

200933029A

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

C型肝炎難治症例の病態解明と抗ウイルス治療に関する研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 竹原 徹郎

平成22(2010)年 3月

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

C型肝炎難治症例の病態解明と抗ウイルス治療に関する研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 竹原 徹郎

平成22(2010)年 3月

## C型肝炎難治症例の病態解明と抗ウイルス治療に関する研究

### 班員名簿

班長	竹原 徹郎	大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学	准教授
班員	泉 並木	武蔵野赤十字病院消化器科	部長
	伊藤 義人	京都府立医科大学医学系研究科消化器内科学	准教授
	金子 周一	金沢大学医薬保健研究域医学系恒常性制御学	教授
	坂本 直哉	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科分子肝炎制御学	寄附講座 准教授
	芥田 憲夫	虎の門病院肝臓センター	医員
	野村 秀幸	国家公務員共済組合連合会新小倉病院内科	部長
	林 紀夫	大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学	教授
	平松 直樹	大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学	講師
	三田 英治	国立病院機構大阪医療センター消化器科	科長

[事務局]

大阪大学大学院医学系研究科・消化器内科学  
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘二番二号  
Tel: 06-6879-3621  
Fax: 06-6879-3629

## 目 次

### I. 総括研究報告書

- C型肝炎難治症例の病態解明と抗ウイルス治療に関する研究・・・1  
竹原 徹郎

### II. 共同研究報告書

- Peg-IFN/RBV 治療非著効例に対する再治療効果・・・7  
竹原 徹郎

### III. 分担研究報告書

1. 血小板減少の肝線維化進展に与える影響の解析・・・19  
竹原 徹郎
2. 難治性 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  
無反応 (null response) 関連因子・・・23  
泉 並木
3. C 型肝炎難治症例の病態解明と抗ウイルス治療に関する研究・・・25  
伊藤 義人
4. C 型慢性肝炎症例における肝臓の低栄養状態とインターフェロン応答・不応答の解析・・・29  
金子 周一
5. C 型肝炎難治症例の病態解明と抗ウイルス治療に関する研究・・・31  
坂本 直哉
6. PEG-IFN/RBV 難治例のウイルス学的特徴と新規抗ウイルス療法・・・34  
芥田 憲夫
7. 脾臓摘出が与える T 細胞免疫機能の変化に関する研究・・・36  
野村 秀幸
8. HCV 感染において変動するマイクロ RNA の HCV 増殖への影響・・・38  
林 紀夫
9. 腎移植後 C 型肝炎に対する Peg-IFN/Ribavirin 併用療法・・・41  
平松 直樹
10. HIV 感染 C 型慢性肝炎に対する Peg-IFN- $\alpha$ 2b・リバビリン併用療法の  
治療成績と問題点・・・47  
三田 英治

