

	<12	14 (1.6%)
	12- <24	28 (3.2%)
PEG 投与期間 (w)	24- <40	70 (7.9%)
	40- <56	603 (68.1%)
	56- <72	92 (10.4%)
	72-	78 (8.8%)
PEG 減量・中止	完遂	423 (52.3%)
	減量	301 (37.2%)
	中止	85 (10.5%)
Ribavirin 減量・中止	完遂	350 (43.3%)
	減量	383 (47.4%)
	中止	75 (9.3%)
HCV RNA 陰性化時期 (W)	4	78 (13.0%)
	12	333 (55.6%)
	24	188 (31.4%)
4w HCV RNA 定性	(-)	78 (9.0%)
	(+)	791 (91.0%)
12w HCV RNA 定性	(-)	404 (46.3%)
	(+)	468 (53.7%)
12w HCV RNA 定性	4w(+) /12w(-) 12w(+)	321 (40.7%) 468 (59.3%)
24w HCV RNA 定性	(-)	560 (66.9%)
	(+)	277 (33.1%)
EOT HCV RNA 定性	(-)	577 (72.5%)
	(+)	219 (27.5%)
+24w HCV RNA 定性	(-)	371 (44.9%)
	(+)	456 (55.1%)

# 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)

## 共同研究報告書

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

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；日本人の高齢化に伴いC型肝炎治療も高齢者が増加しているため今年度は、65歳以上の高齢者C型肝炎の自然経過から予後を検討し治療の必要性の有無について検討した。対象は、全国の班員・班友から登録された3年以上の経過観察で初診時65歳以上のHCV RNA陽性1536例のうち慢性肝炎1010例(65.8%)としさらに、初診時無治療であった531例(52.6%)を初診時血小板12万/ $\mu$ l以上でAST・ALT ①40IU/L以下:198例と②41 IU/L以上333例の2群を年齢別に検討をおこなった。①群と②群の初診時のAST・ALT値別にみた肝硬変進行率は、初診時のAST・ALT値が41 IU/L以上は高率に肝硬変へ進行していた。 $P=0.0029$  肝細胞癌発生率も同様で初診時のAST・ALT値が41 IU/L以上は高率に肝細胞癌が発生していた。 $P=0.0006$  以上から65歳以上においてもAST・ALT値が41 IU/L以上の症例は、適切な治療を施行しトランスアミナーゼを低値安定化させ肝硬変への進行を止め・肝細胞癌の抑制をすべきと考えられた。

### 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

日本人の高齢化に伴いC型肝炎ウイルス感染者も高齢化しており治療法についても検討が必要である。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、高齢者の治療法を確立するための第一歩として今年度は、自然経過例の予後をまとめた。

### B. 研究方法

対象は、全国の班員・班友から登録された症例で3年以上の経過観察で初診時65歳以上のHCV RNA陽性は、1536例であった。内訳は、慢性肝炎1010例(65.8%)、肝硬変443例(28.8%)、肝細胞癌84例(5.5%)であった。今回は、慢性肝炎1010例を初診時無治療531例(52.6%)と過去に治療歴あり479例(47.4%)にわけ初診時無治療であった症例で血小板12万/ $\mu$ l以上で初診時AST・ALT ①40IU/L以下:198例と②41 IU/L以上333例の2群の肝硬変・肝細胞癌への進行率を年齢別・性差別に高齢者の予後について検討した。(表.1)

(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、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

(1) ①群 (AST・ALT 40IU/L 以下:198 例) を年齢別にみた背景で有意差が認められた因子は、性差であり男性が 65-69 歳 42 例(36.5%)、70-74 歳 24 例(42.1%)、75-83 歳 15 例 (57.7%)  $P=0.026$  で加齢とともに男性の割合が増加していた。ALT 値( $\geq 41$  IU/L)異常化率は、1 年 21%、3 年 36%、5 年 44%、10 年 53%、15 年 72%と初診時の ALT 値が 40IU/L 以下でも高率に ALT 値( $\geq 41$  IU/L)の異常化をきたしていた。(図. 1) さらに年齢別にみた肝硬変進行率は、10 年で 65-69 歳 13%、70-74 歳 34%、75-83 歳 47%  $P=0.234$  であった。一方、肝細胞癌発生率は、5 年で 65-69 歳 2%、70-74 歳 7%、75-83 歳での発生例はなかった。  $P=0.534$  (図. 2)

性差別にみた肝硬変進行率は、男性 10 年 9%、女性 23% $P=0.107$  であったが 10 年以降になると女性の方が肝硬変へ進行する症例が多かった。しかし、肝細胞癌では男女別に差は認められなかった。  $P=0.990$  (図. 3)

②群 (AST・ALT 41 IU/L 以上 333 例) を年齢別にみた背景で有意差が認められた因子は、初診時の血清アルブミン値(g/dl)  $P=0.0001$  と ALT 値  $P=0.038$  であった。アルブミン値は、65-69 歳 4.2、70-74 歳 4.1、75-83 歳 3.9 で加齢とともに低値であった。

さらに年齢別にみた肝硬変進行率は、10 年で 65-69 歳 20%、70-74 歳 55%、75-83 歳 23%  $P=0.028$  と年齢別に差がみられ 70-74 歳が最も肝硬変への進行が高率であった。一方、肝細胞癌発生率は、5 年で 65-69 歳 2%、70-74 歳 7%、75-83 歳 8% で年齢別に差はなかった。  $P=0.450$  (図. 4)

①群と②群の初診時の AST・ALT 値別にみた肝硬変進行率は、40IU/L 以下は 10 年 18%、41 IU/L 以上 32%と初診時の AST・ALT 値が 41 IU/L 以上は高率に肝硬変へ進行していた。  $P=0.0029$  肝細胞癌発生率は、40IU/L 以下は 10 年 5%、41 IU/L 以上 20%と初診時の AST・ALT 値が 41 IU/L 以上は高

率に肝細胞癌が発生していた。  $P=0.0006$  (図. 5)

(2) 血清 ALT 正常 C 型慢性肝炎への PEG-Interferon+Ribavirin 併用 48 週の治療成績 (表. 2) 血清 ALT 正常の症例の完全著効率 (SVR) は、全体で 51%であった。さらに ALT 値 $\leq 30$  IU/L では 77%であり、ALT 値 31-40 IU/L では 62%であった。一方、血小板値が $\leq 15 \times 10^4 / \mu l$  の肝線維化進行例と思われる症例で ALT 値 $\leq 30$  IU/L では 55%であり、ALT 値 31-40 IU/L では 28%であった。

#### D. 考察

日本の C 型肝炎感染者の高齢化により今後の高齢者に対する治療法の確立が必要である。このため今年度は、まず 65 歳以上の高齢者の自然経過例からその予後について検討した。その結果初診時のトランスアミナーゼ値と性差によりその予後が異なり女性は、たとえトランスアミナーゼが 40IU/L 以下でも男性より高率に肝硬変へ進行しやすかった。また、トランスアミナーゼ値が 41IU/L 以上の症例は 40IU/L 以下に比し有意に肝硬変  $P=0.0029$ 、肝細胞癌  $P=0.0006$  に進行していたため PEG-Interferon+Ribavirin 併用療法を施行できない症例に対しては、インターフェロン単独(在宅自己注射含む)間歇療法などを行いトランスアミナーゼの低値(30IU/L 以下)安定化を目指した治療法も必要である。

