

586-594.

7) 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. and 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: 601-607.

8) 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. and Hayashi, N., Lamivudine-to-entecavir switching treatment in type B chronic hepatitis patients without evidence of lamivudine resistance. *J Gastroenterol* 2009. 44: 864-870.

3.学会発表

1) Kanto T., Itose I, Inoue M, Oze T, Matsubara T, Higashitani K, Kakita N, Miyazaki M, Sakakibara M, Hiramatsu N, Takehara T, Kasahara A, Hayashi N. Dynamics of plasmacytoid dendritic cells as a predictor of relapse regardless of virological response in pegylated interferon- α and ribavirin therapy in chronic hepatitis C patients.

The Liver Meeting AASLD 60th Annual Meeting and Postgraduate Course (Boston, MA, USA 10.30-11.3, 2009)

2) Kakita N, Kanto T., Itose I, Takebe S, Inoue M, Matsubara T, Higashitani K, Miyazaki M, Sakakibara M, Hiramatsu N, Takehara T, Kasahara A, Hayashi N. Feasibility of IL-10-producing regulatory Type 1 cells for the monitoring of viable hepatocellular carcinoma through local ablation therapy.

The Liver Meeting AASLD 60th Annual Meeting and Postgraduate Course (Boston, MA, USA 10.30-11.3, 2009)

3) Miyazaki M, Kanto T., Matsubara T, Higashitani K, Kakita N, Inoue M, Itose I, Sakakibara M, Hiramatsu N, Takehara T, Kasahara A, Hayashi N. Myeloid dendritic cells as a therapeutic target for immune restoration by HCV NS3 protease inhibitor in chronic hepatitis C patients

The Liver Meeting AASLD 60th Annual Meeting and Postgraduate Course (Boston, MA, USA 10.30-11.3, 2009)

4) Inoue Y, Hiramatsu N, Oze T, Yakushijin T, Mochizuki K, Mita E, Fukuda K, Imai Y, Kato M, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Hayashi N. Prediction of early response to pegylated interferon and ribavirin in chronic hepatitis C based on amino acid substitutions in the viral core region .

The Liver Meeting AASLD 60th Annual Meeting and Postgraduate Course (Boston, MA, USA 10.30-11.3, 2009)

5) 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, Hosui 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 alfa-2b plus ribavirin: reducing drug doses has no impact on rapid and sustained virological responses.

The Liver Meeting AASLD 60th Annual Meeting and Postgraduate Course (Boston, MA, USA 10.30-11.3, 2009)

H.知的財産権の出願・登録状況
特に予定なし

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

テラプレビル単独投与による抗ウイルス効果とウイルス耐性および自然免疫系遺伝子プロファイルの経時的変化

研究分担者 朝比奈靖浩 武蔵野赤十字病院 消化器科 部長

研究要旨：新規抗ウイルス薬であるテラプレビルは、強い抗 HCV 作用を有するプロテアーゼ阻害薬である。宿主による HCV 排除には RIG-I/IPS-1 系など自然免疫が重要であるが、宿主のウイルス排除機構に対し、HCV は自己の NS3/4A セリンプロテアーゼで IPS-1 を分解し自然免疫から逃避しているとされる。HCV のプロテアーゼをテラプレビルにより阻害した場合の HCV および宿主自然免疫の分子機構の変化は明らかではない。そこで、テラプレビル単独投与中の抗ウイルス効果と自然免疫系遺伝子プロファイルの経時的変化を 5 例の genotype 1b 症例において末梢血単核球を用いて解析した。その結果、全例でテラプレビル投与により速やかに HCV 減衰が得られ、4 例で再上昇を、1 例では breakthrough を認めることなく HCV は持続的に抑制された。前者 4 例ではテラプレビルによる強力なウイルス減衰に伴い RIG-I などの遺伝子発現は低下し、内因性 IFN の低下によるものと推測された。しかし、後者 1 例では RIG-I などの遺伝子発現はむしろ上昇し、テラプレビルによる治療効果と自然免疫系の遺伝子発現は何らかの関連があると推定された。以上より、テラプレビル投与により自然免疫系遺伝子の発現プロファイルは動的に変化し、RIG-I/IPS-1 系はテラプレビルによる HCV 抑制に密接に関与している可能性が示唆された。

A. 研究目的

PEG-IFN/ribavirin 併用療法の約 20% は治療中 HCV が減衰しない不応例(NVR)であり、難治要因の解明とその対策が重要である。テラプレビルは、強い抗 HCV 作用を有するプロテアーゼ阻害薬である。宿主による HCV 排除には RIG-I/IPS-1 系など自然免疫が重要であり、NVR では RIG-I/IPS-1 比が高い。一方、宿主のウイルス排除機構に対し、HCV は自己の NS3/4A セリンプロテアーゼで IPS-1 を分解し自然免疫から巧みに逃避しているとされるが、HCV のプロテアーゼをテラプレビルにより阻害した場合の HCV および宿主自然免疫の分子機構の変化は明らかではない。そこで、テラプレビル単独投与中の抗ウイルス効果と自然免疫系遺伝子プロファイルの経時的変化を解析した。

B. 研究方法

対象は genotype 1b の C 型慢性肝炎 5 例(年齢 54-64

歳、M/F = 3/2、HCV 量 6.5 [range: 5.0-7.2] log IU/mL)。テラプレビル 750mg を 1 日 3 回連日経口投与し、治療前・中の HCV 動態を経時的に解析した。さらに、治療直前と投与後 3、8 日目における末梢血単核球中の RIG-I、IPS-1、MDA5、LGP-2、ubiquitin-E3 ligase (RNF125)、ubiquitin 様蛋白(ISG15)やその解離分子(USP18)の経時的遺伝子を RTD-PCR 法により解析した。

(倫理面への配慮)

倫理上の問題が生じる場合には、武蔵野赤十字病院の倫理委員会において審議を行い、承認を得ることとした。

C. 研究結果

全例治療前には耐性変異を認めず、テラプレビル投与により速やかに ALT 低下と HCV 減衰が得られ、3 日目の HCV 減少量は 3.8 (3.2-4.4) log IU/mL であ

った。1例ではその後も HCV は感度以下に抑制され 24 週投与を完遂した。2 例で viral breakthrough を認め(43 と 76 日目)、2 例で合併症と皮疹により 14 日目と 11 日目に中止した。テラプレビル投与により RIG-I、MDA5、LGP-2、ISG15、USP18 の遺伝子発現は変化し、特に viral breakthrough または治療中止例では RIG-I 発現は 8 日目に 42%低下したが、breakthrough を認めず治療を完遂できた症例では反対に 2.2 倍の高発現となった。一方、IPS-1、RNF125 はこれらとは異なる発現動態を示した。

D. 考察

テラプレビルによる強力なウイルス抑制により 5 例中 4 例では RIG-I の発現低下が認められ、これはウイルス抑制に伴って内因性 IFN が低下するためと推定された。しかし、テラプレビル単独投与にて breakthrough を認めず HCV が持続的に抑制されていた症例では、むしろ RIG-I の発現が上昇しており、テラプレビルによる治療効果と自然免疫系の遺伝子発現は何らかの関連があると推定された。

E. 結論

テラプレビルは極めて強い抗ウイルス作用を有する。テラプレビル投与により自然免疫系遺伝子の発現プロファイルは動的に変化し、RIG-I/IPS-1 系はテラプレビルによる HCV 抑制に密接に関与している可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

(1) 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. 2010 Jan;99(1):70-8.

