

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18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 熊田 博光

平成19（2007）年3月

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

班員・班友名簿

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
班員	沖田 極	山口大学医学部消化器病態内科学・社会保険下関病院	特命教授・院長
	清澤研道	信州大学医学部 消化器内科	教授
	恩地森一	愛媛大学大学院医学系研究科 先端病態制御内科学	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	教授
	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
	泉 並木	武蔵野赤十字病院 消化器科	部長
	茶山一彰	広島大学大学院医歯薬学総合研究科 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 消化器内科学	助教授
	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	部長
	豊田成司	北海道厚生連札幌厚生病院 消化器科	部長
	鈴木一幸	岩手大学 第一内科	教授
	各務伸一	愛知医科大学 消化器内科	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
	坪内博仁	鹿児島大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器疾患・生活習慣病学	教授
班友	西口修平	兵庫医科大学 肝胆膵内科学	教授
	佐田道夫	久留米大学医学部 内科学講座消化器内科部門	教授
	野村秀幸	共済組合連合会新小倉病院肝臓病センター	部長
	四柳 宏	東京大学医学部 感染症内科	助教授
	折戸悦郎	名古屋市立大学大学院医学研究科 臨床分子内科学	講師
	上野義之	東北大学医学部附属病院 消化器内科	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 肝臓センター

〒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 型肝炎症例への抗ウイルス療法 ……………15
岡上 武
2. HCV genotype 2 のインターフェロン単独治療とリバビリン併用療法における治療効果の比較 ……………18
恩地 森一
3. C 型肝炎硬変の IFN 療法（リバビリンを含む）・肝庇護療法の治療効果 ……………23
熊田 博光
4. 肝炎ウイルス検診の実態と要精検者指導に対する今後の問題点 ……………26
沖田 極
5. 免疫抑制・化学療法中に発生する de novo B 型肝炎の発症機序の検討 ……………30
清澤 研道
6. 核酸アナログを使用した B 型肝炎慢性肝疾患の治療方針 ……………33
茶山 一彰
7. B 型肝炎硬変の IFN 療法・核酸アナログ製剤の治療効果 ……………37
熊田 博光

III. 分担研究報告

1. C 型肝炎の高齢者における抗ウイルス療法
—高齢者 C 型肝炎に対する PEG-IFN α 2a 投与の検討— ……………41
山田剛太郎
2. 高齢者 C 型肝炎患者への IFN α 単独長期療法の意義 ……………43
野村 秀幸
3. Peg-IFN と RBV 併用療法における SVR 予測因子の検討 ……………46
清澤 研道
4. C 型肝炎の PEG-IFN 治療における HCV コア抗原を用いた早期治療予測 ……………48
鈴木 一幸
5. HCV genotype 1b かつ高ウイルス量の C 型肝炎に対する
PEG-IFN α -2b+Ribavirin 併用療法の治療効果予測因子に関する検討 ……………51
八橋 弘
6. 肝組織中と血中の HCV-RNA 量の関係と治療効果の検討 ……………54
各務 伸一

