

朝比奈靖浩

C型肝炎に対する新しい治療薬:プロテアーゼ阻害薬

Medical Practice 70;14:2009

H.知的所有権の出願・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

Statin による C 型肝炎治療の研究

研究分担者 森屋恭爾 東京大学 職名 教授

研究要旨：HCV 感染において脂質代謝異常が惹起されることを我々はマウスおよびヒトで示し肝発癌との関連を示してきた。今回 C 型肝炎ウイルス治療に対し IFN と併用することにより SVR 率が高まる statin に注目し、HCV core 遺伝子により発現変化がみられる脂質代謝関連遺伝子が statin 投与により改善すること、またその機序の中で直接的な mitochondria 機能の改善、apoptosis の誘導の結果をマウスモデルで得た。これらは HCV のみならず HBV,NASH においても statin が発癌抑制作用を有するか検討する価値があることを示唆している。

A. 研究目的

肝臓発癌において肝臓の脂質代謝変化、および mitochondria を中心とした酸化ストレスが病態の中心であることを C 型肝炎マウスモデルで我々は示してきた。HBV,NASH（非アルコール性脂肪肝）における肝細胞発癌においても共通の病態が存在している報告が積み重ねられつつある。①今回 HCV core 蛋白発現マウスモデルにたいし statin（weak statin）を投与し特に apoptosis 誘導がもたらされるか検討した。

B. 研究方法

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。

（倫理面の配慮）

マウスに対し苦痛を与えることなく処理し倫理面の配慮を行った。

C. 研究結果

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 caspase3 の切断をマウス肝臓で確認した。

D. 考察

臨床的に示唆された statin による HCV 治療効果は今回直接的な HCV 脂質代謝改善と apoptosis 誘導である可能性が示された。statin による apoptosis 誘導は HCV 増殖系において statin 投与が有効性を有する基礎的データの一つとなることが示された。

E. 結論

C 型肝炎マウスモデルにおいて statin が HCV に起因する脂質代謝異常の改善と apoptosis 誘導という直接的な働きを有することが示された。今回のデータから HBV, における肝細胞発癌においても statin が増殖抑制効果を有するか検討する必要性が認められた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Hepatocarcinogenesis in hepatitis C: HCV shrewdly exacerbates oxidative stress by modulating both production and scavenging of reactive oxygen species. Fujinaga H, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H, Moriya K, Koike K. *Oncology*. 2011;81 Suppl 1:11-7. Epub 2011 Dec 22.

2) LXR agonist increases apoE secretion from HepG2 spheroid, together with an increased production of VLDL and apoE-rich large HDL. Kurano M, Iso-O N, Hara M, Ishizaka N, Moriya K, Koike K, Tsukamoto K.

3) Liquid chromatographic separation of proteins derivatized with a fluorogenic reagent at cysteinyl residues on a non-porous column for differential proteomics analysis. Koshiyama A, Ichibangase T, Moriya K, Koike K, Yazawa I, Imai K.

J Chromatogr A. 2011 Jun 3;1218(22):3447-52. Epub 2011 Apr 4.

Lipids Health Dis. 2011 Aug 5;10:134.

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

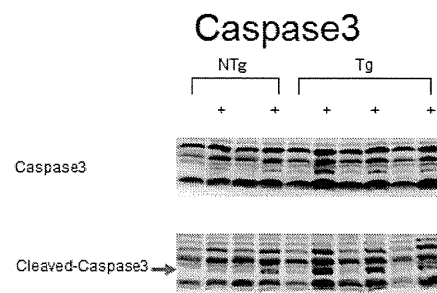
2. 実用新案登録

なし

3. その他

特記なし

statin による apoptosis 誘導



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

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

研究分担者 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・准教授

研究要旨； C 型慢性肝炎に対する新しい治療法として NS3 protease 阻害剤を含めた 3 剤併用療法が期待されている。しかし貧血や皮疹などの重篤な副作用も見られることや、分子標的薬に見られる薬剤耐性変異獲得の危険性が指摘されている。したがって従来の PEG-IFN+RBV 療法でも治癒可能な症例と、新規治療法の適応となる症例の選択は重要である。とくに、telaprevir (TVR) を含む 3 剤併用療法の治療効果は、PEG-IFN+RBV 療法の治療効果と関連し、とくに PEG-IFN+RBV 療法で無反応 (Null response) が予測される症例では新規 3 剤併用療法でも治療効果が乏しい可能性が指摘されている。これらは、ISDR や IRRDR などのウイルス因子、IL28B など宿主因子により、予測可能で、新規治療適応決定にも重要であることが示された。一方、TVR 耐性変異は、TVR 未治療例にも自然に存在するが、臨床背景には差がなく、PEG-IFN+RBV 療法の治療効果とは関係がなかった。また、TVR 訂正変異は 2 剤併用療法により新たに誘導されることもなく、PEG-IFN+RBV+TVR に先行して行われた PEG-IFN+RBV が治療の支障となることがないことが、TVR 耐性変異の検討からも明らかになった。また、TVR 耐性変異は、少なくとも治療反応例では、PEG-IFN+RBV+TVR 3 剤併用療法には影響しないことも明らかになったが、今後、副作用により、治療中止・減量した場合の影響については今後の課題であると考えられた。

共同研究者

山梨大学大学院医学工学総合研究部
肝疾患地域先端医療システム学 前川伸哉
山梨大学医学部内科学講座第 1 教室
榎本信幸、進藤浩子、小松信俊

A. 研究目的

1b 型かつ高ウイルス量の C 型慢性肝炎は難治であり、これまでの標準治療である PEG-IFN+Ribavirin (RBV) 併用療法に代わり、NS3 protease 阻害剤を用いた新規治療法に期待が持たれている。しかし、貧血や皮疹などの副作用が知られているほか、分子標的薬に見られる薬剤耐性変異獲得の危険性が指摘されており、その適応を見極めることはきわめて重要で

ある。そこで、本研究では、従来の PEG-IFN+RBV でも治癒可能な症例と、新規治療薬による治療適応例の選択について、とくに宿主条件と HCV ウイルス変異とから検討することを目的とした。また、NS3 protease 阻害剤、とくに TVR 耐性変異と、PEG-IFN+RBV 療法および、PEG-IFN+RBV+TVR 療法の関係についても検討した。

この研究は、新規治療法と従来治療法の適応と問題点を解決することにより、安全かつ効率的に C 型肝炎治療を行うために重要な情報を提供し、新規治療法を含めた治療指針を策定に資するものと考えられる。

B. 研究方法

1) NS3 protease 阻害剤の適応の検討

現行治療の治療成績の評価は、2004年12月から山梨大学第1内科と関連施設で組織するY-PERS (Yamanashi PEG-interferon+ribavirin Study) で集積された1b高ウイルス量症例のうちPEG-IFN α 2b (ペグイントロン) +ribavirin (レベトール: RBV) 併用療法を行った1038例をw/o検討対象とし、臨床検査成績ならびに、これまで治療効果と関連することが明らかになっているHCVのウイルス変異である、ISDR

(Interferon sensitivity determining region) 変異数、IRRDR (Interferon-ribavirin resistance determining region) 変異数、コア70番および91番アミノ酸変異を検討した。また、一部の症例については宿主因子であるIL28BのSNPs (rs8099917) と、リバビリンに関する貧血に關与する遺伝子ITPA (rs1127354) のSNPについても検討した。

2) HCV NS3 領域の protease 阻害剤に対する耐性変異の検討

2004年12月から山梨大学第1内科および金沢大学消化器内科、武蔵野赤十字病院で行われた1b高ウイルス量症例のうちPEG-IFN α 2b+RBV 併用療法を行い、治療効果が判明しており、かつ治療開始前の保存血清が存在している261例を解析対象とし、治療開始前の血清を用いてHCVのNS3領域の遺伝子(アミノ酸)変異をDirect sequencing法で検討した。

また、当科でtelaprevir (TVR) を含む3剤併用療法を行った症例の、治療開始前、治療中のウイルス変異につき、deep sequencing解析を行った。具体的には、治療開始前および治療開始48時間後に採血された血清を用い、Roche Genome Sequencer (GS) Junior を用いて、報告されている変異点につき、それぞれ5000クローン以上を解析して変異率を解析した。

(倫理面の配慮)

Y-PERS および Y-PERS (GF) については、試験の目的・方法・副作用、患者に関する個人情報守秘義務、患者の権利・保護等に関し、十分に説明し、文書で同意を取得し研究をおこなった。なお、これらの研究の実施計画については、山梨大学医学部倫理委員会および遺伝子解析研究に関する専門委員会の承認を得た。

