

## II. 共同研究報告

# 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）

## 共同研究報告書

### IL-28B minor allele 症例の Peg-IFN+Ribavirin 併用療法の治療効果

研究分担者 竹原徹郎 大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学 教授

研究要旨:Peg-IFN/RBV 併用療法を施行された IL28B minor allele を有する C 型慢性肝疾患 356 例(1 型高ウイルス量症例 293 例;平均年齢:55.4±10.6 歳、2 型高ウイルス量症例 63 例;平均年齢:53.7±13.3 歳)を対象とし、Peg-IFN/Ribavirin 併用療法の治療効果に関与する因子を検討した。1 型高ウイルス量症例における検討では、著効率は 21.5%、無効率は 68.6%であり、2 型高ウイルス量症例の検討では著効率は 81.7%(RVR 41.3%)、無効率は 3.3%であった。1 型高ウイルス量症例における著効に寄与する因子の検討では、年齢と ISDR が有意な独立因子であった。治療期間中の HCV-RNA 陰性化に寄与する因子の検討では、年齢、HCV-RNA、Core70 が有意な独立因子であった。また、HCV-RNA 陰性化時期別著効率の検討では、minor allele 症例であっても、RVR 例で全例(4/4)、EVR 例で約 8 割、LVR 例で約 5 割に著効を認め、既報の major allele の治療効果とほぼ同等であった。

#### 共同研究者

平松直樹 大阪大学消化器内科学 講師

小瀬嗣子 大阪大学消化器内科学

原田直毅 大阪大学消化器内科学

#### A. 研究目的

C 型慢性肝疾患の治療法である

Peg-IFN/Ribavirin 併用療法の 1 型高ウイルス量群における著効率は約 50%であり、残りの 50%はウイルス排除が得られない難治群である。難治症例の予測因子として IL28B の SNP 測定が有用であり、IL28B minor allele 症例における著効率は低率であることが報告されている。この IL28B minor allele 症例に対する Peg-IFN/Ribavirin 併用療法において、治療効果に関わる因子を明らかにすることにより、IL28B minor allele 症例における治療効果を向上できる可能性がある。そこで、本研究では IL28B minor allele 症例に対する Peg-IFN/Ribavirin 併用療法における、治療効果に関与する因子について検討した。

#### B. 研究方法

班研究登録施設(表 1)において Peg-IFN/RBV 併用療法を施行された C 型慢性肝疾患 293 例を解析対象とした(表 2)。1 型高ウイルス量症例の平均年齢は 55.4±10.6 歳、男性 137 例/女性 156 例、Peg-IFN/RBV 併用療法の治療効果は、著効 63 例/再燃 29 例/無効 201 例であった。治療効果に関与する因子は、 $\chi^2$  検定、Mann-Whitney 検定、ロジスティック回帰分析を用いて検討した。

#### C. 研究結果

Peg-IFN/Ribavirin 併用療法の治療成績は 1 型高ウイルス量症例におけるウイルス陰性化率は 4 週で 3.3%(9/266)、8 週で 16.3%(44/269)、24 週で 32.8%(88/269)、観察終了時で 21.6%(58/269)であった。2 型高ウイルス量症例では 4 週 48.3%(29/60)、8 週で 88.3%(53/60)、24 週で 96.7%(58/60)、観察終了時で 81.7%(49/60)であった。Response guided therapy (RGT, 治療開始 12 週での HCV-RNA 陰性化を認めた EVR 症例に対

しては48週治療、治療開始12週でのHCV-RNA陽性であり治療開始後24週でHCV-RNA陰性化を認めたLVR症例に対しては72週治療)が施行された1型高ウイルス量症例において、著効に関与する因子を求めた(表3)。単変量解析にて年齢、HCV-RNA、血小板値、ISDRが有意な因子であった。これらの因子を共変量とし多変量解析を行ったところ年齢、ISDRが著効に関与する独立した予測因子であった。同様に、RGTを施行された1型高ウイルス量症例におけるウイルス消失(著効+再燃)に関与する因子を求めた(表4)。単変量解析にて年齢、Fibrosis、HCV-RNA量、Core70、Core70/91、ISDR、Peg-IFN投与量が有意な因子であった。これらの因子を共変量とし多変量解析を行ったところ年齢、HCV-RNA量、Core70がウイルス消失に関与する独立した予測因子であった。1型高ウイルス量症例の全症例におけるHCV-RNA陰性化時期別著効率の検討では、minor allele症例であっても、48週治療においてRVRが得られた群では100%(4/4)、EVR群では81.0%(17/21)、LVR群では46.2%(6/13)に著効が得られた。72週治療においてEVR群では77.8%(7/9)、LVR群では50%(12/24)に著効が得られた。また、今回の検討では延長投与による治療効果の向上は明らかでなかった。

#### D. 考察

1型高ウイルス量症例の著効率は21.5%、無効率は68.6%であった。2型高ウイルス量症例の著効率は81.7%、無効率は3.3%であり、minor allele症例であっても著効率は良好であった。1型高ウイルス量症例における著効に寄与する因子の検討では、年齢とISDRが有意な独立因子であった。Minor allele症例であっても、早期にウイルス消失が得られる症例では高い

著効率が得られるため、治療を行う際には治療反応性を参考にし、治療継続の可否を決定することが重要である。HCV-RNA陰性化に寄与する因子の検討では、年齢、HCV-RNA、Core70が有意な独立因子であった。高齢、HCV-RNA高値、Core70アミノ酸置換を有するminor allele症例はPeg-IFN/Ribavirin無効群である可能性が高く、テラプレビルを含む3剤治療を行ってもSVRを達成する確率は低いことが予測されることから、数年後の新規治療法までの待機も考慮される。しかし発癌のハイリスク症例については早期の治療介入が必要であろう。

#### E. 結論

IL-28B minor allele症例に対するPeg-IFN+Ribavirin併用療法において、年齢、ISDRが著効に関与する独立した予測因子であった。また、年齢、HCV-RNA量、Core70がウイルス消失に関与する独立した予測因子であった。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表:

- 1) 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, Hayashi N. Indications and limitations for aged patients with chronic hepatitis C in pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin combination

- therapy. J Hepatol. 2011 Apr;54(4):604-11.
- 2) Hikita H, Takehara T, Kodama T, Shimizu S, Shigekawa M, Hosui A, Miyagi T, Tatsumi T, Ishida H, Li W, Kanto T, Hiramatsu N, Shimizu S, Tsujimoto Y, Hayashi N. Delayed-onset caspase-dependent massive hepatocyte apoptosis upon fas activation in bak/bax-deficient mice. Hepatology. 2011 Jul;54(1):240-51.
- 3) Miyagi T, Shimizu S, Tatsumi T, Nishio K, Hiramatsu N, Kanto T, Hayashi N, 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 Aug;46(8):1020-30.
- 4) Tsunematsu H, Tatsumi T, Kohga K, Yamamoto M, Aketa H, Miyagi T, Hosui A, Hiramatsu N, Kanto T, Hayashi N, Takehara T. Fibroblast growth factor-2 enhances NK sensitivity of hepatocellular carcinoma cells. Int J Cancer. 2012 Jan 15;130(2):356-64.
2. 学会発表 :
- 1) 平松直樹、竹原徹郎、林 紀夫. “難治性 C 型肝炎に対する新薬を踏まえた Peg-IFN/Ribavirin 併用療法の適応と限界” シンポジウム「C型肝炎治療の新たな展開」第 15 回日本肝臓学会大会、第 53 回日本消化器病学会大会(福岡) 2011
- 2) 小瀬嗣子、平松直樹、竹原徹郎. “新規治療をふまえた難治性 C 型肝炎に対する PegIFN/Ribavirin 併用療法の治療戦略” シンポジウム「テーラーメイド医療時代の C 型肝炎治療戦略」第 39 回日本肝臓学会西部会 (岡山) 2011
- H. 知的所有権の出願・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

・ 愛媛大学	24例
・ 大分大学	6例
・ 済生会吹田病院	20例
・ 新小倉病院	44例
・ 東京大学	8例
・ 東北大学	24例
・ 虎の門病院	105例
・ 広島大学	214例
・ 福岡大学	15例
・ 藤田保健衛生大学	33例
・ 武蔵野赤十字病院	14例
・ 大阪大学	75例

