

# 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

### B型非代償性肝硬変に対する抗ウイルス療法の有用性に関する研究

研究分担者 森脇久隆 岐阜大学大学院医学研究科 消化器病態学

**研究要旨：**B型非代償性肝硬変に対し抗ウイルス療法を施行し、その安全性と有効性を検討した。当院において2001年より123例の核酸アナログ製剤投与例があるが、非代償性肝硬変は12例であった。平均使用期間は31.2ヶ月（0.4-83ヶ月）、開始時に全例中等度以上の腹水があり、肝癌合併は4例認めている。6ヶ月後の7例が有効と判断され、使用中に明らかな副作用は認めず、安全性は確認された。開始時のChild-Pughスコアリングでは平均10.8点（10-13点）であり、投与後は平均7.8点まで改善を認めている。2010年時点での長期経過は5例の生存と7例の死亡（癌死3例および肝不全死4例）であった。全体の長期予後としては1年生存率83.3%、3年生存率41.7%であり、症例数が少ない検討ではあるが、抗ウイルス療法の有効性に関する因子を検討すると、stage3以上の肝細胞癌の合併と著明なシャント（F2以上の静脈瘤等）症例が有効性および予後を下げる因子と考えられた。

#### 共同研究者

永木正仁 岐阜大学消化器病態学 臨床教授  
内木隆文 岐阜大学消化器病態学 助教

#### A. 研究目的

近年、ラミブジンおよびエンテカビルを初めとした核酸アナログ製剤によりB型肝炎キャリアのHBV量をコントロールすることが可能になってきている。慢性B型肝炎や肝細胞癌の予防においてはその有効性が明らかにされつつあるが、慢性肝不全、特に非代償性肝硬変においては有効性が必ずしも明らかではない。本研究により抗ウイルス療法が非代償性肝硬変の状態においても有効であり、さらにその予後の改善や肝再生の有無を検証する。

#### B. 研究方法

(1) すでに当院ならびに当科関連施設にて、非代償性肝硬変において抗ウイルス療法を施行された症例においてレトロスペクティブに解析しその有効例と、無効例の治療効果の差異を検討する。

(2) 今後は当院ならびに当科関連施設においてB型非代償性肝硬変症例（目標20-30症例）に対し、文書による同意を取得した上で、下記の諸検査を施行し、抗ウイルス療法内服治療を開始する（エンテカビル）。ただし、原

疾患が生命的に危機的な状態と考えられるため、今回の検討ではRCTによる対照群は設定できず、過去における症例の検討をもって対照とする。投与方法は腎障害度に応じて検討されるが、通常はエンテカビル0.5mg/dにて連日投与を基本とする。耐性ウイルスにより治療効果不十分である症例は、さらに抗ウイルス薬（アデホビル）の追加を原則とする。

【検討項目】非代償性肝硬変（黄疸・腹水・肝性脳症のいずれかを認める症例）における抗ウイルス療法の検討

○抗ウイルス療法の安全性と効果

○開始前の下記項目の評価

- ・生化学的マーカー
- ・ウイルスマーカー
- ・線維化マーカー
- ・生検（可能例）
- ・画像診断（肝の容量）
- ・栄養学的評価（筋肉量、脂肪量、その他）

○有効性および安全性を1ヶ月単位で検討する。

○有効性の総合評価を6ヶ月経過した時点で初期検討とする。

○有効例と無効例の治療効果の差異を検討する

(倫理面への配慮)

臨床研究の目的・方法、治療の副作用、患者に関する個人情報守秘義務、患者の権利保護等について十分な説明を行い、書面による同意を得たうえで臨床研究を遂行する。

### C. 研究結果

レトロスペクティブな検討により非代償性肝硬変における抗ウイルス療法の有効性を検討した。平成16年から22年までに当院にて入院加療したB型非代償性肝硬変症例12例(男性8例,女性4例,平均年齢 $55.6 \pm 11.2$ 歳)。抗ウイルス剤はラミブジン4例,エンテカビル8例を使用し,2例は経過中にbreak through hepatitisを併発しアデホビルを併用した。経過中ラミブジンから移行した1症例がエンテカビルに耐性と思われたが,門脈血栓による度重なる静脈瘤の破裂のため抗ウイルス療法が不十分であることも一因であると考えられた。この症例は早期に失っており薬剤耐性の確認は行われていない。慢性肝炎急性増悪による肝不全は今回の検討では除外している。今回の平均使用期間は31.2ヶ月(0.4-83ヶ月)である。開始時に全例中等度以上の腹水があり,肝性脳症の併発は1例に認めた。投与時において肝癌合併は4例認めている。投与開始時(平均)はAlb 2.9g/dl, PT 50.5%, T.Bili 5.8mg/dl, AST 252.0IU/dl, ALT 256.0IU/dl, plt 6.0万/uI, HBV-DNA 6.2Log copy/ml, HBe抗原陽性例は4例, HBe抗体陽性例6例であり, genotype Cを5例に認めた。肝予備能の評価としては全例Child-Pugh C, 平均10.8点(10-13点)であった。投与開始6ヶ月後を効果判定とし,検討すると,1例の死亡(門脈血栓合併の肝不全死)を認めているが,投与6ヶ月での治療効果(平均)はAlb 3.0g/dl, PT 57.9%, T.Bili 2.9mg/dl, AST 47.3IU/dl, ALT 31.7IU/dl, plt 7.0万/uI, HBV-DNA 3.7Log copy/ml, Child-Pughスコアは平均7.8点へと改善を認めている。いずれの症例も安全に抗ウイルス剤の投与が施行できた。6ヶ月後の判定において,有効と考えられた症例が7例,未回復の症例が5例と考えられた。Child-Pughスコアの改善はおもに腹水の消失と,黄疸の改善が寄与していると考えられ,その他のデータでは有意差は得られなかった平成22年10月末までの最終転帰の検討では5例生存し,7

例の死亡を認めている。回復例7例のうち2例が肝予備能の再増悪を認め2例が肝不全死であり,5例の未回復例は2例が肝不全死,3例が肝癌死であった。全体の長期予後としては1年生存率は83.3%,3年生存率は41.7%であり,以前の当科におけるHCVも含めた非代償性肝硬変の予後の検討より長いと考えられた。予後に影響を与える因子を解析すると開始時のstage3以上の肝細胞癌の合併と,著明なシャント(F2以上の食道静脈瘤やCT等で確認出来るもの)症例が予後を悪くする因子と考えられた。

### D. 考察

- (1) 今回までに集積されている症例においては,抗ウイルス療法による副作用を初めとした問題は認められず,非代償性肝硬変症例においても安全に投与できることが確認された。
- (2) すべての投与症例においてウイルスは基準以下まで改善しており,抗ウイルス効果は慢性肝炎と比し遜色はなかった。
- (3) 今回の検討では長期予後を検討したが,およそ2年程度の生存が得られる症例であれば,比較的長期の予後が得られる傾向にあると考えられた。

