

療法における治療効果予測モデルを作成した。このモデルは現在用いられているウイルスの反応性による治療効果予測と同等かまたはそれ以上の予測能を持ち、患者さんの約 80%の症例で 90%以上の正診率で効果予測が可能であり、テーラーメイド医療に応用可能であると思われる。

- E. 結論 C 型慢性肝炎 1b 型高ウイルス量患者に対する Peg-IFN と RBV の併用療法において、ISDR 変異, AA70 変異, 体重, 好中球数, Th1/Th2 および IP-10 を用いて効率的な治療開始前効果予測が可能であった。治療効果予測にはウイルス因子に加え、免疫状態を含めた宿主因子も重要である可能性が示唆された。
- F. 健康危険情報  
特記すべきことなし。

G. 研究発表

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. *Hepatology* 2008; 48: 1753-1760.
- 2) Tanaka N, Nagaya T, Komatsu M, Horiuchi A, Tsuruta G, Shirakawa H, Umemura T, Ichijo T, Matsumoto A, Yoshizawa K, Aoyama T, Kiyosawa K, Tanaka E. Insulin resistance and hepatitis C virus: a case-control study of non-obese, non-alcoholic and non-steatotic hepatitis virus carriers with persistently normal serum aminotransferase. *Liver Int.* 2008; 28: 1104-1111.
- 3) Tanaka E, Matsumoto A, Yoshizawa K, Maki N. Hepatitis B core-related antigen assay is

useful for monitoring the antiviral effects of nucleoside analogue therapy. *Intervirology.* 2008; 51 Suppl 1: 3-6.

2)学会発表

- 1) Akihiro Matsumoto, Noboru Maki, Kaname Yoshizawa, Tetsuya Ichijo, Takeji Umemura, Naoki Tanaka, Michiharu Komatsu, Satoru Joshita, Eiji Tanaka. Simultaneous measurement of HBV DNA and HBcrAg is useful for identifying timing of hepatitis reactivation which occur following reactivation of HBV replication in patients with chronic hepatitis B treated with lamivudine. 18<sup>th</sup> APASL 2008 in Seoul O-075
- 2) 松本晶博, 横 昇, 田中榮司: B 型慢性肝炎に対する抗ウイルス剤治療の HBV コア関連抗原測定法によるコントロール. *肝臓* 2008; 49 Supple 2: A442.
- 3) 松本晶博, 吉澤 要, 田中榮司: C 型慢性肝炎高齢者に対するペグインターフェロン  $\alpha$ -2b とリバビリン併用療法における治療前効果予測の意義 *肝臓* 2008; 49 Supple 2: A543.
- 4) 城下 智, 松本晶博, 角田 浩一, 吉澤 要, 一條哲也, 梅村武司, 田中直樹, 小松通治, 清澤研道, 田中榮司. HBe 抗原陰性 B 型肝炎患者に対する抗ウイルス剤治療における高感度 HBs 抗原測定法の有用性の検討 *肝臓* 2008; 49 Supple 2, A442
- 5) Akihiro Matsumoto, Tetsuya Ichijo, Naoki Tanaka, Atsushi Kamijo, Satoru Joshita, Michiharu Komatsu, Takeji Umemura, Kaname Yoshizawa, Kendo Kiyosawa, Eiji Tanaka. Interferon treatment after splenectomy or PSE for the chronic hepatitis type C patients with the thrombocytopenia by portal hypertension. *JSH Single Topic Conference* 2008: 7<sup>th</sup>: A43.
- 6) 松本晶博, 吉澤 要, 田中榮司. C 型慢性

- 肝炎 1b 型高ウイルス量患者に対する Peginterferon+Ribavirin 併用療法における治療前効果予測. 肝臓; 49 Supple 1: A320.
- 7) 松本晶博, 横 昇, 田中榮司. コア関連抗原による B 型肝炎に対する抗ウイルス療法の方法の選択および中止基準. 肝臓 2008; 49 Supple 1: A43.
- 8) 松本晶博, 横 昇, 田中榮司. B 型肝炎に対する核酸アナログ治療中止時の HB コア関連抗原および HBV RNA 量と肝炎再燃との関係. 日本消化器病学会雑誌 2008 105(臨増総会): A411
- 9) 松本晶博, 吉澤 要, 田中榮司. C 型慢性肝炎 1b 型高ウイルス量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けるプロトコールの問題点 肝臓 2008; 49 suppl 3: A619.
- 10) 上條 敦, 松本晶博, 城下 智, 小松通治, 田中直樹, 梅村武司, 一條哲也, 吉澤要, 清澤研道, 田中榮司門脈圧亢進症を伴う血小板減少 C 型慢性肝炎患者に対する脾摘および PSE 後の IFN 療法 肝臓 2008; 49 suppl 3: A653.
- 11) 白川晴章, 松本晶博, 吉澤要, 一條哲也, 梅村武司, 田中直樹, 新井薫, 小松通治, 城下智, 田中榮司. 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予測におけるウイルス量測定法の比較 AMPLICOR monitor vs 高感度コア抗原測定法 vs Taqman PCR 法の比較. 日本消化器病学会雑誌 2008; 105(臨増総会): A309

#### 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

ペグインターフェロン(PEG-IFN)とリバビリン(RBV)併用療法における再燃関連因子の検討

分担研究者 泉 並木 武蔵野赤十字病院 副院長・消化器科部長

研究要旨：ゲノタイプ 1b 型・高 HCV RNA 量の難治例に対して PEG-IFN  $\alpha$  2b とリバビリン(RBV)併用療法が行われているが、ウイルス排除は約半数である。治療効果改善のためには再燃を減らすことが重要であるため、その関与因子を解析した。治療開始 9 から 12 週に HCV RNA が陰性化したものの再燃した例は 60 歳以上の高齢者であることと ISDR 変異が野生(wild)型のみであった。また 13~24 週の後期陰性化例も同様であるが、PEG-IFN  $\alpha$  2b の総投与量が 80%以下あるいは RBV の総投与量が 80%以下の例で再燃が多かった。後期陰性化例では 72 週間の延長治療によって再燃が減少していた。高齢者や ISDR 野生型では薬剤投与量の確保と延長投与による治癒率向上をめざす必要がある。

### 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

わが国の C 型慢性肝炎の 7 割がゲノタイプ 1b 型・高 HCV RNA 量の難治例であるが、PEG-IFN と RBV 併用療法を行った場合に、48 週間の治療で 40~50%にウイルス排除が得られる。治療効果を向上させるためには、治療中に HCV RNA が陰性となっているものの、終了後に再出現する再燃例を減らすことが重要な課題である。そこで再燃に関与する因子を明らかにすることを目的とした。この再燃を正確に予測するためには、最近導入された real-time PCR 法を用いて HCV RNA 陰性化時期を把握し、さらに HCV ウイルス変異の関与を検討するために治療前の HCV 変異を詳細に解析した。

また治療中の薬剤投与量や治療期間が再燃に与える影響を解析し、薬剤総投与量の確保や治療期間延長によって治療効果改善が得られる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 HCV RNA 量症例に対する PEG-IFN・RBV 併用治療前のコア aa70 と aa91 および NS5A (ISDR) 変異の解析

PEG-IFN  $\alpha$  2b (1.5  $\mu$ 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 473 例について、治療前の肝生検組織所見、HCV のコア aa70 と 91 変異、および NS5A の ISDR 領域遺伝子変異を解析した。

(2) HCV RNA 陰性化時期と再燃の関連

HCV RNA が治療開始後初めて陰性化した時期と、再燃の関連が重要であるため、従来のアンプリコアによる HCV RNA 定性と、可能な症例については最近導入された高感度の real-time PCR 法を用いた HCV RNA 陰性化時期を比較して、再燃率の違いを解析した。

(3) 薬剤投与量 (PEG-IFN  $\alpha$  2b と RBV) と投与期間と再

### 燃率の関連の検討

投与開始からの PEG-IFN  $\alpha$  2b と RBV の予定投与量と実際に投与された量を比較して、総投与量がどの程度確保できたかと再燃率の関連を調べた。また、HCV RNA が治療開始 13 週から 24 週に陰性化した後期陰性化 (late responder) 症例で 72 週間の延長治療を行った症例の再燃抑止率について解析した。

