

Ⅲ. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服対策研究事業（肝炎分野）

分担研究報告書

ペグインターフェロン・リバビリン併用療法の治療効果に対する ISDR とコア領域の変異の影響について

分担研究者 吉岡健太郎 藤田保健衛生大学 肝胆膵内科 教授

研究要旨：C型肝炎ウイルス（HCV）の NS5A 領域にあるインターフェロン（IFN）感受性決定領域（ISDR）とコア領域の aa70 と aa91 の変異が HCV genotype 1b かつ高ウイルス量の C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン（PEG-IFN）・リバビリン（RBV）併用療法の治療効果に及ぼす影響について検討した。治療終了 6 ヶ月後も HCVRNA が持続陰性であった症例を著効（SVR）と判定し、治療中 HCVRNA が陰性化しなかった症例を無効（NR）と判定した。SVR には年齢、fibrosis、ISDR、コア領域の aa70 と aa91 の変異が関連していた。また NR には fibrosis、ISDR、コア領域の aa70 の変異が関連していた。

共同研究者

藤田保健衛生大学 肝胆膵内科

橋本千樹 講師

川部直人 助手

原田雅生 助手

新田佳史 助手

村尾道人 助手

大垣市民病院 消化器科

熊田卓 部長

豊田秀徳 医長

名古屋大学 消化器内科

後藤秀実 教授

片野義明 講師

林和彦 助手

B. 研究方法

(1) 対象

藤田保健衛生大学、大垣市民病院、名古屋大学、名古屋大学関連施設で PEG-IFN・RBV 併用療法を受けた 317 例を対象とした。

(2) 方法

患者血清から RNA を抽出後プライマーにより逆転写し、PCR 法にて増幅した。その後 ISDR はダイレクトシーケンス法にて塩基配列を決定した。コア領域の aa70 と aa91 の変異については芥田らの方法に従って検討した。

(倫理面への配慮)

本研究では既に医療保険が認められている治療法の範囲で治療が行われた。また患者の個人情報の守秘については十分な注意を払った。

C. 研究結果

(1) PEG-IFN・RBV 併用療法を受けた 317 例の治療効果

治療終了 6 ヶ月後に HCVRNA が陰性であり、著効と判定された症例（SVR）は 123 例（38.8%）であった。治療中は HCVRNA が陰性化した終了後 6 ヶ月以内に再び陽性化した一過性有効例（Relapse）は 96 例（30.3%）であった。治療中 HCVRNA が陰性化しなかった無効例（NR）は 98 例（30.9%）であった。治療開始後 24 週までに HCVRNA が陰性化せず、治療を中止した症例も NR とした。

(2) ISDR とコア領域の aa70 と aa91 の変異

ISDR は 30 例（10%）がアミノ酸変異が 4 個以上ある mutant であった。コア領域の aa70 は 100 例（32%）、aa91 は 85 例（27%）が mutant であった。ISDR の mutant では non-mutant に比べて女性が少なく（23% vs. 48%、 $p=0.0111$ ）、血小板数が少なく（ 14 ± 5 vs. 17 ± 6 、 $p=0.0056$ ）、ウイルス量が少なかった（ 1182 ± 1282 vs. 2058 ± 1330 、 $p=0.0007$ ）。コア領域の aa70 の mutant

A. 研究目的

C型肝炎ウイルス（HCV） genotype 1b かつ高ウイルス量の C 型慢性肝炎に対するインターフェロン（IFN）単独療法の治療効果には HCV の NS5A 領域にある IFN 感受性決定領域（ISDR）の変異が関係することが報告されてきた。また現在一般に行われているペグインターフェロン（PEG-IFN）・リバビリン（RBV）併用療法では治療効果が向上し、コア領域の aa70 と aa91 の変異が治療効果に関係することが虎の門病院の芥田らにより報告されている。我々は ISDR とコア領域の aa70 と aa91 の変異が PEG-IFN・RBV 併用療法の治療効果に及ぼす影響について検討した。

では wild に比べて女性が多く (53% vs. 41%, p=0.0461)、年齢が高く (58±10 vs. 55±11, p=0.0144)、血小板数が少なく (16±5 vs. 17±6, p=0.0271)、Fibrosis の stage が高かった (1.8±0.9 vs. 1.5±0.8, p=0.0145)。コア領域の aa70 の mutant と wild では検査成績に有意な差はなかった。

(3) 治療効果に影響する因子の検討

SVR に関与する因子の単変量解析では、年齢 (50 歳未満 vs. 以上: 56% vs. 33%, p=0.0002)、ISDR (mutant vs. non-mutant: 63% vs. 37%, p=0.0051)、コア領域 aa70 (wild vs. mutant: 46% vs. 23%, p<0.0001) で有意差がみられた。SVR に関与する因子の多変量解析では、年齢 (p=0.001)、Fibrosis (p=0.025)、ISDR (p=0.001)、コア領域 aa70 (p=0.001)、aa91 (p=0.044) が有意な因子として選択された。

NR に関与する因子の単変量解析では、Fibrosis (1 以下 vs. 2 以上: 22% vs. 39%, p=0.0028)、ISDR (mutant vs. non-mutant: 3% vs. 32%, p=0.0012)、コア領域 aa70 (wild vs. mutant: 23% vs. 49%, p<0.0001) で有意差がみられた。NR に関与する因子の多変量解析では、Fibrosis (p=0.025)、ISDR (p=0.0005)、コア領域 aa70 (p=0.0001) が選択された。

D. 考察

PEG-IFN・RBV 併用療法の治療効果に影響する因子として、SVR については、年齢が 50 歳未満 (56%) で、Fibrosis が 1 以下 (45%) で、ISDR が mutant (63%) で、コア領域 aa70 が wild (46%) で、aa91 が wild (42%) であれば SVR になりやすいことが分かった。また NR についても、Fibrosis が 2 以上 (39%) で、ISDR が non-mutant (32%) で、コア領域 aa70 が mutant (49%) で NR になりやすいことが明らかとなった。

今後は今回治療効果との関係が明らかとなった因子を組み合わせて検討することにより、治療前に PEG-IFN・RBV 併用療法の最終的な治療効果を予測することが可能になるとと思われる。

E. 結論

PEG-IFN・RBV 併用療法の治療効果について、SVR には年齢、fibrosis、ISDR、コア領域の aa70 と aa91 の変異が関係しており、NR には fibrosis、ISDR、コア領域の aa70 の変異が関係していた。治療前の因子から最終的な治療効果を予測するには、いくつかの因子を組み合わせて検討する必要があると思われる。

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. Honda T, Katano Y, Urano F, Yoshioka K, et al. Efficacy of ribavirin plus interferon-alpha in patients aged >or=60 years with chronic hepatitis C. J Gastroenterol Hepatol 2007;22:989-95.

2. Yang J, Nugroho AS, Yamauchi K, Yoshioka K,

et al. Efficacy of interferon treatment for chronic hepatitis C predicted by feature subset selection and support vector machine. J Med Syst 2007;31:117-23.

3. Kawabe N, Hashimoto S, Harata M, Yoshioka K, et al. Assessment of nutritional status of patients with hepatitis C virus-related liver cirrhosis. Hepatol Res 2007.

2. 学会発表

1. Murao M, Kobayashi K, Komura N, Yoshioka K, et al. IFN sensitivity determining region in NS5A of hepatitis C virus correlates with the response to PEG-IFN alfa-2b plus ribavirin treatment. The 58th annual meeting of the American association for the study of liver diseases, Nov, 2007, Boston, USA.

2. 村尾道人、島崎宏明、中野卓二、吉岡健太郎、他. PEG-IFN α 2b・リバビリン併用療法の治療効果と ISDR. 第 11 回肝臓学会大会、平成 19 年 10 月、神戸.

H. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容については特になし。

厚生科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）

分担研究報告書

C型慢性肝炎のPEG-IFN/RBV併用 治療における治療効果の予測

分担研究者 田中榮司 信州大学 消化器科内科 教授

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の併用療法では、1b型高ウイルス量群において約50%の著効率が得られる。現在、治療開始後12週目の血清中HCV RNA陰性化が最もよい治療効果予測因子として用いられている。治療開始前の治療効果予測因子としてHCV NS5A変異の有無、Th1/Th2、HCVコア70番アミノ酸変異、体重、好中球を用いると、治療に反応しやすい群と反応しにくい群に分けることができる。治療に反応しやすい群では80%以上の著効率が得られるが、反応しにくい群では20%以下の著効率しか得られない。これらの因子を用いることにより、治療前効果予測が可能である。

共同研究者
清澤研道 長野市民病院 院長
松本晶博 信州大学 消化器内科 講師

A. 研究目的

C型慢性肝炎1b型高ウイルス量群ではペグインターフェロン(PegIFN)とリバビリン(RBV)の併用48週療法を行うと著効率は約50%である。現在治療開始12週目のHCV RNA陰性化が治療効果予測因子として重要である。今回我々は、治療開始前の因子を用いて治療効果を効率的に予測できるかどうか検討した。

B. 研究方法

当科および関連施設にて2005年から2006年までの間にPegIFN+RBV治療48週または72週を開始し、治療効果を判定しえたC型慢性肝炎1b型高ウイルス量の患者120例（男性65例、女性55例、年齢中央値61歳）を対象とした。治療開始時に患者背景およびIFN治療歴を聴取し、血液生化学検査、HCV RNA HCV NS5A変異(ISDR変異)、Th1/Th2を測定した。また、50例の保存血清を用いてHCVコアの核酸塩基配列を決定し、HCVコアアミノ酸70番および91番の変異を調べた。定期的に肝機能検査、HCV RNAを検査し、HCV RNA陰性化時期を決定し、治療終了後24週時点のHCV RNAの持続陰性化を著効と判断した。PegIFNとRBVの総投与量を求め、予定投与量に対する充足率を求めた。多変量解析を用いて治療前因子より治療効果予測因子を抽出した。

(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

120例の多変量解析により、治療前効果予測因子としてISDR変異、Th1/Th2<15.5、体重>59kg、好中球数>2300/ μ lが抽出された。これらの因子を用いてISDR変異を2点、他をそれぞれ1点として効果予測スコアを計算し、全体を0点から4点以上の5つの群に分けると、各群の著効率は0%、21%、42%、84%、100%と1点以下の群の著効率は17%であり、3点以上群の著効率は97%となることがわかり、120例中83例(69%)で治療前に治療効果を判定することができた。

50例におけるコアアミノ酸70番および91番の変異を調べたところ、変異がある症例の非著効率はそれぞれ75%および54%であり、アミノ酸変異70番が有意に治療効果と関連していることがわかった。そこで、上記効果予測スコアにコア70番変異無しを1点として加え群別すると、2点以下の群の著効率は17%、4点以上の群の著効率は94%であり、併せて78%の症例で治療前に85%以上の確率で治療効果を予測することができた。3点群の著効率は64%であったが、PegIFNが予定の73%以上、RBVが予定の79%以上投与された群においては著効率は83%と高く、この群では治療の充足率が治療効果に影響を与えることがわかった。

D. 考察

今回、多変量解析から得られた治療前効果予測因子を用いて治療効果予測スコアを計算すると、スコアが高い群では80%以上、低い群では20%以下の著効率であり、治療前に効果を予測することがわかった。こ

の予測法を用いることにより、治療方針を適切に治療法を選択することが可能になるとと思われる。

E. 結論

C型慢性肝炎 1b型高ウイルス量群に対する PegIFN + RBV 併用 48 週療法において、治療前の ISDR 変異, Th1/Th2, コアアミノ酸 70 番変異, 体重, 好中球を用いて効率的な治療効果予測が可能である。

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) Shirakawa H, Matsumoto A, Joshita M, Umemura T, Komatsu M, Tanaka N, Ichijo T, Yoshizawa K, Kiyosawa K, Tanaka E, and the Nagano Interferon Treatment Research Group. Pretreatment prediction of virologic response to pegylated interferon alpha-2b and ribavirin combination therapy using viral and host factors in chronic hepatitis C patients with genotype 1b and high viral load. (投稿中)

H. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容については特になし。

厚生科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）

分担研究報告書

HCV genotype 1b かつ高ウイルス量の C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン(PEG-IFN) とリバビリン(RBV)併用療法における real-time PCR 法を用いた治療効果モニターと予測

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：ゲノタイプ 1b 型・高 HCVRNA 量の難治性 C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN と RBV 併用療法の効果予測は、従来アンプリコア定性法が用いられていたが、感度が高くダイナミックレンジが広い real-time PCR 法を用いるようになった。アンプリコア法と real-time PCR 法同時測定して比較すると PEG-IFN と RBV 治療開始 4 週目、8 週目、12 週目の陰性化が 10～40%の乖離がみられた。アンプリコア法によって陰性と判定された場合に real-time PCR 法で測定すると 70%のみが陰性であり、残り 30%は実際には血液中でウイルス陽性と判定された。Real-time PCR 法で 8 週までに HCVRNA 陰性化例では 48 週間治療で 100%ウイルス排除が得られ、治癒予測が的確に行える。

共同研究者

朝比奈靖弘 武蔵野赤十字病院消化器科 副部長
黒崎雅之 武蔵野赤十字病院消化器科副部長

A. 研究目的

難治性C型慢性肝炎に対してPEG-IFNとRBV併用治療を行った場合に、48週間の治療でウイルス排除を得られるのは40～50%である。治療効果が高い症例の特徴を把握し的確な抗ウイルス効果を発揮させることが重要である。さらに血中ウイルス消失が遅延する例では、より長期の治療を行ってウイルス排除率を高めることが求められる。従来はアンプリコア定性法でのウイルス陰性化時期によって、治療効果予測を行っていたが real-time PCR法が導入されHCVRNA量測定の感度が向上し、定量性が改善された。治療開始後のウイルス量測定が正確に行えるようになったため、的確な治療機関を設定することが可能か否かについて検討した。

B. 研究方法

(1) ゲノタイプ1b型・高HCVRNA量症例に対する PEG-IFN・RBV併用治療開始後のreal-time PCR法によるHCVRNA測定と従来のアンプリコア定性法の比較

PEG-IFN α 2b (1.5 μ g/kg) と RBV 内服併用療法を行った難治性C型慢性肝炎患者34例について、初回 PEG-IFN α 2b投与4, 8, 24, 48, 96, 7日, 8日, 14日, 28日, 56日, 84日, 168日目に採血し、アンプリコア定性法とreal-time PCR法によるHCVRNA定量測定を行い両者の差異について解析した。

(2) アンプリコア法で初回HCVRNAが陰性化した時期

において、real-time PCR法を用いて測定し、両者の陽性率の差異を比較検討した。

(3) real-time PCR法による検出感度以下達成時期別のウイルス排除効果予測

Real-time PCR法による血中HCVRNA検出感度以下になる時期別に、48週間の治療を行った場合のウイルス排除効果予測値を算出し、アンプリコア法による効果予測との比較を行った。

(3) Real-time PCR法によるウイルス減衰率の解析
難治性C型慢性肝炎において、PEG-IFN α 2bとRBV併用療法開始後のHCVRNA量減衰率を解析し、血中ウイルス消失時期およびウイルス排除が得られる至適投与期間の算出を試みた。

(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・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) 従来のアンプリコア定量法を用いて HCVRNA 量を測定する場合には 0.5～500kiu/ml が測定可能であり、治療開始後の効果判定はハイレンジ法とオリジナル法の 2 方法を組み合わせて予測していた。Real-time PCR 法では 1log から 7log/ml まで直線的に HCVRNA 量が定量でき、ダイナミックレンジが広がった。さらに感度がアンプリコア法よりも向上し、0.5KIU/ml から 1.2log/ml (15 IU/ml) に向上した。したがってウイルス陰性化時期を的確に測定できるようになった。この

real-time 法を用いるとペグインターフェロンとリバビリン併用療法による治療開始後の効果予測がよりの確に行える。

(2) ゲノタイプ 1b 型かつ高 HCVRNA 量症例 35 例のペグインターフェロンとリバビリン併用療法中の HCVRNA 陰性化をアンプリコア定性法と real-time PCR 法の同時測定を行い、その乖離を検索した。4 週目ではアンプリコア定性陰性例は 40%であったが、real-time PCR 法では 12%であり約 28%の差が認められた。12 週間目の陰性化はアンプリコア法では 76%であったが real-time PCR 法では 64%であり 12%の乖離が認められた。

(3) アンプリコア陰性時点での real-time PCR 法の測定結果を検討すると検出せずが 70%であったが、検出感度以下の陽性が 26%であり、さらに測定できた症例が 4%であった。したがってアンプリコア陰性でも、実際には 3 割の例で血中ウイルスが陰性になっていないと考えられる。

