

# 論文内容要旨

Effect of vitamin D supplementation on pegylated  
interferon/ribavirin therapy for chronic hepatitis C  
genotype 1b:A randomized controlled trial

(C型慢性肝炎ゲノタイプ1bに対するペグイントロ  
ンリバビリン療法のビタミンD補充効果：  
無作為化比較試験)

Journal of Viral Hepatitis,in press.

主指導教員：茶山 一彰教授

(応用生命科学部門 消化器・代謝内科学)

副指導教員：田中 信治教授

(病院内視鏡医学)

副指導教員：北台 靖彦准教授

(応用生命科学部門 消化器・代謝内科学)

横山 聡栄

(医歯薬学総合研究科創生医科学専攻)

世界には約1億7000万人のC型肝炎ウイルス(HCV)キャリアがいる。HCVによる慢性肝炎は肝硬変、肝細胞癌へと進行するためHCVに対する治療が必要である。HCVの中でも難治性である genotype1 型、高ウイルス量(G1H)患者には、PEG-IFN $\alpha$ 2b、Ribavirin および Teraprevir の3剤(PEG/RBV/TVR)併用治療が現在標準治療となっている。しかしPEG/RBV/TVRはTVRによる副作用が強いため、非適応例も多く、その場合PEG/RBV療法は現在も第一選択の治療法である。PEG/RBV療法のみで十分な治療成績が得られないためSVR率を高めるための工夫が検討されている。

C型肝炎慢性肝炎の患者はビタミンD血中濃度が低い傾向にあると報告されている。また、*in vitro*においてビタミンDに抗HCV効果があることが報告された。そこで我々はPEG/RBV療法にビタミンDの上乗せ効果を検討するため、無作為化比較試験を行った。対象は、G1HのC型肝炎慢性肝炎患者で、試験方法は、まず通常のPEG/RBV療法を開始し、治療開始4週目にHCVRNA未検出の症例を除き、4週目にHCV陽性であった患者をウイルス減少が1log以上か否かに層別し、それぞれをビタミンD群とコントロール群に無作為に分けた。ビタミンD群には、8週目から市販のビタミンD剤を毎日1000単位内服しながらPEG/RBV治療を行い、コントロール群は通常のPEG/RBV療法とした。主要評価項目は治療開始24週目のウイルス陰性化(VR率)とした(Fig. 1)。89人が登録され、2人が4週間以内に中止となり、3人は4週間でHCVRNA未検出となったため除外した。残りの84人を2群に分け、最終的にビタミンD群40人コントロール群41人が24週間まで完遂した(Fig. 2)。2群の背景で、血小板とビタミンD(25(OH)ビタミンD<sub>3</sub>)血中濃度がビタミンD群で有意に低かった以外差は認めなかった。(Table 1)。VR率は、ビタミンD群78.6%(33/42)、コントロール群54.8%(23/42)と、ビタミンD群において有意(P=0.037)に高かった(Fig. 3)。有害事象は両群で同等であった。IL28B SNP rs8099917別VR率は、TTでは、ビタミンD群86.2%(25/29)、コントロール群63.3%(19/30)と、ビタミンD群で有意(p=0.044)に高かった(Fig. 4)。TG/GGの場合、ビタミンD群とコントロール群のVR率に有意差を認めなかったものの、8週目から24週目までのウイルス減少量は、ビタミンD群が有意に減少していた(Fig. 5)。多変量解析では、rs8099917とビタミンD追加の有無がVR率に寄与する独立因子であった(Table 3)。治療期間は、ガイドラインに沿って実施した(開始12週時点でHCVRNAが未検出の症例は48週間、検出した場合は72週間の治療)。SVR率は、ビタミンD群64.3%(27/42)とコントロール群50%(21/42)であった(Table 4)。

ビタミンDは食事や日光照射により吸収されて肝臓で25(OH)ビタミンD<sub>3</sub>となり、腎臓で活性型の1,25(OH)<sub>2</sub>ビタミンD<sub>3</sub>となる。今回測定したのは25(OH)ビタミンD<sub>3</sub>であり、慢性肝疾患患者でも、経口投与により肝臓で代謝され、血中濃度が上昇すると確認された。ビタミンDの抗ウイルス効果の作用機序ははっきりと分かってはいない。*in vitro*では、ビタミンD<sub>3</sub>や1,25(OH)<sub>2</sub>ビタミンD<sub>3</sub>ではなく、今回測定した25(OH)ビタミンD<sub>3</sub>がHCVコア抗原濃度を下げることが報告されており、25(OH)ビタミンD<sub>3</sub>はHCVの生活環の中で、組み立て部分に影響を与えるという報告もある。だが、一方でビタミンD<sub>3</sub>と1,25(OH)<sub>2</sub>ビ

タミン D<sub>3</sub>が IFN $\beta$  発現とインターフェロン刺激遺伝子の誘導を増強させ、ウイルスの産生を減らすという報告もある。これら結果の相違は、ウイルスシーケンスの違いが原因かもしれない。ビタミン D は多様な免疫調節作用、インスリン抵抗性改善作用を示すことが分かってきている。今回は検討していないが、免疫系の変化やインスリン抵抗性の改善が陰性化により影響を与えている可能性がある。今後、3 剤併用療法でも、ビタミン D の働きとプロテアーゼ阻害薬の機序は異なることから、ビタミン D の追加効果が期待できると考える。今回、我々は早期に PEG/RBV 治療でウイルス陰性にならなかった症例に、ビタミン D を追加し、24 週目の VR 率が有意に上昇することを報告した。Genotype 1 高ウイルス量の C 型慢性肝炎患者の PEG/RBV 療法に、ビタミン D 併用が有効である可能性が示唆された。