

20021374

厚生労働科学研究費補助金

肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎分野)

肝炎ウイルス等の標準的治療困難例に対する  
治療法の確立に関する研究

平成14年度報告書

総括研究報告書  
分担研究報告書

主任研究者

八橋 弘

平成 15(2003)年 3 月

# 目 次

## I. 総括研究報告

1. 八橋 弘  
肝炎ウイルス等の標準的治療困難例に対する治療法の確立に関する研究 ……1
2. 八橋 弘  
本邦の急性肝炎およびE型急性肝炎の発生頻度と感染状況に関する研究 ……14

## II. 分担研究報告

1. 石橋 大海  
国立病院長崎医療センターにおけるC型慢性肝炎に対するインターフェロン治療  
……………21
2. 古賀 満明  
B型慢性肝炎に対するラミブジン治療成績 ……25
3. 袖山 健  
リバビリン併用インターフェロン療法を施行したC型慢性肝炎例の検討 ……29
4. 袖山 健  
国立療養所中信松本病院におけるラミブジン治療の成績 ……37
5. 林 茂樹  
肝疾患死亡者調査 国立病院・療養所における肝細胞癌の予後  
—施設間較差の検討— ……43
6. 林 茂樹  
本邦における肝細胞癌治療の実態  
—国立病院・療養所における現状— ……45
7. 酒井 浩徳  
国立病院九州医療センターにおけるC型慢性肝炎に対するインターフェロン治療  
の現況 ……46
8. 加藤 道夫  
C型慢性肝炎に対するIFN monotherapy 治療成績の検討 ……49
9. 原田 英治  
C型慢性肝炎に対するIFN単独治療とリバビリン併用療法の治療効果について  
……………52
10. 竹崎 英一  
慢性B型肝炎のラミブジン治療に関する研究 ……56

1 1.	脇岡 泰三	NR（無効）率からみたC型慢性肝炎に対するインターフェロン単独療法 ーより肝癌予防効果の高い治療法を確立するためにー	60
1 2.	脇岡 泰三	B型慢性肝炎に対するラミブジン療法 ーより肝癌予防効果の高い治療法を確立するためにー	64
1 3.	脇岡 泰三	国立大阪南病院でのC型慢性肝炎に対するIFN・Ribavirin combination therapy の検討 ー治験症例と比較した、副作用出現頻度についてー	68
1 4.	室 豊吉	国立大分病院消化器科におけるC型慢性肝炎に対するインターフェロン治療成績	72
1 5.	室 豊吉	国立大分病院消化器科におけるB型慢性肝炎に対するラミブジン治療成績	74
1 6.	渡部 幸夫	肝疾患ネットワークにおける自己免疫性肝炎予後調査と複数回肝生検例の検討	76
1 7.	小松 達司	国立横浜病院におけるC型慢性肝炎IFN単独療法の治療成績	82
1 8.	正木 尚彦	C型慢性肝炎に対するIFN- $\alpha$ 2b+Ribavirin治療の効果予測因子に関する研究	85
<b>III. 参考資料</b>			
		肝疾患政策医療ネットワーク支援システム概要	87
		肝疾患政策医療ネットワーク支援システム管理要綱	89
		肝疾患政策医療ネットワーク支援システム運用管理細則	94
		肝疾患政策医療ネットワーク支援システム疫学的研究等申請取扱細則	98
		肝疾患政策医療ネットワーク支援システム・システム委員会要綱	100
		肝ネット登録同意書	101

# I . 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎分野)  
総括研究報告書

肝炎ウイルス等の標準的治療困難例に対する治療法の確立に関する研究

主任研究者:八橋 弘 国立病院長崎医療センター、  
臨床研究センター治療研究部長

研究要旨:本研究班では、C型慢性肝炎、B型慢性肝炎に対する各種治療方法の問題点、治療困難例の実態を明らかにした上で、難治例に対しては新たな治療法を開発し、Evidence-based Medicine(EBM)に基づいたウイルス肝炎の治療法を確立、体系化することを目標とする。本研究班手法の特徴は、全国22施設からなる国立病院・療養所肝疾患ネットワーク参加施設での多施設共同研究でProspectiveに症例を登録し、インフォームド・コンセント取得済み登録患者の診療情報自動集積システムを利用した肝疾患ネットワーク(L-net)を用いて患者情報の集積をおこない、データ収集型、仮設検証型に加えて知識生成型解析システム:データマイニングを駆使して統計解析をおこなう点である。

2000年1月1日から2002年12月31日までの3年間の期間に22の施設において、1182例のC型慢性肝炎症例にIFN治療が導入された。治療成績に関しては、IFN単独治療で、初回治療例、再治療例とも、HCVgenotype1b高ウイルス群では9%と4%の著効率であり、本対象群は標準的治療法では治癒させることが困難な難治例である。一方、初回治療例で、HCVgenotype1b高ウイルス群以外の群では46-70%の著効が期待できる。IFN治療を受けた1182例中50歳以上は840人(71%)で、60歳代を中心とする高齢者に多く治療がおこなわれている。60歳以上の症例にリバビリン併用療法をおこなうと、高度の貧血の為に、過半数(60歳代52%、70歳代73%)の症例でリバビリン減量ないし中断が必要であったことから、高齢者に対するリバビリン併用療法は、その適応、投与量に関して別途検討すべきである。

2000年1月1日から2002年12月31日までの3年間の期間、20施設において310例のB型慢性肝炎に対してラミブジン治療が導入された。1年以上投与した症例の治療成績は、HBe抗原陽性の対象例では、HBe抗原の陰性化29%、HBV-DNAの陰性化(400copies/ml以下)42%、YMDD変異出現率31%であった。HBe抗原陰性の対象例では、HBV-DNAの陰性化(400copies/ml以下)67%、YMDD変異出現率24%であった。HBe抗原陽性ではALT値が高いほど治療効果が高いも、HBe抗原陰性では、むしろ逆であった。HBe抗原陽性ALT高値例でのHBe抗原の陰性化率は台湾では80%と報告されているのに対し本研究班解析症例では28%と低く、登録対象例の94.5%が治療抵抗性を示すと言われるHBVgenotype Cであったことが、その原因のひとつと考えられた。

分担研究者

石橋 大海 国立病院長崎医療センター  
古賀 満明 国立病院長崎医療センター  
袖山 健 国立療養所中信松本病院

林 茂樹 国立病院東京災害医療センター  
酒井 浩徳 国立病院九州医療センター  
加藤 道夫 国立大阪病院  
原田 英治 国立療養所東京病院

竹崎 英一 国立病院呉医療センター  
脇岡 泰三 国立大阪南病院  
室 豊吉 国立大分病院  
渡部 幸夫 国立相模原病院  
小松 達司 国立横浜病院  
正木 尚彦 国立国際医療センター

#### 研究協力者

大原 行雄 国立療養所西札幌病院  
千田 信之 国立仙台病院  
五月女直樹 国立横浜東病院  
森本日出雄 国立金沢病院  
佐々木 高 国立病院岡山医療センター  
小田 修治 国立善通寺病院  
増本 陽秀 国立小倉病院  
島田 昌明 国立名古屋病院  
小東 克次 国立京都病院  
竿代 丈夫 国立西埼玉中央病院  
大黒 学 国立病院長崎医療センター  
松本 武浩 国立病院長崎医療センター  
矢野 公士 国立病院長崎医療センター  
矢野 右人 国立病院長崎医療センター

#### A. 研究の背景と研究目的

わが国には、約二百万人の C 型肝炎ウイルス持続感染者、約百万人の B 型肝炎ウイルス持続感染者が存在する。B 型肝炎では母子感染に対するワクチン事業、C 型肝炎では輸血スクリーニングシステムの確立によって新規の肝炎ウイルス持続感染者は 10 年以上前に比較すると激減しているが、既持続感染者が自然に治癒することは極めて稀である。一方、わが国には毎年 4 万人の肝癌患者が死亡しており、その約 95% は C 型肝炎もしくは B 型肝炎ウイルス持続感染者である。合わせて三百万人の肝炎ウイルス持続感染者は、治療の介入によってウイルスを排除しない限り、肝癌発生のポテンシャルを持ちつづける集団とみなしてよい。現在までの知見では、これらのウイルス持続感染を断ち切ることが、肝炎の治癒のみならず発癌抑制に対しても効果があることが明らかとなっている。しかしながら、現時点での抗ウイルス療法の治療効果に関しては、C 型肝炎では約 30% の著効率と低く、B 型肝炎では何十% 有効であるのかさえも不明である。現在の治療法の実態を明らかにした上で、難治例初年度には、国立病院・療養所肝疾患ネットワーク参加施設で治療がおこなわれた C 型肝炎

