検が施行された618例中、F0-2は計426例（69%）、F3-4は192例（31%）であった。

HCV II型 246例の平均年齢は52.3歳（22～77歳）、性別では男性121例（49%）、女性126例（51%）。治療前に肝生検が施行された155例中、F0-2は計113例（73%）、F3-4は42例（27%）であった。

今年度はHCV I型高ウイルス（100 KIU/ml）群で治療効果の判定をおこなった。判定症例の治療経過と判定結果は図3に示すとおりである。24週間未満に治療を中断した78例ではSVRは1例もなく、24週間以上48週間未満に治療を中止した88例ではうち13例（15%）がSVRと、ともに低いSVR率であったが、48週間以上治療をおこなった247例ではうち131例（53%）がSVRとなった。



図3. I型・high Peg-IFN+リビリン治療例 822例の治療経過と効果判定



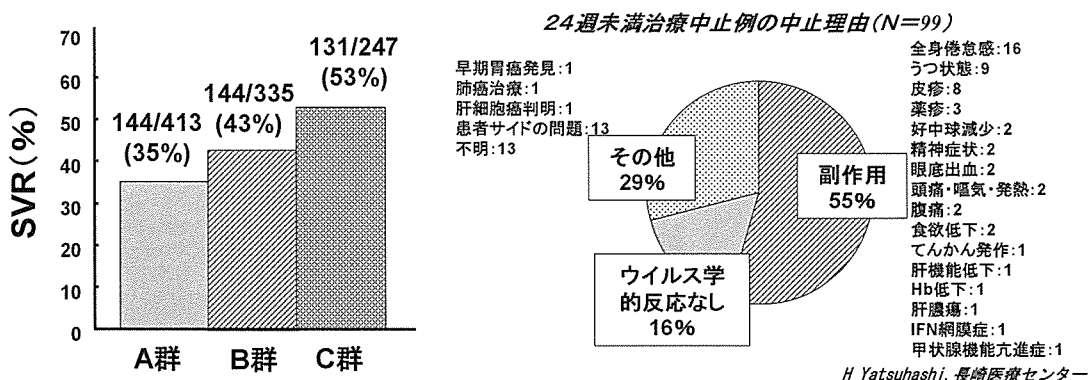
H Yatsushashi, 長崎医療センター No.3

治療終了後24週経過した413例でのSVR (Sustained Viral Response) 率を計算すると、413例全体ではその中の144例 (35%) がSVRに、413例のうち24週間未満に治療を中断した78例を除いた335例ではうち144例 (43%) がSVRに、413例から24週間未満に治療を中断した78例と24週間以上48週間未

満に治療を中止した88例を合わせて除外した48週以上投与した247例ではうち131例 (53%) がSVRとなった (表1、図4)。24週間未満に治療を中断した99例 (効果判定可能な78例と現時点で効果判定不能な21例を合わせて) での治療中断の理由は、副作用が55%、ウイルス学的な反応がない16%、そ

表1. 図4. I型・high Peg-IFN+リビリン治療例のSVR率 (PP解析) と24未満治療中止例での中止理由

	SVR率	24週未満で治療中止	24週以上48週未満で治療中止	48週以上の治療
A群: 全症例に対して	144/413 (35%)	0/78 (0%)	13/88 (15%)	131/247 (53%)
B群: 24週以上投与例に対して	144/335 (43%)		13/88 (15%)	131/247 (53%)
C群: 48週以上投与例に対して	131/247 (53%)			131/247 (53%)

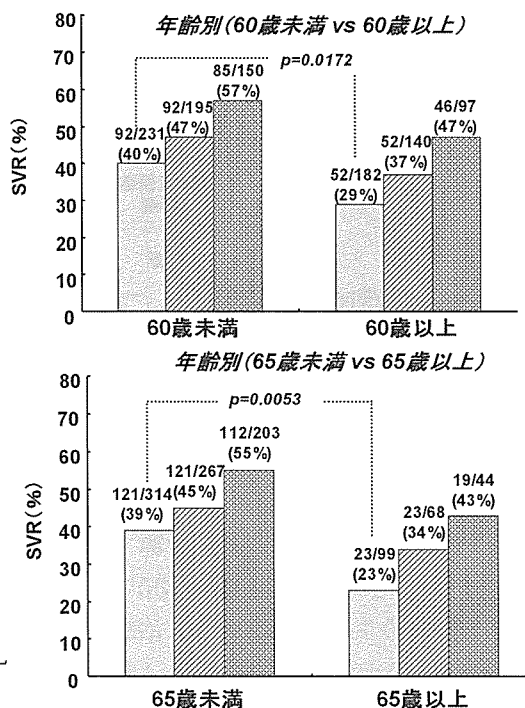
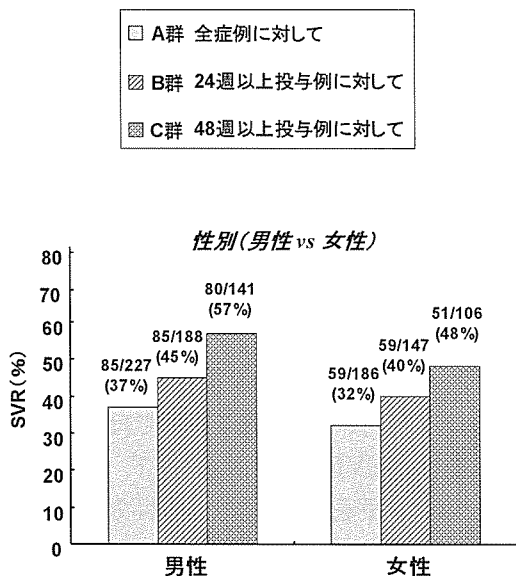


