

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

1型高ウイルス量以外のC型慢性肝炎再燃・無効例に対するPEG-IFN+Ribavirin併用療法
におけるビタミンD上乗せ効果の検討

研究分担者 高野 弘嗣 国立病院機構呉医療センター 消化器科医長

研究要旨 前回PEG-IFN α 2b+RBV併用療法で再燃、無効となった患者にPEG-IFN α 2b+RBV併用療法による再治療を行い、併用療法開始4週前から終了時までビタミンDを1日1,000 IU投与した。PEG-IFN α 2b+RBV併用療法は通常投与量にて行い、ビタミンDは市販のサプリメントを使用した。ビタミンD上乗せ療法を施行し、現時点で前回治療時とウイルス陰性化時期を比較できたのは9例である。そのうち前治療再燃例が8例で、無効例は1例であった。Genotypeはすべて2型であり、ウイルス量は4.9 LogIU/mLの1例を除き高ウイルス量であった。4週間のビタミンD前投与期間中にウイルスの著明な変動はなく、PEG-IFN α 2b+RBV併用療法開始後、前回よりもウイルス陰性化時期が早まった症例を6例（66%）認めた。陰性化時期が16週から8週に短縮されていたものが1例、16週から12週が1例、12週から8週が2例、8週から4週が2例であった。PEG+RBV併用療法開始時のウイルス量に関しては、4例は前回よりも多く、1例は1.0 LogIU/mL未満ではあるが少なく、1例は前回と変わらなかった。ビタミンD上乗せによる新たな副作用も、今のところ認められていない。1型高ウイルス量以外のC型慢性肝炎に対するPEG+RBV併用療法においても、ウイルス陰性化時期とSVR率は密接な関連があるとされており、途中経過ではあるが、PEG+RBV併用療法にビタミンDを上乗せすることでウイルス陰性化時期が早まり、再燃例に対してもSVRを期待できることが示唆された。

研究協力者

河野博孝 国立病院機構呉医療センター

A. 研究目的

1型高ウイルス量以外のC型慢性肝炎に対するPEG-IFN+Ribavirin (PEG+RBV) 併用療法のSVR率は約80%とされている。しかし、再燃、無効例も依然として存在し、SVR率向上に向けた対策が必要とされている。海外から、C型慢性肝炎患者においてビタミン

D欠乏症が多く、なかでも重度のビタミンD欠乏症は慢性肝炎では14%（8/57）、肝硬変では30.2%（13/43）と報告されている。また、1型高ウイルス量C型慢性肝炎に対するPEG+RBV併用療法にビタミンDを上乗せする報告があり、85%のSVR率であったとしている。

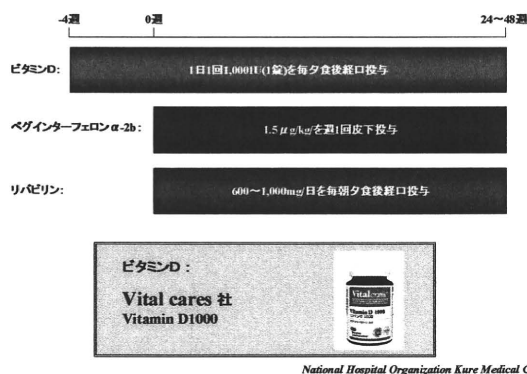
今回、新規抗HCV薬（プロテアーゼ阻害薬）適用外である1型高ウイルス量以外のC型慢性肝炎患者で、前回PEG+RBV併用療

法を行い再燃、無効となった症例を対象に、再度PEG+RBV併用療法にて治療を行う際、ビタミンD（サプリメント）をPEG+RBV併用療法開始4週前から投与終了時まで投与し、同一患者における前回治療時（対照群）と今回治療時（治療群）のウイルス学的効果および安全性について比較検討する。

B. 研究方法

前回PEG-IFN α 2b+RBV併用療法で再燃、無効となった患者にPEG-IFN α 2b+RBV併用療法による再治療を行い、併用療法開始4週前から終了時までビタミンDを1日1,000 IU投与した。PEG-IFN α 2b+RBV併用療法は通常投与量にて行い、ビタミンDは市販のサプリメントを使用した（図1）。

図1. 投与方法



C. 研究結果

前回治療時と再治療時における患者背景には、有意差は認めなかった（表1）。

ビタミンD先行投与期間中のMean HCV RNAは、投与前6.3 LogIU/ml、投与4週後6.2 LogIU/mlと有意差なく、ビタミンD単独での抗ウイルス効果はないものと思われた（図2）。

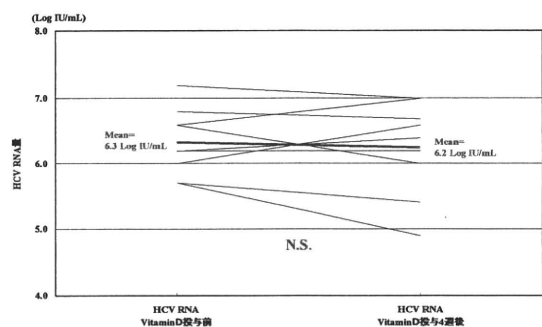
ビタミンD上乗せ療法を施行し、現時点で前回治療時とウイルス陰性化時期を比較できたのは9例である。そのうち前治療再燃例が8例で、無効例（break through）は1例であった。Genotypeはすべて2型であり、ウイ

表1. 患者背景

	対照群	治療群
年齢 (歳)	59 (55-92)	65 (57-73)
性別 (M:F)	4:8	
体重 (kg)	55.7 (51.4-72.0)	54.9 (50.0-73.5)
HCV RNA量 (Log IU/mL)	6.2 (5.8-6.7)	6.2 (5.2-7.2)
赤血球数 ($\times 10^9$ /L)	427 (321-474)	417 (306-454)
白血球数 (/ μ L)	4900 (2890-6100)	3750 (3000-6900)
好中球数 (/ μ L)	2187 (962-3520)	2046 (1753-3257)
血小板数 ($\times 10^9$ /L)	118 (6.9-17.2)	12.4 (5.2-21.0)
ヘモグロビン濃度 (g/dL)	13.7 (10.5-15.5)	13.3 (10.7-14.3)
ALT (IU/L)	37 (25-161)	31 (23-268)
AST (IU/L)	31 (17-137)	31 (17-113)
γ -GTP (IU/L)	37 (12-372)	27 (12-78)
T-bil (mg/dL)	2.8 (1.43-2.61)	3.7 (3.02-273)
LDL-cho (mg/dL)	131 (48-140)	109 (34-185)
TG (mg/dL)	74 (35-199)	87 (45-165)
T-bil (mg/dL)	8.75 (6.6-1.57)	8.8 (8.4-1.0)
Cr (mg/dL)	0.7 (0.5-0.9)	0.7 (0.6-0.8)
HbA1c (%)	5.5 (5.1-5.7)	5.6 (5.0-6.4)

Median (min-max)
National Hospital Organization Kure Medical Center

図2. ビタミンD先行投与期間中のHCV RNA推移



National Hospital Organization Kure Medical Center

表2. HCV RNA陰性化時期の比較

	genotype	前回投与前 HCV RNA量 (Log IU/mL)	今回投与前 HCV RNA量 (Log IU/mL)	前回 陰性化時期 (週)	今回 陰性化時期 (週)	前回 投与前期間 (週)	前治療
症例1	2a	6.3	6.0	4	4	48	再燃
症例2	2b	6.7	6.7	8	4	24	再燃
症例3	2a	5.1	6.2	12	8	48	再燃
症例4	2b		7.0	16	12	48	再燃
症例5	2a	6.0	4.9	4	4	24	再燃
症例6	2a	6.2	6.6	16	8	36	再燃(投与前)
症例7	2b		7.0	12	8	28	再燃
症例8	2a	6.2	5.4	8	4	28	再燃
症例9	2b	6.7	6.4	12	12	24	再燃

