

表1. EVR例とnon-EVR例の比較

因子	EVR(n=19;67.9%)	non-EVR (n=9)	p値
年齢	52.8±10.3	59.9±8.3	0.08
性(男:女)	7:12	3:6	NS
体重(Kg)	57.2±11.4	59.8±9.5	NS
初回/再治療	12:7	6:3	NS
WBC (/μl)	4926±1374	3911±1374	0.07
neu (/μl)	2572±940	1857±895	0.07
Hb (g/dl)	13.8±1.3	12.9±1.3	0.09
Plt (x10 ⁴ μl)	20.3±6.3	15.3±7.0	0.07
AST (IU/L)	52±71	63±42	0.07
ALT (IU/L)	89±177	60±34	NS
γ-GTP (IU/L)	44±46	73±83	0.08
<u>AFP (mg/ml)</u>	<u>3.5 ±1.7</u>	<u>8.4 ±7.9</u>	<u>0.01</u>
線維化(F1-2/F3-4)	16:3	5:4	NS
AA-70 W/M	8/4	2/5	NS
<u>AA-91 W/M</u>	<u>3/9</u>	<u>5/2</u>	<u>0.05</u>
%IFN 12W	91±18	74±23	0.06
%RBV 12W	93±12	88±18	NS

表2. 各種因子とEVR・SVRの関係

年齢	性	F	陰性化週 Amplicor	陰性化週 taqman	12W後判定	投与期間 (週)	6M後判定	AA70	AA91
39	男	2	12		EVR	72	SVR		
40	女	1	12		EVR	72	SVR	野生型	変異型
56	男	1	4		EVR	49	SVR	野生型	変異型
66	女	4	12	18	EVR	86	SVR	変異型	変異型
52	男	1	8<1.2	12	EVR	72	SVR		
40	女	1	1<1.2	2	EVR	24	SVR	検出せず	検出せず
43	男	2	8=1.5	10	EVR	51	SVR	野生型	変異型
44	男	2	4<1.2	6	EVR	48	SVR	変異型	変異型
67	女	2	12		EVR	74	Non-SVR	野生型	野生型
60	男	2	5		EVR	48	Non-SVR		
49	女	2	2	3	EVR	24	Non-SVR		
57	女	2	32	36	Non-EVR	72	Non-SVR	変異型	野生型
59	男	2	16		Non-EVR	72	Non-SVR	検出せず	検出せず
56	男	3	なし	なし	Non-EVR	27	Non-SVR		
63	女	1	24=1.2	29	Non-EVR	72	Non-SVR	変異型	野生型
76	女	4	20=1.4	28	Non-EVR	98	Non-SVR	野生型	野生型
56	女	3	なし	なし	Non-EVR	36	Non-SVR	変異型	変異型
48	女	1	なし	なし	Non-EVR	24	Non-SVR	変異型	拮抗型

表3. SVR例とnon-SVR例の比較 (1)

因子	SVR(n=8;44.4%)	non-SVR(n=10)	p値
<u>年齢</u>	<u>47.5±9.5</u>	<u>59.1±8.3</u>	<u>0.02</u>
性(男:女)	5:3	3:7	NS
体重(Kg)	63.8±13.3	57.0±7.1	NS
初回/再治療	4:4	7:3	NS
WBC (/μl)	4988±1342	4450±1292	NS
neu (/μl)	2547±946	2328±899	NS
<u>Hb (g/dl)</u>	<u>14.7±1.5</u>	<u>13.2±1.1</u>	<u>0.03</u>
Plt (x10 ⁴ μl)	20.2±5.4	17.5±7.4	NS
<u>AST (IU/L)</u>	<u>68±109</u>	<u>62±39</u>	<u>0.026</u>
ALT (IU/L)	140±271	70±36	NS
γ-GTP (IU/L)	46±45	72±79	NS
<u>AFP (mg/ml)</u>	<u>3±1.5</u>	<u>7.8±7.7</u>	<u>0.033</u>
AA-70 W/M	3:2	2:4	NS
<u>AA-91 W/M</u>	<u>0:5</u>	<u>4:2</u>	<u>0.046</u>
線維化(F1-2/F3-4)	7:1	7:3	NS

表4. SVR例とnon-SVR例の比較 (2)

因子	SVR(n=8;44.4%)	non-SVR(n=10)	p値
<u>EVR</u>	<u>8:0</u>	<u>3:7</u>	<u>0.002</u>
Total-IFN (μg)	9235±3446	7087±3928	NS
Total-RBV (g)	278±107	206±96	NS
IFN-AC比	10.6±5.6	5.3±3.4 (n=7)	0.052
<u>RBV-AC比</u>	<u>10.0±4.8</u>	<u>5.8±3.4 (n=7)</u>	<u>0.037</u>
1日平均RBV(mg/Kg/day)	10.5±1.6	10.0±2.6	NS
Total-IFN/BW	147±57	128±75	NS
Total-RBV/BW	4.3±1.5	3.7±1.8	NS
<u>IFN-AC比≥6</u>	<u>8:0</u>	<u>3:5</u>	<u>0.013</u>
<u>IFN-AC比≥4</u>	<u>8:0</u>	<u>4:3</u>	<u>0.038</u>
IFN-adherence>80%	6:2	3:7	0.058
<u>RBV-AC比≥6</u>	<u>7:1</u>	<u>2:5</u>	<u>0.020</u>
RBV-AC比≥4	8:0	5:2	NS
RBV-adherence>80%	7:1	7:3	NS

当院における、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EVRおよびSVRに関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。1型高ウイルス量28例のEVR率は67.9% (19/28) と、これまでの報告とほぼ同様であった。EVRに関する因子を検討した結果、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 (表1)。全体のSVR率は44.4% (8/18)、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。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) であった。アンプリコア法で12W陰性の症例の中にはTaqman法で陽性の可能性があり、当院では患者の同意を得た上で積極的に延長投与を行った結果、アンプリコア法で12W陰性4例すべてに72W以上の延長投与を行い3例 (75%) でSVRを得た。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に関する因子を検討した結果、患者背景では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)。EVR例が単変量解析で最もp値が低いこと、薬剤のAdherenceで差がなくAC比で有意差がでたことより、できるだけ早期にHCV-RNAを陰性化させて、その後も十分量のPeg-IFN・RBVを投与することがSVRを得るために重要と考えられた。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% (8/10)、SVR率は60% (3/5) であった。IL28B遺伝子多型はAA-70とも相関し、HCV-RNAの陰性化時期・SVR率に大きく関与する因子として報告されているが、今後IL28B遺伝子多型との関連の検討が必須と思われた。

E. 結論

- 1) Peg-IFN α 2a + RBV併用療法においてSVR率は、44.4%であった。
- 2) Peg-IFN α 2a + RBV併用療法のさらなるSVR率向上のためには、EVR率の向上をめざし、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。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし。
2. 学会発表

1) 太田肇、関晃裕、原泰将、堀井里和、小村卓也、丸川洋平、森本日出雄. genotype1型高ウイルス量C型慢性肝疾患に対するPeg-IFN α 2a + ribavirin併用療法の早期ウイルス学的効果 (Peg-IFN α 2b + ribavirin併用療法との比較). JDDW2010. 第14回日本肝臓学会大会、横浜、2010.10

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

Peg-IFN α -2b/RBV併用療法において、1週目にHCV-RNAが
1.2 Log/ml未満である症例に対する8週間短縮投与の検討

研究分担者 佐藤 丈顕 国立病院機構小倉医療センター 肝臓病センター部長

研究要旨 Peg-IFN α 2b/RBV併用療法において、Peg-IFN α 2b初回半量投与にて1週目のHCV-RNA量が1.2 Log/ml未満であった症例15例（1群 4例、2群 11例）に対して8週間の短縮投与をおこなった。現時点で15例中13例のSVRを確認、再燃したのは1例のみであった。（1例は治療終了後経過観察中）SVRした13例はすべてIFN初回治療例であり、再燃した1例はIFN治療歴があった。Peg-IFN α 2b初回半量投与にて1週目のHCV-RNA量が1.2 Log/ml未満であるIFN初回治療症例においては、Peg-IFN α 2b/RBV併用療法の治療期間は8週間で十分である。

