

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, Nakagawa M, Korenaga M, Hino K, Hige S, Ito Y, Mita E, Tanaka E, Mochida S, Murawaki Y, Honda M, <u>Sakai A</u> , Hiasa Y, Nishiguchi S, Koike A, Sakaida I, Imamura M, Ito K, Yano K, Masaki N, Sugauchi F, Izumi N, Tokunaga K, Mizokami M	Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C.	Nature Genetics	41	1-5	2009
Hiraga N, <u>Imamura M</u> , Hatakeyama T, Kitamura S, Mitsui F, Tanaka S, Tsuge M, Takahashi S, Abe H, Maekawa T, Ochi H, Tateno C, Yoshizato K, Wakita T, Chayama K.	Absence of viral interference and different susceptibility to interferon between hepatitis B virus and hepatitis C virus in human hepatocyte chimeric mice.	J Hepatol	51 (6)	1046-1054	2009
Ohira M, Ishiyama K, Tanaka Y, Doskali M, Igarashi Y, Tashiro H, Hiraga N, <u>Imamura M</u> , Sakamoto N, Asahara T, Chayama K,	Adoptive immunotherapy with liver allograft-derived lymphocytes induces anti-HCV activity after liver transplantation in humans and humanized mice.	J Clin Invest	119 (11)	3226-3235	2009
Abe H, Ochi H, Maekawa T, Hatakeyama T, Tsuge M, Kitamura S, Kimura T, Miki D, Mitsui F, Hiraga N, <u>Imamura M</u> , Fujimoto Y, Takahashi S, Nakamura Y, Kumada H, Chayama K.	Effects of structural variations of APOBEC3A and APOBEC3B genes in chronic hepatitis B virus infection.	Hepatol Res	39 (12)	1159-1168	2009
Noguchi C, <u>Imamura M</u> , Tsuge M, Hiraga N, Mori N, Miki D, Kimura T, Takahashi S, Fujimoto Y, Ochi H, Abe H, Maekawa T, Tateno C, Yoshizato K, Chayama K.	G-to-A hypermutation in hepatitis B virus (HBV) and clinical course of patients with chronic HBV infection.	J Infect Dis	199 (11)	1599-1607	2009
Matsumura T, Hu Z, Kato T, Dreux M, Zhang YY, <u>Imamura M</u> , Hiraga N, Juteau JM, Cosset FL, Chayama K, Vaillant A, Liang TJ.	Amphipathic DNA Polymers Inhibit Hepatitis C Virus Infection by Blocking Viral Entry.	Gastroenterolog	137 (2)	673-681	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Mori N, <u>Imamura M</u> , Kawakami Y, Saneto H, Kawaoka T, Takaki S, Aikata H, Takahashi S, Chayama K; Hiroshima Liver Study Group.	Randomized trial of high-dose interferon-alpha-2b combined with ribavirin in patients with chronic hepatitis C: Correlation between amino acid substitutions in the core/NS5A region and virological response to interferon therapy.	J Med Virol.	81 (4)	640-649	2009
<u>Umemura T</u> , Ichijo T, Yoshizawa K, Tanaka E, Kiyosawa K.	Epidemiology of hepatocellular carcinoma in Japan.	Journal of Gastroenterology	suppl 19	102-107	2009
Suzuki F, Akuta N, Suzuki Y, Yatsuji H, <u>Sezaki H</u> , Arase Y, Hirakawa M, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Watahiki S, Kumada H.	Sustained virological response in a patient with chronic hepatitis C treated by monotherapy with the NS3-4A protease inhibitor telaprevir.	J Clin Virol	47 (1)	76-78	2010
Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, Hosaka T, <u>Sezaki H</u> , Yatsuji H, Kobayashi M, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Watahiki S, Iwasaki S, Kumada H.	Influence of amino-acid polymorphism in the core protein on progression of liver disease in patients infected with hepatitis C virus genotype 1b.	J Med Virol	82	41-48	2010
Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, <u>Sezaki H</u> , Akuta N, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Miyakawa Y, Kumada H.	Development of HCC in patients receiving adefovir dipiroxil for lamivudine-resistant hepatitis B virus mutants.	Hepato Res	In press	1-8	2010
Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, Hosaka T, <u>Sezaki H</u> , Yatsuji H, Kobayashi M, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Watahiki S, Iwasaki S, Kumada H.	Correlation of YMDD mutation and breakthrough hepatitis with hepatitis B virus DNA and serum alanine aminotransferase during lamivudine treatment in hepatitis B.	Hepato Res	In press	1-10	2010
Suzuki F, Akuta N, Suzuki Y, Yatsuji H, <u>Sezaki H</u> , Arase Y, Hirakawa M, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Watahiki S, Kumada H.	The efficacy of switching to entecavir monotherapy in Japanese lamivudine-pretreated patients.	J Gastroenterol Hepatol	In press	In press	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Suzuki Y, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, <u>Sezaki H</u> , Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Miyakawa Y, Kumada H	Association of HLA-DR14 with Treatment Response in Japanese Patients with Autoimmune Hepatitis	Dig Dis Sci	In press	In press	2010
Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, <u>Sezaki H</u> , 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	81	452-458	2009
Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, <u>Sezaki H</u> , Suzuki Y, 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	Intervirolgy	51	385-393	2009
Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, <u>Sezaki H</u> , Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H.	Amino acid substitutions in the hepatitis C virus core region of genotype 1b are the important predictor of severe insulin resistance in patients without cirrhosis and diabetes mellitus.	J Med Virol	81	1032-1039	2009
Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Kobayashi M, Kawamura Y, Yatsuji H, <u>Sezaki H</u> , Hosaka T, Hirakawa M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H.	Sustained virological response reduces incidence of onset of type 2 diabetes in chronic hepatitis C.	Hepatology	49	739-744	2009
Arase Y, Suzuki F, Akuta N, <u>Sezaki H</u> , Suzuki Y, Kawamura Y, Kobayashi M, Hosaka T, Yatsuji H, Hirakawa M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H.	Combination Therapy of Peginterferon and Ribavirin for Hepatitis C Patients with Genotype 1b and Low-virus Load.	Int Med	48	253-258	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ikeda K, Arase Y, Kawamura Y, Yatsuji H, <u>Sezaki H</u> , Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Saitoh S, Suzuki F, Suzuki Y, Kumada H.	Necessities of interferon therapy in elderly patients with hepatitis C.	A J Med	122	479-486	2009
Kawamura Y, Ikeda K, Hirakawa M, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Yatsuji H, <u>Sezaki H</u> , Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Kumada H.	Efficacy of platinum analogue for advanced hepatocellular carcinoma unresponsive to transcatheter arterial chemoembolization with epirubicin.	Hepatol Res	39	346-354	2009
Kobayashi M, Ikeda K, Kawamura Y, Yatsuji H, Hosaka T, <u>Sezaki H</u> , Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Kumada H.	High serum Alpha Fetoprotein and Des-gamma-Carboxy Prothrombin Level Predict Poor Prognosis after Radiofrequency Ablation of Hepatocellular carcinoma.	Cancer	115	571-580	2009
<u>Sezaki H</u> , Suzuki F, Akuta N, Yatsuji H, Hosaka T, Kobayashi M, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Miyakawa Y, Kumada H.	An open pilot study exploring the efficacy of fluvastatin, pegylated interferon and ribavirin in patients with C virus genotype 1b in high viral loads.	Intervirology	52	43-48	2009
<u>Sezaki H</u> , Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Miyakawa Y, Kumada H.	Poor Response to Pegylated Interferon and Ribavirin in Aged Women Infected with Hepatitis C Virus of Genotype 1b in High Viral Loads.	Dig Dis Sci	54	1317-1324	2009
Hosaka T, Ikeda K, Kobayashi M, Kawamura Y, <u>Sezaki H</u> , Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Kumada H.	Predictive factors of advanced recurrence after curative resection of small hepatocellular carcinoma.	Liver International	29	736-742	2009
Morihara D, Kobayashi M, Ikeda K, Kawamura Y, Saneto H, Yatsuji H, Hosaka T, <u>Sezaki H</u> , Akuta N, Suzuki Y, 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	39	439-447	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Suzuki Y, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, <u>Sezaki H</u> , Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Miyakawa Y, Kumada H.	Efficacy of entecavir treatment for lamivudine-resistant hepatitis B over 3 years: Histological improvement or entecavir resistance?	J Gastroenterol Hepatol	24	429-435	2009
Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, <u>Sezaki H</u> , Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H.	Association of amino acid substitution pattern in core protein of hepatitis C virus Genotype 2a high viral load and virological response to interferon-ribavirin combination therapy.	Intervirology	52	301-309	2009
Arase Y, Suzuki F, <u>Sezaki H</u> , Kawamura Y, Suzuki Y, Kobayashi M, Akuta N, Hosaka T, Yatsuji H, Hirakawa M, Kobayashi M, Saitou S, Ikeda K, Kumada H.	The efficacy of interferon- β monotherapy for elderly patients with type C hepatitis of genotype 2.	Int Med	48	1337-1342	2009
Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Kobayashi M, Kawamura Y, Yatsuji H, <u>Sezaki H</u> , Hosaka T, Hirakawa M, Saitou S, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H, Kobayashi T.	Losartan reduces the onset of type2 diabetes in hypertensive Japanese patients with chronic hepatitis C.	J Med Virol	81	1584-1590	2009
Ogura S, Akuta N, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, <u>Sezaki H</u> , Hosaka T, Kobayashi M, Suzuki F, Suzuki Y, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H.	Virological and Biochemical Features in Elderly HCV Patients with Hepatocellular Carcinoma: Amino acid substitutions in HCV Core region as Predictors of Mortality after First Treatment	Intervirology	52	179-188	2009
Suzuki F, Akuta N, Suzuki Y, Yatsuji H, <u>Sezaki H</u> , Arase Y, Hirakawa M, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Watahiki S, Kumada H.	Rapid loss hepatitis C virus genotype 1b from serum in patients receiving a triple treatment with telaprevir (MP-424), pegylated interferon and ribavirin for 12 weeks.	Hepatol Res	39	1056-1063	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, Hosaka T, <u>Sezaki H</u> , Yatsuji H, Kobayashi M, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Watahiki S, Iwasaki S, Kumada H.	Development of hepatocellular carcinoma in elderly patients with chronic hepatitis C with or without elevated aspartate and alanine aminotransferase levels.	Scn J Gastroenterol	44	975-983	2009
保坂哲也、鈴木文孝、小林正宏、平川美晴、川村祐介、八辻寛美、 <u>瀬崎ひとみ</u> 、芥田憲夫、鈴木義之、斉藤聡、荒瀬康司、池田健次、小林万利子、熊田博光.	核酸アナログ療法中のB型関連肝癌に対する肝癌再発予測マーカーとしてHBコア関連抗原の有用性	肝臓	50 (10)	588-592	2009

