

201125004A

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）

C型肝炎における新規治療法に関する研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 鈴木 文孝

平成24（2012）年3月

## C型肝炎における新規治療法に関する研究

### 班員名簿

代表	鈴木文孝	国家公務員共済組合連合会 虎の門病院肝臓センター	部長
分担	豊田成司	J A北海道厚生連札幌厚生病院	院長
〃	考藤達哉	大阪大学大学院医学系研究科樹状細胞制御治療学	准教授
〃	朝比奈靖浩	武蔵野赤十字病院消化器科	部長
〃	森屋恭爾	東京大学医学部附属病院感染制御部	教授
〃	坂本 穰	山梨大学医学部附属病院肝疾患センター	センター長
〃	酒井明人	金沢大学付属病院消化器内科学	准教授
〃	谷口雅彦	旭川医科大学外科学講座消化器病態外科学	講師
〃	梅村武司	信州大学医学部消化器内科学	講師
〃	今村道雄	広島大学病院 消化器・代謝内科	助教
〃	瀬崎ひとみ	国家公務員共済組合連合会 虎の門病院肝臓センター	医員
協力者	井上和明	昭和大学消化器内科	准教授
〃	岩崎良章	岡山大学保健管理センター	准教授
〃	斉藤 聡	横浜市立大学大学院医学研究科 分子消化管内科	准教授

#### [事務局]

虎の門病院 肝臓研究室

〒213-8587 神奈川県川崎市高津区梶ヶ谷1-3-1

TEL : 044-857-9333

FAX : 044-860-1623

# 目 次

## I. 総括研究報告

C型肝炎における新規治療法に関する研究 .....	1
	鈴木 文孝

## II. 分担研究報告

1. 二重濾過血漿交換療法 (DFPP) 併用 PegIFN・Ribavirin 併用療法の治療成績 に関する研究 .....	11
	酒井 明人
2. サイクロフィリンインヒビター開発の現状に関する研究 .....	15
	井上 和明
3. ウイルス変異と宿主因子から見た C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN+RBV 療法と NS3 protease 阻害剤を含めた新規治療法の検討に関する研究 .....	20
	坂本 穰
4. PEG-IFN/RBV 早期 HCV 動態からみた IL28B と IFN 応答性の予測 に関する研究 .....	27
	朝比奈靖浩
5. 遺伝子型 1b の細胞感染培養系について .....	30
	梅村 武司
6. C 型慢性肝炎に対する抗ウイルス治療における免疫細胞機能に関する研究 .....	32
	考藤 達哉
7. HCV レプリコン細胞をつかった C 型肝炎ウイルスのリポ蛋白・IDL への影響 について .....	34
	斎藤 聡
8. Statin による C 型肝炎治療の研究に関する研究 .....	37
	森屋 恭爾
9. マウスモデルを用いた C 型肝炎に対する新規治療法に関する研究 .....	39
	今村 道雄
10. C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン・リバビリン併用療法における テプレノン併用効果の無作為化比較試験による検討に関する研究 .....	41
	岩崎 良章
11. PEG / RBV / Telaprevir 三剤併用療法における薬剤投与率の抗ウイルス効果 におよぼす影響に関する研究 .....	44
	豊田 成司
12. ウイルス因子および宿主因子からみた、NS5A 阻害剤を用いた治療の治療成績 に関する研究 .....	48
	瀬崎ひとみ

13. 肝移植症例における治療抵抗因子の検討に関する研究 .....	52
	谷口 雅彦
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	59
Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷 .....	73

# I. 総括研究報告

# 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）

## 総括研究報告書

### C型肝炎における新規治療法に関する研究

研究代表者 鈴木文孝 国家公務員共済組合連合会虎の門病院 肝臓センター 部長

研究要旨；C型慢性肝炎の genotype1 型、高ウイルス量症例では持続型インターフェロン(PEG-IFN)とリバビリン (RBV) 併用療法が施行されてきたが、完全著効(SVR)率は約 40-50%であり、十分な効果が得られていなかった。特に 50 歳以上の女性での効果は 20-30%と低率であった。最近新規治療薬であるプロテアーゼ阻害剤の telaprevir と PEG-IFN+RBV 併用療法が保険適応となり、治療が開始されている。この3者併用療法では IL28B の遺伝子型、HCV Core のアミノ酸置換の有無が効果に関係することを明らかにしてきた。しかし telaprevir と PEG-IFN+RBV 併用療法では貧血や皮膚症状などの副作用が認められることや効果が十分でない症例も認められる。Telaprevir による治療も含め、C型肝炎に対する新規治療薬、治療法の効果と効果予測因子について基礎的、臨床的に研究を行い、臨床的に有用な新規治療薬、治療法の確立を目指すことが目的である。

新規治療薬のプロテアーゼ阻害剤である telaprevir と PEG-IFN+RBV 併用 24 週間投与 (T12PR24) を施行した genotype1 型高ウイルス量 94 例 (naïve 25 例、前治療再燃 44 例、前治療無効 [NVR] 25 例) の各薬剤の予定投与量に対する投与量と抗ウイルス効果との関連を検討した。全体の治療成績は SVR 73%、TVR 20%、NVR 2%であった。PEG-IFN の投与量別 SVR 率は 80%未満で 58%、80%以上で 79%であった。Telaprevir は投与量 90%以上で 78%、90%未満で 50%であった。RBV は投与量 40%以上で 80%が SVR となった。IL28B の SNP 別では、TT 症例で 94%、TG/GG 症例で 50%の SVR 率であった。TG/GG 症例の SVR 率は、naïve 例 50%、前治療再燃例 91%、前治療無効例 30%であった。PEG-IFN+RBV と NS5A 阻害剤の3者併用では、NS5A 阻害剤(BMS790052)の投与量は 1 日 60mg 群と 10mg 群の 2 群比較にて行われ、naïve 例では、9 例中 6 例が SVR となった。前治療 non-responder 例では、8 例中 2 例が SVR となった。プロテアーゼ阻害剤(BMS-650032)+NS5A 阻害剤併用療法 (内服薬 2 剤；24 週間投与) の治験が日本にて開始されている。Phase IIa 試験全体では、前治療 null responder 群の SVR 率 91%(19/21)、標準治療(SOC)不適格例、不耐用例では 64%(14/22)であり、高い有効率を認めた。また PEG-IFN+RBV+Teprenone 併用療法のランダム化比較試験では、ITT 解析での SVR 率は差を認めなかったが、投与期間延長例では Teprenone 併用群で有意に高かった ( $P=0.040$ )。二重濾過血漿交換療法(DFPP)併用 PEG-IFN+RBV 併用療法では、SVR 率は全体 44%(88/200)、naïve 症例 51%(45/89)、前治療 PEG-IFN/RBV 以外の症例 53%(27/51)、前治療 PEG-IFN/RBV 症例 27%(16/59)であった。さらに肝移植症例に対する治療薬では、治療抵抗性を示した症例で Fluvastatin 併用療法が有効な症例を認めた。一方基礎的検討としてヒト肝細胞キメラマウスの実験で、高脂血症の治療薬であるエゼチミブは、NPC1L1 と拮抗し HCV 感染を抑制することを示した。また C型肝炎ウイルスの脂質への影響や樹状細胞への作用、HCV core 遺伝子発現マウスにおける statin の作用を明らかにした。日本では C型肝炎患者の高齢化が進んでおり、また合併症のある症例も多いため IFN を使用できない患者さんが増加している。したがって将来的には内服薬のみで効果の高い治療法が求められており、現時点で高い治療効果が期待されている。今後はこれら新規薬剤の治療の効果と効果に関する因子や安全性を明らかにしていく必要がある。

