

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

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

研究分担者 日野 啓輔（川崎医科大学 肝胆膵内科学 教授）

研究要旨：本邦における IFN の C 型肝炎ウイルス排除は難治例で 50%程度であるが、IFN を少量・長期間投与することで、肝発癌抑制効果が得られる。近年、欧米においても IFN の少量・長期投与が発癌を抑制することが報告され、その発癌抑制機序の解明が急務であると考えられる。本研究は IFN 少量長期投与中の鉄代謝に注目し、ヘプシジン、酸化ストレスマーカーを測定し、IFN 投与が肝発癌抑制の一機序として鉄代謝を改善し、酸化ストレスを抑えるか否かを明らかにすることを目的として現在前向きに検討を行っている。

研究協力者

是永匡紹 川崎医科大学 肝胆膵内科学 准教授

A. 研究目的

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

B. 研究方法

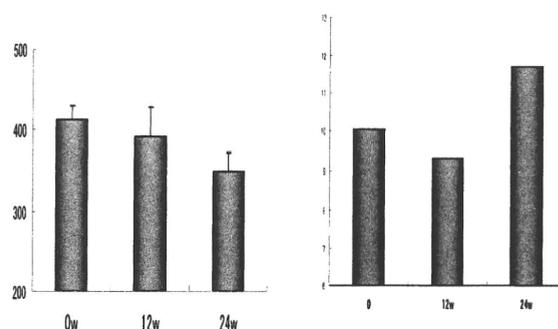
同意が得られた症例に対し、PEG-IFN α 2a90ug を週に 1 回投与し、3 ヶ月毎に血清鉄、フェリチン、Hepcidin、8OHdG、血中の酸化ストレスマーカー(dROM)/抗酸化能(BAP)測定を行い、同意の得られなかった症例を対照として比較検討を行う。本臨床研究は「ヘルシンキ宣言」、厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」等に関連する諸規則を遵守して実施している。

C. 研究結果

現在 IFN 投与群 10 例 非投与群 12 例、平均観察期間は 12 ヶ月で、現在も経過観察中である。半年以上観察可能であった IFN 投与群 8 例では dROM の改善が確認された(投与

前:412 \pm 16 \rightarrow 24 週目:349 \pm 21 :P<0.05)。hepcidin25 は、12 週目にやや低下傾向も、24 週目には約 20%発現が回復した。フェリチン値は 12 週目に軽度上昇も、24 週目には投与前値まで、回復した。非投与群 10 例ではこれらの現象は認めず、dROM は逆に上昇傾向を示しており、IFN 投与により鉄代謝能が改善している可能性が示唆された。(図)

IFN 投与群の dROM IFN 投与群の hepcidin



D. 考察

本邦のみ報告されていた IFN 少量長期投与の発癌抑制効果が、最近、欧米でも、C 型肝炎に対する IFN 少量長期療法の肝発癌抑制効果が 8 年間の長期間 follow up によって明らかにされ、(2010 Gastroenterology)、少量長期

投与の有効性の機序を明らかにすることは急務であるが、本邦では既に IFN 少量長期療法の前向き無作為比較試験を行うことは困難である。そこでわれわれは、肝発癌課程における C 型慢性肝炎患者に見られる鉄代謝異常のメカニズムについて報告しており、IFN 少量長期投与の肝発癌抑制効果の一機序として、鉄代謝改善効果をみた研究はこれまでになく、前向きに検討している。

E. 結論

症例の登録と研究の遂行を継続する。症例数を更に増加させるとともに、長期間での観察を継続することにより、腫瘍マーカーや肝予備能の推移、また、経過観察中の肝発癌の有無などの解析を行い、IFN 少量長期療法の肝発癌抑制効果の機序を明らかにしていく。

F. 健康危険情報

特記すべき事なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Korenaga M, Hidaka S, Nishina S, Sakai S, Shinozaki A, Gondo T, Furutani T, Kawano H, Sakaida I, Hino K, et al.: A glycyrrhizin-containing preparation reduces hepatic steatosis induced by hepatitis C virus protein and iron in mice. *Liver Int* 2011 (in press).
- 2) Doi N, Tomiyama Y, Hino K, Focal nodular hyperplasia-like nodule with reduced expression of organic anion transporter 1B3 in alcoholic liver cirrhosis. *Intern Med* 2011 (in press)
- 3) Namiki I, Nishiguchi S, Hino k, Suzuki F, Kumada H, Itoh Y, Asahina Y, Tamori A, Hiramatsu N, Hayashi N, Kudo M Management of hepatitis C; Report of

the Consensus Meeting at the 45th Annual Meeting of the Japan Society of Hepatology (2009). *Hepatol Res* 40: 347-68, 2010

- 4) Nishina S, Korenaga M, Hidaka I, Shinozaki A, Sakai A, Gondo T, Tabuchi M, Kishi F, Hino K. Hepatitis C virus protein and iron overload induce hepatic steatosis through the unfolded protein response in mice. *Liver Int* 30 : 683-92, 2010
- 5) Yanagihara, M. Tsuneoka, H. Hoshide, S. Ishido, E. Umeda, A. Tsukahara, M. Nojima, J. Ichihara, K. Hino, K. Hirai, I. Yamamoto, Y. Molecular typing of Bartonella henselae DNA extracted from human clinical specimens and cat isolates in Japan. *FEMS Immunol Med Microbiol* 60:44-48 2010

2. 学会発表

- 1) 第 45 回日本肝臓学会総会
ワークショップ 3

「肝発癌・進展とインスリン抵抗性」肝発癌過程における鉄代謝異常が誘導する耐糖能異常は性差によって異なるか？ 是永匡紹, 是永圭子, 仁科惣治, 富山恭行, 吉岡奈穂子, 原裕一, 日野啓輔 *肝臓* 51 sup(1) A66
一般演題

C 型慢性肝疾患における抗酸化剤投与の有効性と酸化ストレスマーカーの意義 是永匡紹, 是永圭子, 仁科惣治, 富山恭行, 吉岡奈穂子, 原裕一, 日野啓輔 *肝臓* 51 sup(1) A180

- 2) 第 14 回日本肝臓学会大会
サテライトシンポジウム 19

Peg-IFN/Ribavirin 併用療法における治療の新しい工夫 日野啓輔
パネルディスカッション 7
代謝異常(金属代謝を含む)からみた C 型肝炎

の病態解析 肝内鉄過剰とミトコンドリア
障害が誘導する酸化ストレスは C 型肝炎ウ
イルス(HCV)増殖を抑制する～ 是永匡紹
池田正徳 日野啓輔 肝臓 51 sup(2) A453

ワークショップ 10

肝細胞癌に対する画像診断の進歩と新たな
治療戦略 EOB-MRI で診断される乏血性結
節に対するソナゾイド造影超音波の有用性
是永圭子, 畠二郎, 日野啓輔

- 3) The 61th Annual meeting of the american
association for the styufy of liver diseases
(poster presentation)

