

～肝炎のインターフェロン治療に関するアンケート

はじめに

肝炎については、有効な治療法の1つに、インターフェロン治療があります。

本アンケートは、このインターフェロン治療の現状を明らかにするため行うものです。全ての質問にご回答いただいても5分以内に終了します。無記名でご回答いただきますのでプライバシーは保護されます。

お忙しいとは存じますが、本アンケートへのご協力よろしくお願いたします。

国立病院機構〇〇医療センター

(I) あなたの年齢層・性別・職業、また肝炎の原因である肝炎ウイルスの種類について当てはまる項目もしくは項目の前の括弧に○をつけてください。

年齢層

- () 10才未満：0-9才 () 10才代：10-19才
() 20才代：20-29才 () 30才代：30-39才
() 40才代：40-49才 () 50才代：50-59才
() 60才代：60-69才 () 70才代：70-79才
() 80才以上

性別

(男性 ・ 女性)

職業（わかる範囲でお答えください）

(会社員・公務員・主婦・自営業
・学生・医療関係者・無職・その他)

肝炎ウイルスの種類

(B型肝炎ウイルス ・ C型肝炎ウイルス)

(II) 以下の質問に①から順番に答えてください。答えた結果によって最大で⑦まであります。

なお、質問への答え方によって、次の質問に進む必要がなくなった場合、その時点で質問は終わりです。

① あなたは、これまでにインターフェロン治療を受けたことがありますか。
以下の3つの中からあてはまるもの1つに○をつけてください。

- () 1. インターフェロン治療を受けたことがある。
- () 2. インターフェロンの治療中もしくは治療予定がある。
- () 3. インターフェロン治療を受けたことがない。

☆ () 3. に○をつけた方のみ、②以降の質問にもお答えください。

② インターフェロン治療を受けたことがない方にお尋ねします。あなたは、医師からインターフェロン治療の説明を受け、インターフェロン治療を勧められたことはありますか。

- (勧められた ・ 勧められたことがない)

☆ 「勧められた」と答えた方のみ、③以降の質問にもお答えください。

③ あなたは、インターフェロン治療を受けるように勧められたものの、それを断りましたか。

- (断った ・ わからない)

☆ 「断った」と答えた方のみ、④以降の質問にもお答えください。

④ 断った理由として、もっとも当てはまると思う理由を以下の選択肢の中から1つだけ選び、その文頭の括弧に○をつけてください。

なお、「その他」を選んだ方は知った方法も記入してください

- () 1. 副作用が心配だから。
- () 2. 精神的に不安だから。(注射は嫌い、怖いなど)
- () 3. 忙しく、入院や通院ができないから。(仕事・家事・子育て、など)
- () 4. 自覚症状がなく、必要と思わないから。
- () 5. 高齢だから。
- () 6. 今おこなっている他の治療で満足しているから。

- () 7. 他の病気があるから。
- () 8. お金がかかるから。
- () 9. 他人に病気のことを知られたくないから。
- () 10. (注射などのため) 他の病院や医院に行きたくないから。
- () 11. 先生の説明が不十分だった、もしくは説明内容が十分わからなかったから。
- () 12. 新薬の開発を待っているから。
- () 13. その他 []

⑤ あなたは、今年4月からインターフェロン治療に対する医療費助成制度が始まっていることは知っていましたか。

(知っていた ・ 知らなかった)

☆「知っていた」と答えた方のみ、⑥の質問にもお答えください。

⑥ それをどのような方法で知ることができましたか。もっとも当てはまると思うものを1つだけ選び、その文頭の括弧に○を付けてください。
なお、「その他」を選んだ方は知った方法も記入してください。

- () 1. 医師や看護師などから教えてもらった。
- () 2. 新聞や雑誌などの出版物をみて知った。
- () 3. 病院のポスターやパンフレットなどをみて知った。
- () 4. 政府や自治体のホームページや広報物をみて知った。
- () 5. 友人や知り合いから聞いた。
- () 6. その他 []

☆ ⑤の質問で医療費助成制度を「知らなかった」と答えた方のみにお伺いします。

⑦ この制度があることをもっと前から知っていたらインターフェロン治療は受けていたと思いますか。

(思う ・ そうは思わない)

以上で質問は終わりです。以下の注意事項をお読みください。

注意事項

今年4月から始まったインターフェロン治療助成制度の詳細内容は、厚生労働省のリーフレットをお持ちいただき、内容をご確認ください。

なお、最寄りの相談窓口など詳しい情報については、あなたの住んでいる都道府県もしくは保健所担当者まで問い合わせてください。

アンケートは以上で終わりです。
ご協力まことにありがとうございました。

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

データマイニング手法を用いた効果的な治療方法に関する研究

Peg-IFN α 2a/Ribavirin併用療法の治療成績

研究分担者 石橋 大海 国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター長

研究要旨 Peg-IFN α 2a/Ribavirin (RBV) 併用療法において、①EVRに寄与する宿主側・ウィルス側因子および治療経過中の因子について検討を行った。また、②治療を24週以上継続しかつ治療終了後12週以上が経過した症例の、HCV-RNA持続陰性化率 (SVR₁₂と定義) を求めた。Peg-IFN α 2a/RBV併用療法での①EVRに寄与する因子として、治療前因子としては、年齢・肝線維化の程度・好中球数・AFP値が、治療中の因子としては、治療開始2週後でのウィルス量の低下および12週までのPeg-IFN α 2a総投与量が有意な因子であった。②SVR₁₂を満たした症例は、24例中13例 (54.2%) であった。また、この24例のうち16例 (66.6%) がEVRであり、EVRを満たすと68.8% (11/16例) の確率でSVR₁₂が得られた。HCVコア領域のアミノ酸は、AA70/AA91がいずれもwildの症例で74%のEVR率であり、治療効果に寄与する因子となりうる可能性が示唆された。

