

- effects of branched-chain amino acid supplementation on the spontaneous development of hepatic preneoplastic lesions in C57BL/KsJ-*db/db* obese mice. *Carcinogenesis* 2012; 33: 2499-2506.
- 4) Shimizu M, Imai K, Takai K, Moriwaki H. Role of acyclic retinoid in the chemoprevention of hepatocellular carcinoma: Basic aspects, clinical applications, and future prospects. *Curr Cancer Drug Targets* 2012;12:1119-1128.
- 5) Shimizu M, Shirakami Y, Imai K, Takai K, Moriwaki H. Acyclic retinoid in chemoprevention of hepatocellular carcinoma: targeting phosphorylated retinoid X receptor- $\alpha$  for prevention of liver carcinogenesis. *J Carcinog* 2012;11:11.
- 6) Shimizu M, Kubota M, Tanaka T, Moriwaki H. Nutraceutical approach for preventing obesity-related colorectal and liver carcinogenesis. *Int J Mol Sci* 2012;13:579-595.
- 7) Ohno T, Shirakami Y, Shimizu M, Kubota M, Sakai H, Yasuda Y, Kochi T, Tsurumi H, Moriwaki H. Synergistic growth inhibition of human hepatocellular carcinoma cells by acyclic retinoid and GW4064, a farnesoid X receptor ligand. *Cancer Lett* 2012;323:215-222.
- 8) Suzuki K, Endo R, Kohgo Y, Ohtake T, Ueno Y, Kato A, Suzuki K, Shiraki R, Moriwaki H, Habu D, Saito M, Nishiguchi S, Katayama K, Sakaida I; for the Japanese Nutritional Study Group for Liver Cirrhosis 2008. Guidelines on nutritional management in Japanese patients with liver cirrhosis from the perspective of preventing hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2012;42:621-626.
- 9) Kaneko S, Furuse J, Kudo M, Ikeda K, Honda M, Nakamoto Y, Onchi M, Shiota G, Yokosuka O, Sakaida I, Takehara T, Ueno Y, Hiroishi K, Nishiguchi S, Moriwaki H, Yamamoto K, Sata M, Obi S, Miyayama S, Imai Y. Guideline on the use of new anticancer drugs for the treatment of Hepatocellular Carcinoma 2010 update. *Hepatol Res* 2012;42:523-542.
- 10) Ninomiya S, Shimizu M, Imai K, Takai K, Shiraki M, Hara T, Tsurumi H, Ishizaki S, Moriwaki H. Possible role of visfatin in hepatoma progression and the effects of branched-chain amino acids on visfatin-induced proliferation in human hepatoma cells. *Cancer Prev Res* 2011;4:2092-2100.
- 11) Watanabe N, Takai K, Imai K, Shimizu M, Naiki T, Nagaki M, Moriwaki H. Increased levels of serum leptin are a risk factor for the recurrence of stage I/II hepatocellular carcinoma after curative treatment. *J Clin Biochem Nutr* 2011;49:153-158.
- 12) 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

### HCV に対するインターフェロン治療効果と脂肪酸との関連

研究分担者 日浅陽一 愛媛大学大学院先端病態制御内科学講座 准教授

研究要旨:C 型肝炎ウイルス(HCV)は脂肪酸の合成に作用し、肝臓内での脂肪酸組成を変化させ、病態を進展させる。また、インターフェロン(IFN)治療効果と脂質との関連も報告されるが、脂肪酸との関連は不明である。我々はC型肝炎患者におけるIFN治療効果と血清中脂肪酸組成との関連について検討した。対象はIFN治療を受けたC型慢性肝炎患者55人(平均年齢53.6±11.2歳、genotype 1/2 37/18名)。患者背景、血液生化学検査、ウイルスマーカー及び血清脂肪酸分画と、RVR、EVR、SVRの関連について解析を行った。その結果、パルミチン酸低値はRVR、EVR、SVRの全てに寄与する因子であり、さらに多変量解析ではパルミチン酸低値とHCV genotype 2型のみがIFN治療効果に寄与する因子として抽出された。また*in vitro*の検討でも、パルミチン酸は、HCV genotype 1型2型ともにIFN+リバビリン(RBV)の抗ウイルス効果を有意に減弱させた。パルミチン酸はIFN治療効果を減弱させ、投与前の血清パルミチン酸値は治療効果予測に寄与する独立因子として臨床上有用な指標となり得ることが示唆された。

#### 共同研究者

三宅映己 愛媛大学 特任講師  
徳本良雄 愛媛大学 特任講師  
恩地森一 愛媛大学 教授

#### A. 研究目的

脂質はC型肝炎ウイルス(HCV)の増殖、細胞内移入に関連し、HCVは肝細胞において脂肪酸の合成、代謝を変化させる。さらに脂肪酸組成の変化が肝臓における病態の進展に関与していることが報告されている。またインターフェロン(IFN)の抗HCV治療効果に対して、血清中の総コレステロールやLDL-cholesterolが影響を及ぼすことが示されている。しかし、血清中の脂肪酸がIFN、リバビリン(RBV)の抗ウイルス効果に及ぼす影響は不明である。我々はC型肝炎患者における血清脂肪酸分画と、IFN治療効果との関連について検討を行った。

#### B. 研究方法

対象は当科で2008年12月より2010年12月までにIFN治療を受けたC型慢性肝炎患者55人(平均年齢53.6±11.2歳、genotype 1/2:37/18例、治療法:PEG-IFN  $\alpha$ -2b+RBV 31例、PEG-IFN  $\alpha$ -2a+RBV 9例、PEG-IFN  $\alpha$ -2a 10例、(4)IFN- $\beta$ +RBV 5例)。早朝空腹時に採血して全脂肪酸分画を測定し、患者背景、ウイルスマーカーとともにRVR、EVR、SVRとの関連について単変量解析、および多変量解析を行った。また、得られた脂肪酸の結果から、治療効果を予測しうる血清濃度をROC解析し、IFN、RBVの高ウイルス効果への影響をHCV genotype 1aおよび2aのHCV複製細胞株を用いて、*in vitro*で確認した。(倫理面への配慮)

本研究において検体採取の際に臨床研究の目的・方法、患者に関する個人情報守秘義務、患者の権利保護などについて十分な説明を行い、書面による同意を得た上で行った。検体採取については当

院臨床研究倫理委員会にて承認されている。

#### C. 研究結果

RVR、EVR、SVRを得られた患者はそれぞれ35% (19/55)、64% (35/55)、69% (35/51)であった。単変量解析にて、RVRに中性脂肪低値、EVRに低BMI、genotype 2型、SVRにgenotype 2型、低コレステロール値が関与し、13種類の血中脂肪酸値が寄与していた(表1)。特に血中パルミチン酸低値はRVR、EVR、SVRすべてに有意な寄与因子であった。

表1: 抗HCV治療効果に関連する脂肪酸 (単変量解析)