### IV. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・57

### V. 研究成果の刊行物・別刷・・・73

# I. 総括研究報告

厚生労働省科学研究費  
肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）  
総括研究報告書

C 型肝炎難治症例の病態解明と抗ウイルス治療に関する研究

研究代表者： 竹原徹郎 大阪大学大学院医学系研究科・准教授

研究要旨： C 型肝炎に対する標準治療は PEG-IFN/RBV 併用治療であるが、その著効率は 1 型高ウイルス量症例で 40~50%、その他の症例で 70~80%にとどまっている。PEG-IFN/RBV 治療は 2004 年 12 月に認可され、現在までに 10 万人以上に投与が行われたと推計されているが、その半数の 5 万人以上が残念ながら非著効例として、HCV 感染からの離脱に至れずにいる。同治療でウイルスが排除できない患者は今日的な意味での C 型肝炎の難治群であり、プロテアーゼ阻害剤などを加えた 3 剤併用治療の開発が期待されているが、まだ臨床応用までに 2~3 年の歳月を要することが予想されている。PEG-IFN/RBV 併用治療非著効例に対する再治療は一般には推奨されていないが、同治療が年々最適化されていく流れのなかで、前治療の効果を勘案し、再治療の適応を明確にすることは、経年的に増え続ける同治療非著効例に対する対策として喫緊の課題である。本研究では具体的に以下のことを明らかにする目的で研究を行っている。1) PEG-IFN/RBV 併用治療無効・再燃例に対する再治療成績を解析し、再治療効果のエビデンスを創出するとともに、再治療の適応の具体的な提言を行う、2) PEG-IFN/RBV 治療に対して真に抵抗性の患者群（治療至適化後も無効あるいは再燃をきたす症例）を抽出し、その病態の特徴を明らかにする、3) プロテアーゼ阻害剤をはじめとした新規薬剤の治療効果と治療効果を規定する臨床要因および病態を明らかにする、4) その他の C 型肝炎難治群として、肝移植後の C 型肝炎、透析・腎移植患者、HIV 合併例、線維化進展例を取り上げ、このような患者群に対する治療法の確立と難治化メカニズムの解明を目指す。3 年計画の初年度において、多施設共同研究として 177 例の再治療例の成績の検討を行い、再治療でウイルス排除が得られる患者群の特徴を明らかにした。また、個別研究として、PEG-IFN/RBV 併用治療における難治化のウイルス要因、患者要因の解明、PEG-IFN/RBV/TVR 治療の抗ウイルス効果の検討、腎移植、HIV 感染合併例に対する治療成績の検討を行った。さらに、C 型肝炎の難治化の病態解明として脾腫が免疫機能におよぼす影響の解析、血小板減少が線維化進展におよぼす影響の解析、マイクロ RNA、HCV コアアミノ酸置換がウイルス増殖に与える影響の解析、BCAA のシグナル伝達に与える影響の解析を行った。



## A. 研究目的

2004年12月にPEG-IFN/RBV治療が認可され、現在までに10万人以上の治療が行われたと推計されている。残念ながら、1型高ウイルス量症例を中心に約5万人以上が同治療非奏効例（無効例、再燃例）となっており、この数は今後も経年的に増加し膨大な数にのぼることが確実視されている。このような患者群は全体としては再治療を行っても難治であることが予想され、現在の抗ウイルス治療の適応とはなっていない。プロテアーゼ阻害剤をはじめとして新規の治療法の臨床開発が期待されるが、臨床導入にはさらに2~3年の歳月が必要であり、またその治療効果、副作用の頻度も未知数である。前治療が無効・再燃となった要因は様々であり、動かし難い患者要因やウイルス要因がある一方で、薬剤投与の遵守率や投与期間など、治療が最適化されていたかどうか大きな問題である。1型高ウイルス量症例に対する標準的治療は48週投与であるが、LVR例に対しては72週投与が推奨されるようになり、2008年度からは公費助成の対象となっている。刻々と積み重ねられるPEG-IFN/RBV治療のエビデンスと、標準治療が個別化される流れのなかで、前治療（必ずしも最適化されていない可能性）が非奏効であった患者から再治療の適応症例を拾い上げていくことは、根治的治療の対象外とされているこれらの患者に対して大きな福音となる。また、このような作業を通じて、PEG-IFN/RBV治療の真の難治例の病態が明らかとなり、新規治療法の適応の明確化にもつながる可能性がある。本研究ではPEG-IFN/RBV治療に無効・再燃

であった患者群、肝移植後のC型肝炎再発、透析・腎移植症例、線維化進展/血小板減少例、HIV感染合併例を「C型肝炎難治症例」として捉え、このような患者群における根治を目指した抗ウイルス治療の戦略を構築するとともに難治化のメカニズムを解明することを目的に研究を行う。

## B. 研究方法

### 1) PEG-IFN/RBV 併用治療の再治療効果の検討

PEG-IFN/RBV 併用治療にて著効が得られず、同併用療法による再治療を施行したC型慢性肝炎177例を対象とした後向き解析を多施設共同で行った。

### 2) PEG-IFN/RBV 治療に対して抵抗性の患者群の臨床的背景および病態の解析

### 3) PEG-IFN/RBV/TVR 治療の治療効果の解析

### 4) C型肝炎治療の困難な患者群（HIV合併症例、腎移植後症例）に対する抗ウイルス治療の解析

### 5) C型肝炎の難治化メカニズムの解明 具体的には血小板減少、脾腫、Fisher 比低下、HCV コアアミノ酸置換、マイクロRNAがC型肝炎の病態に与える影響を検討した。

## C. 研究成果

### 1) PEG-IFN/RBV 再治療効果

PEG-IFN/RBV 初回治療完遂例に対する再治療効果はGenotype 1で45% (29/64)、Genotype 2で54% (13/24)であった。Genotype 1では初回治療再燃例で67% (22/33)、無効例で23% (7/30)であり、

