

200400670A

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）

B型及びC型肝炎ウイルスの感染者に対する
治療の標準化に関する臨床的研究

平成16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 熊田 博光

平成17（2005）年3月

B型及びC型肝炎ウイルス感染者に対する治療の
標準化に関する臨床的研究

名 簿

班 長	熊田博光	国家公務員共済組合連合会 虎の門病院	副院長
臨床班分担研究者	沖田 極	山口大学医学部消化器病態内科学	教授
	清澤研道	信州大学医学部第2内科	教授
	恩地森一	愛媛大学医学部第3内科	教授
	山田剛太郎	川崎医科大学附属川崎病院肝臓・消化器病センター内科	副院長
	岡上 武	京都府立医科大学第3内科	教授
	泉 並木	武蔵野赤十字病院消化器科	部長
	茶山一彰	広島大学大学院分子病態制御内科学	教授
	竹原徹郎	大阪大学大学院医学系研究科分子制御治療学	助教授
	熊田 卓	大垣市民病院消化器科	部長
全国ブロック班研究者	沖田 極	山口大学医学部消化器病態内科学	教授
	豊田成司	札幌厚生病院消化器科	副院長
	鈴木一幸	岩手医科大学第一内科	教授
	熊田博光	国家公務員共済組合連合会 虎の門病院	副院長
	各務伸一	愛知医科大学消化器科内科	教授
	林 紀夫	大阪大学大学院医学系研究科分子制御治療学	教授
	恩地森一	愛媛大学医学部第3内科	教授
	坪内博仁	宮崎大学第二内科	教授
研究協力者	西口修平	大阪市立大学肝胆膵病態内科学	助教授
	四柳 宏	聖マリアンナ医科大学消化肝臓内科(現東大感染制御学)	講師
	折戸悦郎	名古屋市立大学大学院臨床分子内科	講師
	佐田通夫	久留米大学医学部第二内科	教授
	清家正隆	大分大学医学部第一内科	講師

[事務局]

虎の門病院 消化器科

〒213-8587 神奈川県川崎市高津区梶ヶ谷1-3-1

TEL: 044-877-5111

FAX: 044-860-1623

目 次

I. 総括研究報告

- B型及びC型肝炎ウイルスの感染者に対する治療の標準化に関する臨床的研究…………… 1
熊田 博光

II. 分担研究報告

1. 愛媛県におけるB型肝炎ウイルスゲノタイプDの感染状況…………… 13
恩地 森一
2. 東京西部地域におけるゲノタイプAのB型急性肝炎の実態調査…………… 15
泉 並木
3. B型慢性肝炎へのLamivudine,interferon sequential therapy…………… 17
岡上 武
4. B型肝炎に対するLamivudine治療中に出現した耐性ウイルスの動態…………… 21
熊田 博光
5. B型慢性肝炎の抗ウイルス療法と長期予後…………… 24
山田剛太郎
6. B型慢性肝炎のラミブジン治療と肝発癌抑制…………… 26
清澤 研道
7. 肝炎ウイルス検診要精検者の二次医療機関への受診状況に関する全国調査…………… 28
沖田 極
8. 経過観察開始時にALT値が基準値内のHCVキャリアの経過…………… 30
熊田 卓
9. 無症候性HCVキャリアの病態と経過からみた抗ウイルス療法の適応…………… 33
岡上 武
10. IFN治療の効果に及ぼす肥満の影響…………… 37
鈴木 一幸
11. 酸化ストレスに対するグリチルリチンおよび強力ネオミノファーゲンCの抑制効果…………… 41
沖田 極
12. 血漿アミノ酸分析を応用した肝線維化ステージ診断およびIFN治療効果の評価について…………… 43
各務 伸一
13. C型慢性肝炎に対するInterferon・Ribavirin併用療法時のウイルス学的不応例
の検討 —HCV core領域のアミノ酸配列の検討—…………… 45
熊田 博光

14. C型慢性肝炎のIFN・リバビリン併用療法時の貧血に対するエイコサペンタエン酸の検討—多施設共同研究—	47
	佐田 通夫
15. インターフェロンとリバビリンによるPKR, IL-8を介したHCV発現阻害	49
	恩地 森一
16. PEG-IFN/Ribavirin 併用治療における樹状細胞機能についての研究	51
	竹原 徹郎
17. C型慢性肝炎に対するインターフェロン+リバビリン療法	55
	茶山 一彰
18. Genotype 1b 型かつ高HCV RNA量のC型慢性肝炎に対するPEG-IFN α 2b・Ribavirin 併用療法による薬物動態と治療効果予測	57
	泉 並木
19. C型慢性肝炎のIFN治療におけるRibavirin濃度と治療効果	59
	清澤 研道
20. Genotype 2のC型慢性肝炎に対するInterferon・Ribavirin 併用療法の効果規定因子	61
	四柳 宏
21. C型慢性肝炎に対するIFNIFN α ・2b+Ribavirin 併用療法とNS5B領域の変異との関係についての検討	63
	折戸 悦郎
22. 高齢者C型慢性肝炎の抗ウイルス療法	65
	山田剛太郎
23. 「IFN著効例からの肝発癌に関する検討」	67
	西口 修平
24. A型肝炎ウイルスの臨床的及び分子遺伝学的検討	70
	四柳 宏
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	73
IV. 研究成果の刊行物・別刷	81