Iron Induced Oxidative Stress Inhibits
Viral Replication in Full Genomic
Hepatitis C Virus Replicon Cells
Korenaga M, Ikeda M, Kato N, Hino K.
Hepatology 52 sup 616A 2010

- 4) Glycyrrhizin reduces hepatic steatosis
induced by hepatitis C virus protein and
iron overload in mice Korenaga
M, Hidaka I, Nishina S, Furutani T, Gondo
T, Hino K. Hepatology 52 sup 616-7A
2010

- 5) The 7th APASL Single Topic Conference
Invited lecture (oral session; Factors
influencing the IFN/ribavirin therapy IV:
Changes caused by HCV infection)

Hino K, Nishina S, Furutani T, Korenaga
M

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

血小板低値 C 型慢性肝炎例に対するインターフェロン治療成績の解析

研究分担者 河田 則文（大阪市立大学 肝胆膵病態内科 教授）

研究要旨：C 型慢性肝炎に対する標準治療であるペグインターフェロン・リバビリン併用療法では、血小板低値例では十分なインターフェロンを投与できず完治し難いことが知られている。そのため治療前血小板数が 10 万未満の患者に抗ウイルス治療を実施することは少なく、実際の治療効果は十分に評価されていない。そこで当院と関連病院において治療前血小板数 10 万未満でペグインターフェロン（単独およびリバビリン併用）療法を導入した症例における抗ウイルス効果と副作用について解析した。その結果 20%(55 例中 11 例)において HCV を完全排除された。血球減少によるインターフェロン減量例は約半数に及び 20%は治療中止となった。また血小板数増加を目的に抗ウイルス治療前に脾臓摘出術を 12 例に部分的脾動脈塞栓術(PSE)を 2 例に実施した。11 万以上の血小板数増加を確認後にインターフェロン治療を開始したが、現時点においてセロ 2 型の 3 例のみが著効したが、セロ 1 型高ウイルス量症例 8 例では治療は奏効していない。なお摘脾や PSE による重篤な合併症は認めなかった。

共同研究者

田守昭博 大阪市立大学 肝胆膵病態内科准教授

A. 研究目的

現在の C 型慢性肝炎に対する標準治療は、ペグインターフェロン・リバビリン併用療法である。しかし血小板低下例では、インターフェロンによるさらなる骨髄抑制作用が懸念され治療導入されないことも多い。我が国では、血小板数を増加させてインターフェロン治療が完遂する目的で脾臓摘出術（摘脾）や部分的脾動脈塞栓術（PSE）が実施されることがある。そこで本研究では、血小板数低値例でのペグインターフェロン（単独およびリバビリン併用）療法の抗ウイルス効果と安全性を検討した。また摘脾や PSE 実施例についても同様に評価した。

B. 研究方法

2004 年 12 月から 2009 年 12 月までに大阪市立大学病院と関連施設において抗ウイルス治療を

実施し、治療効果判定が可能である 630 症例の内、治療前血小板数 10 万未満であった 69 症例について検討した。内訳は男性 34 例、女性 35 例であり年齢の中央値 60 歳(34 歳-73 歳)。セロ 1 型 48 例、セロ 2 型 21 例。治療前に摘脾した症例は 11 例、PSE 例は 3 例。治療内容の内訳は、ペグインターフェロン・リバビリン併用療法が 61 例。ペグインターフェロン単独療法 6 例。インターフェロン単独療法 2 例。

C. 研究結果

非 PSE・非摘脾の 55 例中、SVR となった 11 例の臨床背景と治療経過を下表に示す。非 SVR 群との比較では性別、平均年齢、HCV セロタイプは、SVR 群：非 SVR 群各々（男 7、女 4）：（男 23、女 21）、（59 歳：59 歳）、（セロ I 5、セロ II 6）：（セロ I 33、セロ II 11）であった。

年齢	性別	血小板数 (治療前)	ウイルス型	治療前 (ウイルス量)	治療法	4W	12W	効果判定
48	男	7.0	1	154 KU	PEG-IFN-RBV	-	-	SVR
69	男	9.4	1	1600 KU	PEG-IFN-RBV	-	-	SVR
60	男	8.7	1	2100 KU	PEG-IFN-RBV	-	-	SVR
58	男	9.6	1	5.2 L	PEG-IFN-RBV	-	-	SVR
49	女	9.7	2a	2680 KU	PEG-IFN-RBV	-	-	SVR
65	女	9.7	2b	1170 KU	PEG-IFN-RBV	-	-	SVR
65	女	9.9	2b	265 KU	PEG-IFN-RBV	-	-	SVR
58	男	8.3	2a	161 KU	PEG-IFN-RBV	-	-	SVR
65	男	6.7	1	3.7 L	PEG-IFN-RBV	-	-	SVR
72	男	8.9	2	4.4 L	PEG-IFN-RBV	-	-	SVR
46	女	6	2a	3.6 L	PEG-IFN-RBV	-	-	SVR

両群における治療期間別 HCV RNA 陰性化率は、SVR 群：非 SVR 群において各々4 週陰性化(27%:2%)、12 週陰性化(91%:23%)であり SVR 群では有意に 12 週以内に HCV の陰性化を認めた。非 SVR 群にて治療終了時に HCV 陰性化したのは 13 例であり、治療後再燃を認めた。SVR 群では血小板数減少のため 5 例(45%)が IFN 減量(2 例が中止)。非 SVR 群では 23 例(52%)が IFN 減量(10 例が中止)。

次にインターフェロン治療前に摘脾か PSE を実施した 14 症例の結果を示す。処置前に 7 万未満であった血小板数は PSE(2 例)により 11 万以上へ増加し、摘脾 12 例中 7 例では 20 万以上へ増加した。

14 例において死亡例はなく、血栓や感染症などにて処置を要した症例もなかった。なお摘脾例には全例で肺炎球菌ワクチンを接種した。

現時点において SVR となった症例は 3 例であり、すべてセロ 2 型症例であった。セロ 1 型高ウイルス量の 8 例では、SVR に至っていない。摘脾術施行 8 例では IL28b 遺伝子多型を測定した。

3 例は minor/hetero 型であり、抗ウイルス治療中に一度も HCV RNA は陰性化しなかった。一方、major 型であった 5 例では治療中に HCV は陰性化し、内 1 例では SVR となった。

