

F. 健康危険情報

特記すべき事なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Iwasaki Y, et al. A randomized trial of 24 versus 48 weeks of peginterferon alpha-2a in patients infected with chronic hepatitis C virus genotype 2 or low viral load genotype 1. Hepatol Int 2009;3(3):468-79.

2) Tanioka D, et al. Factors associated with adherence to combination therapy of interferon and ribavirin for patients with chronic hepatitis C. Liver Int 2009;29(5):721-9.

2. 学会発表

岩崎良章、他. 1型高ウイルス量のC型慢性肝炎に対するペグインターフェロン+リバビリン併用療法における効果関連因子の解析. 第95回日本消化器病学会総会

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

特許庁特許データベース  
http://www.jpo.go.jp

特許庁実用新案データベース  
http://www.jpo.go.jp

特許庁特許データベース  
http://www.jpo.go.jp

特許庁特許データベース  
http://www.jpo.go.jp

特許庁特許データベース  
http://www.jpo.go.jp

特許庁特許データベース  
http://www.jpo.go.jp

特許庁特許データベース  
http://www.jpo.go.jp

特許庁特許データベース  
http://www.jpo.go.jp

特許庁特許データベース  
http://www.jpo.go.jp

特許庁特許データベース  
http://www.jpo.go.jp

特許庁特許データベース  
http://www.jpo.go.jp

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

血小板低値例へのインターフェロン治療法の確立を目指した基礎および臨床的研究

工藤 正俊 近畿大学医学部消化器内科 教授

研究要旨 造影超音波による脾摘効果予測

A. 研究目的

血小板減少を伴う C 型肝炎患者に対するインターフェロン治療は、治療による更なる血球減少のため、投与量の減量あるいは治療中止をしばしば余儀なくされ、結果として治療効果は不良である。このような症例に対しては、治療導入前に脾臓摘出術により血球増加をはかる事が有用である。そこで脾臓摘出が肝予備能に与える影響について、造影超音波検査にて検討を行う。

B. 研究方法

血小板低値を伴い C 型肝炎患者において、脾臓摘出前および手術 1 ヶ月後にソナゾイドを用いた造影超音波検査を行い、post-vascular phase（後血管相）における術前後の肝臓の輝度（Liver Intensity: LI）変化、または術前の肝臓と脾臓の輝度比（Liver Spleen Index: LSI）から、脾摘前後の肝予備能の変化が予測可能かどうか検討を行った。

（倫理面への配慮）

造影超音波検査は、すでに保険収載済みの検査法である。患者個人情報に関して、患者名は匿名化し、検査結果など細心の注意をもって取り扱う。

C. 研究結果

2009 年 12 月 31 日までに血小板低値を伴う C 型肝炎患者計 5 例に対して脾臓摘出を行った。うち 3 例において上記プロトコールに従い、治療前後に造影超音波検査を行った。脾摘後に肝予備能の改善を認めた 1 例においては、手術後の LI 値は術前の LI 値に比し上昇を認めたのに対し、肝予備能の悪化を認めた 2 例では LI 値は低下および不変であった。

また、LSI 値に関しては、術後に肝予備能が改善した症例では LSI 値（LI/SI）は 1 未満であった。また悪化した 2 例では 1 未満、1 以上を示した症例が 1 例ずつであった。

D. 考察

ソナゾイドを用いた造影超音波検査における post-vascular phase（後血管相）は、肝の網内系細胞による超音波造影剤の取り込み（貪食）能を反映する。今後のさらなる検討を要するが、肝臓の血流動態に密接に関連のある脾臓摘出の肝予備能に与える影響が、本手法により定量的に評価可能である可能性が示唆された。

E. 結論

現時点では症例数が少ないものの、造影超音波検査は血小板低値を伴う C 型肝炎患者の脾臓摘出による肝予備能変化の把握および予測に有用である可能性がある。

## F. 健康危険情報

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

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

インターフェロン(IFN)少量長期投与における酸化ストレス・鉄代謝に関する研究

日野 啓輔 川崎医科大学 肝胆膵内科学 教授

研究要旨 本邦におけるC型肝炎ウイルス排除は50%程度であり、難治例にはIFNを少量・長期間投与することで、肝発癌抑制効果が得られる事を報告している。欧米では、少量長期投与に発癌抑制効果はないという全く違う報告がなされ、両者で大きく異なっており、肝発癌が多い本邦におけるIFN少量長期の有効性を再評価することが重要になっている。本研究はIFN少量長期投与中の鉄代謝に注目し、ヘプシジン、酸化ストレスマーカーを測定し、IFN投与中に鉄代謝改善し、酸化ストレスを抑え、肝発癌抑制の一機序になるかを明らかにする研究である。

A. 研究目的

C型慢性肝炎患者を対象に、IFN療法でのウイルスが排除不能症例や非適応例に対するPEG-IFN $\alpha$ 少量長期投与中の鉄代謝ならびに酸化ストレスの影響について明らかにし、IFN少量長期投与における治療効果判定のマーカーを検討する。

B. 研究方法

同意が得られた症例に対し、PEG-IFN $\alpha$  2a90ugを週に1回投与し、3ヶ月毎に血清鉄、フェリチン、Hepcidin、8OHdG、血清ラジカル測定等を行い、同意の得られなかった症例を対照として比較検討を行う。本臨床研究は「ヘルシンキ宣言」、厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」等に関連する諸規則を遵守して実施する。