以上から 65 歳以上の症例は、血清 ALT 値が正常であっても十分な観察のもとに適切な時期に治療を施行する必要がある。

#### E. 結論

65 歳以上の C 型肝炎患者において特に ALT 値が 41IU/L 以上の症例では、高率に肝硬変への進行・肝細胞癌発生が認められていることから積極的に治療を行うことが必要と思われた。

#### 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  
なし

2. 学会発表

小林万利子 他：第 43 回日本肝臓学会総会  
2007. 5

小林万利子 他：第 93 回日本肝臓学会総会  
2007. 4

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.経過観察3年以上の65歳以上C型慢性肝炎

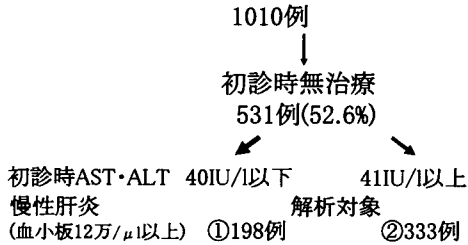


図1.①65歳以上の無治療でAST・ALT40IU/l以下、血小板12万/ $\mu$ l以上のC型慢性肝炎 ALT値(≥41 IU/l)異常化率

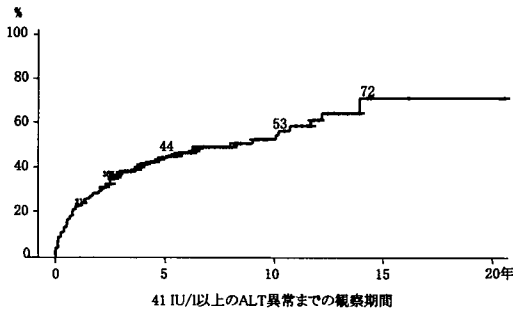


図2.①65歳以上の無治療でAST・ALT41IU/l以下、血小板12万/ $\mu$ l以上のC型慢性肝炎 年齢別にみた肝硬変進行率・肝細胞癌発生率

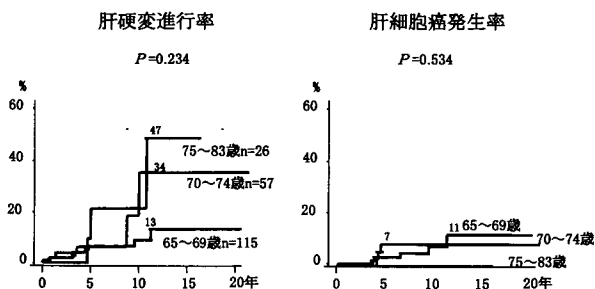


図3.①65歳以上の無治療でAST・ALT41IU/l以下、血小板12万/ $\mu$ l以上のC型慢性肝炎 性別にみた肝硬変進行率・肝癌発生率

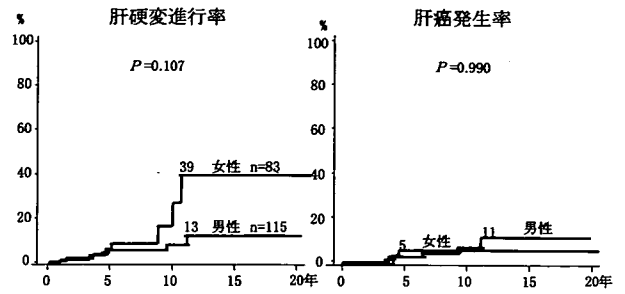


図4.②65歳以上の無治療でAST・ALT41IU/l以上、血小板12万/ $\mu$ l以上のC型慢性肝炎 年齢別にみた肝硬変進行率・肝細胞癌発生率

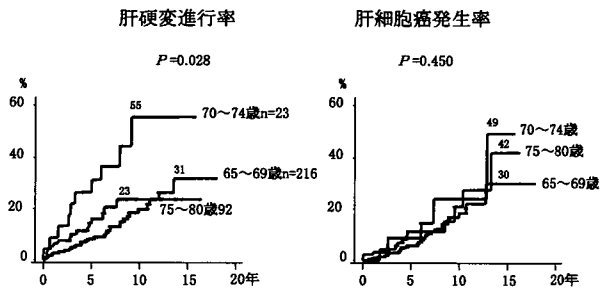


図5.65歳以上の無治療・血小板12万/ $\mu$ l以上のC型慢性肝炎で 初診時のAST・ALT値別にみた肝硬変進行率・肝細胞癌発生率 治療歴問わず

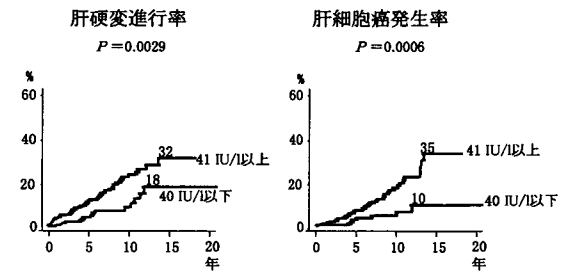


表2.血清ALT正常C型慢性肝炎例への PEG-IFN/RBV48週治療成績

		全体成績 SVR 54% (40/74)	
		血小板数 ≥ 15 × 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	血小板数 < 15 × 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l
ALT	血小板数		
	≤ 30 IU/l	SVR 77% (11/15)	SVR 55% (11/20)
30~40 IU/l	SVR 62% (13/21)	SVR 28% (5/18)	

# 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

分担研究者 泉 並木 武蔵野赤十字病院消化器科 部長

研究要旨：C型慢性肝炎・肝硬変ではIFN投与によってSVRが得られれば肝発癌が低下する。しかしSVRになってから発癌する例がみられ、その特徴を把握し発癌リスクの高い集団を特定し、経過観察上での留意点を同定することが重要である。SVR後の肝発癌例を集計しその特徴を解析した。14施設、99例が集計された。IFN著効後の肝発癌例は①高齢者、②男性、③高度線維化例があげられた。IFN著効後の発癌は、投与終了後平均3.5年で認めたと、13年を経過して発癌した例があった。発癌時肝機能は改善していることが多く、肝癌は単発が7割、腫瘍径3cm未満が62.7%であった。IFN著効5年以上経てから発癌するのは男性が大多数で、女性では5年経てば肝発癌は稀であった。

共同研究者  
熊田博光；虎の門病院分院長

#### A. 研究目的

C型慢性肝炎・肝硬変ではIFN投与によってSVRが得られれば肝発癌が低下する。しかしSVRになってから発癌する例がみられ、その特徴を把握し発癌リスクの高い集団を特定し、経過観察上での留意点を同定することが重要である。また、著効後の発癌例の特徴を把握することによって、発癌防止対策を講じられるか否かを考察することが重要である。さらにSVRが得られた症例を、どのくらい経過観察すればよいのかの指標を提示することが重要な課題である。厚生労働省研究班参加施設でSVR後の肝発癌例を集計し、多施設共同研究を行い、SVR後の肝発癌例の特徴を解析した。