研究協力者

橋元 悟 長崎医療センター消化器科
八橋 弘 長崎医療センター臨床研究センター
長岡 進矢 長崎医療センター消化器科
田浦 直太 長崎医療センター消化器科
阿比留正剛 長崎医療センター臨床研究センター
矢野 公士 長崎医療センター臨床研究センター
小森 敦正 長崎医療センター臨床研究センター

HCV-RNA定性陰性化 (Early viral response : EVR) がSustained Virological Response : SVRに寄与することが観察された。本研究では、Peg-IFN α 2a/RBV療法においてEVRに寄与する宿主側・ウィルス側因子および治療経過中の因子は何か、検討を行った。また、今回は24週以上治療を継続しかつ治療終了後12週が経過した症例のHCV-RNA持続陰性化率SVR₁₂を求めた。

A. 研究目的

現在C型慢性肝炎の標準的治療とされているPeg-IFN/RBV併用療法は、治療が長期間にわたるうえに、副作用の出現頻度も高く、しかも高額の治療費を必要とする。そのため、治療開始前、あるいは治療開始後早期に効果を予測し、個々の患者に応じた投与を行うことが望まれる。Peg-IFN α 2b/RBV併用療法においては、治療12週目の血中

B. 研究方法

2007年3月から2009年1月までの期間、当院でPeg-IFN α 2a/RBV療法を導入した148例を対象とした。①EVR判定が可能なGenotype1bの85症例を、EVR群とNon-EVR群の2群に分け、EVRに寄与する因子について検討を行った。また、②治療を24週以上継続しかつ治療終了後12週以上が経

過した、Genotype1bの24症例のウィルス持続陰性化率SVR₁₂を求めた。なお、HCV-RNA陰性化の判定方法は、アンプリコア定性法で陰性、もしくはリアルタイムPCR法で1.2logIU/ml未満とした。

(倫理面への配慮)

本研究は「臨床研究にかんする倫理指針」(改訂版)を遵守し、当院倫理審査委員会の承認を受けて実施した。検体の採取および診療情報の利用に関しては、患者から書面にてインフォームド・コンセントを得た。検体の処理にあたっては、匿名化し、患者が特定できないようにした。

C. 研究結果

①EVR判定可能なGenotype1bの85例中、EVRは56例(65.9%)、Non-EVRは29例(34.1%)であった。EVRに関与する因子を検討した結果(EVR; Non-EVR)は以下のとおりである。年齢(平均値):(57.5; 62.0)歳(P=0.017)、性別:男/女=(25/31; 14/15)(NS)、BMI:(23.4; 24.3)(NS)、IFN治療歴:初/再=(26/30; 13/16)(NS)、肝線維化:F0-2/3-4=(37/17; 11/16)(p=0.017)、治療前AST:(45; 51) IU/L(NS)、ALT:(53; 59) IU/L(NS)、WBC:(4750; 4300) / μ l(NS)、Neut:(2411; 2044) / μ l(p=0.048)、Plt:(14.9; 12.8) 万/ μ l(NS)、AFP:(5; 8) ng/ml(P=0.002)、HCVコア抗原:(5460; 5215) fmol/L(NS)、治療開始後2週でのコア抗原量2Log低下の頻度:(79.2; 6.9)%(P<0.01)、治療12週までのPeg-IFN α 2a総投与量:(2070; 1440) μ g(P=0.022)、治療開始12週後までのRBV総投与量:(50.4; 50.4) g(NS)、HCVコアAA70/AA91変異: Double wild/Non-double wild=(23/20; 8/18)(p=0.068)。

②治療を24週以上継続しかつ治療終了後12週以上が経過したGenotype1bの24例中、

EVRは16例(66.6%)、SVR₁₂は13例(54.2%)であった。また、EVRを満たしSVR₁₂となった症例は、16例中11例(68.8%)であった。

D. 考察

Peg-IFN α 2a/RBV併用療法でのEVRに寄与する因子として、治療前因子としては、年齢・肝線維化・好中球数・AFP値が、治療中の因子としては、治療開始2週後でのウィルス量の低下と12週までのPeg-IFN α 2a総投与量が有意な因子であった。Peg-IFN α 2b/RBV併用療法とほぼ同様の因子がEVRに寄与すると考えられた。また、最終的にウィルス持続陰性を得るためには、早期のウィルス陰性化が必要であり、EVR症例のうち68.8%がSVR₁₂となった。HCVコア領域のアミノ酸は、AA70/AA91がいずれもwildの症例で74%のEVR率であり、治療効果に寄与する因子となりうる可能性が示唆された。