研究協力者

國吉政美	小倉医療センター
梅野成大	小倉医療センター
大江真里	小倉医療センター

A. 研究目的

C型慢性肝炎のPeg-IFN α 2b /RBV併用療法において、治療反応性は症例によって大きく異なるが、極めて治療反応性が良い症例に対しては、現在の標準的な投与期間では過剰投与である可能性がある。

私は昨年当報告書で、Peg-IFN α 2b初回投与量を標準投与量の半量にて開始し、1週目のHCV-RNA量が1.2 Log/ml未満であった極めて治療反応性が良い症例を8週間短縮投与で治療し、その時点では再燃例がなかったことを報告した。その後の経過観察および症例の集積に基づき、再燃例も1例発生したので改めて報告する。

B. 研究方法

平成20年4月から平成22年12月までに当院では127例（1群 78例、2群 49例）のPeg-IFN α 2b/RBV療法を導入した。当院では初回投与のみPeg-IFN α 2bの投与量を標準投与量の半量としているが、半量投与にも関わらず1週目にHCV-RNAが1.2 Log IU/ml未満であった症例が18例あった。（1群6例、2群12例；検出せず8例、1.2 Log IU/ml未満10例）これらの症例に対して、①8週間で一旦投与を終了し、万一再燃すれば再治療するプランと②初めから標準的な投与期間を投与するプランを示し、患者さんに選択させた。患者の希望により、8週間で投与を終了した症例について検討した。平成23年2月末の時点で効果判定をおこなった。

C. 研究結果

Peg-IFN α 2b/RBV投与開始1週目にHCV-

RNAが1.2 Log IU/ml未満であった18例のうち15例が8週間で投与を終了するプランを選択した。15例中2例は副作用が強く、8週間を超えての治療継続は難しいと考えられる症例であった。

8週間短縮投与をおこなった15例中13例でSVRを確認、1例が再燃した。再燃した症例は投与終了後3ヶ月目まではHCV-RNAは未検出であったが、4ヶ月目に再燃した。Peg-IFN α 2a 48週間治療で再燃した既往のある症例であった。残り1例は治療終了1ヶ月目のHCV-RNAは未検出で現在経過観察中である。

	年齢(才)	性	群別	IFN治療歴	ウイルス量 (LOGIU/ml)			判定
					直前	開始1週目	開始2週目	
1	59	女	2A	なし	4.7	検出せず		SVR
2	73	男	2群	なし	2.2	検出せず		SVR
3	18	男	2A	なし	5.1	<1.2+	検出せず	SVR
4	75	男	2A	なし	4.0	<1.2+	検出せず	SVR
5	75	男	2A	なし	4.6	検出せず		SVR
6	70	男	1B	なし	5.2	<1.2+	検出せず	SVR
7	45	男	2B	なし	2.7	検出せず		SVR
8	64	女	2A	なし	3.5	検出せず		SVR
9	67	女	2群	なし	5.2	<1.2+	検出せず	SVR
10	25	女	2A	なし	4.3	検出せず	検出せず	SVR
11	67	男	2A	なし	4.0	検出せず	検出せず	SVR
12	65	女	1B	あり	2.7	<1.2+	検出せず	TR
13	33	男	1B	なし	4.1	検出せず	検出せず	SVR
14	68	男	2群	なし	4.1	検出せず	検出せず	SVR
15	39	男	1B	あり	5.0	<1.2+	検出せず	終了1ヶ月陰性

表 Peg-IFN+RBV療法を8週間で終了した症例

D. 考察

Peg-IFN/RBV併用療法における治療反応性は症例によって大きなばらつきがあるが、治療反応性が極めて良い症例においては短縮投与でもSVRを達成できる可能性がある。

本研究ではPeg-IFN α 2b初回半量投与にて1週目のHCV-RNA量が1.2 Log/ml未満である治療反応性が極めて良い症例に対して8週間で治療を終了した。その結果、効果判定できた14例中13例でSVRを確認し、再燃したのは1例のみであった。再燃した1例にとっては8週間の投与が無駄になったわけである

が、SVRした13例は16週間～40週間の無駄な治療が回避されており、当報告書に示す治療プランは医療経済上も有用であると考えられる。

SVRした13例はすべて初回治療例で、再燃した症例はPeg-IFN α 2a 48週間治療で再燃した既往があった。初回治療例で1週目のHCV-RNA量が1.2 Log/ml未満である症例については8週間の治療期間で十分であると考えられるが、前治療歴のある症例については、前治療の無効の要因も良く検討しながら投与期間を決定する必要があるかもしれない。

E. 結論

Peg-IFN α 2b初回半量投与にて1週目のHCV-RNA量が1.2 Log/ml未満であるウイルス反応性が極めて良いIFN初回治療症例においては、Peg-IFN α 2b/RBV併用療法の治療期間は8週間で十分である。

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

IFN抵抗性HCV Genotype 2サブポピュレーション

研究分担者 米田 俊貴 国立病院機構京都医療センター 消化器科医師

研究要旨 HCV genotype 2型は本来IFN治療に高反応を示すとされてきたが、治療に難渋する例を含んでいる。今後新規治療薬導入により、genotype 1型の治療成績改善が期待されるが、2型難治例に1型の方法論を持ち込むべきかどうかの議論は熟していない。今回、2型症例のIFN治療成績をretrospectiveに解析し、無効の背景因子についての検討を行った。当科での2004～2010年の治療症例から重複症例などを除外した103例中、69例（69.9%）が著効に至った。このうち4週以内でのPCR陰性化（RVR）を獲得した症例からの著効率は78%と、1型症例でのRVRからの著効率に比して明らかに低率であった。このようなRVR非著効例は、RVR著効例に比し、男性・ γ GTP高値・genotype 2aが有意に高率であった。また非著効例中の解析でも、RVR非著効例は非RVR非著効例に比し、男性・高身長・Hb高値・genotype 2aが高率であった。これらより、非著効例中においても、ウイルスが早期に消失するにもかかわらずリバウンドを示す独立したサブポピュレーションが存在することがわかり、これらに対してどのような治療戦略が望ましいかは、今後の検討を要すると考えられた。

A. 研究目的

従来、HCV genotype 2（以下G2）はIFN治療に良好に反応するとされてきた。しかし、ときにIFN治療に抵抗する例が見られる。このような治療抵抗例を著効に持ち込むため、しばしば用量増加や投与期間延長、あるいはadd-on治療といったgenotype 1（以下G1）症例への方法論が応用されている。さらには今後G1症例に使用可能となるプロテアーゼ阻害剤など、新規抗ウイルス薬をG2症例に使用すべきかどうか議論の対象となる。

しかし、全ての治療抵抗性G2症例が、G1症例同様の治療で著効に導けるかどうかは明らかでなく、中には反復治療にも関わらずウイルス排除が成し得ない症例も散見され

る。文献的にも、治療4週以内にHCVが検出できなくなる、いわゆるRVR症例からも、治療終了後にウイルス再出現を認めるとされている。このような症例に、G1同様の48週投与が適切なのかどうかなど、過不足のない治療を行うことが望まれる。

