

200831017A

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20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 熊田 博光

平成21（2009）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	
	恩地森一	愛媛大学大学院先端病態制御内科学講座	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	副院長	
	田中榮司	信州大学医学部消化器内科	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	
	桶谷眞	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科健康科学専攻人間 環境学口座消化器疾患・生活習慣病学	講師	
	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	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	教授
清家正隆		大分大学医学部第一内科	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	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. 病診間連携のためのクリティカルパスに関する研究…………… 19
茶山 一彰
2. C型代償性肝硬変に対するインターフェロン-リバビリン併用療法
および単独療法の有用性…………… 22
森脇 久隆
3. PEG-IFN+Ribavirin 併用 48 週 vs 72 週の治療効果の比較…………… 24
熊田 博光
4. 化学療法後に発症する De novo B型肝炎の検討…………… 30
田中 榮司
5. HBV Genotype 別にみた Interferon 治療効果の研究…………… 32
鈴木 文孝
6. B型慢性肝炎の各種核酸アナログ製剤中止例の予後…………… 36
岡上 武
7. 「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
共同研究 B型肝硬変の各種核酸アナログ製剤使用中の発癌例の検討…………… 43
向坂彰太郎

III. 分担研究報告

1. 抗 HCV 薬における内因性 IFN- β の誘導と抗ウイルス作用…………… 49
恩地 森一
2. 1型高ウイルス量症例に対する PEG-IFN/RBV の長期投与…………… 52
竹原 徹郎
3. C型慢性肝炎 1b型高ウイルス量患者に対する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に与える宿主およびウイルス因子の検討…………… 55
田中 榮司
4. 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
再燃関連因子の検討…………… 58
泉 並木
5. HCV genotype 2 かつ高ウイルス量の C型慢性肝炎に対する
peginterferon/ribavirin 治療早期の viral kinetics の検討…………… 61
野村 秀幸

6. C型慢性肝炎に対するIFN治療後の肝硬度の変化に関する研究	63
	吉岡健太郎
7. C型肝硬変症に対する部分的脾動脈塞栓療法(PSE)および 脾臓摘出術(脾摘)併用IFN療法の治療成績	65
	清家 正隆
8. 血小板減少を伴うC型肝炎に対する脾摘及びPSEと抗HCV治療効果	67
	恩地 森一
9. B型慢性肝炎(CH-B)急性増悪に対するラミブジン(LAM)-インターフェロン(IFN) sequential therapyの有用性に関する検討	70
	四柳 宏
10. HBV再活性化による劇症肝炎の現状と対策	73
	桶谷 眞
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	75
	森脇 久隆
12. ウイルス性肝疾患における重症化機序について	78
	上野 義之
 IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	 81
 V. 研究成果の刊行物・別刷	 95

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 分院長

研究要旨；平成 20 年度は、ウイルス性肝硬変に対する包括的治療のガイドラインは、ウイルスの駆除・減少により AST・ALT 値の正常化を目指し代償性肝硬変では、C 型はインターフェロン (IFN)、B 型は Entecavir を主体とした治療でウイルス排除を目指し肝組織学的な改善が認められることにより肝細胞癌の発生リスクを低くする治療法を詳細に示した。非代償性肝硬変は、代償性肝硬変への改善を目標として肝発癌予防を目指した治療法とした。1b・高ウイルス量以外の症例は IFN β 製剤又は IFN α 製剤で 1b・高ウイルス量は IFN α 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・栄養補助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。肝硬変に対するガイドラインの補足として代償性肝硬変での IFN 投与はできる限り初回投与量を 600 万単位 2-8 週間連日投与とし、その後 48 週以上の長期投与が望ましい。また、12 週以上投与してもウイルスの陰性化しない症例は、発癌予防に切り替え 300 万単位による長期投与を行う。血小板が 5 万以下の症例での IFN 治療は、脾摘手術または脾動脈塞栓術施行後 IFN 治療を行うことが望ましい。また、発癌予防を目指す場合は、AST・ALT・AFP 値の改善を目指し IFN のみでなく肝庇護剤 (SNMC,UDCA)、瀉血療法、分岐鎖アミノ酸製剤を単独あるいは組み合わせで治療する。一方、B 型慢性肝炎に関しては、35 歳未満と 35 歳以上に分けガイドラインを作成し 20 年度は、新たに 35 歳未満で HBe 抗原陰性で HBV DNA 量が >7 log copies/mL でも drug free を考え Entecavir+IFN 連続の Sequential 療法を第一選択とした。HBe 抗原陰性例でも血小板が 15 万未満または F2 以上の進行例は肝細胞癌の発生を考え Entecavir 投与を追記した。また、35 歳以上では新たに HBe 抗原陰性で HBV DNA 量が <7 log copies/mL への症例の治療法として IFN 長期(24 週~48 週)投与を追記した。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、Peg-IFN とリバビリン併用療法の 48 週間が基本であるが、新たに投与開始 12 週後に HCV RNA 量が前値の 1/100 以下に低下するが HCV RNA 陽性(Real time PCR 法)で 36 週までに陰性化例では、プラス 24 週 (トータル 72 週間) の投与期間を延長し合計 72 週を追記した。再治療の原則は、初回治療の無効の要因を検討し治癒目的の治療か、肝細胞癌進展予防を目指した血清トランスアミナーゼと新たに AFP の正常化あるいは安定化を追記し再治療の治療法を選択すべきと提示した。

