

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16年度

総括研究報告書  
分担研究報告書  
(1/2)

主任研究者

八橋 弘

# 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  
本邦における急性肝炎の疫学調査および欧米型B型(genotypeA)肝炎とE型肝炎の発生状況に関する研究……………16

## II. 分担研究報告

1. 石橋 大海  
国立病院機構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……………23
2. 古賀 満明  
B型慢性肝疾患に対するアデフォビル投与例の臨床的検討……………28
3. 袖山 健  
当院におけるラミブジン治療の成績……………31
4. 袖山 健  
中信松本病院における、C型慢性肝炎に対するリバビリン併用インターフェロン療法の効果、および無効例へのインターフェロン単独療法追加の試み  
：初回治療早期におけるHCV-RNA推移からの予後予測、および追加治療期間と効果の関連……………36
5. 林 茂樹  
国立病院機構病院・ナショナルセンターにおける肝細胞癌の予後に関する研究(第二次)……………44
6. 酒井 浩徳  
C型慢性肝炎に対するIFN+リバビリン併用療法の早期治療効果予測に関する因子の検討……………46
7. 加藤 道夫  
C型慢性肝炎に対するIFN monotherapyの検討 ―長期予後とPeg-IFN製剤の治療成績について―……………49
8. 原田 英治  
臨床調査研究とC型肝炎治療法の開発研究  
C型慢性肝炎に対するIFNとリバビリン併用療法の治療効果について……………52

9.	竹崎 英一	インターフェロン/リバビリン再治療慢性 C 型肝炎症例の検討	56
10.	脇岡 泰三	C 型肝炎に対するインターフェロン療法 –より肝癌予防効果の高い治療法を確立するために–	59
11.	脇岡 泰三	大阪南医療センターにおける C 型肝炎に対する IFN/Ribavirin 併用療法の治療成績 –Ribavirin CL/F を用いた検討–	62
12.	脇岡 泰三	B 型肝炎に対するラミブジン療法 –より肝癌予防効果の高い治療法を確立するために–	66
13.	室 豊吉	C 型肝炎に対する IFN $\beta$ 先行投与後 IFN $\alpha$ 2b/リバビリン併用療法の検討	70
14.	渡部 幸夫	肝ネットワークにおける自己免疫性肝炎診断と治療の現状	74
15.	小松 達司	当院の C 型肝炎に対するインターフェロン治療成績 –副作用を中心に–	80
16.	正木 尚彦	C 型肝炎に対するインターフェロン $\alpha$ 2b/リバビリン併用療法の当科における成績 –SVR 向上をめざした試みを含めて–	84
17.	足立 浩司	当科における B 型肝炎に対するラミブジンの治療成績	87
18.	増本 陽秀	B 型肝炎患者のラミブジン治療成績 –投与中止例と継続投与例における長期臨床経過の解析–	92
19.	中尾 一彦	Calcineurin inhibitor による interferon の肝細胞刺激伝達系への影響	98

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

分冊 (2/2) 参照

### IV. 研究成果の刊行物・別刷

分冊 (2/2) 参照

# 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

国立病院機構長崎医療センター 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て、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。

本研究班の解析手法の特徴は、全国27施設からなる国立病院機構肝疾患ネットワーク参加施設においてProspectiveに症例を登録し、データ収集型、仮設検証型解析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分析をおこなう点である。

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(6ヶ月の投与期間)では22%の著効率を示し、IFN単独治療法(9%)よりも有意に高い治療効果( $P < 0.001$ )を示すも、全体の治療効果としては不十分である。3) Peg-IFN  $\alpha$  2a単独投与では、血球減少を理由に投与量を減量する例が半数近くを占める。4)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、具体的なウイルス駆除率を表示したカテゴリーの作成、アルゴリズムの作成が可能であった。5)リバビリン併用療法では、リバビリン総投与量が治療効果に関係する。

B型慢性肝炎に対してラミブジン治療でのデータマイニング解析を用いたYMDD変異出現予測モデルからは、1)治療前HBV-DNA量、治療前ALT値の他に、体重、PC変異株の比率等がYMDD変異株出現に関与する。2)治療前HBV-DNA量が高い症例でのラミブジン治療では、ALT値が高い時点で治療を開始することがYMDD変異株の回避につながる可能性などがある。などが明らかとなった。

**分担研究者**

石橋 大海 長崎医療センター  
古賀 満明 嬉野医療センター  
袖山 健 中信松本病院  
林 茂樹 災害医療センター  
酒井 浩徳 九州医療センター  
加藤 道夫 大阪医療センター  
原田 英治 東京病院  
竹崎 英一 呉医療センター  
肱岡 泰三 大阪南医療センター  
室 豊吉 大分医療センター  
渡部 幸夫 相模原病院

小松 達司 横浜医療センター  
正木 尚彦 国立国際医療センター  
足立 浩司 金沢医療センター  
増本 陽秀 小倉病院  
中尾 一彦 長崎大学

**研究協力者**

大原 行雄 西札幌病院  
千田 信之 仙台医療センター  
小林 正和 中信松本病院  
森本日出雄 金沢医療センター  
結城 暢一 大阪医療センター

山下	晴弘	岡山医療センター
小田	修治	善通寺病院
島田	昌明	名古屋医療センター
山東	剛裕	京都医療センター
中村	陽子	相模原病院
竿代	丈夫	西埼玉中央病院
瀬嵐	康之	西埼玉中央病院
田中	伸	東京医療センター
山本	哲夫	米子医療センター
杉	和洋	熊本医療センター
弘中	孝治	関門医療センター
大黒	学	長崎医療センター
松本	武浩	長崎医療センター
矢野	公士	長崎医療センター
矢野	右人	長崎医療センター

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。

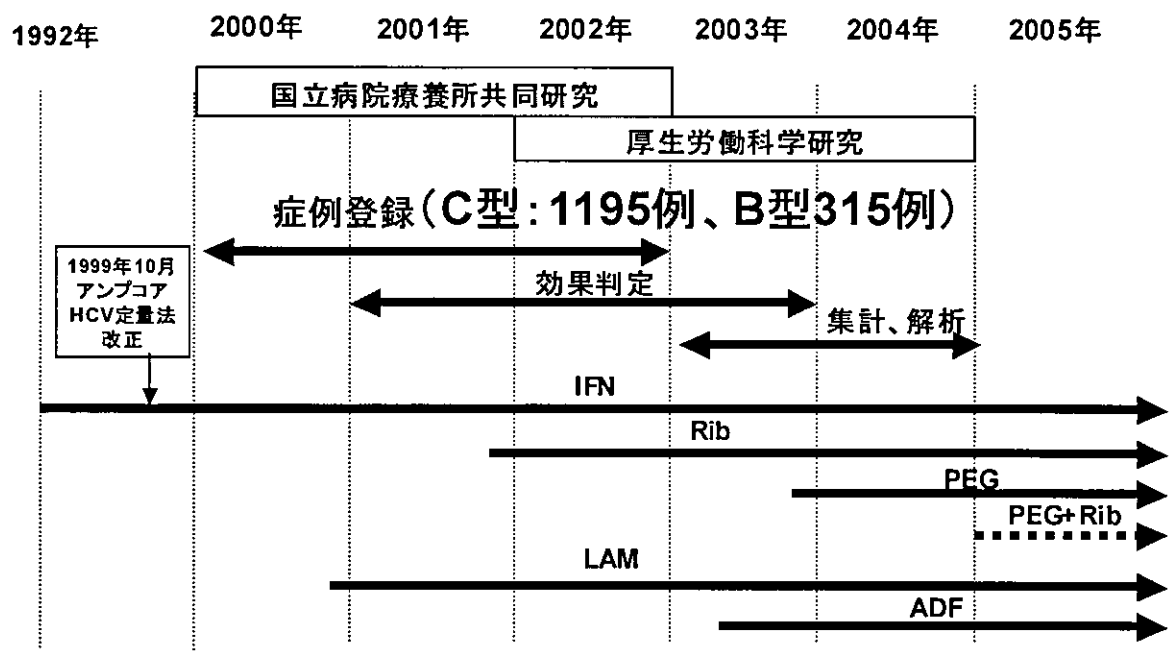
**B. 研究方法**

全国27施設からなる国立病院機構肝疾患ネットワーク参加施設をフィールドとして、各施設でC型慢性肝炎IFN治療とB型慢性肝炎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)(図1)。得られた情報は、データ収集型、仮設検証型などの統計学処理に加えて、知識生成型解析システム:データマイニングを駆使して解析をおこなう。また国立病院機構肝疾患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。また治療困難例に対する新たな治療法を開発するため、IFNシグナルに関する研究および持続ウイルス感染症におけるウイルス排除メカニズムに関する基礎研究をおこなう。