I. 総括研究報告

厚生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

B型及びC型肝炎ウイルスの感染者に対する治療の標準化に関する臨床的研究

主任研究者 熊田博光 国家公務員共済組合連合会虎の門病院 副院長

研究要旨；B型慢性肝炎に対する治療の標準化のガイドラインを作成するために過去5年間の治療施行例、無治療例についてアンケート調査を施行した。また治療施行例では各治療法の効果を検討した。これらのデータを基に年齢、HBe抗原の有無において2005年度版のガイドラインを作成した。またC型慢性肝炎の治療法においてPeg-interferon α 2b と Ribavirin の48週間併用療法が保険適応となりC型肝炎ウイルス(HCV)感染者に対する治療の標準化のガイドラインを改訂、修正した。Genotype 1型の高ウイルス量症例に対するinterferon(IFN)療法はPeg-IFN α 2b と Ribavirin の併用療法が基本となり、IFN単独長期投与、IFN α 2a 48週間投与が個々の症例の状況によって選択される。C型慢性肝炎に対しては、安全性と効果を考慮して、治癒目的の治療か、進展予防（発癌予防）の長期療法を選択すべきと考えられた。現在全国規模で施行されている節目および節目外検診において新たなHCV感染者の拾い上げが行われている。検診にて発見された新規症例が適切な二次医療機関を受診しC型慢性肝炎症例に対する治療がこのガイドラインに基づいて施行されることが望まれる。

個別研究においてはB型慢性肝炎に対する治療法(Lamivudine、IFN等)の長期的な治療成績の解析と基礎的研究が進められている。またC型慢性肝炎治療では今後治療の主体となるPeg-IFN α 2b と Ribavirin の併用療法の治療効果を予測する因子（ウイルス学的、免疫学的）の検討が臨床的、基礎的に施行されている。

実態調査協力施設

虎の門病院消化器科・山口大学医学部消化器病態内科学・信州大学医学部第2内科・愛媛大学医学部第3内科・川崎医科大学附属川崎病院肝臓病センター・京都府立医科大学第3内科・武蔵野赤十字病院消化器科・広島大学大学院分子病態制御内科学・大阪大学大学院医学系研究科分子制御学・大垣市民病院消化器科・札幌厚生病院消化器科・岩手医科大学第1内科・愛知医科大学消化器内科・宮崎大学第2内科・大阪市立大学肝胆膵病態内科学・聖マリアンナ医科大学消化器肝臓内科・名古屋市立大学大学院臨床分子内科・久留米大学医学部第2内科

2. C型慢性肝疾患に対する治癒を目指した治療法の標準化の確立—新たなガイドラインの作成—平成15年度に作成されたガイドラインに新たな治療法の追加と修正

3. C型肝炎患者からの発癌予防を目指した治療法の確立

4. 厚生労働省40歳以上の節目検診にて発見されたHCV陽性者の現状と治療の成果

上記の研究を目的として、全国でB型、C型肝炎の治療を専門としている主要大学あるいは病院（班員が所属）において、1998年から2003年に治療を開始したB型慢性肝炎症例および無治療で経過観察したB型慢性肝炎症例の実態を調査し、B型慢性肝炎症例に対する治療の標準化に関するガイドラインを作成する。また2003年度に作成したC型慢性肝炎の治療のガイドライン(2004年度版)に関しても班員に対してアンケート調査を施

A. 研究目的

I. 統一研究

1. B型慢性肝疾患に対する治療法の標準化の確立

行し、2005年度版のC型慢性肝炎の治療のガイドラインを作成する。

II、個別研究

- (1) B型急性肝炎と genotype との関係
- (2) B型慢性肝疾患に対する Lamivudine、IFN 治療の効果とウイルス学的検討
- (3) ALT 値正常の C型慢性肝炎症例の予後
- (4) C型慢性肝炎症例に対する IFN と Ribavirin 併用療法(Peg-IFN と Ribavirin の併用療法を含む)の作用に関する研究と治療効果の予測
- (5) 高齢のC型慢性肝炎症例に対する IFN の効果

B. 研究方法

I、統一研究

上記施設においてB型慢性肝炎に対する治療法とその治療効果について実態調査を行った。調査項目は以下の2つである。

- 1) 1998年から2003年までに治療を開始した症例の治療法と治療成績
- 2) 1998年から2003年の間無治療であった症例の解析

これらの治療法、治療成績をもとにB型慢性肝炎に対する治療法についてのガイドラインを作成する。

- 3) C型慢性肝炎に対する治療として2004年12月に保険適応となった Peg-IFN α 2b(Peg-intron) と Ribavirin 併用療法を含めた2005年度版のC型慢性肝炎に対する治療のガイドライン作成

II、個別研究

班員、班友の創意工夫に基づいて、それぞれの研究方法により施行した。

C. 研究結果

I、統一研究

1) B型慢性肝炎の治療法と治療成績

各施設より集められた1998年から2003年

に治療を開始した症例と同期間に無治療であった症例2871例のデータを解析した。(表1) 治療施行例は1501例(この内複数回施行例316例)、無治療例1370例であった。治療施行例1501例の背景は男:女=1125:376、年齢7-82歳(中央値44歳)、肝組織像 Staging F0-1/2/3/4=270/384/341/156、Genotype A/B/C/others=44/59/970/12、HBe 抗原陽性:陰性=845:537であった。一方無治療例1370例の背景は男:女=780:590、年齢0-88歳(中央値44歳)、肝組織像 Staging F0-1/2/3/4=119/85/70/32、Genotype A/B/C/others=8/33/208/2、HBe 抗原陽性:陰性=423:861であった。

A) 年齢別、HBe 抗原陽性陰性別の治療法

各年齢別に治療法について検討した。29歳以下474例では、無治療例53%、Lamivudine 治療例13%、IFN21%、その他10%であった。30-39歳633例では、無治療例45%、Lamivudine 治療例25%、IFN18%、その他9%であった。40-49歳以下640例では、無治療例45%、Lamivudine 治療例31%、IFN23%、その他8%であった。50-59歳以下649例では、無治療例50%、Lamivudine 治療例31%、IFN10%、その他7%であった。60歳以上368例では、無治療例47%、Lamivudine 治療例33%、IFN6%、その他10%であった。治療例では年齢とともにLamivudine 治療例が増加し、IFN 使用例が減少していた。