### E. 結論

症例数が少ない検討ではあるが,非代償性肝硬変においても抗ウイルス療法は安全かつ有効であると考えられた。

### F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

### G. 研究発表

1. 論文発表  
別紙参照

### H. 知的財産権の出願・登録状況

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）

## 分担研究報告書

### C型慢性肝炎患者における Real-time Tissue Elastography を用いた肝硬度診断方法の確立

研究分担者 恩地森一 愛媛大学大学院先端病態制御内科学講座 教授

**研究要旨：** Real-time Tissue Elastography (RTE)による肝線維化診断方法を確立し、測定に影響を及ぼす因子と肝硬変診断能について検討した。対象はC型肝炎患者70例。肝硬度測定値は、2人の術者間で良好な相関がみられた( $r^2=0.869$ ,  $p<0.0001$ )。測定部位を変えても肝硬変の診断能に差はみられなかった (ICC 0.966,  $\kappa=0.835$ )。RTEを用いたF4診断能はAUROC 0.95であり、血液学的肝硬変診断式よりも高い診断能を示した。肝硬度測定値はF2群とF3群の間 ( $r^2=0.36$ ,  $P=0.02$ )、およびF3群とF4群の間に有意差が見られ( $r^2=0.41$ ,  $P<0.0001$ )た。特にF3以上の診断に有用であった。RTEは非侵襲的で、かつ正確な肝線維化評価が可能であり、肝炎患者に対して臨床的に有用なモダリティである。

#### 共同研究者

日浅陽一	愛媛大学	准教授
廣岡昌史	愛媛大学	助教
小泉洋平	愛媛大学	大学院生

#### A. 研究目的

肝線維化の確定診断は肝生検組織によるが、肝生検検査は観血的で侵襲があり、繰り返し行い難い。そのため非侵襲的な肝線維化診断方法として、血液学的診断式や超音波を用いた組織弾性画像技術が開発されてきた。血液学的診断式は簡便であるが、その診断能は充分とはいえない。また、これまでに多くの報告が見られる Transient Elastography を用いた肝硬度測定は、肝炎の程度や肥満の影響を受け、測定部位により測定値の再現性に差が見られる。報告者らは新しい診断装置である Real-time Tissue Elastography (RTE)に注目した。RTEは、B modeで通常の超音波観察と同時に硬度が測定可能である。しかしながら RTEを用いた肝硬度測定は、確立された測定方法が無い。そこで我々は、まず RTEによる診断方法を確立し、次いで RTEの肝線維化診断能を血液学的診断式と比較検討して、

RTEによる肝線維化診断の有用性を明らかにすることを目的に検討した。

#### B. 研究方法

対象は2009年1月から2009年9月に当院に入院し、経皮的肝生検を施行したC型肝炎患者70例。超音波診断装置はEUB-7500(日立メディコ)、探触子はリニアプローブ(EUP-L52、中心周波数5.5MHz)を用いて、2人の術者が測定した。測定を肝右葉の4箇所それぞれ5回ずつ行った(図1)。測定はプローベで圧迫を加えずに、心拍動によって伝わる振動を利用して測定を行った。肝実質に Region of interest (ROI)を置き、ROI内の歪み値から肝硬度値を測定した。また、対照として肝内の小血管にROIを置いて、その歪み値を測定した。対照血管としては門脈よりも肝静脈が有用であった。(肝静脈の歪み値)/(肝実質の歪み値)で得られる値を Elastic ratio と定義し、5回測定した平均値を用いた。その線維化診断能を肝生検組織と比較して検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、超音波を用いた非侵襲的検査方

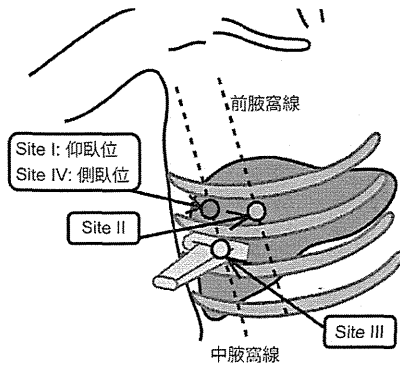


図1. 肝硬度測定部位

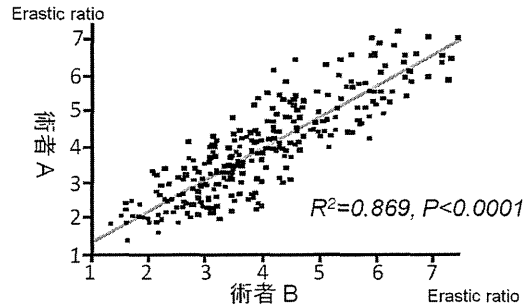


図2. 術者間の再現性

法を用いた。経皮的肝生検は、本研究を目的としてではなく治療の一環として肝生検を施行した事例を対象とした。研究方法、データ回収、分析については臨床倫理委員会に承認された上で、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に配慮し遂行した。

	I	II	III	IV
ICC	0.95	0.92	0.91	0.94
95%CI	0.92-0.97	0.87-0.95	0.83-0.93	0.90-0.96
k係数(F4診断)	0.94	0.77	0.77	0.86

ICC: Interclass correlation coefficient

表2. 測定部位による再現性の検討

図3にそれぞれの線維化の程度におけるElasticを示す。F1のElastic ratioの中央値は2.21 (95%信頼区間 1.94-2.70)、F2: 2.69 (2.29-2.97)、F3: 3.42 (3.07-3.65)、F4: 4.66 (4.40-4.93)であった。Elastic ratio値はF2群とF3群の間に有意差が見られた( $r^2=0.36$ ,  $P=0.02$ )。F3群とF4群の間にも有意差が見られた( $r^2=0.41$ ,  $P<0.001$ )。

Elastic ratioのcut off値とAUROCはそれぞれ  $F \geq 2$  (cut off値: 2.79, AUROC: 0.89)、 $F \geq 3$  (3.25, 0.94)、 $F = 4$  (3.93, 0.95)であり、とくにF3以上の診断において高い診断能を示した。F4診断のElastic ratioと血液学的診断のAUROCを比較した(図4)。その結果、Elastic ratioの診断能が最も高かった。

肥満症例におけるRTEを用いた肝硬度測定についても評価した。検討した全ての症例で良好な診断能を示したが、とりわけBMIが25以下の症例と、皮下脂肪厚が20mm以下の症例において診断能が高かった。

年齢	65.5 ± 11.7
性別 (M/F)	46 / 24
BMI (Kg)	23.2 ± 3.37
ALT (U/L)	42.8 ± 31.4
Albumin (g/dL)	3.68 ± 0.60
Platelet count ( $10^4/\mu\text{L}$ )	14.1 ± 7.1
PT (%)	91.6 ± 18.1
T. Bilirubin (mg/dL)	0.9 ± 0.4
$\gamma$ -GTP (U/L)	55.5 ± 46.8
Child-Pugh (A/B/C)	16 / 7 / 0
Fibrosis stage (F1/F2/F3/F4)	12 / 16 / 19 / 23
Activity grade (A0/A1/A2/A3)	1 / 67 / 2 / 0
Steatosis (mild/moderate/severe)	68 / 2 / 0

表1. C型肝炎患者背景 (n=70)

### C. 研究結果

患者背景を表1に示す。年齢の平均値は65.5歳、男性が46例、女性24例。Fibrosis stageは各ステージ10例以上。C型肝炎の患者のみを対象として、他の成因による肝障害、腹水症例は除外した。

RTE測定値は、2人の術者間での相関は良好で(図2)、測定部位によるElastic ratioの値と肝硬変の診断能に差はみられなかった(表2)。

Elastic ratioと肝線維化の程度には有意な相関が見られた( $\rho=0.82$ ,  $P<0.001$ )。またElastic ratioは肝の炎症の程度とは相関がみられなかった( $p=0.36$ )。