**A. 研究目的**

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ながら、Evidence-based Medicine (EBM)に基づい

**図1. C型肝炎IFN治療、B型肝炎ラミブジン治療研究の進行状況と今後の計画**



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、患者情報の電子媒体を用いての集積、解析では、インフォームドコンセント(肝ネット登録同意書、検体保存同意書)をおこなった上で、書面での同意の上におこなう。

2000年1月1日から2004年12月31日までの5年間の期間に27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2280例であった(表1)。本研究班では限られた研究期間内に、効果判定、集計解析をおこなう必要があるため、2000年1月1日から2002年12月31日までの3年間の期間の22施設でのIFN治療導入症例の1195例を解析対象とし、治療終了後6ヶ月目の時点での血中HCV-RNA(定性)が陰性例と著効(SVR)、それ以外を無効(Non-SVR)と判定した。

## C. 結果と考察

### C-1. C型慢性肝炎に対するIFN治療成績、各種治療法別での著効率の違い

2000年1月1日から2002年12月31日までの期間に治療がおこなわれた1195例中、HCV-RNA量、HCV genotypeともに判明している1150例を、IFN単独治療症例534例、コンセンサスIFN治療症例108例、IFNとリバビリン併用治療症例中508例の3群に区分して治療成績を比較したものが図2である。

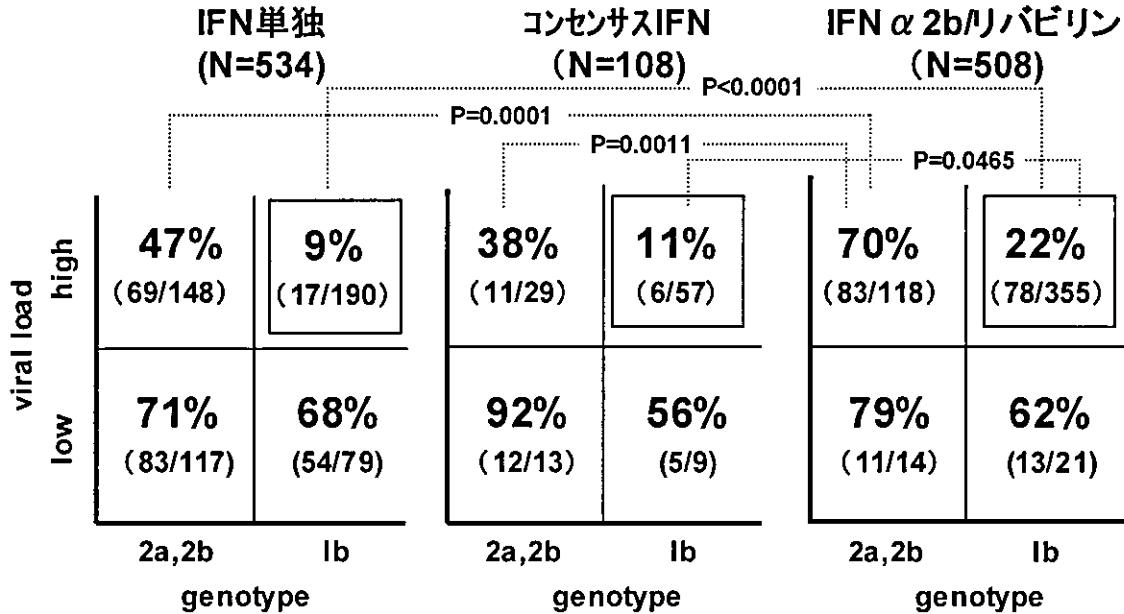
IFN単独治療症例では、genotype 1bでかつ高ウイルス群(100KIU/ml以上)の対象では190例中17例(9%)、1b低ウイルス群では79例中54例(68%)、1b以外での高ウイルス群の対象は、148例中69例(47%)、1b以外の低ウイルス群では117例中83例(71%)のSVR率であった。コンセンサスIFN治療症例ではgenotype 1bでかつ高ウイルス群の対象では57例中6例(11%)、1b低ウイルス群では9例中5例(56%)、1b以外での高ウイルス群の対象は、29例中11例(38%)、1b以外の低ウイルス

表1. 国立病院機構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	2000	2001	2002	2003	2004	合計
1	長崎医療	29	30	96	50	94	299
2	大阪医療	23	25	55	93	86	282
3	呉医療	37	38	73	33	49	230
4	九州医療	19	19	64	45	45	192
5	大阪南医療	9	15	66	41	32	163
6	大分医療	14	9	58	31	33	145
7	東京	30	14	37	30	14	125
8	国際医療	12	5	45	21	28	111
9	京都医療	13	3	17	22	39	94
10	横浜医療	13	9	40	13	15	90
11	中信松本	16	14	37	—	12	79
12	西埼玉中央	9	10	19	10	19	67
13	小倉	3	9	21	12	12	57
14	災害医療	—	—	4	29	22	55
15	金沢医療	1	0	14	18	11	44
16	相模原	7	4	16	10	6	43
17	名古屋医療	2	3	11	13	8	37
18	仙台医療	9	2	14	7	4	36
19	普通寺	0	0	11	3	14	28
20	横浜東	7	5	8	—	—	20
21	岡山医療	3	4	6	1	5	19
22	西札幌	2	4	3	2	8	19
23	熊本医療	—	—	—	—	19	19
24	嬉野医療	—	—	—	1	13	14
25	東京医療	—	—	—	—	9	9
26	米子医療	—	—	—	—	3	3
	合計	258	222	715	485	600	2280

## 図2. C型慢性肝炎IFN治療成績 (N=1150)

2000年1月1日から2002年12月31日までの期間の登録症例: IFN単独・コンセンサスIFN・IFN $\alpha$  2b/リバビリン療法例  
登録症例全体(判定不能、droup outを含む)におけるSVR: 著効率



群では13例中12例(92%)のSVR率であった。IFNとリバビリン併用治療症例では、genotype 1bでかつ高ウイルス群の対象では355例中78例(22%)、1b低ウイルス群では21例中13例(62%)、1b以外での高ウイルス群の対象は118例中83例(70%)、1b以外の低ウイルス群では14例中11例(79%)のSVR率であった。genotype 1bでかつ高ウイルス群の対象、1b以外での高ウイルス群の対象いずれも、IFN単独治療法よりもIFNとリバビリン併用治療症例でそれぞれ、有意に著効率が高い(P<0.001)成績であった。

