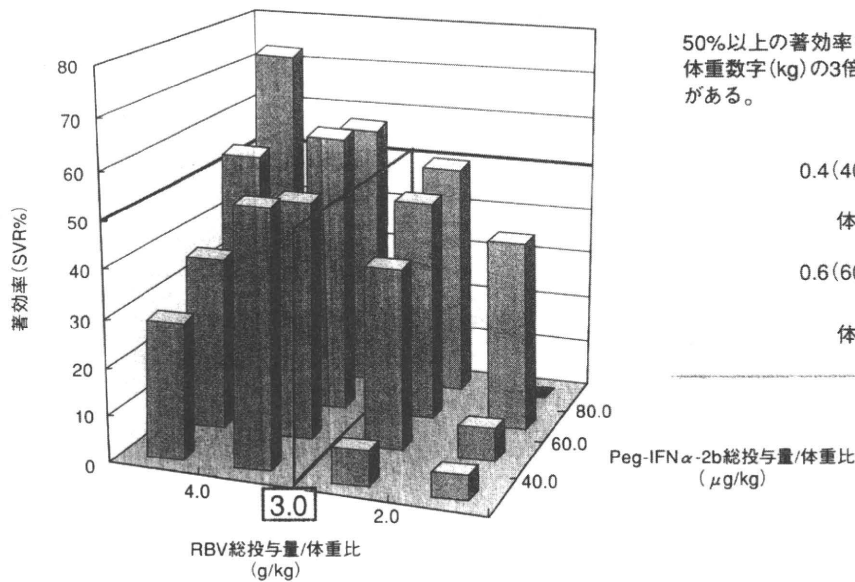


表1 Peg-IFN α -2b/RBV併用療法の著効にかかわる因子の検討、単変量、多変量解析結果(HCV1H群 n=603)

変数	p	単変量			p	多変量		
		Relative Risk	95% CI			Relative Risk	95% CI	
年齢(y.o.)	<59	0.004*	1.61	(1.16-2.24)	0.225	1.28	(0.86-1.90)	
性	male	0.008*	1.57	(1.12-2.18)	0.033*	1.61	(1.04-2.48)	
体重(kg)	≥ 60	0.526	1.11	(0.80-1.54)				
Hb(g/dL)	≥ 14.2	0.050	1.39	(1.00-1.93)			(0.75-1.66)	
好中球数(/mL)	≥ 2382	0.003*	1.64	(1.18-2.28)	0.598	1.11	(1.03-2.36)	
血小板数(10^4 /mL)	≥ 15	<0.001*	2.63	(1.87-3.66)	0.037*	1.56	(0.39-0.92)	
AST値(IU/L)	<55	0.005*	1.60	(1.16-2.23)	0.020	0.60		
ALT値(IU/L)	<69	0.506	1.12	(0.81-1.55)				
γ -GTP値(IU/L)	<41	<0.001*	2.61	(1.87-3.66)	<0.001*	2.62	(1.66-2.85)	
AFP値(ng/mL)	<6	<0.001*	3.43	(2.44-4.82)	0.006*	1.84	(1.19-2.85)	
HCV RNA量(KIU/mL)	<1600	0.144	1.28	(0.92-1.77)				
Peg-IFN総投与量(μ g)	>3700	<0.001*	4.53	(3.18-6.46)	0.031*	2.04	(1.07-3.90)	
Peg-IFN総投与量/体重比(μ g/kg)	>61	<0.001*	4.35	(3.06-6.19)	0.469	1.27	(0.67-2.40)	
RBV総投与量(g)	>185	<0.001*	4.30	(3.03-6.11)	0.453	1.30	(0.66-2.55)	
RBV総投与量/体重比(μ g/kg)	>3	<0.001*	4.49	(3.09-6.24)	0.007*	2.46	(1.28-4.73)	
慢性肝炎か肝硬変か	CH	<0.001*	4.31	(2.00-9.30)	0.013*	3.04	(1.26-7.33)	
治療期間(週)	>50	0.009	1.77	(1.15-2.73)	0.919	1.03	(0.61-1.72)	

95% CI, 95% confidence interval : *Statistically significant.

図5 HCV1H群、Peg-IFN α -2b/RBV併用療法をおこなった603例での (Peg-IFN α -2b/RBVの総投与量/体重) 比と著効率(SVR%) との関係



50%以上の著効率を目指す為には、リバビリン総投与量を、体重数字(kg)の3倍以上のg(グラム)数以上に設定する必要がある。

$$0.4(400\text{mg}) \times 7 \times 48 = 134.4(\text{g})$$

$$\text{体重}60\text{kg} : 60 \times 3 = 180\text{g}$$

$$0.6(600\text{mg}) \times 7 \times 48 = 201.6(\text{g})$$

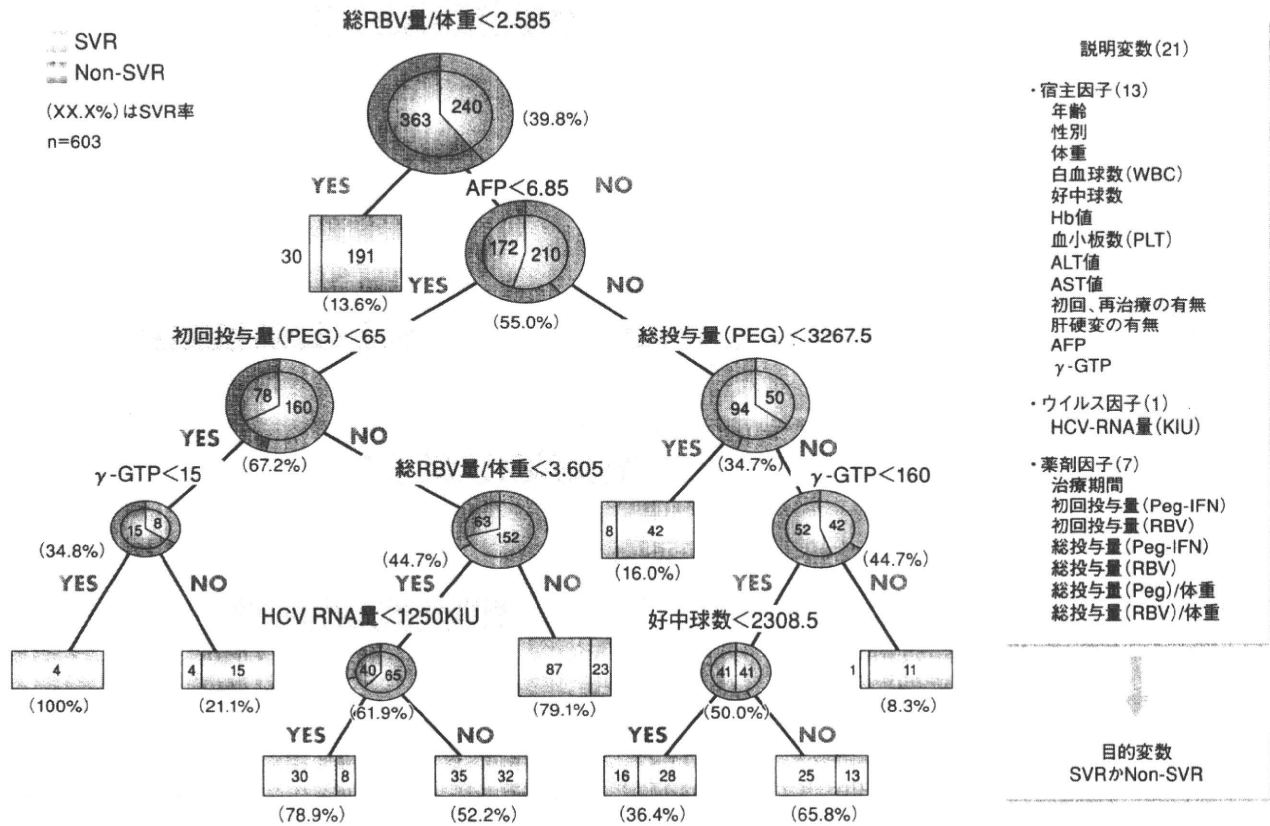
$$\text{体重}70\text{kg} : 70 \times 3 = 210\text{g}$$

して抽出された(表1)。

Peg-IFN総投与量/体重比とRBV総投与量/体重比の2因子だけでSVR率との関連を検討したところ、Peg-IFN総投与量/体重比とRBV総投与量/体重比の増加とともにSVR率の上昇が認められた。また、この検討結果からRBV総投与量/体重の値を3.0以上に設定することが50%以上のSVR率を目指すためには必要と考えられた(図5)。

一方、多変量解析に用いた同一の対象群(603例)、同一の解析項目(21項目)を用いてDm解析をおこなった。Dm解析手法の中でも決定木法という方法では、全対象者を目的変数(SVRか否か)に応じて21の説明変数の中で最も重要な因子を順に上から抽出しながら、アルゴリズムのようにして、それぞれの因子が設定した条件ごとに対象者をいくつかの群に区分していく。どの