(2) Asahina Y, Nakanishi H, Izumi N. Laparoscopic radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. Dig Endosc. 2009 Apr;21(2):67-72.

(3) 西口修平、泉並木、日野啓輔、鈴木文孝、熊田博光、伊藤義人、朝比奈靖浩、田守昭博、平松直

樹、林紀夫、工藤正俊。日本肝臓学会コンセンサス神戸 2009 : C 型肝炎の診断と治療

(4) 朝比奈靖浩。ペグインターフェロン・リバビリン併用療法の難治要因。医学のあゆみ 2009.229.77

(5) 朝比奈靖浩、泉並木。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における治療成績と難治例に対する対策。消化器科 2009.49.91

(6) 朝比奈靖浩。C 型肝炎に対する新しい治療薬 : プロテアーゼ阻害薬。Medical Practice 2009.26.324

2. 著作・著書

(1)朝比奈靖浩。C 型肝炎の自然免疫系遺伝子発現プロファイルと抗ウイルス療法の治療効果。犬山シンポジウム記録刊行会編。Medical Tribune 2009

3. 学会発表

第 13 回 日本肝臓学会大会 シンポジウム C 型肝炎の長期予後と治療成績からみたガイドラインの妥当性の検討。肝臓 2009.50.A420

第 45 回 日本肝臓学会総会 コンセンサスミーティング 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 肝臓 2009.50.A41

第 45 回 日本肝臓学会総会 シンポジウム C 型慢性肝炎の難治要因とテラプレビルの抗ウイルス効果および自然免疫に与える影響 肝臓 2009.50.A21

第 45 回 日本肝臓学会総会 テラプレビル単独投与による抗ウイルス効果とウイルス耐性および自然免疫系遺伝子プロファイルの経時的変化 肝臓 2009.50.A137

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型肝炎における新規治療法に関する研究班

研究分担者 森屋恭爾 東大医学部感染制御部教授

研究要旨：C型肝炎は糖質、脂質代謝異常を伴うことをマウスモデルで我々は示してきたが（1998Nature Medicine.）臨床に置いてもインターフェロン抵抗性と肝臓の脂質化が関連する報告が積み重なった。またスタチン併用療法によるインターフェロン治療の有効性（ウイルス除去率）を高める報告が臨床でなされている。コレステロール代謝と HCV の関連を検討する基礎的機序の解明としてスタチンの作用するメバロン酸代謝経路最終にみる VitK および陰イオン交換樹脂であり statin と異なる働きで抗コレステロール血症作用を有するコレスチミド投与による HCVcore 遺伝子発現マウスの肝臓脂肪化軽減、インスリン抵抗性検討を行った。

今回は明らかな肝臓脂肪化の軽減を認めず HCV 感染による脂質代謝異常はメバロン酸経路下流に対するコレステロール量の減少の関連は少なく statin 自体の投与が必要である。

A. 研究目的

C型肝炎ウイルス感染者は国内約170万人世界で1億人以上存在していると推定されている。インターフェロン、リバビリン併用療法によってもウイルス消失は約半数であり症例も高齢化し肝発癌が認められている。HCV(C型肝炎ウイルス)の特性である糖質、脂質等の代謝異常メカニズムを一層解明し、日本および世界のHCVによる肝硬変進展遅延、肝細胞癌発癌抑制を図り、については創薬をも目的として検討を行う。特にHCV増殖がメバロン酸経路抑制特にHMGCoA還元酵素により抑制されるという臨床報告が行われていることからコレステロール代謝薬によるHCVによる糖、脂質代謝異常改善の有無を検討する。(図1)

B. 研究方法

【HCV コア蛋白遺伝子発現マウスが脂肪肝、インスリン抵抗性を惹起し発癌が認められることを我々は示してきた。今回3ヶ月齢HCV コア遺伝子発現マウスに対し通常食にコレスチミド、VitaminK2 (200mg/100g 餌) 添加した食事を3ヶ月投与し肝臓脂肪化、インスリン抵抗性の検討を行った。

(倫理面の配慮)

マウスの処理に関しては苦痛を与えることなく処理し倫理面の配慮を行った。

C. 研究結果

コレスチミドによりHCVによる肝臓脂肪化の明らかな改善は認めなかった(図2)。VitK投与では3ヶ月齢からの投与によりHCVによる肝臓脂肪化の軽減が認められた(図3、表1)が、1.5ヶ月齢からの投与では改善が認められなかった(図4)。

D. 考察

HMGCoA reductase はメバロン酸経路の抑制による血液中コレステロール低下作用をもたらすが、コレステロールから胆汁酸への変換増加により低コレステロール作用を有するコレスチミドでは今回の投与量では明らかなHCV脂質代謝改善を認めなかった。

またメバロン酸経路最終ユビキノンと近い構造を有するVitKでは相反する結果が得られ現在解析継続している。HCV増殖抑制、肝臓脂肪化抑制メカニズムにおいてメバロン酸経路の特定の部位の阻害が必要である可能性が示唆された。今後HMGCoA還元酵素阻害剤(スタチン)投与による肝臓脂肪化、インスリン抵抗性改善検討実験を重ねる。

E. 結論

メバロン酸経路の抑制による HCV 肝臓脂肪化抑制はコレステロール減少ではなく特異的な反応抑制が必要な可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

(1) Tanaka N, Moriya K, Kiyosawa K, Koike K, Gonzalez FJ, Aoyama T.

J Clin Invest. 2008

Feb;118(2):683-94.2.PPARalpha activation is essential for HCV core protein-induced hepatic steatosis and hepatocellular carcinoma in mice.

(2) Koike K, Tsutsumi T, Miyoshi H, Shinzawa S, Shintani Y, Fujie H, Yotsuyanagi H, Moriya K. Molecular basis for the synergy between alcohol and hepatitis C virus in hepatocarcinogenesis.

J Gastroenterol Hepatol. 2008 Mar;23 Suppl 1:S87-91.

(3) Hashimoto M, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Matsui Y, Togashi J, Moriya K, Koike K, Makuuchi M.

Acquisition of methicillin-resistant Staphylococcus aureus after living donor liver transplantation: a retrospective cohort study.

BMC Infect Dis. 2008 Nov 11;8:155.

(4) Ichibangase T, Moriya K, Koike K, Imai K. Limitation of immunoaffinity column for the removal of abundant proteins from plasma in quantitative plasma proteomics.

Biomed Chromatogr. 2009 May;23(5):480-7

(5) Kumita W, Saito R, Sato K, Ode T, Moriya K, Koike K, Chida T, Okamura N. Molecular characterizations of carbapenem and ciprofloxacin resistance in clinical isolates of Pseudomonas putida. J Infect Chemother. 2009 Feb;15(1):6-12. Epub 2009 Mar 12.

(6) 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 Jul;39(7):657-63. Epub 2009 Apr 7.

(7) Ode T, Saito R, Kumita W, Sato K, Okugawa S, Moriya K, Koike K, Okamura N.

Analysis of plasmid-mediated multidrug resistance in Escherichia coli and Klebsiella oxytoca isolates from clinical specimens in Japan.

Int J Antimicrob Agents. 2009

Oct;34(4):347-50. Epub 2009 Jun 27.

