

2) HBs抗原消失年齢の中央値は56歳(35-68歳)であった(図2)。HBs抗原量の推移をHBs抗原消失時点から遡った中央値の推移を検討したところHBs抗原量が1000 IU/mlは消失より11.27年前、100 IU/mlは5.03年前、10 IU/mlは2.85年前、1 IU/mlは1.23年前であった(図3)。

図2 HBsAg消失例のHBsAg量の推移 (n=47)

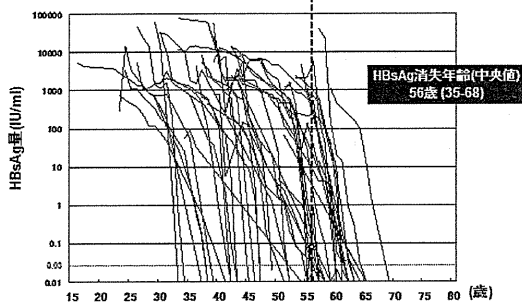
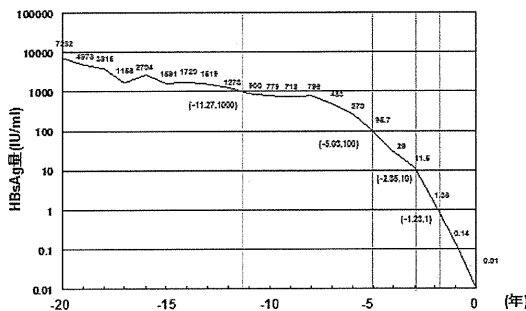


図3 HBsAg量(中央値)の推移 (n=47)
~HBsAg陰性時を基準として~



D. 考察

近年、高感度のHBs抗原定量系が確立し、HBs抗原量によるPEGインターフェロンの治療効果の予測、HBVキャリアの自然経過の評価についての報告が相次いで発表されている。HBs抗原は肝細胞中のcccDNAを反映するマーカーとして期待されており、アメリカ肝臓学会、ヨーロッパ肝臓学会のガイドラインはHBs抗原の消失を抗ウイルス治療の完全寛解の指標として明示している。今後世界的にはHBs抗原消失を目標とした治療法の開発への流れが強まるものと考えられる。

現在、B型肝炎治療の中心は核酸アナログ薬である。核酸アナログ薬は逆転写酵素阻害

によってHBV-DNAの増殖を抑制するが、経時的観察においてHBs抗原量はほとんど変化しない。一方、インターフェロンに反応した症例からHBs抗原消失を認めたという報告は多い。今回の結果はHBs抗原消失へ至るひとつのモデルであり、今後わが国でも使用可能となったPEGインターフェロンによるHBs抗原量の変化が注目される。

E. 結論

1. 5年以上経過観察し得たB型慢性肝疾患症例のうち経過中にHBs抗原消失を確認したのは47例であった (HBs抗原消失率: 0.78%/年)。2. HBs抗原消失例のHBs抗原の推移から、HBs抗原消失までに1000 IU/mlから11.27年、100 IU/mlから5.03年、10 IU/mlから2.85年、1 IU/mlから1.23年を要することが推測された。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

1) 第47回日本肝臓学会総会(口演), 東京, 2011.6.3-4

G. 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（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

C型慢性肝炎に対するIFN長期投与の効果に関する研究

研究分担者 小林 正和 国立病院機構まつもと医療センター松本病院 内科医長
研究協力者 古田 清 国立病院機構まつもと医療センター松本病院 統括診療部長

研究要旨 C型慢性肝炎に対する長期インターフェロン（IFN）投与の効果を検討した。IFN長期投与により、肝炎鎮静化・発癌抑制が得られるが、副作用も出現する症例がある。症例によりHCV RNA、AST、AFPの推移が異なり、反応性をみて継続するか、中止するかの検討が必要である。

A. 研究目的

C型慢性肝炎に対するIFN少量長期療法は、genotype1bかつ高ウイルス量難治例において、IFN/リバビリン（RBV）併用無効症例に対する維持療法として実施されている。その主な目的は、肝炎鎮静化とそれに続く肝炎進展化と発癌予防である。肝硬変においても発癌予防および肝癌再発予防目的の治療としてIFN少量長期療法が、治療ガイドラインにも記載されている。

当科でのPegIFN/RBV併用療法LVR（Late Virologic Response）例に対する延長投与としての単独治療例も含めてIFN長期投与の効果と副作用を検討する。

B. 研究方法

対象は、前治療としてのPegIFN/RBV併用療法が無効で、genotype1bかつ高ウイルス量C型慢性肝炎に対して2年間以上のIFN長期投与を行った4症例。男性1例、女性3例。治療開始時年齢は47、51、62、63歳。投与目的は肝炎鎮静化1例、肝癌治療後の発癌予防2例、PegIFN/RBV併用療法LVR例に対する延長投与1例である。IL28B遺伝子多型（rs8099917）、HCVコアアミノ酸を測定した。尚、HCV RNA量の推移は、アンプリコア法のHCV RNA定量は、TaqMan HCVに換算して検討した。

C. 研究結果

症例の一覧を表に示す。症例1, 2は肝癌治療後の症例である。症例1はIFN α 2b 6M週3回、症例2はPegIFN α 2a 90 μ g隔週を投与している。いずれも投与中はHCV RNA陰性化・低下は見られていない。症例1はALT、AFPの改善は得られず、肝癌の再発も見られている。症例2はALT、AFPの改善がみられ、肝癌の再発は見られていない（図1）。症例3は、PegIFN α 2b/RBV投与後34週目にHCV RNA陰性化が得られ、72週まで併用療法実施した後、PegIFN α 2aを継続投与した。基本的にはPegIFN α 2a 90 μ gを隔週投与し、HCV RNA陰性化の持続が得られた。PegIFN単独投与を4年4ヶ月間投与し、完全著効が得られた（図2）。しかし、糖尿病性網脈症による眼底出血を治療中に発症した。

表 症例一覧

症例	1	2	3	4
開始時年齢	51歳 男	62歳 女	47歳 女	63歳 女
疾患	肝硬変 肝癌RFA後	慢性肝炎 肝癌手術後	慢性肝炎 →肝硬変	慢性肝炎
IFN治療期間 (単独投与)	9年間 (6年間)	2年7ヶ月 (1年10ヶ月)	5年10ヶ月 (4年4ヶ月)	104週
IFNの種類 (継続・終了)	IFN α 2b (継続)	PegIFN α 2a (継続)	PegIFN α 2a (終了)	PegIFN α 2a (終了)
IL28B	hetero	major	major	未検
HCVコアアミノ酸70/91	変異/変異	変異/野生	変異/野生	未検
効果	?	肝炎鎮静化 AFP低下	SVRあり	肝炎鎮静化

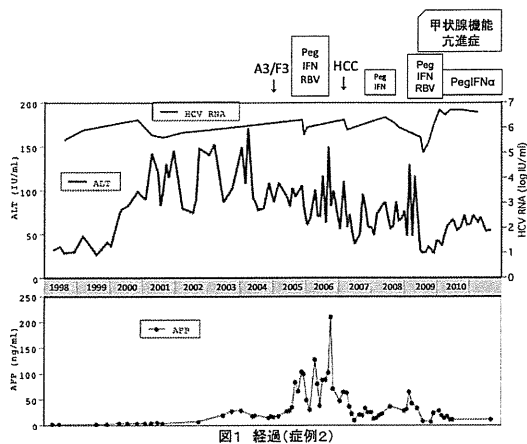


図1 経過(症例2)

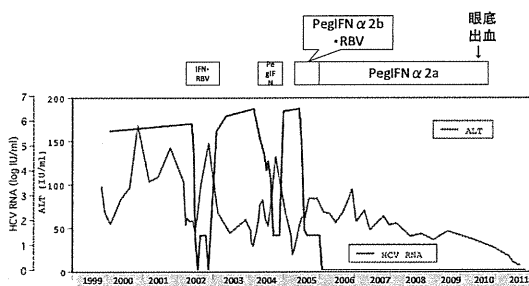


図2 経過(症例3)

