

200728025A

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）

肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の
治療の標準化に関する研究

平成19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 熊田 博光

平成20（2008）年3月

肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の 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 虎の門病院分院	院長
班員	岡上武	大阪府済生会吹田病院	院長
	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
	恩地森一	愛媛大学大学院医学部研究科先端病態制御内科学	教授
	森脇久隆	岐阜大学大学院医学研究科消化器病態学	教授
	泉並木	武蔵野赤十字病院消化器科	部長
	田中榮司	信州大学医学部消化器内科学	教授
	茶山一彰	広島大学大学院分子病態制御内科学	教授
	向坂彰太郎	福岡大学医学部消化器内科学講座/ ウイルス性肝炎・肝癌先端医療研究講座	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	准教授
班友	鈴木文孝	国家公務員共済組合連合会 虎の門病院肝臓センター	医長
	豊田成司	北海道厚生連 札幌厚生病院消化器科	副院長
	野村秀幸	国家公務員共済連合会新小倉病院診療部	部長
	吉岡健太郎	藤田保健衛生大学肝胆膵内科学	教授
	清家正隆	大分大学医学部第一内科学	准教授
	四柳宏	東京大学大学院生態防御感染症学	准教授
	上野義之	東北大学大学院医学系研究科消化器内科学	講師

〔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. 総括研究報告

- 肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究…………… 1
熊田 博光

II. 共同研究報告書

1. C型肝炎へのPEG-IFN/Riba療法における治療効果予測—コアアミノ酸置換の有
用性に関する研究……………13
岡上 武
2. 高齢者(65歳以上)C型慢性肝炎の自然経過からみた治療の必要性の検討及び
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に基づいた治療効果
に関する研究……………17
熊田 博光
3. C型慢性肝炎・肝硬変にIFN投与著効例からの発癌とその長期予後：
多施設共同研究に関する研究……………20
泉 並木
4. B型慢性肝疾患におけるインターフェロン投与期間・投与量からみた長期予後と
発がんの検討に関する研究……………22
竹原 徹郎
5. Entecavir変異株の出現頻度と予後に関する研究……………29
鈴木 文孝
6. de novo B型急性肝炎の全国調査成績に関する研究……………34
田中 榮司

III. 分担研究報告

1. ペグインターフェロン・リバビリン併用療法の治療効果に対するISDRとコア領域
の変異の影響についてに関する研究……………37
吉岡健太郎
2. C型慢性肝炎のPEG-IFN/RBV併用治療における治療効果の予測に関する研究……………39
田中 榮司
3. HCV genotype 1bかつ高ウイルス量のC型慢性肝炎に対するペグインターフェロ
ン(PEG-IFN)とリバビリン(RBV)併用療法におけるreal-time PCR法を用いた治
療効果モニターと予測に関する研究……………41
泉 並木
4. C型慢性肝炎に対するPEG-IFN α 2b/Ribavirin併用療法の実態と治療抵抗性因子
の解明に関する研究……………43
坪内 博仁

5. C 型慢性肝炎難治例に対するペグインターフェロン α -2a+リバビリン併用療法の 検討に関する研究	47
	恩地 森一
6. ジェノタイプ 1 型、高ウイルス量の C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン+ リバビリン併用療法 — 難治例、特に高齢女性患者の解析 — に関する研究	49
	向坂彰太郎
7. C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN/RBV 治療効果と薬剤 adherence に関する研究	52
	竹原 徹郎
8. HCV genotype 2 かつ低ウイルス量の C 型慢性肝炎に対する Interferon β 治療の 治療期間の検討に関する研究	55
	野村 秀幸
9. B 型慢性肝疾患における B 型肝炎ウイルスコアプロモーター領域、プレコア領域 およびコア領域の変異に関する検討	57
	四柳 宏
10. B 型慢性肝炎の治療における新たな問題点に関する研究	61
	茶山 一彰
11. B 型非代償性肝硬変に対する抗ウイルス療法の有用性に関する研究	64
	森脇 久隆
12. 分岐鎖アミノ酸による肝における脂質代謝改善効果の解析に関する研究	67
	清家 正隆
13. 慢性 B 型肝炎に対す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 に関する研究	69
	上野 義之
 IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	 71
 V. 研究成果の刊行物・別刷	 83

I. 総括研究報告

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)

