

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（肝炎分野）

分担研究報告書

C型肝炎に対する PEG-IFN/RBV 併用療法における Real-time PCR 法による新たな治療効果予測に関する研究

研究分担者 竹原 徹郎 大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学 准教授

研究要旨: C型肝炎に対する Peg-IFN/Ribavirin 併用療法において、Real time PCR 法を用いて HCV-RNA 早期減少率や陰性化時期と治療効果との関連を明らかにし、厚生労働省 C型肝炎治療に対するガイドラインの検証を試みた。

Genotype1 型では、治療開始 4/12/24/36/48 週の HCV-RNA 陰性化率は、7/44/79/82/83%であった。48 週治療における HCV-RNA 陰性化時期別著効率は、0-4 週 / 5-8 週 / 9-12 週 / 13-16 週 = 100%/97%/76%/35%であり、HCV-RNA 減少率が治療開始 4 週: $<1\log$ 、8 週: $<3\log$ 、12 週: $<4\log$ の症例からは、著効は 1 例も得られなかった。厚生労働省 C型肝炎治療に対するガイドラインにおける長期投与の基準である治療開始 36 週までの HCV-RNA 陰性化について、12 週 HCV-RNA 減少率: $<2\log$ の症例や 24 週 HCV-RNA: $\geq 1.2 \log \text{ IU/ml}$ では 1 例も 36 週陰性化が得られず、12 週 HCV-RNA 減少率: $\geq 2\log$ かつ 24 週 HCV-RNA: $< 1.2 \log \text{ IU/ml}(+)$ を満たす症例においてのみ、63%に 36 週時陰性化が得られた。また、13-16 週陰性化例の著効率は、48 週投与の 35%に対し 72 週投与では 67%と高率であり、36 週超の陰性化例では 72 週投与においても著効が得られなかった。

以上より、厚生労働省 C型肝炎治療に対するガイドラインにおける、治療開始 12 週での $2\log$ 未満の HCV-RNA 減少による治療中止基準、治療開始 13-36 週陰性化例に対する長期投与は妥当であると考えられた。また、治療開始 36 週陰性化には、治療開始 12 週での $2\log$ 以上の HCV-RNA 減少のみならず、治療開始 24 週での HCV-RNA 量が $1.2\log$ 未満であることが必要である可能性が示唆された。

共同研究者

林 紀夫 関西労災病院 病院長
平松直樹 大阪大学消化器内科学 講師
小瀬嗣子 大阪大学消化器内科学

dynamics を判定し、HCV-RNA 早期減少率や陰性化時期と治療効果との関連を検討し、厚生労働省 C型肝炎治療に対するガイドラインの検証を試みた。

A. 研究目的

近年、HCV-RNA 量測定において、従来の Amplicor 法と比較して、より高感度測定が可能である Real time PCR 法が導入された。Real time PCR 法では、HCV-RNA 陰性化時期などが従来法と異なることから、C型肝炎に対する Peg-IFN/Ribavirin 併用療法における陰性化時期からみた治療効果予測の再検討が必要である。今回、Real time PCR 法を用いて HCV

B. 研究方法

大阪大学および Osaka Liver Forum 関連施設において、Peg-IFN α 2b/Ribavirin 併用療法を施行した C型慢性肝炎のうち、Real-time PCR 法により HCV-RNA 陰性化を判定した、genotype1型高ウイルス($\geq 5 \log \text{ IU/ml}$)症例342例、genotype2型高ウイルス($\geq 5 \log \text{ IU/ml}$)症例164例を対象とした。genotype1型高ウイルス症例の平均年齢は、 57.4 ± 10.2 歳、男性156例、

女性185例、開始時平均 HCV-RNA 量6.5 log IU/ml、平均血小板数 $16.7 \pm 5.7 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 、genotype2型高ウイルス症例の平均年齢は、 53.3 ± 13.1 歳、男性74例、女性90例、開始時平均 HCV-RNA 量6.4 log IU/ml、平均血小板数 $18.2 \pm 5.9 \times 10^4 / \mu\text{l}$ であった。

C. 研究結果

<Genotype1型>

Real time PCR 法における治療開始4/12/24/36/48週のHCV-RNA陰性化率は、7/44/79/82/83%であり、治療開始24週以降はほぼ同率であった。48週治療におけるHCV-RNA陰性化時期別著効率は、HCV-RNA陰性化時期:0-4週/5-8週/9-12週/13-16週 = 著効率:100%(17/17)/97%(33/34)/76%(45/59)/35%(6/17)であった。一方、治療開始早期HCV-RNA減少率における検討では、HCV-RNA減少率が治療開始4週:<1log(n=20)、8週:<3log(n=21)、12週:<4log(n=31)の症例からは、治療前HCV-RNA量に関わらず著効は1例も得られなかった。

次に、厚生労働省C型肝炎治療に対するガイドラインの検証を試みた。ガイドラインでは、genotype1型高ウイルス量症例における長期投与の基準として、治療開始36週までにHCV-RNAが陰性化する必要があるが、12週HCV-RNA減少率:<2logの症例(n=32)や、12週HCV-RNA減少率: $\square 2\text{log}$ であっても24週HCV-RNA: $\square 1.2 \text{ log IU/ml}$ (n=14)では、1例も36週陰性化が得られず、12週HCV-RNA減少率: $\square 2\text{log}$ かつ24週HCV-RNA:<1.2 log IU/ml(+)を満たす症例においてのみ、63%(17/27)に36週時陰性化が得られた。さらに、Late responderに対する長期投与の有用性について、13-16週陰性化例の著効率は、48週投与の35%に対し72週投与では67%(10/15)と72週治療群で高率であり(p=0.08)、17-20週/21-24週/25-36週 = 著効率:50%(5/10)/40%(4/10)/33%(2/6)であった。一方、36週超

の陰性化例では72週投与においても著効が得られなかった(0/5)。

<Genotype2型>

Real time PCR 法における治療開始4/12/24週のHCV-RNA陰性化率は、54/92/93%であり、24週治療におけるHCV-RNA陰性化時期別著効率は、0-4週/5-8週/9-12週 = 90%(54/62)/73%(24/38)/60%(3/5)であった。

D. 考察

Peg-IFN/Ribavirin 併用療法における治療効果予測では、多数の症例が蓄積され、従来法のHCV-RNA測定法であるAmplacor法では十分な検討がなされてきた。しかし、HCV-RNA測定限界が、Amplacor法では50IU/ml - 5000KIU/mlであったのに対し、近年導入されたReal time PCR法では、15IU/ml - 69000KIU/mlとより高感度となり、HCV-RNA陰性化がより厳密に判定され、5000KIU/ml以上の高ウイルス量症例においてHCV-RNA減少率の判定が可能となったことから、治療効果予測について再検討が必要である。