## A. 研究目的

C型慢性肝炎の genotype1 型、高ウイルス量症例では持続型インターフェロン (PEG-IFN) とリバビリン (RBV) 併用療法が施行されてきたが、完全著効 (SVR) 率は約 40-50% であり、十分な効果が得られていなかった。特に 50 歳以上の女性での効果は 20-30% と低率であった。最近新規治療薬であるプロテアーゼ阻害剤の telaprevir と PEG-IFN+RBV 併用療法が保険適応となり、治療が開始されている。この 3 者併用療法では IL28B の遺伝子型、HCV Core のアミノ酸置換の有無が効果に関係することを明らかにしてきた。しかし telaprevir と PEG-IFN+RBV 併用療法では貧血や皮膚症状などの副作用が認められることや効果が十分でない症例も認められる。このため副作用が少なく、より効果が高い新規治療薬の出現が期待されている。新規治療薬 (telaprevir 以外のプロテアーゼ阻害剤、NS5A 阻害剤、ポリメラーゼ阻害剤など) の開発と臨床試験が開始されている。また C 型肝炎による肝移植後症例に対する効果的な治療法は依然確立されていない。このような背景から C 型肝炎に対する新規治療薬、治療法の効果と効果予測因子について基礎的、臨床的に研究を行い、臨床的に有用な新規治療薬、治療法の確立を目指すことが目的である。

## B. 研究方法

### (1) PEG-IFN+RBV+Telaprevir 併用療法

Genotype 1 型、高ウイルス量症例に対する PEG-IFN+RBV+telaprevir 併用療法 (12 週および 24 週間投与) の治療成績と効果に関する因子を薬剤の adherence を中心に検討した。

### (2) PEG-IFN+RBV+NS5A 阻害剤併用療法

Genotype 1 型、高ウイルス量症例の naive 例と NVR (前治療 PEG-IFN+RBV 併用療法無効例 ; null responder) 例に対する

PEG-IFN+RBV+NS5A (BMS790052) 阻害剤併用療法 (24 週) の治療成績について検討した。

### (3) プロテアーゼ阻害剤+NS5A 阻害剤併用療法

Genotype 1 型、高ウイルス量症例の naive 例と NVR 例に対するプロテアーゼ阻害剤 (BMS-650032)+NS5A 阻害剤 (BMS790052) 併用療法 (24 週) の治療成績について検討した。

### (4) PEG-IFN+RBV+teprenone 併用療法

胃炎の治療薬として使用されている teprenone には HCV の増殖抑制作用があることが、in vitro の実験にて示されている。Teprenone を併用した 3 者併用療法のランダム化比較試験の成績を解析した。

### (5) 二重濾過血漿交換療法 (DFPP) 併用 PEG-IFN+RBV 併用療法の現況

2008 年より保険適応となっている DFPP 併用 PEG-IFN+RBV 併用療法の現在までの治療成績を解析した。

### (6) サイクロフィリンインヒビターの治療成績

HCV が増殖に必要とするサイクロフィリンをターゲットにしたサイクロスポリン A 骨格を化学修飾することにより作られた alisporivir の効果を検討した。

### (7) 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効果に関する因子

Genotype 1 型高ウイルス量症例において PEG-IFN/RBV 治療での non-responder 症例の宿主側因子 (*IL28B*, *ITPA* gene) とウイルス側因子 (*ISDR/IRRDR/ Core aa70* の変異) について検討を行った。また *IL28B* の遺伝子多型と治療早期のウイルス動態について検討した。

### (8) C 型肝炎ウイルスの感染培養系や感染マウスを用いた新規治療薬の効果 新たな培養系の確立やマウスを用いた抗

HCV 作用のある治療薬に関する研究を行った。

(9) C 型慢性患者の治療前及び PEG-IFN/RBV 併用療法時の生体側反応

C 型慢性肝炎患者、非感染者の末梢血から MDC、PDC、IFN- $\lambda$  高産生 DC (MDC2) を分離し、TLR リガンドで刺激して、IFN- $\beta$ 、IFN- $\lambda$  の発現を検討した。

(10) C 型肝炎ウイルスによる脂質への影響

HCV レプリコン細胞 (OR6 細胞) を用いた検討で、HCV タンパクを発現している細胞では肝性リパーゼ (HTGL) の発現が低下していた。そこで患者の肝組織で抗 HTGL (肝性リパーゼ) 抗体を用いた免疫染色により HTGL の発現を検討した。

(11) 肝移植例での C 型肝炎に対する治療成績

肝移植後の抗 HCV 療法に対する新規治療法の効果について検討した。

(倫理面への配慮)

臨床試験ではその目的・方法、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説明し同意を文章または口頭にて取得し研究を行った。

## C. 研究結果

(1) PEG-IFN+RBV+Telaprevir 併用療法

Telaprevir (MP-424) と PEG-IFN+RBV 併用療法 24 週間投与 (T12PR24 ; telaprevir と PEG-IFN+RBV 併用療法 12 週間投与しその後 PEG-IFN+RBV 併用療法 12 週間を継続) を施行した genotype1 型高ウイルス量 94 例 (naïve 25 例、前治療再燃 44 例、前治療無効 [NVR] 25 例) の各薬剤の予定投与量に対する投与量と抗ウイルス効果との関連を検討した。全体の治療成績は SVR 73%、TVR 20%、NVR 2%であった。PEG-IFN の投与量別 SVR 率は 80%未満で 58%、80%

以上で 79%であった。Telaprevir は投与量 90%以上で 78%、90%未満で 50%であった。RBV は投与量 40%以上で 80%が SVR となった。IL28B の SNP 別では、TT 症例で 94%、TG/GG 症例で 50%の SVR 率であった。TG/GG 症例の SVR 率は、naïve 例 50%、前治療再燃例 91%、前治療無効例 30%であった。(豊田)

次世代シーケンサーを用いて HCV の NS3 領域のプロテアーゼ阻害剤の耐性ウイルスの変化について検討した。V36A, T54A, A156T などの耐性変異は治療開始前に少数ながら存在する症例があった。しかし 3 者併用療法の治療過程において消失していた。(坂本)

