

表12.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	$\geq 15 \times 10^4 / \mu\text{l}$	$< 15 \times 10^4 / \mu\text{l}$
ALT値		
$\leq 30\text{IU/L}$	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。	線維化進展例がかなり存在する。 可能なら肝生検を施行しF2A2以上の例に 抗ウイルス療法を考慮。 肝生検非施行例は2-4ヵ月毎に血清ALT値 を測定し、異常を示した時点で抗ウイルス療法 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13.ウイルス性肝硬変に対する包括的治療のガイドライン

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。
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。

- 原因ウイルスの駆除及びウイルスの減少によりAST・ALT値の正常化を目指す。
 - C型代償性肝硬変
 - 高ウイルス量以外 IFN β : Feron
IFN α : Sumiferon
 - 高ウイルス量 IFN α : Sumiferon
 - B型肝炎硬変 Entecavir (LamivudineまたはEntecavir耐性株出現例
ではLamivudine + Adefovir併用療法とする。)
- 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。
 - 肝底護剤 SNMC、UDCA、等
 - 分岐鎖アミノ酸製剤 Livact
 - 瀉血療法
- 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。

表14.肝硬変に対するガイドライン補足

1. C型代償性肝硬変に対するIFNの投与法は、初回投与量600万国際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300万国際単位による長期投与を行うべきである。
3. 血小板値が5万以下のC型肝炎硬変では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。
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のみでなく肝底護剤(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. 共同研究報告

厚生労働省肝炎等克服緊急対策研究事業

「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

共同研究報告書

病診間連携のためのクリティカルパスに関する研究

分担研究者 茶山一彰 広島大学大学院分子病態制御内科学

研究要旨: インターフェロン療法に対する公費情勢の開始に伴い、新たな C 型肝炎患者が発見され、インターフェロン導入患者の数の増加が予想される。現在のペグインターフェロン/リバビリン併用療法は、著効率は高いものの種々の副作用の出現がしばしば見られ、肝臓専門医の関与は必須であるが、毎週のペグインターフェロンの投薬は通常かかりつけ医で行われるため、薬剤の減量や重篤な副作用の有無の確認などが必要になる。このような専門医とかかりつけ医の綿密なやりとりを行うため、病診間連携のためのクリティカルパスの作成を作成した。

共同研究者

高橋祥一 広島大学大学院分子病態制御内科学

A. 研究目的

2008 年 4 月から B 型肝炎、C 型肝炎患者のインターフェロン(IFN)療法に対する公費助成制度が開始された。この制度の発足により、これまで経済的に IFN 治療が困難であった者も含め、多くの患者が IFN 治療を導入され、その恩恵を受けている。現段階で C 型慢性肝炎患者に対する最も有効な治療法はペグインターフェロン/リバビリン (PegIFN/RBV) 併用療法であるが、セロタイプ 1 型高ウイルス量の難治例に対しても、約 50%の奏効率が得られている。

その一方で、PegIFN/RBV 投与による血球減少や全身倦怠感、食欲不振などの副作用により、治療継続困難となり、治療中断せざる終えない症例も少なからずあるため、血液検査データなどを参考にした適切な時期に適切な投薬量の減量が治療の完遂に重要である。また時に間質性肺炎やうつ状態の出現、脳出血など重篤な副作用が出現することもあり、嚴重な観察の下 PegIFN/RBV 療法を行わなければならない。

PegIFN の投与は毎週行われるため、専門医受診は月 1 度程度とし、通常の PegIFN 投与は

かかりつけ医で行うのが望ましいが、前述のような治療中の投薬量変更など、かかりつけ医には判断困難なこともしばしば見られる。そこで円滑な病診連携に基づいた、安全かつ効果的な診療体制の確立をめざし、今回病診連携のためのクリティカルパスを作成した。

B. 研究方法

1. クリティカルパスの導入状況: 各施設での PegIFN/RBV 併用療法に対するクリティカルパスの導入状況を検討するため、当班班員の施設にクリティカルパスの導入状況についてアンケートを採った。班員に配布したアンケートは①PegIFN/RBV 併用療法に対するクリティカルパスを作成しているか(入院中など自施設用)、②作成した PegIFN/RBV 併用療法に対するクリティカルパスを実際に使用しているか③ PegIFN/RBV 併用療法に対する病診連携用クリティカルパスを作成しているか④作成した病診連携用クリティカルパスを実際に運用しているか。の 4 点である。

2. 実際の外来診療で使用可能な「病診連携のためのクリティカルパス」を作成するための問題点を検討し、その上でクリティカルパスを作成した。

C. 結果

1. クリティカルパスの導入状況：① PegIFN/RBV 併用療法に対するクリティカルパスを作成しているか(入院中など自施設用)。Yes 62%, No 38%。②作成した PegIFN/RBV 併用療法に対するクリティカルパスを実際に使用しているか。Yes 38%, No 62%。③PegIFN/RBV 併用療法に対する病診連携用クリティカルパスを作成しているか。Yes 38%, No 62%。④作成した病診連携用クリティカルパスを実際に運用しているか。Yes 23%, No 77%。

2. 実際の外来診療で使用可能な「病診連携のためのクリティカルパス」を作成：別掲

D. 考察

C型慢性肝炎に対するIFN治療の公費助成も始まり、今後PegIFN/RBV併用療法を導入される患者数が増加すると考えられるが、すべての患者を肝炎診療の拠点病院で診療することは現実問題として不可能であり、かかりつけ医でのIFN投与が望ましい。しかしながら肝臓専門医でないかかりつけ医では、IFN投与量の調節、重篤な副作用の早期発見を見逃すことも考えられ、専門医とかかりつけ医の綿密な連携が必要となる。その際に今回作成した病診間連携クリティカルパスが有用になると考えられる。

この病診間連携クリティカルパスを使用する意義としては①専門医、かかりつけ医、患者間での情報の共有が行える。②IFNの副作用である血球減少に対して迅速な対応が行える。③血球減少以外の特に重篤な副作用の確認が可能である。④適切な時期での肝発癌の有無に関する画像診断の予定が立てやすくなる。などがあげられる。

しかしながら、本研究班の班員にアンケートを採ったところ、自施設用のクリティカルパスを作成している施設が62%であるのに対し、実際に運用している施設は38%、病診間連携クリティカルパスを作成しているのは38%でそれを実際に運用しているのは、わずかに23%と、クリティカルパスを作成しても実際には運用していない施設が大半を占めた。その理由としては、患者毎にパリエ

ーションが多く、パスとして活用するのは難しい、検査データをいちいち書き込むのは限られた外来時間の中では難しい、かかりつけ医との、実際の細かいやりとりをクリティカルパスで行うのは難しいなどがあげられた。このため、今回作成した病診連携用クリティカルパスでは、極力数値を手書きで書き込むことを避け、血球減少による薬剤投与量の減量について、あらかじめパスに書き込むことにより、各かかりつけ医で減量が可能になるように工夫した。また治療前クリティカルパス、12週毎のシート、治療期間を通した一覧表を用いることにより、PegIFN/RBV療法の適応の有無から治療終了後の経過観察期間まで1つのクリティカルパスで完了できるようにデザインした。

実際にこのようなクリティカルパスを運用した場合について班員内で検討したところ、①クリティカルパスを作ると、それを守らなければ患者が不安に思うし、何かトラブルが起きたときにパスを証拠として苦情を言う可能性が高い。②医療クランクがいる病院なら、スムーズにこのクリティカルパスを使って診療可能だが、診察医ひとりで診療しながらパスを書き込むことがなかなか難しい。③専門医の立場でパスを作っても、かかりつけ医はパスを使おうとしたいため、地域の医師会などでかかりつけ医と専門医が一緒になって使用できるパスを作るべきである。などの参考意見が得られた。上記の点を克服するべく、この病診間連携クリティカルパスをより使いやすいパスに改善すべきであると考えられた。

E. 結論

病診連携用クリティカルパスを作成した。今後のPegIFN/RBV治療の有効かつ安全な施行のため、さらによりよいクリティカルパスの作成が必要である。

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

1. Kawaoka T, Kawakami Y, Tsuji K, Ito H, Kitamoto M, Aimitsu S, Kawakami H, Jeong SC, Imamura M,

- Aikata H, Takahashi S, Chayama K. Dose comparison study of pegylated interferon-alpha-2b plus ribavirin in naïve Japanese patients with hepatitis C virus genotype 2: A randomized clinical trial. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008 in press.
2. Kimura T, Imamura M, Hiraga N, Hatakeyama T, Miki D, Noguchi C, Mori N, Tsuge M, Takahashi S, Fujimoto Y, Iwao E, Ochi H, Abe H, Maekawa T, Arataki K, Tateno C, Yoshizato K, Wakita T, Okamoto T, Matsuura Y, Chayama K. Establishment of an infectious genotype 1b hepatitis C virus clone in human hepatocyte chimeric mice. *J Gen Virol*. 2008 Sep;89(Pt 9):2108-13
 3. Miki D, Aikata H, Uka K, Saneto H, Kawaoka T, Azakami T, Takaki S, Jeong SC, Imamura M, Kawakami Y, Takahashi S, Itamoto T, Asahara T, Arihiro K, Chayama K. Clinicopathological features of elderly patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol*. 2008;43(7):550-7.
 4. Ohishi W, Fujiwara S, Cologne JB, Suzuki G, Akahoshi M, Nishi N, Takahashi I, Chayama K. Risk factors for hepatocellular carcinoma in a Japanese population: a nested case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008 Apr;17(4):846-54.
 5. Jeong S, Kawakami Y, Kitamoto M, Ishihara H, Tsuji K, Aimitsu S, Kawakami H, Uka K, Takaki S, Kodama H, Waki K, Imamura M, Aikata H, Takahashi S, Chayama K. Prospective study of short-term peginterferon-alpha-2a monotherapy in patients who had a virological response at 2 weeks after initiation of interferon therapy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008 Apr;23(4):541-5.
 6. Takaki S, Kawakami Y, Imamura M, Aikata H, Takahashi S, Ishihara H, Tsuji K, Aimitsu S, Kawakami H, Nakanishi T, Kitamoto M, Moriya T, Satoh K, Chayama K. Eicosapentaenoic acid could permit maintenance of the original ribavirin dose in chronic hepatitis C virus patients during the first 12 weeks of combination therapy with pegylated interferon-alpha and ribavirin. A prospective randomized controlled trial. *Intervirology* 2007;50(6):439-46.
 7. Utoh R, Tateno C, Yamasaki C, Hiraga N, Kataoka M, Shimada T, Chayama K, Yoshizato K. Susceptibility of chimeric mice with livers repopulated by serially subcultured human hepatocytes to hepatitis B virus. *Hepatology* 2008; 47(2):435-46
2. 学会発表
 1. 高橋祥一, 川上由育, 茶山一彰. 高齢者 (70 歳以上) C 型慢性肝炎における PEG-IFN α -2b/Ribavirin 併用療法の治療成績. 第 94 回日本消化器病学会総会. 2008 年 5 月 9 日. 福岡
 2. 高橋祥一, 河岡友和, 茶山一彰. 生体肝移植後のウイルス肝炎に対する治療. 第 94 回日本消化器病学会総会 2007 年 5 月 10 日. 福岡
 3. 高橋祥一, 河岡友和, 高木慎太郎, 今村道雄, 川上由育, 相方 浩, 田原裕之, 大段秀樹, 田代裕尊, 板本敏行, 浅原利正, 茶山一彰. B 型肝炎ワクチン投与による生体肝移植後の B 型肝炎再発予防. 第 44 回日本肝臓学会総会. 2008 年 6 月 6 日. 松山.
 4. 高橋祥一, 河岡友和, 相方 浩, 茶山一彰, 大段秀樹, 田代裕尊, 板本敏行, 浅原利正. 肝移植後 C 型肝炎に対するペグインターフェロン/リバビリン療法 10 ヶ月で SVR が得られるも、肝不全を来し死亡した症例. 第 26 回日本肝移植研究会 2008 年 6 月 20 日. 東京
 5. 高橋祥一, 川上由育, 茶山一彰. C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN α -2b/Ribavirin 併用療法の治療成績 - 広島肝臓 study group - による多施設共同研究. 第 50 回日本消化器病学会大会 2007 年 10 月 1 日. 東京
 - H. 知的財産権の出願・登録状況
今回の研究内容に関しては特になし

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

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

分担研究者 森脇久隆 岐阜大学大学院医学研究科 消化器病態学

研究要旨：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ならびにインターフェロン単独療法における有用性を、本研究班の諸施設より登録された636例の臨床データに基づき解析した。併用治療においては35.4%の症例において著効が得られ、うち難治例（1型高ウイルス）においては30.2%の著効であった。単独治療例では26.9%の著効が得られた。著効に寄与する因子を多変量解析で求めると、いずれもウイルスタイプ（ $2 > 1$ ）であった。中止例はそれぞれ23.3%と17.4%であった。アルブミン値や血小板数に代表される肝予備能はそれぞれ著効例では改善を認めた。発癌および死亡に関する長期予後の検討では著効群においていずれも低下を認めた。以上よりC型代償性肝硬変におけるインターフェロン-リバビリン併用療法ならびにインターフェロン単独療法は有用であると考えられた。

共同研究者

永木正仁 岐阜大学消化器病態学 臨床教授
内木隆文 岐阜大学消化器病態学 助教

A. 研究目的

C型慢性肝炎においてインターフェロン療法の有用性は疑いようもなく、現在はその治療効果を上げるべく多大な努力が払われている。がしかし、日本においてC型肝炎のキャリアは高齢化しつつあるのが現状であり、それに伴い肝硬変への進展例が極めて多いことも現実である。代償性肝硬変においては現在まで2種類のインターフェロンが保険認可され使用可能ではあるが、いわゆる難治例である1型高ウイルス症例には保険適応はなく、日本人におけるC型肝炎の保有率を考慮すると十分な対策とはいえない。今回当研究班の諸施設においてインターフェロン治療されたC型代償性肝硬変症例を集計・検討することにより、その治療効果および有用性、安全性を検討した。

B. 研究方法

「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（代表、虎ノ門病院 院長 熊田博光）の諸施設（虎ノ門病院、広島大学、愛媛大学、新小倉病院、武蔵野赤十字病院、信州大学、藤田保健衛生大学、岐阜大学、札幌厚生病院、大阪大学、鹿児島大学、福岡大学、東京大学、大分大学）よりインター

フェロン治療されたC型代償性肝硬変症例の636例の登録が寄せられた。これらをリバビリン併用治療例（338症例、男性177例、女性161例、年齢、 58.3 ± 8.7 才（28-74才））およびIFN単独治療例（298症例、男性168例、女性128例、年齢、 58.7 ± 10.0 才（28-74才））にわけそれぞれの有効性および安全性を単変量および多変量解析に検討した。

【検討項目】

- 代償性肝硬変におけるIFN療法の安全性と効果
- 開始前の下記項目の評価
 - ・生化学的マーカー
 - ・ウイルスマーカー
- 中止例を解析した投与中の安全性の検討。
- 治療終了後の効果を検討
- 有効例と無効例の治療効果の差異をリバビリン併用療法およびIFN単独治療例において検討。
- 施行例での発癌および生死に関する長期予後の検討。

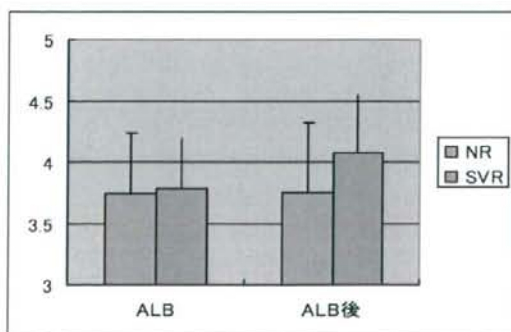
C. 研究結果

【リバビリン併用治療例】登録症例は338例で、うちウイルスタイプは1型が298例、2型が38例であった。血小板の平均は10.8万であり、うち10万未満の症例は54.4%であった。投与経過中の中止例は75例、23.3%に認められた。IFN adherenceは平均で78.6%であり、RBV

adherence は平均で 75.8%であった。SVR (ウイルス消失) は総治療例で 35.4%に得られた。1型ウイルス全体では 28.5%であり 2型ウイルス全体では 63.6%であった。難治例である 1型高ウイルス群においては 30.2%の奏功率であった。SVR に寄与する因子を解析すると、インターフェロンの種類にて調整をすると、単変量解析ではウイルスタイプ (2 > 1), ウイルス量 (5.0log 未満 > 5.0log 以上) および、リバビリンの adherence (50%以上 > 50%未満) で有意差が得られ、多変量解析 (名義ロジスティック判別解析) ではウイルスタイプが SVR に寄与すると考えられた。

【インターフェロン単独治療例】登録症例は 298 例で、うちウイルスタイプは 1型が 152 例、2型が 129 例であった。血小板の平均は 10.3 万であり、うち 10 万未満の症例は 57.0%であった。投与経過中の中止例は 52 例、17.4%に認められた。SVR (ウイルス消失) は総治療例で 26.9%に得られた。1型ウイルス全体では 17.2%であり 2型ウイルス全体では 40.0%であった。難治例である 1型高ウイルス群においては 10.0%の奏功率であった。同様に SVR に寄与する因子を解析すると、単変量解析ではインターフェロン投与回数 (初回 > 再治療)、性別 (男 > 女) ウイルスタイプ (2 > 1), ウイルス量 (5.0log 未満 > 5.0log 以上) および、血小板数で有意差が得られ、多変量解析 (名義ロジスティック判別解析) ではリバビリン併用例と同様にウイルスタイプが SVR に寄与すると考えられた。

【治療終了後の肝予備能】リバビリン併用療法、インターフェロン単独療法いずれにおいても著効例は非著効例に比し、リバビリン併用療法では血小板数は非著効 10.4 万; 著効 13.3 万、アルブミンは非著効 3.8 g/dl; 著効 4.1g/dl と有意に改善を認めており、またインターフェロン単独療法においても血小板数は非著効 9.6 万; 著効 14.5 万、アルブミンは非著効 3.5 g/dl; 著効 4.1g/dl と有意に改善を認めておりインターフェロンによるウイルスの駆逐は肝予備能の改善が示唆された。



また AFP を治療前後で比較すると、いずれの治療においても、著効であっても非著効であっても発癌例を除

いた検討では有意に低下を認める。とりわけ著効例においてはほぼすべての症例において AFP の正常化が得られた。

【長期予後に与える影響】発癌に関する検討は、リバビリン併用例では全体で 27.5%の症例に発癌を認めている。治療効果と併せて検討すると、非著効例においては 32.8%の症例に発癌を認めるのに対し、著効例においては 19.3%と改善を認める。また、生死に関する検討も著効例においては死亡はなく、非著効例においては 9 例 (4.0%) を認める。内訳は 7 例が肝疾患関連死であった。また、インターフェロン単独例では全体で 36.1%の症例に発癌を認めている。治療効果と併せて検討すると、非著効例においては 44.1%の症例に発癌を認めるのに対し、著効例においては 14.9%と改善を認める。また、生死に関する検討も著効例においては死亡はなく、非著効例においては 35 例 (20.3%) を認める。内訳は 7 例が肝疾患関連死であった。

D. E. 考察および結論

- 1) C 型肝炎硬変症例に対し、リバビリン併用療法 337 例、IFN 単独療法 298 例を集計に基づき今回検討した。
- 2) リバビリン併用療法では SVR は 35.4%であり、IFN 単独療法では 26.9%であった。
- 3) SVR に寄与する因子は併用療法では RBV adherence、ウイルスタイプであり、単独療法ではウイルスタイプのみであった。
- 4) SVR を得られた群はいずれの治療法においても血小板およびアルブミンの改善が得られ、肝予備能の改善が示唆された。
- 5) SVR を得られた群はいずれも発癌率および死亡率は有意に低かった。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表
別紙参照

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）

共同研究報告書

PEG-IFN+Ribavirin 併用 48 週 vs 72 週の治療効果の比較

分担研究者 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：HCV-1b・高ウイルス量に対する PEG-IFN/RBV 併用 48 週・72 週投与の多施設共同試験を行った。対象は 1460 例で 72 週投与群に難治例が多い傾向を認めた。女性は HCV RNA(Amplicor 定性)陰性化時期に寄らず 48 週より 72 週で SVR 率の改善を認め、特に 13 週以降に HCV RNA が陰性化した症例では 72 週が顕著に SVR 率を改善した。また、男性も女性とほぼ同様の傾向を認めた。13 週から 24 週の間で HCV RNA が陰性化した LVR の 374 例で見ると 48 週より 72 週で SVR 率の改善を認め、特に女性の LVR では 72 週が顕著に SVR 率を改善した。更に、48 週投与の SVR 予測因子を解析すると ISDR 変異数・Core aa70/91 置換・性別が有力な要因であり、HCV RNA 量を Amplicor 定量から TaqMan HCV に変更すると Core aa70/91 置換・性別・TaqMan HCV が有力な予測因子となった。以上、本邦における多施設共同試験で HCV-1b・高ウイルス量の LVR に対する 72 週投与の有用性が確認された。

A. 研究目的

HCV genotype 1b(HCV-1b)・高ウイルス量に対する Peginterferon/Ribavirin(PEG-IFN/RBV)併用 48 週間通常投与と 72 週間延長投与の治療効果を比較検討した。特に、HCV RNA 陰性化時期が遅い Late virological responder(LVR)における 72 週間延長投与の有用性を検討した。更に、48 週間投与における治療効果予測因子を多数例で検討した。

B. 研究方法

【検討 1】HCV-1b で PEG-IFN/RBV 併用療法を施行された 2030 例中、48 週間もしくは 72 週間の治療を完遂した 1460 例(48 週投与群 1167 例、72 週投与群 293 例)を対象として、①各群の背景の比較、②HCV RNA 陰性化時期別に見た各群の治療成績の比較、③LVR に対する各群の治療成績の比較を行った(Mann-Whitney U test, Chi-squared test, Fisher's exact probability test)。特に、性別から治療成績を詳細に検討した。

治療効果判定は治療終了後 24 週経過時点で HCV RNA 陰性が持続している症例を SVR と定義。また、治療開始後 13 週から 24 週の間で HCV RNA 陰性(HCV Amplicor 定性法)を LVR と定義した。

【検討 2】HCV-1b で PEG-IFN/RBV 併用療法 48 週を完遂した 1167 例を対象に、治療前 18 要因を用いて多変量解析(Logistic regression analysis)を行い Sustained virological response(SVR)に寄与する独立要因を多方面から検討。HCV RNA 量は従来型の HCV Amplicor 定量法での評価(1167 例)とハイレンジまで評価可能な TaqMan HCV での評価(433 例)の 2 種

類を行った。

検討項目としては糖・脂質代謝の各種代謝要因や、Core aa70/91 置換・NS5A-ISDR 変異数のウイルス要因も含めて検討。Core region と NS5A-ISDR はダイレクトシーケンス法でアミノ酸配列を決定。

(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

【検討 1】①各群の背景の比較(表 1)[48 週投与群の背景]男性/女性：664/503 例。年齢中央値 57 歳。HCV Amplicor 定性陰性化期間(≤4/5-12/13-24/25(週))：176/513/207/231 例。ALT59IU/l、血小板数 $16.2 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、HCV RNA 量 1,500KIU/l(何れも中央値)。Fibrosis(F0/F1/F2/F3/F4)：20/473/312/146/23 例、Activity(A0/A1/A2/A3)：11/521/384/32 例。[72 週投与群の背景]男性/女性：124/169 例。年齢中央値 58 歳。HCV Amplicor 定性陰性化期間(≤4/5-12/13-24/25(週))：10/68/167/38 例。ALT53IU/l、血小板数 $15.1 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、HCV RNA 量 2,100KIU/l(何れも中央値)。Fibrosis(F0/F1/F2/F3/F4)：3/112/77/54/8 例、Activity(A0/A1/A2/A3)：2/127/101/22 例。この様に 72 週投与群では、女性、高年齢、HCV

Amplicor 定性陰性化期間が遅く、ALT・血小板数低値、HCV RNA 量が多く、肝組織が進行している難治例が多い傾向が認められた。(②HCV RNA 陰性化時期別に見た各群の治療成績の比較) 女性の 48 週群 SVR 率 ($\leq 4/5-12/13-24/25 \leq$ (週)) : 87/64/31/2%。女性の 72 週群 SVR 率 ($\leq 4/5-12/13-24/25 \leq$ (週)) : 100/78/51/18%。この様に、女性では何れの時期に RNA が陰性化した症例においても 48 週投与群より 72 週投与群の方が SVR 率の改善を認めた。特に、13 週以降で RNA が陰性化した群では 72 週投与が有意差を持って SVR 率を改善していた(13-24 週 ; $p=0.004$ 、25 週 \leq ; $p=0.006$)(図 1)。男性の 48 週群 SVR 率 ($\leq 4/5-12/13-24/25 \leq$ (週)) : 91/81/44/6%。男性の 72 週群 SVR 率 ($\leq 4/5-12/13-24/25 \leq$ (週)) : 50/78/50/19%。この様に、男性においても 13 週以降で RNA が陰性化した群では 72 週投与が SVR 率を改善していた(図 2)。(③LVR に対する各群の治療成績の比較)LVR 例全体(374 例)で見た 48 週群/72 週群の SVR 率は 37/50% と 72 週投与群が有意差を持って SVR 率を改善していた($p=0.012$)。特に、女性の LVR 例(204 例)で見た 48 週群/72 週群の SVR 率は 31/51% と 72 週投与群が有意差を持って SVR 率を改善していた($p=0.004$)。男性の LVR 例(170 例)で見た 48 週群/72 週群の SVR 率も 44/50% と 72 週投与群が SVR 率を改善していた(図 3)。

【検討 2】HCV RNA 量を HCV Amplicor 定量法で評価した場合の SVR に寄与する独立要因は ISDR 変異数(≥ 2)($p<0.001$)、Core aa70/91 置換(Arg70 and Leu91)($p<0.001$)、性別(男性)($p<0.001$)、空腹時血糖($<100\text{mg/dl}$)($p=0.008$)、血小板数($\geq 15.0 \times 10^4/\text{mm}^3$)($p=0.011$)、年齢(<60 歳)($p=0.014$)、肝線維化進行度(F0,1,2)($p=0.021$)の 7 因子であった(表 2)。特に、ISDR 変異数、Core aa70/91 置換、性別は有力な SVR 予測因子であった。

HCV RNA 量を TaqMan HCV で評価した場合の SVR に寄与する独立要因は Core aa70/91 置換(Arg70 and Leu91)($p=0.001$)、性別(男性)($p=0.019$)、TaqMan HCV ($<6.0\text{LogIU/ml}$)($p=0.030$)、ISDR 変異数(≥ 2)($p=0.036$)、肝線維化進行度(F0,1,2)($p=0.036$)の 5 因子であった(表 3)。特に、HCV RNA 量をハイレンジまで評価可能な TaqMan HCV に変更することによって、Core aa70/91 置換、性別、TaqMan HCV が有力な SVR 予測因子となった。

D. 考察

【検討 1】本邦における多施設共同試験で LVR に対する PEG-IFN/RBV 併用 72 週投与の有効性が確認された。特に、女性においてそれは顕著であることも確認された。将来的には、HCV Amplicor 定性よりも更に高感度な TaqMan HCV で HCV RNA 陰性化時期を判定して治療効果の比較を行う必要がある。【検討 2】HCV RNA 量の測定法に寄らず、Core aa70/91 置換・性別は PEG/RBV 併用 48 週投与

の有力な SVR 予測因子であった。ISDR 変異数は HCV RNA 量と逆相関する傾向があることから HCV RNA 量を HCV Amplicor 定量法からハイレンジまで評価可能な TaqMan HCV に変更することによって ISDR 変異数よりも TaqMan HCV の方が有力な予測因子になったと思われる。将来的には、保険診療上からも治療効果予測因子における HCV RNA 量の重要性が増すものと思われる。

E. 結論

【検討 1】LVR に対する PEG-IFN/RBV 併用 72 週投与は SVR を改善した。特に、女性においてそれは顕著であった。【検討 2】PEG-IFN/RBV 併用 48 週投与の有力な SVR 予測因子は ISDR 変異数・Core aa70/91 置換・性別であった。更に、HCV RNA 量を HCV Amplicor 定量法から TaqMan HCV に変更すると、Core aa70/91 置換・性別・TaqMan HCV が有力な SVR 予測因子となった。

F. 研究発表

以下総括からもってくる。

1. 論文発表

1) Akuta N, Suzuki F, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Someya T, Kobayashi M, Saitoh S, Watahiki S, Sato J, Matsuda M, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Association of amino acid substitution pattern in core protein of hepatitis C virus genotype 1b high viral load and non-virological response to interferon-ribavirin combination therapy. *Intervirology* 2005;48:372-380.

2) Akuta N, Suzuki F, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Someya T, Kobayashi M, Saitoh S, Watahiki S, Sato J, Matsuda M, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Predictive factors of virological non-response to interferon-ribavirin combination therapy for patients infected with hepatitis C virus of genotype 1b and high viral load. *J Med Virol* 2006;78:83-90.

3) Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Predictive factors of early and sustained responses to peginterferon plus ribavirin combination therapy in Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 1b: Amino acid substitutions in the core region and low-density lipoprotein cholesterol levels. *J Hepatol* 2007;46:403-410.

4) Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Miyakawa Y, Kumada H. Prediction of response to pegylated interferon and ribavirin in hepatitis C by polymorphisms in the viral core protein and very early dynamics of viremia. *Intervirology* 2007;50:361-368.

5) Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M,

Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Predictors of viral kinetics to peginterferon plus ribavirin combination therapy in Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 1b. *J Med Virol* 2007;79:1686-1695.

6) Okamoto K, Akuta N, Kumada H, Kobayashi M, Matsuo Y, Tazawa H. A nucleotide sequence variation detection system for the core region of hepatitis C virus-1b. *J Virol Methods* 2007;141:1-6.

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) 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* 2009;81:452-458.

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

PEG-IFN/RBV併用療法48週・72週完遂例
(全国集計:1460例)

	48週投与群	72週投与群	
Demographic data			
症例数	1167	293	
性別 (男/女)	664 / 503	124 / 169	<0.001
年齢 (歳)*	57 (15-77)	58 (19-75)	0.009
Amp陰性化(週) (≤4/ 5-12/ 13-24/ 25≤)	176 / 513 / 207 / 231	10 / 68 / 167 / 38	<0.001
BMI (kg/m ²)*	23.1 (14.0-37.0)	22.7 (15.6-38.0)	0.047
IFN治療歴	492 (42.4%)	131 (45.0%)	NS
Laboratory data*			
ALT (IU/l)	59 (11-636)	53 (14-430)	0.007
血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)	16.2 (4.3-44.8)	15.1 (5.9-38.2)	0.005
HCV RNA量 (KIU/ml)	1,500 (5->5,000)	2,100 (77->5,000)	<0.001
総コレステロール (mg/dl)	171 (16-297)	174 (78-276)	NS
LDL-C (mg/dl)	96 (25-196)	102 (36-205)	NS
空腹時血糖 (mg/dl)	95 (59-472)	97 (55-218)	NS
HOMA-IR	2.1 (0.2-41.2)	2.4 (0.6-23.2)	NS
Ferritin (ng/ml)	127 (5-1389)	132 (10-626)	NS
Histological findings			
Fibrosis (F0 / F1 / F2 / F3 / F4)	20 / 473 / 312 / 146 / 23	3 / 112 / 77 / 54 / 8	0.019
Activity (A0 / A1 / A2 / A3)	11 / 521 / 384 / 32	2 / 127 / 101 / 22	0.012
肝細胞脂肪化(%) (≤33/ 34-66/ 67≤)	530 / 36 / 3	127 / 6 / 0	NS
Amino acid substitutions in the HCV			
Core aa 70 (Arg70 / Gln70(His70))	540 / 277	109 / 65	NS
Core aa 91 (Leu91 / Met91)	486 / 329	112 / 61	NS
ISDR of NS5A (0.1 / 2≤)	616 / 180	142 / 33	NS

表2 PEG-IFN/RBV併用療法48週を完遂した
HCV-1b・高ウイルス量症例におけるSVRに寄与する因子
(全国集計:48週完遂 1167例)

Factor	[Category]	Risk ratio (95% confidence interval)	P
ISDR変異数	1: 0,1	1	
	2: ≥2	3.15 (1.75-5.68)	<0.001
Core aa70・91	1: Gln70(His70) and/or Met91	1	
	2: Arg70 and Leu91	2.62 (1.66-4.13)	<0.001
性別	1: 女	1	
	2: 男	2.32 (1.48-3.64)	<0.001
空腹時血糖 (mg/dl)	1: ≥100	1	
	2: <100	1.86 (1.17-2.94)	0.008
血小板 (×10 ⁴ /μl)	1: <15.0	1	
	2: ≥15.0	1.84 (1.15-2.95)	0.011
年齢 (歳)	1: ≥60	1	
	2: <60	1.79 (1.12-2.84)	0.014
肝線維化進行度	1: F3,4	1	
	2: F0,1,2	1.71 (1.09-2.70)	0.021

*計18個のパラメーターから多変量解析を施行。

表3 PEG-IFN/RBV併用療法48週を完遂した
HCV-1b・高ウイルス量症例におけるSVRに寄与する因子
(48週完遂 433例)
(HCV RNA量をTaqMan HCVで評価)

Factor	[Category]	Risk ratio (95% confidence interval)	P
Core aa70・91	1: Gln70(His70) and/or Met91	1	0.001
	2: Arg70 and Leu91	2.79 (1.52-5.13)	
性別	1: 女	1	0.019
	2: 男	2.09 (1.13-3.86)	
TaqMan HCV	1: ≥ 6.0	1	0.030
	2: < 6.0	2.31 (1.08-4.95)	
ISDR変異数	1: 0,1	1	0.036
	2: ≥ 2	2.50 (1.06-5.88)	
肝線維化進行度	1: F3,4	1	0.036
	2: F0,1,2	2.41 (1.06-5.49)	

*計18個のパラメーターから多変量解析を施行。

図1 RNA陰性化時期別に見たPEG-IFN/RBV併用療法48週・72週投与の治療成績比較
(全国集計: 女性 672例)

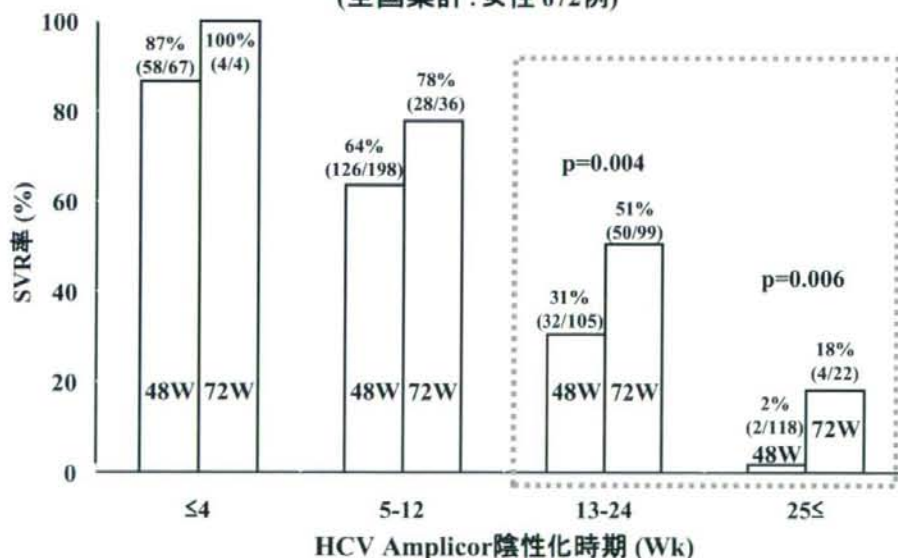


図2

RNA陰性化時期別に見たPEG-IFN/RBV併用療法48週・72週投与の治療成績比較
(全国集計:男性 788例)

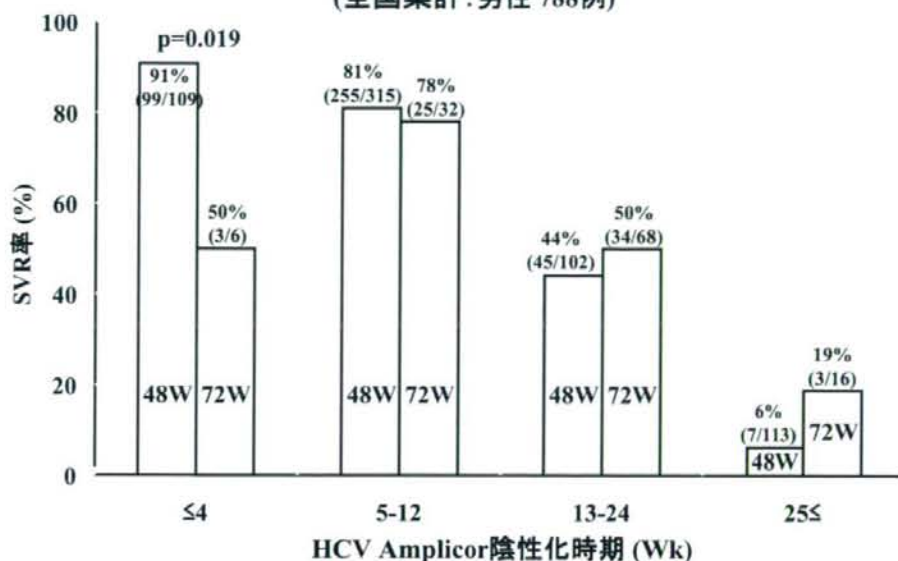
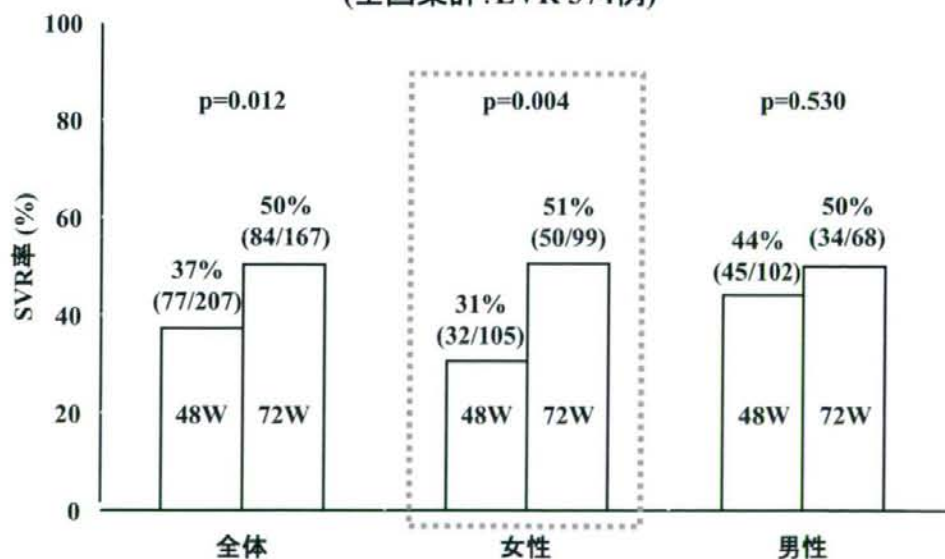


図3 LVRに対するPEG-IFN/RBV併用療法48週・72週投与の治療成績比較
(全国集計:LVR 374例)



* LVRは13週から24週の間でAmplicor定性法が陰性化した症例

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

化学療法後に発症する De novo B 型肝炎の検討

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、免疫抑制剤、抗腫瘍化学療法施行中・後に HBV 既往感染者から 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。今年度は平成 20 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 3 施設から 6 例の登録があった。昨年までの 29 例に加えて 35 例にて劇症化の危険因子を検討した。劇症化症例は 9 例(26%)を占めていた。劇症化症例は非ホジキンリンパ腫の比率、リツキシマブ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。本研究の結果をもとに「免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン」が作成されておりガイドラインの検証のために全国調査が必要と考えられる。

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 18 年度までに行な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 AHB 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。発症後にラム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 AHB 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 AHB 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 20 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 AHB の発生数

16 施設からのアンケートでは 3 施設から計 6 例が発生した。昨年度まで登録された 29 例とあわせると 35 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 AHB は 35 例中 20 例(57%)が男性で、基礎疾患は悪性リンパ腫が 23 例(66%)を占めていた。B 型肝炎の治療として 33 例(94%)にラム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 9 例(26%)であり、非劇症化 26 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. 54%; $P = 0.012$)、リツキシマブ使用率(90% vs. 39%; $P = 0.011$)、肝不全による死亡率(100% vs. 4%; $P < 0.001$)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は(28.4 vs. 5.9 mg/dl; $P = 0.001$) Alb と PT% の最低値がそれぞれ(2.8 vs. 3.3 mg/dL; $P = 0.004$, 20.6 vs. 72.5%; $P < 0.001$)と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。

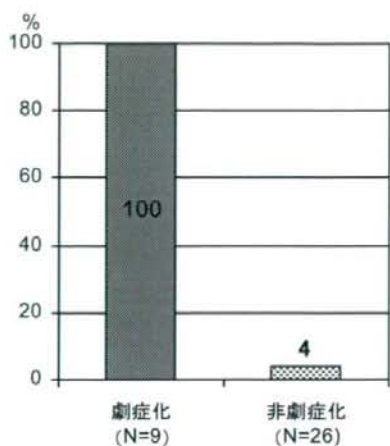


図1 De novo AHB 劇症化症例における肝不全による死亡率

D. 考察

悪性疾患の化学療法後・移植療法後に de novo 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 を広く臨床家が知る必要がある。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。本年も引き続き全国調査を行った。

依然として De novo AHB 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。本研究のデータを基に本研究班と厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班との共同で「免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン」を発表することとなった。よって今後はこのガイドラインの検証を行う。

E. 結論

De novo AHB は平成 20 年も引き続き発症がみられ、劇症肝炎などの重篤な病態と関連していた。今後も引き続き全国調査を行い de novo AHB の発症率を調査するとともに班研究で作成したガイドラインの検証が必要である。最終的には予防法・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

梅村武司、田中榮司、清澤研道、他：免疫抑制・化学療法中に発生する B 型肝炎ウイルス再活性化の検討～全国調査より～ 第 44 回日本肝臓学会総会、松山、2008

2. 論文発表

Umemura T, Tanaka E, Kiyosawa K, Kumada H, the Japan de novo Hepatitis B Research Group. Mortality secondary to fulminant hepatic failure in patients with prior resolution of hepatitis B virus infection in Japan. *Clinical Infectious Diseases* 2008;47:e52-56.

Tanaka E, Umemura T. History and prevention of de novo hepatitis B virus-related hepatitis in Japan and the world. *Clinical Journal of Gastroenterology* 2008;1:83-86.

坪内博仁、熊田博光、清澤研道、他：免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策。肝臓(印刷中)

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

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）

共同研究報告書

HBV Genotype 別にみた Interferon 治療効果の研究

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：当班の肝硬変を含めた治療の標準化に関する臨床的研究班のガイドラインでは、B型慢性肝炎の治療は、若年(35歳未満)者では drug free を目指してインターフェロン (IFN) 治療を基本としている。このため全国の班員・班友での施設における IFN 治療効果を HBV Genotype 別に検討した。

【成績】657例全体の IFN 著効率は15%、有効率は、9%であり、HBe 抗原陽性417例では、著効率は11%、有効率は、8%であった。HBe 抗原陰性192例の著効率は23%、有効率は、9%であった。HBe 抗原陽性417例で genotype A は、著効のみで29%、genotype B は、著効率は11%、有効率は、33%、genotype C は、著効率は10%、有効率は、8%であった。著効・有効に寄与する因子を多変量解析では、年齢は、35歳未満であること (Risk ratio:3.778) $P=0.002$ 、HBV Genotype が A 又は B であること (Risk ratio:5.225) $P=0.005$ 、HBV DNA 量が7未満であること Risk ratio:2.832) $P=0.017$ であった。HBe 抗原陰性192例では、genotype A の2例の全例が無効であり、genotype B 23例は、著効率は22%、有効率は、4%、genotype C 167例は、著効率は23%、有効率は、9%であった。IFN 終了後の経過観察期間6.5年での HBs 抗原陰性化率をみると HBe 抗原陽性例では、genotype A は、24% (4/17)、genotype B 6%(1/18)、genotype C 3%(11/382)で合計4%(16/417)であった。一方、HBe 抗原陰性例では、genotype A は、0% (0/2)、genotype B 13%(3/23)、genotype C 11%(19/167)で合計11%(22/192)であった。

IFN 治療後の10年後の発癌率は、genotype A は、0%、genotype B 2.5%、genotype C 13%であった。

【結論】慢性肝炎に対する IFN 療法の治療効果は全体で24%、HBe 抗原陽性で19%、HBe 抗原陰性で32%であった。HBe 抗原陽性例での治療効果は、HBV Genotype A 及び B で高率であり、35歳未満のウイルス量 $7.0 \log \text{ copies/mL}$ 未満で効果的であった。

HBs 抗原陰性化率は、genotype A または HBe 抗原陰性例で高率であった。

A. 研究目的

当班の肝硬変を含めた治療の標準化に関する臨床的研究班のガイドラインでは、B型慢性肝炎の治療は、若年(35歳未満)者では drug free を目指してインターフェロン (IFN) を基本としていることからその治療効果について全国のデータを検討した。

B. 研究方法

HBV Genotype 別に IFN の治療効果を経過観察最終時で

著効 (HBeAg 陰性かつ DNA $< 2.6 \log \text{ copies}$ 以下, ALT 正常)

有効 (HBeAg 陰性かつ DNA $< 5 \log \text{ copies}$ 以下, ALT 正常)

無効 (著効、有効以外) と判定した。

全国の班員から集められた657例の HBV Genotype の内訳は、genotype A 19例(2.9%)

genotype B 46例(7.0%)、genotype C 587例(89.3%)であった。背景で genotype A は、男性に多く年齢が34歳(23-63)と若く HBe 抗原陽性例17/19(89%)が多く HBV DNA 量も $7.6 < \log \text{ copies/mL}$ ($5.3-7.6 <$)と高値で経過観察期間が3.9年(0.4-15.7)と短期間であった。genotype B は、年齢が40歳(15-65)と他の Genotype に比し高齢で HBe 抗原陽性例20/46(43%)が少なく HBV DNA 量も $7.1 \log \text{ copies/mL}$ ($3-7.6 <$)と低値で経過観察期間が7.6年(0.3-20.2)と長期間で genotype C は、年齢が37歳(14-73)、HBe 抗原陽性例405/587(69%)、HBV DNA 量も $7.6 < \log \text{ copies/mL}$ ($2.9-7.6 <$)と高値で経過観察期間が6.5年(0.1-21.2)とであった。IFN 投与期間は、HBV Genotype 別に差はみられず24-25ヵ月(1-726)であった。(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）。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. HBV Genotype の頻度(図 1)

genotype A は、19 例(3%)、genotype B は、46 例(7%)、genotype C は、587 例(89%)、その他の genotype (B+C, D, H) は、5 例(1%)であった。

2.657 例全体の IFN 著効率は 15%、有効率は、9%であった。HBe 抗原陽性 417 例では、著効率は 11%、有効率は、8%であった。HBe 抗原陰性 192 例の著効率は 23%、有効率は、9%であった。(図 2)

3. HBe 抗原陽性 417 例の HBV Genotype 別にみた IFN 治療効果(図 3)

genotype A は、著効のみで 29%、genotype B は、著効率は 11%、有効率は、33%、genotype C は、著効率は 10%、有効率は、8%であった。HBe 抗原陽性例の IFN 治療効果で著効・有効に寄与する因子を多変量解析を行った。年齢は、35 歳未満であること (Risk ratio:3.778) $P=0.002$ 、HBV Genotype が A 又は B であること (Risk ratio:5.225) $P=0.005$ 、HBV DNA 量が 7 未満であること (Risk ratio:2.832) $P=0.017$ であった。(表 2)

