

表2. 患者背景 (ウイルス因子)

	SVR (n=10)	NSVR (n=16)	P value
HCV RNA (KIU/ml)			
median	2050	1650	0.8
range	(350-4700)	(370-4500)	
HCVコアアミノ酸 (AA70/91)			
double wild /others	8/2	5/11	0.04

表3. 多変量解析 (ロジスティック回帰)

AFP	(≤ 5.0 / > 5.0)
γ GTP	(≤ 50 / > 50)
ヒアルロン酸	(≤ 70 / > 70)
コアアミノ酸 (AA70/91)変異	(double wild / non-double wild)

表4. SVRに寄与する因子 (多変量解析)

	Category	Risk ratio (95% confidence interval)	P value
AFP	1: > 5.0	1	0.032
	2: ≤ 5.0	15.5 (1.26-192.9)	
コアアミノ酸変異	1: non-double wild	1	0.045
	2: double wild	9.2 (1.05-80.2)	

D. 考察

難治性とされる genotype1b かつ高ウイルス量 C 型慢性肝炎に対する IFN 治療効果は、ウイルス因子、治療因子、宿主因子の3つが関与している。ISDR 変異数、HCV コアアミノ酸変異などのウイルス因子、薬剤投与量、治療期間などの治療因子、そして年齢、性別、肝脂肪化、肝線維化、血清 LDL コレステロール値などの宿主因子である。これらが、相互的に複雑に働きウイルス陰性化が達成される。

今回の我々の検討では、 γ GTP、ヒアルロン酸、AFP、総 RBV/体重が著効例と非著効例では有意差を認めた。 γ GTP は肝脂肪化を反映し、 γ GTP 高値は肝脂肪化が進んでいると考える。今後は、肝脂肪化を改善し γ GTP を低下させることが IFN 治療効果向上につ

ながることが期待される。ヒアルロン酸は肝線維化を反映しており、ヒアルロン酸高値例は線維化進展例であり IFN 難治例と考える。

ウイルス因子としては、ISDR や HCV コアアミノ酸変異の有無が治療効果に関与している。ISDR 野生型例は治療抵抗性であり、HCV コアアミノ酸 70 番がアルギニン、91 番がロイシンの野生型例は著効が得られやすいと報告されており、今回の検討でも、単変量解析と多変量解析 (ロジスティック回帰分析) で有意に治療効果因子に挙げられた。

AFP は、多変量解析で治療効果に寄与する因子として第一に抽出され、AFP 低値は著効が得られやすい。その治療効果予測の AFP カットオフ値としては、今回我々は 5ng/ml とした。5ng/ml を基準にすると、SVR 予測の感度は 90%、特異度は 68.8% であるが、

10ng/mlを基準にすると感度は100%、特異度は43.8%と特異度が低く、ROC曲線の検討よりカットオフを5ng/mlに設定した。C型慢性肝炎の約70~80%は10ng/ml以下の基準値以内であり、IFN治療効果予測のカットオフ値は今後の検討が必要である。

C型慢性肝炎でのAFP上昇は、肝炎活動性増加、血小板低下、肝線維化の進んだ症例にみられ、いわゆる肝組織の進行した症例であり、肝硬変に進む可能性が高く、肝癌発癌の危険性の高い症例と考える。本来であればこのような肝組織の進行した症例にこそ抗ウイルス療法の積極的な治療適応があると考えられるが、治療抵抗性であるという結果であった。AFP高値例は、難治性であると予測され対策が望まれる。その対策としては投与期間の延長、RBV投与量の確保である。

今回、我々の検討では著効率が38.5%と低率であった。これは治療期間中8例はHCV RNAが陰性化しない、いわゆる null responderが多数存在したことが原因と考える。これら null responder 8例中7例はコアアミノ酸変異はnon-double wildであった。ウ

イルス側の因子が関係していると考えた。今後はこのような難治例に対しては、プロテアーゼ阻害剤などの新規HCV治療薬の効果が期待される。

E. 結論

1b高ウイルス量C型慢性肝炎に対するPegIFN α 2b/RBV併用療法の当院の治療関は著効率38.5%と低率であった。

SVRに寄与する因子としては、 γ GTP、ヒアルロン酸、AFP、RBV/体重そしてHCVコアアミノ酸変異数が挙げられた。

治療前予測因子としては、AFPとHCVコアアミノ酸が抽出された。AFPは、肝組織の進行を反映しており、有用な予測因子と考える。

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

1型・高ウイルスC型慢性肝炎肝硬変に対する5剤併用IFN治療に関する研究

研究分担者 林 茂樹 国立病院機構災害医療センター 院長
研究協力者 平田 啓一 国立病院機構災害医療センター 消化器科医長

研究要旨 C型慢性肝炎肝硬変の1型・高ウイルス群に対する標準的なペグ-IFN+リバビリン併用療法のウイルス除去率向上を目的として、16例についてピタバスタチン2mg/日+アレンドロン酸ナトリウム5mg/日+イコサペント酸エチル1,800mg/日併用の効果を検討した。治療開始後HCV RNA未検出が得られた症例数は、4週時2/16例、12週時10/16例、24週時14/16例で28週時に全例未検出となった。上記成績から最終的にも良好なウイルス除去率が達成される可能性が大きいことが示唆された。

A. 研究目的

C型慢性肝炎肝硬変の治療において、ゲノタイプ1型でウイルス量5.0 log IU/ml以上のいわゆる難治例については、2004年12月から開始されたペグ-IFN+リバビリン併用療法でも、ウイルス除去率は45～50%とそれまでの治療より向上したものの、まだ満足すべき成績ではない。そこで、標準的なペグ-IFN+リバビリン療法に、ピタバスタチン2mg/日+アレンドロン酸ナトリウム5mg/日+イコサペント酸エチル1,800mg/日を加えた5剤併用療法の効果・副作用を検討した。

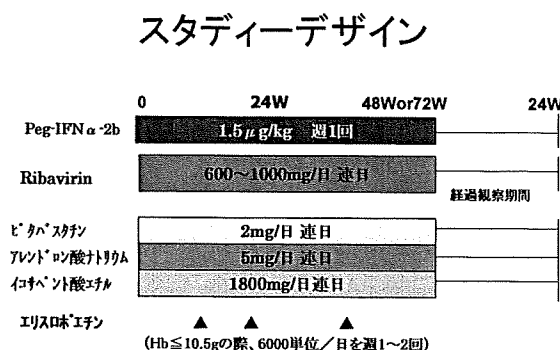
B. 研究方法

患者：ゲノタイプ=1a 1例1b 15例（再治療5例）、男5例：女11例、年齢45～65歳（平均54.5歳）、ウイルス量=5.0～7.3 log IU/ml（リアルタイムPCR法）。

5剤併用治療方法（図1）：

Peg-IFN α 2bとRibavirinの投与量は体重による所定の量とし、またHb値が10.5g/dL未満に低下した症例では、エリスロポエチン6,000単位/日を週1～2回Hb値が回復するまで投与した。

図1.

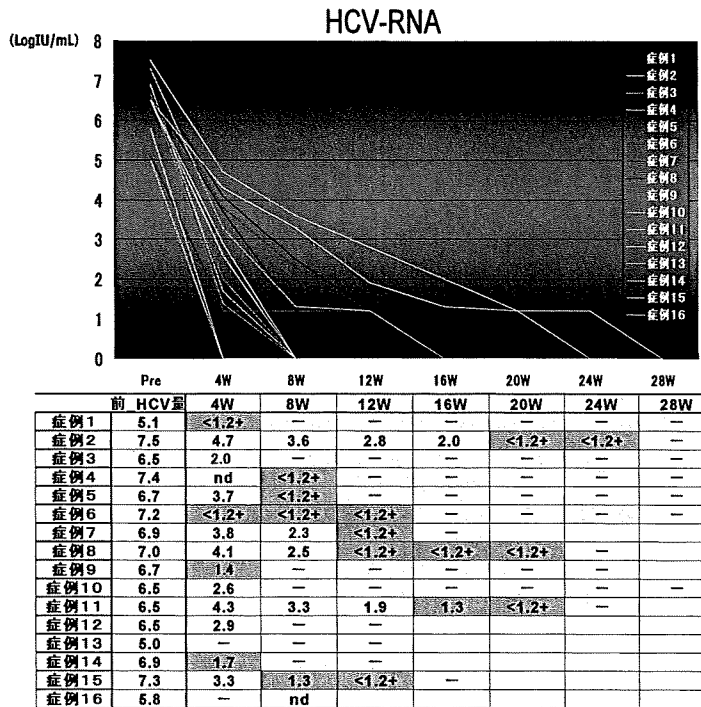


C. 研究結果

治療開始後のHCV RNA量の経時的変化は図2の通りで、全例脱落なく治療継続中である。また重篤な副作用はなかった。

HCV RNA未検出となった症例が以後未検出を持続するものと仮定すると、HCV RNA未検出は4週時（=RVR）2/16例（12.5%）、12週時（=EVR）10/16例（62.5%）、24週時（=LVR）15/16例（62.5%）であり、28週時には全例未検出となった。ところでリアルタ