に対する新たな治療法を開発する。100% の治癒率を目指して新たなウイルス肝炎の治療法を確立し体系化することを目標に研究をおこなう。

#### B: 方法

##### 研究手法の特徴

各施設で C 型肝炎ウイルス IFN 治療と B 型肝炎ウイルスラミブジン治療がおこなわれた患者の症例登録をおこない、治療効果、副作用、治療の問題点を明らかにする(症例登録)。短期間に症例の解析をおこなう必要があることから、政策医療として既に組織が編成され活動をおこなっている全国 22 施設からなる国立病院・療養所肝疾患ネットワーク参加施設をフィールドとして多施設共同研究をおこなう(多施設共同研究)。情報の集積、解析方法としては、インフォームド・コンセント取得済み登録患者の診療情報自動集積システムを利用した肝疾患ネットワーク(L-net)を用いて患者情報の集積をおこなう。得られた情報は、データ収集型、仮設検証型に加えて知識生成型解析システム: データマイニングを駆使して統計解析をおこなう(IT 化と新たな情報処理システム)。各種治療方法の問題点、治療困難例の実態を明らかにした上で、難治例に対しては新たな治療法を開発し、Evidence-based Medicine (EBM) に基づいたウイルス肝炎の治療法を確立、体系化する。また、国立病院・療養所内でネットワーク研究構築を行うために、肝疾患死亡調査および自己免疫性肝炎、急性肝炎に関する調査も平行して行う。

倫理面に関しては、本研究は、主に日常診療で得られた患者情報をもとにデータの収集解析をおこなうが、個人情報の扱いに関しては、患者のプライバシーを厳守し、患者に不利益が生じないように細心の注意を払う。また、情報の集積、解析には、個々の患者に説明をおこない、書面でインフォームドコンセントを取得した上でおこなう。また本研究の遂行にあたり、所属の施設の倫理委員会において倫理面での審査承認後に研究を開始している。(肝ネット登録同意書、検体保存同意書、作成済み) 臨床試験、治験に関する部分は、随時、各所属施設の倫理委員会、治験審査委員会の承諾を得ておこなう。

##### 年次計画

IFN 治療と B 型肝炎ウイルスラミブジン治療の治療成績を解析する。これによって現在の抗ウイルス治療

法の実態が明らかとなり、治療困難例、難治例が Evidence-based Medicine (EBM) として定義することが可能となる。2年度には、これら治療困難例、難治例に対して、IFN とリバビリンとの併用療法、コンセンサス IFN、PEG-IFN、ラミブジンと IFN の併用療法、ワクチン治療などの新たな治療法をおこない治療成績を解析する。これによって治療困難例、難治例に対する、これらの新しい治療法の治療効果、問題点が明らかとなる。3年度には、以上の成績をまとめて、ウイルス肝炎の治療法について体系化し、治療対象ごとの治療方法のアルゴリズムを作成し、その普及を目指す。さらに第二、第三世代の新しい抗ウイルス剤(ウイルス核酸蛋白合成阻害剤、遺伝子治療)等、次世代のウイルス肝炎の新たな治療法、将来の抗ウイルス療法の開発につながる研究をおこなう。

## C: 研究結果と考察

### C-1. C 型慢性肝炎 IFN 治療成績

各施設において 2000 年 1 月 1 日から 2002 年 12 月 31 日までの 3 年間の期間 IFN 治療を行った C 型慢性肝炎患者を登録する。登録項目として以下の項目を検討する。登録項目; 患者 ID、年齢、性、肝生検施行日、初回治療か再治療かの有無、IFN 治療開始日、ウイルス因子 (HCV-RNA 量、

HCV Serotype)、宿主因子(肝線維化所見 F 分類)、血液肝機能(ALT 値、T-bil、血小板数など)、IFN の種類(リバビリン併用、コンセンサス IFN 等)と量と投与法、IFN 治療終了日、効果判定等。

2000 年 1 月 1 日から 2002 年 12 月 31 日までの 3 年間の期間に 22 の施設で C 型慢性肝炎に対し IFN 治療が導入された症例数は 1182 例で、うち初回治療症例は 796 (67.4%) 例、再治療例は 386 例 (32.6%) であった(表 1)。2000 年の 1 年間の導入症例数は 258 例で、うち初回治療症例は 210 (81%) 例、再治療例は 48 例 (19%)。2001 年の 1 年間の導入症例数は 222 例で、うち初回治療症例は 178 (80%) 例、再治療例は 44 例 (20%)。2002 年の 1 年間の導入症例数は 702 例で、うち初回治療症例は 408 (58%) 例、再治療例は 294 例 (42%) であった(表 2)。2002 年は、2000 年、2001 年と比較して 3 倍以上の症例において IFN が導入されており、新しい治療法であるリバビリン併用療法とコンセンサス IFN が 2001 年 12 月以後使用可能になったことを反映していると思われる。またこの時期に再治療例の適応基準も緩和されたことを反映して、再治療例の比率も 2002 年には約 20% から 42% に増加しており 2002 年には積極的に再治療がおこなわれたと考えられる。

表1. 国立病院療養所肝疾患専門医療施設でのC型慢性肝炎IFN治療導入症例数

No.	施設名	初回治療例数			再治療例数			合計
		2000	2001	2002	2000	2001	2002	
1	呉	34	35	34	3	3	39	148
2	長崎医療	23	24	53	6	6	32	144
3	国療東京	20	8	10	10	6	27	81
4	大阪	16	20	33	7	5	22	103
5	九州医療	18	18	48	1	1	16	102
6	中信松本	12	8	24	4	6	13	67
7	大分	8	6	28	6	3	29	80
8	横浜	12	6	20	1	3	20	62
9	京都	12	3	11	1	0	6	33
10	国際医療	11	4	27	1	1	17	61
11	西埼玉	7	7	15	2	3	4	38
12	大阪南	6	10	35	3	5	31	90
13	仙台	7	2	9	2	0	5	25
14	相模原	7	4	12	0	0	4	27
15	横浜東	7	5	3	0	0	5	20
16	小倉	3	7	18	0	2	3	33
17	岡山	2	4	3	1	0	3	13
18	名古屋	2	3	7	0	0	4	16
19	西札幌	2	4	2	0	0	1	9
20	金沢	1	0	8	0	0	6	15
21	東京災害	0	0	3	0	0	1	4
22	善通寺	0	0	5	0	0	6	11
	合計	210	178	408	48	44	294	1182

表2.年別C型慢性肝炎IFN治療導入症例数  
(2000/1/1~2002/12/31導入症例 n=1182)

	初回治療例数	再治療例数	(%)
2000	210(81)	48(19)	
2001	178(80)	44(20)	
2002	408(58)	294(42)	
	796	386	

IFN 治療の患者背景因子に関して、1182 例中 678 例(57%)が男性、504 例が女性であった。平均年齢は 54.2±11.4 歳。肝病変の進展度に関しては、1094 例(93%)が慢性肝炎、85 例(7%)が肝硬変、肝癌併発の肝硬変は 3 例であった(表 3)。

表3.C型慢性肝炎IFN治療導入症例の患者背景因子の状況  
(2000/1/1~2002/12/31導入症例 n=1182)

		初回治療例 (n=796)	再治療例 (n=386)	計 (n=1182) (%)
性差	男	439 (55)	239 (62)	678 (57)
	女	357	147	504
年齢	平均±SD	52.8±11.9	56.9±9.5	54.2±11.4
診断	CH	747 (94)	347 (90)	1094 (93)
	LC	48 (6)	37 (10)	85 (7)
	LC+HCC	1	2	3

IFN の種類に関しては Natural α IFN 199 例(17%)、α 2aIFN 19 例(2%)、α 2bIFN 149 例(13%)、β IFN 98 例(8%)、α β 併用治療 81 例(7%)、PEG-IFN 7 例(1%)、各種 IFN とリバビリンとの併用療法は合計で 519 例(44%)、コンセンサス IFN 109 例(9%)であった。(表 4)。

表4.C型慢性肝炎IFN治療、治療法の選択状況  
(2000/1/1~2002/12/31導入症例 n=1182)

IFNの種類	初回治療例数			再治療例数			計 (%)
	2000	2001	2002	2000	2001	2002	
nα	77	62	29	17	9	5	199 (17)
α 2a	12	5		2			19 (2)
α 2b	67	52	10	11	8	1	149 (13)
β	26	28	28	5	5	6	98 (8)
nα+α 2a	1						1
nα+α 2b	1	1					2
α β 併用	19	26	4	12	12	8	81 (7)
PEG	7						7 (1)
α 2b+リバビリン		2	229		9	236	476 (40)
PEG+リバビリン			7			4	11 (1)
β +α 2b+リバビリン			13			15	28 (2)
nα+β +α 2b+リバビリン						1	1
コンセンサス		2	53		1	16	72 (6)
α 2b+コンセンサス			1				1
β +コンセンサス			33				33 (3)
コンセンサス+α 2b+リバビリン			1			2	3
不明				1			1

