

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

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

分担研究者 泉 並木 武蔵野赤十字病院消化器科 部長

研究要旨：東京西部地域における genotype A の B 型急性肝炎の実態と病態に関する研究を行った。500 床以上の東京都下基幹病院の消化器内科に入院した急性肝炎の症例数と B 型肝炎の閉める割合をアンケート調査した。急性肝炎の症例数および B 型急性肝炎例数は若干の増加がみられた。当科に入院した B 型急性肝炎例の genotype を調べたところ、ここ 2～3 で急激に増加し、半数以上を占めていた。sub-genotype を検査しえた例は全例 genotype Ae 型であった。23 歳の女性が交際中の日本人から感染した例の遺伝子配列を解析すると 99.9%の核酸配列が一致し、同一感染源と判定された。感染源男性も日本人からの感染であった。Genotype A は HBs 抗原陽性期間が長く、今後国内で日本人とおして感染する例の増加が危惧され、若年者に対するワクチン接種など感染防止対策が必要と考えられる。

共同研究者

朝比奈靖浩 武蔵野赤十字病院 消化器科副部長
土谷 薫 武蔵野赤十字病院 消化器科 医員

A. 研究目的

近年、東京を中心として海外由来の genotype A の B 型急性肝炎が増加していることが指摘されている。東京都下での実態調査を行い、genotype A の感染経路や病態の特徴を把握することを目的とした。さらに、sub-genotype の検索や、感染源とおもわれる症例について、遺伝子配列を解析し、感染様式についての検討を行った。

B. 研究方法

(1) 東京都下における基幹病院のアンケート調査

東京都下の 500 床以上の 4 つの基幹病院の消化器内科にアンケートを依頼し、急性肝炎の成因別実態調査を行った。

(2) 当院で加療した急性 B 型肝炎症例について、genotype の測定を行い、年次推移を検討した。また、genotype A の症例では感染経路や予後・治療法について詳細に検討した。また、genotype A では慢性化してキャリアになる例があると指摘されていることから、臨床経過について詳細に調べた。

(3) 日本人の間で性行為によって感染したと思われる症例について、B 型肝炎ウイルスの preS、S 領域の遺伝子配列を解析し、同一感染源からのものか否かを解析した。また、それぞれの genotype A の症例についてアジア・アメリカ(Aa)型かヨーロッパ(Ae)型かの検討を行った。

(4) 急性肝炎患者からの二次感染が発生するとすれば、ウイルスが血中に残存する期間が長いと考えられる。HBs 抗原の持続期間や HBs 抗体出現までの期間に genotype による差がみられるか否かについて、Kaplan-Meier 法で検討した。

(倫理面への配慮)

患者様の臨床経過や検査成績は個人が特定できないように、プライバシーの確保を十分配慮した。また、血液中のウイルスについての詳細な解析を行うにあたって、本人の同意を文書にて得た。

C. 研究結果

(1) 東京都下基幹病院のアンケート調査

東京都下の 500 床以上の 4 つの機関病院に対して、過去 5 年間の急性肝炎の症例数と、その成因についてアンケート調査を行った。その結果、急性肝炎の症例数は 5 年間で有意の増減はみられなかったが、B 型肝炎ウイルスの症例はここ 2 年間でわずかに増加していた。B 型肝炎ウイルスの genotype については測定できなかった。

(2) 当院の過去 6 年間の B 型急性肝炎の症例数と genotype の分布

1999 年から 2004 年までの過去 6 年間では、当院での B 型肝炎症例はわずかに増加していた。もっとも顕著であったのは、その中で genotype A の症例が閉める頻度が上昇しており、ここ 2 年間は半数以上が genotype A であった。一部 HBs 抗原陽性が 6 ヶ月以上持続した症例がみられたが、最終的に全例 HBs 抗原が陰性となり、慢性化やキャリア化した症例はなかった。

(3) 日本人どうしの性行為感染による B 型肝炎症例を経験した。同一感染源によるものか否かを検索するため、B 型肝炎ウイルスの preS、S 領域遺伝子配列を解析した。その結果、両者は 99.9%の相同性がみられ、性行為によって感染したものと考えられた。感染源となった患者は、不特定多数の異性との性交渉を職業とする日本人女性からの感染と考えられた。当院で 19 例の genotype A の B 型肝炎を経験している。検索しえた範囲内では全例 subgenotype Ae 型であった。7 例で重症化や遷延化のためラミブジンが投与され、全例キャリア化や慢性化はみられなかった。

(4) 血中 HBs 抗原の陰性化時期について genotype A と genotype B あるいは C の差を Kaplan-Meier 法で検討した。Genotype A の方が HBs 抗原陽性期間がやや長い傾向がみられたが、統計学的に有意差はなかった。また、HBs 抗体出現時期の比較を行ったが、genotype 間に差は認められなかった。

D. 考察

(1) アンケート調査の結果では、B 型肝炎が東京都下でやや増加傾向がみられた。今後の注意深い観察が必要である。

(2) 当院の B 型急性肝炎症例は、ここ 2 年間の間に genotype A が半数以上を占めるにいたっていた。従来、わが国の B 型肝炎ウイルスは大部分が genotype B と C が占めていたが、近年海外から genotype A がはいつてきて、わが国で感染がひろがっている可能性が考えられる。Genotype A の B 型急性肝炎では経過が遷延したり、重症となったりする例があるが、ラミブジン内服によって臨床的に改善することが示された。今後、genotype A の B 型急性肝炎と診断された場合には、時を失せずラミブジンの投与を行うべきであろう。

(3) B 型肝炎ウイルス遺伝子解析から、日本人どうしの性行為によって genotype A の B 型肝炎ウイルスが感染していることが証明された。従来、genotype A は外国人との性交渉によって感染すると考えられていたが、わが国に輸入された genotype A の B 型肝炎ウイルスは、日本人の間で性交渉によって感染が拡大する懸念がある。今後、若年者を中心にワクチン接種など、感染蔓延に対する対策を講じる必要があると考えられる。

(4) Kaplan-Meier 法による解析では genotype A の B 型急性肝炎では、他の genotype に比較して HBs 抗原の消失は有意ではないものの、遅れる傾向が認められた。したがって、ウイルス血症が長引くため、性交渉による二次感染が拡大する可能性がある。今回の検討で、若年者を中心に日本人どうしによる性交渉で genotype A の B 型肝炎ウイルスが拡散していく可能

性が考えられたため、若年者に対してワクチン接種など感染拡大を防止するための方策が必要と考えられる。

E. 結論

Genotype A の急性 B 型肝炎が日本人どうしの性交渉によって感染していることが示された。Genotype A はウイルス血症が長引く傾向がみられたため、若者の中で感染が拡散していく可能性が懸念される。ワクチン接種など、感染拡大を防止する対策が必要と考えられる。

F. 健康危険情報

若年者を中心に従来わが国ではみられなかった genotype A の B 型肝炎が、日本人どうしの性交渉で感染することが示された。若年者への感染が拡大するのを防止する対策を講じる必要があると考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 土谷薫、泉並木他；B 型急性肝炎経過中の異性パートナーから水平感染した若年者 genotype Ae の
1 例. 肝臓 投稿中
- 2)

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。

厚生労働科学研究費補助金 (B型および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)

分担研究報告書

B型慢性肝炎への lamivudine, interferon sequential therapy

分担研究者 岡上 武 京都府立医科大学消化器病態制御学 教授

研究要旨： 33例のB型慢性肝炎患者に対し、ラミブジン20週投与後、天然型インターフェロン α とラミブジンを4週併用、その後天然型インターフェロン α 単独で20週投与する、ラミブジン・インターフェロン併用療法を行い治療効果を検討した。治療終了後6か月での血清ALT値の正常化が57%、血中HBV DNAの陰性化 ($10^5 \log$ コピー/ml未満) が45%、HBe抗原のセロコンバージョンが20%に見られた。併用による重篤な合併症はなくラミブジン耐性ウイルスの出現も認めなかった。今回のラミブジン・インターフェロン併用投与療法は、ラミブジン投与期間を短期に限定しつつ、ラミブジン単独、インターフェロン単独治療と同等以上の治療成績が期待でき、若年者などインターフェロンの適応のある症例では考慮に入れるべき治療法である。

共同研究者

森 康二郎、安居幸一郎、南 祐仁
京都府立医科大学消化器病態制御学

で行いその治療効果について検討した。

A. 研究目的

ラミブジンは強力なウイルス増殖抑制作用を有するが長期投与により耐性ウイルスを生じるという欠点がある。また、投与中止後の効果の持続性はインターフェロン治療より劣るという指摘もある。そこでB型慢性肝炎患者の治療成績向上とラミブジン耐性ウイルス出現防止を目的としてラミブジン短期投与後インターフェロンを併用する治療を多施設共同