因子	RVR		EVR		SVR	
	OR (95% CI)	P値	OR (95% CI)	P値	OR (95% CI)	P値
<b>Saturated fatty acid</b>						
Myristic acid	0.88 (0.79-0.96)	0.01	0.96 (0.902-1.002)	0.16	0.93 (0.86-0.99)	0.04
Palmitic acid	0.99 (0.983-0.996)	0.003	0.9956 (0.9909-0.9998)	0.049	0.995 (0.9899-0.9995)	0.04
Stearic acid	0.98 (0.96-0.99)	0.01	0.991 (0.978-1.004)	0.19	0.988 (0.973-1.002)	0.1
<b>Monounsaturated fatty acid</b>						
Palmitoleic acid	0.98 (0.95-0.9999)	0.07	0.99 (0.97-1.01)	0.36	0.976 (0.953-0.998)	0.04
Oleic acid	0.993 (0.987-0.998)	0.004	0.9992 (0.9955-1.003)	0.68	0.998 (0.994-1.002)	0.376
Nervonic acid	0.96 (0.86-1.06)	0.41	0.9 (0.8-0.99)	0.04	0.85 (0.75-0.95)	0.01
<b>Polyunsaturated fatty acid</b>						
$\alpha$ -linolenic acid	0.86 (0.74-0.96)	0.02	0.98 (0.92-1.05)	0.6	0.97 (0.89-1.04)	0.38
Eicosadienoic acid	0.47 (0.25-0.78)	0.01	0.76 (0.5-1.09)	0.15	0.71 (0.45-1.05)	0.11
Mead acid	0.68 (0.37-1.13)	0.17	0.73 (0.44-1.17)	0.2	0.51 (0.27-0.86)	0.02
Dihomo- $\gamma$ -linolenic acid	0.949 (0.898-0.998)	0.05	0.957 (0.908-1.004)	0.08	0.92 (0.86-0.97)	0.01
Adrenic acid	0.62 (0.38-0.93)	0.03	0.84 (0.58-1.2)	0.33	0.67 (0.43-0.98)	0.048
Docosapentaenoic acid	0.74 (0.59-0.88)	0.003	0.96 (0.88-1.04)	0.35	0.93 (0.82-1.03)	0.18
Docosahexaenoic acid	0.98 (0.95-0.99)	0.03	0.988 (0.972-1.001)	0.1	0.98 (0.959-0.997)	0.02

さらに、パルミチン酸低値と単変量解析で選出された臨床背景(年齢、性別、BMI、ALT、HCV genotype、ウイルス量、IFN 治療歴の有無)を用いて多変量解析した結果、パルミチン酸低値と、HCV genotype 2 型のみが RVR、EVR、SVR に寄与する因子として抽出された(表 2)。

表 2: 抗 HCV 治療効果への寄与因子 (多変量解析)

因子	RVR (n=55)		EVR (n=55)		SVR (n=51)	
	OR (95% CI)	P値	OR (95% CI)	P値	OR (95% CI)	P値
Genotype 1b=1 2a,b=2	0.38 (0.16-0.8)	0.01	0.24 (0.008-0.57)	0.005	0.993 (0.987-0.998)	0.01
Palmitic acid (16:0)	0.988 (0.979-0.994)	0.001	0.993 (0.987-0.998)	0.01	0.993 (0.987-0.998)	0.01

また、パルミチン酸値と治療効果について ROC 解析したところ、パルミチン酸 569.1-587.7 mg/ml が、治療効果を予測する Cutoff 値であった(表 3)。

表 3: 治療前血清パルミチン酸値による抗 HCV 治療効果の予測: ROC 解析

	AUC (95% CI)	Cutoff 値 (µg/mL)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Predictive Accuracy (%)
RVR (n=55)	0.79 (0.66-0.89)	569.1	73.68	77.78	63.64	84.85	76.36
EVR (n=55)	0.7 (0.56-0.82)	586.7	60	80	84	53.33	67.27
SVR (n=51)	0.7 (0.56-0.82)	587.7	63.64	77.78	84	53.84	68.63

HCV genotype 1 型症例では、パルミチン酸値と IL-28B SNPs、HCV コアアミノ酸変異との関連は見られなかった。HCV genotype 1a および 2a を用いた HCV 複製細胞株を用いた *in vitro* の検討では、パルミチン酸添加により、IFN と RBV の抗 HCV 効果の有意な減弱がみられた(図 1)。

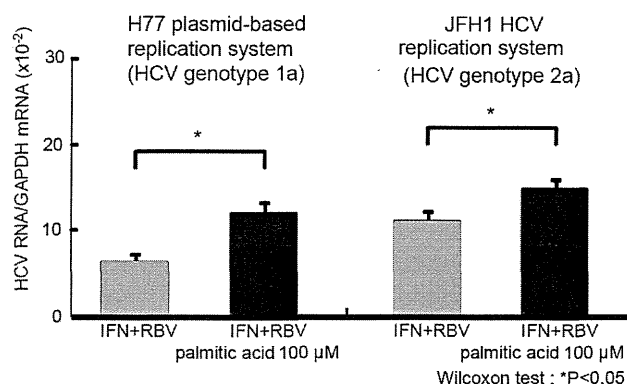


図 1: *in vitro* HCV 複製細胞株を用いたパルミチン酸による IFN、RBV の抗ウイルス効果への影響

#### D. 考察

今回の検討により、血清中の飽和脂肪酸であるパルミチン酸は、RVR、EVR、SVR 全てに寄与する、独立因子であった。また、HCV genotype 1b 型患者でパルミチン酸値と IL-28B SNPs、HCV コアアミノ酸変異との関連は見られず、治療効果に対する新たな寄与因子と考えられた。

パルミチン酸は中性脂肪の構成成分で、VLDL に多く含まれることが知られるが、リポたんぱく分画との関連は必ずしも明らかでない。今回の *in vitro* の検討から、パルミチン酸の増加は IFN、RBV の抗 HCV 効果を直接低下させる可能性があり、その機序の解析が課題となる。また、血清パルミチン酸濃度は、IFN、RBV 治療効果の予測因子となり得るだけでなく、同治療効果を増強するための治療標的となりうる可能性がある。今後パルミチン酸を低下させる治療を併用することで、IFN、RBV の抗 HCV 作用を増強するか検討し、より効果的な治療法の確立を目指したい。

#### E. 結論

治療前の血清パルミチン酸は、IFN、RBV 治療効果に寄与する独立因子であり、また IFN、RBV による治療効果予測因子の一つとなり得ると考えられた。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

#### G. 研究発表

##### 1. 学会発表

- 1) Miyake T, Hiasa Y, et al. High serum palmitic acid levels are associated with the low antiviral effect of interferon-based therapy in patients infected with Hepatitis C virus. The 10th JSH Single Topic Conference. 2012.11. Tokyo, Japan.
- 2) Tokumoto Y, Hiasa Y, et al. Ribavirin regulates hepatitis C virus replication through enhancing interferon-stimulated genes and interleukin-8. The 10th JSH Single Topic Conference. 2012.11. Tokyo, Japan.

##### 2. 論文発表

- 1) Miyake T, Hiasa Y, et al. High serum palmitic acid is associated with low antiviral effects of interferon-based therapy for hepatitis C virus. *Lipids*. 47: 1053-62, 2012.
- 2) Tokumoto Y, Hiasa Y, et al. Ribavirin regulates hepatitis C virus replication through enhancing interferon-stimulated genes and interleukin-8. *J Infect Dis*. 205: 1121-30, 2012.
- 3) Yamamoto Y, Hiasa Y, et al. Rapid alternative absorption of dietary long-chain fatty acids with upregulation of intestinal glycosylated CD36 in liver cirrhosis. *Am J Clin Nutr*. 96: 90-101, 2012.

#### 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に影響を及ぼす新たな因子に関する研究

研究分担者 四柳 宏 東京大学大学院生体防御感染症学 准教授

研究要旨;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を予測する新たなバイオマーカーの探索をプロテオミクスを用いて行った。SVR の得られた症例と NR であった症例で治療前の血清を用いた。ペプチドミクスの結果 SVR 症例と NR 症例との間では血清 C3f 値、殊に C3f-dR 値が前者で高いことが判明した。ペグリバ療法の NR 例では C3f-dR 値がほとんどの症例で低値であった。また、IL28B が minor allele であっても血清 C3f-dR 値が高値の場合は SVR になることが期待できると思われた。結論として血清 C3f-dR はC型慢性ウイルス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効果を予測する因子として有用であると思われた。殊に IL28B minor allele の患者で治療を行う際の指標として有用であることが示唆された。

#### A. 研究目的

ペグインターフェロン・リバビリン併用療法の治療効果は IL28B の遺伝子多型により最も大きな影響を受ける。IL28B のみでは完全な予測ができないこと、遺伝子検査であり日常臨床への導入に障壁があることから、IL28B 以外のバイオマーカーが求められる。今回プロテオミクスを用い、この点に関して検討した。