C. 研究結果

川崎医科大学・川崎医科大学付属病院倫理委員会より10月、研究承認を得て現在症例を登録中（IFN投与群3例 非投与群5例）である。

D. 考察

ウイルス排除不能例に対し、IFN単独3MIU週2～3回2年以上の長期投与すると、ALT正常化率の改善及び肝発癌率が改善したという報告があり、IFN無効例での少量長期投与の有用性が示された。一方、欧米では、IFN少量長期投与に対して発癌抑制効果はないと報告され、肝発癌が多い本邦におけるIFN長期の有効性を再評価することは急務にである。C型慢性肝炎患者に見られる鉄過剰は、肝発癌促進因子である。われわれはC型慢性肝炎における鉄代謝異常のメカニズムについて報告してきたが、IFN少量長期投与の肝発癌抑制効果の一機序として鉄代謝改善効果をみた研究はこれまでにないので前向きに検討することとする。

E. 結論

症例の登録と研究の遂行を継続する。

F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Nishina S, Korenaga M, Hidaka I, Shinozaki A, Sakai A, Gondo T, Tabuchi M, Kishi F, Hino K. Hepatitis C virus protein and iron overload induce hepatic steatosis through the unfolded protein response in mice. *Liver Int* (in press).

2) Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, Nakagawa M, Korenaga M, Hino K, Hige S, Ito Y, Mita E, Tanak 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* 41: 1105-9 (2009).

3) Sugiyama M, Tanaka Y, Kurbanov F, Maruyama I, Shimada T, Takahashi S, Shirai T, Hino K, Sakaida I, Mizokami M. Direct cytopathic effects of particular hepatitis B virus genotypes in severe combined immunodeficiency transgenic with urokinase-type plasminogen activator mouse with human hepatocytes. *Gastroenterology* 136: 652-62 e3 (2009).

### 2. 学会発表

第 95 回日本消化器病学会総会  
シンポジウム 5  
MnSOD genotype によって高齢 HCV 発癌は予測可能か 是永匡紹 日野啓輔 坂井田功  
日本消化器病学会誌 vol106 sup A40

第 45 回日本肝臓学会総会  
コンセンサスミーティング 2

「C 型肝炎の発症機序」  
日野啓輔 是永匡紹 肝臓 50 sup(1) A40

第 45 回日本肝臓学会総会  
一般演題 鉄蓄積は小胞体ストレスを介して肝脂肪化を引き起こす 仁科惣治 是永匡紹 古谷隆和 坂井田功 日野啓輔 肝臓 50 sup(1) A166

第 13 回日本肝臓学会大会  
パネルディスカッション 6  
「PegIFN/RBV 無効例への工夫～再燃・null 例への再治療の試み～是永匡紹 日野啓輔 肝臓 50 sup(2) A453

第 38 回日本肝臓学会西部会  
ワークショップ 1  
「PegIFN/RBV72 週延長投与の再燃因子と再燃後治療の有効性」是永匡紹 日野啓輔  
肝臓 50 sup(3) A630

The 60<sup>th</sup> Annual meeting of the american association for the study of liver diseases (poster presentation)  
Inhibition of the oxidative stress reduces hepatic iron overloaded through the up-regulation of hepcidin level in transgenic mice expressing the hepatitis C virus polyprotein Korenaga M, Nishina S, Korenaga K, Sakaida I, Hino K. *Hepatology* 50 sup 1158A

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

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

インターフェロン治療患者における疲労症状の実態調査

河田 則文 大阪市立大学大学院医学研究科 教授

研究要旨 C型肝炎患者では慢性肝炎による非特異的な自覚症状（易疲労感、全身倦怠感など）とともに病状は進行する。この症状は慢性的な炎症による、いわば疲労状態に伴うものと考えられる。インターフェロン治療により肝炎ウイルスが除去された患者では治療前と比較して種々の自覚症状の改善を認める症例がある。一方、インターフェロン治療中は、肝炎ウイルスの減少や肝機能の改善を認めても患者の倦怠感は顕著である。これはインターフェロン投与による急激な生体反応の結果生じるものであるが、6ヶ月以上におよぶインターフェロン治療は過剰なサイトカインによって引き起こされた慢性疲労状態とも考えられる。そこで、本研究ではC型慢性肝炎に対するインターフェロン治療前、治療中、治療後での疲労病態をアンケート調査にて明らかにし、患者個々の疲労の程度と治療の中断・中止との関係を検討した。初年度の研究成果として53例を対象とした調査から食生活とインターフェロン治療中の疲労度合いに関連を認めた。

共同研究者 田守 昭博 大阪市立大学准教授  
大藤 さとこ 大阪市立大学助教

#### A. 研究目的

現在、我が国ではC型慢性肝炎に対する標準治療としてペグインターフェロンとリバビリン併用療法が実施されている。しかしC型肝炎ウイルス(HCV)が完全に排除される割合は5割未満に留まっており、今後さらなる治療法の改良が必要である。著効率を改善する手法として薬剤の副作用から中止・減量になる症例を減少させることが考えられる。副作用の中には血球減少など客観的数値に表示されるものと患者の主観的な要素がある。特に易疲労感は、インターフェロン治療中に最も頻度の高い主観的副作用である。そこで、本研究の目的はC型慢性肝炎に対するIFN治療前、治療中、治療後の疲労病態を把握し、患者個々の疲労の程度をと治療の中断・中止との関係を明らかにするとともに、その対策を企画することにある。

