

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）

分担研究報告書

肝移植後 C 型肝炎ウイルス再感染に対する 3 剤併用インターフェロン療法の治療効果検討

研究分担者 中尾 一彦

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器内科学 教授

研究要旨 C 型肝炎患者の肝移植後の C 型肝炎再燃は必発であるが、そのインターフェロン治療は難治であり、新たな治療法の確立は喫緊の課題である。近年、DAA 製剤（Direct Acting Antivirals；直接作用型抗ウイルス製剤）が新たに開発、承認され、C 型肝炎慢性肝炎症例においてペグインターフェロン、リバビリンとの併用により高い抗ウイルス効果が報告されている。本研究では、同療法を肝移植後 C 型肝炎再燃症例に対し導入し、その治療効果について、解析を行った。

共同研究者

宮明寿光（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器病内科学 助教）

三馬 聡（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器病内科学 助教）

A．研究目的

C 型肝炎患者の肝移植後の C 型肝炎再燃は必発であるが、そのインターフェロン (IFN) 治療は難治である。当科では、teraprevir、simeprevir をペグインターフェロン、リバビリンと併用した 3 剤併用 IFN 療法を、肝移植後 C 型肝炎再燃症例に対し 2013 年 1 月より導入しており、その治療効果について報告する。

B．研究方法

肝移植後 C 型肝炎再燃症例に対し、3 剤併用 IFN 療法を行った 18 例(teraprevir 併用療法：5 例、simeprevir 併用療法：13 例) の治療効果を解析した。

(倫理面への配慮)

個人名については個人情報管理者および研究担当者のみが保管管理する。資料取扱の際は極力 ID 等での個人識別を行うよう取り計らった。

C．研究結果

3 剤併用療法が導入された症例は、全例血清型 1 型、高ウイルス量であった。simeprevir 併用療法群には、HIV 抗体陽性症例が 1 例含まれていた。

teraprevir 併用療法は、1 例で全身状態不良のため中止（治療開始 2 週）したが、

他の 4 症例は全て 24 週間の治療を完遂した。SVR12 3 例、Relapse 1 例であった。

simeprevir 併用療法は 2 例で治療中の HCV RNA 再陽転化(viral breakthrough) が認められ、治療中止された。また HIV 抗体陽性症例は、治療開始後早期より HCV RNA 減退が他の症例と比べ著しく不良であり、治療抵抗性であった。その他 10 症例においては、いずれも治療効果は良好であり、HCV RNA 陰性化し持続している。現在までに 7 症例において SVR12 が達成された。

D．考察

既に非移植症例において 3 剤併用療法の高い治療効果が報告されているが、本研究により、従来効果不良であった肝移植後 C 型肝炎再燃症例においても、同様の高い治療効果が示された。

simeprevir 併用療法では 2 症例に viral breakthrough が認められたが、いずれも以前の IFN 治療において null responder であった。IFN 前治療歴は、移植後症例においても 3 剤併用療法治療効果を規定すると思われる。teraprevir 併用療法、simeprevir 併用療法を比較すると、teraprevir 併用療法は、薬物相互作用のため、治療中の免疫抑制剤の減量及び、頻回の血中濃度モニタ

リングが必要であるが、simeprevir 併用療法では不要であり、simeprevir 併用療法の方がより治療導入、継続が容易であると考えられる。

また HIV 抗体陽性症例は、治療開始後のウイルス減退が著しく不良であった。より大規模の研究が必要であるが、今後の課題と考えられる。

E . 結論

teraprevir、simeprevir による 3 剤併用 IFN 療法は肝移植後 C 型肝炎再燃症例においても高い抗ウイルス効果を認めた。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

1.論文発表

- 1) Miyaaki H, Ichikawa T, Taura N, Miuma S, Isomoto H, Nakao K. Endoscopic management of esophagogastric varices in Japan. *Ann Transl Med.* 2(5):42, 2014
- 2) Senoo T, Ichikawa T, Taura N, Miyaaki H, Miuma S, Shibata H, Honda T, Takatsuki M, Hidaka M, Soyama A, Eguchi S, Nakao K. Incidence of and risk factors for bile duct stones after living donor liver transplantation: An analysis of 100 patients. *Hepatol Res.* 2014 Oct 20. doi: 10.1111/hepr.12438. [Epub ahead of print].
- 3) Kawaguchi T, Kohjima M, Ichikawa T, Seike M, Ide Y, Mizuta T, Honda K, Nakao K, Nakamura M, Sata M. The morbidity and associated risk factors of cancer in chronic liver

disease patients with diabetes mellitus: a multicenter field survey. *J Gastroenterol.* 2014. [Epub ahead of print]

- 4) Kamo Y, Ichikawa T, Miyaaki H, Uchida S, Yamaguchi T, Shibata H, Honda T, Taura N, Isomoto H, Takeshima F, Nakao K. Significance of miRNA-122 in chronic hepatitis C patients with serotype 1 on interferon therapy. *Hepatol Res.* 2014 Feb 25. doi: 10.1111/hepr.12317. [Epub ahead of print]
- 5) Nakao K, Miyaaki H, Ichikawa T. Antitumor function of microRNA-122 against hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol.* 49(4):589-93, 2014
- 6) Miyaaki H, Ichikawa T, Kamo Y, Taura N, Honda T, Shibata H, Milazzo M, Fornari F, Gramantieri L, Bolondi L, Nakao K. Significance of serum and hepatic microRNA-122 levels in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 34(7):e302-7, 2014
- 7) 田浦直太, 市川辰樹, 中尾一彦 . 高齢者肝癌症例の特徴と予後についての検討 . *消化器内科* . 58(1) : 72-76
- 8) 田浦直太, 加藤有史, 市川辰樹, 中尾一彦 . 住民検診による T 地区における HBs 抗原消失についての検討 . *消化器内科* . 58(2) : 203-206

- 9) 柴田英貴、北山 素、加茂泰広、本田 琢也、三馬 聡、宮明寿光、田浦直太、市川辰樹、中尾一彦．精神疾患を有する C 型慢性肝炎に対してインターフェロン B による治療を行った例の検討．肝臓．55(12)：764-766

HEPATOLOGY. 60(SUPPL.4): 738A, 2014

Taura N, Miyaaki H, Nakao K. Clinical characteristics of hepatocellular carcinoma in elderly patients:A retrospective, multicenter study. HEPATOLOGY. 60(SUPPL.4):846A, 2014

2 . 学会発表

- 1) Taura N, Ichikawa T, Nakao. KCHARACTER OF NBNC-HCC. EASL HCC SUMMIT ABSTRACTS. Psge305, 2014
- 2) Honda T, Ichikawa T, Taura N, Miyaaki H, Miuma S, Shibata H, Uchida S, Kamo Y, Seno T, Yoshimura E, Takahara I, Ashizawa K, Nakao K. PREDICTIVE BIOMARKER FOR SORAFENIB THERAPY IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA. EASL HCC SUMMIT ABSTRACTS. Psge313, 2014
- 3) Miuma S, Ichikawa T, Miyaaki H, Taura N, Nakao K. Efficacy of protease inhibitor in combination with pegylated interferon and ribavirin to treat hepatitis C after living donor liver transplantation. HEPATOLOGY. 60(SUPPL.4): 542A, 2014
- 4) Takaki H, Akazawa Y, Miyaaki H, Miuma S, Taura N, Shibata H, Honda T, Kanda T, Kido Y, Nakao K. HCV infection increases JNK phosphorylation and accentuates hepatocyte lipoapoptosis.

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