

20112500/A

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

B型肝炎の核酸アナログ薬治療における治療中止基準の作成と  
治療中止を目指したインターフェロン治療の有用性に関する研究

(H21-肝炎—一般—001)

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 田中榮司

平成 24 (2012) 年 3 月

## 目次

### I. 総括研究報告

- B 型肝炎の核酸アナログ薬治療における治療中止基準の作成と治療中止を  
目指したインターフェロン治療の有用性に関する研究 . . . . . 1  
(信州大学 田中榮司)

### II. 分担研究報告

1. 核酸アナログ中止を目指した Sequential 療法の経過と今後の課題  
. . . . . 13  
(虎の門病院 鈴木義之)
2. B 型慢性肝炎患者における核酸アナログ中止症例の検討  
ー中止後長期観察例をふまえてー . . . . . 16  
(名古屋市立大学 新海登)
3. B 型肝炎に対する核酸アナログ治療完遂終了例の検討 . . . . . 19  
(大阪大学 平松直樹)
4. HBs 抗原・コア関連抗原の臨床経過 -核酸アナログ中止を見据えて-  
. . . . . 22  
(札幌厚生病院 狩野吉康)
5. 核酸アナログ中止可能を予測する因子 . . . . . 24  
(広島大学 柘植雅貴)
6. HBsAg、HBcrAg 量の推移からみた核酸アナログ中止基準の意義  
. . . . . 27  
(千葉大学 今関文夫)
7. 核酸アナログ薬治療中止基準の自然経過例における検証 . . . . . 29  
(北海道大学病院 髭修平)
8. B 型慢性肝疾患症例における HBs 抗原定量 . . . . . 33  
(長崎医療センター 八橋弘)
9. B 型慢性肝炎の核酸アナログ製剤治療非有効患者に対する  
Adefovir / Entecavir 併用療法と Entecavir 増量療法の  
無作為比較試験による有効性の検討 . . . . . 35  
(兵庫医科大学 齋藤正紀)

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表 . . . . . 45

### IV. 研究成果の刊行物・別刷 . . . . . 53

# I. 総括研究報告書

# 厚生科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）

## 総括研究報告書

### B型肝炎の核酸アナログ薬治療における治療中止基準の作成と治療中止を目指したインターフェロン治療の有用性に関する研究（H21-肝炎-一般-001）

研究代表者 田中榮司 信州大学医学部内科学第二講座 教授

#### 研究要旨：

本年度は、B型肝炎の核酸アナログ薬治療について3年間の研究成果を元に「核酸アナログ薬中止に伴うリスク回避のための指針 2012」を作成した。また、この根拠となるデータについて前向き検討による確認も行った。

「核酸アナログ薬中止に伴うリスク回避のための指針」は、核酸アナログ薬の中止を検討する際に、中止成功の可能性が高い症例や逆に治療を継続すべき症例を明らかにすること、さらに、中止後の経過観察の指標を設定することにより核酸アナログ薬中止に伴うリスクを極力回避することを目指して作成した。

現状では、核酸アナログ薬中止後の肝炎再燃を十分高い確率で予測することはできない。このため、重症化の危険性が存在することを想定し、重症化防止のための必要条件を設定した。すなわち、肝炎再燃や重症化の危険性を主治医と患者が共に理解していること、中止後の経過観察体制があり再燃しても適切な対処が可能であること、肝硬変やこれに近い線維化の進行した慢性肝炎症例でないことを必要条件とした。

核酸アナログ薬中止時にHBVの活動性が十分低下していることが必要である。今回の検討からHBV DNA量の十分な低下とHBe抗原の陰性化は中止の必要条件として設定した。また、中止時のHBs抗原量とHBコア関連抗原量をスコア化し、総スコアから低リスク群、中リスク群、高リスク群の3群に分けることが可能であった。それぞれの予測成功率は低リスク群が80~90%、中リスク群が約50%、高リスク群が10~20%であった。

核酸アナログ薬中止後の再燃は中止直後から1年以内が多く、その後徐々に減少し、3年目以降はまれになることが明らかになった。このため、特に中止直後は再燃に対する注意が必要であると判断した。

核酸アナログ薬中止後のALT値とHBV DNA量の推移を平均値と最高値で評価すると、両者とも平均値と最高値の間にきわめて強い相関が観察された。ROC解析の結果より、中止後にALT値が80 IU/L以上、またはHBV DNA量が5.8 log copies/ml以上となる場合は最終的に非活動性キャリア状態に落ち着く可能性は低く、核酸アナログ薬による再治療を考慮するとする条件を設けた。この条件設定により、より効率的で具体的な中止が可能になると考えられる。

中止時のHBs抗原量とHBコア関連抗原量のスコア化による再燃リスク群の分類とその予測能については前向き試験においても検討を行った。症例数が未だ31例と少ないため有意の差は出なかったが、前向き試験においてもほぼ同様の再燃率であり、本基準の妥当性が示唆された。

核酸アナログ薬の投与期間別にみた再燃リスク群別頻度の検討では、核酸アナログ薬を長期に投与しても単純中止が可能になる症例は少ないことが明らかになった。

#### 《研究分担者》

鈴木 義之

虎の門病院肝臓センター 医長

新海 登

名古屋市立大学大学院医学研究科 臨床研修医

平松 直樹

大阪大学大学院医学研究科 講師

狩野 吉康

JA北海道厚生連札幌厚生病院 副院長

柘植 雅貴

広島大学自然科学研究支援開発センター 助教

今関 文夫

千葉大学医学部 准教授

髭 修平

北海道大学病院 講師

八橋 弘

国立病院機構長崎医療センター 部長

齋藤 正紀

兵庫医科大学 講師

#### 《研究協力者》

藤原 圭

名古屋第二赤十字病院 医師

鳥居 信之

東京女子医科大学 講師

松本晶博

信州大学医学部 委嘱講師

吉澤 要

信州大学医学部 特任教授

## A. 研究目的

近年 B 型肝炎の治療に導入された核酸アナログ薬は HBV の増殖を強力に抑制する。このため、多くの症例で血中 HBV DNA 量は速やかに低下し ALT 値の正常化がもたらされる。さらに、組織学的な改善が得られ肝発癌率が低下することや、経口薬で副作用も少ないことから臨床的に広く使用されている。しかし、核酸アナログ薬を使用してもウイルスを完全に排除することは困難であり、本治療薬には耐性株の出現や治療中止に伴う肝炎の再燃が問題点として残されている。この原因の一つとして、血中の HBV DNA 量が低下しても、HBV 複製の起源となる肝細胞核内の HBV cccDNA 量はほとんど減らず、これが長期に残存することが挙げられている。