#### B. 研究対象と方法

##### I、対象

Genotype 1 でペグインターフェロン・リバビリン併用療法(ペグリバ療法)を受けた 107 例を対象とした。

##### II、方法

治療前の血清を陽イオンとの交換により血清からペプチドを抽出し、Mass Spectroscopy にかけた後網羅的に解析した。ペグリバ療法で SVR が得られた症例と得られなかった症例での差を検討した。検討により差の得られたペプチドの由来する蛋白質を MS/MS 解析で同定した。

#### C. 研究結果

##### I、治療効果と関連する可能性のあるペプチドの同定

15 例の SVR 例と 8 例の NR 例から得られた血清を用いてにペプチドミクスを行った。Mass/electric Charge 1349, 1450, 1691, 1779, 1866, 2862 (m/z)の部位に SVR 例でイオン強度の高いピークが認められた。これらのペプチドの由来する蛋白質を MS/MS 解析で同定したところ、2862以外の5ピークは Complement 3fによるものであった。2862は Fibrinogen - $\alpha$  chain であった。特に 1866の部位(Complement 3fの1-16の16アミノ酸、C3f-dRと呼称される)は SVR 例で NR 例の 10 倍以上のイオン強度であった。

##### II、C3f-dR を用いた治療効果予測

上記 23 例で治療効果を予測するのに最も効果的な C3f-dR レベル(cut off value)を求めたところ 36.0AU と算出された。NR8 例では C3f-dR は全例このレベル以下であった。一方 SVR15 例では 8 例が 36.0AU 以上であり、Negative Prediction Rate は 100%、Positive Prediction Rate は 53%であった。

ペグリバ療法無効の予測(Negative Prediction)に C3f-dR が有効かどうかの検証(Validation)を残りの症例

を用いて行った。NR17 例では 16 例で C3f-dR は全例 36.0AU 以下であり、Negative Prediction Rate は 94% であった。一方 SVR51 例では 18 例が 36.0AU 以上であり、Positive Prediction Rate は 35% であった。

### Ⅲ、C3f-dR と IL28B との関係

C3f-dR と IL28B との関係を調べたものが(図1)である。NR 例は C3f-dR は全例低値であったが、IL28B を調べることでできた 10 例中 1 例は IL28B は Major であった。他方 C3f-dR が 36.0AU 以上の症例には NR 例は 1 例もなかった。また、IL28B が minor type であっても C3f-dR が高値の例は SVR を達成した。

### D. 考察

Genotype 1 の症例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を規定する最大の因子が IL28B であることは論を待たない。しかしながら IL28B は遺伝子検査であり、現在も健康保険に収載されていない。これは IL28B による効果予測がまだ不十分だからであり、HCV のコアアミノ酸の変異を加えても完全な治療効果の予測はできない。従って治療効果に役立つバイオマーカーの探索が現在でもなお望まれている。

今回の検討では C3f、特に C3f-dR がペグリバ療法の効果予測に効果的であることが示された。C3f は 2007 年に肝細胞癌のバイオマーカーになり得るエジプトから報告された (Goldman R et al. *Carcinogenesis* 2007; 28: 2149-53.)。この論文の中では MALDI-TOF によって同定されたものはペプチドであり、その配列は C3f-dR と一致することが示されている。このコホートの 88% が HCV 抗体陽性であることから、C3f-dR は HCV 関連肝細胞癌と相関があるものと考えられる。また、本邦からも HCV 関連肝細胞癌のバイオマーカーとして C3a が報告されている (Kanmura S et al. *J Gastroenterol* 2010; 45: 459-467.)。

C3f は C3b から放出される蛋白であり、補体第二経路の活性化により起こる。補体第二経路は微生物の細胞膜上で起こる。細菌感染の際に起こることが多いが、EBV はじめウイルスでも起きることが確認されており、HCV の細胞膜上で同じことが起きる可能性もある。本検討結果からは、血中に存在する HCV の表面上で補体第二経路が活性化されることが血中からのウイルス排除

に重要なことが示唆される。C3f-dR 高値例には Relapser は含まれるが Non-Responder は含まれないことが今回の検討ではわかっており、興味深い。

C3f-dR は上述の通り肝細胞癌の合併時にも上昇する。これは末梢血中の腫瘍細胞あるいは腫瘍関連抗原産生細胞の表面で補体第二経路の活性化が起きていることを意味していると思われる。C3f-dR 高値の肝細胞癌の臨床像がどのようなものか興味を持たれる。

### E. 結論

血清 C3f-dR は C 型慢性ウイルス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効果を予測する因子として有用であると思われた。IL28B minor allele の患者でも血清 C3f-dR 高値の場合は SVR が期待できるものと思われた。

### F. 健康危険情報

特記すべきことなし

### G. 研究発表

#### 1. 学会発表

1) 奥瀬千晃他: ウイルス性肝炎と肝外病変 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と甲状腺機能障害 第 16 回日本肝臓学会大会 パネルディスカッション 12 神戸 2012.10

#### 2. 論文発表

1) Okazaki T, Yamazaki K, Iwasaki T, Okano T, Kurosaki Y, Nakamura K, Fujioka T, Yotsuyanagi H.  $\alpha$  2-HS glycoprotein is an essential component of cryoglobulin associated with chronic hepatitis C. *Clin Chem Lab Med*. 2012 Jul 27. [Epub ahead of print]

### H. 知的所有権の出願・取得状況

#### 1. 特許取得

C3f 分解産物血中濃度による C 型肝炎治療反応性予測法 (C 型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効果の予測方法およびそれに用いられる予測キット)

発明者: 加藤智啓 (聖マリアンナ医科大学) 他  
特願 2010-240874

# 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

### PPEG-IFN, RBV, TVR の 3 剤併用療法の治療開始早期の抗ウイルス効果と副作用に関する研究

研究分担者 岡上 武 大阪府済生会吹田病院 院長

研究要旨；2011年11月からC型慢性肝炎に使用可能となったPEG-IFN, RBV, TVRの3剤併用療法の治療開始早期の抗ウイルス効果と副作用を検討した。

対象：投与開始4週以上を経過した112例、うち100例は12週間以上投与例。男性57例、女性55例、平均年齢60歳(34-74歳)、平均HCV RNA量6.6logIU/ml、治療開始時のHCV RNA量が5.0logIU/ml以上は83例であった。肝線維化の程度はF1/F2/F3/F4がそれぞれ1/21/30/14/2例であった。TVR一日投与量2250mg/1500mgの割合は男性が42/15例、女性は20/35例で、女性は64%が1500mgで開始されていた。PEG-IFN, RBVの投与量は体重あたりの規定量で開始している。

結果：治療開始時HCV RNA5.0logIU/mlの83例中66例(79.5%)が治療開始4週以内にHCV RNAは陰性化、4週後に16例が1.2log以下、1例が1.4logであった。12週間には全例HCV RNAは陰性化し、極めて高い抗ウイルス効果が見られた。副作用による3剤投与中止例は1週以内5例、1-4週1例、4-8週6例、8-12週2例の15例と高率で、原因は皮疹6、腎障害2、食欲低下3、貧血2、鬱・不眠2例であった。12週までにTVRのみ投与中止が27例あった。皮疹は112例中78例(69.6%)にみられ、そのうちの6割以上が投与開始1週間以内に出現した。皮疹のgrade1:45例、grade2:24例、grade3:9例であった。Crの上昇、尿酸値の上昇も高頻度にみられたが、早期に減量あるいは一旦投与中止や、あるいは高尿酸血症に対する薬剤投与で、殆どの例は速やかに改善した。

考案および結語：PEG-IFN/RBV/TVR3剤併用療法の早期の抗ウイルス効果と副作用を検討した。3剤併用療法はPEG-IFN/RBVの2剤併用療法に比して明らかに抗ウイルス効果が高く、早期のウイルス陰性化が得られた。ただし、皮疹、腎障害、高尿酸血症の出現頻度が高く、注意深いフォローと副作用に対する迅速な対応が必要である。欧米人に比して日本人の平均体重は10kg近く少なく、しかも高齢患者の頻度が高いことから、必要最小限の投与量で良好な治療効果を得るための検討が必要である。TVRは1500mgで十分な抗ウイルス効果が得られる可能性が高く、今後TVRはもとより、RBV, PEG-IFNの初期投与量や減量基準を詳細に検討する必要がある。

