

表9. 35歳以上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	≥ 7 log copies/mL	< 7 log copies/mL
	e抗原陽性	① Entecavir ② Sequential療法 (Entecavir + IFN 連続療法)
e抗原陰性	Entecavir	① Entecavir ② IFN長期投与(24~48週)

表10. Lamivudine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

HBV DNA量	治療法
< 2.1 log copies/mL 持続	原則Entecavir 0.5mg/日 に切り替え
≥ 2.1 log copies/mL	* VBT なし Entecavir 0.5mg/日に 切り替え可
	* VBT あり Adefovir 10mg/日併用

* VBT: viral breakthrough

表11. B型慢性肝炎の治療（ガイドラインの補足）

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 log copies/mL以上でかつALT値 ≥ 3 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. Sequential療法を行う場合は、核酸アナログ治療でHBe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 ≥ 3 IU/Lの場合に考慮する。35歳以上でF2以上の進行例にはALT値 < 3 IU/Lでもウイルス増殖が持続する場合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。

表12. 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策

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、HBe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。）

表13.ウイルス性肝硬変に対する包括的治療のガイドライン

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(代償性・非代償性)症例への初回核酸アナログ製剤はEntecavirを、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(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型肝炎で治癒目的のIFN無効例にはALT, AFP値の低下を目指しIFN(IFN α :Sumiferon)の少量長期療法を行う。または、ALT値改善を目指しSNMC, UDCAなどの肝底護療法を行う。
2. B型肝炎および肝細胞癌治癒後の症例でHBV DNA 4 log copies/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。

表14.肝硬変に対するガイドライン補足

1. C型代償性肝硬変に対するIFNの投与法は、初回投与量 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型肝炎では、IFNの治療効果を十分検討の上、脾摘手術あるいは脾動脈塞栓術を施行後IFN治療を行うことが可能である。

II. 分担研究報告

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）

共同研究報告書

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

研究分担者 豊田成人 札幌厚生病院 院長

研究要旨：二種類以上の核酸アナログを投与し多剤耐性変異を起こした B 型肝炎患者 51 例を対象とし、その耐性薬剤、変異出現後の治療選択およびその抗ウイルス効果を検討した。LAM/ETV 耐性が 27 例、LAM/ADV 耐性が 21 例であり LAM/ETV/ADV 三剤耐性例も 3 例認めた。このうち 20 例が BTH と判断されたが、その対処法としては LAM/ETV 耐性例には主として耐性部位の異なる ADV 併用療法が選択されていたが、LAM/ADV 耐性では変異出現前と同様に ADV を併用して経過観察する症例を多数認めた。また、2 例の TDF 併用例では良好な抗ウイルス効果が得られており、耐性変異部位の異なる薬剤の有用性が示唆された。

A. 研究目的

HBV に対する核酸アナログの抗ウイルス効果は極めて強力であるが、その一方でそれぞれの薬剤に一定の割合で耐性変異が出現することが知られている。耐性が出現すると耐性変異部位の異なる薬剤を追加または変更するのが一般的であるが、多剤耐性例に対する対処法に関しては確立した方法が得られていない。そこで二種類以上の核酸アナログを投与し多剤耐性が出現した症例について、耐性薬剤の種類、Breakthrough Hepatitis (BTH) の頻度およびその際の対処法とその臨床効果について多施設共同研究を行った。

B. 研究方法

B型肝炎患者に対し二種類以上の核酸アナログを投与し多剤耐性が出現した63例のうち、耐性薬剤が不明である例などを除いた51例を解析対象とした。

Lamivudine (LAM), Entecavir (ETV), Adefovir dipivoxil (ADV) に対する耐性変異を検索し、BTH例および非BTH例に分けて耐性変異出現後の治療法およびその臨床効果について検討した。

(倫理面の配慮)

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

対象とした51例の背景因子は、男性41例、女性10例で平均年齢は47.1±12.8歳（29~68）であった。HBe抗原は42例（82.4%）が陽性で、Genotype Cが47例と大多数を占めていた。背景肝病変は慢性肝炎42例、肝硬変9例であり、肝癌合併例を3例認めた。多剤耐性出現時の投与薬剤は、LAM/ADV 併用から ETV へ変更した2例を含め全例 LAM 投与履歴を有している ETV 単独投与26例と LAM/ADV 併用投与25例であった。また、BTH と判断された症例は20例（39.2%）であった（表—2）。

ETV 単独投与例からの耐性は23例（85.5%）が LAM/ETV 耐性であり LAM/ADV 併用例では、LAM/ADV 耐性が21例（84.0%）と大多数を占めてい

たが、LAM/ETV/ADVの三剤耐性となった症例も3例認めた(図—1)。また、薬剤別のBTH出現率はETV単独で42.3%、LAM/ADVで36.0%と差がなく、耐性薬剤別にみても三剤耐性例では3例中2例でBTHを起こしていたが、LAM/ETV耐性およびLAM/ADV耐性ではそれぞれ37.0%、38.0%と全く差がみられなかった。BTH時のHBV DNA量は $6.5 \pm 1.4 \log$ でT-Bilは1例で4.0 mg/dlと上昇していた以外は1.6 mg/dl以下と比較的低値であり、ALTの中央値は93 IU/Lであった。