図6 Peg-IFN2α2b/RBV併用療法の著効にかかわる因子の検討、Dm解析決定木法による解析結果(HCV1H群 n=603)



因子が最も重要なのか、その因子の条件は具体的にどうなのか等は、全データの値、それぞれの相互関係をパソコンと解析ソフトが自動的に計算をおこなう。Dm解析(決定木法)によって得られた結果が図6である。本治療効果にはRBV総投与量/体重比が最も重要な因子であり、その値が2.585 (g/kg) 以上か未満かによって、SVR率40%の集団は、13.6%と55.0%に区分された。次にSVR率55.0%の集団は、2番目に重要な因子であるAFP値6.85ng/mLによって67.2%と34.7%の集団に区分された。3番には、初回Peg-IFN投与量やPeg-IFN総投与量が重要であることを示している。本Dm解析(決定木法)結果からは、Peg-IFNα-2b/RBV併用療法の治療成績には、薬剤投与量に関する因子が深くかかわって

おり、ある一定以上の薬剤投与量を投与することが、本治療効果の向上のために必要であることを物語っている。

結 論

1. HCV1b型高ウイルス(HCV1H) 症例に対する Peg-IFN/RBV併用療法の治療成績には、RBV総投与量/体重比の値と治療前AFP値が関与する。
2. RBV減量例においても、延長投与によりRBV総投与量/体重比の値を最低3.0以上に設定することで、血中HCV RNAの再陽性化、再燃が抑えられ、50%以上の著効率が期待できる。

〈文献〉

- 1) 八橋 弘：インターフェロンの治療効果予測—SNP
とデータマイニングを用いた解析. 肝臓 46(10) :
599-603, 2005.

* * *

【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班(厚生労働科学研究班：代表研究者
八橋 弘) 研究分担者、研究協力者】

西札幌病院 大原 行雄
仙台医療センター 眞野 浩
東京病院 矢倉 道泰
横浜医療センター 小松 達司、松島 昭三
まつもと医療センター松本病院 小林 正和、古田 清
金沢医療センター 太田 肇、林 武弘、小村 卓也、関 晃裕
大阪医療センター 三田 英治、葛下 典由、外山 隆、結城 暢一
呉医療センター 高野 弘嗣、河野 博孝、榎木 慶一
岡山医療センター 山下 晴弘、大藤 嘉洋、万波 智彦
善通寺病院 林 亨
小倉医療センター 佐藤 丈顕、国吉 政美、高尾 信一郎
九州医療センター 中牟田 誠、原田 林、大橋 朋子、福嶋 伸良、藤野 達也、青柳 葉子
大分医療センター 室 豊吉、本田 浩一
国立国際医療センター国府台病院 正木 尚彦、矢野 公士
災害医療センター 林 茂樹、平田 啓一
西埼玉中央病院 竿代 丈夫、齋藤 晃
相模原病院 渡部 幸夫、中村 陽子
名古屋医療センター 島田 昌明、平嶋 昇
京都医療センター 米田 俊貴、向井 香織、川端 由梨
大阪南医療センター 脇岡 泰三
嬉野医療センター 古賀 満明、川副 広明
東京医療センター 田中 伸、高橋 正彦
米子医療センター 山本 哲夫
熊本医療センター 杉 和洋、佐藤 有紀子
別府医療センター 酒井 浩徳、鶴田 悟
西群馬病院 蒔田 富士雄
東広島医療センター 竹崎 英一
道北病院 西村 英夫
南和歌山医療センター 加藤 道夫、藤本 研治
長崎大学 中尾 一彦、宮明 寿光
久留米大学 矢野 博久
長崎医療センター 石橋 大海、阿比留 正剛、田浦 直太、長岡 進矢

討 論

【林】ありがとうございました。ご質問はございませんか。

【日野】延長投与の意義はよくわかりましたが、臨床で迷うのは4週で陰性化する症例でも48週まで延長すべきかということで、これについてはデータも十分ではないと思います。総投与量を考えると、たとえ4週で陰性化してもある一定量は投与し続けないと、先生が最後におっしゃったようなリスクを含むと解釈した方がよろしいですか。

【八橋】もちろん4週で陰性化し、RBVの投与量が少なくとも著効を示した症例はあります。しかし、再燃した症例にはRBV総投与量が少ない症例が多く、早期に陰性化したからといってRBVを安易に減量すると、RVR症例であっても再燃することがあると思います。

【日野】そうですね。例えば、24週以前に投与を中止することは考えませんが、30週以上投与した患者さんで副作用が強く発現すると「いつでも中止できますよ」とフォローすることも多いと思います。それについてはいかがですか。

【八橋】RVR症例で24週で中止を考える場合は、24週間にRBVを十分量投与すること、肝硬変症例ではないことの確認が大切です。RVRで再燃する症例は、線維化が進んでいる症例あるいは24週の間にはRBVを減量している症例だと思います。

【熊田(博)] 先生のデータの中で、副作用など何らかの理由で投与を中止した人を除いて多変量解析を行うと、総投与量と投与期間のどちら

の影響が大きいですか。

【八橋】これは副作用で中止した症例も含んでおり、先生がおっしゃるような厳密な比較データは持ちあわせていません。ただ、EVR症例の再燃、非再燃についても解析していますが、陰性化した症例の再燃を抑制するにはRBVの投与量が大切であることを確認しています。

【熊田(博)] ある先生が報告されているのですが、中止した症例は除いて、予定通りあるいは72週投与した症例を解析すると、実際には投与期間の影響が大きかったそうです。

【八橋】今後、そのような方法でも解析してみたいと思います。

【林】私達も、体重当たりの投与量は重要だと思います。みなさん、RBVを投与したくても副作用のため投与できず、投与期間を延ばしていますよね。先ほど私達のデータを示しましたが、体重kg当たりのRBVの総投与量が同じでも、やはり投与期間の違いが影響を及ぼすような印象を持っています。RBVの投与量を減らさざるを得ないため、投与期間を延長するのが実状だと思います。

【八橋】実際にはRBVを増量せずに投与量を維持しますが、投与期間を延長することで総投与量が増えて最終的に再燃が抑えられるだろうという趣旨です。

【林】ただ、体重kg当たりの総投与量は同じでも、投与期間が長い方が有効率は高いですよ。

【八橋】そうですね。

【林】また教えてください。ありがとうございました。

* * *

わが国におけるHBVキャリア —自然経過、治療の有無を含めて

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

八橋 弘

■HBVキャリアとは

HBs抗原が6ヵ月間以上持続陽性を示す者をHBVキャリアと呼ぶ。HBVキャリアの感染経路は垂直感染と水平感染に大別される。垂直感染はいわゆる母子感染であり、HBe抗原陽性の母親からの出産時に感染が成立し、その約90%がキャリア化するとされている。一方、乳幼児期のHBVキャリア成立年齢に関する調査では、3歳以下では約80%、4歳から10歳までの感染では約30%がキャリア化したと報告されている。

成人B型急性肝炎例がキャリア化した場合には、HBV genotype Aの感染の可能性を考慮する必要があるものの、現在のわが国に存在する約130万人のHBVキャリアの主な感染経路は、HBワクチンによる母子感染防止事業が開始される20年以上前の垂直感染と、3歳以下の乳幼児水平感染である。

■HBVキャリアの自然経過

HBVそのものは細胞障害性を有していないことから、HBV持続感染はウイルス、肝細胞、宿主免疫機構の3つの因子のバランスの中で成立する。

HBV持続感染者は、従来は、①Immune tolerance期、②Immune clearance期、③Low replicative期またはintegrated期という3つの時相に分類されていた。しかし、1989年以後、HBe抗原産生に関与するprecore領域やcore promoter領域のHBV遺伝子変異、遺伝子構造と機能に関する知見が集積され、HBe抗原陰性でもウイルスが増殖し肝病変が進展することが確認されたことから、最近では、表1に示すように、ALT値、組織所見、HBVウイルスマーカー(HBV DNA、HBe抗原、HBs抗原)などを評価した上で、①Immune tolerance期、②Immune clearance期(HBeAg⁺ chronic hepatitis B期)、③Low replicative期(Inactive carrier state期)、④Reactivation期(HBeAg⁻ chronic hepatitis B期)、⑤Recovery期という5つの時相に分類し、図1のように表記するようになった¹⁻⁴⁾。