(8) Tsutsumi T, Matsuda M, Aizaki H, Moriya K, Miyoshi H, Fujie H, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Miyamura T, Suzuki T, Koike K. Proteomics analysis of mitochondrial proteins reveals

overexpression of a mitochondrial protein chaperon, prohibitin, in cells expressing hepatitis C virus core protein.

Tsutsumi T, Matsuda M, Aizaki H, Moriya K, Miyoshi H, Fujie H, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Miyamura T, Suzuki T, Koike K.

Hepatology. 2009 Aug;50(2):378-86.

(9) Saito R, Uetera Y, Saito Y, Okamura N, Moriya K, Koike K. Evaluation of the efficacy of a low temperature steam and formaldehyde steriliser by using biological indicators.

J Hosp Infect. 2009 Oct;73(2):179-80.

Epub 2009 Aug 22.

(10) Moriya K, Miyoshi H, Tsutsumi T, Shinzawa S, Fujie H, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Moriishi K, Matsuura Y, Suzuki T, Miyamura T, Koike K. Tacrolimus ameliorates metabolic disturbance and oxidative stress caused by hepatitis C virus core protein: analysis using mouse model and cultured cells. Am J Pathol. 2009 Oct;175(4):1515-24. Epub 2009 Sep 3.

G. 知的所有権の取得状況

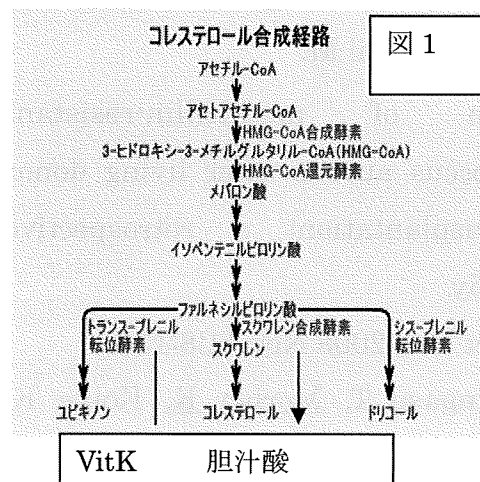
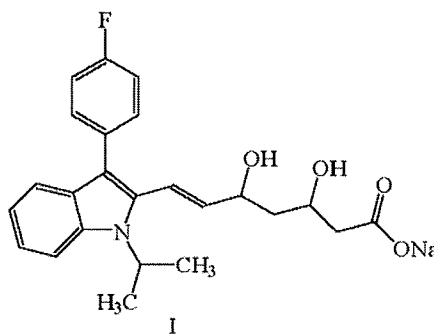
1. 特許取得

今回の研究内容については特になし。

HMG-CoA 還元酵素阻害薬


fluvastatin ローコール

- 肝臓でのコレステロール生合成を低下
- 実験中 statin

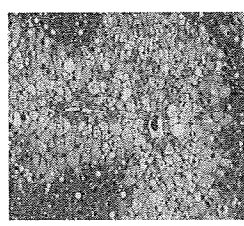


colestimide

Tg colestimide +



Tg colestimide -



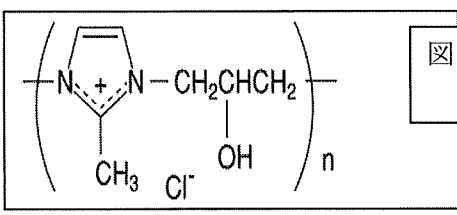
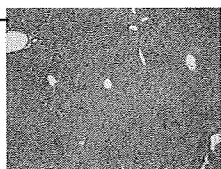


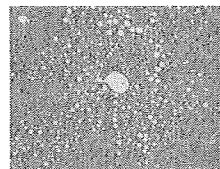
図 2

VitK

NTgM



TgM



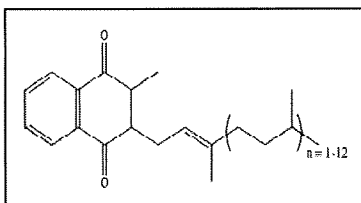
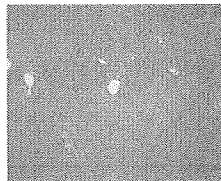


図 3

VitK-
|



TgM

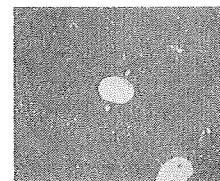
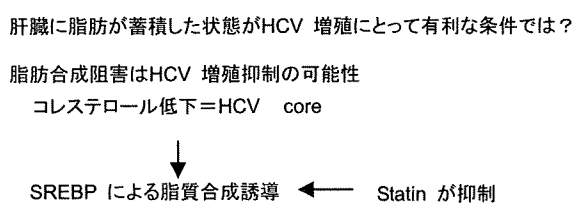
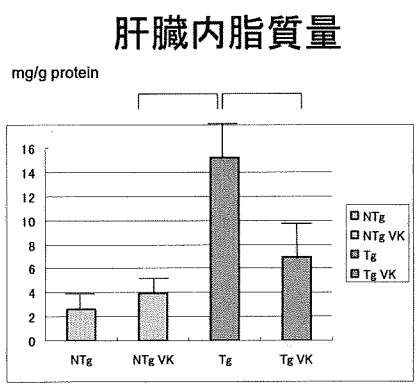


表 1. HCV steatosis 肝臓脂肪化

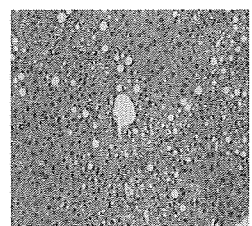


他の薬剤も？

VitKの投与開始時期による変化 図 4



● VitK NT g 4.5M VitK Tg 4.5M



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

ペグインターフェロン+リバビリンとスタチンの3者併用療法の治療成績

研究分担者 瀬崎 ひとみ 国家公務員共済組合連合会虎の門病院 肝臓センター

研究要旨； Genotype 1b、高ウイルス量の C 型慢性肝炎症例に対する Pegylated Interferon (PEG-IFN) と Ribavirin (RBV) 併用療法にフルバスタチンナトリウム(ローコール®)を併用した3者併用療法のウイルス動態および治療成績を検討した。98 例のウイルス累積陰性化率は、12 週目 40%、24 週目 73%、48 週目 85%であった。48 週間の併用療法により、12 週以内に陰性化した症例のうち 10 例(83%)が SVR となったが、50 歳以上の女性の SVR 率は 50%であった。72 週へ延長投与を行うと、全体でも 66%が SVR に至っており、12 週以内に陰性化した症例では約 90%、13 週以降の症例でも 52%が SVR となった。特に 50 歳以上の女性では、72 週へ延長することにより治療効果は 57%と改善した。ローコール®を併用することにより、治療のより早期にウイルスを陰性化させることが可能となり、その結果著効率も改善することが可能となるものと考えられる。

A. 研究目的

現在、C 型慢性肝炎に対する治療は、Pegylated Interferon (PEG-IFN) と Ribavirin (RBV) の併用療法が標準治療法となっている。しかしながら、本邦で多い genotype 1b 型、高ウイルス量症例に対する PEG-IFN と RBV 併用 48 週間投与の完全著効(SVR)率は 40-50%であり、治療成績をさらに向上させるために様々な工夫が行われている。その中の一つとして、HMG-CoA 還元酵素阻害剤の併用が効果を上げているため、フルバスタチンナトリウム(ローコール®)を併用した3者併用療法のウイルス動態を高感度の測定系である real-time PCR 法により評価し、治療成績を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

