

Genotype 1 型高ウイルス量 C 型慢性肝炎患者 (初回治療例) における二重濾過血漿交換法 (DFPP) 併用ペグインターフェロン + リバビリン (PEG-IFN+RBV) 療法の有効性に関する検討

日本赤十字社和歌山医療センター 消化器内科部

中谷 泰樹, 東 俊二郎, 野口 未央, 簀内 洋平, 松本 久和, 太田彩貴子,
信岡 未由, 三上 貴生, 岩上 裕吉, 津田 喬之, 三長 孝輔, 李 宗南,
中村 文保, 谷口 洋平, 赤松 拓司, 瀬田 剛史, 浦井 俊二, 上野山義人,
山下 幸孝

検索用語：二重濾過血漿交換法 (DFPP), VRAD, Genotype 1 型高ウイルス量 C 型慢性肝炎

要 旨

C 型慢性肝炎 genotype 1 型高ウイルス量, 初回治療 53 症例に対して二重濾過膜血漿交換療法 (Double Filtration Plasmapheresis : DFPP) を併用したペグインターフェロン + リバビリン (PEG-IFN + RBV) 治療を行い, 治療効果と安全性について検討した. Early virological response (EVR) 率は DFPP 群 76.7%, 非 DFPP 群 56.3% であり, DFPP 群で有意に高い結果となった ($P < 0.05$). さらに EVR 症例におけるその後のウイルス持続陰性化 (sustained virological response : SVR)

到達率は, DFPP 群 77%, 非 DFPP 群 73.2% であり両群間で同等と考えられた. したがって DFPP を併用し EVR 率を高める事によって, 最終的な SVR の向上に寄与する可能性が示唆された. また高齢患者に対しても施行基準を遵守することで, 重篤な副作用を認めず安全に施行できた.

はじめに

C 型慢性肝炎 genotype 1 型高ウイルス量症例、いわゆるインターフェロン (IFN) 難治例に対するこれまでの著効率 (sustained virological response: SVR) は, IFN 単独 24 週間投与で 10% 未満、IFN/リバビリン (RBV) 併用 24 週間投与で 20~30%、ペグインターフェロン (PEG-IFN) + RBV 併用 48 週間投与で約 40~50% と治療効果の向上を認めているが¹⁾, 依然として SVR に至らない症例は多数存在する²⁾³⁾. そのため治療効果を高める目的で statin 製

剤⁴⁾⁵⁾やサイクロスポリン阻害剤⁶⁾など補助薬剤の併用や PEG-IFN + RBV 併用治療期間を 72 週間まで延長⁷⁾⁸⁾するなど様々な治療工夫がなされている. 2008 年 4 月から genotype 1 型高ウイルス量症例を対象に, 二重濾過膜血漿交換療法 (Double Filtration Plasmapheresis : 以下 DFPP) で血中 HCV ウイルスの除去を行う VRAD 療法 (Virus Removal and Eradication by DFPP) が保険適応となった. 今回われわれは genotype 1 型高ウイルス量症例における初回治療例に対して DFPP 併用 PEG-IFN + RBV 療法を導入し, その治療成果と有効性・安全性について retrospective に検討した.

(平成 24 年 8 月 29 日受付) (平成 24 年 9 月 3 日受理)
連絡先: (〒640-8558)

和歌山市小松原通四丁目 20 番地
日本赤十字社和歌山医療センター
消化器内科部

中谷 泰樹

I. 対象・方法

対象: 2008 年 6 月~2011 年 5 月に当院で DFPP 併用治療を行った, IFN 初回治療の C 型

慢性肝炎 Genotype 1 型高ウイルス量 (Taq Man 法で 5.0 logIU/ml 以上, Amplicore 法で 100 KIU/ml 以上) 53 症例, また対照群は 2002 年 4 月～2008 年 5 月当院で治療を行った IFN 初回治療の Genotype 1 型高ウイルス量 113 例とした。DFPP 併用群は男性 25 名, 女性 28 名, 平均年齢 59.7 歳, 非 DFPP 群は男性 58 名, 女性 5 名, 平均年齢 59.2 歳。背景因子として, 性別, 年齢, 肝線維化状態, ALT 値, 血小板数を比較したが 2 群間で差異は認めなかった。(Figure 1) 治療方法は両群とも DFPP 併用の有無以外は同様に定められた投薬 (PEG-IFN $\alpha 2 b$ + RBV 療法) を施行した。それぞれ治療終了後 24 週間目のウイルス陰性化率 (SVR) について治療効果を比較検討した。