以上の成績をまとめると、IFN単独治療では、HCV genotype 1b高ウイルス群以外の対象では49-71%の著効率を示すも、HCV genotype 1b高ウイルス群では9%の著効率であり、HCV genotype 1b高ウイルス群はIFN単独治療法では治癒させることが困難な難治例である。本対象群に対するIFNとリバビリン併用療法では22%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)を示したが、リバビリン併用療法を用いても約78%の対象者ではウイルス駆除できず、治療効果として不十分である。

しかし、本対象者に関しては、2004年12月以後Peg-IFNとリバビリンとの併用療法が本邦でも保険診療可能となった。本治療法の開発段階の成績ではHCV genotype 1b高ウイルス群においても50%前後の治癒が期待できることが明らかとなっている。今後、わが国でも難治例であるHCV genotype 1b高ウイルス群の本対象者にはPeg-IFNとリバビリンを第一選択とするべきであろう。ただし、Peg-IFN、リバビリンともに、それぞれ固有の副作用、治療上の問題点があり、高齢者や肝線維化進展症例を対象とした場合では、本治療法を導入する、治療を継続することが困難な症例が少なくないことが予想される。Peg-IFNとリバビリン併用療法の治療の実態、高齢者や肝線維化進展症例での本治療法の問題点等は今から、明らかにすることが必要である。



### C-2. Peg-IFNの導入症例の経過

2003年12月から2004年11月の期間、国立病院機構肝疾患ネットワーク参加施設内でPeg-IFN・α2aが導入され、本研究班に症例登録された例は198例である。Peg-IFN・α2aの標準的な投与法は、週1回投与で投与期間は48週間である。本年度中は、観察期間が短く、登録症例の多くは治療効果判定ができないも、多くの症例において治療中の経過が明らかとなったため、それを図3に示す。

Peg-IFN・α2aは180μgと減量用として90μgの製剤の2種類があるも、初回投与から90μgの製剤を使用した例は198例中15例(7.5%)であった。残り183例は180μg製剤で治療を開始するも、うち30例(全体の15%)は治療を中止し、74例(全体の37%)は90μgの製剤に減量していた。観察期間中180μg製剤を継続投与している例は75例(全体の37%)であった。180μg製剤から90μgの製剤に減量した74例での減量の理由を調査したところ、うち60例(81%)は白血球数減少、血小板数減少等血液検査の異常が減量の理由となっていたが、倦怠感、うつ病など自

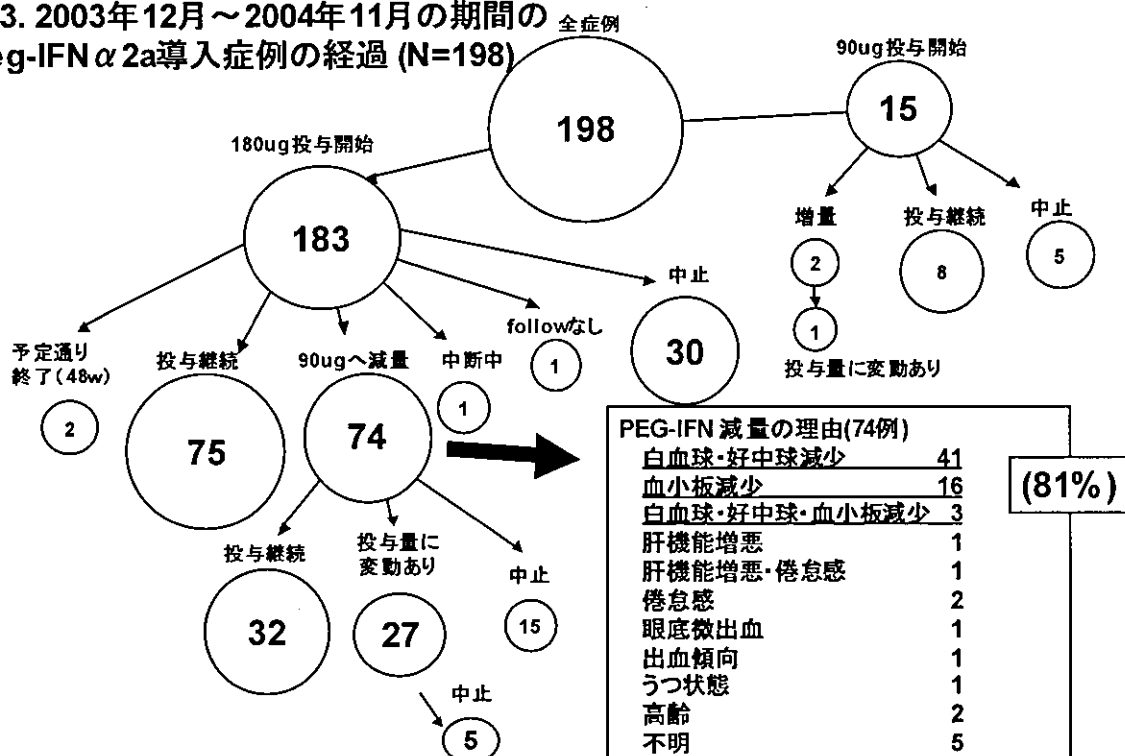
覚症状を理由として減量した例は数例であった。

Peg-IFN・α2aは週1回の持続型IFN製剤で作用時間が持続するために、通常のIFN製剤よりも血球減少の程度が強い一方で、発熱、筋肉痛など、いわゆるインフルエンザ症状は軽微であることが特徴と言われている。多数症例での治療中の経過からも、両特徴を支持する結果がえられた。今後は、同登録症例での治療効果、ウイルス駆除の状態を明らかにする予定である。

### C-3. データマイニングによるC型慢性肝炎IFN治療効果予測モデルの構築—ウイルス駆除率(SVR%)算出のアルゴリズム作成

データマイニング(Data mining : Dm)とは、過去のデータを分析し、その中から有効な規則性を発見して、重要な意思決定支援を促進する先進的情報解析システムで、金融ビジネス流通分野において広く導入されている手法である。従来の統計解析手法は限られたサンプル数を用いて仮説を検証する方法

図3. 2003年12月～2004年11月の期間のPeg-IFN α2a導入症例の経過 (N=198)



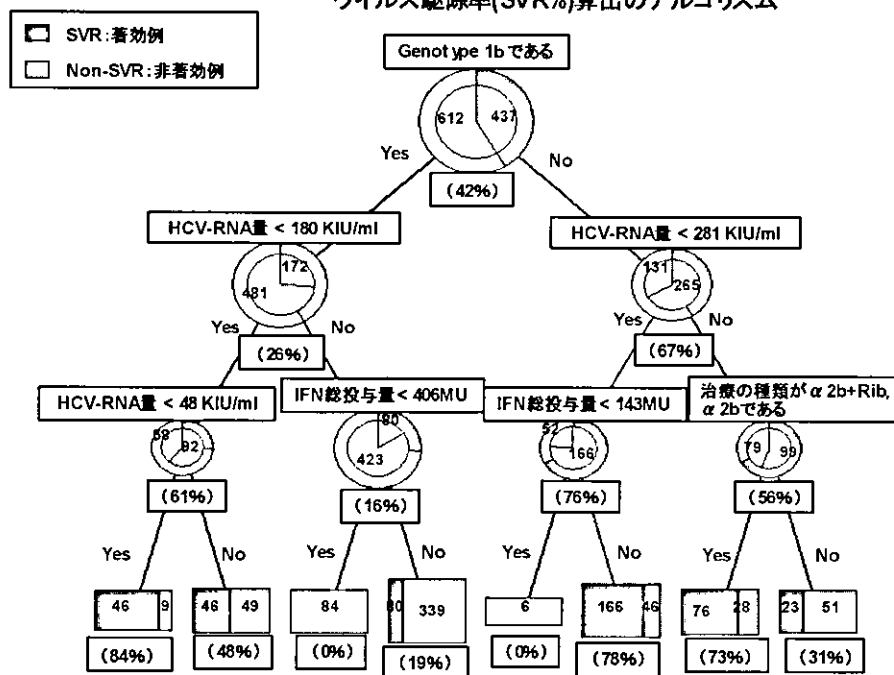
であることから、網羅性、迅速性において難点があるも、Dmでは膨大なデータから網羅的に高速探索し、精緻な解析が可能である。ランダム化を行わなくとも迅速に知識を発見することが可能なことから、米国NIHでは既にDmによる医療医学情報の解析が導入されているが、わが国の医学分野ではSNPなどの遺伝子情報解析や臨床研究分野での試みが始まったばかりである。本研究班では、集積した臨床データを、Dmを用いて分析することにより、C型慢性肝炎IFN治療効果予測モデルの構築—ウイルス駆除率(SVR%)算出のアルゴリズム作成を試みた。

