

序については不明のままである。

C 型慢性肝疾患からの肝発癌において酸化ストレスが重要な役割を果たすことはよく知られている。さらに、われわれは C 型慢性肝疾患において鉄代謝異常に伴う肝内の鉄蓄積が酸化ストレス増強因子となり、肝発癌を促進させることを明らかにしてきた。そこで本分担研究においては IFN 少量長期投与がどのように肝発癌抑制効果を発揮するのかを明らかにする目的で、IFN 少量投与時における酸化ストレス、鉄代謝の変化について検討を行った。

## B. 研究方法

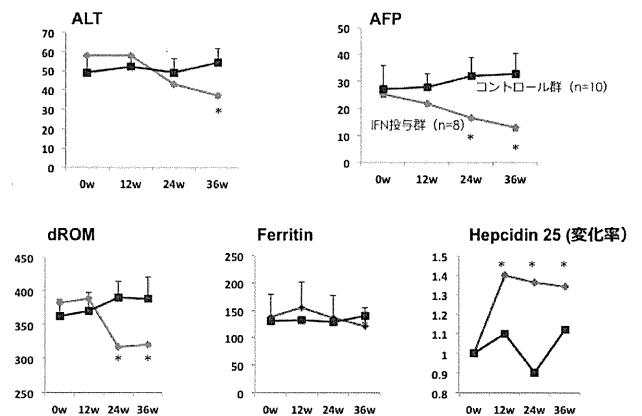
過去の IFN 治療が無効、ペグインターフェロン + リバビリン治療の null responder、高齢などの理由で HCV 排除を目指さない C 型慢性肝炎患者のうち、IFN 少量長期投与の同意が得られた症例に対して、PEG-IFN  $\alpha$ 2a 90  $\mu$ g の皮下注射を週 1 回行い (IFN 群)、通常の血液検査に加えて 3 ヶ月ごとに酸化ストレスマーカーと鉄代謝関連マーカーを測定した。なお、IFN 少量長期投与の同意が得られなかった症例をコントロールとした。本研究は「ヘルシンキ宣言」、厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」を遵守し、川崎医科大学倫理委員会の承認を得て行った。

## C. 研究結果

IFN 群 10 例、コントロール群 12 例を登録したが登録開始時の臨床的背景に差を認めなかった。このうち 36 週まで IFN 投与あるいは経過観察が可能であった IFN 群 8 例、コントロール群 10 例について血液生化学検査、酸化ストレスマーカー、鉄代謝関連マーカーを比較検討した。IFN 群はコントロール群に比べて血清 ALT 値が 36 週目、AFP 値が 24 週、36 週目に有意に低かった。また、IFN 群は血液中の酸化ストレスマーカーと

して dROM (ヒドロキシペルオキシド ; R-OOH の量) が 24 週、36 週目で有意に低く、鉄吸収を抑制するペプチドホルモンである hepcidin の血清濃度が 12 週、24 週、36 週目で有意に高かった。しかし、血清フェリチン値は両群間で明らかな差を認めなかった (図 1)。

図 1



## D. 考察

HALT-C study の結果を受けて線維化が進展した C 型慢性肝炎に対する IFN 少量長期投与の肝発癌抑制効果は広く認められつつある。しかし、HCV 排除を伴わないにもかかわらず肝発癌を抑制する機序はこれまで明らかにされていない。今回の分担研究において IFN は C 型慢性肝炎に付随する鉄代謝異常を改善し、酸化ストレスを抑制する可能性が示唆された。Hepcidin の転写を亢進させ鉄吸収を抑制することで肝内の鉄含有量が低下すると考えられるが、鉄濃度の低下が酸化ストレス、さらには酸化的 DNA 障害を抑制するのではないかと推察される。今後は IFN の更なる長期投与により鉄代謝、酸化ストレスに及ぼす臨床的な効果について検証して行く必要があると考えられる。

## E. 結論

C型慢性肝炎患者においてIFN少量長期投与はALT、AFP値を低下させ、血清hepcidin濃度を上昇させ、酸化ストレス状態を改善した。これらの作用はIFNの肝発癌抑制機構のひとつである可能性が示唆された。

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

### 論文発表

- 1) Tomiyama Y, Yoshioka N, Hino K, et al. Type 1 interferon receptor in peripheral blood mononuclear cells may predict response to intra-arterial 5-fluorouracil + interferon therapy for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatic Medicine : Evidence and Research* 2011;3:45-52.
- 2) Korenaga M, Nishina S, Hino K, et al. A glycyrrhizin-containing preparation reduces hepatic steatosis induced by hepatitis C virus protein and iron in mice. *Liver Int* 2011;31:552-60.
- 3) Doi N, Tomiyama Y, Hino K, et al. Focal nodular hyperplasia-like nodule with reduced expression of organic anion transporter 1B3 in alcoholic liver cirrhosis. *Intern Med* 2011;50:1193-9.
- 4) Ito K, Higami K, Hino K, et al. The rs8099917 Polymorphism, Determined by a Suitable Genotyping Method, is a Better Predictor for Response to Pegylated Interferon- $\alpha$ /Ribavirin Therapy in Japanese Patients than Other SNPs Associa-

ted with IL28B. *J Clin Microbiol* 2011;49:1853-60.

- 5) Matsuura K, Tanaka Y, Hino K, et al. Recommendation of lamivudine-to-entecavir switching treatment in chronic hepatitis B responders: Randomized controlled trial. *Hepatol Res* 2011;41:505-11.
- 6) Tanaka Y, Kurosaki, M, Hino K, et al. Genome-wide association study identified ITPA/DDRGK1 variants reflecting thrombocytopenia in pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Hum Mol Genet* 2011;20:3507-16
- 7) Matsui M, Motoki Y, Hino K, et al. Temperature-related effects of adenosine triphosphatase-activated microglia on pro-inflammatory factors. 2012 in press.
- 8) 仁科惣治, 是永匡紹, 日野啓輔 HCV感染にかかわる病態 HCV感染と酸化ストレス *日本臨床* 2011;69:149-55
- 9) 仁科惣治, 是永匡紹, 日野啓輔 肝炎ウイルスによる発癌のメカニズム *Medical Practice* 2011;28:1402-7
- 10) 仁科惣治, 是永匡紹, 日野啓輔 Glycyrrhizin はミトコンドリア保護作用を介してHCV蛋白と鉄負荷による肝脂肪化を抑制する *G.I.Research* 2011;19:400-1