一方HBe 抗原陽性例で治療を施行した766例症例ではLamivudine 48%、IFN 37%、ステロイド離脱2.7%、その他12%であった。またHBe 抗原陰性例で治療を施行した537例症例ではLamivudine 61%、IFN 15%、その他15%であった。

B) インターフェロン療法の治療成績

HBe 抗原陽性症例に対してIFN 療法が施行された286例について解析した。286例中現在もIFN 投与中の症例と効果判定ができなかった46例を除いた240例で解析した。

投与期間は中央値24週(0.6-235週)であり、投与量は中央値456IU(16-4758IU)であった。効果判定は2004年8月の時点でHBe抗原陰性、ALT値正常、HBV DNA量がbdNA <0.7 Meq/mLまたはTMA <5 LGE/mLの場合を著効とした。全症例の著効率は18%(43/240)であった。年齢別に著効率をみると35歳以下では25%(30/120)、36歳以上では11%(13/106)であり35歳以下で著効率が高かった。

一方HBe抗原陰性症例に対するIFN療法では、81例に投与がなされていた。この内効果判定がなされた55例の治療効果について検討した。投与期間は中央値27週(2-297週)であり、投与量は中央値420IU(18-1476IU)であった。効果判定は2004年8月の時点でALT値正常、HBV DNA量がbdNA <0.7 Meq/mLまたはTMA <5 LGE/mLの場合を著効とした。全例での著効率は33%(18/55)であった。年齢別に著効率をみると35歳以下では42%(8/19)、36歳以上では28%(10/36)でありHBe抗原陽性症例と同様に35歳以下で著効率が高かった。

C) Lamivudine 療法の治療成績

HBe抗原陽性症例に対してLamivudine療法が施行された367例について解析した。367例中53例が中止されていたが、そのほかの症例は継続投与中であった。投与期間は中央値97週(3-339週)であった。効果判定は投与中の症例も含め2004年8月の時点でALT値正常、HBV DNA量がbdNA <0.7 Meq/mLまたはTMA <5 LGE/mLの場合を著効とした。全症例の著効率は61%(186/305)であった。HBe抗原の陰性化率は47%(140/296)、HBe抗原の陰性化を認めかつ著効であった症例は34%(105/305)であった。またBreakthrough hepatitisは32%(90/283)で認められ

た。

一方HBe抗原陰性症例に対するLamivudine療法では、537例に投与がなされていた。537例中37例が中止されていたが、そのほかの症例は継続投与中であった。投与期間は中央値103週(1-348週)であった。効果判定は投与中の症例も含め2004年8月の時点でALT値正常、HBV DNA量がbdNA <0.7 Meq/mLまたはTMA <5 LGE/mLの場合を著効とした。全症例の著効率は63%(267/423)であった。一方Breakthrough hepatitisは17%(45/229)で認められた。

2) B型慢性肝炎の治療法に関するアンケート調査

班員10名に対してB型慢性肝炎の治療に対するアンケート調査を施行した。(複数回答あり)その結果を以下に記載する。

(A) 20-25歳以下:原則的に経過観察
4人

(B) 35-40歳以下

① HBe抗原陽性

IFN療法 10人

Lamivudine療法 7人

ステロイド離脱療法 3人

② HBe抗原陰性

IFN療法 10人

Lamivudine療法 7人

(C) 35-40歳以上

① HBe抗原陽性

Lamivudine療法 10人

IFN療法 8人

ステロイド離脱療法 3人

② HBe抗原陰性

Lamivudine療法 10人

IFN療法 7人

その他IFN療法に関してはウイルス量が107以下の場合、35-40歳以下のLamivudine療法に関しては短期投与または組織像でF2以上の場合との意見も出された。

3) C型慢性肝炎の治療法に関するアンケート調査

班員10名に対してC型慢性肝炎の治療に対するアンケート調査を施行した。(複数回答あり) その結果を以下に記載する。

Genotype 1, 低ウイルス量:

IFN (24週間) 7人

Peg-IFN α 2a: Pegasys (24-48週間) 6人

Consensus IFN (48週間) 1人

Genotype 1, 高ウイルス量:

Peg-IFN α 2b: Peg-Intron + Ribavirin (48週間) 10人

IFN 長期 (2年間) 8人

Peg-IFN α 2a*: Pegasys (48週間) 6人

IFN α 2b (Intron) + Ribavirin (48週間) 2人

Consensus IFN* (48週間) 1人

*ウイルス量が中等量(100-500KIU/ml の症例)

Genotype 2, 低ウイルス量:

IFN (24週間) 9人

Peg-IFN α 2a: Pegasys (24-48週間) 7人

Genotype 2, 高ウイルス量:

IFN α 2b (Intron) + Ribavirin (24週間) 10人

Peg-IFN α 2a: Pegasys (48週間) 6人

IFN (24-48週間) 6人

Consensus IFN (24-48週間) 3人

II、個別研究

(1) B型肝炎

恩地らは、愛媛県におけるHBV genotype Dの感染状況を検討し、genotype Dの症例はHBV carrierの9%、B型急性肝炎の21%に見られること、genotype Dの急性肝炎は1980年以降に認められていることを報告した。泉らは東京西部地区におけるgenotype AのB型急性肝炎について検討し、B型急性肝炎の50%以上がgenotype Aであること、感染経路としては性行為感染(同性間、異性間ともにあり)が多いこと、genotype A

