

- interferon and ribavirin for 12 weeks. *Hepatol Res.* 2009;39:1056–63.
49. Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. A matched case–controlled study of 48 and 72 weeks of peginterferon plus ribavirin combination therapy in patients infected with HCV genotype 1b in Japan: amino acid substitutions in HCV core region as predictor of sustained virological response. *J Med Virol.* 2009 ;81:452–8.
  50. Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Amino acid substitutions in the hepatitis C virus core region of genotype 1b are the important predictor of severe insulin resistance in patients without cirrhosis and diabetes mellitus. *J Med Virol.* 2009 ;81:1032–9.
  51. Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Kobayashi M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Hirakawa M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H. Sustained virological response reduces incidence of onset of type 2 diabetes in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009;49:739–44.
  52. Arase Y, Suzuki F, Akuta N, Sezaki H, Suzuki Y, Kawamura Y, Kobayashi M, Hosaka T, Yatsuji H, Hirakawa M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H. Combination Therapy of Peginterferon and Ribavirin for Hepatitis C Patients with Genotype 1b and Low–virus Load. *Internal Medicine* 2009;48:253–8.
  53. Ikeda K, Arase Y, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Saitoh S, Suzuki F, Suzuki Y, Kumada H. Significance and necessities of interferon therapy in elderly patients with hepatitis C virus–related chronic liver disease. *Am J Med* 2009 ;122:479–86.
  54. Sezaki H, Suzuki F, Akuta N, Yatsuji H, Hosaka T, Kobayashi M, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Miyakawa Y, Kumada H. An open pilot study exploring the efficacy of fluvastatin, pegylated interferon and ribavirin in patients with C virus genotype 1b in high viral loads. *Intervirology* 2009;52:43–8.
  55. Sezaki H, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Miyakawa Y, Kumada H. Poor Response to Pegylated Interferon and Ribavirin in Aged Women Infected with Hepatitis C Virus of Genotype 1b in High Viral Loads. *Dig Dis Sci* 2009;54:1317–24.
  56. Morihara D, Kobayashi M, Ikeda K, Kawamura Y, Saneto H, Yatsuji H, Hosaka T, Sezaki H, Akuta N, Suzuki Y, Suzuki F, Kumada H. Effectiveness of combination therapy of splenectomy and long–term interferon in patients with hepatitis C virus related cirrhosis and thrombocytopenia. *Hepatol Res.* 2009;39:439–47.
  57. Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Association of amino acid substitution pattern in core protein of hepatitis C virus Genotype 2a high viral load and virological response to interferon–ribavirin combination therapy. *Intervirology* 2009;52:301–9.
  58. Arase Y, Suzuki F, Sezaki H, Kawamura Y, Suzuki Y, Kobayashi M, Akuta N, Hosaka T, Yatsuji H, Hirakawa M, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kumada H. The efficacy of

interferon- $\beta$  monotherapy for elderly patients with type C hepatitis of genotype 2. Internal Medicine 2009;48:1337-42.

59. Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Kobayashi M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Hirakawa M, Saitou S, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H, Kobayashi T. Losartan reduces the onset of type2 diabetes in hypertensive Japanese patients with chronic hepatitis C. J Med Virol. 2009 ;81:1584-90.

## 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用性、第 15 回日本肝臓学会大会、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- $\alpha$ 2a 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、斉藤 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.
9. 鈴木文孝、芥田憲夫、熊田博光。シンポジウム 1: C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN+RBV+Telaprevir (MP-424) の治療成績及び PEG-IFN+RBV 併用療法における IL28B 遺伝子多型と効果の関係、第 46 回日本肝臓学会総会、山形、2010.
10. 鈴木文孝、鈴木義之、熊田博光。ワークショップ 8: B 型慢性肝炎に対するエンテカビル治療の効果と耐性ウイルスの検討、第 46 回日本肝臓学会総会、山形、2010.
11. 鈴木文孝、鈴木義之、熊田博光。ワークショップ 19: C 型慢性肝炎の治療効果に関するウイルス側、生体側因子の検討、第 52 回日本消化器病学会大会、JDDW、横浜、2010.
12. 芥田憲夫、鈴木文孝、熊田博光、平川美晴、川村祐介、八辻寛美、瀬崎ひとみ、鈴木義之、保坂哲也、小林正宏、小林万利子、斉藤 聡、荒瀬康司、池田健次. HCV core アミノ酸置換の新規抗 HCV 療法・肝発癌に及ぼす影響、第 96 回日本消化器病学会総会、新潟、2010.
13. 瀬崎ひとみ、鈴木文孝、平川美晴、川村祐介、八辻寛美、保坂哲也、芥田憲夫、小林正宏、鈴木義之、斉藤 聡、荒瀬康司、池田健次、熊田博光. HCV 陽性慢性肝機能障害に対するペグインターフェロンとリバビリン少量併用療法の治療成績、第 96 回日本消化器病学会総会、新潟、2010.
14. 鈴木義之、鈴木文孝、熊田博光。パネルディ

- スカッション 6:ウイルス性肝疾患治療ガイドラインの妥当性、第96回日本消化器病学会総会、新潟、2010.
15. 保坂哲也、鈴木文孝、熊田博光。シンポジウム 3:B 型慢性肝炎に対する核酸アナログ治療の治療成績と薬剤耐性に対する対策、第96回日本消化器病学会総会、新潟、2010.
  16. 芥田憲夫、鈴木文孝、熊田博光。パネルディスカッション 6: PEG-IFN/RBV/Telaprevir 併用療法における Core aa70 置換と IL28B 遺伝子多型の有用性、第52回日本消化器病学会大会、JDDW、横浜、2010.
  17. 瀬崎ひとみ、鈴木文孝、平川美晴、川村祐介、保坂哲也、芥田憲夫、小林正宏、鈴木義之、斉藤 聡、荒瀬康司、池田健次、熊田博光。C型慢性肝炎に対する NA5A 阻害剤と NS3-4A プロテアーゼ阻害剤のペグインターフェロン-リバビリンとの3者併用療法におけるウイルス動態の比較検討、第14回日本肝臓学会大会、JDDW、横浜、2010.
  18. 保坂哲也、鈴木文孝、熊田博光。シンポジウム 3:B 型慢性肝炎に対する核酸アナログ投与の長期成績(HBs 抗原消失例を中心に)、第52回日本消化器病学会大会、JDDW、横浜、2010.
  19. 芥田憲夫、鈴木文孝、熊田博光。シンポジウム 2: Core アミノ酸置換と IL28B 遺伝子多型の PEG-IFN/RBV/Telaprevir 併用療法における有用性、第38回日本肝臓学会東部会、東京、2010.
  20. 保坂哲也、鈴木文孝、熊田博光。パネルディスカッション 1:B 型慢性肝炎に対する核酸アナログ製剤の治療効果と問題点、第38回日本肝臓学会東部会、東京、2010.
  21. 瀬崎ひとみ、鈴木文孝、熊田博光。C型慢性肝炎に対するリバビリンおよび Telaprevir 併用療法におけるウイルス要因、宿主因子と治療効果との関係、第38回日本肝臓学会東部会、東京、2010.
  22. 瀬崎ひとみ、鈴木文孝、熊田博光。パネルディスカッション 6:C 型慢性肝炎に対するリバビリン併用療法の治療成績と高齢女性の治療効果規定因子の検討、第95回日本消化器病学会総会、札幌、2009.
  23. 芥田憲夫、鈴木文孝、熊田博光。シンポジウム 1:抗ウイルス療法・肝病態における HCV-1b core aa70/91 の意義、第45回日本肝臓学会総会、神戸、2009.
  24. 瀬崎ひとみ、鈴木文孝、熊田博光、他。Genotype2 型 C 型慢性肝炎症例に対するリバビリン併用療法における治療効果と年齢との関係についての検討、第45回日本肝臓学会総会、神戸、2009.
  25. 鈴木文孝、熊田博光。コンセンサスミーティング 2: C 型肝炎、ウイルス量・型・変異、第45回日本肝臓学会総会、神戸、2009.
  26. 小林万利子、芥田憲夫、鈴木文孝、他。HCV Core 領域 aa70 アミノ酸単独置換の意義、第45回日本肝臓学会総会、神戸、2009.
  27. 鈴木文孝、鈴木義之、熊田博光。パネルディスカッション 13: C 型肝炎に対する Telaprevir(MP-424)の治療効果とウイルス側因子の検討、JDDW、京都、2009.
  28. 瀬崎ひとみ、鈴木文孝、熊田博光、他。パネルディスカッション 6:C 型慢性肝炎に対する NS3-4A protease inhibitor とペグインターフェロン、リバビリン3者併用療法の治療成績、JDDW、京都、2009.
- 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. 総合分担研究報告

