

700919A

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17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 熊田 博光

平成18（2006）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 臨床班分担研究者	熊田博光	国家公務員共済組合連合会 虎の門病院	副院長	
	沖田 極	社会保険 下関厚生病院 山口大学医学部消化器病態内科学（特命）	院 長 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	
	鈴木文孝	国家公務員共済組合連合会 虎の門病院肝臓科	医 員	
全国ブロック班研究者	沖田 極	社会保険 下関厚生病院 山口大学医学部消化器病態内科学（特命）	院 長 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消化器内科学	教 授	
	恩地森一	愛媛大学医学部第3内科	教 授	
	坪内博仁	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 健康科学専攻 人間環境学講座 消化器疾患・生活習慣病学	教 授	
	研究協力者	佐田通夫	久留米大学医学部第二内科	教 授
		西口修平	兵庫医科大学内科学肝胆膵科	教 授
折戸悦郎		名古屋市立大学大学院臨床分子内科	講 師	
四柳 宏		東京大学大学院生態防御感染症学	講 師	
	清家正隆	大分大学医学部第一内科	助 手	

〔事務局〕

虎の門病院 肝臓科

〒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. 共同研究報告

1. 肝機能正常 C 型肝炎患者に対する治療ガイドライン…………… 13  
岡上 武
2. 60 歳以上の高齢者 C 型慢性肝疾患に対するインターフェロン治療成績…………… 19  
熊田 博光
3. 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…………… 22  
沖田 極
4. 新規の B 型肝炎患者の推移とその治療の実態  
(HBV genotype 別にみた急性肝炎からの慢性化の検討)…………… 25  
熊田 博光
5. 免疫抑制・化学療法中に発生する de novo B 型急性肝炎の発症機序の検討…………… 31  
清澤 研道
6. 年齢別にみた各治療法の成績  
(Lamivudine 投与 1 年以内の短期投与例と長期投与例の治療効果)…………… 33  
山田剛太郎

## III. 分担研究報告

1. 高齢者に対するペグインターフェロンリバビリン併用療法の問題とその対策に関する研究…………… 37  
佐田 通夫
2. C 型慢性肝炎の高齢者における抗ウイルス療法…………… 39  
山田剛太郎
3. 経過観察開始時に ALT 値が基準値内の HCV キャリアの経過  
(インターフェロンの治療効果)…………… 41  
鈴木 文孝
4. 難治性 C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN/Ribavirin 併用治療の効果予測…………… 43  
竹原 徹郎
5. C 型慢性肝炎の PEG-IFN 治療における早期治療予測…………… 47  
鈴木 一幸
6. IFN- $\alpha$ +RBV 低反応例に対する IFN- $\beta$  投与の試み…………… 50  
西口 修平

7. C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療によるウイルス消失に関する因子 のデータマイニングによる網羅的解析	52
	泉 並木
8. C型慢性肝炎に対する栄養療法併用 IFN 治療	54
	各務 伸一
9. PKR によるペグインターフェロンによる抗 HCV 作用の評価と、腹腔鏡下摘脾後 治療の試み	56
	恩地 森一
10. 血小板低下をともなう C 型肝炎に対する部分的脾動脈塞栓術 (PSE) 併用 IFN 療法の有用性について	59
	清家 正隆
11. B 型肝炎 Lamivudine 治療中の HBcrAg 測定の意義	61
	清澤 研道
12. B 型肝炎に対する Lamivudine 中止の工夫に関する研究	64
	西口 修平
13. YMDD motif に変異のない B 型肝炎ウイルスの新たな Lamivudine 耐性株の検出	66
	茶山 一彰
14. HBV genotype D の愛媛県における拡散についての検討	69
	恩地 森一
15. B 型肝炎に対するラミブジン治療効果および YMDD 変異株出現頻度と HBV genotype との関係についての研究	71
	折戸 悦郎
16. B 型急性肝炎不顕性感染の実態	74
	四柳 宏
17. HBs 抗原低濃度ウイルスキャリアの実態	76
	四柳 宏
18. C 型肝炎に対する PEG-IFN $\alpha$ 2b/Ribavirin 併用療法時のビタミン E,C 及び エイコサペンタエン酸の貧血抑制効果についての検討	78
	沖田 極
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	81
V. 研究成果の刊行物・別刷	89

# 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

### 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；平成16年度に作成した B 型慢性肝炎に対する治療の標準化ガイドラインを補足、修正することを目的とし治療成績の実態調査を施行した。また近年問題となっている B 型急性肝炎からの慢性化についても調査を行った。C 型慢性肝炎に対しては ALT 正常値例の特徴と IFN の治療成績を検討した。また高齢者の interferon(IFN)療法治療成績を検討した。これらの成績を考慮し平成16年度に提示した治療の標準化ガイドラインを補足、修正した。B 型慢性肝炎では若年症例の HBe 抗原陽性例では、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 IFN 長期間歇を基本とした。中高年では、Lamivudine の長期投与を基本治療とした。C 型慢性肝炎では高ウイルス量症例に対する IFN 療法は Peg-IFN  $\alpha$  2b と Ribavirin の併用療法が基本となり、IFN 単独長期投与、IFN  $\alpha$  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現在治療の主体である Peg-IFN  $\alpha$  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

山口大学	信州大学
愛媛大学	川崎医科大学
京都府立医科大学	武蔵野赤十字病院
広島大学	大阪大学
虎の門病院	大阪市立大学
聖マリアンナ医大	名古屋市立大学
久留米大学	