B. 研究方法

HBV DNA陽性で、肝生検もしくは臨床的に慢性肝炎と診断された患者を対象にし、ラミブジン100mg/日20週間投与後、天然型インターフェロン α (nIFN) 600万単位週3回とラミブジン100mg/日併用投与を4週間行い、その後nIFN 600万単位週3回を20週投与する方法を施行した。参加16施設から登録のあった42例のうち副作用による中断2例、転居・経済的理由による脱落3例、プロトコル逸脱4例を除く33例を解

析対象とし、治療終了 (nIFN 投与終了) 後 24 週までの血清 ALT 値, HBV DNA 量, HBeAg/eAb のセロコンバージョン率を検討した。

C. 研究結果

33 名の内訳は男性 23 名、女性 10 名、平均年齢 44 歳、HBeAg 陽性 22 名であった。ウイルスジェノタイプは B が 1 例、C が 21 例、不明 11 例であった。血清 ALT 値 40 IU/ml 以下を biochemical response (BR), 血中 HBV DNA 10^5 log コピー/ml 未満を virological response (VR), セロコンバージョン (SC) は HBeAg の陰性化と HBeAb の陽性かつ BR かつ VR 例とした。

治療終了 24 週後の BR 例は 57%, VR 例は 45%, SC 例は 20%であった。ラミブジン投与中の breakthrough 例はなかった。治療開始時の年齢、性別、ALT 値、HBV DNA 量、肝組織所見と治療効果との関係を見ると、BR 例では女性が有意な因子となったが、VR、SC 例では有意な因子はなかった。

D. 考察

Serfaty らが 2001 年にフランスにおいて同様の sequential therapy を 14 例に実施し、24 週後の BR が 57%, VR 57%, SC 45%と優れた成績を報告している。

我々の成績はこの報告よりもやや劣るが、本邦では、抗ウイルス治療に反応しにくいとされる HBV

genotype C が多く、インターフェロン単独やラミブジン単独治療の有効性が欧米のものに比べると全体に低いことを考えると有望な投与方法といえる。

今回のラミブジン・インターフェロン併用投与方法は、ラミブジン投与を 24 週と短期に限定できるので、耐性ウイルスの発生が予防でき、抗ウイルス剤の長期使用を避けられるという利点がある。

E. 結論

ラミブジン・インターフェロン併用による重篤な副作用はなく、ラミブジン単独、インターフェロン単独治療と比べ同等以上の治療成績が期待できる。ラミブジン投与を短期にすることにより耐性ウイルスの出現頻度を少なくしながら 44 週におよぶ長期に抗ウイルス治療を行うことができるので、生殖系への影響が無視できない核酸アナログの長期使用を避けたい若年者などに適した投与方法と考える。

(参加施設: 山形大学医学部消化器病態制御内科学, 山形県立日本海病院消化器科, 虎の門病院消化器科, 武蔵野赤十字病院消化器科, 信州大学医学部第二内科, 愛知医科大学消化器内科, 名古屋大学第三内科, 京都府立医科大学大学院消化器病態制御学, 大阪大学大学院分子制御治療学, 広島大学大学院分子病態制御内科学, 宮崎大学医学部第二内科, 医療法人同心会古賀総合病院内科, 済生会日向病院消化器科,

日南中部病院内科, 延岡医師会病院
肝臓科, ひろの内科クリニック)

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 発表論文

- 1) Murakami Y, Minami M, Daimon Y, Okanoue T. Hepatitis B virus DNA in liver, serum and peripheral blood mononuclear cells after the clearance of serum hepatitis B virus surface antigen. *J Med Virol* 72:203-214, 2004
- 2) Nakajima T, Moriguchi M, Mitsumoto Y, Sekoguchi S, Nishikawa T, Takashima H, Watanabe T, Katagishi T, Kimura H, Okanoue T, Kagawa K. Centrosome aberration accompanied with p53 mutation can induce genetic instability in hepatocellular carcinoma. *Mod Pathol* 17:722-727, 2004
- 3) Mitsumoto Y, Nakajima T, Marutani M, Kashiwazaki H, Moriguchi M, Kimura H, Okanoue T, Kagawa K, Tada M. Loss of p53 transcriptional activity in hepatocellular carcinoma evaluated by yeast-based functional assay comparison with p53 immunohistochemistry. *Hum*

Pathol 35:350-356, 2004

- 4) Shimizu D, Nomura K, Matsumoto Y, Ueda K, Yamauchi K, Minami M, Itoh Y, Horiike S, Morita M, Taniwaki M, Okanoue T. Hepatitis B virus reactivation in patient undergoing steroid-free chemotherapy. *World J Gastroenterol* 10:2301-2301, 2004

2. 学会発表

- 1) Minami M, Mori K, Takashima H, Fujii K, Nakajima T, Itoh Y, Okanoue T. Hepatitis B virus-related insertional mutagenesis in patients with chronic hepatitis B as an early drastic genetic change leading to hepatocarcinogenesis. 55th Annual Meeting of the American Association for the study of Liver Diseases. Nov 1, 2004, Boston, USA
- 2) Mori K, Minami M, Kirishima T, Kunimoto K, Yasui K, Itoh Y, Okanoue T. Prediction of breakthrough hepatitis due to lamivudine-resistant hepatitis B virus by a sensitive semi-quantitative assay for the mutant virus. 55th Annual Meeting of the American Association for the study of Liver Diseases. Nov 2, 2004,

Boston, USA

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

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

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
—Adefovir dipivoxil, Interferon 投与例と Lamivudine 中止例での検討—

分担研究者 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型肝炎に対する Lamivudine[LMV]治療中に出現した耐性ウイルスの動態を抗ウイルス剤(Adefovir dipivoxil[ADV], Interferon[IFN])使用時と、LMV 中止例で検討した。35例の耐性ウイルス出現症例に対して ADV を使用した。(内4例では ADV と IFN の併用投与)また9例では IFN 単独投与した。ADV 単独投与群では YIDD, YVDD, rt180M の減少量はほぼ同等であった。ADV と IFN を併用した症例では ADV 単独投与群よりも YIDD, YVDD, rt180M の減少量は大きかった。IFN 単独群では YIDD の減少量が YVDD よりも少ない傾向であった。また LMV 中止例では長期にわたって耐性ウイルスが検出されたが、HBe 抗原の陰性化を認めた症例では、耐性ウイルス量は急速に低下していた。

共同研究者

鈴木義之 虎の門病院 消化器科 医員
鈴木文孝 虎の門病院 消化器科 医員

A. 研究目的

B型肝炎に対する Lamivudine(LMV)治療中に出現する耐性ウイルス(YIDD および YVDD mutants)の動態についての検討はほとんどなされていない。今回耐性ウイルスが出現した症例においてインターフェロン(IFN)および Adefovir dipivoxil(ADV)を投与した症例、LMV 中止例での耐性ウイルスの動態について検討した。

B. 研究方法

LMV 耐性ウイルスが出現した症例で ADV を投与した35例(この内4例は開始時早期に IFN を併用)、IFN 単独療法を施行した9例、さらに耐性ウイルス出現後 LMV を中止し無治療で経過観察中の2例を対象とした。測定症例は ADV 投与群で YIDD(rt204I)単独14例、YVDD(rt204V)単独1例、YIDD+YVDD mix type 20例であった。(rt ; polymerase reverse transcriptase)また rt180M は30例で検出され

た。IFN 単独投与群では YIDD 単独3例、YIDD+YVDD mix type 6例、rt180M は8例であった。測定時期は ADV または IFN 開始4週前、開始時、2週後、4週後、8週後、12週後とした。測定方法は Punia P *et al.*が報告した real-time ARMS(amplification refractory mutation system) - PCR 法を用いて測定した。(J Hepatol, 2004;40:986-992)一方 LMV 中止症例2例では、中止後経時的に測定した。(倫理面への配慮)

臨床試験の目的・方法、副作用、患者に関する個人情報の守秘義務、患者の権利保護等について説明し同意を口頭にて取得し研究を行った。

C. 研究結果

Real-time ARMS-PCR 法の測定感度を検討した。YIDD, YVDD, rt180M および total HBV 量の測定限界は 10^3 copy であった。また Wild type (YMDD)のウイルスが 10^9 copy 存在下において YIDD または YVDD ウイルスは 10^9 - 10^4 copy まで測定可能であった。YIDD および YVDD の関係も同様であった。