7. 肝発癌率からみたALT基準値内C型肝炎キャリアの抗ウイルス治療ガイドライン の検証	56
	泉 並木
8. 60歳以上の高齢C型慢性肝炎に対する治療導入時からリバビリンを減量する併用 療法の治療効果の検討	58
	恩地 森一
9. 難治性C型慢性肝炎に対するPEG-IFN/Ribavirin併用治療の治療効果と副作用出現	61
	竹原 徹郎
10. HCV RNA陰性化時期に応じたPEG IFN リバビリン延長投与の検討	63
	佐田 通夫
11. 治療抵抗例に対するIFN-β+リバビリン併用療法の治療成績	65
	西口 修平
12. B型急性肝炎例におけるS領域のアミノ酸変異について	68
	四柳 宏
13. B型慢性肝炎に対するラミブジン治療の有効性および薬剤耐性化と HBV genotypeとの関連性についての検討	72
	折戸 悦朗
14. 慢性B型肝炎における核酸アナログ治療における薬剤耐性に関する臨床研究	76
	上野 義之
15. 抗酸化剤投与によるPEGIFN α-2b+Ribavirin併用療法時の貧血抑制効果と尿中 8 OhDG量による貧血予測の可能性	78
	沖田 極
16. 部分的脾動脈塞栓療法(PSE)併用IFNの治療成績	80
	清家 正隆
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	83
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 17 年度に作成した B 型、C 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。B 型慢性肝炎に対しては Lamivudine の Breakthrough hepatitis に対する Adefovir 併用と Entecavir 単独の長期予後について、de novo B 型の急性肝炎の臨床学的特徴および発症後の予後について検討した。C 型慢性肝炎に対しては開始時 ALT 正常値例における PEG-IFN (peginterferon)+Ribavirin 併用療法の治療成績、Genotype 2 の症例での IFN 単独療法と Ribavirin 併用療法の治療成績を検討した。また B 型、C 型肝炎硬変症の治療効果についても調査を行った。これらの成績を考慮し平成 17 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 型慢性肝炎の若年症例で 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、Entecavir の長期投与を基本治療とした。また現在 Lamivudine を投与中の症例に対する核酸アナログ製剤の治療のガイドラインを新たに提示した。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 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。初回投与の低ウイルス量症例では IFN 単独投与が基本である。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。また Genotype 1 の高ウイルス量以外の代償性肝硬変症例では IFN- β の投与が治療の原則とした。現在全国規模で施行されている節目、節目外検診において新たな HBV、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、慢性肝炎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 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 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）や投与方法の工夫などの検討が臨床的、基礎的に施行されている。

実態調査協力施設

愛媛大学	大分大学
大阪大学	川崎医科大学
京都府立医科大学	久留米大学
新小倉記念病院	信州大学
東京大学	虎の門病院
長崎医療センター	名古屋市立大学
広島大学	兵庫医科大学
武蔵野赤十字病院	山口大学

A. 研究目的

I、統一研究

1. 全国ブロック班；節目検診により発見された B・C 型慢性肝炎患者の二次医療機関での治療法の実態と治療効果
2. B 型肝炎；
 - ① Breakthrough hepatitis に対する Adefovir 併用と Entecavir 単独の長期予後
 - ② B 型肝炎硬変の IFN 療法・核酸アナログ製剤療法の治療効果

③de novo B型の急性肝炎の臨床的特徴および発症後の予後

3. C型肝炎；

①開始時 ALT 値正常例における PEG-IFN (peginterferon)+ Ribavirin 併用の治療効果

②HCV Genotype 2 の IFN 単独療法と Ribavirin 併用療法における治療効果の比較

③C型肝炎硬変の IFN 療法 (Ribavirin 併用を含む)・肝底護剤療法の治療効果

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、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 PEG-IFN と Ribavirin 併用療法の治療効果とその予測
- (3) B 型急性肝炎の genotype と HBs 領域のアミノ酸置換の検討
- (4) B 型慢性肝疾患に対する Lamivudine 治療の効果とウイルス学的検討
- (5) ウイルス性肝硬変患者に対する部分的脾動脈塞栓療法後の IFN 治療

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

1. 全国ブロック班；節目検診により発見された B・C 型慢性肝炎患者の二次医療機関での治療法の実態と治療効果：節目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 1.1%、15 年度 1.0%、16 年度 0.8%、17 年度 0.7%であり (合計 47,290 人)、B 型肝炎は 14 年度 1.2%、15 年度 1.1%、16 年度 1.1%、17 年度 1.1%であった (合計 57,766 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は平成 15 年-17 年で 81.8-85.6%であった。一方 B 型肝炎ウイルス感染者での二次医療機関受診率は平成 15 年-17 年で 73.6-77.0%であった。この内二次医療機関として「かかりつけ医」の受診率は C 型、B 型ともに 40%台であった。二次医療機関で治療を受けた 6,160 人の治療の内容は、経口薬 38%、IFN が 16%、IFN 以外の注射 13%、その他または不明が 33%であった。