#### 共同研究施設名

大阪府済生会吹田病院  
京都府立医科大学消化器内科  
近江八幡市立総合医療センター  
大津市民病院  
京都市立病院  
東近江市立能登川病院

社会保険神戸中央病院  
京都第二赤十字病院  
西陣病院  
市立福知山市民病院  
社会保険京都病院  
愛生会山科病院

## A. 研究目的

平成 23 年 1 1 月に PEG-IFN/RBV/TVR の 3 剤併用療法が実施可能になった。この治療法は治験段階で極めて高い著効率が得られたが、従来の治療法に比して副作用の頻度や程度が高く、肝臓専門医と皮膚科専門医の連携の下でのみ投与可能である。今回、本治療法の早期の抗ウイルス効果と副作用につき検討した。

## B. 対象

2012 年 8 月 15 日までに PEG-IFN/RBV/TVR 治療を開始した 142 例の C 型肝炎患者のうち、治療開始後 4 週以上経過している 112 例を対象にした。その患者背景は表 1 に示す如くである。HCV RNA 量の平均は 6.6logIU/ml で 1.6-7.6logIU/ml と一部血中ウイルス量が保険適応の 5.0logIU/ml 以下の症例が見られるが、これは外来で患者さんに説明した際には HCV RNA は 5.0log 以上であったが、治療のため入院し開始直前に採取した検体で 5.0log/ml 以下であったことが治療数日後に判明した結果である。

なお、IL28 $\beta$  の SNP や HCV core aa 70 のアミノ酸変異についても検討しているが、今回の解析に間に合わなかった。

## C. 成績

治療開始時の HCV RNA 量が 5.0log/ml 以上で治療開始 4 週以上経過しているのは 83 例で、図 1 に示す如く 2 週以内に HCV RNA 陰性化する例が 20%近く見られ、66 例(79.5%)が投与開始 4 週までに HCV RNA は陰性化し、4 週の時点で 16 例は 1.2log 未満、1 例は 1.4log であった。12 週以上経過している例が 66 例あったが、全例 12 週までに HCV RNA は陰性化

していた。

副作用により治療を中止した例が 15 例あり、その内訳は表 2 に示す如くで、皮疹によるものが 6 例と最も多く、以下食欲不振 3 例、腎機能障害、貧血、鬱・不眠がそれぞれ 2 例であった。142 例中投与開始 4 週以内に治療中止になった例が 5 例ある。TVR のみ中止が 12 例あり、原因として皮疹と貧血の頻度が高かった。皮疹の程度は grade 1: 45, grade 2: 24, grade 3: 9 例で、多くは軽症で、皮疹の出現時期は 7 割前後が投与開始 1 週間以内であった。多くの例で血清クレアチニン値の上昇を認めたが、早期に TVR を減量することにより、速やかに改善した。また、尿酸値もほとんどの例で上昇したが、上昇の程度は 2.0mg/dl 前後が最も多く、最高は 6.0mg/dl の上昇であった(表 3)。高尿酸血症に対しても投薬で速やかに改善した。

## D. 結論

PEG-IFN/RBV/TVR の 3 剤併用療法を 4 週以上投与した 112 例を対象に治療開始早期の抗ウイルス効果と副作用を検討した。約 8 割で投与開始 4 週までにウイルスは陰性化し、治療中止例を除いて全例 12 週までにウイルスは陰性化し、高い抗ウイルス効果が得られた。しかし、副作用の頻度は高く、特に皮疹、貧血、腎障害、高尿酸血症が高頻度に見られた。

## E. 考察

PEG-IFN/RBV/TVR の 3 剤併用療法では早期のウイルス陰性化が高率にみられ、高い著効率が期待できる。しかし、副作用の頻度、程度ともに PEG-IFN/RBV 併用療法に比して顕著であり、日本人に適した投与量を検討し、安全で有効な投与方法を確立する必要がある。

## 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

1) 岡上 武。特別発言、B型慢性肝炎治療の問題点。ワークショップ 21。

B型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法の継続と終了を巡って。第48回日本肝臓学会総会。June 8, 2012(金沢)

2) Nishimura T, Yamaguchi K, Okada Y, Sumida Y, Minami M, Yasui K, Mitsuyoshi H, Iwai M, Okanoue T, Itoh Y. Factors that may enhance the prediction of non-virological response to PEG-IFN/RBV/TVR therapy by IL28 $\beta$  SNP(rs8099917) for genotype 1 chronic hepatitis C. 64<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD). 2012 Nov 12; Boston, USA

### 2. 論文発表

1) 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: 134-142

2) Kumada H, Toyota J, Okanoue T, Chayama K, Tsubouchi H, Hayashi N. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naïve chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. *J Hepatol* 2012; 56: 78-84

3) Imakiire K, Uto H, Sato Y, Sasaki F, Mawatari S, Ido S, Shimoda K, Hayashi K, Stuver SO,

Ito Y, Okanoue T, Tsubouchi H. Difference in serum complement component C4a levels between hepatitis C virus carriers with persistently normal alanine aminotransferase levels or chronic hepatitis C. *Mol Med Report* 2012; 6: 259-264

4) Fujii H, Itoh Y, Ohnishi N, Sakamoto M, Ohkawara T, Sawa Y, Nishida K, Ohkawara Y, Yamaguchi K, Minami M, Okanoue T. Factors associated with the overall survival of elderly patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1926-1932

5) Nishimura T, Yamaguchi K, Hashimoto H, Niimi T, Yokomizo C, Fujii H, Minami M, Sakamoto M, Ohnishi N, Nagao Y, Okita M, Umemura A, Shima T, Okanoue T. Treatment extension may benefit female genotype 1 chronic hepatitis C patients with complete early virological response to peginterferon alfa-2b and ribavirin combination therapy. *Hepatol Res* 2012; 42:966-973

6) Nishimura T, Yamaguchi K, Fujii H, Okada Y, Yokomizo C, Niimi T, Sumida Y, Yasui K, Mitsuyoshi H, Minami M, Umemura A, Shima T, Okanoue T, Itoh Y. Prediction of a favorable clinical course in hepatitis C virus carriers with persistently normal serum alanine aminotransferase levels: A long-term follow-up study. *Hepatol Res* 2012 (in press)

## 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. 患者背景

男/女	57/55
年齢(歳)	60[34-74]
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.7[16.4-34.7]
HCVRNA (logIU/ml)	6.6[1.8-7.6]
WBC (/μl)	5,000[2,500-10,100]
Neu (/μl)	2,586[985-5,878]
ALT (IU/l)	55[15-924]
γ GTP (IU/l)	37[11-539]
Cre (mg/dl)	0.66[0.37-1.52]
UA (mg/dl)	5.6[2.7-9.9]
ヒアルロン酸 (ng/ml)	69[10-1100]
肝組織	
線維化 0/1/2/3/4	1/21/30/13/2
炎症 0/1/2/3	0/29/31/6
TVR減量開始率	
男/女	26%(15/57) / 64%(35/55)

表 2. 副作用中止例の中止時期と理由

		中止週数				計
		<1w	<4w	<8w	<12w	
3剤中止	皮疹	3		3		6
	腎機能障害	1			1	2
	食欲不振	1	1	1		3
	貧血			1	1	2
	うつ、不眠			2		2
TVRのみ中止	皮疹	2		2	1	5
	腎機能障害			1		1
	食欲不振			1	1	2
	貧血			2	2	4
	うつ、不眠					0
計		7	1	13	6	27

表 3. 副作用(高尿酸)