総括研究報告書

肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究

主任研究者 熊田博光 国家公務員共済組合連合会虎の門病院分院 院長

研究要旨；平成19年度から肝硬変に対するガイドラインと、慢性肝炎に対するガイドラインの修正を目的として発足しガイドラインを作成した。まず初年度は、新たに肝硬変に対するガイドラインを作成するとともに、慢性肝炎に対するガイドラインの修正も行なった。ウイルス性肝硬変に対する包括的治療のガイドラインとして、ウイルスの駆除・減少を目的としたC型肝硬変に対するガイドラインを作成し1b・高ウイルス量以外の症例はインターフェロンβ製剤にてウイルス排除(SVR)を目指すこととした。一方、肝機能を維持し、発癌抑制を目指す為には、従来の肝庇護剤に加え、分岐鎖アミノ酸製剤・瀉血療法をも含めた包括的な肝癌抑制の為のガイドラインを作成した。B型慢性肝炎に関しては、従来からの35歳未満と35歳以上に分けて作成したガイドラインを基に、その治療経過の実態を検討するとともに新たにインターフェロンα製剤の在宅自己注射が承認されたことから、インターフェロン療法の領域を拡張させた。それにより、HBe抗原陽性でHBV-DNA量5 log copies/mL以上の症例や、HBe抗原陰性例で4 log copies/mL以上の症例を治療対象として、インターフェロンの3ヶ月以上の長期投与をガイドラインの中に組み入れた。一方、わが国の母子感染例では、Genotype Cの症例が多く、インターフェロン抵抗例が多いことから、エンテカビルを主体とした核酸アナログ製剤、あるいは核酸アナログ製剤とインターフェロンとの連続療法もガイドラインに追記した。また同じく35歳以上の症例でも特に難治のHBe抗原陽性例・HBV DNA量7 log copies/mL以上の症例には、核酸アナログ製剤とインターフェロンの連続療法を追記した。一方、C型慢性肝炎に対する治療のガイドラインは、初回投与は、ペグインターフェロンとリバビリン併用療法の48週間を基本としたが、更に治療効果を高める為に72週投与の推奨基準を示した。再治療に対するガイドラインは、インターフェロンの再治療の原則として、初回治療の無効の要因を検討し治癒目的の治療又は肝細胞癌進展予防を目指した血清トランスアミナーゼ正常化の治療の2つに分け指針を示した。インターフェロン無効例への再投与は、インターフェロンとリバビリン併用療法を主体とするがリバビリン併用療法の非適応例や無反応例においては、在宅自己注射の可能なインターフェロンα製剤の長期投与とした。また、我が国には血清トランスアミナーゼ正常のC型慢性肝炎が多数存在し今回の検討からこのような症例は特に高齢になってから肝硬変、肝細胞癌への進行が早いことが明らかになった。従って発癌抑制を目指した血清トランスアミナーゼ正常のC型肝炎例への抗ウイルス治療のガイドラインを更に充実させるものとした。今年度から作成したこうした、慢性肝炎から肝硬変まで一連のガイドラインを作成し、将来的に我が国の発癌例が減少することを目的とする研究班として発足した。

実態調査協力施設

札幌厚生病院消化器科
東北大学医学部消化器内科学
東京大学医学部感染症学
虎の門病院肝臓センター
武蔵野赤十字病院消化器科
信州大学消化器化学
藤田保健衛生大学肝胆膵内科学
岐阜大学医学部消化器病態学
大阪府済生会病院
大阪大学医学部消化器内科学
広島大学大学院分子病態制御内科学
愛媛大学医学部先端病態制御内科学
新小倉病院診療部
福岡大学医学部消化器内科学
大分大学医学部第一内科学
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

A. 研究目的

I、統一研究

今回の肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究班は、主としてガイドラインを作成し、わが国でガイドラインを基に治療が施行され多くの患者に役立つ事を目指している。その為に、我が国で増え続けたC型肝炎及びB型肝炎ウイルスによる慢性肝炎、肝硬変への総合的なガイドラインを作成することを目的とした。特に2000年以降、治療法が毎年新しく開発されたことから、こうした新しい治療法をガイドラインに取り込み、標準的な治療法を検討・作成した。

B. 研究方法

I、統一研究

上記施設において各テーマの成績の集積と解析を行った。これらの治療法、治療成績をもとにB型及びC型慢性肝炎に対する治療法についてのガイドラインの修正、補足を行った。

II、個別研究

班員、班友の創意工夫に基づいて、それぞれの研究方法により施行した。

C. 研究結果

I、統一研究

1. B型慢性肝炎の治療

B型慢性肝炎は、自然経過でもHBe抗原からHBe抗体へのセロコンバージョンとともにHBV-DNA量が低値となり肝炎が安定化することがあることから引き続き今年度のガイドラインでも35歳未満と35歳以上の治療を分けて検討した。

35歳未満の治療に関しては(表1)、HBe抗原陽性例とHBe抗原陰性例に分け、更にHBV-DNA量を7 log copies/mL以上と未満に分けてガイドラインを作成した。HBe抗原陽性で7 log copies/mL以上の症例は、我が国では母子感染例、すなわちGenotype Cの症例が多く、インターフェロン抵抗例も多く認められる。しかし、核酸アナログ製剤を35歳未満から長期に投与すると年余にわたり核酸アナログを投与することとなる為、出来るだけ短期間でHBe抗原の陰性化及びHBV DNA量が低値となる治療法が望まれる。従って、従来のインターフェロン療法が第一選択ではあるが、基本的には、3ヶ月以上の長期投与が望ましく最大6ヶ月の治療を標準投与とした。また、インターフェロン α 製剤の在宅自己注射が承認されたことから若年者に対しては、QOLの面からも在宅自己注射を推奨した。一方、こうした難治例に対してインターフェロン投与を行っても血清トランスアミナーゼ(ALT値)の改善やHBV DNA量の低下が見られない症例も多く認められることから、エンテカビルの単独療法、あるいはエンテカビルとインターフェロンの連続投与を行うことにより、HBe抗原の陰性化とHBV DNA量の低下を目指した。同じe抗原陽性例でも7 log copies/mL未満の症例に関しては、やはりインターフェロンの長期投与を原則とした。一方、HBe抗原陰性7 log copies/mL以上の症例でも、ALT値が正常化する症例が多く存在することから、原則として経過観察としたが

ALT 値が 31 IU/L 以上を繰り返す症例では、インターフェロンの長期投与や、エンテカビルの治療も選択肢とした。更に、HBe 抗原陰性 7 log copies/mL 未満の症例では、大部分が経過観察で良いと考えられるが中には若年で肝硬変に近い進行例も認められる。従って出来るだけ肝生検を行うことにより組織学的診断で F2 以上の進行例には、インターフェロンの長期投与やエンテカビル投与を選択するとした。