年齢	性別	術式	血小板数 (治療前)	血小板数 (治療後)	治療法	ウイルス型	治療前 (ウイルス量)	HCV 消失 時期	治療 期間	結果
52	女	PSE	5.0	11.7	PEG-IFN-RBV	1	1050 KU	24W	72W	再燃
65	女	PSE	5.7	11.2	PEG-IFN-RBV	1	6.4 L	none	48W	無効
53	男	摘脾	5.6	18.1	PEG-IFN-RBV	1	282 KU	none	16W	無効
56	女	摘脾	6.0	14.9	PEG-IFN-RBV	1	6.5 L	none	16W	無効
37	女	摘脾	5.8	55.8	PEG-IFN-RBV	1	837 KU	none	48W	無効
49	女	摘脾	6.5	33.1	PEG-IFN-RBV	1	6.4 L	12W	48W	再燃
51	女	摘脾	4.1	26.6	PEG-IFN-RBV	1	6.3 L	8W	48W	未
55	女	摘脾	6.8	26.9	PEG-IFN-RBV	1	6 L	未	継続	未
63	女	摘脾	6.8	24.4	PEG-IFN-RBV	1	5.8 KU	未	継続	未
56	男	摘脾	5.8	24.0	PEG-IFN	1	3.8 KU	4W	継続	未
54	女	摘脾	3.1	11.1	PEG-IFN-RBV	2b	141 KU	4W	24W	SVR
66	男	摘脾	***	20.1	PEG-IFN-RBV	2b	7 L	24W	48W	再燃
59	女	摘脾	3.3	16.4	PEG-IFN-RBV	2	4.7 L	4W	24W	SVR
65	男	摘脾	5.0	13.8	PEG-IFN	2a	1.7 L	4W	24W	SVR

D. 考察

C 型慢性肝炎患者に対するペグインターフェロン使用に際して血小板数が 10 万以上であることが推奨されている。また治療後の血小板数低下により 8 万未満で減量、5 万未満では投与を中止しなければならない。薬剤の減量や中止は HCV 陰性化に大きな支障であり血小板低値例は、一般にインターフェロン治療の対象外となることが多い。一方、血小板低値例は肝癌の発症する可能性は高く治療が最も必要な集団でもある。今回治療前血小板数 10 万未満例での抗ウイルス治療の現状を調査したが、インターフェロンの減量例が多数発生し最終的な完治例は 20%であった。次に摘脾や PSE による血小板数増加の試みは、十分に成果を得たが、引き続き抗ウイルス治療では HCV 排除に至る症例は少なく今後課題を残す結果となった。しかし摘脾例において IL28b 遺伝子 major 型では治療中に HCV RNA が陰性化しており再発防止の治療工夫により完治になる可能性はある。ウイルス因子や宿主因子を上し完治の可能性が高い症例を選択した摘脾や PSE が血小板数低値例の有効な抗ウイルス治療と考えられる。

E. 結論

血小板数 10 万未満での抗ウイルス治療では、血球減少により十分な薬剤投与ができず、抗ウイルス効果に限界を認めた。また摘脾や PSE

は血小板数の増加に有用であったが、その後の抗ウイルス治療では HCV 陰性化に至る症例はセロ 2 型に限られた。

F. 健康危険情報

特記すべき事なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Investigation of Interferon- α Response by a Single Amino Acid Substitution of Nonstructural Protein 5A in Hepatitis C Virus Infected Patients. Noguchi N, Tamori A, Ogura N, Hori Y, Ikeda S, Nishiguchi S. J Interferon Cytokine Res. 2011 in press
- 2) Association of IL28B polymorphism with response to pegylated-interferon alpha plus ribavirin combination therapy in patients with chronic genotype 2 hepatitis C. Sakamoto N, Nakagawa M, Tanaka Y, Sekine-Osajima Y, Ueyama M, Kurosaki M, Nishida N, Tamori A, Nishimura-Sakurai Y, Itsui Y, Azuma S, Kakinuma S, Hige S, Ito Y, Tanaka E, Hiasa Y, Izumi N, Tokunaga K, Mizokami M, Watanabe M. J Med Virol. 2011 in press.
- 3) Sequences in the Interferon Sensitivity Determining Region and Core Region of Hepatitis C Virus Impact Pretreatment Prediction of Response to Peg-interferon Plus Ribavirin: Data Mining Analysis. Kurosaki M, Sakamoto N, Iwasaki M, Sakamoto M, Suzuki Y, Hiramatsu N, Sugauchi F, Tamori A, Nakagawa M, Izumi N. J Med Virol. 2011 in press.
- 4) Real-time tissue elastography as a tool for

the noninvasive assessment of liver stiffness in patients with chronic hepatitis C. Morikawa H, Fukuda K, Kobayashi S, Fujii H, Iwai S, Enomoto M, Tamori A, Sakaguchi H, Kawada N. J Gastroenterol. 2010 in press.

- 5) Management of hepatitis C; Report of the Consensus Meeting at the 45th Annual Meeting of the Japan Society of Hepatology (2009). Izumi N, Nishiguchi S, Hino K, Suzuki F, Kumada H, Itoh Y, Asahina Y, Tamori A, Hiramatsu N, Hayashi N, Kudo M. Hepatol Res. 2010 40: 347-68

2. 学会発表

- 1) セロタイプ 2 型に対するペグインターフェロン・リバビリン療法の治療期間と SVR 率。山口康徳、田守昭博、藤井英樹、小林佐和子、岩井秀司、森川浩安、榎本大、坂口浩樹、木岡清英、倉井修、岡博子、河田則文。肝臓 2010;51:Supp.1 Page A251
- 2) ペグインターフェロン・リバビリン療法無効・再燃例に対する治療の現状。田守昭博、林健博、藤井英樹、黒岡浩子、小林佐和子、岩井秀司、森川浩安、榎本大、坂口浩樹、河田則文。日消誌 2010;107:Supp. Page A272

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

IFN 少量長期投与の臨床的意義

研究分担者 八橋 弘（国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター治療研究部長）

研究要旨：C 型慢性肝炎に対する n-IFN α および PEG-IFN α -2a 少量長期投与の臨床的意義を、1 年間以上投与継続し得た 49 症例で検討した。

アルブミン (Alb) 値は、治療前の値に比較して 2 年目の値は有意に上昇した。プロトロンビン (PT) % 値も、有意差は認められないものの上昇傾向が認められた。血小板数の明らかな変化は認められなかった。ALT 値、AFP 値は、ともに IFN 投与により有意な低下が認められた。ウイルス駆除率は 10.9% (5/49 例)、新規肝癌発生率は 23.4% (11/47 例) であった。

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

研究協力者

小澤 栄介 長崎医療センター肝臓内科医師

A. 研究目的

現在、C 型慢性肝炎の治療はウイルス駆除を目的とした、ペグインターフェロン・リバビリン併用療法が主流となっている。いわゆる IFN 難治例といわれる HCV I 型高ウイルス症例に対する治療成績は、従来型の IFN の 24 週間投与では 10% に満たないウイルス駆除率（著効率）であったが、ペグインターフェロン・リバビリン併用療法 48 週間投与での著効率は 50%～60% 程度に上昇している。一方、日本の C 型慢性肝炎患者の多くは 60 歳以上の高齢者であり、ALT 値異常を示す高齢の C 型慢性肝炎患者の多くは、肝線維化 stage は進展し、肝癌リスクも高いことから、高齢者での抗ウイルス療法の必要性、緊急性は若年者よりも高い。しかし、これら高齢者ではペグインターフェロン・リバビリン併用療法の副作用の出現頻度、程度ともに高く、また著効率も低いといった問題が存在する。