(2) PEG-IFN+RBV+NS5A 阻害剤併用療法

NS5A 阻害剤である BMS-790052 は単剤にても HCV に対して抗ウイルス作用があることが明らかになっている。日本では、PEG-IFN+RBV と NS5A 阻害剤の 3 者併用療法の治験が行われている。(第 II 相試験) 対象は genotype 1 型の高ウイルス量症例で naïve 症例、前治療無効例 (Non-responder) で施行されている。投与方法は naïve 症例が NS5A [60mg 又は 10mg]+PEG-IFN  $\alpha$  2b+RBV の 24 週間と placebo+ PEG-IFN  $\alpha$  2b+RBV の 48 週間の比較試験、前治療無効例 (non-responder) は NS5A [60mg 又は 10mg]+PEG-IFN  $\alpha$  2b+RBV の 24 週間の比較試験である。Naïve 例 ; naïve 例 9 例、PEG-IFN/RBV の non-responder 8 例に対して治療が行われた。NS5A 阻害剤 (BMS790052) の投与量は 1 日 60mg 群と 10mg 群の 2 群比較にて行われた。naïve 例では、9 例中 6 例が SVR となった。このうち 60mg 群では 4 例全例が SVR となった。開始時の NS5A 領域の遺伝子配列を検討 (PCR-direct sequence 法) すると BMS790052 に対する耐性変異は検出されなかった。non-responder 例では、8 例中 2 例が SVR となった。SVR



の2例はいずれもIL28B TTでCore aa70が mutant であった。治療開始時BMS790052に対する耐性変異が認められた1例は、relapseした。(瀬崎、鈴木)

### (3) プロテアーゼ阻害剤+NS5A 阻害剤併用療法

虎の門病院では、前治療 null responder の11例と、標準治療(SOC)不適格例、不耐用例12例で行われた。前治療 null responder 群では、1例が Bil 上昇で中止(最終的にはSVR)、1例が4週目にウイルスが陰性化しなかったためにSOC併用に移行したが、残りの9症例はSVRとなった。IL28B や Core の aa70 番に関しては、治療効果と関係なかった。標準治療(SOC)不適格例、不耐用例12例では、7例がSVRとなった。治療開始時BMS790052に対する耐性変異が認められた3例は、relapse または投与中に virological breakthrough をおこした。(瀬崎、鈴木) さらに Phase IIa 試験全体では、前治療 null responder 群の SVR 率 91%(19/21)、標準治療(SOC)不適格例、不耐用例では64%(14/22)であり、高い有効率を認めた。(鈴木)

### (4) PEG-IFN+RBV+teprenone 併用療法

Teprenone は、コレステロール生合成経路におけるゲラニルゲラニルピロリン酸を阻害するゲラニル化合物の1つである。In vitro の実験系でteprenoneにはHCVの増殖抑制作用があることが明らかになった。PEG-IFN+RBV+teprenone 併用療法の効果についてランダム化比較試験(PEG-IFN/RBV [I 群 ;n=52] vs. teprenone+PEG-IFN/RBV [II 群;n=54])が行われた。Teprenone 投与群は慢性胃炎を合併している症例である。ITT解析でのSVR率は、I 群 42%、II 群 50%であった。(P=0.269)さらに投与期間延長例でのSVR率はI 群(n=15)47%、II 群(n=10)90%であった。(P=0.040) (岩崎)

### (5) 二重濾過血漿交換療法(DFPP)併用

### PEG-IFN+RBV 併用療法

多施設による200症例の検討を行った。前治療別に未治療79例、前治療PEG-IFN/RBV療法以外47例、PEG-IFN/RBV療法54例であった。DFPP併用PEG-IFN $\alpha$ ・RBV併用療法のSVR率は全体44%(88/200)、naïve症例51%(45/89)、前治療PEG-IFN/RBV以外の症例53%(27/51)、前治療PEG-IFN/RBV症例27%(16/59)であった。またNaïve例では、cEVRが53%の症例で得られ、このうち再燃は6例(20%)であった。また前治療PEG-IFN/RBV症例では、cEVRの5例中1例のみが48週間投与でSVRとなった。65歳以上の症例では59例中16例(27%)で中止になったが、完遂例では56%がSVRとなった。(酒井)

### (6) サイクロフィリンインヒビターの治療成績

Alisporivir+PEG-IFN+RBV 3者併用療法の治療成績について検討した(EUの成績)。SVR率はそれぞれ標準治療群で55%、三者併用群で76%と、三者併用-response guided therapy (RGT)群で69%、三者併用24週群で53%であった。三者併用群48週群ではSVRが標準治療群に比して有意に高かった(P=0.008)。(井上)

### (7) 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効果に関係する因子

PEG-IFN+RBV併用療法(n=229)においてNVR(non-responder)に関係する因子を解析すると、AFP、IRRDR、IL28Bが重要であった。さらにIL28BがTG/GGでIRRDRの変異数が2以下の場合には54%でNVRになり、IL28BがTG/GGでCore aa70がmutantの場合には67%がNVRとなった。(坂本) PEG-IFN+RBV併用療法開始時のウイルスの減少量を1st phase, 2<sup>nd</sup> phaseで検討するとIL28BがTT型症例いずれのphaseにお

いてもウイルスの減少量が多かった。ペグインターフェロン+リバビリン 2 剤併用投与後の早期 HCV 減少量から nonTT を予測する cutoff 値を ROC 解析で求めると、1、2、4 週において HCV 減少量がそれぞれ 0.5 log、0.9 log、1.7log 未満の症例は、感度 89%・特異度 87%で non-TT であることが多かった。また、*IL28B* 遺伝子多型と実際の治療効果が解離した症例におけるインターフェロン応答性の予測にも早期 HCV 動態を解析することが有用で、感度 87%、特異度 81%、PPV65%、NPV94%で *IL28B* 遺伝子多型による予測に比し良好であった。このため初期のウイルス動態から *IL28B* の SNPs がある程度予測可能であった。(朝比奈)

(8) C 型肝炎ウイルスの感染培養系や感染マウスを用いた新規治療薬の効果  
線維性胆汁うっ滞性肝炎を発症し、IFN 治療に無反応であった患者から採取された全長 HCV RNA を用い cDNA コンストラクトを作成し、T7 RNA ポリメラーゼで全長 HCV RNA を合成した。HCV RNA の NS2 に 1 カ所と NS4B に 2 カ所変異を導入し、さらに Huh7 細胞を用いて樹立した Cure 化細胞にて培養したところ、約 20 倍に感染効率が向上した。改良した培養系を用いて、IFN- $\alpha$  と Simvastatin による抗ウイルス効果を測定すると、IFN による抗 HCV 効果を明確に確認することが可能であった。(梅村)

Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1) は肝臓に発現しているコレステロールのトランスポーターである。肝癌細胞株において siRNA や抗体を用いて NPC1L1 の発現を抑制すると JFH-1 の感染が抑制された。また高脂血症の治療薬であるエゼチミブは、NPC1L1 と拮抗することが明らかになっている。ヒト肝細胞キメラマウスの実験を行いエゼチミブによる HCV 感染抑制を証明した。NPC1L1 は HCV の replication では

なく、entry に関与していることを明らかにした。(今村)

HCV core 遺伝子発現マウス、コントロールマウスそれぞれに statin 投与群、非投与群を設定し western blotting, real time PCR によって肝臓の脂質代謝遺伝子群とともに apoptosis 関連蛋白について検討した。HCV core 蛋白による脂質不飽和酵素、脂肪酸合成酵素の発現亢進が低下するとともに抑制されていた GPAM (mitochondria 内への脂質取り込み) 発現改善を認めた。HCV core 遺伝子発現マウスにおいてのみ statin は apoptosis signal を誘導し caspase 3 の切断をマウス肝臓で確認した。(森屋)