#### B. 研究方法

- (1) 厚生労働省研究班の班員・班友の施設でC慢性肝炎・肝硬変例でIFN投与によってSVRが得られたにも関わらず肝発癌がみられた症例を集積し、SVR後の肝発癌例の特徴について解析した。
- (2) SVR後の肝発癌例について、性、年齢や背景肝の因子などの宿主側やウイルス学的特徴について解析した。とくに肥満の有無や肝内鉄沈着、肝脂肪化や線維化、飲酒歴などの宿主側因子のみならず、HCV遺伝子型やHBc抗体の有無などのウイルス側因子を検討した。
- (3) SVR例の肝発癌の特徴を解析するため、厚生労働省研究班で過去に行われたIFN非施行例からの肝発癌例を対象として、背景因子に差異があるか否かについて解析した。
- (4) SVR後の発癌例では腫瘍側に特徴があるか否かを解析するため、発見時の腫瘍径・数、病理組織学的特徴、腫瘍進展度(Stage)や腫瘍マーカーを検討した。また、腫瘍発見のきっかけになったものを調

べ、SVR後の適切な経過観察の方法を検討した。  
(5) SVR後の肝発癌例について、その治療法を調べ予後に与える影響について検討した。また、肝癌治療後の再発率や生命予後の関連を検討した。SVR後の肝癌早期発見のための適切な経過観察のしかたについて検討するため、発癌までの期間別に特徴があるか否かを検討した。  
(6) 肝癌根治後の再発率や、生存率を調べ、予後解析を行った。

#### (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等の守秘義務、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)。既に医療保険が認められている治療法においても上記に準じて書面の同意書を得ている。

#### C. 研究結果

- (1) 14施設から99例のIFN著効後の肝発癌例が集計された。発癌時の平均年齢は65歳であり、IFN非施行例の発癌より約11歳高齢であり、有意差がみられた。また、SVR後の肝発癌例は89例が男性、女性が10例であり、有意に男性が多かった。セログループは2型が40例で、1型の35例よりも多かった。HBc抗体は55%の例で陽性であったが、SVR例での発癌の特徴という成績ではなかった。腫瘍マーカーでは、AFPの平均が2,780ng/ml、PIVKA IIの平均は2,410でありIFN非施行例の肝発癌例とは差がみられなかった。
- (2) SVRを得てから肝発癌までの期間を検討したところ、60歳未満では3年以内の発癌が多かったのに対して、70歳以上では4年以上経てから発癌する例が多かった。飲酒歴では、SVR後に禁酒していた例が21例で、飲酒歴を聴取できた症例の約半数を占めていた。肥満の有無について解析したが、SVR後の肝発

癌例の BMI は 17 から 30 まで幅広く分布し、とくに肥満度と発癌の関連性は認められなかった。

(3) 肝生検が行われていた 77 例を検討すると、F3・F4 の高度線維化進展例が 40 例で半数以上を占めていた。われわれの施設の SVR 例で非発癌 403 例と比較すると有意に F3・F4 症例が多かった。肝組織では肝脂肪化は無から軽度が多く、肝脂肪化との明らかな関連は認められなかった。鉄沈着について解析したところ、鉄沈着が無い症例が 6 割を占めており鉄沈着との関連性は認められなかった。

(4) IFN 著効後の肝発癌に関与する因子を多変量解析を行って検討したところ、高齢であること、肝線維化が F3・F4 の高度線維化例であること、男性であることが独立で有意であった。脂肪化や肥満、飲酒歴は有意ではなかった。

(5) 腫瘍発見の契機をしらべたところ、80 例は定期的超音波検査や CT スキャンで発見されていた。これらの症例では根治可能な 3cm かつ 3 個以内で発見されている例が 2/3 を占めていた。しかし、症状があったり腫瘍マーカー上昇によって肝癌が発見された例では、3cm・3 個を超える例が 8 割であった。

(6) SVR になってから肝癌発症まで 5 年以上の症例では女性は 1 例のみであり、男性が 93%であった。年齢は 5 年以内と 5 年を超える例では差が認められなかった。また 5 年以内と超える症例では、肝線維化の程度には差がみられなかった。

(7) 治療法の判明した症例 98 例中、手術が 48 例に施行され、ラジオ波焼灼術を受けたのが 28 例であった。しかし、いずれの治療をうけていても、半数の例で肝内再発がみられた。根治困難と判断された例では肝動脈塞栓術やエタノール局注が行われていた。

(8) 根治的治療がなされた例において、無再発生存率をしらべたところ、5 年無再発は 39.8%であり、6 割の症例で 5 年以内に肝内他部位に再発が認められた。しかし、SVR からの肝発癌例では 5 年生存率は 80%であり、長期生命予後は良かった。

#### D. 考察

(1) SVR 後の発癌の特徴は、高齢、肝線維化高度、男性が特徴であり、飲酒や肥満、肝脂肪化や鉄沈着との関連は明らかでなかった。また HBc 抗体などウイルス学的背景も有意の因子はみられなかった。

(2) 定期的な超音波や CT スキャンが行われていた例では、根治が得られる 3cm かつ 3 個以内で肝癌が発見されていた。しかし腫瘍マーカーや有症状で発見された例では、すでに腫瘍が進展している例が多く、SVR 後も定期的な画像診断が重要と思われた。

(3) SVR 後 5 年以上経過してからの発癌例は 1 例を除

き男性であった。したがって、女性では 5 年以上経過していれば半年あるいは 1 年に 1 回の超音波や CT スキャンを行えばよいと考えられた。しかし、肝線維化との有意な関連はみられず、線維化軽度の症例でも 5 年以上経過していても、男性では肝癌早期発見のための画像診断を行う必要があると考えられた。

(4) SVR 後に発癌した症例では、手術やラジオ波焼灼術などの根治的治療が行われていた例が多かった。しかし、根治的治療が行われても、半数の症例で肝内再発がみられていた。生命予後は、5 年生存率が 80%であり、発癌しても SVR の場合には生命予後がよいと考えられた。

#### E. 結論

SVR 後の肝発癌例は、高齢者、高度肝線維化、男性が発癌が多い。SVR 後も定期的な画像診断が必要であるが、女性では SVR5 年以降は発癌のリスクが少ない。SVR 後の肝発癌例では根治的治療が行えても、半数の症例で肝内再発がみられるが、生命予後は 5 年生存率が 80%と良好であった。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

#### G. 研究発表

1. 論文  
無
2. 学会発表  
無

#### 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。

# 厚生労働省科学研究費 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

分担研究者 竹原徹郎 大阪大学大学院医学系研究科 准教授

研究要旨：インターフェロン（IFN）治療介入を行った B 型慢性肝疾患患者の治療効果と長期予後との関連を明らかにするために、本研究班の参加施設の症例を集積し後向き解析を行った。1984 年～2007 年の間にインターフェロン治療を行った症例 374 例を解析対象とした。核酸アナログ製剤の投与あるいは肝がん・死亡の発生をもって観察終了とした。約 2500 日の平均観察期間中、死亡例を 2 例、発がん例を 15 例認め、10 年の発がん率は 7.7%であった。発がんに関与する治療前の因子を単変量で解析したところ、発がん例は非発がん例に比し、有意に高齢であった。また、有意ではなかったが血小板数が少なく、AFP 低値、HBe 抗原陰性例が多かった。発がんに関与する治療開始後の因子について単変量で解析したところ、発がん例では非発がん例に比し、有意に IFN 全投与期間が長く、観察期間中に IFN 投与期間が占める割合が高く、また投与終了時に ALT 値が正常化している例が多かった。今回の検討では、IFN 投与症例における発がんについて、IFN 治療効果や ALT 値の軽減との関連は認められなかった。発がん例では、むしろ IFN 治療を長期に行われており、治療効果に乏しい症例からの発がんが多いのではないかと推察された。

