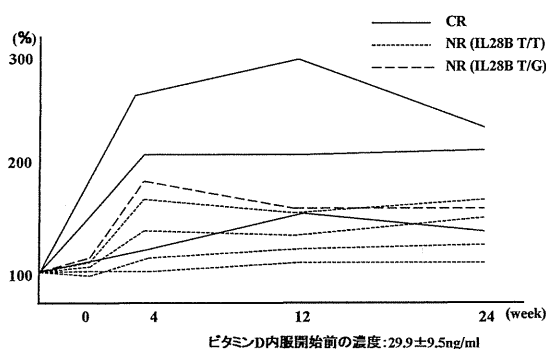


表3. 治療効果とSNP

No.	IL28B	ITPA	前回 陰性化時期 (週)	今回 陰性化時期 (週)	前回 投与期間 (週)	今回 投与期間 (週)	効果
1	T/T	C/C	8	4	24	24	CR
2	T/T	A/C	12	8	48	36	CR
3	T/T	C/C	8	4	24	24	CR
4	T/T	C/C	16	12	48	36	NR
5	T/T	C/C	8	8	48	36	NR
6	T/G	C/C	4	4	24	24	NR
7	T/T	C/C	12	8	24	36	NR
8	T/T	C/C	16	8	36	36	NR

図2. 25-OH VitD濃度



D. 考察

genotype 1b、高ウイルス量以外のPEG-IFN+RBV併用療法再燃、無効例に対しては、protease inhibitorでの3剤併用療法は保険適応外となる見込みである。

このような再燃、無効例に対してPEG-IFN+RBV併用48週間投与が有効であるとの報告があり、7例中5例がSVRで、内訳は、再燃例4例はすべてSVR、無効例3例中1例でSVRが得られている。今回、ビタミンDを上乗せすることにより、多くの症例でHCV-RNA陰性化時期は短縮されていたが、CRが得られたのは8例中3例であった。これについては、投与期間（24週間投与・HCV-RNA陰性化4週、36週間投与・HCV-RNA陰性化8週以降）が短い可能性が考えられる。HCV-RNAが4週目で陰性化した症例であっても、IL28BがT/Gの症例については延長投与が、また、陰性化が8週目で

降の症例については48週目での延長が望ましいと考えられた。ビタミンDの濃度上昇から見てみると、濃度上昇が少なかった症例がNRとなっており、ビタミンD濃度を見ながら、症例に応じて投与量を増量することにより、治療効果が上がる可能性も考えられる。

E. 結論

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、genotype 2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。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) H. Kohno, H. Kouno, S. Aimitsu, Y. Aisaka, M. Kitamoto, H. Kawakami, K. Chayama. 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. *Hepatology Research* 2011; 41: 626-634.

2. 学会発表

1) 北本幹也、川上由育、高野弘嗣、相坂康之、吉良臣介、相光汐美、大林諒人、天野 始、辻 恵二、竹崎英一、児玉英章、守屋 尚、荒滝桂子、吉川正哉、川上広育、高橋祥一、茶山一彰. HCV genotype 1b・高ウイルス量のC型慢性肝炎に対するPEG-IFN α 2a/RBV併用療法の成績. 一広島肝臓study groupによる多施設共同研究より. 第47回日本肝臓学会総会. 2011年6月2日

2) 川上由育、高野弘嗣、河野博孝、辻 恵二、相坂康之、吉良臣介、山科敬太郎、野中裕広、児玉英章、高橋祥一、守屋 尚、北本幹也、相光汐美、中西敏夫、川上広育、茶山一彰. 1型高ウイルス量C型慢性肝炎に対するペグインターフェロンアルファ2bとリバビリン併用療法時のビタミンD上乗せ効果

に関する検討多（施設共同RCT）、第15回日本肝臓学会大会、2011年10月20日。

3) 辻 恵二、川上由育、川上広育、高野弘嗣、河野博孝、相坂康之、吉良臣介、相光汐美、荒滝桂子、大石和佳、伊藤博之、北本幹也、三浦敏夫、大林諒人、高橋祥一、茶山一彰。閉経後女性C型慢性肝炎患者に対するPeg-IFN α 2aあるいはPeg-IFN α 2bとリバビリン併用療法の無作為化比較試験の中間成績-広島肝臓study groupによる多施設共同研究より-。第15回日本肝臓学会大会、2011年10月21日

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

大阪南医療センター消化器科の外来定期受診患者の実態に関する研究

研究分担者 脇岡 泰三 国立病院機構大阪南医療センター 統括診療部長

研究要旨 外来診察予約患者一覧からすべての予約患者カルテを開き、その診療内容から、消化器科主病名を1個決定することにより当科の外来定期受診患者の実態を明らかにした。外来予約患者総数は、2111名で、肝疾患患者は、その内915名（43.4%）であった。肝疾患外来通院患者のうちC型肝炎患者HC（慢性肝炎、肝硬変、肝癌）は516名（56.5%）、B型肝炎患者HBは177名（19.3%）、非B非C肝疾患患者NBNC（AIH, PBC, FL, NASH, ALD）は222名（24.2%）であった。今後NBNC肝癌患者が増加し、その原因の多くがアルコール性肝障害や糖尿病・脂質代謝異常患者であることを考えると、内分泌代謝内科との協力など、外来診療体系の変更も考慮しないとイケないと思われた。

A. 研究目的

病態別の患者の実態把握のための調査及び肝炎患者の病態に即した相談に対応できる相談員育成のための研修プログラムを策定するうえで、どのような疾患患者が、どれくらい当院消化器科を受診しているかを具体的に把握しておく必要がある。今回は、外来定期受診患者全体と特に肝がん患者の実態を明らかにすることが目的である。

B. 研究方法

当院では、2009年11月より、電子カルテシステム（富士通EGMAIN-GX）を導入し、外来予約患者管理を行っている。消化器科外来担当医毎の外来診察患者の実態・数を把握するために、1月1日から4月15日までの3.5か月間に限って外来診察予約患者一覧からすべての予約患者カルテを開き、その診療内容から、消化器科主病名を1個決定した。外来処方箋の投薬期間から、3か月以内にそのほとんどが再診していることが考えられたことから3.5か月の調査期間とした。また、重複カウントを避けるためにその予約日以

前で、調査期間中に消化器科を受診している場合はカウントから削除した。また、当院での肝癌治療の実態を明らかにするために1998年1月以降に当院消化器科へ入院加療した新規肝細胞癌患者313例を対象に患者因子、背景肝因子、腫瘍因子につき検討し、生存率をKaplan-Meier法を用いてlog-rank testによる検討をおこなった。

C. 研究結果

調査期間中消化器科外来予約患者の外来担当医毎の患者数を表1に示す。外来予約患者総数は、2111名で、肝疾患患者は、その内915名（43.4%）であった。肝疾患外来通院患者のうちC型肝炎患者HC（慢性肝炎、肝硬変、肝癌）は516名（56.5%）、B型肝炎患者HBは177名（19.3%）、非B非C肝疾患患者NBNC（AIH, PBC, FL, NASH, ALD）は222名（24.2%）であった。消化器癌患者数は287名でその内、肝細胞癌患者は154名（53.7%）であった。各外来担当医毎では、医師Eの外来予約患者の75.5%（385/510）、医師Bでは63.3%（188/297）が肝疾患患者であったの

に対して、医師Dでは24.1% (117/486) というように、専門外来制をとっていないにもかかわらず偏りが見られた。また、C型肝炎患者 (慢性肝炎、肝硬変、肝癌) 516名のうち肝癌患者は22.1%の113名であったのに対して、B型肝炎患者では177名中18名 (10.2%)、非B非C肝疾患患者 (AIH, PBC, FL, NASH, ALD) では222名中23名 (10.4%) であった。一方、外来通院中の肝癌患者154例を背景肝疾患別にみると、HCが113例 (73.3%)、HBが18例 (11.7%)、NBNCが23例 (15%) であった。