E. 結論

Peg-IFN α 2a/RBV併用療法においてEVRに寄与する因子として、Peg-IFN α 2b/RBV併用療法と同様、治療前因子として、年齢・肝線維化・好中球数・AFP値が、治療中の因子としては、治療開始2週後でのウィルス量の低下および12週までのPeg-IFN α 2a総投与量が有意な因子であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

1) 橋元悟、八橋弘、西川晃子、妻成寛、立山雅邦、本吉康英、長岡進矢、田浦直太、柳謙二、阿比留正剛、矢野公士、小森敦正、石橋大海:C型慢性肝炎に対するPEG-IFN α 2a+Ribavirin併用療法の治療経過・治療経過に関する因子の検討.第37回日本肝臓学会東部会,東京,2008.12.3-12.4

2) 橋元悟、八橋弘、西川晃子、襲成寛、立山雅邦、本吉康英、長岡進矢、田浦直太、柳謙二、阿比留正剛、矢野公士、小森敦正、石橋大海：当院におけるC型慢性肝炎症例に対するPEG-IFN α 2a + Ribavirin併用療法の治療経過検討（ポスター発表）．第44回肝臓総会，愛媛，2008.6.5-6.6

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

データマイニング手法を用いた効果的な治療方法に関する研究

B型慢性肝炎に対する核酸アナログ製剤の長期投与の効果

研究分担者 小林 正和 国立病院機構まつもと医療センター松本病院 内科医長

研究要旨 B型慢性肝炎に対する核酸アナログ製剤治療を5年間以上継続した20例を対象に、長期投与の効果を検討した。HBV-DNAは、5年以上の最終観察時でLMV単独治療では7例中1例、LMV/ADV併用では13例中2例が陽性（2.6 logcopies以上）であったが、ALTは全例で正常範囲に改善した。

全症例の治療前後のアルブミン値と血小板数はいずれも治療後に有意に上昇した。治療例の肝機能の改善、肝臓の線維化が期待される。

現在B型慢性肝炎に対して投与されているLMV単独例は効果が持続する症例は単独投与を継続し、変異株によるbreakthrough hepatitisを合併した際にはADV併用が有効である。

研究協力者

古田 清 国立病院機構まつもと医療
センター松本病院

A. 研究目的

B型慢性肝炎に対するラミブジン（LMV）治療が導入され8年以上が経過した。そのラミブジン（LMV）治療およびラミブジン（LMV）/アデホビル（ADV）併用療法の長期投与による治療効果を検討した。

B. 対象と研究方法

対象は平成12年12月以降、当院でラミブジン（以下LMV）治療を導入され、5年間以上継続投与されたB型慢性肝炎20例を対象とした。平均年齢は54.7歳（41歳～72歳）、男性18例、女性2例、治療前HBe抗原陽性10例、HBe抗原陰性10例である。治療期間は5年から8年間。LMV単独治療7例、LMV耐性株出現によりアデホビル（以下ADV）を併

用した症例13例である。

LMV単独治療例とLMV/ADV併用例の患者背景（表1）では、LMV治療前のALT値とHBV-DNA量が併用例で高値であった。

研究方法は、（1）LMV単独治療例のALT正常化率とHBV-DNA陰性化率、（2）LMV/ADV併用例での併用療法後の経過、（3）全例での血清アルブミン値と血小板数の治療前後の推移について検討する。治療前はLMV投与前、治療後は5年以降の血液検査であり基本的には最終観察時点とする。

表1. 患者背景

	LMV単独例	LMV/ADV併用
性別(M:F)	M 7例	M11例、F2例
平均年齢	56.0歳	53.9歳
HBe抗原陽性/陰性	3例/4例	7例/6例
治療前ALT (平均±SD)	218±189 IU/l	332±321 IU/l
治療前HBV DNA (中央値)	6.1	7.5

C. 研究結果

(1) LMV単独治療例の治療開始後1、3、5年後のALT正常化率は85.7% (6/7)、100% (7/7)、100% (7/7)。1、3、5年後のHBV-DNA陰性化率は100% (7/7)、85.7% (6/7)、85.7% (6/7)である。YMDD変異出現により1例HBV-DNA陽転化がみられているが、肝機能は正常で推移しLMV単独治療が継続されている。

(2) LMV/ADV投与例13例の治療経過を図1に示す。この13例の中で、ADV投与3年間以上経過した症例11例の併用療法後のALTとHBV-DNAの経過を検討した。併用療法後のALT (平均値±SD) を図2に示す。併用療法後1年後は11例中8例がALT値が正常化し、2年後以降は全例がALT値の正常化が得られている。同じ11例のHBV-DNAの推移を図3に示すが、併用療法開始後1、2、3年後のHBV-DNA陰性化率 (2.6 logcopies未満) は36.4% (4/11)、36.4% (4/11)、18.2% (2/11)である。

(3) LMV投与前と5年以降の時点の血清アルブミン値と血小板数は図4に示す。アルブミン値は治療前の中央値が4.0mg/dl、治療後が4.3mg/dlと有意に上昇を認めた ($p=0.029$)。また、血小板数も治療前の中央値が $11.6 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、治療後が $13.8 \times 10^4/\mu\text{l}$ と有意に上昇を認めた ($p=0.001$)。