(9) C 型慢性患者の治療前及び PEG-IFN/RBV 併用療法時の生体側反応  
C 型肝炎患者 PDC においては、IFN- $\beta$  の発現は非感染者 DC より低下していたが、MDC、MDC2 では IFN- $\beta$  に差を認めなかった。MDC、PDC ともに IFN- $\lambda$  の発現は両群で差を認めなかったが、MDC2 では IL-28B の産生能は C 型慢性肝炎患者群では著明に低下していた。IL-28B SNP major/minor 間では、各 DC における IFN- $\beta$ 、IFN- $\lambda$  の発現に差を認めなかった。以上の結果より、C 型慢性肝炎患者 MDC2 では IFN- $\lambda$  産生能は低下しており、免疫病態への関与が示唆された。(考藤)

(10) C 型肝炎ウイルスによる脂質への影響

患者の肝組織で抗 HTGL (肝性リパーゼ) 抗体を用いた免疫染色により HTGL の発現検討を行った。この結果患者検体でも HCV 感染により HTGL の発現が低下している傾向を認めた。(斉藤)

(11) 肝移植例での C 型肝炎に対する治療成績

肝移植後に治療抵抗性を示した症例 7 例に対して Fluvastatin 併用療法を施行した。3

例でウイルス量の低下傾向を示し、うち 1 例が PEG-IFN+RBV 療法中止後もウイルス量は現在検出限界以下であった。また Fluvastatin の効果を認めなかった 4 例のうち、2 例は PEG-IFN を alfa-2b から 2a に変更し、現在までウイルス量は検出限界以下となっている。同様に 1 例は PEG-IFN alfa-2a から IFN-beta+DFPP 療法に変更し、ウイルス量の漸減を認めた。(谷口)

#### D. 考察

C 型慢性肝炎の genotype 1 型、高ウイルス量の症例での PEG-IFN+RBV 併用療法 48 週間投与の SVR 率は約 40-50%であり十分な効果が得られていない。特に 50 歳以上の女性での効果は 20-30%と低率であった。このため投与期間の延長が行われているが、経済的または身体的負担も大きい。さらに現在の併用療法では投与中にウイルスの陰性化しない症例も約 25%存在する。このような現実を踏まえ、新規治療薬や治療法の効果が期待されている。

現在 Telaprevir と PEG-IFN+RBV 併用療法 (24 週間投与) は国内第 III 相試験が終了し 2011 年 11 月に薬事承認された。治験の行われた 94 例での薬剤投与量と抗ウイルス効果を検討した。PEG-IFN では 80%以上、telaprevir では 90%以上、RBV では 40%以上で SVR 率が高率であった。このように副作用の状況を判断しながら、adherence の向上を目指すことも必要である。また次世代シークエンサーを用いて HCV の NS3 領域のプロテアーゼ阻害剤の耐性ウイルスの変化について検討では、耐性ウイルスが投与前に少数存在している症例でも SVR 例になっていた。耐性ウイルスと効果に関しては、さらに今後の検討が必要である。

PEG-IFN+RBV+NS5A 阻害剤併用療法の治験も進行している。NS5A 阻害剤(BMS-790052)の 60mg 投与群、naive 例では、高率に SVR になった。さらに貧血や皮疹などの副作用が少

なく今後有用な治療となる可能性がある。

プロテアーゼ阻害剤(BMS-650032)+NS5A 阻害剤(BMS-790052)併用療法の治験が行われている。Null responder では高率に SVR を得られている。また naive 例においても高い有効性を認めている。安全性に関しては、中止例が認められたものの、中止後改善を認めている。日本では高齢の C 型肝炎患者も多く、また精神疾患や循環器、呼吸器疾患の合併で IFN 療法の施行できない症例も多く存在する。IFN を使用しない内服薬の併用療法は、今後画期的な治療法となる可能性が高い。現在多施設での Phase III 試験が開始されている。今後は治療効果に関係する因子についての検討も必要である。

PEG-IFN+RBV+teprevone 併用療法のランダム化比較試験が行われた。投与期間延長にて teprevone 併用療法の効果が示された。慢性胃炎合併例での teprevone 投与は、効果を高める可能性がある。

DFPP 併用 PEG-IFN+RBV 併用療法も全国的に施行されてきている。Naive 例では、cEVR が半数以上の症例で得られた。生体側因子やウイルス側因子についての検討を行いどのような症例で効果が高いか検討する必要がある。

サイクロフィリンインヒビターである alisporivir と PEG-IFN+RBV 3 者併用療法の治療成績 (EU の成績) が明らかになってきている。DAAs との成績の比較や副作用についての検討が今後必要である。

PEG-IFN+RBV 併用療法の治療効果と効果に関係する因子としてサイトカインやウイルス側因子(IRDDR 変異数、治療開始初期のウイルス動態など)が重要であることが明らかになってきている。これらの因子に関しても今後 telaprevir などの新規治療薬で検討し、治療効果との関係を明らかにする必要がある。

新規治療薬の開発や効果を明らかにするために C 型肝炎ウイルスの感染培養系や感染マウスを用いた研究が必要である。当研究班で

は、レプリコンやマウスモデルを用いて新規治療薬の開発や効果の判定を行っている。新規に作成したレプリコンも用いて IFN とスタチン製剤の効果が確認された。またヒト肝細胞キメラマウスを用いた実験でエゼチミブによる HCV 感染抑制が証明された。エゼチミブの HCV に対して新たな作用機序が示され、臨床への応用の可能性も考えられている。スタチン製剤は、GPAM の発現改善を認めるとともに apoptosis への関与が示唆されている。スタチン製剤の新たな作用機序が明らかになってきている。

C 型慢性肝炎患者における免疫学的検討では、HCV 感染症の免疫病態において、DC 機能の低下が関与する可能性が示唆された。*IL28B* SNP との関係は他の因子を含めさらなる検討が必要である。

一方昨年度の検討から HCV 1b 型レプリコン細胞において HTGL の発現低下が認められた。今年度は免疫染色により HTGL の発現検討を行い、患者検体でも HCV 感染により HTGL の発現が低下している傾向を認めた。脂質と HCV との関係を詳細に検討することは将来的に新規治療薬の開発に繋がる可能性がある。

肝移植例での C 型肝炎に対する治療成績は、不十分な成績である。移植後の IFN 療法の成績に関与する因子としては、ウイルス変異、ウイルス量、genotype、生体側因子として *IL28B* SNPs (ドナー、レシピエントともに)、免疫抑制剤の量、IFN や RBV の投与量なども解析する予定である。さらに今後は新規治療薬、治療法での成績を集積する必要がある。

#### E. 結論

現在の C 型慢性肝炎治療の成績をさらに向上させる新たな治療薬、治療法として PEG-IFN+RBV+telaprevir 併用療法が、2011 年に保険適応となり多くの症例で治療が開始さ