## H. 知的財産権の出願・登録状況

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）  
分研究報告書

ペグインターフェロン単独治療例における血小板数低下と ITPA 遺伝子多型に関する研究

分担研究者 河田 則文（大阪市立大学 教授）

研究要旨 リバビリン(RBV)による貧血と関連する ITPA 遺伝子多型が、ペグインターフェロン (PEG-IFN)・RBV 併用治療における血小板数低下とも関係することが報告されている。そこで今回、PEG-IFN 単独治療における血小板数低下と ITPA 遺伝子多型について関連性を検討した。対象は遺伝子解析に同意が得られた C 型慢性肝炎 46 例である。ITPA (rs-1127354)の遺伝子型は、CC 36 例、CA10 例であった。血小板数の低下を 5 万未満、5-10 万、10 万以上に分類して遺伝子型との相関を検討したが両者に有意な相関を認めなかった。またヘモグロビン量の推移と ITPA 遺伝子多型にも相関はなかった。以上より、ペグインターフェロン単独治療においては ITPA 遺伝子多型による血小板数低下を予測することは、困難であると考えられた。

共同研究者

田守 昭博 大阪市立大学 准教授

A. 研究目的

C 型慢性肝炎に対するインターフェロン治療では、血小板数低下が最も頻度の高い合併症の一つであり、薬剤減量の必要性が生じることから治療効果にも影響をきたす。RBV による貧血を予測するヒト遺伝子多型として ITPA 遺伝子が報告されたが、この遺伝子多型が PEG-IFN・RBV 併用療法において血小板数低下と関連することが報告された。そこで今回、PEG-IFN 単独治療において ITPA (rs-1127354)の遺伝子多型が血小板数低下の予測因子に成り得るか検討した。

B. 研究方法

2005 年 12 月から 2010 年 12 月までに大阪市立大学病院と関連施設において PEG-IFN 単独で治療を実施した 46 例である。内訳は男性 29 例、

女性 17 例であり年齢の中央値 60 歳(24 歳—77 歳)。セロ 1 型 19 例、セロ 2 型 27 例。19 例は慢性腎不全例であり、RBV 禁忌のため PEG-IFN 単独で治療した。治療方法は、透析例では PEG-IFN2a を 135 $\mu$ g/週、それ以外では 180 $\mu$ g/週を皮下注射した。ITPA の遺伝子は既報に従って rs-1127354 の多型を解析し、CC, CA, AA に分類した。

C. 研究結果

ITPA 遺伝子多型解析の結果: CC 36 例、CA 10 例、AA は存在しなかった。両群における治療前の血小板数は CC 型 17.6 x 10<sup>4</sup> (11.4-36.3)、CA 型 15.4 x 10<sup>4</sup> (10.1-27.6)でありヘモグロビン値は CC 型 11.7 g/dl (9.2-16.5)、CA 型 12.1 g/dl(10.3-16.7)であった。薬剤減量までの期間で最も血小板数の低下した値でグループ分けした結果を図 1 に示す。両群を比較すると CA 群では血小板数が 5 万未満に低下した症例が多いもの

の10未満への低下例にはCC群に多く、ITPA遺伝子多型と血小板数低下には有意な相関を見いだせなかった。

図2には、PEG-IFN治療開始後の血小板数とヘモグロビン値の推移を示している。血小板数は両群ともに同等の割合で現象している。一方、ヘモグロビン値はほとんど低下することなく推移しておりITPA遺伝子多型による差異は認められなかった。

#### D. 考察

今回、PEG-IFN単独治療における貧血と血小板数減少についてITPA遺伝子多型との関係を検討した。RBV併用治療では、ITPA遺伝子多型が貧血と関係し、CC群ではCA,AA群と比較して

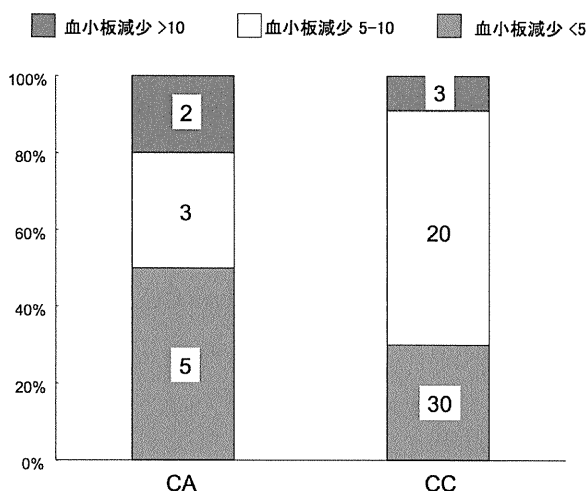


図1. ITPA 遺伝子型別の血小板数低下頻度

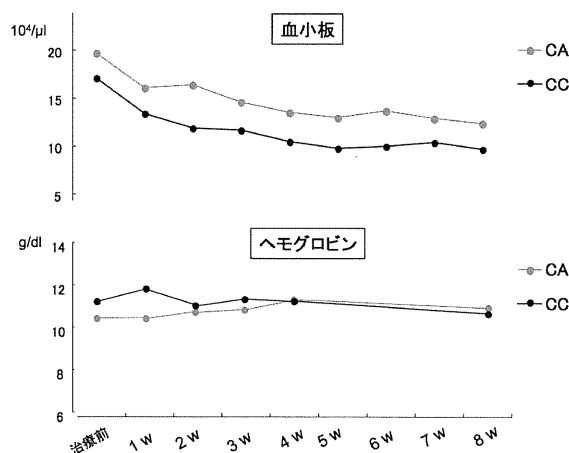


図2. ITPA 遺伝子型別の末梢血検査データ推移

急速に貧血が進行することが知られている。一方、血小板数は代償性の造血反応により、貧血が進行するCC群にてその低下が抑制されると報告されている。今回の検討では、RBVを併用しない場合においてはITPA遺伝子多型と血小板数の低下には相関がないことが確認された。すなわちITPA遺伝子多型の血小板数への影響は、貧血による生体反応を介するものであり、直接的な関係がないことが明らかになった。

#### E. 結論

PEG-IFN単独治療においてはITPA遺伝子多型による血小板数低下を予測することは、困難であると考えられた。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- Response-guided therapy for patients with chronic hepatitis who have high viral loads of hepatitis C virus genotype 2.  
Yamaguchi Y, Tamori A, Tanaka Y, Iwai S, Kobayashi S, Fujii H, Morikawa H, Hagihara A, Enomoto M, Kawada N.