(4) 治療前のウイルス側因子だけでなく、性、年齢、体重、肝生検による肝線維化と脂肪化、血小板数、ヘモグロビン値、などの宿主因子と再燃の関連についても解析した。

### (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) ゲノタイプ 1b 型かつ高 HCV RNA 量例に対して PEG-IFN  $\alpha$  2b と RBV 併用療法を 473 例に対して行い、ウイルス学的効果が判定できている 292 例について検討した。全症例でのウイルス排除率 (ITT 解析) は 37%であったが、予定投与量の 80%以上が確保された症例に限る (PP 解析) と 60%のウイルス排除率であった。再燃は 38%にみられた。再燃に関与する因子を解析したところ、単変量解析で高齢者、女性、前回の IFN 治療が反応なし、ヘモグロビン低値、血小板数低値、肝脂肪化高度、ISDR 変異が野生(wild)型が有意差がみられた。多変量解析すると、高齢者と ISDR 変異が野生(wild)型のみが有意な因子であった。コア aa70 と aa91 変異は再燃には関与していなかった。

(2) 従来のアンプリコア法を用いた HCVRNA 陰性化時期と再燃の関連を解析すると、4 週目の陰性ではいずれの方法を用いても 48 週間の治療で再燃はなかった。しかし 8 週目にアンプリコア法で陰性化例では 19%に再燃がみられたのに対し、real-time 法で 8 週目に陰性化した例では 48 週間治療による再燃はなかった。12 週目の陰性化ではアンプリコア法で 36%、real-time PCR 法で 25%に再燃がみられた。さらに 13 週から 24 週間目までの後期陰性化(late responder)ではアンプリコア法で 68%、real-time PCR 法で 53%の症例で 48 週間の治療で再燃が認められた。

9 から 12 週目に real-time PCR 法で HCVRNA 陰性が得られた例で検討すると、60 歳未満では 48 週間治療での再燃はみられなかったが、60 歳以上で 40%が再燃していた。さらに ISDR 変異との関連を検討すると、非野生(non-wild)型では再燃例はなかったのに対し、野生(wild)型では 33%の例で再燃が認められた。13 週から 24 週目の後期陰性化(late responder)例でみると、48 週間の治療で 60 歳未満でも ISDR が野生(wild)型では 56%が再燃していたのに対し、60 歳未満の非野生(non-wild)型では再燃はなかった。late responder でも 60 歳以上の高齢者においては ISDR 変異にかかわらず 60%以上に再燃が認められた。

(3) 再燃と PEG-IFN  $\alpha$  2b と RBV の薬剤総投与量との関連について解析した。real-time PCR 法で 9 から 12 週目に陰性となった例では RBV の総投与量が予定投与の 80%以下になった場合に 33%が再燃となっていた。また 13 週から 24 週の late responder では RBV の投与量が予定の 80%以下の場合に 86%が再燃していた。そこで late responder に対して 72 週間の延長投与を行った例で解析すると 48 週間の治療では 68%が再燃していたのに対して、72 週間の治療では 52%であり再燃抑止効果が認められた。

(4) 再燃に関与する因子を懐石した。単変量解析では年齢、性、前回の IFN の反応性、ヘモグロビン値、血小板数、肝脂肪化が有意な因子であった。多変量解析では年齢のみが有意であり、高齢者では同じ時期に HCVRNA が陰性化しても再燃率が高いと考えられた。

#### D. 考察

(1) 難治性 C 型慢性肝炎に対して PEG-IFN  $\alpha$  2b と RBV 併用療法を行ったところ、予定投与量の 80%が投与できた症例に限っても 38%が再燃していた。

(2) HCVRNA 陰性化時期が再燃に密接に関与しており、real-time PCR 法を用いて高感度に測定することによって、より正確に再燃を予測可能であった。早期に HCVRNA が陰性化した例であっても 60 歳以上の高齢者と HCV の ISDR が野生(wild)型では再燃が多く、こ

れらの例では投与期間を延長するなどの対策を講じる必要があると考えられる。late responder では 48 週間治療では、年齢や ISDR 変異にかかわらず再燃が多いことが確認された。

(3) 薬剤総投与量と再燃の関係を調べると、RBV の投与量が予定の 80%以下になった場合に再燃率が高くなることが判明した。したがって、HCVRNA 陰性化後は RBV の投与量を確保することによって再燃を減らし治癒率を向上させることができると期待される。さらに、13 週から 24 週に始めて HCVRNA が陰性化する late responder について解析すると、72 週間の延長投与をすることによって再燃率を低下させ治癒率が向上することが認められた。

(4) 高齢者や血小板低値例では再燃が多く、治療期間延長を考慮する必要があると考えられた。

#### E. 結論

高感度 HCVRNA 測定系である real-time PCR 法を用いることによって、陰性化時期を性格に判定し再燃予測をたてることが可能である。同じ時期に HCVRNA が陰性化していても、60 歳以上の高齢者や HCV の ISDR が野生(wild)型の場合には再燃率が高く、延長治療を考慮する必要があると考えられた。再燃の抑制には RBV の投与量を確保することが大切であり、HCVRNA 陰性化が遅延する例では 72 週間の延長投与を行うことによって再燃を減らすことが可能と考えられた。

#### 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) 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

2008;48:736-42..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, Enooto N, Tasaka M, Sakamoto N, Miyake S. Potential relevance of cytoplasmic viral sensors and related regulators involving innate immunity in antiviral response. *Gastroenterology* 2008; 134:1396-405.

## 2.学会発表

1) 黒崎雅之他.第44回日本肝臓学会総会一般演題(優秀演題)長期予後改善を目標としたB型慢性肝炎の治療:発癌リスク因子のデータマイニング解析および核酸アナログ治療効果の検討 2008. 2) 朝比奈靖浩他.第44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併用療法における治療成績と難治の要因の検討 2008.3) 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. 4) 平山慈子他.リアルタイムPCR法とアンプリコア法によるウイルス陰性化時期の差異と治療効果予測. 第44回日本肝臓学会総会一般演題. 2008.

## 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 2 かつ高ウイルス量の C 型慢性肝炎に対する peginterferon/ribavirin 治療早期の viral kinetics 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：Genotype 2 型の C 型慢性肝炎への推奨される治療は、pegylated interferon alpha 2b (PEG-IFN)/ ribavirin (RBV) である。今回は IFN に感受性の高い genotype 2 型への PEG-IFN/RBV 治療早期の viral kinetics について検討した。Genotype 2 型の高ウイルス症例の C 型慢性肝炎 51 症例へ、PEG-IFN(1.5  $\mu$ g/kg/week) と体重別の RBV(600mg to 1000mg/day) の 24 週間治療を行った。治療前、24 時間目、1 週目、2 週目に HCV-RNA 量を測定した。1 週目のウイルス量を 24 時間目で除した値を rebound index (RI) とした。SVR のウイルス量は、24 時間目には、治療前に比べ 1-log 以上低下し、その後、1 週目のウイルス量は、24 時間目に比べより有意に低下した ( $p < 0.05$ )。non-SVR のウイルス量は、1 週目に再上昇し、2 週目に低下した。RI  $\leq 1.0$  の患者の SVR 率は 100% (39/39) で、RVR の SVR 率は 92% (35/38) であった。1 週目のウイルス量が 5,000 IU/ml 未満の 16 例は、PEG-IFN への super high responder と考えられた。そのうち 6 例は 24 時間目には 5,000 IU/ml 未満であり、5 例が 2 週目に HCV-RNA が陰性化した。

共同研究者  
谷本博徳 新小倉病院 肝臓内科 医長

#### A. 研究目的

Genotype 2 型の C 型慢性肝炎への推奨される interferon (IFN) 治療は、pegylated interferon alpha 2b (PEG-IFN) と ribavirin (RBV) 併用治療である。Genotype 2 は genotype 1 に比べ、IFN 治療効果は高いので、genotype 2 への PEG-IFN/RBV の rapid virologic responder (RVR) (4 週目 HCV-RNA 陰性) の患者への治療期間を 24 週間からより短い 12 週間や 16 週間への期間短縮が試みられている。今回我々は、genotype 2 患者への PEG-IFN/RBV 治療早期の viral kinetics を測定し、super high responder について検討を行った。

#### B. 研究方法

対象者は新小倉病院で PEG-IFN/RBV 治療を行った genotype 2 の 51 例の C 型慢性肝炎患者とした。男性 28 例、女性 23 例で、年齢は 30 歳から 71 歳までで、平均年齢は 51.7  $\pm$  12.6 歳であった。全例登録時のウイルス量は 100,000 IU/ml 以上であった。PEG-IFN alpha 2b (1.5  $\mu$ g/kg/week) (PegIntron; Schering-Plough, Osaka, Japan) を週 1 回皮下注射し、RBV (Rebetol; Schering-Plough, Osaka, Japan) は、体重により 600mg から 1000mg を 24 週間連日経口投与した。

