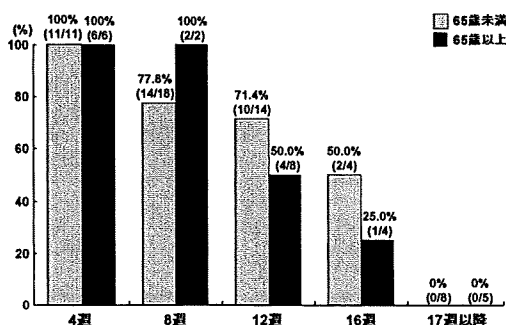


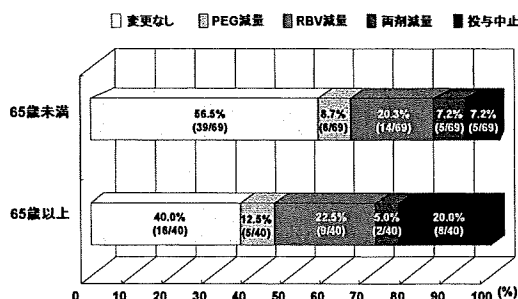
HCV-RNA陰性化時期別のSVRは8週目までは両群ともに良好であったが、12週目以降では65歳以上において低い傾向にあった(図5)。

図5. HCV RNA陰性化時期別SVR



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。null症例は65歳未満で11/69 (15.9%)、65歳以上で11/40 (27.5%) とやはり高齢者にnull症例が多く認められており、HCV-RNAの陰性化を目指す投与法の工夫が必要と思われる。

図6. 投与状況



D. 考察

pegIFN/RBV併用療法が保険適応となり、5年が経過した。当院でのpegIFN/RBV併用療法を施行した症例で、通常量にて治療を開始し、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109例で、65歳未満、

65歳以上で治療効果を検討した。他の報告と同じように65歳以上の高齢者においては、投与終了時のHCV-RNA陰性化率、著効率は低い傾向にあり、逆に再燃率は高い傾向であった。

その要因として、65歳以上高齢者においては、8週目以降で累積HCV-RNA陰性化率が低いこと、HCV-RNA陰性化が12週目以降になると48週間投与では著効率が低下することが判明した。高齢者においては、12週目でHCV-RNA陰性化が得られても長期投与に移行する必要も考えられる。

高齢者においては、高い中止率やnull症例が多いことが報告されているが、今回の検討ではnull症例は65歳未満で11/69 (15.9%)、65歳以上で11/40 (27.5%) とやはり高齢者にnull症例が多く認められており、HCV-RNAの陰性化を目指す投与法の工夫が必要と思われる。

一方、高齢者では中止例 (null症例がすべて中止となっているわけではない) も多く、HCV-RNA陰性化が得られるべき症例をいかに中止に至らないようにするかも今後の課題と考えられる。

E. 結論

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。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) K. Tuji, Y. Kawakami, S. Aimitsu, H. Kohno, Y. Aisaka, S. Kimura, S. Nagata, H. Ohgoshi, M. Kitamoto, T. Hidaka, H. Kawakami, T. Nakanishi, K. Chayama. Predicting the response to 48-week combination therapy with peginterferon α -2b plus ribavirin from the estimated

HCV RNA load index after negative serum change in genotype 1b hepatitis patients. Hepatology Research 2009; 39: 531-538

2. 学会発表

1) Hiroshi Kohno, Hirotaka Kohno, Tomoki Kobayashi, Keiichi Masaki, Noriaki Naeshiro, Atsushi Yamaguti, Toshio Kuwai, Touru Amioka, Mikiya Kitamoto, Yasuyuki Aisaka, Siomi Aimitsu, Hiroiku Kawakami, Kazuaki Chayama. Efficacy of Different Dose Regimen with

Peginterferon and Ribavirin Combination Therapy in the Treatment of Elderly Patients Infected with Genotype 1b and High Viral Loads. 13th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease, Washington, DC USA, March 20-24, 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

当院でのC型慢性肝炎1型高ウイルス量の難治例に対する
PEG-IFN- α 2b/Ribavirin併用療法の治療成績

研究分担者 脇岡 泰三 国立病院機構大阪南医療センター 消化器科

研究要旨 現在、1型高ウイルス量の難治例に対する標準治療として、PEG-IFN- α 2b/Ribavirin併用療法（以降PEG/RBV）48週投与が導入され治療では全体で47.6%とSVR率は改善しているが、いまだ難治例も多い。近年ではウイルス陰性化の時期により一部の症例では延長投与も推奨されるようになってきた。今回我々は、1型高ウイルス量のC型慢性肝炎患者に対しより効果的な治療を行うことを目的とし、PEG/RBV治療開始後12週までにウイルス陰性化した症例の中でSVRに寄与する因子を検討したところ、体重、BMIに有意差をみとめた。BMIがEVR症例におけるSVRに寄与する因子である可能性が示唆された。

研究協力者

向井 香織 大阪南医療センター 消化器科

A. 背景

近年、1型高ウイルス量のいわゆる難治性のC型慢性肝炎患者に対して、PEG-IFN- α 2b/Ribavirin併用療法48週投与が標準治療として定着した。

治療経過中の投与開始12週以内にウイルス陰性化(以下EVR)が得られなかった症例の一部では72週治療も認められるようになり、個々の症例における治療反応性を考慮した治療方針の決定がなされている。

一方、たとえEVRを得られた症例の中にもSVRが得られない症例がみうけられる。

B. 研究目的

そこで本検討では、1型高ウイルス量のC型慢性肝炎に対する併用療法においてより

効果的な治療を行うことを目的としてSVR群とTR群でウイルス陰性化の時期の差を検討し、治療開始前に治療効果を予測できる因子が存在するかどうかを検討した。

C. 研究方法

・対象

当院において2005年1月1日～2008年7月31日までに、1型高ウイルス量でPEG/RBVを導入した症例のうち2005年1月から2009年12月まで経過を観察できた83症例を対象とした。患者背景は、男性38例、女性45例、平均年齢は57.6歳、治療効果はSVR症例が40例、TR例が21例、NR症例が22例、新犬山分類における肝線維化進展度はF0；5例、F1；55例、F2；20例、F3；4例、F4；0例であった。

・投与方法

PEG-IFN- α 2b及びRibavirinをC型慢性肝炎に対する標準的治療法に準じて行った。

・検討項目

HCV RNA陰性化時期、治療効果、性別、年齢、ウイルス量、体重、BMI、治療開始前の肝生検F因子、Hb値、血小板値、PEG-IFN- α 2b、Ribavirinの総投与量

D. 結果

・治療成績 当院におけるSVR率は48%であった。

83例のうち治療効果はSVR症例が40例、TR例が21例、NR症例が22例であった。これら83例のうち、治療経過中に中止となった症例は10例(12%)であった。うち1例はSVR、1例はTR、残り8例はNRであった。中止理由と併せ表1に示す。