# 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）

## 総合分担研究報告書

### C型肝炎における新規治療法に関する研究

研究分担者 豊田成司 北海道厚生連 札幌厚生病院 院長

研究要旨；平成 21 年度は、C型肝炎の抗ウイルス療法としてプロテアーゼ阻害剤を始めとする新規薬剤の効果が期待され、Telaprevir 単剤の初期抗ウイルス効果は極めて強力であったが、投与を継続することにより高率にプロテアーゼ領域の耐性変異を認めた。この変異株に対する PEG-IFN/RBV 追加治療時の抗ウイルス効果は良好であり、三剤同時併用に困難が予測される症例ではこのような投与方法もひとつの選択肢と考えられた。平成 22 年度は、1b、高ウイルス C 型慢性肝炎 17 例に対し PEG / RBV / TVR 三剤併用療法をおこない、その抗ウイルス効果について検討し、本三剤併用療法の効果は極めて強力で、17 例中 13 例（76.5 %）で SVR が得られ、特に PEG / RBV 再燃例では 8 例全例 SVR となった。一方、PEG / RBV 無効例は全例 IL28B が minor SNP であり、2 例で SVR が得られたものの投与中に VBT を起こした症例も一例認められた。この三剤併用療法は今後 C 型肝炎に対する抗ウイルス療法の中心的な治療となると考えられるが、投与にあたっては Hb 低下や皮疹に対する十分な配慮も必要と考えられた。平成 23 年度は、1b、高ウイルス C 型慢性肝炎 94 例を対象とし三剤併用療法の抗ウイルス効果と各薬剤投与率との関連について検討し、IL28B SNP(rs 8099917)が TT 症例では極めて抗ウイルス効果が高く、投与率の改善によりほとんどの症例で SVR が得られると考えられた。TG/GG 症例においても前治療再燃例では高率に SVR となったが、初回治療例および前治療無効例の効果をさらに向上させるためには薬剤投与量を工夫して投与完遂を目指すべきであり、今後延長投与も含めて投与総量を増加させることも選択肢となると推察された。

#### A. 研究目的

HCV Genotype 1b (HCV-1b)高ウイルス症例に対する Telaprevir 単剤の抗ウイルス効果を検討するとともに PEG-IFN/RBV 追加治療の有効性について検討した。

Genotype 1b 高ウイルス C 型慢性肝炎症例に対するペグインターフェロン (PEG) /リバビリン (RBV) / テラプレビル(TVR)三剤併用療法の抗ウイルス効果および副作用について検討した。

Genotype 1 高ウイルス C 型慢性肝炎症例に対するペグインターフェロン (PEG) /リバビリン (RBV) / テラプレビル(Telaprevir )三剤併用療法における各薬剤の予定投与量に対する投与率と抗ウイルス効果との関連について検討した。

#### B. 研究方法

[検討 1 ] HCV-1b 高ウイルスで抗ウイルス療法の既往のない 5 例に Telaprevir 750 mg を一日三回、2,250 mg を投与した。投与期間は原則 24 週としたが、2 log 以上の HCV RNA 上昇が認められた場合にはその時点で投与を中止した。また、プロテアーゼ領域の変異はクローナルシーケンス法で随時検討した。

[検討 2 ] Telaprevir 投与終了後、4 例に PEG-IFN/RBV 追加治療を行ない、抗ウイルス効果を検討した。なお、HCV RNA は全て Real Time PCR 法で測定した。

1b 高ウイルス症例 17 例を対象とした。患者背景は男性 8 例、女性 9 例、平均年齢は  $54.2 \pm 8.6$  歳、HCV RNA 量は  $6.7 \pm 0.4$  logIU/ml であり、PEG/RBV 前治療

歴では未治療例 4 例、再燃例 8 例、無効例 5 例であった。また、HCV Core 領域の 70/91 番アミノ酸は double wild 6 例、non double wild 11 例であり、患者の遺伝子多型では IL28B(rs 8099917)が TT の major が 10 例、TG の minor hetero が 7 例であった (表—1)。

投与方法は PEG / RBV / TVR 三剤を 12 週投与後継続して PEG / RBV を 12 週投与する計 24 週投与である。それぞれの薬剤投与量は、TVR は一日 2,250mg を三分割で、PEG および RBV は body weight base で投与した。

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)。

三剤併用療法を施行された 1 型高ウイルス症例 94 例を解析対象とした。患者背景は男性 52 例、女性 42 例、平均年齢は  $54.9 \pm 8.0$  歳、投与前 Hb 値は  $14.4 \pm 1.2$  g/dl、HCV RNA 量は  $6.7 \pm 0.5$  logIU/ml であり、前治療歴は初回治療例 25 例、再燃例 44 例、無効例 25 例であった。また、45 例 (47.9%) に HCV Core 領域の 70 番アミノ酸変異を認め、IL28B 遺伝子多型(rs 8099917)は TT50 例、TG/GG44 例であった (表—1)。

薬剤投与量は PEG および RBV は body weight base で投与量を設定したが投与前 Hb 値が 12 g 台の低値例には RBV を規定量より 200mg 減じて投与し、Telaprevir は 2,250mg を三分割で投与した。投与期間は三剤併用して 12 週投与したのちさらに PEG / RBV を 12 週投与する計 24 週を基本とし、その予定投与総量に対する投与率を個々の症例ごとに算出した。

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

対象とした 5 例は全例女性、平均年齢は 56.8 歳、治療開始前の HCV RNA 量は  $5.2 \sim 7.0$  log IU / ml であり、

Hb および血小板の平均値はそれぞれ 13.3 g / dl,  $17.7 \times 10^3$  / cmm であった。また、Core 70 / 91 番は 3 例が W / W, 2 例が M / W であった。

初期の抗ウイルス効果は極めて強力で、HCV RNA は 48 時間後に平均で 3.1 log、1 週目にはさらに 1 log 減衰した。その後 2 週目で 2 例、4 週目でさらに 1 例が 1.2 log 未満まで減少したが、このうち 1 例が全身倦怠感、皮膚掻痒により 8 週で中止となった。この症例以外の 4 例では、1 例で 2 週目より HCV RNA が再上昇し 4 週目には 5 log となったために 8 週で投与を中止し、もう 1 例も同様の理由により 16 週で中止となった。残りの 2 例はいずれも 8 週目に HCV RNA は陰性化し 24 週の投与期間を完遂したものの 12 週目および 22 週目に HCV RNA が再検出された。

プロテアーゼ領域の変異は副作用により中止した 1 例を除いて全例で検出され、従来から指摘されていた T54A/S や A156T/V のほか I132L の新しい変異も認められた。また、全例で軽度～中等度の Hb 低下を認めた。

[ 検討 2 ] 副作用中止例を除いた 4 例に PEG-IFN/RBV 追加治療を行なった。Telaprevir 投与終了後 PEG-IFN/RBV 開始までの期間は 0～28 日、平均で 15.3 日であり、開始時の HCV RNA 量は平均で 4.3 log と低値であった。これらの症例での抗ウイルス効果は良好であり、2 週で 1 例、8 週で 2 例、残りの 1 例も 12 週で HCV RNA が陰性化してその後も持続した。12 週陰性例では PEG-IFN/RBV 開始時プロテアーゼ領域は Wild Type に戻っていたが、開始時も変異ウイルスであった 3 例ではいずれも 8 週以内の早期に HCV RNA 陰性化が得られた。

投与初期の抗ウイルス効果は極めて強力で、RNA 量は平均で前値の 6.7 log から 24 時間後には 3.4 log, 48 時間後には 2.9 log となり、一週後では 1.7 log まで減衰した。また、RNA も 2 週で 4 例、4 週で 10 例、6 週で 2 例、残りの 1 例も 8 週で陰性化し、17 例全例陰性化が得られた。

これを PEG / RBV 前治療歴別にみると、未治療の 4 例では 2 週で 1 例、4 週で 3 例陰性化し、3 例がそのまま SVR となった。残りの 1 例は Hb 低下により休薬後 PEG / RBV 再開したが、RNA は再陽性化し投