治療前のウイルス因子に関して HCV-RNA 量に関しては高ウイルス群(100KIU/ml以上、1Meq/ml以上)913 例(77%)、低ウイルス群(100KIU/ml未満、1Meq/ml 未満)が 264 例(22%)、不明、未測定が 5 例であった。年毎の推移では、2002 年の高ウイルス群の比率が、初回治療、再治療例とも高くなっており、2002 年には高ウイルス群症例に対して積極的にリバビリン併用療法とコンセンサス IFN による治療がおこなわれたことが伺える(表 5)。

表5.C型慢性肝炎IFN治療、初回、再治療別の治療前HCV-RNA量  
(2000/1/1~2002/12/31導入症例 n=1182)

HCV-RNA量	初回治療 (n=796)			再治療 (n=386)			計 (n=1182) (%)
	2000 (n=210)	2001 (n=178)	2002 (n=408)	2000 (n=48)	2001 (n=44)	2002 (n=294)	
高	128(61)	128(72)	333(82)	30(63)	26(59)	268(91)	913 (77)
低	79(38)	50(28)	75(18)	18(38)	17(39)	25(9)	264 (22)
不明	3(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(2)	1(0)	5 (0)



HCV-genotype に関しては 1b は 704 例(60%)、1b 以外は 430 例(36%)、混合型及び判定不能例が 48 例(4%)であった(表 6)。

表6.C型慢性肝炎IFN治療、初回、再治療別のHCVgenotype (2000/1/1~2002/12/31導入症例 n=1182)

genotype	初回治療 (n=796)			再治療 (n=386)			計 (n=1182) (%)
	2000 (n=210)	2001 (n=178)	2002 (n=408)	2000 (n=48)	2001 (n=44)	2002 (n=294)	
1b	103(48)	72(40)	252(62)	27(56)	25(57)	225(77)	704(60)
1b以外	94(45)	90(51)	143(35)	18(38)	17(39)	68(23)	430(36)
混合型及び判定不能	13(6)	16(9)	13(3)	3(6)	2(5)	1(0)	48(4)

肝生検所見に関しては、F0 26 例(2%)、F1 434 例(37%)、F2 332 例(28%)、F3 210 例(18%)、F4 41 例(3%)、肝生検なし 139 例(12%)であった(表 7)。本登録症例中 88%に治療前に肝生検が施行されていた(表 7)。

表7.C型慢性肝炎IFN治療、初回、再治療別、治療前の肝生検所見 (2000/1/1~2002/12/31導入症例 n=1182)

肝生検所見	初回治療 (n=796)			再治療 (n=386)			計 (n=1182) (%)
	2000 (n=210)	2001 (n=178)	2002 (n=408)	2000 (n=48)	2001 (n=44)	2002 (n=294)	
F0	6(3)	5(3)	8(2)	1(2)	2(5)	4(1)	26(2)
F1	97(46)	81(46)	147(36)	13(27)	13(30)	83(28)	434(37)
F2	49(23)	52(29)	126(31)	10(21)	15(34)	80(27)	332(28)
F3	36(17)	20(11)	68(17)	8(17)	9(20)	69(23)	210(18)
F4	9(4)	7(4)	13(3)	1(2)	0(0)	11(4)	41(3)
未施行	13(6)	13(7)	46(11)	15(31)	5(11)	47(16)	139(12)

治療効果に関しては、治療終了後6カ月目の時点でアンプコア HCV-RNA 定性検査で HCV-RNA 陰性を SVR:Sustained Viral Response(ウイルス学的著効)、治療終了後 HCV-RNA 陽性だが、ALT 値が正常値の 2 倍以内で推移する場合を Biochemical Response(BR)、それ以外を Non-SVR, BR と判定した。2002 年 12 月 31 日の時点では、1182 例中 492 例(42%)に効果判定が可能で、その中では、201 例 41%が SVR、79 例 16%が BR、212 例 43%が Non-SVR, BR であった(表 8)。2002 年の導入された例が過半数を超えており、効果判定可能症例は 42%に留まるも、2000 年、2001 年の導入症例では、初回治療、再治療とも 90%以上の症例で効果判定がおこなわれていた。

表8.C型慢性肝炎IFN治療、初回、再治療別の治療効果 (2000/1/1~2002/12/31導入症例 n=1182)

効果判定	初回治療 (n=796)			再治療 (n=386)			計 (n=1182) (%)
	2000 (n=210)	2001 (n=178)	2002 (n=408)	2000 (n=48)	2001 (n=44)	2002 (n=294)	
SVR	84(40)(44)	76(42)(46)	102(25)(40)	12(25)(26)	17(39)(40)	3(1)(1)	201(17)(41)
BR	32(15)(17)	28(16)(17)	3(1)(1)	10(21)(22)	5(11)(12)	1(0)(4)	79(7)(16)
Non-SVR, BR	75(36)(39)	61(34)(37)	12(3)(48)	24(50)(52)	20(45)(48)	20(7)(83)	212(18)(43)
不明	19(9)	14(8)	383(94)	2(4)	2(5)	270(92)	680(58)

(%)：登録症例全体を母数とする  
(%)：効果判定可能な症例を母数とする

IFN 単独治療法の治療成績を明らかにする目的で、2000 年 1 月 1 日から 2001 年 12 月 31 日までの期間に治療がおこなわれた IFN 単独治療(コンセンサス IFN を除く)症例中、HCV-RNA 量、HCV genotype とともに判明している 428 例(効果判定不能、drop out 37 例を含む)において SVR 率を算出した。初回治療群 352 例中 SVR は 143 例(41%)であった。再治療群 76 例中 SVR は 26 例(34%)であった。初回治療例 352 例中、genotype 1b でかつ高ウイルス群(100KIU/ml 以上)の対象では 128 例中 12 例(9%)、1b 低ウイルス群では 45 例中 31 例(69%)、1b 以外での高ウイルス群の対象は、108 例中 50 例(46%)、1b 以外の低ウイルス群では 71 例中 50 例(70%)の SVR 率であった(図 1)。初回治療例の低ウイルス群では HCV genotype の違いに関らず、70%の SVR 率を示しており、この対象群では、積極的に通常の IFN 単独治療をおこなうべきと考えられる。一方高ウイルス群においては、HCV genotype によって治療効果が異なり、46%と 9%という SVR 率の差を示している。他の臨床試験からの報告でも、1b 高ウイルス群に対する通常の IFN 単独治療では、SVR 率として 10%以上を示したものはなく、1b 高ウイルス群は IFN 治療抵抗例と考えられる。また、再治療例においては、76 例中、genotype 1b でかつ高ウイルス群の対象では 26 例中 1 例(4%)、1b 低ウイルス群では 17 例中 7 例(41%)、1b 以外での高ウイルス群の対象は、17 例中 7 例(41%)、1b 以外の低ウイルス群では 16 例中 11 例(69%)の著効率であった(図 1)。

図1.国立病院療養所肝疾患専門医療施設でのC型慢性肝炎IFN治療成績

2000年1月1日から2001年12月31日までの期間のIFN単独(コンセンサスIFNを除く)療養例  
登録症例全体(判定不能、dropoutの37例を含む)428例での著効率

		初回治療群 (n=352)		再治療群 (n=76)	
viral load	high	46% (50/108)	9% (12/128)	41% (7/17)	4% (1/26)
	low	70% (50/71)	69% (31/45)	69% (11/16)	41% (7/17)
		Non 1b	1b	Non 1b	1b
		genotype		genotype	

再治療成績も基本的には初回治療成績と同じ治療成績だが、1b 以外の低ウイルス群を除き、一般的には初回治療例よりも SVR 率が低い。以上の成績から、初回治療例、再治療例とも、HCVgenotype1b高ウイルス群では、通常の IFN 単独治療では 10%以上の著効率を期待することが極めて困難な難治例であると考えられる。一方、初回治療例においては、HCVgenotype1b高ウイルス群以外の群では 46-70%の確率で著効が期待されることから、HCVgenotype1b高ウイルス群以外の群では IFN 単独治療を一度は試みてよいと判断される。HCV-RNA 量、HCV genotype により治療効果が異なること、また治療前にこれらの因子を測定することで高率に治療効果の予測が可能なのは、肝臓専門家以外の一般医家および多くの HCV 感染者に広く認識してもらうべき事柄と思われる。

一方、新たな治療法であるリビリン併用療法をおこなった 519 例と、コンセンサス IFN 療法をおこなった 109 例の治療成績に関しては、2003 年 1 月の時点で、それぞれ 7%と 6%しか治療効果判定がおこなわれておらず、これらの新たな治療法の成績の解析に関しては、次年度の課題としたい(表 9)。

