

C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン α とリバ ビリン併用療法：九州大学関連肝疾患研究会： Kyushu University Liver Disease Study (KULDS) の成績を踏まえて

林，純
九州大学病院総合診療科

古庄，憲浩
九州大学病院総合診療科

小川，栄一
九州大学病院総合診療科

貝沼，茂三郎
九州大学病院総合診療科

他

<https://doi.org/10.15017/22101>

出版情報：福岡医学雑誌. 103 (5), pp.98-110, 2012-05-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：



C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン α とリバビリン併用療法

—九州大学関連肝疾患研究会：Kyushu University Liver Disease Study (KULDS) の成績を踏まえて—

- ¹⁾九州大学病院 総合診療科
- ²⁾九州大学病院 肝臓・膵臓・胆道内科
- ³⁾九州大学病院 免疫・膠原病・感染症内科
- ⁴⁾製鉄記念八幡病院
- ⁵⁾国立病院機構 九州医療センター
- ⁶⁾北九州市立医療センター
- ⁷⁾国家公務員共済組合連合会 浜の町病院
- ⁸⁾国立病院機構 小倉医療センター
- ⁹⁾国家公務員共済組合連合会 新小倉病院
- ¹⁰⁾福岡市民病院
- ¹¹⁾国家公務員共済組合連合会 千早病院
- ¹²⁾公立学校共済組合 九州中央病院

林 純¹⁾, 古庄憲浩¹⁾, 小川栄一¹⁾, 貝沼茂三郎¹⁾, 村田昌之¹⁾, 古藤和浩²⁾,
下田慎治³⁾, 梶原英二⁴⁾, 中牟田 誠⁵⁾, 丸山俊博⁶⁾, 高橋和弘⁷⁾, 佐藤丈顕⁸⁾,
野村秀幸⁹⁾, 田邊雄一¹⁰⁾, 道免和文¹¹⁾, 東 晃一¹²⁾

はじめに

九州大学病院ではいくつかの診療科で肝疾患患者を診療している。内科系では総合診療科がウイルス性肝炎を、膠原病・免疫・感染症内科では自己免疫性肝炎を、肝臓・膵臓・胆道内科では肝臓癌を中心に診療しているが、必ずしも完全に疾患別にはなっていない。現在、わが国の慢性肝疾患の大部分はC型肝炎ウイルス (hepatitis C virus: HCV) によるものであり、それに対してはinterferon (IFN) 療法が行われている。九州大学病院としては各科ごとに治療し、その成績を各科ごとにまとめても、症例数が少なく臨床研究として価値ある報告ができず、他の研究施設の後塵を拝することになる。そこで、2003年9月に「九州大学病院における肝臓病治療の新しい試み」として座談会を行ない¹⁾、C型慢性肝炎に対するpegylated (PEG) IFN α と ribavirin (RBV) 併用療法について、九州大学の関連病院で肝臓疾患の診療に従事している医師にも協力を依頼し、大規模多施設共同臨床研究を開始することとした。その研究組織として九州大学関連肝疾患研究会 (Kyushu Liver Disease Study: KULDS) を立ち上げ、世界に通用する症例数の多い臨床研究を目指した。したがって、本稿に述べる内容は九州大学総合診療科 (九州大学大学院感染環

Jun HAYASHI¹⁾, Norihiro FURUSYO¹⁾, Eiichi OGAWA¹⁾, Mosaburo KAINUMA¹⁾, Masayuki MURATA¹⁾, Kazuhiro KOTOH²⁾, Shinji SHIMODA³⁾, Eiji KAJIWARA⁴⁾, Makoto NAKAMUTA⁵⁾, Toshihiro MARUYAMA⁶⁾, Kazuhiro TAKAHASHI⁷⁾, Takeaki SATOH⁸⁾, Hideyuki NOMURA⁹⁾, Yuichi TANABE¹⁰⁾, Kazufumi DOHMEN¹¹⁾ and Koichi AZUMA¹²⁾

¹⁾Department of General Internal Medicine, Kyushu University Hospital

²⁾Department of Hepatology and Pancreatology, Kyushu University Hospital

³⁾Department of Clinical Immunology & Rheumatology/Infectious Disease, Kyushu University Hospital

⁴⁾Department of Hepatology, Steel Memorial Yawata Hospital

⁵⁾Department of Gastroenterology, Kyushu Medical Center, National Hospital Organization

⁶⁾Department of Medicine, Kitakyushu Municipal Medical Center

⁷⁾Department of Medicine, Hamanomachi Hospital

⁸⁾Center for Liver Disease, Kokura Medical Center, National Hospital Organization

⁹⁾The Center for Liver Disease, Shin-Kokura Hospital

¹⁰⁾Department of Medicine, Fukuoka City Hospital

¹¹⁾Department of Medicine, Chihaya Hospital

¹²⁾Department of Medicine, Kyushu central Hospital

Corresponding Author: Jun HAYASHI, E-mail: hayashij@gim.med.kyushu-u.ac.jp

Pegylated Interferon α Plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C

境医学分野)での独自の研究もあるが、主として KULDS の成績をまとめたものもある。

前置きが長くなったが、わが国は世界的にみても HCV の高浸淫国であり、感染者は 150-200 万人いると推定されている。その 60% 以上は程度の差こそあれ慢性肝疾患に罹患していると考えられ、また、C 型慢性肝炎患者は年間 5-6% に肝癌を発症することが判明している²⁾。HCV 感染者が癌年齢に達してきた現在、わが国における肝癌による年間死亡者数は 1970 年頃の約 10,000 人から、この 30 年間に 3 倍に増加し、現在では 34,000 人に達し、悪性新生物の中では胃癌、肺癌とほぼ肩を並べている。

肝癌発症抑制のための最も有効な手段は、感染者から HCV を排除することと考えられ、IFN はその唯一の原因療法の薬剤である。本稿では、2004 年から保険適応となった PEG-IFN α -2b + RBV 併用療法の治療成績から得られたこと、さらにそれから派生した臨床研究について述べる。

1. PEG-IFN α -2b + ribavirin 併用療法による治療成績

KULDS で 2008 年 7 月 31 日までに登録されたのが 2270 例であった。このうち治療前に肝癌の既往が無く治療終了後 24 週まで追跡できたのが 1252 例で、genotype 1 型は 939 例で genotype 2 型は 313 例であった(表 1)。治療期間は 2007 年 3 月に厚生労働省治療標準化に関する臨床研究から発表されたウイルス排除を目的とした「C 型慢性肝炎の治療ガイドライン」に沿って、genotype 1 型かつ高ウイルス量には 48 週間、genotype 2 型その他には 24 週間の治療期間とした。治療効果の解析は intention to treat (ITT) 解析(中断例も含めた、全治療症例を対象とした解析)で行った。治療終了後 24 週以上経ても血中の HCV RNA が陰性であったのを sustained virological response (SVR) 例とすると、PEG-IFN α + RBV 併用療法による SVR 率は、genotype 1 型では 40.7% で、genotype 2 型で 79.6% であった(図 1)³⁾。著者らが以前まとめた天然型 IFN α 単独療法の成績での SVR 率は genotype 1 型は 224 例中 16.5%、2 型は 87 例中 50.6% であったが⁴⁾、いずれも今回の PEG-IFN α + RBV 併用療法が有意に優れた成績であった。

2. PEG-IFN α -2b + RBV 併用療法の治療前の背景因子別の効果検討(表 2)

男女別に検討すると、SVR 率は genotype 1 型では男性は 496 例中 44.8% と女性の 443 例中 36.1% に比較し有意に高率であったが($p=0.0078$)、genotype 2 型では男性は 152 例中 77.6% で、女性の 161 例中 81.4% と差は認められなかった。

