

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型慢性肝炎に対するインターフェロン治療の著効率を高めるためには何が必要か？

分担研究者 正木 尚彦 国立国際医療センター 消化器科

研究要旨 当科においてペグインターフェロン (Peg-IFN) 治療を施行した症例を対象として、長期ウイルス学的効果 (SVR) 規定因子の検出を試みた。Peg-IFN α 単独投与30例の検討では、SVRは初回投与、Hb高値、HCV RNA 早期ウイルス消失 (RVR、EVR) 例において有意に得られ易く、また、WBC 高値、PLT高値、ALT高値、Aスコア高値、Fスコア低値、低ウイルス量例でその傾向がみられた。しかし、これらの因子を用いた多変量解析を行ったが、検討症例数が十分でないこともあり有意な因子を検出することは出来なかった。一方、Peg-IFN α 2b/RBV併用投与54例（ゲノタイプ1型のみ）の検討では、SVRは若年齢、Hb高値、Plt高値、Fスコア低値、4週目Th1低値、早期ウイルス消失 (RVR、EVR) 例において有意に得られ易く、また、治療前および4週目のTh1/Th2比低値例でその傾向がみられた。さらに両薬剤について、治療開始後の投与量を考慮した因子としてadherence（初期設定用量の何%を投与出来たか？）およびratio（本文参照）を計算したところ、SVR例ではRBV adherence、RBV ratioが有意に高値で、Peg-IFN adherenceもその傾向がみられた。多変量解析の結果、SVR規定因子として血小板数が多いこと（オッズ比1.659 [1.064-2.586]； $p=0.026$ ）およびRBV adherenceの高いこと（オッズ比1.090 [0.999-1.189]； $p=0.051$ ）の2因子が検出された。以上から、Peg-IFN/RBV併用療法による著効率のさらなる向上は初期設定用量をいかに継続しうるかに依存しており、そのためには開始前血小板数を増加させる手段の開発、ならびに溶血性貧血を起こさないようなRBVの改良が必要と考えられた。また、血清HCV RNA陰性化後に十分な投与量を確保することにより、さらなる著効率の向上に繋がる可能性が示唆された。

共同研究者

国立国際医療センター消化器科 柳瀬幹雄
今村雅俊

A. 研究の背景と目的

ペグインターフェロン (Peg-IFN)・リバ
ビリン (RBV) 併用療法の導入により、難

治例とされる1b・高ウイルス量群でも約半数
が治癒し、今後プロテアーゼ阻害剤などの併
用によりさらなる著効率の向上が期待され
ている。インターフェロン (IFN) 治療の長
期ウイルス学的効果 (SVR) 規定因子として
様々なウイルス側、宿主側の因子が報告され
てきたが、臨床的に測定が簡便であること、

治療前因子であること、何らかの手段で操作可能であること、などを満足するものは必ずしも多くはない。

本研究の目的は、Peg-IFN治療におけるSVR規定因子の検出を試み、今後実施可能な対策を提言することにある。

B. 研究方法

当科においてPegylated (Peg) IFN α 投与を受けた患者のうち、Peg-IFN α 2a単独投与 (90 または180 μ g 週1回・48週間) を受けた30 例 (男/女=13/17例、平均57 $\pm$ 13歳) とPeg-IFN α 2b/RBV併用療法 (体重ベースの投与量・48週間) を受けたゲノタイプ1型54 例 (男/女=21/33例、平均58 $\pm$ 11歳) を対象とした。最終治療効果はIFN投与終了後6ヶ月目のウイルス学的効果で判定し、著効例 (sustained virological response [SVR]) とそれ以外 (non-SVR) の2群に分けて比較した。解析項目は、年齢、性別、治療前白血球数 (WBC)、ヘモグロビン値 (Hb)、血小板数 (PLT)、血清アルブミン値、ALT値、ICGR15 (%)、肝組織所見 (grading, staging)、ゲノタイプ、ウイルス量、初回/再治療、IFN adherence、RBV adherence、早期ウイルス学的効果の有無に加えて、治療前および開始1ヶ月後の2ポイントにおける

末梢血ヘルパーT 細胞分画 (Th1、Th2、Th1/Th2 ratio : intracellular cytokine assay で測定) である。統計解析には Mann-Whitney U-test、Fisher's exact test、Pearson's χ^2 test、multivariate logistic regression analysisを用いた。

C. 研究結果

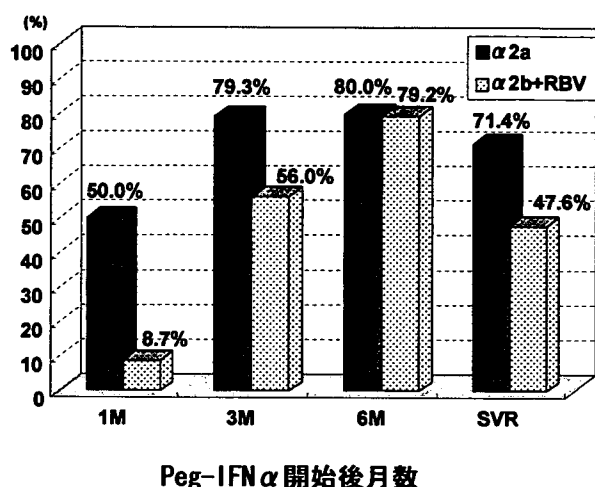
1) Pegylated IFN α 投与例の背景因子 (表1) : α 2a、 α 2b/RBVの投与を受けた患者の平均年齢は57歳、58歳で、いずれも初回投与例、女性が多かった。明らかに α 2aはゲノタイプ2型、低ウイルス量 (500KIU/ml未満) に、 α 2b/RBVはゲノタイプ1型の高ウイルス量 (500~1,000KIU/ml以上) の症例に選択されていた。肝硬変 (F4) が各々1例、5例ずつ含まれていた。

2) 投与開始後の血清中HCV RNA消失率の推移 (図1) : α 2a単独投与例では投与開始1ヶ月目のRVR 50%、3ヶ月目のEVR 79.3%、6ヶ月目で80.0%と頭打ちになり、最終的なSVRは71.4%であった。一方、 α 2b/RBV併用投与例ではRVR 8.7%、EVR 56.0%、6ヶ月目には79.2%と α 2a単独投与例と同じレベルに達したが、最終的なSVRは47.6%に低下した。

表1. 患者の背景因子

因 子	Peg-IFN α 2a (n=30)	Peg-IFN α 2b/RBV (1型:n=54)
年齢	57 $\pm$ 13 歳 (23-72)	58 $\pm$ 11 歳 (31-74)
性別 (男 : 女)	13 : 17	21 : 33
初回 : 再治療	22 : 8	42 : 12
ゲノタイプ (1a:1b:2a:2b)	0 : 6 : 18 : 6	1 : 53 : 0 : 0
ウイルス量 (KIU/ml) (-99:100-499:500-999:1,000-)	7 : 10 : 6 : 7	4 : 7 : 6 : 37
肝生検所見		
Grading (A0:A1:A2:A3)	1 : 9 : 12 : 2	1 : 21 : 27 : 5
Staging (F0:F1:F2:F3:F4)	2 : 12 : 7 : 3 : 1	8 : 23 : 13 : 5 : 5

図1. 投与開始後の血清中HCV RNA消失率の推移



3) Pegylated IFN α 2a単独投与例におけるSVR例とnon-SVR例との比較 (表2) : SVRは初回投与、Hb高値、HCV RNA早期ウイル

ス消失 (RVR、EVR) 例において有意に得られ易く、また、WBC高値、PLT高値、ALT高値、Aスコア高値、Fスコア低値、低ウイルス量例でその傾向がみられた。予想に反してICGR15値はSVR例でむしろ高値となったが、その意義は不明であった。さらに、これらの因子を用いた多変量解析を行ったが、検討症例数が十分でないこともあり、有意な因子を検出することは出来なかった。