表1. 中止理由と治療結果

網膜はく離	1名	SVR
下血	1名	TR
治療効果の減弱	5名	NR
倦怠感	1名	NR
貧血	1名	NR
めまい	1名	NR

・ウイルス陰性化時期の検討

1型高ウイルス量でPEG/RBV治療を施行した83例中、SVR 40例、TR 22例のそれぞれのウイルス陰性化時期の内訳を表2に示す。SVR群のうち13~16週までにウイルスが陰性化した11名(表2*)のうち1名はPEG/RBV72週延長投与、2名はPEG/RBV48週治療終了後にIFN- α 2bを追加投与した症例であった。また、TR群のうち4週までにウイルス陰性化した1名(表2**)は下血により治療中止した症例であった。またTR群の17週以後にウイルス陰性化した症例の半数はPEG/RBV治療終了後にIFN- α 2bを追加投与されていた。

これらの治療結果から表3に示すように、治療開始から8週後までにウイルス陰性化がえられればSVR率はほぼ100%、9~12週ま

で陰性化が得られればSVR率は69%という結果であり、EVR症例におけるSVR率は85%であった。

表2. SVR群・TR群のウイルス陰性化時期

陰性化時期	SVR (40例)	TR (22例)
~2週	3	0
3~4週	7	1**
5~8週	10	0
9~12週	9	4
13~16週	11*	5
17~20週	0	4
21週以後	0	8

表3. HCV RNAの陰性化時期とSVR率

HCV RNAの陰性化時期	SVR率 (%)
~2週	100% (3/3)
3~4週	87% (7/8)
5~8週	100% (10/10)
9~12週	69% (9/13)
13~16週	68% (11/16)
17週以後	0% (0/12)

PEG/RBV治療開始後 9週から12週後までにウイルス陰性化したSVR群9例、TR群4例の計13症例について検討した。これら13症例はいずれも追加治療や延長治療を行われないで 48週でPEG/RBV治療を終了している症例であった。それぞれの性別、年齢、ウイルス量、体重、BMI、治療開始前の肝生検F因子、Hb値、血小板値を表4に示す。

表4に示した性別、年齢、体重、BMI、治療開始前の肝生検、Hb値、血小板値、について治療効果に寄与するかどうか検討したところ、体重とBMIのみSVR群とTR群との間で有意差をみとめた。次に、実際に投与したPEG-IFN- α 2b、Ribavirinの量がSVR群とTR群で有意差があるかを検討した。PEG-IFN- α 2b、Ribavirinの体重当たりの標準投与量の総量に対する実際の総投与量比を表4の右に示す。どちらについてもSVR群とTR群で有意差はみとめなかった。

表4. 12週でウイルス陰性化した13例

治療効果	性別	開始時 年齢	HCV RNA量 (ハイレンジ)	体重	BMI	開始直前 Hb値	開始直前 血小板値	F因子	PEG-IFNの 全期間理想 投与量との比	RBVの 全期間の理想 投与量の比
SVR	F	68	400	50	21.0	14.1	18.2	F1	1.00	0.68
	F	58	490	51	19.9	13.5	10.2	F1	0.79	0.74
	F	55	3800	53	22.9	14.4	19.2	F1	1.00	1.00
	M	42	5100	61	22.6	15.2	19.0	F1	1.00	1.00
	M	64	340	53	22.1	13.5	8.8	F1	0.73	1.00
	M	63	5100	53	21.1	13.3	21.7	F1	1.00	1.00
	F	51	7.1 logIU	43	18.8	14.3	14.1	F1	1.30	1.00
	F	70	5100	44	18.5	13.6	13.1	F1	1.00	0.50
	F	64	7.1 logIU	62	21.9	14.0	10.5	F1	1.00	1.00
TR	M	18	570	80	28.0	15.3	21.3	F1	1.00	0.79
	M	62	2400	61	24.1	14.3	14.0	F1	0.75	1.00
	M	59	3300	84	32.8	15.9	16.7	F2	1.00	0.80
	F	58	6.6 logIU	49	23.3	13.5	8.9	F1	0.88	0.97
p value	0.27	0.23		0.02	0.003	0.12	0.93	0.31	0.44	0.93

また、13週から16週までにウイルス陰性化した症例のうち48週で治療を終了したSVR例8例、TR例4例を加えた計25例（SVR例17例、TR例8例）でさらに検討したところ、こちらでもBMIは2群間で有意差をみとめ（p value 0.011）、16週までにウイルス陰性化した症例ではBMIが治療効果を予測する因子となる可能性が示唆された。

E. 考察・結論

C型慢性肝炎の治療効果に及ぼす因子として、HCV RNAのgenotype、ウイルス量、コア変異のようなウイルス側の因子と年齢、性別、肝線維化進展度などの患者因子、そして投与量、投与期間のような治療因子があげられている。近年、肥満やインスリン抵抗性もSVR率を低下させる要因として注目され、HMG-CoA還元酵素阻害剤であるフルバスタチン併用療法も試みられている。今回の検討からは、肥満のある患者では、たとえEVRが得られたとしても、SVRを達成しがたいの

ではないかと思われた。フルバスタチンの併用によりEVR率、SVR率の改善が期待されることからBMI 22以上の患者にはフルバスタチン併用療法を試みてもよいのではないかと考えられる。現在、C型慢性肝炎に対するIFN治療効果に関連する宿主側の因子として、遺伝子多型を統計解析する研究がなされている。この研究によりIFN治療に対して、難治群（1型高ウイルス量群）と考えられる患者群で、現在までに予測因子として確認されている項目と独立した宿主側の因子（治療有効性に関連する遺伝子多型等）が判明すれば、IFN治療をより効果的に行うことができ、医療経済学的にも貢献できることが期待される。

F. 研究発表

なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

データマイニング手法を用いた効果的な治療方法に関する研究

用量調節法によるPEG-IFN α 2a+リバビリン併用療法の検討

研究分担者 室 豊吉 国立病院機構大分医療センター 消化器科
研究協力者 山下 勉 国立病院機構大分医療センター 消化器科

研究要旨 近年、インターフェロン療法の著効に対して高い投与率が必要であることが報告されている。しかし、副作用のためインターフェロンの減量を余儀なくされる場合も多々経験される。今回我々はPEG-IFN α 2aの用量を微量調節することにより、平均88.9%の高い投与率を得ることができた。

研究協力者

正 宏樹 大分医療センター消化器科
新関 修 大分医療センター消化器科
重松利行 大分医療センター消化器科
福地聡士 大分医療センター消化器科

IFN予定投与量（投与期間週数×180）

RBV投与率=RBV総投与量/投与期間中の
RBV予定投与量（投与期間週数×推奨
リバビリン投与量）

PEG-IFN α 2aの用量調節法

通常の投与方法 PEG-IFN α 2a180 μ gから開始し、減量中止基準を参考にしてPEG-IFN α 2a180 μ gとPEG-IFN α 2a90 μ gでIFN投与量を調節する方法。

(例)



用量調節法 PEG-IFN α 2a180 μ gから開始し、減量中止基準を参考にして18 μ g (0.1ml)単位でIFN投与量を調節する方法。

(例)