■HBe抗原-HBe抗体の セロコンバージョン

Immune clearance期にHBe抗原-HBe抗体のセロコンバージョンが

認められる。B型慢性肝炎を対象とした場合の年間のセロコンバージョン率は、2.7～21.1%/年、平均10%/年と考えられている。HBe抗原-HBe抗体のセロコンバージョンに関わる因子として、①高齢であること、②ALT値が高いこと、③肝炎の急性増悪、④HBV genotype (B>C)、⑤人種(アジア人以外)などが報告されている。ALT値に関しては、18ヵ月の観察期間内にセロコンバージョンが生じる確率は、ALT値が正常値の5倍以上を示した場合は60%、5倍未満の場合は15%と報告されている。ALT値の上昇は、宿主免疫によって感染肝細胞が排除されている状態をあらわし、その後セロコンバージョンが生じ肝炎が沈静化する。ALT値の上昇は予後不良のサインだけでなく、予後良好のサインでもあることを理解すべきである。

■肝硬変への進展

Immune clearance期の長さや炎症の重症度によって肝硬変進展が規定される。B型慢性肝炎からの年間の肝硬変進展率は、HBe抗原陽性B型慢性肝炎で2～6%、HBe抗原陰性

表1 B型慢性肝炎の自然経過の分類

時相	ALT値	肝組織所見	HBV DNA量	HBeAg	HBsAg
Immune tolerance期	正常またはわずかに上昇	軽度の炎症所見、軽度の線維化所見	高レベル (10 ⁸ ~10 ¹¹ copies/mL)	+	+
HBeAg ⁺ chronic hepatitis B期	持続的に上昇	高度の炎症所見、線維化の程度には幅がある	高レベル (10 ⁶ ~10 ¹⁰ copies/mL)	+	+
HBeAg ⁻ chronic hepatitis B期	上昇、しばしば変動	高度の炎症所見、線維化の程度には幅がある	中等度レベル、しばしば変動する (10 ³ ~10 ⁸ copies/mL)	-	+
Inactive carrier state期	正常	炎症所見に乏しい通常、線維化の程度は軽度	低レベルないし検出されないレベル (<10 ⁴ copies/mL)	-	+
Recovery期	正常	炎症所見に乏しく線維化の程度も軽度	血中からは検出されない(肝臓には低レベルで存在)	-	-

B型慢性肝炎で8～10%と報告されており、HBe抗原陰性B型慢性肝炎において肝硬変進展リスクが高い。これは、この対象群が高齢であり、また慢性肝炎の中でも肝線維化進展例が多いことに起因している。

肝硬変進展の危険因子としては、①高齢であること、②男性であること、③HBV増殖が活発であること、④HBV genotypeがCであること、⑤core promoterの変異があること、⑥他のウイルスとの重複感染(HCV、HIV、HDV)、⑦アルコール飲酒などが報告されている。

■肝癌への進展

HBV感染者は、非感染者に比して肝癌発生のハイリスク群である。東アジアなどのHBV高罹患国でのHBVキャリアの年間肝癌発生率は、Inactive carrierで0.2%、肝硬変を伴わない慢性肝炎で1.0%、代償性肝硬変で3.2～4.3%と報告されている。一方、欧州などのHBV低罹患国での年間肝癌発生率は、Inactive carrierで0.02%、肝硬変を伴わない慢性肝炎で0.1%、代償性肝硬変で2.2%と報告されており、同じ病態でもHBV高罹患国と低罹患国では肝癌発生リスクが異なる。

HBV感染者での肝癌発生リスクをまとめたものが図2である^{1,4,5)}。年間肝癌発生率は、Inactive carrierでは0.2%以下、肝硬変を伴わない慢性肝炎では1%以下、代償性肝硬変では2～3%、非代償性肝硬変では7～8%である。

図1 HBVキャリアの自然経過

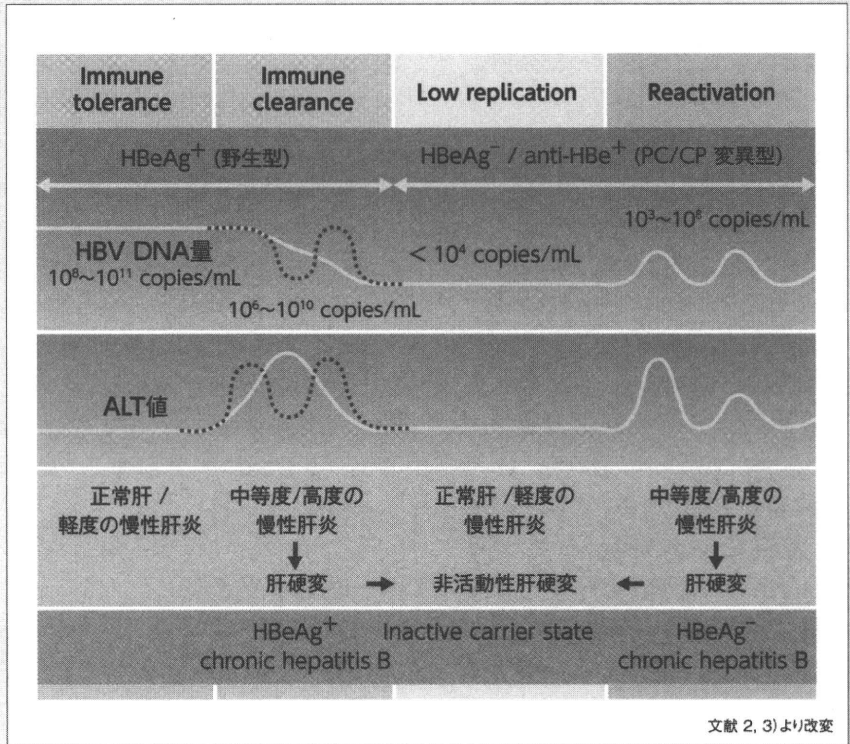
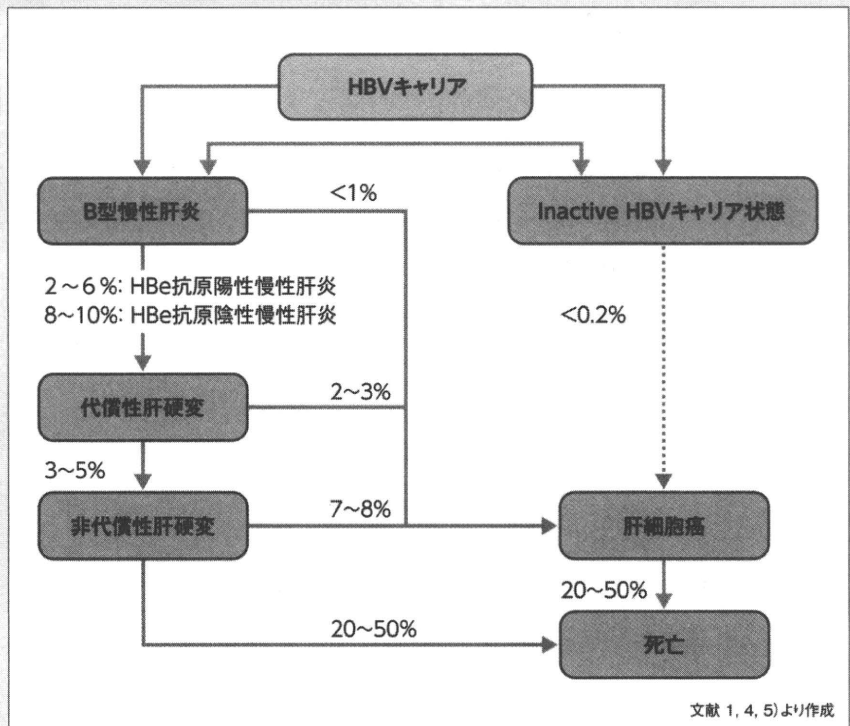


図2 HBVキャリアでの年間肝病変進展率の推定



肝癌進展の危険因子として、①高齢であること、②男性であること、③肝硬変があること、④肝癌の家族歴がある、⑤人種差（アジア人、アフリカ人）、⑥HBV増殖が活発であること、⑦HBV genotypeがCであること、⑧core promoterの変異があること、⑨他のウイルスとの重複感染（HCV、HIV、HDV）、⑩アルコール飲酒、⑪アフラトキシンなどが報告されている⁵⁾。

2006年、台湾から報告されたHBVキャリアを対象とした肝癌発生リスクに関する論文は、肝発癌にHBV DNA量が密接に関係していることを示したものと注目されている⁶⁾。本報告では3,653例のHBVキャリアを対象に平均11.4年間観察を行い、経過発癌例を検討している。表2に示すように、全体では男性、HBe抗

原陽性例、肝硬変例、HBV DNA量高値例で肝癌リスクが高いことが確認されているが、注目すべきは、ALT値正常でかつ肝硬変を伴わない集団においても、HBV DNA量高値例では、低値に比して10倍以上肝発癌リスクが高いと報告している点である。本報告は、HBVキャリアでの肝癌発生ハイリスク群の囲いこみの方法としてHBV DNA量の測定が有用であること、また抗ウイルス剤を用いての治療介入により持続的にHBV DNA量を低下させることで肝癌抑制の可能性を示唆している。