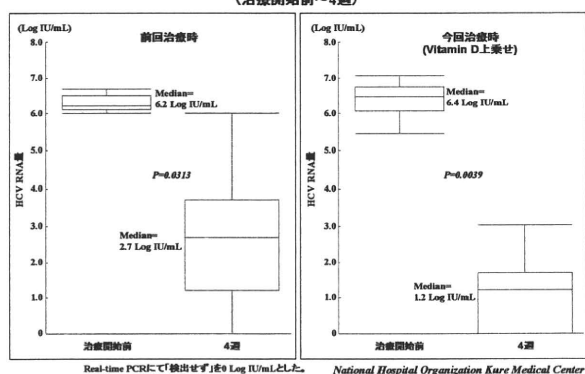
(赤字は前回よりHCV RNA量が多い、青字は前回より少ない) ※ビタミンD 4週先行投与前(PEG/RBV開始時)
National Hospital Organization Kure Medical Center

ルス量は4.9 LogIU/mLの1例を除き高ウイルス量であった。PEG-IFN α 2b+RBV併用療法開始後、前回よりもウイルス陰性化時期が早まった症例を6例（66%）認めた。陰性化時期が16週から8週に短縮されていたものが1例、16週から12週が1例、12週から8週が2例、8週から4週が2例であった（表2）。

PEG-IFN α 2b+RBV併用療法開始前および開始後4週目のHCV-RNA量について比較したところ、Mean HCV-RNAは前回治療時では6.2 LogIU/mlから2.7 LogIU/ml ($p=0.0313$) の減少に対し、今回治療時(ビタミンD上乗せ)では6.4 LogIU/mlから1.2LogIU/ml ($p=0.0039$)へと減少しており、ビタミンDの上乗せによる抗ウイルス効果の増強が示唆された(図3)。

図3. HCV RNA量の推移

(治療開始前~4週)



D. 考察

genotype1b, 高ウイルス量以外のPEG-IFN+RBV併用療法再燃、無効例に対しては、protease inhibitorでの3剤併用療法は保険適応外となる見込みである。

このような再燃、無効例に対してPEG-IFN+RBV併用48週間投与が有効であるとの報告があり、7例中5例がSVRで、内訳は、再燃例4例はすべてSVR、無効例3例中1例でSVRが得られている。また、add on治療としてもさまざま可能性はあるものと思われる。今回、ビタミンDを併用することで、投与開始4週目のHCV-RNAの減少量が大きくなることで、HCV-RNA陰性化時期を早めることが可能であったことから、再治療での治療期間を48週間より短くすることが可能となることが示唆された。

E. 結論

途中経過ではあるが、ビタミンDをPEG/RBV併用療法に上乗せすることにより、HCV RNA陰性化時期が早まる症例を認め、再燃・無効例に対してもSVRが期待できることが示唆された。

F. 研究発表

なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

データマイニング手法を用いた効果的な治療方法に関する研究

当院でのC型慢性肝炎1型高ウイルス量に対する
PegIFN- α 2b/Ribavirin併用療法施行症例における治療効果予測因子の検討

研究分担者 脇岡 泰三 国立病院機構大阪南医療センター 統括診療部長

研究要旨 1型高ウイルス量に対する標準治療としてPegIFN- α 2b/Ribavirin併用療法（以降PEG/RBV）48週間投与が施行されており、治療中のHCV RNA陰性化時期によって72週間投与を施行することも推奨されている。治療前の効果予測因子としては、近年、宿主因子であるIL28B遺伝子変異の寄与も指摘されている。今回我々は、当センターで1型高ウイルス量のPEG/RBV治療を施行した症例を検討し、治療前予測因子としてIL28B遺伝子変異の有無に関して有意差を認めた。IL28B遺伝子変異を治療前に確認することで、効率的に治療を行える可能性が示唆された。

研究協力者

笹川 哲 大阪南医療センター 消化器科

A. 背景

1型高ウイルス量のC型慢性肝炎に対する治療として、PegIFN- α 2b/Ribavirin併用療法48週間投与が標準治療として定着しており、さらに治療経過中の投与開始12週以内にウイルス陰性化が得られなかった症例については、72週間投与も保険適応となっている。しかしながら、治療成績は約50%程度の根治率となっており、さらに種々の副作用により減量や中断を余儀なくされる可能性のある治療法であるため、治療前の効果予測が重要であると考えられている。その効果予測因子として、HCVコア変異、NS5A領域変異などのウイルス側因子、年齢、性差、肝線維化、インスリン抵抗性などの宿主因子などがある。近年では宿主のIL28B遺伝子変異もその関与が示唆されている。

B. 研究目的

治療前予測因子として、C型肝炎ウイルス側因子であるHCVコア変異（70番領域、91番領域）、および宿主側因子であるIL28B遺伝子変異について検討を行った。

C. 研究方法

・対象

当センターにて2005年1月1日以降に、1型高ウイルス量でPEG/RBVを導入した症例のうち、HCVコア変異およびIL28B遺伝子変異を測定可能であった21例を対象とした。患者背景は、男性9例、女性12例、平均年齢は61.5歳、治療歴は初回9例、再治療12例、治療効果はSVR10例、TR6例、NR5例、新犬山分類に基づく肝線維化進展度はF0,1,2,3,4=0例,15例,6例,0例,0例であった。

・投与方法

PegIFN- α 2bおよびRibavirinはC型慢性肝炎に対する標準的治療に準じて投与した。

・検討項目

治療効果、性別、年齢、治療歴、ウイルス量、コア抗原量、体重、肝生検F因子、Hb値、ALT値、血小板値、PegIFN- α 2b投与量、Ribavirin投与量、HCVRNA陰性化時期、HCVコア変異、IL28B遺伝子変異

D. 研究結果

・症例詳細

検討対象21症例の治療効果、性別、年齢、治療歴、ウイルス量、コア抗原量、体重、肝生検F因子、Hb値、ALT値、血小板値、PegIFN- α 2b投与量（理想投与量との比）、Ribavirin投与量（理想投与量との比）、HCVRNA陰性化時期（週数）、HCVコア変異、IL28B遺伝子変異（MA：メジャーアレル、HE：ヘテロ（マイナーアレル））について、表1および表2に示す。

・SVR症例とTR症例での検討（表3）

治療開始時年齢、HCVRNA陰性化時期に

て有意差を認めた。開始時年齢平均は、SVR：64.2歳、TR：56.3歳と、SVR症例において高い傾向となっていた（ $p < 0.05$ ）。HCVRNA陰性化時期については、SVR：平均11.6週（4-16週）、TR：平均26.3週（16-44週）となっており、SVR症例では早期にHCVRNA陰性化が得られていた（ $p < 0.01$ ）。

HCVコア変異については有意差は認められなかったが、IL28B遺伝子変異においてはSVR症例：MA10例・HE0例、TR症例：MA4例・HE2例と、MAにおいて治療効果が高い傾向が認められた（ $p = 0.051$ ）。