(4) 両方の測定による陰性化時期別 positive predictive value (PPV) を解析すると、4 週目の陰性例ではアンプリコアでも real-time PCR 法でもいずれも 100%がウイルス排除(sustained virological response; SVR)を達成しており PPV は 100%であった。8 週目ではアンプリコア陰性例の PPV は 77%であったが、real-time PCR 法では 100%であった。さらに 12 週目の陰性化例ではアンプリコア陰性例では PPV は 65%であったが、real-time PCR 法では 88%であり、PPV が向上していた。24 週目ではアンプリコア陰性例の PPV は 53%であったが、real-time PCR 法では 69%であった。いずれの時期でも real-time PCR 法を用いることによって正確な PPV が予測できると考えられた。一方 negative predictive value (NPV) はいずれの方法を用いてもほぼ同じであり、NPV の予測には差がみられなかった。

(5) HCVRNA が 13 週以降に陰性化する late virological response (LVR) 症例で 72 週間の併用治療を行った症例で検討すると、real-time PCR 法でウイルス消失が 13～24 週であった症例では 50%の例で SVR が達成できていたのに対して、24 週目陽性の例では SVR は 11 例中 2 例(18%)であり、LVR 例でも 72 週間治療によって SVR 達成率が異なっていた。

D. 考察

(1) Real-time PCR 法を用いることによってウイルス陰性化時期がより正確に判定できるようになった。さらに、ウイルス陰性化時期による SVR をより正確に予測できるようになった。今後は real-time PCR 法によって、個々の症例における的確な治療期間を設定できると考えられる。

(2) Real-time PCR 法を用いて PPV を算出した方がより正確な治療効果予測が可能であった。この PPV の差は、測定法の感度の向上によってそれぞれの時期のウイルス陰性化症例の割合が異なっているため、より正確な治療効果予測が可能になったと考えられる。

(3) late virological responder の中に、13～24 週目の陰性例と 24 週目では陽性の例がみられた。13～24 週目の陰性例では 72 週間治療によって 50%がウイルス排除が得られており、72 週間での治療の有用性が示された。また従来 72 週間治療を行ってもウイルス排除が困難と考えられる 24 週間の HCVRNA 陽性例でも 72 週間治療でウイルス排除が得られており、今後は治療戦略を変更していく必要があると考えられた。

E. 結論

Real-time PCR 法を用いて血中 HCVRNA を測定することによって PEG-IFN と RBV 併用による治療効果を正確にモニターできるようになり、効果予測が的確に行えるようになった。今後個々の症例で治療期間を適切に設定していくことが必要である。

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) Asahina Y, Izumi N, Umeda N, Hosokawa T, Ueda K, Doi F, Tsuchiya K, Nakanishi H, Matsunaga K, Kitamura T, Kurosaki M, Uchihara M, Higaki M, Miyake S. Pharmacokinetics and enhanced PKR response in patients with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon alpha-2b and ribavirin/ J Viral Hepat 2007;14,396-403.
- 2) Kurosaki M, Matsunaga K, Hirayama I, Tanaka T, Sato M, Komatsu N, Umeda N, Hosokawa T, Ueda K, Tsuchiya K, Nakanishi H, Itakura J, Asahina Y, Miyake S, Enomoto N, Izumi N. The presence of steatosis and elevation of alanine aminotransferase level are associated with fibrosis progression in chronic hepatitis C with non-response to interferon therapy. J Hepatol in press.
- 3) Asahina Y, Izumi N, Hirayama I, Tanaka T, Sato M, Yasui Y, Komatsu N, Umeda N, Hosokawa T, Ueda K, Tsuchiya K, Nakanishi H, Itakura J, Kurosaki M, Enomoto N, Tasaka M, Sakamoto N, Miyake S. Potential relevance of cytoplasmic viral sensors and related regulators involving innate immunity in antiviral response. Gastroenterology in press.

2. 学会発表

- 1) 黒崎雅之他.第 11 回日本肝臓学会大会パネルディスカッション B 型慢性肝炎に対する核酸アナログ製剤の治療成績 2007.
- 2) 朝比奈靖浩他.第 11 回日本肝臓学会大会シンポジウム C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN/Ribavirin 併用療法における治療成績と問題点およびその対策 2007.
- 3) 朝比奈靖浩他.第 43 回日本肝臓学会総会シンポジウム C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN/Ribavirin 併用療法における難治要因の検討とその対策 2007.

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型慢性肝炎に対する PEG-IFN α 2b/Ribavirin 併用療法の実態と治療抵抗性因子の解明

分担研究者 坪内博仁 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科健康科学専攻人間環境学講座
消化器疾患・生活習慣病学 教授

研究要旨: Genotype 1b 型高ウイルス量の C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN α 2b/Ribavirin 併用療法の治療効果について性・年齢別に解析した。PEG-IFN α 2b/Ribavirin 治療効果は高齢になるほど低下したが、男性に比べ女性では低下率は顕著であった。また高齢女性ほど治療中の副作用による治療中止率が高く、全体的な SVR 率の低下につながっていた。女性においては男性に比較し、ウイルスの早期消失率が低く SVR が低下することが予測された。この早期治療反応性の相違は初回投与量とは関係なく何らかの治療抵抗性因子の存在が示唆された。今後プロテオーム解析を用いた PEG-IFN α 2b/Ribavirin 治療における早期治療効果規定因子の解明が期待される。

共同研究者

桶谷 真 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
消化器疾患・生活習慣病学 講師
井戸章雄 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
消化器疾患・生活習慣病学 准教授
宇都浩文 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
消化器疾患・生活習慣病学 講師

479 例を対象とした。内訳は男:女=249:230、年齢 40 歳未満/50 代/60 代/70 歳以上=29/76/145/181/48、初回/再治療=242/164 であった。これらのうち 2007 年 8 月時点で治療終了後 6 ヶ月まで経過観察し、治療効果判定が可能であった計 249 例を解析対象とし、その治療効果を性・年齢別に比較検討した。

(倫理面の配慮)

臨床研究の目的・方法、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、同意を得たうえで臨床研究を遂行した。

A. 研究目的

Genotype 1b 型高ウイルス量の C 型慢性肝炎に対しては PEG-IFN α 2b/Ribavirin 併用療法が標準療法となっているが、ウイルス学的著効 (sustained virological response: SVR) は 50~60%とされ、その治療効果予測因子の詳細は明らかにされていない。また貧血などの副作用のため高齢者や女性における治療の標準化はすすんでいない。今回、高齢者の多い地域を含む複数の施設を対象に PEG-IFN α 2b/Ribavirin 併用療法の実態を調査し、治療効果に与える影響を性年齢別に比較検討した。

B. 研究方法

当施設を含む鹿児島県内 5 施設、宮崎県内 1 施設のうち 6 施設において 2007 年 8 月までに治療が開始された Genotype 1b 型高ウイルス量の C 型慢性肝炎計

C. 研究結果

(1) 性・年齢別 PEG-IFN α 2b/Ribavirin 治療の治療効果

性年齢別の SVR 率をみると 50 歳未満男性では 60%、女性では 58%、50~59 歳では各 39%、31%と低下し、60~69 歳では各 40%、23%、70 歳以上では各 27%、8%と高齢になるに従い SVR 率が低下し、特に女性での SVR 率の低下が顕著であった (図 1)。中止症例を考慮せず完遂例だけをみると 50 歳未満は男女とも 71%、50~59 歳では男性 56%、女性 55%、60~69 歳では各 65%、46%、70 歳以上では各 44%、14%とやはり高齢女性での SVR 率の低下が明らかであった (図 2)。

(2) 性・投与開始量別の経時的 HCV-RNA 陰性化率

高齢者や女性では貧血などにより PEG-IFN α 2b または Ribavirin を初回から減量して投与する症例が多いと考えられ、初回投与量が治療効果に影響する可能性を検討した。性別に初回投与で PEG-IFN α 2b または Ribavirin を標準投与した群、いずれかを減量投与した群に分け治療開始 4 週目、12 週目、24 週目の HCV-RNA の陰性化率を比較した (図 3)。4 週目の HCV-RNA 陰性化率は男性標準投与群、男性減量投与群、女性標準投与群、女性減量投与群でそれぞれ 26%、19%、5%、4%であり初回投与量に関わらず女性での陰性化率が低値であった。12 週目の陰性化率はそれぞれ 78%、49%、56%、46%で男性標準投与群が最も高く、男性減量投与群 ($p < 0.01$) および女性標準投与群 ($p < 0.05$) に比し有意に高率であった。24 週目ではそれぞれ 85%、70%、81%、71%となり男女間の差が縮小した。女性では初回標準投与、減量投与に関わらず、男性に比べ HCV-RNA の陰性化が遅れる傾向にあった。