A. 背景と目的

C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン α 2a/リバビリン (PEG-IFN α 2a/RBV) 併用療法の用量調節によるインターフェロン投与量、治療効果について検討する。

B. 研究方法

当院で2007年5月から2009年8月までPEG-IFN α 2a+RBV併用療法を導入した33名のうち2007年5月から2008年4月までに導入した1型高ウィルス量患者11例のうち用量調節法を行った10例を対象とした。PEG-IFN α 2a+RBV併用療法中の副作用、IFN、RBV投与率、治療効果などについて検討した。

IFN投与率とRBV投与率は以下の式で算出した。

IFN投与率=IFN総投与量/投与期間中の

C. 研究結果

IFNとRBVの減量理由を図1に示す。IFNの減量理由は骨髄抑制によるものが多かった。RBVの減量理由は貧血によるものが多かった。

表1に示すように、用量調節法でIFNを投与した症例の平均IFN投与率は88.9 \pm 0.1%と高く、もっとも投与率の低い症例でも、78.7%であった。RBVについては用量調節法を行っておらず、投与率はやや低値であった。

図1. IFN、RBV減量理由（用量調節法を施行した10例）

IFN減量理由	RBV減量理由
白血球・好中球減少 3名	貧血 6名
血小板減少 3名	倦怠感・皮疹 1名
倦怠感 1名	
咳嗽・倦怠感・食欲不振 1名	

表1. 用量調節法で治療を施行した症例の平均IFN投与率と平均RBV投与率 (n=10)

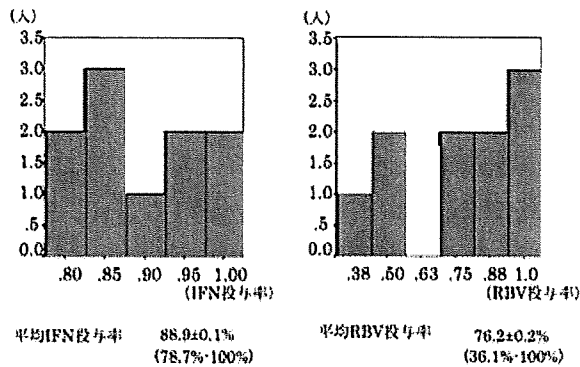


表2に用量調節法を施行した10例のまとめを示す。初回治療3例、再治療7例で、SVRは4例であった。

表2. 症例のまとめ

症例No	治療歴	前回治療	年齢	性	HCV消失時期(週)	治療期間(週)	IFN投与率(%)	RBV投与率(%)	治療効果
1	初回		57	F	8	48	100	100	NR
2	初回		67	F	8	48	82.9	48.6	BR
3	初回		62	F	34	72	85.3	87	NR
4	再	β	50	F	8	48	80.8	51.4	SVR
5	再	IFN α Con1	71	M	4	48	84.8	77.6	SVR
6	再	IFN α	60	F	8	61	78.7	36.1	NR
7	再	IFN α 2b + RBV	62	M	12	72	88.3	88.2	SVR
8	再	PEG α 2b + RBV	57	M	16	72	94.2	76.7	NR
9	再	PEG α 2b + RBV	51	M	20	72	94.9	100	NR
10	再	PEG α 2b + RBV	62	F	12	72	99.4	96	SVR

D. 考察

C型慢性肝炎に対するPEG-IFN α 2a/RBV併用療法の国内第3相試験でも、IFNとRBVの投与率が高いことが、SVRを得るた

めに必要であるとされている。当院のPEG-IFN α 2b/RBV併用療法での検討でも、有意差は得られないものの、IFNの投与率が高い症例にSVRが多いという結果であった。また、性別で検討すると、女性ではIFNの投与率が低い症例ではSVRを得られなかった。よって、IFNの投与率を増やすために、微量に用量調節法を行った。その結果、平均IFN投与率は88.9 ± 0.1%という高い投与率を得ることができた。IFNの減量理由の多くは好中球減少、血小板減少であったが、用量を微量に調節することにより高度の好中球、血小板減少を回避することができた。また、再度徐々に増量することも可能であった。

今回の10例ではSVRが4例であり、IFNの投与率が高い割にはSVRが少ない印象であった。その理由としては、RBVの投与量が少なかったことが考えられた。今後はRBVについても用量調節法を行い、投与率を増やす努力をすることが必要と考えられた。

E. 結論

用量調節法により平均80%以上の高いIFN投与率を得ることができた。用量を減量して副作用が軽減した後は、用量の再度増量を検討して可能な限り多くのIFNの投与を行うことがSVRを得るために必要であると考えられた。

F. 研究発表

なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

データマイニング手法を用いた効果的な治療方法に関する研究

Genotype 1型高ウイルス量C型慢性肝疾患に対するPEG-IFN α 2b/RBV併用療法無効例
におけるPEG-IFN α 2a/RBV併用療法の有用性の検討

研究分担者 小松 達司 国立病院機構横浜医療センター 臨床研究部長

研究要旨 Genotype 1型、高ウイルス量のC型慢性肝疾患症例に対するPEG-IFN α 2b/RBV併用療法の著効率は約50%で、約半数の症例ではウイルス陽性であり、更なる治療が必要となる。このようなPEG-IFN α 2b/RBV併用療法無効例に対するPEG-IFN α 2a/RBV併用療法による再治療について、日本ではほとんど報告がない。今回当院のPEG-IFN α 2b/RBV併用療法の無効例8例に対してPEG-IFN α 2a/RBV併用療法による再治療の有用性について検討した。前治療の治療効果判定は、再燃2例、breakthrough 1例、無反応5例であった。PEG-IFN α 2a/RBV併用療法による再治療で全例、治療中にHCV RNAは陰性化し、前治療でHCV RNAが陰性化した3症例では、いずれもより早期（24週→4週、16週→8週、16週→12週）に陰性化が認められた。再治療の治療効果は、著効2例（RVR例、cEVR例各1例）、再燃2例、breakthrough 2例、経過観察中および治療中各1例であった。今回検討できた症例は少数ではあるが、安全性にも問題はなく、PEG-IFN α 2a/RBV併用療法による再治療は、PEG-IFN α 2b/RBV併用療法無効例に対する治療の選択肢の一つとして考慮してもよいと思われる。

研究協力者

野登はるか 横浜医療センター消化器科
松島 昭三 横浜医療センター消化器科
堀川 晶子 横浜医療センター薬剤科

40～50%前後と報告されている。しかし日本の症例での報告はほとんどなく、今後検討が必要と思われる。そこで今回当院におけるPEG-IFN α 2b/RBV併用療法の無効例に対してPEG-IFN α 2a/RBV併用療法の有用性について検討を行なった。

A. 研究目的

Genotype 1型、高ウイルス量のC型慢性肝疾患症例に対するPEG-IFN α 2b/RBV併用療法の著効率は約50%であり、約半数の症例でウイルス除去ができない。PEG-IFN α 2b/RBV併用療法無効例に対するPEG-IFN α 2a/RBV併用療法による再治療は、海外の大規模臨床試験などによると、初回併用療法無反応例では著効率10%前後、再燃例で著効率