耐性出現後の対処法としては、LAM/ETV耐性27例中13例はADVとLAMあるいはETVの併用療法で治療されていたが、残りの14例ではETV単独投与で経過観察されていた。LAM/ADV耐性の21例では17例がそのままLAM/ADV併用で経過観察され、2例がLAMをETVに変更してADVとの併用療法で治療されていた。しかし、LAM/ADV併用療法を継続したうちの1例では肝炎の鎮静化が得られずTDFが追加投与され、三剤耐性の1例でもIFN+TDFで治療された(図—2)。

耐性出現前後の治療法の変化をみると、非BTH例ではETV投与例で2例がADVとの併用療法に移行したが、それ以外は全例耐性出現後も同一治療を継続されていた(図—3)。BTHの20例では、ETV単独例は11例中9例でADVを併用して対処していたが、LAM/ADV耐性の9例では5例はそのまま同一薬剤の投与で経過観察され、2例はLAMをETVに変更して併用療法が続けられた(図—4)。

多剤耐性出現後の抗ウイルス効果を最終観察時のDNA量でみると、非BTHでは14例が2.1 log未満となっていたが、4 log以上の症例も8例認めた。BTHも同様に8例が2.1 log未満となり4 log以上の症例は6例であった(図—5)。このDNAにALTを加えて効果をみるとDNA 2.1 log未満かつALT 30 IU以下であったのは13例(25.5%)のみで、DNA 2.1 log以上かつALT 30 IU以上であった症例が19例(37.3%)認めら

れた(表—5)。長期間安定していた症例はさらに少なく、BTH後6ヶ月以上ALTが正常値を持続したものは20例中3例(15.0%)、DNAが6ヶ月以上2.1 log未満であったのは1例のみであった。

D. 考察

核酸アナログはB型肝炎患者の抗ウイルス療法として広く使用されているが、その安全な中止基準については一定の見解が得られていない。したがって、今後投与期間の長期化にともなって多剤耐性変異例の増加が予想される。今回検討した51例の多剤耐性例では、ETV単独例に出現した耐性はLAM/ETVが、LAM/ADV併用例ではLAM/ADVの耐性が多数を占めていた。このETV単独例はLAMの投与履歴を有しており、LAMからETVへの変更時に既にLAM耐性を獲得していた症例が多く存在していると推察された。耐性は抗ウイルス効果が不十分な症例ほど出現しやすいと考えられ、当院の15例でみてもその経過中にDNAの最低値が2.1 log未満となっていた症例は2例のみであった。本検討でもみられるようにHBe抗原陽性例のようなHBVの増殖力が強い症例では抗ウイルス効果が十分とはいえない例も少なからず存在し、そのような症例では耐性出現を念頭において経過観察すべきと思われる。

非BTH群では耐性出現後も31例中29例で薬剤の変更なく経過観察されていた。一方、BTH群ではETV単独例は主にADVを併用して対処していたが、LAM/ADV併用例では9例中7例がそのままLAM/ADV併用もしくはETV/ADV併用に変更して投与されていた。耐性出現後の抗ウイルス効果では、最終観察時には22例でDNAが2.1 log未満となっていたが、ALT値も加味して良好と判断されたのは13例のみであり、6ヶ月以上DNAあるいはALTが安定して推移した症例は極く少数であった。反対にDNAが4 log以上と効果が不良の症例が14例あり、このような症例では今後BTHを引き起こす可能

性を有していると考えられた。現在、核酸アナログの第一選択薬となっている ETV は抗ウイルス効果が強力で耐性変異を起こしにくいことが知られているが、既に LAM/ADV を併用されている症例も多数存在する。これらの症例に ADV を含めた多剤耐性が出現するとその対処に苦慮することが予想される。今回検討された症例の中に TDF を併用した症例が2例存在したが、いずれの症例も良好な抗ウイルス効果が得られており、今後は従来の三剤とは異なった耐性部位を持つ薬剤の有用性も高くなると推察された。

3. その他

今回の研究内容については特になし。

E. 結論

核酸アナログ多剤耐性51例の耐性薬剤は LAM/ETV 27例、LAM/ADV 21例、LAM/ETV/ADV の三剤耐性が3例であった。そのうち20例が BTH と判断されたが、ETV 単独例は主に ADV 併用で対処されていたが、LAM/ADV 併用例では同一薬剤あるいは LAM を ETV に変更することで経過観察されていた。非 BTH 例を含めて多剤耐性出現例では抗ウイルス効果が不十分である症例が多く、耐性部位の異なる薬剤が必要と考えられた。

F. 健康危険情報

今回の研究内容については特になし。

G. 研究発表

1. 論文

1. 小関至、木村睦海、荒川智宏、その他
ラミブジンとアデフォビル併用不応例に対するアデフォビルとエンテカビル併用療法
日消誌 2011;108:202-209

2. 学会

今回の研究内容については特になし。

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。

2. 実用新案登録

今回の研究内容については特になし。

平成22年度厚労省班会議 共同研究報告

核酸アナログ製剤多剤耐出現例 への治療

札幌厚生病院 豊田成司

表-1 施設別登録症例数

虎ノ門病院	28例
東北大学	6例
広島大学	4例
武蔵野赤十字病院	3例
藤田保健衛生大学	2例
鹿児島大学	2例
信州大学	2例
東京大学	1例
札幌厚生病院	15例