表 1 pegylated interferon α -2b + ribavirin 併用療法を受けた C 型慢性肝炎 1,252 例の背景因子

項目		Genotype 1 型	Genotype 2 型
性別	男/女	496/443	152/161
年齢	歳	58	52
BMI	(kg/m ²)	23.2	22.6
Grading (A)	(1/2-3)	171/373	85/116
Staging (F)	(0-1/2-4)	246/309	129/82
前 IFN 治療歴	(無/有)	625/311	238/72
HCV RNA 量	(Log IU/mL)	6.6	6.5
CL/F	(L/時)	11.5	12.3
ALT 値	(IU/L)	61	55
γ -GTP 値	(IU/L)	43	32
白血球値	(/ μ L)	4875	4920
Hb	(g/dL)	13.9	13.9
血小板値	($\times 10^4$ / μ L)	15.6	17.8
アルブミン値	(g/dL)	4.1	4.2
空腹時血糖値	(mg/dL)	95	91

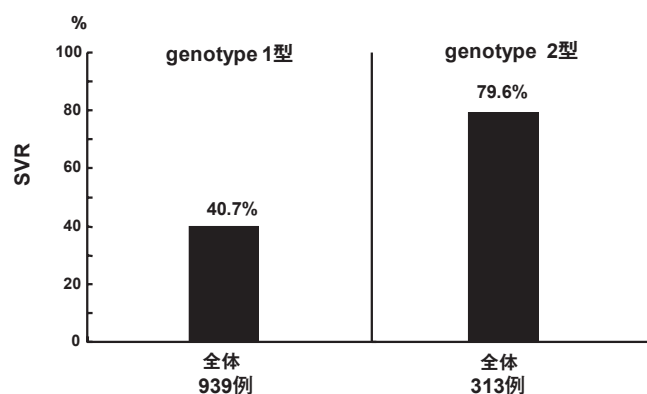
数値は中央値(範囲)で表記している

表2 C型慢性肝炎に対する pegylated interferon α -2b + ribavirin 併用療法における sustained virological response (SVR) に及ぼす背景因子 (多変量解析)

説明変数	カテゴリー	Odds 比	95% 信頼区間		p 値	
			下限	上限		
genotype 1 型						
性	男性	1	0.370	0.725	0.0001	
	女性	0.518				
年齢	< 65 歳	1	0.232	0.504	< 0.0001	
	≥ 65 歳	0.342				
HCVRNA 量 (Log IU/mL)	< 6	1	0.205	0.455	< 0.0001	
	6 月 7 日	0.305	0.263	0.689		0.0005
	≥ 7	0.426				
γ GTP 値 (IU/L)	< 44	1	0.289	0.565	< 0.0001	
	≥ 44	0.404				
アルブミン値 (g/dL)	≥ 3.5	1	0.114	0.661	0.0039	
	< 3.5	0.275				
血小板値 (X10 ⁴ /μL)	≥ 15	1	0.403	0.764	0.0003	
	< 15	0.555				
空腹時血糖値 (mg/dL)	< 95	1	0.408	0.769	0.0003	
	≥ 95	0.560				
genotype 2 型						
前 IFN 治療歴	無	1	0.370	0.725	< 0.0001	
	有	0.518				
CL/F (L/hr)	< 8	1	1.921	11.336	0.0007	
	8 月 15 日	4.667	1.883	14.208	0.0014	
	15-25	5.173	0.795	26.154	0.0886	
	≥ 25	4.560				
HCVRNA 量 (Log IU/mL)	< 6	1	0.112	0.645	0.0032	
	6 月 7 日	0.269	0.070	0.531	0.0014	
	≥ 7	0.193				

年齢と本治療の有効性の関連をみるため、1 歳間隔で SVR 率を検討した。genotype 1 型での SVR 率は 45 歳までは 47.1-77.8%，46-50 歳で 50.0-66.7%，51-55 歳で 42.4-50.0%，56-60 歳で 25.0-45.9%，61-65 歳で 29.4-35.7%，66-70 歳で 18.2-27.6%，71 歳以上では 5.6-26.3% と加齢とともに著明に減少しており、1 歳間隔でも統計学的に有意な傾向であった (Cochran-Armitage trend test : $p < 0.0001$) (図 2 a)。一方、genotype 2 型の SVR 率は 45 歳までは 75.0-100%，46-50 歳で 66.7-100%，51-55 歳で 40.0-90.0%，56-60 歳で 80.0-100%，61-65 歳で 33.3-100%，66-70

歳で 50.0-100%，71 歳以上では 57.2-72.7% と加齢に伴う減少傾向は軽度であったが、1 歳間隔でも統計学的に有意な傾向であった (Cochran-Armitage trend test : $p < 0.0001$) (図 2 b)。治療開始は少し

**図 1** C 型慢性肝炎 1,252 例における genotype 別 pegylated interferon α -2b + ribavirin 併用療法の sustained virological response (SVR) 率

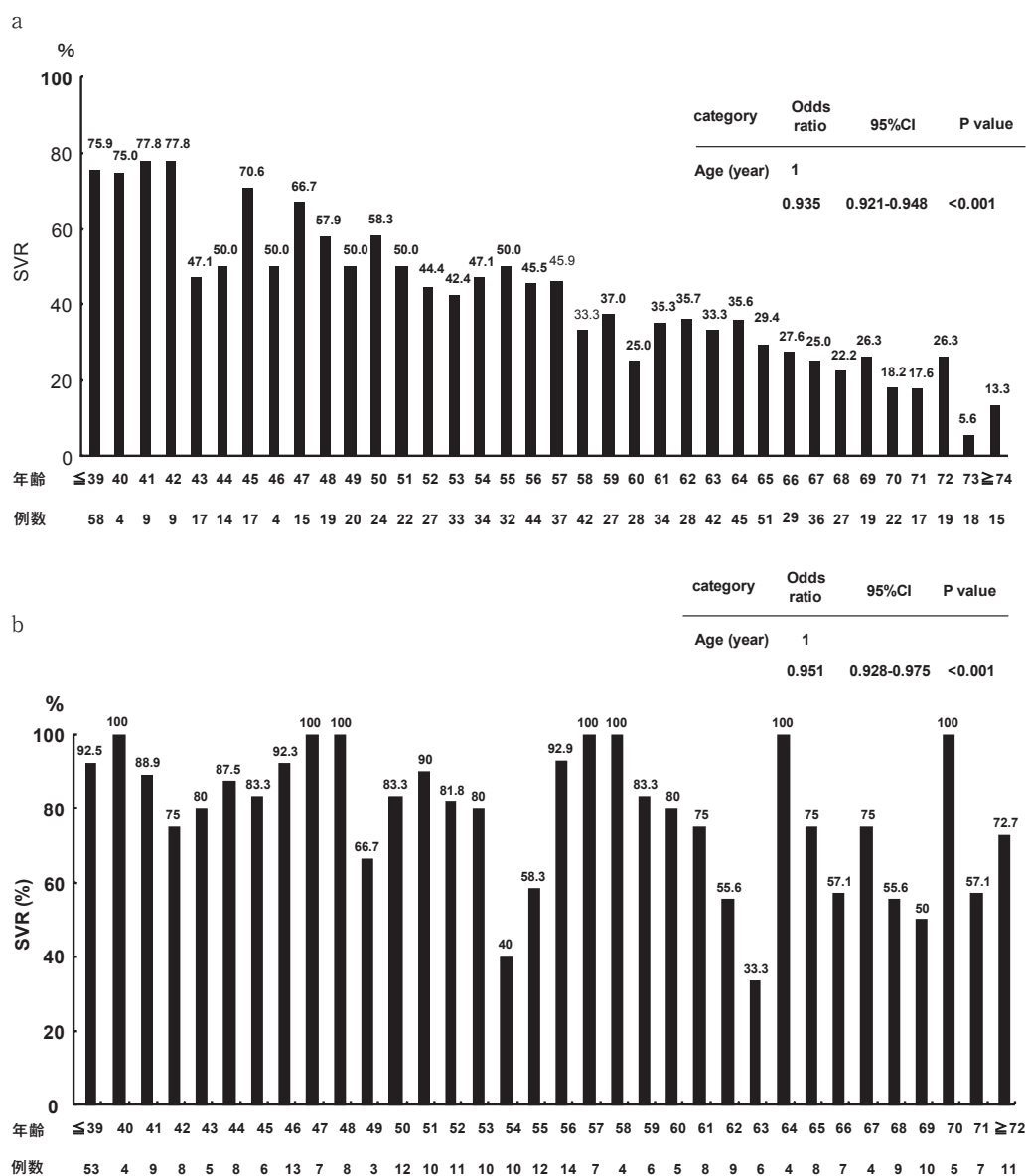


図2 C型慢性肝炎における1歳間隔の年齢別の pegylated interferon α -2b + ribavirin 併用療法の sustained virological response (SVR) 率
a. genotype 1型 939例 b. genotype 2型 313例