共同研究者

平松直樹 大阪大学消化器内科学 助教  
薬師神崇行 大阪大学消化器内科学 助教  
井上裕子 大阪大学消化器内科学

#### A. 研究目的

日本における IFN 投与症例の長期予後を明らかにするために、研究班の参加施設より IFN 治療介入を行った B 型慢性肝疾患症例を集積し、発がんに関与する因子について後向きに解析した。

#### B. 研究方法

研究班参加施設において IFN 治療を行った B 型慢性肝疾患患者を集積した。初回 IFN 投与開始時を登録とし、肝がん・死亡の発生あるいは核酸アナログ製剤の

投与をもって観察終了とした。発がんに関与する因子を統計的に解析した。

#### C. 研究成果

参加施設から 475 例が集積されたが、最初からラミブジンが併用されているような症例を除外し、最終的に 374 例を解析対象とした（表 1）。IFN の開始時期（登録時期）は 1984 年～2007 年であった。患者背景は表 2 に示すごとくである。平均約 2500 日の観察期間中に死亡を 2 例、発がんを 15 例認め、10 年の発がん率は 7.7%であった（図 1、2）。発がんに関与する治療前の因子を単変量で解析したところ、発がん例では非発がん例に比し、有意に高齢であった。有意差はなかったが、発がん例では血小板数低値、AFP 低値であり、

HBe 抗原陰性例が多い傾向にあった。HBV DNA 値については発がん例での欠損値が多く解析できなかつた。発がんに関与する治療後の因子を単変量で解析したところ、発がん例は非発がん例に比し IFN の全投与期間が長く、IFN 投与終了時に ALT 値が正常化している例が多かつた。観察期間内の平均 ALT 値と発がんの関連はみられなかつた。また、観察期間内の平均 HBV DNA 値については欠損値が多く算出できなかつた。IFN の投与期間（全観察期間に対する割合）あるいは平均 IFN 投与量と発がんの関係を Kaplan-Meier 法にて検討したところ、IFN 投与期間が長く、平均投与量が多い群ほど、発がん率が高かつた（図 3、4）。

#### D. 考察と結論

今回検討を行った IFN 投与を行った B 型慢性肝疾患症例において、発がん例は治療開始年齢が高く、血小板が少なく、HBe 抗原陰性例が多い傾向を認めた。IFN 投与前の HBV DNA 値や IFN による短期的な抗ウイルス学的効果と発がんの関連は登録が古い症例が多いことから HBV DNA 値の欠損例が多く解析できなかつた。経過観察期間中の平均 ALT 値と発がんの関連は解析したが有意な結果は得られなかつた。経過観察中に IFN 投与期間が長く、投与量が多い症例から発がんが高率であった。今回のような後向き解析では、IFN 治療に奏功しない症例に、より長期に繰り返し IFN 治療が行われることが推察され、結果としてこのような症例からの発がんが多くなるのではないかと考えられた。

#### E. 研究発表

##### 論文発表

1. Itose I, Kanto T, Inoue M, Miyazaki M, Miyatake H, Sakakibara M, Yakushijin T, Oze T, Hiramatsu N, Takehara T, Kasahara A, Katayama K, Kato M, Hayashi N. Involvement of dendritic cell frequency and function in virological relapse in pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C patients. *J Med Virol* 79: 511-521, 2007.
2. Hiramatsu N, Kurashige N, Oze T, Takehara T, Tamura S, Kasahara A, Oshita M, Katayama K, Yoshihara H, Imai Y, Kato M, Kawata S, Tsubocuhi 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* 38: 52-59, 2008.
3. Okanoue T, Itoh Y, Minami M, Hashimoto H, Yasui K, Yotsuyanagi H, Takehara T, 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* 38: 27-36, 2008.

##### 学会発表

**The American Association for the Study of Liver Diseases**  
**58th Annual Meeting AASLD**



**November 2-6, 2007, Boston**

- #308 High predictive value of early viral kinetics in peginterferon plus ribavirin combination therapy of genotype 1 infected patients with chronic hepatitis C. Oze T, Hiramatsu N, Inoue Y, Kurashige N, Kurokawa M, Yakushijin T, Igura T, Imanaka K, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Hijioka T, Yoshihara H, Imai Y, Hayashi E, Kato M, Minami Y, Ohkawa K, Kiso S, Kanto T, Takehara T, Kasahara A, Tamura S, Hayashi N.
- #309 Impact of reducing peginterferon alfa-2b and ribavirin on early viral response in genotype 1 infected patients with chronic hepatitis C. Oze T, Hiramatsu N, Inoue Y, Kurashige N, Kurokawa M, Yakushijin T, Igura T, Imanaka K, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Katayama K, Yoshihara H, Inoue A, Imai Y, Hayashi E, Kato M, Nishikawa M, Minami Y, Tatsumi T, Kanto T, Takehara T, Kasahara A, Tamura S, Hayashi N.
- #1380 Dendritic cells and regulatory T cells as decision markers for the duration of pegylated interferon- $\alpha$  and ribavirin therapy in chronic hepatitis C patients. Kanto T, Itose I, Inoue M, Kakita N, Miyazaki M, Miyatake H, Sakakibara M, Yakushijin T, Hiramatsu N, Takehara T, Kasahara A, Hayashi N.

F. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

表1. 症例内訳

施設名(50音順)	解析対象症例数
岐阜大学	8
京都府立医科大学	5
杉村記念病院	5
東北大学	13
虎の門病院	228
広島大学	38
福岡大学	3
藤田保健衛生大学	5
武蔵野赤十字病院	56
大阪大学	13

登録症例数:475例      うち解析対象症例:374例

表2. 患者背景

全症例	374例	
年齢(歳)	36.6±10.2	(14-70)
性別(男性/女性)	301/73	
家族歴(有/無)	249/103	
F因子(0/1/3/4)	3/67/220/31	
血小板(×10 <sup>4</sup> /μL)	17.8±5.4	(2.6-39.1)
ALT(IU/L)	222±205	(20-1144)
ALB(g/dL)	4.0±0.4	(1.2-5.2)
T-BIL(mg/dL)	0.9±0.5	(0.3-5.0)
AFP(ng/mL)	31±101	(<5.0-870)
HBV-DNA(Log copy)	7.4±1.2	(<2.6-7.6<)
Genotype(A/B/C/D)	9/7/98/1	
IFN治療回数(回)	1.4±0.7	(1-6)
IFN全投与期間(週)	83±109	(1-697)
IFN全投与量(MU)	978±2567	(6-46224)