今回の検討において、HCV-RNA陰性化症例における著効率は、48週治療において、0-4週:100%、5-8週:97%、9-12週:76%と、EVR例において高率であり、従来法と比較してより高いpositive predictionが可能となった。一方、治療開始からのHCV-RNA減少率が、治療開始4週:<1log、8週:<3log、12週:<4logであれば著効が得られず、著効に対するnegative prediction valueは100%であった。今後、72週治療におけるHCV-RNA減少率と治療効果の関係や、IL28BSNP別の検討が必要であり、更なる検討を加えたいと考えている。

次に、厚生労働省C型肝炎治療に対するガイドラインの検証であるが、36週までの陰性化例に対する72週投与では著効が得られたのに対し、36週超の陰性化例では著効が得られなかったことから、72週投与の基準として36週陰性化を基準とすることは妥当と考えられ

た。さらに、12週 HCV-RNA 減少率: $<2\log$ の症例からは36週時陰性化が得られなかったことから、治療開始12週での $2\log$ 未満のHCV-RNA減少による治療中止基準も妥当と考えられた。しかしながら、治療開始12週での $2\log$ 以上のHCV-RNA減少が得られても、36週で陰性化が得られない症例が存在することから、このような症例に36週まで治療を継続することは、副作用や医療経済上の負担も看過できない問題である。よって、36週以前に36週時陰性化を予測することが重要であり、今回の検討によって、12週 HCV-RNA 減少率: $\geq 2\log$ かつ24週 HCV-RNA: $< 1.2 \log$ IU/ml(+)を満たす症例においてのみ、36週時陰性化が得られることが明らかとなった。この指標は、36週以前の治療中止について、判断基準の一つとなる可能性が示唆される。

以上、Peg-IFN/Ribavirin 併用療法は高齢者において副作用が少なく、治療開始前の著効・無効予測だけでなく、個々の症例において経時的に治療効果予測を行いながら、治療の継続・中止について検討する必要があることから、HCV-RNA 減少率による著効・無効予測は、治療方針の決定について有用であると考えられた。

E. 結論

厚生労働省 C 型肝炎治療に対するガイドラインにおける、治療開始12週での $2\log$ 未満のHCV-RNA減少による治療中止基準、治療開始13-36週陰性化例に対する長期投与は妥当であると考えられた。治療開始36週陰性化には、治療開始12週での $2\log$ 以上のHCV-RNA減少のみならず、治療開始24週でのHCV-RNA量が $1.2\log$ 未満であることが必要である可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1.論文発表

- 1) 竹原徹郎. C型肝炎に対する抗ウイルス治療の現況と今後の展望. YAKUGAKU ZASSHI 130: 143-156, 2010.
- 2) Miyagi T, Takehara T, Nishio K, Shimizu S, Kohga K, Tatsumi T, Kanto T, Hiramatsu N, Hayashi N. Altered interferon-alpha-signaling in NK cells from the patients with chronic hepatitis C virus infection. J Hepatol 53: 424-430, 2010.

2.学会発表

- 1) 小瀬嗣子、平松直樹、薬師神崇行、望月圭、吉田雄一、石田永、木曾真一、尾下正秀、三田英治、伊藤敏文、乾由明、吉原治正、今井康陽、加藤道夫、考藤達哉、笠原彰紀、竹原徹郎、林紀夫. “Real time PCR法を用いたHCV RNA測定系におけるC型肝炎に対するPeg-IFN/RBV併用療法の治療効果予測”一般演題. 第46回日本肝臓学会総会. 山形. 2010.
- 2) 小瀬嗣子、平松直樹、薬師神崇行、望月圭、萩原秀紀、三田英治、吉原治正、今井康陽、石田永、考藤達哉、笠原彰紀、竹原徹郎、林紀夫. “Real time PCR法を用いたHCV-RNA測定系におけるC型肝炎に対するPeg-IFN/RBV併用療法の治療効果予測”一般演題. 第14回日本肝臓学会大会. 横浜. 2010.

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

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（肝炎分野）

分担研究報告書

PEGIFN/RBV 併用療法の IL28B と治療効果不一致例の特徴

研究分担者 武蔵野赤十字病院消化器科 泉 並木

研究要旨：難治性 C 型慢性肝炎に対してペグインターフェロンとリバビリン併用が第一選択となっており、ウイルス反応性が宿主 IL28B 遺伝子多型と関連していることが明らかになった。しかし、IL28B が minor allele であってもウイルス消失(SVR)が得られたり、major allele であっても無反応(NVR)である例がみられる。この不一致例を解析した。Minor allele であっても SVR になった例では、肝線維化が軽度で血小板数が保たれており、肝脂肪化が軽度であった。また、HCVRNA の陰性化が遅延するものの、72 週間の延長治療を行うことによって SVR が得られていた。IL28B が major であっても NVR となった例では、肝線維化進展例であった。HCV ウイルス変異とは明らかな関連性はみられなかった。IL28B によって治療法を決める場合には、肝生検による線維化や脂肪化を考慮して、例外的な反応がみられることを考慮して治療方針を決定していく必要がある。

A. 研究目的

Genotype 1b型かつ高HCVRNA量の難治性C型慢性肝炎に対してペグインターフェロン (PEGIFN) とリバビリン (RBV) 併用が第一選択となっている。その治療効果がHCVウイルスの変異と関連するが、さらに宿主のIL28B遺伝子多型によって規定されることが明らかになった。IL28Bがminor alleleの例では治療中にHCVRNA が陰性化しない無反応(null response; NVR)となる例が多く、最終的に持続的ウイルス陰性化(SVR)が得られないことが多い。また、major alleleでは一旦HCVRNAの陰性化が得られることが多く、NVRは少ない。しかし、IL28Bのalleleと、PEGIFNとRBV併用療法による治療効果が異なる不一致例がしばしばみられ、これらの症例の特徴を把握しておくことが治療戦略をたてるのに重要であり、解析を行った。

B. 研究方法

Genotype 1b型かつ高HCVRNA量の難治性C型慢性肝炎に対してPEGIFN α 2bとRBV併用治療を行い、治療効果が判明している409例を対象とした。IL28Bはrs8099917の多型を測定し、TTをmajor allele、TGまたはGGをminor alleleに分類した。治療前のHCVコア

70と91変異、およびISDR変異を直接塩基配列決定法によって測定した。治療開始後HCVRNAが一度も陰性化しない症例をnull responder(NVR)、一度陰性化した再燃した例をrelapseとし、治療終了6カ月後までHCVRNAが陰性になっていた例をsustained virological response(SVR)と判定した。全例治療開始前に肝生検を行い、新犬山分類で肝組織所見を評価した。HCVRNAはreal-time PCR法で測定した。PEGIFN α 2bとRBVは、体重あたりの規定量を投与した。

(倫理面への配慮)

臨床試験の目的・方法、治療の副作用、患者に関する個人情報、守秘義務、患者の権利保護等について十分な説明を行い、患者が熟考するに十分な時間と理解の後に書面による同意を得たうえで臨床試験を遂行した(新GCPに遵守)。既に医療保険が認められている治療法においても上記に準じて書面の同意書を得ている。

