

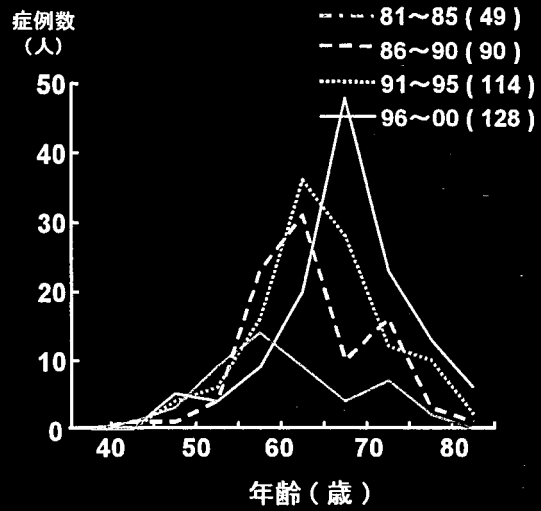
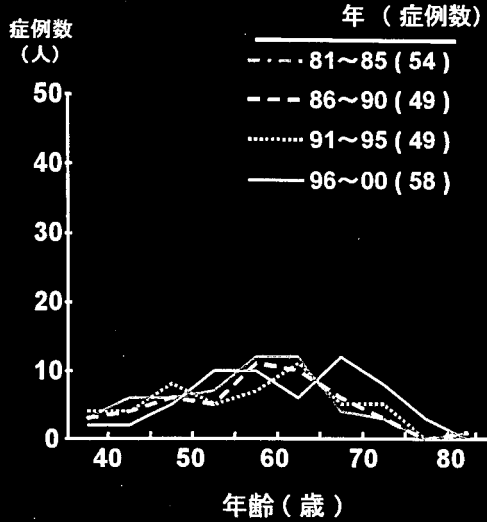
委員発言要旨資料

八橋委員

国立病院機構長崎医療センター、長崎大学医学部第一内科における
HBV、HCV関連肝癌患者死亡者数と死亡年齢の分布
(1981 - 2000: n=591)

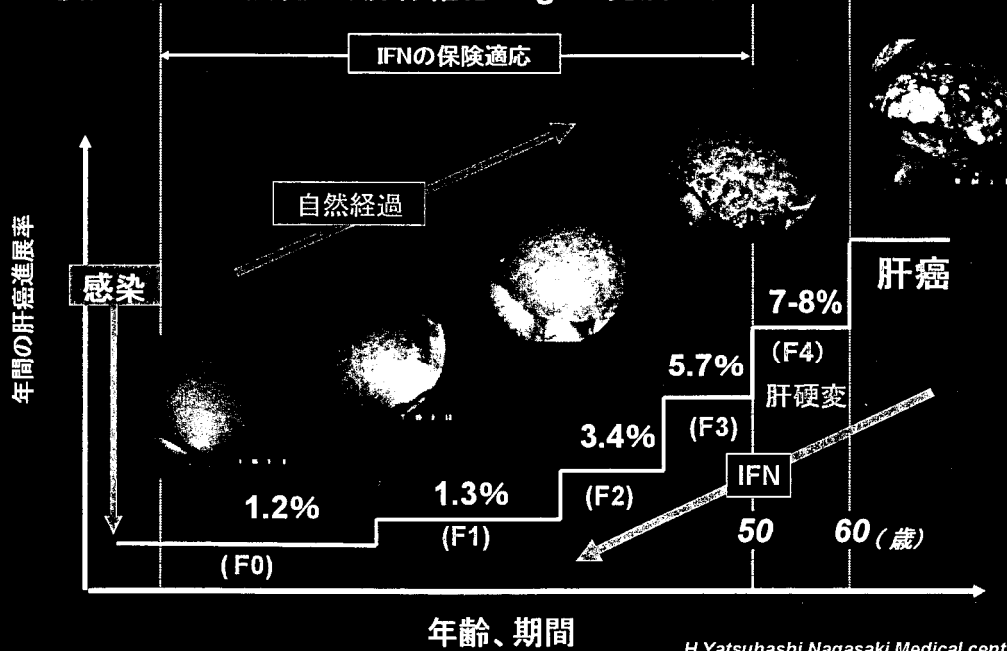
HBV (n=210)

HCV (n=381) 年 (症例数)



H. Yatsuhashi, 国立病院長崎医療センター

C型慢性肝炎の自然経過、肝線維化stage と発癌のリスク



H. Yatsuhashi Nagasaki Medical center

C型慢性肝炎に対するインターフェロン(IFN)治療法の変遷

1992年 1月 IFN単独療法



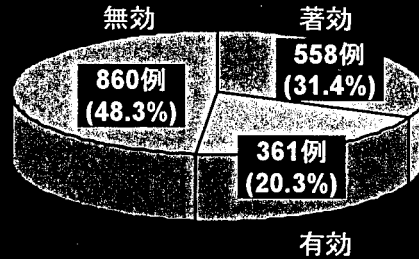
2001年 12月 IFNとリバビリン併用療法 コンセンサスIFN

2002年 2月 IFN単独療法 投与期間,再投与等の制限の撤廃

2003年 12月 ペグIFN(週1回のIFN)