HCV-RNA 量は、治療前、24 時間目、1 週目、2 週目に測定した。1 週目のウイルス量を 24 時間目のウイルス量で除した値を rebound index (RI) とした。治療開始から 4 週毎に HCV-RNA を測定した。治療終了後 24 週後に HCV-RNA を測定し SVR の判定を行った。ウイルス量は、COBAS Amplicor HCV Monitor Test v2.0 (Roche Diagnosis, Tokyo, Japan) を用いて測定した。HCV-RNA 定性は、Amplicor-HCV kit version 2.0 (Roche Diagnosis, Tokyo, Japan) を用いて測定した。治療終了後 24 週間後まで持続 HCV-RNA が陰性化した症例を SVR とした。それ以外を non-SVR とした。

#### C. 研究結果

今回の検討では、51 症例中 48 症例が 24 週間治療を完遂した。42 症例が SVR となり、SVR 率は 82.3% (42/51) であった。SVR と non-SVR の背景因子はそれぞれ年齢 (歳); (50.8, 57.5), ALT (IU/L); (115, 56), hemoglobin (g/dl); (14.6, 15.1), 血小板数 (万/ $\mu$ L); (19.1, 16.2), HCV-RNA 量 (IU/mL); (1339, 3333), BMI (kg/m<sup>2</sup>); (22.7, 22.1) であった。ALT 値、血小板数、は有意に SVR 症例がそれぞれ高く ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.001$ )、HCV-RNA 量は有意に低かった ( $p < 0.05$ )。

SVR と non-SVR の治療前、24 時間目、1 週目、2 週目のウイルス量 (IU/mL) はそれぞれ SVR (1339, 121, 29, 5)、non-SVR (3333, 750, 974, 71) であった。SVR の 24 時間目の HCV-RNA 量は、1-log 減少した。その後 1 週目のウイルス量は 24

時間目のウイルス量に比べ、有意に減少した ( $p<0.05$ )。さらに、2週目のウイルス量は1週目のウイルス量に比べ、有意に減少した ( $p<0.001$ )。Non-SVRの24時間目の平均ウイルス量は減少したが、1-logの減少はみられなかった。その後ウイルス量は、1週目に再上昇し、2週目には減少した。SVRのRI(0.43)は、non-SVRのRI(4.13)に比べ有意に小さかった ( $p<0.05$ )。48例中、RVRは38例(79.2%)、EVRは9例(18.7%)、NVRは1例(2.1%)であった。RVR、EVR、NVRのSVR率はそれぞれ92.1%、55.6%、0.0%であった。

1週目のウイルス量が5000 IU/ml未満の症例は16症例みられた。これらの症例はPEG-IFNに対してsuper high responderと考えられた。このsuper high responder groupの患者は、男性9名、女性7名で、平均年齢は、47.1歳であった。男性の平均年齢は、50.6歳で、女性の42.8歳に比べ高かったが有意差はなかった。この16症例のウイルス量は、877,000 KIU/mlで、他のSVRのウイルス量の1,647,000 KIU/mlに比べ有意に低かった ( $p<0.01$ )。この16症例の内、24時間目までにウイルス量が5000 IU/ml未満の症例が6症例みられた。この6症例のうち5症例は2週目のHCV-RNAが陰性であった。

登録51例のうち、3例が副作用により治療中止した。2例は、治療開始から17週目と19週目に全身倦怠感出現のため中止した。1例は5週目に全身の湿疹のため中止した。3例とも4週目にHCV-RNAは陰性化し、5週目に中止した症例は、その後の経過観察中にHCV-RNAの再陽性をみとめた。17週目と19週目に中止した2症例は、1週目のウイルス量は5000 IU/ml未満であった。この2症例は、中止24週後のHCV-RNAは持続陰性化し、SVRと診断した。

#### D. 考察

Genotype2へのPEG-IFN/RBVは、24週間投与で約80%以上のSVR率が得られる。Genotype2の患者へは、治療期間の短縮をする試みがみられ、特にRVRの患者へ12週間、14週間、16週間などの治療期間の短縮が試みられ、24週間投与とSVR率に差がないとの報告がされてきた。しかし、最近のrandomized studyでは、RVR症例でも24週間治療群のSVR率が高いことが報告されている。治療初期のviral kineticsを用いて、PEG-IFNに対してのsuper high responderをみつけることが重要である。我々の検討では、治療開始から1週目のウイルス量について検討し、1週目のウイルス量が5000 IU/ml未満の症例が16症例みられた。これらは、PEG-IFNに対してのsuper high responderと考えられ、今後の検討で治療期間短縮の症例かとも思われる。

#### E. 結論

Genotype 2型のC型慢性肝炎へのPEG-IFN/RBV治療早期のviral kineticsは、super high responderの検出において、有用であった。

#### 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) Furusyo N, Kajiwara E, Takahashi K, Nomura H, Tanabe Y, Masumoto A, Maruyama T, Nakamura M, Enjoji M, Azuma K, Shimono J, Sakai H, Shimoda S, Hayashi J. Association between the treatment length and cumulative dose of pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin and their effectiveness as a combination treatment for Japanese chronic hepatitis C patients. J Gastroenterol Hepatol. 23 :1094-104, 2008.

##### 2. 学会発表

1) 16th United European Gastroenterology Week, 18-22 October, 2008, Vienne, Austria: #748: ACCORDION INDEX: A NEW TOOL FOR THE PREDICTION OF THE EFFICACY OF PEGINTERFERON ALPHA-2B AND RIBAVIRIN COMBINATION THERAPY FOR CHRONIC HEPATITIS C. Satoh, T., Masumoto, A., Nomura, H., Nakamura, M., Kajiwara, A., Furusyo, N., Hayashi, J.

#### 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IFN治療後の肝硬度の変化に関する研究

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型慢性肝炎に対するインターフェロン（IFN）治療による肝線維化の改善を非侵襲的に評価するため、IFN治療前後の肝硬度の変化をFibroscanにより検討した。IFN治療により著効（SVR）例と一過性有効（Relapser）例では、治療前に比較して治療終了時および1年後に肝硬度が有意に低下していた。無効（NR）例では治療終了時は肝硬度が有意に低下していたが、1年後には治療前の値に戻っていた。Fibroscanによる肝硬度の測定は、IFN治療による肝線維化改善の評価に有用であることが示された。

#### A. 研究目的

Fibroscanにより非侵襲的に測定される肝硬度は、肝線維化進展度（stage）と相関することが報告されている。また、C型慢性肝炎に対するインターフェロン（IFN）治療により肝線維化が改善することが報告されている。しかし、治療終了後に繰り返し肝生検をすることは困難である。そこでIFN治療による肝線維化の改善を非侵襲的に評価するため、IFN治療前後の肝硬度の変化をFibroscanにより検討した。

#### B. 研究方法

##### (1) 対象

2005年から2007年にIFN治療を施行したC型慢性肝炎117例を対象とした。IFN治療の内訳はPeg-IFN $\alpha$ 2b+リバビリン併用療法93例、Peg-IFN $\alpha$ 2a療法13例、IFN $\alpha$ 2b+リバビリン併用療法7例、コンセンサスIFN療法4例である。ジェノタイプは1型74例、2型42例、混合型1例であった。著効（SVR）と判定された症例はジェノタイプ1型35例（47.3%）、2型35例（83.3%）、混合型1例（100%）であった。対照として自然経過の25例についても肝硬度の変化を検討した。

##### (2) 方法

治療開始時、治療終了時（～6ヶ月以内、終了1年後（～それ以降））の計3回肝硬度をFibroscanにより測定した。

（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。Fibroscanは非侵襲的に肝硬度を測定でき、患者に苦痛や健康被害をきたすものではない。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

