

性別では男性8例中EVRは7例(87.5%)、女性16例中9例(56.3%)。年齢では65歳未満17例中14例(82.4%、男性5例中5例、女性12例中9例)、65歳以上7例中2例(28.6%、男性3例中2例、女性4例中0例)。症例数が少ないため有意差はなかったが、男性、65歳未満でEVR率が高い傾向にあった。しかし組織所見に関する検討(組織検査は行っていないが臨床的に明らか肝硬変例2例を含む)では、F1-2症例14例中9例(64.3%)、F3-4症例8例中5例(62.5%)がEVRとなり、組織が進展した症例でもEVR率に差はなかった(図4)。

次にPEG-IFN α 2a + Ribavirin併用療法とPEG-IFN α 2b + Ribavirin併用療法の治療効果を比較するために、開始後12週以内にHCV-RNAがアンプリコア定性法で陰性またはリアルタイムPCR法で1.2LogIU/ml以下になった症例の比率を検討した。PEG-IFN α 2b + Ribavirin併用療法の53.3%(45例中24例)に比べ、PEG-IFN α 2a + Ribavirin併用療法では83.3%(24例中20例)と有意に(P=0.018)高率であった(図6)。

また、PEG-IFN α 2b + Ribavirin併用療法でSVRが得られなかった5例(再燃1例、無効4例)に対して、PEG-IFN α 2a + Ribavirin併用療法による再治療を行なったところ、全例12週以内にHCV-RNAがリアルタイムPCR法で1.2LogIU/ml以下になった。24週以内に4例で陰性化し、陰性化の時期は12週以内2例、16w、18w各1例であった。

③副作用:中止例は高度の薬疹によるものが1例(中止時期2週)、全身倦怠感が1例(中止時期5週)であった。血液障害による中止例は現時点ではない。

図3. Genotype1b PEG-IFN α 2b+Ribavirin治療例の著効率(組織所見 n=40)

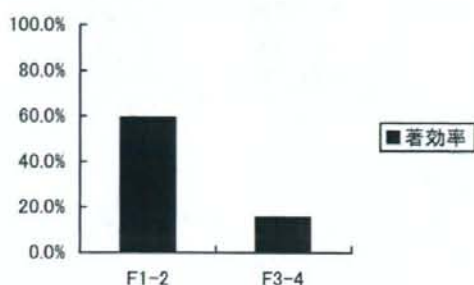


図4. Genotype1b PEG-IFN α 2a+Ribavirin治療例のEVR率(組織所見 n=22)

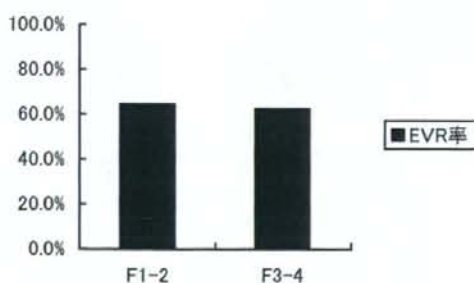


図5. Genotype1b PEG-IFN α 2b+Ribavirin併用療法症例のHCV-RNA陰性化の時期と著効率 (n=39)

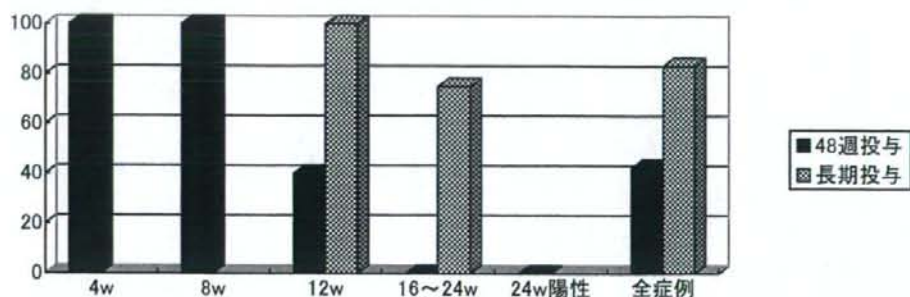
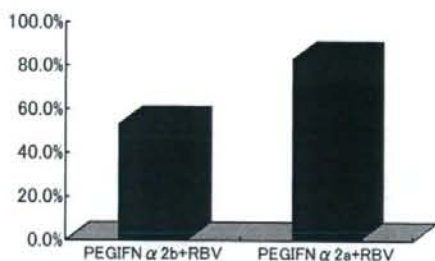


図6. 治療開始12週以内にHCV-RNAが陰性化あるいは1.2LogIU/ml未満まで低下した症例



D. 考察

Genotype1bのC型慢性肝疾患に対するPEG-IFN α 2b+Ribavirin併用症例では、肝組織の線維化進行例 (F3、4) で有意に著効率が低かった。また有意差はないものの高齢者 (65歳以上)、女性での著効率も低率であった。アンプリコア定性法によるHCV-RNAの陰性化時期と、治療効果の検討では、8週までに陰性化すると、全例著効となり、8週時点でHCV-RNA陽性、12週で陰性化した症例のうち、48週投与例5例中3例で再燃した。72週投与した2例はSVRが得られた。また12週陽性、24週陰性の7例中4例で60週から72週間の長期投与を行い、3例が著効となった。48週で治療を終了した3例はいずれも再燃した。以上より8週で陽性、その後24週までに陰性化した症例では、投与期間を延長することにより、SVR率がさらにあがるものと考え、当院では同意が得られれば12週～24週間の延長投与を行なっている。

一方、PEG-IFN α 2a+Ribavirin併用療法については、今回治療開始後12週以内にウイルスが陰性(あるいはリアルタイムPCR法で1.2LogIU/ml以下)となるEVR率に着目し検討を行なった。PEG-IFN α 2b+Ribavirin併用療法ではSVR率に有意差がみられたのは、組織学的進展度 (F1-2 vs F3-4) であったが、

PEG-IFN α 2a+Ribavirin併用療法では、F1-2とF3-4症例でEVR率に差はなかった。また、12週以内にアンプリコア定性法で陰性あるいはリアルタイムPCR法で1.2LogIU/ml未満となった症例は、PEG-IFN α 2b+Ribavirin併用療法に比べ有意に高率であった。治療開始後早期のウイルス量低下の効果は、PEG-IFN α 2b+Ribavirin併用療法よりPEG-IFN α 2a+Ribavirin併用療法が優れていることが示唆された。

E. 結語

2004年12月1日から2007年11月30日までの4年間に、リバビリン+PEG-IFN併用療法を導入したGenotype1b C型慢性肝疾患患者73症例 (PEG-IFN α 2b+Ribavirin併用症例48例、PEG-IFN α 2a+Ribavirin併用症例25例) の治療効果を中心に検討を行なった。PEG-IFN α 2b+Ribavirin併用症例では、肝組織の線維化進行例 (F3、4) で有意に著効率が低かった。また、高齢者 (65歳以上)、女性では著効率が低い傾向にあった。

PEG-IFN α 2a+Ribavirin併用療法は、治療開始後早期 (12週以内) にウイルスが陰性化する症例が高率であり、組織学的進展例や、PEG-IFN α 2b+Ribavirin併用療法でSVRが得られなかった症例でも、著効が高率に期待できるものと思われる。