でも若い年齢の方が高いSVR率が望め、特に genotype 1型ではその傾向が顕著と考えられた⁵⁾。

過去のIFN治療歴の有無で検討すると、genotype 1型のSVR率は治療歴の有無による差はみられなかったが、genotype 2型では治療歴が無い例では238例中85.3%と治療歴有りの72例中61.1%に比較して有意に高率であった ($p < 0.0001$)。治療歴のある非SVR例はIFNに対する何らかの抵抗性があるものと考えられ、genotype 2型の再治療例にはさらに長期の治療が必要と考えられた。

治療前のウイルス量別のSVR率をみるため、HCVRNA量 (Amplicor法) をlog変換して検討した。genotype 1型でのSVR率は5 log IU/ml以下で92.6%と高値であったが、5-6 log IU/mlで55.4%と著明に低下し、6 log IU/ml以上では40%以下で、genotype 2型でもlog 6 log IU/ml以下では90%と高率で、6-7 log IU/mlで75%、7 log IU/ml以上でも70%と高率であったが低下傾向を示し、統計学的にはSVR率はウイルス量と逆相関であった (Cochran-Armitage trend test: それぞれ $p < 0.0001$, $p = 0.0003$)。高ウイルス量例には治療期間を延長する必要があると考えられた。

γ GTP値別にSVR率をみると、genotype 1型では γ GTP値が30 IU/L以下で53.5%、30-60 IU/Lで

41.2%, 60 IU/L 以上で 28.2%と有意な減少を示したが (Cochran-Armitage trend test : $p < 0.0001$), genotype 2 型では SVR 率と γ GTP 値との関連はみられなかった. Anand ら⁶⁾は C 型慢性肝炎 726 例に同治療を行い飲酒との関連を検討し, SVR 率は飲酒歴とは関連が無いことを報告している. 以上のことから, γ GTP 高値例での低い SVR 率は飲酒歴との関連ではなく, 肝の脂肪化などとの関連が考えられた.

C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN α + RBV 併用療法の有効性に寄与する背景因子を多変量解析 (説明変数: 性, 年齢, IFN 治療歴, ウイルス (HCV RNA) 量, alanine aminotransferase : ALT 値, γ GTP 値, アルブミン値, 白血球数, 血小板数, ヘモグロビン, 空腹時血糖値) にて検討した. genotype 1 型で SVR に寄与した因子は, 男性, 低年齢, 低ウイルス量, 血清アルブミン高値, 血小板数高値, γ GTP 低値, 空腹時血糖低値で, genotype 2 型では治療歴が無いことおよび低ウイルス量であった. いずれの genotype でも高ウイルス量は SVR 率を低下させる因子であり, その他 genotype 1 型では性・年齢などの宿主因子, さらには肝病態因子および生活習慣病因子の悪化が治療効果を低下させる重要な因子であった (表 2).

2003 年にヒト遺伝子の全塩基配列が解析されたことで, ヒトでは約 300 塩基に 1 個の割合で多型 single nucleotide polymorphism (SNPs) が存在することが明らかとなり, 薬剤反応性や副作用の出現に関与することがわかってきた. 近年ヒト遺伝子全体に配置された 90 万カ所 (日本人では 62 万カ所) の SNPs を一括タイピングする genome-wide association study (GWAS) と呼ばれる手法により, 多くの疾患において, 病態に関与する SNPs が次々と報告されている.

そのような流れを受けて 2009 年, interleukin 28B (IL28B) 遺伝子周辺の多型が C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN α + RBV 併用療法の効果に関与することが相次いで報告された. 日本の研究者は IL28B 遺伝子領域に, 治療無効に有意に相関する SNPs を同定した. それらの SNPs の一つである rs8099917 のアレルは T (頻度約 90%) と G (約 10%) であり, その遺伝子型がメジャーホモである TT の患者群に比較し, それ以外の TG または GG である群は, 危険率約 30 倍 ($p = 2.68 \times 10^{-32}$) という非常に高い確率で PEG-IFN α + RBV 併用療法が無効であることを示した⁷⁾. 著者らも PEG-IFN α -2b + RBV 併用療法の SVR 117 例と非 SVR 211 例について IL28B の SNPs を検討した. その結果 SVR 例の 85.5% は TT であり, 非 SVR 例の 57.3% に比較し有意に高率であった ($p < 0.0001$)⁸⁾.

現在, IL28B の SNPs の結果は IFN 療法を導入するかどうかを決定する上で貴重な情報となっている.

3. SVR を得るに必要十分な PEG-IFN α および RBV の投与量

KULDS の成績から検討した結果, SVR を得るには genotype 1 型に対しては PEG-IFN α -2b は規定総投与量の 80% 以上, RBV 量が 60% 以上必要であるが, genotype 2 型については投与量に関係ないことが判明した⁹⁾. この条件を満たす症例での

SVR 率を検討すると genotype 1 型では 340 例中 62.6% で, 2 型では 73 例中 80.3% であった. 最初に示した ITT 解析での SVR 率と比較してみると, genotype 1 型では有意な増加であったが ($p < 0.0001$), 2 型では差はみられなかった (図 3).

また, HCV RNA が治療中陰性化した例で PEG-IFN α が充分量投与されていても, RBV が体重規定投与量の 50% 以下の例では, その 60% が治療終了後再び HCV RNA が陽性となる Relapse 例であることが判明した¹⁰⁾. そこで血中 RBV 濃度を治療開始後 4, 12, 24, 36 および 48 週に測定し, SVR 例ではそれぞれの時点で 1401, 1725,

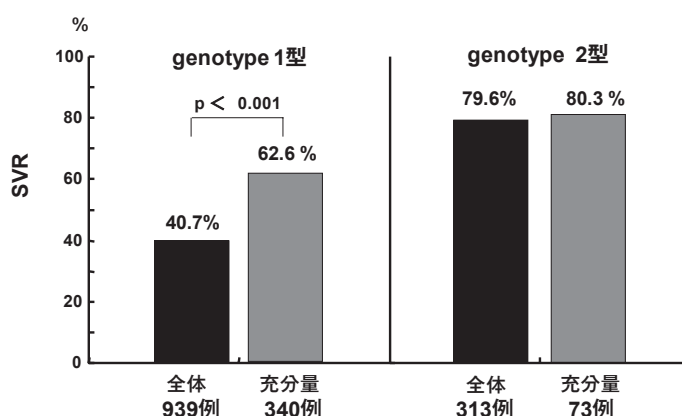


図 3 C 型慢性肝炎に対する pegylated interferon α -2b + ribavirin 併用療法による sustained virological response (SVR) 率 (全体と充分量投与例との比較)
充分投与: 規定投与量の pegylated interferon α -2b は 80% 以上, ribavirin は 60% 以上とした

1803, 1811 および 1901 ng/mL で, relapse 例の 998, 704, 607, 643 および 654 ng/mL に比較していずれの時点でも有意に高値であった. さらに興味深いことに Relapse 例の血中 RBV 濃度は治療中一度も HCVRNA が陰性化しなかった non virological response (NVR) 例と同様であった (図 4). 多変量解析は relapse を予測する因子として, 治療後期である 36 週の RBV 濃度が抽出され, receiver operating curve (ROC) 解析ではその cut-off 値は 1503 ng/mL であった¹¹⁾.