本解析では、患者年齢、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、HCV Core抗原量)、宿主因子(肝線維化所見F分類)、血液肝機能(ALT値、Tbil、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)と総投与量と投与方法、リバビリン血中濃度、IFN治療終了日、IFN投与期間、リバビリン総投与量、リバビリン服用期

間、治療期間中のHb値などを説明変数とし、治療終了後6ヶ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)、それ以外をNon-SVRという2つの目的変数を設定した。Dm解析には、IBM Intelligent Minerを用いてクラス判別をおこない決定木(decision tree)手法を用いて表現した。なお本解析業務は日本IBMに委託した。

IFN単独治療症例、コンセンサスIFN治療症例、IFNとリバビリン併用治療のうち、Dm解析可能であった1049例でのウイルス駆除率(SVR%)算出のアルゴリズムを作成したものが図4である。HCV genotypeと治療前ウイルス量以外にIFNの総投与量、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た。具体的にはGenotype 1bで、HCV-RNA量180KIU/ml以上、IFN総投与量406KIU以上では419例中80例(18%)のSVR%。一方Genotype 1b以外でかつ

図4. データマイニングによるC型慢性肝炎IFN治療効果予測モデルの構築  
IFN単独・コンセンサスIFN・IFN α 2b/リバビリン療法例 (N=1049)  
ウイルス駆除率(SVR%)算出のアルゴリズム



H Yatsushashi.  
国立病院機構長崎医療センター

HCV-RNA量281KIU/ml以上の場合には治療の種類がα2bとリバビリンとの併用療法ないしα2bを用いて治療すると104例中76例(73%)のSVR%を示した。なお本モデル全体の精度、正解率は78%(817件/1049件)であった。

次にIFN単独治療症例484例でのウイルス駆除率(SVR%)算出のアルゴリズムを作成したものが図5である。HCV-RNA量235KIU以上か以下かが、最も重要な因子として抽出され、HCV-RNA量235KIU以上でHCV genotype 1b以外(2a, 2b)症例では年齢が重要で、29.5歳以下では7例中7例(100%)のSVR%を示している点が注目される。

次にコンセンサスIFN治療症例96例でのウイルス駆除率(SVR%)算出のアルゴリズムを作成したものが図6である。HCV-RNA量52KIU以下では、15例中15例がSVR%、さらにHCV-RNA量52KIU以上でHCV

genotype 1b以外(2a, 2b)症例では年齢が重要で、56.5歳以下では13例中12例(92%)のSVR%を示すも、それ以上の年齢の対象者では14例中2例(14%)しかSVR%を示していない点が大変興味深い。

最後にIFNα2bとリバビリン併用治療症例433例でのウイルス駆除率(SVR%)算出のアルゴリズムを作成したものが図7である。最初の因子としては、HCV genotype 1bで重要で、HCV genotype 1bではHCV-RNA量215KIU以上と以下が2個目のアルゴリズム決定因子となる、3番目の因子としてリバビリン総投与量が重要で、リバビリン総投与量128.1g以下では41%、それ以上では75%のSVR%を示した。リバビリン総投与量128.1gは、リバビリン1日服用量が800mg(0.8g)とした場合には160日(5.7ヶ月)、リバビリン1日服用量が600mg(0.6g)とした場合には213日(7.6ヶ月)に相当する。リバビリン総投与量

図5. データマイニングによるC型慢性肝炎IFN治療効果予測モデルの構築  
IFN単独療法例 (N=484) ウイルス駆除率(SVR%)算出のアルゴリズム

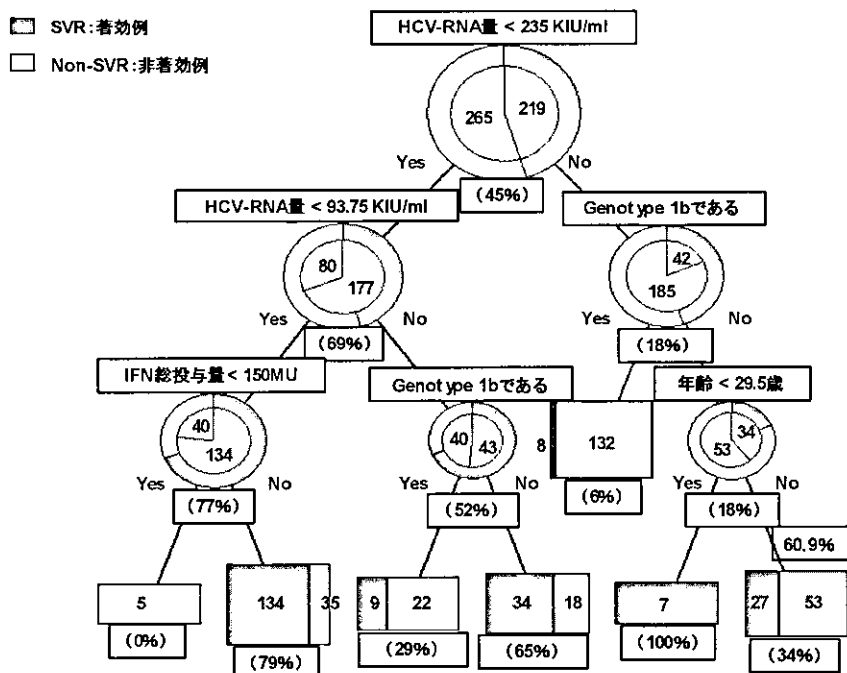
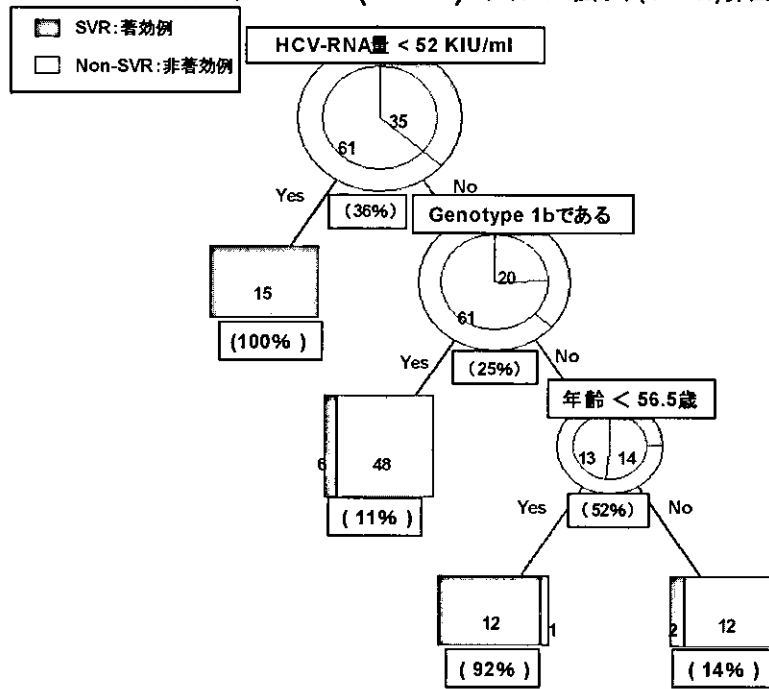
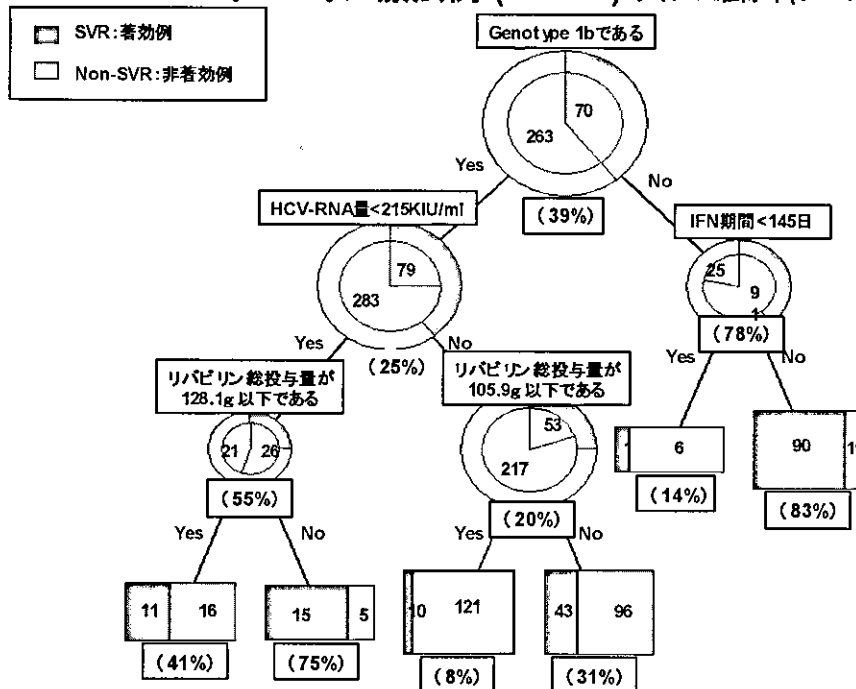


