

## II. 分担研究報告

データマイニング手法を用いた効果的な治療方法に関する研究

C型慢性肝炎に対するPeg-IFN $\alpha$  2a+Ribavirin併用療法の治療成績

研究分担者 石橋 大海 国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター長

**研究要旨** Peg-IFN $\alpha$  2a+Ribavirin (RBV) 併用療法において、ウイルス学的効果およびウイルス学的著効 (SVR) に寄与する因子について検討を行った。SVRは95例中42例で44.2%であった。SVRに寄与する因子は、単変量解析では年齢、肝線維化の程度、T.Chol値、末梢血好中球数、治療開始前血中IP-10、HCVコア領域アミノ酸変異の有無、peg-IFN総投与量、リバビリン (RBV) 総投与量であった。多変量解析では、年齢、肝線維化、体重あたりRBV総投与量が抽出され、治療効果向上のためには、治療経過中のRBV投与量を維持することが重要と考えられた。

**研究協力者**

橋元 悟 長崎医療センター肝臓内科  
長岡 進矢 長崎医療センター臨床研究センター  
阿比留正剛 長崎医療センター臨床研究センター  
小森 敦正 長崎医療センター臨床研究センター

の治療効果に寄与因子については、未だコンセンサスが得られていない。

そこで、日本人においてPeg-IFN $\alpha$  2aとPeg-IFN $\alpha$  2b製剤間に相違があるかどうかを確認するために、Peg-IFN $\alpha$  2aについて治療前の宿主側・ウイルス側因子や、薬剤投与量・HCV-RNA量の推移などを含め、治療効果に寄与する因子について検討した。

**A. 研究目的**

現在、本邦でC型慢性肝炎の標準的治療とされているPeg-IFN+RBV併用療法では、Peg-IFN製剤としてPeg-IFN $\alpha$  2aとPeg-IFN $\alpha$  2bが使用されている。「平成22年C型慢性肝炎に対する初回治療ガイドライン」によれば、日本人に最も多いGenotype1型・高ウイルス量症例において、前述の2つのPeg-IFN+RBV併用療法とIFN $\beta$ +RBV、併せて3つの治療法が推奨され、いずれも選択可能である。そのうち、Peg-IFN $\alpha$  2b+RBV併用療法に関しては、治療効果に寄与する因子として、これまでに肝線維化、 $\gamma$ -GTP、HCVコア領域の変異、ISDRの変異、IL28B遺伝子多型などが報告されている。しかし、本邦においてPeg-IFN $\alpha$  2a+RBV併用療法

**B. 研究方法**

2007年3月から2010年12月までの期間、当院でPeg-IFN $\alpha$  2a+RBV併用療法を導入した217例のうち、投与終了後24週が経過し、ウイルス学的著効 (SVR) 判定可能なGenotype1b 95例を対象とし、ITT解析によってSVRに寄与する因子について検討を行った。なお、HCV-RNA陰性化の判定は、リアルタイムPCR法で「ケンシュツセズ」とした。

**(倫理面への配慮)**

本研究は「臨床研究に関する倫理指針」(改訂版)を遵守し、当院倫理審査委員会の承認

を受けて実施した。検体の採取および診療情報の利用に関しては、患者から書面にてインフォームド・コンセントを得た。検体の処理にあたっては、匿名化し、患者が特定できないようにした。

### C. 研究結果

対象95例中、SVRは44.2% (42/95)であった。SVRに寄与する因子についての単変量解析では、以下の項目が有意な因子として抽出された；年齢（若年,  $p=0.0004$ ）、肝線維化（F0-2,  $p=0.0012$ ）、T.Chol（高値,  $p=0.0295$ ）、末梢血好中球数（Neut）（高値,  $p=0.0317$ ）、治療開始前血中IP-10濃度（低値,  $p=0.0438$ ）、HCV core70アミノ酸変異（野生型,  $p=0.0363$ ）、Peg-IFN総投与量（高用量,  $p=0.0016$ ）、RBV総投与量（高用量,  $p<0.0001$ ）。

単変量解析で有意差を認めた因子に関して、多重ロジスティック回帰分析による多変量解析を行うと、年齢（OR 0.921, 95%CI 0.862~0.983,  $p=0.0134$ ）、肝線維化（OR 0.305, 95%CI 0.110~0.845,  $p=0.0224$ ）、体重あたりRBV総投与量（OR 1.961, 95%CI 1.108~3.470,  $p=0.0208$ ）が有意な因子として抽出された。

### D. 考察

Peg-IFN  $\alpha$  2a+RBV併用療法において、SVR率は44.2% (42/95)であった。SVRに寄与する因子は、単変量解析では年齢、肝線維化、T.Chol、末梢血好中球数（Neut）、治療開始前血中IP-10濃度、HCVコアアミノ酸変異・Peg-IFN総投与量・RBV総投与量であった。多変量解析では、年齢、肝線維化・体重あたりRBV総投与量であった。治療効果向上のために、治療中のRBV投与量は、いったん減量してもその後に再増量したり、治療期間を延長するなどして、可能な限り維持することが重要であると考えられた。

### E. 結論

Peg-IFN  $\alpha$  2a+RBV併用療法において、SVRに寄与する因子について検討を行った。SVR率は44.2%であり、これに寄与する因子は、多変量解析で年齢、肝線維化、体重あたりRBV総投与量であった。特にRBV投与量を維持することの重要性が推察された。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

なし。

#### 2. 学会発表

1) 橋元 悟、八橋 弘、高原郁子、村田朋哉、西川晃子、斐 成寛、本吉康英、長岡進矢、柳 謙二、阿比留正剛、小森敦正、石橋大海：C型慢性肝炎に対するPEG-IFN  $\alpha$  2a + Ribavirin併用療法の治療効果の検討（ポスター発表）。第46回日本肝臓学会総会，山形，2010.5.27-28

### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

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

PEGIFN  $\alpha$  2b/RBV併用療法の治療成績

研究分担者 小林 正和 国立病院機構まつもと医療センター松本病院 内科医長

**研究要旨** 当院でのIFN治療例を含むC型慢性肝炎の脂質マーカーを測定し、C型肝炎における脂質検査値を検討し、PEGIFN  $\alpha$  2b/リバビリン (RBV) 併用療法における完全著効 (SVR) に脂質検査マーカーが寄与するか検討した。

C型慢性肝炎患者では、血中総コレステロール値、LDLコレステロール値の減少、血中アポ蛋白B、CII、CIIIの減少が確認された。

また、1b型C型肝炎に対するPEGIFN/RBVを対象とした脂質マーカーの検討を行った。LDLCは著効例では $105.3 \pm 21.4$  mg/dl、非著効例では $79.5 \pm 12.8$  mg/dlと著効例が有意に高値であった。アポ蛋白については、アポBが著効例で $107.9 \pm 27.8$  mg/dl、非著効例で $76.4 \pm 18.6$  mg/dlと著効例が有意に高値であった。その他のアポ蛋白は有意差を認めなかった。PEGIFN  $\alpha$  2b/RBVの治療効果予測因子としてLDLC値は有用と考える。また、LDLC値は、IL28B遺伝子多型との相関の可能性も示唆され、今後多数症例の検討が必要と考える。

**研究協力者**

古田 清 国立病院機構

まつもと医療センター松本病院

子多型が強く関与していることが判明した。

当院でのIFN治療例を含むC型肝炎の脂質マーカーを測定し、C型肝炎における脂質検査値を検討し、PEGIFN  $\alpha$  2b/RBV併用治療効果に脂質検査マーカーが寄与するか検討した。

**B. 対象と研究方法**

(1) C型肝炎症例の脂質マーカー測定

対象は平成22年9月から同年12月に当院外来受診したC型肝炎44例。対照として年齢、性別、BMIをマッチングした非HCV感染例44例。脂質改善薬服用、多量飲酒者を除いた。血液検査項目は、血小板、 $\gamma$ GTP、総コレステロール (TCho)、LDLコレステロール (LDLC)、中性脂肪 (TG)、アポ蛋白