図1. 累積生存率

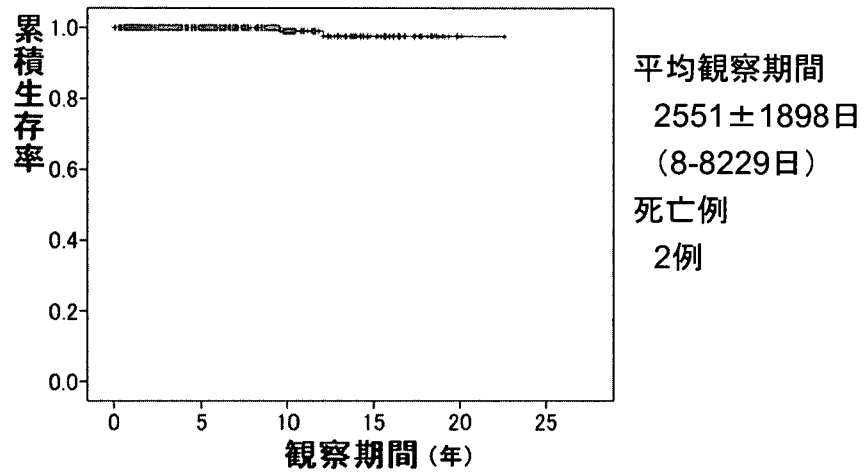


図2. 累積発癌率

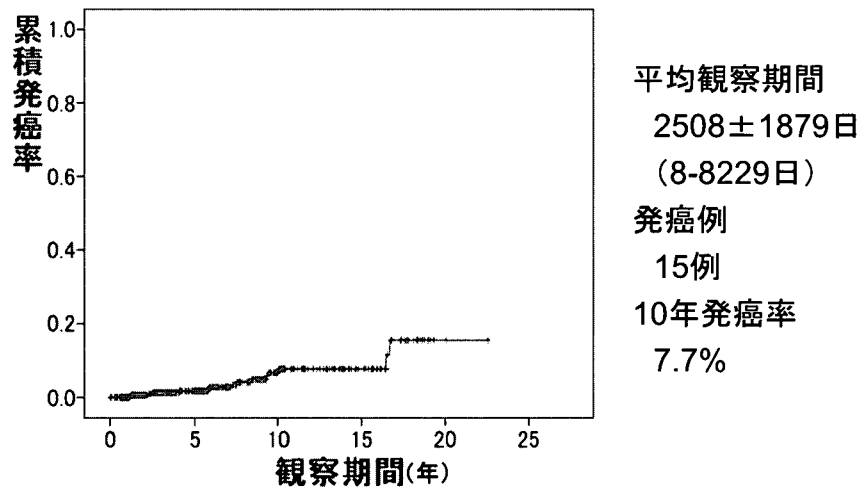


表3. 発癌に関与する因子(治療前)

因子	発癌(n=15)	非発癌(n=359)	P値
年齢(歳)	43.7±10.8	36.2±10.1	0.01
性別(男性/女性)	12/3	289/70	0.59
家族歴(有/無)	10/5	239/98	0.46
F因子(F0-3/4)	7/2	283/29	0.21
血小板(×10 <sup>4</sup> /μL)	15.4±4.5	17.9±5.4	0.07
ALT(IU/L)	149±114	225±207	0.21
ALB(g/dL)	4.0±0.4	4.0±0.4	0.82
T-BIL(mg/dL)	0.7±0.2	0.8±0.5	0.18
AFP(ng/mL)	13±8	32±103	0.06
HBe抗原(+/-)	6/6	234/82	0.07
HBe抗体(+/-)	3/5	67/178	0.39
Genotype(C/C以外)	6/0	92/17	0.37
HBV DNA(Log copy)	—	7.4±1.2	—

表4. 発癌に関与する因子(治療開始後)

因子	発癌(n=15)	非発癌(n=359)	P値
IFN全投与期間(週)	147±96	80±109	<0.001
IFN投与期間(%)	50.1±36.5	33.1±32.8	0.01
IFN全投与量(MU)	1606±1850	951±2593	0.06
平均IFN投与量(MU/年)	292±435	240±340	0.43
観察期間ALT平均値(IU/L)	49±19	63±50	0.64
BR率(終了時)(%)	75.0	43.6	0.03
BR率(終了後6ヶ月)(%)	35.7	52.5	0.17
VR率(終了時)(%)	9.1	5.4	0.47
VR率(終了後6ヶ月)(%)	0	3.3	0.74
観察期間(日)	2625±1766	2503±1886	0.61

BR: ALT値が正常範囲内(本研究では40IU/L以下)に低下すること  
 VR: HBV DNA量がPCR法で測定感度以下となり、HBe抗原陽性例では抗原が消失すること

(Hepatology, Vol.45, No.2, 2007より)

図3. IFN投与期間と発癌率との関連

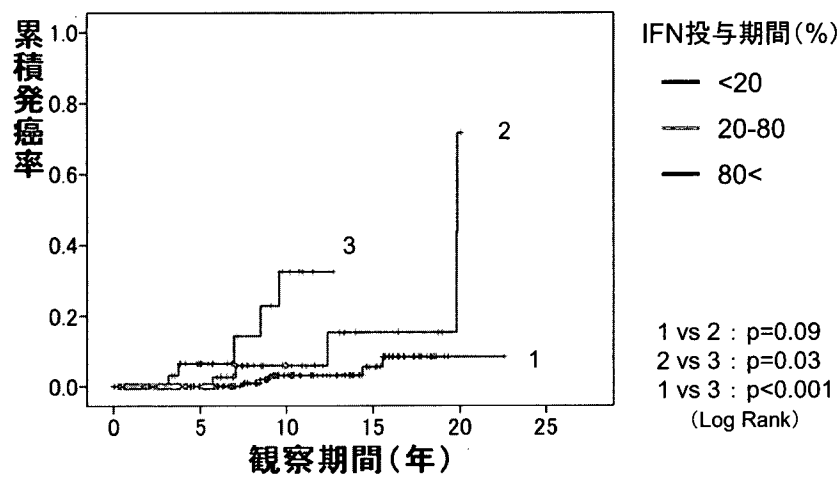
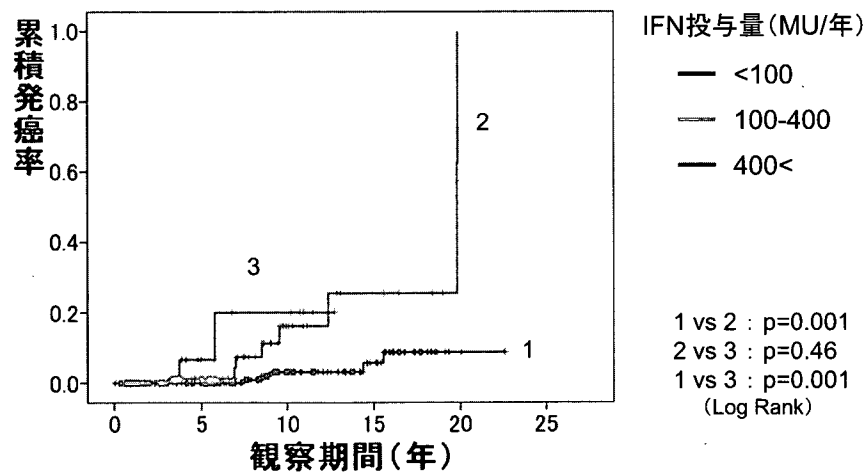