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

1b/高ウイルス量群に対するペグインターフェロン α 2b/リバビリン併用療法の
ウイルス学的効果規定因子

研究分担者 正木 尚彦 国立国際医療センター戸山病院 消化器内科・第二消化器科医長

研究要旨 当科においてペグインターフェロン (Peg-IFN) α 2b/リバビリン (RBV) 併用療法を施行したゲノタイプ1型/高ウイルス量症例のうち、43週以上の十分な治療期間を有し、かつ、治療効果判定が可能な43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。治療開始後1ヶ月目、3ヶ月目、6ヶ月目のHCV RNA陰性化率 (アンプリコア定性法による) は8.6%、65.0%、83.3%で、最終的なSVRは55.8%であった。SVR例 (n=24) はnon-SVR例 (n=19) に比較して、若年齢、BMI低値、血小板数高値、アルブミン高値、肝線維化軽度であった。ISDR変異数、コア70/91アミノ酸変異の有無には有意差を認めなかった。治療開始後因子に関しては、SVR例では3ヶ月目陰性例、6ヶ月目陰性例が有意に多く、また、Peg-IFN α 2bおよびRBVへのアドヒアランスが有意に高値であった。多変量解析の結果、治療前因子のみではBMIが低いこと、血小板数が高値であることの2因子が、治療開始後因子も含めると、RBVのアドヒアランスが高いこと、BMIが低いこと、若年齢、HCV RNA消失後にPeg-IFN α 2bをなるべく多く投与することの4因子が選択された。以上から、Peg-IFN α 2b /RBV併用療法による著効率のさらなる向上のためには、治療導入前の適切な減量指導に加えて、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投与法の改良が必要と考えられた。さらに、血清HCV RNA陰性化後に十分なPeg-IFN α 2b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あることから、投与期間の延長についても考慮すべきである。

共同研究者

国立国際医療センター戸山病院消化器内科
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、治療側の諸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。さらに、HCV RNA 定量法として real-time PCR 法 (TaqMan PCR) が導入されたことにより、臨床研究遂行上、データの連続性に課題が生じているとともに、今後治療効果判定基準を大幅に変更・修正せざるを得ないものと予想される。

本研究の目的は、十分量の Peg-IFN α 2b/RBV併用療法を受けた ゲノタイプ1型/高ウイルス量症例のみに対象を限定した上で、併用療法による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2005年1月～2007年5月に Peg-IFN α 2b/RBV併用療法を導入されたゲノタイプ1型/高ウイルス量症例のうち、43週以上の十分な治療期間を有し、かつ治療効果判定が可能であった43例を対象とした。解析項目は1) 背景因子：性別、年齢、体重、BMI、初回/再治療、2) 治療前因子：白血球数、ヘモグロビン値、血小板数、アルブミン値、ALT値、ICG_{R15}%、肝生検所見 (Grading, Staging)、ヘルパーT細胞分画 (Th1, Th2, Th1/Th2比)、3) ウイルス側因子：ウイルス量 (アンプリコアハイレンジ法/定性法)、ISDR変異数、コア70/91アミノ酸変異、4) 治療開始後因子：RVR、EVR、Peg-IFN α 2b総投与量、Peg-IFN α 2b adherence、Peg-IFN α 2b ratio、RBV総投与量、RBV adherence、RBV ratioである。統計手法として、Pearson's χ^2 検定、Fisher's exact test、Mann-Whitney U検定、ロジスティック回帰分析を用いた。

C. 研究結果

1) 治療期間と成績：治療期間の分布は48週未満/48週/60～63週/72～78週＝2例/31例

(72.1%) /3例/7例 (16.3%) で、SVR達成率は48週以下では60.6% (20/33)、60週以上では40.0% (4/10) であった (図1)。血清中HCV RNA消失率の推移を図2に示したが、アンプリコア定性法でみたRVRは8.6%に留まったものの、EVRは65.0%で達成しており、最終的なSVRは55.8% (24/43) とほぼ満足すべき結果であった。

図1. 対象症例における治療期間と著効率 (SVR)

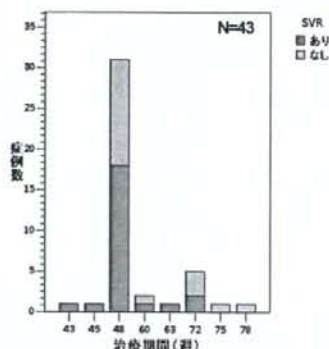
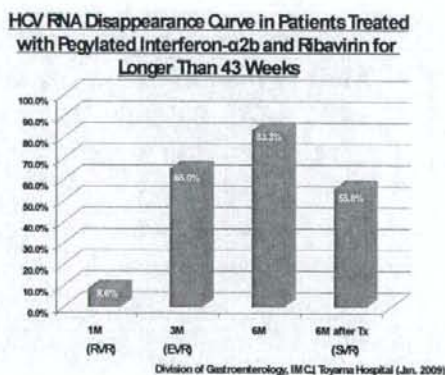


図2. 対象症例における血清HCV RNA消失率の推移



2) 治療開始前因子の比較 (表1)：SVR群と non-SVR群で比較すると、前者では年齢が若年で、BMI低値、血小板数高値、アルブミン高値、肝線維化軽度であった。ヘルパーT細胞分画には全く有意差を認めなかった。また、ISDR変異数、コア70/91アミノ酸変異の有無

を各々32例、28例でパイロット的に検索したが、SVR達成率に関して有意な結果は得られなかった（データ省略）。

3) 治療開始後因子の比較（表2）：SVR群では有意に3ヶ月目陰性化（EVR）、6ヶ月目陰性化例が多かった。投与した2薬剤の

adherence、ratio（総投与量をHCV RNA陰性化迄に要した用量で除した値）を比較すると、両薬剤ともにSVR群においてadherenceが有意に高く、かつ、HCV RNA消失後もより多くの用量が投与されていることが明らかとなった。

表1 SVR例とnon-SVR例との治療開始前因子の比較（G1・高ウイルス量）

	SVR(n=24: 55.8%)	non-SVR(n=19)	Significance
1. 性別（男性:女性）	13:11	6:13	n.s
2. 年齢	53.4±11.0	60.5±10.4	0.027
3. 体重	57.0±9.3	58.5±10.5	n.s
4. EMI	21.8±2.4	23.4±3.1	0.099
5. 初回:再治療	19:5	13:6	n.s
6. 白血球数 (/ μ l)	4,955±1,265	4,882±835	n.s
7. ヘモグロビン値 (g/dl)	14.1±1.1	13.7±1.4	n.s
8. 血小板数 ($\times 10^4$ / μ l)	17.7±4.2	14.0±4.2	0.006
9. アルブミン値 (g/dl)	4.3±0.3	4.1±0.4	0.081
10. ALT値 (U/L)	68.2±58.0	72.2±41.2	n.s
11. ICG _{R15} (%)	10.0±4.3	13.4±6.8	0.190
12. Grading (A0/A1/A2/A3)	1/10/12/1	0/8/8/3	n.s
13. Staging (F0/F1/F2/F3/F4)	6/13/4/1/0	1/8/6/0/4	0.046
14. pre-Th1(%)	25.4±7.8	26.5±9.0	n.s
15. pre-Th2(%)	2.8±1.3	2.7±1.5	n.s
16. pre-Th1/Th2 ratio	10.7±5.0	12.3±5.5	n.s
17. HCV RNA (IU/ml)	2,026±1,729	1,904±1,347	n.s
18. ISDR変異数 (0/1-3/4)	8/4/5	4/6/1	0.196

