

査を行い、集計して治療効果を解析した。検討項目は、年齢、性、核酸アナログ投与歴の有無、インターフェロン治療歴の有無、遺伝子型（ゲノタイプ）、治療前と12, 24, 48週目と治療終了後のHBVDNA量、HBe抗原とHBe抗体の推移、HBs抗原量、ALT値の推移、IL28Bがminor alleleか否か、ペグインターフェロン治療後の核酸アナログ投与の有無である。これを、HBe抗原陽性例とHBe抗原陰性例に分けて集計して解析した。なお、今回の解析では核酸アナログ内服中で、sequential療法としてペグインターフェロンが投与された症例は含めなかった。また、ペグインターフェロンが投与できるようになって、期間が短いため、投与中の症例についても解析した。HBs抗原量は、原則としてCLEIA法で、希釈によって定量することとした。

（倫理面への配慮）

臨床試験の目的・方法、治療の副作用、患者に関する個人情報の守秘義務、患者の権利保護等について十分な説明を行い、患者が熟考するに十分な時間と理解の後に書面による同意を得たうえで臨床試験を遂行した（新GCPに遵守）。既に医療保険が認められている治療法においても上記に準じて書面の同意書を得ている。

### C. 研究結果

#### HBe 抗原陽性例

HBe 抗原陽性例は全体で50例で、平均年齢は33歳、男性が63%を占めていた。前治療で核酸アナログを内服していた症例が9例(18%)であった。また、インターフェロン治療歴があったのが15例で、ゲノタイプはAが4例、Bが2例、Cが33例であった。治療前の平均HBVDNA量は $7.2 \pm 1.9$  log copies/mlで、血清ALT値は $140 \pm 180$  IU/Lであった。IL28Bの一塩基多型は17例で解析されており、major alleleが14例、minor alleleが3例であった。48週間の治療が終了していたのは24例(58%)であり、ペグインターフェロン終了後に核酸アナログの内服が行われていたのが5例であった。

ALT正常化は12週目に31%、24週目で44%、48週間終了時点では39%であった。HBVDNAが治療目標の5 log copies/ml未満に低下したのが、12週目で46%、24週目では44%、48週目では57%であった。

表 1. HBe 抗原陽性例に対するペグインターフェロン投与の効果

	12週 (n=23)	24週 (n=17)	48週終了時 (n=14)
ALT正常化	31%	44%	39%
HBV DNA <5.0 log cp/ml	46%	44%	57%
HBe seroconversion	16%	17%	38%
HBs抗原			
陰性 <0.05 IU/ml	0%	0%	0%
100 IU/ml未満	0%	0%	13%
1000 IU/ml未満	9%	18%	38%

HBe 抗原のセロコンバージョンが得られたのは、12週目で16%、24週目で17%、48週目には38%で得られている。HBs 抗原量について解析した。HBs 抗原量が1000 IU/ml 未満に低下がみられたのは、48週間治療終了時点では38%であり、HBs 抗原が100 IU/ml 未満への低下は13%に得られたが、陰性化した症例はなかった(表1)。

これをゲノタイプ A と B の症例に限定すると、48週間の治療終了時点でHBVDNA量が5.0 log copies/ml 未満になったのが50%、HBe 抗原のセロコンバージョンは50%に得られた。しかしHBs 抗原量は50%が1000 IU/ml 未満に低下していたものの、100 IU/ml 未満になった例はみられなかった。

最終観察時点の成績が24例で得られ、ALTの正常化は86%、HBVDNA量が5.0 log copies/mlに低下した例が86%にみられ、HBe 抗原のセロコンバージョンは72%の例で達成されていた。またHBs 抗原量の検討では、ペグインターフェロン後に核酸アナログが投与された例を除くと、100 IU/ml 未満への低下が19%にみられ、1例(8%)にHBs 抗原の陰性化がみられた(表2)。

表 2. HBe 抗原陽性例に対する最終治療効果

	48週終了時	最終観察時	最終観察時 (NUC投与例除外)
ALT正常化	39%	86%	78%
HBV DNA <5.0 log cp/ml	57%	86%	67%
HBe seroconversion	38%	72%	78%
HBs抗原			
(n=8)	(n=16)	(n=13)	
陰性 <0.05 IU/ml	0%	6%	8%
100 IU/ml未満	13%	19%	23%
1000 IU/ml未満	38%	38%	38%

## HBe 抗原陰性例

HBe 抗原陰性例は 28 例集計され、平均年齢は 37 歳、男性が 71%であり 7 例に核酸アナログの投与歴があった。またインターフェロンによる治療歴は 8 例あり、ゲノタイプは B が 2 例、C が 23 例であった。治療前の HBVDNA 量は、 $4.8 \pm 2.4$  log copies/ml であり、HBs 抗原量は  $3074 \pm 5324$  IU/ml で、血清 ALT 値は  $79 \pm 93$  IU/L であった。IL28B の多型は 13 例で解析されており、major allele が 11 例で minor allele は 2 例であった。48 週間の治療が完遂されたのは 11 例で、治療後に核酸アナログの投与が行われたのが 4 例であった。

ALT の正常化は 12 週目に 50%、24 週目に 35%、48 週終了時には 70%に得られていた。また、HBVDNA 量が治療目標の 4.0 log copies/ml 未満になったのは、12 週目に 85%、24 週目に 82%で、48 週間終了時点で 70%であった。HBs 抗原量が 100 IU/ml 未満に低下したのは、12 週間で 20%、24 週間で 33%、48 週間終了時点で 33%にみられ、HBs 抗原陰性化は 24 週間で 7%、48 週間終了時点で 11%であった(表 3)。

表 3. HBe 抗原陰性例に対するペグインターフェロンによる治療効果

	12週 (n=22)	24週 (n=17)	48週終了時 (n=10)
ALT正常化	50%	35%	70%
HBV DNA <4.0 log cp/ml	85%	82%	70%
HBs抗原			
陰性 <0.05 IU/ml	0%	7%	11%
100 IU/ml未満	20%	33%	33%
1000 IU/ml未満	47%	60%	56%

最終的な治療効果が 11 例で解析され、ALT の正常化は治療終了時に 70%、最終観察時には核酸アナログ追加内服例を除いて 80%であった。また HBVDNA 量が 4 log copies/ml 未満を達成したのが治療終了時では 70%、観察終了時で核酸アナログ追加内服例を除くと 70%であった。HBs 抗原が 100 IU/ml 未満になったのは治療終了時に 27%、最終観察時で核酸アナログ追加内服例を除くと 18%であった。また、HBs 抗原陰性化は治療終了時と最終観察時に 1 例(11%)であった(表 4)。

表 4. HBe 抗原陰性例に対する最終治療効果

	治療終了時	最終観察時	最終観察時 (NUC投与4例除外)
ALT正常化	70%	80%	83%
HBV DNA <4.0 log cp/ml	70%	70%	50%
HBs抗原	(n=11)	(n=11)	(n=11)
陰性 <0.05 IU/ml	9%	9%	14%
100 IU/ml未満	27%	18%	29%
1000 IU/ml未満	45%	63%	71%

## D. 考察

B 型肝炎では核酸アナログ内服によっても肝発癌を防止することができずに肝癌を併発する症例が多い。とくに HBs 抗原量との関連性が指摘され、台湾からの報告では HBs 抗原量が HBVDNA 量とは独立した肝癌の危険因子であると報告された。また、HBs 抗原が陰性化すれば、肝発癌率が低下することが知られている。

最近、ペグインターフェロンが B 型肝炎の治療薬として使用できるようになり、48 週間の治療によって従来のインターフェロンよりも HBe 抗原のセロコンバージョン率が高く、肝機能の安定化が得られることが認められている。しかし、ペグインターフェロン投与によって、B 型肝炎からの肝発癌の低下が得られるか否かについては報告がない。そこで、今回、多施設共同の後ろ向き解析を行い、ペグインターフェロンによる治療を受けた B 型慢性肝炎症例を集積した。その結果、HBe 抗原陽性例では 78%にセロコンバージョンがみられ、最終観察で 8%に HBs 抗原の陰性化が認められた。また、HBe 抗原陰性例では、最終観察時点で HBs 抗原の陰性化が 9%にみられ、HBs 抗原量の低下が 18%の症例で認められた。少数例での検討であるため、さらに症例数を増やして解析する必要がある。