図4. IFN投与量と発癌率との関連



# 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)

## 共同研究報告書

### Entecavir 変異株の出現頻度と予後

分担研究者 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

研究要旨； エンテカビルは核酸アナログ製剤未使用例に対してラミブジンを上回る HBV DNA の減少量を認めるとともに、耐性ウイルスの出現率は低率であると報告されている。しかし本邦における保険適応後のエンテカビルの治療効果や耐性ウイルス出現頻度については明らかになっていない。そこで現在までのエンテカビルの治療効果を解析した。B型慢性肝疾患患者に対してエンテカビル治療を施行した 709 例を対象とした。症例の内訳は男：女=497:211、年齢 18-87 歳(中央値 52)、投与期間 0.1-54 ヶ月(中央値 8 ヶ月)、Genotype A:B:C:others=7:41:373:3、HBe 抗原 陽性：陰性=332:344、治療開始時の ALT 8-4110 IU/L (中央値 52)であった。①naive 症例とラミブジンからの switch 症例の比較；naive 症例では、投与期間がやや短く、開始時の ALT 値が高く、HBe 抗原陽性例が多く、HBV DNA 量が多かった。これは、ラミブジンからの切り替え症例の多くが、ALT 値が正常で、DNA 量が 2.6 未満で推移している症例であったためである。②naive 症例の治療効果；開始時 HBe 抗原陽性例の著効 (DNA 2.6 Log copies/mL 未満、ALT 値正常) は 55%、生化学的効果あり (DNA 2.6 Log copies/mL 以上、ALT 値正常) 14%、無効 (DNA 2.6 Log copies/mL 以上、ALT 値異常) 18%であった。エンテカビル耐性出現例は 2 例認め Breakthrough hepatitis(BTH)を認めた。一方 HBe 抗原陰性例では、著効 79%、生化学的効果あり 8%、無効 4%であった。Naïve 例からの耐性ウイルス出現例は 2 例であり、Kaplan-Meier 法による累積出現率は 4 年で 8%であった。③ラミブジンからの switch 症例の治療効果；開始時 HBe 抗原陽性例の著効は 61%、生化学的効果あり 14%、無効 9%であった。このうちエンテカビル耐性出現例は 17 例(18%)に認め BTH を 10 例に認めた。一方 HBe 抗原陰性例では、著効は 92%、生化学的効果あり 2%、無効 0%であった。このうちエンテカビル耐性出現例は 3 例(2%)に認め BTH を 1 例に認めた。Switch 例からの耐性ウイルス出現例は 20 例であり、Kaplan-Meier 法による累積出現率は 4 年で 29%であった。結論として、投与期間が短い症例が多いものの、naive 症例に対する効果は高く、耐性ウイルスの出現も低かった。また switch 症例では、switch 時ラミブジン耐性ウイルスが認められ DNA 量が多い症例では、エンテカビル耐性ウイルスの出現が起こる可能性が高い。一方 DNA 量が低値で switch した症例の経過は現時点では良好であるが、長期的な予後については今後の経過観察が必要である。

#### 実態調査協力施設

札幌厚生病院	東北大学
東京大学	虎の門病院
武蔵野赤十字病院	信州大学
藤田保健衛生大学	岐阜大学
京都府立医科大学	大阪大学
広島大学	愛媛大学
新小倉記念病院	福岡大学
大分大学	鹿児島大学

#### A. 研究目的

B型慢性肝疾患患者の治療は、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 IFN 治療は、年齢やウイルス量などによって治療効果が規定され、35歳以上の症例での効果は低い。一方核酸アナログ製剤は抗ウイルス効果が高く、肝病変進行例においても効果が認められる。しかし本邦では2000年より保険適応とな

ったラミブジンは、長期投与によって高率に耐性ウイルスの出現を認める。さらに耐性ウイルスによる肝炎によって肝病変の進行が認められることもある。2006年9月より保険にて使用が可能になったエンテカビルは核酸アナログ製剤未使用例に対してラミブジンを上回るHBV DNAの減少量を認めるとともに、耐性ウイルスの出現率は低率であると報告されている。しかし本邦における保険適応後のエンテカビルの治療効果や耐性ウイルス出現頻度については明らかになっていない。このような背景を踏まえエンテカビル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B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、現在までのエンテカビルの治療効果を解析した。

## B. 研究方法

B型慢性肝疾患患者に対してエンテカビル治療を施行した709例を対象とした。症例の内訳は男:女=497:211、年齢18-87歳(中央値52)、投与期間0.1-54ヶ月(中央値8ヶ月)、Genotype A:B:C:others:ND=7:41:373:3:285、HBe抗原陽性:陰性=332:344、治療開始時のAST 11-2898 IU/L(中央値46)、ALT 8-4110 IU/L(中央値52)、Platelet  $2.5-45.4 \times 10^4 / \mu\text{L}$ (中央値14.8)、肝組織F0:1:2:3:4:ND=5:89:88:80:35:412、臨床診断CH/LC/HCC/その他=486:144:64:15であった。

対象症例の過去の核酸アナログ製剤の施行歴は、なし(naïve)383例、ラミブジンからの切り替え(switch)260例、(ラミブジン+)アデフォビルからの切り替え(switch)28例、過去にラミブジン投与歴あり26例であった。

(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)naïve症例とラミブジンからのswitch症例の比較;naïve症例では、投与期間がやや短く、開始時のALT値が高く、HBe抗原陽性例が多く、HBV DNA量が多かった。(表1)これは、ラミブジンからの切り替え症例の多くが、ラミブジン投与にてALT値が正常で、DNA量が2.6未満で推移している症例であったためである。

### (2)naïve症例の治療効果;

naïve症例の効果判定を2007年9月末または経過観察終了時点で行なった。開始時HBe抗原陽性例の著効(DNA 2.6 Log copies/mL未満、ALT値正常)は55%、生化学的効果あり(DNA 2.6 Log copies/mL以上、ALT値正常)14%、無効(DNA 2.6 Log copies/mL以上、ALT値異常)18%、その他11%であった。このうちエンテカビル耐性出現例は2例認めBreakthrough hepatitisを認めた。一方開始時HBe抗原陰性例では、著効は79%、生化学的効果あり8%、無効4%、その他10%であった。またエンテカビル耐性出現例は認めなかった。Naïve例からの耐性ウイルス出現例は2例であり、Kaplan-Meier法による累積出現率は4年で8%であった。(図1)

### (3)ラミブジンからのswitch症例の治療効果;

ラミブジンからのswitch症例からの効果判定を同様に2007年9月末または経過観察終了時点で行なった。開始時HBe抗原陽性例の著効(DNA 2.6 Log copies/mL未満、ALT値正常)は61%、生化学的効果あり(DNA 2.6 Log copies/mL以上、ALT値正常)14%、無効(DNA 2.6 Log copies/mL以上、ALT値異常)9%、その他5%であった。このうちエンテカビル耐性出現例は17例(18%)に認めBreakthrough hepatitisを10例に認めた。一方開始時HBe抗原陰性例では、著効は92%、生化学的効果あり2%、無効0%、その他5%であった。このうちエンテカビル耐性出現例は3例(2%)に認めBreakthrough hepatitisを1例に認めた。Switch例からの耐性ウイルス出現例は20