表2 SVR例とnon-SVR例との治療開始後因子の比較（G1・高ウイルス量）

	SVR(n=24: 55.8%)	non-SVR(n=19)	Significance
19. RVR(あり:なし)	3:14	0:18	0.104
20. EVR(あり:なし)	18:3	8:11	0.007
21. 6M陰性化(あり:なし)	23:0	12:7	0.002
22. Peg総投与量(μ g)	4,041±930	4,087±1,080	n.s
23. Peg減量(あり:なし)	6:18	10:9	0.111
24. Peg adherence(%)	94.5±11.3	85.2±17.7	0.091
25. Peg ratio	5.6±3.0	3.8±1.2	0.039
26. Riba総投与量(mg)	213,058±50,140	206,637±70,008	n.s
27. Riba減量(あり:なし)	7:17	15:4	0.002
28. Riba adherence (%)	91.9±11.6	78.3±15.3	0.003
29. Riba ratio	5.5±2.9	3.6±1.2	0.017

Division of Gastroenterology, IMC, Toyama Hospital (Jan. 2009)

4) Peg-IFN α 2b/RBV併用療法のウイルス学的治療効果予測因子 (表3): 上記の単変量解析において有意であった10因子 (年齢、BMI、アルブミン値、血小板数、肝線維化スコア; EVR、Peg-IFN α 2b adherence、Peg-IFN α 2b ratio、RBV adherence、RBV ratio) を用いたロジスティック回帰分析では、BMI

低値、RBV adherence 高値、および若年齢、Peg-IFN α 2b ratio 高値がSVRに寄与する因子として抽出された。尚、治療前因子である年齢、BMI、アルブミン値、血小板数、肝線維化スコアのみで検討すると、血小板数高値、BMI低値の2因子がSVRに寄与する因子として選択された。

表3. ウイルス学的治療効果予測因子 (ロジスティック回帰分析による)

1) All factors (Age, BMI, PLT, Albumin, Staging; EVR, Peg adherence, Peg ratio, Riba adherence, Riba ratio)

Factors	B	Wald	Significance	Exp(β)	95% C.I.
1. Age	-0.149	3.099	0.078	0.862	0.730-1.017
2. BMI	-0.684	4.067	0.044	0.505	0.260-0.981
3. Peg ratio	0.697	3.040	0.081	2.009	0.917-4.399
4. Riba adherence	0.151	5.338	0.021	1.162	1.023-1.321

2) Pre-Tx factors (Age, BMI, PLT, Albumin, Staging)

Factors	B	Wald	Significance	Exp(β)	95% C.I.
1. BMI	-0.339	5.233	0.022	0.713	0.533-0.953
2. PLT	0.291	6.978	0.008	1.338	1.078-1.661

Division of Gastroenterology, IMCJ Toyama Hospital (Jan. 2009)

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24週間への保険適用承認以降、2001年のIFN α 2b/RBV併用療法24週間、2004年のPeg-IFN α 2b/RBV併用療法48週間、2007年のPeg-IFN α 2a/RBV併用療法48週間と着実に進歩してきた。2009年4月にはさらに72週間への延長が限定条件付きではあるが保険承認される予定である。その結果、本邦において難治例とされるゲノタイプ1型/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疾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2007

年度の検討では、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報告した。今年度の検討では、ゲノタイプ1型/高ウイルス量症例で、かつ、治療完遂例に限って同様の検討を行なったところ、BMI低値、血小板数高値、RBV adherence、さらには若年齢、Peg-IFN α 2b ratioがSVRに寄与する因子として選択された。BMI低値については、両薬剤の体重あたり一日投与量にも密接に関連する因子であり、Peg-IFN α 2b/RBV併用療法開始時に通常行われている体重ベースでの投与量決定基準の見直しも含めて今後検討すべき項目ではあるが、難治例の患者が肥満域の場合にはまずその改善を図るべきであることを示唆する結果として理解したい。また、血小板数は肝線維化スコアとも関連する因子であるが、今回の解析では肝線維化スコアがカテゴリー変数であるためかウイルス学的効果予測因子としては選択されなかった。血小板数を増加させる試みとして、一部では摘脾、部分的脾動脈梗塞術が行われていること、さらには今後臨床応用が期待されている血小板増殖因子の展開なども視野に入れておきたい。さらに、治療開始後因子として、RBV adherence、Peg-IFN α 2b ratioなど、いかに十分量の薬剤を投与しうるかの重要性が再確認されたことも強調しておきたい。溶血性貧血をなるべく起こさないようなRBV投与法の改良、血清HCV RNA陰性化後に十分なPeg-IFN α 2b投与量を確保するための投与期間延長などが喫緊の課題であろう。

E. 結論

ゲノタイプ1型/高ウイルス量に対するウイルス学的治療効果の向上策として、生活習慣の改善、血小板数を増加させる試み、さらにHCV RNA消失時期以降における両薬剤投与量の十分な確保などから取り組むべきである。

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

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

当院におけるC型慢性肝疾患に対するPeg-IFN α 2b+ribavirin併用療法の治療成績

研究分担者 太田 肇 国立病院機構金沢医療センター 消化器科医長

研究要旨 当科におけるC型慢性肝疾患に対するペグインターフェロン（Peg-IFN） α 2b+リバビリン（RBV）併用療法を施行した65例（I型低ウイルス3例、I型高ウイルス57例、II型ウイルス5例）を対象とし、その治療成績をまとめ、長期ウイルス学的効果（SVR）に寄与する因子を検出することを目的とした。I型高ウイルス症例の検討では、全体のSVR率は43.9%、48W以上投与例のSVR率は51.1%であった。48W以上の治療を行った症例で早期ウイルス学的効果（EVR）が得られた場合のSVR率は74%であった。SVRは肝線維化非進展例、EVR例、Peg-IFNおよびRBVの総投与量が多いこと、IFNおよびRBVのAC比（総投与量を血清HCV-RNAが陰性化するまでに要した投与量で除した値）が高値例で有意に得られやすかった。これらの因子を用いた多変量解析では、RBV-AC比が高いこと {Odds Ratio 2.52 (95%信頼区間 1.071-5.924) $p=0.034$ } が得られた。性別、体重別SVR率の検討では50~60Kgの女性のSVR率が低く、RBVの投与量が相対的に低くなっていることが関与している可能性が示唆された。以上よりPeg-IFN α 2b+RBV併用療法のさらなるSVR率向上のためには、HCV-RNA陰性化後のRBVの十分量の投与が必要と思われた。とくに50~60Kgの女性のSVR率が低く、体重当たりのRBVの投与量を相対的に多くするためには、1回投与量を増やすか投与期間を延長することで、SVR率の向上が期待できると思われた。

研究協力者

林 武弘	金沢医療センター	消化器科
中河 秀俊	金沢医療センター	消化器科
在原文教	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
森本日出雄	金沢医療センター	消化器科

（Peg-IFN）+リバビリン（RBV）併用療法により、難治例とされていたgenotype 1b/高ウイルス群でも約5割の症例で長期ウイルス学的効果（SVR）が得られるようになった。さらなる治療成績向上に向けて、個々の症例の状況や治療反応性に合わせた治療も報告されているが、ウイルス因子・宿主因子・治療因子が複雑に関係し、治療前にウイルス学的効果を予測することは困難である。