Figure 1 : DFPP 群, 非 DFPP 群の患者背景

対象				
	単位	DFPP 群	非 DFPP 群	
性別	男性:女性	例	25:28	58:55
年齢	AV \pm SD	歳	59.7 \pm 11.0	59.2 \pm 12.5
肝線維化	F0/1/2/3/4	例	6/14/20/7/0	9/30/45/22/2
ALT	AV \pm SD	IU/L	50.8 \pm 49.7	62.6 \pm 41.5
血小板数	AV \pm SD	10 ⁴ / μ L	16.9 \pm 6.3	17.3 \pm 7.4

性別, 年齢, 肝線維化, ALT 値, 血小板数において両群間で有意差は認めない

血中ウイルス測定方法

2008 年 4 月までは Amplicore 法, 2008 年 5 月からは Real time PCR 法にて測定した。Real time PCR 測定方法では Amplicore 定性法より感度が高く 1.7 logIU/ml 以下まで測定可能 (1.21 logIU/ml 未満) な為, 両群でのウイルス陰性化率を比較する際, Amplicore 定性法で「陰性」, Real time PCR 法で「1.2 未満 logIU/ml」と「検出せず」を血中ウイルスの陰性化と定義した。治療開始後 4 週, 8 週, 12 週, 24 週, 治療終了後 24 週に血中ウイルス量を測定した。

Figure 2 :



DFPP は IFN 治療開始 1, 2, 4, 8, 9 日目の計 5 回施行した。1 回目の DFPP 施行直後 (1 時間以内) に PEG-IFN 投与し RBV 内服開始, 4 回目 DFPP 施行直後に PEG-IFN を投与した。施行基準を満たさない場合は DFPP 施行を延期し, 翌日再評価を行い, 基準を満たせば DFPP を施行した。

DFPP 方法 (Figure 2)

患者の末梢静脈から全血を採取し, 血漿分離膜 (1 次膜: Plasmaflo OP-08 W 旭化成クラレメディカル社) で血球成分と血漿成分を分離し, 分離した血漿成分をさらに平均 30 nm の孔径を有する血漿分画膜 (2 次膜: Cascadeflo EC-50 W 旭化成クラレメディカル社) を通し, 膜孔より小さい分画は血球成分と共に体内に返血し, 膜孔より大きい分画の蛋白を血漿から除去した。これにより HC V ウイルス (55～65 nm) が分離除去される。また DFPP により血中フィブリノーゲンも除去されるためフィブリノーゲン値が低下し出血リスクが高くなることが示唆されている⁹⁾。そのため検査当日朝の血液検査でフィブリノーゲン値を測定し, 100 mg/dl 未満であれば同日の施行は延期とし, 翌日血液検査再検, 100 mg/dl 以上に回復確認し DFPP を施行する。

他の施行基準として DFPP 施行直前のバイタルサインが安定していること, 白血球数: 1500/dl 以上, 血小板数 5 万/dl 以上において安全に実施可能であることが示されており⁹⁾¹⁰⁾, 当院でもその基準に従った。また通常の単純血漿交換療法とは異なり, 2 次膜の

廃棄血漿側を完全に遮断し血漿成分を廃棄せず、施行中アルブミン製剤の補充をしなかった。ブラッドアクセスもこれまでの報告例と同様に¹¹⁾ シングルルーメンカテーテルを大腿静脈に留置し採血行い、肘静脈に返血用の針を穿刺した。抗凝固剤はメシル酸ナファモスタットを使用し 30 mg/hr で投与 (血液ポンプはシングルルーメンでは再循環がほとんどないため最大 150 ml/min で施行、ダブルルーメンでは再循環を極力少なくするために 100 ml/min で施行) 処理する血漿の量は体重 1 キロあたり 50 ml であり、処置時間は約 2 時間半～4 時間程度であった (Figure 3.)

