

- 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、虎ノ門病院分院長 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症例（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単独治療症例（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。

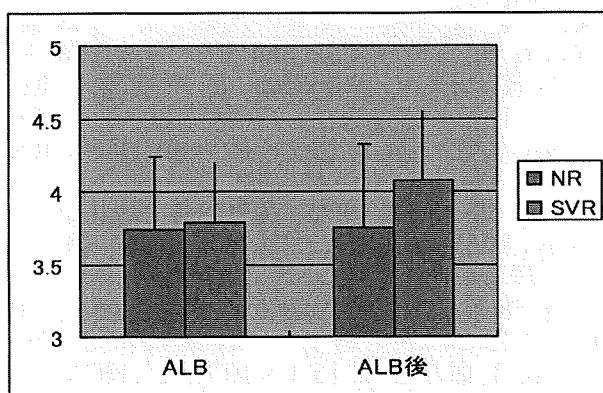
C. 研究結果

【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 vs72 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シング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(どれも中央値)。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(どれも中央値)。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

Amplificor 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 Amplificor 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 週投与の有用性が確認された。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 Amplificor 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 Amplificor 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 Amplificor 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)

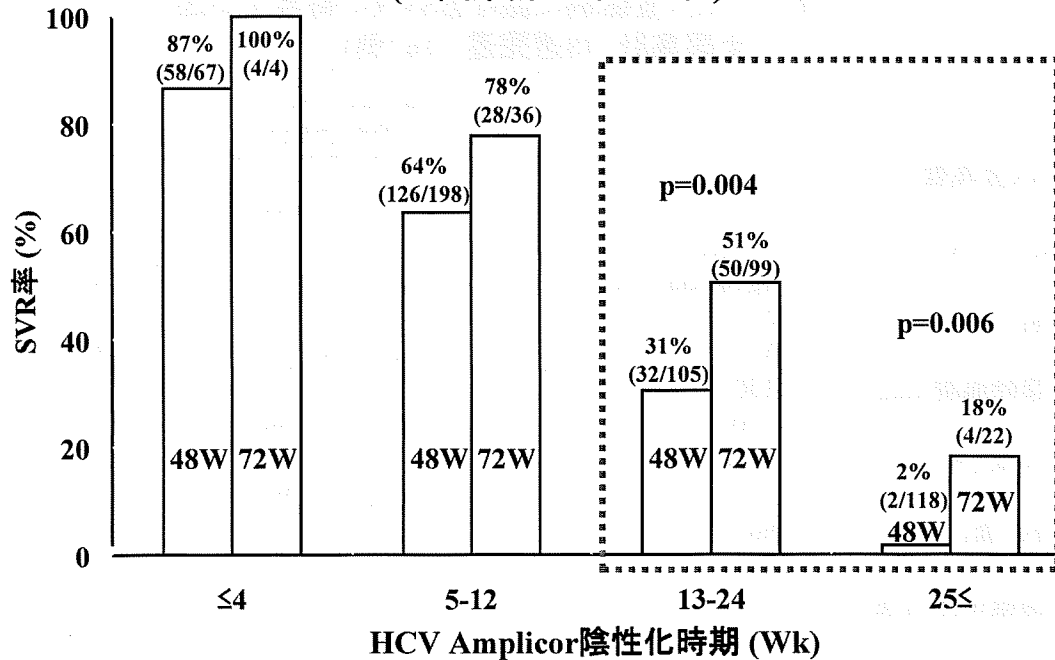


図2

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)

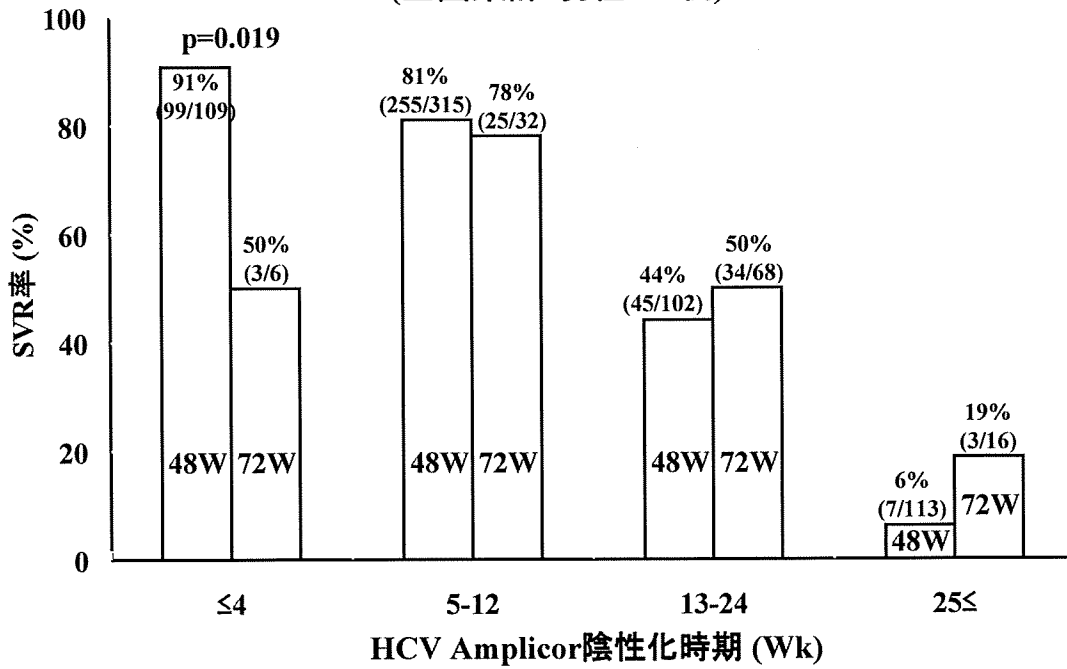
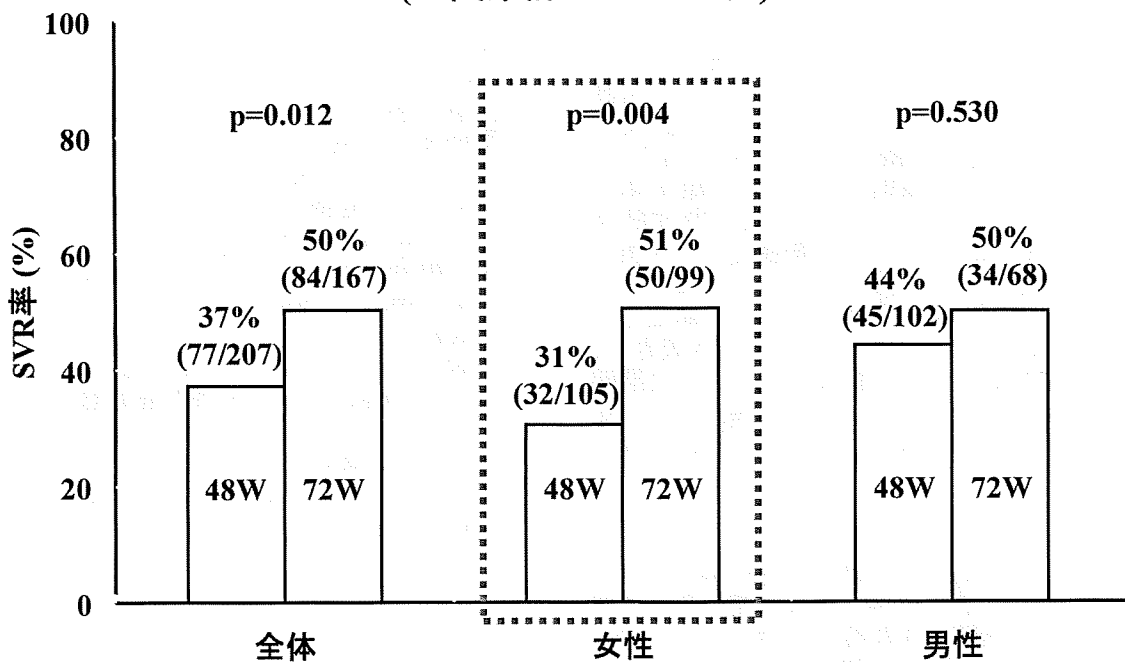


図3 LVRに対するPEG-IFN/RBV併用療法48週・72週投与の治療成績比較
(全国集計:LVR 374例)



* 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 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 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。

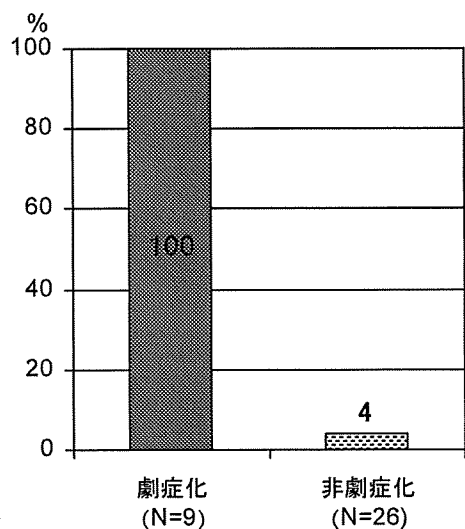


図1 De novo AHB 劇症化症例における肝不全による死亡率

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7.0Log 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 copies 以下, ALT 正常)

有効 (HBeAg 陰性かつ DNA < 5 log 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 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 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 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. 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 (Amplicor)	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3. HBeAg陽性417例のIFN治療効果

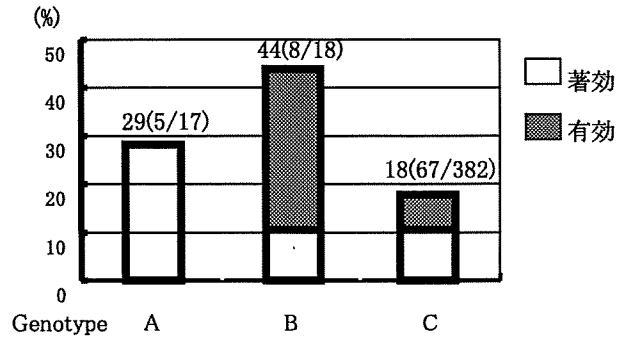


図1. Genotypeの頻度 (n=657)

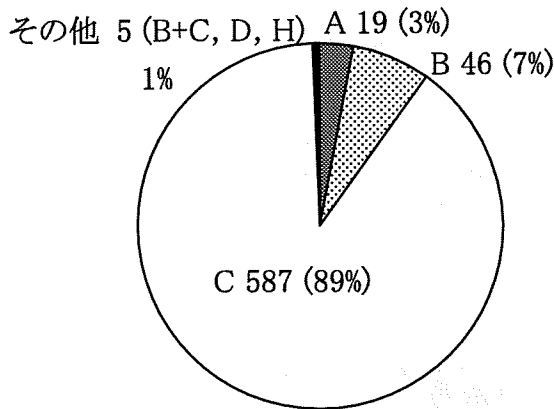


表2. HBV Genotype別にみたIFN治療で著効、有効に寄与する因子

HBeAg陽性		多変量解析	
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2. 全体の著効率、有効率

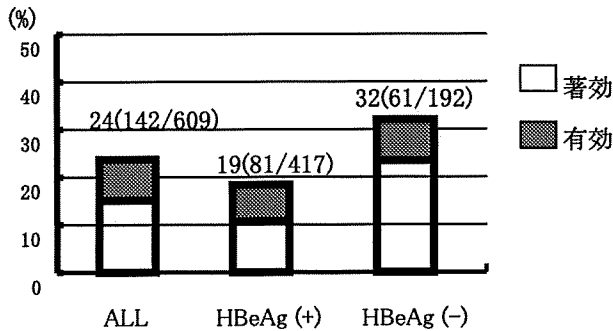


図3. HBeAg陰性192例のIFN治療効果

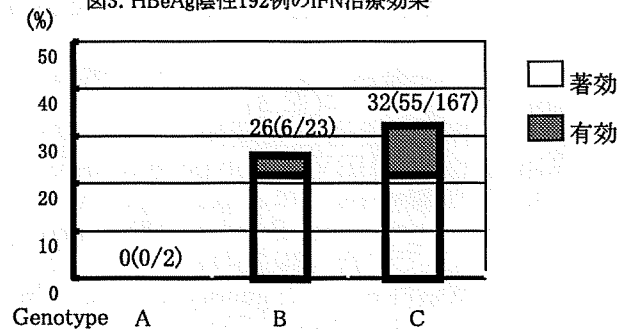
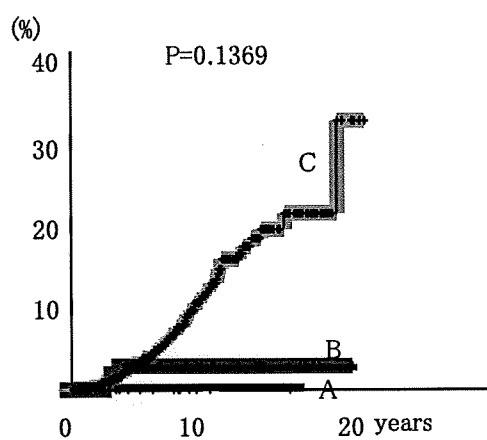


表3.HBV Genotype別にみたIFN治療後のHBs抗原の陰性化率

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



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

B 型慢性肝炎の各種核酸アナログ製剤中止例の予後

分担研究者 岡上 武 大阪府済生会吹田病院 病院長

研究要旨; 核酸アナログ投与を受け投与中止後 24 週以上フォロー可能であった B 型肝炎 284 例（慢性肝炎 266 例、肝硬変 18 例）を対象に、その予後を検討した。内訳はラミブジン(LAM)投与 206 例、LAM, IFN sequential therapy(LAM & IFN)64 例、エンテカビル(ETV)投与 7 例、ETV & IFN 投与 2 例である。HBeAg 陽性例への LAM の平均投与期間は 52 週、LAM & IFN は 44 週、HBeAg 陰性例は LAM 51 週、LAM & IFN 29 週であった。LAM 投与 HBeAg 陽性 113 例のうち、治療終了時 HBeAg 陽性は 49 例、陰性は 64 例で、治療終了時 HBcrAg 4.0 logU/ml 未満は 12 例、4.0 logU/ml 以上は 66 例であった。治療前 HBeAg 陽性で LAM 治療終了時 HBeAg 陰性例(113 例中 64 例)では治療終了 1 年後、2 年後ともに約 7 割は HBeAg 陰性が持続したが、治療終了時 HBeAg 陽性例(49 例)では 1 年後、2 年後はそれぞれ 8 割以上、7 割以上で HBeAg 陽性であった。また治療終了時 HBcrAg 4 logU/ml 未満例では治療終了 24 週では HBeAg 陰性が持続したが、1 年後には半数で HBeAg 陽性となった。治療終了時 HBcrAg 4 lgU/ml 以上の例では 24 週後には 6 割近く HBeAg 陰性で、1 年後、2 年後には HBeAg 陰性率がより高くなった。一方、LAM & IFN では治療終了時 HBeAg 陰性例では 1 年後も 2 年後も全例 HBeAg 陰性が持続した。今回は retrospective study で治療中止後のフォロー期間も多く多くの例が 1 年以内と比較的短期間で断定的なことは言えないが、LAM 単独、LAM, IFN sequential therapy では HBeAg 陰性化後に治療を終了した例では HBe 抗体陽性、肝機能正常が持続する例が多く、特に LAM & IFN では極めて予後良好であった。治療終了時の HBcrAg が 4 logU/ml 未満か以上かが治療終了後の予後予測に有用か否かに関しては、さらなる検討が必要と思われる。

A. 研究目的

核酸アナログは効果と副作用の点から B 型肝炎治療に最もよく使用される薬剤であるが、長期投与による薬剤抵抗株の出現が欠点であることと治療終了基準が明確でないことから、自然経過で臨床的治癒を来す可能性が十分期待できる若年患者に本剤を長期投与することは好ましくない。核酸アナログ投与中止例の予後を明らかにし、本剤の短期投与の実態とその有用性の有無を明らかにすることとした。

B. 研究方法

対象は核酸アナログ(LAM, LAM & IFN, ETV, ETV & IFN)投与を終了した 284 例で、内訳は LAM 投与

206 例、LAM & IFN 投与 64 例、エンテカビル(ETV)投与 7 例、ETV & IFN 投与 2 例である。平均年齢は慢性肝炎例が 41 歳、肝硬変例が 43 歳で、慢性肝炎では HBeAg 陽性 146 例、HBeAg 陰性 116 例で、肝硬変はそれぞれ 10 例、7 例である。HBeAg 陽性例への LAM の平均投与期間は 52 週、LAM & IFN は 44 週、HBeAg 陰性例への投与期間の平均は LAM 51 週、LAM & IFN 29 週であった（表 1）。治療終了時、24 週後、48 週後、96 週後のウイルスマーカー（HBeAg, HBV DNA 量、HBcrAg 量）、肝機能検査値を検討した。治療終了時 HBeAg 陽性か否か、HBcrAg 量が治療終了時に 4 logU/ml 未満か 4logU/ml 以上かに分けて、予後を検討した。なお、今回 ETV, ETV & IFN 例は症例数が少なく解析対

象から除外した。

(倫理面への配慮)

今回の研究は retrospective study であり、検査項目は全て保険診療内で測定可能でかつ治療上必要な項目であり、解析結果に関して患者氏名の公表はなく、患者へ新たな負担はなく、倫理的にも問題はないものと判断した。

C. 研究結果

HBeAg 陽性 LAM 投与 113 例のうち、治療終了時 HBeAg 陽性は 49 例、陰性は 64 例で、治療終了時 HBcrAg 4.0 logU/ml 未満は 12 例、4.0 logU/ml 以上は 66 例であった (表 2)。治療終了時 HBeAg 陰性例では 24 週後、48 週後、96 週後の HBeAg 陰性率はそれぞれ 60.8%, 69.0%, 75.9% であったが、HBeAg 陽性例では 24, 48, 96 週後の HBeAg 陰性率はそれぞれ 7.7%, 13.3%, 24.0% と低率であった。これらの症例のうち、治療終了時 HBcrAg 4 logU/ml 未満例 (N=10) では 24 週後は全例 HBeAg 陰性であったが、48 週後 50%、96 週後 60% に減少した (図 1)。一方 HBcrAg 4 logU/ml 以上であった例 (N=31) では、24 週後 HBeAg 陰性は 58.1% で、48 週 80.0%、96 週後 93.8% で HBeAg 陰性であった (図 1)。HBcrAg 4 logU/ml 未満の症例数が少なく、治療終了時の HBcrAg 量が 4 logU/ml 未満であるか否かの予後予測に関する臨床的有用性に関しては今後の検討が必要と思われた。一方 HBeAg 陰性例に対する LAM 治療では、治療終了時 HBcrAg 4 logU/ml 以上例は 8 例、4 logU/ml 未満例が 49 例と前者の症例数が少なく、両者の予後の比較は困難であったが、4 logU/ml 未満例では 24 週後は全員 HBeAg 陰性が持続し、48 週後は 58.3%、96 週後は 65.0% で陰性のままであった。当然のことながら治療終了時 HBeAg 陰性例では HBeAg 陽性例に比して HBV DNA 量も少なく、ALT 値も有意に低値で経過した。LAM & IFN 連続療法では、治療開始時 HBeAg 陽性であった 33 例中、治療終了時 HBeAg 陽性が 23 例、陰性が 10 例で、治療終了時 HBeAg 陰性例では治療終了 24 週以内に 40.0% (2/5) で

HBeAg 陽性化するものの、48 週、96 週後には全員 HBeAg 陰性であったがそれぞれ僅か 2 例、1 例と少数例であった (図 2)。しかし、治療終了時 HBeAg 陽性例では、ほとんどの例で HBeAg 陽性が持続した (図 2)。

今回解析対象とした症例は表 3 に示す各施設からの症例である。

D. 考察

我が国の B 型肝炎患者のほとんどは母子感染を主とする 3 歳未満時の感染でキャリア化し遺伝子型は C が圧倒的に多く、このような例では 80% 以上が 20~25 歳頃までに肝炎を発症し HBeAg が消失し HBeAb が出現し (seroconversion: SC) 肝炎は沈静化する。したがって、自然経過で臨床的治癒 (SC) の可能性が高い患者は治療対象にならず、自然経過で 30~35 歳頃までに臨床的治癒を期待しがたい患者が抗ウイルス療法の対象で、主に核酸アナログや IFN が投与されている。しかし、これらの治療でウイルスが完全に排除される可能性は極めて低く、治療の目標は持続的なウイルス増殖抑制 (HBV DNA 量の低下) による炎症抑制 (ALT 正常化) の結果生じる病期の進展と発癌抑制である。核酸アナログ長期投与による薬剤耐性株の出現は大きな問題で、かつ核酸アナログ投与期間と投与終了基準が明確でなく、この点を考慮すると比較的若い患者には短期投与が好ましいと言える。しかし、短期投与の効果をも十分に検証した報告はない。今回の成績から、核酸アナログ単独、核酸アナログと IFN 連続療法ともに HBeAg 陰性化後に治療を終了すると最長 2 年間のフォローとは言え、良好な経過を示したことから、HBeAg 陽性例への治療では HBeAg 陰性化が得られればその後 3-6 か月経過の後に治療を終了しても比較的良好的経過を示す例がかなり存在することが明らかになった。しかし、HBeAb 陽性でウイルス増殖の顕著な例への核酸アナログ治療では治療中止基準が明確でなく、治療終了時 HBcrAg 4 logU/ml が一つの基準になるか否かは、今後の検討が必要と思われる。