次に、35 歳以上の B 型慢性肝炎治療のガイドラインは (表 2)、特に HBe 抗原陽性で、7 log copies/mL 以上の症例では、インターフェロンでの HBe 抗原陰性化は得られにくいことから、エンテカビル単独、または、エンテカビルとインターフェロンの連続療法を第一選択とした。7 log copies/mL 未満は、ウイルス量が少ないことからエンテカビルを第一選択とし、第二選択としてインターフェロン長期投与とした。一方、35 歳以上で e 抗原陰性例の 7 log copies/mL 以上では、エンテカビルの単独投与により長期 ALT 値の正常化が得られることからエンテカビルを選択とし、7 log copies/mL 未満でもエンテカビルを選択肢とした。いずれの年齢においても治療対象は、ALT 31 IU/L 以上の HBe 抗原陽性で HBV-DNA 量が 5 log copies/mL 以上の症例や、HBe 抗原陰性例では、4 log copies/mL 以上の症例とした。

ラミブジン投与中の B 型慢性肝炎に対する核酸アナログ製剤の治療のガイドラインについては (表 3)、ラミブジンは長期投与により多くの変異株が出現することから、出来ればラミブジンから変異株の少ないエンテカビルに切り換えるのが基本である。そこで、ラミブジンの投与期間を、3 年未満と 3 年以上に分け、更にラミブジン投与中の HBV DNA 量が 2.6 log copies/mL 未満を持続した症例と、2.6 log copies/mL 以上である症例に分けてガイドラインを作成した。まず、投与 3 年未満で 2.6 log copies/mL 未満が持続する症例は、ラミブジンの変異株も少ないことから、なるべく早くエンテカビルの 0.5mg/day に切り換えること

を推奨した。一方、2.6 log copies/mL 以上の症例で現在、ラミブジンの変異株が無い症例に関しても投与 3 年未満ではエンテカビルの 0.5mg/day に切り換えることとした。しかし、ラミブジンの変異株が既にあり、breakthrough hepatitis が起こった症例に関しては、ラミブジンに更にアデフォビル 10mg/day を追加併用投与し、より肝機能の安定化を図ることとした。ラミブジンを使用し 3 年以上の症例では、ラミブジンの変異株が無い症例に関しては、従来通りラミブジン 100 mg/day を継続投与とした。しかし、ラミブジン投与中の HBV DNA 量が、2.6 log copies/mL 以上で、breakthrough hepatitis がある症例あるいはラミブジンの変異株が存在し HBV DNA 量 5 log copies/mL 以上の症例には、アデフォビル 10mg/day を併用投与とすることとした。こうした基本的なガイドラインに加えて、平成 19 年度の B 型慢性肝炎治療のガイドラインの補足として (表 4)

1. 抗ウイルス療法は、ALT 値が 31 IU/L 以上の場合に考慮する。しかし、高齢者や HBe 抗原陰性例、抗ウイルス剤の投与が難しい例では、肝底護療法 (UDCA、SNMC 等) で経過をみることも可能である。

2. 若年 (35 歳未満) 症例では、抗ウイルス療法のインターフェロン連日または間歇を 3 ヶ月以上投与 (在宅自己注射可能な症例は、QOL を考慮して在宅自己注射を推奨する)、またはエンテカビル投与が原則。尚、ステロイド・インターフェロン・核酸アナログの短期併用療法も考慮する。但し、組織像の軽い症例では、自然経過での HBe 抗原のセロコンバージョンを期待し、フォローアップすることもある。

3. 抗ウイルス療法の中老年 (35 歳以上)、核酸アナログ未使用症例は、エンテカビルが第一選択になる。

4. 母子感染例はインターフェロン抵抗性のことが多く、エンテカビル単独あるいはエンテカビルとインターフェロン連続療法も適応になる。

5. ラミブジン耐性ウイルスによる肝炎に対して

は、アデフォビルが第一選択になる。組織学的進行例では、HBV-DNA 量が上昇した時点で、アデフォビルを開始する。

6. 肝硬変例および肝細胞癌治癒後の症例も、核酸アナログの治療を行う。

(注意) 1. HIV を合併している症例では、エンテカビルの使用により HIV 耐性ウイルスが出現する可能性がある為、エンテカビルは使用出来ない。
2. HBV-DNA 量が低値で、ALT 値が正常の例であっても免疫抑制作用のある薬剤や抗がん剤投与時には、HBV-DNA 量が上昇して高度の肝障害をきたすことがある為、注意が必要である。

(2) C 型慢性肝炎の治療

C 型慢性肝炎に対しては、2004 年から使用可能となったペグインターフェロンとリバビリン併用療法の治療の主体である。しかし、この治療においても限界があることから今回、インターフェロンに対する再治療のガイドラインを修正した。

C 型慢性肝炎に対する初回投与のガイドラインでは(表 5)、従来 Amplicor 法の定量で 100 KIU/mL が、Real time PCR 法の測定では Log 表示となり、5.0 Log IU/mL となった。

1b・高ウイルス量症例では、ペグインターフェロン α 2b とリバビリン併用療法の 48 週間あるいはペグインターフェロン α 2a とリバビリン併用療法 48 週間を標準投与とした。一方、Genotype 2 の高ウイルス量症例は、ペグインターフェロン α 2b とリバビリン併用療法の 24 週間投与を標準投与とし低ウイルス量の Genotype 1 に関しては、インターフェロン単独療法の 24 週間投与、あるいはペグインターフェロン α 2a の 24 週から 48 週間投与を標準投与とした。低ウイルス量の Genotype 2 に関しては、インターフェロンの 8 週から 24 週間連日及び間歇投与方法、あるいはペグインターフェロン α 2a の 24 週から 48 週間投与が標準投与である。

