

ったラミブジンは、長期投与によって高率に耐性ウイルスの出現を認める。さらに耐性ウイルスによる肝炎によって肝病変の進行が認められることもある。2006年9月より保険にて使用が可能になったエンテカビルは核酸アナログ製剤未使用例に対してラミブジンを上回るHBV DNAの減少量を認めるとともに、耐性ウイルスの出現率は低率であると報告されている。しかし本邦における保険適応後のエンテカビルの治療効果や耐性ウイルス出現頻度については明らかになっていない。このような背景を踏まえエンテカビルの治療成績をまとめることは重要なことである。そこで、全国でB型肝炎などのウイルス性慢性肝疾患の治療を専門としている主要大学あるいは病院(班員が所属)において、現在までのエンテカビルの治療効果を解析した。

B. 研究方法

B型慢性肝疾患患者に対してエンテカビル治療を施行した709例を対象とした。症例の内訳は男:女=497:211、年齢18-87歳(中央値52)、投与期間0.1-54ヶ月(中央値8ヶ月)、Genotype A:B:C:others:ND=7:41:373:3:285、HBe抗原陽性:陰性=332:344、治療開始時のAST 11-2898 IU/L(中央値46)、ALT 8-4110 IU/L(中央値52)、Platelet $2.5-45.4 \times 10^4 / \mu\text{L}$ (中央値14.8)、肝組織F0:1:2:3:4:ND=5:89:88:80:35:412、臨床診断CH/LC/HCC/その他=486:144:64:15であった。

対象症例の過去の核酸アナログ製剤の施行歴は、なし(naïve)383例、ラミブジンからの切り替え(switch)260例、(ラミブジン+)アデフォビルからの切り替え(switch)28例、過去にラミブジン投与歴あり26例であった。

(倫理面への配慮)

臨床試験の目的・方法、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説明し同意を口頭にて取得し研究を行った。

C. 研究結果

(1) naïve 症例とラミブジンからの switch 症例の比較; naïve 症例では、投与期間がやや短く、開始時の ALT 値が高く、HBe 抗原陽性例が多く、HBV DNA 量が多かった。(表 1) これは、ラミブジンからの切り替え症例の多くが、ラミブジン投与にて ALT 値が正常で、DNA 量が 2.6 未満で推移している症例であったためである。

(2) naïve 症例の治療効果;

naïve 症例の効果判定を 2007 年 9 月末または経過観察終了時点で行なった。開始時 HBe 抗原陽性例の著効(DNA 2.6 Log copies/mL 未満、ALT 値正常)は 55%、生化学的効果あり(DNA 2.6 Log copies/mL 以上、ALT 値正常)14%、無効(DNA 2.6 Log copies/mL 以上、ALT 値異常)18%、その他 11%であった。このうちエンテカビル耐性出現例は 2 例認め Breakthrough hepatitis を認めた。一方開始時 HBe 抗原陰性例では、著効は 79%、生化学的効果あり 8%、無効 4%、その他 10%であった。またエンテカビル耐性出現例は認めなかった。Naïve 例からの耐性ウイルス出現例は 2 例であり、Kaplan-Meier 法による累積出現率は 4 年で 8%であった。(図 1)

(3) ラミブジンからの switch 症例の治療効果;

ラミブジンからの switch 症例からの効果判定を同様に 2007 年 9 月末または経過観察終了時点で行なった。開始時 HBe 抗原陽性例の著効(DNA 2.6 Log copies/mL 未満、ALT 値正常)は 61%、生化学的効果あり(DNA 2.6 Log copies/mL 以上、ALT 値正常)14%、無効(DNA 2.6 Log copies/mL 以上、ALT 値異常)9%、その他 5%であった。このうちエンテカビル耐性出現例は 17 例(18%)に認め Breakthrough hepatitis を 10 例に認めた。一方開始時 HBe 抗原陰性例では、著効は 92%、生化学的効果あり 2%、無効 0%、その他 5%であった。このうちエンテカビル耐性出現例は 3 例(2%)に認め Breakthrough hepatitis を 1 例に認めた。Switch 例からの耐性ウイルス出現例は 20

