

Evaluation of the Factors Influencing the Response to Interferon Therapy for Chronic Hepatitis C Clinical Outcomes of 331 Cases Over the Past Decade

Daisuke MORIHARA, Shinya NISHIZAWA, Atsushi FUKUNAGA,
Kaoru YOTSUMOTO, Shizuka KUNO, Kunitoshi SAKURAI,
Genryu HIRANO, Hideyuki IWASHITA, Shuichi UEDA,
Keiji YOKOYAMA, Masaharu SAKAMOTO, Akira ANAN,
Yasuaki TAKEYAMA, Makoto IRIE, Kaoru IWATA,
Satoshi SHAKADO, Tetsuro SOHDA and Shotaro SAKISAKA

Department of Gastroenterology, Faculty of Medicine, Fukuoka University

Abstract : We examined the factors influencing the response to interferon (IFN) therapy for patients with chronic hepatitis C who were treated in our department over the past decade. **Subjects and Methods :** Between April 2000 and March 2010, a total of 451 patients with chronic hepatitis C underwent IFN therapy in our department. The factors influencing the response to interferon(IFN)therapy were analyzed in 331 cases. Furthermore, 84 cases that had undergone pegylated interferon (PEG-IFN) and ribavirin combination therapy were examined for an association between amino acid (aa) substitution in the hepatitis C virus (HCV) core region and efficacy of IFN therapy. **Results :** The average age of the 331 patients was 54.8 years old, and 62.9% had IFN therapy-resistant type HCV of serotype 1, and a high serum HCV-RNA level. The sustained virological response (SVR) of patients with HCV serotype 1 and a high serum HCV-RNA level was 18.2% in those who received IFN monotherapy, 22.9% for IFN + ribavirin combination therapy, 25.0% for PEG-IFN monotherapy, and 43.0% in the patients who received PEG-IFN + ribavirin combination therapy. Multivariate analysis identified non-serotype 1, a low serum HCV-RNA level, PEG-IFN + ribavirin combination therapy, and age (<57) as significant determinants of a SVR. Furthermore, the substitution of aa 70 in the HCV core region was an independent risk factor for a non-virological response. **Conclusions :** The efficacy of IFN therapy has improved dramatically over the past decade. Appropriate therapy for individual cases may be possible by considering the patient's HCV serotype, virus titer, age, IFN treatment method, and whether aa substitution of the core region is present.

Key words : Chronic hepatitis C, Interferon, Sustained virological response, Non-virological response

C型慢性肝炎に対するインターフェロン療法における 治療効果に影響する因子の検討

当院において10年間に経験した331例の成績から

森原 大輔	西澤 新也	福永 篤志
四本かおる	久能志津香	櫻井 邦俊
平野 玄竜	岩下 英之	上田 秀一
横山 圭二	坂本 雅晴	阿南 章
竹山 康章	入江 真	岩田 郁
釈迦堂 敏	早田 哲郎	向坂彰太郎

福岡大学医学部消化器内科

要旨：目的：当科での最近10年間のC型慢性肝炎患者に行われた、インターフェロン（IFN）療法の治療効果に影響を与える因子について検討した。対象と方法：2000年4月から2010年3月までの10年間に於いて、当科でIFN治療を行ったC型慢性肝炎患者451例のうち、解析可能であった331例において、IFN療法の治療効果に影響する因子について、統計学的に検討を行った。また、PEG-IFN（PEG-IFN）+リバビリン併用療法を行った84例については、C型肝炎ウイルス（HCV）コア領域のアミノ酸配列とIFN治療効果との関係についても検討した。結果：331例のIFN導入時平均年齢は54.8歳、IFN治療難治タイプ（著効率50%以下）とされるHCV serotype 1型かつ高ウイルス量例が62.9%を占めていた。HCV serotype 1型、高ウイルス量例におけるIFN治療別著効率は、IFN単独療法が18.2%、IFN+リバビリン併用療法が22.9%、PEG-IFN単独療法が25.0%、PEG-IFN+リバビリン併用療法が43.0%であった。IFN治療における著効（SVR）に寄与する因子は、多変量解析の結果、non-serotype 1型、低ウイルス量、治療法（PEG-IFN+リバビリン併用療法）、年齢（57歳未満）が独立因子として抽出された。また、HCVコア領域の70番目のアミノ酸変異は、治療無効となる独立因子であった。結論：この10年間に於けるIFN治療法は飛躍的に向上した。IFN治療を行う際は、HCV遺伝子型、ウイルス量、年齢、治療法、ウイルス側の遺伝子多型といったSVRに影響する因子を検討することにより、個々の症例に最適な治療ができると考えられた。

