

表1. B型慢性肝炎治療ガイドラインの基本指針

HBV DNA量が一定以下に減少し、ALT値が正常化すれば肝炎の進展や発癌が抑制され、さらにHBs抗原が陰性化するとより一層発癌率が減少することから、治療目標は、核酸アナログとIFNを使用し、HBV DNA量を持続的に抑制することをまず目指す。

そして35歳未満、Genotype A, B、ALT値31IU/L以上の症例では、まずはHBs抗原陰性化を目指すのが望ましい。一方、35歳以上でGenotype C、ALT値30IU/L以下は、原則、肝発癌抑制を目指す治療法を選択する。しかし、治療効率と患者負担を考慮して治療法を選択すべきである。

表2.35歳未満B型慢性肝炎の治療ガイドライン

	治療開始基準		治療戦略
	HBV DNA量	ALT値	
HBe抗原陽性 ¹⁾	≥ 4 Log copies/mL	≥ 31 IU/L	① Peg-IFN α 2a (48週) またはIFN長期投与 ²⁾ (24-48週) ・ HBV DNAが7 Log copies/mL以上の症例は、Entecavirの先行投与を考慮する ³⁾ 。 ・ 線維化進行例(血小板15万未満 or F2以上)には、最初からEntecavir。 ② Entecavir ⁴⁾
HBe抗原陰性	≥ 4 Log copies/mL	≥ 31 IU/L	① Peg-IFN α 2a (48週) ・ HBV DNAが7 Log copies/mL以上の症例は、Entecavirの先行投与を考慮する ³⁾ 。 ・ 線維化進行例(血小板15万未満 or F2以上)には、最初からEntecavir。 ② Entecavir ⁴⁾
陽性/陰性 肝硬変	≥ 2.1 Log copies/mL	—	① Entecavir ⁴⁾ (代償性・非代償性) ・ HBV DNA量が2.1 Log copies/mL以上の状態が持続する場合は、ALT値が31IU/L未満でも治療対象となる。

1) HBe抗原陽性者は、12-24ヵ月間経過観察し自然経過でHBe抗原のセロコンバージョンがみられなければ治療も考慮。
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) 高ウイルス量(7 Log copies/mL以上)の症例は、IFNの効果は限定的であるため、まずEntecavirを投与しウイルス量を十分に抑制した後にIFNへの切り替えることも考慮する。
4) 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。
* IFN sequential治療については「B型肝炎の核酸アナログ薬治療におけるdrug free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」のガイドライン基準に準じる。

表3.35歳以上B型慢性肝炎の治療ガイドライン

	治療開始基準		治療戦略
	HBV DNA量	ALT値	
HBe抗原陽性	≥ 4 Log copies/mL	≥ 31 IU/L	① Entecavir ⁴⁾ ② Peg-IFN α 2a (48週)またはIFN長期投与(24-48週) ‣ Genotype A, BではIFNの効果が期待できることから、可能な限りIFNを第一選択にすることが望ましい。
HBe抗原陰性	≥ 4 Log copies/mL	≥ 31 IU/L	① Entecavir ⁴⁾ ② Peg-IFN α 2a (48週) ‣ Genotype A, BではIFNの効果が期待できることから、可能な限りIFNを第一選択にすることが望ましい。
陽性/陰性肝硬変	≥ 2.1 Log copies/mL	—	① Entecavir ⁴⁾ (代償性・非代償性) ‣ HBV DNA量が2.1 Log copies/mL 以上の状態が持続する場合は、ALT値が31IU/L未満でも治療対象となる。

4) 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 4. Lamivudine単剤投与中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

Lamivudine治療		治療戦略
HBV DNA量	VBT ²⁾	
< 2.1 Log copies/mL持続 ¹⁾	—	原則Entecavir 0.5mg/日に切り替え
≥ 2.1 Log copies/mL	なし	Entecavir 0.5mg/日に切り替え可
	あり	Adefovir 10mg/日併用 ³⁾