4) Pegylated IFN α 2b/RBV併用投与例 (ゲノタイプ1型) におけるSVR例とnon-SVR例との比較 (表3) : SVRは若年齢、Hb高値、Plt高値、Fスコア低値、4週目Th1低値、早期ウイルス消失 (RVR、EVR) 例において有意に得られ易く、また、治療前および4週目Th1/Th2比低値例でその傾向がみられた。さ

表2. Pegylated IFN α 2a単独投与例におけるSVR例とnon-SVR例との比較

因子	SVR (N=20)	non-SVR (N=8)	P値
1.年齢	57.3±11.8	54.8±16.4	NS
2.性別 (男:女)	9:11	4:4	NS
3.BMI	23.3±4.0	23.3±2.4	NS
4.初回:再治療	18:2	3:5	0.009
5.WBC (/ μ l)	5,443±1,407	4,222±2,091	0.063
6.Hb (g/dl)	13.6±1.8	12.0±1.9	0.049
7.PLT ($\times 10^4$ / μ l)	17.9±5.3	14.1±7.5	0.070
8.Albumin (g/dl)	4.3±0.3	4.2±0.4	NS
9.ALT (IU/L)	93±55	67±70	0.089
10.ICGR15 (%)	11.9±6.1	5.2±2.5	0.026
11.Grading (A0/A1/A2/A3)	0/7/10/2	1/2/1/0	0.119
12.Staging (F0/F1/F2/F3/F4)	1/10/6/2/0	1/2/1/0/1	0.090
13.ゲノタイプ (1b/2a/2b)	3/13/4	2/4/2	NS
14.HCV ウイルス量 (KIU/ml)	559±926	1,066±1,096	0.079
15.Th1-pre (%)	23.6±10.5	23.9±7.7	NS
16.Th2-pre (%)	3.4±1.4	3.3±1.8	NS
17.Th1/Th2 ratio-pre	8.4±5.8	10.1±7.4	NS
18.Th1-4wk (%)	22.2±8.5	18.0±7.4	NS
19.Th2-4wk (%)	3.3±1.4	2.9±1.1	NS
20.Th1/Th2 ratio-4wk(%)	9.0±7.3	6.9±3.6	NS
21.VR at 1M (-/+)	4/11	6/1	0.020
22.VR at 3M (-/+)	0/19	5/3	0.001
23.VR at 6M (-/+)	0/20	5/3	0.001

VR=virological response

表3. Pegylated IFN α 2b/RBV併用投与例 (G1) におけるSVR例とnon-SVR例との比較

因 子	SVR (N=20:48%)	non-SVR (N=22)	P値
1.年齢	55.1 $\pm$ 11.6	62.8 $\pm$ 8.9	0.023
2.性別 (男:女)	10:10	6:16	NS
3.BMI	22.0 $\pm$ 2.3	22.4 $\pm$ 2.7	NS
4.初回:再治療	15:5	15:7	NS
5.WBC (/ μ l)	4,906 $\pm$ 1,199	4,571 $\pm$ 860	NS
6.Hb (g/dl)	14.2 $\pm$ 1.1	13.5 $\pm$ 1.2	0.038
7.PLT ($\times 10^4$ / μ l)	18.1 $\pm$ 4.4	13.3 $\pm$ 3.2	0.001
8.Albumin (g/dl)	4.2 $\pm$ 0.3	4.1 $\pm$ 0.4	NS
9.ALT (IU/L)	65.5 $\pm$ 45.4	77.1 $\pm$ 42.6	NS
10.ICG _{R15} (%)	10.1 $\pm$ 4.3	13.1 $\pm$ 7.2	NS
11.Grading (A0/A1/A2/A3)	1/9/9/1	0/7/11/4	NS
12.Staging (F0/F1/F2/F3/F4)	6/10/3/1/0	1/7/7/2/5	0.027
13.HCVウイルス量 (KIU/ml)	2,091 $\pm$ 1,874	2,063 $\pm$ 1,399	NS
14.Th1-pre (%)	23.8 $\pm$ 7.2	28.0 $\pm$ 8.9	NS
15.Th2-pre (%)	2.5 $\pm$ 1.1	2.2 $\pm$ 1.1	NS
16.Th1/Th2 ratio-pre	10.5 $\pm$ 4.4	16.6 $\pm$ 18.3	0.138
17.Th1-4wk (%)	22.1 $\pm$ 8.7	27.9 $\pm$ 6.6	0.034
18.Th2-4wk (%)	2.7 $\pm$ 1.3	2.6 $\pm$ 1.3	NS
19.Th1/Th2 ratio-4wk (%)	9.2 $\pm$ 4.6	13.0 $\pm$ 6.8	0.140
20.Peg-IFN 総投与量 (μ g)	3,736 $\pm$ 769	3,274 $\pm$ 1,467	NS
21.RBV 総投与量 (mg)	197,290 $\pm$ 42,771	165,818 $\pm$ 82,785	NS
22.VR at 1M (-/+)	12/3	20/1	0.030
23.VR at 3M (-/+)	2/16	14/8	0.003
24.VR at 6M (-/+)	0/20	8/12	0.002

表4. Pegylated IFN α 2b/RBV併用投与例 (G1) におけるSVR例とnon-SVR例との比較

因 子	SVR (N=20:48%)	non-SVR (N=22)	P値
Peg-IFN adherence (%)	94 $\pm$ 12	85 $\pm$ 18	NS
Peg-IFN ratio	5.7 $\pm$ 3.2	3.8 $\pm$ 1.4	0.094
RBV adherence (%)	92 $\pm$ 12	77 $\pm$ 16	0.007
RBV ratio	5.7 $\pm$ 3.1	3.4 $\pm$ 1.3	0.022

らに両薬剤について、治療開始後の投与量を考慮した因子としてadherence (初期設定用量の何%を投与出来たか?) およびratio (総投与量を血清HCV RNA消失までに要した投与量で除した数値) を計算したところ、SVR例ではRBV adherence、RBV ratioが有意に高値で、Peg-IFN adherenceもその傾向がみられた (表4)。adherenceとSVR率でみると、両薬剤ともにadherence 80%以上の場合にはSVR率82%と高率であったが、

Peg-IFNが60~79%になるとSVR率33%、RBVが60~79%になるとSVR率36%と低下し、両薬剤ともに60~79%の場合にはSVR率25%とさらに低下した。これらの因子を用いた多変量解析を行ったところ、SVR規定因子として、血小板数が多いこと (オッズ比 1.659[1.064-2.586]; $p=0.026$) およびRBV adherenceの高いこと (オッズ比 1.090[0.999-1.189]; $p=0.051$) の2因子が検出された。

D. 考察

C型慢性肝炎に対するIFN治療は1992年のIFN単独療法6ヶ月間への保険適用承認以降、2001年のIFN α 2b/RBV併用療法6ヶ月間、2004年のPeg-IFN α 2b/RBV併用療法12ヶ月間、2007年のPeg-IFN α 2a/RBV併用療法12ヶ月間と着実に進歩してきた。その結果、本邦において難治例とされる1b・高ウイルス量群における著効率は分担研究者の所属する国立病院機構肝炎患ネットワークの検討でも、7.1%、22.7%、53.0%と飛躍的に改善されていることが確認されている。従って、治療法の進歩とともに、以前の治療法では著効に至らなかったと想定される患者が次の治療法では著効に回るため、SVR規定因子も大いに変遷していることが予想されるわけである。分担研究者らも、IFN単独療法の時代にはウイルス側因子としてゲノタイプとウイルス量、宿主側因子として肝線維化、治療前Th1/Th2比などが関与することを報告した (Masaki N., et al. Dig Dis Sci 47:2163-2169, 2002)。しかし、RBVが導入されたIFN α 2b/RBV併用療法時代にはゲノタイプは依然有意なウイルス側因子であったが、ウイルス量の影響は薄れ、また、宿主側因子として肝線維化に加えて、性別が挙がってきた。現在の標準的治療法であるPeg-IFN α 2b/RBV併用療法における検討では、ゲノタイプはやはり有意なSVR規定因子であるものの、ウイルス量は姿を消し、宿主側因子として肝線維化は残るものの、むしろ当初予定した投与量をいかに十分投与できるか(Hb値、PLT数、RBV adherenceなど)、特に血清中からなるべく早くHCV RNAを消失させ、その後も十分量のPeg-IFN、RBVを投与し続けることがきわめて重要であることを示唆する結果となった。分担研究者の検討でも、総投与量が血清HCV RNA消失までに要したPeg-IFN量、RBV量の4倍では少数例ながら再燃を許したが、6倍量では全例