例であり、Kaplan-Meier 法による累積出現率は4年で29%であった。(図2)

D. 考察

本邦では2000年よりB型慢性肝疾患患者に対する核酸アナログ製剤は、ラミブジンが主体であった。しかしラミブジンの長期投与は高率に耐性ウイルスの出現を導く。2006年に保険適応になったエンテカビルは、核酸アナログ未使用例においては、ラミブジンよりも明らかに耐性ウイルスの出現率が低いと報告されている。そこで本邦におけるエンテカビル治療症例の効果と耐性ウイルス出現について検討した。核酸アナログ未使用例(naïve)での治療効果は高く、投与期間が中央値で8ヶ月の時点で、70%以上の症例でALT値の正常化が得られていた。特にHBe抗原陰性症例での効果は非常に高かった。耐性ウイルスの出現は検討可能であった症例のうち2例でのみ認められ、従来のラミブジン治療よりも良好な経過であった。

一方ラミブジン投与後にエンテカビルに switchした症例では、生化学的効果は高いものの、耐性ウイルスの出現が認められた。耐性ウイルス出現例は、switchした時点でDNA量が多く、またHBe抗原陽性症例が多かった。このようなラミブジン耐性ウイルスが出現しDNA量が増加した症例でのエンテカビル投与は、耐性ウイルスの出現を起こす可能性が高い。従ってラミブジン耐性ウイルスによるbreakthrough hepatitis症例では、阿德フォビルとラミブジンの併用療法が推奨される。(ガイドラインに提示している)また、現在はラミブジン投与によってALT値が正常化し、HBV DNA量も2.6 Log copies/mL未満の症例でかつ投与期間が3年未満の症例では、エンテカビルにswitchしている症例がある。このような症例の経過は現時点まで良好であるが、経過観察期間が短く今後の経過を見ていく必要がある。

E. 結論

B型慢性肝疾患患者に対するエンテカビル投

与の効果と耐性ウイルス出現について検討した。投与期間が短い症例が多いものの、naïve症例に対する効果は高く、耐性ウイルスの出現も低かった。またラミブジン投与後エンテカビルにswitchした症例では、switch時ラミブジン耐性ウイルスが認められDNA量が多い症例では、エンテカビル耐性ウイルスの出現が起こる可能性が高い。一方DNA量が低値でswitchした症例の経過は現時点では良好であるが、長期的な予後については今後の経過観察が必要である。

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

なし

2.学会発表

なし

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。

表1. Entecavir変異株の出現頻度と予後

背景 (naïve例とLamivudineからの切り替え例)

| | naïve (383) | switch (260) |
|---------------------------|-----------------|------------------|
| 性別(男:女) | 264:119 | 187:73 |
| 年齢(歳) | 53 (18-87) | 52 (18-72) |
| 投与期間(月) | 7 (0.1-54) | 10 (0.1-54) |
| Genotype (A/B/C/others) | 5/19/175/2 | 2/19/160/1 |
| 臨床診断 (CH/LC/HCC) | 247/88/37 | 184/49/26 |
| ALT | 79 (13-4110) | 27 (8-1566) |
| Plt | 14.3 (2.5-45.4) | 14.8 (2.6-40.6) |
| HBeAg (positive/negative) | 209/151 | 97/156 |
| HBV DNA量 (Amplicor) | 6.9 (<2.6-7.6<) | <2.6 (<2.6-7.6<) |
| rtM204I/V (+/-/ND) | - | 55/36/165 |

