

# 目 次

## I. 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 .....27  
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 .....31  
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 .....34  
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 .....36  
竹原 徹郎
5. Entecavir変異株の出現頻度と予後に関する研究 .....43  
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 .....48  
田中 榮司

## II. 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 .....53  
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 .....55  
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 .....57  
泉 並木
4. C型慢性肝炎に対するPEG-IFN  $\alpha$  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 .....59  
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 $\alpha$ -2a+リバビリン併用療法の  
検討に関する研究 .....63  
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	65
	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	68
	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 $\beta$ 治療の 治療期間の検討に関する研究	71
	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	73
	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	77
	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	80
	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	83
	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	85
	上野 義之	
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	87

# I. 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  $\alpha$  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  $\mu$ 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 治療歴、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、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た。

(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 女性	482 (53.8%) 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	
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 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	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 Mutant	415 (67.0%) 204 (33.0%)
Core アミノ酸 91 変異	Wild Mutant	391 (60.2%) 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%)
ISDR アミノ酸変異	W/W non-W/W	268 (43.5%) 348 (56.5%)
	W(0)	338 (49.9%)
	I(1-3) M(4≤)	281 (41.4%) 59 (8.7%)

	<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(-)	321 (40.7%)
	12w(+)	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型慢性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②41IU/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41IU/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41IU/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41IU/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②41IU/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

(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%、41IU/L以上32%と初診時のAST・ALT値が41IU/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%、41IU/L以上20%と初診時のAST・ALT値が41IU/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充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型慢性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

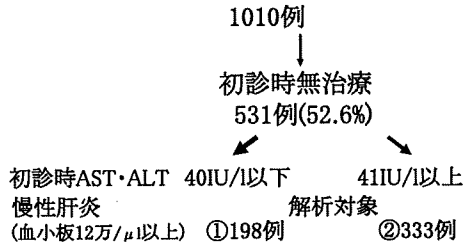


図1.①65歳以上の無治療でAST・ALT40IU/l以下、血小板12万/ $\mu$ l以上のC型慢性肝炎  
ALT値(≥41 IU/l)異常化率

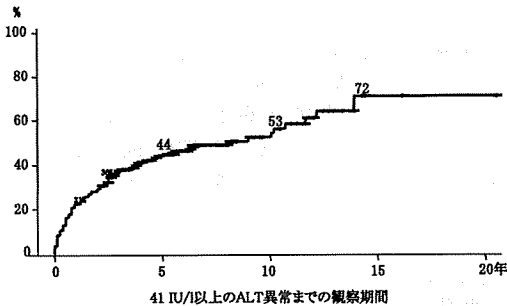


図2.②65歳以上の無治療でAST・ALT41IU/l以下、血小板12万/ $\mu$ l以上のC型慢性肝炎  
年齢別にみた肝硬変進行率・肝細胞癌発生率

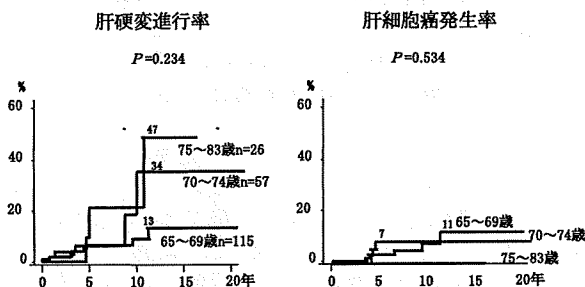


図3.①65歳以上の無治療でAST・ALT41IU/l以下、血小板12万/ $\mu$ l以上のC型慢性肝炎  
性別にみた肝硬変進行率・肝細胞癌発生率

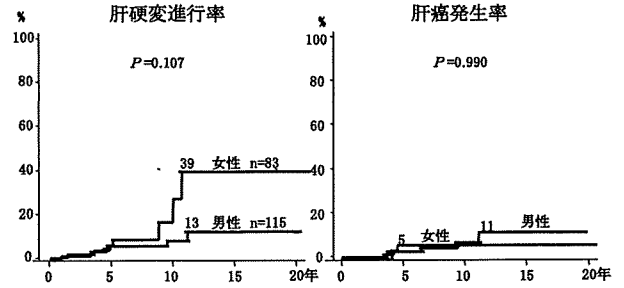


図4.②65歳以上の無治療でAST・ALT41IU/l以上、血小板12万/ $\mu$ l以上のC型慢性肝炎  
年齢別にみた肝硬変進行率・肝細胞癌発生率

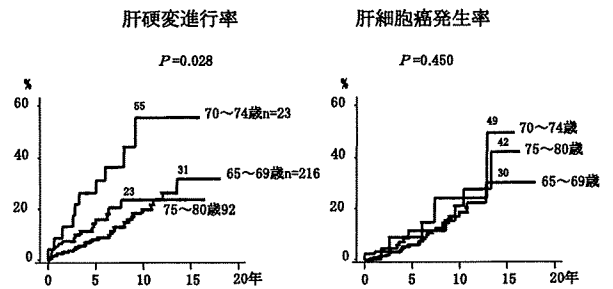


図5.65歳以上の無治療・血小板12万/ $\mu$ l以上のC型慢性肝炎で  
初診時のAST・ALT値別にみた肝硬変進行率・肝細胞癌発生率  
治療歴問わず

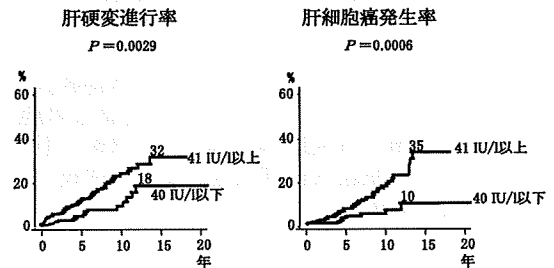


表2.血清ALT正常C型慢性肝炎例への  
PEG-IFN/RBV48週治療成績

全体成績 SVR 54% (40/74)

ALT	血小板数	
	≥ 15 × 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	< 15 × 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l
≤ 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年で認めたが、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HBe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後の肝発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。HBe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性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  
葉師神崇行 大阪大学消化器内科学 助教  
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つた。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