の他の理由29%であった。

代表的な治療効果予測因子と治療効果 (SVR) との関連 (図5、6) に関する検討では、性差、年齢、治療前HCV Core抗原量ではSVR率に差は認められなかったが、治療中の効果予測因子であるEVR (Early Viral Response : 治療12週目の血中HCV-RNA陰

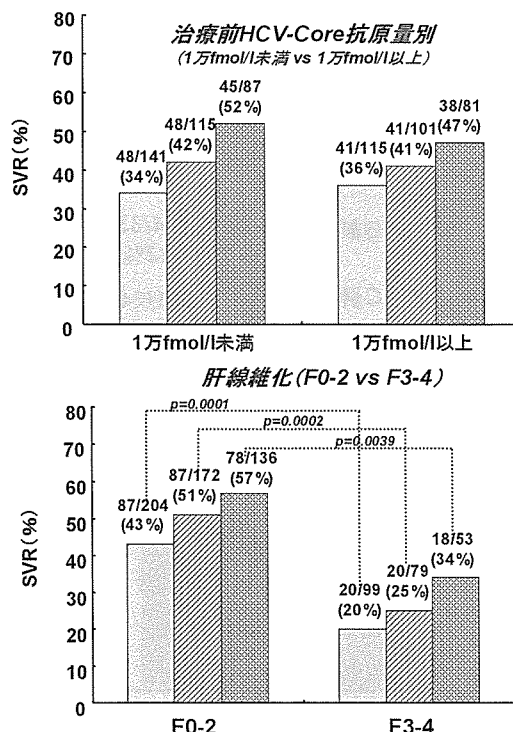
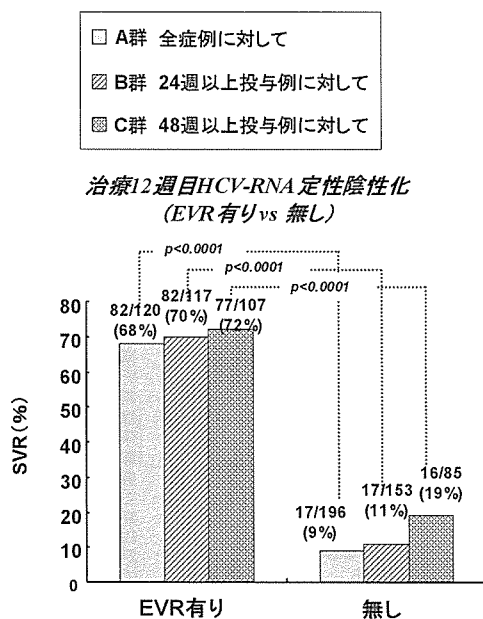
性化) の有り例では68~72%、無し例では9~19%のSVR率を示し有意な差を認めた。(P<0.0001)。また肝生検施行例での肝線維化別のSVR率は、線維化軽度例 (F0-2) では43~57%、線維化進展例 (F3-4) では20~34%であり、両群間で有意差を認めた。

図5. I型・high Peg-IFN+リバビリン治療例SVR率 (PP解析)



H Yatsushashi 長崎医療センター No. 5

図6. I型・high Peg-IFN+リバビリン治療例SVR率 (PP解析)



H Yatsushashi 長崎医療センター No. 6

SVRに關与する因子の検討では、宿主因子（年齢、性別、体重、白血球数、好中球数、Hb値、血小板数、ALT値、初回再治療の有無、肝硬変の有無）、ウイルス因子（HCV-RNA量：アンプリコアハイレンジ法）、薬剂因子（治療期間、Peg-IFN  $\alpha$  2b ( $\mu$ /kg)の開始量、Ribavirin (mg/kg)の開始量)を変数として用いて単変量、

多変量解析をおこなったところ、単変量解析では、年齢、白血球数、血小板数、肝硬変の有無、治療期間、Peg-IFN  $\alpha$  2b ( $\mu$ /kg)の開始量、Ribavirin (mg/kg)の開始量、の7因子が有意となった。さらに、その7因子で多変量解析をおこなったところ、治療期間、血小板数、肝硬変の有無の3つが有意な因子として抽出された(表2)。