117例中71例60.7%がSVR、9例が一過性有効（Relapser）、7例が無効（NR）となった。治療前の肝硬度は、肝生検のMetavirスコアの炎症

gradeおよび線維化stageとそれぞれ有意に相関していた（ $\rho=0.598$ 、 $p=0.0001$ 、 $\rho=0.734$ 、 $p<0.0001$ ）。全117例の検討では、治療前（ $10.6\pm 6.7$  kPa）に比べて終了時（ $7.5\pm 4.6$  kPa）と終了1年後（ $8.9\pm 5.8$  kPa）の肝硬度は有意に低下していた（ $p<0.0001$ 、 $p<0.0001$ ）。SVR例では治療前（ $9.4\pm 5.4$  kPa）に比べて終了時（ $7.1\pm 4.6$  kPa）と終了1年後（ $7.3\pm 5.1$  kPa）の肝硬度は有意に低下していた（ $p=0.021$ 、 $p=0.004$ ）。Relapser例では治療前（ $11.9\pm 6.5$  kPa）に比べて終了時（ $7.5\pm 3.1$  kPa）と終了1年後（ $9.8\pm 4.9$  kPa）の肝硬度は有意に低下していた（ $p<0.0001$ 、 $p=0.0055$ ）。NR例では治療前（ $13.2\pm 8.5$  kPa）に比べて終了時（ $9.1\pm 5.9$  kPa）には有意に低下していたが（ $p=0.027$ ）、終了1年後（ $13.5\pm 7.0$  kPa）には再上昇し治療前の値に戻っていた。自然経過例では初回の肝硬度（ $11.2\pm 7.0$  kPa）に比べて1年後以降の肝硬度（ $11.1\pm 6.0$  kPa）は変化がなかった。

治療前の肝生検の結果と肝硬度の関係を検討すると、肝線維化stage F2以上を判定するために適正なcutoff値は6.9 kPa、F3は9.5 kPa、F4は11.4 kPaであった。治療前の肝生検でF2の症例で、F1以下に相当する肝硬度を示した症例は治療前には28.1%（9/32）であったが、治療終了1年後には70%（14/20）に有意に増加していた（ $p=0.0031$ ）。治療前の肝生検でF3の症例で、F1以下に相当する肝硬度を示した症例は治療前には7.1%（2/28）であったが、治療終了1年後には43.8%（7/16）に有意に増加していた（ $p=0.0066$ ）。治療前の肝生検でF4の症例で、F1以下に相当する肝硬度を示した症例は治療前には0%（0/23）であったが、治療終了1年後には17.6%（3/17）に増加する傾向がみられた（ $p=0.0688$ ）。

#### D. 考察

自然経過例では肝硬度の有意な変化はみられなかったが、SVR例、Relapser例、NR例とも治



療前に比較して治療終了時に肝硬度が有意に低下しており、SVR例、Relapser例では1年後にも有意な低下が維持されていた。肝硬度の低下は肝線維化の改善を反映しているもの思われ、SVR例のみでなく Relapser例でも治療終了後長期間肝線維化の改善効果が持続するものと思われる。

#### E. 結論

肝硬度の測定により IFN 治療による肝線維化の改善を非侵襲的に評価することができる可能性が示唆された。今後 IFN 治療後の肝生検の結果と比較検討することが必要と思われる。

#### 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. Yoshioka K, Kawabe N, Hashimoto S. Transient elastography: applications and limitations. *Hepatol Res* 2008;38(11):1063-8.

##### 2. 学会発表

1. Arima Y, Kawabe N, Hashimoto S, Yoshioka K, et al. Reduction of liver stiffness by interferon treatment for chronic hepatitis C measured by transient elastography. The 59<sup>th</sup> annual meeting of the American association for the study of liver diseases, Nov, 2008, San Francisco, USA. *Hepatology* 2008;48 (4 suppl):862A.

2. Kawabe N, Muraio M, Hashimoto S, Yoshioka K, et al. Mutations in core region and NS5A of hepatitis C virus correlates with the response to PEG-IFN alfa-2b plus ribavirin treatment. The 59<sup>th</sup> annual meeting of the American association for the study of liver diseases, Nov, 2008, San Francisco, USA. *Hepatology* 2008;48(4suppl):1161A.

3. 川部直人、小林恭子、小村正臣、吉岡健太郎、他。Fibroscan を用いた HCV 感染症における肝線維化の定量的評価。第 94 回日本消化器病学会総会、平成 20 年 5 月、福岡。日本消化器病学会雑誌 2008 ; 105 (suppl) : A230.

4. 村尾道人、小村正臣、小林恭子、吉岡健太郎、

他。IFN・リバビリン併用療法の治療効果と ISDR・core 領域の変異との関係について。第 44 回日本肝臓学会総会、平成 20 年 6 月、松山。肝臓 2008 ; 49(suppl) : A212.

5. 川部直人、橋本千樹、原田雅生、吉岡健太郎、他。IFN 治療による C 型慢性肝炎の肝線維化改善の評価における Fibroscan の有用性。第 44 回日本肝臓学会総会、平成 20 年 6 月、松山。肝臓 2008 ; 49(suppl) : A295.

6. 川部直人、橋本千樹、吉岡健太郎。肝硬度測定による高齢 C 型慢性肝炎患者に対する IFN 治療の必要性和有効性の検討。第 50 回日本消化器病学会大会、平成 20 年 10 月、東京。日本消化器病学会雑誌 2008 ; 105 (suppl) : A578.

7. 村尾道人、吉岡健太郎、橋本千樹、川部直人、他。ISDR・core 領域の変異と IFN・リバビリン併用療法の治療効果との関係について。第 12 回日本肝臓学会大会、平成 20 年 10 月、東京。肝臓 2008 ; 49(suppl) : A540.

#### 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型肝硬変症に対する部分的脾動脈塞栓療法(PSE)および脾臓摘出術(脾摘)併用IFN療法の治療成績

分担研究者 清家正隆 大分大学医学部消化器内科 診療准教授

研究要旨:C型肝硬変症では血小板低下のため、PegIFN治療の導入や継続が困難な症例が存在する。部分的脾動脈塞栓療法(PSE)や脾臓摘出(脾摘)を併用し、IFN治療を行い、治療支援としての両者の比較を行った。PSEおよび脾摘併用IFN療法のSVR率はそれぞれ36.4%(8/22)、62.5%(5/8)であった。1型高ウイルス量のSVR率はそれぞれ25%(3/12)、25%(1/4)であった。PSEおよび脾摘後の血小板数はIFN経過中明らかに脾摘群が高値であったが、PegIFN80%投与率では両者に差はなかった。合併症の比較では、PSE併用例で、腹水、胸水、脾摘併用例では、血栓症に注意が必要であった。血小板低下を伴う症例にPSEおよび脾摘による治療支援は有用であるが、1bで高ウイルス量での治療成績は不十分であり、さらに工夫が必要である。

#### A. 研究目的

血小板低下を伴うC型肝炎関連肝硬変症に対するPSEおよび脾摘併用IFN療法の治療成績を比較し、その有用性と安全性を比較検討し、その位置づけを明らかにする。

#### B. 研究方法

##### (1)PSEおよび脾摘の安全性と効果

PSEはspongel法およびcoil法を用いた。脾臓の梗塞率は70%前後を目指し施行した。PSE施行後の血小板数の推移と合併症を評価した。脾摘は開腹および腹腔鏡下で行った。

##### (2)PSEおよび脾摘後IFNの治療成績

両群でのPegIFN80%投与率、減量率、治療効果の検討をおこなった。

##### (3)PSEおよび脾摘後IFNの合併症の比較

両群での合併症の比較を行った。

#### (倫理面への配慮)

臨床試験の目的・方法、治療の副作用、患者に関する個人情報、守秘義務、患者の権利保護等について十分な説明を行い、臨床試験を遂行した。

#### C. 研究結果

(1)PSE併用IFN療法群は32症例、平均年齢は62.5歳。男性18例、女性14例。Child分類ではA/B/C:30/2/0。脾摘併用IFN群は9症例、平均年齢は52.7歳。男性6例、女性3例。Child分類ではA/B/C:9/0/0。治療前の血小板数は、PSE併用群で、 $6.1 \pm 1.9$ 万/ $\mu$ l、脾摘併用群では $5.4 \pm 0.4$ 万/ $\mu$ lであった。年齢で脾摘併用群が有意に若かったが、その他の背景に差はなかった。

##### (2)治療効果

PSE併用IFNを行った症例で治療評価可能症例は22例。

SVRは8例(8/22;36.4%)であった。NRは11例(11/22;50.0%)。脾摘併用群ではSVRは5例(5/8;62.5%)であった。NRは3例(3/8;37.5%)。この中で1b高ウイルス量の症例でのSVR率はそれぞれ、25.0%(3/12)、25%(1/4)であった。PSE併用群と脾摘併用群では有意差はなく、1b高ウイルス量でのSVRは低かった。

##### (3)PegIFN+リバビリン投与率の比較

PegIFNの80%以上投与率の比較ではPSE併用群では62.5%に対して、脾摘群では57.1%であった。リバビリンの80%以上投与率ではPSE併用群で、50%、脾摘群で42.9%と両群で差はなかった。