これらの効果が B 型肝炎由来の肝発癌率の低下に結びつくか否かは不明であるが、今後症例を集積して肝発癌に及ぼす影響について検討していく必要がある。

## E. 結論

B 型肝炎に対してペグインターフェロンを 48 週間注射することによって、HBe 抗原陽性例と陰性例のいずれも HBs 抗原量が低下する症例がみられ、HBs 抗原の陰性化が認められた。今後症例数を増やして、肝発癌率の

低下に寄与するか否かについて解析していく必要がある。

## 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

1) 泉 並木：未治療および前治療無効の C 型慢性肝炎患者における Daclatasvir と Peginterferon Alfa-2b/Ribavirin または Peginterferon Alfa-2a/Ribavirin との併用 第 48 回日本肝臓学会総会 シンポジウム 2 金沢 2012.6

2) 泉並木：肝細胞癌に対する内科的局所治療の進歩 第 48 回日本肝臓学会総会シンポジウム 3 金沢 2012.

3) 黒崎雅之、泉並木 臨床背景の評価に基づく C 型肝炎の治療選択 第 48 回日本肝臓学会総会ワークショップ 7. C 型肝炎治療の新たな展開 S10-9 東京 2011.

### 2. 論文発表

(1) Izumi N, Asahina Y, Kurosaki M, Yamada G, Kawai T, Kajiwara E, Okamura Y, Takeuchi T, Yokosuka O, Kariyama K, Toyota J, Inao M, Tanaka E, Moriwaki H, Adachi H, Katsuyama S, Kudo M, Takaguchi K, Hiasa Y, Cahyama K, Yatsushashi H, Oketani M, Kumada H. Inhibition of hepatocellular carcinoma by PegIFN  $\alpha$ -2a in patients with chronic hepatitis C : a nationwide multicenter cooperative study. J Gastroenterol 2012 in press.

(2) Kurosaki M, Hiramatsu N, Sakamoto M, Iwasaki M, Tamori A, Matsuura K, Kakinuma S, Sugauchi F, Sakamoto N, Nakagawa M, Izumi N. Data mining model using simple and readily available factors could identify patients at high risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. J Hepatol 2012;56:602-8.

(3) Kurosaki M, Hiramatsu N, Sakamoto M, Suzuki Y, Iwasaki M, Tamori A, Matsuura K, Kakinuma S, Sugauchi F, Sakamoto N, Nakagawa M, Yatsushashi H, Izumi N. Age and ribavirin dose are independent predictors of relapse after interferon therapy in chronic hepatitis C revealed by data mining analysis. Antivir Ther 2012;17:35-43.

## H. 知的所有権の出願・取得状況

### 1. 特許取得

今回の研究内容については特になし。

# 厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）

## 共同研究報告書

### Adefovir 投与例での Fanconi 症候群発症の頻度

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 院長

研究要旨； Lamivudine 投与による耐性ウイルス出現に対し Adefovir 併用療法が、長期に投与されるにつれ腎機能障害と低リン血症をはじめとして Fanconi 症候群を発症する症例も散見されたことより平成 24 年度の研究において他施設で Adefovir 投与 1 年以上の 898 例の腎機能障害と低リン血症、Fanconi 症候群の症例の有無について実態を調査した。腎機能障害の頻度は、Adefovir 投与後 eGFR が 50ml/min 以下に低下した症例は、9.6%であった。eGFR が 20ml/min 以下は、56.8%、20-30ml/min 22.9%、30-50ml/min 18.5%、50ml/min 以上 1.7%とおよそ半数以上の低下が認められていた。eGFR が 50ml/min 未満に低下した症例の累積出現率は、1 年で 1.4% 2 年で 7.5% 5 年で 10.4%であり、eGFR が開始時と比較して 30%以上低下した症例の累積出現率は、1 年で 5.9% 3 年で 16.2% 5 年で 22.7%といずれも投与期間が長期になるにつれて腎機能障害の出現率が増加していた。

投与開始から血清リン値が 2.5 未満であった症例は、27.1%でそのうち、21.9%は、一時的な低リン血症であったが、14 例 5.2%では低リン血症が持続していた。低リン血症の累積出現率は、1 年で 6.8%、3 年で 20.6%、5 年で 26.7%とリンも、ADV 内服期間が長期になるにつれて、頻度が増加していた。低リン血症を持続し骨折した Fanconi 症候群は、0.3%認められた。経過中 Adefovir を 10mg/日から隔日 10mg 投与へ減量後、eGFR は 50ml/min 以上に回復していた。定期的に、腎機能（Cr 及び eGFR）並びに血清リン値を評価し、機能障害及び低リン血症が認められた場合は、の ADV 減量等による対応が必要であると思われた。

実態調査協力施設

札幌厚生病院消化器科

山形大学医学部第二内科

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

大分大学医学部第一内科学

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

核酸アナログ製剤の Lamivudine は、短期投与では、終了後肝炎の再燃を発症し重症化するため我が国では、2000 年に Lamivudine が市販された以降は、長期投与を施行してきた。その経過中に耐性ウイル

スの出現時には Adefovir 10mg/日を併用投与することで重症化を回避してきたが、長期投与になることで近年、Fanconi 症候群が認められたことから多施設でその実態について検討した。

## B. 研究方法

多施設共同の観察研究として行った。Adefovir 投与1年以上の898例を解析対象とし、腎機能障害と低リン血症、Fanconi 症候群の症例の有無について実態を調査した。

### 登録施設及び登録症例数

・ 札幌厚生病院	120 例
・ 山形大学	12 例
・ 東京大学	34 例
・ 虎の門病院	523 例
・ 武蔵野赤十字病院	68 例
・ 信州大学	19 例
・ 藤田保健衛生大学	22 例
・ 岐阜大学	6 例
・ 済生会吹田病院	8 例
・ 愛媛大学	35 例
・ 福岡医科大学	19 例
・ 新小倉病院	5 例
・ 大分大学	25 例
・ 鹿児島大学	2 例
・ 計	898 例

### (倫理面への配慮)

データ収集は連結不可能匿名化として被験者の個人情報の漏洩がないよう配慮した。

## C. 研究結果

1. 年齢は 52 歳 (22-84) で、男性が 75.8% 背景肝は、肝硬変が 30.4%、Adefovir 内服期間は、5.9 年 (1-10)、HBe 抗原陽性 45.3% Cr 0.8 (0.4-11.4) mg/dl, リンは 3.1 (0.7-10.1) mg/dl であった。
2. Adefovir 内服後低リン血症を持続し骨

折した症例は、3 例 (0.3%) で、2 例が肝硬変であった。

3. 腎機能障害の頻度は、Adefovir 投与後 eGFR が 50ml/min 以下に低下した症例は、9.6%であった。eGFR が 20ml/min 以下は、56.8%、20-30ml/min 22.9%、30-50ml/min 18.5%、50ml/min 以上 1.7%とおおよ半数以上の低下が認められていた。eGFR が 50ml/min 未満に低下した症例の累積出現率は、1 年で 1.4% 2 年で 7.5% 5 年で 10.4%で、eGFR が開始時と比較して、30%以上低下した症例の累積出現率は、1 年で 5.9% 3 年で 16.2% 5 年で 22.7%といずれも投与期間が長期になるにつれて腎機能障害の出現率が増加していた。腎機能障害に寄与する因子について、多変量解析では年齢が 50 歳以上 (HR : 5.3), 背景肝が肝硬変 (HR : 2.9) であった。

4. 投与開始から血清リン値が 2.5 未満であった症例は、27.1%でそのうち、21.9%は、一時的な低リン血症であったが、14 例 5.2%では低リン血症が持続していた。低リン血症の累積出現率は、1 年で 6.8%、3 年で 20.6%、5 年で 26.7%とリンも、ADV 内服期間が長期になるにつれて、頻度が増加していた。低リン血症出現に寄与する因子について、多変量解析では、男性 (HR : 2.8) で、HCC のある症例 (HR:1.9) であった。