C. 研究結果

1) PEG-IFN+RBV の治療成績

PEG-IFN+RBV の治療成績は (Sustained viral response: SVR 率) は、ITT 解析で1b型52% (236/451)、2a型88% (102/116)、2b型79% (71/90) であった。これを、標準治療期間1b型48週、2aまたは2b型24週間の症例に限り検討しても1b型50% (156/311)、2a型86% (76/88)、2b型82% (50/61) であった。さらに、最も難治である1b型症例の、52週以内の治療症例につき、これまで治療効果と関係する因子として知られているISDR、IRRDR、コア70番および91番のアミノ酸変異、および宿主IL28Bを含む臨床検査成績につき検討した。とくに、PEG-IFN+RBV+TVR 3剤併用療法は、先行して行われたPEG-IFN+RBV療法の治療効果と関連し、とくに、一度もウイルスが検出感度以下に低下しなかった無反応例 (Null response: NVR) では、3剤併用療法でもSVR率が低く、一旦ウイルスが消失した再燃

(Relapser) 例では極めて高いSVR率であることが国内臨床試験で明らかになっている。そこで、NVR、Relapser、SVRに分けて検討すると、NVR例は年齢が高く、肝線維化が進行しており、ISDR変異数0ないしは1個の症例が多く、IRRDR変異数3個以下の症例が多く、コア70

番アミノ酸の変異例が多く、IL28Bの minor type (TG または GG) が多いことが明らかになった。

	SVR	Relapse	NVR	p
症例数	158	83	72	
年齢	53.1±10.7	57.0±9.0	58.9±7.8	0.001*
性別 (M/F)	96 (62%) / 60	46 (55%) / 37	35 (49%) / 37	n.s.
BMI	23.4±3.0	22.1±2.2	22.8±2.4	n.s.
F因子 (-1/2-)	83 (68%) / 42	23 (38%) / 38	28 (43%) / 34	0.0002
A因子 (1/2/3)	55/51/15	21/35/6	19/27/10	0.25
Alb	4.2±0.3	4.1±0.4	4.1±0.4	n.s.
γ-GTP	52.2±49.1	61.2±56.5	77.2±93.9	n.s.
ALT	84.8±66.3	80.7±64.3	73.4±48.3	n.s.
AST	67.8±49.6	74.9±52.9	69.7±38.1	n.s.
T.Chol	189.8±30.8	187.9±29.1	158.0±25.3	n.s.
血糖	105.6±27.4	105.2±22.6	103.6±22.6	n.s.
HbA1c	5.3±0.5	5.3±0.7	5.2±0.5	n.s.
白血球数	4941±1455	4925±1411	4788±1584	n.s.
好中球数	2486±965	2329±841	2425±1085	n.s.
Hb	14.2±1.3	14.2±1.5	14.1±1.5	n.s.
血小板数	17.0±5.5	15.2±5.9	14.1±4.3	n.s.
AFP	9.1±15.9	10.1±15.2	30.8±85.9	n.s.
HCV RNA (logU/ml)	6.0±0.9	6.0±0.5	6.4±0.5	n.s.
ISDR変異数 (≤1/≥2)	102/45(33%)	58/6(7%)	68/2(3%)	1.88×10 ⁻⁴
IRRDR変異数 (≤3/≥4)	10/48(83%)	13/8(38%)	18/12(43%)	0.0002
コア70 (R/NonR)	66 (77%) / 20	21 (64%) / 12	20 (48%) / 22	0.004
コア91 (L/NonL)	64 (74%) / 22	17 (62%) / 16	28 (67%) / 14	0.06
IL28B SNP (TT/TG+GG)	60 (84%) / 4	23 (88%) / 3	13 (39%) / 21	2.21×10 ⁻⁴

*SVRはNVR

さらに、これらについて多変量解析を行うと、SVRを規定する因子は、60歳未満 (odds比2.9、p=0.0028)、ISDR変異数1個以上 (Odds比4.856、p=0.0021、IRRDR変異数4個以上 (odds比5.142、p=0.0008)、IL28B TT (odds比14.2、p=0.0013) であり、治療効果を規定するのは、年齢とIFN感受性を規定する宿主のSNPとHCVのウイルス因子であり、それぞれ独立に治療効果を規定していることが明らかになった。

	単変量解析			多変量ロジスティック回帰分析			
	odds比	95%CI	p	odds比	95%CI	p	
年齢	<60/≥60	0.419	0.256-0.768	0.0023	0.344	0.130-0.914	0.0029
性別	M/F	0.663	0.420-1.047	0.0780	-	-	-
BMI	<23/≥23	1.983	1.152-3.414	0.0134	-	-	-
F因子	0-1/2-4	0.346	0.204-0.586	<0.0001	-	-	-
A因子	0-1/2-3	0.662	0.366-1.056	0.0788	-	-	-
Alb	<4.1/≥4.1	0.986	0.586-1.656	0.9589	-	-	-
γ-GTP	<40/≥40	0.444	0.266-0.741	0.0019	-	-	-
ALT	<62/≥62	1.337	0.821-2.176	0.2431	-	-	-
AST	<55/≥55	0.702	0.428-1.151	0.1610	-	-	-
T.Chol	<170/≥170	1.115	0.670-1.853	0.6760	-	-	-
血糖	<97/≥97	0.870	0.495-1.529	0.6288	-	-	-
HbA1c	<5.2/≥5.2	1.047	0.557-1.968	0.8875	-	-	-
白血球数	<4700/≥4700	1.120	0.683-1.834	0.6541	-	-	-
好中球数	<2300/≥2300	1.169	0.670-2.043	0.5921	-	-	-
Hb	<14/≥14	1.292	0.770-2.019	0.3477	-	-	-
血小板数	<15/≥15	2.528	1.524-4.192	0.0003	-	-	-
AFP	<4.8/≥4.8	0.435	0.247-0.766	0.0040	-	-	-
HCV RNA (logU/ml)	<6.0/≥6.0	0.216	0.108-0.432	<0.0001	0.140	0.029-0.667	0.0026
ISDR変異数	0/1	2.419	1.506-3.886	0.0003	4.856	1.493-15.789	0.0021
IRRDR変異数	≤3/≥4	0.990	2.884-16.919	<0.0001	5.142	1.436-18.406	0.0008
コアAA70	Q/R	2.640	1.334-5.226	0.0053	-	-	-
コアAA91	L/M	0.610	0.259-1.002	0.0506	-	-	-
IL28B (rs3099917)	GG+TG/TT	9.689	3.096-30.326	<0.0001	14.368	1.438-18.406	0.0013
IL28B (rs127354)	CG/AA+AC	1.277	0.534-2.995	0.3747	-	-	-

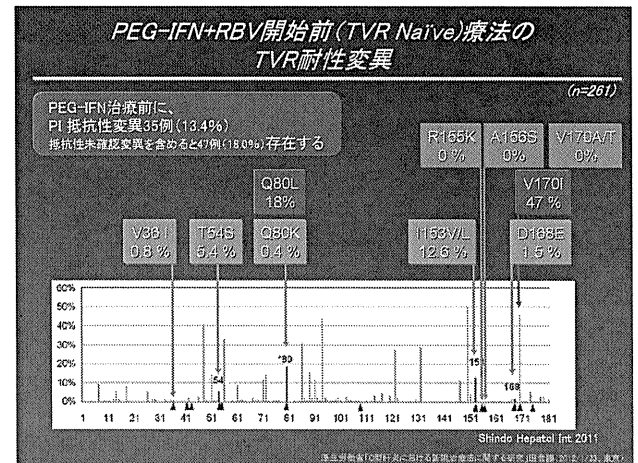
一方NVR規定因子はAFP≥4.6 (Odds比19.305、p=0.0013)、IRRDR変異数2個以下 (Odds比6.2、p=0.0212)、IL28B TG/GG (Odds比13.9、p=0.0030) であることが示され、SVRと同様宿主因子とウイルス因子がそれぞれ独立に治療

