

厚生労働科学研究費補助金

肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）

B型及びC型肝炎ウイルスの感染者に対する
治療の標準化に関する臨床的研究

平成16年度～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

総目次

1. 平成16年度—平成18年度総合研究報告	1
	熊田 博光
2. 平成16年度総括分担研究報告書	19
I. 分担研究報告	25
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	87
III. 平成16年度研究成果の刊行物・別刷	271
3. 平成17年度総括分担研究報告書	97
I. 共同研究報告	103
II. 分担研究報告	129
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	175
IV. 平成17年度研究成果の刊行物・別刷	829
4. 平成18年度総括分担報告書	185
I. 共同研究報告	191
II. 分担研究報告	219
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	263
IV. 平成18年度研究成果の刊行物・別刷	1405

1. 平成16年度～18年度総合研究報告

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）

総合研究報告書

B型及びC型肝炎ウイルスの感染者に対する治療の標準化に関する臨床的研究

主任研究者 熊田博光 国家公務員共済組合連合会虎の門病院 副院長

研究要旨；B型、C型肝炎ウイルス(HCV)感染者に対する治療の標準化のガイドラインを作成するために、3年間にわたって班員の施設を対象に抗ウイルス療法（核酸アナログ製剤、インターフェロン(IFN)療法（Ribavirin 併用を含む））及び肝庇護療法（SNMC, UDCA など）の実態調査を施行した。この調査をもとにB型、C型慢性肝炎症例に対する治療のガイドラインを作成した。このガイドラインには期間中に新たに使用可能となった持続型 IFN 製剤(peginterferon:PEG-IFN)と Ribavirin の併用療法や Adefovir dipivoxil, Entecavir などの薬剤を追加し、これらの治療薬が中心的治療薬となっている。

B型慢性肝炎ガイドラインでは、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、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。また ALT 値正常の慢性肝炎症例に対する治療のガイドラインも今回提示している。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。一方 IFN 無効例、非適応例に対する治療についても実態調査を施行し、IFN 無効例、非適応例に対する ALT 値を指標にした治療法の標準化のガイドラインも提示した。ま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も含めた B型、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C型慢性肝炎では、IFN（特に PEG-IFN）と Ribavirin 併用療法の臨床的、基礎的研究が施行され、難治性のC型肝炎に対してより効果的な治療法が検討されている。またB型慢性肝炎に対してはIFN療法の効果、核酸アナログ製剤の治療成績、基礎的研究が行われた。今後新たな核酸アナログ製剤である Adefovir や Entecavir の長期的成績を検討していく必要がある。さらにB型、C型肝炎硬変症に対する治療法のガイドライン作成も今後の検討項目である。

分担研究者	岡上武	京都府立医科大学医学研究科消化器病態制御学 教授
沖田極	山口大学医学部先端分子応用医科学講座消化器病態内科学 教授	泉並木 武蔵野赤十字病院消化器科 部長
	社会保険 下関厚生病院 院長	茶山一彰 広島大学大学院分子病態制御内科学 教授
清沢研道	信州大学医学部第二内科 教授	
恩地森一	愛媛大学医学部第三内科 教授	竹原徹郎 大阪大学大学院医学系研究科消化器内科 助教授
山田剛太郎	川崎医科大学附属川崎病院 教授	

八橋 弘 長崎医療センター臨床研究センター
治療研究部 部長
各務伸一 愛知医科大学消化器内科 教授
鈴木一幸 岩手医大第一内科 教授

研究協力者

西口修平 兵庫医科大学内科学肝胆膵科 教授
佐田通夫 久留米大学医学部第二内科 教授
野村秀幸 新小倉病院内科 部長
四柳宏 東京大学大学院生態防御感染症学
助教授
折戸悦朗 名古屋市立大学大学院臨床分子内
講師
上野義之 東北大学医学部消化器病態学 講師
清家正隆 大分大学医学部第一内科 助手

A. 研究目的

I、統一研究

B 型、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作成を行うことを最終目的に統一研究を行った。このために 3 年間に渡って班員、班友の施設を対象に実態調査を施行した。

II、個別研究

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

B. 研究方法

I、統一研究

上記施設において B 型、C 型慢性肝炎に対する以下の調査を年度別に施行した。

(1) 2004 年度 :

- ① B 型慢性肝炎症例の治療法とその治療成績 (無治療例との比較)
- ② C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN α 2b(Peg-Intron)と Ribavirin 併用療法を含めた IFN 療法の治療効果、
- ③ 40 歳以上の節目検診にて発見された HCV 陽性者の現状と治療の成果