虎の門病院において、PEG-IFN と RBV の 48 週間の併用療法にローコール®を併用し、治療開始後 48 週以上経過し、real-time PCR 法によりウイルス動態を評価し得た Genotype 1b 型、高ウイルス量の C 型慢性肝炎 98 例を対象とした。これらの症例で 3 者併用療法中のウイルスの累積陰性

化率および 48 週治療、72 週治療の SVR 率を検討した。

(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文章または口頭にて取得し研究を行った。

C. 研究結果

(1) PEG-IFN+RBV とローコール®併用治療中のウイルス累積陰性化率

対象 98 例の背景は、男性 49 例、女性 49 例、年齢は 26-70 歳(中央値 55 歳)であった。初回治療例が 70 例、前治療再燃例が 12 例、前治療無効例が 16 例であった。全例のウイルス累積陰性化率は、12 週目 40%、24 週目 73%、48 週目 85%であった。このうち、治療中 HCV-RNA が陰性化しなかった NVR 例は、治療中止例も含め 22 例(22.4%)であった。

男女別、年齢別にみると、男性は 50 歳未満と 50 歳以上で累積陰性化率に差は認めず、それぞれ 12 週目 50%、50%、24 週目 93%、75%、48 週

目 93%、78%であった。これに対し、女性は 50 歳未満に比し 50 歳以上で有意に陰性化時期が遅く、それぞれ 12 週目 46%、24%、24 週目 85%、57%、48 週目 100%、81%という結果であった(Log Rank=0.031)。

(2) PEG-IFN+RBV とローコール[®]併用 48 週の治療成績

治療終了後の効果判定可能な症例は 33 例であった。このうち、治療開始後 12 週以内に陰性化した症例は 12 例、13 週以降に陰性化した症例は 3 例であり、その内 12 例が SVR に至った。NVR 例は 18 例であった。陰性化時期別に SVR 率をみると、12 週以内に陰性化した症例のうち、10 例(83%)が SVR となった。これを男女別、年代別にみると、50 歳未満の男性および女性はいずれも 100%、50 歳以上の男性は 75%と高率に SVR に至ったが、50 歳以上の女性は 50%のみであった。

(3) PEG-IFN+RBV とローコール[®]併用 72 週の治療成績

治療終了後の効果判定可能な症例は 32 例であった。著効に至ったのは 21 例(66%)であった。陰性化時期別にみると、8 週目陰性化例は 4/4(100%)、12 週目陰性化例は 6/7(86%)、13 週以降は 11/21(52%)であった。50 歳以上の女性のみで検討すると、12 週以内に陰性化した症例は 3 例全例が SVR となっており、13 週以降に陰性化した症例も 4/10(40%)が SVR に至り、全体では 8/14(57%)が SVR となった。

D. 考察

Genotype 1b 型、高ウイルス量の C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN+RBV とローコール[®]併用療法は、高感度の real-time PCR 法で評価しても、48 週目の HCV-RNA の陰性化率は 85%と良好であった。さらに、難治と思われる 50 歳以上の女性は、陰性化時期は有意に遅かったが、48 週目には陰性化率は約 80%に達していた。

最終治療成績として、48 週治療の SVR 率は、12 週以内に HCV-RNA が陰性化した症例は 83%と高率であった。72 週治療は、HCV-RNA の陰性

化時期は中央値 15 週であったが、全体でも 66%が SVR に至っており、12 週以内に陰性化した症例では約 90%、13 週以降の症例でも 52%が SVR となった。特に 50 歳以上の女性では、12 週以内に陰性化しても、48 週治療の SVR 率は 50%と低率であったが、72 週へ延長することにより治療効果は改善し、全体でも 57%に達した。

E. 結論

スタチン製剤など抗 HCV 効果を有するといわれる薬剤を併用することにより、治療のより早期にウイルスを陰性化させることを目指すことが重要であり、陰性化時期や、年齢、性別、ウイルス変異その他、個々の症例の治療背景を考慮し、72 週への延長投与を行うことによりさらに著効率を上げることが可能となるものと考えられる。

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

Sezaki H, Suzuki F, Akuta N, et al. An open pilot study exploring the efficacy of fluvastatin, pegylated interferon and ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1b in high viral load. *Intervirology*. 2009; 52:43-48.

2. 学会発表

瀬崎 ひとみ、鈴木 文孝、熊田 博光。
パネルディスカッション 6: 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治療成績と高齢女性の治療効果規定因子の検討、第 95 回日本消化器病学会総会、札幌、2009.5.7.

瀬崎 ひとみ、鈴木 文孝、平川 美晴、川村 祐介、八辻 寛美、保坂 哲也、芥田 憲夫、小林 正宏、鈴木 義之、斎藤 聡、荒瀬 康司、池田 健次、熊田 博光。

一般口演: Genotype 2 型 C 型慢性肝炎
症例に対するリバビリン併用療法にお
ける治療効果と年齢との関係につい
ての検討、第 45 回日本肝臓学会総会、神戸、
2009.6.4.

瀬崎 ひとみ、鈴木 文孝、熊田 博光。
パネルディスカッション 6: C 型慢性肝炎
に対する NS3-4A protease inhibitor と
ペグインターフェロン-リバビリン 3 者併
用療法の治療成績、JDDW、京都、
2009.10.15.

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

マウスモデルを用いた C 型肝炎に対する新規治療法に関する研究

研究分担者 今村道雄 広島大学病院消化器・代謝内科 助教

研究要旨：ヒト肝細胞キメラマウスに C 型肝炎ウイルス(HCV)陽性患者血清を投与し、HCV 感染を惹起した。HCV 感染マウスに種々の新規候補となる抗 HCV 薬を単独、組みあわせ、あるいは IFN と併用投与し、マウス血中 HCV RNA 低下量より効果判定を行った。ソヤサポゲノール B 誘導体は、単独の経口投与では HCV 抑制効果を認めなかったが、IFN- α と併用することにより、IFN- α の抗 HCV 効果を増強させた。HCV レプリコン細胞にソヤサポゲノール B 誘導体を IFN- α と併用添加すると、IFN- α 単独に比べ、24 hr 後の細胞内 IFN 誘導遺伝子量は有意に増加していた。HCV 感染マウスに Protease inhibitor あるいは RNA polymerase inhibitor を単独投与すると、両薬剤とも抗 HCV 効果を認めるものの、耐性ウイルス出現による breakthrough を発症した。しかし両剤を併用投与することにより、breakthrough の予防、抗ウイルス効果の増強効果を認め、HCV の排除も可能であり、異なる HCV 蛋白を標的とする薬剤を組み合わせることにより、IFN 製剤を使用せずとも HCV の排除が可能であることが示された。

A. 研究目的

ヒト肝細胞キメラマウスを用いて、新規候補となる抗 HCV 剤のスクリーニング、あるいは種々の薬剤を組み合わせることにより、より有効な抗 HCV 治療法を開発する。

B. 研究方法

ヒト肝細胞キメラマウスに HCV 陽性ヒト血清を投与し、感染を惹起した。HCV 感染マウスに種々の抗ウイルス剤を単独、組み合わせ、あるいは IFN- α と併用投与し、マウス血中 HCV RNA 量を測定した。