##### (4)合併症の比較

PSE併用群では発熱が有意に多く、また、肝機能低下例では胸水や腹水貯留や脾臓瘍に注意が必要である。脾摘群では、門脈血栓症が2例あった。さらに、敗血症での死亡例が1例あり、感染症への対策が必要である。

#### D. 考察

C型肝炎に対する治療の選択肢が増え、治療成績は向上した。治療効果因子としてウイルス側、宿主側因子の解明が進んでいるが、治療側因子として、分量のPegIFNやリバビリンの投与がSVR率向上に必要であることが指摘されている。血小板低下を伴う進行肝硬変患者ではPegIFN・リバビリンの導入や継続を困難にしている大きな阻害要因の一つが血小板数であるため、その対策が必要である。

IFNを導入する際、血小板数の確保が必要である。PegIFN $\alpha$ -2aでは導入時9万/ $\mu$ l以上、PegIFN $\alpha$ -2b+rib併用では開始時10万/ $\mu$ l以上が望ましいとされ、8万/ $\mu$ lでIFN半量に減量する必要がある。IFN療法では中止・中断例では治療効果が低くなることが報告されている。

現在、血小板数を増加させる支援療法としてPSEと脾摘が行われているが、いずれも利点と欠点を有して

いる。そこで今回両者の治療成績を比較した。両者に治療成績の差はなく、1b 高ウイルス量では 25% の SVR 率であった。さらに PegIFN およびリバビリンの 80% 以上投与率についても両者に差がなかった。その他の 1b 高ウイルス量以外の C 型肝炎症例では十分な治療効果が得られた。

今後、脾摘併用 IFN と PSE 併用 IFN の位置づけをはっきりさせる必要がある。PSE により血小板数を 10 万/ $\mu\text{l}$  以上に上昇させるには、現在の 70% 脾梗塞率を目指す方法では処置前の血小板数が 3.5 万/ $\mu\text{l}$  以下では厳しい。さらに PSE による脾梗塞率を上げると合併症が危惧されるため、著しい血小板低下症例には脾摘併用 IFN を行うほうが望ましいと考えられる。

治療開始時期は症例により様々であるが、原則 PSE では施行 2 週間後に IFN 療法を施行している。脾摘後 IFN 療法も門脈血栓に留意し、比較的早期に導入している。

合併症については十分注意する必要がある。PSE では発熱、進行肝病変では腹水、膿瘍などがあり、脾摘では門脈血栓とともに感染症についても注意する必要がある。肝硬変症ではすでに肝機能低下のため、易感染性と考えられるため、十分な注意が必要である。さらに、脾臓を処置することに対する全身への影響についての検討は十分でないため、今後検討が必要である。

また、血小板数以外の理由で減量や中止を余儀なくされる症例があり、好中球減少については PSE や脾摘で改善せず、十分な投与ができない症例が存在した。

#### E. 結論

血小板低下を伴う C 型肝炎患者にウイルス排除を行う場合、PSE 併用や脾摘併用 IFN 療法は有用である。1b 高ウイルス量の症例ではウイルス側因子を考慮に入れ、検討すべきである。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

清家正隆, 熊田博光, 岡上 武: 高齢者 C 型肝炎慢性肝炎

患者 IFN- $\beta$  治療研究—中間集計—

医学と薬学 60 (2): 269-276, 2008

# 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

### 血小板減少を伴う C 型肝炎に対する脾臓及び PSE と抗 HCV 治療効果

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：血小板減少を伴う C 型肝炎に対して脾臓摘出術、部分的脾動脈塞栓術を行いインターフェロン治療、化学療法を導入した。血小板の増加率は脾臓群で有意に高く、特に血小板数 3.9 万/mm<sup>3</sup>未満の症例において PSE に比べ確実に血小板の増加を得た。また、両群ともに処置に伴う重篤な合併症はみられなかった。抗ウイルス効果は、1 型高ウイルス症例において SVR 率が脾臓群で 13%、PSE 群で 0%。1 型高ウイルス以外の症例は 67%であった。血小板減少を伴う C 型肝炎に対する脾臓摘出術、部分的脾動脈塞栓術はインターフェロン治療の適応拡大が見込める有用な方法である。

#### 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 型肝炎(CH-C)の中には、肝線維化の進行、脾機能亢進により血小板減少が進み、抗ウイルス療法を導入できない症例がある。抗ウイルス療法の治療効果が上がり、従来難治性とされた症例の中にも SVR を期待できる症例がある。そこで血小板減少例に対して腹腔鏡下脾臓摘出術や部分的脾動脈塞栓術 (PSE) を施行し血球数に及ぼす効果を比較しそれぞれの治療法の適応を明らかにすることを目的とした。また、抗ウイルス療法を行い血球数の変化、治療効果、副作用について検討した。

#### B. 研究方法

研究① 対象は当院にて血小板減少のため脾臓摘出術、PSE を施行した 53 例。脾臓摘出術 29 例（抗ウイルス療法例、化学療法例）、PSE 24 例（抗ウイルス療法例、化学療法例）。処置前後の血小板数、白血球数、好中球数の変化を比較検討した。

研究②脾臓後インターフェロン治療を行った 8 例、PSE 後インターフェロン治療を行った 13 例。インターフェロン治療開始後の血球数の変化、治療効果、副作用について検討した。

#### (倫理面への配慮)

本研究の治療は、既に血小板減少症、C 型肝炎に対してそれぞれ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うえで遂行した。

#### C. 研究結果

研究① 背景因子を表 1 に示す。処置前のプロトロンビン時間が PSE 群で有意に低い値を示したが (P<0.05)、男女比、年齢、Child-Pugh score、血清アルブミン値、末梢白血球数に差はなかった。

脾臓、PSE 後の血小板数の変化は、処置後 2 週目の血小板上昇率が脾臓群で有意に高かった (P<0.05)。処置前血小板数 3.9 万未満の症例は PSE にて血小板数 10 万/mm<sup>3</sup>以上を達成できなかった。また、処置後白血球数、好中球数の変化はともに 2 週後で処置前と比較し有意に増加した(脾臓群：p<0.01, P<0.01, PSE 群：P<0.01, P<0.01)。

	脾臓摘出術 (n=29)	PSE (n=24)	P値
性別(男/女)	17/12	15/9	0.317
年齢(歳)**	61 (42-71)	60 (53-68)	0.749
Etiology (B:C:NBNC)	0 : 25 : 0	2 : 19 : 1	
Child-Pugh score	A: 17, B: 12, C: 0	A: 14, B: 9, C: 1	0.317
T.Prot (g/dl)	7.1 (5.8-9.2)	7.4 (5.9-8.6)	0.141
Alb (g/dl)	3.2 (2.1-3.9)	3.5 (2.4-4.7)	0.055
PT (%)	83 (66.4-113.7)	76.1 (57.9-96.9)	0.037
術前WBC (/μl)	3028 (900-4800)	3388 (1100-5500)	0.206
術前neutro (/μl)	1708 (540-3182)	2019 (737-5115)	0.425
術前Hb. (g/dl)*	11.9 (9.0-16.5)	12.8 (7.0-15.8)	0.092
術前Plt. (万/mm <sup>3</sup> )	5.9 (2.5-11.5)	5.1 (2.0-8.1)	0.179

表 1 脾臓、PSE例の背景因子

研究② 対象の背景因子を表2に示す。

	Splenectomy (n=8)	PSE (n=12)
性別(男/女)	5/3	6/6
年齢(歳)**	56(42-67)	60(53-68)
AST(IU/l)	71(39-242)	64(35-101)
ALT(IU/l)	73(30-233)	64(20-160)
γ-GTP	39(28-65)	38(21-83)
T.Prot(g/dl)	6.8(5.9-7.5)	7.4(6.3-8.7)
Alb(g/dl)	3.1(2.7-3.9)	3.0(2.4-4.5)
術前WBC(/μl)	3500(2300-5100)	3250(2300-4300)
術前Hb.(g/dl)*	13.1(10.8-16.5)	13.5(11.6-15.5)
術前Plt.(万/mm <sup>3</sup> )	6.0(4.4-7.4)	5.1(3-8.1)
PT(%)	80.7(58.1-98.4)	77.9(65.1-97)
HCV-RNA(ハイレンジ)	1600(300-2200)	850(10-2800)

表2 脾摘、PSE後IFN治療例の患者背景

IFN 治療例の脾臓処置前血小板数は脾摘群で中央値 6.0 万/mm<sup>3</sup>、PSE 群で 5.1 万/mm<sup>3</sup>であり、両群間に差はみられなかった。脾摘群、PSE 群ではそれぞれ処置により 75%、50%の症例で目標の 10 万/mm<sup>3</sup>以上の血小板上昇を得た。合併症については、脾臓摘出術、PSE とともに重篤な合併症はみられなかった。