当院では、高齢者、肝線維化進展例など、ウ

イルス駆除を目的とした治療を行う事が困難な症例に対し、肝線維化抑止、発癌防止を目的とした n-IFN α (sumiferon) および PEG-IFN α -2a (pegasys) の少量長期投与による維持療法を行っている。

今回、我々は当院における n-IFN α および PEG-IFN α -2a 少量長期投与の臨床的意義および、各々の特徴を検討した。

B. 研究方法

2002 年 6 月から 2010 年 10 月までの期間に、長崎医療センターで維持目的に導入された 100 症例（①n-IFN α 73 症例、②PEG-IFN α -2a 27 症例）のうち、1 年間以上投与継続し得た 49 症例（①n-IFN α 32 症例、②PEG-IFN α -2a 17 症例）の患者背景および、投与開始後の ALT 値、AFP 値、プロトロンビン時間、アルブミン値および各血球計数の推移を検討した。

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

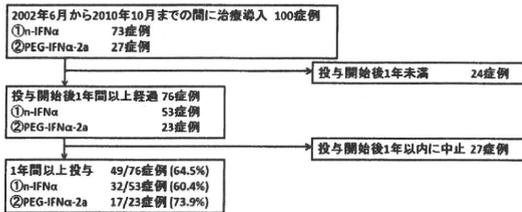
解析対象 49 例の性差、年齢、HCV genotype、肝線維化進展度、肝臓 (HCC) 治療歴の有無等は、表に示すとおりである。

治療薬剤は、n-IFN α が 32 例 (65.3%)、PEG-IFN α -2a が 17 例 (34.7%) であった。

観察期間中、投与終了後 6 ヶ月経過した時点で血中 HCV RNA が陰性であったのは 5 例 (10.9%) であった。IFN 治療中ないし治療終了後に新たに HCC が発生した例は 11 例であり、その頻度は 23.4% (11 例/47 例) であった。

対象と方法

2002年6月から2010年10月までの期間に、長崎医療センターで維持目的でIFNを導入された100症例(①n-IFN α 73症例, ②PEG-IFN α -2a 27症例)のうち、1年間以上投与継続した49症例(①n-IFN α 32症例, ②PEG-IFN α -2a 17症例)の患者背景および、投与開始後のALT値、AFP値、プロトロンビン時間、アルブミン値および各血球計数の推移を被検討した。

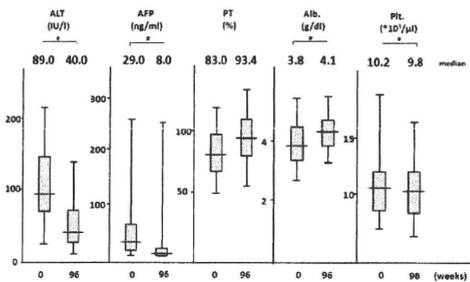


患者背景 (n=49)

性別 (男/女)	18 (36.7%) / 31 (63.3%)
年齢 (才)	62.6 (37-80)
genotype (1b/2a and 2b)	45 (91.8%) / 4 (8.2%)
ALT (IU/l)	89.0 (22-202)
T.Bil (mg/dl)	1.2 (0.5-2)
PT (%)	83.0 (51.8-114.0)
Alb (g/dl)	3.90 (2.8-4.8)
AFP (ng/dl)	29.0 (4-326)
PHL (*10 ³ / μ l)	10.2 (4.5-26.1)
線維化 (F1-2/F3/F4/不確)	9 (18.3%) / 17 (34.7%) / 20 (40.8%) / 2 (4.2%)
IFN (n-IFN α / PEG-IFN α -2a)	32 (65.3%) / 17 (34.7%)
平均投与期間 (日)	946 (336-2136)
平均観察期間 (日)	1763 (593-2871)
SVR	5 / 49 (10.2%)
HCC治療歴	2 / 49 (4.1%)
IFN後の新規HCC発生	11 / 47 (23.4%)

median [range]

IFN少量長期治療開始96週後の検査値の推移 (n=49)



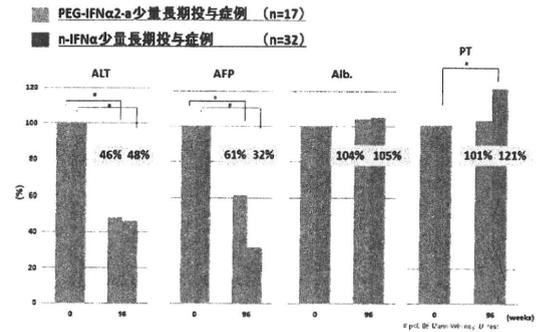
* p < 0.05 Mann-Whitney U Test

患者背景

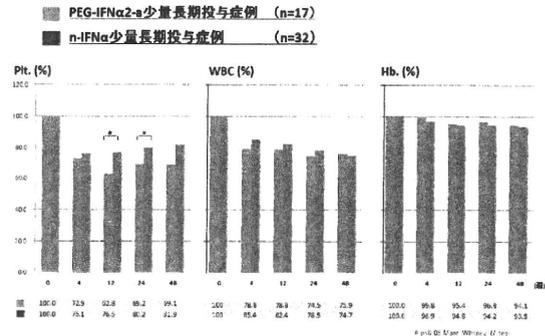
	PEG-IFN α -2a (n=17)	n-IFN α (n=32)
性別 (男/女)	4 (23.5%) / 13 (76.5%)	14 (43.8%) / 18 (56.2%)
年齢 (才)	62.0 (44-80)	62.5 (37-75)
genotype (1b/2a and 2b)	17 (100.0%) / 0 (0.0%)	27 (84.4%) / 5 (15.6%)
PHL (*10 ³ / μ l)	11.5 (7.8-26.1)	9.6 (4.5-14.6)
ALT (IU/l)	102.0 (22-202)	86.5 (25-170)
T.Bil (mg/dl)	0.9 (0.4-2.0)	1.0 (0.5-1.9)
PT (%)	84.2 (60.0-114.0)	83.2 (51.8-113)
Alb (g/dl)	3.80 (2.4-4.8)	3.85 (2.8-4.8)
AFP (ng/dl)	19.0 (4.5-75)	44.5 (4.5-95)
線維化 (F1-2/F3/F4/不確)	5 (29.4%) / 5 (29.4%) / 7 (41.2%)	6 (18.8%) / 11 (34.4%) / 15 (46.8%)
平均投与期間 (日)	862 (336-1808)	991 (383-2136)
平均観察期間 (日)	1417 (684-2353)	1917 (593-2871)
ウイルス学的治療効果 (svr/svr)	2 (11.8%) / 15 (46.9%)	1 (3.1%) / 29 (90.6%)
HCC治療歴	1 / 17 (5.9%)	1 / 32 (3.1%)
IFN後の新規HCC発生	2 / 16 (12.5%)	7 / 29 (24.1%)

