

己免疫性肝炎の予後調査を報告するとともに、CD25、CD69 の診断治療指標の有用性について検討をおこなった。

小松分担研究者（横浜医療センター）：リバビリン併用療法およびコンセンサス IFN の治療の実態、副作用、治療効果について明らかにした。

正木分担研究者（国際医療センター）：顆粒球除去療法後のリバビリン併用療法の有用性を報告し、その作用機序として免疫調節作用が関与していることを明らかにした。

足立分担研究者（金沢病院）：ラミブジン治療における YMDD 出現の状況について詳細に検討をおこなった。

増本分担研究者（小倉病院）：ラミブジン投与中止例、継続投与例の詳細を報告した。

中尾分担研究者（長崎大学）：NF- $\kappa$ B 活性化に与えるインターフェロン (IFN- $\alpha$ ) の影響を報告した。(1) B 型肝炎ウイルス (HBV) の genome DNA 並びに HBX による NF- $\kappa$ B の活性化は IFN- $\alpha$  によって容量、時間依存性に抑制される。(2) TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) による NF- $\kappa$ B の活性化は IFN- $\alpha$  によって阻害され、その結果、TRAIL による肝癌細胞のアポトーシス誘導が増強される。また IFN- $\alpha$  処理により TRAIL の death receptor の発現増強、抗アポトーシス遺伝子で survivin の発現抑制を確認した。IFN- $\alpha$  の生物活性の一つに NF- $\kappa$ B の活性調節作用があることを明らかにした。

## E. 結論

C 型慢性肝炎に対する IFN 治療では、1) HCV genotype 1b 高ウイルス群の対象者は、IFN 単独治療で治療困難な難治例である。2) 本対象群に対する IFN とリバビリン併用療法では 20%の著効率を示し、IFN 単独治療

法よりも有意に高い治療効果 ( $P<0.001$ ) を示した。3) 高感度 HCV Core 抗原を用いてのウイルス量測定が治療効果予測に有用である。4) 血中リバビリン濃度では、治療効果との関連は見出せなかった。5) リバビリン併用療法では、副作用出現例では早期にリバビリンの減量をおこなうことで副作用の軽減をはかりながらも服用予定期間を完遂することが望ましい。6) データマイニング解析を用いた治療効果予測モデルの作成では、治療前ウイルス量と HCV genotype 以外に、年齢、治療法の種類などが治療効果に及ぼす因子として抽出され、14%から 84% 範囲内のウイルス駆除率を示すカテゴリー化、アルゴリズムの作成が可能であった。

B 型慢性肝炎に対してラミブジン治療では、治療効果予測因子としては、HBe 抗原陽性では治療前 ALT 値が有用な因子で、他に、治療前 HBV-DNA 量、HBV-DNA Pre Core 領域の変異率が治療効果に関係した。YMDD 変異出現率に関しては、治療開始 48 週目の HBV-DNA 量が有用であった。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 八橋 弘 : C 型慢性肝炎 IFN 単独治療および Ribavirin 併用療法の治療成績. アークメディア, 犬山シンポジウム記録刊行会編, B 型・C 型肝炎の病態と治療 pp160-166, 2003
- 2) H. Yatsushashi : IFN Receptor and IFN Signals Springer-Verlag Tokyo : 176-185, 2004
- 3) H. Hamada, H. Yatsushashi, K. Yano, K. Arisawa, K. Nakao, M. Yano :

- Interleukin-10 promoter polymorphisms and liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C in Japan. *Journal of Hepatology* 39(3) : 457-458, 2003
- 4) Z M Lin, H. Yatsushashi, M. Daikoku, R. Hamada, R. Nakao, M. Fukuda, M.Koga, M. Yano : Hepatitis B virus of genotype C persistence after recovery from acute hepatitis B virus infection in Japan. *Hepatology Research* 25 (3) : 244-253, 2003
  - 5) S. Nagaoka, H. Yatsushashi, H. Hamada, K. Yano, T. Matsumoto, M. Daikoku, K. Arisawa, H. Ishibashi, M. Koga, M. Sata, M. Yano : The Des-γ-Carboxy prothrombin Index Is a New Prognostic Indicator for Hepatocellular Carcinoma. *Cancer* 98(12) : 2671-2677, 2003.12.15
  - 6) H. Watanabe, K. Nagayama, N. Enomoto, R. Chinzei, T. Yamashiro, N. Izumi, H. Yatsushashi, T. Nakano, B H. Robertson, H. Nakasone, H. Sakugawa and M. Watanabe : Chronic hepatitis delta virus infection with genotype IIb variant is correlated with progressive liver disease. *J Gen Virol* 84 : 3275-3289, 2003
  - 7) HTT Tran, H. Ushijima, VX Quang, N Phuong, TC Li, S. Hayashi, TX Lien, T. Sata, K. Abe : Prevalence of hepatitis virus types B through E and genotypic distribution of HBV and HCV in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Hepatology Res* 26 : 275-280, 2003
  - 8) M. Hijikata, S. Hayashi, TT Ngoc, LD Ha, H. Ohara, YK Shimizu, N. Keicho, H. Yoshikura : Genotyping of Hepatitis E Virus from Vietnam. *Intervirology* 45(2) : 101-104, 2002
  - 9) K. Miyake, T. Tango, Y. Ota, K. Mitamura, M. Yoshiba, M. Kako, S. Hayashi, Y. Ikeda, N. Hayashida, S. Iwabuchi, Y. Sato, T. Tomi, N. Funaki, N. Hashimoto, T. Umeda, J. Miyazaki, K. Tanaka, Y. Endo, H. Suzuki : Efficacy of Stronger Neo-Minophagen C compared between two doses administered three times a week on patients with chronic viral hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 17 : 1198-1204, 2002
  - 10) P Jutavijittum, Y jiviriyawat, W jiviriyawat, A Yousukh, S Hayashi and K Toriyama : Present Epidemiological Pattern of Antibody to Hepatitis a Virus Among Chiang Mai Children, Northern Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 33(2) : 268-271, 2002.6
  - 11) P Jutavijittum, Y jiviriyawat, A Yousukh, W Kunachiwa, S Hayashi and K Toriyama : Short Communication Seroprevalence of hepatitis D virus infection among HBsAg carriers in northern Thailand. *Jpn. J. Trop. Med. Hyg* 30(3) : 319-320, 2002
  - 12) Y. Iwaki, N. Aiba, HTT Tran, X Ding, S Hayashi, Y. Arakawa, T. Sata, K. Abe : Simian TT virus (s-TTV) infection in patients with liver disease. *Hepatology Research* 25(2) : 135-142, 2003
  - 13) HTT Tran, H. Ushijima, TT Ngoc, LD Ha, S Hayashi, T. Sata and