63例

表-2 多剤耐性出現症例の背景因子 n=51

男性/女性 : 41/10
 平均年齢 : 47.1±12.8才 (29~68)
 HBe抗原(+)/(-) : 42/9
 Genotype A/B/C/ND : 1/2/47/1
 背景肝病変 CH/LC : 42/9 (HCC合併3例)
 耐性出現時治療 : ETV 26例, LAM/ADV 25例
 (ETV投与例はLAM 24例およびLAM/ADV 2例の投与歴)
 Breakthrough Hepatitis : 20/51 (39.2%)

表-3 治療法別および耐性変異別Breakthrough Hepatitisの頻度

投与薬剤

ETV	11/26	(42.3%)
LAM/ADV	9/25	(36.0%)

耐性薬剤

LAM/ETV r	10/27	(37.0%)
LAM/ADV r	8/21	(38.0%)
LAM/TEV/ADV r	2/3	(66.7%)

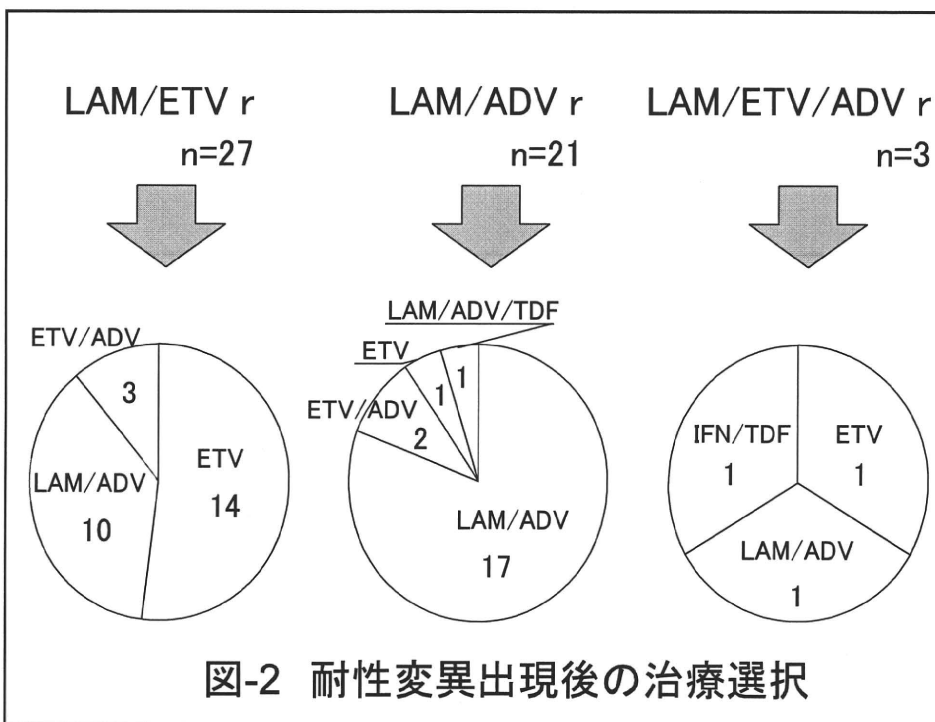
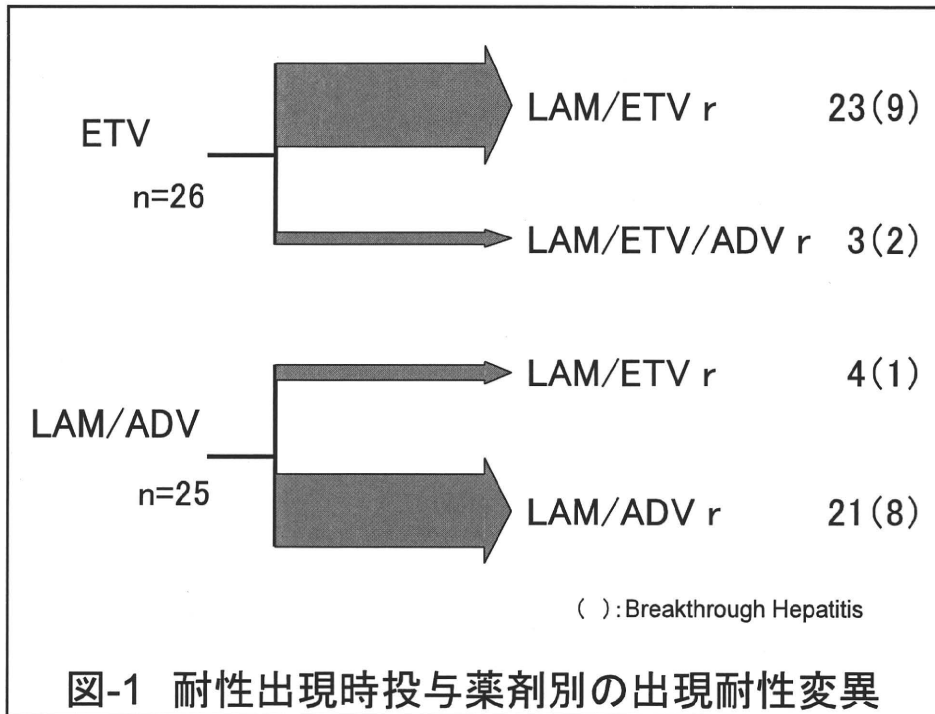
表-4 BTH後治療の効果