SVRを達成し得ていた。投与期間の延長に関わる課題であり、国全体の医療経済という観点からも今後議論されるべきであろう。尚、今回の多変量解析の結果では、肝線維化よりも血小板数が最終的に選択されたが、前者がカテゴリー変数、後者が連続変数であることから、血小板数の方がより強力に治療効果と相関したためかも知れない。この点に関しては、今後さらに症例数をふやして検討する必要がある。

E. 結論

抗ウイルス療法の進歩と共に、ウイルス量(ウイルス側因子)、性別・肝線維化進展度・ヘルパーT細胞分画(宿主側因子)の関与は菲薄化している。

Peg-IFN/RBV併用療法による著効率のさらなる向上は、初期設定用量をいかに継続しうかに依存しており、そのためには開始前血小板数を増加させる手段の開発、ならびに溶血性貧血を起こさないようなRBVの改良が必要である。血清HCV RNA陰性化後の十分な投与量の確保についても今後さらに検討されるべきである。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

1) Masaki N., Imamura M., Nagaoki Y., Iwashita R., Sakurai T., Yagou Y., Nagata N., Hayashi Y., Ohshima T., Sakou A., Kobayakawa M., Akiyama J., Tamegai Y., Yanase M., Uemura N. Factors to predict virological response to interferon therapy in chronic hepatitis C have changed.

17th APASL Conference (APASL 2007 Kyoto), Kyoto, Japan, March 28-30, 2007.

2) 正木尚彦、今村雅俊、渋川成弘、赤澤直樹、雅楽川英樹、吉田岳市、長沖祐子、野崎

雄一、岩下亮子、櫻井俊之、矢郷祐三、永田尚義、林 裕子、大嶋隆夫、酒匂赤人、小早川雅男、秋山純一、為我井芳郎、柳瀬幹雄、上村直実. C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療の著効率を高めるために何が必要か? JDDW2007 第11回日本肝臓学会大会、神戸、2007.10.

G. 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）
分担研究報告書

肝硬変に対する治療に関する研究

当院におけるB型慢性肝疾患に対する抗ウイルス治療

分担研究者 太田 肇 国立病院機構金沢医療センター 消化器科医師

研究要旨 B型慢性疾患に対して初回にLamibudine (LAM) を投与した51例の経過とYMDD変異出現率を検討し、さらにAdefovir dipivoxyl (ADV) を追加した12例の治療効果とADV耐性遺伝子の検討を行った。またEntecavir (ETV) を投与した17例の治療効果も検討した。LAMが初回に投与された症例は、高率に耐性株が出現し、約半数で他の治療法に変更された。LAM+ADV併用療法によるALT正常化率、HBV-DNA陰性化率は、ともに投与後1年、2年で併用開始前に比べて高かった ($P<0.01$)。経過中ADV耐性遺伝子の出現は認められなかった。ETV導入1年でのALT正常化率、HBV-DNA陰性化率は、ともに開始前に比べて高かった ($P<0.01$)。

研究協力者

林 武弘	金沢医療センター	消化器科
田中 章浩	金沢医療センター	消化器科
高田 佳子	金沢医療センター	消化器科
丸川 洋平	金沢医療センター	消化器科
松田 尚登	金沢医療センター	消化器科
森本日出雄	金沢医療センター	消化器科

A. 研究目的

ETVが認可されたことによりB型慢性疾患に対する治療は大きく変化してきている。そこで、当科におけるLAM治療導入症例のその後の経過およびLAM+ADV併用療法の成績をまとめ、さらにETVの初期効果についても検討した。

B. 研究方法

2000年12月から2006年6月までに金沢医療センターにて初回にLAMを投与したB型慢性肝疾患患者51例（男性30例、女性21例、慢性肝炎30例、肝硬変21例、平均年齢52歳）

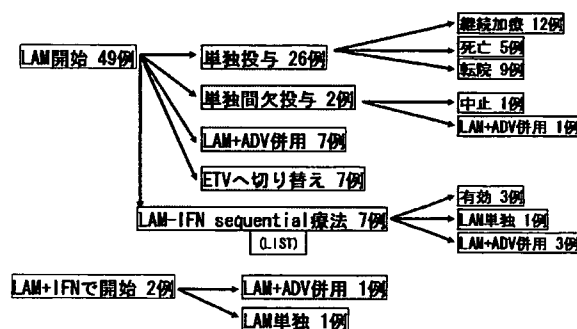
を対象とし、その後の経過とYMDD変異の累積出現率を検討した。経過中にADVを追加した12例の治療効果をALT正常化率、HBV-DNA陰性化率、e抗原陰性化率について検討した。またADV耐性遺伝子の検討も行った。さらに2006年11月から2007年11月までにETVを投与したB型慢性肝疾患患者17例（男性11例、女性6例、慢性肝炎10例、肝硬変7例、平均年齢55歳）を対象とし、その治療効果をALT正常化率、HBV-DNA陰性化率、e抗原陰性化率について検討した。

C. 研究結果

LAMが単独投与された49例中、26例がその後単独投与が継続された。残りの23例は、単独間欠投与2例、LAM+ADV併用7例、ETVへ切り替え7例、LAM-Interferon (IFN) sequential療法 (LIST) 7例に治療法が変更となった。単独間欠投与2例のうち1例は中止、1例はLAM+ADV併用投与が行われた。LIST 7例は有効3例、無効4例で無効例には1

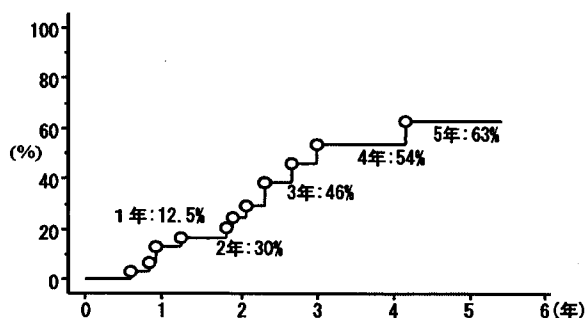
例でLAM単独投与、3例でLAM+ADV併用の追加治療が行われた。LAM+IFN併用療法で開始した2例はその後、LAM単独投与、LAM+ADV併用が行われた(図1)。LISTとLAM+IFN併用療法を除いたLAM開始時の40例の患者背景は、男性22例、女性18例、慢性肝炎22例、肝硬変18例、平均年齢57歳、平均ALT値262IU/l、e抗原陽性19例、e抗原陰性21例、平均HBV-DNA量6.8 log copies/mlであった。

図1. 初回にLAMを投与した51例の治療法の経過



LAM症例におけるYMDD変異累積出現率は、1年12.5%、2年30%、3年46%、4年54%、5年63%であった(図2)。

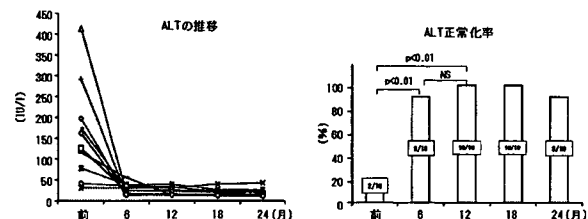
図2. LAM症例におけるYMDD変異累積出現率 (LIST、LAM+IFN症例を除く) (n=30)