A. 研究目的

C型慢性肝炎に対するインターフェロン（IFN）治療は、ペグインターフェロン

今回、当科におけるC型慢性肝疾患に対するPeg-IFN α 2b+RBV併用療法の治療成績

をまとめ、SVRに寄与する因子を検出することを目的とした。

B. 研究方法

2005年1月から2008年6月までにPeg-IFN α 2b+RBV併用療法を施行した65例 (I型低ウイルス3例、I型高ウイルス57例、II型ウイルス5例) を対象とした。最終治療効果は併用療法終了後6ヶ月目以降のウイルス学的効果で判定し、著効例 (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、体重、BMI、治療前白血球数 (WBC)、好中球数 (neu)、ヘモグロビン値 (Hb)、血小板値 (Plt)、AST値、ALT値、 γ GTP値、AFP値、ウイルス量、肝組織学的線維化、早期ウイルス学的効果 (EVR)、薬剤投与量とした。薬剤投与量はPeg-IFN α 2bおよびRBVの総投与量、adherence (初期設定用量の何%を使用したか)、AC比 (総投与量を血清HCV-RNAが陰性化するまでに要した投与量で除した値) を用いて検討した。また一部の症例ではHCVコア領域のアミノ酸変異も測定し、ウイルスの消失時期との関連について検討した。なおHCV-RNA量はオリジナル法、HCV-RNA陰性の判定はアンプリコア定性法で測定を行った。統計解析にはStudent t-test、Mann-Whitney U-test、Fisher's exact test、Chi-square test、Logistic regression analysisを用いた。

C. 研究結果

I型低ウイルス量症例のSVR率は33% (1/3)、II型ウイルス症例のSVR率は80% (4/5) であった。以下はI型高ウイルス量症例についての結果を示す。I型高ウイルス量症例の平均年齢は58.4歳 (36~75歳)、男女比は23 (40.4%) : 34例と女性が多く、肝線維化はF1-2 : F3-4 = 37 (65.1%) : 20例と非進行例が多かった。全体のSVR率は43.9%

(25/57)、24W以下の投与では1例もSVRとはならず、48W以上投与例のSVR率は51.1% (24/47) であった (表1)。

表1. 治療期間とSVR率

全体	治療期間	0-24W	25-47W	48W以上
25/57 (43.9%)	SVR率	0/6 (0%)	1/5 (25%)	24/47 (51.1%)

48~53Wの治療を行った42例での検討では、EVRが得られた症例のSVR率は74% (20/27) であった (表2)。

表2. HCV-RNAの消失時期とSVR率

HCV-RNAの消失時期	SVR率 (%)
4Wまで	3/3 (100%)
12Wまで	17/24 (70.8%)
24Wまで	4/10 (40%)
24W以降	1/5 (20%)

中止理由と中止時期について表3に示す。ウイルス学的反応がなかったための中止が5例と最も多く、皮疹、咳、脳出血、サルコイドーシス、中止希望が各1例であった。

表3. 中止理由と中止時期

中止理由	例数	中止時期
ウイルス学的反応なし	5例	24-36W
皮疹	1例	8W
咳	1例	28W
脳出血	1例	39W
サルコイドーシス	1例	18W
中止希望	1例	16W

SVR症例とnon-SVR症例の比較を表4、表5に示す。患者背景からみた比較では、SVR症例で有意に肝線維化が軽度 (P=0.01) であったがその他の解析項目は両群に差を認めなかった (表4)。また治療反応性から比較するとSVR症例でEVR例が有意に多く (P<0.01)、また治療開始後の薬剤投与量を考慮した因子でみるとSVR症例ではPeg-IFN総投与量、RBV総投与量、IFN-AC比、RBV-AC

比が有意に高値であったが、Peg-IFNとRBVのadherence、1日平均RBV量は両群で差を認めなかった(表5)。SVR率に寄与する因子として単変量解析では、EVR、肝線維化、Peg-IFN総投与量、RBV総投与量、IFN-AC比、RBV-AC比が検出され(表6)、これらを用いた多変量解析では、RBV-AC比が得られた{Odds Ratio2.52(95%信頼区間1.071-5.924) p=0.034}(表7)。

表4. SVR例とnon-SVR例の患者背景の比較

因子	SVR(n=25;43.9%)	non-SVR(n=32)	p値
年齢	57.5±11.5	59.1±9.5	NS
性(男:女)	11:14	12:20	NS
BMI	23.2±2.7	22.6±2.3	NS
初回/再治療	18:7	21:11	NS
WBC (/μl)	5088±1506	4497±959	NS
neu (/μl)	2369±1152	2200±704	NS
Hb (g/dl)	14.0±1.6	13.6±1.3	NS
Plt (x10 ⁴ /μl)	16.7±5.6	15.0±6.0	NS
AST (IU/L)	54±40	61±48	NS
ALT (IU/L)	74±68	67±57	NS
γ-GTP (IU/L)	37±21	57±63	NS
AFP (mg/ml)	10±17	16±30	NS
HCV-RNA (KIU/ml)	811±553	755±394	NS
繊維化(F1-2/F3-4)	21:4	16:16	0.01

表5. SVR例とnon-SVR例の治療成績の比較

因子	SVR(n=25;43.9%)	non-SVR(n=32)	p値
EVR	20:5	7:25	<0.01
Total-IFN (mg)	3989±742	3806±876	0.02
Total-RBV (g)	226.0±53.8	209.8±49.9	0.03
IFN-AC比	5.7±2.9	3.6±1.8	0.01
RBV-AC比	5.4±2.2	3.2±1.3	<0.01
1日平均RBV(mg/Kg/dny)	11.5±1.4	10.9±2.5	0.084
1日平均RBV≥11	17:7	18:14	NS
IFN-AC比≥6	10:13	2:15	0.04
IFN-AC比≥4	17:6	6:11	0.02
IFN-adherence>80%	21:3	16:7	NS
RBV-AC比≥6	10:13	1:16	<0.01
RBV-AC比≥4	20:3	4:13	p<0.01
RBV-adherence>80%	21:3	19:4	NS

表6. SVRに寄与する因子(単変量解析)

因子	単変量解析
EVR	p<0.0001
肝線維化	p=0.0038
Total-IFN	p=0.021
Total-RBV	p=0.020
IFN-AC	p=0.026
RBV-AC	p=0.0036

表7. SVRに寄与する因子(多変量解析)

因子	多変量解析	Odds Ratio	95%CI
RBV-AC	p=0.034	2.52	1.071-5.924

39~53週投与症例中、Peg-IFN/RBVのadherenceがともに80%以上を満たした33症例(男性16例、女性17例)で性別、体重別SVR率の検討を行った。男性では体重別間のSVR率に差を認めなかったが、女性では45~50KgでSVR率が60%(3/5)であったのに対して、50~55KgのSVR率は50%(3/6)、55~60KgのSVR率は33.3%(1/3)と低かった(表8)。コア領域のアミノ酸変異が測定された26例の検討では、70番が野生型では56.3%(9/16)、91番が野生型では38.9%(7/18)がEVRであった。また両者がともに野生型でもEVR率は50%(5/10)であった(表9)。

D. 考察

C型慢性肝炎に対するIFN治療は、Peg-IFN+RBV併用療法の導入により、難治例とされていたgenotype 1b/高ウイルス群でも約5割の症例でSVRが得られるようになった。しかしnon-SVR例も約5割で認められ、さらなる治療成績向上をめざして種々の研究が行われている。SVRに寄与する因子としてウイルス因子・宿主因子・治療因子があり、これらが複雑に関係し治療前にウイルス学的効果を予測することは困難である。今回当院におけるI型/高ウイルス群のSVRに寄与する因子を検出することを試みた。全体のSVR率は40.4%、48W以上投与例のSVR率は51.1%でこれまでの報告とほぼ同様であった(表1)。48W以上の治療を行った症例でEVRが得られた場合のSVR率は74%であったが、12W以降にウイルスが陰性化した症例(晩期ウイルス学的効果;LVR)では高率に再燃が認められた(表2)。LVR例では長期投