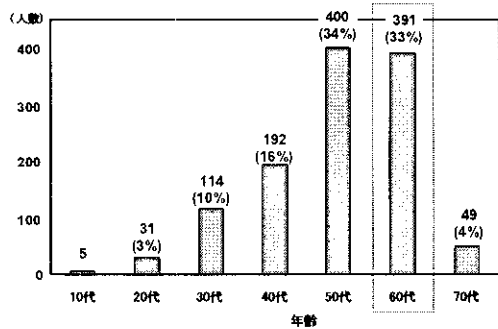
表9.国立病院療養所肝疾患専門医療施設におけるC型慢性肝炎IFN治療成績  
リビリン併用療法519例とコンセンサスIFN療法109例の2003年1月時点での効果判定

	リビリン 併用療法 (%)	コンセンサス IFN療法 (%)
効果判定		
SVR	7 (1) (16)	1 (1) (16)
BR	2 (0) (5)	1 (1) (16)
Non SVR or BR	33 (6) (79)	4 (4) (67)
dropout	37 (7)	5(5)
IFN投与中	226 (44)	76(70)
観察期間短い	214 (41)	21(19)
不明	0 (0)	1(1)
合計	519	109

### C-2.年齢から見たC型慢性肝炎IFN治療の実態

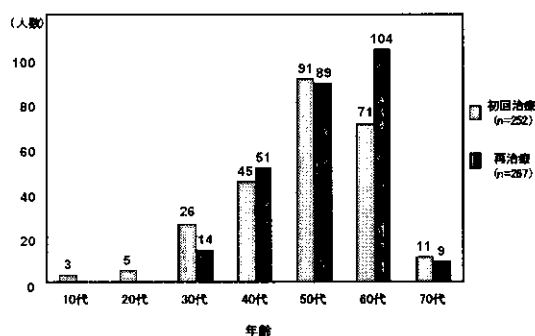
今までの疫学調査から、わが国の HCV 感染者の過半数は 60 歳以上の高齢者であることが明らかとなっている。わが国では年齢のことを加味して C 型慢性肝炎の IFN 治療の適応、治療効果、副作用のことを明らかにすることが必要である。2000 年 1 月 1 日から 2002 年 12 月 31 日までの 3 年間の期間に 22 の施設で C 型慢性肝炎に対し IFN 治療が導入された 1182 例の年齢分布を示したものが図 2 である。10 歳代が 5 例、20 歳代が 31 例(3%)、30 歳代が 114 例(10%)、40 歳代が 192 例(16%)、50 歳代が 400 例(34%)、60 歳代が 391 例(33%)、70 歳代が 49 例(4%)であった(図 2)。

図2. 国立病院療養所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=1182)



50歳以上で840人(71%)であった。さらに、2001年12月1日から2002年12月31日までの期間に22の施設でC型慢性肝炎に対しα2bIFNとリバビリンとの併用療法が導入された519例の年齢分布を示したものが図3である。

図3. 国立病院療養所肝疾患専門医療施設での年齢別リバビリン併用療法症例数  
(2001年12月1日～2002年12月31日の期間の導入症例数: n=519)

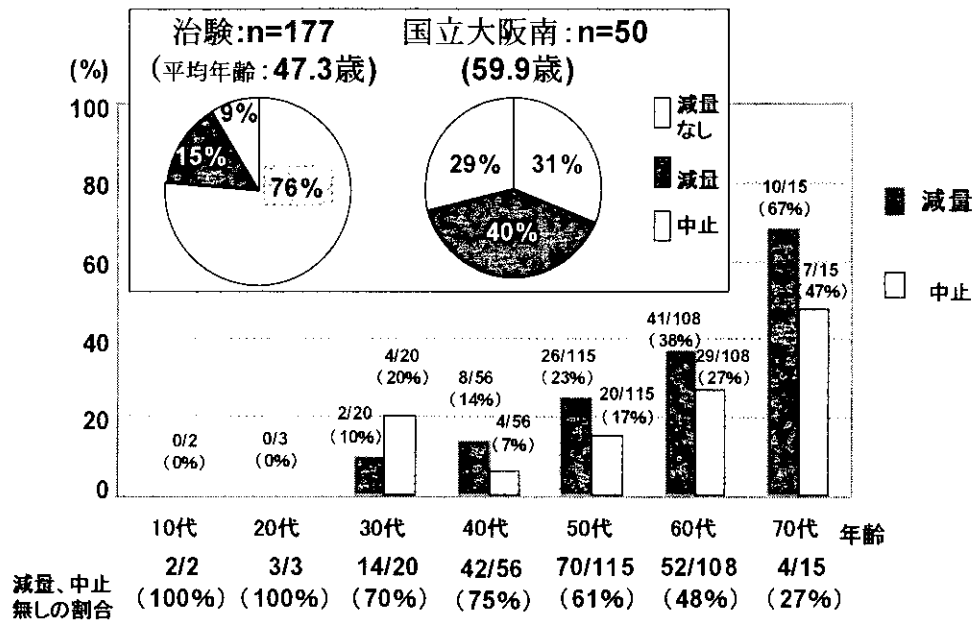


ほぼ図2と同様に、50歳代と60歳代の多くのC型慢性肝炎患者にリバビリン併用療法がおこなわれているが、60歳代に注目すると、この年代では初回治療例71例、再治療例が104例と、明らかに再治療症例が優位となっている。これは、わが国でC型慢性肝炎に対するIFN治療が可能となった1992年以後、一度IFN治療がおこなわれるも無効であった当時50歳代の対象者の多くが、この10年間に間に60歳以上に達していること、また、このような対象者に対しても2001年12月以後にはリバ

ビリンとの併用療法での再治療が可能となり、適応が拡大されたことを反映して2002年には多くの患者、特に60歳代の対象者でリバビリンとの併用療法での再治療がおこなわれたと想像される。

本研究班調査によって、最近3年間にIFN治療がおこなわれた症例数では50歳以上が約70%をしめ、特に2002年には、60歳以上の症例で再治療としてα2bIFNとリバビリンとの併用療法が広くおこなわれているが明らかとなったが、実際治療おこなってみると、多くの班員ないし共同研究者から、リバビリンとの併用療法中、高度の貧血の為にリバビリンの減量ないし服用を中止せざるをえない例が予想外に多いことが指摘された。国立大阪南病院の脇岡研究者の分担研究者報告に詳細によると、国立大阪南病院でのリバビリン併用療法治療例50例の検討では、減量例が40%、中止例が29%で、減量も中止もない例は31%であった。本邦でおこなわれたリバビリン併用療法の臨床治験(1998.12-2000.10)では、減量例が15%、中止例が9%で、減量も中止もない例は76%と国立大阪南病の治療状況と大きく異なっている。国立大阪南病院の治療症例の平均年齢は59.9歳、臨床治験での平均年齢は47.3歳であり、平均年齢が12.6歳異なっていることから、本研究班登録症例の中からリバビリンとの併用療法を開始して6か月以上経過した319例を対象に、リバビリンを減量ないし服用を中止した症例数および、予定どおりに減量せずに経過した症例数を年齢別に検討した(図4)。

図4.リバビリン併用療法治療開始6カ月以上経過症例(n=319)での  
リバビリン減量及び中止症例の割合



319 例中、予定どおりに治療が終了し、リバビリンを減量中止せずに経過した症例数は 319 例中 187 例(58.6%)で、312 例(41.4%)は余儀なくリバビリンを減量ないし服用を中止せざるをえなかった。年齢別に、予定どおり治療がおこなえた症例の割合を計算すると、10 歳代が 2 例中 2 例(100%)、20 歳代が 3 例中 3 例(100%)、30 歳代が 20 例中 14 例(70%)、40 歳代が 56 例中 42 例(75%)、50 歳代が 115 例中 70 例(61%)、60 歳代が 108 例中 52 例(48%)、70 歳代が 15 例中 4 例(27%) (図 4) と、年齢が高齢になるにつれて、明らかに減量、中止をせざるをえない例が増加していた。本研究班登録症例の中で 40 歳代の対象では、予定どおり治療がおこなえた症例の割合は 75%で、臨床試験の 75%と同じ頻度である。臨床試験での対象者平均年齢が 47 歳と若いのに対し、全国 22 施設からなる国立病院・療養所肝疾患ネットワーク参加施設において最近 1 年間に、この治療がおこなわれた症例は 60 歳前後が大多数を占めていること点は図 2、図 3 に示したとおりである。臨床試験をえて認可された市販後薬剤の副作用発生状況に関しては、市販直後調査の導入によって重篤な副作用症例は早期に把握されるようになるも、市販直後調査ではその調査システム上、副作用の出現頻度を明らかにすることは極めて困難である。わが国の HCV 感染者の過半数は 60 歳以上の高齢者であることを考慮すると、60 歳前後の高齢者での本治