脾摘後、PSE 後インターフェロン治療の効果をそれぞれ表3、表4に示す。

症例	性別	年齢	ウイルス量 ハイレンジ	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	効果	70	90
①1b	女	47	1300	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SVR		
②1b	男	57	1500	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	TR	x	x
③1b	男	42	590	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	TR	W	M
④1b	男	55	1600	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	NR	W	M
⑤1b	女	67	560	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	中止		
⑥1b	女	63	300	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	中止	W	M
⑦1b	男	54	6.6	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	中止		
⑧1b	男	56	2200	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	中止	M	W

SVR率 1b/high 13%

表3 脾摘後Peg-IFNα-2b+RBV併用療法例のHCV-RNA経過

症例	性別	年齢	ウイルス量 ハイレンジ	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	効果	70	90
PegRho-1b	男	56	2800	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	中止	NR	
PegRho-1b	女	68	1100	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	NR	
PegRho-1b	女	61	2500	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	NR	
PegRho-1b	女	62	600	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	TR	
PegRho-1b	女	65	6.0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	TR	
PegRho-1b	男	58	6.3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		M M
PegRho-1b	女	62	6.1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	NR	W W
IFNα-1b	男	56	6.8	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		W W
IFNα-1b	男	64	6.5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	NR	
Ferom-1b	女	58	4.1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		療中
Ferom-2a	男	59	10	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	SVR	
Pegamv-2a	男	53	18	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SVR	

SVR率 1b/high 0%, 1b/high以外 67%

表4 PSE後IFN治療例のHCV-RNA経過

脾摘群は全例が1型高ウイルス量の症例であった。SVR率は13%(1/8)、8例中4例(50%)で治療が中止された。理由としては貧血進行(1)、HCV-RNA(+)(1)、自殺企図(1)、自己中止(1)であった。

PSE群は12例中9例が1型高ウイルス量の症例であり、SVR例は投与中の症例を含め1例もみられていない。1型高ウイルス量以外の症例では2a低ウイルス量の2例がSVRとなり、1b低ウイルス量例はETRで現在follow中である。これらの3例はともにEVRを得ていた。12例中4例(33%)で治療が中止された。理由は貧血進行(1)、好中球減少(1)、HCV-RNA(+)(1)、腹水出現(1)であった。また、抗ウイルス治療中における重症感染症などの脾摘後に起こりえる特有の合併症はみられなかった。

#### D. 考察

近年、C型肝炎患者の高齢化および線維化進行例の増加、難治例の割合の増加、IFN治療の肝硬変症例への適応拡大などにより血小板減少を伴うC型肝炎に対する治療の工夫が必要となってきた。現在のところ薬剤による血小板の増加を得ることができないため、我々は脾摘、PSEを施行し抗ウイルス療法を導入した。脾摘とPSEの比較では脾摘群で有意に血小板の上昇率が高く、本検討では脾臓処置前の血小板数が3.9万/mm<sup>3</sup>未満の症例ではPSEにて血小板数10万/mm<sup>3</sup>以上を得ることが困難であった。脾臓処置前血小板数が3.9万未満の症例ではPSEよりも脾摘が望ましいと考えられる必要であると考えられるが、脾摘とPSEの選択についてはさらなる検討が必要である。治療効果の面では、結果で示すように1型高ウイルス量以外の症例は良好な抗ウイルス効果が得られ、今後推奨される治療になり得ると考えられた。1型高ウイルス量の症例は、SVR率が脾摘群で13%(8例中1例)、PSE群で0%であり、十分な治療効果は得られていない。症例の中には一過性にウイルスが消失する症例がSVR症例以外に4例みられたが、いずれも治療終了後に再燃した。今後は有効な抗ウイルス効果が得られる集団を特定するためにISDRやHCV core70,91の変異を含めたウイルス因子、宿主因子と治療効果について、症例を増やして更に検討する必要がある。

#### E. 結論

血小板減少を伴うC型肝炎に対する脾臓摘出術、部分的脾動脈塞栓術はインターフェロン治療の治療効果を上げる有用な方法となり得ると考えられる。

#### 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) 木阪吉保、廣岡昌史、上原貴秀、日浅陽一、道克浩二郎、恩地森一 脾機能亢進を伴う門脈圧亢進症に対する脾臓摘出術と部分的脾動脈塞栓術の比較・検討 第44回日本肝臓学会総会 2008.6 松山
- 2) 廣岡昌史、日浅陽一、恩地森一 進行肝細胞癌の肝持続動注化学療法症例に対する脾臓摘出術の検討 第12回日本肝臓学会大会 2008.10 東京

2) 広岡昌史、小泉洋平、上杉和寛、木阪吉保、上原貴秀、小西一郎、阿部雅則、日浅陽一、恩地森一  
IFN、肝動注患者に対する脾摘術、PSE 第15回日本門脈圧亢進症学会総会 2008.11 福岡

## 2. 論文発表

- 1) Hirooka M, Ishida K, Kisaka Y, Uehara T, Watanabe Y, Hiasa Y, Michitaka K, Onji M. Efficacy of splenectomy for hypersplenic patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res.* 2008;38:1172-1177.
- 2) 広岡昌史、上原貴秀、恩地森一 肝動注化学療法における脾摘術と PSE の功罪 肝胆膵 2008;56:377-381.

## 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

#### B型慢性肝炎（CH-B）急性増悪に対する ラミブジン(LAM)・インターフェロン(IFN) sequential therapy の 有用性に関する検討

分担研究者 四柳宏 東京大学医学部附属病院感染症内科 准教授

研究要旨：B型慢性肝炎急性増悪に対してラミブジン(LAM)を投与された症例に対して、LAMを安全に中止することとウイルス的／生化学的寛解を得ることを目標に、LAM-インターフェロン(IFN) sequential therapyを行った。IFN- $\alpha$ 投与終了24週後の時点でALT正常、e-Seroconversion、HBV DNA<5 logcopies/mLの3者を満たす症例をSVR、IFN- $\alpha$ 投与終了時点でこれらの条件を満たすがSVRに至らなかった症例をETR、それ以外の症例をNRとした。12例中6例がSVR、5例がETR、NRは1例のみであった。治療効果予測因子としてはIFN治療中にウイルスが検出感度未満まで増殖抑制されていることが重要であり、SVR例は治療終了48週後時点でも寛解を持続していた。結論として、IFN sequential therapyは、ラミブジンを安全に中止する手段及び長期寛解を得るために有用な治療法であった。本邦は耐性株肝炎に対する治療法としても有用であると思われる。

#### A. 研究目的

B型慢性肝炎急性増悪の際は核酸アナログ製剤の投与が行われ、肝炎寛解後も長期にわたり継続される場合が多い。しかしながら、核酸アナログを長期に使用した場合、耐性株の出現が一定頻度で起こる。また、核酸アナログ製剤を長期に使用した場合の副反応及び安全性に関しては不明である。

従って長期若年例や線維化非進展例の場合、安全に核酸アナログを中止するが可能であればその方が望ましいと考えられる。ラミブジンの投与を中止する目安には、HBe抗原陰性、HBV DNA検出感度以下、ALT正常値が半年間持続することとされているが、この条件を満たす症例は少ない。また、HBcrag (B型肝炎ウイルスコア関連抗原) 低値がラミブジン投与を中止する際のマーカーとしては有用であるが、この条件を満たす症例はさらに少ない。

即ちラミブジンを中止することのみでウイ

ルス学的及び生化学的効果を維持することは困難であると考えられる。

このような場合、インターフェロンの投与下でラミブジンを中止するラミブジン(LAM)-インターフェロン(IFN) sequential therapyが有用である可能性がある。この治療法はオーストラリアから最初に報告され、その高い寛解導入率に注目が集まった。本邦でも慢性肝炎の治療に対して検討が行われ、従来のインターフェロン治療に比べて高い効果があることが報告されている。

今回、慢性肝炎急性増悪例に対し、LAM-IFN sequential therapyを行い、LAMが安全に中止できるか、肝炎の寛解導入がどの程度可能であるかを検討した。

#### B. 研究方法

2001年から2008年の間に東京大学医学部附属病院感染症内科及び聖マリアンナ医科大学

学付属病院消化器・肝臓内科を受診した ALT>300 の急性増悪を呈した B 型慢性肝炎 12 例（男性：女性=10：2、年齢の中央値 31 歳、HBe 抗原陽性 9 例）を対象とした。