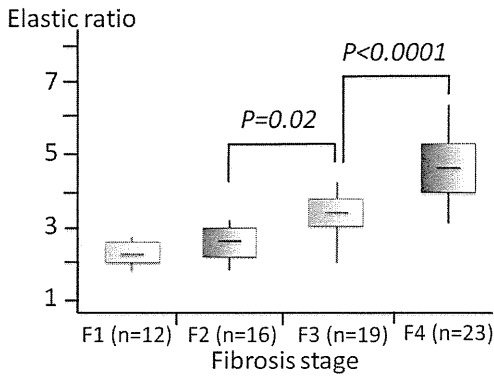


図3. 線維化ステージ別のElastic ratio

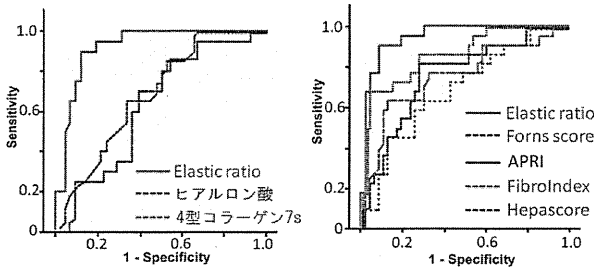


図4. Elastic ratioと血液学的診断式の肝硬変診断能の比較

この RTE による Elastic ratio を用いて、IFN 治療後 SVR となった 14 症例の肝線維化の経過について検討した(図 5)。IFN 治療前の経皮的肝生検の結果と Elastic ratio の Cut off 値を用いて診断した F stage の結果を比較したところ、F stage が進行している症例はみられず、数例において線維化の改善がみられた。

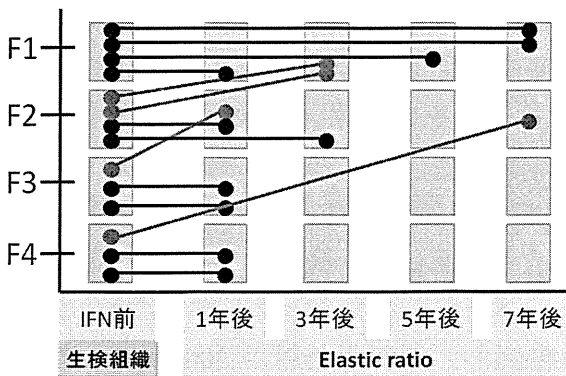


図5. IFN治療後SVR症例の肝線維化の経過

#### D. 考察

RTE による Elastic ratio を用いた肝線維化診断は測定部位と術者間における高い再現性があり、RTE を用いた肝線維化診断方法を確立

できた。Elastic ratio を用いた肝線維化診断は、とくに F4 の診断能が高く、血液学的診断式と比べて高い線維化診断能を有した。また、RTE を用いた肝硬度測定は、Transient Elastography でみられる肝の肝炎活動性の影響や肥満の影響が少ないという利点が明らかになった。

我々が確立した Elastic ratio を用いることで、RTE は非侵襲的かつ正確な肝硬度評価のモダリティとなりうる。経皮的肝生検が肝線維化診断の Gold standard であるが、肝線維化の follow up など、頻回の肝生検は困難である症例に、非侵襲的な RTE は臨床上有用と考えられる。また、RTE で得られる正確な肝硬変診断により、肝線維化の進展した肝細胞癌の高リスク群の囲い込みが今まで以上に可能となると考えられる。

#### E. 結論

RTE による肝硬度測定は、Elastic ratio を用いることにより、測定部位と術者間の影響が少なく、血液学的肝線維化診断よりも肝硬変の診断能に優れ、非侵襲的な肝線維化診断方法として有用なモダリティであることが明らかになった。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Koizumi Y, Hirooka M, Kisaka Y, Konishi I, Abe M, Murakami H, Matsuura B, Hiasa Y, Onji M. Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis C: Noninvasive Diagnosis by Means of Real-time Tissue Elastography-Establishment of the Method for Measurement. Radiology. 2011;258:2:610-617.

## 2. 学会発表

Yohei Koizumi, Yoichi Hiasa, Hirooka M, Kisaka Y, Ochi H, Konishi I, Abe M, Matsuura B, Morikazu Onji. Noninvasive diagnosis of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C by real-time tissue elastography: Establishment of the method for measurement The 61<sup>th</sup> annual meeting of the American association for the study of liver disease . Boston, 2010

## H. 知的財産権の出願・登録状況

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）

## 分担研究報告書

### C型肝炎における運動療法の有用性についての検討

研究分担者 恩地森一 愛媛大学大学院先端病態制御内科学講座 教授

**研究要旨：**肥満やインスリン抵抗性はC型肝炎患者において抗ウイルス療法の効果を減弱させたり、肝発癌との関連が報告されている。一方、有酸素運動は肥満成人や糖尿病患者においてインスリン抵抗性を改善し内臓脂肪を減少させることが示されている。そこで我々はC型肝炎患者に対する運動療法を行った。C型慢性肝炎、肝硬変患者17例に対して、有酸素運動として一日8000歩の歩行を6ヶ月間指導した。結果、運動前後において体重、BMI、インスリン抵抗性を示すHOMA指数、ALTは有意に低下し、皮下脂肪量、内臓脂肪量も有意に減少した。肝機能検査異常の増悪や肝予備能の低下はみられなかった。C型肝炎に対する歩行による運動療法は内臓脂肪の減少とインスリン抵抗性改善させることにより、抗ウイルス療法の効果の改善、肝発癌予防などに有用である可能性が示唆された。

#### 共同研究者

日浅陽一 愛媛大学 准教授  
小西一郎 愛媛大学 講師

- BCAA 製剤を投与中
- HBsAg 陽性
- 妊娠中
- 指導する運動を実施できない
- 収縮血圧 > 180 mmHg、拡張期血圧 > 110 mmHg
- 虚血性心疾患、重篤な不整脈
- ヘモクロマトーシス、PBC、Wilson 病、アルコール性肝障害、自己免疫性肝疾患の合併
- 空腹時血糖 > 250 mg/dl、尿中ケトン体陽性

#### A. 研究目的

C型肝炎患者、特に肝硬変患者では耐糖能異常を高率に合併する。肥満やインスリン抵抗性はC型肝炎患者において抗ウイルス療法の効果を減弱させたり、肝発癌との関連が報告されている。一方、有酸素運動は肥満成人や糖尿病患者においてインスリン抵抗性を改善し内臓脂肪を減少させることが示されている。そこで我々はC型肝炎患者に対する有酸素運動として歩行による運動療法を行い、有用性を検討した。

患者指導スケジュールを図1に示す。

○栄養指導 2ヶ月毎に栄養指導と栄養調査を行った。

目標摂取カロリー：標準体重(kg)×30 kcal

○運動指導：2ヶ月間の食事療法を行った後、6ヶ月間の運動（目標8000歩の歩行）を週3日以上行う。

目標運動量：50～60%最大運動強度（カルボネンの式により算出）

#### B. 研究方法

対象は当院にて外来通院中のC型慢性肝炎、肝硬変患者17例。以下の項目を除外基準とした。

- 抗ウイルス療法を受けている
- 非代償性肝硬変
- 肝細胞癌の合併



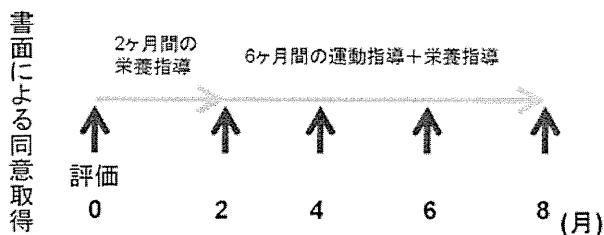


図1

評価項目として以下の項目を2ヶ月毎に評価した。

- 体重、BMI
- 摂取カロリー
- 歩数 (ライフコーダーを使用)
- 体脂肪量、筋肉量 (CTにて評価)
- 内臓脂肪量、皮下脂肪量 (InBody 720にて評価)
- インスリン抵抗性 (HOMA-IR)
- 肝機能検査、脂質検査
- 血清 TNF- $\alpha$ , IL-6, total adiponectin, leptin
- Short Form-36 (QOL)の変化

運動指導前後における各評価項目の変化を比較検討した。

(倫理面への配慮)

本研究の治療は、通常の外来診療の範疇での臨床研究である。本研究は臨床倫理委員会に承認されており、臨床研究への参加については、書面による同意を得た上で行った。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に配慮し遂行した。

### C. 研究結果

患者背景を表1に示す。年齢の中央値は61歳、女性が65%、BMI 25.6 (中央値)、臨床的に慢性肝炎14例、肝硬変3例であった。47% (7/15)が運動指導開始6ヶ月目で目標歩数の8000歩/日を達成した。17例中2例は、それぞれうつ病、腰痛で中断した。

性別(男/女)	6/11
年齢	61 (43-70)
体重(kg)	62.7 (45-88)
BMI(kg/mm <sup>2</sup> )	25.6 (18.7-29.7)
脂肪量(kg)	23.0 (14.0-32.0)
筋肉量(kg)	21.9 (16.4-33.0)
SFA(cm <sup>2</sup> )	213.0 (126.5-350.1)
VFA(cm <sup>2</sup> )	125.4 (43.9-211.6)
慢性肝炎/肝硬変	14/3
目標歩数(8000歩)達成率	47% (7/15)
脱落	12% (2/17)

表1. 患者背景 (n=17)

図2に一日摂取カロリー(a)と一日平均歩数の変化(b)を示す。運動指導前後において、摂取カロリーの変化はみられなかった。一日平均歩数は有意な増加が見られた (P=0.004)。

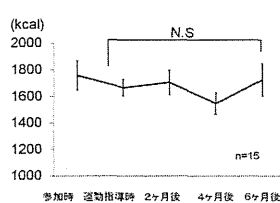


図2a. 摂取カロリー経過

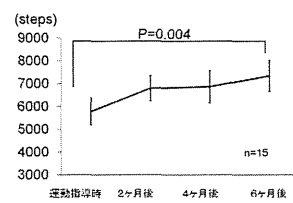


図2b. 一日平均歩数

表2に運動指導前後の各評価項目の変化を示す。体重、BMI、脂肪量、subcutaneous fat area、visceral fat area、ALT、HOMA-IRは運動指導開始6ヶ月目において有意に低下した。筋肉量、血清アルブミン値の低下はみられなかった。

	Pre	After 6 months	p value
Body weight (kg)	62.7 (45.0-88.0)	61.5 (45.3-88.1)	P=0.504
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	25.6 (18.7-29.5)	25.4 (18.6-28.6)	P=0.504
Fat weight (kg)	23.2 (12.4-30.9)	21.0 (12.2-30.6)	P=0.503
Muscle weight (kg)	22.5 (16.3-32.9)	22.8 (17.2-33.3)	P=0.955
SFA (cm <sup>2</sup> )	204.0 (126.5-350.1)	189.4 (93.5-347.2)	P=0.001
VFA (cm <sup>2</sup> )	127.4 (43.9-211.6)	116.0 (26.6-207.0)	P=0.041
Total protein (g/dL)	7.8 (6.7-8.5)	7.7 (6.8-9.0)	P=0.887
Serum Albumin (g/dL)	4.4 (3.5-4.7)	4.3 (3.5-4.8)	P=0.917
AST (IU/L)	32 (22-61)	32 (20-86)	P=0.410
ALT (IU/L)	43 (19-95)	32 (16-93)	P=0.023
$\gamma$ -GTP (IU/L)	31 (14-121)	27 (13-105)	P=0.096
FFPG (mg/dL)	105 (88-195)	102 (88-195)	P=0.063
HOMA-IR	2.7 (1.2-23.9)	2.0 (1.3-5.8)	P=0.002
Total cholesterol (mg/dL)	176 (129-218)	187 (130-251)	P=0.234
LDL-cholesterol (mg/dL)	99 (56-138)	107 (46-165)	P=0.861
HDL-cholesterol (mg/dL)	50 (23-111)	57 (29-101)	P=0.077
Triglyceride (mg/dL)	90 (38-325)	82 (29-201)	P=0.859

表2. 運動療法導入前後での変化 (n=17)

図3に運動前後における血清 TNF- $\alpha$ , IL-6, total adiponectin, leptin の変化を示す。TNF- $\alpha$  の変化はみられなかったが、IL-6 は運動後低下傾向を示した (P=0.053)。また、total adiponectin

は変化しなかったが、leptin は運動指導後、有意に低下した (P=0.002)。

Short Form-36によるQOL評価では運動指導後、Vitality が改善する傾向が見られたが (P=0.087)、その他の項目に変化はみられなかった。

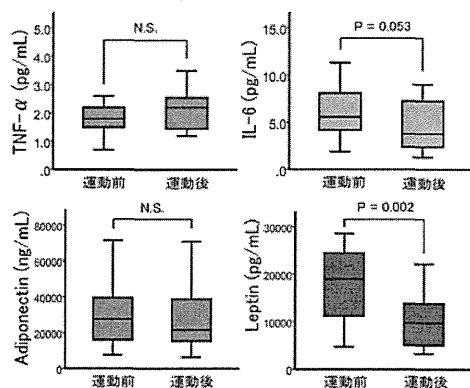


図3. 運動前後におけるサイトカイン・アディポカインの変化

#### D. 考察

今回の検討により C 型肝炎患者に対する歩行による運動療法が安全に施行でき、インスリン抵抗性の改善と体脂肪の減量が得られることを明らかにした。問題点として、目標歩数の達成率の低さがある。理由として患者の高齢化により歩行の実施が困難なことがあること、動機付けが困難なことがあげられる。運動指導法のさらなる工夫が必要である。また、どの程度進行した肝硬変患者にまで運動療法が許容できるか調査する必要がある。運動療法はコストをかけることなく C 型肝炎患者の病態の改善をもたらすため、将来的な医療経済にも貢献する治療法であると考えられる。更なる検討により、C 型肝炎患者に対する運動療法の標準化が必要である。

#### E. 結論

C 型慢性肝疾患患者における歩行による運動療法は内臓脂肪の減少とインスリン抵抗性を改善させることにより、抗ウイルス療法の効果の改善、肝発癌予防などに有用である可能性が示唆された。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Konishi I, Hiasa Y, Nonaka T, Hiraoka A, Joko K, Tokumoto Y, Abe M, Michitaka K, Horiike N, Onji M et al. Prospective study of chronic hepatitis C treated with reduced initial ribavirin dose. Hepato-Gastroenterology. (in press.)

##### 2. 学会発表

- 1) Konishi I, Hiasa Y, Tokumoto Y, Mashiba T, Abe M, Furukawa S, Matsuura B, Onji M. Insulin resistance and obesity is improved by aerobic exercise that can be safely performed even by patients with hepatitis C virus. The 61<sup>th</sup> annual meeting of the american association for the study of liver disease. Boston USA, 2010
- 2) Konishi I, Joko K, Seike Y, Okada S, Miyaoka H, Nakanishi S, Michitaka K, Horiike N, Hiasa Y, Onji M. Compliance with peg-interferon affects sustained virological response of peg-interferon plus ribavirin combination therapy in patients infected with hepatitis C virus genotype 2. The 7th APASL Single Topic Conference. Chiba Japan, 2010.
- 3) 日浅陽一、上甲康二、道堯浩二郎:HCV genotype 2 型 C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン・リバビリン併用療法の治療効果予測因子の検討. 第 38 回日本肝臓学会西部会. 米子, 2009

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

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）

## 分担研究報告書

### C型肝炎に対する PEG-IFN/RBV 併用療法における Real-time PCR 法による新たな治療効果予測に関する研究

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 准教授

**研究要旨:** C型肝炎に対する Peg-IFN/Ribavirin 併用療法において、Real time PCR 法を用いて HCV-RNA 早期減少率や陰性化時期と治療効果との関連を明らかにし、厚生労働省 C型肝炎治療に対するガイドラインの検証を試みた。

Genotype1 型では、治療開始 4/12/24/36/48 週の HCV-RNA 陰性化率は、7/44/79/82/83%であった。48 週治療における HCV-RNA 陰性化時期別著効率は、0-4 週 / 5-8 週 / 9-12 週 / 13-16 週 = 100%/97%/76%/35%であり、HCV-RNA 減少率が治療開始 4 週: $<1\log$ 、8 週: $<3\log$ 、12 週: $<4\log$  の症例からは、著効は 1 例も得られなかった。厚生労働省 C型肝炎治療に対するガイドラインにおける長期投与の基準である治療開始 36 週までの HCV-RNA 陰性化について、12 週 HCV-RNA 減少率: $<2\log$  の症例や 24 週 HCV-RNA: $\geq 1.2 \log \text{ IU/ml}$  では 1 例も 36 週陰性化が得られず、12 週 HCV-RNA 減少率: $\geq 2\log$  かつ 24 週 HCV-RNA: $<1.2 \log \text{ IU/ml}(+)$  を満たす症例においてのみ、63%に 36 週時陰性化が得られた。また、13-16 週陰性化例の著効率は、48 週投与の 35%に対し 72 週投与では 67%と高率であり、36 週超の陰性化例では 72 週投与においても著効が得られなかった。

以上より、厚生労働省 C型肝炎治療に対するガイドラインにおける、治療開始 12 週での  $2\log$  未満の HCV-RNA 減少による治療中止基準、治療開始 13-36 週陰性化例に対する長期投与は妥当であると考えられた。また、治療開始 36 週陰性化には、治療開始 12 週での  $2\log$  以上の HCV-RNA 減少のみならず、治療開始 24 週での HCV-RNA 量が  $1.2\log$  未満であることが必要である可能性が示唆された。

#### 共同研究者

林 紀夫 関西労災病院 病院長  
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

dynamics を判定し、HCV-RNA 早期減少率や陰性化時期と治療効果との関連を検討し、厚生労働省 C型肝炎治療に対するガイドラインの検証を試みた。

#### A. 研究目的

近年、HCV-RNA 量測定において、従来の Amplicor 法と比較して、より高感度測定が可能である Real time PCR 法が導入された。Real time PCR 法では、HCV-RNA 陰性化時期などが従来法と異なることから、C型肝炎に対する Peg-IFN/Ribavirin 併用療法における陰性化時期からみた治療効果予測の再検討が必要である。今回、Real time PCR 法を用いて HCV

#### B. 研究方法

大阪大学および Osaka Liver Forum 関連施設において、Peg-IFN $\alpha 2b$ /Ribavirin 併用療法を施行した C型慢性肝炎のうち、Real-time PCR 法により HCV-RNA 陰性化を判定した、genotype1型高ウイルス( $\geq 5 \log \text{ IU/ml}$ )症例342例、genotype2型高ウイルス( $\geq 5 \log \text{ IU/ml}$ )症例164例を対象とした。genotype1型高ウイルス症例の平均年齢は、 $57.4 \pm 10.2$ 歳、男性156例、

女性185例、開始時平均 HCV-RNA 量6.5 log IU/ml、平均血小板数 $16.7 \pm 5.7 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 、genotype2型高ウイルス症例の平均年齢は、 $53.3 \pm 13.1$ 歳、男性74例、女性90例、開始時平均 HCV-RNA 量6.4 log IU/ml、平均血小板数 $18.2 \pm 5.9 \times 10^4 / \mu\text{l}$ であった。

### C. 研究結果

#### <Genotype1型>

Real time PCR 法における治療開始4/12/24/36/48週のHCV-RNA 陰性化率は、7 / 44 / 79 / 82 / 83%であり、治療開始24週以降はほぼ同率であった。48週治療におけるHCV-RNA 陰性化時期別著効率は、HCV-RNA 陰性化時期:0-4週 / 5-8週 / 9-12週 / 13-16週 = 著効率:100%(17/17) / 97%(33/34) / 76%(45/59) / 35%(6/17)であった。一方、治療開始早期HCV-RNA 減少率における検討では、HCV-RNA 減少率が治療開始4週: $< 1\text{log}(n=20)$ 、8週: $< 3\text{log}(n=21)$ 、12週: $< 4\text{log}(n=31)$ の症例からは、治療前HCV-RNA 量に関わらず著効は1例も得られなかった。

次に、厚生労働省C型肝炎治療に対するガイドラインの検証を試みた。ガイドラインでは、genotype1型高ウイルス量症例における長期投与の基準として、治療開始36週までにHCV-RNA が陰性化する必要があるが、12週HCV-RNA 減少率: $< 2\text{log}$ の症例( $n=32$ )や、12週HCV-RNA 減少率: $\square 2\text{log}$ であっても24週HCV-RNA: $\square 1.2 \text{ log IU/ml}(n=14)$ では、1例も36週陰性化が得られず、12週HCV-RNA 減少率: $\square 2\text{log}$ かつ24週HCV-RNA: $< 1.2 \text{ log IU/ml}(+)$ を満たす症例においてのみ、63%(17/27)に36週時陰性化が得られた。さらに、Late responder に対する長期投与の有用性について、13-16週陰性化例の著効率は、48週投与の35%に対し72週投与では67%(10/15)と72週治療群で高率であり( $p=0.08$ )、17-20週 / 21-24週 / 25-36週 = 著効率:50%(5/10) / 40%(4/10) / 33%(2/6)であった。一方、36週超

の陰性化例では72週投与においても著効が得られなかった(0/5)。

#### <Genotype2型>

Real time PCR 法における治療開始4/12/24週のHCV-RNA 陰性化率は、54 / 92 / 93%であり、24週治療におけるHCV-RNA 陰性化時期別著効率は、0-4週 / 5-8週 / 9-12週 = 90%(54/62) / 73%(24/38) / 60%(3/5)であった。

### D. 考察

Peg-IFN/Ribavirin 併用療法における治療効果予測では、多数の症例が蓄積され、従来法のHCV-RNA 測定法であるAmplicor法では十分な検討がなされてきた。しかし、HCV-RNA 測定限界が、Amplicor法では50IU/ml - 5000KIU/mlであったのに対し、近年導入されたReal time PCR法では、15IU/ml - 69000KIU/mlとより高感度となり、HCV-RNA 陰性化がより厳密に判定され、5000KIU/ml以上の高ウイルス量症例においてHCV-RNA 減少率の判定が可能となったことから、治療効果予測について再検討が必要である。

今回の検討において、HCV-RNA 陰性化症例における著効率は、48週治療において、0-4週:100%、5-8週:97%、9-12週:76%と、EVR例において高率であり、従来法と比較してより高いpositive predictionが可能となった。一方、治療開始からのHCV-RNA 減少率が、治療開始4週: $< 1\text{log}$ 、8週: $< 3\text{log}$ 、12週: $< 4\text{log}$ であれば著効が得られず、著効に対するnegative prediction valueは100%であった。今後、72週治療におけるHCV-RNA 減少率と治療効果の関係や、IL28BSNP別の検討が必要であり、更なる検討を加えたいと考えている。

次に、厚生労働省C型肝炎治療に対するガイドラインの検証であるが、36週までの陰性化例に対する72週投与では著効が得られたのに対し、36週超の陰性化例では著効が得られなかったことから、72週投与の基準として36週陰性化を基準とすることは妥当と考えられ

た。さらに、12週 HCV-RNA 減少率: $<2\log$  の症例からは36週時陰性化が得られなかったことから、治療開始12週での $2\log$  未満の HCV-RNA 減少による治療中止基準も妥当と考えられた。しかしながら、治療開始12週での $2\log$  以上の HCV-RNA 減少が得られても、36週で陰性化が得られない症例が存在することから、このような症例に36週まで治療を継続することは、副作用や医療経済上の負担も看過できない問題である。よって、36週以前に36週時陰性化を予測することが重要であり、今回の検討によって、12週 HCV-RNA 減少率: $\geq 2\log$  かつ 24 週 HCV-RNA: $< 1.2 \log$  IU/ml(+)を満たす症例においてのみ、36週時陰性化が得られることが明らかとなった。この指標は、36週以前の治療中止について、判断基準の一つとなる可能性が示唆される。

以上、Peg-IFN/Ribavirin 併用療法は高齢者において副作用が少なくなく、治療開始前の著効・無効予測だけでなく、個々の症例において経時的に治療効果予測を行いながら、治療の継続・中止について検討する必要があることから、HCV-RNA 減少率による著効・無効予測は、治療方針の決定について有用であると考えられた。

#### E. 結論

厚生労働省 C 型肝炎治療に対するガイドラインにおける、治療開始12週での $2\log$  未満の HCV-RNA 減少による治療中止基準、治療開始13-36週陰性化例に対する長期投与は妥当であると考えられた。治療開始36週陰性化には、治療開始12週での $2\log$  以上の HCV-RNA 減少のみならず、治療開始24週での HCV-RNA 量が $1.2\log$  未満であることが必要である可能性が示唆された。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1.論文発表

- 1) 竹原徹郎. C 型肝炎に対する抗ウイルス治療の現況と今後の展望. YAKUGAKU ZASSHI 130: 143-156, 2010.
- 2) Miyagi T, Takehara T, Nishio K, Shimizu S, Kohga K, Tatsumi T, Kanto T, Hiramatsu N, Hayashi N. Altered interferon-alpha-signaling in NK cells from the patients with chronic hepatitis C virus infection. **J Hepatol** **53**: 424-430, 2010.

##### 2.学会発表

- 1) 小瀬嗣子、平松直樹、薬師神崇行、望月 圭、吉田雄一、石田 永、木曾真一、尾下正秀、三田英治、伊藤敏文、乾 由明、吉原治正、今井康陽、加藤道夫、考藤達哉、笠原彰紀、竹原徹郎、林 紀夫. “Real time PCR 法を用いた HCV RNA 測定系における C 型肝炎に対する Peg-IFN/RBV 併用療法の治療効果予測” 一般演題. 第 46 回日本肝臓学会総会. 山形. 2010.
- 2) 小瀬嗣子、平松直樹、薬師神崇行、望月 圭、萩原秀紀、三田英治、吉原治正、今井康陽、石田 永、考藤達哉、笠原彰紀、竹原徹郎、林 紀夫. “Real time PCR 法を用いた HCV-RNA 測定系における C 型肝炎に対する Peg-IFN/RBV 併用療法の治療効果予測” 一般演題. 第 14 回日本肝臓学会大会. 横浜. 2010.

#### H.知的所有権の出願・取得状況

##### 1.特許取得

なし

##### 2.実用新案登録

なし

##### 3.その他

なし

# 厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）

## 分担研究報告書

### PEGIFN/RBV 併用療法の IL28B と治療効果不一致例の特徴

研究分担者 武蔵野赤十字病院消化器科 泉 並木

**研究要旨：**難治性 C 型慢性肝炎に対してペグインターフェロンとリバビリン併用が第一選択となっており、ウイルス反応性が宿主 IL28B 遺伝子多型と関連していることが明らかになった。しかし、IL28B が minor allele であってもウイルス消失(SVR)が得られたり、major allele であっても無反応(NVR)である例がみられる。この不一致例を解析した。Minor allele であっても SVR になった例では、肝線維化が軽度で血小板数が保たれており、肝脂肪化が軽度であった。また、HCVRNA の陰性化が遅延するものの、72 週間の延長治療を行うことによって SVR が得られていた。IL28B が major であっても NVR となった例では、肝線維化進展例であった。HCV ウイルス変異とは明らかな関連性はみられなかった。IL28B によって治療法を決める場合には、肝生検による線維化や脂肪化を考慮して、例外的な反応がみられることを考慮して治療方針を決定していく必要がある。

#### A. 研究目的

Genotype 1b型かつ高HCVRNA量の難治性C型慢性肝炎に対してペグインターフェロン (PEGIFN) とリバビリン (RBV) 併用が第一選択となっている。その治療効果がHCVウイルスの変異と関連するが、さらに宿主のIL28B遺伝子多型によって規定されることが明らかになった。IL28Bがminor alleleの例では治療中にHCVRNA が陰性化しない無反応(null response; NVR)となる例が多く、最終的に持続的ウイルス陰性化(SVR)が得られないことが多い。また、major alleleでは一旦HCVRNAの陰性化が得られることが多く、NVRは少ない。しかし、IL28Bのalleleと、PEGIFNとRBV併用療法による治療効果が異なる不一致例がしばしばみられ、これらの症例の特徴を把握しておくことが治療戦略をたてるのに重要であり、解析を行った。

#### B. 研究方法

Genotype 1b型かつ高HCVRNA量の難治性C型慢性肝炎に対してPEGIFN  $\alpha$  2bとRBV併用治療を行い、治療効果が判明している409例を対象とした。IL28Bはrs8099917の多型を測定し、TTをmajor allele、TGまたはGGをminor alleleに分類した。治療前のHCVコア

70と91変異、およびISDR変異を直接塩基配列決定法によって測定した。治療開始後HCVRNAが一度も陰性化しない症例をnull responder(NVR)、一度陰性化した再燃した例をrelapseとし、治療終了6カ月後までHCVRNAが陰性になっていた例をsustained virological response(SVR)と判定した。全例治療開始前に肝生検を行い、新犬山分類で肝組織所見を評価した。HCVRNAはreal-time PCR法で測定した。PEGIFN  $\alpha$  2bとRBVは、体重あたりの規定量を投与した。

(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

治療効果が判定できたPEGIFN  $\alpha$  2bとRBV併用409例のうち、SVRがintention-to-treat(ITT)で41%、

perprotocol(PPS)で65%であった。治療中HCVRNAが陰性化しないNVRが13%、一度HCVRNAが陰性化するが再燃するrelapse例が22%であった。IL28Bのallele頻度をC型慢性肝炎全体で解析したところ、re 8099917がmajor alleleのTTであったのが73.1%、minor alleleのTGが25.3%、GGが1.6%であった。それぞれのalleleと治療効果の関連を検討したところ、major alleleの症例ではSVRが54%にみられていたが、relapseが39%、NVRが7%であった。一方、minor alleleの症例ではSVRは16%であり、relapseは28%、NVRが54%であった。

IL28BがTGまたはGGのminorの症例で、治療効果がSVRになった不一致例が11例みられた。この11例は40歳、50歳代の若年者が多く、肝生検で線維化が軽度のF1,F2の例が多く、肝脂肪化が10%未満の軽度例が多かった。また血小板が高く保たれ、 $\gamma$  GTPが低い例が多かった。1例はISDRが5か所変異のmutant型で、70歳代の高齢にもかかわらずHCVRNAが4週で陰性化し、SVRが得られた。他の例では治療開始後のHCVRNAの陰性化が13週以降に遅延する例が9例であり、陰性化する例でも反応が遅かった。しかし、一旦HCVRNAが陰性化した場合には72週間の延長治療を行うことによってSVRが得られた。HCVRNA陰性化が遅延したにも関わらず、72週間の延長治療によってSVRが達成された症例では、ITPA遺伝子多型がminor typeの貧血になりにくい例であった。

IL28BがTTのmajorの症例で治療開始後にHCVRNA陰性化が得られないNVR例が7%にみられた。NVR例では女性が多く、肝線維化進展例が多かった。また、 $\gamma$  GTPが高値、血清クレアチニン低値、LDLコレステロール低値などの特徴があった。さらに、ISDRが野生型が多く、コアaa70がアルギニンへの変異例が多かった。これらの症例では、治療中にHCVRNAが陰性化せずNVRとなっていた。

#### D. 考察

C型慢性肝炎に対してペグインターフェロン(PEGIFN)とリバビリン(RBV)併用が第一選択となっている。その治療効果がHCVウイルスの変異と関連するが、さらに宿主のIL28B遺伝子多型によって規定されることが明らかになった。IL28Bがminor alleleの例では

治療中にHCVRNAが陰性化しない無反応(null response; NVR)となる例が多く、最終的に持続的ウイルス陰性化(SVR)が得られないことが多い。しかし、例外となる症例がみられ、この特徴を把握しておくことが治療方針の決定のために重要と思われる。

Minor alleleであってもSVRが得られた例では、肝線維化や脂肪化が軽度であり、血小板数が多くHCVRNA陰性化が遅延するが72週間の治療をうけていることが特徴であった。そこでminor alleleの例では肝線維化や脂肪化を把握して血小板数が保たれている場合には治療適応を考慮すべきと考えられた。

逆にmajor alleleであっても治療開始後HCVRNAが陰性化しないNVRに関与する因子として、女性、肝線維化進展、 $\gamma$  GTP高値、LDLコレステロール低値があげられた。これらの特徴がみられた場合には、新薬まで治療を待つという選択が考えられる。これら宿主側遺伝子多型情報を参考にして、治療を考慮することが重要な課題になると考えられた。

#### E. 結論

宿主IL28B遺伝子多型を測定し、minor alleleであってもSVRになった例では、肝線維化が軽度で血小板数が保たれており、IL28BがmajorであってもNVRとなった例では、肝線維化進展、 $\gamma$  GTP高値であった。IL28Bによって治療法を決める場合には、肝生検による線維化や脂肪化を考慮して、例外的な反応がみられることを考慮して治療方針を決定していく必要がある。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

(1)Asahina Y, Izumi N, et al. Effect of aging on risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2010;52:518-27.(2)Kurosaki M, Izumi N, et al. Pre-treatment prediction of response to pegylated-interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C using genetic polymorphism in IL28B and viral factors. *J Hepatol* 2010 in press.(3) Kurosaki M, Izumi N, et al. Hepatic steatosis in chronic hepatitis C is a significant risk factor for developing hepatocellular carcinoma independent of age, sex, obesity, fibrosis stage and response to interferon

therapy. Hepatol Res 2010;40:870-7.(4) Izumi N. et al.  
Predictors of virological response to a combination therapy with  
pegylated interferon plus ribavirin including virus and host factors.  
Hepat Res Treat 2010;2010;70362.

## 2. 学会発表

1. 朝比奈靖浩他.第46回日本肝臓学会総会シンポジウム、平成22年5月27日、山形. 2.黒崎雅之他. 第46回日本肝臓学会総会ワークショップ山形、3. 朝比奈靖浩他 第14回日本肝臓学会大会パネルディスカッション 平成22年10月15日 横浜. 4.黒崎雅之他 第14回日本肝臓学会大会 平成22年10月14日 横浜. 5 加藤知爾他 第37回日本肝臓学会総会シンポジウム 平成22年12月4日、東京

## H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

今回の研究については予定なし。



# 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）

## 分担研究報告書

### IFN 治療と抑うつ状態出現に関する研究

研究分担者 野村秀幸 国家公務員共済組合連合会 新小倉病院 診療部長

**研究要旨：**PEG-IFN/RBV 治療により C 型慢性肝炎の治療効果は向上したが、抑うつ患者には治療制限がある。PEG-IFN/RBV (PR) 治療と IFN $\beta$ /RBV (FR) 治療患者へ、治療 12 週目にアンケート調査 (BDI-II、PSQI-J) を行った。BDI-II 14 点以上は、PR 群が有意に高く、PSQI-J 10 点以上も PR 群が有意に高かった。BDI-II 14 点以上の患者では、PR 群の PSQI-J は 13.6 で、FR 群の 7.0 に比べ有意に高かった。IFN $\beta$ /RBV 治療は PEG-IFN/RBV 治療に比べ、抑うつ傾向、不眠傾向の出現は低かった。PEG-IFN/RBV 治療による抑うつ患者は、不眠傾向が強かった。

#### 共同研究者

谷本博徳	新小倉病院肝臓内科	医長
山下信行	新小倉病院肝臓内科	部長
河野聡	北九州医療センター	医長
下田慎治	九州大学医学部修復内科学	

#### A. 研究目的

2004 年 12 月から高ウイルス量の C 型慢性肝炎に対してペグインターフェロン  $\alpha$ ・リバビリン (PEG-IFN/RBV) 併用治療が開始され、著効率 (SVR 率) は向上した。しかし、治療期間が長期間となる。治療開始 8 から 12 週目に PEG-IFN $\alpha$  製剤使用による不眠や抑うつ状態が出現し、治療中止例も約 5%にみられる。また、抑うつ傾向の患者の治療が制限されている。うつ状態出現の低い IFN $\beta$  を用いた IFN $\beta$ /RBV 治療が 2010 年 10 月から開始された。抑うつ症状や不眠は患者からの訴えによるものが多く、その出現時期、程度の判定は困難である。今回我々は、PEG-IFN/RBV 治療と IFN $\beta$ /RBV 治療患者にアンケート調査を行い、不眠の出現、抑うつ状態の出現・程度について検討を行ったので報告する。

#### B. 研究方法

1) 対象：2010 年 3 月から 6 月までに新小倉

病院で IFN 治療を開始した IFN 治療未治療の C 型慢性肝炎を対象とした。男性 32 例、女性 20 例で、年齢は 39 歳から 81 歳で、平均年齢は 59.1 歳であった。PEG-IFN/RBV (PR) 治療患者 28 例、IFN $\beta$ /RBV (FR) 治療患者 22 例であった。12 週目までの中止、IFN の減量症例はなかった。

登録時除外症例：登録時に CES-D テストを行い、うつ状態患者は除外した。抗うつ剤と就眠剤使用者および抗うつ剤と就眠剤使用既往者も除外した。

#### 2) 治療方法

PEG-IFN/RBV 群は、PEG-IFN として PegIntron (80 $\mu$ g から 100 $\mu$ g) を用いて週 1 回皮下注を行い、Rebetol (400mg から 800mg) を毎日経口投与した。IFN $\beta$ /RBV 群は、IFN $\beta$  として Feron (600 万単位) を用いて開始 4 週間は連日静注、その後は週 3 回静注を行い、Rebetol (400mg から 800mg) を毎日経口投与した。

#### アンケート調査

BDI-II (Beck Depression Inventory) 日本語版と PSQI-J (ピッツバーグ睡眠質問票日本語版) を用いて、治療開始 12 週目に行った。BDI-II は 14 点以上を軽症抑うつ状態とし、PSQI-J は 10 点以上を不眠傾向ありとした。