YMDD変異陽性例と陰性例の比較では、性別・年齢・肝病変・ALT値・e抗原陽性率に差はなく、投与開始時のHBV-DNA量のみがYMDD変異陽性例では7.5 log copies/mlであり、陰性例の6.8に比べて高く、その差は有意であった ($P < 0.05$)。ADV開始時の12例の患者背景は、男性9例、女性3例、慢性肝炎3例、肝硬変9例、平均年齢49歳、平

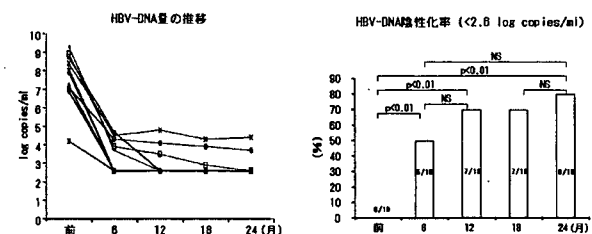
均ALT値148IU/l、e抗原陽性8例、e抗原陰性4例、平均HBV-DNA量7.4 log copies/mlであった。併用後ALT正常化率は、投与1年で100%、投与2年で90%と併用開始前に比べて高く、その差は有意であった ($P < 0.01$) (図3)。

図3. LAM+ADV併用症例のALTの推移 (n=10)



HBV-DNA陰性化率も投与1年で70%、投与2年で80%と併用開始前に比べて高く、その差は有意であった ($P < 0.01$) (図4) が、e抗原陰性化率には差は認められなかった。

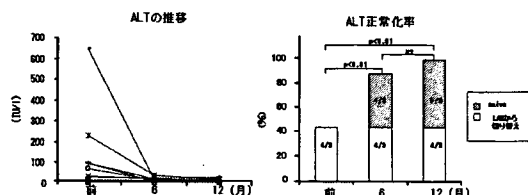
図4. LAM+ADV併用症例のHBV-DNAの推移 (n=10)



ADV耐性遺伝子(投与後6~35ヶ月後に測定)の出現は1例も認められなかった。ETV投与17例の開始時の患者背景は、男性11例、女性6例、慢性肝炎10例、肝硬変7例、平均年齢55歳、平均ALT値192IU/l、e抗原陽性8例、e抗原陰性11例、平均HBV-DNA量5.1 log copies/mlであった。LAMから切り替えた7例とIFN後またはnaïve例の合計10例の比較では、性別・肝病変・e抗原陽性率に差はな

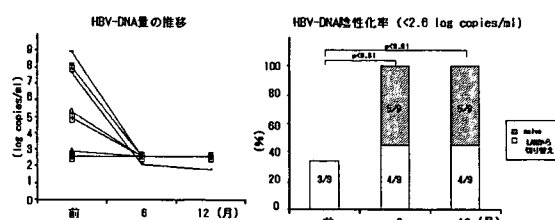
かったが、年齢は切り替え例で高く ($P < 0.05$)、ALT、HBV-DNA量は低く、その差は有意であった (それぞれ $P < 0.05$ 、 $P < 0.01$)。投与6ヶ月および1年後のALT正常化率は、投与開始前に比べてともに高く ($P < 0.01$) その差は有意であった (図5)。

図5. ETV症例のALTの推移 (n=9)



HBV-DNA陰性化率もともに高かった ($P < 0.01$) (図6) が、e抗原陰性化率には差は認められなかった。

図6. ETV症例のHBV-DNAの推移 (n=9)



D. 考察

ETV導入によりB型慢性肝疾患の治療は大きく変化し、長期投与で耐性株の出現の多いLAMからETVが第一選択薬となり、新たなLAM導入例は皆無となった。今回、当院で初回投与したLAM症例のその後の経過を検討すると、高率に耐性株の出現を認め、ADV併用療法に変更された症例が多かった (図1、2)。また、耐性株陰性の症例では現在までに7例がETVへ切り替えが行われており、今後も耐性株陰性の症例ではETVへの切り替えが順次行われていく。LAM+ADV併用では、併用後6ヶ月目から併用前に比べ

て生化学的・ウイルス学的に有意な改善がえられた (図3、4)。ADV耐性遺伝子は、経過観察中 (最長で2年11ヶ月) 1例も認められず、安全性においても問題となる有害事象はなかった。また併用後もe抗原が陰性化せず、HBV-DNA量の低下がわずかな症例も散見されたが経過観察中に肝炎の増悪をきたした症例は認めていない。ETV導入例は、LAMから切り替えられた症例と、IFN後またはnaïve症例の2群に大別されたが、切り替え例は投与前からALT・HBV-DNA量の低値例が多く、切り替え後もその効果は持続していた。Naïve症例では投与後6ヶ月目から併用前に比べて生化学的・ウイルス学的に有意な改善がえられた (図5、6)。ETV症例の投与期間はまだ1年と短く、今後長期投与での検討と症例の蓄積が必要と考えられる。

E. 結論

1) LAMが初回に投与された症例は、高率に耐性株が出現し、約半数で他の治療法に変更された。

2) 2年以上経過観察されたLAM+ADV併用療法では、有意な臨床データの改善がえられた。また、経過中ADV耐性遺伝子の出現は認められなかった。

3) ETV導入1年での短期効果では、有意な臨床データの改善がえられた。

F. 研究発表

なし。

G. 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）

分担研究報告書

肝硬変に対する治療に関する研究

IFN-AC比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

分担研究者 増本 陽秀 国立病院機構小倉病院 肝臓病センター部長

研究要旨 ペグインターフェロン（PEG-IFN）＋リバビリン（RBV）併用療法において、個々の症例のウイルス反応性の違いを考慮した効率的な治療計画立案のための指標として、我々は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）を考案した。IFN-AC比、体重あたり1日平均RBV投与量とウイルスのタイプ、性別、年齢、体重、Body Mass Index、HCV-RNA量、ALT、アルブミン、血小板、γGTP、クレアチニンクリアランスを独立変数として著効（SVR）との関係をロジスティック回帰分析で検討したところ、IFN-AC比、体重あたり1日平均RBV投与量がSVRに寄与する有意な因子として抽出された。IFN-AC比、体重あたり1日平均RBV投与量を指標として薬剤投与量や治療期間を設定することにより、患者毎の忍容性やウイルス反応性に応じた最適な治療計画を立案できると考えられる。

研究協力者

佐藤 丈頭 国立病院機構小倉病院
内科医長
國吉 政美 国立病院機構小倉病院
高尾信一郎 国立病院機構小倉病院

今回、小倉病院でのPEG-IFN＋RBV併用療法導入症例のうち、現時点で治療効果判定ができた症例について、IFN-AC比とSVRの関係を再検討したので報告する。

B. 研究方法

小倉病院において2005年1月から2007年12月の間にPEG-IFN α 2b＋RBV併用療法を導入したC型慢性肝炎124例中、治療効果を判定し得た症例は89例であり、このうち治療期間中にHCV-RNAが消失した62例（男性38例、女性24例、年齢54.7±12.1歳）を対象として検討した。治療中はIFN治療開始後1～2週毎にHCV抗原量を測定し、HCV抗原陰性化の翌週よりHCV-RNAアンプリコア定性検査を4週毎に施行してHCV-RNA陰性化の時期を確認した。治療効果の判定は、治療終了6ヶ月後のHCV-RNA陰性例を著効（SVR）群、治療期間中HCV-RNAが陰性化

A. 研究目的

ペグインターフェロン（PEG-IFN）＋リバビリン（RBV）併用療法をより効率的に施行し、かつSVR率を向上させるためには、個々の患者のウイルス反応性に応じた個別の治療計画立案が必要である。

我々は昨年度の当報告書で、ウイルス反応性に応じた効率的な薬剤投与量と投与期間を設定する指標として、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）、RBV-AC比＝（全治療期間のRBV総投与量）／（HCV-RNA陰性化時までのRBV総投与量）を提案した。