れている。この際の効果に関係する因子を当研究班では明らかにした。今後 PEG-IFN+RBV+NS5A 阻害剤併用療法や telaprevir 以外のプロテアーゼ阻害剤と PEG-IFN+RBV の併用療法が次の治療法として期待されている。さらに将来的には IFN を使用しない内服薬での治療効果が期待されている。日本では C 型肝炎患者の高齢化が進んでおり、今後内服薬のみの治療の安全性と効果を明らかにしていく意味は非常に大きい。また C 型肝炎ウイルスの感染培養系や感染マウスを用いた研究を用いて上記の新規治療薬の基礎的検討からも新たな治療薬が開発される可能性がある。

#### 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. Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kawamura Y, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Chayama K, Miyakawa Y, Kumada H. Association of two polymorphisms of the *IL28B* gene with viral factors and treatment response in 1,518 patients infected with hepatitis C virus. *J Gastroenterol.* 2012 in press.
2. Mori N, Suzuki F, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Saito S, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H. Determinants of the clinical outcome of patients with severe acute exacerbation of chronic hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol.* 2012 in press.
3. Suzuki F, Arase Y, Suzuki Y, Akuta N, Sezaki H, Seko Y, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saito S, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H. Long-term

- efficacy of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection in Japan. *J Gastroenterol*. 2012 in press.
4. Yamada I, Suzuki F, Kamiya N, Aoki K, Sakurai Y, Kano M, Matsui H, Kumada H. Safety, pharmacokinetics and resistant variants of telaprevir alone for 12 weeks in hepatitis C virus genotype 1b infection. *J Viral Hepat*. 2012 Feb;19(2):e112-9.
  5. Matsumoto N, Arase Y, Seko Y, Imai N, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Kobayashi M, Suzuki Y, Saito S, Suzuki F, Ikeda K, Kumada H, Aida K, Kobayashi T. Prevalence and predictive factors of diabetes in hepatitis virus positive liver cirrhosis with fasting plasma glucose level of <126 mg/dL. *Hepatol Res*. 2012 in press.
  6. Arase Y, Kobayashi M, Suzuki F, Suzuki Y, Kawamura Y, Akuta N, Imai N, Kobayashi M, Sezaki H, Matsumoto N, Saito S, Hosaka T, Ikeda K, Kumada H, Ohmoto Y, Amakawa K, Hsieh SD, Ogawa K, Tanabe M, Tsuji H, Kobayashi T. Difference in malignancies of chronic liver disease due to non-alcoholic fatty liver disease or hepatitis C in Japanese elderly patients. *Hepatol Res*. 2012 in press.
  7. Hanada K, Nakai K, Tanaka H, Suzuki F, Kumada H, Ohno Y, Ozawa S, Ogata H. Effect of nuclear receptor downregulation on hepatic expression of cytochrome P450 and transporters in chronic hepatitis C in association with fibrosis development. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2012 in press.
  8. Kawamura Y, Arase Y, Ikeda K, Seko Y, Imai N, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Ohmoto Y, Amakawa K, Tsuji H, Kumada H. Large-scale long-term follow-up study of Japanese patients with non-alcoholic Fatty liver disease for the onset of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol*. 2012 Feb;107(2):253-61.
  9. Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Chayama K, Nakamura Y, Kumada H. Amino Acid Substitution in HCV Core/NS5A Region and Genetic Variation Near IL28B Gene Affect Treatment Efficacy to Interferon plus Ribavirin Combination Therapy. *Intervirology*. 2012;55(3):231-41.
  10. Arase Y, Suzuki Y, Suzuki F, Matsumoto N, Akuta N, Imai N, Seko Y, Sezaki H, Kawamura Y, Kobayashi M, Hosaka T, Saito S, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H. Efficacy and safety of combination therapy of natural human interferon beta and ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Intern Med*. 2011;50(19):2083-8.
  11. Imai N, Ikeda K, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Saitoh S, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Kumada H. Previous chemoembolization response after transcatheter arterial chemoembolization (TACE) can predict the anti-tumor effect of subsequent TACE with miriplatin in patients with recurrent hepatocellular carcinoma. *Oncology*. 2011;80(3-4):188-94.
  12. Kobayashi M, Hosaka T, Ikeda K, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Kumada H. Highly sensitive AFP-L3% assay is useful for predicting recurrence of hepatocellular carcinoma after curative

- treatment pre- and postoperatively. *Hepatol Res.* 2011 Nov;41(11):1036-45.
13. Chayama K, Hayes CN, Abe H, Miki D, Ochi H, Karino Y, Toyota J, Nakamura Y, Kamatani N, Sezaki H, Kobayashi M, Akuta N, Suzuki F, Kumada H. IL28B But Not ITPA Polymorphism Is Predictive of Response to Pegylated Interferon, Ribavirin, and Telaprevir Triple Therapy in Patients With Genotype 1 Hepatitis C. *J Infect Dis.* 2011 Jul;204(1):84-93.
  14. Arase Y, Suzuki F, Kobayashi M, Suzuki Y, Kawamura Y, Matsumoto N, Akuta N, Kobayashi M, Sezaki H, Saito S, Hosaka T, Ikeda K, Kumada H, Ohmoto Y, Amakawa K, Tsuji H, Hsieh SD, Kato K, Tanabe M, Ogawa K, Hara S, Kobayashi T. The Development of Chronic Kidney Disease in Japanese Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Intern Med.* 2011;50(10):1081-7.
  15. Azakami T, Hayes CN, Sezaki H, Kobayashi M, Akuta N, Suzuki F, Kumada H, Abe H, Miki D, Tsuge M, Imamura M, Kawakami Y, Takahashi S, Ochi H, Nakamura Y, Kamatani N, Chayama K. Common genetic polymorphism of ITPA gene affects ribavirin-induced anemia and effect of peg-interferon plus ribavirin therapy. *J Med Virol.* 2011 Jun;83(6):1048-57.
  16. Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Amino acid substitutions in hepatitis C virus core region predict hepatocarcinogenesis following eradication of HCV RNA by antiviral therapy. *J Med Virol.* 2011 Jun;83(6):1016-22.
  17. Ikeda K, Kobayashi M, Kawamura Y, Imai N, Seko Y, Hirakawa M, Hosaka T, Sezaki H, Akuta N, Saitoh S, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Kumada H. Stage progression of small hepatocellular carcinoma after radical therapy: comparisons of radiofrequency ablation and surgery using the Markov model. *Liver Int.* 2011 May;31(5):692-9.
  18. Arase Y, Suzuki F, Kobayashi M, Suzuki Y, Kawamura Y, Matsumoto N, Akuta N, Imai N, Kobayashi M, Sezaki H, Saito S, Hosaka T, Ikeda K, Kumada H, Ohmoto Y, Amakawa K, Tsuji H, Hsieh SD, Kobayashi T. Efficacy and safety in sitagliptin therapy for diabetes complicated by chronic liver disease caused by hepatitis C virus. *Hepatol Res.* 2011 Jun;41(6):524-9.
  19. Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Sezaki H, Hirakawa M, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Chayama K, Kamatani N, Nakamura Y, Miyakawa Y, Kumada H. Influence of *ITPA* Polymorphism on Decreases of Hemoglobin during Treatment with Pegylated IFN, Ribavirin and Telaprevir. *Hepatology.* 2011;53:415-421.
  20. Hayes CN, Kobayashi M, Akuta N, Suzuki F, Kumada H, Abe H, Miki D, Imamura M, Ochi H, Kamatani N, Nakamura Y, Chayama K. HCV substitutions and IL28B polymorphisms on outcome of peg-interferon plus ribavirin combination therapy. *Gut.* 2011 Feb;60(2):261-7.
  21. Tadokoro K, Suzuki F, Kobayashi M, Yamaguchi T, Nagano M, Egashira T,

Kumada H. Rapid detection of drug-resistant mutations in hepatitis B virus by the PCR-Invader assay. J Virol Methods. 2011 Jan;171(1):67-73.