**A. 研究目的**

C型肝炎ウイルス (HCV) による肝脂肪化、肝脂肪化によるIFN治療の影響などが報告されている。C型肝炎患者では、血中コレステロール値の減少、血中アポ蛋白B、CII、CIIIの減少が報告され、LDLコレステロール値がIFN治療効果予測として挙げられている。

難治性とされる1b型C型肝炎に対するPEGIFN/リバビリン (以下RBV) 併用療法に寄与する宿主側因子としてIL-28B遺伝

(AI、AII、B、CII、CIII、E)。

(2) PEGIFN  $\alpha$  2b/RBV併用療法の治療に寄与する因子の検討

対象は平成16年12月より平成19年2月にかけて併用治療を開始された1b型かつ高ウイルス量C型慢性肝炎26例。平均年齢は58.5歳(25歳-72歳)、男性17例、女性9例。初回治療10例、再治療16例。治療期間は40週2例、48週12例、52週2例、56週2例、60週2例、72週6例である。著効例(SVR)と非著効例(NSVR)を比較し、脂質マーカーを中心に統計学的にSVRに寄与する因子を検討した。11例はIL28B遺伝子測定をした。

HCV RNAの定性検査は、アンプリコア定性法又はリアルタイムPCR法で判定した。

統計学的検討は、fisher's exact test、t-test、Mann-Whitney U testを用いた。

### C. 研究結果

(1) C型慢性肝炎症例の脂質マーカー測定

C型慢性肝炎症例は、TCho、LDLC、アポ蛋白B、CII、CIIIが有意に非HCV例に比較し低値であった(表1)。

(2) PEGIFN  $\alpha$  2b/RBV併用療法実施患者

全体の著効率は38.5%(26例中10例)であった。

著効例10例と非著効例16例の患者背景を表2に示す。年齢、体重、血液検査、IFN投与量、RBV投与量を検討した。平均年齢は著効例61.9歳、非著効例56.4歳で非著効例が若年であった。体重では著効例62.7 kg。非著効例65.8 kgと著効例が低かった。血液検査では、白血球数、Hb濃度、血小板数では両群で有意差を認めなかった。肝機能検査では、GOT、GPTでは有意差を認めなかったが、 $\gamma$  GTPは著効例が有意に低値であった。

治療因子では、総PEGIFN量、総RBV量では有意差を認めなかった。ウイルス量は両群で有意差を認めなかった(表2)。

脂質マーカーの比較では、LDLCは著効例

では105.3 $\pm$ 21.4 mg/dl、非著効例では79.5 $\pm$ 12.8 mg/dlと著効例が有意に高値であった。アポ蛋白については、アポBが著効例で107.9 $\pm$ 27.8 mg/dl、非著効例で76.4 $\pm$ 18.6 mg/dlと著効例が有意に高値であった(図1)。その他のアポ蛋白は有意差を認めなかった(表3)。

有意差を認めたLDLCとアポ蛋白Bの相関を認めた(図2)。

IL28Bを測定された11例では、MAタイプとHEタイプではMAタイプがLDLC高値例が分布していた(図3)。

表1. C型慢性肝炎と非C型症例の比較

	C型慢性肝炎 (n=44)	対照(非C型) (n=44)	P value
年齢	66.9 $\pm$ 7.1	66.5 $\pm$ 7.4	0.778
性別(M/F)	20/24	20/24	1.00
BMI	23.0 $\pm$ 3.0	23.1 $\pm$ 2.5	0.796
血小板( $\times 10^4/\mu$ l)	13.5 $\pm$ 4.6	16.6 $\pm$ 4.9	0.002
$\gamma$ GTP(IU/l)	49.1 $\pm$ 45.2	46.8 $\pm$ 44.7	0.835
T-CHO(mg/dl)	165.7 $\pm$ 35.7	195.6 $\pm$ 39.8	0.001
LDLC(mg/dl)	98.0 $\pm$ 32.6	118.5 $\pm$ 36.2	0.024
TG(mg/dl)	119.3 $\pm$ 54.5	133.1 $\pm$ 62.1	0.291
A I (mg/dl)	140.0 $\pm$ 25.2	135.3 $\pm$ 36.8	0.481
A II (mg/dl)	30.0 $\pm$ 5.5	28.4 $\pm$ 5.6	0.152
B (mg/dl)	77.8 $\pm$ 22.1	95.5 $\pm$ 26.5	0.001
C II (mg/dl)	2.1 $\pm$ 1.3	3.7 $\pm$ 1.8	<0.001
C III (mg/dl)	6.6 $\pm$ 2.4	8.9 $\pm$ 2.8	<0.001
E (mg/dl)	4.7 $\pm$ 1.1	4.6 $\pm$ 1.1	0.716

mean $\pm$ SD

表2. 患者背景(血液検査、投与量)

	SVR(n=10)	NSVR(n=16)	P value
年齢	61.9 $\pm$ 7.9	56.4 $\pm$ 10.2	0.1
性別(M/F)	7/3	10/6	0.69
体重(kg)	62.7 $\pm$ 8.7	65.8 $\pm$ 12.3	0.49
WBC( $\mu$ l)	4260 $\pm$ 726	4612 $\pm$ 1123	0.39
Hb(g/dl)	14.3 $\pm$ 1.2	14.0 $\pm$ 1.6	0.66
Plt( $\times 10^4/\mu$ l)	15.0 $\pm$ 6.5	13.7 $\pm$ 4.3	0.55
GOT(IU/l)	64.3 $\pm$ 54.6	92.3 $\pm$ 72.2	0.30
GPT(IU/l)	107.1 $\pm$ 131.4	113 $\pm$ 81.5	0.88
$\gamma$ GTP(IU/l)	36.1 $\pm$ 29.9	78.6 $\pm$ 60.3	0.03
PegIFN $\alpha$ 2b( $\mu$ g)	4729.0 $\pm$ 1501.3	4090.6 $\pm$ 1835.6	0.37
RBV(g)	244.6 $\pm$ 79.6	202.0 $\pm$ 79.9	0.20

図1. LDLC/ApoBと治療効果

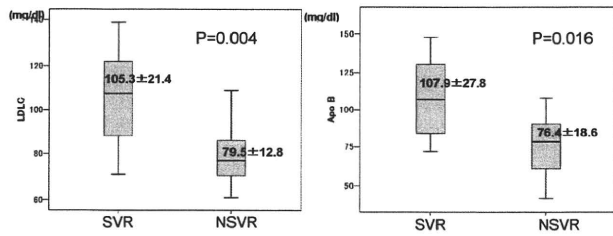


表 3. 患者背景（脂質マーカー）

	SVR (n=10)	NSVR (n=16)	P value
T-CHO (mg/dl)	182.6 ± 38.0	150.3 ± 43.7	0.060
LDLC (mg/dl)	105.3 ± 21.4	79.5 ± 12.8	0.004
A I (mg/dl)	154.4 ± 20.1	140.2 ± 31.9	0.267
A II (mg/dl)	35.2 ± 6.4	34.3 ± 8.5	0.782
B (mg/dl)	107.9 ± 27.8	76.4 ± 18.6	0.016
C II (mg/dl)	2.1 ± 1.3	1.2 ± 0.8	0.115
C III (mg/dl)	7.9 ± 2.6	5.9 ± 1.4	0.074
E (mg/dl)	3.6 ± 0.8	3.8 ± 0.9	0.697
B48* (μg/ml)	0.90	0.50	0.252

mean ±SD、\*： median

図2. LDLCとアポ蛋白B、B48の相関

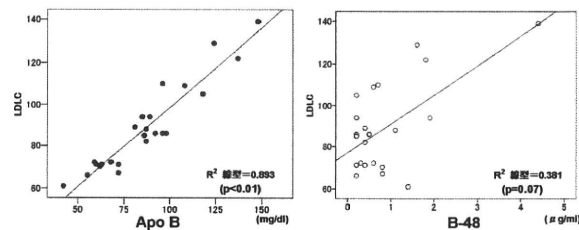
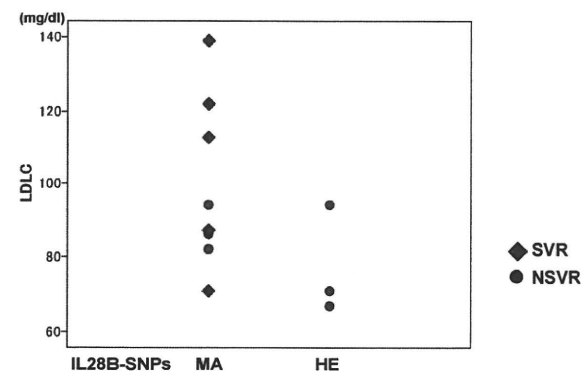