慢性肝炎から肝硬変まで一連のガイドラインを作成し、将来的に我が国の肝発癌例が減少することを目的として研究した。

実態調査協力施設

札幌厚生病院消化器科
東北大学大学院医学系研究科消化器病態学
東京大学大学院生態防御感染症学
虎の門病院肝臓センター
武蔵野赤十字病院消化器科
信州大学医学部内科学講座
藤田保健衛生大学肝胆膵内科学
岐阜大学大学院医学研究科消化器病態学
大阪府済生会吹田病院
大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学
広島大学大学院分子病態制御内科学
愛媛大学医学部第三内科学
新小倉病院内科
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

平成 20 年度は、エビデンスデータに基づき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ガイドラインを作成した。このガイドラインが広く治療が施行され多くの症例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し標準的な治療法を検討・作成した。

B. 研究方法

I. 統一研究

上記施設においてガイドライン作成のためエビデンスデータを作成し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 抗体へセロコンバージョンし HBV-DNA 量が低値となり肝炎の安定化が見込まれるため 35 歳未満と 35 歳以上に分けて治療法を検討した。

35 歳未満の治療に関しては(表 1)、治療対象は、 $ALT \geq 31$ IU/L で HBe 抗原陽性は、HBV DNA 量 5 log copies/mL 以上、HBe 抗原陽陰性は、4 log copies/mL 以上とし 20 年度には新たに肝硬変症は、3 log copies/mL 以上の症例を追記した(図 1. 参照)とした。

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、IFN 抵抗例も多く認められる。しかし、核酸アナログ製剤は 35 歳未満から長期に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ため IFN 療法(24-48 週)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、IFN- α 製剤の在宅自己注射が可能であり QOL の面からも在宅自己注射を推奨する。難治例は、IFN 投与では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、Entecavir の単独療法で、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 IFN 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 ALT 値が 31 IU/L 以上を繰り返す症例では、20 年度は新たに Sequential 療法も選択肢とした。

(共同研究 6: B 型慢性肝炎の各種核酸アナログ製剤中止例の予後に関する研究を参照)。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 ALT 値が 31 以上を繰り返す症例は IFN24 週長期投与とした。また、HBe 抗原陰性例は、進行例が多いことから血小板 15 万未満または F2 以上の進行例には、

Entecavir 投与を選択するとした。(図 2、参照)

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、IFN での HBe 抗原陰性化は得られにくいことから、Entecavir 療法を第一選択とした。しかし、Entecavir 耐性株の出現も考えられ 20 年度は、Sequential 療法を追記した。(共同研究 6 : B 型慢性肝炎の各種核酸アナログ製剤中止例の予後に関する研究を参照)。7 log copies/mL 未満は、ウイルス量が少ないことから Entecavir を第一選択とし、第二選択として IFN 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、Entecavir 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 Entecavir を選択とし、7 log copies/mL 未満でも Entecavir を選択肢とした。

Lamivudine 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 Lamivudine から変異株の少ない Entecavir に切り換えるのが基本である。そこで、Lamivudine の投与期間を、3 年未満と 3 年以上に分け、更に Lamivudine 投与中の HBV DNA 量が 1.8 log copies/mL 未満を持続した症例と、1.8 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 1.8 log copies/mL 未満が持続する症例は、Lamivudine の変異株も少ないことから、なるべく早く Entecavir の 0.5mg/day に切り換えることを推奨した。一方、1.8 log copies/mL 以上の症例で現在、Lamivudine の変異株が無い症例に関しても投与 3 年未満では Entecavir の 0.5mg/day に切り換えることとした。しかし、Lamivudine の変異株が既にあり、viral breakthrough を認めた症例に関しては、Lamivudine 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にした。Lamivudine を使用し 3 年以上の症例では、Lamivudine の変異株が無い症例に関

しては、従来通り Lamivudine 100 mg/day を継続投与とした。こうした基本的なガイドラインに加えて、平成 20 年度の B 型慢性肝炎治療のガイドラインの補足-1 として (表 4)