B. 研究方法

対象はGenotype 1型、高ウイルス量のC型慢性肝疾患で、PEG-IFN α 2b/RBV併用療法を行ない無効と判定した症例のうち、その後PEG-IFN α 2a/RBV併用療法を施行した8例（表1）。男性2例女性6例。PEG-IFN α 2a/RBV併用療法開始前の年齢は、34～71歳。

平均年齢62.4±11.4歳。HCV genotypeは1a 1例、1b 7例。前治療の効果判定は再燃2例、breakthrough 1例、無反応5例。肝生検は7例で施行しており、肝組織線維化は、F1/F2/F3/F4=2/3/1/1例であった。またHCV RNAの陰性化は、PEG-IFN α 2b/RBV併用療法では主にアンプリコア定性で、PEG-IFN α 2a/RBV併用療法ではリアルタイムPCR法で確認した。

表1. 症例一覧

年	性	F	Plat (万)	Genotype (KIU/ml)	HCV RNA	aa 70	aa 91	ISDR 変異
1	60	F	2	8.8	1b	960	M M	0
2	58	F	1	17.6	1b	840	W W	0
3	68	F	4	10.9	1b	>5100	M W	1
4	62	F	2	8.8	1b	2800	W M	0
5	69	F	1	13.0	1b	>5100	W M	0
6	69	F	2	17.2	1b	4800	W W	0
7	33	M	nd	23.8	1a	1200	nd nd	nd
8	66	M	3	13.0	1b	1400	nd nd	nd

W: 野生型 M: 変異型

C. 研究結果

PEG-IFN α 2b/RBV併用療法で治療中に一度もウイルス陰性化しなかった無反応例 (NR) は5例であった。このうち4例は、12週でウイルス量が前値の100分の1以下まで低下 (pEVR) したが、1例はウイルス量の減少がみられないnull responderであった。PEG-IFN α 2a/RBV併用療法による再治療では、5例全例ウイルスの陰性化 (12週1例、16週2例、20週1例、36週1例) が認められた。一方、前治療で再燃またはbreakthrough (BT) の3症例は、前治療よりも早期に、(24週→4週、16週→8週、16週→12週) HCV RNAが陰性化した。ウイルス消失時期は前治療では、cEVR (12週以前HCV RNA陰性化) 0%、LVR (12週以降HCV RNA陰性化) 37.5%、NRは62.5%、再治療では、cEVR 50% (うち1例はRVR)、LVR 50%、NR 0%

であった (表2)。

再治療の治療効果判定は著効2例 (RVR、cEVR各1例)、再燃2例、breakthrough 2例、経過観察中および治療中各1例である。

なお、PEG-IFNの種類を変更することによって、新たに生じた副作用はなく、治療継続の安全性についても特に問題はなかった。

表2. 前治療と再治療の治療成績

症例	前治療 (PEG-IFN α 2b+RBV)			再治療 (PEG-IFN α 2a+RBV)		
	投与期間	HCV 陰性化	効果判定	投与期間	HCV 陰性化	効果判定
1	60w	24w	再燃	72w	4w	著効
2	48w	-	無効(pEVR)	72w	12w	著効
3	48w	-	無効(null)	53w	36w	再燃
4	39w	-	無効(pEVR)	72w	16w	再燃
5	31w	-	無効(pEVR)	66w	16w	BT
6	28w	-	無効(pEVR)	40w	20w	BT
7	48w	16w	BT	72w	12w	経過観察中
8	48w	16w	再燃	36w	8w	治療中

BT: breakthrough pEVR: partial early virological response

D. 考察

PEG-IFN α 2b/RBV併用療法無反応例でもPEG-IFN α 2a/RBV併用療法による再治療では、治療中に5例全例HCV RNAが陰性化した。また、前治療でHCV RNAが陰性化した3症例も、再治療では、より早期にウイルス陰性化が認められた。以上の結果からは、PEG-IFN α 2a/RBV併用療法はPEG-IFN α 2b/RBV併用療法よりもウイルス減少効果に優れていると思われる。治療効果に関しては、前治療がNRであった症例では、再治療でも著効は期待できないという報告もある。今回の検討では、症例2は、前治療NRであったが著効となった。NR 5例中著効はこの1例のみであり、著効率は低いものの、早期のウイルス陰性化が得られれば、著効に至る可能性もある。一方12週で陰性化が得られなかった症例では、その後にHCV RNAが陰性になっても、再燃やbreakthroughを起こしており、

やはり著効に導くことは困難であった。また前治療で再燃の2例、breakthroughの1例は再治療により12週以内にHCV RNAが陰性化しており、経過観察中、治療中の症例も著効が十分に期待できるものと思われる。

また、PEG-IFNの種類を変更することによって、新たに生じた副作用はなく、治療継続の安全性についても特に問題はなかった。

E. 結論

今回検討できたのは少数例ではあるが、PEG-IFN α 2b/RBV併用療法無効例に対しても、PEG-IFN α 2a/RBV併用療法による再治療は有効であることが示唆された。前治療

がNR例であっても再治療によりcEVRが得られた症例では、72週投与により著効が期待できるものと思われる。一方cEVRには至らなかった症例では、その後ウイルスが消失しても再燃やbreakthroughを起こしており、著効に導くためには更なる治療法の工夫が必要である。

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

当科における1b、高ウイルス量のC型慢性肝炎に対する
ペガシス・コペガス併用療法の治療成績

研究分担者 正木 尚彦 国立国際医療センター戸山病院 消化器内科

研究要旨 当科においてペグインターフェロン（Peg-IFN） α 2a/リバビリン（RBV）併用療法を導入したゲノタイプ1型・高ウイルス量症例のうち、治療開始後6ヶ月以上経過した25症例（男性9例、女性16例；平均年齢62 \pm 11歳[35-75]）の治療成績について検討した。治療開始後1ヶ月目（RVR）、3ヶ月目（EVR）、終了時（ETR）のHCV RNA陰性化率（TaqMan法、一部アンプリコア定性法による）は21.7%（5/23）、41.7%（10/24）、81.8%（18/22）で、最終的なSVRは35.3%（6/17）であった。初回治療例のSVRは、終了4ヶ月目まで陰性で以後通院を中断した1例を含めると44.4%（4/9）、再治療例のSVRは、終了4ヶ月目まで陰性で現在経過観察中の2例を含めると41.7%（5/12）と比較的満足すべき成績であった。症例数が少ないため評価は困難であるが、SVR例（n=6）はnon-SVR例（n=11）に比較して、高年齢、高体重、血小板数高値で、RBV[mg]/体重[kg]/日はむしろ低用量であった（7.9 \pm 1.6対10.3 \pm 2.3）。ISDR変異数、コア70/91アミノ酸変異の有無には有意差を認めなかった。初年度において検討したPeg-IFN α 2b/RBV併用療法での結果と比較すると、初回治療例でコア70アミノ酸変異を有する場合には、Peg-IFN α 2b/RBV併用療法の方がPeg-IFN α 2a/RBV併用療法よりもSVRが高い傾向を認めた（P=0.080、Fisher's exact test）。