②Ribavirin 併用療法の著効例・無効例の要因の検討—60歳以上の Ribavirin 併用療法の治療効果

2. 全国ブロック班；節目検診により発見された C 型慢性肝炎患者の経過の集積

3. B 型肝炎；

①新規の B 型肝炎患者の推移とその治療の実態—HBV genotype 別にみた急性肝炎からの慢性化例の検討

②年齢別に見た各治療法の成績—Lamivudine 投与1年以内の短期投与と長期投与例の治療効果

③免疫抑制・化学療法中の発生する de novo 型急性肝炎の発症機序の検討

#### A. 研究目的

##### I、統一研究

##### 1. C 型肝炎；

①ALT 値正常時のインターフェロン(IFN)治療効果（開始時正常：持続正常例を含む）

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、過去のB型およびC型肝炎症例の実態と治療成績を調査し、昨年度までに作成したB型慢性肝炎およびC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の修正、補足を行うことを目的とした。

## II、個別研究

- (1) 高齢のC型慢性肝炎症例に対するIFNの効果
- (2) 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)の治療効果とその予測
- (3) C型慢性肝炎患者に対する脾臓摘出と部分的脾動脈塞栓療法後の治療
- (4) B型肝炎のgenotypeと治療効果、疫学の検討
- (5) B型慢性肝炎に対するLamivudine治療の効果とウイルス学的検討
- (6) B型急性肝炎感染の実態

## B. 研究方法

### I、統一研究

上記施設において各テーマごとの成績の集積と解析を行った。これらの治療法、治療成績をもとにB型及びC型慢性肝炎に対する治療法についてのガイドラインの修正、補足を行った。

### 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

①ALT値正常時のインターフェロン(IFN)治療効果（開始時正常：持続正常例を含む）：各施設より集められたALT値40IU/L以下でIFN療法を施行した580症例を解析した。ALT値が30IU/L以下の症例(332例)と31以上40IU/L以下の症例(248例)の背景を比較すると、性別、HOMA-IR、フェリチン、血小板数、過去のALT値の異常の有無において有意差を認めた。

30 IU/L以下の症例で女性が多く、HOMA-IRが高く、フェリチンが低く、血小板が多く、過去のALT値の異常が少なかった。

ALT値正常例のIFN単独とIFN+Ribavirin併用療法の完全著効(SVR)率はGenotype 1のIFN単独投与で39%、IFN+Ribavirin併用で50%、Genotype 2のIFN単独投与で55%、IFN+Ribavirin併用で74%であった。ALT値と肝組織の線維化、治療効果との関係では、ALT値30IU/L以下のF0-1症例ではSVR率50%、F2-3では58%、ALT値が30以上40IU/L以下の症例ではF0-1で46%、F2-3で49%であった。

②Ribavirin併用療法の著効例・無効例の要因の検討—60歳以上のRibavirin併用療法の治療効果：60歳以上でIFN治療を開始した2410例（投与中の症例も含む）の治療成績を検討した。最も多くの症例が存在するGenotype 1bの高ウイルス量症例に対する治療効果(SVR率)はIFN単独26週間で9%、Pegasys(48週間で)13%、IFN+Ribavirin(24週間で)15%、Peg-IFN+Ribavirin(48週間で)38%であった。また治療中止率はそれぞれ25%、39%、30%、24%であった。

③全国ブロック班；節目検診により発見されたC型慢性肝炎患者の経過の集積：節目及び節目外検診にて発見されたC型及びB型肝炎ウイルス感染者の割合は、C型肝炎は平成14年度1.6%、15年度1.3%、16年度1.0%であり（合計71,715人）、B型肝炎は14年度1.3%、15年度1.2%、16年度1.1%であった（合計65,704人）。この内C型肝炎ウイルス感染者の二次医療機関受診率（政令指定都市を除く）は調査可能であった6,311人中5,170人(82%)であった。さらに二次医療機関として「かかりつけ医」に受診した症例は2,477人で48%であった。

④新規のB型肝炎患者の推移とその治療の実態—HBV genotype別にみた急性肝炎からの慢性化例の検討：HBV genotypeを測定できた急性B型肝炎321例を対象とした。Genotype

の分布は C が 58%、A が 26%、B が 12%、D が 3%、F が 1.2%、E が 0.3%であった。全体での慢性化は 26 例(6.4%)であった。Genotype 別に慢性化率を検討すると、A では 15%、B で 5%、C で 5%、D で 10%であった。急性肝炎時に治療を施行した症例は 154 例ありそのうち 13 例(8.4%)で慢性化を認めた。この内 Lamivudine 投与例では 71 例中 2 例、PSL は 8 例中 1 例、SNMC は 48 例中 8 例で慢性化が認められていた。

⑤ 年齢別に見た各治療法の成績—Lamivudine 投与 1 年以内の短期投与と長期投与例の治療効果 : IFN を投与した 705 例のうち治療終了後 1 2 ヶ月の時点で治療効果が評価可能な 337 例を検討した。35 歳未満の著効率は 22.7%(256 例中 58 例が著効)であったが、35 歳以上では 9.9%(337 例中 66 例が著効)であり両群間に有意差を認めた。(P<0.01)一方、Lamivudine 1 年以内の投与群と 1 年以上の長期投与群での治療効果を比較すると、35 歳未満 HBeAg 陽性例では Lamivudine 1 年以内の投与群で 18%、1 年以上の長期投与群で 45%であった。35 歳以上の HBeAg 陽性例では、Lamivudine 1 年以内の投与群で 4%、1 年以上の長期投与群で 40%であった。また 35 歳未満 HBeAg 陰性例では Lamivudine 1 年以内の投与群で 75%、1 年以上の長期投与群で 80%であった。35 歳以上の HBeAg 陰性例では、Lamivudine 1 年以内の投与群で 36%、1 年以上の長期投与群で 68%であった。