1. B 型慢性肝炎の治療は、35 歳未満は drug free を目指して IFN を基本とする。35 歳以上は、HBV DNA の持続的陰性化を目指して初回核酸アナログ製剤を Entecavir とする。一方、Lamivudine 及び Entecavir 耐性株に対しては、Lamivudine+Adefovir 併用療法を基本 (表 5、6、図 3、1)2)3) 論文参照) とする。

2. B 型肝炎は、HBV genotype により治療効果が異なり genotype を測定して治療法を決定することが望ましく特に、genotype A、B は、35 歳以上でも IFN の効果が高率であることから、第一選択は IFN 投与が望ましい (図 4、共同研究 5 HBV genotype 別にみた Interferon 治療効果の研究を参照)。

3. IFN の投与期間は、24 週間を原則とするが、有効症例 (HBV DNA 低下、ALT 値正常化) は、48 週間投与が望ましい。

B 型慢性肝炎治療のガイドラインの補足-2 (表 8)

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。

母子感染例は IFN 抵抗性のことが多く、Sequential 療法 (Entecavir + IFN 併用) も選択肢のひとつとなる。

肝硬変症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。

抗ウイルス療法は、ALT 値が ≥ 31 IU/L の場合に考慮する。35 歳以上では ALT 正常値でもウイルス増殖が持続する症例は抗ウイルス療法の対象となる。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 (SNMC、UDCA 等) で経過をみることも可能である。

HIV 合併症例は、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。

HBV DNA 量が低値・ALT 値が正常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。

(2) C型慢性肝炎の治療

C 型慢性肝炎に対する初回投与のガイドラインでは (表 9)

平成 20 年度は、新たに 1b・高ウイルス量症例では、Peg-IFN + Ribavirin 併用療法の 48 週～72 週を標準投与とした。(共同研究 3 : Peg-IFN+Ribavirin 併用 48 週 vs 72 週の治療効果の比較に関する研究を参照) 一方、Genotype 2 の高ウイルス量症例は、Peg-IFN 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 Genotype1 に関しては、IFN 単独療法の 24 週間投与、あるいは Peg-IFN 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、IFN の 8 週から 24 週間連日及び間歇投与方法、あるいは Peg-IFN 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 10)、初回治療の無効の要因を検討し治療目的の治療か、進展予防 (発癌予防目的) を目指した ALT 値と 20 年度は新たに AFP 値を追記しこの両者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 (4)5 論文発表参照) としている。そして、初回 IFN 単独の無効例への再投与は、IFN 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、IFN の長期投与が望ましいとした。しかし、IFN 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 IFN 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、肝保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。

さらに平成 20 年度の C 型慢性肝炎治療の補足として (表 11)、

1. 1b・高ウイルス量症例への Peg-IFN + Ribavirin 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) の延長する。(3) 論文発表参照)
2. 1b・高ウイルス量症例への Peg-IFN + Ribavirin 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。
3. 平成 20 年度は新たに 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。 (4) 論文発表参照)
4. 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 12)、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 ヶ月ごとに血清 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、抗ウイルス療法治療を考慮した。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。(8)論文発表参照)

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 13) 代償性肝硬変は、IFN または
Entecavir を主体とした治療でウイルス排除を目
指し、非代償性肝硬変は、代償性肝硬変への改善
を目標とした発癌予防を目指す治療法とした。

C 型代償性肝硬変症に関しては、1b・高ウイル
ス量以外の症例では、IFN β 製剤・ α 製剤とし、1b・
高ウイルス量は、20 年度から IFN α 製剤投与も認
可され、これら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、IFN 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 IFN 療法が施行
されることが望ましい。B 型肝硬変症(代償性・
非代償性)は、Entecavir 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。
Lamivudine または Entecavir 耐性株出現例では、
Lamivudine+Adefovir 併用療法とする。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。

新たに平成 20 年度の肝硬変症の治療に対する補
足として(表 14)

1. C 型代償性肝硬変症に対する IFN の投与法は、
初回投与量 600 万国単位をできる限り連日投与
(2-8 週間)し、その後慢性肝炎同様 48 週以上
の長期投与が望ましい。

2. C 型代償性肝硬変症に対する IFN 投与で、12
週以上経過しても HCV RNA が陰性化しない症例

は発癌予防を目指した 300 万国単位による長期
投与を行うべきである。(9)論文発表参照)

3. 血小板値が 5 万以下の C 型肝硬変症では IFN
の治療効果を十分検討の上、脾摘手術あるいは脾
動脈塞栓術を試行後 IFN 治療を行う方が望ましい。
(10)論文発表参照)