症例4は、前回治療のIFN α 2b/RBV併用治療後の再燃例であるが、肝炎鎮静化目的でIFN α 2a 180 μ gを4週投与後、90 μ gを毎週投与した。投与20週後にはHCV RNA陰性化を認め、以後同量を継続投与(計104週)した。投与中はALTの正常化が得られていたが、IFN中止後HCV RNA陽転化した。尚、症例2と4は前回IFN治療中に甲状腺機能異常を合併したが、それぞれ内服薬併用し甲状腺機能のコントロールしつつIFN再治療ができた。

D. 考察

C型慢性肝炎に対するIFN治療では、ウイルス駆除が得られなくても、肝機能の正常化が得られれば肝癌発癌抑制効果が得られるとする報告が多い。米国からも、IFN少量長期療法例での長期観察(7年間)において、C型肝硬変患者に限れば累積発癌率はPegIFN投与群で7.8%、無治療群で24.2%(HR 0.45, 95%CI 0.24-0.83)と有意差が認め

められたと報告されている(Gastroenterology 2011 Mar; 140(3): 840-849)。その中で、IFN投与群で肝組織の活動性が改善した群が、肝癌の発生が少なく、肝炎の改善が発癌を抑制することを証明した。但し、無治療群では、肝炎改善例と不変例では肝癌発癌に差はなく、炎症の改善のみではなく、IFNの直接的発癌抑制効果があるのか、ウイルス減少に伴う発癌抑制効果なのか明確にはわかっていない。

今回検討した4例では、肝癌治療後の2例では、1例はALT、AFPの改善は得られなかった。肝癌ガイドラインではIFN少量単独投与開始6ヶ月以内にALT値やAFP値の有意な低下が見られない場合は発癌抑制効果が期待できないため、IFN投与を中止することが記載されている。本邦のC型慢性肝炎IFN治療後の長期予後で、完全著効(SVR)例のみではなく、生化学的著効例でも発癌抑制が得られるという報告が背景にあると思われる。本例のようなIFN長期投与においても、ALT、AFPの改善が得られない症例は、中止も検討すべきと考える。本例はIL28Bはヘテロ、HCVコアアミノ酸は変異型といずれもIFN治療に抵抗性の要因を持っている症例であった。IFN非応答例に対して、新規経口抗ウイルス薬の使用が待たれる。

IFN長期投与として、副作用も問題となるが、少量では比較的副作用は少ないとされる。本例では、症例1は手指のしびれを自覚していた。症例2は、糖尿病性網膜症が原因と思われる眼底出血を合併した。長期になると合併症をきたすことがあり、注意が必要と考える。

E. 結論

IFN少量長期療法は、肝炎鎮静化、発癌抑制などの効果は認めるが、反応不良の症例もあり、反応性をみて中止も検討すべきである。

F. 研究発表

なし。

G. 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（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

慢性C型肝炎ジェノタイプ1b型に対する抗ウイルス療法の当院における工夫とその治療成績

研究分担者 平田 啓一 国立病院機構災害医療センター 消化器科医長

A. 研究目的

本邦において、慢性C型肝炎患者のHCVジェノタイプは1bが最も多く、全体の7割を占めている。ジェノタイプ1bは他のジェノタイプと比較して治療抵抗性であり、現在の標準治療（SOC）であるペグインターフェロン・リバビリン併用療法（以下PEGIFN+RBV）によっても、持続的ウイルス学的寛解（以下SVR）が得られる可能性は5割弱と低い¹⁾ため、今後更なる治療法の進歩が期待されている。治療法の工夫としては、スタチンなど高脂血症治療薬の併用が有効であるとの報告が散見されるが、これらの報告によればSVRの上積み効果は約10%程度と限定的と考えられる²⁾。In vitroの検討から、スタチンの抗ウイルス効果の機序は肝細胞内メバロン酸経路の抑制を介したもので、細胞内情報伝達と関連してインターフェロンの作用を増強する可能性が示唆されている³⁾。筆者の施設では、さらに有効な治療法の開発を目的として、スタチン同様にin vitroの実験系における抗HCV増殖作用が報告されているビスホスホネート、イコサペント酸（以下EPA）に注目した。ビスホスホネートの抗HCV作用はメバロン酸経路の抑制、EPAの作用は不飽和脂肪酸であるEPAの酸化ストレス作用によるものと推定されている³⁾。

PEGIFN+RBV治療中の副作用の中で難渋する主な副作用がリバビリンによる溶血

性貧血である。欧米ではこの副作用対策にエリスロポエチン投与の有効性が多く報告され、実臨床においても繁用されている。我々は、従来より、リバビリンの副作用対策及びリバビリン減量による治療効果減弱を予防する目的で、希望する患者には貧血出現時にエリスロポエチン製剤を投与してきた（保険適応がないため、当院消化器科の研究費より購入、供与）。

これらの背景をもとにして、我々はPEGIFN+RBV+スタチン+EPA+ビスホスホネート併用投与を基本プロトコールとし、副作用対策にエリスロポエチンを投与することとし、2009年1月より同意の得られた慢性C型肝炎ジェノタイプ1b患者に対して治療を開始した。今回、30症例についてSVR判定時期が到達したので、その治療効果などについて報告する。

B. 対象・方法

2009年1月より、2011年6月までに下記の治療プロトコールにより抗ウイルス療法を施行されたHCVジェノタイプ1bの慢性C型肝炎患者30例（男性11例、女性19例、うち19例は初回治療、11例は前回治療がIFN単独であるかPEGIFN+RBVの投与期間が不十分と思われた再治療例：最長例は12週中止例だった）を対象とし、そのウイルス学的効果をRVR（治療開始後4週のHCVRNA量：

RT-PCR法by TaqMan法が検出感度以下:以下、陰性と略す)、EVR (治療開始後12週のHCVRNA量が1.7未満)、cEVR (治療開始後12週のHCVRNA量が陰性)、LVR (治療開始後12週のHCVRNA量が1.7以上)、ETR (治療終了時のHCVRNA陰性)、SVR (治療終了後24週のHCVRNAが陰性)などを指標として評価した。

治療プロトコールを示す。

1. ペグインターフェロン α IIb (商品名: ペグイントロン®): 1.5 μ g/kg皮下注射週一回 (白血球数1500以上、血小板数5万以上を維持するように投与量は増減調節)
2. リバビリル (商品名: レベトール®): 12~14mg/kg/日内服分2 (ヘモグロビン値8.5g/dl以上を維持するように投与量を調節)
3. ピタバスタチン (商品名: リバロ®) 2mg/日、1日一回夕食後内服
4. イコサペント酸エチル (商品名: エパデール®) 1800mg/日、内服分3毎食後
5. アレンドロン酸ナトリウム (商品名: ボナロン®) 5mg/日、1日1回起床時内服
6. エポエチンベータ (商品名: エポジン®) ヘモグロビン値が10.5g/dl以下に低下した場合に患者が希望する場合、週1回皮下注射または緩徐に静脈内注射

治療期間: 原則としてcEVR例は48週、EVR、LVR症例は72週。一方、RVR症例のうち2例は患者の希望もあり、16週、36週で治療終了とした。

ウイルス側の難治性因子としてNS5A (ISDR) 変異数、HCVコア領域の70、91アミノ酸置換の有無、宿主側難治因子であるIL28BのSNPs (rs8099917など)を検討した。

C. 研究結果

治療患者のプロフィール及び検討結果、治療結果を表1及び表2に示した。30例中17例(57%)がcEVR、27例でEVR (90%)が得られた。1例がEVRを達成しながら、viral breakthroughによる治療不応となり、また2例が食欲不振、高血糖などによる副作用のため、治療中止となり、いずれも再燃などにより、ウイルス学的無効であった。中止例を含むETRは30例中28例(93%)であった。うち1例はEVRかつETR症例であったが、治療終了後、通院を自己中断しSVRが判定不能。治療完遂後の再燃は3例であった。最終的に中止例を含めたSVR判定可能な症例数は29例のうち23例(79%)でSVRが得られた(ITT解析)。さらに、予定の治療が完遂できた27例中では23例(85%)でSVRが得られていた(PP解析)。

SVR判定可能症例中、ISDRを20例検索し19例が変異数0、1の難治の可能性が強い症例と考えられたが、そのうち、17例がSVR(89%)、一方、変異数2の一例は再燃例であった。HCVコア70aa野生型13例中11例(85%)がSVR、変異型4例中3例(75%)がSVRであった。HCVコア91aa野生型12例中10例(83%)がSVR、変異型5例中4例(80%)がSVRであった。

一方宿主側因子IL28B major allele 22例のうち治療、経過観察を完遂し、SVR判定可能な症例は20例であり、18例(90%)がSVRであった。IL28B minor allele症例は3例のみだったが2例(67%)でSVRが得られていた。

表1.