図1、Naïve症例からのエンテカビル耐性ウイルス出現率

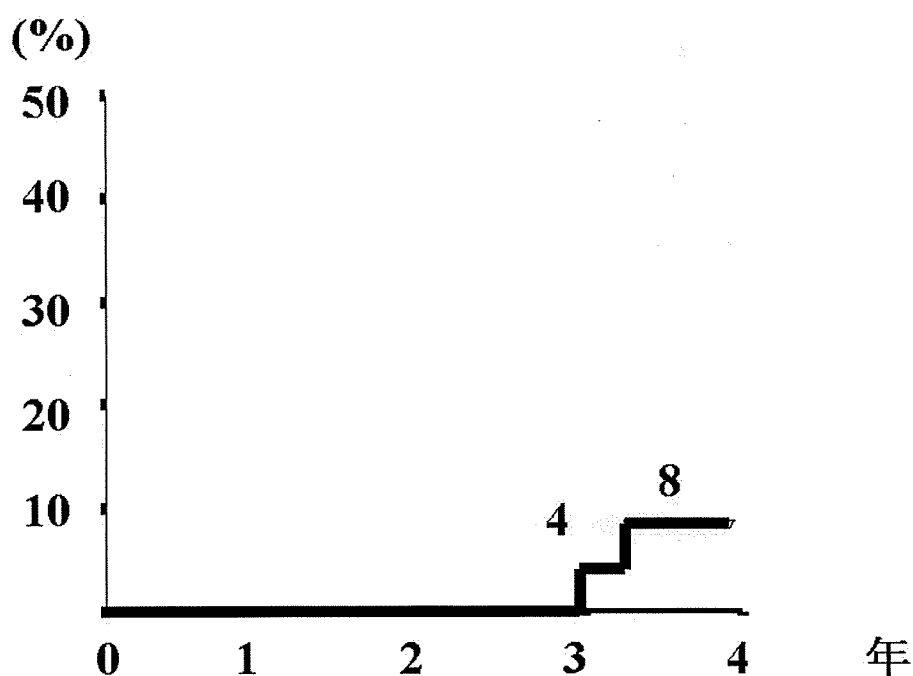
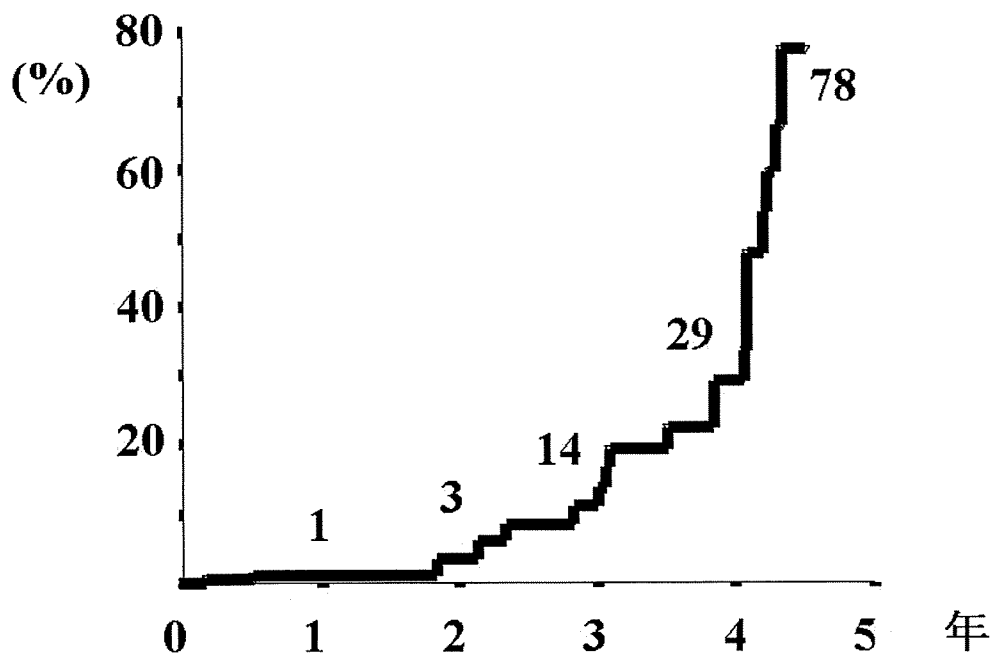