図2. HCV RNA量の経時的変化



イムPCR法での<1.2+という成績は1世代前の測定法であるハイレンジ法では陰性にあたる。このことを今回治療中の16例にあてはめると、RVRは2/16例（12.5%）と変わらないが、EVRは14/16例（87.5%）、LVRは16/16例（100%）と成績が向上する。初回治療例と再治療例との間でHCV RNA未検出が得られるまでの期間に差はなかった。なお、エリスロポエチン投与例は9例であった。

D. 考察と結論

C型慢性肝炎肝硬変のIFN難治例とされるゲノタイプ1型・高ウイルス群に対して、標準的なpeg-IFN α 2b+リバビリン療法に加えて、ピタバスタチン2mg/日+アレンドロン酸ナトリウム5mg/日+イコサペント酸エチル1,800mg/日を加えた5剤併用療法の効果・副作用を検討した。HCV RNA量の測定にハイレンジ法を用いた諸家の報告によると、治療終了後にウイルス除去が得られる確率は、EVR達成症例の約80%、LVRの約35%とされる。途中経過ではあるがわれわれの成績をあてはめてみると、EVR 14例×80%=11.2例、LVR 2例×35%=0.7例の合わせて12例

（75.0%）が最終的にウイルス除去を達成できる見込みとあり、これまで報告された成績に比し20~25%治療成績が向上することが予想される。貧血高度例（Hb値<10.5g/dL）に対するエリスロポエチン治療は、治療脱落例を防いだことによりIFN治療成績の向上に寄与した可能性がある。以上より、C型肝炎肝硬変の難治例に対する抗ウイルス治療として、標準的なpegIFN+Ribavirinに加えて、ピタバスタチン+アレンドロン酸ナトリウム+イコサペント酸エチルを加える5剤併用療法と高度貧血出現例に対するエリスロポエチン投与を考慮すべきと考えられた。

E. 研究発表

1. 論文発表
なし。
2. 学会発表
1) 第46回日本肝臓学会総会（山形、2010年5月）一般演題採択。

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

データマイニング手法を用いた効果的な治療方法に関する研究

C型肝炎抗ウイルス療法における脂質モジュレーター併用療法の位置づけ

研究分担者 中牟田 誠 国立病院機構九州医療センター 消化器科医長

研究要旨 C型肝炎ウイルスのライフサイクルと肝脂質代謝とは密接な関係にある。我々は、C型肝炎肝においては、コレステロール合成や脂肪酸合成が増加していることを報告して来た。更に、これらの知見に基づき、ペグインターフェロン+リバビリン併用療法にコレステロール合成抑制の観点からスタチン（ピタバスタチン）を、脂肪酸合成抑制の観点からEPAを併用して来た。今回、これらの薬剤の作用機序をレプリコンシステムを用いて脂質代謝の観点から検討するとともに、これら脂質モジュレーター併用の臨床中間成績につき報告する。レプリコン系においては、スタチンは、コレステロール合成のみならず、LXR α ～SREBP1c系を介して、脂肪酸合成酵素であるFASの発現を低下させた。EPAは同様にFASの発現を低下させるとともに、HMG-CoARならびにLDLRの発現も低下させた。以上より両者は相乗的にコレステロールと脂肪酸合成を抑制するものと考えられた。臨床においては、脂質モジュレーターの併用により、1型高ウイルス症例においては、EVR（1.7 LogIU/ml未満）とSVRは、非併用症例では、各々53%と48%であったのに対して、併用症例では各々66%と71%と、治療成績の向上が認められた。同様に、2型高ウイルス症例においても、RVR（1.7 LogIU/ml未満）とSVRは、非併用の54%と69%より、併用の82%と85%へと、治療成績の向上が認められた。

研究協力者

国立病院機構九州医療センター

臨床研究センター・消化器科

原田 林、福島伸良、藤野達也、青柳葉子、
矢田亮子、山本直子、大橋朋子、吉本剛志、
福泉公仁隆

九州大学大学院 消化器・総合外科学

武富紹信、前原喜彦

A. 研究目的

C型肝炎ウイルスのライフサイクルと肝脂質代謝との関連は、①血中ではC型肝炎ウ

イルスは β リポ蛋白分画に存在する、②肝細胞への感染は、LDLレセプター（LDLR）～SR-BI（HDLレセプター）・CD81～Occludin・Claudin1を介して起こるが、LDLRやSR-BIなどの脂質関連レセプターが重要な役割を果たしている、③ウイルス増殖は小胞体のコレステロールに富む脂質ラフト上で行われる。④ウイルス粒子の形成・排出はVLDLの生成・分泌とともに行われる、などのように密接なものがある。我々は本研究班において、C型肝炎肝においては、コレステロール合成酵素であるHMG-CoA還元

酵素 (HMG-CoAR) の遺伝子発現やオキシコレステロールをリガンドとするLXR α ～SREBP1c系を介した脂肪酸合成酵素 (FAS) の発現が増強し、コレステロール合成や脂肪酸合成が亢進していることを報告して来た。これらの肝細胞内の脂質代謝の変化がウイルスのライフサイクルにとって重要であれば、コレステロール合成を抑制するスタチンやSREBP1cを介して脂肪酸合成を抑制するエイコサペンタエン酸 (EPA: Eicosapentaenoic acid) は、現在の標準的治療であるペグインターフェロン+リバビリン療法の治療成績を向上させる可能性がある。事実、C型肝炎ウイルスのレプリコン細胞系では、すでにスタチンやEPAがウイルス増殖をin vitroに抑制することが報告されている。今回、我々はレプリコン系において、スタチンやEPAのウイルス増殖抑制効果を肝細胞内の脂質代謝の観点から検討した。また、2008年よりペグインターフェロン+リバビリン併用療法にピタバスタチン+EPAを併用しているが、その中間成績を2007年の非併用療法との比較により検討したので報告する。

B. 研究方法

レプリコン細胞系はHuh7にC型肝炎ウイルス1bの非構造領域遺伝子を導入したHuh7-1bFeoを用いた (東京医科歯科大学・坂本直哉先生提供)。スタチン (ピタバスタチン) またはEPAを添加して、細胞内のHCV-RNAを測定するとともに、脂質代謝関連遺伝子のLDLR、HMG-CoAR、SREBP1c、FASならびにIFN β 遺伝子の発現をreal-time RT-PCRにより定量的に解析を行った。

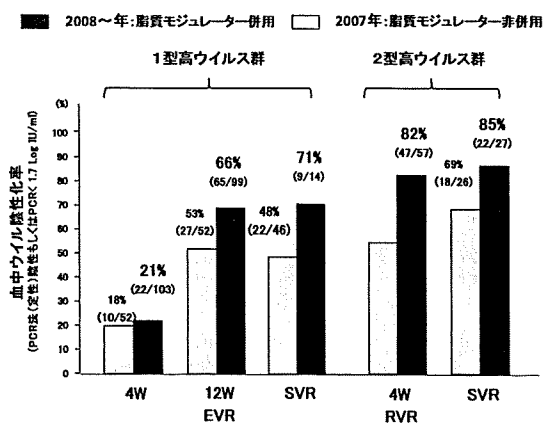
臨床的には通常の標準的なペグインターフェロン (IFN α 2b) +リバビリン療法に、ピタバスタチン (2 mg/日) +EPA (1800 mg/日) (女性にはさらにリセドロン酸ナトリウム (2.5 mg/日) を追加) を投与し、2007