1) 持続期間は、6ヵ月以上を目安とする。

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

3) Adefovir併用療法を長期に行くと、腎機能の悪化や病的骨折を起こすことがあることから、注意を要する。

表5. Adefovir投与例でのFanconi症候群発症 予防のためのAdefovir減量の目安

- ・血清リン値 < 2.5mg/dLが持続し、Adefovir開始時と比較して、eGFR が30%以上低下する症例
- ・血清リン値 < 2.0mg/dLが持続する症例



Adefovir 10mg/日から10mg/隔日投与へ減量

表 6. 薬剤耐性時の治療ガイドライン

	薬剤耐性 アミノ酸 変異部位	5年耐性 出現率	耐性獲得時の治療戦略
Lamivudine耐性	204 and/or 180	70%	・Lamivudine + Adefovir併用療法を行って3年以上経過してもHBV DNA 4 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。 ・Lamivudine、Adefovir、Entecavirのいずれの薬剤にも耐性である多剤耐性株出現例には、Entecavir + Tenofovir、あるいはLamivudine + Tenofovir併用療法も選択肢のひとつとなる。
Adefovir耐性	181 or 236	29%	
Entecavir耐性	204 + 180 + 184 or 202 or 250	1.6%	

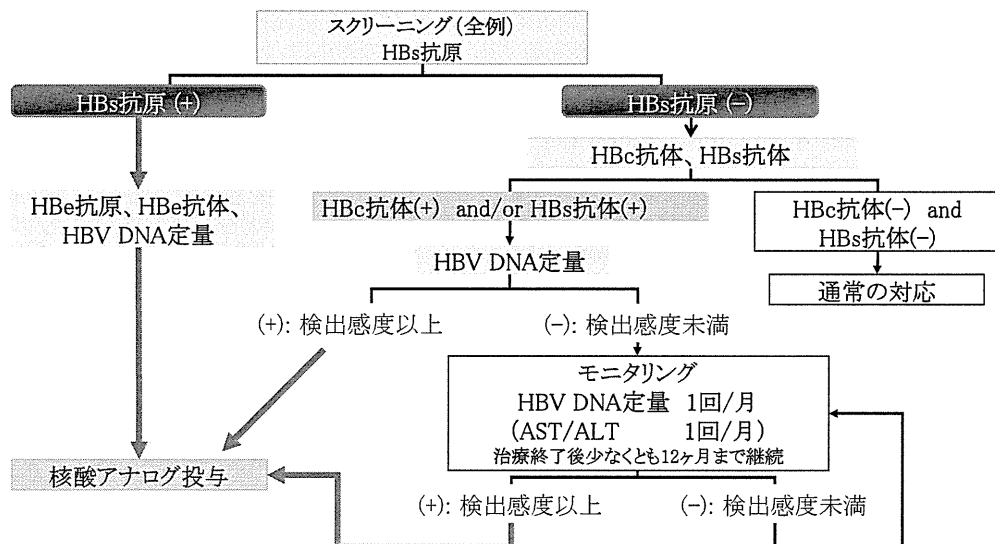
Viral breakthrough (HBV DNA量が最低値より1 Log copies/mL以上の上昇)がみられた患者では、まず服薬コンプライアンスを確認すること。

表 7. 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎 対策 [補足]

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。
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と同様とする。)

表 8. 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)



8
難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班
肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究班
日本肝臓学会 <http://www.jsh.or.jp/medical/index.html>

表 9. 平成25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 (24週間) + Ribavirin:Rebetol (24週間) + Telaprevir :Telavic (12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の遺伝子およびウイルス側の因子である遺伝子変異 (ISDRおよびCore領域aa70) 等を参考にして、治療の開始を決定することが望ましい。

* 年齢、Hb値、性別、肝線維化の状態を考慮して、Telaprevirを含む三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 β + Ribavirin併用療法を選択することが望ましい。

表 10. Genotype1・高ウイルス量症例でPeg-IFN α 2b + Ribavirin + Telaprevir併用療法の適応(注意事項)