・SVR症例とNon SVR症例（TRおよびNR症例）での検討（表3）

NR症例5例のうち、4例は治療経過中にHCVRNA陰性化を確認できなかったため、HCVRNA陰性化時期については検討を行わなかった。

IL28遺伝子変異に関しては、SVR症例：MA10例・HE0例、Non SVR症例：MA6例・

表 1. 全症例の詳細（1）

症例 No	治療効果	性別	年齢	治療歴	HCVRNA 量 (ハイレンジ)	HCV コア抗原	体重	開始時 Hb	開始時 Plt	開始時 ALT	肝生検 F因子
1	SVR	F	69	初回	540	1780	50	13.3	18.4	89	1
2	SVR	M	73	再治療	110	1080	64.1	14.9	14.9	26	1
3	SVR	F	58	初回	1000	3240	不明	13.1	10.3	36	1
4	SVR	F	64	再治療	1200	12900	不明	14.6	22.1	38	1
5	SVR	F	63	再治療	4100	11500	46	13.5	15.9	57	1
6	SVR	F	60	再治療	4100	31610	55.8	15.2	15.3	58	2
7	SVR	F	68	再治療	3200	21320	60	13.9	12.4	15	2
8	SVR	M	70	初回	1400	4223	52	14	11.2	39	2
9	SVR	M	60	再治療	990	3571	65.9	14.2	14.6	61	1
10	SVR	F	57	再治療	3600	13337	57	15.6	17.8	52	1
11	TR	F	65	初回	150	1230	59.3	13.6	21.9	38	1
12	TR	F	54	初回	1800	5130	44.2	14.2	13.2	30	1
13	TR	F	62	初回	2300	7449	56.1	13.4	10	44	1
14	TR	F	58	初回	2000	8559	54.8	12.9	15.4	56	1
15	TR	M	49	初回	970	4464	58.6	15.6	19.7	28	1
16	TR	M	50	再治療	3200	55190	72.6	15.9	15.2	24	1
17	NR	M	59	再治療	1200	6200	72.8	14.5	21.9	58	1
18	NR	M	71	再治療	510	2940	69.8	15	21.3	60	2
19	NR	M	45	再治療	3400	7950	68	15.1	17.4	99	2
20	NR	F	65	初回	3200	30140	50.2	13.3	15.3	72	1
21	NR	M	72	再治療	2800	16268	59.1	15.6	14.7	30	2

表2. 全症例の詳細(2)

症例 No	治療効果	PegFN 理想投与量との比	RBV 理想投与量との比	HCVRNA 陰性化時期	HCVコア変異 70番領域	HCVコア変異 91番領域	IL28B遺伝子変異
1	SVR	1.00	1.00	12	拮抗	野生	MA
2	SVR	1.00	0.75	4	野生	変異	MA
3	SVR	0.63	1.00	12	野生	野生	MA
4	SVR	1.00	1.00	8	拮抗	変異	MA
5	SVR	1.00	0.68	8	野生	野生	MA
6	SVR	1.00	1.00	16	野生	変異	MA
7	SVR	1.00	1.00	16	野生	野生	MA
8	SVR	0.75	1.00	16	野生	野生	MA
9	SVR	1.00	0.50	8	野生	野生	MA
10	SVR	0.77	0.68	16	野生	変異	MA
11	TR	1.00	1.00	32	変異	野生	HE
12	TR	0.85	0.67	30	野生	野生	HE
13	TR	0.75	1.00	44	野生	野生	MA
14	TR	1.00	0.68	20	野生	野生	MA
15	TR	1.00	1.00	16	野生	変異	MA
16	TR	1.00	1.00	16	野生	変異	MA
17	NR	1.00	0.50	12	野生	野生	MA
18	NR	0.42	0.31	なし	変異	変異	HE
19	NR	1.00	1.00	なし	野生	野生	HE
20	NR	0.50	0.71	なし	変異	野生	HE
21	NR	1.00	1.00	なし	野生	野生	MA

表3. SVRとTRの検討、SVRとNon SVRの検討結果(p値)

検討項目	SVRとTR	SVRとNon SVR
性別	0.89	0.26
年齢	0.02	0.14
治療歴	0.59	0.26
HCVRNA量(ハイレンジ)	0.69	0.91
HCVコア抗原量	0.67	0.64
体重	0.77	0.30
開始時Hb	0.94	0.58
開始時Plt	0.76	0.33
開始時ALT	0.29	0.85
肝生検F因子	0.16	0.89
PegIFN投与量	0.78	0.56
RBV投与量	0.75	0.58
HCVRNA陰性化時期	0.002	****
HCVコア変異(70番領域)	0.24	0.08
HCVコア変異(91番領域)	0.79	0.54
IL28B遺伝子変異	0.051	0.015

HE5例であり、MAにおいて有意に治療効果が高かった ($p < 0.05$)。IL28B遺伝子：MAにおけるSVR率は62.5%であり、HEにおけるNon SVR率は100%であった。

E. 考察

C型慢性肝炎の治療効果予測因子として、治療中については、投与量、投与期間、治療

中HCVRNA陰性化時期などがあり、とくにHCVRNA陰性化時期が重要である。1型高ウイルス量症例においては治療開始12週までにHCVRNA陰性化が得られた症例はSVR率が高いため、48週間投与を行い、12週以降にHCVRNA陰性化した症例ではSVR率を高めるために72週投与を行うのが標準治療となっている。

治療前予測因子としては、HCVRNAの genotype、ウイルス量、コア領域やNS5A領域の変異といったウイルス側因子、年齢、性別、肝線維化進展度、インスリン抵抗性などの宿主側因子が報告されているが、その効果予測は約50%程度にとどまっている。

近年、宿主因子として19番染色体上のIL28B遺伝子の遺伝子多型が報告されており、IL28Bヘテロ（マイナーアレル）を持つC型慢性肝炎患者は、末梢血幹細胞におけるIL28Bの発現が低いこと、現在の標準治療であるPegIFN/Ribavirin併用療法によってもウイルス消失が得られない可能性が高いことが報告されている。したがって、治療無効と予測される場合、PegIFN/Ribavirin併用療法を行わず、新規薬剤の登場を待つ、あるいは発癌防止目的に少量長期IFN治療を行うといった選択をすることも可能で、患者にとっては無用な副作用から解放され、医療経済的にも高い費用対効果を得ることができると考えられる。

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

当院におけるC型慢性肝炎に対するPegIFN/Rib併用療法の検討

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

研究要旨 最近3年間に当院で導入を行ったインターフェロン症例（特にPegIFN/Rib併用療法）の治療成績について検討を行った。

研究協力者

岩尾正雄 大分医療センター 消化器内科
 新関 修 大分医療センター 消化器内科
 重松利行 大分医療センター 消化器内科
 福地聡士 大分医療センター 消化器内科

であった。1型高ウイルス症例のIFN別治療成績は図1に示すように、PegIFN α 2b/RibのSVR率は63.6%でPegIFN α 2a/Ribは30.4%であった。表1に示すように、1型高ウイルス症例のIFN別背景で、性別に偏りが認められた。

A. 背景と目的

2008年から2010年の3年間に当院で導入したインターフェロン症例の治療成績について検討を行った。

B. 研究方法

当院で2008年1月から2010年12月までにインターフェロン（IFN）を導入した125人のうち治療効果判定できた80人を対象とした。1型高ウイルス症例でのPegIFN α 2b/RibとPegIFN α 2a/Ribの治療成績の比較とSVRに関与する因子、1型高ウイルス症例以外の治療成績とSVRに関与する因子について検討を行った。