牽引用語：C型慢性肝炎、インターフェロン、Sustained virological response、Non-virological response

1. はじめに

我が国では、年間約3万5千人が肝癌で死亡しており、その多くはC型肝炎ウイルス（HCV）が原因である。我が国のC型肝炎患者は高齢化しており、他の先進国と異なりその発癌リスクが高い¹⁾。本邦では1992年にインターフェロン（IFN）治療が認可され、その後はIFNがC型肝炎治療の中心的な役割を果たしてきた。IFN治療は、HCVの増殖を抑制する唯一の薬剤である。IFN治療によってHCVが排除できれば、肝線維化の進行は抑制され、発癌率も顕著に低下させることが可能である²⁾。

2000年4月、福岡大学医学部に新規講座として第3内科（現、消化器内科）が誕生して以来、当科では肝炎、

肝癌の撲滅を目指して様々な治療を行ってきた。今回、当科開講からの10年間に行ったC型肝炎治療について、治療効果に影響する因子を検討したので報告する。また、近年、HCVコア領域の70番目のアミノ酸（Core aa70）置換の存在が、IFN治療効果と関連していることが報告³⁾されており、当科でもHCV遺伝子解析を行った。この遺伝子解析と治療効果についての検討も加えて報告する。

2. 対象と方法

2-1. 対象患者

2000年4月から2010年3月までの10年間に、当科でIFN治療を行ったC型肝炎患者451例を対象とした。451例のうち、転居や他院での加療などにより follow-

up ができなくなった症例が39例、現在も治療継続中のために IFN 効果が未判定である症例が36例、および詳細不明または記録がない症例が45例、存在していた（図1）。これらを除外し、HCV 遺伝子型、HCV ウイルス量の測定、および IFN 治療効果の判定が行われ解析可

能であった331例の患者背景を表1に示す。

IFN 導入時の平均年齢は、54.8歳（男：54.0歳、女：55.7歳）であった。HCV 遺伝子型と HCV 遺伝子定量が判定可能であった326例（判定不能であった5例を除く）の内訳を、表2に示す。HCV 遺伝子型は、serotype 1

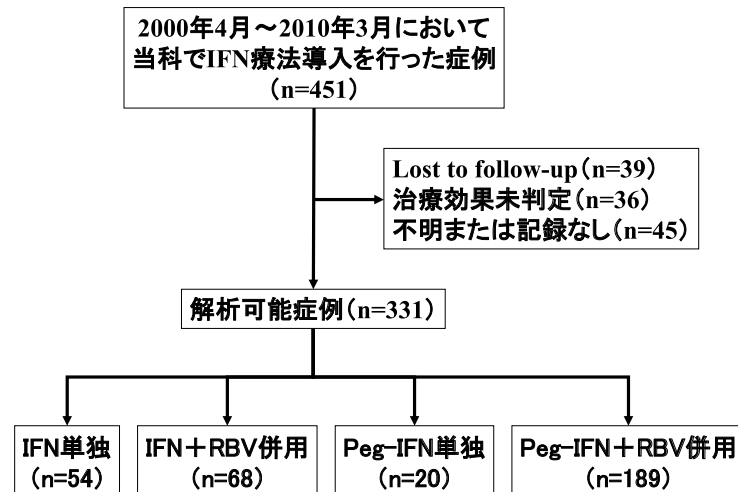


図1 10年間に於ける当科でインターフェロン（IFN）療法を行った症例の内訳

表1

患者背景 (n = 3331)		
性別 (M : F)	179 : 152	
IFN 導入年齢*	54.8 (20-80)	
IFN 治療法	IFN 単独	54 (16.3%)
	IFN + リバビリン	68 (20.5%)
	PEG - IFN 単独	20 (6.0%)
	PEG - IFN + リバビリン	89 (57.1%)
IFN 治療効果	SVR	178 (53.8%)
	Non SVR	153 (46.2%)
	(無効 : 68, 再燃 : 53, 中止 : 32)	
HCV 遺伝子	Serotype 1	217 (65.6%)
	Serotype 2	109 (32.9%)
	判定不能	5 (1.5%)
HCV ウイルス量	高ウイルス量	285 (86.1%)
	低ウイルス量	46 (13.9%)

*中央値 (min, max), IFN ; interferon, SVR ; sustained virological response

表2 当科における HCV 遺伝子型とウイルス量の割合

	Serotype 1 型 217人 (66.6%)	Serotype 2 型 109人 (33.4%)
高ウイルス量* 281人 (86.2%)	62.9% (205人)	23.3% (76人)
低ウイルス量 45人 (13.8%)	3.7% (12人)	10.1% (33人)

HCV 遺伝子型が判定可能であった326例での検討（判定不能であった5例を除く）

*HCV RNA 量が、1Meq/ml 以上 or 100KIU/ml 以上 or 5.0Log IU/ml 以上

型が217人(66.6%), serotype 2型が109人(33.4%)であった。HCV 遺伝子定量は、高ウイルス量(HCV RNA量: 1 Meq/ml以上(bDNA法) or 100KIU/ml以上(RT-PCR法) or 5.0Log IU/ml以上(リアルタイム RT-PCR法))症例が281人(86.2%), 低ウイルス量(HCV RNA量: 1 Meq/ml未満 or 100KIU/ml未満 or 5.0Log IU/ml未満)症例が45例(13.8%)であった。IFN治療に難治性(著効率50%以下)である serotype 1型かつ高ウイルス量症例が、205人(62.9%)と多くを占めていた。

