

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）

ウイルス性肝炎における最新の治療法の
標準化を目指す研究に関する研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 熊田 博光

平成23（2011）年3月

ウイルス性肝炎における最新の治療法の 標準化を目指す研究に関する研究

班員・班友名簿

代表	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
分担	岡上武	大阪府済生会吹田病院	院長
〃	豊田成司	北海道厚生連 札幌厚生病院	院長
〃	恩地森一	愛媛大学大学院先端病態制御内科学講座	教授
〃	森脇久隆	岐阜大学大学院医学研究科消化器病態学	教授
〃	泉並木	武蔵野赤十字病院消化器科	副院長
〃	田中榮司	信州大学医学部消化器内科	教授
〃	茶山一彰	広島大学大学院分子病態制御内科学	教授
〃	向坂彰太郎	福岡大学医学部消化器内科学講座 ／ウイルス性肝炎・肝癌先端医療研究講座	教授
〃	竹原徹郎	大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学	教授
〃	桶谷真	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科健康科学 専攻人間環境学口座消化器疾患・生活習慣病学	講師
〃	四柳宏	東京大学大学院生態防御感染症学	准教授
協力者	野村秀幸	国家公務員共済連合会 新小倉病院診療部	部長
〃	吉岡健太郎	藤田保健衛生大学肝胆膵内科	教授
〃	清家正隆	大分大学医学部第一内科	診療准教授
〃	上野義之	東北大学大学院医学系研究科消化器内科	准教授

〔事務局〕

虎の門病院 肝臓研究室

〒213-8587 神奈川県川崎市高津区梶ヶ谷1-3-1

TEL : 044-857-9333

FAX : 044-860-1623

目 次

I. 総括研究報告

- 平成 22 年度 ウイルス性肝炎における最新の治療法の標準化を目指す研究 1
熊田 博光

II. 共同研究報告書

1. 核酸アナログ製剤多剤耐性出現例への治療に関する研究19
豊田 成人
2. B 型慢性肝炎に対するインターフェロン長期投与の効果に関する検討29
四柳 宏
3. B 型慢性肝炎に対する核酸アナログ、インターフェロン連続療法の効果32
岡上 武
4. De novo B 型肝炎に関する研究40
田中 榮司
5. IL28B, ITPA 遺伝子の多型から PEG-IFN/RBV の治療効果に関する研究43
茶山 一彰
6. C 型慢性肝炎における PEGIFN α 2a 少量長期投与による肝発癌抑止効果47
泉 並木

III. 分担研究報告

1. 急性肝炎及びエンテカビル投与慢性肝症例における HB マーカーの推移の検討51
四柳 宏
2. 劇症肝炎患者の B 型肝炎ウイルスに認められた precore 領域の
frameshift について55
上野 義之
3. ADV 長期投与による腎機能への影響に関する研究60
豊田 成人
4. 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66
森脇 久隆
5. C 型慢性肝炎患者における Real-time Tissue Elastography を用いた
肝硬度診断方法の確立68
恩地 森一
6. C 型肝炎における運動療法の有用性についての検討72
恩地 森一
7. C 型肝炎に対する PEG-IFN/RBV 併用療法における Real-time PCR 法による
新たな治療効果予測に関する研究75
竹原 徹郎

8.	PEGIFN/RBV 併用療法の IL28B と治療効果不一致例の特徴	78
	泉 並木	
9.	IFN 治療と抑うつ状態出現に関する研究	81
	野村 秀幸	
10.	透析中 C 型肝炎患者における IFN 治療	84
	桶谷 眞	
11.	ALT 値の安定化を目指した少量 Peg-IFN+RBV 併用療法に関する研究	89
	田中 榮司	
12.	C 型肝炎に対する PSE 併用 IFN 療法の長期予後	92
	清家 正隆	
13.	インターフェロン治療を受けた C 型肝硬変患者における肝発癌の検討	94
	向坂彰太郎	
IV.	研究成果の刊行に関する一覧表	97
V.	研究成果の刊行物・別刷	117

I. 総括研究報告

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）

総括研究報告書

平成 22 年度 ウイルス性肝炎における最新の治療法の標準化を目指す研究

研究代表者 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:平成 22 年度ウイルス性肝炎における最新の治療法の標準化を目指す研究班のガイドラインは、C 型慢性肝炎の治療法は、プロテアーゼ阻害剤の使用開始時期を考慮したものを作成した。従来 HCV genotype 1、高ウイルス量症例では現在の標準投与方法である Peg-IFN α +Ribavirin 療法 48 週間投与のウイルス排除率は、約 50%であるが、プロテアーゼ阻害剤を追加した 3 者併用療法では、投与期間が 24 週間と短期間で 73%へ治癒率が向上した。以上からプロテアーゼ阻害剤使用可能後の初回治療のガイドラインは、Genotype 1、高ウイルス量症例は、Peg-IFN α 2b+Ribavirin+Telaprevir 24 週間投与と治療期間が短縮されることになる。しかし、プロテアーゼ阻害剤は強い貧血作用があることから Hb 値が低値のためプロテアーゼ阻害剤を含む 3 者併用療法が困難と予測される場合は、IFN+RBV 併用療法とし、さらに、Genotype 1, 2 ともに鬱病・うつ状態などの副作用の出現が予測される症例に対しては IFN β +RBV 併用療法を選択することとした。再治療の選択は、新規に治癒目的の再治療を行う症例の治療法を明示し Genotype 1,高ウイルス量症例に対する IFN+Ribavirin 併用療法再燃例への再治療は、Peg-IFN+Ribavirin+プロテアーゼ阻害剤 3 剤併用療法（治療期間 24 週間）の治療効果が極めて高い（治癒率 88%）ことから、プロテアーゼ阻害剤が使用可能になるまでは、発癌リスクの高い症例(50 歳以上 F2 以上の症例)は、病期の進展と発癌予防を目的に ALT 値と AFP 値の正常化を目指し IFN 単独長期投与を選択することが望ましい。とした。さらに今年度は、Genotype 1,高ウイルス症例で IFN+Ribavirin 併用療法を開始時の宿主側の因子 *IL28B* およびウイルス側の因子 ISDR 及び Core aa70 の変異からみた治療適応基準（1. *IL28B* の遺伝子 rs8099917 が TT で、ISDR の変異が ≥ 2 で Core aa70 Wild の症例は、IFN+Ribavirin 併用療法での治療効果が高いことからプロテアーゼ阻害剤の使用可能な時期まで治療を待つことなく早期に IFN+Ribavirin 併用療法を早期に開始することも選択肢のひとつである。2. *IL28B* の遺伝子が TG, GG で、ISDR が Wild (0-1)、Core aa70 が Mutant の症例は、IFN+Ribavirin 併用療法での治療効果が低いことからプロテアーゼ阻害剤の使用可能な時期まで治療を待つことも選択肢のひとつである。）も設けた。Genotype 1,高ウイルス量症例以外の C 型代償性肝硬変に対する IFN 療法は、治癒率も比較的高いことから年齢、血小板値と副作用の素因などを考慮して積極的に行うのが望ましい。一方、Genotype 1,高ウイルス量症例は、治癒率も低いことから *IL28B* の遺伝子や ISDR, core 領域 aa70 の遺伝子変異を測定し、条件の良い症例を選択すべきである。B 型慢性肝炎の治療の基本指針は、35 歳未満は drug free、最終的には HBs 抗原陰性化を目指して IFN 単独治療あるいは核酸アナログ・IFN・sequential 療法を基本とする。35 歳以上は、HBV DNA の持続的陰性化および ALT 値の持続正常化を目指して核酸アナログ製剤を長期投与し、HBs 抗原陰性化を目指す。Genotype A, B は、35 歳以上でも IFN の効果が高率であることから、可能なかぎり IFN を第一選択にすることが望ましい。核酸アナログ・IFN・sequential 治療とは 核酸アナログ治療で e 抗原が陰性化した（または陰性）症例で drug free を目指し IFN と核酸アナログを 1 ヶ月間併用後 5 か月間、あるいは核酸アナログ終了後連続して IFN を 6 ヶ月使用し治療を中断する治療と定義した。この療法を行う場合は、核酸アナログ治療で e 抗原が陰性化（または陰性）例で核酸アナログを十分投与し、HBV DNA の陰性化期間が 1 年以上経過し、core 関連抗原（HBcrAg）も 4.0 Log U/mL 以下の症例に行うのが望ましい。B 型肝硬変（代償性・非代償性）症例への初回核酸アナログ製剤は Entecavir を、Lamivudine または Entecavir 耐性株出現例では Lamivudine + Adefovir 併用療法とし HBs 抗原が陰性化するまで長期投与する。ウイルス性肝疾患における最新の治療法を基礎・臨床研究に基づいたガイドラインを作成し B 型・C 型肝炎の治療率を向上させることにより日本における肝癌の発生を減少させることを目的として作成した。