今回、G2症例中、治療不応である因子を明らかにし、今後の治療を最適化することを目的とし、当院におけるG2治療例の臨床的因子を解析した。

B. 対象と方法

対象は当院で2004年4月以降にIFN治療を導入したG2症例103例。重複治療を行った例があり、解析にはlast unsuccessful

treatmentを採用した。これらの症例について、性別年齢、身長体重、肝酵素を含む生化学検査、血球検査、腫瘍マーカー、ウイルスジェノタイプ、ウイルス量などの背景因子、使用IFN、治療期間、薬剤投与量などの治療関連因子、そしてウイルス陰性化時期を集計し、統計解析を行った。非著効例を中心に一部の症例についてはIL28B SNP解析を追加した。統計解析はJMP8を使用した。

C. 研究結果

総解析対象103例中、単独療法34例、併用療法69例が試みられ、著効は72例、非著効は31例であった。各因子とSVRの相関では、体重・BMI・血小板数・IFN治療歴・ウイルス陰性化時期・リバビリン投与量が有意な相関を示し、そのうちウイルス陰性化時期が最も強く関連していた。興味深いことに、リバビリン投与量は投与量が増えるほど著効率が低下し、有意差はなかったがIFN α 2b投与量も増えるほど著効率は低下した。多変量解析の結果では、交絡因子が除かれた結果、男性・体重・ γ GTP・血色素量が有意な因子として抽出された。

次にRVRを獲得した症例と、獲得できなかった症例の比較を行った。G1症例ではRVRからの著効率は96%であったが、G2例では78%であり、G1症例に比較してG2症例ではリバウンド率が高かった。このようなRVRからの非著効はG2症例の特徴ではないかと考え、RVR非著効と非RVR非著効の両群間の比較を行った。RVR非著効は非RVR非著効に比し、男性・高身長・血色素量高値であるとともに、ジェノタイプ2aが高率であった。IL28B SNPは有意差は認められなかったものの、RVR非著効でメジャーホモの率が高かった。

さらに、RVRを達成した症例において、著効例と非著効例の比較も行った。男性・過体重・高身長・BMI高値・ γ GTP高値・ジェノタイプ2aが有意であり、多変量解析では男

性・ γ GTP、ジェノタイプ2aが抽出された。決定木法によるデータマイニング解析でも、男性かつジェノタイプ2aはRVRから非著効に至る要因であることが示唆された。

D. 考察と結論

G2群においても、RVRはSVRを予想する強力な因子であることは間違いないが、RVRからの再燃率はG1群に比して明らかに高い。G1群のSVR率改善の方法論は、主としてウイルス消失時期を早めることを目的としており、既にRVRを獲得している症例にG1非著効例と同じアプローチを試みるべきかどうかは議論を要する。今回の検討においても、IFN投与量・リバビリン投与量・治療期間などが増えるほど著効率が低下するパラドキシカルな減少も観察され、必ずしも薬剤投入量を増やすことが望ましいとは言えないかも知れない。

その一方で、IL28Bヘテロタイプ・マイナーホモ症例を中心に、ウイルス陰性化時期が遅れる例や陰性化が得られない症例も認められる。このように、G2非著効例は単一集団ではなく、ウイルスがなかなか排除されずに著効が得られない群と別に、ウイルス排除が速やかであるにもかかわらずリバウンドを示す群が存在することが示唆された。前者に対する治療戦略としては、G1症例に準拠した手法（高容量・長期間・新規薬剤併用）が有用ではないかと考えられる一方、後者のようなRVR非著効例に対し、いたずらに大量の薬剤を投入すべきかどうかは疑問であり、これら症例を著効に導いた知見を施設を越えて集積し、より適切なアプローチを模索することが重要と思われる。

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

難治性C型慢性肝炎に対する二重濾過血漿交換併用ペグインターフェロン・リバビリン療法の
早期ウイルス減量効果の検討

研究分担者 島田 昌明 国立病院機構名古屋医療センター 消化器科医長

研究要旨 前治療無効であった13例の難治性C型慢性肝炎に対しDFPP併用PEG-IFN・RBV療法を施行し早期ウイルス減量効果を検討した。ISDR変異0-1：11例、3：1例、5：1例で、Core70 mutant：7例、Core91 mutant：7例、Core double mutant：5例。13例のDFPP前後のHCV RNA量は平均1.8 LogIU/ml減少した。7例にHCV RNAの陰性化を認めた。効果判定はSVR：4例、HCV RNA陰性持続：1例であった。前治療でIFN単独無効例やPEG-IFN・RBV relapse症例、ISDR変異3個以上の症例は有効であった。一方、PEG-IFN・RBV無効かつISDR0～1、Core mutant例は治療困難であった。DFPPによる重篤な副作用は認めず、安全にPEG-IFN・RBV治療に併用可能であった。

研究協力者

岩瀬弘明¹⁾、都築智之¹⁾、日比野祐介¹⁾、
龍華庸光¹⁾、斎藤雅之¹⁾、玉置 大¹⁾、
神谷麻子¹⁾、横井美咲¹⁾、浦岡正尚¹⁾、
平嶋 昇¹⁾²⁾

¹⁾名古屋医療センター消化器科

²⁾東名古屋病院消化器科

A. 背景と目的

C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン（PEG-IFN）・リバビリン（RBV）併用療法により、グループ1かつ高ウイルス量のC型慢性肝炎の治療成績は約50%の著効率と報告されているが、治療抵抗例ではISDRやCoreの変異が関与していることが最近判明してきた。さらに、著効に至らなかった症例に対する再治療の著効率は約10～15%と低率であり、その対策が急務となっている。

PEG-IFN・RBV治療有効例は治療開始早期に陰性化（RVR）を含む著明なウイルス量低下を認めることが一般的である。C型慢性肝炎難治例に対して二重濾過血漿交換療法（DFPP：Double Filtration Plasmapheresis）を用いたウイルス除去療法は、2008年4月に保険収載され、体外循環により血液中からウイルスを物理的に除去し、PEG-IFN・RBV治療を併用することによって早期にウイルス陰性化を達成することが可能であると報告されている。

今回、難治性C型慢性肝炎に対してDFPP併用PEG-IFN・RBV療法をおこない、早期ウイルス減量効果について検討したので報告する。

B. 対象と方法

対象は前治療IFN無効3例、IFN・RBV無

効2例、PEG-IFN・RBV無効8例の全13例である。ISDR変異0-1が11例、ISDR変異3が1例、ISDR変異5が1例であり、Core70変異あり (mutant) 7例、Core91変異あり (mutant) 7例、Core70およびCore91ともに変異 (core double mutant: CDM) 5例である (Table)。

DFPPは第1週目に3回、2週目に2回おこない、初回DFPP終了直後からPEG-IFN・

RBV療法を併用した。PEG-IFN・RBVを投与してもHCV RNAが陰性化しなかった1症例のみ22週でDFPPを併用した。

初回DFPP前と最終5回目DFPP後にHCV RNA量(リアルタイム法)を測定した。DFPP終了後はHCV RNAを1ヶ月ごと測定した。DFPP前の保存血清を用いISDRとCore変異を測定した。

Table. Early viral dynamics with DFPP+PEG-IFN・RBV

Case	Age	Sex	Prior IFN (effect)	Viral dynamics after DFPP+PEG-IFN・RBV		Viral mutation		
				Before treatment (Log IU/ml)	2w log drop (Log IU/ml)	ISDR	aa70	aa91
1	69	F	IFN (NR)	6.0	0.6	3	wild	mutant
2	52	F	PEG-IFN・RBV (NR)	6.3	0.1	0	mutant	mutant
3	44	F	PEG-IFN・RBV (NR)	2.3	1.2	0	mutant	mutant
4	70	F	PEG-IFN・RBV (NR)	6.0	1.7	0	wild	wild
5	37	F	IFN (NR)	6.5	4.8	0	mutant	wild
6	57	M	PEG-IFN・RBV (NR)	7.3	2.6	0	mutant	wild
7	61	F	IFN (NR)	7.7	2.8	1	mutant	mutant
8	60	F	PEG-IFN・RBV (NR)	6.0	1.5	0	wild	mutant
9	74	M	PEG-IFN・RBV (NR)	7.4	0.8	0	wild	wild
10	66	M	IFN・RBV (NR)	6.7	2.1	1	wild	wild
11	59	M	PEG-IFN・RBV (NR)	6.6	1.1	0	mutant	mutant
12	63	M	IFN・RBV (NR)	6.5	1.7	0	mutant	mutant
13	56	M	PEG-IFN・RBV (Rel)	5.4	2.3	5	wild	wild