ADV 単独群での YIDD, YVDD および

rt180M のウイルス量の推移は中央値でそれぞれADV投与開始4週前が6.46, 6.07, 6.03 (いずれも Log copy、以下同様の記載)、開始時 6.51, 5.70, 5.54、2週目 4.80, 4.46, 3.98、4週目 3.93, 3.74, 3.42、8週目 3.73, 3.13, 3.17、12週目 3.65, 3.19, 3.07であった。(図1)それぞれのウイルス量の減少率には差を認めなかった。しかしADV+IFN群ではADV単独群よりも減少率が良好であった。(図2)またIFN単独投与群ではYIDDの減少量がYVDDよりも少ない傾向であった。(図3)一方LMVを中止した症例(23歳男性、HBeAg陽性、LMV投与中にYMDD mutant出現したためLMVを1年投与し中止、その後抗ウイルス剤使用せず8年経過)では、LMV中止時YIDD 6.92、YVDD 4.42、rt180M 4.64から中止後8年目ではYIDD 5.95、YVDD 3.70、rt180M 3.38であった。もう1例(47歳男性、HBeAg陽性、LMV投与中にYMDD mutant出現したためLMV1年3ヶ月投与し中止、中止後HBeAgの陰性化を認めた)はLMV中止時YIDD7.68、YVDD 3.85、rt180M 6.17から中止後2.5年目(HBe抗原陰性化後2年)ではYIDD、YVDD、rt180Mいずれも測定感度以下であった。

D. 考察

今回我々はADVおよびIFN療法施行例でのLMV耐性ウイルスの動態を検討した。LMV耐性ウイルスに対してのADVの単独投与ではYIDD、YVDD両ウイルスに対してほぼ同等の効果を示した。一方IFN単独投与ではYIDDの減少量が低い傾向にあった。一方ADVとIFNの併用を行った症例ではADVまたはIFN単独投与群に比して耐性ウイルスの減少量は大きくウイルスに対する効果が強い

ことが示された。またLMVを中止し抗ウイルス剤を使用していない症例では、HBe抗原が持続的に陽性の症例では徐々に耐性ウイルス量は減少するものの、その後長期間にわたって耐性ウイルスが検出されていた。一方LMV中止後にHBe抗原が陰性化した症例では、耐性ウイルスは急速に減少し、YMDD motifの変異を認めないwild typeのウイルスが主体となっていた。このことからHBe抗原の陰性化はLMV耐性ウイルスの増殖に影響を及ぼすものと考えられた。

E. 結論

B型肝炎に対するLMV治療中に出現する耐性ウイルスの動態について検討した。ADVはYIDD、YVDD、rt180Mのそれぞれの耐性ウイルスに対して同等の効果を示した。またADVとIFNの併用療法は抗ウイルス効果がより高かった。さらにLMV中止後のLMV耐性ウイルスの推移をみると耐性ウイルスは緩やかな速度で低下していた。しかし経過中にHBe抗原の陰性化を認めた場合耐性ウイルス量は急速に低下していた。

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
なし

2.学会発表
なし

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。

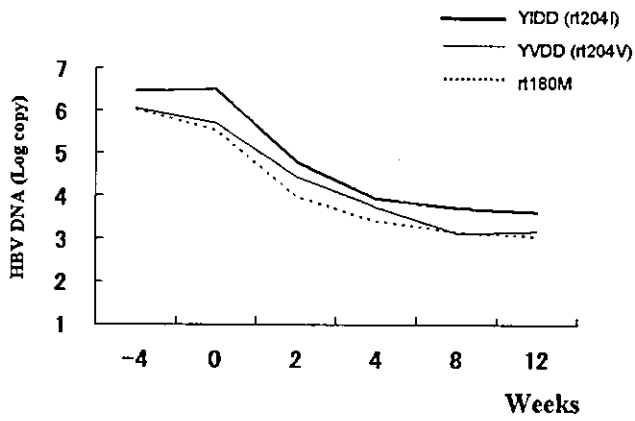


図1. ラミブジン投与中に出現した耐性ウイルスに対する Adefovir dipivoxil の効果

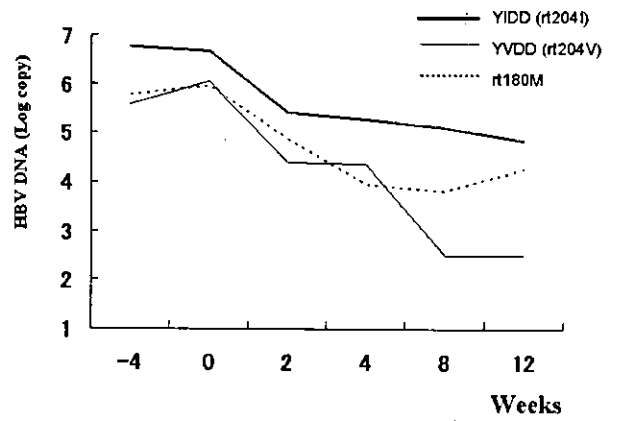


図3. ラミブジン投与中に出現した耐性ウイルスに対する Interferon の効果

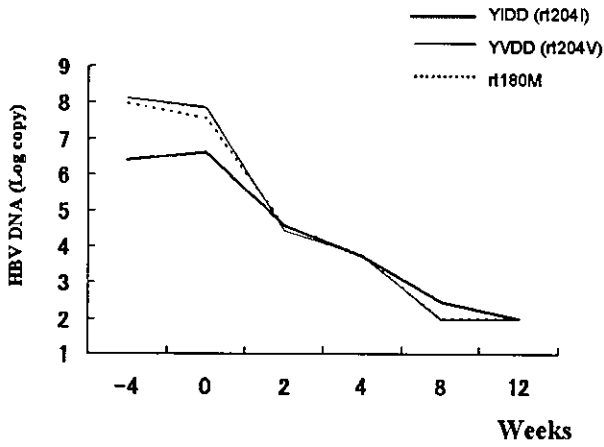


図2. ラミブジン投与中に出現した耐性ウイルスに対する Adefovir dipivoxil と Interferon 併用療法の効果

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

B型慢性肝炎の抗ウイルス療法と長期予後

分担研究者 山田剛太郎 川崎医科大学附属川崎病院 肝臓・消化器病センター長

研究要旨: B型慢性肝疾患を対象とした IFN の長期投与例とラミブジン(LAM)投与例をもとに抗ウイルス療法の長期予後を検討した。B型慢性肝炎における IFN の長期投与では短期投与に比して、特に 35 歳未満の症例で HBe 抗原の SC 率が高く、さらに一部の症例では HBs 抗原の消失もみられた。B型慢性肝炎に対する LAM 投与では、多くの症例は HBV-DNA 量の低下がみられるが、投与の長期化とともに変異ウイルスの出現率が増加する。肝硬変に対する治療は、変異ウイルスが出現した際の再燃が特に問題となるため、投与は慎重でなければならないが、非代償性でも多くの症例で予備能の改善が得られた。また発癌に対しても抗ウイルス療法による抑制が期待される。

共同研究者

新山豪一 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部長
戸川三省 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部長

A. 研究目的

B型慢性肝疾患を対象とした IFN の長期投与例とラミブジン(LAM)投与例をもとに抗ウイルス療法の長期予後を検討した。

B. 研究方法

IFN 長期投与は 57 例に行い、投与終了後 12 ヶ月以上経過した HBe 抗原陽性慢性肝炎 (CH) 27 例 (36.0 ± 10.5 歳)、HBe 抗体陽性 CH9 例 (36.6 ± 12.1 歳)、代償性肝硬変 (LC) 10 例 (HBe 抗原陽性 6 例、HBe 抗体陽性 4 例) (48.3 ± 9.5 歳) を対象とした。IFN 投与方法は、CH に対しては IFN α 2a 477-702MU (16-48 週投与) を主体とした長期投与を行った。LC に対しては発癌予防目的に IFN α 2a 3-9M を週 2 回間歇で 6-24 ヶ月間投与した。

一方 LAM 投与は 63 例 (CH40 例、LC23 例) に行い、投与開始後 12 ヶ月以上経過した CH15 例 (HBe 抗原陽性 11 例、HBe 抗体陽性 4 例) (45.2 ± 15.8 歳)、LC17 例 (強い再燃を伴う代償性 ChildA に開始した 9 例、非代償性 ChildB、C に開始した 8 例) (全体 50.4 ± 11.7 歳、代償性平均 44 歳、非代償性平均 56 歳) を対象とした。