療法の実態、副作用の出現頻度、その重症度に関して明らかにすることが極めて重要である。また、60 歳以上の症例では、過半数の症例では、本薬剤による貧血、副作用のために、薬剤を減量ないし中止せざるをえない点を十分考慮して、治療対象、治療法を新たに検討することが必要である。次年度には、リバビリン併用療法中の貧血の状況について、特に年齢を加味して詳細に検討する予定である。

#### C-3.B 型慢性肝炎に対するラミブジン治療成績

B 型慢性肝炎に対するラミブジン治療成績とその問題を明らかにするため、特に治療前 ALT 値と治療効果との関連、また HBV genotype とラミブジン治療効果、YMDD 遺伝子変異出現頻度等の検討をおこなう。

具体的な症例登録方法、解析方法は以下に列記したごとくである。(1)ラミブジン投与前の観察期間は 3 ヶ月、ラミブジン投与期間は原則 1 年とする。(2)登録症例は、各施設でラミブジン治療を行った全症例とし、HBeAg 陽性例と陰性例に区分して解析する。(3)治療前 ALT 値(観察期間 3 ヶ月の毎月の ALT 最高値と投与直前 ALT 値)とラミブジン投与 1 年目の SC の頻度との関連を解析する。(4)ラミブジン投与 1 年目で SC が見られない場合は、継続投与しても差し支えない。(5)各施設においてラミブジン治療を行った B 型慢性肝炎患者の以

下の項目を登録する。患者 ID、年齢、性、肝生検施行日、ラミブジン治療開始日、ラミブジン中止日、薬剤投与開始前3ヶ月の毎月のALT最高値、薬剤投与前直前のALT値、ウイルス因子(HBV-DNA量:プローブ法、TMA法、HBeAg、HBeAb)、宿主因子(肝線維化所見F分類)、ラミブジン投与量と投与方法、効果判定、副作用。(6)各施設において治療前血清(治療前のウイルス因子と治療効果との関連、具体的にはHBV-DNA量、HBV genotype、PreCore Core Promoter 遺伝子変異、治療前YMDD変異の有無

などを検討する目的)および治療中血清(YMDD変異を検討する目的)を保存する。測定は国立病院院長崎医療センター臨床研究部で一括して行う。

2000年1月1日から2002年12月31日までの3年間の期間、20施設においてB型慢性肝炎に対してラミブジン治療が導入された症例は310例、うちe抗原陽性例は176例(57%)、e抗原陰性例134例(43%)であった。患者の背景因子に関しては310例中217例(70%)が男性、93例(30%)が女性であった。平均年齢に関しては48.8歳であった(表10、11)。

表10.ラミブジン治療導入症例(施設別) 2000年1/1~2002年12/31導入症例

	症例数	男/女	eAg(+)	eAg(-)
仙台	7	3/4	3	4
金沢	20	10/10	15	5
中信松本	50	39/11	22	28
国療東京	18	11/7	9	9
国際医療	16	15/1	10	6
相模原	9	6/3	7	2
西埼玉	9	5/4	4	5
横浜	12	7/5	4	8
横浜東	2	2/0	2	0
名古屋	2	2/0	1	1
大阪	10	8/2	7	3
大阪南	18	15/3	10	8
岡山	3	2/1	0	3
呉医療	30	16/14	9	21
普通寺	9	4/5	8	1
小倉	13	10/3	10	3
九州医療	8	6/2	3	5
大分	10	8/2	6	4
長崎医療	63	48/15	46	17
京都	1	0/1	0	1
合計	310	217/93	176	134

登録総数 310症例

平均年齢	48.8歳
男女比	2.33 : 1
HBeAg(+)	56.8%
HBeAg(-)	43.2%

臨床診断に関しては慢性肝炎が223例(72%)、肝硬変が73例(24%)、肝癌合併例が10例、無症候性キャリアが2例、不明が2例であった(表11)。

ALT値に関しては、正常値範囲以内が38例(12%)、正常値の2倍以内が55例(18%)、正常値の2倍から5倍以内が87例(28%)、正常値の5倍以上が130例(42%)であった(表12)。

表11.ラミブジン治療症例の患者背景因子(1)  
(2000年1/1~2002年6/30導入症例: n=310)

	HBeAg(+) (n=176)	HBeAg(-) (n=134)	計 (n=310)
性差			
男性	118 (67%)	100 (75%)	218 (70%)
女性	58 (33%)	34 (25%)	92 (30%)
平均年齢 (平均±SD)	46.8±13.1	51.3±11.3	48.8±12.5
臨床診断			
CH	132	91	223 (72%)
LC	37	36	73 (24%)
CH+HCC	0	1	1 (0.3%)
LC+HCC	6	3	9 (2.9%)
ASC	0	2	2 (0.6%)
不明	1	1	2 (0.6%)

表12.ラミブジン治療症例の患者背景因子(2)  
- 前治療の有無及びLamivudine投与前ALT値 -  
(2000年1/1~2002年12/31導入症例: n=310)

	HBeAg(+) (n=176)	HBeAg(-) (n=134)	計 (n=310)
治療歴の有無			
あり	67 (38%)	50 (37%)	117 (38%)
IFN	49	41	90
Lamivudine	4	1	5
その他	18	6	24
なし	106 (60%)	76 (57%)	182 (59%)
不明	3 (2%)	8 (6%)	11 (03%)
Lamivudine投与前ALT値 (IU/L)			
≤1x ULN	10 (06%)	28 (21%)	38 (12%)
1-2x ULN	32 (18%)	23 (17%)	55 (18%)
2-5x ULN	46 (26%)	41 (31%)	87 (28%)
>5x ULN	88 (50%)	42 (31%)	130 (42%)

治療歴の有無に関しては310例中117例(38%)に治療歴がみられた(表12)。ラミブジン投与前の

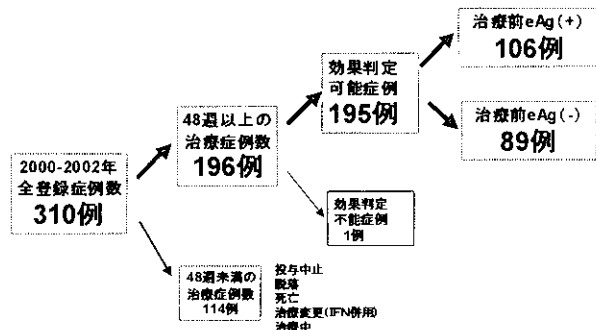
肝生検の有無に関しては310例中207例(67%)に肝生検が施行された(表13)。

表13. ラミブジン治療症例の患者背景因子(3)  
- 肝生検組織所見 -  
(2000年11月～2002年12/31導入症例: n=310)

	HBeAg(+) (n=176)	HBeAg(-) (n=134)	計 (n=310)
<b>肝生検の有無</b>			
あり	114 (65%)	93 (69%)	207 (67%)
なし	62 (35%)	41 (31%)	103 (33%)
<b>肝生検所見 (n=180)</b>			
F0	8	4	12 (6%)
F1	26	23	49 (24%)
F2	32	23	55 (26%)
F3	26	23	49 (24%)
F4	16	11	27 (13%)
不明	6	9	15 (7%)

ラミブジン治療例の経過観察状況に関しては、全登録症例310例中48週間以上経過した症例は196症例、そのうち効果判定が可能であった症例は195例である(図5)。

図5. ラミブジン治療登録症例の観察状況(2003年1月)



この195例を対象にラミブジン投与48週目の治療成績を解析した。治療前HBe抗原陽性例106例の検討では、ALTの正常化は80例(75%)に見られた。HBe抗原の陰性化は31例(29%)で、HBe抗原の持続陽性は64例(60%)であった。アンプリコア法でHBV-DNAの陰性化(400copies/ml)は45例(42%)、陽性例は52例(49%)、判定不能が9例(8%)であった。治療前HBe抗原陰性例89例の検討では、ALTの正常化は70例(79%)に見られた。HBV-DNAの陰性化(400copies/ml)は60例(67%)、陽性例は23例(26%)、判定不能が6例(7%)であった(表14)。

表14. ラミブジン治療48週目時点での効果判定

治療前eAg(+) 106例		治療前eAg(-) 89例	
<b>1. ALT正常化</b>		<b>1. ALT正常化</b>	
あり	80(75%)	あり	70(79%)
なし	26(25%)	なし	19(21%)
<b>2. eAgの陰性化</b>		<b>2. HBV-DNA陰性化(400copies/ml未満)</b>	
あり	31(29%)	あり	60(67%)
なし	64(60%)	なし	23(26%)
±	4(4%)	判定不能	6(7%)
判定不能	7(7%)		
<b>3. HBV-DNA陰性化(400copies/ml未満)</b>			
あり	45(42%)		
なし	52(49%)		
判定不能	9(8%)		