- Hepatol Res. 2012 in press
2. Data mining model using simple and readily available factors could identify patients at high risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. Kurosaki M, Hiramatsu N, Sakamoto M, Suzuki Y, Iwasaki M, Tamori A, Matsuura K, Kakinuma S, Sugauchi F, Sakamoto N, Nakagawa M, Izumi N. *J Hepatol.* 2012;56:602-8.
  3. Could trastuzumab suppress hepatitis C virus in a patient with chronic hepatitis and breast cancer? Tamori A, Kawajiri H, Takashima T, Motoyama H, Morikawa H, Enomoto M, Hirakawa K, Kawada N. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:1865-6.
  4. Favorable factors for re-treatment with pegylated interferon  $\alpha$ 2a plus ribavirin in patients with high viral loads of genotype 1 hepatitis C virus. Tamori A, Kioka K, Kurai O, Sakaguchi H, Enomoto M, Fujii H, Kobayashi S, Iwai S, Morikawa H, Yamaguchi S, Kawasaki Y, Oka H, Tanaka Y, Kawada N. *Hepatol Res.* 2011;41:1169-77.
  5. High prevalence of hepatitis C virus infection in Airin district, Osaka, Japan: A hospital-based study of 1162 patients. Yamaguchi Y, Enomoto M, Fujii H, Tamori A, Sakaguchi H, Tanigawa T, Watanabe K, Fujiwara Y, Arakawa T, Harihara S, Monna T, Kawada N. *Hepatol Res.* 2011;41:731-7.
  6. Pretreatment prediction of anemia progression by pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C infection: decision-tree analysis. Hiramatsu N, Kurosaki M, Sakamoto N, Iwasaki M, Sakamoto M, Suzuki Y, Sugauchi F, Tamori A, Kakinnuma S, Matsuura K, Izumi N. *J Gastroenterol.* 2011;46:1111-9.
  7. Association of IL28B polymorphism with response to pegylated-interferon alpha plus ribavirin combination therapy in patients with chronic genotype 2 hepatitis C. Sakamoto N, Nakagawa M, Tanaka Y, Sekine-Osajima Y, Ueyama M, Kurosaki M, Nishida N, Tamori A, Nishimura-Sakurai Y, Itsui Y, Azuma S, Kakinuma S, Hige S, Ito Y, Tanaka E, Hiasa Y, Izumi N, Tokunaga K, Mizokami M, Watanabe M. *J Med Virol.* 2011;83:871-8.
  8. Investigation of Interferon- $\alpha$  Response by a Single Amino Acid Substitution of Nonstructural Protein 5A in Hepatitis C Virus Infected Patients. Noguchi N, Tamori A, Ogura N, Hori Y, Ikeda S, Nishiguchi S. *J Interferon Cytokine Res.* 2011;31: 589-99.
  9. Sequences in the Interferon Sensitivity Determining Region and Core Region of Hepatitis C Virus Impact Pretreatment Prediction of Response to Peg-interferon Plus Ribavirin: Data Mining Analysis. Kurosaki M, Sakamoto N, Iwasaki M, Sakamoto M, Suzuki Y, Hiramatsu N, Sugauchi F, Tamori A, Nakagawa M, Izumi N. *J Med Virol.* 2011;83:445-52.
  10. Real-time tissue elastography as a tool for the noninvasive assessment of liver

stiffness in patients with chronic hepatitis  
C. Morikawa H, Fukuda K, Kobayashi S,  
Fujii H, Iwai S, Enomoto M, Tamori A,  
Sakaguchi H, Kawada N. J Gastroenterol.  
2011;46:350-8.

## 2. 学会発表

1. セロタイプ2型に対するペグインターフェ  
ロン・リバビリン療法の治療期間とSVR率。  
山口康徳、田守昭博、萩原淳司、藤井英樹、  
小林佐和子、岩井秀司、森川浩安、榎本大、  
木岡清英、倉井修、岡博子、河田則文。肝臓  
2011;52:Supp.1 Page A155
2. セロ1高ウイルス量C型慢性肝炎に対する  
リンバビリン併用療法における  
PEG-IFN2aとPEG-IFN2bの効果・安全性  
比較。田守昭博、木岡清英倉井修、坂口浩樹、  
萩原淳司、藤井英樹、小林佐和子、岩井秀司、  
森川浩安、榎本大、岡博子、河田則文。肝臓  
2011;52:Supp.1. Page A374

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）  
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）  
分研究報告書

天然型 IFN  $\alpha$  少量長期投与の臨床的意義

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

研究要旨 C型慢性肝炎に対し n-IFN  $\alpha$  少量長期投与療法の臨床的意義を、当院にて治療導入した症例 80 例について検討した。

ALT 値の改善が早期に認められるのに対し、アルブミン、プロトロンビン時間、ビリルビン値など肝予備能に関わる因子の改善は開始後 1 年半～2 年以上で認められた。ウィルス駆除率は 6.3%（5/80 例）であった。

投与継続期間中よりも、投与終了後に肝細胞癌の新規発生・再発が多い傾向が認められた。

C 型慢性肝炎に対する少量長期投与は、肝予備能の改善とともに発癌抑止に有効である可能性が考えられた。

研究協力者

佐伯 哲 長崎医療センター肝臓内科 医師

A. 研究目的

C 型慢性肝炎に対するインターフェロン (IFN) 治療は、疾患自体の治癒を目的としてウィルス排除を目指す治療と、肝庇護療法などで肝炎を抑制できない症例に対し導入される少量長期投与による維持療法がある。前者はペグインターフェロン+リバビリンの使用が主流となり、さらに平成 23 年 11 月からプロテアーゼ阻害剤であるテラプレビルが保険収載となって、かつて難治例と言われた HCV I 型高ウィルス症例においても 60%前後のウィルス駆除率（著効率）が得られるようになった。強力な薬剤の出現による治療成績の向上に反して、副作用による途中脱落の増加が懸念されている。日本における C 型慢性肝炎患者の多くは 60 歳以上の高齢者と、患者年齢分布層の高齢化も中途脱落を増加させる一因と考えられて

いる。

少量長期投与による維持療法は、副作用や年齢など、種々の理由によりウィルス排除治療を施行できない患者に対し、肝線維化抑止、発癌防止を目的として行われている。当院でも、n-IFN  $\alpha$  (sumiferon) 及び Peg-IFN  $\alpha$  2a (pegasys) を用いた少量長期投与療法を行っている。

今回、我々は当院における n-IFN  $\alpha$  少量長期投与の臨床的意義について検討した。

B. 研究方法

2002 年 6 月から 2011 年 7 月までの期間に、長崎医療センターにて IFN 治療導入を行った C 型慢性肝疾患症例 990 例中、天然型インターフェロン  $\alpha$  (n-IFN  $\alpha$ ) による少量長期投与治療を導入した 80 例を対象とした。当院の IFN 治療データベースから retrospective に対象症例を抽出し、カルテ上のデータと照合。IFN 治療介入による 1) 臨床検査 data の推移 2) sustained viral

response (SVR) に至った症例 3) 治療中、あるいは治療終了後に肝細胞癌 (HCC) 発癌に至った症例 について検討した。

(倫理面への配慮)