C. 研究結果

治療効果が判定できたPEGIFN α 2bとRBV併用409例のうち、SVRがintention-to-treat(ITT)で41%、

perprotocol(PPS)で65%であった。治療中HCVRNAが陰性化しないNVRが13%、一度HCVRNAが陰性化するが再燃するrelapse例が22%であった。IL28Bのallele頻度をC型慢性肝炎全体で解析したところ、re 8099917がmajor alleleのTTであったのが73.1%、minor alleleのTGが25.3%、GGが1.6%であった。それぞれのalleleと治療効果の関連を検討したところ、major alleleの症例ではSVRが54%にみられていたが、relapseが39%、NVRが7%であった。一方、minor alleleの症例ではSVRは16%であり、relapseは28%、NVRが54%であった。

IL28BがTGまたはGGのminorの症例で、治療効果がSVRになった不一致例が11例みられた。この11例は40歳、50歳代の若年者が多く、肝生検で線維化が軽度のF1,F2の例が多く、肝脂肪化が10%未満の軽度例が多かった。また血小板が高く保たれ、 γ GTPが低い例が多かった。1例はISDRが5か所変異のmutant型で、70歳代の高齢にもかかわらずHCVRNAが4週で陰性化し、SVRが得られた。他の例では治療開始後のHCVRNAの陰性化が13週以降に遅延する例が9例であり、陰性化する例でも反応が遅かった。しかし、一旦HCVRNAが陰性化した場合には72週間の延長治療を行うことによってSVRが得られた。HCVRNA陰性化が遅延したにも関わらず、72週間の延長治療によってSVRが達成された症例では、ITPA遺伝子多型がminor typeの貧血になりにくい例であった。

IL28BがTTのmajorの症例で治療開始後にHCVRNA陰性化が得られないNVR例が7%にみられた。NVR例では女性が多く、肝線維化進展例が多かった。また、 γ GTPが高値、血清クレアチニン低値、LDLコレステロール低値などの特徴があった。さらに、ISDRが野生型が多く、コアaa70がアルギニンへの変異例が多かった。これらの症例では、治療中にHCVRNAが陰性化せずNVRとなっていた。

D. 考察

C型慢性肝炎に対してペグインターフェロン(PEGIFN)とリバビリン(RBV)併用が第一選択となっている。その治療効果がHCVウイルスの変異と関連するが、さらに宿主のIL28B遺伝子多型によって規定されることが明らかになった。IL28Bがminor alleleの例では

治療中にHCVRNAが陰性化しない無反応(null response; NVR)となる例が多く、最終的に持続的ウイルス陰性化(SVR)が得られないことが多い。しかし、例外となる症例がみられ、この特徴を把握しておくことが治療方針の決定のために重要と思われる。

Minor alleleであってもSVRが得られた例では、肝線維化や脂肪化が軽度であり、血小板数が多くHCVRNA陰性化が遅延するが72週間の治療をうけていることが特徴であった。そこでminor alleleの例では肝線維化や脂肪化を把握して血小板数が保たれている場合には治療適応を考慮すべきと考えられた。

逆にmajor alleleであっても治療開始後HCVRNAが陰性化しないNVRに関与する因子として、女性、肝線維化進展、 γ GTP高値、LDLコレステロール低値があげられた。これらの特徴がみられた場合には、新薬まで治療を待つという選択が考えられる。これら宿主側遺伝子多型情報を参考にして、治療を考慮することが重要な課題になると考えられた。

E. 結論

宿主IL28B遺伝子多型を測定し、minor alleleであってもSVRになった例では、肝線維化が軽度で血小板数が保たれており、IL28BがmajorであってもNVRとなった例では、肝線維化進展、 γ GTP高値であった。IL28Bによって治療法を決める場合には、肝生検による線維化や脂肪化を考慮して、例外的な反応がみられることを考慮して治療方針を決定していく必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

(1)Asahina Y, Izumi N.et al. Effect of aging on risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus infection. Hepatology 2010;52:518-27.(2)Kurosaki M, Izumi N, et al. Pre-treatment prediction of response to pegylated-interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C using genetic polymorphism in IL28B and viral factors. J Hepatol 2010 in press.(3) Kurosaki M, Izumi N. et al. Hepatic steatosis in chronic hepatitis C is a significant risk factor for developing hepatocellular carcinoma independent of age, sex, obesity, fibrosis stage and response to interferon

therapy. Hepatol Res 2010;40:870-7.(4) Izumi N, et al.
Predictors of virological response to a combination therapy with
pegylated interferon plus ribavirin including virus and host factors.
Hepat Res Treat 2010;2010;70362.

2. 学会発表

1. 朝比奈靖浩他.第46回日本肝臓学会総会シンポジウム、平成22年5月27日、山形. 2.黒崎雅之他. 第46回日本肝臓学会総会ワークショップ山形、3. 朝比奈靖浩他 第14回日本肝臓学会大会パネルディスカッション 平成22年10月15日 横浜. 4.黒崎雅之他 第14回日本肝臓学会大会 平成22年10月14日 横浜. 5 加藤知爾他 第37回日本肝臓学会総会シンポジウム 平成22年12月4日、東京

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

今回の研究については予定なし。

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（肝炎分野）

分担研究報告書

IFN 治療と抑うつ状態出現に関する研究

研究分担者 野村秀幸 国家公務員共済組合連合会 新小倉病院 診療部長

研究要旨：PEG-IFN/RBV 治療により C 型慢性肝炎の治療効果は向上したが、抑うつ患者には治療制限がある。PEG-IFN/RBV (PR) 治療と IFN β /RBV (FR) 治療患者へ、治療 12 週目にアンケート調査 (BDI-II、PSQI-J) を行った。BDI-II 14 点以上は、PR 群が有意に高く、PSQI-J 10 点以上も PR 群が有意に高かった。BDI-II 14 点以上の患者では、PR 群の PSQI-J は 13.6 で、FR 群の 7.0 に比べ有意に高かった。IFN β /RBV 治療は PEG-IFN/RBV 治療に比べ、抑うつ傾向、不眠傾向の出現は低かった。PEG-IFN/RBV 治療による抑うつ患者は、不眠傾向が強かった。

共同研究者		
谷本博徳	新小倉病院肝臓内科	医長
山下信行	新小倉病院肝臓内科	部長
河野聡	北九州医療センター	医長
下田慎治	九州大学医学部修復内科学	

A. 研究目的

2004 年 12 月から高ウイルス量の C 型慢性肝炎に対してペグインターフェロン α ・リバビリン (PEG-IFN/RBV) 併用治療が開始され、著効率 (SVR 率) は向上した。しかし、治療期間が長期間となる。治療開始 8 から 12 週目に PEG-IFN α 製剤使用による不眠や抑うつ状態が出現し、治療中止例も約 5%にみられる。また、抑うつ傾向の患者の治療が制限されている。うつ状態出現の低い IFN β を用いた IFN β /RBV 治療が 2010 年 10 月から開始された。抑うつ症状や不眠は患者からの訴えによるものが多く、その出現時期、程度の判定は困難である。今回我々は、PEG-IFN/RBV 治療と IFN β /RBV 治療患者にアンケート調査を行い、不眠の出現、抑うつ状態の出現・程度について検討を行ったので報告する。