1. Peg-IFN α 2b + Ribavirin + Telaprevir三剤併用療法では、IFN + Ribavirin二剤併用治療に比べ重度の貧血の出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の絶対値およ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、これらの三剤併用療法非適応例と予測される場合Genotype 1・高ウイルス量の初回治療例では、Peg-IFN α またはIFN β + Ribavirin併用療法を選択することが望ましい。
2. Peg-IFN α 2b + Ribavirin + Telaprevir三剤併用療法では、中毒性表皮壊死融解症、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が発現した場合には三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 α 2b + Ribavirin + Telaprevir三剤併用療法では、投与初期(1-7日間以内)より尿酸およびクレアチニンの上昇する症例が存在することから、投与開始後1週間以内は少なくとも2度腎機能検査を実施し、その後も定期的に検査する。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。クレアチニン等の顕著な増加が認められた場合は補液やTelaprevirの投与中止を考慮する。
4. うつ関連症状が出現した場合は、治療中止になる前に、早期に β -IFN + Ribavirinへ切り替えて治療を完遂する。

表11. Peg-IFN α 2b + Ribavirin + Telaprevir 三剤併用療法の
年齢、Hb値からみた開始時の両薬剤の減量の目安

66歳以上の高齢者についてはTelaprevirを1500mgとし、Ribavirinを200mg減量して開始する。
65歳以下であっても、下記のとおり、Hb値などを考慮して開始する。

開始時 Hb値 (g/dL)	Ribavirin	Telaprevir
14.0以上	通常用量	2250mg または1500mg
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	三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、肝線維化の状態などを考慮して専門医が判断し決定する必要がある。

表 12. Genotype1・高ウイルス量症例の初回治療でTelaprevirを含む
三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, 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を含む三併用療法の治療効果が高いことから三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、肝線維化の状態等からTelaprevirを含む三剤併用療法が困難と予測される場合は、Peg-IFN α またはIFN β + Ribavirin併用療法の選択を考慮する。
2. *IL28B*の遺伝子rs 8099917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を含む三剤併用療法を行うか、次世代治療を待つことも選択肢のひとつである。

表 13. 平成25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 fmol/L 1 Meq/mL以上	Peg-IFN α 2b + Ribavirin(24週間) + Telaprevir (12週間)併用療法	Peg-IFN α 2b + Ribavirin (36週間)
低ウイルス量 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL未満		Peg-IFN α 2a + Ribavirin (36週間)
		IFN β + Ribavirin (36週間)

表 14. 平成25年のC型慢性肝炎に対する再治療ガイドライン-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.Genotype 1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 α 2b + Ribavirin + Telaprevir三剤併用療法の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.Genotype 1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およびウイルス側因子を考慮して三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 LogIU/mL以下に低下しなかった症例ではPeg-IFN α 2b + Ribavirin + Telaprevir 三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を含む三剤併用療法を行うことが困難と予測される場合は、Peg-IFN α またはIFN β + Ribavirin併用療法72週間を選択することが望ましい。
- 4.Genotype 2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 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。

表 15. 平成25年のC型慢性肝炎に対する再治療ガイドライン-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(α または β) + 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を含む三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(α または β) + Ribavirin併用療法で治療後13週以降にHCV RNA量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を含む三剤併用療法への切替も選択肢のひとつである。

表 16. 平成25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を含む三剤併用療法および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 μ 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)を目的とした治療のALT目標値はstage1(F1)では、持続的に基準値の1.5倍以下にcontrolする。Stage2-3(F2-F3)では、極力正常値ALT \leq 30IU/Lにcontrolする。

表 17. 平成25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 三剤併用療法の場合

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 二剤併用療法の場合

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値が正常化した例は、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ヵ月以内にALT値 and/or AFP値の有意な低下がみ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。

表 18. 肝炎の治癒および・発癌抑制を目指した血清ALT値正常C型肝炎例への抗ウイルス治療ガイドライン

血小板数	$\geq 15 \times 10^4 / \mu\text{L}$	$< 15 \times 10^4 / \mu\text{L}$
ALT値		
$\leq 30\text{IU/L}$	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型肝炎治療に準じて、治療法を選択する。

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) C型肝硬変

治癒目的のIFN療法

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、Peg-IFN α + Ribavirin併用療法を選択することが望ましい。
2. Genotype 1かつ高ウイルス量のC型代償性肝硬変症例への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. Genotype 1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 (IFN β : FeronあるいはIFN α : Sumiferon) 療法を選択することが望ましい(なお、IFN α 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) B型肝硬変