■HBs抗原-抗体のセロコンバージョン

HBV持続感染者においても一部の者ではHBs抗原が消失、HBs抗体

陽性のRecovery期に移行する。年間のHBs抗原消失率は0.5～2.5%、平均で1.0%で、長期的には25年間で40%消失すると報告されている。HBs抗原の消失は、一般的には予後良好と考えられているが、HBs抗原消失にもかかわらず、肝硬変、肝癌進展例が少なくないという報告もある⁷⁾。

■核酸アナログ製剤の肝発癌抑制効果

B型肝炎に対する核酸アナログ製剤による治療では、初回投与例においては薬剤耐性の出現頻度が低いことから、現在ではエンテカビルが第一選択薬剤として位置づけられている⁷⁾。しかしながら、エンテカビルはB型肝炎に対する核酸アナログ製剤としては、ラミブジン、アデホビルに続いて3番目に承

表2 HBVキャリアを対象とした肝発癌に関連する危険因子に関する台湾での検討結果

リスク	全対象患者 n=3,653		HBe抗原陰性者 n=3,088		HBe抗原陰性、ALT 値正常、肝硬変を伴 わない者、n=2,925	
	Multivariable- Adjusted HR	P値	Multivariable- Adjusted HR	P値	Multivariable- Adjusted HR	P値
性差:男性	2.1	.001	2.0	.03	1.5	.24
HBe抗原陽性	2.6	<.001				
肝硬変、あり	9.1	<.001	7.9	<.001		
HBV DNA量、 <300 copies/mL (検出感度以下)	1.0	<.001 [§]	1.0	<.001 [§]	1.0	<.001 [§]
HBV DNA量、 10,000~99,999 copies/mL	2.3	.02	2.6	.01	4.5	.001
HBV DNA量、 100,000~999,999 copies/mL	6.6	<.001	6.1	<.001	11.3	<.001
HBV DNA量、 1 million copies/mL以上	6.1	<.001	10.6	<.001	17.7	<.001

§ : For trend

文献 6)より改変

認を得た新しい薬剤であり、エンテカビル長期投与例での治療効果に関する報告は、現時点では少ない。

核酸アナログ製剤が、HBV発癌を抑制し肝予備能を改善させることを無作為試験で示したのはLiawらであり、ラミブジンでの成績を提示している⁸⁾。Liawらは肝線維化がIshak scoreで4点以上の651例を436例のラミブジン投与群と215例のプラセボ群に分けて3年間経過を観察した。2年目の経過にてラミブジン投与群では17例(3.9%)、プラセボ群では16例(7.9%)の肝細胞癌発症が観察され、ラミブジン投与群ではプラセボ群に比べてハザード比が0.49倍(p=0.047)であったと報告している(図3)。

わが国においてもMatsumotoらが、2003年に行われた犬山シンポジウ

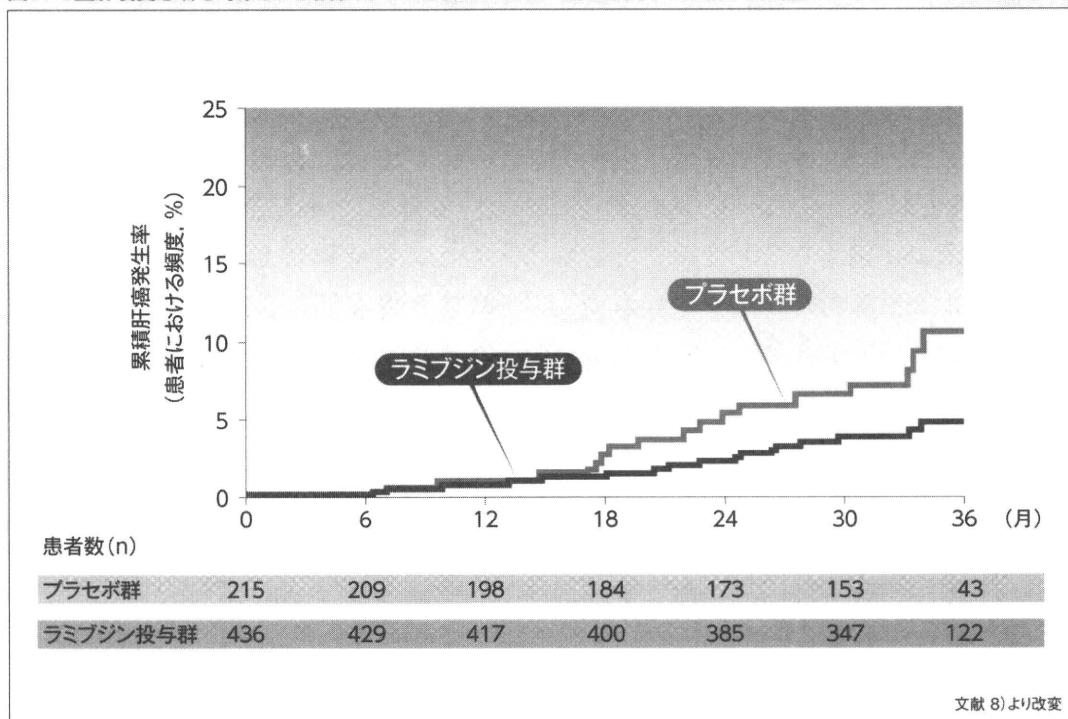
ムでの多施設共同による成績をmatched case-control studyとして解析を行い、肝細胞癌の年間発症率はラミブジン投与群で0.4%/年、

control群で2.5%/年であり、ラミブジン投与群で有意に肝癌発生率が低率(p<0.001)であったと報告している⁹⁾。

参考文献

- 1) 八橋弘、長岡進矢、阿比留正剛. HBVの自然経過と治療方針について. 日消誌 2007; 104(10):1450-1458.
- 2) Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2003; 23(1):47-58.
- 3) Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, et al. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2007; 45(4):1056-1075.
- 4) Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology* 2006; 43(2 Suppl 1):S173-181.
- 5) Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004; 127(5 Suppl 1):S35-50.
- 6) Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295(1):65-73.
- 7) 厚生労働省研究班によるB型慢性肝炎の治療ガイドライン(2010年3月改訂).
- 8) Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004; 351(15):1521-1531.
- 9) Matsumoto A, Tanaka E, Rokuhara A, et al. Efficacy of lamivudine for preventing hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: A multicenter retrospective study of 2795 patients. *Hepatol Res* 2005; 32(3):173-184.

図3 B型肝炎硬変患者を対象とした場合のプラセボ群とラミブジン投与群間での累積肝癌発生率



C型肝炎 の 臨床最前線

肝胆脾増刊号

Ⅲ. PEG-IFN+RBV 非著効例に対する治療戦略

PEG-IFN + RBV併用療法における 体重あたりRBV総投与量の意義

橋元 悟* 八橋 弘*

索引用語：C型慢性肝炎，PEG-IFN，RBV，SVR，RBV投与量

1 はじめに

C型慢性肝炎に対するPEG-IFN + RBV併用療法は，PEG-IFN製剤の違いによりPEG-IFN α -2a(商品名ペガシス) + Ribavirin(商品名コペガス)とPEG-IFN α -2b(商品名ペグイントロン) + Ribavirin(商品名レベトール)が行われている。Genotype 1型・高ウイルス量症例においては，いずれの治療においても約50%のウイルス学的効果(Sustained Virological Response; SVR)と報告されているが，残りの約50%の症例ではSVRを達成できないのが現状である。non-SVRであった症例では，これまでに多数報告されているSVRに寄与する因子(①ウイルス側因子，②宿主側因子，③薬剤因子)をもとに，SVRを達成できなかった原因を追求することは重要であり，次回のウイルス駆除を目指した治療を検討する際には必要不可欠である。

本稿では，PEG-IFN + RBV併用療法の治療成績および中止・減量した症例を含めた当

院の成績を示し，SVR向上の戦略を述べる。

2 PEG-IFN+RBV併用療法の 治療成績

本邦でのPEG-IFN + RBV療法は，2004年12月からPEG-IFN α -2b(ペグイントロン) + RBV(レベトール)が，2007年3月からPEG-IFN α -2a(ペガシス) + RBV(コペガス)が保険認可され，今までに多数例のC型慢性肝疾患患者において導入されてきた。

2010年の「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)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⁾によると，長崎医療センターを含む国立病院機構30施設において，2004年12月から2009年に導入されたGenotype 1型・高ウイルス量症例に対するPEG-IFN + RBV併用療法登録症例は合計1,987例であった(図1)。その内訳は，男性1,024例(52%)・女性963例(48%)，平均年齢57.5 \pm 10.6(18~81)歳であった。年齢分布でみると，男女とも60

Satoru HASHIMOTO *et al* : The significance of the total ribavirin dose per body weight in pegylated interferon plus ribavirin combination therapy

*国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター消化器科 [〒856-8562 長崎県大村市久原 2-1001-1]