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

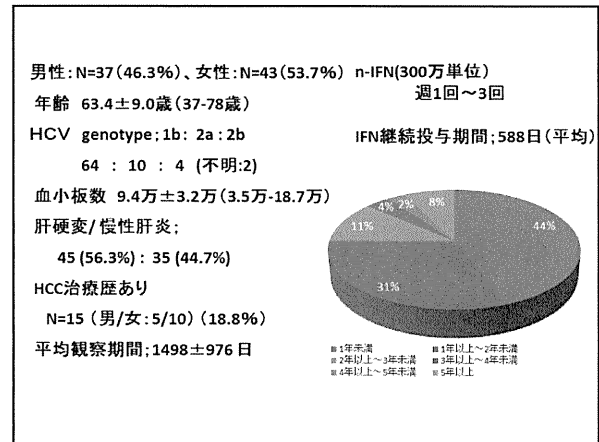


Figure 1. 患者背景

### C. 研究結果

解析対象となる 80 例の臨床背景を Figure 1 に示す。少量長期治療導入時に肝細胞癌の治療歴を有する症例を 15 例認めた。治療継続期間は、少量長期投与としながら、2 年以内の症例が 75% と高い割合を占めた。

#### 1) 肝機能への影響

治療開始から 3 年間の、Child-Pugh score に関わる項目 (Table 1)、ALT 及び腫瘍マーカー (Table 2) の推移では、肝炎の抑制効果が早期より認められたのに対し、肝予備能の改善、及び AFP の低下は投与開始後 1.5 年を超えて認められた。

#### 2) SVR に至った症例

全症例中、SVR に至った症例は 5 例 (6.3%)、その内 genotype 1b が 3 例 (3/64、4.7%)、2a 及び 2b が各 1 例 (非 1b 群として 2/16、12.5%) であった。

		n	average	S.D.	range	
PT (%)	投与前	71	79.49	13.21	42.2 ~ 113	
	6ヵ月	45	84.02	13.11	45.9 ~ 123	
	1年	33	83.40	14.38	40.6 ~ 110.4	
	1.5年	22	89.40	16.86	60 ~ 124.7	
	2年	15	96.20	13.75	59.8 ~ 113.5	
	2.5年	10	90.94	10.16	72.6 ~ 103.8	
	3年	7	87.76	10.37	71.7 ~ 101.6	
Alb (g/dl)	投与前	79	3.78	0.51	2.3 ~ 5.2	
	6ヵ月	61	3.83	0.46	2.8 ~ 5.1	
	1年	46	3.87	0.55	2.6 ~ 5	
	1.5年	35	3.89	0.48	3 ~ 4.6	
	2年	21	4.17	0.38	3.2 ~ 4.7	
	2.5年	14	4.13	0.48	3.1 ~ 4.8	
	3年	10	3.97	0.53	2.9 ~ 4.6	
T. Bil (mg/dl)	投与前	80	1.03	0.50	0.4 ~ 4.4	
	6ヵ月	63	0.87	0.34	0.4 ~ 2	
	1年	46	0.97	0.53	0.3 ~ 3.4	
	1.5年	35	0.90	0.35	0.3 ~ 1.9	
	2年	21	0.79	0.29	0.4 ~ 1.6	
	2.5年	14	0.77	0.30	0.5 ~ 1.5	
	3年	10	0.92	0.39	0.5 ~ 1.6	

Mann-Whitney's U-test  
S.D.: standard deviation \*; P<0.05 †; P<0.01

Table 1. 肝機能への影響 (1)

		n	average	S.D.	range	
ALT (IU/L)	投与前	80	104.80	75.24	13 ~ 540	
	6ヵ月	63	65.21	44.29	13 ~ 253	
	1年	47	62.30	37.22	11 ~ 161	
	1.5年	35	60.11	38.58	13 ~ 161	
	2年	21	53.52	31.50	22 ~ 136	
	2.5年	14	49.21	33.81	18 ~ 140	
	3年	10	50.30	36.88	17 ~ 143	
AFP (ng/ml)	投与前	79	89.79	109.55	3 ~ 796	
	6ヵ月	61	39.25	58.50	3 ~ 236	
	1年	44	41.48	57.27	2 ~ 235	
	1.5年	32	43.44	64.89	3 ~ 246	
	2年	20	23.40	35.97	3 ~ 141	
	2.5年	13	17.69	26.86	3 ~ 82	
	3年	8	38.50	68.79	3 ~ 200	

Mann-Whitney's U-test  
S.D.: standard deviation \*; P<0.05 †; P<0.01

Table 2. 肝機能への影響 (2)



3) 治療中、あるいは終了後に肝細胞癌発癌に至った症例

総症例 80 例中、肝細胞癌治療歴のある 15 例、及び追跡不能であった症例 3 例を除く 62 例の内、長期投与療法中、あるいは終了後に肝細胞癌の出現を認めた症例を 16 例認めた (16/62; 25.8%)。非発癌群 (n=46, 男女比 21:25) と発癌群 (n=16, 男女比 10:6) 間に virus genotype, n-IFN  $\alpha$  投与期間、年齢に有意な差は認めなかった。全症例における cancer-free survival rate は、5 年で 72.2% であった (Figure 2)。同一症例の観察期間を投与中と投与終了後に分割すると、それぞれの cancer-free survival rate は、投与期間中は 5 年で 76.9% (発癌例 5/62, 8%) であったのに対し、投与終了後は 58.0% (8/45, 17.8%) と低下を認めた (Figure 3)。また、肝細胞癌治療後に少量長期投与療法を導入した症例 (n=15) は、8 例 (53.3%) に肝細胞癌を認めたが、8 例中 7 例が投与終了後に再発を認めた。

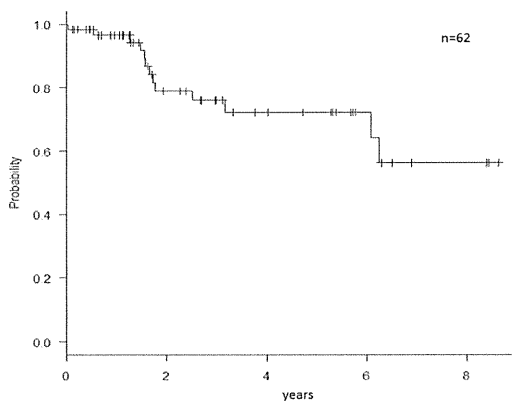


Figure 2. Cancer-free survival (1) 全症例

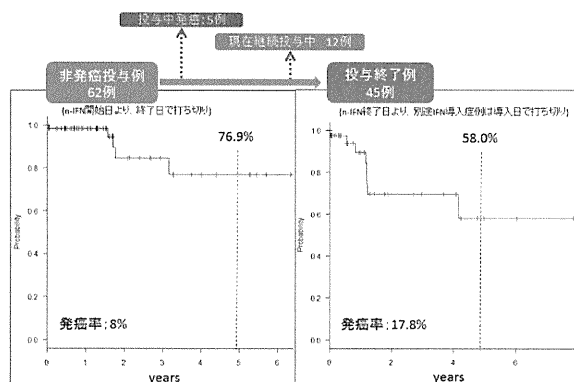


Figure 3. Cancer-free survival (2)