(3) 性・年齢別治療中止率

性・年齢別に PEG-IFN α 2b または Ribavirin の減量なし治療完遂率、減量あり治療完遂率、副作用中止率、無効中止率を比較した (図 4)。減量なし治療完遂率は高齢になるほど低下したが、特に女性は男性に比較し、低率であった。副作用での中止率は 70 歳以上を除いて高齢になるほど上昇したが、やはり男性に比べ女性では高率であった。

(4) プロテオミクスを用いた PEG-IFN α 2b/Ribavirin 治療効果を予測するバイオマーカーの探索

クリンプロットシステムおよび MALDI TOF/MS システムを用いて Genotype 1b 型高ウイルス量の慢性 C 型肝炎患者における PEG-IFN α 2b/Ribavirin 治療前後の血清を用いてプロテオーム解析を行い、治療効果あるいは治療抵抗性を予測するバイオマーカーの探索を行っている。

D. 考察

C 型肝炎患者への PEG-IFN α 2b/Ribavirin 併用療

法は完遂例では治療効果が高いが、高齢者における SVR 率の低下がみられる。また投与開始量別の比較では女性の標準投与での SVR 率は男性の減量投与と同じであり、女性においては男性に比較し、ウイルスの早期消失率が低く SVR が低下することが予測された。この早期治療反応性の相違は初回投与量とは関係なく女性ホルモンその他の治療抵抗性因子の存在が予想された。また高齢女性ほど治療中の副作用による中止率が高く、全体的な SVR 率の低下につながっていた。今後プロテオーム解析を用いた早期治療効果規定因子の解明が期待される。

E. 結論

PEG-IFN α 2b/Ribavirin 治療の治療効果は高齢になるほど低下したが、男性に比べ女性ではその低下率は顕著であった。女性の場合、副作用による高い治療中止率だけではなく、PEG-IFN α 2b/Ribavirin に対する早期治療反応性を規定する治療抵抗性因子の存在が示唆された。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

1. 重信秀峰、宇都浩文、他：HCV 抗体陽性者のインスリン抵抗性に関連する因子の検討。第 104 回日本内科学会総会・講演会 (2007 年 4 月)
2. 小原一憲、宇都浩文、他：C 型肝炎ウイルス感染者における ENPPI 遺伝子 K121Q-塩基多型の意義。第 93 回日本消化器病学会総会 (2007 年 4 月)
3. 永田賢治、楠元寿典、他：難治性 C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN+リバビリン併用療法の有用性の検討 特に高齢者における治療効果の検討。第 43 回日本肝臓学会総会 (2007 年 5 月)
4. 宇都浩文、岡上武、坪内博仁：プロテオミクスを用いた NASH の新しい診断マーカー探索の試み。第 11 回肝臓学会大会 (2007 年 10 月)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む) なし

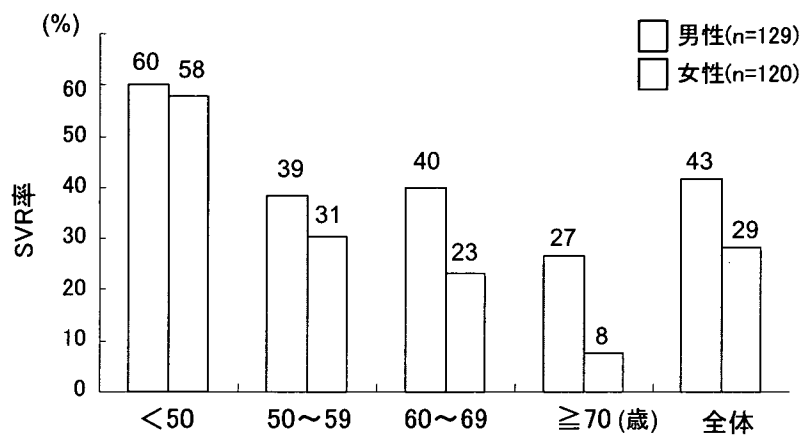


図1 PEG-IFN α 2b/Ribavirinの性・年齢別SVR率 (ITT)

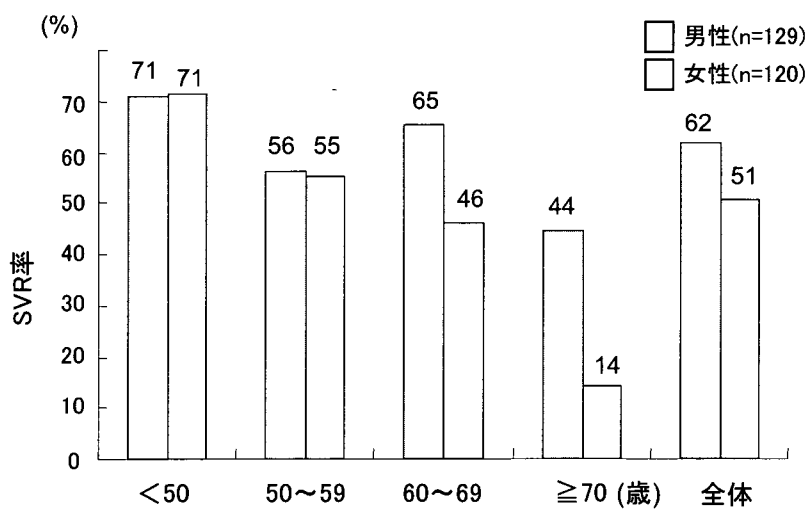


図2 PEG-IFN α 2b/Ribavirinの性・年齢別SVR率(完遂例)

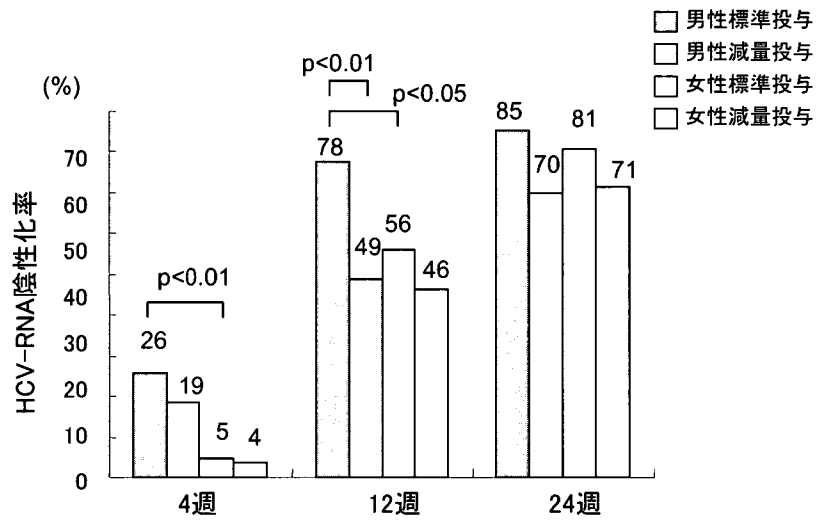


図3 PEG-IFN α 2b/Ribavirinの性・投与開始量別経時的HCV-RNA陰性化率

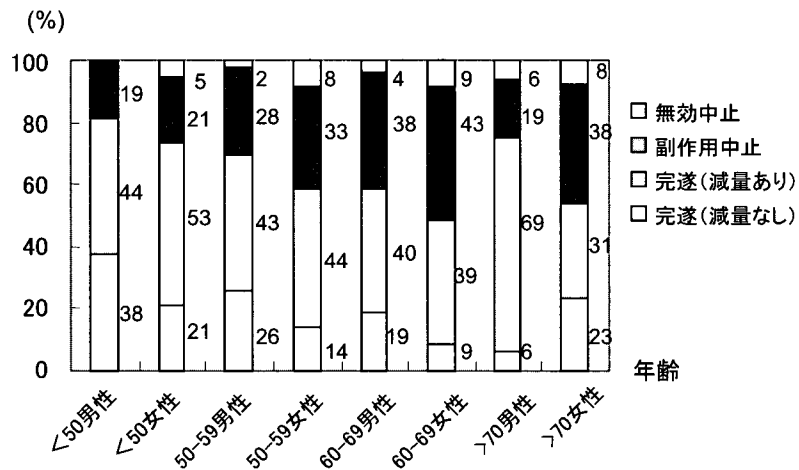


図4 PEG-IFN α 2b/Ribavirinの性・年齢別治療経過

厚生科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）

分担研究報告書

C型慢性肝炎難治例に対するペグインターフェロン α -2a+リバビリン併用療法の検討

分担研究者 恩地森一 愛媛大学大学院先端病態制御内科学講座 教授

研究要旨：C型慢性肝炎に対する治療としてペグインターフェロン (Peg-IFN)とリバビリン(RBV)併用療法が標準的治療法であるが、著効率は約 50%程度である。そこで Peg-IFN α -2b、IFN α -2b+リバビリン併用療法の無効・再燃例に対して Peg-IFN α -2a+リバビリン併用療法を行い、抗ウイルス治療効果および副作用について検討した。その結果、9 例中 3 例で治療経過中に HCV-RNA 陰性化が得られた。そのうち 1 例では治療終了後 3 ヶ月目において HCV-RNA 陰性が持続している。また、Peg-IFN α -2a+RBV 再治療では Peg-IFN α -2b+RBV 治療に比べてインターフェロン誘導遺伝子が強く誘導された。難治例に対して Peg-IFN α -2a+RBV 併用治療は選択肢の 1 つと考えられる。

