

9. 血清 ALT 値正常 C 型肝炎に対する PEG-IFN/RBV 併用療法の発がん抑制効果 についてに関する研究	294
	竹原 徹郎
10. HCV 関連肝発癌に関係する SNP の検討に関する研究	297
	吉岡健太郎
11. ラジオ波治療における肝機能維持のための肝炎制御の意義に関する研究	300
	清家 正隆
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	303

I. 共同研究報告

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）

共同研究報告書

Lamivudine から Entecavir へ切り替えた症例の長期予後

研究分担者 茶山一彰 広島大学病院 消化器・代謝内科 教授

研究要旨 ; Lamivudine (LAM) から Entecavir (ETV) に切り替えを行った B 型慢性肝疾患の長期予後を検討する多施設共同の観察研究を行った。対象は LAM から ETV に切り替えを行った 597 例のうち切り替え前に発癌のなかった 470 例を解析対象とした。LAM から ETV に切り替え後の著効 (HBeAg (-) かつ ALT 正常化 かつ HBV (-)) 率は 82.5% であった。現行のガイドラインに記載してある通り HBV-DNA が 2.1logcopies/ml 未満の場合 LAM から ETV への切り替えに問題ない。HBV-DNA が 2.1logcopies/ml 以上でも概ね問題ないが、LAM から ETV への切り替え時に LAM 耐性変異が有る場合の ETV 耐性変異出現率は 6.7% より LAM 変異を測定しておくことが望ましい。発癌率は 5.6% であり、年齢 (50 歳以上 8.6%、50 未満 1.8%、HR 4.68 (95%CI:1.611-13.569、P=0.005)) と PLT ($16 \times 10^4/L$ 未満 10%、 $16 \times 10^4/L$ 以上 1.9%、HR 5.134 (95%CI:1.926-13.684、P=0.001)) が発癌に関与していた。5 年生存率は 93.6% であり、AFP (5 ng/ml 未満 96%、5 ng/ml 以上 90%、HR 0.405 (95%CI:0.177-0.925、P=0.032)) と LAM 投与期間 (4 年以上 97%、4 年未満 90%、HR 0.361 (95%CI:0.159-0.819、P=0.015)) が生存に関与していた。LAM 投与期間が 4 年以上と 4 年未満を患者の背景因子にて比較すると 4 年未満は T-Bil、AFP、AST が有意に高値であり HBe 抗原陰性化率が低かった。B 型慢性肝疾患における LAM から ETV に切り替え後の長期予後は良好である。特に 4 年以上 LAM が投与されている症例はコントロール良好であり病態も安定している。

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

2006 年 9 月に Entecavir が市販された。当初のガイドラインでは『Lamivudine 投与中で HBV-DNA の陰性化が持続する場合は原則 Entecavir に切り替える。また Entecavir に切り替える際は Lamivudine の耐性変異がないことを確認することが望ましい。』

と記載されている。現行のガイドラインは『$2.1\log\text{copis/ml}$ 持続は原則 Entecavir へ切り替え。$2.1\log\text{copis/ml}\leq$で VBT(最低値より $1\log\text{copis/ml}$ 以上の上昇)がない場合は切り替え可能であるが、VBT の場合は adefovir を併用する。』と記載されている。今回の研究目的は、ガイドラインの検証および Lamivudine から Entecavir に切り替えた症例におけるその後のウイルス制御、発癌、生死など予後について検討することである。

B. 研究方法

多施設共同の観察研究として行った。2006年9月から2012年7月までに共同研究施設において Lamivudine (LAM) から Entecavir (ETV) に切り替えを行った B 型慢性肝疾患 597 例のうち切り替え前に発癌のなかった 470 例を解析対象とした。

予後

1. LAM から ETV へ切り替えた後の有効性の検討 (3 ヶ月目、6 ヶ月目、12 ヶ月目およびその後の持続効果)
2. LAM から ETV へ切り替えた後の発癌の検討 (発癌率、発癌に寄与する因子)
3. LAM から ETV へ切り替えた後の生存率の検討 (生存率、生存に寄与する因子)