22. 保坂哲也、鈴木文孝、小林正宏、瀬古裕也、今井則博、平川美晴、川村祐介、瀬崎ひとみ、芥田憲夫、鈴木義之、斎藤聡、荒瀬康司、池田健次、小林万利子、熊田博光. B型慢性肝疾患に対する核酸アナログ療法による HBs 抗原消失とその関連因子の検討. 肝臓 52: 255-257, 2011.
23. 鈴木義之、瀬崎ひとみ、芥田憲夫、鈴木文孝、今井則博、平川美晴、川村祐介、保坂哲也、小林正宏、斎藤聡、荒瀬康司、池田健次、小林万利子、熊田博光. NS5A 阻害剤と NS3 プロテアーゼ阻害剤併用投与における早期抗ウイルス効果. 肝臓 52: 147-149, 2011.
24. 小林万利子、鈴木文孝、鈴木義之、芥田憲夫、瀬崎ひとみ、川村祐介、瀬古裕也、保坂哲也、小林正宏、斎藤聡、荒瀬康司、池田健次、熊田博光. コバス TaqManHBV「オート」v2.0 における同一時の血清検体と血漿検体の HBVDNA 検出率の検討. 肝臓 52: 756-757, 2011.
4. 芥田 憲夫、鈴木 文孝、熊田 博光。シンポジウム 1: HCV core アミノ酸置換が肝発癌・代謝要因に及ぼす影響、第 47 回日本肝臓学会総会、2011.
5. 鈴木 文孝、池田 健次、熊田 博光。ワークショップ 6: B 型慢性肝炎に対する核酸アナログ製剤投与により出現する多剤耐性ウイルスの遺伝子学的検討、第 47 回日本肝臓学会総会、2011.
6. 瀬崎 ひとみ、鈴木 文孝、熊田 博光。パネルディスカッション 10: C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロンーリバビリンおよび新規抗 HCV 薬との併用療法の治療成績、第 47 回日本肝臓学会総会、2011.
7. 芥田 憲夫、鈴木 文孝、熊田 博光。シンポジウム 8: 新規抗 HCV 療法を含めた難治要因の検討、第 97 回日本消化器病学会総会、2011.
8. 川村 祐介、池田 健次、瀬古 裕也、今井 則博、平川 美晴、保坂 哲也、小林 正宏、斎藤 聡、瀬崎 ひとみ、芥田 憲夫、鈴木 文孝、鈴木 義之、荒瀬 康司、熊田 博光。ミニシンポジウム 354: 非アルコール性脂肪性肝障害 (NAFLD) の長期経過にて肝発癌のみられた症例の検討、第 97 回日本消化器病学会総会、2011.

## 2. 学会発表

1. 鈴木 文孝、瀬崎 ひとみ、熊田 博光。シンポジウム 10: C 型肝炎に対する新規薬剤 (プロテアーゼ阻害剤、NS5A 阻害剤) の治療効果、第 15 回日本肝臓学会大会、2011.
2. 芥田 憲夫、鈴木 文孝、熊田 博光。シンポジウム 2: C 型肝炎の治療抵抗性と肝発癌に影響するウイルス・宿主要因の検討、第 15 回日本肝臓学会大会、2011.
3. 保坂 哲也、鈴木 文孝、熊田 博光。シンポジウム 3: B 型肝炎に対する核酸アナログ製剤の問題点と salvage 治療としてのテノフォビルの有効性、第 15 回日本肝臓学会大会、2011.

## 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。

## II. 分担研究報告



# 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

### 二重濾過血漿交換療法（DFPP）併用 Peg-IFN・Ribavirin 併用療法の治療成績

研究分担者 酒井明人 金沢大学附属病院光学医療診療部

研究要旨;セロタイプ 1・高ウイルス量に対する DFPP 併用 PEG-IFN/RBV 療法の現況について多施設共同調査を行った。対象は 269 例で DFPP の安全性解析を行った。治療成績では治療終了 24 週間後が解析可能な 200 例を対象とし、前治療別に未治療 79 例、前治療 PEG-IFN/RBV 療法以外 47 例、PEG-IFN/RBV 療法 54 例。全体では ITT 解析で 200 例中 88 例(44.2%)、PP 解析で 181 例中 84 例(48.6%)が SVR であった。治療歴別では未治療 57.0%、PEG-IFN/RBV 療法以外 57.4%、PEG-IFN/RBV 療法 29.6%で SVR であった。前治療 PEG-IFN/RBV では前回再燃で 42.3%、無効 13.3%で SVR あり、前治療 PEG-IFN/RBV 再燃例では DFPP 併用にて cEVR が得られても 72 週投与が必要であった。前治療 PEG-IFN/RBV 無効例では SVR は低率だが、前回 2Log 低下が得られた症例では SVR となる可能性がある。65 歳以上の高齢者 59 症例においては PEG-IFN/RBV 療法による副作用中止が 27.1%認められるものの治療完遂例では SVR 55.8%と比較的良好であった。テラプレビル併用療法が困難とされる高齢者においては DFPP 併用療法は考慮すべき治療法と考えられた。

#### A. 研究目的

平成 20 年 4 月より二重濾過血漿交換療法(Double Filtration Plasmapheresis:以下 DFPP)が新規保険収載となった。DFPP 療法は Interferon  $\alpha$  2b+Ribavirin 療法との併用にて治療開始 2 週間後の HCV RNA 量の低下が非併用よりも認められ(Hepato Res: 2006)、その後 Peginterferon/Ribavirin (PEG-IFN/RBV)療法との併用で特に無効・再燃例において著効率が優れていること(DFPP 併用:非併用=77.8%:50.0%)が示された(Hepato Res: 2007)。現在セロタイプ 1・高ウイルス量に対する DFPP 併用 PEG-IFN/RBV 療法は保険収載後全国で 1000 例以上が施行されているが、未だまとまった報告が少なく、使用状況・成績が明らかでない。平成 21、22 年より継続して全国での使用状況・治療成績を明らかにし、テラプレビル併用療法が保険認可となった現在 DFPP 併用療法の適切な使用法を検討した。

#### B. 研究方法

研究協力の得られた全国施設より DFPP 併用

PEG-IFN/RBV 療法を行った 269 例を集積し、PEG-IFN/RBV 療法終了 24 週間後の効果判定可能であった 200 例で治療成績を検討した。治療開始時の臨床背景、投与開始 4 週間後、12 週間後、24 週間後、終了時、治療終了 24 週間後の HCV RNA 量の推移を前治療ごと(PEG-IFN/RBV が前治療であるか、それ以外か)に比較した。また治療に伴う有害事象については全 269 例で検討した。HCV RNA (Taqman 法)検出せずを HCV RNA 陰性とした。