IV. 研究成果の刊行物・別刷

消化器疾患 最新の治療

[編集]

菅野健太郎
自治医科大学教授

上西紀夫
公立昭和病院院長

井廻道夫
昭和大学教授

巻頭トピックス

1. *H.pylori* 除菌治療の現状と展望
2. カプセル内視鏡の最新情報
3. Rome III基準とわが国のFGID
4. ESDの適応拡大の現状と問題点
5. エビデンスに基づいた進行胃癌の手術
6. 肥満に対する内視鏡的および外科的治療
7. 肝臓に対する免疫療法
8. C型肝炎ウイルス変異と治療反応性
9. 肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法

南江堂

消化器疾患最新の治療 2009-2010

2009年2月15日 発行

編集者 菅野健太郎, 上西紀夫, 井廻道夫

発行者 小立鉦彦

発行所 株式会社 南江堂

〒113-8410 東京都文京区本郷三丁目42番6号

☎(出版)03-3811-7426 (営業)03-3811-7239

ホームページ <http://www.nankodo.co.jp/>

振替口座 00120-1-149

印刷・製本 小宮山印刷工業

© Kentaro Sugano, Michio Kaminishi, Michio Imawari, 2009

定価は表紙に表示してあります。

Printed and Bound in Japan

落丁・乱丁の場合はお取り替えいたします。

ISBN978-4-524-25074-5

本書の無断複写を禁じます。

JCLIS 〈**併**日本著作出版権管理システム委託出版物〉

本書の無断複写は、著作権法上での例外を除き、禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に**併**日本著作出版権管理システム(TEL 03-3817-5670, FAX 03-3815-8199)の許諾を得てください。

4 B型慢性肝炎

鈴木文孝, 熊田博光

I 疾患の解説

わが国におけるB型肝炎ウイルス(HBV)感染者はかつて人口の3%, 300万人が存在するといわれていたが, 近年母子感染事業による感染防御の実施や衛生環境の改善などによりHBVキャリアは減少傾向にある。実際, 青年層でのキャリア率は低下し中高年でのキャリア率も1~2%と考えられている。わが国のHBVキャリアの多くは生後3年以内の免疫能の未熟な時期に感染したものであるが, その多くは出産時HBVキャリアの母親から感染することが多かった。現在は母親がHBVキャリアである場合は, γ グロブリンとワクチン接種が行われており20歳以下のキャリア数は減少している。一方HBVのgenotype Aの感染例では成人でも慢性化する可能性があり, 現在感染症例の増加が懸念されている。

HBVキャリアの自然経過は, 若年時HBe抗原陽性でウイルス量が多いにもかかわらずALT値正常の時期(HBe抗原陽性の無症候性キャリア)から始まる。その後, 宿主の免疫応答によってHBe抗体へとseroconversionを認め, 最終的にはALT値正常, ウイルス量の低下したHBe抗体陽性の無症候性キャリアになると考えられている。seroconversionの時期は10~30歳代に認められることが多く, 女性のほうがより早い。seroconversionが起こる時期には多くの症例で一時的な肝炎の発症が認められる。しかし一部の症例では肝炎が持続し, 慢性肝炎, 肝硬変症へと進行する症例も認められる。またHBVキャリアの場合, 無症候性キャリアとなっても肝癌発癌の可能性はあり, 定期的な経過観察は必要である。

II 診断と検査

HBVキャリアの病態を把握するうえで, HBV

DNA量, HBe抗原の測定, 肝機能検査は定期的に必要である。また初回検査時にはHBV genotypeを一度測定しておくことが望ましい(しかし現在保険適用が認められていない)。治療の目標は, HBe抗原の陰性化, ALT値の持続的正常化, HBV DNA量が5 log copies/mL以下を持続することである。最終的には, HBs抗原の陰性化が得られるとその後の肝炎の再燃はほとんど認められなくなり, 発癌のリスクもかなり低下する。しかしわが国においてはHBVキャリアからのHBs抗原の陰性化はまれな現象である。

III 治療の一般方針

① 治療方針の立て方

B型慢性肝炎の治療に対しては, 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)における「B型及びC型肝炎ウイルスの感染者に対する治療の標準化に関する臨床的研究」の研究班においてB型慢性肝炎治療のガイドラインを作成している¹⁾。このガイドラインでは, 年齢, HBe抗原の有無, ウイルス量によって分類し治療法を提示している(表1, 2)。若年症例(35歳未満)は自己の免疫力によってHBe抗原の陰性化や肝炎の収束が期待されるため, 核酸アナログ製剤の長期投与ではなくIFN長期間欠投与を基本治療としている。中高年では, 核酸アナログ製剤の長期投与を基本治療としている。

② 薬物療法

a. インターフェロン(IFN)療法

わが国では, IFN療法はHBe抗原の慢性肝炎に対して6ヵ月間投与の保険治療が認められている。わが国でのIFN療法の治療成績は約20%が治療6ヵ月後の時点で著効となると報告され

表 1 35 歳未満 B 型慢性肝炎の治療ガイドライン

HBV DNA 量 HBe 抗原	≥7 log copies/mL	<7 log copies/mL
e 抗原陽性	①IFN 長期投与(3 ヶ月以上) ②エンテカビル	IFN 長期投与(3 ヶ月以上)
e 抗原陰性	①経過観察 ②IFN 長期投与(3 ヶ月以上)あるいはエンテカビル	経過観察(F2 以上の進行例には IFN, エンテカビル)

治療対象は、ALT ≥ 31 IU/L で、HBe 抗原陽性は、HBV DNA 量 5 log copies/mL 以上、HBe 抗原陰性は、4 log copies/mL 以上 (文献 1 より引用)

表 2 35 歳以上 B 型慢性肝炎の治療ガイドライン

HBV DNA 量 HBe 抗原	≥7 log copies/mL	<7 log copies/mL
e 抗原陽性	①エンテカビル ②エンテカビル+IFN 連続投与(3 ヶ月以上)	①エンテカビル ②IFN 長期投与(3 ヶ月以上)
e 抗原陰性	エンテカビル	エンテカビル

治療対象は、ALT ≥ 31 IU/L で、HBe 抗原陽性は、HBV DNA 量 5 log copies/mL 以上、HBe 抗原陰性は、4 log copies/mL 以上 (文献 1 より引用)