C. 研究結果

全13例のDFPP前後のHCV RNA量はDFPP前で平均6.2 (2.3-7.7) LogIU/ml、DFPP後では平均4.4 (1.2-6.6) LogIU/mlとなり、平均1.8 LogIU/mlの減少を認めた (Table)。HCV RNAの経過は2例RVR、2例EVR、3例LVRで13例中7例は24週以内にHCV RNAの陰性化を認めた。治療効果判定は4例SVR、1例陰性持続 (24週投与中)、2例Rel、4例NR、2例DO (貧血と血小板減少)であった。

ISDR・Core変異別のDFPP前後のHCV RNA量の変化についてISDR 3以上 (n=2、1例Core91 mutant)はDFPP前で平均5.7

(5.4-6.0) LogIU/ml、DFPP後では平均4.2 (3.1-5.4) LogIU/mlとなり、平均1.5 LogIU/mlの減少を認めた。治療効果判定は1例SVR、1例陰性持続 (24週投与中)である。ISDR 0~1でCDM以外 (n=6)はDFPP前で平均6.6 (6.0-7.4) LogIU/ml、DFPP後では平均4.3 (1.7-6.6) LogIU/mlとなり、平均2.3LogIU/mlの減少を認めた。治療効果判定は2例SVR、1例Rel、1例NR、2例DO (貧血と血小板減少)であった。ISDR 0~1でCDM (n=5)はDFPP前で平均5.9 (2.3-7.7) LogIU/ml、DFPP後では平均4.5 (1.2-6.2) LogIU/mlとなり、平均1.4 LogIU/mlの減少を認めた。治療効果判定は1例のみSVR、1

例Rel、3例NRであった。

前治療歴別DFPP前後のHCV RNA量の変化についてIFN単独 (n=3) はDFPP前で平均6.7 (6.0-7.7) LogIU/ml、DFPP後では平均2.7 (1.7-5.4) LogIU/mlとなり、平均4.0 LogIU/mlの減少を認めた。治療効果判定は3例ともSVRとなった。IFN・RBV (n=2) はDFPP前で平均6.4 (6.4-6.5) LogIU/ml、DFPP後では平均4.5 (4.3-4.8) LogIU/mlとなり、平均1.9 LogIU/mlの減少を認めた。治療効果判定は1例DO (貧血)、1例NRである。PEG-IFN・RBV (n=8) はDFPP前で平均5.9 (2.3-7.4) LogIU/ml、DFPP後では平均4.5 (1.2-6.6) LogIU/mlとなり、平均1.4 LogIU/mlの減少を認めた。治療効果判定は1例のみSVR (前治療Rel例)、1例陰性持続 (24週投与中)、2例Rel、1例DO (血小板減少)、3例NRであった。

AdherenceについてはPEG-IFN：平均84.5% (62-100%)、RBV：平均85.5% (62-100%)であった。

全例でDFPPは重篤な副作用を認めずに5回ずつ施行可能であった。

D. 考察

ISDR 0~1、Core70 mutant、Core91 mutantの症例はPEG-IFN・RBV療法に対して治療抵抗性が高いと報告されている。今回検討した13例のほとんどの症例は前治療無効な難治例に当てはまり、従来の治療法では治療困難例と考えられた。

DFPPはグループ1かつ高ウイルス量のC型慢性肝炎難治例に対し保険適応となり、日本発の新しい治療法として注目されている。今回、前治療が無効で従来の治療法では治療が難しいと考えられた13例の難治性C型慢性肝炎に対してDFPP併用PEG-IFN・RBV療法をおこなった。13例中7例は24週以内にHCV RNAの陰性化を認め、治療効果は4例でSVR、1例は24週投与中であるがHCV

RNAは陰性を持続している。DFPPによる早期のウイルス減量が治療効果を発揮しているものと考えられ、従来の治療法では無効であったことを考慮すると、DFPPにより難治性C型慢性肝炎に対する治療法の選択肢が広がったと期待される。

DFPPの副作用として気分不良、血圧低下、嘔気などが出現する場合があるが、いずれも一過性で重篤なものはなく、治療の継続は可能と報告されている。今回の13例全例で重篤な副作用は認められず、安全にPEG-IFN・RBV治療に併用可能と考えられた。

E. 結語

DFPP併用PEG-IFN・RBV療法は前治療無効な難治性C型慢性肝炎再治療例に対して安全にウイルスの早期減量が可能と考えられ、特に前治療でIFN単独無効例やPEG-IFN・RBV relapse症例、ISDR変異を3個以上認める症例にはDFPPによりPEG-IFN・RBV療法の治療効果が高められ有効な治療法と考えられた。しかしながらPEG-IFN・RBV無効かつISDR0~1、Core mutant例では治療効果を慎重に見極める必要があるものと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 平嶋昇, 島田昌明, 岩瀬弘明, 後藤秀実: 前インターフェロン不応C型慢性肝炎に対する二重濾過血漿交換併用ペグインターフェロン・リバビリン療法の初期効果—第1報— 肝臓50: 738-740, 2009

2. 学会発表

1) 龍華庸光, 浦岡正尚, 寺尾美咲, 柿澤麻子, 斉藤雅之, 玉置大, 日比野祐介, 渡邊久倫, 平嶋昇, 都築智之, 島田昌明, 岩瀬弘明, 後藤秀実: C型慢性肝炎難治例に対する二重濾過血漿交換併用ペグインターフェロン・リバビリン療法 第96回 日本消化器病

学会総会 2010年4月22日（新潟市音楽文化会館）

2) 平嶋昇、小林慶子、渡邊久倫、島田昌明、岩瀬弘明、後藤秀実：C型慢性肝炎難治例に対する二重濾過血漿交換併用ペグインターフェロン・リバビリン療法 第46回肝臓学会総会2010年5月27日山形国際ホテル

3) 龍華庸光，岩瀬弘明，島田昌明，都築智之，渡邊久倫，日比野祐介，玉置大，齋藤雅之，柿澤麻子，横井美咲，浦岡正尚，平嶋昇，後藤秀実：C型慢性肝炎難治例に対して二重濾過血漿交換併用ペグインターフェロン・リバビリン療法を用いてHCV-RNA持続陰性化を得られた2例 日本消化器病学会東海支部第112回例会 2010年6月26日（三島）

4) 都築智之，岩瀬弘明，島田昌明，日比野祐介，渡邊久倫，龍華庸光，玉置大，齋藤雅之，神谷麻子，寺尾美咲，浦岡正尚，平嶋昇：難治性慢性C型肝炎に対する二重膜濾過血漿交換（DFPP）を利用した早期ウイルス減量療法の検討 第52回日本消化器病学会大会 2010年10月14日（パシフィコ横浜）

5) 平嶋昇、都築智之、岩瀬弘明難治性C型慢性肝炎に対する二重濾過血漿交換併用ペグインターフェロン・リバビリン療法の治療成績 日本消化器病学会東海支部第113回例会 2010年11月27日（名古屋国際会議場）