年の脂質モジュレーター非投与の成績と比較検討を行った。

C. 研究結果

レプリコン系においては、スタチンEPAともにC型肝炎ウイルスのRNA量を用量依存的に低下させた。脂質代謝関連遺伝子に関しては、スタチンはSREBP1を低下させ、FASの発現低下をもたらした。一方、細胞内のコレステロールの低下に伴い、LDLRとHMG-CoARの発現は増加した。また、IFN β の発現は増加した。EPAはSREBP1cを低下させ、FASの発現低下をもたらした。更に、LDLRとHMG-CoAの発現も低下させた。一方、IFN β の発現は低下させた。

臨床においては、脂質モジュレーターの併用により、1型高ウイルス症例においては、EVR (アンプリコア定性陰性またはreal-time PCR 1.7 LogIU/ml未満) とSVRは、非併用症例では、各々53% (27/52) と48% (22/46) であったのに対して、併用症例では各々66% (65/99) と71% (9/14) と、治療成績の向上が認められた。同様に、2型高ウイルス症例においても、RVR (1.7 LogIU/ml未満) とSVRは、非併用の54% (13/24) と69% (18/26) より、併用の82% (47/57) と85% (22/27) へと、治療成績の向上が認められた。



D. 考察

レプリコン系においては、貴報のようにスタチンとEPAはともにC型肝炎ウイルスの増殖を抑制するものと思われた。肝細胞内の脂質代謝の面からすると、スタチンとEPAはともにSREBP1cを介してFASの遺伝子発現を抑制し、相乗的または相加的に脂肪酸合成を抑制するものと考えられる。一方、コレステロール合成の面からは、スタチンはHMG-CoARの酵素活性を抑制するが、これによる細胞内のコレステロール減少に伴い、当然のことながら、細胞内のコレステロール量の定常性維持のためにSREBP2を介して、HMG-CoARとLDLRの遺伝子発現を増加させる。事実、両者の遺伝子レベルはレプリコン系においても増加が認められた。先述のようにC型肝炎ウイルスはLDLRを介して肝細胞に感染するので、LDLRの発現増加はC型肝炎ウイルスの(再)感染を増加させる可能性がある。C型肝炎ウイルスはマイナスストランドのRNAウイルスであり、プラスストランドRNAへ複製されるが、これはmRNAとして蛋白へ翻訳されると同時にポリメラーゼによるマイナスストランドRNA合成の鋳型にもなる。C型肝炎ウイルスのポリメラーゼの正確性はおそらく低いものであり、常に感染性をもつマイナスストランドRNAの供給が必要であり、感染細胞へのウイルスの再感染は感染(増殖)を維持する上で重要であると推測される。従って、スタチンによるLDLRの発現増強は再感染を増やし、治療において負の要因になりうる。一方、EPAは、脂肪酸合成を抑制するとともに、HMG-CoARとLDLRの両者の発現も抑制する。従って、スタチンにEPAを併用することは、スタチンでのLDLRの発現増加を相殺する可能性があり、再感染の観点からはスタチンとEPAの併用は重要であろうと思われる。我々は、本研究班において、スタチンの抗ウイルス効果のいったんとして、ゲラニルゲラニル

化抑制を介した、PIAS (protein inhibitor of activated STAT1) の抑制によるIFN β の発現増加を報告したが、レプリコン系においても、IFN β の発現増加が認められた。一方、EPAはその作用機序は不明であるが、IFN β の発現を低下させた。従って、LDLRの場合とは逆に、スタチンがEPAによるIFN β 発現低下作用を相殺する可能性がある。従って、IFN β の観点からもスタチンとEPAの併用が望まれる。

臨床におけるペグインターフェロン+リバビリン療法へのスタチン+EPA併用は、中間成績ではあるが、治療効果の向上をもたらしているように思われる。2型高ウイルス症例においては、本併用療法のSVR解析可能症例はすでに27例に達し、統計学的にも有意差が出ており(カイ2乗検定 $p=0.036$)、脂質モジュレーター併用の優位性が確立されたものと思われる。一方、1型高ウイルス症例においては、EVRとSVRともに統計学的には有意差が出るまでには至っていないが、2型高ウイルス量症例と同様に、今後症例の増加とともにその優位性が確立されるものと期待される。今回の症例検討には、当院で施行したすべての症例が含まれており、少なからず同一のインターフェロン+リバビリン療法(脂質モジュレーター非使用)のrelapserやnon-responderが含まれており、これら過去の治療別の成績の検討が必要である。1型高ウイルス症例においては、このような10例のrelapserと10例のnon-responderが含まれている。Relapserでは、前治療では40%がEVRであったが、併用療法では前例がEVRを達成しており、4例中2例でSVRが確認されている。一方、non-responderでは、4例で血中ウイルスが1.7 LogIU/ml未満に達成できたのみであり、1例のみEVRであったが、全例、非SVRであり、本併用療法の限界であろうと思われる。今後、テラプレビルやボセプレビルなどの新規プロテアーゼ阻害

剤などが出てくるが、本併用療法は宿主因子に作用するものであり。根本的に作用機序が違うので、今後の新薬との併用においても、その効果が期待されるものと思われる。

E. 結論

レプリコン系においてはスタチンとEPAは肝細胞内の脂質代謝を是正することにより、相乗的または相加的にウイルスの増殖を抑制しているものと思われた。また、再感染やIFN β 産生に関しては、両者は相補的に作用するものと思われた。臨床においては、これら脂質モジュレーター併用療法は、現在の標準的治療であるペグインターフェロン+リバビリン療法の成績を向上させうる可能性が示唆された。今後の新薬の登場においても、その作用機序の相違より、脂質モジュレーター併用は有効である可能性が期待される。

F. 健康危険情報

臨床においては、脂質モジュレーターによる副作用は生じていない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Nakamuta M, Yada R, Fujino T, Yada M, Higuchi N, Tanaka M, Miyazaki M, Kohjima M, Kato M, Yoshimoto T, Harada N, Taketomi A, Maehara Y, Koga M, Nishinakagawa T, Nakashima M, Kotoh K, Enjoji M. Changes in the expression of cholesterol metabolism-associated genes in HCV-infected liver: a novel target for therapy? *Int J Mol Med*. 2009;24(6):825-8.

2. 学会発表

1) 19th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL), Hong Kong, China. Free Paper Presentation 6: HCV Treatment (Oral). Up-regulated cholesterol and fatty acid

synthesis in an HCV-infected liver: The impact of addition of lipidmodulators (statin and EPA) to IFN+ ribavirin treatment on viral elimination. Nakamuta M, Yoshimoto T, Fujino T, Amagase Y, Takemoto R, Miyahara T, Fukuizumi K, Harada N, Takami Y, Saitsu H, Taketomi A, Maehara Y, Enjoji M.

2) 第93回消化器病学会九州支部例会(福岡) ワークショップ2 WS2-08 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+脂質モジュレーター併用療法による治療成績向上の検討 吉本剛志、古賀荒太郎、大橋朋子、内田匡彦、岩佐勉、杉満紀子、水谷孝弘、武元良祐、宮原稔彦、福泉公仁隆、原田直彦、中牟田誠

3) 第13回日本肝臓学会大会 (JDDW2009) (京都) パネルディスカッション6 C型肝炎に対するpeg-IFN+RBV併用無効症例に対する方策 PD6-11 ペグインターフェロン+リバビリン+脂質モジュレーター(スタチン+EPA)併用療法による治療成績向上の可能性 中牟田誠、吉本剛志、福泉公仁隆

4) 第13回日本肝臓学会大会 (JDDW2009) (京都) ポスターセッション C型肝炎一病態2 P-49 慢性C型肝炎における宿主HCV感染侵入関連分子の遺伝子発現の検討 中牟田誠、天ヶ瀬葉子、藤野達也、青柳葉子、古賀荒太郎、大橋朋子、武元良祐、吉本剛志、福泉公仁隆、原田直彦、竹富紹信、前原喜彦、遠城寺宗近