- K. Abe : Recombination of Genotypes B and C in Hepatitis B Virus Isolated from a Vietnamese Patient with Fulminant Hepatitis. *Jpn.J.Infect.Dis* 56 : 35-37, 2003
- 14) X Ding, TC Li, S Hayashi, N. Masaki, TTH Tran, M. Hirano, M. Yamaguchi, M. Usui, N. Takeda, K. Abe : Present state of hepatitis E virus epidemiology in Tokyo, Japan . *Hepatology Research* 27(3) : 169-173, 2003
- 15) N. Yuki, T. Nagaoka, M. Yamashiro, K. Mochizuki, A. Kaneko, K. Yamamoto, M. Omura, K. Hikiji and M. Kato : Long-Term Histologic and Virologic Outcomes of Acute Self-Limited Hepatitis B. *Hepatology* 37(5) : 1172-1179, 2003
- 16) Y. Sugiyasu, N. Yuki, T. Nagaoka, M. Yamashiro, K. Kawahara, K. Iyoda, Y. Kakiuchi, Kaneko, K. Yamamoto, K. Hikiji and M. Kato. Histological Improvement of Chronic Liver Disease After Spontaneous Serum Hepatitis C Virus Clearance. *Journal of Medical Virology* 69 : 41-49, 2003
- 17) 竹崎 英一・村上 信三・津田 敏孝・水野 重樹・山口 敏紀・小林 賢惣・福原 達磨 : 慢性 C 型肝炎ウイルス感染患者に対するインターフェロン治療の血清 KL-6 値に及ぼす影響. *広島医学* 56(2) : 129-133, 2003.2
- 18) H. Tokita, H. Harada, Y. Gotanda, M. Takahashi, T. Nishizawa and H. Okamoto : Molecular and serological characterization of sporadic acute hepatitis E in a Japanese patient infected with a genotype III hepatitis E virus in 1993. *J of General Virology* 84 : 421-427, 2003
- 19) H. Tokita, H. Fukui, A. Tanaka, H. Kamitsukasa, M. Yagura, H. Harada, A. Hebisawa, A. Kurashima, H. Okamoto : Circulating KL-6 level at baseline is a predictive indicator for the occurrence of interstitial pneumonia during interferon treatment for chronic hepatitis C . *Hepatology Research* 26 : 91-97, 2003
- 20) K. Tokushige, N. Tsuchiya, K. Hasegawa, E. Hashimoto, K. Yamauchi, T. Komatsu, N. Hayashi : Influence of TNF Gene Polymorphism and HLA-DRB1 Haplotype in Japanese Patients With Chronic Liver Disease Caused by HCV. *Am J of Gastroenterology* 98(1) : 160-166, 2003
- 21) T. Kato, M. Miyamoto, A. Furusaka, T. Date, K. Yasui, J. Kato, S. Matsushima, T. Komatsu, T. Wakita : Processing of Hepatitis C Virus Core Protein Is Regulated by Its C-Terminal Sequence . *Journal of Medical Virology* 69 : 357-366, 2003
- 22) 足立浩司・代田博幸・柿木嘉平太・稲垣 豊・森本日出雄・小西奎子 : ラミブジン短期投与中止後の急性増悪に対して IFN・ラミブジン併用療法が奏功した B 型慢性肝炎の 1 例. *肝臓* 43(7) : 322-326, 2002
- 23) K. Ohata, T. Ichikawa, K. Nakao, M. Shigeno, D. Nishimura, H. Ishikawa, K. Hamasaki, K. Eguchi : Interferon alpha inhibits the nuclear

- factor kappa B activation triggered by X gene product of hepatitis B virus in human hepatoma cells . FEBS Letters 553(3) : 304-308, 2003.10.23
- 24) M. Shigeno, K. Nakao, T. Ichikawa, K. Suzuki, A. Kawakami, S. Abiru, S. Miyazoe, Y. Nakagawa, H. Ishikawa, K. Hamasaki, K. Nakata, N. Ishii, K. Eguchi : Interferon- $\alpha$  sensitizes human hepatoma cells to TRAIL-induced apoptosis through DR5 upregulation and NF-kappa B inactivation . Oncogene 22(11) : 1653-1662, 2003.3.20
- 25) Y. Nagayama, K. Nakao, H. Mizuguchi, H. T. Hayakawa, M. Niwa : Enhanced antitumor effect of combined replicative adenovirus and nonreplicative adenovirus expressing interleukin-12 in an immunocompetent mouse model . Gene Therapy 10(16) : 1400-1403, 2003.8
- 26) K. Hamasaki, K. Nakao, K. Matsumoto, T. Ichikawa, H. Ishikawa, K. Eguchi : Short interfering RNA-directed inhibition of hepatitis B virus replication . FEBS Letters 543(1-3) : 51-54, 2003.5.22
- 27) Y. Tamada, K. Nakao, Y. Nagayama, K. Nakata, T. Ichikawa, Y. Kawamata, H. Ishikawa, K. Hamasaki, K. Eguchi, N. Ishii : p48 Overexpression enhances interferon-mediated expression and activity of double-stranded RNA-dependent protein kinase in human hepatoma cells. Journal of Hepatology 37(4) : 493-499, 2002.10
- 28) K. Ohkubo, Y. Kato, T. Ichikawa, Y. Kajiya, Y. Takeda, S. Higashi, K. Hamasaki, K. Nakao, K. Nakata, K. Eguchi : Viral Load Is a Significant Prognostic Factor for Hepatitis B Virus-Associated Hepatocellular Carcinoma. Cancer 94(10) : 2663-2668, 2002.5.15
- 29) T. Ichikawa, K. Nakao, K. Nakata, M. Yamashita, K. Hamasaki, M. Shigeno, S. Abiru, H. Ishikawa, N. Ishii, K. Eguchi : Involvement of IL-18 and IL-10 in IFN- $\alpha$ -mediated antiviral gene induction in human hepatoma cells . Biochemical Biophysical Research Communications 294(2) : 414-422, 2002.6.7
- 30) H. Ishikawa, K. Nakao, K. Matsumoto, T. Ichikawa, H. Ishikawa, K. Nakata, K. Eguchi : Antiangiogenic Gene Therapy for Hepatocellular Carcinoma Using Angiostatin Gene. Hepatology 37(3) : 696-704, 2003.3
- 31) K. Ohata, K. Hamasaki, K. Toriyama, K. Matsumoto, A. Saeki, Kenji Yanagi, S. Abiru, Y. Nakagawa, M. Shigeno, S. Miyazoe, T. Ichikawa, H. Ishikawa, K. Nakao, K. Eguchi : Hepatic Steatosis Is a Risk Factor for Hepatocellular Carcinoma in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection. Cancer 97(12) : 3036-3043, 2003.6.15
- 32) K. Nakao, K. Hamasaki, N. Wakihama, M. Maeda, N. Ohtsubo, Tomiko Sagiike, T. Ichikawa, T. Ichikawa, K. Eguchi, N. Ishii : Analysis of anti-HBs levels in

healthcare workers over 10 years  
following booster vaccination for  
hepatitis B virus . Vaccine 21 :  
3789-3794, 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