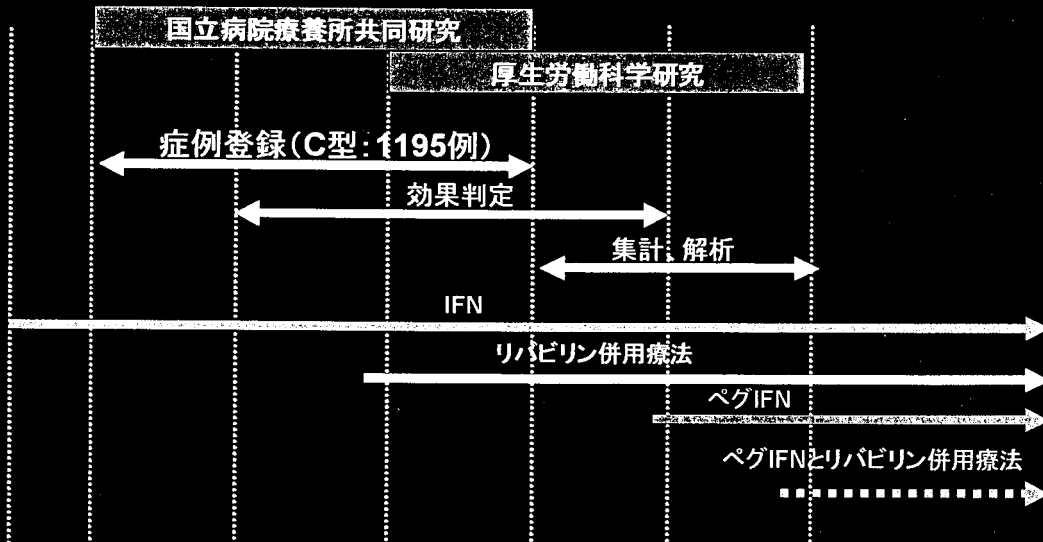
2004年 12月 ペグIFNとリバビリン併用療法

C型慢性肝炎1779例のインターフェロン治療成績
1996年度国立病院共同研究班報告より



標準的治療困難例に対する治療法の確立に関する研究班 23の国立病院機構内でのC型慢性肝炎IFN治療研究の進行状況

1992年 2000年 2001年 2002年 2003年 2004年 2005年

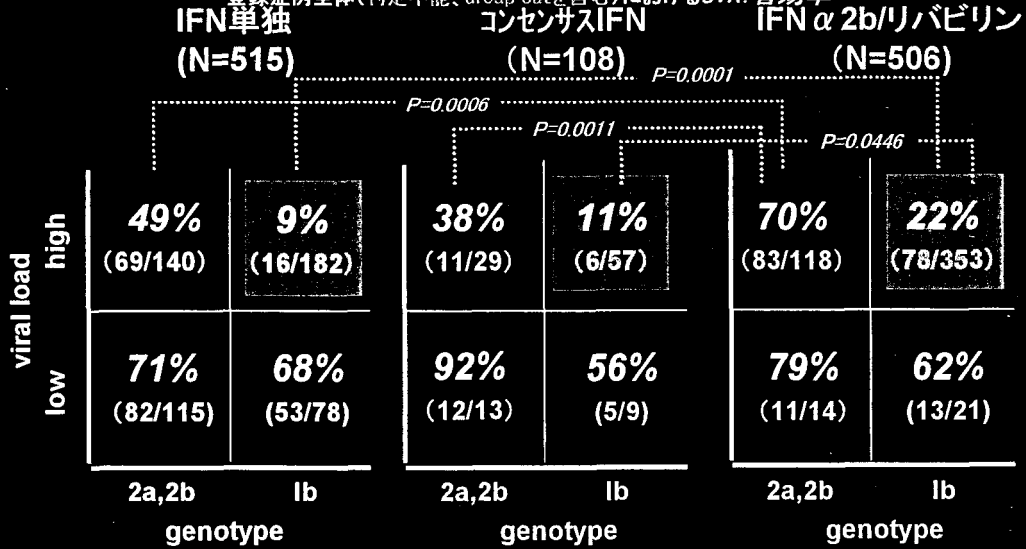


H Yatsushashi, 国立病院長崎医療センター

標準的治療困難例に対する治療法の確立に関する研究班
C型慢性肝炎IFN治療成績(N=1129)

2000年1月1日から2002年12月31日までの期間の登録症例: IFN単独・コンセンサスIFN・IFN α 2b/リバビリン療法例

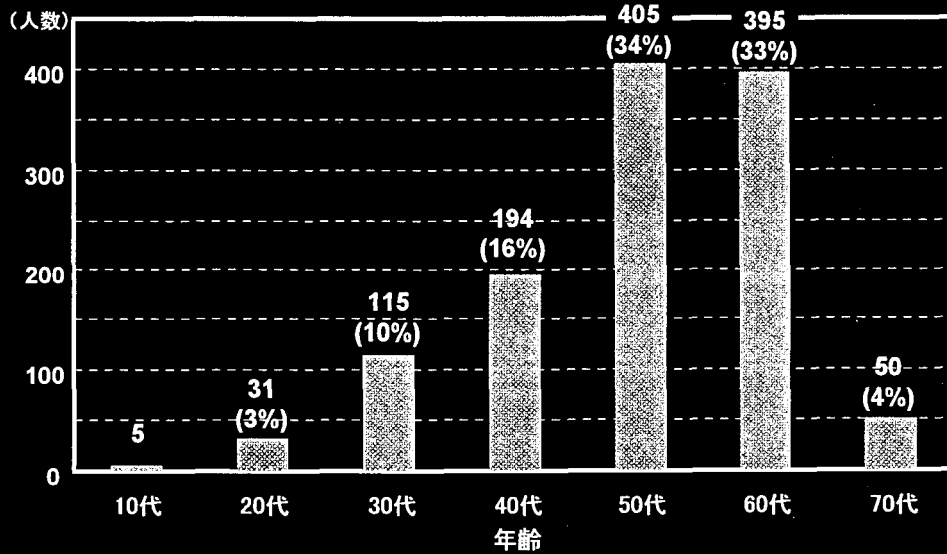
登録症例全体(判定不能、drop outを含む)におけるSVR: 著効率



H. Yatsuhashi 長崎医療センター

標準的治療困難例に対する治療法の確立に関する研究班
23の国立病院機構肝疾患専門医療施設での年齢別C型慢性肝炎IFN治療例数

(2000年1月1日~2002年12月31日の期間の導入症例数: n=1195)