B 型肝炎の核酸アナログ薬治療において、同薬の中止はしばしば肝炎の再燃を伴うため安易な中止はすべきでないとされている。しかし、中止後、いつ頃どの様な形で肝炎が再燃するかは必ずしも明らかにされてはいない。また、中止後に肝炎が再燃しない症例や再燃しても軽度で最終的に安定化する症例も少なからず存在するが、この様な症例を効率よく見分ける方法も確立されていない。

今回我々の研究班では、より効率的で安全な核酸アナログ薬の中止を目指して検討を行ってきた。この結果、核酸アナログ薬中止後の臨床経過の特徴を明らかにし、肝炎再燃を定義し、さらに再燃率の予測を可能にした。最終的に、これまでの成果を基に「核酸アナログ薬中止に伴うリスク回避のための指針」を作成した。

## B. 研究方法

B 型慢性肝炎の核酸アナログ薬治療例で、同治療を単純中止して 6 ヶ月以上経過観察可能であった 126 例の中止後の経過を後向きに検討した。これに加え、中止例 31 例を前向きに検討した。各症例について、中止時の HBV DNA 量、H

Be 抗原・抗体、HBs 抗原量、HB コア関連抗原量を測定した。中止成功は、最終的に非活動性キャリアの状態、すなわち ALT が 30 IU/L 未満かつ血中 HBV DNA が 4.0 log copies/ml 未満に落ち着くこととした。

B 型慢性肝炎の核酸アナログ薬治療例で、同治療を中止しなかった 306 例を対象に各種ウイルスマーカーの推移を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は信州大学医学部倫理委員会および各分担研究者および協力者の施設の倫理委員会の承認を得て行った。

## C. 研究結果

### 1) 中止後の経過観察とその指標

肝炎再燃をどのように定義し中止後の経過観察をどのように行うかは、核酸アナログ薬の中止を考える上での要点である。最終的に非活動性キャリア状態に落ち着く症例においても、約 2/3 では一過性の ALT または HBV DNA の異常値が出現するので、中止後の経過観察で ALT または HBV DNA の異常値が出現しても軽度の上昇であれば再治療を行わずに経過をみる事が可能である。しかし、どこまでなら経過をみて良いのかの基準はこれまで明らかにされていない。この点を明らかにするため、核酸アナログ薬中止後の ALT 値と HBV DNA 量の推移を平均値と最高値で評価した。この結果、両者とも平均値と最高値の間にきわめて強い相関があり、ROC 解析では平均 ALT 値の 30 IU/L は最高 ALT 値の 79 IU/L に、一方、平均 HBV DNA 量の 4.0 log copies/ml は最高 HBV DNA 量の 5.7 log copies/ml に相当した (図 1)。この結果から、中止後に ALT 値が 80 IU/L 以上になる場合は平均値が 30 IU/L を超える可能性が高く、同様に中止後の HBV DNA 量が 5.8 log copies/ml 以上となる場合は平均値が 4.0 log copies/ml を超

える可能性が高く、中止成功の基準を満たさないことが予測された。これらの結果より、中止後に ALT 値が 80 IU/L 以上、または HBV DNA 量が 5.8 log copies/ml 以上となる場合を再燃と設定した。この条件設定により、より効率的で具体的な中止が可能になると考えられた。

## 2) 核酸アナログ薬投与下での HBV 増殖能の評価と肝炎再燃のリスク

これまで、核酸アナログ薬中止時に HBV DNA が十分低下しない症例または HBe 抗原陽性の症例では中止後に肝炎が高率に再燃することが経験されていたが、本研究でこのことが確認された。すなわち、中止時 HBV DNA 量が 3.0 log copies/ml 以上または HBe 抗原陽性の症例ではほとんど全例が 1 年以内に再燃したのに対し、この条件以外では長期に安定化する症例が 30% 近く存在した (図 2)。この結果から、HBV DNA 量の十分な低下と HBe 抗原の陰性化は中止の必要条件であることが示唆された。

明らかに中止後の肝炎再燃が予測される症例、すなわち、核酸アナログ薬中止時に HBV DNA 量が 3.0 log copies/ml 以上または HBe 抗原陽性の症例を除いて中止後の肝炎再燃と関連する因子をさらに解析すると、核酸アナログ薬治療期間、中止時 HBs 抗原量、中止時 HB コア関連抗原量が有意な因子として算出された。ここで、治療期間の cut-off 値は 16 ヶ月と算出された。一方、中止時の HBs 抗原量と HB コア関連抗原量については、ROC 解析の結果からそれぞれ 2 つの cut-off 値の存在が示唆され、HBs 抗原量は 1.9 と 2.9 log IU/ml、HB コア関連抗原量は 3.0 と 4.0 log U/ml であった。このことから、表 1 に示す如く HBs 抗原量と HB コア関連抗原量をスコア化し、図 3 に示す如く、総スコアから低リスク群、中リスク群、高リスク群の 3 群を設定した。各群における核酸アナログ薬中止後の非再燃率の比較では、それぞれの予測成功率は低リスク

群が 80~90%、中リスク群が約 50%、高リスク群が 10~20% であった。各群の中で肝炎再燃と関連する因子をさらに検討すると、低リスク群と中リスク群では新しい因子はなかったが、高リスク群では年齢が有意な因子であった。すなわち、予測成功率が 10~20% と低い高リスク群であっても、年齢が 35 歳未満ではこの成功率がやや高く 30~40% であった。この様に、ウイルスマーカーの結果から核酸アナログ薬中止後の経過を予測することが可能であり、治療中止を計画する際の指標となると考えられた。

## 3) 核酸アナログ薬中止の前向き検討

核酸アナログ薬中止の前向き検討結果を図 4 に示した。症例数が 31 例とまだ少なく有意差は出ていないが、傾向は後向き検討と全く同じであり、中止時の HBs 抗原量と HB コア関連抗原量による中止後の肝炎再燃予測が正しいことが示唆された。

## 4) 肝炎再燃リスク群比率の推移

核酸アナログ薬投与中の肝炎再燃リスク群比率の推移を図 5 に示した。核酸アナログ薬投与開始時、高リスク群が 80% 以上を占め、中リスク群が残り方を占めていた。投与開始からの変化をみると、低リスク群は最初の 7 年間ほとんど増えないことがわかる。また、中リスク群は少しずつその頻度が増えているが、やはりかなり長い年月を必要としている。これらの成績は、核酸アナログ薬を長期に投与しても単純中止可能な症例はそれほど増えないことが分かる。

## D. 考察

核酸アナログ薬中止に関するこれまでの研究成果を基に「核酸アナログ薬中止に伴うリスク回避のための指針 2012」をまとめた (表 2)。この指針は、I. 本指針の目指すもの、II. 肝炎再燃に伴う重症化のリスクを回避するための