ガイドラインの検証

1. LAM から ETV へ切り替え時の LAM 耐性変異別に ETV 耐性変異の出現率を検討

2. LAM から ETV へ切り替え時の HBV-DNA 量 ($2.1\log\text{copis/ml}$ 以上と未満) 別に ETV 耐性変異の出現率を検討

(倫理面への配慮)

データ収集は連結不可能匿名化において行うことにより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

LAM から ETV へ切り替えた患者の背景は、平均年齢 51.1 歳 (16-85)、男 346 例/女 124 例、LAM 投与期間 64.4 ヶ月 (3-768)、HBe 抗原 陽性 94 例/陰性 348 例/不明 28 例、HBV-DNA 量 2.6Log/ml (2.1-8.1)、LAM 耐性変異 あり 103 例/なし 345 例/不明 22 例、T-Bil 0.8mg/dl (0.1-7.8)、AST 24 IU/L (12-1427)、ALT 23 IU/L (4-2259)、Alb 4.1 g/dl (2.5-5.0)、PLT 16.4×10^4/L (2-46)、PT 活性度 93.8% (47-140)、AFP 3.2ng/ml (1.0-126)。

予後

1. HBV-DNA 陰性化率は 88.2%、91%、93.1% および 90.6%、ALT 正常化率は 79.6%、79.6%、79.5% および 82.5% と切り換え後も良好な効果が得られていた。最終確認時の著効率 (HBeAg (-) かつ ALT 正常化 かつ HBV (-)) は 82.5% であり HBs 抗原陰性も 23 例 (5%) に認めた。((HBV-DNA 陰性化は TMA 法あるいは PCR 法にて感度以下、ALT 正常化は各施設において 31 IU/L 未満と定

義した)

2. 発癌率は 5.6%であった。年齢 (50 歳以上 8.6%、50 歳未満 1.8%、HR 4.68 (95%CI:1.611-13.569、P=0.005))、PLT (16 X10⁴/L 未満 10%、16 X10⁴/L 以上 1.9%、HR 5.134(95%CI:1.926-13.684、P=0.001)) が発癌に関与していた。
3. 5年生存率は 93.6%であった。AFP (5 ng/ml 未満 96%、5 ng/ml 以上 90%、HR 0.405 (95%CI:0.177-0.925、P=0.032))、LAM 投与期間 (4 年以上 97%、4 年未満 90%、HR 0.361(95%CI:0.159-0.819、P=0.015)) が生存に関与していた。LAM 投与期間が 4 年以上と 4 年未満を患者の背景因子にて比較すると 4 年未満は T-Bil (4 年以上 0.7、4 年未満 0.8)、AFP (4 年以上 3.0、4 年未満 4.6)、AST (4 年以上 22、4 年未満 27) が有意に高値であり HBe 抗原陰性化率 (4 年以上 87.7%、4 年未満 66.1%) が低かった。

ガイドラインの検証

1. ETV 耐性変異の出現率は 2.2%であった。
LAM から ETV へ切り替えの際に LAM 耐性変異が有る場合は 5.7%とない場合の 1%と比べ ETV 耐性変異の出現率は有意に高かった (HR 4.27(95%CI:1.299-14.054、P=0.005))。
2. LAM から ETV へ切り替えの際に HBV-DNA 量が 2.1logcopies/ml 未満

の場合は LAM 耐性変異が有る場合 (0%) とない場合 (3%) とでは ETV 耐性変異の出現率は同等であった (P=0.375)。しかし HBV-DNA 量が 2.1logcopies/ml 以上の場合は LAM 耐性変異が有る場合は 6.7%であり、ない場合の 0.7%より有意に ETV 耐性変異の出現率は高率であった (P=0.001)。