少量長期投与中と投与終了後

D. 考察

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

HALT-C trialにおいて、Di Bisceglieらは、PegIFN単独90  $\mu$ g長期投与は、肝発癌抑止も含めて臨床的な有効性を示せなかったという結果を報告している (HALT-C Trial: NEJM 2008;359(23): 2429-41)。しかしながらその後、Lok ASらが、同症例において、長期の経過観察を継続したところ、肝硬変症例において発癌率が有意に低下していたことを報告した (Gastroenterology. 2011;140(3):840-9)。

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

今回、我々の解析対象例の検討では、ALT 値が少量長期投与開始直後から低下を認めるのに対し、PT%、Alb 値、T.bil 値の改善は 1.5 年～2 年を超えて有意差を持つ改善が認められた。

また、発癌抑止としての観点から見ると、今回の検討では少量長期投与の継続中に比べて、治療終了後に発癌率が上昇する可能性が考えられた。さらに、肝細胞癌治療歴を有する症例に対しての少量長期投与例では、約半数に再発を認めたものの、その大部分は投与終了後の再発であり、少量長期投与によって発癌（再発）が抑制されている可能性が考えられた。既に、IFN による HCC の前段階細胞に対するアポトーシスの誘導などによる発ガン抑止効果が *in vitro* で確認されており、今回の結果は基礎的検討を裏付けるものと考えられることも出来る。HCC 発癌抑止に関する厳密な評価は、コントロール群を設定した上での無作為介入試験が必要だが、現在の日本の医療環境の中で、そのような対象者の設定は、倫理の観点からも、その実施は困難が予想される。

#### E. 結論

C 型慢性肝炎に対する n-IFN  $\alpha$  少量長期投与療法では、肝予備能の改善の面からは少なくとも 2 年以上、発癌抑止の面からは出来る限り長く継続する必要性があると考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- (1) Taura N, Fukushima N, Yatsushashi H, Takami Y, Seike M, Watanabe H, Mizuta T, Sasaki Y, Nagata K, Tabara A, Komorizono Y, Taketomi A, Matsumoto S,

Tamai T, Muro T, Nakao K, Fukuizumi K, Maeshiro T, Inoue O, Sata M. The incidence of hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C infection decreased in Kyushu area. *Med Sci Monit.* 2011 Feb;17(2):PH7-11.

- (2) Tateyama M, Yatsushashi H, Taura N, Motoyoshi Y, Nagaoka S, Yanagi K, Abiru S, Yano K, Komori A, Migita K, Nakamura M, Nagahama H, Sasaki Y, Miyakawa Y, Ishibashi H. Alpha-fetoprotein above normal levels as a risk factor for the development of hepatocellular carcinoma in patients infected with hepatitis C virus. *J Gastroenterol.* 2011 Jan;46(1):92-100.
- (3) Kurosaki M, Sakamoto N, Iwasaki M, Sakamoto M, Suzuki Y, Hiramatsu N, Sugauchi F, Yatsushashi 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 Mar;46(3):401-9.

#### 2. 学会発表

なし。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし。

##### 2. 実用新案登録

なし。

##### 3. その他

なし。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）  
分研究報告書

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

研究分担者 福井 博（奈良県立医科大学 第三内科 教授）

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

本年度は低用量の IFN,Rib, ACE-I を用いて相乗的肝線維化抑制効果について解析した。

(倫理面への配慮)

当大学動物委員会に実験計画を申請し、ラット個体を用いた検討を行った。

C. 研究結果

臨床用量に匹敵する低用量の IFN, Rib, ACE-I の共存下で最も強い血管新生や肝星細胞増殖阻害効果を伴う実験的肝線維化抑制効果を確認した。

D. 考察

血小板低値などにより通常用量での治療が困難な患者さんに対し、IFN と Rib の用量を低用量にしながら肝線維化の進展を抑制するには、

IFN, Rib,さらに ACE-I による相乗効果を確認する必要があったが、本年度の研究によって同事実が生体における結果として確認できた。

E. 結論

IFN,Rib, ACE-I を用いた血管新生と肝星細胞に対する双方向作用に基づく肝線維化抑制新規治療法の可能性を生体を用いて初めて確認した。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Yoshiji H, Noguchi R, Ikenaka Y, Kaji K, Aihara Y, Yamazaki M, Yamao J, Toyohara M, Mitoro A, Sawai M, Yoshida M, Morioka C, Fujimoto M, Uemura M, Fukui H Cocktail therapy with a combination of interferon, ribavirin and angiotensin-II type 1 receptor blocker attenuates murine liver fibrosis development. International journal of molecular medicine 28: 81-88, 2011.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）  
分研究報告書

肝移植後 C 型肝炎再発に対する抗ウイルス治療の効果と有害事象の検討

研究分担者 上田 佳秀（京都大学大学院医学研究科 消化器内科学 講師）

研究要旨 肝移植後 C 型肝炎に対する抗ウイルス治療の効果と有害事象の現状ならびにこれらに関与する因子を明らかにするため、京都大学で行われた 125 例の抗ウイルス治療症例について解析を行った。ウイルス排除(SVR)率は 43%であり、SVR の予測因子として、HCV 遺伝子型が非 1 型であること、移植前の HCV-RNA 量が低値であることの 2 点が同定された。治療中止率は 22%と高率であったが、有害事象の予測因子は同定されなかった。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

京都大学にて 2011 年 6 月までに行われた肝移植後 C 型肝炎再発に対する抗ウイルス治療施行例 125 例の治療効果ならびに有害事象ならびこれらに関与する因子について解析を行った。

（倫理面への配慮）

当該施設における倫理委員会の承認の上で行った。

C. 研究結果

肝移植後 C 型肝炎再発に対する抗ウイルス治療施行例 125 例のうち、現在治療中の症例 8 例を除く 117 例中、ウイルス排除(SVR)に至った症例は 50 例であり、SVR 率は 43%であった。SVR の予測因子として、HCV 遺伝子型が非 1 型であること、移植前の HCV-RNA 量が低値であることの 2 点が同定された。有害事象による中止例は 26 例(22%)と高率であったが、有害事象発現の予測因子は同定されなかった。

D. 考察

肝移植後 C 型肝炎に対する抗ウイルス治療効果は肝移植前のウイルス量と遺伝子型から予測可能である。有害事象の予測は困難であり、予防、早期発見、早期治療が重要であると考えられた。

E. 結論

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

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Ueda Y, Marusawa H, Kaido T, Ogura Y, Oike F, Mori A, Ogawa K, Yoshizawa A, Hatano E, Miyagawa-Hayashino A, Haga H, Egawa H, Takada Y, Uemoto S, Chiba T. Effect of maintenance therapy with low-dosepeginterferon for recurrent hepatitis C after living donor liver transplantation. *J Viral Hepat.* 2012; 19(1):32-38.
- 2) 上田 佳秀.肝移植後の C 型肝炎再発対策. 日本臨床. 69 巻 増刊号 4. 2011: 297-301.
- 3) 上田 佳秀.肝移植後の抗ウイルス治療.肝硬変のマネジメント 改訂版 p152-157 2011 年 8 月 15 日発行 医薬ジャーナル社
- 4) 上田 佳秀、上本 伸二.HCV 感染者に対する肝移植.Pharma Media. 2011; 29: 27-31.