図3. IL28B遺伝子型とLDLC



## D. 考察

難治性とされる genotype1b かつ高ウイルス量 C 型慢性肝炎に対する IFN 治療効果は、ウイルス因子、治療因子、宿主因子の 3 つが関与している。ISDR 変異数、HCV コアアミノ酸変異などのウイルス因子、薬剤投与量、治療期間などの治療因子、そして年齢、性別、肝脂肪化、肝線維化、血清 LDLC などの宿主因子である。しかし、最近、PEGIFN/RBV 併用療法の治療成績に大きく関与する宿主因子として IL28B 遺伝子の一塩基変異 (SNPs) が発見され、治療効果を予測する上でも有効とされている。

この IL28B-SNPs が、以前より報告されていた治療抵抗性に関与する因子と関係することが明らかになっている。ウイルス側因子としては HCV コア 70、91 の変異の有無、宿主側因子としては  $\gamma$  GTP 値である。また、海外からは IL28B SNPs (rs12979860 genotype) は LDLC に関連し、LDLC 高値群は治療効果が高いのは、IFN- $\lambda$  (IL28B) が交絡因子と考察する報告もされている (Josephine HL et al; Hepatology 2010;51:1904-1911)。

今回の我々の検討では、LDLC と ApoB が著効例と非著効例では有意差を認めた。C 型慢性肝炎症例は、TCho、LDLC、アポ蛋白 B、CII、CIII が有意に非 HCV 例に比較し低値であったことから、C 型肝炎例は、コレステロール合成が低下していると考えられる。これは、肝炎進行による肝機能低下の一つと考えられ、肝炎の重症度と負の相関が認められる。また、PEGIFN  $\alpha$  2b/RBV 併用療法の治療効果で差が生じることには以前から議論されている。治療前の LDLC 値が高値の症例ほど、IFN の治療効果が高いことが報告されている。この理由として、HCV が VLDL や LDL と結合して LDL 受容体を介して肝細胞に感染することが示されており、LDLC 値が高い症例では LDL 受容体が低いため HCV が再感

染しにくく、IFN治療が奏功しやすいことが想定されている。また、前述した如く、LDLC値は肝炎や肝線維化と相関しており、LDLCが低い症例は線維化進行例であることから、IFNが効きにくい可能性も指摘できる。

今回、我々はアポ蛋白もPEGIFN  $\alpha$  2b/RBV併用症例で検討したが、アポ蛋白Bのみが治療効果として有意差を認めた。また、アポ蛋白BはLDLCと正の相関を認めた。これは、LDLのアポ蛋白構成成分の98%はアポ蛋白B100とされており、アポ蛋白BがLDLCと相関する理由である。また、アポ蛋白B48は、LDLCと相関しなかった。アポ蛋白B100を直接測定することはできないが、アポ蛋白Bは大部分がB100を反映していると考ええる。

実際の臨床では、IFNの治療効果予測因子としては、アポ蛋白BはLDLCを勝る点はなく、LDLCのみで有効と考える。

IL28B遺伝子多型については、今回の対象症例が少なく詳細な検討はできないが、LDLCが100 mg/dl以上はメジャーホモの症例で、ヘテロタイプはLDLCが100 mg/dl未満であった。LDLCとIFN治療効果の関係は、IL28Bが交絡因子として関与している可能性がある。今後多数例の多変量解析やIL28BSNPS層別化での検討が必要と思われる。

## E. 結論

(1) C型慢性肝炎例では、ApoB、CII、CIIIが低値であるが、IFN治療効果と関連するのはApoBである。

(2) ApoBとLDLCの相関は強く、IFN治療効果予測因子としてはLDLCが有用である。ApoBは肝臓で合成されるApoB-100を反映していると思われる。

(3) IL28B遺伝子多型とLDLC値は関連がある可能性がある。

## 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

C型慢性肝炎セロタイプ1型・高ウイルス群に対する抗ウイルス治療効果の増強に関する研究

研究分担者 林 茂樹 国立病院機構災害医療センター 院長

**研究要旨** C型慢性肝炎のセロタイプ1型・高ウイルス群に対する標準的なペグ-IFN+リバビリン併用療法のウイルス除去率向上を目的として、28例についてピタバスタチン+アレンドロン酸ナトリウム+イコサペント酸エチル併用と貧血出現症例へのエリスロポエチン投与の効果・副作用を検討した。SVR率は77.8%、EVR率は89.8%、脱落は2例であり、治療成績とISDRおよびHCVコア変異に一定の関連はなかった。以上の成績から本治療法は有望であることが示唆された。

**研究協力者**

平田啓一 国立病院機構災害医療センター  
消化器科医長

**A. 研究目的**

C型慢性肝炎の治療において、セロタイプ1型でウイルス量5.0 log IU/ml以上のいわゆる難治例については、現在最も効果が高いとされるペグ-IFN+リバビリン併用療法でも、ウイルス除去率は約50%であり満足すべき成績ではない。最近、標準的なペグ-IFN+リバビリン療法に、ピタバスタチン+アレンドロン酸ナトリウム+イコサペント酸エチルを加えた5剤併用のAdd on治療の有効性が検討されており、さらに欧米を中心としてリバビリンのadherence改善目的にてエリスロポエチン（Epo）を用いる治療が試みられている。本研究はペグ-IFN+リバビリン併用療法にいわゆるAdd on治療を加え、さらに貧血改善目的のEpo療法を追加した場合の治療効果・副作用を検討する。

**B. 研究方法**

**患者：**ゲノタイプ=1a 1例 1b 27例（再治療8例）、男9例：女19例、年齢45～73歳（平均53.7歳）、ウイルス量=5.1～7.6 log IU/ml（リアルタイムPCR法）、ALT=14～264 IU/L、Hb=11.6～17.7 g/dL、血小板数=7.5～33.6×10<sup>4</sup>/μL、白血球数=2,900～9,100/μL、好中球数=1,500～5,480/μL。

HCV RNA定量法はTaqman法、ISDRおよびHCVコア変異を測定。

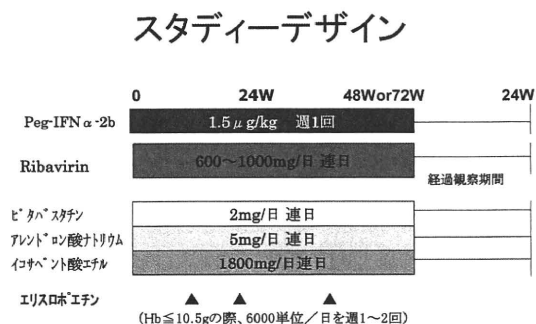
**成績評価方法：**c-RVR=治療開始4週時点でHCV RNA未検出、c-EVR=治療開始12週時点でHCV RNA未検出、EVR=治療開始12週時点でHCV RNA<1.7 log IU/ml、SVR=治療終了後24週時点でHCV RNA未検出。

**5剤併用+Epo治療方法：**図1

Peg-IFN α 2bとリバビリンの投与量は体重による所定の量とし、またHb値が10.5 g/dL未満に低下した症例では、Epo 6,000単位/日を週1～2回Hb値が回復するまで投与した。

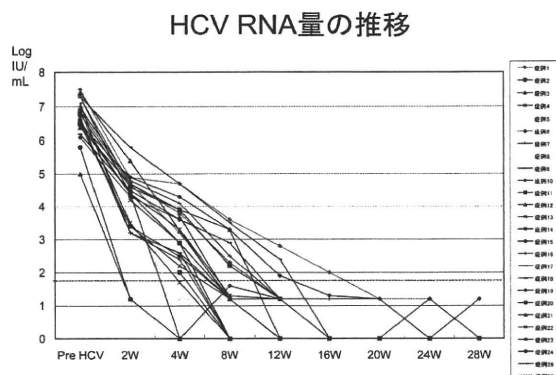


図1.