表2. 併用療法をおこなったHCV1bC型慢性肝炎413例でのSVRに關連する因子の解析

解析に用いた変数	宿主因子	年齢、性別、体重、白血球数、好中球数、Hb値、血小板数、ALT値、初回再治療の有無、肝硬変の有無、
	ウイルス因子	HCV-RNA量(アンプリコアハイレンジ法)、
	薬剂因子	治療期間、Peg-IFN $\alpha$ 2b ( $\mu$ /kg)の開始量、Ribavirin (mg/kg)の開始量

変数	単変量解析			多変量解析		
	P	Relative Risk	(95% CI)	p	Relative Risk	(95% CI)
年齢(y.o.) $\geq 60$	0.0176	0.60	(0.40 - 0.92)	0.1925	0.74	(0.47 - 1.16) 白
血球数 (/ml) $\geq 4000$	0.0074	2.14	(1.23 - 3.73)	0.0592	1.80	(0.98 - 3.30)
血小板数 ( $10^4$ /ml) $\geq 15$	<0.0001	2.90	(1.89 - 4.45)	0.0005	2.28	(1.43 - 3.63)
肝硬変の有無 肝硬変でない	0.0006	7.97	(2.42 - 26.28)	0.0044	6.03	(1.75 - 20.78)
治療期間 (week) >48	0.0002	3.14	(1.70 - 5.79)	0.0001	3.70	(1.89 - 7.26)
Peg-IFN $\alpha$ 2b ( $\mu$ /kg)の開始量 $\geq 1.5$	0.0113	1.71	(1.13 - 2.60)	0.2887	1.30	(0.80 - 2.11)
Ribavirin (mg/kg)の開始量 $\geq 11$	0.0081	1.75	(1.16 - 2.63)	0.0631	1.58	(0.98 - 2.57)

95% CI, 95% confidence interval. \*Statistically significant.

以上まとめると、HCV I型高ウイルス例でのPegIFNとリバビリン併用療法の治療成績には、血小板数、肝硬変の有無が大きく関与し、これはともに肝線維化進展例ではウイルス駆除が困難であることを反映していると考えられた。また今回検討では、治療期間ごとのSVR率は、24週間未満に治療を中断した78例では0%、24週間以上48週間未満に治療を中止した88例では15%、48週間以上治療をおこなった247例で53%であったことから、最低48週間以上の治療期間が必要であることがあらためて再確認された。

C-2. HCV I型の高ウイルス症例に対するPegIFNとリバビリン併用療法の治療効果と血中IP-10値に關する検討

血中IP-10 (CXCL10)濃度とPegIFNとリバビリン併用療法の治療効果との關連について検討した。健常者40名とHCV 1b感染者91名でのIP-10値の平均値(±SD)は、前者が66.1(±32.4)、後者では528.4(±341.1)で、HCV 1b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)(図7)。

併用療法の治療効果と血中IP-10値との關連について242例(SVR 90例、Non-SVR 152例)で検討した(図8)。SVR例での中央値は、417(197~752)、Non-SVR例では565(293~565)と、SVR例ではNon-SVR例に比して有意に低い値(P=0.018)であった。血中IP-10濃度の層別解析では、血中IP-10濃度が150 pg/ml未満