### 2. 学会発表

- 1) 上田 佳秀、他.肝移植における肝臓内科医の役割.第 47 回日本移植学会総会 仙台、2011 年 10 月 6 日
- 2) 上田 佳秀、他.肝移植後 C 型肝炎再発対策の現状と今後の展望.第 39 回 日本肝臓学会西部会、岡山、2011 年 12 月 9 日
- 3) Ueda Y, et al. Pretransplant serum HCV RNA level is a predictor for virological response of antiviral treatment after living donor liver transplantation. December 15-17, 2011. EASL Special Conference "Liver Transplantation". Lisbon, Portugal. 2011 年 12 月 16 日

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）  
分研究報告書

血小板数低値例のペグインターフェロン・リバビリン併用療法中の血小板数動態に関する検討

研究分担者 井出 達也（久留米大学医学部内科学講座 消化器内科部門 講師）

研究要旨 【目的】血小板数低値例でのインターフェロン治療において、治療中に、より血小板数が低下する例の背景因子を検討する。【方法】当科にてペグインターフェロン・リバビリン(PEG-RBV)治療を行った C 型慢性肝炎のうち、治療開始前血小板数が 7.0～9.9 万/mm<sup>2</sup>を対象とした。【成績】治療開始後 1 週目の血小板数低下が大(2.1 万以上)である例は、そうでない例に比し、治療前血小板数が高く、ヒアルロン酸が低値であった。相関関係の解析から、治療前血小板数のみが有意な因子と考えられた。【結論】血小板数の低下が大である例を検討したが、治療前血小板数が多い例であった。すなわち血小板数低値であるほど治療開始後の血小板数低下が少なく、治療開始前血小板数が 6.0 万代でも、治療後 5.0 万を維持できる可能性が示唆された。

#### A. 研究目的

血小板数低値例でのインターフェロン治療において、治療中に血小板数が低下するが、その程度がどの因子により規定されるか不明である。そこで今回より血小板数低下が大である例の背景因子を検討した。

(倫理面への配慮)

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

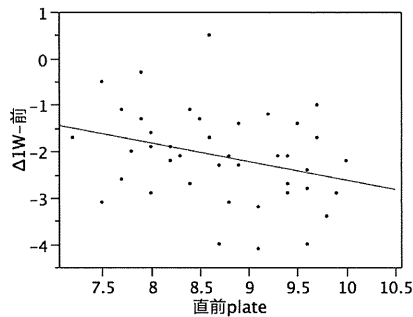
#### B. 研究方法

対象は当科において、C 型慢性肝疾患と診断され標準量のペグインターフェロン・リバビリン(PEG-RBV)治療を行った例のうち、治療開始前血小板数が 7.0～9.9 万/mm<sup>2</sup>の 42 例である。治療開始後 1 週目の血小板数の低下は、平均 2.1 万であったので、2.1 万以上低下した 19 例を「PLT 低下大群」、2.1 万未満であった 23 例を「PLT 低下小群」と定義した。背景の検討項目は、年齢、性別、肝機能検査値、検血、HCV RNA 量、ヒアルロン酸値、初回ペグインターフェロン量、初回リバビリン投与量である。

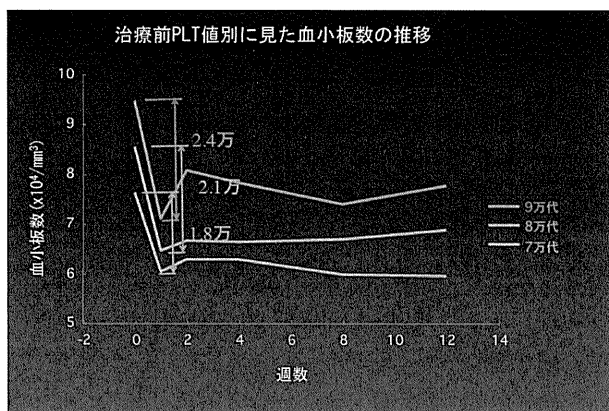
#### C. 研究結果

(1) PLT 低下大群、PLT 低下小群の背景因子  
背景因子の中で、PLT 低下大群と PLT 低下小群間で有意差を認めたものは、単変量解析では、血小板数 [PLT 低下大群=9.0±0.7 万/mm<sup>2</sup>、PLT 低下小群=8.5±0.7] (p=0.047)とヒアルロン酸値 [PLT 低下大群=321±261 ng/ml、PLT 低下小群=148±35] (p=0.036)であった。しかしながら、ヒアルロン酸値と 1 週目の血小板数低下との相関関係をみると、相関がなく、上記の統計学的有意差は意味のないものと推察された。治療前血小板数と 1 週目の血小板数低下をみてる

と(下図)、有意な相関が認められた。(p=0.046, r=0.31)



(2) 治療前血小板数別に見た血小板数の推移  
 治療前血小板数が9万代では、1週目の血小板数の低下は平均2.4万で、8万代でのそれは2.1万、8万代でのそれは1.8万であった。



#### D. 考察

血小板数低値例において、治療開始後の血小板数の低下は、治療継続の可否を決定する大きな問題である。しかし、いかなる例で血小板数がより低下するか不明である。今回治療前血小板数が7.0～9.9万までの例において、背景因子を検討したところ、有意な因子は、治療前の血小板数のみであった。すなわち治療前血小板数が高い例では、

治療開始後の血小板数の低下も大きく、治療前血小板数が低い例では、治療開始後の血小板数の低下も少なかった。これらの値から推測すると、治療開始前血小板数が6.0万代でも、その低下は1.5万くらいであり、治療開始後も、5.0万以上を維持できる可能性が示唆された。

#### E. 結論

血小板数7.0～9.9万/mm<sup>2</sup>において、血小板数の低下が大である例を検討したが、治療前血小板数が多い例であった。

血小板数6万台において標準の治療を行っても、5万以上を維持できる可能性がある。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Kawaguchi T, Ide T, Itou M, Suetsugu M, Yoshioka S, Sakata M, Taniguchi E, Oriishi T, Sumie S, Tsuruta O, Sata M. Ischaemic colitis during interferon treatment for chronic hepatitis C: report of two cases and literature review. *J Viral Hepatitis* 2012; 19: e220-e224.
2. Iizuka N, Oka M, Sakaida I, Moribe T, Miura T, Kimura N, Tamatsukuri S, Ishitsuka H, Uchida K, Terai S, Yamashita S, Okita K, Sakata K, Karino Y, Toyota J, Ando E, Ide T, Sata M, Tsunedomi R, Tsutsui M, Iida M, Tokuhisa Y, Sakamoto K, Tamesa T, Fujita Y, Hamamoto Y. Efficient detection of hepatocellular carcinoma by a hybrid blood test of epigenetic and classical protein markers. *Clin Chim Acta* 2011; 412: 152-158.



