

#### E. 結論

今回、検討した SVR 肝発癌例において IFN 治療前の肝線維化程度と肝発癌までの期間に相関はなかった。また一部の SVR 肝癌において OccultHBV 感染の存在が確認された。IFN 終了後長期間を経た発癌には HCV とは異なる発癌因子が関与している可能性も考慮すべきと考えられる。

#### 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

Tamori A, Nishiguchi S., et al. Hepatitis B virus DNA integration in hepatocellular carcinoma after interferon-induced disappearance of hepatitis C virus. Am J Gastroenterol 2005 in print.

#### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容に関しては特になし。

# 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

### A型肝炎ウイルスの臨床的及び分子遺伝学的検討

分担研究者 四柳 宏 聖マリアンナ医科大学消化器・肝臓内科（現東大感染制御部）

研究要旨：1993年から2003年までに経験したA型肝炎の症例に関する臨床的及び分子遺伝学的検討を行った。感染経路としては、家族・施設内感染、食物経口摂取、同性間性交渉の順に頻度が高かった。分離されたウイルスは海外で感染した1例を除けば全例 Genotype IA であった。同性間性交渉の症例が多数見られた1998年から1999年に分離されたウイルスは、感染経路にかかわらず相同性が極めて高く、同性間性交渉がA型肝炎の流行の原因となり得ることが示された。

#### 共同研究者

高橋秀明 聖マリアンナ医科大学  
消化器・肝臓内科  
鈴木通博 聖マリアンナ医科大学  
消化器・肝臓内科 教授

#### (1) 患者数と感染経路

1993年から2003年まで経験したA型肝炎は60例であった。11年を同性間性交渉例の多かった1998年から1999年をはさんで、3期に分けて検討を行った。

表：患者数と感染経路

	1993-1997	1998-1999	2000-2003	合計
家族内・施設内感染	4 (29%)	13 (45%)	2 (12%)	19 (32%)
食物経口摂取	4 (29%)	1 (3%)	11 (64%)	16 (27%)
同性間性交渉	0	11 (38%)	0	11 (18%)
海外旅行	1 (7%)	1 (3%)	2 (12%)	4 (6%)
感染経路不明	5 (35%)	3 (11%)	2 (12%)	10 (17%)
合計	14	29	17	60

#### A. 研究目的

A型肝炎の感染経路は、汚染された水や国産の海産物を経口摂取することが主とされてきたが、現在は輸入海産物・海外渡航時の生食、家族内・施設内感染などが主になりつつあると考えられている。また、1998年から99年にかけて関東地区では男性同性愛者間で流行があり、同性間性交渉も原因の一つとなりつつある。しかしながら、感染経路に関するまとまった報告は少ない。

また、感染経路の変化に伴い、臨床像やウイルス遺伝子にも変化が起こっている可能性があるが、こうした観点からの検討は行われていない。

今回、過去11年間の当院および関連施設に入院したA型肝炎について、感染経路、臨床像、さらにウイルス遺伝子に関して経時的に検討を行った。

#### B. 研究方法

##### (1) 対象

1993年から2003年に当院および関連施設に入院したA型肝炎患者のうち、初期血清が保存されていた全58名(93年3名、94年1名、95年3名、96年1名、97年2名、98年11名、99年26名、2000年3名、01年3名、02年4名、03年1名)を対象とした。

##### (2) HAV RNA の塩基配列決定

HAV-RNA の測定は、VP1/2A 領域に設定したプライマーを用いて nested RT-PCR により行った後、ダイレクトシーケンス法により塩基及びアミノ酸配列を決定した。得られた塩基配列を用いて neighbor-joining 法にて分子進化系統樹を作成した。

#### C. 研究結果

1998年から1999年にかけては首都圏のMSMの間でA型肝炎が流行したことが既に報告されているが、この時期には家族内・施設内感染も増えている。

2000年から2003年にかけては食物(主に生の海産物)を介した感染が主体になっている。

##### (2) HAV RNA の塩基配列

60例中58例で発病初期の血清からHAV RNAの塩基配列を決定することが可能であった。1例(アフリカ旅行中に感染したと推定される)が Genotype IIIA であったが、残りの57例は全例 Genotype IA であった。