⑥ 免疫抑制・化学療法中の発生する de novo 型急性肝炎の発症機序の検討 : HBs 抗原陰性、HBc 抗体陽性者で血液疾患、膠原病あるいは移植を要する疾患のために免疫抑制剤、抗腫瘍化学療法を施行中・後に急性 B 型肝炎を発症したものを de novo 急性 B 型肝炎と定義し、その実態を調査した。De novo 急性肝炎は新規急性肝炎の約 4%を占め、通常の急性 B 型肝炎と比較して劇症肝炎の割合が高く、全例死亡していた。

## II、個別研究

### (1) C 型肝炎

佐田らは、60 歳以上の高齢者に対する Peg-IFN+Ribavirin 療法において Ribavirin 投与による貧血(Hb<10 g/dL)の出現を体重 60 Kg 以上の症例で Ribavirin 投与量を 800 mg 群と 600 mg 群に分けて検討した(control study)。体重 60Kg 以上では Ribavirin 800mg 群で 6 例中 3 例、600mg 群では 7 例中 3 例で Hb が 10 以下となったと報告した。また体重 60Kg 未満では高齢であるほど Hb 値での完遂率が低いことも報告した。山田らは、65 歳以上で肝組織 stage3-4 の症例における Pegasys の治療成績について検討した。Genotype 1b の低ウイルス量群および genotype 2 型群では 60%以上の症例で SVR が得られた。Genotype 1b 型の高ウイルス量群では投与中に HCV RNA の陰性化が得られる症例は 15%であったが半数の症例では ALT 値の安定化が得られたと報告した。鈴木文らは、IFN 開始時に ALT 値が正常であった 258 例の治療成績を解析し、Genotype 2a の高ウイルス量症例の IFN 単独投与では治療効果が低いこと、IFN+Ribavirin 併用療法では ALT 値異常群と効果に差がないこと、SVR に至らなかった症例のうち治療後肝炎の出現を認める症例が全体の 20-30%出現することを報告した。竹原らは、難治性 C 型肝炎症例に対する Peg-IFN +Ribavirin 併用療法の SVR について解析し、年齢(若年)、性別(男性)、線維化(非進展例)、合併症(無し)で有意に高率であったと報告した。鈴木一らは、Genotype 1b 高ウイルス量症例の Peg-IFN +Ribavirin 併用療法施行時の早期の viral dynamics を検討し、RNA 量が投与後 48 時間の時点で 5 KIU/mL 未満か、投与前値の 1/10 以下に低下し、144 時間後に 200 KIU/mL 未満である症例が 12 週以内に HCV RNA が消失する可能性が高いことを

報告した。西口らは、Genotype 1b 型高ウイルス量症例に対する Peg-IFN 併用療法にて治療 12 週目までに RNA 量が 2Log 減少しない症例や 20 週目までに陰性化しない症例に IFN- $\beta$  と Ribavirin の併用療法に切り替える study について報告した。泉らは、C 型慢性肝炎における IFN 治療効果関連因子を Data mining を用いて網羅的に解析し、この方法にて個々の症例での evidence based medicine が実践できると報告した。各務らは、C 型慢性肝炎に対する栄養療法(BCAA 製剤)を併用した IFN 治療(開始後 2 週)にて、非投与群との間に優位な差を認めなかったが、BCAA 製剤投与が体内での窒素の蓄積を防ぐ可能性について報告した。恩地らは、血小板低下例でも腹腔鏡下摘脾術により Peg-IFN + Ribavirin の導入が可能になったと報告した。清家らは、血小板低下を伴った C 型肝炎に対する部分的脾動脈塞栓療法後の IFN 療法の有用性について報告した。沖田らは、Peg-IFN + Ribavirin 併用療法施行時の貧血にはビタミン + EPA の投与で早期の貧血が抑制されることを報告した。

## (2) B 型肝炎

清澤らは、B 型慢性肝炎の Lamivudine 治療中の HBcrAg を測定し耐性株出現と Lamivudine 中止後の ALT 値上昇の有無の予測に有用であると報告した。西口らは、B 型慢性肝炎に対する Lamivudine 治療で有効な効果が得られた症例で Lamivudine を中止した場合 1 年投与と 2 年投与では差がないことを報告した。茶山らは、Lamivudine 投与中に YMDD motif に変異のない耐性株の存在を報告した。恩地らは、愛媛県における genotype D の拡散状況について検討し、約 100 年前の日露戦争を契機に侵入し 1970 年ごろに急速に拡散したこと、感染者の多くは限定した地区に在住することを報告した。折戸らは、genotype と Lamivudine の治療効果との関連性について検討し、治療効果に

genotype の影響は少ないが、YMDD 変異株の出現率は genotype C で高頻度に認められると報告した。四柳らは、B 型急性肝炎不顕性感染 38 例の実態について検討し、長期経過観察した 8 例中 6 例で HBs 抗原の陰性化が確認されたと報告した。また HBs 抗原低濃度ウイルスキャリアについて検討し、約 70% は持続感染例であり、genotype B が多く、10% 弱に進展した肝病変を認めたと報告した。

