

# 厚生科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業） 分担研究報告書

## IFN フリー治療における HCV 薬剤耐性変異と治療効果

研究分担者 氏名 上野 義之 所属 役職 山形大学医学部内科学第二講座・教授

### 研究要旨：

C 型肝炎ウイルス（HCV）感染者に対するウイルス肝炎の治療における医療費補助事業の体制を充実し、有効な医療を供給するために、県内医療機関の協力の下に抗ウイルス療法の際の重要な因子である C 型肝炎ウイルス（HCV）の変異の測定と変異の頻度を概算することを目的とした。県内で約 500 名の感染者が経口剤による治療を希望してそのためのウイルス変異に関する調査研究に同意した。そのうち結果が判明した 357 名での 18.5%（66 名）に治療に影響を与える変異が検出された。DAA 未治療例における薬剤耐性変異は 18%にみられ、とくに Y93 変異が高頻度であった。治療完遂例における検討では、治療前耐性変異を認めない症例に対する治療効果は良好であったが、多重変異例の SVR 率は低い傾向にあった。多重変異例では治療後も変異の残存と新たな耐性変異が出現し、より治療抵抗性となっている可能性が示唆された。IFN フリー治療の選択には薬剤耐性変異が重要であり、耐性変異例に対する治療選択をどうするのか、今後検討が必要である。

### A. 研究目的

IFN フリー治療は忍容性が高い反面、薬剤耐性の評価と治療対象の選択について、これまで以上に高い専門性が必要とされている。一方耐性変異の測定は保険適応外であり、一般病院における治療導入の課題となっている。

本県では肝疾患診療連携拠点病院を中心として、やまがた肝炎ネットワーク内の専門医療機関を対象に、治療前耐性変異スクリーニングを実施することで IFN フリー治療の均てん化を試みており、そのデータを中間解析し、薬剤耐性変異の実態と治療導入アウトカムを分析した。併せて耐性変異と治療効果との関連についても検討した。

### B. 研究方法

ウイルス変異の測定に関する臨床研究に同意した患者より山形大学医学部附属病院およびその関連施設において採血を行ない、HCV の変異（D168、Y93 および L31）について測定した。また既報の治療に影響を与える宿主因子である IL28B などについても測定した。

### （倫理面への配慮）

山形大学医学部倫理委員会の承認を得て臨床研究を行なった。

### C. 研究結果

1) DAA 未治療例における薬剤耐性変異は 357 例中 66 例（18%）にみられ、とくに Y93 変異が高頻度であった。

2) 既存の治療奏功性に関与する IL28B との関連では IL28B の major では Y93 変異の率が高く、IL28B が minor もしくは hetero では Y93 は野生型の頻度が高かった。

3) HCV の耐性スクリーニング検査を行なった後、耐性変異がなかった例では 71% が治療を導入した場、HCV に薬剤耐性変異を認めた例 29 例中 5 例で（17.2%）で本人の強い希望などの理由で治療が導入されていた。

### D. 考察

山形県では HCV 感染者は推計で 4800 人前後存在すると見込まれているが、今回の検討ではその 10.4% に相当する 500 名の感染者が経口剤による治療を希望してそのためのウイルス変異に関する調査研究に同意した。そのうち H26 年 11 月末までに結果が判明した 357 名での 18.5%（66 名）に治療に影響を与える変異が検出された。

全県の感染者の推計数（約 5000 人）からみて、その 1 割程度が現在の経口 2 剤での治療を希望して検査を受けたことは、疫学的に意義深い。今回の治療を見送っている例を含めると山形県では感染者の 5 割以上は既に医療機関に受診している可能性が高い。しかし、未受診者数をより詳細に確定することは医療行政的にも意義深いためさらに詳細な調査を行なうことが必要である。

### E. 結論

DAA 未治療例における薬剤耐性変異は 18% にみられ、とくに Y93 変異が高頻度であった。IFN フリー治療の均てん化を目的に、14 の肝炎専門医療機関を対象に治療前耐性変異を測定し、治療導入支援を試みた。現時点では本県の治療導入は耐性変異を有していない症例に積極的に行われていた。

治療完遂例における検討では、治療前耐性変異を認めない症例に対する治療効果は良好であ

ったが、多重変異例のSVR率は低い傾向にあった。多重変異例では治療後も変異の残存と新たな耐性変異が出現し、より治療抵抗性となっている可能性が示唆された。IFNフリー治療の選択には薬剤耐性変異が重要であり、耐性変異例に対する治療選択をどうするのか、今後検討が必要である。

F. 健康危険情報  
特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 渡辺 久剛, 佐藤 智佳子, 奥本 和夫, 西瀬 雄子, 斎藤 貴史, 河田 純男, 上野 義之. 【B型肝炎の概念の変遷とその臨床的意義】 B型肝炎ウイルスジェノタイプ B高感染地域における感染実態の変遷と核酸アナログ治療例におけるジェノタイプの臨床的意義. 消化器内科. 2014; 58(2): 213-9.