Figure 3 :

DFPP 施行条件	
デバイス	装置: プラソート iQ / 回路: PT-911N-AW 装置: プラソート iQ21 / 回路 DFPP-21 1 次膜: プラズマフロー OP-05W / OP-08W 2 次膜: カスケードフロー EC50W
ブラッドアクセス	シングルルーメンカテーテル 8Fr 留置 (脱血) + 上肢穿刺: 16G 針 or 17G 針 (返血) ※ 上肢血管が穿刺困難時 → ダブルルーメンカテーテル 11.5Fr 留置
抗凝固剤	メシル酸ナファモスタット (30mg/hr)
ポンプ流量設定	血液 P: 100-150ml/min 血漿 P: 30-45ml/min
血漿処理量	50ml/kg(BW) (処理時間 2.5-4 時間程度)

ブラッドアクセスは脱血用に 8 Fr シングルルーメンカテーテルを大腿静脈に留置し、肘静脈に返血用針を穿刺した。上肢血管確保が困難な患者では大腿静脈にダブルルーメンカテーテルを留置した。抗凝固剤はメシル酸ナファモスタットを (30mg/hr) 使用。血液ポンプは最大 150 ml/min で施行し、ダブルルーメン使用時は再循環を極力少なくするために 100 ml/min で施行した。処理する血漿の量は体重 1 キロあたり 50 ml であり、処置時間は約 2 時間半～4 時間程度であった。

検定法:

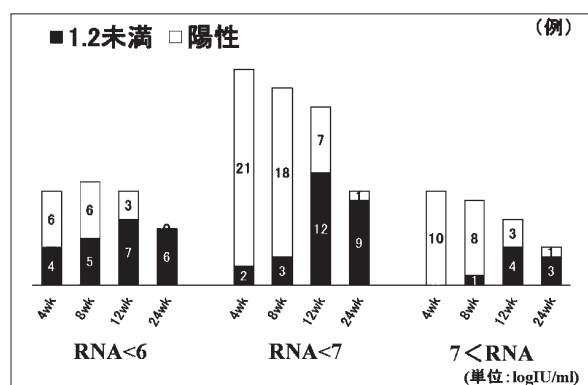
χ^2 検定を行い $P < 0.05$ を有意とした。

DFPP スケジュールはこれまでの報告した方法¹²⁾ と同様に IFN 治療開始 1 日目、2 日目、4 日目、8 日目、9 日目の計 5 回施行した。1 日目 DFPP 施行直後 (1 時間以内) に PEG-IFN $\alpha 2b$ を注射し RBV 内服開始、8 日目 DFPP 施行直後に 2 回目の PEG-IFN $\alpha 2b$ を注射した。

II. 結 果

DFPP 群は全例とも目標血漿処理量 (3000 ml ～4000 ml) を処理することができた。1 回の治療時間は平均 3 時間 40 分であった。IFN 治療開始後 4 週、8 週、12 週、24 週に HCV ウィルス量を測定し陰性化率を評価した。治療開始 12 週までにウイルスが陰性化した Early virological response (以下 EVR) 症例の割合は、HCV RNA 量 6 logIU/ml 未満の症例では 70% (7/10)、6 logIU/ml 以上 7 logIU/ml 未満では 61.3% (12/19)、7 logIU/ml 以上では 57.1% (4/7) であった (Figure 4)。

Figure 4 : DFPP 群における HCV RNA 量別ウイルス陰性化結果

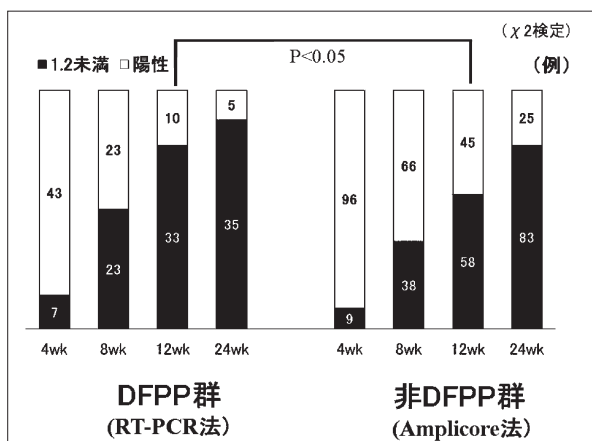


6 logIU/ml 未満では 70% (7/10)、6 logIU/ml 以上 7 logIU/ml 未満では 61.3% (12/19)、7 logIU/ml 以上では 57.1% (4/7) であった。

4 週における陰性化率は DFPP 群 14% (7/50)、非 DFPP 群 8.5% (9/105) と差がなく、8 週における陰性化率は DFPP 群 50% (23/46)、非 DFPP 群 36.5% (38/104) と有意差はないものの、DFPP 群において高い傾向がみられた。12 週目における陰性化率 (EVR 率) は DFPP 群 76.7% (33/43)、非 DFPP 群 56.3% (58/103) で DFPP が有意に高かった。また 12 週以降 24 週までに陰性化した症例 (Late virological response: LVR) においては有意差を認めないが、DFPP 群において高い傾向が認められた。(Figure 5) さらに EVR 達成症例における SVR 率は、DFPP 群 77% (17/22)、非 DFPP 群 73.2% (41/56) であり有意差はみられないが、DFPP 群において高い傾向がみられた (Figure 6)。