実態調査協力施設

札幌厚生病院消化器科
東北大学大学院医学系研究科消化器病態学
東京大学大学院生態防御感染症学
虎の門病院肝臓センター
武蔵野赤十字病院消化器科
信州大学医学部内科学講座
藤田保健衛生大学肝胆膵内科学
岐阜大学大学院医学研究科消化器病態学
大阪府済生会吹田病院
大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学
広島大学大学院分子病態制御内科学
愛媛大学医学部第三内科学
新小倉病院内科
福岡大学医学部消化器内科学
大分大学医学部第一内科学
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
健康科学専攻人間環境学講座消化器疾患・
生活習慣病学

A. 研究目的

I、統一研究

平成 22 年度は、全国の研究分担員・研究協力員の施設で研究されたウイルス性肝炎における最新の治療法の標準化のガイドラインを作成した。このガイドラインが広く治療が施行され多くの症例に役立つ事を目指し検討・作成した。

B. 研究方法

I、統一研究

上記施設においてガイドライン作成のためエビデンスデータを作成し各テーマの成績の集積と解析を行った。これらの治療法、治療成績をもとにB型及びC型慢性肝炎に対する治療法についてのガイドラインの修正、補足を行った。

II、個別研究

班員、班友の創意工夫に基づいて、それぞれの研究方法により施行した。

C. 研究結果

I、統一研究

C 型慢性肝炎初回治療

C 型慢性肝炎に対する初回投与のガイドラインでは(表 1)平成 22 年度は、プロテアーゼ阻害剤の使用開始時期を考慮したものを作成した。プロテアーゼ阻害剤使用可能までは、従来どおり Genotype 1・高ウイルス量症例では、Peg-IFN α 2a or 2b+Ribavirin 併用療法、IFN β + Ribavirin 併用療法の 48 週~72 週を標準投与方法とした。一方、Genotype 2 の高ウイルス量症例は、Peg-IFN α 2a or 2b+Ribavirin 併用療法、IFN β + Ribavirin 併用療法の 24 週間投与とした。低ウイルス量については従来法どおり Genotype 1 に関しては、IFN 単独療法の 24 週間投与、あるいはペグ IFN α 2a の 24 週から 48 週間投与を標準投与とした。低ウイルス量の Genotype 2 に関しては、IFN の 8 週から 24 週間連日及び間歇投与方法、あるいはペグ IFN α 2a の 24 週から 48 週間投与が標準投与方法とした。

プロテアーゼ阻害剤の使用開始後(表.2)は、Genotype 1・高ウイルス量症例のみ標準投与方法が変更され Peg-IFN α 2b+Ribavirin+Telaprevir 24 週間投与となる。但し、Hb 値を考慮しプロテアーゼ阻害剤を含む3者併用療法を行うことが困難と予測される場合は、IFN+RBV 併用療法を選択する。Genotype 1, 2 ともにうつ病・うつ状態などの副作用の出現が予測される症例に対しては IFN β + RBV 併用療法を選択する。として慎重に新しい治療法を行うことを明記した。

C 型慢性肝炎に対する再治療のガイドライン(表 3)

新規に治癒目的の再治療を行う症例に対する治療法の選択

1.Genotype 1・高ウイルス量症例に対する IFN + Ribavirin 併用療法再燃例への再治療は Peg-IFN + Ribavirin + プロテアーゼ阻害剤3剤併用療法(治療期間 24 週間)の治療効果が極めて高い(治癒率 88%)ことから、プロテアーゼ阻害剤が使用可能になるまでは、発癌リスクの高い例(50 歳以上F2以上の症例)は病期の進展と発癌予防を目的に ALT 値と AFP 値の正常化を目指し IFN 単独長期投与を選択することが望ましい。

2.低ウイルス量症例や2型高ウイルス量症例で IFN 再

燃・無効例への再投与は IFN + Ribavirin 併用療法 24～36 週間投与が再治療法の基本である。

3. うつ病・うつ状態など IFN α が不適応および、PEG-IFN α + RBV 併用療法でうつ状態が出現した症例に対しては IFN β + RBV 併用療法を選択する。

現在治癒目的の再治療中の患者に対する治療法の選択

1. 初回1型高ウイルス量症例で IFN 再燃・無効例への再投与は IFN (α または β) + Ribavirin 併用療法 48～72 週間投与が、治療の基本である。

2. 初回1型高ウイルス量症例で IFN + Ribavirin 併用療法再燃(治療後 36 週までに HCV-RNA 陰性化例)への再投与は IFN + Ribavirin 併用療法 72 週間投与が望ましい。

進展予防(発癌予防)の治療

1. Ribavirin 併用療法の非適応例あるいは Ribavirin 併用療法で無反応例の中で発癌リスクの高い例(50 歳以上 F2 以上)では、IFN の副作用の素因を考慮し、発癌予防目的の IFN の長期投与が選択肢となる。なお、IFN- α 製剤は 300 万単位/日を 3 回/週を原則とし、在宅自己注射(Peg 製剤を除く)も可能である。また Peg-IFN (α 2a) 製剤を使用する場合は 90 μ /日を 1 回/1～2 週を使用する。なお、IFN 製剤投与開始 6 か月以内に ALT 値 and/or AFP 値 の有意な低下が見られない場合は発癌抑制効果が期待出来ないため治療を中止する。

2. IFN 非適応例および IFN で ALT 値、AFP 値の改善が得られない症例は肝庇護剤(SNMC、UDCA)、瀉血療法を単独あるいは組み合わせて治療する。

3. 進展予防(発癌予防)を目指した治療の ALT 目標値は stage 1 (F1)では、持続的に基準値の 1.5 倍以下に control する。stage 2-3 (F2～F3)では、極力正常値 ALT \leq 30IU/L に control する。

1 型高ウイルス症例で IFN + Ribavirin 併用療法を開始にあたっての宿主側の因子 (*IL28B*) およびウイルス側の因子 (ISDR 及び core70) からみた治療適応(表 4)