1998年1月以降に当院消化器科へ入院加療した新規肝細胞癌患者313例の患者背景を表2に示す。313例中HBs-Ag陰性かつHCV-Ab陽性 (HC群) 242例 (77.3%)、

HBs-Ag陽性かつHCV-Ab陰性 (HB群) 34例 (10.8%) で、HBs-Ag・HCV-Abともに陽性の症例は見られなかった。HBs-Ag陰性かつHCV-Ab陰性症例 (NBNC群) は37例 (11.9%) であり、このうち、常習飲酒家以上の飲酒歴を有する症例は16例 (16/37; 43.2%) あった。また、HBs抗体やHBc抗体などのHBs-Ag以外のHBV関連マーカー陽性者を8例 (8/37; 21.6%) に認めた。NBNC群の発癌年齢 (69.8 ± 9.8) は、C群 (70.8 ± 7.9) と同等であり、B群 (59.3 ± 10.7) より有意に高齢であった。NBNC群の最大腫瘍径は平均48.1mmであり、B群31.5mm、C群29.4mmに比して大きかった ($p=0.08$ 、 < 0.001)。NBNC群では最大腫瘍径が5cm以上であった症例が、B群 ($p=0.03$) やC群 (p

表1. 消化器科外来予約患者

疾患名	医師A	医師B	医師C	医師D	医師E	レジデント	外来総計
C型肝炎 (HC)	31	87	43	41	189	12	403
B型肝炎 (HB)	9	28	17	18	80	7	159
肝細胞癌 (HC)	7	32	11	16	40	7	113
肝細胞癌 (HB)	2	6	1	3	5	1	18
肝細胞癌 (NBNC)	2	3	4	5	7	2	23
自己免疫性肝炎 (AIH)	6	8	6	3	18	0	41
原発性胆汁性肝硬変 (PBC)	1	16	5	0	16	1	39
脂肪肝 (FL/NASH)・ アルコール性肝障害 (ALD)	10	8	25	31	30	15	119
肝疾患患者数	68	188	112	117	385	45	915
食道癌	4	2	1	2	2	2	13
胃癌	17	1	24	1	5	10	58
大腸癌	4	2	17	8	3	4	38
膵癌・IPMN	4	1	9	3	6	9	32
胆管癌	0	0	4	3	2	1	10
胆石・膵炎	14	6	25	25	24	34	128
UC/クローン	9	28	20	61	20	7	145
GERD	12	17	13	53	29	10	134
胃・十二指腸潰瘍	18	10	27	35	10	32	132
消化管内視鏡検査	34	26	12	74	9	23	178
その他	70	16	63	104	15	60	328
その他の消化器疾患	186	109	215	369	125	192	1196

表2. Characteristics of hepatocellular carcinoma patients

	NBNC群	B群	C群
症例数	37	34	242
性別(男/女)	30/7	29/5	169/73
発症年齢	69.8 ± 9.8	59.3 ± 10.7	70.8 ± 7.9
ALB	3.7 ± 0.5	3.9 ± 0.6	3.6 ± 0.5
T.Bil	1.3 ± 1.0	1.3 ± 0.6	1.2 ± 1.1
PT	81.4 ± 18.3	83.0 ± 16.8	83.3 ± 15.5
PLT	13.2 ± 6.5	13.1 ± 6.4	11.9 ± 6.5
Child (A: B+C)	29:8	25:9	185:56
AFP	8,717 ± 29,331	27,313 ± 131,714	3,192 ± 21,000
PIVKA II	1,079 ± 2,834	21,490 ± 97,370	941 ± 3,839
最大腫瘍径 mm	48.1 ± 41.8	31.5 ± 31.8	29.4 ± 23.0
(5cm未満: 以上)	22:14	25:4	195:35
腫瘍個数	2.8 ± 2.5	3.1 ± 2.8	2.3 ± 2.0
単発: 多発	18:19	14:19	142:100
stage (I: II: III: IVa: IVb)	7:10:12:7:1	6:13:5:8:2	81:84:44:25:8
II以下: III以上	17:20	19:15	165:77

<0.001) より有意に多かった。腫瘍個数はC群で少ない傾向を示した。その結果stage III以上の症例が占める割合は、NBNC群で54%であったのに対してB群44%、C群15% (p<0.01) と、stageの進行したHCCがNBNC群で多いことが明らかになった。各群の累積生存曲線を図1に示す。各群の3年、5年生存率は、それぞれNBNC群54.9%、36%、B群52.5%、26.3%、C群67.4%、48.4%であった。累積生存率はC群がB群に比して有意に高かった (p<0.05) が、NBNC群とB群、NBNC群とC群の間には有意な差は見られなかった (P=0.54,0.39)。

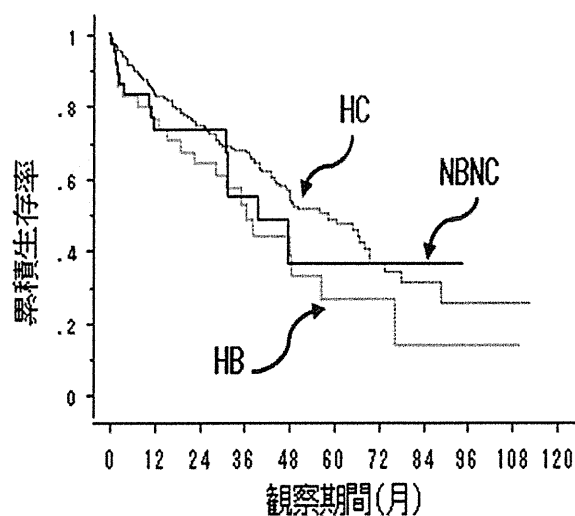


図1. 累積生存率

D. 考察

近年、日本における新規肝細胞癌患者数はやや減少傾向にあり、その背景因子も変わりつつあるとされている。第47回日本肝癌研究会で開催された「非B非C肝癌の実態と特徴」ワークショップの際に行われた52施設15282症例へのアンケート結果からは、HB肝癌が14.6%、HC肝癌が64.4%であるのに対してNBNC肝癌が14.6%であったが、最近の新規肝癌患者数の微減はHC肝癌患者の減少によるもので、HB肝癌患者は横ばいなのに対して、NBNC肝癌は漸増していることがわかり、2010年の初回治療肝癌患者の27.7%がNBNCであったと報告している。当院の外来通院肝癌患者、1998年以降の新規肝癌患者のどちらかで評価しても、肝癌のうちHC肝癌が占める割合は75%、HB肝癌が10%強、NBNC肝癌が12%前後であることがわかる。今後当院でも、NBNC肝癌が増加してゆくことが予測される。前述のワークショップでは、NBNC肝癌の内訳はアルコール性が42.1%、NASH7.0%、AIH/PBC等4.7%で、46.2%がその他であった。また、NBNC肝癌の増加はアルコール性がこの10年で3倍に、その他が2倍に増加したことによることを示している。また、その他に分類される

肝癌の38.8%でHBc抗体等のHBs抗原以外のHBV関連マーカー陽性（NBNC肝癌の16.3%）を示し、糖尿病合併者が48.4%（NBNC肝癌の20.4%）であったとしている。当院でもNBNC肝癌の43.2%がアルコール性であり、21.6%がHBc抗体等のHBs抗原以外のHBV関連マーカー陽性患者であった。今後NBNC肝癌が増加してゆくことを考えるとNBNC肝疾患患者の外来患者の増加が予測される。