4. 発癌予防をめざす場合には AST・ALT 値、AFP
値の改善を目指し、IFN のみでなく肝庇護剤(SNMC、
UDCA)、瀉血療法、分岐鎖アミノ酸製剤を単独ある
いは組み合わせて治療する。

II、個別研究

(1) B 型肝炎

四柳らは、B 型慢性肝炎急性増悪に対する
LAM-IFN Sequential Therapy により、全例で
LAM を安全に中止することが可能であり半数
の症例で SVR が得られ SVR は治療終了 1 年後
まで維持された。治療前因子では治療効果予
測は困難であったが、IFN 治療中に HBV DNA
の増殖抑制が十分に得られない症例では、SVR
になりにくいと思われたことを報告した。森
脇らは、ラミブジンとエンテカビルが非代償
性肝硬変症において有用であるか検討し、ウ
イルスはほぼ基準以下まで減少し、腹水およ
びアルブミン、蛋白合成能の改善を認め抗ウ
イルス療法が有効であると報告した。田中・
らは、de novo 肝炎の研究を行い田中らは、De
novo 肝炎では劇症肝不全の陽性率は 9/35
(26%)で劇症肝不全 9 例は発症後に核酸アナ
ログの投与が行われていたが全例(100%)死亡
した。桶谷らは、2007 年に発生 87 例の劇症
肝炎成因別ではウイルス性によるものは、急
性型 68%、亜急性型 33%であり生存率は、急性
型は 43%であったが亜急性型は 8%と報告し
た。

(2) C 型肝炎

1. 恩地らは、抗 HCV 薬における内因性 IFN- β
の誘導と抗ウイルス作用について内因性
IFN- β 増強薬と IFN- α との併用は、相乗的な

抗 HCV 作用を期待しうると報告した。竹原らは、1 型高ウイルス量症例に対する Peg-IFN/RBV の長期投与の治療効果向上の検討を行い、72 週治療の抗ウイルス効果を十分得るためには、Peg-IFN の投与量 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{w}$ 以上を維持するとともに、RBV の総投与量 RBV4,000 mg/kg 以上を達成することが重要であると報告した。田中らはさらに宿主およびウイルス因子の検討を行い、治療前の ISDR 変異、core 70 変異、Th1/Th2, IP-10, 体重、好中球数でウイルス学的治療効果を、約 80%の患者さんで、90%以上の精度で予測可能であったと報告した。泉らは、再燃因子についての検討を行い、ウイルス消失時期、年齢、ISDR が関与しており延長投与の工夫を行う必要があると報告した。野村らは、2 型・高ウイルス症例の Peg-IFN α -2b/RBV 治療について検討し 24 週間治療は有用で 4 週目の HCV-RNA 陰性化症例または、Rebound Index ≤ 1.0 の SVR 率は極めて高率で特に 24 時間目、1 週目の HCV-RNA 量が、3.70 log IU/ml 以下になる、super high responder 等がみられた症例であったことを報告した。吉岡らは、C 型慢性肝炎に対する IFN 治療後の肝硬度の変化を研究し、自然経過例では肝硬度の有意な変化はみられなかったが、SVR 例、Relapser 例、NR 例とも治療前に比較して治療直後に肝硬度が有意に低下しており、SVR 例、Relapser 例では 1 年後にも有意な低下が維持されていたことを報告した。清家、恩地らは、C 型肝炎に対する PSE・脾摘併用における IFN 療法の治療成績について検討し PSE および脾摘併用 IFN 療法の治療成績に差はなかったが、脾摘の方が血小板値の改善がみられた。という報告から今年度のガイドラインの補足に盛り込んだ。

D. 考察

I. 統一研究

平成 20 年度のガイドラインを作成するため班員・班友の施設での基礎研究と臨床データを統

一研究として集積し、エビデンスデータを参考にして作成した（各共同研究報告書を参照）。B 型慢性肝炎のガイドラインでは、従来どおり 35 歳の年齢により治療法が異なっているが、今年度からは、drug free を意識した治療法をさらに盛り込んだ。来年度以降に班員・班友からのデータをさらに集積し研究を進めていく必要があると考えている。C 型慢性肝炎の治療では、今年度から genotype 1b, 高ウイルス量症例では、72 週投与まで延長投与ができる規準を明記した。72 週まで延長投与することになりウイルス陰性化率が向上されると思われる。さらに肝硬変に対する包括的治療のガイドラインを充実させ今年度は、治療規準を明確に提示した。