#### B. 研究方法

大阪市立大学医学部附属病院においてPEG-IFN $\alpha$  2b・リバビリン療法を実施した高ウイルス量C型肝炎例の内、アンケート調査に同意を得られた79例である。治療開始前と治療中（6週から16週）と治療後の3ポイントにて調査を実施した。

今回、インターフェロン治療開始前と治療中のアンケート調査において回答が得られた53例を解析対象として、治療開始前後の自覚症状の変化を検討した。また、インターフェロン中の疲労度と生活習慣要因との関連を解析した。

患者背景は平均年齢58歳(男性26, 女性27), Body Mass Index 平均24, 喫煙歴なし28例, 飲酒歴なし24例, 無職19例, 平均睡眠時間6.5時間, 肝疾患治療平均期間12.7年であり、治療前の検査成績は白血球数4700(2200-8300), ヘモグロビン13.7(9.2-17.0), 血小板数16.6(8.1-41.5), ALT49(14-464)である。疲労程度の評価は、疲労の持続時間、Visual Scale、Performance Status、CES-D

(妥当性の検証されている“うつ”の指標)を用いた。インターフェロン中の疲労度との関連を検討する際には、全対象者における各疲労度の median value を Cut-off point として用いた。関連の度合いは、Logistic regression model により OR および 95%信頼区間を算出して評価した。

### C. 研究結果

いずれの疲労 Score においても、インターフェロン治療前と比較してインターフェロン中は疲労程度の悪化を認めた。インターフェロン中の疲労程度は、インターフェロン終了後には改善し、その変化は統計学的な有意差を認めた。また、インターフェロン前とインターフェロン終了後の疲労程度には、統計学的な有意差を認めなかった。インターフェロン中の疲労度と生活習慣要因との関連についての解析を実施した。これらの要因の中には統計学的に有意差のない項目も含まれるが、以下の点にインターフェロン治療中の疲労症状との関連を認めた。

- 1) 高齢ではインターフェロン中の疲労度が低い
- 2) 女性ではインターフェロン中の疲労度が高い
- 3) 肥満者ではインターフェロン中の疲労度が高い
- 4) 喫煙習慣があるものでは、インターフェロン中の疲労度が高い
- 5) インターフェロン前の臨床検査所見では、治療中の疲労との関連は明らかではない
- 6) 食習慣では、洋菓子摂取習慣があるものでインターフェロン中の疲労が高い
- 7) せんべい・もち・お好み焼きなどの摂取習慣があるものでは、インターフェロン中の疲労が高い
- 8) コーヒー摂取習慣があるものでは、インターフェロン中の疲労が低い

### D. 考察

インターフェロン治療中の C 型慢性肝炎患者に対する Health related quality of life (HRQOL) は治療効果との相関が報告されている。これまでの検討では、HRQOL の評価方法として SF-36 Health Survey や Fatigue Severity Scale (FFS) が用いられている。今回、我々は疲労の評価法として疲労の持続時間、Visual Scale、Performance Status、CES-D、倉恒らの疲労 Score を用いてアンケート調査を実施した。評価方法により、統計解析の結果が異なることが明らかとなり、今後の検討課題と考える。一方、これまで生活習慣(特に食生活)とインターフェロン治療中の自覚症状の関係は報告もなく、本研究は新たな知見を提示したものとする。抗ウイルス治療患者の生活習慣へ介入することで薬剤の副作用(自覚症状)を軽減させる可能性があるものと期待する。

### E. 結論

抗ウイルス療法前後の自覚症状と生活習慣に関するアンケートを実施し、疲労感と関連する要因のいくつかが明らかになった。解析に供する症例数が少ないこともあり今後の追跡が必要であるが生活習慣を指導することにより、インターフェロン中の症状を軽減させる可能性が示唆された。今後の新規治療導入後も抗ウイルス治療の副作用軽減に臨床応用可能な対策と考えられる。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 論文発表

1. 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 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.

肝臓 2009; 50: 665-677.

### 学会発表

1. 難治性 C 型肝炎に対するペグ IFN・リバビリン再治療による抗ウイルス効果。田守昭博, 小林佐和子, 岩井秀司, 森川浩安, 榎本大, 坂口浩樹, 木岡清英, 岡 博子, 河田則文。日消誌 2009;106:Suppl. Page A214
2. ペグインターフェロンあるいはインターフェロン単独療法の位置づけ。田守昭博,河田則文。肝臓 2009;50:Suppl.1 Page A30.

### H. 知的財産権の出願・登録状況

#### 1. 特許取得

なし

#### 2. 実用新案登録

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

IFN 少量長期投与の臨床的意義

八橋 弘 国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター治療研究部長

研究要旨 C型慢性肝炎に対する n-IFN 少量長期投与の治療効果、特に治療前後での肝機能の数値の変化について検討をおこなった。

治療前後の血小板数については、前値に比較して治療 6 ヶ月、1 年、1.5 年の時点では有意に低下するも、2 年経過した時点では前値に比して有意に高値となった。プロトロンビン (PT) %値およびアルブミン (Alb) 値は、ともに治療前の値に比較して 2 年目の値は有意に上昇した。ALT 値、AFP 値は、ともに前値に比較して治療 6 ヶ月、1 年、1.5 年、2 年目の時点では有意な低下を認めた。ウイルス駆除率は 6% (3/50 例)、新規肝癌発生率は 24% (10/41 例) であった。

n-IFN 少量長期投与の治療効果に関して、ウイルス駆除率は低いものの、2 年間以上との長期投与例では、血小板数、PT%、Alb 値の増加、ALT 値、AFP 値の有意な低下がえられた。n-IFN 少量長期投与の発癌抑止に関する評価は、コントロール群を設定した上での無作為介入試験が必要であり、対象者の設定、倫理上の問題からは、その実施は困難と考えられた。