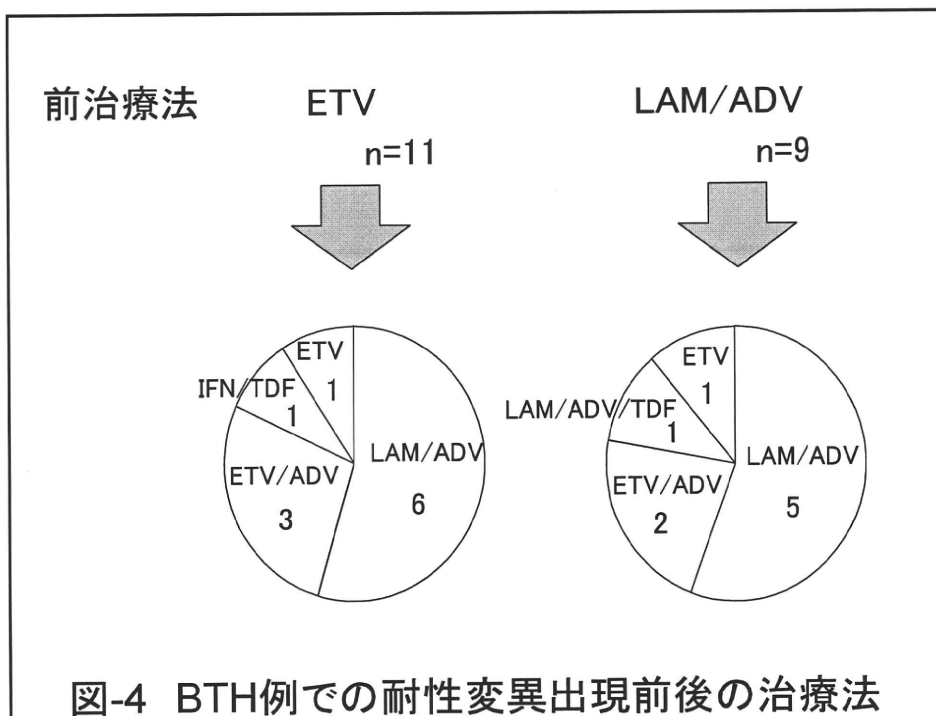
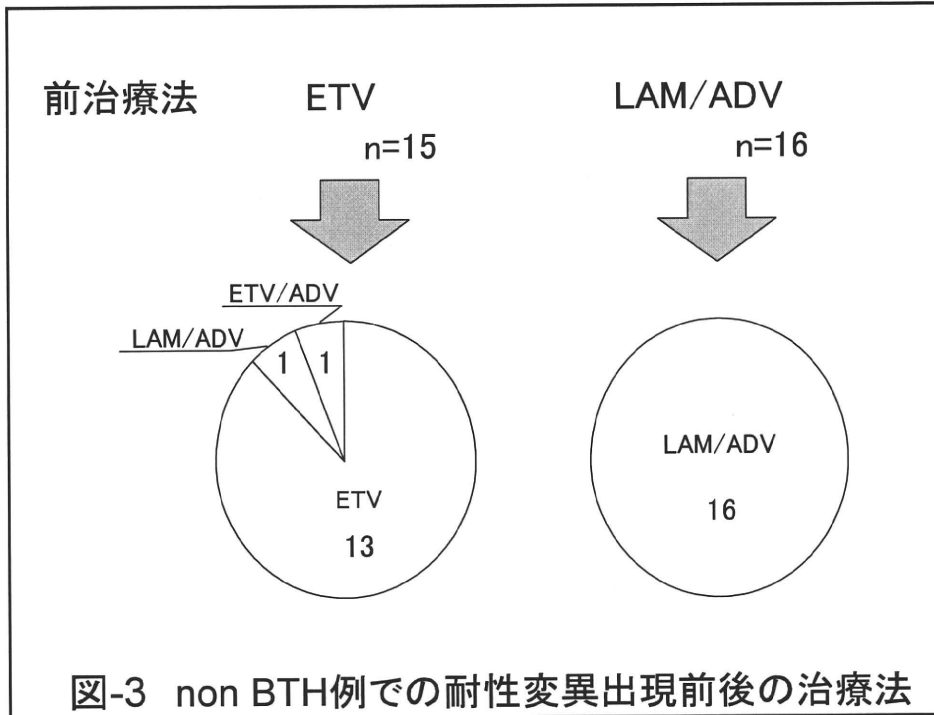
ALT6ヶ月以上正常化	3/20 (15.0%)
DNA6ヶ月以上陰性化	1/20 (5.0%)
HBe抗原陰性化	2/17 (11.8%)