治療前HBe抗原陽性例106例中、治療48週目の時点で、HBe抗原とHBV-DNAともに測定可能であった98例の検討ではHBe抗原が陰性化し、なおかつHBV-DNAも陰性化した例は23例(26%)であった(図6)。

図6. 治療前eAg(+)  
106例中、48週目時点でeAg及びHBV-DNAともに効果判定可能であった92例での解析

		eAg陰性化		
		あり	なし	
HBV-DNA 陰性化	あり	23(26%)	15(17%)	38(43%)
	なし	4(4%)	47(53%)	51(57%)
		27(30%)	62(70%)	89(100%)

治療前ALT値別に治療効果を検討した。まず治療前HBe抗原陽性例106例を検討した。治療開始前ALT値が正常値の7例の検討では、48週目の時点でのHBe抗原陰性化例はなく、HBV-DNAの陰性化は1例(14%)、YMDD変異出現は5例中2例(40%)であった。治療開始前ALT値が正常値から2倍範囲内の症例21例では、48週目の時点でのHBe抗原陰性化例は3例(14%)、HBV-DNAの陰性化は6例(29%)、YMDD変異出現は9例中5例(56%)であった。治療開始前ALT値が正常値から2倍から5倍の範囲内の症例34例では、48週目の時点でのHBe抗原陰性化例は11例(32%)、HBV-DNAの陰性化は14例(41%)、YMDD変異出現は4例中15例(27%)であった。治療開始前ALT値が5倍以上の症例44例では、48週目の時点でのHBe抗原陰性化例は17例(39%)、HBV-DNAの陰性化は24例(55%)、YMDD変異出現は4例中15例(22%)であった。

治療前HBe抗原陰性例89例を検討した。治療開始前ALT値が正常値の20例の検討では、48

週目の時点での HBV-DNA の陰性化は 17 例 (85%)、YMDD 変異出現は 12 例中 1 例 (8%) であった。治療開始前 ALT 値が正常値から 2 倍範囲内の症例 15 例では、48 週目の時点での HBV-DNA の陰性化は 11 例 (73%)、YMDD 変異出現は 8 例中 0 例 (0%) であった。治療開始前 ALT 値が正常値から 2 倍から 5 倍の範囲内の症例

29 例では、48 週目の時点での HBV-DNA の陰性化は 16 例 (55%)、YMDD 変異出現は 8 例中 5 例 (63%) であった。治療開始前 ALT 値が 5 倍以上の症例 25 例では、48 週目の時点での HBV-DNA の陰性化は 16 例 (64%)、YMDD 変異出現は 6 例中 2 例 (33%) であった (表 15)。

表15.ラミブジン投与48週目の効果判定- 投与前ALT 値別 -

治療前HBeAg(+) 症例 (n=109)					参考データ Y.F.Liaw,2000
治療開始前 ALT値 (IU/L)	症例数	HBe Ag 陰性化	HBV DNA陰性化 (アンプリコア)	YMDD 変異	HBeAg-Ab セロコン
≤1x ULN	7	0 (0%)	1 (14%)	2/5 (40%)	0/29 (0%)
1-2x ULN	21	3 (14%)	6 (29%)	5/9 (56%)	1/24 (4%)
2-5x ULN	34	11 (32%)	14 (41%)	4/15 (27%)	7/30 (23%)
>5x ULN	47	18 (28%)	25 (53%)	5/25 (20%)	8/10 (80%)
<b>Total</b>	<b>109</b>	<b>32 (29%)</b>	<b>46 (42%)</b>	<b>16/54 (30%)</b>	
治療前HBeAg(-) 症例 (n=90)					
≤1x ULN	20		17 (85%)	1/12 (8%)	
1-2x ULN	15		11 (73%)	0/8 (0%)	
2-5x ULN	30		16 (53%)	5/8 (63%)	
>5x ULN	25		16 (64%)	2/6 (33%)	
<b>Total</b>	<b>90</b>		<b>60 (67%)</b>	<b>8/34 (24%)</b>	

ラミブジン(3TC)は HIV と同様、B 型肝炎ウイルスに対しても著明なウイルス増殖抑制効果を示し、平成 12 年 11 月 17 日に B 型慢性肝炎に対する保険適応薬剤となった。しかし、本薬剤の適応、使用方法、中止時期、薬剤耐性の頻度とその対応、薬剤投与中及び中止後の肝炎の重症化の対応に関してはコンセンサスが得られていない。1 施設における B 型慢性肝炎患者は数が少ないことから、多施設共同研究で多数症例を解析することで、上記の点を明確にする必要がある。現時点での本邦における B 型慢性肝炎に対するラミブジン治療の位置付けは、ウイルス増殖抑制、B 型慢性肝炎の炎症のコントロールにあり、治療を中止すると高率に肝炎が再燃し本薬剤で治癒させることは困難であると考えられている。一方、台湾、香港においては宿主の免疫機能が向上した時点で本薬剤を投与することで高率に治癒に導くことが可能で、本薬剤中止後も肝炎が再燃しないことが報告されている。宿主の免疫機能のマーカーとしては治療前の ALT 値が指標とされ、ラミブジン 100mg 1 年投与で ALT 値(5×ULN)では 80%、ALT 値(2-5×ULN)

では 23%、ALT 値(1-2×ULN)では 4%、ALT 値(<1×ULN)0%、ラミブジン 100mg 2 年投与で ALT 値(5×ULN)では 80%、ALT 値(2-5×ULN)では 37%、ALT 値(1-2×ULN)では 17%、ALT 値(<1×ULN)7%で持続的に HBeAg SC することが報告されている(Gastroenterology 2000: 119; 172-180, YF Liaw)。

今回の解析結果から、HBe 抗原陽性例では台湾、香港からの報告と同様に、治療前の ALT 値と治療効果との間に関連が認められたが、ALT 値(5×ULN)の対象に関しては、本研究班では 28%、台湾では 80%と HBe 抗原陰性化、SC 率が大きく異なっていた。わが国の HBe 抗原陰性化率は、ALT 値高値の場合でも台湾の成績に比較して低いことが明らかとなった。この治療成績の違いの理由としては、HBV genotype 分布の違いが考えられる。日本ではラミブジンに対して抵抗を示すと言われる HBV genotype C が 90%以上を占めるのに対し、台湾では HBV genotype C が約 50%、ラミブジンの治療効果が良いと考えられている HBV genotype B が約 50%とその分布が異なっている。本研究班登録

症例の HBVgenotype 分布に関する途中解析結果では、ラミブジン治療症例 182 例中、genotypeC は 172 例 (94.5%)、genotypeB は 8 例 (4.4%)、genotypeA は 1 例 (0.6%)、genotypeF は 1 例 (0.6%)であった。わが国の B 型慢性肝炎に対するラミブジン治療成績を明らかにすることは、HBVgenotypeC の B 型慢性肝炎に対するラミブジン治療成績を明らかにすることと考えてよい。

また今回、HBe 抗原陽性例と陰性例で治療前の ALT 値別の検討した場合、HBe 抗原陽性例では、ALT 値が高いほど HBe 抗原陰性化率、HBV-DNA 陰性化率が増加し、YMDD 変異出現率が低下するなど、ALT 値が高いほど治療効果が良い。一方、HBe 抗原陰性例では、ALT 値と治療効果との関係が明確でなく、むしろ ALT 値の高いほど HBV-DNA 陰性化率が低く、YMDD 変異出現率が高いなど、逆の相関関係を示している。これらの結果の違いは、HBe 抗原陽性 B 型慢性肝炎と HBe 抗原陰性 B 型慢性肝炎では、病態やウイルス量が異なることが違いの原因と考えられるが、詳細に関しては次年度にさらに症例数を増やして引き続き検討をおこなう予定である。

B 型慢性肝炎の治療法は極めて難しく、特にラミブジン治療の治療対象例、治療方法、薬剤中止時期、遺伝子変異出現時の対応に関しては不明な点が多い。また B 型慢性肝炎自体の症例が C 型慢性肝炎ほど各施設には多くないことから、このような多施設共同研究によって明らかにする意義は極めて大きい。今後は、ラミブジン治療開始 1 年から 2 年経過した症例の多数例での解析をおこない、特に YMDD 変異の有無、出現例の特徴に関して重点的に検討を行う予定である。