SVR 率は再燃例で有意に高率であった。前治療が無効の症例であっても、pEVR（治療開始 12 週時 2 log 以上の HCV RNA 減少）が得られた症例や再治療開始時 HCV RNA 量 5 log 以下の症例では比較的良好な SVR が得られた（それぞれ 44% (4/9)、75% (3/4)）。Genotype 2 では初回治療 cEVR（治療開始 12 週時の HCV RNA 陰性化）が得られた症例の SVR 率は 61% (11/18) であり、cEVR が得られなかった症例の 17% (1/6) に比し高率であった。

PEG-IFN/RBV 初回治療副作用中止例に対しては再治療の治療完遂率は 89% (25/28) であり、著効率は Genotype 1 で 50% (8/16)、Genotype 2 で 75% (3/4) であった。

#### 2) PEG-IFN/RBV 併用治療非奏功例の病態

Null-response 関連因子は臨床背景では肝線維化進展、コア 70 番アミノ酸置換、 $\gamma$ GTP 高値、クレアチニン低値であった。遺伝的要因をあわせて検討すると IL-28B が minor allele であることが最も強い因子であり、null-response には患者側の要因が最も強く関与していることが推察された。IL-28B minor allele 症例はコアアミノ酸置換、ISDR 0, 1 の難治例が多いことが判明し、宿主因子とウイルス因子の複雑な相互関係があることが注目された。

SVR と非 SVR で多変量解析を行い、オッズ比をもとに以下の SVR 予測式（男性 2 点 + 低 HCV RNA 量 (1000KIU/ml 以下) 3 点 + 血小板高値 (15 万/uI 以上) 1 点 + 低年齢 (60 歳以下) 1 点 + ISDR 変異 (2 個以上) 2 点 + コア 70 アミノ酸野生型 2 点) を作成した。この式を適応することにより、2 点

以上 0%、3 ~ 6 点 40%、7 ~ 11 点 90% の SVR 率が期待できることが予測された。

#### 3) Genotype 1b 型かつ高ウイルス量症例における PEG-IFN/RBV/TVR 3 剤併用治療

HCV RNA 陰性化率は 1wk 2%、2wk 34%、4wk 80%、8wk 95%、12wk 90% であり極めて高率であった。また、SVR 率は初回治療例 76% (13/17)、前治療再燃例 83% (15/18)、前治療無効例 31% (4/13) であった。コア 70/91 アミノ酸置換は 3 剤併用治療開始後 48 時間以内の早期ウイルス動態に関与していた。

#### 4) コアアミノ酸変異の意義

コア 70/91 変異 HCV-JFH1 クローンではウイルスの細胞内への蓄積傾向がみられ、IFN 応答能が低下していた。SOCS1/3 などの高発現が関与していた。

#### 5) マイクロ RNA

HCV 感染時に変動する miRNA として mir-192, -194, -215, -320, -491 が同定され、そのうち mir-192, -215, -491 は HCV の増殖を促進する働きがあることが示された。mir-192, -215 については、HCV IRES 活性や、細胞内シグナルに HCV 増殖を制御するような明らかな変化は見られなかった。mir-491 は PI3 kinase/Akt 活性を抑制することにより HCV の増殖を促進するものと考えられた。これら miRNA は HCV 抑制における標的になる可能性が示唆された。

#### 6) BCAA の効果

PEG-IFN/RBV 併用治療の効果は Fischer 比が低下するに従い不良になることが示唆された。マウス正常肝細胞に対して BCAA 投与は mTOR シグナルを活性化し、それにより IFN $\alpha$  応答を増強することが示された。



#### 6) 脾臓の免疫機能に与える意義

C型肝硬変患者では摘脾術後に末梢CD4陽性T細胞の反応性が回復し、その一部はPD-1発現低下を介していることが示された。

#### 7) 血小板減少が肝線維化に与えるインパクト

遺伝子改変により作成した血小板減少マウスを用いて、bile duct ligation後の線維化進展について検討した。血小板減少マウスでは肝障害や肝再生には影響がみられなかったが、肝線維化が有意に増悪した。培養細胞系を用いた検討により、血小板は肝星細胞のコラーゲン産生をHGF/c-Met経路を介して抑制していることが明らかとなった。