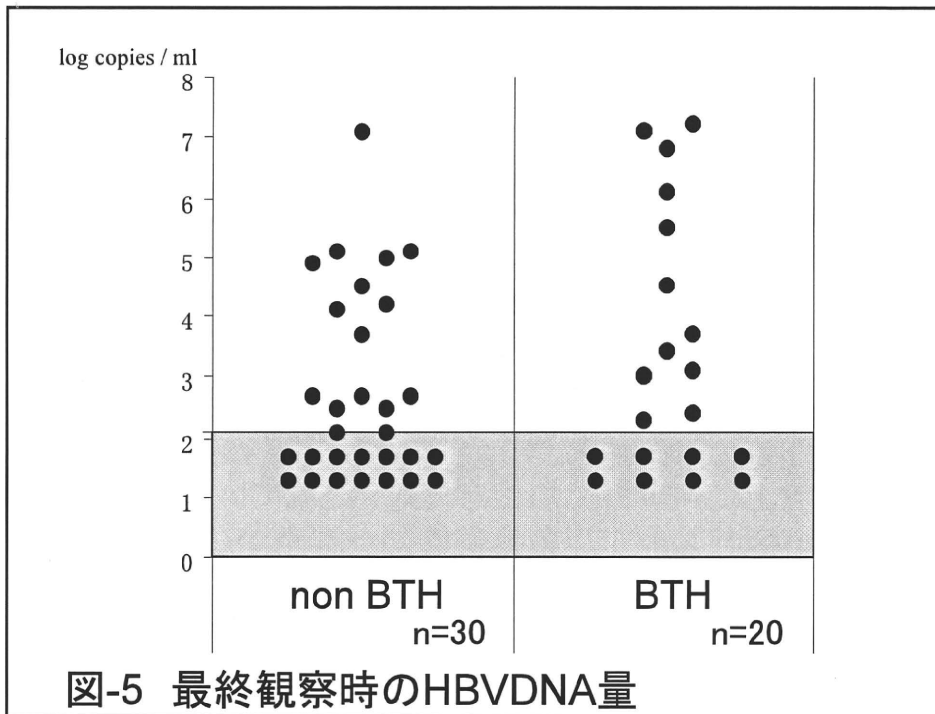
表-5 最終観察時の効果判定

	non BTH n=31	BTH n=20	Total n=51
DNA 2.1 log > ALT 30 IU ≥	9 (29.0)	4 (20.0)	13 (25.5)
DNA 2.1 log > ALT 30 IU <	5 (16.1)	4 (20.0)	9 (17.6)
DNA 2.1 log ≤ ALT 30 IU ≥	6 (19.4)	4 (20.0)	10 (19.6)
DNA 2.1 log < ALT 30 IU <	11 (35.5)	8 (40.0)	19 (37.3)

(%)







まとめ(1)

1. 2種類以上の核酸アナログ製剤投与後に多剤耐性を確認した51例の耐性薬剤はLAM/ETVr 27例、LAM/ADVr 21例、LAM/ETV/ADVr 3例であり、そのうち20例(39.2%)がBTHと判断されていた。
2. nonBTH 31例では、29例(93.5%)はそのまま同一薬剤の投与が継続されていた。
3. BTH例の対処法としては、前治療がETVの症例は主としてADVの追加投与で対処されていたが、前治療がLAM/ADVの症例は同一薬剤かLAMをETVに変更してADVと併用して経過観察されていた。

まとめ(2)

4. BTH後の核酸アナログの治療効果をみると、ALTおよびHBV DNAの長期安定化が得られる症例は極く少数であり、TDFなどの耐性部位の異なった薬剤の必要性が示唆された。

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）

分担研究報告書

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

研究分担者 四柳 宏 東京大学大学院医学系研究科 生体防御感染症学 准教授

研究要旨：B型慢性肝炎に対してインターフェロン（IFN）を1年以上投与した場合の成績をまとめた。IFNの1年以上の投与により、ALTの正常化が57%で、HBe抗原の陰性化は43%でそれぞれ認められ、治療開始平均12.6年後でも36%の症例で持続していた。HBV DNAの持続低値は19%の症例で認められ、1割の症例でHBs抗原の陰性化が得られた。IFN投与後の発癌は16%に認められ、治療開始から発癌までの期間は平均8.5年であった。HBV DNAが十分に抑えられていても長期観察後に発癌する症例が存在した。IFNの長期投与はB型肝炎を持続的に沈静化させ、一部の症例では治癒させることのできる治療法である。しかしながら、投与後の発癌には留意する必要がある。

A. 研究目的

現在、B型慢性肝炎に対するインターフェロン療法は6ヶ月が上限に定められている。6ヶ月間の治療により、半年後には2割前後の症例で慢性活動性肝炎を寛解状態に持ち込むことが可能であるが、満足のいく成績ではない。インターフェロン療法はウイルスの増殖を抑制するばかりでなく、宿主の免疫応答を増強することから、長期投与によって高い治療効果を得られることが期待される。今回インターフェロンの長期投与の効果に関して後ろ向き解析を行った。

B. 研究方法

班員の施設で2010年9月までにインターフェロンを1年以上持続投与した症例を後ろ向き解析した。治療開始前、終了時、終了後6ヶ月、現在の肝機能、ウイルスマーカーに関して解析した。経過中に肝細胞癌を合併した症例についても解析を行った。