E. 結論

核酸アナログ投与のHBeAg陽性B型慢性肝炎では、HBeAg陰性化後少なくとも3-6か月治療を継続し核酸アナログを中止すれば多くの例で予後良好と思われる。特にLAM, IFN sequential therapyではHBeAg陰性化後に薬剤投与中止すると予後良好の可能性がより高いと推定される。治療終了時にHBcrAgが4 logU/ml以下の例では短期的には良好な経過を示すが、長期予後予測への有用性に関してはさらなる検討が必要である。HBeAg陰性例への核酸アナログ投与では投与中止基準が明確でなくさらなる検討が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 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 count. *Hepatol Res* 38: 27-36, 2008

2. 岡上 武、島 俊英、水野雅之、松本美加、榎村敦詩。C型肝炎、脂肪性肝疾患に関する消化器内科医、一般内科医の意識調査。日消誌 105:1737-1748, 2008

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* 38: 52-59, 2008

4. Fujii H, Takagaki N, Yoh T, Morita A, Ohkawara T, Yamaguchi K, Minami M, Sawa Y, Okanoue T, Ohkawara Y, Itoh Y. Non-prescription supplement-induced hepatitis with hyperferritinemia and mutation (H63D) in the HFE gene. *Hepatol Res* 38:319-323, 2008

5. 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* 38:348-353, 2008

6. Umemura A, Itoh Y, Itoh Y, Yamaguchi K, Nakajima T, Higashitsuji H, Onoue H, Fukumoto M, Okanoue T, Fujita J. Association of gankyrin protein expression with early clinical stages and insulin-like growth factor-binding protein 5 expression in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 47: 493-502, 2008

2. 学会発表

1. 橋本宏明、伊藤義人、山口寛二、光吉博則、安居幸一郎、南 祐仁、加藤隆弘、岡上 武。Genotype 1型高ウイルス量のC型肝炎に対するPegIFN α 2b/Rib併用療法-HCV RNA陰性化確認時からの投与期間と治療効果。第44回日本肝臓学会総会、2008年

2. 橋本宏明、伊藤義人、山口寛二、光吉博則、安居幸一郎、南 祐仁、西村 健、横溝千尋、加藤隆弘、岡上 武。男女別に見たC型肝炎患者に対するPegIFN α 2b/Rib併用療法の検討。第44回日本肝臓学会総会、2008年

3. Okanoue T, Itoh Y, Yotsuyanagi H, Tanaka E, Yoshioka K, Izumi N, Kumada H.

Substitution of core amino acid 91
lowers rapid virological response and
substitution of core amino acid 70
lowers sustained virological response
to peginterferon alfa-2b plus ribavirin
in chronic hepatitis C patients with
genotype 1b - nationwide study. 60th
Annual Meeting of the American
Association for the Study of Liver
Disease (AASLD). 2008 Nov 2; San
Francisco, USA

DOUGLAS W. BURTON

700-1-
700-1-

700-1-
700-1-

700-1-
700-1-
700-1-
700-1-

700-1-
700-1-
700-1-
700-1-

表1. 各治療法別の患者背景

	HBsAg陽性例			
	治療法			
	ETV	ETV & IFN	LAM	LAM & IFN
F	3	2	34	6
M	2	0	79	27
合計症例数	5	2	113	33
年齢	33	39	34	35
ALT[U/L]	207	428	148	292
PLT ($\times 10^4 / \mu l$)	21.3	19.2	16.8	15.9
HBV DNA量				
<10 ⁷ copies/ml	1	1	38	10
$\geq 10^7$ copies/ml	4	1	70	19
投与期間(週)	82	51	52	44

表2. 薬剤投与終了時の検査成績

	HBsAg陽性例			
	投与時薬剤名			
	ETV	ETV & IFN	LAM	LAM & IFN
症例数	5	2	113	33
治療終了時ALT(U/L)	16	24	23	25
治療終了時HBsAg				
陰性	2	1	64	10
陽性	3	1	49	23
治療終了時HBV DNA量				
定量感度以下	3	1	69	19
定量感度以上	2	1	43	13
治療終了時HBeAg値				
<4.0 log U/ml	2	0	12	2
≥ 4.0 log U/ml	1	0	66	12