C. 研究結果

1. IFN 長期投与

CH(B) の IFN 投与開始からの平均観察期間は 3.2 ± 1.3 年である。HBe 抗原陽性 CH27 例では、投与終了 12 ヶ月目に 7 例で HBe 抗原のセロコンバージョン (SC) と ALT の正常化と HBV-DNA が Amplicore monitor 法で 5log copy 以下がみられ著効は 25.9% であった。さらに 2 例では HBs 抗原も消失した。1 例 16 ヶ月後再燃があり LAM を開始した。無効は 20 例で経過観察 6 例、IFN 再投与 1 例、LAM 投与 10 例、治験 (Entecavir) 2 例、HCC 発生 1 例である。また経過観察の 6 例からその後 3 例に SC が起こった (28 歳: 27M 後、21 歳: 33M 後、64 歳: 43M 後)。HBe 抗体陽性 CH9 例では投与終了 12 ヶ月目に 3 例が ALT の正常化と HBV-DNA が 5log copy 以下がみられ著効は 33.3% であった。

無効は 6 例で、その後経過観察が 4 例、LAM 投与が 2 例である。HBe 抗原陽性 CH の CR7 例、NR20 例を対象とし IFN の治療効果を予測する因子として年齢 (35 歳未満 vs 35 歳以上)、性別、総 IFN 量、肝組織の Staging と Activity、ALT、血小板、HBV-DNA 量、HBV CP/PC 変異についてロジステック回帰解析を用いて検討したところ、年齢 35 歳未満のみが有意な予測因子であり、実際 CR7 例中 6 例が 35 歳未満であった。

LC では 6 例で (HBe 抗原陽性 2 例、HBe 抗体 4 例) 投与終了後 6 ヶ月以上 HBV-DNA の減少と ALT の正常化が持続し、HBe 抗原陽性の 2 例中 1 例が SC し、1 例は HBe 抗原が陰性化した。その後再燃した 3 例に LAM 投与を開始した。無効であった 4 例中 1 例に HCC が発生した。2 例に LAM を開始した。

2. LAM 投与

CH は投与期間の平均は 24 ヶ月であり、ほとんどの症例は HBV-DNA 量が低下している。HBe 抗原陽性 CH では 3 例で SC がみられた。変異ウイルスは 9 例に出現し、4 例で ADF 投与を行った。HBe 抗体陽性 CH は変異ウイルスが 2 例に出現し、1 例で IFN、ADF 投与を行った。変異ウイルス出現までの期間は平均 13.8 ヶ月であった。

LC は投与期間は平均 34 ヶ月で最長 61 ヶ月である。ほとんどの症例は HBV-DNA 量が低下し、Child B、C の症例は肝予備能の回復がみられている。12 例に変異ウイルスが出現した。Child A では 6 例中 2 例に ADF を投与したが、残る 4 例は嚴重に経過観察を行っている。Child B、C 症例は 6 例中 5 例で、IFN、ADF の投与を行った。死亡例は Child B の 1 例で ADF 導入以前に、強い breakthrough があり、IFN 投与を行ったが死亡した。発癌に注目すると非代償性 LC の 4 例に発癌を認めた。しかし、いずれも開始から 10 ヶ月未満の発生で、HBV-DNA を長期に抑制した症例からの発癌は現在のところない。

D. 考察

B型慢性肝炎におけるIFNの長期投与では短期投与に比してHBe抗原のSC率が高く、さらに一部の症例ではHBs抗原の消失も期待される。HBV-DNA量の減少した肝硬変ではIFN少量長期投与で、投与中、投与終了後しばらくの間HBV-DNA量の減少がみられた。B型慢性肝炎に対するLAM投与では、多くの症例はHBV-DNA量の低下がみられるが、投与の長期化とともに変異ウイルスの出現率が増加した。肝硬変に対する治療は、変異ウイルスが出現した際の再燃が特に問題となるため投与は慎重でなければならないが、非代償性でも多くの症例で予備能の改善が得られた。また発癌に対しても抗ウイルス療法による抑制が期待される。

E. 結論

B型慢性肝疾患における抗ウイルス療法は35歳以下はIFNの長期投与をまず考え、35歳以上の症例に

は、肝硬変への進展抑制また肝癌発生防止を念頭においてラミブジンの投与を考慮すべきと考えられた。

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) Sabina Mahmood : Influence of viral load and genotype in the progression of Hepatitis B associated liver cirrhosis to hepatocellular carcinoma. Liver International 25(2) : 2005. impress

2) 川中美和、山田剛太郎 : B型肝炎・肝硬変. 臨牀と研究 81(8) : 37-41, 2004

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。

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

B型慢性肝炎のラミブジン治療と肝発癌抑制

分担研究者 清澤 研道 信州大学医学部消化器内科 教授

研究要旨：B型肝炎の治療薬であるラミブジンの肝癌抑制効果を検討するため、犬山シンポジウム参加30施設との共同研究を行なった。1980年以降に肝生検をし、経過観察し得たB型慢性肝炎、肝硬変を対象とラミブジン治療の有無、肝発癌の有無など40項目のアンケート調査を行なった。収集された3022名のうち2822名につき解析を行なった。ラミブジン治療者は657名、非治療者は2138名であった。肝発癌は前者で31名（4.7%）、後で239名（11.2%）で年率疎死亡率は各々1.0%/patient/yearと1.8%/patient/yearであった。ラミブジン治療例から肝生検施行2年以内に治療が開始された377例を抽出し、これらと年齢、性、家族歴、線維化stage、アルブミン、血小板をマッチさせた非ラミブジン治療者377名を対照として肝発癌を比較した。肝発癌は前者で4例（1.1%、0.4/patient/year）、後で50（13.3%、2.5/patient/year）であった。Kaplan-Meier methodでは $P<0.001$ の有意差があった。以上よりB型肝炎においてラミブジン治療は肝発癌を抑制している可能性が示された。

共同研究者

田中榮司 信州大学医学部消化器科 助教授
松本晶博 信州大学医学部消化器科 助手
犬山シンポジウム参加施設

A. 研究目的

B型肝炎の治療薬であるラミブジンについては肝発癌を促進している疑いがあるのではないかという意見がある。しかし検討症例数がすくないためこの疑義を解消するため犬山シンポジウム参加30施設との多施設共同研究を行なった。

B. 研究方法

1980年以降に肝生検をし、経過観察し得たB型慢性肝炎、肝硬変を対象とラミブジン治療の有無、肝発癌の有無、年齢、性、HBVマーカー、主たる肝機能検査など40項目のアンケート調査を行なった。収集された3022名のうち227名についてはラミブジン治療歴、年齢など不明であったため解析から除外した。最終的に検討できたのは2795名でこのうちラミブジン治療者は657名、非治療者は2138名であった。ラミブジン治療は100mg/dayをほぼ毎日内服し、平均期間は18.9月であった。

ラミブジン治療例から肝生検施行2年以内に治療が開始された377例を抽出し、これらと年齢、性、家族歴、線維化stage、アルブミン、血小板をマッチさせた非ラミブジン治療者377名を対照として肝発癌を比較した（matched case-control study）。

（倫理面への配慮）

各施設の倫理委員会で検討され承認を得ている。

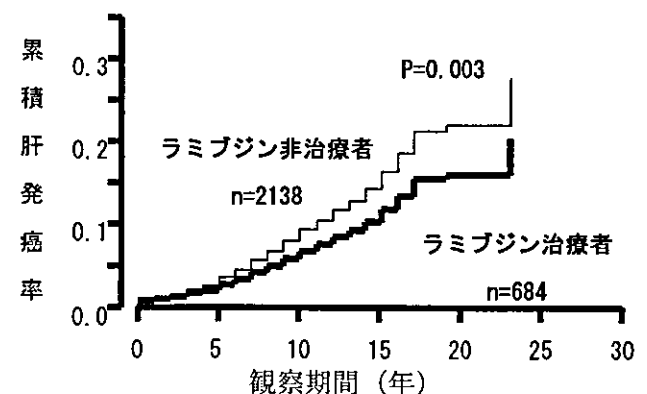
C. 研究結果

1) ラミブジン治療群と非治療群における肝発癌率の比較

ラミブジン治療群と非治療群の背景を比較すると、前者で年齢が高い、観察期間が短い、アルブミンが低い、血小板数が少ない、HBe抗原陽性率が高い、肝組織のactivity(>A2)が高い、といういくつかの相違があった。

ラミブジン治療群684名、平均観察期間 4.9 ± 4.5 年での肝発癌は31名（4.7%）、一方非治療群2138名、平均観察期間 6.2 ± 5.6 年では239名（11.2%）であった。年率疎死亡率は1.0%/patient/yearと1.8%/patient/yearであった。Cox比例ハザードモデルで累積肝発癌率を比較すると $P=0.003$ でラミブジン治療群は有意に低かった。