## C. 研究結果

図2. HCV RNA量の推移



治療開始後のHCV RNA量の推移は図2の通りで、報告時点での治療成績および治療脱落症例は表1の通りであった。

治療開始後12週時点での成績（c-EVR, EVR）とISDRならびにHCVコア変異との間に一定の関連はなかった。

表1.

治療成績および治療脱落症例

• c-RVR率	10.7% (3/28)
• EVR率	89.3% (25/28)
• c-EVR率	57.1% (16/28)
• 治療中HCV RNA消失(%)	28/28(100)
• エリスロポエチン使用(%)	16/28(57.1)
• SVR例(by PP)	7/9(77.8)
• Drop out症例:	
1例	SAH発症し36週で中止 →SVR
1例	高血糖のため27週で中止→再燃

## D. 考察と結論

C型慢性肝炎のIFN難治例とされるセロタイプ1型・高ウイルス群に対して、標準的なpeg-IFN α 2b+リバビリン療法に加えて、ピタバスタチン2 mg/日+アレンドロン酸ナトリウム5mg/日+イコサペント酸エチル1,800 mg/日を加えた5剤併用Add on療法および貧血症例に対するEpo投与の効果・副作用を検討した。

最終評価可能な9例におけるSVR率は77.8%と高率であり、SVRを予測できるEVR率が89.3%であったこと、NVR症例がなかったこと、脱落症例が少なかったことを考え併せると、本研究に用いた治療方法は極めて有望と考えられた。

## E. 研究発表

### 1. 論文発表

なし。

### 2. 学会発表

1) 第46回日本肝臓学会総会（山形、2010年5月）一般演題採択。

2) 第64回国立病院総合医学会（福岡、2010年11月）一般演題採択。

## F. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）  
分担研究報告書

データマイニング手法を用いた効果的な治療方法に関する研究

C型肝炎肝における鉄代謝

研究分担者 中牟田 誠 国立病院機構九州医療センター 消化器内科医長

**研究要旨** 貧血はC型肝炎ウイルス（HCV）に対するPEG-IFN+リバビリン（RBV）治療時における最も重大な副作用の一つで、しばしば投与中止や減量の引き金となる。鉄過剰はC型肝炎における肝障害の原因になる一方で、肝臓内に蓄積された鉄より放出されるフリーラジカルによってHCVの増殖が抑制されると考えられる。PEG-IFN+RBV治療時の肝臓における鉄蓄積が治療にどの程度寄与するかは不明であり、我々は、PEG-IFN+RBV治療中における血清鉄代謝関連因子の経過を観察するとともに、C型肝炎肝における鉄代謝関連遺伝子の発現を解析し、PEG-IFN+RBV治療効果との関連について解析を行った。PEG-IFN+RBV治療中にRBV減量が必要となる症例では、治療開始後の血中ヘモグロビンやヘマトクリット値が低値であるものの、治療経過を通して血清鉄値には大きな変化は認めなかった。C型肝炎肝における鉄代謝関連遺伝子の発現では、鉄の運搬・貯蔵に関与するFerritin, Transferrin、鉄の細胞外汲み出しに関与するFerroportin、鉄取り込みに関与するDMT1、これらの遺伝子の転写調節に関与するIRP1, IRP2の発現が上昇していたが、Ferroportinの発現を阻害することで腸管からの鉄吸収を制御するHepcidin、鉄取り込みに関与するTRF1, TFR2の発現は正常肝と比較して差を認めなかった。PEG-IFN+RBVの治療効果との相関を見たところ、sustained virological response（SVR）群においては、non-SVR（NSVR）群と比較し、Hepcidin及びFerroportinの発現が有意に低値であった。これらの遺伝子はHCV genotype 1b型群でHCV genotype 2a/2b型群よりも有意に増加していたが、それぞれ各群においてもSVR例ではこれらの遺伝子発現の低下を認めた。更にPEG-IFN+リバビリン治療中の血清Hepcidin量もSVR群で低かった。

研究協力者

国府島庸之、福嶋伸良、青柳葉子、矢田亮子、  
山本直子、大石裕樹、後藤和人、吉本剛志、  
福泉公仁隆

国立病院機構九州医療センター  
臨床研究センター・消化器科  
武富紹信、前原喜彦

九州大学大学院 消化器・総合外科学

A. 研究目的

貧血はC型肝炎ウイルス（HCV）に対するPEG-IFN+リバビリン（RBV）治療時における最も重大な副作用の一つで、しばしば投与中止や減量の引き金となる。また、C型肝炎の肝障害において、鉄過剰は重要な関わりを持っている。肝細胞内に蓄積した過剰な二価鉄は三価鉄に変換するとともにフリーラ

ジカルを産生するため、鉄の過剰蓄積は肝障害の原因となる一方で、鉄より放出されるフリーラジカルによってHCVの増殖は抑制されると考えられている。この様に、肝臓への鉄蓄積と鉄代謝は肝障害の原因のみならず、C型肝炎治療において重要な役割を果たしていると考えられるが、PEG-IFN+RBV治療時の鉄代謝の変化や治療に対する鉄代謝の影響については不明な点が多い。肝細胞中の鉄とPEG-IFN+RBV治療の相関が明らかとなれば、治療効果の向上と、治療効果予測が可能となり、C型肝炎個別化治療に向けての重要な役割を果たすと考えられる。今回我々は、PEG-IFN+RBV治療中における血清鉄代謝関連因子の経過を観察するとともに、C型肝炎肝における鉄代謝関連遺伝子の発現を解析し、PEG-IFN+RBV治療効果との関連について解析を行ったので報告する。