median [range]
* p < 0.05 Mann-Whitney U Test

IFN少量長期投与96週後の検査値の変化率



IFN少量長期投与症例の血球計数の変化率



治療前後の血小板数については、前値に比較して有意に低下するも、低下率は軽微であった。アルブミン (Alb) 値は、治療前の値に比較して2年目の値は有意に上昇した。プロトロンビン (PT) %値も、有意差は認められないものの上昇傾向が認められた。ALT値、AFP値はともに、前値に比較して有意な低下を認めた。続いて n-IFN α 投与群と PEG-IFN α -2a 投与群の検査値の推移を比較検討した。n-IFN α 投与群と PEG-IFN α -2a 投与群ともに投与開始 96 週後の ALT 値、AFP 値の低下が認められた

が、n-IFN α 投与群は投与開始12週目と24週目においてPEG-IFN α -2a投与群よりも血小板値の減少率が小さかった。

D. 考察

ペグインターフェロン・リバビリン併用療法無効例、副作用の観点からペグインターフェロン・リバビリン併用療法の導入が困難な高齢者、発癌リスクの高い肝線維化高度進展例に対する新たな治療法として、種々のIFNを用いた少量長期投与法が試みられている。ウイルスの排除を目的とせず、肝線維化進展抑制、発癌抑制を目的とした治療であるが、その臨床的意義については、必ずしも一定しておらず、剤形による治療経過の違いも検討されていない。

HALT-C trialにおいて、Di Bisceglieらは、PegIFN単独90 μ g長期投与は、肝発癌抑制も含めて臨床的な有効性を示せなかったという結果を報告している（HALT-C Trial：NEJM 2008;359(23): 2429-41.）。しかしながらその後、Lok ASらが、同症例において、長期の経過観察を継続したところ、肝硬変症例において発癌率が有意に低下していたことを報告した。

(Gastroenterology. 2010 Dec 1. [Epub ahead of print])

本邦においても、同様の肝硬変症例における長期の経過観察をもとにした検討が必要と考えられた。

今回、我々の解析対象例での検討では、IFN少量長期投与のウイルス駆除率は10.9%と低いものの、2年間以上の長期投与により、PT%、Alb値の増加、ALT値、AFP値の低下がえられた。また、n-IFN α 投与群は、PEG-IFN α -2a投与群より血小板の減少率が少ないことより、薬剤の投与量の調節が容易であるn-IFN α を用いることで、より線維化の進展した症例に対しても治療を行うことが可能であると考えられた。

IFN少量長期投与のHCC発癌抑制効果に関しては、観察期間内のHCC発生率は23.4%であ

った。HCC発癌抑制に関する厳密な評価は、コントロール群を設定した上での無作為介入試験が必要だが、現在の日本の医療環境の中で、そのような対象者の設定は、倫理の観点からも、その実施は困難である。

しかしながら、既に基礎研究としてIFNによるHCCの前段細胞に対するアポトーシスの誘導などによる発癌抑制効果が確認されており、n-IFN少量長期投与でのAFP値の低下は、それを反映するものと考えられた。

E. 結論

C型慢性肝炎に対するIFN少量長期投与では、2年間以上の長期投与によって肝機能の改善が期待できると考えられた。特に血小板低値の進行肝硬変症例では、発癌抑制、肝予備能の改善を期待して、n-IFN少量長期投与を検討してもよいと考えられた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Taura N, Kawaguchi T, Yatsushashi H, Takami Y, Seike M, Watanabe H, Mizuta T, Sasaki Y, Nagata K, Tabara A, Komorizono Y, Taketomi A, Matsumoto S, Tsubouchi H, Muro T, Nakao K, Fukuizumi K, Maeshiro T, Inoue O, Sata M. The incidence of hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C infection decreased in Kyushu area. *Med Sci Monit*, 2010; 16(12): PH
- 2) Tateyama M, Yatsushashi H, Taura N, Motoyoshi Y, Nagaoka S, Yanagi K, Abiru S, Yano K, Komori A, Migita K, Nakamura M, Nagahama H, Sasaki Y, Miyakawa Y, Ishibashi H. Alpha-fetoprotein above

normal levels as a risk factor for the development of hepatocellular carcinoma in patients infected with hepatitis C virus. J Gastroenterol. 2010 Aug 14.

- 3) Kurosaki M, Sakamoto N, Iwasaki M, Sakamoto M, Suzuki Y, Hiramatsu N, Sugauchi F, Yatsunami H, Izumi N. Pretreatment prediction of response to peginterferon plus ribavirin therapy in genotype 1 chronic hepatitis C using data mining analysis. J Gastroenterol. 2010 Sep 10.

2. 学会発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

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

研究分担者 福井 博（奈良県立医科大学 第三内科 教授）

研究要旨：ウイルス排除困難例に対して肝線維化進展抑制を図ることにより肝硬変への進展および将来の肝発癌抑制を目指す。本年度は低用量 IFN, Ribavirin, ACE 阻害薬による 3 剤の血管新生および肝星細胞増殖阻害相乗効果を確認した。

A. 研究目的

血小板減少で通常のインターフェロン治療が困難な症例に対して低用量 IFN, Rib に ACE 阻害薬 (ACE-I) を加えた治療にて肝線維化進展抑制を図る。

B. 研究方法

本年度は低用量の IFN, Rib, ACE-I を用いて内皮細胞管腔形成および肝星細胞に及ぼす相乗効果について解析した。

（倫理面への配慮）

当大学動物委員会に実験計画を申請し、ラット個体を用いた検討を行う。

C. 研究結果

IFN は肝細胞に影響を与えない低濃度で用量依存性に血管内皮細胞および肝星細胞の増殖を抑制した。IFN, Rib, ACE-I の共存下で最も強い血管新生や肝星細胞増殖阻害効果を示した。

D. 考察

血小板低値などにより通常用量での治療が困難な患者さんに対し、IFN と Rib の用量を低用量にしながらか肝線維化の進展を抑制するには、IFN, Rib, さらに ACE-I による相乗効果を確認する必要があり、本年度の研究によって同事実が確認できた。来年度以降は 3 者の相乗効果について生体での検討を加え、臨床応用に向けた