施設	合計
1 長崎医療	278
2 大阪医療	272
3 九州医療	203
4 京都医療	108
5 呉医療	102
6 熊本医療	86
7 国際医療	82
8 小倉医療	79
9 大阪南医療	74
10 大分医療	70
11 横浜医療	67
12 金沢医療	66
13 東京病	59
14 名古屋医療	54
15 南和歌山医療	53
16 西埼玉中央病	53
17 災害医療	46
18 東広島医療	39
19 相模原病	31
20 仙台医療	30
21 岡山医療	24
22 別府医療	22
23 嬉野医療	22
24 まつもと医療	19
25 西群馬病	12
26 西札幌病	12
27 米子医療	9
28 道北病	7
29 東京医療	5
30 普通寺病	3
1987	

男性 1,024(52%)平均年齢 56.1±11.4(18~77)F0-2 : 512, F3-4 : 258(34%)

女性 963(48%)平均年齢 58.9±9.4(18~81)F0-2 : 574, F3-4 : 214(27%)

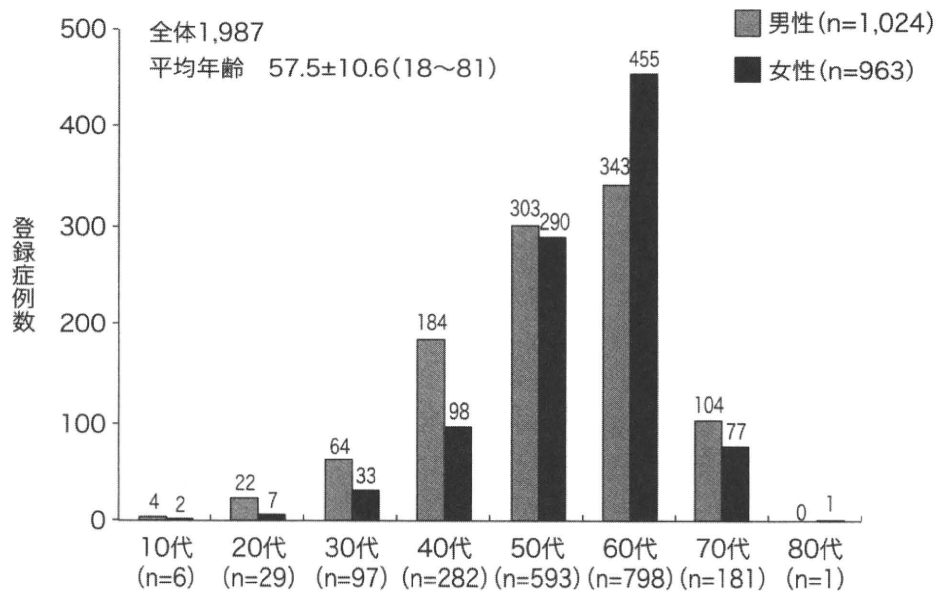


図1 国立病院機構(National Hospital Organization; NHO) studyで登録されたPEG-IFN + RBV併用療法症例の年齢分布(HCV1H, n=1987) (文献1より引用)

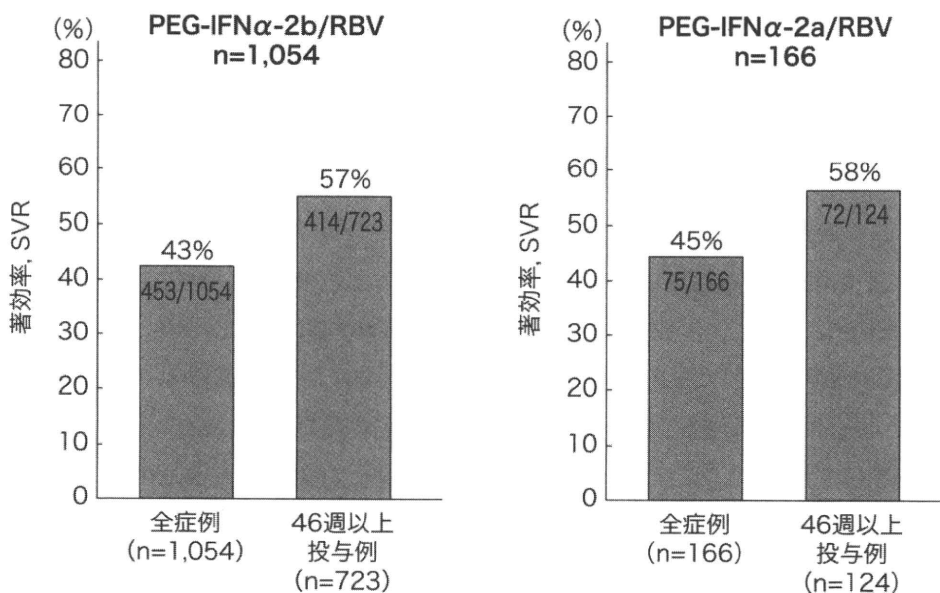


図2 NHO studyにおけるPEG-IFN + RBV併用療法の治療成績(SVR率) (文献1より引用)

表1 当院におけるPEG-IFN α -2a + RBV併用療法の治療前患者背景
PEG-IFN α -2a (40kD) + RBV Genotype 1b n = 95

因子	全症例
年齢(歳)	58.4 ± 8.9
性別 男:女	47:48
BMI (kg/m ²)	24.0 ± 3.4
肝線維化 F0-2:F3-4 n=90	56:34
AST (IU/L)	54.5 ± 27.8
ALT (IU/L)	64.6 ± 38.4
γ -GTP (IU/L)	53.5 ± 51.5
T.Chol (mg/dl)	170.5 ± 28.8
WBC (/ μ l)	4,876 ± 1,328
Neut (/ μ l)	2,536 ± 1,016
Hb (g/dl)	13.9 ± 1.4
Plt ($\times 10^4$ / μ l)	15.2 ± 4.9
AFP (ng/ml)	6 (median)
IP-10 (pg/ml)	453.5 ± 256.2
HCV core Ag (fmol/L)	7,992 ± 8,117
core AA70 W:M	59:36
core AA91 W:M	70:25

mean ± SD, core AA W:wild, M:mutant

歳代が最も多く、それぞれ343例(33.5%)・455例(47.2%)であった。そのうち、SVR判定可能な1,220例における治療成績を示す(図2)。PEG-IFN α -2b + RBVでは、SVRが43% (453/1054)であり、46週以上投与例では57% (414/723)であった。また、PEG-IFN α -2a + RBVでは、SVRが45% (75/166)であり、46週以上投与例で58% (72/124)であった。

3 長崎医療センターでの治療成績

2007年3月から2010年4月までに長崎医療センターでPEG-IFN α -2a + RBV併用療法を198例に導入した。それらの症例のうち、Genotype 1型以外・治療終了後24週が経過していない・治療経過追跡不可能である症例を除き、治療終了後24週以上経過しSVR判定可能な95例を対象とし、SVRに寄与する因子を検討した。検討項目は、年齢・性別・BMI・肝線維化・血清生化学データ・血球数・

AFP・IP-10・HCVコアアミノ酸変異・PEG-IFN投与量・RBV投与量などとした。

治療前の患者背景を、表1に示す。男性49.5% (47/95)、年齢58.4 ± 8.9歳、インターフェロン治療歴は49.5% (47/95)が初回治療例であった。当院では、治療導入前にほぼ全症例肝生検を施行しており、肝線維化F3-4が37.8% (34/90)であった。対象95例でのITT解析では、治療終了時点でのHCV-RNA陰性化率ETR (End-of-treatment response)は76.8% (73/95)で、終了後24週での陰性化率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(表2)、年齢(若年)・肝線維化(F0-2)・T.Chol(高値)・Neut(高値)・IP-10(低値)・HCVcore70アミノ酸(野生型)・PEG-IFN総投与量(高用量)・RBV総投与量(高用量)が有意な因子であった。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

表2 PEG-IFN α -2a + RBV 併用療法のSVRに寄与する因子についての単変量解析
PEG-IFN α -2a (40kD) + RBV Genotype 1b n = 95