(2) 2005 年度 :

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・化学療法中に発生する de novo 型急性肝炎の発症機序の検討

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)
- 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、
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) 2006 年度 :

B 型肝炎

- ①Breakthrough hepatitis に対する Adefovir 併用と Entecavir 単独の長期予後
- 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
- ③de novo B 型の急性肝炎の臨床的特徴および発症後の予後

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 型肝炎の IFN 療法 (Ribavirin 併用を含む)・肝保護剤療法の治療効果

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の実態と治療効果

これらの治療法、治療成績をもとに B 型、C 型慢性肝炎症例に対する治療の標準化をめざした治療のガイドラインを作成した。

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

2004 年度：

B 型慢性肝炎症例の治療法とその治療成績(無治療例との比較)

各施設より集められた 1998 年から 2003 年に治療を開始した症例と同期間に無治療であった症例 2871 例のデータを解析した。治療施行例は 1501 例、無治療例 1370 例であった。治療施行例 1501 例の背景は男:女=1125:376、年齢 7-82 歳(中央値 44 歳)、肝組織像 Staging F0-1/2/3/4=270/384/341/156、Genotype A/B/C/others=44/59/970/12、HBe 抗原陽性:陰性=845:537 であった。一方無治療例 1370 例の背景は男:女=780:590、年齢 0-88 歳(中央値 44 歳)、肝組織像 Staging F0-1/2/3/4=119/85/70/32、Genotype A/B/C/others=8/33/208/2、HBe 抗原陽性:陰性=423:861 であった。慢性肝炎は 73%、肝硬変 14%、肝癌 13%であった。

A) 年齢別、HBe 抗原陽性陰性別の治療法

各年齢別に治療法について検討した。29 歳以下 474 例では、無治療例 53%、Lamivudine

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

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

B) インターフェロン療法の治療成績

HBe 抗原陽性症例に対して IFN 療法が施行された 240 例で解析した。投与期間は中央値 24 週 (0.6-23.5 週) であり、投与量は中央値 456 IU (16-4758 IU) であった。効果判定は 2004 年 8 月の時点で HBe 抗原陰性、ALT 値正常、HBV DNA 量が bDNA <0.7 Meq/mL または TMA <5 LGE/mL の場合を著効とした。全症例の著効率は 18% (43/240) であった。年齢別に著効率をみると 35 歳以下では 25% (30/120)、36 歳以上では 11% (13/106) であり 35 歳以下で著効率が高かった。

一方 HBe 抗原陰性症例に対する IFN 療法では、55 例の治療効果について検討した。投与期間は中央値 27 週 (2-29.7 週) であり、投与量は中央値 420 IU (18-1476 IU) であった。効果判定は 2004 年 8 月の時点で ALT 値正常、HBV DNA 量が bDNA <0.7 Meq/mL または TMA <5 LGE/mL の場合を著効とした。全例での著効率は 33% (18/55) であった。年齢別に著効率をみ

ると35歳以下では42% (8/19)、36歳以上では28% (10/36)でありHBe抗原陽性症例と同様に35歳以下で著効率が高かった。

C) Lamivudine 療法の治療成績

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

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

2005年度:

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40 IU/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。

2006 年 :

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 ;

① Breakthrough 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。

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: 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 (Lamivudine) 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。

③de 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。

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: IFN 単独投与例 1311 例、IFN+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。

③C型肝炎硬変の IFN 療法 (Ribavirin 併用を含む)・肝庇護剤療法の治療効果: C型肝炎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①IFN 単独投与 (372 例)、②IFN+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)B 型肝炎と genotype と治療効果、疫学の検討(急性肝炎も含む)

愛媛県における HBV genotype D の感染状況、疫学、時代的背景について検討し、genotype D の拡散時期が明らかになった。また近年都市部の B 型急性肝炎では 50%以上が genotype A であること、感染経路としては性行為感染(同性間、異性間ともにあり)が多いこと、genotype A の急性肝炎では HBs 抗原の陰性化が遅いことが明らかになった。また B 型急性肝炎症例において HBs 領域の genotype 間のアミノ酸配列の違いを検討し、アミノ酸の 2 次構造の変化も明らかになった。さらに Lamivudine 治療と HBV