表1. 施設別登録症例（50音順）

	Genotype 1			Genotype 2
	All (n=293)	TG (n=264)	GG (n=29)	All (n=63)
Age (years old)	55.4 ± 10.6	55.4 ± 10.2	54.8 ± 13.8	53.7 ± 13.3
Sex; male/female	137 / 156	127 / 137	10 / 19	29 / 34
HCV RNA (log IU/ml)	6.4 ± 0.5	6.4 ± 0.5	6.0 ± 0.5	6.2 ± 1.0
Past IFN therapy; naïve/experienced	179 / 114	167 / 97	12 / 17	43 / 20
Activity; A0/A1/A2/A3	9 / 107 / 85 / 11	8 / 95 / 74 / 11	1 / 12 / 11 / 0	3/25/12/3
Fibrosis; F0/F1/F2/F3/F4	4/109/59/38/7	4/95/53/34/7	0/14/6/4/0	2/25/11/5/1
White blood cell (/mm <sup>3</sup> )	4755 ± 1404	4780 ± 1409	4528 ± 1358	5373 ± 1848
Neutrophils (/mm <sup>3</sup> )	2495 ± 939	2524 ± 950	2237 ± 799	2767 ± 1130
Hemoglobin (g/dl)	14.1 ± 1.5	14.1 ± 1.5	13.8 ± 1.6	14.1 ± 1.5
Platelet (x10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	16.5 ± 5.7	16.2 ± 5.7	18.9 ± 5.6	15.8 ± 5.6
ALT (IU/l)	70 ± 65	69 ± 60	80 ± 100	61.5 ± 46.1
ITPA; CC / CA / AA	150 / 49 / 2	138 / 48 / 2	12 / 1 / 0	-
Core70/91; WW/MW/WM/MM	39 / 68 / 42 / 73	35 / 64 / 35 / 68	4 / 4 / 7 / 5	-
Antiviral effect; SVR/Relapse/NR (%)	63/29/201 (21.5/9.9/68.6)	56/28/181 (21.2/10.6/68.2)	7/1/21 (24.1/3.4/72.4)	47/9/2 (81.0/15.5./3.4)

表2. 患者背景

Factor	Category	Univariate analysis			Multivariate analysis		
		Odds ratio	95% CI	P value	Odds ratio	95% CI	P value
Age		0.931	0.901–0.962	< 0.001	0.956	0.925–0.989	< 0.001
Sex	Male / Female	0.806	0.404–1.607	0.540			
Activity		0.694	0.359–1.342	0.278			
Fibrosis		0.613	0.358–1.048	0.074			
HCV-RNA		0.364	0.190–0.697	0.002	0.478	0.194–1.176	0.108
WBC		1.000	1.000–1.000	0.068			
Neutrophil		1.000	1.000–1.000	0.079			
Hemoglobin		1.045	0.826–1.322	0.713			
Platelet		1.064	1.003–1.129	0.039	0.984	0.984–1.167	0.112
ALT		1.002	0.996–1.007	0.571			
IL28B	TG / GG	1.750	0.656–4.669	0.264			
ITPA	CC / CA·AA	1.375	0.554–3.414	0.493			
Core70	W / M	0.658	0.284–1.526	0.330			
Core91	W / M	0.630	0.273–1.450	0.277			
Core70/91	WW/MM/MM	1.596	0.869–2.932	0.132			
ISDR	0-1 / 2-	5.133	1.736–15.179	0.003	3.626	1.033–12.729	0.044
Peg-IFN α2b dose		1.557	0.569–4.261	0.389			
Ribavirin dose		0.968	0.854–1.098	0.616			

(Logistic regression analysis)

表 3. 著効に寄与する因子 (多変量解析)

Factor	Category	Univariate analysis			Multivariate analysis		
		Odds ratio	95% CI	P value	Odds ratio	95% CI	P value
Age		0.962	0.939–0.985	0.001	0.946	0.904–0.991	0.020
Sex	Male / Female	1.127	0.687–1.849	0.637			
Activity		0.746	0.472–1.178	0.209			
Fibrosis		0.656	0.455–0.946	0.024	0.771	0.396–1.503	0.446
HCV-RNA		0.343	0.214–0.550	< 0.001	0.217	0.080–0.588	0.003
WBC		1.000	1.000–1.000	0.097			
Hb		1.053	0.891–1.245	0.544			
Plt		1.031	0.988–1.076	0.164			
ALT		1.000	0.996–1.004	0.176			
IL28B	TG / GG	0.816	0.347–1.919	0.642			
Core70	W / M	0.415	0.229–0.751	0.004	0.360	0.132–0.984	0.046
Core91	W / M	0.703	0.393–1.260	0.236			
Core70/91	WW/MM/MM	0.528	0.343–0.814	0.004			
ISDR	0-1 / 2-	4.233	1.723–10.403	0.002	3.269	0.809–13.208	0.096
Peg-IFN α2b dose		2.527	1.067–5.986	0.035	6.690	0.882–50.723	0.066
Ribavirin dose		1.029	0.939–1.128	0.653			

(Logistic regression analysis)

表 4. ウイルス消失に寄与する因子 (多変量解析)

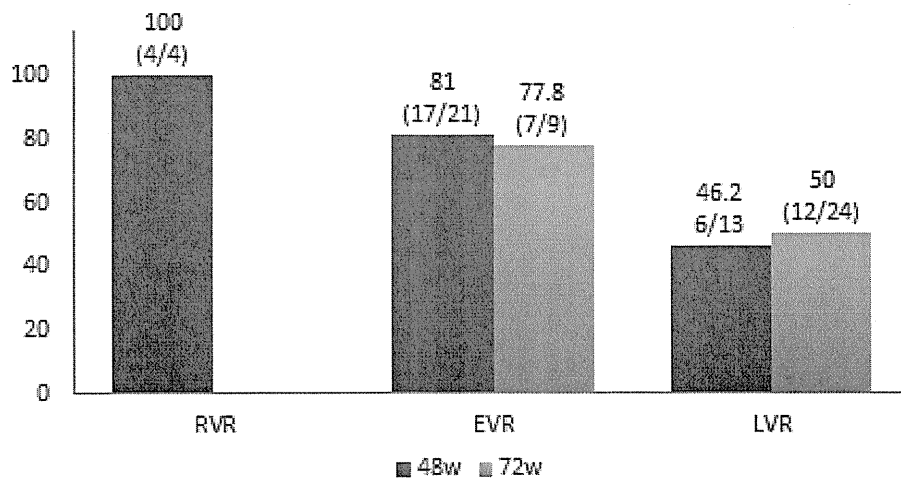


図 1. Genotype1型高ウイルス量(IL28B: minor allele)群におけるHCV-RNA陰性化時期別著効率 (Per protocol analysis)

RVR: 治療開始4週でのHCV-RNA陰性

EVR: 治療開始4週でのHCV-RNA陽性、治療開始12週でのHCV-RNA陰性

LVR: 治療開始12週でのHCV-RNA陽性、治療開始24週でのHCV-RNA陰性

# 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）

## 共同研究報告書

### HCV genotype 2a,2b における Peg・IFN+Ribavirin 併用療法の再治療効果に関する研究

研究分担者 茶山一彰 広島大学大学院 医歯薬学総合研究科 教授

#### 研究要旨; genotype 2 の C 型慢性肝炎の Peg-interferon+ ribavirin 併用療法の再投与に関する研究

genotype 2 の C 型慢性肝炎に対する Peg-interferon+ ribavirin 併用療法のウイルス学的治癒、sustained viral responder(SVR)が得られる率は 80-90%とされており、良好な治療効果が得られている。しかし、1 回の治療で SVR が得られない症例に関して、再治療を行った場合の治療成績はこれまで明らかにされていない。今回再治療を行った症例の治療成績と、治療効果に寄与する因子について検討を行った。再治療により 60%の症例が SVR となっていた。治療効果の予測因子は、IL28B 近傍の SNP の多型のみにおいて治療効果と有意な関連が見いだされ、他の因子との間には有意な関連が見出されなかった。また、genotype2a と genotype2b の症例の治療効果には差がみられなかった。さらに、2 回目の治療として Peg-interferon を alpha 2b から alpha 2a に変更しても、治療効果には特に差がみられなかった。治療因子としては再治療の治療期間は 1 回目治療よりも 18 週以上治療期間が長い症例で有意に SVR 率が高かった。従って、特に IL28B の SNP により治療効果が期待出来る症例に関しては、治療期間を延長し、再治療を行っていくべきであると考えられた。