D. 考察

ETV 切り替えにての著効 (HBeAg(-) かつ ALT 正常化 かつ HBV(-)) 率は 82.5%であり、HBs 抗原の陰性化を 5%に認め治療効果は良好であった。ETV 耐性株の出現は、2.2%と低率であったが ETV 切り替え時の LAM 耐性の有無が ETV 耐性の出現に寄与していた。ETV 切り替え時の HBV が 2.1logcopies/ml 未満であれば LAM 耐性を有していても ETV 耐性変異の出現は認めないが、2.1logcopies/ml 以上の場合は LAM 耐性変異を有する場合は 6.7%であった。発癌率は 5.6%であり ETV 開始時の年齢 (50 以上) と血小板数 (16 万未満) が寄与していた。5 年生存率は 93.6%であり ETV 開始までの LAM 投与期間 (4 年以上) と ETV 開始時の AFP 値 (5 未満) が寄与していた。LAM 投与期間 4 年未満の症例は 4 年以上投与されている症例より ETV 開始時の T-Bil、AFP、AST が高値であった。

E. 結論

LAM の投与期間が 4 年以上の場合、LAM から ETV への切り替え後の予後は良好である。これは 4 年以上 LAM が投与されている症例はコントロール良好であり病態も安定しているものと考えられる。

現行のガイドラインに記載してある通り HBV-DNA が 2.1logcopies/ml 未満の場合 LAM から ETV への切り替えに問題ない。HBV-DNA が 2.1logcopies/ml 以上でも概ね問題ないが、LAM から ETV への切り替え時に LAM 変異を測定しておくことが望ましい。発癌に関しては、高齢、血小板低下（肝線維化進行）例は特に考慮すべきである。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

- 1) Chayama K, Hayes CN, Ohishi W and Kawakami Y. Treatment of chronic hepatitis C virus infection in Japan: update on therapy and guidelines. J Gastroenterol. 2012; In press.
- 2) Karino Y, Toyota J, Ikeda K, Suzuki F, Chayama K, Kawakami Y, Ishikawa H, Watanabe H, Hernandez D, Yu F, McPhee F and Kumada H. Characterization of virologic escape in hepatitis C virus genotype 1b patients treated with the direct-acting antivirals daclatasvir and asunaprevir. J Hepatol. 2012; In press.
- 3) Hayes CN, Akamatsu S, Tsuge M, Miki D, Akiyama R, Abe H, Ochi H, Hiraga N, Imamura M, Takahashi S, Aikata H, Kawaoka T, Kawakami Y, Ohishi W and Chayama K. Hepatitis B Virus-Specific miRNAs and Argonaute2 Play a Role in the Viral Life Cycle. PLoS One. 2012; 7: e47490.
- 4) Nagaoki Y, Aikata H, Kobayashi T, Fukuhara T, Masaki K, Tanaka M, Naeshiro N, Nakahara T, Honda Y, Miyaki D, Kawaoka T, Takaki S, Tsuge M, Hiramatsu A, Imamura M, Hyogo H, Kawakami Y, Takahashi S, Ochi H and Chayama K. Risk factors for the exacerbation of esophageal varices or portosystemic encephalopathy after sustained virological response with IFN therapy for HCV-related compensated cirrhosis. J Gastroenterol. 2012; In press.
- 5) Suzuki Y, Ikeda K, Suzuki F, Toyota J, Karino Y, Chayama K, Kawakami Y, Ishikawa H, Watanabe H, Hu W, Eley T, McPhee F, Hughes E and Kumada H. Dual Oral Therapy with Daclatasvir and Asunaprevir for Patients with HCV Genotype 1b Infection and Limited Treatment Options. J Hepatol. 2012; In press.
- 6) Izumi N, Asahina Y, Kurosaki M, Yamada G, Kawai T, Kajiwara E, Okamura Y, Takeuchi T, Yokosuka O, Kariyama K, Toyoda J, Inao M, Tanaka E, Moriwaki H, Adachi H, Katsushima S, Kudo M, Takaguchi K, Hiasa Y, Chayama K, Yatsushashi H, Oketani M and Kumada H. Inhibition of hepatocellular carcinoma by PegIFNalpha-2a in patients with chronic hepatitis C: a nationwide multicenter cooperative study. J Gastroenterol. 2012; In press.
- 7) Yanagimoto S, Yotsuyanagi H, Kikuchi Y, Tsukada K, Kato M, Takamatsu J, Hige S, Chayama K, Moriya K and Koike K. Chronic hepatitis B in patients coinfecting with human immunodeficiency virus in Japan: a retrospective multicenter analysis. J Infect Chemother. 2012; In press.
- 8) Hayes CN, Imamura M, Aikata H and