H. Yatsuhashi 長崎医療センター

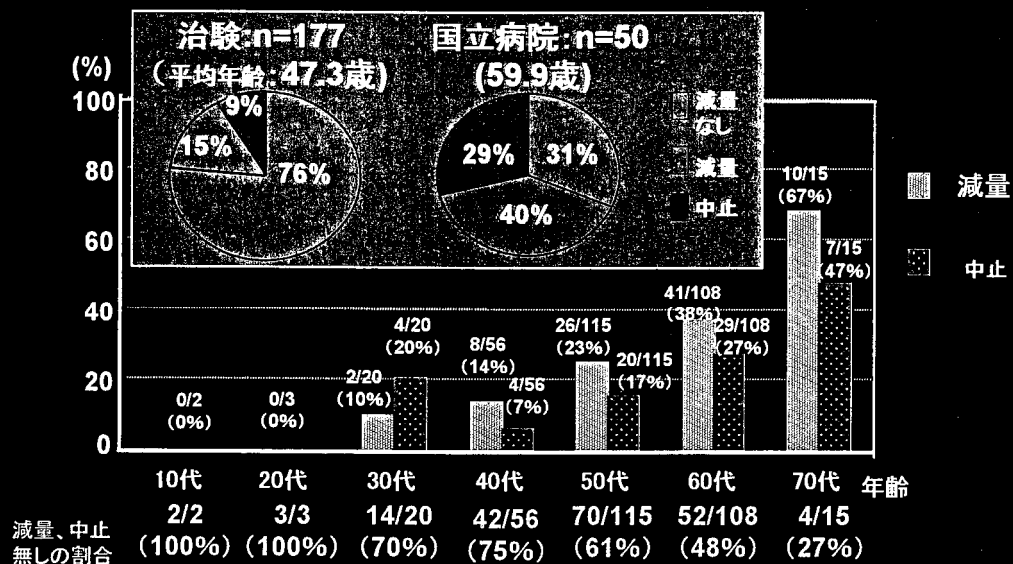
IFN-リビリン投与症例のHbの低下の推移:年齢の順(N=22)

	年齢	前	1 W	2 W	4 W	8 W	12 W	16 W	20 W
1	33	15.9	16.3	15.0	12.9				
2	41	15.2	15.2	14.7					
3	46	17.1	16.5	15.0	12.4				
4	48	16.2	15.9	14.8	11.6	10.9			
5	48	12.3	13.6	12.6	12.3				
6	51	13.3	12.2	11.2	10.7	11.2			
7	52	16.0	16.7	15.6	13.4	12.6	12.7		
8	53	15.7	15.1	12.7	10.8				
9	55	15.3	15.2	13.1	10.2	11.3	11.2		
10	55	14.8	14.4	13.0	10.4				
11	57	13.2	13.9	13.8	11.5	10.5	9.5	9.2	
12	59	15.9	16.4	14.1	12.0				
13	62	13.5	12.8	9.9	9.4	10.9	11.6		
14	62	13.1	14.3	14.5	12.2	11.4	10.7	11.5	
15	62	13.1	14.2	13.2					
16	63	14.8	14.7	13.5	11.7	10.3	9.7		8.1
17	64	13.1	13.4	12.2	9.9	8.9	9.5		
18	66	13.6	15.0	14.4	13.9				
19	67	16.0	15.7	14.4	11.5	11.7	10.5		
20	68	15.8	13.9	11.6	9.5	8.9	8.4		
21	74	14.9	15.1	12.6	9.5				
22	75	13.0	11.8	12.2	8.1	8.0	8.8		

60歳以上

H Yatsushashi, 長崎医療センター

標準的治療困難例に対する治療法の確立に関する研究班
 リビリン併用療法治療開始6カ月以上経過症例(n=319)での
 リビリン減量及び中止症例の割合

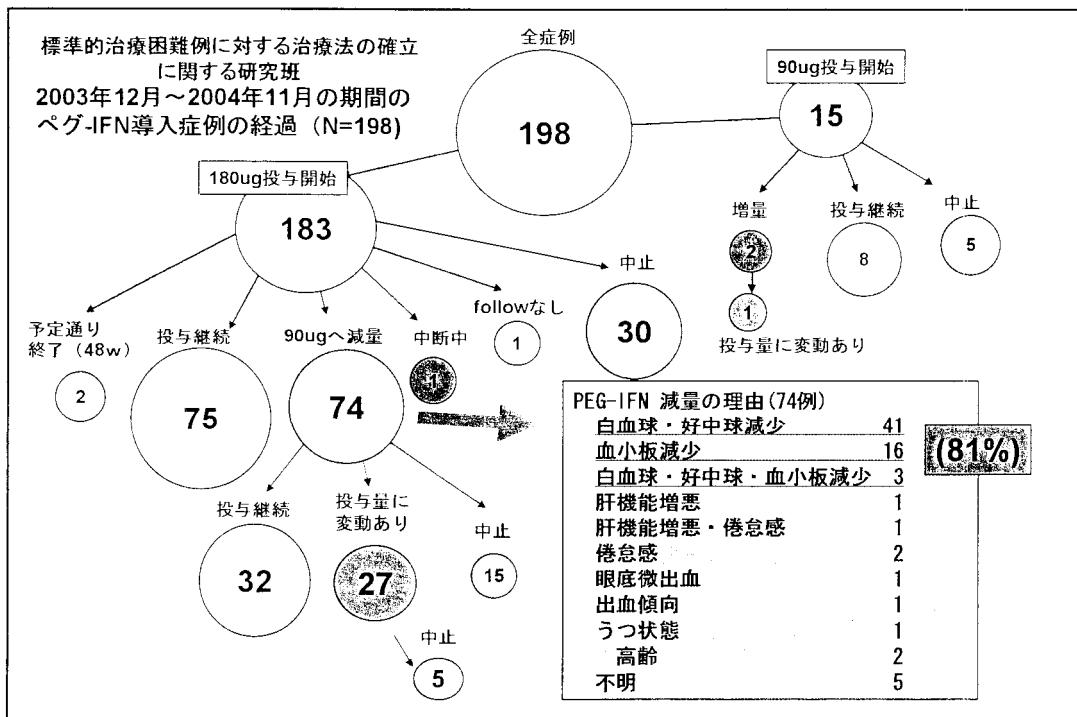


H Yatsushashi, 国立病院長崎医療センター

標準的治療困難例に対する治療法の確立に関する研究班
1b high 症例 (N=353)におけるリバビリンの減量、中止の有無とSVR: 著効率(判定不能・drop out 22例を含む)