効果と関連した。

	単変量解析			多変量ロジスティック回帰分析			
	odds比	95%CI	p	odds比	95%CI	p	
年齢	<60/≥60	1.213	0.626-2.350	0.5679	-	-	-
性別	M/F	0.871	0.450-1.683	0.6804	-	-	-
BMI	<23/≥23	1.163	0.555-2.438	0.6895	-	-	-
F因子	0-1/2-4	1.404	0.705-2.799	0.3366	-	-	-
A因子	0-1/2-3	0.952	0.468-1.938	0.9112	-	-	-
Alb	<4.1/≥4.1	0.797	0.408-1.568	0.5072	-	-	-
γ-GTP	<40/≥40	5.793	2.479-13.567	<0.0001	-	-	-
ALT	<62/≥62	1.382	0.711-2.684	0.3396	-	-	-
AST	<55/≥55	1.852	0.940-3.649	0.0791	-	-	-
T.Chol	<170/≥170	0.593	0.306-1.149	0.1217	-	-	-
血糖	<97/≥97	1.385	0.646-2.968	0.4029	-	-	-
HbA1c	<5.2/≥5.2	0.394	0.176-0.885	0.0240	-	-	-
白血球数	<4700/≥4700	1.255	0.645-2.441	0.5038	-	-	-
好中球数	<2300/≥2300	1.091	0.508-2.346	0.8228	-	-	-
Hb	<14/≥14	1.299	0.683-2.541	0.4458	-	-	-
血小板数	<15/≥15	0.437	0.220-0.871	0.0165	-	-	-
AFP	<4.8/≥4.8	3.277	1.495-7.193	0.0030	19.305	1.850-201.409	0.0193
HCV RNA (logU/ml)	<6.0/≥6.0	1.951	0.666-5.722	0.2232	-	-	-
ISDR変異数	1/2-	0.361	0.108-1.210	0.0966	-	-	-
IRRDR変異数	≤2/≥3	0.042	0.005-0.326	0.0029	0.161	0.0032-0.814	0.0272
コアAA70	Q/R	0.504	0.181-1.328	0.1659	-	-	-
コアAA91	L/M	0.727	0.290-2.113	0.5575	-	-	-
IL28B (rs3099917)	GG+TG/TT	0.189	0.089-0.516	0.0001	0.072	0.013-0.409	0.0030
IL28B (rs127354)	CG/AA+AC	0.693	0.219-2.195	0.5320	-	-	-

2) PEG-IFN+RBV+TVR 3剤併用例のNS3領域のTVR耐性変異

PEG-IFN+RBV治療開始前の261例の検討では、NS3領域にHCV-1との比較で何らかの変異が見られた症例が13% (34/261)存在した。具体的にはV36I、T54S、I153L、I153V、D168E、E176Aであり、既報にみられる変異と同様であった。これら、変異の存在する症例34例と変異の見られない227例について、年齢、性別、



HCV RNA量、肝線維化の程度、臨床検査値 (Alb、ALT、血小板数)、ISDR変異数、コア70番アミノ酸変異、および治療経過ならびに最終治療効果につき検討したが、いずれにも差はなかった。

ウイルス変異からみたC型肝炎に対するPEG-IFN+RBV療法とNS3 protease阻害剤を含めた新規治療法の検討

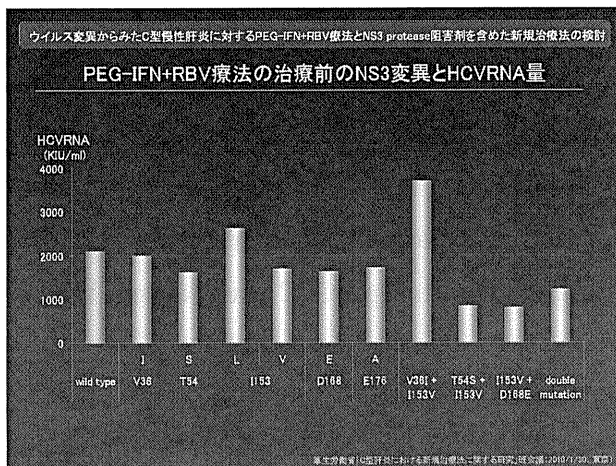
PEG-IFN+RBV療法の治療前のNS3変異と患者背景

	Mutation(+) 34	Mutation(-) 227	p
Age	60.5(48-71)	58.0(19-77)	0.197
M/F	16/18	122/105	0.586
HCV RNA	1500(58-8310) 1805.1±1399.7	1800(28-15849) 2033.9±1649.4	0.279
Fibrosis			
F0	0	7	
F1	16	96	
F2	7	55	
F3	7	41	
F4	3	28	0.854
Alb	4.0±0.4	4.0±0.4	0.805
ALT	84.3±81.5	75.1±51.7	0.929
Platelet	16.6±4.7	14.5±4.7	0.114
Pre IFN treatment	11	70	1.000
ISDR 0-1/≥2	24/10	186/41	0.192
Core 70 R/NonR	19/15	137/90	0.999
SVR	13	58	0.298
eSVR	13	75	1.000

厚生労働省「C型肝炎に対する新規治療法に関する研究」(平成24年1/30,東京)

さらに、それぞれの変異ごと V36I+I153V、T54S+I153V、I153V+D168E の変異をもつ症例の治療開始前の HCV RNA 量を検討したが、I153L や V36I+I153V でウイルス量が多い傾向にあり、T54S+I153V、I153V+D168E ではウイルス量が少ない傾向にあったが統計学的には有意差はなかった。

また、治療前後で変異が見られた症例の検討では、PEG-IFN+RBV 併用療法により NS3 領域に新たなアミノ酸変異が出現する症例も見られたが、変異には一定の傾向はなく、耐性 NS3 protease 阻害剤の耐性変異を認めた症例はな



く、逆に耐性変異が wild type に逆変異した症例も見られた。また、PEG-IFN+RBV+TVR 使用例で、この耐性変異が治療経過とともにどのような変化するかを検討した。今回の検討でも、治療開始前に 0.8~20%の耐性変異が認め

られた。治療後 48 時間後の検討では、これら変異には著変はなかったが、変異は減少する傾向にあった。

D. 考察

国内で行われた PEG-IFN+RBV+TVR の 3 剤併用療法の臨床試験の成績によれば、治療成績は、前治療の治療効果と関連することが明らかになっている。すなわち 3 剤併用に先立って行われた PEG-IFN+RBV 療法の再燃例の 3 剤併用療法の SVR 率は 88%と非常に高率であるのに対し、NVR の SVR 率は 34%に過ぎない。従って、PEG-IFN+RBV 療法で NVR が予測される IRRDR 変異数 2 個以下ないしは IL28B minor type 症例では、TVR を含めた 3 剤併用療法でも治療に難渋する可能性が示された。一方、PEG-IFN+RBV 療法での SVR が期待できる症例は、治療期間が、3 剤併用療法 24 週間に比して倍の期間を要するが、TVR による副作用が懸念される症例では、PEG-IFN+RBV による 2 剤併用療法も選択肢の一つとなると考えられた。

一方、HCV NS3 領域のアミノ酸変異の検討では、PEG-IFN+Ribavirin 併用療法開始前に既報の NS3 protease 阻害剤の耐性変異を獲得している症例も見られたが、この変異は、PEG-IFN+Ribavirin 併用療法の治療効果とは関連なかった。しかし、ウイルス量には若干の相違もあり、今後の 3 剤併用療法を行う際に、検討すべきものと考えられた。また、protease 阻害剤を含めた 3 剤併用療法の抵抗例では、耐性変異の検討も必要となる可能性も考えられた。しかし現行の P+R 療法が protease 阻害剤の耐性変異を誘導することはなく、P+R 無効例に protease 阻害剤を含めた新規治療法を行うこと

に障害はないものと考えられた。

また、もともと存在する TVR 耐性変異は、PEG-IFN+RBV+TVR 3 剤併用療法によって大きく変化することはなかったが、今回検討した症例は、最終的にはすべて SVR となった症例であり、少なくとも PEG-IFN+RBV+TVR に感受性をもつ症例では、自然に存在する TVR 耐性変異は治療に影響を及ぼさない可能性が示された。しかし今回検討したのは少数例に過ぎず、今後 TVR に対する抵抗例や、副作用により、治療中止・減量した症例の検討が今後の課題であると考えられた。

E. 結論

C 型肝炎慢性肝炎に対して TVR を含む 3 剤併用の新規治療方法が開始された。この治療効果予測には、宿主因子である IL28B やウイルス因子である ISDR や IRRDR などが重要であり、PEG-IFN+RBV 療法の治療効果と PEG-IFN+RBV+TVR 3 剤併用療法の治療効果は関連することから、3 剤併用療法にあたってこれらの因子を考慮する必要性が示された。一方、TVR 耐性変異は、TVR 未使用例でも自然に存在するが、PEG-IFN+RBV+TVR に感受性を持つ症例ではこれら変異は治療に影響を及ぼさない可能性が示された。