C. 研究結果

1型高ウイルス症例のSVR率は44.0%、1型高ウイルス以外の症例のSVR率は68.6%

図1. 1型高ウイルス症例のIFN別治療成績

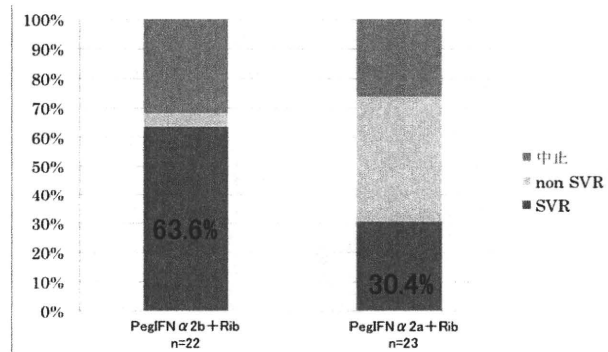


表1. 1型高ウイルス症例のIFN別背景

	PegIFN α 2b + Rib	PegIFN α 2a + Rib	p
例数	22	23	
性(男/女)	16/6	6/17	0.0014*
年齢	57.1 \pm 11.0	60.7 \pm 8.6	0.21
F(0/1/2/3/4)	0/6/7/2/0	0/8/8/1/0	0.52
A(0/1/2/3)	0/10/4/1	0/9/8/0	0.99
IFN減量(有/無)	13/9	17/6	0.29
Rib減量(有/無)	17/5	17/6	0.79

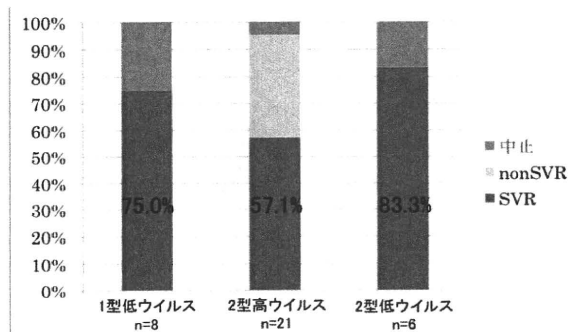
また、表2に示すように、1型高ウイルス症例のSVRに關与する因子として、単変量解析で有意差を認めたものはIFNの種類と性別、Hbであった。これらで多変量解析を行ったところ、IFNの種類に有意差が認められた(p=0.049)。

表2. 1型高ウイルス症例のSVRに關与する因子の検討(単変量解析)

	SVR	non SVR	
例数	21	11	
IFN(α2b/α2a)	14/7	1/10	0.001*
性(男/女)	14/7	2/9	0.007*
年齢	57.1±11.0	60.7±8.6	0.21
HCV	6.5±0.6	6.8±0.3	0.06
ALB	4.1±0.3	4.1±0.4	0.99
T-Bil	0.9±0.4	1.0±0.3	0.52
GOT	60.0±43.8	51.6±21.6	0.53
GPT	58.6±55.1	54.7±29.3	0.76
γ-GTP	50.5±43.9	37.2±27.3	0.36
T-cho	162.5±21.0	168.3±37.8	0.60
Fe	129.0±54.8	141.7±82.2	0.69
WBC	4805±1942	4167±1229	0.33
Hb	15.0±1.4	13.7±1.0	0.01*
PLT	17.5±5.0	14.6±3.1	0.08
IFN減量(有/無)	12/9	8/3	0.38
Rib減量(有/無)	16/5	7/4	0.46
Ribアドヒアランス	76.6±16.7	73.6±27.3	0.70
HCV消失月	2.7±1.6	3.5±1.0	0.14

また、図2に示すように、1型高ウイルス症例以外の治療成績は2型高ウイルスでSVR率が57.1%と不良であった。

図2. 1型高ウイルス症例以外の治療成績



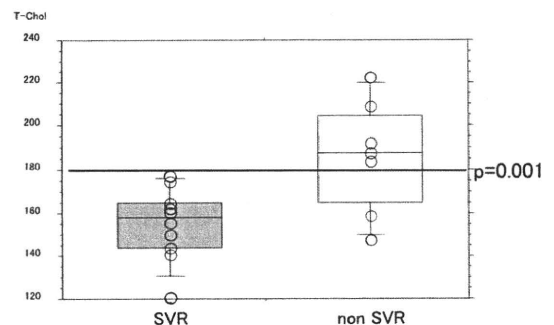
そこで、2型高ウイルス症例のSVRに關与する因子の検討を行ったところ、表3に示すようにT-choとPLTに有意差を認めた。多変量解析ではT-choに有意差が認められ(p=0.04)、T-cho値が低い症例ほどSVR率が高いという結果であった。

表3. 2型高ウイルス症例のSVRに關与する因子の検討(単変量解析)

	SVR	non SVR	P
例数	12	8	
性(男/女)	9/3	5/3	0.96
年齢	55.8±7.3	55.5±11.2	0.27
HCV	6.4±0.9	6.5±0.8	0.41
ALB	4.2±0.4	4.2±0.3	0.35
T-Bil	0.9±0.4	0.7±0.2	0.30
GOT	56.9±34.6	84.1±66.5	0.24
GPT	81.3±59.7	107.1±113.1	0.51
γ-GTP	61.4±61.4	78.4±66.1	0.19
T-cho	156.4±17.1	185.1±26.2	0.02*
Fe	118.3±11.0	108.5±51.6	0.91
フェリチン	236.5±139.8	511.7±	0.10
WBC	5545±1188	5229±1567	0.62
Hb	14.4±1.3	14.6±2.1	0.97
PLT	19.1±5.3	11.7±6.3	0.02*
IFN減量(有/無)	4/8	3/4	0.39
Rib減量(有/無)	7/5	2/5	0.52
HCV消失月	1.8±0.8	2.3±0.8	0.16

図3に示すように、2型高ウイルス症例ではT-choが180以下である症例に有意差を持ってSVR率が高かった。

図3. 2型高ウイルス症例のT-cho値のSVR別の比較



D. 考察

1型高ウイルス症例に対する治療で、PegIFN α 2a + Rib がPegIFN α 2b + Ribと比較して治療成績が不良であったが、性別の關与が考えられた。これは、主治医が、女性のようにSVRが少ないことが予想される症例にPegIFN α 2a + Ribを選択したためと考えられた。また、2型高ウイルス症例のSVR率が57.1%と不良であった。SVRにならなかった8人のうち4人は、後日48週投与を行いSVRとなった。よって、今後どのような症例に投与延長するかの検討が必要と考えられた。2型高ウイルス症例ではT-choが180以下

である症例に有意差を持ってSVR率が高かった。この原因は今回の検討でははっきりしなかったが、症例数を増やしてさらなる検討が必要と考えられた。

E. 研究発表

なし。

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

当院におけるC型慢性肝炎に対するPeg-IFN+RBV併用療法の治療成績

研究分担者 小松 達司 国立病院機構横浜医療センター 臨床研究部長

研究要旨 当院にてPeg-IFN/RBV併用療法を行ったgenotype1型、高ウイルス量のC型慢性肝疾患のうち、治療効果判定が可能な93例（Peg-IFN α 2a/RBV併用療法41例、Peg-IFN α 2b/RBV併用療法52例）の治療成績について検討した。Peg-IFN α 2a/RBV併用療法の著効（SVR）率は51.2%、Peg-IFN α 2b/RBV併用療法の著効率は42.4%であったが、両製剤間での著効率に有意な差はなかった。また対象症例をSVR例とnon SVR例の2群に分けSVRに寄与する因子を検討したところ、有意な因子は総IFN投与率、12週までおよび総RBV服薬率、および体重あたりのRBV総投与量であった。