C 型慢性肝炎に対する n-IFN 少量長期投与では、肝機能の改善が期待できると考えられた。

研究協力者

柳 謙二 長崎医療センター肝臓内科医師  
佐田 佳代子 長崎医療センター臨床研究センター

A. 研究目的

現在、わが国の C 型慢性肝炎の治療は、週 1 回の投与でも抗ウイルス活性が持続するペグインターフェロン (PegIFN) と内服の抗ウイルス剤であるリバビリン (RBV) を併用する PegIFN/RBV 併用療法が治療の主流となっている。いわゆる IFN 難治例といわれる HCV I 型高ウイルス症例に対する治療成績は、従来型の IFN の 24 週間投与では 10% に満たないウイルス駆除率 (著効率) であったが、PegIFN/RBV 併用療法 48 週間投与での著効率は 50-60% にまで上昇した。

一方、日本の C 型慢性肝炎患者の多くは 60 歳以上の高齢者であり、ALT 値異常を示す高齢の C 型慢性肝炎患者の多くは、肝線維化 stage は進展し、肝癌リスクも高いことから、高齢者での抗ウイルス療法の必要性、緊急性は若年者よりも高い。しかし、これら高齢者では PegIFN/ RBV 併用療法の副作用の出現頻度、程度ともに高く、また著効率も低いといった問題が存在する。

高齢者、肝線維化進展例、PegIFN/RBV 併用療法無効例などを対象に、我々は IFN 少量長期投与を 2002 年から実施している。本治療法はウイルス駆除を目的とせず、肝線維化進展抑止、発癌抑止を目的とした治療である。

IFN 少量長期投与の治療効果、特に治療前後での肝機能について検討をおこなった。

B. 研究方法

解析対象は2002年6月から2009年12月までの期間、長崎医療センターにてn-IFN 1回投与量300万単位でIFN治療導入をおこなったC型慢性肝疾患症例70例中、治療導入後2年以上の経過観察した50例である。治療前後の血小板数、プロトロンビン (PT) %値、アルブミン (Alb) 値、ALT 値、AFP 値の変化について検討した。

(倫理面への配慮)

本研究の解析に用いた患者情報や検査結果は、研究目的ではなく診療目的でえられたものであるが、研究目的に統計処理して使用する上では、書面にて患者の同意をえた。

C. 研究結果

解析対象50例の性差、年齢、HCV genotype、肝線維化進展度、肝癌(HCC)治療歴の有無等は、表に示すとおりである。

治療薬剤は、n-IFNで、その1回投与量は300万単位であり、週3回投与24例(48%)、週2回投与25例(50%)、週1回投与1例(2%)である。

観察期間中、n-IFN治療終了後6ヶ月経過した時点で血中HCV RNAが陰性であったのは3例(6%)であった。n-IFN治療中ないし治療終了後に新たにHCCが発生した例は10例(男性7例、女性3例)であり、その頻度24%(10例/41例)であった。

(2)nIFN少量長期治療症例(N=50)	
男性: N=21 (42%)、女性: N=29 (58%)	治療薬剤
年齢 63.0±9.0歳 (38-78歳)	n-IFN(300万単位)
HCV genotype	週3回 24例 (48%)
HCV1b/εm: N=41 (82%)、	週2回 25例 (50%)
HCV2a 2b: N=9 (10%)、	週1回 1例 (2%)
血小板数 9.4万±3.2万 (3.5万-18.7万)	ウイルス学効果: SVR
肝線維化進展度	SVR : 3例
F4(LC) : N=31 (62%)、	SVR率 3/50=6%
F3 : N=16 (32%)、F1-2: N=3 (6%)	
HCC治療歴あり	IFN後の新規HCC発生
N=9 (男/女: 7/3) (18%)	N=10 (男/女: 7/3) 10/41 (24%)

(2)nIFN少量長期治療症例の血小板数、PT値%の推移(N=50)						
	n	平均値	SD	中央値	Range	
血小板数	治療前	50	9.4	3.2	9.2	3.5 - 18.7
	6ヶ月	41	7.6	2.7	7.6	2.4 - 15.5
	1年	33	7.3	2.6	6.7	3.5 - 13.1
	1.5年	26	7.2	2.9	7.5	3.6 - 13.3
	2年	18	10.1	7.0	8.8	3.7 - 35.9
PT値%	治療前	46	83.7	12.1	84.2	51.8 - 113.0
	6ヶ月	28	87.3	12.2	85.2	68.4 - 123.0
	1年	24	84.3	11.8	83.1	63.8 - 110.4
	1.5年	17	88.4	18.9	88.4	60.0 - 124.7
	2年	12	99.0	12.6	101.8	79.7 - 113.5