1. *IL28B* の遺伝子 rs8099917 が TT で、ISDR が Mutant (>2), Core aa70 が Wild の症例は、IFN + Ribavirin

併用療法での治療効果が高いことからプロテアーゼ阻害剤の使用可能な時期まで治療を待つことなく早期に IFN + Ribavirin 併用療法を早期に開始することも選択肢のひとつである。

2. *IL28B* の遺伝子 rs8099917 が TG, GG で、ISDR が Wild (0-1)、Core aa70 が Mutant の症例は、IFN + Ribavirin 併用療法での治療効果が低いことからプロテアーゼ阻害剤の使用可能な時期まで治療を待つことも選択肢のひとつである。

肝炎の治癒および発癌抑制を目指した血 ALT

正常 C 型肝炎例への抗ウイルス治療ガイドライン(表 5)

従来と同様に、血小板と ALT 値を基準にして 4 つの群に分けている。ALT 値正常症例に対する治療効果の検討では、ALT 値異常例と同等の治療効果が得られている。従って、血小板が 15 万以上で ALT 30 IU/L 以下の症例では、2 ヶ月から 4 ヶ月ごとに血清 ALT 値をフォローし異常を呈した時点で完治の可能性・発癌リスクを考慮して抗ウイルス療法を考慮した。一方、血小板 15 万未満の症例は、線維化がかなり進行している症例が存在することから、可能であれば肝生検を施行し F2/A2 以上の症例に抗ウイルス療法を考慮した。一方、ALT 値が 31 から 40 IU/L に関しては、血小板 15 万以上で、65 歳以下の症例は、抗ウイルス療法治療を考慮した。血小板 15 万未満に関しては、慢性肝炎の治療に準じることとした。

C 型慢性肝炎治療の中止基準(表 6)

1. Peg-IFN α + Ribavirin 併用療法を行っても投与開始 12 週後に HCV RNA 量が前値の 1/100 以下に低下がなく HCV-RNA が陽性(Real time PCR 法)で、36 週までに陰性化がなく、かつ ALT・AST 値が正常化しない症例は 36 週で治癒目的の治療は中止する。

2. 1 型高ウイルス量症例への Peg-IFN α + Ribavirin 併用療法で、投与開始 36 週後に HCV RNA が陽性(Real time PCR 法)でも ALT 値が正常化例は、48 週まで継続治療を行い、治療終了後の長期 ALT 値正常化維持を目指す。

3. 進展予防(発癌予防)の治療で、IFN 製剤投与開始 6 か月以内に ALT 値 and/or AFP 値 の有意な低下が見られない場合は発癌抑制効果が期待出来ないため

治療を中止する。

C型慢性肝炎治療のガイドラインの補足(表7)

1.型高ウイルス症例への Peg-IFN α + Ribavirin 併用療法の投与期間延長(72 週間投与)の基準:投与開始 12 週後に HCV RNA 量が前値の 1/100 以下に低下するが、HCV RNA が陽性 (Real time PCR 法)で、36 週までに陰性化した症例ではプラス 24 週(トータル 72 週間)に投与期間を延長する。(尚、50 歳以上、血小板が 13 万以下の症例、または肝生検で F3 の症例では投与開始 9 週目以降に HCV RNA が陰性化した症例では 72 週間投与も考慮する。)

2. Peg-IFN α + Ribavirin 非適応例・無反応例に対する IFN 単独長期療法は、最初の 2 週間は通常量の連日または週 3 回間歇投与とし、最大 8 週間で HCV RNA が陰性化しない症例は、発癌リスクを考慮して通常量の半分量を長期投与する。または Peg-IFN α 2a 製剤を使用する場合は、90 μ /日を 1 回/1~2 週使用する。

(2) B 型慢性肝炎の治療ガイドライン

B 型慢性肝炎の治療は、35 歳未満は drug free、最終的には HBs 抗原陰性化を目指して IFN 単独治療あるいは核酸アナログ・IFN の sequential 療法を基本とする。35 歳以上は、HBV DNA の持続的陰性化および ALT 値の持続正常化を目指して核酸アナログ製剤(初回核酸アナログ製剤 Entecavir、Lamivudine および Entecavir の耐性症例は Lamivudine + Adefovir 併用療法)を長期投与し、HBs 抗原陰性化を目指すことを基本指針とした。

IFN・sequential 治療とは 核酸アナログ治療で HBe 抗原が陰性化した(または陰性)症例で drug free を目指し、IFN と核酸アナログを 1 ヶ月間併用後 5 ヶ月間、あるいは核酸アナログ終了後連続して IFN を 6 ヶ月使用し中断する治療法と定義した。

35 歳未満の治療のガイドライン(表 8)

治療対象は、ALT \geq 31 IU/L で HBe 抗原陽性は、HBV DNA 量 5 log copies/mL 以上、HBe 抗原陽陰性は、4 log copies/mL 以上、肝硬変症は、3 log copies/mL 以上の症例である。HBe 抗原陽性で 7 log copies/mL 以上の症

例は、我が国では母子感染例、すなわち Genotype C の症例が多く、IFN 抵抗例も多く認められる。しかし、核酸アナログ製剤を 35 歳未満から長期に投与することとなる為、出来るだけ短期間で HBe 抗原の陰性化及び HBV DNA 量が低値となる治療法が望まれるため IFN 療法(24-48 週)が第一選択ではあるが、基本的には、3 ヶ月以上の長期投与が望ましく最大 6 ヶ月の治療を標準投与とした。また、IFN- α 製剤の在宅自己注射が可能であり QOL の面からも在宅自己注射を推奨する。IFN 投与では血清トランスアミナーゼ(ALT 値)の改善や HBV DNA 量の低下が見られない症例も多く認められることから、Entecavir の単独療法、HBe 抗原の陰性化と HBV DNA 量の低下を目指した。さらに今年度は、drug free も考え e 抗原が陰性化し HBV DNA が陰性化した症例は Sequential 療法に切り替えることを盛り込んだ。e 抗原陽性例でも 7 log copies/mL 未満の症例に関しては、IFN の長期投与とした。一方、HBe 抗原陰性 7 log copies/mL 以上の症例で ALT 値が 31 IU/L 以上を繰り返す症例では、Sequential 療法とした。更に、HBe 抗原陰性 7 log copies/mL 未満の症例では、経過観察が大部分であるが ALT 値が 31 以上を繰り返す症例は、進行例であることを考え Entecavir、IFN 24 週長期投与とした。

35 歳以上の B 型慢性肝炎治療のガイドライン(表 9)

HBe 抗原陽性で、7 log copyies/mL 以上の症例では、IFN での HBe 抗原陰性化は得られにくいことから、Entecavir 療法を第一選択とした。

しかし、Entecavir 耐性株の出現も考えられ e 抗原が陰性化し HBV DNA が陰性化した症例は Sequential 療法に切り替えることを盛り込んだ。7 log copies/mL 未満は、ウイルス量が少ないことから Entecavir を第一選択とし、第二選択として IFN 長期投与とした。一方、35 歳以上で e 抗原陰性例の 7 log copies/mL 以上では、Entecavir の単独投与により長期 ALT 値の正常化が得られることから Entecavir を選択とし、7 log copies/mL 未満でも Entecavir を選択肢とした。