表8. 性別、体重別SVR率

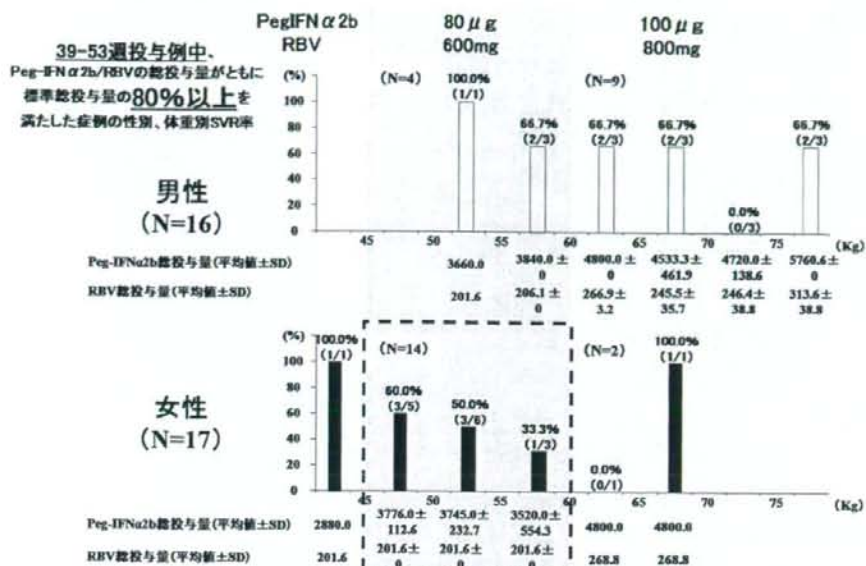


表9. HCVコア領域のアミノ酸変異とEVR、SVR

AA-70/91	症例	EVR	non-EVR	SVR	non-SVR
M/M	2	1	1	1	1
M/W	8	2	6	2	6
W/M	6	4	2	2	4
W/W	10	5	5	5	5

与によりさらにSVRが高率になると考えられ、現在当院では患者の同意を得た上で延長投与を行っている。宿主因子としては、女性、高齢、肝線維化進展例などが効果の低下する因子として報告されているが今回の検討では肝線維化進展例でのみ有意にSVR率が低かった (表4)。治療因子では、non-EVR例、IFN再治療例、治療期間・投与量のadherence 80%以下などが効果の低下する因子として報告されているが、今回の検討ではnon-EVR例、Peg-IFN総投与量、RBV総投与量、IFN-AC比、RBV-AC比が低値例で有意にSVR率が低く、Peg-IFNとRBVのadherence、1日平均RBV量では差を認めなかった (表5)。Adherenceで差がなくAC比/総投与量で有意差がでたことより、できるだ

け早期にHCV-RNAを陰性化させて、その後也十分量のPeg-IFN/RBVを投与することがSVRを得るために重要と考えられた。単変量解析で有意であったEVR、肝線維化、Peg-IFN総投与量、RBV総投与量、IFN-AC比、RBV-AC比を用いて多変量解析を行ったところ、RBV-AC比のみがSVR率に寄与する因子として得られた (表6、7)。性別、体重別SVR率の検討では50~60Kgの女性のSVR率が低かった (表8)。RBVの投与量は体重で規定され、60kg以下では600mgと一定量である。50~60Kg女性では50kg未満女性に比して投与量が相対的に低くなっていることがSVR率低下に関与している可能性が示唆されたが、症例数が少なく大規模症例での検討が待たれる。コア領域のアミノ酸変異は、SVR予測因子となる可能性があるが、今回の検討では、70および90番がともに野生型でもEVR率・SVR率はともに50%であった (表9)。測定症例数が少ないため今後の検討が必要である。

E. 結論

1) Peg-IFN α 2b+RBV併用療法のさらなるSVR率向上のためには、HCV-RNA陰性化後のRBVの十分な投与量の確保が必要と思われた。

2) とくに50~60Kgの女性のSVR率が低く、体重当たりのRBVの投与量を相対的に多くするためには、1回投与量を増やすか、投与期間を延長投与することで、SVR率の向上が期待できると思われた。

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

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

ペグインターフェロン+リバビリン併用療法における
IFN-AC比、平均リバビリン投与量にもとづくSVR予測式の妥当性の検討

研究分担者 佐藤 丈顕 国立病院機構小倉医療センター 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、我々は平成19年度の当報告書で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）、体重あたり1日平均RBV投与量（mg/kg/day）がウイルス学的著効（SVR）に寄与する因子として重要であることを示した。九州大学関連肝疾患研究会はこの考えにもとづいて、SVR予測確率＝ $1 / \{1 + \exp(-0.38 \times \text{IFN-AC比} - 0.15 \times \text{1日平均RBV投与量 (mg/kg/day)} + 2.6)\}$ との式を発表した。今回、小倉医療センターで2006年1月以降にPEG-IFN+RBV併用療法を導入した70症例を対象にこの式の妥当性について検討した。その結果、SVR予測確率が0.4未満、0.4以上0.6未満、0.6以上0.8未満、0.8以上の対象症例におけるSVR率はそれぞれ、0%（0/4）、55%（12/22）、88%（23/26）、94%（17/18）であった。上記の式は概ね妥当であり、ウイルス反応性に応じた薬剤投与量や治療期間を設定するのに有用な式であると考えられた。

研究協力者

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

基づいて、2005年12月までに治療を開始したPEG-IFN+RBV併用療法症例374例を解析し、SVR予測確率 $P = 1 / \{1 + \exp(-0.38 \times \text{IFN-AC比} - 0.15 \times \text{1日平均RBV投与量 (mg/kg/day)} + 2.6)\}$ との式を得て、第12回日本肝臓学会大会（東京 2008）で発表した。

今回、我々は小倉医療センターで2006年1月以降にPEG-IFN+RBV併用療法を導入した症例を対象にこの式の妥当性について検討した。

A. 研究目的

我々は平成18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）を提案した。さらに、平成19年度の報告書では、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重要であることを示した。

九州大学関連肝疾患研究会は、この考えに

B. 研究方法

小倉医療センターにおいて2006年1月以降にPEG-IFN α 2b+RBV併用療法を導入

したC型慢性肝炎患者の中で、治療期間中にHCV-RNAアンプリコア定性（検出感度、50KIU/ml）が陰性化した症例70例を対象とした。

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が陰性化したが生治療終了後に再陽性化した例を一過性有効（TR）群とした。

治療中はHCV-RNAアンプリコア定性検査を少なくとも4週毎に施行してHCV-RNA陰性化の時期を確認し、IFN-AC比を、 $IFN-AC比 = (全治療期間のIFN総投与量) / (HCV-RNA陰性化時までのIFN総投与量)$ で計算した。

RBVの投与量は体重当たりの1日平均投与量で評価した。

C. 研究結果

(1) 対象症例

対象とした70例のうち、SVR群は52例（男性32例、女性20例、平均年齢 52.0 ± 12.3 歳）で、HCV群別1群21例、2群31例であった。一方、TR群は18例（男性9例、女性9例、平均年齢 60.9 ± 8.5 歳）で、HCV群別1群11例、2群7例であった。

