

表 1. Lamivudine 耐性患者に対する中央値 47 ヶ月間における lamivudine+adefovir 併用療法に対する効果

| Response                 | Months of treatment |               |                |                |                |                |               |
|--------------------------|---------------------|---------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------|
|                          | 0<br>(n = 28)       | 6<br>(n = 28) | 12<br>(n = 27) | 24<br>(n = 25) | 36<br>(n = 22) | 48<br>(n = 13) | 60<br>(n = 7) |
| HBV DNA <2.6             | 0 (0)               | 11 (39.3)     | 15 (55.6)      | 20 (80.0)      | 19 (86.4)      | 12 (92.3)      | 6 (85.7)      |
| HBV DNA 2.6-<5.0         | 1 (3.6)             | 15 (53.6)     | 11 (40.7)      | 5 (20.0)       | 3 (13.6)       | 1 (7.7)        | 1 (14.3)      |
| HBV DNA ≥5.0             | 27 (96.4)           | 2 (7.1)       | 1 (3.7)        | 0 (0)          | 0 (0)          | 0 (0)          | 0 (0)         |
| ALT normalization*       | NA                  | 16 (57.1)     | 19 (70.4)      | 21 (84.0)      | 18 (81.8)      | 10 (76.9)      | 6 (85.7)      |
| HBeAg disappearance†     | NA                  | 1/17 (5.9)    | 4/17 (23.5)    | 4/16 (25.0)    | 8/13 (61.5)    | 7/8 (87.5)     | 4/5 (80.0)    |
| Virological breakthrough | NA                  | 0 (0)         | 0 (0)          | 0 (0)          | 0 (0)          | 0 (0)          | 1 (14.3)      |

Values are shown as numbers of patients followed by percentages in parentheses. NA, not applicable. \*ALT ≤35 IU/l.  
 †Values are shown as numbers of patients/total followed by percentages in parentheses.

表 2. Lamivudine+adefovir 耐性患者の HBV RT 領域のクローン解析

|       | % of clones (no. of clones/total) |                        |                        |
|-------|-----------------------------------|------------------------|------------------------|
|       | At the start<br>of ADV            | 30 months<br>after ADV | 54 months<br>after ADV |
| D131E | 0                                 | 0                      | 6 (3/48)               |
| G134D | 20 (4/20)                         | 50 (10/20)             | 15 (7/48)              |
| R153Q | 15 (3/20)                         | 0                      | 0                      |
| L155P | 0                                 | 0                      | 2 (1/48)               |
| L180M | 10 (2/20)                         | 100 (20/20)            | 100 (48/48)            |
| T184S | 0                                 | 0                      | 4 (2/48)               |
| A200V | 5 (1/20)                          | 0                      | 63 (30/48)             |
| S202C | 0                                 | 0                      | 6 (3/48)               |
| M204I | 90 (18/20)                        | 0                      | 0                      |
| M204V | 10 (2/20)                         | 100 (20/20)            | 100 (48/48)            |
| V214A | 0                                 | 50 (10/20)             | 19 (9/48)              |
| L229W | 25 (5/20)                         | 0                      | 0                      |
| N236T | 0                                 | 0                      | 25 (12/48)             |
| S256I | 5(1/20)                           | 0                      | 0                      |

表 3. HBV 変異株の複製効率と adefovir 感受性

| HBV mutants             | HBV DNA<br>( $\times 10^7$ log copies/ml) <sup>*</sup> | Fold<br>replication <sup>†</sup> | IC <sub>50</sub><br>( $\mu$ M) <sup>*</sup> | Fold<br>resistance <sup>†</sup> |
|-------------------------|--|----------------------------------|---|---------------------------------|
| Wild type               | 13.60 $\pm$ 3.50                                       | 1                                | 0.42 $\pm$ 0.06                             | 1                               |
| M204I                   | 2.17 $\pm$ 0.38  | 0.16                             | 0.87 $\pm$ 0.2                              | 2.07                            |
| L180M+M204V             | 4.38 $\pm$ 0.77  | 0.32                             | 0.73 $\pm$ 0.06                             | 1.74                            |
| L180M+T184S+M204V       | 5.98 $\pm$ 0.80  | 0.44                             | 0.91 $\pm$ 0.04                             | 2.17 <sup>‡</sup>               |
| L180M+A200V+M204V       | 8.90 $\pm$ 0.56  | 0.65 <sup>‡</sup>                | 1.09 $\pm$ 0.12                             | 2.60 <sup>‡</sup>               |
| L180M+S202C+M204V       | 4.86 $\pm$ 0.19  | 0.36                             | 2.19 $\pm$ 0.63                             | 5.21 <sup>‡</sup>               |
| L180M+M204V+N236T       | 0.88 $\pm$ 0.68  | 0.07 <sup>‡</sup>                | >10   | >25                             |
| L180M+A200V+M204V+N236T | 0.54 $\pm$ 0.38  | 0.04 <sup>‡</sup>                | >10   | >25                             |

<sup>\*</sup>Values are expressed as means  $\pm$  SD of experiments performed in triplicate. <sup>†</sup>(Mean value of the mutant)/(mean value of the wild type). <sup>‡</sup> $P < 0.05$  in comparison with the clone with rtL180M+M204V.

図 1. Lamivudine+adefovir 併用療法におけるウイルス学および生化学的効果

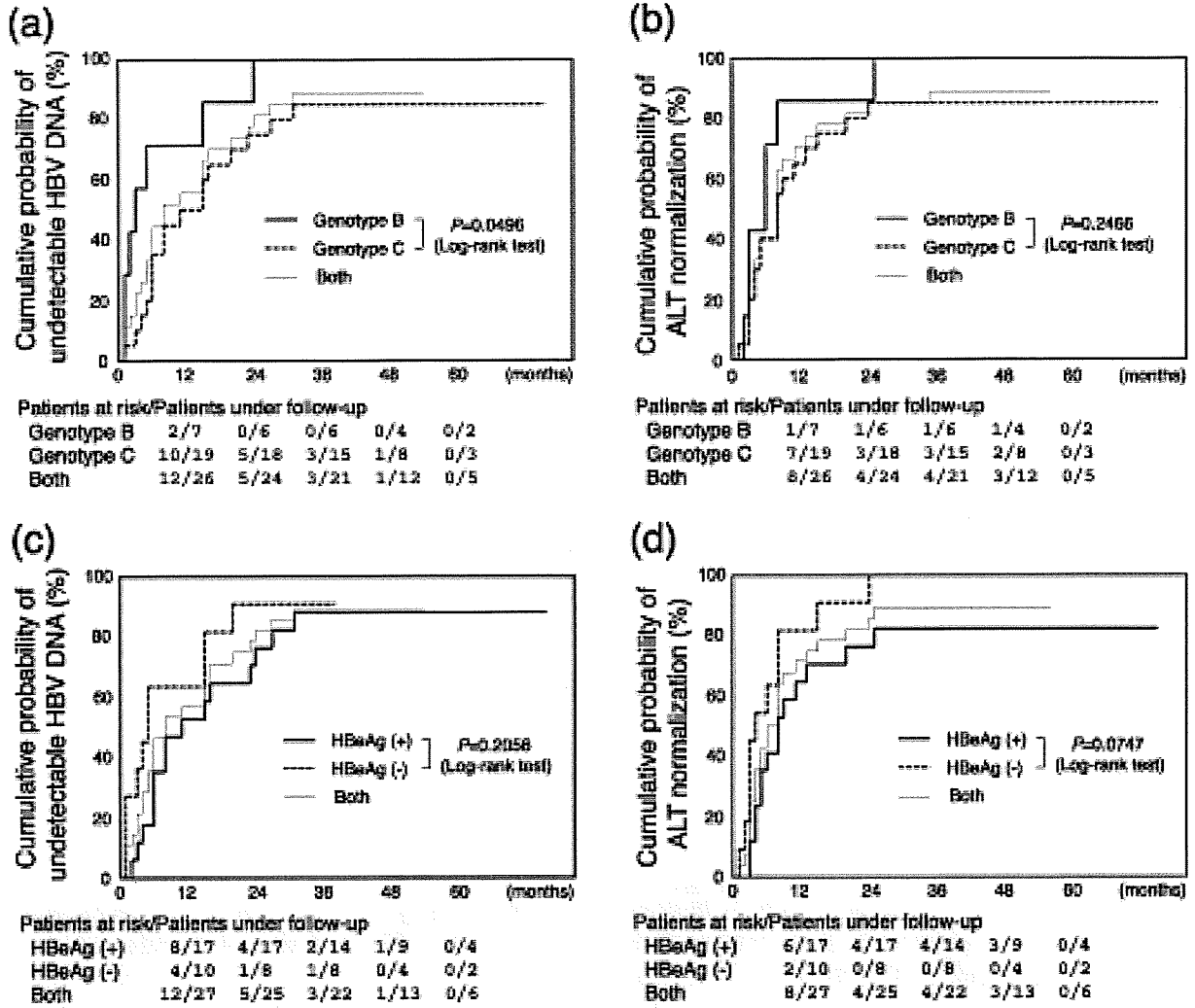
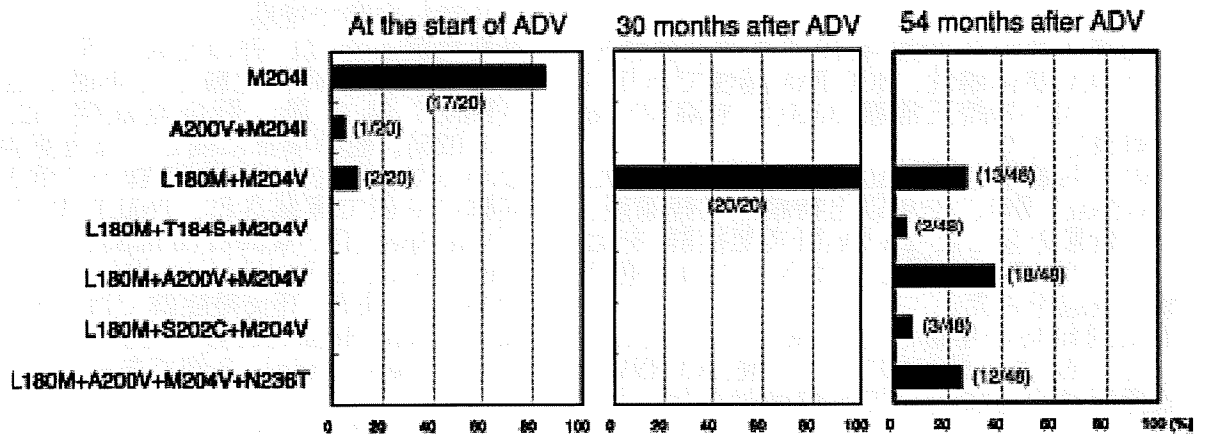