与終了時も陽性のままであった。本症例の背景因子をみると、Core 領域の 70/91 番アミノ酸は double mutant であり IL28B も TG でさらに HOMA-IR も 3.04 と高く難治要因が重複した症例であった (表—2)。再燃例の 8 例では、2 例が 2 週で RNA が陰性化しその他の 6 例も 4 週で陰性化したが、1 例は Hb 低下により 12 週で中止となった。8 例中 4 例で Core70 番に変異を認め、IL28B が TG である症例も 1 例みられたが、貧血中止例も含め全例 SVR となった (表—3)。無効例の 5 例では 2 週と 4 週に 1 例ずつ RNA が陰性化し、6 週で 2 例、8 週で残りの 1 例も陰性化したが、食欲不振、全身倦怠感などにより 1 例が 6 週で中止となった。この中止例を含めて 3 例が再燃し、うち 1 例は投与 20 週で viral breakthrough(VBT)を起こした。この前治療無効例の背景因子をみると、3 例が Core70 番変異例でありさらに IL28B は全例 TG の minor SNP であった。また、VBT を起こした症例では HOMA-IR も 5.51 と高度のインスリン抵抗性を有していた (表—4)。

三剤併用療法の副作用として特徴的なものは Hb 低下と皮疹であった。Hb 低下に関しては 6 週までに全例 RBV の減量が必要となり、1 例で三剤中止、2 例で TVR が中止となった。また、17 例中 13 例 (76.5%) に丘疹紅斑型薬疹などが出現しうち 1 例はその範囲から Grade III と判断されたが、いずれの症例でもステロイド外用剤などにて対処が可能であり、この皮疹による中止例は認められなかった。

#### D. 考察

[検討 1] 海外における Telaprevir 単剤投与試験は 14 日間という短期間でしか行なわれなかったが、本研究では 24 週間のスケジュールで投与した。この抗ウイルス効果は、初期には極めて良好であったものの副作用中止例を除いた全例プロテアーゼ領域の変異および HCV RNA の再上昇を認めた。したがって HCV-1b 高ウイルス症例では Telaprevir 単剤で SVR を得ることは困難と考えられた。

[検討 2] Telaprevir 単剤投与後に PEG-IFN/RBV 追加投与した成績では、全例 12 週までに HCV RNA の陰性化を認めた。また、Telaprevir 耐性変異株に対する

本併用療法の効果は良好と考えられた。

Genotype 1b 高ウイルス症例に対する抗ウイルス療法としては PEG / RBV 48 週投与が標準的な治療法とされており、response guide に 72 週の延長投与もおこなわれている。今回の三剤併用療法では、24 週という短期間の治療で高い SVR 率が得られ、今後は C 型肝炎の抗ウイルス療法として広く選択されていくものと思われる。しかし、Hb 低下や皮疹といった副作用も PEG / RBV 二剤より強く発現することが予想され、投与にあたってはこれらに対して十分に配慮すべきである。したがって、これからの抗ウイルス療法の際には IL28B SNP や HCV Core 領域のアミノ酸変異などの患者背景因子を考慮した一層のテーラード治療が必要と考えられる。

94 例の抗ウイルス効果は SVR 69 例 (73.4%), TVR19 例 (20.2%), NVR 2 例 (2.1%) viral breakthrough(VBT)4 例 (4.3%) であった。また、24 週投与完遂例は 82 例 (87.2%) であり、各薬剤の投与率は PEG 84.1 ± 23.4%、Telaprevir 96.4 ± 8.4%、RBV49.9 ± 17.5% であった (表—2)。

PEG の投与量別に SVR 率をみると、投与率が 80% 未満では SVR が 57.7% (15/26) であったのに対し 80% 以上では 79.4% (54/68) と高率に SVR が得られていた ( $p < 0.05$ ) (図—1)。Telaprevir は投与率が 90% 以上の症例が 80 例と大多数を占めこれらでは 77.5% が SVR となったが、90% 未満の 14 例では 50% と SVR 率が低下した (図—2)。RBV の投与率は広く分散しており投与率が増加するにつれて SVR 率が向上する傾向がみられたが、40% 以上投与された症例では 79.7% (53/67) が SVR となった (図—3)。

また、IL28B SNP 別に SVR 率をみると TT 症例では 94%、TG/GG 症例では 50% と大きな差を認めたため、以後の解析は SNP 別におこなった。

TT 症例 50 例中 42 例で 24 週投与が完遂されており、途中中止となった 8 例からも 6 例が SVR となった。PEG の投与率は 14.6~100% であったが、36 例が 80% 以上投与されておりうち 26 例と全体の半数以上が投与率 100% であった。Telaprevir はさらに投与率が良好で最低でも 67.9% 投与されており、45 例で 100% 投与されていた。RBV の投与率は 14.2~91.5%

と広く分布し、平均では  $48.9 \pm 18.1\%$  と予定投与量の半分程度であった (図—4)。しかし、TT 症例で non SVR となったのは 3 例のみで、このうち VBT を起こした 1 例は PEG および TVR は 100% 投与されており RBV も 62.7% と投与率が比較的良好な症例であった。一方、再燃した 2 例は 2 週および 4 週で RNA が陰性となったが貧血のため 11 週と 12 週で投与中止となっていた。そのため薬剤投与率も Telaprevir は 90% 前後と良好であったが、PEG は 45.8% と 29.2% と低率で RBV は 29.2% と 25.3% とさらに低い投与率であった (表—3)。

TG/GG 症例では 44 例中 23 例と半数以上が前治療無効例であり、Core70 番アミノ酸変異率も 67.4% と高率であった。これらでの 24 週投与完遂率は 90.9% (40/44) と高かったが、その抗ウイルス効果は前治療歴によって大きな差がみられた。すなわち、初回治療例では 50% (5/10) の SVR 率であったが、前治療再燃例では 90.9% (10/11) と高率に SVR が得られ途中中止となった 1 例も SVR となっていた。一方、前治療無効例では SVR 率が 30.4% (7/23) と低率で途中で治療を中止した 3 例はいずれも再燃した (表—4)。さらに NVR および VBT 症例もそれぞれ 2 例と 3 例認められたが、これらの症例では 1 例が Genotype1a であったため同定不能であったが、残りの 4 例はいずれも Core70 番が変異型であった。

初回治療 10 例の各薬剤投与率は、PEG 56.3~100%、Telaprevir は 2 例を除いて 100% 投与されていた。RBV の投与率は 33.3~56.0% であったが、とくに再燃した 5 例では平均で  $39.7 \pm 6.8\%$  と低い投与率であった (図—5)。前治療再燃例での PEG の投与率は再燃した 1 例を含めた 2 例のみが 70% 未満であったが、残りの 9 例はいずれも 90% 以上の高い投与率であり TVR は全例でほぼ予定投与量を満たしていた。RBV の投与率も  $62.5 \pm 17.2\%$  と比較的高く再燃した 1 例でも 77.4% と高い投与率であった (図—6)。前治療無効例 23 例の PEG 投与率は 20.8~100% であったが、SVR 例では 7 例中 6 例で 100% 投与されており残りの 1 例も 81.3% と高い投与率を示していた。一方、再燃した 11 例中 5 例および NVR の 2 例では 80% 未満と低率であったが VBT の 3 例はいずれも 80% 以上の投

与率であった。また、Telaprevir は NVR, VBT の 5 例を含め 16 例 (69.6%) で 100% 投与されており、投与率が最低であった症例でも 67.9% 投与されていた。RBV の投与率は 12.8~92.6% と症例間で大きな差がみられたが、SVR となった 7 例は全例 24 週投与完遂例であり RBV 投与率も 48.5~92.6% と比較的良好な投与率であった。これに対し、再燃した 11 例の投与率は 12.8~59.1% と低く平均でも  $38.6 \pm 15.2\%$  と SVR 例に比べて有意に低率であった ( $p < 0.01$ )。しかし、NVR および VBT の 5 例では  $54.2 \pm 11.6\%$  と再燃例のような投与率の低下はみられなかった (図—7)。

C 型肝炎の抗ウイルス療法に際しては血球系などに対する副作用による薬剤の減量・中止が抗ウイルス効果に強く影響することが知られている。本三剤併用療法においても予定どおり 24 週投与された症例では 75.6% が SVR となり投与完遂の重要性が示唆されたが、副作用中止例でも 58.3% と高い SVR 率が得られ本療法が従来の治療法と比較して極めて強力であることが示された。

各薬剤の投与率と抗ウイルス効果の関連をみると、PEG/RBV 療法に際して PEG の投与量は予定投与量の 80% 以上が望ましいとされているが、三剤併用療法でも同様に 80% 以上の投与例では高い SVR 率が得られていた。RBV および Telaprevir の重要な副作用として Hb 低下が指摘されておりこの二剤を併用することでより一層強く発現すると予測されるが、今回の臨床試験では Telaprevir の減量は不可と規定されておりこの Hb 低下に対してはもっぱら RBV の減量で対処されていた。さらに、Telaprevir の投与期間は前半の 12 週であるためその投与率は極めて高率であった。一方、RBV の投与量は減量の影響で広汎に分布し投与総量の増加にもなって SVR 率が向上する傾向がみられたが、高率に SVR を得るためには少なくとも 40% 以上が必要と推察された。