必要条件、Ⅲ. HBV 増殖能の評価と再燃のリスクを低下させるための条件、Ⅳ. 中止後の経過観察方法と再治療開始の条件、Ⅴ. 注意点と今後の課題から構成されている。

本指針は、核酸アナログ薬の中止を検討する際に、中止成功の可能性が高い症例や逆に治療を継続すべき症例を明らかにすること、さらに、中止後の経過観察の指標を設定することにより、核酸アナログ薬中止に伴うリスクを極力回避することを目指して作成した。ここでの中止成功は、最終的に非活動性キャリアの状態、すなわち ALT が 30 IU/L 未満かつ血中 HBV DNA が 4.0 log copies/ml 未満に落ち着くこととした。この基準は日本の B 型慢性肝炎治療ガイドラインに準拠して設定したが、このような非活動性キャリア状態になると肝病変の進行はなく発癌率も低下することが知られており、適切なものと考えられる。

現状では、核酸アナログ薬中止後の肝炎再燃を十分高い確率で予測することはできない。このため、重症化の危険性が存在することを想定し、重症化防止のための必要条件を設定した(表 2-II)。肝炎再燃や重症化の危険性を主治医と患者が共に理解していること、さらに、中止後の経過観察体制があり、再燃しても適切な対処が可能であることは当然の条件と考えられる。また、肝硬変やこれに近い線維化の進行した慢性肝炎症例では重症化しやすいこと、さらには将来的に発癌の危険性が高いことを考慮すると、現状では安易に中止すべきでないと判断した。

これまで、核酸アナログ薬中止時に HBV DNA が十分低下しない症例または HBe 抗原陽性の症例では中止後に肝炎が高率再燃することが経験されていたが、本研究班の検討でもこれが科学的に確認された。そこで、HBV DNA 量の十分な低下と HBe 抗原の陰性化は中止の必要条件として設定した。HBV DNA 量の十分な低下の基準値については、実際の指針では 3.0 log copies/ml

未満ではなく、安全を考慮してリアルタイム PCR 法で陰性であることとした。

明らかに中止後の肝炎再燃が予測される症例、すなわち、核酸アナログ薬中止時に HBV DNA 量が 3.0 log copies/ml 以上または HBe 抗原陽性の症例を除いて中止後の肝炎再燃と関連する因子をさらに解析すると、核酸アナログ薬治療期間、中止時 HBs 抗原量、中止時 HB コア関連抗原量が有意な因子として算出された。治療期間の cut-off 値は 16 ヶ月と算出されたため、本指針では余裕をもって 2 年以上経過していることが望ましいとの条件を設定した。

中止時の HBs 抗原量と HB コア関連抗原量については、ROC 解析の結果からそれぞれ 2 つの cut-off 値の存在が示唆され、HBs 抗原量は 1.9 と 2.9 log IU/ml、HB コア関連抗原量は 3.0 と 4.0 log U/ml であった。このことから、表 2-III に示す如く HBs 抗原量と HB コア関連抗原量をスコア化し、総スコアから低リスク群、中リスク群、高リスク群の 3 群を設定した。それぞれの予測成功率は低リスク群が 80~90%、中リスク群が約 50%、高リスク群が 10~20%であった。各群の中で肝炎再燃と関連する因子をさらに検討すると、低リスク群と中リスク群では新しい因子はなかったが、高リスク群では年齢が有意な因子であった。すなわち、予測成功率が 10~20%と低い高リスク群であっても、年齢が 35 歳未満ではこの成功率がやや高く 30~40%であった。

以上の如く、治療期間やウイルスマーカーの結果から核酸アナログ薬中止後の経過を予測することが可能であり、治療中止を計画する際の指標となると考えられた。

核酸アナログ薬中止後の経過観察は、定期的に HBV DNA 量と ALT 値を測定することにより行う。中止後の再燃は、中止直後から 1 年以内が多く、その後徐々に減少し、3 年目以降はまれになることが今回の研究で明らかになった。このため、特に中止直後は再燃に対する注意が必

要であると判断した。具体的には、中止後 16 週までは 2 週毎、その後は 4 週毎の血液検査による経過観察が望ましいとした。

肝炎再燃をどのように定義し、中止後の経過観察をどのように行うかは本指針の要点の一つである。最終的に非活動性キャリア状態に落ち着く症例においても、約 2/3 では一過性の ALT または HBV DNA の異常値が出現する。このため、中止後の経過観察で ALT または HBV DNA の異常値が出現しても、軽度の上昇であれば再治療を行わずに経過をみるのが可能である。しかし、どこまでなら経過をみて良いのかの基準はこれまで明らかにされていない。この点を明らかにするため我々は、核酸アナログ薬中止後の ALT 値と HBV DNA 量の推移を平均値と最高値で評価した。この結果、両者とも平均値と最高値の間にきわめて強い相関があることが明らかになった。ROC 解析の結果より、平均 ALT 値の 30 IU/L は最高 ALT 値の 79 IU/L に、一方、平均 HBV DNA 量の 4.0 log copies/ml は最高 HBV DNA 量の 5.7 log copies/ml に相当することが明らかになった。すなわち、中止後に ALT 値が 80 IU/L 以上になる場合は平均値が 30 IU/L を超える可能性が高く、最終的に中止成功の基準を満足しないことが予測される。同様に、中止後の HBV DNA 量が 5.8 log copies/ml 以上となる場合は平均値が 4.0 log copies/ml を超える可能性が高く、中止成功の基準を満足しないことが予測される。これらの結果より、中止後に ALT 値が 80 IU/L 以上、または HBV DNA 量が 5.8 log copies/ml 以上となる場合は最終的に非活動性キャリア状態に落ち着く可能性は低く、核酸アナログ薬による再治療を考慮するとする条件を設けた。この条件設定により、より効率的で具体的な中止が可能になると考えられる。安全を考慮し、主治医の判断でこの基準をより厳しく設定することは可能である。逆に、この基準を緩く設定することも可能であるが、その場合は漫然と経過

観察は行わず、何らかの方針を立てて対処することが望ましい。

核酸アナログ薬中止の指針についてはこれまで本格的なものではなく、その意味で本指針は初めてのものとも言える。しかし、多くは後向きの検討データを基に作成したものであり、まだ不明な点も多く残されている。そのため、注意点や今後の課題を一つの項目としてまとめた(表 2-V)。

## E. 結論

1. 3 年間の研究成果をまとめ「核酸アナログ薬中止に伴うリスク回避のための指針 2012」を作成した。
2. 核酸アナログ薬を長期に投与しても単純中止可能な症例はそれほど増えないことが明らかになった。