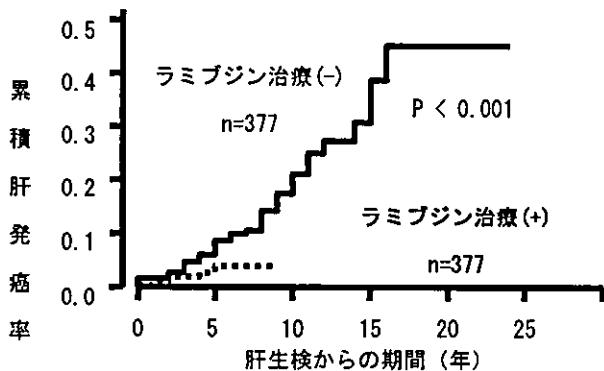
図1. ラミブジン治療と肝累積発癌率(Cox比例ハザードモデル)



2) matched case-control study

上記したようにラミブジン治療群と非治療群では背景に顕著な相違があることから matched case-control study を行なった。ラミブジン治療例から肝生検施行後 2 年以内に治療が開始された 377 例を抽出し、これら症例と年齢、性、B 型肝炎家族歴、線維化 stage、アルブミン、血小板をマッチさせた非ラミブジン治療者 377 名を対照として肝発癌を比較した。肝発癌は前者で 4 例 (1.1%, 0.4/patient/year)、後者で 50 例 (13.3%, 2.5/patient/year) であった。Kaplan-Meier method では $P < 0.001$ の有意差があった。

図 2 . ラミブジン治療と累積肝発癌率 (Kaplan-Meier) Matched case control study



D. 考察

B 型肝炎に対するラミブジン治療が肝発癌を抑制しているか否かは議論のあるところである。肝発癌だけに的を絞った検討を単一施設だけで検討することは症例数が少ないこと、また観察期間が短いことから普遍性に欠ける。ラミブジン治療が肝発癌を抑制しているかを症例数を増して検討することは意義がある。今回、犬山シンポジウム参加 30 施設の協力を得て多施設共同研究を行い総計 3022 名の多数症例が収集された。このうち最終的にラミブジン治療者 684 名、非治療者 2138 名が解析可能であった。

ラミブジン治療群 684 名での肝発癌は 31 名 (4.7%)、非治療群 2138 名で 239 名 (11.2%) であった。年率死亡率は各々 1.0%/patient/year と 1.8%/patient/year であった。Cox 比例ハザードモデルで累積肝発癌率を比較すると $P = 0.003$ でラミブジン治療群は有意に低かった。しかし、ラミブジン治療群と非治療群の背景を比較すると、前者で年齢が高く、観察期間が短く、アルブミンが低値で、血小板数が少なく、HBe 抗原陽性率が高く、肝組織の activity ($>A2$) が高いといういくつかの相違があり、大きなバイアスがあることからより緻密な検討が要求された。そこで、ラミブジン治療例から肝生検施行 2 年以内に治療が開始された 377 例を抽出し、これらと年齢、性、家族歴、線維化 stage、ア

ルブミン、血小板をマッチさせた非ラミブジン治療者 377 名を抽出し対照として比較した。肝発癌は前者で 4 例 (1.1%, 0.4/patient/year)、後者で 50 (13.3%, 2.5/patient/year) で明らかなる有意差があった。

台湾の Liaw らの B 型肝炎硬変を対象とした多施設無作為二重盲検試験では、明らかに肝不全の進行や肝細胞癌の発生を抑制していることを報告している。今回の結果と併せて考えると肝発癌を有意に抑制していることは間違いないようである。しかし、今回の検討では、治療期間が一定でなく 3 ヶ月以下の短期のものも含まれ、まだまだ短いこと、また最近注目されている HBV 遺伝子型との関係も不明である。今後調査期間を延長しウイルス学的な面からの解析も必要である。

E. 結論

B 型肝炎においてラミブジン治療は肝発癌を抑制している可能性が示された。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 学会発表

松本晶博、田中榮司、清澤研道：B 型肝炎の lamivudine 治療における肝発癌抑制効果の検討。第 40 回日本肝臓学会総会、浦安、2004 年 6 月。

2. 論文発表

松本晶博、田中榮司、清澤研道。ラミブジン治療は肝発癌過程を修飾するか。臨牀消化器内科 2004；19：1507-1512。

Kiyosawa K, Umemura T, Ichijo T, Matsumoto A, Yoshizawa K, Gad A, Tanaka E. Hepato-cellular carcinoma : recent trends in Japan. Gastroenterology 2004;127:S17-S26.

2) Matsumoto A, Tanaka E, Kiyosawa K, Kumada H, Omata M, Hayashi N, Okanoue T, Iino S, Tanikawa K, and the Inuyama Hepatitis Study Group. Hepatology Res (in press)

3) Rokuhara A, Sun X, Tanaka E, Kimura T, Matsumoto A, Yao D, Yin L, Wang N, Maki N, Kiyosawa K. HBV core and core-related antigen quantitation in Chinese patients with chronic hepatitis B genotype B and C virus infection. J Gastroenterol Hepatol (in press)

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。

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

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

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

研究要旨：平成14年度より各自治体において肝炎等緊急総合対策の一環として、いわゆる節目検診と節目外検診（要指導者等検診）が行われている。本研究班では肝炎ネットワーク全国ブロック会議が設立され、全国の市町村における「肝炎ウイルスに感染している可能性が極めて高い」と判定された者（要精検者）の二次医療機関受診率について調査を行っている。そこで本年度は平成15年度の検診の要精検者の二次医療機関受診率、受診後何らかの治療を受けた者の割合、治療内容について全国調査を行った。都道府県からの回答率は91%（43県）と良好であったが、政令市からの回答率が31%（4市）で低かった。調査結果（C型、B型の順）は以下の通りであった。要精検者数：20,364人、18,833人、二次医療機関への受診の有無が調査可能であった者の数：9,081（45%）、81,08（43%）、二次医療機関への受診者数：7,769（86%）、6,247（77%）、二次医療機関としていわゆる「かかりつけ医」を受診した者：3,491（45%）、2,989（48%）。また、C型の二次医療機関受診者のうち何らかの治療を受けた者は1,841人（24%）であった。治療内容の内訳は内服薬785（43%）、インターフェロン（IFN）以外の注射薬258（14%）、IFN244（13%）、その他609（33%）であった。要精検者の二次医療機関受診率は高かったが、約半数は専門医への受診しておらず、専門医への受診率向上が課題と考えられた。

共同研究者

豊田成司	札幌厚生病院 副院長
鈴木一幸	岩手医科大学第一内科 教授
熊田博光	虎ノ門病院消化器科 部長
各務伸一	愛知医科大学第一内科 教授
林 紀夫	大阪大学大学院医学研究科 教授
恩地森一	愛媛大学第三内科 教授
坪内博仁	宮崎医科大学第二内科 教授
日野啓輔	山口大学医学部保健学科 助教授

④ ③の②に対する割合、⑤検診での要精検者数、⑥要精検者のうち二次医療機関への受診の有無が把握できた者の総数、⑦二次医療機関受診者数、⑧ ⑦の⑥に対する割合（二次医療機関受診率）、⑨ ⑦のうち二次医療機関が専門医でなくかかりつけ医であった数、⑩二次医療機関受診者のうち何らかの治療を受けた者の総数、⑪治療が開始された場合、1.経口薬、2.インターフェロン(IFN)以外の注射薬、3. IFN、4. その他とし、①から⑨を調査必須項目とした。

A. 研究目的

平成14年度より各自治体において肝炎等緊急総合対策の一環として、いわゆる節目検診と節目外検診（要指導者等検診）が行われている。本研究班では肝炎ネットワーク全国ブロック会議が設立され、全国の市町村における「肝炎ウイルスに感染している可能性が極めて高い」と判定された者（要精検者）の二次医療機関受診率について調査を行っている。そこで本年度は平成15年度の要精検者の二次医療機関受診率、受診後何らかの治療を受けた者の割合、およびその治療内容についての調査を行った。

B 研究方法

調査方法

全国の都道府県および政令市の担当部署へ以下の調査項目を含む調査票を送付し、各市町村への調査を依頼した。調査項目は①都道府県又は政令市名、②都道府県下市町村数、③調査が可能であった市町村数、

C 研究結果

1) 回答率

調査回答が得られたのは大阪府、埼玉県、三重県、広島県を除く43都道府県および大阪市、神戸市、北九州市、福岡市の4政令市であった。各都道府県において調査が可能であった市町村数の割合は6県を除いて80～100%と高かった。