図7. 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

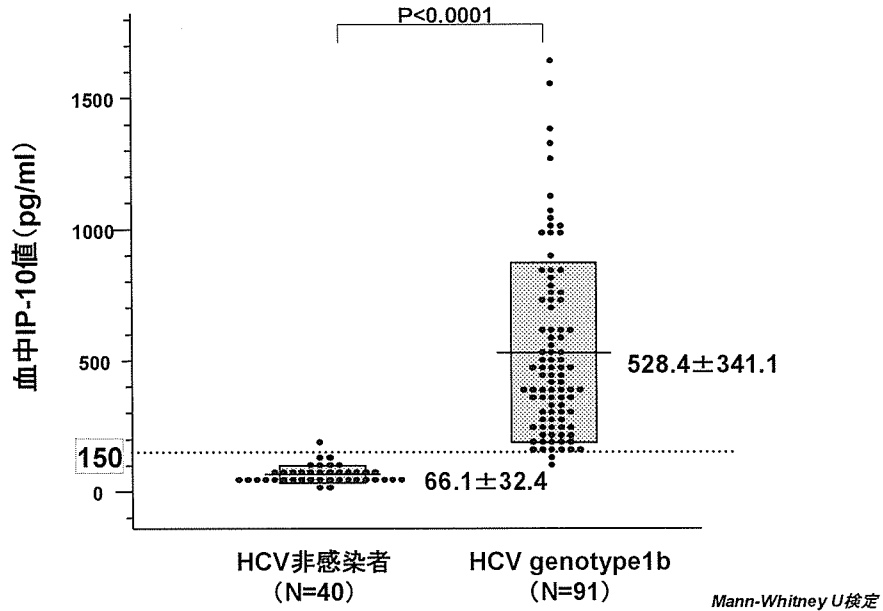
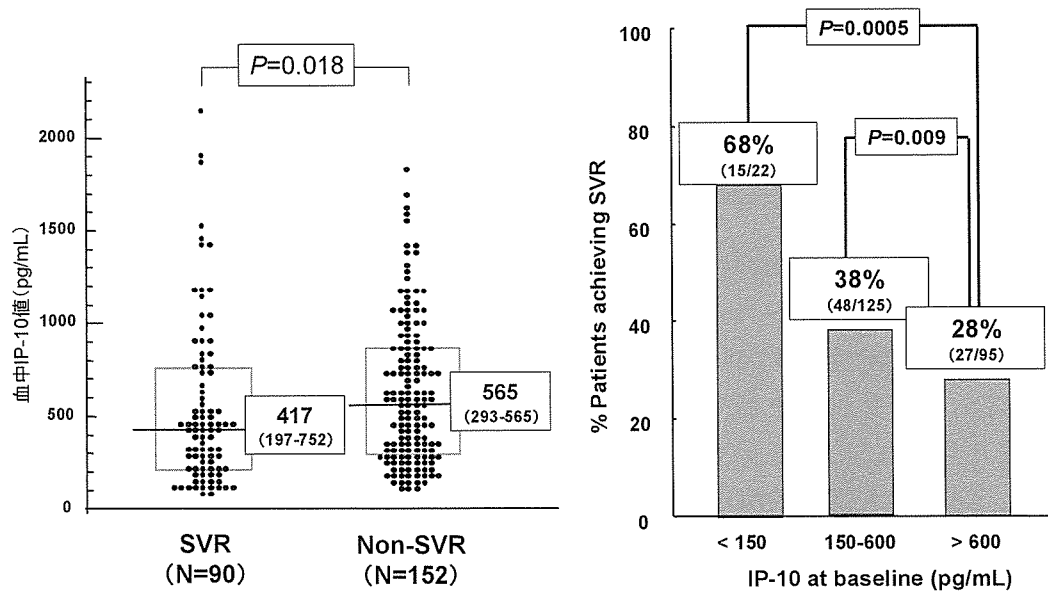


図8. 治療前血中IP-10 値と治療効果との関係  
PEG-IFN/RBV併用療法を施行した242例



では68%、150~600 pg/mlでは38%、600 pg/ml以上では28%のSVR率であり、600 pg/ml以上では有意に低いSVR率 (68% vs. 28%;  $P=0.0005$ , 38% vs. 28%;  $P=0.009$ ) を示した。

IP-10は、IFN  $\gamma$  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健常者に比較して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。今回の日本人を対象とした我々の検討結果も同様で、IP-10がウイルス感染で誘導される蛋白であることに矛盾しない結

果であった。IP-10が、C型慢性肝炎に対するpeg-IFN  $\alpha$  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Non-SVR群に比較して有意に低いことや、治療前の血中IP-10値が150 pg/ml未満の症例では150 pg/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値は低い値を示した。さらに自験例での検討では、血中IP-10と他の背景因子とは明らかな相関は認めなかったが、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との間にのみ有意な相関を認めており ( $r=0.38$ ,  $p=0.004$ )、IP-10が本併用療法の感受性に直接ない間接的に関与している可能性が考えられる。次年度はIFNシグナルの観点から、IP-10が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。

### C-3. C型慢性肝炎IFN治療関連遺伝子に関する網羅的探索研究

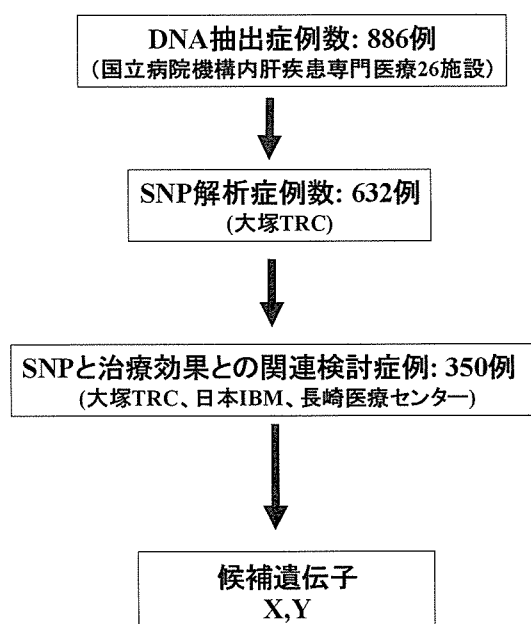
C型慢性肝炎のIFN治療効果に影響を及ぼす因子は、大きく、ウイルス因子（ウイルスの型と量）、薬剤因子（IFNの種類、投与量、投与期間、リバビリン併用の有無など）、宿主因子（患者の年齢、性、肝線維化の程度、薬剤感受性の遺伝的要因、個人の資質、遺伝子多型：SNPなど）の3つの要素に分類される。C型肝炎IFN治療効果に関して、ウイルス因子は極めて重要な因子であることは明らかとなっているも宿主因子に関しては断片的な解析がおこなわれているに過ぎない。今までにMxA、IL10、IRF1のプロモーター領域のSNPやハプロタイプ、IFN AR1 (IFNレセプター) のマイクロサテライト配列がIFN治療効果に関係したと報告されているも、いずれも少数のSNPを統計学的手法で解析したものである。