2. B型肝炎；

①Breakthrough hepatitis に対する Adefovir 併用と Entecavir 単独の長期予後：2001 年 10 月から 2006 年 11 月までに Adefovir dipivoxil (ADV)併用及び Entecavir 切り替えを行なった B 型慢性肝疾患 339 例を対象とした。ADV 併用(10mg 開始)315 例、Entecavir 切り替え(1.0mg)が 24 例であった。両治療法の治療効果を検討すると、投与 3 ヶ月目の HBV DNA の陰性化率(HBV DNA 3.7 Log copies/mL 未満)は ADV 群で有意に高く(51% vs 17%; $P<0.01$)、HBV DNA の持続陰性化率も ADV 群で有意に高かった。(79% vs 58%; $P=0.03$)さらにそれぞれの薬剤に対する耐性ウイルス出現率は ADV 群で有意に低かった。(0.3% vs 17%; $P<0.01$)一方発癌率や予後 (死亡率) に関しては差が認められなかった。

②B 型肝炎硬変の IFN 療法・核酸アナログ製剤療法の治療効果：B 型肝炎硬変症例でインター

フェロン (IFN) 療法と核酸アナログ製剤の治療成績を検討した。IFN 療法は 113 例、核酸アナログ製剤は 542 例を対象とした。HBe 抗原陽性 75 例での 2006 年 8 月の経過観察時点での効果判定では、著効 (HBe 抗原陰性かつ DNA 2.6 Log copies/mL 未満) 9.6%、有効 (HBe 抗原陰性かつ DNA 5 Log copies/mL 未満) 8.1%であった。HBe 抗原陰性 37 例では 2006 年 8 月の経過観察時点での効果判定では、著効 (DNA 2.6 Log copies/mL 未満) 15%、有効 (DNA 5 Log copies/mL 未満) 3%であった。一方核酸アナログ製剤 (Lamivudine) の治療効果を検討した。HBe 抗原陽性例 215 例の HBe 抗原陰性化率は 39% (投与期間中央値 134 週) であった。また解析可能であった全症例 (515 例) での ALT 値の正常化率は 72%、HBV DNA の陰性化率 (2.6 Log copies/mL 未満) は、73%であった。Lamivudine 投与後耐性ウイルスの出現した症例は 44%に認められ、この内 Breakthrough hepatitis は 35%に認められた。これらの全体の最終的な効果を判定すると、2006 年 8 月の経過観察時点での効果判定では、著効 (HBe 抗原陰性かつ DNA 2.6 Log copies/mL 未満) 36%、有効 (HBe 抗原陰性かつ DNA 5 Log copies/mL 未満) 8%であった。

③ de novo B 型の急性肝炎の臨床学的特徴および発症後の予後 : de novo B 型急性肝炎 22 例と 527 例の急性肝炎を対象とした。両群間では de novo 肝炎で年齢が高く ($P < 0.0001$)、ピーク時の ALT 値、Alb 値が低く (いずれも $P < 0.0001$)、劇症化率 ($P = 0.04$)、死亡率が高かった ($P < 0.0001$)。de novo B 型急性肝炎の基礎疾患としては悪性リンパ腫が 59%と最も多く、化学療法の種類としては Rituximab (41%)、CHOP (41%)、Rituximab-CHOP (32%) であった。治療内容としては Lamivudine が 91%に使用、IFN は 23%に使用されていた。また劇症化例は全例 Rituximab 使用例であり全例死亡されていた。

3. C 型肝炎 ;

① 開始時 ALT 値正常例における

PEG-IFN+Ribavirin 併用の治療効果 : 開始時 ALT 値正常で PEG-IFN+Ribavirin を投与した Genotype 1 型、高ウイルス量症例 182 例、Genotype 2、高ウイルス量症例 57 例を対象とした。投与終了後 24 週以上経過し、治療効果判定が可能であった症例で検討した。Genotype 1 型、高ウイルス量症例の 101 例中 34 例 (33.7%) で SVR になった。また Genotype 2、高ウイルス量症例 21 例では、9 例 (42.9%) で SVR になった。しかし今回の検討では症例数も少なく投与期間も統一されていないため更なる検討が必要である。

② HCV Genotype 2 の IFN 単独療法と Ribavirin 併用療法における治療効果の比較 :