2-2. IFN 療法

IFN療法は、IFN単独療法、IFN+リバビリン併用療法、PEG-IFN単独療法、PEG-IFN+リバビリン併用療法の4種類に分類された。IFN単独療法は、IFN-製剤を週3回、筋肉内または皮下注射にて投与した(治療期間:12~24週間)。IFN+リバビリン併用療法は、IFN-製剤を週3回、筋肉内または皮下注射にて投与し、これにリバビリン内服を併用した(投与期間:24週間)。PEG-IFN単独療法は、PEG-IFN-製剤を週1回、皮下注射にて投与した(投与期間:24~24週間)。PEG-IFN+リバビリン併用療法は、PEG-IFN-製剤を週1回、皮下注射し、これにリバビリン内服を併用した(投与期間:24~72週間)。

この10年間に於いて、IFN単独療法が54例(16.3%)、IFN+リバビリン併用療法が68例(20.5%)、PEG-IFN

単独療法が20例(6.0%)、PEG-IFN+リバビリン併用療法が189例(57.1%)に行われた。年次別にみたIFN治療の実施推移を、図2に示す。

2-3. IFN 治療効果判定

IFN治療効果判定は、治療終了6ヶ月後に行い、HCV RNAを検出しないものを著効(SVR)とした。

2-4. HCV コア領域のアミノ酸配列解析

PEG-IFN+リバビリン併用療法を行った189例のうち、serotype 1型、高ウイルス量、および解析可能であった84例を対象とした。HCV Core aa70の置換については、ダイレクトシーケンス法にて解析した⁴⁾。Core aa70がarginin(R)であるものを“置換なし(wild type)”とし、glutamine(Q)もしくはhistidine(H)に置換されているものを“置換あり(mutant type)”とした。

2-5. 統計

IFN治療効果に及ぼす解析項目として、年齢、性別、IFN治療方法、HCV遺伝子型、HCVウイルス量、HCV Core aa70アミノ酸置換有無につき検討した。統計学的検討は、Mann-Whitney U検定、²検定により行い、 $P < 0.05$ を有意とした。統計解析は、SPSS software (SPSS, Chicago, IL, USA)を使用した。