No.	年齢	naive	RNA	ISDR	core 70	core 91	IL28 B	中止副作用	RBV量 (48wk)	週	EPO (回)	cEVR/ (EVR)	ETR	SVR
1	52M	○	5.1	nt	nt	nt	MA	—	4.0	48	15	◎	◎	SVR
2	58F	再	6.5	1	W	W	MA	—	4.8	48	0	◎	◎	SVR
3	64F	○	7.3	nt	nt	nt	MA	—	3.4	72	73	×/○	◎	SVR
4	62F	○	7.4	1	W	W	MA	—	4.4	48	18	◎	◎	SVR
5	56M	○	7.4	0	Mu	Mu	nt	+SAH	3.0	36	0	×/○	◎	SVR
6	56F	再	6.5	0	Mu	Mu	HE	—	3.9	48	33	◎	◎	SVR
7	65F	○	6.6	0	nt	nt	nt	—	4.4	72	63	×/○	◎	SVR
8	67F	再	7.0	1	W	Mu	MA	—	4.1	72	12	×/×	◎	Relaps.
9	47F	○	6.7	1	W	W	MA	—	4.2	72	0	×/○	◎	SVR
10	55F	○	6.7	0	W	W	MA	—	3.6	48	23	◎	◎	SVR
11	56F	再	6.5	1	W	W	HE	—	3.1	72	73	×/×	◎	Relaps.
12	56M	○	5.0	?	?	?	MA	—	1.7	36	28	◎	◎	SVR
13	47F	○	6.5	1	W	W	MA	—	3.3	48	0	◎	◎	SVR
14	56M	再	7.3	nt	nt	nt	MA	+DM	---	24	0	×/○	◎	Relaps.
15	64M	○	6.9	0	W	W	MA	—	3.1	48	0	◎	◎	SVR

表2.

No.	年齢	naive	RNA	ISDR	core 70	core 91	IL28 B	中止副作用	RBV量 (48wk)	週	EPO (回)	cEVR/ (EVR)	ETR	SVR
16	47F	○	5.1	0	W	W	MA	—	3.0	48	0	◎	◎	SVR
17	67M	再	6.5	1	W	Mu	MA	—	3.2	48	26	◎	◎	SVR
18	45F	○	7.3	1	Mu	W	MA	—	3.9	72	17	×/×	◎	SVR
19	69F	○	7.4	1	W	W	HE	—	2.5	72	26	×/○	◎	SVR
20	62F	○	7.4	0	W	Mu	MA	—	3.7	48	47	◎	◎	SVR
21	64F	再	6.5	1	W	W	MA	—	3.7	72	0	×/○	◎	SVR
22	54M	○	6.6	0	W	W	MA	—	3.3	72	0	×/○	◎	Drop out
23	73M	再	7.0	0	nt	nt	MA	—	4.3	48	0	◎	◎	SVR
24	56F	○	6.7	0	nt	nt	MA	—	3.2	48	0	◎	◎	SVR
25	51F	○	6.7	nt	nt	nt	MA	—	3.3	48	0	◎	◎	SVR
26	56M	再	6.5	2	Mu	W	MA	—	3.2	48	0	◎	◎	Relaps.
27	70F	再	5.0	nt	nt	nt	n.t.	—	4.7	48	0	◎	◎	SVR
28	62M	○	6.5	nt	nt	nt	MA	—	(1.2)	16	0	◎	◎	SVR
29	60F	○	7.3	nt	nt	nt	MA	+VBT	---	24	12	×/○	×	NVR
30	73M	再	6.9	nt	nt	nt	n.t.	+食欲↓	---	12	0	×/○	---	中止

D. 考察

現在のSOCであるPEGIFN+RBVのSVR率は全国的にどの施設の報告においても40%台であるが、我々の施設の治療成績は約80%の治療率であり、我々のプロトコールの治療

成績は、新規に登場したプロテアーゼ阻害剤をSOCに併用するいわゆる3剤療法と比較しても遜色のない成績である。プロテアーゼ阻害剤と作用機序の異なる治療薬によるプロトコールであること、重大な皮膚症状など

の副作用も少ないことから、今後治療選択の
一枝に加えても良い治療法と考えている。
我々の治療法の研究上の問題点は比較的
多くの薬剤を使用するため、どの薬剤が有効
であるのか、判断がつきにくいことである。
スタチンやEPAがある程度有効であること
については多くの人々が一定の理解を示す
ものと思われるが、これらがSOCの治療
効果を80%までに押し上げるとは、誰
しも想像できないであろう。我々の治療
法のユニークさは、ビスホスホネート、
エリスロポエチンの併用にあるので、
この2剤のうちのいずれが重要である
かを検討することが必要で、これが明
らかになれば、プロトコールのスリム
化に繋がるだろう。特に、エリスロポ
エチンは高価であり、保険適応もない
ことから、当施設では余剰の研究費
から患者に無償で投与してきた。し
かし、これまでの治療成績を見ると、
エリスロポエチンを投与せずに治療
完遂できた12例でも全例でSVRが
得られているのがわかる。おそらく、
貧血高度例のエリスロポエチン投
与は有用と推測されるが、スタチン、
EPA、ビスホスホネートの治療
増強効果は従来のスタチン単独など
と比べて治療効果が高い可能性
があると考えられる。

現在もこの臨床研究は進行中であり、
症例数も徐々に蓄積されていく予定
である。今後の難治性慢性C型肝
炎の治療法の一つとして期待し得
る治療法と考える。

E. 結論

我々のSOCにスタチン、EPA、
ビスホスホネート、エリスロポエチ
ンを併用する治療法はSVR 80%
を期待し得る。有効な治療選択
肢として期待し得る。

【参考文献】

1) 瀬崎ひとみ他. C型肝炎に対するペ
グインターフェロンとリバビリン併
用療法におけるHMG-CoA還元酵
素阻害剤併用によるウ

イルス学的効果の有用性の検討. 肝
臓, vol.49(2008), No.1,p22-24.

2) Different Anti-HCV Profiles of
Statins and Their Potential for
Combination Therapy with Interferon.
Masanori Ikeda, et al. HEPATOLOGY,
vol.44, No.1, 2006. (p117-125)

3) Comprehensive Analysis of the
Effects of Ordinary Nutrients on
HEPATITIS C Virus RNA Replication
in Cell Culture. Masahiko Yano, et al.
Antimicrobial Agents and Chemotherapy.
2007. June. 51(6);2016-2017.