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

本邦の急性肝炎の疫学調査および欧米型 B 型急性肝炎（genotypeA）と  
E 型肝炎の発生状況に関する研究

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** 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、わが国の急性肝炎の疫学、発生状況を明らかにする為に研究をおこなう。1980 年から 2003 年までの過去 24 年間に、散発性急性肝炎として登録された症例数は 3743 例で、うち A 型が 1527 例（40.8%）、B 型が 954 名（25.5%）、C 型が 316 例（8.4%）、nonABC 型が 949 例（25.3%）であった。1995 年以後は多少の変動があるものの、A 型約 30%、B 型約 30%、C 型約 10%、nonABC 型約 30%の割合で推移し、最近 10 年間では発生頻度に関しては大きな変化を認めていない。B 型急性肝炎の genotypeA の頻度は 11.8%で、分子系統樹解析では、その 89%が欧米型と分類された。genotypeA は 2000 年以後増加の傾向があり、公衆衛生学的にも今後の調査が必要である。1990 年から 2003 年の期間に発生した 342 例の nonABC 型急性肝炎患者中の E 型急性肝炎例は 10 例（2.9%）で、この 10 例中 6 例には海外渡航歴がなく国内での感染が考えられた。

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	国立嬉野病院
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	国立病院大阪医療センター
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	国立病院横浜医療センター
正木 尚彦	国立国際医療センター
増本 陽秀	国立小倉病院
足立 浩司	国立金沢病院
中尾 一彦	長崎大学

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
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
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

## A. 研究の背景と研究目的

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、発生状況を調査する。また、いわゆる原因不明とされる nonABC 型急性肝炎における E 型肝炎感染の頻度を明らかにするとともに、最近、関東地域での発生増加が懸念される欧米型 B 型肝炎 (genotype A) の発生状況、頻度を明らかにする目的で検討をおこなった。

## B. 解析対象と研究方法

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、それ以外を散発性急性肝炎として 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。

B 型急性肝炎 genotype の解析は、1991 年から 2003 年までの期間、国立病院療養所肝疾患ネットワーク参加施設内で B 型急性肝炎として登録された症例のうち、保存血清のある 297 例を対象とした。HBV-DNA PreS1-S 領域で設定した HBV genotype specific primer を用いて PCR 法による増幅で genotype の決定をおこなった。また一部の検体では、塩基配列まで決定し分子系統樹解析をおこなった。

E 型肝炎の感染状況に関しては、1990 年から 2003 年の過去 14 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 342 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、国立感染所研究所の李、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。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、一部の検体では HEV-RNA ORF1 領域の塩基配列から分子系統樹解析をおこなった。

## 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 2003 年までの過去 24 年間に、散発性急性肝炎として登録された症例数は 3743 例で、うち A 型が 1527 例 (40.8%)、B 型が 954 名 (25.5%)、C 型が 316 例 (8.4%)、nonABC 型が 949 例 (25.3%) 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いるが、1995 年以後は、多少の変動があるものの、A 型約 30%、B 型約 30%、C 型約 10%、nonABC 型約 30%の割合で推移しており、最近 10 年間では散発性急性肝炎の発生頻度に関しては大きな変化をみられていない。

表1. 散発性急性肝炎の型別年次推移 1980-2003

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	102 (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 (38.5)	29 (24.8)	8 (6.8)	35 (29.9)	117
03	23 (22.8)	29 (28.7)	12 (11.9)	37 (36.6)	101
計	1527 (40.8)	954 (25.5)	316 (8.4)	949 (25.3)	3746

C-2. 輸血後急性肝炎の発生状況

散発性急性肝炎と同様、全国 22 箇所が存在する国立病院、療養所内で、1980 年から 2003 年までの過去 24 年間に輸血後急性肝炎として登録された症例数は 289 例で、うち B 型が 23 名 (8.0%)、C 型が 204 例 (70.6%)、nonBC 型が 62 例 (21.5%) であった (表 2)。1989 年を境にして、すべての輸血後急性肝炎の発生数が激減しており、その当時から開始された HCV 抗体、HBc 抗体の血液スクリーニングの効果と考えられた。それ以後、少数ながらも輸血後肝炎例が発生しているが、各施設の調査からは、感染源の確認、少なくとも供血者血液の中から各肝炎ウイルス核酸が検出された例は 1 例も認めていない。

表2. 輸血後急性肝炎の型別年次推移 1980-2003

年	B	C	nonABC	計
80	0	14	5	20
81	3	19	3	25
82	4	13	3	20
83	2	15	10	27
84	2	19	4	25
85	0	15	8	23
86	2	20	7	29
87	1	17	2	20
88	3	28	3	34
89	1	22	4	27
90	2	8	2	12
91	0	7	1	8
92	0	1	5	6
93	0	1	1	2
94	0	0	0	0
95	1	1	0	2
96	0	0	0	0
97	1	0	0	1
98	0	1	2	3
99	0	0	0	0
00	1	0	0	1
01	0	0	0	0
02	0	1	0	1
03	0	1	0	1
計	23 (8.0)	204 (70.6)	62 (21.5)	289