また、Peg-IFN α 2b/RBV併用療法non SVR例10例に対し、Peg-IFN α 2a/RBV併用療法を施行し、全例で治療中にウイルスは陰性化（リアルタイムPCR法）した。再治療の効果判定は、SVR 3例、再燃3例、breakthrough 2例、治療中 2例である。今回の検討では、Peg-IFN α 2a/RBV併用療法とPeg-IFN α 2b/RBV併用療法の治療効果に有意差はなかったが、Peg-IFN α 2b/RBV併用療法non SVR例に対するPeg-IFN α 2a/RBV併用療法による再治療は、一部の症例（特に初回再燃例）には有用であると思われる。

研究協力者

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

なった。またPeg-IFN α 2b/RBV療法のnon SVR例に対し、Peg-IFN α 2a/RBV療法による再治療の有用性についても検討した。

A. 研究目的

Genotype1型、高ウイルス量のC型慢性肝疾患症例に対するPeg-IFN/RBV併用療法に使用されるIFN製剤には、Peg-IFN α 2aとPeg-IFN α 2bの2種類があるが、海外の大規模臨床試験などでは両者の効果はほぼ同等と報告されている。しかし日本での多数例での報告はほとんどなく、検討が必要と思われる。当院ではPeg-IFN α 2a/RBV併用療法の方が、ウイルス減少効果が強い印象があり、今回両製剤での治療成績について検討を行

B. 研究方法

対象は当院でPeg-IFN/RBV併用療法を行ったgenotype1型、高ウイルス量のC型慢性肝疾患のうち、2010年12月31日の時点で、治療効果判定が可能な93例（Peg-IFN α 2a/RBV併用療法41例、Peg-IFN α 2b/RBV併用療法52例）である。まず両製剤による併用療法それぞれの治療効果判定を行った。さらに対象を著効（SVR）群と非著効（non SVR）群の2群に分けて検討を行った。検討項目は、宿主側因子として年齢、性、体重、IFN治療歴、肝組織所見（F因子）、治療前

Hb、WBC、Plat、ALT、 γ GTP、AFP、ウイルス因子としてウイルス量、コア70/91アミノ酸変異、ISDR変異数、治療因子としてPeg-IFN製剤の種類、IFNおよびRBVの総投与率、12週までのIFNおよびRBV投与率、体重あたりのRBV総投与量である。

また、Peg-IFN α 2b/RBV療法がnon SVRであった10例（再燃4例、breakthrough 1例、無効5例）に対し、Peg-IFN α 2a/RBV療法による再治療を行い、治療効果について検討した。

C. 研究結果

1) 両製剤の治療成績：Peg-IFN α 2a/RBV併用療法を施行した41例では、著効（SVR）21例（51.2%）、再燃8例（19.5%）、無効10例（24.4%）、中止2例（4.9%）であった。一方Peg-IFN α 2b/RBV併用療法を施行した52例では、SVR 22例（42.4%）、再燃10例（19.2%）、無効15例（28.8%）、中止5例（9.6%）であった。

2) 宿主側因子と治療効果の検討：SVR群でやや年齢が若く、AFPがやや低値であったが、いずれも有意差はなかった（表1）。

表1. Peg-IFN/RBV併用療法SVRに寄与する宿主側因子（単変量解析）

因子	SVR	non SVR	P value
年齢（歳）	54.7±11.2	58.7±11.7	0.0980
性別（男/女）	24/19	21/28	0.2148
体重（kg）	60.9±11.2	57.8±10.3	0.1794
前治療（有/無）	12/31	16/33	0.6216
肝生検所見（F）	1.8±0.9	2.2±1.2	0.0933
Hb（g/dL）	14.1±1.6	13.9±1.6	0.4070
WBC（ $\times 10^3/\mu$ L）	4.9±1.3	4.9±1.5	0.9416
Plat（ $\times 10^4/\mu$ L）	16.8±5.5	15.2±6.2	0.2005
ALT（IU/L）	94.6±115.3	71.9±51.5	0.2164
γ -GTP（IU/L）	50.0±44.7	51.5±48.0	0.8771
AFP（ng/mL）	6.7±7.0	12.4±18.8	0.0650

3) ウイルス因子と治療効果の検討：治療開始前のHCVRNA量、コア70/91アミノ酸変異の有無、ISDR変異数はいずれも、治療効果に有意な関連はみられなかった（表2）。

表2. Peg-IFN/RBV併用療法SVRに寄与するウイルス因子（単変量解析）

因子	SVR	non SVR	P value
HCV-RNA量（LogIU/mL）	6.2±0.5	6.2±0.8	0.8936
Core70 aa（変異/野生）	7/27	13/22	0.1297
Core91 aa（変異/野生）	11/23	14/24	0.6896
ISDR変異数（0~1/2~）	21/9	33/6	0.1445

4) 治療因子と治療効果の検討：前述のように、Peg-IFN α 2a/RBV併用療法のSVR率は51.2%、Peg-IFN α 2b/RBV併用療法のSVR率は42.4%とややPeg-IFN α 2a/RBV併用療法の方が、SVR率は高かったが、有意差は認められなかった。

SVR群とnon SVR群で有意差がみられたのは、総IFN投与率（80%以上）、12週までおよび総RBV服薬率（80%以上）、および体重あたりのRBV総服用量（2.5g/kg）であった（表3）。

表3. Peg-IFN/RBV併用療法SVRに寄与する治療因子（単変量解析）

因子	SVR	non SVR	P value
IFN製剤（Peg IFN α 2a/PegIFN α 2b）	21/22	20/30	0.3314
12週までのIFN投与率（80%以上/未満）	32/10	31/16	0.2892
12週までのRBV服薬率（80%以上/未満）	37/5	33/15	0.0276
総IFN投与率（80%以上/未満）	28/15	19/28	0.0192
総RBV服薬率（80%以上/未満）	32/11	22/26	0.0056
RBV服用量（g/kg）（2.5以上/未満）	38/5	30/17	0.0068

5) Peg-IFN α 2b/RBV療法non SVR症例に対するPeg-IFN α 2a/RBV療法による再治療の検討：

初回治療中にウイルスが陰性化した5例（再燃4例、breakthrough 1例）では、再治療でも全例治療中に陰性化し、このうち4例

では初回より早期に陰性化した。治療効果は、SVR2例、再燃1例、治療中2例である。初回治療中にウイルスが陰性化しなかった5例も、再治療では治療中に全例陰性化した。著効は1例のみで、breakthrough 2例、再燃2例であった（表4、5）。

表4. Peg-IFN α 2b/RBV療法non SVRにて、Peg-IFN α 2a/RBV療法による再治療を行った症例

	年	性	肝組織 (F)	Plat	genotype	HCV RNA量 (KIU/ml)	aa70	aa91	ISDR
1	60	F	2	8.8万	1b	960	変異型	変異型	0
2	58	F	1	17.6万	1b	840	野生型	野生型	0
3	69	F	1	13.0万	1b	>5100	野生型	変異型	0
4	69	F	2	17.2万	1b	4800	野生型	野生型	0
5	66	M	3	13.0万	1b	1400	nd	nd	nd
6	60	F	1	16.4万	1b	4600	野生型	野生型	1
7	63	M	4	11.1万	1b	6.4 (LogIU/ml)	野生型	野生型	1
8	68	F	4	10.9万	1b	>5100	変異型	野生型	1
9	62	F	2	8.8万	1b	2800	野生型	変異型	0
10	33	M	nd	23.8万	1a	1200	nd	nd	nd