NBNC肝癌の特徴として、HB肝癌やHC肝癌に比べて腫瘍径が大きく、stageの進行した症例が多いことが明らかになった。この原因としては、ウイルス性肝疾患患者が肝癌のハイリスク群として広く認知され十分な囲い込みのもとフォローアップがされているのに対して、NBNC肝癌は囲い込みが不十分のため発見が遅れているためではないかと考えられる。一方、残存肝機能に関しては、NBNC肝癌とHB肝癌、HC肝癌で差が見られなかった。肝細胞癌の予後は、発癌時の残存肝機能と癌の進行度に依存するとされているが、残存肝機能に差がなく、stageのより進行しているNBNC肝癌の累積生存率が、HB肝癌やHC肝癌の累積生存率との間に差が見られなかったことは、NBNC肝癌がHB肝癌やHC肝癌に比して、進行速度が緩徐であるためではないかと思われる。いずれにしても、その原因がアルコール性肝疾患や、糖尿病・脂質代謝異常であるNBNC肝癌が増加し、肝癌のハイリスク群と認知されていないために囲い込みが不十分となって発見が遅れていることを考えると、今後は、おもに消化器科以外で治療を受けている糖尿病・脂質代謝異常患者に、肝癌のハイリスク患者であることを認識させることが重要であると思われる。肝炎患者の病態に即した相談に対応できる相談員育成に際しても、この観点から対応できるように育成していく必要があると考える。

E. 結論

今後NBNC肝癌患者が増加し、囲い込みが不十分のため発見が遅れていること、そしてその原因疾患の多くがアルコール性肝障害や糖尿病・脂質代謝異常患者であることを考えると、内分泌代謝内科との協力など、外来診療体系の変更も考慮しないとイケないと思われた。肝炎患者の病態に即した相談に対応できる相談員育成に際しても、この観点から対応できるように育成していく必要があると考えられた。

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

当院における自己免疫性肝炎再燃例の検討

研究分担者 室 豊吉 国立病院機構大分医療センター 消化器内科 院長
 研究協力者 山下 勉 国立病院機構大分医療センター 消化器内科 医長

研究要旨 当院で自己免疫性肝炎と診断された症例の再燃について検討を行った。

研究協力者

岩尾正雄 大分医療センター消化器内科
 新関 修 大分医療センター消化器内科
 重松利行 大分医療センター消化器内科
 福地聡士 大分医療センター消化器内科

表1. 再燃例と非再燃例の比較

	再燃例	非再燃例	P
例数	15	25	
性(男/女)	4/11	4/21	0.42
年齢	59.3±11.3	63.7±13.9	0.29
T-Bil	2.7±3.4	3.6±6.4	0.60
AST	351.7±247.8	324.0±544.9	0.85
ALT	473.1±330.3	248.1±301.7	0.03
γ-GTP	217.9±190.3	171.5±193.8	0.46
ALP	383.8±178.7	414.4±150.4	0.55
PLT	22.5±8.0	15.6±4.3	0.001
ALB	3.7±0.7	3.7±0.7	0.98
PT	86.5±17.0	73.5±20.0	0.05
IgG	2563.4±1044.8	2769.4±1109.2	0.55
ANA	762.7±1489.8	1003.2±2096.9	0.68
線維化	1.6±2.1	2.3±0.9	0.04
AiHスコア	16.1±2.1	16.8±2.5	0.31
PSL維持量	5.8±3.7	5.6±2.4	0.81
体表面積	1.6±0.2	1.5±0.1	0.08
PSL量/体表面積	5.5±4.0	3.8±1.7	0.06

A. 研究目的

自己免疫性肝炎に対するステロイド治療により、血液検査で肝機能が一旦正常化したにもかかわらず、ステロイド漸減中に再度肝機能が増悪する症例も珍しくない。

今回当院での再燃症例について検討を行った。

B. 研究方法

対象はH3年からH23年の間に当院で自己免疫性肝炎と診断された症例40例（女性32例、男性8例）。再燃の定義は「ALTが正常化後に、正常上限の2倍以上が少なくとも2回以上ある」とした。ただし、一度再燃した症例は、ALTが正常上限の2倍以下であっても、異常値が1回でも、ステロイドの増量を行っていたら再燃とした。

C. 研究結果

再燃症例は40例中15例の37.5%であった。表1に示すように、再燃例と非再燃例の比較で優位差を認めた項目は発症時のALT、血小板数、線維化であった。

また、これらの3項目に対して多変量解析を行った結果、ALTと血小板数には有意差を認めた。

表2. 再燃例と非再燃例の比較（多変量解析）

	再燃例	非再燃例	p
ALT	473.1±330.3	248.1±301.7	0.03
PLT	22.5±8.0	15.6±4.3	0.01
線維化	1.6±1.0	2.3±0.9	0.68

また、図1にALTと血小板数の散布図を示す。血小板数の比較で、発症時の血小板数が30万を超えている症例は、全例再燃していた。

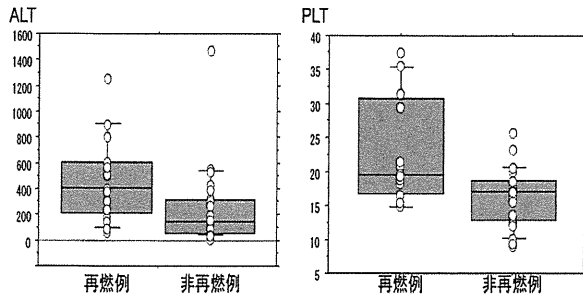


図1. ALTとPLTの再燃例と非再燃例の比較

図2に発症から再燃までの期間を示す。平均値は3.7年であり、多くは1年前後で再燃していた。しかし、5年以上たってからの再燃例も1/3に認められた。

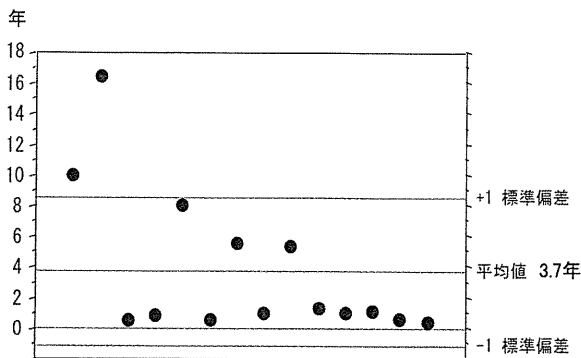


図2. 発症から再燃までの期間

再燃時の内服PSL量を図3に示す。最も多かったのは5mg内服していた症例であった。しかし、15mg内服していたにも関わらず再燃した症例を1例認めた。

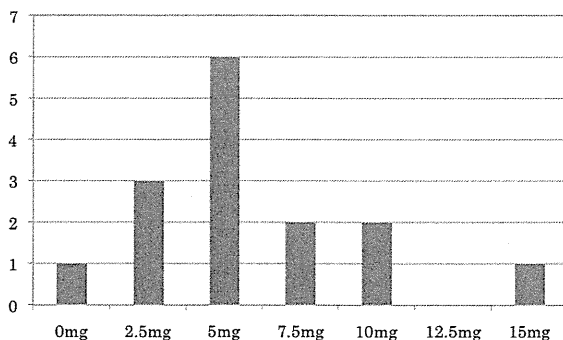


図3. 再燃時の内服PSL量

再燃時の対応を図4に示す。15例中14例にステロイドの増量が行われていた。また、免疫抑制剤の追加が行われた症例も2例認められた。

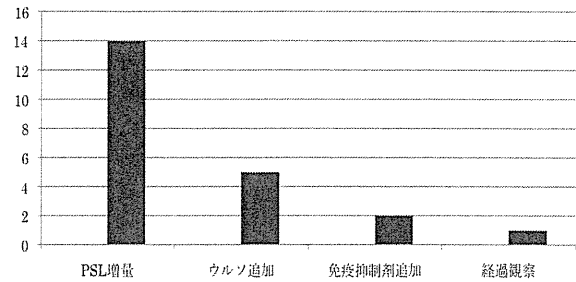


図4. 再燃時の対応

再燃回数を図5に示す。1回と2回の症例が多かったが、最も多かった症例は7回再燃していた。

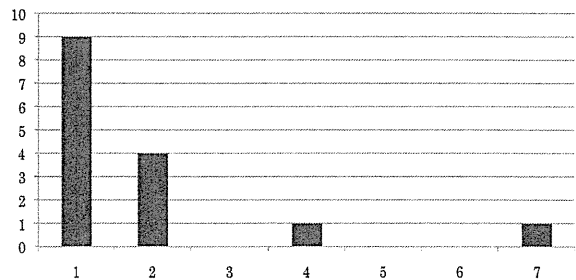


図5. 再燃回数

D. 考察

今回の検討では、再燃例は非再燃例と比較して、発症時のALTが高値で、血小板数が多かった。再燃例で血小板数が多い原因としては、血小板数が炎症の強さを反映している可能性が考えられた。また、これまで報告されている、自己免疫性肝炎スコアやステロイドの内服量には有意差を認めなかった。複数回再燃している症例もあり、このような症例には免疫抑制剤の追加も検討される必要があると考えられた。