図2、Switch症例からのエンテカビル耐性ウイルス出現率



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

de novo B 型急性肝炎の全国調査成績

分担研究者 田中 榮司 信州大学医学部消化器内科 教授

研究要旨：近年、免疫抑制薬、抗腫瘍化学療法施行中・後に HBs 抗原陰性者において B 型急性肝炎を発症する de novo B 型急性肝炎による死亡例の報告がされている。昨年までに行った全国調査では日本肝臓学会認定施設 63 施設において過去 5 年間に 23 例の de novo B 型急性肝炎が発生していた。今年度は平成 19 年度における de novo B 型急性肝炎の発生状況について全国 16 施設にてアンケート調査を行ったところ 4 施設から 6 例の登録があった。昨年までの 23 例に加えて 29 例にて劇症化の危険因子を検討した。劇症化症例は 8 例(28%)を占めていた。劇症化症例は非ホジキンリンパ腫の比率、rituximab を含む化学療法の使用率が高く全例死亡していた。総ビリルビンの最高値が有意に高く、Alb と PT% の最低値がともに有意に低い傾向にあった。ウイルス学的マーカーに差は認めなかった。全例肝炎発症後に核酸アナログを内服していたが劇症化を防ぐことはできなかった。De novo B 型肝炎診療ガイドライン案が作成されており肝臓学会認定施設を中心にガイドライン案の検証のために再び全国調査が必要と考えられる。

共同研究者

梅村武司 信州大学医学部消化器科 診療助教
清澤研道 長野赤十字病院 院長
熊田博光 虎の門病院分院 院長

A. 研究目的

de novo B 型急性肝炎(以下 de novo AH-B)とは HBs 抗原陰性、HBc 抗体陽性/HBs 抗体陽性者で悪性疾患などの疾病のため免疫抑制剤、抗腫瘍化学療法を施行中・後に急性 B 型肝炎を発症するものを言う。発症すると重症・劇症肝炎となり死に至ることが多く注意を要する病態である。平成 18 年度まで行った全国疫学調査では 5 年間に新規に HBs 抗原が陽性となった患者のうち急性 B 型肝炎が 529 例、de novo AHB は 23 例(4%)を占めていることが分かった。両群を比較検討した場合、De novo AH-B 群は急性肝炎群と比較して 63 歳と有意に高齢で、ピーク時の ALT、アルブミン値が有意に低い傾向にあった。劇症化率は 23%($P=0.04$)、死亡率は 41%($P<0.0001$)と急性肝炎群と比較して有意に高率であった。劇症化した 5 例の基礎疾患は全例悪性リンパ腫であり、しかも死亡していた。発症後にラミブジンが投与されていたが劇症化を防ぐことはできなかった。そこで本年は引き続き de novo AH-B の発生数とその背景因子について全国調査を継続した。昨年までの de novo AH-B 症例とあわせてその劇症化の要因や予後などについて検討を加えた。

B. 研究方法

班員・班友の 16 施設(札幌厚生病院、岐阜大学、東北大学、藤田保健衛生大学、東京大学、虎の門病院、武蔵野赤十字病院、京都府立大学、大阪大学、広島大学、愛媛大学、福岡大学、新小倉病院、大分大学、鹿児島大学、信州大学)にて平成 19 年 1 月 1 日から 12 月 31 日に発生した de novo AHB の症例数を登録し、同時に患者背景、治療内容、臨床検査データなどをアンケートで回答を依頼した。