ている²⁾。著効になる症例は年齢が 35 歳未満、治療開始時 ALT 値が高い例であった。このことから、ガイドラインにおいても 35 歳未満の HBe 抗原陽性症例では、IFN 療法が推奨されている。

- 処方例 ○
- ①スミフェロン 1 日 1 回 300 万～600 万単位、皮下または筋肉注射、2～4 週間連日その後週 3 回合計 24 週間投与
 - ②イントロンA 1 週目 1 日 1 回 600 万～1,000 万単位、2 週目より 1 日 1 回 600 万、筋肉注射。ただし投与開始日は 300 万～600 万単位を投与する
投与法は①と同じ
 - ③オーアイエフ 1 日 1 回 250 万～500 万単位、筋肉注射
投与法は①と同じ
 - ④フェロン 初日 300 万単位、点滴静注または静注、以後 6 日間 1 日 1～2 回、2 週以降 1 日 1 回、点滴静注または静注

b. 核酸アナログ製剤(ラミブジン、アデフォビル、エンテカビル)

核酸アナログ製剤であるラミブジンは、逆転写酵素阻害作用を有しウイルスの DNA ポリメラーゼに選択的に作用する。ラミブジンは成人で腎機能が正常の症例には 1 日 100 mg(ゼフィックス1錠)を経口投与する。ラミブジンには副作用がほとんど認められず、また強力なウイルス増殖抑制作用があり 2000 年の保険適用以来多くの症例で使用されてきた。しかしラミブジンは投与中止により多くの症例で肝炎の再燃を認めることと、長期投与によって耐性ウイルスが高率に出現するという問題点がある。このため現在ではより耐性ウイルスの出現率が低いエンテカビル(バラクルード)の使用が奨励されている。

- 処方例 ○
- ①ゼフィックス(100 mg) 1 錠/日(分 1)、経口投与。原則的に長期投与を行う

ラミブジン耐性ウイルス出現例の対処としては、アデフォビルまたはエンテカビルの使用が可能である。この場合アデフォビルの使用が奨励さ

表3 ラミブジン投与中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

ラミブジン投与期間 HBV DNA 量		3年未満	3年以上
<2.6 log copies/mL 持続		エンテカビル 0.5 mg/日に切り替え可	
≥2.6 log copies/mL	BTH* なし	エンテカビル**0.5 mg/日に切り替え可	ラミブジン 100 mg/日を継続
	BTH* あり	アデフォビル 10 mg/日併用	アデフォビル 10 mg/日併用

* BTH: breakthrough hepatitis

(文献1より引用)

** ラミブジン変異のないことを確認後投与

れている。アデフォビルはエンテカビルと比較して、HBV DNAの減少率で上回り、またラミブジンとの併用で両剤への耐性ウイルスの出現率が低率であることが報告されている。一方エンテカビルの場合は、ラミブジン耐性ウイルスが存在する症例ではエンテカビル耐性ウイルスの出現の可能性があるためその使用には慎重でなくてはならない。

○ 処方例 ○

①ヘプセラ(10 mg) 1錠/日(分1), 経口投与。ラミブジン耐性ウイルス出現時にラミブジン 100 mg と併用投与する

エンテカビルは2006年9月に保険適用となった新たな核酸アナログ製剤である。エンテカビルは、ラミブジンと比較してHBV DNAの減少率で有意に上回っていること、また核酸アナログ未使用症例(naïve 症例)においては耐性ウイルスの出現率が低率であることが報告されている。このことからガイドラインではnaïve 症例における第一選択薬となっている。一方前述したようにラミブジン耐性ウイルスが出現した症例では、エンテカビル投与によってエンテカビル耐性ウイルスの出現の可能性があり、エンテカビルの使用は慎重でなくてはならない。

○ 処方例 ○

①バラクルード(0.5 mg) 1錠/日(分1)
(内服前後で2時間は食事摂取を避ける必要がある。このため眠前に投与することが多い), 経口投与
②バラクルード(1.0 mg) 1錠/日(分1),

経口投与。ラミブジン耐性ウイルス出現例では1.0 mg投与が可能である。この場合ラミブジンから切り替える必要がある。

エンテカビルの登場によって核酸アナログ製剤の使用法も変化してきている。もともとラミブジンを使用していた症例での核酸アナログ製剤使用の方法についてもガイドラインは提示している(表3)。HBV DNA量が2.6 log copies/mL以上でbreakthrough hepatitis(BTH)を認めた症例はラミブジンとアデフォビル併用、BTHを認めていない3年未満の症例ではできればラミブジン耐性ウイルスの有無を確認し耐性ウイルスが認められなければエンテカビルに切り替え可能、3年以上経過している症例では耐性ウイルスが認められる可能性が高いことからラミブジンを継続しBTH出現時にはアデフォビルを併用することとしている。HBV DNA量が2.6 log copies/mL未満の症例のうち、投与期間が3年未満ではラミブジン耐性ウイルスの存在する可能性が低いいためエンテカビルに切り替え可能であるが、3年以上投与例では耐性ウイルスが存在している可能性が高くなるためラミブジン継続としている。

③ その他

ガイドラインの補足として、治療の対象や治療に対する基本的な考え方が提示されている(表4)。B型慢性肝炎の経過は個々の症例で違いがあり、年齢、ウイルスマーカー、肝組織所見、家族歴などを考慮し総合的に決定する必要がある。

表 4 B 型慢性肝炎の治療(ガイドラインの補足)