一方、C 型慢性肝炎に対する再治療のガイドラインの基本概念は(表 6)、初回治療の無効の要因を検討し治癒目的の治療か、進展予防(発癌予防

目的)を目指した ALT 値の正常化あるいは安定化の為の治療法かを選択すべきであるとしている。

そして、初回インターフェロン単独の無効例への再投与は、インターフェロンとリバビリン併用療法が治療の基本である。また、リバビリン併用療法の非適応例、あるいはリバビリン併用療法の無反応例では、インターフェロンの長期投与が望ましいとした。しかし、インターフェロン製剤は副作用や合併症のため適応とならない症例も存在し、またインターフェロン単独では、ALT 値の改善が得られない症例も存在する。こうした症例に対して、肝庇護剤のグリチルリチン製剤・ウルソまたは瀉血療法の、単独又は組み合わせによる治療が必要である。こうした治療による ALT 値の目標値は、組織所見が F1 では、持続的に基準値の 1.5 倍未満にコントロールし、F2・F3 では、極力正常値 ALT 30 IU/L 未満にコントロールすることを推奨した。

また、1b・高ウイルス量のペグインターフェロンとリバビリン併用療法非適応例に対する、インターフェロン単独の長期投与のガイドラインは、インターフェロンを 2 週間連日または間歇投与し HCV-RNA が陰性化の場合は、インターフェロン単独で完治を目指す長期療法とした。一方、2 週目で HCV-RNA が陽性の症例でも、さらに 6 週間は連日あるいは間歇投与し、8 週目で陰性化が得られた場合は、治癒目的のインターフェロン 2 年の間歇投与とした。しかし、8 週目でも HCV-RNA が陰性化しない症例に関しては、インターフェロンの少量長期間歇療法で発癌予防を目指すこととした。

さらに平成 19 年度の C 型慢性肝炎治療の補足として(表 7)、

1. 1b・高ウイルス量症例へのペグインターフェロンとリバビリン併用療法(72 週間投与)の基準としては、投与開始 12 週後に、HCV-RNA 量が前値の 1/100 以下に低下するが、HCV-RNA が陽性(Real time PCR)で、36 週までに陰性化した例では、プラス 24 週(トータル 72 週間)の延長投与が望ましい。
2. 1b・高ウイルス量症例へのペグインターフェロ

ンとリバビリン併用療法投与開始 24 週後に HCV-RNA が陽性 (Real time PCR) でも ALT 値正常化例は、48 週まで治療継続を行い、治療終了後の長期 ALT 値正常化維持を目指す。

また、発癌抑制を目指した ALT 値正常症例に対する抗ウイルス治療のガイドラインは (表 8)、従来と同様に、血小板と ALT 値を基準にして 4 つの群に分けている。ALT 値正常症例に対する治療効果の検討では、ALT 値異常例と同等の治療効果が得られている。従って、血小板が 15 万以上で ALT 30 IU/L 以下の症例では、2 ヶ月から 4 ヶ月ごとに ALT 値をフォローし異常を呈した時点で完治の可能性・発癌リスクを考慮して抗ウイルス療法を考慮した。一方、血小板 15 万未満の症例は、線維化がかなり進行している症例が存在することから、可能であれば肝生検を施行し F2/A2 以上の症例に抗ウイルス療法を考慮した。一方、ALT 値が 31 から 40 IU/L に関しては、血小板 15 万以上で、65 歳以下の症例は、抗ウイルス療法を考慮した。血小板 15 万未満に関しては、慢性肝炎の治療に準じることとした。

今年度より新たに肝硬変に対する包括的治療のガイドラインを作成した。(表 9) 肝硬変は、代償性肝硬変と非代償性肝硬変に臨床的に区別されることがいづれのケースも肝癌に進展することから包括的な治療のガイドラインとした。第一に、肝硬変においても原因ウイルスの駆除により治癒を目指すことが可能である症例も存在するためこのような症例では、第一目的としてはウイルス排除 (治癒) を目指す治療とした。つまり C 型肝硬変に関しては、1b・高ウイルス量以外の症例では、インターフェロンβ製剤の長期投与によりウイルス排除 (治癒)・AST/ALT 値の正常化を目指す。また、インターフェロンの治療期間は、慢性肝炎と同様に 1 年、あるいは 1 年以上の投与とし投与期間が長い程治療効果が良いことから 36 週以上を推奨した。またこれらの治療によって治癒にいたらなくても、AST/ALT 値が正常化することも重要なことであり、AST/ALT 値の正常化を維持するために

も上記インターフェロン療法が施行されることが望ましい。B 型肝硬変は、エンテカビルにて HBV DNA 量の陰性化を持続させ AST/ALT 値の正常化を目指した。一方、肝機能を維持し肝発癌抑制を目指すガイドラインとしては、肝庇護剤による治療としてグリチルリチン製剤・ウルソデオキシコール酸等による治療を単独または組み合わせて施行する。また、分岐鎖アミノ酸製剤による発癌抑制の為の治療としてリーバクトまた瀉血療法も導入し、更に栄養補助療法により肝機能の安定を目指すこととした。

II、個別研究

(1) C型肝炎

吉岡らは、C 型慢性肝炎に対するインターフェロンとリバビリンの併用療法施行例において、SVR および NVR に寄与する因子について解析し、SVR には年齢、組織の fibrosis、ISDR、Core 領域の aa 70 と aa 91 のアミノ酸置換が関係すること、NVR には組織の fibrosis、ISDR、Core 領域の aa 70 のアミノ酸置換が関係することを報告した。田中らは、C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロンとリバビリン併用療法における治療効果予測因子として、ISDR、Th1/Th2 比、Core 領域の aa 70 のアミノ酸置換、体重、好中球数を組み合わせることによって治療前に効果を予測することが可能であると報告した。泉らは、Real-time PCR 法を用いた測定系によりペグインターフェロンとリバビリン併用療法における治療効果予測が可能となり有用であると報告した。恩地らは、ペグインターフェロンα2b とリバビリン併用療法における治療無効例 9 例に対するペグインターフェロンα2a とリバビリン併用療法施行で 3 例に HCV RNA の陰性化をみとめ 1 例に SVR を得られたと報告した。向坂らは、1 型高ウイルス量症例に対するペグインターフェロンとリバビリン併用療法において高齢女性患者の SVR 率が低いのは、性ホルモンが関係している可能性を報告した。竹原らは、1 型高ウイルス量症例