2) 要精検者の二次医療機関受診率（図1）

C型肝炎ウイルス

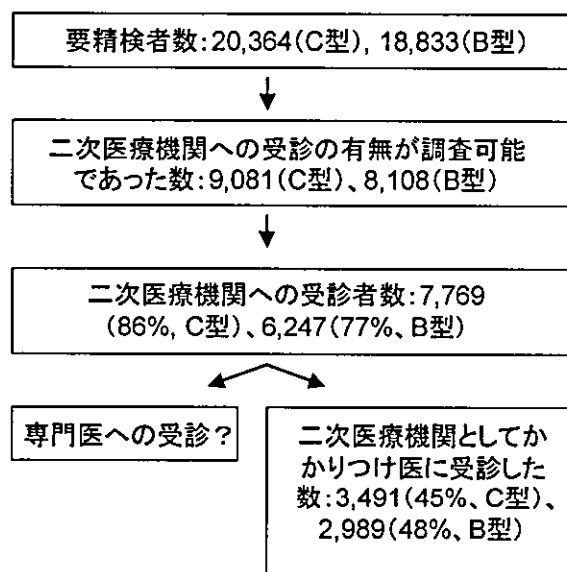
アンケート調査から得られた節目検診、節目外検診を併せた要精検者数は20,364人であり厚生労働省の発表による要精検者数23,491人の87%を占め比較的広範囲にわたる調査であったと考えられる。二次医療機関受診の有無が調査可能であった数は9,081人（45%）であった。このうち二次医療機関受診者数は7,769人（86%）で高い受診率と考えられた。しかし、二次医

療機関として肝臓専門医でなく、いわゆるかかりつけ医を受診した要精検者数は 3,491 人 (45%) にのぼった。

B 型肝炎ウイルス

アンケート調査から得られた節目検診、節目外検診を併せた要精検者数は 18,833 人であり厚生労働省の発表による要精検者数 22,520 人の 84% を占め、C 型同様回答率は高かった。二次医療機関受診の有無が調査可能であった数は 81,08 人 (43%) であった。このうち二次医療機関受診者数は 6,247 人 (77%) で、C 型に比べるとやや低い受診率であった。二次医療機関として肝臓専門医でなく、いわゆるかかりつけ医を受診した要精検者数は 2,989 人 (48%) にのぼった。

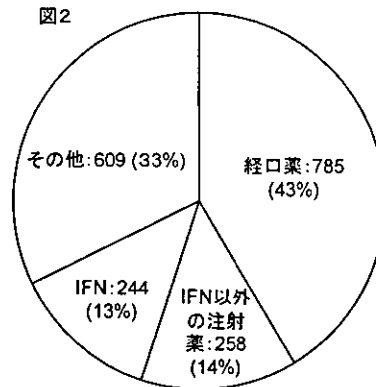
以上の結果を図 1 に示す。



3) 二次医療機関での治療の内訳

C 型肝炎ウイルス検診については可能な範囲で治療内容について調査を行った。二次医療機関受診者の中で何らかの治療を受けた者の数は 1,841 人 (1,841/7,769、24%) であった。治療の内訳は図 2 に示す通りで、経口薬が 785 人 (43%)、強力ネオミノファーゲンC等のインターフェロン (IFN) 以外の注射薬が 258 人 (14%)、IFN が 244 人 (13%)、その他の治療が 609 人 (33%) であった。

図2



たが、政令市からの回答率はわずか 4 市と低かった。何れも大都市圏であり都市部での二次医療機関受診率把握のためには政令市の調査が不可欠であり、今後の検討課題と考えられた。

今回のアンケート調査による要精検者は C 型が 20,364 人、B 型が 18,833 人であり厚生労働省の発表による各々の要精検者数の 87%、84% を占め全国の肝炎ウイルス検診要精検者の大部分を占める調査対象であったと考えられる。しかし、二次医療機関受診の有無が調査しえたのは C 型要精検者の 45%、B 型要精検者の 43% であり個人情報保護の観点からも聞き取り調査では限界があり、肝炎ウイルス検診と連動した二次医療機関受診調査システムの構築が必要と考えられた。

二次医療機関受診率は C 型 86%、B 型 77% で高い受診率であったが、その約半数は肝臓専門医ではなくいわゆるかかりつけ医への受診であった。治療を受けた要精検者は二次医療機関受診者の 24% であったが、今回のアンケート調査では「治療の有無を確認しえた要精検者数」は把握されていないので、残り 76% が治療を受けなかったとは断定できず、実際には治療を受けた要精検者はこれより多いと判断すべきである。一方、C 型慢性肝炎の第一選択治療である IFN 治療施行率が 13% と低かったことは肝臓専門医への受診率が低い点とも関連があると推測される。今後は要精検者が一度は肝臓専門医を受診するようなシステム、あるいは病診連携等を推進していく必要があると考えられる。

D 考察

今年度でこの二次医療機関受診率の全国調査は 2 年目を迎える。都道府県別の回答率は昨年 39 都道府県 (83%) に比べて本年度は 43 都道府県 (91%) に上昇した。しかし、本年度から政令市も調査対象とし

E 健康危険情報

特記すべきことなし。

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

経過観察開始時に ALT 値が基準値内の HCV キャリアの経過

分担研究者 熊田 卓 大垣市民病院 消化器科部長

研究要旨：経過観察開始時に ALT 値が基準値以内（35 IU/l 以下）であった HCV 抗体陽性の HCV キャリア 547 例の経過を検討した。女性が多く、genotype2 型の占める割合が高かった。ALT の異常発現率は 5 年で 57.7%、10 年で 71.5%であった。経過観察開始時より 18 ヶ月間 ALT が基準値以内であった 351 例での異常発現率は 5 年で 34.3%、10 年で 55.8%であった。ALT の異常発現に関与する因子を Cox の比例ハザードモデルで検討するとウイルス量低値（100 KIU/ml 未満）、ALT 高値（21 IU/l 以上）、血小板低値（ $12 \times 10^4/\mu\text{l}$ 未満）が有意であった。特に ALT 値は 30 IU/l を超える群で高率に異常が発生し、現在多くの施設で設定されている ALT の基準上限値は C 型肝炎患者には不相当と考えられ、治療効果の期待できる現在では再考する必要がある。

共同研究者

豊田秀徳	大垣市民病院 消化器科 医長
片野義明	名古屋大学・分子総合医学専攻・病態内科学講座・病態修復内科学分野・大学院医学系研究科助手
本多 隆	名古屋大学・分子総合医学専攻・病態内科学講座・病態修復内科学分野・大学院医学系研究科医員

②観察期間が 3 年以上、③ALT を 6 回以上測定、④インターフェロンを投与せずの 4 つの条件を満たした 547 例である。なお血中の HCV RNA は 313 例で測定し、残りの症例は HCV 抗体価がカットオフ値で 10 以上の症例を対象とした。

背景因子は男性 255 例、女性 292 例で、平均年齢は 58.5 ± 12.0 歳、genotype1 型 150 例、2 型 95 例（測定せず 202 例）、ウイルス量中央値 560 KIU/ml（1.0~7700.0）、観察期間中央値 7.1 年（3.0~10.0）、ALT の測定回数中央値 20 回（6~214）、HCC の合併 69 例（経過観察開始時 23 例、経過観察中 46 例）であった。

解析した因子は年齢、性、ALT、AST、硫酸亜鉛混濁試験（ZTT）、 γ -GTP、アルブミン（ALB）、総コレステロール（CHO）、血小板、genotype、ウイルス量の 11 因子である。Kaplan-Meier 法を用いて ALT 値が 35 IU/l を越えた時点で異常発生とした。なお ALT 値はさらに 31~35 IU/l（A 群）、21~30 IU/l（B 群）、11~20 IU/l（C 群）、10 IU/l 以下（D 群）の 4 群に細分して検討した。

統計学的手法は単因子の解析は Logrank test（多群間は Bonferroni *t* method を使用）、多変量解析には Cox の比例ハザードモデルを用いた。p<0.05 を有意とした。

A. 研究目的

ペグインターフェロンとリバビリン併用療法の認可によりわが国に多くみられ従来難治性とされてきた 1b・高ウイルス量 C 型慢性肝炎症例にも約 50%の著効（HCV の排除）が期待されるようになった。また、本邦における C 型肝炎患者の高齢化が進みその多くを占める 60 歳を超える症例に対しても積極的にインターフェロン治療が行われるようになった。

一方、2002 年 4 月から 5 年間の予定で開始された肝炎ウイルス検診によりいわゆる「自覚症状のないまま社会に潜在している HCV キャリア」の多くが診療機関を訪れるようになった。この中の 30~40%は来院時に ALT が基準値以内の症例で、従来は治療介入は行わず経過観察が原則であった。しかし C 型肝炎患者は高齢化しており、経過観察することで IFN 治療を受ける機会を逸する可能性もある。外国では ALT が正常の C 型慢性肝炎に対し多数例でのペグインターフェロンとリバビリン併用療法の検討がなされ ALT 異常例とほぼ同様の著効率が示されている。