F. 研究発表

なし。

G. 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（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

C型慢性肝炎に対する脂質モジュレーターアドオン療法

研究分担者 中牟田 誠 国立病院機構九州医療センター 消化器内科医長

研究要旨 C型慢性肝炎に対する脂質モジュレーターアドオン療法は Genotype 1b高ウイルス群、中でも特にIL-28B minor症例において有効であった。その機序としては、ピタバスタチンによる自然免疫の強化とEPAによるウイルス再感染防止機構が考えられる。

A. 研究目的

C型肝炎感染肝では脂質代謝の異常を来しており、この変化はC型肝炎ウイルスの増殖に深く関連している。脂質代謝異常に基づく治療として、スタチンの併用がSVRを増加させるとの報告がなされている。我々は、2008年より標準的なPegIFN+RBV療法にピタバスタチンとEPAのアドオン療法を行っており、今回、それ以前の標準療法とアドオン療法の治療効果について、特に治療抵抗性群（IL28B Minor+core70変異）で比較検討を行った。

B. 研究方法

2005～7年に施行した標準療法（n=238）と2008年以降アドオン療法を開始し効果判定が終了した（n=162）症例についてIL-28B遺伝子多型をふまえたSVR率を検討し、治療開始前の生化学検査値、ウイルス学的因子等SVRに関与する因子について解析を行った。また、レプリコン細胞を用いて、ピタバスタチンとEPAのウイルス感染と排除に関与する遺伝子群への影響について検討を行った。

（倫理面への配慮）

遺伝子多型解析においては、患者の同意の下に行い、個人情報を処理するコンピュータについては、他の一切のコンピュータと切り

離すなどの措置を講じるとともに、個人情報を含むその他の資料は、鍵のかかる保管庫に保管するなど個人情報の保護に細心の注意を払った。

C. 研究結果

Genotype 1b高ウイルス群では、アドオン療法はITT解析で30% vs 55%, $p<0.0001$ と有意にSVRを向上させた。IL-28Bの遺伝子多型Major例においてもアドオン療法は有効であったが（56% vs 61%）、Minor例において6% vs 38%, $p=0.007$ と有意に著効率が增加した。IL-28B Minor例においてHCV core70アミノ酸変異について検討したところ、両群とも変異率に差はなく、アドオン群ではcore70アミノ酸変異例の43%で著効が得られた。治療開始後初期のHCV-RNA量の変化では、アドオン療法はウイルスの初期反応性に影響しなかったが、アドオン療法群ではIL-28B Minorでウイルス反応性が不十分な症例でも著効が得られた。レプリコン細胞にピタバスタチンとEPAを作用させると、ピタバスタチンは自然免疫系の遺伝子群の発現を増加させるとともに、肝細胞へのウイルス侵入に関与するLDL-Rの発現も増加させたが、EPAはLRL-Rの発現を抑制した。

D. 考察

ピタバスタチンとEPAを併用したアドオン療法はPegIFN+RBV+protease inhibitor併用療法を行っても治療が困難なIL-28B Minorの症例において特に効果を発揮し、HCV core70変異例においても有効であった。その作用機序としては、ピタバスタチンによる自然免疫系の賦活に加え、EPAによるウイルスの再感染の抑制が考えられた。

E. 結論

ピタバスタチンとEPAを併用したアドオン療法はPegIFN+RBV治療のSVR率を高める有効な手段であり、C型肝炎のテーラーメイド治療において重要なツールになると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

- 1) 第97回日本消化器病学会九州支部例会 WS5-08. AASLD 2011
- 2) 第15回日本肝臓学会大会 肝P-299
- 3) 第97回日本消化器病学会九州支部例会 S2-06
- 4) 第39回日本肝臓学会西部会 SY1-14

G. 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（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

核酸アナログ投与中のB型慢性肝疾患患者のHIV抗体検索状況

研究分担者 三田 英治 国立病院機構大阪医療センター 消化器科科長

研究要旨 核酸アナログ投与症例のHIV抗体測定の実況と問題点を検証した。ラミブジン単独治療もしくはラミブジン・アデホビル併用療法を施行している症例では導入時にHIV抗体を測定したのは9.6%、エンテカビル単独治療例では30.8%であった。しかし、両集団とも50%弱の症例でHIV抗体は未測定であり、今後の課題と考えられた。

A. 研究目的

核酸アナログnaïve例に対して推奨されるエンテカビルは弱い抗HIV活性を有するため、HIVキャリアに投与するとHIVが耐性化することが報告されている。そのため、エンテカビル導入前にはHIV抗体を測定し、HIV感染を否定する必要がある。本研究では、核酸アナログ投与症例のHIV抗体測定の実況と問題点を検証した。

B. 研究方法

当科にてB型慢性肝疾患に対し、(1) ラミブジン単独治療もしくはラミブジン・アデホビル併用療法を施行している187例、(2) エンテカビル単独治療を行っている126例を対象にHIV抗体の測定状況を調査した。またHIV抗体を測定した理由についても検証した。

また最近、genotype AのHBV水平感染が増加している。感染経路としてMSMが多く、HIV感染者からのHBV感染も少なくない。そこで、当科におけるB型慢性肝疾患例のHBV genotypeを測定し、水平感染からキャリア化したgenotype Aの伝播・拡散についても検証した。

C. 研究結果（図1）

(1) ラミブジン単独治療もしくはラミブジ

ン・アデホビル併用療法を施行している187例中、HIV抗体が測定されていたのは98例（52.4%）であった。エコーガイド肝生検の処置前検査で46例（24.6%）にHIV抗体が測定されていた。ラミブジン導入前およびインターフェロン導入前に肝生検を施行するため、結局ラミブジン導入前検査につながるものの、あくまでも術前検査の説明であり、核酸アナログ投与前のHIV抗体測定の必要性を十分に説明できているわけではなかった。一方、核酸アナログ導入を念頭にHIV抗体を測定していたのは、18例（9.6%）に過ぎなかった。その他には、静脈瘤精査のための内視鏡前検査、肝細胞癌に対する血管塞栓術前検査、肝細胞癌の切除術前検査でHIV抗体が測定されていた。一方、89例（47.6%）はHIV抗体が測定されていなかった。

(2) エンテカビル単独治療を行っている126例中、HIV抗体が測定されていたのは60例（53.8%）であった。エコーガイド肝生検の処置前検査で9例（6.3%）にHIV抗体が測定されていた。またエンテカビル導入を意識したHIV抗体の測定が44例（30.8%）にされていた。静脈瘤精査のための内視鏡前検査、肝細胞癌に対する血管塞栓術前検査、肝細胞癌の切除術前検査の割合は(1)と同頻度であった。一方、66例（46.2%）はHIV抗体が測定されていなかった。

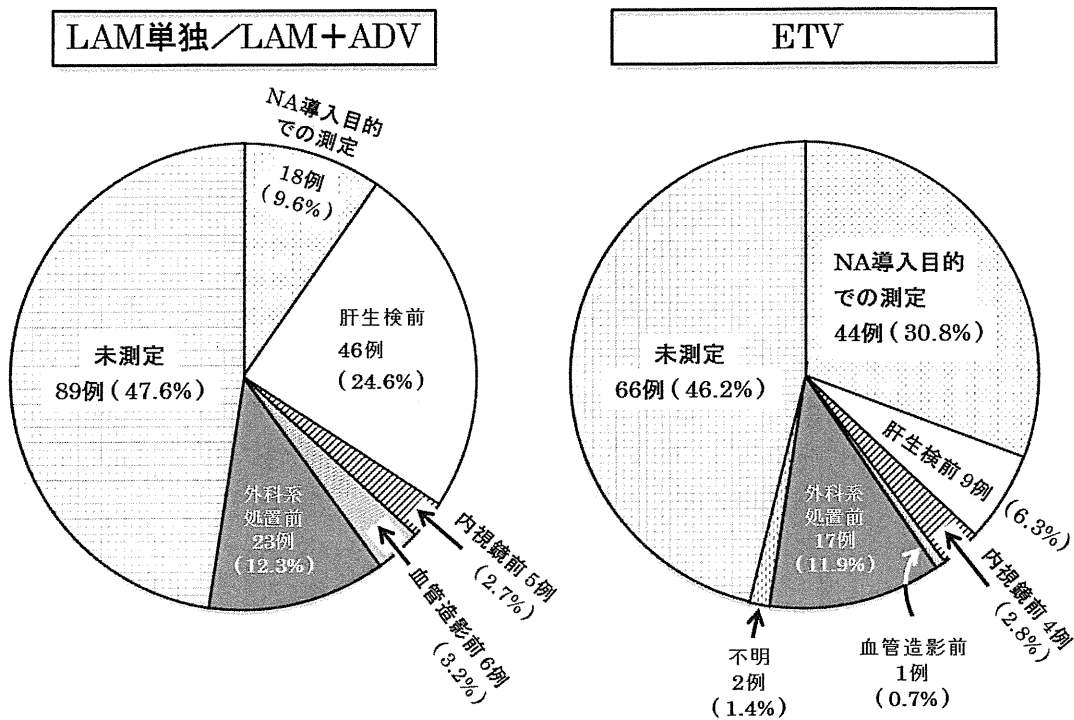


図1. 核酸アナログ投与例におけるHIV抗体の測定状況と測定理由

※ LAM、lamivudine ; ADV、adefovir ; ETV、entecavir

(3) 大阪医療センターでは2011年8月からEIA法におけるHBV genotypeを測定できるようになった。現在までにHBV genotypeが判明した158例のB型慢性肝疾患のgenotypeを図2に示す。