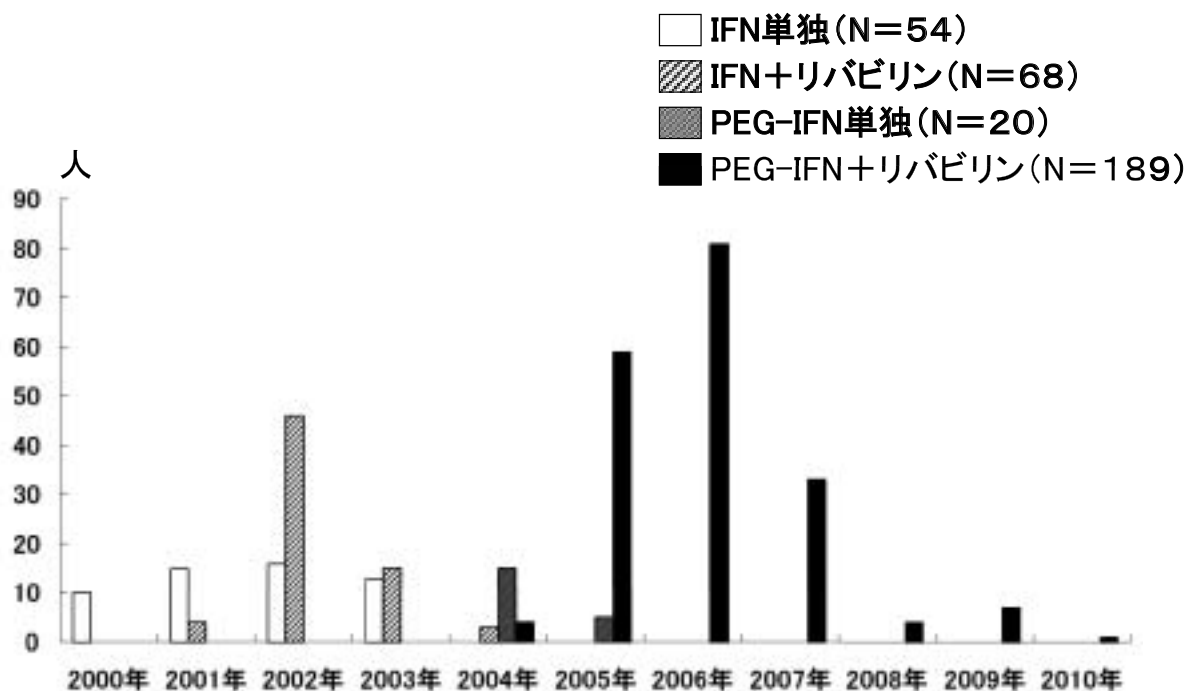


図2 C型慢性肝炎治療の年次推移

3. 結果

3-1. IFN 治療効果との関係

(1) 年齢別にみた IFN 治療効果

331例中213例（64.4%）が、50歳から69歳の間に IFN が導入されていた（図3）。また、年齢が高くなるほど、IFN 著効率が低下する傾向であった（図4）。IFN 非著効例と IFN 著効例に分けて年齢分布を比較すると、IFN 非著効例では平均年齢57.7歳、IFN 著効例では平均年齢52.3歳であり、IFN 非著効例では有意に高齢であった（ $P < 0.001$ 、図5）。

また、この10年間を上半期（2000年～2004年）と下半期（2005年～2009年）に分けて IFN 導入時平均年齢を検討した結果、52.3歳から56.4歳へと有意に患者高齢化が進んでいた（ $P = 0.002$ ；図6）。

(2) HCV 遺伝子型・ウイルス量別にみた IFN 著効率（表3）

HCV 遺伝子型別に IFN 著効率をみた結果、HCV serotype 1 型は serotype 2 型より有意に IFN 著効率が低率であった（serotype 1 型：serotype 2 型 = 40.1%：80.7%、 $P < 0.001$ ）。また、HCV ウイルス量別にみた結果、高ウイルス量症例は低ウイルス量症例より有意に IFN 著効率が低率であった（高ウイルス量：低ウイルス量 = 48.8%：84.4%（ $P < 0.001$ ））。さらに、HCV serotype 1 型でかつ高ウイルス量症例であれば、IFN 著効率37.1%であり、他のタイプと比較して最も低い IFN 著効率であった（ $P < 0.001$ ）。