IFN 単独投与例 1311 例、IFN と Ribavirin 併用療法 450 例を対象とした。両群間の背景因子では、Ribavirin 併用例で組織進行例が多く、genotype 2b 症例が多く、高ウイルス量症例が多く、IFN 再治療例が多かった。初回治療例での治療効果 (SVR 率) は、IFN α で 63%、IFN β で 59%、PEG-IFN α 2a で 72%、IFN α 2b + Ribavirin で 75%、PEG-IFN+Ribavirin で 76% であった。とくに Ribavirin 併用療法は高ウイルス量症例で有意に著効率が高かった。再治療例での治療効果 (SVR 率) は、IFN α で 38%、IFN β で 50%、PEG-IFN α 2a で 61%、IFN α 2b + Ribavirin で 68%、PEG-IFN+Ribavirin で 47% であった。SVR に寄与する因子を多変量解析すると、若年、genotype 2a、低ウイルス量、初回投与、Ribavirin 併用であった。

③ C 型肝硬変の IFN 療法 (Ribavirin 併用を含む) ・肝庇護剤療法の治療効果 : C 型肝硬変症例でのインターフェロン (IFN) 療法 (Ribavirin 併用を含む) と肝庇護剤の治療成績を検討した。IFN 療法は① IFN 単独投与 (372 例)、② IFN と Ribavirin 併用療法 (55 例)、③ PEG-IFN+Ribavirin 併用療法 (56 例) について分けて検討した。① 低ウイルス量症例 (1b 51 例、2a 62 例、2b 6 例) では、SVR (完全著効) 率は 1b 27%、2a 49%、2b 33% であった。高ウイルス量症例

(1b 158 例、2a 61 例、2b 33 例)では、SVR 率は 1b 6%、2a 28%、2b 12%であった。②低ウイルス量症例(1b 6 例、2a 3 例)では、SVR 率は 1b 17%、2a 100%であった。高ウイルス量症例(1b 39 例、2a 4 例、2b 3 例)では、SVR 率は 1b 5%、2a 50%、2b 67%であった。③低ウイルス量症例(1b 4 例)では、SVR 率は 1b 50%であった。高ウイルス量症例(1b 49 例、2a 3 例、2b 2 例)では、SVR 率は 1b 29%、2a 67%、2b 0%であった。肝底護剤は④SNMC 69 例(9%)、⑤UDCA 248 例(31%)、⑥SNMC+UDCA 293 例(31%)の投与方法が主体であった。これらの治療効果を A;ALT 値の正常化が得られている、B;ALT 値が正常値の 1.5 倍以下に維持されている、C;ALT 値が正常値の 1.5 倍以上である、と定義した。④SNMC 単独療法の効果は A,34%、B,38%、C,28%、⑤UDCA 単独療法の効果は A,47%、B,28%、C,25%、⑥SNMC+UDCA の効果は A,42%、B,30%、C,28%であった。

II、個別研究

(1) C 型肝炎

山田らは、C 型慢性肝炎の高齢者(65 歳以上)における抗ウイルス療法 (PEG-IFN α 2a) の効果を検討し、Genotype 2 型と 1 型低ウイルス量症例では根治的治療(SVR 率 59.3%)が可能であると報告した。野村らは、高齢者患者への IFN α 単独・少量・長期投与の治療成績を検討し、約 60%の症例で肝機能の改善が認められ約 90%の症例で AFP の低下が認められた、と報告した。さらに肝硬変症例では肝発癌の抑制が認められたと報告した。清澤らは、PEG-IFN+Ribavirin 併用療法における SVR 予測因子について検討し、治療開始後 8 週までに HCV RNA が陰性化すること、Ribavirin が体重あたり 9.5mg/Kg 以上投与が重要であると報告した。鈴木らは、PEG-IFN+Ribavirin 併用療法における HCV コア抗原量を用いた治療効果予測について検討し、無効群では、著効群・