II. 個別研究

C 型慢性肝炎に対する治療の主体である Peg-IFN + Ribavirin 治療効果に関与する因子についての検討が基礎及び臨床で進められており今年度は、特に HCV 遺伝子の変異が治療に関与する因子で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確立した。一方、B 型慢性肝炎では、急性増悪時の治療として核酸アナログ製剤と IFN が良効であることや de novo B 型急性肝炎の救命率の向上を目指した検討が行われ次年度は、全国への啓蒙活動が必要と思われる。肝硬変に対しては、ウイルス排除を目指した治療を行うために血小板値を上昇させる脾臓摘出術・PSE などの研究もされ肝硬変でも C 型肝炎が治癒できる可能性が高まり肝硬変でも安全に治療を行えるようさらなる研究が急務であると思われる。

E. 結論

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例が減少することを目的とした研究班であることから 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、肝硬変を含めた

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。肝硬変に対する治療のガイドラインは、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。

F. 研究発表

1. 学会発表

- 1) 小林万利子他: Lamivudine 投与後 ALT 値 30IU/L 以下持続例の HBe 抗原と HBV DNA 量別にみた YMDD mutant 出現率の検討 第 94 回日本消化器病学会総会 福岡 2008.5
- 2) 野村憲弘他: B 型慢性肝炎、肝硬変に対するエンテカビル治療への切り替え症例の検討 第 94 回日本消化器病学会総会 福岡 2008.5
- 3) 芥田憲夫他: PEG-INF/RBV 併用治療法における TaqManHCV の有用性と再発例のウイルス学的特徴 第 94 回日本消化器病学会総会 福岡 2008.5
- 4) 芥田憲夫他: C 型肝炎発癌抑制を目指した INF α 単独療法自己注射の検討 第 94 回日本消化器病学会総会 福岡 2008.5
- 5) 芥田憲夫他: Lamivudine/Adefovir dipivoxil 併用療法中の B 型肝炎発癌症例の検討 第 94 回日本消化器病学会総会 愛媛 2008.6
- 6) 荒瀬康司他: Genotype1b、高ウイルス例に対するペグインターフェロンリバビリン併用療法: HCV RAN 陰性化時期と陰性持続期間からみたウイルス排除率 第 94 回日本消化器病学会総会 愛媛 2008.6
- 7) 瀬崎ひとみ他: 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

HMG-CoA 還元酵素阻害剤併用の有効性の検討 第 94 回日本消化器病学会総会 福岡 2008.6

- 8) 保坂哲也: B 型肝炎患者における核酸アナログ療法中の肝発癌についての検討 第 94 回日本消化器病学会総会 福岡 2008.6
 - 9) 小林正宏他: 肝癌根治療法後に抗ウイルス治療による再発抑制に関する検討 第 94 回日本消化器病学会総会 福岡 2008.5
 - 10) 鈴木文孝他: B 型慢性肝炎の治療成績と治療戦略 第 94 回日本消化器病学会総会 福岡 2008.6
 - 11) 鈴木文孝他: B 型慢性肝炎に対する PEG-INF と Ribavirin 併用治療の治療成績と難事例の解析 第 94 回日本消化器病学会総会 愛媛 2008.6
 - 12) 平川美晴他: 肝硬変の成因別実態 第 44 回日本肝臓学会総会 愛媛 2008.6
 - 13) 八辻寛美他: B 型慢性肝炎に対する拡散アナログ療法の治療成績および薬剤耐性ウイルスへの治療 第 44 回日本肝臓学会総会 愛媛 2008.6
 - 14) 小林正宏他: 発癌前の抗ウイルス療法が肝癌根治療法後の再発に及ぼす影響に関する検討 第 44 回日本肝臓学会総会 愛媛 2008.6
 - 15) 瀬崎ひとみ他: 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の治療期間による成績の比較 第 50 回日本消化器病学会大会 東京 2008.10
 - 16) 芥田憲夫他: HCV core aa70/91 置換の抗ウイルス療法・肝病態における臨床的意義 第 12 回日本肝臓学会大会 東京 2008.10
 - 17) 鈴木義之他: 核酸アナログ治療の現況と今後の対策 第 12 回日本肝臓学会大会 東京 2008.10
 - 芥田憲夫他: HCV core aa 70/91 置換の抗ウイルス療法・肝病態における臨床的意義 第 12 回日本肝臓学会大会 東京 2008.10
- ### 2. 論文発表
- 1) Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Virological Response and Hepatocarcinogenesis in Lamivudine-Resistant

Hepatitis B Virus Genotype C Patients Treated with Lamivudine plus Adefovir Dipivoxil. *Intervirology* 2009;51:385-393

2) Hosaka T, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, Someya T, Sezaki H, Akuta N, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Factors associated with the virological response of lamivudine-resistant hepatitis B virus during combination therapy with adefovir dipivoxil plus lamivudine. *J Gastroenterol* 2007;42:368-74