5) 第94回日本消化器病学会九州支部例会(熊本) 特別企画 消化器病学の新しい展開 SP-5 C型肝炎の Up to Date 中牟田誠

H. 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

高齢者C型慢性肝炎に対するPeg-IFN- α 2b/リバビリン併用療法の治療成績と問題点

研究分担者 三田 英治 国立病院機構大阪医療センター 消化器科科長

研究要旨 70歳以上のC型慢性肝炎21症例に対するPeg-IFN- α 2b/リバビリン併用療法の治療成績をまとめた。Genotype 1型は18例で、RVR例はいなかった。cEVR 1例とlate responder 6例中3例の計4例（22.2%）がSVRを得た。24週まで治療しながらHCV-RNAが陰性化しなかった症例は9例と半数にのぼった。副作用中止はlate responderで72週延長治療をめざした途中に中止した1例を含め、3例存在し、高齢者治療の今後の課題と考えられた。

研究協力者

葛下 典由 大阪医療センター消化器科
外山 隆 大阪医療センター消化器科

A. 研究目的

我が国のC型慢性肝疾患患者は高齢化の一途をたどっている。Peg-IFN（pegylated interferon）- α 2b/リバビリン併用療法の適応年齢の上限は65歳～75歳と幅広く設定されているが、副作用により減量や休薬を余儀なくされる高齢者でもさらに高齢層である70歳以上の患者集団の治療成績に関する知見は極めて少ない。そこで、今回当科でPeg-IFN- α 2b/リバビリン併用療法を導入した70歳以上の患者の特徴・治療効果を検討した。

B. 研究方法

1) 解析対象

対象は、Peg-IFN- α 2b/リバビリン併用療法を行った70歳以上のC型慢性肝炎患者21例である。

2) 投与方法

Peg-IFN- α 2b/リバビリン併用療法の投与量はweight-basedで、添付文書にしたがった。

治療期間はHCV genotype 2型では24週間とした。一方、genotype 1型は原則48週間の治療期間とし、HCV-RNAの陰性化が治療開始12週目では達成できないものの、24週目に陰性化したlate responderでは72週まで治療期間を延長した。

C. 研究結果

1) 患者背景

21例中、性別は男性：女性＝8：13と女性が多く、女性の生命予後が長いことが一因と考えられた。Genotypeは1型：2型＝18：3、IFN治療歴はnaïve：再治療＝11：10であった。Genotype 2型は3例と症例数が少ないため、今回の解析対象からは除外した。

HCV-RNAの中央値はアンプリコア法で2,300 KIU/mL（range 280－5,000超）、総ビリルビン値 0.9 ± 0.5 mg/L、ALT 56 ± 22 IU/L、アルブミン 3.7 ± 0.4 g/dL、血小板数の中央値は $14.6 \times 10^4/\text{mm}^3$ （range 10.6－28.7）、白血球数の中央値は $4,400/\text{mm}^3$ （range 3,100－6,900）、ヘモグロビン値の中央値は13.7 g/dL（10.5－15.8）であった。

2) 治療成績

4週目にHCV-RNAが陰性化するRVR

(rapid virological response) 例は1例もなかった。

4週目にHCV-RNAが陰性化しないものの12週目までに陰性化したcEVR (complete early virological response) 例は1例のみで、48週間の治療でウイルス学的著効 (sustained virological response、以下SVR) を得た。

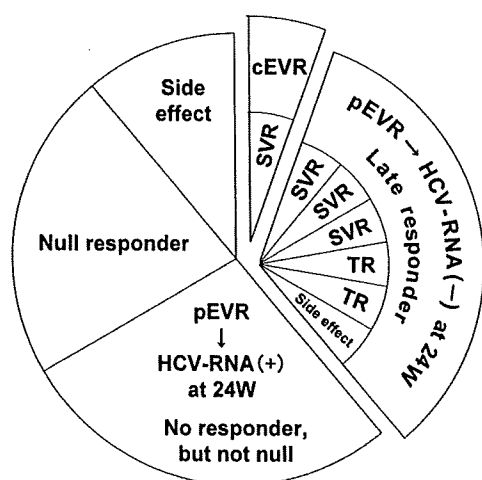
12週目でHCV-RNAが陰性化しないものの、治療前に比べ2 log₁₀ copies/mL以上低下したpEVR (partial early virological response) 例で、24週目までに陰性化したlate responderは6例で72週間までの治療延長を行うこととした。うち、3例がSVRを得、2例はrelapseしTR (transient response) と判断、1例は24週目以降副作用で中止したためrelapseした。

pEVRを示しながら、24週目のHCV-RNAが陽性であったnon-responderは5例で、治療効果は無効であった。

12週目までにHCV-RNAが2 log₁₀ copies/mL低下しなかった症例はNull responseと判断、効果不良として治療を中止した。判定は無効であった。

副作用で治療を中止した症例は2例で、効果は当然無効であった。

図. 70歳以上の高齢者におけるPeg-IFN α-2b/リバビリン併用療法のHCV-RNA陰性化時期と治療効果



D. 考察

Genotype 1型・高ウイルス量のC型慢性肝炎に対するPeg-IFN-α 2b/リバビリン併用療法のSVR率は一般的には45~50%とされる。それに比較して、今回の検討でのSVR率は22.2%と低率であった。

adherenceは高齢者でも比較的保たれていたにもかかわらず、RVR例はなく、cEVRもたった1例であり、早期のHCV-RNA陰性化率が低率で、このことが最終的に低SVR率の原因になっていると思われる。

E. 結論

Genotype 1型・高ウイルス量のC型慢性肝炎に対するPeg-IFN-α 2b/リバビリン併用療法では、70歳以上の高齢者でのSVR率は低率で、適応を見極める必要がある。治療開始12週目のpEVR、24週目のHCV-RNAの陰性化が必須条件と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 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 Oct;41 (10):1105-9.

2) Inoue Y, Hiramatsu N, Oze T, Yakushijin T, Mochizuki K, Hagiwara H, Oshita M, Mita E, Fukui H, Inada M, Tamura S, Yoshihara H, Hayashi E, Inoue A, Imai Y, Kato M, Miyagi T, Hohsui A,

Ishida H, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Hayashi N. Factors affecting efficacy in patients with genotype 2 chronic hepatitis C treated by pegylated interferon alpha-2b and ribavirin: reducing drug doses has no impact on rapid and sustained virological responses. *J Viral Hepat.* 2009 Aug 12. [Epub ahead of print]

3) Hiramatsu N, Oze T, Yakushijin T, Inoue Y, Igura T, Mochizuki K, Imanaka K, Kaneko A, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Nagase T, Ito T, Inui Y, Hijioka T, Katayama K, Tamura S, Yoshihara H, Imai Y, Kato M, Yoshida Y, Tatsumi T, Ohkawa K, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Hayashi N. Ribavirin dose reduction raises relapse rate dose-dependently in genotype 1 patients with hepatitis C responding to pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin. *J Viral Hepat.* 2009 Aug;16 (8):586-94.

4) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Kurokawa M, Igura T, Mochizuki K, Imanaka K, Yamada A, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Inui Y, Hijioka T, Tamura S, Yoshihara H, Hayashi E, Inoue A, Imai Y, Kato M, Yoshida Y, Tatsumi T, Ohkawa K, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Hayashi N. Pegylated interferon alpha-2b (Peg-IFN alpha-2b) affects early virologic response dose-dependently in patients with chronic hepatitis C genotype 1 during treatment with Peg-IFN alpha-2b plus ribavirin. *J Viral Hepat.* 2009 Aug;16 (8):578-85.

5) Kurashige N, Ohkawa K, Hiramatsu N, Yakushijin T, Mochizuki K, Oze T, Kiso S, Kanto T, Takehara T, Kasahara A, Doi Y, Yamada A, Fukuda K, Oshita M, Mita E,

Fukui H, Nagase T, Yoshihara H, Imai Y, Kato M, Kashihara T, Hayashi N. Lamivudine-to-entecavir switching treatment in type B chronic hepatitis patients without evidence of lamivudine resistance. *J Gastroenterol.* 2009;44(8): 864-70.

