

201125018A (1/2)

分冊1

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23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 熊田 博光

平成24（2012）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
〃	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
〃	日浅陽一	愛媛大学大学院先端病態制御内科学講座	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

- 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 ..... 1  
熊田 博光

## II. 共同研究報告書

1. IL-28B minor allele 症例の Peg・IFN+Ribavirin 併用療法の治療効果  
に関する研究 .....17  
竹原 徹郎
2. HCV genotype 2a,2b における Peg・IFN+Ribavirin 併用療法の再治療効果  
に関する研究 .....23  
茶山 一彰
3. 肝硬変症例の脾摘または肝動脈塞栓術後の IFN (Ribavirin 併用療法含む) の  
治療効果に関する研究 .....30  
清家 正隆
4. HBV genotype A の慢性肝炎の治療効果に関する研究 .....33  
熊田 博光
5. 非代償性肝硬変に対する核酸アナログ製剤の治療効果に関する研究 .....36  
森脇 久隆

## III. 分担研究報告

1. 透析中 C 型肝炎に対する PEG-IFN $\alpha$  2a 治療の検討に関する研究 .....39  
桶谷 眞
2. IFN $\beta$ /RBV 治療時の ITPA genotype と血小板数変動についての検討  
に関する研究 .....43  
野村 秀幸
3. リバビリンによる抗 HCV 作用機序に関する研究 .....46  
日浅 陽一
4. ALT 持続正常 1b 型 HCV キャリアーの病態と Core 領域のアミノ酸置換  
に関する検討に関する研究 .....49  
岡上 武
5. C 型肝炎からの肝発癌リスク因子の解析に関する研究 .....55  
泉 並木
6. DFPP 併用治療が免疫細胞に与える影響に関する研究 .....58  
上野 義之
7. C 型慢性肝炎における ARFI による非侵襲的肝線維化評価に関する研究 .....60  
吉岡健太郎

8. B型慢性肝炎のインターフェロン治療効果とウイルス因子に関する研究 .....	64
	四柳 宏
9. ADV および ETV に対する耐性出現とその後の治療効果に関する研究 .....	67
	豊田 成司
10. B型肝炎の自然経過例における HBs 抗原消失の予測に関する研究 .....	70
	田中 榮司
11. HBV、潜在性 HBV、HCV 相互作用の検討に関する研究 .....	73
	向坂彰太郎
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	77
V. 研究成果の刊行物・別刷 .....	97

# 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 23 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長

研究要旨;平成 23 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、Peg-IFN+Ribavirin+Telaprevir 3 剤併用療法的位置付けを明確にするとともに治療の中止基準も治療法別に作成した。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  $\alpha$  2b+Ribavirin+Telaprevir 24 週間投与とした。しかし、Telaprevir は、強い貧血作用、皮膚症状、尿酸値とクレアチニン値の上昇があることから Stevens-Johnson 症候群、薬剤性過敏症候群等の重篤な皮膚障害が発現することもあり、皮膚科医との連携のもとで使用し、これら重篤な皮膚障害の発現した場合には 3 剤すべてを直ちに中止する。なお、皮膚症状発現時は早期に適切な処置を行い、皮膚科医との連携のもとでリスク&ベネフィットの観点から治療方針を決定し必要に応じて経口ステロイド剤等の投与も考慮する。3 剤併用療法では、投与初期(1-7 日間以内)より尿酸値、及びクレアチニンの上昇する症例が存在することから、尿酸値が異常値になった場合、早期に高尿酸血症治療剤の投与が必要である。一方、3 剤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  $\beta$  +RBV 併用療法を選択することとした。再治療ガイドラインは Genotype 1 は、IFN 療法 (Peg 製剤、Ribavirin との併用含む) 再燃例への再投与は、ウイルス排除率が 88%と高率であったことから 3 剤併用療法の 24 週間とした。Genotype 2 は、PEG-IFN  $\alpha$  または  $\beta$  + Ribavirin の 36 週間投与とした。現在、治癒目的で IFN 療法 (Peg 製剤、Ribavirin との併用含む) を治療中の場合は、Genotype 1・高ウイルス量症例で IFN 再燃・無効例への再投与は、IFN ( $\alpha$  または  $\beta$ ) + Ribavirin 併用療法で治療後 12 週以内に HCV RNA が陰性化している症例は 48 週間投与を完遂することが、治療の基本とした。一方、IFN ( $\alpha$  または  $\beta$ ) + Ribavirin 併用療法で治療後 13 週以降に HCV RNA が陰性化している症例、あるいは HCV RNA が陰性化していない症例は副作用を考慮して 3 剤併用療法への切替も選択肢のひとつであるとした。3 剤併用療法の場合は、治療開始 12 週後に HCV RNA が陰性化しない症例は治療を中止する。また、治療期間中に HCV RNA が 2 回連続して HCV RNA の最低値から 2 Log IU/mL を超えて増加した場合は治療を中止する。Peg-IFN  $\alpha$  または  $\beta$  + Ribavirin 2 剤併用療法の場合 Peg-IFN  $\alpha$  2b+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 2 Log IU/mL 以下に低下がなく HCV RNA が陽性で 36 週までに陰性化がなくなかつ ALT・AST が正常化しない症例は 36 週で治療を中止する。しかし、投与開始 12 週後に HCV RNA 量が前値の 2 Log IU/mL 以下に低下し、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 値正常化維持を期待する。IFN 単独投与の場合進展予防(発癌予防)の治療で、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効果が期待出来ないため治療を中止することとした。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 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を長期投与あるいは核酸アナログと IFN を使用し、HBs 抗原陰性化を目指す。35 歳未満では、e 抗原陽性症例の第一選択は、Peg-IFN  $\alpha$  2a (48 週) または IFN 長期投与 (24 ~ 48 週) とし、e 抗原陰性症例も Peg-IFN  $\alpha$  2a (48 週) が、認可されたことから第一選択とした。35 歳以上では第一選択は、Entecavir とした。Lamivudine 及び Entecavir 耐性株に対しては、Lamivudine+Adefovir 併用療法を基本とするが、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  $\geq$  31 IU/L の症例は Entecavir+Adefovir 併用療法も選択肢のひとつとし、いずれの薬剤にも耐性株が出現した場合は、Tenofovir も選択肢とした。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 23 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共同研究として行い、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

##### (1) C 型慢性肝炎初回治療(表 1)

C 型慢性肝炎に対する初回投与のガイドラインは平成 23 年度は、プロテアーゼ阻害剤が使用開始となり(表.1)は、Genotype 1・高ウイルス量症例のみ標準投与法が変更され Peg-IFN  $\alpha$  2b+Ribavirin 24 週+Telaprevir 12 週間併用投与となる。

Genotype 1・高ウイルス量症例では、治療効果に寄与する宿主側の因子である IL28B の遺伝子及び ウイルス側の因子である遺伝子変異 (ISDR 及び Core 領域 aa70) 等を参考にして、治療の開始を決定するのが望ましい。年齢、Hb 値、性別を考慮して、Telaprevir 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。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、高齢者などの副作用出現のリスクが高い症例に対しては IFN  $\beta$  + Ribavirin 併用療法を選択することが望ましい。として慎重に新しい治療法を行うことを明記した。

一方、Genotype 2 の高ウイルス量症例は、Peg-IFN  $\alpha$  2a or 2b+Ribavirin 併用療法、IFN  $\beta$  + 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で 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  $\alpha$  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  $\alpha$  2a の 24 週から 48 週間投与が標準投与方法とした。

Genotype1・高ウイルス量症例で Peg-IFN  $\alpha$  2b + Ribavirin + Telaprevir 併用療法の適応(注意事項)

##### (表.2)

1. Peg-IFN  $\alpha$  2b + Ribavirin + Telaprevir 3 剤併用療法では、IFN+Ribavirin 2 剤併用治療に比べ重度の貧血の発現する傾向があることから注意を要する。貧血への対応は、Hb の絶対値及び減少量の両方を考慮した Ribavirin の減量を基本とする。貧血のリスクは高齢者、Hb 量低値、女性例において高いことから、これらの 3 剤併用療法非適応例と予測される場合 Genotype1・高ウイルス量の初回治療例では、Peg-IFN  $\alpha$  または IFN  $\beta$  + Ribavirin 併用療法を選択することが望ましい。



2. Peg-IFN $\alpha$  2b+Ribavirin +Telaprevir3 剤併用療法では、Stevens-Johnson 症候群、薬剤性過敏症症候群等の重篤な皮膚障害が発現するおそれがあることから皮膚科医との連携のもとで使用し、これら重篤な皮膚障害の発現した場合には3剤すべてを直ちに中止する。なお、皮膚症状発現時は早期に適切な処置を行い、皮膚科医との連携のもとでリスク&ベネフィットの観点から治療方針を決定し必要に応じて経口ステロイド剤等の投与も考慮する。

3. Peg-IFN $\alpha$  2b+Ribavirin +Telaprevir3 剤併用療法では、投与初期(1-7 日間以内)より

尿酸値、及びクレアチニンの上昇する症例が存在することから、尿酸値が異常値になった場合、早期に高尿酸血症治療剤の投与が必要である。

Peg-IFN $\alpha$  2b+Ribavirin+Telaprevir 3 剤併用療法のヘモグロビン値からみた開始時の両薬剤の減量の目安(表 3)

Hb値からみた Ribavirin および Telaprevir の開始使用量はあくまでも臨床試験からの推定量であって、年齢、体重などを考慮して専門医が判断し決定する必要がある。

開始時 Hb 値が、14.0 以上は、Ribavirin, Telaprevir (2250mg)ともに通常用量

13.0-14.0 未満は、女性のみ Ribavirin を 200mg, Telaprevir 1500mg とし、ともに減量する。

12.0-13.0 未満は、男女ともに減量とし、Ribavirin を 200mg, Telaprevir 1500mg とする。

12.0 未満については、3 剤併用療法の安全性は保たれていない。

Genotype1・高ウイルス量症例の初回治療で Telaprevir を含む 3 剤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 Core aa70) からみた治療適応(表 4.)

1. *IL28B* の遺伝子 rs8099917 が TT の症例は、Telaprevir を含む 3 剤併用療法の治療効果が高いことから 3 剤併用療法が治療の基本である。なお、治療開始時の年齢、Hb 値、性別等から Telaprevir を含む 3 剤併用療法が困難と予測される場合は、Peg-IFN $\alpha$  または IFN

$\beta$  +Ribavirin 併用療法の選択を考慮する。

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 Telaprevir を含む 3 剤併用療法の行なうのも選択肢のひとつである。

C 型慢性肝炎に対する再治療のガイドライン(表 5.)

平成 24 年の C 型慢性肝炎に対する再治療ガイドラインは、HCV genotype 1 は、高ウイルス量・低ウイルス量ともに、Peg-IFN $\alpha$  2b+Ribavirin(24 週間)+Telaprevir (12 週間)併用療法とする。HCV genotype 2 は、Peg-IFN $\alpha$  2b+Ribavirin(36 週間)または Peg-IFN $\alpha$  2a+Ribavirin(36 週間)または IFN $\beta$  +Ribavirin (36 週間)を基本とする。

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(表 6.)

1.Genotype1 で IFN 療法 (Peg 製剤、Ribavirin との併用含む) 再燃例への再投与は、Peg-IFN $\alpha$  2b+Ribavirin +Telaprevir3 剤併用療法の 24 週間 (T12/PR24) の治療効果が極めて高い(治癒率 88%)ことから、T12/PR24 の投与を基本とする。

2.Genotype1 で IFN 療法 (Peg 製剤、Ribavirin との併用含む) 無効例への再投与は、前治療で 12 週後に HCV RNA 量が前値の 2 Log IU/mL 以下に低下した症例には宿主側及びウイルス側因子を考慮して 3 剤併用療法の治療期間を 48 週間 (T12/PR48) にすることも選択肢のひとつである。しかし前治療で 12 週後に HCV RNA 量が前値の 2 Log IU/mL 以下に低下しなかった症例では Peg-IFN $\alpha$  2b+Ribavirin +Telaprevir3 剤併用療法の効果が低いことから次世代治療を待つことが望ましい。

3.Genotype1 症例にて、Hb 値を考慮して Telaprevir を含む 3 剤併用療法を行うことが困難と予測される場合は、Peg-IFN $\alpha$  または IFN $\beta$  +Ribavirin 併用療法 72 週間を選択することが望ましい。

4.Genotype2 で IFN 再燃・無効例への再投与は、IFN+Ribavirin 併用療法 36 週間投与が基本である。

5.うつ病・うつ状態など IFN $\alpha$  が不適応および、Peg-IFN $\alpha$  + Ribavirin 併用療法でうつ状態が出現した症例に対しては IFN $\beta$  +Ribavirin 併用療法を選択する。



現在、治癒目的で IFN 療法 (Peg 製剤、Ribavirin との併用含む) にて再治療中の患者に対する治療法の選択 (表 7)

1. Genotype 1・高ウイルス量症例で IFN 再燃・無効例への再投与は、IFN ( $\alpha$  または  $\beta$ ) + Ribavirin 併用療法で治療後 12 週以内に HCV RNA が陰性化している症例は 48 週間投与を完遂することが、治療の基本である。また、治療期間、HCV RNA の陰性化状況等に応じて Telaprevir を含む 3 剤併用療法への切替も選択肢のひとつである。

2. Genotype 1・高ウイルス量症例で IFN 再燃・無効例への再投与は、IFN ( $\alpha$  または  $\beta$ ) + Ribavirin 併用療法で治療後 13 週以降に HCV RNA が陰性化している症例、あるいは HCV RNA が陰性化していない症例は副作用を考慮して Telaprevir を含む 3 剤併用療法への切替も選択肢のひとつである。

#### 進展予防(発癌予防)の治療 (表 8)

1. Telaprevir を含む 3 剤併用療法および 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- $\alpha$  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  $\alpha$  2a 製剤を使用する場合は 90  $\mu$  g/日を 1 回/1~2 週を使用する。

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  $\leq$  30 IU/L に control する。

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 (表 9) 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 10)

1. Peg-IFN  $\alpha$  2b + Ribavirin + Telaprevir 3 剤併用療法の場合

治療開始 12 週後に HCV RNA が陰性化しない症例は治療を中止する。また、治療期間中に HCV RNA が Breakthrough (2 回連続して HCV RNA の最低値から 2 Log IU/mL を超えて増加) した場合は治療を中止する。

2. Peg-IFN  $\alpha$  または  $\beta$  + Ribavirin 2 剤併用療法の場合 Peg-IFN  $\alpha$  2b + 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 2 Log IU/mL 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 週で治癒目的の治療は中止する。

しかし、投与開始 12 週後に HCV RNA 量が前値の 2 Log IU/mL 以下に低下し、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 値正常化維持を期待する。

3. IFN 単独投与の場合

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。

#### (2) B 型慢性肝炎の治療ガイドライン (表 11)

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ヵ月間併用後 5ヵ月間、あるいは核酸アナログ終了後連続して IFN を6ヵ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 12)

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 48 週の治療を標準投与とした。また、IFN- $\alpha$  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 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 13)

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 を第一選択としついで IFN 長期投与とした。7 log copies/mL 未満でも同様とした。

### 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 14)

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(HBV DNA 量が最低値より 1 log copies/mL 以上の上昇)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 15.16)

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 Peg-IFN  $\alpha$  2a(48 週間)あるいは IFN(24 週間~48 週間)を第一選択にすることが望ましい。

2. IFN 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。

3. 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  $\geq$ 31IU/L の症例は Entecavir+Adefovir 併用療法も選択肢のひとつとなる。

4. 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。

5. 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 3.0 Log U/mL 以下、HBsAg 1000 IU/mL 以下の症例に行うのが望ましい。

6. 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。

7. 抗ウイルス療法は、ALT 値が $\geq 31$  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 $< 31$  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。

8. 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 開始時には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 17)

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 量が上昇して重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(表 18)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

C型肝硬変に対する Peg-IFN+Ribavirin 2剤併用療法の位置付けを明確にした。

#### A) 治癒目的の IFN 療法(C 型肝硬変)(表 19)

1. C 型代償性肝硬変に対する治療法は治癒率を考慮して、PegIFN $\alpha$  + Ribavirin 併用療法を選択することが望ましい。

2. Genotype1 かつ高ウイルス量の C 型代償性肝硬変症例への PegIFN $\alpha$  + Ribavirin 併用療法の投与期間延長(72 週間投与)の基準として、投与開始 12 週後に HCV RNA 量が前値の 2 Log IU/mL 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。

3. Genotype1 かつ高ウイルス量症例以外で、投与前にうつ病・うつ状態や Hb 値低下などの副作用の出現が予測される症例に対しては、IFN 療法 (IFN $\beta$  : Feron あるいは IFN $\alpha$  : Sumiferon) 療法を選択することが望ましい。(なお、IFN $\alpha$  自己注射可能な症例は、QOL を考慮して在宅自己注射も可能である。)

#### B) 治癒目的の核酸アナログ治療(B 型肝硬変)(表 20)

1. HBV DNA 量が 3 log copies/mL 以上の状態が持続する場合は、ALT 値が 31 IU/L 未満でも核酸アナログ製剤の治療対象となる。

2. 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、一方、Lamivudine または Entecavir 耐性株出現例では Lamivudine + Adefovir 併用療法とする。

3. B 型肝硬変(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 型肝硬変で治癒目的の IFN 無効例には ALT、AFP 値の低下を目指し IFN (IFN $\alpha$  : Sumiferon) の少量長期療法を行う。(IFN 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。) または、ALT 値改善を目指し SNMC、UDCA などの肝庇護療法を行う。

2. B 型肝硬変および肝細胞癌治癒後の症例で HBV DNA 3 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。



## 肝硬変に対するガイドライン補足(表 21)

1. Peg-IFN  $\alpha$  + Ribavirin 併用療法が行えない C 型代償性肝硬変に対する IFN の単独療法は、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 (Ribavirin 併用療法を含む) 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 型肝硬変では、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を施行後 IFN (Ribavirin 併用を含む) 治療を行うことが可能である。

### 共同研究

研究班の共同研究として以下の 5 テーマについて担当班員を中心として全国の班員・班友の施設にて研究しデータを集積した。

#### ① IL-28B minor allele 症例の Peg-IFN+Ribavirin 併用療法の治療効果-竹原徹郎班員

Peg-IFN/RBV 併用療法を施行された IL28B minor allele を有する C 型慢性肝疾患 356 例(1 型高ウイルス量症例 293 例; 平均年齢:55.4  $\pm$  10.6 歳、2 型高ウイルス量症例 63 例; 平均年齢:53.7  $\pm$  13.3 歳)を対象とし、Peg-IFN/Ribavirin 併用療法の治療効果に関する因子を検討した。1 型高ウイルス量症例における検討では、著効率は 21.5%、無効率は 68.6%であり、2 型高ウイルス量症例の検討では著効率は 81.7%(RVR 41.3%)、無効率は 3.3%であった。1 型高ウイルス量症例における著効に寄与する因子の検討では、年齢と ISDR が有意な独立因子であった。治療期間中の HCV-RNA 陰性化に寄与する因子の検討では、年齢、HCV-RNA、Core70 が有意な独立因子であった。また、HCV-RNA 陰性化時期別著効率の検討では、minor allele 症例であっても、RVR 例で全例(4/4)、EVR 例で約 8 割、LVR 例で約 5 割に著効を認め、既報の major allele の治療効果とほぼ同等であった。

#### ② HCV genotype 2 の C 型慢性肝炎の Peg-interferon+

ribavirin 併用療法の再投与に関する研究-茶山一彰班員

genotype 2 の C 型慢性肝炎に対する Peg-interferon+ ribavirin 併用療法のウイルス学的治癒、sustained viral responder(SVR)が得られる率は 80-90%とされており、良好な治療効果が得られている。しかし、1 回の治療で SVR が得られない症例に関して、再治療を行った場合の治療成績はこれまで明らかにされていない。今回再治療を行った症例の治療成績と、治療効果に寄与する因子について検討を行った。再治療により 60%の症例が SVR となっていた。治療効果の予測因子は、IL28B 近傍の SNP の多型のみにおいて治療効果と有意な関連が見いだされ、他の因子との間には有意な関連が見出されなかった。また、genotype 2a と genotype 2b の症例の治療効果には差がみられなかった。さらに、2 回目の治療として Peg-interferon を alpha 2b から alpha 2a に変更しても、治療効果には特に差がみられなかった。治療因子としては再治療の治療期間は 1 回目治療よりも 18 週以上治療期間が長い症例で有意に SVR 率が高かった。従って、特に IL28B の SNP により治療効果が期待出来る症例に関しては、治療期間を延長し、再治療を行っていくべきであると考えられた。

③ 肝硬変症例の脾摘または肝動脈塞栓術後の IFN (Ribavirin 併用療法含む) の治療効果-清家正隆班員  
肝硬変症では、血小板数の低値など脾機能亢進症を合併しているため、IFN 治療の導入が困難である。そのため、IFN 導入には脾臓摘出術(以下脾摘)や部分的脾動脈塞栓療法(以下 PSE)を併用し、血小板数や肝機能を改善させうえて、IFN 導入することが行われている。班研究参加施設から症例を集積し、脾摘併用 IFN および PSE 併用 IFN の安全性、効果および問題点を解析した。全症例数は 164 症例で、投与中や詳細不明、少量長期症例 15 症例を除いた 149 例で検討した。脾摘併用 IFN、PSE 併用 IFN 症例の比較では、脾摘群で年齢が若かった。背景肝に差はなかったが、脾摘と PSE 前後による臨床検査所見では、脾摘群では PSE 群に比し、血小板数が有意に上昇し、Alb の低下もみられなかった。一方で両群の完遂率・中止率にも差はなかった。SVR 率では 1 型高ウイルス量群では両群に差がなく、others で PSE 併用群が有意に高値であった。合併症は両群に差はなか

った。治療後の発癌は高率であり、治療後の管理に留意する必要がある。1型高ウイルス量の治療成績は十分でないが、それ以外のothers群では高率にウイルス排除が期待できるため、推奨できると思われる。1型高ウイルス量群に対してはさらに工夫が必要である。

④HBV genotype A の治療効果-熊田博光研究代表  
2000年以降日本において全国の大都市を中心として増加傾向であるHBV genotype Aの慢性肝炎・肝硬変における抗ウイルス製剤: Interferon (IFN), Lamivudine (LAM), Entecavir (ETV)の治療効果の実態について調査・研究を行なった。対象は、慢性肝炎 101例内訳: IFN 3例、LMV 33例、ETV 25例であった。各治療法の背景で差を認めた因子は、年齢・HBe抗原陽性率・HBV DNA量であった。IFN治療では、年齢が若く、HBe抗原陽性が高率でHBV DNA量が高値であった。治療法別にみたHBs抗原陰性化率を見てみるとIFN治療が10年55%と他の治療法に比し有意( $P=0.036$ )に高率であった。IFN治療を施行した43例のHBV genotype Aの開始時の背景は、男性が40例(93%)と多く、家族歴なしが28例(63.6%)とHBe抗原陽性率は、93%と高率であった。IFN投与によりHBs抗原が陰性化した症例は、43例中11例(25.6%)であった。IFN治療開始時のALT値別にみたHBs抗原陰性化率は、最も導入例が多かった間歇投与方法では、開始時ALT値100 IU/L以上では、7/20(35%)であり、開始時99 IU/L以下は、2/16(12.5%)と有意差は認めなかったが、開始時にALT値が100 IU/L以上の症例の方が、HBs抗原陰性化率は高かった。結語 日本に蔓延し始めているHBV genotype Aの慢性肝炎の治療については、まだ確立された状況ではなかったが、今後HBV genotype Aの肝発癌抑制のためにも早急に慢性肝炎での最適な治療法の確立が望まれた。

⑤B型非代償性肝硬変に対し抗ウイルス療法の治療効果-森脇久隆班員

B型非代償性肝硬変に対し抗ウイルス療法を施行し、有効性と長期予後について検討した。B型非代償性肝硬変は110例であった。ChildB以上、AFP値1000未満の86例が解析可能症例であった。平均使用期間は46.1ヶ月(0.4-167.5ヶ月)、開始時に77例に腹水を認め、治療後を含めた肝癌合併は31例認めている。6ヶ月後の非代償症状を効果判定とし49例(61.3%)が有効と判断

された。開始時のChild-Pughスコアリングでは平均 $10.0 \pm 1.9$ 点であり、投与後は平均 $7.8 \pm 2.3$ 点まで改善を認めている。解析時の長期経過では59例の生存と27例の死亡(癌死10例および肝不全死15例、その他2例)であった。全体の長期予後としては1年生存率90.5%、3年生存率72.7%、5年生存率64.4%であった。今回の検討では、長期予後に寄与する因子を検討すると、抗ウイルス剤の治療効果が予後を改善する最も有意な因子であり、その他高度静脈瘤(F2以上)の存在、肝細胞癌の合併、高齢、抗ウイルス剤の反応性(2Log以上の改善)が予後に影響する因子と考えられた。

## II、個別研究

### (1)B型肝炎

四柳らは、インターフェロン治療で寛解に持ち込めない遺伝子型BのB型慢性肝炎の特徴を明らかにすることを目的に解析を行い、自然緩解するためにはプレコア遺伝子1896番の変異に加えてコアアミノ酸の置換が多くの箇所にあることが重要である可能性が示唆されたことを報告した。

豊田らは、ADVおよびETVに対する耐性出現とその後の治療効果を検討し、ADV耐性出現例にはLAM/ADV併用からETV/ADV併用へ変更することで良好な抗ウイルス効果が得られていたが、ETV耐性例ではLAMあるいはETVとADVの併用療法では抗ウイルス効果が不十分な例が多く、今後TDFなど従来の核酸アナログとは耐性部位が異なった薬剤を導入する必要性が示唆されたことを報告した。

田中らは、B型肝炎の自然経過例におけるHBs抗原消失の予測の研究を行い、年齢とHBsAg量の変化から約70%の精度で将来のHBsAgの消失を予測可能であり今後、核酸アナログ治療群の治療前と治療開始後の消失予測確率の変化を解析し、核酸アナログ薬のHBs抗原量減少効果について今後検討することとなった。

向坂らは、HBVとHCVの共感染における相互の影響に着目し、増殖抑制や変異の条件を解析することで将来的な抗ウイルス療法の一助とするために検討を行い、ウイルスの量や遺伝子配列、抗原と抗体の産生には差異がみられ、相互に影響を与えている可能性が示唆された。特にHCVはHBV増殖を抑制、HBVはHCV変

異に影響している可能性があると考えられたことを報告した。

## (2) C 型肝炎

桶谷らは、鹿児島県下の透析施設を対象に、HCV 抗体陽性透析患者の予後を調査し、HCV 抗体陽性者の3年間の死亡率は約 30%で、肝不全死は死因の 12%を占めたことを報告した。

野村らは、ITPA genotype は PEG-IFN/RBV 治療中の RBV (ribavirin) 関連貧血や血小板数減少との関連がみられことから研究し、治療前の血小板数が低値でも、ITPA genotype CC 群の患者に対する IFN  $\beta$  /RBV 治療は有用であると思われたことを報告した。

日浅らは、IFN- $\alpha$  による治療時に RBV 併用により末梢血 T 細胞の IFN 誘導遺伝子 (ISG) がより増強されることを見だし、内因性 IFN- $\beta$  の誘導は抗 HCV 治療の要となる可能性がある。また今後 RBV が直接誘導する IL-8 が、抗 HCV 治療に与える影響について明らかにしていく必要があると考えられることを報告した。

岡上らは、肝機能持続正常のキャリア HCV core aa 70 が wild で肝臓に脂肪蓄積がないことが独立した因子であり、また血清フェリチン低値も関与していた。また、IL28  $\beta$  が major allele 例は minor allele 例に比して、肝臓への脂肪蓄積が有意に軽度であったことを報告した。

泉らは、C 型肝炎からの肝発癌リスク因子の解析を行いインターフェロン投与によって SVR が得られなかった場合には、ALT を 40 IU/L 未満と AFP を 6.5 ng/mL 未満に低下させることが、肝発癌防止につながることを報告した。

上野らは、PEG-RBV の治療効果を向上させる試みとして濾過療法を施行し、免疫学的パラメーターとウイルス、宿主因子との関係を検討した。HCV 抗原の急速な減少やリンパ球のプロファイルの変化は、DFPP と PEG インターフェロン・リバビリン併用療法における免疫学的なパラメーターの改善に寄与していると報告した。

吉岡らは、C 型慢性肝炎の肝線維化 stage 診断における ARFI の有用性を明らかにするために、ARFI と肝組織線維化面積、肝線維化 Stage との関係を検討し、F3 以上と F4 の診断能についても ARFI は高い AUROC を示したことを報告した。

## D. 考察

### I、統一研究

平成 23 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、Peg-IFN+Ribavirin+Telaprevir 3 剤併用療法の位置付けを明確にしたガイドラインを作成した。昨年までは、HCV genotype 1b, C 型慢性肝炎に対する治療の主体であった Peg-IFN + Ribavirin の 2 剤から今年度は、さらにプロテアーゼ阻害剤 (Teleprevir) の 3 剤併用療法が主体となった。この治療は、貧血・皮膚症状・尿酸値の上昇・クレアチニン値の上昇の副作用を伴うことがあるため、肝臓専門医と皮膚科との連携において投与すべきことを盛り込んだ。今年度から全国で 3 剤併用療法が開始され C 型慢性肝炎の治療効果が高率となり、肝発癌抑制効果に繋がるものと思われた。

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癒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

B 型慢性肝炎では、HBs 抗原量・HBV 遺伝子プレコア・コアプロモーターの変異についても再度検証された。核酸アナログ製剤が長期にまた 3 剤使用できる状況において TDF など従来の核酸アナログとは耐性部位が異なった薬剤を導入する必要性が示唆され、今後核酸アナログ製剤の長期投与に伴う多剤耐性に対する治療法についても研究も必要と思われた。

C 型慢性肝炎では、ヒトゲノム・免疫・ウイルスの研究が更に進み無効例の絞込みも予測可能となった。

## 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。

今年度からは、全国で 3 剤併用療法が開始され C 型慢性肝炎の治療効果が高率となり、肝発癌抑制効果に繋がるものと思われた。

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) 芥田憲夫 鈴木文孝 熊田博光  
新規抗 HCV 療法を含めた難治要因の検討  
シンポジウム 第 97 回日本消化器病学会総会  
2011. 5. 13
- 2) 熊田博光  
B 型の最新治療・最新の治療に至る経緯・  
シンポジウム 第 97 回日本消化器病学会総会  
2011. 5. 13
- 3) 芥田憲夫 鈴木文孝 熊田博光  
HCV core アミノ酸置換が肝発癌・代謝要因に及ぼす影響  
シンポジウム 第 47 回肝臓学会総会  
2011. 6. 2
- 4) 鈴木文孝 池田健次 熊田博光  
B 型慢性肝炎に対する核酸アナログ製剤投与により

出現する多剤耐性ウイルスの遺伝子学的検討

ワークショップ 第 47 回肝臓学会総会 2011. 6. 2

5) 瀬崎ひとみ 鈴木文孝 熊田博光  
C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロンーリバビリンおよび新規抗 HCV 薬との併用療法の治療成績  
パネル 第 47 回肝臓学会総会 2011. 6. 3

6) 瀬崎ひとみ 鈴木文孝 熊田博光  
C 型肝炎に対する新規薬剤(プロテアーゼ阻害剤、NS5A 阻害剤)の治療効果  
シンポジウム 第 15 回日本肝臓学会大会 2011.10.21

## 2. 論文発表

- (1) Chayama K, Hayes CN, Yoshioka K, Moriwaki H, Okanoue T, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Toyoto J, Izumi N, Hiasa Y, Matsumoto A, Nomura H, Seike H, Ueno Y, Yotsuyanagi H, Kumada H. Factors predictive of sustained virological response following 72 weeks of combination therapy for genotype 1b hepatitis C. *J Gastroenterol* 2011;46: 545-555.
- (2) Itoh Y, Nishimura T, Hashimoto H, Yamaguchi K, Niimi T, Yokomizo T, Fujii H, Minami M, Yasui K, Mitsuyoshi H, Okanoue T, Takehara T, Hiasa Y, Onji M, Yoshikawa T. Simple formula to predict response to peginterferon alpha 2b and ribavirin therapy in genotype 1 chronic hepatitis C patients with high viral loads. *Hepatology* 2011;41: 126-132.
- (3) Sumida Y, Kanemasa K, Hara T, Inada Y, Sakai K, Imai S, Yoshida N, Yasui K, Itoh Y, Okanoue T, Yoshikawa T. Impact of amino acid substitutions 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* 2011; 26: 836-842.
- (4) Hirooka M, Ochi H, Koizumi Y, Kisaka Y, Abe M, Ikeda Y, Matsuura B, Hiasa Y, Onji M. Splenic Elasticity Measured with Real-time Tissue Elastography Is a Marker of Portal Hypertension. *Radiology*. 2011;261(3):960-968.
- (5) Watanabe T, Konishi I, Shigematsu S, Uesugi K, Joko K, Seike H, Okada S, Miyaoka H, Nakanishi S, Abe M,

- Matsuura B, Michitaka K, Horiike N, Hiasa Y, Onji M. Sustained virological response of patients with hepatitis C virus genotype 2 depends on pegylated interferon compliance. *Hepatology Res.* 2011;41(8):722-730.
- (6) 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. Association of gene expression involving innate immunity and genetic variation in *IL28B* with antiviral response. *Hepatology* 2011; 55: 20-29.
- (7) 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. *The Journal of Infectious Diseases* 2011; 203:1087-1095.
- (8) Yoneda S, Umemura T, Joshita S, Ichijo T, Matsumoto A, Yoshizawa K, Katsuyama Y, Ota M, Tanaka E. Serum chemokine levels are associated with the outcome of pegylated interferon and ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology Research* 2011;41:587-593.
- (9) Umemura T, Joshita S, Yoneda S, Katsuyama Y, Ichijo T, Matsumoto A, Yoshizawa K, Ota M, Tanaka E. Serum IL-10 and IL-12p40 levels and IL28B Gene Polymorphisms: Pretreatment Prediction of Treatment Failure in Chronic Hepatitis C. *Antiviral Therapy* 2011;16:1073-80.
- (10) 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. *The Journal of Infectious Diseases* 2011; 203:1087-1095.
- (11) Yoneda S, Umemura T, Joshita S, Ichijo T, Matsumoto A, Yoshizawa K, Katsuyama Y, Ota M, Tanaka E. Serum chemokine levels are associated with the outcome of pegylated interferon and ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology Research* 2011;41:587-593.
- (12) Umemura T, Joshita S, Yoneda S, Katsuyama Y, Ichijo T, Matsumoto A, Yoshizawa K, Ota M, Tanaka E. Serum IL-10 and IL-12p40 levels and IL28B Gene Polymorphisms: Pretreatment Prediction of Treatment Failure in Chronic Hepatitis C. *Antiviral Therapy* 2011;16:1073-80.
- (13) Kawaoka T, Aikata H, Miyaki D, Murakami E, Azakami T, Takaki S, Nagaoki Y, Hashimoto Y, Katamura Y, Hiramatsu A, Waki K, Hiraga N, Miki D, Tsuge M, Imamura M, Kawakami Y, Takahashi S, Ochi H, Tashiro H, Ohdan H, Chayama K. Eradication of hepatitis C virus genotype 1 after liver transplantation by interferon therapy before surgery: Report of three patients with analysis of interleukin-28 polymorphism, hepatitis C virus core region and interferon-sensitivity determining region. *Hepatology Res* 2011;41:1126-1131.
- (14) Yoneda M, Fujii H, Sumida Y, Hyogo H, Itoh Y, Ono M, Eguchi Y, Suzuki Y, Aoki N, Kanemasa K, Imajo K, Chayama K, Saibara T, Kawada N, Fujimoto K, Kohgo Y, Yoshikawa T, Okanoue T. Platelet count for predicting fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2011;46:1300-1306.
- (15) S Shakado, Y Akehi, K Yotsumoto, Ai Fukunaga, S Kuno, T Tanaka, K Sakurai, H Iwashita, S Ueda, G Hirano, K Yokoyama, D Morihara, SNishizawa, M Sakamoto, A Anan, Y Takeyama, M Irie, K Iwata, T Sohda, Sakisaka S. A case of hepatitis C-associated osteosclerosis that was improved with the combination therapy of peginterferon alfa-2b and ribavirin. *Clin J Gastro* 2011; 4: 255-61.
- (16) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Mochizuki K, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Fukui H, Inui Y, Hijioka T, Inada M, Katayama K, Tamura S, Yoshihara H, Inoue A, Imai Y, Kato M, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Hayashi N. Indications and limitations for aged patients with chronic hepatitis C in pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin combination therapy. *J Hepatol* 54: 604-611, 2011.

(17) Inoue Y, Hiramatsu N, Oze T, Yakushijin T, Mochizuki K, Fukuda K, Mita E, Haruna Y, Inoue A, Imai Y, Hosui A, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Hayashi N. Amino acid substitution in the core protein has no impact on relapse in hepatitis C genotype 1 patients treated with peginterferon and ribavirin. J Med Virol 83: 419-427, 2011.

(18) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Mochizuki K, Imanaka K, Yamada A, Oshita M, Kaneko A, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Nagase T, Inui Y, Hijioka T, Tamura S, Yoshihara H, Hayashi E, Imai Y, Kato M, Hosui A, Miyagi T, Yoshida Y, Ishida H, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Hayashi N. The efficacy of extended treatment with pegylated interferon plus ribavirin in patients with HCV genotype 1 and slow virologic response in Japan. J Gastroenterol 46:944-952, 2011.

(19) Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Sezaki H, Arase Y, Hirakawa M, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Kamatani N, Nakamura Y, Chayama K, Kumada H. Influence of ITPA polymorphisms on decreases of hemoglobin during treatment with pegylated interferon, ribavirin, and telaprevir. Hepatology 2011; 53(2): 145-421.

(20) 鈴木義之、瀬崎ひとみ、芥田憲夫、鈴木文孝、今井則博、平川美晴、川村祐介、保坂哲也、小林正宏、斎藤聡、荒瀬康司、池田健次、小林万利子、熊田博光。NS5A 阻害剤と NS3 プロテアーゼ阻害剤併用投与における早期抗ウイルス効果 2011 肝臓; 52(2):147-149.

(21) 保坂哲也、鈴木文孝、小林正宏、瀬古裕也、今井則博、平川美晴、川村祐介、瀬崎ひとみ、芥田憲夫、鈴木義之、斎藤聡、荒瀬康司、池田健次、小林万利子、熊田博。B 型慢性肝疾患に対する核酸アナログ療法による HBs 抗原消失とその関連因子の検討 2011 肝臓; 52(4):255-257.

小林万利子、鈴木文孝、鈴木義之、芥田憲夫、

(22) 瀬崎ひとみ、川村祐介、瀬古裕也、保坂哲也、小林正宏、斎藤聡、荒瀬康司、池田健次、熊田博光。コバス TaqManHBV「オート」v2.0 における同一時の血清検体と血漿検体の HBVDNA 検出率の検討。2011 肝臓; 52(11):756-757.

(23) 小関 至、狩野吉康、豊田成司、高橋祥一、川上由育、茶山一彰、芥田憲夫、鈴木文孝、熊田博光。PEG-IFN/Ribavirin/Telaprevir 三剤併用療法における薬剤投与率の抗ウイルス効果に及ぼす影響 2012 肝臓 in press

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24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 fmo/L 1 Meq/mL以上	Peg-IFN $\alpha$ 2b:Peg-Intron (24週間) +Ribavirin:Rebetol (24週間) +Telaprevir:Telaviv (12週間)	Peg-IFN $\alpha$ 2b:Peg-Intron +Ribavirin:Rebetol (24週間) IFN $\beta$ :Feron +Ribavirin:Rebetol (24週間)
低ウイルス量 5.0 Log IU/mL 300 fmo/L 1 Meq/mL未満	IFN (24週間) Peg-IFN $\alpha$ 2a:Pegasys (24-48週間)	IFN (8-24週間) Peg-IFN $\alpha$ 2a:Pegasys (24-48週間)

★ Genotype 1・高ウイルス量症例では、治療効果に寄与するホスト側の因子であるIL28Bの遺伝子及びウイルス側の因子である遺伝子変異 (ISDR及びCore領域aa70)等を参考にして、治療の開始を決定するのが望ましい。

★ 年齢、Hb値、性別を考慮して、Telaprevirを含む3剤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。

★ 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、高齢者などの副作用出現のリスクが高い症例に対してはIFN  $\beta$  + Ribavirin併用療法を選択することが望ましい。

表2.Genotype1・高ウイルス量症例でPeg-IFN  $\alpha$  2b+ Ribavirin + Telaprevir併用療法の適応(注意事項)

1. Peg-IFN  $\alpha$  2b+ Ribavirin + Telaprevir 3剤併用療法では、IFN+Ribavirin 2剤併用治療に比べ重度の貧血の発現する傾向があることから注意を要する。貧血への対応は、Hbの絶対値及び減少量の両方を考慮したRibavirinの減量を基本とする。貧血のリスクは高齢者、Hb最低値、女性例において高いことから、これらの3剤併用療法非適応例と予測される場合 Genotype1・高ウイルス量の初回治療例では、Peg-IFN  $\alpha$  またはIFN  $\beta$  + Ribavirin併用療法を選択することが望ましい。
2. Peg-IFN  $\alpha$  2b+ Ribavirin + Telaprevir 3剤併用療法では、Stevens-Johnson症候群、薬剤性過敏症候群等の重篤な皮膚障害が発現するおそれがあることから皮膚科医との連携のもとで使用し、これら重篤な皮膚障害の発現した場合には3剤すべてを直ちに中止する。なお、皮膚症状発現時は早期に適切な処置を行い、皮膚科医との連携のもとでリスク&ベネフィットの観点から治療方針を決定し必要に応じて経口ステロイド剤等の投与も考慮する。
3. Peg-IFN  $\alpha$  2b+ Ribavirin + Telaprevir 3剤併用療法では、投与初期(1-7日間以内)より尿酸値、及びクレアチニンの上昇する症例が存在することから、尿酸値が異常値になった場合、早期に高尿酸血症治療剤の投与が必要である。

表3.Peg-IFN  $\alpha$  2b+Ribavirin+Telaprevir 3剤併用療法のヘモグロビン値からみた開始時の両薬剤の減量の目安

開始時 Hb値 (g/dl)	Ribavirin	Telaprevir
14.0以上	通常用量	通常用量 (2250mg)
13.0~14.0未満	女性のみ 200mg 減量	女性のみ 減量(1500mg)
12.0~13.0未満	200mg 減量	減量(1500mg)
12.0未満	3剤併用療法の安全性は保たれていない	

上記のHb値からみたRibavirinおよびTelaprevirの開始使用量はあくまでも臨床試験からの推定量であって、年齢、体重などを考慮して専門医が判断し決定する必要がある。

表4.Genotype1・高ウイルス量症例の初回治療でTelaprevirを含む3剤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 (初回治療例)

1. IL28Bの遺伝子rs8099917が TTの症例は、Telaprevirを含む3剤併用療法の治療効果が高いことから3剤併用療法が治療の基本である。なお、治療開始時の年齢、Hb値、性別等からTelaprevirを含む3剤併用療法が困難と予測される場合は、Peg-IFN  $\alpha$  またはIFN  $\beta$  + Ribavirin併用療法の選択を考慮する。
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Telaprevirを含む3剤併用療法の行なうのも選択肢のひとつである。

表5.平成24年のC型慢性肝炎に対する再治療ガイドライン

	Genotype 1	Genotype 2
高ウイルス量 5.0 Log IU/mL 300 fmo/L 1 Meq/mL以上	Peg-IFN $\alpha$ 2b+ Ribavirin(24週間) + Telaprevir (12週間) 併用療法	Peg-IFN $\alpha$ 2b+ Ribavirin (36週間)
低ウイルス量 5.0 Log IU/mL 300 fmo/L 1 Meq/mL未満		Peg-IFN $\alpha$ 2a+ Ribavirin (36週間)  IFN $\beta$ + Ribavirin (36週間)

表6.平成24年のC型慢性肝炎に対する再治療ガイドラインー1

A) 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.Genotype1でIFN療法 (Peg製剤、Ribavirinとの併用含む) 再燃例への再投与は、Peg-IFN  $\alpha$  2b+ Ribavirin + Telaprevir 3剤併用療法の24週間 (T12/PR24) の治療効果が極めて高い (治癒率88%) ことから、T12/PR24の投与を基本とする。
- 2.Genotype1でIFN療法 (Peg製剤、Ribavirinとの併用含む) 無効例への再投与は、前治療で12週後にHCV RNA量が前値の2 Log IU/mL 以下に低下した症例にはホスト側及びウイルス側因子を考慮して3剤併用療法の治療期間を48週間 (T12/PR48) にすることも選択肢のひとつである。しかし前治療で12週後にHCV RNA量が前値の2 Log IU/mL以下に低下しなかった症例ではPeg-IFN  $\alpha$  2b+ Ribavirin + Telaprevir 3剤併用療法の効果が低いことから次世代治療を待つことが望ましい。
- 3.Genotype1症例にて、Hb値を考慮してTelaprevirを含む3剤併用療法を行うことが困難と予測される場合は、Peg-IFN  $\alpha$  またはIFN  $\beta$  + Ribavirin併用療法72週間を選択することが望ましい。
- 4.Genotype2でIFN再燃・無効例への再投与は、IFN + Ribavirin併用療法36週間投与が基本である。
- 5.うつ病・うつ状態などIFN  $\alpha$  が不適応および、Peg-IFN  $\alpha$  + Ribavirin併用療法でうつ状態が出現した症例に対してはIFN  $\beta$  + Ribavirin併用療法を選択する。

表7.平成24年のC型慢性肝炎に対する再治療ガイドラインー2

B) 現在、治癒目的でIFN療法 (Peg製剤、Ribavirinとの併用含む) にて再治療中の患者に対する治療法の選択

- 1.Genotype 1・高ウイルス量症例でIFN再燃・無効例への再投与は、IFN ( $\alpha$  または  $\beta$ ) + Ribavirin併用療法で治療後12週以内にHCV RNAが陰性化している症例は48週間投与を完遂することが、治療の基本である。また、治療期間、HCV RNAの陰性化状況等に応じてTelaprevirを含む3剤併用療法への切替も選択肢のひとつである。
- 2.Genotype 1・高ウイルス量症例でIFN再燃・無効例への再投与は、IFN ( $\alpha$  または  $\beta$ ) + Ribavirin併用療法で治療後13週以降にHCV RNAが陰性化している症例、あるいはHCV RNAが陰性化していない症例は副作用を考慮してTelaprevirを含む3剤併用療法への切替も選択肢のひとつである。

表8.平成24年のC型慢性肝炎に対する再治療ガイドライン-3

C)進展予防(発癌予防)の治療

1. Telaprevirを含む3剤併用療法および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 μg/日を1回/1~2週を使用する。
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此護剤(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 ≤30IU/Lにcontrolする。

表9.肝炎の治療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	≥ 15×10 <sup>4</sup> /μL	< 15×10 <sup>4</sup> /μL
ALT値		
≤30IU/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。可能な限り肝生検を施行し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を考慮。	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10.平成24年のC型慢性肝炎に対する治療の中止基準

1. Peg-IFN α 2b + Ribavirin + Telaprevir 3剤併用療法の場合  
治療開始12週後にHCV RNAが陰性化しない症例は治療を中止する。また、治療期間中にHCV RNAがBreakthrough (2回連続してHCV RNAの最低値から2 Log IU/mLを超えて増加)した場合は治療を中止する。
2. Peg-IFN α または β + Ribavirin 2剤併用療法の場合  
Peg-IFN α 2b+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2 Log IU/mL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週で治癒目的の治療は中止する。  
しかし、投与開始12週後にHCV RNA量が前値の2 Log IU/mL以下に低下し、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値正常化維持を期待する。
3. IFN単独投与の場合  
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11.B型慢性肝炎治療ガイドラインの基本指針

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)にLamivudine+Adefovir併用療法を長期投与あるいは核酸アナログとIFNを使用し、HBs抗原陰性化を目指す。

IFN・sequential治療とは 核酸アナログ治療でHBs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ヵ月間併用後5ヵ月間、あるいは核酸アナログ終了後連続してIFNを24週間(48週間)使用し治療を中断する治療と定義する。

表12.35歳未満B型慢性肝炎の治療ガイドライン

治療対象は、ALT ≥ 31IU/Lで:

HBs抗原陽性例は、HBV DNA量 5 log copies/mL以上  
HBs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	≥ 7 log copies/mL	< 7 log copies/mL
e抗原陽性	① Peg-IFN α 2a (48週) または IFN長期投与(24~48週) ② Sequential療法 ③ Entecavir	① Peg-IFN α 2a (48週) または IFN長期投与(24~48週) ② Entecavir
e抗原陰性	① Sequential療法 ② Entecavir	① 経過観察またはEntecavir ② Peg-IFN α 2a (48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

表13.35歳以上B型慢性肝炎の治療ガイドライン

治療対象は、ALT ≥ 31IU/Lで:

HBs抗原陽性例は、HBV DNA量 5 log copies/mL以上、  
HBs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	≥ 7 log copies/mL	< 7 log copies/mL
e抗原陽性	① Entecavir ② Sequential療法	① Entecavir ② Peg-IFN α 2a (48週) または IFN長期投与(24~48週)
e抗原陰性	① Entecavir ② Peg-IFN α 2a (48週)	① Entecavir ② Peg-IFN α 2a (48週)

表14.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	
1) < 2.1 log copies/mL 持続	原則Entecavir 0.5mg/日に切り替え	
≥ 2.1 log copies/mL	2) VBT なし	Entecavir 0.5mg/日に切り替え可
	VBT あり	Adefovir 10mg/日併用

1) 持続期間は、6ヵ月を目安とする

2) VBT: viral breakthrough (HBV DNA量が最低値より1 log copies/mL以上の上昇)

表15.B型慢性肝炎の治療 (ガイドラインの補足-1)

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Peg-IFN α 2a (48週間)あるいはIFN (24週間~48週間)を第一選択にすることが望ましい。
2. IFN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。
3. 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 ≥ 31IU/Lの症例はEntecavir+Adefovir併用療法も選択肢のひとつとなる。
4. 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。

表16.B型慢性肝炎の治療（ガイドラインの補足-2）

- 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3.0 Log U/mL以下、HBsAg 1000 IU/mL以下の症例に行うのが望ましい。
- 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。
- 抗ウイルス療法は、ALT値が $\geq 3$ 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保護療法（SNMC、UDCA等）で経過をみることも可能である。
- 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開始時には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17.免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策（補足-4）

- 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量が上昇して重度の肝障害をきたすことがあるため注意が必要である。
- 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量が上昇して重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18.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（2011.9.26 改訂版）

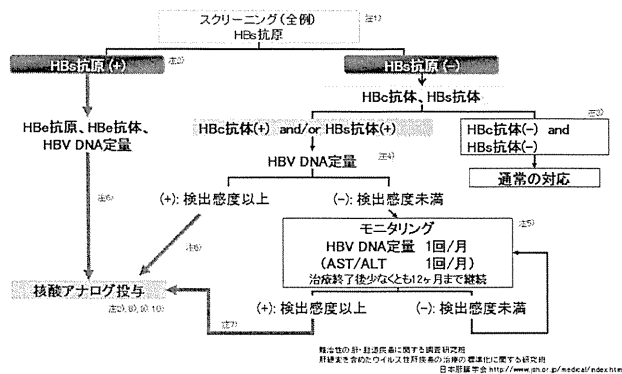


表19.ウイルス性肝硬変に対する包括的治療のガイドライン-1

- A) 治癒目的のIFN療法(C型肝硬変)
- C型代償性肝硬変に対する治療法は治癒率を考慮して、PegIFN $\alpha$  + Ribavirin併用療法を選択することが望ましい。
  - Genotype1かつ高ウイルス量のC型代償性肝硬変症例へのPegIFN $\alpha$  + Ribavirin併用療法の投与期間延長(72週間投与)の基準として、投与開始12週後にHCV RNA量が前値の2 LogU/mL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。
  - Genotype1かつ高ウイルス量症例以外で、投与前にうつ病・うつ状態やHb値低下などの副作用の出現が予測される症例に対しては、IFN療法(IFN $\beta$ :FeronあるいはIFN $\alpha$ :Sumiferon)療法を選択することが望ましい。(なお、IFN $\alpha$ 自己注射可能な症例は、QOLを考慮して在宅自己注射も可能である。)

表20.ウイルス性肝硬変に対する包括的治療のガイドライン-2

- B) 治癒目的の核酸アナログ治療(B型肝硬変)
- HBV DNA量が3 log copies/mL以上の状態が持続する場合は、ALT値が3IU/L未満でも核酸アナログ製剤の治療対象となる。
  - 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、一方、LamivudineまたはEntecavir耐性株出現例ではLamivudine + Adefovir併用療法とする。
  - B型肝硬変(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
- C型肝硬変で治癒目的のIFN無効例にはALT、AFP値の低下を目指しIFN(IFN $\alpha$ :Sumiferon)の少量長期療法を行う。(IFN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。)または、ALT値改善を目指しSNMC、UDCAなどの肝保護療法を行う。
  - B型肝硬変および肝細胞癌治療後の症例でHBV DNA 3 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。
  - 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21.肝硬変に対するガイドライン補足

- Peg-IFN $\alpha$  + Ribavirin併用療法が行えないC型代償性肝硬変に対するIFNの単独療法は、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。
- C型代償性肝硬変に対するIFN投与(Ribavirin併用療法を含む)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。
- 血小板値が5万以下のC型肝硬変では、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を施行後IFN(Ribavirin併用を含む)治療を行うことが可能である。