3) Yatsuji H, Suzuki F, Sezaki H, Akuta N, Suzuki Y, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Watahiki S, Iwasaki S, Kobayashi M, Kumada H. Low risk of adefovir resistance in lamivudine-resistant chronic hepatitis B patients treated with adefovir plus lamivudine combination therapy: two-year follow-up. *J Hepatol* 2008;48:923-31

4) Nomura H, Kashiwagi Y, Hirano R, Tanimoto H, Tsutsumi N, Higashi M, Ishibashi H. Efficacy of low dose long-term interferon monotherapy in aged patients with chronic hepatitis C genotype 1 and its relation to alpha-fetoprotein: A pilot study. *Hepatol Res* 2007; 37:490-497.

5) Arase Y, Ikeda K, Suzuki F, Suzuki Y, Sezaki H, Kawamura Y, Kobayashi M, Akuta N, Hosaka T, Yatsuji H, Kobayashi M, Kumada H. Prolonged-interferon therapy reduces hepatocarcinogenesis in aged-patients with chronic hepatitis C. *J Med Virol* 2007; 79: 1095-1102

6) Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. A matched case-controlled study of 48 and 72 weeks of peginterferon plus ribavirin combination therapy in patients infected with HCV genotype 1b in Japan: Amino acid substitutions in HCV core region as predictor of sustained virological response. *J Med Virol*

2008; 81: 452-458

7) Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Efficacy of Low-Dose Intermittent Interferon-Alpha Monotherapy in Patients Infected With Hepatitis C Virus Genotype 1b Who Were Predicted or Failed to Respond to Pegylated Interferon Plus Ribavirin Combination Therapy. *J Med Virol* 2008; 80: 1363-1369.

8) 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* 2008; 38:27-36.

9) Arase Y, Suzuki F, Sezaki H, Kawamura Y, Suzuki Y, Kobayashi M, Akuta N, Hosaka T, Yatsuji H, Hirakasa M, Kobayashi M, Ikeda K, Kumada H. The efficacy of 24-week interferon monotherapy for type C liver cirrhosis in Japanese patients with genotype 1b and low virus load. *Intervirology* 2008;51:265-9

10) Morihara D, Kobayashi M, Ikeda K, Kawamura Y, Saneto H, Yatsuji H, Hosaka T, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Kumada H. Effectiveness of combination therapy of splenectomy and long-term interferon in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis and thrombocytopenia. *Hepatol Res.* 2009 Jan 14

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

今回の研究内容については特になし。

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抗原陽性例は、HBV DNA量 5 log copies/mL以上、

HBe抗原陰性例は、4 log copies/mL以上

肝硬変では、3 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(24-48週) ② Entecavir
e抗原陰性	① *Sequential療法 (Entecavir + IFN 連続療法) ② Entecavir	① 経過観察 ② IFN長期投与(24週)
	血小板15万未満またはF2以上の進行例には最初からEntecavir	

*Sequential療法とは、核酸アナログ製剤投与によりHBV DNAが検出感度以下になった症例に対しIFNを4週間併用し、その後、IFN単独で20週間投与し薬剤を中止する。