図6. データマイニングによるC型慢性肝炎IFN治療効果予測モデルの構築  
 コンセンサスIFN (N=96) ウイルス駆除率(SVR%)算出のアルゴリズム



H Yatsuhashi.  
 国立病院機構長崎医療センター

図7. データマイニングによるC型慢性肝炎IFN治療効果予測モデルの構築  
 IFN α 2b/リバビリン療法例 (N=433) ウイルス駆除率(SVR%)算出のアルゴリズム



H Yatsuhashi.  
 国立病院機構長崎医療センター

という考え方では、仮にリバビリン1日服用量を600mg (0.6g)で治療を継続した場合には、IFN $\alpha$ 2b とリバビリン併用療法での治療期間の上限である6ヶ月の投与期間では、十分な治療を示すにはリバビリン服用期間が足りないことが、このアルゴリズムから示唆される。今後、難治例であるHCV genotype 1b高ウイルス群の本対象者においては、Peg-IFNとリバビリン併用療法が治療の主流になる。その場合でも、ある一定のリバビリン総投与量を超えよう一日の服用量を設定して、その値をクリアーできるように、投与法を工夫することがひとつの治療戦略となりうる可能性がある。

Dmを用いることにより従来の統計解析では不可能な因子での解析と具体的なウイルス駆除率(SVR%)を算出、表記することが可能であった。C型慢性肝炎IFN治療における治療効果の予測、治療指針の明示、今後の治療戦略を考える上でもDmは極めて有用な解析手法であると思われた。

#### C-4. データマイニングによるB型慢性肝炎ラミブジン治療YMDD変異出現予測モデルの構築

2000年1月1日から2004年12月31日までの5年間の期間、27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633例であった(表2)。うち、2000年1月1日から2002年12月31日までの3年間の期間の導入症例、315例を解析対象として、治療前の因子を、Dmを用いて解析をおこない、治療開始48週目の時点でのYMDD変異出現、治療開始96週目の時点でのYMDD変異出現のアルゴリズムの作成をおこなった。

315例の詳細は、男性220例(70%)、女性95例(30%)。治療前HBeAg陽性は180例(57%)と陰性例135例(43%)である。平均年齢は48.7歳で50歳代が102例(32%)と最も多い。HBV genotype分布は、267例(94.7%)がgenotype Cであった。YMDD変異出現率は、48週目の時点で201例中39例(19%)、96週目の時点で113例中38例(34%)、144週目の時点で59例中33例(56%)であった(図8)。

表2. 国立病院機構肝疾患専門医療施設でのLamivudine 治療導入症例数

No.	施設名	2000年	2001年	2002年	2003年	2004年	合計
1	長崎医療	17	30	21	46	35	149
2	呉医療	0	22	9	0	24	55
3	中信松本	27	20	2	-	0	49
4	大阪医療	10	0	0	22	14	46
5	金沢医療	2	7	11	10	13	43
6	大分医療	0	5	5	18	8	36
7	東京病院	5	13	0	5	9	32
8	国際医療	0	13	3	8	6	30
9	京都医療	0	0	1	13	11	25
10	大阪南医療	1	13	3	0	8	25
11	小倉	1	6	7	6	5	25
12	九州医療	1	4	3	6	6	20
13	西埼玉中央	0	5	4	3	7	19
14	横浜医療	0	7	5	6	1	19
15	仙台医療	0	4	3	2	2	11
16	相模原	0	3	6	1	1	11
17	善通寺	0	1	8	0	2	11
18	岡山医療	0	1	2	2	3	8
19	災害医療	-	-	0	3	2	5
20	名古屋医療	0	1	1	1	1	4
21	横浜東	0	2	0	-	-	2
22	西札幌	0	0	0	1	1	2
23	東京医療	-	-	-	-	2	2
24	米子医療	-	-	-	1	1	2
25	嬉野医療	-	-	-	1	0	1
26	熊本医療	-	-	-	-	1	1
	合計	64	157	94	155	163	633

図8. B型慢性肝炎ラミブジン治療例の解析

解析対象

1999年5月から2002年12月までの期間、  
国立病院機構肝疾患専門21医療施設において  
ラミブジン治療を開始したB型慢性肝炎**315例**

男性220例 (70%) HBeAg(+) 180例 (57%)  
女性 95例 (30%) (-) 135例 (43%)

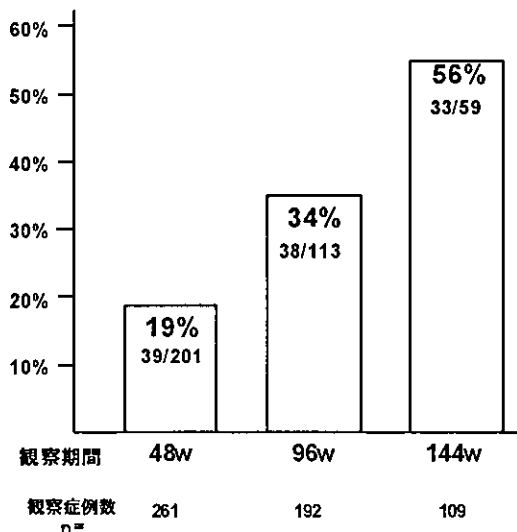
平均年齢 48.7 歳 HBV genotypeの分布 (n=282)

年齢分布

20歳代 21例 (7%)  
30歳代 56例 (18%)  
40歳代 73例 (23%)  
50歳代 102例 (32%)  
60歳代 51例 (16%)  
70歳代 12例 (4%)

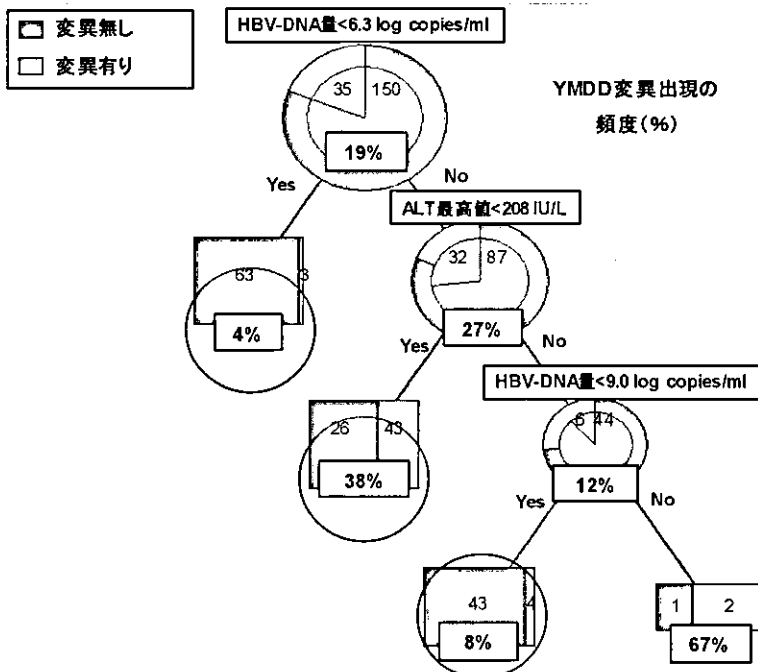
A : 2 (0.7%)  
B : 12 (4.3%)  
C : 267 (94.7%)  
D : 0  
E : 0  
F : 1 (0.4%)

YMDD変異出現率



H Yatsushashi, 国立病院機構長崎医療センター

図9. データマイニングによるB型慢性肝炎ラミブジン治療YMDD変異出現予測モデルの作成: 治療開始48週目の時点でのYMDD変異出現のアルゴリズム (N=185)



解析対象

ラミブジン投与後48週経過し、  
YMDD変異の有無が確認  
できた185例

説明変数

1. 治療開始時年齢
2. 性別
3. 肝硬変の有無
4. IFN治療の有無
5. PreC変異、野生株の%
6. CP変異の有無
7. 治療前HBV-DNA量
8. 治療前3カ月間のALT最高値
9. 治療前HBeAg陽性の有無
10. 治療開始時体重

目的変数

治療開始48週目時点での  
YMDD変異の有無  
YMDD変異あり35例(19%)  
YMDD変異なし150例(81%)

H Yatsushashi, 国立病院機構長崎医療センター

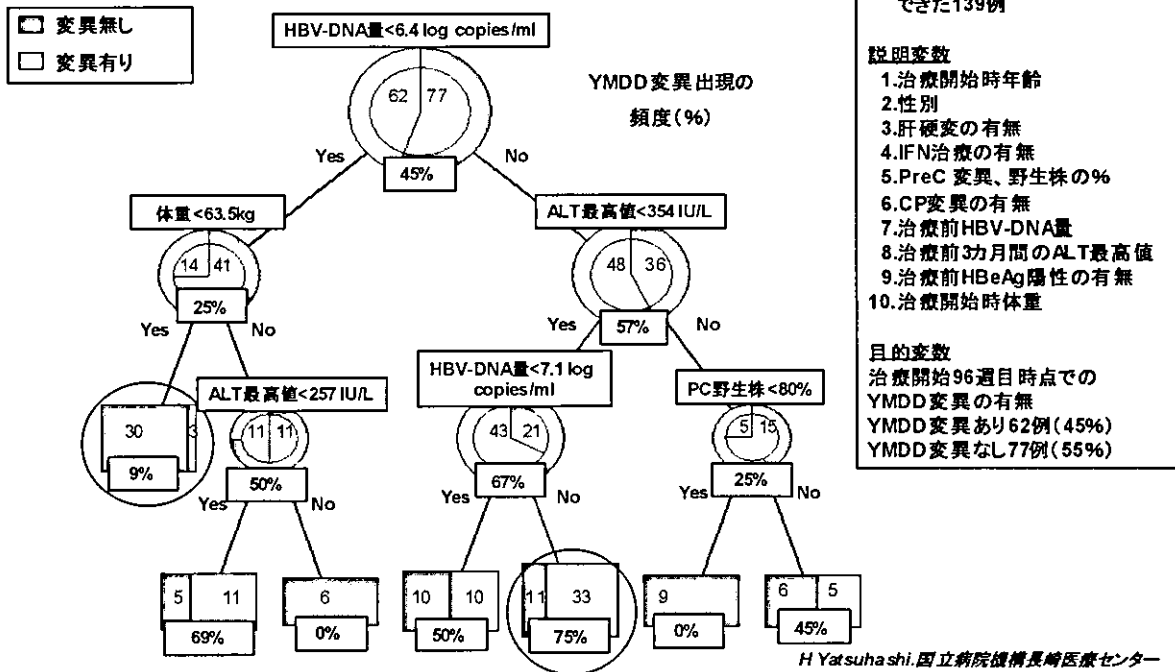
治療開始48週目の時点でのYMDD変異出現のアルゴリズムをDmで作成したものが図9である。説明変数としては、1. 治療開始時年齢、2. 性別、3. 肝硬変の有無、4. IFN治療の有無、5. PreC変異、野生株の%、6. CP変異の有無、7. 治療前HBV-DNA量、8. 治療前3ヶ月間のALT最高値、9. 治療前HBeAg陽性の有無、10. 治療開始時体重、を用いて、目的変数として治療48週目の時点でYMDD変異ありの例となしの例の2群に区分して決定木法でYMDD変異出現率を算出した。それによると治療前HBV-DNA量6.3logcopies/ml以上か以下であるかが最も重要で、それ以下のHBV-DNA量では4%、それ以上では27%のYMDD変異出現率に区分された。さらにHBV-DNA量6.3logcopies/ml以上の場合には治療前ALT値が208IU/Lであるか否かが重要で、それ以上の高い値だと12%、低い値であった場合には38%の変異出現率であった。さらに、治療前ALT値が208IU/L以上の場合には、再度治療前

HBV-DNA量が因子として抽出され9.0 log copies/ml以上だと67%、それ以下だと8%の変異出現率であった。

同様に、治療開始96週目の時点でのYMDD変異出現のアルゴリズムをDmで作成したものが図10である。最も重要な因子は48週目の時点と同様に治療前HBV-DNA量で、それよりも低ウイルスの症例では、治療開始時点の体重が、一方、高ウイルス症例では、PC変異株の比率が因子として抽出された。

症例数がC型肝炎の場合と比較して少ないことから、YMDD変異出現率の正確な算出、再現性という点では本解析結果には問題があるものの、この2つのアルゴリズムの流れからは、治療前HBV-DNA量が高い症例でのラミブジンでは、ALT値が高い時点で治療を開始することがYMDD変異株の回避につながるということが十分に考えられる。従来、YMDD変異株出現のリスクの高い例は治療前HBV-DNA量が高い例である、という見解

図10. データマイニングによるB型慢性肝炎ラミブジン治療YMDD変異出現予測モデルの作成: 治療開始96週目の時点でのYMDD変異出現のアルゴリズム (N=139)