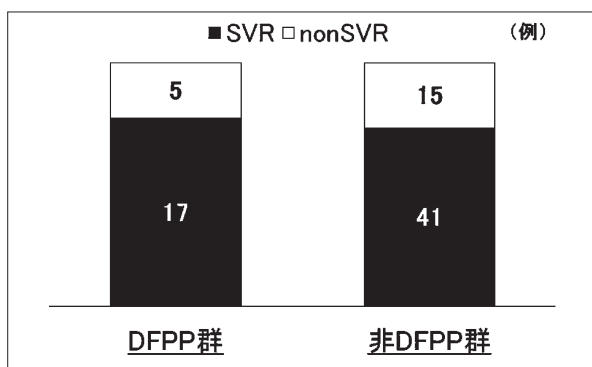
また全例における SVR 率は DFPP 群 55.3% (21/38), 非 DFPP 群 43.6% (48/110) となり, こちらも有意差はみられないが DFPP 群において高い傾向であった。

Figure 5 : DFPP 有無別ウイルス陰性化率の比較



4 週における陰性化率は DFPP 群 14% (7/50), 非 DFPP 群 8.5% (9/105) と差がなく, 8 週における陰性化率は DFPP 群 50% (23/46), 非 DFPP 群 36.5% (38/104) と有意差はないが, DFPP 群において高い傾向がみられた。12 週目における陰性化率 (EVR 率) は DFPP 群 76.7% (33/43), 非 DFPP 群 56.3% (58/103) で DFPP が有意に高かった。

Figure 6 : EVR 達成症例における SVR 率の比較



EVR を得た症例において, DFPP 群では 77% (17/22), 非 DFPP 群では 73% (41/56) がその後 SVR となった。有意差は認めないが DFPP 群で高い傾向であった。

副作用:

DFPP 施行による副作用発現は 18.8% (10/53) に認めた。最も多く認められたのは嘔気・嘔吐・気分不良で 15.1% (8/53), 次いで血圧低下 9.5% (5/53) であったが, しばらくの安静や生理食塩水の回路内投与などで直ちに回復した。施行前採血で 5.6% (3/53) がフィブリノーゲン基準値 100 mg/dl 以下であった。よって施行を 1 日延期し翌日に再度採血評価を行い 100

mg/dl 以上まで改善している事を確認してから予定通り DFPP 施行した。またカテーテル穿刺部感染 2 例 3.8% (2/53), 穿刺部からの出血を 1.9% (1/53) に認めたが, いずれの症例も留置カテーテルを一旦抜去し, 抗生剤投与, 圧迫止血で対応し改善を認めた。DFPP 群と非 DFPP 群の IFN 中止率 (IFN 投与 40 週未満で中止した症例) の内訳を示す (Figure 7)。

Figure 7 : IFN 治療中止率の比較

治療中止率の比較							
(投薬期間40週未満で中止した症例)							
DFPP群			非DFPP群				
		NVR	副作用			NVR	副作用
男性	69歳未満	4.7% (1/21)	23.8% (5/21)	男性	69歳未満	16.4% (9/55)	9.1% (5/55)
	70歳以上	0% (0/4)	50% (2/4)		70歳以上	17.6% (3/17)	35.3% (6/17)
女性	59歳未満	7.1% (1/14)	0% (0/14)	女性	59歳未満	10.7% (3/28)	3.6% (1/28)
	60歳以上	21.4% (3/14)	21.4% (3/14)		60歳以上	19.4% (7/36)	27.8% (10/36)

(IFN 投与 40 週未満) 両群間で性別, 年齢, 中止理由において有意差は認めなかった。

Ⅲ. 考 察

現在 C 型慢性肝炎 genotype 1 型高ウイルス量症例, いわゆる IFN 難治例に対するこれまでの治療成績は, IFN 単独 24 週間投与で 10% 未満, IFN/RBV 併用 24 週間投与で 20~30%, PEG-IFN+RBV 併用 48 週間投与で約 40~50% と治療効果の向上を認めているが¹⁾, 依然として SVR に至らない症例は多数存在する。statin 製剤^{4) 5)} やサイクロスポリン阻害剤⁶⁾ など補助薬剤の併用も試みられているが満足な結果は得られておらず, また IFN 投与期間が 72 週間まで延長可能^{7) 8)} となったが, 患者の高齢化に伴い, IFN 副作用による脱落症例も多く, 投与期間の延長が困難なケースも多い¹³⁾。高齢者では若年者に比し治療中, 体力的に低下をきたしやすいことが多く, また高血圧・糖尿病などの基礎疾患を有している確率が高いため, 抗ウイルス療法に伴う副作用は高齢者ほどみられ