P<0.05 : #  
P<0.01 : ## Mann-Whitney U test

(2)nIFN少量長期治療症例のAlb値、ALT値の推移(N=50)						
	n	平均値	SD	中央値	Range	
Alb値	治療前	50	3.9	0.5	3.9	2.8 - 5.2
	6ヶ月	40	3.8	0.5	3.9	2.9 - 4.7
	1年	33	3.9	0.5	3.9	2.9 - 4.7
	1.5年	26	3.8	0.5	4.1	3.0 - 4.6
	2年	18	4.2	0.4	4.3	3.2 - 4.7
ALT値	治療前	50	103.1	52.8	90.5	14.0 - 272.0
	6ヶ月	41	64.1	41.5	49.0	20.0 - 249.0
	1年	34	67.6	40.0	50.0	19.0 - 161.0
	1.5年	26	63.8	36.9	57.5	20.0 - 153.0
	2年	18	52.9	29.7	43.0	22.0 - 136.0

P<0.05 : #  
P<0.01 : ## Mann-Whitney U test

(2)nIFN少量長期治療症例のAFP値の推移(N=50)						
	n	平均値	SD	中央値	Range	
AFP値	治療前	50	63.5	70.6	36.0	4.0 - 326.0
	6ヶ月	39	35.3	54.8	18.0	4.0 - 222.0
	1年	31	43.5	62.5	17.0	3.0 - 235.0
	1.5年	23	44.1	67.4	13.0	3.0 - 246.0
	2年	17	22.8	36.9	9.0	3.0 - 141.0

P<0.05 : #  
P<0.01 : ## Mann-Whitney U test

治療前後の血小板数については、前値に比較して、治療6ヶ月、1年、1.5年の時点では有意に低下するも、2年経過した時点では、有意に高値となった。

プロトロンビン (PT) %値およびアルブミン (Alb) 値に関しては、ともに、治療前の値に比較して2年目の値は有意に上昇した。ALT 値、AFP 値はともに、前値に比較して、治療6ヶ月、1年、1.5年、2年目の時点では有意な低下を認めた。

#### D. 考察

PegIFN/RBV 併用療法無効例、副作用の観点から PegIFN/RBV 併用療法の導入が困難な高齢者、発ガンリスクの高い肝線維化高度進展例に対する新たな治療法として IFN 少量長期投与法が試みられている。ウイルスの排除を目的とせず、肝線維化進展抑制、発癌抑制を目的とした治療であるが、その臨床的意義については、必ずしも一定していない。

一方、最近 Di Bisceglie らは、PegIFN 単独 90 $\mu$ g 長期投与は、肝発癌抑制も含めて臨床的な有効性を示せなかったという結果を報告している (HALT-C Trial : NEJM 2008;359(23): 2429-41.)。本論文は、IFN 少量長期投与の有効性を否定したものの、Di Bisceglie らの解析対象の特徴として、PegIFN/RBV 無効例を選択している治療を導入していること、患者年齢が 50-51 歳と若く、無治療コントロール群の肝発癌率自体が低いことなど日本の患者層とは背景因子が大きく異なっている、などである。高齢者が主体でかつ肝がん発生率の高い日本の C 型慢性肝炎、肝硬変患者には、この HALT-C STUDY の結果は参考にはならないという意見もあり、その解釈について議論が続いている。

今回、我々の解析対象例での検討では、n-IFN 少量長期投与のウイルス駆除率は 6% と低いものの、2 年間以上との長期投与例では、血小板数、PT%、Alb 値の増加、ALT 値、AFP 値の有意な低下がえられた。

n-IFN 少量長期投与の HCC 発癌抑制に関しては、観察期間内の HCC 発生率は 24% であった。HCC 発癌抑制に関する評価は、コントロール群を設定した上での無作為介入試験が必要である。しかしながら、現在の日本の医療環境の中で、そ

の対象者の設定、倫理上の問題からは、その実施は困難と考えられるも、HCC 腫瘍マーカーおよび肝機能の動きから、n-IFN 少量長期投与は、HCC の前段細胞に対するアポトーシスの誘導や、肝細胞の再生に C 型慢性肝炎に対する n-IFN 少量長期投与では、肝機能の改善が期待できると考えられた。

#### E. 結論

C 型慢性肝炎に対する n-IFN 少量長期投与では、2 年間以上の長期投与によって肝機能の改善が期待できると考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

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

インターフェロンの副作用軽減と有効性向上に関する基礎および臨床的研究に関する研究

福井 博 奈良県立医科大学 第三内科 教授

研究要旨 ウイルス排除困難例に対して肝線維化進展抑制を図ることにより肝硬変への進展および将来の肝発癌抑制を目指す。本年度は低用量 IFN と Ribavirin の血管新生阻害相乗効果を確認した。

A. 研究目的

血小板減少で通常のインターフェロン治療が困難な症例に対して低用量 IFN, Riv に降圧剤である ACE 阻害薬を加えた治療にて肝線維化進展抑制を図る。

B. 研究方法

本年度は血管内皮細胞を用いて臨床用量に匹敵する低用量の IFN と Riv の内皮細胞管腔形成に及ぼす相乗効果について解析した。

（倫理面への配慮）

本年度の研究は in vitro 研究のみを行った。来年度は当大学動物委員会の承認のもと生体を用いた検討を行う。

C. 研究結果

IFN は肝実質細胞増殖などに影響を与えない低濃度において用量依存性に血管内皮細胞増殖を抑制した。IFN と Riv の共存下では IFN 単独よりも強い血管新生阻害効果を示した。

D. 考察

血小板低値などにより通常用量での治療が困難な患者さんに対し、IFN と Riv の用量を低用量にしながら肝線維化の進展を抑制するには、IFN と Riv の血管新生抑制における相乗効果を確認する必要があり、本年度の研究によって同事実が確