## D. 考察

### I. 統一研究

平成 16 年度に作成した B 型慢性肝炎に対する治療の標準化ガイドラインを補足修正することを目的とし治療成績の実態調査を施行した。また近年問題となっている B 型急性肝炎からの慢性化についても調査を行った。C 型慢性肝炎に対しては ALT 正常値例の特徴と IFN の治療成績を検討した。また高齢者の IFN 治療成績を検討した。これらの成績を考慮し平成 16 年度に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 型慢性肝炎の治療

平成 16 年度に作成した B 型慢性肝炎に対する治療の標準化のガイドラインにおいて現在の治療の主体である、抗ウイルス療法の IFN と Lamivudine を中心とした治療法を提唱した。このガイドラインでは年齢、HBe 抗原の有無、ウイルス量によって分類し治療法を提示している。平成 17 年度の B 型慢性肝炎に対する治療の標準化のガイドラインでは、最も中心となる治療薬を主として提示し、そのほかの場合をガイドラインの補足として提示した。すなわち若年症例の HBe 抗原陽性例では、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 IFN 長期間歇を基本とした。(表 1) また場合によってはステロイド、IFN または Lamivudine の短期併用療法も考慮する。ただし組織像の軽い症例では自然経過での HBe 抗原の seroconversion を期待し follow up することもありうる。また組織像の進行した症例で

は Lamivudine 長期投与も選択肢となりうる。(ガイドラインの補足) 一方 HBe 抗原陰性例では原則的には経過観察を行うが、肝病変進行例では Lamivudine(Entecavir)も考慮する。(表 1)中高年では、Lamivudine の長期投与を基本治療とした。(表 2)将来的には Entecavir が保険適応になった場合は、拡散アナログ未使用例では Entecavir 投与も可能である。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) が有効である。この場合、慢性肝炎症例で HBe 抗原陽性例では ALT 値が 100 以上での投与が効果的である。(ガイドラインの補足) このような抗ウイルス療法に関しては、一般的に ALT 値が正常値の 1.5 倍以上を持続する場合に考慮する。ALT 値が 1.5 倍以内の場合でも異常値が持続する場合には抗ウイルス剤の投与が望ましい。しかし高齢者や HBe 抗原陰性例、抗ウイルス剤の投与が難しい例では肝庇護療法 (UDCA, SNMC 等) で経過をみることも可能である。(ガイドラインの補足)

## 2) C 型慢性肝炎の治療

平成 16 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 3, 4) 今回も Genotype 1 の高ウイルス量症例では Peg-IFN +Ribavirin 48 週間併用療法が治療の基本となる。Genotype 2 の高ウイルス量症例では Peg-IFN +Ribavirin 24 週間併用療法が治療の基本となる。Peg-IFN +Ribavirin の非適応症例では、genotype 1 の症例で IFN 単独長期(2年間)、genotype 2 の症例で IFN 単独長期(24-48 週間)の投与が望ましい。また Genotype 1b の高ウイルス量症例のうちウイルス量が中等度の症例または genotype 2 で高ウイルス量症例 では、Peg-IFN  $\alpha$  2a (48 週間)投与も考慮される。初回投与の低ウイルス量症例では IFN+Ribavirin 併用療法が施行できないため、IFN 単独投与が必要である。(表 3)

一方 C 型慢性肝炎に対する IFN の再治療の原則は、初回治療の無効の要因を検討し、治癒目的の治療か、進展予防(発癌予防)の少量長期療法を選択すべきである。治癒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、Peg-IFN +Ribavirin 48 週間併用療法が基本の治療方針となる。また Genotype 1 の低ウイルス量症例と Genotype 2 の再投与症例では、Peg-IFN +Ribavirin 併用療法(24 週間)が基本的治療である。(表 4) (ガイドラインの補足) 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 1) 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。(ガイドラインの補足)

血清 ALT 値正常 C 型肝炎例への抗ウイルス治療のガイドライン (表 5) 今回の研究班では現在まで明らかにされていなかった ALT 値正常症例の解析と IFN 治療の効果について検討し、ガイドラインを新たに作成した。血小板数と ALT 値から抗ウイルス療法の治療について提示した。血小板数 15 万以上で ALT 値が 30 IU/L 以下の場合は follow up のみで可であるが、ALT 値が異常になった時点で抗ウイルス療法を考慮する。血小板数が 15 万以下の場合は肝病変が進行している可能性があり、可能であれば肝生検を施行して抗ウイルス療法を考慮する。ALT 値が 30-40 IU/L の場合は抗ウイルス療法を考慮する必要がある。抗ウイルス療法に関しては、年齢、合併症等を十分に検討し投与を決定するが、ウイルス排除の可能性が高い場合は ALT 値が正常であっても IFN(+Ribavirin) を投与することは検討すべきである。

## 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平成 16 年度版に 1. ALT 値 100IU/L 以下の症例に対しては、第一選択は UDCA 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)+UDCA 600mg として提示している。

## 3) C 型慢性肝炎の血清トランスアミナーゼの目標

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）を選択すべきと思われる。

3) 全国ブロック班；節目検診により発見されたC型慢性肝炎患者の経過の集積

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。

## II、個別研究

(1) 現在のC型慢性肝炎に対する治療の主体はPeg-IFN +Ribavirin 併用療法である。この治療効果を予測する因子としてウイルスの治療中の動態、生体側の因子等について報告がなされた。またこの併用療法における副作用（貧血）を抑えるための治療の工夫も検討されている。さらにIFN $\beta$ を併用した方法についても報告があり、Peg-IFN +Ribavirin 併用療法にても著効とならない症例での今後の治療法について検討していく必要がある。