の急性肝炎ではHBs抗原の陰性化が遅いことを報告した。岡上らは、B型慢性肝炎に対するLamivudineとIFNのsequential therapyの治療効果を検討し、治療終了24週間後のvirological responder (HBV DNA量が 10^5 未満の症例)が45%、biological responder (ALT値の正常化)が57%であり、治療の有用性を示唆した。熊田(博光)らは、B型慢性肝炎に対するLamivudine治療中に出現する各種耐性ウイルス(YIDD, YVDD, rt180M)を定量する系を用いてAdefovir dipivoxil(ADV)投与例、IFN投与例およびLamivudine中止例で検討した。ADV投与例ではYIDD, YVDD, rt180Mの減少率に差を認めなかったが、中止例でHBe抗原の陰性化した症例では耐性ウイルス量の減少が起こっていることを明らかにした。山田らは、IFN長期投与(12-48週間)したB型慢性肝炎、肝硬変症例の治療効果を検討し、35歳未満で効果が高いことを報告した。また35歳以上では肝硬変への進展抑制、発癌抑制にはLamivudineの使用が望ましいことを報告した。清澤らは、多施設から集計したB型慢性肝炎、肝硬変症例2822例(Lamivudine治療例638例、Lamivudine非治療例2138例)を解析(Kaplan-Meier法)しLamivudine治療群で有意に肝発癌率を低下させる($P<0.001$)ことを示した。

(2) C型肝炎

岡上らは、無症候性キャリア(HCV RNA陽性で1年以上、ALT値30IU/L以下、血小板15万以上)の予後について検討し、90%の患者で肝組織はF1/A1以下で肝線維化の進展は遅く肝癌発癌も極めて少ないと報告した。しかし5年以内に30%の症例ではALT値が持続高値になり、この時点で再度評価が必要であると報告した。熊田(卓)らはALT値が観察開始時に35IU/L以下であった症例について検討し、ALT値が低値であるほどその後のALTの異常出現率は低率であ

ること、ウイルス量および血小板値が高値であるほどその後の ALT の異常出現率は低率であると報告した。鈴木らは、IFN- α 2b と Ribavirin 併用療法施行症例における治療効果と肥満について検討し、治療効果には肥満の影響が関与し投与量についても再検討する必要性を報告した。沖田らは、グリチルリチンが HCV 誘導性の酸化ストレスに及ぼす効果について検討し、グリチルリチンが誘導する GSH が HCV 蛋白、あるいは刺激によって増幅される酸化ストレスを抑制すると報告した。各務らは、アミノ酸バランスと慢性肝疾患の病態を検討し、血漿アミノ酸濃度を利用した複合指標 (AminoIndex) を算出することにより肝の線維化を予測することが可能であること、IFN 投与終了時における HCV-RNA 消失群では IFN 投与開始時の BCAA が非消失群に比べて有意に高いことから、血漿アミノ酸濃度を分析することによりある程度治療効果の予測が可能になると報告した。熊田 (博光) らは、IFN- α 2b (Peg-IFN α 2b を含む) と Ribavirin 併用療法施行症例において投与中一度も HCV RNA が陰性化しないウイルス学的不応例について検討し、HCV core 領域の 70 番目と 91 番目のアミノ酸置換が関係すると報告した。佐田らは、IFN と Ribavirin 併用療法施行症例において貧血とエイコサペンタエン酸の関与について検討し、EPA の投与が Hb の低下を抑制すること、赤血球変形能への影響を減少させることを報告した。恩地らは、IFN の抗ウイルス作用増強剤である Ribavirin の Protein kinase R (PKR), Interleukin-8 (IL-8) への影響を AdenoT7, 持続発現細胞株を用いた HCV 発現システムにおいて検討し、IFN は PKR を誘導し HCV 蛋白の発現を低下させること、Ribavirin は IFN との併用により、IL-8 産生を亢進させ HCV 排除に関与している可能性を報告した。竹原らは、Peg-IFN と Ribavirin 併用療法にお

ける樹状細胞機能について検討し、IFN- α と Ribavirin は樹状細胞に直接作用し、樹状細胞による Th1 反応誘導を増強させること、その機序として樹状細胞の IL-12 産生の亢進、IL-10 産生の抑制、樹状細胞により活性化された T 細胞の IL-2 産生亢進が関与していると報告した。茶山らは、IFN- α 2b と Ribavirin 併用療法において IFN 量を 6MU と 10MU 群にわけた Randomized Control Study を施行し、両群間に著効率の差を認めないことを報告した。泉らは、Genotype 1b 型・高ウイルス量の C 型慢性肝炎に対して、Peg-IFN α 2b と Ribavirin 併用療法を施行した著効症例を検討し、ウイルス学的著効 (SVR) に治療前の HCV RNA 量や血中 IFN 濃度または Ribavirin 濃度との関連はみられないこと、SVR を得られない negative predictive value は HCV RNA 量が開始時よりも 12 週で 2log あるいは 16 週で 3 log 低下しない場合に予測可能であると報告した。清澤らは、C 型慢性肝炎に対する IFN と Ribavirin 併用療法において、血中 Ribavirin 濃度と治療効果について解析し、1 週目と 8 週目の Ribavirin 濃度が高い症例で Ribavirin を中止・減量する可能性が高くなるが、Ribavirin 減量例でも治療を完遂すれば著効率は低下しないことを報告した。四柳らは、Genotype 2 の C 型慢性肝炎に対する IFN と Ribavirin 併用療法の効果規定因子について検討し、治療前の血清 HCV-RNA 量が重要であると報告した。また治療 4 週目の Ribavirin 血中濃度も治療効果に影響を及ぼす可能性があることを示した。折戸らは、C 型慢性肝炎に対する IFN と Ribavirin 併用療法における治療効果と HCV の NS5B 領域の変異との関係について検討し、治療効果と関連する治療前および治療中の NS5B 領域の変異はみられなかったと報告した。山田らは、高齢者 C 型慢性肝炎 (65 歳以上) の Peg-IFN α 2a 療法について検討