F. 健康危険情報

とくになし

G. 研究発表

1.論文発表

- 1) Kurosaki M, Hiramatsu N, Sakamoto M, Suzuki Y, Iwasaki M, Tamori A, Matsuura K, Sugauchi F, Sakamoto N, Yatsuhashi H, Izumi N. Age and total ribavirin dose are independent predictors of relapse after interferon therapy in chronic hepatitis C revealed by data mining analysis. *Antiviral Therapy* 2012; 17: 35-43
- 2) Kurosaki M, Hiramatsu N, Sakamoto M, Suzuki Y, Iwasaki M, Tamori A, Matsuura K, Kakinuma S, Sugauchi F, Sakamoto N, Nakagawa M, Izumi N. Data mining model using simple and readily available factors could identify patients at high risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2012 in press.
- 3) Osada M, Kaneko M, Sakamoto M, Endoh M, Takigawa K, Inoue-Suzuki K, Inoue O, Satoh K, Enomoto N, Yatomi Y, Ozaki Y. Causes of thrombocytopenia in chronic hepatitis C viral infection. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2012 in press.
- 4) Shindo H, Maekawa S, Komase K, Sueki R, Miura M, Kadokura M, Shindo K, Amemiya F, Kitamura T, Nakayama Y, Inoue T, Sakamoto M, Okada S, Asahina Y, Izumi N, Honda M, Kaneko S, Enomoto N. Characterization of naturally occurring protease inhibitor-resistance mutations in genotype 1b hepatitis C virus patients. *Hepatol Int*; Online First™, 18 August 2011.
- 5) Miura M, Maekawa S, Kadokura M, Sueki R, Komase K, Shindo H, Ohmori T, Kanayama A, Shindo K, Amemiya F, Nakayama Y, Kitamura T, Uetake T, Inoue T, Sakamoto M, Okada S, Enomoto N. Analysis of viral amino acids sequences and the IL28B SNP influencing the development of hepatocellular carcinoma in

- chronic hepatitis C. *Hepatol Int*; Online First™, 17 August 2011.
- 6) Kadokura M, Maekawa S, Sueki R, Miura M, Komase K, Shindo H, Amemiya F, Uetake T, Inoue T, Sakamoto M, Nakagawa M, Sakamoto N, Watanabe M, Enomoto N. Analysis of the complete open reading frame of genotype 2b hepatitis C virus in association with the response to peginterferon and ribavirin therapy. *Plos One* 2011; 6(9): e24514
- 7) Hiramatsu N, Kurosaki M, Sakamoto N, Iwasaki M, Sakamoto M, Suzuki Y, Sugauchi F, Tamori A, Matsuura K, Izumi N. Pretreatment prediction of anemia progression by pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C infection: Decision-tree analysis. *J Gastroenterol* 2011; 46: 1111-1119,
- 8) Kurosaki M, Tanaka Y, Nishida N, Sakamoto N, Enomoto N, Honda M, Sugauchi 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* 2011; 54: 439-448,
- 9) Kadokura M, Maekawa S, Sueki R, Miura M, Komase K, Shindo H, Amemiya F, Uetake T, Inoue T, Sakamoto M, Nakagawa M, Sakamoto N, Watanabe M, Enomoto N. Analysis of the complete open reading frame of hepatitis C virus genotype 2a infection reveals critical site influencing the response to peginterferon and ribavirin therapy. *Hepatol Int*; 5(3): 789-799, 2011
- 10) Kurosaki M, Sakamoto N, Iwasaki M, Sakamoto M, Suzuki Y, Hiramatsu N, Sugauchi F, Tamori A, Nakagawa M, Izumi N. Sequences in the Interferin Sensitivity Determining Region and Core Region of Hepatitis C Virus Impact Pretreatment Prediction of Response to Peg-interferon Plus Ribavirin: Data Mining Analysis. *J Med Virol* 2011; 83: 445-452
- 11) Kurosaki M, Sakamoto N, Iwasaki M, Sakamoto M, Suzuki Y, Hiramatsu N, Sugauchi F, Yatsunami H, Izumi N. Pretreatment prediction of response to peginterferon plus ribavirin therapy in genotype 1 chronic hepatitis C using data mining analysis. *J Gastroenterol* 2011; 46: 401-409
- 12) 坂本穰、榎本信幸. C型肝炎のウイルス変異と治療効果、*総合臨床* 60 (1)、19-25、2011
- 13) 坂本穰、榎本信幸. ウイルス変異からみた PEG-IFN+RBV 療法の治療効果予測、*肝胆膵* 62 (2)、307-313、2011
- 14) 坂本穰、榎本信幸. [C型肝炎の治療①初回治療] について、*ガイドライン/ガイダンス 慢性肝炎 こう診る・こう考える* (泉並木編)、日本医事新報社、東京、20-25、2011
- 15) 坂本穰、榎本信幸. 硬変化した慢性肝炎の治療をどう考えるか、*消化器 Book 04 これわかる! 慢性肝炎の治療戦略 肝癌を防ぐためのマネジメント* (井廻道夫企画)、羊土社、東京、106-112、2011
- 16) 坂本穰、榎本信幸. HCV の NS5A 遺伝子変異 (ISDR・IRRDR) とインターフェロン治療反応性、*新時代のウイルス性肝炎学*、日本臨床 69 増刊号4、日本臨床社、大阪、234-238、2011
- 17) 坂本穰、榎本信幸. 肝炎診療に必要な遺伝子検査. C型肝炎の遺伝子解析と診療への

- 応用、Medical Practice 28 (8)、1383-1388、2011
- 18) 三浦美香、前川伸哉、門倉信、末木良太、小馬瀬一樹、進藤浩子、進藤邦明、雨宮史武、中山康弘、植竹智義、井上泰輔、坂本穰、榎本信幸。肝発癌に関連する C 型肝炎ウイルス遺伝子領域と *IL28B* SNP の解析、分子消化器病研究会 第 18 回浜名湖シンポジウム記録集 消化器疾患と幹細胞；その基礎と臨床、アークメディア、171-177、2011
- 19) 前川伸哉、坂本穰、榎本信幸。HCV 全アミノ酸解析を用いた PEG-IFN/RBV 併用療法の治療反応性の検討、消化器内科 51 (6) : 642-651、2010
- 20) 坂本穰、榎本信幸。山梨県における肝炎対策、肝胆膵 61 (5)、763-771、2010
- 21) 坂本穰、榎本信幸。HCV ゲノム解析からみた治療方針、最新医学 65 (9)、1892-1900、2010
- 22) 坂本穰、榎本信幸。肝臓領域における検査法の進歩と臨床応用、日本内科学会雑誌 99: 1959-1964、2010
- 23) 坂本穰、榎本信幸。遺伝子変異と Adherence からみた peg-IFN+RBV 療法無効例の対策、消化器内科 50(6): 575-580、2010
- 24) 坂本穰、榎本信幸。慢性肝炎の治療 (C 型)、今日の消化器疾患治療指針第 3 版 (幕内雅敏、菅野健太郎、工藤正俊編)、医学書院、東京 585-588、2010
- 25) 坂本穰、榎本信幸。ウイルス遺伝子から見た C 型肝炎治療、Vita 27(2). 32-38、2010
- 26) 三浦美香、坂本穰、榎本信幸。最新の検査と臨床 肝炎ウイルスの遺伝子解析－病態・治療効果との関連－ C 型肝炎ウイルス (HCV)。Medical Practice 27 (1) 65-68、2010
- 27) 坂本穰、榎本信幸。C 型肝炎ウイルス変異と治療反応性。消化器疾患最新の治療 2009-2010. 31-34、2009
- 28) 坂本穰、榎本信幸。C 型肝炎難治例の治療の実際－治療効果向上のための工夫をどう行うか－治療効果予測とテーラーメイド治療の可能性。消化器の臨床: 12 (1) : 68-73、2009
- 29) 坂本穰、榎本信幸。C 型肝炎ウイルス変異に基づく治療戦略。医学のあゆみ 229 (1) : 59-63、2009
- 30) 榎本信幸、坂本穰。C 型慢性肝炎。薬の選び方・使い方のエッセンス。治療 91: 962-967、2009
- 31) 坂本穰、榎本信幸。遺伝子変異からみた C 型慢性肝炎に対するインターフェロン治療効果予測。日本消化器病学会雑誌 106 (4) . 485-492、2009
- 32) 榎本信幸、坂本穰、前川伸哉。PEG-IFN/Riba の治療効果予測。肝胆膵 58 (5):635-640、2009
- 33) 井上泰輔、坂本穰、榎本信幸。ウイルス肝炎へのアルコールの影響。最新医学・別冊新しい診断と治療の ABC62 アルコール性肝障害 (高後裕編) : 133-140、2009
- 34) 坂本穰、榎本信幸。ウイルス変異からみた C 型慢性肝炎の治療法。消化器科 49 (1) : 79-84、2009
- 35) 岡田俊一、井上泰輔、三浦美香、門倉信、末木良太、雨宮史武、北村敬利、坂本穰、前川伸哉、榎本信幸。原発性胆汁性肝硬変の長期予後についての検討。山梨医学 37 (10) : 146-150、2009
- 36) 坂本穰、榎本信幸。肝炎ウイルスマーカー。消化器研修ノート。186 - 190、2009
- 37) 坂本穰、榎本信幸。C 型肝炎ウイルス変異と治療反応性。消化器疾患最新の治療 2009-2010. 31-34、2009