再燃群と比較し治療開始 72 時間後、144 時間後の抗原量が高く、低下も悪いと報告した。八橋らは、PEG-IFN+Ribavirin 併用療法の治療効果に及ぼす因子として治療前の血中 IP-10 値について検討し、SVR 例では non-SVR 例よりも低値の傾向($P=0.080$)にあったと報告した。各務らは、肝組織中と血中の HCV RNA 量の関係と IFN 治療効果について検討し、肝組織中には血中の 1.9-205 倍 HCV RNA が存在すること、IFN 治療での HCV RNA 早期消失群では後期消失群よりも血中・肝組織中とも HCV RNA 量が少なかったと報告した。泉らは、ALT 値基準値内の症例の抗ウイルス治療ガイドラインを肝発癌率から検討し、ガイドラインの治療適応が発癌リスクからも当てはまることを報告した。恩地らは、PEG-IFN+Ribavirin 併用療法において 60 歳以上の高齢者と低ヘモグロビン患者において Ribavirin 減量投与の治療効果を検討し、減量投与群では、治療中の貧血による中止を回避できたが投与初期の HCV RNA 陰性化率が低い可能性を報告した。竹原らは、PEG-IFN+Ribavirin 併用療法において副作用出現と治療効果について検討し、48 週投与後の HCV RNA 再燃率は早期ウイルス消失例、線維化軽度例で低いと報告した。佐田らは、PEG-IFN+Ribavirin 併用療法の延長投与について検討し、治療開始後 24 週目までに RNA が陰性化しさらに陰性化後 44 週間治療を施行できた症例の SVR 率は 85.7% (21 例中 18 例)であったと報告した。西口らは、Genotype 1b、高ウイルス量症例の PEG-IFN+Ribavirin 併用療法施行例で 12 週目の HCV RNA 量が 2 log 以上減少しないか 20 週目で陰性化しない症例で 24 週以降 IFN- β +Ribavirin 併用療法に変更する群と変更しない群での治療効果を比較し IFN- β 群で HCV RNA 量の低下率が高かったが、SVR には関係しなかったと報告した。沖田らは、PEG-IFN+Ribavirin 併用療法時の Vitamin E&C+EPA 投与は貧血抑制効果が軽度であること、尿中 8OhdG 量は貧血予測の marker になる

可能性を報告した。

(2) B型肝炎

四柳らは、B型急性肝炎症例においてHBs領域のアミノ酸配列(a determinant region)を検討しGenotype間で最高8個の違いがあると報告した。またこの違いによりアミノ酸の2次構造も変化していると報告した。折戸らは、B型慢性肝炎に対するLamivudine治療とHBV genotype(Ba, Bj, C)について検討し、治療効果はBjで高い傾向があること、耐性化はCで有意に高率であることを報告した。

(3)肝硬変

清家らは、血小板減少を認めたウイルス性肝硬変症例に対して部分的脾動脈塞栓術を行いその後IFN療法を施行する治療法についてその効果を報告した。

D. 考察

I、統一研究

平成17年度までに作成したB型およびC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。とくにLamivudine耐性ウイルスによるBreakthrough hepatitisの治療成績、Genotype 2型のC型慢性肝炎に対するIFN治療成績を検討した。またde novo B型の急性肝炎の臨床的特徴および発症後の予後についても全国調査を行なった。C型慢性肝炎に対してはALT正常値例のPEG-IFN+Ribavirin併用療法の治療成績を検討した。さらにB型、C型肝硬変症に対する治療効果についても検討した。これらの成績を考慮し平成18年度の治療の標準化ガイドラインを作成した。

1) B型慢性肝炎の治療

平成17年度までに作成した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、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18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(表1、2)では、

核酸アナログ製剤をLamivudineからEntecavirに変更している。核酸アナログ未使用の症例でEntecavirを使用する根拠は、HBV DNAの減少率でLamivudineを上回っていること、耐性ウイルスの出現率が低率であること、である。またLamivudine耐性ウイルスに対する治療としては、AdefovirがEntecavirをHBV DNAの減少率で上回り、耐性ウイルスの出現率では低値でありAdefovirの有用性が示された。

一方、現在Lamivudineを使用している症例での核酸アナログ製剤使用のガイドラインを新たに提示した。(表3)HBV DNA量が2.6 Log copies/mL以上でBreakthrough hepatitis (BTH)を認めた症例はLamivudineとAdefovir併用、BTHを認めていない3年未満の症例ではできればLamivudine耐性ウイルスの有無を確認し耐性ウイルスが認められなければEntecavirに切り替え可能、3年以上経過している症例では耐性ウイルスが認められる可能性が高いことからLamivudineを継続しBTH出現時にはAdefovirを併用することとした。HBV DNA量が2.6 Log copies/mL未満の症例のうち、投与期間が3年未満ではLamivudine耐性ウイルスの存在する可能性が低いためEntecavirに切り替え可能であるが、3年以上投与例では耐性ウイルスが存在している可能性が高くなるためLamivudine継続とした。