図1. LMV/ADV併用療法13症例の治療経過

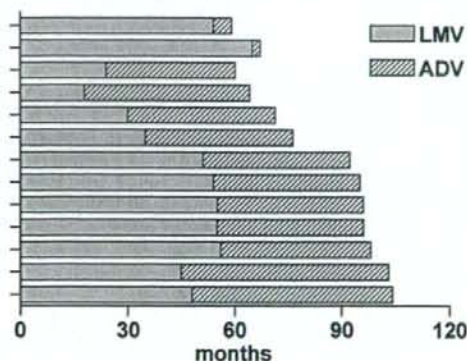


図2. LMV/ADV併用併用後ALTの推移

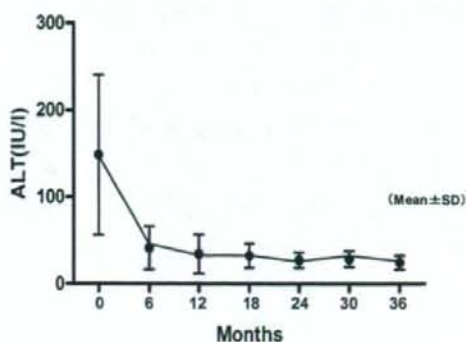


図3. LMV/ADV併用併用後HBVDNAの推移

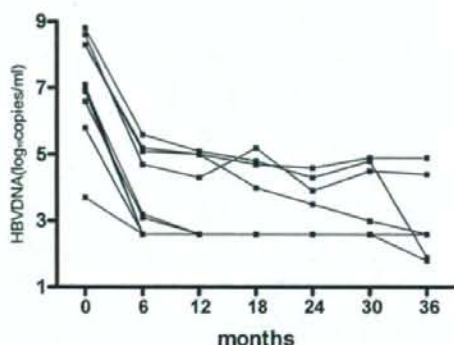
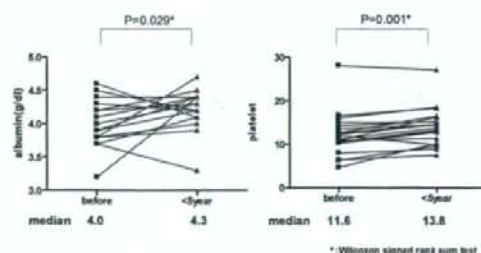


図4. 血清アルブミン値、血小板数の治療前後の推移



D. 考察

今回、我々が検討した症例は核酸アナログ製剤 (LMV単独、またはLMVからLMV/ADV併用への移行) を5年間以上長期投与例を対象にした。LMVでは高率に耐性株が出現し、ADVの併用が必要となる症例が治療経過とともに増加してくる。LMV単独治療が継続できるのは、耐性株が出現しないか出現して

も breakthrough hepatitis を合併していない症例に限られる。当院の症例も7例中1例のみ耐性株が出現しているのみであり、生化学的には全例ALTの正常化が得られている。このような症例はLMVの単独治療の継続が望ましいと考える。

LMV/ADV 併用療法については、breakthrough hepatitis 発症後の経過では併用治療11例が治療2年後には肝機能が正常化しており、ADV併用治療の効果は高いと考える。但し全例がHBV-DNAが陰性化は得られていないが、ウイルス量の低下が得られており、肝炎の沈静化は図ることができる。今回我々の症例は3年間の併用療法の経過であるが今後更に長期経過の成績の検討が必要である。

核酸アナログ製剤長期投与により、アルブミン値や血小板数の上昇が見られることがわかった。肝硬変症例に対するLMV長期治療にてアルブミン値の上昇の報告はされているが、LMV/ADV治療においても肝炎の沈静化により肝機能の改善が認められる。また、血小板値の上昇は、アルブミン上昇と同様肝機能の改善を反映していると思われる。LMVでは肝線維化の改善が組織学的に証明されており、ADV併用も含め核酸アナログ製剤長期投与により肝線維化の改善が期待される。現在のB型慢性肝炎の治療ガイドラインでは、核酸アナログ製剤の第一選択薬としてはエンテカビルであるが、LMVが投与され3年以上経過した症例は、LMV単独継続または、LMV/ADV併用が推奨されている。LMV単独治療でも、変異株の出現がなければ長期投与も可能であり、変異株による肝炎の出現の際にはADV併用が有効と思われる。今回の研究の症例では、HBV-DNAが全例陰性化しているわけではないが、長期投与によりALTの正常化が得られていた。ALT正常化により、肝硬変進展の抑制が期待されると思われる。今後は、肝硬変症例の線維化の改善

や、肝癌発癌の抑制についての検討が必要である。

E. 結語

LMV、LMV/ADV併用療法では、HBV-DNA低下により肝炎の沈静化が得られる。また、アルブミン値や血小板の上昇も長期投与の効果として得られる。B型慢性肝炎症例に対しては、積極的に核酸アナログ製剤の投与が望ましい。

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

データマイニング手法を用いた効果的な治療方法に関する研究

C型慢性肝炎肝硬変のIFN難治例に対するニタゾキサニド治療に関する研究

研究分担者 林 茂樹 国立病院機構災害医療センター 院長

研究要旨 C型慢性肝炎肝硬変のIFN難治例において、標準的なpeg-IFN+リバビリン併用療法ではウイルス除去に至らない症例を対象として、ニタゾキサニド (NTZ) 1,000mg/日併用の効果・副作用を検討した。