表5. Peg-IFN α 2b/RBV療法non SVRにて、Peg-IFN α 2a/RBV療法による再治療を行った症例の治療成績

	年	性	初回治療期間	初回陰性化時期	初回効果判定	治療間隔	再治療期間	再治療陰性化時期	再治療効果判定
1	60	F	60w	24w	再燃	17M	72w	4w	著効
2	58	F	48w	なし	無効	1M	72w	12w	著効
3	69	F	31w	なし	無効	10M	66w	16w	breakthrough
4	69	F	28w	なし	無効	4M	40w	20w	breakthrough
5	66	M	48w	16w	再燃	36M	54w	8w	著効
6	60	F	47w	12w	再燃	36M	投与中	24w	投与中
7	63	M	60w	12w	再燃	13M	投与中	2w	投与中
8	68	F	48w	なし	無効	switch	53w	36w	再燃
9	62	F	39w	なし	無効	switch	72w	16w	再燃
10	33	M	56w	16w	breakthrough	switch	72w	12w	再燃

D. 考察

Peg-IFN α 2a/RBV療法とPeg-IFN α 2b/RBV療法の治療効果に関する今回の検討では、SVR率に有意差は見られなかった。また、SVRに寄与する因子については、ウイルス因子には有意なものはなく、宿主因子ではSVR例では年齢がやや若く、AFP値が低い傾向にあったが、有意差はなかった。治療因子としては、単変量解析ではIFN投与率、RBV服薬率、体重あたりのRBV総投与量に有意差が見られたが、多変量解析では有意な因子はみられなかった。しかし今回検討できた症例数は十分でなく、さらなる症例の蓄積により、解析結果は変わってくる可能性はあると思われる。

以前から当院では、Peg-IFN α 2b/RBV療法non SVR症例に対するPeg-IFN α 2a/RBV療法による再治療を積極的に行ってきた。初回治療でウイルスが陰性化しなかった5例も再治療では全例が治療期間中にウイルスが陰性化した。また初回再燃例、breakthrough症例では、5例中4例が初回治療より早期に陰性化した。このことは、Peg-IFN α 2b/RBV療法に比し、Peg-IFN α 2a/RBV療法が抗ウイルス効果が強いことを示唆していると思われる。特に効果判定可能な初回治療再燃例3例中2例で著効が得られており、再治療の良い適応と思われる。しかし、再治療の治療期間は原則72週と長期に及ぶため、患者さんの負担を考えると、プロテアーゼ阻害剤の発売を待ち、その適応外の症例のみに限定すべきであろう。

E. 結論

今回の検討では、Peg-IFN α 2a/RBV併用療法とPeg-IFN α 2b/RBV併用療法で治療効果に有意差はみられなかった。

Peg-IFN α 2b/RBV併用療法で著効が得られなかった症例であっても、特に再燃例ではPeg-IFN α 2a/RBV併用療法による再治療は

有用であると思われる。しかし、プロテアーゼ阻害剤の発売が近い現時点では、その適応は限られた症例のみである。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

- 1) 小松達司、則竹里奈、高橋麻依、野登はるか、鈴木大輔、松島昭三、堀川晶子：難治性C型慢性肝疾患に対するPEG IFN α 2b/RBV併用療法無効例におけるPEG IFN α 2a/RBV併用療法の有用性の検討。第46回日本肝臓学会総会。2010年5月27-28日

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型慢性肝炎治療におけるIL28B SNPs、HCVアミノ酸変異測定の意義

研究分担者 正木 尚彦 国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター
肝炎情報センター長

研究要旨 ペグインターフェロン・リバビリン併用療法を施行したゲノタイプ1型・高ウイルス量症例のうち、治療開始後12週目までのアドヒアランスが80%以上であった219症例に限定して、IL28B SNPs (rs8099917) とHCVウイルスアミノ酸変異の臨床的意義を検討した。ウイルス学的治療効果（著効：再燃：無効）の頻度はmajor homo 125例では73例（58.4%）：26例（20.8%）：26例（20.8%）、hetero/minor homo 94例では12例（12.8%）：10例（10.6%）：72例（76.6%）と有意に異なっており（ $p < 0.001$ ）、IL28B SNPs測定の意義が再確認された。さらに、ウイルス側因子であるコア・ISDRアミノ酸変異の有無・多寡で層別化して検討したところ、IL28B SNPsがhetero/minor homoの場合においてのみコア70アミノ酸変異の有無が治療効果に影響することが示唆された。IL28B SNPsがhetero/minor homoの症例がより高率にコアアミノ酸変異型ウイルスに感染している可能性が示唆されたが、そのメカニズムについては、今後の検討が必要である。

ペグインターフェロン・リバビリン併用療法の施行に際しては、宿主側因子であるIL28B SNPs測定が必須であり、さらに、その結果に応じて、ウイルス側因子（特にコア70アミノ酸変異の有無）を追加測定することにより、テーラーメイド医療の実現が可能となる。

研究協力者

国立国際医療研究センター

肝炎・免疫研究センター 伊藤清顕

村田一素

溝上雅史

センター病院

野崎雄一

柳瀬幹雄

感染者であり、その中で約28万人が慢性肝炎、約9万人が肝硬変・肝臓癌の段階に進行していると見積もられている。C型慢性肝炎に対する現在の標準的治療法はペグインターフェロン・リバビリン併用療法であるが、日本人に最も多いゲノタイプ1型・高ウイルス量の症例（いわゆる難治群）における著効率は一年間投与しても約50%に留まっている。しかも、全治療期間が48～72週間ときわめて長期にわたり、また、特に高齢者ではさまざまな副作用により減量・中断を余儀なくされる治療法である。従って、治療開始前におけ

A. 研究の背景と目的

厚生労働省の推計では、わが国には約300～370万人の肝炎ウイルスキャリアが存在し、うち、190～230万人がC型肝炎ウイルス

る治療効果予測が可能であれば、きわめて有用であると考えられる。

本研究では、近年報告されている予測因子のうち、特に、治療効果に強く関連するとされているIL28B SNPs (rs8099917) とHCVウイルスアミノ酸変異の臨床的意義を、当センターで収集したC型肝炎患者群を対象として検証することとした。

B. 研究方法

ペグインターフェロン・リバビリン併用療法を実施し、両薬剤の投与開始後12週目までのアドヒアランスが80%以上であった1型高ウイルス量群のC型慢性肝炎患者219例を対象として、ウイルス学的治療効果(著効、再燃、無効)とIL28B SNPs、コアアミノ酸変異(コア70、コア91)、ISDRアミノ酸変異数(0~1か2以上か)との関連を検討した。統計手法として、Pearson's χ^2 検定、Fisher's exact testを用いた。

C. 研究結果

1) 背景因子：219例の内訳は男性103例(47.0%)、女性116例(53.0%)；平均年齢は57±9歳[30-75]；開始時ウイルス量は平均6.15±0.48 LogIU/ml[4.7-7.4]であった。

2) ウイルス学的治療効果：著効/再燃/無効=85例(38.8%) /36例(16.4%) /98例(44.7%)と著効率が低値であったが、これは本研究が後ろ向き調査であったためと考えられる。

3) HCVアミノ酸変異：コアアミノ酸変異を測定しえた167例の結果では、コア70アミノ酸：野生型91例(54.5%) /変異型76例(45.5%)、コア91アミノ酸：野生型99例(59.8%) /変異型68例(40.7%)であった。コア70・91アミノ酸のDouble wild58例(34.7%) /non-Double wild 109例(65.3%)であった。NS5A領域のISDRアミノ酸変異については、169例での検討では変異数0~1