#### A. 研究目的

genotype 2 の C 型慢性肝炎に対する Peg-interferon+ ribavirin 併用療法のウイルス学的治癒、sustained viral responder(SVR)が得られる率は 80-90%とされており、良好な治療効果が得られている。しかし、1 回の治療で SVR が得られない症例に関して、再治療を行った場合の治療成績はこれまで明らかにされていない。今回熊田班班員、協力者の施設から Peg-interferon+ ribavirin 併用療法の再治療を行った症例の治療成績と、治療効果に寄与する因子について検討を行った。

#### B. 研究方法

対象は熊田班班員、協力者の以下の施設から情報を提供された症例である。協力施設は愛媛大学、大分大学、大阪大学、鹿児島大学病院消化器内科、新小倉病院、信州大学、福岡大学、藤田保健衛生大学、武蔵野赤十字病院、山形大学、虎の門病院および広島大学病院であった。まず、Peg-interferon alpha 2b+ ribavirin 併用療法を 2 回行った 45 例について解析した。さらに、2

回目の治療として Peg-interferon alpha 2a+ ribavirin 併用療法を行った 34 例もあわせて 79 例についても同様に検討を加えた。

#### C. 研究結果

##### C 型慢性肝炎 genotype 2 に対して 2 回の Peg-interferon alpha 2b+ ribavirin 併用療法を 2 回行った 45 例の治療成績

C 型慢性肝炎 genotype 2 に対して 2 回の Peg-interferon alpha 2b+ ribavirin 併用療法を 2 回行った 45 例の背景を表 1 に示した。IL28B 近傍の SNP rs8099917 の genotype が決定できた 29 例では TT の症例が 20 例、non-TT の症例が 9 例であり、日本人の平均的 genotype (TT が 80%程度)と比較して TT の頻度が低かった。これらの症例に関して表 2 に 1 回目の治療、2 回目の治療の前の臨床的な因子を示した。これらの因子に関して治療効果との関連を解析したが、表 3 に示す IL28B 近傍の SNP の多型のみにおいて治療効果と有意な関連が見いだされ、他の因子との間には有意な関連



が見出されなかった。

これらの症例について、genotype 2a, 2b 別に治療効果を比較したが、genotype 2a で治療成績がやや良好であったが、その差は有意ではなかった(図 1)。さらに、2 回目の治療効果を Peg-interferon alpha 2a で行った 34 例とも比較したが、Peg-interferon の変更による治療効果の改善は認められなかった(図 2)。また、両者の 2 回目の治療期間の延長の程度を比較してみると、2 回目の治療として Peg-interferon alpha 2a で行った 34 例の方が有意に治療期間が長かった(図 3)

従って、再治療時の Peg-interferon の種類の切り替えは治療効果に寄与しないと考え、切り替えを行った治療例 34 例を加えた 79 例でさらに解析を行った。この 79 例の SVR 率は 63%であった。

対象症例の背景を表 4 に示した。これらの症例の 2 回目治療が 1 回目の治療と比較して何週間延長されたかと、治療効果との関連を表 5 に示した。延長が 18 週以上の症例では SVR 率がそれ以下の症例と比較して有意に高かった(表 5)。

#### D. 考察

genotype 2 の C 型慢性肝炎は peg-interferon+ ribavirin の治療によく反応し、治癒率は 80%と報告されている。しかし、2 割前後の症例は治癒に至らないため、どのように治療していくかを検討する必要がある。今回の検討は、これらの症例に対して再治療を行った場合、どれくらいの治癒率が得られるか、また、予後予測因子としてはどんなものがあるかについて検討を行った。その結果、治癒率は 60%と、比較的良好であった。SVR に寄与する因子としては IL28B の genotype と治療効果の延長が有意に治療効果に寄与していた。Genotype 2a と genotype 2b では SVR 率に有意さはなく、インターフェロンの種類の変更は治療効果の改善に寄与していなかった。再治療により 60%の SVR が得られていることから、IL28B の遺伝子多型、治療期間の延長を考慮した上で再治療を行っていくべきであると考えられた。

#### E. 結論

1. Genotype 2 に対する再治療は投与期間の延長などにより 27/45(60%), 50/79(63%)の症例で SVR が得ら

れていた。

2. IL28B rs8099917 TT の症例では有意に SVR 率が高かった。
3. 2 回目治療の IFN の変更は治療効果に寄与しなかった。
4. 再治療の治療期間は 1 回目治療よりも 18 週以上治療期間が長い症例で有意に SVR 率が高かった。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし

#### G. 研究発表

論文発表

2011 年度 肝炎関係論文一覧

1. Miki D, Ohishi W, Ochi H, Hayes CN, Abe H, Tsuge M, Imamura M, Kamatani N, Nakamura Y, Chayama K. Serum PAI-1 is a novel predictor for response to pegylated interferon-alpha-2b plus ribavirin therapy in chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 2012;19:e126-e133.
2. Matsumoto A, Tanaka E, Suzuki Y, Kobayashi M, Tanaka Y, Shinkai N, Hige S, Yatsushashi H, Nagaoka S, Chayama K, Tsuge M, Yokosuka O, Imazeki F, Nishiguchi S, Saito M, Fujiwara K, Torii N, Hiramatsu N, Karino Y, Kumada H. Combination of hepatitis B viral antigens and DNA for prediction of relapse after discontinuation of nucleos(t)ide analogs in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Res* 2012;42:139-149.
3. Hayashi N, Okanoue T, Tsubouchi H, Toyota J, Chayama K, Kumada H. Efficacy and safety of telaprevir, a new protease inhibitor, for difficult-to-treat patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2012;19:e134-e142.
4. Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H, Itoh Y, Ono M, Fujii H, Eguchi Y, Suzuki Y, Aoki N, Kanemasa K, Fujita K, Chayama K, Saibara T, Kawada N, Fujimoto K, Kohgo Y, Yoshikawa T, Okanoue T, Jsg-Nafld JS. Validation of the FIB4 index in a Japanese nonalcoholic fatty liver disease population. *BMC*