## E、結論

C 型慢性肝炎 IFN 単独治療では、初回治療例、再治療例とも、HCVgenotype1b 高ウイルス群では 9%と 4%の著効率であり、本対象群は標準的治療法では治癒させることが困難な難治例である。一方、初回治療例で、HCVgenotype1b 高ウイルス群以外の群では 46-70%の著効が期待できる。60 歳以上の症例にリバビリン併用療法をおこなうと、高度の貧血の為に、過半数 (60 歳代 52%、70 歳代 73%) の症例でリバビリン減量ないし中断が必要であったことから、高齢者に対するリバビリン併用療法は、その適応、投与量に関して別途検討すべき

である。

B 型慢性肝炎に対してラミブジンを 1 年以上投与した症例の治療成績は、HBe 抗原陽性の対象例では、HBe 抗原の陰性化 29%、HBV-DNA の陰性化 (400copies/ml 以下) 42%、YMDD 変異出現率 31%であった。HBe 抗原陰性の対象例では、HBV-DNA の陰性化 (400copies/ml 以下) 67%、YMDD 変異出現率 24%であった。HBe 抗原陽性では ALT 値が高いほど治療効果が高いも、HBe 抗原陰性では、むしろ逆であった。HBe 抗原陽性 ALT 高値例での HBe 抗原の陰性化率は台湾では 80%と報告されているのに対し本研究班解析症例では 28%と低く、登録対象例の 94.5%が治療抵抗性を示すと言われる HBVgenotype C であったことが、その原因のひとつと考えられた。

## G 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Genetic Diversity and Pathophysiology of Hepatitis B Virus, H. Yatsunami and M. Yano. *Molecular Biology and Immunology in Hepatology* pp33-40, Elsevier Science, 2002.
- 2) H. Hamada, H. Yatsunami, K. Yano, M. Daikoku, K. Arisawa, O. Inoue, M. Koga, K. Nakata, K. Eguchi, M. Yano: Impact of Aging on the Development of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Posttransfusion Chronic Hepatitis C. *Cancer* 95:331-339, 2002.
- 3) Miyazoe S, Hamasaki K, Nakata K, Kajiya Y, Kitajima K, Nakao K, Daikoku M, Yatsunami H, Koga M, Yano M, Eguchi K: Influence of interleukin-10 gene promoter polymorphisms on disease progression in patients chronically infected with hepatitis B virus. *Am J Gastroenterol.* 97:2086-92, 2002
- 4) 井出達也, 神代龍吉, 矢野右人, 古賀満明, 石橋大海, 他, 九州ラミブジン研究会: Lamivudine が投与された B 型慢性肝炎の長期臨床経過. *肝臓*, 43:137-143, 2002
- 5) 福田実可, 八橋弘, 玉田陽子, 中尾瑠美子, 浜田るみこ, 長岡進矢, 田浦直太, 古澤千枝, 矢野公士, 植木俊仁, 松本武浩, 大黒 学, 古賀満明, 石橋大海, 矢野右人: 高感度 HCV-Core 蛋白定量キットの基礎的検討と臨



- 床的有用性. 国立病院長崎医療センター医学雑誌, 6:2003
- 6) 浜田るみこ, 大黒 学, 八橋 弘, 玉田陽子, 中尾瑠美子, 福田実可, 長岡進矢, 田浦直太, 古澤千枝, 矢野公士, 植木俊仁, 松本武浩, 古賀満明, 石橋大海, 矢野右人: B 型慢性肝炎ラミブジン治療中の YMDD motif 変異ウイルス出現状況に関する検討. 国立病院長崎医療センター医学雑誌, 6:2003
  - 7) Hang Qin, Koji Yano, Hiroshi Yatsunami, Mika Fukuda, Rumiko Hamada, Rumiko Nakao, Yoko Tamada, Hiromi Ishibashi, Michitami Yano: Relationship between HCV genotypes, subtypes, and the response to IFN Treatment. 国立病院長崎医療センター医学雑誌, 6: 2003.
  - 8) 八橋 弘: B 型肝炎 自然経過と感染予防. コンセンサス肝疾患 2002 診断・治療と病態 pp63-70, 日本メディカルセンター, 2002.
  - 9) 八橋 弘, 矢野右人: インターフェロンによる B 型肝炎の治療, 感染症の宿主防御機構 ー理論と実際ーpp216-224, 医薬ジャーナル社, 2002.
  - 10) 矢野公士, 八橋 弘, 矢野右人: グローバル時代の感染症学, ウイルス感染症 ウイルス性肝炎, C 型肝炎, 日本臨牀 61 (増刊号 2):241-244, 2003.
  - 11) 八橋 弘: HBV キャリアの指導, 管理および院内感染事故対策. 今日の治療指針 2003 年版 (Vol.45), pp393-394, 医学書院, 2003.
  - 12) 八橋 弘: B 型慢性肝炎の病態について, Pharma Medica 20 :196-198, 2002.
  - 13) 八橋 弘・勝目朝夫・小原道法・矢野右人: 肝細胞 IFN シグナル関連 mRNA 発現レベルと C 型肝炎 IFN 治療効果, 消化器科 34:328-333, 2002.
  - 14) 矢野公士, 矢野右人: ウイルス性肝炎, Circles for the future of quality care 4 (3):16-20, 2002.
  - 15) 矢野公士, 八橋 弘, 矢野右人: IFN の実際と有効性, Medical Practice 19 (6):1007-1011, 2002.
  - 16) 八橋 弘: 肝炎ウイルス感染率とキャリア人口, 総合臨牀 51 (6):1899-1903, 2002.
  - 17) 八橋 弘: コンセンサスインターフェロン, 医薬ジャーナル 38 (8):71-77, 2002.
  - 18) 古賀満明: コンセンサスインターフェロンの使用経験, Progress in Medicine 22 (8):1947-1951, 2002.
  - 19) 矢野公士, 八橋 弘, 矢野右人: C 型肝炎, 総合臨牀 51 (10):2781-2784, 2002.
  - 20) 矢野右人: B 型肝炎 治療法の選択と一般医の役割, 治療目標の設定と導入ー専門医と一般医の役割, medicina 39 (10):1702-1703, 2002.
  - 21) 中尾瑠美子, 大黒 学, 八橋 弘: “AMPLICOR® HBV Monitor test” (Monitor 法) による HBV-DNA 定量法の基礎的・臨床的検討, 医学と薬学 48 (6):985-991, 2002.
  - 22) 八橋 弘: IFN レセプター, 肝胆膵 45 (6):981-987, 2002.
  - 23) 八橋 弘: HBV: 核酸定量, 総合臨牀 52 (1): 77-81, 2003.
- H. 知的財産権の出願、登録状況
1. 特許取得: なし
  2. 実用新案登録: なし
  3. その他: なし

厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎分野)  
総括研究報告書

本邦の急性肝炎およびE型急性肝炎の発生頻度と感染状況に関する研究

主任研究者:八橋 弘 国立病院長崎医療センター、  
臨床研究センター治療研究部長

研究要旨:1980年から2002年までの期間、わが国の散発性急性肝炎における nonABC 型の発生頻度は 3643 例中 911 例 25.0%である。1990年から2002年の期間に発生した 311 例の nonABC 型急性肝炎患者中の E 型急性肝炎例は 9 例(2.9%)で、この 9 例中 5 例には海外渡航歴がなく国内での感染が考えられた。E 型急性肝炎の発生年と発生頻度に注目すると、1990年から1999年の期間には 242 例中 4 例(1.7%)であったが、2000年から2002年の期間には 69 例中 5 例(7.2%)と増加しており、最近 2-3 年の間に流行しはじめている可能性は否定できない。また、既往の感染と考えられる対象者が 15%前後存在することから、E 型肝炎は、かつてわが国にも常在し流行していた可能性も考えられる。今後、わが国の E 型肝炎感染状況に関する、さらなる調査と研究をおこなう必要がある。

分担研究者

石橋 大海 国立病院長崎医療センター  
古賀 満明 国立病院長崎医療センター  
袖山 健 国立療養所中宿松本病院  
林 茂樹 国立病院東京災害医療センター  
酒井 浩徳 国立病院九州医療センター  
加藤 道夫 国立大阪病院  
原田 英治 国立療養所東京病院  
竹崎 英一 国立病院呉医療センター  
肱岡 泰三 国立大阪南病院  
室 豊吉 国立大分病院  
渡部 幸夫 国立相模原病院  
小松 達司 国立横浜病院  
正木 尚彦 国立国際医療センター