に対するペグインターフェロンとリバビリン併用療法においてEVRの達成には、年齢、血小板、クレアチニン以外に投与開始後12週間のペグインターフェロン投与量が関与していると報告した。野村らは、2型低ウイルス量症例（特に100KIU以下）に対するインターフェロンベータの治療効果を検討し、6週間の投与が有用であると報告した。

（2）B型肝炎

四柳らは、genotype CのHBe抗体陽性のB型慢性肝疾患患者におけるCore promoter, precore及びcore領域の遺伝子配列を検討し、これらの領域のアミノ酸変異の率が無症候性キャリア、慢性肝炎、肝硬変・肝癌患者間で違いがあることを報告した。茶山らは、肝移植後に核酸アナログ製剤（ラミブジン）を使用している症例で、HBs抗原のescape mutantが認められることを報告した。森脇らは、B型非代償性肝硬変症8例に対する抗ウイルス剤の効果を検討し、5例で血清アルブミン値が上昇し腹水の消失を認めたことを報告した。

（3）分岐鎖アミノ酸

清家らは、分岐鎖アミノ酸は筋・肝・脂肪組織における脂肪化を抑制することを報告した。

D. 考察

I、統一研究

平成18年度までに作成したB型およびC型慢性肝炎に対する治療の標準化ガイドラインを補足修正し、さらに肝硬変症に対する治療のガイドラインを作成することを目的とした。今回のガイドラインでは、B型慢性肝炎の治療のガイドラインで、治療対象（ALT値31IU/L以上で、HBe抗原陽性例は、HBV DNA量5log copies/mL以上、HBe抗原陰性例は、4log copies/mL以上）を明記した。また治療法について一部改訂を行なっている。C型慢性肝炎のガイドラインでは、治療法においても一部内容を補足し修正するとともに、リバビリン併用療法を行なう際の治療効果に寄与する因子を参考にし、治療法を選択すること等を記載した。

さらに肝硬変に対する包括的治療のガイドラインを新たに提示している。ガイドラインに基づき治療が行なわれることが望ましい。

II、個別研究

C型慢性肝炎に対する治療の主体であるペグインターフェロンとリバビリンの治療効果に関与する因子についての検討が進められている。特にHCV遺伝子の変異が治療に関係することが明らかになってきている。これらの因子を事前に検討することは、個々の患者における治療法を決定する上でも重要な因子となってきている。一方、B型慢性肝炎の治療は、核酸アナログ製剤とインターフェロンが主体である。核酸アナログ製剤には耐性ウイルスの問題が残されているが、今後の症例の積み重ねと研究が必要である。

E. 結論

今年度より発足した肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究班は、慢性肝炎から肝硬変まで一連のガイドラインを作成し、将来的に我が国の発癌率が減少することを目的としB型およびC型慢性肝炎に対する治療の標準化ガイドラインを補足修正し、さらに肝硬変に対する治療のガイドラインを作成した。慢性肝炎に関しては原則的に抗ウイルス剤を主体とした治療をガイドラインとして提示した。さらに、ガイドラインでの基本的な治療を念頭に入れ、その上で個々の症例に対する治療を考慮する際にガイドラインの補足を参考に治療法を決定していただきたい。新たに提示した肝硬変に対する治療のガイドラインも予後を考慮に入れながら治療を選択していただきたい。

今後これらのガイドラインを基にB型、C型肝炎の治療が進められ、医療格差の是正、医療経済への効率的還元がなされるものと考えられる。またこれらのガイドラインを基に今後治療を進めていくが、その治療効果を常に検討しながら改訂していく必要がある。

表1. 35歳未満B型慢性肝炎の治療ガイドライン

治療対象は、ALT \geq 31IU/Lで:

HBe抗原陽性は、HBV DNA量 5 log copies/mL以上、

HBe抗原陰性は、4 log copies/mL以上

HBV-DNA量 HBe抗原	≥ 7 log copies/mL	< 7 log copies/mL
e抗原陽性	① IFN長期投与(3か月以上) ② Entecavir	IFN長期投与(3か月以上)
e抗原陰性	① 経過観察 ② IFN長期投与(3か月以上) あるいはEntecavir	経過観察 (F2以上の進行例にはIFN、Entecavir)

表2. 35歳以上B型慢性肝炎の治療ガイドライン

治療対象は、ALT \geq 31IU/Lで:

HBe抗原陽性は、HBV DNA量 5 log copies/mL以上、

HBe抗原陰性は、4 log copies/mL以上

HBV-DNA量 HBe抗原	≥ 7 log copies/mL	< 7 log copies/mL
e抗原陽性	① Entecavir ② Entecavir +IFN連続療法(3か月以上)	① Entecavir ②IFN長期投与(3か月以上)
e抗原陰性	Entecavir	Entecavir

表3. Lamivudine投与中B型慢性肝炎患者に対する
核酸アナログ製剤治療ガイドライン

HBV DNA量	Lamivudine 投与期間	3年未満	3年以上
< 2.6 log copies/mL 持続		Entecavir 0.5mg/day に切り替え可	Lamivudine 100mg/day を継続
≥ 2.6 log copies/mL	BTH* なし	Entecavir ** 0.5mg/dayに切り替え可	Adefovir 10mg/day併用
	BTH* あり	Adefovir 10mg/day併用	