共同研究者

日浅陽一 愛媛大学 講師
小西一郎 愛媛大学 特任講師

A. 研究目的

C型慢性肝炎 (CH-C) に対してペグインターフェロン (Peg-IFN)とリバビリン(RBV)併用療法が標準的治療法であるが、著効率は約 50%程度である。現在のところ、Peg-IFN+RBV 併用療法で再燃・無効した難治例に対する有効な治療法はない。そこで、Peg-IFN α -2b、IFN α -2b+RBV 併用療法の無効・再燃例に対してもう一つの Peg-IFN 製剤である Peg-IFN α -2a +RBV 併用療法を行い、抗ウイルス効果および血球系に及ぼす影響などの副作用について検討した。

B. 研究方法

対象は過去に Peg-IFN α -2b、IFN α -2b+RBV 併用療法を受け無効・再燃であった症例で Peg-IFN α -2a+RBV 併用療法を導入した 9 例。対象症例の Peg-IFN α -2b、IFN α -2b+RBV 併用療法時 (治療) における背景因子は、男性 6 例、女性 3 例、平均年齢 58 歳、HCV-RNA 量 (平均値) 1600 KIU/ml。 (表 1)であった。この 9 例に対して、Peg-IFN α -2a +RBV 併用療法 (再治療)を行い、抗ウイルス効果について HCV-RNA の遺伝子変異を含めて検討した。また副作用、治療効果に関わるインターフェロン誘導遺伝子 (ISG)についても検討した。

(倫理面への配慮)

本研究の治療は、既に C型肝炎に対して医療保険で認められている治療法である。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同意を得た上で遂行した。

C. 研究結果

対象症例の前回治療、再治療間において投与開始前投与開始前生化学検査、末梢血検査、HCV-RNA 量において有意差はみられなかった (表 1)。再治療は 9 例中 2 例では Peg-IFN α -2a を先行投与後、RBV の追加投与を行い、7 例では Peg-IFN α -2a と RBV 投与を同時開始した。再治療までの平均期間は 284 日であった。

	Peg-IFN α 2b+RBV	Peg-IFN α 2a+RBV	P値
性別 (男/女)	6/3	—	
年齢 (歳)	58 (40-69)	59 (41-70)	N.S
AST (IU/l)	57 (22-158)	43 (18-72)	N.S
ALT (IU/l)	62 (30-201)	37 (14-88)	N.S
γ -GTP	59 (19-175)	30 (19-63)	N.S
T.Prot (g/dl)	7.0 (5.9-7.6)	7.2 (6.1-8.0)	N.S
Alb (g/dl)	3.9 (3.0-4.9)	4.1 (3.3-4.9)	N.S
WBC (/ μ l)	5351 (3000-9200)	3826 (1500-5600)	N.S
Hb. (g/dl)	13.6 (12-16)	13.0 (10-15)	N.S
Plt. (万/mm ²)	13.1 (9.6-16.1)	13.0 (8.5-20.7)	N.S
PT (%)	87.1 (68.2-119.2)	90.1 (72.1-106.9)	N.S
肝組織 F (1/2/3/4/未検)	1/2/2/1/3	—	
A (1/2/3/未検)	2/4/0/3	—	
HCV-RNA (ハイレンジ)	1600 (200-5000)	1800 (160-5000)	N.S
再治療開始までの期間(日)		284 (7-1825)	

表 1 患者背景 (n=9)

治療開始後 4 週目、8 週目におけるヘモグロビンの低下率はそれぞれ 7%、11% (前回治療時)、8%、14% (再治療時)と両群間に差はなかった。治療開始 4 週目の白血球数の低下率は 37% (前回治療時)、12% (再治療時)と再治療時に有意に減少率が低かった (p<0.05)。治療開始 4 週目の好中球数、血小板の低下率は 39%、20% (前回治療時)であり、10%、25% (再治療時)と比較し低下率に差はみられなかった。

前回治療、再治療開始後における HCV-RNA の経過と HCV-RNA 遺伝子変異を表 2 に示す。前回治療の成績は一過性著効 (TR) 2 例、無効 (NR) 7 例 (中止の 4 例を含む)であった。症例①、③ではそれぞれ前回治療開始後 16 週、28 週で HCV-RNA 陰性化となったが、治療終了後再燃した。3 例は治療中 HCV-RNA は陰性

化しない null-responder であり、4 例は HCV-RNA が陰性化する前に副作用により治療中止した。一方、再治療では症例③、⑤、⑦で HCV-RNA 陰性化した。症例③は治療開始後 8 週目、症例⑤は 28 週目、症例⑦は 16 週目で陰性化した。症例⑤では治療終了後 3 ヶ月 HCV-RNA 陰性が持続している。その他 2 例は現在も継続して治療中である。

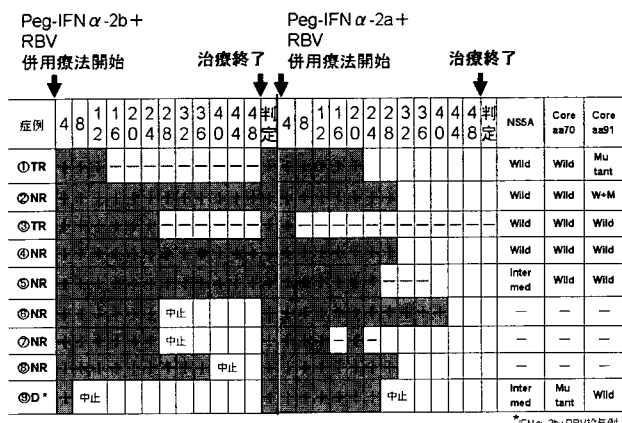


表2 治療経過中のHCV-RNAの推移とHCV遺伝子変異

HCV-RNA NS5A、HCV core aa70、aa91 における遺伝子変異の有無を 9 例中 6 例で検討した。再治療時において HCV-RNA 陰性化が得られ遺伝子変異を検索し得た 2 例では、HCV core aa70、aa90 がともに wild type であった。NS5A の変異と治療効果には明らかな関連はみられなかった。

治療開始後の薬剤減量、中止率、中止の原因について表 3 に示す。薬剤減量率は Peg-IFNα-2a+RBV で 67%と Peg-IFNα-2b+RBV (22%)に比べて高率であった。中止率は Peg-IFNα-2a+RBV で 44%、Peg-IFNα-2b+RBV で 17%であった。これらはいずれも統計学的な有意差はみられなかった。

	Peg-IFNα-2b+RBV併用	Peg-IFNα-2a+RBV併用
IFN減量	22% (2/9)	67% (6/9)
RBV減量	22% (2/9)	67% (6/9)
中止	44% (4/9)	17% (1/6)
中止理由	皮疹、HCV-RNA 6ヶ月陽性、自己中止	HCC合併

表3 薬剤の減量、中止

前回治療と再治療における治療効果に関連して、両治療のインターフェロン誘導遺伝子(ISG)誘導の程度を患者末梢血リンパ球から T 細胞を単離して RNA を抽出し検討した。代表的な ISG である PKR、2'5'OAS、MxA の mRNA を経時的に定量した。定量値は GAPDH mRNA との比を算出し解析した。その結果、PKR mRNA は Peg-IFNα-2a+RBV 併用療法の方が、Peg-IFNα-2b+RBV よりも投与後 4-24 週において有意に強く誘導されていた(p<0.05, Wilcoxon test)。

また 2'5'OAS、MxA についても Peg-IFNα-2a+RBV

の方が投与初期(治療開始後 8-12 週)において有意に強く誘導された(p<0.05)。

D. 考察

Peg-IFNα-2a+RBV 再治療により HCV-RNA 陰性化が 9 例中 3 例にみられ、1 例では SVR を得た。Peg-IFNα-2a+RBV 再治療では、Peg-IFNα-2b+RBV 治療に比べて ISG の誘導が強くみられた。また、Peg-IFNα-2a + RBV 併用療法による再治療で HCV-RNA が陰性化した症例は HCV core double wild であった。