経過中に Cr が 1.2mg/dl 以上、上昇した症例は、主治医の判断で、ADV10mg 隔日投与に減量しています。

減量した症例は、17 例 5.8%でした。

5. こちらは、減量前後での eGFR の推移を示したグラフですが、減量後、eGFR は

50ml/min以上に回復しています。ADV減量前後での血清リン値の推移です。

リンも、減量後有意に上昇が認められています

#### D. 考察

腎機能障害の出現率は9.6%で、高齢、及び肝硬変患者で出現しやすい低リン血症の出現率は27.1%であり、5.6%の症例で持続的な低リン血症を認めた。

・男性、及びHCC患者では低リン血症を来しやすい。であった。ADV減量後、腎機能、血清リン値ともに改善が認められた。

#### E. 結論

経過中Adefovirを10mg/日から隔日10mg投与へ減量後、eGFRは50ml/min以上に回復していた。定期的に、腎機能（Cr及びeGFR）並びに血清リン値を評価し、機能障害及び低リン血症が認められた場合は、のADV減量等による対応が必要であると思われた。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文

特になし

##### 2. 学会発表

田中未央、鈴木文孝、瀬古裕也、その他

B型慢性肝炎に対するadefovir長期投与における腎機能障害と低リン血症について

第29回日本肝臓学会東部会 東京 2012年

12月6日

#### 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。

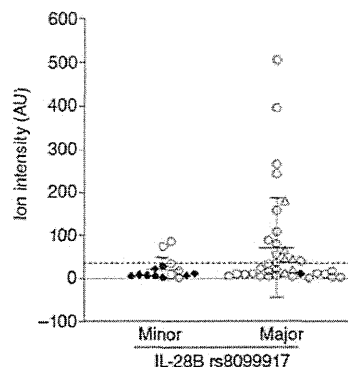


図1 C3F-dRとIL28Bとの関係

○ SVR; △ ETR; ● NR

# 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 Telaprevir3 者併用療法の治療効果

研究分担者 豊田成司 札幌厚生病院 院長

#### 「要旨」

IL-28B SNP が TG/GG である 144 例を対象として PEG/RBV/TVR 三剤併用療法の抗ウイルス効果を検討した。HCV RNA の累積陰性化率は、4 週 65.3%、8 週 91.0% であり、最終観察時には 55.6% で陰性化を持続していた。また、陰性化時期と抗ウイルス効果の関連では、RVR 達成例で高い SVR 率が期待される一方、途中で治療が中止された症例では著明に陰性化率が低下した。以上より背景因子に配慮して薬剤投与量を設定し投与完遂することが本療法の抗ウイルス効果向上に寄与するものと推察された。

#### A. 研究目的

C 型慢性肝炎の抗ウイルス療法は PEG-IFN(PEG) および Ribavirin(RBV) にプロテアーゼ阻害剤を加えた三剤併用療法を施行することにより治療期間を短縮すると同時に抗ウイルス効果が飛躍的に向上した。その一方で宿主側の抗ウイルス療法効果規定因子として IL-28B 近傍 SNP の重要性が明らかとなっている<sup>1)2)</sup>が、PEG/RBV/Telaprevir(TVR)三剤併用療法においても同様にその抗ウイルス効果と密接に関連する所見が報告されている<sup>3)</sup>。これらのことを踏まえて IL-28B minor allele 症例の三剤併用療法効果を多数例で明らかにする目的で多施設共同研究を行った。

#### B. 研究方法

PEG/RBV/TVR 三剤併用療法を施行し開始後 12 週以上経過した IL-28B SNP(rs 80099917)が TG/GG である 144 例を対象とし、その背景因子および薬剤投与率と抗ウイルス効果について検討した。

#### C. 研究結果

##### 1. 患者背景

対象症例は男性 74 例、女性 70 例、平均年齢は 57.7 ± 8.9 歳であり 66 歳以上の症例も 25 例含まれてい

た。IL-28B SNP は TG 133 例、GG 11 例、Core70 番は Wild 58 例、Mutant 69 例であり、ITPA SNP(rs 1127354)は CC 91 例、CA 40 例であった。また、前治療歴では初回治療例 48 例、再燃例 34 例、無効例 59 例、不明 3 例であり、再燃・無効例の前治療内容は 93 例中 85 例 (91.4%) が PEG/RBV 併用療法であった (表-1)。

表-1 患者背景

n=144

M/F		74/70
年齢		57.7 ± 8.9 歳 66 ≤ 25例
IL-28B	TG/GG	133/11
Core 70/91	WW/MM/MW/MM/N.D.	32/26/30/39/17
ITPA	CC/CA/N.D.	91/40/13
前治療歴	Naïve/TVR/NVR/不明	48/34/59/3
背景肝病変	CH/LC	139/5

##### 2. 各薬剤の開始投与量

各薬剤の開始時比体重投与量は TVR 33.9 ± 7.6 mg/kg, RBV 10.8 ± 2.0 mg/kg, PEG 1.49 ± 0.13 μg/kg であった。また、TVR 開始投与量は 1,500mg 47 例、2,250 mg 96 例であり、女性では半数に 1,500mg の減量投与が選択されていた。

### 3. HCV RNA 累積陰性化率

HCV RNA 累積陰性化率は、2週 21.5%、4週 65.3%、8週 91.0%、12週 92.3%であり、大多数の症例が8週以内に陰性化していた。

各背景因子と累積陰性化率の関連をみると、TVR開始投与量別では1,500mg群と2,250mg群との間には各時期とも全く差を認めず(図-1)、Core70番変異の有無別でも2週および4週の陰性化率がMutant群で若干低率であった程度で明らかな差はみられなかった。一方、前治療歴別にみると再燃例の2週および4週の陰性化率はそれぞれ29.4%と76.5%であったのに対し、無効例では11.9%と61.0%と有意に低率であった( $p<0.05$ )。

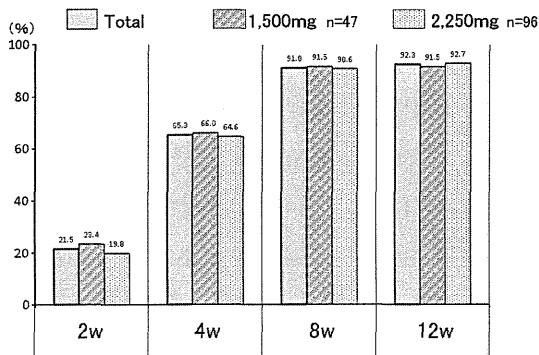


図-1 TVR開始投与量とHCV RNA累積陰性化率

### 4. 抗ウイルス効果と背景因子

投与継続中の11例を除いた133例について最終観察時の抗ウイルス効果をみると、SVR<sub>24</sub> 18.0%, SVR<sub>12</sub> 12.8%, SVR<sub>8</sub> 2.3%, SVR<sub>4</sub> 10.5%, EOT 12.0%であり合計55.6%でRNAの陰性化が得られていた。一方、再燃・無効例もそれぞれ26.3%と8.3%認め、viral breakthrough(VBT)は13例(9.8%)であったがいずれもPEG/RBV二剤へ移行後に出現していた。

背景因子からみると、前治療歴別では未治療例で59.1%、再燃例で77.4%と高い陰性化率が得られていたのに対し無効例では41.1%でしか陰性化が得られておらず、VBTが観察された13例中11例が前治療無効例であった(図-2)。TVR投与量別では1,500mg群、2,250mg群それぞれ59.1%、53.4%と差がなく陰性化が得られていたが、Core70番変異の有無別ではWildで60.7%が陰性化していたのに対し

Mutantでは50.0%とやや低率であった。また、性別では男性56.1%、女性55.2%と差がなく、年齢では60歳未満(n=75)の48.0%であったのに対し60歳以上(n=58)では65.5%と高率に陰性化が得られていた( $p<0.05$ )。

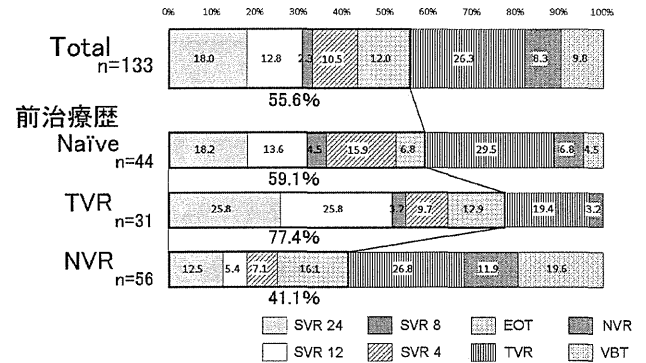


図-2 TG/GG症例の抗ウイルス効果(1)

### 5. HCV RNA 陰性化時期と抗ウイルス効果

HCV RNA 陰性化時期と抗ウイルス効果の関連をみると、2週陰性化例33例ではそのうち最終観察時点でも陰性化していた症例が25例(75.8%)と高率であり59例と最も多数を占めた4週陰性化例でも64.3%で陰性化を継続していたが、8週陰性化例では25例中10例(40.0%)と低下していた(2週 vs 8週  $P<0.01$ 、4週 vs 8週  $P<0.05$ )。また、4週までに陰性化し12週目まで陰性化が継続していたeRVR例は73例であったが、これらの症例では現在まで74.0%が陰性化を継続しており既にSVR<sub>12</sub>およびSVR<sub>24</sub>が得られている症例が42.5%を占めていた(図-3)。このRVRおよびeRVR例についてCore70番変異の有無との関連をみると、Mutant例ではRVR例(n=40)で60.0%、eRVR例(n=32)で65.6%の陰性化率であったのに対しWild例ではRVR例(n=37)で73.0%、eRVR例(n=31)で80.6%と高率に陰性化が継続していた。



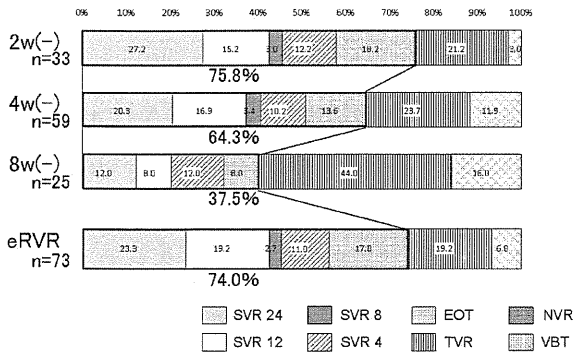


図-3 HCV RNA陰性化時期およびeRVR例と抗ウイルス効果

### 6. 12 週までの薬剤投与率と抗ウイルス効果

三剤併用期間である 12 週までの薬剤投与率と抗ウイルス効果の関連をみると、TVR の投与率が 50～90%では 58.7%、90%以上でも 59.5%と差がなく HCV RNA の陰性化が得られていたが、50%未満しか投与されていなかった 13 例では 3 例 (23.1%) が EOT となっていたのみであった。

PEG の投与率が 60%未満であった症例は 12 例と少数であったが EOT を 2 例 (16.7%) 認めるのみであり、60～80% (n=19) では 52.6%の陰性化率であった。また、102 例と 76.7%の症例で 80%以上投与されていたがこれらの症例では 60.8%で陰性化が得られていた。

RBV の投与率では 40%未満で 45.8%、40～60%で 51.2%、60～80%で 70.0%と投与率が向上するにしたがって陰性化率が上昇したが、80%以上の 23 例では 56.5%とやや低下していた。

### 7. ITPA SNP の Hb 低下に対する影響と抗ウイルス効果

ITPA SNP 別に Hb 低下量の推移をみると、CC(n=91)では 2 週で 1.8g、4 週で 3.4g、8 週で 4.0g 低下した。一方、CA(n=40)では 2 週までは 0.6g しか低下しなかったが、8 週では 3.8g さらに 12 週では 4.4g と CC よりもさらに強く Hb が低下していた (図-4)。12 週までの各薬剤投与率をみると、RBV は CC の 52.8±18.4%に対し CA では 69.2±19.7%と有意に高い投与率を示していた (p<0.01) が、TVR および PEG の投与率は両群ともに 85%前後とまったく差を認めず TVR 中止率も 25.3%と 25.0%と同

等であった。また、ITPA SNP 別の抗ウイルス効果をみると CA で 57.1%、CC でも 58.1%と HCV RNA 陰性化率に差はみられなかった。

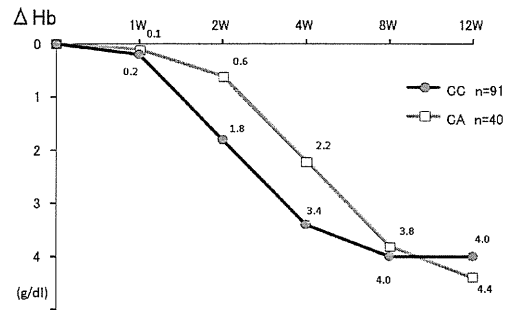


図-4 ITPA SNP別 ΔHbの推移

8. 薬剤の減量・中止と抗ウイルス効果への影響  
各薬剤の減量・中止率をみると、TVR は 54 例 (37.5%) で減量されこの減量例から 15 例、さらに非減量例からも 21 例の計 36 例 (25.0%) で投与が中止されていた。また、TVR 比体重投与量と中止頻度の関連をみると、37.5mg/kg 以下の投与例 (n=100) からは 19.0%の中止率であったが 37.5mg/kg を超えて投与された 44 例では 38.6%と 2 倍の中止率であった。

RBV は 77 例 (53.5%) と高率に減量されそのうち 14 例が中止となった。また、非減量例からも 8 例が投与中止となり中止例は合計で 22 例 (15.3%) であった。

PEG の 減量例は 28 例 (19.4%) のみでありこれらから 5 例が中止となった。非減量例からも 17 例が中止となり、PEG は RBV と同時に中止されるため RBV 同様 22 例が投与中止とされていた。

これら薬剤の減量・中止が抗ウイルス効果にどのように影響するかを投与継続中の 11 例を除いた 133 例で検討した。24 週投与を完遂していた症例は 93 例 (69.9%) であり、これら完遂例では最終観察時 64.5%で HCV RNA の陰性化が得られており、SVR<sub>4</sub>以上が 51.6%と半数を超えていた。一方、TVR 中止例 (n=35) および治療中止例 (n=22) ではそれぞれ 34.3%と 31.8%にしか陰性化が得られておらず、SVR<sub>4</sub>以上も 25.7%と 22.7%と低率であった (図-5)。

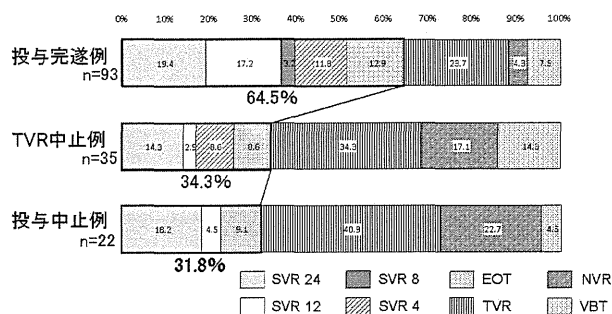


図-5 24w投与完遂例および中止例の抗ウイルス効果

#### D. 考察

PEG/RBV/TVR 三剤併用療法は C 型肝炎に対する抗ウイルス療法として最強の治療法であり、1b 高ウイルス症例に対する標準治療となりつつある。本療法により IL-28B SNP の major 症例ではほとんどの症例で SVR が得られるが minor 症例では約 50% の SVR 率と報告<sup>3)</sup> されており、この minor 症例の効果をいかに向上させるかが今後の課題となっている。今回、IL-28B minor 症例 144 例を対象とし本三剤併用療法の抗ウイルス効果について多施設共同研究をおこなった。

RNA 陰性化時期をみると、4 週では 65.3%、8 週では 91.0% とほとんどの症例で 8 週以内に陰性化が得られていたが、最終観察時でも陰性を持続していた症例は 55.6% と低下し minor 症例では major 症例に比べて再燃率が高いことを示していた。治療歴との関連では、4 週の陰性化率をみると前治療再燃例が最も高率で RNA 陰性化も 77.4% で得られており高い最終的な SVR 率が期待された。一方、前治療無効例では 4 週の陰性化率が低下し最終観察時の陰性化率も 44.1% と低率であった。また、TVR 開始投与量と抗ウイルス効果では、1,500mg 群および 2,250mg 群に RNA 陰性化時期にも陰性化持続率にも全く差を認めず、女性では約半数で 1,500mg の減量投与が選択されていたが、男女での陰性化率にも差がみられなかった。年齢を 60 歳未満と 60 歳以上で比較した陰性化率をみても 60 歳以上でも高率に陰性化が得られており、年齢や性・投与前の Hb 値などの背景因子を考慮して TVR 開始投与量を設定することはより効果を向上させるために有用である

と推察された。

RNA 陰性化時期と抗ウイルス効果との関連では、2 週陰性化例では最終時にも高い陰性化率となり、高率に SVR が得られると予想され 4 週陰性化例でも 64.3% で陰性化を継続していた。しかし、8 週陰性化例では 37.5% と低下し高い SVR 率を得るためには RVR の達成が重要と考えられた。さらに eRVR 例では 74.0% と高率に陰性化が持続しており、これらの症例では高率に SVR が得られるものと推察される。また、Core70 番変異の有無と抗ウイルス効果の関連では、ウイルスの累積陰性化率には Wild および Mutant の間に差を認めなかったものの最終観察時の陰性化率では約 10%、RVR および eRVR 症例では 15% 程度 Wild 症例が高率に陰性化しており、Mutant 症例に対しては今後早期の抗ウイルス効果などを参考とした投与期間設定が必要ではないかと考えられた。

12 週までの各薬剤投与量と抗ウイルス効果との関連では、TVR が 50% 以下しか投与されなかった症例では極めて効果が悪く、PEG は 3/4 の症例で 80% 以上投与されていたがこれらの抗ウイルス効果は良好であった。RBV も投与率が向上するにしたがって陰性化率も上昇したが 80% 以上投与例でやや低下する傾向が見られ、これらについては RBV 総投与量など他の因子を含めた解析が必要と考えられた。

PEG/RBV 併用療法において Hb 低下に ITPA SNP が関連することが指摘されている<sup>4)</sup>。本三剤併用療法での ITPA SNP の Hb 低下への影響を検討すると、CC では PEG/RBV 併用時と同様 2 週から Hb が低下し 8 週では 4.0g 減少した。一方、CA では 2 週までは Hb 低下は僅かであったが 4 週以降急速に低下し 12 週では 4.4g も減少していた。このような Hb 動態から CA では RBV の減量が遅延し結果として RBV 投与率は CC に比べて有意に高率であった。しかし、その一方で TVR 中止率に差はなく最終的な陰性化率も CC と同等であった。このことは CA 症例であっても RBV 血中濃度が高値となるような症例では 4 週以降急速に Hb が低下するのではないかと推察され、CA に対しても RBV の投与量を適切に判断する必要があり、また 4 週以降の Hb 推移を注意深く観

察し低下例には迅速に RBV 減量などの対処をすることによって CC 症例よりも高い SVR 率を得ることが出来る可能性があると考えられた。

薬剤の減量・中止率をみると TVR では 54 例で減量されまた 25%で中止となっていたが、この中止例の TVR 比体重投与量をみると 37.5mg/kg 以上投与された症例ではそれ以下の投与を受けた症例に比べて二倍の中止率となっており、低体重症例には 1,500mg 投与とすることで中止率を減少させられると思われる。RBV は 77 例と半数以上で減量されていたが PEG とともに中止となった症例は 22 例であった。その結果 24 週投与完遂例は 93 例 (69.9%) であったが、これらでは最終観察時の RNA 陰性化率が 64.5%と良好な抗ウイルス効果が得られていた。一方、TVR 中止例では 34.3%、治療中止例では 31.8%と陰性化率が著明に低下していた。また、VBT 症例を 13 例認めたが、これらはいずれも PEG/RBV 二剤へと移行後に出現しており IL-28B minor 症例では TVR12 週の投与を完遂することも重要と考えられた。国内臨床試験では中止例からも比較的高い SVR 率が得られていたが、今回の検討結果からは IL-28B minor 症例では薬剤中止の影響がその最終的な抗ウイルス効果に強く発現しており、年齢や性・体重などの背景因子から薬剤開始投与量設定に十分配慮して投与完遂を目指すことが SVR 率の向上に最も重要と考えられた。

#### E. 結論

IL-28B minor allele 症例に対する PEG/RBV/TVR 三剤併用療法は、個々の症例の背景因子を考慮した薬剤用量を設定して投与完遂目指すことによりその効果を向上させ得ることが示唆された。

#### 「文献」

- 1) Tanaka Y., Nishida N., Sugiyama M. et al. : Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. Nat.Genet. 41:1105-1109,2009
- 2) Ge D., Fellay J., Thompson AJ., Thomas

DL. et al : Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. Nature 461:399-401,2009

- 3) Chayama K. Nelson HC. Abe H. et al. : IL28B but not IPTA polymorphism is predictive of response to pegylated interferon ,ribavirin and telaprevir triple therapy in patients with Genotype 1 hepatitis C. JID 204:84-93,2011
- 4) Ochi H., Maekawa T., Abe H. et al : ITPA polymorphism affects ribavirin-induced anemia and outcome of thrapy –a genome-wide study of Japanese HCV patients. Gastroenterol. 139:1190-1197,2010

# 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

### IL28B からみた、C 型肝硬変症例へのインターフェロン、リバビリン併用療法の治療効果 (多施設共同研究)

研究分担者 向坂彰太郎 福岡大学医学部消化器内科 教授

研究要旨;共同研究施設でインターフェロン、リバビリン併用療法を受けた C 型肝硬変患者 261 例を対象として、治療効果に及ぼす IL28B 遺伝子多型の影響を検討した。平均年齢 60.7 歳、男女比は 132:129(男性 50.6%)、インターフェロン治療歴を有する症例は 124 例(47.5%)、肝癌治療歴を有する症例は 108 例(41.4%)であった。全体のウイルス持続陰性化(SVR)は 32.2%、再燃率 24.9%、無効 33.3%、副作用中止 9.6%であった。HCV セロタイプ1型あるいはジェノタイプ1型かつ高ウイルス量(以下 G1H)の SVR は 21.6%(41/191)、G1H 以外では 60.6%(43/71)であった。G1H では、IL28B メジャーアレルの SVR は 27.1%(36/133)、マイナーアレルでは 8.8%(5/57)であり、IL28B メジャーアレル群で有意に SVR が高かった(p=0.004)。一方、G1H 以外では、IL28B メジャーアレルで SVR が高い傾向にあったが(62.8% vs 55.0%)、統計学的有意差は無かった。多変量解析において、SVR に寄与する因子は、G1H 以外(P=0.0046、オッズ比 6.49、95%CI 1.77-26.43)と IL28B メジャーアレル(P=0.0468、オッズ比 2.85、95%CI 1.01-9.15)が抽出された。G1H、IL28B メジャーアレル患者に限定した SVR の検討では、インターフェロン治療 48 週以上群ではと48週未満群に比して有意に SVR が高かった(34.6% vs 16.7%、p=0.0287)。一方、IL28B マイナーアレル群の SVR では、インターフェロン治療期間 72 週以上と72週未満で有意差を認めた(37.5% vs 4.2%、p=0.0174)。本研究において、日本人 C 型肝硬変患者へのインターフェロン、リバビリン併用療法においても、IL28B 遺伝子多型は治療効果予測因子として重要であることが明らかとなった。また、ウイルス遺伝子型ならびにウイルス量も同様にインターフェロン、リバビリン治療効果に影響を及ぼす重要な因子であった。以上より、肝硬変症例においても、HCV セロタイプ、ウイルス量、さらには IL28B 遺伝子多型を考慮して、SVR が期待される症例には積極的にインターフェロン、リバビリン併用療法を勧めることが重要であると考えられた。

#### 実態調査協力施設

福岡大学消化器内科 向坂彰太郎  
広島大学消化器・代謝内科学 茶山一彰  
大阪大学消化器内科学 竹原徹郎  
信州大学内科学第二 田中榮司  
藤田保健衛生大学肝胆膵内科 吉岡健太郎  
札幌厚生病院第 3 消化器科 豊田成司  
武蔵野赤十字病院消化器科 泉並木  
新小倉病院肝臓病センター 野村秀幸  
愛媛大学消化器内科 恩地森一  
鹿児島大学消化器内科 坪内博仁  
大分大学肝疾患相談センター 清家正隆

済生会吹田病院消化器内科 岡上武  
山形大学消化器内科 上野義之  
岐阜大学消化器内科 森脇久隆  
虎ノ門病院分院肝臓内科 熊田博光

#### A. 研究目的

C 型慢性肝炎患者へのインターフェロン、リバビリン併用療法においては、IL28B 遺伝子多型は、その治療効果予測因子として最も強力な因子である。しかしながら、本邦においては、肝硬変症例におけるインターフェロン治療効果における IL28B 遺伝子多型の影響は、充分には明らかにされていない。今回、厚生労働省班研究とし

て、C 型肝硬変症例へのインターフェロン、リバビリン併用療法における IL28B 遺伝子多型の影響を検討した。本研究の目的は、最新の肝硬変症例への抗ウイルス治療ガイドライン作成のための基礎データを集積、解析することである。

## B. 研究方法

平成 24 年度ウイルス性肝炎における最新の治療法の標準化を目指す研究に参加した肝疾患専門 15 施設において、C 型肝硬変患者への抗ウイルス治療としてリバビリンを併用したインターフェロン治療を施行された症例を対象とした。肝硬変の診断基準は、肝生検で F4、あるいは、以下に示す「慢性肝炎と肝硬変の判別式」の計算結果が正であり、肝硬変と診断された患者を登録した。

慢性肝炎と肝硬変の判別式 (A)

$$A = 0.124 \times \gamma \text{ グロブリン}(\%) + 0.001 \times \text{ヒアルロン酸}(\mu \text{ g/dl}) + (-0.413) \times \text{性別}(\text{男}=1, \text{女}=2) + (-0.075) \times \text{血小板数}(\text{万}/\mu \text{l}) - 2.005$$

判定 A が - なら慢性肝炎、A が + なら肝硬変と判定。正診率 91.2%

## 倫理面への配慮

共同研究施設より、電子メールで患者背景、治療方法、治療効果のデータを収集したが、その際に、患者を特定する姓名、イニシャル、カルテ番号の記載欄はなく、施設ごとに通し番号を付け、患者が特定できないように配慮した。

## C. 研究結果

289 症例のデータが集積された。このうち、インターフェロン投与期間不明症例、治療効果判定不能症例は除外した。解析可能症例は 261 例であった。患者背景を表 1 に示す。平均年齢 60.7 歳、男女比は 132:129 (男性 50.6%)、インターフェロン治療歴を有する症例は 124 例 (47.5%)、肝癌治療歴を有する症例は 108 例 (41.4%) であった。インターフェロン治療前のアルブミン値は 3.7g/dl、プロトロンビン活性は 85.5% であった。IL28B メジャーアレル (T/T) とマイナーアレル (non T/T) はそれぞれ 184:77 でありメジャーアレルが 70.5% であった。使用されたインターフェロン製剤は、ペグインターフェロン  $\alpha$ -2b

が 224 症例 (85.8%)、ペグインターフェロン  $\alpha$ -2a が 20 症例 (7.7%)、インターフェロン  $\beta$  が 12 例 (4.6%)、インターフェロン  $\alpha$ -2b が 5 例 (1.9%) であった。

インターフェロン、リバビリン治療終了後のウイルス持続陰性 (SVR) 率は、32.2% (84/261)、再燃率 24.9%、無効 33.3%、副作用中止 9.6% であった。副作用中止の原因としては、血球減少、全身倦怠感、皮膚症状が多かった。重篤な副作用として、肝不全死が 2 例、間質性肺炎が 2 例、脳出血が 1 例であった。HCV ジェノタイプとウイルス量別に治療効果を検討すると、HCV ジェノタイプ 1 型かつ高ウイルス量 (以下 G1H) の SVR は 21.6% (41/191)、G1H 以外では 60.6% (43/71) であった。

IL28B 遺伝子多型別の治療成績では、メジャーアレル (T/T) 群とマイナーアレル (non T/T) 群の SVR は、それぞれ 37.0% と 20.8% であり、メジャーアレル群で有意に SVR が高かった ( $P=0.01321$ )。また、G1H では、IL28B メジャーアレルの SVR は 27.1% (36/133)、マイナーアレルでは 8.8% (5/57) であり、IL28B メジャーアレル群では有意に SVR が高かった。一方、G1H 以外では、IL28B メジャーアレルで SVR が高い傾向にあったが、統計学的有意差は無かった (表 2)。

SVR に寄与する因子は、単変量解析では治療前 BMI、白血球数、アルブミン値、ISDR 変異 2 以上、G1H 以外と IL28B メジャーアレルであったが、多変量解析では、G1H 以外 ( $P=0.0046$ 、オッズ比 6.49、95%CI 1.77-26.43) と IL28B メジャーアレル ( $P=0.0468$ 、オッズ比 2.85、95%CI 1.01-9.15) が抽出された (表 3)。

G1H 群の IL28B メジャーアレル症例のみでの検討では、インターフェロン投与期間が 48 週以上と 48 週未満の SVR がそれぞれ 34.6% (27/78)、16.7% (9/54) であり、両群間に有意差を認めた ( $p=0.0287$ )。G1H、IL28B メジャーアレル症例へのインターフェロン、リバビリン治療における SVR に寄与する因子を多変量解析すると、血小板数、アルブミン値、インターフェロン治療 48 週以上が抽出された (表 4)。一方、G1H、IL28B マイナーアレル症例では、インターフェロン治療期間 72 週以上と 72 週未満の SVR は、それぞれ 37.5% (3/8)、4.2% (2/48) であり有意差 ( $p=0.0174$ ) を認めたが、多変量解析では有意差はなかった。以上の結果より、G1H、IL28B SNP、インターフェロン治療期間のフローチャートを作成した (図 1)。

#### D. 考察

本邦におけるC型代償性肝硬変を対象としたインターフェロン、リバビリン併用療法の臨床試験結果が報告された。それによると、重篤な有害事象は13.7%で、有害事象により投与を中止した患者の割合は14.7%であり、適切な減量、休薬により安全に治療ができたと報告されている。今回の共同研究でも、副作用中止率は9.6%と低かった。また、本研究でみられた有害事象は、これまでのC型慢性肝炎に対するインターフェロン治療の有害事象と同様であった。したがって、C型代償性肝硬変患者へのインターフェロン、リバビリン治療は、患者年齢を考慮しながら臨床検査値の変動に注意し、必要に応じた減量・休薬を行うことで、安全に治療が継続できると考えられた。

IL28B 遺伝子多型は、C型慢性肝炎患者へのインターフェロン、リバビリン併用療法における治療効果を予測する因子として最も強力である。今回の共同研究において、日本人C型肝硬変患者へのインターフェロン、リバビリン併用療法においても、IL28B 遺伝子多型は治療効果予測因子として重要であることが明らかとなった。また、ウイルス遺伝子型ならびにウイルス量も同様にインターフェロン、リバビリン治療効果に影響を及ぼす重要な因子であった。したがって、肝硬変症例においても、HCV セロタイプ、ウイルス量、さらにはIL28B 遺伝子多型を考慮して、SVRが期待される症例には積極的な抗ウイルス療法を勧めることが重要であると考えられた。

本研究の結果より、C型肝硬変患者に対する治療方針として、まず、G1Hであるかどうかを判定し、G1H以外であれば、IL28B 遺伝子多型に関係なくインターフェロン、リバビリン併用療法で高いウイルス排除が期待できると考えられる。G1Hであれば、IL28Bの測定を行い、メジャーアレルであればインターフェロン、リバビリン治療を開始し48週以上の治療期間を得るようにすることでSVRが向上する可能性が考えられた。また、IL28B マイナーアレル患者であれば、インターフェロン、リバビリン治療を開始し72週以上の治療期間を得るようにすることでSVRが向上する可能性が考えられた。しかしながら、肝硬変症例への長期にわたるインターフェロン、リバビリン併用療法の安全性は、いまだ確認されておらず、また保険適用されていたに。したがって、患者の全身状態を十分に考

慮して投与するべきであると考えられる。

今回の共同研究では、インターフェロン投与期間が重要であることが明らかとなったが、薬剤投与量に関しての十分な検討はできなかった。インターフェロン投与量、リバビリン投与量、治療期間は、症例ごとに、さまざまな治療選択がなされていた。したがって、薬剤総投与量、治療期間、薬剤減量率などは、SVRに寄与する因子として抽出されなかった。これは、ひとつには、各主治医により、患者の状態を考慮し重篤な副作用を回避するために、様々な投与方法や投与の調節が選択されていたものと考えられる。本研究への参加施設は、肝疾患専門施設であるため、患者の状態、肝臓の状態を十分考慮した上で、インターフェロンやリバビリンの副作用に熟知した医師が治療に当たっていたと考えられる。そのため重篤な有害事象をおこすことなく、安全に治療が行えたものと思われる。ガイドライン作成にあたっては、肝臓専門医以外の医師が、いかに安全に治療を行えるかが重要である。したがって、今後は、本研究の予後解析を進め、安全なガイドライン作成のためのデータを収集していく必要がある。また、インターフェロン治療後発がんの予測因子の解析も重要であるため、さらなる、追跡調査が必要である。

#### E. 結論

C型肝硬変症例への、インターフェロン、リバビリン併用療法では

- ① 1型、高ウイルス量では、IL28B 遺伝子多型がメジャーアレルでは、マイナーアレルに比し有意に高いSVRが得られることが明らかとなった。また、メジャーアレルでは、インターフェロン治療48週以上、マイナーアレルではインターフェロン72週以上の治療期間を得ることで、さらにSVRを高める可能性が示唆された。
- ② 1型、高ウイルス量以外では、SVRは60.6%と良好であり、IL28B 遺伝子多型による治療効果の差はなかった。

#### F. 健康危険情報

特記事項なし

## G. 研究発表

### 1 論文発表

(1)Yokoyama K, Anan A, Iwata K, Nishizawa S, Morihara D, Ueda S, Sakurai K, Iwashita H, Hirano G, Sakamoto M, Takeyama Y, Irie M, Shakado S, Sohda T, Sakisaka S. Limitation of Repeated Radiofrequency Ablation in Hepatocellular Carcinoma: Proposal of a 3 (times)-3 (years)-INDEX. J Gastroenterol Hepatol 2012;27(6):1440-1450

(2)Hirano G, Sakurai K, Sohda T, Kunimoto H, Yotsumoto K, Fukunaga A, Iwashita H, Ueda S, Yokoyama K, Morihara D, Takeyama Y, Sakamoto M, Irie M, Iwata K, Shakado S, Sakisaka S. Systemic Chemotherapy Using Carboplatin and 5-Fluorouracil for Extrahepatic Metastasis of Hepatocellular Carcinoma. Hepatogastroenterology 2012;29(2):

(3)Morihara D, Iwata K, Hanano T, Kunimoto H, Kuno S, Fukunaga A, Yotsumoto K, Takata K, Tanaka T, Sakurai K, Iwashita H, Ueda S, Hirano G, Yokoyama K, Nakane H, Nishizawa S, Yoshikane M, Anan A, Takeyama Y, Kakumitsu S, Kitamura Y, Sakamoto M, Irie M, Shakado S, Sohda T, Watanabe H, Sakisaka S. Late-evening snack with branched-chain amino acids improves liver function after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. 2012;42:658-667

(4)Tanaka T, Shakado S, Takata K, Inomata S, Ueda S, Morihara D, Yokoyama K, Nishizawa S, Sakamoto M, Anan A, Takeyama Y, Irie M, Iwata K, Sohda T, Sakisaka S. Hepatitis C virus-infected patients with persistently normal alanine aminotransferase levels whose platelet count less than 150,000/ $\mu$ L and whose age over 55 years old should be recommended antiviral therapy. Med. Bull. Fukuoka Univ 2012;39(2):103-112

### 2 学会発表

1)横山圭二、入江真、阿南章、横山昌典、土屋直壯、國本英雄、四本かおる、櫻井邦俊、岩下英之、田中崇、平野玄竜、上田秀一、森原大輔、西澤新也、坂本雅晴、竹山康章、岩田郁、釈迦堂敏、早田哲郎、向坂彰太郎 ウイルス性肝硬変患者におけるバルーン閉塞下逆行性経静脈的塞栓術(B-RTO)が肝細胞癌の発生、発育に

及ぼす影響 第16回日本肝臓学会大会 神戸 2012.10

2)横山圭二、入江真、阿南章、横山昌典、土屋直壯、國本英雄、四本かおる、櫻井邦俊、岩下英之、田中崇、平野玄竜、上田秀一、森原大輔、西澤新也、坂本雅晴、竹山康章、岩田郁、釈迦堂敏、早田哲郎、向坂彰太郎 イルソグラジンマレイン酸塩投与による門脈圧亢進性胃症(PHG)改善効果の検討 第19回日本門脈圧亢進症学会総会 東京 2012.9

3)櫻井邦俊、早田哲郎、土屋直壯、國本英雄、四本かおる、田中崇、平野玄竜、森原大輔、横山圭二、西澤新也、坂本雅晴、竹山康章、入江真、岩田郁、釈迦堂敏、向坂彰太郎、乗富智明、山下佑一 肝細胞癌におけるトランスフェリン受容体2発現の増加 第48回日本肝臓学会 金沢 2012.7

4)森原大輔、釈迦堂敏、西澤新也、國本英雄、福永篤志、四本かおる、田中崇、平野玄竜、岩下英之、櫻井邦俊、上田秀一、横山圭二、吉兼誠、坂本雅晴、竹山康章、入江真、岩田郁、早田哲郎、渡邊洋、向坂彰太郎 B型肝炎核酸アナログ製剤治療におけるHBコア関連抗原<3.0の予測因子の解析—核酸アナログ薬中止の可能性— 第48回肝臓学会総会 金沢 2012.6

5)早田哲郎、松崎友絵、結城万紀子、森原大輔、横山圭二、西澤新也、坂本雅晴、竹山康章、入江真、岩田郁、釈迦堂敏、大久保久美子、向坂彰太郎 当院における浅在性HBV再活性化奨励の検討—HBVマーカー測定の意味とその実態— 第48回肝臓学会総会 金沢 2012.6

## H. 知的所有権の出願・取得状況

特になし

表1 患者背景 (n=261)

年齢 (歳)	60.7±8.9 (34~85)
性別 (M:F)	132:129 (M 50.6%)
体重 (Kg)	61.8±11.8
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	23.7±3.4
インターフェロン治療歴あり	124 (47.5%) 無効 75 再燃 33 中止 5 不明 5
肝癌治療歴あり	108 (41.4%)
食道静脈瘤合併あり	85 (32.6%)
WBC (/μl)	4348±1667
Hb (g/dl)	13.1±1.8
PLT (x10 <sup>4</sup> /μl)	11.8±6.6
総ビリルビン (mg/dl)	1.1±1.2
アルブミン (g/dl)	3.7±0.5
PT活性 (%)	85.5±15.1
セロタイプ (1:2:不明)	212:46:3 (セロ1=81.2%)
ウイルス量 (高:低:不明)	229:30:2 (高=87.7%)
IL28B (TT: non TT)	184:77 (TT=70.5%)
ITPA (CC: non CC)	147:50 (CC=74.6%)
コア70 (Wild: Mutant)	67:76 (Wild=46.9%)
コア91 (Wild: Mutant)	108:62 (Wild=63.5%)
ISDR変異数 (0-1: 2以上)	77:41 (2以上=34.8%)

表2 C型肝硬変患者へのインターフェロン、リバビリン治療効果に及ぼすIL28B遺伝子多型の関係

	IL28B:T/T SVR	IL28B:non T/T SVR	P
全例 (n=261)	37.0% (68/184)	20.8% (16/79)	0.01321
1型、高ウイルス量 (n=190)	27.1% (36/133)	8.8% (5/57)	0.00404
1型、高ウイルス量以外 (n=71)	62.8% (32/51)	55.0% (11/20)	n.s.