以上, C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN α 2b + RBV 併用療法では, PEG-IFN α -2b の投与量も重要であるが, それにもまして RBV の投与量, 特に治療後期の RBV 血中濃度が重要であることが判明した.

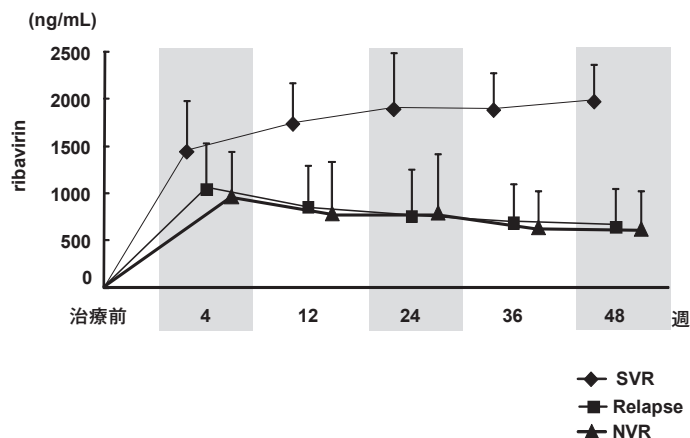


図 4 Genotype 1 型の C 型慢性肝炎に対する pegylated interferon α -2b + ribavirin 併用療法における ribavirin 濃度の推移 (sustained virological response : SVR, relapse, non-virological response : NVR との比較)

4. 肝機能正常例に対する治療

著者らは肝機能正常例に対して天然型 IFN α を 6 ヶ月間単独投与し, その SVR 率は慢性肝炎の患者と差がなく, また, 非 SVR 例において治療終了後に肝機能の悪化がないことを比較して報告している¹²⁾. PEG-IFN α -2b + RBV 併用療法での結果も同様であった. genotype 1 型の血清 ALT 値正常 114 例の SVR 率は 42.1% で ALT 値異常 875 例の 37.3% に比較し差はなかった. また, PEG-IFN α -2b および RBV の投与量がそれぞれ規定量の 80% 以上, 60% 以上であった例についてみても正常例 49 例中 63.3%, 異常例 292 例中 61.7% と差がみられなかった¹³⁾.

PEG-IFN α -2b + RBV 併用療法は肝機能が正常な C 型慢性肝炎に対しても十分な効果がみられ, 将来の肝臓癌発症を防止する意味でも推奨できる治療と考えられた.

5. PEG-IFN α -2b + RBV 併用療法の副作用

KULDS に登録された 2,871 例のうち 551 例, 19.2% が治療中断となり, 副作用が原因の中断は 250 例, 8.7% であった. genotype 別にみる 1 型は 2,010 例中 209 例, 10.4% で, 2 型の 861 例中 41 例, 4.8% に比較し有意に高率であった ($p < 0.0001$). その理由としては genotype 1 型に対しては治療期間が長く有効率も低いいため, 主治医としては患者の身体的・経済的負担を考慮し, 早めに治療効果の予測を行う傾向がある. その結果として genotype 1 型に治療無効予測による中断が多くなったと考えられる. また, 1 型では男性および女性とも 65 歳以上で中断例が高率であった (それぞれ, $p < 0.0001$, $p = 0.012$).

副作用による中断としては全身倦怠感を含む自律神経系が 250 例中 30.8% と最も多く, 次いでうつ状態が 18.4%, 貧血や血小板減少などの血液系が 16.4%, 皮膚症状によるものが 10.8%, 甲状腺機能異常が 4.0%, 間質性肺炎などの呼吸器疾患が 4.0%, 網膜症が 2.4% であった. 65 歳以上の症例では肝臓癌発症あるいは胃癌などのために治療が中断される例もみられた¹⁴⁾.

6. PEG-IFN α + RBV 併用療法の工夫

C 型慢性肝炎例に対しての PEG-IFN α + RBV 併用療法については, 副作用のため投与量の減量あるいは治療中断となる例が高頻度であること, 治療後期に HCVRNA が陰性化した例では Relapse が多いこと, 高齢の女性では SVR 率が低いこと, また, 治療対象患者の中には慢性肝炎が進行し血小板が減少した前肝硬変例が多いことが問題となった.

1) 副作用軽減のための漢方薬併用投与

上述したように genotype 1 型に対しては充分量の治療が必要であり、副作用対策が重要な問題となる。著者らは IFN β の 6-8 週投与に対して漢方薬である麻黄湯の投与が、発熱などの副作用をコントロールできることを報告しているが¹⁵⁾、PEG-IFN α -2b + RBV 併用療法は 48 週間と治療期間が長いので、IFN の主要な副作用である全身倦怠感および食欲不振が長期間続くことになる。その状態を漢方学的には陰虚症と考え、四肢および腹部を温め鎮痛効果と食欲増進効果がある附子（トリカブトの根）および乾姜（ショウガ）が主成分である人參湯エキスおよび真武湯エキスを投与した。genotype 1 型に対する PEG-IFN α -2b + RBV 併用療法の際、漢方薬併用投与した 26 例では副作用による PEG-IFN α および RBV の減量あるいは中断はみられなかったが、この間非投与 25 例では 5 例、20%に中断例がみられた。SVR 率は漢方薬併用例で 76.9%と非併用例の 48.0%に比較し有意に高率であった ($p=0.031$)¹⁶⁾。これは漢方薬を併用することにより PEG-IFN α -2b および RBV を十分に投与できた結果であり、また今回用いた漢方薬は PEG-IFN α + RBV の抗ウイルス作用を減弱しないことも証明された。

2) HCVRNA 陰性化遅延例に対する PEG-IFN α -2b + RBV 併用療法の期間延長

PEG-IFN α -2b + RBV 併用療法開始後、血中 HCVRNA が早く陰性化した例ほど SVR 率が高いことが判明した。すなわち、genotype 1 型の SVR 率は治療開始 4 週目に HCVRNA が陰性化した 148 例では 87.8%、12 週目までに陰性化した 296 例では 64.9%、24 週目までに陰性化した 118 例では 24.6%、48 週目までに陰性化した 24 例では 16.7%であった。また、genotype 2 型の SVR 率も治療開始 4 週目に HCVRNA が陰性化した 223 例では 89.2%、12 週目までの陰性化した 53 例では 67.9%、24 週目までに陰性化した 3 例では 33.3%と有意な低下傾向がみられた (Cochran-Amitage trend test: いずれも $p < 0.0001$)。以上のことから、特に genotype 1 型かつ高ウイルス量の症例において、治療開始 13 週目から 36 週目までに初めて HCVRNA が陰性化するような HCVRNA 陰性化遅延例に対しては、本療法を 72 週まで延期することが保険適応となった。

著者らは genotype 1 型かつ高ウイルス量で、患者の希望により 72 週の延長投与となった 31 例を 48 週の標準投与 705 例と比較したが、SVR 率は延長投与では 54.8%で標準投与の 48.9%と差はなかった。しかし、この症例のうち 12 週までに陰性化しなかった 301 例について検討すると、延長投与では 22 例中 55.4%と標準投与の 279 例中 12.5%に比較し有意に高率であった ($p < 0.0001$)。以上のように、治療開始早期に HCVRNA が陰性化しない例に対しては、長期に投与したほうが高い SVR 率が得られることが判明した。

しかし、この成績は HCVRNA 量を Amplicor 法にて測定されたもので、現在の TaqMan 法では低ウイルス量域の感度が改善されたため、さらなる検討が必要と思われる。すなわち、治療開始 12 週目に Amplicor 法にて HCVRNA が陰性であった genotype 1 型 80 例について、TaqMan 法では 17 例、21.3%が陽性であった。TaqMan 法と Amplicor 法とによる HCVRNA 陰性化時期と SVR 率を比較検討すると、TaqMan 法で 2 週に陰性であった 7 例は 100%、4 週に陰性であった 24 例は 100%、8 週に陰性であった 24 例も 100%、12 週に陰性であった 63 例は 61.9%の SVR 率であった。一方、Amplicor 法で 2 週に陰性であった 8 例は 87.5%、4 週に陰性であった 25 例は 80%、8 週に陰性であった 46 例は 69.6%、12 週に陰性であった 80 例は 48.8%の SVR 率であった。4 週と 8 週での陰性例の SVR 率は、TaqMan 法が有意に高率であり、TaqMan 法で 8 週目までに陰性化した例は SVR となる確率が非常に高いことも推定された¹⁷⁾。