し、低用量投与では治療の継続が容易で、投与中の ALT 安定化は高用量投与に劣らず可能であったと報告した。西口らは、C型肝炎患者で IFN 著効例からの肝発癌に関する検討を行い、治療前肝線維化と肝発癌までの所要期間に相関は認めなかったが、著効例の肝癌組織に HBV DNA の組み込みを認める症例も存在したと報告した。

四柳らは、A 型肝炎ウイルスの臨床的および分子遺伝学的検討を行い、本邦の A 型肝炎患者の大多数は Genotype IA の感染が原因となっていること、原因ウイルスはいくつかの集団に分類され、経年的に変異を起している傾向が認められること、感染の主因が飲食物からの経口感染から感染者間の二次感染へと変化してきていることを報告した。

(3) 検診

肝炎ネットワーク構築全国ブロックからの報告(全国ブロック責任者沖田)として「肝炎ウイルス検診要精検者の二次医療機関への受診状況に関する全国調査」の結果が報告された。B 型肝炎の節目検診、節目外検診での陽性率はそれぞれ 0.97%、2.2%、C 型肝炎ではそれぞれ 1.1%、1.4%であった。B 型肝炎では北海道、東北地方、九州地方で陽性率が高い傾向であり、C 型肝炎では西日本で陽性率が高かった。次に肝炎検診について全国調査を行ったところ都道府県の回答率は 89%、政令指定都市の回答率は 31%であった。節目、節目外検診における B 型肝炎要精検者(17,309 人)中で二次医療機関への受診の有無が調査可能であった 7,626 人のうち実際に二次医療機関への受診率は、77%(5,887 人)であった。このうち二次医療機関として「かかりつけ医」に受診した割合は 47%であった。一方節目、節目外検診における C 型肝炎要精検者(17,931 人)中で二次医療機関への受診の有無が調査可能であった 8,172 人のうち実際に二次医療機関へ

の受診率は、85% (6,980 人)であった。このうち二次医療機関として「かかりつけ医」に受診した割合は 44%であった。C 型肝炎では二次医療機関にて何らかの治療を受けたのは 1,786 人(25.6%)でありこの内 IFN 療法を受けた割合は 13.3% (237 人)であった。

D. 考察

I、統一研究

B 型肝炎に対する治療の標準化ガイドラインの作成を目的とし、最近 5 年間の治療例、非治療例の実態調査を施行した。特に治療例においては治療法と治療成績を検討した。また C 型肝炎に対しては今年度 Peg-IFN α 2b と Ribavirin の併用療法が保険適応となったことを考慮し、昨年度提示した治療の標準化ガイドラインを補足、修正した。

1) B 型肝炎の治療

B 型肝炎の治療において重要な因子は、いくつかあげられる。ウイルス側の因子としてウイルス量、genotype、HBe 抗原の有無、生体側の因子として性別、年齢等が考えられる。各班員のアンケート調査にても重要な因子として年齢と HBe 抗原の有無が示された。現在の治療の主体は抗ウイルス療法であり特に IFN と Lamivudine はその治療の主体となっている。ただし両剤にはその適応と使用時期には違いが認められ、上記種々の因子を検討し個々の患者に適した治療法を選択していく必要がある。今回の研究班では年齢、ウイルス量と HBe 抗原の有無をもとに平成 16 年度の B 型肝炎に対する治療の標準化のガイドラインを作成した。(図 1) 若年症例では、自己の免疫力によって HBe 抗原の陰性化や肝炎の収束が期待されるため Lamivudine の長期投与以外の方法(IFN 長期間歇、ステロイド離脱療法や IFN、短期の Lamivudine 治療を組み合わせる方法)で肝炎の沈静化を図ることを基本とした。(表 2) 中高年では、Lamivudine の長期投与を基本治療とした。(表 3) しかし Lamivudine 耐性ウイルスによる肝炎が認められた場合には Adefovir dipivoxil の投与(または

Entecavir) を行う必要がある。

2) C 型慢性肝炎の治療

2003 年度に作成した C 型肝炎に対する治療の標準化のガイドラインを補足、修正した。(表 4、5) 今回は Genotype 1 の高ウイルス量症例に対して Peg-IFN α 2b と Ribavirin 4 8 週間併用療法が保険適応になり Genotype 1 の高ウイルス量症例ではこの治療が基本となる。また IFN 単独長期(2 年間)、Peg-IFN α 2a(4 8 週間)等の治療も症例によっては優先される。ただし Peg-IFN α 2a はウイルス量 500 KIU/mL 以上の高ウイルス量症例では効果が少なく 500 KIU/mL 以下の症例を適応とした。IFN 単独長期投与は Peg-IFN α 2b と Ribavirin の併用療法が施行できない症例で優先される治療法である。

Genotype 1 の低ウイルス量の症例は初回投与の場合 IFN (24 週間)、Peg-IFN α 2a (24-48 週間)投与とした。Genotype 2 の低ウイルス量の症例は初回投与の場合 IFN (8-24 週間)、Peg-IFN α 2a (24-48 週間)投与とした。Genotype 2 の低ウイルス量症例で早期に RNA が陰性化した場合は短期投与も考慮すべきとした。Genotype 2 で高ウイルス量症例では、低ウイルス症例よりも治療効果が劣るため IFN(Intron A)と Ribavirin 併用療法(24 週間)、IFN 単独長期(24-48 週間)、Peg-IFN α 2a (48 週間)投与が必要である。