今回の研究の目的は、経過観察開始時に ALT が基準値以内であった症例の長期経過を明らかにすることにより、ALT 基準値以内の症例でのインターフェロン治療の適応の再検討を行うことにある。

B. 研究方法

対象は 1995 年 1 月から 2004 年 12 月までの 10 年間に大垣市民病院消化器科を受診した HCV 抗体陽性患者 5300 例中、①観察開始時の ALT が 35 IU/l 以下、

C. 研究結果

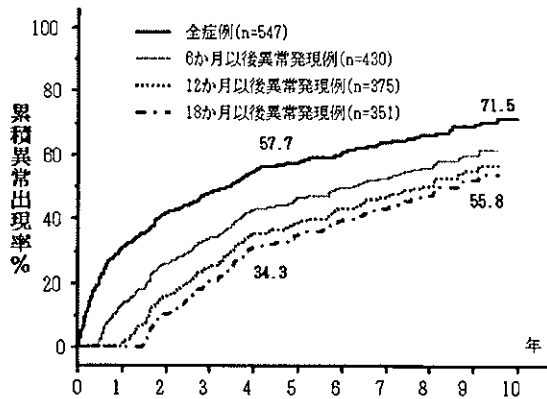
1) ALT の異常発現時期

547 例の異常発現時期を見たのが図 1 である。全症例で検討すると異常発現率は 5 年で 57.7%、10 年で 71.5%であった。さらに、経過観察開始から 6 ヶ月間 ALT が基準値以内であった 430 例、経過観察開始から 12 ヶ月間 ALT が基準値以内であった 375 例、経過観察開始から 18 ヶ月間 ALT が基準値以内であった 351 例の異常発現率を見ると右側へ平行移動したのみであった。18 ヶ月間 ALT が基準値以内の症例での異常発現率は 5 年で 34.3%、10 年で 55.8%であった。

2) ALT 異常発現に関与する因子（単変量解析）

表 1 に ZTT、ALT、AST、 γ -GTP、ALB、CHO、血小板、genotype、ウイルス量と ALT の異常発現率を検討した結果を示す。

図1、ALTの異常出現時期



ZTT、ALT、AST、 γ -GTPは高値ほど異常出現率が高く、ALB、血小板は低値ほど異常出現率が高かった。CHO、genotype、ウイルス量による差は認めなかった。

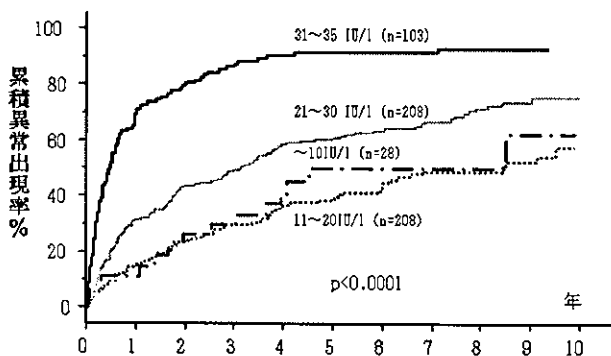
表1、ALT異常値出現に関与する因子(単変量解析)

項目		p値
ZTT(U)	-12 vs 13-	<0.0001
ALT(IU/l)	-20 vs 21-	<0.0001
AST(IU/l)	-40 vs 41-	<0.0001
γ -GTP(IU/l)	-58 vs 57-	0.0344
ALB(g/dl)	3.8- vs -3.5	<0.0001
CHO(mg/dl)	-220 vs 221-	n.s.
血小板($\times 10^4$)	12.0- vs -11.9	<0.0001
Genotype	1 vs 2	n.s.
ウイルス量(KIU/ml)	-100 vs 101-	n.s.

3) ALT値と異常出現率

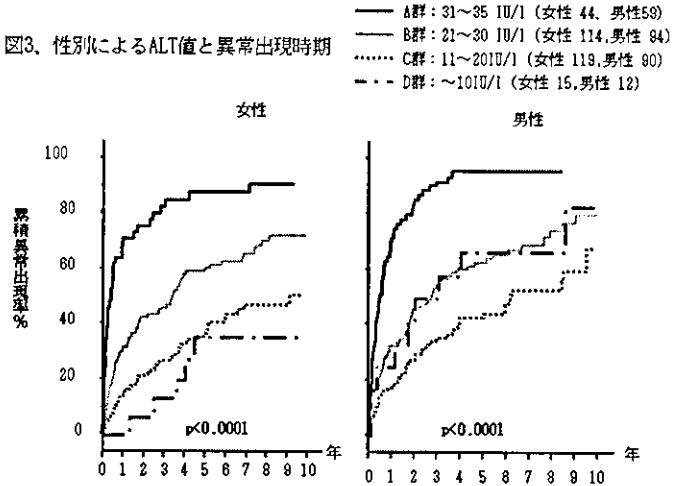
ALT値をさらに31~35 IU/l (A群)、21~30 IU/l (B群)、11~20 IU/l (C群)、10 IU/l以下 (D群)の4群に細分して検討した。図2の示すごとくC群とD群に差は認めなかったが、C・D群とA群、C・D群とB群、B群とC群に有意差を認めた。

図2、ALT値と異常出現時期



次に女性と男性に分けて検討した結果を示す。図3に示すごとく女性では同様にC群とD群に差は認めなかったが、C・D群とA群、C・D群とB群、B群とC群に有意差を認めた。一方、男性ではB群とC群とD群に差は認めず、B・C・D群とA群に有意差を認めた。

図3、性別によるALT値と異常出現時期



4) ALT異常出現に関与する因子(多変量解析)

ALT異常出現に関与する因子を変数増加法(条件付)により年齢、性、ZTT、ALT、AST、 γ -GTP、ALB、CHO、血小板、genotype、ウイルス量の因子を用いてCoxの比例ハザードモデルを用いて検討した結果を表2に示す。

表2、ALT異常値出現に関与する因子

(COX比例ハザードモデル、変数増加法)

パラメータ	リスク比(95%CI)	p	
ウイルス量	100KIU/ml >	1	
	100KIU/ml \leq	0.600(0.486-0.824)	0.002
ALT	10IU/l \leq	1	
	11~20IU/l	1.387(0.547-3.517)	0.490
	21~30IU/l	2.783(1.103-7.021)	0.030
	31~35IU/l	6.060(2.398-15.313)	0.000
血小板	$12.0 \times 10^4 / \mu l >$	1	
	$12.0 \times 10^4 / \mu l \leq$	0.617(0.427-0.892)	0.010

ウイルス量が少ないこと(リスク比0.600、 $p < 0.002$)、ALT値が高いこと(21~30 IU/l、リスク比2.783、 $p < 0.030$ 、31~35 IU/l、リスク比6.060、 $p < 0.000$)、血小板値が低いこと(リスク比0.617、 $p < 0.010$)の3因子が選択された。

D、考察

今回の検討で、初めて測定したALT値が基準値以内の症例でも、その後の経過観察で高率にALTの異常が出現することが明らかとなった。そして異常を発現する率が高い症例はウイルス量が少ないこと(単変

量解析では有意差無し)、ALT 値が低値であること、血小板値が低値であることの 3 因子を有していた。HBV の無症候性キャリアはウイルス量が高値の症例が多いことが知られているが HCV でも同様の傾向が認められた。また ALT 値に関しては ALT 20 IU/l 以下の群と ALT 20 IU/l 以上の群で明らかに異常出現率が異なっていたことが注目された。特に、男性と女性に分けて検討すると、女性では ALT 20 IU/l 以下の群と ALT 21 IU/l 以上の群で差を認め、男性では ALT 30 IU/l 以下の群と ALT 31 IU/l 以上の群で差が認められた。これは、Prati D ら(Ann Intern Med. 2002; 137: 1-9)の献血センターで再検討された ALT 基準値とよく一致する。初回献血者で①HBsAg、anti-HCV、anti-HIV 陰性、②ALT 男性 40 IU/l 以下、女性 30 IU/l 以下、③輸血歴、薬剤歴、肝障害歴、貧血など無し、④総コレステロール、中性脂肪、血糖基準値以内、⑤BMI 24.9kg/m² 以下を満たした症例 3925 例の検討では女性の基準値上限は 19 IU/l、男性の基準値上限は 30 IU/l と述べている。今回の検討でも女性では 20 IU/l を境として、男性では 30 IU/l を境として異常出現率は異なっていた。

従って、今後 IFN 治療を行う基準として考慮すべき因子は多々あるが ALT は女性では 20 IU/l を越えた場合、男性では 30 IU/l を越えた場合適応と考えるべきと考えられた。

E. 結論

従来インターフェロン治療の対象とされなかった ALT 基準値以内の症例の経過について検討した。経過観察中に高率に異常が出現した。ペグインターフェロンとリバビリン併用療法で難治性の 1b・高ウイルス量の症例での著効率が 50%となった現在、ALT が 30 IU/l (女性では 20 IU/l) を越える症例では、各種因子を考慮しつつ適応を考えるべきと思われる。

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) Toyoda H, Kumada T, Kiriya S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, Hayashi K, Honda T, Kuzuya T. Influence of age, sex, and degree of liver fibrosis on the association between serum alanine aminotransferase levels and liver inflammation in patients with chronic hepatitis C. Dig Dis Sci. 2004; 49: 295-9.