Lamivudine 投与中の B 型慢性肝炎に対する核酸アナログ製剤の治療のガイドライン(表 10)

現在、Lamivudine が投与されている症例は、2.1 log

copies/mL 未満が持続する症例は、Lamivudine の変異株も少ないことから、原則 Entecavir の 0.5mg/day に切り換えとした。一方、2.1 log copies/mL 以上の症例で現在、Lamivudine の変異株が無い症例は Entecavir の 0.5mg/day に切り換え可能とした。しかし、Lamivudine の変異株が既にあり、viral breakthrough を認めた症例に関しては、Lamivudine に更に Adefovir 10mg/day を追加併用投与により肝機能の安定化を図ることとした。

B 型慢性肝炎治療のガイドラインの補足 (表 11.12)

1.B 型肝炎は、HBV genotype により治療効果が異なるため、genotype を測定して治療法を決定する。特に、genotype A, B は、35 歳以上でも IFN の効果が高率であることから、可能なかぎり IFN を第一選択にすることが望ましい。

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

3.IFN 在宅自己注射可能な症例は、QOL を考慮して在宅自己注射を推奨する。

4.Lamivudine 及び Entecavir 耐性株に対しては、Lamivudine+Adefovir 併用療法を基本とする。しかし、Lamivudine+Adefovir 併用療法を行って3年以上経過しても HBV DNA が 4.0 log copies/mL 以上でかつ ALT 値 ≥ 31 IU/L の症例は Entecavir+Adefovir 併用療法も選択肢のひとつとなる。

5.Lamivudine、Adefovir、Entecavir のいずれの薬剤にも耐性株が出現した症例に対しては、Entecavir+Adefovir 併用療法あるいは Tenofovir も選択肢のひとつとなる。

6.IFN・sequential 療法を行う場合は、核酸アナログ治療で e 抗原が陰性化 (または陰性) 症例で核酸アナログを十分投与し、HBV DNA の陰性化期間が1年以上経過し、core 関連抗原 (HBcrAg) も 4.0 Log U/mL 以下の症例に行うのが望ましい。

7.Adefovir 併用療法を長期に行い、腎機能が悪化する症例では、Adefovir は隔日投与にする。

8.抗ウイルス療法は、ALT 値が ≥ 31 IU/L の場合に考慮する。35 歳以上では F2以上の進行例には ALT 値 < 31 IU/L でもウイルス増殖が持続する症例は抗ウイルス

療法の対象となる。しかし、高齢者や HBe 抗原陰性例、抗ウイルス剤の投与が難しい例では肝庇護療法 (SNMC、UDCA 等) で経過をみることも可能である。

9.Lamivudine 投与中で HBV-DNA が陰性化が持続する場合は原則 Entecavir に切り替える。また Entecavir に切り替える際は Lamivudine の耐性変異がないことを確認することが望ましい。

10.HIV 合併症例は、Entecavir の使用により HIV 耐性ウイルスが出現する可能性があるため Entecavir は原則として使用すべきでない。従って Entecavir 開始時にインフォームドコンセントを取得した上で HIV 抗体の測定を行うことが望ましい。

免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策 (表 12)

1.HBV DNA 量が低値・ALT 値が正常であっても免疫抑制剤や抗がん剤投与時には HBV DNA 量が上昇して高度の肝障害をきたすことがあるため注意が必要である。

2.HBs 抗原が陰性例でも、HBc 抗体、あるいは HBs 抗体陽性例に免疫抑制剤や抗がん剤投与中、あるいは投与終了後に 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経時的に HBV DNA 量を測定し、HBV DNA が陽性化した症例には核酸アナログ製剤を早期に使用することが望ましい。

(難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班の免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドラインの基準と同様とする。)

ウイルス性肝硬変に対する包括的治療のガイドライン (表 13)

代償性肝硬変においても治癒目的と肝発癌予防・肝癌再発予防に分けた治療法とし特に今年度は、発癌予防と再発予防の治療法を明確にした。

A) 治癒目的の IFN 療法 (C 型肝炎)

1.) 1b・高ウイルス量以外の C 型代償性肝硬変に対する IFN 療法 (IFN β : Feron あるいは IFN α : Sumiferon) は治癒率も比較的高いことから年齢、血小板値と副作用の素因などを考慮して積極的に行うのが望ましい。

2.) 1b・高ウイルス量の C 型代償性肝硬変に対する

IFN療法 (IFN α : Sumiferon)は治癒率も低いことからIL28Bの遺伝子やISDR, core領域aa70の遺伝子変異を測定し、条件の良い症例を選択すべきである。

B) 治癒目的の核酸アナログ治療(B型肝炎)

1.) B型肝炎変(代償性・非代償性)症例への初回核酸アナログ製剤はEntecavirとした。一方、LamivudineまたはEntecavir耐性株出現例ではLamivudine + Adefovir併用療法とする。

2.) B型肝炎変(代償性・非代償性)症例への核酸アナログ投与は、HBs抗原が陰性化するまで長期投与する。

C) 発癌予防および肝癌再発予防目的の治療

1.) C型肝炎変でIFN無効例にはALT値改善を目指しSNMC、UDCAなどの肝底護療法を行う。または、ALT、AFP値の低下を目指しIFN(IFN α : Sumiferon)の少量長期療法を行う。

2.) B型肝炎変および肝細胞癌治癒後の症例でHBV DNA 4 logcopies/mL以上を示す例では核酸アナログ製剤でHBV DNAを低下させ再発予防を目指す。

3.) 肝硬変症例には血清アルブミン値を考慮して分岐鎖アミノ酸製剤(Livact)を使用して発癌抑制を目指す。

肝硬変症の治療に対する補足(表14)

1. C型代償性肝硬変に対するIFNの投与法は、初回投与量6MU/日をできる限り連日投与(2~4週間)し、HCV RNAが12週以内に陰性化した症例はその後慢性肝炎同様48週間~72週間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3MU/日、週3回投与の長期投与を行うが投与開始6か月以内にALT値やAFP値の有意な低下が見られない場合は発癌抑制効果が期待できないため、治療を中止する。

3. 血小板値が5万以下のC型肝炎変では、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施行後IFN治療を行うことが可能である。

II、個別研究

(1) B型肝炎

四柳らは、B型急性肝炎におけるウイルスマーカーの推移を検討しHBs抗原、HBV DNA、HBcrAgの減衰速度はGroup A、B、Cの順に緩やかになった。慢性化例ではHBcrAgは増加した。エンテカビル投与はHBVの増殖を急性肝炎の治癒例同様抑制できるものの、肝細胞内のHBVプールを減らすことはできないことが確認された。また、急性肝炎例におけるウイルス排除は10%以上の症例で6ヶ月以上に及び、症例によって大きな差があることが確認された。上野らは、Genotype BのB型肝炎ウイルスは劇症肝炎と関連があると報告されていることから東北地方における劇症肝炎患者から得られたHBVの特徴を明らかにすることを目的として研究を行いPrecore領域のframeshiftを生じる挿入あるいは欠失はHBVの複製を亢進させ、subgenotype B1/BjのHBVによる劇症肝炎に関連していると考えられた。と報告した。

豊田らは、核酸アナログを3年以上継続投与した症例について、LAM/ADV併用例、ADV以外の核酸アナログ投与例に分けて腎機能の推移を検討したところLAM/ADV併用群では、Scr e-GFRが他の二群に比べて有意に上昇・低下を示していたことから今後、ADVの長期投与例についてはScrやeGFRを参考として腎機能低下例の対しては適切に減量投与を考慮すべきと考えられた。と報告した。