* BTH:breakthrough hepatitis

** Lamivudine変異のないことを確認後投与

表4. B型慢性肝炎の治療（ガイドラインの補足-1）

1. 抗ウイルス療法は、ALT値がALT≥31IU/Lの場合に考慮する。しかし高齢者やHBe抗原陰性例、抗ウイルス剤の投与が難しい例では肝庇護療法(SNMC、UDCA等)で経過をみることも可能である。
2. 若年(35歳未満)症例では、インターフェロン(IFN)長期投与(3ヵ月以上)あるいはEntecavir投与が原則。尚、ステロイド、IFN、核酸アナログの短期併用療法も考慮すること。ただし組織像の軽い症例では自然経過でのHBe抗原のseroconversionを期待しfollow upすることもある。(IFN在宅自己注射可能な症例はQOLを考慮して在宅自己注射を推奨する。)
3. 中高年(35歳以上)症例では、核酸アナログ未使用症例は、Entecavirが第一選択になる。
4. 母子感染例はIFN抵抗性のことが多く、Entecavir単独 あるいはEntecavir + IFN連続療法も適応になる。
5. Lamivudine耐性ウイルスによる肝炎に対しては、Adefovir併用が第一選択になる。組織学的進行例ではHBV-DNA量が上昇した時点でAdefovirを開始する。
6. 肝硬変例および肝細胞癌治療後の症例も、核酸アナログの治療を行う。

表4. B型慢性肝炎の治療（ガイドラインの補足-2）

注意

1. HIVを合併している症例では、Entecavirの使用によりHIV耐性ウイルスが出現する可能性があるためEntecavirは使用できない。
2. HBV-DNA量が低値でALT値が正常の例であっても免疫抑制作用のある薬剤や抗がん剤投与時にはHBV-DNA量が上昇して高度の肝障害をきたすことがあるため注意が必要である。

表5. C型慢性肝炎に対する初回治療ガイドライン

	Genotype 1	Genotype 2
高ウイルス量 1 Meq/mL 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 以上	Peg-IFN α 2b:Peg-Intron + Ribavirin:Rebetol (48週間) Peg-IFN α 2a:Pegasys + Ribavirin:Copegus (48週間)	Peg-IFN α 2b:Peg-Intron + Ribavirin:Rebetol (24週間)
低ウイルス量 1 Meq/mL 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 未満	IFN (24週間) Peg-IFN α 2a:Pegasys (24-48週間)	IFN (8-24週間) Peg-IFN α 2a:Pegasys (24-48週間)

表6. C型慢性肝炎に対する再治療ガイドライン

C型慢性肝炎に対してインターフェロン(IFN)の再治療は初回治療の無効の要因を検討し、治癒目的の治療か、進展予防(発癌予防)を目指したALT値の正常化、あるいは安定化のための治療法を選択すべきである。

1. 初回IFN無効例への再投与はIFN + Ribavirin併用療法が、治療の基本である。
2. Ribavirin併用療法の非適応例あるいはRibavirin併用療法で無反応例では、IFNの長期投与が望ましい。なお、IFN α 製剤(Peg製剤を除く)は、在宅自己注射が可能。
3. IFN非適応例およびIFNでALT値の改善が得られない症例は肝庇護剤(SNMC、UDCA)、瀉血療法を単独あるいは組み合わせて治療する。
4. 進展予防(発癌予防)を目指した治療のALT目標値は stage 1 (F1)では、持続的に基準値の1.5倍以下にcontrolする。stage 2-3 (F2~F3)では、極力正常値ALT \leq 30IU/Lにcontrolする。
5. Ribavirin併用療法を行う場合には治療効果に寄与する因子である、年齢、性別、肝疾患進行度、HCVウイルスの遺伝子変異(Core領域70,91の置換、ISDR変異)などを参考にし、治療法を選択することが望ましい。

表7. C型慢性肝炎の治療 (ガイドラインの補足)

1. 1b、高ウイルス症例へのPeg-IFN+Ribavirin併用療法 投与期間延長(72週間投与)の基準: 投与開始12週後にHCV RNA量が前値の1/100以下に低下するがHCV RNAが陽性(Real time PCR)で、36週までに陰性化した例では、プラス24週(トータル72週間)の投与期間延長が望ましい。
2. 1b、高ウイルス症例へのPeg-IFN+Ribavirin併用療法で、投与開始24週後にHCV RNAが陽性(Real time PCR)でもALT値正常化例は、48週まで継続治療を行い、治療終了後の長期ALT値正常化維持を目指す。
3. Peg-IFN + Ribavirin 非適応例・無反応例に対するIFN単独長期療法は、最初の2週間は通常量の連日または週3回間歇投与とし、最大8週間でHCV RNAが陰性化しない症例は通常量の半分を長期投与する。

表8.発癌抑制を目指した血清ALT正常C型肝炎例への
抗ウイルス治療ガイドライン

血小板数 ALT値	$\geq 15 \times 10^4 / \mu\text{l}$	$< 15 \times 10^4 / \mu\text{l}$
	$\leq 30\text{IU/L}$	2-4ヵ月毎に血清ALT値フォロー。 ALT異常を呈した時点で完治の可能性、 発癌リスクを評価し、抗ウイルス療法を考慮。
31-40IU/L	65歳以下は抗ウイルス療法の考慮。	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。