2. 学会発表

1. 井出達也、有永照子、宮島一郎、緒方 啓、桑原礼一郎、佐田通夫. C型慢性肝疾患における線維化マーカーの年齢による推移. 第47回日本肝臓学会総会 東京 2010.
2. 井出達也、有永照子、宮島一郎、緒方 啓、桑原礼一郎、佐田通夫. C型慢性肝炎のインターフェロン治療難治例と予測される症例へのIFN $\beta$  1日2回投与と二重慮過血漿交換療法. 第97回日本消化器病学会九州支部例会ワークショップ5 久留米 2011.
3. 緒方 啓、井出達也、桑原礼一郎、宮島一郎、有永照子、古賀郁利子、神代龍吉、佐田通夫. HCV IRES 領域の変異と治療感受性に関するウイルス学的検討. 第15回日本肝臓学会大会.福岡 2011.
4. 川口 巧、長尾由実子、井出達也、佐田通夫. 慢性肝疾患患者におけるBCAA・亜鉛含有食品のインスリン抵抗性改善効果. 第15回日本肝臓学会大会.福岡 2011.
5. Izumi N, Asahina Y, Yokosuka O, Imazeki F, Kawada N, Tamori A, Osaki Y, Kimura T, Yamamoto K, Takaki A, Sata M, Ide T, Ishikawa H, Ueki T, Yang R, McPhee F, Hughes E. Combination therapy of treatment-naive and nonresponder patients with HCV genotype 1 infection with BMS-790052, an NS5A replication complex inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin. The 62nd AASLD San Francisco USA, 2011.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

- なし。
2. 実用新案登録  
なし。
3. その他  
なし。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）  
分研究報告書

血小板低値(10 万/ml 未満)の C 型慢性肝炎に対する  
ペグインターフェロン(PEG-IFN) $\alpha$ ・リバビリン(RBV)併用療法の効果・安全性に関する研究

研究分担者 古庄 憲浩（九州大学大学院感染環境医学 准教授）

研究要旨 血小板数低値の C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン(PEG-IFN) $\alpha$  およびリバビリン(RBV)併用療法の安全性及び治療成績について検討した。対象は、血小板数 10 万/ $\mu$ l 未満の、脾摘や脾梗塞術を受けていない C 型慢性肝炎 72 例(平均 60.9 歳、肝癌既往 8 例、HCV 1b 型 48 例、2 型 24 例)で、治療前の平均血小板数は 8.5 万(SD 1.1 万)/ $\mu$ l であった。HCV 1b 型に対しては 48 週間、2 型に対して 24 週間の併用療法を行った。同意を得た 61 例についてはインターフェロン感受性遺伝子(IL28B)、貧血関連遺伝子(ITPA)を解析した。治療効果は治療後 24 週間後の HCV 血症持続消失(SVR)で行った。HCV 1b 型の SVR 27.1%は、HCV 2 型 54.2%と比べ有意に低率であった。SVR の治療前血小板数 8.6 万は、非 SVR の 8.4 万と比べ有意差は認められなかった。治療中止は 13 例、18.1%で、うち 6 例が肝癌(再発 5 例)、治療無効 3 例、血小板減少 1 例、その他うつ状態・間質性肺炎・皮疹が各 1 例で、血球減少による中止は 1 例のみであった。SVR 例の累積治療量(PEG-IFN $\alpha$ 2b 1.67 $\mu$ g/kg/週および RBV 8.7mg/kg/日)は、非 SVR(PEG-IFN $\alpha$ 2b 1.03 $\mu$ g/kg/週および RBV 3.9mg/kg/日)と比べ有意に高量であった。IL28B TT 型の HCV 1 型例の SVR 40%は IL28B TG/GG 型の 5.6%に比べ高率であった。ITPA 多型別での血球減少に差を認められなかった。以上より、血小板数低値であっても、HCV 2 型および IL28B TT 例の HCV 1b 型の C 型慢性肝炎に対しては PEG-IFN $\alpha$ 2b・RBV 治療を考慮すべきである。

研究協力者

林 純 九州大学大学院感染環境医学 教授  
村田 昌之 九州大学病院総合診療科 講師  
小川 栄一 九州大学病院総合診療科 助教

A. 研究目的

一般に、血小板低値の C 型慢性肝炎例は、インターフェロンによる抗ウイルス療法で生じる血球減少、特に血小板減少を来たしやすく、そのため治療中断が高率である。その治療開始前の血小板低値は 8 万-10 万/ $\mu$ l 未満程度である。脾臓

摘出や脾梗塞などの脾臓へのインターベンションにより血栓症や肺炎球菌血感染症などの偶発症の可能性もある。脾臓へのインターベンションを行わずに、血小板低値例に対する、本研究時点において主流の、ペグインターフェロン(PEG-IFN) $\alpha$  およびリバビリン(RBV)併用療法の安全性及び治療成績に関しては十分なデータがなく、検証が必要である。

今回、治療前持続的血小板数低値(10 万/ml 未満)の C 型慢性肝炎に対する、PEG-IFN $\alpha$ 2b・RBV 併用療法の治療効果・副作用について検討

した。なお、インターフェロン感受性遺伝子 (IL28B 遺伝子) の多型別の治療効果も併せて解析した。

## B. 研究方法

対象は、2005 年から 2009 年までに当施設で PEG-IFNα2b・RBV 治療を受けた C 型慢性肝炎 682 例中、血小板数 10 万/μl 未満の脾摘や脾梗塞術を受けていない 72 例(男性 31 例、女性 41 例、平均 60.9 歳、肝臓既往 8 例、HCV 1b 型 48 例、2 型 24 例)で、治療前の平均血小板数は 8.5 万 (SD 1.1 万)/μl であった。対象中には、脾摘例、脾梗塞術例、高度飲酒例、Child B-C 例、HBs 抗原陽性例、HIV 感染例などは含まれていなかった。IL28B 遺伝子(rs8099917)および ITPA 遺伝子多型は、Real time PCR 法にて同定した。

HCV 1b 型に対しては 48 週間、2 型に対して 24 週間の併用療法を行い、効果と安全性を調査した。

文書で同意を得た 61 例についてはインターフェロン感受性遺伝子(IL28B)、貧血関連遺伝子(ITPA)を解析した。

治療効果判定は、治療終了 24 週間後の血清 HCV RNA (TaqMan PCR 法)にて治療効果判定をし、持続的 HCV 血症消失 (sustained virological response, SVR) と定義した。

(倫理面への配慮)