Peg-IFNα-2a+RBV 再治療により HCV 排除に成功した症例が存在することから、試みる事が考慮される治療法と考えられるが、成功率は高くない。昨年のアメリカ肝臓学会において報告された REPEAT study でも EVR 症例(17%)では約 50%の SVR が得られたものの、非 EVR 例では SVR 率は 5%程度と低かった。我々の症例においても、9 例中 1 例において EVR が得られ、その症例では再治療終了後 HCV 陰性が持続した。また HCV core double wild の 2 例で HCV-RNA が消失した。Peg-IFNα-2a+RBV 再治療は ISG を強く誘導する治療法として考慮されるが、どのような症例を治療適応とするかについては、今後検討していく必要があると考えられる。また、プロテアーゼインヒビターなど新しい抗ウイルス療法の出現によりその治療適応を再度考慮する必要があると思われる。

E. 結論

Peg-IFNα-2b+リバビリン併用療法に無効あるいは再燃した症例で、Peg-IFNα-2a+リバビリン併用療法が有効である症例が存在する。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 学会発表

1) 小西一郎、日浅陽一、世良俊樹、重松秀一郎、道堯浩二郎、堀池典生、恩地森一 C型慢性肝炎難治例に対するペグインターフェロンα-2a+リバビリン併用療法の検討 第 88 回日本消化器病学会四国支部例会 2007.12 高松

2. 論文発表

1) Konishi I, Horiike N, Hiasa Y, Tokumoto Y, Mashiba T, Michitaka K, Miyake Y, Nonaka S, Joukou K, Matsuura B and Onji M. Diabetes mellitus reduces the therapeutic effectiveness of interferon-α2b plus ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C. Hepatol Res. Hepatol Res. 2007; 37: 331-336.

2) Tokumoto Y, Hiasa Y, Horiike N, Michitaka K, Matsuura B, Chung RT, Onji M. Hepatitis C virus expression and interferon antiviral action is dependent on PKR expression. J Med Virol. 2007; 79: 911-918.

H. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容については特になし。

厚生労働省 肝炎等克服緊急対策研究事業
「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班
分担研究報告書

ジェノタイプ1型、高ウイルス量の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 — 難治例、特に高齢女性患者の解析 —

分担研究者 向坂彰太郎 福岡大学医学部 消化器内科学講座 教授
福岡大学医学部 ウイルス性肝炎・肝癌先進医療研究講座 教授

研究要旨：C型慢性肝炎治療は、ペグインターフェロンとリバビリン併用療法の導入により、その治療効果は飛躍的に向上した。しかしながら、高齢女性の治療成績が低く、この群の治療成績向上が求められている。そこで、ペグインターフェロン、リバビリン併用療法が行われたジェノタイプ1型、高ウイルス量（100 KIU/ml 以上）症例を対象として、高齢女性の治療成績を解析した。50歳以上の男性のウイルス持続陰性（SVR）が39.5%であるのに対して50歳以上の女性のSVRは20.0%と有意に低かった（ $p=0.038$ ）。薬剤 adherence の影響を除くため、ペグインターフェロン、リバビリン併に、体重で規定された予定総投与量の80%以上が投与された症例で同様の検討を行ったが、やはり、高齢女性では男性よりSVRが低い傾向が認められた。閉経前女性と閉経後女性のSVRは、それぞれ、50.0%と16.7%であり、有意差を認め（ $p=0.008$ ）、高齢女性患者のSVRが低いことには、性ホルモンが関与する可能性が示唆された。結論として、ジェノタイプ1型、高ウイルス量の高齢女性C型慢性肝炎患者の治療効果を高めるためにはホルモン補充療法の応用を検討する必要性が考えられた。

共同研究者

福岡大学医学部 消化器内科学講座

福岡大学医学部 ウイルス性肝炎・肝癌先進医療
研究講座

釈迦堂 敏、田中 崇、森原大輔、西澤新也、阿
南 章

A 研究目的

C型慢性肝炎治療は、ペグインターフェロンとリバビリン併用療法の導入により、その治療効果は飛躍的に向上した。しかしながら、ジェノタイプ1型、高ウイルス量症例のウイルス駆除率（SVR）は50%以下である。治療抵抗症例の解析では、世界的に高齢女性の治療成績が低く、この群の治療成績向上が求められている。そこで、今回、ジェノタイプ1型かつ高ウイルス量のC型慢性肝炎患者に対するペグインターフェロンとリバビリン併用療法が行われた症例の治療成績を解析

し、高齢女性の治療成績に影響を及ぼす因子をさらに詳細に検討し、今後の高齢女性患者に対する対策を考察する目的で本研究を行った。

B 研究方法

2004年12月より、2006年6月までに、当科において、ペグインターフェロン、リバビリン併用療法が行われたジェノタイプ1型、高ウイルス量（100 KIU/ml 以上）症例を対象とした。治療終了後24週の血清HCV RNA定性陰性が得られた症例をウイルス持続陰性（SVR）とし、SVRを規定する因子を検討した。さらに、性別、年齢別のSVRを比較するとともに、高齢女性の治療抵抗性の因子を検討した。

C 研究結果

ジェノタイプ1型、高ウイルス量症例に対するペグインターフェロンとリバビリン併用療法が行

われた患者は 102 例であった。平均年齢は 55.3 歳 (19-76 歳)、男性 52、女性 50 例であった。治療前血小板数の平均値は 15.2 万 (6.0-29.1 万)、ウイルス量は 2039.5 KIU/ml (100-5000 以上) であった、治療前に肝生検が施行された症例は 84 例であり、線維化ステージはそれぞれ、F0=2、F1=32、F2=29、F3=12、F4=9 であり、F2 以上が 50 例 (59.5%) と比較的線維化進展例が多かった。SVR は 38 例 (37.3%)、non SVR は 49 例 (48.0%)、中止、脱落は 15 例 (14.7%) であった。単変量解析による SVR に寄与する因子の検討では、男性 ($p=0.020$)、年齢が若年 ($p=0.043$)、血小板数の高値 ($p=0.002$)、治療前 HCV コア抗原低値 ($p=0.038$) であった。多重ロジスティック回帰分析による多変量解析では、SVR に寄与する因子は、治療開始後 4 週目のコア抗原陰性化 (Odds ratio 14.9, 95%CI 1.7-253, $p=0.028$) と治療開始後 8 週目の HCV RNA アンプリコア定性陰性化 (Odds ratio 14.3, 95%CI 1.8-195, $p=0.020$) であった。また、治療開始 4 週目の HCV コア抗原陰性の SVR 予測は、陽性的中率 (PPV) は 91.3%、陰性的中率 (NPV) は 62.5% であり、治療開始後 8 週目の HCV RNA 定性陰性の SVR 予測は、陽性的中率 (PPV) 60.5%、陰性的中率 (NPV) 95.0% であった。

次に、性と年齢で詳細に検討した。男性の SVR は 46.2% であるのに対し、女性の SVR は 28.0% と有意に低かった ($p=0.020$)。年齢を 50 歳未満と 50 歳以上の 2 群に分けると、50 歳未満の男性と 50 歳未満の女性の SVR には有意差は認めなかったが、50 歳以上の男性の SVR が 39.5% であるのに対して 50 歳以上の女性の SVR は 20.0% であった。50 歳以上の女性の SVR は有意に低かった ($p=0.038$)。ジェノタイプ 1 型、高ウイルス量の高齢、女性患者ではペグインターフェロンとリバビリン併用療法の SVR は、男性より明らかに低いことが明らかになった。そこで、高齢、女性の SVR が低い要因としては、貧血によるリバビリンの薬剤減量のため十分な薬剤投与が行われていない可能性が考えられた。そこで、薬剤 adherence の影響を除くため、ペグインターフェロン、リバビリン共に、体重で

規定された予定総投与量の 80% 以上が投与された症例で同様の検討を行った。その結果、50 歳未満の男性、女性の SVR はそれぞれ 80%、60% であった。50 歳以上では男性、女性の SVR はそれぞれ 85.7% と 40% であった。症例数が少なく統計学的有意差は認められなかった ($p=0.084$) が、高齢女性では男性より SVR が低かった。さらに、薬剤 adherence 以外の要因を明らかにするため、女性患者を閉経前後で 2 群に分けて SVR の検討を行った。閉経前女性と閉経後女性の SVR は、それぞれ、50.0% と 16.7% であり、有意差を認めた ($p=0.008$)。