C. 研究結果

1) 本年度の de novo AH-B の発生数

16 施設からのアンケートでは 4 施設(25%)、計 6 例が発生した。昨年度まで登録された 23 例とあわせると 29 症例となった。

2) de novo AHB の患者背景と劇症化・死亡における危険因子の検討

De novo AH-B は 29 例中 17 例(59%)が男性で、基礎疾患は悪性リンパ腫が 18 例(62%)を占めていた。B 型肝炎の治療として 27 例(93%)にラミブジンもしくはエンテカビルが投与されていた。劇症化した症例は 8 例(28%)であり、非劇症化 21 例との背景因子の比較では、原疾患が非ホジキンリンパ腫の割合(100% vs. 48%; $P=0.012$)、rituximab 使用率(88% vs. 29%; $P=0.010$)、肝不全による死亡率(100% vs. 5%; $P<0.001$)が高値であった。肝機能の比較では、総ビリルビンの最高値(28.4 vs. 9.0 mg/dl; $P=0.006$)が劇症化例で有意に高く、Alb の

最低値(2.7 vs. 3.3 mg/dL; P = 0.002)とPT%の最低値(20.1 vs. 73.0%; P < 0.001)が有意に低い傾向にあった。HBV DNA 量、HBV 遺伝子型、プレコア、コアプロモーター遺伝子変異についても検討したが両群で差は認めなかった。ただ de novo AH-B では Bj の占める割合が 10/22 (45%)と比較的高率であった。

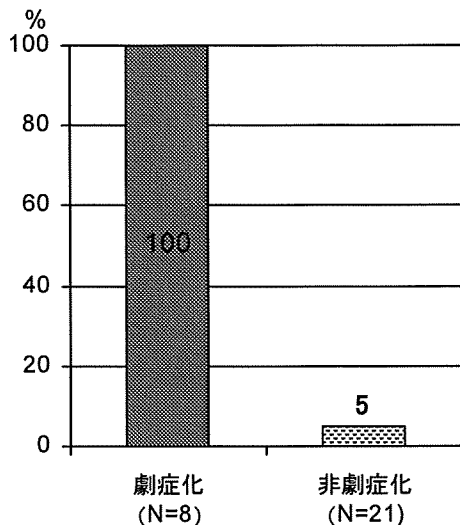


図1 De novo AH-B 劇症化症例における肝不全による死亡率

D. 考察

悪性疾患の化学療法後・移植療法後に de novo AH-B が発症したという症例が散発的に報告され、中には劇症肝炎を引き起こし死亡した例も含まれている。従来、HBs 抗原陰性、HBc 抗体陽性、HBs 抗体陽性の場合、臨床的には急性肝炎から治癒した状態と考えられていた。しかし、最近の知見ではこれらの患者の肝臓内から HBV DNA、HBV の増殖を証明する cccDNA の存在が証明されている。これまで治癒したと考えられていた患者が免疫抑制状態になると、眠っていた HBV が再活性化され肝炎を発症する。この状態が de novo AH-B である。

よって、de novo AH-B を広く臨床家が知る必要性がある。de novo AH-B が本邦においてどのくらいの頻度で発生するのか調査し、その特徴を検討することは非常に意義があると考え、本年も引き続き全国調査を行った。

De novo AH-B で劇症化した 8 症例は非ホジキンリンパ腫で rituximab の使用率が高く、さらに、全例死亡していた。治療として、肝炎発症後に核酸アナログが投与されているが、これにもかかわらず劇症化している。このことから、発症してから核酸アナログを開始するのでは遅いことが判明した。

依然として De novo AH-B が劇症化して死亡する症例が認められることから、本研究班を中心とした日本肝臓学会認定施設による定点観察が必要である。本年度は De novo B 型肝炎診療ガイドライン案が作成されるので、次年度は、この定点観察でガイドラインの検証を行うことが可能である。

さらに、多施設共同研究による前向きコホートも行われる予定があり、発症率、発症要因、発症時期、早期発見による核酸アナログ治療効果の変化などを含めて調査する予定である。

E. 結論

今後も引き続き全国調査を行い de novo AH-B の発症率を調査するとともに、多施設共同研究による前向きコホートも行う。最終的に、予防法・治療法を確立し、提言することを目指す。

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

Umemura T, Tanaka E, Kiyosawa K. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in resolved HBV subjects in Japan. Asian Pacific Digestive Week 2007, Kobe, Japan, October 15-18.