(3) 治療法別にみた IFN 治療効果

IFN に難治性である HCV serotype 1 型、高ウイルス量症例における治療別著効率を図7に示す。IFN 単

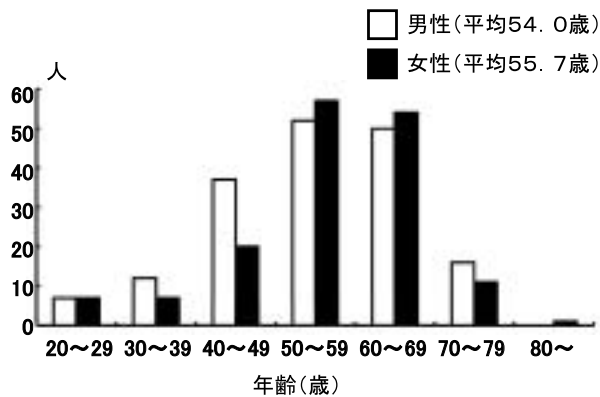


図3 当科におけるインターフェロン導入時年齢の分布

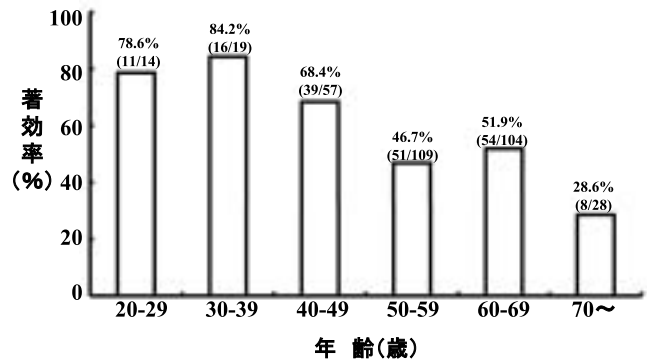


図4 年齢別にみた IFN 著効率

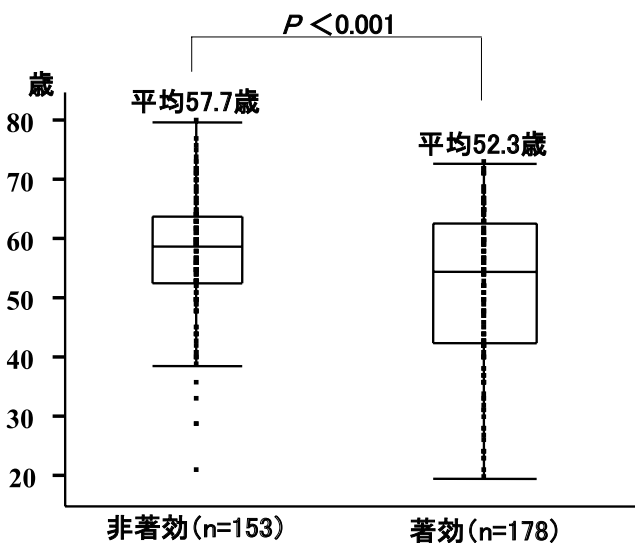


図5 年齢と IFN 治療効果の関係

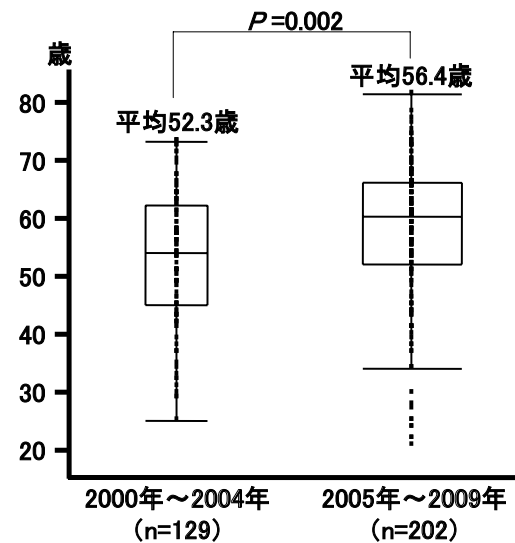


図6 10年間にわける上半期・下半期での患者年齢推移

表3 HCV 遺伝子型・ウイルス量別に見た IFN 著効率

	Serotype 1 型 40.1% (87/217)	Serotype 2 型 80.7% (88/109)
高ウイルス量 48.8% (137/281)	37.1% (76/205)	80.3% (61/76)
低ウイルス量 84.4% (38/45)	91.7% (11/12)	81.8% (27/33)

HCV 遺伝子型が判定可能であった326例での検討 (判定不能であった5例を除く)
IFN 著効率% (著効者数/総数)

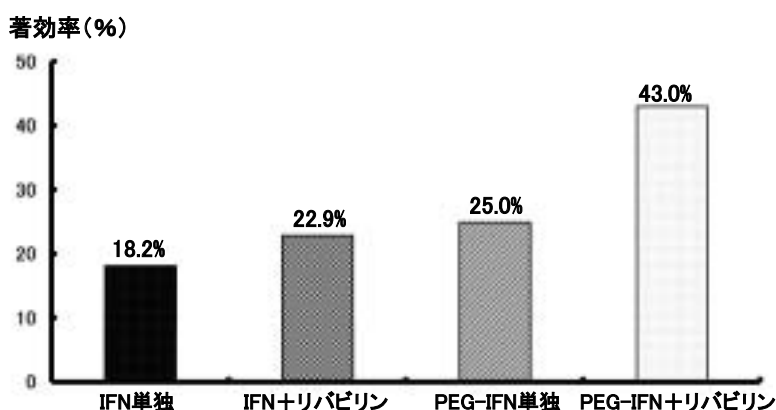


図7 治療別におけるC型慢性肝炎 (Serotype 1型, 高ウイルス量症例) の著効率

表4 C型慢性肝炎治療における SVR に寄与する因子 (多変量解析)

Factor	Odds ratio (95% C.I)	P
Serotype 1 型	0.184 (0.102-0.331)	< 0.001
高ウイルス量	0.214 (0.083-0.551)	0.001
Peg-IFN + リバビリン療法	2.368 (1.369-4.095)	0.002
年齢57歳以上	0.529 (0.318-0.880)	0.014

独療法が18.2%, IFN + リバビリン併用療法が22.9%, PEG-IFN 単独療法が25.0%, PEG-IFN + リバビリン併用療法が43.0%であった。PEG-IFN + リバビリン併用療法は他の治療法と比較して、有意に著効率が高かった (P=0.001)。

3-3. C型慢性肝炎治療効果に影響する因子

当科で IFN 療法を行った331例における SVR に寄与する因子について、多変量解析を行った結果を表4に示す。多変量解析の結果、HCV 遺伝子型、ウイルス量、IFN 治療法 (PEG-IFN + リバビリン併用療法)、年齢が SVR に寄与する独立因子として抽出された。つまり、C型肝炎治療において治癒しやすいタイプは、ウイルス側の因子として HCV 遺伝子型が non-serotype 1型、低ウイルス量であること、宿主側因子として若年者 (57歳未満) であること、治療側因子として PEG-IFN + リバビリン併用療法であることが重要な因子で

あった。

3-4. PEG-IFN + リバビリン併用療法の治療成績

図8に、C型慢性肝炎 (高ウイルス量症例) に対する PEG-IFN + リバビリン併用療法の治療成績を serotype 別に示す。Serotype 1型でかつ高ウイルス量症例における著効率は43.0%, serotype 2型でかつ高ウイルス量症例における著効率は83.7%であった (P<0.001)。Serotype 1型でかつ高ウイルス量症例は、serotype 2型症例と比べ、再燃率 (24.4%), 治療経過中も HCV RNA が一度も陰性化しない無効率 (12.6%), および副作用などによる中止率 (20.0%) が有意に高かった。

3-5. HCV 遺伝子解析から見た治療効果

図9に、PEG-IFN + リバビリン併用療法を行った84例 (serotype 1型, 高ウイルス量) における、HCV Core aa70 置換の有無における PEG-IFN + リバビリン併用