#### 8) HIV合併例に対する対策

PEG-IFN/RBV治療を行ったHIV感染合併C型肝炎症例27例を検討した。Genotype 1型18例中、HCV RNA量が1,000 KIU/mL以上の11例からは著効例はなかったが、同未満の7例からは2例に著効が得られた。

### D. 考察と結論

PEG-IFN/RBV併用治療により著効が得られなかった症例に対する再治療効果はGenotype 1で45%、Genotype 2で54%であった。今回の治療成績は肝炎診療の専門機関において再治療効果が期待できると判断された患者群が対象となっていることを考慮する必要があるが、欧米の大規模スタディの結果に比し極めて良好であった。Genotype 1においては前治療pEVR達成例、Genotype 2においてはcEVR達成例では良好な再治療成績が得られており、PEG-IFN/RBV/TVRが臨床応用されていない現在において、再治療を考慮すべき患者

集団であると考えられた。

PEG-IFN/RBVに対するnull-responseにはIL-28BのSNP、コアアミノ酸置換が関与している。IL-28B minor alleleの症例はコアアミノ酸置換を有することが多く両者の間には複雑な関係が予測される。

難治化のメカニズムとして、コアアミノ酸置換を有するウイルスではHCVの放出が抑制され、IFN抵抗性が付与されることが関与している可能性がある。進展した肝疾患にみられるFisher比の低下は、BCAAによるmTORシグナルの減弱を介してIFN $\alpha$ 応答性を不良にすることが示唆された。HCV感染では宿主細胞のマイクロRNA発現に変動がみられ、ウイルス増殖に影響を与える可能性が示唆された。

C型肝炎では肝疾患が進展すると血小板が減少するが、血小板減少が肝線維化を増悪させることが明らかとなり、vicious circleが形成されることが示された。また、線維化進展例では脾臓でのCD4T細胞のPD-1発現が増強し免疫を負に制御している可能性が示された。

C型肝炎治療抵抗例であるHIV合併例と腎移植後症例に対しては、ウイルス量が1,000 KIU/mL未満であることや、十分な薬剤を投与することが肝要であると考えられた。