認できた。来年度以降は ACE-I を加え、3 者の相乗効果について検討を加え、臨床応用に向けた基礎的検討を行っていく。

E. 結論

臨床低用量に相当する低濃度において IFN と Riv による血管新生阻害相乗効果を確認した。なお、これらの低用量では肝実質細胞には影響を与えなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

吉治仁志、野口隆一、福井博：RAAS 研究の進歩と ARB:慢性肝疾患・日本臨床・2009/799-806

2. 学会発表

藤本正男、福井博：高齢者 1b 高ウイルス量 C 型慢性肝炎に対する Peg-IFN/Ribavirin 併用効果の治療成績と肝癌阻止対策・日本高齢消化器病学会；2009.7.11

藤本正男、福井博：高齢者 1b 高ウイルス量 C 型慢性肝炎に対する Peg-IFN/Ribavirin 併用効果の治療成績と肝癌阻止対策・日本肝臓学会西部会；2009.12.4



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

インターフェロンに誘発される精神症状とその対処法の確立

内村 直尚 久留米大学医学部神経精神医学講座 教授

研究要旨 ペグインターフェロン（IFN）+リバビリン投与を行った慢性 C 型肝炎患者 278 名中、不眠が 3.2%、抑うつ状態が 3.2%出現した。また、精神科連携群では精神科非連携群と比較して、精神症状による中止率が低く、精神症状出現例での完遂率が高かった。さらに、精神疾患既往患者においても精神科連携群では精神症状による中止を認めなかった。以上の結果から、IFN による不眠を含めた精神症状の発現に早期に気づき、精神科医と連携をとるなど早期に対処することが IFN 治療を完遂することにつながることを推察された。

研究協力者

佐田 通夫 久留米大学医学部内科学講座  
消化器内科部門

井手 達也 久留米大学医学部内科学講座  
消化器内科部門

久原孝一郎 久留米大学医学部内科学講座  
消化器内科部門

A. 研究目的

慢性 C 型肝炎の治療で使用されるインターフェロン（IFN）は副作用として精神症状が出現しやすいといわれているが、その頻度は内科医では 5~40%、精神科医では 6~100%など報告は様々であり、その実情は明らかにされていない。

また、精神症状の中でもうつ状態が最も多いといわれているが、発現機序やその対処法に関しても確立されていないのが現状である。そこで、我々は IFN 投与によって精神症状が出現する頻度およびその状態像を明らかにすること、また、内科医と精神科医の連携の有無によって、精神症状の転帰や予後に違いがあるかを検討した。

B. 研究方法

1) 久留米大学病院消化器内科において慢性 C 型肝炎と診断され、ペグ IFN+リバビリン投与目的で久留米大学病院を受診した患者さんの中でインフォームドコンセントの得られた 278 名（男性 142 名、女性 136 名）、平均年齢 57.2 歳（男性 55.6 歳、女性 59.0 歳）を対象に投与前および投与後に精神科医が面接を行い、精神症状の有無を検討した。

2) ペグ IFN 治療開始前から精神科受診を行っている 3 施設（精神科連携群）の 223 名と明らかに精神症状がある例を除き、通常は精神科受診を行っていない 3 施設（精神科非連携群）の 312 名において IFN 療法における精神症状による中止率を比較検討した。

C. 研究結果

1) IFN 治療を受けた 278 名中不眠が出現した頻度は 3.2%、抑うつ状態が出現した頻度が 3.2%で合計 6.4%であった。不眠および抑うつ状態の出現頻度は性差や年齢においては明らかな相違はみられなかった。

2) IFN 療法における精神症状による中止率は精神科連携群では 1.3% (223 名中 3 名)、精神科非連携群では 6.1% (312 名中 19 名) であった。また、IFN 投与中に精神症状が出現した症例における完遂率 (IFN 治療を終結できた者の頻度) は精神科連携群では 73.1% (26 名中 19 名)、精神科非連携群では 5.0% (20 名中 1 名) であった。さらに精神疾患の既往を持つ患者の治療経過を比較すると精神科連携群では 12 名中 6 名は治療中に精神症状が出現したにも拘らず、11 名完遂した。中止した 1 名も精神症状が原因ではなかった。一方、精神科非連携群では 2 名ともに中止となり、その内の 1 名はうつ状態の出現で中止となった。IFN 中止となった精神症状に関して検討したところ、うつ状態が 17 名、不安・焦燥感が 3 名、せん妄状態が 2 名であった。

#### D. 考察

ペグ IFN による抑うつ状態出現は 3.2% であり、すべて不眠が初期に出現していた。一方、不眠が出現した 3.2% では不眠の治療をすることで抑うつ状態への発展は認めなかった。以上のことより、IFN による抑うつ状態発現を予防するためには、不眠にいかにか早く気づき、それを治療するか否かが重要であることが推察された。

精神科連携群では非連携群と比較して抑うつ状態などの精神症状による中止率が低く、IFN 治療中に精神症状が出現しても薬物療法を行いながら、IFN を中止せずに完遂できることが示唆された。また、精神疾患既往患者においても、精神的治療を行いながら IFN 治療を行うことによって、精神症状が出現しても IFN を中止せずに完遂できる可能性が示唆された。これらの結果から IFN 投与前に精神科受診を行うのが理想的であるが、IFN による精神症状の出現に早期に気づき、精神科医と連携をとることが IFN 治療を完遂す