表9.ウイルス性肝硬変に対する包括的治療のガイドライン

1. 原因ウイルスの駆除及び減少によりAST/ALT値の正常化を目指す。

a) C型代償性肝硬変

1b・高ウイルス量以外は、
IFN β :Feronにてウイルス排除とAST/ALT値の正常化を目指す。

b) B型肝炎硬変

EntecavirにてHBV DNAの陰性化を持続させAST/ALT値の正常化を目指す。

2. 肝機能の維持 (AST/ALT値・アルブミン値を改善)し肝発癌の抑制を目指す。

a) 肝底護剤 SNMC、UDCA、等

b) 分岐鎖アミノ酸製剤 イソロイシン・ロイシン・バリン製剤: Livact

c) 瀉血療法

3. 栄養補助療法 (非代償性肝硬変)により肝機能の安定化を目指す。

II. 共同研究報告

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

C型肝炎へのPEG-IFN/Riba療法における治療効果予測—コアアミノ酸置換の有用性

分担研究者 岡上 武 大阪府済生会吹田病院 院長

研究要旨：HCV genotype 1b かつ高ウイルス量のC型慢性肝炎に対する peginterferon α 2b(PEG-IFN) + Ribavirin(Riba)併用療法の治療において何が効果予測に重要なのか、ウイルスの遺伝子変異（コア領域アミノ酸置換：aa 70, 91 と ISDR）を中心に 1b,高ウイルス量例 896 を対象に検討した。女性、60 歳以上、線維化進展、血小板数低下、コアアミノ酸 70,91 置換（特に aa 70）、ISDR 野性株が非著効の予測因子として有用で、ISDR に比してコアアミノ酸 70,91 の解析は効果予測により有用であることが明らかになった。

共同研究者

伊藤義人 京都府立医科大学 消化器内科

A. 研究目的

HCV genotype 1b かつ高ウイルス量のC型慢性肝炎に対する PEG-IFN/Riba 48 週間投与で約 50%は完治 (SVR)するが、高齢者では副作用などで減量・中止例も多く SVR 率が低下するため、事前に正確に効果予測を行うことは医療経済上も重要である。高齢女性や肝線維化進展例では SVR 率は特に低率で、Akuta, Kumada らが治療効果予測に有用であると報告した HCV core aa70,91 の置換が他の因子以上に治療効果に有用か否かを明らかにする目的で、研究班として多施設共同研究を行った。

B. 研究方法

PEG-IFN+Riba 併用療法 (48 週間投与)

研究班班員の施設で C 型慢性肝炎と診断され肝生検が施行された HCV genotype 1b かつ高ウイルス量(1 MEq/mL 以上、あるいは 100 KIU/mL 以上)の患者で、PEG-IFN+Riba 併用療法 (48 週間投与)を受け、治療終了後 24 週間以上フォローできた 896 例を対象とした (表 1)。年齢は 18-75 歳 (中央値 57 歳)、男性:女性 =482:414、治療前血清 HCV RNA 量 100-5000 KIU/mL 以上 (中央値 1500 KIU/mL) であった。投与方法は PEG-IFN1.5 μ g/kg/BW・週 1 回皮下注射、Riba は 600 mg/日 (体重 60 kg 以下) または 800mg/日 (体重 60 kg 超) 分 2 回・経口・連日 24 週間投与とした。Hb 値が 10 g/dL 未満で Riba 200 mg 減量、8.5 g/dL 未満で投与中止とした。

解析項目は性別、年齢、肝生検所見(stage, grade, steatosis, iron deposit)、飲酒量、IFN 治療暦、HCV RNA 量、ALT 値、BMI、LDL-Chol、T.Chol、HOMA-IR、ferritin、血小板数、ヒアルロン酸、IV 型コラーゲン 7S、core アミノ酸置換(aa 70, 91)、ISDR アミノ酸置換、PEG-IFN、Riba 減量・中止、HCV RNA 陰性化時期(RVR, EVR,

SVR)で、これら因子の単変量解析、多変量解析を行った。

(倫理面への配慮)

臨床試験の目的・方法、治療の副作用、患者に関する個人情報への守秘義務、患者の権利保護等について十分な説明を行い、患者が熟考するに十分な時間と理解の後に書面による同意を得たうえで臨床試験を遂行した (新 GCP に遵守)。

C. 研究結果

患者の平均年齢は 57 歳(18-77)で、PEG-IFN の完遂例は 52.3%、減量例 37.2%、中止例 10.5%、Riba のそれは、それぞれ 53.3%、47.4%、9.3%であった。HCV RNA 陰性化時期は 4 週:9.0%、12 週:46.3%、24 週:66.9%で、SVR 率:44.9%であった (ITT 解析)。

単変量解析で有意に RVR に寄与する因子はコアアミノ酸置換 aa 91、ISDR であった (表 2)。同様に EVR に寄与する因子は男性、HCV RNA 量、血小板数、コアアミノ酸置換、ISDR アミノ酸置換であった (表 3)。SVR に寄与する因子は、男性($p < 0.00001$)、年齢(60 歳未満 vs 61 歳以上, $p < 0.00001$)、肝組織の stage 軽度 ($p < 0.00001$)、grade 軽度 ($p = 0.0073$)、steatosis なし ($P = 0.039$)、iron deposit なし ($p = 0.0086$)、IFN 治療歴 なし ($p = 0.00044$)、T.Chol 高値 (0.013)、HOMA-IR 低値 ($p = 0.0028$)、血小板数が多い ($p < 0.00001$)、ヒアルロン酸低値 ($p = 0.00027$)、コアアミノ酸 70 置換なし ($p = 0.000023$)、91 置換なし ($p = 0.027$)、両者置換なし ($p = 0.000025$)、ISDR アミノ酸置換多数 ($p = 0.00047$)、PEG の減量・中止なし ($p < 0.00001$)、Riba 減量・中止なし ($p < 0.00001$)、HCV RNA 早期陰性化 ($p < 0.0001$) であった。

10%以上の差を有する因子で多変量解析をすると、SVR に寄与する因子として、性別 (男性 > 女性, $p < 0.0001$)、年齢 (60 歳未満 > 60 歳以上, $p = 0.021$)、stage (F0,1 > F2-4)、血小板数 (15 万以上 > 15 万未満)、コアアミノ酸置換 (両者置換なし > 両者置換あり, $p = 0.0018$)、ISDR アミノ酸置換 (変異多数 > 変異なし, $p = 0.011$) の 6 因子が残った (表 4)。この中で、男性