例であり、Kaplan-Meier 法による累積出現率は4年で29%であった。(図2)

#### D. 考察

本邦では2000年よりB型慢性肝疾患患者に対する核酸アナログ製剤は、ラミブジンが主体であった。しかしラミブジンの長期投与は高率に耐性ウイルスの出現を導く。2006年に保険適応になったエンテカビルは、核酸アナログ未使用例においては、ラミブジンよりも明らかに耐性ウイルスの出現率が低いと報告されている。そこで本邦におけるエンテカビル治療症例の効果と耐性ウイルス出現について検討した。核酸アナログ未使用例(naïve)での治療効果は高く、投与期間が中央値で8ヶ月の時点で、70%以上の症例でALT値の正常化が得られていた。特にHBe抗原陰性症例での効果は非常に高かった。耐性ウイルスの出現は検討可能であった症例のうち2例でのみ認められ、従来のラミブジン治療よりも良好な経過であった。

一方ラミブジン投与後にエンテカビルに switchした症例では、生化学的効果は高いものの、耐性ウイルスの出現が認められた。耐性ウイルス出現例は、switchした時点でDNA量が多く、またHBe抗原陽性症例が多かった。このようなラミブジン耐性ウイルスが出現しDNA量が増加した症例でのエンテカビル投与は、耐性ウイルスの出現を起こす可能性が高い。従ってラミブジン耐性ウイルスによるbreakthrough hepatitis症例では、阿德フォビルとラミブジンの併用療法が推奨される。(ガイドラインに提示している)また、現在はラミブジン投与によってALT値が正常化し、HBV DNA量も2.6 Log copies/mL未満の症例でかつ投与期間が3年未満の症例では、エンテカビルにswitchしている症例がある。このような症例の経過は現時点まで良好であるが、経過観察期間が短く今後の経過を見ていく必要がある。

#### E. 結論

B型慢性肝疾患患者に対するエンテカビル投

与の効果と耐性ウイルス出現について検討した。投与期間が短い症例が多いものの、naïve症例に対する効果は高く、耐性ウイルスの出現も低かった。またラミブジン投与後エンテカビルにswitchした症例では、switch時ラミブジン耐性ウイルスが認められDNA量が多い症例では、エンテカビル耐性ウイルスの出現が起こる可能性が高い。一方DNA量が低値でswitchした症例の経過は現時点では良好であるが、長期的な予後については今後の経過観察が必要である。

#### 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。



表1. Entecavir変異株の出現頻度と予後

背景 (naïve例とLamivudineからの切り替え例)

	naïve (383)	switch (260)
性別(男:女)	264:119	187:73
年齢(歳)	53 (18-87)	52 (18-72)
投与期間(月)	7 (0.1-54)	10 (0.1-54)
Genotype (A/B/C/others)	5/19/175/2	2/19/160/1
臨床診断 (CH/LC/HCC)	247/88/37	184/49/26
ALT	79 (13-4110)	27 (8-1566)
Plt	14.3 (2.5-45.4)	14.8 (2.6-40.6)
HBeAg (positive/negative)	209/151	97/156
HBV DNA量 (Amplicor)	6.9 (<2.6-7.6<)	<2.6 (<2.6-7.6<)
rtM204I/V (+/-/ND)	-	55/36/165

図1、Naïve症例からのエンテカビル耐性ウイルス出現率

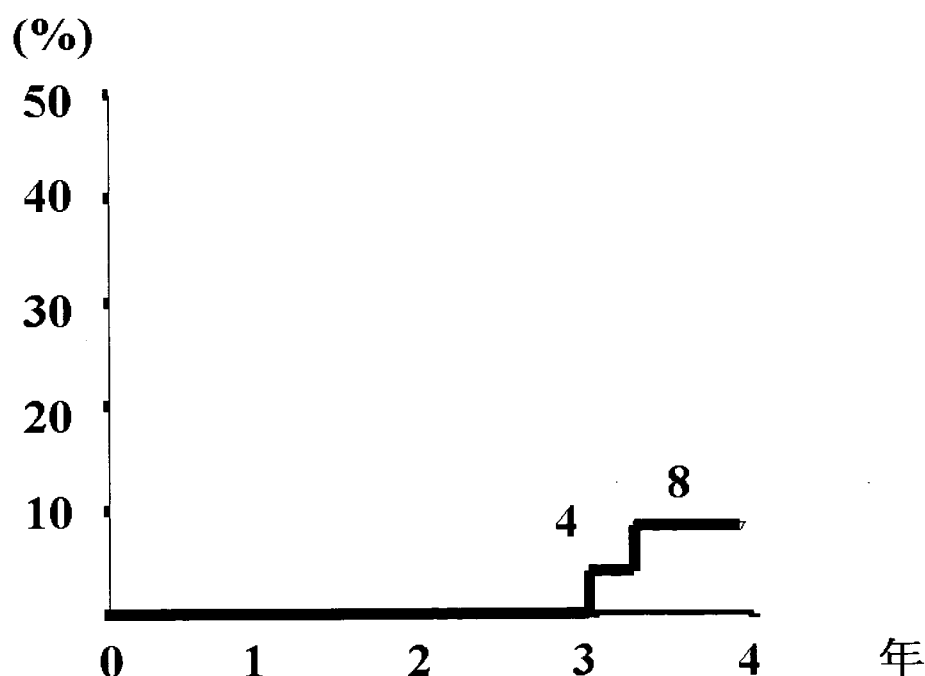
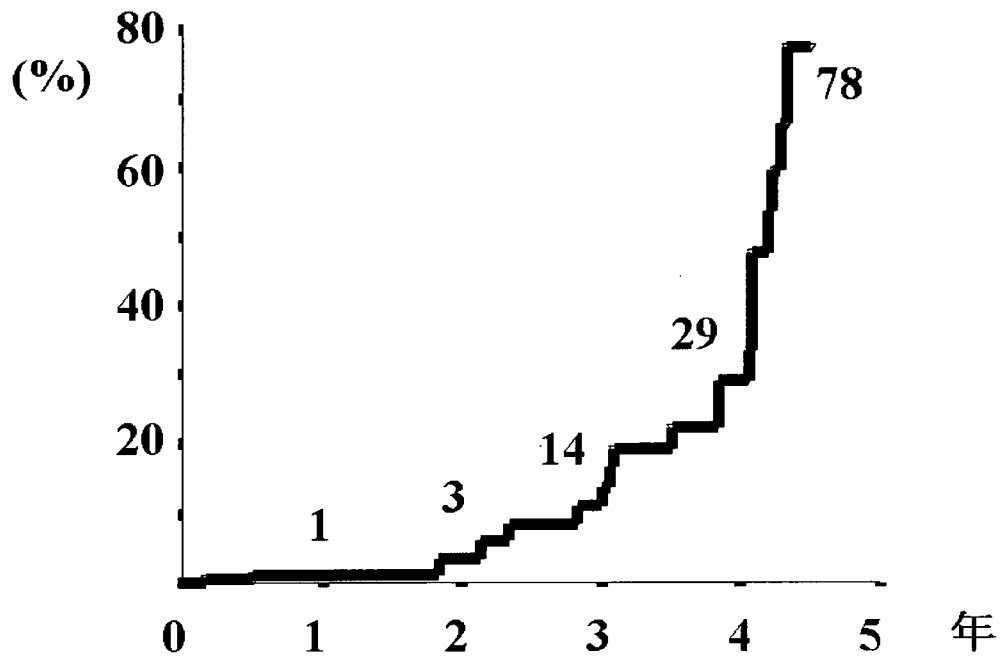