38) 三浦美香、坂本穰、榎本信幸. 最新の検査と臨床 肝炎ウイルスの遺伝子解析—病態・治療効果との関連— C型肝炎ウイルス (HCV). Medical Practice 27 (1) 65-68、2010

2.学会発表

1) 進藤邦明、小松信俊、雨宮史武、中山康弘、井上泰輔、前川伸哉、坂本穰、榎本信幸. 初発肝細胞癌の腫瘍径と適切なサーベイランス期間の検討、第 53 回日本肝臓学会大会 (JDDW2011)、2011.10.21、福岡

2) 横田雄大、坂本穰、小松信俊、進藤邦明、雨宮史武、中山康弘、井上泰輔、前川伸哉、榎本信幸. 腹部超音波検査による肝がん検診、第 15 回日本肝臓学会大会 (JDDW2011)、2011.10.21、福岡

3) 進藤邦明、小松信俊、雨宮史武、中山康弘、井上泰輔、前川伸哉、坂本穰、榎本信幸. 肝硬度を用いた肝癌高リスク群の囲い込み、第 15 回日本肝臓学会大会 (JDDW2011)、2011.10.21、福岡

4) 井上泰輔、坂本穰、榎本信幸. ウイルス肝炎ネットワークの構築と診療均てん化への取り組み、第 15 回日本肝臓学会大会 (JDDW2011)、(パネルディスカッション)、2011.10.20、福岡

5) 前川伸哉、坂本穰、榎本信幸. HCV 全長解析による IL28B SNP と独立して治療効果を規定するウイルス因子の検討、第 15 回日本肝臓学会大会 (JDDW2011)、(シンポジウム)、2011.10.20、福岡

6) 坂本穰、前川伸哉、榎本信幸. ウイルス変異と宿主ゲノム解析からみた PEG-IFN+RBV 療法と protease 阻害剤の適応の検討、第 15 回日本肝臓学会大会 (JDDW2011)、(シンポジ

ウム)、2011.10.21、福岡

7) 中山康弘、坂本穰、小松信俊、進藤邦明、雨宮史武、井上泰輔、前川伸哉、榎本信幸. アルコール性肝細胞癌の臨床的特徴とファイブロスキャンによる高危険群の抽出、第 47 回日本肝臓学会 (ワークショップ)、2011.7.28、静岡

8) 坂本穰、中山康弘、小松信俊、進藤邦明、雨宮史武、井上泰輔、前川伸哉、榎本信幸. C 型慢性肝炎の IFN 治療後に発癌した肝癌の疫学的・ウイルス学的特徴、第 47 回日本肝臓学会 (ワークショップ)、2011.7.28、静岡

9) 坂本穰、前川伸哉、榎本信幸. ウイルス因子と宿主因子からみた PEG-IFN α 2b+Ribavirin 併用療法の今後の展望. 第 5 回東京肝疾患研究会 (PERFECT)、2011.7.2、東京

10) 雨宮史武、辰巳明久、小松信俊、進藤邦明、中山康弘、井上泰輔、前川伸哉、坂本穰、本杉宇太郎、佐野勝廣、荒木力、榎本信幸. 肝硬度を用いた肝細胞癌発癌リスクの評価、第 47 回日本肝臓学会総会、2011.6.2、東京

11) 中山康弘、坂本穰、榎本信幸. 肝細胞癌治療の実際とテーラーメイド医療の可能性、第 47 回日本肝臓学会総会、2011.6.2、東京

12) 前川伸哉、坂本穰、榎本信幸. ウイルスゲノム、および IL28B SNP 解析を用いた HCV 肝病態の検討、第 47 回日本肝臓学会総会、2011.6.3、東京

13) 進藤邦明、坂本穰、榎本信幸. NBNC 肝癌のサーベイランスの現状と Fibroscan を用いた発癌高危険群の囲い込み、第 47 回日本肝臓学会総会 (ワークショップ)、2011.6.2、東京

14) 坂本穰、飯田龍一、榎本信幸. 地域がん登録からみた肝癌の実態と専門医による個別化医療の可能性、第 47 回日本肝臓学会総会、

- 2011.6.3、東京
- 15) 坂本穰、前川伸哉、榎本信幸. ウイルス変異と宿主ゲノムからみたインターフェロン治療効果と新規治療法への期待、第 47 回日本肝臓学会総会 (パネルディスカッション)、2011.6.3、東京
- 16) 前川伸哉、坂本穰、榎本信幸. C 型慢性肝炎の病態形成における IL28 SNP とウイルス因子関与の検討. 第 97 回日本消化器病学会総会、2011.5.14、東京
- 17) 坂本穰、前川伸哉、小松信俊、雨宮史武、進藤邦明、中山康弘、井上泰輔、榎本信幸. ウイルス変異と宿主ゲノムからみた C 型慢性肝炎に対するインターフェロン治療効果と将来像、第 97 回日本消化器病学会総会、2011.5.14、東京
- 18) 坂本穰、前川伸哉、榎本信幸. ウイルス変異 (とくに IRRDR) と宿主ゲノム解析からみた C 型慢性肝炎に対する治療戦略. 第 38 回日本肝臓学会東部会 (パネルディスカッション)、東京、2010.12.3、
- 19) 井上泰輔、坂本穰、榎本信幸. ウイルス肝炎ネットワークの構築、第 38 回日本肝臓学会東部会 (ワークショップ)、東京、2010.12.3
- 20) 進藤浩子、雨宮史武、小馬瀬一樹、門倉信、末木良太、三浦美香、中山康弘、井上泰輔、坂本穰、前川伸哉、榎本信幸. HCV replicon における IFN λ の HCV 増殖抑制効果の検討. 第 38 回日本肝臓学会東部会、東京、2010.12.3、
- 21) 三浦美香、前川伸哉、門倉信、末木良太、進藤邦明、小馬瀬一樹、進藤浩子、雨宮史武、中山康弘、植竹智義、井上泰輔、坂本穰、榎本信幸. 肝炎の進展、癌化と関連する C 型肝炎ウイルス遺伝子領域の検索. 第 38 回日本肝臓学会東部会、東京、2010.12.3
- 22) 浅川幸子、坂本穰、佐藤光明、小松信俊、進藤邦明、雨宮史武、中山康弘、井上泰輔、前川伸哉、榎本信幸. ウイルス変異と宿主ゲノム解析からみた IFN 単独療法の位置づけ. 第 38 回日本肝臓学会東部会、東京、2010.12.3、
- 23) 坂本穰、前川伸哉、榎本信幸. ウイルス変異と宿主ゲノム解析からみた C 型慢性肝炎に対する治療戦略. 第 14 回日本肝臓学会大会 (JDW) (パネルディスカッション) 横浜、2010.10.14
- 24) 坂本穰. Y-PERS から得られた、ウイルス遺伝子と宿主ゲノム解析による C 型慢性肝炎の治療方針. 第 52 回日本消化器病学会大会 (JDDW) ランチョンセミナー、横浜、2010.10.16
- 25) 前川伸哉、坂本穰、榎本信幸. IL28B SNP による PEG-IFN/RBV 療法における HCV 動態変化の検討. 第 14 回日本肝臓学会大会 (JDW) (ワークショップ)、2010.10.14、横浜
- 26) 進藤浩子、雨宮史武、前川伸哉、小馬瀬一樹、門倉信、末木良太、三浦美香、井上泰輔、坂本穰、前川伸哉、榎本信幸. HCV replicon における IFN λ の HCV 増殖抑制効果の検討. 第 14 回日本肝臓学会大会 (JDW) 横浜、2010.10.14
- 27) 門倉信、前川伸哉、末木良太、三浦美香、雨宮史武、北村敬利、植竹智義、井上泰輔、坂本穰、岡田俊一、中川美奈、坂本直哉、榎本信幸、. ゲノム全長解析による Genotype 2b 型 HCV における治療効果規定領域の検索. 第 14 回日本肝臓学会大会 (JDW) 横浜、2010.10.14
- 28) 三浦美香、前川伸哉、末木良太、門倉信、小馬瀬一樹、進藤浩子、雨宮史武、北村敬利、井上泰輔、坂本穰、岡田俊一、榎本信幸. 肝

発癌に関連する C 型肝炎ウイルス遺伝子領域の検索. 第 14 回日本肝臓学会大会 (JDW) 横浜、2010.10.14

29) 小馬瀬一樹、前川伸哉、進藤浩子、門倉信、末木良太、三浦美香、雨宮史武、北村敬利、井上泰輔、坂本穰、岡田俊一、榎本信幸.