genotype(Ba, Bj, C)の検討では、治療効果は Bj で高い傾向があること、耐性化は C で有意に高率であった。

(2)B 型慢性肝疾患に対する Lamivudine、IFN 治療の効果とウイルス学的検討

B 型慢性肝炎に対する Lamivudine と IFN の sequential therapy の治療効果を検討すると、治療終了 24 週間後の virological responder (HBV DNA 量が 10^5 未満の症例)が 45%、biological responder (ALT 値の正常化)が 57%であった。しかしその後の長期的成績を検討する必要がある。IFN 長期投与(12-48 週間)した B 型慢性肝炎、肝硬変症例の治療効果では、35 歳未満で効果が高い。また 35 歳以上では肝硬変への進展抑制、発癌抑制には Lamivudine の使用が望まし結果となった。多施設から集計した B 型慢性肝炎、肝硬変症例 2822 例(Lamivudine 治療例 638 例、Lamivudine 非治療例 2138 例)を解析(Kaplan-Meier 法)し Lamivudine 治療群で有意に肝発癌率を低下させていた。(P<0.001) 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。

(3)ALT 値正常の C 型慢性肝炎症例の治療効果と予後

無症候性キャリア(HCV RNA 陽性で 1 年以上、ALT 値 30 IU/L 以下、血小板 15 万以上)の予後を検討すると 90%の患者で肝組織は F1/A1 以下で肝線維化の進展は遅く肝癌発癌も極めて少なかった。しかし 5 年以内に 30%の症例では ALT 値が持続高値になり、この時点で再度評価が必要である。また治療開始時に ALT 値が正常であった症例の IFN 単独の治療成績では、Genotype 2a の高ウイルス量症例の治療効果が低かった。

(4)C 型慢性肝炎症例に対する IFN と Ribavirin 併用療法(Peg-IFN と Ribavirin の併用療法を含む)の作用に関する研究と治療効果の予測

IFN の抗ウイルス作用増強剤である Ribavirin には IFN との併用により、IL-8 産生を亢進させ HCV 排除に関与している可能性がある。また IFN- α と Ribavirin は樹状細胞に直接作用し、樹状細胞による Th1 反応誘導を増強させること、その機序として樹状細胞の IL-12 産生の亢進、IL-10 産生の抑制、樹状細胞により活性化された T 細胞の IL-2 産生亢進が関与している可能性がある。

難治性 C 型慢性肝炎症例 (Genotype 1b 高ウイルス量症例) 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) で有意に高率である。また viral dynamics を検討すると、早期の RNA 量減少が SVR に寄与する。さらに Ribavirin 投与量も SVR に寄与する因子である。治療終了後の再燃については、早期ウイルス消失例、線維化軽度例で低い、等が明らかになった。さらに SVR 率を上昇させるためには投与期間の延長などの治療の工夫が必要である。長期投与の成績については今後のデータの蓄積が必要である。また Ribavirin による貧血の予防法なども検討中である。

(5)高齢の C 型慢性肝炎症例に対する IFN の効果

65 歳以上で肝病変の進展した(stage3-4)の症例における IFN(Pegasys)の治療成績では Genotype 1b の低ウイルス量群および genotype 2 型群での SVR 率は高い(60%以上)。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低いが半数の症例では ALT 値の安定化が得られていた。

しかし 60 歳以上の高齢者に対する

Peg-IFN+Ribavirin 療法では多くの症例で Hb の低下が認められ減量が必要であった。

高齢者患者への IFN α 単独・少量・長期投与の治療成績では、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。さらに肝硬変症例では肝発癌の抑制が認められた。

D. 考察

I、統一研究

B 型及び C 型肝炎に対する治療の標準化ガイドラインを作成するために 3 年間にわたって B 型、C 型肝炎症例の治療法とその効果について実態調査を行った。この調査をもとに B 型、C 型肝炎の治療のガイドラインを作成し一部は補足、修正した。また IFN 無効例、非適応例に対する治療についてもガイドラインを作成した。

1) B 型慢性肝炎の治療

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、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。(表 1、2) このガイドラインでは、核酸アナログ未使用の症例で Entecavir を使用を奨励している。その根拠は、Entecavir が 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、自己の免疫能力によって 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 または核酸アナログ製剤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

新たな C 型肝炎に対する治療の標準化のガイドラインを提示した。(表 4) 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) についても新たに提示している。しかし現時点では開始時 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