リバビリンの投与状況	著効症例数/対象症例 (SVR率)	年齢 平均±SD	60歳以上 の比率	性差	
				男	女
減量、中止なし	50 / 197 (25%)	53.9±9.9	66 / 197 (34%)	133	64
減量するも6カ月投与	20 / 77 (26%)	57.8±10.2	38 / 77 (49%)	42	35
6カ月以内に投与中止	8 / 79 (10%)	59.3±8.9	45 / 79 (57%)	40	39
合計	78 / 353 (22%)				

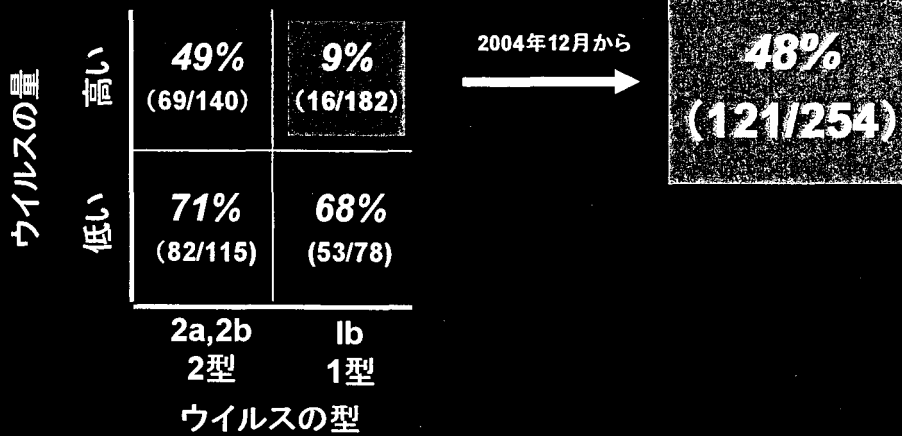
H Yatsuhashi, 長崎医療センター



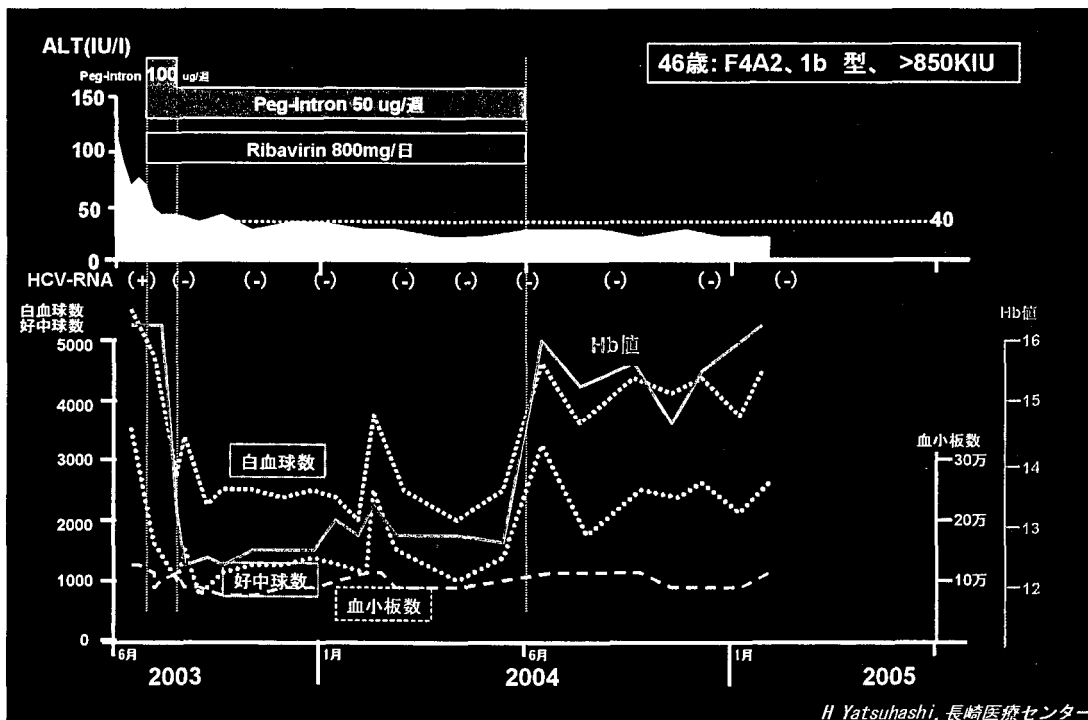
C型慢性肝炎IFN治療成績 治癒率

従来型のIFN治療
(標準的治療困難例に対する治療法の確立に関する研究班データ)

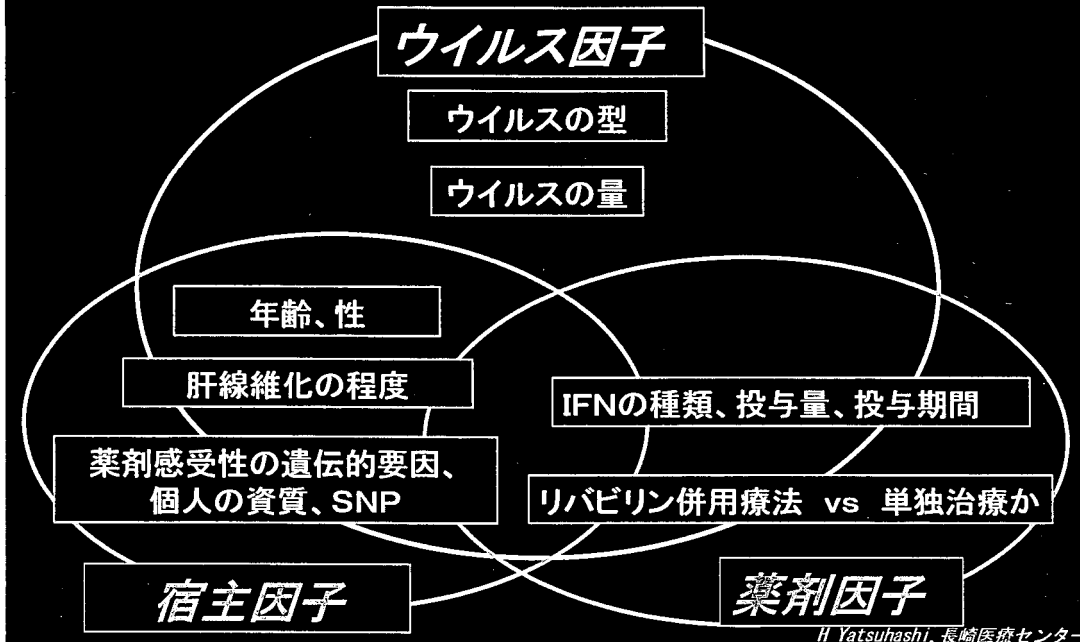
新しいIFN治療
ペグIFNとリバビリン併用療法
(治験成績より)