1. 抗ウイルス療法は、ALT 値が $ALT \geq 31$ IU/L の場合に考慮する。しかし高齢者や HBe 抗原陰性例、抗ウイルス薬の投与が難しい例では肝庇護療法 (SNMC, UDCA など) で経過をみることも可能である。
2. 若年 (35 歳未満) 症例では、インターフェロン (IFN) 長期投与 (3 ヶ月以上) あるいはエンテカビル投与が原則。なお、ステロイド、IFN、核酸アナログの短期併用療法も考慮すること。ただし組織像の軽い症例では自然経過での HBe 抗原の seroconversion を期待し follow-up することもある。(IFN 在宅自己注射可能な症例は QOL を考慮し在宅自己注射を推奨する)
3. 中高年 (35 歳以上) 症例では、核酸アナログ未使用例は、エンテカビルが第一選択になる。
4. 母子感染例は IFN 抵抗性のことが多く、エンテカビル単独あるいはエンテカビル+IFN 連続療法も適応になる。
5. ラミブジン耐性ウイルスによる肝炎に対しては、アデフォビルが第一選択になる。組織学的進行例では HBV DNA 量が上昇した時点でアデフォビルを開始する。
6. 肝硬変例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。

注意

1. HIV を合併している症例では、エンテカビルの使用により HIV 耐性ウイルスが出現する可能性があるためエンテカビルは使用できない。
2. HBV DNA 量が低値で ALT 値が正常の例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(免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎に対する診療ガイドライン参照)。(文献 1 より引用)

文献

- 1) 熊田博光：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 19 年度総括・分担研究報告書，平成 20 年 3 月
- 2) Suzuki F et al: Efficacy of 6-month interferon therapy in chronic hepatitis B virus infection in Japan. J Gastroenterol 39: 969-974, 2004

〈演題2〉HCV RNA陰性化時期および背景因子とSVR

豊田 成司*

はじめに

C型肝炎に対する抗ウイルス療法において、従来から難治とされている1b高ウイルス症例に対してはPEG-IFN/RIBA (RBV) 併用48週投与が標準的治療法として一定の評価を得ている。しかし、その際12週までにウイルスの陰性化が達成されれば高率にSVRが得られるものの、陰性化が遅延するいわゆるLate Viral Responder (LVR) での効果は未だ十分ではなく、投与期間を72週に延長することによってSVR率を向上させる試みがおこなわれている¹⁾²⁾。

今回、当科での48週投与例の背景因子、HCV dynamicsおよびウイルス陰性化時期と臨床効果との関連を解析し、延長投与をすべき症例をいかに選択すべきかについて検討したので報告する。

1. 患者背景

PEG-IFN/RIBA併用48週投与した179例を対象として検討した。男性81例、女性98例で、平均年齢は54.7±11.6歳、治療前HCV RNA量はTaqMan法で6.1±0.9Log IU/mLであった。また、これらの症例での最終的な臨床効果はSVR 93例、ETR 35例、NR 51例であった。

II. 臨床効果規定因子の検討

1. SVR関連要因

年齢、性別、HCV RNA量などの投与前背景因子をSVR, ETR, NRの臨床効果別に比較検討した(表1)。

SVRとETR, NRを合わせたnon SVRとで対比すると、年齢、A score, steatosis, Core70番アミノ酸変異、CL/F, HCV RNA量の6因子で有意な差を認め、なかでも年齢およびHCV RNA量がより強く臨床効果に影響していると推察された。多変量解析では、この年齢、HCV RNA量、steatosisに加え、体重も有意な因子となった(表2)。年齢を56歳未満と56歳以上に分けてSVR率をみると、それぞれ67.0%(55/82)と40.2%(39/97)と56歳未満で高率となり、さらにHCV RNA量が6Log以上ではSVR率が39.0%であったのに対し、6Log未満では72.2%と高率にSVRが得られた。しかし、これらの背景因子にHCV dynamicsを加えて検討すると、CL/Fおよび4週時のHCV RNA量のみが有意な因子となった。

2. NR関連要因

同様にNRとnon NRに区別して比較すると、SVR要因であったHCV RNA量、steatosis、Core70番アミノ酸変異のほかHOMA-IR、総コレステロール、IP-10も効果関連因子であった(表1)。Core 70番がwildのNR率は20.5%であったが、non wildで

*札幌厚生病院〔〒060-0033 北海道札幌市中央区北3条東8-5〕

表1 ウイルス学的有効性別患者背景

	SVR(n=93)	ETR(n=35)	NR(n=51)	p(S/他)	p(N/他)
性(M/F)	45/48	15/20	21/30	0.453	0.515
年齢	52	62	60	<0.001	0.060
F(0-1/2-4)	44/41	15/17	14/27	0.151	0.101
A(0-1/2-3)	45/43	8/24	15/29	0.007	0.286
Fat(0-1/2-3)	69/10	25/ 5	28/14	0.039	0.010
Core70(non-W/W)	30/45	12/19	33/14	0.036	<0.001
CL/F	12.3	8.9	10.8	0.007	0.533
IP-10	394	338	595	0.199	<0.001
Hb	13.3	13.6	13.2	0.565	0.326
PLT	16.3	15.5	13.5	0.150	0.057
HOMA	1.7	1.7	2.2	0.059	0.015
T-Cho	168	175	161	0.367	0.025
TG	95.5	88.0	97.0	0.567	0.437
HCV RNA量(Log)	5.9	6.4	6.4	<0.001	0.003

Fischer's test or Mann-Whitney U-test

表2 SVR要因の検討：多変量Logistic回帰分析

検討因子

宿主因子(性、年齢、F、A、Fat、AA70変異、AA91変異、CL/F、IP-10、BW、Cr、WBC、Hb、Plt、ALT、 γ GTP、HOMA-IR、TG、T-Chol、TaqMan0W、Riba4W濃度)

要因	オッズ比	95%CI	p
年齢(<56/≥56)	0.391	0.176-0.871	0.021
A(0-1/2-3)	0.419	0.188-0.937	0.034
Fat(0-1/2-3)	0.272	0.087-0.854	0.026
BW(<60/≥60)	2.479	1.077-5.711	0.033
TaqMan(<6/≥6)	0.169	0.070-0.408	<0.001