また、IL28B SNP の違いにより臨床効果は大きく異なり、TT 症例では 94% と極めて高い SVR 率となっていた。SVR が得られなかった 3 例のうち 2 例では早期に RNA が陰性化したものの貧血の増強により 11~12 週で投与中止となっており、したがってこれら 2 例の PEG および RBV の投与量は極めて低率



であった。これらの症例では Hb 低下に対して RBV のみならず Telaprevir の減量を含めて迅速かつ適切に対処し投与完遂を目指していれば SVR となった可能性が高いと考えられ、TT 症例では投与量を工夫するなどすればほとんどの症例で SVR が得られるものと推察される。一方、TG/GG 症例では前治療の効果が三剤併用療法の効果に大きく影響していた。前治療再燃例では高率に SVR が得られ、RBV が予定量の 25.4% しか投与出来なかった症例も SVR となった。また、もっとも SVR 率が低かったのが前治療無効例であった。23 例中 7 例のみが SVR となったが、これらは全て投与完遂例であり各薬剤の投与量をみてもいずれも高い投与率であった。これに比べ再燃した 11 例では PEG/RBV のいずれも SVR 例の投与率より低く、また途中で中止となった 3 例はいずれも再燃した。したがって、これらの再燃に対しては薬剤の用量調節により投与を完遂させる、あるいは投与期間を延長して予定投与量に近かざけることにより効果を改善出来るのではないかと推察される。また、NVR あるいは VBT 症例も 2 例と 3 例認めたが、これら 5 例はいずれも投与を完遂しており各薬剤の投与率も高率であった。したがって、これらの 5 例については強力な三剤併用療法をもってしても SVR を得るのは困難な症例と考えられた。

この三剤併用療法がこれから C 型肝炎治療の第一選択薬となっていく可能性が高いと考えられるが、今後は投与量や投与期間を検討しさらに効果を向上させるようにしていくことが重要と思われた。

## E. 結論

肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究班は、慢性肝炎から肝硬変まで一連のガイドラインを作成し、将来的に我が国の発癌例が減少することを目的とした研究班であることから B 型および C 型慢性肝炎に対する治療の標準化ガイドラインを補足修正<sup>27) 28)</sup>し、肝硬変を含めた治療のガイドラインを作成した。慢性肝炎に関しては原則的に抗ウイルス剤を主体とした治療をガイドラインとして提示した。さらに、ガイドラインでの基本的な治療を念頭に入れ、その上で個々の症例に対する

治療を考慮する際にガイドラインの補足を参考に治療法を決定していただきたい。肝硬変に対する治療のガイドラインは、予後を考慮に入れながら治療を選択していただきたい。

今後これらのガイドラインを基に B 型、C 型肝炎の治療が進められ、医療格差の是正、医療経済への効率的還元がなされるものと考えられる。またこれらのガイドラインを基に今後治療を進めていくが、その治療効果を常に検討しながら改訂していく必要がある。

PEG / RBV / TVR 三剤併用療法の抗ウイルス効果は極めて強力であり、今後 C 型肝炎に対する抗ウイルス療法の第一選択薬となっていくと思われた。

PEG / RBV / Telaprevir 三剤併用療法の抗ウイルス効果は極めて強力であり、PEG / RBV 二剤併用療法同様に投与法を工夫して投与完遂を目指すことにより一層高い効果を得ることが出来ると推察された。

## 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) Ozeki, Y.Karino, T.Arakawa, Y.Kuwata, J.Akaike, K.Yamazaki, T.Ohmura, T.Soto and J.Toyota. Safety and a Antiviral activity of a monotherapy with a MP-424 for 24 weeks in naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1b infection. 44<sup>th</sup> Annual Meeting of the EASL 2009

2) 赤池 淳、小関 至、狩野吉康、豊田成司、荒川智宏、桑田靖昭、山崎 克、佐藤隆啓、大村卓味 C 型慢性肝炎に対する MP-424 単独療法の治療成績 第 95 回日本消化器病学会総会 2009/5/7～5/9 札幌

3) 赤池 淳、小関 至、狩野吉康、豊田成司、荒川智宏、桑田靖昭、山崎 克、佐藤隆啓、大村卓味 MP-424 単独療法施行後 C 型慢性肝炎症例におけるペグインターフェロン・リバビリン併用療法の治療成績 第 45 回日本肝臓学会総会 2009/6/4～6/5 神戸

## 2. 論文発表

1) Antiviral effects of peginterferon alpha-2b and ribavirin following 24-week monotherapy of telaprevir in Japanese hepatitis C patients. Ozeki I,

Akaike J, Karino Y, Arakawa T, Kuwata Y, Ohmura T, Sato T, Kamiya N, Yamada I, Chayama K, Kumada H, Toyota J. *J Gastroenterol* 2011 ;46: 929-937

2) 小関 至、狩野吉康、豊田成司、高橋祥一、川上由育、茶山一彰、芥田憲夫、鈴木文孝、熊田博光. PEG-IFN/Ribavirin/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及ぼす影響. 肝臓 in press

## G. 知的所有権の取得状況

### 1. 特許取得

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）

## 総合分担研究報告書

### 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

研究分担者 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寄附講座 准教授

**研究要旨：**C型慢性肝炎に対するペグ IFN $\alpha$ /リバビリン併用療法によって、難治性患者では約 50%が著効となる。それ以外の再燃、無効例に対しては、新規治療法の開発が必要である。IFN 治療への抵抗性には、HCV に対する免疫応答の低下が関与する。近年、ペグ IFN $\alpha$ /リバビリン併用療法の治療効果に、患者 IL-28B 遺伝子近傍の一塩基多型（SNP）が関与することが報告された。本研究では、ペグ IFN $\alpha$ /リバビリン併用療法における免疫反応の意義、IL-28B SNP と免疫反応の関連性を明らかにすることを目的とした。ジェノタイプ 1 型・高ウイルス量患者に対するペグ IFN $\alpha$ /リバビリン併用 48 週治療における SVR 例では、非著効例に比べて、治療開始前の樹状細胞（DC）頻度、ミエロイド DC（MDC）頻度が有意に高値であった。SVR 群では、治療中にプラスマサイトイド DC（PDC）、制御性 T 細胞（Treg）が増加し、終了後は DC 機能の回復が顕著であった。以上の結果より、ペグ IFN $\alpha$ /リバビリン併用療法による HCV の排除には、DC 機能の活性化が重要であることが明らかになった。IL-28B SNP と免疫反応、治療効果との関連を明らかにするために、C 型慢性肝炎患者、非感染者の末梢血から MDC、PDC を分離し、TLR リガンドで刺激して、IFN- $\beta$ 、IFN- $\lambda$  の発現を Real-time PCR で検討した。MDC、PDC においては、IFN- $\lambda$  の発現は両群で差を認めなかった。また IL-28B SNP major/minor 間でも差を認めなかった。一方、IFN- $\lambda$  高産生 DC サブセット（MDC2）では、IFN- $\lambda$ 3/IL-28B の産生能は CHC 群では著明に低下していたが、IL-28B SNP での差は認めなかった。以上の結果より、C 型慢性肝炎における抗ウイルス治療効果に DC などの免疫細胞機能が関与する可能性が示唆されたが、IL-28B の免疫作用の関与に関しては今後の検討が必要である。

#### A.研究目的

C 型慢性肝炎に対してペグ IFN $\alpha$ /リバビリン療法が導入され、難治例でも約 50%の患者で HCV が排除できるようになった。しかし再燃例、無効例に対しては、新たな方策が必要である。本研究では、既存のペグ IFN $\alpha$ /リバビリン治療や新規治療法における免疫反応と治療効果との関連性を明らかにし、治療効果改善のための免疫制御療法を開発することを目標とする。近年、ペグ IFN $\alpha$ /リバビリン併用療法の治療効果に IL-28B 遺伝子近傍の一塩基多型（SNP）が

関与することが報告されたが、その機能的意義は明らかではない。そこで、C 型慢性肝炎難治例に対する抗ウイルス治療において、樹状細胞（DC）などの免疫細胞動態、機能と治療効果の関連や、IL-28B SNP と免疫反応との関連性を明らかにすることを目的とした。