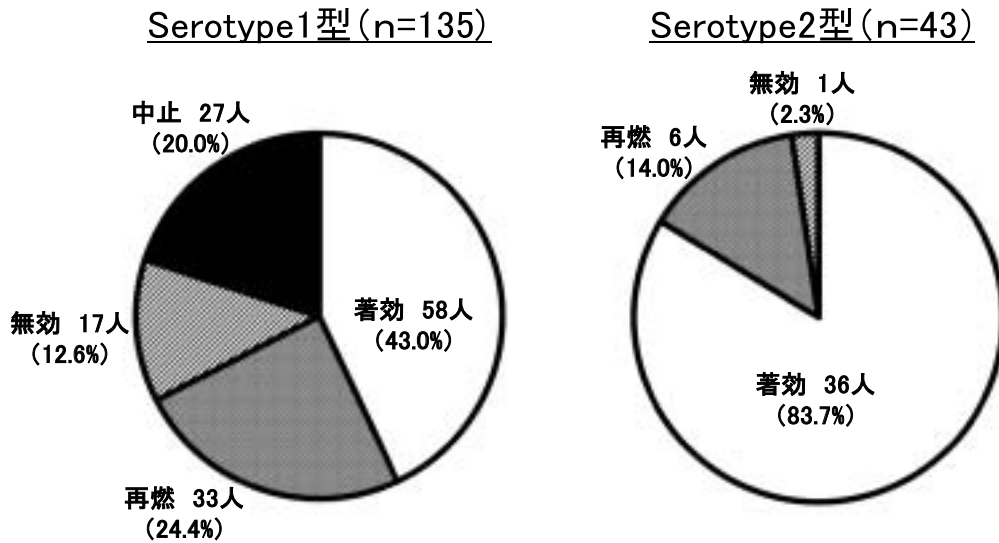


図8 当科におけるC型慢性肝炎（高ウイルス量症例）の治療成績
～PEG-IFN+リバビリン併用療法（n=178）～

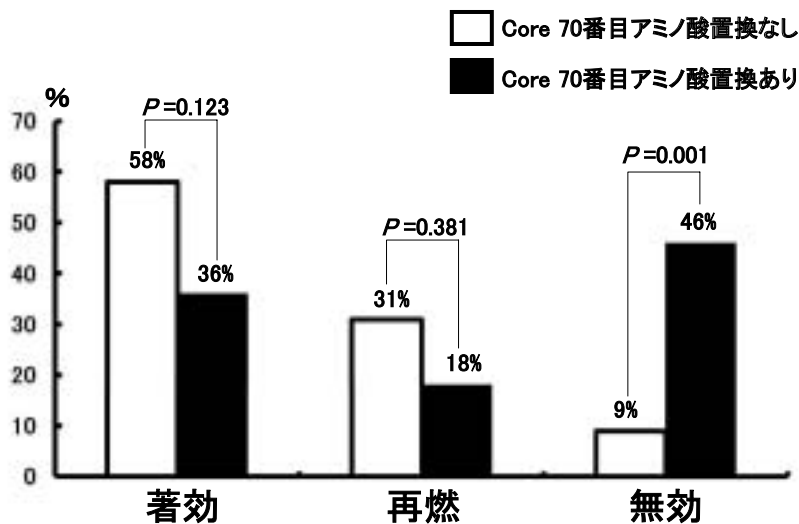


図9 HCV Core region の70番目アミノ酸置換有無による治療効果
～PEG-IFN+リバビリン併用療法（n=84）～

療法の治療効果を示す。HCV Core aa70 置換がある
と、有効率36%と低値であり、IFN 治療を行うも、治療
中に HCV RNA が一度も陰性化しない無効例（NVR）
を46%（ $P=0.001$ ）と高率に認めた。また、この NVR
に寄与する因子について多変量解析を行った結果、
HCV Core aa70 置換が独立因子として抽出された
（odds ratio 6.6, $P=0.002$; 表5）。

4. 考 察

IFN 治療効果は、HCV 遺伝子型およびウイルス量に
より大きく異なる。我が国に最も多く存在する sero-

type 1 型は、serotype 2 型と比較して IFN 抵抗性であ
る。また、HCV ウイルス量も、高ウイルス量症例は低
ウイルス症例と比べると IFN 抵抗性である。我が国の
C型肝炎の特徴は、70%近くが IFN 抵抗性の serotype
1 型かつ高ウイルス量例である。また、欧米と比して患
者平均年齢が10～15歳高齢であり、肝発癌が極めて高い
ことが特徴である¹⁾。実際、当科におけるこの10年間の
C型慢性肝炎症例について検討した結果、大半が sero-
type 1 型でかつ高ウイルス量症例であり、IFN 治療に
対して難治性タイプであった。また、患者年齢も高齢化
が進んできており、我が国の特徴と合致していた。

C型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法は、この10年間

表5 NVR に寄与する因子 (多変量解析)