C-3. 欧米型 B 型肝炎 (genotypeA) の発生状況

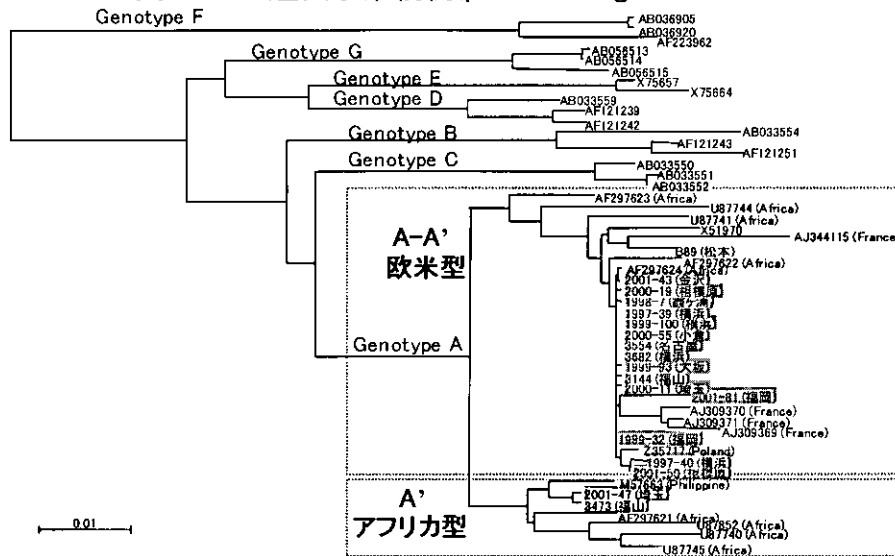
1991 年から 2003 年までの期間、B 型急性肝炎として登録された症例のうち、保存血清のある 297 例を対象としておこなった (表 3)。297 例中、genotypeA 35 例 (11.8%)、genotypeB 23 例 (7.7%)、genotypeC 236 例 (79.5%)、genotypeD 1 例 (0.3%)、genotypeE 1 例 (0.3%)、genotypeF 1 例 (0.3%)、genotypeG 0 例であった。Orito らの報告によると、わが国の B 型慢性肝炎、HBV キャリアーでの HBV genotypeA の頻度は、2%以下と報告されている。本調査結果での B 型急性肝炎の genotypeA の頻度は 10%以上で有意に高い頻度であった。HBV-DNA の分子系統樹解析では、genotypeA 症例の 18 例中 16 例 89%が欧米型と分類された (図 1)。genotypeA B 型急性肝炎の発生は、2000 年以後増加している傾向が見られ、また関東地域の男性に多い特徴を有している。genotypeA は本来わが国には存在しない外来の感染源、外国人との接触によるものと考えられており、最近の社会状況の変化、国際化を反映した現象と思われる。今後も公衆衛生学的にも欧米型 B 型肝炎 (genotypeA) の発生状況を把握する必要がある。



表3. B型急性肝炎におけるHBV genotype年次別頻度

年	A	B	C	D	E	F	G	計
1991	4	2	27	0	0	0	0	33
1992	1	1	24	0	0	0	0	26
1993	2	0	24	0	0	0	0	26
1994	1	1	21	0	0	1	0	24
1995	2	2	20	0	0	0	0	24
1996	0	3	15	0	0	0	0	18
1997	2	0	6	0	0	0	0	8
1998	1	2	21	0	0	0	0	24
1999	3	1	11	0	0	0	0	15
2000	3	0	19	1	0	0	0	23
2001	5	2	24	0	0	0	0	31
2002	5	3	14	0	1	0	0	23
2003	6	6	10	0	0	0	0	22
計	35	23	236	1	1	1	0	297
(%)	(11.8)	(7.7)	(79.5)	(0.3)	(0.3)	(0.3)	(0.0)	

図1. HBV 遺伝子系統樹(preS1-S region 1203nt.)



C-4. E 型肝炎の発生頻度と感染状況

1990年から2003年の過去14年間、国立病院療養所肝疾患ネットワーク参加施設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342例を選択し、初診時の血清中のHEV抗体を測定した。その結果、342例中 IgM・HEV 抗体陽性は10例(2.9%)、IgG・HEV 抗体陽性は64例(18.7%)であった。IgM・HEV 抗体陽性の10例はIgM・HEV抗体、IgG・HEV抗体の抗体力価がともに高く、全例において血中HEV-RNA 陽性であったことから、この10

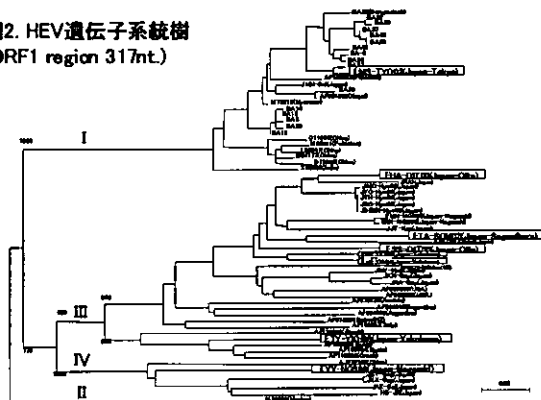
例はE型急性肝炎例と考えられた。この10例の内訳は、男性7名、女性3名で年齢は20代2名、40代2名、50代5名、70代1名であった(表4)。10例の中には劇症化例や死亡した例はなく全員一過性感染で回復した。明らかな海外渡航歴は10名中4名に認められるもそれ以外の6名は国内で感染したと考えられる例であった。また10例中7例が横浜、東京、千葉、神奈川といった関東地区で、残り3名も大分2例、長崎1例と九州地区であり、E型肝炎の発生地域の偏りがあることが示唆された。なお、2003年に

は1例のみ新たにE型急性肝炎症例が登録された。HEV-RNA ORF1領域の塩基配列の分子系統樹解析からは、Genotype I: 1例、Genotype III: 6例、Genotype IV 1例で、III型が主なGenotypeであった。

表4. IgM-HEV抗体陽性10例の海外渡航歴、居住地域

No.	発症年	年齢(歳)	性	海外渡航歴	居住地域
1	1992	55	男	なし	習志野
2	1996	45	女	なし	横浜
3	1996	58	男	中国	長崎
4	1998	45	男	タイ	横浜
5	2000	51	女	なし	横浜
6	2000	79	女	なし	大分
7	2002	26	男	バングラデシュ	新宿
8	2002	54	男	ハワイ? (約10ヶ月間)	相模原
9	2002	52	男	なし	大分
10	2003	22	男	インド	新宿

図2. HEV遺伝子系統樹 (ORF1 region 317nt.)



#### E. 結論

1980年から2003年までの期間に散発性急性肝炎として登録された症例数は3743例で、うちA型が1527例(40.8%)、B型が954名(25.5%)、C型が316例(8.4%)、nonABC型が949例(25.3%)であった。B型急性肝炎のgenotypeAの頻度は11.8%で、分子系統樹解析では、その89%が欧米型と分類された。

1990年から2003年の期間に発生した342例のnonABC型急性肝炎患者中のE型急性肝炎例は10例(2.9%)で、この10例中6例には海外渡航歴がなく国内での感染が考えられた。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 八橋 弘：日本における急性肝炎とE型肝炎の疫学、化学療法の領域 19(3): 49-55, 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

## II. 分担研究報告

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））  
分担研究報告書

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

国立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

分担研究者 石橋 大海 国立病院長崎医療センター臨床研究センター長

**研究要旨** 本研究の最終目的は、C 型慢性肝炎のより良い IFN 治療法の開発である。本年度は C 型慢性肝炎に対するインターフェロン（IFN）単独投与例の治療成績をまとめるとともに、ribavirin との併用療法の治療成績を検討し、問題点を解析した。さらに、C 型慢性肝疾患における発ガン抑止目的に 13 例に少量の IFN を長期（一年以上）に投与し、その評価を行った。IFN 導入数は総計 155 例であった。このうち慢性肝炎（CH）は 133 例、肝硬変（LC）は 22 例である。CH 133 例のうち単独療法を施行した症例は 55 例であり、ribavirin 併用療法が 45 例、コンセンサス IFN は 8 例であった。Ib 高ウイルス群に関しては単独療法で 13%、併用療法で 17%の著効率が得られた。6 ヶ月併用療法で著効を得るためには 4 週目のウイルス量が 0.5 KIU 未満であることが必要であった。少量長期療法では、13 例中 5 例に投与開始一年目に ALT 安定化効果が認められ、うち 3 例でウイルス量が 0.5 KIU 未満に達していた。