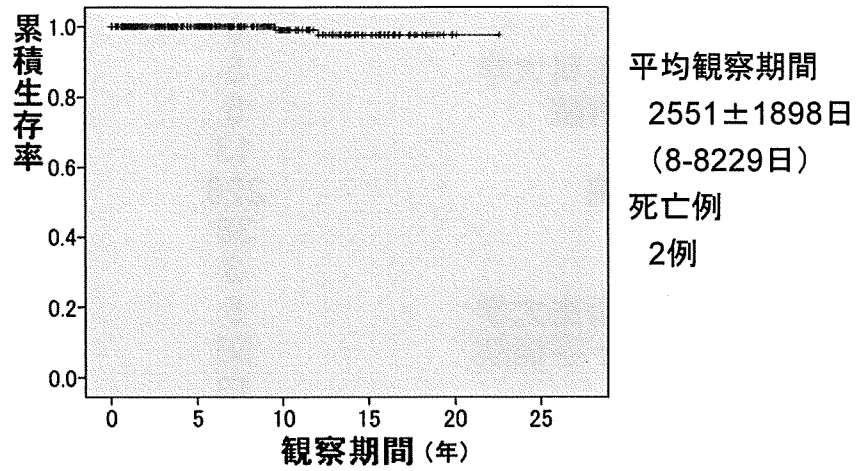


図2. 累積発癌率

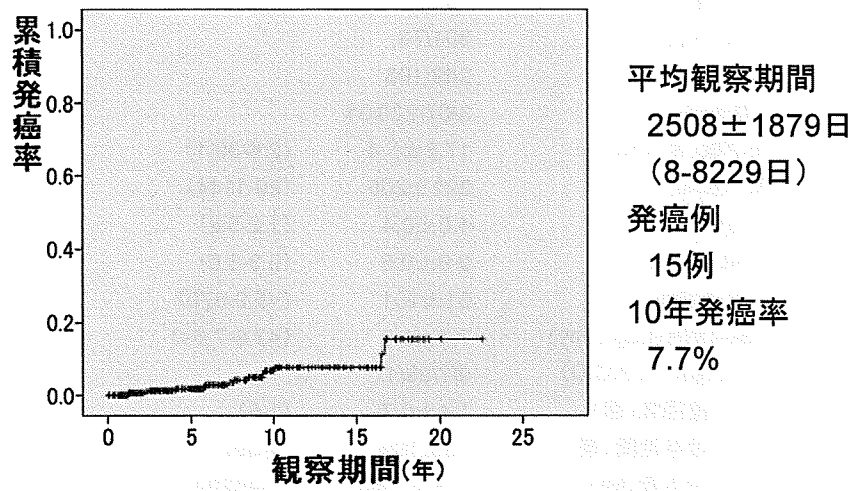


表3. 発癌に関与する因子(治療前)

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

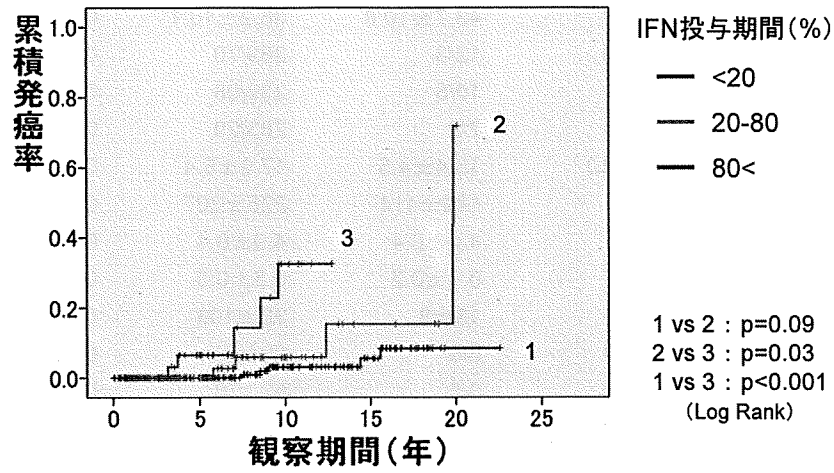
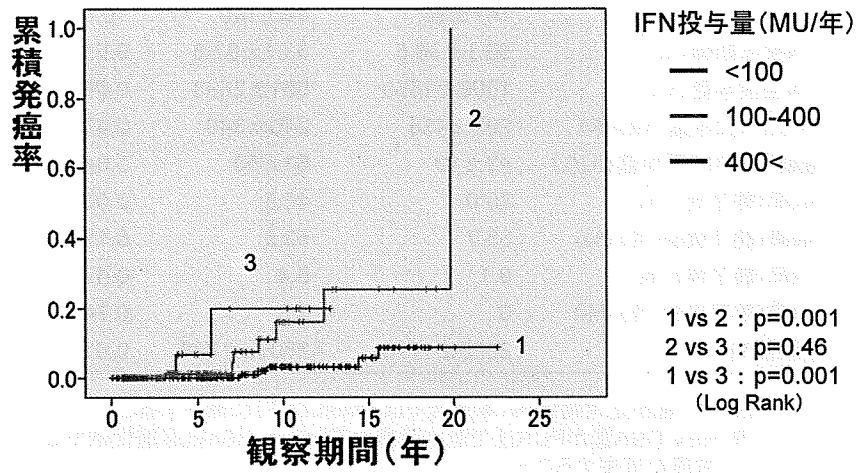


図4. IFN投与量と発癌率との関連



# 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。Naive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