森脇らは、B型非代償性肝硬変に対し抗ウイルス療法を施行し、その安全性と有効性を検討し有効性に関する因子を検討すると、stage3以上の肝細胞癌の合併と著明なシャント(F2以上の静脈瘤等)症例が有効性および予後を下げる因子と考えられた。と報告した。

(2) C型肝炎

恩地らは、Real-time Tissue Elastography (RTE)による肝線維化診断方法を確立し、測定に影響を及ぼす因子と肝硬変診断能について検討し70例。肝硬度測定値は、F2群とF3群の間($r^2=0.36$, $P=0.02$)、およびF3群とF4群の間に有意差が見られ($r^2=0.41$, $P<0.0001$)た。RTEは非侵襲的で、かつ正確な肝線維化評価が可能であり、肝炎患者に対して臨床的に有用なモダリティである。と報告した。

恩地らは、有酸素運動はインスリン抵抗性を改善し内臓脂肪を減少させることが示されていることから運動療法に着目しC型慢性肝炎、肝硬変患者17例に対して、有酸素運動として一日8000歩の歩行を6ヶ月間指導した結果、C型肝炎に対する歩行による運動療法は内臓脂肪の減少とインスリン抵抗性改善させ抗ウイルス療法の効果の改善、肝発癌予防などに有用である可能性が示唆された。と報告した。

竹原らは、C型肝炎に対するPeg-IFN/Ribavirin併用療法において、Real time PCR法を用いてHCV-RNA早期減少率や陰性化時期と治療効果との関連を明らかにし、厚生労働省C型肝炎治療に対するガイドラインの検証を試みた。治療開始12週での2log未満のHCV-RNA減少による治療中止基準、治療開始13-36週陰性化例に対する長期投与は妥当であると考えられた。また、治療開始36週陰性化には、治療開始12週での2log以上のHCV-RNA減少のみならず、治療開始24週でのHCV-RNA量が1.2log未満であることが必要である可能性が示唆された。と報告した。

泉らは、難治性C型慢性肝炎はウイルス反応性が宿主IL28B遺伝子多型と関連していることが明らかになったが、IL28Bと治療効果の不一致例を解析した。HCVウイルス変異とは明らかな関連性はみられずIL28Bによって治療法を決める場合には、肝生検による線維化や脂肪化を考慮して治療方針を決定していく必要がある。と報告した。と報告した。

野村らは、抑うつ患者はPEG-IFN/RBV(PR)治療とIFN β /RBV(FR)治療患者へ、治療12週目にアンケート調査(BDI-II、PSQI-J)を行いIFN β /RBV治療はPEG-IFN/RBV治療に比べ、抑うつ傾向、不眠傾向の出現は低かった。PEG-IFN/RBV治療による抑うつ患者は、不眠傾向が強かった。と報告した。

桶谷らは、透析中のC型肝炎患者に対するIFN治療の実態を調査し糖尿病性腎症が50%、高血圧の合併率70%と高率でありIFN製剤ごとに治療効果をまとめた。

田中らは、少量Peg-IFN+RBV併用療法を試みウイルス排除が困難な症例において、発癌抑制を目指したALT値の安定化を得るための治療法として、その有用性を検証した。

清家らは肝硬変症で脾臓摘出術や部分的脾動脈塞

栓療法(PSE)を行ったPSE+IFN療法の長期の成績を示すことを目的とした。PSE+IFN療法は肝機能や梗塞率を考慮し慎重に行えば、安全に行うことができ、特にSVRが得られれば発癌率も低下し予後の向上が期待されることが示唆された。

向坂らは、C型肝硬変患者のIFN治療終了後の肝発癌における予測因子について、統計学的に検討しIFN治療終了時にAFP10 ng/ml未満は、肝発癌の低リスク患者群を予測する最も有用な因子になると考えられた。と報告した。

D. 考察

I、統一研究

平成22年度のガイドラインを作成するため班員・班友の施設での基礎研究と臨床データを統一研究として集積しエビデンスデータを参考にして作成した(各共同研究報告書を参照)。C型慢性肝炎の治療では、今年度には、プロテアーゼ阻害剤の使用が可能になることを見据えたガイドラインを作成した。B型慢性肝炎のガイドラインは、HBs抗原の陰性化を目指した治療を考え作成した。肝硬変に対しては、ウイルス排除を目指した治療治療目的なのか発癌抑制・再発抑制なのか目的を明確にした治療法を確立した。全国への啓蒙活動が必要と思われた。

次年度も班員・班友からのデータをさらに集積し研究を進めB型・C型肝炎ウイルス排除ができる治療法を確立していく。

II、個別研究

C型慢性肝炎に対する治療の主体であるPeg-IFN + Ribavirin治療効果に関与する因子についての検討が基礎及び臨床で進められており今年度は、今までのHCV遺伝子の変異が治療に関係する因子のみでなく宿主側人の遺伝子の検討もされさらに個々の患者における治療法を決定する上でも重要な因子も研究され始めた。一方、B型慢性肝炎では、ADVの長期投与例についての検討がされScrやeGFRを参考として腎機能低下例の対しては適切に減量投与を考慮すべき検討もされ核酸アナログ製剤長期投与における腎機能への影響も検討された。

E. 結論

ウイルス性肝炎における最新の治療法の標準化を目指す研究班は、慢性肝炎から肝硬変まで一連のガイドラインを作成し、将来的に我が国の発癌例が減少することを目的とした研究班であることから B 型および C 型慢性肝炎に対する治療の標準化ガイドラインを補足修正²⁷⁾²⁸⁾し、ウイルス性肝炎における最新の治療法の標準化ガイドラインを作成した。慢性肝炎に関しては原則的に抗ウイルス剤を主体とした治療をガイドラインとして提示した。さらに、ガイドラインでの基本的な治療を念頭に入れ、その上で個々の症例に対する治療を考慮する際にガイドラインの補足を参考に治療法を決定していただきたい。肝硬変に対する治療のガイドラインは、予後を考慮に入れながら治療を選択していただきたい。

今後これらのガイドラインを基に B 型、C 型肝炎の治療が進められ、医療格差の是正、医療経済への効率的還元がなされるものと考えられる。またこれらのガイドラインを基に今後治療を進めていくが、その治療効果を常に検討しながら改訂していく必要がある。

F. 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

- 1) 中西裕之他: 肝硬変も含めた C 型肝炎の包括的ガイドラインの有用性の検討 第 96 回日本消化器病学会総会 パネルディスカッション 6 新潟 2010.4
- 2) 鈴木義之他: ウイルス性肝疾患治療ガイドラインの妥当性 第 96 回日本消化器病学会総会 パネルディスカッション 6 新潟 2010.4
- 3) 小関 至他: Lamivudine と Adefovir 治療抵抗性例に対する Adefovir+Entecavir 療法 第 96 回日本消化器病学会総会 シンポジウム 3 新潟 2010.4
- 4) 保坂哲也他: B 型慢性肝炎に対する核酸アナログ治療の治療成績と薬剤耐性に対する対策 第 96 回日本消化器病学会総会 シンポジウム 3 新潟 2010.4
- 5) 黒崎雅之他: 核酸アナログに対する治療反応性からみた B 型慢性肝炎の治療戦略 第 96 回日本消化器病学会総会 シンポジウム 3 新潟 2010.4