個140例(82.8%) /2個以上29例(17.2%)であった。

4) IL28B SNPsとウイルス学的治療効果との関連：対象とした患者群におけるIL28B SNPs (rs8099917) の型別頻度はmajor homo (TT) が125例(57.1%)、hetero (TG) /minor homo (GG) が94例(42.9%)であった。標準的な日本人患者コホートにおけるこれらの頻度は各々70~80%、20~30%と報告されており、本研究におけるhetero/minor homoの頻度が相対的に高くなっているが、これはウイルス学的治療効果が無効であった症例が多く収集されたためと考えられる。著効：再燃：無効の頻度はmajor homo 125例では73例(58.4%)：26例(20.8%)：26例(20.8%)、一方、hetero/minor homo 94例では12例(12.8%)：10例(10.6%)：72例(76.6%)であった ($p < 0.001$)。

5) コア・ISDRアミノ酸変異測定の意味：4)で示した両者の関連について、ウイルス側因子であるコア・ISDRアミノ酸変異の有無・多寡で層別化して検討した。コア91アミノ酸変異の有無、およびISDR変異数は両者の関連には全く影響しなかった。しかし、コア70アミノ酸変異の有無で層別化すると、IL28B SNPsがmajor homoの場合にはコア70アミノ酸変異の有無は全く影響しなかったが、hetero/minor homoの場合には、有意差は得られなかったものの、コア70アミノ酸に変異があると著効率が23.1%から9.1%に低下する(有効率では34.6%から18.2%に低下する)傾向を認めた(図1)。

6) IL28B SNPsとコアアミノ酸変異との関連：図2に示すように、IL28B SNPsがmajor homoの場合には、コア70アミノ酸変異が野生型のHCVウイルスに感染し、hetero/minor homoの場合には変異型ウイルスに感染している頻度が有意に高かった ($p < 0.001$)。コア91アミノ酸変異についても同様の傾向が認められた ($p = 0.055$)。

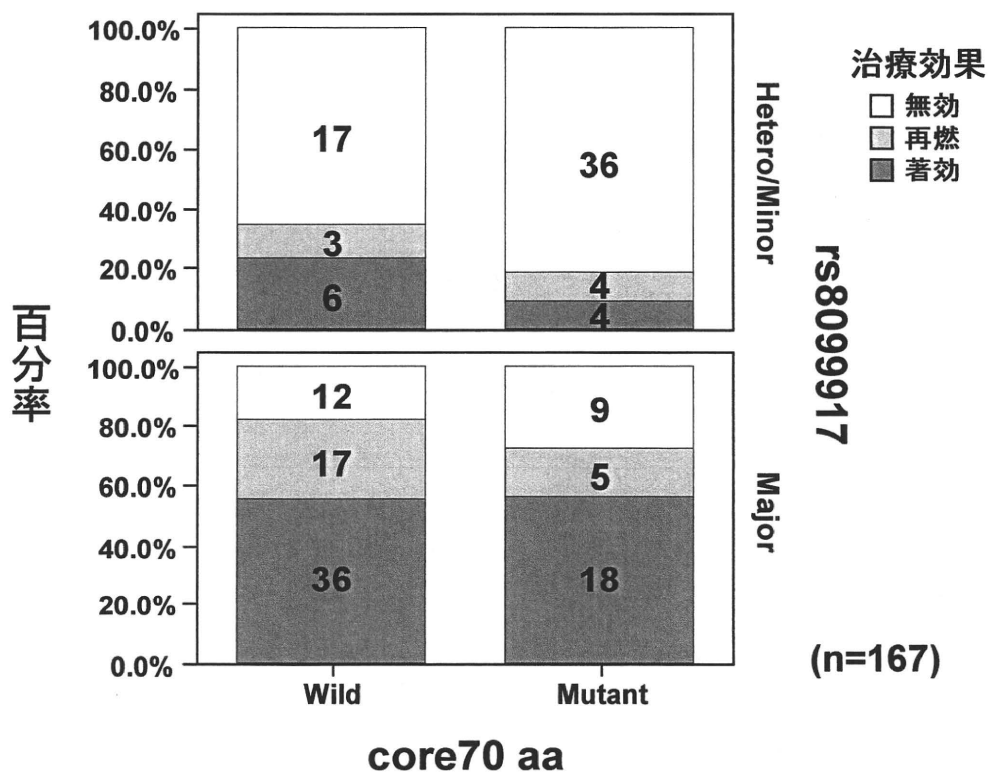


図1. IL28B SNPsとウイルス学的治療効果との関連～コア70アミノ酸変異の影響～

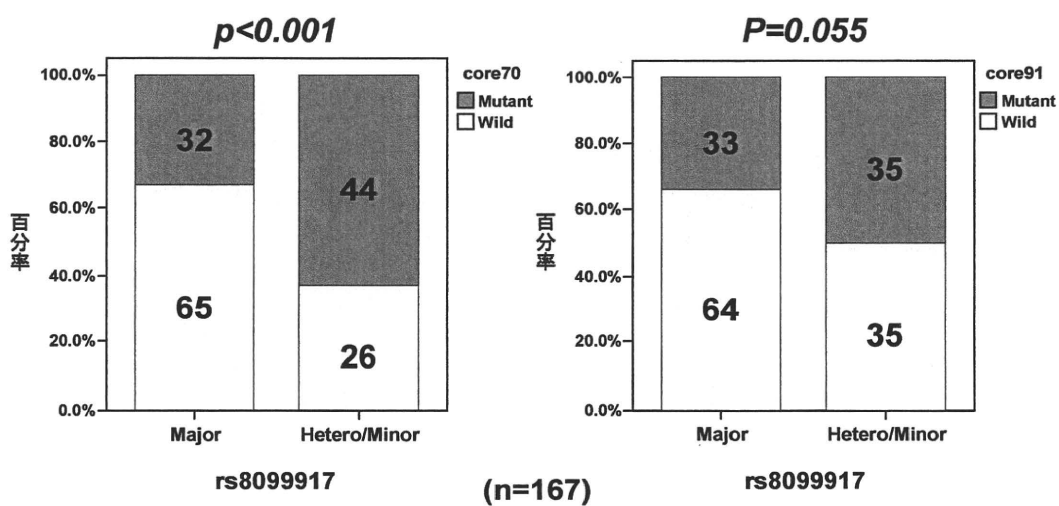


図2. IL28B SNPsとコアアミノ酸変異との関連

D. 考察

ペグインターフェロン・リバビリン併用療法を十分量投与し得た患者群のみを対象として、ウイルス学的治療効果に影響を与えると報告されている諸因子のうち、IL28B SNPs (宿主側因子) とHCVアミノ酸変異 (ウイルス側因子) を測定する意義について検討した。諸家の報告にあるように、アドヒアランスが十分に保たれている症例においては、宿主側因子であるIL28B SNPsがmajor homoの場合には、有効率が約80%と予測可能であり、反対にhetero/minor homoの場合には無効率が約80%と完全に逆転していた。これに、ウイルス側因子であるアミノ酸変異の有無・多寡を加味して検討すると、IL28B SNPsがhetero/minor homoの場合においてのみ、コア70アミノ酸変異の有無を測定する意義のあることが判明した。さらに、図2に示すように、宿主側因子とウイルス側因子との間には強い相関の存在することが明らかとなった。きわめて興味深い知見ではあるものの、そのメカニズムについては推測の域を超えるものはなく、今後のさらなる研究が必要である。

E. 結論

ペグインターフェロン・リバビリン併用療法の施行に際しては、宿主側因子であるIL28B SNPs測定が必須である。さらに、その結果に応じて、ウイルス側因子 (特にコア70アミノ酸変異の有無) の測定を追加することにより、テーラーメイド医療の実現が可能となる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 正木尚彦、伊藤清顕、溝上雅史. HCV治療の有効性とIL28B (インターフェロンλ). 感染・炎症・免疫 40(4):72-75, 2011.