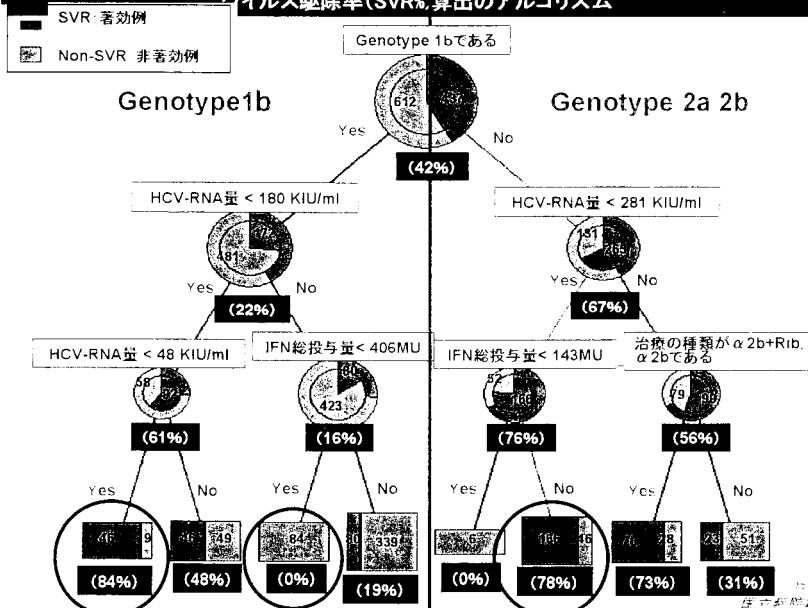
H. Yatsunami 長崎医療センター

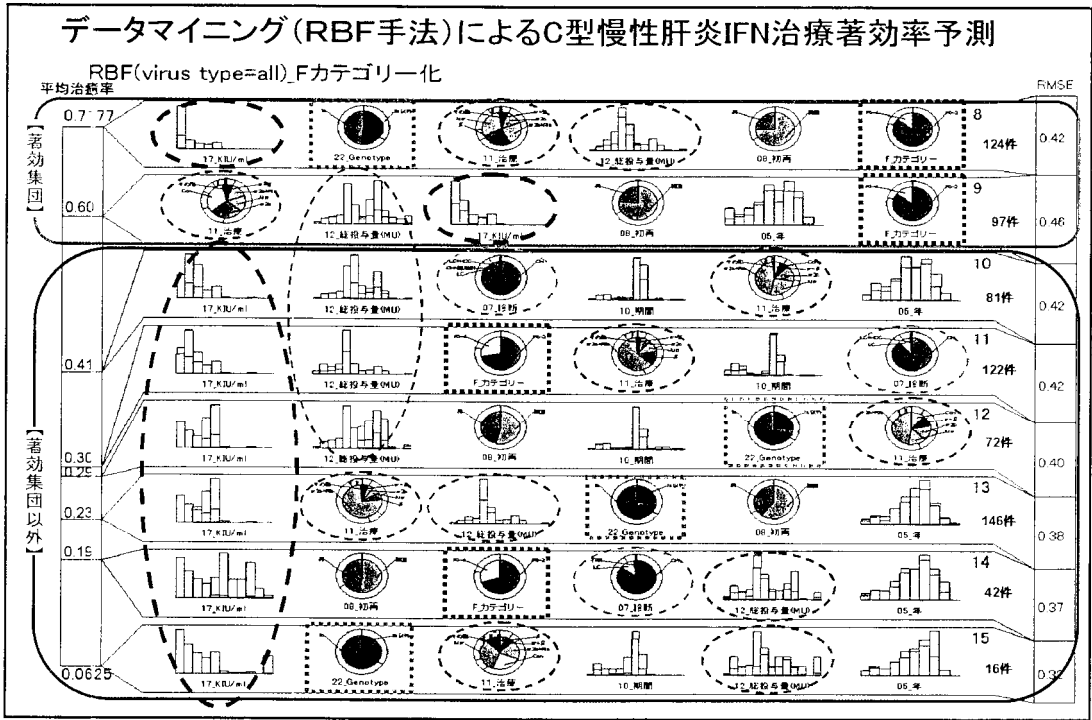
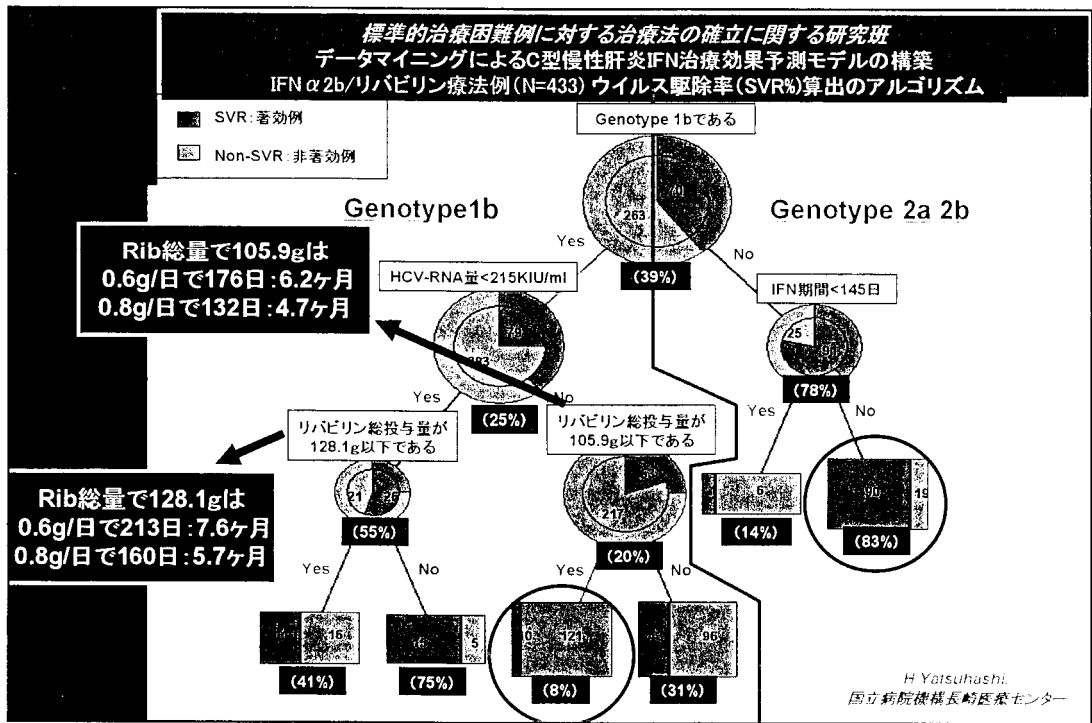