3) 高齢女性に対する PEG-IFN α -2a + RBV 併用療法への塩酸ラロキシフェン (raloxifene) 追加投与の試み

著者らは天然型 IFN α 単独療法で 40 歳以上の女性では有効率が低下することをすでに指摘していたが⁴⁾、PEG-IFN α -2b + RBV 併用療法でも前述したように、女性は男性より SVR 率が有意に低かった。その原因の一つとして、女性では血中の RBV 濃度が治療の全経過を通じて男性より低いことが考えられ

る。特に高齢女性でSVR率が低いが、女性では閉経後女性のSVR率は妊娠可能年齢の女性より有意に低率との報告もある¹⁸⁾。

肝障害が持続すると酸化ストレスに対抗する生体内の抗酸化機構は疲弊する。殆どの細胞は、スーパーオキシド・ジウムスターゼやグルタチオン・ペルオキシダーゼなどの抗酸化酵素を産生し、酸化ストレスに対する生体内防御システムを形成している。エストラジオールは内在する強力な抗酸化剤であり、肝内や血清中の脂質過酸化反応を阻止する。一般にHCV感染者では女性は男性に比較して肝病態の進行が遅いが、その理由として閉経前の女性の肝細胞にはエストロゲン受容体濃度が男性に比較し有意に高いことが報告されている¹⁹⁾。

近年、従来の骨粗鬆治療薬とは作用機序の異なる塩酸ラロキシフェンが開発された。塩酸ラロキシフェンはselective estrogen receptor modulator (SERM) と呼ばれる新しいカテゴリーに属する薬剤である²⁰⁾。エストロゲン受容体に作用し、骨、血管系に対してはエストロゲン様作用を示す一方、子宮、乳房に対してはエストロゲン様作用が弱いことが知られている。著者らは閉経後女性でgenotype 1型かつHCVRNA量5.1 log IU/mL以上のC型慢性肝炎患者50例（平均60.8 ± 6.8歳、49-73歳）に対してPEG-IFN α + RBV併用療法に塩酸ラロキシフェン60mg/日を追加投与し、そのウイルス学的効果を検討した。48週治療の35例のSVR率は24例、68.6%で、relapseが7例、20%、治療中HCVRNAが1度も感度以下にならなかったNVRが4例、11.4%であった。治療開始13-48週にHCVRNAが感度以下になった15例では72週まで治療を行い、SVR率は11例、73.3%で、relapseは26.7%であった（図5）。48週治療群で治療中止が2例（皮疹と網膜症）みられたので、完遂例でみると33例中24例、72.7%のSVR率となった²¹⁾。本研究ではコントロールを置いていないため、ラロキシフェン併用群のSVR率が有意に高いのかどうかを直接比較することは出来なかったが、過去に報告された高齢女性に対するPEG-IFN + RBV併用療法のSVR率に比較すると高率であると思われる。

その機序についてはSERMとしてのラロキシフェンのエストロゲン様作用による抗酸化作用などが考えられるが、直接的な抗ウイルス作用も考えられた。著者らの実験で、ラロキシフェンはHCVレプリコンにおけるルシフェラーゼ活性を阻害し、HCVのNS3およびNS4A蛋白の合成を抑制することによって、HCVゲノムの増殖を抑制していることが判明した²¹⁾。Ikedaら²²⁾もOR6アッセイシステムを用いてラロキシフェンの抗HCV活性を証明し、著者らと同様に本薬剤がIFN α の抗HCV活性を増強することを明らかにしている。

4) 血小板減少C型慢性肝炎に対するPEG-IFN α + RBV 併用療法

血小板数低値例に対するIFN療法の問題点として、IFNの重要な副作用の一つとして血小板減少があるため、既に血小板が減少している症例に対してはIFN療法の導入は困難である。一方で、このような症例の多くは、肝病態が進行しており、肝癌発症の危険性も高いため、IFN療法が最も必要と考えられる。このジレンマを解決するためには、血小板数を増加させるための脾摘出術あるいは経血管的にpartial splenic arterial embolizationを施行し、その後IFN療法を導入することが試みられている。著者らは血小板減少C型慢性肝炎に対して当院の消化器・総合外科にて腹腔鏡下脾摘術²³⁾を施行し、その後PEG-IFN α + RBV併用療法を導入しているのでその成績を紹介する²⁴⁾。

対象は2002年から2009年までIFN療法導入を目的として腹腔鏡下脾摘術が施行され、その後

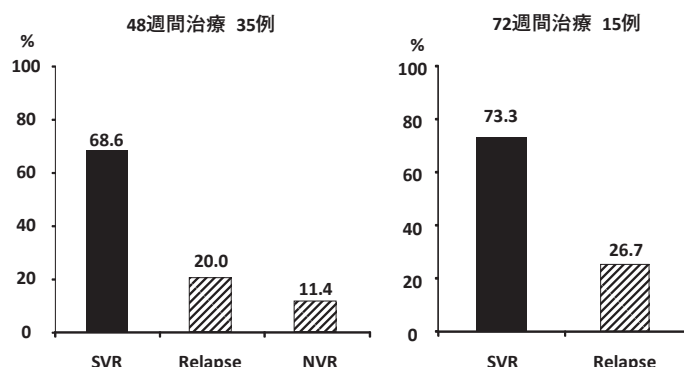


図5 Genotype 1型の閉経後女性C型慢性肝炎患者に対する塩酸ラロキシフェン追加 pegylated interferon α -2a + ribavirin 併用療法のウイルス学的効果

PEG-IFN α + RBV 併用療法が導入された C 型慢性肝炎患者 100 例（男性 54, 女性 46 例）で, 年齢は 58.1 ± 7.0 (39–69) 歳であった. Child-Pugh 分類 A が 61 例および分類 B が 39 例で, C はいなかった. 血小板数は 5.6 ± 2.1 (2.2 – 7.5) $\times 10^4/\mu\text{l}$ であった. なお, 食道静脈瘤合併が 42 例, 胃静脈瘤合併が 22 例で, IFN 治療歴があるものが 22 例存在していた. また, 肝臓治療歴が 28 例にみられたが, 肝臓を併発している例はいなかった.

登録 100 例中治療導入ができなかったのが 3 例で, 治療中断が 8 例で, 総計 11 例が治療を完遂できなかったが, いずれも genotype 1 型であった. 最終的に治療完遂例は genotype 1 型で 61 例および genotype 2 型で 20 例の総計 89 例 (89%) であった. ITT でみた SVR 率は genotype 1 型では 80 例中 19 例, 23.8%, genotype 2 型では 20 例中 17 例, 85% であった. これを完遂例のみでみると genotype 1 型は 69 例中 19 例, 27.5% となる.

PEG-IFN α + RBV 併用療法に対する脾摘の意義であるが, genotype 2 型に対する SVR 率は脾摘が必要でなかった症例と差はなく, 脾摘術を施行してでも IFN 療法を行う意義があることは明白と考えられる. genotype 1 型に関しては脾摘術が必要でなかった症例に比較し SVR 率は低かったため, 積極的に脾摘術を行ってまで IFN 療法を行うかどうか迷うところである. しかし, PEG-IFN α + RBV 併用療法による非 SVR 例の 25% では持続的に ALT 値が正常となり, そのような症例を後述する FibroScan でみると, 肝硬度は著明に改善していることが判明しており²⁵⁾, また, ALT 値持続正常例からは肝臓の発症率も低下していることから²⁶⁾, genotype 1 型に対しても腹腔鏡下脾摘術後 PEG-IFN α + RBV 併用療法は考慮すべき治療法と考えられる.