1998年から1999年の間の29例では全例で塩基配列の決定が可能であった。11例の同性間性交渉での感染者から決定されたHAVの配列はすべて同一で、これらは既に医科学研究所グループから報告されているものと同じ配列であった。また、同性間性交渉以外の感染経路で感染した18例中16例も、同一の塩基配列であった。

#### D. 考察

- (1) A 型肝炎の感染経路は上下水道の整備などに伴う衛生状況の改善と共に、変化してきている。家族内・施設内での二次感染があれば集団発生につながり得る。一方海産物の生食に伴う経口感染は散発的な発生となることが多いと思われる。
- (2) 1998 年から 1999 年にかけて同性間性交渉で感染した例のみならず、大多数の症例が同じ塩基配列を有するウイルスに感染していたことは、このウイルスが次々と新たな感染を起こしていたことを意味する。
- (3) Genotype IA は全世界に広く分布するウイルスであり、分離頻度も高い。分子系統樹を用いた検討では、いくつかのクラスターが見られることが示された。海外渡航や輸入海産物の生食など海外由来の HAV による感染も起こると考えられるが、感染の多くは日本土着の株によると推定される。従って日本国内には何種類かの HAV が存在するものと思われる。

#### E. 結論

- (1) 日本の A 型肝炎患者の大多数は Genotype IA の感染が原因となっている。
- (2) 原因ウイルスはいくつかの集団に分類され、経年的に変異を起こしている傾向が認められる。
- (3) 感染の主因が、飲食物からの経口感染だけではなく、感染者からの二次感染へと変化してきている。

#### 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  
現在投稿中

#### 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。

## Ⅱ. 研究成果の刊行に関する一覧表

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
熊田博光	C型慢性肝炎の治療戦略におけるインターフェロン適応の基本 第一選択の根拠	林 紀夫 岡上 武 熊田博光	C型慢性肝炎の新たなストラテジーインターフェロン治療の今後	先端医学社	東京	2004	76-80
荒瀬康司 熊田博光	C型慢性肝炎におけるインターフェロン単独治療での有用性	林 紀夫 岡上 武 熊田博光	C型慢性肝炎の新たなストラテジーインターフェロン治療の今後	先端医学社	東京	2004	176-183
坪田昭人 熊田博光	C型慢性肝炎における新しいインターフェロン治療の有用性 ペグインターフェロン/リビリン併用治療の有効性	林 紀夫 岡上 武 熊田博光	C型慢性肝炎の新たなストラテジーインターフェロン治療の今後	先端医学社	東京	2004	197-202
荒瀬康司 熊田博光	C型肝炎に対するインターフェロン治療	市田隆文 岡上 武 川崎誠治 熊田博光 佐田通夫 林 紀夫	コンセンサス2004肝疾患治療	アークメディア	東京	2004	84-89
鈴木文孝 熊田博光	Lamivudine (長期投与)	市田隆文 岡上 武 川崎誠治 熊田博光 佐田通夫 林 紀夫	コンセンサス2004肝疾患治療	アークメディア	東京	2004	140-146
芥田憲夫 熊田博光	ウイルス性慢性肝炎	青木三千雄	プライマリーケアの実際臨床研修マニュアル臨床医 2004 VOL. 30 増刊号	中外医学社	東京	2004	1042-1043
鈴木義之 熊田博光	症例1. ラミブジンを7年間投与したB型慢性肝炎症例 (YMDD変異ウイルス未出現)	谷川久一	B型慢性肝炎・肝硬変治療病例集	医薬ジャーナル社	大阪	2004	20-55
山田剛太郎	C型慢性肝炎の肝組織診断と治療	林 紀夫 岡上 武 熊田博光	C型慢性肝炎の新たなストラテジーインターフェロン治療の今後	先端医学社	東京	2004	69-74