Factor	Odds ratio (95%CI)	P
HCV Core 70番目 アミノ酸置換あり	6.6 (2.006-21.719)	0.002

NVR ; non-virological response

で、IFN 単独療法から IFN+リバビリン併用療法、PEG-IFN 単独療法、PEG-IFN+リバビリン併用療法へと大きく変貌した。2004年に PEG-IFN+リバビリン併用療法が保険認可され、serotype 1 型かつ高ウイルス量の IFN 難治例に対しても、約40~50%程度に HCV 排除が得られるようになった⁵⁾⁸⁾。当科においても、保険認可と共にC型肝炎治療法が変遷していった。特に、PEG-IFN+リバビリン併用療法が保険認可された2005年以降は、本治療法が大半をしめていた。IFN 単独療法から PEG-IFN+リバビリン併用療法へと治療法が進歩した結果、著効率も2.4倍へと飛躍的な向上を成し遂げていた。

IFN 治療効果を規定する因子については、これまでにいくつかの因子が報告されている。PEG-IFN+リバビリン併用療法における治療効果を規定する因子として、宿主因子(年齢、人種、体重、インスリン抵抗性、脂肪肝、肝硬変、IL-28B 領域の遺伝子型)、治療因子(薬剤アドヒアランス、治療期間、副作用)、ウイルス側因子(HCV 遺伝子型、ウイルス量)などが報告されている⁹⁾¹¹⁾。この10年間における当科の331例において、C型肝炎治療において SVR に寄与する因子を多変量解析にて検討した結果、宿主側因子として“年齢”、治療側因子として“PEG-IFN+リバビリン併用療法”、

ウイルス側の因子として“HCV 遺伝子型”と“ウイルス量”が独立因子として抽出された。年齢と IFN 治療効果に関しては、57歳未満では著効率55.1%に対して、57歳以上では44.9%と有意に低下していた(P=0.016)。高齢者への IFN 投与に関する問題点は、(1)肝線維化進行例が多い、(2)副作用による薬剤減量や治療脱落例が多い、(3)他疾患の合併症保有率が高い、(4)IFN 療法に対して著効となりにくい、といった問題点がある。実際、近年の傾向として、当科のC型肝炎患者年齢の高齢化が確実に進行していた。高齢C型慢性肝炎症例に対しては、肝硬変、肝癌を発症する前に、高齢者への IFN 投与に関する問題点を解消するために、抗ウイルス療法をどう行うべきかを検討していかなければならない。

現在の標準治療である PEG-IFN+リバビリン併用療法の著効率は、欧米における大規模臨床試験において、genotype 1 型症例(48週投与)では42~52%⁵⁾⁸⁾、genotype 2/3 型(24週投与)では81~84%⁶⁾⁷⁾と報告されている。当科における PEG-IFN+リバビリン併用療法の治療成績も、これらの報告とほぼ同等であっ

た。しかしながら、現在の標準治療である PEG-IFN+リバビリン併用療法を行ったとしても、serotype 1 型高ウイルス量症例では約半数の症例において治療が奏功しない症例が存在するのも事実であった。今後は、治療が奏功しなかった症例に対して、肝硬変、肝癌へ進展させないために、どのような治療およびマネージメントを行っていくかが課題である。

近年では、IFN 治療開始前にウイルス側および宿主側の遺伝子解析を行うことで、治療効果を予測できることが報告されている³⁾¹¹⁾。当科で PEG-IFN+リバビリン併用療法を行った症例に対して、HCV Core aa70 置換の有無を検討した結果、IFN 治療経過中、一度も HCV RNA が陰性化しない超難治例が、HCV Core aa70 置換を有する症例で有意に多く存在していた。多変量解析にて、HCV Core aa70 置換が存在すると、NVR となる独立因子として抽出された。一方、この HCV Core aa70 置換があると、治療抵抗性になる機序は未だ不明である。可能性として、HCV Core 蛋白の置換が、PEG-IFN+リバビリン併用療法の治療抵抗性となる宿主要因(肥満、インスリン抵抗性、肝細胞の脂肪化)に影響を与えている可能性が示唆されている。HCV Core 蛋白は、脂肪酸酸化に関わる PPAR 発現を抑制し¹²⁾、増加する中性脂肪の細胞外へのくみ出しを VLDL の分泌低下とともに抑制して肝細胞の脂肪化に深く関与したり¹³⁾、細胞内のインスリン受容体蛋白である insulin receptor substrate-1 (IRS-1) や IRS-2 の発現を低下させインスリン抵抗性を惹起する¹⁴⁾ことが報告されている。その他に、Jak-STAT シグナル伝達を阻害することで IFN シグナル伝達経路を阻害する¹⁵⁾ことも知られている。また、HCV Core 領域に細胞障害性T細胞(CTL)エピトープが存在していることも知られている¹⁶⁾。従って、HCV Core 蛋白置換があると、細胞内における脂質代謝やインスリン抵抗性の発現、あるいは IFN 伝達系や細胞性免疫に影響を与える可能性が考えられており治療抵抗性になることが推測されている。