1) HCV 感染マウスに IFN- α あるいはソヤ

サポゲノール B 誘導体を 4 週間、単独あるいは併用投与し、マウス血中 HCV RNA 低下量および肝臓内 HCV コア抗原量を測定した。

2) HCV 感染マウスに 28 日間、Protease inhibitor である telaprevir (200 mg/kg, 1 日 2 回, 連日経口投与：) あるいは RNA polymerase inhibitor である MK-0609 (3 mg/kg, 1 日 2 回, 連日経口投与：) 単独および両者を併用投与し、マウス血中 HCV RNA 量の測定した。

C. 結果

1) HCV 感染マウスに IFN- α (1500 IU/g/日,

連日腹腔内投与)あるいはソヤサポゲノール B 誘導体(1.5 mg/g feed 連日経口投与)を4週間、単独あるいは併用投与した。ソヤサポゲノール B 誘導体単独では HCV RNAは低下しなかったが、IFN- α と併用投与したところ、4.7 log低下し、IFN- α 単独の1.9 log低下に比べ、有意に強い抗HCV効果を認めた(p=0.035)。また投与4週後の肝臓内コア抗原量はIFN- α /ソヤサポゲノール B 誘導体併用投与群で最も低かった。HCVレプリコン細胞にソヤサポゲノール B 誘導体をIFN- α と併用添加すると、IFN- α 単独に比べ、24 hr後の細胞内IFN誘導遺伝子量は有意に増加していた。

2)HCV感染マウスに28日間、Protease inhibitorであるtelaprevir (200 mg/kg, 1日2回, 連日経口投与:)あるいはRNA polymerase inhibitorであるMK-0609 (3 mg/kg, 1日2回, 連日経口投与:)単独および両者を併用投与したところ、telaprevir, MK-0609両剤とも単独で著明な抗ウイルス効果を認めたが、耐性ウイルス(NS3領域のV36A変異あるいはNS5B領域のS282T変異)の出現により投与中、breakthroughを生じた。両剤を併用投与することにより、耐性ウイルスの出現は予防され、より強い抗ウイルス効果を認め、さらに観察した投与終了18週後も血中HCV RNAは陰性であり、おそらくHCVは完全排除されたものと思われた。

D. 考察

ソヤサポゲノール B 誘導体は IFN- α

の ISGs 発現効果を増強することにより、抗 HCV 効果を増加させると思われた。異なる HCV 蛋白を標的とした薬剤を組み合わせることにより、IFN 製剤を使用せずとも HCV の排除が可能となることが示唆された。

E. 結論

HC感染マウスを用いて種々の抗ウイルス剤の効果判定および新規治療法の開発が可能である。

F. 健康危機情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

・Mori N, Imamura M, Kawakami Y, Saneto H, Kawaoka T, Takaki S, Aikata H, Takahashi S, Chayama K. A randomized trial of high-dose interferon- α -2b combined with ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *J Med Virol* 81:640-9, 2009

・Noguchi C, Imamura M, Tsuge M, Hiraga N, Mori N, Miki D, Kimura T, Takahashi S, Fujimoto Y, Ochi H, Abe H, Maekawa T, Tateno C, Yoshizato K, Chayama K. G to A hypermutation in hepatitis B virus and clinical course of patients with chronic hepatitis B. *J Infect Dis* 199:1599-607, 2009

・Abe H, Ochi H, Maekawa T, Hatakeyama T, Tsuge M, Kitamura S, Kimura T, Miki

D, Mitsui F, Hiraga N, Imamura M, Fujimoto Y, Takahashi S, Nakamura Y, Kumada H, Chayama K. Effects of structural variations of APOBEC3A and APOBEC3B genes in chronic hepatitis B virus infection. *Hepatol Res* 23, 1159-68, 2009

• Ohira M, Ishiyama K, Tanaka Y, Doskali M, Igarashi Y, Tashiro H, Hiraga N, Imamura M, Sakamoto N, Asahara T, Chayama K, Ohdan H. Adoptive immunotherapy with liver allograft-derived lymphocytes induces anti-HCV activity after liver transplantation in humans and humanized mice. *J Clin Invest* 119:3226-35, 2009

• Matsumura T, Hu Z, Kato T, Dreux M, Zhang YY, Imamura M, Hiraga N, Juteau JM, Cosset FL, Chayama K, Vaillant A, Liang TJ. Amphipathic DNA Polymers Inhibit Hepatitis C Virus Infection by Blocking Viral Entry. *Gastroenterology* 137:673-81, 2009

• Ohira M, Ishiyama K, Tanaka Y, Doskali M, Igarashi Y, Tashiro H, Hiraga N, Imamura M, Sakamoto N, Asahara T, Chayama K, Ohdan H. Adoptive immunotherapy with liver allograft-derived lymphocytes induces anti-HCV activity after liver transplantation in humans and humanized mice. *J Clin Invest* 119:3226-35, 2009

• Hiraga N, Imamura M, Hatakeyama T, Kitamura S, Mitsui F, Tanaka S, Tsuge M, Takahashi S, Abe H, Maekawa T, Ochi H, Tateno C, Yoshizato K, Wakita T, Chayama K. Absence of viral interference and different susceptibility to interferon between hepatitis B virus and hepatitis C virus in human hepatocyte chimeric mice. *J Hepatol* 51:1046-54, 2009

2. 学会発表

• 今村道雄, 平賀伸彦, 茶山一彰. HCV Core、ISDR のアミノ酸変異と PEG-IFN+リバビリン療法の治療成績および HCV 感染モデルマウスを用いたウイルス学的検討. 第 45 回日本肝臓学会総会 神戸 平成 21 年 6 月 4 日.

• 今村道雄, 平賀信彦, 茶山一彰. HCV の Core 領域および ISDR 変異からみた治療戦略. 第 13 回日本肝臓学会大会 京都 平成 21 年 10 月 14 日.

• Michio Imamura, Nobuhiko Hiraga, Eiji Iwao, et al. Telaprevir treatment to a human hepatocyte chimeric mouse with genetically engineered hepatitis C virus infection. 10th AASLD, Boston, 平成 21 年 10 月 30 日.

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

ウイルス変異からみた C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN+RBV 療法と NS3 protease 阻害剤を含めた新規治療法の検討

研究分担者 坂本 穰 山梨大学大学院医学工学総合研究部講師

研究要旨: C 型慢性肝炎に対する治療法として NS3 protease 阻害剤を用いた新規治療法が注目されている。そこで、現在の標準治療である PEG-IFN+Ribavirin 併用療法では難治が予測され、新規治療法が望まれる症例の選択が重要である。ウイルス変異からみた解析では、ISDR 変異数 2 個以上か、ISDR 変異数 0 ないし 1 個の場合はコア 70 番アミノ酸が R かつ男性・若年・肝線維化非進展例では従来治療でも治癒可能で、これ以外の場合に NS3 protease 阻害剤を含めた新規治療法の積極的な適応となることが推測された。また、HCV NS3 領域の遺伝子変異の検討では、NS3 protease 阻害剤未治療例でも、この薬剤に対する耐性変異をもつ症例が見られるものの、PEG-IFN+Ribavirin 併用療法の治療効果とは関係なく、PEG-IFN+Ribavirin 併用療法により新たな耐性変異が誘導されることはなく、NS3 protease 阻害剤を含む新規治療法を施行するにあたり障害はないものと考えられた。

