

表3. わが国の大学附属病院血清ALT正常値の分布

正常値(IU/l)	施設数	正常値(IU/l)	施設数
50	1	37	6
49	1	36	1
48	1	35	11
47	1	34	1
45	5	33	1
44	1	32	1
43	2	31	1
42	17	30	5
41	3	29	1
40	10	27	1
	(42施設、58%)	25	1

男性: 42IU/l, 女性: 27IU/l      8施設      合計72施設  
(2005年3月現在)

3

	ALT ≤ 30	31 ≤ ALT ≤ 40	P
総症例数(580例)	332	248	
年齢	55.3 ± 10.8	49.5 ± 2.6	0.479 *
M/F	149/183	133/115	0.044 **
G1/G2/others	186/139/1	137/103/1	0.997 **
stage 0-1/2-4	236/67	160/70	0.035 **
grade 0-1/2-3	252/51	183/47	0.310 **
fatty change 0-1/2-4 0: なし, 1: 10%以下, 2: 11-33%, 3: 34-66%, 4: 67%以上	126/14	105/22	0.106 **
iron loading 0/1-4 0: ×400で鉄粒子なし, 1: ×250で稀で×400で容易に識別, 2: ×100で識別可能, 3: ×25で識別可能, 4: ×10で識別可能	112/21	104/23	0.624 **
ウイルス量 low/high	110/144	81/109	0.887 **
治療効果 CR/non CR	142/133	97/110	0.30 **
HOMA-IR	2.6 ± 3.5	2.3 ± 1.1	0.021 *
フェリチン(ng/ml)	94.8 ± 115.6	109.1 ± 113.8	0.005 *
PII(×104/μl)	22.6 ± 8.1	17.5 ± 3.7	0.0099 *
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	22.3 ± 3.2	23.1 ± 2.9	0.672 *
ヒアルロン酸(ng/ml)	64.1 ± 102.7	63.7 ± 72.5	0.672 *
IFN投与期間(week)	25.5 ± 18.7	29.0 ± 19.8	0.113 *
過去のALT異常の有無 : なし/あり	131/142	184/189	0.001 **

表4.

\* Man-Whitney-U-test \*\* Fisher-exact-test

表5. 血清ALT値正常C型肝炎例への抗ウイルス治療ガイドライン

	血小板数 $\geq 15 \times 10^4 / \mu\text{l}$	血小板数 $< 15 \times 10^4 / \mu\text{l}$
ALT $\leq 30\text{IU/l}$	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。
ALT 31- 40IU/l	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型慢性肝炎治療に準じて、治療法を選択する。  
ただし、精神的なQOLを保つために、完治する可能性の高い例には積極的に治療することが多い。

5

表6. 肝機能持続正常HCVキャリア(ALT  $\leq 30\text{IU/l}$ )への抗ウイルス治療ガイドライン

血小板数					
$\geq 15 \times 10^4 / \mu\text{l}$	3-6か月毎に血清ALT値をフォローし、異常値を示した時点で、年齢、発癌リスク (線維化の程度、血小板数、血清ALT値)などを考慮し、65歳以下の患者には抗 ウイルス療法を考慮する。				
<table border="1"> <tbody> <tr> <td>1b 高ウイルス量 低ウイルス量</td> <td>Peg-IFN <math>\alpha</math> 2b+ribavirin (48週間), IFN (48-96週間)、Peg-IFN <math>\alpha</math> 2a (48週間) IFN, Peg-IFN <math>\alpha</math> 2a (24-48週間)</td> </tr> <tr> <td>2a, 2b 高ウイルス量 低ウイルス量</td> <td>Peg-IFN <math>\alpha</math> 2b+ribavirin (24週間) IFN, Peg-IFN <math>\alpha</math> 2a (12-24週間)</td> </tr> </tbody> </table>	1b 高ウイルス量 低ウイルス量	Peg-IFN $\alpha$ 2b+ribavirin (48週間), IFN (48-96週間)、Peg-IFN $\alpha$ 2a (48週間) IFN, Peg-IFN $\alpha$ 2a (24-48週間)	2a, 2b 高ウイルス量 低ウイルス量	Peg-IFN $\alpha$ 2b+ribavirin (24週間) IFN, Peg-IFN $\alpha$ 2a (12-24週間)	
1b 高ウイルス量 低ウイルス量	Peg-IFN $\alpha$ 2b+ribavirin (48週間), IFN (48-96週間)、Peg-IFN $\alpha$ 2a (48週間) IFN, Peg-IFN $\alpha$ 2a (24-48週間)				
2a, 2b 高ウイルス量 低ウイルス量	Peg-IFN $\alpha$ 2b+ribavirin (24週間) IFN, Peg-IFN $\alpha$ 2a (12-24週間)				
$< 15 \times 10^4 / \mu\text{l}$	ヒアルロン酸高値の場合は肝生検が望ましい。線維化と炎症の程度を評価し、F2A2以上の 場合、抗ウイルス療法の適用。 肝生検非施行例では、2-4か月毎に血清ALT値などを測定し、高値を示した場合、抗ウイルス 療法を考慮する。  治療法は慢性肝炎に準じる				

6

# 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

### 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

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;60歳以上の患者におけるインターフェロン療法の治療効果を解析した。治療法は過去のインターフェロン投与方法から、①インターフェロン単独26週間投与(353例)、②ペガシス48週間投与(57例)、③インターフェロンとリバビリン併用療法(24週間)(294例)、④ペグインターフェロンとリバビリン併用療法(48週間)(21例)について分けて検討した。①低ウイルス量症例(1b 59例、2a 102例、2b 9例)では、SVR(完全著効)率は1b 41%、2a 78%、2b 44%、高ウイルス量症例(1b 236例、2a 103例、2b 49例)では、SVR率は1b 9%、2a 56%、2b 27%、であった。②低ウイルス量症例(1b 2例、2a 6例、2b 2例)では、SVR率は1b 50%、2a 100%、2b 100%、高ウイルス量症例(1b 31例、2a 9例、2b 7例)では、SVR率は1b 13%、2a 67%、2b 57%、であった。③低ウイルス量症例(1b 10例、2a 8例、2b 1例)では、SVR率は1b 60%、2a 63%、2b 100%、高ウイルス量症例(1b 219例、2a 32例、2b 24例)では、SVR率は1b 15%、2a 59%、2b 58%、であった。④高ウイルス量症例21例(中止例5例を含む)では、SVR率は38%であった。このように低ウイルス量症例の場合は、高齢者においてもインターフェロン単独投与でも高い治療効果を認めた。しかし Genotype 1b の高ウイルス量症例では、ペガシスも含めたインターフェロン単独投与では十分な効果が期待できない。またインターフェロンとリバビリンの24週間投与でも単独投与よりも効果が高いものの SVR 率15%と決して満足すべき効果ではない。ペグインターフェロンとリバビリンの併用療法(48週間)が最も効果的であるが、今回の検討では SVR 率38%であった。しかし今回の検討ではペグインターフェロンとリバビリン併用療法の症例数が少ないためさらに来年度での検討が必要であると考えられた。

#### 実態調査協力施設

愛媛大学	大阪大学
川崎医科大学	京都府立医科大学
久留米大学	信州大学
東京大学	虎の門病院
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