コア70/91アミノ酸変異も含めて治療薬剤の選択をすべきであることが示唆された。

研究協力者

国立国際医療センター戸山病院 消化器内科
西村 崇、柳瀬幹雄

A. 研究の背景と目的

ペグインターフェロン（Peg-IFN）/リバビリン（RBV）併用療法の導入により、難治例とされる1b・高ウイルス量群でも約半数が治癒し、今後プロテアーゼ阻害剤などの併用によりさらなる著効率の向上が期待され

ているが、保険承認にはいまだ約1年を要するものと想定されている。Peg-IFNには α 2a製剤と α 2b製剤の2種類があり、海外ではすでにhead-to-headのランダム化比較対照試験が複数実施され、メタアナリシスによる解析まで報告されつつある。本邦では、 α 2b製剤が先行承認されたこともあり、 α 2a製剤のシェアはいまだやや少ない印象はあるが、当科では初回治療例のみならず、 α 2b製剤での再燃・無効例に対しても α 2a製剤による再

治療を積極的に進めているところである。今年度の分担研究として、Peg-IFN α 2a/RBV併用療法施行例の治療成績について検討することとした。

B. 研究方法

当科において2007年3月以降Peg-IFN α 2a/RBV併用療法を導入したゲノタイプ1型・高ウイルス量症例のうち、治療開始後6ヶ月以上経過観察しえた25例を対象とした。解析項目は1) 背景因子：性別、年齢、体重、初回・再治療、2) 治療前因子：白血球数、ヘモグロビン値、血小板数、アルブミン値、ALT値、ICGR15%、肝生検所見(Grading, Staging)、ヘルパーT細胞分画(Th1, Th2, Th1/Th2比)、3) ウイルス側因子：ウイルス量(TaqMan法、一部アンプリコア法)、ISDR変異数、コア70/91アミノ酸変異、4) 治療開始後因子：投与期間、RVR、EVR、ETR、SVR、Peg-IFN α 2a総投与量・体重当たり平均1回投与量、RBV総投与量、体重当たり平均1日投与量である。統計手法として、Pearson's χ^2 検定、Fisher's exact test、Mann-Whitney U検定を用いた。

C. 研究結果

1) 背景因子：平均年齢は62 \pm 11歳[35-75]とさらに高齢化しており、男性9例、女性16例であった。初回治療10例、再治療15例で、後者の内訳はIFN単独1例、Peg-IFN α 2a単独2例、Peg-IFN α 2b/RBV併用療法12例(再燃4例、無効5例、副作用で中止3例)で、Peg-IFN α 2b製剤による既治療例が多かった。

2) 治療期間と成績：投与終了した22例における治療期間の分布は48週未満/48週/60週/72週=4例/8例/1例/9例(40.9%)で、RVR、EVR、ETRは順に21.7% (5/23)、41.7% (10/24)、81.8% (18/22)で、最終的なSVRは35.3% (6/17)であった。SVR達成率は48週以下では20.0% (2/10)、60週以上では57.1% (4/7)であった。初回治療例のSVR

は、終了4ヶ月目まで陰性で以後通院を中断した1例を含めると44.4% (4/9)、再治療例のSVRは、終了4ヶ月目まで陰性で現在経過観察中の2例を含めると41.7% (5/12)と比較的満足すべき成績であった。中止例は4例で、いずれも投与開始6ヶ月目でウイルス消失が得られない無効例(null responder)で、うち1例では軽度の間質性肺炎を併発していた。

3) 治療開始前因子の比較(表1、2)：SVR群(n=6)とnon-SVR群(n=11)で比較すると、前者では年齢がより高齢で、体重や高値、血小板数高値であった。ヘルパーT細胞分画には全く有意差を認めなかった。

4) 治療開始後因子の比較(表2)：SVR群では投与期間が若干長いたため、Peg-IFN α 2a総投与量が高用量の傾向を認めたが、明らかな有意差はなかった。一方、RBVの体重当たり平均1日投与量はSVR群においてむしろ低用量であった。

表1 ペガシス・コペガス併用療法によるSVRIに寄与する因子

	SVR (n=6)	non-SVR (n=11)	Significance
1. 性別 (男/女)	4/2	3/8	NS
2. 年齢	69.3 \pm 4.1	59.0 \pm 10.1	0.020 ?
3. 初回治療/再治療	3/3	4/7	NS
4. 体重	60.5 \pm 11.0	51.0 \pm 9.0	0.078 ?
5. Grading	3/2/1	5/5/0	NS
6. Staging	3/2/1/0	7/0/2/1	NS
7. ウイルス量 (KU/ml)	947 \pm 1,492	3,554 \pm 5,814	NS
8. 白血球数 (/ μ l)	4,075 \pm 928	3,582 \pm 1,502	NS
9. ヘモグロビン値 (g/dl)	13.6 \pm 2.4	12.6 \pm 1.9	NS
10. 血小板数 ($\times 10^4$ / μ l)	16.5 \pm 5.2	11.4 \pm 4.1	0.062
11. アルブミン値 (g/dl)	4.1 \pm 0.3	4.0 \pm 0.2	NS
12. ALT (IU/L)	37.7 \pm 25.3	52.3 \pm 40.2	NS
13. γ GTP (IU/L)	43.5 \pm 26.5	38.1 \pm 23.0	NS
14. ICG ₁₅ (%)	15.4 \pm 2.7	10.0 \pm 3.7	NS
15. AFP (ng/ml)	4.4 \pm 1.1	7.7 \pm 5.4	NS

表2 ペガシス・コペガス併用療法によるSVRIに寄与する因子

	SVR (n=6)	non-SVR (n=11)	Significance
16. Th1-pre (%)	31.0 \pm 11.4	25.5 \pm 8.6	NS
17. Th2-pre (%)	2.5 \pm 2.0	1.8 \pm 0.5	NS
18. Th1/Th2-pre	18.3 \pm 11.9	14.2 \pm 4.1	NS
19. PEG total dose (μ g)	10,583 \pm 2,244	7,380 \pm 3,515	0.122
20. PEG/BW/Week	2.9 \pm 0.6	2.9 \pm 0.6	NS
21. RBV total dose (g)	202 \pm 49	178 \pm 88	NS
22. RBV (mg)/BW/Day	7.9 \pm 1.6	10.3 \pm 2.3	0.020 ?
23. PEG投与回数	62 \pm 12	48 \pm 17	0.122

5) ウイルス側因子と治療効果との関連(図1、2) : ISDR変異数、コアアミノ酸変異の有無とウイルス学的効果には明らかな関連を認めなかった。そこで、初回治療例に限定し、コアアミノ酸変異の有無、ペグインターフェロン製剤の種類でウイルス学的効果がどうであったかを、初年度におけるPeg-IFN α

2b/RBV併用療法での結果を含めて検討したところ(図3)、初回治療例でコア70アミノ酸変異を有する場合には、Peg-IFN α 2b/RBV併用療法の方がPeg-IFN α 2a/RBV併用療法よりもSVRが高い傾向を認めた ($P=0.080$, Fisher's exact test)。