## F. 健康危険情報

特記すべき事なし。

## G. 研究発表

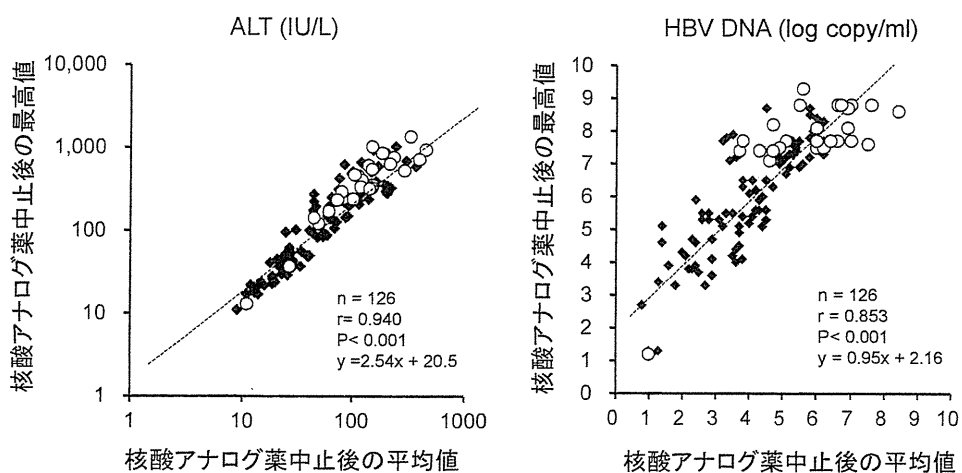
1. 学会発表
  - 1) 松本晶博、吉澤要、田中榮司。B 型慢性肝炎核酸アナログ薬治療における中止基準についての検討。第 15 回日本肝臓学会大会（福岡） 2011。
  - 2) 松本晶博、森田進、田中榮司。B 型慢性肝炎疾患に対する核酸アナログ治療時の耐性株出現および治療中止後の各種マーカーの推移とその臨床的意義。第 108 回日本内科学会総会（東京） 2011。
2. 論文発表
  - 1) 田中榮司、松本晶博、鈴木義之、小林万利子、田中靖人、新海登、髭修平、八橋弘、長岡進矢、茶山一彰、柘植雅貴、横須賀収、今関文夫、西口修平、齋藤正紀、藤原圭、鳥居信之



- 1、平松直樹、狩野吉康。核酸アナログ薬中止に伴うリスク回避のための指針 2012 – 厚生労働省「B型肝炎の核酸アナログ薬治療における治療中止基準の作成と治療中止を目指したインターフェロン治療の有用性に関する研究」の報告－。肝臓（印刷中）
- 2) Matsumoto A, Tanaka E, Morita S, Yoshizawa K, Umemura T, Joshita S. Changes in the serum level of hepatitis B virus (HBV) surface antigen over the natural course of HBV infection. J Gastroenterol (in press).
- 3) Matsumoto A, Tanaka E, Suzuki Y, Kobayashi M, Tanaka Y, Shinkai N, Hige S, Yatsushashi H, Nagaoka S, Chayama K, Tsuge M, Yokosuka O, Imazeki F, Nishiguchi S, Saito M, Fujiwara K, Torii N, Hiramatsu N, Karino Y, Kumada H. Combination of hepatitis B viral antigens and DNA for prediction of relapse after discontinuation of nucleos(t)ide analogs in patients with chronic hepatitis B. Hepatol Res 2012;42:139-149.
- 4) Tanaka E, Urata Y. Risk of hepatitis B reactivation in patients treated with tumor necrosis factor-alpha inhibitors. Hepatol Res 2011 (in press).
- 5) 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.
- 6) 田中榮司 . “透析患者におけるB型肝炎ウイルスマーカー測定の意義.” 日本透析医学会雑誌 2011; 26(1): 55-61.
- 7) 秋澤忠男 平方秀樹 友雅司 秋葉隆 洞和彦 井廻道夫 佐藤千史 田中榮司 泉並木 原田孝司 安藤亮一 菊地勘 透析患者のC型ウイルス肝炎治療ガイドライン作成ワーキンググループ. “社団法人日本透析医学会「透析患者のC型ウイルス肝炎治療ガイドライン」.” 日本透析医学会雑誌 2011; 44(6): 481-531.

#### 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。



	平均値 ⇒ 最高値	ROC解析
ALT (IU/L)	30 ⇒ 79	AUC = 0.96, P < 0.001
HBV DNA (log c/ml)	4.0 ⇒ 5.7	AUC = 0.97, P < 0.001

図1 核酸アナログ薬中止後の、ALT値およびHBV DNA量の最高値と平均値の関連

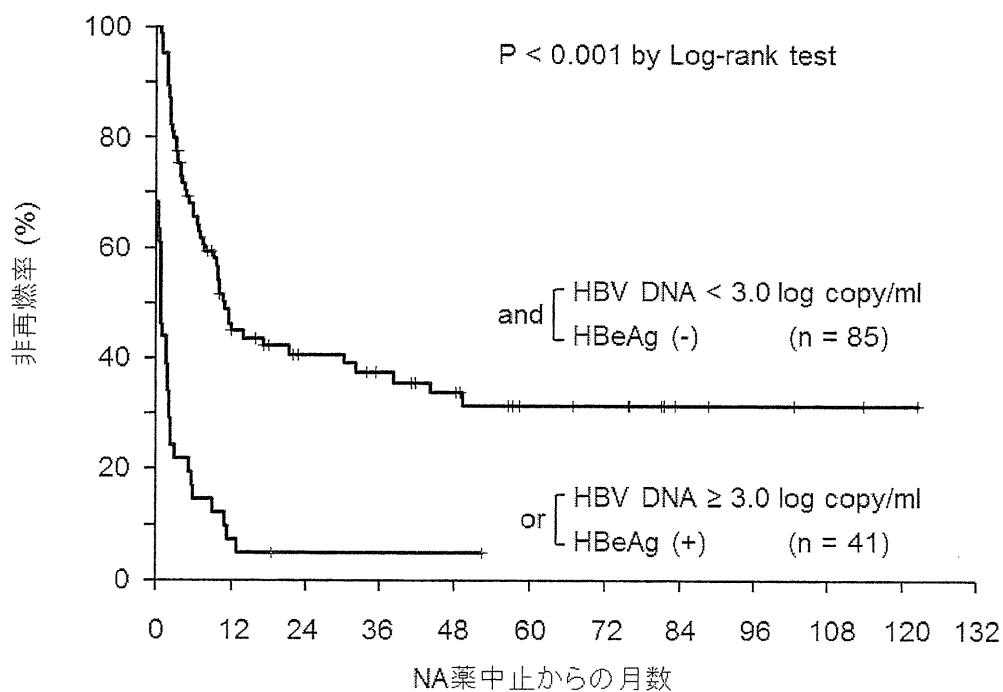


図2 NA薬中止後の肝炎非再燃率の比較

中止時 HBs抗原量		スコア	中止時 HBコア関連抗原量	スコア
1.9 log IU/ml未満	(80 IU/ml未満)	0	3.0 log U/ml未満	0
1.9~2.9 log IU/ml	(80~800 IU/ml)	1	3.0~4.0 log U/ml	1
2.9 log IU/ml以上	(800 IU/ml以上)	2	4.0 log U/ml以上	2