はコンセンサスが得られているも、治療前ALT値に関しては、ALT値が高い症例で変異出現率が高いという報告と、その逆の報告が混在して一定の評価が得られていない。Dmを用いて解析することによって、特に、治療前HBV-DNA量と治療前ALT値とYMDD変異株出現の3因子の状況が、明瞭になったと考えられた。

#### C-5. 分担研究協力者の研究報告

石橋分担研究者(長崎医療センター)：C型慢性肝炎に対するIFN単独治療、IFNとリバビリン併用療法でのHCV Core抗原測定の有用性を明らかにした。

古賀分担研究者(嬉野病院)：B型慢性肝炎ラミブジン治療における変異株出現時のアデフォビル投与の有用性を明らかにした。

袖山分担研究者・小林研究協力者(中信松本病院)：ラミブジン中止後の肝炎再燃後の状況、YMDD変異株出現例の経過、ラミブジン長期投与の実態に関して詳細に検討をおこなうと共に、C型慢性肝炎1b高ウイルス症例でのIFNとリバビリン併用療法の限界と併用療法後のIFN単独長期投与の有用性を明らかにした。

林分担研究者(東京災害医療センター)：肝細胞癌症例の全国調査結果を報告し、予後が以前より改善していることと、施設間で予後の格差が存在すること等の問題点を明らかにした。

酒井分担研究者(九州医療センター)：リバビリン併用療法の治療効果、治療中のHCV Core抗原量測定の有用性について明らかにした。

加藤分担研究者(大阪医療センター)：C型慢性肝炎症例に対するIFN投与症例の長期予後、累積発癌率と生存率に関して明らかにするとともに、Peg-IFN単独投与法の治療の実態、副作用等について報告した。

原田分担研究者(東京病院)：リバビリン併

用療法の治療効果、特に1b以外の症例で著効率が80%であることと、治療効果に係る因子について明らかにした。

竹崎分担研究者(呉医療センター)：1b高ウイルスの再治療症例に対する6ヶ月のリバビリン併用の治療成績は不十分で、再治療までの期間と線維化の進行状況等が関与していることを明らかにした。

脇岡分担研究者(大阪南病院)：C型肝炎からの発癌症例を、過去のIFNの治療の有無とIFN投与中の反応から4群に区分して発癌に関わる因子を詳細に検討し、IFNによる発癌抑止、治療の意義について言及、考察をおこなった。また、リバビリン併用療法では、リバビリンを減量してでも治療を中断することなく継続することが重要であること、リバビリン療法時の貧血の状態に関してリバビリンCL/Fという新しい指標を用いて解析をおこなった。また、B型慢性肝炎に対するラミブジン治療での発癌抑止効果についても検討をおこなった。

室分担研究者(大分病院)：IFN $\beta$ 先行投与後のリバビリン併用療法の有用性を検討し、通常のリバビリン併用療法よりも治療成績が良くなる可能性について言及した。

渡部分担研究者(相模原病院)：全国の自己免疫性肝炎の診断と治療の実態の現状、施設間での治療内容の格差、ステロイド剤の有効率と治療症例の予後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、IFN投与中の亜鉛濃度の推移と亜鉛投与の有用性について言及、報告した。

正木分担研究者(国際医療センター)：リバビリン併用療法の治療効果に関わる因子を詳細に分析するとともに、治療中の宿主の免疫状態を、ヘルパーT細胞の動態から考察した。



足立分担研究者(金沢病院): ラミブジン治療中のYMDD変異ウイルスによるbreak through hepatitisの状況について, HBV-DNA量, PC変異, ALT値の推移から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検討し, 肝硬変症例でのbreakthrough hepatitisでは, 肝不全に進行する可能性があるため, 早期にアデフォビルを投与する必要性があることを提言した.

中尾分担研究者(長崎大学): 肝移植後免疫抑制剤として使用される Calcineurin inhibitorの中から, FK506, CyA, rapaの3種類の薬剤のIFNシグナル伝達系に及ぼす影響について基礎的な検討をおこなった. Calcineurin inhibitorがIFN  $\alpha$  の抗ウイルス蛋白発現抑制作用を有し, その作用機序としてはIFNシグナル伝達系のそれぞれの箇所に関わっていること, 3種類の薬剤間で抑制効果が異なること等を明らかにした.

#### D. 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(6ヶ月の投与期間)では22%の著効率を示し, IFN単独治療法(9%)よりも有意に高い治療効果( $P < 0.001$ )を示すも, 全体の治療効果としては不十分である. 3) Peg-IFN  $\alpha$  2a単独投与では, 血球減少を理由として投与量を減量する例が半数近くを占める. 4) 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, 具体的な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る. 5) リバビリン併用療法では, リバビリン総投与量が治

療効果に関係する.

B型慢性肝炎に対してラミブジン治療でのデータマイニング解析を用いたYMDD変異出現予測モデルからは, 1) 治療前HBV-DNA量, 治療前ALT値の他に, 体重, PC変異株の比率等がYMDD変異株出現に関与する. 2) 治療前HBV-DNA量が高い症例でのラミブジン治療では, ALT値が高い時点で治療を開始することがYMDD変異株の回避につながる可能性もある. などが明らかとなった.

#### E. 健康危険情報

特になし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Daiba A, Inaba N, Ando S, Kajiyama N, Yatsushashi H, Terasaki H, Ito A, Ogasawara M, Abe A, Yoshioka J, Hayashida K, Kaneko S, Kohara M, Ito S. A low-density cDNA microarray with a unique reference RNA: pattern recognition analysis for IFN efficacy prediction to HCV as a model. *Biochem Biophys Res Commun.* 315 (4):1088-1096, 2004
- 2) Ohata K, Yano K, Yatsushashi H, Daikoku M, Koga M, Eguchi K, Yano M. Natural interferon treatment and interferon receptor 2 levels in acute hepatitis C. *Dig Dis Sci.* 49 (2):289-294, 2004
- 3) 八橋 弘. わが国のC型肝炎の現状, 日本の肝癌は, なぜ多いのか. *日本消化器病学会雑誌.* 101 (6) : 578-584, 2004
- 4) 八橋 弘. B型肝炎ウイルス (HBV), B型肝炎ウイルスのゲノム疫学. *日本臨牀. ウイルス性肝炎(下) - 基礎・臨床研究の進歩.* 62 (増8) : 186-189, 2004