158例中144例、91.1%がgenotype Cであった。genotype Bが12例（7.6%）で、genotype Aは2例（1.3%）であった。genotype A症例では、1例が海外居住歴を有し、その後にHBV感染が判明しているため、海外での感染・キャリア化と思われた。もう1例は海外渡航歴がなく、日本国内で感染しキャリア化したものと考えられた。HIV感染のリスクを有する集団からの感染が考えられ、低頻度ながらもこのようなgenotype Aの慢性化例が存在することは、やはり核酸アナログ投与前のHIV抗体の全例チェックの必要性を示すものであった。

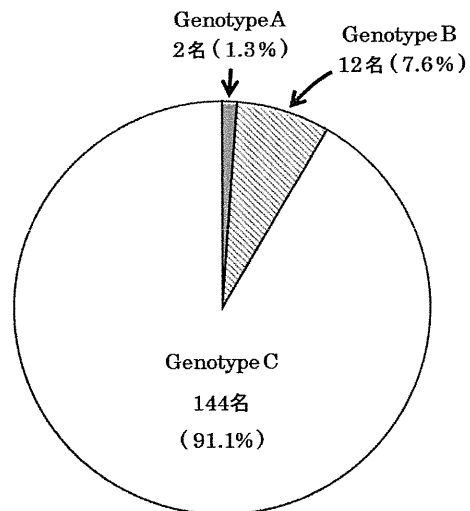


図2. 当科におけるB型慢性肝疾患症例のHBV genotype—中間解析—

D. 考察

核酸アナログ投与前のHIV抗体測定の必要性を理解しながらも、実際測定されている頻度は50%を少し超えるにとどまっていた。

母親や兄弟がHBVキャリアであることがはっきりしているケースで測定できていないこと、説明の時間や説明に活用できる資料の不足が未測定の原因にあげられていた。今後は、多施設での調査を経て、解決策の構築が重要と思われた。

E. 結論

B型慢性肝疾患で核酸アナログ使用例の50%弱はHIV抗体が未測定であり、今後解決すべき課題と考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kurokawa M, Hiramatsu N, Oze T, Yakushijin T, Miyazaki M, Hosui A, Miyagi T, Yoshida Y, Ishida H, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Iio S, Doi Y, Yamada A, Oshita M, Kaneko A, Mochizuki K, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Inui Y, Katayama K, Yoshihara H, Imai Y, Hayashi E, Hayashi N, Takehara T. Long-term effect of lamivudine treatment on the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol*. 2012 Jan 11. [Epub ahead of print]
- 2) Oze T, Hiramatsu N, Song C, Yakushijin T, Iio S, Doi Y, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Inui Y, Hijioka T, Tamura S, Yoshihara H, Inoue A, Imai Y, Hayashi E, Kato M, Miyazaki M, Hosui A, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Hayashi N, Takehara T. Reducing Peg-IFN doses causes later virologic response or no response in HCV genotype 1 patients treated with Peg-IFN alfa-2b plus ribavirin. *J Gastroenterol*. 2011 Nov 23. [Epub ahead of print]
- 3) Tamada Y, Yatsushashi H, Masaki N,

Nakamuta M, Mita E, Komatsu T, Watanabe Y, Muro T, Shimada M, Hijioka T, Satoh T, Mano Y, Komeda T, Takahashi M, Kohno H, Ota H, Hayashi S, Miyakawa Y, Abiru S, Ishibashi H. Hepatitis B virus strains of subgenotype A2 with an identical sequence spreading rapidly from the capital region to all over Japan in patients with acute hepatitis B. *Gut*. 2011 Nov 7. [Epub ahead of print]

4) Kanto T, Inoue M, Oze T, Miyazaki M, Sakakibara M, Kakita N, Matsubara T, Higashitani K, Hagiwara H, Iio S, Katayama K, Mita E, Kasahara A, Hiramatsu N, Takehara T, Hayashi N. Dynamics of regulatory T cells and plasmacytoid dendritic cells as immune markers for virological response in pegylated interferon- α and ribavirin therapy for chronic hepatitis C patients. *J Gastroenterol*. 2011 Sep 27. [Epub ahead of print]

5) Hiramatsu N, Inoue Y, Oze T, Kurashige N, Yakushijin T, Mochizuki K, Miyagi T, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Oshita M, Mita E, Hagiwara H, Inui Y, Katayama K, Tamura S, Yoshihara H, Imai Y, Hayashi N. Efficacy of pegylated interferon plus ribavirin combination therapy for hepatitis C patients with normal ALT levels: a matched case-control study. *J Gastroenterol*. 2011;46:1335-43.

6) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Mochizuki K, Imanaka K, Yamada A, Oshita M, Kaneko A, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Nagase T, Inui Y, Hijioka T, Tamura S, Yoshihara H, Hayashi E, Imai Y, Kato M, Hosui A, Miyagi T, Yoshida Y, Ishida H, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A,

Takehara T, Hayashi N. Efficacy of re-treatment with pegylated interferon plus ribavirin combination therapy for patients with chronic hepatitis C in Japan. *J Gastroenterol.* 2011;46:1031-7.

7) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Mochizuki K, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Fukui H, Inui Y, Hijioka T, Inada M, Kaytayama K, Tamura S, Yoshihara H, Inoue A, Imai Y, Kato M, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, and Hayashi N. Indications and limitations for aged patients with chronic hepatitis C in pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin combination therapy. *J Hepatol.* 2011;54:604-11.

8) Inoue Y, Hiramatsu N, Oze T, Yakushijin T, Mochizuki K, Fukuda K, Mita E, Haruna Y, Inoue A, Imai Y, Hosui A, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, and Hayashi N. Amino acid substitution in the core protein has no impact on relapse in hepatitis C genotype 1 patients treated with peginterferon and ribavirin. *J Med Virol.* 2011;83:419-27.

9) 三田英治. C型肝炎 Hepatitis C among HIV-infected patients. *HIV感染症とAIDSの治療.* 2011;2:37-42.

2. 学会発表

なし。

G. 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（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

C型慢性肝炎における酸化ストレスの検討

研究分担者 矢倉 道泰 国立病院機構東京病院 病棟診療部長

研究要旨 C型慢性肝炎を対象に酸化ストレスのマーカーである Reactive Oxygen Metabolites (d-ROM) と生体内の抗酸化能力を評価できる Biological Antioxidant Potential (BAP) を検討した結果、C型肝炎例の約8割がd-ROM高値であった。IFN投与前の男性のd-ROM値はSVR群よりNR群の方が高かった。SVR群ではIFN投与後、有意に低下したがNR群では変化なかった。発癌以前のd-ROM値の推移を検討したところ、10例中8例では発癌時AFP値正常にもかかわらず、その1～5年前よりd-ROM値が漸増していた。BAPではd-ROM値との間に男で負の相関がみられた以外、有意差はなかった。以上よりHCVは酸化ストレス状態を惹起していると推測された。

研究協力者

瀬尾 圭 国立東京病院
田中 晃宏 国立東京病院
井利 雅俊 国立東京病院
上司 裕史 国立東京病院

A. 研究目的

生体内で発生する活性酸素が抗酸化能力を超えた酸化ストレス状態は、細胞や組織を障害し動脈硬化、癌、各種生活習慣病など多くの疾患形成に関与する。今回、C型慢性肝炎を対象に酸化ストレスのマーカーである Reactive Oxygen Metabolites (d-ROM) と生体内の抗酸化能力を評価できる Biological Antioxidant Potential (BAP) を検討した。