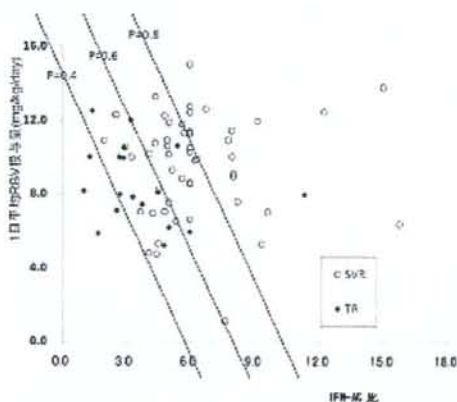
(2) 予測式への適応

個々の症例のIFN-AC比、1日平均RBV投与量（mg/kg/day）にもとづいて、SVR予測確率 $P = 1 / \{1 + \exp(-0.38 \times IFN-AC比 - 0.15 \times 1日平均RBV投与量 + 2.6)\}$ を計算した。Pが0.4未満の4症例は全例が再燃した（SVR率、0%）。Pが0.4以上0.6未満の22症例中12例がSVRした（SVR率、55%）。Pが0.6以上0.8未満の症例では、26症例中23例がSVRした（SVR率、88%）。Pが0.8以上の症例では、18症例中17例がSVRした（SVR率、94%）であった（表1、図1）。

表1. 式にもとづくSVR予測確率と対象症例の効果判定結果

SVR予測確率	対象症例のSVR
0.4未満	0% (0/4)
0.4以上0.6未満	55% (12/22)
0.6以上0.8未満	88% (23/26)
0.8以上	94% (17/18)

図1. IFN-AC比、体重あたり1日平均RBV投与量を治療効果の関係



$P = 1 / \{1 + \exp(-0.38 \times IFN-AC比 - 0.15 \times 1日平均RBV投与量 + 2.6)\}$ は $-0.38 \times IFN-AC比 - 0.15 \times 1日平均RBV投与量 + 2.6 = e(1/P - 1)$ であり、図の直線は $P = 0.4, 0.6, 0.8$ を代入したものである。

D. 考察

PEG-IFN+RBV併用療法のSVR率を向上させるためには、一旦ウイルスが消失した症例の再燃を防ぐことが必要であるが、再燃を防ぐために必要な薬剤投与量の具体的な指針はまだまだ十分とは言えない。我々は平成18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)を提案した。個々の症例毎のウイルス反応性に応じた、再燃を防ぐために必要なIFN投与量の決定に有用な指標と考えられる。一方、RBVについては体重当たりの投与量が重要であり、平成19年度の報告書で体重あたり1日平均RBV投与量が、IFN・AC比とともに、SVRに寄与する因子として重要であることを示した。

九州大学関連肝疾患研究会は、九州大学関連の38施設の多施設共同研究であるが、これらの考えに基づいて、2005年12月までに治療を開始したPEG-IFN+RBV併用療法症例374例を解析し、SVR予測確率 $P=1/(1+\exp(-0.38 \times \text{IFN-AC比} - 0.15 \times \text{1日平均RBV投与量 (mg/kg/day)} + 2.6))$ との式を得て、第12回日本肝臓学会大会(東京 2008)で発表した。当院の症例もこの解析に含まれているので、今回、症例が重複していない2006年1月以降に導入した症例について検討した。

その結果、少なくともSVR予測確率 P が0.4以上では概ね妥当であった。この式の変数はIFN-AC比と体重あたり1日平均RBV投与量である。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、体重あたり1日平均RBV投与量も変更可能な治療因子である。

したがって、この式はPEG-IFN+RBV併用療法において最適な薬剤投与量と投与期間を設定する上で有用な式であると考えられた。

E. 結論

IFN-AC比、体重あたり1日平均RBV投与量(mg/kg/day)にもとづくSVR予測式

$P=1/(1+\exp(-0.379 \times \text{IFN-AC比} - 0.152 \times \text{1日平均RBV投与量 (mg/kg/day)} + 2.617))$ は少なくとも P が0.4以上においては妥当である。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

- 1) 佐藤丈頭、増本陽秀、林 純：IFN-AC比：ウイルス反応性に応じた個別のインターフェロン治療計画立案のための新たな指標。第12回日本肝臓学会大会 (2007. 10. 1 東京)
- 2) T. Satoh, A. Masumoto, H. Nomura, E. Kajiwara, T. Maruyama, J. Shimono, H. Sakai, M. Nakamuta, K. Takahashi, Y. Tanabe, M. Enjyoji, K. Azuma, S. Shimoda, N. Furusyo, J. Hayashi: ACCORDION INDEX: A NEW TOOL FOR THE PREDICTION OF THE EFFICACY OF PEGINTERFERON ALPHA-2B AND RIBAVIRIN COMBINATION THERAPY FOR CHRONIC HEPATITIS C. 16th United European Gastroenterology Week (2008.10.21 Vienna)

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

悪性リンパ腫とB型肝炎ウイルス関連マーカーの関係についての研究

研究分担者 米田 俊貴 国立病院機構京都医療センター 消化器科医師

研究要旨 非ホジキンリンパ腫の病因に占めるB型肝炎ウイルスの意義を明らかにするため、当院で経験された悪性リンパ腫症例におけるB型肝炎ウイルス関連マーカーを検討した。2004年以降に入院歴のある138例の悪性リンパ腫症例中、HBs抗原陽性例は5例（3.6%）であり、一般人口における陽性率より高率であった。またこの陽性率はHCV抗体の陽性率と同等であった。さらに、HBs抗体/HBc抗体を含めたB型肝炎ウイルス関連マーカーの陽性率は29例中14例（48.3%）と高率で、さらに瀰漫性大細胞型B細胞リンパ腫では23例中13例（56.5%）とより高率であった。B型肝炎ウイルスは非ホジキンリンパ腫の発生に関与している可能性が示唆された。さらに、2007年以降に診断された2例の肝原発悪性リンパ腫ではともにB型肝炎ウイルス関連マーカー陽性であった。

A. 研究目的

non-Hodgkin lymphoma（以下NHL）、特にdiffuse large cell B cell lymphoma（以下DLBCL）において、hepatitis C virus（以下HCV）が病因に関与していることが既に示唆されている。一方、HBs抗原（以下HBsAg）の陽性率も高いことが近年各国から報告されており、HCVのみならずhepatitis B virus（以下HBV）もNHLの発生に影響を及ぼしていることが議論されている。本研究は、当院における悪性リンパ腫症例において、HBsAgをはじめとするHBV関連マーカーを検討し、この両者の関連を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

2004年3月以降、当院に入院歴のある悪性リンパ腫全症例138例（うちDLBCL 89例）を対象とし、カルテに記載された情報のうち、

HBsAg、HBs抗体（以下HBsAb）、HBcAb（以下HBcAb）、HCV抗体（HCV-Ab）といったウイルスマーカーを拾い上げ、組織系や原発部位との関連などを検討した。ただし、HBsAbとHBcAbについては検討期間前半の症例では検査施行率が低かったため、対象は2007年以降の48例とした。

C. 研究結果

全138症例中、HBsAg陽性者は5例（3.6%）で、同集団におけるHCV-Ab陽性率と全く同率であった。この陽性率は、本邦の一般集団におけるHBsAg陽性率を上回っていた。さらに、対象をDLBCLとそれ以外に区分して検討したところ、HBsAg陽性率はDLBCL 4.4%、それ以外2.1%であった。節外原発症例では、HBsAg陽性率は7.1%であった。