7. C 型慢性肝炎におけるインスリン抵抗性と PEG-IFN α -2b + RBV 併用療法の効果

HCV トランジェニック・マウスに高脂肪食を摂取させると糖尿病を発症したが, 非感染マウスでは発症しないことと, その原因としてインスリン抵抗性が関係していることが報告されている²⁷⁾. 著者らは C 型慢性肝炎患者に対して食事負荷試験 (ミールテスト C: 糖質 75g, 脂肪 28.5g, 蛋白質 8g, 計 592Kcal)²⁸⁾ を経口投与し, homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) だけでなくインスリン面積, インスリン面積 $\times$ グルコース面積を指標としてインスリン抵抗性を検討した. いずれの指標でも C 型慢性肝炎患者では, コントロール (高血圧患者) に比較して高値であった²⁹⁾. また, HCV RNA 量は種々のインスリン抵抗性の指標と有意な関連がみられるだけでなく, 血液中の高分子量アディポネクチン値とは逆相関がみられ, HCV 感染とインスリン抵抗性との関連が強く示唆された³⁰⁾. また, インスリン抵抗性は IFN 治療に対する反応性にも影響を与えるという報告がなされている. 肝臓の脂肪化は抗ウイルス治療効果において負の因子であることは 1996 年に最初に報告され, 最近の研究で治療前の HOMA-IR と SVR 率が逆相関することが示された.

著者らも C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN α -2b + RBV 併用療法の効果とインスリン抵抗性との関連を検討した. genotype 1 型では SVR 率は血清空腹時インスリン値が $8.5\mu\text{U}/\text{ml}$ 以下で 80.4% と $8.5\mu\text{U}/\text{ml}$ 以上の 43.9% に比較し有意に高率であり, HOMA-IR が 2.5 以下では 78.6% と 2.5 以上の 38.3% に比較して有意に高率であった (いずれも $p < 0.0001$). genotype 2 型 44 例では SVR 率はインスリン値が $8.5\mu\text{U}/\text{ml}$ 以下で 90.0% と $8.5\mu\text{U}/\text{ml}$ 以上の 71.4% に比較し高率であったが有意差は認められず, また, HOMA-IR が 2.5 以下では 90.0% と

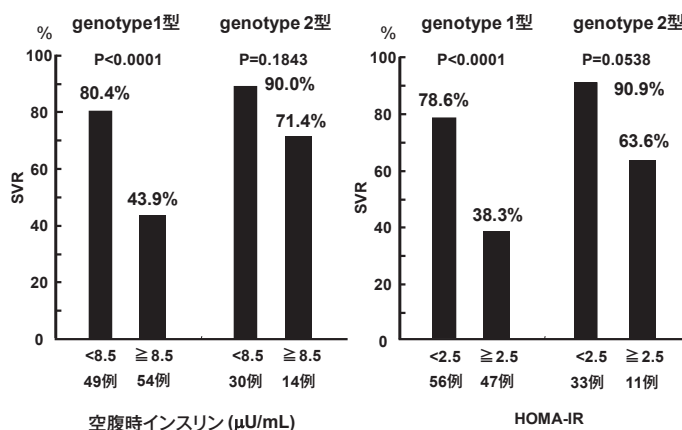


図6 C 型慢性肝炎における pegylated interferon α -2b + ribavirin 併用療法の sustained virological response 率と空腹時インスリン値および HOMA-IR との関連

2.5 以上の 63.6% に比較して高率であったが、有意差は認められなかった (図 6)²⁹⁾。

また、genotype 1 型の C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN α -2b + RBV 併用療法での SVR にとって γ GTP は負の因子であったと上述したが、その原因として γ GTP 値は HOMA-IR ($r=0.324$, $p < 0.0001$) および Body Mass Index ($r=0.191$, $p < 0.0001$) と正の相関を示していたことから、 γ GTP が本治療における負の因子であったことはインスリン抵抗性と関連したものと考えられた。なお、インスリン抵抗性を含む多くの治療前因子に前述した IL28B を加えて多変量解析を行なったところ、

PEG-IFN α + RBV 併用療法の SVR の予測因子としては IL28B とインスリン抵抗性のみが抽出された。あらためてインスリン抵抗性が PEG-IFN α + RBV 併用療法に及ぼす影響の重要性が認識された⁷⁾。

さらに、PEG-IFN α -2b + RBV 併用療法を受けた C 型慢性肝炎患者のインスリン抵抗性を経時的に観察すると、HCV が完全に排除された SVR 例では血清空腹時インスリン値の低下 (図 7) および HOMA-IR の改善がみられ、インスリン抵抗性の改善を認めた²⁹⁾。

8. FibroScan を用いた PEG-IFN α -2b + RBV 併用療法後の肝病態の継続的検討

著者らは PEG-IFN α + RBV 併用療法を受けた患者の肝病態の継続的な検討を、肝線維化を評価するために開発された機器 FibroScan (Echosens, Paris, France) を用いて行った。FibroScan 値が C 型慢性肝炎の肝生検組織像の Stage (肝線維化) 分類および Grade (活動性) 分類と正の相関を示すことは既に証明されている³¹⁾。

SVR 57 例の FibroScan 値 (kPa) は治療開始時 10.3 kPa、終了時 8.3 kPa、終了後 48 週 6.6 kPa、終了後 96 週 5.4 kPa と経時的に低下し、最終的な変化率は -43.9% であった。これは non-SVR 64 例の 10.0, 9.0, 9.5, 11.4, 最終的な変化率 +19.1%, および無治療 19 例の 7.6, 8.3, 9.8, 10.6, 最終的な変化率 +38.2% に比較して有意な組織学的改善率と考えられた ($p < 0.0001$) (図 8)²⁵⁾。

IFN 療法の SVR 例では肝生検組織像も改善することを、既に報告していたが³²⁾、多くの症例で非侵襲的に長期に肝病態の推移を検討できたことは意義あることと考えられた。すなわち、SVR 例では長期にわたって組織学的改善が考えられ、非 SVR 例でも一時的な改善はみられるが、無治療例では持続的に悪化していることが示唆された。

9. PEG-IFN α -2b + RBV 併用療法後の肝発癌の検討

C 型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法は、ウイルス消失による肝炎沈静化そして肝癌抑止を目標としている。KULDS 登録 1,099 例の PEG-IFN-2b + RBV 併用療法後の肝癌発症を解析した。肝癌歴のない

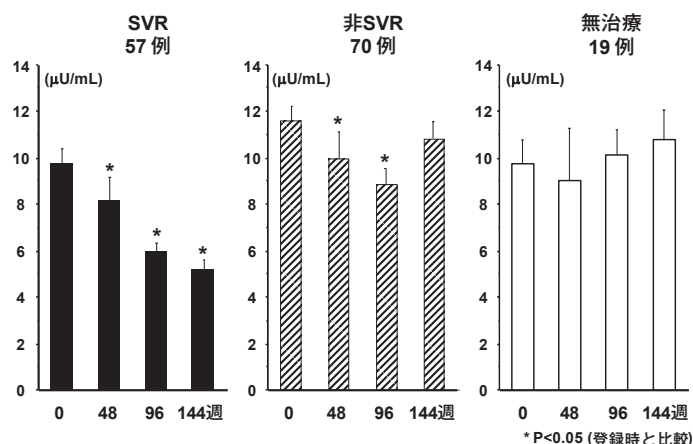


図 7 C 型慢性肝炎における pegylated interferon α -2b + ribavirin 併用療法後の空腹時インスリン値の推移 (sustained virological response : SVR, 非 SVR, 未治療例との比較)