# 「C型肝炎難治症例の病態解明と抗ウイルス治療に関する研究」

## 研究の目標

## 初年度の成果概要

1. PegIFN/RBV非奏功例から真の難治症例を絞り込み、新規抗ウイルス治療の適応を明確にする

- 再治療ガイドラインの作成

PegIFN/RBV治療非著効例に対する再治療効果  
Genotype 1, 45%; Genotype 2, 54%

Genotype 1に対しては前治療pEVR達成例  
Genotype 2に対しては前治療cEVR達成例  
がよい治療適応である

再治療に際しては前治療に比し治療期間を延長し、  
十分な薬剤投与量を確保する工夫が必要

2. PegIFN/RBV/STAT-Cによる治療効果の検討

PegIFN/RBV/TVRの抗ウイルス効果は  
PegIFN/RBVに比し極めて強力である

初回治療例 76%  
前治療再燃例 83%  
前治療無効例 31%

3. その他のc型肝炎難治症例の抗ウイルス戦略を明確にする

- 移植後c型肝炎
- HIV感染合併例
- 透析患者

HIV合併例、腎移植後症例の  
治療成績の解析

4. c型肝炎難治例の病態を解明し、新たな治療戦略を構築する

- 肝線維化進展/血小板減少例
- HCV複製の維持機構

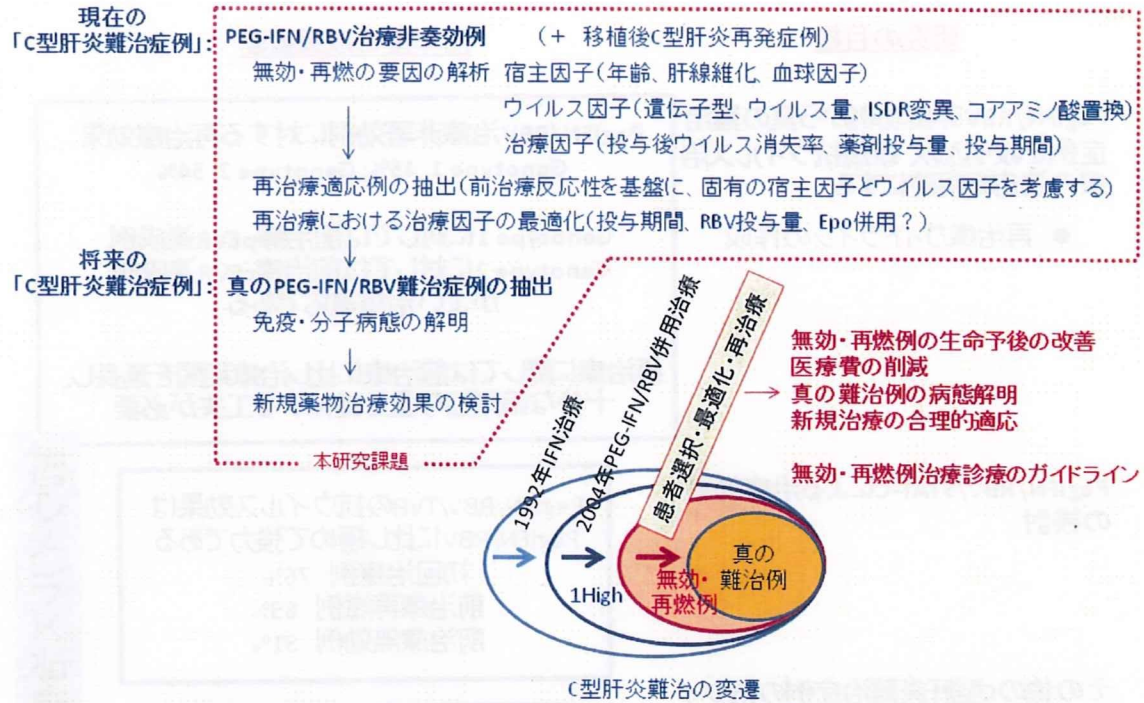
マイクロRNA  
コア70/91アミノ酸置換  
ISG発現増強  
分岐鎖アミノ酸  
脾臓におけるCD4T細胞応答減弱  
血小板減少による肝線維化の誘導

抗ウイルス治療

病態解明

**本研究課題の意義と位置づけ**

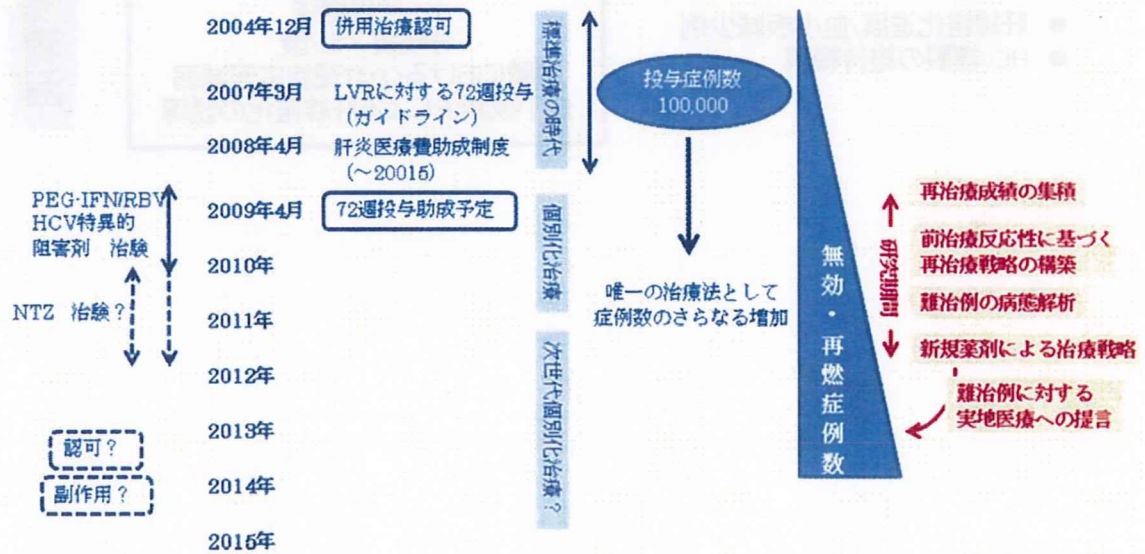
かつての「難治性C型肝炎」: 1型高ウイルス量症例 PEG-IFN/RBV併用治療(2004.12)の実施にて克服