今回、C型肝炎IFN治療に関連する薬物応答性遺伝子の検討としてIFNシグナルに関連する25遺伝子、116箇所のSNP解析（大塚TRCとの共同研究）をおこなった。登録症例

図9. C型肝炎に対するIFN治療効果と関連する宿主側因子の探索

解析遺伝子25、116SNP

Gene	Function	SNPs	
JAK1	JAK/STAT pathway	1	
IRF2		6	
TAP2		4	
ISGF3G		3	
JAB		1	
TYK2		1	
MXA		3	
IFNAR2		2	
IFNAR1		3	
OAS1		6	
EIF2S1	Negative regulation	2	
SOCS3		6	
STAT3		9	
TNFRSF1A		6	
TNFRSF1B		8	
IRF3		Positive regulation	4
IRF7			2
TLR3			10
TLR7			4
TLR9			5
RIG-I	9		
TRIF	3		
MyD88	6		
TRAF6	4		
IPS1	8		



のうち886例でDNA抽出、632例でSNPタイピングが終了、350例でSVRとの関連についての解析が終了し、遺伝統計学とデータマイニングを用いた解析結果から、新たに2つの遺伝子が治療効果に関連すると考えられた(図9)。

#### C-4. 分担研究者 研究協力者の研究報告

石橋分担研究者(長崎医療センター): PegIFNとリバビリン併用療法の治療効果予測因子として、開始4週目のALT値の正常化、開始2週目のHCV Core抗原の2 log以上の減少率の評価が有用であることを示した。

古賀分担研究者(嬉野医療センター): B型慢性肝炎に対する各種抗ウイルス療法の治療成績を提示した。

小林分担研究者(中信松本病院): B型慢性肝炎に対するラミブジン治療例の長期経過を解析し報告した。

林分担研究者(災害医療センター): C型慢性肝炎肝硬変のIFN難治例に対する2段階ステップアップIFN療法の有効性について検討、報告した。

酒井分担研究者(別府医療センター): PegIFNとリバビリン併用療法中のHCV Core抗原の動態の評価が治療効果予測に有用であることを示した。

加藤分担研究者(大阪医療センター): PegIFNとリバビリン併用療法での65歳以上の高齢者での治療効果を検討し、血小板数、リバビリン投与量との関連を報告した。

矢倉分担研究者(東京病院): PegIFNとリバビリン併用療法での65歳以上の高齢者の治療効果を検討し、Hb値、リバビリン投与量との関連を明らかにした。

竹崎分担研究者(呉医療センター): PegIFNとリバビリン併用療法の治療成績にかかわる因子について解析し報告した。

脇岡分担研究者(大阪南医療センター): PegIFNとリバビリン併用療法の治療成績と

治療効果予測因子を検討、報告した。また小肝癌の肝癌治療成績を検討した結果、T.Bil値が異所再発予測因子になることを見出し、新たな肝癌治療アルゴリズムを作成した。

室分担研究者(大分医療センター): 経皮的ラジオ波焼灼療法後のIFN治療による肝癌再発予防効果に関して検討をおこない、IFN治療は肝癌の再発防止に有用である可能性を提示した。

小松分担研究者(横浜医療センター): PegIFNとリバビリン併用療法の治療成績を検討し、Slow Viral Responderでの治療期間延長の必要性について検討した。

正木分担研究者(国際医療センター): 肝硬変患者の予後改善にかかわる因子について詳細に検討し、今後は肝不全対策の見直しが必要であることを明らかにした。

足立分担研究者(金沢医療センター): B型慢性肝炎に対するラミブジン、アデホビル治療の長期経過を検討し、報告した。

増本分担研究者、佐藤丈顕研究協力者(小倉病院): PegIFN+リバビリン併用療法での効率的にSVR率を向上させる試みとして、“accordion theory”の数式化を試み治療効果との関係を解析した。IFN-AC比およびRIB-AC比を次のように定義し、この指標を各症例において算出した。IFN-AC比=(全治療期間のIFN総投与量)/(HCV-RNA陰性化時までのIFN総投与量)。RIB-AC比=(全治療期間のリバビリン総投与量)/(HCV-RNA陰性化時までのリバビリン総投与量)。これらの指標と治療効果(SVRまたはTR)との関係を解析した結果、IFN-AC比4.0以上かつRIB-AC比4.0以上となるように投与量と投与期間を設定することが、SVRを得るための条件であることを新たに見出した。

山東分担研究者(京都医療センター): C型慢性肝炎進行例に対するPegIFN治療が、肝疾患患者の入院イベント回数を減少させる効果があることを明らかにした。

中尾分担研究者（長崎大学）：PI3K-Akt-mTOR経路がIFN刺激で活性化されること、PKRの発現にはJAK-STAT経路以外にPI3K-Akt-mTOR経路が関与しているを明らかにした。