D 考察

1 型、高ウイルス量の C 型慢性肝炎患者に対する、ペグインターフェロンとリバビリン併用療法において、高齢女性患者の SVR が低いことには、閉経の前後に差があることから、性ホルモンが関与する可能性が示唆された。よって、高齢女性患者の SVR を向上させるためには、ペグインターフェロンとリバビリン併用療法を行う際に、女性ホルモンあるいは女性ホルモン様物質を併用することで治療効果が高まる可能性が示唆された。

E 結論

ジェノタイプ 1 型、高ウイルス量の高齢女性 C 型慢性肝炎患者の治療効果を低下させている要因として閉経が考えられた。よって、治療効果を高めるためにはホルモン補充療法の応用を検討する必要が考えられた。

F 健康器具情報

特記すべきことなし。

G 研究発表

学会発表

1、The efficacy of Pegylated interferon alpha-2a mono therapy for the Japanese patients with chronic hepatitis C

T. Tanaka, S. Shakado, S. Inomata, G. Hirano, T. Hanano, S. Ueda, D. Morihara, S. Nishizawa,

T. Matsumoto, A. Anan, Y. Takeyama, M. Yokoyama, M. Irie, K. Iwata, T. Shoda, and S. Sakisaka
APASL 2007/3/27-30 Kyoto

2、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の治療効果と治療効果予測因子の検討

釈迦堂敏、田中崇、猪俣慎二郎、松本照雄、平野
玄竜、花野貴幸、上田秀一、西澤新也、阿南章、
竹山康章、横山昌典、入江真、岩田郁、早田哲郎、
向坂彰太郎

第 43 回日本肝臓学会総会 2007/5/31-6/1 東京

3、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の治療効果と治療効果予測因子の検討

釈迦堂敏、田中崇、猪俣慎二郎、松本照雄、平野
玄竜、花野貴幸、上田秀一、西澤新也、阿南章、
竹山康章、横山昌典、入江真、岩田郁、早田哲郎、
向坂彰太郎

JDDW 2007/10/18-10/21 神戸

4、The level of pretreatment HCV core antigen
is a new and useful predictor for the efficacy
of peginterferon alpha-2b and ribavirin in
patients with chronic hepatitis C

S. Shakado, D. Morihara, S. Nishizawa, A. Anan,
T. Tanaka, S. Inomata, S. Ueda, T. Matsumoto,
Y. Takeyama, M. Irie, K. Iwata, T. Shoda, and
S. Sakisaka

AASLD 2007/11/2~11/6 Boston

5、シンポジウム3 九州のB型肝炎-その実態と
今後の対策-

当院におけるB型肝炎の現状 -潜在性HBVキ
ャリアの検討およびHCV共感染の影響-

西澤新也、釈迦堂敏、田中崇、猪俣慎二郎、上田
秀一、森原大輔、松本照雄、阿南章、竹山康章、
入江真、岩田郁、早田哲郎、向坂彰太郎

第 90 回日本消化器病学会九州支部例会
2007/11/30-12/1 佐世保市

論文発表

1、The efficacy of Pegylated interferon
alpha-2a mono therapy for the Japanese patients
with chronic hepatitis C

T. Tanaka, S. Shakado, S. Inomata, G. Hirano,
T. Hanano, S. Ueda, D. Morihara, S. Nishizawa,
T. Matsumoto, A. Anan, Y. Takeyama, M. Yokoyama,
M. Irie, K. Iwata, T. Shoda, and S. Sakisaka
Hep Intl 1(1)p156, 2007

2、The level of pretreatment HCV core antigen
is a new and useful predictor for the efficacy
of peginterferon alpha-2b and ribavirin in
patients with chronic hepatitis C

S. Shakado, D. Morihara, S. Nishizawa, A. Anan,
T. Tanaka, S. Inomata, S. Ueda, T. Matsumoto,
Y. Takeyama, M. Irie, K. Iwata, T. Shoda, and
S. Sakisaka
Hepatology, vol. 46, No. 4, Suppl. 1, 2007 p381A

H 知的財産の権の出願・登録状況
今回の研究内容については特になし。

厚生労働省科学研究費 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 PEG-IFN/RBV 治療効果と薬剤 adherence

分担研究者 竹原徹郎 大阪大学大学院医学系研究科 准教授

研究要旨: 1 型高ウイルス量の C 型肝炎に対する PEG-IFN/RBV 治療効果は LVR 症例に比し EVR 症例では高いことが知られているが、このような例からも約 4 分の 3 の症例で治療終了後に再燃をきたすことが知られている。良好な治療効果を得るためには EVR を得ることとともに、治療終了後の再燃をきたさないことが重要であると考えられる。Osaka Liver Forum にて治療開始登録され、投与終了後の経過観察がなされた C 型肝炎患者 886 例について、EVR および EVR 後の再燃に治療前のウイルス・宿主因子と治療中の PEG-IFN/RBV 別薬剤遵守がどのような意義をもつかについて後向きに解析した。多変量解析の結果、EVR に寄与する因子として年齢、血小板数、血清クレアチニン値といった宿主因子とともに治療因子として投与開始後 12 週間の PEG-IFN の投与量が選択された。良好な EVR を得るためには PEG-IFN の投与量が 1.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$ 以上であることが重要であり、これには RBV の投与量は影響しなかった。一方、EVR を達成した症例の投与後の再燃に関与する因子は肝臓の線維化とともに RBV の 48 週間の投与量が選択された。再燃率を低下させるためには、RBV が 10 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ 以上投与されていることが重要であり、これには PEG-IFN の投与量は影響しなかった。PEG-IFN/RBV 治療については、一般に PEG-IFN と RBV の総投与量がそれぞれ予定投与量の 80% 以上であり、さらに 80% 以上の投与期間が確保されていることが重要であることが指摘されている。本研究により、投与後早期においては RBV の投与量よりは PEG-IFN の投与量が重要であり、また RBV の投与については投与期間全般にわたる遵守が重要であることが明らかとなった。

共同研究者

林 紀夫 大阪大学消化器内科学 教授
平松直樹 大阪大学消化器内科学 助教
小瀬嗣子 大阪大学消化器内科学

A. 研究目的

日本で行われた 1 型高ウイルス量症例に対する PEG-IFN α 2b/RBV48 週投与の開発試験の結果によると、約 60% の症例で EVR (投与開始 12 週以内のウイルス陰性化) が得られ、このような患者群での最終の SVR 率は 75.7% であり、全症例の SVR 率 57.6% を上回ることが示されている。このようなことから、同治療においては投与

初期に EVR を得ることが、良好な治療効果を得るために重要であることが認識されている。一方で、このような患者群からも 48 週の投与終了後に約 4 分の 1 の確率で再燃をみることから、再燃を抑止するという視点も重要であると考えられる。そこで、本研究では EVR を達成し、さらに投与終了後の再燃を抑止するために重要な臨床因子を薬剤遵守を含めて検討することを目的に解析を行った。

B. 研究方法

Osaka Liver Forum において PEG-IFN α 2b/RBV 治療を開始登録された

2,465 例のなかから、1 型高ウイルス量症例に対して 48 週間の標準治療を行い、投与終了後 24 週の経過観察が終了した 886 例を抽出し、今回の解析対象とした。薬剤投与量は PEG-IFN は体重当たりの 1 週間投与量、RBV は体重当たりの 1 日与量で評価した。

C. 研究成果

HCV-RNA 陰性化時期別の SVR 率は、4 週までの消失例は 100%、8 週の消失例で 78%、12 週までの消失例で 64%で、EVR 例全体では 75%であった。一方、LVR 例での SVR 率は 28%と低率であった。EVR を達成する症例は全症例の 49%であり、LVR 例は 24%、ウイルスの消失がみられない症例は 21%であった。EVR に寄与する因子を単変量で解析すると、年齢、性別、治療前の白血球数、Hb 値、血小板数、クレアチニン値が抽出された。また、投与開始後 12 週以内の PEG-IFN と RBV の投与量について解析すると両者ともに抽出されたが、前者でより強い傾向が認められた。そこで、これらの因子を用いて多変量解析を行ったところ、最終的に選択された因子は年齢、血小板数、クレアチニン値、PEG-IFN の投与量であった。12 週間の PEG-IFN の投与量と RBV の投与量に基づいて層別化して解析すると、EVR の達成には RBV の投与量にかかわらず、PEG-IFN の投与量が 1.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$ 以上であることが重要であり、このような症例での EVR 達成率は 50%前後であった。