基礎的検討を行っていく。

E. 結論

IFN, Rib, ACE-I を用いた血管新生と肝星細胞に対する双方向作用に基づく肝線維化抑制新規治療法の可能性を確認した。なお、これらの低用量では肝実質細胞には影響を与えなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yoshiji H, Noguchi R, Kitade M, Kaji K, Ikenaka Y, Namisaki T, Yoshii J, Yanase K, Yamazaki M, Tsujimoto T, Akahane T, Kawaratani H, Uemura M, Fukui H. Branched-chain amino acids suppress insulin-resistance-based hepatocarcinogenesis in obese diabetic rats. *Journal of Gastroenterology*. 2009; 44(5):483-491.
- 2) Yoshiji H, Noguchi R, Kitade M, Kaji K, Ikenaka Y, Namisaki T, Yoshii J, Yanase K, Yamazaki M, Tsujimoto T, Akahane T, Kawaratani H, Uemura M, Fukui H. Branched-chain amino acids suppress insulin-resistance-based hepatocarcinogenesis in obese diabetic rats. *J Gastro*

- enterol. 2009; 44:483-401.
- 3) Yoshiji H, Fukui H. Anti-fibrotic therapy: Are matrix metalloproteinases friends or foes? *Hepatology Research*. 2009; 39:748-750.
 - 4) Yoshiji H, Noguchi R, Toyohara M, Ikenaka Y, Kitade M, Kaji K, Yamazaki M, Yamao J, Mitoro A, Sawai M, Yoshida M, Fujimoto M, Tsujimoto T, Kawaratani H, Uemura M, Fukui H. Combination of vitamin K2 and angiotensin-converting enzyme inhibitor ameliorates cumulative recurrence of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2009; 51:315-321.
 - 5) Yoshiji H, Noguchi R, Toyohara M, Ikenaka Y, Kitade M, Kaji K, Yamazaki M, Yamao J, Mitoro A, Sawai M, Yoshida M, Fujimoto M, Tsujimoto T, Kawaratani H, Uemura M, Fukui H. Combination of vitamin K2 and angiotensin-converting enzyme inhibitor ameliorates cumulative recurrence of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2009;
 - 6) Yoshiji H, Noguchi R, Ikenaka Y, Namisaki T, Kitade M, Kaji K, Shirai Y, Yoshii J, Yanase K, Yamazaki M, Tsujimoto T, Kawaratani H, Akahane T, Aihara Y, Fukui H. Losartan, an angiotensin-II type I receptor blocker, attenuates the liver fibrosis development of non-alcoholic steatohepatitis in the rat. *BMC Research Notes*. 2009;2:70
 - 7) Kitade M, Yoshiji H, Noguchi R, Ikenaka Y, Kaji K, Shirai Y, Yamazaki M, Uemura M, Yamao J, Fujimoto M, Mitoro A, Toyohara M, Sawai M, Yoshida M, Morioka C, Tsujimoto T, Kawaratani H, Fukui H. Crosstalk between angiogenesis, cytokeratin-18, and insulin resistance in the progression of non-alcoholic steatohepatitis. *World Journal of Gastroenterology*. 2009; 15(41):5121-5248.
 - 8) Yoshiji H, Noguchi R, Kaji K, Ikenaka Y, Shirai Y, Namisaki T, Kitade M, Tsujimoto T, Kawaratani H, Fukui H. Attenuation of insulin-resistance-based hepatocarcinogenesis and angiogenesis by combined treatment with branched-chain amino acids and angiotensin-converting enzyme inhibitor in obese diabetic rats. *J Gastroenterol*. 2010; 45:443-450.
 - 9) Noguchi R, Yoshiji H, Ikenaka Y, Kaji K, Shirai Y, Aihara Y, Yamazaki M, Namisaki T, Kitade M, Yoshii J, Yanase K, Kawaratani H, Tsujimoto T, Fukui H. Selective aldosterone blocker ameliorates the progression of non-alcoholic steatohepatitis in rats. *International Journal of Molecular Medicine*. 2010; 26:407-413.
2. 学会発表
- 1) Yoshiji H, Noguchi R, Kitade M, Kaji K, Ikenaka Y, Namisaki T, Aihara Y, Fukui H. VEGF-targeted therapy against insulin-resistance-based rat hepatocarcinogenesis with clinically available agent: branched-chain amino acid (BCAA) granules. 19th APASL Hong Kong 2009. 2.14
 - 2) 吉治仁志、鍛治孝祐、福井博. インスリン抵抗性条件下における分枝鎖アミノ酸(BCAA)とACE阻害薬併用による肝発癌予防。(ワークショップ)第95回 日本消化器病学会総会 北海道 2009.5.9
 - 3) 吉治仁志、池中康英、野口隆一、北出光輝、鍛治孝祐、白井勇作、浪崎正、吉井純一、築瀬公嗣、山崎正晴、福井博. インスリン抵抗

- 性条件下の肝癌発生における血管新生の関与：分枝鎖アミノ酸(BCAA)と ACE 阻害薬併用による予防の試み. (発表)第 45 回日本肝臓学会総会 神戸 2009.6.4
- 4) 吉治仁志、鍛治孝祐、浪崎正、白井勇作、福井博. インスリン抵抗性条件下の肝病態進展における血管新生の関与、および BCAA と ACE 阻害薬併用による治療の試み. (発表)第 16 回 肝細胞研究会 山形 2009.6.26
 - 5) 吉治仁志、野口隆一、北出光輝、加治幸祐、池中康英、白井勇作、浪崎正、山崎正晴、福井博. 臨床使用薬剤を用いた VEGF を分子標的とした新規肝癌再発予防法の開発. (発表)第 68 回 日本癌学会学術総会 横浜 2009.10.2
 - 6) 吉治仁志、野口隆一、福井博. ACE 阻害剤、ビタミン K 杯用による肝癌の分子標的治療:VEGF の変動からみた肝癌再発抑制効果の予測. (パネルディスカッション)第 13 回 日本肝臓学会大会 京都 2009.10.15
 - 7) 吉治仁志、鍛治孝祐、福井博. NASH 病態における血管新生とサイトケラチン18の意義. (シンポジウム)第 38 回 日本肝臓学会西部会 鳥取 2009.12.4
 - 8) Yoshiji H. An alternative VEGF-targeted therapy and possible prediction against hepatocellular carcinoma(HCC) using combination of clinically available agents. Choshu International Liver Symposium 2010. 山口 2010.2.6
 - 9) 吉治仁志、野口隆一、福井博. 肝炎ウイルスによる肝癌に対する分子標的治療.(シンポジウム) 第 84 回 日本感染症学会総会 京都 2010.4.5
 - 10) Yoshiji H, Ikenaka Y, Noguchi R, Kaji K, Shirai Y, Fukui H. An alternative VEGF-targeted therapy and possible prediction against hepatocellular carcinoma (HCC) using combination of clinically available agents. 101th AACR Washington 2010.4.20
 - 11) Yoshiji H. VEGF-targeted therapy: from basic science to therapeutic horizons. NCIBethesda MD USA 2010.4.21
 - 12) 吉治仁志、鍛治孝祐、福井博. NASH における可溶性 VEGF Receptor2, サイトケラチン 18, および細胞膜リン脂質成分変化の治療判定応用の可能性.(パネルディスカッション)第 46 回 日本肝臓学会総会 山形 2010.5.28
 - 13) Yoshiji H. BCAA suppress the insulin-resistance HCC recurrence via anti-angiogenic activity. 3th International academic conference for cirrhosis treatment 札幌 2010. 8.27
 - 14) 吉治仁志. (座長)第 9 回 奈良肝臓ミーティング 奈良 2010.9.17
 - 15) 吉治仁志、野口隆一、北出光輝、鍛治孝祐、池中康英、白井勇作、相原洋祐、福井博. インスリン抵抗性条件下肝癌再発に対する安全な既存薬剤を用いた VEGF を分子標的とした新規治療法.(ポスター)第 69 回 日本癌学会学術総会 大阪 2010.9.22
 - 16) 吉治仁志、野口隆一、福井博. 血管新生関連因子、可溶性 VEGF Receptor2 (sVEGF2)の肝癌再発治療マーカーとしての可能性. (ワークショップ) 第 52 回 日本消化器病学会大会 (第 14 回 日本肝臓学会大会) 横浜 2010.10.13
 - 17) 吉治仁志、鍛治孝祐、福井博. インスリン抵抗性を示す肝硬変患者における肝癌再発予防：分枝鎖アミノ酸 (BCAA)と ACE 阻害薬の併用は肝癌発生を抑制するか. (シンポジウム)第 52 回 日本消化器病学会大会 (第 14 回 日本肝臓学会大会) 横浜 2010.10.15
 - 18) Yoshiji H, Ikenaka Y, Noguchi R, Kaji K, Shirai Y, Aihara Y, Fukui H. Renin-angiotensin system in hepatic fibrogenesis