本研究においては、当病院の倫理委員会、ヒトゲノム遺伝子解析研究委員会の承認を得た。すべての患者へ十分なインフォームド・コンセントを行い、文書にて承諾を得た。

## C. 研究結果

### 1. HCV 型別の治療効果：

HCV 1b 型の SVR 27.1%は、HCV 2 型 54.2% と比べ低率で、有意差を認めた (表 1)。

### 2. 治療前血小板数と治療効果：

SVR の治療前血小板数 8.6 万は、非 SVR の 8.4 万と比べ有意差は認められなかった (表 1)。

表1. 血小板数10万未満72例の背景:SVRとnon-SVR (ITT解析)

	全体 72例	SVR 26例 (36.1%)	Non-SVR 46例
性別 (男 / 女) n	31 / 41	12 / 14	19 / 27
年齢 (歳)	60.9 ± 8.6	60.7 ± 8.9	61.0 ± 8.6
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.5 ± 3.6	23.0 ± 3.2	23.7 ± 3.8
ALT (IU/L)	88.0 ± 75.7	101.8 ± 120.0	80.2 ± 43.6
γ-GTP (IU/L)	59.0 ± 39.6	47.6 ± 31.6	65.4 ± 42.5
血小板数 (万/mm <sup>3</sup> )	8.5 ± 1.1	8.6 ± 1.0	8.4 ± 1.2
Ccr (mL/min)	91.6 ± 26.5	96.7 ± 26.1	88.8 ± 26.7
HOMA-IR	3.2 ± 2.4	2.1 ± 1.1 <sup>*</sup>	3.8 ± 2.7 <sup>#</sup>
HCV genotypes 1b / 2 n	48 / 24	13 / 13 <sup>†</sup>	35 / 11 <sup>‡</sup>
HCV RNA 量 (logIU/ml)	6.4 ± 0.7	6.1 ± 0.9	6.4 ± 0.5

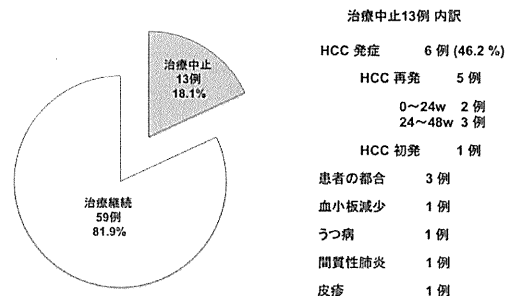
SVR: 1型 27.1%、2型 54.2%

# p=0.0239 † p=0.0204

### 3. 治療中止と中止理由：

治療中止は 13 例、18.1%で、うち 6 例が肝臓(再発 5 例)、治療無効 3 例、血小板減少 1 例、その他うつ状態・間質性肺炎・皮疹が各 1 例で、血球減少による中止は 1 例のみであった (図 1)。

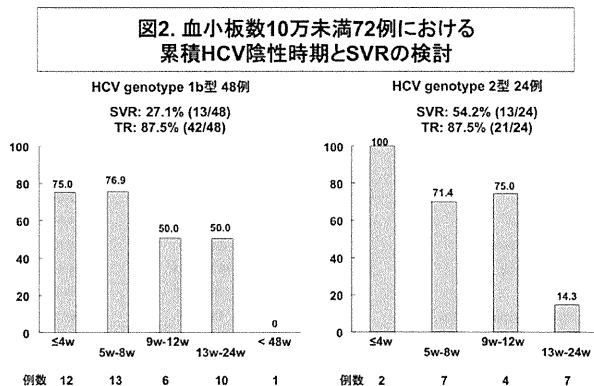
図1. 血小板数10万未満72例の治療中止率とその理由



### 4. 治療中の抗ウイルス効果と SVR の関連：

HCV 1 型では治療 24 週までに HCV 血症消失があると SVR が 50%以上であった。同様に HCV

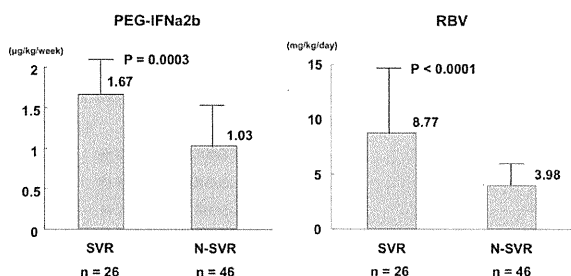
2型では治療12週までにHCV血症消失があるSVRは75%以上であった。よって、治療中早期にHCV血症消失例では、HCV1型でも2型でも良好な治療効果が認められた(図2)。



### 5. 累積治療量と治療効果：

SVR例の累積治療量(PEG-IFNα2b 1.67μg/kg/週およびRBV 8.7mg/kg/日)は、非SVR(PEG-IFNα2b 1.03μg/kg/週およびRBV 3.9mg/kg/日)と比べ有意に高量であった(図3)。

**図3. 血小板数10万未満72例におけるPEG-IFNおよびRBVの平均累積投与量別の治療効果**



### 6. IL28B 遺伝子多型と治療効果：

IL28B TT型のHCV1型例のSVR40%はIL28B TG/GG型の5.6%に比べ有意に高率であ

った(表2)。

**表2. 血小板数10万未満72例におけるHCV型別・IL28B多型別のSVRの検討  
72例中61例解析 (1型48例中48例解析、2型24例中13例解析)**

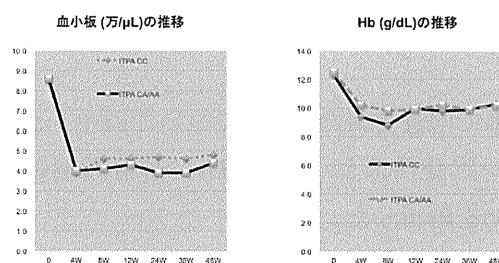
IL28B (rs8099917)	HCV 1型 48例	HCV 2型 13例	全体 61例
TT	40.0 % (12/30)	41.7 % (5/12)	40.5 % (17/42)
TG/GG	5.6 % (1/18)	100 % (1/1)	10.5 % (2/19)
合計	27.1 % (13/48)	46.1 % (6/13)	37.7 % (19/61)

全体解析 SVR: 1型 27.1%、2型 54.2%

### 7. ITPA 遺伝子多型と血球減少：

ITPA多型別での血球減少に差を認められなかった(図4)。

**図4. 血小板数とHbの推移 (ITPA別)**



### D. 考察

本邦のC型慢性肝炎において、高齢、肝線維化の進行例、血球減少例への抗ウイルス療法の対応が課題である。なぜなら、同状態が最も肝癌への移行率が高く、予後を決めるためである。本研究において、肝線維化進行を意味する血小板減少例においても、治療量を十分行えばSVRつまり完治が可能である。ただし、肝線維化進行例であるためすでに肝癌の既往例が多いこと、治療中の肝癌発症に注意が必要である。

本研究が示すとおり、HCV2型例は血小板減