(2) B型慢性肝炎の治療法としてLamivudineの投与が行われているが、Lamivudine治療の効果予測としてのHBcrAgの測定が有用である。またLamivudine中止例での予後は現在十分な効果が得られていない。またgenotypeとLamivudineの治療効果を検討するとgenotype Cで耐性ウ

イルス出現が多いことが示された。さらにLamivudine投与中に出現する耐性ウイルスにおいて新たな変異が報告された。B型肝炎に対しては今後も新たな拡散アナログ製剤（Adefovir dipivoxil, Entecavir等）の使用例も増加しLamivudineを含めた検討がさらに必要となる。

## E. 結論

今年度はB型慢性肝炎、C型慢性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。原則的に抗ウイルス剤を主体とした治療をガイドラインとして提示した。さらに、ガイドラインでの基本的な治療を念頭に入れ、その上で個々の症例に対する治療を考慮する際にガイドラインの補足を参考に治療法を決定していただきたい。B型肝炎の治療は今後も新たな核酸アナログ製剤の使用が許可される可能性があり、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、今回新たにALT値正常例に対する治療のガイドラインを提示した。本邦でもALT値正常例への治療が積極的に施行されさらにC型肝炎患者の予後が改善されることが期待される。

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17年度B型慢性肝炎の治療ガイドライン

35歳未満

HBV-DNA	$\geq 7$ LGE/mL	$< 7$ LGE/mL
e抗原陽性	IFN長期間歇	IFN長期間歇
e抗原陰性	経過観察	経過観察

(進行例はLamivudine、Entecavir)

表2. 平成17年度B型慢性肝炎の治療ガイドライン

35歳以上

HBV-DNA	$\geq 7$ LGE/mL	$< 7$ LGE/mL
e抗原陽性	①Lamivudine (Entecavir) ②IFN長期間歇	Lamivudine (Entecavir)
e抗原陰性	Lamivudine (Entecavir)	Lamivudine (Entecavir)

## 平成17年度B型慢性肝炎の治療 (ガイドラインの補足)

1. 抗ウイルス療法は、ALT値が正常値の1.5倍以上を持続する場合に考慮する。ALT値が正常値の1.5倍以内の場合も異常値が持続する場合は抗ウイルス剤の投与が望ましい。しかし高齢者やHBe抗原陰性例、抗ウイルス剤の投与が難しい例では肝庇護療法(UDCA、SNMC等)で経過をみることも可能である。
2. 若年(35歳未満)症例では、抗ウイルス療法のインターフェロン長期間歇、またはステロイド、インターフェロン、ラミブジンの短期併用投与が原則。ただし組織像の軽い症例では自然経過でのHBe抗原のseroconversionを期待しfollow upすることもある。また組織像の進行例に関してはラミブジン長期投与も選択肢に加える。
3. 抗ウイルス療法の中高年(35歳以上)症例では、ラミブジン(またはエンテカビル)の投与が原則。
4. ラミブジン耐性ウイルスによる肝炎に対しては、アデフォビル(またはエンテカビル)の投与が有効である。また慢性肝炎でHBe抗原陽性例ではALT値が、100以上での投与が効果的である。
5. 肝病変進行例(組織所見がF3以上)では、ラミブジン(エンテカビル)の投与を考慮する。

表3. 平成17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 300fmol/L 以上	Peg-IFN $\alpha$ 2b : Peg-Intron + Ribavirin (48週間)	Peg-IF $\alpha$ 2b : Peg-Intron + Ribavirin (24週間)
低ウイルス量 1 Meq/mL 100 KIU/mL 300fmol/L 未満	IFN (24週間) Peg-IFN $\alpha$ 2a : Pegasys (24-48週間)	IFN (8-24週間) Peg-IFN $\alpha$ 2a : Pegasys (24-48週間)

## C型慢性肝炎に対する再治療ガイドライン

インターフェロン再治療の原則:C型慢性肝炎に対してインターフェロンの再治療は初回治療の無効の要因を検討し、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。

表4. 平成17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 300fmol/L以上	Peg-IFN $\alpha$ 2b : Peg-Intron+ Ribavirin (48週間)	Peg-IFN $\alpha$ 2b : Peg-Intron + Ribavirin (24週間)
低ウイルス量 1 Meq/mL 100 KIU/mL 300fmol/L未満		