C. 研究結果

1. 対象症例の背景因子

対象症例は103例（1年以上の投与1回のみ 92例、2回 9例、3回 2例）

であった。短期の治療成績に関しては初回投与時の成績を用いて検討した。

1) 103例（男性83名、女性20名）の年齢の中央値は37歳（35歳未満38名、35歳以上65名）であった。

2) B型肝炎の家族歴のある者が78名、ないものが25名であった。

3) インターフェロンの平均投与期間は84週間であった。

4) 投与開始後平均観察期間は12.6年であった。

2. 治療開始時の検査値

開始時のAST、ALTの中央値はそれぞれ96IU/L、169IU/L、アルブミンの中央値は3.9g/dL、血小板数は17.0万であった。AFPが10を超えたものは測定が行われた80例中19例であった。

3. 治療開始時のウイルスマーカー

HBe抗原は陽性72例（70%）、陰性31例（30%）であった。HBV DNAは、 10^6 コピー/mL未満12例、 10^6 コピー/mL以上36例であった。

HBVジェノタイプはAe3例（3%）、B4例（4%）、C95例（93%）であっ

た。

4. インターフェロン投与終了時の検査

ALTは正常48例(57%)、異常36例(43%)であった。HBe抗原陽性63例中陰性化したもの27例(43%)、陽性のままだったもの36例(57%)であった。

HBV DNAは、 $10^{2.6}$ コピー/mL未満12例(18%)、 $10^{2.6}$ コピー/mL以上55例(82%)であった。

5. 治療終了後の臨床検査値の変化

ALT値が正常を持続したものは16例(19%)、終了時以降1回でも異常値が出現したものは67例(81%)であった。投与終了時にALT値正常でありながら後に異常となった場合、検査値の異常は治療後数カ月以内に出現するものが大半であった。

HBV DNAが終了後 $10^{5.0}$ コピー/mL未満を持続したものは17例(20%)、 $10^{5.0}$ コピー/mL以上となったものは66例(80%)であった。投与終了時にHBV DNA陰性でありながら後に陽性となった場合、陽転化の時期は治療後数カ月以内のものが大半であった。

HBs抗原の陰性化は11例(11%)に認められた。陰性化の時期は治療開始から平均9.5年後であった。

6. 最終治療効果判定

2010年の最終観察時点での効果は、著効(HBe抗原陰性、HBV DNA $10^{2.6}$ コピー/mL未満、ALT値正常)は20例(19%)、有効(HBe抗原陰性、HBV DNA $10^{2.6}$ コピー/mL以上 $10^{5.0}$ コピー/mL未満、ALT値正常)は17例(17%)、無効(それ以外)65例(64%)であった。

7. 肝細胞癌の合併
肝細胞癌の合併は103例中17例(男性15例、女性2例)に認められた。発癌時の年齢は平均44歳、中央値48歳、IFN投与から発癌までの期間(1年未満を除く)は平均8.5年、中央値9年であった。

発癌時のAFPは17例中15例で正常範囲(10 ng/mL 未満)であった。発癌時のHBV DNAは1例以外は $10^{2.6}$ コピー/mL未満であった。

D. 考察

インターフェロン療法はウイルスの中間増殖体であるmRNAを破壊することによる抗ウイルス作用に加え、肝細胞のHLA

class Iの表出を強めることにより、感染肝細胞に対する免疫応答を強める働きがある。これらの作用は、インターフェロンの投与期間が長くなるほど強まり、高い効果が得られることが期待される。

長期投与の結果有効以上の治療効果が得られたのは37例(36%)であった。これは投与終了6ヶ月後もしくは12ヶ月後をエンドポイントとする国内の臨床試験と同等の成績である。経過観察とともに宿主の免疫応答は低下して肝炎の再燃が見られる。従って、HBe抗原、HBV DNA、ALT値から見た長期投与の成績は、これまでの短期投与(24週以内)に比べて高い治療効果を有すると考えられる。

B型慢性肝炎におけるインターフェロンによる肝発癌抑止効果に関しては議論の分かれるところである。これは(1)インターフェロンの投与期間が短期間である、(2)インターフェロン治療によってHBs抗原の陰性化、つまりB型肝炎の治癒を得ることが難しい、(3)B型慢性肝炎に罹患するとウイルス遺伝子の宿主遺伝子への組み込みが起こることなどが理由と考えられる。今回の結果からインターフェロン治療による発癌抑止効果を論じることは難しいが、発癌例の多くがHBV DNAが抑制された症例から出ていることには注意する必要がある。今回の検討結果からは、HBs抗原が陰性となった症例からは肝細胞癌は発生しておらず、今後はHBs抗原の陰性化を目指した治療を行う必要がある。

ると考えられる。

今後本邦でもペグインターフェロンの48週間投与が標準治療となっていくが、短期的な治療効果は従来の24週の治療を凌駕するものと考えられる。また、長期の治療効果に関しては、今後前向き検討を行っていく必要があると考えられた。

E. 結論

1. インターフェロンの長期投与により、3割以上の症例で有効・著効が得られた。
2. 1割の症例でHBs抗原の陰性化が得られ、“B型慢性肝炎を治癒させることができる”ことが示唆された。
3. 発癌抑止効果はあると考えられるが、リスクがなくなるわけではない。長期にわたり、HBV DNAの十分な抑制が得られても、発癌には留意する必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