B. 研究方法

C型慢性肝炎102例（平均60±14歳）、男（n=58、平均53±12歳）、女（n=44、平均62±11歳）を対象にフリーラジカル分析装置（FRAS4）を用いて d-ROM（単位U.CARR/ml、正常値250～300）、BAP（単位μM/L、正常値2201以上）を測定し、IFNの反応性、

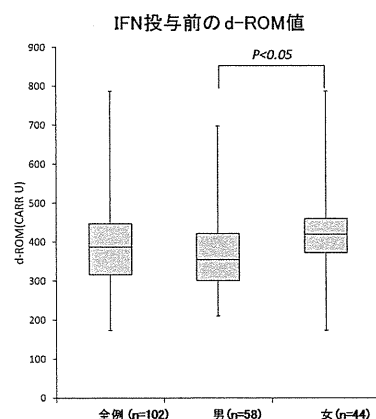
肥満、HCVRNA量、血清レプチンとの関係を検討した。

C. 研究結果

1) IFN投与前のd-ROM値 (Fig.1)

全例（n=102、平均60±14歳）382±99、男（n=58、平均53±12歳）365±99、女（n=44、平均62±11歳）412±103（男 vs. 女：p<0.05）。

Fig. 1



2) d-ROM高値 (>300 CARR U) の割合 (Fig.2)。

全例：80/101 (79.2%)、男：43/57 (75.4%)、女：37/44 (84.1%)（男 vs. 女：N.S.）。

Fig. 2

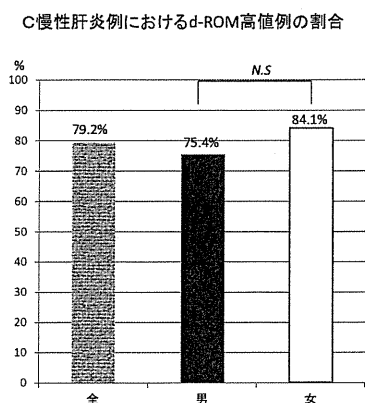
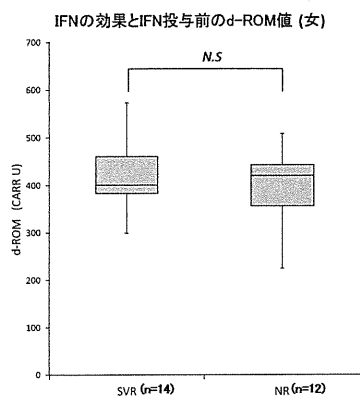


Fig. 5



3) IFNの効果とIFN投与前のd-ROM値

全例 (Fig.3) : SVR群 (n=44、男/女=30/14、54±14歳) 369±102、NR群 (n=22、男/女=10/12、57±13歳) 398±74 (N.S)。男女別比較 (SVR群 vs. NR群) : 男 (Fig.4)、343±106 vs. 397±60 (p<0.05)。女 (Fig.5)、423±69 vs. 398±86 (N.S)。

4) IFN投与前後のd-ROM値の変化: SVR群は前394±68から投与後344±74に低下した (p=0.055) (Fig.6) がNR群は前366±81、投与後372±75と不変 (N.S) であった (Fig.7)。

Fig. 3

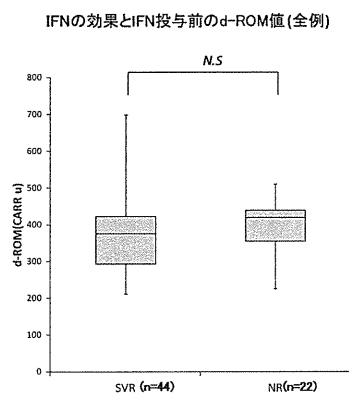


Fig. 6

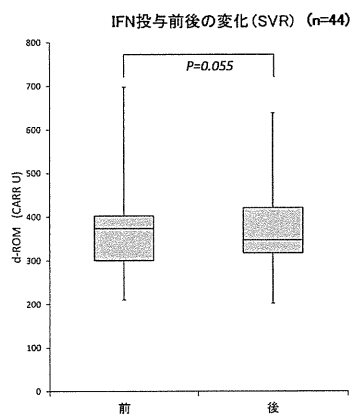


Fig. 4

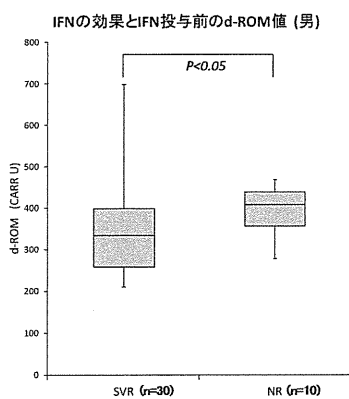
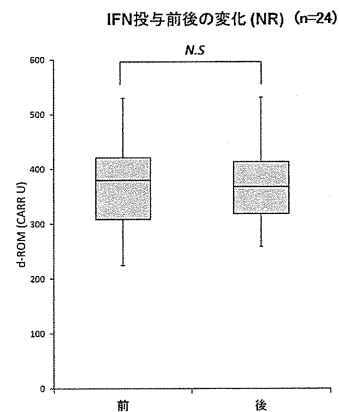


Fig. 7



5) I IFNの効果とIFN投与前のBAP値の比較
全例 (Fig.8) : SVR群2541±375 vs. NR群2567±352 (N.S)。男女別比較 (SVR群 vs.

NR群) : 男 (Fig.9) : 2532 ± 383 vs. $2440 \pm 376 \pm 86$ 、(O群) 338 ± 90 (N.S) (Fig.12)。
 278 (N.S) 女 (Fig.10) : 2559 ± 372 vs. 2673 ± 382 (N.S)

女 : (U群) 417 ± 145 、(N群) 435 ± 62 (O群) 382 ± 90 (N群 vs. O群 : $p < 0.05$) (Fig.13)