**新規薬剤による治療**

**PEG-IFN/RBV併用治療 (初回治療)**

**無効・再燃例に対する対策**



## Ⅱ. 共同研究報告



厚生労働省科学研究費  
肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）  
共同研究報告書

Peg-IFN/RBV 治療非著効例に対する再治療効果

研究代表者： 竹原徹郎 大阪大学大学院医学系研究科・准教授

研究要旨： C 型慢性肝炎に対する Peg-IFN/Ribavirin (RBV) 併用療法の非著効例に対する同療法による再治療は、新規抗ウイルス剤による治療が認可されるまでの間の治療選択肢の一つと考えられる。しかし、如何なる患者群で再治療による効果が得られるかは明らかでない。今回、Peg-IFN $\alpha$ 2b/RBV 併用療法非著効例に対する Peg-IFN/RBV の再治療効果について多施設共同研究を行った。Peg-IFN/RBV 初回治療完遂例に対する再治療効果は genotype1 型で 45%、genotype2 型で 54%であった。再治療時の治療効果予測には、初回治療時の Peg-IFN/RBV 併用療法への反応性が有用であり、genotype1 型においては初回治療での p-EVR 達成例、genotype2 型においては初回治療での c-EVR 達成例において再治療効果が得られやすく、再治療の良い適応であると考えられた。また genotype1 型の初回治療再燃例での再治療において、初回治療に比し薬剤投与量が増加し、投与期間が延長した症例では著効が得られやすく、初回治療無効例においても、初回治療 p-EVR 達成例や再治療開始時低ウイルス量症例では、再治療において著効が得られやすいことが示された。

共同研究者

林 紀夫 大阪大学消化器内科学 教授

平松直樹 大阪大学消化器内科学 講師

小瀬嗣子 大阪大学消化器内科学

泉 並木 武蔵野赤十字病院消化器内科  
部長

伊藤義人 京都府立医科大学消化器内科学  
准教授

坂本直哉 東京医科歯科大学分子肝炎制御  
学 寄付講座准教授

芥田憲夫 虎の門病院肝臓センター 医員

三田英治 国立病院機構大阪医療センター  
消化器科 科長

A. 研究目的

1 型高ウイルス量の C 型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法の第一選択は Peg-IFN/RBV 併用療法であるが、同併用療法においても約半数ではウイルス排除が得られず、このような難治例の割合は経年的に増加すると予想される。Peg-IFN/RBV 併用療法の非著効例において、同併用療法に

よる再治療は、新規抗ウイルス剤による治療が認可されるまでの間の治療選択の一つと考えられるが、如何なる患者群で再治療による効果が得られるかは明らかでない。今回、Peg-IFN/RBV 併用療法での非著効例における同療法の再治療効果を検討し、再治療の適応症例の特徴と、再治療での治療効果向上に関与する因子を明らかにすることを目的に、多施設共同の後向き研究を行った（パネル1）。

## B. 研究方法

Peg-IFN $\alpha$ 2b/RBV 併用療法にて著効が得られず、Peg-IFN $\alpha$ 2a or  $\alpha$ 2b /RBV 併用療法による再治療を施行した C 型慢性肝炎 177 例を対象とした。対象を初回治療完遂例（139 例）と副作用中止例（28 例）に区分し、HCV-RNA の消失についてはアンプリコア定性法（ $<50\text{IU/ml}$ ）で検討し、治療開始 12 週での HCV-RNA 減少が 2log 未満である症例、治療開始 24 週での HCV-RNA が陽性である症例を無効例と判定した（パネル 2、3、4）。初回治療完遂例の HCV genotype 別の症例数は、1 型/2 型=110/28 例、初回治療効果別では、再燃/無効=91/48 例であった（パネル 5）。

## C. 研究成果

### 【初回治療完遂例】

Genotype1 型：全症例における著効率（再治療での治療期間は不問）は 45%（29/64）であった（パネル 6）。このうち、初回治療再燃例で 67%（22/33）、無効例で 23%（7/30）であった（ $p<0.001$ ）。また、初回治療で p-EVR（治療開始 12 週時：2log 以上の HCV-RNA 減少）が得られた症例で 59%