では stage, コアアミノ酸置換、ISDR アミノ酸置換が (表 5)、女性では HCV RNA 量、T.Chol, 血小板数、コアアミノ酸置換に有意差があった (表 6)。

D. 考察

(1) PEG/Riba 48 週間投与の SVR 率は我が国での治験成績より数%低かったが、これは今回の対象例がより高齢であり、減量・中止率がやや高かったことによると思われる。

(2) 今回の解析で、治療効果を左右するものとして種々の因子が浮かんできたが、多変量解析を行うと、性別、年齢、線維化の程度(stage), 血小板数、コアアミノ酸置換、ISDR のアミノ酸置換が重要な因子であることが判明した。

(3) コアアミノ酸置換では、aa 70 に置換がある例の SVR 率は 32.3%, 無い例では 51.1%, 91 番ではそれぞれ 37.9%, 47.2%で、両者にアミノ酸置換がある例の SVR 率は 32.3%, 置換のない例では 55.0%で、コアアミノ酸 70,91 の置換の有無は治療効果予測に有用であった。

E. 結論

遺伝子型 1b, 高ウイルス量の C 型慢性肝炎への PEG-IFN/Riba 併用療法では、高齢女性例、線維化進展例、血小板数減少例は著効率が低く、さらにコアアミノ酸 70 番と 91 番、特に 70 番のアミノ酸置換のある例では SVR 率が有意に低かった。なお ISDR のアミノ酸置換のない例でも SVR 率は有意に低かったが、女性ではアミノ酸置換の無い例と多数ある例との間に著効率に有意差がなかった。今後コアアミノ酸 70,91 置換がどのような機序で治療効果や病態に影響を及ぼすのか検討する必要がある。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Mitsuyoshi H, Itoh Y, Sumida Y, Minami M, Yasui K, Nakashima T, Okanoue T. Evidence of oxidative stress as a cofactor in the development of insulin resistance in patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res*, in press
2. Okanoue T, Itoh Y, Minami M, Hashimoto H, Yasui K, Yotsuyanagi H, Kumada T, Tanaka E, Nishiguchi S, Izumi N, Sata M, Onji M, Yamada G, Okita K, Kumada H. Guidelines for the antiviral therapy of hepatitis C virus carriers with normal serum aminotransferase based on platelet counts. *Hepatol Res* 2008; 38:27-36

3. Hiramatsu N, Kurashige N, Oze T, Takeraha T, Tamura S, Kasaraha A, Oshita M, Katayama K, Yoshihara H, Imai Y, Kato M, Kawata S, Tsubouchi H, Kumada H, Okanoue T, Kakumu S, Hayashi N. Early decline of hemoglobin can predict progression of hemolytic anemia during pegylated interferon and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 2008; 38: 52-59

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. PEG-IFN/Riba 48 週投与終了後 24 週以上
フォローした 1 型・高ウイルス量例の背景

項目		n
症例数		896
性別	男性	482 (53.8%)
	女性	414 (46.2%)
年齢	median (n) (min-max)	57 (896) (18-77)
	<60 ≥60	528 (58.9%) 368 (41.1%)
F 因子	0	15 (2.1%)
	1	327 (46.2%)
	2	218 (30.8%)
	3	131 (18.5%)
	4	17 (2.4%)
A 因子	0	12 (1.7%)
	1	400 (57.4%)
	2	260 (37.3%)
	3	25 (3.6%)
	4	25 (3.6%)
脂肪沈着	0%	61 (19.1%)
	≤10%	187 (58.6%)
	11-33%	45 (14.1%)
	34-66%	23 (7.2%)
	67%≤	3 (0.9%)
鉄沈着	0%	149 (50.0%)
	Grade1	122 (40.9%)
	Grade2	25 (8.4%)
	Grade3	2 (0.7%)
	Grade4	0 (0.0%)
飲酒量	なし	536 (80.0%)
	3 合/5 年未満	31 (4.6%)
	3 合/5 年以上	98 (14.6%)
	5 合/10 年以上	5 (0.7%)
IFN 治療歴	無	524 (61.9%)
	再燃	136 (16.1%)
	NR	186 (22.0%)
HCV RNA 量 O W (KIU/mL)	median (n) (min-max)	1500 (896) (100->5000)

ALT OW (IU/L)	median (n) (min-max)	64 (807) (15-504)
BMI	median (n) (min-max)	22.9 (778) (15.5-38.02)
LDL (mg/dL)	median (n) (min-max)	97 (534) (23-207)
T-Chol (mg/dL)	median (n) (min-max)	169 (706) (29-297)
HOMA-IR	median (n) (min-max)	2.27 (136) (0.52-99.64)
Ferritin (mg/mL)	median (n) (min-max)	125 (383) (9-2788)
Plt (×10 ⁴ /mm ³)	median (n) (min-max)	16 (798) (4-40.2)
	<15 ≥15	335 (42.0%) 463 (58.0%)
ヒアルロン酸 (ng/mL)	median (n) (min-max)	80.4 (439) (9-825)

IV型コラーゲン・7
S (ng/mL) median (n)
(min-max) 5.1 (45)
(2.1-194)

Core アミノ酸 70 変異 Wild 415 (67.0%)
Mutant 204 (33.0%)

Core アミノ酸 91 変異 Wild 391 (60.2%)
Mutant 259 (39.8%)

Core アミノ酸
70/91 変異 W/W 268 (43.5%)
W/M 144 (23.4%)
M/W 105 (17.0%)
M/M 99 (16.1%)

W/W 268 (43.5%)
non-W/W 348 (56.5%)

ISDR アミノ酸変異 W(0) 338 (49.9%)
I(1-3) 281 (41.4%)
M(4≤) 59 (8.7%)