6) Kurashige N, Hiramatsu N, Ohkawa K, Yakushijin T, Kiso S, Kanto T, Takehara T, Kasahara A, Doi Y, Yamada A, Oshita M, Mita E, Hagiwara H, Nagase T, Yoshihara H, Hayashi E, Imai Y, Kato M, Kashihara T, Hayashi N. Factors contributing to antiviral effect of adefovir dipivoxil therapy added to ongoing lamivudine treatment in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *J Gastroenterol.* 2009;44(6):601-7.

7) Kurokawa M, Hiramatsu N, Oze T, Mochizuki K, Yakushijin T, Kurashige N, Inoue Y, Igura T, Imanaka K, Yamada A, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Inui Y, Hijioka T, Yoshihara H, Inoue A, Imai Y, Kato M, Kiso S, Kanto T, Takehara T, Kasahara A, Hayashi N. Effect of interferon alpha-2b plus ribavirin therapy on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis. *Hepatol Res.* 2009 May;39(5):432-8.

8) 田中靖人、四柳 宏、矢野公士、酒匂赤人、三田英治、松浦健太郎、林 和彦、柘植雅貴、田尻和人、吉岡奈穂子、藤澤知雄、内田茂治、小池和彦。ユニバーサルHBワクチン：是か非か？ *肝臓* 2009;50(10):598-604.

9) 森田香織、三田英治、宋 昌浩、太田高志、長谷川裕子、中水流正一、外山 隆、葛下典由、高田晃宏、辻江正徳、宮本敦史、山本佳司、中森正二、加藤道夫。骨転移巣で発見された異所性肝細胞癌の1例 *肝臓*

2009;50(7):383-389.

2. 学会発表

1) 末吉由佳、中水流正一、荒木学、末村茂樹、満田千晶、大田真紀代、藤田実、西出憲史、太田高志、宋昌浩、長谷川裕子、森田香織、里見絵里子、外山隆、葛下典由、結城暢一、三田英治、山本佳司、加藤道夫. 腎機能障害を有する胆嚢原発小細胞癌の1例 第95回 日本消化器病学会総会 2009年5月7-9日 日本消化器病学会雑誌106巻 臨増総会A489、2009.

2) 末村茂樹、中水流正一、荒木学、満田千晶、大田真紀代、末吉由佳、藤田実、西出憲史、太田高志、宋昌浩、長谷川裕子、森田香織、里見絵里子、外山隆、葛下典由、結城暢一、三田英治、児玉良典、山本佳司、加藤道夫. 塩酸ゲムシタピンが有効であった膵低分化内分泌癌の1例 第95回 日本消化器病学会総会 2009年5月7-9日 日本消化器病学会雑誌106巻 臨増総会A438、2009.

3) 伊倉義弘、三田英治、中森正二、上田真喜子 単純性脂肪肝を母地に発生した肝細胞癌症例の臨床・病理学的要因 第95回 日本消化器病学会総会 2009年5月7-9日 日本消化器病学会雑誌 106巻 臨増総会A271、2009.

4) 葛下典由、三田英治、満田千晶、荒木学、末村茂樹、大田真紀代、末吉由佳、藤田実、西出憲史、長谷川裕子、太田高志、宋昌浩、森田香織、里見絵理子、中水流正一、外山隆、結城暢一、山本佳司、加藤道夫. Peg-IFN α 2b/Ribavirin併用療法抵抗性C型慢性肝炎患者に対するIFN β ブースター治療 第95回 日本消化器病学会総会 2009年5月7-9日 日本消化器病学会雑誌 106巻 臨増総会 A216、2009.

5) 小瀬嗣子、平松直樹、薬師神崇行、望月圭、今中和穂、尾下正秀、萩原秀紀、三田英治、伊藤敏文、乾由明、吉原治正、今井康陽、加藤道夫、吉田雄一、巽智秀、木曾真一、考

藤達哉、笠原彰紀、竹原徹郎、林紀夫. 肝線維化進展C型肝炎に対するPeg-IFN/RBV併用療法における治療効果関連因子の検討 第95回 日本消化器病学会総会 2009年5月7-9日 日本消化器病学会雑誌106巻 臨増総会 A216、2009.

6) 三田英治、葛下典由、加藤道夫. ユニバーサルHBワクチン 是か非か? 当科におけるB型急性肝炎の現況 ユニバーサルHBワクチンを是とする立場から 第45回 日本肝臓学会総会 2009年6月4日-5日 肝臓50巻 Suppl.(1) A79、2009.

7) 倉繁奈緒、平松直樹、大川和良、木曾真一、考藤達哉、笠原彰紀、竹原徹郎、土井喜宣、山田晃、福田和人、尾下正秀、三田英治、永瀬寿彦、吉原治正、今井康陽、加藤道夫、柏原赳、林紀夫. B型肝炎の基礎と臨床 ラミブジンからエンテカビルへの切替症例におけるラミブジン非耐性B型慢性肝疾患の治療成績 OLF多施設共同研究 第45回 日本肝臓学会総会 2009年6月4日-5日 肝臓50巻Suppl.(1) A75、2009.

8) 荒木学、葛下典由、三田英治、満田千晶、末村茂樹、大田真紀代、末吉由佳、西出憲史、藤田実、宋昌浩、太田高志、長谷川裕子、森田香織、外山隆、中水流正一、結城暢一、山本佳司、加藤道夫. HIV感染者におけるB型急性肝炎に対する治療方針 第45回 日本肝臓学会総会 2009年6月4日-5日 肝臓50巻 Suppl.(1) A198、2009.

9) 小瀬嗣子、平松直樹、薬師神崇行、望月圭、三田英治、福田和人、今井康陽、加藤道夫、木曾真一、考藤達哉、笠原彰紀、竹原徹郎、林紀夫. 難治性C型肝炎に対するPeg-IFN/Ribavirin併用療法におけるHCVコア領域アミノ酸変異と治療反応性ならびに治療後再燃との関連について 第45回 日本肝臓学会総会 2009年6月4日-5日 肝臓50巻Suppl.(1) A234、2009.

10) 小瀬嗣子、平松直樹、井上裕子、薬師神

崇行、望月圭、今中和穂、尾下正秀、萩原秀紀、三田英治、伊藤敏文、乾由明、吉原治正、井上敦雄、今井康陽、林英二郎、加藤道夫、木曾真一、考藤達哉、笠原彰紀、竹原徹郎、林紀夫. 難治性C型肝炎に対するPeg-IFN/Ribavirin併用療法における再燃予測とその対策 多施設(OLF)共同研究 第45回 日本肝臓学会総会 2009年6月4日-5日 肝臓50巻Suppl.(1) A240、2009.

11) 満田千晶、外山隆、葛下典由、荒木学、末村茂樹、大田真紀代、末吉由佳、藤田実、西出憲史、太田高志、宋昌浩、長谷川裕子、森田香織、里見絵理子、中水流正一、結城暢一、山本佳司、加藤道夫、三田英治. C型慢性肝炎1型高ウイルス量LVR症例に対するPeg-IFN α 2b/Ribavirin併用療法72週投与の有用性の検討 第45回 日本肝臓学会総会 2009年6月4日-5日 肝臓50巻Suppl.(1) A241、2009.

12) 大田真紀代、葛下典由、伊藤麻里、荒木学、末村茂樹、満田千晶、末吉由佳、太田高志、長谷川裕子、森田香織、由雄敏之、里見絵理子、中水流正一、外山 隆、結城暢一、三田英治. 核酸アナログ未治療のB型慢性肝疾患に対するエンテカピルの治療成績 第13回 日本肝臓学会大会 2009年10月14日-16日 肝P-21 肝臓 50巻 suppl. (2) A509、2009

13) 三田英治、葛下典由、外山 隆、伊藤麻里、荒木 学、末村茂樹、満田千晶、大田真紀代、末吉由佳、太田高志、長谷川裕子、森田香織、由雄敏之、里見絵理子、中水流正一、結城暢一、加藤道夫. ラミブジン耐性のB型慢性肝疾患に対するアデホビル治療の長期成績 第13回 日本肝臓学会大会 2009年10月14日-16日 肝P-25 肝臓 50巻 suppl. (2) A510、2009

14) 葛下典由、荒木 学、満田千晶、末村茂樹、大田真紀代、末吉由佳、西出憲史、藤田実、長谷川裕子、宋 昌浩、太田高志、森田

香織、由雄敏之、中水流正一、外山 隆、結城暢一、三田英治. HIV感染者におけるB型急性肝炎 第13回 日本肝臓学会大会 2009年10月14日-16日 肝P-27 肝臓 50巻 suppl. (2) A510、2009