## 平成17年度C型慢性肝炎の治療

### (ガイドラインの補足)

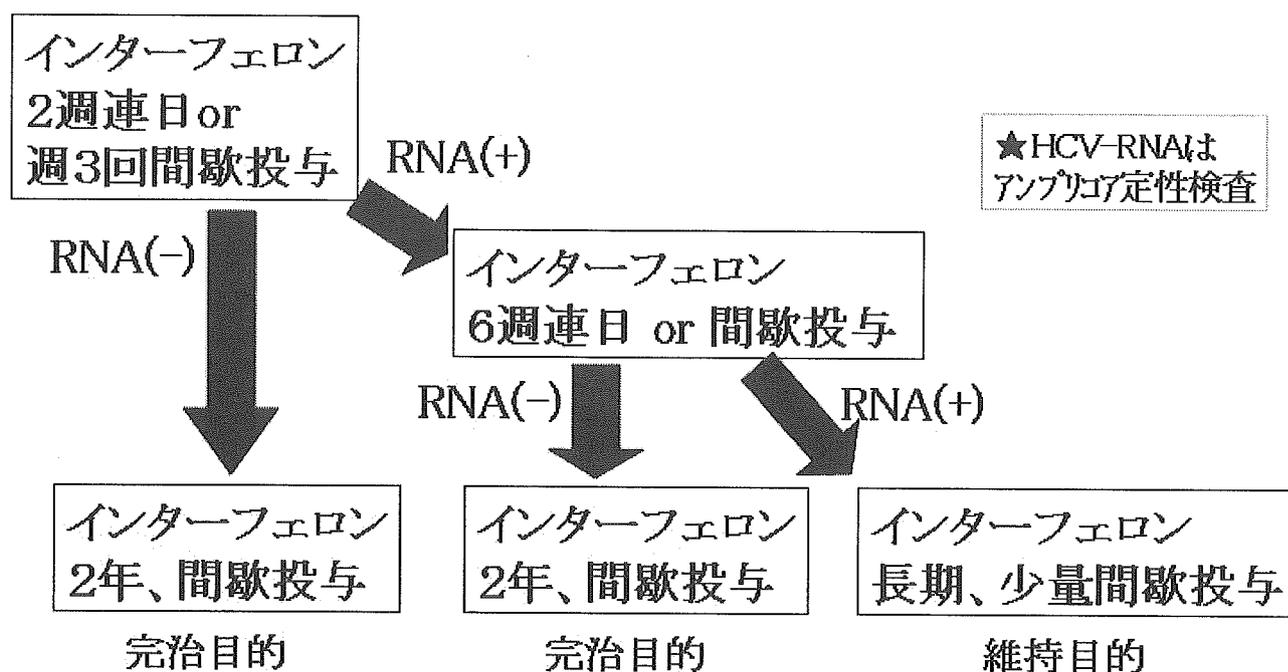
- 1.初回投与の高ウイルス量症例、再投与例の治療目的の治療はインターフェロンとリバビリンの併用療法が、治療の基本である。
- 2.初回投与例でgenotype 1b,HCV量が中等度(100-500KIU/ml, 300-2400fmol/L)症例、2の高ウイルス量症例はPeg-IFN  $\alpha$  2a(Pegasys)(48週間)も考慮する。
- 3.初回投与例でPeg-Intron+Ribavirin非適応症例の治療目的の治療は、genotype 1でIFN長期(2年)、genotype 2でIFN(24-48週)とする。
- 4.再投与症例でPeg-Intron + Ribavirin 非適応症例は、Peg-IFN  $\alpha$  2a : Pegasys (48週間)またはIFN長期(2年間)とする。
- 5.インターフェロン治療中にHCV RNAの陰性化が得られない症例では、肝機能正常化または発癌予防を目指した治療も検討する。

表5. 血清ALT正常C型肝炎例への抗ウイルス治療ガイドライン

血小板数 ALT	$\geq 15 \times 10^4 / \mu\text{l}$	$< 15 \times 10^4 / \mu\text{l}$
$\leq 30\text{IU/l}$	2-4か月毎に血清ALT値フォロー。 ALT異常を呈した時点で完治の可能性、 発癌リスクを評価し、抗ウイルス療法を考慮。	線維化進展例がかなり存在する。 可能なら肝生検を施行しF2A2以上の例に 抗ウイルス療法を考慮。 肝生検非施行例は2-4か月毎に血清ALT値 を測定し、異常を示した時点で抗ウイルス療 法を考慮。
31- 40IU/l	65歳以下は抗ウイルス治療の適用。	慢性肝炎治療に準じる。

遺伝子型、ウイルス量、年齢などを考慮し、通常のC型肝炎治療に準じて、治療法を選択する。またウイルス排除の可能性が高く、副作用の素因が軽度な場合には、通常の慢性肝炎と同様の基準で投与を検討する。

図1. 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）



## 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. 共同研究報告

# 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）

## 共同研究報告書

### 肝機能正常 C 型肝炎患者に対する治療ガイドライン

分担研究者 岡上 武 京都府立医科大学大学院  
医学研究科 消化器病態制御学 教授

**研究要旨：**肝機能正常 C 型肝炎患者への治療ガイドライン作成において重要な点は、1) 肝機能正常 C 型肝炎患者(HCV carrier)の定義を決める、2) 彼らの病態を明らかにする、3) 彼らの予後（病期の進展度、肝発癌リスク）を明らかにする、4) 治療効果を明らかにする、の 4 点で、これらを明らかにした上で治療ガイドラインを作成することである。わが国の大学附属病院での血清 ALT の正常値は 25-50 IU/l と大きな幅があり、正常値を ALT 40IU/l 以上と設定している施設が 42 施設(58%)あるが、近年血清 ALT 正常値は 30IU/l 以下とする考えが強い。肝機能持続正常 HCV carrier を HCV RNA 陽性、一年間以上血清 ALT 30IU/l 以下、血小板数 150,000/ $\mu$ l 以上と定義すると、肝組織が F2A2 以上の進展例は 10/129(8%)で残りは F1A1 以下あるいは正常肝組織所見で、平均 7.6 年のフォローでこの群からの発癌例はなく、予後良好であった。5 年間フォローすると約 30%が肝機能持続異常を呈するようになった。多施設においてインターフェロン (IFN)あるいは IFN,リバビリン(Rib)併用治療を受け、治療開始時血清 ALT 30IU/l 以下(A 群)、31-40IU/l(B 群)の例はそれぞれ 332 例,248 例で、B 群は有意に血小板数が少なく、線維化進展例が多かった。通常の慢性肝炎に比して治療効果は両群ともに高く、かつ両群間に有意差はなかった。血小板数 150,000/ $\mu$ l 以上の肝機能持続正常 HCV carrier は原則フォローし、肝機能持続異常を呈した時点で病期、発癌リスクを評価し、抗ウイルス療法を考慮する。一方、one point の肝機能検査値（血清 ALT 値）で治療法を考える場合、A 群では血小板数 150,000/ $\mu$ l 以上の場合は原則フォローし、血小板数 150,000/ $\mu$ l 未満場合はヒアルロン酸高値の場合は慢性肝炎に準じた高ウイルス療法を考慮する。B 群は通常の慢性肝炎に準じた治療を行う。