したが治療終了後に再陽性化した例を一過性有効 (TR) 群とした。

指標としてIFN-AC比を、 $\text{IFN-AC比} = (\text{全治療期間のIFN総投与量}) / (\text{HCV-RNA陰性化時までのIFN総投与量})$ と定義した。

RBVの投与量は体重当たりの1日平均投与量で評価した。

本研究の遂行にあたっては患者のプライバシーを厳守し、患者に不利益が生じないよう細心の注意を払った。各患者にインフォームドコンセントを行ない、書面での同意を得た。

C. 研究結果

(1) 対象症例

対象とした62例のうち、SVR群は45例 (男性31例、女性14例、平均年齢 52.0 ± 12.2 歳) で、HCV群別1群26例、2群19例であり、治療開始前のHCV-RNA量は $1,575 \pm 1,615$ kIU/mlであった。一方、TR群は17例 (男性7例、女性10例、平均年齢 61.9 ± 8.6 歳) で、HCV群別1群12例、2群5例であり、治療開始前のHCV-RNA量は $2,057 \pm 2,247$ kIU/mlであった。

(2) ロジスティック回帰分析によるSVRを予測する因子の検討

IFN-AC比、体重あたり1日平均RBV投与量、ウイルスのタイプ、性別、年齢 (10歳毎)、体重、Body Mass Index、HCV-RNA量、ALT、アルブミン、血小板、 γ GTP、クレアチニンクリアランスを独立変数として、ロジスティック回帰分析にてSVRを予測する因子を検討した。その結果、IFN-AC比、体重あたり1日平均RBV投与量がSVRに寄与する有意な因子として抽出された (表1)。

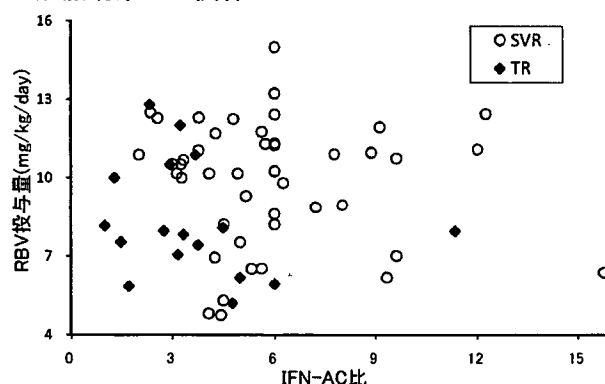
表1. ロジスティック回帰分析によるSVRに寄与する因子

	Odds Ratio (95% CI)	P
IFN-AC ratio	1.72 (1.14 - 2.59)	P=0.01
Ribavirin dose (mg/kg/day)	1.40 (1.05 - 1.86)	P=0.02

(3) IFN-AC比、体重あたり1日平均RBV投与量と治療効果との関係

SVR症例、TR症例の各々につきIFN-AC比、体重あたり1日平均RBV投与量を算出し、その結果を図1に示した。IFN-AC比が6以上の症例では91% (22例中20例) がSVRであった。2例のTR症例はいずれも再治療例で、以前のインターフェロン治療でもTRであり、1日平均RBV投与量が8.0および5.9mg/kg/dayと標準投与量よりも少なかった。IFN-AC比が2に満たなかった4例はすべて再燃した。

図1. IFN-AC比、体重あたり1日平均RBV投与量と治療効果との関係



D. 考察

C型肝炎ウイルスのインターフェロンに対する反応性は患者によって大きく異なる。ウイルス反応性の良い患者は治療開始早期にウイルスが陰性化し高率にSVRとなるが、ウイルス反応性が悪い患者はウイルスの陰性化が遅れ、陰性化してもしばしば治療終了後に再燃する。そこで今日では、ウイルス反応性の違いを考慮した個別の治療戦略が必要と考えられているが、その具体的指針は未だ確立していない。

我々は昨年度の報告書で、ウイルス反応性を考慮した指標として、IFN-AC比、RBV-AC比を提案した。しかし、RBVは治療開始後早期のHCV-RNAの減少にはあまり関係しておらず、陰性化までの投与量をウイルス反

応性の評価の基準とするのは適当ではないと思われた。そこで今回の検討では、RBVについてはRBV・AC比ではなく、体重あたり1日平均RBV投与量で評価することとした。

その結果、ロジスティック回帰分析でIFN-AC比、体重あたり1日平均RBV投与量のみがSVRに寄与する有意な因子として抽出された。ウイルスのタイプ、性別、年齢、HCV-RNA量など通常SVRとの強い関係が指摘される因子も、IFN-AC比、体重あたり1日平均RBV投与量が選択された後には有意な因子とはならなかった。

IFN-AC比はHCV-RNAが陰性化するまでのインターフェロン投与量に応じて、その後の投与量と投与期間を設定することにより変更可能な治療因子であり、RBVの平均投与量も変更可能な治療因子である。したがって、IFN-AC比とRBVの平均投与量でSVRが予測されるということは、PEG-IFN+RBV併用療法において個々の患者への最適な投与量と投与期間を設定する上で重要な手掛かりになるものと考えられる。

E. 結論

ロジスティック回帰分析でIFN-AC比、体重あたり1日平均RBV投与量がSVRに寄与する因子として抽出された。これらの因子を指標として薬剤投与量や治療期間を設定することにより、患者毎の忍容性やウイルス反応性に応じた最適な治療計画を立案できると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Satoh T, Masumoto A. Accordion Index: A new tool for the prediction of the efficacy of peg-interferon-alpha-2b and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C. Hepatol Res 38;315-318:2008

2. 学会発表

1) 佐藤丈顕、増本陽秀、古庄憲浩、梶原英二、高橋和弘、野村秀幸、丸山俊博、田邊雄一、中牟田 誠、遠城寺宗近、東 晃一、下野淳哉、酒井浩徳、下田慎治、林 純: Accordion indexを用いたペグインターフェロン+リバビリン (Peg-IFN・RIB) 併用療法の治療効果予測—C型慢性肝炎のテーラード治療の試み—, 第11回日本肝臓学会大会 (2007. 10. 18 神戸)

G. 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）
分担研究報告書

肝硬変に対する治療に関する研究

HCV genotype 2症例に対するIFN治療効果の検討

分担研究者 米田 俊貴 国立病院機構京都医療センター 消化器科

研究要旨 従来、インターフェロン治療に良好に反応するとされたHCV genotype 2症例であるが、ときに治療に抵抗性の症例が見られる。これら難治性genotype 2について、治療抵抗性に関わる因子を明らかにすることは、治療法および治療期間の適正化につながる。今回、当院で治療歴のあるgenotype 2症例の各種因子を比較し、治療抵抗性の予測を試みた。

対象は全76例のgenotype症例中IFN治療を施行した63例。うちウイルス学的著効は27例、リバウンド6例であった。

投与前ウイルス量はSVR例で $597\text{KIU} \pm 148\text{KIU/ml}$ 、リバウンド例で $1556 \pm 757\text{IU/ml}$ であったが、有意差はなかった。その他、性別、ウイルス陰性化時期、陰性化後継続投与期間、リバビリンの有無、PEG製剤の有無などでも大きな影響は認められなかった。リバウンドを繰り返す例でTaqman PCRでのウイルス定量を追加したが、アンプリコア感度以下Taqman感度以内の微量HCV残存は認められなかった。

genotype 2症例においても、早期にウイルスが消失しながらもSVRにつながらない治療抵抗性症例が存在する。しかし、今回の検討ではそれらの治療抵抗性につながる因子を同定することはできなかった。今後、治療抵抗例の存在に留意しつつ、無理や無駄のない治療計画を立てていく必要がある。