#### B.研究方法

ジェノタイプ 1 型・高ウイルス量の C 型慢性肝炎患者を対象とした。PEG-IFN $\alpha$ /リバビリン治療における DC サブセット、

Th1/Th2、制御性 T 細胞 (Treg)、NK 細胞などの免疫細胞の血中動態を検討した。DC に関しては、CD4+T 細胞に対する増殖刺激活性も治療前後で評価した。治療効果、ウイルス反応性などと免疫細胞との関連性を、単変量/多変量解析により検討した。患者 (CHC 群) または非感染者 (HV 群) の末梢血から DC を分離し、PolyI:C、CpG でそれぞれ刺激した後、IFN- $\beta$ 、IFN- $\lambda$  (IL-29、IL-28A、IL-28B) の発現を定量的 PCR で検討した。また IL-28B SNP major (TT)、minor (TG/GG) 群別に、MDC、PDC における免疫細胞機能を比較した。さらに IFN- $\lambda$  高産生サブセット (MDC2) を分離し、PolyIC 刺激による IL-28B 産生を患者、非感染者間、また IL28B SNP major/ minor 間で比較した。  
(倫理面への配慮)

本研究は大阪大学医学部倫理委員会の承認を受けており、事前に被験者から書面による同意を得ており倫理的問題はないと考える

### C. 研究結果

ペグ IFN $\alpha$ /リバビリン併用療法による SVR 群においては、非著効群に比べて、治療開始前の MDC 頻度が高値であった。治療終了後、SVR 群では PDC 頻度が増加し、Th1/Th2 比が増加し、DC の T 細胞刺激能が回復していた。SVR 群では、治療中も PDC 頻度、Treg 頻度が増加していたが、非著効群ではこれらの細胞頻度は一定であった。多変量解析では、開始後 12 週時点までの PDC や Treg 頻度の増加は、薬剤投与量やウイルス陰性化とは独立して、SVR に寄与した。PDC においては、IFN- $\beta$  発現は CHC 群で HV 群より低値であったが、MDC、PDC において IFN- $\lambda$  の発現は両群で差を認めなかった。また CHC、HV 両群において、IL28B SNP major/minor 間でも差を認めなかった。CHC 群における MDC2 は HV 群よりも頻度が低く、IL-28B 産生能も低下していた。CHC 群、HV 群それぞれにおいて、MDC2 の IL-28B 産生能は、IL28B SNP 間で差を認めなかった。

### D. 考察

C 型慢性肝炎患者に対するペグ IFN $\alpha$ /リバビリン併用療法の治療効果に、DC 頻度の増加や DC 機能の回復が関与していた。CHC 群においては、PDC、MDC2 での IFN- $\beta$ 、

IL-28B 発現は HV 群よりも低値であり、HCV 感染症における DC 機能の低下が認められた。IL-28B SNP 別では IFN- $\lambda$  の発現には差を認めなかった。IL-28B SNP は IL-28B の発現量に直接関与するのではなく、他の因子を介して免疫修飾作用を発揮する可能性が示唆された。

### E. 結論

C 型慢性肝炎患者に対するペグ IFN $\alpha$ /リバビリン併用療法における HCV 排除に、ウイルス学的因子とは独立して、DC 機能の回復が関与していた。PDC、MDC2 の IFN- $\beta$ 、IFN- $\lambda$  産生能は C 型慢性肝炎患者で低下しているが、IL-28B SNP による差は認められず、IL-28B の免疫作用に関しては今後の検討が必要である。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) **Kanto, T., Inoue, M., Oze, T., Miyazaki, M., Sakakibara, M., Kakita, N., Matsubara, T., Higashitani, K., Hagiwara, H., Iio, S., Katayama, K., Mita, E., Kasahara, A., Hiramatsu, N., Takehara, T. and Hayashi, N.,** Dynamics of regulatory T cells and plasmacytoid dendritic cells as immune markers for virological response in pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C patients. *J Gastroenterol* 2011; 47: 169-178.
- 2) **Tatsumi, T., Takehara, T., Miyagi, T., Nakazuru, S., Mita, E., Kanto, T., Hiramatsu, N. and Hayashi, N.,** Hepatitis C virus-specific CD8+ T cell frequencies are associated with the responses of pegylated interferon-alpha and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology Res* 2011; 41: 30-38.
- 3) **Miyagi, T., Shimizu, S., Tatsumi, T., Nishio, K., Hiramatsu, N., Kanto, T., Hayashi, N. and Takehara, T.,** Differential alteration of CD56(bright) and CD56 (dim) natural killer cells in

- frequency, phenotype, and cytokine response in chronic hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol* 2011; 46: 1020-1030.
- 4) Ishida, H., Tatsumi, T., Hosui, A., Nawa, T., Kodama, T., Shimizu, S., Hikita, H., Hiramatsu, N., Kanto, T., Hayashi, N. and Takehara, T., Alterations in microRNA expression profile in HCV-infected hepatoma cells: involvement of miR-491 in regulation of HCV replication via the PI3 kinase/Akt pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 412: 92-97.
  - 5) Oze, T., Hiramatsu, N., Yakushijin, T., Mochizuki, K., Oshita, M., Hagiwara, H., Mita, E., Ito, T., Fukui, H., Inui, Y., Hijioka, T., Inada, M., Katayama, K., Tamura, S., Yoshihara, H., Inoue, A., Imai, Y., Kato, M., Miyagi, T., Yoshida, Y., Tatsumi, T., Kiso, S., Kanto, T., Kasahara, A., Takehara, T. and Hayashi, N., Indications and limitations for aged patients with chronic hepatitis C in pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin combination therapy. *J Hepatol* 2011; 54: 604-611.
  - 6) Inoue, Y., Hiramatsu, N., Oze, T., Yakushijin, T., Mochizuki, K., Fukuda, K., Mita, E., Haruna, Y., Inoue, A., Imai, Y., Hosui, A., Miyagi, T., Yoshida, Y., Tatsumi, T., Kiso, S., Kanto, T., Kasahara, A., Takehara, T. and Hayashi, N., Amino acid substitution in the core protein has no impact on relapse in hepatitis C genotype 1 patients treated with peginterferon and ribavirin. *J Med Virol* 2011; 83: 419-427.
  - 7) Inoue, Y., Hiramatsu, N., Oze, T., Yakushijin, T., Mochizuki, K., Hagiwara, H., Oshita, M., Mita, E., Fukui, H., Inada, M., Tamura, S., Yoshihara, H., Hayashi, E., Inoue, A., Imai, Y., Kato, M., Miyagi, T., Hosui, A., Ishida, H., Kiso, S., Kanto, T., Kasahara, A., Takehara, T. and Hayashi, N., Factors affecting efficacy in patients with genotype 2 chronic hepatitis C treated by pegylated interferon alpha-2b and ribavirin: reducing drug doses has no impact on rapid and sustained virological responses. *J Viral Hepat* 2010; 17: 336-344.
  - 8) Itose, I., Kanto, T., Kakita, N., Takebe, S., Inoue, M., Higashitani, K., Miyazaki, M., Miyatake, H., Sakakibara, M., Hiramatsu, N., Takehara, T., Kasahara, A. and Hayashi, N., Enhanced ability of regulatory T cells in chronic hepatitis C patients with persistently normal alanine aminotransferase levels than those with active hepatitis. *J Viral Hepat* 2009; 16: 846-852.
  - 9) Kurokawa, M., Hiramatsu, N., Oze, T., Mochizuki, K., Yakushijin, T., Kurashige, N., Inoue, Y., Igura, T., Imanaka, K., Yamada, A., Oshita, M., Hagiwara, H., Mita, E., Ito, T., Inui, Y., Hijioka, T., Yoshihara, H., Inoue, A., Imai, Y., Kato, M., Kiso, S., Kanto, T., Takehara, T., Kasahara, A. and Hayashi, N., Effect of interferon alpha-2b plus ribavirin therapy on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis. *Hepatol Res* 2009; 39: 432-438.
  - 10) Oze, T., Hiramatsu, N., Yakushijin, T., Kurokawa, M., Igura, T., Mochizuki, K., Imanaka, K., Yamada, A., Oshita, M., Hagiwara, H., Mita, E., Ito, T., Inui, Y., Hijioka, T., Tamura, S., Yoshihara, H., Hayashi, E., Inoue, A., Imai, Y., Kato, M., Yoshida, Y., Tatsumi, T., Ohkawa, K., Kiso, S., Kanto, T., Kasahara, A., Takehara, T. and Hayashi, N., Pegylated interferon alpha-2b (Peg-IFN alpha-2b) affects early virologic response dose-dependently in patients with chronic hepatitis C genotype 1 during treatment with Peg-IFN alpha-2b plus ribavirin. *J Viral Hepat* 2009; 16: 578-585.
  - 11) Hiramatsu, N., Oze, T., Yakushijin, T., Inoue, Y., Igura, T., Mochizuki, K., Imanaka, K., Kaneko, A., Oshita, M., Hagiwara, H., Mita, E., Nagase, T., Ito, T., Inui, Y., Hijioka, T., Katayama, K., Tamura, S., Yoshihara, H., Imai, Y., Kato, M., Yoshida, Y., Tatsumi, T., Ohkawa, K., Kiso, S., Kanto, T., Kasahara, A., Takehara, T. and Hayashi, N., 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* 2009. **16**: 586-594.

