

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業） 分担研究報告書

肝障害進展例に対するPeg-IFN + RBV + TVR併用療法の効果に関する研究

研究分担者 中牟田 誠 国立病院機構九州医療センター 肝臓センター部長

研究要旨 肝障害進展例に対するPeg-IFN + RBV + TVR併用療法は従来の治療法に比べ著効率が明らかに高い。治療時のIFN投与率は低いが、副作用発生率は慢性肝群と比し大きな差は無く、有用であると考えられる。

A．研究目的

現在C型慢性肝炎に対し、Peg-IFN + ribavirin (RBV) + telaprevir (TVR) 三剤併用療法が行われ、非常に高い効果が報告されている。肝障害進行例に対するPeg-IFN + RBVによる治療効果は高くない上、副作用の頻度・程度とも増加すると考えられるが、発癌高危険群であることを考慮すると、その治療の必要性は高い。今回我々は肝障害進展例に対し三剤併用療法を行い、ウイルス動態や治療効果・副作用出現率について検討を行った。

B．研究方法

2011年より当院において127例の症例にPeg-IFN + RBV + TVR併用療法を行った。そのうち血小板10万/ μ l未満、肝生検にてF4、脾臓摘出後の肝障害進展例は37例であった。肝障害進展例と慢性肝炎例のウイルス動態や治療効果・副作用発現率などを比較し検討した。

（倫理面への配慮）

遺伝子多型解析においては、患者の同意の下に行い、個人情報処理するコンピュータについては、他の一切のコンピュータと切り離すなどの措置を講じるとともに、個人情報を含むその他の資料は、鍵のかかる保管庫に保管するなど個人情報の保護に細心の注意を払った。

C．研究結果

Peg-IFN + RBV + TVR治療時のHCV-RNAは治療開始後急速に減少するが、肝障害進展例ではウイルスの減少速度が遅く、治療2週、3週目でのウイルス量は慢性肝炎症例と比し有意に高値であった。治療4週、6週でのウイルス陰性化率は低く（82.9% vs 65.2%、95.8% vs 87.0%）、ウイルス陰性化時期も遅延する傾向にあった。治療経過中の血小板数は全経過を通して有意に低値であったが、RBV、TVR投与量調節によりHb値の変化には大きな差を認めなかった。治療を完遂できた症例のSVR24wは、IL-28B TTで64.3%（9/14）と慢性肝炎群（91.8%（45/49））と比し有意に低かったが、TG/GGでは66.7%（4/6）と慢性肝炎群と同等（66.7%（12/17））で、従来治療より明らかに高い著効率が得られた。肝障害進行例ではPeg-IFNの投与率が慢性肝炎例と比し有意に低かったが、RBV・TVR投与率は同等に保たれ、Hb 8.5 g/dl未満となるような重症貧血や腎障害・皮疹・感染等の副作用発生頻度には差を認めなかった。

D．考察

肝障害進展例に対しても薬剤の投与量調節を行うことにより、重篤な貧血や血小板減少を引き起こすことなく三剤併用治療を完遂でき、良好な治療効果が得られた。

Peg-IFNの投与率は慢性肝炎例と比し有意に低かったが、RBV・TVR投与率は同等に保たれ、Hb 8.5 g/dl未満となるような重症貧血や腎障害・皮疹・感染等の副作用発生頻度には差を認めず、嚴重な経過観察の上治療を行えば、有効な治療法であると考えられた。

E . 結論

Peg-IFN + RBV + TVR治療は、適切な経過観察を行うことで、肝障害進展例に対しても安全かつ有効に使用できると考えられる。

F . 研究発表

1 . 論文発表

- 1) Fujino T, Aoyagi Y, Takahashi M, Yada R, Yamamoto N, Ohishi Y, Nishiura A, Kohjima M, Yoshimoto T, Fukuizumi K, Nakashima M, Kato M, Kotoh K, Nakamuta M, Enjoji M. Association of ITPA polymorphism with outcomes of peginterferon- α plus ribavirin combination therapy. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2013 Aug 6;4(3):54-60.
- 2) Ogawa E, Furusyo N, Nakamuta M, Kajiwara E, Nomura H, Dohmen K, Takahashi K, Satoh T, Azuma K, Kawano A, Tanabe Y, Kotoh K, Shimoda S, Hayashi J; Kyushu University Liver Disease Study (KULDS) Group. Clinical milestones for the prediction of severe anemia by chronic hepatitis C patients receiving telaprevir-based triple therapy. *J Hepatol.* 2013 Oct;59(4):667-74.
- 3) Furusyo N, Ogawa E, Nakamuta M, Kajiwara E, Nomura H, Dohmen K, Takahashi K, Satoh T, Azuma K, Kawano A, Tanabe Y, Kotoh K, Shimoda S, Hayashi J; Kyushu University Liver Disease Study (KULDS) Group. Telaprevir can be successfully and safely used to

treat older patients with genotype 1b chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2013 Aug;59(2):205-12.

4) Kohjima M, Enjoji M, Yoshimoto T, Yada R, Fujino T, Aoyagi Y, Fukushima N, Fukuizumi K, Harada N, Yada M, Kato M, Kotoh K, Nakashima M, Sakamoto N, Tanaka Y, Nakamuta M. Add-on therapy of pitavastatin and eicosapentaenoic acid improves outcome of peginterferon plus ribavirin treatment for chronic hepatitis C. *J Med Virol.* 2013 Feb;85(2):250-60.

5) 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; Kyushu University Liver Disease Study (KULDS) Group. Efficacy of pegylated interferon alpha-2b and ribavirin treatment on the risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C: a prospective, multicenter study. *J Hepatol.* 2013 Mar;58(3):495-501.

2 . 学会発表

- 1) 第99回 日本消化器病学会総会 (シンポジウム)
- 2) 第49回 日本肝臓学会総会 (口演・ポスター)
- 3) AASLD 2013 (Poster)

G . 知的財産権の出願・登録状況

なし。