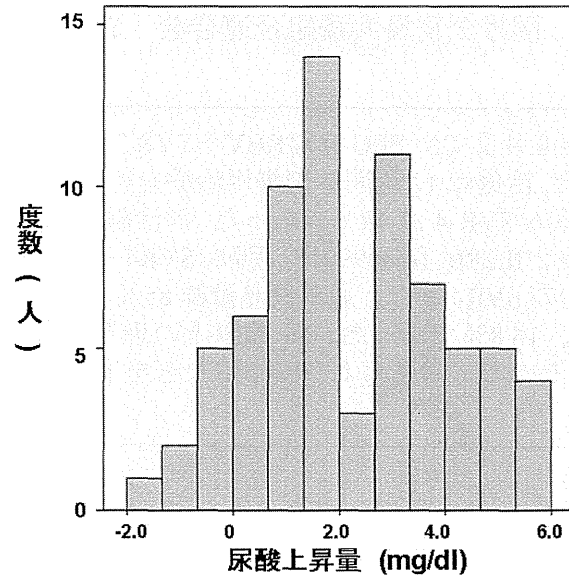
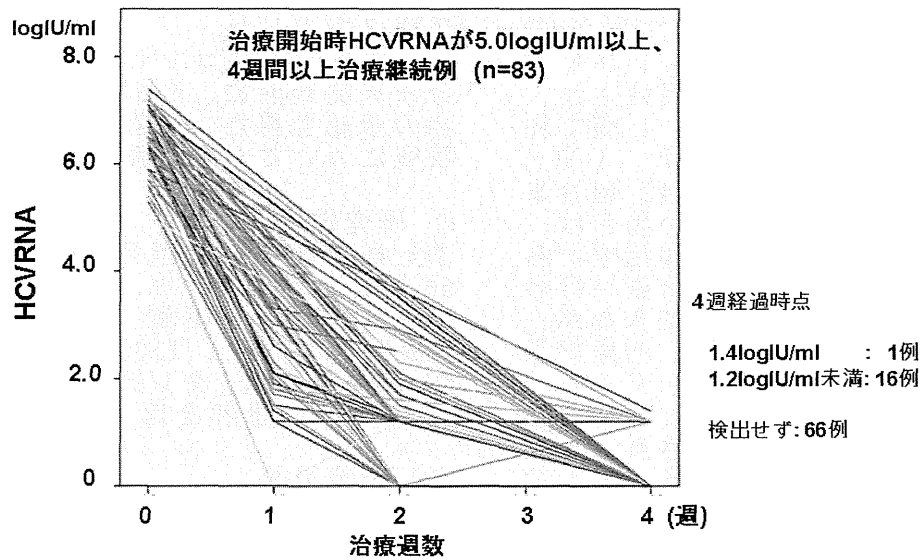


図 1. HCV-RNAの0~4週の変化



# 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

### 高齢者への PEG-IFN/RBV/TVR 3 剤併用療法について

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:2011年12月から2012年8月までにPEG-IFN/RBV+TVR 3 剤併用療法を開始した298例中、66歳以上の77例について検討した。治療は12週間3剤併用治療を行い、続いて12週間PEG-IFN/RBV治療を行う標準投与を行った。全体のSVR-4は78%であった。前治療別のSVR4率は、初回治療94%、再燃例97%、無効例53%であった。IL28B (rs8099917) 別のSVR4率はTT群86%、TG/GG群56%であった。開始時のTVR投与量別のSVR4率は、通常投与量群85%、減量投与量群75%であったが、有意差はなかった。副作用中止は、16.8%であった。66歳以上の患者へは、副作用中止がなく完遂治療が行えれば治療効果が良好であるので、効果および副作用などを十分に説明し、慎重投与を行うべきである。

#### 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  
林純 九州大学病院総合診療科

#### A. 研究目的

C型肝炎のインターフェロン(IFN)治療は、1992年からIFN単剤治療が開始された。しかし、1型・高ウイルス量患者では、著効率(sustained virological response: SVR)は約10%以下であった。2004年12月よりペグインターフェロン+リバビリン(PEG-IFN/RBV)併用療法が開始され、高ウイルス量患者のSVR率は1型で約50%、2型では約85%と向上した。1型・高ウイルス量患者においては12週目までにHCV RNAが陰性化しない場合は、再燃を抑制するために、48週間治療から治療期間を延長した72週間治療が行われた。SVR率は、60%に近づいてきたが、72週間治療の治療期間の短縮、治療効果の向上が待たれた。2011年11月から、PEG-IFN/RBV治療にテラプレビル(TVR)を加えた3剤併用療法が開始され治療期間は24週間と短縮され、治療効果も約73%と向上した。今回我々は、66歳以上の高齢者へのPEG-IFN/RBV/TVR 3 剤併用療法を行い、その効果について多施設間で検討したので報告する。

#### B. 研究方法

1) 対象:2011年12月から2012年8月までに九州大学関連病院肝疾患研究会(Kyushu University Liver Disease Study: KULDS)に登録された、1型・高ウイルス患者298例を対象とした。男性145例、

女性153例、平均年齢は58.8歳であった。このうち66歳以上の高齢者77例(26%)について検討した。68例がSVR-4の判定可能であった。

#### 2) 治療方法

PEG-IFN/RBV/TVRは、PEG-IFNとしてPegIntron(80 $\mu$ gから100 $\mu$ g)を用いて週1回24週間皮下注を行い、Rebetol(400mgから800mg)を毎日24週間経口投与し、Teravic(1500mgから2250mg)を毎日12週間経口投与した。

#### インフォームドコンセント

今研究開始前に、各病院の研究審査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) 高齢者(66歳以上)の背景因子:  
66歳以上の高齢者は、年齢、G-GTP値が高くeGFR値、Hb値、血小板数が有意に低かった。だが、1500mg投与群が多く、Hb値の減少量、クレアチニンの上昇量は65歳以下の患者と比べて差がなかった。

#### 2) 治療効果:

高齢者の前治療効果別のHCV RNA陰性化とSVR-4は、65歳以下と同様であった。SVR-4率は、75%であった。前治療別では、初回治療例、再燃例、無効例の2週目、4週目、6週目、8週目のHCV RNAの陰性化は、それぞれ2週目(19%, 19%, 13%), 4週目(69%, 72%, 60%), 6週目(87%, 94%, 71%), 8週目(88%, 94%, 93%)であった。全体を通して、HCV RNAの陰性化は、初回治療例、再燃例はほとんど同率であった。無効例は6週までは

初回治療例、再燃例に比べ低いものの 8 週目には同率であった。SVR-4 は 94%, 97%, 53%であった。SVR は SVR-4 より数%程度低下すると考えても、初回治療例と無効例の SVR-4 は高かった。これは、RBV、TVR の減量や皮疹への対応が早期から十分に対応できたためと、今回の検討では、66 歳以上の患者に対しては、副作用について十分に説明を行い、担当医が治療可能であると判断した患者が多く含まれていたため、治療中止例が減少し、完遂例が多かったことによると思われる。

3) IL28B (rs8099917) 別の検討：  
IL28B 別の検討では、TT 群と TG/GG 群の 2 週目、4 週目、6 週目、8 週目、12 週目の HCV RNA の陰性化は、それぞれ 2 週目 (16%, 13%)、4 週目 (77%, 44%)、6 週目 (92%, 73%)、8 週目 (94%, 87%)、12 週目 (98%, 98%) であった。全体を通して、HCV RNA の陰性化は、8 週目までは TT 群は TG/GG 群に比べ高かったが、12 週目には同率であった。SVR-4 は 86%, 56%で、TT 群が TG/GG 群に比べ有意に高かった。

4) 1500mg の減量投与：  
治療開始時に 1500mg での減量投与群は、71%であった。高齢者に対しては、一応 1500mg の減量投与が基準投与量であったため多かったものと思われる。経時的な HCV RNA の陰性化では、減量投与群と通常投与群との差はなかったが、SVR4 では通常投与群が 85%で減量投与群の 75%に比べ高かった。

#### D. 考察

高齢者への PEG-IFN/RBV/TVR 3 剤併用療法は、治療中の HCV RNA の陰性化は、若年者に比べ 8 週目まで低いものの、12 週目には 98%となった。SVR-4 は若年者に比べ低いものの 78%と非常に高かった。特に、初回治療群、再燃例の治療効果は極めて高かった。しかし、高齢者においては副作用中止症例が若年者に比べやや高いので慎重投与が必要である。また、安全な治療を進める上でも、治療前には治療効果、副作用について十分に説明をして、慎重な投与が必要であると思われる。

#### E. 結論

肝組織が F0-2 で肝障害の進展が軽度で、IL28B が TT 群で、PEG-IFN および RBV が十分量投与可能で、完遂できれば SVR-4 は高い。高齢者は若年者に比べ副作用中止例も多いので、慎重な投与が必要である。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Nomura H, Miyagi Y, Tanimoto H, Yamashita N, Oohashi S, Nishiura S. Occurrence of clinical depression during combination therapy with pegylated interferon alpha or natural human interferon beta plus ribavirin Hepatology Research 2012; 42: 241-247.