1例ではHCV RNA未検出が持続しているものの、他は評価不能1例（リバビリン併用療法中止に伴うNTZ中止）、ALT値上昇という副作用の可能性あり2例という結果であった。今後、症例を増加して効果と副作用を含めてのさらなる検討が必要と考えられた。

研究協力者

平田 啓一

国立病院機構災害医療センター消化器科医長

リバビリン併用療法を開始した症例のうち、6ヶ月以上経過後もHCV RNA未検出を得られなかった4例（男性1例、69歳、女性3例、50, 66, 70歳）。

NTZ併用治療方法：全例peg-IFN+リバビリン療法経過中に、文書による同意所得（災害医療センター倫理委員会承認）後、NTZ 500mg×2回/日を追加した。

効果判定：治療開始後の臨床検査値、とくにHCV RNAを重視する。

A. 研究目的

C型慢性肝炎肝硬変の治療において、ゲノタイプ1b型でウイルス量100KIU/ml以上のいわゆる難治例については2004年12月からpeg-IFN α -2b/リバビリン併用療法が開始され、その後peg-IFN α -2a/リバビリン併用療法が応用可能となったが、これら治療によるウイルス除去率は45～50%とそれまでの治療より成績は向上したものの、まだ満足すべきものではない。そこで、上記治療でもウイルス除去に至らない症例を対象として、ニタゾキサニド (NTZ) を併用することの効果・副作用を検討した。

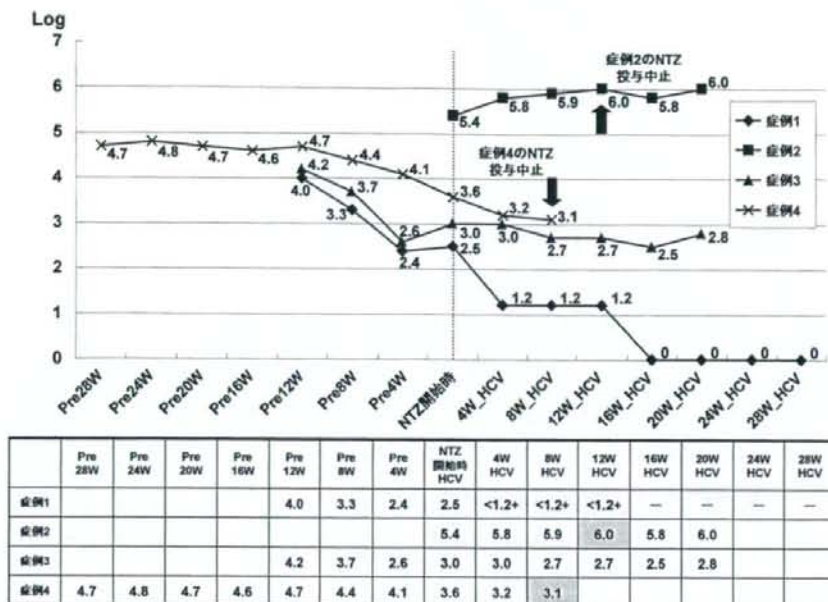
C. 研究結果

69歳男性例は、NTZ開始時のHCV RNA値が2.5logIU/mLであったが、4週後<1.2となり、さらに16週後からは‘未検出’が序族している。2例（50歳女性、70歳女性）では、NTZ投与開始後ALT値が上昇したため、NTZ投与を中止した。残る1例はpeg-IFN+リバビリン療法に伴う副作用のため同時中止となった（図）。

B. 研究方法

患者：ゲノタイプ1b型でウイルス量100KIU/ml以上で、2008年4月からpeg-IFN/

図.



D. 考察と結論

C型慢性肝炎肝硬変の難治例に対する peg-IFN+リバビリン療法経過中に、NTZを追加投与した。NTZは、住血吸虫症治療薬(本邦未承認薬=個人並行輸入による入手)であるが、当初エジプトにて、次いでヨーロッパにてC型慢性肝炎治療に有効である可能性が示された経口薬である。このため、C型慢性肝炎超難治例例(=治療中HCV RNA陽性が持続)に対してNTZを追加投与したが、1例では良好な結果が得られているものの、他3例では評価不能または副作用の可能性ありという結果であった。今後、効果と副作用を含めての検討が必要と考えられる。

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

データマイニング手法を用いた効果的な治療方法に関する研究

C型肝炎における脂質代謝異常とそれに基づく治療戦略

研究分担者 中牟田 誠 国立病院機構九州医療センター 消化器科医長

研究要旨 C型肝炎肝においては、細胞内のコレステロールは貯留しているにもかかわらず、コレステロール合成系は亢進しており、コレステロールへSREBP-1cを介した脂肪酸合成の系も亢進していた。スタチンやEPA（Eicosapentaenoic acid）は、各々コレステロール合成や脂肪酸合成を抑制するが、これらの薬剤はHCVレプリコン培養系においてウイルス増殖抑制作用を示すことがすでに報告されている。スタチンとEPAを通常のインターフェロン+リバビリン併用療法に更に併用すると、早期の血中ウイルス消失率が増加し、治療効果を促進する可能性が示唆された。