治癒目的の核酸アナログ治療

1. HBV DNA量が2.1 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。
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 α : 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量 2.1 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 21. 肝硬変に対するガイドライン補足

1. Peg-IFN α + 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ヵ月以内にALT値やAFP値の有意な低下がみ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。

Ⅱ. 共同研究報告

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

Lamivudine から Entecavir へ切り替えた症例の長期予後

研究分担者 茶山一彰 広島大学病院 消化器・代謝内科 教授

研究要旨；Lamivudine (LAM) から Entecavir (ETV) に切り替えを行った B 型慢性肝疾患の長期予後を検討する多施設共同の観察研究を行った。対象は LAM から ETV に切り替えを行った 597 例のうち切り替え前に発癌のなかった 470 例を解析対象とした。LAM から ETV に切り替え後の著効(HBeAg(-) かつ ALT 正常化 かつ HBV(-))率は 82.5%であった。現行のガイドラインに記載してある通り HBV-DNA が 2.1logcopies/ml 未満の場合 LAM から ETV への切り替えに問題ない。HBV-DNA が 2.1logcopies/ml 以上でも概ね問題ないが、LAM から ETV への切り替え時に LAM 耐性変異が有る場合の ETV 耐性変異出現率は 6.7%より LAM 変異を測定しておくことが望ましい。発癌率は 5.6%であり、年齢（50 歳以上 8.6%、50 未満 1.8%、HR 4.68(95%CI:1.611-13.569、P=0.005)）と PLT（ $16 \times 10^4/L$ 未満 10%、 $16 \times 10^4/L$ 以上 1.9%、HR 5.134(95%CI:1.926-13.684、P=0.001)）が発癌に関与していた。5 年生存率は 93.6%であり、AFP（5 ng/ml 未満 96%、5 ng/ml 以上 90%、HR 0.405(95%CI:0.177-0.925、P=0.032)）と LAM 投与期間（4 年以上 97%、4 年未満 90%、HR 0.361(95%CI:0.159-0.819、P=0.015)）が生存に関与していた。LAM 投与期間が 4 年以上と 4 年未満を患者の背景因子にて比較すると 4 年未満は T-Bil、AFP、AST が有意に高値であり HBe 抗原陰性化率が低かった。B 型慢性肝疾患における LAM から ETV に切り替え後の長期予後は良好である。特に 4 年以上 LAM が投与されている症例はコントロール良好であり病態も安定している。

実態調査協力施設

札幌厚生病院消化器科

山形大学医学部第二内科

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

2006 年 9 月に Entecavir が市販された。当初のガイドラインでは『Lamivudine 投与中で HBV-DNA の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。』

と記載されている。現行のガイドラインは『<2.1logcopis/ml 持続は原則 Entecavir へ切り替え。2.1logcopis/ml ≤ で VBT(最低値より 1logcopis/ml 以上の上昇)がない場合は切り替え可能であるが、VBT の場合は adefovir を併用する。』と記載されている。今回の研究目的は、ガイドラインの検証および Lamivudine から Entecavir に切り替えた症例におけるその後のウイルス制御、発癌、生死など予後について検討することである。

B. 研究方法

多施設共同の観察研究として行った。2006年9月から2012年7月までに共同研究施設において Lamivudine (LAM) から Entecavir (ETV) に切り替えを行った B 型慢性肝疾患 597 例のうち切り替え前に発癌のなかった 470 例を解析対象とした。

予後

1. LAM から ETV へ切り替えた後の有効性の検討 (3 ヶ月目、6 ヶ月目、12 ヶ月目およびその後の持続効果)
2. LAM から ETV へ切り替えた後の発癌の検討 (発癌率、発癌に寄与する因子)
3. LAM から ETV へ切り替えた後の生存率の検討 (生存率、生存に寄与する因子)

ガイドラインの検証

1. LAM から ETV へ切り替え時の LAM 耐性変異別に ETV 耐性変異の出現率を検討

2. LAM から ETV へ切り替え時の HBV-DNA 量 (2.1logcopis/ml 以上と未満) 別に ETV 耐性変異の出現率を検討

(倫理面への配慮)