やすい¹⁴⁾¹⁵⁾。そこで高齢患者などでも忍容性があり、かつ抗ウイルス効果を高める治療法の開発が待たれていた。その治療工夫の一つとして DFPP 併用 PEG-IFN+RBV 療法が開発された⁹⁾¹⁰⁾。DFPP は血漿中の特定の蛋白を濾過することで各種疾患の症状改善に効果を上げることが知られており、すでに全身性エリテマトーデス、高 LDL 血症、移植後肝不全、マクログロブリン血症、悪性関節リウマチ、多発性骨髄腫、多発性硬化症、重症筋無力症、多発性筋炎、甲状腺クリーゼ、TTP/HUS などで臨床応用されている¹⁶⁾¹⁷⁾。HCV が血漿交換で除去されることは Mantin¹⁸⁾ や Rarmratnam¹⁹⁾ らにより報告されたが、その後 Fujiwara⁹⁾ らにより、二重濾過血漿交換に使用する膜の pore size を 30 nm にすることで、粒子径が 55~65 nm である HCV ウイルスを物理的に除去する事が可能であることが示された。そこでは HCV ウイルスは血中蛋白、特に LDL (low density lipoprotein) と結合しているため、さらにその直径は大きくなり、血中から濾過し除去することが可能と考えられている。

一方、IFN 治療効果予測因子として、Response-guided therapy²⁰⁾ が重要視されている。そこでは IFN 治療開始早期にウイルス陰性化が得られた症例では最終的に SVR に至る率が高いことが示されている。よって DFPP により強制的・物理的に血中から HCV ウイルス量を減じた状態で IFN を投与するにより、治療開始早期のウイルス陰性化が得られることが期待されており、臨床試験や臨床研究で、IFN 治療再燃・無効例における DFPP 併用治療の有効性は示されてきた²¹⁾。

当院では 2008 年 6 月より IFN 治療歴のない C 型慢性肝炎 genotype 1 型高ウイルス量 53 症例に対して DFPP 併用 PEG-IFN+RBV 治療を行った。腎臓内科医、透析技師・スタッフとの連携も不可欠であり、また透析室で体外循環を行うことに抵抗を感じる患者も少なからず存在する為、治療前には治療概要リーフレット

を渡し、安全性、合併症も含め十分なインフォームドコンセントを行い同意を得られた患者に施行している。

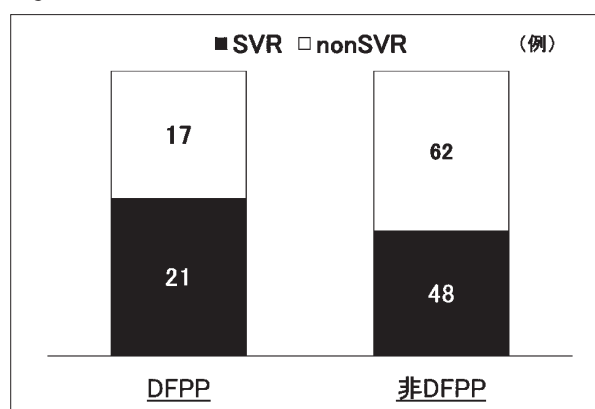
具体的な DFPP 施行方法としては、IFN 開始 1 週目に 3 回、2 週目に 2 回、計 5 回行った (第 1, 2, 4, 8, 9 日)。当日の患者状態、バイタルサイン、フィブリノーゲン値や CBC チェックを行い、基準値未満であった場合は同日の施行を延期した。また IFN を投与するタイミングとしては DFPP 施行直後に IFN 投与を行った。これは DFPP を 1 回施行する事で一時的に血中の 50~90% の HCV ウイルスを除去する事ができるが、施行 4~6 時間後には血中ウイルス量がほぼ前値にもどるリバウンド現象が起きているとされる為である¹⁸⁾。