B. 研究方法

1) 対象：2010 年 3 月から 6 月までに新小倉

病院で IFN 治療を開始した IFN 治療未治療の C 型慢性肝炎を対象とした。男性 32 例、女性 20 例で、年齢は 39 歳から 81 歳で、平均年齢は 59.1 歳であった。PEG-IFN/RBV (PR) 治療患者 28 例、IFN β /RBV (FR) 治療患者 22 例であった。12 週目までの中止、IFN の減量症例はなかった。

登録時除外症例：登録時に CES-D テストを行い、うつ状態患者は除外した。抗うつ剤と就眠剤使用者および抗うつ剤と就眠剤使用既往者も除外した。

2) 治療方法

PEG-IFN/RBV 群は、PEG-IFN として PegIntron (80 μ g から 100 μ g) を用いて週 1 回皮下注を行い、Rebetol (400mg から 800mg) を毎日経口投与した。IFN β /RBV 群は、IFN β として Feron (600 万単位) を用いて開始 4 週間は連日静注、その後は週 3 回静注を行い、Rebetol (400mg から 800mg) を毎日経口投与した。

アンケート調査

BDI-II (Beck Depression Inventory) 日本語版と PSQI-J (ピッツバーグ睡眠質問票日本語版) を用いて、治療開始 12 週目に行った。BDI-II は 14 点以上を軽症抑うつ状態とし、PSQI-J は 10 点以上を不眠傾向ありとした。

インフォームドコンセント

今研究開始前に、新小倉病院の研究審査委員会と倫理委員会の承認を得た。患者へは、登録時に今研究について十分に説明し、承諾を得た。

C. 研究結果

1) 2群間の対象者の男性比は、PR群が79%、FR群は45%で、有意にPR群の男性比率が高かった($p < 0.01$)。平均年齢はPR群が54.3歳、FR群は62.0歳で有意にPR群に比べ高かった($p < 0.05$)。治療前検査値では、Hb値、血小板数、ALT値、G-GTP値、T.Chol値、FBS値など両群間で差はみられなかった。

2) BDI-IIスコアとPSQI-Jスコアの相関関係は、相関係数 $r = 0.7495$ ($p < 0.01$)で強い相関関係がみられた。

3) IFN治療別のBDI-II、PSQI-Jスコア
PR群のBDI-IIは、12.6でFR群の5.9に比べ有意に高かった($p < 0.01$)。BDI-II 14点以上は、PR群の39% (11/28)で、FR群の9% (2/22)に比べ有意に高かった ($p < 0.05$)。PR群のPSQI-Jは8.0で、FR群は6.2であったが有意差はみられなかった。PSQI-J 10点以上は、PR群の36% (10/28)で、FR群の9% (2/22)に比べ有意に高かった ($p < 0.05$)。BDI-II 14点以上の患者では、PR群のPSQI-Jは13.6で、FR群の7.0に比べ有意に高かった ($p < 0.05$)。

D. 考察

今回の検討では、抑うつ状態の検出のためにBDI-IIアンケートを、不眠傾向の検出のためにPSQI-Jアンケートを行った。PEG-IFN/RBV治療によるうつ傾向は、4週目から8週目頃に出現し、12週目には訴えも強くなる。このため我々は、12週目にアンケート調査を行った。また、抑うつ状態の出現が軽いといわれているIFN β を用いたIFN β /RBV治療患者についても同時期にアンケート調査を行った。BDI-IIでは、14点以上が軽症の抑うつ状態である。

今回の検討では、PR群とFR群のBDI-IIは、有意にPR群が高く、BDI-II 14点以上がPR群の方が高かった。PEG-IFN/RBVに比べIFN β /RBV治療では抑うつ傾向の出現が低いことが認められた。一方、PSQI-J 10点以上は、PR群が有意にFR群より高かった。BDI-IIとPSQI-Jは、強い相関関係がみられたが、BDI-II 14点以上の患者では、PSQI-JはPR群が13.6で、FR群の7.0に比べ有意に高く、PEG-IFN/RBV治療における抑うつ状態には不眠傾向もみられた。

E. 結論

BDI-IIとPSQI-Jは強い相関関係がみられた。IFN β /RBV治療はPEG-IFN/RBV治療に比べ、抑うつ傾向、不眠傾向の出現は低かった。PEG-IFN/RBV治療による抑うつ患者は、不眠傾向が強かった。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kainuma M, Furusyo N, Kajiwara E, Takahashi K, Nomura H, Tanabe Y, Satoh T, Maruyama T, Nakamuta M, Kotoh K, Azuma K, Shimono J, Shimoda S, Hayashi J. Pegylated interferon α -2b plus ribavirin for older patients with chronic hepatitis C. World J Gastroenterol. 16: 4400-9, 2010.

2. 学会発表

1) M. Nakamuta, R. Yada, A. Taketomi, M. Yada, T. Yoshimoto, N. Fukushima, K. Fukuizumi, Y. Maehara, H. Nomura, M. Enjoji ALTERATION IN LIPID AND GLUCOSE (INSULIN SIGNALING PATHWAY) METABOLISM-RELATED GENE EXPRESSION IN HEPATOCELLULAR

CARCINOMA HAS IMPLICATIONS FOR
TREATMENT USING LIPID MODULATORS.
EASL (Vienna) 2010.

2) M. Nakamuta, T. Yoshimoto, S. Harada, T.
Ohashi, N. Fukushima, K. Fukuizumi, T. Fujino,
H. Nishi, T. Mizutani, N. Harada, H. Nomura, M.
Enjoji. LIPID MODULATORS (STATINS AND
EICOSAPENTAENOIC ACID) ACCELERATE
THE DECLINE OF HCV VIRUS LOAD
DURING TREATMENT WITH
PEG-INTERFERON AND RIBAVIRIN. EASL
(Vienna) 2010.4.

H. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容については特になし。

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（肝炎分野）

分担研究報告書

透析中 C 型肝炎患者における IFN 治療

研究分担者 桶谷 眞 鹿児島大学大学院消化器疾患・生活習慣病学 講師

研究要旨：透析中 C 型肝炎患者に対する IFN 治療の実態を調査した。対象患者の年齢は中央値 57 歳 (29-68) で、男性が 90% を占めた。背景腎疾患は糖尿病性腎症が 50% を占め、高血圧の合併率は 70% と高率であった。HCV serotype は 1 型が 50% で、高ウイルス量例が 60% を占めた。治療前の血液検査では、ヘモグロビン値は 11.2 ± 1.6 g/dl、ALT は中央値 17 IU/L (1-73) であった。治療内容は PEG-IFN α 2a 投与例が全体の 67% を占め、投与量は 90~135 μ g が多かった。SVR 率は 33% で、低ウイルス量では 75% (3/4) であったが、高ウイルス量での SVR 例はなかった。1 型または 2 型の高ウイルス量例に対する IFN α 2b または PEG-IFN α 2b とリバビリン (RBV) 併用療法では SVR 例がみられたものの、貧血などの副作用により RBV の減量または中止例が多かった。天然型 IFN α および IFN β は 2 型の低ウイルス量例を対象に施行されており、SVR 率は高かった。

共同研究者

坪内博仁 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
消化器疾患・生活習慣病学 教授
井戸章雄 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
消化器疾患・生活習慣病学 准教授
宇都浩文 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
消化器疾患・生活習慣病学 講師

実態調査協力施設

札幌厚生病院消化器科
東北大学大学院医学系研究科消化器病態学
武蔵野赤十字病院消化器科
藤田保健衛生大学肝胆膵内科学
岐阜大学大学院医学研究科消化器病態学
大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学
広島大学大学院分子病態制御内科学

A. 研究目的

透析療法の普及と予後の改善とともに近年、HCV 抗体陽性透析患者からの肝硬変、肝細胞癌の発症がみられる。現在、生命予後の期待できる HCV 感染透析患者に対しては、積極的に抗ウイルス療法を行うことが推奨されてい

る。しかし、透析患者に対する IFN 療法は、治療例が少なくその治療指針は確立されていない。そこで、今回班員施設を対象に透析中 C 型肝炎患者における IFN 治療の実態調査を行った。

B. 研究方法

班員施設を対象に、IFN 治療を施行した透析中 C 型肝炎患者について実態調査を行った。患者の臨床背景、ウイルス学的背景、治療方法、治療効果などを解析した。計 9 施設より 30 例が登録された。

(倫理面の配慮)

Retrospective study であり、調査内容には患者を特定できるような個人情報に含まれていない。

C. 研究結果

(1) 患者背景

患者背景を表 1、2 に示した。年齢の中央値は 57 歳で、男性が 90% を占めた。透析期間は 5 年未満の群が最も多く、背景腎疾患は糖尿病性腎症が 50% を占めた。高血圧合併率は 70% と

高率であった。肝硬変が10%を占め、再治療例は20%であった。HCV serotype は1型が50%を占め、高ウイルス量例が60%に見られた。治療前の血液検査では平均ヘモグロビン値が11.2 g/dl と低値で、ALT の中央値も17 IU/L と低値であった。

(2) IFN 治療方法と治療経過

IFN 治療の種類と方法を表3に、治療経過および治療成績の概要を表4に示した。治療方法では PEG-IFN α 2a 単独療法が全体の67%を占めた。30例中、治療が完遂し効果判定が可能であったのは12例、治療中止は7例、投与継続中は11例であった。治療完遂の12例中9例が SVR で、3例が再燃例であった。中止の理由となった副作用は眼底出血、貧血、うつ病などであった。

(3) 各 IFN 治療別の治療内容と治療成績

a. PEG-IFN α 2a 単独療法

PEG-IFN α 2a は20例に施行され、6例は VRAD (Virus Removal and Eradication by DFPP) を併用していた。投与量は90 μ g が10例、135 μ g が9例、180 μ g が1例であった。治療効果判定が可能であったのは5例、治療中止は4例、投与継続中は11例であった。治療完遂例の2例と治療中止の1例が SVR となり、SVR 率は33% (3/9) であった。低ウイルス量群での SVR 率が75% (3/4) であったのに対し、高ウイルス量群での SVR 例はなかった。治療継続例の55% (6/11) で治療中に HCV RNA が陰性化していた。このうち低ウイルス量群の3例は全て陰性化していたが、高ウイルス量群では8例中3例が陰性化していた。

b. (PEG) IFN α 2b+RBV 併用療法

IFN α 2b+RBV 併用療法が2例、PEG-IFN α 2b+RBV 併用療法が4例に施行されていた。対象は1型または2型の高ウイルス量例で、PEG-IFN α 2b は30~100 μ g、RBV は主に200mg/日以下で使用されていた。IFN は1例が中止、1例が減量となり、RBV は1例が中止、2例が減量となった。6例中5例が SVR であった。

c. IFN 単独療法

2型の低ウイルス量例を対象に天然型 IFN α の HLB1 が2例、OIF が1例、IFN β (Feron) + VRAD 併用療法が1例に施行されていた。IFN α は減量投与であったが、IFN β は標準量であった。中止となった2例中1例は SVR となり、治療完遂の2例は何れも SVR であった。

D. 考察

現在、日本透析医学会により透析患者の C 型ウイルス肝炎治療ガイドラインの作成が行われている。透析患者における IFN 治療においては、背景にある貧血などの副作用や IFN 製剤の蓄積性などの問題があり、治療例は少ない。今回の実態調査では主に PEG-IFN α 2a が90~135 μ g で減量投与されていた。治療成績は低ウイルス量群では SVR 率が高いものの、高ウイルス量群では SVR 例はみられなかった。

(PEG) IFN と RBV 併用療法では高ウイルス量群でも SVR 例がみられたが、RBV の減量や中止例が多かった。RBV は腎排泄で、透析患者では蓄積性が高いことより、透析患者への投与は推奨されていない。今後、RBV の血中濃度のモニタリングなどにより安全な投与法を検討する必要がある。

IFN α 単独療法では減量投与がなされていたが、2型の低ウイルス量群に対する SVR 率は高かった。IFN β は透析患者においては投与が容易で、透析における蓄積性は報告されていないため比較的 safely 使用できる製剤と思われた。透析患者においては VRAD は比較的容易に導入できるが、今回の調査では症例数が少なく VRAD 併用による有用性は検証できなかった。

透析患者では腎機能正常者と比較し、IFN 療法による副作用の発現頻度が高いことが報告されている。今回の調査でも貧血などの副作用を理由に中止率は33%と高かった。また背景疾患として糖尿病や高血圧の合併頻度が高いため血管障害などの合併症には十分な注意

が必要と思われた。

E. 結論

透析中C型肝炎患者のIFN治療対象者は糖尿病、高血圧の合併率が高かった。貧血をはじめとする副作用の発現による治療中止率は全体の23%と高率であった。低ウイルス量例ではPEG-IFN α 2aまたはIFN α およびIFN β 単独療法でも高いSVR率が期待されたが、高ウイルス量例ではSVR例はなかった。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Nishida C, Uto H, Oketani M, Tokunaga K, Nosaki T, Fukumoto M, Oku M, Sogabe A, Moriuchi A, Ido A, Tsubouchi H. Clinical significance of alanine aminotransferase levels and the effect of ursodeoxycholic acid in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. J Gastroenterol. 2010 ;45(3):326-334.