## 2. 学会発表

- 1) **Matsubara T, Kanto T, Kuroda S, Yoshio S, Higashitani K, Kakita N, Miyazaki M, Hiramatsu N, Kasahara A, Takehara T.** Pro-angiogenic receptor TIE2-expressing monocytes/TEM as novel diagnostic biomarker for hepatocellular carcinoma. The Liver Meeting AASLD 62d Annual Meeting and Postgraduate Course, San Francisco, CA, USA, 2011.
- 2) **Kakita N, Kanto T, Miyazaki M, Yoshio S, Kuroda S, Matsubara T, Higashitani K, Sakakibara M, Hiramatsu N, Kasahara S, Takehara T, Hayashi N.** Enhanced ability of IL28A and IL28B induction in plasmacytoid dendritic cells in chronic hepatitis C patients with major allele of IL28B single nucleotide polymorphism. The Liver Meeting AASLD 62d Annual Meeting and Postgraduate Course, San Francisco, CA, USA, 2011.
- 3) **Higashitani K, Kanto T, Miyazaki M, Matsubara T, Kakita N, Itose I, Sakakibara M, Hiramatsu N, Takehara T, Kasahara A, Hayashi N.** Active role of tryptophan catalyzing enzyme, indoleamine 2, 3-dioxygenase, in the generation of regulatory T cells in chronic hepatitis C patients. **The Liver Meeting AASLD 61st Annual Meeting and Postgraduate Course** Boston, MA, USA, 2010.
- 4) **Matsubara M, Kanto T, Higashitani K, Kakita N, Miyazaki M, Inoue M, Sakakibara M, Hiramatsu N, Takehara T, Kasahara A, Hayashi N.** Pro-angiogenic receptor TIE2 expressing monocytes/ TEMs as novel diagnostic biomarker for hepatocellular carcinoma. **The Liver Meeting AASLD 61<sup>st</sup> Annual Meeting and Postgraduate Course** Boston, MA, USA, 2010.
- 5) **Kakita N, Kanto T, Matsubara M, Higashitani K, Miyazaki M, Inoue M, Sakakibara M, Hiramatsu N, Takehara T, Kasahara A, Hayashi N.** Distinctive roles of IL-10-producing Type 1 regulatory T cells (Tr1) in the pathogenesis of hepatitis C virus-infected hepatocellular carcinoma. **The Liver Meeting AASLD 61st Annual Meeting and Postgraduate Course** Boston, MA, USA, 2010.
- 6) **Kakita N, Kanto T, Matsubara M, Higashitani K, Miyazaki M, Inoue M, Sakakibara M, Hiramatsu N, Takehara T, Kasahara A, Hayashi N.** Crucial roles of IL-10-producing Type 1 regulatory T cells (Tr1) in the pathogenesis of hepatitis C virus-infected hepatocellular carcinoma. **17<sup>th</sup> International Meeting on Hepatitis C virus and related viruses**, Yokohama, Japan, 2010.
- 7) **Higashitani K, Kanto T, Kakita N, Matsubara M, Miyazaki M, Inoue M, Sakakibara M, Hiramatsu N, Takehara T, Kasahara A, Hayashi N.** Indoleamine 2, 3-dioxygenase as an active inducer of regulatory T cells in chronic HCV infection. **17<sup>th</sup> International Meeting on Hepatitis C virus and related viruses**, Yokohama, Japan, 2010.
- 8) **Matsubara M, Kanto T, Kakita N, Higashitani K, Miyazaki M, Inoue M, Sakakibara M, Hiramatsu N, Takehara T, Kasahara A, Hayashi N.** Pro-angiogenic receptor TIE2-expressing monocytes/ TEMs as novel diagnostic marker for HCV-infected hepatocellular carcinoma. **17<sup>th</sup> International Meeting on Hepatitis C virus and related viruses**, Yokohama, Japan, 2010.
- 9) **Miyazaki M, Kanto T, Matsubara M, Kakita N, Higashitani K, Inoue M, Sakakibara M, Hiramatsu N, Takehara T, Kasahara A, Hayashi N.** Type-I and type-III interferon induction from myeloid and plasmacytoid dendritic cells in chronic hepatitis C patients; lack of association with single nucleotide polymorphism near IL28B gene. **17<sup>th</sup> International Meeting on Hepatitis C virus and related viruses**, Yokohama, Japan, 2010.
- 10) **Kanto T, Itose I, Inoue M, Oze T, Matsubara T, Higashitani K, Kakita N, Miyazaki M, Sakakibara M, Hiramatsu N, Takehara T, Kasahara A, Hayashi N.**

Dynamics of plasmacytoid dendritic cells as a predictor of relapse regardless of virological response in pegylated interferon- $\alpha$  and ribavirin therapy in chronic hepatitis C patients. The Liver Meeting AASLD 60<sup>th</sup> Annual Meeting and Postgraduate Course. Boston, MA, USA 2009.

impact on rapid and sustained virological responses. The Liver Meeting AASLD 60<sup>th</sup> Annual Meeting and Postgraduate Course. Boston, MA, USA, 2009

11) **Kakita N, Kanto T, Itose I, Takebe S, Inoue M, Matsubara T, Higashitani K, Miyazaki M, Sakakibara M, Hiramatsu N, Takehara T, Kasahara A, Hayashi N.** Feasibility of IL-10-producing regulatory Type 1 cells for the monitoring of viable hepatocellular carcinoma through local ablation therapy. The Liver Meeting AASLD 60<sup>th</sup> Annual Meeting and Postgraduate Course. Boston, MA, USA 2009.

H.知的財産権の出願・登録状況  
特に予定なし

12) **Miyazaki M, Kanto T, Matsubara T, Higashitani K, Kakita N, Inoue M, Itose I, Sakakibara M, Hiramatsu N, Takehara T, Kasahara A, Hayashi N.** Myeloid dendritic cells as a therapeutic target for immune restoration by HCV NS3 protease inhibitor in chronic hepatitis C patients. The Liver Meeting AASLD 60<sup>th</sup> Annual Meeting and Postgraduate Course. Boston, MA, USA, 2009.

13) **Inoue Y, Hiramatsu N, Oze T, Yakushijin T, Mochizuki K, Mita E, Fukuda K, Imai Y, Kato M, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Hayashi N.** Prediction of early response to pegylated interferon and ribavirin in chronic hepatitis C based on amino acid substitutions in the viral core region . The Liver Meeting AASLD 60<sup>th</sup> Annual Meeting and Postgraduate Course. Boston, MA, USA 2009.

14) **Inoue Y, Hiramatsu N, Oze T, Yakushijin T, Mochizuki K, Hagiwara H, Oshita M, Mita E, Fukui H, Inada M, Tamura S, Yoshihara H, Hayashi E, Inoue A, Imai Y, Kato M, Miyagi T, Hosui A, Ishida H, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Hayashi N.** Factors affecting efficacy in patients with genotype 2 chronic hepatitis C treated by pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin: reducing drug doses has no