2) Nomura H, Miyagi Y, Tanimoto H, Yamashita N, Ito K, Masaki N, Mizokami M. Increase in platelet count based on inosine triphosphatase genotype during interferon beta plus ribavirin combination therapy. J Gastroenterol Hepatol. 2012; 27: 1461-1466.

3) Miyagi Y, Nomura H, Yamashita N, Tanimoto H, Ito K, Masaki N, Mizokami M, Shibuya T. Estimation of two real-time RT-PCR assays for quantitation of hepatitis C virus RNA during PEG-IFN plus ribavirin therapy by HCV genotypes and IL28B genotype. J Infect Chemother. 2013(in press).

4) Ogawa E, Furusyo N, Kajiwara E, Takahashi K, Nomura H, Maruyama T, Tanabe Y, Satoh T, Nakamuta M, Kotoh K, Azuma K, Dohmen K, Shimoda S, Hayashi J. Efficacy of pegylated interferon alpha-2b and ribavirin treatment on the risk of hepatocellular carcinoma of patients with chronic hepatitis C: A prospective, multicenter study J Hepatol 2013 (in pres).

5) Ogawa E, Furusyo N, Kajiwara E, Takahashi K, Nomura H, Tanabe Y, Satoh T, Maruyama T, Nakamuta M, Kotoh K, Azuma K, Dohmen K, Shimoda S, Hayashi J; The Kyushu University Liver Disease Study Group. An inadequate dose of ribavirin is related to virological relapse by chronic hepatitis C patients treated with pegylated interferon alpha-2b and ribavirin. J Infect Chemother 2012; 18: 689-697.

6) Saito H, Ito K, Sugiyama M, Matsui T, Aoki Y, Imamura M, Murata K, Masaki N, Nomura H, Adachi H, Hige S, Enomoto N, Sakamoto N, Kurosaki M, Mizokami M, Watanabe S. Factors responsible for the discrepancy between IL28B polymorphism prediction and the viral response to peginterferon plus ribavirin therapy in Japanese chronic hepatitis C patients. Hepatol Res. 2012; 42: 958-965.

7) Kainuma M, Furusyo N, Azuma K, Kajiwara E, Takahashi K, Nomura H,

Tanabe Y, Satoh T, Maruyama T, Nakamuta M, Kotoh K, Shimoda S, Hayashi J; the Kyushu University Liver Disease Study (KULDS) Group. Pegylated interferon  $\alpha$ -2b plus ribavirin for Japanese chronic hepatitis C patients with normal alanine aminotransferase. *Hepatol Res.* 2012; 42: 33-41

## 2. 学会発表

1) Ogawa E, Furusyo N, Kajiwara E, Takahashi K, Nomura H, Tanabe Y, Satoh T, Maruyama T, Nakamuta M, Kotoh K, Azuma K, Dohmen K, Shimoda S, Hayashi J : Impact of pegylated interferon  $\alpha$ 2b plus ribavirin treatment for chronic hepatitis C patients with histology of hepatocellular carcinoma: Results from the Kyushu University Liver Disease Study . EASL (Barcelona) , 2012.

2) Ogawa E, Furusyo N, Kajiwara E, Takahashi K, Nomura H, Tanabe Y, Satoh T, Maruyama T, Nakamuta M, Kotoh K, Azuma K, Dohmen K, Shimoda S, Hayashi J : IComplete hepatitis C virus elimination during pegylated interferon  $\alpha$ 2b and ribavirin treatment reduces the risk of progression to hepatocellular carcinoma: Results from the Kyushu University Liver Disease Study (KULDS) . EASL (Barcelona) , 2012.

3) Ogawa E, Furusyo N, Kajiwara E, Takahashi K, Nomura H, Tanabe Y, Satoh T, Maruyama T, Nakamuta M, Kotoh K, Azuma K, Dohmen K, Shimoda S, Hayashi J : Age is the most important risk of hepatocellular carcinoma of sustained virological responders to treatment for chronic hepatitis C: Results from the Kyushu University Liver Disease Study . EASL (Barcelona) , 2012.

4) Nakamuta M, Kohjima M, Ohishi Y, Fukushima N, Yoshimoto T, Fukuizumi K, Nakamura M, Ishibashi H, Honda A, Matsuzaki Y, Nozaki Y, Nakajima A, Nomura H , Enjoji M : Roles of a choline uptake transporter, the organic cation transporter 1 (OCT1), in pathogenesis of primary biliary cirrhosis: OCT1 expression and its single-nucleotide polymorphism. EASL (Barcelona) , 2012.

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

### テラプレビル三剤併用療法による腎機能障害の検討

研究分担者 井戸章雄 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 准教授

**研究要旨：**1型高ウイルス量のC型慢性肝炎に対するテラプレビル+ペグインターフェロン+リバビリン三剤併用療法では皮膚症状、貧血に加えて血清クレアチニン上昇と高尿酸血症が新たな問題となっている。本研究では、当院にてテラプレビル+ペグインターフェロン+リバビリン三剤併用療法を導入したC型慢性肝炎患者34例（平均年齢55.6歳，男性18例）における有害事象，特に腎機能障害および高尿酸血症について解析した。皮膚症状は16例（47.0%），貧血は全例（100%），腎機能障害は6例（17.6%）で認められた。腎機能障害を認めた6例においてテラプレビルの用量および投与方法に差はなかった。高尿酸血症は27例（79.4%）に認め，投与1日目よりeGFRの低下と血清尿酸値上昇を認めた。高尿酸血症をみとめた症例では尿酸排泄が低下しており，飲水負荷・輸液あるいは尿酸産生阻害薬の内服によって血清尿酸値を改善させるとeGFRも改善した。テラプレビル三剤併用治療に伴う腎機能障害は早期に発現し，排泄低下型の高尿酸血症を誘導すること，また高尿酸血症の存在が腎機能障害をさらに増悪させている可能性が示唆された。従って，飲水負荷・補液とともに早期に尿酸産生阻害薬による高尿酸血症の治療を実施することが腎機能障害の改善に有用と考えられた。

#### 共同研究者

熊谷公太郎 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  
桶谷 眞 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院  
光学医療診療部 講師  
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  
森内昭博 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院  
消化器内科 助教  
玉井 努 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院  
消化器内科 特任助教  
大野香織 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  
大重彰彦 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

#### A. 研究目的

1型高ウイルス量のいわゆる難治性のC型慢性肝炎に対して，HCVプロテアーゼ阻害薬であるテラプレビルを用いたペグインターフェロンとリバビリンの三剤併用療法が承認され，その高い抗ウイルス効果が期待されている。テラプレビル三剤併用療法では，第三相臨床試験の段階から皮膚症状，特に重篤な薬疹およびペグインターフェロン+リバビリン併用治療で認められる貧血の増強について注意喚起されていた。しかし，承認後に実施されている市販後調査では，皮膚症状と貧血に加えて，テラプレビル三剤併用療法導入早期に認められる血清クレアチニン上昇と高尿酸血症が新たに注意すべき有害事象として問題となっている。本研究では，テラプレビル+ペグインターフェロン+リバビリン三剤併用療法における有害事象，特に腎機能障害および高尿酸血症に着目して解析した。