一方、EVR を達成した症例について 48 週投与後の再燃に関与する因子を単変量で解析したところ、肝臓の線維化ステージ

と 48 週間の RBV の投与量が選択された。多変量解析においても両者は有意な因子であった。48 週間の PEG-IFN の投与量と RBV の投与量に基づいて層別化して解析すると、PEG-IFN の用量に関わらず、RBV の用量依存的に再燃率が低下し、標準投与量である 10 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ 以上、特に 12 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ 以上では再燃率はわずか 3%と非常に低率であった。

D. 考察と結論

1 型高ウイルス量症例に対する PEG-IFN/RBV 治療 (48 週) において、EVR の達成には宿主因子 (年齢、血小板、Cr) 以外に治療因子として投与開始後 12 週間の PEG-IFN 投与量が関与していた。EVR を達成した患者からの治療終了後の再発には肝臓の線維化ステージとともに 48 週までの RBV 投与量が関与していた。

PEG-IFN/RBV 治療については、一般に PEG-IFN と RBV の総投与量がそれぞれ予定投与量の 80%以上であり、さらに 80% 以上の投与期間が確保されていることが重要であることが指摘されている。本研究により、投与後早期においては RBV の投与量よりは PEG-IFN の投与量が重要であり、また RBV の投与については投与期間全般にわたる遵守が重要であることが明らかとなった。

E. 研究発表

論文発表

1. Itose I, Kanto T, Inoue M, Miyazaki M, Miyatake H, Sakakibara M, Yakushijin T, Oze T, Hiramatsu N, Takehara T, Kasahara A, Katayama K, Kato M,

- Hayashi N. Involvement of dendritic cell frequency and function in virological relapse in pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C patients. **J Med Virol** **79**: 511-521, 2007.
2. Hiramatsu N, Kurashige N, Oze T, Takehara T, Tamura S, Kasahara A, Oshita M, Katayama K, Yoshihara H, Imai Y, Kato M, Kawata S, Tsubocuhi H, Kumada H, Okanoue T, Kakumu S, Hayashi N. Early decline of hemoglobin can predict progression of hemolytic anemia during pegylated interferon and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C. **Hepato Res** **38**: 52-59, 2008.
3. Okanoue T, Itoh Y, Minami M, Hashimoto H, Yasui K, Yotsuyanagi H, Takehara T, Kumada T, Tanaka E, Nishiguchi S, Izumi N, Sata M, Onji M, Yamada G, Okita K, Kumada H. Guidelines for the antiviral therapy of hepatitis C virus carriers with normal serum aminotransferase based on platelet counts. **Hepato Res** **38**: 27-36, 2008.
- N, Kurokawa M, Yakushijin T, Igura T, Imanaka K, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Hijioka T, Yoshihara H, Imai Y, Hayashi E, Kato M, Minami Y, Ohkawa K, Kiso S, Kanto T, Takehara T, Kasahara A, Tamura S, Hayashi N.
- #309 Impact of reducing peginterferon alfa-2b and ribavirin on early viral response in genotype 1 infected patients with chronic hepatitis C. Oze T, Hiramatsu N, Inoue Y, Kurashige N, Kurokawa M, Yakushijin T, Igura T, Imanaka K, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Katayama K, Yoshihara H, Inoue A, Imai Y, Hayashi E, Kato M, Nishikawa M, Minami Y, Tatsumi T, Kanto T, Takehara T, Kasahara A, Tamura S, Hayashi N.
 - #1380 Dendritic cells and regulatory T cells as decision markers for the duration of pegylated interferon- α and ribavirin therapy in chronic hepatitis C patients. Kanto T, Itose I, Inoue M, Kakita N, Miyazaki M, Miyatake H, Sakakibara M, Yakushijin T, Hiramatsu N, Takehara T, Kasahara A, Hayashi N.

学会発表

The American Association for the Study of Liver Diseases

58th Annual Meeting AASLD

November 2-6, 2007, Boston

- #308 High predictive value of early viral kinetics in peginterferon plus ribavirin combination therapy of genotype 1 infected patients with chronic hepatitis C. Oze T, Hiramatsu N, Inoue Y, Kurashige

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

厚生科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）

分担研究報告書

HCV genotype 2 かつ低ウイルス量の C 型慢性肝炎に対する Interferon β 治療の 治療期間の検討

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 診療部長

研究要旨：HCV genotype 2 型でかつ低ウイルス量の C 型慢性肝炎に対する Interferon (IFN) β の治療効果と治療期間について検討した。治療開始 1 週目に HCV-RNA が陰性化した症例へは、IFN β の 8 週間治療でも高い著効率が得られたが、2 週目以降に HCV-RNA が陰性化した症例では、HCV-RNA が陰性化してから 8 週間の追加治療期間が必要であった。治療期間が短いと再燃率が高かった。今後安全性などについてのさらなる検討が必要である。

共同研究者

谷本 新小倉病院 肝臓内科 医長

A. 研究目的

Interferon (IFN) 治療効果が高い 2 型・低ウイルス量症例へは、IFN 単独治療が第一選択である。2 型・低ウイルス量症例へは、IFN α よりうつ状態の出現頻度がより低く、より治療期間が短い IFN β 治療が推奨されている。しかし、IFN β 治療の最適な治療期間についての検討の報告はない。そこで、今回我々は、IFN β 治療の最適な治療期間を決定するために、治療中の HCV-RNA 陰性化時期別に治療期間を延長し、より高い SVR 率を得たので報告する。

B. 研究方法

患者は genotype 2 型・低ウイルス量 (200KIU/ml 以下) の IFN 治療初回の 90 例の C 型慢性肝炎患者とした。全例 naïve 患者であった。全症例には、IFN β (6MIU/day) (Feron, Toray Industries Inc., Tokyo, Japan) を用いて、1 日 1 回の連日静注を行った。登録時の血清は、 -20°C で保存された。治療期間別に以下の 2 群に分けた。2002 年 2 月から 2007 年 2 月までに治療を行った 45 例を Group A とした。Group A の治療期間は、HCV-RNA の陰性化時期により以下のように決定された。治療期間は、1 週目の HCV-RNA が陰性の場合には 8 週間、2 週目に陰性化した場合は 10 週間、3 週目で陰性化した場合は 11 週間、4 週目で陰性化した場合は 12 週間とした。HCV-RNA が陰性化してから 8 週間の治療を行った。1996 年 1 月から 2002 年 1 月までに治療を行った 87 症例のうち、年齢、性別、血小板値、ウイルス量をマッチさせた 45 例を Group B とした。Group B の全患者への治療期間は 6 週間であった。全例の対象者は治療 6 ヶ月以内に肝生検を行った。

治療開始から週 1 回、血計 (白血球数、赤血球数、血小板数)、生化学検査 (総蛋白、アルブミン、AST、ALT、BUN、Creat)、検尿検査を行った。治療前に

COBAS Amplicor HCV Monitor Test v2.0 を用いて、ウイルス量を測定した。治療開始 1 週目、2 週目、3 週目、4 週目、治療終了時、終了 6 ヶ月後の 6 回、HCV-RNA 定性検査を行った。治療終了 6 ヶ月まで HCV-RNA が陰性化した症例を sustained virologic response (SVR) とした。終了後 HCV-RNA が再陽性化した症例を transient response (TR) とした。治療終了時まで HCV-RNA が陰性しなかった症例を non response (NR) 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、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) 治療前の患者背景

Group B の患者は Group A の患者にマッチされているので、年齢、性差、治療前の検査値などは、いずれも有意差はなかった。特に HCV-RNA 量も両群間で差はみられなかった。

(2) Group 別、HCV-RNA 陰性化時期別の SVR 率

Group A と Group B の SVR 率は、それぞれ 80.0%、60.0% で、Group A の SVR 率が Group B に比べ高かったが有意ではなかった。Group A と Group B の治療終了時の HCV-RNA 陰性化率 (ETR) は、それぞれ 97.7% と 93.3% で差はなかった。Group A と Group B の 1 週目に HCV-RNA が陰性化したのはそれぞれ、26 例と 27 例であった。これら患者からの SVR 率はそれぞれ 92.3%、85.2% で Group A の方が Group B に比べ高かったが、有意差は無かった。2 週目に陰性化した患者からの SVR 率は、それぞれ 80.0%、44.4% で、Group A の SVR 率が Group B に比べ高かったが有意ではなかった。Group A では、3 週目、4 週目に陰性化した症例からの SVR 率は、それぞれ 50%、50% であったが、