特になし

H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

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（肝炎分野）

共同研究報告書

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

研究分担者 岡上 武 大阪府済生会吹田病院 院長

研究要旨：B型慢性肝炎治療の最終目的はウイルスの排除（HBs 抗原陰性、HBs 抗体陽性化）であるが、現在の治療法でこれを達成できる可能性は極めて低く、ウイルスの増殖を持続的に抑制し肝炎の沈静化を図ることが現時点での治療目標で、核酸アナログの長期投与が主流である。しかし、比較的若い血清 ALT 高値の B 型肝炎患者では、多くが自然経過で 30 歳前後までに HBe 抗原が陰性化し HBe 抗体が出現し(seroconversion:SC)ウイルス増殖が低下し肝炎が沈静化する。また、核酸アナログ内服中は女性患者では妊娠を避ける事が推奨されている。このような事実から、可能なら若年者では長期の核酸アナログ投与を避け、drug free にする事が好ましい。その意味から、一定期間で治療を終了できる核酸アナログとインターフェロン(IFN)の連続療法の有用性を検討した。

対象と方法：B型慢性肝炎 31 例平均年齢 43±10 歳、ALT 値 267±326IU/l、血小板数 17.1±5.0×10⁴/μl、HBeAg 陽性 15 例 HBe 抗体陽性 11 例（5 例は HBe 抗原・抗体の測定無し）。HBV DNA 量 7.2±2.0logIU/ml、使用核酸アナログは LAM16 例、ETV15 例、その投与期間 24±25 か月、IFN 投与期間 176±11 週であった。成績：治療終了 6 か月後の ALT 値が 37IU/l 未満を biochemical response(BR)、HBV DNA 5.0logIU/ml 未満を virological response(VR)と定義した。HBe 抗原陽性例の BR, VR, SC 率はそれぞれ 53%, 60%, 36%, HBe 抗原陰性例での BR, VR は 64%, 73%であった。LAM 使用例での BR, VR, SC 率はそれぞれ 56%, 76%, 0%,ETV 例ではそれぞれ 60%,60%,50%で、全症例ではそれぞれ 58%, 68%, 36%であった。

考察および結語：B型慢性肝炎への核酸アナログと IFN 連続療法終了 6 か月時点での、ALT 値改善とウイルス増殖抑制効果はそれぞれ 58%,68%と良好で、HBe 抗原陽性例での SC 率は 36%であった。今回は retrospective な検討で、核酸アナログと IFN 投与期間も一定しておらず、結論的な事は言えないが、HBe 抗原陽性例への治療では核酸アナログ投与で HBe 抗原が陰性化し、HBcrAg が 4.0logU/ml 以下になった後に IFN に切り替えた例で BR,VR が高率であった。今後これを一つの基準として核酸アナログ、IFN 連続療法を行うことが好ましいと考える。

研究協力者

南 祐仁 京都府立医科大学消化器内科 講師

A. 研究目的

Drug free を目的にした B 型慢性肝炎患者に対する核酸アナログとインターフェロン(IFN)併用療法の有用性を明らかにする事とした。

B. 研究方法

HBV DNA5.0logIU/ml 以上を示す B 型慢性肝炎に対し、核酸アナログ投与後 IFN を原則24 週間以上投与し、その後24週間以上フォロー出来た症例を対象にした retrospective な多施設共同研究(表1)。対象は表2に示した31例で平均年齢43±10歳、治療前の ALT 値267±326IU/l、血小板数17.1±5.0×10⁴/μl、HBeAg 陽性16例、 HBe 抗体陽性15例、5例は治療前

の HBe 抗原・抗体の測定無し。HBV DNA 量 $7.2 \pm 2.0 \log \text{IU/ml}$ 、使用核酸アナログは LAM16 例、ETV15 例、核酸アナログ投与期間 24 ± 25 か月、IFN 投与期間 176 ± 11 週である。

(倫理面の配慮)

臨床例の retrospective な解析であるが個人が特定される事はなく、個人情報には完全に保護されている。

C. 研究結果

成績：治療終了6か月後の血清 ALT 37U/l 未満を biochemical response (BR), HBV DNA $5.0 \log \text{IU/ml}$ 未満を virological response (VR) と定義した。成績は表3に示すように、HBe 抗原陽性例の BR, VR, seroconversion (SC) 率はそれぞれ 53%, 60%, 36% であった。HBe 抗原陰性例での BR, VR 率は 64%, 73% で、LAM 使用例での BR, VR, SC 率はそれぞれ 56%, 76%, 0%, ETV 例ではそれぞれ 60%, 60%, 50% で、全症例ではそれぞれ 58%, 68%, 36% であった。BR, VR に寄与する因子を解析すると (表4)、単変量解析で有意差があったのは核酸アナログ投与期間 (表4、図1)、IFN 開始時 ALT 値 (37U/L 未満) (表4、図2)、IFN 開始時 HBcrAg 量 (表4、図3)、IFN 終了時の HBV DNA 量 (表4、図4) であったが、多変量解析では有意な因子を抽出できなかった。

D. 考察

B 型慢性肝炎への核酸アナログと IFN 連続療法では治療終了6か月時点での、ALT 値改善とウイルス増殖抑制に対する効果はそれぞれ 58%, 68% と良好で、HBe 抗原陽性例での SC 率は 36% であった。今回は retrospective な検討で、核酸アナログと IFN の投与期間は一定しておらず、結論的な事を言える研究成果とは言えないが、HBe 抗原陽性例では核酸アナログ投与で HBe 抗原が陰性化し、HBcrAg が $4.0 \log \text{U/ml}$ 以下になった後に IFN に切り替え