C型慢性肝疾患患者の年齢は年々高齢化している。高齢化している患者においてもインターフェロン療法にてウイルスを駆除することは、肝疾患に伴う死亡率を改善すると考えられている。しかし高齢であることはインターフェロンの副作用が出現しやすく治療の中

断、中止に至る可能性が高い。このような背景を踏まえ60歳以上の患者におけるインターフェロン療法の治療効果を解析することは今後高齢化する日本のC型肝炎患者の治療法を選択する上で重要な情報を提供するものと考えられる。そこで、全国でC型肝炎などのウイルス性肝疾患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、2005年11月までに治療を開始したC型慢性肝疾患症例のインターフェロンの治療効果を調査し、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に反映させることを目的とした。

#### B. 研究方法

60歳以上でインターフェロン治療を開始した2410例を対象とした。症例の内訳は男:女=1210:1200、

年齢 60-83 歳(中央値 64 歳)、肝組織像 Staging F0-1/2/3/4=294/723/437/114、投与回数 初回:2 回目:3回目以上= 1581: 496: 179 例、monotherapy: Ribavirin 併用=1566: 844 であった。年齢分布と genotype の分布は図に示した。これらの症例でのインターフェロンの治療効果を検討した。

(倫理面への配慮)

臨床試験の目的・方法、副作用、患者に関する個人情報、守秘義務、患者の権利保護等について説明し同意を口頭にて取得し研究を行った。

## C. 研究結果

(1) インターフェロン単独26週間投与の治療成績; 353例(中止例83例を含む)低ウイルス量症例(1b 59例、2a 102例、2b 9例)では、SVR(完全著効)率は1b 41%、2a 78%、2b 44%、BR(不完全著効)率、1b 5%、2a 7%、2b 0%、無効(NR)率、1b 25%、2a 15%、2b 56%であった。高ウイルス量症例(1b 236例、2a 103例、2b 49例)では、SVR(完全著効)率は1b 9%、2a 56%、2b 27%、BR(不完全著効)率、1b 15%、2a 17%、2b 31%、無効(NR)率、1b 76%、2a 26%、2b 43%であった。

(2) ペガシス48週間投与の治療成績; 57例(中止例14例を含む)低ウイルス量症例(1b 2例、2a 6例、2b 2例)では、SVR(完全著効)率は1b 50%、2a 100%、2b 100%、BR(不完全著効)率、1b 0%、2a 0%、2b 0%、無効(NR)率、1b 50%、2a 0%、2b 0%であった。高ウイルス量症例(1b 31例、2a 9例、2b 7例)では、SVR(完全著効)率は1b 13%、2a 67%、2b 57%、BR(不完全著効)率、1b 6%、2a 0%、2b 14%、無効(NR)率、1b 81%、2a 33%、2b 29%であった。

(3) インターフェロンとリバビリン併用療法(24週間)の治療効果; 294例(中止例91例を含む)低ウイルス量症例(1b 10例、2a 8例、2b 1例)では、SVR(完全著効)率は1b 60%、2a 63%、2b 100%、BR(不完全著効)率、1b 10%、2a 0%、2b 0%、無効(NR)率、1b 30%、2a 38%、2b 0%であった。高ウイルス量症例(1b 219例、2a 32例、2b 24例)では、SVR(完全著効)率は1b 15%、2a 59%、2b 58%、BR(不完全著効)率、1b 16%、2a 13%、2b 17%、無効(NR)率、1b 69%、2a 28%、2b 25%であった。

(4) ペグインターフェロンとリバビリン併用療法(48

週間)の治療効果; 1b高ウイルス量症例21例(中止例5例を含む)では、SVR(完全著効)率は38%、BR(不完全著効)率19%、無効(NR)率43%であった。

(5) Genotype 1b 高ウイルス量に対する治療のまとめ: インターフェロン単独投与(26週間)、ペガシス(48週間)、インターフェロンとリバビリン併用療法(24週間)、ペグインターフェロンとリバビリンの併用療法(48週間)のSVR率はそれぞれ9%、13%、15%、38%であった。一方中止率はそれぞれ25%、39%、30%、24%であった。

## D. 考察

C型肝炎患者の高齢化が進みつつあることと過去の治療での治療抵抗例の存在が現在のC型肝炎患者治療の問題点である。特に60歳以上の症例の治療法をどのようにすべきかは、今後重要な課題となってくる。そこで今回は、過去の高齢者のインターフェロン療法の治療効果を検討した。低ウイルス量症例の場合は、高齢者においてもインターフェロン単独投与でも高い治療効果を認めた。低ウイルス量症例では、インターフェロン投与を行うことが可能であれば、行うことが望ましい。リバビリンとの併用療法の選択は、合併症(特に糖尿病や高血圧など)の有無も考慮して決定すべきである。

Genotype 1bの高ウイルス量症例では、ペガシスも含めたインターフェロン単独投与では十分な効果が期待できない。またインターフェロンとリバビリンの24週間投与でも単独投与よりも効果が高いもののSVR率15%と決して満足すべき効果ではない。ペグインターフェロンとリバビリンの併用療法(48週間)が最も効果的であるが、今回の検討ではSVR率38%であった。この成績は本邦の治験の成績よりも約10%低い。この原因としては、高齢者では中止や減量が必要となる症例が多くなることも1つの原因と考えられる。しかし今回の検討では保険適応後の経過期間が短いために症例数が少なく、十分な解析とはならなかった。来年度の研究課題として研究を継続していく予定である。

高齢者での Genotype 2 の高ウイルス症例のSVR率は、インターフェロン単独投与の場合やや低い。この場合もできればリバビリンとの併用療法が望ましい。ま

たペグインターフェロンとリバビリンの併用療法(24週間)の治療が2005年12月より保険適応となっている。来年度には高齢者における治療成績も解析可能となる症例が増加する。この点も今後検討していく予定である。

E. 結論

60歳以上の高齢者のインターフェロン療法の治療成績を検討した。低ウイルス量症例では、インターフェロン単独の効果は比較的高い。一方高ウイルス量症例や再投与例ではペグインターフェロンとリバビリンの併用療法が望まれる。ただし併用療法の効果と中止率や減量率に関してはまだ十分な解析ができていない。また治療が何歳まで可能であるか、初期投与量、投与期間の問題等、高齢者の治療成績をさらに検討していく必要がある。

F. 健康危険情報

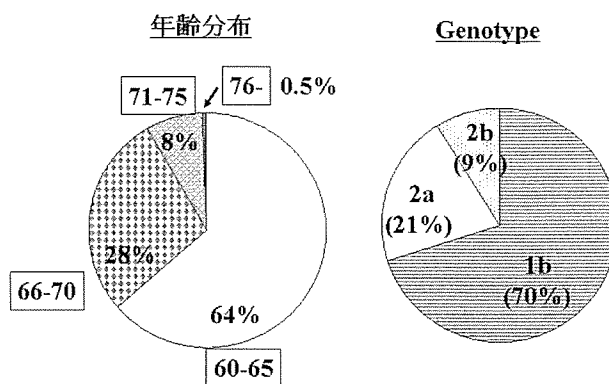
特記すべきことなし。

G. 研究発表

- 1.論文発表  
なし
- 2.学会発表  
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容については特になし。