図2、Switch症例からのエンテカビル耐性ウイルス出現率



# 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

### de novo B 型急性肝炎の全国調査成績

分担研究者 田中 榮司 信州大学医学部消化器内科 教授

研究要旨：近年、免疫抑制薬、抗腫瘍化学療法施行中・後に HBs 抗原陰性者において B 型急性肝炎を発症する de novo B 型急性肝炎による死亡例の報告がされている。昨年までに行った全国調査では日本肝臓学会認定施設 63 施設において過去 5 年間に 23 例の de novo B 型急性肝炎が発生していた。今年度は平成 19 年度における de novo B 型急性肝炎の発生状況について全国 16 施設にてアンケート調査を行ったところ 4 施設から 6 例の登録があった。昨年までの 23 例に加えて 29 例にて劇症化の危険因子を検討した。劇症化症例は 8 例(28%)を占めていた。劇症化症例は非ホジキンリンパ腫の比率、rituximab を含む化学療法の使用率が高く全例死亡していた。総ビリルビンの最高値が有意に高く、Alb と PT% の最低値がともに有意に低い傾向にあった。ウイルス学的マーカーに差は認めなかった。全例肝炎発症後に核酸アナログを内服していたが劇症化を防ぐことはできなかった。De novo B 型肝炎診療ガイドライン案が作成されており肝臓学会認定施設を中心にガイドライン案の検証のために再び全国調査が必要と考えられる。

#### 共同研究者

梅村武司 信州大学医学部消化器科 診療助教  
清澤研道 長野赤十字病院 院長  
熊田博光 虎の門病院分院 院長

#### A. 研究目的

de novo B 型急性肝炎(以下 de novo AH-B)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 18 年度まで行った全国疫学調査では 5 年間に新規に HBs 抗原が陽性となった患者のうち急性 B 型肝炎が 529 例、de novo AHB は 23 例(4%)を占めていることが分かった。両群を比較検討した場合、De novo AH-B 群は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。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。そこで本年は引き続き de novo AH-B の発生数とその背景因子について全国調査を継続した。昨年までの de novo AH-B 症例とあわせてその劇症化の要因や予後などについて検討を加えた。

#### B. 研究方法

班員・班友の 16 施設(札幌厚生病院、岐阜大学、東北大学、藤田保健衛生大学、東京大学、虎の門病院、武蔵野赤十字病院、京都府立大学、大阪大学、広島大学、愛媛大学、福岡大学、新小倉病院、大分大学、鹿児島大学、信州大学)にて平成 19 年 1 月 1 日から 12 月 31 日に発生した de novo AHB の症例数を登録し、同時に患者背景、治療内容、臨床検査データなどをアンケートで回答を依頼した。

#### C. 研究結果

##### 1) 本年度の de novo AH-B の発生数

16 施設からのアンケートでは 4 施設(25%)、計 6 例が発生した。昨年度まで登録された 23 例とあわせると 29 症例となった。

##### 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 AH-B は 29 例中 17 例(59%)が男性で、基礎疾患は悪性リンパ腫が 18 例(62%)を占めていた。B 型肝炎の治療として 27 例(93%)にラミブジンもしくはエンテカビルが投与されていた。劇症化した症例は 8 例(28%)であり、非劇症化 21 例との背景因子の比較では、原疾患が非ホジキンリンパ腫の割合(100% vs. 48%;  $P = 0.012$ )、rituximab 使用率(88% vs. 29%;  $P = 0.010$ )、肝不全による死亡率(100% vs. 5%;  $P < 0.001$ )が高値であった。肝機能の比較では、総ビリルビンの最高値(28.4 vs. 9.0 mg/dl;  $P = 0.006$ )が劇症化例で有意に高く、Alb の

最低値(2.7 vs. 3.3 mg/dL; P = 0.002)とPT%の最低値(20.1 vs. 73.0%; P < 0.001)が有意に低い傾向にあった。HBV DNA 量、HBV 遺伝子型、プレコア、コアプロモーター遺伝子変異についても検討したが両群で差は認めなかった。ただ de novo AH-B では Bj の占める割合が 10/22 (45%)と比較的高率であった。

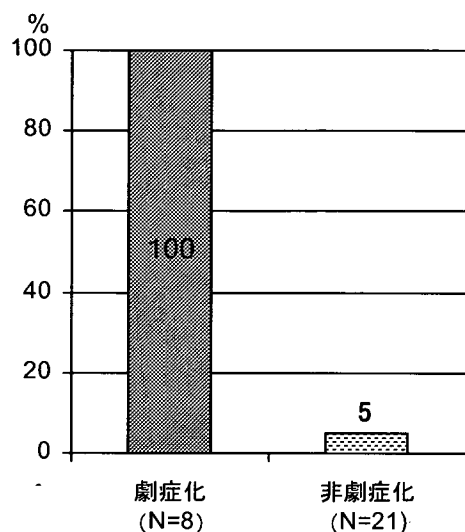


図1 De novo AH-B 劇症化症例における肝不全による死亡率

#### D. 考察

悪性疾患の化学療法後・移植療法後に de novo AH-B 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。これまで治癒したと考えられていた患者が免疫抑制状態になると、眠っていた HBV が再活性化され肝炎を発症する。この状態が de novo AH-B である。

よって、de novo AH-B を広く臨床家が知る必要性がある。de novo AH-B 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と考え、本年も引き続き全国調査を行った。

De novo AH-B で劇症化した 8 症例は非ホジキンリンパ腫で rituximab の使用率が高く、さらに、全例死亡していた。治療として、肝炎発症後に核酸アナログが投与されているが、これにもかかわらず劇症化している。このことから、発症してから核酸アナログを開始しするのでは遅いことが判明した。

依然として De novo AH-B が劇症化して死亡する症例が認められることから、本研究班を中心とした日本肝臓学会認定施設による定点観察が必要である。本年度は De novo B 型肝炎診療ガイドライン案が作成されるので、次年度は、この定点観測でガイドラインの検証を行うことが可能である。

さらに、多施設共同研究による前向きコホートも行われる予定があり、発症率、発症要因、発症時期、早期発見による核酸アナログ治療効果の変化などを含めて調査する予定である。

#### E. 結論

今後も引き続き全国調査を行い de novo AH-B の発症率を調査するとともに、多施設共同研究による前向きコホートも行う。最終的に、予防法・治療法を確立し、提言することを目標とする。

#### 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

Umemura T, Tanaka E, Kiyosawa K. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in resolved HBV subjects in Japan. Asian Pacific Digestive Week 2007, Kobe, Japan, October 15-18.

##### 2. 論文発表 投稿中

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容についてはなし