DFPP による副作用は Fujiwara⁹⁾ Yamashita¹⁰⁾ らによって 10~30% 程度との報告がなされている。当院で最も多かったのが DFPP 施行中の嘔気・嘔吐・気分不良 (15.1%)、次いで軽度の血圧低下 (9.5%) であった。これらの症状は一時的な循環動態の変化で生じるとされており、適宜生理食塩水の回路内投与や対症療法を行うことで直ちに症状の改善を得られた。DFPP 施行期間中は大腿静脈にカテーテルを留置したままの状態であるが、8 Fr 径であれば挿入部の痛みや違和感の訴えもなく日常生活に支障をきたす事はなかった。カテーテル穿刺部感染 2 例 (3.8%)、穿刺部からの出血を 1 例 (1.9%) に認めたが、いずれの症例も一旦留置していたカテーテルを抜去し、抗生剤投与、また出血に対しては 15 分程度の圧迫止血で対応し、引き続き治療を継続する事が可能であった。当院治療例においては DFPP を併用する事によって IFN 治療中断率悪化への影響は年齢、性別ともに認めなかった。

今回当院で行った初回治療例における治療成績では、DFPP 群におけるウイルス陰性化率は 4 週: 14% (7/50), 8 週: 50% (23/46), 12 週: 76.7% (33/43), 24 週: 87.5% (35/40)、非 DFPP 群では 4 週: 8.5% (9/105), 8 週 36.5%

(38/104), 12 週: 56.3%(58/103), 24 週: 76.8%(83/108)であり, 治療開始後 12 週目の陰性化率(EVR 率)において DFPP 群が有意に高い結果であった(Figure 5). さらに EVR 達成症例における SVR 到達率は DFPP 群で 77%(17/22 例), 非 DFPP 群では 73.2%(41/56 例)であり, 両群間で同等と考えられた. したがって DFPP を併用し EVR 率を高める事によって, 最終的な SVR の向上に寄与する可能性が示唆された. また我々の施設の特徴として対象患者の中で高齢者(70 歳以上)の占める割合が非常に高く(全体の約 25%), 副作用による問題以外にも, IFN 治療抵抗症例も多く存在する. その中で全症例における SVR 率は DFPP 群 55.3%(21/38), 非 DFPP 群 43.6%(48/110)となり, ここでは有意差は認められなかったが DFPP 群において高い傾向にあり, 治療効果を改善させた可能性が示唆された(Figure 8).

Figure 8 : 全症例における SVR 率の比較



DFPP 群 55.3%(21/38), 非 DFPP 群 43.6%(48/110)有意差はみられないが DFPP 群において高い傾向であった.

現時点で DFPP 併用による IFN 治療上乗せ効果の機序は明らかでない. HCV は血中蛋白, 特に LDL に結合していること, さらに LDL との結合の割合により高比重 HCV と低比重 HCV の存在が明らかにされ²²⁾²³⁾, さらに Sakai らは血中の HCV-RNA 量が同等であっても, 低比重分画 HCV 比率が高い C 型肝炎症例は高比重分画 HCV 比率が多い症例に比べて, IFN 治療効果が高い事を報告した²⁴⁾. そこでは DFPP を施行することにより高比重 HCV ウイルスが

の存在様式において, 低比重 HCV ウイルス率が相対的に高くなる事が示唆されており, それが IFN 治療効果の改善する一因ではないかと論じられている. また血液中の HCV ウイルスを減少させることにより肝細胞への HCV 再感染を防止し, さらに免疫賦活作用をもたらす免疫システムの増強を引き起こしている可能性も報告されている²⁵⁾. さらに透析などの体外循環を行った際に生体内の IFN 活性が上昇するとの報告²⁶⁾もあり, DFPP でも同様に免疫賦活作用が働いている可能性が考えられた.

2011 年 11 月より直接 HCV ウイルスに作用しその増殖を抑制するとされる directly acting antiviral agent(DAA)の 1 つであるプロテアーゼ阻害剤 telaprevir を加えた 3 剤併用療法が臨床導入された. 本療法の治療期間は 24 週間ではあるが, その抗ウイルス作用は従来の PEG-IFN+RBV 治療に比しさらに強力で, 治療完遂例では著効率の飛躍的な改善が期待される²⁷⁾²⁸⁾. しかし副作用で最も問題となる貧血に関しては, 現在の治療方法に比べてもさらに高頻度(約 90%以上)に出現することが明らかとなっている²⁹⁾³⁰⁾. また 2 剤併用療法時よりもさらに重篤な皮膚障害も問題となっており, これらの副作用によってその導入が不可能である症例や治療中断せざるを得ない症例が多い. よって今後すべての genotype 1 型高ウイルス量症例に 3 剤併用治療を適応することは難しい可能性がある. DFPP 併用 PEG-IFN+RBV 治療を 53 例に行ったが, DFPP 施行基準に準じて行うことによって全例安全に施行でき, かつ非 DFPP 群に比し治療効果が高かった. したがって 3 剤併用治療の副作用リスクが高く導入困難患者, 特に貧血を有する患者や 65 歳以上の高齢者に対しても DFPP は安全に施行でき, 従来の PEG-INF+RBV 療法よりも著効率改善が期待される. また可能であれば今後導入される新規薬剤と DFPP を組み合わせることで, さらに治療効果の上乗せや治療期間の短縮効果も期待できるかもしれない.

おわりに

現在 genotype 1 型高ウイルス量 C 型慢性肝炎患者に対して PEG-IFN+RBV 療法が最も有効性が高く標準治療とされるが、DFPP を併用することで更にウイルス早期陰性化率を向上させ、結果的に SVR 率の向上もつなげる可能性が示唆された。また高齢患者にも安全に導入できることから、今後臨床導入予定であるプロテアーゼ阻害剤など 3 剤併用治療導入が困難、もしくは副作用などで継続が困難な症例に対しても DFPP は安全に施行でき、かつ SVR 率向上に寄与する可能性が期待される。

文 献

1. Hayashi N, Takehara T : Antiviral therapy for chronic hepatitis C : past,present, and future.
J Gastroenterol 2006 ; 41 : 17-27.
2. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2 b plus ribavirin compared with interferon alfa-2 b plus ribavirin for treatment of chronic C : a randomized trial.
Lancet 2001 ; 358 : 958-965.
3. Fried NW, et al : Peginterferon alfa-2 a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection.
N Engl J Med 2002 ; 347(13) : 975-982.
4. Ikeda M, et al : Different anti-HCV profiles of their potential for combination therapy with interferon.
Hepatology 2005 ; 44(1) : 117-125.
5. Bader T, et al: Fluvastatin inhibits hepatitis C replication in fhuman.
Am J Gastroenterol 2008 ; 103(6) : 1383-1389.
6. Inoue K, et al: Combined interferon alpha 2 b and cyclosporine A in the treatment of chronic hepatitis C: controlled trial.
J Gastroenterol 2003 ; 38(6) : 567-572.
7. Sezaki H, et al : Poor response to pegylated interferon and ribavirin in older women infected with hepatitis C virus of genotype 1 in high viral loads. Dig Dis Sci 2009 ; 54 : 1317-1324.
8. Akuta N, et al : Amatched case-controlled study of study of 48 and 72 weeks of peginterferon plus ribavirin combination therapy in patients infected with HCV genotype 1 in japan: amino acid substitutions in HCV core region as predictor of sustained virological response.
J Med Virol 2009 ; 81 : 452-458.
9. 山下竜也 酒井明人 金子周一 : DFPP (二重膜濾過法)併用 IFN 治療の開発と成績. 肝胆脾 2010 ; 61(6) : 974-980.
10. Fujiwara K, Kaneko S, Kakumu S, et al. Double filtration plasmapheresis and interferon combination therapy for chronic hepatitis C patients with genotype 1 and high viral load.
Hepatol Res 2007 ; 37 : 701-710.
11. Yamashita T, et al/Virological effects and safety of combined double filtration plasmapheresis(DFPP) and interferon therapy in patients with chronic hepatitis C : A preliminary study. Hepatol Res 2006 ; 36 : 167-175.
12. Kaneko S, Sata M, Ide T, et al. Efficacy and safety of double filtration plasmapheresis in combination with interferon therapy for chronic hepatitis C.
Hepatol Res. 2010 ; 40 : 1072-1081.
13. Okanoue T, Sakamoto S, Itoh Y, et al : Side effects of high-dose interferon