共同研究者

山梨大学医学部内科学講座第 1 教室

進藤浩子、榎本信幸

山梨大学肝疾患地域先端医療システム学

前川伸哉

規治療薬による治療適応例の選択について HCV ウイルス変異から検討した。また、NS3 protease 阻害薬の治療に際し、治療効果や耐性変異獲得に関連する HCV ウイルス変異の存在についても検討した。

A 研究目的

1b 型かつ高ウイルス量の C 型慢性肝炎は難治であり、現在の標準治療である PEG-IFN+Ribavirin 併用療法に代わり、NS3 protease 阻害剤を用いた新規治療法に期待が持たれている。しかし、貧血や皮疹などの副作用が知られているほか、分子標的薬に見られる薬剤耐性変異獲得の危険性が指摘されており、その適応を見極めることはきわめて重要である。そこで、本研究では、従来の PEG-IFN+Ribavirin でも治癒可能症例と、新

B 研究方法

1) 2004 年 12 月から山梨大学第 1 内科および関連病院で行われた 1b かつ高ウイルス量の C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN α 2b + Ribavirin 療法の治療成績について、特に遺伝子変異から解析し、将来の NS3 protease 阻害剤を用いた治療法の適応症例について検討した。また、一部の症例では、最近明らかになった、宿主因子である IL28B の SNPs (rs8099917) についても検討した。

2) また、2004 年 12 月から山梨大学第 1 内科および金沢大学消化器内科、武蔵野赤十字

病院で行われた 1b 高ウイルス量症例のうち PEG-IFN α 2b(ペグイントロン)+Ribavirin(レベトール)併用療法を行い、治療効果が判明しており、かつ治療開始前の保存血清が存在している 261 例を解析対象とし、治療開始前の血清を用いて HCV の NS3 領域の遺伝子(アミノ酸)変異を Direct sequencing 法で検討した。また PEG-IFN+Ribavirin 無効例に関しては治療後の血清についても検討した。

(倫理面での配慮)

HCV の遺伝子解析に関する同意はすでに過去に行われた臨床試験と同時に取得されており、研究の目的・方法・副作用、患者に関する個人情報の守秘義務、患者の権利・保護等に関し、十分に説明し、文書で同意を取得し研究をおこなっている。なお、これらの研究の実施計画については、山梨大学医学部倫理委員会の承認を得た。

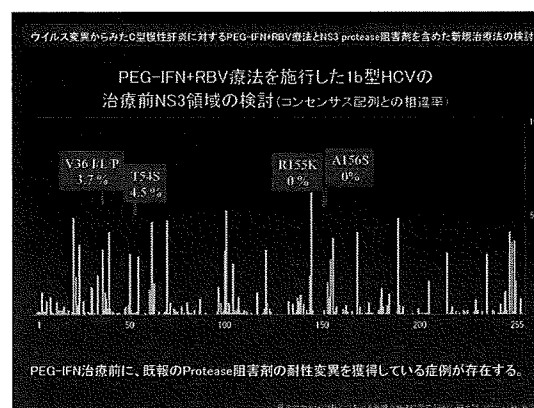
C 研究結果

1)-1、PEG-IFN+Ribavirin 併用療法の治療期間が 52 週以内の 208 例の SVR (Sustained viral response) 率は ITT 解析で 48%であった。治療効果予測因子につき、単変量解析を行い、5%の危険率で有意を認められた項目について、多変量ロジスティック回帰分析を行った結果、このうち最も強い因子は ISDR 変異数 2 個以上のウイルス側因子であり(Odds 比 89.189、 $p=0.0002$)、SVR 率は 79%であった。さらに ISDR 変異数 0 ないし 1 個の症例に限り、SVR に寄与する因子につき検討すると年齢 60 歳未満、血小板数 15 万未満、コア 70 番アミノ酸 R であり最も強い因子はルギニンであることであった(Odds 比 21.155、 $p=0.0059$)。そこで層別解析を行うと、ISDR 変異数 0 ないし 1 の場合

で、男性・60 歳未満・肝線維化 F1 では SVR 率は 77%、女性・60 歳未満・F1 では 100%であった。

1)-2、上記症例のうち、現在までに、患者の同意が得られ、宿主ゲノムの解析が可能であった 69 例については IL28B の SNPs (rs8099917)についても検討した。上記と同様の方法で解析を行うと、SVR とに寄与する因子は ISDR2 個以上($p<0.0001$)と IL28B Major allele($p<0.05$)で、両者はそれぞれ独立した因子であった。

2)-1、PEG-IFN+Ribavirin 治療開始前の 261 例の検討では、NS3 領域に HCV-1 との比較で何らかの変異が見られた症例が 13%(34/261)存在した。具体的には V36I、T54S、I153L、I153V、D168E、E176A であり、既報にみられる変異と同様であった。



これら、変異の存在する症例 34 例と変異の見られない 227 例について、年齢、性別、HCVRNA 量、肝線維化の程度、臨床検査値 (Alb、ALT、血小板数)、ISDR 変異数、コア 70 番アミノ酸変異、および治療経過ならびに最終治療効果につき検討したが、いずれにも差はなかった。

ウイルス変異からみたC型肝炎に対するPEG-IFN+RBV療法とNS3 protease阻害剤を含めた新規治療法の検討

PEG-IFN+RBV療法の治療前のNS3変異と患者背景

	Mutation(+)	Mutation(-)	p
	34	227	
Age	60.5(48-71)	58.0(19-77)	0.197
M/F	16/18	122/105	0.536
HCV RNA	1500(58-6310)	1800(28-15849)	0.279
	1805.1±1399.7	2033.9±1649.4	
Fibrosis			
F0	0	7	
F1	16	96	
F2	7	55	
F3	7	41	
F4	3	28	0.854
Alb	4.0±0.4	4.0±0.4	0.805
ALT	84.3±81.5	75.1±51.7	0.929
Platelet	16.6±4.7	14.5±4.7	0.114
Pre IFN treatment	11	70	1.000
ISDR 0-1/≥2	24/10	186/41	0.192
Core 70 R/NonR	19/15	137/90	0.999
SVR	13	58	0.298
eSVR	13	75	1.000

2)-2、それぞれの変異ごと、また、V36I+I153V、T54S+I153V、I153V+D168E の変異をもつ症例の治療開始前の HCV RNA 量を検討したが、I153LやV36I+I153Vでウイルス量が多い傾向にあり、T54S+I153V、I153V+D168E ではウイルス量が少ない傾向にあったが統計学的には有意差はなかった。

2)-3、治療前後で変異が見られた症例の検討では、PEG-IFN+Ribavirin 併用療法によりNS3領域に新たなアミノ酸変異が出現する症例も見られたが、変異には一定の傾向はなく、耐性 NS3 protease 阻害剤の耐性変異を認めた症例はなく、逆に耐性変異が wild type に逆変異した症例も見られた。

D 考察

1) C型慢性肝炎に対する PEG-IFN+Ribavirin 療法の治療効果を規定する因子として、ウイルス側因子では ISDR が重要で、2 個以上の変異があれば現在の標準治療で治癒可能であることが明らかになった。また、ISDR 0・1 かつコア 70R・60 歳未満・肝線維化 F1 では現行治療でも十分治癒可能であり、これ以外では NS3 protease 阻害剤を含めた新規治療法の積極的な適応になると考えられた。またインターフェロン感受性に関連する宿主 SNP はウイルス側因子(特に ISDR)とは独立した治療効果