# 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）

## 総合分担研究報告書

### C型肝炎における新規治療法に関する研究に関する研究

研究分担者 朝比奈靖浩 武蔵野赤十字病院 消化器科部長

研究要旨:新規抗ウイルス薬であるテラプレビルは、強い抗 HCV 作用を有するプロテアーゼ阻害薬である。宿主による HCV 排除には RIG-I/IPS-1 系など自然免疫が重要であるが、宿主のウイルス排除機構に対し、HCV は自己の NS3/4A セリンプロテアーゼで IPS-1 を分解し自然免疫から逃避しているとされる。HCV のプロテアーゼをテラプレビルにより阻害した場合の HCV および宿主自然免疫の分子機構の変化は明らかではない。そこで、テラプレビル単独投与中の抗ウイルス効果と自然免疫系遺伝子プロファイルの経時的変化を末梢血単核球を用いて解析した。その結果、テラプレビルによる強力なウイルス減衰に伴い RIG-I などの遺伝子発現は低下し、内因性インターフェロンの低下によるものと推測された。しかし、単剤投与にても HCV の持続陰性化が得られた症例では RIG-I などの遺伝子発現はむしろ上昇し、テラプレビルによる治療効果と自然免疫系の遺伝子発現は何らかの関連があると推定された。さらにテラプレビル単独投与前・中の遺伝子プロファイルを DNA マイクロアレイを用い網羅的に解析したところ、抗原提示、NK 細胞および Toll-like receptor シグナル伝達に関わる遺伝子群の発現変化が認められた。これらより、テラプレビルによる HCV 抑制は宿主免疫系に密接な影響を与えることが示唆された。さらに、われわれはこれら自然免疫系遺伝子の発現プロファイルが、インターフェロン応答性を規定している *IL28B* の遺伝子多型と密接に関連していることを明らかとした。そこで、テラプレビル+ペグインターフェロン+リバビリン 3 剤併用療法の治療効果に関与する可能性のある *IL28B* の遺伝子多型を、ペグインターフェロン+リバビリン 2 剤併用療法の投与初期におけるインターフェロン応答性、すなわち HCV 動態から予測し、最終的治療効果を検討した。これによると 2 剤投与後の早期 HCV 減少量から感度 89%・特異度 87%で nonTT を予測することが可能であった。従って、ペグインターフェロン+リバビリン 2 剤投与による投与後 4 週以内の HCV 動態は、*IL28B* 遺伝子多型と密接に関連し、ペグインターフェロン+リバビリン先行投与により *IL28B* 遺伝子多型とインターフェロン応答性の評価が可能であると考えられた。【結論】テラプレビルによる抗ウイルス治療効果やインターフェロン応答性に自然免疫系遺伝子は *IL28B* 遺伝子多型と共に密接に関与し、これらを解析することは新規治療の効果予測や作用機序の解明、さらにはこれらを標的としたさらなる新規治療の開発に有用であると考えられた。

#### A. 研究目的

C型肝炎ウイルス(HCV)の排除にはRIG-I/IPS-1系などの自然免疫が重要であるが、HCVは自然免疫に対し自己のNS3/4AセリンプロテアーゼでIPS-1を分解することで逃避するとされる。各種プロテアーゼ阻害薬は、強い抗HCV作用を有するNS3/4A阻害薬であるが、プロテアーゼ阻害薬によるNS3/4A阻害時の宿主自然免疫

の分子機構の変化は不明である。今回ペグインターフェロン+リバビリン併用療法の難治例における宿主因子及び自然免疫の関与を明らかとし、さらにテラプレビル単独投与中の抗ウイルス効果と自然免疫系遺伝子プロファイルを経時的・網羅的に解析した。また、テラプレビル 3 剤併用療法の治療効果に関与する可能性のある *IL28B* の遺伝子多型と、これら自然免疫系遺伝子



の発現プロファイルが関連しているかを解析した。さらにペグインターフェロン+リバビリン 2 剤併用療法の投与初期におけるインターフェロン応答性、すなわち HCV 動態から *IL28B* 遺伝子多型と治療効果の予測が可能か解析した。

## B. 研究方法

対象は genotype 1b の C 型慢性肝炎 5 例(年齢 54-64 歳、M/F = 3/2、HCV 量 6.5 [range: 5.0-7.2] log IU/mL)。テラプレビル 750mg を 1 日 3 回連日経口投与し、治療前・中の HCV 動態を経時的に解析した。さらに、治療直前と投与後 3、8 日目における末梢血単核球中の RIG-I、IPS-1、MDA5、LGP-2、ubiquitin-E3 ligase (RNF125)、ubiquitin 様蛋白 (ISG15) やその解離分子 (USP18) の経時的遺伝子を RTD-PCR 法により解析した。また単独投与例前後における PBMC 中の遺伝子発現プロファイルを DNA マイクロアレイを用い 25,000 の遺伝子発現について網羅的に解析した。さらに、ペグインターフェロン+リバビリン 2 剤併用療法を施行例において、これら自然免疫系遺伝子発現プロファイルと *IL28B* 遺伝子多型および最終治療効果との関連を検討し、投与 4 週以内の HCV 動態解析例において rs8099917 SNP 及びインターフェロン応答性との関連を解析した。

## C. 研究結果

全例治療前には耐性変異を認めず、テラプレビル投与により速やかに ALT 低下と HCV 減衰が得られ、3 日目の HCV 減少量は 3.8 (3.2-4.4) log IU/mL であった。1 例ではその後も HCV は感度以下に抑制され 24 週投与を完遂した。2 例で viral breakthrough を認め(43 と 76 日目)、2 例で合併症と皮疹により 14 日目と 11 日目に中止した。テラプレビル投与により RIG-I、MDA5、LGP-2、ISG15、USP18 の遺伝子発現は変化し、特に viral breakthrough または治療中止例では RIG-I 発現は 8 日目に 42% 低下したが、breakthrough を認めず治療を完遂できた症例では反対に 2.2 倍の高発現となった。一方、IPS-1、RNF125 はこれらとは異なる発現動態を示した。DNA マイクロアレイを用いた網羅的遺伝子発現解析において、発現変化量  $>1.2$  かつ  $p < 0.01$  を条件とした 599 プローブのパスウェイ解析では、テラプレビル投与に

より抗原提示、NK 細胞および Toll-like receptor シグナル伝達に関わる遺伝子群の発現の低下を認めた ( $p=1.2 \times 10^{-4}$ ,  $5.6 \times 10^{-3}$ ,  $2.3 \times 10^{-3}$ )。

治療前の肝における、自然免疫に関わる細胞内ウイルスセンサー (RIG-I、MDA5、LGP2)、インターフェロン誘導遺伝子 (ISG15、USP18) は *IL28B* 近傍の遺伝子多型が heterozygote または minor homozygote の症例 (nonTT) で高発現であったが、*IL28B* 遺伝子多型が major homozygote (TT) でも NVR となった症例では高発現であった。ペグインターフェロン+リバビリン 2 剤投与後の早期 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 であることが多く、PPV 70%、NPV 96% と *IL28B* 遺伝子多型の予測に極めて有用であった (ROC 曲線下面積 0.86-0.89)。さらに、TT でも無効となった症例の 53% は、早期 HCV 減少量が cutoff 値未満で、同様に non-TT でも無効とならなかった症例の 29% では cutoff 値以上の HCV 減衰が認められ、*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早期 HCV 動態を解析することが有用であった。そこでペグインターフェロン+リバビリン 2 剤併用療法の投与早期 HCV 動態からみた無効の予測を行うと、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。

## D. 考察

インターフェロンの自然免疫系に与える影響を排除するために、テラプレビル単独投与を行った症例で検討したが、テラプレビル投与により自然免疫系遺伝子の発現プロファイルは動的に変化し、テラプレビルによる HCV 抑制に宿主自然免疫系は密接に関与していることが示唆された。また、これら自然免疫系遺伝子発現プロファイルは、テラプレビル 3 剤併用療法の治療効果に関与するとされる *IL28B* 遺伝子多型と密接に関連していた。*IL28B* 遺伝子多型はインターフェロンの応答性を規定していると考えられるため、ペグインターフェロン+リバビリン 2 剤投与初期における HCV 動態を解析したところ、HCV 減少量から *IL28B* 遺伝子多型と最終的治療効果の予測が可能であった。

## E. 結論

テラプレビルによる抗ウイルス治療効果やインターフェロン応答性に自然免疫系遺伝子は *IL28B* 遺伝子多型と共に密接に関与し、これらを解析することは新規治療の効果予測や作用機序の解明、さらにはこれらを標的としたさらなる新規治療の開発に有用であると考えられた。

## 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

第13回 日本肝臓学会大会 シンポジウム C型肝炎の長期予後と治療成績からみたガイドラインの妥当性の検討。肝臓 2009.50.A420

第45回 日本肝臓学会総会 コンセンサスマーケティング C型肝炎治療:ペグインターフェロン・リバビリン併用療法 肝臓 2009.50.A41

第45回 日本肝臓学会総会 シンポジウム C型慢性肝炎の難治要因とテラプレビルの抗ウイルス効果および自然免疫に与える影響 肝臓 2009.50.A21

第45回 日本肝臓学会総会 テラプレビル単独投与による抗ウイルス効果とウイルス耐性および自然免疫系遺伝子プロファイルの経時的変化 肝臓 2009.50.A137

Asahina Y, Tsuchiya K, Tamaki N, Sato M, Tanaka T, Hirayama I, Yasui Y, Ueda K, Kuzuya T, Nakanishi H, Itakura J, Kurosaki M, Izumi N. Reducing alpha-fetoprotein with interferon therapy suppresses hepatocarcinogenesis in hepatitis C virus-infected patients who are virological responders and non-responders. The 45th annual meeting of the European association for the study or the liver (EASL The International Liver Congress 2010). Apr 14-18, 2010, Vienna, Austria.