SVR: sustained virological response



表3 多変量解析によるC型肝炎患者へのインターフェロン、リバビリン治療効果 (SVR) に影響を及ぼす因子

	単変量	多変量	オッズ比	95%CI
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	0.0185	n.s.		
WBC (/μl)	0.0130	n.s.		
アルブミン (g/dl)	0.0184	n.s.		
ISDR変異2以上	0.0059	n.s.		
1型、高ウイルス量以外	0.0001	0.0046	6.49	1.7744～26.4289
IL-28B (TT)	0.0119	0.0468	2.85	1.0144～9.1539

SVR: sustained virological response

表4 多変量解析によるHCVセロタイプ1かつ高ウイルス量のIL28BメジャーアレルC型肝炎患者へのインターフェロン、リバビリン治療効果 (SVR) に影響を及ぼす因子

	単変量	多変量	オッズ比	95%CI
血小板数	0.0239	0.0148	1.0819	1.0133～1.1177
アルブミン値	0.0177	0.0242	2.7787	1.1377～7.4238
IFN投与週数48週以上	0.0201	0.0350	2.5341	1.0657～6.4903

SVR: sustained virological response

○型肝硬変患者へのインターフェロン、リバビリン併用療法における持続ウイルス陰性化率SVR(%)

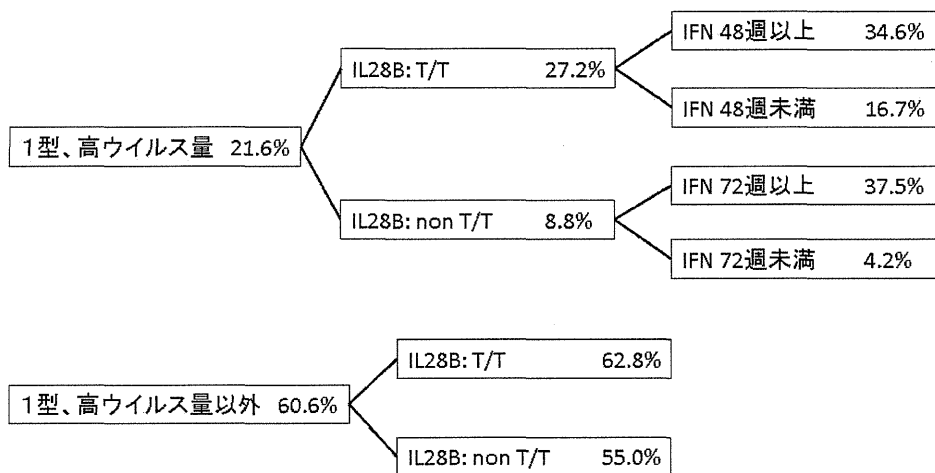


図1 C型肝硬変患者へのインターフェロン、リバビリン併用療法における持続ウイルス陰性化率(SVR)  
 HCVセロタイプ1型かつ高ウイルス量群では、IL28B遺伝子多型TT(メジャーアリル)がnon TTに比して有意にSVRが高かった。メジャーアリルでは、インターフェロン治療期間48週以上、マイナーアリル群ではインターフェロン治療72週以上の治療期間を得ることで高いSVRが得られた。  
 1型、高ウイルス量以外の群では、IL28B遺伝子多型の違いによる治療効果の差は無かった。

### Ⅲ. 分担研究報告

# 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）

## 分担研究報告書

### HBV ジェノタイプからみた核酸アナログ 2 年以上投与例の予後に関する研究

研究分担者 上野義之 山形大学医学部消化器内科

研究要旨 ; B 型慢性肝炎に対する治療の現状を分析し、とくに核酸アナログ (NA) を長期投与された症例について、HBV genotype (GT) からみた治療効果を評価し、ウイルス抗原量スコア化に基づいた中止可能例の検討を行った。

NA を 2 年以上長期投与した B 型慢性肝炎 57 例について、開始時、6 か月後、12 か月後、24 か月後および直近の肝機能、HBV 関連マーカーを測定し、治療反応性と NA 中止に伴うリスク回避のための指針に基づいたスコアの検討を行った。解析対象の内訳は GT-B 27 例、GT-C 30 例であり、GT-C 症例では HBeAg 陽性例が多く、HBV DNA 量、HBcrAg 量が高値であった。NA 開始 6 か月後の ALT 正常化率は、HBeAb 陽性例に限ると GT-B 症例で有意にその頻度が高かった (GT-B vs. GT-C; 76% vs. 45.5%,  $P < 0.05$ )。HBV DNA 量は GT に関わらず速やかに低下したが、HBsAg 量の低下は緩徐であった。HBcrAg 量は GT-B 例において速やかに低下し、HBcrAg 3.0 LogU/mL 未満に至る頻度は GT-B 例において有意に高率であった (GT-B vs. GT-C; 44% vs. 8%,  $P < 0.01$ )。NA 中止に伴うリスク回避のための指針 2012 に基づき、HBsAg 量と HBcrAg 量をスコア化したところ、GT-B 例では GT-C 例に比べてウイルス抗原量総スコアが治療開始早期より低下し、低～中再燃リスク群に至った症例が多くみられた (GT-B vs. GT-C; 53% vs. 10%,  $P < 0.01$ ) が、HBsAg 陰性化に至った例は少なかった。

GT-B 例では GT-C 例に比し、HBV 関連マーカーの推移からみた NA 治療への反応性が良好であったことから、B 型肝炎の NA 治療効果の予測に GT は有用と考えられた。とくに GT-B 症例では NA 中止を考慮できる可能性が高く、さらなる検討により、HBsAg 陰性化も視野に入れた、GT に応じた抗ウイルス治療の標準化が必要であると考えられた。

#### A. 研究目的

B 型肝炎診療における核酸アナログ (NA) 製剤治療の標準化を目指す上で、治療を継続すべき例や中止可能例の血液生化学的、ウイルス学的特徴を明らかにすることは重要な課題と考えられる。

当地域は HBV genotype (GT)-B 高浸淫地域であることから、GT に着目し、NA を長期投与された B 型慢性肝炎症例の治療の現状を分析し、GT による治療効果の評価とウイルス抗原量スコア化による NA 中止可能症例の検討を行った。

#### B. 研究方法

当院の HBs 抗原陽性例 645 例のうち、急性肝疾患例を除き、GT の測定が可能であった症例の中で、NA 内服例は 75 例であった。このうち NA を 2 年以上内服した 57 例を解析対象とした。治療開始時、6 か月後、12 か月後、24 か月後および直近の ALT 値、HBV DNA 量、HBs 抗原 (Ag) 量、HBcrAg 量を測定し、治療反応性の評価と、NA 中止に伴うリスク回避のための指針に基づいたウイルス抗原量スコアの検討を行った。

なお、本研究に用いた臨床データは匿名化にて解析されており、個人情報保護されている。また患者本人には事前に検体および臨床データ使用に関する説明を行い、文書による同意を得ている。本研究は採血により