Fig. 8

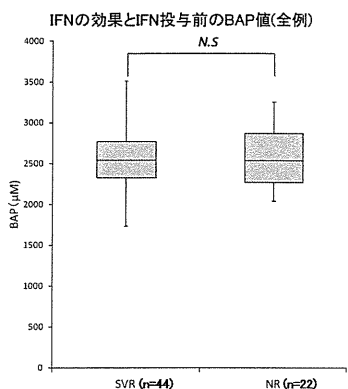


Fig. 9

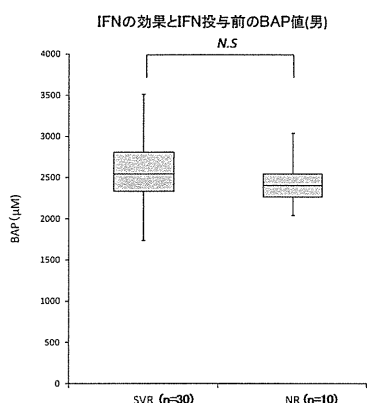


Fig. 10

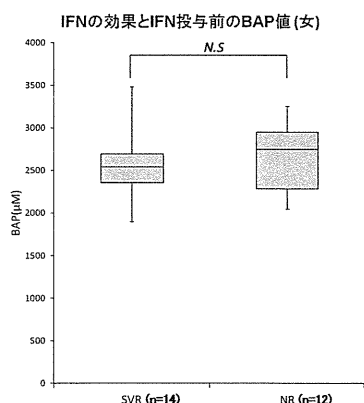


Fig. 11

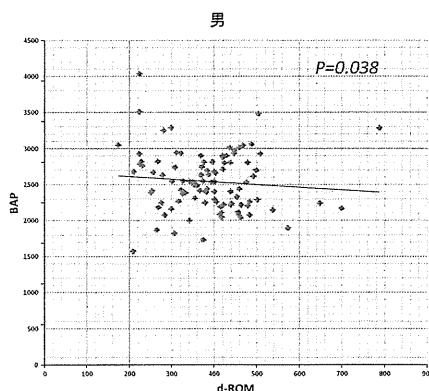


Fig. 12

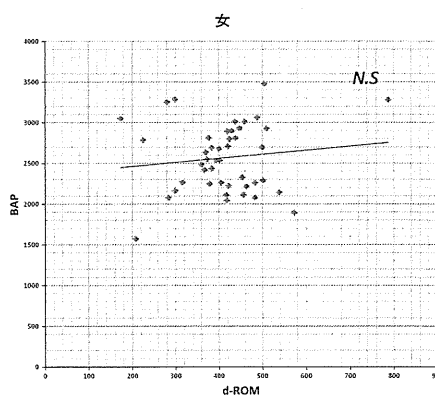
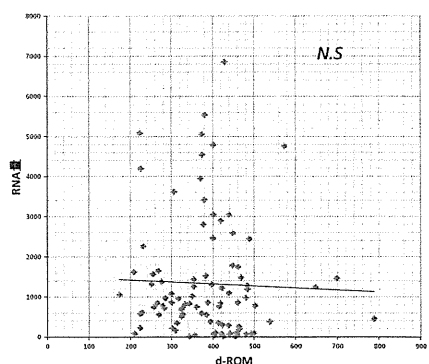


Fig. 13



6) BMIとd-ROM: BMIの関係

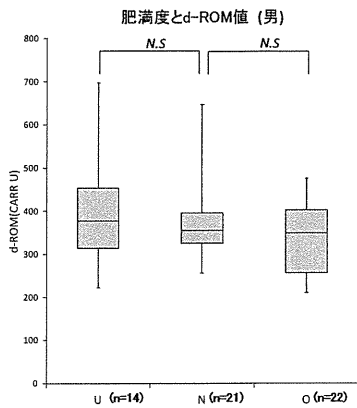
BMIを18.5未満 (U群)、18.5~25未満 (N群)、25以上 (O群) の3群に分けて検討した。
 全例 : (U群) 386 ± 139 、(N群) 362 ± 82 、
 (O群) 407 ± 87 (N群 vs. O群 : $p < 0.05$)
 (Fig.11)。男 : (U群) 389 ± 125 、(N群)

7) SGとd-ROMの関係

男 : SG1、 371 ± 117 vs. SG2、 357 ± 74
 (N.S)、女 : SG1、 419 ± 119 vs. SG2、 400 ± 72 (N.S)。

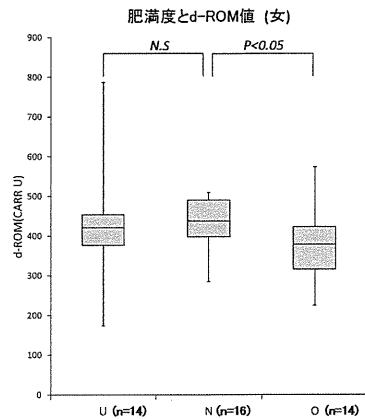
8) d-ROM と血清HCVRNA量、レプチン値との間に有意な相関はみられなかった (Fig.14)。

Fig. 14



9) d-ROMとBAP：男で負の相関がみられた ($p < 0.05$) (Fig.15)。

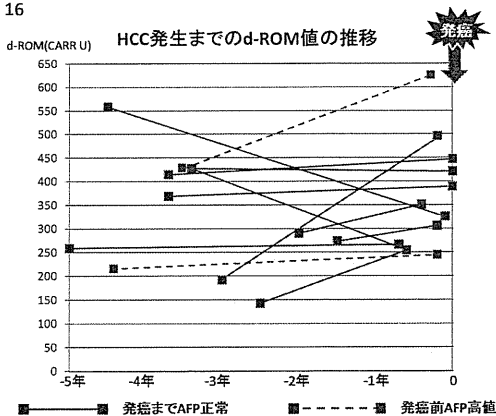
Fig. 15



10) 発癌との関係 (Fig.16)

10例において発癌までのd-ROM値の推移を検討したところ、8例では発癌時AFP値は正常であったが、その1~5年前よりd-ROM値が漸増していた。

Fig. 16



D. 考察

活性酸素の過剰発生による酸化ストレスは脂質、タンパク質、DNAを酸化変性させ細胞や組織を障害することにより老化を促進するのみならず、動脈硬化、癌、虚血性心疾患、糖尿病、自己免疫性疾患など多くの疾患形成に関与する。

活性酸素により酸化反応を受けた脂質、タンパク質、核酸などの酸性変性物質の総称であるヒドロペルオキシドの血中濃度を呈色反応で計測することにより生体内の酸化ストレスを測定するd-ROMsテストと生体内の総還元力(抗酸化能力)を評価できるBAPテストを用いたこれまでの検討で、心不全における低左心機能例・腎臓病合併例、血液流動時間、悪性リンパ腫のstageと相関、高血圧性血管障害のマーカー、唾液分泌能との関連、疲労の有無や疲労の質的違いを反映するという報告がある。今回、C型慢性肝炎例の検討では約8割がd-ROM高値であった。IFN治療との関係では投与前d-ROM値が低い程、SVR率が高く、SVR群ではIFN投与後、有意に低下した。10例中8例では発癌時AFP値正常にもかかわらず、その1~5年前よりd-ROM値が漸増していた。以上よりHCVは酸化ストレス状態を惹起し、酸化ストレスが発癌にも影響している可能性が示唆された。

E. 結論

1. C型肝炎例の約8割がd-ROM高値であった。
2. IFN投与前の男性でd-ROM値はSVR群よりNR群の方が高かった。
3. SVR群ではIFN投与後、有意に低下したがNR群では変化なかった。
4. 10例中8例では発癌時AFP値正常にもかかわらず、その1~5年前よりd-ROM値が漸増していた。
5. BAPではd-ROMとの間に男で負の相関がみられた以外、有意差はなかった。

以上よりHCVは酸化ストレス状態を惹起していると推測された。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

- 1) 矢倉道泰. TTV陽性NBC肝炎の一例. 第28回ウイルス肝炎懇話会. 栃木 2011.5.28
- 2) 矢倉道泰, 瀬尾 圭, 田中晃久, 上司裕史, 遠藤 仁, 富松昌彦, 朝井 章, 福井秀雄, 津田泰宏, 福田 彰, 樋口和秀. C型慢性肝炎に対する Peg-IFN α 2a/Rib と Peg-IFN α 2b/Ribの治療効果の比較. 第47日本肝臓学会総会. 東京 2011.6.2
- 3) 矢倉道泰, 瀬尾 圭, 田中晃久, 上司裕史. C型慢性肝炎における肥満、肝脂肪化と血清HCV RNA量の関係. 第47日本肝臓学会総会. 東京2011.6.2
- 4) 矢倉道泰. C型肝炎におけるペガシシス少量長期投与の意義について. 第8回Expert Meeting. 大阪 2011.9.10
- 5) 井利雅信, 瀬尾 圭, 田中晃久, 上司裕史, 矢倉道泰. US・EUS上、広基性で内部均一低エコーを呈する胆嚢癌の深達度診断. 第47回日本胆道学学術集会. 宮崎 2011.9.16
- 6) 矢倉道泰, 瀬尾 圭, 田中晃久, 上司裕史. C型肝炎の病態に及ぼす肥満の影響. JDDW (第15回肝臓学会大会). 福岡 2011.10.20
- 7) 田中晃久, 瀬尾 圭, 井利雅信, 上司裕史, 矢倉道泰. ステロイド抵抗性潰瘍性大腸炎の一例 (タクロリムス使用症例). 第6回三多摩GI-Endoscopy研究会. 東京 2011.11.10
- 8) 田中晃久, 瀬尾 圭, 井利雅信, 上司裕史, 矢倉道泰. 感染経路不明の急性E型肝炎の1例. 第52回三多摩肝臓談話会. 東京 2012.2.17