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

表1. 患者背景 (1)

男性:女性	27:3
年齢(歳)	57 (29-68)
平均BMI(Kg/m ²)	20.7±2.7
透析期間(年) ~5/6~15/16~	16/5/9
背景腎疾患	
糖尿病性腎症/慢性腎炎 /ネフローゼ症候群/不明	15/10/2/3
糖尿病(%)	53 % (16/30)
高血圧(%)	70 % (21/30)

表2. 患者背景 (2)

IFN治療歴(有:無)	6:24
慢性肝炎:肝硬変	27:3
F1/F2/F3	8/6/2
A1/A2/A3	9/6/1
白血球数 (/μL)	5350±1654
ヘモグロビン値 (g/dl)	11.2±1.6
血小板数 (万/μL)	16.1±5.3
ALT (IU/L)	17 (1-73)
アルブミン (g/dl)	4.0±0.5
HCV serotype (1/2)	16/14
HCV genotype (1b/2a/2b)	9/8/3
HCV RNA量	
5.0以上/5.0未満 (logIU/ml)	12/10
100以上/100未満 (KIU/ml)	6/2

表3. IFN治療の種類と方法

IFN治療	症例数
PEG-IFN α 2a	14
PEG-IFN α 2a+VRAD	6
PEG-IFN α 2b+RBV	4
IFN α 2b+RBV	2
天然型-IFN α	3
IFN β +VRAD	1

RBV:Ribavirin

VRAD:Virus Removal and Eradication by DFPP

表4. IFN治療経過および成績

治療経過	症例数
治療完遂	12
SVR	(9)
再燃	(3)
無効	(0)
治療中止	7
SVR	(2)
HCV RNA陰性化(有/無)	(3/2)
投与継続中	11
HCV RNA陰性化(有/無)	(7/4)

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（肝炎分野）

分担研究報告書

ALT 値の安定化を目指した少量 Peg-IFN+RBV 併用療法に関する研究

研究分担者 田中榮司 信州大学医学部内科学第二講座・教授

研究要旨：1型、高ウイルス量のC型慢性肝炎患者に対するPeg-IFN+RBV併用療法のウイルス学的著効率は40～60%であり、およそ半数の患者さんはHCVを排除することができない。また、高齢者や血小板減少・貧血などを有する患者は副作用により治療薬の減量や中止を余儀なくされることも多く、著効率はさらに低下する。このような患者では発癌抑制を目指した肝比護療法が主な治療となり、特にALTが高値の症例ではALT値の低下を目指した治療が必要である。これまでPeg-IFN+RBV療法を行った患者さんの中で、副作用などで投薬量を50%以下に減量した症例においては、ウイルス学的著効率は低下するものの生化学的著効率は対照的に高くなることが知られている。今回は、この結果を確認すると共に、治療初期よりPeg-IFNとRBVの投与量を半分に減量し、ウイルス学的著効ではなく生化学的著効を狙う少量Peg-IFN+RBV併用療法を試みた。通常Peg-IFN+RBV併用療法ではウイルス排除が見込まれず、ALT値が30IU/L以上で変動するC型慢性肝炎患者7例を対象として少量Peg-IFN+RBV併用療法を行った。治療開始とともに7例中6例でALT値は30IU/L以下となり、治療開始時AFP値が異常の2例では治療開始後に正常値内に低下した。血中HCV RNAの陰性化例はなかった。治療中の血小板数、ヘモグロビン値、好中球数は治療開始時に比較しほぼ横ばいであった。少量Peg-IFN+RBV併用療法は、ウイルス排除が困難な症例において、発癌抑制を目指したALT値の安定化を得るための治療法として、その有用性が示唆された。

共同研究者

松本晶博 信州大学医学部内科学 講師

梅村武司 信州大学医学部内科学 講師

A. 研究目的

ウイルス学的著効（SVR）を目的としたPeg-IFN+RBV併用療法の導入が困難なC型慢性肝炎症例を対象に、生化学的著効（SBR）を目指した少量Peg-IFN+RBV併用療法の有効性および安全性を検討する。

B. 研究方法

SVRを目的としたPeg-IFN+RBV併用療法を行った、1型で高ウイルス量のC型慢性肝炎患者120例、および、SBRを目指して最初から少量Peg-IFN+RBV併用療法を行った7例を対象とし

た。この7例は全て、過去にSVRを目的としたPeg-IFN+RBV併用療法を受け、ウイルス排除が得られなかった症例である。SVRを目的として治療を開始した120例は通常のプロトコールで治療を行い、SBRを目的として治療を開始した7例については、治療開始時から通常半分量のPeg-IFNとRBVを投与した。

（倫理面の配慮）

本研究は信州大学医学部倫理委員会の承認を得て行った。研究内容については開始前に各患者に説明し、書面での承諾を得た。

C. 研究結果

図1は、SVRを目指したPeg-IFN+RBV併用療法の120例について、Peg-IFNとRBVが共に予定量の50%以上投与された症例とそれ以外の

症例でSVR+SBR率を比較したものである。投与量が低下するとSVR率は明らかに低下したが、対照的にSBR率が高くなるので、SVRとSBRを合わせた率は両群間で差はなかった。図2は、同様に120例を対象として年齢別にSVR+SBR率を比較したものである。高齢になるに従いSVR率は低下するが、対照的にSBR率が上昇するので、両者を併せた率はどの年代もほぼ同一であった。

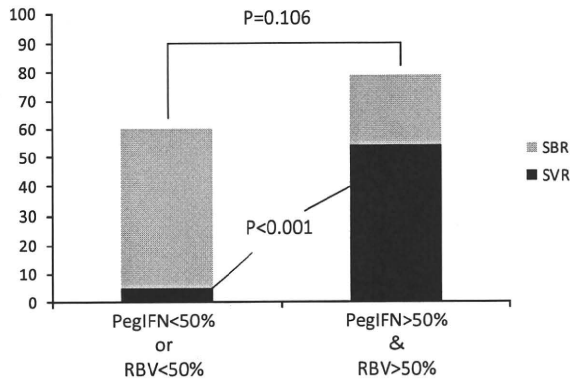


図1: SVRを目指したPeg-IFN+RBV併用療法例(n=120)における、最終的な投与量別にみたSVR率とSBR率(ALT<30 IU/L)

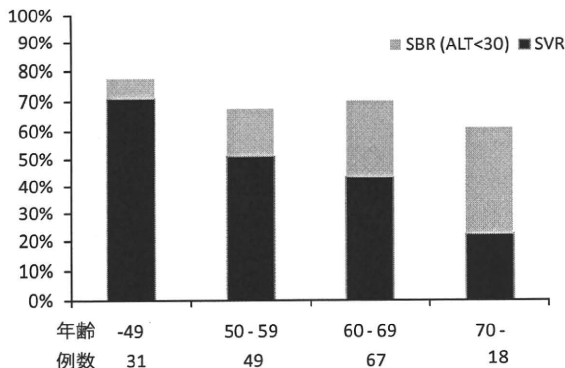


図2: SVRを目指したPeg-IFN+RBV併用療法例(n=120)における、年齢別にみたSVR率とSBR率(ALT<30 IU/L)