C型慢性肝炎IFN治療効果に影響を及ぼす因子

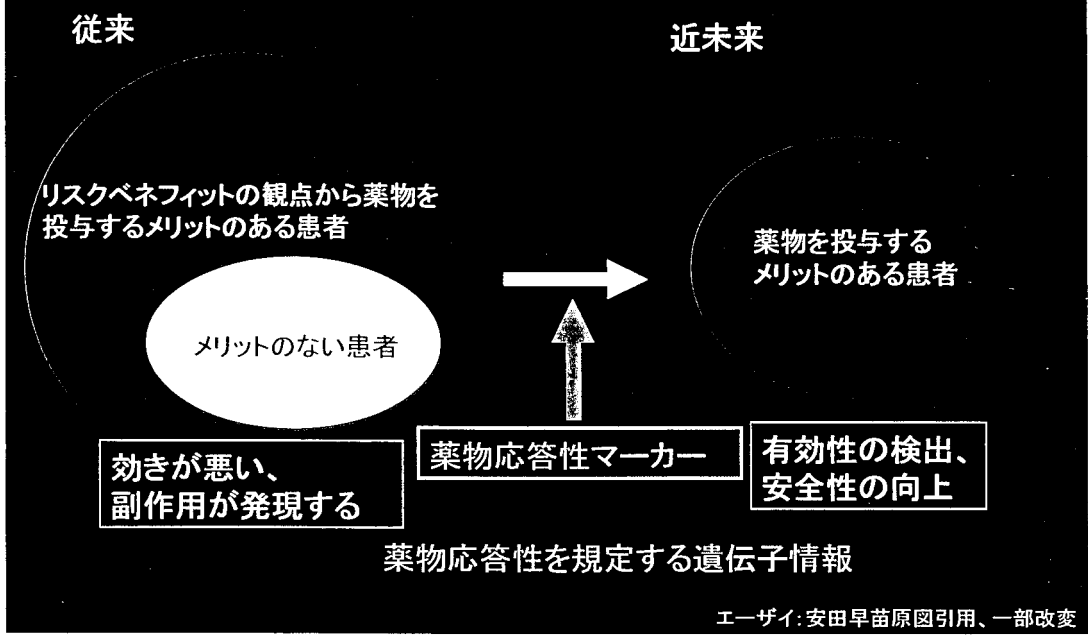


標準的治療困難例に対する治療法の確立に関する研究班
データマイニングによるC型慢性肝炎IFN治療効果予測モデルの構築
IFN単独・コンセンサスIFN・IFN α 2b/リバビリン療法例 (N=1049)
ウイルス駆除率 (SVR%)算出のアルゴリズム