は45.3%と高率にNRとなった。また、投与前のIP-10値を臨床効果別にみると、SVR、ETRでは平均でそれぞれ394pg/mL、339pg/mLと差がなかったが、NRでは595pg/mLとnon NRに比べて明らかに高値であった(p<0.001)。この投与前IP-10値を400pg未満と400pg以上に分けてHCV dynamicsをみると、400pg未満の投与前HCV RNA量の中央値が6.1Logであったのに対し、400pg以上では6.4Logと高く、その後のdynamics

も同様の差をもって推移した。さらに最終的な臨床効果をもみても、SVR率には400pg未満、400pg以上でそれぞれ53.7%、43.9%と大きな差を認めなかったものの、NR率では13.4%と39.4%で400pg以上ではNRが高率であった(図1)。また、この投与前IP-10値はHCV RNA量ばかりでなく、年齢、F score、Core70番アミノ酸変異、HOMA-IRなど臨床効果に影響する諸要因とも有意の相関を示した。

図1 投与前IP-10レベル別ウイルス学的有効性

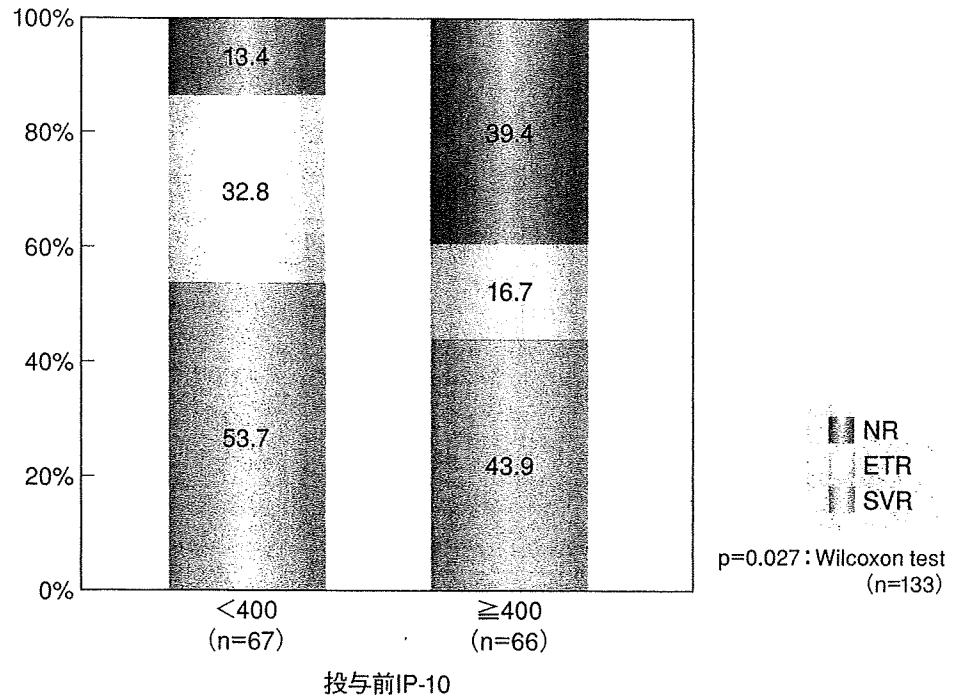


表3 NR要因の検討：多変量Logistic回帰分析

検討因子

宿主因子(性、年齢、F、A、Fat、AA70変異、AA91変異、CL/F、IP-10、BW、Cr、WBC、Hb、Plt、ALT、 γ GTP、HOMA-IR、TG、T-Chol、TaqMan0W、Riba4W濃度)

要因	オッズ比	95%CI	p
年齢(<56/≥56)	2.599	1.077-6.270	0.034
AA70(non-W/W)	0.237	0.100-0.564	0.001
ALT(<42/≥42)	2.645	1.101-6.354	0.030
TaqMan(<6/≥6)	4.396	1.582-12.214	0.005

このNR要因を多変量解析すると、SVR要因同様、年齢、HCV RNA量が抽出されるとともに、Core70番アミノ酸変異、ALT値が有意な因子となった(表3)。しかし、この投与前背景因子にHCV dynamicsを加えて解析した結果はSVR要因と同様に、4週時RNA量のみが有意な因子となった。

Ⅲ. HCV RNA陰性化時期とSVR

以上のように、背景因子にHCV dynamicsを加えて解析したSVRおよびNR寄与要因としては治療開始後のウイルス減衰が最も有用との結果であったが、さらに有効な予後予測因子はHCV RNAの陰性化時期と考えられる。

このRNA陰性化時期別のSVR率をみると、8週以内に陰性化が得られた47例では全例SVR

図2 HCV RNA陰性化時期別SVR率(TaqMan)