図、60歳以上インターフェロン投与例の年齢分布とGenotypeの頻度

# 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

分担研究者 沖田 極 社会保険 下関厚生病院 院長

研究要旨：平成14年度より各自治体において肝炎等緊急総合対策の一環として、いわゆる節目検診と節目外検診（要指導者等検診）が行われている。本研究班では肝炎ネットワーク全国ブロック会議が設立され、全国の市町村における「肝炎ウイルスに感染している可能性が極めて高い」と判定された者（要精検者）の二次医療機関受診率について調査を行っている。そこで本年度は平成16年度の検診の要精検者の二次医療機関受診率、受診後何らかの治療を受けた者の割合、治療内容について全国調査を行った。都道府県からの回答率は94%（44県）と良好であったが、政令市からの回答率が31%（4市）で低かった。調査結果（C型、B型の順）は以下の通りであった。要精検者数：13,007人、15,114人、二次医療機関への受診の有無が調査可能であった者の数：6,455（50%）、68,59（45%）、二次医療機関への受診者数：5,282（82%）、5,047（74%）、二次医療機関としていわゆる「かかりつけ医」を受診した者：2,548（48%）、2,490（49%）。また、C型の二次医療機関受診者のうち何らかの治療を受けた者は1,481人（24%）であった。治療内容の内訳は内服薬521（34%）、インターフェロン（IFN）以外の注射薬162（11%）、IFN269（18%）、その他549（37%）であった。要精検者の二次医療機関受診率は高く、平成15年度に比べIFN治療の割合は若干増えたが、依然として約半数は専門医へ受診しておらず、専門医への受診率向上が課題と考えられた。

#### 共同研究者

豊田成司	札幌厚生病院 副院長
鈴木一幸	岩手医科大学第一内科 教授
熊田博光	虎の門病院肝臓科 部長
各務伸一	愛知医科大学第一内科 教授
林 紀夫	大阪大学大学院医学研究科 教授
恩地森一	愛媛大学第三内科 教授
坪内博仁	宮崎医科大学第二内科 教授
日野啓輔	山口大学医学部保健学科 教授

#### B 研究方法

##### 調査方法

全国の都道府県および政令市の担当部署へ以下の調査項目を含む調査票を送付し、各市町村への調査を依頼した。調査項目は①都道府県又は政令市名、②都道府県下市町村数、③調査が可能であった市町村数、④ ③の②に対する割合、⑤検診での要精検者数、⑥要精検者のうち二次医療機関への受診の有無が把握できた者の総数、⑦二次医療機関受診者数、⑧ ⑦の⑥に対する割合（二次医療機関受診率）、⑨ ⑦のうち二次医療機関が専門医でなくかかりつけ医であった数、⑩二次医療機関受診者のうち何らかの治療を受けた者の総数、⑪治療が開始された場合、1.経口薬、2.インターフェロン(IFN)以外の注射薬、3. IFN、4.その他とし、①から⑨を調査必須項目とした。

#### A. 研究目的

平成14年度より各自治体において肝炎等緊急総合対策の一環として、いわゆる節目検診と節目外検診（要指導者等検診）が行われている。本研究班では肝炎ネットワーク全国ブロック会議が設立され、全国の市町村における「肝炎ウイルスに感染している可能性が極めて高い」と判定された者（要精検者）の二次医療機関受診率について調査を行っている。そこで本年度は平成16年度の要精検者の二次医療機関受診率、受診後何らかの治療を受けた者の割合、およびその治療内容についての調査を行った。

## C 研究結果

### 1) 回答率

調査回答が得られたのは大阪府、愛知県、奈良県を除く 44 都道府県および大阪市、京都市、神戸市、福岡市の 4 政令市であった。各都道府県において調査が可能であった市町村数の割合は 6 県を除いて 100%であり、これ以外の県でも 80%以上と全体に高率であった。

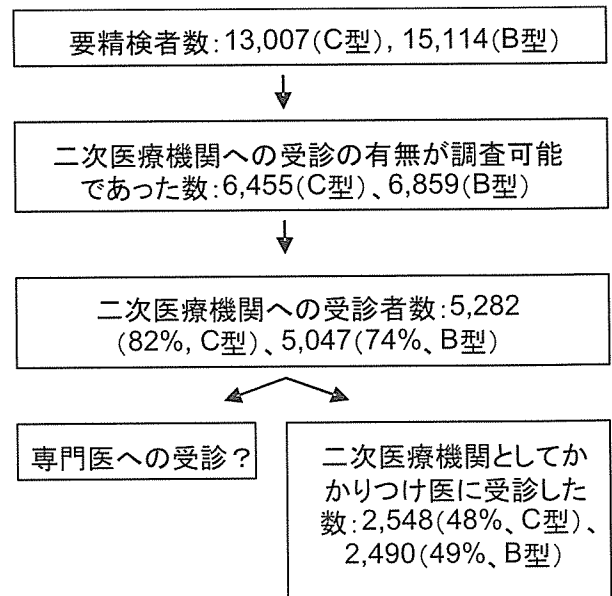
### 2) 要精検者の二次医療機関受診率 (図 1)

#### C 型肝炎ウイルス

政令市を除く各都道府県のアンケート調査から得られた節目検診、節目外検診を併せた要精検者数は 13,007 人であり厚生労働省の発表による要精検者数 (都道府県のみ) 14,972 人の 87%を占め比較的広範囲にわたる調査であったと考えられる。二次医療機関受診の有無が調査可能であった数は 6,455 人 (50%) であった。このうち二次医療機関受診者数は 5,282 人 (82%) で高い受診率と考えられた。しかし、二次医療機関として肝臓専門医でなく、いわゆるかかりつけ医を受診した要精検者数は 2,548 人 (48%) にのぼった。

#### B 型肝炎ウイルス

アンケート調査から得られた節目検診、節目外検診を併せた要精検者数は 15,114 人であり厚生労働省の発表による要精検者数 (都道府県のみ) 16,913 人の 89%を占め、C型同様回答率は高かった。二次医療機関受診の有無が調査可能であった数は 6,859 人 (45%) であった。このうち二次医療機関受診者数は 5,047 人 (74%) で、C型に比べるとやや低い受診率であった。二次医療機関として肝臓専門医でなく、いわゆるかかりつけ医を受診した要精検者数は 2,490 人 (49%) にのぼった。以上の結果を図 1 に示す。



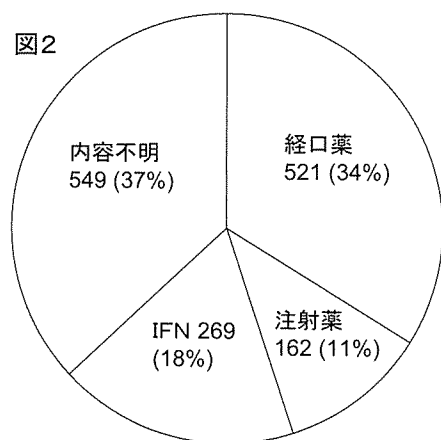
### 3) 二次医療機関での治療の内訳

C 型肝炎ウイルス検診については可能な範囲で治療内容について調査を行った。二次医療機関受診者の中で何らかの治療を受けた者の数は 1,481 人 (1,481/5,282、28%) であった。治療の内訳は図 2 に示す通りで、経口薬が 521 人 (34%)、強力ネオミノファーゲン C 等のインターフェロン (IFN) 以外の注射薬が 162 人 (11%)、IFN が 269 人 (18%)、内容不明が 549 人 (37%) であった。昨年度の本調査では何らかの治療を受けた二次医療機関受診者のうち IFN を受けた割合は 13%であったので、やや IFN 治療を受ける割合が上昇したのかもしれない。