図3は、SBRを目指して少量Peg-IFN+RBV併用療法を開始した7例のALT値の推移を示す。治療開始後、1例を除いてALT値が著明に低下した。図4は同じくAFP値の推移を示す。治療開始前に高値の2例ではAFP値の速やかな低下が観察され、その他の5例は低値で推移した。血中HCV RNAが陰性化した例は現在なかった。

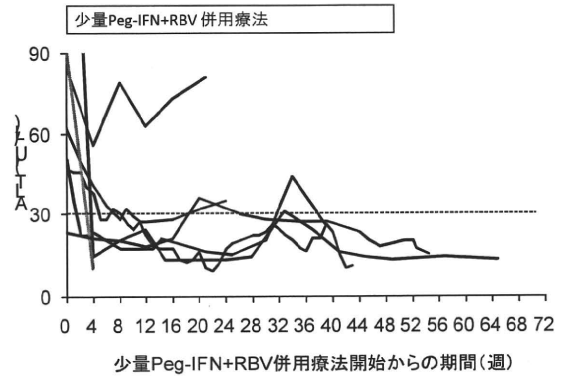


図3: 少量Peg-IFN+RBV併用療法例(n=7)におけるALT値の推移

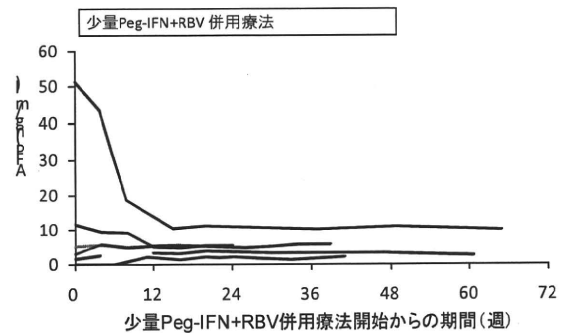


図4: 少量Peg-IFN+RBV併用療法例(n=7)におけるAFP値の推移

Peg-IFN+RBV少量療法開始後の血小板数、ヘモグロビン値、好中球数の推移は、治療開始時に比べてほぼ横ばいであった。また、治療薬の減量や中止を必要とする自他覚症状の悪化もなかった。

D. 考察

1型で高ウイルス量のC型慢性肝炎患者に対するPeg-IFN+RBV併用療法のSVR率は40~60%であり、約半数の患者さんはHCVを排除することができない。また、高齢者や血小板減少・貧血などを有する患者は副作用により治療薬の減量や中止を余儀なくされることが多く、著効率はさらに低下する。このような患者では、発癌抑制を目指した治療が主となり、特にALT値が高い症例ではALT値の低下を目指した治療が必要である。

SVRを目指してPeg-IFN+RBV療法を開始した患者さんの中で、副作用などで投薬量を50%以下に減量した症例の特徴を今回解析した。

この結果、SVR率は著明に低下したが、対照的にSBR率は高くなり、両者を併せた率はほぼ同等になることが明らかとなった。この結果を踏まえ、治療初期よりPeg-IFNとRBVの投与量を半分に減量し、SVRではなくSBRを狙う少量Peg-IFN+RBV併用療法を試みた。

ALT値が30 IU/L以上で変動するC型慢性肝炎患者7例を対象に少量Peg-IFN+RBV併用療法を行った結果、治療開始とともに7例中6例でALT値は30 IU/L以下となり、治療開始時AFP値が異常の2例では治療開始後に速やかに基準値内に低下した。今回の対象症例では血中HCV RNAの陰性化はなかったが、高率にALT値が低下し、発癌抑制の指標でもあるAFP値の低下も観察されたことから、者7例を対象にの有用性が示唆された。

治療中の血小板数、ヘモグロビン値、好中球数は治療開始時に比較しほぼ横ばいであり、検査値における問題はなかった。また、治療薬の減量や中止を必要とする自他覚症状の悪化、治療の遂行に支障はなかった。

E. 結論

少量Peg-IFN+RBV併用療法は、ウイルス排除が困難な症例において、発癌抑制を目指した肝庇護療法としての有用性が示唆された。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yoneda S, Umemura T, Katsuyama Y, Kamijo A, Joshita S, Komatsu M, Ichijo T, Matsumoto A, Yoshizawa K, Ota M, Tanaka E. Association of serum cytokine levels with treatment response to pegylated interferon and ribavirin therapy in genotype 1 chronic hepatitis C patients. *J Infect Dis* (in press)
- 2) Kumada H, Okanou T, Onji M, Moriwaki H,

Izumi N, Tanaka E, Chayama K, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Suzuki F, Toyota J, Nomura H, Yoshioka K, Seike M, Yotsuyanagi H, Ueno Y. Guidelines for the treatment of chronic hepatitis and cirrhosis due to hepatitis C virus infection for the fiscal year 2008 in Japan. *Hepatol Res* 2010;40(1):8-13.

- 3) Tamura Y, Igarashi M, Suda T, Wakai T, Shirai Y, Umemura T, Tanaka E, Kakizaki S, Takagi H, Hiasa Y, Onji M, Aoyagi Y. Fucosylated fraction of alpha-fetoprotein as a predictor of prognosis in patients with hepatocellular carcinoma after curative treatment. *Dig Dis Sci* 2010;55(7):2095-101.

2. 学会発表

- 1) Yoneda S, Umemura T, Katsuyama Y, Kamijo A, Joshita S, Komatsu M, Ichijo T, Matsumoto A, Yoshizawa K, Ota M, Tanaka E. Association of serum cytokine levels with treatment response to pegylated interferon and ribavirin therapy in genotype 1 chronic hepatitis C patients. The 7th APASL Single Topic Conference Makuhari, Japan, December 17, 2010
- 2) 米田傑、梅村武司、上條敦、森田進、城下智、小松通治、一條哲也、松本晶博、吉澤要、田中榮司 1型高ウイルス量のC型慢性肝炎患者におけるPEG-IFN/RBV併用療法の治療効果とサイトカイン・ケモカインとの関連 第46回日本肝臓学会総会 山形 平成22年5月27日