6) 鈴木文孝他: C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN+RBV+Telaprevir(MP-424) の治療成績及び PEG-IFN+RBV 併用における IL28B 遺伝子多型と効果の関係 第 46 回日本肝臓学会総会 シンポジウム 1 山形 2010.5

7) 芥田憲夫他: PEG-IFN+RBV+Telaprevir 併用療法における core aa70 置換と IL28B 遺伝子多型の有用性 第 14 回日本肝臓学会大会 パネルディスカッション 6 横浜 2010.10

8) 朝比奈靖浩他: PegIFN/Ribavirin 併用療法における難治要因と新規抗ウイルス薬の治療効果 第 14 回日本肝臓学会大会 パネルディスカッション 6 横浜 2010.10

9) 坂本穰他: ウイルス変異と宿主ゲノム解析からみた C 型慢性肝炎に対する治療戦略 第 14 回日本肝臓学会大会 パネルディスカッション 6 横浜 2010.10

2. 論文発表

- (1) Kamiya N, Iwao E, Hiraga N, Tsuge M, Imamura M, Takahashi S, Miyoshi S, Tateno C, Yoshizato K, Chayama K. Practical Evaluation of a Mouse with Chimeric Human Liver Model for Hepatitis C Virus Infection Using an NS3-4A Protease Inhibitor. *J Gen Virol*. 2010. 91(Pt 7):1668-77.
- (2) Abe H, Ochi H, Maekawa T, Hayes CN, Tsuge M, Miki D, Mitsui F, Hiraga N, Imamura M, Takahashi S, Ohishi W, Arihiro K, Kubo M, Nakamura Y, Chayama K. Common variation of IL28 affects gamma-GTP levels and inflammation of the liver in chronically infected hepatitis C virus patients. *J Hepatol*. 2010; 53(3):439-43.
- (3) Ochi H, Maekawa T, Abe H, Hayashida Y, Nakano R, Kubo M, Tsunoda T, Hayes CN, Kumada H, Nakamura Y, Chayama K. ITPA Polymorphism Affects Ribavirin-induced Anemia and Outcome of Therapy - a Genome-wide Study of Japanese HCV Patients. *Gastroenterology*. 2010; 139(4):1190-7
- (4) Sumida Y, Kanemasa K, Hara T, Inada Y, Sakai K, Imai S, Yoshida N, Yasui K, Okanoue T, Yoshioka T. Impact of amino substitution in the hepatitis C virus genotype 1b core region on liver steatosis and glucose

- tolerance in non-cirrhotic patients without overt diabetes. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010 [Epub ahead of print]
- (5) Chayama K, Hayes CN, Yoshioka K, Moriwaki H, Okanoue T, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Toyota J, Izumi N, Hiasa Y, Matsumoto A, Nomura H, Seike M, Ueno Y, Yotsuyanagi H, Kumada H. Accumulation of refractory factors for pegylated interferon plus ribavirin therapy in older female patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res.* 2010 [Epub ahead of print]
- (6) Yoneda S, Umemura T, Katsuyama Y, Kamijo A, Joshita S, Komatsu M, Ichijo T, Matsumoto A, Yoshizawa K, Ota M, Tanaka E. Association of serum cytokine levels with treatment response to pegylated interferon and ribavirin therapy in genotype 1 chronic hepatitis C patients. *J Infect Dis* (in press).
- (7) Matsumoto A, Maki N, Yoshizawa K, Umemura T, Joshita S, Tanaka E. Comparison of hepatitis B virus DNA, RNA, and core related antigen as predictors of lamivudine resistance in patients with chronic hepatitis B. *Shinshu Medical Journal* 2010; 58(4): 153-62.
- (8) Asahina Y, Tsuchiya K, Tamaki N, Hirayama I, Tanaka T, Sato M, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda, Kuzuya T, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M, Enomoto N, Izumi N. Effect of aging on risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2010; 52: 518-27.
- (9) Kurosaki M, Tanaka Y, Nishida N, Sakamoto N, Enomoto N, Honda M, Sugiyama M, Matsuura K, Sugauchi F, Asahina Y, Nakagawa M, Watanabe M, Sakamoto M, Maekawa S, Sakai A, Kaneko S, Ito K, Masaki N, Tokunaga K, Izumi N, Mizokami M. Pre-treatment prediction of response to pegylated-interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C using genetic polymorphism in IL28B and viral factors. *J Hepatol* 2010 [Epub ahead of print]
- (10) Moriwaki H, Shiraki M, Iwasa J, Terakura Y. Hepatic encephalopathy as a complication of liver cirrhosis: an Asian perspective. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:858-863.
- (11) Akbar SM, Horiike N, Chen S, Michitaka K, Abe M, Hiasa Y, Matsuura B, Onji M. Mechanism of restoration of immune responses of patients with chronic hepatitis B during lamivudine therapy: increased antigen processing and presentation by dendritic cells. *J Viral Hepat.* 2010 Mar 28. [Epub ahead of print]
- (12) Nishida C, Uto H, Oketani M, Tokunaga K, Nosaki T, Fukumoto M, Oku M, Sogabe A, Moriuchi A, Ido A, Tsubouchi H. Clinical significance of alanine aminotransferase levels and the effect of ursodeoxycholic acid in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol.* 2010;45(3):326-34.
- (13) Kainuma M, Furusyo N, Kajiwara E, Takahashi K, Nomura H, Tanabe Y, Satoh T, Maruyama T, Nakamura M, Kotoh K, Azuma K, Shimono J, Shimoda S, Hayashi J, Kyushu University Liver Disease Study Group. Pegylated interferon α -2b plus ribavirin for older patients with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol.* 16: 4400-9, 2010.
- (14) Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, 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 and genetic variation near the interleukin 28B gene predict viral response to Telaprevir with peginterferon and ribavirin. *Hepatology* 2010; 52(2): 421-429
- (15) Kobayashi M, Akuta N, Suzuki F, Hosaka T, Sezaki H, Kobayashi M, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Watahiki S, Mineta R, Iwasaki S, Miyakawa Y, 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* 2010;82: 41-48
- (16) Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Sezaki H, Yatsuji H, Arase Y, Hirakawa M, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Watahiki S, Mineta R, Iwasaki 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* 2010; 47(1): 76-78
- (17) Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Kobayashi M,