予測因子として存在する可能性が示された。

2) HCV NS3 領域のアミノ酸変異の検討では、PEG-IFN+Ribavirin 併用療法開始前に既報の NS3 protease 阻害剤の耐性変異を獲得している症例も見られたが、この変異は、臨床背景や HCV ウイルス量と関連なく、また従来の PEG-IFN+Ribavirin 併用療法の治療効果とも関連しなかった。現行治療により protease 阻害剤耐性変異が誘導されることはなく、PEG-IFN+Ribavirin 併用療法の無効例に新規治療法を行うことに障害はないものと考えられた。

E 結論

現行の PEG-IFN+Ribavirin 併用療法の治療効果は ISDR やコア 70 番アミノ酸変異で規定され、これに宿主因子を考慮することで、現行治療でも治癒可能な症例と NS3 protease 阻害剤を含む新規治療法の適応症例を決定することは可能であると考えられた。また、NS3 protease 阻害剤にの耐性変異はすでに治療前から存在するものの、従来治療により耐性変異が獲得される可能性は低く、PEG-IFN+Ribavirin 併用療法の無効例に新規治療法を行うことに障害はないものと考えられた。

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) 坂本穰、榎本信幸. C型肝炎ウイルス変異と治療反応性. 消化器疾患最新の治療 2009-2010. 31-34. 2009
- 2) 坂本穰、榎本信幸. C型肝炎難治例の治

- 療の実際－治療効果向上のための工夫をどう行うか－治療効果予測とテーラーメイド治療の可能性. 消化器の臨床: 12(1): 68-73. 2009
- 3) 坂本穰、榎本信幸. C型肝炎ウイルス変異に基づく治療戦略. 医学のあゆみ 229(1): 59-63. 2009
 - 4) 榎本信幸、坂本穰. C型慢性肝炎. 薬の選び方・使い方のエッセンス. 治療 91: 962-967. 2009
 - 5) 坂本穰、榎本信幸. 遺伝子変異からみたC型慢性肝炎に対するインターフェロン治療効果予測. 日本消化器病学会雑誌 106(4). 485-492. 2009
 - 6) 榎本信幸、坂本穰、前川伸哉. PEG-IFN/Riba の治療効果予測. 肝胆膵 58(5):635-640. 2009
 - 7) 井上泰輔、坂本穰、榎本信幸. ウイルス肝炎へのアルコールの影響. 最新医学・別冊 新しい診断と治療の ABC62 アルコール性肝障害(高後裕編): 133-140: 2009
 - 8) 坂本穰、榎本信幸. ウイルス変異からみたC型慢性肝炎の治療法. 消化器科 49(1): 79-84. 2009
 - 9) 岡田俊一、井上泰輔、三浦美香、門倉信、末木良太、雨宮史武、北村敬利、坂本穰、前川伸哉、榎本信幸. 原発性胆汁性肝硬変の長期予後についての検討. 山梨医学 37(10): 146-150
 - 10) 坂本穰、榎本信幸. 肝炎ウイルスマーカー. 消化器研修ノート. 186-190. 2009 坂本穰、榎本信幸. C型肝炎ウイルス変異と治療反応性. 消化器疾患最新の治療 2009-2010. 31-34. 2009
 - 11) 三浦美香、坂本穰、榎本信幸. 最新の検
- 査と臨床 肝炎ウイルスの遺伝子解析－病態・治療効果との関連－ C型肝炎ウイルス(HCV). Medical Practice 27(1) 65-68. 2010
2. 学会発表
 - 1) 坂本穰、前川伸哉、井上泰輔、雨宮史武、北村敬利、岡田俊一、榎本信幸. 遺伝子変異から見たC型慢性肝炎に対する治療方針. 第95回日本消化器病学会総会、2009.5.9、札幌
 - 2) 三浦美香、前川伸哉、金山明日香、門倉信、末木良太、宮崎千賀子、大森高子、松井啓、高野伸一、雨宮史武、山口達也、北村敬利、井上泰輔、坂本穰、岡田俊一、榎本信幸. Sliding Window Analysisを用いた抗ウイルス効果を規定するC型肝炎ウイルスゲノムの検索. 第95回日本消化器病学会総会、2009.5.9、札幌
 - 3) 坂本穰、井上泰輔、雨宮史武、北村敬利、前川伸哉、岡田俊一、榎本信幸. PEG-IFN/Ribavirin 療法の効果に及ぼすウイルス側因子・宿主因子. 第45回日本肝臓学会総会、2009.6.4、神戸
 - 4) 前川伸哉、坂本穰、榎本信幸. HCV多型は抗ウイルス治療効果を規定する. 第45回日本肝臓学会総会、2009.6.4、神戸(ワークショップ)
 - 5) 黒崎雅之、岩崎学、平松直樹、鈴木義之、坂本直哉、坂本穰、菅内文中、村上真路、泉並木. データマイニング解析に基づくC型慢性肝炎に対するPEG-IFN/RBV併用療法の治療効果予測と治療戦略. 第45回日本肝臓学会総会、2009.6.4、神戸(ワークショップ)
 - 6) 門倉信、末木良太、三浦美香、雨宮史武、

- 北村敬利、井上泰輔、坂本穰、榎本信幸. Genotype 2型C型慢性肝炎の治療効果を規定するウイルス側因子の検討. 第45回日本肝臓学会総会、2009.6.4、神戸
- 7) 末木良太、前川伸哉、門倉信、三浦美香、金山明日香、宮崎千賀子、大森高子、雨宮史武、北村敬利、井上泰輔、坂本穰、岡田俊一、榎本信幸. 治療開始前におけるHBVゲノム配列とラミブジン治療効果の検討. 第45回日本肝臓学会総会、2009.6.5、神戸
- 8) 雨宮史武、前川伸哉、金山明日香、北村敬利、井上泰輔、坂本穰、岡田俊一、榎本信幸. HCV増殖における細胞内脂質の役割. 第45回日本肝臓学会総会、2009.6.5、神戸
- 9) 坂本穰、井上泰輔、榎本信幸. C型慢性肝炎に対する治療ガイドラインの検証と個別化治療の可能性. 第13回日本肝臓学会大会(JDDW2009)(シンポジウム)、2009.10.14、京都
- 10) 坂本穰、井上泰輔、榎本信幸. 遺伝子変異と Adherence からみた PEG-IFN+RBV 併用療法無効例に対する方策. 第13回日本肝臓学会大会(JDDW2009)(パネルディスカッション)、2009.10.15、京都
- 11) 坂本穰、柏木賢治、三浦美香、雨宮史武、北村敬利、井上泰輔、前川伸哉、岡田俊一、榎本信幸. インターネットを利用した肝疾患診療支援システムの構築. 第13回日本肝臓学会大会(JDDW2009)、2009.10.14、京都
- 12) 前川伸哉、坂本穰、榎本信幸. 肝炎の進行と治療感受性を規定するウイルス領域の包括的検討. 第13回日本肝臓学会大会(JDDW2009)(シンポジウム)、2009.10.15、京都
- 13) 末木良太、前川伸哉、門倉信、三浦美香、金山明日香、宮崎千賀子、大森高子、雨宮史武、北村敬利、井上泰輔、坂本穰、岡田俊一、榎本信幸. LAM 耐性に関する治療前HBVゲノムの検討. 第13回日本肝臓学会大会(JDDW2009)、2009.10.14、京都
- 14) 門倉信、雨宮史武、北村敬利、植竹智義、井上泰輔、坂本穰、前川伸哉、岡田俊一、榎本信幸. HCV 全長ゲノム解析による Genotype 2a 型 HCV における治療効果規定領域の検索. 第13回日本肝臓学会大会(JDDW2009)、2009.10.14、京都
- 15) 雨宮史武、前川伸哉、金山明日香、北村敬利、井上泰輔、坂本穰、岡田俊一、榎本信幸. 脂質合成阻害剤の抗 HCV 効果～genotype による効果の比較～. 第13回日本肝臓学会大会(JDDW2009)、2009.10.14、京都
- 16) 井上泰輔、門倉信、雨宮史武、北村敬利、植竹智義、坂本穰、前川伸哉、岡田俊一、榎本信幸. C型肝性肝疾患に対する飲酒の影響. 第13回日本肝臓学会大会(JDDW2009)、2009.10.14、京都
- 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（肝炎分野）