図1.B型肝硬変でLamivudine及びEntecavirを開始した症例のHBV-DNAの頻度

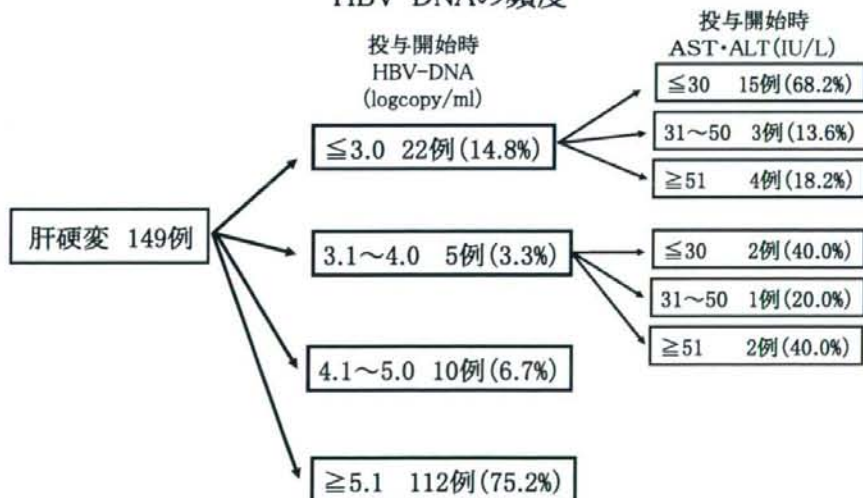


図2. B型肝炎でLamivudine及びEntecavirを開始した症例の
投与前の血小板値からみた肝組織像の分布

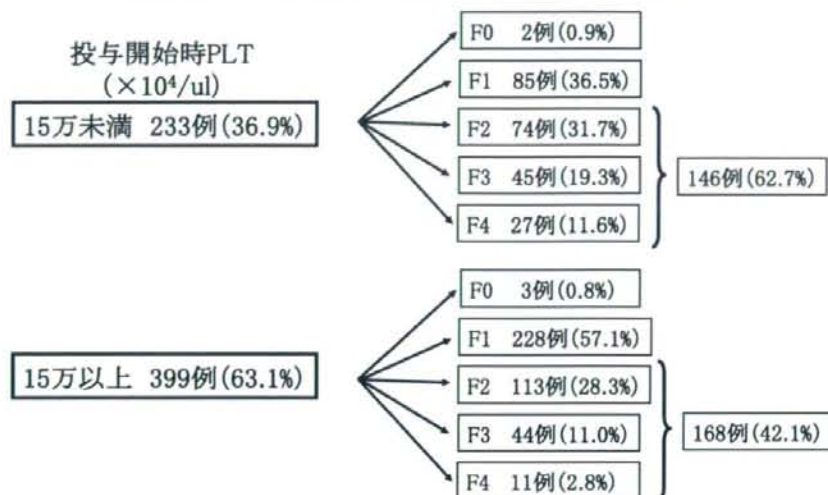


表2. 35歳以上B型慢性肝炎の治療ガイドライン

治療対象は、ALT $\geq 31\text{IU/L}$ で:

HBe抗原陽性例は、HBV DNA量 5 log copies/mL以上、

HBe抗原陰性例は、4 log copies/mL以上

肝硬変では、3 log copies/mL以上

HBe抗原	HBV DNA量	
	≥ 7 log copies/mL	< 7 log copies/mL
e抗原陽性	① Entecavir ② *Sequential療法 (Entecavir + IFN 連続療法)	① Entecavir ② IFN長期投与(24-48週)
e抗原陰性	Entecavir	① Entecavir ② IFN長期投与(24-48週)

*Sequential療法とは、核酸アナログ製剤投与によりHBV DNAが検出感度以下になった症例に対しIFNを4週間併用し、その後、IFN単独で20週間投与し薬剤を中止する。

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
	< 1.8 log copies/mL 持続		Entecavir 0.5mg/日 に切り替え可
≥ 1.8 log copies/mL	* VBT なし	Entecavir 0.5mg/日に 切り替え可	
	* VBT あり	Adefovir 10mg/日併用	Adefovir 10mg/日併用

* VBT: viral breakthrough

表4.B型慢性肝炎の治療（ガイドラインの補足-1）

- 1.B型慢性肝炎の治療は、35歳未満はdrug freeを目指してIFNを基本とする。35歳以上は、HBV DNAの持続的陰性化を目指して初回核酸アナログ製剤を Entecavirとする。一方、Lamivudine及び Entecavir耐性株に対しては、Lamivudine+Adefovir併用療法を基本とする。
- 2.B型肝炎は、HBV genotypeにより治療効果が異なるため、genotypeを測定して治療法を決定することが望ましく、特に、genotype A, Bは、35歳以上でもIFNの効果が高率であることから、第一選択はIFN投与が望ましい。
- 3.IFNの投与期間は、24週間を原則とするが、有効症例（HBV DNA低下、ALT値正常化）は、48週間投与が望ましい。

表5. Hepatitis B virus polymerase nucleotide-resistant mutants cross-resistance

Amino Acid (rt)	Adefovir	Entecavir
V84M/S85A	Intermediate	-
L180M	-	Low
A181V/T	Intermediate	Intermediate
T184G/S	-	Low/High
A194T	-	-
S202I	-	Low/High
M204V/I/S	-	Intermediate
V214A/Q215S	Intermediate	-
N236T	Intermediate	-
M250V	-	Low/High

Resistant level; Low, <5-fold; Intermediate, 5- to 20-fold, High, >20-fold

Ghany M, et al., Gastroenterology 2007; 132: 1574-1585

Yatsuji H, et al., Antimicrob. Agents Chemother 2006; 50: 3687-3874

表6. Hepatitis B virus polymerase nucleotide-resistant mutants cross-resistance

Amino Acid (rt)	Lamivudine	Adefovir
V84M/S85A	-	Intermediate
L180M	Intermediate	-
A181V/T	Intermediate	Intermediate
T184G/S	-	-
A194T	-	-
S202I	-	-
M204V/I/S	High	-
V214A/Q215S	Low	Intermediate
N236T	Low	Intermediate
M250V	-	-