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

HCVのIFN治療に影響する因子の検討
IL28BSNPからみたHCV感染症

研究分担者 中尾 一彦 長崎大学医歯薬総合研究科展開医療科学講座
消化器病態制御学 教授

研究要旨 最近HCV感染に関してIL28BSNPの重大な関与が指摘されている。当科のHCV関連症例でもIL28BSNPの判定を2010年3月から開始したのでその結果を報告する。IL28BSNPは血清型1型ではPBMCのIL28BmRNA発現に影響がなかったがLDL値はHCVの感染状態で異なる可能性がある。IL28BmRNAとLDL値はIFN治療による変動と抗HCV効果との関係を比較する必要がある。

研究協力者

市川辰樹 長崎大学病院消化器内科 助教

A. 研究目的

最近HCV感染に関してIL28BSNPの重大な関与が指摘されている。当科のHCV関連症例でもIL28BSNPの判定を2010年3月から開始したのでその結果も併せて報告する。

B. 研究方法

当院に2010年3月から10月までに受診した抗HCV抗体陽性例255例に同意を得てIL28BSNP（rs12979860とrs8099917）をダイレクトシーケンス法で判定した。またPBMC採取可能な症例ではPBMCからRNAを抽出しリアルタイムPCR法にてその発現量を検討した。院内で血液生化学的検査を行った。

C. 研究結果

rs12979860とrs8099917の一致率は98%であった。IL28BmRNA測定129例で、74例

にHCV-RNAが陽性であり、血清型1型でrs8099917におけるMajor型が36例、Minor型10例認めた。また31例でHCV-RNAが陰性であり（その原因はIFN治療による排除）、血清型1型ではMajor型が20例、Minor型が2例であった。IL28BmRNAの発現はHCV-RNAの有無によらずMajor型とMinor型によって差がなかった。血清LDL値は186例で測定され血清型1型RNA陽性のMajor型72例がMinor型27例と比較し高値であった。しかし、RNA陰性群ではLDL値に差が認められなかった。rs12979860とrs8099917で以上の結果に差を認めていない。PBMC中のIL28BmRNAと血清LDL値の間にはHCV-RNAの如何によらず相関は認めなかった。

D. 考察

IL28BSNPは血清型1型ではPBMCのIL28BmRNA発現に影響がなかったがLDL値はHCVの感染状態で異なる可能性がある。IL28BmRNAとLDL値はIFN治療による変動と抗HCV効果との関係を比較する必要がある。

ある。

1. 達成度について

最近注目されている、慢性C型肝炎例におけるIL28BSNP解析を当院でも行い(解析は病院検査部遺伝子解析室)、既報の通りの結果を得られた。また、IFN治療感受性の予測におけるIL28BmRNAの意義やLDL-Cに意義づけも行うことができた。

2. 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

IL28BとHCV感染に関する研究は始まったばかりであり、これからアジア人でのデータ蓄積が予後や治療効果予測に必要である。加えてそれを補完する因子の解析は必須となる。

3. 今後の展望について

以上の点を踏まえ、今後も症例を増やし移植例での解析を行う必要がある。

E. 結論

現時点では、慢性C型肝炎のIL28BSNPとLDL-Cは関連があり治療効果と関連がある可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Nanashima A, Tobinaga S, Abo T, Kunizaki M, Takeshita H, Hidaka S, Taura N, Ichikawa T, Sawai T, Nakao K, Nagayasu T. Usefulness of sonazoid-ultrasonography during hepatectomy in patients with liver tumors: A preliminary study. *J Surg Oncol* 2010 in press

2) Ichikawa T, Naota T, Miyaaki H, Miuma S, Isomoto H, Takeshita F, Nakao K. Effect of an oral branched chain amino acid-enriched snack in cirrhotic patients with sleep disturbance. *Hepatol Res* 40 (10):971-8, 2010

3) Nakamura H, Ichikawa T, Nakamura T, Kawakami A, Iwamoto N, Matsuzaki T,

Miyaaki H, Yamasaki S, Ida H, Eguchi S, Hayashi T, Nakao K, Kanematsu T, Eguchi K. Macrophage-dominant sialadenitis in human T-cell leukemia virus type I-associated myelopathy after living-donor liver transplantation. *Transplant Proc* 42(7):2797-9, 2010

4) Akahoshi H, Taura N, Ichikawa T, Miyaaki H, Akiyama M, Miuma S, Ozawa E, Takeshita S, Muraoka T, Matsuzaki T, Ohtani M, Isomoto H, Matsumoto T, Takeshita F, Nakao K. Differences in prognostic factors according to viral status in patients with hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep* 23(5):1317-23, 2010

5) Miyaaki H, Ichikawa T, Taura N, Yamashita M, Arai H, Obata Y, Furusu A, Hayashi H, Kohno S, Nakao K. Diffuse liver metastasis of small cell lung cancer causing marked hepatomegaly and fulminant hepatic failure. *Intern Med* 49(14):1383-6, 2010

2. 学会発表

1) Matsuzaki T, Ichikawa T, Otani M, Takeshita S, Muraoka T, Akiyama M, Ozawa E, Miuma S, Miyaaki H, Taura N, Eguchi S, Kanematsu T, Nakao K. The significance of hepatitis B virus core-related antigen and covalently closed circular DNA as HBV re-infection markers after liver transplantation. 45th EASL The International Liver Congress. Austria, 2010

2) Ichikawa T, Takeshita S, Muraoka T, Matsuzaki T, Miyaaki H, Taura N, Nakao K. Geranylgeranylacetone induced mtor activity has anti-hepatitis C virus activity. 45th EASL The International Liver Congress. Austria, 2010

3) Muraoka T, Ichikawa T, Taura N, Miyaaki H, Takeshita S, Akiyama M,

Miura S, Ozawa E, Matsuzaki T, Otani M, Takeshima F, Nakao K. Mtor activity that induced by insulin has anti-hepatitis C virus activity. 45th EASL The International Liver Congress. Austria, 2010

4) Taura N, Ichikawa T, Miyaaki H, Muraoka T, Matsuzaki T, Ohtani M, Isomoto H, Takeshima F, Nakao K. Differences in prognostic factors according to viral status in patients with hepatocellular carcinoma. 45th EASL The International Liver Congress. Austria, 2010

5) 山道 忍、市川辰樹、宮明寿光、田浦直太、三馬 聡、秋山祖久、小澤栄介、竹下茂之、松崎寿久、村岡 徹、大谷正史、河野良太、宮副由梨、川畑哲史、竹島史直、中尾一彦. 血清型1型高ウイルス量の慢性C型肝炎症例に対するpeg-IFN- α 2bとRibavirin併用療法における治療開始1週間目までのHCV減少率の重要性. 第96回日本消化器病学会総会. 新潟. 2010

6) 日高匡章、江口 晋、奥平定之、高槻光寿、曾山明彦、朝長哲生、小坂太一郎、村岡いつみ、井上悠介、梶山實香、原 貴信、渡邊健人、黒木 保、谷口 堅、宮明寿光、市川辰樹、中尾一彦、兼松隆之. 肝細胞癌に対する集学的治療効果の検証 移植摘出肝を用いて. 第96回日本消化器病学会総会. 新潟. 2010

7) 宮副由梨、三馬 聡、河野良太、山道 忍、大谷正史、竹下茂之、松崎寿久、村岡 徹、秋山祖久、小澤栄介、宮明寿光、田浦直太、市川辰樹、竹島史直、中尾一彦. 肝細胞癌症例における高インスリン血症を来たす背景因子の検討. 第96回日本消化器病学会総会. 新潟. 2010

8) 松島加代子、磯本 一、井上直樹、山口直之、大仁田 賢、市川辰樹、竹島史直、中尾一彦、河野 茂、平山壽哉. H.pylori感染

に伴う胃粘膜のmicroRNA発現変動とその意義. 第96回日本消化器病学会総会. 新潟. 2010

9) 植原亮平、磯本 一、宿輪三郎、矢島弘之、山口直之、大仁田 賢、竹島史直、市川辰樹、中尾一彦. Peutz-Jeghers 症候群の診断・治療における小腸内視鏡の役割. 第96回日本消化器病学会総会. 新潟. 2010