ることにつながるものが推察された。

#### E. 結論

ペグ IFN 治療による不眠発現頻度は 3.2%、抑うつ状態発現頻度は 3.2% であった。

また、精神科連携群では精神科非連携群に比較して精神症状による中止率は低く、完遂率が高かった。さらに精神疾患既往患者においても精神科連携群では精神症状による中止は認められなかった。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

内村直尚：うつ病と不眠—インターフェロンに伴ううつや不眠の対応。第 50 回日本心身医学会 2009.6.7, 東京

内村直尚：うつ病と睡眠障害。第 6 回アジア睡眠学会 2009.10.27, 大阪

#### H. 知的所有権の出願・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

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

C型慢性肝疾患における血小板減少の病態解析

富山 佳昭 大阪大学附属病院 輸血部 講師

研究要旨 C型慢性肝疾患においてはしばしば血小板減少を伴うことがあり、この病態が肝炎のインターフェロン治療の障害となっている。しかしながらC型慢性肝疾患に合併する血小板減少機序に関しては、その病態は未だ不明である。本研究では、C型慢性肝炎例において、PAIgG、網状血小板比率、血漿トロンボポエチン、さらには血小板に対する自己抗体である抗 GPIIb-IIIa 抗体を解析し、その病態を明らかにすることを目的としている。

研究協力者

柏木 浩和 大阪大学大学院医学系研究科 助教

A. 研究目的

C型慢性肝疾患においてはしばしば血小板減少を伴うことがあり、この病態が肝炎のインターフェロン治療の障害となっている。血小板減少機序に関しては、その多くが脾腫に伴う脾機能亢進に伴うと考えられるが、脾腫を合併していない例においても血小板減少を合併しており、その病態は未だ不明である。

血小板減少機序としては、脾機能亢進に加え、血小板自己抗体の存在、肝機能低下に伴う血漿トロンボポエチン（TPO）濃度の低下、などが示唆されているが、その詳細は明らかではない。

本研究では、未だ不明であるC型慢性肝炎に合併する血小板減少の機序を解析し、インターフェロン療法の対象患者の拡大に寄与することを目指す。

B. 研究方法

1. 対象

C型慢性肝炎患者（血小板減少を合併している患者およびインターフェロン治療予定患者を含

む）23例および正常対照7例。また疾患対照として特発性血小板減少性紫斑病患者を解析した。

2. 測定項目

PAIgG、網状血小板比率、血漿 TPO 濃度を測定。網状血小板比率はフローサイトメーターを用いた方法（FCM法）を用いた。

（倫理面への配慮）

本研究は臨床研究倫理委員会の承認を受け、対象者からは書面にてインフォームド・コンセントを得た。

C. 研究結果

PAIgGの測定はフローサイトメーターを用いて行なった。正常コントロール7名のPAIgGのMFI(mean fluorescent intensity)のmeanおよびSDは2.46および0.22でありmean+3SD(3.13)以上を陽性とした。その結果、慢性肝炎患者23例中18例(78%)が陽性であった。MFIの最高値は18.4であり、他にMFI5以上の例が3例あったが、残りの19例ではMFIは5以下であり弱陽性であった。血小板数とPAIgGの相関に関しては、有意差はないものの逆相関をしめした( $r=0.39$ )。

網状血小板比率は21例で検討したが、すべて

正常範囲内であった。

血漿 TPO 濃度測定は現在までに 10 例を解析したが、1 例を除きすべて正常範囲 (<106pg/ml) であった。1 例では TPO が 1200pg/ml と著増しており、造血抑制が示唆されており C 型慢性肝炎以外にも再生不良性貧血などの疾患の合併が考えられるため、今後慎重な観察フォローが必要である。

#### D. 考察

C 型慢性肝炎 23 例に関して予備的実験ではあるが、PAIgG、網状血小板比率、血漿 TPO 濃度の測定を行なった。多くの例で PAIgG の上昇が見られたが、免疫性血小板減少である ITP に較べてその上昇の程度は軽微であった。また血小板回転率の指標になる網状血小板比率においても上昇例は観察されず、C 型慢性肝炎において血小板の破壊亢進とのデータは、現在までのところ得られていない。血漿 TPO 濃度は著増していた 1 例を除き正常範囲であった。今後、解析症例を増やすと共に、抗 GPIIb-IIIa 抗体を測定する予定である。

#### E. 結論

C 型慢性肝炎に伴う血小板減少機序において PAIgG、網状血小板比率、血漿 TPO 濃度を測定した。免疫機序の関与に関する解析は今後の課題である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Akiyama M, Kashiwagi H, Todo K, Moroi M, Berndt MC, Kojima H, Kanakura Y, Tomiyama Y. Presence of platelet-associated anti-glycoprotein (GP)VI autoantibodies and restoration of GPVI expression in patients with

GPVI deficiency. *J Thromb Haemost* 7(8):1373-1383, 2009

2) 林 悟、西山美保、末久悦次、柏木浩和、倉田義之、富山佳昭：網状血小板測定法 2 法の比較検討と臨床的有用性の検討 - フロサイトメトリー (FCM) 法と多項目自動血球分析装置 XE-2100 による自動測定 (IPF) 法 -. *臨床病理* 57(11):1039-1044, 2009