Resistant level; Low, <5-fold; Intermediate, 5- to 20-fold, High, >20-fold

Ghany M, et al., Gastroenterology 2007; 132: 1574-1585

Yatsuji H, et al., Antimicrob. Agents Chemother 2006; 50: 3687-3874

図3.ADV耐性ウイルスの検討

LAM+ADV併用療法中のviral rebound, breakthrough hepatitisの頻度

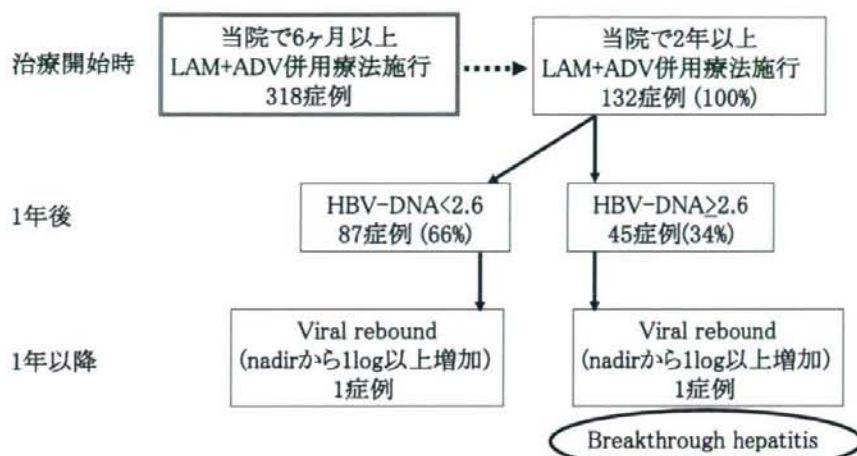


図4.肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する臨床的研究

- HBV Genotype別にみたIFN治療効果の検討-

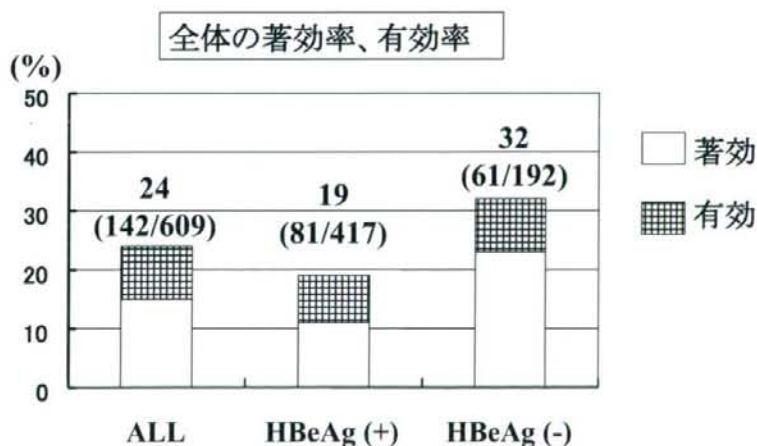


表8.B型慢性肝炎の治療（ガイドラインの補足-2）

- ・ 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。
- ・ 母子感染例はIFN抵抗性のことが多く、Sequential療法（Entecavir + IFN連続）も選択肢のひとつとなる。
- ・ 肝硬変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。
- ・ 抗ウイルス療法は、ALT値が $\geq 31\text{IU/L}$ の場合に考慮する。35歳以上ではALT正常値でもウイルス増殖が持続する症例は抗ウイルス療法の対象となる。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。
- ・ HIV合併症例は、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。
- ・ HBV DNA量が低値・ALT値が正常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9.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 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL 以上	Peg-IFN α 2b:Peg-Intron + Ribavirin:Rebetol (48-72週間) Peg-IFN α 2a:Pegasys + Ribavirin:Copegus (48-72週間)	Peg-IFN α 2b:Peg-Intron + Ribavirin:Rebetol (24週間)
低ウイルス量 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL 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10.C型慢性肝炎に対する再治療ガイドライン

C型慢性肝炎に対するIFNの再治療は初回治療で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値とAFP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、AFP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) Real time PCR法によるウイルス量などを参考にし、治療法を選択することが望ましい。

表11.C型慢性肝炎の治療 (ガイドラインの補足)

1. Genotype1、高ウイルス症例へのPeg-IFN+Ribavirin併用療法の投与期間延長(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法)で36週までに陰性化した症例では、プラス24週(トータル72週間)の投与期間を延長する。
2. Genotype1、高ウイルス症例へのPeg-IFN+Ribavirin併用療法で、投与開始36週後にHCV RNAが陽性(Real time PCR法)でもALT値が正常化例は、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量を長期投与する。