2) Toyoda H, Hayashi K, Murakami Y, Honda T, Katano Y, Nakano I, Goto H, Kumada T, Takamatsu J. Prevalence and clinical implications of occult hepatitis B viral infection in hemophilia patients in Japan. J Med Virol. 2004; 73: 195-9.

3) Toyoda H, Kumada T, Kiriya S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, Hayashi K, Honda T, Kitabatake S, Kuzuya T, Nonogaki K, Kasugai T, Shimizu J. Changes in the characteristics and survival rate of hepatocellular carcinoma from 1976 to 2000: analysis of 1365 patients in a single institution in Japan. Cancer. 2004; 100: 2415-21.

4) Nakano I, Fukuda Y, Katano Y, Toyoda H, Hayashi K, Kumada T, Nakano S. Mutations of the interferon sensitivity-determining region (ISDR) correlate with the complexity of hypervariable region (HVR)-1 in the Japanese variant of hepatitis C virus (HCV) type 1b. J Med Virol. 2004; 74: 54-61.

5) Kumada T, Nakano S, Toyoda H, Hayashi K, Kiriya S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, Yamamoto A, Takeshima K, Hibi T, Yabashi T, Noda T, Sassa T, Furukawa M, Ogawa S. Assessment of tumor hemodynamics in small hepatocellular carcinoma: comparison of Doppler ultrasonography, angiography-assisted computed tomography, and pathological findings. Liver Int. 2004; 24: 425-31.

6) Toyoda H, Kumada T, Kiriya S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kuzuya T, Honda T, Hayashi K, Nakano I, Katano Y, Goto H. Changes in hepatitis C virus (HCV) antibody status in patients with chronic hepatitis C after eradication of HCV infection by interferon therapy. Clin Infect Dis. 2005; 40: e49-54.

7) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriya S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kitabatake S, Kuzuya T, Nonogaki K, Shimizu J, Satomura S. Relationship between Lens culinaris agglutinin-reactive α -fetoprotein and pathologic features of hepatocellular carcinoma. Liver International 2005 (in press).

8) Kumada T, Toyoda H, Honda T, Kuzuya T, Katano Y, Nakano N, Goto H. Treatment of chronic hepatitis C in Japan. Intervirology 2005 (in press).

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。

厚生労働科学研究費補助金 (B型および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)

分担研究報告書

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

分担研究者 岡上 武 京都府立医科大学消化器病態制御学 教授

研究要旨：わが国には HCV 持続感染者が 170-200 万人いて、うち約 25%は肝機能正常のいわゆる無症候性 HCV キャリア(ASC)である。彼らに抗ウイルス療法が必要か否かを明らかにすることは医療経済的側面も含め臨床上極めて重要である。ASC129 例に肝生検を施行し、35 例に 3.4-10.3 年後に follow-up 肝生検を施行した。肝組織所見では 129 例中 119 例(92%)は正常または軽度慢性肝炎、10 例(8%)のみ中等度慢性肝炎像であった。5 年以上フォロー (平均 8.5 年) した 69 例中 10 例(14%)は肝機能持続正常(A 群), 39 例(57%)は一過性間機能異常(B 群), 20 例(29%)が症候性慢性肝炎(C 群)になった。A,B,C 群の年率線維化 (病期) 進展度はそれぞれ 0.05, 0.04, 0.08 で症候性慢性肝炎に比して病期の進展は緩徐であった。また、ASC-C は症候性慢性肝炎に比して酸化ストレスも軽微であった。無症候性 HCV キャリアからの肝癌発生はなく、多くは極めて予後良好で、フォローの後の肝機能検査値、年齢などを考慮し、抗ウイルス療法の適応の有無を決定するのが望ましいと思われる。

共同研究者

牧山明子、安居幸一郎、南 祐仁、
伊藤義人
京都府立医科大学消化器病態制御学

関与していると考えられている。わが国に約 50 万人いるといわれている肝機能正常のいわゆる無症候性 HCV キャリアへの治療の必要性を明らかにすることは、医療経済的側面も含めて臨床上極めて重要である。今回無症候性 HCV キャリアの病態と予後を明らかにし、彼らに抗ウイルス療法が必要か否かを明らかにすることとした。

A. 研究目的

肝機能正常で肝組織所見が軽微な C 型肝炎患者の予後は一般的に良好と言われているが、C 型慢性肝炎は進行すると極めて高率に肝癌が発生する。肝発癌には炎症、線維化の進展が大きな要因で、酸化ストレスも大きく

B. 研究方法

HCV RNA 陽性で、一年間以上血清トランスアミナーゼ(ALT)が持続

正常 ($\leq 30\text{IU/L}$)、血小板数 $150,000/\mu\text{l}$ 以上の者を無症候性 HCV キャリア(ASC-C)と定義した。飲酒者、HBs 抗原陽性者、自己免疫性肝炎合併者などは除外した。BMI, 空腹時血糖、HCV RNA 量, HCV serotype, 一般肝機能検査、末梢血一般、血清フェリチン、血清チオレドキシシン(TRX)値を測定し、BMI $30\text{kg}\cdot\text{m}^2$ 以上、空腹時血糖 125mg/dl 以上の例は対象から除外した。

上記の条件を満たした患者で、同意の得られた ASC-C129 名に肝生検を施行した。肝生検組織は HE 染色、Masson-Trichrome 染色、Perls' Prussian blue 染色(鉄染色)を施し、炎症・線維化・脂肪沈着・鉄沈着の程度を評価した。最初の2年間は4か月毎に、肝機能正常が持続する者には以後6か月毎に血液生化学検査と血中ウイルス量を測定した。フォロー中に ALT が持続異常化した例では2-4か月毎に血液生化学検査を施行した。

5年間以上フォロー可能であった例は69例で、35例に3.4-10.3年後に2度あるいは3度目の肝生検を施行した。

C. 研究結果

平均年齢は48歳、男性24名、女性105名で、BMIは $16\text{-}27\text{kg}/\text{m}^2$ で男性 $16\text{-}27\text{kg}/\text{m}^2$ 、女性 $21.3\text{kg}/\text{m}^2$ であった。血清 ALT 値は $8\text{-}30\text{IU/L}$ で、男性 $22.5 \pm 5.7\text{IU/L}$ 、女性 $21.6 \pm 4.8\text{IU/L}$ で、血小板数はそれぞれ $20.3 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、 $21.8 \times 10^4/\mu\text{l}$ であった。5

年以上フォローできた69例の平均フォロー期間は8.5年である。

血清フェリチン値は男性 76.2ng/ml 、女性 60.9ng/ml で、HCV RNA 量(保存血清を使用し、Amplacor monitor version 1)で測定し、G1(58例): 648.7KC/ml 、G2(45例): 356KC/ml であった。酸化ストレスの血清マーカーである TRX 値は 27.7ng/ml で、control: 24.9 と有意差はなく、CH: 34.6 、LC: 42.5 に比して有意に低値であった。

肝生検所見は F0A0:17例、F0A1:24、F1A0:3、F1A1:75、F1A2:6、F2A1:2、F2A2:2で、F2あるいはA2以上の中等度肝障害例は僅か10例(8%)で、多くは正常肝組織あるいは軽微な慢性肝炎像(F1A1以下)であった。脂肪沈着(肝細胞の10%以上に認める例)は $9/129(9\%)$ 、鉄沈着は $6/50(12\%)$ に認め、通常の慢性肝炎に比して明らかに低頻度かつ軽度であった。5年以上フォローしえた69例中、10例(14%:A群)はALT持続正常、39例(57%:B群)は一過性上昇、20例(29%:C群)は症候性慢性肝炎に移行した。A群:5例、B群:16例、C群:14例に2-3回肝生検を施行し組織学的経過観察を行ったが、A,B,C各群でそれぞれ2/5,5/16,6/14例でF stageがone rank上昇し、B群の1例で6年後にF2からF1に改善し、残り21例は不変であった。各群の年率病期(線維化)進展度はそれぞれ、0.05, 0.04, 0.08で、症候性慢性肝炎に比して線維化の進展は明らかに緩徐であった。なお、