E. 研究発表

なし。

F. 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

Peg-IFN α 2b+RBV併用療法が非著効でIFN再治療を行った症例の検討

研究分担者 小松 達司 国立病院機構横浜医療センター 臨床研究部長

研究要旨 当院でPeg-IFN α 2b/RBV併用療法を施行し、2011年12月31日の時点で効果判定可能なGenotype1高ウイルス量症例のうち非著効例30例（再燃9例、Breakthrough 1例、無効15例、副作用による中止例5例）を対象に、IFN再投与の治療効果とその有用性について検討した。Peg-IFN α 2b/RBV併用療法再燃例4例に、Peg-IFN α 2a/RBV併用療法による再治療を行い、3例で著効となった。Peg-IFN α 2b/RBV併用療法PR例でIFN再治療を行った5例中2例で著効となったが、この2例はいずれもIL28Bがminor type、HCVコア蛋白70番アミノ酸変異が野生型であった。HCC発生例については、Peg-IFN α 2b/RBV併用療法NR例3例と中止例1例で、いずれも肝硬変の症例であった。発癌抑制目的でIFN長期投与を行っている3例では、HCCの発生はなく、IFN長期投与の有用性が示唆された。

研究協力者

野登はるか 横浜医療センター消化器科
鈴木 大輔 横浜医療センター消化器科
松島 昭三 横浜医療センター消化器科

A. 研究目的

Peg-IFN α 2b/RBV併用療法が保険適応となつてから、すでに7年以上が経過している。Genotype1型高ウイルス量症例に対するPeg-IFN α 2b/RBV併用療法の著効率は50%前後であり、約半数の症例がHCV消失に至らない。当院では、このような症例に対し、Peg-IFN α 2a/RBV併用療法を中心にIFN再治療を行ってきた。

今回、Peg-IFN α 2b/RBV併用療法を施行した症例のうち、効果判定が非著効であった症例のIFN再治療の治療効果を中心に検討を行った。

B. 研究方法

1) IFN再治療の治療効果に関する検討

対象は、当院でPeg-IFN α 2b/RBV併用療法を施行し、2011年12月31日の時点で効果判定可能なGenotype1高ウイルス量症例52例のうち非著効例30例である。その内訳は再燃9例、Breakthrough 1例、無効15例、副作用による中止例5例である。また無効例のうち経過中に2 Log以上ウイルス量が低下したPartial response (PR) 症例が7例、2 Log以上低下しなかったnull response (NR) 症例が8例であった。

Peg-IFN α 2b/RBV併用療法の経過中にHCV RNAが一度は陰性となった再燃、Breakthrough例と一度も陰性とならなかった無効例に分けて、再治療の治療成績の検討を行った。検討項目は、肝組織所見 (F因子)、IL28B SNPs (rs8099917)、HCVコア蛋白70番アミノ酸変異、ISDR変異数などである。

2) 肝細胞癌発生状況の検討

PEG-IFN α 2b+RBV併用療法非著効例のうち、組織学的進行症例 (F3、F4) あるいは画像上明らかに肝硬変である症例で、治療終了後3年以上経過し、画像上肝細胞癌の有無を確認可能であった12症例を対象とし、肝細胞癌の発生状況について検討した。

C. 研究結果

1) IFN再治療の治療効果に関する検討

Peg-IFN α 2b/RBV併用療法再燃例9例中5例、breakthrough例1例にIFN再治療を行った (表1)。Peg-IFN α 2a/RBVによる再治療を行った5例中3例で著効 (SVR) となった。残りの1例は、cIFN単独投与を2年間継続したが再燃した。IL28Bを測定できた5例ともmajor type (TT) であった。また、IFN再治療を施行しなかった4例は、いずれも

Transaminase値が正常範囲内で推移していた。

一方、Peg-IFN α 2b/RBV併用療法無効例15例 (PR7例、NR8例) 中9例 (PR6例、NR3例) に対し、IFN再治療を施行した (表2)。Peg-IFN α 2a/RBV併用療法による再治療を行った5例中IL28B major typeの4例はSVRには至らなかった。SVRとなった症例2例 (Peg-IFN α 2a/RBV併用療法例1例、cIFN単独投与1例) は、いずれもIL28Bがmajor type (TG) であった。次に、Peg-IFN α 2b/RBV併用療法無効 (PR) で、cIFN単独療法により著効に至った症例を呈示する。

症例11：40歳男性。Genotype1b、HCV RNA 2300 KIU/ml、HCVコア蛋白70/91アミノ酸変異はいずれも野生型、ISDR変異数は1、肝生検では慢性活動性肝炎 (F3A2)。後日測定したIL28Bはminor typeであった。

表1. Peg-IFN α 2b/RBV療法が再燃あるいはbreakthroughにて、IFN再治療を行った症例

	年	性	組織(F)	初回治療	genotype	aa70	ISDR	IL28B	再治療	治療効果
1	60	F	2	再燃	1b	変異型	0	TT	Peg-IFN α 2a/RBV	著効
2	63	M	4	再燃	1b	野生型	1	TT	Peg-IFN α 2a/RBV	著効
3	66	M	3	再燃	1b	nd	nd	nd	Peg-IFN α 2a/RBV	著効
4	60	F	1	再燃	1b	野生型	1	TT	Peg-IFN α 2a/RBV	再燃
5	44	F	2	再燃	1b	野生型	1	TT	cIFN (2年)	再燃
6	33	M	nd	breakthrough	1a	nd	nd	TT	Peg-IFN α 2a/RBV	再燃

表2. Peg-IFN α 2b/RBV療法無効にて、IFN療法再治療を行った症例

	年	性	組織(F)	初回治療	genotype	aa70	ISDR	IL28B	再治療	治療効果
7	58	F	1	無効 (PR)	1b	野生型	0	TG	Peg-IFN α 2a/RBV	著効
8	62	F	2	無効 (PR)	1b	野生型	0	TT	Peg-IFN α 2a/RBV	再燃
9	69	F	1	無効 (PR)	1b	野生型	0	TT	Peg-IFN α 2a/RBV	breakthrough
10	69	F	2	無効 (PR)	1b	野生型	0	TT	Peg-IFN α 2a/RBV	breakthrough
11	40	M	3	無効 (PR)	1b	野生型	1	TG	cIFN (22M)	著効
12	51	M	3	無効 (PR)	1a	nd	nd	TT	cIFN (長期)	
13	68	F	4	無効 (NR)	1b	拮抗型	1	TT	Peg-IFN α 2a/RBV	再燃
14	72	F	4	無効 (NR)	1b	野生型	0	TT	Peg-IFN α 2a(長期)	
15	43	M	4	無効 (NR)	1b	変異型	0	TG	Peg-IFN α 2a(長期)	