Cytokine Array 解析を用いた HCV の PEG-IFN+RBV 治療効果と関連する宿主因子の同定. 第 14 回日本肝臓学会大会 (JDW) 横浜、2010.10.14

30) K. Komase, S. Maekawa, H. Shindo, M. Kadokura, R. Sueki, M. Miura, K. Shindo, F. Amemiya, Y. Nakayama, T. Inoue, M. Sakamoto, N. Enomoto. Extensive analysis of Serum Cytokines Associated to The Response in The PEG-IFN+RBV Combination Therapy in Genotype 1b HCV Infection. 17th International meeting on hepatitis C virus and related viruses (HCV2010). Yokohama, Japan. September 10-14, 2010,

31) H. Shindo, S. Maekawa, R. Sueki, M. Miura, M. Kadokura, K. Komase, K. Shindo, F. Amemiya, Y. Nakayama, T. Inoue, M. Sakamoto, N. Enomoto. Characterization of Protease Inhibitor Resistance Mutations in Untreated Patients Infected with Genotype 1b Hepatitis C Virus. 17th International meeting on hepatitis C virus and related viruses (HCV2010). Yokohama, Japan. September 10-14, 2010.

32) M. Miura, S. Maekawa, M. Kadokura, R. Sueki, K. Komase, H. Shindo, F. Amemiya, Y. Nakayama, T. Kitamura, T. Uetake, T. Inoue, M. Sakamoto, S.-I. Okada, N. Enomoto. Investigation for viral genomic regions associated to hepatocarcinogenesis in hepatitis C. 17th

International meeting on hepatitis C virus and related viruses (HCV2010). Yokohama, Japan. September 10-14, 2010.

33) S. Maekawa, R. Sueki, A. Kanayama, M. Miura, M. Kadokura, K. Komase, H. Shindo, T. Omori, F. Amemiya, T. Kitamura, T. Inoue, M. Sakamoto, N. Enomoto. Analysis of the early response and the final outcome to pegylated-interferon plus ribavirin therapy in chronic HCV-1b infection using comprehensive information of viral and host factors. 17th International meeting on hepatitis C virus and related viruses (HCV2010). Yokohama, Japan. September 10-14, 2010.

34) 三浦美香、前川伸哉、末木良太、門倉信、小馬瀬一樹、進藤浩子、雨宮史武、北村敬利、井上泰輔、坂本穰、岡田俊一、榎本信幸. HCV ゲノム解析による肝発癌に関連する C 型肝炎ウイルス遺伝子領域の検索. 大阪、第 46 回日本肝癌研究会 2010.7.8

35) 坂本穰、前川伸哉、坂本穰. IRRDR からみた PEG-IFN/RBV 療法の治療成績. 第 4 回東京肝疾患研究会 (PERFECT)、東京、2010.6.26

36) 坂本穰、前川伸哉、榎本信幸. ウイルス変異と宿主ゲノムからみたインターフェロン治療効果と個別化医療の可能性. 第 46 回日本肝臓学会総会 (シンポジウム)、山形、2010.5.27

37) 前川伸哉、坂本穰、榎本信幸. HCV 全アミノ酸解析を用いた PEG-IFN/RBV 併用治療反応性の包括的検討. 第 46 回日本肝臓学会総会 (ワークショップ)、山形、2010.5.27

38) 進藤浩子、前川伸哉、小馬瀬一樹、門倉信、末木良太、三浦美香、雨宮史武、北村敬利、井上泰輔、坂本穰、岡田俊一、榎本信幸、朝比奈靖浩、泉並木、中本安成、本多政夫、金

- 子周一. HCV プロテアーゼ阻害剤未投与例における HCV-NS3 領域変異の検索と PEG-IFN/RBV 治療効果の検討. 第 46 回日本肝臓学会総会、山形、2010.5.27、
- 39) 門倉信、前川伸哉、末木良太、三浦美香、雨宮史武、北村敬利、植竹智義、井上泰輔、坂本穰、岡田俊一、榎本信幸、中川美奈、坂本直哉. ゲノム全長解析による Genotype 2 型 HCV における治療効果規定領域の検索. 第 46 回日本肝臓学会総会、山形、2010.5.27
- 40) 小馬瀬一樹、前川伸哉、進藤浩子、門倉信、末木良太、三浦美香、雨宮史武、北村敬利、井上泰輔、坂本穰、岡田俊一、榎本信幸. HCV genotype 1b に対する PEG-IFN+ribavirin 併用療法症例における cytokine 発現の網羅的解析. 第 46 回日本肝臓学会総会、山形、2010.5.27
- 41) 三浦美香、前川伸哉、進藤浩子、小馬瀬一樹、末木良太、門倉信、雨宮史武、北村敬利、植竹智義、井上泰輔、坂本穰、岡田俊一、榎本信幸. HCV ゲノム解析による肝発癌に関連する C 型肝炎ウイルス遺伝子領域の検索. 第 46 回日本肝臓学会総会、山形、2010.5.27
- 42) 雨宮史武、進藤浩子、前川伸哉、金山明日香、進藤邦明、北村敬利、井上泰輔、坂本穰、岡田俊一、榎本信幸. IFN- λ による HCV 増殖抑制効果. 第 46 回日本肝臓学会総会、山形、2010.5.27
- 43) 坂本穰、前川伸哉、進藤浩子、三浦美香、門倉信、進藤邦明、雨宮史武、北村敬利、井上泰輔、岡田俊一、榎本信幸. ウイルス変異と宿主ゲノム解析からみた C 型慢性肝炎に対するインターフェロン治療効果予測. 第 20 回日本抗ウイルス療法研究会学術講演会、熊本、2010.5.20
- 44) 三浦美香、前川伸哉、門倉信、末木良太、小馬瀬一樹、進藤浩子、雨宮史武、北村敬利、井上泰輔、坂本穰、岡田俊一、榎本信幸. HCV ゲノム解析による肝発癌に関連する C 型肝炎ウイルス遺伝子領域の検索. 第 20 回日本抗ウイルス療法研究会学術講演会、熊本、2010.5.20
- 45) 進藤浩子、前川伸哉、小馬瀬一樹、末木良太、門倉信、三浦美香、雨宮史武、北村敬利、井上泰輔、坂本穰、岡田俊一、金子周一、泉並木、榎本信幸. HCV プロテアーゼ阻害剤未投与例における HCV-NS3 領域変異の検索と PEG-IFN/RBV 治療効果の検討. 第 20 回日本抗ウイルス療法研究会学術講演会、熊本、2010.5.20
- 46) S. Maekawa, A. Kanayama, T. Omori, M. Miura, M. Kadokura, R. Sueki, K. Komase, H. Shindo, F. Amemiya, K. Shindo, T. Kitamura, T. Inoue, M. Sakamoto, S.-I. Okada, N. Enomoto. Analysis of the response to pegylated-interferon plus ribavirin therapy in chronic HCV-1b infection using comprehensive information of viral and host factors. 45th annual meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL2010). Vienna, Austria, April 14-18, 2010.
- 47) H. Shindo, S. Maekawa, M. Miura, K. Komase, M. Kadokura, R. Sueki, F. Amemiya, T. Kitamura, T. Inoue, M. Sakamoto, S.-I. Okada, N. Enomoto. Characterization of protease inhibitor resistance mutations in untreated patients infected with genotype 1b hepatitis c virus. 45th annual meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL2010). Vienna, Austria, April 14-18, 2010.
- 48) 坂本穰、進藤邦明、雨宮史武、北村敬利、