2) 上野 義之, 橋本 悦子, 阿部 雅則, 良沢 昭銘. 【肝胆膵領域の光学医療;一見にかかず】 肝胆膵領域の光学医療 一見にかかず. 肝・胆・膵. 2014; 69(2):279-88.

3) Shakado S., Sakisaka S., Okanoue T., Chayama K., Izumi N., Toyoda J., Tanaka E., Ido A., Takehara T., Yoshioka K., Hiasa Y., Nomura H., Seike M., Ueno Y., Kumada H. Interleukin 28B polymorphism predicts interferon plus ribavirin treatment outcome in patients with hepatitis C virus-related liver cirrhosis: A multicenter retrospective study in Japan. Hepatology Research 2014; 44(9):983-92.

4) Omata M., Nishiguchi S., Ueno Y., Mochizuki H., Izumi N., Ikeda F., Toyoda H., Yokosuka O., Nirei K., Genda T., Umemura T., Takehara T., Sakamoto N., Nishigaki Y., Nakane K., Toda N., Ide T., Yanase M., Hino K., Gao B., Garrison K. L., Dvory-Sobol H., Ishizaki A., Omote M., Brainard D., Knox S., Symonds W. T., McHutchison J. G., Yatsunami H., Mizokami M. Sofosbuvir plus ribavirin in Japanese patients with chronic genotype 2 HCV infection: an open-label, phase 3 trial. Journal of Viral Hepatitis. 2014; 21(11):762-8.

5) Ninomiya M., Ueno Y., Shimosegawa T. Application of deep sequence technology in hepatology. Hepatology Research 2014; 44(2):141-8.

2. 学会発表

1) Watanabe H., et al and Ueno Y.

Genetic polymorphism in interferon-lambda 4 gene and treatment response to peginterferon and ribavirin in Japanese chronic hepatitis C. 米国肝臓病学会年次集会 ポストン 2014年

2) 三浦 雅人, 上野 義之, 下瀬川 徹. HBe抗体陽性無症候性キャリアの自然経過に関する検討. 日本肝臓学会第50回総会 東京、2014年

3) 渡辺 久剛, 佐藤 智佳子, 上野 義之. HBV遺伝子型からみた自然経過観察例および核酸アナログ治療例のHBs抗原陰性化と肝発癌予後. 日本肝臓学会第50回総会 東京、2014年

4) 渡辺 久剛, 斎藤 貴史, 上野 義之. 肝疾患診療における医療連携の在り方 本県における肝炎対策の現状と課題をふまえた「やまがた肝炎ネットワーク」の構築と肝疾患診療連携体制. 日本肝臓学会第50回総会 東京、2014年

5) 三浦 雅人, 上野 義之, 下瀬川 徹. HBe抗体陽性無症候性キャリアの自然経過に関する検討. 日本肝臓学会第50回総会 東京、2014年

H. 知的財産権の出願・登録状況  
( 予定を含む )

1. 特許取得  
特になし

2. 実用新案登録  
特になし

3. その他  
特になし

#### 作成上の留意事項

1. 「A. 研究目的」について
  - ・厚生労働行政の課題との関連性を含めて記入すること。
2. 「B. 研究方法」について
  - (1) 実施経過が分かるように具体的に記入すること。
  - (2) 「(倫理面への配慮)」には、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意(インフォームド・コンセント)に関わる状況、実験に動物に対する動物愛護上の配慮など、当該研究を行った際に実施した倫理面への配慮の内容及び方法について、具体的に記入すること。倫理面の問題がないと判断した場合には、その旨を記入するとともに必ず理由を明記すること。

なお、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成16年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)、疫学研究に関する倫理指針(平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号)、遺伝子治療臨床研究に関する指針(平成16年文部科学省・厚生労働省告示第2号)、臨床研究に関する倫理指針(平成20年厚生労働省告示第415号)、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針(平成18年厚生労働省告示第425号)、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針(平成18年6月1日付厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知)及び申請者が所属する研究機関で定めた倫理規定等を遵守するとともに、あらかじめ当該研究機関の長等の承認、届出、確認等が必要な研究については、研究開始前に所定の手続を行うこと。
3. 「C. 研究結果」について
  - ・当該年度の研究成果が明らかになるように具体的に記入すること。
4. その他
  - (1) 日本工業規格A列4番の用紙を用いること。
  - (2) 文字の大きさは、10～12ポイント程度とする。