（23/39）、p-EVR が得られなかった症例で 17%（3/18）であった（ $p<0.01$ ）（パネル 7）。前治療において 24 週時陰性化を認めなかった無効例においても、p-EVR が得られていた症例では、44%（4/9）に著効が得られ、再治療開始時 HCV-RNA 量 $\leq 5\text{log}$ の症例では、著効率が有意に高率であった（ $\leq 5\text{log}$ ；75%，3/4 vs.  $5\text{log}<$ ；18%，4/22， $p<0.05$ ）（パネル 8）。一方、初回治療再燃例においては、Peg-IFN 総投与量や RBV 総投与量が初回投与時に比し増加し、投与期間が延長した症例では著効が得られやすかった（パネル 9、10）。

Genotype2 型：全症例における著効率（再治療での治療期間は不問）は 54%（13/24）であった（パネル 6）。このうち、c-EVR（治療開始 12 週時の HCV-RNA 陰性化）が得られた症例で 61%（11/18）、c-EVR が得られなかった症例で 17%（1/6）であった（パネル 11）。

### 【初回治療副作用中止例】

初回治療副作用中止例の再治療完遂率は 89%（25/28）であり、再治療完遂例の著効率は 1 型：50%（8/16）、2 型：75%（3/4）であった（パネル 12）。

## D. 考察と結論

Peg-IFN $\alpha$ 2b/RBV 併用療法非著効例に対する Peg-IFN/RBV 併用療法再治療効果には、初回治療時の Peg-IFN/RBV 併用療法への反応性が再治療時の治療効果予測に最も有用であることが明らかとなった。即ち、genotype1 型においては初回治療での p-EVR 達成例（パネル 13）、genotype2 型においては初回治療での c-EVR 達成例において再治療効果が得られやすいことから、



このような症例は再治療の良い適応として捉えられる。一方、genotype1型でのp-EVR非達成例、genotype2型でのc-EVR非達成例は、Peg-IFN/RBV再治療においても治療効果が得られないため、プロテアーゼ阻害剤/Peg-IFN/RBV併用療法まで再治療を待機するべきであると考えられる。また、再治療において著効が得られる症例の特徴として、初回治療時に比し、薬剤投与量が増加し、投与期間が延長している点が挙げられることから、再治療において薬剤投与量の増加や投与期間の延長が可能な症例が、Peg-IFN/RBV再治療の良い適応と考えられる(パネル14)。

#### E. 研究発表

##### 論文発表

1. 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;16(8):578-85.
2. 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;16(8):586-94.
3. 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;39(5):432-8.
4. 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, Hoshui 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.* in press.

5. Imai Y, Tamura S, Tanaka H, Hiramatsu N, Kiso S, Doi Y, Inada M, Nagase T, Kitada T, Imanaka K, Fukuda K, Takehara T, Kasahara A, Hayashi N. Reduced risk of hepatocellular carcinoma after interferon therapy in aged patients with chronic hepatitis C is limited to sustained virological responders. *J Viral Hepat.* in press.

学会発表

The 60<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases.

October 30 - November 3, 2009.

Hynes Convention Center Boston, Massachusetts.

1. Song C, Hiramatsu N, Oze T, Yakushijin T, Mochizuki K, Imanaka K, Iio S, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Inui Y, Hijioka T, Tamura S, Yoshihara H, Imai Y, Kato M, Yoshida Y, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Hayashi N. Reducing drug doses in genotype 1 patients with chronic hepatitis C during treatment with pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin delays the timing of hcv rna negativity or prevents its attainment; a propensity score-matched study.
2. 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.
3. 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.
4. Kurashige N, Hiramatsu N, Oze T, Yakushijin T, Mochizuki K, Miyagi T, Tatsumi T, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Imanaka K, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Inui Y, Tamura S, Yoshihara H, Imai Y, Hayashi N. Combination therapy with pegifna-2b and ribavirin in chronic hepatitis C patients with normal ALT levels: matched case-control study by propensity score method.
5. 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- $\alpha$  and ribavirin therapy in chronic hepatitis C patients.

F. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

## 目的

Peg-IFN/RBV併用療法非著効例に対する、  
Peg-IFN/RBV併用療法再治療効果について検討し、  
再治療の適応症例の特徴と、再治療での治療効果  
向上に関与する因子を明らかにする。

### パネル1

## 対象・方法

### 対象

Peg-IFN/RBV併用療法にて著効が得られず、  
Peg-IFN/RBV併用療法による再治療を施行したC型慢性肝炎 177例  
(初回治療の治療完遂・副作用中止を含む)

### 方法

- 再治療薬剤: Peg-IFN  $\alpha$ 2a or  $\alpha$ 2b / RBV併用療法
- 解析対象: 初回併用療法における 治療完遂例 / 副作用中止例
- 効果判定: HCV-RNA陰性: 50IU/ml (Amplicor法測定限界)  
治療中止基準: 治療開始12週 2log未満のHCV-RNA減少  
治療開始24週 HCV-RNA陽性  
→ Non-responderとして扱う

### パネル2

## 施設別登録症例

• 京都府立医科大学	14例
• 国立病院機構大阪医療センター	25例
• 東京医科歯科大学	16例
• 虎の門病院	15例
• 武蔵野赤十字病院	27例
• 大阪大学	80例

パネル3

## 検討項目

- 初回治療副作用中止例
  - 再治療完遂率、再治療効果
- 初回治療完遂例
  - Serotype1型、2型別の再治療効果
  - 再治療効果に寄与する因子
    - ✓ 薬剤投与量 (Peg-IFN、Ribavirin)
    - ✓ 治療期間
    - ✓ 初回治療72週治療例の再治療効果
  - 治療効果向上への工夫
    - ✓ 薬剤投与量維持に向けた方策 (摘脾術、脾臓塞栓術)

パネル4



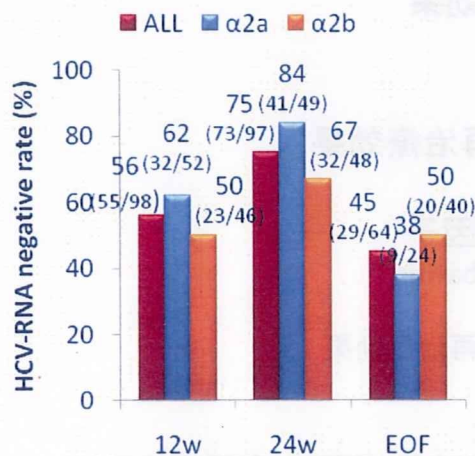
## 患者背景

	初回治療完遂 (n=139)				初回治療中止 (n=38) (副作用中止:n=28)		
	Relapser+BT (n=91)		Non-responder (n=48)		1型(n=21)	2型(n=7)	
	1型(n=65)	2型(n=26)	1型(n=45)	2型(n=2)			
年齢	61.1 ± 8.7	59.5 ± 8.3	60.7 ± 8.9	62.0 ± 8.6	56.6 ± 9.4	50.5 ± 7.5	
性別	32 / 33	15 / 11	20 / 25	1 / 1	10 / 11	5 / 2	
初回治療	薬剤: 2a / 2b	2b	2b	2b	2b	2b	
	治療期間: 48/72w or 24/48w	47 / 17 (27%)	24 / 2			11.3 ± 12.6	9.5 ± 8.2
	Peg-IFN総投与量 ( $\mu$ g/kg/week)	1.24 ± 0.33	1.26 ± 0.39	1.27 ± 0.30	0.60 ± 0.22	1.7 ± 0.6	1.0 ± 0.4
	RBV総投与量 (mg/kg/day)	8.9 ± 2.4	10.0 ± 2.0	10.1 ± 2.6	12.0 ± 1.8	10.6 ± 2.0	10.4 ± 1.5
再治療	薬剤: 2a / 2b	36 / 29	5 / 21	24 / 21	1 / 1	4 / 17	0 / 7
	投与終了: 終了 / 治療中	45 / 20	24 / 2	39 / 6	2 / 0	18 / 3	7 / 0

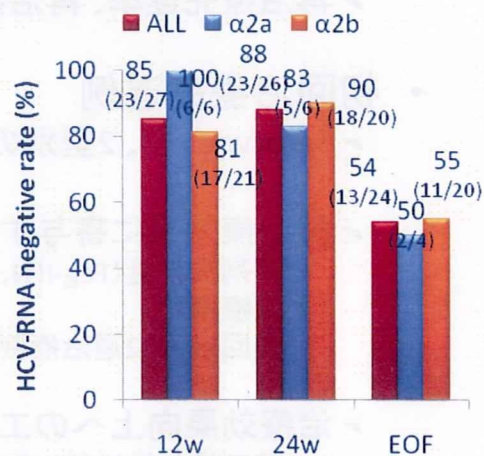
パネル5

## Peg-IFN/RBV再治療効果 (前治療反応性、再治療期間を考慮せず)

Serotype1



Serotype2



パネル6