表1 核酸アナログ薬中止時のHBs抗原量とHBコア関連抗原量のスコア化

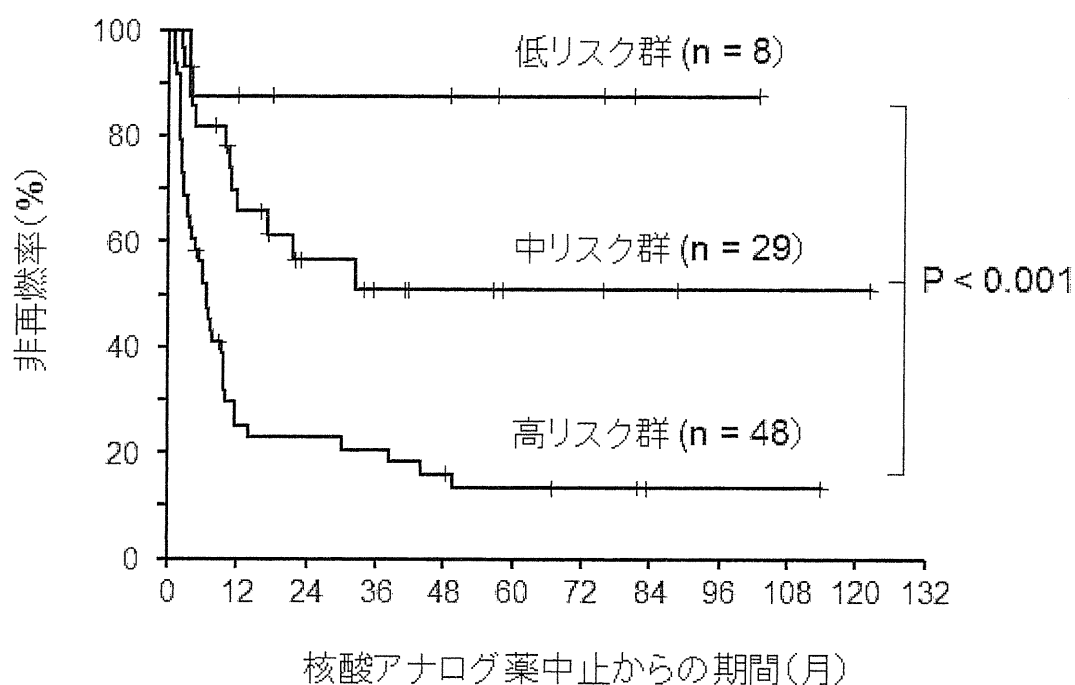


図3 各リスク群における核酸アナログ薬中止後の非再燃率の比較  
(後向き検討)

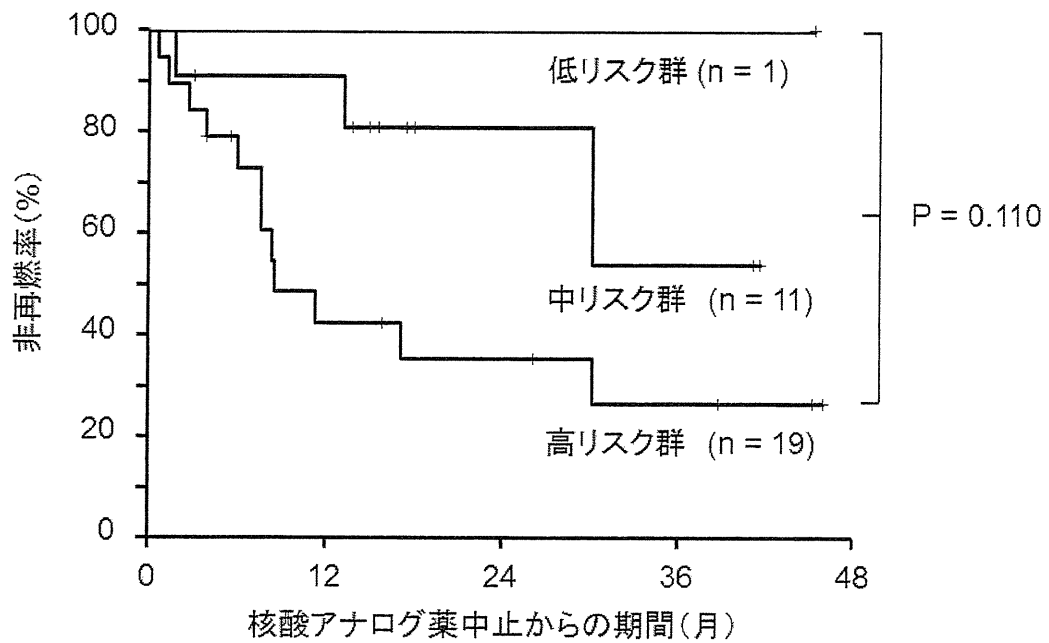


図4 各リスク群における核酸アナログ薬中止後の非再燃率の比較 (前向き検討)