#### A. 研究目的

肝機能正常 C 型肝炎患者の治療法を考える際、肝機能正常の定義を明らかにし、その病態、予後、治療効果を検討し、治療ガイドラインを作成する事とした。

#### B. 研究方法

1) 肝機能持続正常 HCV carrier を血清 HCV RNA 陽性、一年間以上血清 ALT 30IU/l 以下、血小板数 15 万/ $\mu$ l 以上と定義し、これに合致する 129 例に肝生検を施行し長期フォローした。肝生検組織においては線維化と炎症の程度とともに、脂肪沈着の程度、鉄蓄積の程度を評価した。また酸化ストレスマーカーである血清チオレドキシニン値も測定した。

35 例に 3-11 年後に 2-3 回の肝生検を施行し、肝組織の進展度を評価した。

2) 虎の門病院、京都府立医科大学、武蔵野赤十字病院、名古屋市立大学、大阪大学、川崎医科大学川崎病院、広島大学、山口大学、愛媛大学、久留米大学において、IFN あるいは IFN/Rib 投与開始時血清 ALT 40IU/l 以下であった 580 例の C 型慢性肝炎について、その背景因子と治療効果を検討した。

#### C. 研究結果

肝機能持続正常 HCV carrier129 例の背景は表 1 に示すごとく、女性が圧倒的に多く、遺伝子型 G2 の比率が通常の慢性肝炎に比して高い。肝生検所見では表 2 に示すように 10 例が F2 あるいは A2 の所

見で多くは F1A1 以下あるいは正常肝であった。鉄蓄積や脂肪沈着の程度、頻度ともに通常の慢性肝炎に比して軽度であった。5 年以上フォローしえた 69 例中、肝機能持続正常は 10 例(14%)、一過性異常 39 例(57%)、持続異常化 20 例(29%)で、5 年以上フォローすると 30%は通常の慢性肝炎なることが明らかになった。年率肝線維化進展度はそれぞれ 0.05, 0.04, 0.08 で Poynard らが 1997 年に Lancet に報告した通常の慢性肝炎の年率線維化進展度 0.133/year に比して明らかに遅い進展であった。また、脂肪沈着、鉄過剰蓄積の程度、頻度ともに慢性肝炎比して有意に低く、酸化ストレスマーカーである血清チオレドキシニン値も有意に低値であった。(Okanoue T, et al. J Hepatol 2005)。

まず、わが国の 72 大学附属病院における血清 ALT 正常値を表 3 に示す。測定に用いた器械や試薬が施設により異なるため、必ずしも正常値について同じレベルで論じることが出来ないが、同じ器械と試薬を用いながら施設間で 15IU/l 以上も差があるものがあり、血清 ALT の正常値の設定に大きな問題がある。イタリヤの Prati らは健常人の血清 ALT 正常値は男性 30IU/l 以下、女性 19IU/l 以下と報告している(Ann Inter Med, 2002)。この報告と我々の上記成績、そして大学附属病院における血清 ALT 正常値の実態を加味して、治療開始時肝機能正常(血清 ALT 40IU/l 以下と設定)例の患者背景を表 4 に示す。

投与開始時 ALT $\leq$ 30IU/l の例は 332 例(A 群)、31-40IU/l は 248 例(B 群)で、B 群は有意に線維化進展例が多く、血小板数も有意に少なく、鉄蓄積のマーカーである血清フェリチン値は有意に高い。しかし、ヒアルロン酸値には有意差はなかった。

血小板数と線維化の関係みると血小板数 150,000/ $\mu$ l 以上の群では F0-1 が全体の 81.3%, F2-4 が 18.7%であったのに対し、150,000/ $\mu$ l 未満の群では F0-1 が 54.6%, F2-4 が 45.4%と血小板数 150,000/ $\mu$ l 未満の症例では、有意に(p=0.001)線維化進展例が多かった。また、血小板数と炎症の程度との関係を見ると、15 万以上の例では A0,1 が 85.4%, A2,3 が 14.6%であったのに対し、15 未満症例で

は A0,1 が 69%, A2,3 が 31%で、血小板数 15 万未満例で炎症強い例が有意に多く(p=0.001)、血小板数 15 万未満例では発癌リスクの比較的高い症例が多いことが判明した。