**研究協力者**

八橋 弘	国立病院長崎医療センター
大黒 学	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

**A. 研究目的**

C 型慢性肝炎の肝硬変・肝癌への進展を阻止する最も有効な方法は、現時点ではインターフェロン（IFN）療法によって、C 型肝炎ウイルスを駆除することである。この目的で、1992 年以来種々の方法で IFN 療法が実施されているが、必ずしも満足した成績は得られていない。2001 年末より通常の IFN 療法に抵抗性の難治例にも有効とされる新しい IFN 製剤（コンセンサス IFN）や IFN との併用薬（ribavirin）が出現し、ここ数年、C 型慢性肝炎治療に大きな変革が起こっている。

本研究の最終目的は、難治例に対しても 100%の治癒率が期待できる新たな治療法を

開発することである。本年度は、2001 年末に認可された ribavirin との併用療法が多数症例で効果判定に至ったので、昨年行った単独療法の評価と比較しつつ、その成績と問題点を明らかにする。また、インターフェロン少量長期療法の preliminary study をまとめ、現時点での C 型肝炎治療の最適な管理方針を打ち出すことを目的とした。

また、治療抵抗性、ないし副作用の問題のために、現行の IFN 投与方法ではウイルス駆除は必ずしも容易でない症例が存在する。一方、例えウイルス駆除が得られなくても、肝炎の活動性を抑え、線維化の進展を抑制することで、慢性肝疾患の予後が改善することが知られている。このような目的で IFN を副作用の出難い少量で週三回、少なくとも一年間投与する投与方法を検討した。

**B. 研究方法**

2000 年 1 月～2002 年 12 月の間に、当院

において C 型慢性肝炎ないし C 型肝硬変の治療として導入された IFN 治療症例の登録を行い、登録数、男女比、年齢、IFN の種類、ウイルス量およびウイルス型、治療効果ならびに副作用について、検討を行った。治療効果に影響を及ぼす因子についても検討した。

ウイルス量については b-DNA 法で 1 Meq/ml 以上もしくはコバスアンプリコア M 法 ver.2 で 100 KIU 以上を高ウイルス量、ウイルス型については serogroup 1 もしくは genotype 1b 型を 1b 型、それ以外を 1b 以外 (non-1b) として取り扱った。ribavirin 併用例は投与 4 週目、8 週目の ribavirin 血中濃度の測定 (SRL 社依頼、HPLC 法) を行った。

効果判定は従来から当研究班で使用している治療後 6 ヶ月目の血清学的、ウイルス学的効果判定に基づいて行った。すなわち、IFN 投与終了後半年の時点で ALT 正常化、HCV RNA 陰性を A (著効)、ALT 正常の 2 倍以下、HCV RNA 陽性を B (部分的効果)。ALT 異常、HCV RNA 陽性を C (無効) とした。

IFN 少量長期療法の適応として、高ウイルス量かつ genotype 1b にもかかわらず、低 Hb、高齢、肝硬変で汎血球減少ありなどの理由で IFN+riba 治療が困難と当初から予想される症例とした。natural IFN 300 万単位を週三回、一年以上を目標に開始し、投与 1 年目の ALT、ウイルス量を評価した。

### C. 研究結果

#### 1. IFN 治療導入数

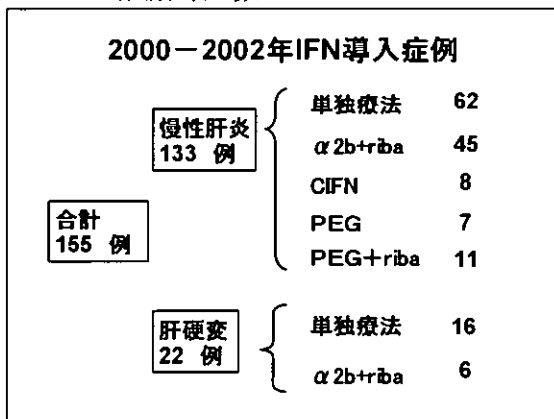


図 1.

図 1 に当院における 3 年間の C 型慢性肝疾患に対する IFN 治療導入の内訳を示す。IFN 導入数は総計 155 例であった。このうち慢性肝炎 (CH) は 133 例、肝硬変 (LC) は 22 例であった。

CH 133 例のうち単独療法を施行した症例は 62 例であり、ribavirin 併用療法が 45 例、CIFN は 8 例であった。肝硬変症例に対しては 22 例の導入を行い、うち単独療法が 16 例、併用療法が 6 例であった。このうちウイルス排除を目的としない少量長期療法が CH 単独療法に 7 例、LC 単独療法に 6 例、合計 13 例含まれこれらは別途評価した。したがって、今回対象にしたのは CH 単独療法 55 例、ribavirin 併用療法の 45 例である。

#### 2. IFN 単独投与

表 1.

年齢(歳) 中央値(最小、最大)	58.0(28-72)
性(男/女)	29/26
初回/再	44/11
nα/α2b/β	13/8/34
A/B/C	21/11/22 39% / 20.3% / 40.7%

単独療法 55 例の背景因子を表 1 に示す。年齢中央値は 58 歳、男女比は 29 対 26 であった。A 判定が得られたのは 21 例 39%、B 判定 11 例 20.3%、C 判定 22 例 40.7%であり、今回の検討は初回治療、再治療を混合して評価しているにもかかわらず、従来からいわれている著効率よりもやや高い数値であった。

ウイルス量	high	3/9 (33%)	2/15 (13%)
	low	11/14 (78%)	5/11 (45%)
		non-1b	1b
		genotype	

図 2.

IFN の治療効果を左右する重要な因子である HCV RNA 遺伝子型 (genotype) と血中ウイルス量とについての検討結果を図 2 に示す。非 1b 低ウイルス群については、78% と一定の効果を認めているが、1b 高ウイルス群に関しては 13% と低い値であった。この群では 15 例中 2 例に著効を認めているが、2 例とも HCV RNA が 110 KIU と高ウイルス群の中では最低ラインであったことは特記すべき事項であり、高ウイルス群に対する単独療法の限界が再確認された。

### 3. IFN $\alpha$ 2b ・ ribavirin 併用療法

表 2.