B型、C型肝炎の基礎的研究と共に実際の治療成績を詳細に検討した。また治療成績を向上させるための治療法も検討している。さらにPEG-IFN+Ribavirin併用療法を中心とした治療効果に及ぼす因子としてウイルス側の遺伝子変異、ウイルスの動態、生体側因子の検討を行った。これらの研究は今後もさらに発展していくものであり、今後の研究成果が期待される。

E. 結論

2004-2006年にわたる3年間においてB型、C型肝炎ウイルス感染者に対する治療の標準化のガイドラインを作成した。今後こ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IFN無効例、非適応例に対する治療のガイドラインも作成した。今後はこれらのガイドラインを基に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。また今後はB型、C型肝炎硬変症例に対する治療の成績、予後について検討し肝硬変症例の治療のガイドライン作成が望まれる。

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	$\geq 7 \log \text{ copies/mL}$	$< 7 \log \text{ copies/mL}$
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	$\geq 7 \log \text{ copies/mL}$	$< 7 \log \text{ copies/mL}$
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
	$\geq 2.6 \log \text{ copies/ml}$	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
$< 2.6 \log \text{ copies/ml}$ 持続		Entecavir 0.5mg/日 に切り替え可	

^{*}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)症例では、エンテカビル
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。ただし肝病変進行症例では、ウイルス量上昇時に使用すべきである。
5. 肝病変進行例(組織所見がF3以上)では、エンテカビル、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 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

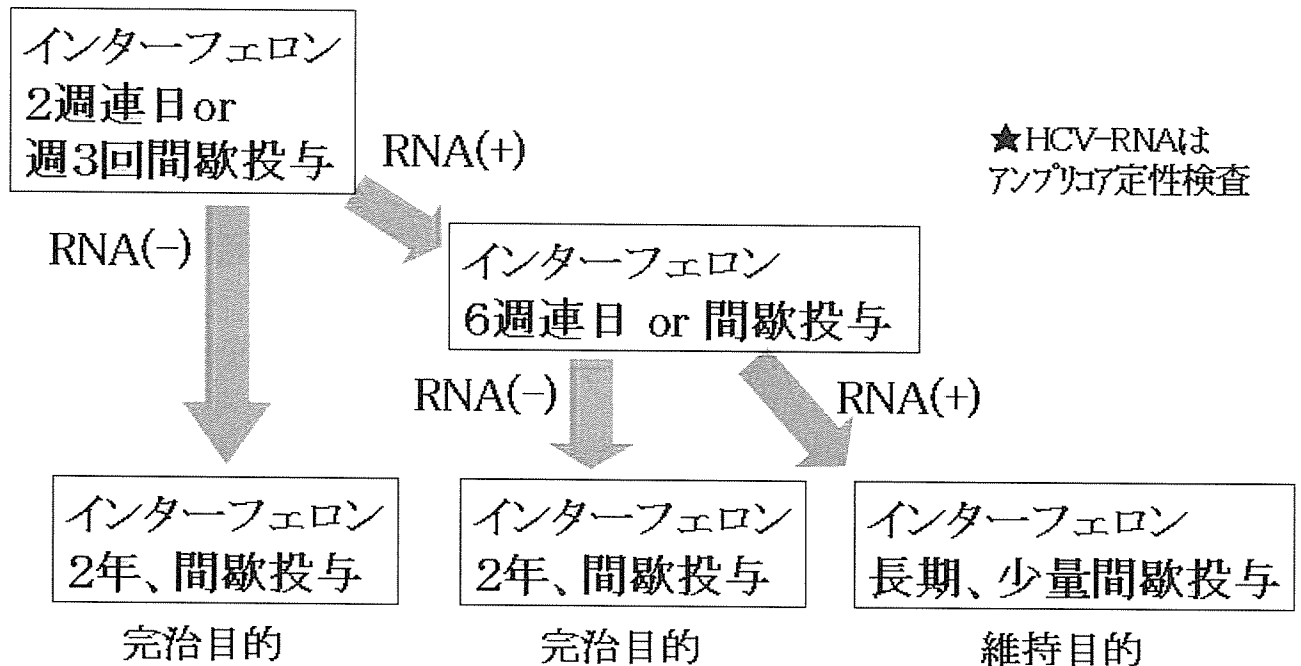
インターフェロン再治療の原則:C型慢性肝炎に対してインターフェロンの再治療は初回治療の無効の要因を検討し、治癒目的の治療か、進展予防(発癌予防)の少量長期療法を選択すべきである。

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。

2. 平成16年度 総括・分担研究報告書