- Sezaki H, Hosaka T, Kawamura Y, Yatsuji H, Hirakawa M, Ikeda K, Shiun Dong Hsieh, Oomoto Y, Amakawa K, Kato H, Kazawa T, Tsuji H, Kobayashi T, Kumada H. Virus clearance reduces bone fracture in postmenopausal women with osteoporosis and chronic liver disease caused by hepatitis C virus. *J Med Virol* 2010;82: 390-395
- (18) Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, Yatsuji H, Hosaka T, Sezaki H, Kobayashi M, Kobayashi M, Kawamura Y, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Mineta R, Iwasaki S, Watahiki S, Kumada H. Correlation of YMDD mutation and breakthrough hepatitis with hepatitis B virus DNA and serum ALT during lamivudine treatment. *Hepatol Res* 2010;40(2): 125-134
- (19) Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Akuta N, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Miyakawa Y, Kumada H. Adefovir dipiroxil for lamivudine-resistant hepatitis B virus mutants. *Hepatol Res* 2010;40(2): 145-152
- (20) Kumada H, Okanoue T, Onji M, Moriwaki H, Izumi N, Tanaka E, Cyayama K, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Suzuki F, Toyota J, Nomura H, Yoshioka K, Seike M, Yotsuyanagi H, Ueno Y. Guidelines for the treatment of chronic hepatitis and cirrhosis induced by hepatitis B virus infection for the fiscal year 2008 in Japan. *Hepatol Res* 2010;40(1): 1-7
- (21) Kumada H, Okanoue T, Onji M, Moriwaki H, Izumi N, Tanaka E, Cyayama K, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Suzuki F, Toyota J, Nomura H, Yoshioka K, Seike M, Yotsuyanagi H, Ueno Y. Guidelines for the treatment of chronic hepatitis and cirrhosis induced by hepatitis C virus infection for the fiscal year 2008 in Japan. *Hepatol Res* 2010;40(1): 8-13
- (22) Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, 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 affect very early viral dynamics during treatment with telaprevir, peginterferon, and ribavirin. *J Med Virol* 2010;82: 575-582
- (23) Watanabe S, Enomoto N, Koike K, Isumi N, Takikawa H, Hashimoto E, Moriyasu F, Kumada H, Imawari M, PERFECT study group. Prolonged treatment with pegylated interferon α 2b plus ribavirin improves sustained virological response in chronic hepatitis C genotype 1 patients with late response in a clinical real-life setting in Japan. *Hepatol Res* 2010; 40: 135-144
- (24) Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Extending combination therapy with peginterferon plus ribavirin for genotype 2 chronic hepatitis C virological responders: a pilot study of 7 cases. *Intervirology* 2010;53: 188-192
- (25) Arase Y, Suzuki F, Akuta N, Sezaki H, Suzuki Y, Kawamura Y, Kobayashi M, Hosaka T, Yatsuji H, Hirakawa M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H. Efficacy and safety of combination therapy of natural human interferon beta and ribavirin in chronic hepatitis C patients with genotype 1b and high virus load. *Int Med* 2010;49: 957-963
- (26) Suzuki F, Akuta N, Suzuki Y, Yatsuji H, Sezaki H, 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. *Hepatol Res* 2010;25: 892-898
- (27) Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Akuta N, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H. HBcrAg is a predictor of post-treatment recurrence of hepatocellular carcinoma during antiviral therapy. *Liv Int* 2010
- (28) Kawamura Y, Ikeda K, Hirakawa M, Yatsuji H, Hosaka T, Sezaki H, Kobayashi M, Kobayashi M, Suzuki Y, Arase Y, Kumada H. New classification of dynamic computed tomography images predictive of malignant characteristics of hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2010;40(10): 1006-1014
- (29) Ikeda K, Kobayashi M, Seko Y, Imai N, Hirakawa M,

- Kawamura Y, Sezaki H, Akuta N, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Kumada H. Administration of interferon for two or more years decreases early stage hepatocellular carcinoma recurrence rate after radical ablation: A retrospective study of hepatitis C virus-related liver cancer. *Hepatol Res* 2010; 40(12): 1168-1175.
- (30) Kawamura Y, Ikeda K, Hirakawa M, Yatsuji H, Hosaka T, Sezaki H, Kobayashi M, Kobayashi M, Suzuki Y, Arase Y, Kumada H. Diabetes enhances hepatocarcinogenesis in noncirrhotic, interferon-treated hepatitis C patients. *Am J Med* 2010; 123(10): 951-956
- (31) Hashimoto Y, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Saitoh S, Suzuki Y, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Clinical and virological effects of long-term (over 5 years) lamivudine therapy. *J Med Virol* 2010; 82: 684-691.
- (32) Suzuki Y, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, 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* 2010; 55: 2070-2076.
- (33) Hayes CN, Kobayashi M, Akuta N, Suzuki F, Kumada H, Abe H, Miki D, Imamura M, Ochi H, Kamatani N, Nakamura Y, Chayama K. HCV substitutions and IL28B polymorphisms on outcome of peg-interferon plus ribavirin combination therapy. *Gut*. 2011; 60: 261-267.
- (34) Yokosuka O, Kurosaki M, Imazeki F, Arase Y, Tanaka Y, Chayama K, Tanaka E, Kumada H, Izumi N, Mizokami M, Kudo M. Management of hepatitis B: Consensus of the Japan Society of Hepatology 2009. *Hepatol Res*. 2011. 41; 1: 1-21.
- (35) Chayama K, Hayes CN, Yoshioka K, Moriwaki H, Okanoue T, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Toyota J, Izumi N, Hiasa Y, Matsumoto A, Nomura H, Seike M, Ueno Y, Yotsuyanagi H, Kumada H. Accumulation of refractory factors for pegylated interferon plus ribavirin therapy in older female patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res*. in press
- (36) 瀬崎ひとみ, 鈴木文孝, 芥田憲夫, 平川美晴, 川村祐介, 八辻寛美, 保坂哲也, 小林正宏, 鈴木義之, 斎藤聡, 荒瀬康司, 池田健次, 熊田博光 C型慢性肝炎に対するペグインターフェロンとリバビリン併用療法におけるNS3-4A プロテアーゼ阻害剤(Telaprevir)併用12週間治療のウイルス学的効果の検討. *肝臓* 2010;51(7): 394-396
- (37) 八辻寛美, 鈴木文孝, 平川美晴, 川村祐介, 瀬崎ひとみ, 保坂哲也, 芥田憲夫, 小林正宏, 鈴木義之, 斎藤聡, 荒瀬康司, 池田健次, 岩崎里美, 峰田理恵, 綿引祥予, 小林万利子, 熊田博光 核酸アナログ未使用のB型慢性肝炎症例へのエンテカビル治療中にrtA181Tウイルスが増殖した一症例 *肝臓* 2010;51(4): 196-198
- (38) 小林万利子, 鈴木文孝, 芥田憲夫, 鈴木義之, 瀬崎ひとみ, 八辻寛美, 保坂哲也, 小林正宏, 川村祐介, 平川美晴, 荒瀬康司, 池田健次, 峰田理恵, 岩崎里美, 綿引祥予, 中村祐輔, 茶山一彰, 熊田博光. IL28B と HCV Core aa70 置換との関連 *肝臓* 2010;51(6): 322-323

H. 知的所有権の出願・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. 平成23年のC型慢性肝炎に対する初回治療ガイドライン

	Genotype 1	Genotype 2
高ウイルス量 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL 以上	Peg-IFN α 2b:Peg-Intron + Ribavirin:Rebetol (48-72週間) Peg-IFN α 2a:Pegasys + Ribavirin:Copegus (48-72週間) IFN β :Feron + Ribavirin:Rebetol (48-72週間)	Peg-IFN α 2b:Peg-Intron + Ribavirin:Rebetol (24週間) IFN β :Feron + Ribavirin:Rebetol (24週間)
低ウイルス量 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL未満	IFN (24週間) Peg-IFN α 2a:Pegasys (24-48週間)	IFN (8-24週間) Peg-IFN α 2a:Pegasys (24-48週間)
Genotype 1・高ウイルス量症例にRibavirin併用療法を行う場合は、より高い治療効果が得られるプロテアーゼ阻害剤の使用可能な時期を考慮し、また治療効果に寄与するホスト側の因子である <i>IL28B</i> の遺伝子およびウイルス側の因子である遺伝子変異(ISDR、Core領域aa70)などを参考にして、治療の開始を決定するのが望ましい。		

表2. 平成23年のC型慢性肝炎に対する初回治療ガイドライン
(プロテアーゼ阻害剤使用可能後のガイドライン)

	Genotype 1	Genotype 2
高ウイルス量 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL以上	Peg-IFN α 2b:Peg-Intron + Ribavirin:Rebetol + Telaprevir (24週間)	Peg-IFN α 2b:Peg-Intron + Ribavirin:Rebetol (24週間) IFN β :Feron + Ribavirin:Rebetol (24週間)
低ウイルス量 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL未満	IFN (24週間) Peg-IFN α 2a:Pegasys (24-48週間)	IFN (8-24週間) Peg-IFN α 2a:Pegasys (24-48週間)
<p>★ Hb値を考慮して、プロテアーゼ阻害剤を含む3者併用療法を行うことが困難と予測される場合は、IFN+ Ribavirin併用療法を選択する。</p> <p>★ Genotype 1, 2ともうつ病・うつ状態などの副作用の出現が予測される症例に対してはIFN β + Ribavirin併用療法を選択する。</p>		

表3.平成23年のC型慢性肝炎に対する再治療ガイドライン

A)新規に治療目的の再治療を行う症例に対する治療法の選択

1. Genotype 1・高ウイルス量症例に対するIFN+Ribavirin併用療法再燃例への再治療はPeg-IFN+Ribavirin+プロテアーゼ阻害剤3剤併用療法(治療期間24週間)の治療効果が極めて高い(治療率88%)ことから、プロテアーゼ阻害剤が使用可能になるまでは、発癌リスクの高い例(50歳以上F2以上の症例)は病期の進展を考慮し、発癌予防を目的にALT値とAFP値の正常化を目指しIFN単独長期投与を選択することが望ましい。
2. 低ウイルス量症例や2型高ウイルス量症例でIFN再燃・無効例への再投与はIFN+Ribavirin併用療法24~36週間投与が再治療の基本である。
3. うつ病・うつ状態などIFN α が不適応および、PEG-IFN α +Ribavirin併用療法でうつ状態が出現した症例に対してはIFN β +Ribavirin併用療法を選択する。

B)現在治療目的の再治療中の患者に対する治療法の選択

1. 初回1型高ウイルス量症例でIFN再燃・無効例への再投与はIFN(α または β)+Ribavirin併用療法48~72週間投与が、治療の基本である。
2. 初回1型高ウイルス量症例でIFN+Ribavirin併用療法再燃(治療後36週までにHCV-RNA陰性化例)への再投与はIFN+Ribavirin併用療法72週間投与が望ましい。

C)進展予防(発癌予防)の治療

1. Ribavirin併用療法の非適応例あるいはRibavirin併用療法で無反応例の中で発癌リスクの高い症例(50歳以上F2以上)では、IFNの副作用の素因を考慮し、発癌予防目的のIFNの長期投与が選択肢となる。なお、IFN- α 製剤は300万単位/日を3回/週を原則とし、在宅自己注射(Peg製剤を除く)も可能である。またPeg-IFN α 2a製剤を使用する場合は90 μ g/日を1回/1~2週を使用する。なお、IFN製剤投与開始6か月以内にALT値 and/or AFP値の有意な低下が見られない場合は発癌抑制効果が期待出来ないため治療を中止する。
2. IFN非適応例およびIFNでALT値、AFP値の改善が得られない症例は肝庇護剤(SNMC、UDCA)、瀉血療法を単独あるいは組み合わせて治療する。
3. 進展予防(発癌予防)を目指した治療のALT目標値は stage 1 (F1)では、持続的に基準値の1.5倍以下にcontrolする。stage 2-3 (F2~F3)では、極力正常値ALT \leq 30IU/Lにcontrolする。

表4. 1型高ウイルス量症例でIFN+Ribavirin併用療法を開始にあたってのホスト側の因子(IL28B)およびウイルス側の因子(ISDR及びCore aa70)からみた治療適応

1. IL28Bの遺伝子rs8099917がTTで、ISDRがMutant(\geq 2)、Core aa70がWildの症例は、IFN+Ribavirin併用療法での治療効果が高いことからプロテアーゼ阻害剤の使用可能な時期まで治療を待つことなく早期にIFN+Ribavirin併用療法を開始することも選択肢のひとつである。
2. IL28Bの遺伝子rs8099917がTG、GGで、ISDRがWild(0-1)、Core aa70がMutantの症例は、IFN+Ribavirin併用療法での治療効果が低いことからプロテアーゼ阻害剤の使用可能な時期まで治療を待つことも選択肢のひとつである。

表5.肝炎の治癒および・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 ALT値	$\geq 15 \times 10^4 / \mu\text{L}$	$< 15 \times 10^4 / \mu\text{L}$
$\leq 30\text{IU/L}$	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6.平成23年のC型慢性肝炎に対する治療の中止基準

1. Peg-IFN α +Ribavirin併用療法を行っても投与開始12週後にHCV RNA量が前値の1/100以下に低下がなくHCV-RNAが陽性(Real time PCR法)で、36週までに陰性化がなく、かつALT・ASTが正常化しない症例は36週で治療目的の治療は中止する。
2. 1型高ウイルス量症例へのPeg-IFN α +Ribavirin併用療法で、投与開始36週後にHCV RNAが陽性(Real time PCR法)でもALT値が正常化例は、48週まで継続治療を行い、治療終了後の長期ALT値正常化維持を目指す。
3. 進展予防(発癌予防)の治療で、IFN製剤投与開始6か月以内にALT値 and/or AFP値の有意な低下が見られない場合は発癌抑制効果が期待出来ないため治療を中止する。

表7.平成23年のC型慢性肝炎の治療(ガイドラインの補足)

- 1型高ウイルス量症例へのPeg-IFN α + Ribavirin併用療法の投与期間延長(72週間投与)の基準: 投与開始12週後にHCV RNA量が前値の1/100以下に低下するが、HCV RNAが陽性(Real time PCR法)で、36週までに陰性化した症例ではプラス24週(トータル72週間)に投与期間を延長する。(尚、50歳以上、血小板が13万以下の症例、または肝生検でF3の症例では投与開始9週目以降にHCV RNAが陰性化した症例では72週間投与も考慮する。)
2. Peg-IFN α + Ribavirin 非適応例・無反応例に対するIFN単独長期療法は、最初の2週間は通常量の連日または週3回間歇投与とし、最大8週間でHCV RNAが陰性化しない症例は、発癌リスクを考慮して通常量の半分量を長期投与する。またはPeg-IFN α 2a製剤を使用する場合は、90 μ g/日を1回/1~2週使用する。

表8. 35歳未満B型慢性肝炎の治療ガイドライン

治療対象は、ALT \geq 31IU/Lで:

HBe抗原陽性例は、HBV DNA量 5 log copies/mL以上

HBe抗原陰性例は、4 log copies/mL以上

肝硬変では、3 log copies/mL以上

HBV DNA量 HBe抗原	\geq 7 log copies/mL	< 7 log copies/mL
	e抗原陽性	① IFN長期投与(24~48週) ② Entecavir
e抗原陰性	① Sequential療法 (Entecavir + IFN 連続療法) ② Entecavir	① 経過観察またはEntecavir ② IFN長期投与(24週)
血小板15万未満またはF2以上の進行例には最初からEntecavir		