佐々木 高 国立病院岡山医療センター  
小田 修治 国立善通寺病院  
増本 陽秀 国立小倉病院  
島田 昌明 国立名古屋病院  
小東 克次 国立京都病院  
竿代 丈夫 国立西埼玉中央病院  
大黒 学 国立病院長崎医療センター  
松本 武浩 国立病院長崎医療センター  
矢野 公士 国立病院長崎医療センター  
矢野 右人 国立病院長崎医療センター  
玉田 陽子 国立病院長崎医療センター  
浜田るみこ 国立病院長崎医療センター  
福田 実可 国立病院長崎医療センター  
中尾瑠美子 国立病院長崎医療センター

研究協力者

大原 行雄 国立療養所西札幌病院  
千田 信之 国立仙台病院  
五月女直樹 国立横浜東病院  
森本日出雄 国立金沢病院

A.研究の背景と研究目的

インド、ミャンマーなどで水系に発生する伝染性肝炎の報告がなされ、E型肝炎と命名された。E型肝炎ウイルス(HEV)は直径約 30nm の小型球形粒子で、全長約 7200bp の一本鎖(+)鎖 RNA ウィル

スである。アカゲザルなどの感染実験で感染成立することができ、胆汁または糞便中よりウイルス様粒子の検出がなされている。E型肝炎の感染経路は経口感染で、HEV に汚染された飲料水や食物を摂取することで感染が成立する。E型肝炎の流行と考えられている報告は、1955年3万人近くの黄疸患者が認められたニューデリーにおける飲料水を介した大規模肝炎の発生が最初の報告である。それ以後は1975年のインドでの流行、1973年、1981年1987年のネパールでの流行、1976年、1978年、1982年のミャンマーの流行などがある。他に中国、アフリカ、メキシコからも報告がある。開発途上国では経口伝播する非A非B型急性肝炎のほとんどはE型肝炎によると考えられている。E型肝炎は、HEV感染後15～50日の潜伏期を経て急性肝炎症状を呈する。症状は基本的にはA型急性肝炎に類似し、褐色尿を伴った強い黄疸が急激に出現し、発熱、全身倦怠感、食欲不振などの症状を呈する。これが12～15日続いた後、通常発症から1ヶ月を経て完治する。A型肝炎と同様、急性肝炎の像のみ呈し慢性化することはない。流行地での報告によると、E型肝炎の特徴は、好発年齢が15歳から40歳前後の若年成人であること、重症化の頻度が高いことである。E型肝炎の死亡率は、1-2%で、特に妊婦の死亡率は10-20%に達するという。

一方、我が国におけるE型肝炎の発生頻度に関しては1992年の厚生省研究班から報告されている(厚生省非A非B型肝炎研究班:平成4年度報告書:97,1992)。その報告書によると449例の散发性非A非B非C型急性肝炎中HEV抗体陽性者は5例(1.1%)と極めて少なく、うち3例はインド旅行後に発症した明かな輸入肝炎であった。すなわち、E型肝炎は欧米や日本などの先進国では常在せず、輸入感染症として散発的に発生をみる程度であると1992年当時は考えられていたが、その当時のHEV診断法には検出感度、特異性ともに不十分な点があったことは否定できない。2002年7月、国内でHEV感染による死亡例が3例存在したことが新聞テレビで報道され、特に北海道、東北地域

でのE型肝炎の散発的な発生が報告されているが、本邦の最近のE型肝炎の発生頻度、発生状況に関しては明らかではない。

国立病院療養所肝疾患ネットワーク参加施設をフィールドとして急性肝炎の疫学、発生状況を調査し、いわゆる原因不明とされるnonABC型急性肝炎におけるE型肝炎感染の頻度、その実態を明らかにする為に検討をおこなった。

## B:方法

急性肝炎は、感染経路から輸血後に肝機能障害が出現した場合を輸血後急性肝炎、それ以外を散发性急性肝炎として2つに分類する。全国22箇所が存在する国立病院、療養所において、毎年急性肝炎と診断した症例を登録し、以下の方法で起因ウイルス別に発生頻度を求めた。A型はIgMHA抗体(+)、B型はIgMHBc抗体(+)、C型はHCV-RNA(+)とHCV抗体の陽転化を確認し、nonABC型では上記3つのウイルス感染を否定し、さらに自己免疫性肝炎、薬剤性肝障害、EBウイルス、サイトメガロウイルスなどの既知の肝障害やウイルス感染などをすべて除外して診断した。

E型肝炎の感染状況に関しては、1990年から2002年の過去13年間、国立病院療養所肝疾患ネットワーク参加施設内の急性肝炎登録症例中nonABC型と診断した症例の中からランダムに311例を選択し、初診時の血清中のHEV抗体を測定した。HEV抗体の測定には、国立感染症研究所の李、武田、宮村らによって開発されたHEV抗体測定系(Li TC, Zhang J, Shinzawa H, et al: Empty virus-like particle-based enzyme-linked immunosorbent assay for antibodies to hepatitis E virus. J Med Virol;62(3):327-33,2000)を用い、さらに市販のキットを用いて確認をおこなった。国立感染症研究所で開発された測定系は、HEVの構造蛋白中(ORF2)のエピトープを抗原としたELISA法によるHEV特異IgM抗体、IgG抗体を用いて検出する方法である。またHEV抗体陽性例は、HEV-RNAのORF1領域のプライマー(東芝病院、三代、高橋供与)を用いてPCR法で増幅をおこな

い、ウイルス血症の有無を確認した。

## C. 研究結果と考察

### C-1. 散発性急性肝炎の発生状況

1980年から2002年までの過去23年間に、散発性急性肝炎として登録された症例数は3643例で、うちA型が1504例(41.3%)、B型が924名(25.4%)、C型が304例(8.4%)、nonABC型が911例(25.0%)であった(表1)。A型が最も発生頻度が高く、次にB型とnonABC型の順で、C型が最も少ない。A型に関しては、過去に1983年と1990年に大きな流行がみられたことが、A型肝炎の発生頻度を増加させている理由となっており、毎年、コンスタントに発生しているのではない。A型肝炎ウイルスの感染

性は強く、経口感染で水、食物を介して感染する

こと、またわが国の戦前生まれの世代は、幼少時にA型肝炎に自然感染し中和抗体を自然獲得しているのに対し、戦後生まれの世代では、衛生環境の向上にともなって、その大多数は中和抗体をほとんど有していないことも明らかとなっている。将来、A型肝炎はわが国でも1983年と1990年と同様もしくは、それ以上に流行する可能性(アウトブレイク)があり、今後も注意深く発生状況を観測する必要がある。B型とnonABC型に関しては、A型肝炎のような流行は認められないが、毎年ある一定数の発生数を認めている。E型肝炎の発生数はnonABC型肝炎発生数の中に包括されるが、その頻度に関しては後述する。

表1. 散発性急性肝炎の型別年次推移 1980-2002

年	A	B	C	nonABC	計
80	44 (30.6)	55 (38.2)	16 (11.1)	29 (20.1)	144
81	50 (33.4)	42 (28.0)	17 (11.3)	41 (27.3)	150
82	37 (28.2)	55 (42.0)	13 (9.9)	26 (19.8)	131
83	162 (57.7)	51 (18.1)	16 (5.7)	52 (18.5)	281
84	57 (32.8)	66 (37.9)	9 (5.2)	42 (24.1)	174
85	33 (20.9)	51 (32.3)	18 (11.4)	56 (35.4)	158
86	65 (33.5)	54 (27.8)	21 (10.8)	54 (27.8)	194
87	31 (17.9)	62 (35.8)	18 (10.4)	62 (35.8)	173
88	86 (45.3)	46 (24.2)	17 (8.9)	41 (21.6)	190
89	122 (51.9)	47 (20.0)	16 (6.8)	50 (21.3)	235
90	187 (65.8)	39 (13.7)	14 (4.9)	44 (15.5)	284
91	115 (55.8)	37 (18.9)	15 (7.3)	37 (18.0)	204
92	77 (54.6)	27 (19.1)	9 (6.4)	28 (19.9)	141
93	84 (52.8)	27 (17.0)	16 (10.1)	32 (20.1)	159
94	64 (49.6)	23 (17.8)	13 (10.1)	29 (22.5)	129
95	40 (33.6)	24 (20.2)	17 (14.3)	38 (31.9)	119
96	20 (26.7)	22 (29.3)	3 (4.0)	30 (40.0)	75
97	49 (43.4)	25 (22.1)	9 (8.0)	30 (26.5)	113
98	30 (21.9)	37 (27.0)	7 (5.1)	63 (46.0)	137
99	52 (43.3)	27 (22.5)	7 (5.8)	34 (28.3)	120
00	15 (17.7)	34 (39.0)	8 (9.2)	30 (35.3)	87
01	39 (30.0)	45 (34.6)	17 (13.1)	29 (22.3)	130
02	45 (39.1)	28 (24.3)	8 (7.0)	34 (29.6)	115
計	1504 (41.3)	924 (25.4)	304 (8.3)	911 (25.0)	3643