10) 河野良太、宮明寿光、山道 忍、宮副由梨、大谷正史、村岡 徹、松崎寿久、竹下茂之、秋山祖久、三馬 聡、小澤栄介、田浦直太、市川辰樹、竹島史直、中尾一彦. EOBプリモビスト-MRIにて肝細胞癌との鑑別が困難であったアルコール性の多発過形成結節の2例. 第96回日本消化器病学会総会. 新潟. 2010

11) 矢島弘之、竹島史直、石居公之、中島悠史郎、法村大輔、松島加代子、山口直之、宮明寿光、田浦直太、大仁田 賢、市川辰樹、磯本 一、水田陽平、中尾一彦. 原発性免疫不全症候群にクローン病を伴った一例. 第96回日本消化器病学会総会. 新潟. 2010

12) 大谷正史、松崎寿久、村岡 徹、竹下茂之、三馬 聡、小澤栄介、秋山祖久、宮明寿光、田浦直太、市川辰樹、中尾一彦. 医療従事者における初回ないし再HBワクチン後のHBs 抗体価の長期経過. 第96回日本消化器病学会総会. 新潟. 2010

13) 村岡 徹、市川辰樹、竹下茂之、松崎寿久、大谷正史、秋山祖久、小澤栄介、三馬 聡、宮明寿光、田浦直太、竹島史直、中尾一彦. インターフェロンやインスリン、Geranyl-geranylacetoneによるmTOR活性化と抗HCV作用に関する検討. 第46回日本肝臓学会総会. 山形. 2010

14) 三馬 聡、小澤栄介、秋山祖久、竹下茂之、松崎寿久、宮明寿光、田浦直太、市川辰樹、中尾一彦. IFN- α 、COX2選択的阻害剤、BCAA製剤が肝癌細胞の生物活性に及ぼす影響とその作用点について. 第46回日本肝臓学会総会. 山形. 2010.

- 15) 田浦直太、市川辰樹、中尾一彦. 糖尿病とC型肝炎ウイルス関連肝癌についての検討. 第46回日本肝臓学会総会. 山形. 2010.
- 16) 宇都宮 健、宮明寿光、大谷正史、村岡徹、松崎寿久、秋山祖久、三馬 聡、小澤栄介、竹下茂之、田浦直太、市川辰樹、磯本 一、安倍邦子、竹島史直、中尾一彦. 胃粘膜下腫瘍の形態を呈しGISTとの鑑別を要した転移性肝細胞癌の1例. 第89回日本消化器内視鏡学会九州支部例会. 北九州. 2010
- 17) 田浦直太、市川辰樹、宮明寿光、三馬 聡、村岡 徹、松崎寿久、竹下茂之、大谷正史、磯本 一、竹島史直、中尾一彦. 糖尿病と肝癌の関連についての検討. 第95回日本消化器病学会九州支部例会. 北九州. 2010
- 18) 山口直之、磯本 一、西山 仁、大仁田賢、市川辰樹、竹島史直、水田陽平、宿輪三郎、中尾一彦. 食道ESD後狭窄に対するステロイド経口投与の有用性. 第95回日本消化器病学会九州支部例会. 北九州. 2010
- 19) 宮明寿光、市川辰樹、田浦直太、三馬 聡、秋山祖久、小澤栄介、竹下茂之、松崎寿久、村岡 徹、大谷正史、磯本 一、竹島史直、中尾一彦. 早期肝細胞癌診断におけるGd-EOB-DTPA MRIの有用性と限界. 第95回日本消化器病学会九州支部例会. 北九州. 2010
- 20) 日高匡章、江口 晋、高槻光寿、奥平定之、曾山明彦、朝長哲生、小坂太一郎、村岡いづみ、足立智彦、黒木 保、松崎寿久、宮明寿光、市川辰樹、中尾一彦、兼松隆之. 末期硬変肝の肝細胞癌検出におけるEOB-MRIの役割—移植摘出肝での検討. 第95回日本消化器病学会九州支部例会. 北九州. 2010
- 21) 三根祥一郎、山口直之、大仁田 賢、市川辰樹、磯本 一、竹島史直、宿輪三郎、中尾一彦. 全周ESD後の狭窄予防にステロイド経口投与が有用であった食道表在癌の2症例. 第95回日本消化器病学会九州支部例会. 北九州. 2010
- 22) 田崎雄一、宮明寿光、大谷正史、竹下茂之、村岡 徹、松崎寿久、秋山祖久、三馬 聡、小澤栄介、田浦直太、市川辰樹、磯本 一、安倍邦子、竹島史直、中尾一彦. 術前検査により胆管細胞癌が疑われ切除標本によりadenosquamous cell carcinomaであったことが判明した1例. 第95回日本消化器病学会九州支部例会. 北九州. 2010
- 23) 上木智博、竹島史直、中島悠史郎、木下直江、澤井照光、井上圭太、吉岡寿麻子、山口直之、宮明寿光、田浦直太、大仁田 賢、市川辰樹、磯本 一、大園恵幸、中尾一彦. ダブルバルーン小腸内視鏡にて小腸の虚血性病変が明らかになった腸間膜脂肪織炎の1例. 第95回日本消化器病学会九州支部例会. 北九州. 2010
- 24) 大橋和明、市川辰樹、田浦直太、宮明寿光、磯本 一、竹島史直、中尾一彦. 不眠を主訴にして肝性脳症の診断をうけた肝硬変症の1例. 第95回日本消化器病学会九州支部例会. 北九州. 2010
- 25) 河野良太、秋山祖久、宮明寿光、田浦直太、市川辰樹、磯本 一、竹島史直、中尾一彦. 両側多発性嚢胞腎合併カロリー病の1例. 第289回日本内科学会九州地方会. 大分. 2010
- 26) 阿保貴章、七島篤志、飛永修一、羽田野和彦、武岡陽介、三馬 聡、宮副由梨、田浦直太、市川辰樹、野中 隆、澤井照光、中尾一彦、永安 武. Single incision laparoscopic hepatectomyを施行した肝細胞癌の1切除例. 第46回日本肝臓学会. 大阪. 2010
- 27) 田浦直太、市川辰樹、宮明寿光、三馬 聡、村岡 徹、松崎寿久、大谷正史、磯本 一、竹島史直、中尾一彦. 糖尿病と肝癌の関連についての検討. 第46回日本肝臓学会. 大阪. 2010
- 28) 日高匡章、江口 晋、高槻光寿、曾山明彦、朝長哲生、小坂太一郎、村岡いづみ、足立智彦、黒木 保、松崎寿久、宮明寿光、市川辰樹、中尾一彦、兼松隆之. アルコール性

肝硬変に発生し肝細胞癌との鑑別が困難であった多血性結節の2例. 第46回日本肝癌研究会. 大阪. 2010

29) 三根祥一郎、植原亮平、大仁田 賢、市川辰樹、竹島史直、中尾一彦、山口直之、磯本 一. 蛋白漏出性胃腸症を合併した collagenous colitis の1例. 第290回日本内科学会九州地方会. 佐賀. 2010

30) 市川辰樹、江口 晋、中尾一彦. HTLV-1 感染肝疾患に対する生体肝移植における問題点. 第14回日本肝臓学会大会. 横浜. 2010

31) 宮明寿光、市川辰樹、田浦直太、三馬 聡、大谷正史、村岡 徹、松崎寿久、磯本 一、竹島史直、中尾一彦. C型慢性肝炎インターフェロン治療における治療抵抗因子 (SOCS 3, 肝脂肪化, HCV コアアミノ酸変異) の検討. 第14回日本肝臓学会大会. 横浜. 2010