続いて、2007年以降の48例（DLBCL 28例、それ以外20例）についてHBsAb、HBcAb

を検討したところ、HBsAg、HBsAb、HBcAbの陽性率は6.3%、37.0%、40.7%であり、これらのいずれかが陽性であった症例は48.3%であった。これをDLBCLに限った場合、陽性率は順に7.1、40.9、50.0、56.5%とさらに高率であった。

さらに、当院で2007年以降に診断された2例の肝原発悪性リンパ腫では、1例はHBsAg陽性、残る1例もHBsAb/HBcAb陽性であり、ともにHBV関連マーカー陽性であった。

D. 考察

既にNHL症例においてHCV-Ab陽性率が高いことは広く知られており、HCV感染がNHLの発症に寄与していることが議論されている。近年、NHL症例におけるHBsAg陽性率もまた高率であることが諸国から報告されており、HCVのみならずHBVがNHL発症に関与していることが示唆されている。本研究では、当院の悪性リンパ腫でのHBV関連マーカーを検討することにより、NHL発症とHBVとの関係を明らかにすることを試みた。

全症例中、HBsAg陽性率は3.6%で、これは本邦における一般的なHBsAg陽性率より高率であった。また、HCV-Ab陽性率も同じく3.6%であり、HBsAg陽性率はHCV-Abに匹敵するものであった。さらに、節外原発症例やDLBCLに絞った場合、さらに陽性率は高くなった。

一方、HBVは感染が沈静化してseronegativeになった症例においても、肝組織やリンパ節に少量のウイルスが残存していることが知られており、感染既往がある症例でもなんらかの病的意義を有する可能性が考えられる。従って、HBVと疾患の関連を議論する上では、HBsAbとHBcAbについても検討する必要がある。しかし以前の症例ではこれらの検査施行率が低かったため、2007年以降症例のみを検討対象としたが、HBsAg、HBsAb、HBcAbいずれかが陽性で

あった症例の割合は、全症例中48.3%と半数近くであり、DLBCLに限定すると56.5%にまで上昇した。

これらの結果から、HBVはHCV同様悪性リンパ腫症例特にDLBCL症例に高率に観察され、慢性感染に伴う持続的リンパ球刺激が、次第にリンパ球の単クローン性増生を経て腫瘍形成をもたらすことも想定される。当院で経験した2例の肝原発悪性リンパ腫ではともにHBV関連マーカー陽性であり、HBVにおける炎症の主座である肝でリンパ腫が惹起されることも考えられるが、症例数が少ないため結論は困難である。今後、稀とされている肝原発悪性リンパ腫症例を集積することにより、より具体的な根拠が示される可能性がある。

このようなHBVとNHLの関与は、単に病因にとどまらず、NHLの治療にも影響を有する。NHLの治療では、ステロイドに加えてrituximabの使用頻度が高率となっており、治療に伴ってHBVの再活性化が生じることが問題視されている。今回示されたようにNHLにおいてHBsAgのみならず、HBsAbやHBcAb陽性者が多いということを経みると、悪性リンパ腫を診療するにあたり、これらのHBV関連マーカーをもれなく検索することを常とし、HBV活性化を未然に防ぐことが重要となる。

E. 結論

HBVがNHLの発症に関与していることが示唆された。悪性リンパ腫診療において、HBV関連マーカーを積極的に検索することが今後重要となる。

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

慢性C型肝炎の肝組織におけるSTATリン酸化の意義について

研究分担者 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） 教授

研究要旨 HCVに対するインターフェロンの抗ウイルス作用にとってSTATのリン酸化は不可欠であるとされる。今回われわれは、肝生検組織におけるSTATのリン酸化の発現を検討し、臨床病理学因子との比較検討を行った。リン酸化STAT1 (P-STAT1) はBMIとHOMAと有意に逆相関しており、リン酸化STAT3 (P-STAT3) はALTや血小板と有意な相関を示した。また多変量解析でインターフェロンの治療効果の有意な予測因子はP-STAT1が7/10mm²以上であることと、年齢が60歳以下であることだった。P-STAT1はインスリン抵抗性と関連し、SVRの予測因子となりうると考えられた。一方で、P-STAT3は炎症に対する細胞障害の防御に重要な役割をはたしていると考えられた。

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

慢性C型肝炎の病態には炎症や増殖、発癌に関しており、Jak-STAT signalの関与が示唆されている。STAT1 (Signal transducers and activators of transcription 1) のリン酸化はインターフェロンによるHCVに対する抗ウイルス効果にとって必須であり、STAT3の活性化もインターフェロンの抗ウイルス効果にとって必須である。今回、慢性C型肝炎の肝組織におけるSTATのリン酸化を検討し、臨床病理学的因子との関連を検討した。

B. 研究方法

当院にて肝生検にてC型慢性肝炎と診断を受けた59例を検討対象とした。すべての肝組織をリン酸化STAT1 (P-STAT1)、リン酸化STAT3 (P-STAT3) で免疫染色を行い、

P-STAT1とP-STAT3の陽性の核をカウントし、単位面積 (10mm²) あたりの陽性数を算出した。これを年齢、性別、血液検査 (AST, ALT, PLT, BMI, HOMA, LDL, ウイルスの遺伝子型, ウイルス量)、組織像と比較検討を行った。

59例中44症例でpeg-IFN α -2b+リバビリン治療を行った。これらの症例は治療効果との比較も行った。患者背景は表1に示す。

表1. 59症例の背景

Age (years old)	59.4 \pm 9.9
Gender (male:female)	32:27
AST (IU/L)	71 \pm 36
ALT (IU/L)	97 \pm 55
Platelets ($\times 10^4$ / μ l)	16.7 \pm 4.8
BMI	22.4 \pm 2.4
HOMA-IR	1.90 \pm 0.67
LDL (mg/dl)	102 \pm 21
HDL (mg/dl)	102 \pm 21
HCV genotype (1:2)	1:2=46:13
HCV core protein (FMOLA)	6004 (20~24200)
Interferon response (44 cases)	SVR: non SVR=26: 18

C. 研究結果

1. C型慢性肝炎におけるP-STAT1、P-STAT3の単位面積あたりの数

図1、図2に示すようにP-STAT1、P-STAT3は核が陽性を示す肝細胞をカウントした。

P-STAT1の陽性数は $7.6 \pm 8.1/10\text{mm}^2$ 一方でP-STAT3の数は $1.9 \pm 6.5/10\text{mm}^2$ であった。P-STAT1とP-STAT3には有意差は認めなかった ($p=0.251$)。