データ収集は連結不可能匿名化において行うことにより被験者の個人情報の漏洩がないよう配慮した。

C. 研究結果

LAM から ETV へ切り替えた患者の背景は、平均年齢 51.1 歳 (16-85)、男 346 例/女 124 例、LAM 投与期間 64.4 ヶ月 (3-768)、HBe 抗原 陽性 94 例/陰性 348 例/不明 28 例、HBV-DNA 量 2.6Log/ml (2.1-8.1)、LAM 耐性変異 あり 103 例/なし 345 例/不明 22 例、T-Bil 0.8mg/dl (0.1-7.8)、AST 24 IU/L (12-1427)、ALT 23 IU/L (4-2259)、Alb 4.1 g/dl (2.5-5.0)、PLT 16.4X10⁴/L (2-46)、PT 活性度 93.8% (47-140)、AFP 3.2ng/ml (1.0-126)。

予後

1. HBV-DNA 陰性化率は 88.2%、91%、93.1% および 90.6%、ALT 正常化率は 79.6%、79.6%、79.5% および 82.5% と切り換え後も良好な効果が得られていた。最終確認時の著効率 (HBeAg(-) かつ ALT 正常化 かつ HBV(-)) は 82.5% であり HBs 抗原陰性も 23 例 (5%) に認めた。
(HBV-DNA 陰性化は TMA 法あるいは PCR 法にて感度以下、ALT 正常化は各施設において 31 IU/L 未満と定

義した)

2. 発癌率は 5.6%であった。年齢 (50 歳以上 8.6%、50 歳未満 1.8%、HR 4.68 (95%CI:1.611-13.569、P=0.005))、PLT (16 X10⁴/L 未満 10%、16 X10⁴/L 以上 1.9%、HR 5.134(95%CI:1.926-13.684、P=0.001)) が発癌に関与していた。
3. 5年生存率は 93.6%であった。AFP (5 ng/ml 未満 96%、5 ng/ml 以上 90%、HR 0.405 (95%CI:0.177-0.925、P=0.032))、LAM 投与期間 (4 年以上 97%、4 年未満 90%、HR 0.361(95%CI:0.159-0.819、P=0.015)) が生存に関与していた。LAM 投与期間が 4 年以上と 4 年未満を患者の背景因子にて比較すると 4 年未満は T-Bil (4 年以上 0.7、4 年未満 0.8)、AFP (4 年以上 3.0、4 年未満 4.6)、AST (4 年以上 22、4 年未満 27) が有意に高値であり HBe 抗原陰性化率 (4 年以上 87.7%、4 年未満 66.1%) が低かった。

ガイドラインの検証

1. ETV 耐性変異の出現率は 2.2%であった。
LAM から ETV へ切り替えの際に LAM 耐性変異が有る場合は 5.7%とない場合の 1%と比べ ETV 耐性変異の出現率は有意に高かった HR 4.27(95%CI:1.299-14.054、P=0.005))。
2. LAM から ETV へ切り替えの際に HBV-DNA 量が 2.1logcopies/ml 未満

の場合は LAM 耐性変異が有る場合 (0%) とない場合 (3%) とでは ETV 耐性変異の出現率は同等であった (P=0.375)。しかし HBV-DNA 量が 2.1logcopies/ml 以上の場合は LAM 耐性変異が有る場合は 6.7%であり、ない場合の 0.7%より有意に ETV 耐性変異の出現率は高率であった (P=0.001)。

D. 考察

ETV 切り替えにての著効 (HBeAg(-) かつ ALT 正常化 かつ HBV(-)) 率は 82.5%であり、HBs 抗原の陰性化を 5%に認め治療効果は良好であった。ETV 耐性株の出現は、2.2%と低率であったが ETV 切り替え時の LAM 耐性の有無が ETV 耐性の出現に寄与していた。ETV 切り替え時の HBV が 2.1logcopies/ml 未満であれば LAM 耐性を有していても ETV 耐性変異の出現は認めないが、2.1logcopies/ml 以上の場合は LAM 耐性変異を有する場合は 6.7%であった。発癌率は 5.6%であり ETV 開始時の年齢 (50 以上) と血小板数 (16 万未満) が寄与していた。5 年生存率は 93.6%であり ETV 開始までの LAM 投与期間 (4 年以上) と ETV 開始時の AFP 値 (5 未満) が寄与していた。LAM 投与期間 4 年未満の症例は 4 年以上投与されている症例より ETV 開始時の T-Bil、AFP、AST が高値であった。