薬物応答性マーカーが臨床開発に及ぼすインパクト



C型慢性肝炎IFN治療効果に影響を及ぼす因子

ウイルス因子

- ウイルスの型
- ウイルスの量

年齢、性

IFNの種類、投与量、投与期間

肝線維化の程度

リバビリン併用療法 vs 単独治療か

薬剤感受性の遺伝的要因、個人の資質、SNP

宿主因子

薬剤因子

IFN治療効果に係る遺伝子多型(SNP)解析

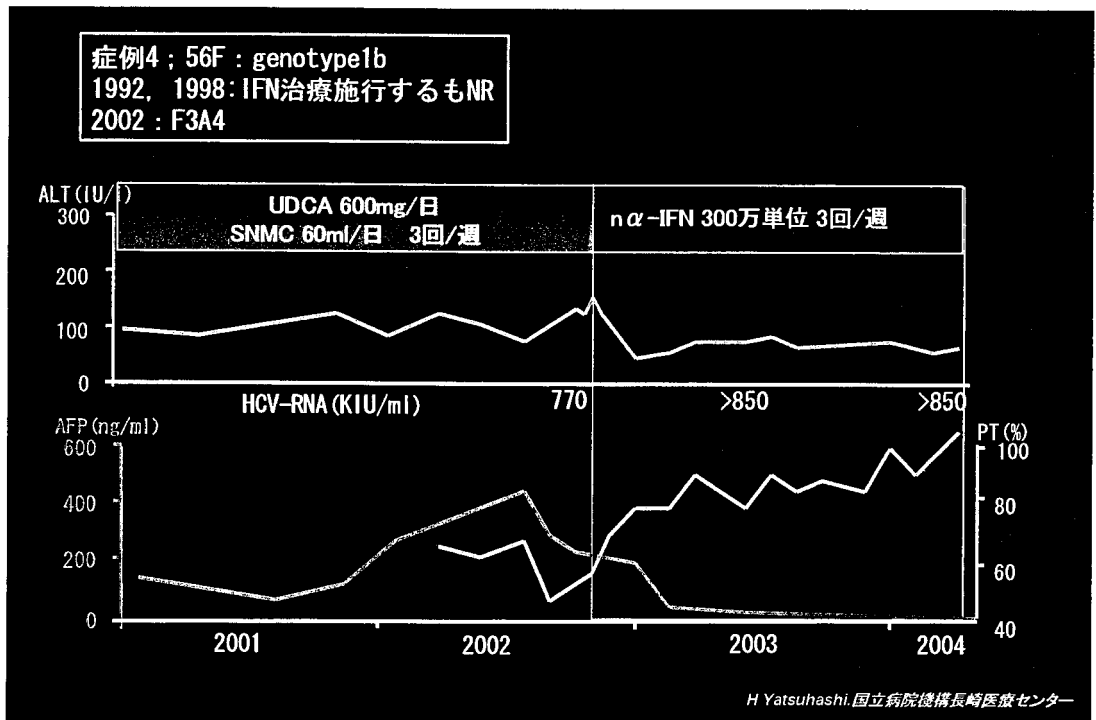
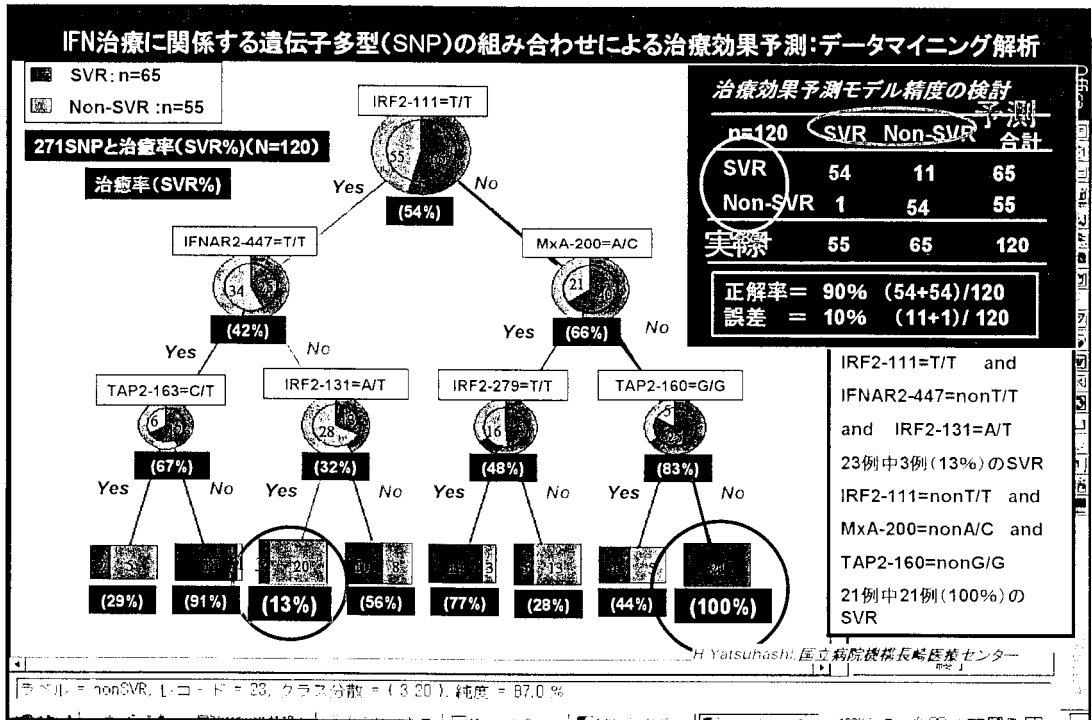
	Locus	Size	AminoAcid
IFN-AR1	21q22.11	31575 b	557
IFN-AR2	21q22.11	32675 b	515
JAK1	1p32.3-31.3	51717 b	1142
TYK2	19p13.2	30554 b	1187
JAB	16p13.13	1770 b	211
STAT1	2q32.2	17930 b	750
STAT2	12q13	17395 b	851
ISGF3r	14q11.2	4422 b	393
IRF1	5q31.1	7652 b	325
IRF2	4q34.1-q35.1	86791 b	349
TAP1	6p21.3	8636 b	808
TAP2	6p21.3	16909 b	703
LMP7	6p21.3	3840 b	276
PKR	2p22-p21	50369 b	551
MxA	21p22.3	33025 b	661
IL-10	1q31-q32	4861 b	178