治療のスケジュールは Serfety らに準じ、ラミブジン 20 週単独投与→ラミブジン+IFN- $\alpha$  (3MU 3/w) 4 週併用→ IFN- $\alpha$  (3MU 3/w) 20 週のスケジュールで治療を行った。

IFN- $\alpha$  投与終了 24 週後の時点で ALT 正常、HBe 抗原陰性/HBe 抗体陽性、HBV DNA<5 Logcopies/mL の 3 者を満たす例を SVR、治療終了時点でこの 3 者を満たす例を ETR、それ以外を NR と定義した。

### C. 研究結果

対象 12 例中 SVR が 6 例 (50%)、ETR が 5 例 (43%) であり、NR は 1 例のみであった。

#### (1) 治療開始前因子による治療効果予測

女性 2 名はいずれも SVR が得られた。男性 10 名中 SVR が得られたのは 4 名のみであった。

他の治療開始前因子（年齢、治療の既往、ALT、HBe 抗原の有無、HBV DNA 量）に関しては SVR 群 6 例とそれ以外の 6 例の間に差を認めなかった。

#### (2) 治療開始後因子による治療効果予測

インターフェロン治療開始時（治療開始 20 週後）あるいはラミブジン投与終了時（治療開始 24 週）の肝機能及びウイルス因子では治療効果予測は難しかったが、インターフェロン治療終了時の HBe 抗原は SVR 群では 1 例のみが陽性であったのに対し、ETR、NR 群では 4 例が陽性であった。また、インターフェロン投与終了時の HBV DNA は SVR では 5 例が検出感度未満だったのに対し、ETR、NR では 3 例のみが検出感度未満であった。即ち、インターフェロン治療終了時のウイルス増殖が十分に抑制されていると SVR になりやすいことが示唆された。また、SVR の得られた 6 例は治療終

了 48 週後の時点でも Virological Response が持続しており、LAM-IFN sequential therapy による寛解は持続する可能性があることが確認された。

### D. 考察

35 歳未満の B 型慢性肝炎患者に対する治療は、本研究班の出したガイドラインによればインターフェロンの選択が第一とされている。若年者の場合、インターフェロンの投与により HBe 抗原陰性化、HBV-DNA 持続低値、ALT 正常の状態に導入できることが十分期待できることが一つの理由である。また、核酸アナログの長期投与は耐性株の出現があり、長期にわたる安全性が確立されていないことも理由である。

慢性肝炎の急性増悪の際は、インターフェロンが適応にならないため、治療としては核酸アナログの単独投与が選択される。急性増悪の際は、増悪後にウイルス量が減る場合が多いし、生体の免疫応答が高まっている時期でもあり、核酸アナログを安全に中止できれば寛解導入できる可能性が十分あると考えられる。このため本検討では Serfety の方法に従い、インターフェロン投与との併用期間を 1 か月間作ることにより核酸アナログを中止した。

今回の検討では、核酸アナログ中止後も HBV が低レベルに維持され続けている例では SVR となる可能性が高いことが示唆された。このような症例ではインターフェロンの抗ウイルス作用及び免疫賦活作用が十分に働くために、HBV 量は低レベルに維持されるものと想定される。また、投与開始後 12-24 週でピークに達するラミブジンの細胞性免疫賦活作用も HBV 量を抑える役割をしていると思われる。

今回の検討では 50% の症例で SVR が得られた。前述の通りもともと寛解を得られやすいと思われる症例に対して強い免疫賦活を行ったことが高い SVR 率につながったと思われる。



SVR が得られなかった症例でも多くに ETR が得られており、核酸アナログをより抗ウイルス効果の強いエンテカビルに、インターフェロン療法の期間を 48 週に延長することにより、さらに高い割合の SVR が得られることが期待される。

本法はラミブジン耐性株ができた症例に対しても、アデフォビルを用いることにより同様の治療ができる可能性を提起するものである。ラミブジン投与を行った若年者が耐性株の出現によりアデフォビルの投与を行わざるを得ない場合があるが、アデフォビルの投与で十分にウイルス量が抑制できればインターフェロン投与により、ラミブジンさらにはアデフォビルを中止できる可能性もある。今後若年例に対して検討する価値のある治療法であろう。

#### E. 結論

IFN sequential therapy は、ラミブジンを安全に中止する手段及び長期寛解を得るために有用な治療法であった。本邦は耐性株肝炎に対する治療法としても有用であると思われる。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Koike K, Kikuchi Y, Kato M, Takamatsu J, Shintani Y, Tsutsumi T, Fujie H, Miyoshi H, Moriya K, Yotsuyanagi H. Prevalence of hepatitis B virus infection in Japanese patients with HIV. *Hepatology Res.* 2008;38:310-4.

2) 四柳宏 テノホビルの HBV 感染症に対する効果(海外での最近の知見) *細胞* 40;575-583:2008

3) 四柳宏 肝炎シリーズ B 型急性肝炎の現状 感染制御 4;271-274:2008

4) 四柳宏 【核酸アナログ時代の B 型肝炎治療】 核酸アナログをどう使う? HIV との重感染に対して 肝・胆・膵 56;749-752:2008

5) 四柳宏 テノホビルの HBV 感染症に対する効果(海外での最近の知見) *BIO Clinica*23;342-350:2008

6) 四柳宏, 小池和彦 ウイルス性肝炎の最新治療 B 型肝炎ウイルスの変異と治療 *日本消化器病学会雑誌* 105;199-205:2008

#### 著書

四柳 宏, HBV キャリアの指導・管理および院内感染事故対策, 今日の治療指針 2008 年度版 医学書院 2008 年

#### 2. 学会発表

1) 長瀬良彦, 伊澤直樹, 中澤緑, 福田安伸, 馬場哲, 高橋秀明, 奥瀬千晃, 四柳宏, 鈴木通博 Genotype A による B 型急性肝炎の 3 例 エンテカビル投与例を中心に 第 12 回日本肝臓学会大会 2006 年 東京

2) 四柳宏, 青野淳子, 三好秀征, 堤武也, 藤江肇, 新谷良澄, 森屋恭爾, 小池和彦 B 型肝炎ウイルスワクチンの今日的課題 B 型肝炎ウイルス S 領域のアミノ酸変異に関する検討 第 44 回日本肝臓学会総会, 松山, 2008.

3) 山田典栄, 四柳宏, 三好秀征, 堤武也, 藤江肇, 新谷良澄, 森屋恭爾, 奥瀬千晃, 安田清美, 鈴木通博, 伊東文生, 飯野四郎, 小池和彦 B 型肝炎ウイルス肝炎の治療 HBe 抗原陽性 B 型慢性肝疾患における B 型肝炎ウイルス欠失変異 第 44 回日本肝臓学会総会, 松山, 2008

#### G. 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

### HBV 再活性化による劇症肝炎の現状と対策

分担研究者 桶谷 真 鹿児島大学大学院消化器疾患・生活習慣病学 講師

研究要旨：劇症肝炎、LOHF の全国調査をもとに 2004 年から 2007 年までに発症した HBV 再活性化による劇症肝炎例を解析した。免疫抑制・化学療法による HBV 再活性化例および de novo B 型肝炎例は 2005 年以降増加傾向にあった。B 型急性感染やキャリア発症に比べ、HBV 再活性化による劇症肝炎は発症年齢が高く亜急性型が多かった。また臨床検査成績では、他の 2 群に比べ HBV-DNA 量は高値、ALT 値は低値であったが肝予備能はより不良であった。リツキシマブ、ステロイド併用療法による HBV 再活性化は de novo B 型の発症リスクが高く、その予後は極めて不良であった。強力な免疫抑制・化学療法後に発症する de novo B 型をはじめとする HBV 再活性化重症肝炎に対しては発症後の核酸アナログ投与は有効性に乏しく、「免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン」に準じた対応が必要と思われた。

#### 共同研究者

坪内博仁 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 教授  
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

象に実施される劇症肝炎、LOHF の全国調査の集計結果をもとに 2004～2007 年に発症した HBV 再活性化例の解析を行った。

（倫理面の配慮）

劇症肝炎、LOHF の全国調査は匿名化されたデータで集計解析されており既に鹿児島大学大学院の疫学研究等研究倫理委員会の承認を得て実施されている。

#### A. 研究目的

近年、主に悪性疾患に対し様々な化学療法、免疫抑制療法が行われるようになり、治療中あるいは終了後に発生する HBV 再活性化が問題となっている。また最近では HBs 抗原陰性で HBe 抗体ないし HBs 抗体陽性の感染既往者から発症する HBV 再活性化による重症肝炎（de novo B 型肝炎）が増加し、その劇症化および死亡率が極めて高いことより早急な対策が急がれている。今回、HBV 再活性化による重症肝炎の実態を把握するため、劇症肝炎、LOHF の全国調査集計をもとに HBV 再活性化例および de novo B 型肝炎例の背景および臨床検査成績を比較検討した。