Peg-IFN α 2b 100 μ g/wとRBV 800 mg/dayの併用療法を48週間施行した。副作用もなく、減量なく予定通り終了。ウイルス量の経過は、治療開始8週で9 KIU/ml、12週で5 KIU/ml未満まで低下したが、定性では陽性。その後投与終了まで一度も陰性化することはなかった。無効（PR）例と判断し、併用療法終了2週間後から、肝硬変への進展予防、発癌予防目的にcIFN単独療法を開始した。cIFNは18 MU週3回2週間投与後、同量週2回投与に減量した。単独療法開始直前のHCV RNAは46 KIU/ml、4週後は5 KIU/ml未満、定性（アンプリコア法）陽性、8週後は定性陰性となり、以後陰性のまま経過した。cIFNは22ヶ月間投与を行い、投与終了後6ヶ月の時点で、HCV RNAは陰性であり、著効と判定した。

2) 肝細胞癌発生状況の検討（表3）

対象12例のPEG-IFN α 2b+RBV併用療法の効果判定は、再燃3例、PR2例、NR6例、中止1例である。このうちNR例の3例と中止例1例からHCCの発生がみられた。HCC診断までの期間は、22～63ヶ月、平均40.5ヶ月であった。

NR+中止7例中HCCの発生は4例（57%）と高率であった。IFN再治療を施行しなかった5例中3例でHCCの発生がみられたが、再治療を施行した7例中HCC発生例は1例であった。

特に発癌抑制目的でIFN単独長期療法中の3症例では、併用療法開始前のAFPがそれぞれ7.3、52.0、33.7と高値であったが、71ヶ月の平均観察期間で、現在のところHCCの発生は見られていない。

表3. PEG-IFN α 2b/RBV療法非著効例のうち、組織学的進行症例（HCC発生状況）

	年	性	F	初回治療	血小板	AFP	再治療	治療効果	観察期間*	HCC発生
①	63	M	4	再燃	11.1万	15.5	Peg-IFN α 2a/RBV	著効	48M	(-)
②	66	M	3	再燃	13.0万	5.7	Peg-IFN α 2a/RBV	著効	74M	(-)
③	68	F	4	再燃	8.0万	5.6	施行せず		40M	(-)
④	40	M	3	無効 (PR)	21.8万	11.2	cIFN (22M)	著効	78M	(-)
⑤	51	M	3	無効 (PR)	10.5万	7.3	cIFN長期	NR	69M	(-)
⑥	75	M	4	無効 (NR)	13.1万	3.2	施行せず		74M	(-)
⑦	72	F	4	無効 (NR)	4.0万	52.0	Peg-IFN α 2a長期	NR	68M	(-)
⑧	43	M	4	無効 (NR)	10.5万	33.7	Peg-IFN α 2a長期	NR	76M	(-)
⑨	46	M	4	無効 (NR)	14.6万	89.3	施行せず		63M	(+)
⑩	72	M	4	無効 (NR)	4.9万	8.9	施行せず		41M	(+)
⑪	68	F	4	無効 (NR)	5.7万	13.1	Peg-IFN α 2a/RBV	再燃	22M	(+)
⑫	72	M	nd	中止	14.0万	7.3	施行せず		36M	(+)

* PEG-IFN α 2b+RBV併用療法開始からの期間（HCC発生例ではHCC確認までの期間）

D. 考察

2011年11月に発売となったプロテアーゼ阻害薬テラプレビルは、Peg-IFN α 2b、リバビリンとの3剤併用により、genotype1型高ウイルス量の初回治療症例で70%以上、前治

療再燃例では、90%近い著効率が報告されている。しかし、前治療無効例の著効率は30%程度である。また、皮膚障害、貧血、血小板減少、腎機能障害など副作用も強く、高齢者やHb低値症例に対しては、慎重に適応を検

討すべきと思われる。

今回のわれわれの検討は少数例ではあるが、Peg-IFN α 2b/RBV併用療法再燃例に対する、Peg-IFN α 2a/RBV併用療法による再治療は、4例中3例と高率に著効が得られた。治療期間は原則72週と長期間に及んだが、深刻な副作用はみられなかった。テラプレビル、Peg-IFN α 2b、リバビリンの3剤併用療法では副作用が危惧される症例に対しては、Peg-IFN α 2a/RBV併用療法による再治療も選択肢の一つであると考えられる。

Peg-IFN α 2b/RBV併用療法PR症例については、IL28BがIFN抵抗性である minor typeの2例で再治療によりSVRとなった。この2例はいずれもHCVコア蛋白70番アミノ酸変異が野生型であった。経過を呈示した症例は、従来型IFN (cIFN) 単独投与による再治療で著効となった。PEG-IFN/RBV併用療法再燃例で従来型IFN単独療法により、著効となった報告は散見されるが、HCV-RNAが経過中一度も陰性化しなかった無効例に対し、従来型IFN単独による再投与で著効に至った症例は非常にまれであると思われる。

経過観察中にHCCが発生したのは4例で、NRが3例、中止例が1例であった。F3、F4症例に限れば、NR6例中3例と高率であった。発癌症例4例のPeg-IFN α 2b /RBV併用療法開始前のAFP値は、全例6ng/ml以上であった。発癌抑制目的でIFN単独長期投与を行っている3例 (Peg-IFN α 2b/RBV併用療法PR1例、NR2例) は、併用療法開始前のAFPが6 ng/ml以上の高値症例であったが、71ヶ月の平均観察期間で、現在のところHCCの発生は見られていない。

IFN単独長期投与は、発癌抑制効果が期待できるものと思われる。F3以上、AFP 6 ng/ml以上、Peg-IFN α 2b/RBV併用療法NR例では、HCC発生リスクが高いことが予想されるので、発癌抑制目的でのIFN再治療を考慮すべきであると思われる。

E. 結論

1) Peg-IFN α 2b/RBV併用療法PR例では、IL28B minor typeであっても、HCVコア蛋白70番アミノ酸変異が野生型であれば、IFN再治療によりSVRに至る例も存在する。

2) Peg-IFN α 2b/RBV併用療法NR例で、組織が進行した (F3、F4) 症例では、HCCの発生率が高い。このような症例では、発癌抑制目的のIFN長期投与が有用であることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

1) 鈴木幸二、鈴木大輔、塩賀太郎、野登はるか、松島昭三、小松達司：ペグインターフェロン・リバビリン併用療法中にはHCVRNAが陰性化せず、コンセンサス・インターフェロン単独療法にて著効に至ったC型慢性肝炎の1例

第316回日本消化器病学会関東支部例会
2011.9.17

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

肝疾患診療連携拠点病院肝疾患相談センターの相談員のスキルアップに関する研究

研究分担者 正木 尚彦 国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター
肝炎情報センター長

研究要旨 相談員研修に求められている要件を明らかにするために、肝炎情報センターがミッションの一つとして遂行している拠点病院相談員向け研修会の受講生に関する実態調査結果、および、拠点病院に関する現状調査結果についての解析を行った。相談員には肝疾患の最新情報のみならず、社会資源の活用法に関する知識、患者への差別・偏見や肝炎訴訟など、繊細かつ時流に即した事案に対応する能力が求められていることが明らかとなった。研修プログラムの策定に際しては、十分留意すべきであると考えられた。

A. 研究目的

近年、肝疾患の診断技術・治療方法は急速に進歩しており、最新の情報にキャッチアップすることは肝臓専門医ですら容易なことではない。さらに、続々と承認される治療薬剤はきわめて高価であることから、矢継ぎ早に医療費助成制度の拡充が図られていることは肝疾患患者にとって福音ではあるが、その申請要件は複雑化しており、適切な情報提供が十分になされているとは言えない。さらに、昨今、薬害肝炎（C型肝炎）やB型肝炎予防接種禍事件に関する集団訴訟の和解を受けて、当該患者が国を相手に提訴する事例が急増しているが、そのための必要要件は非常に難解な内容になっている。これらの状況に対応することが、肝疾患診療の均霑化を目的として全国に指定された都道府県肝疾患診療連携拠点病院の医療従事者・事務担当者、特に、拠点病院に設置されている肝疾患相談センターの相談員に求められている。分担研究者は肝炎情報センター長として、肝炎情報センターに課せられた3つのミッションの一つである「拠点病院の医療従事者向け研修会の企画・立案・運営」を平成20年度以降、医師向け、看護師向けに行ってきたが、平成22年度以降は肝疾患相談センター相談員向け