図1. ISDR (NS5A) 変異数とウイルス学的効果との関連

ペガシス+コペガス

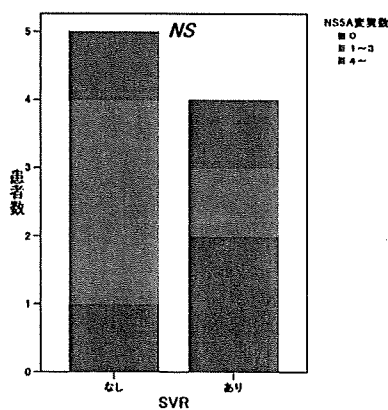


図2. コアアミノ酸変異とウイルス学的効果との関連

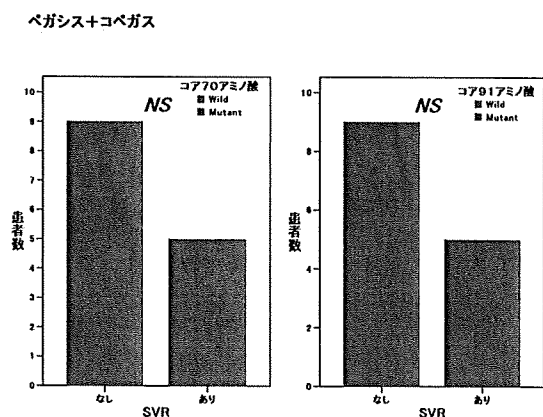
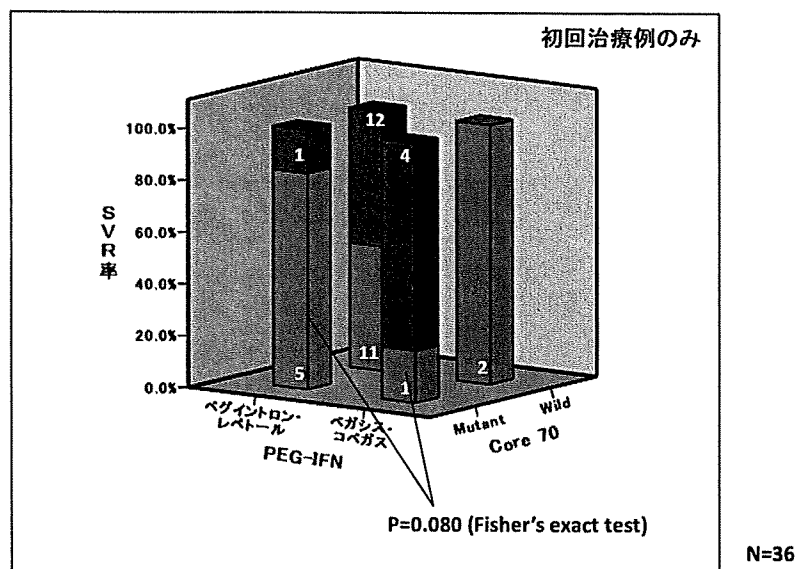


図3. コアアミノ酸変異とウイルス学的効果との関連
～ペグインターフェロンによる相違～



D. 考察

当科ではPeg-IFN α 2a/RBV併用療法を初回治療例のみならず、Peg-IFN α 2b製剤での再燃・無効例あるいは副作用中止例に対しても行っているが、これまでに再燃例2例、無効例1例、副作用（網膜症）中止例1例などでSVRが得られるなど、比較的満足すべき成績となっている。海外ではPeg-IFN α /RBVによる再治療のウイルス学的効果に関する検討がKaiser、Poynard、Jensen、Biggischらによりすでに報告されており、前治療が再燃の場合には72週間の再投与によって50%程度の著効率が得られるが、前治療が無効の場合には48週間では10%以下、72週間でも15%程度と厳しい結果となっている。従って、特に、前治療が無効の場合にはプロテアーゼ阻害剤の登場を待つべきと考えられる。

なお、今回の検討では症例数が25例ときわめて少数で、再治療例が6割を占めるなどのため、多変量解析を行うまでには至っていない。また、従来報告されているような、ウイルス量、ISDR変異数、コアアミノ酸変異の

有無などのウイルス側因子については、治療効果予測因子として有意ではなかった。しかし、コア70アミノ酸変異を有する初回治療例ではPeg-IFN α 2b/RBV併用療法の方がPeg-IFN α 2a/RBV併用療法よりもSVRが高い傾向を認めた。この知見に関しては、症例数を増やして検証する必要があると考えている。

E. 結論

ゲノタイプ1型・高ウイルス量に対するPeg-IFN α 2a/RBV併用療法は有用な治療方法であることが確認された。さらに、初回治療例においては、コア70/91アミノ酸変異も含めてPeg-IFN α 製剤の選択をすべきであることが示唆された。

F. 研究発表

なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

データマイニング手法を用いた効果的な治療方法に関する研究

genotype1型高ウイルス量C型慢性肝疾患に対するPeg-IFN α 2a+ribavirin併用療法の
早期ウイルス学的効果（Peg-IFN α 2b+ribavirin併用療法との比較）

研究分担者 太田 肇 国立病院機構金沢医療センター 消化器科医長

研究要旨 genotype 1型高ウイルス量C型慢性肝疾患に対するペグインターフェロン（Peg-IFN） α 2a+リバビリン（RBV）併用療法（ α 2a群）を施行した23例を対象とし、早期ウイルス学的効果（EVR）に関与する因子を検出することを目的とした。また年齢・性別・肝組織学的線維化・HCVコア領域のアミノ酸変異を合わせたPeg-IFN α 2b+ribavirin併用療法（ α 2b群）を施行した50例を比較対照として検討した。治療前の因子の比較では、AFP値が α 2a群： α 2b群=5.5：15.1 mg/ml（ $p=0.04$ ）、投与12週までのRBV投与量が89.8：96.0%（ $p=0.02$ ）と有意差が認められたがそのほかの解析項目に差はなかった。EVR率は α 2a群： α 2b群=65.2%（15/23）：56.0%（28/50）と両群で差は認められなかった。 α 2a群でEVRに関与する因子を検討すると単変量解析ではHb値、AFP値、AA-91変異が有意（ $p<0.01$ ）であったが、多変量解析では該当項目はなかった。一方 α 2b群でEVRに関与する因子を検討すると、単変量解析、多変量解析ともに年齢が有意（ $p<0.02$ ）であった。また体重別、年齢別、男女別に α 2a群と α 2b群を比較してもEVR率に差は認められなかった。今回、年齢・性別・肝組織学的線維化・HCVコア領域のアミノ酸変異を合わせて α 2a群と α 2b群を比較検討するとEVR率に差は認められなかった。 α 2a群のEVRに関与する因子として治療前のHb値、AFP値、AA-91変異が単変量解析では有意であったが、多変量解析では該当項目はなかった。一方、 α 2b群のEVRに関与する因子として治療前の年齢が単変量解析および多変量解析で有意であり、 α 2a群と α 2b群でEVRに関与する因子が異なる可能性が示唆された。