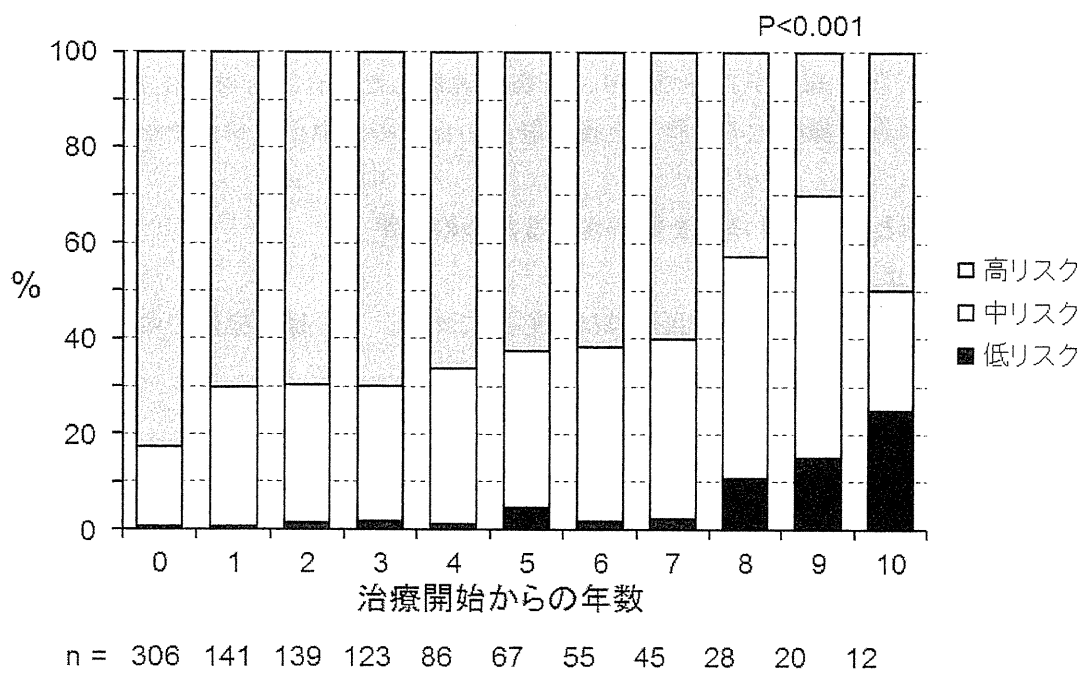


図5 核酸アナログ薬投与中の肝炎再燃リスク群比率の推移

表2 核酸アナログ薬中止に伴うリスク回避のための指針 2012

### I. 本指針の目指すもの

B型慢性肝炎の核酸アナログ薬治療において、同薬の中止により drug free を目指すことは重要な治療目標の一つである。しかし、同薬の中止によりしばしば肝炎が再燃し、時に重症化することがある。このため、中止に際してはその危険性に十分配慮する必要がある。

核酸アナログ薬治療は HBs 抗原の陰性化を目標とするが、必ずしも容易ではない。このため、HBs 抗原が陰性化しなくても治療の中止を考慮する場合がある。本指針は、このような状況下で核酸アナログ薬を中止し、最終的に非活動性キャリアの状態 (ALT < 30 IU/L かつ血中 HBV DNA < 4.0 log copies/ml) に落ち着くことを目標として作成した。

核酸アナログ薬の中止と継続のどちらが生命予後や肝発癌に対して有利かは現在のところ明らかではない。このため、本指針は様々な理由により中止を検討する必要がある場合の参考になるよう定めた。この際、中止成功の可能性が高い症例を見いだすことや逆に治療を継続すべき症例を明らかにすること、さらに、中止後の経過観察の指標を設定することにより、核酸アナログ薬中止に伴うリスクを極力回避することを目指した。

### II. 肝炎再燃に伴う重症化のリスクを回避するための必要条件

重症化のリスクをあらかじめ想定し、これを回避するため、以下を中止の必要条件とした。

1. 核酸アナログ薬中止後には肝炎再燃が高頻度にみられ、時に重症化する危険性があることを主治医、患者共に十分理解している。
2. 中止後の経過観察が可能であり、再燃しても適切な対処が可能である。(専門医が関与することが推奨される。)
3. 肝線維化が軽度で肝予備能が良好であり、肝炎が再燃した場合でも重症化しにくい症例である。(肝硬変やこれに近い線維化の進行した慢性肝炎の症例では中止すべきでない。)

### III. HBV 増殖能の評価と再燃のリスクを低下させるための条件

#### 1. 核酸アナログ薬中止の必要条件

HBV 増殖能が高い症例では中止後の再燃はほぼ必発である。このような症例で中止を行わないことが肝要であり、このための必要条件を以下に示す。

中止の必要条件
◇ 中止時、血中 HBV DNA (リアルタイム PCR 法) が陰性。
◇ 中止時、血中 HBe 抗原が陰性。

#### 2. 核酸アナログ薬治療期間の条件

核酸アナログ薬治療期間が短いと再燃しやすいため、以下の条件を満たすことが望ましい。

治療期間の条件
◇ 核酸アナログ薬投与開始後 2 年以上経過している。

### 3. ウイルス抗原量のスコア化による再燃の危険性の評価

中止の必要条件（中止時 HBV DNA 陰性かつ HBe 抗原陰性）を満たす症例について、中止時の HBs 抗原量と HB コア関連抗原量をスコア化し、合計スコアから再燃のリスクを以下の 3 群に分けて予測することが可能である。この予測リスクを参考に中止の可否を決定することにより再燃のリスクを低下させることを目指す。

中止時 HBs 抗原量	スコア	中止時 HB コア関連抗原量	スコア
1.9 log IU/ml 未満 (80 IU/ml 未満)	0	3.0 log U/ml 未満	0
1.9~2.9 log IU/ml (80~800 IU/ml)	1	3.0~4.0 log U/ml	1
2.9 log IU/ml 以上 (800 IU/ml 以上)	2	4.0 log U/ml 以上	2

再燃リスク	総スコア	予測成功率	評価
低リスク群	0	80-90%	中止を考慮しても良い群。ただし、低リスク群でも肝炎再燃症例が存在するため、再燃に対する注意は必須である。
中リスク群	1-2	約 50%	状況によって中止を考慮しても良い群。この群では、中止の条件や方法を今後さらに検討する必要がある。
高リスク群	3-4	10-20%	治療の継続が推奨される群。ただし、35 歳未満では中止成功例が比較的高く 30-40%である。

### IV. 中止後の経過観察方法と再治療開始の条件

- 核酸アナログ薬中止後は定期的に HBV DNA（リアルタイム PCR 法）と ALT を測定し、HBV の再増殖とこれに伴う肝炎再燃に注意を払う。
- 中止後の再燃は、中止直後から 1 年以内が多く、その後徐々に減少し、3 年目以降はまれになる。このため、特に中止直後は再燃に対する注意が必要である。具体的には、中止後 16 週までは 2 週毎、その後は 4 週毎の血液検査による経過観察が望ましい。
- 中止が成功し、最終的に非活動性キャリア状態に落ち着く症例においても、約 2/3 では一過性の ALT または HBV DNA の異常値が出現する。このため、中止後の経過観察で ALT または HBV DNA の異常値が出現しても、軽度の上昇であれば再治療を行わずに経過をみる事が可能である。ただし、以下の条件では、最終的に非活動性キャリア状態に落ち着く可能性は低く、核酸アナログ薬による再治療を考慮する。

核酸アナログ薬の再投与を考慮する条件
◇ 中止後 ALT $\geq$ 80 IU/L または HBV DNA $\geq$ 5.8 log copies/ml となる場合

### V. 注意点と今後の課題

- 患者の状況は個々に異なる。また、中止の目的や意義も個々に異なるため、実際に中止するか否かの判断は、これらの条件を考慮し主治医が行う。また、中止を考慮する場合は肝臓専門医に相談することが推奨される。
- 核酸アナログ薬中止後に肝炎が再燃し再投与した場合、中止しなかった場合と比較し核酸アナロ