G. 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（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

1型高ウイルス量以外のC型慢性肝炎再燃・無効例に対する
PEG-IFN+Ribavirin併用療法におけるビタミンD上乗せ効果の検討

研究分担者 高野 弘嗣 国立病院機構呉医療センター 消化器科医長

研究要旨 前回PEG-IFN α 2b+RBV併用療法で再燃、無効となった患者にPEG-IFN α 2b+RBV併用療法による再治療を行い、併用療法開始4週前から終了時までビタミンDを1日1,000 IU投与した。PEG-IFN α 2b+RBV併用療法は通常投与量にて行い、ビタミンDは市販のサプリメントを使用した。ビタミンD上乗せ療法を施行し、投与終了24週の治療効果を確認できた8例である。そのうち前治療再燃例が8例で、breakthrough例は1例であった。HCV-RNA陰性化が4週目で得られた症例には24週間投与を行い、8週目以降に陰性化が得られた症例には36週間投与を行った。PEG-IFN α 2b+RBV併用療法開始後、前回よりもウイルス陰性化時期が早まった症例を8例中6例（75%）に認めた。HCV-RNAが4週で陰性化した3例中2例でCRが得られた。CRの得られなかった1例は、IL28BがT/Gであった。HCV-RNAが8週目以降で陰性化した5例では、1例がCRとなった。このCR症例のITPAはA/Cであった。Vitamin D内服前の濃度は、 29.9 ± 9.5 ng/mlであった。CRが得られた症例でVitamin D濃度の上昇が投与前に比べて高い傾向が認められた。比較的高い濃度上昇が得られたにもかかわらず、CRの得られなかった1例は、IL28BがT/Gの症例であった。ビタミンDをPEG/RBV併用療法に上乗せすることにより、HCV-RNA陰性化時期が早まり、genotype2型の再燃・無効例に対してSVRが期待できることが示唆された。

研究協力者

河野 博孝 国立病院機構呉医療センター

A. 研究目的

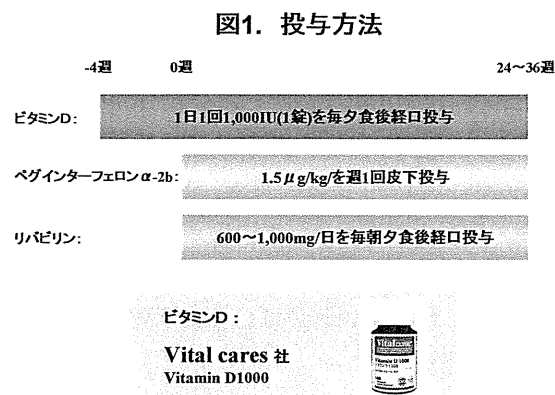
1型高ウイルス量以外のC型慢性肝炎に対するPEG-IFN+Ribavirin (PEG+RBV) 併用療法のSVR率は約80%とされている。しかし、再燃、無効例も依然として存在し、SVR率向上に向けた対策が必要とされている。海外から、C型慢性肝炎患者においてビタミンD欠乏症が多く、なかでも重度のビタミンD欠乏症は慢性肝炎では14% (8/57)、肝硬変では30.2% (13/43) と報告されている。また、1型高ウイルス量C型慢性肝炎に対する

PEG+RBV併用療法にビタミンDを上乗せする報告があり、85%のSVR率であったとしている。

今回、新規抗HCV薬（プロテアーゼ阻害薬）適用外である1型高ウイルス量以外のC型慢性肝炎患者で、前回PEG+RBV併用療法を行い再燃、無効となった症例を対象に、再度PEG+RBV併用療法にて治療を行う際、ビタミンD（サプリメント）をPEG+RBV併用療法開始4週前から投与終了時まで投与し、同一患者における前回治療時（対照群）と今回治療時（治療群）のウイルス学的効果について比較検討する。

B. 研究方法

対象は2010年7月から9月の間に、前回PEG-IFN α 2b+RBV併用療法で再燃、無効となった患者にPEG-IFN α 2b+RBV併用療法による再治療を行い、併用療法開始4週前から終了時までビタミンDを1日1,000 IU投与し、治療終了後24週間が経過し、治療効果判定の可能であった8例である。PEG-IFN α 2b+RBV併用療法は通常投与量にて行い、ビタミンDは市販のサプリメントを使用した。HCV-RNA陰性化が4週目で得られた症例には24週間投与を行い、8週目以降に陰性化が得られた症例には36週間投与を行った(図1)。



C. 研究結果

前回治療時と再治療時における患者背景には、有意差は認めなかった(表1)。

ビタミンD上乗せ療法を施行し、現時点で前回治療時とウイルス陰性化時期を比較した。そのうち前治療再燃例が8例で、無効例(break through)は1例であった。Genotypeはすべて2型であり、ウイルス量は4.9 LogIU/mLの1例を除き高ウイルス量であった。PEG-IFN α 2b+RBV併用療法開始後、前回よりもウイルス陰性化時期が早まった症例を8例中6例(75%)認めた。陰性化時

期が16週から8週に短縮されていたものが1例、16週から12週が1例、12週から8週が2例、8週から4週が2例であった(表2)。

表1. 患者背景

	前治療時 59 (55-72)	再治療時 63 (57-73)
年齢(歳)		
性別(M:F)	4:4	
体重(kg)	55.7 (51.4-72.0)	54.9 (50.0-73.5)
HCV RNA量(Log IU/mL)	6.2 (5.1-6.7)	6.2 (4.9-7.2)
赤血球数($\times 10^4/\mu$ L)	427 (321-474)	417 (306-454)
白血球数(μ L)	4900 (2800-6100)	3750 (3000-6900)
好中球数(μ L)	2187 (962-3526)	2046 (1759-3257)
血小板数($\times 10^4/\mu$ L)	11.8 (6.0-17.2)	12.4 (5.2-21.0)
ヘモグロビン濃度(g/dL)	13.7 (10.5-15.5)	13.2 (10.7-14.3)
GOT (IU/L)	37 (25-161)	31 (23-268)
GPT (IU/L)	31 (17-137)	31 (17-213)
γ -GTP (IU/L)	37 (12-372)	27 (12-78)
T-cho (mg/dL)	208 (143-241)	177 (103-273)
LDL-cho (mg/dL)	131 (48-140)	109 (34-185)
TG (mg/dL)	76 (35-109)	87 (45-165)
T-bil (mg/dL)	0.75 (0.6-1.5)	0.8 (0.4-1.0)
Cr (mg/dL)	0.7 (0.5-0.9)	0.7 (0.6-0.8)
HbA1c (%)	5.5 (5.1-5.7)	5.6 (5.0-6.4)

表2. HCV-RNA陰性化時期の比較

No.	genotype	前回投与前 HCV RNA量 (Log IU/mL)	今回投与前 HCV RNA量 (Log IU/mL)	前回 陰性化時期 (週)	今回 陰性化時期 (週)	前回 投与前期間 (週)	前治療
1	2b	6.7	6.7	8	4	24	再燃
2	2a	5.1	6.2	12	8	48	再燃
3	2a	6.2	5.4	8	4	24	再燃
4	2b	6.5	7.0	16	12	48	再燃
5	2a	6.3	6.0	8	8	48	再燃
6	2a	6.0	4.9	4	4	24	再燃
7	2b	5.3	7.0	12	8	24	再燃
8	2a	6.2	6.6	16	8	36	BT

HCV-RNAが4週で陰性化した3例中2例でCRが得られた。CRの得られなかった1例は、IL28BがT/Gであった。HCV-RNAが8週目以降で陰性化した5例では、1例がCRとなった。このCR症例のITPAはA/Cであった(表3)。

治療開始4週、治療開始前、治療開始4週、12週、24週目で血清中25-OH Vitamin D濃度を測定した。Vitamin D内服前の濃度は、 29.9 ± 9.5 ng/mlであった。CRが得られた症例でVitamin D濃度の上昇が投与前に比べて高い傾向が認められた。比較的高い濃度上昇が得られたにもかかわらず、CRの得られなかった1例は、IL28BがT/Gの症例であった(図2)。