## B. 研究方法

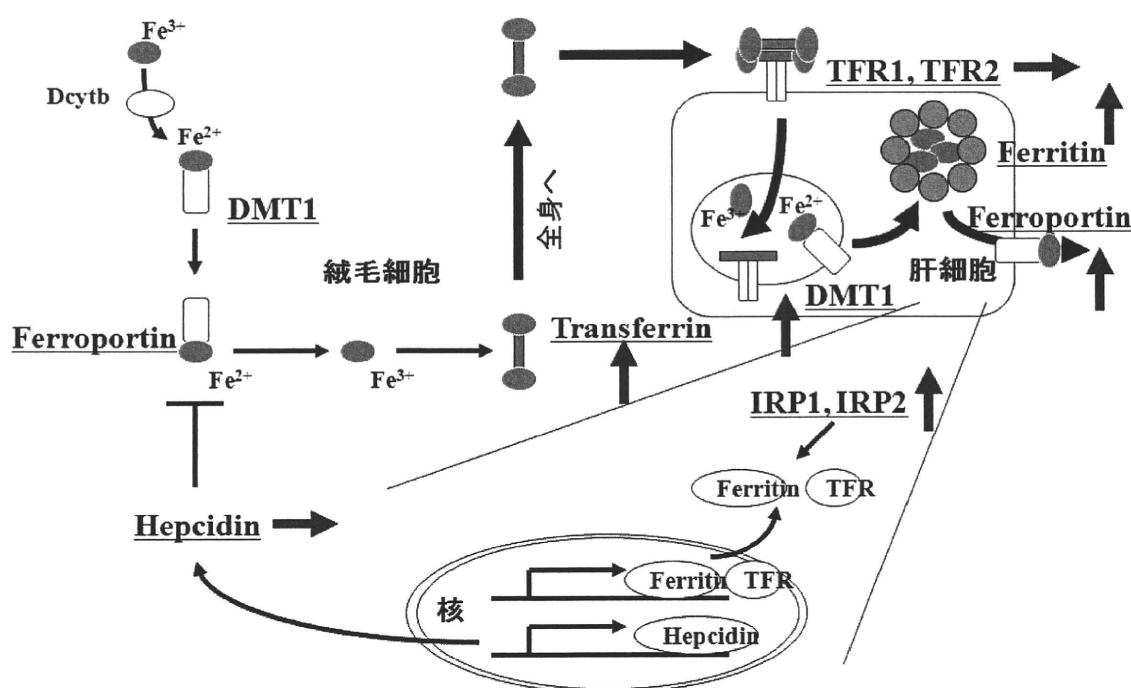
PEG-IFN+RBV治療経過中の血清鉄代謝関連因子の経過を観察した。

PEG-IFN+RBV治療開始前に採取した肝生検組織よりmRNAを抽出し、肝細胞中の

Ferritin, Transferrin, Hpcidin, Ferroportin, TFR1, TFR2, DMT1, IRP1, IRP2の発現をreal-time RT-PCRにより定量的に解析した。正常群は生体肝移植ドナー肝組織より抽出したmRNAを用い、同様の遺伝子発現を測定しHCV感染肝と比較した。血清hepcidin (Hep-20, Hep-22, Hep-25) はクロマトグラフィーにより分離後に測定した。

## C. 研究結果 (図)

PEG-IFN+RBV治療中にRBV減量が必要となる症例では、治療開始後の血中ヘモグロビンやヘマトクリット値が低値であるものの、治療経過を通して血清鉄値には大きな変化は認めなかった。C型肝炎肝における鉄代謝関連遺伝子の発現では、鉄の運搬・貯蔵に関与するFerritin, Transferrin、鉄の細胞外汲み出しに関与するFerroportin、鉄取り込みに関与するDMT1、これらの遺伝子の転写調節に関与するIRP1, IRP2の発現が上昇していたが、Ferroportinの発現を阻害することで腸管からの鉄吸収を制御するHepcidin、鉄取り込みに関与するTFR1, TFR2の発現は正常肝と比較して差を認めな



かった。PEG-IFN+RBVの治療効果との相関を見たところ、SVR群においては、NSVR群と比較し、Hepcidin及びFerroportinの発現が有意に低値であった。これらの遺伝子はHCV genotype 1b型群でHCV genotype 2a/2b型群よりも有意に増加していたが、それぞれ各群においてもSVR例ではこれらの遺伝子発現の低下を認め、RBVの減量の有無毎に解析した場合でも、SVR例ではHepcidin及びFerroportinの遺伝子発現が低下していた。更にPEG-IFN+リバビリン治療中の血清Hepcidin量もSVR群で低かった。

#### D. 考察

PEG-IFN+RBV治療中に生じる貧血は、従来溶血が主であると考えられてきた。しかし、PEG-IFN+RBV治療中には食思不振に伴う鉄摂取不足も併存していると考えられる。PEG-IFN+RBV治療中の血清鉄値は治療開始後一ヶ月のピークの時点でも150-200  $\mu$ g/dl上昇を認めず、溶血に加え鉄摂取不足による鉄欠乏が存在していると考えられた。PEG-IFN+RBV治療中にRBV減量が必要となる症例では、治療開始後の血中ヘモグロビンやヘマトクリット値が低値であるものの、治療経過を通して血清鉄値には大きな変化は認めず、RBVによる溶血の程度には大きな差がなく、加え鉄摂取不足による鉄欠乏がRBV減量の主要因ではないかと考えられた。

C型肝炎肝では鉄の運搬や取り込みに関与する遺伝子群の発現が上昇しており、既報の通り鉄が沈着傾向にあるものと考えられたが、PEG-IFN+RBVの治療効果との相関では、SVR群においてHepcidin, Ferroportinの発現が低下しており、血中Hepcidin量も低下していた。Hepcidin, Ferroportinの発現は、Genotype 1b型、RBV減量群において、それぞれGenotype 2a/2b型、RBV非減量群より高値であったが、Genotype毎、RBV減量の有無毎の解析においても、SVR群での

Hepcidin, Ferroportinの発現低下が認められることから、この発現変化はGenotypeやRBV減量とは独立した要因でSVRに寄与していると考えられた。HepcidinはFerroportinによる小腸の絨毛細胞からの鉄取り込みを抑制しており、肝細胞におけるFerroportinは肝細胞からの鉄の汲み出しに関与していることを考慮すると、腸管からの鉄吸収が十分になされ、肝細胞からの鉄排出が減少している、すなわち肝細胞内への十分な鉄貯蔵がPEG-IFN+RBV治療のSVRと相関していると考えられた。実際に、RBV減量群に鉄剤の投与を行った場合、血中ヘモグロビン値は保たれ、血清フェリチン値が上昇するが、トランスアミナーゼの上昇は認めず、鉄投与は安全かつ有効に作用すると考えられた。

PEG-IFN+RBV治療前に肝組織中のこれらの遺伝子を解析することで治療効果予測が可能となり、PEG-IFN+RBV治療中の鉄貯蔵を促すことにより治療中の貧血を軽減できるだけでなく、PEG-IFN+RBV治療効果を高めることが期待出来ると思われる。

#### E. 結論

PEG-IFN+RBV治療前の肝細胞においては、鉄が蓄積状態にあると考えられたが、この鉄蓄積はHCVに対する増殖抑制効果を持ち、PEG-IFN+RBV治療効果に大きく関与していると考えられた。PEG-IFN+RBV治療の際に鉄剤を投与することで、治療中の貧血を軽減できるだけでなく、PEG-IFN+RBV治療効果を増強させる可能性があり、今後治療効果について検討を行う価値があると考えられる。

#### 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

当科におけるIL-28Bとインターフェロン治療効果について

研究分担者 三田 英治 国立病院機構大阪医療センター 消化器科科長

**研究要旨** genotype 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難治要因としてIL-28BのSNPが注目されている。IL-28Bのメジャーホモ接合体では治療開始4週目で90%の症例でHCV-RNAの2 log dropが達成され、早期反応が良好であった。一方、それ以外では12週たって2 log dropを達成できるのは半数にとどまっております、IL-28BのSNPは早期反応を規定していた。

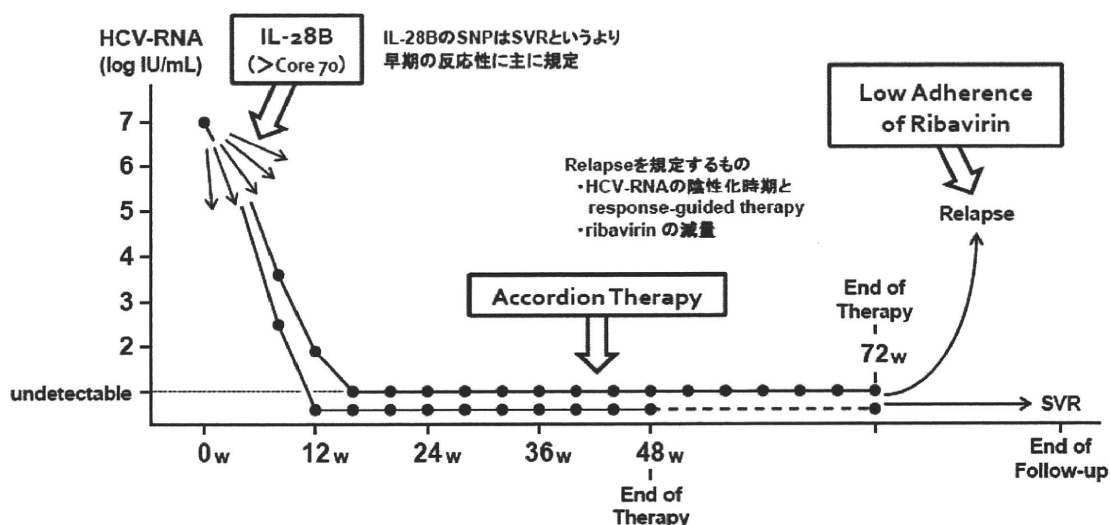
A. 研究目的

genotype 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（pegylated IFN、以下Peg-IFN）・リバビリン（ribavirin、以下RBV）併用療法の治療効果を規定する因子が報告されている（図1）。