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Suzuki F 熊田博光	Single nucleotide polymorphism of the MxA gene promoter influence the response to interferon monotherapy in patients with hepatitis C viral infection.	Journal of Viral Hepatitis	11	271-276	2004
Sugauchi F 熊田博光	Epidemiological and sequence differences between two subtypes (Ae and Aa) of hepatitis B virus genotype A	Journal of General Virology	85	811-820	2004
Matsuda M 熊田博光	YMDD mutants in patients with chronic hepatitis B before treatment are not selected by Lamivudine.	Journal of Medical Virology	74	361-366	2004
Akuta N 熊田博光	Effect of Acute Self-Limited Hepatitis C Virus(HCV)Superinfection on Hepatitis B Virus (HBV)-Related Cirrhosis. Virological Features of HBV-HCV Dual Infection.	Digestive Diseases and Sciences	49	281-288	2004
Suzuki Y 熊田博光	Clinical and pathological characteristics of the overlap syndrome on autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis in Japan.	Journal of Gastroenterology and Hepatology	19	699-706	2004
Kobayashi M 熊田博光	Wild-type Precore and Core-promoter Sequences in Patients with Acute Self-limited or Chronic Hepatitis.	Scandinavian Journal of Gastroenterology	1	53-59	2004
Hosaka T 熊田博光	Adfovir diipivpxil for treatment of breakthrough hepatitis B virus - Resistant mutants of hepatitis B Virus.	Intervirology	47	362-369	2004
Arase Y 熊田博光	Sustained negativity for HCV-RNA over 24 or more months by long-term interferon therapy correlates with eradication of HCV in patients with hepatitis C viral infection.	Intervirology	47	19-25	2004
Sugauchi F 熊田博光	Two Subtypes of genotype B (Ba and Bj) of Hepatitis B virus in Japan.	Clinical Infectious Diseases	38	1222-1228	2004
Suzuki F 熊田博光	Efficacy of 6-month interferon therapy in chronic hepatitis B virus infection in Japan.	Journal of Gastroenterology	39	969-974	2004
Arase Y 熊田博光	Efficacy of interferon retreatment after relapse chronic hepatitis C patients with biochemical response after first interferon therapy.	Journal of Gastroenterology	39	455-460	2004
Ooga H 熊田博光	Efficacy of lamivudine treatment in Japanese patients with hepatitis B virus-related cirrhosis.	Journal of Gastroenterology	39	1078-1084	2004
Sezaki H 熊田博光	Hepatocellular carcinoma in noncirrhotic young adult patients with chronic hepatitis B viral infection.	Journal of Gastroenterology	39	550-556	2004
Kobayashi M 熊田博光	"Infection with hepatitis B virus genotype A in Tokyo, Japan during 1976 through 2001"	Journal of Gastroenterology	39	844-850	2004
Mamori S 熊田博光	Interferon monotherapy for patients with chronic hepatitis C and normal serum aminotransferase levels at commencement of treatment.	Journal of Gastroenterology	39	776-782	2004
Matsuda M 熊田博光	Low rate of YMDD motif mutations in polymerase gene of hepatitis B virus in chronically infected patients not treated with lamivudine.	Journal of Gastroenterology	39	34-40	2004

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Arase Y 熊田博光	Adequate timing of ribavirin reduction in patients with hemolysis during combination therapy of interferon and ribavirin for chronic hepatitis C.	Journal of Gastroenterology	39	1090-1094	2004
Arase Y 熊田博光	Sustained negativity for HCV-RNA over 24 or more months by long-term interferon therapy correlates with eradication of HCV in patients with hepatitis C virus genotype 1b and high viral load.	Intervirology	47	19-25	2004
Suzuki F 熊田博光	Efficacy of 6-month interferon therapy in chronic hepatitis B virus infection in Japan.	Journal of Gastroenterology and Hepatology	39	969-974	2004
Suzuki Y 熊田博光	Peripheral CD8+/CD25+lymphocytes in hepatocellular injuries in patients with acute-onset autoimmune hepatitis.	Journal of Gastroenterology and Hepatology	39	649-653	2004
Tsubota A 熊田博光	High dose interferon alpha-2b induction therapy in combination with ribavirin for Japanese patients infected with hepatitis C virus of genotype 1b with a high baseline viral load.	Journal of Gastroenterology and Hepatology	39 (2)	155-161	2004
Akuta N 熊田博光	Influence of the Hepatitis B virus genotypes on the response to antiviral therapies.	Journal of Antimicrobial Chemotherapy	55	139-142	2005
Ikeda K 熊田博光	Significance of hepatitis B virus DNA clearance and early prediction of hepatocellular carcinogenesis in patients with cirrhosis undergoing interferon therapy: Long-term follow up of a pilot study.	Journal of Gastroenterology and Hepatology	20	95-102	2005
Hiraga N 熊田博光	Clinical and virological characteristics of untreated patients with chronic hepatitis C who develop serum alanine aminotransferase flare-up	Journal of Medical Virology	75	240-248	2005
Akuta N 熊田博光	Hepatocyte steatosis is an important predictor of response to IFN monotherapy in Japanese patients infected with HCV genotype 2a: virological features of IFN-resistant cases with hepatocyte steatosis	Journal of Medical Virology (in press)			2005
Akuta N 熊田博光	Virological and biochemical relapse after discontinuation of lamivudine monotherapy for chronic hepatitis B in Japan	Intervirology (in press)			2005
Akuta N 熊田博光	Favorable efficacy of long-term lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B: An 8-year follow-up study.	Journal of Medical Virology (in press)			2005
Akuta N 熊田博光	Long-term follow-up of interferon monotherapy in 454 consecutive naïve patients infected with hepatitis C virus: Multi-course interferon therapy may reduce the risk of hepatocellular carcinoma and increase survival.	Scand J Gastral (in press)	40		2005