矢野分担研究者（久留米大学）：PegIFN- $\alpha$  2bがヒトAFP産生肝癌細胞に作用し、AFPの発現を蛋白及びmRNAレベルで上昇させる事を明らかにした。このことからAFP高値の患者に対するPegIFN- $\alpha$  2b投与でのAFPの低下はAFP産生細胞の数的減少による低下を意味すると考察した。

#### D. 結論

- 1) HCV I型高ウイルス量（100 KIU/ml）群で、既にPegIFNとリバビリン併用療法の治療終了後24週経過した413例でのSVR率は、35%（全症例）、43%（24週以上投与例）、53%（48週以上投与例）であった。
- 2) SVRに関係する因子では、多変量解析で1) 治療期間、2) 血小板数、3) 肝硬変の有無の3つが有意な因子として抽出され、治療中の評価因子としてはEVR有り例では68～72%、無し例では9～19%のSVR率を示した（ $P < 0.0001$ ）。
- 3) 血中IP-10（CXCL10）濃度とSVRとの関連では、血中IP-10濃度が150 pg/ml未満では68%、150～600 pg/mlでは38%、600 pg/ml以上では28%のSVR率であり、600 pg/ml以上では有意に低いSVR率（68% vs. 28%:  $P = 0.0005$ , 38% vs. 28%:  $P = 0.009$ ）を示した。
- 4) C型肝炎IFN治療に関連する薬物応答性遺伝子の検討では、IFNシグナルに関連する25遺伝子、116箇所のSNP解析では886例でDNA抽出、632例でSNPタイピング、350例でSVRとの関連に関する解析が終了し、新たに2つの遺伝子が治療効果に関連すると考えられた。

E. 健康危険情報  
なし。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Migita K, Maeda Y, Abiru S, Nakamura M, Komori A, Miyazoe S, Nakao K, Yatsushashi H, Eguchi K, Ishibashi H. Polymorphisms of interleukin-1beta in Japanese patients with hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2007 Mar;46(3): 381-6.
- 2) Sugauchi F, Orito E, Ohno T, Tanaka Y, Ozasa A, Kang JH, Toyoda J, Kuramitsu T, Suzuki K, Tanaka E, Akahane Y, Ichida T, Izumi N, Inoue K, Hoshino H, Ino S, Yotsuyanagi H, Kakumu S, Tomita E, Okanoue T, Nishiguchi S, Murawaki Y, Hino K, Onji M, Yatsushashi H, Sata M, Miyakawa Y, Ueda R, Mizokami M. Spatial and chronological differences in hepatitis B virus genotypes from patients with acute hepatitis B in Japan. *Hepatol Res.* 2006 Oct;36(2): 107-114.
- 3) Ozasa A, Tanaka Y, Orito E, Sugiyama M, Kang JH, Hige S, Kuramitsu T, Suzuki K, Tanaka E, Okada S, Tokita H, Asahina Y, Inoue K, Kakumu S, Okanoue T, Murawaki Y, Hino K, Onji M, Yatsushashi H, Sakugawa H, Miyakawa Y, Ueda R, Mizokami M. Influence of genotypes and precore mutations on fulminant or chronic outcome of acute hepatitis B virus infection. *Hepatology.* 2006 Aug;44(2): 326-34.
- 4) Tanaka E, Matsumoto A, Suzuki F,