また治療のガイドラインの補足を提示した。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が、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Entecavir長期投与も選択肢となりうる。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Entecavirを考慮する。(表1)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。しかし肝病変進行症例では、重症化の危険性がありウイルス量が上昇した時点で使用すべきである。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。また HIV を合併している症例では、Entecavir 使用によって HIV 耐性ウイルスが出現する可能性があり注意が必要である。

2) C 型慢性肝炎の治療

平成 17 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) 今回も Genotype 1 の高ウイルス量症例では Peg-IFN ($\alpha 2b$ または $\alpha 2a$) +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 $\alpha 2b$ +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。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。また Genotype 1、高ウイルス量以外の肝硬変症例では IFN- β の投与を原則とする。

今回 Genotype 1 の高ウイルス量症例における Peg-IFN +Ribavirin 48 週間併用療法の投与方法についてのガイドラインを新たに提示した。(Genotype 1 の高ウイルス量症例における Peg-IFN +Ribavirin 併用療法のガイドライン、補足) 1. 12 週以内に HCV RNA が陰性化した場合は、48 週間投与で SVR (完全著効) を期待する。2. 13 週から 24 週までに RNA が陰性化した場合は、72 週間の併用療法で SVR を目指す、3. 高齢、合併症併存、Hb・WBC 低値例など通常量の治療では副作用中止が予測される場合は、減量開始あるいは、早期に減量して (48-72 週間) 完遂をめざす、4. 24

週目で RNA 陽性かつ ALT 値正常化例は、48 週間の治療継続により長期 ALT 値正常化維持をめざす、としている。

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 Peg-IFN +Ribavirin 併用療法が基本の治療方針となる。(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) については、昨年提示したガイドラインと同様である。現時点では開始時 ALT 値正常例の治療効果について十分なデータが集まっていないため今後検討が必要である。

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)

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。
- 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 (IFN 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、B 型、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 β 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。

60–65 歳以上の症例での治療の工夫と治療成績の検討や、発癌抑制効果についての検討が施行されている。また ALT 値正常の症例での抗ウイルス療法のガイドラインを肝発癌リスクから検討した報告もなされている。

- (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 Genotype による違いが報告された。また HBs 領域のアミノ酸の違いが Genotype 間であり 2 次構造の違いも指摘されワクチンとの関係についても考察されている。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

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 型肝炎の治療は新たな核酸アナログ製剤である Entecavir が保険適応になり、その治療効果を検討していく必要がある。さらに B 型、C 型肝硬変症に対する治療については、今後ガイドラインの作成も踏まえ検討していきたい。

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18年度B型慢性肝炎の治療ガイドライン

35歳未満

HBV-DNA	≥ 7 log copies/mL	< 7 log copies/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Entecavir)

表2. 平成18年度B型慢性肝炎の治療ガイドライン

35歳以上

HBV-DNA	≥ 7 log copies/mL	< 7 log copies/mL
e抗原陽性	① Entecavir ② IFN長期間歇	Entecavir
e抗原陰性	Entecavir	Entecavir

表3. 現在、ラミブジン投与中B型慢性肝炎患者に対する
核酸アナログ製剤治療ガイドライン

HBV DNA	ラミブジン 投与期間	3年未満	3年以上
	< 2.6 log copies/ml 持続		Entecavir 0.5mg/日 (に切り替え可)
≧ 2.6 log copies/ml	BTH* なし	*Entecavir 0.5mg/日 (に切り替え可)	
	BTH* あり	Adefovir 10mg/日併用	Adefovir 10mg/日併用