15) 入潮佳子、今井康陽、福田和人、井倉 技、澤井良之、小来田幸世、外山 隆、葛下典由、三田英治、加藤道夫. 1型高ウイルス量以外のC型慢性肝炎におけるPEG-IFN α -2a単独療法の治療効果に関する検討 第13回 日本肝臓学会大会 2009年10月14日-16日 肝P-73 肝臓 50巻 suppl. (2) A522、2009

16) 井上裕子、平松直樹、小瀬嗣子、薬師神崇行、望月 圭、法水 淳、木曾真一、萩原秀紀、三田英治、永瀬寿彦、福井弘幸、吉原治正、井上敦雄、今井康陽、林英二郎、考藤達哉、笠原彰紀、竹原徹郎、林 紀夫. Genotype 2型C型慢性肝炎に対するPeg-IFN/Ribavirin併用療法の治療効果予測はTaqMan法で何が変わったか? 第13回 日本肝臓学会大会 2009年10月14日-16日 肝P-84 肝臓 50巻 suppl. (2) A524、2009

17) 倉繁奈緒、平松直樹、小瀬嗣子、薬師神崇行、望月 圭、宮城琢也、巽 智秀、今中和穂、尾下正秀、萩原秀紀、三田英治、伊藤敏文、乾 由明、田村信司、吉原治正、今井康陽、考藤達哉、笠原彰紀、竹原徹郎、林 紀夫. ALT正常C型慢性肝炎に対するPeg-IFN/Ribavirin併用療法の治療効果について—matched case-control study— 第13回 日本肝臓学会大会 2009年10月14日-16日 肝P-85 肝臓 50巻 suppl. (2) A525、2009

18) 小瀬嗣子、平松直樹、薬師神崇行、望月圭、吉田雄一、石田 永、木曾真一、尾下正秀、三田英治、伊藤敏文、乾 由明、吉原治正、今井康陽、加藤道夫、考藤達哉、笠原彰紀、竹原徹郎、林 紀夫. Real-time PCR法を用いたHCV-RNA測定系におけるC型肝炎に対するPeg-IFN/RBV併用療法の治療効果

予測 第13回 日本肝臓学会大会 2009年10月14日-16日 肝P-86 肝臓 50巻 suppl. (2) A525、2009

19) 末村茂樹、葛下典由、伊藤麻里、荒木 学、満田千晶、大田真紀代、末吉由佳、太田高志、長谷川裕子、森田香織、由雄敏之、里見絵理子、中水流正一、外山 隆、結城暢一、三田英治. Genotype 2型・高ウイルス量のC型慢性肝炎に対するPeg-IFN α -2b・リバビリン併用療法の治療成績 第13回 日本肝臓学会大会 2009年10月14日-16日 肝P-108 肝臓 50巻 suppl. (2) A530、2009

20) 満田千晶、長谷川裕子、中水流正一、伊藤麻里、荒木学、末村茂樹、大田真紀代、末吉由佳、太田高志、森田香織、由雄敏之、里見絵理子、外山隆、葛下典由、結城暢一、三田英治. 人工透析中の胃癌術後再発症例に対して5-FU持続投与による化学療法を行った一症例 第51回 日本消化器病学会大会 2009年10月14-16日 日本消化器病学会雑誌 106巻臨増大会 A791、2009.

21) 太田高志、荒木学、末村茂樹、満田千晶、大田真紀代、末吉由佳、長谷川裕子、森田香織、由雄敏之、里見絵理子、外山隆、中水流正一、葛下典由、三田英治. 早期胃癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)の治療成績の検討 第78回 日本消化器内視鏡学会総会 2009年10月15日-17日 Gastroenterological Endoscopy 51巻 Suppl.2 A2197、2009.

22) 森田香織、由雄敏之、太田高志、荒木学、末村茂樹、満田千晶、大田真紀代、末吉由佳、西出憲史、藤田実、長谷川裕子、宋昌浩、外山隆、中水流正一、葛下典由、三田英治. 当院における緊急内視鏡的止血術の検討 第78回 日本消化器内視鏡学会総会 2009年10月15日-17日 Gastroenterological Endoscopy 51巻Suppl.2 A2187、2009.

23) 長谷川裕子、藤谷和正、中水流正一、大田真紀代、末吉由佳、太田高志、森田香織、

里見絵理子、由雄敏之、外山隆、葛下典由、三田英治、辻仲利政. 75歳以上の高齢者切除不能進行・再発胃癌に対する予後因子解析 第47回 日本癌治療学会学術集会 2009年10月22日-24日 日本癌治療学会誌 44(2): A508、2009.

24) 荒木学、中水流正一、伊藤麻里、末村茂樹、吉岡千晶、末吉由佳、大田真紀代、長谷川裕子、太田高志、森田香織、由雄敏之、里見絵理子、外山隆、葛下典由、三田英治. S-1による二次治療が奏効した直腸癌合併切除不能胆嚢癌の1例 第47回 日本癌治療学会学術集会 2009年10月22日-24日 日本癌治療学会誌 44(2): A723、2009.

25) 伊倉義弘、三田英治、中森正二. 単純性脂肪肝を基盤に発生した肝細胞癌: 癌化プロセスにおける酸化ストレスの意義 第38回 日本肝臓学会西部会 2009年12月4日-5日 WS2-1「非B非C型肝細胞癌の基盤肝病変」肝臓50巻 suppl. (3)、A638、2009

26) 宋 昌浩、平松直樹、小瀬嗣子、薬師神崇行、望月 圭、今中和穂、尾下正秀、三田英治、萩原秀紀、田村信司、吉原治正、今井康陽、林英二郎、吉田雄一、巽 智秀、木曾真一、考藤達哉、笠原彰紀、竹原徹郎、林 紀夫. 難治性C型肝炎に対するPeg-IFN/Ribavirin併用療法での薬剤投与量とウイルス陰性化時期との関連について—propensity score-matched study— 第38回 日本肝臓学会西部会 2009年12月4日-5日 肝O-34 肝臓50巻 suppl. (3)、A690、2009

27) 葛下典由、加藤道夫、外山 隆、大田真紀代、末吉由佳、吉岡千晶、荒木 学、末村茂樹、伊藤麻里、長谷川裕子、太田高志、森田香織、由雄敏之、中水流正一、結城暢一、三田英治. Peg-IFN α 2b/Ribavirin併用療法抵抗性C型慢性肝炎患者に対するIFN β ブースター治療 第38回 日本肝臓学会西部会 2009年12月4日-5日 肝O-59 肝臓50巻

suppl. (3)、A703、2009

28) 入潮佳子、今井康陽、福田和人、井倉 技、
澤井良之、小来田幸世、外山 隆、葛下典由、
三田英治、加藤道夫. C型慢性肝炎治療にお
けるPEG-IFN α -2a単独療法の位置付け—1
型高ウイルス量症例以外での検討 第38回
日本肝臓学会西部会 2009年12月4日—5日
肝O-66 肝臓50巻 suppl. (3)、A706、2009
29) 伊藤麻里、荒木 学、末村茂樹、吉岡千
晶、大田真紀代、末吉由佳、長谷川裕子、太

田高志、森田香織、由雄敏之、里見絵理子、
中水流正一、外山 隆、葛下典由、結城暢一、
田中靖人、三田英治. ラミブジン・アデホビ
ル両剤耐性となったB型慢性肝炎の1例 第
38回 日本肝臓学会西部会 2009年12月4日
—5日 肝P-63 肝臓50巻 suppl. (3)、A781、
2009