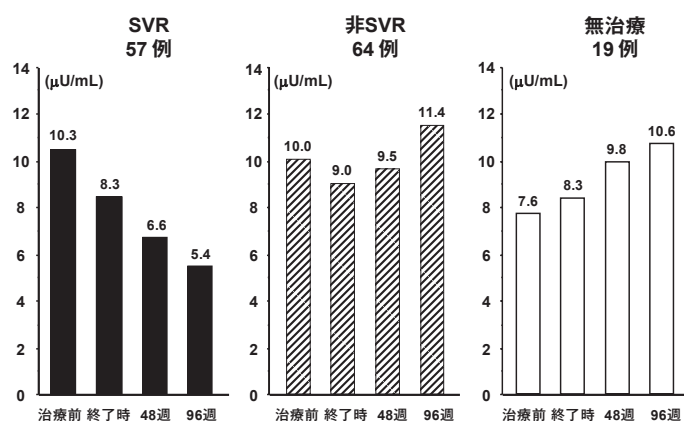


図 8 C 型慢性肝炎における pegylated interferon α -2b + ribavirin 併用療法による FibroScan 値 (kPa) の推移 (sustained virological response : SVR, 非 SVR, 未治療例との比較)

1,015 例（観察期間中央値 3.8 年）の検討では、49 例、4.8%に肝癌を発症した。多変量解析では、男性、60 歳以上、血小板数 15 万以下、AFP 値 20 ng/mL 以上、治療中一度も HCVRNA が陰性化しなかった NVR 例が独立した発癌因子であった。治療 6 年後の累積発癌率は、SVR 3.4%、Relapse 6.4%、NVR 21.2%であり、SVR 例および Relapse 例は NVR 例と比べ有意に低率であったが（Log Rank 検定 $P < 0.0001$ ）、SVR と Relapse 例の間に有意差を認めなかったことから、治療後の HCVRNA 持続陰性化だけではなく、治療中の HCVRNA 陰性化も肝癌抑制に影響することが示唆された³³⁾。SVR 例からも 558 例中 14 例、2.5%に肝癌を認めたが、多変量解析では、65 歳以上及び血小板数 15 万以下が独立した発癌因子であった。発癌時期に関する検討では、年齢のみが早期の肝発癌に影響を与えることが分かり、若い年齢での抗ウイルス治療が望ましいことが示唆された³⁴⁾。

次に肝癌治療歴のある 84 例（観察期間中央値 2.2 年）の検討では、肝癌再発は 67 例（79.8%）と高率であった。治療 5 年後の累積再発率については、SVR 例の 53.1%は非 SVR 例の 92.3%と比べ有意に低率であった（Log Rank 検定 $P < 0.05$ ）。多変量解析では、非 SVR 例が肝癌再発因子であり、肝癌既往例では SVR 例を主目的として治療することが重要と考えられた³⁵⁾。

おわりに

PEG-IFN α -2b + RBV 併用療法により、持続的にウイルスが排除される SVR 例が IFN 単独療法に比較して著明に増加したが、genotype 1 型、高ウイルス量、高齢者、女性に対してはさらなる治療法の工夫が必要と考えられる。特に genotype 1 型かつ高ウイルス量の例に対しては、PEG-IFN α -2b は体重規定総投与量の 80%以上、RBV 量は 60%以上の充分量の投与が重要である。また、多くの C 型慢性肝炎患者にはインスリン抵抗性が存在しており、このため治療の有効率も低下していると考えられるが、ウイルスが消失するとインスリン抵抗性も改善する。また、SVR 例については長期にわたって、肝病態の改善がみられるが、肝癌発症については長期の観察が必要と考えられる。

2012 年 12 月から genotype 1 型の C 型慢性肝炎に対しては、従来の PEG-IFN α + RBV にさらに HCV の protease 阻害薬である telaprevir の併用療法が開始され、著者ら KULDS グループも多くの症例を集め解析し、その結果を世界に発信していく予定である。

参 考 文 献

- 1) 林 純, 古庄憲浩, 下田慎治, 東 晃一, 中牟田誠, 島田光生, 吉満研吾: 九州大学病院における肝臓病治療の新しい試み. 臨牀と研究 81 : 349-364, 2004.
- 2) Hayashi J, Furusyo N, Ariyama I, Sawayama Y, Etoh Y and Kashiwagi S : A relationship between the evolution of hepatitis C virus variants, liver damage, and hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C viremia. J Infect Dis 181 : 1523-1527, 2000.
- 3) 林 純, 古庄憲浩, 梶原英二, 中牟田誠, 丸山俊博, 高橋和弘, 佐藤丈顕, 野村秀幸, 田邊雄一, 古藤和浩 : C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン α -2b とリバビリン併用療法の臨床成績. 消化器科 49 : 95-104, 2009.
- 4) Hayashi J, Kishihara Y, Ueno K, Yamaji K, Kawakami Y, Furusyo N, Sawayama Y and Kashiwagi S : Age-related response to interferon alfa treatment in women vs men with chronic hepatitis C virus infection. Arch Intern Med 158 : 177-181, 1998.
- 5) Kainuma M, Furusyo N, Kajiwara E, Takahashi K, Nomura H, Tanabe Y, Satoh T, Maruyama T, Nakamura M, Kotoh K, Azuma K, Shimono J, Shimoda S, Hayashi J, The Kyushu University Liver Disease Study Group : Pegylated interferon α -2b plus ribavirin for older patients with chronic hepatitis C. W J Gastroenterol 16 : 4400-4409, 2010.
- 6) Anand BS, Currie S, Dieperink E, Bini EJ, Shen H, Ho SB, Wright T, for the VA-HCV-001 Study Group. Alcohol use and treatment of hepatitis C virus : results of a national multicenter study. Gastroenterology 130 : 1607-1616, 2006.
- 7) Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, Nakagawa M, Korenaga M, Hino K, Hige S, Ito Y, Mita E, Tanaka E, Mochida S, Murawaki Y, Honda M, Sakai A, Hiasa Y, Nishiguchi S, Koike A,