にも開始している。また、同時に、拠点病院の諸活動に関する現状調査を平成21年度以降毎年実施しており、相談センター業務に関する実態調査も行って来た。今年度の分担研究として、肝炎情報センターの立場で把握しているこれら全国規模の情報を提供し、相談員育成のための研修プログラム策定に寄与することを目的とする。

B. 研究方法

- 1) 平成22年3月9日に実施した拠点病院肝疾患相談センター相談員向け研修会の受講生に関する実態調査結果を解析する。
- 2) 平成21年度、22年度分の拠点病院活動に関する現状調査のうち、肝疾患相談センターの実態調査に係わる内容を解析する。

（倫理面への配慮）

いずれの調査においても、肝炎情報センターの今後の活動のために利用させて頂く旨を明記し、回答者の了解を得ている。

C. 研究結果

- 1) 拠点病院の相談員向け研修会：

平成23年3月9日に開催し、50拠点病院から55名が受講した。平成23年4月1日の時点で全国47都道府県に合計70施設が肝疾患診

療連携拠点病院の指定を受けていることから、約7割の施設が参加したことになる。当日のプログラムを図1に示したが、講義形式とし、特に、患者とのコミュニケーションスキルの向上を目指した内容とした。

都道府県肝疾患診療連携拠点病院 肝疾患相談センター
相談員向け研修会

期 日：平成23年3月9日（水）13:00～17:00
場 所：独立行政法人国立国際医療研究センター病院 国際医療協力研修センター5階大会議室
〒162-8655 東京都新宿区戸山1-21-1 TEL: 03-3202-7181

プログラム

- | | |
|--------------------------------|--------------------------------------|
| 1) 肝疾患診療相談センターの立ち上げ、運営、そして課題 | 信州大学医学部附属病院
肝疾患相談センター-MSW
浅川梨恵 |
| 2) 肝疾患相談員の役割・機能(看護師の立場から) | 名古屋市立大学病院管理部
医事課肝疾患相談室相談員
近藤優子 |
| 3) 相談支援のプロセス～がん専門相談員として求められること | 国立がん研究センター
がん対策情報センター室長
高山智子 |
| 4) 肝疾患患者のメンタルケア・インフォームドコンセント | 岩手医科大学附属病院
消化器肝臓内科病棟棟長
三浦幸枝 |
| 5) 相談業務のプロセスとコミュニケーション技術 | 国立国際医療研究センター
国府台病院心理士
若林邦江 |

図1. 相談員向け研修会のプログラム

うち、49施設から調査票を回収し得た(98%)。拠点病院の約8割強が大学病院であるため、500床以上が7割以上を占める。受講生の職種は看護師とMSWがほぼ同数で最も多く、その職種の従事年数は10年以上のベテランが多いことが分かる。特に、看護師にその傾向が顕著であり、20名中11名、過半数が20年以上の経験者であった。これは、肝疾患病棟・外来の看護師長クラスが離職・退職後に肝疾患相談センターへ配置されているなどの可能性が示唆された。

相談員向け研修会 受講者の内訳

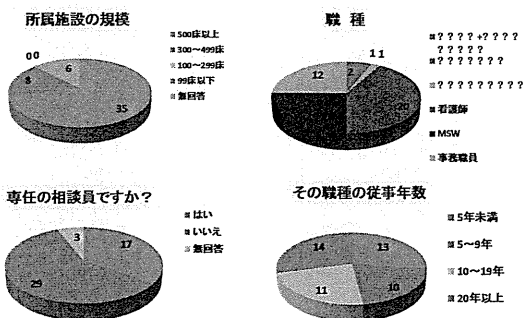


図2. 相談員研修会受講生の属性

一方、専任の相談員として勤務している受講生は約3割に過ぎず、多くの施設では併任として相談員業務に従事している現状も明らかとなった(図2)。

2) 肝疾患相談センターに関する拠点病院現状調査: 肝炎情報センターでは平成21年度と22年度分の活動に関する現状調査を行い、それぞれ55病院、66病院から回答を得た。その詳細については肝炎情報センターホームページにすでに公開済みであるが (http://www.ncgm.go.jp/center/news.html#present_situation)、特に、肝疾患相談センターに係わる部分について紹介する。2年間を比較したものが図3である。より多くの拠点病院が相談支援センターを設置し、専任の相談員を雇用し、しかも複数名が配置されていることが分かる。土曜日も対応可能な施設が若干存在し、主に相談を受ける職種は肝臓専門医、看護師、消化器病専門医、MSWの順であった。相談方式は、電話>面談>メール>FAXの順であった。しかし、過半数の施設において月間相談件数が10件未満ときわめて少なく、相談支援センターの存在についての認知度がいまだ低迷している現状が判明した。

情報共有機能 1) 相談支援センターに関して

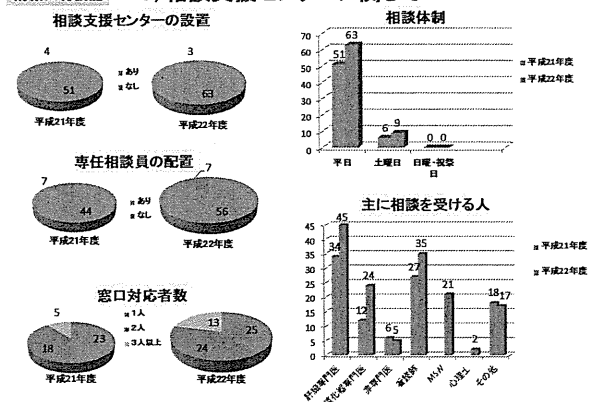


図3. 相談支援センターの現状

患者からの問い合わせの具体的内容を見てみると、図4に示したように、医療費助成制度、治療法、病気のこと、医療機関のこと、検診、生活支援のこと、等々の順であり、医療情報と社会資源の活用に関する事柄が大部分であった。尚、肝炎訴訟に係わる問い合わせが急増していることも指摘しておきたい。すなわち、相談員育成に際しては、時代の要請に則し、かつ、患者のニーズを十分に踏まえた研修プログラムを組む必要がある。

拠点病院肝疾患相談センターへの相談件数(平成22年度)
合計16,419件(相談項目総数21,064件)

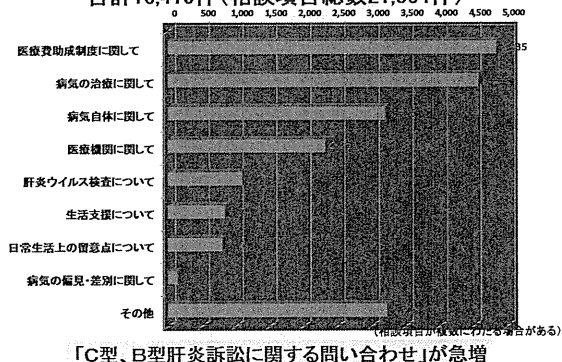


図4. 患者からの問い合わせ内容

D. 考察

肝炎情報センターがミッションの対象としている肝疾患診療連携拠点病院レベルの現状についての詳細を述べた。各自治体における肝疾患診療ネットワークの要である拠点病院、特に、相談支援センター相談員に課せられた責任はきわめて重大であることが理解されよう。肝炎情報センターでは今年度の研修会プログラムとして、講義形式とグループワークの二本立て、2日間を企画している。講義として、B型・C型肝炎の最新情報、医療費助成制度、B型肝炎訴訟の4コマを企画するとともに、「社会資源の活用法、肝炎患者に対する差別・偏見」を盛り込んだビデオ教材を新規に作成し、これを用いたグループワークを行う予定である。