研究協力者

国立病院機構九州医療センター
藤野達也、青柳葉子、大橋朋子、古賀荒太郎、
内田匡彦、吉本剛志、武元良祐、宮原稔彦、
福泉公仁隆

た、この検討に基づき、適切な脂質モジュレーターを使用して、インターフェロン+リバビリン併用療法の効果促進を試みた。

A. 研究目的

C型肝炎においては種々の代謝異常が合併するが、多くの症例に脂質代謝異常（肝脂肪化）や糖代謝異常（インスリン抵抗性）が合併する。脂質代謝、特にコレステロール代謝とC型肝炎の関連をみると、LDLレセプターはHCVの肝細胞への感染経路のひとつである、MTP（Microsomal triglyceride transfer protein）はHCV肝（Genotype3）の脂肪化に大きく関わっている、血清LDL値はインターフェロン治療効果に関連する、などの報告がある。しかしながら、実際のHCVに感染した肝臓での脂質代謝がどのようになっているのかは不明であり、今回、HCV肝での脂質代謝、特にコレステロール代謝関連遺伝子の遺伝子発現を検討した。ま

B. 研究対象および方法

HCV肝におけるコレステロール代謝関連遺伝子発現の検討：70例のHCV症例の肝生検組織の一部よりRNAを抽出してリアルタイムRT-PCR法にて定量した。コントロールとしては正常肝10例を用いた。

脂質モジュレーターを併用したインターフェロン+リバビリン併用療法：ピタバスタチン（リパロ）2mg。日+EPA 1800mg/日を通常のペグインターフェロン α 2b+リバビリン併用療法に併用した。女性には更にリセドロン酸ナトリウム水和物（ベネット）2.5mg/日を追加投与した。

C. 研究結果

HCV肝においてはLDLレセプターの発現は著明に低下しており、また、リポ蛋白合成計のMTPやApoB100の発現や胆汁中へコレ

ステロールを排出するABCG5/8の発現は亢進していた。これらの事実は、HCV感染肝細胞内にはコレステロールが貯留していることを示唆した。細胞内のコレステロールレベルは転写因子であるSREBP2を介して制御されており、コレステロールが貯留する場合には、取り込み系のLDLレセプターと合成系のHMG-CoA還元酵素（HMG-CoAR）の発現はともに転写レベルで抑制される。しかしながらHCV肝ではHMG-CoARの発現は正常肝に比べて5倍以上に亢進し、SREBP2の発現は変化がなかった。従って、HCV肝においてコレステロール制御機構が破綻していることが示唆された。

次に、細胞内コレステロールはオキシコレステロールと変化して、LXR（Liver X receptor） α のリガンドとなり、下流の転写因子であるSREBP1cを活性化させる。さらにSREBP1は脂肪酸合成系の酵素であるFAS（Fatty acid synthase）など転写を増加させる。HCV肝ではこれらLXR α 、SRDBP1c、FASの発現はいずれも亢進していた。

このようなHCV肝における脂質代謝の変化がウイルス増殖にとって都合がよいものであれば、その変化を是正することはウイルス増殖抑制につながる可能性がある。事実、ピタバスタチンとEPAにはHCVレプリコン培養系においてウイルスの増殖を抑制することが報告されている。ビスフォスフォネートのウイルス増殖抑制報告はないが、一般的には、スタチンとの併用により、コレステロール合成やゲラニルゲラニル2リン酸合成の相乗的な抑制効果が報告されている。

我々の臨床検討においては、1b高ウイルス量の症例において、2007年（脂質モジュレーター非使用）のEVR（アンプリコア定性が陰性、またはタックマンPCR 1.7Log以下）が53%（27/51）に対して、2008年の脂質モジュレーター併用症例においては、EVRは

71%（29/41）であった。EVRを達成できなかった症例には6例の肝硬変（F4）症例が含まれており、これらの症例を除くとEVRは82%に到達した。2aまたは2b高ウイルス量の症例におけるRVRは、2007年は54%（13/29）であったが、2008年は同様に88%（23/25）であった。

D. 考察

HCV肝における脂質代謝の変化を脂質代謝関連遺伝子の発現から検討すると、コレステロール合成と脂肪酸合成がともに亢進していることが推測された。先述のようにLDLレセプターとHMG-CoAはSREBP2により転写レベルで同調して制御されており、HCV肝においてこの制御がなぜ破綻しているのかについては、今後の検討が必要である。

現在までの臨床レベルでの脂質モジュレーターを併用したインターフェロン+リバビリン療法は、従来のEVRやRVRよりもよい成績が出ているが、更に症例をふやし、最終的にはSVRの向上につながるかの検討が必要である。また、フルバスタチン併用によるインターフェロン+リバビリン療法の治療効果の促進がすでに報告されており（肝臓2008;49(1):22-4）スタチン間での治療効果の相違、EPAやビスフォスフォネート有無での治療効果の相違などについて検討が必要である。

E. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

1) 中牟田 誠、藤野達也、吉本剛志：脂質代謝モジュレーター併用療法による治療成績向上の可能性：C型肝炎における脂質代謝異常とそれに基づく治療第16回日本消化器関連学会週間（第12回肝臓学会大会）10.2.2008 東京