#### B. 研究方法

当科においてHCVセロタイプ1あるいは遺伝子型

1b, 高ウイルス量の C 型慢性肝炎患者でテラプレビル + ペグインターフェロン + リバビリン三剤併用療法を導入した 34 例を対象として下記の項目について検討した。

1. 臨床背景
2. テラプレビルの用量および投与方法
3. 投与開始 1 週および 4 週後の HCV 消失率
4. 有害事象の発現率
5. 腎機能障害 (eGFR < 50 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) および高尿酸血症 (> 7mg/dL) の出現頻度, 出現時期
6. 高尿酸血症例における
  - ①テラプレビルの用量および投与方法
  - ②尿中尿酸排泄量および尿酸クリアランス
  - ③飲水負荷・補液または痛風治療薬の eGFR に及ぼす影響

#### C. 研究結果

1. 平均年齢 55.6 歳, 男性 : 女性 = 18 例 : 16 例, 初回 : 再燃 : 無効 = 19 例 : 9 例 : 6 例であった。
2. テラプレビルの用量および投与方法は 1500 mg 分 2 : 1500mg 分 3 : 2250mg 分 3 = 13 例 : 10 例 : 11 例であった。
3. 投与開始 1 週後の HCV 消失率は 8.8% (3 例), 4 週後の HCV 消失率は 4 週以降まで観察可能であった 29 例中 22 例, 75.9%であった。
4. 皮膚症状は 16 例 (47.0%), 貧血は全例 (100%), 腎機能障害は 6 例 (17.6%) で認められた。
5. 腎機能障害を認めた 6 例全例, 投与前 eGFR > 50 ml/min/1.73m<sup>2</sup> で, テラプレビル 1500 mg 分 2 : 1500mg 分 3 : 2250mg 分 3 = 3 例 : 1 例 : 2 例と投与方法に差はなかった。一方, 高尿酸血症は 34 例中 27 例 (79.4%) でみられた。投与 1 日目より eGFR は低下し, 血清尿酸値も投与 1 日目より上昇し, 3 日目にピークとなった。
6. 高尿酸血症を呈した 27 例では:
  - i) テラプレビル 1500 mg 分 2 : 1500mg 分 3 : 2250mg 分 3 = 11 例 : 8 例 : 8 例と投与方法に差はなかった。
  - ii) 7 例で尿中尿酸排泄量および尿酸クリアラ

ンスを評価したところ, 尿酸排泄低下型 6 例, 混合型 1 例であった。

- iii) 飲水負荷・補液または尿酸産生阻害薬 (アロプリノール) 内服によって血清尿酸値が改善すると eGFR も改善した。

#### D. 考 察

当科においてテラプレビル三剤併用療法を導入した 34 例について有効性および有害事象, 特に腎機能障害および高尿酸血症について検討した。治療 4 週後の HCV 消失率は 75.9%と良好で, その高い有効率が考えられた。一方, 皮膚症状は約半数に発現し, 貧血は全例に認められた。高尿酸血症は 34 例中 27 例と約 80%の症例に発現し, 腎機能障害は 6 例と 20%弱の症例に認められた。高尿酸血症および腎機能障害は治療導入早期からみとめられたが, 飲水負荷・輸液, あるいは尿酸産生阻害薬の投与によって血清尿酸値が低下すると腎機能も改善した。以上のことから, テラプレビルによる直接的な腎機能障害に加えて高尿酸血症が腎機能障害を増悪している可能性が考えられた。従って, テラプレビル三剤併用療法導入早期には腎機能と共に血清尿酸値も注意深く観察し, 飲水負荷・輸液に加えて高尿酸血症に対する治療を早期に実施することが, テラプレビル三剤併用療法における腎保護に重要と考えられた。

#### E. 結 論

三剤併用療法における早期の抗ウイルス効果は良好であるが, 皮膚症状, 貧血, 腎機能障害などの有害事象も高率に発現した。テラプレビル三剤併用治療に伴う腎機能障害は早期に発現し, 排泄低下型の高尿酸血症を誘導すること, また高尿酸血症の存在が腎機能障害をさらに増悪させている可能性が示唆された。従って, 飲水負荷・補液, 尿酸産生阻害薬による高尿酸血症の治療は, 腎機能障害の改善に有用と考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- (1) Imakiire K, Uto H, Sato Y, Sasaki F, Mawatari S, Ido A, Shimoda K, Hayashi K, Stuver SO, Ito Y, Okanoue T, Tsubouchi H. Difference in serum complement component C4a levels between hepatitis C virus carriers with persistently normal alanine aminotransferase levels or chronic hepatitis C. Mol Med Rep 2012; 6: 259-264.
- (2) Tsubouchi N, Uto H, Kumagai K, Sasaki F, Kanmura S, Numata M, Moriuchi A, Oketani M, Ido A, Hayashi K, Kusumoto K, Shimoda K, Stuver SO, Tsubouchi H. Impact of antibody to hepatitis B core antigen on the clinical course of hepatitis C virus carriers in a hyperendemic area in Japan: A community-based cohort study. Hepatol Res. 2013 Feb 18. doi: 10.1111/hepr.12075. [Epub ahead of print]

### 2. 学会発表

- (1) 熊谷公太郎, 井戸章雄, 坪内博仁. シンポジウム 1  
C 型肝炎治療の最前線 「当科における  
PEG-IFN/Ribavirin/Teraprevir 三剤併用療法の現況

と有害事象の検討」. 第 99 回日本消化器病学会総会, 2013 年 3 月 (鹿児島)

- (2) 大野香織, 熊谷公太郎, 豊倉恵理子, 榑一晃, 村岡良朗, 大重彰彦, 小田耕平, 吉嶺陽造, 今中大, 馬渡誠一, 玉井努, 森内昭博, 野崎剛, 宇都浩文, 桶谷眞, 井戸章雄, 坪内博仁. 「PEG-IFN/Ribavirin/Teraprevir 三剤併用療法に伴う高尿酸血症と腎機能障害の関係とその対策」. 第99回日本消化器病学会総会, 2013 年 3 月 (鹿児島)

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む.)

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

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

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 教授

研究要旨：Peg-IFN/RBV 併用療法を施行された C 型慢性肝疾患 4640 例のうち、ALT 値 40IU/L 以下の 809 例（平均年齢 56.7 歳、男性 269 例、女性 540 例、平均血小板数は 18.8 万）を対象とし、肝発癌に関与する因子ならびに抗ウイルス療法による発癌抑制効果について検討した。平均観察期間は 36.2 カ月であった。NALT (ALT≤40IU/L) 症例における Cox 比例ハザードモデルにおける検討では、肝発癌に関与する有意な危険因子は、年齢(65 歳以上)、性別(男性)、治療効果(NR)であった。PNALT (ALT≤40IU/L) における発癌に関与する単変量解析では、年齢、性別、血小板値、治療効果が有意な因子であり、NALT (ALT≤40IU/L) における解析結果とほぼ同様であったが、PNALT (ALT≤30IU/L) では、発癌は 1 例のみであり、発癌に関与する有意な因子を認めなかった。以上より、ALT 正常 C 型肝炎に対する Peg-IFN/RBV 併用療法の Responder では肝発癌が抑制され、ALT 正常 C 型肝炎は治療対象として妥当であることが示された。但し、PNALT (ALT≤30IU/L) の治療適応については慎重に判断すべきであると考えられた。

共同研究者

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

原田直毅 大阪大学消化器内科学

する因子ならびに抗ウイルス療法による発癌抑制効果について検討した。

### B. 研究方法

大阪大学ならびに関連施設において、2004 年 12 月から 2009 年 12 月に Peg-IFN/RBV 併用療法を施行された C 型慢性肝疾患 4640 例のうち、ALT 値 40IU/L 以下の 809 例を解析対象とした。平均年齢は 56.7 歳、男性 269 例、女性 540 例、平均血小板数は 18.8 万、PEG-IFN/RBV 併用療法開始からの平均観察期間は 36.2 カ月であった。また、PNALT (≤40IU/L) 431 例、PNALT (≤30IU/L) 176 例についても解析を行った。累積発癌率、肝発癌に関与する因子は、Kaplan-Meier 法、Log-rank 検定を用いて検討した。