- 井上泰輔、前川伸哉、岡田俊一、榎本信幸. C型慢性肝炎の診療ガイドラインの検証と個別化治療の可能性. 第96回日本消化器病学会総会、新潟、2010.4.24
- 49) 前川伸哉、三浦美香、門倉信、末木良太、小馬瀬一樹、進藤浩子、金山明日香、大森高子、雨宮史武、進藤邦明、北村敬利、井上泰輔、坂本穰、岡田俊一、榎本信幸. ウイルスゲノム解析によるC型肝炎病態、および薬剤感受性の解析. 第96回日本消化器病学会総会、熊本、2010.4.23
- 50) 坂本穰、井上泰輔、榎本信幸. C型慢性肝炎に対する治療ガイドラインの検証と個別化治療の可能性. 第13回日本肝臓学会大会 (JDDW2009) (シンポジウム)、2009.10.14、京都
- 51) 坂本穰、井上泰輔、榎本信幸. 遺伝子変異とAdherenceからみたPEG-IFN+RBV併用療法無効例に対する方策. 第13回日本肝臓学会大会 (JDDW2009) (パネルディスカッション)、2009.10.15、京都
- 52) 坂本穰、柏木賢治、三浦美香、雨宮史武、北村敬利、井上泰輔、前川伸哉、岡田俊一、榎本信幸. インターネットを利用した肝疾患診療支援システムの構築. 第13回日本肝臓学会大会 (JDDW2009)、2009.10.14、京都
- 53) 前川伸哉、坂本穰、榎本信幸. 肝炎の進行と治療感受性を規定するウイルス領域の包括的検討. 第13回日本肝臓学会大会 (JDDW2009) (シンポジウム)、2009.10.15、京都
- 54) 末木良太、前川伸哉、門倉信、三浦美香、金山明日香、宮崎千賀子、大森高子、雨宮史武、北村敬利、井上泰輔、坂本穰、岡田俊一、榎本信幸. LAM耐性に関する治療前HBVゲノムの検討. 第13回日本肝臓学会大会 (JDDW2009)、2009.10.14、京都
- 55) 門倉信、雨宮史武、北村敬利、植竹智義、井上泰輔、坂本穰、前川伸哉、岡田俊一、榎本信幸. HCV全長ゲノム解析によるGenotype 2a型HCVにおける治療効果規定領域の検索. 第13回日本肝臓学会大会 (JDDW2009)、2009.10.14、京都
- 56) 雨宮史武、前川伸哉、金山明日香、北村敬利、井上泰輔、坂本穰、岡田俊一、榎本信幸. 脂質合成阻害剤の抗HCV効果～genotypeによる効果の比較～. 第13回日本肝臓学会大会 (JDDW2009)、2009.10.14、京都
- 57) 井上泰輔、門倉信、雨宮史武、北村敬利、植竹智義、坂本穰、前川伸哉、岡田俊一、榎本信幸. C型肝炎肝疾患に対する飲酒の影響. 第13回日本肝臓学会大会 (JDDW2009)、2009.10.14、京都
- 58) 三浦美香、前川伸哉、金山明日香、門倉信、末木良太、宮崎千賀子、大森高子、松井啓、高野伸一、雨宮史武、山口達也、北村敬利、井上泰輔、坂本穰、岡田俊一、榎本信幸. Sliding Window Analysisを用いた抗ウイルス効果を規定するC型肝炎ウイルスゲノムの検索. 第95回日本消化器病学会総会、2009.5.9、札幌
- 59) 坂本穰、井上泰輔、雨宮史武、北村敬利、前川伸哉、岡田俊一、榎本信幸. PEG-IFN/Ribavirin療法の効果に及ぼすウイルス側因子・宿主因子. 第45回日本肝臓学会総会、2009.6.4、神戸
- 60) 前川伸哉、坂本穰、榎本信幸. HCV多型は抗ウイルス治療効果を規定する. 第45回日本肝臓学会総会、2009.6.4、神戸 (ワークショップ)
- 61) 黒崎雅之、岩崎学、平松直樹、鈴木義之、

坂本直哉、坂本穰、菅内文中、村上真路、泉並木. データマイニング解析に基づく C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN/RBV 併用療法の治療効果予測と治療戦略. 第 45 回日本肝臓学会総会、2009.6.4、神戸 (ワークショップ)

62) 門倉信、末木良太、三浦美香、雨宮史武、北村敬利、井上泰輔、坂本穰、榎本信幸. Genotype 2 型 C 型慢性肝炎の治療効果を規定するウイルス側因子の検討. 第 45 回日本肝臓学会総会、2009.6.4、神戸

63) 末木良太、前川伸哉、門倉信、三浦美香、金山明日香、宮崎千賀子、大森高子、雨宮史武、北村敬利、井上泰輔、坂本穰、岡田俊一、榎本信幸. 治療開始前における HBV ゲノム配列とラミブジン治療効果の検討. 第 45 回日本肝臓学会総会、2009.6.5、神戸

64) 雨宮史武、前川伸哉、金山明日香、北村敬利、井上泰輔、坂本穰、岡田俊一、榎本信幸. HCV 増殖における細胞内脂質の役割. 第 45 回日本肝臓学会総会、2009.6.5、神戸

65) 坂本穰、前川伸哉、井上泰輔、雨宮史武、北村敬利、岡田俊一、榎本信幸. 遺伝子変異から見た C 型慢性肝炎に対する治療方針. 第 95 回日本消化器病学会総会、2009.5.9、札幌

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）

総合分担研究報告書

二重濾過血漿交換療法（DFPP）併用 Peg-IFN・Ribavirin 併用療法の現況

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 269 例で DFPP の安全性解析を行った。治療成績は治療終了 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。cEVR は比較的高く早期にウイルス量が低下していた。著効率 (SVR) は 200 例中 88 例 (44.2%)、治療完遂 181 例中 84 例 (48.6%) 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 では再燃で 42.3%、無効 13.3% で SVR あり、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。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。DFPP 療法に起因する重篤な副作用は 1.5% 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 α 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、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。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。本研究では全国での使用状況・治療成績を明らかにし、DFPP 併用療法の適切な使用法を検討した。

平成 21 年には実際に早期にウイルスの陰性化が得られるか投与開始 12 週間後の HCV RNA 量を検討した。平成 22 年には投与終了 24 週後治療判定可能な症例の臨床背景、および DFPP 施行中の副作用を検討した。平成 23 年には最終的に投与終了 24 週後治療判定可

能な 200 例の解析およびテラプレビル使用困難な高齢者での DFPP 療法の成績、治療効果の機序を考える上で DFPP による中性脂肪除去効果に着目した検討を行った。

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、最終年度には 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 12 週間後の成績】

平成 21 年度に検討したDFPP併用療法開始 12 週間後のHCV RNAを図 1 に示す。治療開始 4 週間後に HCV RNA が Taqman 法にて $<1.2\text{LogIU/mL}$ 、或いは検出せずとなった症例(RVR)は 133 例全体で 19 例(14.3%)であった。治療開始 12 週間後に HCV RNA が Taqman 法にて $<1.2\text{LogIU/mL}$ 、或いは検出せずとなった症例(cEVR)は 79 例(59.4%)であった。cEVR において HCV RNA が $<1.2\text{LogIU/mL}$ と検出せずを分けて示すと検出せずは 47 例(35.3%)であった。

cEVR(HCV RNA量 1.2LogIU/mL 未満と「検出せず」の割合)

PEG-IFN/RBV+DFPP(133例)

上段:HCV RNA量 1.2LogIU/mL 未満(+)
下段:cEVR(HCV RNA量「検出せず」)

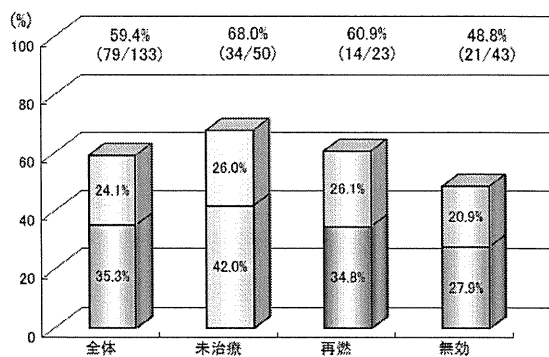


図 1 DFPP 療法開始 12 週間後HCV RNA陰性化率

前治療の反応別に検討すると未治療例 50 例中 RVR は 8 例(16.0%)、cEVR は 34 例(68.0%)、再燃 23 例中 RVR は 2 例(8.7%)、cEVR は 14 例(60.9%)、無効 43 例中 RVR は 6 例(14.0%)、cEVR は 21 例(48.8%)であった。cEVR において HCV RNA が $<1.2\text{LogIU/mL}$ と検出せずを分けて示すと未治療、再燃、無効それぞれにおいて検出せずは 21 例(42.0%)、8 例(34.8%)、12 例(27.9%)であった

【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 2)。未治療例

では 57.0%(PP)、前治療 PEG-IFN/RBV 以外症例で 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