一方 C 型慢性肝炎に対する IFN の再治療の原則は、初回治療の無効例の要因を検討し、治療目的の治療か、進展予防(発癌予防)の少量長期療法を選択すべきである。治療目的の治療の再投与症例では Genotype 1 の高ウイルス量症例の場合、初回投与と同様の治療方針となる。また Genotype 1 の低ウイルス量症例と Genotype 2 の再投与症例では、IFN(Intron A)と Ribavirin 併用療法(24 週間)、Peg-IFN α 2a (48 週間)、IFN 単独長期(48 週間)が適切と判断した。さらに 1b 型、高ウイルス量の Peg-IFN と Ribavirin 併用療法の非適応症例に対する IFN 単独長期療法のガイドライン(図 2)を提示した。血清 HCV RNA の陰性化が困難な症例では維持目的(進展予防、発癌予防)での IFN 長期少量間歇投与も考慮すべきである。

2) IFN 無効例、非適応例に対する治療

治療のガイドラインとして 2004 年度版に 1. ALT 値 100IU/L 以下の症例に対しては、第一選択はウルソ 600mg、2. ALT 値 100IU/L 以上の症例に対しては、第一選択は SNMC(40-100ml/日)+ウルソ 600mg として提示している。

3) C 型慢性肝炎の治療の目標

1. C 型慢性肝炎 grade 1 (F1) では、持続的に正常値の 1.5 倍以下に control する。
2. C 型慢性肝炎 grade 2-3 (F2~F3) では、極力正常値に control することである。(図 3)

そして C 型慢性肝炎に対しては、安全性と効果を考慮して、治療目的の強い治療か、進展予防(発癌予防)の長期療法(インターフェロンあるいは肝底護剤)を選択すべきと思われる。

II、個別研究

- (1) B 型急性肝炎は、都市部において Genotype A の感染が広がってきている。Genotype A の B 型肝炎は慢性化の危険性があるためその疫学、予防、治療は今後検討すべき課題である。
- (2) B 型慢性肝炎の治療法とその成績について報告がなされた。Lamivudine の投与は本邦の多数例の解析においても発癌率を低下させることが明らかになった。しかし Lamivudine には耐性ウイルス出現による肝炎再燃の問題点があるが、新たな核酸アナログ製剤である Adefovir dipivoxil の投与も可能となり Lamivudine 治療も新たな局面を迎えている。一方若年症例(35 歳以下)での治療法は、その将来的予後を考え Lamivudine 長期投与以外の方法が第一選択となる。この際 HBe 抗原陽性の症例では IFN 療法をはじめとするいくつかの治療法を適切な時期に使用し、また治療を組み合わせる行うことによって治療成績を向上させる必要がある。この点に関しては今後も検討していく必要がある。
- (3) 無症候性キャリアと考えられる C 型慢性肝炎患者に対してはその長期的経過を明らかにし、抗ウイルス剤の必要性と効果(特に IFN と

Ribavirin 併用療法)については今後も検討していきたい。

- (4) 本邦において IFN と Ribavirin 併用療法は C 型慢性肝炎に対して最も効果のある治療法であるが、24 週間の投与では Group 1 の高ウイルス症例で約 20%の完全著効率であった。2004 年に Genotype 1 の高ウイルス量症例に対して Peg-IFN α 2b と Ribavirin 併用療法(48 週間)の治療が保険適応となり今後の治療の中心となるものと考えられる。この際の治療効果を予測するものとして、ウイルス学的遺伝子の検討、ウイルスの治療後の動態、生体側の免疫的反応性等について報告がなされた。併用療法の治療効果に関与する因子(Genotype 1 の高ウイルス量症例)は IFN 単独投与とは違うことが明らかになってきており今後も症例を増やし検討していく必要がある。
- (5) 患者層の高齢化に伴い C 型慢性肝炎高齢者に対する IFN 治療の効果と適応についての研究も必要である。SUMC や UDCA の治療成績、予後も検討し、種々の治療の成績を集積し、解析していく必要がある。
- (6) 検診については、C 型肝炎キャリアと診断された症例の二次医療機関として肝臓専門医のいる病院への受診率は高くない。発見された症例が適切な医療機関を受診し適切な治療を受け

ることができるようになることが今後の課題である。

E. 結論

今年度は B 型慢性肝炎に対する治療の標準化のガイドラインを作成した。B 型肝炎の治療は年齢、ウイルス量、HBe 抗原の有無等の因子を考慮して治療していく必要がある。また新たな核酸アナログ製剤の出現もあり、今後も治療法の検討が必要である。また C 型慢性肝炎の治療に関しては、Peg-IFN α 2b と Ribavirin 併用療法が保険適応になったことを踏まえ、2004 年度版の治療の標準化のガイドラインを改訂した。さらに 1b 型、高ウイルス量の Peg-IFN と Ribavirin 併用療法の非適応症例に対する IFN 単独長期療法のガイドラインを提示した。C 型慢性肝炎に対しては、安全性と効果を考慮して、治癒目的の強い治療か、進展予防（発癌予防）の長期療法（インターフェロンあるいは肝庇護剤）を選択すべきとした。

今後これらのガイドラインを基に B 型、C 型肝炎の治療が進められ、医療格差の是正、医療経済への効率的還元がなされるものと考えられる。またこれらのガイドラインを基に今後治療を進めていくが、その治療効果を常に検討しながら改訂していく必要がある。

表1. 平成16年度厚生科学研究費補助金B型慢性肝疾患に対する治療方法と成績
施設毎の登録症例数

1998年～2003年までに登録したB型慢性肝疾患 施設名	治療あり	治療なし	計
1. 虎の門病院消化器科	827	229	1056
2. 武蔵野赤十字病院消化器科	105	22	127
3. 聖マリアンナ医科大学消化器肝臓内科	91	78	169
4. 大垣市民病院消化器科	99	246	345
5. 信州大学医学部第二内科	32	280	312
6. 名古屋市立大学大学院臨床分子内科	42	44	86
7. 川崎医科大学付属川崎病院	168	125	293
8. 広島大学大学院分子病態制御内科学	75	47	122
9. 京都府立医科大学第三内科	161	88	249
10. 大阪市立大学肝胆脾病態内科	125	69	194
11. 大阪大学医学部総合診療部	27	29	56
12. 山口大学医学部消化器病態内科学	48	20	68
13. 愛媛大学医学部第三内科	49	76	125
14. 久留米大学医学部第二内科	24	17	41
	1873	1370	3243