16遺伝子
269 SNPs

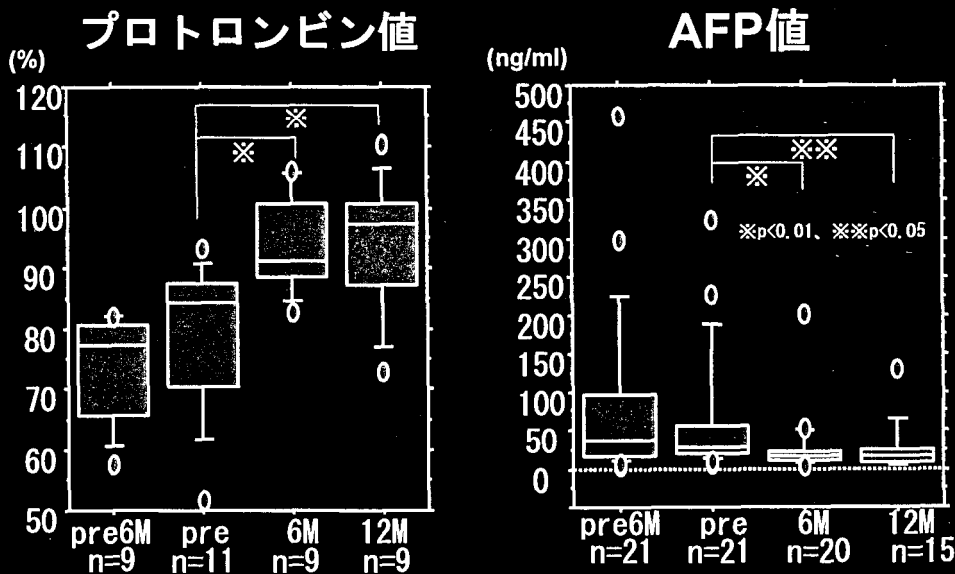
対象
治療前HCV-RNA
量100KIU/ml以下
のCH(C)120例

IFNのシグナル伝達経路

H Yatsuhashi.
国立病院機構長崎医療センター



高齢者、肝硬変、肝癌症例(N=21)に対するIFN少量長期療法

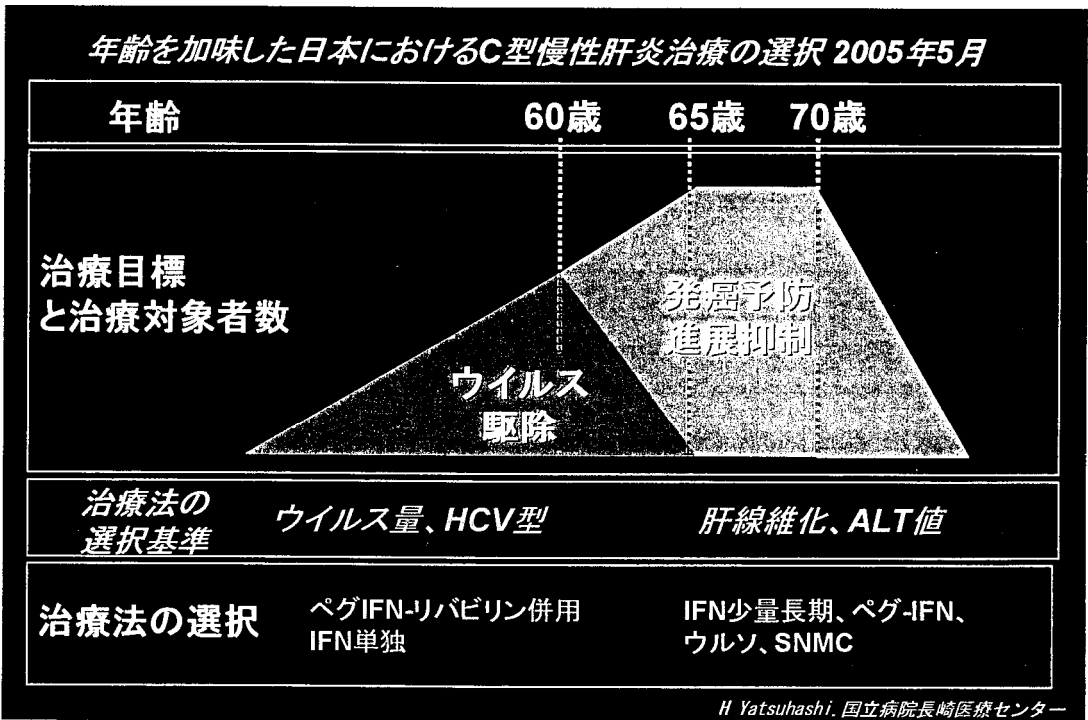
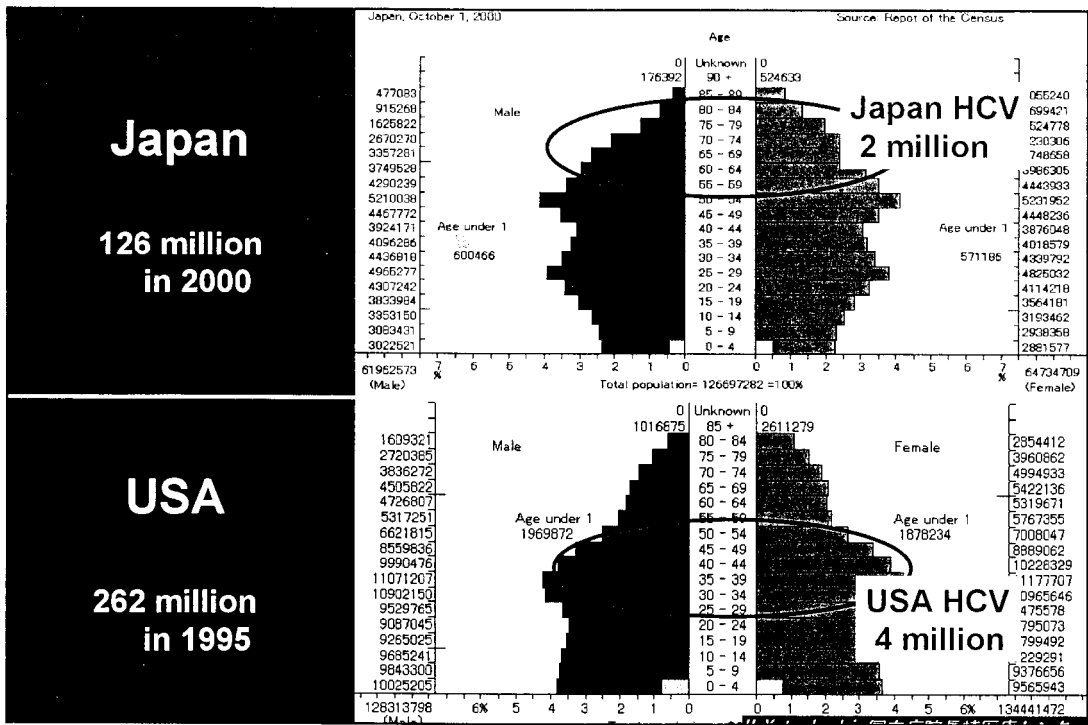


H Yatsushashi 国立病院機構長崎医療センター

IFN治療の目標 と 治療中に評価すべきもの



H Yatsushashi 国立病院機構長崎医療センター



日本のC型肝炎感染者の特徴

高齢、肝線維化進展、発癌リスクが高い。

C型肝炎に対するIFN治療の問題点

1. 医学的適応 と 保険診療適応との解離
(急性肝炎、肝硬変、肝癌症例)
2. 実際の診療での問題点とその対策
治療効果予測マーカーの確立
副作用の軽減に関する研究
薬剤費用の負担軽減
休暇制度、社会支援システムの構築
3. 肝炎治療専門医が少ない
肝臓学会専門医 3329人 (2005年4月)