共同研究者

国立病院機構京都医療センター消化器科

前川高天、勝島慎二、島伸子、水本吉則、
渡邊亨、安立英矢、友野輝子、江坂直樹、
遠藤文司、太田義之

国家公務員共済連合会京阪奈病院内科
山東剛裕

著効率は80～90%が期待できる。しかしその一方でgenotype 2であるにも関わらず、併用療法にも抵抗性で治療の反復を要する症例があるのも事実である。このようなgenotype 2難治症例の特徴を整理し、治療の最適化を図ることは今後医療リソースの適正使用の上でも有意義なことといえる。

このため、本研究は当院に受診歴のあるHCV genotype 2症例より、ホスト側因子・ウイルス側因子・治療因子を比較することにより、治療抵抗性に関わる要素を抽出することを目的とした。

A. 研究目的

Hepatitis C Virus (HCV) genotype 2は、インターフェロン (IFN) 治療に対する反応性が良好とされており、事実ペグインターフェロン (PEG-IFN) ・リバビリン併用療法の

B. 研究方法

対象は、当院に受診歴があり症例登録がなされているHCV症例中、セログルーピングまたはPCRジェノタイピングでgroup 2、genotype 2A、genotype 2B（今回genotype 2C症例は認めなかった）であった76症例。これら症例のうち、IFN治療を行ったケースにつき、臨床パラメータと治療関連因子を比較した。なお、重複を避けるため、複数回治療を受けた例においては最終治療のみ解析の対象とした。また、治療抵抗症例のうち示唆に富む例を提示し、その一部においてはTaqman PCRによるHCVウイルス量の変動についての観察を追加した。

症例の内訳

全症例：男性44例、女性32例。2a症例14例、2b症例14例、グルーピングのみ（ジェノタイピングなされず）48例。IFN施行63例。未施行13例。

IFN症例：男性40例、女性23例。2a10例、2b10例、グルーピングのみ43例。初回投与49例、再投与など14例。IFN単独療法24例（PEG-IFN α 2a 18例、天然型4例、コンセンサスIFN 1例、IFN β 1例）、IFN+リバビリン併用療法39例（IFN α 2b 10例、PEG-IFN α 2a 1例、PEG-IFN α 2b 28例）。投与完了47例（判定可能38例、判定待ち9例）、投与中13例、脱落3例。

C. 結果

治療効果

評価対象症例は41例で、うち脱落3例（自己中断2例、来院中止1例）、副作用中止3例（急性腎不全、食思低下、全身倦怠感各1例）。投与完遂症例の効果は表1に示す通りで、総投与症例中のSVR率は65.9%。単独症例のSVR率は73.7%、併用症例のSVR率は61.9%。PEG-IFN α 2a単独投与に限っては、評価対象15例中SVR 10例（66.7%）で投与期間は

18～70週）、リバウンド2例（投与期間は13週と50週）。

性別に関しては、SVR例で男性16例、女性11例。リバウンド例で男性4例、女性2例と差はなかった。投与前のウイルス量については、SVR例で 597 ± 148 KIU/ml、リバウンド例で 1556 ± 757 IU/mlとリバウンド例で高値であったが、有意差はなかった。

ウイルス陰性化はアンプリコア法にて判定し、陰性化時期については表2の通り。一般に4週以内のRNA陰性をもってRVR（rapid virological response）と定義されることが多いが、投与開始曜日と外来曜日に違いがある症例があるため、今回35日未満の陰性化症例を反応良好例と考え、表1に提示した（今回は示していないが、RVRを28日以内としても35日未満としても効果判定などについては偏りは生じなかった）。

治療効果別総投与期間およびウイルス陰性化後のIFN投与継続期間は表3に示した。

表1. 治療効果一覧

	SVR	リバウンド	投与中 陰性化なし	副作用 中止	脱落	計
総症例	27	6	2	3	3	41
単独投与	14	2	1	1	1	19
併用投与	13	4	1	2	2	22

表2. 治療反応別初期反応

	総症例	SVR例	リバウンド例
5週未満	24	19	3
5週-12週	10	7	2
陰性化せず	4		
陰性化時期 不明	3	1	1

陰性化が得られなかった4例中2例は副作用または自己中断による早期中止

表3. ウイルス陰性化後の継続投与期間

	SVR例 (N=27)	リバウンド例 (N=6)
総投与期間		
24週未満	4 (3)	2 (1)
24-47週	15 (6)	2
48週以上	3 (2)	1 (1)
不明	5 (3)	1
陰性化後投与期間		
16週未満	2	1 (1)
16-23週	13 (4)	1 (1)
24-31週	4 (4)	0
32-47週	1 (1)	2
48週以上	2 (2)	1
不明	5 (3)	1

括弧内：IFN単独療法症例数

リバウンド症例について

全リバウンド症例6例の内訳を表4に示した。投与HCV-RNA量5100KIU/ml以上と超高ウイルス量1例が含まれていたが、3例は1000KIU/ml以下であった。ウイルス型は2例が2aで、4例はグルーピングのみであった。ウイルス陰性化時期は3例が4週であった。陰性化後投与期間は、1例が6週と短かったが、それ以外は19.7～46.6週と充分長期の投与がなされていた。

表4. リバウンド症例の臨床情報

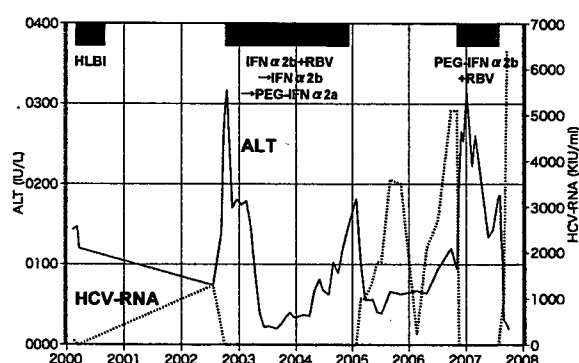
年齢	性別	ウイルス量	ウイルス型	治療種別	陰性化週	後投与
42	M	5100	group 2	P2b+R	4.0	35.1
58	M	2000	group 2	P2a	7.4	6.0
67	M	1120	group 2	P2b+R	8.0	23.9
50	F	500	2a	2b+R →P2b+R	4.0	19.7
63	M	410	2a	P2b+R	不明	不明
66	F	207.9	group 2	P2a	4.0	46.6

P2a: PEG-IFN α 2a、P2b: PEG-IFN α 2b、R: リバビリン

示唆に富む症例

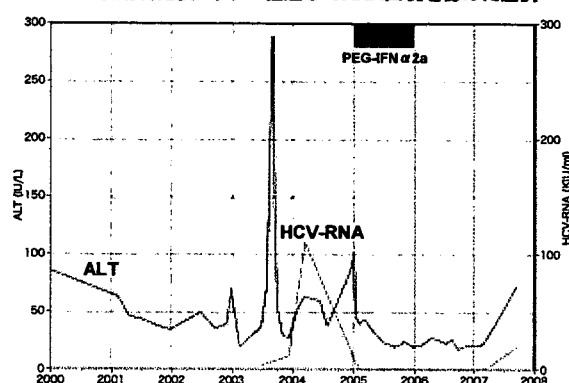
症例1は1964年生の男性で、ウイルス型はグループ2。天然型IFN α の投与歴がある。2003年にIFN α 2b+リバビリン24週に引き続き、IFN α 2bとPEG-IFN α 2aの後投与を行い、計27ヶ月投与を実施したが投与終了後リバウンド。改めて2006年からPEG-IFN α 2b+リバビリン併用療法を48週間の予定で開始したが、9ヶ月投与時点で胆石性急性膵炎を発症して投与中止。終了後3週間でウイルス出現を認めた。ウイルス消失時期は、2003年が8週、2006年が4週と初期反応は良好、2006年についてはTaqman PCRでも再検したが、6週時点（4週は検体なし）で陰性化しており、その後中止直前までウイルスは検出されなかった。