研究協力者

関	晃裕	金沢医療センター	消化器科
原	泰将	金沢医療センター	消化器科
堀井	里和	金沢医療センター	消化器科
小村	卓也	金沢医療センター	消化器科
丸川	洋平	金沢医療センター	消化器科
森本	日出雄	金沢医療センター	消化器科

A. 研究目的

現在、C型慢性肝炎に対するインターフェロン（IFN）治療は、ペグインターフェロン（Peg-IFN）+リバビリン（RBV）併用療法が標準治療として広く行われ、難治例とされていたgenotype 1b・高ウイルス群でも約5割の症例で長期ウイルス学的効果（SVR）が得られるようになった。一方でわが国におけ

るC型肝炎患者の平均年齢は65歳以上と高齢者が多くを占めている。Peg-IFN α 2b+RBV併用療法 (α 2b群) のSVRおよび再燃に関与する治療前因子では、年齢が大きく関与し高齢者では治療効果が低下している。一方でPeg-IFN α 2aは血中半減期が長く作用時間が長いため反跳現象を認めずにウイルス量の減量が得られ、さらに年齢の影響が少ないとする報告も見られる。そこで今回、genotype1型高ウイルス量C型慢性肝疾患に対するPeg-IFN α 2a+RBV併用療法 (α 2a群) の早期ウイルス学的効果 (EVR) に関与する因子について α 2b群を対照として比較検討した。

B. 研究方法

2007年8月から2009年10月までにPeg-IFN α 2a+RBV併用療法を開始し、EVRを判定しえた23例を対象とし、EVRとそれ以外 (non-EVR) の2群に分けて比較した。比較対照として年齢、性別、肝組織学的線維化、HCVコア領域のアミノ酸変異を合わせた α 2b群50例を用いた。HCVコア領域

のアミノ酸変異は α 2a群で15例で測定し、 α 2a群の結果に合わせた α 2b群を34例選定した。解析項目は年齢、性別、体重、BMI、治療前白血球数、好中球数、ヘモグロビン (Hb) 値、血小板値、AST値、ALT値、 γ GTP値、AFP値、肝組織学的線維化、HCVコア領域のアミノ酸変異、投与12週までの薬剤投与量とした。HCV-RNA陰性化の判定方法はアンプリコア定性法陰性またはリアルタイムPCR法で1.7 log IU/ml未満とした。統計解析にはStudent t-test、Mann-Whitney U-test、Fisher's exact test、Chi-square test、Logistic regression analysisを用いた。

C. 研究結果

治療前の α 2a群と α 2b群の比較では、年齢・性別・肝組織学的線維化・HCVコア領域のアミノ酸変異は当初から合わせてあるので両群で差は認めていない。両群で有意差が認められたのは α 2a群でAFP低値、投与12週までのRBV投与量が低値であったが、そのほかの解析項目に差はなかった (表1)。

表1. α 2a群と α 2b群の治療前の比較

因子	α 2a群(n=23)	α 2b群(n=50)	p値
年齢	57.0 \pm 10.2	55.8 \pm 11.4	NS
性(男:女)	10:13	20:30	NS
体重(Kg)	58.3 \pm 11.3	57.8 \pm 9.9	NS
初回/再治療	14:9	34:16	NS
WBC (/ μ l)	4596 \pm 1490	4626 \pm 1323	NS
neu (/ μ l)	2306 \pm 981	2192 \pm 933	NS
Hb (g/dl)	13.7 \pm 1.5	13.6 \pm 1.7	NS
Plt ($\times 10^4$ / μ l)	17.7 \pm 6.6	15.6 \pm 6.4	NS
AST (IU/L)	62 \pm 67	59 \pm 47	NS
ALT (IU/L)	89 \pm 160	72 \pm 61	NS
γ -GTP (IU/L)	61 \pm 64	50 \pm 54	NS
AFP (mg/ml)	5.5 \pm 5.5	15.1 \pm 27.9	0.04
線維化 (F1-2/F3-4)	16:7	33:17	NS
AA-70 W/M	8/7	20/14	NS
AA-91 W/M	7/8	18/16	NS
%IFN 12W	85.3 \pm 21.9	89.0 \pm 18.5	NS
%RBV 12W	89.8 \pm 14.7	96.0 \pm 11.1	0.02

EVR率は α 2a群： α 2b群=65.2% (15/23)：56.0% (28/50) と両群で差は認められなかった (表2)。

表2. EVR率

因子	α 2a群(n=23)	α 2b群(n=50)	p値
EVR率	15/23 (65.2%)	28/50 (56.0%)	NS

投与12週までの副作用での中止例を比較すると α 2a群では1例も認められなかったが、 α 2b群では3例 (咳・倦怠感1例、頭痛1例、中毒疹1例) が認められた。 α 2a群でEVR例とnon-EVR例を比較すると前者では後者に比して有意にHb高値、AFP低値、AA-91変異が変異例であった (表3)。

表3. EVR例とnon-EVR例の比較 (α 2a群)

因子	EVR(n=15)	non-EVR (n=8)	p値
年齢	54.6±10.8	61.4±7.5	NS
性(男:女)	7:8	5:3	NS
体重(Kg)	58.0±12.4	59.0±9.9	NS
初回/再治療	9:6	3:2	NS
WBC (/ μ l)	4993±1394	3850±1456	0.06
neu (/ μ l)	2753±922	1805±941	0.07
Hb (g/dl)	14.2±1.3	12.8±1.4	0.04
Plt ($\times 10^4$ / μ l)	19.1±5.9	15.1±7.4	NS
AST (IU/L)	59±78	66±43	NS
ALT (IU/L)	103±198	62±36	NS
γ -GTP (IU/L)	51±49	78±87	NS
AFP (mg/ml)	3.8±1.8	8.8±8.4	0.05
線維化 (F1-2/F3-4)	12:3	4:4	NS
AA-70 W/M	6/3	2/4	NS
AA-91 W/M	2/7	5/1	0.02
%IFN 12W	90.8±19.0	75.0±24.6	0.08
%RBV 12W	91.6±12.8	86.6±18.2	NS

コア領域のアミノ酸変異が測定された α 2a群15例で検討すると、70番が野生型では75% (6/8)、91番が野生型では28.6% (2/7)、両者がともに野生型で50% (2/4) がEVRであった (表4)。

表4. HCVコア領域のアミノ酸変異とEVR率 (α 2a群 n=15)

AA-70/91	症例	EVR	non-EVR
W/W	4例	2例	2例
W/M	4例	4例	
M/W	3例		3例
M/M	4例	3例	1例

α 2b群でEVR例とnon-EVR例を比較すると前者では後者に比して有意に年齢が若年で、

白血球高値であった (表5)。コア領域のアミノ酸変異が測定された α 2b群34例で検討すると、70番が野生型では75% (15/20)、91番が野生型では66.7% (12/18)、両者がともに野生型で77.8% (7/9) がEVRであった (表6)。 α 2a群でEVRに関与する因子を検討すると単変量解析ではHb値、AFP値、AA-91変異が有意 ($p < 0.01$) であったが、多変量解析では該当項目はなかった (表7)。一方 α 2b群でEVRに関与する因子を検討すると、単変量解析、多変量解析ともに年齢が有意であった {Odds Ratio 1.076 (95%信頼区間 1.014-1.142) $p = 0.016$ } (表8)。また体重別、年齢別、男女別に α 2a群と α 2b群を比較してもEVR率に差は認められなかった。