4. HBe 抗原陰性 192 例の HBV Genotype 別にみた IFN 治療効果(図 4)

genotype A の 2 例の全例が無効であり、genotype B 23 例は、著効率は 22%、有効率は、4%、genotype C 167 例は、著効率は 23%、有効率は、9%であった。HBe 抗原陰性例では、IFN 治療効果で著効・有効に寄与する多変量解析を行ったが有意差のある因子はなかった。

5. HBV Genotype 別にみた IFN 治療施行例の HBs 抗原陰性化率(表 3)

IFN 終了後の経過観察期間 6.5 年での HBs 抗原陰性化率を HBV Genotype 別にみみると HBe 抗原陽性例では、genotype A は、24% (4/17)、genotype B 6%(1/18)、genotype C 3%(11/382)で合計 4%(16/417)であった。一方、HBe 抗原陰性例では、genotype A は、0% (0/2)、genotype B 13%(3/23)、genotype C 11%(19/167)で合計 11%(22/192)であった。

6. IFN 治療後の HBV Genotype 別発癌率(図 5)
IFN 治療後の HBV Genotype 別にみた 10 年後の発癌率は、genotype A は、0%、genotype B 2.5%、genotype C 13%であった。

D. 考察

当班の肝硬変を含めた治療の標準化に関する臨床的研究班のガイドラインでは、B 型慢性肝炎の治療は、特に若年(35 歳未満)者では drug free を目指して IFN を基本としている。このため従来の 4 週連続の IFN 治療での HBe 抗原陰性化率は、全体で 17%と欧米に比し低率であり、この理由の一つとして日本人では HBV Genotype C が多いためと考えられ今年度の共同研究として全国の班員で HBV Genotype 別に IFN 治療効果を検討した。HBe 抗原陽性例での治療効果は、HBV Genotype A 及び B で高率であり、35 歳未満のウイルス量 7.0Log copies/mL 未満で効果的であった。今後 B 型肝炎治療には、HBV Genotype が有用と思われた。

E. 結論

1.慢性肝炎に対する IFN 療法の治療効果は全体で 24%、HBe 抗原陽性で 19%、HBe 抗原陰性で 32%であった。

2.HBe 抗原陽性例での治療効果は、HBV Genotype A 及び B で高率であり、35 歳未満のウイルス量 7.0Log copies/mL 未満で効果的であった。

3.HBs 抗原陰性化率は、genotype A または HBe 抗原陰性例で高率であった。

F. 研究発表

鈴木文孝他；B 型慢性肝炎に対する抗ウイルス剤治療の現状、第 37 回日本肝臓学会東部会、東京、2008

1. 論文発表

特になし

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.Genotype別の背景

	A (n=19)	B (n=46)	C (n=587)
性別(男:女)	19/0	41/5	434/153
年齢	34 (23-63)	40 (15-65)	37 (14-73)
投与期間(週)	24 (4-55)	24 (4-206)	25 (1-726)
AST	68 (36-213)	91 (20-443)	79 (19-990)
ALT	110 (64-451)	153 (30-764)	134 (13-1578)
Plt	18.3 (10.8-34.9)	17.5 (4.6-32.8)	16.9 (4.0-50)
HBeAg (+/-)	17/2	20/25	405/176
HBV DNA量 (Amplicolor)	7.6< (5.3-7.6<)	7.1 (3-7.6<)	7.6< (2.9-7.6)
経過観察期間(年)	3.9 (0.4-15.7)	7.6 (0.3-20.2)	6.5 (0.1-21.2)

図1.Genotypeの頻度 (n=657)

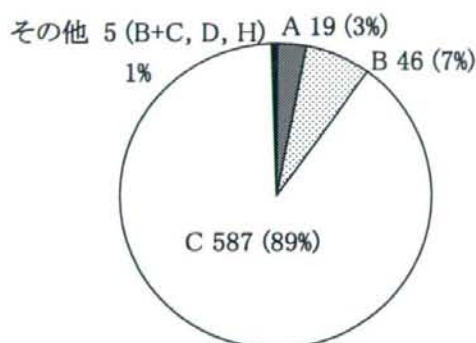


図2.全体の著効率、有効率

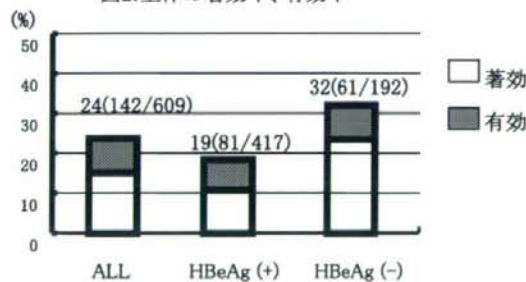


図3. HBeAg陽性417例のIFN治療効果

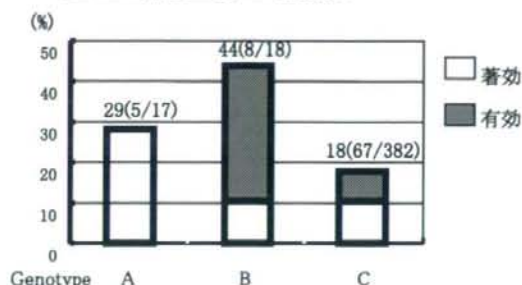


表2.HBV Genotype別にみたIFN治療で著効、有効に寄与する因子

Factor	Category	Risk ratio (95% confidence interval)	P
Age	1: 35 ≤	1	
	2: < 35	3.778 (1.613-8.847)	0.002
Genotype	1: C	1	
	2: A or B	5.225 (1.639-16.653)	0.005
HBV DNA量	1: 7 ≤	1	
	2: 7 >	2.832 (1.205-6.609)	0.017

図3. HBeAg陰性192例のIFN治療効果

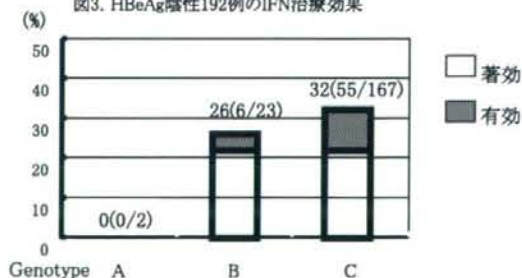


表3.HBV Genotype別にみたIFN治療後のHBs抗原の陰性化率

Genotype	HBeAg (+)	HBeAg (-)	Total
A	24% (4/17)	0% (0/2)	21% (4/19)
B	6% (1/18)	13% (3/23)	10% (4/41)
C	3% (11/382)	11% (19/167)	5% (30/549)
Total	4% (16/417)	11% (22/192)	6% (38/609)

※IFN終了後の経過観察期間6.5年

図5.IFN治療後のgenotype別発癌率