E. 結論

患者のニーズに十分対応出来る相談員を育成するためには、肝疾患診療に関する最新情報を提供するとともに、患者とのコミュニケーションスキルを向上させるような研修プログラムの策定が必要である。

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

当院におけるC型慢性肝疾患に対するPeg-IFN+ribavirin併用療法のみまとめ

研究分担者 太田 肇 国立病院機構金沢医療センター 消化器科医長

研究要旨 C型慢性肝炎に対してTelaprevirが導入され治療効果が期待されているが、Peg-IFN+ribavirin併用療法でウイルス非陰性化群の3剤併用療法の著効率は30%台と低値である。今回Peg-IFN+Ribavirin併用療法の治療成績、とくにウイルス非陰性化群の成績に基づき、今後の治療戦略を検討した。1型高ウイルス量C型慢性肝炎104例を対象とし、治療前の臨床背景、IL28BのSNPs、Core70/91変異、治療反応性、薬剤投与量によりSVR（著効）、relapser（再燃）、PR（治療12WまでにHCV-RNAが2 log以上低下）、NR（陰性化なし）に関わる因子を検討した。全体の治療成績はSVR48例（46.2%）、relapser32例（30.7%）、PR8例（7.7%）、NR16例（15.4%）であった。SVRに関与する因子として単変量解析では治療前の年齢・血小板値・AFP値・線維化・IL28BのSNPs・Core70変異が有意であり、治療因子としてEVR・Total-RBV/BW・IFNおよびRBV-adherence>80%が有意であった。また多変量解析ではEVR・RBV-adherence>80%が有意であった。ウイルス非陰性化に関わる因子として単変量解析ではF因子進行・Core70 Mutant・IL28Bマイナー・好中球数低値・AST高値・AFP高値・IFNおよびRBV adherence<80が有意であり、多変量解析ではF因子進行・IL28Bマイナーが有意であった。SVRとrelapserの比較では、SVRで有意にEVR率高値・IFN adherence>80であった。PRとNRの比較では両群で有意な差は認められなかった。IL28Bメジャーでウイルス非陰性化に関わる因子として単変量解析では、高齢・F因子進行・AST高値・AFP高値・IFNおよびRBV adherence<80・（総RBV/体重）<3が有意であり、多変量解析では、（総RBV/体重）<3が有意であった。以上より、3剤併用療法施行に際し、Peg-IFN+ribavirin併用療法でF因子進行・IL28Bマイナーでは治療抵抗性である可能性が高いと予想された。IL28Bメジャー例でも前治療で（総RBV/体重）<3の場合は3剤併用療法施行に際し、治療抵抗性である可能性が高いと予想された。

研究協力者

吉田真理子	金沢医療センター	消化器科
竹越 快	金沢医療センター	消化器科
高田 昇	金沢医療センター	消化器科
神野 正隆	金沢医療センター	消化器科
寺島 健志	金沢医療センター	消化器科
丸川 洋平	金沢医療センター	消化器科

A. 研究目的

C型慢性肝炎に対してTelaprevirが導入され治療効果が期待されているが、Peg-IFN+ribavirin併用療法でウイルスが陰性化しない症例の3剤併用療法の著効率は30%台と低値である。今回Peg-IFN+Ribavirin併用療法の治療成績、とくにウイルス非陰性化群の成績に基づき、今後の治療戦略を検討した。

B. 研究方法

1型高ウイルス量C型慢性肝炎に対してPeg-IFN + ribavirin併用療法を施行し最終効果判定が可能であった104例（男：女＝40：64、平均年齢57.5歳）を対象とした。解析項目は治療前の臨床背景（年齢、性別、体重、BMI、治療前WBC数、好中球数、Hb値、Plt値、AST値、ALT値、rGTP値、AFP値、肝組織学的線維化）、IL28BのSNPs、Core70/91変異、早期ウイルス学的効果（EVR）、薬剤投与量とした。HCV-RNA陰性化の判定方法はアンプリコア定性法陰性またはリアルタイムPCR法で1.7 logIU/ml未満とした。薬剤投与量はPeg-IFN α 2aおよびRBVの総投与量、adherence（初期設定用量の何%を使用したか）、AC比（総投与量を血清HCV-RNAが陰性化するまでに要した投与量で除した値）を用いて検討した。ウイルス学的効果は、SVR（著効）、relapser（再燃）、PR（治療12WまでにHCV-RNAが2 log以上低下）、NR（陰性化なし）に分けてそれぞれに関わる因子を検討した。統計解析にはStudent t-test、Mann-Whitney U-test、Fisher's exact test、Chi-square test、単変量解析および多変量解析を用いた。

C. 研究結果

全体の治療成績はSVR 48例（46.2%；男性22/40＝55%、女性26/64＝40.6%）であった。またrelapserは32例（30.7%）、PRは8例（7.7%）、NRは16例（15.4%）であった。SVRに関与する因子として単変量解析では治療前の年齢・血小板値・AFP値・線維化・IL28BのSNPs・Core70変異が有意（ $p < 0.01$ ）であり、治療因子としてEVR・Total-RBV/BW・IFNおよびRBV-adherence > 80%が有意（ $p < 0.01$ ）であった。多変量解析ではEVR（ $p = 0.0024$, Odds Ratio 10.204, 95% CI 2.273-45.454）・RBV-adherence > 80%（ $p = 0.0387$, Odds Ratio 7.581, 95% CI 1.111-51.748）が有意であった。治療前因子のみで検討するとIL28Bメ

ジャー（ $p = 0.0428$, Odds Ratio 6.134, 95% CI 1.060-35.483）であった。ウイルス非陰性化に関わる因子を表1に示す。単変量解析ではF因子進行・Core70Mutant・IL28Bマイナー・好中球数低値・AST高値・AFP高値・IFNおよびRBV adherence < 80が有意（好中球・AST以外で $p < 0.01$ ）であり、多変量解析ではF因子進行（ $p = 0.0161$, Odds Ratio 6.942, 95% CI 1.433-33.614）・IL28Bマイナー（ $p = 0.0213$, Odds Ratio 12.195, 95% CI 1.451-100.0）が有意であった。SVRとrelapserの比較では、SVRで有意にEVR率高値（ $p = 0.0014$ ）・IFN adherence > 80（ $p = 0.0197$ ）であった。PRとNRの比較では両群で有意な差は認められなかった。IL28Bメジャーでウイルス非陰性化に関わる因子を表2に示す。単変量解析では、高齢・F因子進行・AST高値・AFP高値・IFNおよびRBV adherence < 80・（総RBV/体重）< 3が有意（AST以外で $p < 0.01$ ）であり、多変量解析では（総RBV/体重）< 3（ $p = 0.0199$, Odds Ratio 1.894, 95% CI 1.106-3.247）が有意であった。

D. 考察

C型慢性肝炎に対してTelaprevirが導入され難治例であるgenotype 1b・高ウイルス群に対しても治療効果が期待されている。しかしPeg-IFN + ribavirin併用療法でウイルス非陰性化群の3剤併用療法の著効率は30%台と低値である。また3剤併用療法の治験はすべて65歳以下の症例で施行されており、我が国のC型慢性肝炎患者の多くが65歳以上の高齢者であることを鑑みると、副作用などで十分な薬剤投与ができず治療に難渋する症例も多いと思われる。そこで3剤併用療法を念頭におき、Peg-IFN + Ribavirin併用療法の治療成績、とくにウイルス非陰性化群の成績に基づき、今後の治療戦略を検討した。1型高ウイルス量のC型慢性肝炎104例の治療成績はSVR48例（46.2%）、relapserは32例（30.7%）、PRは8例（7.7%）、NRは16例