- Chayama K. Genetics of IL28B and HCV--response to infection and treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012; 9: 406-417.
- 9) Fujimoto A, Totoki Y, Abe T, Boroevich KA, Hosoda F, Nguyen HH, Aoki M, Hosono N, Kubo M, Miya F, Arai Y, Takahashi H, Shirakihara T, Nagasaki M, Shibuya T, Nakano K, Watanabe-Makino K, Tanaka H, Nakamura H, Kusuda J, Ojima H, Shimada K, Okusaka T, Ueno M, Shigekawa Y, Kawakami Y, Arihiro K, Ohdan H, Gotoh K, Ishikawa O, Ariizumi S, Yamamoto M, Yamada T, Chayama K., Kosuge T, Yamaue H, Kamatani N, Miyano S, Nakagama H, Nakamura Y, Tsunoda T, Shibata T and Nakagawa H. Whole-genome sequencing of liver cancers identifies etiological influences on mutation patterns and recurrent mutations in chromatin regulators. *Nat Genet.* 2012; 44: 760-764.
- 10) Chayama K., Hayes CN and Imamura M. Impact of interleukin-28B genotype on in vitro and in vivo systems of hepatitis C virus replication. *Hepatol Res.* 2012; 42: 841-853.
- 11) Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kawamura Y, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Chayama K., Miyakawa Y and Kumada H. Association of two polymorphisms of the IL28B gene with viral factors and treatment response in 1,518 patients infected with hepatitis C virus. *J Gastroenterol.* 2012; 47: 596-605.
- 12) Kawaoka T, Takahashi S, Takaki S, Hiramatsu A, Waki K, Hiraga N, Miki D, Tsuge M, Imamura M, Kawakami Y, Aikata H, Ochi H, Onoe T, Tashiro H, Ohdan H and Chayama K. Interleukin-28B single nucleotide polymorphism of donors and recipients can predict viral response to pegylated interferon/ribavirin therapy in patients with recurrent hepatitis C after living donor liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012; 27: 1467-1472.
- 13) Matsuo J, Mizui M, Okita H, Katayama K, Aimitsu S, Sakata T, Obayashi M, Nakanishi T, Chayama K., Miyakawa Y, Yoshizawa H, Tanaka J and for the Hiroshima Hepatitis Study G. Follow up of the 987 blood donors found with hepatitis C virus infection over 9-18 years. *Hepatol Res.* 2012; 42: 637-647.
- 14) Ohnishi M, Tsuge M, Kohno T, Zhang Y, Abe H, Hyogo H, Kimura Y, Miki D, Hiraga N, Imamura M, Takahashi S, Ochi H, Hayes CN, Tanaka S, Arihiro K and Chayama K. IL28B polymorphism is associated with fatty change in the liver of chronic hepatitis C patients. *J Gastroenterol.* 2012; 47: 834-844.
- 15) Miki D, Ochi H, Hayes CN, Aikata H and Chayama K. Hepatocellular carcinoma: towards personalized medicine. *Cancer Sci.* 2012; 103: 846-850.
- 16) Okazaki A, Hiraga N, Imamura M, Hayes CN, Tsuge M, Takahashi S, Aikata H, Abe H, Miki D, Ochi H, Tateno C, Yoshizato K, Ohdan H and Chayama K. Severe necroinflammatory reaction caused by natural killer cell-mediated Fas/Fas ligand interaction and dendritic cells in human hepatocyte chimeric mouse. *Hepatology.* 2012; 56: 555-566.
- 17) Miki D, Ohishi W, Ochi H, Hayes CN, Abe H,