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

データマイニング手法を用いた効果的な治療方法に関する研究

C型肝炎の病態に及ぼす肥満の影響

研究分担者 矢倉 道泰 国立病院機構東京病院 病棟診療部長

研究要旨 C型肝炎の病態に及ぼす肥満の影響について、BMIを18.5未満（Underweight：U群）、18.5～25未満（Normal range：N群）、25以上（Obesity：O群）の3群に分けHCV RNA量、肝線維化の進展速度、肝細胞、血清leptin値との関係を検討した。(1) BMI測定の前6ヶ月以内に測定したHCV RNA量の平均値（KIU/ml）はU群：725±735、N群：1660±1701、O群：2258±1964（U群 vs. N群； $p < 0.05$ 、N群 vs. O群； $p < 0.01$ ）で肥満ではHCV RNA量が多かった。(2) F stageの変化率（F/Y）（最終生検組織F－初回生検組織F）/生検間隔（年）を3群間で比較した。U群：-0.169±0.18、N群：0.062±0.21、O群：0.37±0.27（N群 vs. O群； $p < 0.05$ ）で肥満とともに線維化進展速度が速くなった。(3) 発癌年齢（歳）：U群：70.1±7.8、N群：66.3±8.3、O群：63.8±8.6（U群 vs. N群； $p < 0.01$ 、N群 vs. O群； $p < 0.01$ ）と肥満になる程、発癌年齢が若かった。(4) 血清leptin値とBMI、HCV RNA量、P3P値との間に正の相関がみられた。

研究協力者

田中晃久 国立病院機構東京病院 消化器科
上司裕史 国立病院機構東京病院 消化器科

A. 研究目的

C型肝炎の病態に及ぼす肥満の影響について検討した。

B. 対象と方法

BMIを18.5未満（Underweight：U群）、18.5～25未満（Normal range：N群）、25以上（Obesity：O群）の3群に分けHCV RNA量、肝線維化の進展速度、肝細胞癌、血清leptin値との関係を検討した。

C. 研究結果

1. BMIとHCV RNA量の関係

対象は223例（U群：男/女=8/7、平均年齢62.3±15歳、SG1/SG2=11/4、N群：男/女=70/80、平均年齢59.7±12歳、SG1/SG2=112/38、O群：男/女=35/23、平均年齢59.5±12.9歳、SG1/SG2=39/19）。平均年齢、男女比、SG1/SG2は3群間で有意差なし。BMI測定の前6ヶ月以内に測定したHCV RNA量の平均値（KIU/ml）はU群：725±735、N群：1660±1701、O群：2258±1964（U群 vs. N群； $p < 0.05$ 、N群 vs. O群； $p < 0.01$ ）。

2. BMIと線維化の進展速度の関係

初回生検時にBMIを、その6ヶ月以内にHCV RNA量を測定した。対象はIFN投与歴のない2回生検した72例（U群：男2、平均年齢44±6歳、SG1/SG2=1/1、N群：男/女=23/18、平均年齢59.3±7.9歳、SG1/SG2=

31/10、O群：男/女=12/17、平均年齢53.2 ± 11.3歳、SG1/SG2=9/4)。平均年齢、男女比、SG1/SG2は3群間で有意差なし。F stageの変化率 (F/Y)：2回目生検組織F-初回生検組織F/生検間隔 (年)、線維化マーカー血清P3Pの変化率 (P/Y)：2回目生検時P3P値-初回生検時P3P値/生検間隔 (年) を3群間で比較した。F/YはU群：-0.169 ± 0.18、N群：0.062 ± 0.21、O群：0.37 ± 0.27 (N群 vs. O群； $p < 0.05$)、P/YはU群：-0.048、N群：0.062 ± 0.28、O群：0.089 ± 0.40 (3群間に有意差なし) で肥満とともに線維化進展速度が速くなった。経過観察中のALT値の推移よりa群 > 60IU/L、b群 ≤ 60IU/L、c群 a~bの変動に分けた場合、BMIの平均値はa群22.4 ± 3.0、b群：24.7 ± 2.9、c群：22.6 ± 3.7で3群間に有意差はなかった。

3. BMIと肝細胞癌との関係

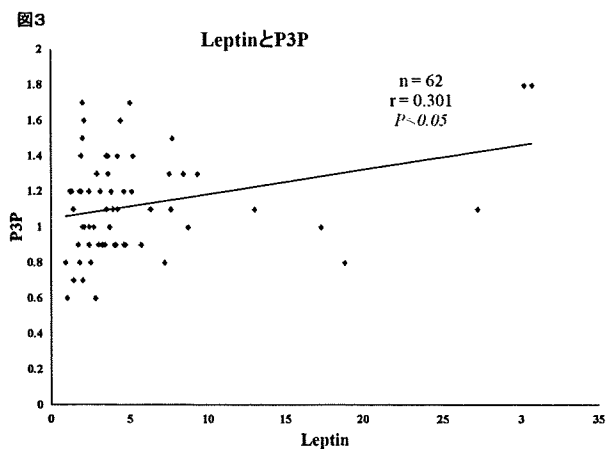
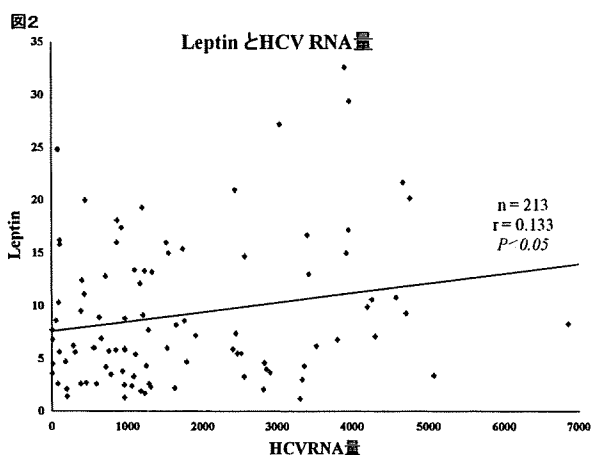
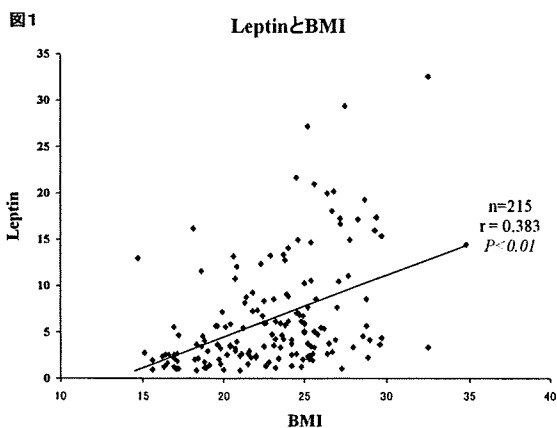
対象は肝細胞癌362例 (男/女=251/111、平均年齢66 ± 8.5歳、U群36例、N群229例、O群97例)。BMIは肝細胞癌診断時に、HCV RNA量はその1年以内に測定した。発癌年齢 (歳)：U群：70.1 ± 7.8、N群：66.3 ± 8.3、O群：63.8 ± 8.6 (U群 vs. N群； $p < 0.01$ 、N群 vs. O群； $p < 0.01$)。組織的または臨床的 (ICG < 20%、PLT > 15万/μl、PT > 90%、食道静脈瘤F0のうち3項目以上を満たす例を慢性肝炎とした) に診断した背景肝組織は、慢性肝炎、肝硬変 (肝硬変の比率) それぞれU群：14例、19例 (52.8%)、N群：64例、151例 (65.9%)、O群：23例、70例 (72.2%) で有意差はないが肥満では肝硬変の比率が高い傾向にあった。

4. 血清leptin値とHCV RNA量、肝線維化の関係

血清leptin値と各因子との相関係数はそれぞれ以下のとおりであった。

BMI (n=215)： $p < 0.01$ (図1)、HCV RNA

量 (全例) (n=213)： $p < 0.05$ (図2)、HCV RNA量 (SG1) (n=164)： $p < 0.05$ 、HCV RNA量 (SG2) (n=46)：n.p、HCV RNA量 (男) (n=115)：n.p、HCV RNA量 (女) (n=98)： $p < 0.05$ 、血清P3P値 (全例) (n=62)： $p < 0.05$ (図3)、血清P3P値の年変化率 (全例) (n=55)：n.p、F stageの年変化率 (全例) (n=41)：n.p。