図1. IFN初期反応良好にも関わらずリバウンドを繰り返す症例



症例2は1941年生の女性でウイルス型はグループ2。2005年にPEG-IFN α 2aの1年間投与を受け、アンプリコア法ではRNAは4週で陰性化（Taqman PCRでは6週時点に残存しており、10ヶ月目時点では陰性であったが、陰性化時期は確認できなかった）。終了6ヶ月目でアンプリコア法でRNA陰性（Taqman PCRでも確認）であり、著効判定とした。しかし、投与終了後22ヶ月目のフォローアップ時にウイルス出現が確認され、IFN再投与が開始された。既に6ヶ月おきの経過観察となっていたが、その前の受診時点でも14ヶ月目であり、この時もRNAは認められていない。

図2. 著効判定後1年以上経過してRNA出現を認めた症例



D. 考察

総症例数は76例で、そのうちジェノタイプが判明しているのは28例。内訳は2a、2bがそれぞれ半数であった。一般の分布より2bが占める割合が多いが、この期間に薬物乱用歴のある症例の受診が多かったためとも考えられる。治療実施例はうち63例で、うち併用療法が39例。genotype 2にしては併用療法の数が多いのは、複数回治療を受けた症例においては最終治療のみを解析対象にしたからであり、以前に実施した単独療法が除外されているという背景がある。

ITTベースの著効率は単独療法で73.7%、併用療法で61.9%、総症例で65.9%。併用症例での著効率が低いのは、再治療例が含まれるために難治例が集積しているという理由もある。ただ、データには示していないが、単独療法（その多くはPEG-IFN α2a）での総投与期間で48週を超えた例は3例のみであり、1/3の症例は24週以内。これらの例で特に著効率が落ちていないことから、genotype 2症例に対してIFN単独療法を行う場合、48週投与を標準とするのは過長であり、24週程度で効果判定を行ってリバウンドを示した場合は併用療法による再治療を行うべきではないかと考える。

ウイルスの初期反応は、24/38 (63%) が5週未満でRNA陰性化しており、初期のウイルス陰性化は良好であった。また、投与終了

まで陰性化しなかった2例以外は全ての症例が12週以内にウイルスがアンプリコア法感度以下となった。しかし、RVR症例においても3例のリバウンドが認められており、genotype 2かつRVRを得たとしてもウイルス根絶が得られない難治例は存在する。2週以内にウイルスが陰性化した6例は全例SVRにつながっているが、採血ポイントの問題があるので、2週陰性症例がリバウンドをきたさないという根拠はない。

リバウンドの予測因子として、性別、ウイルス量、ウイルス陰性化までの期間が長い、ウイルス陰性化以後の投与期間が短い、リバビリンの有無、PEG製剤の有無を想定した。性別に関しては、有意な差は認められず、ウイルス量についても、リバウンド例で高値であったが、症例数が少ないため有意差はなかった。ウイルス陰性化までの週数はSVR例で平均4.3週、リバウンド例で5.5週と、SVR例で短い傾向はあったが、測定ポイントが少なく、断定は困難である。陰性化後の投与継続期間はSVR例で平均25.4週、リバウンド例で26.3週と差がなかった。

リバビリン使用については、リバウンド症例6例中4例で使用がなされており、リバビリン不使用が治療抵抗性の多くに関与しているとは考えられなかった。PEG製剤に関しても、リバウンド症例6例中4例がPEG製剤による治療であった。

今回の検討からは、genotype 2における治療抵抗性に関わる決定的な因子をピックアップすることは困難であった。必要な投与期間としては、ウイルス陰性化後長期に投与することで著しくリバウンドが減少する傾向は認められなかった。その他の因子を考慮しても、genotype 2といえども治療抵抗例が存在するのは事実であり、症例1のようにウイルス陰性化が早かったとしても、さらにTaqman PCRで陰性が確認できたとしても、リバウンドの有無を予測することは困難で

ある。これらの症例については、いたずらに長期投与などを反復してもSVR率を極端に高められない可能性があり、genotype 1の場合と同様に、今後のプロテアーゼ阻害剤の導入などを見据えて治療計画を立てていく必要がある。

今回の検討においては、ペグインターフェロン＋リバビリン併用症例の多くが治療中または効果判定待ちであったこともあり、さらにTaqman PCRによる投与初期のウイルス量の変動などについての検討も加えていく予定である。

E. 研究発表

なし。

F. 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）
分担研究報告書

肝硬変に対する治療に関する研究

慢性ウイルス肝炎の肝組織中における制御性T細胞の検討

分担研究者 中尾 一彦 長崎大学医歯薬総合研究科 展開医療科学講座
消化器病態制御学（第一内科） 准教授

研究要旨 制御性T細胞（Treg）は過剰の免疫応答を抑制し、末梢組織での免疫寛容状態の維持の役割を持つ。一方でTregは慢性炎症の持続に関与するとされている。今回、内在性Tregの特異的マーカーであるFoxp3の発現を中心に慢性ウイルス性肝炎患者肝臓組織中でのTregの分布を比較検討した。TregはCHBでは急性増悪に関与している可能性が示唆された。一方でCHCにおいてはインターフェロンに抵抗性の高ウイルス症例、serotype 1型、女性例では有意に低値であり、インターフェロン前の肝組織におけるFoxp3/CD3比がインターフェロン治療の指標となる可能性が示唆された。

研究協力者

宮明 寿光 長崎大学医学部歯学部付属病院
第一内科助教

A. 研究目的

制御性T細胞（Treg）は過剰の免疫応答を抑制し、末梢組織での免疫寛容状態の維持の役割を持つ。一方でTregは慢性炎症の持続に関与するとされており、慢性ウイルス肝炎の患者では健常者に比較してTregが増加しているとの報告がある。

今回、内在性Tregの特異的マーカーであるFoxp3の発現を中心に慢性B型肝炎および慢性C型肝炎の患者肝臓組織中でのTregの分布を検討し、臨床背景との比較検討を行った。

B. 研究方法

当科にて肝生検をおこなった26例の慢性B型肝炎（CHB）と27例の慢性C型肝炎患者（CHC）を検討対象とした。コントロールとしてNAFLDの5症例も同時に免疫染色を

行った。

すべての肝組織切片をCD3とFoxp3の免疫染色を行い少なくとも3個の門脈域におけるFoxp3/CD3比の平均と年齢、性別（HCVのみ）、血液検査（ウイルス量、AST、ALT、PLT、serotype）、肝組織像との比較検討を行った。またCHCにおいてはインターフェロン療法を行い12週でのウイルス消失（EVR）との関連も検討した。患者背景を表1に示す。

表1. 患者背景

	HBV 26 cases	HCV 27 cases	NAFLD 5 cases
Mean age(years old)	33.6±10.4	57.8±10.6	64.0±5.7
Male:female	23:3	15:13	2:3
ALT (IU/L)	310±472	91±54	44±22
AST (IU/L)	208±333	67±36	78±57
Pt (×10 ⁶ /ul)	16.6±5.6	16.9±4.7	20.1±4.1
Inflammation grade (mild:severe)	19:7	22:5	5:0
Fibrosis stage (mild:severe)	15:11	14:13	5:0
HBV viral load LEG/ml (TMA)	6.8±1.8		
HCV core protein (FMOL/L)		6094(20-32200)	
EVR:non EVR		16:9	

C. 研究結果

(1) 各肝疾患における制御性T細胞の比率

非ウイルス性疾患（NAFLD）では肝内にFoxp3陽性細胞は見られなかった。CHBとCHCでFoxp3/CD3比に有意な違いは見られなかった。Foxp3陽性細胞は門脈域を中心に認めた（図1、2）。