- Kobayashi M, Mizokami M, Tanaka Y, Okanoué T, Minami M, Chayama K, Imamura M, Yatsushashi H, Nagaoka S, Yotsuyanagi H, Kawata S, Kimura T, Maki N, Iino S, Kiyosawa K; HBV Core-Related Antigen Study Group. Measurement of hepatitis B virus core-related antigen is valuable for identifying patients who are at low risk of lamivudine resistance. *Liver Int.* 2006 Feb;26(1):90-6.
- 5) Taura N, Yatsushashi 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.
- 6) Migita K, Abiru S, Maeda Y, Daikoku M, Ohata K, Nakamura M, Komori A, Yano K, Yatsushashi H, Eguchi K, Ishibashi H. Serum levels of interleukin-6 and its soluble receptors in patients with hepatitis C virus infection. *Hum Immunol.* 2006 Jan-Feb;67(1-2):27-32.
- 7) Ikeda M, Fujiyama S, Tanaka M, Sata M, Ide T, Yatsushashi 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.
- 8) 藤野達也、後藤和人、有村英一郎、崎山裕美子、武元良祐、西秀博、宮原稔彦、福泉公仁隆、才津秀樹、酒井浩徳：C型慢性肝炎に対するPEG-IFN  $\alpha$  2b+ ribavirin併用療法における早期治療効果予測。 *肝臓* 47:355- 356, 2006
- 9) Ito K, Tanaka Y, Orito E, Sugiyama M, Fujiwara K, Sugauchi F, Kato T, Tokita H, Izumi N, Kato M, Yuen MF, Lai CL, Gish RG, Ueda R, Mizokami M : T1653 mutation in the box alpha increases the risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus genotype C infection. *Clin Infect Dis.* 2006;42:1-7.
- 10) Izumi N, Hiramatsu N, Itose I, Inoue T, Sasagawa A, Egawa S, Nishida T, Kakiuchi Y, Toyama T, Nakanishi F, Ohkawa K, Mochizuki K, Kanto T, Tsujii M, Takehara T, Tsuji S, Kato M, Kasahara A, Hayashi N : Juvenile hepatocellular carcinoma with congestive liver cirrhosis. *J Gastroenterol.* 2006;40: 204-208.
- 11) 熊田博光、豊田成司、後藤賢一郎、井廻道夫、藤原研司、横須賀 收、佐藤信紘、安田清美、泉 並木、市田隆文、本多政夫、小島紘一、吉岡健太郎、富田栄一、熊田 卓、加藤道夫、吉原治正、下村宏之、山田剛太郎、向坂彰太郎、谷川久一：Genotype1かつ低ウイルス量、あるいはgenotype2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24週併用療法の有効性 -インターフェロン $\alpha$ -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.
- 12) Okuyama N, Ide Y, Nakano M, Nakagawa T, Yamanaka K, Moriwaki K, Murata K, Ohigashi H, Yokoyama S, Eguchi H, Ishikawa O, Ito T, Kato M, Kasahara A, Kawano S, Gu J, Taniguchi N and Miyoshi E : Fucosylated haptoglobin is a novel marker for pancreatic cancer : A



- detailed analysis of the oligosaccharide structure and a possible mechanism for fucosylation. *Int.J.Cancer*. 2006; 118:2803-2808.
- 13) Hiramatsu N, Oze T, Tsuda N, Kurashige N, Koga K, Toyama T, Yasumaru M, Kanto T, Takehara T, Kasahara A, Kato M, Yoshihara H, Katayama K, Hijioka T, Hagiwara H, Kubota S, Oshita M, Haruna Y, Mita E, Suzuki K, Ishibashi K, Hayashi N : Should aged patients with chronic hepatitis C be treated with interferon and ribavirin combination therapy?. *Hepatol Res*. 2006;35:185-189.
  - 14) Oze T, Hiramatsu N, Kurashige N, Tsuda N, YakushijinT, Kanto T, Takehara T, Kasahara A, Kato M, Yoshihara H, Katayama K, Kubota S, Hijioka T, Ishibashi K, Oshita M, Hagiwara H, Haruna Y, Mita E, Tamura S, and Hayashi N : Early decline of hemoglobin correlates with progression of ribavirin- induced hemolytic anemia during interferon plus ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol*. 2006; 41:862-872.
  - 15) Yuki N, Hijikata Y, Kato M, Kawahara K, Wakasa K: Squamous cell carcinoma as a rare entity of primary liver tumor with grave prognosis. *Hepatol Res*. 2006;36:322 -327.
  - 16) 伊与田賢也、泉 裕子、加藤道夫 : Peg-IFN+リバビリン併用療法における超早期治療効果予測. *消化器科*. 2006;43:471-477.
  - 17) Michitaka K, Horiike N, Duong TN, Yagura M, Harada H, Shibayama T, Inui A, Fujisawa T, Matsuura K, Hiasa Y, Onji M. Heterogeneity of hepatitis B virus Genotype D in Japan. *Intervirology* 50: 152-155, 2006
  - 18) 疋田隼人、田中好男、脇岡泰三、他. 初発肝細胞癌に対するラジオ波焼灼療法後の異所再発に関する予測因子の検討. *肝臓* 47 (4) :209-216,2006
  - 19) Naohiko Masaki, et al. Usefulness of elastometry in evaluating the extents of liver fibrosis in hemophiliacs coinfectd with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *Hepatol Res* 35:135-139, 2006.
  - 20) Nakao K, Hamasaki K, Ichikawa T, Arima K, Eguchi K, Ishii N. Survivin downregulation by siRNA sensitizes human hepatoma cells to TRAIL-induced apoptosis. *Oncol Rep*. 2006 Aug;16(2): 389-92.
  - 21) Nishimura D, Ishikawa H, Matumoto K, Shibata H, Motoyoshi Y, Fukuta M, Kawashimo H, Goto T, Taura N, Ichikawa T, Hamasaki K, Nakao K, Umezawa K, Eguchi K. DHMEQ, a novel NF-kappaB inhibitor, induces apoptosis and cell-cycle arrest in human hepatoma cells. *Int J Oncol*. 2006 Sep;29(3): 713-9.
  - 22) Taura N, Hamasaki K, Nakao K, Ichikawa T, Nishimura D, Goto T, Fukuta M, Kawashimo H, Miyaaki H, Fujimoto M, Kusumoto K, Motoyoshi Y, Shibata H, Inokuchi K, Eguchi K. Aging of patients with hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma: long-term trends in Japan. *Oncol Rep*. 2006 Oct;16(4): 837-43.
  - 23) Taura N, Hamasaki K, Nakao K, Ichikawa T, Nishimura D, Goto T,

