

原の産生量が減ってくることによる場合が多いと考えられるが、HBs 抗原の認識部位にアミノ酸変異が起こった場合もあるとされており、十分には解明されていない。また、肝炎沈静化が慢性肝疾患のどのステージで起こるかで、背景の肝病変は規定される。従って HBs 抗原低力価陽性の HBV キャリアの中には進展慢性肝疾患例が含まれるはずである。しかし、その頻度や臨床的特徴は十分明らかにされてはいない。

今回の検討から HBV キャリアの約 22% が HBs 抗原低力価の例であり、その 7 割が持続感染例であることが判明した。即ち HBs 抗原陽性例の 6 人に 1 人は低濃度 HBV キャリアであった。

さらに低濃度 HBV キャリアの 7% は進展慢性肝疾患を合併していた。従って B 型肝炎ウイルスキャリアの 1% 前後は進展肝疾患を有する低濃度 HBV キャリアであった。HBs 抗原が低力価の症例を見た場合にも、高力価陽性群と同様に肝病変進展例が含まれていることを十分考えられた。従って HBs 抗原が低力価の症例を見た場合、HBs 抗原高力価例同様、肝病変進展例が含まれていると考えなければいけない。

HBV Genotype の分布は通常慢性肝炎の分布と異なり、Genotype B が多く認められた。Genotype

B は Genotype C に比べて早期に HBe Seroconversion が起こり、肝炎の沈静化が起こりやすい。従って HBs 抗原力価も低下しやすいものと推察することが可能である。この点の検証には多数例での prospective study が今後必要である。

E. 結論

B 型肝炎ウイルスキャリアの 6 分の 1 は HBs 抗原低力価の症例であるが、進展慢性肝疾患の合併率は通常の HBV キャリアと同等あるいはそれ以上であり、慎重な評価・経過観察が必要である。

F. 健康危険情報

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

なし

C型慢性肝炎に対する PEG-IFN α 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

分担研究者 沖田 極 社会保険下関厚生病院 院長

研究要旨：C型慢性肝炎に対する PegIFN α 2b/Ribavirin（ペグイントロン+レボトール）併用 48 週間投与が保険認可され、Genotype 1 かつ高ウイルス例に対しても 50% にウイルス排除が可能になったが、その最大の合併症である貧血のため、約 20% が中止に追い込まれている。減量を最小限にし、投与期間を維持できれば、更なる著効率の上昇が予測されるため、貧血予防は重要であると考えられる。

われわれは、併用療法時にビタミン C&E を投与したが、貧血を抑制するまでに到らなかった。一方で、赤血球膜形態維持に重要なエイコサペンタエン酸(EPA)の減少は抑制されていた。今回ビタミン C&E に EPA を併用し、貧血が抑制できるか否かを再検討することとした。投与例 (n=14), 非投与例(n=16)において、貧血低下 (Δ Hb) の平均値は、投与 12 週目にて有意に抑制した (2.5 vs 3.5 ;p<0.05)。また、投与前の酸化ストレスの指標として、尿中 8ohdg を測定したところ、その値が高い程、貧血が進行し易く、併用療法時の貧血が、酸化ストレスに深く関わっていることが予想された。現在進行中であるが、中止、減量例には有意差がなく、更なる追跡検討が必要である。

共同研究者

是永匡紹 山口大学医学部消化器病態内科学

坂井田功 山口大学医学部消化器病態内科学
教授

日野啓輔 山口大学医学部病態検査学 教授

A. 研究目的

C型慢性肝炎に対する IFN α 2b/Ribavirin (IFN/R) 併用療法は、本邦においても 2002 年 12 月の保険適応以来 4 万人以上の患者に使用され、その有用性は高く評価されている。しかしその反面、貧血による副作用のため約 30~40% の患者で投与薬剤の減量、休薬さらには 10% が投与中止に至っており、この貧血に対する方策を講じることが、治療効果を高めるためにも重要な課題となっている。

McHUTCHISON らは C 型慢性肝炎患者 1, 215 例における検討結果から、薬剤の減量を行っても投与期間を十分確保することにより高い SVR 率が得られることを明らかにし、本併用療法では如何に投与中止せずに治療を完遂することが重要である

かを示唆している。

一方 Ide らは、血液レオロジー改善作用、すなわち赤血球変形能の改善が Ribavirin 使用時の貧血抑制に有効ではないかとの考えから、エイコサペンタエン酸 (EPA) を併用投与した Pilot study の研究報告を行った。エイコサペンタエン酸は魚類等に多く含まれる ω -3 系の炭素数 20、二重結合 5 の高度不飽和脂肪酸であり、高脂血症や動脈硬化症に広く用いられている。結果として、IFN/R 併用療法開始後、貧血の出現した患者に EPA を投与することにより、貧血の改善効果がもたらされる可能性が示唆されたとしている。

さらに我々は、IFN/R 併用療法時、VitaminE/C を併用投与した時の赤血球膜の脂肪酸変化に関する検討を行った。その結果、VitaminE/C 投与群では非投与群に比し、赤血球膜の EPA の低下が有意に抑制されていることを明らかにした(図 1)。貧血との相関関係は顕著ではなかったが、EPA の低下が貧血に何らかの影響を与える可能性を示唆している。

Genotype 1 かつ高ウイルス量の C 型慢性肝炎患

者を対象に、PEG-IFN α 2b/Ribavirin (PEG/R) 48週投与群と IFN/R 48週投与群との有効性と安全性の比較検討が行われ、IFN/R 群に対する PEG/R 群の非劣性が検証された。しかしながら IFN/R 群、PEG/R 群とも投与中止率はそれぞれ約 20%であり、中止理由としてはヘモグロビン減少が最も多くなっている。

そこで今回、PEG-IFN α 2b/Ribavirin 併用療法開始当初から VitaminE/C ならびに EPA を投与し、Ribavirin によるヘモグロビン減少を抑制することにより、治療完遂症例を増やすことを目的として研究を行うこととする。

赤球膜 EPA 濃度[mol%]

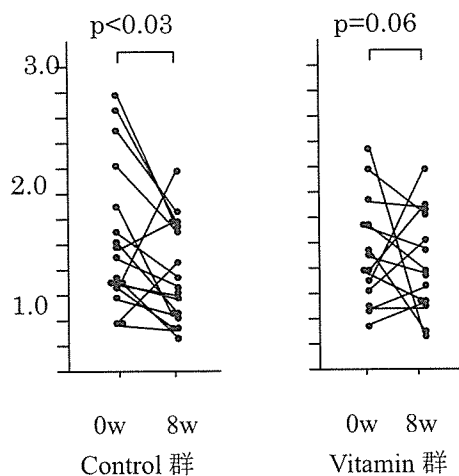


図1 ビタミン投与にて赤血膜の EPA 濃度の減少が抑制される。

B 研究方法

1. PegIFN-Ribavirin 併用療法を希望される患者より同意を取得後、封筒法にて非投与群 (control 群)、投与群 (Vitamin+EPA 群) に無作為に割り付け、貧血の変化 (Δ Hb) と投与完遂率を比較検討する。

2. 投与前後の酸化ストレスマーカー(尿中 8-OhDG)を測定し、貧血との相関、ウイルス排除との相関を検討する。

C 研究結果

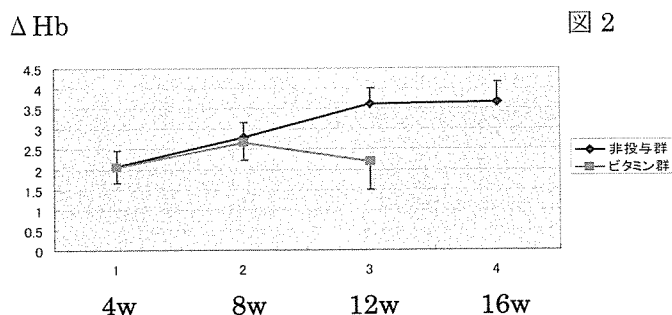
1) 登録症例は、60例。そのうち解析可能例は control 群 16例、Vitamin+EPA 群 14例で

あり、背景に有意な差を認めず、貧血の指標とされる全身クリアランス比にも違いを認めなかった(表1)。

表 1

	Control 群	Vitamin+EPA 群	
Number	16	14	N.S.
Sex(M/F)	9/7	8/6	N.S.
Age	55.4 \pm 3.3	57.2 \pm 2.9	N.S.
Weight	61.3 \pm 2.9	60.2 \pm 2.5	N.S.
CL/F	12.1 \pm 1.4	13.1 \pm 1.4	N.S.
8ohdg	0.12 \pm 0.01	0.13 \pm 0.01	N.S.
Rib/weight	11.8	11.6	N.S.
減量	3	3	N.S.

2) ビタミン+EPA 投与群では、投与 1 2 週目において、貧血の進行を抑制した(図 2)。



3) 投与 8 週間後の貧血の進行は、投与前の尿中 8ohdg 値と正の相関があった(図 3A)。ビタミン投与にて、その相関は、減少していた(図 3B)。

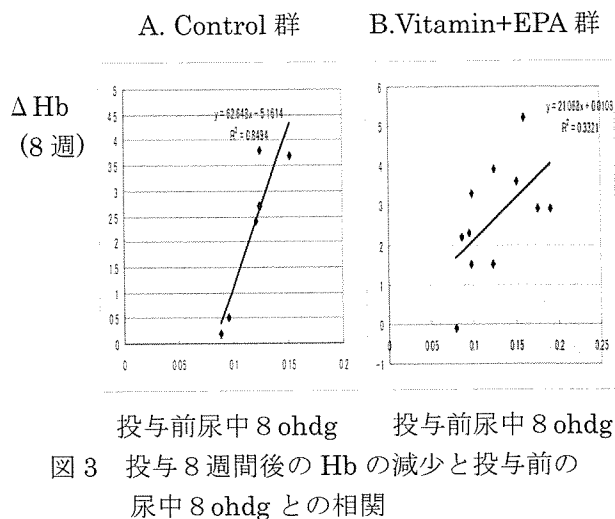


図3 投与8週間後の Hb の減少と投与前の尿中 8 ohdg との相関

D 考察

投与開始直後の貧血抑制効果は認めなかったが、投与後12週目より、徐々に抑制効果が見られようになった。EPAは、赤血球膜保護作用により貧血予防効果を示すと報告されるも、消化管で吸収する際にすぐに酸化され、その有効性に限界がある。

VitaminC&Eは、抗酸化剤として広く受け入れられ、EPAの酸化を緩和し、PegIFN-Ribavirin療

法時の貧血を抑制できたのではないかと考えている。実際、尿中8ohdg値は、貧血進行の予測因子となる可能性もあり、この現象が酸化ストレスに深く関与していると考えられる。今後、症例を増やし更なる追加検討を行う予定である。

E 健康危険情報

特記すべきことなし。

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

Ⅲ. 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	ウイルス性肝炎（E型肝炎及びA型肝炎を除く）	日本医師会 感染症危機 管理対策室	感染症の診断・治療ガイドライン 2004	医学書院	東京	2005	186-189
芥田憲夫 熊田博光	ウイルス性肝炎の治療-B型・C型慢性肝炎の治療を中心に-	森脇久隆	肝疾患クリニカ スパス実例集	メデイカル レビュー社	東京	2005	45-53
芥田憲夫 熊田博光	B型慢性肝炎の抗ウイルス療法の実際について	高橋信一	消化器内科Q & A-研修医からの質問319-	総合医学社	東京	2005	174-177
鈴木文孝 熊田博光	C型慢性肝炎治療のガイドライン	千葉 勉 井廻道夫	消化器疾患診療 実践ガイド	文光堂	東京	2005	848-849
池田健次 熊田博光	肝発癌予防	戸田剛太郎 税所宏光 寺野 彰 幕内雅敏	Annual Review 消化器2005	中外医学社	東京	2005	148-153
荒瀬康司 熊田博光	60歳以上のC型慢性肝炎に対するIFN療法での長期的治療効果	財団法人 日本消化器 病学会	消化器病学の進歩2005-モノグラフ-肝・胆・膵編	財団法人日本 消化器病学会	東京	2005	268-271
鈴木義之 鈴木文孝 熊田博光	新しい核酸アナログ治療による組織学的改善度と有効性の検討	財団法人 日本消化器 病学会	消化器病学の進歩2005-モノグラフ-肝・胆・膵編	財団法人日本 消化器病学会	東京	2005	68-70
芥田憲夫 鈴木文孝 熊田博光	C型慢性肝炎に対するInterferon/Ribavirin併用療法の有効性	財団法人 日本消化器 病学会	消化器病学の進歩2005-モノグラフ-肝・胆・膵編	財団法人日本 消化器病学会	東京	2005	37-39
小林正宏 池田健次 熊田博光	肝細胞癌治療における統合 Staging systemの有用性	財団法人 日本消化器 病学会	消化器病学の進歩2005-モノグラフ-肝・胆・膵編	財団法人日本 消化器病学会	東京	2005	205-207
鈴木義之 鈴木文孝 熊田博光	新しい核酸アナログ治療による組織学的改善度と有効性の検討	財団法人 日本消化器 病学会	消化器病学の進歩2005-モノグラフ-肝・胆・膵編	財団法人日本 消化器病学会	東京	2005	68-71

荒瀬康司 熊田博光	C型慢性肝炎に対する肝庇護療法	消化器3	新しい診断と治療のABC ウイルス性肝炎	最新医学社	東京	2005	215-221
池田健次 熊田博光	B,C型肝炎の背景	犬山シンポジウム記録 刊行会	ウイルス肝炎からの発癌とその予防	アークメディア	東京	2005	15-22
鈴木一幸	HBV遺伝子型別にみた肝癌例の臨床像	犬山シンポジウム記録 刊行会	ウイルス肝炎からの発癌とその予防	アークメディア	東京	2005	45-49
佐田通夫	HBe抗体は、HCV関連肝癌の発症に関与するHCV高感染地区で得られた知見	犬山シンポジウム記録 刊行会	ウイルス肝炎からの発癌とその予防	アークメディア	東京	2005	51-54
岡上 武	B型肝炎からの発癌機序	犬山シンポジウム記録 刊行会	ウイルス肝炎からの発癌とその予防	アークメディア	東京	2005	99-105
沖田 極	C型肝炎からの発癌機序	犬山シンポジウム記録 刊行会	ウイルス肝炎からの発癌とその予防	アークメディア	東京	2005	108-114
恩地森一	B型肝炎硬変におけるラミブジン療法の発癌および予後に及ぼす効果についての検討	犬山シンポジウム記録 刊行会	ウイルス肝炎からの発癌とその予防	アークメディア	東京	2005	124-127
清澤研道	B型慢性肝炎に対するラミブジン治療調査報告2005	犬山シンポジウム記録 刊行会	ウイルス肝炎からの発癌とその予防	アークメディア	東京	2005	159-164
林 紀夫	樹状細胞によるC型肝炎における肝発癌予防	犬山シンポジウム記録 刊行会	ウイルス肝炎からの発癌とその予防	アークメディア	東京	2005	166-171
山田剛太郎	C型慢性肝疾患における抗ウイルス療法と肝庇護療法による肝発癌の予防	犬山シンポジウム記録 刊行会	ウイルス肝炎からの発癌とその予防	アークメディア	東京	2005	174-177

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
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	75	550-558	2005
Akuta N 熊田博光	Virological and biochemical relapse after discontinuation of lamivudine monotherapy for chronic hepatitis B in Japan	Intervirology	48	174-182	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	75	491-498	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.	Scandinavian Journal Gastroenterology	40	688-696	2005
Suzuki Y 熊田博光	Persistence and treatment of acute infection with hepatitis B virus genotype A in Japan.	Journal of Medical Virology	76	33-39	2005
Kobayashi M 熊田博光	Virological differences between patients infected with subtypes Ba and Bj of hepatitis B virus genotype B	Journal of Gastroenterology and Hepatology	20	570-576	2005
Arase Y 熊田博光	Usefulness of the serum KL-6 assay in patients with hepatitis C virus.	Intervirology	48	400-404	2005
Ikeda K 熊田博光	Hepatitis B virus-related hepatocellular carcinogenesis and its prevention.	Intervirology	48	29-38	2005
Akuta N 熊田博光	Association of amino acid substitution pattern in coreprotein of hepatitis C virus genotype 1b high viral load and non-virological response to interferon-ribavirin combination therapy.	Intervirology	48	372-380	2005
Iino S 熊田博光	The efficacy and safety of thymosin alpha-1 in Japanese patients with chronic hepatitis B; results from a randomized clinical trial.	Journal of Viral Hepatitis	12	300-306	2005
Kawamura Y 熊田博光	Determinants of serum ALT normalization after phlebotomy in patients with chronic hepatitis C infection.	Journal of Gastroenterology	40	901-906	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
Orito E 熊田博光	Difference of hepatocellular carcinoma patients with hepatitis B virus genotypes of Ba, Bj or C in Japan.	Intervirology	48	239-245	2005
Matsumoto A 熊田博光	Efficacy of lamivudine for preventing hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: A multicenter retrospective study of 2795 patients.	Hepatology Research	32	173-184	2005
Arase Y 熊田博光	Long-term outcome after hepatitis B surface antigen seroclearance in patients with chronic hepatitis B.	The American Journal of Medicine	119. 71	9-16	2006
Ikeda K 熊田博光	Anti-carcinogenic impact of interferon therapy in patients with chronic hepatitis C	Intervirology (in print)	49	82-90	2006
Kobayashi M 熊田博光	Virological outcomes of patients chronically infected with hepatitis B virus genotype A in Japan.	Journal of Medical Virology	78	60-67	2006
Akuta N 熊田博光	Predictive factors of virological non-response to interferon-ribavirin combination therapy for patients infected with hepatitis C virus of genotype 1b and high viral load.	Journal of Medical Virology	78	83-90	2006
Suzuki F 熊田博光	Clinical and virological features of non-breakthrough and severe exacerbation due to lamivudine resistant mutant.	Journal of Medical Virology (in print)			2006
Ogata K 熊田博光	Timing of interferon therapy and sources in patients with acute hepatitis C.	Hepatology Research (in print)			2006
Yotsuyanagi H 沖田 極	Distinct geographic distribution of hepatitis B virus genotypes in patients with acute hepatitis in Japan.	Journal of Medical Virology	77	39-46	2005
Yamasaki T 沖田 極	Cytochrome c is a possible new marker for fulminant hepatitis in humans.	Journal of Gastroenterology.	40	179-185	2005
Rokuhara A 清澤研道	Hepatitis B virus core and core-related antigen quantitation in Chinese patients with chronic genotype B and C hepatitis B virus infection.	Journal of Gastrology Hepatology	20	1726-1730	2005
Matsumoto A 清澤研道	Efficacy of lamivudine for preventing hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: A multicenter retrospective study of 2795 patients.	Hepatology Research	32	173-184	2005
Sun X 清澤研道	Nucleotide mutations associated with hepatitis B e antigen.	Journal of Medical Virology	76	170-175	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
Iino S 清澤研道	Impact of daily high-dose IFNalpha-2b plus ribavirin combination therapy on reduction of ALT levels in patients with chronic hepatitis C with genotype 1 and high HCV RNA levels.	Hepatology Research	31	88-94	2005
Tanaka E 清澤研道	Measurement of hepatitis B virus core-related antigen is valuable for identifying patients who are at low risk of lamivudine resistance.	Liver International	26	90-96	2006
Umemura T 清澤研道	Quantitative analysis of anti-hepatitis C virus antibody-secreting B cells in patients with chronic hepatitis C.	Hepatology	43	91-99	2006
Misawa N 清澤研道	Patients with and without loss of hepatitis B virus DNA after hepatitis B e antigen seroconversion have different virological characteristics.	Journal of Medical Virology	78	68-73	2006
Yagi S 清澤研道	Identification of novel HCV subgenome replicating persistently in chronic active hepatitis C patients.	Journal of Medical Virology	77	399-413	2005
Tanaka E 清澤研道	Age-specific antibody to hepatitis E virus has remained constant during the past 20 years in Japan.	Journal of Viral Hepatitis	12	439-442	2005
Iino S 清澤研道	The efficacy and safety of thymosin alpha-1 in Japanese patients with chronic hepatitis B; results from a randomized clinical trial.	Journal of Viral Hepatitis	12	300-306	2005
Higashi K 清澤研道	Characterization of hypervariable region in hepatitis C virus envelope protein during acute and chronic infection.	Archives of Virology	150	883-898	2005
Okanoue T 岡上 武	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.	Journal of Hepatology	43	599-605	2005
Hayashida K 岡上 武	Pretreatment prediction of interferon-alfa efficacy in chronic hepatitis C patients.	Clinical Gastroenterology and Hepatology	3	1253-1259	2005
Orito E 岡上 武	Difference of hepatocellular carcinoma patients with hepatitis B virus genotypes of Ba, Bj or C in Japan.	Intervirology	48	239-245	2005
Tanaka E 岡上 武	Measurement of hepatitis B virus core-related antigen is valuable for identifying patients who are at low risk of lamivudine resistance.	Liver International	26	90-96	2006
Hiasa Y 恩地森一	Cell-based models of sustained, interferon-sensitive hepatitis C virus genotype 1 replication.	Journal of Clinical Virology	132	195-203	2006

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Blackcard J 恩地森一	Detection of hepatitis C virus (HCV) in serum and peripheral-blood mononuclear cells from HCV-monoinfected and HIV·HCV-coinfected persons.	JID	192	258-265	2005
Michitaka K 恩地森一	Tracing the history of hepatitis B virus genotype D and other genotypes in Western Japan.	Journal of Medical Virology	78	44-52	2006
Kurosaki M 泉 並木	Optimal timing of interferon treatment for acute hepatitis C.	Hepatology Research	34	1-2	2006
Kurosaki M 泉 並木	Serum KL-6 as a novel tumor marker for hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus infected patients.	Hepatology Research	33	250-257	2005
Hamano K 泉 並木	Mutations in the NS5B region of the hepatitis C virus genome correlate with clinical outcome of interferon-alpha plus ribavirin combination therapy.	Journal of Gastrology Hepatology	20	1404-1409	2005
Asahina Y 泉 並木	Mutagenic effects of ribavirin and response to interferon/ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C.	Journal of Hepatology	43	623-629	2005
Nakanishi H 泉 並木	Polymerase domain B mutation is associated with hepatitis relapse during long-term lamivudine therapy for chronic hepatitis B.	Intervirolgy	48	381-388	2005
Izumi N 泉 並木	Development of hepatocellular carcinoma after interferon therapy in chronic hepatitis C. Is it possible to reduce the incidence by ribavirin and IFN combination therapy?	Intervirolgy	48	59-63	2005
Noguchi C 茶山一彰	G to A hypermutation of hepatitis B virus.	Hepatology	41	626-633	2005
Imamura M 茶山一彰	Suppression of macrophage infiltration inhibits activation of hepatic stellate cells and liver fibrogenesis in rats.	Gastroenterology	128	138-146	2005
Takehara T 竹原徹郎	Anti-viral therapy for chronic hepatitis C: past, present, future.	Journal of Gastrology	41	17-27	2006
Kasai Y 鈴木一幸	Genotypea of hepatitis B virus(HBV) and those clinical characteristics in HBV carrier residents in Iwate, Japan: Result from health-screening program.	Journal of Iwate medical Association	4	419-426	2005
Orito E 折戸悦郎	Difference of hepatocellular carcinoma patients with hepatitis B virus genotypes of Ba, Bj or C in Japan.	Intervirolgy	48	239-245	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
Tanaka Y 折戸悦郎	Two subtypes (subgenotypes) of hepatitis B VIRUS GENOTYPE c: A novel subtyping assay based on restriction fragment length polymorphism.	Hepatology Research	33	216-224	2005
Nishiguchi S 西口修平	Effect of long-term postoperative interferon therapy on intrahepatic recurrence and survival rate after resection of hepatitis C virus related hepatocellular carcinoma.	Intervirolgy	48	71-75	2005
Enomoto M 西口修平	Chemiluminescence enzyme immunoassay for monitoring hepatitis C virus core protein during interferon-alpha2b, and ribavirin therapy in patients with genotype 1 and high viral loads.	Journal of Medical Virology	77	77-82	2005
Yotsuyanagi H 四柳 宏	Distinct geographic distributions of hepatitis B virus genotypes in patients with acute infection in Japan.	Journal of Medical Virology	77	39-46	2005

4. 平成18年度 総括・分担研究報告書

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

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. 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……………193
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……………196
恩地 森一
3. C 型肝炎の IFN 療法（リバビリンを含む）・肝庇護療法の治療効果……………201
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……………204
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……………208
清澤 研道
6. 核酸アナログを使用した B 型肝炎慢性疾患の治療方針……………211
茶山 一彰
7. B 型肝炎の IFN 療法・核酸アナログ製剤の治療効果……………215
熊田 博光

II. 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—……………221
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……………223
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……………226
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……………228
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……………231
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……………234
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……………236
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	238
	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	241
	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	243
	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	245
	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	248
	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	252
	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	256
	上野 義之
15. 抗酸化剤投与によるPEGIFNα-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	258
	沖田 極
16. 部分的脾動脈塞栓療法(PSE) 併用IFNの治療成績	260
	清家 正隆
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	263

I. 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

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

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

共済組合連合会虎の門病院 熊田博光

広島大学 茶山一彰

兵庫医科大学 西口修平

大阪大学 林 紀夫

大分大学 清家正隆

東京大学 四柳 宏

武蔵野赤十字病院 泉 並木

C 研究結果

G1 high で ALT 30 IU/1 以下の症例と ALT 31-40 IU/1 の症例の患者背景で年齢、肝組織の Stage、Grade、脂肪化の程度、鉄沈着に有意差はなかったが、ALT 30 IU/1 以下の症例では女性の比率が有意に高かった。また、臨床検査データでは ALT 30 IU/1 以下の症例で血清フェリチン値が有意に低かった。G2 high では ALT 30 IU/1 以下の症例と ALT 31-40 IU/1 の症例で患者背景、臨床検査データのいずれにおいても有意差はみられなかった。検討し得た EVR 率は G1 high (N=132) 中で 66.7%、G2 high (N=57) 中で 58.8%、また、SVR 率は G1 high (N=101) 中で 33.7%、G2 high (N=21) 中で 42.9%であった。

G1 high 症例での血小板数と肝線維化の関係は、血小板数 15 万未満では F0-1 が 43.4%、F2-4 が 56.6%であったが、血小板数 15 万以上では F0-1 が 69.9%であり F2-4 の 30.1%に比べて有意に (P<0.001) 高率であった。G2 high 症例での血小板数と肝線維化の関係は、血小板数 15 万未満では F0-1 が 63.2%、F2-4 が 36.9%であったが、血小板数 15 万以上では F0-1 が 89.5%であり F2-4 の 10.5%に比べて有意に (P<0.031) 高率であった。

G1 high 症例での Stage 別 EVR 率は ALT 30 IU/1 以下の F0-1 で 73.8%、F2-4 で 64.7%、ALT 31-40 IU/1 の F0-1 で 65.7%、F2-4 で 57.1%であった。G2 high 症例での Stage 別 EVR 率は ALT 30 IU/1 以下の F0-1 で 52.9%、F2-4 で 66.7%、ALT 31-40 IU/1 の F0-1 で 65.2%、F2-4 で 40.0%であった。

G1 high 症例での Stage 別 SVR 率は ALT 30 IU/1 以下の例では F0-1 で 53.8%、F2-4 で 28.0%であったが、ALT 31-40 IU/1 では F0-1 の 37.9%に比して、

F2-4 では 9.5%と有意に (P<0.047) 低率であった。G2 high 症例での Stage 別 SVR 率は ALT 30 IU/1 以下の F0-1 で 63.2%、F2-4 で 36.9%、ALT 31-40 IU/1 の F0-1 で 89.5%であったが、F2-4 では 10.5%と有意に (P<0.047) 低率であった。

D 考察

昨年度の検討で肝機能正常者に対する治療ガイドラインの作成を試み、肝機能正常 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あり、血清 ALT 30 IU/1 以下と ALT 31-40 IU/1 との 2 群に分け、さらに血小板数 $\geq 150,000$ /と 150,000/未満の群に分けて治療法を決定することが望ましいと報告した。

本年度は多施設において Peg-IFN/ Rib を投与した ALT 40 IU/1 以下の患者を集計し、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。本年度の検討では、G1 high および G2 high のいずれの群においても ALT 31-40 IU/1 の F2-4 の SVR 率がそれぞれ 9.5%と 10.5%と有意に低率であり、肝線維化進展例では SVR 率が低く、肝機能異常を示す C 型肝炎例と同様の傾向がみられた。

E 結論

今回の研究は retrospective な解析であり、Peg-IFN/Rib 投与期間も十分でなく、また治療期間も一定でないため、一定の結論を得るには不十分であった。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 との関係解析し、肝機能異常を示す C 型肝炎例と比較する必要がある。

F 健康危険情報

特になし。

G 研究発表

(論文発表)

- 1) 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, HBV Core-Related Antigen Study Group. *Liver Int* 26: 90-96, 2006
- 2) Nakajima T, Moriguchi M, Katagishi T, Sekoguchi S, Nishikawa T, Takashima H, Kimura H, Minami M, Itoh Y, Kagawa K, Tani Y, Okanoue T. Premature telomerase shortening and impaired regenerative response in hepatocytes of individuals with NAFLD. *Liver Int* 26: 23-31, 2006
- 3) Okanoue T, Minami M. Review Update of research and management of hepatitis B. *J Gastroenterol* 41(2): 107-118, 2006
- 4) Murakami Y, Yasuda T, Saigo K, Urashima T, Toyoda H, Okanoue T, Shimotohno K. Comprehensive analysis on microRNA expression patterns in hepatocellular carcinoma and non-tumorous tissues. *Oncogene* 25: 2537-2545, 2006
- 5) Orito E, Fujiwara K, Tanaka Y, Yuen M-F, Lai C-L, Kato T, Sugauchi F, Kusakabe A, Sata M, Okanoue T, Niitsuma H, Sakugawa H, Hasegawa I, Mizokami M. A case-control study of response to lamivudine therapy for 2 years in Japanese and Chinese patients chronically infected with hepatitis B virus genotypes B₁, B₂ and C. *Hepatol Res* 35: 127-134, 2006
- 6) Ozawa A, Tanaka Y, Orito E, Sugiyama M, Kang J-H, Hige S, Kuramitsu T, Suzuki K, Tanaka E, Okada S, Tokita H, Asahina Y, Inoue K, Kakumu S, Okanoue T, Murawaki Y, Hino K, Onji M, Yatsushashi H,

- Sakugawa H, Miyakawa Y, Ueda R, Mizokami M. Influence of genotypes and precore mutations on fulminant or chronic outcome of acute hepatitis B virus infection. *Hepatology* 44: 326-334, 2006
- 7) Sumida Y, Kanemasa K, Yamaoka Y, Imamura S, Katoh N, Nakashima T, Tachibana S, Mitsuyoshi H, Itoh Y, Okanoue T. Influence of Helicobacter pylori infection on iron accumulation in hepatitis C. *Liver Int* 26: 827-833, 2006
 - 8) Makiyama A, Itoh Y, Yasui K, Mori K, Okita M, Nakayama M, Yamaoka J, Minami M, Nakajima T, Okanoue T. First phase viral kinetic parameters and prediction of response to interferon alpha-2b/ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 36: 94-99, 2006
 - 9) Sugauchi F, Orito E, Ohno T, Tanaka Y, Ozawa A, Kang JH, Toyoda J, Kuramitsu T, Suzuki K, Tanaka E, Akahane Y, Ichida T, Izumi N, Inoue K, Hoshino H, Iino S, Yotsuyanagi H, Kakumu S, Tomita E, Okanoue T, Nishiguchi S, Murawaki Y, Hino K, Onji M, Yatsushashi H, Sata M, Miyakawa Y, Ueda R, Mizokami M. Spatial and chronological differences in hepatitis B virus genotypes from patients with hepatitis B in Japan. *Hepatol Res* 36: 107-114, 2006
 - 10) Sumida Y, Kanemasa K, Fukumoto K, Yoshida N, Sakai K, Nakashima T, Okanoue T. Effect of iron reduction by phlebotomy in Japanese patients with nonalcoholic steatohepatitis: A pilot study. *Hepatol Res* 36: 315-321, 2006

H 知的財産権の出願・登録状況
なし。