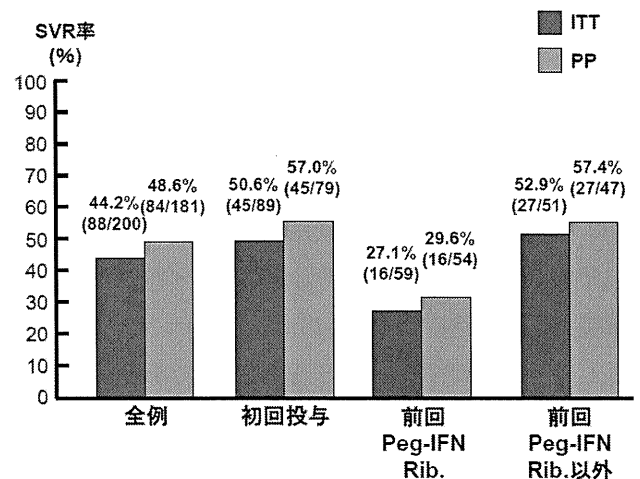


図 2 治療歴別DFPP 併用療法の著効率

未治療例ではPP解析で 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 3)。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

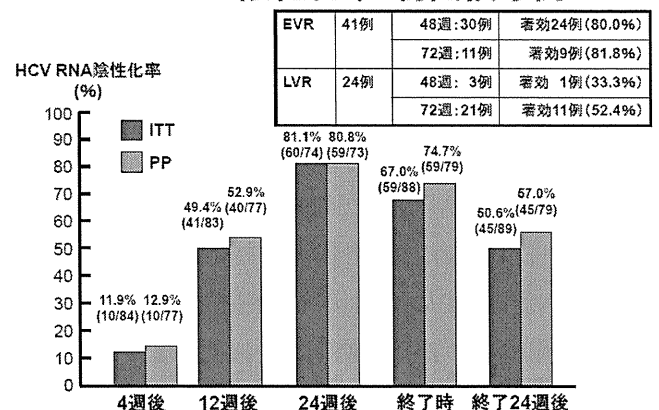


図 3 DFPP併用療法初回投与例のDFPP併用療法の治療成績

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4)。

HCV RNA陰性化率:前治療Peg-IFN/Rib.

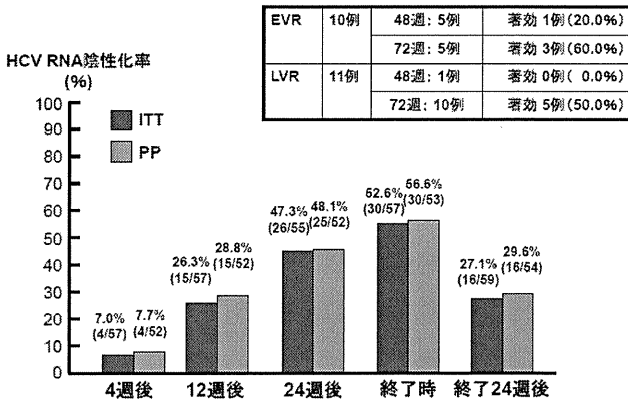


図4 前治療PEG-IFN/RBV療法症例のDFPP併用療法の治療成績

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5)。

SVR率:前治療Peg-IFN/Rib.

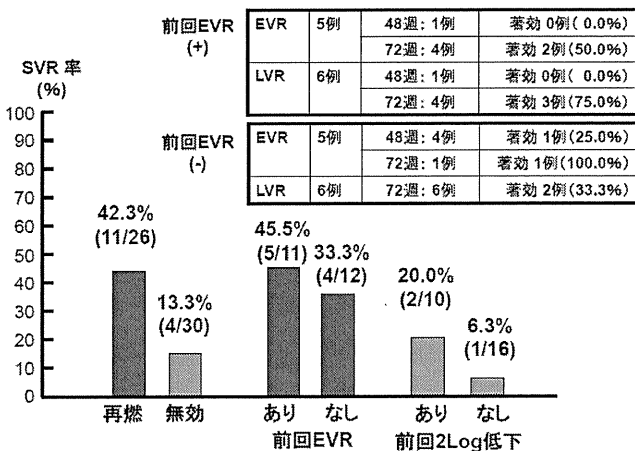


図5 前治療PEG-IFN/RBV療法症例の前治療反応別DFPP併用療法の治療成績

【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%と比較的良好であった(図6)。

SVR率:65歳以上

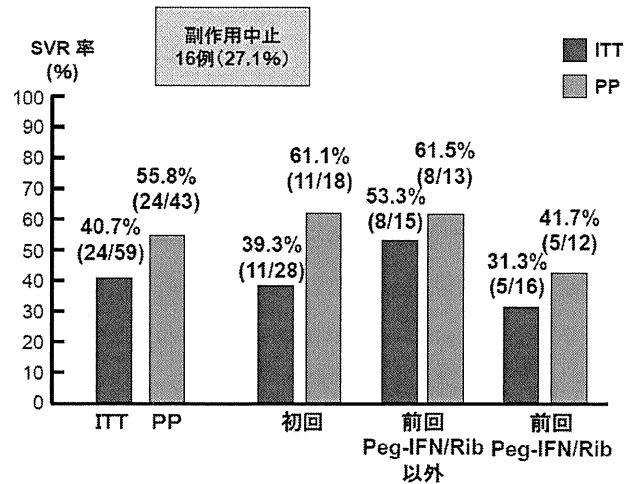


図6 DFPP併用療法の65歳以上の治療成績

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いなかった。

【DFPP施行中の有害事象】

主な有害事象として(気分不良)5.1%、(血圧低下)4.7%、嘔吐(3.8%)であった。また針刺しに起因する有害事象が6.4%であった。重篤と判断されたものは4例で穿刺部感染3例、穿刺血腫1例であったが全て回復し、後遺症、死亡例はいなかった。

DFPP施行期間中の副作用一覧

器官別大分類	副作用名	発現例数	発現件数
胃腸障害 11例 (4.1%)	嘔気	7 (2.6%)	7
	嘔吐	4 (1.5%)	4
全身障害 10例 (3.7%)	気分不良	4 (1.5%)	4
	発熱	4 (1.5%)	4
	悪寒	1 (0.4%)	1
	胸膈不快感	1 (0.4%)	1
循環障害 1例 (0.4%)	不整脈	1 (0.4%)	1
代謝および栄養障害 1例 (0.4%)	食欲不進	1 (0.4%)	1
血管障害 1例 (0.4%)	ショック	1 (0.4%)	1
神経系障害 1例 (0.4%)	血心性脳血管障害	1 (0.4%)	1
臨床検査 16例 (5.9%)	血圧低下	5 (1.8%)	5
	フィブリノゲン低下	5 (1.8%)	5
	血小板減少	4 (1.5%)	5
	血球減少	2 (0.7%)	2

副作用に関する障害	副作用名	発現例数	発現件数
穿刺に関する障害 19例 (7.6%)	穿刺部の出血	5 (1.9%)	6
	穿刺部の感染	6 (2.2%)	6
	穿刺部の痛み	2 (0.7%)	2
	穿刺部の発赤	2 (0.4%)	2
	穿刺部のしこり	1 (0.4%)	1
	穿刺部の血腫	1 (0.4%)	1
	動脈損傷	1 (0.4%)	1
	熱脈血性性肺炎	1 (0.4%)	1

あり 16.4% (44例)	なし 83.6% (225例)
----------------------	-----------------------

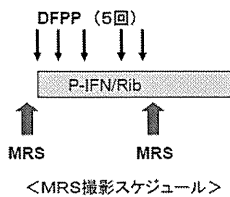
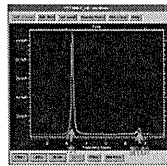
図 7 DFPP施行期間中副作用一覧

【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。



肝脂肪		MRSによるTG量	
Control			
49 女	10%	4.54% → 5.55%	NR
60 女	<5%	3.51% → 3.60%	VR
		DFPP前	DFPP後
59 女	10%	11.01%	→ 8.49% SVR
64 女	5~10%	8.79%	→ 4.79% VR
58 男	<5%	5.19%	→ 6.01% NR
67 男	<5%	3.05%	→ 6.44% VR

図 8 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後で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り通常PEG-IFN/RBV療法より約10%成績があがるものと考えられた。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。

DFPP施行期間中のDFPPに起因する副作用は16.4%で認められたが重篤なものは1.5%であり市販後も安全に施行されていた。

DFPP療法はウイルス除去することにより早期にHCV RNAを低下させることが治療効果をあげる機序と考えられているが、それ以外の影響については検討されていない。今回DFPPによる中性脂肪除去効果が肝脂肪にあたる影響について検討した。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。

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