- Fukuta M, Kawashimo H, Fujimoto M, Kusumoto K, Motoyoshi Y, Shibata H, Eguchi K. The impact of newer treatment modalities on survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Clini Gas A Hepatolo*. 2006 Sep;4(9): 1177-83.
- 24) Motoyoshi Y, Kaminoda K, Saitoh O, Hamasaki K, Nakao K, Ishii N, Nagayama Y, Eguchi K. Different mechanisms for anti-tumor effects of low- and high-dose cyclophosphamide. *Oncol Rep*. 2006 Jul;16(1): 141-6.
- 25) Yano H, Basaki Y, Oie, S, Ogasawara S, Momosaki S, Akiba J, Nishida N, Kojiro S, Ishizaki H, Moriya F, Kuratomi K, Fukahori S, Kuwano M, and Kojiro M. Effects of IFN- $\alpha$  on  $\alpha$ -fetoprotein expressions in hepatocellular carcinoma cells *Journal of Interferon & Cytokine Research*. in press, 2007.
- 26) Oie S, Ono M, Yano H, Maruyama Y, Terada T, Yamada Y, Ueno T, Kojiro M, Hirano K, Kuwano M. The up-regulation of type I interferon receptor gene plays a key role in hepatocellular carcinoma cells in the synergistic antiproliferative effect by 5-fluorouracil and interferon-alpha. *Int J Oncol*. 2006 Dec;29(6):1469-78.
- 27) Yano H, Yanai Y, Momosaki S, Ogasawara S, Akiba J, Kojiro S, Moriya F, Fukahori S, Kurimoto M, Kojiro M. Growth inhibitory effects of interferon-alpha subtypes vary according to human liver cancer cell lines. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006 Nov;21(11):1720-5.
- 28) Yano H, Ogasawara S, Momosaki S, Akiba J, Kojiro S, Fukahori S, Ishizaki H, Kuratomi K, Basaki Y, Oie S, Kuwano M, Kojiro M. Growth inhibitory effects of pegylated IFN alpha-2b on human liver cancer cells in vitro and in vivo. *Liver Int*. 2006 Oct;26(8):964-75.
- 29) Kojiro S, Yano H, Ogasawara S, Momosaki S, Takemoto Y, Nishida N, Kojiro M. Antiproliferative effects of 5-fluorouracil and interferon-alpha in combination on a hepatocellular carcinoma cell line in vitro and in vivo. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006 Jan;21(1 Pt 1):129-37.
- 30) 矢野博久, 神代正道: インターフェロンの抗腫瘍効果. *肝胆膵* 53(5):680-687, 2006
2. 学会発表  
なし。
- G. 知的財産権の出願・登録状況  
なし。

## II. 分担研究報告

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）  
分担研究報告書

肝硬変に対する治療に関する研究

C型慢性肝炎・肝硬変に対するpeg-IFN+リバビリン療法の  
治療効果に関連する因子についての研究

分担研究者 石橋 大海 国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター長

研究要旨 C型慢性肝炎・肝硬変に対するpeg-IFN $\alpha$ -2bとリバビリン併用療法の治療効果予測因子を明らかにすることを目的として研究を行なった。対象は長崎医療センターでpeg-IFN $\alpha$ -2bとリバビリン併用療法を導入したserogroup 1型もしくはgenotype 1bでウイルス量100 KIU/ml以上のいわゆる「難治例」のC型慢性肝炎および肝硬変患者計78例。結果：治療終了後24週目のHCV-RNA陰性化率（著効率：SVR）はITT解析で25%（19/78）であった。SVRに関与する因子としては、単変量解析では開始後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正常化の各因子で有意差を認めた。多変量解析では治療前の因子では血中IP-10値が、治療期間中の因子では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SVRに関与する有意な因子として抽出された。結論：peg-IFN $\alpha$ -2bとリバビリン併用療法の治療効果予測因子として、開始後4週目のALT正常化および開始後2週目のHCV-core抗原の2 log以上の減少率がSVRに関与する有意な因子として抽出された。また、治療開始前の因子として、血中IP-10値が有用である可能性が示唆された。

研究協力者

宮里 賢 長崎医療センター消化器内科  
小澤 栄介 長崎医療センター消化器内科  
上平 幸史 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  
大畑 一幸 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  
小森 敦正 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  
立山 雅邦 長崎医療センター消化器内科  
裊 成寛 長崎医療センター消化器内科  
八橋 弘 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  
中尾瑠美子 長崎医療センター臨床研究センター

A. 研究目的

genotype 1b、かつウイルス量100 KIU/ml以上の高ウイルス量C型慢性肝炎症例に対する標準治療としてpeg-IFN $\alpha$ -2bとリバビリン併用療法が我が国においても標準治療として採用されてから2年以上が経過した。本治療法は48週という長期にわたり患者に