2. 論文発表 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なし

II. 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HCV RNAが持続陰性であった症例を著効（SVR）と判定し、治療中HCV RNA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

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。

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HCV RNA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HCV RNA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HCV RNA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HCV RNA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

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%以下の著効率が得られない。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・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できることがわかった。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 HCV RNA 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 HCV RNA 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 HCV RNA 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 HCV RNA 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 HCV RNA 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 HCV RNA 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 HCV RNA 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 HCV RNA 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 HCV RNA 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

(1) 従来のアンプリコア定量法を用いて HCV RNA 量を測定する場合には 0.5～500 kIU/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 1 log から 7 log/ml まで直線的に HCV RNA 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、0.5 KIU/ml から 1.2 log/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, Thuchiya 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 施設の計 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 Genotype1b 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 特に関心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

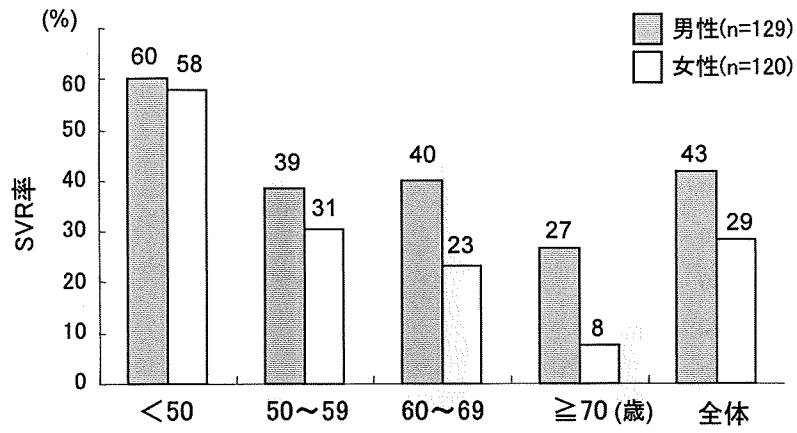


図1 PEG-IFN α 2b/Ribavirinの性・年齢別SVR率 (ITT)

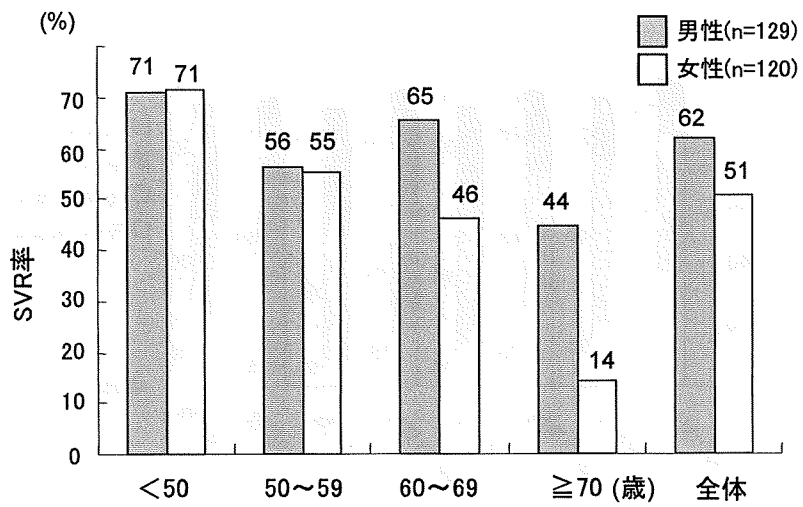


図2 PEG-IFN α 2b/Ribavirinの性・年齢別SVR率 (完遂例)