年齢(歳) 中央値(最小、最大)	55 (35-75)
性(男/女)	30/14
初回/再	26/19
A/B/C	15/8/22 33% / 17% / 49%

IFN  $\alpha$  2b ・ ribavirin 併用療法を行った 45 症例の背景を表 2 示す。年齢中央値は 55 歳、男女比は 30/14 であった。治療効果は A 判定 15 例 33%、B 判定 8 例 17%、C 判定 22 例 49% であり、単独療法と比較して著効率に差

を認めない。上記と同様にこれをウイルス量、genotype 別に検討した結果を図 3 に示す。症例数が少なく、全体像と直結させるのは危険であるが、低ウイルス群は 100% の効果であり、この群に関しては現行の治療法、すなわち 6 ヶ月の IFN、ribavirin 併用療法が十分な効果をもたらすと考えられる。一方、1b 高ウイルス群に関してはやはり 35 例中 6 例、17% と著効率は低く、単独投与と比較し有意差を認めない結果となった。

ウイルス量	high	5/6 (83%)	6/35 (17%)
	low	1/1 (100%)	3/3 (100%)
		non-1b	1b
		genotype	

図 3.

1b 高ウイルス量で著効が得られた 6 例とそうでない 28 例について治療効果予測因子となりうる候補として年齢、性別、体重あたりの ribavirin 量、投与前 Hb 量、前、4 週、8 週目のウイルス量、2 週目、4 週目、8 週目の血中 ribavirin 濃度を比較検討した。数値の比較では統計学的に有意な差は認めなかったものの、着目すべきは、投与後 4 週目のウイルス量が A 判定全例で 0.5 未満となっているのに対し、B ないし C 判定では 21 例中 7 例であり ( $P=0.003$ )、4 週目に 0.5 未満にいたることが現在の治療法で著効を得るために必要であることが示唆された。

副作用： ribavirin の減量ないし中止を余儀なくされた症例が 50 例中 16 例 (32%) において認めた (表 3)。溶血性貧血の進行によるものが 12 例と最も多く、精神症状、倦

怠感による脱落が少数例認められた。減量中止は投与開始後 1 ヶ月以内の初期に減量に至っていた。高齢者、女性、投与前 Hb、2 週目および 4 週目の ribavirin 血中濃度と減量に関連が認められた。その他の副作用は認めなかった。

表 3.

	減量、中止なし(34)	減量or 中止(16)	
年齢	52.5 ± 9.4	59.9 ± 8.4	p=0.01
性	29 / 6	5 / 10	p≤0.001
投与前ALT値	161.3 ± 86.8	181.6 ± 117.4	p=0.50
投与前HCV-RNA	451.9 ± 257.3	497.1 ± 270.4	p=0.62
HCV genotype (1b vs others)	27 / 8	12 / 3	p=0.05
体重あたりriba量	11.1 ± 1.2	11.0 ± 1.6	p=0.84
投与前Hb値	15.2 ± 1.1	13.9 ± 0.9	p≤0.001
2週目riba血中濃度	1361.8 ± 541.5	2027 ± 351.8	p≤0.001
4週目riba血中濃度	1949 ± 718.6	2623 ± 782.3	p=0.002

#### 4. コンセンサス IFN 療法

コンセンサス IFN 療法は 8 例に施行し、うち 3 例が A 判定であった。しかしながら著効を示した 3 例はウイルスのタイプが 1b 以外でありいわゆる 1b 高ウイルス群からの著効はこの少数例の検討から得られなかった。

#### 5. IFN 少量長期療法

治療導入後 1 年以上経過した症例は 13 例（男性 7 例、女性 6 例）であった。平均年齢は 60.7 歳 ± 11.82、疾患は慢性肝炎 6 例、肝硬変 6 例、肝癌 1 例であった。治療前ウイルス量は中央値 560 KIU（170～850 以上）であり、1 例を除く 12 例が genotype 1b 型であった。13 例のうち 5 例で ALT の安定化（ $< 2 \times \text{ULN}$ ）、うち 3 例で正常化が得られた。一方、ALT 安定化が得られなかった 8 例のうち 3 例は効果が少ないために 3～10 ヶ月後に投与中止に至った。副作用（血小板減少）のため中止した症例が 1 例存在した。

#### D. 考察

IFN 単独療法の著効率は 39%であった。従来から報告されている治療効果よりかなり高い著効率であるが、これには低ウイルス量、非 1b 型を積極的に導入しているというバイアスがかかっている可能性がある。1b 型高ウイルス群で、著効率は 13%と低値であった。これらの数値はこれまでに報告されている成績とほぼ一致する数値である。しかも高ウイルスといえども著効に至った 2 例は治療前ウイルス量が 110 KIU とわずかに 100 KIU を上回るのみであり、1b 高ウイルス群は単独療法では効果が望めないことを再確認する結果である。

慢性肝炎例に対する ribavirin 併用療法 45 例が効果判定可能であった。低ウイルス群は少数例であるものの、100%の著効が得られている。1b 型高ウイルス量に限った場合、著効率は 6/35 (17%) であった。しかしながら、著効にいたった 6 例は治療前ウイルス量が 240～850 KIU 以上と低ウイルス量の境界よりもかなり高い量であり、単独療法では効果が全く期待できない領域であり、この点で併用療法の有用性が示された。この難治群での著効に至った 6 例とその他の 28 例を比較検討したところ、前のウイルス量に関しては差がない。4 週目のウイルス量 0.5 KIU 未満にいたることが現治療法での必要条件と考えられたが、これは今後多数例で検討する必要がある。

コンセンサス IFN 導入は 8 例であり、暫定判定では 3/8 例 (37.5%) の著効率であった。今後さらに多数例の蓄積が必要である。

副作用の検討においては、年齢、投与前 Hb 値、2 週目および 4 週目の ribavirin 血中濃度が副作用出現と関連していた。今後、ribavirin 血中濃度をモニターしながら服薬量を調節し、治療を継続することを検討する価値があると考えられた。

## E. 結論

2000～2002年に慢性肝炎133例、肝硬変22例に対しIFN療法を導入した。慢性肝炎のIFN治療として、62例に単独投与、45例にリバビリン併用療法、8例にコンセンサスIFNを選択した。難治群に対しての著効率は単独で13%、リバビリン併用では17%であった。現在までに両者間に差は認めないが今後、さらに多数例での検討が必要である。難治群でのリバビリン著効にかかわる因子は明らかでなかったものの、4週目の0.5KIU未満は現在保険で認められている6ヶ月処方でのSVRの必要条件である可能性が示唆された。投与2週目血中濃度は副作用出現の予測に有用であり、ribavirin血中濃度のモニターが維持投与量の決定に有用である。

発ガン抑止を目的とした少量長期療法の中にも「著効」と呼べる群が2-3割存在し、今後従来の肝庇護療法とともに有望なC型慢性肝疾患の治療法と考えられた。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Yano K, Yatsunami H, Yano M  
Natural course of chronic hepatitis C in Japan  
*Korean J Gastroenterol.* 41(3):161-4.  
2003
- 2) Hamada H, Yatsunami H, Yano K, Arisawa K, Nakao K, Yano M  
Interleukin-10 promoter polymorphisms and liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C in Japan  
*J Hepatol*, 39(3):457-8, 2003
- 3) Nagaoka S, Yatsunami H, Hamada H, Yano K, Matsumoto T, Daikoku M, Arisawa K, Ishibashi H, Koga M, Sata M,

Yano M.