- 5) 八橋 弘. 特集/B型肝炎診療の進歩, IFN治療の適応と問題点. 肝胆膵. 49 (4) : 471-477, 2004
- 6) 六波羅明紀, 松本晶博, 武藤英知, 沖山洋, 田中直樹, 丸山敦史, 山浦高裕, 折井幸司, 一條哲也, 吉澤 要, 小林正和, 袖山 健, 田中榮司, 清澤研道. B型慢性肝炎に対するラミブジン治療のウイルス学的効果予測式の作成. 肝臓. 44 (4) : 182-183, 2003
- 7) Hayashi S. Practice of interferon therapy -Chronic hepatitis C (Therapy with consensus interferon)-. Jap Med Assoc J. 47(2):69-72, 2004
- 8) Huy TTT, Ushijima H, Quang VX, Ngoc TT, Hayashi S, Sata T, Abe K. Characteristics of core promoter and precore stop codon mutants of hepatitis B virus in Vietnam. J Med Virol. 74:228-236, 2004
- 9) 橋本直明, 桜林 真, 平野正憲, 滝川 一, 佐藤芳之, 池田有成, 正木尚彦, 林 茂樹. C型慢性肝炎における遺伝子発現—cDNAマイクロアレイを用いて—. 肝臓. 45(2) : 129, 2004
- 10) Kato M, Yuki N, Kaneko A, Yamamoto K, Masuzawa M, Hayashi N. Changes in virus loads and precore mutations in chronic hepatitis B patients treated with 4 weeks of daily interferon alfa-2a therapy. Hepatol Res. 28:73-78, 2004
- 11) Hiramatsu N, Kasahara A, Nakanishi F, Toyama T, Tsujii M, Tsuji S, Kanto T, Takehara T, Kato M, Yoshihara H, Naito M, Katayama K, Hijioka T, Hagiwara H, Kubota S, Oshita M, Meren H, Masuzawa M, Hruna Y, Mita E, Suzuki K, Hayashi N. The significance of interferon and ribavirin combination therapy followed by interferon monotherapy for patients with chronic hepatitis C in Japan. Hepatol Res. 29:142-147, 2004
- 12) 加藤道夫, 伊与田賢也, 結城暢一, 山本佳司, 分島一, 里見絵理子, 道田知樹, 林紀夫. HBVマーカーと発癌リスクよりみたHBVキャリアのステージ分類 —適切な抗ウイルス治療の選択に向けて—. 肝臓. 45 (11) : 581-588, 2004
- 13) 西田真佐夫, 島田志美, 斎藤 誠, 加藤道夫, 長谷川健次. C型慢性肝炎に対するインターフェロン $\alpha$ -2bとリバビリン併用療法におけるヘモグロビン減少に関する検討. 医療薬学. 30 (1) : 53-58, 2004
- 14) 加藤道夫. くり返しTwo-step Interferon Rebound Therapyが奏功した難治性C型慢性肝炎の1例. 治療学. 38 (9) : 73-75, 2004
- 15) 加藤道夫, 結城暢一, 伊与田賢也, 山本佳司, 林 紀夫. C型肝炎ウイルス(HCV), C型慢性肝炎の治療, Two-step interferon rebound therapyとその適応. 日本臨床. ウイルス性肝炎(上) —基礎・臨床研究の進歩—. 62 (増7):497-501, 2004
- 16) 伊与田賢也, 加藤道夫. C型肝炎ウイルス(HCV), C型慢性肝炎の治療, C型慢性肝炎に対するIFN再治療の成績とその適応. 日本臨床. ウイルス性肝炎(上) —基礎・臨床研究の進歩—. 62 (増7) : 502-505, 2004
- 17) 結城暢一, 加藤道夫. HBV replication のマーカーとしてのウイルス関連蛋, HBV-related proteins as a marker of viral replication. 日本臨床. ウイルス性肝炎(下) —基礎・臨床研究の進歩— : 33-35, 2004
- 18) Kakiuchi Y, Yuki N, Iyoda K, Sugiyasu Y, Kaneko A, Kato M. Circulating

- soluble Fas levels in patients with hepatitis C virus infection and interferon therapy. *J Gastroenterol.* 39:1189-1195, 2004
- 19) 原田英治, 矢倉道泰, 上司裕史, 時田 元, 田中晃久, 福井秀雄, 多賀谷健, 亀井宏治. B型肝炎ウイルスマーカーの意味とその選別法, これを用いた臨床診断. 診断と治療. 92 (10) : 1849-1856, 2004
- 20) 矢倉道泰, 福井秀雄, 時田 元, 上司裕史, 原田英治. C型肝炎に対するIFN治療後10年経過観察例についての検討. 肝臓. 45 (4) : 192-201, 2004
- 21) 竹崎英一, 津田敏孝, 水野重樹, 三好栄司, 福原達磨, 横山聡恵, 岡本泰治. 慢性HBV感染患者のHBVプレコア/コアプロモーター変異の検討. 広島医学. 57 (5) : 461-464, 2004
- 22) Matsumoto K, Ishikawa H, Nishimura D, Hamasaki K, Nakao K, Eguchi K. Antiangiogenic property of pigment epithelium-derived factor in hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 40 (1):252-259, 2004
- 23) Fujikawa K, Ohata K, Honda T, Miyazoe S, Ichikawa T, Ishikawa H, Hamasaki K, Nakao K, Toriyama K, Eguchi K. Nonalcoholic steatohepatitis with improved hepatic fibrosis after weight reduction. *Intern Med.* 43 (4):289-294, 2004
- 24) Ohata K, Hamasaki K, Toriyama K, Ishikawa H, Nakao K, Eguchi K. High viral load is a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol Hepatol.* 19 (6):670-675, 2004
- 25) Ishikawa H, Nakao K, Matsumoto K, Nishimura D, Ichikawa T, Hamasaki K, Eguchi K. Bone marrow engraftment in a rodent model of chemical carcinogenesis but no role in the histogenesis of hepatocellular carcinoma. *Gut.* 53 (6):884-889, 2004
- 26) Saeki A, Nakao K, Nagayama Y, Yanagi K, Matsumoto K, Hayashi T, Ishikawa H, Hamasaki K, Ishii N, Eguchi K. Diverse efficacy of vaccination therapy using the  $\alpha$ -fetoprotein gene against mouse hepatocellular carcinoma. *Int J Mol Med.* 13 (1):111-116, 2004
2. 学会発表  
なし
- G. 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

本邦における急性肝炎の疫学調査および欧米型B型(genotypeA)肝炎と  
E型肝炎の発生状況に関する研究

主任研究者 八橋 弘

国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター 治療研究部長

**研究要旨** 本邦の散発性急性肝炎の発生状況は、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。ただし、2004年の特徴としてはB型急性肝炎の発生数がやや増加していた。欧米型B型(genotypeA)肝炎の発生頻度は2000年前後以後、確実に増加しており、B型急性肝炎の今後の動向には注目すべきである。また、genotypeC：B型急性肝炎症例では、重症例においてPreCore Core Promoter遺伝子変異が高率に認められた。E型肝炎の発生頻度はnonABC型急性肝炎の3.5%と低い頻度であった。従来、E型肝炎はわが国には存在しない輸入感染症として認知されていたが、1980年以後の発生状況を検討すると1980年頃から低頻度ながら持続的に発生していることが明らかとなった。

分担研究者

石橋 大海 長崎医療センター  
古賀 満明 嬉野医療センター  
袖山 健 中信松本病院  
林 茂樹 災害医療センター  
酒井 浩徳 九州医療センター  
加藤 道夫 大阪医療センター  
原田 英治 東京病院  
竹崎 英一 呉医療センター  
肱岡 泰三 大阪南医療センター  
室 豊吉 大分医療センター  
渡部 幸夫 相模原病院  
小松 達司 横浜医療センター  
正木 尚彦 国立国際医療センター  
足立 浩司 金沢医療センター  
増本 陽秀 小倉病院  
中尾 一彦 長崎大学

研究協力者

大原 行雄 西札幌病院  
千田 信之 仙台医療センター

小林 正和 中信松本病院  
森本日出雄 金沢医療センター  
結城 暢一 大阪医療センター  
山下 晴弘 岡山医療センター  
小田 修治 善通寺病院  
島田 昌明 名古屋医療センター  
山東 剛裕 京都医療センター  
中村 陽子 相模原病院  
竿代 丈夫 西埼玉中央病院  
瀬嵐 康之 西埼玉中央病院  
田中 伸 東京医療センター  
山本 哲夫 米子医療センター  
杉 和洋 熊本医療センター  
弘中 孝治 関門医療センター  
大黒 学 長崎医療センター  
松本 武浩 長崎医療センター  
矢野 公士 長崎医療センター  
福田 実可 長崎医療センター  
中尾瑠美子 長崎医療センター  
玉田 陽子 長崎医療センター  
浜田るみこ 長崎医療センター