表5. EVR例とnon-EVR例の比較 (α2b群)

因子	EVR(n=28)	non-EVR (n=22)	p値
年齢	52.0±12.2	60.5±8.4	<0.01
性(男:女)	12:16	8:14	NS
体重(Kg)	58.8±10.7	56.4±8.6	NS
初回/再治療	20:8	14:8	NS
WBC (/μl)	4929±1233	4241±1494	0.03
neu (/μl)	2344±790	1999±1077	0.07
Hb (g/dl)	13.8±1.8	13.3±1.6	NS
Plt (x10 ⁴ /μl)	16.4±6.5	14.7±4.7	NS
AST (IU/L)	56±35	63±60	NS
ALT (IU/L)	77±64	64±58	NS
γ-GTP (IU/L)	48±37	53±72	NS
AFP (mg/ml)	7.8±7.8	23.8±39.1	NS
線維化 (F1-2/F3-4)	21:7	12:10	NS
AA-70 W/M	15/6	5/8	0.06
AA-91 W/M	12/9	6/7	NS
%IFN 12W	92.0±16.0	85.5±20.9	NS
%RBV 12W	98.3±4.8	93.3±15.3	NS

表6. HCVコア領域のアミノ酸変異とEVR率 (α2b群 n=34)

AA-70/91	症例	EVR	non-EVR
W/W	9例	7例	2例
W/M	11例	8例	3例
M/W	9例	5例	4例
M/M	5例	1例	4例

表7. EVRに寄与する因子 (α2a群)

因子	単変量解析
Hb	p=0.032
AA91	p=0.035
AFP	p=0.036

多変量解析では該当項目なし

表8. EVRに寄与する因子 (α2b群)

因子	単変量解析
年齢	p=0.012
WBC	p=0.090
AFP	p=0.069
AA70	p=0.064

因子	多変量解析	Odds Ratio	95%CI
年齢	p=0.0158	1.076	1.014-1.142

D. 考察

C型慢性肝炎に対するIFN治療は、Peg-IFN+RBV併用療法が標準治療として広く行われ、難治例とされていたgenotype 1b・高ウイルス群でも約5割の症例でSVRが得られるようになった。一方でわが国におけ

るC型肝炎患者の平均年齢は65歳以上と高齢者が多くを占め、治療の対象となる患者の平均年齢も上昇している。わが国ではPeg-IFNα2b+RBV併用療法がまず認可されこれまでに多くの患者に施行されているが、高齢者では副作用などのため十分な治療

ができないことが多い。また同療法のSVRおよび再燃に關与する治療前因子では、年齢が大きく關与し高齢者では治療効果が低下している。一方でPeg-IFN α 2aは血中半減期が長く作用時間が長いいため反跳現象を認めずにウイルス量の減量が得られ、さらに年齢の影響が少ないとする報告も見られる。そこでgenotype1型高ウイルス量C型慢性肝疾患に対するPeg-IFN α 2a+RBV併用療法の治療効果について今回はEVRに關与する因子を検出することを目的とし、 α 2b群を比較対照として検討した。治療前の α 2a群と α 2b群は、年齢・性別・肝組織学的線維化・HCVコア領域のアミノ酸変異を揃えたが、 α 2a群はAFP低値・投与12週までのRBV投与量が低値の群であった(表1)。両群のEVR率は α 2a群： α 2b群=65.2% (15/23)：56.0% (28/50)と α 2a群で約10%高値であったが有意差は認められなかった(表2)。投与12週までの中止例は α 2a群では1例もなく、 α 2b群では3例(咳・倦怠感1例、頭痛1例、中毒疹1例)認められ、 α 2a群では少なくとも投与初期に中止に至るような副作用は少ないと思われた。 α 2a群のEVR例とnon-EVR例を比較すると前者では後者に比して有意にHb高値、AFP低値、AA-91変異が変異例であった(表3)。これらは単変量解析では有意な因子であったが多変量解析では該当しなかった(表7)。一方 α 2b群でEVR例とnon-EVR例を比較すると前者では後者に比して有意に年齢が若年で、白血球高値であった(表5)。 α 2b群でEVRに關与する因子を単変量解析、多変量解析で検討すると、ともに年齢が有意であった{Odds Ratio 1.076 (95%信頼区間1.014-1.142) $p=0.016$ } (表8)。 α 2a群と α 2b群でEVRに關与する因子が異なつたことは非常に興味深い。今後 α 2a群の治療経過とともにSVRに關与する因子でも両群で差が出てくるのかどうか検討したい。コア領域のアミノ酸変異を検討すると、

70番が野生型では α 2a群、 α 2b群ともにEVR率は75% (α 2a群=6/8、 α 2b群=15/20)と高値であったが有意な因子とはならなかった。今後の症例を積み重ねて検討したい。一方91番が野生型では α 2b群では66.7% (12/18)のEVRが得られたが α 2a群では28.6% (2/7)と低値であり(表4、表6)、EVRに91番が野生型であることは關与が低いと考えられた。また今回は体重別、年齢別、男女別に α 2a群と α 2b群を比較してもEVR率に差は認められなかったが今後も症例を積み重ね、Peg-IFNやRBVの投与量なども含めて検討したい。

E. 結論

- 1) 年齢・性別・肝組織学的線維化・HCVコア領域のアミノ酸変異を合わせて α 2a群と α 2b群を比較検討するとEVR率に差は認められなかった。
- 2) α 2a群のEVRに關与する因子として治療前のHb高値、AFP低値、AA-91変異が変異例であることが単変量解析では有意であったが、多変量解析では該当項目はなかった。
- 3) α 2b群のEVRに關与する因子として治療前の年齢が単変量解析および多変量解析では有意であり、 α 2a群と α 2b群でEVRに關与する因子が異なる可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

- 1) 太田肇、林武弘、中河秀俊、在原文教、高田佳子、丸川洋平、森本日出雄.薬剤投与量からみたI型高ウイルス量C型慢性肝疾患に対するPeg-IFN α 2b+ribavirin併用療法の治療成績と方策 JDDW2009 第51回日本消化器病学会大会、京都、2009.10
- 2) 太田肇、関晃裕、原泰将、堀井里和、小村卓也、丸川洋平、森本日出雄.genotype1

型高ウイルス量C型慢性肝疾患に対する
Peg-IFN α 2a + ribavirin併用療法の早期ウ
イルス学的効果 (Peg-IFN α 2b + ribavirin
併用療法との比較) 第38回日本肝臓学会西
部会、米子、2009.12

3) 関晃裕、太田肇、原泰将、堀井里和、小

村卓也、丸川洋平、森本日出雄.当院におけ
るB型慢性肝疾患に対する抗ウイルス治療
第38回日本肝臓学会西部会、米子、2009.12

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。