- Tsuge M, Imamura M, Kamatani N, Nakamura Y and 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 e126-133
- 18) Hayashi N, Okanou T, Tsubouchi H, Toyota J, Chayama K and 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: e134-142.
- 19) Sainz B, Jr., Barretto N, Martin DN, Hiraga N, Imamura M, Hussain S, Marsh KA, Yu X, Chayama K, Alrefai WA and Uprichard SL. Identification of the Niemann-Pick C1-like 1 cholesterol absorption receptor as a new hepatitis C virus entry factor. *Nat Med.* 2012; 18: 281-285.
- 20) 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 and 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.* 2012; 42: 442-453.
- 21) Ohishi W and Chayama K. Treatment of chronic hepatitis B with nucleos(t)ide analogues. *Hepatol Res.* 2012; 42: 219-225.
- 22) 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 and Chayama K. Recent trend of clinical features in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res.* 2012; 42: 368-375.
- 23) Ochi H, Hayes CN, Abe H, Hayashida Y, Uchiyama T, Kamatani N, Nakamura Y and Chayama K. Toward the establishment of a prediction system for the personalized treatment of chronic hepatitis C. *J Infect Dis.* 2012; 205: 204-210.
- 24) Matsumoto A, Tanaka E, Suzuki Y, Kobayashi M, Tanaka Y, Shinkai N, Hige S, Yatsuhashi H, Nagaoka S, Chayama K, Tsuge M, Yokosuka O, Imazeki F, Nishiguchi S, Saito M, Fujiwara K, Torii N, Hiramatsu N, Karino Y and 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.
- 25) Chayama K, Takahashi S, Toyota J, Karino Y, Ikeda K, Ishikawa H, Watanabe H, McPhee F, Hughes E and Kumada H. Dual therapy with the nonstructural protein 5A inhibitor, daclatasvir, and the nonstructural protein 3 protease inhibitor, asunaprevir, in hepatitis C virus genotype 1b-infected null responders. *Hepatology.* 2012; 55: 742-748.
- 26) Kumada H, Toyota J, Okanou T, Chayama K, Tsubouchi H and 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.

- 27) Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Chayama K, Nakamura Y and Kumada H. Amino acid substitution in HCV core/NS5A region and genetic variation near IL28B gene affect treatment efficacy to interferon plus ribavirin combination therapy. Intervirology. 2012; 55: 231-241.
- 28) Tanimoto Y, Tashiro H, Aikata H, Amano H, Oshita A, Kobayashi T, Kuroda S, Tazawa H, Takahashi S, Itamoto T, Chayama K and 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. 2012; 19: 418-425.

2. 学会発表

- 1) 茶山一彰 C型肝炎抗ウイルス療法
の現状と成績 日本肝移植研究会 シン
ポジウム 6 福岡 2012/6/22
- 2) 茶山一彰 C型肝炎に関する研究
手法の進歩と臨床応用 第77回日本
インターフェロン・サイトカイン学会 神
戸 2012/6/14