32) 田浦直太、市川辰樹、宮明寿光、中尾一彦. C型慢性肝疾患セログループ2型における Peg-IFN α 2b・ribavirin 併用療法の治療効果に寄与する因子の検討—長崎肝疾患研究会 (NASLD) による多施設共同研究—. 第14回日本肝臓学会大会. 横浜. 2010

33) 田浦直太、市川辰樹、宮明寿光、中尾一彦. 非B非C型肝炎における肝癌腫瘍マーカーの特徴についての検討. 第14回日本肝臓学会大会. 横浜. 2010

34) 田浦直太、市川辰樹、中尾一彦. 肝癌症例における高インスリン血症と背景因子についての検討. 第52回日本消化器病学会大会. 横浜. 2010

35) 山口直之、磯本 一、西山 仁、大仁田賢、市川辰樹、竹島史直、宿輪三郎、中尾一彦. 食道ESD後狭窄に対するステロイド経口投与の有用性. 第52回日本消化器病学会大会. 横浜. 2010

36) 飛永修一、七島篤志、田浦直太、阿保貴章、宮明寿光、市川辰樹、澤井照光、中尾一彦、永安 武. 肝細胞癌治療効果判定のための治療前後PIVKA-II測定の有用性. 第52回日本消化器病学会大会. 横浜. 2010

37) 宮明寿光、市川辰樹、田浦直太、三馬 聡、松崎寿久、村岡 徹、竹下茂之、大谷正史、磯本 一、竹島史直、中尾一彦. NAFLD (非アルコール性脂肪性肝障害) における門脈領域の炎症細胞浸潤の意義. 第52回日本消化器病学会大会. 横浜. 2010

38) 松崎寿久、市川辰樹、宮明寿光、田浦直太、磯本 一、近藤英明、竹島史直、中尾一彦. 慢性肝疾患患者におけるレストレスレッグス症候群の有病率と臨床像に関する検討. 第52回日本消化器病学会大会. 横浜. 2010

39) 日高匡章、江口 晋、高槻光寿、奥平定之、曾山明彦、村岡いづみ、足立智彦、黒木保、松崎寿久、宮明寿光、市川辰樹、中尾一彦、兼松隆之. Gd-EOB-MRIによる硬変肝での肝細胞癌の検出能—移植摘出肝での検討—. 第69回日本癌学会学術総会. 大阪. 2010

40) 宮明寿光、赤澤祐子、山口直之、田浦直太、大仁田 賢、市川辰樹、磯本 一、竹島史直、中尾一彦. 長崎大学消化器内科における医師獲得に向けた我々の試み. 第96回日本消化器病学会九州支部例会. 沖縄. 2010

41) 山口東平、三根祥一郎、赤司太郎、福田祥子、大谷正史、松崎寿久、村岡 徹、本田琢也、宮明寿光、田浦直太、市川辰樹、足立智彦、黒木 保、磯本 一、竹島史直、鳥山寛、兼松隆之、中尾一彦. 肝門部胆管癌を発症した自己免疫性肝炎の一例. 第96回日本消化器病学会九州支部例会. 沖縄. 2010

42) 赤司太郎、松崎寿久、宮明寿光、田浦直太、市川辰樹、竹島史直、大河原 均、曾山明彦、日高匡章、高槻光寿、江口 晋、奥平定之、林 徳真吉、中島 収、鹿毛政義、兼松隆之、中尾一彦. 劇症型肝不全にて生体肝移植を施行した veno-occlusive disease (VOD) の1例. 第96回日本消化器病学会九州支部例会. 沖縄. 2010

43) 山島美緒、福島真典、重野賢也、池田幸紀、堤 卓也、山川正規、楠本征夫、市川辰樹、中尾一彦. 経皮的ラジオ波焼灼術施行4

ヶ月後に凝固壊死組織の胆管内穿破による閉塞性黄疸を来した一例. 第96回日本消化器病学会九州支部例会. 沖縄. 2010

44) 小松直広、加茂泰広、武村有祐、秋山祖久、河野良太、田浦直太、市川辰樹、木下昇、中尾一彦. 膵癌及び転移性肝腫瘍に伴うTrousseau症候群の一例. 第96回日本消化器病学会九州支部例会. 沖縄. 2010

45) 梅田雅孝、山口東平、市川辰樹、赤司太郎、三根祥一郎、宮明寿光、田浦直太、磯本一、竹島史直、中尾一彦. 長期間のIFN治療により抗GAD抗体異常高値を認め1型糖尿病を発症した肝硬変C型の一例. 第96回日本消化器病学会九州支部例会. 沖縄. 2010

46) 梶村 慈、三馬 聡、赤司太郎、三根祥一郎、山口東平、福田祥子、大谷正史、松崎寿久、村岡 徹、本田琢也、宮明寿光、田浦直太、市川辰樹、竹島史直、黒木 保、兼松隆之、安倍邦子、林 徳真吉、中尾一彦. 原発性硬化性胆管炎に合併した若年発症の肝内胆管癌の一例. 第96回日本消化器病学会九州支部例会. 沖縄. 2010

47) 前原史朋、三馬 聡、赤司太郎、三根祥一郎、福田祥子、山口東平、大谷正史、松崎寿久、村岡 徹、本田琢也、宮明寿光、田浦直太、市川辰樹、安倍邦子、林 徳真吉、萩原久美、福田康弘、竹島史直、中尾一彦. 成人T細胞性白血病に伴う血球貪食症候群により発症したと考えられた急性肝炎重症型の一例. 第96回日本消化器病学会九州支部例会. 沖縄. 2010

48) 山口直之、磯本 一、赤澤祐子、西山 仁、大仁田 賢、市川辰樹、竹島史直、宿輪三郎、中尾一彦. 当科における食道ESDの手技と術後狭窄対策. 第90回日本消化器内視鏡学会九州支部例会. 沖縄. 2010

49) 松崎寿久、市川辰樹、宮明寿光、田浦直太、高槻光寿、江口 晋、兼松隆之、中尾一彦. 血清HBVコア関連抗原と肝組織中cccDNAの肝移植後HBV再感染マーカーとしての意義. 第28回日本肝移植研究会. 広島.

2010

50) 市川辰樹、田浦直太、宮明寿光、松崎寿久、小松直広、日野直之、江口 晋、高槻光寿、奥平定之、林 徳真吉、兼松隆之、中尾一彦. 肝移植後再発HCV感染へのpeg-IFN, リバビリン併用療法無効例に対するIFN- β の意義. 第28回日本肝移植研究会. 広島. 2010

51) 小松直広、市川辰樹、松崎寿久、日野直之、宮明寿光、田浦直太、江口 晋、高槻光寿、奥平定之、林 徳真吉、兼松隆之、中尾一彦. Peg-IFN, リバビリン併用療法終了後リバウンド現象を起こし、Peg-IFN単独療法によりSVRを達成した生体肝移植後慢性C型肝炎の一例. 第28回日本肝移植研究会. 広島. 2010

52) 日野直之、松崎寿久、市川辰樹、宮明寿光、田浦直太、田口 潤、高槻光寿、江口 晋、兼松隆之、中尾一彦. 溶血性貧血を合併した生体肝移植後サイトメガロウイルス再活性化の一例. 第28回日本肝移植研究会. 広島. 2010

53) 松崎寿久、市川辰樹、宮明寿光、田浦直太、曾山明彦、日高匡章、高槻光寿、江口 晋、兼松隆之、中尾一彦. 当院における肝移植後の食道静脈瘤の変化. 第17回日本門脈圧亢進症学会総会. 富山. 2010

54) 吉田真太郎、山口東平、松崎寿久、市川辰樹、中尾一彦、對馬秀樹、塚崎邦弘、山崎聡士、鳥山 寛、新野大介. 肝細胞癌に類似する画像所見を示した肝腫瘍を伴う成人T細胞性白血病の1例. 第292回日本内科学会九州地方会. 福岡. 2011