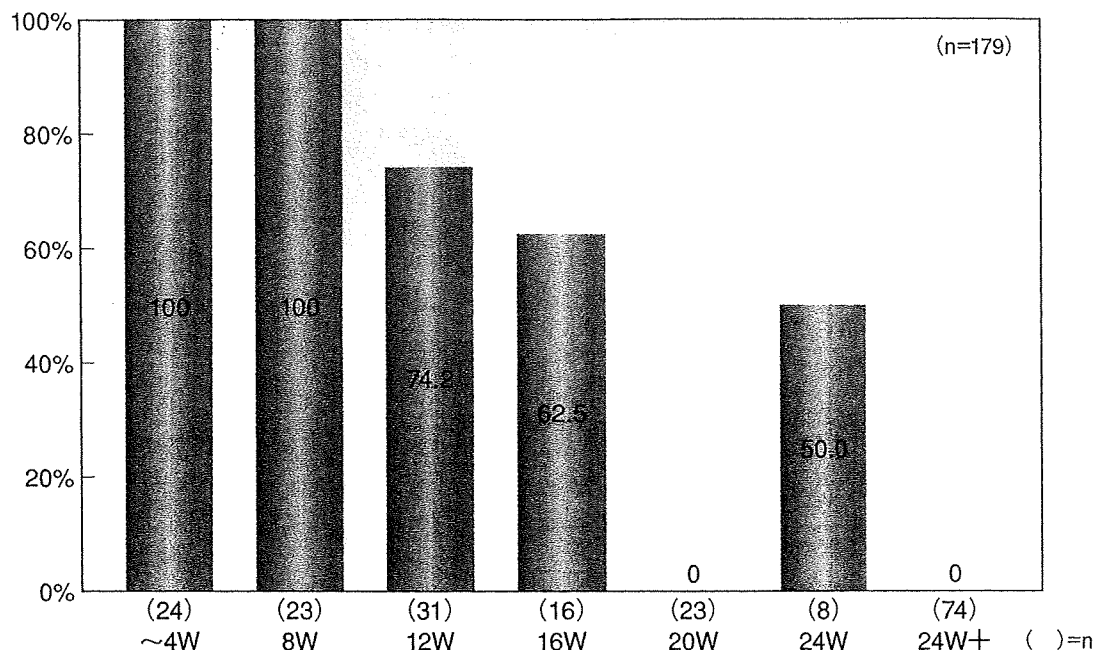


表4 投与8週以内HCV RNA陰性化例の有効性別患者背景

	陰性化 (n=47)	陰性化せず (n=132)	p
性(M/F)	19/28	62/70	0.497
年齢	52.7±11.1	55.3±11.8	0.082
F(0-1/2-4)	25/18	48/67	0.075
A(0-1/2-3)	26/19	42/77	0.012
Fat(0-1/2-3)	39/1	83/28	<0.001
AA70(non-W/W)	17/20	58/58	0.709
IP-10	416±220	511±291	0.104
CL/F	12.5±5.0	12.3±5.3	0.587
HOMA-IR	2.3±2.4	2.7±3.4	0.188
HCV RNA量(Log)	5.2±1.2	6.3±0.6	<0.001
ALT	91±90	69±62	0.671
血小板数	16.6±6.0	16.1±5.5	0.733
RBV 4W濃度	2384±707	2345±615	0.710

Fischer's test or Mann-Whitney U-test

となり、12週陰性化例および16週陰性化例からもそれぞれ74.2%と62.5%と高率にSVRが得られた。また、20週以降でも20週陰性化例の3例からはSVRが得られなかったものの、24週陰性化例では8例中4例がSVRとなった。しかし、今回の

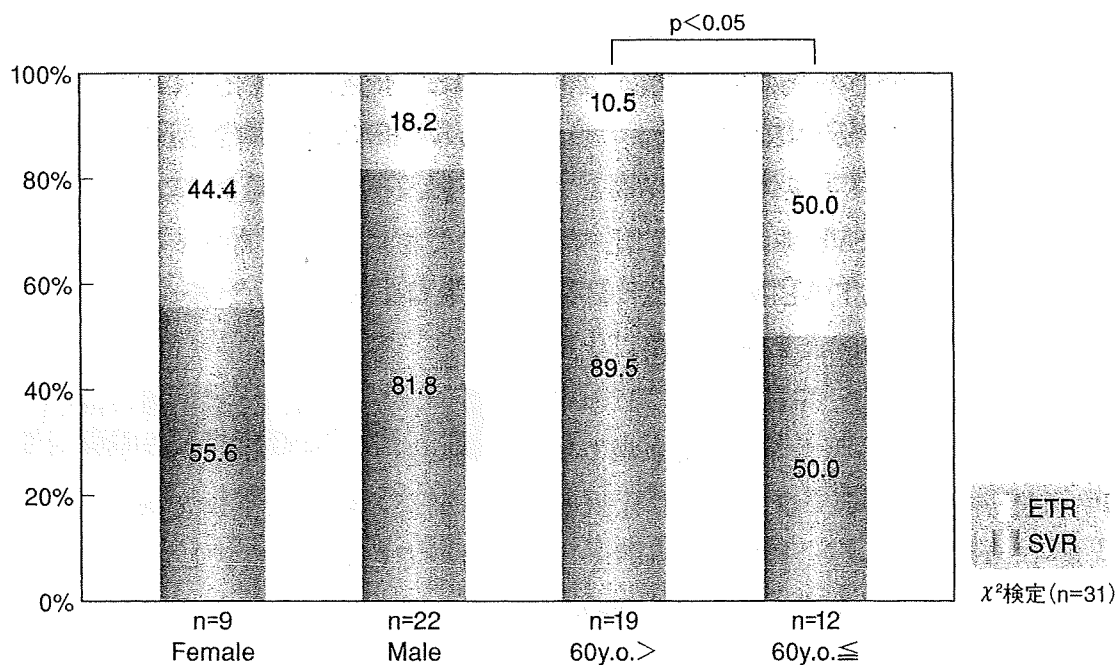
対象症例では、24週目もRNAが陽性であった症例はその後にウイルスの陰性化が得られても1例もSVRとはならなかった(図2)。

表5 投与12週目HCV RNA陰性化例の有効性別患者背景

	SVR(n=23)	ETR(n=8)	p
性(M/F)	18/5	4/4	0.185
年齢	46.5±14.5	62.1±6.4	0.005
F(0-1/2-4)	11/10	5/3	0.697
A(0-1/2-3)	13/8	2/6	0.109
Fat(0-1/2-3)	14/5	6/0	0.289
AA70(non-W/W)	6/12	0/6	0.277
IP-10	464±273	270±95	0.067
CL/F	16.5±5.6	10.6±2.1	0.003
HOMA-IR	1.8±0.9	2.1±0.8	0.303
HCV RNA量(Log)	6.3±0.7	6.1±0.6	0.719
ALT	98±72	47±20	0.034
血小板数	17.5±3.8	16.5±7.4	0.513
RBV 4W濃度	2374±524	2126±749	0.164