3) 富山佳昭. 血小板に対する自己免疫応答. *血液フロンティア* 19(6):41-48, 2009

4) 富山佳昭：特発性血小板減少性紫斑病. 内科増大号：Emergency 実戦ガイド 103(6):1602-1606, 2009

##### 2. 学会発表

1) Tomiyama Y, Akiyama M, Kashiwagi H, Todo K, Moroi M, Berndt M, Kojima H, Kanakura Y. Presence of platelet-associated anti-GPVI autoantibodies and restoration of GPVI expression in patients with GPVI deficiency. XXth Regional Congress of the International Society of Blood Transfusion, Asia (2009.11.14-18, Nagoya, Japan, Takamoto S)

2) Tomiyama Y, Miyakawa Y, Okamoto S, Katsutani S, Kimura A, Okoshi Y, Ninomiya H, Kosugi H, Nomura S, Ozaki K, Ikeda Y, Koh N, Katsura K, Kanakura Y. Six month treatment of low dose eltrombopag is efficacious in Japanese patients with refractory chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP). The 51st Annual Meeting of the American Society of Hematology (2009.12.5-8, New Orleans, USA, Berliner N)

3) 富山佳昭. 特発性血小板減少性紫斑病. (シンポジウム) 第 91 回近畿血液学地方会(2009.6.20 奈良、椿 和央)

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

IFN 投与による副作用発現の PET および SPECT による臨床的検討

柏木 徹 兵庫医科大学 核医学・PET センター長

研究要旨 RI 標識インターフェロンのヒトでの分布を PET/CT を用いてイメージングを行い、副作用発現との関連性を検討する。また、肝硬変患者においては放射性コロイドによる SPECT/CT を行い、血小板減少と脾腫、脾機能亢進との関連性を検討する。これらの研究を遂行するために必要な RI の使用許可申請を文科省に行うとともに画像処理を行うためのコンピュータ関係の整備を今年度行った。

A. 研究目的

インターフェロンによる副作用発現をインターフェロンの体内分布の観点から検討する。また、肝硬変患者の血小板減少を脾腫と脾機能亢進の観点から検討する。

B. 研究方法

インターフェロンの体内分布に関しては PET/CT よりイメージングする。肝硬変患者の脾腫、脾機能亢進は SPECT/CT による放射性コロイドのイメージングと画像処理で定量評価する。  
(倫理面への配慮)  
倫理委員会における診査のうえ被験者からインフォームド・コンセントを得て行う。

C. 研究結果

PET 研究ではインターフェロンの標識に用いる RI を当施設で使用するための許可申請書を作成し文科省に提出した。また、SPECT/CT による研究では解析に用いるソフトウェアの整備を行った。

D. 考察

薬剤であるインターフェロンの体内分布を知ることはその副作用の発現を考えるに当たり重要である。また、肝硬変患者の血小板減少に対する脾機能亢進の関与を把握することはインターフェロン投与によるさらなる減少に対する対策を考えるに際して重要である。今年度はこれらの研究を遂行するための準備を行った、次年度には患者などを対象に臨床研究を行う予定である。

E. 結論

インターフェロンの人体内分布や肝硬変患者の脾機能亢進の程度を知ることはインターフェロンの副作用発現機序と対策を考えるに当たり重要と思われ今年度はその研究準備を行った。次年度にデータの収集を開始する。

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

脾臓摘出術前後のサイトカインの分子イメージングによる検討

渡辺 恭良 理化学研究所分子イメージング科学研究センター長

研究要旨 インターフェロンの動態をポジトロンエミッショントモグラフィー（PET）を用いてヒト体内で追跡するための方法論を確立し、C型肝炎はじめ類似病態の合理的治療法の確立に大いに資することができる。そのための研究を推進している。

A. 研究目的

C型肝炎治療薬剤として使用されているインターフェロン $\alpha$ -2b製剤をポジトロン核種で標識し、PET研究を進める。まず、動物、次いで、ヒト体内での動態を低侵襲的に追跡・定量評価することが目的である。

B. 研究方法

インターフェロンのN末端特異的ポジトロン核種 $^{64}\text{Cu}$ 標識実験を行い、肝炎モデル動物と正常動物での体内動態の比較を行い、安全性の担保の後、倫理委員会の承認を得て、臨床研究に進む。（倫理面への配慮）

実験動物倫理に関しては、理化学研究所動物実験倫理委員会の承認後、動物に対するストレスを最小限にするようなルールに則った研究を行っている。また、臨床研究に進むには、理化学研究所・兵庫医科大学・大阪市立大学など参加機関の倫理委員会に提出し承認を得て、倫理に対して十分な配慮の元に研究を行う。

C. 研究結果

インターフェロンのN末端は受容体との結合に関与しないという報告から、N末端特異的ポジトロン核種標識に関する基礎検討を行い、モデルペ

プチドでの実験に成功した。この結果をもとにインターフェロンでのN末端特異的標識化実験を行い、活性をチェックしている。活性保持に関する証左が得られ次第、動物実験を開始する。

D. 考察

先行研究において、いくつかのペプチドや抗体蛋白の標識化学研究、PET研究を行い、動物PET研究を展開しているので、インターフェロン製剤にこの技術を活かすことは直裁である。

E. 結論

インターフェロンのN末端特異的ポジトロン核種 $^{64}\text{Cu}$ 標識にほぼ成功し、最終確認を行っている。動物PET実験を開始し、早期に臨床に上げるために、理化学研究所分子イメージング科学研究センター内に整備したGMPレベル標識合成室から、兵庫医科大学附属病院や大阪市立大学附属病院へ、この標識インターフェロン製剤を提供できるような技術確立を急ぐ。

F. 研究発表

1. 論文発表

本研究の直接結果についての論文はなし