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

分子標的薬とIFN併用による肝癌細胞の増殖抑制効果

研究分担者 矢野 博久 久留米大学医学部病理学 教授

研究要旨 IFN- α 2b (PEGIntron®) とソラフェニブ (ネクサバル®) との併用による肝癌細胞の抗腫瘍効果についてin vitroとin vivoで検討を行った。その結果、ソラフェニブは、肝癌細胞に対して直接的増殖抑制効果を濃度依存性に示し、13種類の肝癌細胞株の50%増殖抑制濃度は、2.1-4.3 μ Mの範囲内であった。In vitroでは、IFNとの併用では、相加、相乗、相殺など一定の傾向は得られなかった。マウスを用いたin vivoの実験では、IFNとソラフェニブの併用群は単独群に比べて同等かより高い抗腫瘍効果を示したが、ソラフェニブとIFNの併用により相加・相乗作用は認めなかった。肝細胞癌株HAK-1Bでは、ソラフェニブよりもIFNに対しより強い抗腫瘍効果が誘導され、KIM-1では、ソラフェニブに対しより強い抗腫瘍効果が誘導されていた。ソラフェニブとIFNの併用投与は、IFNやソラフェニブに対する感受性が不明な癌細胞に対して最大限の抗腫瘍効果を発揮する可能性がある。

A. 研究目的

現在、日本では、ソラフェニブ (ネクサバル®) が、肝細胞癌に対する分子標的薬として使用され、有効症例も報告されているが、その一方で、ソラフェニブの副作用により、投与中止を余儀なくされる場合もある。ソラフェニブを他の薬剤と併用し、相乗的な抗腫瘍効果が誘導できれば、投与量の減量が可能であり、ソラフェニブによる副作用の出現や経済的負担、更に、医療費の軽減が可能かもしれない。今回、ソラフェニブ (ネクサバル®) とPEG-IFNと併用による肝癌細胞に対する抗腫瘍効果をin vitroとin vivoで検討を行った。

B. 研究方法

A. ソラフェニブ単独あるいはIFNとの併用投与によるin vitroでの肝癌細胞の増殖抑制効果に関する検討：ソラフェニブ (ネクサバル®) は、バイエル薬品株式会社とMTA締結後に供与された。pegylated IFN- α 2b (2,000-8,000 IU/mL、PEGIntron®, MSD) 単独、ソラフェニブ (0.3125-20 μ M、ネクサバル®, バイエル製薬株式会社) 単独、両者併用による肝癌細胞増殖抑制効果について72時間後にMTT assayで生細胞数を同定した。肝癌細胞株は、当教室で樹立した13種類の肝癌細胞株を使用した。

B. ソラフェニブ単独あるいはIFNとの併用投与によるin vivoでの肝癌細胞の増殖抑制効果に関する検討：HAK-1B肝癌細胞をあ

るいはKIM-1肝癌細胞を800-1,000万個ヌードマウスの皮下に接種し、約1週間後腫瘍径が1 cm前後になった時点で実験を開始した。IFN単独投与群 (1,920 IU/mouse : C型慢性肝炎の治療に使用されるPEGIntron®の臨床投与量に相当、週2回皮下投与)、ソラフェニブ単独投与群 (10 mg/kg : 臨床投与量の約半量、連日経口投与)、IFNとソラフェニブ併用投与群 (IFNソラフェニブ共に上記の量)、コントロール群 (Cremorphor EL/ethanol/water経口投与、培養液皮下投与) を作成し実験を行った。15日目にsacrificeした。また、腫瘍の短径と長径を2、3日に一度行い、(短径)²×長径×1/2の式に当てはめて推定体積を求めてグループ間で比較した。

C. 研究結果

A. *In vitro*では、ソラフェニブは、直接的に濃度依存性に増殖抑制作用を示した。50%増殖抑制濃度 (IC₅₀) は、KIM-1、KYN-1が2.5 μM、KYN-2とKYN-3が2.1 μM、HAK-1Aが2.3 μM、HAK-1Bが2.1 μM、HAK-2が3.9 μM、HAK-3が2.2 μM、HAK-4が4.3 μM、HAK-5が3.3 μM、HAK-6が2.7 μM、KMCH-1が3.8 μM、KMCH-2が3.2 μMであった。アポトーシスは種々の程度に誘導が認められた。IFNと併用投与した場合、細胞株によりその反応性は異なり、相乗的作用が見られた株 (HAK-1B)、相加的な作用が見られた株 (HAK-5)、拮抗的な作用が見られた株 (HAK-6)、効果が一定しない株などが見られた。

B. *In vivo*においては、HAK-1BとKIM-1株では、結果が異なっていた。即ち、HAK-1B株では、IFN単独群とIFN+ソラフェニブ併用投与群が、同程度の増殖抑制効果を示し、コントロールの約30%に腫瘍の体積が減少した。ソラフェニブ単独投与では、コントロールの67%の腫瘍体積を示した。KIM-1株で

は、ソラフェニブ単独群とIFN+ソラフェニブ併用投与群が、同程度の増殖抑制効果を示し、コントロールの約46%に腫瘍の体積が減少した。IFN単独投与では、コントロールの約70%の腫瘍体積を示した。いずれの細胞株でもIFNやソラフェニブの相加・相乗作用は見られなかったが、IFNやソラフェニブの感受性に関係なく、併用群は、最も高い抗腫瘍効果を示した。

D. 考察

ソラフェニブは、Raf, VEGFR, PDGFRなどの複数のキナーゼを阻害し、癌細胞の増殖を抑制する。*In vitro*で見られた増殖抑制作用は、Rafの活性化阻害がその主な機序として考えられる。VEGFに関しては、オートクラインの増殖は無いという結果を得ているが (未発表データ)、PDGFに関してはその肝癌細胞における発現など検討していないので、その関与を否定はできない。ソラフェニブを400 mg単回投与、7日目より400 mgを1日2回投与して14日目のC_{max}は、4.9 mg/L (7.7 μM) であるので、使用した肝癌細胞株のIC₅₀から想像するに生体内でもソラフェニブが直接的に癌の増殖を抑制することが十分考えられる。

*In vitro*では、IFNとソラフェニブの併用による効果は一定しなかったが、*in vivo*の実験においても、二つの細胞株で二剤の相加・相乗効果は明らかではなかった。ソラフェニブもIFNも臨床投与量を使用しているが、HAK-1BではIFNにより感受性が高く、KIM-1ではソラフェニブにより感受性が高いと言う結果が得られた。相加・相乗効果は得られなかったが、両者を併用しておけば、最も高い抗腫瘍効果が認められたことは、薬剤に感受性が分からない場合でも併用により最も高い抗腫瘍効果が期待できることを示唆している。今後、細胞内シグナルや、マウスの腫瘍組織の検討が必要である。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fujimoto M, Nakashima O, Komuta M, Miyaaki T, Kojiro M, Yano H:
Clinicopathological study of hepatocellular carcinoma with peliotic change. *Oncology Letters*, 2010, 1 (1):17-21.
- 2) Ogasawara S, Komuta M, Nakashima O, Akiba J, Tsuneoka M, Yano H: Accelerated expression of a Myc target gene Mina53 in aggressive hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res*, 2010, 40:330-336.
- 3) Futami K, Ogasawara S, Goto H, Yano H, Furuichi Y: RecQL1 DNA repair helicase: A potential tumor marker and therapeutic target against hepatocellular carcinoma. *Int J Mol Med*, 2010, 25:537-45.

2. 学会発表

- 1) 安元真希子、小笠原幸子、秋葉 純、草野弘宣、谷川 健、中島 収、矢野博久。
Bevacizumabのヒト肝癌細胞株に対する増殖抑制効果の検討。第46回日本肝臓学会総会、山形。2010年5月27日。

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし。