

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

(Logistic regression analysis)

表 3. 著効に寄与する因子 (多変量解析)

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

(Logistic regression analysis)

表 4. ウイルス消失に寄与する因子 (多変量解析)

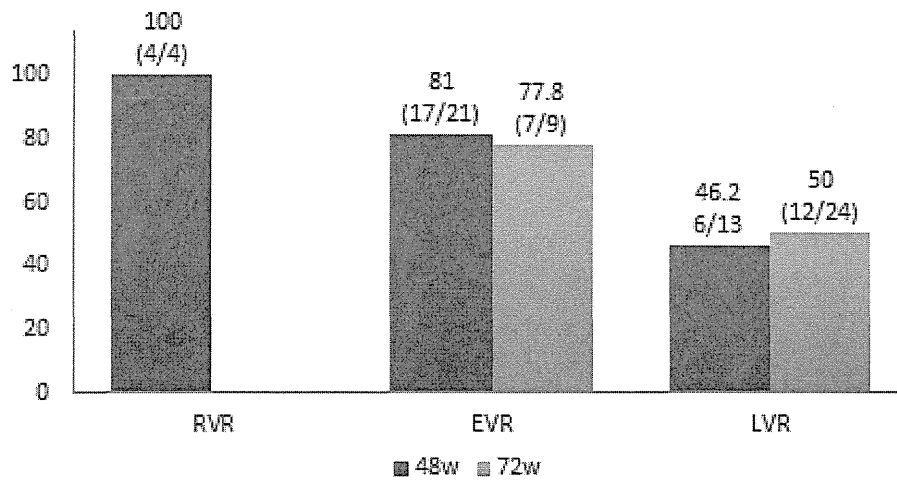


図 1. Genotype1型高ウイルス量(IL28B: minor allele)群におけるHCV-RNA陰性化時期別著効率 (Per protocol analysis)

RVR: 治療開始4週でのHCV-RNA陰性

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

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

厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）

共同研究報告書

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

研究分担者 茶山一彰 広島大学大学院 医歯薬学総合研究科 教授

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

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

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

C. 研究結果

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

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

が見出されなかった。

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

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

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

D. 考察

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

E. 結論

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

れていた。

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

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

論文発表

2011 年度 肝炎関係論文一覧

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

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

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

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

hepatocellular carcinoma. Hepatology
2011;53:1237-1245.

41. Fujimoto Y, Ochi H, Maekawa T, Abe H, Hayes CN, Kumada H, Nakamura Y, Chayama K. A single nucleotide polymorphism in activated Cdc42 associated tyrosine kinase 1 influences the interferon therapy in hepatitis C patients. J Hepatol 2011;54:629-639.

42. Chayama K, Hayes CN, Yoshioka K, Moriwaki H, Okanoue T, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Toyota J, Izumi N, Hiasa Y, Matsumoto A, Nomura H, Seike M, Ueno Y, Yotsuyanagi H, Kumada H. Factors predictive of sustained virological response following 72 weeks of combination therapy for genotype 1b hepatitis C. J Gastroenterol 2011;46:545-555.

H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

今回の研究内容については特になし。

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

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

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

	1回目治療	2回目治療
PEG/体重比 (μg/kg)*	1.5 (0.8-2.0)	1.4 (0.7-2.0)
RBV/体重比 (mg/kg)*	11.3 (3.2-19.5)	11.1 (3.2-19.5)
PEG-IFN総投与量 (μg)*	1920 (1000-4080)	3000 (1120-5820)
RBV総投与量 (mg)*	101400 (38000-308800)	151800 (20700-281800)
TaqMan PCR(Log IU/ml)*	6.4 (4.8-7.3)	6.3 (1.8-7.7)
白血球数 (/mm ³)*	4980 (2700-8400)	4430 (2700-8300)
ヘモグロビン (g/dl)*	14.0 (11.5-16.3)	13.8 (10.4-16.0)
血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)*	17.2 (7.7-26.7)	15.6 (6.7-24.5)
AST (IU/l)*	35 (16-139)	36 (15-303)
ALT (IU/l)*	39 (11-207)	35 (11-462)
γGTP (IU/l)*	30 (10-534)	31 (12-216)
アルブミン (g/dl)*	4.3 (3.2-5.2)	4.1 (2.9-4.8)
尿酸 (mg/dl)*	4.8 (3.4-9.6)	4.9 (3.0-7.1)
Cr (mg/dl)*	0.7 (0.5-1)	0.7 (0.4-1.0)
総コレステロール (mg/dl)*	188 (105-241)	174 (70-242)
中性脂肪 (mg/dl)*	95 (4-291)	125 (33-247)
HDLコレステロール (mg/dl)*	56 (37-82)	55 (32-185)
鉄 (μg/dl)*	110 (57-205)	136 (55-200)
フェリチン (μg/l)*	111.3 (9-511.7)	142.3 (30-591)
HbA1c*	5.4 (4.4-6.1)	5.3 (4.4-6.8)
空腹時血糖 (mg/dl)*	101 (69-255)	101 (81-291)
AFP (μg/l)*	5 (1-89.8)	5 (1.4-63.2)

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

	IL28B (rs8099917)	
	TT	nonTT
SVR	17	17
non-SVR	12	33
P=0.04 Fisher's exact test		

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

	1回目治療	2回目治療
性別 (M/F)	41/38	
体重 (kg)*	57 (41-81.1)	
身長 (cm)*	158 (143.1-178)	
BMI (kg/m ²)*	22.1 (17.7-37.7)	
Genotype (2a/2b/G2)	35/29/15	
IL28B (TT/TG/GG/ND)	37/16/1/25	
ITPA (CC/CA/AA/ND)	37/9/3/30	
高血圧 (なし/あり/ND)	64/14/78	
糖尿病 (なし/あり)	7/1/8	
輸血歴 (なし/あり/ND)	52/20/7	
肝疾家族歴(無/有/ND)	40/9/30	
臨床診断名 (CH/LC/ND)	64/5/10	
Fibrosis (G1/2/3/4/ND)	3/31/17/9/2/17	
Activity (0/1/2/3/ND)	3/30/26/3/17	
効果判定 (TR/NR/SVR)	67/11/1	21/8/50
治療開始時の年齢*	61 (27-72)	63 (27-74)
治療期間 (w)*	24 (12-58)	47 (23-96)
陰性化確認 (w)*	8 (1-20)	5.5 (2-24)
PEG-IFN減量(無/有/ND)	55/20/4	39/5/1
RBV減量(無/有/ND)	45/29/5	30/14/1
Alpha 2a減量(無/有/ND)	-	25/8/1
RBV減量(無/有/ND)	-	17/16/1

表5 2回目の治療期間と1回目の治療期間との差(週)と治療効果との関係

	non-SVR	SVR
<18w	17	17
>=18w	12	33
P=0.033		

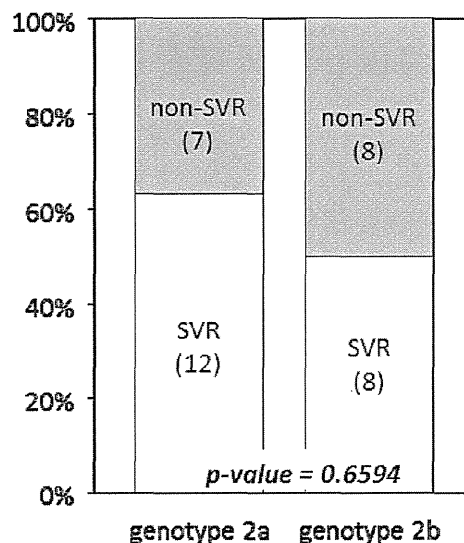


図1 genotype 2a, 2b 別にみた Peg-interferon alpha 2b+ ribavirin 併用療法を2回行った45例の治療成績

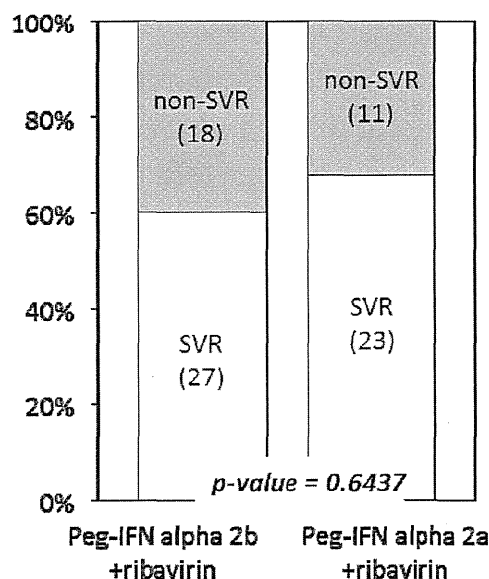


図2 2回目治療を Peg-IFN alpha 2a に変更した症例と変更しなかった症例の治療率の比較

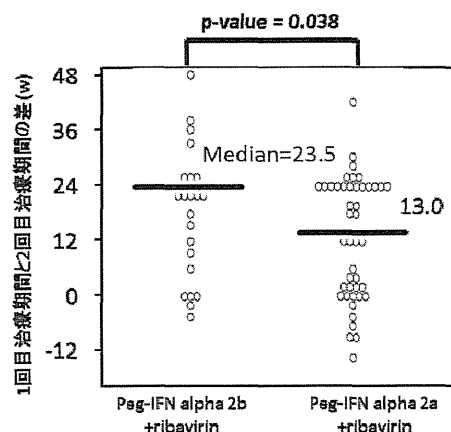


図3 2回目治療を Peg-IFN alpha 2a に変更した症例と変更しなかった症例の治療延長期間の比較

厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）

共同研究報告書

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

研究分担者 清家正隆 大分大学医学部附属病院 肝疾患相談センター診療准教授

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

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

実態調査協力施設

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

健康科学専攻人間環境学講座消化器疾患・
生活習慣病学

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

対象と方法:

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

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

C. 研究結果

1. PSE・脾摘前の臨床背景

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

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

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

2. 完遂率と中止率

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

3. 治療成績

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

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

4. 合併症

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

5. 累積生存率と治療後の発癌

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

D. 考察

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

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

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

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

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

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 学会発表
2. 論文発表

H.知的所有権の出願・取得状況

1.特許取得

今回の研究内容については特になし。

表1. PSEおよび脾摘併用IFN症例の背景

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

*臨床検査値の解析はPSE及び脾摘前のデータの比較である

HCV量・型別SVR

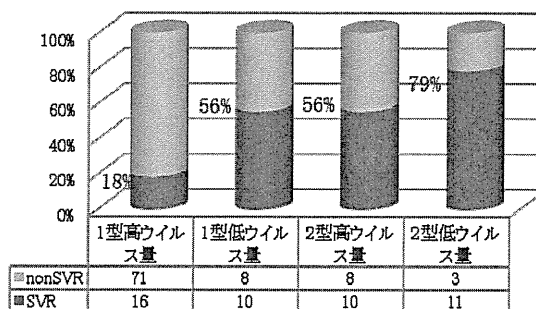


図1.投与中や評価できない12症例を除く全症例の治療成績

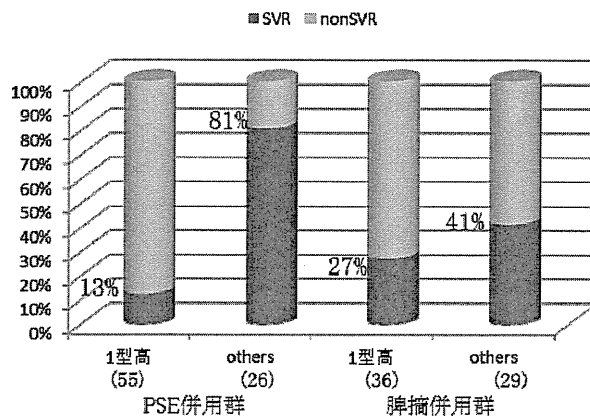


図2.両群おける治療成績

厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）

共同研究報告書

HBV genotype A の慢性肝炎の治療効果

研究代表者 熊田博光 国家公務員共済組合連合会虎の門病院分院長

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

登録施設

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

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

B. 研究方法

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

A. 研究目的

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

- 大分大学 3例
- 計 101例

上記、全国の HBV genotype A の症例を解析した。

C. 研究結果

1. 治療法別にみた HBs 抗原陰性化率

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

2. IFN 治療を施行した慢性肝炎の開始時の背景

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

3. IFN 投与中の ALT 値の推移

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

4. IFN 治療開始時の ALT 値別にみた HBs 抗原陰性化率

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

E. 結論

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

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 学会発表

特記すべきことなし

2. 論文発表

特記すべきことなし

H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

今回の研究内容については特になし。

表1. HBV Genotype A の慢性肝炎治療法別開始時の背景

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

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

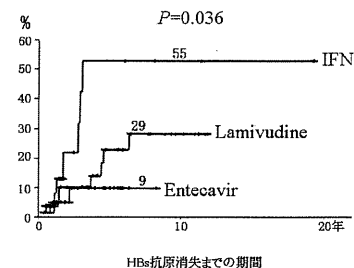


表2. IFN治療を施行したHBV Genotype Aの開始時の背景

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

図2.IFN投与中のALT値の推移

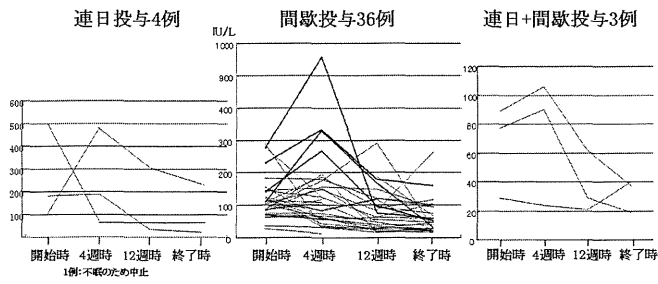


表4.IFN治療開始時のALT値別にみたHBs抗原陰性化率

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

P=0.245

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

非代償性肝硬変に対する核酸アナログ製剤の治療効果に関する研究

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 教授

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,有効性と長期予後について検討した.当班会議の班員施設よりアンケート調査にて集積された抗ウイルス療法施行のB型非代償性肝硬変は110例であった. ChildB 以上, AFP 値 1000 未満の 86 例が解析可能症例であった. 平均使用期間は 46.1 ヶ月(0.4-167.5 ヶ月), 開始時に 77 例に腹水を認め, 治療後を含めた肝癌合併は 31 例認めている. 6 ヶ月後の非代償症状を効果判定とし 49 例(61.3%)が有効と判断された. 開始時の Child-Pugh スコアリングでは 平均 10.0 ± 1.9 点であり, 投与後は平均 7.8 ± 2.3 点まで改善を認めている. 解析時の長期経過では 59 例の生存と 27 例の死亡(癌死 10 例および肝不全死 15 例, その他 2 例)であった. 全体の長期予後としては 1 年生存率 90.5%, 3 年生存率 72.7%, 5 年生存率 64.4%であった, 今回の検討では, 長期予後に寄与する因子を検討すると, 抗ウイルス剤の治療効果が予後を改善する最も有意な因子であり, その他高度静脈瘤(F2 以上)の存在, 肝細胞癌の合併, 高齢, 抗ウイルス剤の反応性(2Log 以上の改善)が予後に影響する因子と考えられた.

調査協力施設

虎ノ門病院肝臓センター

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

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

新小倉病院内科

東北大学大学院医学系研究科消化器病態学

藤田保健衛生大学肝胆膵内科学

大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学

武蔵野赤十字病院消化器科

信州大学医学部内科学講座

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

岐阜大学大学院医学研究科消化器病態学

岐阜市民病院消化器内科

岐阜県総合医療センター消化器科

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 型肝炎ウイルスキャリアの 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. 昨年までの当院における検討にて非代償性肝硬変患者に対する抗ウイルス療法の安全性は確立していると考えられるため, 今年度は多施設でのレトロスペクティブな解析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るか否か, 非代償性肝硬変の予後因子などを検討することを目的としている.

B. 研究方法

(1) 当班会議の研究班の所属施設よりアンケート調査を行い, これまでに非代償性肝硬変に対し抗ウイルス療法を施行された症例を集積. それに基づきレトロスペクティブな解析を行い, その有効例と無効例の治療効果の差異を検討する.

また、長期予後を検討し、今回の多施設データに基づき長期予後に有用な因子を明らかにすることにより、最終的にはより有用性の高いガイドライン策定を目的としている。

【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(肝の容積)

・栄養学的評価(筋肉量, 脂肪量, その他)

○有効性の総合評価を 6 ヶ月経過した時点で検討する。

○有効例と無効例の治療効果の差異を検討する

○長期生存に関与する因子を解析する。

(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。当班員所属諸施設より合計 110 例の登録があり、そのうち、Child B 以上でかつ AFP 値 1000 未満を解析可能症例と考え、合計 86 症例について解析を行った。B 型非代償性肝硬変症例 86 例(男性 63 例, 女性 23 例, 平均年齢 55.7 ± 10.9 歳)。初期投与された抗ウイルス剤はラミブジン 51 例, エンテカビル 35 例を使用されている。腹水症例は 77 例(89.5%)に認め、そのうち 50 例は中等度以上の症例であった。肝性脳症の合併例も 11 例(12.8%)みられた。治療後を含む肝細胞癌合併症例は 31 例であり、記載されている症例では stage1-2 は 11 例, stage3-4 は 9 例であった。食道静脈瘤の合併は 81 例に確認され、F3/4 の高度静脈瘤は 38 例認めている。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 46.1 ヶ月(0.4-167.5 ヶ月)である。

治療効果(全体)

	投与開始前	効果判定時	P
有効率		44例(60.3%)	
Child-Pugh	10.0±1.9	8.6±2.3	<.0001
TB	3.5±2.9 mg/dl	2.2±1.5 mg/dl	.0007
Alb	2.8±0.5 g/dl	3.1±0.5 g/dl	.0017
PT	50.5±16.5 %	61.3±15.8 %	.0006
AST	101.9±172 IU/dL	46.4±20.7 IU/dL	.0113
ALT	87.8±138.8 IU/dL	31.7±19.3 IU/dL	.0115
Hb	11.2±2.3 g/dl	11.5±2.1 g/dl	N.S.
Plt	8.3±7.1万 /ul	8.0±4.4万 /ul	N.S.
AFP	60.6±102.3 mg/dl	14.9±22.7 mg/dl	.0015
HBV-DNA	6.4±2.5 Log	3.1±1.2 Log	<.0001

投与開始時(平均)(図1)は Alb 2.8g/dl, PT 50.5%, T.Bil 3.5mg/dl, AST 101.9IU/dl, ALT 87.8IU/dl, plt 8.3 万/ul, HBV-DNA 6.4 Log copy/ml, 肝予備能の評価としては Child-Pugh スコア平均 10.0 点(7-14 点)であった。効果判定時期を投与開始 6 ヶ月とした解析では腹水消失を主とし有効率は 44 例(60.3%)であった。治療効果(平均)は Alb 3.1g/dl, PT 61.3%, T.Bili 2.2mg/dl, AST 46.4IU/dl, ALT 31.7IU/dl, plt 8.0 万/ul, HBV-DNA 3.1Log copy/ml, Child-Pugh スコアは平均 8.6 点へと抗ウイルス剤投与により改善を認めている。確認しうる限りでは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。抗ウイルス剤の治療効果に影響を及ぼす因子は、解析する範囲内では有意なものを得られなかったが、ウイルス量の変化が 2.0Log 以上の著効例や、高度静脈瘤の合併が比較的可能性のある因子として考えられた。班員諸施設より寄せられたデータにおいて、平成 23 年 10 月末までの最終転帰の検討では 59 例(68.7%)の生存が確認され、27 例の死亡を認めている。死亡例の内訳は癌死 10 例, 肝不全死 15 例, その他 2 例であった。全体の長期予後としては 1 年生存率 90.5%, 3 年生存率 72.7%, 5 年生存率 64.4%であり、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最も効果が高いのは、抗ウイルス剤の治療効果で(P<0.0001)(図 2)、次いで F2 以上の高度静脈瘤、開始時の肝細胞癌の合併、高齢、抗ウイルス療法の低反応性(2.0Log 未満の低下)が予後を悪くする因子と考えられた。

D. 考察

多施設のレトロスペクティブな検討において、非代償性肝硬変の抗ウイルス療法は副作用等の問題は認められず、安全に投与できることが確認された。

抗ウイルス療法による治療効果により、各種パラメータは改善を認められたが、自覚症状、特に腹水の改善には有意な因子は特定されなかった。肝細胞レベルでは予備能は改善していると考えられるが、肝硬変、特に今回のような非代償期では慢性肝炎と比し高度な肝の線維化により門脈圧亢進症状を初めとした肝内外での血流動態の改善までには至らないためと考えられた。

それに比し長期予後においては抗ウイルス療法により治療効果があった症例の良好な長期予後が確認され、積極的な抗ウイルス療法が推奨されると考えられた。

E. 結論

今年度の多施設の解析にても、非代償性肝硬変においては抗ウイルス療法は安全かつ有効な治療と考えられ、予後を改善する可能性が高いと結論される。

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) Shimizu M, Sakai H, Shirakami Y, Iwasa J, Yasuda Y, Kubota M, Takai K, Tsurumi H, Tanaka T, Moriwaki H. Acyclic retinoid inhibits diethylnitrosamine-induced liver tumorigenesis in obese and diabetic C57BLKS/J-⁺(db)/⁺Lepr(db) mice. *Cancer Prev Res* 2011; 4: 128-136.
- 2) Shimizu M, Sakai H, Shirakami Y, Yasuda Y, Kubota M, Terakura D, Baba A, Ohno T, Hara Y, Tanaka T, Moriwaki H. Preventive effects of (-)-epigallocatechin gallate on diethylnitrosamine-induced liver tumorigenesis in obese and diabetic C57BL/KsJ-*db/db* Mice. *Cancer Prev Res* 2011; 4: 396-403.
- 3) Shimizu M, Yasuda Y, Sakai H, Kubota M, Terakura D, Baba A, Ohno T, Kochi T, Tsurumi H, Tanaka T, Moriwaki H. Pitavastatin suppresses diethylnitrosamine-induced liver preneoplasms in male C57BL/KsJ-*db/db* obese mice. *BMC Cancer* 2011; 11: 281.
- 4) Shimizu M, Sakai H, Moriwaki H. Chemoprevention of hepatocellular carcinoma by acyclic retinoid. *Front Biosci* 2011; 16: 759-769.

- 5) Osawa Y, Kanamori H, Seki E, Hoshi M, Ohtani H, Yasuda Y, Ito H, Suetsugu A, Nagaki M, Moriwaki H, Saito K, Seishima M. L-tryptophan-mediated enhancement of susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease is dependent on the mammalian target of rapamycin. *J Biol Chem* 2011;286:34800-34808.
- 6) Osawa Y, Seki E, Kodama Y, Suetsugu A, Miura K, Adachi M, Ito H, Shiratori Y, Banno Y, Olefsky JM, Nagaki M, Moriwaki H, Brenner DA, Seishima M. Acid sphingomyelinase regulates glucose and lipid metabolism in hepatocytes through AKT activation and AMP-activated protein kinase suppression. *FASEB J* 2011;25:1133-1144.
- 7) Chayama K, Hayes CN, Yoshioka K, Moriwaki H, Okanoue T, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Toyota J, Izumi N, Hiasa Y, Matsumoto A, Nomura H, Seike M, Ueno Y, Yotsuyanagi H, Kumada H. Factors predictive of sustained virological response following 72 weeks of combination therapy for genotype 1b hepatitis C. *J Gastroenterol* 2011;46:545-555.
- 8) Tatsukawa H, Sano T, Fukaya Y, Ishibashi N, Watanabe M, Okuno M, Moriwaki H, Kojima S. Dual induction of caspase 3- and transglutaminase-dependent apoptosis by acyclic retinoid in hepatocellular carcinoma cells. *Mol Cancer* 2011;10:4.

1. 学会発表

- 1) 内木隆文他：新劇症肝炎肝移植ガイドラインを用いた治療効果判定への応用 第47回日本肝臓学会総会 ワークショップ8 新潟 2011.6
- 2) 内木隆文他：スコアリングシステムによる劇症肝炎肝移植ガイドラインを用いた治療効果判定への応用 JDDW2011 ワークショップ9 福岡 2011.10

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。

II. 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

透析中 C 型肝炎に対する PEG-IFN α 2a 治療の検討に関する研究

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;鹿児島県下の透析施設を対象に、HCV 抗体陽性透析患者の予後を調査した。HCV 抗体陽性者の 3 年間の死亡率は約 30%で、肝不全死は死因の 12%を占めた。次に、班員施設を対象に、透析中 C 型肝炎に対する PEG-IFN α 2a 治療の実態調査を行った。PEG-IFN α 2a 投与量がガイドラインの推奨量以下の症例も多くみられた。PEG-IFN α 2a の減量は 28%、副作用による中止は 24%であった。Peg-IFN α 2a 治療により、低ウイルス量は全例 SVR となったが、高ウイルス量の SVR 例はなかった。2 型高ウイルス量では、75%が EVR となったが再燃した。PEG-IFN α 2a+DFPP 併用療法例における治療中の HCV RNA 量の動態を解析したところ、DFPP 併用により血中 HCV RNA 量は早期に減少したが、ウイルス学的効果は Peg-IFN α 2a の反応性に関係していた。

HCV 感染透析患者に対する Peg-IFN α 2a 治療に際しては、患者背景や合併症を考慮して適応を判断する必要がある。また、Peg-IFN α 2a 治療中は貧血の管理が重要と思われた。高ウイルス量例に対しては、リバビリン併用や DFPP 併用などの治療法の検討が必要と考えられた。

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
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
大分大学医学部第一内科学

A. 研究目的

日本透析医学会が作成したガイドラインでは、生命予後の期待できる HCV 感染透析患者に対しては PEG-IFN α 2a を中心とした抗ウイルス療法を推奨している。また、ガイドラインでは、高ウイルス量には PEG-IFN α 2a 135 μ g、低ウイルス量には PEG-IFN α 2a 90 μ g の投与を推奨している。しかし、HCV 感染透析患者の予後は明らかでなく、PEG-IFN α 2a の治療成績も不明である。今回、鹿児島県下の透析施設を対象に、HCV 感染透析患者の予後を調査した。また、班員施設を対象に透析中 C 型肝炎に対する PEG-IFN α 2a の治療成績を検討した。

B. 研究方法

2006 年のアンケート調査では、対象施設の HCV 抗体陽性者は 250 名であった。2009 年に再調査を実施し、これら 250 名の予後と臨床背景を解析した。次に、班員施設を対象に、透析中 C 型肝炎に対する PEG-IFN α 2a 治療の実態調査を行い、抗ウイルス効果や副作用を明らかにした。また、PEG-IFN α 2a+二重濾過血漿交換