sis. 9th JSH Single Topic Conference 東
京 2010.11.19

肝移植後 C 型肝炎再発に対する抗ウイルス治療の効果と有害事象の検討

研究分担者 上田 佳秀（京都大学大学院医学研究科 消化器内科学 講師）

研究要旨:肝移植後 C 型肝炎に対する抗ウイルス治療の効果と有害事象の現状を明らかにするため、京都大学で行われた 115 例の抗ウイルス治療症例について解析を行った。ウイルス排除(SVR)率は 41%であり、治療中止率は 22%であった。慢性拒絶や de novo 自己免疫性肝炎といった、肝移植後特有の重篤な有害事象が存在していた。以上より、肝移植後 C 型肝炎に対する抗ウイルス治療の効果は低く、有害事象が多いという現状が明らかとなった。

A. 研究目的

C 型肝炎ウイルス(HCV)による肝硬変・肝細胞癌の治療法のひとつとして肝移植が定着しつつある。しかしながら、HCV 陽性肝疾患の肝移植後は大部分の症例で C 型肝炎が再発し、再発後は急速に進行するため、その長期予後は不良である。予後改善のために抗ウイルス治療が行われているが、標準的治療は確立されていない。今回、肝移植後 C 型肝炎に対する抗ウイルス治療の効果と有害事象の現状を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

京都大学にて 2010 年 5 月までに行われた肝移植後 C 型肝炎再発に対する抗ウイルス治療施行例 115 例の治療効果ならびに有害事象について解析を行った。

（倫理面への配慮）

当該施設における倫理委員会の承認の上で行った。

C. 研究結果

肝移植後 C 型肝炎再発に対する抗ウイルス治療施行例 115 例のうち、現在治療中の症例 16 例を除く 99 例中、ウイルス排除(SVR)に至った症例は 41 例であり、SVR 率は 41% (1b 型 35%、

非 1b 型 80%)であった。有害事象のため治療を中止した症例は 22 例(22%)あり、慢性拒絶や de novo 自己免疫性肝炎のような移植後患者特有の有害事象も認められた。

D. 考察

肝移植後 C 型肝炎に対する抗ウイルス治療効果は向上しているものの、未だ満足いく結果ではなかった。拒絶を含む重篤な有害事象を認めており、今後の治療効果向上のためには有害事象対策が重要であると考えられた。

E. 結論

肝移植後 C 型肝炎治療成績向上のためには、今後、治療効果を上げるための対策法ならびに有害事象を減らすための対策法の確立が必要である。

F. 健康危険情報

特記すべき事なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Ueda Y, Takada Y, Marusawa H, Haga H, Sato T, Tanaka Y, Egawa H, Uemoto S, Chiba T. Clinical features of biochemical

cholestasis in patients with recurrent hepatitis C after living-donor liver transplantation. *J Viral Hepat* 2010; 17:481-487.

- 2) Ueda Y, Takada Y, Marusawa H, Egawa H, Uemoto S, Chiba T. Individualized extension of pegylated interferon plus ribavirin therapy for recurrent hepatitis C genotype 1b after living-donor liver transplantation. *Transplantation* 2010; 90: 661-665.

2. 学会発表

- 1) 上田 佳秀、他. 肝移植後C型肝炎に対する抗ウイルス治療による肝線維化進行抑制. 第46回日本肝臓学会総会 山形、2010年5月27日
- 2) 上田 佳秀、千葉 勉、上本 伸二
肝炎ウイルス陽性レシピエントに対する肝移植後の長期予後. JDDW 2010、横浜、2010年10月13日
- 3) 上田 佳秀、上本 伸二、千葉 勉
成人生体肝移植の適応決定における問題点. 第46回日本移植学会 京都 2010年10月21日
- 4) Ueda Y, Marusawa H, Uemoto S, Chiba T.
Effect of maintenance therapy with low-dose peginterferon for recurrent hepatitis C after living donor liver transplantation. 18th United European Gastroenterology Week.Spain.2010年10月26日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。

3. その他
なし。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

インターフェロンに誘発されるうつ状態とその対処法の確立

分担研究者 内村 直尚（久留米大学医学部神経精神医学講座 教授）

研究要旨：インターフェロン（IFN）治療に誘発されるうつ状態の発現頻度とその対処法について検討した。ペグIFN+リバビリン併用療法を施行した278例中不眠3.2%、抑うつ状態3.2%であった。また、うつ状態を呈した症例では不眠が先行し、IFN投与2ヶ月以内に出現していた。早期の薬物療法投与により、抑うつ状態は改善し、IFN治療継続が可能であった。以上の結果より、IFN治療におけるうつ状態発現の早期介入として、2日間不眠が継続したら睡眠薬や抗不安薬を投与し、もし無効であれば抗うつ薬の投与あるいは精神科へ紹介することが重要であり、IFN治療を終結することにもつながると思われる。

研究協力者

佐田通夫

久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門
井手達也

久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門
久原孝一郎

久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門

A. 研究目的

慢性C型肝炎に対するインターフェロン（IFN）治療においては副作用として身体症状だけではなく、精神症状も出現しやすい。その精神的副作用のため、IFN治療が中断されることも少なくないため、早期発見、治療などの対処法が重要である。しかし、精神症状の発現頻度や発現機序は明確ではない。また、精神症状の中で頻度が多く問題となるのはうつ状態であるが、予防法や治療法も確立されていない。そこでIFN治療によるうつ状態発現の頻度とその対処法について検討した。

B. 研究方法

久留米大学病院消化器内科において慢性C型肝炎と診断され、ペグイントロン（pegIFN）+

リバビリン投与目的で治療した中でインフォームドコンセントの得られた278名（男性142名、女性136名）、平均年齢 57.2 ± 11.6 歳（男性： 55.6 ± 12.9 歳、女性： 59.0 ± 9.8 歳）を対象とした。

IFN投与前、投与後1,2,4週後、その後は1カ月間隔で精神科が面接を行い、不眠およびうつ状態の有無を評価した。

（倫理面への配慮）

全被験者には事前に研究主旨、データ論文使用、プライバシーの保護について口頭・書面にて説明し、同意を得た。なお、本研究は久留米大学病院倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

PegIFN+リバビリン併用療法を施行した278例中不眠3.2%、抑うつ状態3.2%であった、また、うつ状態を呈した症例は全て不眠が先行していた。抑うつ症状の特徴としては不安、イライラ感、意欲低下、興味・関心の低下、集中力低下が顕著であり、全身倦怠感、食欲低下、頭重感などの身体症状も伴っていた。IFN投与2カ月以内にうつ状態は出現しており、IFN中止のみでは症状は改善せず、早期の薬物療法が

必要であり、早期治療介入により、IFN 治療継続が可能であった。

D. 考察

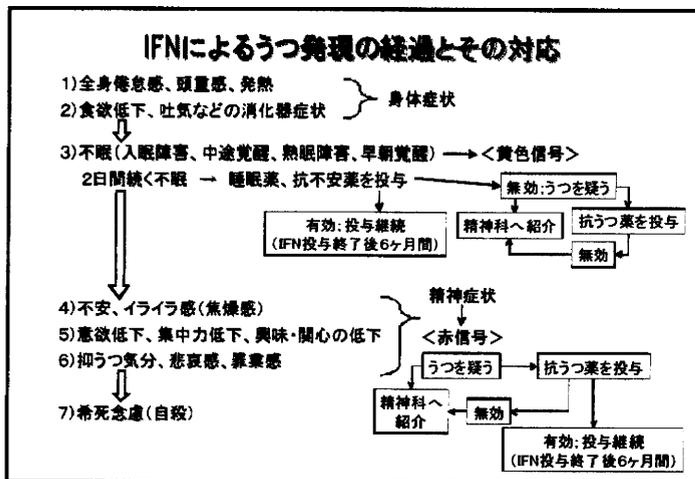
うつ状態の発現に先行し、全身倦怠感、頭重感、発熱、食欲低下、吐気などの身体症状に伴い連続する不眠が出現することが明らかとなった。また、症状が進行すると不安、イライラ感が発現し、さらに、意欲低下、集中力低下、興味・関心の低下や抑うつ気分、罪業感、悲哀感がみられるようになり、その結果、希死念慮も出現すると考えられる。そこでこの IFN 治療におけるうつ状態発現の早期介入として、2 日間不眠が続いたら睡眠薬や抗不安薬を投与し、無効であれば抗うつ薬投与あるいは精神科へ紹介することが重要であり、抑うつ状態の悪化を防ぐことにつながり、それが IFN 治療を終結させることを可能にすると思われる (図 1)。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし。
2. 学会発表
なし。

H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。



E. 結論

IFN 治療によって出現する抑うつ状態の頻度は 3.2%であり、早期介入としては 2 日間続く不眠に気づき、薬物療法を開始することが重要であると考えられる。

F. 健康危険情報

特記すべき事なし

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

インターフェロン治療におけるうつ病発症と血小板数の検討

研究分担者 井出 達也（久留米大学医学部内科学講座 消化器内科部門 講師）

研究要旨：【目的】血小板数低値例では、肝組織進展例が多いと考えられるが、うつの発症との関連は不明である。今回、血小板数や生化学検査とうつの発生の関連性について検討した。【方法】当科および関連病院でペグインターフェロン・リバビリン(PEG・RBV)治療を行ったC型慢性肝炎514例を対象とした。【成績】精神症状は、41例(8.0%)に出現し、うち27例がうつであった。うつ発症例27例と非発症例487例の背景因子を検討したが、精神疾患の既往のみ有意差を認めた。血小板数その他の臨床検査値には差を認めなかった。【結論】インターフェロン治療におけるうつ病発症と血小板数の間に関連は認められなかった。

A. 研究目的

C型慢性肝疾患における血小板数低値例では、肝組織進展例が多いと考えられ、肝組織進展例では、疾病に対する不安や加齢による不安などからインターフェロン治療中とうつの発生頻度が高いとも推測される。一方で血小板数とうつの発生と関連の検討の報告はまだない。今回、血小板数や生化学検査とうつの発生の関連性について検討した。

B. 研究方法

対象は当科および関連病院において、C型慢性肝疾患と診断されペグインターフェロン・リバビリン(PEG・RBV)治療を行った514例である。検討項目は、精神疾患の種類・発生頻度、精神疾患の既往の有無、年齢、性別、肝機能検査値、検血、肝硬変の有無、である。

（倫理面への配慮）

この研究は、retrospectiveな調査であり、また患者個人の情報も提示されないため倫理面は問題ないと考えられる。

C. 研究結果

(1) 精神症状発現率

対象の514例中、精神症状が出現したのは41例(8.0%)であった。精神症状の内訳は、うつ27(18)例、イライラ感9(3)例、不安3(0)例、異常行動2(1)例であった()内は治療中止例)。

(2) うつ発症例の性・年齢

うつを発症した27例中、男性は10例、37%であった。平均年齢は 56.7 ± 1.9 才であり、30才台2例、40才台5例、50才台6例、60才台12例、70才台2例であった。高齢になるにつれ症例数は増加しているが、発症率は年代間で差は認めなかった。

(3) うつ発症例と非うつ発症例の比較

うつ例27例と非うつ例487例の背景を比較した。男性の割合（うつ例：非うつ例=37%:52.3%,NS）、年齢（うつ例：非うつ例= 56.7 ± 1.9 : 58.1 ± 0.57 ,NS）、血小板数（うつ例：非うつ例= 16.3 ± 0.9 $104/\text{mm}^3$: 15.2 ± 0.57 ,NS）、ALT値（うつ例：非うつ例= 57.9 ± 8.2 : 77.7 ± 2.9 ,NS）、アルブミン値（うつ例：非うつ例= 4.13 ± 0.08 : 4.11 ± 0.01 ,NS）、Hb値（うつ例：非うつ例= 13.6 ± 0.23 : 14.0 ± 0.06 ,NS）、肝硬変の割合（うつ例：非うつ例=7.4%:13.6%,NS）、