## インフォームドコンセント

今研究開始前に、新小倉病院の研究審査委員会と倫理委員会の承認を得た。患者へは、登録時に今研究について十分に説明し、承諾を得た。

## C. 研究結果

1) 2群間の対象者の男性比は、PR群が79%、FR群は45%で、有意にPR群の男性比率が高かった ( $p < 0.01$ )。平均年齢はPR群が54.3歳、FR群は62.0歳で有意にPR群に比べ高かった ( $p < 0.05$ )。治療前検査値では、Hb値、血小板数、ALT値、G-GTP値、T.Chol値、FBS値など両群間で差はみられなかった。

2) BDI-IIスコアとPSQI-Jスコアの相関関係は、相関係数  $r = 0.7495$  ( $p < 0.01$ ) で強い相関関係がみられた。

3) IFN治療別のBDI-II、PSQI-Jスコア  
PR群のBDI-IIは、12.6でFR群の5.9に比べ有意に高かった ( $p < 0.01$ )。BDI-II 14点以上は、PR群の39% (11/28) で、FR群の9% (2/22) に比べ有意に高かった ( $p < 0.05$ )。PR群のPSQI-Jは8.0で、FR群は6.2であったが有意差はみられなかった。PSQI-J 10点以上は、PR群の36% (10/28) で、FR群の9% (2/22) に比べ有意に高かった ( $p < 0.05$ )。BDI-II 14点以上の患者では、PR群のPSQI-Jは13.6で、FR群の7.0に比べ有意に高かった ( $p < 0.05$ )。

## D. 考察

今回の検討では、抑うつ状態の検出のためにBDI-IIアンケートを、不眠傾向の検出のためにPSQI-Jアンケートを行った。PEG-IFN/RBV治療によるうつ傾向は、4週目から8週目頃に出現し、12週目には訴えも強くなる。このため我々は、12週目にアンケート調査を行った。また、抑うつ状態の出現が軽いといわれているIFN $\beta$ を用いたIFN $\beta$ /RBV治療患者についても同時期にアンケート調査を行った。BDI-IIでは、14点以上が軽症の抑うつ状態である。

今回の検討では、PR群とFR群のBDI-IIは、有意にPR群が高く、BDI-II 14点以上がPR群の方が高かった。PEG-IFN/RBVに比べIFN $\beta$ /RBV治療では抑うつ傾向の出現が低いことが認められた。一方、PSQI-J 10点以上は、PR群が有意にFR群より高かった。BDI-IIとPSQI-Jは、強い相関関係がみられたが、BDI-II 14点以上の患者では、PSQI-JはPR群が13.6で、FR群の7.0に比べ有意に高く、PEG-IFN/RBV治療における抑うつ状態には不眠傾向もみられた。

## E. 結論

BDI-IIとPSQI-Jは強い相関関係がみられた。IFN $\beta$ /RBV治療はPEG-IFN/RBV治療に比べ、抑うつ傾向、不眠傾向の出現は低かった。PEG-IFN/RBV治療による抑うつ患者は、不眠傾向が強かった。

## F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Kainuma M, Furusyo N, Kajiwara E, Takahashi K, Nomura H, Tanabe Y, Satoh T, Maruyama T, Nakamuta M, Kotoh K, Azuma K, Shimono J, Shimoda S, Hayashi J. Pegylated interferon  $\alpha$ -2b plus ribavirin for older patients with chronic hepatitis C. World J Gastroenterol. 16: 4400-9, 2010.

### 2. 学会発表

1) M. Nakamuta, R. Yada, A. Taketomi, M. Yada, T. Yoshimoto, N. Fukushima, K. Fukuizumi, Y. Maehara, H. Nomura, M. Enjoji ALTERATION IN LIPID AND GLUCOSE (INSULIN SIGNALING PATHWAY) METABOLISM-RELATED GENE EXPRESSION IN HEPATOCELLULAR

CARCINOMA HAS IMPLICATIONS FOR  
TREATMENT USING LIPID MODULATORS.  
EASL (Vienna) 2010.

2) M. Nakamuta, T. Yoshimoto, S. Harada, T.  
Ohashi, N. Fukushima, K. Fukuizumi, T. Fujino,  
H. Nishi, T. Mizutani, N. Harada, H. Nomura, M.  
Enjoji. LIPID MODULATORS (STATINS AND  
EICOSAPENTAENOIC ACID) ACCELERATE  
THE DECLINE OF HCV VIRUS LOAD  
DURING TREATMENT WITH  
PEG-INTERFERON AND RIBAVIRIN. EASL  
(Vienna) 2010.4.

H. 知的財産権の出願・登録状況

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）

## 分担研究報告書

### 透析中 C 型肝炎患者における IFN 治療

研究分担者 桶谷 眞 鹿児島大学大学院消化器疾患・生活習慣病学 講師

**研究要旨：**透析中 C 型肝炎患者に対する IFN 治療の実態を調査した。対象患者の年齢は中央値 57 歳 (29-68) で、男性が 90% を占めた。背景腎疾患は糖尿病性腎症が 50% を占め、高血圧の合併率は 70% と高率であった。HCV serotype は 1 型が 50% で、高ウイルス量例が 60% を占めた。治療前の血液検査では、ヘモグロビン値は  $11.2 \pm 1.6$  g/dl、ALT は中央値 17 IU/L (1-73) であった。治療内容は PEG-IFN  $\alpha$  2a 投与例が全体の 67% を占め、投与量は 90~135  $\mu$ g が多かった。SVR 率は 33% で、低ウイルス量では 75% (3/4) であったが、高ウイルス量での SVR 例はなかった。1 型または 2 型の高ウイルス量例に対する IFN  $\alpha$  2b または PEG-IFN  $\alpha$  2b とリバビリン (RBV) 併用療法では SVR 例がみられたものの、貧血などの副作用により RBV の減量または中止例が多かった。天然型 IFN  $\alpha$  および IFN  $\beta$  は 2 型の低ウイルス量例を対象に施行されており、SVR 率は高かった。

#### 共同研究者

坪内博仁 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科  
消化器疾患・生活習慣病学 教授  
井戸章雄 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科  
消化器疾患・生活習慣病学 准教授  
宇都浩文 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科  
消化器疾患・生活習慣病学 講師

#### 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  
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  
岐阜大学大学院医学研究科消化器病態学  
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

る。しかし、透析患者に対する IFN 療法は、治療例が少なくその治療指針は確立されていない。そこで、今回班員施設を対象に透析中 C 型肝炎患者における IFN 治療の実態調査を行った。

#### B. 研究方法

班員施設を対象に、IFN 治療を施行した透析中 C 型肝炎患者について実態調査を行った。患者の臨床背景、ウイルス学的背景、治療方法、治療効果などを解析した。計 9 施設より 30 例が登録された。

(倫理面の配慮)

Retrospective study であり、調査内容には患者を特定できるような個人情報に含まれていない。

#### A. 研究目的

透析療法の普及と予後の改善とともに近年、HCV 抗体陽性透析患者からの肝硬変、肝細胞癌の発症がみられる。現在、生命予後の期待できる HCV 感染透析患者に対しては、積極的に抗ウイルス療法を行うことが推奨されてい

#### C. 研究結果

##### (1) 患者背景

患者背景を表 1、2 に示した。年齢の中央値は 57 歳で、男性が 90% を占めた。透析期間は 5 年未満の群が最も多く、背景腎疾患は糖尿病性腎症が 50% を占めた。高血圧合併率は 70% と