難治性C型慢性肝炎に対し、プロテアーゼ阻害剤の保険認可が秒読み段階に入った。現

状での治療効果を規定する因子も、プロテアーゼ阻害剤との併用では再考されるものと考えられる。しかし、副作用のためプロテアーゼ阻害剤が使用できない症例にはPeg-IFN・RBV併用療法を導入することになり、その効果規定因子を再検証する意義は深い。今回、当科の症例でこの問題を検討した。

図1. Genotype 1型・高ウイルス量のC型慢性肝炎に対するPeg-IFN・RBV併用療法の治療効果を規定する因子



## B. 研究方法

### (1) IL-28BのSNP

当科にてPeg-IFN・RBV併用療法を導入したHCV genotype 1型・高ウイルス量のC型慢性肝炎例で、IL-28BのSNP測定を文書同意いただいた45例が対象である。同時に、Core 70+91置換、ISDRも測定した。

### (2) RBV投与と性別、体重の関係

当科にてPeg-IFN・RBV併用療法を施行したC型慢性肝炎の患者背景因子を検討し、性別と体重の因子を抽出・検討した。また72週投与におけるRBV減量と再燃についても検討した。

## C. 研究結果

### (1) IL-28BのSNPと治療開始12週目までのHCV-RNAの低下幅

genotype 1型・高ウイルス量のC型慢性肝炎45例から文書同意を得て、IL-28BのSNPを測定した。IL-28BのSNPはrt8099917を採用した。rt8099917がTTのメジャーホモ接合体は30例、それ以外は15例（表1中non-TTと示す）であった。

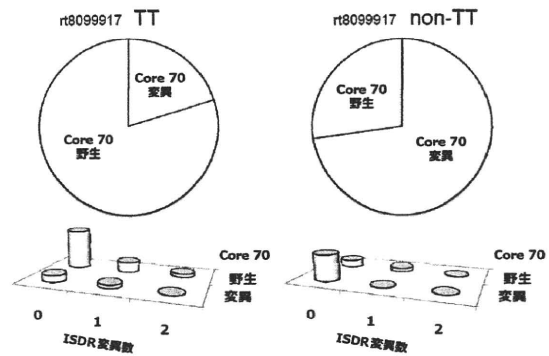
TT群30例中、27例（90%）は4週目に2 log dropを達成し、残り3例は2 log dropには至らなかったが、1 log dropしていた。そして、9例（30%）はcEVR（complete early virological response）を認めた。

一方、non-TT群では4週目に2 log dropを達成したのは、わずか2例（13%）で、12週目で2 log dropを認めたのは8例（53%）であった。そのうち、cEVRを達成したのは2例（13%）で、4週目で2 log dropを認めた2例であった。

表1. IL-28BのSNPからみた早期ウイルス学的反応

ΔHCV-RNA (log <sub>10</sub> IU/mL)	rt8099917 TT (n=30)			rt8099917 non-TT (n=15)		
	4W	8W	12W	4W	8W	12W
Δ > -1	0	0	0	7	5	4
-1 ≥ Δ > -2	3	0	0	6	4	3
-2 ≥ Δ	27	30	30	2	6	8
cEVR			9			2

図2. IL-28BのSNPとCore 70置換



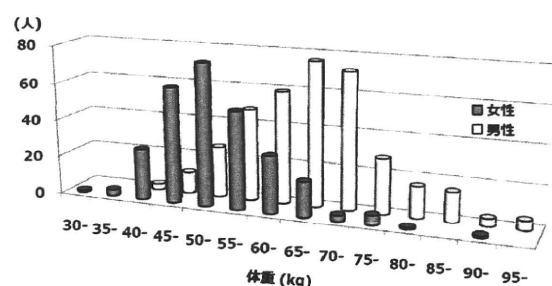
IL-28BのSNPとCore 70置換を検討したところ諸家の報告通り、TT群ではCore 70番のアミノ酸は野生型が多く、逆にnon-TT群ではCore 70番のアミノ酸は変異型が多かった（図2）。

### (2) RBV減量と性別、体重に関する検討

Peg-IFN-α 2b・RBVはweight-basedで体重当たり1.5 μg/kgのPeg-IFN投与量が設定されており、RBVは60kg以上が800mg/日、60kg未満が600mg/日を導入量としている。Hbが10g/dLを切ると、RBVを200mg/日減量することが推奨されているが、このRBVの減量が再燃率を上げることが報告されている。

当科の症例の体重分布では、男性は65kg以上70kg未満、女性は50kg以上55kg未満が最多であった（図3）。したがって、男性は800mg/日で治療導入することが多く、減量する場合200mg/800mg=25%の減量になる。他方、女性は600mgで開始することが多く、減量する場合200mg/600mg=33%の減量となり、減量幅は大きくなる。

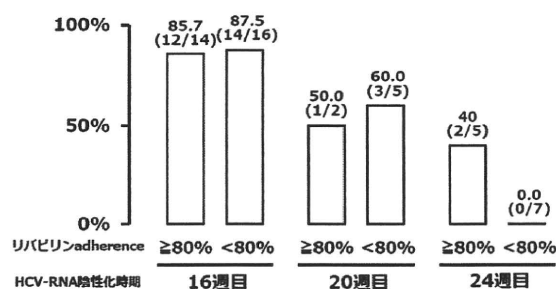
図3. Peg-IFN-α2b・RBV併用療法を受けた症例の性別と体重



12週目、24週目までのHCV-RNAの反応ですでに、男性より女性、60歳未満より60歳以上の反応不良が報告されており、一概にRBVの減量幅が大きいことが主因とは言えないものの、原因の一つと考えられた。

次に当科で72週治療を行ったlate responderに対するRBV減量と再燃を検討した。RBVの実際投与量は1～72週のadherenceではなく、49～72週のadherence（以下、後期adherence）で検証した。その結果、16週目および20週目までの陰性化例のSVR（sustained virological response）率は後期adherenceの影響を受けなかった。しかし、24週目の陰性化例は後期adherenceが保たれていることが必要条件であった。

図4. HCV-RNAの陰性化時期、後期adherenceからみたSVR率



#### D. 考察

genotype 1型・高ウイルス量のC型慢性肝炎に対するPeg-IFN・RBV併用療法の治療効果を規定する因子を当科の症例で検証した。後ろ向きにIL-28BのSNPを検討したため、バイアスはかかっているものの、性別・年齢・IFN治療歴などよりもIL-28BのSNPが早期反応不良を規定していた。ただ、non-TT群からもcEVR例、SVR例は存在し、他の因子のさらなる検証が必要と考えられた。

RBVと再燃の検討は、RBVの投与全期間のadherence、投与全期間の体重当たりの投与量、総投与量などで検討されている。今回は、性差によるRBVの導入量、それに伴う

減量幅の違い、治療後期のadherenceと治療効果を検討した。後期adherenceは24週陰性化のlate responderのSVR率に関係していた。

#### E. 結論

IL-28BのSNPはgenotype 1型・高ウイルス量のC型慢性肝炎に対するPeg-IFN・RBV併用療法の早期反応を規定していた。Late responderのSVR率は、HCV-RNAの陰性化時期、RBVのadherenceに関係していた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Inoue Y, Hiramatsu N, Oze T, Yakushijin T, Mochizuki K, Fukuda K, Mita E, Haruna Y, Inoue A, Imai Y, Hosui A, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Hayashi N. Amino acid substitution in the core protein has no impact on relapse in hepatitis C genotype 1 patients treated with peginterferon and ribavirin. J Med Virol. 2011;83:419-427.

2) Ikura Y, Mita E, Nakamori S. Hepatocellular carcinomas can develop in simple fatty livers in the setting of oxidative stress. Pathology. 2011;43:167-168.

3) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Mochizuki K, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Fukui H, Inui Y, Hijioka T, Inada M, Katayama K, Tamura S, Yoshihara H, Inoue A, Imai Y, Kato M, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, and Hayashi N. Indications and limitations for aged patients with chronic hepatitis C in pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin combination therapy. J Hepatol. In press.

4) Hasegawa H, Fujitani K, Kurokawa Y, Hirao M, Nakazuru S, Mita E, Tsujinaka T. Effect of S-1 adjuvant chemotherapy on survival following recurrence and efficacy of first-line treatment in recurrent gastric cancer. *Chemotherapy*. 2010;56:436-443.

5) Migita K, Watanabe Y, Jiuchi Y, Nakamura Y, Saito A, Yagura M, Morimoto H, Shimada M, Mita E, Hijioka T, Yamashita H, Takezaki E, Muro T, Sakai H, Nakamuta M, Abiru S, Yano K, Komori A, Yatsunashi H, Nakamura M, Ishibashi H. Evaluation of risk factors for development of cirrhosis in autoimmune hepatitis: Japanese NHO-AIH prospective study. *J Gastroenterol* 2011;46 Suppl 1:56-62.

6) Tatsumi T, Takehara T, Miyagi T, Nakazuru S, Mita E, Kanto T, Hiramatsu N, Hayashi N. Hepatitis C virus-specific CD8<sup>+</sup> T cell frequencies are associated with the responses of pegylated interferon- $\alpha$  and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Hepatol Res*. 2010;41:30-38.

7) Nakazuru S, Yoshio T, Suemura S, Itoh M, Araki M, Yoshioka C, Ohta M, Sueyoshi Y, Ohta T, Hasegawa H, Morita K, Toyama T, Kuzushita N, Kodama Y, Mano M, Mita E. Poorly differentiated endocrine carcinoma of the pancreas responded to gemcitabine: Case report. *World J Gastroenterol*. 2010;16:3853-3856.

8) 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*. 2010;17:336-44.

## 2. 学会発表

なし。

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。



厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）  
分担研究報告書

データマイニング手法を用いた効果的な治療方法に関する研究

C型慢性肝炎に対するPeg-IFN $\alpha$ -2a/RibavirinとPeg-IFN $\alpha$ -2b/Ribavirinの治療効果の比較

研究分担者 矢倉 道泰 国立病院機構東京病院 病棟診療部長・消化器科医長

**研究要旨** Genotype1かつ高ウイルス量のC型慢性肝炎 2a群 (n=50) と 2b群 (n=118) に対するPeg-IFN $\alpha$ -2a/RibavirinとPeg-IFN $\alpha$ -2b/Ribavirin の治療効果と副作用について比較検討した。ウイルス陰性化率は、全例で2a群と2b群それぞれ治療開始4週間後7/42 (17%) : 17/118 (14%), 8週間後19/42 (45%) : 40/118 (34%), 12週間後 (EVR) 23/40 (58%) : 64/114 (56%) : 24週間後28/38 (74%) : 92/103 (89%), 48週間後23/26 (89%) : 86/92 (94%), 著効率10/19 (53%) : 46/88 (52%)。60歳以上ではEVR率10/17 (59%) : 32/55 (58%), 24週間後11/15 (73%) : 47/52 (90%), 48週間後9/12 (75%) : 46/48 (96%), 著効率5/10 (50%) : 23/44 (52%)。60歳未満ではEVR率13/23 (57%) : 32/59 (54%), 24週間後17/23 (74%) : 45/52 (87%), 48週間後14/14 (100%) : 40/44 (91%), 著効率5/9 (56%) : 23/48 (52%) でいずれも統計学的に有意差を認めなかった。副作用で中止した例はそれぞれ5例 (12%) : 6例 (5.4%) で有意差はなかったが、投与中に2a群でHCC 1例、2b群でHCC 2例、肺がん1例を認め中止した。

研究協力者

瀬尾 圭 国立病院機構東京病院消化器科  
田中晃久 国立病院機構東京病院消化器科  
上司裕史 国立病院機構東京病院消化器科  
遠藤 仁 東京女子医大東医療センター  
消化器科  
富松昌彦 東京女子医大東医療センター  
消化器科  
福井秀雄 大阪医大第二内科  
福田 彰 大阪医大第二内科  
樋口和秀 大阪医大第二内科

B. 研究方法

Genotype1かつ高ウイルス量のC型慢性肝炎に対して2005年1月以降開始したPeg-IFN $\alpha$ -2b/Ribavirin (2b群) と2008年4月以降開始したPeg-IFN $\alpha$ -2a/Ribavirin (2a群) とを開始した例を対象として有効性と安全性について比較検討した。ウイルス陰性化の判定は、2007年12月以前はアンプリコア定量オリジナル法もしくは定性法にて検討し、それ以降はTaqMan法にて測定した (2a群23例、2b群14例)。TaqMan法で<1.2 LogIU/mlであった時点を陰性としても検討した (2a群=15/23例、2b群=1/13例)。

A. 研究目的

C型慢性肝炎に対するPeg-IFN $\alpha$ -2a/RibavirinとPeg-IFN $\alpha$ -2b/Ribavirinの治療効果と副作用について比較検討した。

C. 研究結果

2a群 (n=50) と2b群 (n=118) の背景

はそれぞれ平均年齢58±11歳：59±12歳、男/女21/29：55/63、IFN治療歴有/無14/36：45/73、肝線維化F1+F2/F3+F4 20/7：76/18、HCV RNA量、Hb、好中球数、血小板、ALT、 $\gamma$  GTPいずれも両群間に有意差を認めなかった(表1)。

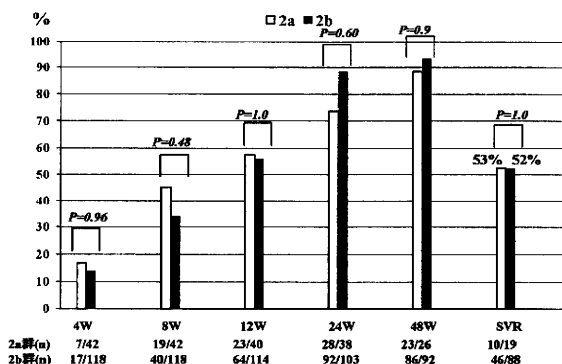
表1.

投与前背景因子の比較

	2a群	2b群	P
n	42	111	
年齢(歳)	58±12	59±12	n. p
60歳以上	24 (57%)	62 (53%)	n. p
男/女	18/24	55/63	n. p
IFN治療歴有	11 (26%)	45 (38%)	n. p
HCV RNA量 (KIU/ml)	2388±2365 (n=19)	2397±1655 (n=97)	n. p
F1-2/F3-4/無	17/7/18	73/18/27	0. 03
ALT (IU/L)	78±55	68±56	n. p
Hb (g/dl)	13. 9±1. 2	13. 9±1. 4	n. p
WBC (/ $\mu$ l)	4627±1371	4569±1356	n. p
好中球 (/ $\mu$ l)	2384±1063	2539±1261	n. p
PLT (万/ $\mu$ l)	17. 3±6. 3	16. 5±4. 7	n. p
$\gamma$ GTP	59±50	47±51	n. p

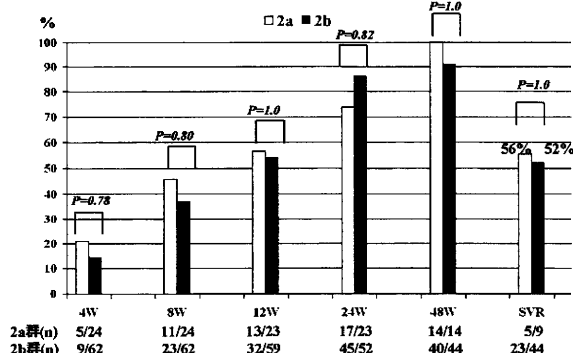
ウイルス陰性化率は、全例で2a群と2b群それぞれ治療開始4週間後7/42 (17%)：17/118 (14%)，8週間後19/42 (45%)：40/118 (34%)，12週間後 (EVR) 23/40 (58%)：64/114 (56%)：24週間後28/38 (74%)：92/103 (89%)，48週間後23/26 (89%)：86/92 (94%)，著効率10/19 (53%)：46/88 (52%) (図1)。