- Sakaida I, Imamura M, Ito K, Yano K, Masaki N, Sugauchi F, Izumi N, Tokunaga K and Mizokami M : Genome-wide association of IL28 with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 41 : 1105-1109, 2009.
- 8] Ogawa E, Furusyo N, Murata M, Ikezaki H, Ihata T, Hatashi T, Toyoda K, Taniai H, Okada k, Kainuma M and Hayashi J : Insulin resistance undermines the advantages of IL28B polymorphism in the pegylated interferon α -2b and ribavirin treatment of chronic hepatitis C patients with genotype 1. *J Hepatol* (in press).
- 9] Furusyo N, Kajiwara E, Takahashi K, Nomura H, Tanabe Y, Masumoto A, Maruyama T, Nakamuta M, Enjoji M, Azuma K, Shimono J, Sakai H, Shimoda S, Hayashi J, for the Kyushu University Liver Disease Study Group : Association between the treatment length and cumulative dose of pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin and their effectiveness as a combination treatment for Japanese chronic hepatitis C patients : A project of the Kyushu University Liver Disease Study Group. *J Gastroenterol Hepatol* 23 : 1094-1104, 2008.
- 10] 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, for the Kyushu University Liver Disease Study Group : An inadequate dosage of ribavirin is related to virological relapse by chronic hepatitis C patients treated with pegylated interferon alpha-2b and ribavirin. *J Infect Chemother* (in press).
- 11] Furusyo N, Murata M, Ogawa E, Toyoda K, Ihara T, Ikezaki H, Hayashi T, Koga T, Kainuma M and Hayashi J : Ribavirin concentration in the later stages of 48 week Pegylated interferon- α 2b plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C is useful for predicting virological response. *J Antimicrob Chemother* 66 : 1127-1139, 2011.
- 12] Ohmiya M, Hayashi J, Ueno K, Furusyo N, Sawayama Y, Kawakami Y, Kinukawa N and Kashiwagi S : Effectiveness of interferon treatment for patients with chronic hepatitis C virus infection and normal aminotransferase levels. *Dig Dis Sci* 45 : 1953-1958, 2000.
- 13] 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 and the Kyushu University Liver Disease Study (KULDS) Group : Pegylated interferon α -2b plus ribavirin for Japanese chronic hepatitis C patients with normal alanine aminotransferase. *Hepatology Res* 42 : 33-41, 2012.
- 14] 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 (KULDS) Group : An evaluation of the adverse effect of premature discontinuation of pegylated interferon alpha-2b and ribavirin treatment for chronic hepatitis C virus infection : Results from Kyushu University Liver Disease Study (KULDS). *J Gastroenterol Hepatol* (in press).
- 15] Kainuma M, Hayashi J, Sakai S, Imai K, Mantani N, Kohta K, Mitsuma K, Shimada Y, Kashiwagi S and Terasawa K : The efficacy of herbal medicine (Kampo) in reducing the adverse effects of IFN- β in chronic hepatitis C. *Am J Chin Med* 30 : 355-367, 2002.
- 16] 貝沼茂三郎, 古庄憲浩, 居原 毅, 林 武生, 池崎裕昭, 永楽訓三, 古賀恒久, 豊田一弘, 小川栄一, 谷合啓明, 岡田享子, 村田昌之, 林 純 : C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン α (PEG-IFN α)・リバビリン (RBV) 併用療法における漢方薬の併用効果について. 第3回日本病院総合診療医学会学術総会 2011 東京.
- 17] Ogawa E, Furusyo N, Toyoda K, Taniai H, Otaguro S, Kainuma M, Murata M, Sawayama Y and Hayashi J : Excellent superiority and specificity of COBAS TaqMan HCV assay in an early viral kinetic change during pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin treatment. *BMC Gastroenterology* 10 : 2010.
- 18] Villa E, Karampatou A, Camma C, Dileo A, Luongo M, Ferrari A, Petta S, Losi L, Taliani G, Trande P, Lei B, Graziosi A, Bernabucci V, Critelli R, Paziienza P, Rendina M, Antonelli A and Francavilla A : Early menopause is associated with lack of response to antiviral therapy in women with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 140 : 818-829, 2011.
- 19] Shimizu I, Inoue H, Yano M, Shinomiya H, Wada S, Tsuji Y, Tsutsui A, Okamura S, Shibata H and Itoh S : Estrogen receptor levels and lipid peroxidation in hepatocellular carcinoma with hepatitis C virus infection. *Liver* 21 : 342-349, 2001.
- 20] Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Genant HK, Christiansen C, Delmas PD, Zanchetta JR, Stakkestad J, Gluer CC, Krueger K, Cohen FJ, Eckert S, Ensrud KE, Avioli LV, Lips P, Cummings SR, for the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators : Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene : results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 282 : 637-645, 2009.
- 21] 林 純, 古庄憲浩 : C型慢性肝炎における性差医療—閉経後女性患者に対するペグインターフェロン α -2a

- とリバビリン併用療法への塩酸ラロキシフェン追加投与の試みー. 臨牀と研究 88 : 925-930, 2011.
- 22) 池田正徳, 河合良成, 加藤宣之 : 骨粗鬆症治療剤, セルベックス. 肝胆膵 62 : 347-354, 2011.
 - 23) Hashizume M, Sugimachi K, Kitano S, Shimada M, Baba H, Ueno K, Ohta M and Tomikawa M : Laparoscopic splenectomy. *Am J Surg* 167 : 611-614, 1994.
 - 24) Akahoshi T, Tomikawa M, Kawanaka H, Furusyo N, Kinjo N, Tsutsumi N, Nagao Y, Hayashi J and Hashizume M, Maehara Y : Laparoscopic splenectomy with IFN therapy in one hundred HCV-cirrhotic patients with hypersplenism and thrombocytopenia. *J Gastroenterol Hepatol* 27 : 286-290, 2012.
 - 25) Ogawa E, Furusyo N, Toyoda K, Takeoka H, Maeda S and Hayashi J : The longitudinal quantitative assessment by transient elastography of chronic hepatitis C patients treated with pegylated interferon alpha-2b and ribavirin. *Antiviral Res* 83 : 127-134.
 - 26) Kashiwagi K, Furusyo N, Kubo N, Nakashima H, Nomura H, Kashiwagi S and Hayashi J : A prospective comparison of the effect of interferon-alpha and interferon-beta treatment in patients with chronic hepatitis C on the hepatocellular carcinoma development. *J Infect Chemother* 9 : 333-340, 2003.
 - 27) Shintani T, Fujie H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Tsukamoto K, Kinukawa S, Moriya K and Koike K : Hepatitis c virus and diabetes : direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology* 126 : 840-848, 2004.
 - 28) Okada K, Maeda N, Kikuchi K, Tatsukawa M, Sawayama Y and Hayashi J : Pravastatin improves insulin resistance in dyslipidemic patients. *J Atheroscler Thromb* 12 : 322-329, 2005.
 - 29) 林 純 : 糖尿病に合併する感染症 : C 型肝炎ウイルス感染と糖尿病. 月刊糖尿病 1 : 126-135, 2009.
 - 30) Furusyo N, Sawayama Y, Maeda S, Toyoda K, Takeoka H, Murata M, Ohnishi H and Hayashi J : High molecular weight of adiponectin levels in Japanese patients with chronic hepatitis C virus infection. *Hepatol Res* 37 : 1052-1061, 2007.
 - 31) Ogawa E, Furusyo N, Toyoda K, Takeoka H, Otaguro S, Hamada M, Murata M, Sawayama Y and Hayashi J : Transient elastography for patients with chronic hepatitis B and C virus infection : Non-invasive, quantitative assessment of liver fibrosis. *Hepatol Res* 37 : 1002-1010, 2007.
 - 32) 岸原康浩, 林純, 中島孝哉, 野口晶教, 大宮美佐香, 柏木征三郎 : インターフェロン投与により HCV-RNA が陰性化した C 型肝炎の組織学的評価. 臨牀と研究 70 : 1846-1850, 1993.
 - 33) Ogawa E, Furusyo N, Kajiwar 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 (KULDS) Group : Complete hepatitis C virus elimination during pegylated interferon α 2b and ribavirin treatment reduces the risk of progression to hepatocellular carcinoma. The 47th Annual Meeting of the European Association of the Study for the Liver. Barcelona, Spain, 2012.
 - 34) Ogawa E, Furusyo N, Kajiwar 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 (KULDS) Group : Age is the most important risk of hepatocellular carcinoma of sustained virological responders to treatment for chronic hepatitis C. The 47th Annual Meeting of the European Association of the Study for the Liver. Barcelona, Spain, 2012.
 - 35) Ogawa E, Furusyo N, Kajiwar 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 (KULDS) Group : Impact of pegylated interferon α 2b plus ribavirin treatment for chronic hepatitis C patients with history of hepatocellular carcinoma. The 47th Annual Meeting of the European Association of the Study for the Liver. Barcelona, Spain, 2012.

(参考文献のうち、数字がゴシック体で表示されているものについては、著者により重要なものと指定された分です。)

研究協力施設 (協力者)

九州大学病院 肝臓・膵臓・胆道内科 (遠城寺宗近), 国立病院機構 小倉医療センター (増本陽秀), 国立病院機構 福岡東医療センター (岩尾真孝, 宮城 譲), 済生会福岡総合病院 (徳松 誠, 福富 崇能), 済生会八幡総合病院 (下野淳哉), 社会保険 仲原病院 (野口賢一), 原三信病院 (永瀬章二), 天ヶ瀬クリニック (天ヶ瀬洋正), 宗像医師会病院 (一木康則, 神宮則彦), 九州厚生年金病院 (長野政則, 山下信行), 早良病院 (梅野 守男), JR 九州病院 (向井 亮), 九州労災病院門司メディカルセンター (多田靖哉), 新栄会病院 (大久保秀雄), 新中間病院 (樋口 宣明), 飯塚市立病院 (有川元治, 宮嶋靖士), 東和病院 (東 晃一), 九州がんセンター (横田昌樹, 杉本理恵), 西日本内科クリニック (松永高志), なかむら内科 (中村東樹)