分担研究報告書

Telaprevir 単剤および PEG-IFN/RBV 追加治療の抗ウイルス効果

研究分担者 豊田成司 北海港厚生連 札幌厚生病院 院長

研究要旨；C型肝炎の抗ウイルス療法としてプロテアーゼ阻害剤を始めとする新規薬剤の効果が期待されている。Telaprevir 単剤の初期抗ウイルス効果は極めて強力であったが、投与を継続することにより高率にプロテアーゼ領域の耐性変異を認めた。この変異株に対する PEG-IFN/RBV 追加治療時の抗ウイルス効果は良好であり、三剤同時併用に困難が予測される症例ではこのような投与方法もひとつの選択肢と考えられた。

A. 研究目的

HCV Genotype 1b (HCV-1b) 高ウイルス症例に対する Telaprevir 単剤の抗ウイルス効果を検討するとともに PEG-IFN/RBV 追加治療の有効性について検討した。

B. 研究方法

[検討 1] HCV-1b 高ウイルスで抗ウイルス療法の既往のない 5 例に Telaprevir 750 mg を一日三回、2,250 mg を投与した。投与期間は原則 24 週としたが、2 log 以上の HCV RNA 上昇が認められた場合にはその時点で投与を中止した。また、プロテアーゼ領域の変異はクローナルシーケンス法で随時検討した。

[検討 2] Telaprevir 投与終了後、4 例に PEG-IFN/RBV 追加治療を行ない、抗ウイルス効果を検討した。なお、HCV RNA は全て Real Time PCR 法で測定した。

C. 研究結果

対象とした 5 例は全例女性、平均年齢は 56.8 歳、治療開始前の HCV RNA 量は 5.2 ~ 7.0 log IU / ml であり、Hb および血小板の平均値はそれぞれ 13.3 g / dl , 17.7 x 10³ / cmm であった。また、Core 70 / 91 番は 3 例が W / W , 2 例が M / W であった。

初期の抗ウイルス効果は極めて強力で、HCV RNA は 48 時間後に平均で 3.1 log、1 週目にはさらに 1 log

減衰した。その後 2 週目で 2 例、4 週目でさらに 1 例が 1.2 log 未満まで減少したが、このうち 1 例が全身倦怠感、皮膚搔痒により 8 週で中止となった。この症例以外の 4 例では、1 例で 2 週目より HCV RNA が再上昇し 4 週目には 5 log となったために 8 週で投与を中止し、もう 1 例も同様の理由により 16 週で中止となった。残りの 2 例はいずれも 8 週目に HCV RNA は陰性化し 24 週の投与期間を完遂したものの 12 週目および 22 週目に HCV RNA が再検出された。

プロテアーゼ領域の変異は副作用により中止した 1 例を除いて全例で検出され、従来から指摘されていた T 54 A / S や A 156 T / V のほか I 132 L の新しい変異も認められた。また、全例で軽度 ~ 中等度の Hb 低下を認めた。

[検討 2] 副作用中止例を除いた 4 例に PEG-IFN/RBV 追加治療を行なった。Telaprevir 投与終了後 PEG-IFN/RBV 開始までの期間は 0 ~ 28 日、平均で 15.3 日であり、開始時の HCV RNA 量は平均で 4.3 log と低値であった。これらの症例での抗ウイルス効果は良好であり、2 週で 1 例、8 週で 2 例、残りの 1 例も 12 週で HCV RNA が陰性化してその後も持続した。12 週陰性例では PEG-IFN/RBV 開始時プロテアーゼ領域は Wild Type に戻っていたが、開始時も変異ウイルスであった 3 例ではいずれも 8 週以内の早期に HCV RNA 陰性化が得られた。

D. 考察

[検討1] 海外における Telaprevir 単剤投与試験は 14 日間という短期間でしか行なわれなかったが、本研究では 24 週間のスケジュールで投与した。この抗ウイルス効果は、初期には極めて良好であったものの副作用中止例を除いた全例プロテアーゼ領域の変異および HCV RNA の再上昇を認めた。したがって HCV-1b 高ウイルス症例では Telaprevir 単剤で SVR を得ることは困難と考えられた。

[検討2] Telaprevir 単剤投与後に PEG-IFN/RBV 追加投与した成績では、全例 12 週までに HCV RNA の陰性化を認めた。また、Telaprevir 耐性変異株に対する本併用療法の効果は良好と考えられた。

E. 結論

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は、慢性肝炎から肝硬変まで一連のガイドラインを作成し、将来的に我が国の発癌例が減少することを目的とした研究班であることから B 型および C 型慢性肝炎に対する治療の標準化ガイドラインを補足修正^{27) 28)}し、肝硬変を含めた治療のガイドラインを作成した。慢性肝炎に関しては原則的に抗ウイルス剤を主体とした治療をガイドラインとして提示した。さらに、ガイドラインでの基本的な治療を念頭に入れ、その上で個々の症例に対する治療を考慮する際にガイドラインの補足を参考に治療法を決定していただきたい。肝硬変に対する治療のガイドラインは、予後を考慮に入れながら治療を選択していただきたい。

今後これらのガイドラインを基に B 型、C 型肝炎の治療が進められ、医療格差の是正、医療経済への効率的還元がなされるものと考えられる。またこれらのガイドラインを基に今後治療を進めていくが、その治療効果を常に検討しながら改訂していく必要がある。

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) Ozeki, Y. Karino, T. Arakawa, Y. Kuwata, J. Akaike, K. Yamazaki, T. Ohmura, T. Soto and J. Toyota. Safety and Antiviral activity of a monotherapy with a MP-424 for 24 weeks in naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1b infection. 44th Annual Meeting of the EASL 2009

2) 赤池 淳、小関 至、狩野吉康、豊田成司、荒川智宏、桑田靖昭、山崎 克、佐藤隆啓、大村卓味 C 型慢性肝炎に対する MP-424 単独療法の治療成績 第 95 回日本消化器病学会総会 2009/5/7~5/9 札幌

3) 赤池 淳、小関 至、狩野吉康、豊田成司、荒川智宏、桑田靖昭、山崎 克、佐藤隆啓、大村卓味 MP-424 単独療法施行後 C 型慢性肝炎症例におけるペグインターフェロン・リバビリン併用療法の治療成績 第 45 回日本肝臓学会総会 2009/6/4~6/5 神戸

2. 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。