グ薬耐性株の出現頻度が増加するか否かについては不明である。

3. HBV キャリアでは非活動性キャリア期（HBV DNA が 4.0 log copy/ml 未満かつ ALT が 30 IU/L 未満）となってもまれに肝炎の再燃がみられるので、中止に成功してもキャリアとしての経過観察は継続する必要がある。また、肝発癌に関しても同様に経過観察が必要である。
4. 今後の検討課題としては、核酸アナログ薬中止基準の精度をさらに高めること、本指針で用いた基準を前向き検討で検証すること、インターフェロン併用によるシーケンシャル療法で核酸アナログ薬を積極的に中止しようとする方法の検討などが挙げられる。

## II. 分担研究報告書



# 厚生科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）

## 分担研究報告書

### 核酸アナログ中止を目指した sequential 療法の経過と今後の課題

研究分担者 鈴木義之 虎の門病院 肝臓科 医長

研究要旨：核酸アナログにより B 型慢性肝炎の治療法は大きな転機を迎え、インターフェロンに代わり第一選択薬として広く使用されるようになって 10 年以上が経過した。第一世代のラミブジンの時代と違い 2006 年にエンテカビルが認可されてからは、耐性ウイルスによる肝炎の再燃もほとんど出現しない時代となった。しかしながら、長期投与が原則であり HBs 抗原を陰性化させる術がない本薬剤は安全に中止する基準がなく、本研究班の中止指針に従って中止を試みるのが唯一の方法であると考えられる。我々は昨年度までに積極的に中止していく方法として新たにインターフェロン (IFN) をしばらく併用した後に漸次投薬を中止していく sequential 治療につき報告してきた。今年度は当初開始した 14 例全例が drug free となり 1 年を経過した現時点での経過と、中止後の再燃に関わる因子の検討を行ったので報告する。

#### A. 研究目的

21 世紀に入り核酸アナログ製剤が保険認可されたことで B 型慢性肝疾患に対する治療は大きな変貌を遂げ、予後の向上に多大な貢献をしたことはだれもが認める事実である。厚生労働省班会議におけるガイドラインでも B 型慢性肝疾患患者の治療において核酸アナログ製剤は 35 歳以上の症例では第一選択となり、臨床の場で最も使用されている薬剤である。しかしながら長期投与が原則である本薬剤を中止する手段や指標となる検査で確立されたものは未だ見出せていない。このため長期化する核酸アナログ治療をいかに安全かつ効率よく、中止するかを目標に本研究班では新たな指針が策定されてきた。

一方で、中止を目標とした IFN を用いた Sequential 治療が試みられある程度の方向性が出てきており、昨年度までにほうこくしてきた。しかしながら、一部に再燃をきたし、再治療を余儀なくされる症例が存在することも事実である。今年度は Sequential を行った症例の経過を検討することで、より安全に中止し得る症

例を見出すことを目標とした。

#### B. 研究方法

当院では 2009 年 7 月より核酸アナログ製剤の中止を目的として sequential therapy を導入している。既報の如く核酸アナログ投与中の患者に対して 1 ヶ月間 IFN を併用後、核酸アナログを中止し、その後 IFN 単独投与を 5 か月継続しすべての薬剤を中止する。本療法導入の条件は核酸アナログ投与中、HBe 抗原は陰性で、肝酵素の正常化を維持し、HBV-DNA が感度以下 (2.1log copy/ml 未満) もしくは HBcrAg が感度以下 (3.0log U/ml 未満) を達成している患者とした。これまでに 14 症例に導入し、全例が IFN 投与を終了し経過観察期間 (drug free) に入っている。本研究班の指針に従い再燃と判断された場合は同意を得た上で速やかに再治療を導入している。

(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上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。本研究の遂行にあたっては、必要な申請を行い当院の倫理規定を遵守した。

### C. 研究結果

Sequential治療導入症例の背景は表1に示すように男性12例(86%)、sequential therapy導入のためのIFN開始時年齢43.5歳(34歳~60歳)、使用していた核酸アナログはlamivudine10例、entecavir4例、投与期間は77.5か月(20~123)、genotypeはBが2例でCが12例であった。治療終了後のdrug free期間は中央値18か月(13~22)である。経過中のALTは治療終了後に一過性に上昇する症例も認められるもののその後は沈静化するケースがほとんどであったが、その後の再燃で再治療を導入した症例が3例認められた。図にIFN終了後からdrug free 18か月までのHBV-DNAとaltの経過を示した。図に示すようにALTは12か月目の安定化率100%という数字であったがDNAは感度以下を維持できている症例は少なく治療域である4.0以上になる症例が25%近く認められている。2)。最終観察時における治療効果は、再治療を導入した3例は異常値と判定し、ALT正常化率78.5%(11/14)、HBV-DNAは3.5 log copy/ml以下36%(5/14)、3.6~5.0以下43%(6/14)、5.1以上21%(3/14)と肝酵素は抑えられているものウイルスが増加する症例が目立った。また、経過中HBcrAgが3.6以下の症例からは1例の再燃があったものの再治療にはならず、再治療となった3例はHBcrAgが5.9が1例と6.8<が2例であった。この3例は核酸アナログ治療期間が31, 38, 55か月と他の症例に比して短い傾向が認められた。表2に単純中止例との比較を示

した。表に示すように、再燃率、再治療率ともsequential併用例のほうが低く有効な治療法であることが示された。

また、本療法導入後にHBs抗原の消失が認められ、治療終了後もHBs抗体のtiterは上昇している一例を経験した。症例は53歳の男性、lamivudine開始時の肝生検ではF3/A2、AST/ALTは191/254と高値を示し、HBV-DNAも7.5log copy/mlと高ウイルス量を示していた。投与123か月目にsequential therapyを開始したが、開始時のHBV-DNAは2.9log copy/ml、HBcrAgは3.0log U/ml未満であり、12週目にHBs抗原が消失し、16週目にはHBs抗体が出現した。

### D. 考察

第一世代の核酸アナログであるLMVは耐性ウイルスの出現率が高く第一選択となりえなくなっているのが現状である。我々は、かつてLMV投与において経年的に肝生検を行いその組織学的改善度につき報告してきた。その中でも述べたように、抗ウイルス剤投与により肝炎の鎮静化を持続することができれば、肝臓の線維化についても改善が認められることを示した。

また耐性ウイルスについての問題であるが、長期化する核酸アナログ投与においては特に第一世代のLMVではその頻度は高く年とともに増加している。このような耐性ウイルスの出現を来さないためにも核酸アナログを中止する方法が期待される場所である。これまでに我々は、過去に中止した症例の予後の検討を行い報告してきた。その結果、HBV-DNAの陰性化が得られても核酸アナログ中止により肝炎が再燃し再投与を行わざるを得ない症例が多く存在することが明らかとなった。指標となる検査については、感度の点からも今後更なる検討が必要であると考えられる。