Fischer's test or Mann-Whitney U-test

図3 12週目HCV RNA陰性化の性別、年齢別SVR



1. 8週以内陰性化例の背景因子

SVR率が100%であった8週以内陰性化例とその他の非陰性化例の背景因子を比較すると、性別、年齢、4週時RIBA濃度などに差を認めず、A score, steatosisおよびHCV RNA量が有意な

因子であった(表4)。多変量解析でもsteatosisとHCV RNA量が抽出されたが、8週以内のウイルス陰性化を得るためには投与前RNA量が6Log未満と比較的低ウイルスであることが最も重要ではないかと考えられた。

表6 投与16週目HCV RNA陰性化例の有効性別患者背景

	SVR(n=10)	ETR(n=6)	p
性(M/F)	3/7	1/5	1
年齢	55.6±12.3	62.7±4.8	0.384
F(0-1/2-4)	5/3	2/3	0.529
A(0-1/2-3)	4/5	1/4	0.580
Fat(0-1/2-3)	6/2	4/1	1
AA70(non-W/W)	3/5	2/3	1
IP-10	505±355	395±128	0.531
CL/F	11.4±5.6	7.2±0.9	0.175
HOMA-IR	2.7±2.0	1.3±0.8	0.143
HCV RNA量(Log)	6.3±0.5	6.4±0.3	0.943
ALT	74±38	69±61	0.302
血小板数	16.3±6.6	17.3±5.4	0.625
RBV 4W濃度	2307±684	2429±643	0.723

Fischer's test or Mann-Whitney U-test

2. 12週目陰性化例の臨床効果

12週目にウイルスが陰性化した症例は31例であったが、性別では女性の9例に対し男性が22例と多数を占め、うち23例がSVRとなった。

このSVR例と治療終了後再燃した8例とで背景因子を比較すると、SVR例は再燃例に比べて約15歳若年であり、CL/F、ALT値も有意に高値であった(表5)。年齢を60歳未満と60歳以上に分けて臨床効果を見ると、60歳以上では12例中6例と半数で再燃がみられたが、60歳未満では19例中再燃例は2例のみでほとんどの症例がSVRとなった($p < 0.05$)。また、性別では有意差は得られなかったものの、女性では9例中5例のみがSVRになったのに対し、男性では22例中18例(81.8%)と高率にSVRが得られた(図3)。

3. 16週目陰性化例の臨床効果

16週目にRNAが陰性化した症例は16例であったが、男性は4例のみで女性が12例と12週目陰性化例とは逆に3/4が女性であった。このうち

男性3例、女性7例の計10例(62.5%)でSVRが得られた。

この16週目陰性化例についてSVR例とETRとなった6例でその背景因子を比較したが、性別、年齢、HCV RNA量などに有意な差を認めることはできず、SVRに寄与する有用な要因を見出すことは出来なかった(表6)。

IV. PEG-IFN/RIBA 72週延長投与の有用性

前述の48週投与例の臨床効果を踏まえて、当科でも症例を選択して72週延長投与をおこなっている。

現在までに効果判定が可能であった症例は26例であり、男性13例、女性13例で、平均年齢は54.5±10.5歳と48週投与例と差はみられなかった。また、HCV RNA量は6.4±0.6Logとやや高値であり、比較的ウイルス量の少ない6Log未満の症例は4例(15.4%)のみであった。

この延長投与例からは男性8例、女性5例の

13例(50%)がSVRとなった。この延長投与した26例のHCV RNA陰性化時期別に臨床効果を見ると、12週目および16週目陰性化例は1例ずつであったが、いずれもSVRとなった。さらに、20週目陰性化例からは6例中4例、24週目陰性化例からも8例中5例でSVRが得られたが、28週以降の陰性化例では9例中1例がSVRとなったのみであった(図4)。比較的Lowウイルス量の6Log未満の4例では2例が再燃したが、これらの再燃例では24週目および28週目にRNAが陰性化したものの、HCV dynamicsをみるといずれの症例も4週までのRNA減衰量が1Log未満と初期のウイルス減衰の悪い症例であった。

考 察

PEG-IFN/RIBA併用療法はC型肝炎に対する抗ウイルス療法の効果を飛躍的に向上させ、難治とされる1b高ウイルス症例でも約50%のSVRが得られるまでになった。また、この抗ウイルス効果

を規定する要因として、年齢や性差に加えてCoreアミノ酸変異³⁾やインスリン抵抗性⁴⁾など多くの因子の関与が指摘されている。

今回の検討でもSVR要因として年齢が有意な因子となり、Core70番アミノ酸変異やHOMA-IRがNRの関連要因となっていた。また、Interferon Stimulating Gene (ISG)のひとつであるIP-10については投与前に高値の症例ではPEG-IFN/RIBA併用療法の効果が低下するとの報告⁵⁾があるが、今回の当科の成績でもNR例ではnon NRに比べて投与前IP-10が明らかに高値であった。このIP-10の高さは投与前RNA量と相関しており、ウイルス増殖と内因性IFNの誘導との関連が示唆された。このRNA量に加えて、さらに年齢やCore70番アミノ酸変異、HOMA-IRといったNR関連要因とも相関しており、無効要因が集積する傾向があると考えられた。年齢では55歳以上で55歳未満に比べてIP-10が有意に高く($p=0.029$)、投与開始後の反応性(IP-10上昇率)も若年者に比べて低下しており、このようなことも

図4 72週延長投与例のHCV RNA陰性化時期とSVR