- Gastroenterol 2012;12:2.
5. Sainz B, Jr., Barretto N, Martin DN, Hiraga N, Imamura M, Hussain S, Marsh KA, Yu X, Chayama K, Alrefai WA, Uprichard SL. Identification of the Niemann-Pick C1-like 1 cholesterol absorption receptor as a new hepatitis C virus entry factor. *Nat Med* 2012. in press.
  6. Ochi H, Hayes CN, Abe H, Hayashida Y, Uchiyama T, Kamatani N, Nakamura Y, Chayama K. Toward the establishment of a prediction system for the personalized treatment of chronic hepatitis C. *J Infect Dis* 2012;205:204-210.
  7. Kumada H, Toyota J, Okanoue T, Chayama K, Tsubouchi H, Hayashi N. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naïve patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. *J Hepatol* 2012;56:78-84.
  8. Okusaka T, Kasugai H, Ishii H, Kudo M, Sata M, Tanaka K, Shioyama Y, Chayama K, Kumada H, Yoshikawa M, Seki T, Saito H, Hayashi N, Shiratori K, Okita K, Sakaida I, Honda M, Kusumoto Y, Tsutsumi T, Sakata K. A randomized phase II trial of intra-arterial chemotherapy using SM-11355 (Miriplatin) for hepatocellular carcinoma. *Invest New Drugs* 2011. in press.
  9. Ohishi W, Chayama K. Treatment of chronic hepatitis B with nucleos(t)ide analogues. *Hepatol Res* 2011. in press.
  10. Nagaoki Y, Hyogo H, Aikata H, Tanaka M, Naeshiro N, Nakahara T, Honda Y, Miyaki D, Kawaoka T, Takaki S, Hiramatsu A, Waki K, Imamura M, Kawakami Y, Takahashi S, Chayama K. Recent trend of clinical features in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2011. in press.
  11. Murakami E, Aikata H, Miyaki D, Nagaoki Y, Katamura Y, Kawaoka T, Takaki S, Hiramatsu A, Waki K, Takahashi S, Kimura T, Kenjo M, Nagata Y, Ishikawa M, Kakizawa H, Awai K, Chayama K. Hepatic arterial infusion chemotherapy using 5-fluorouracil and systemic interferon-alpha for advanced hepatocellular carcinoma in combination with or without three-dimensional conformal radiotherapy to venous tumor thrombosis in hepatic vein or inferior vena cava. *Hepatol Res* 2011. in press.
  12. Yoneda M, Fujii H, Sumida Y, Hyogo H, Itoh Y, Ono M, Eguchi Y, Suzuki Y, Aoki N, Kanemasa K, Imajo K, Chayama K, Saibara T, Kawada N, Fujimoto K, Kohgo Y, Yoshikawa T, Okanoue T, Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver D. Platelet count for predicting fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2011;46:1300-1306.
  13. Kodama H, Aikata H, Murakami E, Miyaki D, Nagaoki Y, Hashimoto Y, Azakami T, Katamura Y, Kawaoka T, Takaki S, Hiramatsu A, Waki K, Imamura M, Kawakami Y, Takahashi S, Ishikawa M, Kakizawa H, Awai K, Kenjo M, Nagata Y, Chayama K. Clinical outcome of esophageal varices after hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with major portal vein tumor thrombus. *Hepatol Res* 2011;41:1046-1056.
  14. Kawaoka T, Aikata H, Miyaki D, Murakami E, Azakami T, Takaki S, Nagaoki Y, Hashimoto Y, Katamura Y, Hiramatsu A, Waki K, Hiraga N, Miki D, Tsuge M, Imamura M, Kawakami Y, Takahashi S, Ochi H, Tashiro H, Ohdan H, Chayama K. Eradication of hepatitis C virus genotype 1 after liver transplantation by interferon therapy before surgery: Report of three patients with analysis of interleukin-28 polymorphism, hepatitis C virus core region and interferon-sensitivity determining region. *Hepatol Res* 2011;41:1126-1131.
  15. Hashimoto M, Kobayashi T, Tashiro H, Amano H, Oshita A, Tanimoto Y, Kuroda S, Tazawa H, Aikata H, Chayama K, Fujii M, Arihiro K, Ohdan H. A huge metastatic liver tumor from leiomyosarcoma of the inferior vena cava: report of a case. *Surg Today* 2011. in press.
  16. Yoshida K, Ohishi W, Nakashima E, Fujiwara S, Akahoshi M, Kasagi F, Chayama K, Hakoda M, Kyoizumi S, Nakachi K, Hayashi T, Kusunoki Y.

- Lymphocyte subset characterization associated with persistent hepatitis C virus infection and subsequent progression of liver fibrosis. *Hum Immunol* 2011;72:821-826.
17. Ohishi W, [Chayama K](#). Prevention of hepatitis B virus reactivation in immunosuppressive therapy or chemotherapy. *Clin Exp Nephrol* 2011;15:634-640.
  18. Mbarek H, Ochi H, Urabe Y, Kumar V, Kubo M, Hosono N, Takahashi A, Kamatani Y, Miki D, Abe H, Tsunoda T, Kamatani N, [Chayama K](#), Nakamura Y, Matsuda K. A genome-wide association study of chronic hepatitis B identified novel risk locus in a Japanese population. *Hum Mol Genet* 2011;20:3884-3892.
  19. Kawaoka T, Aikata H, Takaki S, Hiramatsu A, Waki K, Hiraga N, Miki D, Tsuge M, Imamura M, Kawakami Y, Takahashi S, Ochi H, Tashiro H, Ohdan H, [Chayama K](#). IL28B polymorphism may guide pegylated interferon plus ribavirin therapy even after curative treatment for hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *J Viral Hepat* 2011;18:e550-560.
  20. [Chayama K](#), Takahashi S, Toyota J, Karino Y, Ikeda K, Ishikawa H, Watanabe H, McPhee F, Hughes E, Kumada H. Dual therapy with the NS5A inhibitor BMS-790052 and the NS3 protease inhibitor BMS-650032 in HCV genotype 1b-infected null responders. *Hepatology* 2011. in press.
  21. Tsuge M, Fujimoto Y, Hiraga N, Zhang Y, Ohnishi M, Kohno T, Abe H, Miki D, Imamura M, Takahashi S, Ochi H, Hayes CN, Miya F, Tsunoda T, [Chayama K](#). Hepatitis C virus infection suppresses the interferon response in the liver of the human hepatocyte chimeric mouse. *PLoS One* 2011;6:e23856.
  22. Hiraga N, Imamura M, Abe H, Hayes CN, Kono T, Onishi M, Tsuge M, Takahashi S, Ochi H, Iwao E, Kamiya N, Yamada I, Tateno C, Yoshizato K, Matsui H, Kanai A, Inaba T, Tanaka S, [Chayama K](#). Rapid emergence of telaprevir resistant hepatitis C virus strain from wildtype clone in vivo. *Hepatology* 2011;54:781-788.
  23. Hiraga N, Abe H, Imamura M, Tsuge M, Takahashi S, Hayes CN, Ochi H, Tateno C, Yoshizato K, Nakamura Y, Kamatani N, [Chayama K](#). Impact of viral amino acid substitutions and host interleukin-28b polymorphism on replication and susceptibility to interferon of hepatitis C virus. *Hepatology* 2011;54:764-771.
  24. Abe H, Hayes CN, Ochi H, Tsuge M, Miki D, Hiraga N, Imamura M, Takahashi S, Kubo M, Nakamura Y, Kamatani N, [Chayama K](#). Inverse association of IL28B genotype and liver mRNA expression of genes promoting or suppressing antiviral state. *J Med Virol* 2011;83:1597-1607.
  25. Saeed M, Shiina M, Date T, Akazawa D, Watanabe N, Murayama A, Suzuki T, Watanabe H, Hiraga N, Imamura M, [Chayama K](#), Choi Y, Krawczynski K, Liang TJ, Wakita T, Kato T. In vivo adaptation of hepatitis C virus in chimpanzees for efficient virus production and evasion of apoptosis. *Hepatology* 2011;54:425-433.
  26. Miki D, Ochi H, Hayes CN, Abe H, Yoshima T, Aikata H, Ikeda K, Kumada H, Toyota J, Morizono T, Tsunoda T, Kubo M, Nakamura Y, Kamatani N, [Chayama K](#). Variation in the DEPDC5 locus is associated with progression to hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus carriers. *Nat Genet* 2011;43:797-800.
  27. Wakita T, Suzuki T, Evans MJ, Shimotohno K, [Chayama K](#), Matsuura Y, Hijikata M, Moriishi K, Seya T, Enomoto N, Koike K, Kato N, Kanto T, Hotta H. Will there be an HCV meeting in 2020? Summary of the 17th international meeting on hepatitis C virus and related viruses. *Gastroenterology* 2011;141:e1-5.
  28. Tsuge M, Takahashi S, Hiraga N, Fujimoto Y, Zhang Y, Mitsui F, Abe H, Kawaoka T, Imamura M, Ochi H, Hayes CN, [Chayama K](#). Effects of hepatitis B virus infection on the interferon response in immunodeficient human hepatocyte chimeric mice. *J Infect Dis* 2011;204:224-228.