治療効果に関しては、ALT $\leq$ 30IU/l の症例では F0,1 群で著効率(SVR)49%, F2,3 群で 58%, 31-40IU/l の症例では、F0,1 で SVR 46%, F2-4 で 49%とやや 31-40IU/l 例での SVR が低かった。遺伝子型とウイルス量別の検討では、遺伝子型 G1 低ウイルス量例で SVR 75%, 高ウイルス量例で 23%, 遺伝子型 G2 ではそれぞれ、75%, 45%と良好であった。IFN 単独、IFN/Rib 併用療法で検討すると、遺伝子型 G1 での SVR はそれぞれ 50%, 39%、G2 では 74%, 55%で、通常慢性肝炎例での治療効果よりもむしろ良好であった。

今回肝機能正常者に対する治療ガイドライン作成のための、以上の 2 つの検討結果から、肝機能持続正常 HCV carrier(表 5)と肝機能正常者(表 6)に対する治療ガイドライン案を作成した。

#### D. 考察

肝機能正常者に対する治療ガイドライン作成のための基礎的検討として、肝機能正常(血清 ALT 正常)値の意義、肝機能持続正常 HCV carrier の病態、肝機能正常者への抗ウイルス療法の実態を調査し、治療ガイドラインの作成を試みた。

1) 肝機能持続正常 C 型肝炎持続感染者(HCV carrier with PNAL)を血清 HCV RNA 陽性、一年以上血清 ALT $\leq$ 30IU/l で血小板数 150,000/ $\mu$ l 以上と定義すると、肝生検で F2 あるいは A2 を示す例は僅か 8%で、しかも年率線維化進展度は通常の慢性肝炎に比して 2-3 倍遅い。しかし、5 年以上フォローすると約 30%は肝機能持続異常を呈するようになり、抗ウイルス療法の適用例となった。

2) わが国の大学附属病院 72 施設中 42 施設(58%)が血清 ALT の正常値を 40IU/l 以上(40IU/l-50IU/l)に設定しているが、抗ウイルス療法を施行した治療開始時血清 ALT40IU/l 以下の 580 例について、30IU/l 以下、31-40IU/l の 2 群に分けて、その背景と治療効果(SVR)を検討した。

この結果から、肝機能正常者 C 型肝炎患者への治療法を選択する際には、予後、発癌リスクを考慮し、治療法を選択することが重要で、そのためには血清 ALT $\geq$ 30IU/l と 31-40IU/l の 2 群に分け、さらに血小板数 $\geq$ 150,000/ $\mu$ l と 150,000/ $\mu$ l 未満の群に分けて治療法を決定することが望ましいと考える。

#### E. 結論

1. 肝機能持続 (血清 ALT $\leq$ 30IU/l) 正常 HCV carrier では、多くが極めて予後良好であり、治療に関しては、血小板数 $\geq$ 150,000/ $\mu$ l の場合原則フォローし、肝機能異常が出現した際に、発癌リスクと完治の可能性を考慮し、抗ウイルス療法を選択する。血小板数 150,000/ $\mu$ l 未満の例では、ヒアルロン酸が高値の場合は発癌リスクと完治の可能性を考慮し、抗ウイルス療法を選択する。

2. one point で肝機能正常例における治療法に関しては、1. に準じる。血清 ALT 31-40IU/ $\mu$ l 例では血小板数 $\geq$ 150,000/ $\mu$ l の場合は 1. に準じ、血小板数 $<$ 150,000/ $\mu$ l の場合は線維化進展例が多く、通常の慢性肝炎に準じた治療を行う。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Minami M, Daimon Y, Mori K, Takashima H, Nakajima T, Itoh Y, Okanoue T. Hepatitis B virus-related insertional mutagenesis in chronic hepatitis B patients as early drastic genetic change leading to hepatocarcinogenesis. *Oncogene*. 2005 Jun 23; 24(27): 4340-8

2) Tanaka E, Matsumoto A, Suzuki F, Kobayashi M, Mizokami M, Tanaka Y, Okanoue T, Minami M,

Chayama K, Imamura M, Yatsushashi H, Nagaoka S, Yotsuyanagi H, Kawata S, Kimura T, Maki N, Iino S, Kiyosawa K. Measurement of hepatitis B virus core-related antigen is valuable for identifying patients who are at low risk of lamivudine resistance. *Liv Inter*. 2005 Jul 14; 26: 90-96

3) Okanoue T, Minami M, Makiyama A, Sumida Y, Yasui K, Itoh Y. Natural course of asymptomatic hepatitis C virus-infected patients and hepatocellular carcinoma after interferon therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005 Oct 3; S89-S91

4) Okanoue T, Makiyama A, Nakayama M, Sumida Y, Mitsuyoshi H, Nakajima T, Yasui K, Minami M, Itoh Y. A follow-up study to determine the value of liver biopsy and need for antiviral therapy for hepatitis C virus carriers with persistently normal serum aminotransferase. *J Hepatol* 2005 Oct; 43(4): 599-605

5) Hayashida K, Daiba A, Sakai A, Tanaka T, Kaji K, Inaba N, Ando S, Kajiyama N, Terasaki H, Abe A, Ogasawara M, Kohara M, Harada M, Okanoue T, Ito S, Kaneko S. 2005 Dec 3; 3:1253-1259

##### 2. 学会発表

1) 岡上 武、牧山明子、伊藤義人。パネルディスカッション ウイルス肝炎治療戦略の今後の展望。いわゆる無症候性 HCV キャリアへの抗ウイルス療法の適応。第 41 回日本肝臓学会総会。2005 年 6 月 17 日 (大阪)、肝臓 46 (Suppl.1) :A30, 2005

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし