

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

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

分担研究者 恩地森一 愛媛大学大学院先端病態制御内科学講座 教授

研究要旨：HCV genotype 2 の症例に対して IFN 単独治療とリバビリン併用療法における治療効果を多施設から症例を集計し解析した。その結果、初回治療、再治療ともに高ウイルス量例では IFN 単独治療に比べてリバビリン併用療法は有意にウイルス学的著効率が高く ($p < 0.01$)、リバビリン併用療法が必要であることが示唆された。低ウイルス量例については、両治療法の間著効率に差がみられなかったが、今後多数の症例で検討していく必要がある。今回の解析から、HCV genotype 2 の HCV 患者に対する現在の治療ガイドラインは適正であることが明らかとなった。

分担研究者

上野義之	東北大学大学院消化器内科
熊田博光	虎の門病院肝臓センター
四柳宏	東京大学大学院感染症内科
泉並木	武蔵野赤十字病院消化器科
清澤研道	信州大学大学院内科学第二
折戸悦郎	名古屋市立大学生体総合医療学
岡上武	京都府立医科大学消化器病態制御学
竹原徹郎	大阪大学大学院消化器内科学
西口修平	兵庫医科大学内科学(肝・胆・膵科)
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
茶山一彰	広島大学大学院先進医療開発科学
沖田極	山口大学大学院消化器病態内科学
野村秀幸	新小倉病院肝臓病センター
佐田通夫	久留米大学医学部 内科学(消化器内科部門)
八橋弘	長崎医療センター臨床研究センター
清家正隆	大分大学医学部消化器内科

共同研究者

日浅陽一	愛媛大学大学院先端病態制御内科学
小西一郎	愛媛大学大学院先端病態制御内科学

インターフェロン(IFN)+リバビリン(RBV)併用療法が行われている。IFN 治療による著効率は HCV genotype、ウイルス量により異なる。日本人の約 7 割を占める HCV genotype 1 は著効率が低く、またウイルス量の多い症例では著効率が低い。その点に配慮して、現在の治療ガイドラインでは初回治療で HCV genotype 1 かつウイルス量の多い難治例では IFN+RBV 併用療法が推奨されている。HCV genotype 2 では初回治療、再治療ともに著効率の低い高ウイルス量の症例では IFN+RBV 併用療法が推奨されている。低ウイルス量の症例ではリバビリンを併用しなくても高い著効率が期待できることから、特に IFN が効きやすいと思われる初回治療例は IFN+RBV 併用療法ではなく IFN 単独治療が推奨されている。過去に IFN 治療を受けた再治療が必要な例では HCV の IFN 感受性が低下しているため、IFN+RBV 併用療法が推奨されている。これらの治療指針は過去の治療成績から推定されたものであったが、HCV genotype 2 症例数は genotype 1 に比べて症例数が少なく、多施設における多数例での IFN 単独治療と IFN+RBV 併用療法の治療効果の比較検討、およびガイドラインの検証が必要とされていた。今回、厚生労働省臨床的研究班(熊田班)の分担研究員・研究協力者の施設で IFN 治療をされた HCV genotype 2 症例を集めて集計し、

A. 研究目的

C 型肝炎に対する標準的抗ウイルス療法として

IFN単独治療とIFN+RBV併用療法における治療効果を比較検討した。

B. 研究方法

対象は厚生労働省臨床的研究班(熊田班)の分担研究員・研究協力者の施設でIFN治療をされたHCV genotype 2 症例 1761 例。そのうちIFN単独治療されたのは1311 例。IFN+RBV併用療法をされたのは450 例であった(表1)。

IFN単独治療あるいはIFN+RBV併用療法をうけたHCV患者について、まず治療の現況を把握するため各治療群の患者背景を調べた。さらに、初回治療と再治療に分け、各々のIFN単独治療群、IFN+RBV併用療法群について、ウイルス学的著効率(SVR率)をみた。IFN治療後6ヶ月間HCV陰性が持続した症例をSVRとした。抗ウイルス療法によるSVRとHCV陰性化時期が関連することからIFN単独治療あるいはIFN+RBV併用療法のHCV陰性化時期についても検討した。さらにHCV genotype 2をHCV genotype 2a/2bに分けて各治療群のSVR率を比較検討した。また多変量解析によりHCV genotype 2のIFN治療における著効に寄与する因子を抽出し解析した。統計解析はSPSS ver. 14により行った。

C. 研究結果

(1) IFN単独治療、IFN+RBV併用療法の各治療群における患者背景因子

HCV genotype 2患者の各治療群における患者背景を表1にまとめた。性、年齢、肝機能に差はみられなかった。肝組織所見においてIFN単独治療群はIFN+RBV併用治療群に比し、肝線維化が軽度であり、肝炎活動性は低い傾向が見られた。またIFN+RBV併用療法は高ウイルス量例、再治療例、HCV genotype 2bの症例に多く施行されており、治療困難例が選択されて併用療法されている現況が伺える。現在のガイドラインに概ね沿った治療が施行されていることが反映された結果と考えられた。

表1. HCV genotype 2患者の各治療群における背景因子の比較

	IFN単独 (n=1311)	Ribavirin併用(n=450)	P値
Sex (M/F)	756/555	274/176	N.S
Age (year)	51±12	51±12	N.S
AST (IU/l)	72±54	73±55	N.S
ALT (IU/l)	111±96	115±101	N.S
γ-GTP (IU/l)	73±94	73±76	N.S
BMI	23.0±3.8	23.4±3.9	N.S
Hb. (g/dl)	14.2±1.8	14.3±1.5	N.S
Plt. (万/mm ³)	17.0±5.7	17.2±6.2	N.S
肝組織 F (0/1/2/3/4)	18/636/325/158/34	7/179/118/55/15	P=0.016
A (0/1/2/3)	35/620/426/69	9/147/164/36	P<0.01
HCV genotype (2a/2b)	837/314	188/118	P<0.01
HCV-RNA (低/高)	559/722	54/395	P<0.01
IFN投与歴 (初回/再治療)	692/96	249/104	P<0.01
IFN種類			
(α/β/β+α/Peg IFN)	746/281/48/204	379/6/3/53	N.E

(2) 初回治療時のIFN単独治療、IFN+RBV併用療法の治療効果

治療効果について、初回治療と再治療に分けて解析した。

初回治療時に選択されたIFNの種類別に症例数と各々のウイルス学的著効率(SVR率)を図1に示す。初回治療ではIFN-aが選択されている症例が多いが、SVR率は63%であった。それに対してリバビリン併用例、ペグインターフェロン(Peg-IFN)使用例ではSVR率は75%であった。

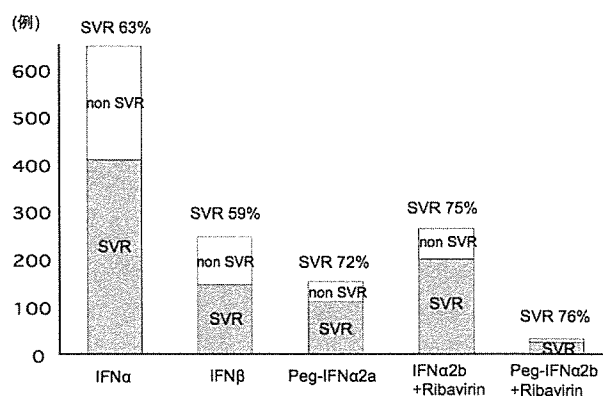


図1. HCV genotype 2 初回治療時のIFN別治療効果

初回治療時のSVR率をHCV-RNAが100KIU/ml未満の低ウイルス量例と100KIU/ml以上の高ウイルス量例に分けて図2に示した。低ウイルス量例では症例数が少ないもののリバビリン併用の有無により治療効果に差はみられなかった。高ウイルス量例ではリバビリン併用によりSVR率は53%から74%へと有意に増加した(p<0.01)。

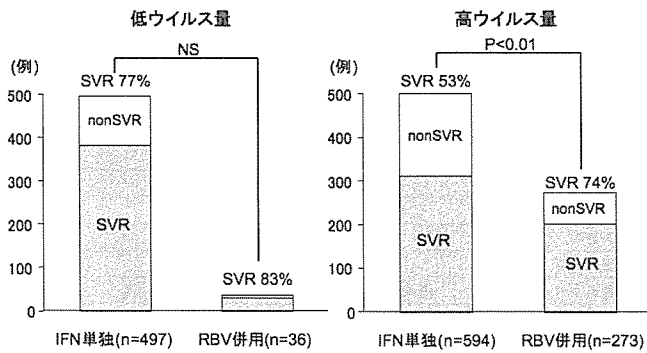


図2. HCV genotype 2 初回治療時のSVR率

初回治療例全例の HCV 陰性化時期と SVR 率を 図 3 に示す。

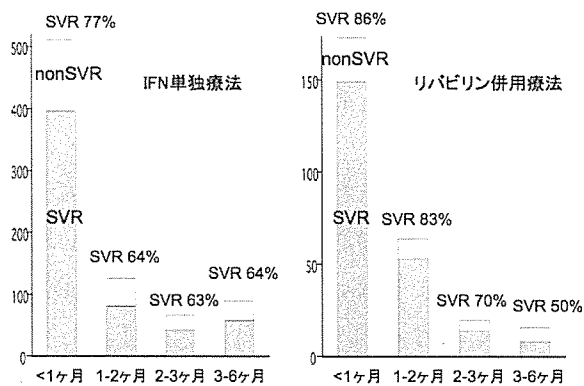


図3. HCV陰性化時期別SVR率(初回治療全例)

低ウイルス量例(図 4)と高ウイルス量例(図 5)に分けて示す。低ウイルス量例では 1 ヶ月以内でウイルスが陰性化する症例における SVR 率は 96% vs. 85% とリバビリン併用例が高く、ウイルス陰性化時期併用例の方が早くみられるが、全体の SVR 率に有意差は得られなかった。高ウイルス量例では 1 ヶ月で陰性化した例の SVR 率は 85% vs. 70% とリバビリン併用群の方が高く、リバビリン併用により全体の SVR 率の有意な増加がみられている ($p<0.01$)。

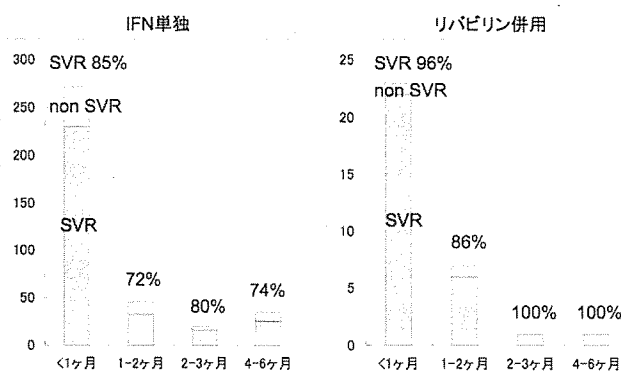


図4. HCV陰性化時期(低ウイルス症例: 初回治療)

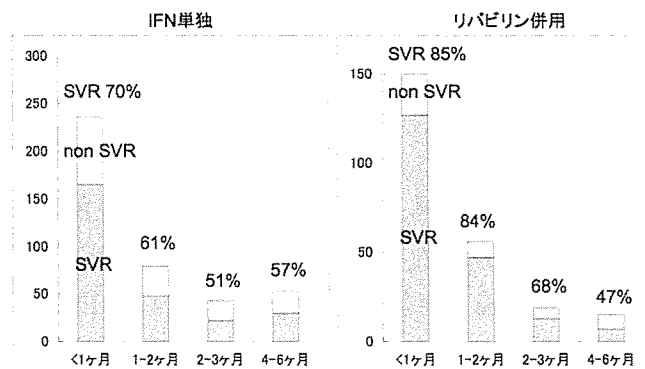


図5. HCV陰性化時期(高ウイルス症例: 初回治療)

HCV genotype 2 をさらに 2a と 2b に分けリバビリン併用による SVR 率の差について検討した(図 6)。低ウイルス量例では SVR 率に有意差はみられなかったが、高ウイルス量例では genotype 2b でリバビリン併用により SVR 率は有意に増加した ($p<0.01$)。

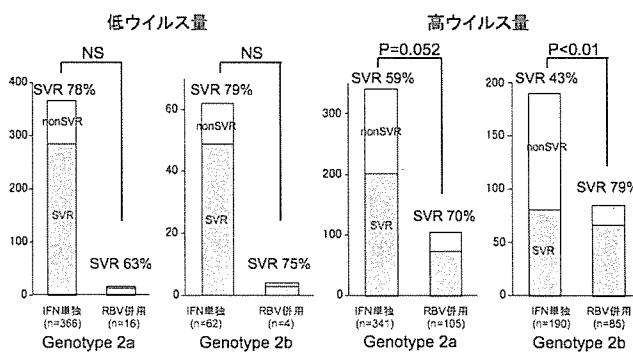


図6. HCV genotype 2a/2bの初回治療時のSVR率

(3) 再治療時の IFN 単独治療、IFN+RBV 併用療法の治療効果

再治療時に選択された IFN の種類別に症例数と SVR 率を図 7 に示す。再治療例ではリバビリン併用例の比率が増加している。

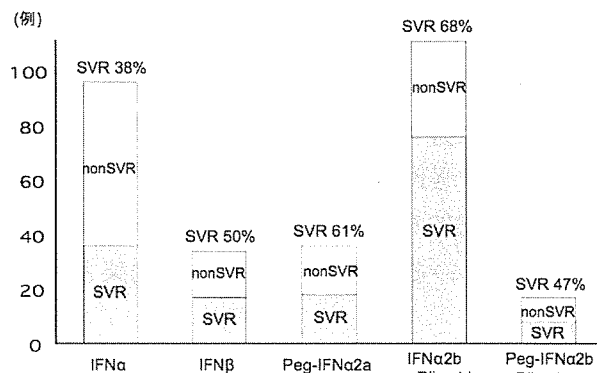


図7. HCV genotype 2 再治療時のIFN別治療効果

再治療時の IFN 単独治療と IFN+RBV 併用療法の著効率を低ウイルス量例と高ウイルス量例に分けて図 8 に示す。高ウイルス量例ではリバビリン併用により SVR 率は有意に増加した(53% vs. 74%, $p<0.01$)。低ウイルス量例では症例数に差があるものの SVR 率に有意差はみられなかった。

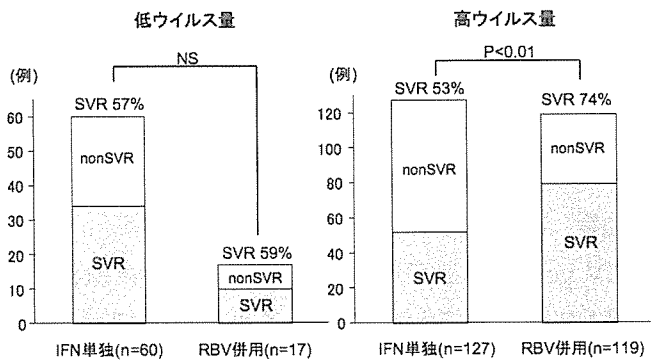


図8. HCV genotype 2 再治療時のSVR率

再治療例全例の HCV 陰性化時期と SVR 率を図 9 に示す。リバビリン併用例の方が、各陰性化時期別にみても SVR 率は高い。

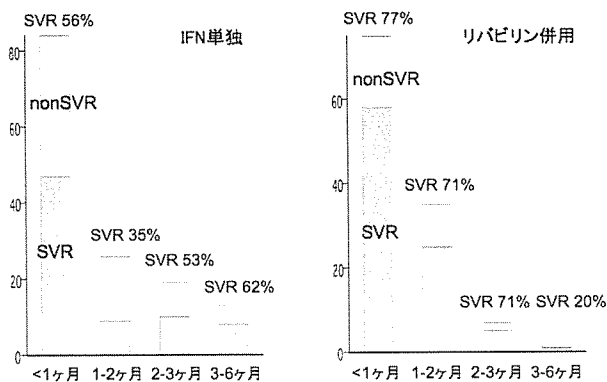


図9. HCV陰性化時期別SVR率(再治療全例)

低ウイルス量例(図 10)と高ウイルス量例(図 11)に分けて HCV 陰性化時期と SVR 率を比較した。低ウイルス量例は症例数が少なく比較解析が困難であるが、リバビリン併用例でも SVR 率は高くない。IFN 初回治療で著効の得られない低ウイルス量例は、リバビリン併用療法でも有意な SVR 率増加は望めないことがわかる。

高ウイルス量例ではリバビリン併用療法例の方がウイルス陰性化時期が早く、また各ポイントにおいて SVR 率は高い。全体でも高ウイルス量例は SVR 率が有意に増加しており(図 8)、再治療高ウイ

ルス量例はリバビリン併用療法が第一選択といえる。

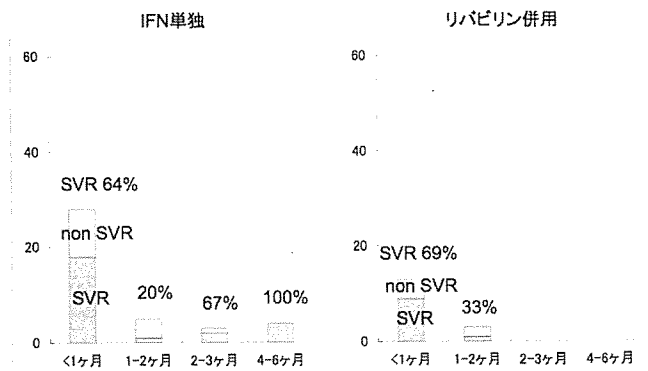


図10. HCV陰性化時期(低ウイルス症例:再治療)

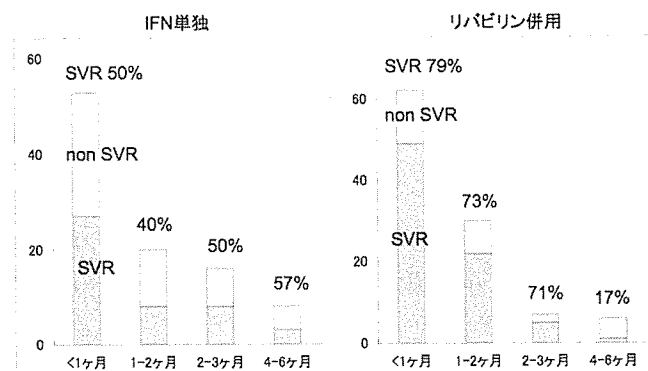


図11. HCV陰性化時期(高ウイルス症例:再治療)

再治療例の HCV genotype 2a, 2b での SVR 率を比較した(図 12)。高ウイルス量例の genotype 2a でのみ治療効果に差がみられる($p<0.01$)。Genotype 2b はリバビリン併用療法でも SVR 率は 52%と低い。Genotype 2b 例では、投与期間の延長など、より強い高ウイルス療法のプロトコールを考慮する必要がある。

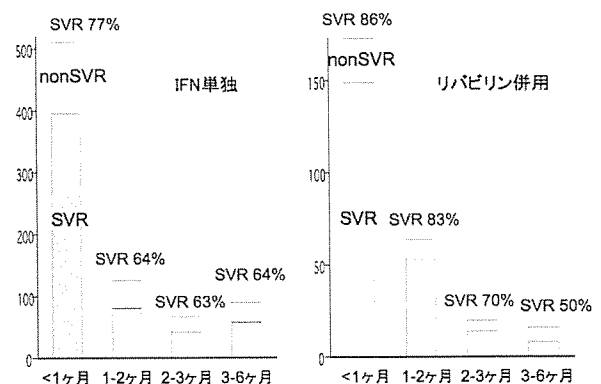


図12. HCV陰性化時期別SVR率(初回治療全例)

(4) ウイルス学的著効に寄与する因子

欠損値がある症例を除いた 1084 例の IFN 治療を受けた HCV genotype 2 の症例について多変量解析により SVR に寄与する独立因子を検索した(表 2)。その結果、若年であること、HCV genotype 2a、低ウイルス量、初回治療、さらにリバビリン併用が SVR に寄与する因子として同定された。

表2. HCV genotype 2のIFN治療におけるSVRに対する寄与因子 (n=1084)

	P値	OR	信頼区間
年齢	P<0.01	1.032	1.020-1.044
HCV genotype 2a	P<0.01	1.840	1.372-2.468
HCV-RNA量(低ウイルス)	P<0.01	2.681	1.983-3.626
IFN初回治療	P<0.01	1.775	1.255-2.511
Ribavirin併用あり	P<0.01	2.904	2.005-4.206

D. 考察

IFN 治療を施行された HCV genotype 2 の症例について、多施設より症例を集めて集計し、IFN 単独治療とリバビリン併用療法の治療効果を比較した。症例を大きく初回治療例と再治療例に分け、さらに低ウイルス量例と高ウイルス量例に分けて検討した。

その結果、初回治療、再治療例ともに高ウイルス量例ではリバビリン併用療法の方が有意に SVR 率が高かったが、低ウイルス量例では IFN 単独治療とリバビリン併用療法の SVR 率に差はなかった。ただし、患者背景で明らかなように、リバビリン併用療法は、線維化が高度で、肝炎活動性も高い症例が多く、IFN 治療抵抗性の症例が選択されて使用されており、そのことを配慮する必要がある。多変量解析からリバビリン併用は SVR に寄与する因子として浮かび上がったが、低ウイルス量例については有意差を持ってリバビリン併用療法が

SVR に寄与するとはいえず、現在の治療ガイドラインを変更するほどのエビデンスは得られなかった。低ウイルス量例のリバビリン併用療法例は多施設でも症例数は少なく、今後さらに症例を積み重ねて解析し検証する必要がある。

今回の解析から、高ウイルス量例では初回治療、再治療ともにリバビリン併用療法が第一選択として推奨される。高ウイルス量例に対してリバビリン併用療法を推奨する現在の治療ガイドラインが適正であることが証明された。

E. 結論

HCV genotype 2 症例に対する抗ウイルス療法は、高い SVR 率を得るために高ウイルス量例では初回治療、再治療ともにリバビリン併用可能な症例では併用療法が望ましい。今回の解析により現在の治療ガイドラインが適正であるというエビデンスが得られた。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

なし。

H. 論文発表

なし。

I. 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。

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

C型肝硬変の IFN 療法（リバビリンを含む）・肝庇護療法の治療効果

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;C型肝硬変症例でのインターフェロン(IFN)療法(リバビリン併用を含む)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とリバビリン併用療法(55例)、③ペグインターフェロンとリバビリン併用療法(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。肝庇護剤は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。

IFNは、Genotype 1型の高ウイルス量症例以外で投与可能な場合は積極的に投与を検討すべきである。今後はIFNの投与期間や投与量、リバビリン併用療法の効果と問題点を検討していく予定である。また肝発癌率や生存率に対する効果も今後検討する必要がある。

実態調査協力施設

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

討されていない。しかし肝硬変症の患者においても抗ウイルス薬が投与され、ウイルス陰性化がもたらされることは、その後の生命予後を著明に改善することが、過去のデータからも推測されている。一方肝硬変症の患者でもIFN療法が使用できない症例ではSNMC、UDCAなどの肝庇護剤が使用されている。しかしこれらの治療効果についてはほとんど明らかになっていない。このような背景を踏まえ肝硬変症の患者でのIFN療法(リバビリン併用を含む)と肝庇護剤の治療成績をまとめることは重要なことである。そこで、全国でC型肝炎などのウイルス性慢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、現在までの肝硬変症例における治療法とその効果を集積しまとめることを目標とした。

A. 研究目的

C型慢性肝疾患患者のうち慢性肝炎症例の治療は確実に進歩している。しかし肝硬変症例の治療は、肝予備能の低下、合併症などの存在によって限定されたものになっている。さらにインターフェロン(IFN)を中心とする抗ウイルス療法の治療成績はまだ十分検

B. 研究方法

C型肝硬変症に対してIFN療法を施行した725例を

対象とした。症例の内訳は男:女=437:288、年齢29-79歳(中央値59歳)、投与期間1-504週(中央値25週)、IFN総投与量4-87200MIU(中央値258)、Genotype

1a:1b:2a:2b:other/unkown=1:418:157:52:96、ウイルス量低:高=162:526、治療開始時AST18-525IU/L(中央値74)、ALT9-500IU/L(中央値80)、Albumin2.1-5.0g/dL(中央値3.8)、血小板数3.5-29.6(中央値9.8)であった。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。

また肝庇護剤を使用した症例の内訳は、男:女=392:412、年齢26-92歳(中央値61歳)、投与期間0.04-27.4年(中央値6.2年)、Genotype1:2:unkown=363:110:341、治療開始時AST13-3076IU/L(中央値74)、ALT13-1364IU/L(中央値74)、Albumin2.0-5.2g/dL(中央値3.8)、血小板数1.4-29.7(中央値9.7)であった。

(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)IFN単独投与の治療成績;372例(中止例73例[20%]を含む)低ウイルス量症例(1b51例、2a62例、2b6例)では、SVR(完全著効)率は1b27%、2a49%、2b33%であった。高ウイルス量症例(1b158例、2a61例、2b33例)では、SVR(完全著効)率は1b6%、2a28%、2b12%であった。

(2)IFNとリバビリン併用療法の治療効果;55例(中止例19例[35%]を含む)低ウイルス量症例(1b6例、2a3例)では、SVR(完全著効)率は1b17%、2a100%であった。高ウイルス量症例(1b39例、2a4例、2b3例)では、SVR(完全著効)率は1b5%、2a50%、2b67%であった。

(3)ペグインターフェロンとリバビリン併用療法の治療効果;56例(中止例17例[30%]を含む)低ウイルス量症例(1b4例)では、SVR(完全著効)率は1b50%であった。高ウイルス量症例(1b49例、2a3例、2b2例)では、SVR(完全著効)率は1b29%、2a67%、2b0%であった。

(4)肝庇護療法の種類;SNMC69例(9%)、UDCA248例(30%)、SNMC+UDCA293例(36%)、SNMC+UDCA+その他78例(10%)、SNMC+小柴胡湯16例(2%)、SNMC+その他34例(4%)、UDCA+その他14例(2%)、その他43例(7%)であった。(その他;瀉血、グリチロン、十全大補湯など)

(5)肝庇護療法の治療効果;治療効果判定を①ALT値の正常化が得られている、②ALT値が正常値の1.5倍以下に維持されている、③ALT値が正常値の1.5倍以上である、と定義した。SNMC単独療法の効果は①34%②38%③28%、UDCA単独療法の効果は①47%②28%③25%、SNMC+UDCAの効果は①42%②30%③28%であった。

D. 考察

C型肝炎患者の治療は、従来肝庇護療法が主体であった。しかし2006年より代償性肝硬変症でgenotype1bの高ウイルス量以外の症例にFeronの投与が可能となっている。IFN療法によってウイルスの陰性化が得られることは、肝硬変症例の生存率や発癌率を有意に抑制するものと考えられている。このような現状を踏まえ現時点での肝硬変症に対するIFN療法と肝庇護剤の治療効果を検討した。

Genotype1型で高ウイルス症例に対するIFN及びIFN+リバビリンの治療効果は非常に低かった。またペグインターフェロンとリバビリン併用療法においては29%の著効率であり、慢性肝炎の治療成績(48%)を下回っている。しかし肝硬変症例では血小板数の低下が元々認められ、中止や減量投与になる可能性が高い。このような点を今後考慮に入れ最適な治療法(投与量や投与期間)について更なる検討が必要である。

Genotype1型の低ウイルス量やGenotype2型の代償性肝硬変症例では、積極的に抗ウイルス療法の治療を考えたい。その治療効果は慢性肝炎症例よりも劣るものの、SVRが期待される症例も存在する。この場合副作用や効果を見ながら投与量と投与期間を工夫していく必要がある。

一方肝庇護療法は、IFNが使用できない症例で行なわれている。一定の治療効果を認めているが、長期

的な肝発癌率や生存率についてのデータを今後検討していく必要がある。

E. 結論

C型肝炎硬変症例の IFN 療法と肝庇護療法の現時点での効果を検討した。IFN は、Genotype 1 型の高ウイルス量以外の症例で投与可能な場合は積極的に投与を検討したい。今後は IFN の投与期間や投与量、リバビリン併用療法の効果と問題点を検討していく予定である。また肝発癌率や生存率に対する効果も今後検討していきたい。

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。

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

肝炎ウイルス検診の実態と要精検者指導に対する今後の問題点

分担研究者 沖田 極 山口大学医学部 名誉教授

研究要旨：平成14年度より老人健康法に基づく保健事業である肝炎ウイルス検診が開始され、平成18年度で終了する。この間、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）研究班（熊田班）の一環として肝炎ネットワーク全国ブロック会議が設立され、主として肝炎ウイルス検診要精検者の二次医療機関受診状況に関する全国調査が行われてきた。これまでに平成14年度から17年度までの全国調査が終了したが、この4年間の肝炎ウイルス検診および全国調査からみた現状と問題点について検討した。過去4年間の節目検診受診率は約27%であり、節目外検診も含めると検診で肝炎ウイルス感染が明らかになったのは約17万人であった。一方、節目検診対象者のうち肝炎ウイルス感染の可能性が高いにもかかわらず感染を自覚していない者が約26万人いると推定される。節目外検診対象者のなかにも感染を自覚していない者が相当数いると推定される。肝炎ウイルス検診要精検者の4年間における二次医療機関受診率はC型で75%、B型で66%であったが、このうち50%弱の要精検者はいわゆるかかりつけ医を受診していた。HCV感染の可能性が高い二次医療機関受診者の22%が何らかの治療を受けていたが、治療の内訳としてはインターフェロン治療の占める割合は4年間平均で16%であったが、経年的にその割合は増加した。

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 虎ノ門病院副院長
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教授
恩地森一 愛媛大学大学院医学系研究科教授
坪内博仁 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科教授
日野啓輔 山口大学大学院医学系研究科教授

A 研究目的

わが国の肝炎ウイルス感染者の掘り起こしを目的として、平成14年度より老人健康法に基づく保健事業である肝炎ウイルス検診（節目検診、節目外検診）が開始され、平成18年度（今年度）で終了することになる。この間、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）研究班（熊田班）の一環として肝炎ネットワーク全国ブロック会議が設立され、主として肝炎ウイルス検診要精検者の二次医療機関受診状況に関する全国調査が行われてきた。これまでに平成14年度から17年度までの全国調査が終了したが、この4年間の総括を行うことにより肝炎ウイル

ス検診の現状と問題点を浮き彫りにし、要精検者指導に関する今後の問題点を明らかにすることを本研究の目的とする。

B 研究方法

平成14年度から17年度までの全国肝炎ウイルス検診の受診状況、要精検者率を確認し、これにより未だ検診を受診していない肝炎ウイルス感染者数の推定を試みた。また、全国の地方自治体と連携を取りながら肝炎ウイルス検診要精検者の二次医療機関受診状況について調査を行った。

C 研究結果

1. 肝炎ウイルス検診の要精検率からみた検診未受診肝炎ウイルス感染者数の推定
平成14年度から17年度までの4年間の節目検診受診率（表1）によれば過去4年間の節目検診受診率は約27%（約510万人）であった。この中でC型肝炎ウイルス（HCV）感染の可能性が極めて高いと考えられる率が0.9%（約47,000人）、HBs抗原陽性と判定された率が1.1%（約58,000人）であった。また、節目外検診ではHCV感染の可能性が極めて高いと考えられる者が約38,000人、

HBs 抗原陽性者が約 25,000 人であったことから、この 4 年間の肝炎ウイルス検診で明らかになった肝炎ウイルス陽性者は約 17 万人と考えられる。一方、節目検診対象者の 73% (約 1300 万人) は検診を受けていないことから、節目検診対象者のうち HCV 感染の可能性が極めて高いにもかかわらず感染を自覚していない者が約 12 万人 (1300 万×0.9%)、同様に B 型肝炎ウイルス (HBV) 感染を自覚していない者が約 14 万人 (1300 万×1.1%) いると推定され、節目検診対象者において感染を自覚していない者 (約 26 万人) は自覚している者 (約 10 万 5 千人) の約 2.5 倍に相当すると予測される。節目外検診では受診対象数が同定できないため受診率を算定することはできないが、節目外検診対象者のなかにも感染を自覚していない者が相当数いると推測される。さらに肝炎ウイルス検診対象者は原則として国民健康保険加入者であることを考えると、それ以外の健康保険加入者は基本的に肝炎ウイルス検診を受けていないことになり、以上を総合すると未だ肝炎ウイルスに感染していながら感染を自覚していない者が数十万人は存在すると考えられる。

表 1 節目検診受診率と肝炎ウイルス検診実績
節目検診受診率 (都道府県ならびに政令指定都市)
C 型肝炎ウイルス

年度	受診対象者	受診者数	受診率
平成 14	4,331,521	1,298,746	30.0%
平成 15	4,676,854	1,375,583	29.4%
平成 16	5,061,690	1,271,320	25.1%
平成 17	4,848,053	1,196,457	24.7%
計	18,918,118	5,142,106	27.2%

B 型肝炎ウイルス

年度	受診対象者	受診者数	受診率
平成 14	4,331,521	1,291,195	29.8%
平成 15	4,676,854	1,382,663	29.6%
平成 16	5,061,690	1,279,704	25.3%
平成 17	4,848,053	1,205,423	24.9%
計	18,918,118	5,158,985	27.3%

2 肝炎ウイルス検診要精検者の二次医療機関受診状況

①調査回答率 (表 2)

都道府県からの回答率は経年的に上昇し、平成 16 年度の調査では 95%に達した。これに対し、政令市の調査は平成 15 年度から行ったが、わずか 4 市 (31%) から回答が得られたのみであった。例えば平成 16 年度の節目検診対象者は都道府県全体で 4,471,708 人であるのに対し、政令市で 376,345 人であった。したがって本調査は検診対象者の約 8%に相当する都市部の調査が不十分であったと考えられる。全体としては厚生労働省より発表された要精検者総数の 80%前後の要精検者をカバーした調査であり、肝炎ウイルス検診要精検者の二次医療機関受診状況の調査としては十分な調査対象と考えられた。

②二次医療機関受診状況

C 型肝炎ウイルス

平成 14 年度から 17 年度までの各二次医療機関受診者数は表 2 に示すとおりであるが、合計すると 28,012 人で二次医療機関の有無が確認できた要精検者の 75%に相当した。初年度 (平成 14 年度) は 65.4%と低かったが、2 年目からは二次医療機関受診率は 80%を超えるようになった。

B 型肝炎ウイルス

HBs 抗原「陽性」と判定された者が過去 4 年間 (平成 14 年度から 17 年度) に二次医療機関を受診した総数は 22,368 人、受診率は 66%であり、C 型に比べて低い傾向にあった。

③受診した二次医療機関について

C 型、B 型要精検者で二次医療機関を受診した者のうち、いわゆる“かかりつけ医”に受診した割合を調査した。本調査は後述する平成 14 年度の要精検者の治療内訳においてインターフェロン治療施行率が低かったため、要精検者が二次医療機関としてどの程度肝臓専門医を受診しているかを調査する目的で平成 15 年度より開始された。表 2 に示すとおり、C 型、B 型要精検者ともに二次医療機関としてかかりつけ医を受診した割合は平成 15-17 年度を通して 50%弱であった。残りの要精検者が必ずしも肝臓専門医を受診したとは限らないため、実際に要精検者が肝臓専門医を受診した割合はかなり低いと予想される。

④二次医療機関での治療の内訳（表3）

二次医療機関を受診した「現在、C型肝炎ウイルスに感染している可能性が極めて高い」と判定された者について可能なかぎり施行された治療内容について調査を行った。平成14年度から17年度までの4年間で6,160人について治療内容を調査することができた。これはこの4年間で「現在、C型肝炎ウイルスに感染している可能性が極めて高い」と判定された要精検者69,168人の約9%に相当する、あるいは二次医療機関を受診した28,012人の22%に相当する者が治療を受けたことになる。治療の内訳は表3に示す通りである。治療の内訳としてはインターフェロン治療の占める割合は4年間平均で16%であったが、経年的にその割合は増加した。調査を行えた絶対数は大きくないものの、平成14年度から16年度まではほぼ同様の治療傾向を示していることから、ある程度二次医療機関を受診した要精検者に対する治療の実態を反映しているものと考えられる。

表2

(1) 二次医療機関受診状況等の調査結果（C型肝炎ウイルス）

	平成 14	平成 15	平成 16	平成 17	計
都道府県	39	43	44	40	//
回答率 (%)	(83%)	(91%)	(95%)	(85%)	
政令市	//	4	4	4	//
		(31%)	(31%)	(31%)	
都道府県下調査市町村の割合 (%)	91.3	91.3	96.6	98.4	//
要精検者数	24,237	20,364	13,007	11,560	69,168
調査した要精検者の割合 (%) [≠]	77	87	77	82	81
二次医療機関受診有無の確認	17,090	9,081	6,455	4,682	37,308
二次医療機関受診者数	11,177	7,769	5,282	3,784	28,012
二次医療機関受診率 (%)	65.4	85.6	81.8	81.8	75.1
かかりつけ医受診者数	//	3,491	2,548	1,765	//
かかりつけ医受診率 (%)	//	44.9	48.2	46.6	//

(2) 二次医療機関受診状況等の調査結果（B型肝炎ウイルス）

	平成 14	平成 15	平成 16	平成 17	計
要精検者数	18,885	18,833	15,114	13,765	66,597
調査した要精検者の割合 (%) [≠]	77	84	81	80	80
二次医療機関受診有無の確認	13,318	8,108	6,859	5,440	33,725
二次医療機関受診者数	7,045	6,247	5,047	4,029	22,368
二次医療機関受診率 (%)	52.9	77.0	73.6	74.0	66.3
かかりつけ医受診者数	//	2,989	2,490	1,928	//
かかりつけ医受診率 (%)	//	47.8	49.3	47.9	//

表3 二次医療機関における「現在、C型肝炎ウイルスに感染している可能性が極めて高い」と判定された要精検者が受けた治療内容について

年度	経口薬	IFN以外の注射	IFN	その他	計
平成14	663 (38%)	269 (16%)	239 (14%)	556 (32%)	1,727
平成15	785 (43%)	258 (14%)	244 (13%)	609 (33%)	1,841
平成16	521 (34%)	162 (11%)	269 (18%)	549 (37%)	1,481
平成17	401 (36%)	112 (10%)	217 (20%)	381 (34%)	1,111
計	2,370 (38%)	796 (13%)	969 (16%)	2095 (34%)	6,160

D 考察

平成18年度は肝炎ウイルス検診（節目検診、節目外検診）の5年目（最終年度）にあたるが、過去4年の成績からこの検診の実態を読み取ることある程度可能だと考えられる。この4年間の節目検診で新たに感染が発見された肝炎ウイルス感染者はC型が47,290人、B型が57,766人であるが、これは節目検診対象者の中で肝炎ウイルス感染が予測される住民の4分の1強に過ぎないという事になる。一方、検診実施指針によれば節目外検診対象者は、節目検診の対象とならない者のうち、過去に肝機能異常を指摘されたことのある者、広範な外科的処置を受けたことのある者又は妊娠・分娩時に多量に出血したことのある者で

あって定期的に肝機能検査を受けていない者、及び、基本健康診査の肝機能検査において GPT 値「36IU/L～49IU/L」の範囲にあった者(二次検診)で検診を希望する者と定義されている。4年間の節目検診における C 型の要精検者率(感染率)0.9%に対し、節目外検診におけるそれは2.2%で2倍以上の感染率であった。一方 B 型の感染率は節目検診で1.1%、節目外検診で1.3%であり両者に大きな差を認めなかった。この結果から、先に示した節目外検診対象者の基準は HCV 感染者の発掘により適していると考えられる。輸血血液に対する HBV のスクリーニングは HCV のそれに比較して10年以上も早くから行われ、また HBV キャリアの中で無症候性キャリアの占める割合は HCV キャリアに比べて明らかに高いことを考えると当然の結果とも言える。逆に言えば、HBV 感染者の拾い上げのための危険グループの囲い込みとしては、現在の節目外検診受診者基準では不十分である可能性が考えられる。母子感染予防対策の普及による HBV 感染の激減は認められるものの、今なお本邦の母子感染による HBV キャリアの数も無視できない以上、家族歴を考慮した囲い込み、すなわち「家族内に HBV キャリアが存在する、あるいは肝機能障害又は慢性肝疾患を有する者がいる」といった基準も考慮する必要があると考えられる。

以上のように平成14年度から17年度までの4年間にわたる検診結果からも肝炎ウイルス検診のいくつかの問題点が浮かび上がってきたが、肝炎ネットワーク全国ブロック会議による要精検者二次医療機関受診状況に関する独自の全国調査からも様々な問題点が明らかとなった。都道府県からの回答率が高かった影響で、今回の全国調査で対象となった要精検者は厚生労働省から発表された全国の要精検者の約80%(C型、B型ともに)に達し、ほぼ全国の動向を把握するに足りる規模の調査と考えられた。しかしながら、これらの要精検者のうち二次医療機関への受診の有無を確認したのは4年間の平均で50%強であった。ここに肝炎ウイルス検診実施後のフォローア

ップ体制の問題点のひとつがあると考えられる。すなわち住民検診としての肝炎ウイルス検診において要精検であることが明らかであったにもかかわらず、その後の動向が把握できない感染者が約半数存在することになる。二次医療機関への受診の有無が確認できた要精検者数を基準として二次医療機関受診率をみると C 型では平成14年度から17年度の4年間で平均75%(表2)であった。初年度のみが65%と低かったが、以後の2年間は80%以上であり、概して肝炎ウイルス検診要精検者の二次医療機関受診率は高いと考えられた。一方で、二次医療機関として、いわゆるかかりつけ医を受診した要精検者の割合は約半数を占めた。二次医療機関での治療内容(表3)を見ると、平成14年度から17年度の4年間で「現在、C型肝炎ウイルスに感染している可能性が極めて高い」と判定され何らかの治療を受けた者のなかで IFN 治療の行われた割合は16%であった。C型肝炎ウイルス感染の可能性が高いと指摘された者のなかでどれくらいの割合に IFN 治療の適応があったか否かは今回の調査では明らかになっていないが、IFN 治療が C 型慢性肝炎治療の第一選択と考えられていることを考慮するとこの数字は低いように思われる。この結果と二次医療機関受診者の半数近くが肝臓専門医でなく、かかりつけ医を受診したという結果はある程度関連があると思われる。今回の調査では HBs 抗原陽性者で治療を受けた者の治療内訳については調査されなかったが、B 型慢性肝炎の治療については C 型以上に治療の適応決定や選択が難しい。したがって、より二次医療機関として肝臓専門医への受診が重要となってくる。肝炎ウイルス検診要精検者の肝臓専門医への受診率を高めるためには、検診実施機関の担い手となる検診施設や実地医家と病院との病診連携が重要であることは言うまでもないが、各地域においてこの病診連携の組織化には行政の力が不可欠と考えられる。

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

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 62 施設において平成 12 年から 16 年の間に診療した de novo B 型急性肝炎と通常の急性 B 型肝炎についての第二次アンケート調査を行なった。収集された 549 名中、de novo B 型急性肝炎発症例は 22 名（4%）を占めていた。急性肝炎群と比較して 63 歳と有意に高齢でピーク時の ALT、アルブミン値が有意に低い傾向にあった。劇症化率は 23% (P=0.04)、死亡率は 41% (P<0.0001) と急性肝炎群と比較して有意に高率であった。劇症化した 5 例の基礎疾患は全例悪性リンパ腫でありしかも死亡していた。9 割の症例で発症後にラミブジンが投与されていたが劇症化を防ぐことはできなかった。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いた。第三次調査を行いウイルス学的特徴を見出し、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 年俸制
助手

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

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 抗体陽性者で悪性疾患などの疾病のため免疫抑制剤、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。平成 17 年度の日本肝臓学会認定施設に対して行った全国疫学調査では平成 12 年から 16 年までに de novo AHB は 55 例認めていた。そのうち 15 例(27%)で劇症化し、劇症化例は全例死亡していた。そこで本年では更に患者背景、治療内容などについて第二次調査を施行した。最終的な本研究の目的は de novo AHB の臨床病態的特徴を見出し、予防法・治療法を確立することである。

B. 研究方法

第二次全国疫学調査を行い、患者の背景、基礎疾患、使用した免疫抑制剤、抗腫瘍化学療法の内容、de novo AHB に対する治療内容について平成 17 年度の一次調査に協力を得られた 93 施設にアンケートで回答を依頼した。

C. 研究結果

1) de novo AHB と急性 B 型肝炎との臨床学的相違

93 施設中 62 施設 (67%) からアンケートの返答があった。登録のあった総患者数は 549 例で、内訳は de novo AHB 22 例(4%)、残りの 527 例(96%)は通常の急性 B 型肝炎であった。de novo AHB では急性 B 型肝炎と比較して発症年齢が高齢(63 vs. 33 歳: P < 0.001)であり、ピークの肝機能は ALT(1004 vs. 2293 IU/L: P < 0.001)(図 1), Alb(3.3 vs. 3.7 mg/dL: P < 0.001)) が有意に低値であった。劇症化率は de novo AHB と急性 B 型肝炎では 5 例(23%)と 45 例(9%: P = 0.04)、死亡率は 9 例(41%)と 21 例(4%: P < 0.0001)と de novo AHB で有意に高率であった。

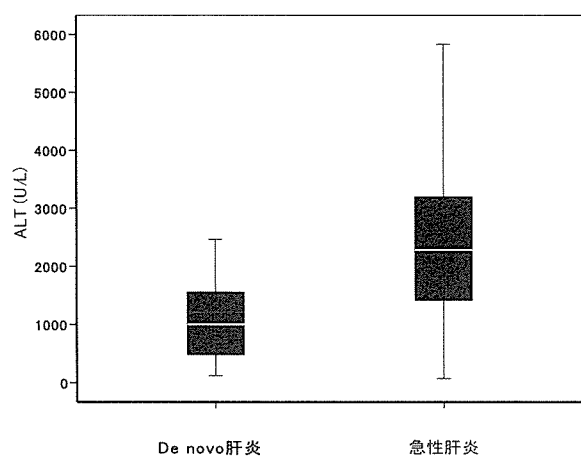


図1 De novo AHBと急性肝炎におけるピークALT値の比較

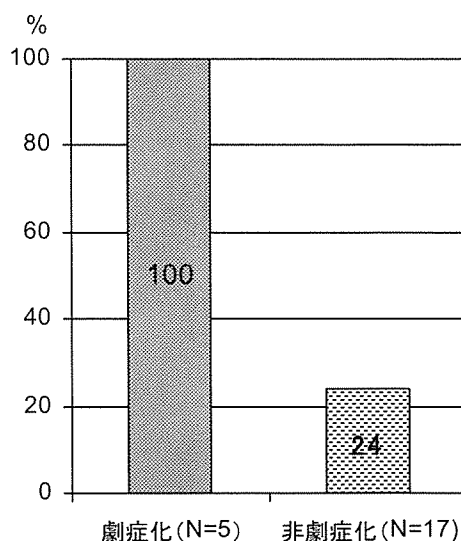


図2 De novo AHB 劇症化症例における死亡率

2) de novo AHB の患者背景と劇症化・死亡における危険因子の検討

De novo AHB は 22 例中 13 例が男性で基礎疾患は悪性リンパ腫が 13 例(59%)で、多発性骨髄腫、白血病がそれぞれ 4 例と 3 例を占めていた。使用された化学療法のうち rituximab が 9 例(41%)、CHOP も 9 例(41%)で使用されていた。6 例に末梢血幹細胞移植が行われており治療として 20 例(91%)に lamivudine、5 例に Interferon が使用されていた。劇症化 5 例と非劇症化 17 例の背景因子の比較では rituximab 使用率(100% vs. 24%)と死亡率(100% vs. 24%)(図 2)が有意に高値であった。肝機能の比較では発症時の Alb 値が 3.0 vs. 4.0 mg/dL: P = 0.023 と有意に低い傾向にあった。更に死亡例(9 例)と治癒・慢性化(13 例)を比較検討したところ死亡例のうちの劇症化率は 5 例(56%)であったが治癒・慢性化群では 0 例であり劇症化した症例で有意に死亡率が高いことが判明した。肝機能の比較では発症時・ピーク時の Alb と PT% の値が死亡例で有意に低いことも判明した。

治療としては肝炎発症後に 9 割の症例でラミブジンが投与されている。しかし投与例でも劇症化しており治療のタイミングが遅い可能性が示唆される。

D. 考察

悪性疾患の化学療法後・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。本年は患者背景・基礎疾患・治療内容などの詳細につき第二次調査を行い、多施設共同研究を行い総計 549 名の症例が登録された。

第二次調査では de novo AHB は 22 例について登録があり背景因子としては発症年齢が 63 歳と高齢で発症時の Alb が低かった。全例が悪性腫瘍の患者であり化学療法を施行しており高齢で栄養状態が悪い傾向にあると思われた。劇症化率は 23%、死亡率は 41%と通常の急性 B 型肝炎と比較して予後が悪いことが判明した。

De novo AHBのうち劇症化した5例では全例基礎疾患が悪性リンパ腫で rituximab が使用されていた。死亡率も100%であった。

治療としてラミブジンが投与されているが劇症化・死亡例もあり de novo AHB が発症してから内服を開始しても遅い可能性がある。治療開始の時期は今後の重要な課題と考えられる。今回はウイルス学的特徴(ウイルス量、genotype、ウイルスの遺伝子変異)については解析できておらずこちらも次回の重要検討内容の一つである。

E. 結論

今後、第三次調査を行いウイルス学的特徴を見出し、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

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 第一次全国調査より 梅村武司、田中榮司、熊田博光、清澤研道 第42回日本肝臓学会総会 平成18年5月25日-26日

2. 論文発表

Umemura T, Kiyosawa K. Fatal HBV reactivation in a subject with anti-HBs and anti-HBc. *Internal Medicine* 2006;45:747-748.

Kitano K, Kobayashi H, Hanamura M, Furuta K, Ueno M, Rokuhara A, Tanaka E, Umemura T, Kiyosawa K. Fulminant hepatitis after allogenic bone marrow transplantation caused by reactivation of hepatitis B virus with gene mutations in the core promoter region. *European Journal of Hematology* 2006;77:255-258.

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

核酸アナログを使用した B 型慢性肝疾患の治療方針

分担研究者 茶山一彰 広島大学医歯薬学総合研究科

研究要旨: B 型慢性肝疾患に対するラミブジン治療は大変効果的である一方、長期投与による YMDD 変異株の出現が問題であった。これに対して、最近アデフォビル、エンテカビルの 2 種類の薬剤が使用可能となった。今回これら 3 種の核酸アナログをどのように使用するのがよいかということについて検討を加え、現時点での治療指針を作成した。

共同研究者

高橋祥一 広島大学医歯薬学総合研究科

A. 研究目的

B 型慢性肝炎の治療に lamivudine は重要な役割を担ってきたが、長期投与による lamivudine 耐性株の出現が問題となっていた。最近アデフォビル、エンテカビルの 2 種類の核酸アナログ製剤が使用可能となった。エンテカビルが使用可能となるまでは、ラミブジン耐性株が出現してからアデフォビルを併用する方法がとられた。エンテカビルは耐性株の出現率がラミブジンやアデフォビルと比較して遙かに低率であることが報告されている。このような背景をもとに、新規治療開始例、現在ラミブジン治療実施例別に、治療方法を検討し、治療指針を策定した。

B. 研究方法

B 型および 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班の班員の協力を得て、B 型慢性肝疾患症例 403 例について検討を加えた。解析症例と解析実施施設別の症例数を下記に示す。

この 403 例のうち、観察期間が十分で、解析可能であった 339 例を解析対象として検討を行った。対象の背景を次に示す。アデフォビル併用症例が 312 例、エンテカビル使用症例が 24 例である。これらはすべて、ラミブジン耐性、あるいは不応の症例である。

	登録症例数	解析症例数	
		ADV	ETV
虎の門病院	184	153	9
武蔵野日赤病院	33	25	6
大分大学	32	25	
京都府立大学	23	17	
川崎医科大学	22	15	
久留米大学	22	11	4
広島大学	15	9	2
長崎医療センター	13	13	
愛媛大学	12	9	
名古屋市立大学	10	6	3
山口大学	10	8	
東京大学	10	8	
信州大学	8	7	
大阪大学	7	7	
新小倉病院	2	2	
合計	403	315	24

	ADV N=315	ETV N=24	P値#
平均年齢(歳)	48.2±10.7	42.8±7.9	0.02
性別(男/女)	249/66	18/6	n.s.
ラミブジン投与期間(月)	31±18	31±12	n.s.
HBeAg(陽性/陰性/不明)	180/89/46	20/4/0	0.02
T-Bil(mg/dl)*	0.8	0.7	n.s.
AST(IU/L)*	83	66	n.s.
ALT(IU/L)*	112	101	n.s.
Alb(g/dl)*	4.0	4.4	<0.0001
PLT(10 ³ /L)*	141	185	0.001
肝組織(F0/1/2/3/4/不明)	2/40/33/44/19/177	0/2/8/2/1/11	
F0-2/F3,4/不明	75/63/177	10/3/11	n.s.
HBV DNA量			
TMA法(LGE/ml)*	7.8	7.6	n.s.
PCR法(copies/ml)*	7.2	7.6	n.s.
Genotype(A/B/C/不明)	10/7/215/83	0/0/19/5	n.s.
Subtype (adr/adw/others/不明)	45/9/2/258	7/0/0/17	n.s.
YMDDmutant (I/V/mix/不明)	124/56/51/84	10/7/5/2	n.s.

*中央値 *検定

上記に示したように、アデフォビル使用症例の方が年齢が高く、進行した肝疾患が多いことがわかる。これは、より進行した症例に対してラミブジン治療が早期から開始され、これに対して耐性となった症例に対してアデフォビルの併用が行われているのに対して、エンテカビルは治験による治療であることを反映しているためである。

C. 研究結果

(1)治療効果

アデフォビルの併用、エンテカビルへの切り替えの両治療の効果の比較を下記に示す。

	ADV N=315	ETV N=24	P値
平均投与期間(月)	21 ± 11	34 ± 10	<0.0
投与状況(例) 投与中	301	20	
中止/脱落	14	4	<0.0
HBV DNA陰性化率*			
3ヶ月目	51 % (141/275)	17 % (4/24)	P<0.0
持続	79% (248/315)	58 % (14/24)	P=0.0
ALT正常化率#			
3ヶ月目	48% (140/293)	54% (13/24)	n.s.
持続	88 % (279/315)	83% (20/24)	n.s.
HBeAg陰性化率			
3ヶ月目	9 % (14/180)	5 % (1/20)	n.s.
持続	19 % (35/180)	15 % (3/20)	n.s.
副作用(有/無)	6/309	0/24	n.s.
耐性株出現率	0.3% (1/315)	17%(4/24)	<0.01
予後(生/死)	308/7	24/0	n.s.

*HBV-DNA陰性化: TMA法(LGE/ml)あるいはPCR法(copies/ml)法にて3.7未満
#ALT正常化: 各施設において40 (IU/L)未満

上表に示したように、HBV DNA の陰性化についてはアデフォビル併用の効果が優れていた。ALTの正常化、e抗原の陰性化に関しては、両者に差を認めなかった。もっとも、これはすべてラミブジン耐性の症例であり、初回投与の症例ではエンテカビルの耐性出現が2年間で数%程度と低いことから、初回治療としてはエンテカビルを使用するのがよいと考えられる。

(2)副作用

アデフォビル併用とエンテカビルへの切り替えの各治療による副作用は下記の通りである。

	ADV N=315	ETV N=24
中止/脱落理由	死亡7人 無効1人 転居など6人	耐性株出現3人 無効1人
副作用理由	Cr上昇6人	なし
死亡原因	肝癌3人 肝不全2人 腎不全1人 他病死1人	なし

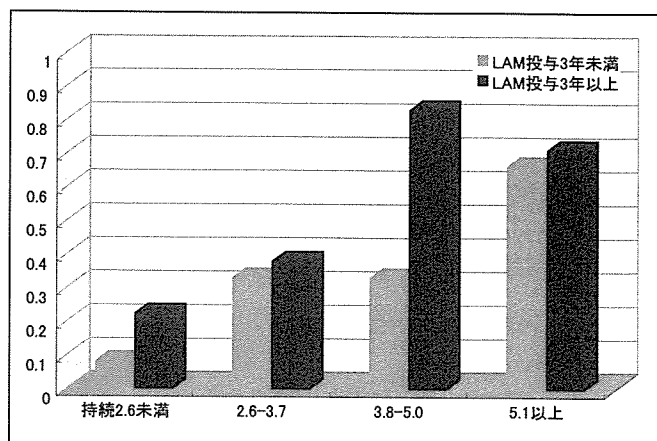
アデフォビル併用群で死亡例が多かったが、これは、対象となった症例が進行した肝病変、高齢の症例が多かったためであり、死亡に寄与する要因としては両薬剤の投与の関与はみられず、有意な因子としては治療開始時の血小板、アルブミン値が抽出された。

(3)耐性株の出現

耐性株の出現はアデフォビル併用症例で1例(0.3%)、エンテカビルへの切り替え例で4例(17%)に認められた。これは、エンテカビルへの切り替え例で統計学的に有意に高い出現率であるが、ウイルス量の低下が不良の症例などが全例調査されているわけではないので、今後さらに検討してゆく必要がある。

(4)ラミブジン長期投与例における耐性株の存在

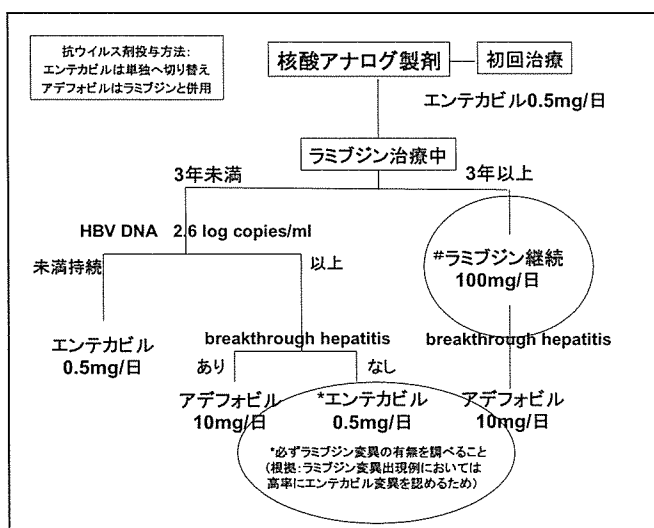
虎の門病院消化器科でラミブジン長期投与例における耐性株の発生状況を、ウイルス量別に調べたものが下記の図である。



ウイルス量が 2.6-3.7log copy/ml と少なくとも、3年以上経過した症例では 30%に達しており、明らかな breakthrough がみられなくても、3年以上経過した症例では耐性株が出現している症例が多いことがうかがわれる。従って、3年以上経過した症例については、エンテカビルへの切り替えは慎重に行うべきであり、ウイルスの配列の解析を行わずに安易に切り替えることは避けるべきであると考えられた。

(5)核酸アナログによるB型慢性肝疾患の治療。

以上の結果から、B型慢性肝疾患の核酸アナログを使用した治療については、下記のように考えるのがよいと思われる。



ラミブジン投与時に限って、治療期間とウイルス量によって表に示したものが下の表になる。

HBV DNA	ラミブジン投与期間	
	3年未満	3年以上
< 2.6 log copies/ml 持続	エンテカビル0.5mg/日に切り替え	ラミブジン100mgを継続
≥ 2.6 log copies/ml	BTH* なし	*エンテカ0.5mg/日に切り替えでも可
	BTH* あり	アデフォビル10mg/日併用

*BTH:breakthrough hepatitis
*ラミブジン変異のないことを確認後投与

D. 考察

B型肝疾患の治療は核酸アナログによる治療が行われるようになり大きく変化した。現在の保険診療ではアデフォビルはラミブジン耐性が生じた症例に対して、ラミブジンと併用で使用することになっている。このことは、最近の海外からの報告で、単独投与ではかなりの頻度で出現されることが明らかにされており、併用治療を行うことは、むしろ望ましいと考えられる。エンテカビルの耐性はラミブジン耐性に加えて生じるものであり、ラミブジン非耐性の症例では出現頻度は低い。従って、耐性が生じた症例に対してエンテカビルに切り替えることは、耐性ウイルスの出現を助長することになるため、避けるべきであると考えられた。切り替えの時点で、このような意味からは、耐性ウイルスの有無をウイルスの配列を解析することにより検証することが望ましいと考えられる。

E. 結論

ラミブジン、アデフォビル、エンテカビルを使用したB型肝疾患の治療に関するガイドラインを策定した。

F. 研究発表

論文発表

- Hatakeyama T, Noguchi C, Hiraga N, Moril N, Tsuge M, Imamura M, Takahashi S, Kawakami Y, Fujimoto Y, Ochi H, Abe H, Maekawa T, Kawakami H, Yatsuji H, Aisaka Y, Kohno H, Aimitsu S, Chayama K. Serum HBV-RNA is a Predictor of Early Emergence of YMDD Mutant in Patients. Treated with Lamivudine Hepatology 2007, in press
- Noguchi C, Hiraga N, Mori N, Tsuge M, Imamura M, Takahashi S, Fujimoto Y, Ochi H, Abe H, Maekawa T, Yatsuji H, Shirakawa K, Takaori-Kondo A, Chayama K. J Gen

Vir o l . 2 0 0 7 ; 8 8 : 4 3 2 - 4 0 .

3. Uka K, Aikata H, Takaki S, Shirakawa H, Jeong SC, Yamashina K, Hiramatsu A, Kodama H, Takahashi S, Chayama K. Clinical features and prognosis of patients with extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol. 2007;21;13:414-20.
4. Ohishi W, Fujiwara S, Suzuki G, Kishi T, Sora M, Matsuura S, Hakoda M, Tatsukawa Y, Yamada M, Chayama K. Feasibility of freeze-dried sera for serological and molecular biological detection of hepatitis B and C viruses. J Clin Microbiol. 2006;44:4593-5.
5. Yatsuji H, Noguchi C, Hiraga N, Mori N, Tsuge M, Imamura M, Takahashi S, Iwao E, Fujimoto Y, Ochi H, Abe H, Maekawa T, Tateno C, Yoshizato K, Suzuki F, Kumada H, Chayama K. Emergence of a novel lamivudine-resistant hepatitis B virus variant with a substitution outside the YMDD motif. Antimicrob Agents Chemother. 2006;50:3867-74.
6. Kohno H, Aimitsu S, Kitamoto M, Aisaka Y, Kawakami H, Chayama K. Prolonged negative HCV-RNA status led to a good outcome in chronic hepatitis C patients with genotype 1b and super-high viral load. Intervirology. 2006;49:362-9.
7. Arataki K, Kumada H, Toyota K, Ohishi W, Takahashi S, Tazuma S, Chayama K. Evolution of hepatitis C virus quasispecies during ribavirin and interferon-alpha-2b combination therapy and interferon-alpha-2b monotherapy. Intervirology. 2006;49:352-61.
8. Nabeshima Y, Tazuma S, Kanno K, Hyogo H, Iwai M, Horiuchi M, Chayama K. Anti-fibrogenic function of angiotensin II type 2 receptor in CCl4-induced liver fibrosis. Biochem Biophys Res Commun. 2006;346:658-64.
9. Umehara T, Sudoh M, Yasui F, Matsuda C, Hayashi Y, Chayama K, Kohara M. Serine palmitoyltransferase inhibitor suppresses HCV replication in a mouse model. Biochem Biophys Res Commun. 2006;346:67-73.
10. 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. Measurement of hepatitis B virus core-related antigen is valuable for identifying patients who are at low risk of lamivudine resistance. Liver Int. 2006;26:90-6.

G. 知的財産権の出願・登録情報

今回の研究内容については特になし。

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型肝硬変のIFN療法・核酸アナログ製剤の治療効果

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型肝硬変症例でのインターフェロン（IFN）療法と核酸アナログ製剤の治療成績を検討した。IFN療法は113例を対象とした。① HBe抗原陽性例75例の治療終了時のHBe抗原の陰性化率は22%であった。またALT値の正常化率は治療終了時64%、最終観察時14%であった。HBV DNAの陰性化率（5 Log copies/mL未満）は治療終了時23%、最終観察時13%であった。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%、無効（著効、有効以外）82.3%であった。② HBe抗原陰性例37例の治療成績では、ALT値の正常化率は、治療終了時82%、最終観察時20%であった。HBV DNAの陰性化率（5 Log copies/mL未満）は治療終了時48%、最終観察時17%であった。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%、無効（著効、有効以外）82%であった。次に核酸アナログ製剤（ラミブジン）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。一方ラミブジン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%、無効（著効、有効以外；Breakthrough hepatitisに対する治療施行例は無効と判定）56%であった。肝硬変症例に対するIFNの効果は十分ではない。また核酸アナログ製剤の治療効果は高いが、耐性ウイルスの問題点がある。今後は新たな核酸アナログ製剤であるエンテカビルやアデフォビルの成績を長期的に検討する必要がある。

実態調査協力施設

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

A. 研究目的

B型慢性肝疾患患者の治療は、慢性肝炎症例、肝硬変症例ともにインターフェロン(IFN)と核酸アナログ製剤が中心である。しかし肝硬変症例でのIFN治療は、肝予備能の低下や合併症などの存在によって限定されたものになっている。一方核酸アナログ製剤の使用が開始され肝硬変症例においても一定の効果認められている。しかしこれらの治療効果については本邦での成績は十分明らかになっていない。このような背景を踏まえ肝硬変症例でのIFN療法と核酸アナログ製剤の治療成績をまとめることは重要なこ