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Suzuki Y 熊田博光	Persistence of Acute Infection With Hepatitis B Virus Genotype A and Treatment in Japan.	Journal of Medical Virology (in press)			2005
Kobayashi M 熊田博光	Virolgical differences between patients infected with subtypes Ba and Bj of hepatitis B virus genotype B	Journal of Gastroenterology and Hepatology (in press)			2005
Arase Y 熊田博光	Long-term outcome following HBsAg seroclearance in patients with chronic hepatitis B.	American Journal of Mdicine (in press)	11		2005
Ikeda K 熊田博光	Anti-carcinogenic impact of interferon therapy in patients with chronic hepatitis C	Intervirolgy (in press)			2005
Makiyama A 沖田 極	Characteristics of patients with chronic hepatitis C who develop hepatocellular Carcinoma after a Sustained response to interferon therapy.	American Concer society	101	1616-1622	2004
Fujiwara D 沖田 極	Type I interferon receptor and response to inferferon therapy in chronic hepatitis C patients :a prospective study.	Journal of Viral Hepatitis	11	136-140	2004
Kasahara A 沖田 極	Interferon treatment improves survival in chronic hepatitis C patients showing biochemical as well as virological responses by preventing liver-related death.	Journal of Viral Hepatitis	11	148-156	2004
Imai Y 沖田 極	Interferon therapy for aged patients with chronic with chronic hepatitis C:improved survival in patients exhibiting a biochemical response.	Journal of Gastroenterology	39	1069-1077	2004
Ishida H 沖田 極	Cost-effectiveness of ribavirin plus interferon alpha-2b for either interferon relapsers or non-responders in chronic hepatitis C : a Japan trial	Hepatology Research	28	125-136	2004
Hino K 沖田 極	Interferon therapy as chemoprevention of hepatocarcinogenesis in patients with chronic hepatitis C	Journal of Antimicrobial Chemotherapy	53	19-22	2004
Muto H 清澤研道	Types of human leucocyte antigen and decrease in HCV core antigen in serum for predicting efficacy of interferon- $\alpha$ in patients with chronic hepatitis C: analysis by a predictive study.	Journal of Gastroenterology	39	674-680	2004
Makiyama A 清澤研道	Characteristics of patients with chronic hepatitis C who developed hepatocellular carcinoma afeter a sustained response to interferon therapy.	Cancer	101	1616-1622	2004
Imai Y 清澤研道	Interferon therapy for aged patients with chronic hepatitis C: improved survival in patients exhibiting a biochemical response.	Journal of Gastroenterology	39	1069-1077	2004



発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yano M 清澤研道	Phlebotomy: a promising treatment for chronic hepatitis C	Journal of Gastroenterology	39	601-603	2004
Tanaka N 清澤研道	Ribavirin- induced pure red-cell aplasia during treatment of chronic hepatitis C	N Engl J Med	350	1264-1265	2004
Kasahara A 清澤研道	Interferon treatment improves survival in chronic hepatitis C patients showing biochemical as well as virological responses by preventing liver-related death.	Journal of Viral Hepatitis	11 (2)	148-156	2004
Iino S 清澤研道	Prediction of treatment outcome with daily high-dose IFN alpha-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C with genotype 1b and high HCV RNA levels: relationship of baseline viral levels and viral dynamics during and after therapy.	Hapatology Research	30 (2)	63-70	2004
Rokuhara A 清澤研道	HBV core and core-related antigen quantitation in Chinese patients with chronic hepatitis B genotype B and C virus infection.	Journal of Gastroenterology (in press)			2005
Duong T 恩地森一	Comparison of genotype C and D hepatitis B virus in Japan: a clinical and molecular biological study.	Journal of Medical Virology	72	551-557	2004
Michitaka K 恩地森一	Gianotti-Crosti syndrome caused by acute hepatitis B virus genotype D infection: case report.	Reprinted from Internal Medicine	43	696-699	2004
Mahmood 山田剛太郎	Influence of viral load and genotype in the progression of Hepatitis B associated liver cirrhosis to hepatocellular carcinoma.	Intervirolgy (in press)	25 (2)		2005
Murakami Y 岡上 武	Hepatitis B Virus DNA in Liver, Serum, and Peripheral Blood Mononuclear Cells After the Clearance of Serum Hepatitis B Virus Surface Antigen.	Journal of Medical Virology	72	203-214	2004
Makiyama A 岡上 武	Characteristics of Patients with Chronic Hepatitis C Who Develop Hepatocellular Carcinoma after a Sustained Response to Interferon Therapy.	American Cancer Society	101	1616-1622	2004
Okaue T 岡上 武	Practice of Interferon Therapy. Chronic hepatitis C (combination with ribavirin)	Reprinted from JMAJ	47 (2)	64-68	2004
Okaue T 岡上 武	Lamivudine Therapy for Japanese Patients with Cirrhosis B.	Intervirolgy	46	394-399	2003
Kasahara A 岡上 武	Interferon treatment improves survival in chronic hepatitis C patients showing biochemical as well as virological responses by preventing liver-related death.	Journal of Viral Hepatitis	11	148-156	2004

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Imai Y 岡上 武	Interferon therapy for aged patients with chronic hepatitis C: improved survival in patients exhibiting a biochemical response.	Journal of Gastroenterol	39	1069-1077	2004
Izumi N 泉 並木	A comparison of the exponential decay slope between PEG-IFN alfa-2b/Ribavirin and IFN alfa-2b/Ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C genotype 1b infection and a high viral load	Intervirology	47	102-107	2004
Ueda E 泉 並木	Changes of HCV quasispecies during combination therapy with interferon and ribavirin	Hapatology Research	29	89-96	2004
Nmiki Izumi 泉 並木	Development of hepatocellular carcinoma after interferon therapy in chronic hepatitis C	Intervirology	48	59-63	2005
Waka Ohishi 茶山一彰	Rare quasispecies in the YMDD motif of hepatitis B virus detected by polymerase chain reaction with peptide nucleic acid clamping	Intervirology	46	355-361	2003
Yasuhito Tanaka 茶山一彰	Molecular evolutionary analyses implicate injection treatment for scistosomiasis in the initial hepatitis C epidemics in Japan	Journal of Hepatology	42	47-53	2005
Toyoda H 熊田 卓	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.	Digestive Disease Science	49	295-299	2004
Toyoda H 熊田 卓	Prevalence and clinical implications of occult hepatitis B viral infection in hemophilia patients in Japan.	Journal of Medical Virology	73	195-199	2004
Nakano I 熊田 卓	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.	Journal of Medical Virology	74	54-61	2004
Toyoda H 熊田 卓	Changes in hepatitis C virus (HCV) antibody status in patients with chronic hepatitis C after eradication of HCV infection by interferon therapy.	Clinical Infect Disease.	40	49-54	2004
Kumada T 熊田 卓	Treatment of chronic hepatitis C in Japan.	Intervirology (in press)			2005
Kato H 鈴木一幸	Hepatitis B virus genotype G is an extremely rare genotype in Japan.	Hapatology Research	30	199-203	2004