図1. B型慢性肝炎の治療方針(新)

1. 若年では

インターフェロン長期間歇療法

ステロイド、インターフェロン、ラミブジン短期の併用療法

2. 中高年では

ラミブジン療法 → break through(にはアデフォビル
または(エンテカビル)

表2. 平成16年度B型慢性肝炎の治療ガイドライン

35歳未満

HBV-DNA	≥ 8 LGE/mL	< 8 LGE/mL
e抗原陽性	①IFN長期間歇 ②CS WT+Lamivudine (短期) ③CS WT+ IFN ④Lamivudine (短期)+IFN	①CS WT+Lamivudine (短期) ②CS WT+ IFN ③IFN長期間歇
e抗原陰性	経過観察	経過観察

(進行例はLamivudine)

表3. 平成16年度B型慢性肝炎の治療ガイドライン

35歳以上

HBV-DNA	≥ 8 LGE/mL	< 8 LGE/mL
e抗原陽性	①Lamivudine ②IFN長期間歇	Lamivudine
e抗原陰性	Lamivudine	Lamivudine

表4. 平成16年度C型慢性肝炎の治療ガイドライン
初回投与

初回投与	Genotype 1	Genotype 2
高ウイルス量 1 Meq/mL 100 KIU/mL 以上	Peg-IFN α 2b : Peg-Intron + Ribavirin (48週間) * IFN長期(2年間) ** Peg-IFN α 2a : Pegasys (48週間)	Intron A + Ribavirin (24週間) Peg-IFN α 2a : Pegasys (48週間) * IFN (24-48週間)
低ウイルス量 1 Meq/mL 100 KIU/mL 未満	IFN (24週間) Peg-IFN α 2a : Pegasys (24-48週間)	IFN (8-24週間) Peg-IFN α 2a : Pegasys (24-48週間)

*Peg-Intron + Ribavirin 非適応症例

**高ウイルス症例のうち中等度(100-500 KIU/mL)の症例

表5. 平成16年度C型慢性肝炎の治療ガイドライン
再投与

再投与	Genotype 1	Genotype 2
高ウイルス量 1 Meq/mL 100 KIU/mL 以上	Peg-IFN α 2b : Peg-Intron + Ribavirin (48週間) Peg-IFN α 2a : Pegasys (48週間) IFN長期(2年間)	
低ウイルス量 1 Meq/mL 100 KIU/mL 未満		Intron A + Ribavirin (24週間) Peg-IFN α 2a : Pegasys (48週間) IFN (48週間)

図2.

1b型、高ウイルス量のPeg-IFN + Ribavirin 非適応症例に対する
IFN単独長期療法のガイドライン (2005年度)

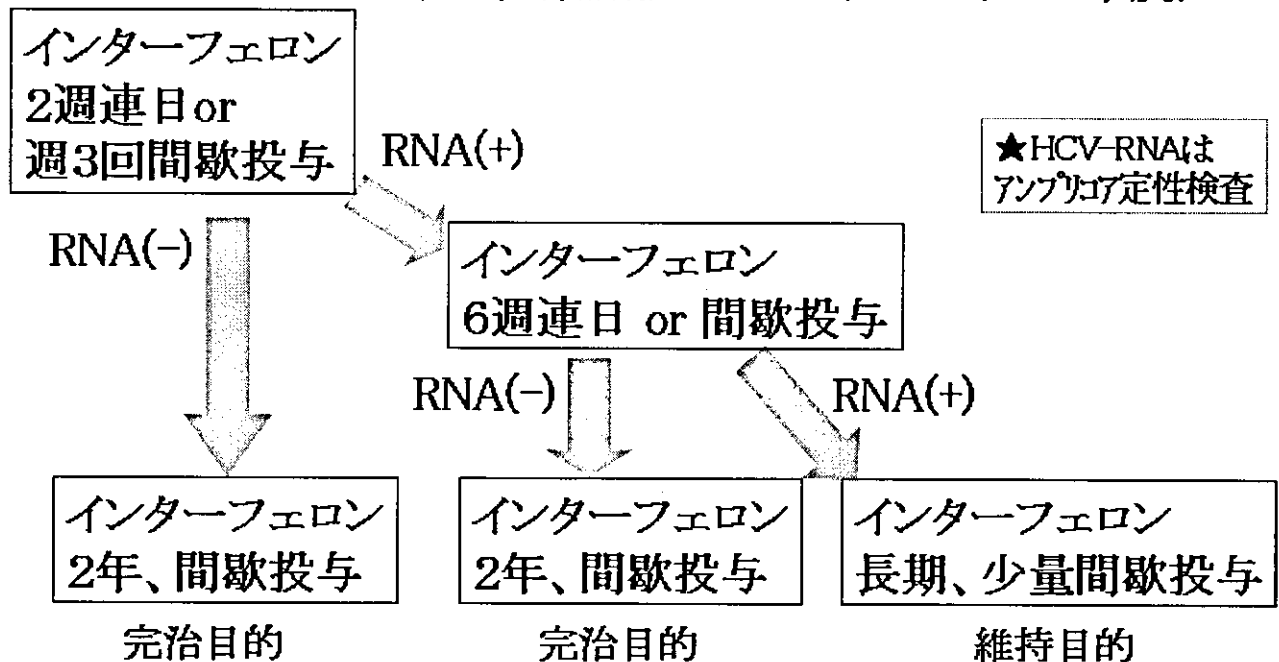


図3.