た例で BR, VR が高率に得られていた。35歳未満の比較的若い B 型肝炎患者で血清 ALT 高値例は自然経過で SC する可能性がかなり高い事から、抗ウイルス療法を行う場合には可能な限り drug free を目指すことが好ましい。今回の検討は retrospective かつ症例数が少ないため、結論めいたことは言えないが、HBe 抗原陽性例では核酸アナログ投与で HBe 抗原が陰性化し、HBcrAg が $4.0 \log \text{U/ml}$ 以下になった後に IFN 治療に切り替え、IFN 24週間以上投与し、一旦治療を中止する事が連続療法の基本となると考えられた。

E. 結論

HBe 抗原陽性 B 型慢性肝炎への核酸アナログと IFN 連続療法では HBe 抗原が陰性化し、HBcrAg 量が $4.0 \log \text{U/ml}$ 以下になってから IFN に切り替え、IFN を 24週間以上投与するとウイルス増殖の持続抑制に基づく肝機能の改善効果が得られる可能性が高い。

F. 健康危険情報

B 型慢性肝炎に対する核酸アナログ、IFN 連続療法は安全に施行でき、一定の効果が得られ、若年者には有効な治療と考える。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sumida Y, Kanemasa K, Hara T, Inada Y, Sakai K, Imai S, Yoshida N, Yasui K, Itoh Y, Okanoue T, Yoshikawa T. Impact of amini acid substitutions in the hepatitis C virus genotype 1b core region on liver steatosis and glucose toleranace in non-corhotic patients without overt diabetes. J Gastroenterol Hepatol in press
- 2) Yasui K, Harano Y, Mitsuyoshi H, Tsuji K, Endo M, Nakajima T, Minami M, Itoh Y, Zen Y, Nakanuma Y, Yoshikawa T, Okanoue

T. Steatosis and hepatic expression of genes regulating lipid metabolism in Japanese patients infected with hepatitis C virus. *J Gastroenterol* 45: 95-104, 2010

3) Kumada H, Okanoue T, Onji M, Moriwaki H, Izumi N, Tnaka E, Chayama K, Sakaida S, Takehara T, Oketani M, Suzuki F, Toyota J, Nomura H, Yoshioka K, Seki M, Yotsuyanagi H, Ueno Y and The Study Group for the Standardization of Treatment of Viral Hepatitis including Cirrhosis, Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan. Guidelines for the treatment of chronic hepatitis and cirrhosis due to hepatitis B virus infection for the fiscal year 2008 in Japan. *Hepatol Res* 40: 1-7, 2010

4) Kumada H, Okanoue T, Onji M, Moriwaki H, Izumi N, Tnaka E, Chayama K, Sakaida S, Takehara T, Oketani M, Suzuki F, Toyota J, Nomura H, Yoshioka K, Seki M, Yotsuyanagi H, Ueno Y and The Study Group for the Standardization of Treatment of Viral Hepatitis including Cirrhosis, Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan. Guidelines for the treatment of chronic hepatitis and cirrhosis due to hepatitis C virus infection for the fiscal year 2008 in Japan. *Hepatol Res* 40: 8-13, 2010

5) Tsuji K, Yasui K, Gen Y, Endo M, Dohi O, Zen K, Mitsuyoshi H, Minami M, Itoh Y, Taniwaki M, Tanaka S, Arii S, Okanoue T, Yoshikawa T. *PEG10* is probable target for the amplification at 7q21 detected in hepatocellular carcinoma. *Cancer Genetics Cytogenetics* 198: 118-125, 2010

6) Fujii H, Itoh Y, Sakamoto M, Ohkawara T, Sawa Y, Nishida K, Nishimura T,

Yamaguchi K, Yasui K, Minami M, Okanoue I, Yoshikawa T. Relapse of hepatitis C in a pegylated-interferon- α -2b plus ribavirin-treated sustained virological responder. *Hepatol Res* 30: 654-660, 2010

7) Chamaya K, Hayes N, Yoshioka K, Moriwaki H, Okanoue T, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Toyota J, Izumi N, Hisa Y, Matsumoto A, Nomura H, Saike 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* 30: 1155-1167, 2010

2. 学会発表

1) Yoshio Sumida, Kazuyuki Kanemasa, Tasuku Hara, Yutaka Inada, Kyoko Sakai, Kohichiroh Yasui, Yoshito Itoh, Toshikazu Yoshikawa, Takeshi Okanoue. Amino acid substitutions in the hepatitis virus genotype 1b core region are the most important predictors of liver steatosis in non-cirrhotic patients without overt diabetes independent of glucose intolerance. 62th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD). 2010 Nov 3; Boston, USA

2) Takeshi Nishimura, Yoshito Itoh, Kanji Yamaguchi, Chihiro Yokomizo, Masahito Minami, Hironori Mitsuyoshi, Kohichiroh Yasui, Hiroaki Hashimoto, Takeshi Okanoue, Toshikazu Yoshikawa. Moderate and severe hepatocyte steatosis predispose impaired early decline in serum HCV RNA levels and associates with resistance peginterferon and ribavirin combination therapy in genotype 2 chronic