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kohmoto M 西口修平	Quantitative detection of hepatitis B surface antigen by chemiluminescent microparticle immunoassay during lamivudine treatment of chronic hepatitis B virus.	Journal of Medical Virology	75	235-239	2005
Tamori A 西口修平	Hepatitis B virus DNA integration in hepatocellular carcinoma after interferon-induced disappearance of hepatitis C virus.	Am. Journal of Gastroenterol (in press)			2005
Yoshida H 西口修平	Benefit of interferon therapy in hepatocellular carcinoma prevention for individual patients with chronic hepatitis C.	Gut	53	425-430	2004
Enomoto M 西口修平	Effect of ribavirin combined with interferon- $\alpha$ 2b on viral kinetics during first 12 weeks of treatment in patients with hepatitis C virus genotype 1 and high.	Journal of Viral Hepatitis	11	448-454	2004
Enomoto M 西口修平	Adefovir dipovoxil to prevent exacerbation of lamivudine-resistant hepatitis B infection during chemotherapy for non-Hodgkin's.	Am. Journal of Gastroenterol (in press)			2005
Hirashima N 折戸悦郎	A randomized controlled trial of consensus interferon with or without lactoferrin for chronic hepatitis C patients with genotype 1b and high viral load.	Hepatology Research	29	9-12	2004
Fujiwara K 折戸悦郎	Lack of association between occult hepatitis B virus DNA viral load and aminotransferase levels in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease.	Journal of Gastroenterol Hepatology	19	1343-1347	2004

### 3. 平成17年度 総括・分担研究報告書

## 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. 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 .....105  
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 .....111  
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 .....114  
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) .....117  
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 .....123  
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) .....125  
山田剛太郎

## II. 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 .....131  
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 .....133  
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) .....135  
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 .....137  
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 .....141  
鈴木 一幸
6. IFN- $\alpha$ +RBV 低反応例に対する IFN- $\beta$  投与の試み .....144  
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与する因子  
のデータマイニングによる網羅的解析 .....146  
泉 並木
8. C 型慢性肝炎に対する栄養療法併用 IFN 治療 .....148  
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 .....	150
	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 .....	153
	清家 正隆
11. B 型慢性肝炎 Lamivudine 治療中の HBcrAg 測定の意義 .....	155
	清澤 研道
12. B 型慢性肝炎に対する Lamivudine 中止の工夫に関する研究 .....	158
	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 .....	160
	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 .....	163
	恩地 森一
15. B 型慢性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 .....	165
	折戸 悦郎
16. B 型急性肝炎不顕性感染の実態 .....	168
	四柳 宏
17. HBs 抗原低濃度ウイルスキャリアの実態 .....	170
	四柳 宏
18. C 型慢性肝炎に対する 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 .....	172
	沖田 極
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	175

# I. 共同研究報告



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 carrier 129 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。イタリアの 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より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 PNL)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

表1. 血清ALT持続正常、血小板数15万以上のHCV carrier 129例の背景

Age	48 y.o. (21-77)	
Gender; Male (N=24) :	50 y.o.	Female (N=105): 47 y.o.
ALT (IU/L)	8-30	
	Male : 22.5±5.7	Female : 21.8±4.8
PLT (×10 <sup>4</sup> /μl)	15-31	
	Male: 20.3±4.4	Female : 21.8±4.4
Ferritin (ng/ml)		
	Male : 76.2±53.5	Female : 60.0±43.3
HCV RNA (KIU/ml, by version 1)		
	G1(N=58): 648.7±422.5	G2(N=45): 356.2±273.2
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		
	Male: 22.2±1.7	Female: 21.3±2.2

Okanoue T, et al. J Hepatol 43: 599-605, 2005

1

表2. 肝機能持続正常HCVキャリア129例の肝組織所見

Grade of inflammation	Stage of liver fibrosis				No. of Total Patients (female)
	F0	F1	F2	F3	
A0	17 (11)	3 (1)	0	0	20 (12)
A1	24 (21)	75 (62)	2 (2)	0	101 (85)
A2	0	6 (5)	2 (2)	0	8 (7)
A3	0	0	0	0	0
<b>Total</b>	<b>41 (32)</b>	<b>84 (68)</b>	<b>4 (4)</b>	<b>0</b>	<b>129 (104)</b>

( In parenthesis; No. of female patient )

2