The des-gamma-carboxy prothrombin index is a new prognostic indicator for hepatocellular carcinoma.

*Cancer.* 2003 Dec 15;98(12):2671-7.

4) Ohata K, Yano K, Yatsunami K, Daikoku M, Koga M, Eguchi K and Yano M

Natural Interferon alpha Treatment and Interferon Alpha Receptor 2 Levels in Acute Hepatitis C

*Digest Dis Sci*; 2004, in press

## 2. 学会発表

特になし

## 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））  
分担研究報告書

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

B型慢性肝疾患に対するラミブジンとアデフォビルの治療成績

分担研究者 古賀 満明 国立嬉野病院院長

**研究要旨** ラミブジン長期投与例における治療成績とラミブジン耐性（YMDD 変異）ウイルスの出現に関与する因子の検討を行った。更に、変異出現後の肝炎再燃（breakthrough hepatitis）を来たした症例に対するアデフォビルの治療効果を検討した。B型慢性肝疾患に対するラミブジン投与48週時点での治療効果は慢性肝炎、肝硬変両者で有意差は認めなかった。YMDD 変異出現に関与する因子として治療前に有意な因子はなく、治療開始後6ヶ月目のHBV-DNA陰性化が有意な因子であった。9例のアデフォビル投与例におけるHBV-DNA量の推移は、ラミブジン投与後と比較し明らかに緩徐であった。

**研究協力者**

長岡 進矢 国立病院長崎医療センター  
大黒 学 国立病院長崎医療センター  
八橋 弘 国立病院長崎医療センター  
玻座真博明 国立嬉野病院

例（男性40例、女性18例）、年齢中央値50歳（20～73歳）を対象とした。うち9例（慢性肝炎2例、肝硬変7例）にアデフォビルを投与した。HBV-DNA量の測定にはAmplicor-monitor法（検出感度2.6 log copies/ml）、YMDD変異の検出には直接塩基配列決定法を用いた。（1）ラミブジン治療開始後48週時での治療成績（ALT正常化、HBe抗原陰性化、HBV-DNA陰性化、YMDD変異出現の有無）を検討する。（2）YMDD変異出現に寄与する因子について以下の項目でロジスティック解析を行う。性別、年齢、診断（慢性肝炎または肝硬変）、Body mass index、治療前のHBeAg、HBV-DNA量、血小板、PT（%）、Alb、TTT、ZTT、T.Bil、ALT、LDH、ALP、 $\gamma$ -GTP、ChE、AFP、PIVKA-II、治療後6ヶ月目の時点でHBV-DNA陰性化の有無。（3）アデフォビル投与症例における投与8週間までのHBV-DNAの動態を同様の症例のラミブジン投与時と比較検討する。

**A. 研究目的**

国立病院長崎医療センターにおけるラミブジン投与症例の治療成績を解析し、長期投与例におけるラミブジン耐性（YMDD変異）ウイルスの出現に関与する因子の検討を行う。耐性ウイルス出現後の肝炎再燃例（breakthrough hepatitis）に対するアデフォビルの投与後早期の抗ウイルス効果について検討を行う。

**B. 研究方法**

1999年11月から2003年12月までラミブジン治療を導入したB型慢性肝疾患患者121症例（慢性肝炎49例、肝硬変68例、その他4例）中1年以上投与し経過を観察した58

### C. 研究結果

ラミブジン投与開始後 48 週時での治療効果は各疾患群間で有意差は見られなかったが、HBeAg 陰性例において HBV-DNA の陰性化率が HBeAg 陽性例と比較し有意に高かった (表 1)。

表 1. B 型慢性肝疾患に対するラミブジンの 48 週目の治療成績 (n=58)

		ALT 正常化率	eAg 陰性化率	DNA 陰性化率	変異株出現率
CH 31例	HBeAg (+) (n=26)	21 (80%)	8 (30%)	13 (50%)	8 (30%)
	HBeAg (-) (n=5)	5 (100%)		4 (80%)	1 (20%)
LC 19例	HBeAg (+) (n=16)	12 (75%)	N.S.	11 (68%)	4 (25%)
	HBeAg (-) (n=3)	2 (67%)		3 (100%)	0 (0%)
HCC 8例	HBeAg (+) (n=5)	3 (60%)	1 (20%)	2 (40%)	1 (20%)
	HBeAg (-) (n=3)	3 (100%)		3 (100%)	1 (33%)
合計 58例	HBeAg (+) (n=47)	36 (77%)	16 (34%)	26 (55%)	13 (28%)
	HBeAg (-) (n=11)	10 (91%)	N.S.	10 (91%)	2 (18%)

YMDD 変異ウイルスは 58 例中 20 例 (34%) で見られ、その内訳は YIDD14 例、YVDD5 例、mixed type1 例であった。YMDD 変異出現に寄与する因子としては治療後 6 ヶ月目の HBV-DNA 陰性化 (<2.6 log copies/ml) のみが有意な因子であった (表 2)。

表 2. YMDD 変異出現に関わる因子の検討

variable	P value	relative risk	(95% CI)
治療後 6 ヶ月目の HBV-DNA <2.6 log copies/ml	0.019	4.364	(1.26-15.1)
年齢 (50 歳以上)	0.068	0.351	(0.11-1.08)
肝硬変の有無	0.35		
HBeAg 陽性	0.22		
治療前 HBV-DNA ≥7.3 log copies/ml	0.20		

アデフォビル投与後の HBV-DNA 量の減少は投与開始後 2 週間で平均 1.3 log であった、これに対しラミブジン投与後は平均 2.5 log の低下であった (図 1)。

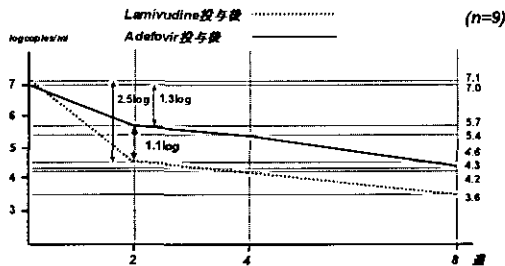


図 1. Adefovir と Lamivudine 投与例の HBV-DNA 量平均値の推移

### D. 考察

B 型慢性肝疾患に対するラミブジンの短期的な治療効果は慢性肝炎、肝硬変ともに有意差はなかった。YMDD 変異ウイルスの出現に関する因子としては治療開始 6 ヶ月目の HBV-DNA 陰性化 (<2.6 log copies/ml) のみが有意であり、治療中の HBV-DNA 量のモニタリングが治療効果判定のみならず変異ウイルス出現の予測においても重要である。YMDD 変異ウイルス出現後の肝炎再燃 (breakthrough hepatitis) 例に対し、アデフォビル投与したところ HBV-DNA 量の減少はラミブジンと比較し明らかに緩徐であった。特に非代償性既往症例の変異ウイルス出現例は治療の遅れが致命的になる可能性があるため HBV-DNA 量を目安に早めの投与を考慮すべきであると考えられる。