#### B. 研究方法

全国約 600 の主な肝臓あるいは消化器専門施設を対

#### C. 研究結果

##### (1) HBV 再活性化による劇症肝炎発生数

2004 年の B 型劇症肝炎発生数は 20 例で、そのうち 2 例が HBV 再活性化例であったが、de novo B 型はなかった。HBV 再活性化例は 2005 年に 4 例 (11%)、2006 年に 4 例 (20%)、2007 年に 9 例 (29%) と増加傾向にあった。またそのうち de novo B 型は 2005 年に 1 例 (3%)、2006 年に 3 例 (15%)、2007 年に 5 例 (16%) と増加傾向であった。HBV 再活性化例の内訳をみると HBs 抗原陽性例からの HBV 再活性化では基礎疾患として悪性リンパ腫が 10 例中 6 例と最も多く、その他に乳癌、肺癌、RA などがみられた。一方 de novo B 型では悪性リンパ腫、MALT リンパ腫が合わせて 11 例中 9 例とほとんどを占め、治療として 8 例にリツキシマブ、ステロイドの併用療法

が行われていた。

## (2) HBV 再活性化による劇症肝炎の背景

2004年から2007年までのB型劇症肝炎のうち急性感染例は68例、キャリア発症例は18例、HBV再活性化例は21例であった。急性感染例、キャリア例、HBV再活性化例の平均年齢はそれぞれ46歳、54歳、60歳と急性感染例に比べHBV再活性化例が有意に高かった( $p < 0.01$ )。男女比は3群間で有意差がみられなかった。病型を比較すると亜急性型、LOHFの占める比率はそれぞれ、15%、61%、95%とHBV再活性化例は急性感染例( $p < 0.01$ )、キャリア例( $p < 0.05$ )に比して有意に高率であった。肝性脳症Ⅱ度以上の脳症発現時の肝機能検査ではHBV再活性化例は急性感染例に比して有意にALTが低値( $p < 0.01$ )でHBV-DNA量が高値( $p < 0.01$ )、総ビリルビンが高値( $p < 0.01$ )であった。また急性感染例、キャリア例、HBV再活性化の死亡率(移植例を含む)はそれぞれ50%、78%、90%とHBV再活性化例は最も高率で急性感染例と比べ有意に予後不良であった( $p < 0.01$ ) (図1)。

## (3) HBs 抗原陽性例からの再活性化と de novo B 型の比較

HBV再活性化をHBs抗原陽性からの再活性化例とde novo B型例にわけて比較解析した。de novo B型例の平均年齢は65歳とHBs抗原陽性例の54歳に比して有意に発症年齢が高かった( $p < 0.01$ )。またde novo B型は全例が亜急性型であり、有意差はなかったがHBs抗原陽性例と比べ、よりALTが低値、総ビリルビンが高値で肝予備能が不良の傾向にあった。しかしHBV-DNA量は両群間で明らかな差はみられなかった。

## D. 考察

悪性疾患に対する化学療法によるHBV再活性化は以前から報告されていた。しかし最近より強力な化学療法、免疫抑制療法が可能となり、de novo B型をはじめとして従来に比べより重症のHBV再活性化が多く経験されるようになってきている。今回の集計結果からもHBV再活性化例およびde novo B型例が2005年以降、漸増傾向であることがわかった。中でも悪性リンパ腫に対するリツキシマブとステロイド併用療法によるものが多数を占めた。HBV再活性化は急性感染例やその他のキ

ャリア例と比べ、発症年齢が高く、亜急性型が多くを占める傾向にあった。また、HBV-DNA量が高値で、トランスアミナーゼの上昇に比べ肝予備能の低下が明らかであった。さらにde novo B型例はHBs抗原陽性例からの再活性化と比べ、より発症年齢が高く、肝予備能も不良であったが、HBV-DNA量は両群間で差はみられなかった。de novo B型の予後不良の原因として免疫調整機能不全、肝再生不全などの病態の関与が推測され、今後更なる実態調査と病態解明が必要である。また治療に関しては今回解析した症例のほとんどに発症後核酸アナログが投与されていたが、予後の改善はみられなかった。de novo B型をふくむ重症HBV再活性化対策には本研究班と「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班で作成した「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」に準じた対応が重要と思われた。

## E. 結論

免疫抑制・化学療法により発症するHBV再活性化およびde novo B型劇症肝炎は最近増加傾向にある。ほとんどの症例は亜急性型の経過をとり発症後に核酸アナログを投与してもその予後は極めて不良であり、予防的な核酸アナログ投与が必須と考えられた。

## 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

坪内 博仁 熊田 博光 清澤 研道 他: 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策—厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「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」班合同報告—*肝臓* 2009 ;50:38-42.

### 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

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

### B型非代償性肝硬変に対する抗ウイルス療法の有用性

分担研究者 森脇久隆 岐阜大学大学院医学研究科 消化器病態学

研究要旨：B型非代償性肝硬変に対し抗ウイルス療法を施行し、その安全性と有効性を検討した。当院において11例の非代償性肝硬変に投与し、平均使用期間は24ヶ月（4-55ヶ月）であった。開始時に全例中等度以上の腹水があり、肝性脳症の合併例は1例に認め、肝癌合併は5例認めている。経過は6例の生存と5例の死亡（癌死および門脈血栓症）であった。使用中に明らかな副作用は認めず、安全性は確認された。ウイルスはほぼ基準以下まで減少し、抗ウイルス効果も十分であると考えられた。開始時のChild-Pughスコアリングでは平均10.8点（10-13点）であり、投与後は平均7.8点まで改善を認めている。症例数が少ない検討ではあるが、抗ウイルス療法の有効性に関する因子を検討すると、肝細胞癌の合併が有効性および予後も下げる結果となった。非代償性肝硬変においても抗ウイルス療法は安全かつ有効であると考えられた。

#### 共同研究者

永木正仁 岐阜大学消化器病態学 臨床教授  
内木隆文 岐阜大学消化器病態学 助教

#### A. 研究目的

近年、ラミブジンおよびエンテカビルを初めとした核酸アナログ製剤によりB型肝炎キャリアのHBV量をコントロールすることが可能になってきている。慢性B型肝炎や肝細胞癌の予防においてはその有効性が明らかにされつつあるが、慢性肝不全、特に非代償性肝硬変においては有効性が必ずしも明らかではない。本研究により抗ウイルス療法が非代償性肝硬変の状態においても有効であり、さらにその予後の改善や肝再生の有無を検証する。

#### B. 研究方法

(1) すでに当院ならびに当科関連施設にて、非代償性肝硬変において抗ウイルス療法を施行された症例においてレトロスペクティブに解析しその有効例と、無効例の治療効果の差異を検討する。

(2) 当院ならびに当科関連施設においてB型非代償性肝硬変症例（目標20-30症例）に対し、文書による同意を取得した上で、下記の諸検査を施行し、抗ウイルス療法内服治療を開始する（エンテカビル）。ただし、原疾患が生命的に危機的な状態と考えられるため、今回の検討ではRCTによる対照群は設定できず、過

去における症例の検討をもって対照とする。

投与方法は腎障害度に応じて検討されるが、通常はエンテカビル0.5mg/dにて連日投与を基本とする。耐性ウイルスにより治療効果不十分である症例は、さらに抗ウイルス薬（アデホビル）の追加を原則とする。

【検討項目】非代償性肝硬変（黄疸・腹水・肝性脳症のいずれかを認める症例）における抗ウイルス療法の検討

○抗ウイルス療法の安全性と効果

○開始前の下記項目の評価

- ・生化学的マーカー
- ・ウイルスマーカー
- ・線維化マーカー
- ・生検（可能例）
- ・画像診断（肝の容量）
- ・栄養学的評価（筋肉量、脂肪量、その他）

○有効性および安全性を1ヶ月単位で検討する。

○有効性の総合評価を6ヶ月経過した時点で初期検討とする。

○有効例と無効例の治療効果の差異を検討する

（倫理面への配慮）

臨床研究の目的・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、書面による同意を得たうえで臨床研究を遂行する。