2) Nakamuta M, Takemoto R, Yoshimoto T, Miyahara K, Fukuizumi N, Harada N, Yada M, Yada R, Fujino Amagase Y, Yamamoto R, Morizono S, Maekawa S, Enomoto N, Taketomi A, Maehara Y, Enjoji M: Up-regulated cholesterol synthesis in an HCV-infected liver: The impact on Interferon treatment via cholesterol-geranylgeranyl diphosphate-PIAS/ PP2A pathways. The 19th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) 11.2.2008 San Francisco

3) 中牟田 誠、武元良祐、吉本剛志、福泉公仁隆、坂本直哉、前川伸哉、榎本信幸：脂質モジュレーター併用療法による治療成績向上の可能性：C型肝炎における脂質代謝異常とそれに基づく治療 第16回浜名湖シンポジウム 12.20.2008 浜松

4) Nakamuta M, Yoshimoto T, Fujino T, Amagase Y, Takemoto R, Miyahara T, Fukuizumi K, Harada N, Takami Y, Saitsu H, Taketomi A, Maehara Y, Munechika Enjoji Up-regulated cholesterol and fatty acid synthesis in an HCV-infected liver: The impact of addition of lipidmodulators (statin and EPA) to IFN + ribavirin treatment on viral elimination. 19th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2.14.2009 Hong Kong

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

データマイニング手法を用いた効果的な治療方法に関する研究

Genotype 2型/高ウイルス量のC型慢性肝炎に対する
Peg-IFN α -2b/リバビリン併用療法の治療成績

研究分担者 三田 英治 国立病院機構大阪医療センター 消化器科科長

研究要旨 HCV genotype 2型/高ウイルス量のC型慢性肝炎49症例に対するペグインターフェロン（Peg-IFN） α -2b/リバビリン併用療法の治療成績を検討した。24週の治療期間を完遂できた症例は41例、83.7%で、そのうち著効（sustained virological response、以下SVR）は34例（全体の69.4%、完遂例の82.9%）であった。副作用で中止した8例中、13週目以降に中止した3例がSVRとなり、全体のSVR症例は37例で、検討対象のSVR率は75.5%と高率であった。

A. 研究目的

HCV-RNAの測定系がアンプリコア（Amplicor）法からリアルタイム（Real-time）PCR法に切り替えられた。従来のアンプリコア定性法のHCV-RNAの検出限界が50 IU/Lであるのに対し、代表的なリアルタイムPCR法であるTaqMan法の検出限界は15 IU/Lとされる。アンプリコア定性法でHCV-RNA（-）、TaqMan法で（+）となる症例がある反面、逆の症例も少ないながらも存在するが、高感度への切り替えは臨床上のメリットが大きい。しかし臨床研究を取り扱ううえで、アッセイ法の変更はデータを集計するうえで致命的なマイナスとなる。そこで、この機会にアンプリコア法で評価された時代のデータをまとめることとし、genotype 2型/高ウイルス量のC型慢性肝炎症例に対するPeg-IFN α -2b/リバビリン併用療法24週の治療成績を検討した。

B. 研究方法

1) 併用療法の対象

対象はgenotype 2型でHCV-RNA量がハイレンジ法で100 KIU/mL以上のC型慢性肝炎患者で、Peg-IFN α -2b/リバビリン併用療法を導入した49例である。他の肝疾患の併存が否定されている症例で、他のIFN製剤からの切替やHIV重複感染例は除くものとした。

2) 投与方法

Peg-IFN α -2b/リバビリン併用療法の期間は24週間で、Peg-IFN α -2bおよびリバビリンの投与量ならびに減量・中止基準は添付文書にしたがった。

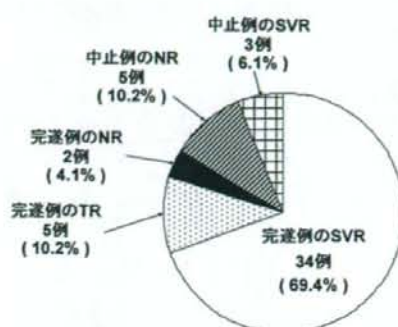
3) HCV-RNAの評価

Peg-IFN α -2b/リバビリン併用療法中（24週間）のHCV-RNAの測定は、4週間毎にハイレンジ定量法ならびにアンプリコア定性法の両方で行った。治療終了24週後のHCV-RNAの陰性をもってSVRと判定したが、治療効果判定時のHCV-RNAの評価は一部TaqMan法で評価した症例を含んだ。

C. 治療成績

解析対象としたHCV genotype 2型/高ウイルス量症例のC型慢性肝炎49例のうち、Peg-IFN α -2b/リバビリン併用24週治療を完遂できた症例は41例、83.7%であった(図1)。完遂例のうち、著効(sustained virological response、以下SVR)は34例(全体の69.4%、完遂例の82.9%)であった。副作用で中止した8例中(表1)、13週目以降に中止した3例がSVRとなり、全体のSVR症例は37例で、対象のSVR率は75.5%と高率であった。