Asahina Y, Tanaka K, Suzuki Y, Tamaki N, Hoshioka T, Katoh T, Tanaka T, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Kuzuya T, Tsuchiya K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M, Izumi N. Gene expression involving innate immunity and IL28B variation: its association with antiviral response in chronic hepatitis C. The 61st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD The Liver Meeting 2010). 2010 Oct 29-Nov 2, Boston, USA. (Oral Presentation).

朝比奈靖浩, 田中博, 泉並木. シンポジウム C型肝炎-ウイルス感染の分子免疫機構. PEG-IFN/RBV および Telaprevir 投与中の自然免疫系遺伝子発現プロファイルと治療効果. 第96回日本消化器病学会大会, 2010, 新潟.

朝比奈靖浩, 田中博, 泉並木. シンポジウム C型肝炎における抗ウイルス療法の近未来. PEG-IFN/RBV 併用療法およびプロテアーゼ阻害薬投与中の自然免疫系遺伝子発現プロファイルと治療効果. 第46回日本肝臓学会総会, 2010, 山形.

朝比奈靖浩, 泉並木. パネルディスカッション C型肝炎に対する新たな治療戦略. PEG-IFN/RBV 併用療法における難治要因と新規抗ウイルス薬の治療効果. 第14回日本肝臓学会大会, 2010, 横浜.

朝比奈靖浩, 田中博, 泉並木. シンポジウム ウイルス肝炎における免疫応答の研究. 病態解明と治療への応用 PEG-IFN/RBV およびプロテアーゼ阻害薬投与中の宿主因子および自然免疫系遺伝子プロファイルと治療効果. 第38回日本肝臓学会東部会, 2010, 東京.

朝比奈靖浩, 泉並木.

シンポジウム ウイルス性肝炎の標準治療の変遷と将来像. これまでの標準治療の成績及び発癌抑止効果の検証と新規 HCV 特異的阻害薬の効果.

第97回日本消化器病学会総会, 東京, 2011年5月.

朝比奈靖浩, 土谷薫, 泉並木.

シンポジウム ウイルス肝炎・肝癌制圧の分子基盤. C 型肝炎における IL28B 近傍の遺伝子多型と自然免疫分子機構および発癌に与える影響.

第 47 回日本肝臓学会総会, 東京, 2011 年 6 月.

朝比奈靖浩, 加藤知爾, 泉並木.

パネルディスカッション C 型肝炎治療 新たな時代へ. 特異的 HCV 増殖阻害剤の導入を踏まえた C 型肝炎治療 発がん抑止を目指した治療戦略.

第 47 回日本肝臓学会総会, 東京, 2011 年 6 月.

朝比奈靖浩, 土谷薫, 泉並木.

シンポジウム C 型肝炎治療の新たな展開. これまでの標準治療の治療効果と発癌リスクの検証に基づく C 型肝炎の新規治療戦略.

第 15 回日本肝臓学会大会, 福岡, 2011 年 10 月.

## 2. 論文発表

Itakura J, Kurosaki M, Itakura Y, Maekawa S, Asahina Y, Izumi N, Enomoto N. Reproducibility and usability of chronic virus infection model using agent-based simulation; comparing with a mathematical model. *Biosystems* 99;70:2009

Asahina Y, Nakanishi H, Izumi N.

Laparoscopic radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma.

*Dig Endosc* 21;67:2009

Asahina Y, Tsuchiya K, Tamaki N, Hirayama I, Tanaka T, Sato M, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Kuzuya T, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M, Enomoto N, Izumi N.

Effect of aging on risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus infection.

*Hepatology* 52;518-27:2010

Itakura J, Asahina Y, Tamaki N, Hirayama I, Yasui Y, Tanaka T, Sato M, Ueda K, Kuzuya T, Tsuchiya K,

Nakanishi H, Kurosaki M, Gabriel GS, Schneider, Izumi N.

Changes in hepatitis C viral load during first 14 days can predict the undetectable time point of serum viral load by pegylated interferon and ribavirin therapy.

*Heptol Res* 2011

Izumi N, Asahina Y, Kurosaki M.

Predictors of virological response to a combination therapy with pegylated interferon plus ribavirin including virus and host factors.

*Hepatitis Reserch and Treatment* 2010: 703602, 2010

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(4); 347-68:2010

Kurosaki M, Matsunaga K, Hirayama I, Tanaka T, Sato M, Yasui Y, Tamaki N, Hosokawa T, Ueda K, Tsuchiya K, Nakanishi H, Ikeda H, Itakura J, Takahashi Y, Asahina Y, Higaki M, Enomoto N, Izumi N.

A predictive model of response to peginterferon ribavirin in chronic hepatitis C using classification and regression tree analysis.

*Hepatol Res* 40(3);251-60:2010

Kurosaki M, Tanaka Y, Nishida N, Sakamoto N, Enomoto N, Honda M, Sugiyama M, Matsuura K, Sugauchi F, Asahina Y, Nakagawa M, Watanabe M, Sakamoto M, Maekawa S, Sakai A, Kaneko S, Ito K, Masaki N, Tokunaga K, Izumi N, Mizokami M.

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

- Kurosaki M, Hosokawa T, Matsunaga K, Hirayama I, Tanaka T, Sato M, Yasui Y, Tamaki N, Ueda K, Tsuchiya K, Kuzuya T, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Asahina Y, Enomoto N, Izumi N.  
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 40(9);870-7:2010
- Yasuhiro Asahina, Kaoru Tsuchiya, Masaru Muraoka, Keisuke Tanaka, Yuichiro Suzuki, Nobuharu Tamaki, Yoshihide Hoshioka, Yutaka Yasui, Tomoji Katoh, Takanori Hosokawa, Ken Ueda, Hiroyuki Nakanishi, Jun Itakura, Yuka Takahashi, Masayuki Kurosaki, Nobuyuki Enomoto, Sayuri Nitta, Naoya Sakamoto, Namiki Izumi.  
Association of gene expression involving innate immunity and genetic variation in IL28B with antiviral response.  
Hepatology55;0-29:2012
- Masayuki Kurosaki, Yasuhiro Asahina, Namiki Izumi, et., al.  
Pre-treatment prediction of response to pegylated-interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C using genetic polymorphism in IL28B and viral factors.  
Journal of Hepatology 54;439-448:2011
- Yasuhiro Asahina, Namiki Izumi, et., al.  
Characterization of naturally occurring protease inhibitor-resistance mutations in genotype 1b hepatitis C virus patients.  
Hepatology International On line 2011
- Kaoru Tsuchiya, Mina Komuta, Yutaka Yasui, Nobuharu Tamaki, Takanori Hosokawa, Ken Ueda, Teiji Kuzuya, Jun Itakura, Hiroyuki Nakanishi, Yuka Takahashi, Masayuki Kurosaki, Yasuhiro Asahina, Nobuyuki Enomoto, Michiie Sakamoto, Namiki Izumi.  
Expression of Keratin 19 Is Related to High Recurrence of Hepatocellular Carcinoma after Radiofrequency Ablation.  
Oncology 278;288:2011
- Teiji Kuzuya, Yasuhiro Asahina, Kaoru Tsuchiya, Keisuke Tanaka, Yuichiro Suzuki, Takahide Hoshioka, Shinji Tamaki, Tomoji Kato, Yutaka Yasui, Takahiro Hosokawa, Ken Ueda,, Hiroyuki Nakanishi, Jun Itakura, Yuka Takahashi, Masayuki Kurosaki, Namiki Izumi  
Early Decrease in  $\alpha$ -Fetoprotein, but Not Des- $\gamma$ -Carboxy Prothrombin, Predicts Sorafenib Efficacy in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma.  
Oncology 81;251-258:2011
- 朝比奈靖浩.  
C型肝炎の最新治療と医療連携.  
日本臨床内科医会誌 25;9-18:2010
- 朝比奈靖浩.  
【ウイルス肝炎 治療の現状と新しい戦略】C型肝炎ウイルス感染の病態と治療法 ペグインターフェロンとリバビリン併用療法の治療成績と寄与因子.  
治療学 44;1016-1021:2011
- 西口修平、泉並木、日野啓輔、鈴木文孝、熊田博光、伊藤義人、朝比奈靖浩、田守昭博、平松直樹、林紀夫、工藤正俊  
日本肝臓学会コンセンサス神戸 2009:C型肝炎の診断と治療  
肝臓 50:665;2009
- 朝比奈靖浩  
ペグインターフェロン・リバビリン併用療法の難治要因医学のあゆみ 229:77;2009
- 朝比奈靖浩、泉並木  
C型慢性肝炎に対するペグインターフェロンとリバビリン併用療法における治療成績と難治例に対する対策消化器科 49;91:2009