図1. 経時的HCV RNA陰性化率 (全例)



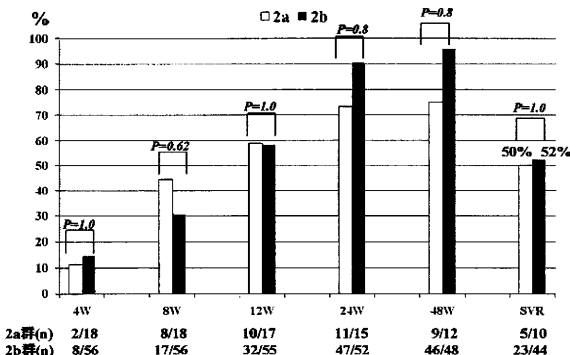
60歳未満ではEVR率13/23 (57%)：32/59 (54%)，24週間後17/23 (74%)：45/52 (87%)，48週間後14/14 (100%)：40/44 (91%)，著効率5/9 (56%)：23/48 (52%) (図2)。

図2. 経時的HCV RNA陰性化率 (60歳未満)



60歳以上ではEVR率10/17 (59%)：32/55 (58%)，24週間後11/15 (73%)：47/52 (90%)，48週間後9/12 (75%)：46/48 (96%)，著効率5/10 (50%)：23/44 (52%) (図3) でいずれも統計学的に有意差を認めなかった。

図3. 経時的HCV RNA陰性化率 (60歳以上)



さらにTaqMan法で<1.2 LogIU/mlであった時点でも (2a群=15/23例、2b群=1/13例) 各時期の陰性化率に有意差を認めなかった。副作用で中止した例はそれぞれ5例 (12%)：6例 (5.4%) で統計学的に有意差はなかったが、投与中に2a群でHCC 1例、2b群でHCC 2例、肺がん1例を認め中止した (表2)。

表2.

## 副作用で中止した例

2a群 (5/42例, 11.9%)		2b群(6/111例, 5.4%)	
発疹	1例(72歳,男)	全身倦怠感	3例(63,72,77歳,男)
顔面神経麻痺	1例(73歳,男)	幻覚	1例(76歳,女)
全身倦怠感	1例(63歳,女)	眼底出血	1例(75歳,女)
間質性肺炎	1例(65歳,女)	間質性肺炎	1例(68歳,女)
ALT800IU/L	1例(30歳,女)		

## 発癌で中止した例

2a群		2b群	
HCC	1例(53歳,男)	HCC 肺がん	2例(72歳,男,76歳,女) 1例(62歳,男)

表3.

## 48週投与完遂例の背景因子

	2a群	2b群	P
n	19	60	
年齢(歳)	56±11	60±12	n.p
60歳以上	9(47%)	32(53%)	n.p
男/女	8/11	32/28	n.p
IFN治療歴有	6(32%)	26(43%)	n.p
HCVRNA量(KIU/ml)	1929±1927 (n=19)	2373±1742 (n=97)	n.p
F1-2/F3-4/無	8/4/7	43/10/7	n.p
ALT(IU/L)	76±48	73±51	n.p
Hb(g/dl)	13.9±1.4	14.2±1.5	n.p
WBC(/μl)	4899±1607	4633±1322	n.p
好中球(/μl)	27154±1214	2696±1501	n.p
PLT(万/μl)	16.5±5.3	15.9±4.3	n.p
γGTP	76±48	39±28	n.p
IFN adherence 80%≤	16(84.2%)	53(86.9%)	n.p
Rib adherence 80%≤	13(68.4%)	48(78.7%)	n.p

## D. 考察

C型慢性肝炎に対するPeg-IFN  $\alpha$ -2a/Ribavirin治療は早期のウイルス排除に効果があり、その後Peg-IFN  $\alpha$ -2b/Ribavirin治療の陰性化率が追いつき、著効率は2a群のほうがやや優位だが統計的には差がなかった。欧米での12(計5008例)のrandomized clinical trialsのmeta-analysisの結果、Peg-IFN  $\alpha$ -2aの方がSVR率47%対41%(risk ratio 1.11, 95% confidence interval 1.04-1.19;p=0.004で優位であった<sup>1)</sup>。本研究でも、もっと多数例で検討すると統計学的に有意差がでるかもしれない。

## E. 結論

現時点では $\alpha$ -2a群と $\alpha$ -2b群はほぼ同等な治療効果を示し副作用による中止例も差はなかった。

## 文献

1) Awad, et al. Peginterferon alfa-2a Is Associated with Higher Sustained Virological Response than Peginterferon alfa-2b in Chronic Hepatitis C: Systematic Review of Randomized Trials. Hepatology 2010;51:1176-1184.

## F. 研究発表

## 1. 論文発表

1) 矢倉道泰, 瀬尾 圭, 田中晃久, 上司裕史. IgG4関連自己免疫性肝炎の検討. 医学と薬学 63:427-429, 2010

2) M. Yagura, A. Tanaka, H. Kamitsukasa, H. Otsuka, S. Kanno, T. Aoyama. Re-evaluation of the serum aminotransferase upper normal limit in chronic hepatitis C patients. Internal Medicine49:525-528, 2010

3) 矢倉道泰, ラクツロース. 肝胆膵-特集 肝胆膵薬物治療学の進歩-この30年- 61:1065-1070, 2010

## 2. 学会発表

1) 矢倉道泰. 講演: B型慢性肝炎に対する核酸アナログ投与の効果. 多摩Hp肝炎肝研究会 2010.2.6東京

2) 矢倉道泰, 瀬尾 圭, 田中晃久, 上司裕史, 遠藤 仁, 富松昌彦, 朝井 章, 福井秀雄, 津田泰宏, 福田 彰, 樋口和秀. C型慢性肝炎に対するPeg-IFN  $\alpha$  2a/RibとPeg-IFN  $\alpha$  2b/Ribの治療効果の比較. 第46日本肝臓学会総会 2010.5.山形

3) 上司裕史, 瀬尾 圭, 田中晃久, 矢倉道泰. 免疫抑制剤, 抗腫瘍剤の投与なしに発症したdenovo型B型急性肝炎の1例. 第49回三多摩肝臓談話会 2010.7.2.東京

4) 矢倉道泰, 瀬尾 圭, 田中晃久, 上司裕史. 糖尿病合併C型慢性肝炎例の検討-IFN治療でSVRになったら糖尿病は治るか? 第47回臨床肝臓懇話会 2010.8.24東京

5) 矢倉道泰, 瀬尾 圭, 田中晃久, 上司裕史. C型肝炎の病態に及ぼす肥満の影響  
JDDW (第13回肝臓学会大会) 2010.10.13  
横浜

6) 矢倉道泰, 瀬尾 圭, 田中晃久, 上司裕史. C型慢性肝炎に対するPeg-IFN $\alpha$  2a/RibとPeg-IFN $\alpha$  2b/Ribの治療効果の比較.  
JDDW (第13回肝臓学会大会) 2010.10.13  
横浜

7) 矢倉道泰, 瀬尾 圭, 田中晃久, 上司裕史. C型慢性肝炎におけるレプチンとHCVRNA量の関係. 第64回国立病院総合医学会 2010.11.26 福岡

8) 瀬尾 圭, 田中晃久, 井利雅信, 上司裕史, 矢倉道泰. 感染経路不明のE型肝炎の1例. 第38回日本肝臓学会東部会 2010.12.3 東京

9) 井利雅信, 瀬尾 圭, 田中晃久, 上司裕史, 矢倉道泰. 当院におけるB型慢性肝疾患に対する核酸アナログ投与の効果. 第38回日本肝臓学会東部会2010.12.3 東京

G. 知的財産権の出願・登録状況  
なし。