*BTH:breakthrough hepatitis

*ラミブジン変異のないことを確認後投与

平成18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、核酸アナログ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。
3. 抗ウイルス療法の中老年(35歳以上)症例の核酸アナログ未使用例ではエンテカビルが第一選択になる。
4. ラミブジン耐性ウイルスによる肝炎に対しては、アデフォビルが第一選択になる。また慢性肝炎でHBe抗原陽性例ではALT値が、100以上の投与が効果的である。(但し、組織学的進行例ではHBV-DNAが上昇した時点でアデフォビルを開始する。)
5. 若年でも肝病変進行例(組織所見がF3以上)では、エンテカビルの投与を考慮する。

注意：HIVを合併している症例では、エンテカビルの使用によってHIV耐性ウイルスが出現する可能性があり、注意が必要である。

表4. 平成18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 α 2b : Peg-Intron + Ribavirin (48週間) Peg-IFN α 2a : Pegasys + Ribavirin (48週間)	Peg-IFN α 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 α 2a : Pegasys (24-48週間)	IFN (8-24週間) Peg-IFN α 2a : Pegasys (24-48週 間)

Genotype1、高ウイルス量以外の代償性肝硬変には IFN- β :Feron の投与を原則とする

平成18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、再投与例で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. 高ウイルス量症例、再投与症例でリバビリンの非適応例ではインターフェロンの長期投与が必要である。
3. 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。

平成18年度のgenotype 1、高ウイルス量症例に対する Peg-IFN+リバビリン併用療法のガイドライン(補足)

1. 12週以内にRNA陰性化例

48週併用療法でSVRを期待

2. 13週から24週までにRNA陰性化例

72週の併用療法長期継続でSVRを目指す

3. 高齢、合併症併存、Hb・WBC低値例など通常量での治療 では副作用中止が予測される症例

減量開始、あるいは、早期に減量して(48-72週)
完遂を目指す

4. 24週目でRNA陽性かつALT正常化例

48週の治療継続により長期ALT正常化維持を目指す

C型慢性肝炎に対する再治療ガイドライン

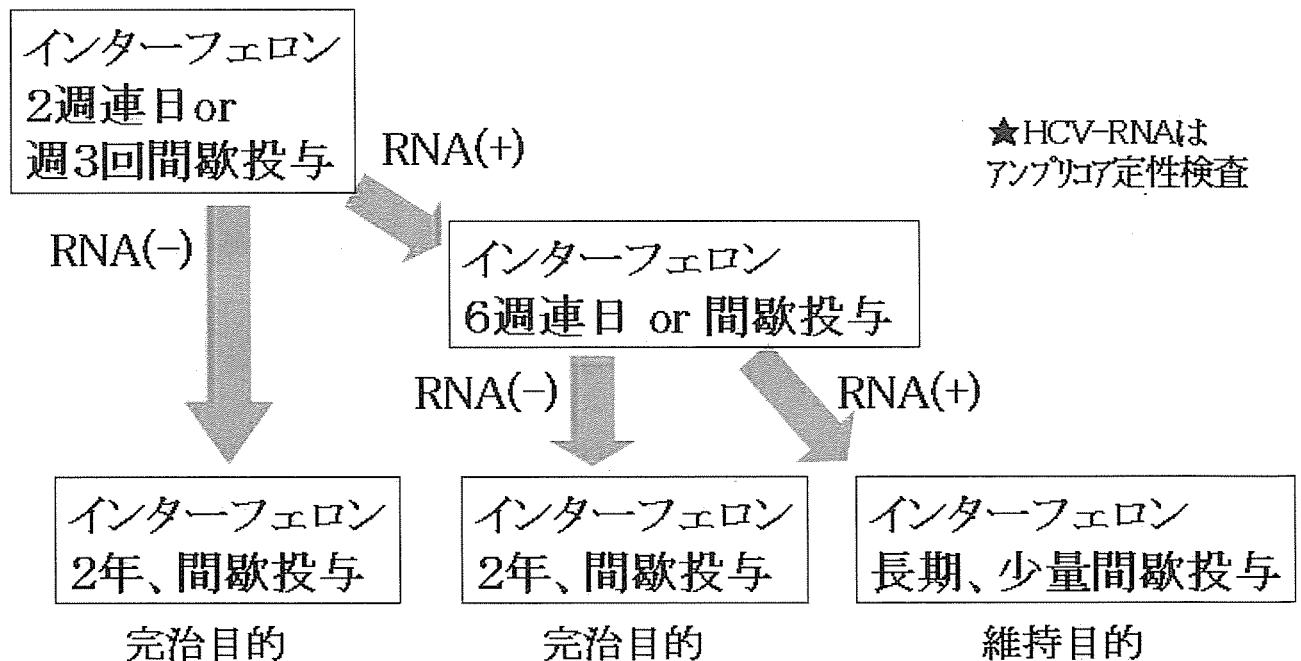
インターフェロン再治療の原則:C型慢性肝炎に
対してインターフェロンの再治療は初回治療の無効
の要因を検討し、治癒目的の治療か、進展予防
(発癌予防)の少量長期療法を選択すべきである。