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

PEG IFN α 2a48 週投与による HBs 抗原陰性化・低下率

研究分担者 泉 並木 武蔵野赤十字病院副院長・消化器科部長

研究要旨; B型慢性肝炎では核酸アナログ投与によって肝機能の改善やHBVDNAの陰性化が得られていても、肝発癌をきたす症例が存在し、このB型肝炎由来の肝発癌にはHBs抗原量の関与が示されている。一方、2011年よりペグインターフェロンがB型肝炎に対して使用できるようになったため、研究班の共同によってペグインターフェロンの投与によってHBs抗原量の低下や陰性化について解析した。8施設から78例が集計された。HBe抗原陽性例は50例、HBe抗原陰性例が28例であった。HBe抗原陽性例では、48週間の投与終了時のALT正常化は39%に得られ、HBVDNAが $<5.0 \log \text{copies/ml}$ になったのが57%、HBe抗原のセロコンバージョンが38%に認められた。またHBs抗原量が100 IU/ml以下に低下したのが13%にみられたが、HBs抗原が陰性化した症例はみられなかった。ゲノタイプA 4例とBの1例で解析するとHBVDNAが $5 \log \text{copies/ml}$ 以下の低下は50%に、HBe抗原のセロコンバージョンが50%に得られたが、HBs抗原量が100 IU/ml以下に低下した症例はなく、HBs抗原が陰性化した症例も認めなかった。48週間の投与を完遂した症例で最終経過観察時点では、ALTの正常化は78%に得られ、HBVDNAが $5 \log \text{copies/ml}$ 以下になったのは67%、HBe抗原のセロコンバージョンは78%に得られた。HBs抗原量が100 IU/ml以下に低下したのが23%であり、HBs抗原の陰性化は8%に得られた。HBe抗原陰性例では48週間の投与終了時にはALT正常化が70%にみられ、HBVDNAが $5 \log \text{copies/ml}$ 以下に低下したのが70%であった。HBs抗原量が100 IU/ml以下になったのは33%にみられ、HBs抗原の陰性化は1例(10%)にみられた。48週間の投与完遂例で最終経過観察時点で解析すると、ALT正常化は83%と高率であり、HBVDNAが $4 \log \text{copies/ml}$ 以下になったのは50%で、HBs抗原が100 IU/ml以下になったのが29%であり、HBs抗原が陰性化したのが14%であった。まだ少数例であるが、48週間のペグインターフェロンの投与によってHBe抗原のセロコンバージョンやHBs抗原量の低下がみられ、HBs抗原が陰性化する例がみられたため、肝発癌抑制効果が期待される。

研究協力者

武蔵野赤十字病院消化器科

黒崎雅之部長

A. 研究目的

B型慢性肝炎や肝硬変から肝癌を発症する症例は年間5千人程度で減少していない。これまでのB型肝炎に対する治療によって肝発癌を十分抑制できていなかったことが考えられ、さらに有効な肝発癌防止のための対策が重要な課題となっている。2011年にペグインターフェロンがB型肝炎に対して使用できるようになったため、これをいかに役立てるのが重要な課題である。

最近、B型慢性肝炎からの肝発癌にHBVDNA量のみ

ならずHBs抗原量が重要であることが示された。また、ペグインターフェロンの投与によって、HBs抗原量が低下するか否かについては十分明らかにされていない。そこで、研究班所属の班員と班友の施設でペグインターフェロン治療を行った症例を集計して、その効果について解析した。

B. 研究方法

厚生労働省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班の班員と班友の所属施設に対して、2011年以降にB型肝炎に対してペグインターフェロン投与によって治療を受けている症例について調

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、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 ± 1.9 log copies/mlで、血清ALT値は 140 ± 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%で得られていた。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			
陰性 <0.05 IU/ml	(n=8) 0%	(n=16) 6%	(n=13) 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 ± 2.4 log copies/ml であり、HBs 抗原量は 3074 ± 5324 IU/ml で、血清 ALT 値は 79 ± 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, Yatsunashi H, Oketani M, Kumada H. Inhibition of hepatocellular carcinoma by PegIFN α -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, Yatsunashi 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、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。

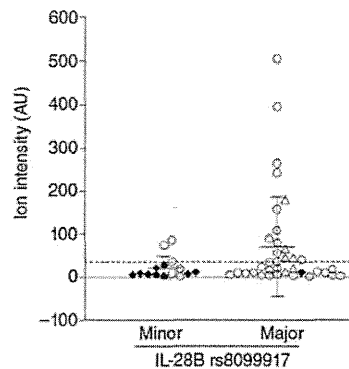


図1 C3f-dRとIL28Bとの関係

○ 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¹⁾²⁾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³⁾。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 2,250 mg 群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)。