テラプレビル併用療法導入が困難と予想される 65 歳以上の症例、また少数であるが IL-28B、Core70 番の測定を行っている症例で DFPP 併用療法の成績を検討した。また DFPP 併用療法の機序として中性脂肪除去効果に注目し DFPP 併用療法前後での肝脂肪量を MRS (Magnetic Resonance Spectroscopy) で検討した。

#### C. 研究結果

##### 【DFPP+PEG-IFN/RBV 併用療法全体の成績】

治療終了 24 週間後の効果判定可能症例全体での著効

(SVR)率はITT(Intension to Treat)解析で44.2%、PP(Per Protocol)解析で48.6%であった(図1)。未治療例では57.0%(PP)、前治療PEG-IFN/RBV以外症例では57.4%(PP)、前治療PEG-IFN/RBV症例では29.6%(PP)であった。

### SVR率:前治療歴別

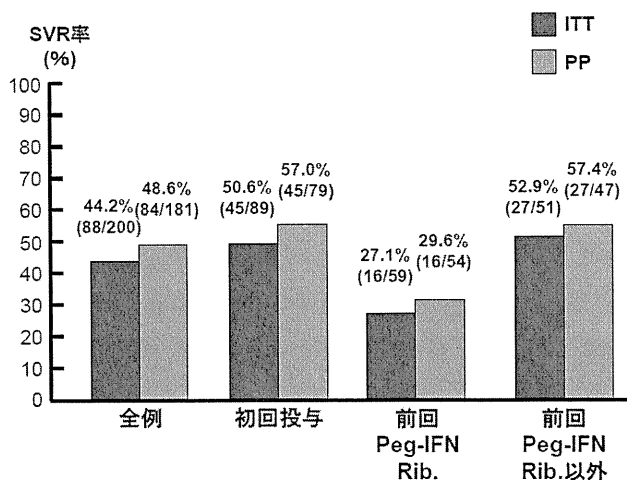


図1 治療歴別DFPP併用療法の著効率

未治療例では4週間後HCV RNA陰性(RVR)は12.9%、12週間後陰性(cEVR)は52.9%、治療終了時(EOT)74.7%、SVR57.0%であった(図2:全てPP解析)。cEVRであった41例中再燃したのは8例(19.5%)であった。12週間後以降にHCV RNA陰性化した(LVR)24症例では48週投与の3例中2例(66.7%)が再燃したが、72週投与では21例中10例(47.6%)と延長投与が再燃を防ぐのに有効であった。

### HCV RNA陰性化率:初回投与例

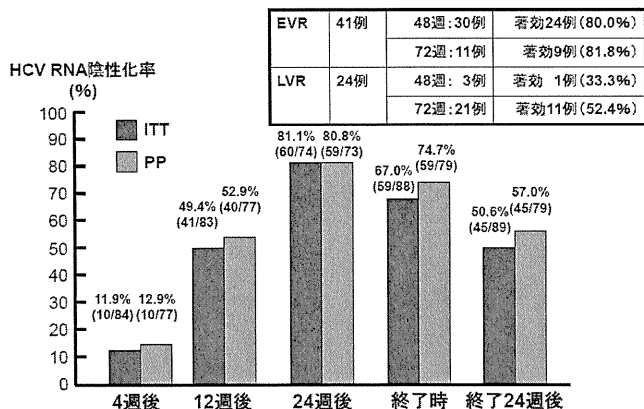


図2 DFPP併用療法初回投与例のDFPP併用療法の治療成績

前治療がPEG-IFN/RBV療法以外であった症例ではRVR8.5%、cEVR45.7%、EOT74.5%で、SVR57.4%であった。

前治療PEG-IFN/RBV療法であった57症例においてRVR7.7%、cEVR28.8%、EOT56.6%で、SVR29.6%であった(図3)。

### HCV RNA陰性化率:前治療Peg-IFN/Rib.

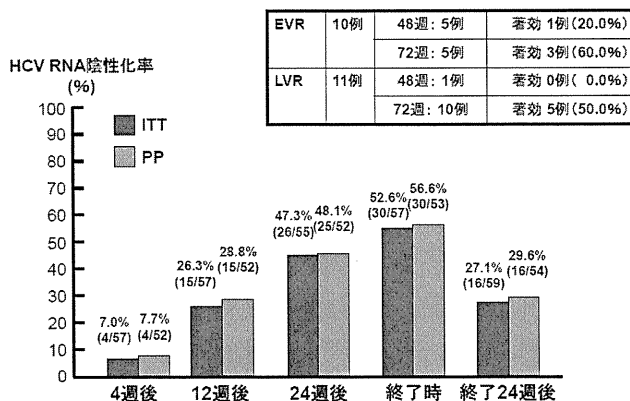


図3 前治療PEG-IFN/RBV療法症例のDFPP併用療法の治療成績

cEVR10例中48週投与5例中4例(80.0%)、72週投与5例中2例(40.0%)が再燃した。LVR12例では48週投与1例中1例(100%)、72週投与10例中5例(50.0%)が再燃した。前治療反応別では再燃42.3%、無効13.3%でSVRであった。前回LVRであった11症例にDFPP併用を行い5例(45.5%)でcEVRとなったが48週投与4例では3例が再燃した。無効例では前回2Log低下が得られた症例ではSVR20.0%であったが、2Log低下もなかった症例ではSVR6.3%と低率であった(図4)。

### SVR率:前治療Peg-IFN/Rib.

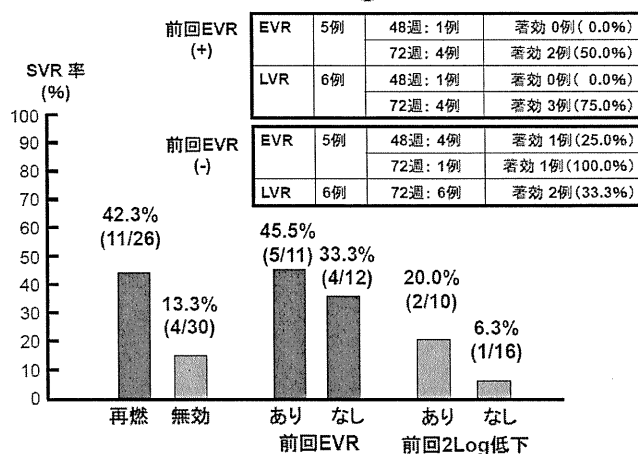


図4 前治療PEG-IFN/RBV療法症例の前治療反応別DFPP併用療法の治療成績

【DFPP+PEG-IFN/RBV 併用療法 65 歳以上の成績】  
65 歳以上で DFPP+PEG-IFN/RBV 併用療法は 59 例で施行されており全体の 31.1%であった。副作用中止が 16 例(27.1%)いるため全体での著効(SVR)率は ITT で 40.7%であるが PP で 55.8%だと比較的良好であった(図 5)。

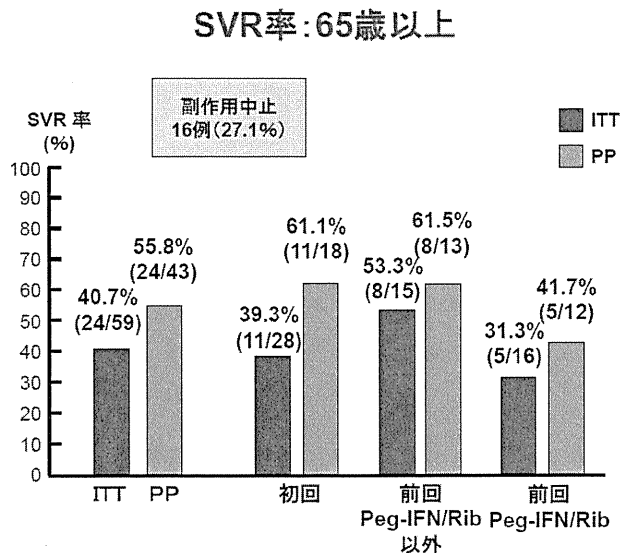


図 4 DFPP併用療法の 65 歳以上の治療成績

初回治療例、前治療 PEG-IFN/RBV 療法以外では SVR60%以上であり、前治療 PEG-IFN/RBV 療法でも SVR41.7%であった。DFPP施行期間における中止例はなかった。

【IL-28B遺伝子多型およびCore70 変異と DFPP +PEG-IFN/RBV 併用療法 65 歳以上の成績】

IL-28B遺伝子を測定していたのは 20 例でありメジャー13 例、マイナー7 例であった。SVRはメジャーで 46.2%、マイナー28.6%であった。Core70 変異は 41 例で測定されており、SVRはWild53.8%、Mutant53.3%と差を認めなかった。

【DFPP 療法前後での肝脂肪の変化】

DFPP療法がその効果をあげる機序のひとつとして中性脂肪除去効果に着目し、DFPP 前後において肝脂肪量をMRS (Magnetic Resonance Spectroscopy)で測定し治療反応と検討した。DFPP 併用療法 4 例でDFPP前および 5 回終了後、DFPPを併用しない通常 PEG-IFN/RBV 療法 2 症例では治療開始前および 10

日後でMRSによる肝臓中中性脂肪量を検討した。

**MRSによる肝臓中TG量の検討**

- DFPPは中性脂肪も効率よく除去できる
- HCVの増殖の場としてLipid dropletsが重要である
- MRS (Magnetic Resonance Spectroscopy)は生体組織の水分量に対する中性脂肪(TG)量を比較測定でき、DFPP療法前後での肝臓中TG量の変化を非侵襲的に測定できる。

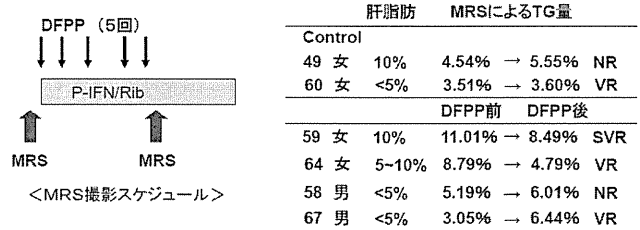
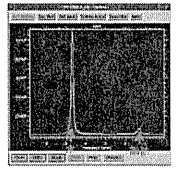


図 5 DFPP 前後での肝脂肪の検討

コントロールでは PEG-IFN/RBV 療法開始 10 日間では肝脂肪量に変化は無かった。DFPP 併用療法では特に肝生検で肝脂肪量の多かった 2 症例でDFPP後に肝脂肪量の減少が見られ、2 例とも HCV RNA は陰性化した。一方肝脂肪量の少ない 2 症例ではDFPP 後も肝脂肪量は減少せず 1 例は無効例であった。

D. 考察

DFPP 併用 PEG-IFN/RBV 療法では SVR が未治療 57.0%、前回 PEG-IFN/RBV 以外で 57.4%と保険収載前の全国成績と同等であった。前治療が PEG-IFN/RBV 療法であったものは、DFPP にて cEVR が得られても 72 週投与が望ましい。無効例では SVRは得にくい、前回 2Log 低下が得られた症例では SVR となる可能性がある。またテラプレビル併用療法が困難とされる高齢者において、通常 PEG-IFN/RBV 療法同様副作用中止率は高いものの治療完遂例では比較的著効率は高く、治療選択の上で高齢者では考慮すべきと考えられた。

測定症例が少ないため検討不十分だがIL-28B遺伝子多型に関しては特に通常 PEG-IFN/RBV 療法の成績と変わらないと考えられる。DFPPによる肝脂肪量の変化は特に治療前より肝脂肪量の多い症例で変化が認められており更なる検討の余地があると考えられる。

E. 結論

多施設共同でDFPP 併用 PEG-IFN/RBV 療法の治療成績を調査した。DFPP 併用療法はおおむね通常

PEG-IFN/RBV 療法より約 10%ほど著効率を上げる可能性がある。テラプレビル併用療法困難例においては考慮すべき治療法と考えられる。

#### 1.特許取得

今回の研究内容については特になし。

研究協力施設(五十音順):青森県立中央病院、NTT 西日本九州病院、愛媛県立中央病院、愛媛大学、近江八幡市立総合医療センター、大阪労災病院、岡山大学、香川県立中央病院、キッコーマン総合病院、岐阜市民病院、京都府立医科大学、久留米大学、黒石病院、公立羽咋病院、公立八女総合病院、済生会新潟第二病院、埼玉医科大学病院、三宿病院、佐野厚生病院、重井医学研究所附属病院、社会保険滋賀病院、昭和大学藤が丘病院、市立秋田総合病院、信州大学、新別府病院新松戸中央総合病院、聖マリアンナ医科大学、聖隷佐倉市民病院、手稲溪仁会病院、千葉大学、東京慈恵会医科大学附属青戸病院、東京大学、東京労災病院、東芝病院、東北大学、徳島市民病院、虎の門病院、富山大学、名古屋医療センター、能代山本医師会病院、兵庫県立西宮病院、福岡赤十字病院、藤元早鈴病院、北海道大学、南和歌山医療センター、宮崎大学、名鉄病院、山梨大学、和歌山医療センター

#### F.健康危険情報

特記すべきことなし

#### G. 研究発表

##### 1.学会発表

1)酒井明人他:C型慢性肝炎に対する二重濾過血漿交換療法(DFPP)併用ペグインターフェロン・リバビリン療法の適応 JDDW2011 シンポジウム10 福岡 2011.10

##### 2. 論文発表

(1) Honda M, Takehana K, Sakai A, Tagata Y, Shirasaki T, Nishitani S, Muramatsu T, Yamashita T, Nakamoto Y, Mizukoshi E, Sakai Y, Yamashita T, Nakamura M, Shimakami T, Yi M, Lemon SM, Suzuki T, Wakita T, Kaneko S; Hokuriku Liver Study Group. Malnutrition impairs interferon signaling through mTOR and FoxO pathways in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011; 141: 128-140.

#### H.知的所有権の出願・取得状況