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 \geq 15万	血小板数 $<$ 15万
ALT \leq 30IU/L	2-4ヵ月毎に血清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。
ALT 31-40IU/L	抗ウイルス療法の適応	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型慢性肝炎治療に準じて、治療法を選択する

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 (2006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 型肝炎例への抗ウイルス療法

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：昨年度肝機能正常（ワンポイントで血清 ALT 40 IU/l 以下）と血清 ALT 一年間以上持続正常（HCV carrier with PNALT, 血清 ALT \leq 30 IU/l）の C 型肝炎患者の病態とインターフェロン単独、インターフェロン、リバビリン併用療法の治療効果を検討し、ALT 31 IU/l－40 IU/l もしくは ALT 30 IU/l 以下でも血小板数 150,000/l 以下の症例では発癌のリスクの面から抗ウイルス療法の適応であることを示した。今回、多施設共同研究を行い Peg-IFN/Rib を投与した ALT 40 IU/l 以下の患者を Genotype 1 高ウイルス量患者（G1 high: N=182）と Genotype 2 高ウイルス量患者（G2 high: N=57）に分け、患者背景と治療効果について検討した。G1 high のうち ALT 30 IU/l 以下の症例は女性に有意に多く、血清フェリチンの値が有意に低かった。G1 high 182 例のうち治療終了後 24 週以上経過し治療効果判定が可能であった症例は 101 例で著効率（SVR 率）は 33.7%(34/101)、G2 high 57 例のうち治療終了後 24 週以上経過し治療効果判定が可能であった症例は 21 例で SVR 率は 42.9%(21/57)であった。今回の研究は retrospective な解析で、また Peg-IFN/Rib 併用療法の保険認可から日が浅いこともあり、治療期間も一定でなく、十分な解析が出来ず、一定の結論を得ることは不可能であった。今後、さらに症例を増やすとともに、G1 high では 48 週投与、G2 high では 24 週投与の症例に限定し投与期間中の HCV RNA 陰性化時期と SVR との関係を解析し、肝機能異常を示す C 型慢性肝炎例と比較する必要がある。

共同研究者

京都府立医科大学大学院医学研究科

消化器病態制御学

講師 伊藤義人

助手 南 祐仁

助手 安居幸一郎

について検討した。

次に、治療効果を G1 high と G2 high 別に投与開始 12 週以内に HCV RNA 院生か(early viral response: EVR)と著効(sustained viral response: SVR)で判定し、さらに G1 high と G2 high 別に血小板数と肝線維化の関係、Stage 別の EVR 率と SVR 率を検討した。

多施設共同研究参加施設・医師名は以下のとおりである。

山口大学 沖田 極

国立病院機構長崎医療センター 八橋 弘

信州大学 清澤 研道

共済組合連合会新小倉病院 野村秀幸

愛媛大学 恩地 森一

川崎医科大学川崎病院 山田剛太郎

久留米大学 佐田通夫

A 研究目的

肝機能正常（ワンポイントで ALT 40 IU/l 以下）の C 型慢性肝炎患者に対する抗ウイルス療法の治療効果を多施設共同研究で検討することとした。

B 研究方法

多施設において Peg-IFN/Rib を投与した ALT 40 IU/l 以下の患者を Genotype 1 高ウイルス量患者（G1 high: N=182）と Genotype 2 高ウイルス量患者（G2 high: N=57）に分け、患者背景と治療効果