29. Tashiro H, Aikata H, Waki K, Amano H, Oshita A, Kobayashi T, Tanimoto Y, Kuroda S, Tazawa H, Chayama K, Asahara T, Ohdan H. Treatment strategy for early hepatocellular carcinomas: comparison of radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization and surgical resection. *J Surg Oncol* 2011;104:3-9.
30. Ozeki I, Akaike J, Karino Y, Arakawa T, Kuwata Y, Ohmura T, Sato T, Kamiya N, Yamada I, Chayama K, Kumada H, Toyota J. Antiviral effects of peginterferon alpha-2b and ribavirin following 24-week monotherapy of telaprevir in Japanese hepatitis C patients. *J Gastroenterol* 2011;46:929-937.
31. Kohno H, Kouno H, Aimitsu S, Aisaka Y, Kitamoto M, Kawakami H, Chayama K. Impact of ribavirin dose reduction on the efficacy of pegylated interferon plus ribavirin combination therapy for elderly patients infected with genotype 1b and high viral loads. *Hepatol Res* 2011;41:626-634.
32. Chayama K, Hayes CN, Abe H, Miki D, Ochi H, Karino Y, Toyota J, Nakamura Y, Kamatani N, Sezaki H, Kobayashi M, Akuta N, Suzuki F, Kumada H. IL28B but not ITPA polymorphism is predictive of response to pegylated interferon, ribavirin, and telaprevir triple therapy in patients with genotype 1 hepatitis C. *J Infect Dis* 2011;204:84-93.
33. Abe H, Imamura M, Hiraga N, Tsuge M, Mitsui F, Kawaoka T, Takahashi S, Ochi H, Maekawa T, Hayes CN, Tateno C, Yoshizato K, Murakami S, Yamashita N, Matsuhira T, Asai K, Chayama K. ME3738 enhances the effect of interferon and inhibits hepatitis C virus replication both in vitro and in vivo. *J Hepatol* 2011;55:11-18.
34. Tanimoto Y, Tashiro H, Aikata H, Amano H, Oshita A, Kobayashi T, Kuroda S, Tazawa H, Takahashi S, Itamoto T, Chayama K, Ohdan H. Impact of Pegylated Interferon Therapy on Outcomes of Patients with Hepatitis C Virus-Related Hepatocellular Carcinoma After Curative Hepatic Resection. *Ann Surg Oncol* 2011. in press.
35. Nagaoki Y, Aikata H, Miyaki D, Murakami E, Hashimoto Y, Katamura Y, Azakami T, Kawaoka T, Takaki S, Hiramatsu A, Waki K, Imamura M, Kawakami Y, Takahashi S, Chayama K. Clinical features and prognosis in patients with hepatocellular carcinoma that developed after hepatitis C virus eradication with interferon therapy. *J Gastroenterol* 2011;46:799-808.
36. Azakami T, Hayes CN, Sezaki H, Kobayashi M, Akuta N, Suzuki F, Kumada H, Abe H, Miki D, Tsuge M, Imamura M, Kawakami Y, Takahashi S, Ochi H, Nakamura Y, Kamatani N, Chayama K. Common genetic polymorphism of ITPA gene affects ribavirin-induced anemia and effect of peg-interferon plus ribavirin therapy. *J Med Virol* 2011;83:1048-1057.
37. Abe H, Hayes CN, Ochi H, Maekawa T, Tsuge M, Miki D, Mitsui F, Hiraga N, Imamura M, Takahashi S, Kubo M, Nakamura Y, Chayama K. IL28 variation affects expression of interferon stimulated genes and peg-interferon and ribavirin therapy. *J Hepatol* 2011;54:1094-1101.
38. Ohara E, Hiraga N, Imamura M, Iwao E, Kamiya N, Yamada I, Kono T, Onishi M, Hirata D, Mitsui F, Kawaoka T, Tsuge M, Takahashi S, Abe H, Hayes CN, Ochi H, Tateno C, Yoshizato K, Tanaka S, Chayama K. Elimination of hepatitis C virus by short term NS3-4A and NS5B inhibitor combination therapy in human hepatocyte chimeric mice. *J Hepatol* 2011;54:872-878.
39. Ochi H, Maekawa T, Abe H, Hayashida Y, Nakano R, Imamura M, Hiraga N, Kawakami Y, Aimitsu S, Kao JH, Kubo M, Tsunoda T, Kumada H, Nakamura Y, Hayes CN, Chayama K. IL-28B predicts response to chronic hepatitis C therapy--fine-mapping and replication study in Asian populations. *J Gen Virol* 2011;92:1071-1081.
40. Ohishi W, Fujiwara S, Cologne JB, Suzuki G, Akahoshi M, Nishi N, Tsuge M, Chayama K. Impact of radiation and hepatitis virus infection on risk of

hepatocellular carcinoma. Hepatology

2011;53:1237-1245.

41. Fujimoto Y, Ochi H, Maekawa T, Abe H, Hayes CN, Kumada H, Nakamura Y, Chayama K. A single nucleotide polymorphism in activated Cdc42 associated tyrosine kinase 1 influences the interferon therapy in hepatitis C patients. J Hepatol 2011;54:629-639.
42. Chayama K, Hayes CN, Yoshioka K, Moriwaki H, Okanoue T, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Toyota J, Izumi N, Hiasa Y, Matsumoto A, Nomura H, Seike M, Ueno Y, Yotsuyanagi H, Kumada H. Factors predictive of sustained virological response following 72 weeks of combination therapy for genotype 1b hepatitis C. J Gastroenterol 2011;46:545-555.

#### 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。

表 1 C 型慢性肝炎 genotype 2 に対して 2 回の Peg-interferon alpha 2b+ ribavirin 併用療法を 2 回行った 45 例の背景

	1回目治療	2回目治療
性別 (M/F)	22/23	
体重 (kg)*	57 (41-81.1)	
身長 (cm)*	158 (143.1-178)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )*	22.1 (17.7-37.7)	
Genotype (2a/2b/group2)	19/16/10	
IL28B (TT/TG/GG/TGorGG/ND)	20/7/1/1/16	
ITPA (CC/CA/AA/ND)	20/4/1/20	
高血圧 (なし/あり/ND)	36/8/1	
糖尿病 (なし/あり)	43/2	
輸血歴 (なし/あり/ND)	29/12/4	
肝疾患家族歴 (なし/あり/ND)	18/7/20	
臨床診断名 (CH/LC/ND)	38/2/5	
Fibrosis (0/1/2/3/4/ND)	2/20/7/6/10	
Activity (0/1/2/3/ND)	2/15/18/0/10	
効果判定 (TR/NR(BT)/NR/SVR)	41/2/2/0	14/3/1/27
治療開始時の年齢*	61 (36-72)	63 (37-74)
治療期間 (w)*	24 (12-58)	47 (23-96)
陰性化確認 (w)*	8 (1-20)	8 (2-24)
PEG-IFN減量の有無 (なし/あり/ND)	30/14/1	39/5/1
RBV減量の有無 (なし/あり/ND)	25/19/1	30/14/1
PEG-IFN投与量 (μg/週)*	80 (40-120)	80 (40-120)
RBV投与量 (mg/日)*	600 (200-1000)	600 (200-800)

表 2 C 型慢性肝炎 genotype 2 に対して 2 回の Peg-interferon alpha 2b+ ribavirin 併用療法を 2 回行った 45 例の 1 回目、2 回目の治療前の臨床因子

	1回目治療	2回目治療
PEG/体重比 (μg/kg)*	1.5 (0.8-2.0)	1.4 (0.7-2.0)
RBV/体重比 (mg/kg)*	11.3 (3.2-19.5)	11.1 (3.2-19.5)
PEG-IFN総投与量 (μg)*	1920 (1000-4080)	3000 (1120-5620)
RBV総投与量 (mg)*	101400 (38000-308800)	151800 (20700-281800)
TaqMan PCR(Log IU/ml)*	6.4 (4.8-7.3)	6.3 (1.8-7.7)
白血球数 (/mm <sup>3</sup> )*	4980 (2700-8400)	4430 (2700-8300)
ヘモグロビン (g/dl)*	14.0 (11.5-16.3)	13.8 (10.4-16.0)
血小板数 (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )*	17.2 (7.7-26.7)	15.6 (6.7-24.5)
AST (IU/l)*	35 (16-139)	36 (15-303)
ALT (IU/l)*	39 (11-207)	35 (11-462)
γGTP (IU/l)*	30 (10-534)	31 (12-216)
アルブミン (g/dl)*	4.3 (3.2-5.2)	4.1 (2.9-4.8)
尿酸 (mg/dl)*	4.8 (3.4-9.6)	4.9 (3.0-7.1)
Cr (mg/dl)*	0.7 (0.5-1)	0.7 (0.4-1.0)
総コレステロール (mg/dl)*	188 (105-241)	174 (70-242)
中性脂肪 (mg/dl)*	95 (4-291)	125 (33-247)
HDLコレステロール (mg/dl)*	56 (37-82)	55 (32-185)
鉄 (μg/dl)*	110 (57-205)	136 (55-200)
フェリチン (μg/l)*	111.3 (9-511.7)	142.3 (30-591)
HbA1c*	5.4 (4.4-6.1)	5.3 (4.4-6.8)
空腹時血糖 (mg/dl)*	101 (69-255)	101 (81-291)
AFP (μg/l)*	5 (1-89.8)	5 (1.4-63.2)

表 3 C 型慢性肝炎 genotype 2 に対して 2 回の Peg-interferon alpha 2b+ ribavirin 併用療法を 2 回行った 45 例の IL28B 近傍の遺伝子多型と治療効果

	IL28B (rs8099917)	
	TT	nonTT
SVR	17	17
non-SVR	12	33

P=0.04 Fisher's exact test

表4 2回目治療を Peg-interferon alpha 2a に変更した  
34 例を含めた 75 例の背景

	1回目治療	2回目治療
性別 (M/F)	41/38	
体重 (kg)*	57 (41-81.1)	
身長 (cm)*	158 (143.1-178)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )*	22.1 (17.7-37.7)	
Genotype (2a/2b/G2)	35/29/15	
IL28B (TT/TG/GG/ND)	37/16/1/25	
ITPA (CC/CA/AA/ND)	37/9/3/30	
高血圧 (なし/あり/ND)	64/14/78	
糖尿病 (なし/あり)	71/8	
輸血歴 (なし/あり/ND)	52/20/7	
肝疾家族歴(無/有/ND)	40/9/30	
臨床診断名 (CH/LC/ND)	64/5/10	
Fibrosis (C/1/2/3/4/ND)	3/31/17/9/2/17	
Activity (0/1/2/3/ND)	3/30/26/3/17	
効果判定 (TR/NR/SVR)	67/11/1	21/8/50
治療開始時の年齢*	61 (27-72)	63 (27-74)
治療期間 (w)*	24 (12-58)	47 (23-96)
陰性化確認 (w)*	8 (1-20)	5.5 (2-24)
PEG-IFN減量(無/有/ND)	55/20/4	39/5/1
RBV減量(無/有/ND)	45/29/5	30/14/1
Alpha 2a減量(無/有/ND)	-	25/8/1
RBV減量(無/有/ND)	-	17/16/1

表5 2回目の治療期間と1回目の治療期間との差(週)  
と治療効果との関係

	non-SVR	SVR
<18w	17	17
>=18w	12	33

P=0.033

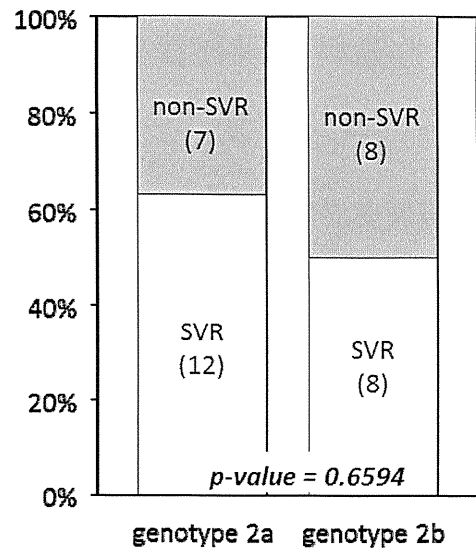


図1 genotype 2a, 2b 別にみた Peg-interferon alpha 2b+  
ribavirin 併用療法を 2 回行った 45 例の治療成績

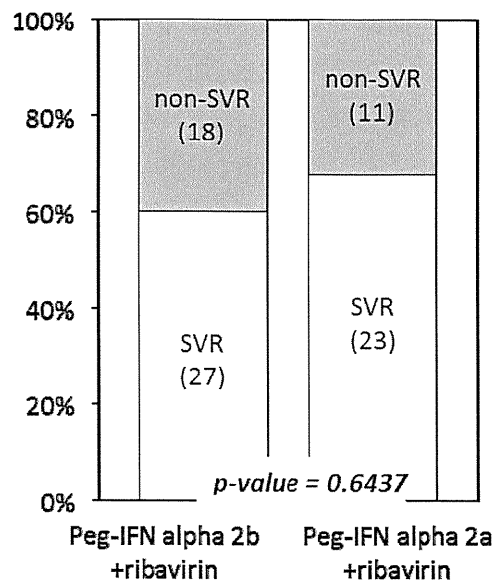


図2 2回目治療を Peg-IFN alpha 2a に変更した症例と  
変更しなかった症例の治療率の比較

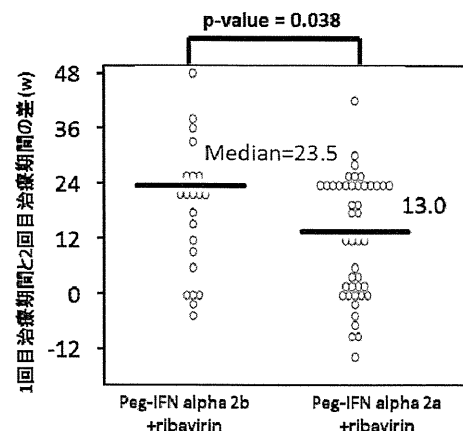


図3 2回目治療を Peg-IFN alpha 2a に変更した症例と  
変更しなかった症例の治療延長期間の比較

# 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）

## 共同研究報告書

### 肝硬変症例の脾摘または肝動脈塞栓術後の IFN（Ribavirin 併用療法含む）の 治療効果に関する研究

研究分担者 清家正隆 大分大学医学部附属病院 肝疾患相談センター診療准教授

研究要旨;肝硬変症では、血小板数の低値など脾機能亢進症を合併しているため、IFN 治療の導入が困難である。そのため、IFN 導入には脾臓摘出術(以下脾摘)や部分的脾動脈塞栓療法(以下 PSE)を併用し、血小板数や肝機能を改善させたうえで、IFN 導入することが行われている。本研究参加施設から症例を集積し、脾摘併用 IFN および PSE 併用 IFN の安全性、効果および問題点を解析した。全症例数は 164 症例で、投与中や詳細不明、少量長期症例 15 症例を除いた 149 例で検討した。脾摘併用 IFN、PSE 併用 IFN 症例の比較では、脾摘群で年齢が若かった。背景肝に差はなかったが、脾摘と PSE 前後による臨床検査所見では、脾摘群では PSE 群に比し、血小板数が有意に上昇し、Alb の低下もみられなかった。一方で両群の完遂率・中止率にも差はなかった。SVR 率では 1 型高ウイルス量群では両群に差がなく、others で PSE 併用群が有意に高値であった。合併症は両群に差はなかった。治療後の発癌は高率であり、治療後の管理に留意する必要がある。

結語;1 型高ウイルス量の治療成績は十分でないが、それ以外の others 群では高率にウイルス排除が期待できるため、推奨できると思われる。1 型高ウイルス量群に対してはさらに工夫が必要である。

#### 実態調査協力施設

札幌厚生病院消化器科  
東北大学大学院医学系研究科消化器病態学  
東京大学大学院生態防御感染症学  
虎の門病院肝臓センター  
武蔵野赤十字病院消化器科  
信州大学医学部内科学講座  
藤田保健衛生大学肝胆膵内科学  
岐阜大学大学院医学研究科消化器病態学  
大阪府済生会吹田病院  
大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学  
広島大学大学院分子病態制御内科学  
愛媛大学医学部第三内科学  
新小倉病院内科  
福岡大学医学部消化器内科学  
大分大学医学部総合内科学第一  
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科

健康科学専攻人間環境学講座消化器疾患・  
生活習慣病学

#### A. 研究目的

肝硬変症に対する IFN 治療によるウイルス排除率は低く十分ではない。さらに肝硬変症では、血小板低値などのより IFN 導入や導入しても十分な IFN や抗ウイルス薬の投与が困難な症例が存在する。このような場合、脾臓摘出術(脾摘)や部分的脾動脈塞栓療法(PSE)を補助的に行い、IFN を導入することが行われている。その安全性と効果を明らかにすることを目的とする。

#### B. 研究方法

協力施設で行われた脾摘・PSE 併用 IFN 症例を集計し、その背景や治療成績を検討した。

##### 対象と方法:

対象は表1示す。全症例は 164 例、年齢は  $58.9 \pm 8.2$ 、男性 82 例、女性 82 例、PSE 併用群 93 例、脾摘併用群

71例、根治療法を目指したものは156例、少量長期は3例、詳細不明5例であった。統計解析はSPSS Statistics 20 (IBM)を用いた。

## C. 研究結果

### 1. PSE・脾摘前の臨床背景

対象症例の年齢では、PSE 併用群が 61.0±8.1 歳、脾摘群が 56.1±7.5 歳で有意に脾摘併用群が若かった。性別には有意差はなかった。BMI では有意差はなく、PSE や脾摘前の血小板値では有意差はなかった。肝機能では T.bil では脾摘併用群が有意に高値であった。Alb、PT、ALT などでは 2 群に有意差はなかった。

また、PSE および脾摘前後の肝機能の変化では、両群とも、血小板数、白血球数が有意に上昇していた。また両群の比較では、脾摘群が血小板数、白血球数が PSE 群に比し、有意に高値で、Alb については PSE 群で有意に低下し、脾摘群で不変で、質的に差がみられた。

ウイルス型別では 2 型低ウイルス量で PSE 併用群が多かったが、1 型高ウイルス量と others では有意差はなかった。治療法については、PSE 併用群では、IFN 単独療法が多かった。

### 2. 完遂率と中止率

両群における治療の完遂率は PSE 併用群で 65%、脾摘群で 76%、また、中止率はそれぞれ 27%、18%で、有意差はなかった。

### 3. 治療成績

投与中および評価ができなかった全症例の治療成績を図1示す。1 型高ウイルス量群では脾摘群の SVR 率が高値で、others では PSE 群が有意に高値であった(図2)。

1 型高ウイルス量の PEGIFN+RBV 併用療法における IL28SNP の解析については症例数が十分でなかったが、TT 群で 3/19 の SVR で、TGorGG 群での SVR はなかった。

### 4. 合併症

PSE 群では発熱などを除き 11 例、12%で合併症がみられた。腹水が 4 例と多く、脾膿瘍、膿瘍、DIC などがみられた。脾摘群では 10 例、13%にみられ、イレウス、PHG、胸水、腹水がみられた。

### 5. 累積生存率と治療後の発癌

累積生存率については両群で有意差はなかった。5 年生存率は PSE 群 86.6%、脾摘群 83.1%(P=0.59)。また、発癌率について5年で約27%で高率であった。両群に有意差はなかった。

## D. 考察

肝硬変症例では、治療導入が困難だけでなく、治療に伴う副作用のため、十分量の治療薬が投与されていないと考えられ、ウイルス排除率が十分でない。そのため、血小板数が低値である症例や白血球数が少ない症例では、PSE や脾摘を行い、血小板数を回復させ、IFN によるウイルス排除が試みられている。

今回検討した症例では、PSE や脾摘前の背景では年齢が若い例で脾摘を行なわれていた。背景肝に差はなかった。しかし、PSE と脾摘ではその後の血小板数、白血球数、Alb の推移で質的に差があった。脾臓摘出は PSE より血小板数は有意に上昇し、さらに、血清アルブミン値の低下はみられなかった。

一方で、治療成績には 1 型高ウイルス量では両群に有意な差はなかった。さらに、1 型高ウイルス量群以外では PSE 併用群が有意に治療成績がよかった。この理由については不明である。難治例が脾摘群に多かったことが推測される。今回は症例数の関係で検討ができなかったが、IL28SNP や Core70 変異などについての詳細な検討が必要と思われる。合併症については、既知のものであった。両群とも 10 数%前後であり今後も PSE、脾摘に伴う、合併症には十分留意する必要があるものと思われる。

発癌については十分注意が必要である。肝硬変症の進行例であるため、治療後も画像診断を定期的に行い、厳重な管理が必要である。

今後さらに個々の症例の検討を行い、治療効果をさらに高める工夫する必要がある。

## F.健康危険情報

特記すべきことなし

## G. 研究発表

- 1.学会発表
- 2.論文発表



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。

表1. PSEおよび脾摘併用IFN症例の背景

	PSE		脾摘		P
	前	後(IFN前)	前	後(IFN前)	
n	93		71		
M/F	45/48		37/34		0.753
age	61.3±8.1		56.1±7.5		<0.001
BMI kg/m <sup>2</sup>	23.1±3.0		23.9±2.9		0.100
血小板値×10 <sup>4</sup> /μL	6.2±1.8	12.2±4.9	6.2±3.2	16.4±6.1	0.971
WBC /μL	3749±1584	4641±1768	3326±1339	5229±1534	0.079
Hb g/dl	12.8±1.8	12.5±1.7	12.7±1.6	12.5±1.9	0.627
T.bil mg/dl	1.0±0.5	0.93±0.38	1.2±0.36	1.1±0.97	0.012
Alb g/dl	4.18±5.82	3.32±0.52	3.60±0.45	3.59±0.47	0.415
ALT IU/L	68.9±43.5	64.8±38.2	62.3±26.7	58.8±62.6	0.072
γGTP IU/L	50.6±46.4	44.6±28.8	63.2±60.6	54.4±49.8	0.139
PT %	79.3±11.8	81.0±12.3	76.5±15.4	81.3±18.8	0.1193
1型高	64		39		
others	29		31		0.102
PEGIFN+RBV	60		61		
α、β+RBV	11		3		
IFN単独	16		4		
PEG-IFN単独	6		3		0.016
完遂率	60(65%)		54(76%)		
中止	25(27%)		13(18%)		
投与中	3(3%)		2(3%)		
詳細不明	5(4%)		2(3%)		0.467

\*臨床検査値の解析はPSE及び脾摘前のデータの比較である

HCV量・型別SVR

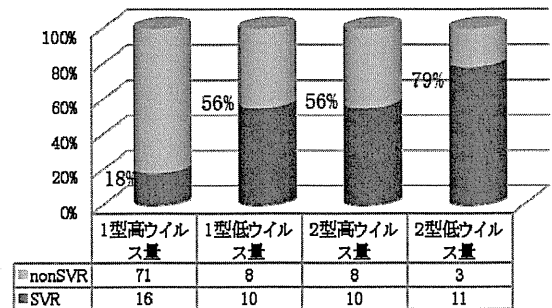


図1.投与中や評価できない12症例を除く全症例の治療成績

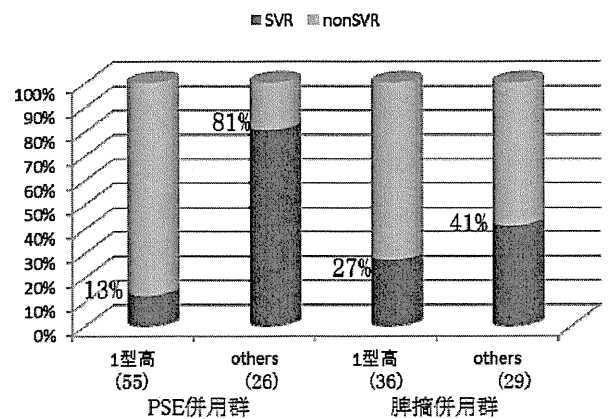


図2.両群における治療成績

# 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）

## 共同研究報告書

### HBV genotype A の慢性肝炎の治療効果

研究代表者 熊田博光 国家公務員共済組合連合会虎の門病院分院長

研究要旨;2000年以降日本において全国の大都市を中心として増加傾向であるHBV genotype A の慢性肝炎・肝硬変における抗ウイルス製剤:Interferon (IFN), Lamivudine (LAM), Entecavir (ETV)の治療効果の実態について調査・研究を行なった。対象は、慢性肝炎 101 例内訳: IFN 3 例、LMV 33 例、ETV 25 例であった。各治療法の背景で差を認めた因子は、年齢・HBe 抗原陽性率・HBV DNA 量であった。IFN 治療では、年齢が若く、HBe 抗原陽性が高率で HBV DNA 量が高値であった。治療法別にみた HBs 抗原陰性化率を見ても IFN 治療が 10 年 55%と他の治療法に比し有意( $P=0.036$ )に高率であった。IFN 治療を施行した 43 例の HBV genotype A の開始時の背景は、男性が 40 例(93%)と多く、家族歴なしが 28 例(63.6%)と HBe 抗原陽性率は、93%と高率であった。IFN 投与により HBs 抗原が陰性化した症例は、43 例中 11 例(25.6%)であった。IFN 治療開始時の ALT 値別にみた HBs 抗原陰性化率は、最も導入例が多かった間歇投与方法では、開始時 ALT 値 100 IU/L 以上では、7/20(35%)であり、開始時 99 IU/L 以下は、2/16(12.5%)と有意差は認めなかったが、開始時に ALT 値が 100 IU/L 以上の症例の方が、HBs 抗原陰性化率は高かった。結語 日本に蔓延し始めている HBV genotype A の慢性肝炎の治療については、まだ確立された状況ではなかったが、今後 HBV genotype A の肝発癌抑制のためにも早急に慢性肝炎での最適な治療法の確立が望まれた。

#### 登録施設

東北大学大学院医学系研究科消化器病態学  
東京大学大学院生態防御感染症学  
虎の門病院肝臓センター  
武蔵野赤十字病院消化器科  
藤田保健衛生大学肝胆膵内科学  
広島大学大学院分子病態制御内科学  
愛媛大学医学部第三内科学  
新小倉病院内科  
大分大学医学部第一内科学

この Genotype A は、成人後に感染し急性肝炎となりその後 HBs 抗原が持続陽性となり慢性化することが問題となっている。実際に我々の報告からも急性肝炎の増加と慢性肝炎は、1986 年から減少することなく認められている。今後、日本での HBV genotype A の症例を肝癌へ進行させないように慢性肝炎での治療法を確立するために現在の日本における治療法の実態を調査した。

#### B. 研究方法

- 東北大学 4 例
- 東京大学 1 例
- 虎の門病院 69 例
- 武蔵野赤十字病院 4 例
- 藤田保健衛生大学 3 例
- 広島大学 12 例
- 愛媛大学 3 例
- 新小倉病院 2 例

#### A. 研究目的

日本の大都市部を中心として HBV genotype A は、2000 年以降、日本のグローバル化に伴い年毎に増加している。Genotype A は、現在 2 種類の SUBGROUP に分類でき、当院における東京近郊都市部では、アジア・アフリカ型は、10%、ヨーロッパ型は 78%で特にアジア・アフリカ型が 2001 年以降増加している。

- ・ 大分大学 3例
- ・ 計 101例

上記、全国の HBV genotype A の症例を解析した。

### C. 研究結果

#### 1. 治療法別にみた HBs 抗原陰性化率

HBV genotype A の治療法別にみた HBs 抗原陰性化率は、IFN 療法は、10 年目 55%, Lamivudine 29%, Entecavir 9%であり IFN 治療は、Lamivudine、Entecavir に比し有意 ( $P=0.036$ ) に高率であった。

#### 2. IFN 治療を施行した慢性肝炎の開始時の背景

慢性肝炎 43 例のうち男性は 40 例(93.0%)と多く、年齢は 34 歳 (19-63) と若年であった。家族歴なしは、28 例 (63.6%)、e 抗原陽性は 40 例(93.0%)と多く、HBV DNA 量は、MED. 8.8 (<1.71~>9.0) logcopies/ml と高値であった。

#### 3. IFN 投与中の ALT 値の推移

いずれの投与方法でも IFN 投与は、ALT 値は下降しているが、投与 4 週後に一過性に ALT 値の上昇をきたす症例も認められた。

#### 4. IFN 治療開始時の ALT 値別にみた HBs 抗原陰性化率

投与方法別にみると、連日投与方法 4 例で全例 ALT 値 100 IU/L 以上で開始しており、うち 2 例(50.0%)に HBs 抗原が陰性化していた。間歇投与方法 36 例では、ALT 値 100 IU/L 以上で開始した 20 例中 7 例(35.0%)、ALT 値 99 IU/L 以下で開始した 16 例中 2 例(12.5%)、連日+間歇投与方法は、3 例の全例が 99 IU/L 以下で開始したが、HBs 抗原が陰性化した症例は、認められなかった。

### E. 結論

日本に蔓延し始めている HBV genotype A の慢性肝炎の治療については、まだ確立された状況ではなかったが、今後 HBV genotype A の肝発癌抑制のためにも早急に慢性肝炎での最適な治療法の確立が望まれた。

### 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

特記すべきことなし

#### 2. 論文発表

特記すべきことなし

### 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。

表1. HBV Genotype A の慢性肝炎治療法別開始時の背景

因子	IFN (n=43)	LMV (n=33)	ETV (n=25)	P
男性	40 (93.0%)	32 (97.0%)	24 (96.0%)	N.S
年齢(歳) <sup>a</sup>	34 (19-63)	37 (25-65)	41 (26-69)	0.068
家族歴				
なし	28 (63.6%)	24 (72.7%)	18 (72.0%)	
父	4 (9.1%)	1 (3.0%)	1 (4.0%)	
母	4 (9.1%)	2 (6.1%)	5 (20.0%)	
兄弟	2 (4.5%)	2 (6.1%)	1 (4.0%)	
子供	0	0	1 (4.0%)	
叔父・叔母	1 (2.3%)	2 (6.1%)	0	
不明	4 (9.1%)	2 (6.1%)	1 (4.0%)	
HBs抗原陽性	40 (93.0%)	20 (60.6%)	12 (48.0%)	<0.001
HBV DNA <sup>a</sup> (Logcopies/ml.)	8.8 (<1.71~>9.0)	7.4 (2.22~>9.0)	6.8 (検出せず~>9.0)	0.029

図1. HBV genotype A の治療法別にみた HBs 抗原陰性化率

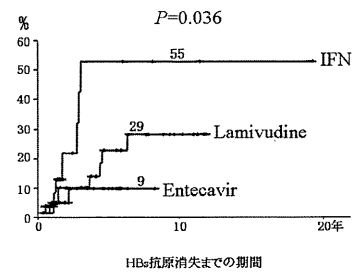


表2. IFN治療を施行したHBV Genotype Aの開始時の背景

因子	CH (n=43)
男性	40 (93.0%)
年齢(歳) <sup>a</sup>	34 (19-63)
家族歴	
なし	28 (63.6%)
父	4 (9.1%)
母	4 (9.1%)
兄弟	2 (4.5%)
子供	0
叔父・叔母	1 (2.3%)
不明	4 (9.1%)
HBs抗原陽性	40 (93.0%)
HBV DNA <sup>a</sup> (Logcopies/ml.)	8.8 (<1.71~>9.0)

図2.IFN投与中のALT値の推移

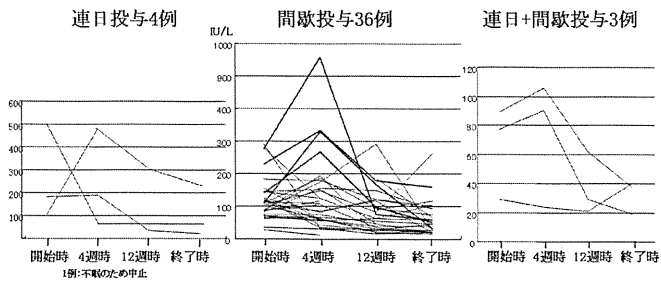


表4.IFN治療開始時のALT値別にみたHBs抗原陰性化率

	連日投与法 n=4	間歇投与法 n=36	連日+間歇投与法 n=3
100 IU/L以上	2/4 (50.0%)	7/20 (35.0%)	0
99 IU/L以下	0	2/16 (12.5%)	

P=0.245