この10年間における IFN 治療法の変遷とともに、治療効果は飛躍的に向上したが、serotype 1 型高ウイルス量症例では PEG-IFN+リバビリン併用療法を行ったとしても約半数の症例において治療に奏功しない症例が存在する。このような難治例および近年の患者高齢化に対して、HCV 遺伝子型、ウイルス量、年齢、治療法、

ウイルス側の遺伝子多型を検討することにより、治療によるリスクを回避、根治の見込めない患者を選別、無用な苦痛や経済的負担から免れることができる、といったテーラーメイド医療の可能性が考えられ、個々の症例に最適な治療ができると思われる。実際、当科では、高齢かつIFN超難治(HCV serotype 1型,高ウイルス量, HCV Core aa70置換あり)が予測される場合、PEG-IFN+リバビリン併用療法を行うのではなく、IFN単独少量長期療法や肝庇護療法を行って肝線維化進行、発癌を抑制することを目指すように提案している。最後に、近年、宿主側の遺伝子多型(IL-28B)の解析¹¹⁾などを組み合わせることによって、より正確なIFN治療効果予測が可能になることも報告されており、これらの情報をもとに可能な限りウイルス学的治癒に導いていく必要があると思われる。

References

- Asahina Y, Tsuchiya K, Tamaki N, Hirayama I, Tanaka T, Sato M, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Kuzuya T, et al. : Effect of aging on risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 52 : 518-527.
- Ikeda K, Saitoh S, Kobayashi M, Suzuki Y, Suzuki F, Tsubota A, Arase Y, Murashima N, Chayama K, Kumada H. Long-term interferon therapy for 1 year or longer reduces the hepatocellular carcinogenesis rate in patients with liver cirrhosis caused by hepatitis C virus : a pilot study. *J Gastroenterol Hepatol*. 16 : 406-415, 2001.
- Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, et al. : Predictors of viral kinetics to peginterferon plus ribavirin combination therapy in Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 1b. *J Med Virol*. 79 : 1686-1695, 2007.
- Akuta N, Suzuki F, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Someya T, Kobayashi M, Saitoh S, Watahiki S, Sato J, et al. : Association of amino acid substitution pattern in core protein of hepatitis C virus genotype 1b high viral load and non-virological response to interferon-ribavirin combination therapy. *Intervirology*. 48 : 372-380, 2005.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marin G, Goncalves FL, Jr., Haussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, et al. : Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 347 : 975-982, 2002.
- Hadziyannis SJ, Sette H, Jr., Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, Ramadori G, Bodenheimer H, Jr., Bernstein D, Rizzetto M, et al. : Peginterferon alfa-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C : a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med*. 140 : 346-355, 2004.
- Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M, Goeser T, Marcellin P, Sanchez-Tapias J, Sarrazin C, Harvey J, Brass C, Albrecht J. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *J Hepatol*. 40 : 993-999, 2004.
- Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C : a randomised trial. *Lancet*. 358 : 958-965, 2001.
- Dienstag JL, McHutchison JG. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of hepatitis C. *Gastroenterology*. 130 : 225-230, 2006.
- Dienstag JL, McHutchison JG. American Gastroenterological Association technical review on the management of hepatitis C. *Gastroenterology*. 130 : 231-264 ; quiz 214-237, 2006.
- Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, Nakagawa M, Korenaga M, Hino K, Hige S, et al. : Genome-wide association of IL-28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet*. 41 : 1105-1109, 2009.
- Miyamoto H, Moriishi K, Moriya K, Murata S, Tanaka K, Suzuki T, Miyamura T, Koike K, Matsuura Y. Involvement of the PA28gamma-dependent pathway in insulin resistance induced by hepatitis C virus core protein. *J Virol*. 81 : 1727-1735, 2007.
- Perlemuter G, Sabile A, Letteron P, Vona G, Topilco A, Chretien Y, Koike K, Pessayre D, Chapman J, Barba G, et al. : Hepatitis C virus core protein inhibits microsomal triglyceride transfer protein activity and very low density lipoprotein secretion : a model of viral-related steatosis. *FASEB J*. 16 : 185-194, 2002.
- Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Tsukamoto K, Kimura S, Moriya K, Koike K. Hepatitis C virus infection and diabetes : direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology*. 126 : 840-848, 2004.
- Bode JG, Ludwig S, Ehrhardt C, Albrecht U, Erhardt A, Schaper F, Heinrich PC, Haussinger D. IFN-alpha antagonistic activity of HCV core protein involves induction of suppressor of cytokine signaling-3. *FASEB J*. 17 : 488-490, 2003.
- Chang KM, Rehermann B, Chisari FV. Immunopathology of hepatitis C. *Springer Semin Immunopathol*. 19 : 57-68, 1997.

(平成22.10.9受付, 22.12.13受理)