### 4) 各都道府県における健康教育・健康相談の参加率と二次医療機関受診率との関係

厚生労働省より発表された各都道府県の健康教育・健康相談の参加延べ人数をその人口で補正したもの (すなわち県民 1 人あたりが受ける平均参加回数) と各都道府県の C 型肝炎ウイルスに関する二次医療機関受診率との関係について検討を行ったが、両者の間には相関を認めなかった。

図2



#### D 考察

今年度でこの二次医療機関受診率の全国調査は3年目を迎える。都道府県別の回答率は昨年より1県多い44都道府県(94%)に上昇した。しかし、政令市からの回答率は昨年同様に4市と低かった。何れも大都市圏であり都市部での二次医療機関受診率把握のためには政令市の調査が不可欠であり、今後の検討課題と考えられた。

今回のアンケート調査による要精検者はC型が13,007人、B型が15,114人であり厚生労働省の発表による各々の要精検者数の87%、89%を占め全国の肝炎ウイルス検診要精検者の大部分を占める調査対象であったと考えられる。しかし、二次医療機関受診の有無が調査しえたのはC型要精検者の50%、B型要精検者の45%であり、昨年とほぼ同様であった。個人情報保護の観点からも聞き

取り調査では限界があり、肝炎ウイルス検診と連動した二次医療機関受診調査システムの構築が急務と考えられた。

二次医療機関受診率はC型82%、B型74%で高い受診率であったが、その約半数は肝臓専門医ではなくいわゆるかかりつけ医への受診であった。この傾向も昨年と同様であった。各都道府県で行われている健康教育・健康相談の人口1人当たりの参加回数と二次医療機関受診率に明らかな相関関係を認めなかった点は、今後の肝炎検診啓蒙活動を行っていくうえで示唆に富んでおり、啓蒙活動の内容について更なる検討が必要と考えられた。

治療を受けた要精検者は二次医療機関受診者の28%であったが、今回のアンケート調査も「治療の有無を確認しえた要精検者数」は把握されていないので、残り72%が治療を受けなかったとは断定できず、実際には治療を受けた要精検者はこれより多いと判断すべきである。C型慢性肝炎の第一選択治療であるIFN治療施行率は今年が18%で昨年の13%より上昇した。今後は要精検者が一度は肝臓専門医を受診するようなシステム、あるいは病診連携等を推進していく必要があると考えられる。

#### E 健康危険情報

特記すべきことなし。



# 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）

## 共同研究報告書

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  
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

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；1988年にHBVワクチンが母子感染防止として全国で施行されてから母親から幼児への新規感染が00%まで減少しておりわが国では、将来B型慢性肝炎患者も撲滅されると思われていた。近年国際社会への進出やグローバル化に伴い2000年以降成人後のB型肝炎ウイルスによる急性肝炎患者の発生が増加傾向をきたしている。従来、成人後の急性肝炎は、一過性の感染で治癒する患者がほとんどで稀に劇症化をきたし死へ転帰するとされ成人後に慢性化することはないと考えられてきた。しかし、我々の研究で急性肝炎患者が慢性化をきたし慢性肝炎へ進展している症例が存在することが判明した。このため将来わが国の新規の慢性肝炎・肝硬変・肝細胞癌の発生患者を防止するためにも今回は、まず日本における急性肝炎の現状について多施設共同研究を行った。全国で408例の急性患者数が存在し治癒した症例は、369例（90.4%）で慢性化（HBs抗原が6ヶ月以上持続陽性）した症例は、26例（6.4%）も存在した。一方、移植・劇症化した症例は、13例（3.2%）であった。HBV genotype別にみるとAが最も多く12例（14.6%）、Bが2例（5.4%）、Cが9例（4.8%）、Dが1例（10%）と日本株でないHBV Genotype Aが最も多く慢性化をきたしていた。慢性化した26例の慢性化後の治療は、Lamivudine・インターフェロン（IFN）治療により6例（37.5%）にHBs抗原の消失が認められていた。以上から今後益々日本の国際社会が進むにつれ日本に存在しなかったHBV Genotype AというB型肝炎ウイルスが蔓延し感染者が増加することが予測された。また、B型急性肝炎と診断された場合は、HBV genotypeの確認が慢性化を考慮する因子として大切であると考えられた。

### 実態調査協力施設

虎の門病院肝臓科・山口大学医学部消化器病態内科学・信州大学医学部第2内科・愛媛大学医学部第3内科・川崎医科大学附属川崎病院肝臓病センター・京都府立医科大学第3内科・武蔵野赤十字病院消化器科・広島大学大学院分子病態制御内科学・大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学・大阪市立大学肝胆膵病態内科学・東京大学医学部感染症内科・名古屋市立大学大学院臨床分子内科・久留米大学医学部第2内科

### A. 研究目的

1. 近年増加傾向をきたしているB型急性肝炎の実態を全国調査しHBV genotype別に慢性化率を

検討するとともに慢性化例の治療効果についても検討した。

### B. 研究方法

I、左記施設においてB型急性肝炎の実態調査を行った。調査項目は以下の5項目である。

- (1) 全国におけるB型急性肝炎症例の把握
- (2) B型急性肝炎におけるHBV genotypeの頻度と予後
- (3) HBV genotype別にみたB型急性肝炎からの慢性化率
- (4) B型急性時期における治療の関与
- (5) 慢性化例における慢性時期における治療歴とその治療効果

## C. 研究結果

### 1) 急性肝炎と診断された 408 例の背景(表 1)

各施設より集められた 408 症例の背景について解析した。男性 305 例、女性 103 例で、年齢は、中央値 32 歳 (11 歳から 84 歳)、問診による家族歴無しは、317 例(77.7%)、初診時の ALT 値は、1716IU/L(10-15282)、T-Bil 値は、5mg/dl(0.6-36)であった。HBV DNA 量は、Ampicor 法では、4.3Log copy /ml(<2.6->7.6)、TMA 法では、5.1(<3.7->8.8)、HBeAg 陽性 252 例 (68.3%) であった。

### 2) a. HBV genotype の頻度(図 1)

HBV genotype を測定しえた 321 例の HBV genotype の頻度は、Genotype A 82 例 (26%) , Genotype B 37 例 (12%) , Genotype C 187 例 (58%) , Genotype D 10 例 (3%) , Genotype E 1 例 (0.3%) , Genotype F 4 例 (1.2%) , typing 不能 34 例(11%)であった。

### b. 急性肝炎の予後(表 2)

急性肝炎 408 例中治癒した症例は、369 例 (90%) であった。しかし、慢性化をきたした症例は、26 例 (6%) 認められた。その他として劇症化など 13 例 (3%) であった。

### 3) HBV Genotype 別にみた急性肝炎の予後(図 2)

Genotype A: 治癒 70 例(85%), 慢性化 12 例 (15%). Genotype B: 治癒 34 例(92%), 慢性化 2 例(5%) 劇症化 1 例(3%). Genotype C: 治癒 173 例(93%), 慢性化 9 例(5%) 劇症化 5 例 (3%). Genotype D: 治癒 9 例(90%), 慢性化 1 例 (10%) であった。

### 4) 急性肝炎時の治療(表 3)

急性肝炎時に Lamivudine, PSL, IFN, SNMC, UDCA などの治療された症例は、154 例 (38%) であった。治療法別には、Lamivudine 71 例, PSL 8 例, IFN 3 例, SNMC 48 例, UDCA 3 例, 抗ウイルス製剤の併用 3 例, その他(GI.PE.FFP) など 18 例であった。急性肝炎時の治療薬は、Lamivudine が 46%と最も多くついで SNMC 31%であった。

### 5) a. 急性肝炎時の治療歴からみた慢性化率(表 4)

急性肝炎時に治療がなされていない 254 例から慢性化した症例は、13 例(5%)であり急性肝炎時に治療を受けていた 154 例からの慢性化した症例は、13 例 (8%) であり、急性肝炎時の治療の有無に関係なかった。急性肝炎時に治療を受けていた 13 例の治療法は、Lamivudine 2 例(3%), PSL 1 例(13%), SNMC 8 例(17%), UDCA 1 例(33%), 抗ウイルス製剤の併用 1 例(33%)であった。

### b. 慢性化後の治療歴および治療効果(表 5)

慢性化後に治療をうけた症例は、16 例 (62%) であり、治療法別では、Lamivudine 3 例、IFN 11 例, SNMC 1 例, UDCA 1 例であった。このうち治療後 HBs 抗原が消失して治癒した症例は、6 例(38%)で Lamivudine 2 例、IFN 4 例であった。これら 6 例の HBV Genotype は、Ba 1 例、C5 例であった。

一方、HBs 抗原持続陽性のままでまったく治療が無効であった症例は、7 例(44%)

e 抗原は陰性化し ALT 値正常で経過している症例は、3 例(19%)であった。

## D. 考察

近年の国際社会への進出やグローバル化に伴い 2000 年以降成人後の B 型肝炎ウイルス性急性肝炎患者の発生が増加傾向をきたしており従来急性肝炎は、治癒するか劇症化をきたすかのいずれかで慢性化しないとされてきた。しかし、近年になり成人後 B 型肝炎ウイルスに感染し急性肝炎を発症後慢性化をきたす症例が報告されている。そこで今年度 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では、新規の B 型肝炎患者の推移とその治療の実態として HBV genotype 別にみた急性肝炎からの慢性化の検討を行った。

急性肝炎では Genotype A が 26%と慢性肝疾患 (全国 2%) に比し優位に多く認められた。この HBV Genotype A は、欧米・西アフリカ・フィリピ

ンに多く認められている HBV genotype であり、我が国では、HBV の Genotype は、B, C が主であり 1980 年以前は認められていなかった HBV genotype である。

さらに今回の全国的な調査により成人後急性肝炎から慢性化した症例は、6%に認められた。この HBV genotype は、Genotype A が 14.6%と他の HBV genotype より慢性化が高率であった。一旦慢性化した症例に対して抗ウイルス製剤の Lamivudine と IFN 投与を施行したところ HBs 抗原消失は、6 例 38%（自然経過においては、1.6%）に認められ持続感染を防止できた。このことから慢性化しても早期に抗ウイルス製剤投与を施行することが大切であると思われた。

#### E. 結論

今年度は新規の B 型肝炎患者の推移とその治療の実態を HBV genotype 別に急性肝炎からの慢性化の検討を行った。我が国でも成人後の B 型急性肝炎から慢性化する症例が、26 例(6%)存在し慢性化率では、HBV Genotype A が、12 例(15%)と最も高率であった。B 型急性肝炎の遷延例及び重症化例への Lamivudine や IFN の短期投与は、有効であることから、特に Genotype A の急性肝炎で遷延化をきたすと思われる場合は、早期に Lamivudine や IFN 投与をすることが将来、我が国での新規の慢性肝炎発症の防止になると考えられた。以上から B 型急性肝炎の診察時には、HBV genotype の測定が必要であると思われた。

#### 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

1) Suzuki Y, Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, Hosaka

T, Sezaki H, Someya T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Matsuda M, Watahiki S, Sato J, Kumada H. Persistent of acute interferon with hepatitis B virus genotype A and treatment in Japan. Journal of Medical Virology 2005; 76: 33-39.

- 2) Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, Suzuki Y, Hosaka T, Sezaki H, Someya T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Matsuda M, Watahiki S, Sato J, Kumada H. Virological differences between the patients infected with subtypes Ba and Bj of hepatitis B virus genotype B. Journal of Gastroenterology and Hepatology 2005; 20: 570-576.
- 3) Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, Suzuki Y, Hosaka T, Sezaki H, Someya T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Matsuda M, Watahiki S, Sato J, Kumada H. Clinical and virological outcomes of patients chronically infected with hepatitis B virus genotype A in Japan. Journal of Medical Virology 2006; 78: 60-67.
- 4) Yotsuyanagi H, Okuse C, Yasuda K, Orito E, Nishiguchi S, Toyoda J, Tomita E, Hino K, Okita K, Murashima S, Sata M, Hoshino H, Miyakawa Y, Iino S. Distinct geographic distributions of hepatitis B virus genotypes in patients with acute infection in Japan. J Medical Virology 2005; 77: 39-46.

##### 2. 学会発表

- 1) 小林万利子、熊田博光 1976 年から 2003 年までの日本人の HBs 抗原陽性患者の変遷 第 41 回日本肝臓学会総会 肝臓 2005; Supplement(1) 46: A83.
- 2) 小林万利子、熊田博光 HBV genotype 別にみた Lamivudine 投与例の検討 第 9 回日本肝臓学会大会 肝臓 2005; Supplement(1) 46: A385.

#### 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。

表1. HBV陽性急性肝炎と診断された408例

男性:女性	305:103
年齢 (歳)	32 (11 - 84)
問診による家族歴	無し 317例 (77.7%)
初診時 ALT (IU/L)	1716 (10 - 15282)
初診時 T-Bil (mg/dl)	5 (0.6 - 36)
初診時HBV DNA	
Amplacor法 (Log copy /ml)	4.3 (<2.6 - >7.6)
TMA法 (LGE/ml)	5.1 (<3.7 - >8.8)
初診時HBeAg陽性	252/369 (68.3%)

図1. HBV Genotypeを測定しえた321例のHBV Genotypeの頻度

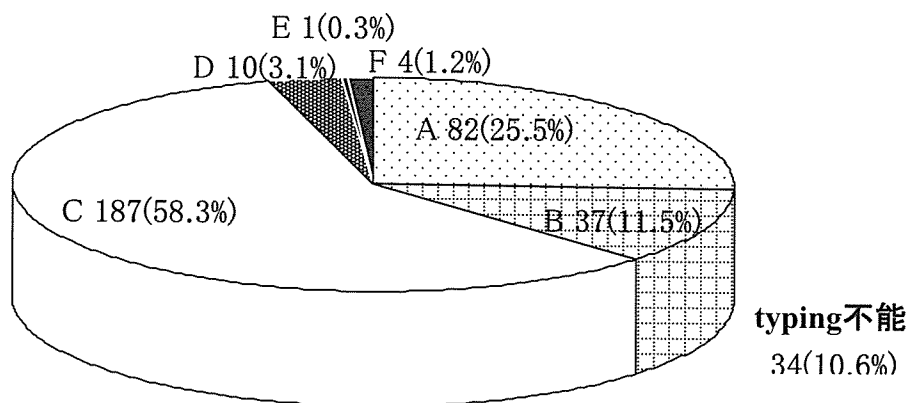


表2. 急性肝炎408例の予後

治癒	369例 (90.4%)
慢性化	26例 (6.4%)
その他	13例 (3.2%)
移植	2 (0.5%)
劇症化	1 (0.2%)
死亡	5 (1.2%)
不明	5 (1.2%)

図2. HBV Genotype別にみた急性肝炎の予後

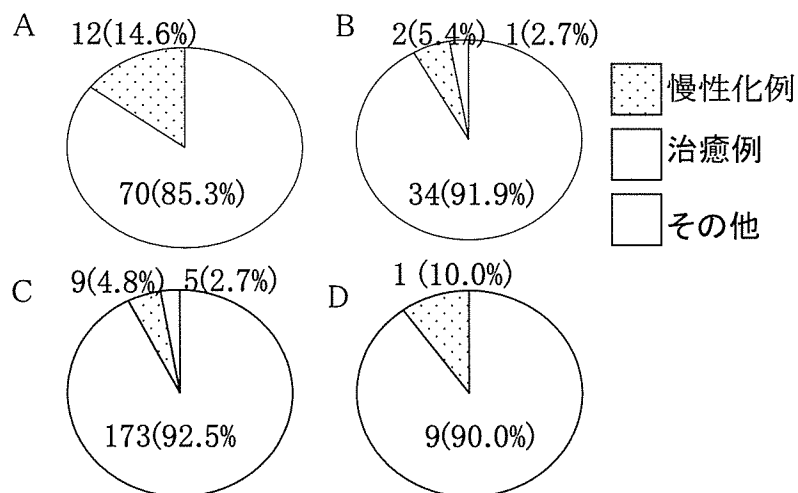


表3. 急性肝炎時の治療

急性肝炎時の治療	治療法	例数
有り 154例 (37.7%)	Lamivudine	71例
	PSL	8例
	IFN	3例
	SNMC	48例
	UDCA	3例
	抗ウイルス製剤の併用	3例
	その他 (GI・PE・FFPなど)	18例

表4. 急性肝炎時の治療歴からみた慢性化率

急性肝炎時の治療の有無	慢性化率	治療法
無し 254例 (62.3%)	<u>13例(5.1%)</u>	
有り 154例 (37.7%)	<u>13例(8.4%)</u>	Lamivudine 2/71例(2.8%)
		PSL 1/8例(12.5%)
		IFN 0/3(0%)
		SNMC 8/48例(16.7%)
		UDCA 1/3例(33.3%)
		抗ウイルス製剤の併用 1/3例(33.3%)
		その他 (GI・PE・FFPなど) 0/18(0%)

表5. 慢性化26例の慢性化後の治療歴

慢性化後の治療の有無		治療法	治療効果			
無し	4例 (15.4%)		HBs抗原 消失	HBs抗原持続陽性 e抗原陰性化 ALT値正常	無効	
有り	16例 (61.5%)	→ Lamivudine	3例	→ 2例	0	1例
		IFN	11例	→ 4例	2例	5例
不明	6例 (23.1%)	SNMC	1例	→ 0	0	1例
		UDCA	1例	→ 0	1例	0
			合計	6例	3例	7例
				(37.5%)	(18.8%)	(43.8%)

# 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

### 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

分担研究者 清澤 研道 信州大学医学部消化器内科 教授

研究要旨:近年、免疫抑制剤、抗腫瘍化学療法施行中・後に急性 B 型肝炎を発症する de novo B 型急性肝炎による死亡例の報告がされている。本邦における本疾患の発生頻度、重症度、予後などを検討するため、日本肝臓学会認定施設 90 施設との共同研究を行なった。2000 年から 2004 年の間に診療した全ての de novo B 型急性肝炎と通常の急性 B 型肝炎の症例数、劇症化した症例数、死亡者数についてアンケート調査を行った。収集された 1239 名中、de novo B 型急性肝炎発症例は 55 名、急性肝炎は 1184 名であった。劇症肝炎発症例は前者で 15 名 (27.4%)、後者で 88 名 (7.4%) を占めており、de novo B 型急性肝炎群で有意に劇症化率が高かった ( $P < 0.0001$ )。さらに、劇症化した症例の死亡率は de novo B 型急性肝炎群では全例 100%、急性肝炎群では 88 名中 39 名 (44.3%) であった。以上より de novo B 型急性肝炎は劇症化する率が高く、劇症化した症例は全例死亡しており、第二次調査を行いウイルス学的・臨床病態的特徴を見出し、予防法・治療法を確立し、提言する必要がある。

#### 共同研究者

梅村武司 信州大学医学部消化器科 医員  
熊田博光 虎の門病院 副院長  
参加施設 日本肝臓学会認定施設

性化する機序を解明し、予防法・治療法を確立することである。

#### B. 研究方法

全国疫学調査を行い de novo AHB の発生数と急性 B 型肝炎における de novo AHB の頻度、重症度、死亡率を明らかにするため、日本肝臓学会認定施設 230 病院に 2000 年から 2004 年の間に診療した全ての de novo AHB と急性 B 型肝炎の症例数、劇症化した症例数、死亡者数についてアンケートで回答を依頼した。

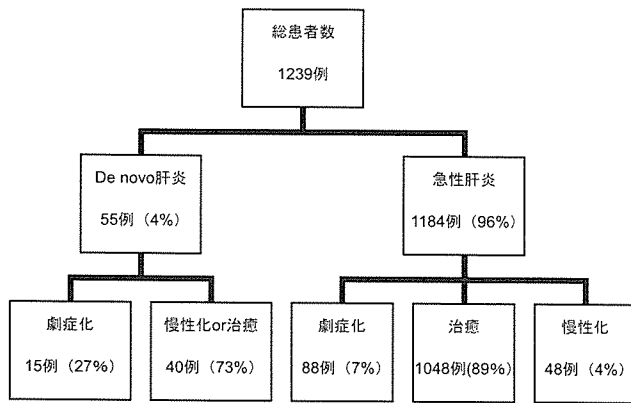
#### C. 研究結果

1) 急性 B 型肝炎症例における de novo AHB の割合 230 施設中 90 施設 (39%) からアンケートの返答があった。総患者数は 1293 例で、内訳は de novo AHB 55 例 (4%)、残りの 1184 例 (96%) は通常の急性 B 型肝炎であった。(図 1) De novo AHB 55 例のうち 15 例 (27%) で劇症化していた。急性肝炎 1184 例のうち 89% は治療していたが 88 例 (7%) で劇症化していた。

#### A. 研究目的

de novo B 型急性肝炎 (以下 de novo AHB) とは HBs 抗原陰性、HBc 抗体陽性/HBs 抗体陽性者で血液悪性疾患、膠原病あるいは移植を要する疾病のため副腎皮質ホルモンなど免疫抑制剤、抗腫瘍化学療法を施行中・後に急性 B 型肝炎を発症するものを言う。発症すると重症・劇症肝炎となり死に至ることが多く注意を要する病態である。元来日本人には HBc 抗体陽性者は人口の 20% 近くに陽性といわれ、また治療法の進歩により免疫抑制療法を受ける機会も多くなっている。よって、あらゆる分野の臨床医がこのような治療をする上で de novo AHB の存在を知っておかなければならないが、今までわが国において本疾患の発生頻度、重症度、予後などを系統的な調査が行なわれたことはない。また発生機序に関わるウイルス学的・臨床病態研究はもちろん、予防法、治療法の提言もなされていない。以上から本研究の目的は、①本疾患の全国的調査を行い、de novo AHB の頻度、劇症肝炎頻度、死亡率を明らかにし、②ウイルス学的・臨床病態的特徴を見出し、B 型肝炎ウイルス (HBV) の再活

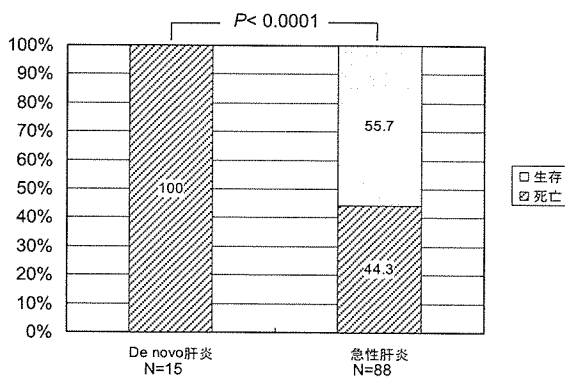
図1. 全急性B型肝炎におけるde novo AHBの割合と劇症化した症例の割合



2) de novo AHB における劇症肝炎の割合と劇症肝炎例の死亡率の検討

劇症化した症例は de novo AHB で 55 例中 15 例 (27.3%)、急性肝炎では 1184 例中 88 例 (7.4%) と統計学的に de novo AHB で有意に劇症肝炎を発症する症例が多いことが分かった ( $P < 0.0001$ )。さらに、劇症化した症例の中で予後が不良 (死亡例) であった症例数の割合について検討した (図2)。de novo AHB 症例では劇症肝炎を発症した 15 例中全例死亡していた。急性肝炎の劇症化例は 88 例中 39 例 (44%) で死亡していた。以上より劇症化した de novo AHB 群では全例死亡していることと統計学的に有意に予後不良であることが判明した。

図2. 劇症肝炎発症例中死亡した症例数の比較



D. 考察

血液疾患の移植療法後に de novo AHB が発症したという症例が散発的に報告され、中には劇症肝炎を引き起こし死亡した例も含まれている。従来、HBs 抗原陰性、HBc 抗体陽性、HBs 抗体陽性の場合、臨床的には急性肝炎から治癒した状態と考えられていた。しかし、最近の知見ではこれらの患者の肝臓内から HBV DNA、HBV の増殖を証明する cccDNA の存在

が証明されている。よって、治癒したと考えられていた患者が免疫抑制状態に陥り、HBV DNA の再活性化が引き起こされ肝炎を発症する状態が de novo AHB である。よって、de novo AHB という病態があることを肝臓専門家のみならず広く臨床家が知る必要がある。よって、de novo AHB が本邦においてどのくらいの頻度で発生するのか調査し、その特徴を検討することは非常に意義がある。今回、日本肝臓学会認定 90 施設の協力を得て多施設共同研究を行い総計 1293 名の症例が収集された。

今回の第一次全国調査では de novo AHB は新規急性 B 型肝炎症例の約 4% (55 名) を占めていた。通常の急性 B 型肝炎 (7%) と比較して de novo AHB (27%) は劇症肝炎を発症する割合が統計学的に有意に高かった ( $P < 0.0001$ )。さらに、de novo AHB の中で劇症肝炎を引き起こした 15 症例は全例が経過中に死亡していた。以上の第一次調査の結果から de novo AHB の患者背景、ウイルス学的特徴、臨床病態的特徴について第二次調査で検討する必要があると考えられた。

E. 結論

今後、第二次調査を行いウイルス学的・臨床病態的特徴を見出し、予防法・治療法を確立し、提言する必要がある。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 学会発表
2. 論文発表

Umemura T, Wang RY, Schechterly C, Shih JW, Kiyosawa K, Alter HJ. Quantitative analysis of anti-hepatitis C virus antibody-secreting B cells in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2006 Jan;43(1):91-9.

Misawa N, Matsumoto A, Tanaka E, Rokuhara A, Yoshizawa K, Umemura T, Maki N, Kimura T, Kiyosawa K. Patients with and without loss of hepatitis B virus DNA after hepatitis B e antigen seroconversion have different virological characteristics. *J Med Virol*. 2006;78:68-73.

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）

## 共同研究報告書

### 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

分担研究者：山田剛太郎 川崎医科大学附属川崎病院 肝臓・消化器病センター長

研究要旨：B 型慢性肝疾患を対象とした IFN の長期投与例とラミブジン(LAM)投与例(短期/長期)をもとに、年齢別にみた抗ウイルス療法の治療効果を検討した。35 歳未満の B 型慢性肝炎における IFN の長期投与(24 週以上)は短期投与(24 週未満)に比して、著効率が高かった。35 歳未満の HBe 抗原陽性 B 型慢性肝炎に対する IFN 長期投与と LAM 短期投与の比較では、IFN 長期投与が勝っているが(31.1% VS 17.9%)、LAM 短期投与例の症例数が少なく、統計学的な有意差は見られなかった。LAM 長期投与は 35 歳未満が著効率 52.5%、35 歳以上が 54.1%でいずれも効果がみられた。したがって 1) 35 歳未満の HBe 抗原陽性例では IFN の長期間歇投与または LAM 短期投与が原則と考えられた。2) 35 歳以上の症例には、LAM の長期投与が原則と考えられた。

#### 共同研究者

新山豪一 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部長  
川中美和 川崎医科大学附属川崎病院 肝臓・消化器病センター内科医長

#### A. 研究目的

B 型慢性肝疾患を対象とした IFN の長期投与例とラミブジン(LAM)投与例(短期/長期)をもとに、年齢別にみた抗ウイルス療法の治療効果を検討した。

#### B. 研究対象と方法

IFN 投与は 705 例に行われ(IFN 投与終了後の平均観察期間は約 6 年)、治療終了後 12 ヶ月後の治療効果が判定可能であったのは 337 症例であった。337 例の背景は平均年齢 31.9±8.8 歳(35 歳未満 256 例、35 歳以上 81 例)で、男性が 256 例と多かった。家族歴有り 256 例、無し 78 例。Staging は F0/1/2/3/4 : 0/67/130/73/22 例、Grading は A0/1/2/3/4/110/127/30 例、Genotype は A/B/C/その他:9/10/259/2 例であった。使用した IFN は nIFN α (174 例)、IFN α 2a (80 例)が多く、投与方法は間歇投与が主体であった。IFN 総投与量は 450±446.4MU で、投与期間は 24 週未満の短期が 137 例(40%)、24~48 週の長期が 123 例(36%)、48 週

以上の長期が 77 例(22%)であった。HBV-DNA は 7LGE 未満が 72 例、7LGE 以上が 143 例(治療前測定例)、AST128±82.8、ALT225.0±223.8、HBe 抗原陽性例は 281 例で約 85%であった。

一方 LAM は 1108 例に行われ、経過観察が可能であった症例は短期投与(1 年以内)99 例、長期投与 890 例であった。年齢は短期投与 39.3±11.6 歳、長期投与 47.4±12.2 歳と長期投与例が有意に高かった(P<0.0001)。また HBe 抗原陽性例が、短期投与例で有意に多かった(68 例 VS 494 例、P<0.05)。Staging は長期投与例が、F3、F4 の進行例が多い傾向にあった(F0/1/2/3/4: 短期 1/15/29/25/5 例、長期 4/123/171/177/101)。性別、家族歴、Grading、Genotype、HBV-DNA 量(7LGE 未満/以上: 短期 42/52、長期 431/444)、AST(短期 174.2±235.2、長期 149.6±226.7)、ALT(短期 273.2±331.3、長期 225.6±314.4)には有意差はなかった。

IFN の著効は治療終了後 12 ヶ月後の HBe 抗原の

セロコンバージョン (SC) と ALT の正常化と HBV-DNA が TMA 法で 5LGE 未満とした。LAM の著効は ALT の正常化と HBV-DNA が TMA 法で 5LGE 未満とした。

## C. 研究結果

### 1. IFN 長期投与

IFN 開始時年齢と治療効果 (終了後 12 ヶ月) の比較では、35 歳未満の 5 歳間隔の治療効果はほぼ同率であるが (25 歳未満 14/57 : 24.6%、25 歳以上 30 歳未満 24/104 : 23.1%、30 歳以上 35 歳未満 20/95 : 21.9%)、35 歳以上では (8/81 : 9.9%) と有意に悪くなっていた ( $P < 0.01$ )。したがって、従来からの報告の通り、IFN は 35 歳未満が適応と考えられた。

そこで、35 歳未満の 256 症例について IFN 投与期間と治療効果の比較をみると、短期投与 (24 週未満 13/111 : 11.7%) に比し、長期へと (24 週以上 48 週未満 23/82 : 28.1%  $P < 0.01$ 、48 週以上 22/63 : 34.9%  $P < 0.001$ ) 投与期間が長くなるほど有意に著効率が上昇した。

同様に 35 歳未満で、HBe 抗原陽性の 222 例での IFN 投与期間と治療効果の比較を行っても、短期投与 (24 週未満 8/94 : 8.5%) に比べ長期投与 (24 週以上 48 週未満 20/74 : 27.0%  $P < 0.01$ 、48 週以上 18/54 : 33.3%  $P < 0.001$ ) が有意に著効率が勝っていた。

35 歳未満の HBe 抗原陽性例の内、治療開始前 HBV-DNA 量が測定されている 122 症例での IFN 投与期間と治療効果の比較を行った。

ウイルス量で 7LGE 未満と 7LGE 以上で治療効果を検討した。7LGE 未満の著効例は 24 週未満 2/9 : 22.2%、24 週以上 48 週未満 5/11 : 45.5%、48 週以上 4/4 : 100% であり、7LGE 以上では 24 週未満 5/34 : 14.7%、24 週以上 48 週未満 11/50 : 22.0%、48 週以上 4/14 : 28.6% であった。ウイルス量で分けると 7LGE 未満が 7LGE 以上に比し著効率が高かった (11/24 : 45.8% VS 20/98 : 20.4%)。7LGE 以上では治療期間が長くなると、著効率は高くなっているものの症例数の問題もあり、統計学的な

有意差は得られなかった。

### 2. LAM (短期/長期) 投与における治療効果

LAM 1 年以内短期投与 77 例 (平均約 7.5 ヶ月投与、投与後約 2.8 年経過) と 1 年以上長期投与 828 例 (平均約 3.7 年) における治療効果の比較を行った。短期投与に比し長期投与が有効であった (17/77 : 22.1% VS 446/828 : 53.9%)。長期投与は 35 歳未満が著効率 52.5% (74/141)、35 歳以上が 54.1% (372/687) でいずれも効果がみられた。HBe 抗原陰性例では極めて著効率が高く、35 歳未満で 24/30 : 80%、35 歳以上で 235/345 : 68% であった。

Drug-free の観点から 35 歳未満で HBe 抗原陽性例での LAM 短期投与 (1 年以内) 28 例と、IFN 長期間歇投与 (24 週以上 48 週以内) 61 例の治療効果の比較を行った。IFN 長期間歇投与の治療効果が勝っているが (19/61 : 31.1% VS 5/28 : 17.9%)、LAM 短期例の症例数が少なく統計学的な有意差は得られなかった ( $P = 0.06$ )。ウイルス量で 7LGE 未満と 7LGE 以上で治療効果をみても同様の結果であった。

## D. 考察

B 型慢性肝疾患を対象とした IFN の長期投与例とラミブジン (LAM) 投与例 (短期/長期) をもとに、年齢別にみた抗ウイルス療法の治療効果を検討した。B 型慢性肝炎における IFN の長期投与では短期投与に比して、35 歳未満の症例で著効率が高く、IFN の適応は 35 歳未満の症例と考えられた。35 歳未満の HBe 抗原陽性 B 型慢性肝炎に対する IFN 長期投与と LAM 短期投与の比較では、IFN 長期投与が勝っているが、LAM 短期投与例の症例数が少なく、統計学的な有意差は見られなかった。

B 型慢性肝疾患に対する抗ウイルス療法を、著効率で検討すると、年齢で差がみられた。35 歳未満の若い世代では IFN 長期投与または LAM 短期投与で Drug free 期間があることが望ましい。一方 35 歳以上の症例は難治例が多く、LAM 長期投与が選択されるべきであると考えられた。

E. 結論

- 1) 35歳未満のHBe抗原陽性例ではIFNの長期間投与またはLAM短期投与が原則と考えられた。
- 2) 35歳以上の症例には、LAMの長期投与が原則と考えられた。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 論文発表

なし

H. 知的財産権の出願、登録状況

今回の研究内容については特になし。

共同研究施設

虎の門病院 副院長 熊田博光先生

山口大学医学部 教授

(現 社会保険下関厚生病院 院長) 沖田 極先生

信州大学医学部消化器内科 教授 清澤研道先生

武蔵野赤十字病院消化器科 部長 泉 並木先生

東京大学医学部感染症内科 四柳 宏先生

名古屋市立大学大学院臨床分子内科 講師 折戸悦朗先生

大垣市民病院消化器科 部長 熊田 卓先生

大阪大学大学院医学系研究科分子制御治療学

助教授 竹原徹郎先生

兵庫医科大学内科学肝臓胆膵科 教授 西口修平先生

愛媛大学医学部第3内科 教授 恩地森一先生

広島大学大学院分子病態制御内科学 教授 茶山一彰先生

久留米大学医学部第2内科 教授 佐田通夫先生

大分大学医学部消化器内科 清家正隆先生

## II. 分担研究報告