E. 結論

LAM の投与期間が 4 年以上の場合、LAM から ETV への切り替え後の予後は良好である。これは 4 年以上 LAM が投与されている症例はコントロール良好であり病態も安定しているものと考えられる。

現行のガイドラインに記載してある通り HBV-DNA が 2.1logcopies/ml 未満の場合 LAM から ETV への切り替えに問題ない。HBV-DNA が 2.1logcopies/ml 以上でも概ね問題ないが、LAM から ETV への切り替え時に LAM 変異を測定しておくことが望ましい。発癌に関しては、高齢、血小板低下（肝線維化進行）例は特に考慮するべきである。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

- 1) Chayama K, Hayes CN, Ohishi W and Kawakami Y. Treatment of chronic hepatitis C virus infection in Japan: update on therapy and guidelines. J Gastroenterol. 2012; In press.
- 2) Karino Y, Toyota J, Ikeda K, Suzuki F, Chayama K, Kawakami Y, Ishikawa H, Watanabe H, Hernandez D, Yu F, McPhee F and Kumada H. Characterization of virologic escape in hepatitis C virus genotype 1b patients treated with the direct-acting antivirals daclatasvir and asunaprevir. J Hepatol. 2012; In press.
- 3) Hayes CN, Akamatsu S, Tsuge M, Miki D, Akiyama R, Abe H, Ochi H, Hiraga N, Imamura M, Takahashi S, Aikata H, Kawaoka T, Kawakami Y, Ohishi W and Chayama K. Hepatitis B Virus-Specific miRNAs and Argonaute2 Play a Role in the Viral Life Cycle. PLoS One. 2012; 7: e47490.
- 4) Nagaoki Y, Aikata H, Kobayashi T, Fukuhara T, Masaki K, Tanaka M, Naeshiro N, Nakahara T, Honda Y, Miyaki D, Kawaoka T, Takaki S, Tsuge M, Hiramatsu A, Imamura M, Hyogo H, Kawakami Y, Takahashi S, Ochi H and Chayama K. Risk factors for the exacerbation of esophageal varices or portosystemic encephalopathy after sustained virological response with IFN therapy for HCV-related compensated cirrhosis. J Gastroenterol. 2012; In press.
- 5) Suzuki Y, Ikeda K, Suzuki F, Toyota J, Karino Y, Chayama K, Kawakami Y, Ishikawa H, Watanabe H, Hu W, Eley T, McPhee F, Hughes E and Kumada H. Dual Oral Therapy with Daclatasvir and Asunaprevir for Patients with HCV Genotype 1b Infection and Limited Treatment Options. J Hepatol. 2012; In press.
- 6) Izumi N, Asahina Y, Kurosaki M, Yamada G, Kawai T, Kajiwara E, Okamura Y, Takeuchi T, Yokosuka O, Kariyama K, Toyoda J, Inao M, Tanaka E, Moriwaki H, Adachi H, Katsushima S, Kudo M, Takaguchi K, Hiasa Y, Chayama K, Yatsuhashi H, Oketani M and Kumada H. Inhibition of hepatocellular carcinoma by PegIFNalpha-2a in patients with chronic hepatitis C: a nationwide multicenter cooperative study. J Gastroenterol. 2012; In press.
- 7) Yanagimoto S, Yotsuyanagi H, Kikuchi Y, Tsukada K, Kato M, Takamatsu J, Hige S, Chayama K, Moriya K and Koike K. Chronic hepatitis B in patients coinfecting with human immunodeficiency virus in Japan: a retrospective multicenter analysis. J Infect Chemother. 2012; In press.
- 8) Hayes CN, Imamura M, Aikata H and