- therapy for chronic hepatitis C.
J Hepatol 1996 ; 25 : 283-291.
14. Iwasaki Y, Ikeda H, Arai Y, et al :
Limitation of combination therapy of
interferon and ribavirin for older
patients with chronic hepatitis C.
Hepatology 2006 ; 43 : 54-63.
 15. Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, et al :
Side effects of combination therapy of
peginterferon and ribavirin for
chronic hepatitis C.
Intern Med 2007 ; 46 : 1827-1832.
 16. 川島司郎, 鳥羽貴子, 朝田啓明 : 血漿交換
療法-血漿交換による自己抗体, 免疫複合
体の選択的除去.
日本臨床 2004 ; 62 : 334-337.
 17. 中嶋司郎 et al : 透析室業務の多様化ーア
フレシス療法, 大阪医科大学人工腎セン
ターにおける 5 年間の統計.
日透析医学会誌 2000 ; 12 : 1437-1443.
 18. Mantin A, Candela M, Solforosi L, et
al. Dynamics of hepatitis C viremia
after plasma exchange.
Hepatol 1999; 32: 389-393.
 19. Rarmratnam B, Bonhoeffer S, Binley
J, et al. Rapid production and
clearance of HIV-1 and hepatitis C
virus assessed by large volume plasma
apheresis. Lancet 1999 ; 354 : 1782-1785.
 20. Marcellin P, Rizzetto
M. Response-guided therapy :
optimizing treatment now and in the
future. Antivir Ther 2008 ; 13(Suppl
19) : 1 - 2 .
 21. 酒井明人, 金子周一 : インターフェロン
+DFPP 併用療法. 消化器の臨床
2010 ; Vol.13 No.3 : 310-314.
 22. Monazahian M, Kippenberger S, Muller
A, et al : Binding of human
lipoproteins(low, very low, high density
lipoproteins)to recombinant envelope
proteins of hepatitis C virus.
Med Microbiol Immunol
2000 ; 188 : 177-184.
 23. Thomssen R, Bonk S, Propfe C, et al :
Association of hepatitis C virus in
human sera with beta-lipoprotein.
Med Microbio Immunol
1992 ; 181 : 293-300.
 24. Sakai A, Kaneko S, Matsushita E et
al : Floating density of hepatitis C
virus particles and response to
interferon treatment.
J Med Virol 1998 ; 55 : 12-17.
 25. 酒井明人, 金子周一, 小林健一 : HCV 感
染チンパンジーでの HCV 免疫吸着療法.
日本臨床 2001 ; 59 : 1374-1378.
 26. Boni C, et al: Lamivudine treatment
can restore T cell responsiveness in
chronic hepatitis B.
J Clin Invest 1998 ; 102 : 968-975.
 27. Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, et al :
Aminoacid substitution in hepatitis C
virus core region and genetic
variation near the interleukin 28
B gene predict viral response to
telaprevir with peginterferon and
ribavirin.
Hepatology 2010 ; 52 : 415-421 : 429.
 28. Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, et al :
Influence of ITPA polymorphisms on
decreases of hemoglobin during
treatment with pegylated interferon,
ribavirin, and telaprevir. Hepatology
2011 ; 53 ; 415-421.
 29. John G. McHutchison, et al ; Telaprevir
for Previously Treated Chronic HCV
Infection.
N Engl J Med 2010 ; 362 : 1292-1303.

30. 小関 至, 狩野吉康, 豊田成司: プロテアー
ゼ阻害剤 tepaprevir とその臨床効果.
日本臨牀 2011 ; 69 巻増刊号 4 : 267-274.

Key words ; Double Filtration Plasmapheresis(DFPP), VRAD(Virus Removal and Eradication by DFPP),
Chronic hepatitis C patients with genotype 1 high viral load

The validity of the double filtration plasmapheresis(DFPP) combined peginterferon+ribavirin(PEG-IFN+RBV) treatment in chronic hepatitis C patients with genotype 1 high viral load (example of first time medical treatment)

Yasuki Nakatani, M.D., Shunjiro Azuma, M.D., Mio Noguchi, M.D., Yohei Yabuuchi, M.D.,
Hisakazu Matsumoto, M.D., Sakiko Ota, M.D., Miyu Nobuoka, M.D., Takao Mikami, M.D.,
Hiroyoshi Iwagami, M.D., Motoyuki Tsuda, M.D., Kosuke Minaga, M.D.,
Minami Lee, M.D., Fumiyasu Nakamura, M.D., Yohei Taniguchi, M.D.,
Takuji Akamatsu, M.D., Takeshi Seta, M.D., Shunji Urai, M.D., Yoshito Uenoyama, M.D.,
Yukitaka Yamashita, M.D.

Department of Gastroenterology, Japanese Red Cross Wakayama Medical Center

We evaluated the efficacy and safety of DFPP combined PEG-IFN+RBV treatment in
naive patients with chronic hepatitis C genotype 1 high viral load. 53 patients were
included in our study.

The rate of the early virological response (EVR) with or without DFPP is 76.7% and 56.3
%, respectively, and DFPP group significantly showed higher than non-DFPP group.

Furthermore, SVR in EVR cases was 77.0% and 73.2%, respectively ($P>0.05$)

IN conclusion, PEG-IFN+RBV treatment with DFPP might contribute an elevation of
SVR.