そのため積極的な試みとして当科では、sequential therapyを開始しているが、治療終

了後1年の経過では抗ウイルス効果の持続は十分とはいえないもののALT正常化率は高く、特にIFN開始時のHBcrAgが低値の症例において良好な結果が得られ、有用な治療法であることが示された。特に核酸アナログ長期投与症例において良好な結果が得られ、有用な治療法であることが示された。

### E. 結論

核酸アナログ中止可能症例の選別には今後も更なる検討が必要である。sequential therapyは今後の経過を十分に観察し、再燃率、再発率につき検討する必要があるが本疾患に対する核酸アナログ中止を目指した治療の選択枝となりえることが示された。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Suzuki F et al : The efficacy of switching to entecavir monotherapy in Japanese lamivudine-pretreated patients. Journal of Gastroenterology and Hepatology 2010;25(5):892-8
- 2) Hosaka T, et al. : HBcrAg is a predictor of post-treatment recurrence of hepatocellular carcinoma during antiviral therapy. Liver Int. 2010;30(10):1461-70.
- 3) Hashimoto Y, et al : Clinical and virological effects of long-term (over 5 years) lamivudine therapy Journal of Medical Virology 2010; 82(4): 684-91

#### 2. 学会発表

- 1) パネルディスカッション6: ウイルス性肝疾患治療ガイドラインの妥当性

第96会日本消化器病学会総会 新潟  
2010.4.23

2) B型慢性肝疾患に対する核酸アナログ治療中止の検討 第46回日本肝臓学会総会 山形  
2010.5.27

3) 核酸アナログ治療中止を目指した sequential therapy の有用性 第47回日本肝臓学会総会 東京  
2011.6.2

### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1. IFN sequential療法 14症例の背景

	核酸アナログ開始時	IFN開始時
年齢(歳)	36.5 (25-57)	43.5 (34-60)
男性	12例(85.7%)	12例(85.7%)
AST (IU/L)	97.5 (29-1356)	19.5 (15-26)
ALT (IU/L)	192 (32-2412)	16.5 (12-26)
HBe抗原陽性	3例(21.4%)	0例(0%)
HBV DNA (log copy/ml)	7.4 (3.0-8.1)	2.1> (検出せず-2.9)
HBV genotype	B; 2例(14.3%), C; 12例(85.7%)	
核酸アナログの種類	Lamivudine: 10例 Entecavir: 4例	

図 IFN sequential療法中のHBV-DNAとALTの安定化率

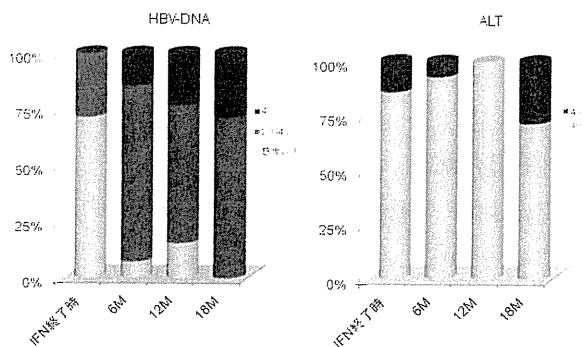


表2. 核酸アナログ中止例の経過

	再燃率	再治療率 (核酸アナログ再投与のみ)
単純中止例 62例	68% 42例	52% 32例
Sequential併用例 14例	29% 4例	21% 3例

# 厚生科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）

## 分担研究報告書

### B 型慢性肝炎患者における核酸アナログ中止症例の検討 ～中止後長期観察例をふまえて～

研究分担者 新海 登 名古屋市立大学医学研究科 臨床研究医

研究要旨：当研究班において、核酸アナログの中止の指標が報告された(Matsumoto et al. Hepatol Res. 2011)。当院におけるB型慢性肝炎の核酸アナログ中止症例を当研究班の中止の指標にて再評価し、また長期経過観察した。観察期間は再燃例 87ヶ月(23～121)、非再燃例 55ヶ月(6～121)であった。観察期間は再燃例 87ヶ月(23～121)、非再燃例 55ヶ月(6～121)であった。中止基準のgroup 2以下にした症例は中止後の肝炎の非再燃が期待できた。最初のNA中止再燃時はgroup3でその後NA再投与して中止時にgroup 2であったものは非再燃になり、group3のままのもの3例中2例は再燃した。長期に観察するとHBcrAgやHBsAgの陰性化を認める症例があった。中止基準は妥当で、長期的な予後も期待された。

#### A. 研究目的

これまでに我々は核酸アナログの中止後の肝炎再燃の予測に HBcrAg が有用であることを報告した(Hepatol Res. 2006)。その後、厚生省研究班によりHBcrAgとHBsAgとを用いた核酸アナログの中止の指標が報告された。そこで当院におけるB型慢性肝炎の核酸アナログ中止症例を当研究班の中止の指標にて再評価し、また長期経過観察した。

#### B. 研究方法

当院において過去10年間にB型慢性肝炎にたいしてラミブジン(LVD)が84例、エンテカビル(ETV)が117例に初期投与されていた。

当院でHBe抗原が陰性化し、HBV DNAがTMA、アンプリコア、リアルタイムPCRのいずれかで6ヶ月以上検出感度未満になったあと核酸アナログ投与を中止した、B型慢性肝炎患者24人のべ31人(再燃例のべ18例 非再燃例13例)、(男性17例 女性7例：HBV genotype A 2例 B<sub>j</sub> 2例 C 18例 未測定2例、核酸アナログ(NA;LVD 22例、ETV 9例)中止時のHBVリアルタイムPCRとHBcrAg、HBsAgを測定し、研究班のHBcrAgとHBsAgのスコア化によりgroup別(group1;

HBcrAg<3logIU/ml and HBsAg <1.9logIU/ml, group2; 1, 3 以外, group3; HBcrAg>4logIU/ml or HBsAg >2.9logIU/ml)に分けた。肝炎の再燃の定義は研究班に依った。

(倫理面への配慮)

患者からは書面上で同意書を取得している。

#### C. 研究結果

NA中止症例の性別、HBVゲノタイプ、投与したNA、NA投与時の年齢、ALT、HBe抗原陽性率、HBV DNA、HBcrAg、HBsAg、に関して再燃例、非再燃例に有意な差は無かった。観察期間は再燃例87ヶ月(23～121)、非再燃例55ヶ月(6～121)であった(図1)。再燃は中止後5ヶ月(2～140)で観察された。

1)核酸アナログを中止した症例はのべ31例で中止時点のgroupの内訳はgroup 1 2例(6%) group 2 11例(36%) group3 18例(58%)であった。中止時のgroupを再燃、非再燃で分けると、再燃例では(group2: 3例、3: 15例)、非再燃例(group1: 2例、2: 10例、3: 2例)であった(図2, 3)。

2)再燃例の再燃時期は14/18例で1年以内に再燃していた。