図1. STAT1のリン酸化の免疫染色

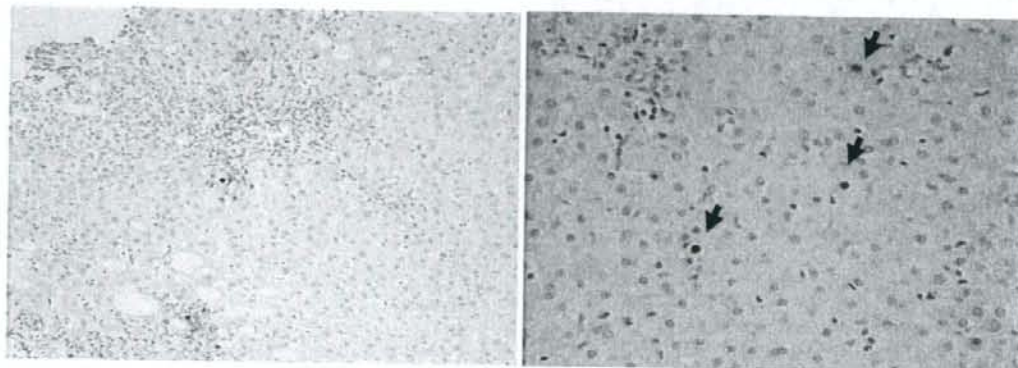
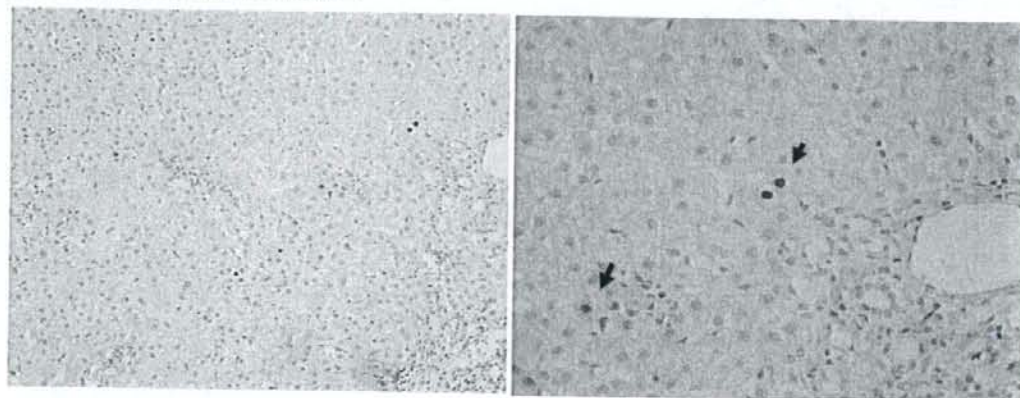


図2. STAT3のリン酸化の免疫染色



2. P-STAT1と臨床因子の関係

P-STAT1の数は性別、HCV genotypeで有意差は認めなかった。P-STAT1はBMIとHOMAにおいて有意な逆相関関係を示した ($r=-0.283$, $p=0.03$ vs. $r=-0.354$, $p=0.007$, respectively)。インスリン抵抗性を有する群 ($\text{HOMA} \geq 2$) ではインスリン抵抗性を有さない群 ($\text{HOMA} < 2$) に比較して有意にP-STAT1が少なかった。他の臨床因子(年齢, AST, ALT, 血小板, HCVウイルス量, LDL)とは有意な関係は認めなかった (表2)。

表2. STAT1のリン酸化とfactorの比較

		P
Sex (male:female)	12.0±7.8 : 8.7±11.9	0.401*
Age	$r=0.100$	0.462
AST	$r=0.137$	0.311
ALT	$r=0.109$	0.420
Plt	$r=0.178$	0.190
BMI	$r=-0.283$	0.032
HOMA	$r=-0.354$	0.007
LDL	$r=-0.122$	0.376
Genotype (1:2)	7.3±8.2 : 8.2±8.1	0.723*
Viral load	$r=-0.241$	0.070
Grading (mild:severe)	10.7±10.3 : 10.0±9.5	0.886*
Staging (mild:severe)	11.8±10.7 : 7.1±7.0	0.294*

*Differences between the groups were analyzed using Mann Whitney U test.

3. P-STAT3と臨床因子の関係

P-STAT1の数は性別、HCV genotypeで有意差は認めなかった。P-STAT3はALTと血小板に有意な相関関係を示した ($r=0.395$, $p=0.002$ vs. $r=0.385$, $p=0.002$, respectively)。その他の臨床因子 (年齢, AST, HOMA, LDL) とは有意な相関は見られなかった (表3)。

表3. STAT3リン酸化とfactorとの比較

		P
Sex (male:female)	2.5±1.4 : 1.1±3.7	0.402*
Age	$r=-0.080$	0.552
AST	$r=0.178$	0.353
ALT	$r=0.395$	0.002
PII	$r=0.385$	0.002
BMI	$r=0.020$	0.884
HOMA	$r=-0.113$	0.403
LDL	$r=0.070$	0.611
Genotype (1:2)	1.8±6.4 : 2.1±6.4	0.553*
Viral load	$r=0.026$	0.901
Grading (mild:severe)	2.1±6.9 : 0.6±1.2	0.352*
Staging (mild:severe)	2.5±8.0 : 0.9±1.5	0.372*

*Differences between the groups were analyzed using Mann Whitney U test.

4. P-STAT1、P-STAT3と病理学的因子の関係

P-STAT1、P-STAT3ともにactivity、stagingがmildな症例とsevereな症例に有意差は認めなかった (表2、表3)。

5. 慢性C型肝炎における抗ウイルス治療とSTATのリン酸化の関係

peg-IFN α -2b+リバビリンの治療を受けた44症例のうち26例でSVRが得られた。P-STAT1はSVR群でnon-SVR群に比較して有意に多かった ($10.5 \pm 9.6/10\text{mm}^2$ vs. $3.4 \pm 4.6/10\text{mm}^2$)。P-STAT3はSVR群とnon-SVR群では有意差は認めなかった ($2.5 \pm 8.9/10\text{mm}^2$ vs. $2.0 \pm 4.5/10\text{mm}^2$)。

単変量解析と多変量解析ではP-STAT1と年齢がSVRの有意な予測因子であった (オッズ比27.3, $p=0.004$ vs. オッズ比15.6, $p=0.016$) (表4、5、6)。

表4. STATのリン酸化とSVRの関係

	SVR 26 cases	Non SVR 18 cases	P value
P-STAT 1 (/10mm ²)	10.5±9.6	3.4±4.6	0.003
P-STAT3 (/10mm ²)	2.5±8.9	2.0±4.5	0.801

*Sustained virological response (SVR) was defined as undetectable HCV RNA at 6 months after the end of interferon treatment

表5. 治療効果との比較 (44cases)

	SVR 26	No SVR 18	P value
Sex (female)	7	10	0.108
Age (<60)	18	5	0.011
AST (>=70)	11	6	0.774
ALT (>=70)	16	7	0.241
PII (>1.5 × 10 ³)	15	7	0.358
BMI (>=22)	17	13	0.726
HOMA (2)	10	10	0.416
LDL (>=100)	18	6	0.383
Genotype (1b)	17	17	0.058
Viral load (>=1000)	17	15	0.193
Grading (severe)	8	9	0.330
Staging (severe)	3	5	0.329
P-STAT1 (>7)	10	15	0.008

表6. SVRの因子 (多変量解析)

	オッズ比	P value
P-STAT1 (>7)	3.374	0.004
Age (<60)	2.679	0.019

D. 考察

インターフェロンはHCV感染に対する生体の防御において重要な因子であり、JAK-STAT経路の活性化を介して、抗ウイルス作用を呈するとされる。JAK-STAT経路の活性化にとってSTATのリン酸化は不可欠なものであるとされている。今回我々は肝組織におけるSTATのリン酸化を検討し、臨床病理学的因子とインターフェロンの治療効果と比較検討した。

今回データとしては示していないが5症例の非アルコール性脂肪性肝障害 (NAFLD) 群ではP-STAT1は $1.4 \pm 1.4/10\text{mm}^2$ と少数しか認めなかった。このことよりHCVのウイ