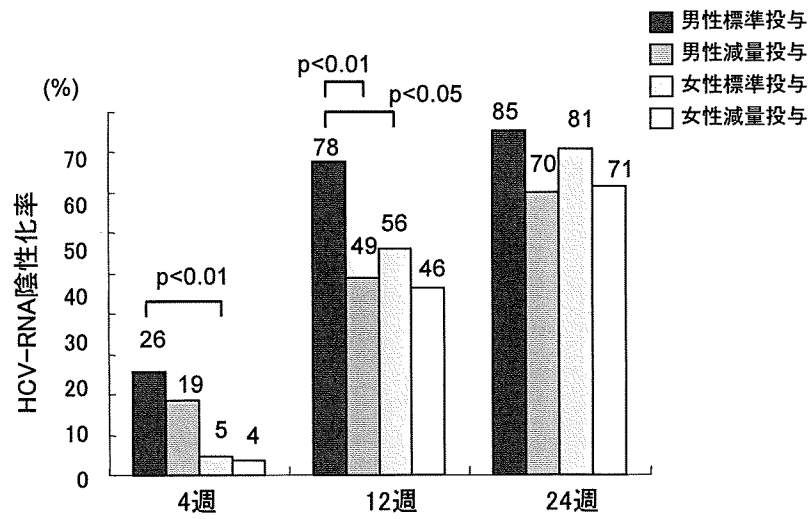


図3 PEG-IFN α 2b/Ribavirinの性・投与開始量別経時的HCV-RNA陰性化率

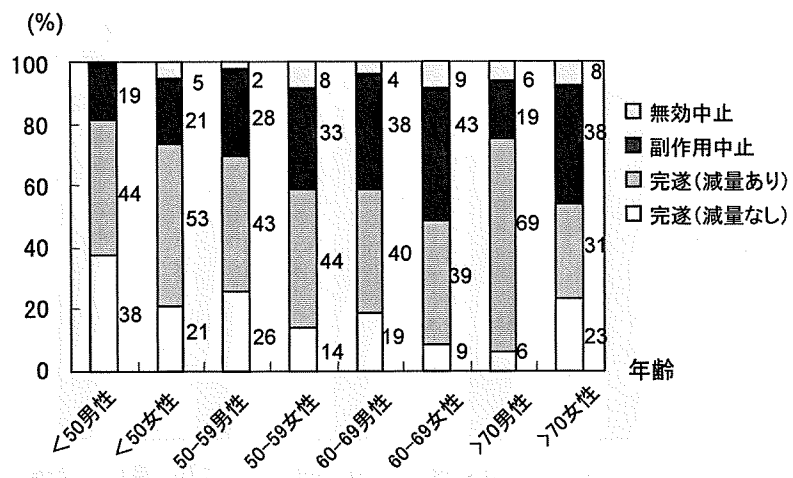


図4 PEG-IFN α 2b/Ribavirinの性・年齢別治療経過

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^3) | 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。

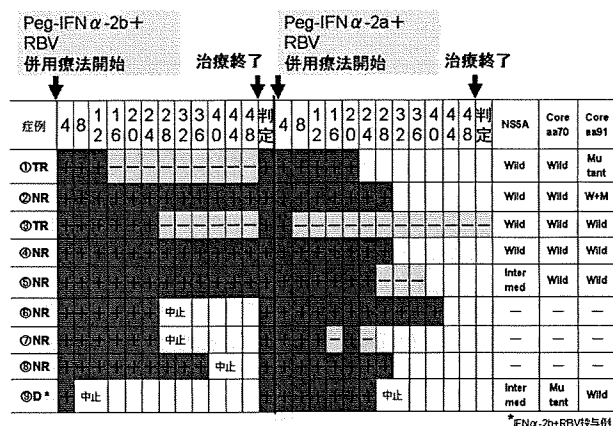


表2 治療経過中のHCV-RNAの推移とHCV遺伝子変異

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、試みるの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があると考えられた。

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