C型慢性肝炎の血清トランスアミナーゼの
目標値

1. C型慢性肝炎 grade 1 (F1)では、持続的に
正常値の1.5倍以下にcontrol する。
2. C型慢性肝炎 grade 2-3 (F2~F3)では、
極力正常値にcontrol する。

II. 分担研究報告

厚生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

愛媛県における B 型肝炎ウイルスゲノタイプ D の感染状況

分担研究者 恩地森一 愛媛大学医学部第三内科 教授

研究要旨：愛媛県における B 型肝炎ウイルス(HBV)ゲノタイプ D の感染状況を明らかにする目的で、B 型肝炎ウイルス(HBV)ゲノタイプ C 及び D の年代別 HBV ゲノタイプ分布を検討した。対象-1 は HBV キャリア 234 例(ゲノタイプ C184 例、D50 例)である。対象-2 は 1980 年以降発生した HBV 初感染の B 型肝炎ウイルス(HBV)ゲノタイプ D 39 例である。HBV ゲノタイプは EIA 法、PCR-RFLP 法で決定した。対象-1 において、ゲノタイプ C は各出生年ほぼ均一な分布を示した。一方、ゲノタイプ D は出生 1952 年から 1986 年に分布していたが、1973-75 年に 33 例(全体の 66%)と集中がみられた。対象-2 の HBV ゲノタイプ A、B、C、D 分布は各 4、3、24、8 例(21%)であり、ゲノタイプ D 例は 1980 年より現在までみられた。以上より、愛媛県において HBV ゲノタイプ D は 1970 年代に拡散し、現在も感染が持続している。

共同研究者

堀池典生：愛媛大学医学部第三内科助教授
道堯浩二郎：愛媛大学医学部光学医療診療部
助教授
松浦可奈：愛媛大学医学部第三内科大学院
生

感染が持続していることが明らかになった。今後、その感染予防対策が必要である。

HBV ゲノタイプ D による急性肝炎の予後は慢性化及び劇症化に乏しく比較的良好と思われたが、今後多数例での解析が必要である。

文献

- 1) T Duong, N Horiike, K Michitaka, et al: Comparison of genotype C and D hepatitis B virus in Japan: a clinical and molecular biological study. J Med Virol 72:551-557,2004
- 2) K Michitaka, N Horiike, Y Chen, et al: Gianotti-Crosti syndrome caused by acute hepatitis B virus genotype D infection: case report. Int Med 43:696-699,2004

A. 研究目的

愛媛県における B 型肝炎ウイルス(HBV)ゲノタイプ D の感染状況を明らかにする目的で、B 型肝炎ウイルス(HBV)ゲノタイプ C 及び D の年代別 HBV ゲノタイプ分布を検討した。

B. 研究方法

対象-1 は HBV キャリア 234 例(ゲノタイプ C184 例、D50 例)である。出生年は 1941 年より 1986 年である。対象-2 は 1980 年以降発生した HBV 初感染の B 型肝炎ウイルス(HBV)ゲノタイプ D 39 例である。HBV ゲノタイプは EIA 法、PCR-RFLP 法で決定した。

C. 研究結果

対象-1 において、ゲノタイプ C は各出生年 1-12 人、平均 4.2 人でほぼ均一な分布を示した。一方、ゲノタイプ D は 1952 年から 1986 年に分布していたが、1973-75 年に 33 例(全体の 66%)と集中がみられた。

対象-2 の HBV ゲノタイプ A、B、C、D 分布は各 4、3、24(61%)、8 例(21%)であった。ゲノタイプ D 例は 1980 年より現在までみられた。ゲノタイプ D と C 間で、年齢、性比、最大 GPT 値、最低 Prothrombin 値に差はなかった。ゲノタイプ D と C の各 1 例で HBs 抗原の慢性化例をみた。劇症例をゲノタイプ D と C で各 1、3 例でみた。

D. 考察

愛媛県における HBV キャリアにおいては本邦には稀な HBV ゲノタイプ D が 9%存在すること及び 1970 年代に流行した Gianotti 病が HBV ゲノタイプ D であることを報告してきた 1)2)。しかし、その感染拡散状況については不明である。今回の検討で 1970 年代に拡散した HBV ゲノタイプ D 感染がその後も終息せず

E. 結論

愛媛県における B 型肝炎ウイルス(HBV)ゲノタイプ D の感染状況を明らかにする目的で、急性肝炎例及び HBV キャリアの年代別 HBV ゲノタイプ分布を検討し、以下の成績を得た。

1. HBV ゲノタイプ D 例は、B 型肝炎ウイルス(HBV)ゲノタイプ D による急性肝炎の 21%にみられた。
 2. HBV ゲノタイプ D による B 型肝炎ウイルス(HBV)ゲノタイプ D による急性肝炎は 1980 年より現在まで発生している。
- 以上より、愛媛県において HBV ゲノタイプ D は 1970 年代に拡散し、現在も感染が持続している。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) T Duong, N Horiike, K Michitaka, et al: Comparison of genotype C and D hepatitis B virus in Japan: a clinical and molecular biological study. J Med Virol 72:551-557,2004
- 2) K Michitaka, N Horiike, Y Chen, et al: Gianotti-Crosti syndrome caused by acute hepatitis B virus genotype D infection: case report. Int Med 43:696-699,2004

2. 学会発表

第 82 回日本消化器病学会四国支部例会

HBV genotype D による Gianotti 病の一例
愛媛大学第三内科 松浦可奈、恩地森一、他

H. 知的財産権の出願登録状況
今回の研究内容については特になし。