因子	SVR n=42	Non-SVR n=53	P値
年齢(歳)	54.9 ± 8.9	61.1 ± 8.1	0.00042
性別 男:女	21 : 21	26 : 27	0.92722 ※
BMI (kg/m ²)	23.3 ± 2.7	24.5 ± 3.8	0.13385
IFN 治療歴 初:再	23 : 19	24 : 29	0.35876 ※
肝線維化 F0-2 : F3-4 n=90	33 : 7	23 : 27	0.0117 ※
AST (IU/L)	56.6 ± 33.3	52.8 ± 22.7	0.85429
ALT (IU/L)	73.4 ± 48.4	57.7 ± 26.5	0.25455
γ -GTP (IU/L)	58.3 ± 69.2	49.6 ± 30.8	0.25706
T.Chol (mg/dl)	178.3 ± 30.0	164.3 ± 26.5	0.02946
WBC (/ μ l)	5,131 ± 1,328	4,674 ± 1,220	0.23759
Neut (/ μ l)	2,786 ± 1,183	2,337 ± 820	0.03170
Hb (g/dl)	13.9 ± 1.3	13.8 ± 1.4	0.68282
Plt ($\times 10^4$ / μ l)	15.8 ± 5.1	14.7 ± 4.8	0.35080
AFP (ng/ml)	5 (median)	7 (median)	0.11049
IP-10 (pg/ml)	410 ± 260	488 ± 250	0.04381
AA70 W : M	31 : 11	28 : 25	0.03632 ※
AA91 W : M	30 : 12	40 : 13	0.65672 ※
PEG-IFN 総投与量(μ g)	7,481 ± 2,619	5,356 ± 3,606	0.00168
PEG-IFN adherence (%)	86.6 ± 30.3	62.0 ± 41.7	0.00168
RBV 総投与量(g)	197.4 ± 67.5	136.2 ± 92.5	0.00084
体重あたり RBV 総投与量(g/kg)	3.28 ± 1.01	2.15 ± 1.38	0.00002

statistical analysis ; Mann-Whitney U test, ※ Chi-square test

表3 PEG-IFN α -2a + RBV 併用療法のSVRに寄与する因子についての
多重ロジスティック回帰分析

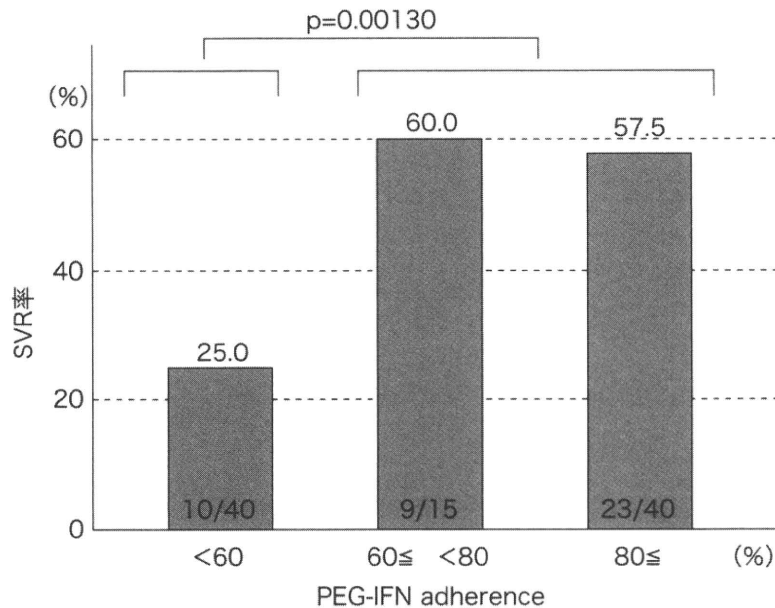
PEG-IFN α -2a (40kD) + RBV Genotype 1b n = 95

因子	オッズ比	95%信頼区間	P値
年齢(歳)	0.921	0.862 ~ 0.983	0.01344
肝線維化(F3-4)	0.305	0.110 ~ 0.845	0.02244
体重あたり RBV 総投与量(g/kg)	1.961	1.108 ~ 3.470	0.02077

量解析を行うと(表3), 年齢(オッズ比0.921, 95%信頼区間0.862 ~ 0.983, p=0.01344), 肝線維化(オッズ比0.305, 95%信頼区間0.110 ~ 0.845, p=0.02244), 体重あたりRBV総投与量(オッズ比1.961, 95%信頼区間1.108 ~ 3.470, p=0.02077)が有意な因子として抽出された。

C型慢性肝疾患患者における自然経過を考

慮すると, 一般に加齢とともに肝線維化も進行するため, 多変量解析で抽出された「年齢」と「肝線維化」はほぼ同義として解釈することができる。治療経過中に介入することのできる因子は, 前述の薬剤因子であるが, そのうち「体重あたりRBV総投与量」がSVRに寄与している。



statistical analysis: Chi-square test
 PEG-IFN adherence (%) = 180 μ g \times 48本投与を100%としたときの割合

図3 PEG-IFN α -2a + RBV併用療法におけるPEG-IFN投与量別のSVR率

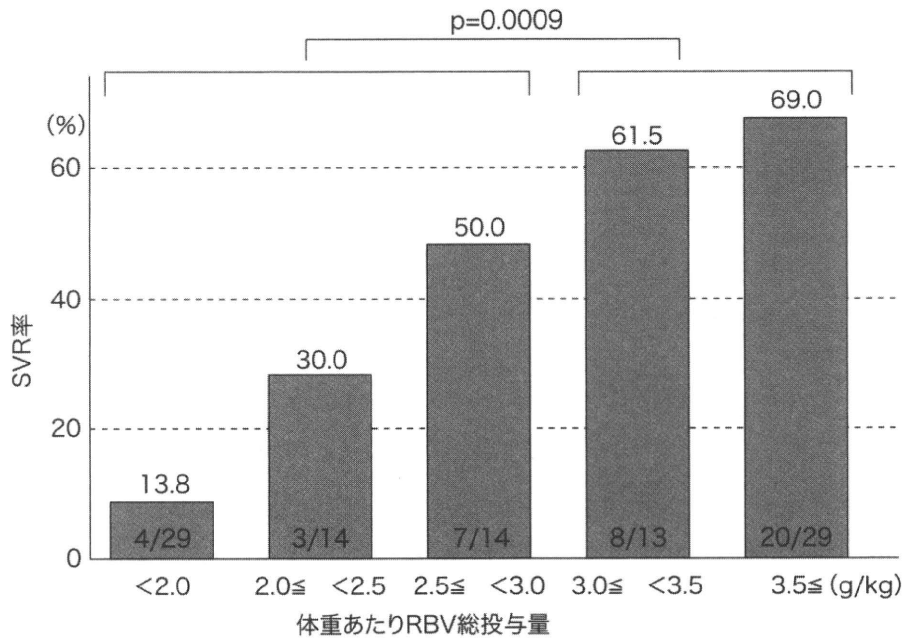
4 薬剤投与量とSVR率の関係

PEG-IFN α -2a + RBV併用療法の解析の結果、SVRに寄与する因子として、単変量解析で有意であったPEG-IFN投与量および多変量解析でも有意であったRBV投与量について、SVRとの関係を示す。

PEG-IFNの投与量は、毎週の血球検査の結果を踏まえて、おおむね1回あたり180 μ gないし90 μ gを投与する。添付文書に従って、血球数などが減量基準に達したときにPEG-IFN α -2aを減量するが、減量によって次回検査で血球数が回復していれば、元の投与量へ復帰させる。きめ細やかな薬剤投与量の調節により総投与量を一定量以上保つように心がけることが重要である。図3にPEG-IFN adherenceとSVR率の関係を示す。PEG-IFN adherenceが60%に満たない症例ではSVR率が25.0% (10/40)であるのに対し、60%以上80%未満では60.0% (9/15)、80%以上では57.5% (23/40)であり、PEG-IFN adherence

を60%以上に保つことにより約60%のSVRとなる。しかし、治療期間を延長しPEG-IFN adherenceが100%以上となっても(PEG-IFN α -2aを180 μ gで72本投与完遂すればPEG-IFN adherenceは150%となる)、SVRがさらに上昇する傾向にはない。

次に、RBV投与量では、投与量をすべて合算したものを治療開始時の体重で除した値を「体重あたりRBV総投与量(g/kg)」と定義し、SVRとの関係を図4に表す。体重あたりRBV総投与量が2.0g/kg未満だとSVR率はわずか13.8% (4/29)であるが、2.0g/kgを超えるとSVR率が徐々に上昇する。2.0g/kg以上2.5g/kg未満で30.0% (3/10)、2.5g/kg以上3.0g/kg未満で50.0% (7/14)、3.0g/kg以上3.5g/kg未満で61.5% (8/13)、3.5g/kg以上で69.0% (20/29)である。SVR率60%以上を目指すためには、体重あたりRBV総投与量3.0g/kgを目指して投与量を維持することが重要である。



statistical analysis: Chi-square test

図4 PEG-IFN α -2a + RBV併用療法における体重あたりRBV総投与量別のSVR率

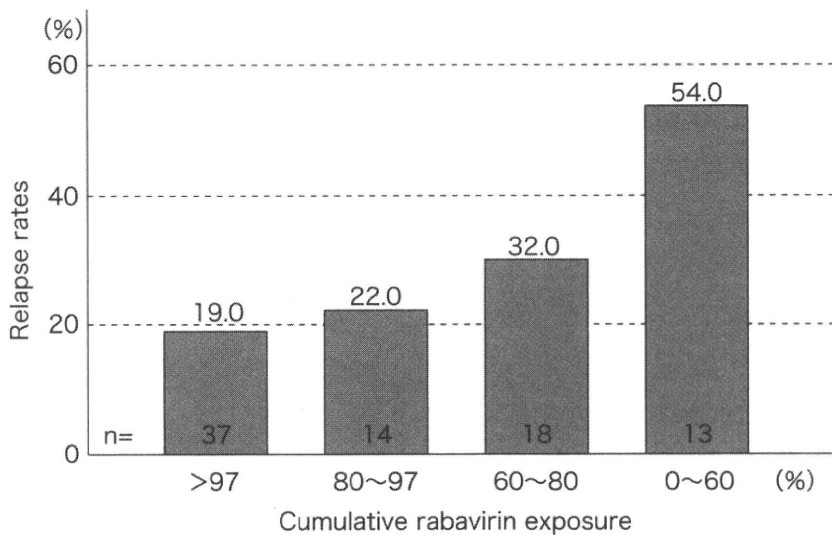


図5 Genotype 1型PEG-IFN α -2a + RBV併用療法におけるRBV減量の再燃率に与える影響 (文献2より引用)