図1. 各肝疾患におけるFoxp3/CD3

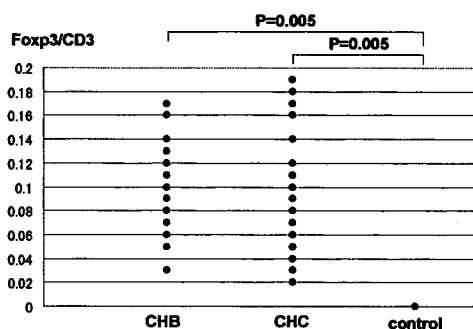
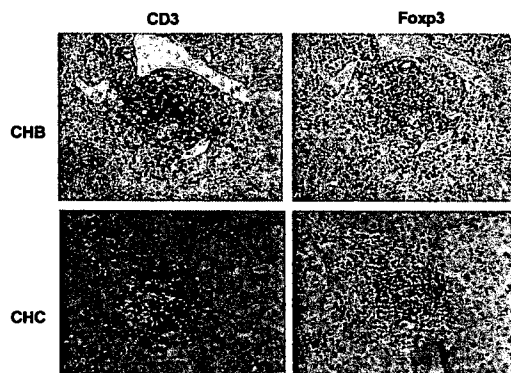


図2. 代表的な免疫染色組織像



(2) 慢性B型肝炎における制御性T細胞

CHBにおいてはFoxp3/CD3比は組織学的なgradingにおいてsevere症例で有意に高く、AST、ALTと有意な相関関係にあった（図3、4）。

性別間、線維化に有意差はみられず、年齢、血小板に有意な相関は見られなかった。

図3. CHBの組織学的grading

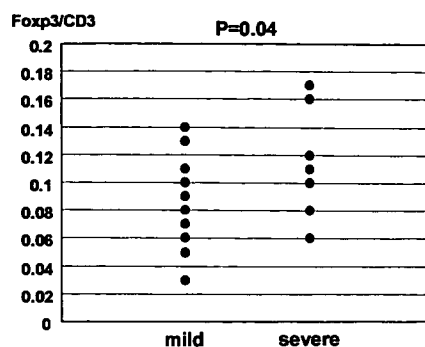
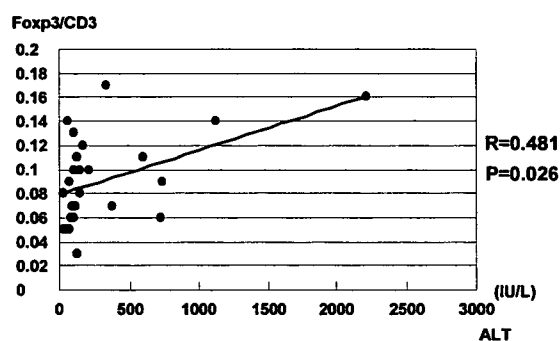


図4. Foxp3/CD3とALTの相関



(3) 慢性C型肝炎における制御性T細胞

CHCにおいてFoxp3/CD3は男性、serotype 2型で有意に上昇しており、ウイルス量と有意に逆相関関係にあった（図5、6、7）。

組織学的なgrading,線維化で有意差は認められず、年齢、AST、ALT、Pltとは有意な相関は認めなかった。

図5. CHCにおける性別

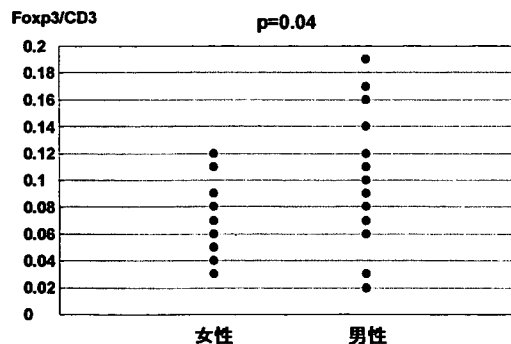


図6. CHCのウイルス型

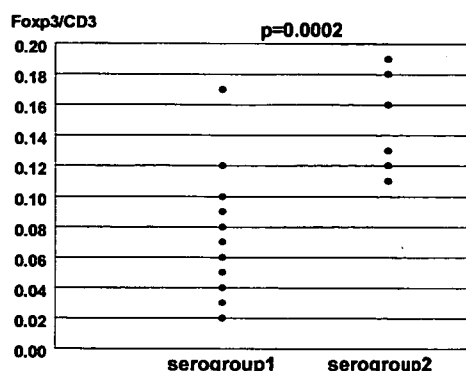
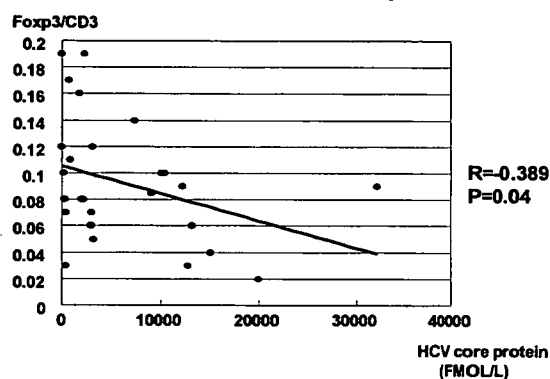


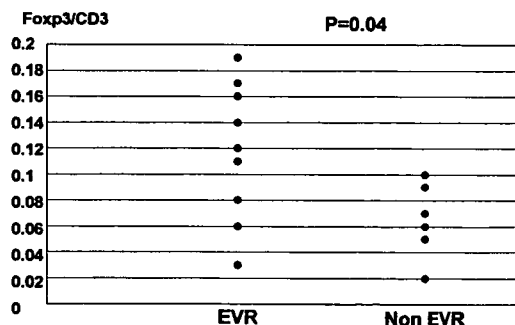
図7. HCVウイルス量とFcγR3/CD3



(4) 慢性C型肝炎における抗ウイルス治療と制御性T細胞

ペグインターフェロン+リバビリン療法にてEVR (12週でのウイルス陰性化) が得られた群ではnot EVR群に比較して有意に制御性T細胞が多かった (図8)。

図8. FcγR3/ CD3とEarly Virological response (EVR)



D. 考察

今回の検討では制御性T細胞は非ウイルス性疾患である非アルコール性脂肪肝 (NAFLD) 症例では5例ともに見られなか

った。ウイルス性肝炎ではすべての症例でFcγR3陽性制御性T細胞を認めており、慢性のウイルス肝炎においてFcγR3陽性制御性細胞は増加しており、持続感染に関与していると考えられる。

CHBにおいては、制御性T細胞はAST、ALTと正の相関を示し、病理学的gradingがsevereな症例に有意に多いことより、急性増悪に関与している可能性が示唆された。

ウイルス感染急性期には制御性T細胞はウイルスに対する過剰な免疫応答を抑制するために誘導されるものと考えられ、今回の慢性B型肝炎急性増悪でのTregの増加も急性肝炎時と同様にウイルスの増加に対する免疫反応に対して、重症化しないよう抑制するために制御性T細胞が増加したと考えられる。

またC型肝炎の検討では、制御性T細胞はウイルス量と逆相関し、男性例、serotype 2型で有意に多かった。慢性肝炎の状態ではウイルス抗原の刺激に対して制御性T細胞の誘導が行われるとすると、ウイルス量とTregは相関していると想定されたが、実際にはC型肝炎ではウイルス量と逆相関した。これは正常な免疫応答 (ウイルス量が少ない状態) では、ウイルスに対する免疫反応を抑制しようとTregが誘導されているのに対してウイルスに対する免疫応答が障害された状態 (ウイルスが多い状態) では免疫反応が惹起されずTregの誘導が抑制されているのではないかと考えられる。つまりC型慢性肝炎ではTregの誘導は正常な免疫応答をあらわしているのではないかと考えられる。さらにインターフェロンに反応性が良好な男性例、serotype2型で制御性T細胞が増加し、インターフェロンに対する反応例 (12週でのウイルス消失) では制御性T細胞が有意に増加していた。このことから、肝内における制御性T細胞の増加は正常な免疫反応を表し、インターフェロン有効例では投与前より制御性T細胞が増加していると考えられる。