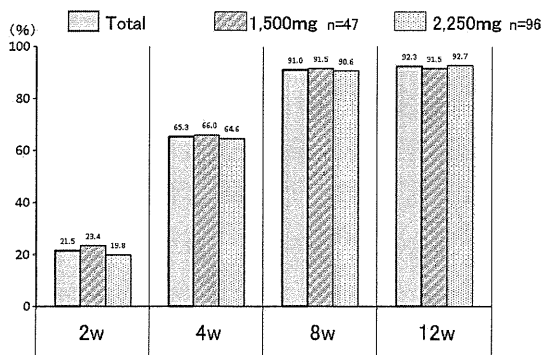


図-1 TVR開始投与量とHCV RNA累積陰性化率

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、SVR₂₄ 18.0%, SVR₁₂ 12.8%, SVR₈ 2.3%, SVR₄ 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、2,250 mg 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

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)。

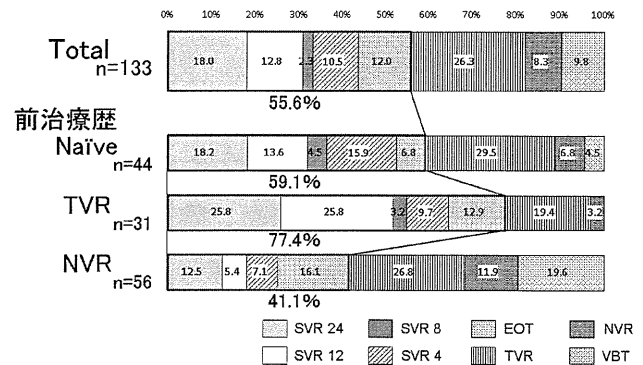


図-2 TG/GG症例の抗ウイルス効果(1)

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%で陰性化を持続していたが、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 週目まで陰性化が持続していた eRVR 例は 73 例であったが、これらの症例では現在まで 74.0%が陰性化を持続しており既に SVR₁₂ および SVR₂₄ 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%と高率に陰性化が持続していた。

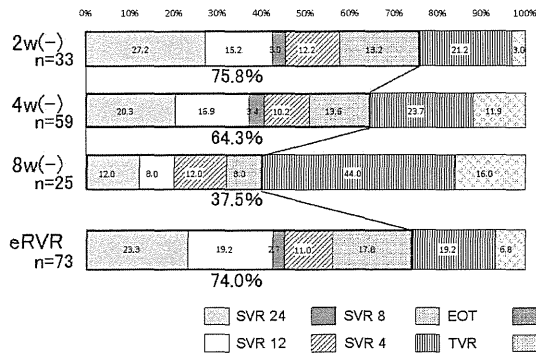


図-3 HCV RNA陰性化時期およびeRVR例と抗ウイルス効果

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。

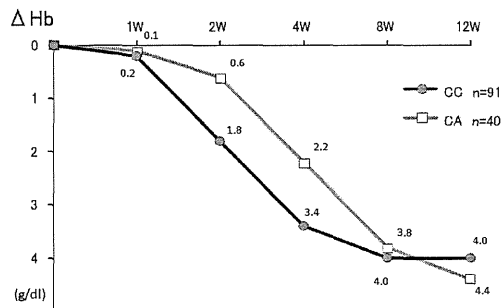


図-4 ITPA SNP別 ΔHb の推移

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、SVR₄ 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、SVR₄ 以上も 25.7%と 22.7%と低率であった (図-5)。

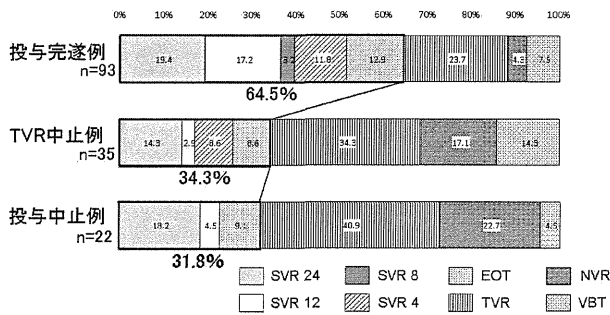


図-5 24w投与完遂例および中止例の抗ウイルス効果

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³⁾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⁴⁾。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