D. 考察

Leptinは脂肪細胞で特異的に産生されるホルモンで視床下部のleptin receptorに作用して中枢性に摂食抑制作用とエネルギー消費増加作用(体温の上昇、運動量や酸素消費量の増加、交感神経活動の亢進など)を有する。Leptinの血中濃度は肥満の程度、特に体脂肪量を反映し、クッパー細胞や類洞内皮細胞からTGF- β の産生誘導や星細胞の増殖促進作用を有しており、これらを介して線維化の促進に働くと考え^{1,2)}、よって肥満、Leptin増加、肝線維化といった一連の流れが考えられる。Leptin値とHCV RNA量の関係では、FurusyoらもadiponectinとHCV RNA量と正の相関がみられたと報告しているがそのメカニズムは不明である³⁾。肝癌との関係では、肥満では肝硬変の比率が高い傾向にあったこともleptinによる線維化促進と関係している可能性がある。今回の検討で肥満がC型肝炎の病態に様々な影響を及ぼしていることが判明したが詳細なメカニズムに関しては今後の検討課題である。

E. 結論

C型肝炎において肥満ではHCV RNA量が多く、肝線維化の進展が速く、発癌年齢が若かった。LeptinとBMI、HCV RNA量、P3P値と正の相関がみられた。

文献

- 1) Ikejima K, et al.: Leptin augments inflammatory and profibrogenic responses in the murine liver induced by hepatotoxic chemicals. *Hepatology* 34:288-297, 2001.
- 2) Lang T, et al.: Leptin facilitates proliferation of hepatic stellate cells through up-regulation of platelet-derived growth factor receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 323:1091-1095, 2004.
- 3) Furusyo, et al.: High molecular weight form of adiponectin levels of Japanese patients with chronic hepatitis C virus infection. *Hepatol Res* 37:1052-1061, 2007.

F. 研究発表

なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

データマイニング手法を用いた効果的な治療方法に関する研究

C型慢性肝炎に対するpegIFN- α 2b+ribavirin併用療法の治療成績
－65歳以上と65歳未満の比較－

研究分担者 高野 弘嗣 国立病院機構呉医療センター 消化器科医長

研究要旨 2005年1月から2009年9月までにpegIFN- α 2b+ribavirin (pegIFN/RBV)併用療法を導入し、治療効果判定可能であったgenotype1b、高ウイルス量109例において65歳未満 (n=69) 及び65歳以上 (n=40) にてその治療効果及び副作用について検討を行った。投与方法は添付文書どおりに体重別に通常量で開始し、HCV-RNA陰性化時期にかかわらず48週間にて治療を終了した症例で、減量開始した症例及び長期投与を行った症例を除外した。

患者背景においては、65歳以上で有意に血小板数が少なかった。

65歳未満でのEOT、SVRはそれぞれ79.7%、53.6%、65歳以上での症例では62.5%、32.5%であった。また、再燃率は65歳未満32.7%、65歳以上48.0%であった。

HCV-RNA陰性化時期別のSVRは8週目までは両群ともに良好であったが、12週目以降では65歳以上において低い傾向にあった。

薬剤の減量については両群間で大きな差は認めなかったが、中止率が65歳以上で20.0%、65歳未満で7.2%と高齢者にて多い傾向であった。中止症例のなかでnullにて中止した症例は65歳未満で11例中2例、65歳以上で11例中2例であった。

65歳以上の症例では治療法の工夫により早期のRNA陰性化を目指す、あるいは投与中止に至らない治療方法が必要と考えられる。

研究協力者

河野 博孝 国立病院機構呉医療センター

A. 研究目的

近年、高齢慢性C型肝炎患者からの発癌が増加しており、HCVを排除することが発癌の抑止につながる事が報告されている。2004年12月pegIFN- α 2b+ribavirin (pegIFN/RBV)併用療法が保険適応となり、Genotype1b・高ウイルス量症例に対しても

約50%のSVRが得られるようになった。

しかしながら高齢者では副作用による高い脱落率とともに治療効果も乏しいことが指摘されている。

今回、通常の投与量にて、治療期間を48週間施行した症例に限って、65歳未満と65歳以上の症例での比較検討を行った。

B. 研究方法

2005年1月から2009年9月までにpegIFN

/RBV併用療法を導入し、治療効果判定可能であったgenotype1b、高ウイルス量109例を対象とした。pegIFN/RBV投与方法は、添付文書どおりに、pegIFN1.5 μ g/Kg+RBV600~1000mg/dayにて治療を開始し、減量基準に従い、HCV-RNA陰性化時期にかかわらず、48週間投与とした。

尚、減量投与にて開始した症例、長期投与に移行した症例は除外した。

C. 研究結果

患者背景には、性差、体重、投与前WBC、ALT、PLT、HCV-RNA量、組織学的所見に有意差はなかったが、65歳以上において有意にHbが低値であった(表1)。

表1. 患者背景

1型高ウイルス量(n=109)

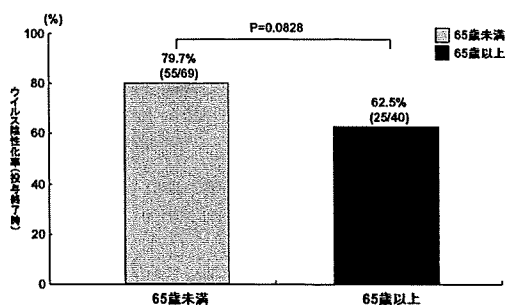
		65歳未満(n=69)	65歳以上(n=40)	P値
年齢	平均(range)	57.1歳(19-64)	69.1歳(65-77)	<0.0001
性別	M:F	38:31	18:22	0.4149
体重	kg	69.6 \pm 10.7	56.3 \pm 9.8	0.1694
HCV RNA量*	LogIU/mL	6.3 \pm 0.4	6.4 \pm 0.4	0.1682
ALT	IU/L	52.8 \pm 43.4	37.8 \pm 14.1	0.6281
白血球数	/ μ L	5169 \pm 1409	4681 \pm 1067	0.1744
血小板数	$\times 10^4/\mu$ L	16.1 \pm 4.8	15.3 \pm 4.3	0.5000
ヘモグロビン濃度	g/dL	14.6 \pm 1.4	13.6 \pm 1.2	0.0087
F因子	F1	16	4	0.2478
	F2	12	9	
	F3	37	22	
	F4	4	5	
A因子	A1	66	36	0.2539
	A2	2	3	

*ハイルレンジ法はLog換算

(mean \pm SD)

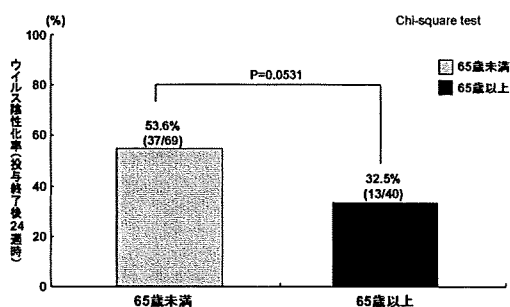
投与終了時のHCV-RNAの陰性化(EOT)率は65歳未満79.7%(55/69)であったのに対し、65歳以上では62.5%(25/40)と高齢者にて低い傾向にあった(P=0.08)(図1)。

図1. 投与終了時ウイルス学的効果(EOT)



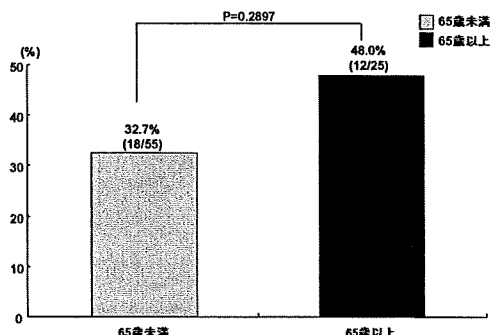
著効率(SVR)についても、65歳未満で53.6%(37/69)であったのに対し、65歳以上では32.5%(13/40)と高齢者にて低い傾向にあった(P=0.053)(図2)。

図2. 投与終了後24週時ウイルス学的効果(SVR)



また、再燃率については、65歳未満で32.7%(18/55)であったのに対し、65歳以上では48.0%(12/25)と高齢者にて高い傾向にあった(P=0.28)(図3)。

図3. 再燃率



累積HCV-RNA陰性化率については、投与開始4週目(RVR)は65歳未満15.9%、65歳以上で15.0%と同等であったが、8週目以降では約20%程度65歳以上で低下が認められた(図4)。

図4. HCV RNA累積陰性化率