5 投与量向上の工夫

SVRに寄与する因子として多変量解析で抽出された、年齢・肝線維化・体重あたりRBV総投与量のうち、治療中に介入できる因子は、体重あたりRBV総投与量のみである。RBV投与量の重要性については、Reddy

ら²⁾、Furushoら³⁾、Hiramatsuら⁴⁾がそれぞれ報告している。Reddyらは、Genotype 1型に対するPEG-IFN α -2a + RBV併用療法において、RBV予定投与量より投与量が少なくなると、HCV-RNA再燃率が上昇するという(図5)。また、Furushoらによると、Genotype 1型に対するPEG-IFN α -2b + RBVにおいて、

表4 RBV減量方法・減量率とRBV投与量維持のための減量法の提案

減量前の1日RBV投与量	減量後の1日RBV投与量 (減量率%)	減量法の提案 (減量率%)
600 mg	400 mg (33.3%)	600/400 mg 隔日 (16.7%)
800 mg	600 mg (25.0%)	800/600 mg 隔日 (12.5%)
1,000 mg	600 mg (40.0%)	800 mg 隔日 (20.0%)

総RBV投与量が予定量の60%未満ではSVR 29.6%, 60~79%では51.1%, 80%以上で59.2%となることを報告している。さらに, Hiramatsuらは, Genotype 1型に対するPEG-IFN α -2b + RBV併用療法において, RBV減量とともに再燃率が有意に上昇することを報告している。以上のように既報でもRBV総投与量の重要性は強調されているが, 具体的にRBV投与量を維持するために筆者が心がけている工夫をいくつか述べる。

1. 再増量

PEG-IFN α -2a + RBV併用療法では毎週血球数確認が義務づけられているが, 血球減少のためにやむを得ず薬剤を減量しても, 減量したことにより次週, 血球が回復している場合には, 積極的に再増量を行うようにしている。1週間ごとに投与量を加減するきめ細やかな管理が重要と考える。

2. 交互投与

添付文書に記載されている減量法は, RBV 1,000 → 600 mg・800 → 600 mg・600 → 400 mgのように規定されているが, この減量法に従えば, 減量後には1日RBV投与量を25~40%減量した計算になる(表4)。筆者らは, 添付文書通りの減量法ではなく, 1日あたり100 mgずつの減量になるように隔日投与を試みている。例えば, 1日800 mgからの減量

は, 800 mgと600 mgの隔日投与とし, 平均して1日700 mgの内服となるように調節し, 減量を最小限にしている。これにより, 過剰な減量を回避し, 結果的にRBV総投与量を維持することができると考えている。ただし, この減量法はpreliminaryなものであり, 今後症例を集積して再検討する必要のある方法であるため, 本稿での言及はこの程度にとどめる。

3. 延長投与

RBV投与による貧血のために減量を余儀なくされた場合, RBV投与量不足のために再燃をきたすケースは前述のように多い。Genotype 1型・高ウイルス量では通常48週間投与であるが, 投与期間を延長することによりRBV総投与量を増やすことができる。

6 おわりに

本稿ではPEG-IFN + RBV併用療法における体重あたりRBV総投与量の意義について, これまで治療効果の判明している症例を中心に解説した。Adherenceの向上によりSVR率は60~70%程度までの上昇は期待できるものの, その一方でそのような対処によってもSVRを達成できない症例も存在することは事実である。そのような症例では, 単に投与量のみ工夫では凌駕できない, 治療抵抗因子

(宿主因子；IL28B SNP, ウイルス因子；コア変異・ISDR変異)が関与しているものと思われる。今後、さらなる症例の蓄積を行うとともに、Adherenceのもつ意義を検討していくことが必要と考えられる。

文 献

- 1) 八橋 弘, 他：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)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. 2010
- 2) Reddy KR, Nelson DR, Zeuzem S et al : Ribavirin: Current role in the optimal clinical management of chronic hepatitis C. J Hepatol 50 : 402-411, 2009
- 3) Furusyo N, Kajiwara E, Takahashi K et al : Association between the treatment length and cumulative dose of pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin and their effectiveness as a combination treatment for Japanese chronic hepatitis C patients. J Gastroenterol Hepatol 23 (7 Pt 1) : 1094-1104, 2008
- 4) Hiramatsu N, Oze T, Yakushijin T et al : Ribavirin dose reduction raises relapse rate dose-dependently in genotype 1 patients with hepatitis C responding to pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin. J Viral Hepat 16 (8) : 586-594, 2009 (Epub)

* * *

ウイルス感染症

B型肝炎ウイルス DNA および核酸検査

Hepatitis B virus DNA and nucleic acid amplification technique

八橋 弘 斐 成寛 長岡進矢 阿比留正剛

Key words : HBV-DNA量, リアルタイムPCR法(Taqman PCR法)

1. 概 説

B型肝炎ウイルス(hepatitis B virus: HBV)遺伝子は、二本鎖の環状DNAから構成されるが、その全周の35-50%は一本鎖であり正確には不完全二本鎖の環状DNAである。(一)鎖と呼ばれる鎖は全周性であり、その長さは約3.2kbである。この(一)鎖には、蛋白質への読み取りがなされるORF(open reading frame)が4つ(S, P, C, X遺伝子)存在し、それぞれ、エンベロープ蛋白をコードするpreS/S遺伝子、コア蛋白HBe抗原をコードするpreC/C遺伝子、DNAポリメラーゼや逆転写酵素をコードするP遺伝子、遺伝子の転写活性を高める調節作用を有するX蛋白をコードするX遺伝子と命名されている(図1)。

HBVは通常のDNAウイルスとは異なり、DNAから直接DNAを複製するのでなく、DNAから一度プレゲノムと呼ばれるRNA鎖が作成され、これを鋳型として逆転写酵素によりDNAが複製されるというレトロウイルス様の複雑な増殖過程を有する。そのため、DNAウイルスでありながらHBVでは高率に遺伝子変異が生じると考えられている。

HBV遺伝子変異と病態との関連に関しては、①S領域、②P領域、③preC/C領域が報告さ

れている。S領域の変異では、HBワクチンで感染防御を行った際に、それをかいくぐって感染する変異株いわゆるエスケープ変異株が知られている。この変異株を有する児では、HBV母子感染予防処置としてHBワクチン接種を行いHBs抗体陽性となってもHBVキャリア化することが報告されているが、我が国で、それが問題となることはまれである。P領域の変異は、抗ウイルス剤であるラミブジン単剤で用いたときに高頻度に出現することが知られている。本薬剤の作用機序となる逆転写酵素活性を担うP遺伝子に特異的なHBV変異株(YMDDモチーフ)であり薬剤耐性との関連が明らかとなっている。preC領域、core領域の遺伝子変異はHBe抗原の産生に関与しており、臨床的には劇症肝炎の発症との関連が報告されており、B型急性肝炎を対象とした場合、変異例では野生型に比して5-6倍、重症化しやすいことが明らかとなっている。

また、HBVには、その遺伝子構造から遺伝子型(genotype: gt)分類が提唱され、現在までAからHの8種類のgenotypeが存在することが確認されている。HBV gtの世界分布によると、欧米ではgt-A、中近東ではgt-D、南米ではgt-F、アジア太平洋地域ではgt-Bとgt-Cが主要型であることが明らかとなった。我が国のB型

Hiroshi Yatsubashi, Sung Kwan Bae, Shinya Nagaoka, Seigou Abiru: Department of Therapeutic Research, National Hospital Organization(NHO) Nagasaki Medical Center 国立病院機構長崎医療センター 治療研究部