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。

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（肝炎分野）

分担研究報告書

C型肝炎に対する PSE 併用 IFN 療法の長期予後

研究分担者 清家正隆 大分大学医学部肝疾患相談センター 診療准教授

研究要旨：C型肝炎の標準治療はペグインターフェロン（PegIFN）＋リバビリン併用療法である。しかし進行した肝硬変症では血小板低下や好中球減少を伴っており、投与継続が困難な症例が存在する。現在、このような症例では脾臓摘出術や部分的脾動脈塞栓療法（PSE）を行ったうえで、IFN療法が行われているが、長期観察の報告例は少ない。そこで本研究では PSE+IFN 療法の長期の成績を示すことを目的とした。PSE 全 70 例の合併症で重篤なものは少なかった（腹水貯留が 6 例（8.6%）、胸水貯留が 2 例（2.9%）、脾膿瘍が 1 例（1.4%））。PSE 後に IFN を投与した症例で、RFA 後 PSE 併用 IFN 療法を行った 9 例を除く、31 例の累積発癌率は 1 年で 6.9%、5 年で 23.5%であった。SVR 症例から 1 例、NR 例 21 例から 5 例の発癌がみられ、SVR10 例の 5 年での発癌率は 10%、NR からの発癌率は 5 年で 31.4%であった。生存率では、両者に現在、差はない。SVR 例で 1 例が癌死、NR 例から癌死が 2 例、肝不全死が 1 例、PSE 施行 9 年後に腹腔内膿瘍による死亡が 1 例みられた。PSE+IFN 療法は肝機能や梗塞率を考慮し慎重に行えば、安全に行うことができ、特に SVR が得られれば発癌率も低下し予後の向上が期待されることが示唆された。

A. 研究目的

脾機能亢進による血小板低値の C 型肝炎では PegIFN やリバビリンの副作用により投与継続が困難になる症例が存在する。そのため、脾動脈塞療法や脾摘を用いて血小板値や肝機能を改善したうえで、IFN 療法を行う必要がある。しかし、多くは肝硬変症を合併しており、生存率や発癌率など長期の治療効果は不明である。そこで当科における PSE+IFN 療法の治療成績とその後の経過を示し、その有用性を検討した。

B. 研究方法

2000 年 7 月から 2010 年 3 月まで PSE を行った 70 例（IFN 目的、40 例、肝癌治療目的 30 例、平均年齢 64.4±1.0(48-80)歳。男/女：39/31。背景因子；/C/B+C/NBNC：

:4/63/1/2、肝機能：A/B/C:48/21/1、を対象とした。平均観察期間は 52.8 ヶ月。以下を検討した。

1. PSE の効果と安全性
2. PSE+IFN 療法の治療成績
3. PSE+IFN 療法の累積発癌率と生存率

を検討した。

（倫理面の配慮）
説明文書で十分に説明し同意を得たうえで行った。

C. 研究結果

1. PSE 症例は 70 例で、前値に比し、施行後 1 年を経過しても、血小板値、アルブミン値、白血球数値、PT 値は改善していた。合併症では、重篤なものとして、腹水貯留が 6 例（8.6%）、胸水貯留が 2 例（2.9%）、脾膿瘍が 1 例（1.4%）であった。門脈血栓症はなかった。

2. 治療成績では、SVR率は1型高ウイルス量では30% (6/20), 1型低ウイルス量では50% (2/4)、2型高ウイルス量では66.7% (2/3)、2型低ウイルス量では75% (3/4)、投与中は6例であった。投与中止例は3例であった。

3. RFA後PSE併用IFN療法を行った9例を除く、31例の累積発癌率は1年で6.9%、5年で23.5%であった。SVR症例から1例、NR例21例から5例の発癌がみられ、SVR10例の5年での発癌率は10%、NRからの発癌率は5年で31.4%であった。生存率では、両者に現在差はないが、SVR例で1例が癌死、NR例から癌死が2例、肝不全死が1例、PSE施行9年後に腹腔内膿瘍による死亡が1例みられた。

D. 考察

PSEについては安全に施行された。血小板は約2.5倍に増加し、PSE施行1年後も前値より高かった。PSE併用IFNの治療率は肝硬変症を合併のため低いが、症例を選択すれば効果が期待される。さらにSVR後の発癌は1例のみであり、SVRが得られれば長期予後が期待されることが明らかになった。

さらに全体の発癌率はこれまでのところ23%であり、IFN療法による有用性が示唆された。

E. 結論

PSEは肝炎治療を初め、肝癌治療も含め、支援治療として有用である。さらに今後長期予後が期待されるため、脾臓温存の意義も明らかにする必要がある。

F. 健康危険情報

なし

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

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（肝炎分野）

分担研究報告書

インターフェロン治療を受けたC型肝炎患者における肝発癌の検討

研究分担者 向坂彰太郎 福岡大学医学部 消化器内科 教授

研究要旨：C型肝炎患者に対するインターフェロン（IFN）治療終了後の肝発癌における予測因子について、統計学的に検討した。肝硬変は肝生検で診断した。IFN療法を施行、投与終了後1年以内に肝癌を認めた症例を除く28例を対象とした。これらの症例について、IFN治療後の肝発癌に関する因子を血液生化学データより解析し、累積の肝発癌率をKaplan-Meier法を用いて検討した。その結果、累積発癌率は、IFN治療終了時のAFP 10 ng/ml以上と比べて、AFP 10 ng/ml未満群で有意に低かった。多変量解析では、非発癌に寄与する因子の中で、IFN治療終了時のAFP 10 ng/ml未満が独立因子として抽出された。以上よりIFN治療終了時にAFP 10 ng/ml未満は、肝発癌の低リスク患者群を予測する最も有用な因子になると考えられた。

共同研究者

坂本雅晴 福岡大学医学部 消化器内科
講師

A. 研究目的

C型肝炎に対するインターフェロン（IFN）治療は、C型肝炎ウイルスの排除により、肝硬変への進展ならびに肝癌発生を抑制することを目標としている。しかし、IFN治療によりウイルス学的持続著（SVR）が得られた症例においても、肝発癌のリスクが存在する。また、IFN治療後の発癌は、どのような患者群においてみられるかは明確ではない。そこで、今回我々は、C型肝炎患者に対するIFN治療終了時の種々のデータが、肝発癌、あるいは非発癌の予測因子に関連するか否かを統計学的に解析した。

B. 研究方法

肝生検で肝硬変と診断された症例にIFN療法を3施行し、投与終了後1年以内に肝癌を認めた症例を除く28例を対象とした。男性19例、女性9例、平均年齢59±6.9歳、セロタイプ1型が18例、2型が8例、判定不明が2例であっ

た。インターフェロン治療の内訳は、IFN α 単独が23例、PEGインターフェロン（PEG-IFN） α -2a単独が2例、PEG-IFN α -2b+リバビリン併用が3例であった。これらの症例について、IFN治療後の肝発癌抑制の因子を血液生化学データにより解析し、累積の肝発癌をKaplan-Meier法を用いて検討した。

（倫理面の配慮）

特記すべきことなし。

C. 研究結果

IFN治療終了後、SVRが得られた症例は9例（32.1%）であった。SVR群は非SVR群に比べ有意に肝発癌を低下させた。28症例中、肝発癌は14例（50%）にみられた（IFN後；平均7年；1～15年）。発癌年齢の平均は64歳であった。5年の累積発癌率は、全症例で16%、AFP 10 ng/ml未満群で6%、AFP 10 ng/ml以上群で31%であった。さらに、AFP 10 ng/ml未満群とAFP 10 ng/ml以上群を比較するとAFP 10 ng/ml未満群において累積発癌率は有意に低かった。多変量解析では、非発癌に寄与する因子は、IFN治療終了時のAFP 10 ng/ml未満