図1. 解析対象49例の治療効果



TR (transient response)、再燃
NR (no response)、無効

表1. 中止8症例の内訳

	年齢	性別	中止週数	中止理由	効果	12週目までの adherence (%)		HCV-RNA 陰性化時期 (週)
						Peg-IFN	RBV	
(1)	64	F	0	Bil上昇	NR	—	—	—
(2)	72	F	3	手指のしびれ	NR	—	—	—
(3)	48	F	4	うつ	NR	—	—	—
(4)	58	M	5	イライラ感	NR	—	—	—
(5)	56	M	9	狭心症発作	NR	—	—	—
(6)	57	M	14	めまい・ふらつき	SVR	100	100	8
(7)	34	M	16	高熱	SVR	100	100	2
(8)	29	M	16	精神症状	SVR	100	100	2

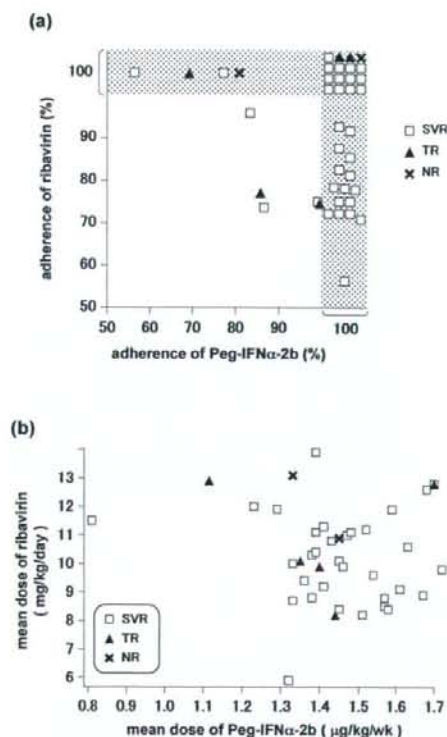
genotype 1型/高ウイルス量に対する Peg-IFN α -2b/リバビリン併用療法では、Peg-IFN α -2b およびリバビリンの adherence が80%以上に保たれていることがSVR規定因子であることが示されている。そこで、これら49例に対してもPeg-IFN α -2b およびリバビリンの adherence および体重当たりの用量と治療効果との関係を検討した(図2)。しかし、adherence、平均用量が十分に投与されながら、再燃もしくは無効症例が存在した一方で、Peg-IFN α -2b の adherence、平均用量が低くてもSVRが得られる症例も認められた。

再燃5例のHCV-RNA陰性化時期は4週目

が1例、8週目が1例、12週目が3例であった。HCV-RNA陰性化時期が遅いと再燃しやすい傾向を認めたが、1例は4週目にHCV-RNAが陰性化しながら再燃し、HCV-RNA陰性化時期でSVRを予想することは困難であると考えられた。

無効症例2例はそれぞれ4週目と8週目にHCV-RNAがハイレンジ法で定量限界下限を下回ったもののアンプリコア定性法で陽性であった。無効例はこの状態が治療終了24週目まで持続し、無効となった。2症例のPeg-IFN α -2b およびリバビリンの adherence は100%・100%、80.8%・100%であり、adherenceが無効の原因とは考えにくかった。

図2. genotype 2型/高ウイルス量のC型慢性肝炎に対するPeg-IFN α -2b/リバビリン併用療法の治療効果



(a) adherenceからみた検討
(b) 平均用量からみた検討

D. 考察

HCV genotype 2型/高ウイルス量症例のC型慢性肝炎に対するPeg-IFN α -2b/リバビリン併用24週治療のSVR率は75.5%と高率であった。Peg-IFN α -2bおよびリバビリンのadherence、平均用量はSVRを規定しなかった。特に24週治療完遂例のSVR率は82.9%と高く、また中止例の中からも治療期間が13週以上確保できadherenceが十分保たれている症例からもSVR例が出た。これらの結果は、genotype 2型/高ウイルス量症例のC型慢性肝炎に対する治療戦略は、genotype 1型/高ウイルス量症例と別に考える必要のあることを示している。

E. 結論

このように高いSVR率を考慮すると、HCV genotype 2型/高ウイルス量のC型慢性肝炎例に対しては、積極的にPeg-IFN α -2b/リバビリン併用療法をすすめることが望ましいと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Kurokawa M, Igura T, Mochizuki K, Imanaka K, Yamada A, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Inui Y, Hijioka T, Tamura S, Yoshihara H, Hayashi E, Inoue A, Imai Y, Kato M, Yoshida Y, Tatsumi T, Ohkawa K, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Hayashi N. Peginterferon alfa-2b affects early virologic response dose-dependently in patients with chronic hepatitis C genotype 1 during treatment with pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin. *J Viral Hepatitis*, in press.

2) Hiramatsu N, Oze T, Yakushijin T, Inoue Y, Igura T, Mochizuki K, Imanaka K, Kaneko A, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Nagase T, Ito T, Inui Y, Hijioka T, Katayama K, Tamura S, Yoshihara H, Imai Y, Kato M, Yoshida Y, Tatsumi T, Ohkawa K, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Hayashi N. Ribavirin dose reduction raises relapse rate dose-dependently in genotype 1 patients with hepatitis C responding to pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin. *J Viral Hepatitis*, in press.

3) Kurashige N, Hiramatsu N, Ohkawa K, Yakushijin T, Kiso S, Kanto T, Takehara T, Kasahara A, Doi Y, Yamada A, Oshita M,