表1. ウイルス非陰性化に関わる因子

ウイルス非陰性化に寄与する因子

因子	SVR+relapser (n=80;76.9%)	PR+NR (n=24)	p値
線維化(F1-2/F3-4)	59:20	8:16	0.0002
AA-70 W/M	42:22	5:12	0.008
IL28B SNPs MA/MI	53:8	10:11	0.0002
neu (μ l)	2313±881	1593±822	0.0465
AST (IU/L)	58±52	70±39	0.0237
AFP (mg/ml)	8.3±12.0	22.9±36.3	0.0003
IFN-adherence>80%	58:21	6:18	1.846E-05
RBV-adherence>80%	64:15	8:16	8.201E-06
因子	多変量解析	Odds Ratio	95%CI
線維化(F1-2/F3-4)	p=0.0161	6.942	1.433-33.614
IL28B SNPs MI	p=0.0213	12.195	1.451-100.0

表2. IL28Bメジャーでウイルス非陰性化に関わる因子

IL28B MAでウイルス非陰性化に寄与する因子

因子	SVR+relapser (n=53;84.1%)	PR+NR (n=10)	p値
年齢	56.4±10.9	62.9±5.7	0.010
線維化(F1-2/F3-4)	38:14	2:8	0.0025
AST (IU/L)	64±61	87±48	0.036
AFP (mg/ml)	9.3±14.0	19.8±19.8	0.0037
IFN-adherence>80%	36:17	2:8	0.0066
RBV-adherence>80%	43:10	3:7	0.0025
総RBV/BW >3	41:12	3:7	0.0058
因子	多変量解析	Odds Ratio	95%CI
総RBV/BW <3	p=0.0199	1.894	1.106-3.247

(15.4%)であった。SVRに関与する因子として単変量解析では治療前の年齢・血小板値・AFP値・線維化・IL28BのSNPs・Core70変異が有意 ($p < 0.01$) であり、治療因子としてEVR・Total-RBV/BW・IFNおよびRBV-adherence > 80%が有意 ($p < 0.01$) であった。多変量解析ではEVR・RBV-adherence > 80%が有意であった。治療前因子のみで検討するとIL28Bメジャーであっ

た。すなわち年齢が若く、肝の組織学的進行が軽度、IL28Bメジャー、Core70野生、治療反応性が良好で薬剤の減量が少ない症例がSVRになりやすいことになる。この結果は、これまでの報告とほぼ同様であった。ウイルス非陰性化 (PR+NR群) に関わる因子 (表1) は単変量解析ではF因子進行・Core70Mutant・IL28Bマイナー・好中球数低値・AST高値・AFP高値・IFNおよびRBV

adherence < 80が有意 (p < 0.01) であり、多変量解析ではF因子進行・IL28Bマイナーが有意であった。すなわち肝組織進行例で、Core70Mutant・IL28BマイナーでIFNおよびRBV adherenceが不良の症例はウイルスが陰性化しにくいと考えられ、これらの症例に3剤併用療法を施行しても難治となる可能性が示唆された。SVRとrelapserの比較では、治療前の因子では両群で差を認めなかったが、治療反応性においてSVRで有意にEVR率高値・IFN adherence > 80であった。すなわちウイルスが陰性化する症例においては12週以内にウイルス陰性化が得られること、IFN投与量が十分であればSVRになりやすいと考えられた。PRとNRの比較では両群で有意な差は認められず、両群の群別化は不可能であり治療ガイドラインに示すごとく36週までウイルスが陰性化しないかどうか治療継続を試みる必要性があると思われた。IL28BがメジャーでもSVRが得られる症例は約半数と以外に少ない。ウイルス非陰性化に関わる因子(表2)は、単変量解析では、高齢・F因子進行・AST高値・AFP高値・IFNおよびRBV adherence < 80・(総RBV/体重) < 3が有意 (AST以外でp < 0.01) であり、多変量解析では(総RBV/体重) < 3が有意であった。すなわちIL28Bがメジャーでも高齢で肝組織進行、IFNおよびRBV adherenceが不良の症例はウイルスが陰性化しにくいと考えられ、これらの症例に3剤併用療法を施行しても難治となる可能性が示唆された。

E. 結論

- 1) Peg-IFN + ribavirin併用療法にてPRとNRを治療前に群別化することは困難であった。
- 2) 3剤併用療法施行に際し、Peg-IFN + ribavirin併用療法でF因子進行・IL28Bマイナーでは治療抵抗性である可能性が高いと予想された。
- 3) IL28Bメジャー例でも前治療で(総RBV/

体重) < 3の場合は3剤併用療法施行に際し、治療抵抗性である可能性が高いと予想された。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

- 1) 太田 肇、岡藤啓史、高島 央、関 晃裕、小村卓也、丸川洋平. IL28B遺伝子多型からみたC型慢性肝疾患に対するPeg-IFN + ribavirin併用療法の治療効果 JDDW2011 第15回日本肝臓学会大会、福岡、2011.10

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

当院におけるPeg-IFN α -2b/RBV併用療法の治療成績の向上

研究分担者 佐藤 丈顕 国立病院機構小倉医療センター 肝臓病センター部長

研究要旨 当院におけるGenotype1b、高ウイルス量のC型慢性肝疾患に対する治療成績を導入時期により前期（2004年12月から2008年3月）と後期（2008年4月から2010年9月）に分けて比較検討した。後期のSVR率は56.0%（42/75）で、前期の46.2%（36/78）に比べて約10%向上していた。NR率は変化なく（前期30.8%、後期30.7%）、SVR率の向上は再燃症例が減少したためによる（TR率：前期21.8%、後期9.3%）。インターフェロンの平均投与期間は前期35.2週、後期が36.2週で変化なく、後期においては前期に比べより効率的な治療がおこなわれたと考えられる。

研究協力者

國吉 政美	小倉医療センター
梅野 成大	小倉医療センター
大江 真里	小倉医療センター

A. 研究目的

当院ではC型慢性肝炎に対するインターフェロン治療において、より効率的に高いSVR率を得るために、個々の症例のウイルス反応性に応じた治療計画を立案している。すなわち、SVRを期待できない症例は早めに治療を中止するいっぽう、一旦HCV-RNAが陰性化した症例については、アコーディオンインデックス{（全治療期間のインターフェロン総投与量）/（HCV-RNA陰性化時までのインターフェロン総投与量）}などを用いて再燃率を予測し、再燃をおさえるのに必要十分な治療期間を設定している。

これらの治療方針の決定にはウイルスの初期動態の把握が大きなウェイトを占めるが、当院では2008年4月からはHCV-RNAが陰性化するまでウイルス量を毎週測定することにしたので、それ以降と以前で当院の治療成績がどう変化したかを検討した。

B. 研究方法

当院で2004年12月から2008年3月までにPeg-IFN α -2b/RBV併用療法を導入した症例を前期（78例、平均年齢56.4歳、男/女 50例/28例）、2008年4月から2010年9月までにPeg-IFN α -2b/RBV併用療法を導入した症例を後期（75例、平均年齢56.1歳、男/女 37例/38例）とした。治療反応性や副作用の問題から治療途中でPeg-IFN α -2bをPeg-IFN α -2aやIFN β に変更した症例が前期で3例、後期で18例あるが、製剤の種類に関わらずSVRを目指した治療を継続していた場合には治療期間に算入し、SVRを断念し少量長期インターフェロン治療として継続した場合は治療期間に算入しないこととした。前期と後期で治療成績、平均投与期間について検討した。

C. 研究結果

患者背景では前期で男性が多い傾向にあったが、平均年齢は変化なかった。

治療成績は前期でSVR 46.2%（36/78）、TR 21.8%（17/78）、BT 1.3%（1/78）、NR 30.8%（24/78）であり、後期でSVR 56.0%