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

当院におけるC型慢性肝疾患に対するPeg-IFN α 2a+ribavirin併用療法の治療成績

研究分担者 太田 肇 国立病院機構金沢医療センター 消化器科医長

研究要旨 C型慢性肝疾患に対するペグインターフェロン（Peg-IFN） α 2a +リバビリン（RBV）併用療法を施行した32例を対象とし、早期ウイルス学的効果（EVR）および長期ウイルス学的効（SVR）に関与する因子を検出することを目的とした。1型高ウイルス量28例のEVR率は67.9%、判定可能な18例のSVR率は44.4%であった。EVRに関与する因子は、治療前AFP値およびHCVコアAA-91変異が有意であった。一方、SVRに関与する因子として治療前の年齢・Hb値・AST値・AFP値・AA-91変異が、治療中の因子としてEVRの有無・RBV-AC比・IFN-AC \geq 6・RBV-AC \geq 6で有意差を認めた。アンプリコア法でnon-EVRとなった症例はすべてnon-SVRとなった。コア領域のアミノ酸変異の検討では、AA-70が野生型ではEVR率は80%、SVR率は60%であった。Peg-IFN α 2a+RBV併用療法のさらなるSVR率向上のためには、EVR率向上をめざす工夫が必要と思われた。さらにHCV-RNA陰性化後のPeg-IFNおよびRBVの十分な投与量の確保が必要と思われた。

研究協力者

岡藤 啓史	金沢医療センター	消化器科
高島 央	金沢医療センター	消化器科
関 晃裕	金沢医療センター	消化器科
小村 卓也	金沢医療センター	消化器科
丸川 洋平	金沢医療センター	消化器科

副作用などで十分な薬剤投与ができず治療に難渋する症例も多い。Peg-IFN α 2b+RBV併用療法のSVRおよび再燃に関与する治療前因子では、年齢が大きく関与し高齢者では治療効果が低下している。一方でPeg-IFN α 2aは血中半減期が長く作用時間が長いこと反跳現象を認めずにウイルス量の減量が得られ、さらに年齢の影響が少ないとする報告も見られる。そこで今回、genotype1型高ウイルス量C型慢性肝疾患に対するPeg-IFN α 2a+RBV併用療法の早期ウイルス学的効果（EVR）および長期ウイルス学的効（SVR）に関与する因子について治療前の宿主側・ウイルス側因子や治療経過中の薬剤投与量なども含め検討した。

A. 研究目的

現在、C型慢性肝炎に対するインターフェロン（IFN）治療は、ペグインターフェロン（Peg-IFN）+リバビリン（RBV）併用療法が標準治療として広く行われ、難治例とされていたgenotype 1b・高ウイルス群でも約5割の症例で長期ウイルス学的効果（SVR）が得られるようになった。一方でわが国におけるC型肝炎患者は65歳以上の高齢者が多く、

B. 研究方法

2007年8月から2010年6月までにPeg-IFN α 2a+RBV併用療法を開始した32例のうち、genotype1型高ウイルス量C型慢性肝炎患者28例を対象とした。解析項目は年齢、性別、体重、BMI、治療前白血球数、好中球数、ヘモグロビン (Hb) 値、血小板値、AST値、ALT値、 γ GTP値、AFP値、肝組織学的線維化、HCVコア領域のアミノ酸変異、早期ウイルス学的効果 (EVR)、HCVコア領域のアミノ酸変異、薬剤投与量とした。HCV-RNA陰性化の判定方法はアンプリコア定性法陰性またはリアルタイムPCR法で1.7 logIU/ml未満とした。薬剤投与量はPeg-IFN α 2aおよびRBVの総投与量、adherence (初期設定用量の何%を使用したか)、AC比 (総投与量を血清HCV-RNAが陰性化するまでに要した投与量で除した値) を用いて検討した。統計解析にはStudent t-test、Mann-Whitney U-test、Fisher's exact test、Chi-square test、単変量解析を用いた。

C. 研究結果

1型高ウイルス量28例のEVR率は67.9% (19/28)、EVRに関与する因子を検討した結果を表1に示す。EVR症例で治療前AFP値が有意に低値 ($P=0.01$)、コアAA-91変異が有意に高頻度 ($P=0.05$) であった。SVRが判定可能な18例の平均年齢は53.9歳 (39-76歳)、男女比は8 (44.4%) : 10例、肝線維化はF1-2 : F3-4=14 (77.8%) : 4例と非進行例が多かった。全体のSVR率は44.4% (8/18)、24W以下の投与ではSVR率は33.3% (1/3)、25~47Wの治療を行ったSVR率は0% (0/2)、48W以上投与例のSVR率は53.8% (7/13) であった。48~52Wの治療を行ったSVR率は75% (3/4)、72W以上の治療を行ったSVR率は44.4% (4/9) で延長投与を行った症例でのSVR率の向上は得られなかった。ウイル

学的反応がなかったための中止が2例 (24W, 36W)、HCC合併による中止が1例 (27W)、経済的理由による中止希望が1例 (51W) であった。48W以上投与13例では、HCV-RNAの消失時期が0~4WでSVR率は100% (2/2)、5~12WでSVR率は71.4% (5/7)、13W以降ではSVR率は0% (0/4) であった。EVRが得られた症例のSVR率は72.7% (8/11)、一方でアンプリコア法でnon-EVRとなった症例はすべてnon-SVRとなった (0/7) (表2)。SVR症例とnon-SVR症例の比較を表3、表4に示す。患者背景からみた比較では、SVR症例で有意 ($P<0.05$) に低年齢・Hb高値・AST高値・AFP低値、コアAA-91変異が高頻度であった (表3)。また治療反応性から比較するとSVR症例でEVR例が有意に多く ($P=0.002$)、また治療開始後の薬剤投与量を考慮した因子でみるとSVR症例ではRBV-AC比・IFN-AC比 ≥ 6 ・IFN-AC比 ≥ 4 ・RBV-AC比 ≥ 6 で有意 ($P<0.05$) に高値であったが、Peg-IFN総投与量・RBV総投与量・Peg-IFNとRBVのadherence・1日平均RBV量は両群で差を認めなかった (表4)。コア領域のアミノ酸変異の検討では、AA-70が野生型ではEVR率は80% (8/10)、SVR率は60% (3/5) であった。

D. 考察

わが国におけるC型肝炎患者は難治例であるgenotype 1b・高ウイルス群で約5割の症例でSVRが得られるようになったが、65歳以上の高齢者が多く、副作用などで十分な薬剤投与ができず治療に難渋する症例も多い。Peg-IFN α 2b+RBV併用療法のSVRおよび再燃に関与する治療前因子では、年齢が大きく関与し高齢者では治療効果が低下している。一方でPeg-IFN α 2aは血中半減期が長く作用時間が長いため反跳現象を認めずにウイルス量の減量が得られ、さらに年齢の影響が少ないとする報告も見られる。そこで今回