### E. 結論

ラミブジン治療中の YMDD 変異出現を予測する上では治療後 6 ヶ月目の HBV-DNA 陰性化 (<2.6 log copies/ml) の確認が有用である。

アデフォビルの抗ウイルス効果はラミブジンと比較し緩徐であり、抗ウイルス効果の発現時期を十分考慮して特に非代償性症例では早めの投与が必要である。

### F. 健康危険情報

特になし

### G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

### 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））  
分担研究報告書

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

当院におけるラミブジン治療の成績

分担研究者 袖山 健 国立療養所中信松本病院副院長

**研究要旨** ラミブジン治療の目標は、HBe 抗原陰性化、さらに HBV-DNA 増殖抑制による肝炎の沈静化である。しかし、ラミブジン治療の問題点として、薬剤抵抗例や YMDD 変異株の出現などより、適応症例や中止時期については見解が得られていない。そこで今回、我々は、当院における B 型慢性肝炎に対するラミブジン治療例の経過を中心に、その有効性について検討した。

ラミブジン投与後、HBV-DNA 減少とともに炎症は改善が見られた。また、投与後 1 年目までは、特に問題が見られなかった。投与症例 50 例中 27 例は内服を中止した。ラミブジン内服中止理由としては、HBe 抗原のセロコンバージョンが得られたことや HBV-DNA の持続陰性化による効果持続が最も多かった。しかし、多くの症例で、中止後の肝炎再燃が見られた。中止後の再燃例では、約半数の症例でラミブジンの再投与が必要で、再投与により炎症の沈静が得られている。

継続例には長期投与にて耐性株の出現がみられ、HBe 抗原陽性例に耐性株の出現率が高かった。また、耐性株が出現しても、肝炎増悪する症例は少なかったが、肝硬変症例で耐性株による肝不全死を経験した。

適応症例の検討が必要と思われる。

**研究協力者**

小林 正和 国立療養所中信松本病院  
内科医長

可後、多くの検討がされつつあるが、肝硬変に対する投与も含め、一定の見解が得られていないのが現状である。

今回、当院におけるラミブジン治療の成績を報告し、治療効果について検討した。

**A. 研究目的**

B 型慢性肝炎に対してラミブジン投与が保険認可され約 3 年が経過した。同薬剤は抗ウイルス効果により、B 型肝炎ウイルスマーカー改善、肝機能改善を示すことが報告されている。しかし、長期投与に伴う変異株の出現、中止後のウイルス再増殖に伴う再燃などが問題となる場合があり、慎重な経過観察が必要とされる。また、適応については、保険認

**B. 対象・方法**

対象は 2000 年 12 月から 2003 年 1 月までに、ラミブジン治療（100mg/日、連日投与）を開始した B 型慢性肝疾患 50 例（男性 35 例、女性 15 例、平均年齢 48.8 歳）。肝疾患の内訳は慢性肝炎 42 例、肝硬変 8 例（肝癌合併 4 例）で、HBe 抗原陽性例は 16 例であ

った。

HBV-DNA 定量は、bDNA 法、アンプリコア PCR 法で測定した。

YMDD 変異株の検出は直接塩基配列決定法を用いた。

## C. 研究結果

### 1. 治療状況

治療 50 例中、継続例が 18 例である（内服期間 6 から 36 ヶ月）。中止例が 27 例あり、そのうち中止後の再燃のため 9 例が再投与されている。

死亡は 5 例で、3 例が肝癌、1 例が肺癌にて亡くなっている。1 例は YMDD 変異株出現による肝不全で亡くなった。

治療開始後、5 例に肝癌が発見され、それぞれ治療を受けているが、内服は継続されている。

### 2. HBe 抗原および HBV-DNA の推移

1 年以上ラミブジン治療をうけた 46 症例の経過を表 1 にしめす。HBe 抗原陽性例では、治療後 1 年目の HBV DNA 陰性化は 50% の症例で得られるが、seroconversion(以下 SC)率は 31.1% (5/16) と低率であった。また、

長期使用により、再陽転化がみられた。この理由としては YMDD 変異株出現と考える。

一方、HBe 抗原陰性例では、HBV-DNA 陰性化が治療後 1 年目で 66% (20/30) と高率に得られた。陽転化する症例もあるが、治療後 2 年目でも DNA 陰性化率は 66% (10/15) と高率を維持し、2 年 6 ヶ月後でも同率であった。

### 3 YMDD 変異株出現の検討

YMDD 変異株出現は 50 例中 11 例に見られた。出現時期は 6 ヶ月 1 例、12 ヶ月 5 例、18 ヶ月 4 例、24 ヶ月までが 1 例である。HBe 抗原陽性例が 7 例、HBe 抗原陰性例が 4 例であり、HBe 抗原陽性例で高率に耐性株が出現している（図 1）。24 ヶ月目の時点での YMDD 変異株出現率は、HBe 抗原陽性例では 43.8% (7/16)、HBe 抗原陰性例では、13.3% (4/30) であった。また、臨床診断として、慢性肝炎 7 例、肝硬変 4 例である。YMDD 変異株出現による肝炎例（break-through hepatitis）は 4 例にみられ、1 例は肝不全により死亡した。また、1 例はアデフォビルの併用治療を行っている。

表 1. ラミブジン治療成績

#### (1) HBeAg 陽性 B 型慢性肝炎

	治療前	12 ヶ月後	18 ヶ月後	24 ヶ月後	30 ヶ月後
平均 ALT	112.1 IU/l	29.3 IU/l	30.4 IU/l	34.3 IU/l	35.3 IU/l
HBeAgSC*	0/16	5/16	5/11	4/8	0/3
HBV-DNA 陰性化	0/16	8/16	6/11	4/8	0/3

#### (2) HBeAg 陰性 B 型慢性肝炎

	治療前	12 ヶ月後	18 ヶ月後	24 ヶ月後	30 ヶ月後
平均 ALT	62.7 IU/l	23.1 IU/l	24.7 IU/l	32.5 IU/l	38.4 IU/l
HBV-DNA 陰性化	0/30	20/30	18/22	10/15	6/9

\*:seroconversion