### A. 研究目的

近年、ALT 正常(normal ALT; NALT)の C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN/RBV 併用療法の抗ウイルス効果が ALT 上昇例に対する治療効果と同等であることが報告され (Zeuzem S. Gastroenterology 2004)、N-ALT C 型慢性肝炎症例が治療対象とされるようになった。

抗ウイルス療法により C 型肝炎における肝線維化進展や肝発癌が抑制されることは明らかになっているが、NALT 症例における抗ウイルス療法の肝発癌抑制効果に関するまとまった報告はない。今回、NALT 症例ならびに ALT 持続正常(persistently normal ALT; PNALT、半年間で 1 カ月以上の間隔をおいた 2-3 回検査で全て ALT 正常)症例における肝発癌に関与

### C. 研究結果

#### 1. NALT における検討

PEG-IFN/RBV 併用療法を施行した NALT

(ALT≤40IU/L)症例の検討では、平均観察期間 36.2±16.5ヶ月で1.4%(11/809)に発癌を認めた。肝発癌症例11例中、65歳以上の症例が7例、男性が7例、NR症例が7例と高齢、男性、NR症例に発癌が多く認められた。Cox 比例ハザードモデルにおける検討では、肝発癌に関与する有意な危険因子は、年齢(65歳以上 vs. 60歳未満: HR 6.03, p=0.03)、性別(男性 vs. 女性: HR 3.91, p=0.03)、治療効果(SVR vs. NR: HR 0.16, p=0.01)(Relapse vs. NR: HR 0.11, p=0.04)であった。

## 2. PNALT における検討

PNALT (ALT≤40IU/L)における発癌に関与する単変量解析では、年齢、性別、血小板値、治療効果が有意な因子であり、NALT (ALT≤40IU/L)における解析結果とほぼ同様であった。PNALT (30<ALT≤40IU/L)における発癌に関与する単変量解析では、性別、治療効果が有意な因子であったが、PNALT (ALT≤30IU/L)では、発癌は1例のみであり、発癌に関与する有意な因子を認めなかった。

## D. 考察

NALT 例に対する Peg-IFN/RBV 併用療法においてウイルス学的著効例では、無効例に比して発癌率は有意に低率であった。発癌抑制の観点から、NALT 例、特に高齢者、男性は治療対象となりうることを示唆された。一方、PNALT (ALT≤30IU/L)の治療適応については慎重に判断すべきであると考えられた。

## E. 結論

ALT 正常 C 型肝炎に対する Peg-IFN/RBV 併用療法の Responder では肝発癌が抑制され、治療対象として妥当であることが示された。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表 :

#### 1. 論文発表 :

1) Hikita H, Kodama T, Shimizu S, Li W, Shigekawa M, Tanaka S, Hosui A, Miyagi T, Tatsumi T, Kanto T, Hiramatsu N, Morii E, Hayashi N, Takehara T. Bak deficiency inhibits liver carcinogenesis: A causal link between apoptosis and carcinogenesis. J Hepatol. 2012 Jul;57(1):92-100.

2) Oze T, Hiramatsu N, Song C, Yakushijin T, Iio S, Doi Y, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Inui Y, Hijioka T, Tamura S, Yoshihara H, Inoue A, Imai Y, Hayashi E, Kato M, Miyazaki M, Hosui A, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Hayashi N, Takehara T. Reducing Peg-IFN doses causes later virologic response or no response in HCV genotype 1 patients treated with Peg-IFN alfa-2b plus ribavirin. J Gastroenterol. 2012 Mar;47(3):334-42.

### 2. 学会発表 :

1) 平松直樹、竹原徹郎、林 紀夫. “C型肝炎に対する第2世代 Protease 阻害剤 (TMC435, MK-7009)の治療効果と安全性について” シンポジウム「C型肝炎の最新治療」第48回日本肝臓学会総会(金沢) 2012

2) 平松直樹、林 紀夫、竹原徹郎. “新薬を踏まえたC型肝炎に対するPeg-IFN/RBV併用療法 - 肝発癌抑制の見地から -” ワークショップ「C型肝炎における臨床背景の違いと治療法選択の現状と展開」第48回

日本肝臓学会総会（金沢）2012

- 3) 平松直樹、竹原徹郎、林 紀夫. “C 型肝炎に対する PegIFN/Ribavirin 併用療法における IL28B 遺伝子多型の意義” シンポジウム「C型肝炎治療の最前線」第16回日本肝臓学会大会、第 54 回日本消化器病学会大会(神戸) 2012

H. 知的所有権の出願・登録状況

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

### HCV 関連肝発癌に関係する SNP の検討 に関する研究

研究分担者 吉岡健太郎 藤田保健衛生大学 肝胆膵内科 教授

研究要旨:C型肝炎ウイルス(HCV)関連肝発癌に DEPDC5 と MICA の SNP が関係することが GWAS による研究成果として報告されている。2つの SNP の HCV 関連肝発癌における関与を確認するため、431例の HCV 感染患者(肝癌 60例)の IL28B、ITPA、DEPDC5、MICA の SNP を測定し、肝癌の有無との関係を検討した。性別、年齢、インターフェロン(IFN)治療効果が肝癌発症と有意に関係することを確認したが、検討した5つの SNP はどれも肝発癌と有意な関係を確認できなかった。多変量解析では性別と年齢 60歳以上が独立して肝発癌と関係していることが示された。60歳以上患者を男女別に検討すると、60歳以上の女性で DEPDC5 の SNP と肝癌の関係は  $p=0.1030$  であり、関係があることが示唆された。

#### A. 研究目的

C型肝炎ウイルス(HCV)感染患者における肝発癌には、性別、年齢、インターフェロン(IFN)治療効果、肝線維化などの因子が関与することが報告されている。これらの因子を参考にして肝発癌リスクが高く、治療の必要性が高い患者を絞り込むことが可能である。また肝発癌のリスクに応じて肝癌スクリーニングの頻度などを決定することができる。

最近 GWAS を用いて HCV 関連肝発癌に DEPDC5 と MICA の 2つの SNP が関係することが報告された。DEPDC5 の SNP (rs1012068)はオッズ比 1.75 ( $p=1.27 \times 10^{-13}$ ) であり (Miki D, et al. Nat Genet 2011 ; 43 : 797)、MICA の SNP (rs2596542)はオッズ比 1.39 ( $p=4.21 \times 10^{-13}$ ) (Kumar V, et al. Nat Genet 2011 ; 43 : 455 ) であり、ともにオッズ比が低いため、今後肝発癌との関係を確認するとともに、肝発癌リスクの高い患者の絞り込みにどの程度有用であるか、検討する必要がある。

本研究では HCV 関連肝発癌に DEPDC5

と MICA の 2つの SNP が関係するかどうか確認するために、431例の HCV 感染患者(肝癌 60例)の IL28B、ITPA、DEPDC5、MICA の SNP を測定し、肝癌の有無との関係を検討した。

#### B. 研究方法

##### (1)対象

2010年3月より2012年8月までに藤田保健衛生大学病院に通院していた HCV 感染患者 431例とした。そのうち肝癌症例 60例、IFN 治療にて sustained virological response (SVR)となっている患者は 127例であった。男 225例、女 206例で、年齢は  $60.7 \pm 12.0$  歳であった。

##### (2)方法

全血からゲノム DNA を抽出し、それぞれの SNP に対応するアレル識別用蛍光プライマー (FAM と VIC) を用いて PCR を施行後、蛍光を測定し、存在するアレルを決定した (ABI 社)。IL28B (rs8099917、rs12979860)、ITPA (rs1127354)、DEPDC5 (rs1012068)、MICA (rs2596542)の 5つの SNP について検討した。