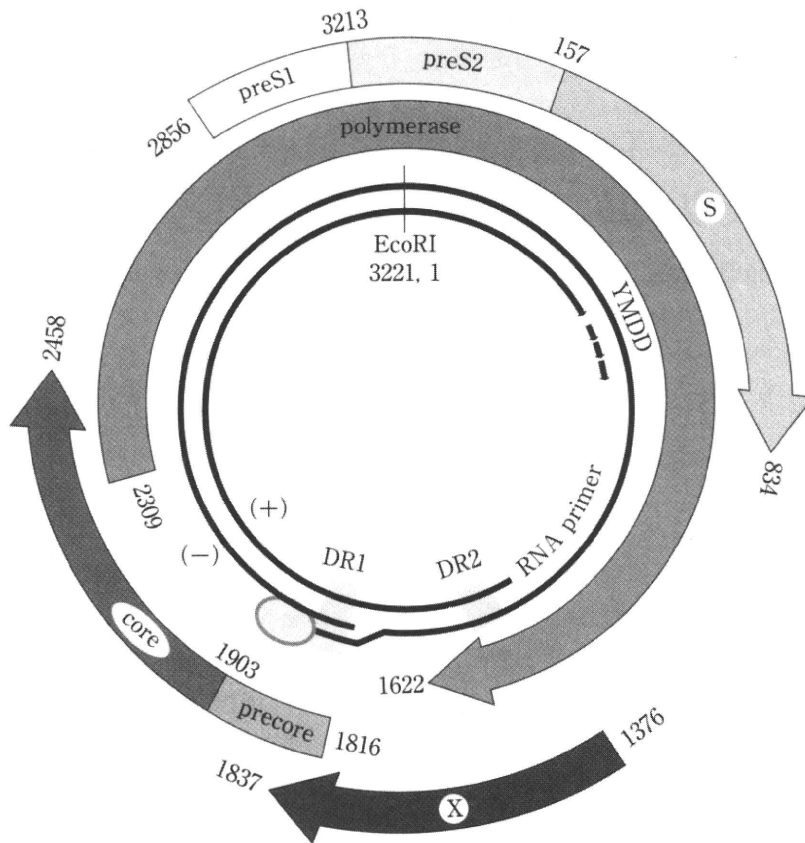


図1 HBV 遺伝子構造

慢性肝疾患における HBV genotype 分布は、沖縄、東北地域では gt-B が珍しくないものの、それ以外の地域では gt-C が 90-95% を占めている。一方、最近の我が国の B 型急性肝炎感染では、特に 2000 年以後 gt-A が急増し 2007 年以後は 50% 以上の頻度を占めるようになっている。HBV gt の違いにより、B 型肝炎の自然経過や予後、IFN や核酸アナログ製剤の感受性、治療反応性が異なることから、HBV gt は注目されているマーカーとなっているが、2009 年 12 月の時点では研究目的の測定に留まっている。

2. 検査の目的

B 型慢性肝炎の病態は、血液中 HBV-DNA 量の変化と密接に関係する。HBV-DNA 量の増加に伴って、ALT 値の上昇がみられ肝炎の悪化がしばしばみられる。また一方、HBV-DNA の量の減少とともに ALT 値の低下、肝炎の鎮静化が認められる。HBe 抗原量も HBV-DNA 量と

同様にウイルス増殖を示すマーカーであるが、HBe 抗原の一部は HBe 抗体と免疫複合体を形成しながら血液中に存在すること、また最近、HBV-DNA 遺伝子変異により HBe 抗原陰性にもかかわらずウイルス増殖の活発な症例が少なからず認められることから、HBe 抗原に比較して HBV-DNA は他の因子に作用されない安定した HBV 増殖マーカーと考えられている。

また IFN や各種経口抗ウイルス剤の治療中のモニタリング、治療効果判定の方法にも血中 HBV-DNA 量が用いられており、重要な指標である。

2009 年の米国肝臓学会の B 型慢性肝炎に対するガイドライン¹⁾においても、HBV-DNA 量を基準に、経過観察の方法、各種治療法の導入の基準が定められている。具体的には、B 型慢性肝炎の定義の項目の中に、HBV-DNA 量 $5.0 \log \text{ copy/mL}$ ($=20,000 \text{ IU/mL}$) 以上であること、非活動性 HBsAg 陽性キャリアでは

HBV-DNA量 4.0 log copy/mL (=2,000 IU/mL) 未満であること, またHBV-DNA量 4.0-5.0 log copy/mLの範囲の症例では, なかに進行性を有する例があることなどが明記されている.

3. 試料の採取方法, 保存状況

通常, 患者から採血された血清, 血漿の中のHBV-DNAを測定する. 採血から測定まで時間を要する場合には検体を冷凍して運搬, 保管する. HBV-DNAはRNAウイルスに比較すると容易には分解されず安定している.

4. 測定法と測定感度

HBV-DNA定量法の種類としては, ドットプロットハイブリダイゼーション法, 液相(核酸)ハイブリダイゼーション法, 分岐鎖DNAプローブ法(branched DNA probe assay), TMA(transcription mediated amplification)法, アンプリコアモニター法, リアルタイムPCR法(Taqman PCR法)などがあるも, その中でも, リアルタイムPCR法が, 最も測定感度が良く, 測定範囲も最も広いことから, 広く用いられている.

リアルタイムPCR法(Taqman PCR法)の測定原理は, PCR法を基本原理とする核酸増幅法の一つであり, 分解により蛍光を発するTaqManプローブを利用して増幅サイクルごとにリアルタイムに増幅の状態をモニターする測定法である. TaqManプローブは, 'レポーター'と呼ばれる蛍光色素と'クエンチャー'と呼ばれる蛍光を吸収する消光物質が修飾されたオリゴヌクレオチド(DNAの断片)で, PCR増幅領域に結

合し, DNA合成反応時にDNAポリメラーゼ(DNA合成酵素)の作用によって分解されるよう設計されている. 増幅反応の進行に伴いTaqManプローブの分解は指数的に進み, 消光物質(クエンチャー)から遊離したレポーター色素の蛍光が検出される. またそのタイミングは試料中のターゲット核酸の量に依存する. すなわち, ターゲット核酸の量が多い場合は早期の増幅サイクルで蛍光シグナルが検出され, 少ない場合は増幅サイクルの終盤で検出される. これを応用し, 増幅サイクルごとに蛍光シグナルを確認することでリアルタイムにターゲット核酸の定量が可能となる.

なおHBV-DNA定量リアルタイムPCR法(Taqman PCR法)の測定範囲, 測定感度は, 試料が血清(2.1-9.0 log copy/mL), 血漿(1.8-8.8 log copy/mL)かで異なっているので注意を要する. 測定結果は, 通常log copy/mLで表記する. また国際的には, HBV-DNA濃度は, WHO標準品に基づきIU/mLで表記することが多いも, 1IU=5.82 copyの変換係数を用いることにより, copy/mLへと変換することが可能である.

5. 臨床的意義

本稿の概説, 目的に記述したごとく, 血中HBV-DNA量の測定は, B型慢性肝炎の診断, 病態把握, 予後の推定, 抗ウイルス剤治療中のモニター, 治療効果判定などに必要な重要なマーカーである.

特に, 抗ウイルス剤を用いての治療中は, 最も高感度の検出系, 測定条件でHBV-DNA量を把握することが必要である.

■ 文献

- 1) Lok AS, McMahon BJ: Hepatology 50: 661-662, 2009.

ペガシス, コペガス

八橋 弘*

索引用語：ペグインターフェロン, ペガシス, コペガス, リバビリン

1 はじめに

本稿では、PEG-IFNの開発状況からペガシス、コペガスの国内治療成績、海外治療成績について紹介する。

2 PEG化とは

ポリエチレングリコール(PEG: polyethylene glycol)は、エチレンオキッド・サブユニットの繰り返し単位から構成される分子で、水溶性で低毒性の中性分子であることから、医薬品として広く使用されている。PEGの分子量は、サブユニットの数が多いほど大きくなり、また、その分子量により化学的特性も大きく異なる。

タンパクにPEG分子を結合させたPEGタンパクの一般的特性として、下記の4点が広く知られている。

① 分子量の増大により投与部位の皮下組織からの生体内への吸収が緩徐で持続的になる。

② 分子量の同大により体内分布が肝臓や

血液などに限定的となる。

③ 酵素の分解を受けにくいため、生体内での分解が遅延する。すなわち、血中半減期が遅延され生物学的活性が持続するため、従来よりも少ない投与回数で効果が期待される。

④ PEGそのものは非免疫原性で水和していることから、免疫系から外来物質であると探知されにくくなり、抗原性が低下する。

PEG化することにより、薬物動態、薬力学的作用の点で、従来とは異なる医学的効果が発揮される。

3 IFN製剤のPEG化, PegIFN α 2a (ペガシス)の開発

IFNは、抗ウイルス活性と免疫調節作用を併せ持つタンパクであり、従来のIFNは、投与後、急速に血中に移行し短時間に最高血中濃度に達する。また、小さな分子であるため体内のいたるところに広く分布した後、分解し速やかに尿中に排泄される。半減期は短く通常は約24時間以内に血中から排泄される。

B型、C型肝炎ウイルスを駆除するための

Hiroshi YATSUHASHI: Pegasys / Copegus

*国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター [〒856-8562 長崎県大村市久原2-1001-1]