図 2. Lamivudine+adefovir 耐性患者の HBV のクローン解析



# 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型肝炎無症候性キャリアの長期予後

研究分担者 四柳宏 東京大学大学院医学系研究科生体感染防御学 准教授

研究要旨：HCV抗体陽性、HCV RNA陽性、ALT正常の無症候性キャリアの長期予後に関する検討を行った。対象はHCV RNA陽性で6ヶ月以上ALTが30IU/L以下を持続した56例、平均観察期間は6.4年である。56例中35例はALTが30IU/L以下を持続し、Persistent Normal ALT (PNALT)群に分類された。残りの21例はALTが31 IU/L以上に上昇し、肝炎発症群に分類された。PNALT群は肝炎群に比較して年齢が若かった。ALTが20IU/L未満で持続した7例（男性2名、女性5名）はすべて遺伝子型1bの症例であった。ALT 30以下で推移した6症例の肝組織は5例で慢性非活動性肝炎、1例で非特異的反応性肝炎であり、慢性活動性肝炎の所見を呈した例はなかった。観察期間中PNALTの状態を維持した症例ではすべて血小板は15万/mm<sup>3</sup>以上であった。従って血小板15万以上のPNALTでは背景の慢性肝疾患の進展度、活動性は共に低かった。無症候性キャリアに対する現行のガイドラインは妥当なものと考えられた。

#### A. 研究目的

C型肝炎ウイルスキャリアの自然経過は、肝炎を発症する例から長期にわたり無症候性キャリアとして経過する例まで様々である。こうしたALT持続正常値例(HCV-infected patients with persistently normal ALT (PNALT)に対する治療ガイドラインが公表されたが、その自然経過の詳細はまだ不明である。今回、長期経過観察し得た、HCV無症候性キャリアに関して検討を行った。

#### B. 研究方法

1990年1月から2009年10月までに診療を行ったHCV抗体陽性、HCV RNA陽性であり6か月以上ALT持続正常値(30IU/L未満)の56例を対象とした。

そのうち観察期間中ALT持続正常であった35例(PNALT群)、一年以上持続正常経過後、ALTが異常を呈した21例(肝炎発症群)を比較した。PNALT群に関してはさらにALT値で分類し経過をみた。

観察開始時の年齢、性、HCV genotype、AST/ALT、Hb、血小板、ヒアルロン酸、HCV RNA、肝組織所見などについて比較検討を行った。

#### C. 研究結果

##### 【臨床背景】

男性/女性：17/39例。平均観察期間6.4年。平均年齢47.2歳。平均BMI 22.4。輸血歴あり/なし：20/30例。HCV Genotype 1/Others: 42/14。AST 17.8。ALT 14.8 ヒアルロン酸 27.0。ヘモグロビン 13.5。血小板 20.4万。HCV RNA (Amplicor monitor) 747 KIU/mL。肝生検は13例に対して実施された。

##### 【ALT31未満で推移した(PNALT)症例とそれ以外の症例の比較】

ALT31未満で推移した(PNALT) 35例と肝炎を発症した21例の比較を行った。PNALT例は肝炎発症例に比較して年齢が若かった(PNALT 44.6歳、肝炎発症例 52.8歳。p=0.026)。他の項目に関しては有意差を認めなかった。肝生検はPNALT群の7例と肝炎発症群の6例で実施され、PNALT群ではNSRH (Non-Specific Reactive Hepatitis) 1例、CPH (Chronic Persistent Hepatitis) 6例であった。また、肝炎発症群ではCPH (Chronic Persistent Hepatitis) 3例、CAH (Chronic Active Hepatitis) 3例であった。

##### 【ALT20未満で推移したPNALT症例とそれ以外のPNALT症例の比較】

ALT20未満で推移したPNALT症例7例とそれ以外のPNALT症例16例を比較した。両群

に差を認めなかった。ALT20 未満で推移した PNALT2 例に肝生検が行われたが、2 名とも Chronic Persistent Hepatitis の所見であった。

7 例（平均観察期間 8.3 年）は男性 2 例、女性 5 例であり、HCV Genotype は全例 1b であった。いずれも高ウイルス量であった。経過中に明らかな血小板やアルブミンの低下を認めた症例はなかった。

#### D. 考察

HCV の無症候性キャリアの実態に関しては 1999 年から 2000 年にかけて厚生労働省研究班で検討が行われ、初診時に ALT が正常（多くの施設では ALT40 以下）の場合 5 年の経過観察により約半数に肝機能異常が出現することが示されている。その後の京都府立医大の検討によれば ALT が正常の HCV キャリアの 30% に 5 年以内に ALT の異常が認められる。また、PNALT が持続する症例では血小板は 15 万以上であることが示されている。従って現在のガイドラインでは血小板 15 万未満の場合、慎重に経過観察可能であるとされている。

今回の我々の検討でも PNALT 正常例中平均観察期間 6.4 年で ALT の異常が出現した症例は 21 例（37.5%）であった。これまでの検討と整合する所見と考えられる。一方 PNALT の症例における血小板値は 14.2 万から 28.5 万であった。従って 15 万以上を経過観察の規準とする現行のガイドラインは妥当なものと考えられた。

ALT20 以下の症例 2 例に対して肝生検が行われたが、2 例とも Chronic Persistent Hepatitis の所見であった。従来から HCV の Healthy Carrier は非常に少ないことが指摘されているが、ALT の規準を厳しくしても同様の傾向であった。従って ALT が 20 IU/L 以下で推移する症例においても抗ウイルス療法の適応になるものと考えられる。このような症例では血小板の低下は緩徐であり、肝線維化の進展は軽度であるために、抗ウイルス療法が必須とまでは言えないが、知見を集積していく必要があると思われる。

#### E. 結論

血小板 15 万以上の PNALT も抗ウイルス療法の適応となるが、背景の慢性肝疾患の進展度、活動性は共に低く、慎重な経過観察も可能と思われた。無症候性キャリアに対する現行のガイドラインは妥当なものと考えられた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Yotsuyanagi H, Kikuchi Y, Tsukada K, Nishida K, Kato M, Sakai H, Takamatsu J,

Hige S, Chayama K, Moriya K, Koike K. Chronic hepatitis C in patients co-infected with human immunodeficiency virus in Japan: a retrospective multicenter analysis. *Hepatol Res* 2009;39:657-663.

2) Ikeda H, Suzuki M, Okuse C, Yamada N, Okamoto M, Kobayashi M, Nagase Y, Takahashi H, Matsunaga K, Matsumoto N, Itoh F, Yotsuyanagi H, Koitabashi Y, Yasuda K, Iino S. Short-term prolongation of pegylated interferon and ribavirin therapy for genotype 1b chronic hepatitis C patients with early viral response. *Hepatol Res* 2009;39:753-759.

9;81:452-458.

#### G. 知的所有権の取得状況

##### 1. 特許取得

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型肝炎透析患者におけるトランスアミナーゼ値と UDCA の効果

研究分担者：桶谷 眞 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：HCV-RNA 陽性透析患者(100 例)および HCV 抗体陰性透析患者(154 例)を対象に、3 年間以上の観察期間内における ALT 値および血小板数の変化を解析した。観察期間内における血小板減少症（13 万未満）および血小板数減少（20%以上）は HCV 感染と有意に関連した。また、HCV-RNA 陽性透析患者における観察開始時 ALT 値 $\geq$ 20IU/L は、血小板数減少に関与する有意に独立した因子であった(OR 2.339)。さらに、HCV-RNA 陽性透析患者における観察期間内の平均 ALT 値 $\geq$ 15IU/L は、血小板減少症(OR 3.882)および血小板減少(OR 4.470)と有意に関連した。UDCA300mg/日を投与された HCV-RNA 陽性透析患者 16 例と非投与例 84 例を比較したところ、投与群では ALT、AST、GGT の有意な低下をみとめた。HCV-RNA 陽性透析患者においては ALT 値 $\geq$ 15IU/L は治療対象群と考えられ、IFN 治療非適応例には UDCA 治療が有効と考えられた。

#### 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

#### A. 研究目的

輸血などの感染機会が多いことから、透析患者における HCV 抗体陽性率は一般に高率で、全国統計では約 12.4%と報告されている。透析療法の普及と予後の改善とともに近年、HCV 抗体陽性透析患者からの肝硬変、肝細胞癌の発症が問題となっている。日本透析医学会の調査では年間 1000 人当たりの発症率は肝硬変 8.57 人、肝細胞癌 3.87 人であった。現在、C 型慢性肝炎に対しては IFN 単独療法や IFN+RIB 併用療法などの抗ウイルス療法の有効性が報告されている。しかし、透析患者においてはトランスアミ

ナーゼが低値で、出血傾向により肝生検検査が回避されるなどから、肝炎の活動性、線維化進展の評価が困難で、治療導入はすすんでいない。

C 型慢性肝炎においては、血小板数は線維化進展と密接に関連しており、臨床的に有用な指標である。我々は HCV-RNA 陽性透析患者の長期経過観察期間内における ALT 値、血小板数の変化とその関連性を解析した。また、C 型慢性肝炎に対する肝底護療法薬である UDCA（ウルソデオキシコール酸）の治療効果を検討した。

#### B. 研究方法

鹿児島県の主な 17 透析施設における透析患者、計 2539 例を対象とした。HCV 抗体陽性は 243 例(9.6%)であった。HCV 抗体陽性透析患者のうち HCV-RNA 陽性を確認できたのは 100 例であった。うち 16 例は UDCA 300mg/日を 6 ヶ月以上投与された。残り 84 例は非治療群であった。

研究 1. HCV-RNA 陽性透析患者(以下 HCV 陽性群)84

例と HBs 抗原、HCV 抗体陰性透析患者(以下 HCV 陰性群) 154 例について、最低 3 年間以上の観察期間における血小板数の変化を比較した。さらに HCV 陽性群を観察期間中の ALT 値(IU/L)の平均値より A 群:ALT <15、B 群: 15 ≤ALT <20、C 群: 20 ≤ALT <30、D 群: ≤30 の 4 群に分け、観察期間における血小板数の変化率を比較した。

研究 2. UDCA 300mg/日を投与された 16 例の HCV 陽性患者と 84 例の非投与 HCV 陽性患者の 6 ヶ月間における AST、ALT、GGT、血小板数の変化を比較した。

(倫理面の配慮)

本研究は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。

### C. 研究結果

#### (1) 血小板減少に関与する因子

全対象者における血小板減少症(13 万未満)に関与する因子を単変量解析したところ、年齢、HCV 感染、AST、ALT、GGT が有意に関連した。さらに多変量解析では HCV 感染のみが有意な因子であった(OR 2.589、P=0.006)。また、血小板数減少(20%以上)に関連する因子について多変量解析を行ったところ、男性(OR 2.375、p=0.004)、HCV 感染(OR 2.339、p=0.005)が独立した有意な因子であった。平均 60.3 ヶ月の観察期間内での血小板減少率は HCV 陰性群 -5.3%に対し HCV 陽性群では -22.4%と有意に高かった(p<0.001)。

#### (2) HCV 陽性透析患者における血小板減少に関与する因子

HCV 陽性透析患者における血小板数減少(20%以上)に関与する因子を単変量解析したところ、男性と観察開始時の ALT 値 ≥20IU/L が有意であった。多変量解析では、観察開始時 ALT 値 ≥20IU/L のみが有意な因子であった(OR 3.318、p=0.016)。

#### (3) HCV 陽性透析患者における平均 ALT 値と血小板減少(図 1)

血小板減少率は A 群と比較し、平均 ALT 値 ≥15IU/L の B、C、D 群はいずれも有意に高かった。更に平均 ALT 値と GGT 値による多変量解析でも、平均 ALT 値

≥15IU/L は血小板減少症(13 万未満)に関与する有意に独立した因子であった(OR 3.882、p=0.018)。また、平均 ALT 値と性別の 2 因子による多変量解析でも、平均 ALT 値 ≥15IU/L は血小板数減少(20%以上)に関与する有意な因子であった(OR 4.470、p=0.005)。(4)UDCA 治療の効果(図 2)

UDCA 投与群における ALT、AST は投与 1 ヶ月で投与前値に比べ有意に低下し、6 カ月まで持続した。GGT も投与 2 カ月に投与前値より有意に低下し、以後持続した。一方、UDCA 非投与群では観察期間中に ALT、AST、GGT の有意な変化はみられなかった。血小板数は UDCA 投与群、非投与群いずれも有意な変化をみとめなかった。

### D. 考察

C 型慢性肝炎においては、血小板数減少は線維化進展を反映する有用な指標である。また、透析患者においても血小板減少がみられることがあり、巨核球の減少、抗血小板抗体、尿毒素による血球減少などがその機序と考えられている。本研究では HCV 陰性群は観察期間中、-5.3%の血小板減少をみとめたのに対し、HCV 陽性群では -22.4%の有意な血小板減少を認めた。また HCV 感染は血小板減少症および血小板減少と関連する独立した因子であった。以上より HCV 感染は透析手技や透析期間の影響以上に血小板減少に関与することが明らかとなった。

また、HCV 陽性透析患者における観察開始時の ALT 値は、血小板減少症および血小板数減少に関与する独立した有意な因子であった。透析患者における ALT 値は非透析患者に比べ明らかに低値を示すが、これは VitB6 欠乏、尿毒素、UV 吸収物質などの影響が推測されている。観察期間中の ALT 値の平均値と血小板減少との関連性をみると、平均 ALT 値 ≥15IU/L の全ての群で 20%以上の血小板減少を示した。このことは ALT 値が基準範囲内であっても、肝炎の活動性の存在を反映しているものと考えられる。透析患者における ALT 値は肝臓関連死と密接に関連するとの報告があり、ALT 値 15IU/L 以上の HCV 陽性透析患者は治療対象群であると考えられる。



C型慢性肝炎では、抗ウイルス療法としてIFN治療が推奨されるが、透析患者においてはその導入が困難な場合が多い。UDCA治療はC型慢性肝炎に対してその有効性が確立されているが、本研究でもHCV陽性透析患者においてALT値、GGT値を有意に低下させた。HCV陽性透析患者における線維化抑制、発癌抑制などUDCA治療の長期的な効果については更なる検討が必要であるが、透析患者においても肝炎に対するUDCAの有効性が示唆された。

#### E. 結論

HCV陽性透析患者においては一般にALT値は低値であるが、観察開始時ALT値および観察期間中の平均ALT値は血小板減少と密接に関連していた。また、UDCAはHCV陽性群におけるALT値を有意に低下させた。HCV陽性透析患者においてはALT値15IU/L以上は治療対象群と考えられ、IFN治療非適応例にはUDCA治療が有効と考えられた。

#### 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) Nishida C, Uto H, Oketani M, Tokunaga K, Nosaki T, Fukumoto M, Oku M, Sogabe A, Moriuchi A, Ido A, Tsubouchi H. Clinical significance of alanine aminotransferase levels and the effect of ursodeoxycholic acid in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol.* 2009 Nov 5. [Epub ahead of print]

##### 2. 学会発表

- 1) 西田知夏, 森 由紀子, 阪本卓爾, 徳永公紀,

曾我部篤史, 野崎 剛, 宇都浩文, 桶谷 眞, 坪内博仁. 鹿児島県の血液透析患者におけるC型肝炎調査報告. 第104回日本内科学会総会・講演会. 2007年4月(大阪)

- 2) 西田知夏, 屋 万栄, 森 由紀子, 徳永公紀, 竹之内聖三, 野崎 剛, 坪内博仁. 鹿児島県血液透析患者におけるC型肝炎の現況. 第52回日本透析医学会学術集会・総会. 2007年6月(大阪)

- 3) Nishida C, Uto H, Tokunaga K, Fukumoto M, Sogabe A, Nosaki T, Moriuchi A, Oketani M, Ido A, Tsubouchi H. Clinical significance of alanine aminotransferase levels and effect of ursodeoxycholic acid in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. 19<sup>th</sup> Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver. 2009年2月(HongKong)

- 4) 4. Nishida C, Uto H, Oketani M, Tokunaga K, Nosaki T, Fukumoto M, Oku M, Sogabe A, Moriuchi A, Ido A, Tsubouchi H. Clinical significance of hepatitis C virus infection and the effect of ursodeoxycholic acid in hemodialysis patients. *ANS Renal Week* 2009. 2009年10月(SanDiego)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図1. HCV陽性透析患者の血小板数の変化率  
-ALT値平均値別での比較-

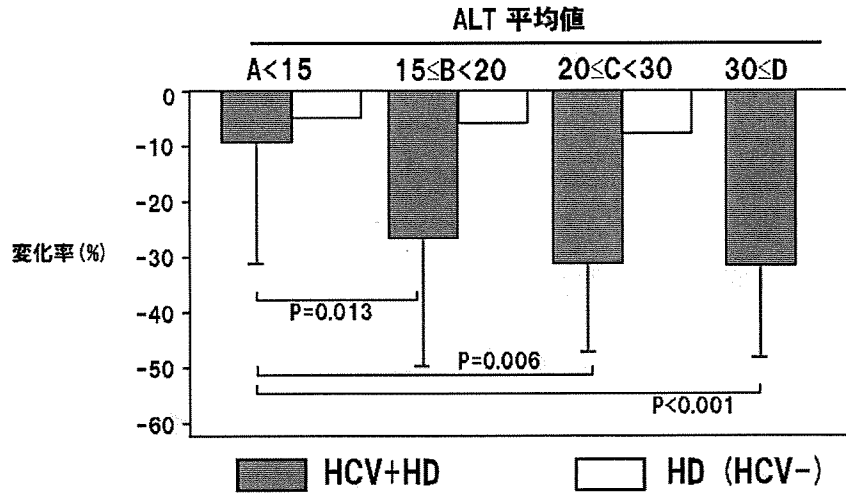
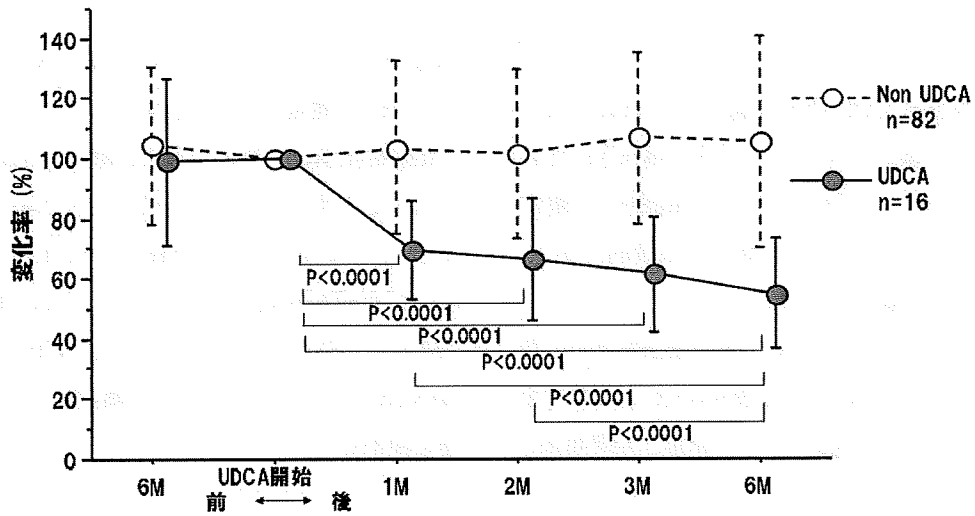


図2. HCV陽性透析患者に対するUDCA治療前後のALT値の変化



# 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

研究課題 網羅的サイトカイン測定による、C型慢性肝炎の Peg-IFN/RBV  
併用療法治療効果と免疫応答との関連に関する検討

研究分担者 田中榮司 信州大学医学部消化器内科 教授

研究要旨：C型慢性肝炎患者では、その病態やIFN治療効果が宿主の免疫応答と深く関連していることが報告されており、各種サイトカイン・ケモカインがその指標として測定されている。本研究では Peg-IFN $\alpha$ /RBV 併用療法を施行したC型慢性肝炎患者対象に、血清サイトカイン・ケモカインを網羅的に測定し、その動態と治療効果との関連を検討した。Peg-IFN/RBV 併用療法を導入した1型かつ高ウイルス量のC型慢性肝炎患者79例を対象とし、治療開始前および治療終了後24週の保存血清を用いて、Luminex<sup>TM</sup> サイトカインアッセイシステムにより、19項目の血清サイトカイン・ケモカインを測定した。多くの項目が患者群においてコントロール群と比較して有意に高値であった。治療効果との関連性について検討すると、血清IL-12(p40)、MIP-1 $\beta$ 、VEGFはSVR、IL-10はNRと関連がある可能性が示された。サイトカイン・ケモカインの測定がC型慢性肝炎のPeg-IFN+RBV療法の治療予測や病態の解明に有用である可能性が示唆された。

### 共同研究者

信州大学医学部 消化器内科 梅村武司  
信州大学医学部 消化器内科 米田 傑  
信州大学医学部 消化器内科 松本品博

### A. 研究目的

C型慢性肝炎患者では、その病態やIFN治療効果が宿主の免疫応答と深く関連していることが報告されている。各種サイトカイン・ケモカインがその指標として測定されているが、いずれも限られた項目での検討であり、網羅的な測定による検討は少ない。

本研究では、Peg-IFN $\alpha$ /RBV 併用療法を施行したC型慢性肝炎患者を対象とし、血清サイトカイン・ケモカインを19項目に渡って測定し、その動態と治療効果との関連を検討した。

### B. 研究方法

Peg-IFN $\alpha$ /RBV 併用療法を導入し、投与終了後24週以上経過した1型かつ高ウイルス量のC型慢性肝炎

患者79例(SVR 31例、TR 23例、NR 25例)を対象とした。また、健常人26例をコントロールとした。

治療開始前と治療終了後24週の保存血清を用いて、Luminex<sup>TM</sup> サイトカインアッセイシステムにて血清サイトカイン、ケモカイン19項目(IL-2、IL-4、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12(p40)、IL-12(p70)、IL-17、IL-18、IL-23、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IP-10、Eotaxin、MIP-1 $\alpha$ 、MIP-1 $\beta$ 、RANTES、TGF- $\beta$ 、VEGF)を測定し、治療効果との関連を検討した。

### C. 研究結果

測定した19項目のうち6項目(IL-2、IL-6、IL-17、IL-23、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ )は測定感度以下となったため、これらを除く13項目について検討した。

患者群(79例)とコントロール群(26例)の比較:IL-10 (P=0.035)、IL-12 (p40) (P<0.001)、IL-12 (p70) (P<0.001)、IL-18 (P=0.002)、IP-10 (P<0.001)、Eotaxin (P<0.001)、RANTES (P<0.001)が患者群で、IL-4 (P=0.013)、IL-8 (P<0.001)、VEGF (P=0.027)がコントロール群で有意に高値であった。

SVR群(31例)とnon-SVR群(48例)の治療開始前の比較:IL-12 (p40) (P=0.003)、IL-12 (p70) (P<0.001)、IL-18 (P=0.001)、MIP-1 $\beta$  (P=0.002)、RANTES (P<0.001)、TGF- $\beta$  (P<0.001)、VEGF (P<0.001)がSVR群で、IL-10 (P=0.003)がnon-SVR群で有意に高値であった。

VR群(54例)とNR群(25例)の治療開始前の比較:IL-12 (p40) (P<0.001)、IL-4 (P=0.001)、MIP-1 $\alpha$  (P=0.001)、MIP-1 $\beta$  (P<0.001)、VEGF (P=0.027)がVR群で、IL-10 (P<0.001)がNR群で有意に高値であった。

SVR群とnon-SVR群の治療開始前と治療終了後24週の比較:SVR群では、IL-10 (P<0.001)、IL-12 (p40) (P=0.017)、IL-18 (P<0.001)、IL-8 (P<0.001)、IP-10 (P<0.001)、MIP-1 $\alpha$  (P<0.001)、MIP-1 $\beta$  (P<0.001)が治療後に有意に低下した。

治療効果予測因子の検討:ROC曲線ではIL-12(p40)、MIP-1 $\beta$ 、VEGFはSVRについてAUC 0.7以上であった。IL-10はNRについてAUC 0.86と非常に高値であった。

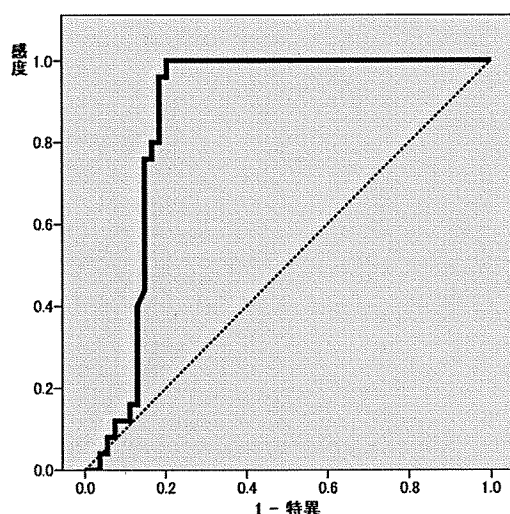


図 IL-10のNR効果予測についての検討(ROC曲線)  
AUC = 0.86 P < 0.0001

治療効果と関連性のあるコア aa70の変異の有無とIL-12 (p40)、MIP-1 $\beta$ 、VEGF、IL-10について検討を加えたところIL-12 (p40) (P=0.022)、MIP-1 $\beta$  (P=0.057)、VEGF(P=0.049)はmutantと比較してwildの保有者で高い傾向にあり、一方、IL-10ではmutantで高値 (P=0.08)であった。

#### D. 考察

C型慢性肝炎患者では治療効果と関連する血清サイトカイン・ケモカインが同定された。Peg-IFN $\alpha$  + RBV併用療法によるウイルス排除などの病態と関連していた。特にIL-12 (p40)、MIP-1 $\beta$ 、VEGFはSVRのIL-10はNR群の予測因子になる可能性が示唆された。さらにこれらはコア aa70変異との関連性も示唆されており、今後機能的意義についての検討が必要である。

#### E. 結論

サイトカイン・ケモカインの測定がC型慢性肝炎のPeg-IFN+RBV療法の治療予測や病態の解明に有用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. Matsumoto A., Tanaka E. "Pretreatment prediction of virological response to peginterferon plus ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C, using viral and host factors: some concerns (reply)." *Hepatology* 2009; 49(6): 2125-2126.
2. Okanoue T., Itoh Y., Hashimoto H., Yasui K., Minami M., Takehara T., Tanaka E., Onji M., Toyota J., Chayama K., Yoshioka K., Izumi N., Akuta N., Kumada H. "Predictive values of amino acid sequences of the core and NS5A regions in antiviral therapy for hepatitis C: a Japanese multi-center study." *J Gastroenterol* 2009; 44(9): 952-963.

3. Tanaka Y., Nishida N., Sugiyama M., Kurosaki M., Matsuura K., Sakamoto N., Nakagawa M., Korenaga M., Hino K., Hige S., Ito Y., Mita E., Tanaka E., Mochida S., Murawaki Y., Honda M., Sakai A., Hiasa Y., Nishiguchi S., Koike A., Sakaida I., Imamura M., Ito K., Yano K., Masaki N., Sugauchi F., Izumi N., Tokunaga K., Mizokami M. "Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C." *Nat Genet* 2009; 41(10): 1105-1109.

## 2.学会発表

1. 松本晶博、白川晴章、米田傑、上條敦、長屋匡信、城下智、小松通治、田中直樹、梅村武司、一條哲也、吉澤要、太田正穂、勝山善彦、清澤研道、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の治療効果に与える宿主およびウイルス因子の影響。第45回日本肝臓学会総会

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

### 1.特許取得

今回の研究内容についてはなし。

### 2. 実用新案登録

今回の研究内容についてはなし。

### 3. その他

今回の研究内容についてはなし。

# 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

### Genotype 1b 型高 HCVRNA 量例の 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併用療法 の 12 週目 HCVRNA 陰性例に対する延長治療の可否について

研究分担者 泉 並木 武蔵野赤十字病院消化器科部長

研究要旨：難治性 C 型慢性肝炎に対して、ペグインターフェロンとリバビリン併用療法によって治療効果の改善が見られたが、治療中に HCVRNA が陰性化するが終了後再燃する例が存在する。再燃率を低下させることが著効率向上のために重要である。Genotype 1b 型高 HCVRNA 症例で治療を受け、12 週目までに HCVRNA が陰性化した症例で、48 週と 72 週の治療効果について検討した。12 週 HCVRNA 陰性例で 48 週間の治療で再燃するのは、60 歳以上の高齢者で、ISDR 0 箇所変異の症例であった。72 週間の延長治療によって SVR 率が改善しており、高齢者や女性では HCVRNA が 12 週で陰性化していても 72 週間の延長治療が望ましいと考えられた。

#### 共同研究者

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

#### A. 研究目的

難治例である Genotype 1b 型かつ高 HCVRNA 量の C 型慢性肝炎に対してペグインターフェロン (PEGIFN) とリバビリン (RBV) 併用によってウイルス排除 (sustained virological response; SVR) 率が向上した。しかし約 3 割の症例は治療中に HCVRNA が陰性化しても終了後に再出現する再燃例 (relapse) となる。Relapse の症例では、治療期間を延長すれば SVR となる可能性があるため至適治療期間を決めることが重要である。Genotype 1b 型かつ高 HCVRNA 量例に対しては、治療開始 12 週目に HCVRNA 量が 1/100 以下 (2 log drop) になるが、陰性化しない例に対して 72 週間の延長治療を行なうことによって SVR 率が改善することがガイドラインに盛り込まれ、医療費助成の対象になっている。しかし、12 週目の早期に HCVRNA が陰性化しても 48 週間の治療によって relapse する例がある。そこで、12 週目に HCVRNA が陰性化した症例で、relapse する症例の特徴を把握し、さらに 72 週間の延長治療を行なうことによって SVR 率が改善するか否かについて検討した。

#### B. 研究方法

(1) Genotype 1b 型かつ高 HCVRNA 量の C 型慢性肝炎で、PEGIFN  $\alpha$  2b と RBV 併用にて治療を受けた 498 例について、HCV のコア aa70, aa91 や ISDR 変異を含む治療前因子を含んだ解析を行ない、治療開始 12 週目と 48 週目に HCVRNA が陰性化した症例と relapse した症例を比較し、再燃に関与する因子について解析した。とくに real-time PCR 法によってより正確な効果予測ができるように

なったため、real-time PCR 法によって HCVRNA 陰性化が検討されている例を中心に解析した。

(2) 治療開始 4 週、8 週、12 週の早期に HCVRNA が陰性化した症例について、48 週間で治療を終了した症例と 72 週間の延長治療を行なった症例で、SVR 率を比較検討した。

#### (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) PEGIFN  $\alpha$  2b と RBV 治療効果が判明している 292 例について、real-time PCR 法で HCVRNA が陰性化している時期別に SVR 率を解析した。治療開始 8 週間以内の陰性化例では再燃率は 10% と低かったが、9~12 週目の HCVRNA 陰性化例では、60 歳未満の若年者では再燃は 15% であったのに対し、60 歳以上では 58% が再燃していた。この早期陰性化していたにもかかわらず再燃した症例の特徴を解析すると、女性が 67% (4/6 例) 再燃し、ISDR 変異が野生型が 57% (4/7 例) と ISDR 変異型の 11% (1/9 例) よりも再燃率が高いことが判明した。コア aa70 変異については、最年率には差が認められなかった。したがって、高齢者や女性では 12 週目までの早期に HCVRNA が陰性となっても、薬剤投与量である adherence が低いために再燃する可能性が考えられた。

(2) そこで 12 週目に HCVRNA が陰性化した症例について後ろ向きに 48 週間と 72 週間の治療成績を比較検討した。とくに 60 歳以上の女性について比較検討すると 48 週間の治療では SVR 率は 42%

と低率であったのに対し、72週間の延長治療によって71.4%(5/7例)に向上していることが確認された。72週間の延長治療によってPEGIFNとRBV両者の投与量が確保できた。

#### D. 考察

(1) PEGIFNとRBV併用療法によってウイルス学的な効果が改善しgenotype 1b型かつ高HCVRNA量例でもSVRが半数に得られるようになった。さらに効果を改善するためには再燃を減らすことが重要である。そこで、48週間の通常治療によって再燃する因子を解析した。48週間の治療では12週間目までの治療開始早期にHCVRNAが陰性化していても、再燃するのが多いのは、60歳以上の高齢者、女性、ISDRが0個変異の野生型であった。高齢者や女性で再燃が多いのは、12週間目以降のPEGIFNとRBVの薬剤投与が十分でない可能性があった。コアaa70変異は治療中のHCVRNA陰性化には関与するが、再燃には関連がなかった。

(2) 治療開始12週間目にHCVRNAが陰性となる症例について後ろ向きであるが48週間の通常治療と72週間の延長治療を比較検討した。再燃しやすい60歳以上の女性で比較すると、48週間の通常治療でのSVR42%に比較して、72週間の延長治療ではSVR率が71.4%に改善していた。治療期間延長によって、PEGIFNとRBVの両方の薬剤投与量が確保が達成できていたが、とくにRBVの投与量の確保が再燃を抑制することにつながったと考えられる。

#### E. 結論

Genotype 1b型かつ高HCVRNA量の難治性C型慢性肝炎に対して、PEGIFNとRBV併用治療を行なった場合に治療開始早期にHCVRNAが陰性化するが再燃する因子を解析し、60歳以上の高齢であること、女性、ISDRが野生型であることが関与していた。これらの難治要因を含む症例に対してPEGIFNとRBV併用治療を72週間行なうことによってSVR率の改善が認められた。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

#### G. 研究発表

(1) 板倉潤、朝比奈靖浩、玉城信治、平山慈子、田中智大、安井豊、佐藤光明、細川貴範、上田研、池田裕喜、

土谷薫、中西裕之、黒崎雅之、榎本信幸、泉並木. HCV治療早期ダイナミクスからの治療効果予測を根拠とした治療戦略 第45回日本肝臓学会総会一般演題2009.

(2) 平山慈子、朝比奈靖浩、玉城信治、佐藤光明、田中智大、安井豊、細川貴範、池田裕喜、上田研、土谷薫、中西裕之、板倉潤、高橋有香、黒崎雅之、泉並木. C型慢性肝炎へのPEG-IFN/RBV併用療法における難治要因・再燃寄与因子とその対策. 第45回日本肝臓学会総会一般演題2009.(3) 朝比奈靖弘、黒崎雅之、泉並木. C型肝炎治療：ペグインターフェロン・リバビリン併用療法 第45回日本肝臓学会総会コンセンサスミーティング2009.

#### 1. 論文発表

1) Izumi N, Nishiguchi, Hino K, Suzuki F, Kumada K, Itoh Y, Asahina Y, Tamori A, Hiramatsu N, Hayashi N, Kudo M. Management of Hepatitis C: Consensus of Japan Society of Hepatology 2009 Hep Res in press.

2) Kurosaki M, Matsunaga K, Hirayama I, Tanaka T, Sato M, Yasui Y, Tamaki N, Hosokawa T, Ueda Tsuchiya K, Nakanishi H, Ikeda H, Itakura J, Takahashi Y, Asahina Y, Higaki M, Enomoto N, Izumi N. A Predictive Model of Response to Peginterferon Ribavirin in Chronic Hepatitis C using Classification and Regression Tree Analysis. Hep Res in press.3) Itakura J, Kurosaki M, Itakura Y, Maekawa S, Asahina Y, Izumi N, Enomoto N. Reproducibility and usability of chronic virus infection model using agent-based simulation; comparing with a mathematical model. Biosystems 2009 12. 4) 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. 2008;134:1396-405.

#### 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

### HCV Core aa70 置換から見たプロテアーゼ阻害剤 3 剤併用療法の治療効果 3 剤併用療法の治療効果

研究分担者 芥田憲夫 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院肝臓センター 医員

研究要旨：PEG-IFN/RBV/Telaprevir(TVR) 3 剤併用療法の SVR に影響する治療前のウイルス・宿主要因について検討した。初回治療/前治療再燃/前治療無効例の SVR 率は 76/83/31%。Core aa70 置換から見た SVR 率は、Arg70 が 81%に対して Gln70(His70)が 42%と統計学的有意差を認めた。更に、Core aa70 置換(Arg70)は、SVR に寄与する独立要因であることが多変量解析で確認された。Core aa91 置換・ISDR 変異数は SVR の予測因子として有用ではなかった。更に、IL28B(rs8099917)から見た SVR 率は TT 型 /TG+GG 型：83/45%と TT 型の SVR は高率であったが、TG+GG 型でも約半数で SVR が得られた。更に、IL28B 遺伝子多型に Core aa70 置換を加えて SVR 率を検討すると、TG+GG 型では Arg70 が 64%であるのに対して Gln70(His70)が 30%と低率であった。将来的には IL28B 遺伝子多型と Core aa70 置換を組み合わせることでより精密な治療前効果予測が出来ると思われる。

#### A. 研究目的

当院では HCV-1b core aa70/91 置換[aa70 の arginine(Arg70)から glutamine(Gln70)もしくは histidine(His70)への置換と、aa91 の leucine(Leu91)から methionine(Met91)への置換]が Peginterferon/Ribavirin(PEG-IFN/RBV)併用療法難治要因であることを報告してきた。今回は新規抗ウイルス療法の中でも非常に強力な PEG-IFN/RBV/Telaprevir(TVR) 3 剤併用療法中のウイルス動態と Sustained virological response(SVR)に寄与する治療前のウイルス・宿主要因について検討した。

#### B. 研究方法

当院で PEG-IFN  $\alpha$  2b/RBV/TVR を導入された HCV genotype 1b・高ウイルス量 81 例中 24 週間 study(初期 12 週間は PEG-IFN/RBV/TVR の 3 剤併用投与し、その後の 12 週間は PEG-IFN/RBV の 2 剤併用投与)を行った 61 例を対象として、[検討 1]過去の治療歴別に見た SVR 率を検討。[検討 2]治療前ウイルス要因として Core aa70/91 置換・NS5A-ISDR 変異数から SVR 率を検討。[検討 3]Core aa70/91 置換から治療中の HCV RNA 陰性化(TaqMan HCV;検出せず)率を検討。[検討 4]SVR に寄与する独立要因を治療前の 27 因子(ウイルス・宿主・治療要因)を用いて多変量解析(Logistic regression analysis)で検討。[検討 5]PEG-IFN/RBV 治療効果予測因子として報告された宿主要因の IL28B(rs8099917)遺伝子

多型から見た SVR 率についても 51 例で検討した。

Core(aa1-191)・NS5A-ISDR(aa2209-2248)はダイレクトシーケンス法でアミノ酸配列を決定した。

#### (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への守秘義務、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

[検討 1]初回治療例の SVR 76%、前治療再燃例の SVR 83%、前治療無効例の SVR 31%。

[検討 2]Core aa70 置換から見た SVR 率は、Arg70 で 81%であるのに対して Gln70(His70)で 42%と統計学的有意差を持って低率であった( $P=0.011$ ; Chi-squared test)。Core aa91 置換から見た SVR 率は、Leu91 が 71%で Met91 が 60%と統計学的に有意差無し。ISDR 変異数から見た SVR 率も、変異数 0 が 61%で変異数 1 以上が 73%と統計学的に有意差無し。

[検討 3]検討 2 で SVR に影響する結果が得られた Core aa70 置換の有無別に治療中の RNA 陰性化率を比較した。初回治療例・前



治療無効例においては持続的に Arg70 よりも Gln70(His70)で治療中の RNA 陰性化率が低率であった。初回治療例・前治療無効例では TVR が終了する 12 週経過時点から RNA が再陽性化する症例が確認された。現時点では、前治療無効かつ Gln70(His70)の症例に SVR 症例は確認されず。

[検討 4]SVR に寄与する因子は、単変量解析で Core aa70 置換(Arg70)( $P=0.008$ )、中性脂肪( $\leq 150$  mg/dl)( $P=0.093$ )が有意差もしくは傾向差を示し、多変量解析でも Core aa70 置換(Arg70)は独立要因として抽出された( $P=0.027$ )。

[検討 5]IL28B(rs8099917)から見た SVR 率は、TT 型 83%、TG+GG 型 45%と、TT 型の SVR は高率であったが TG+GG 型でも約半数で SVR が得られた。更に、IL28B 遺伝子多型に Core aa70 置換を加えて SVR 率を検討すると、TT 型では Arg70 が 86%で Gln70(His70)が 75%と何れも高率であるのに対して、TG+GG 型では Arg70 が 64%であるのに対して Gln70(His70)が 30%と低率であった。

#### D. 考察

HCV core 蛋白は STAT に結合しその活性化を抑制して IFN シグナル伝達経路を阻害することが報告されているが、HCV-1b core アミノ酸置換がこの様な経路を介した治療抵抗性メカニズムに関与している可能性が考えられる。PEG-IFN/RBV 併用治療効果予測因子として重要なウイルス要因の Core aa70/91 置換・ISDR 変異数の 3 剤併用療法における有用性に関する詳細な検討はこれまで行われていなかった。今回の結果から、非常に強力な 3 剤併用療法はウイルス要因の中でも Core aa91 置換・ISDR 変異数は克服可能であったが、Core aa70 置換は依然として治療効果予測因子として重要であることが分かった。更に、PEG-IFN/RBV 治療効果予測因子として報告された宿主要因の IL28B(rs8099917)遺伝子多型も 3 剤併用療法の治療効果予測因子として有用であることが分かった。将来的には IL28B 遺伝子多型と Core aa70 置換を組み合わせることにより精密な治療前効果予測が出来ると思われる。

#### E. 結論

HCV genotype 1b・高ウイルス量に対する PEG-IFN/RBV/TVR 併用療法(24 週間 study)における SVR は高率であった。Core aa70 置換は 3 剤併用療法における SVR に寄与するウイルス学的独立要因であることが確認された。今後は、宿主要因の IL28B も含めてウイルス・宿主・治療の多方面から更なる検討をする必要がある。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Suzuki F, Akuta N, Suzuki Y, Sezaki H, Yatsuji H, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Mineta R, Iwasaki S, Watahiki S, Kobayashi M, Miyakawa Y, Kumada H. 2009. Rapid loss of hepatitis C virus genotype 1b from serum in patients receiving a triple treatment with telaprevir (MP-424), pegylated interferon and ribavirin for 12 weeks. *Hepatol Res* 39:1056-1063.

2) Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Sezaki H, Yatsuji H, Arase Y, Hirakawa M, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saito S, Ikeda K, Kobayashi M, Watahiki S, Mineta R, Iwasaki S, Kumada H. 2009. Sustained virological response in a patient with chronic hepatitis C treated by monotherapy with the NS3-4A protease inhibitor telaprevir. *J Clin Virol* (in press).

3) Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Amino acid substitutions in the hepatitis C virus core region of genotype 1b affect very early viral dynamics during treatment with telaprevir, peginterferon and ribavirin. *J Med Virol* (in press).

#### G. 知的所有権の取得状況

##### 1. 特許取得

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

### 高齢者低ウイルス量 C 型肝炎に対する IFN $\beta$ 治療の有用性

研究協力者 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：60 歳以上の高齢者で HCV-1b・高ウイルス量以外の C 型肝炎患者に対し、IFN  $\beta$  の有用性を検討した。I 群:IFN  $\beta$  6M・8 週連日投与。II 群 IFN  $\beta$  6M2 週連日投与後、週 3 回 14 週間歇投与。III 群その他の投与方法とし、非ランダム化介入試験を行った。SVR 率は 77.8%であった。いずれの投与群でも中止脱落率は少なく、投与間歇が可能であった。さらに投与後開始後 1 週間目の HCVRNA (PCR) が陰性化した症例では 8 週間投与で 94.7%の症例で SVR が得られた。効果予測として 1 週目の HCVRNA 陰性化は有用で、HCV-1b・高ウイルス量以外の C 型肝炎患者に対する respond-guided therapy として有用である

#### A. 研究目的

C 型肝炎患者は高齢化してきており、そのため、高血圧症や糖尿病を有している症例が多く、安全で効果的な治療法が期待される。低ウイルス量の C 型肝炎患者では、リビリン投与の上乗せ効果は期待薄で、ガイドラインでは IFN 単独療法が推奨されている。そこで 60 歳以上で低ウイルス量の C 型肝炎患者に対する IFN  $\beta$  単独療法の安全性と効果を検討した。

#### B. 研究方法

対象は 60 歳以上かつ低ウイルス量の HCVRNA 陽性 C 型慢性肝炎患者である。ウイルス量の基準は AMPLICOR 法で、セログループ 1 (G1) では 100KIU/ml、セログループ 2 (G2) では 200KIU/ml 未満とした。投与前の白血球数は 2500/mm<sup>3</sup> 以上、血小板数は 7 万/mm<sup>3</sup> 以上であることを参考に主治医が判断した。IFN  $\beta$  治療研究会 17 施設において登録した 88 例のうち、2009 年 11 月まで治療を終了した 74 例を安全性評価症例とし、治療効果判定ができた 63 例を有効性評価症例とした。

方法：非ランダム化介入試験で、I 群：IFN  $\beta$  6M/日を 8 週連日投与。II 群：2 週間連日投与後に 14 週間週 3 回間歇投与とした。それぞれ総投与量 336MIU を標準投与とした。安全性・有効性を考慮し量を調整した群を III 群とした。効果判定は IFN  $\beta$  投与終了後 24 週時点で HCVRNA 陰性化を持続した症例を SVR とした。それ以外を NR とした。

参加施設 17 施設：京都府立医科大学医学部附属病院、虎の門病院、札幌厚生病院、東京

慈恵会医科大学附属柏病院、岩井整形外科内科病院、三宿病院、都立府中病院、岐阜県総合医療センター、岐阜市民病院、広島赤十字・原爆病院、川上消化器内科クリニック、新小倉病院、大分大学医学部附属病院、大分医療センター、大分赤十字病院、長崎医療センター、南風病院

#### (倫理面への配慮)

既に医療保険が認められている治療法であるが、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った。

#### C. 研究結果

I 群：29 例。平均年齢 69 歳、男性 16 例、女性 13 例。G1/G2 は 8/21。II 群：18 例。男性 8 例、女性 10 例。G1/G2 は 2/16。3 群は 16 例、男性 6 例、女性 10 例。G1/G2 は 8/8。高血圧・糖尿病の合併症は各群それぞれ 62.1%、66.7%、37.5%であった。III 群で G1 が有意に多かった他背景に有意差はない。ALT、T.bil、Alb、白血球数、血小板値、ウイルス量で各群に有意差はなかった。63 例の SVR 率は 77.8%であった。I 群は 82.8%、II 群は 77.8%、III 群は 68.8%であった。各群で差はなかった (図 1)。性別、セログループ、IFN 治療歴、血小板数層別解析では SVR 率に有意な差はなかった。また、60 歳から 65 歳未満、65 歳以上 70 歳未満、70 歳以上 75 歳未満、75 歳以上での SVR 率はそれぞれ 64.3% (9/14)、71.4% (15/21)、86.4% (19/22)、100% (6/6) で高齢者においても SVR 率は低下していなかった。さらに減量率は極めて低く 9.5%

(7/74)、副作用中止率は 2.3% (2/74) であった。投与開始後 1 週目の HCVRNA 陰性化得られた症例は 77.6% (38/49) であり、そのうち 94.7% (36/38) に SVR が得られた (図 2)。

D. 考察

C 型肝炎患者は高齢化しており、糖尿病や高血圧など合併症を伴っている症例が多く、安全で効果的な治療が求められている。治療ガイドラインでは低ウイルス量症例には IFN 単独療法が推奨されている。今回、高齢者においても、低ウイルス量症例では、IFN  $\beta$  の単独療法が減量率や中止症例が少なく、しかも効率に SVR が得られることが示され、ガイドラインの妥当性が示唆された。

さらに、各群で SVR に差がないこと、投与開始後 1 週目の HCVRNA 陰性が得られた症例では、8 週連投で十分な治療効果が得られることが示唆された。1 週目の HCVRNA が陰性化しない例では投与期間延長や他の薬剤への変更を考慮する必要があるが、投与開始後 2 週目で HCVRNA 陰性化が得られない場合、治癒は困難であることが示唆された。

E. 結論

低ウイルス量 C 型慢性肝炎症例に対して IFN  $\beta$  単独療法は安全で、さらに投与後 1 週目の HCVRNA 陰性化が SVR 予測に有用である。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

今回の研究内容については特になし。

<効果予測：HCV陰性化時期とSVRの関係>

※63例中、1週目データのある49例

| 投与1週目HCV | SVR          | NR          | p値       |
|----------|--------------|-------------|----------|
| (-)      | 94.7%(36/38) | 5.3%(2/38)  | p=0.0007 |
| (+)      | 45.5%(5/11)  | 54.5%(6/11) |          |

※63例中、2週目データのある29例

| 投与2週目HCV | SVR          | NR          | p値       |
|----------|--------------|-------------|----------|
| (-)      | 84.0%(21/25) | 16.0%(4/25) | p=0.0029 |
| (+)      | (0/4)        | 100%(4/4)   |          |

Chi-square test

図 2 効果予測

SVR率

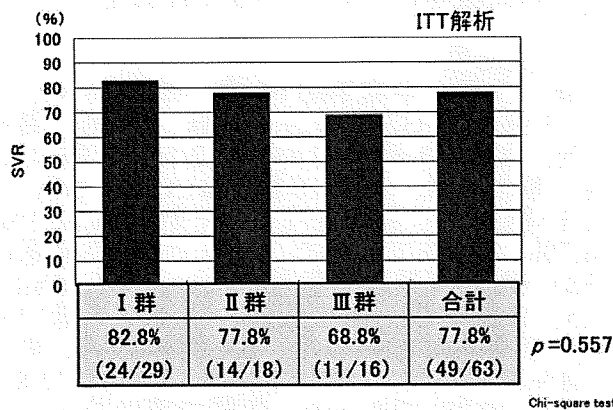


図 1 各群での SVR 率

# 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

### HCV genotype 2 型 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因子の検討

研究分担者 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：2型高ウイルス量C型慢性肝炎(CH-C)に対するペグインターフェロン・リバビリン併用療法における治療効果とウイルス学的著効（SVR）に寄与する因子を検討した。対象は治療効果判定が可能なHCV genotype 2 型 C 型肝炎患者 135 例。初回治療例における SVR 率は 74%、再治療例の SVR 率が 64%（ITT 解析）。投与 4 週での HCV RNA 陰性化（RVR）例での SVR 率は 91%であり、RVR に至らなかった症例と比較し有意に SVR 率が高かった（ $P<0.01$ ）。SVR に寄与する因子を多変量解析した結果、年齢が若いこと、Peg-IFN adherence>80%であることが SVR に対する独立した寄与因子であった。

#### 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 |
| 徳本良雄 | 愛媛大学 | 特任講師 |

#### A. 研究目的

2型高ウイルス量C型慢性肝炎(CH-C)に対するペグインターフェロン・リバビリン併用療法が可能になり、約 8 割の症例にウイルス学的著効（SVR）が得られるようになった。一方、SVR が得られない症例もあり、SVR に寄与する因子の同定が今後の方針の決定に大きな影響を及ぼすと考えられる。そこで我々は 2型高ウイルス量の C 型慢性肝炎患者に対する、ペグインターフェロン・リバビリン併用療法の治療効果に及ぼす因子を明らかにすることを目的として検討を行った。

#### B. 研究方法

対象は 2005 年 12 月から 2008 年 10 月に当院及び関連施設でペグインターフェロン・リバビリン併用療法を施行した HCV genotype 2 型 C 型肝炎患者 171 例のうち治療効果判定が可能であった 135 例。

インターフェロン治療効果と SVR に寄与する因子について検討した。

#### （倫理面への配慮）

本研究の治療は、C 型肝炎に対して医療保険で認められている標準的治療法である。患者データ回収、分析については臨床倫理委員会に承認された上で、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に配慮し遂行した。

#### C. 研究結果

患者背景を表 1 に示す。年齢の中央値は 59 歳、男性が 53%、HCV genotype が調べられた症例では Genotype 2a 81%、2b 19%、インターフェロン治療歴があるものが 21%であった。

次に、インターフェロン治療歴別の治療効果を図 1 に示す。初回治療例における SVR 率は 74%、再治療例の SVR 率が 64%であった（ITT 解析）。

|                           |                 |
|---------------------------|-----------------|
| 性別 (M/F)                  | 70/65           |
| 年齢 (中央値)                  | 59 (27-74)      |
| AST (IU/L)                | 49 (15-350)     |
| ALT (IU/L)                | 61 (8-701)      |
| γ-GTP (IU/L)              | 35 (6-380)      |
| Alb (mg/dl)               | 4.2 (3-5)       |
| Plt. (万/mm <sup>3</sup> ) | 16.5 (7-35.9)   |
| F (0/1/2/3/4/未検)          | 2/54/38/25/4/12 |
| A (0/1/2/3/未検)            | 2/55/49/17/12   |
| HCV genotype (2a/2b/未検)   | 70/16/49        |
| HCV-RNA (KIU/mlに換算)       | 1575 (5->5000)  |
| IFN治療歴 (初回治療/再治療)         | 107/28          |

表1. HCV genotype 2型患者背景 (n=135)

インターフェロン治療効果別の HCV RNA 陰性化時期を図 2 に示す。初回治療では投与 4 週での HCV RNA 陰性化（RVR）率は 61%であったが再治療例では 43%とやや低い傾向があった。