- Chayama K. Genetics of IL28B and HCV--response to infection and treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012; 9: 406-417.
- 9) Fujimoto A, Totoki Y, Abe T, Boroevich KA, Hosoda F, Nguyen HH, Aoki M, Hosono N, Kubo M, Miya F, Arai Y, Takahashi H, Shirakihara T, Nagasaki M, Shibuya T, Nakano K, Watanabe-Makino K, Tanaka H, Nakamura H, Kusuda J, Ojima H, Shimada K, Okusaka T, Ueno M, Shigekawa Y, Kawakami Y, Arihiro K, Ohdan H, Gotoh K, Ishikawa O, Ariizumi S, Yamamoto M, Yamada T, Chayama K., Kosuge T, Yamaue H, Kamatani N, Miyano S, Nakagama H, Nakamura Y, Tsunoda T, Shibata T and Nakagawa H. Whole-genome sequencing of liver cancers identifies etiological influences on mutation patterns and recurrent mutations in chromatin regulators. *Nat Genet.* 2012; 44: 760-764.
 - 10) Chayama K., Hayes CN and Imamura M. Impact of interleukin-28B genotype on in vitro and in vivo systems of hepatitis C virus replication. *Hepatol Res.* 2012; 42: 841-853.
 - 11) Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kawamura Y, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Chayama K., Miyakawa Y and Kumada H. Association of two polymorphisms of the IL28B gene with viral factors and treatment response in 1,518 patients infected with hepatitis C virus. *J Gastroenterol.* 2012; 47: 596-605.
 - 12) Kawaoka T, Takahashi S, Takaki S, Hiramatsu A, Waki K, Hiraga N, Miki D, Tsuge M, Imamura M, Kawakami Y, Aikata H, Ochi H, Onoe T, Tashiro H, Ohdan H and Chayama K. Interleukin-28B single nucleotide polymorphism of donors and recipients can predict viral response to pegylated interferon/ribavirin therapy in patients with recurrent hepatitis C after living donor liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012; 27: 1467-1472.
 - 13) Matsuo J, Mizui M, Okita H, Katayama K, Aimitsu S, Sakata T, Obayashi M, Nakanishi T, Chayama K., Miyakawa Y, Yoshizawa H, Tanaka J and for the Hiroshima Hepatitis Study G. Follow up of the 987 blood donors found with hepatitis C virus infection over 9-18 years. *Hepatol Res.* 2012; 42: 637-647.
 - 14) Ohnishi M, Tsuge M, Kohno T, Zhang Y, Abe H, Hyogo H, Kimura Y, Miki D, Hiraga N, Imamura M, Takahashi S, Ochi H, Hayes CN, Tanaka S, Arihiro K and Chayama K. IL28B polymorphism is associated with fatty change in the liver of chronic hepatitis C patients. *J Gastroenterol.* 2012; 47: 834-844.
 - 15) Miki D, Ochi H, Hayes CN, Aikata H and Chayama K. Hepatocellular carcinoma: towards personalized medicine. *Cancer Sci.* 2012; 103: 846-850.
 - 16) Okazaki A, Hiraga N, Imamura M, Hayes CN, Tsuge M, Takahashi S, Aikata H, Abe H, Miki D, Ochi H, Tateno C, Yoshizato K, Ohdan H and Chayama K. Severe necroinflammatory reaction caused by natural killer cell-mediated Fas/Fas ligand interaction and dendritic cells in human hepatocyte chimeric mouse. *Hepatology.* 2012; 56: 555-566.
 - 17) Miki D, Ohishi W, Ochi H, Hayes CN, Abe H,

- Tsuge M, Imamura M, Kamatani N, Nakamura Y and Chayama K. Serum PAI-1 is a novel predictor for response to pegylated interferon-alpha-2b plus ribavirin therapy in chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat*. 2012; 19 e126-133
- 18) Hayashi N, Okanoue T, Tsubouchi H, Toyota J, Chayama K and Kumada H. Efficacy and safety of telaprevir, a new protease inhibitor, for difficult-to-treat patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*. 2012; 19: e134-142.
- 19) Sainz B, Jr., Barretto N, Martin DN, Hiraga N, Imamura M, Hussain S, Marsh KA, Yu X, Chayama K, Alrefai WA and Uprichard SL. Identification of the Niemann-Pick C1-like 1 cholesterol absorption receptor as a new hepatitis C virus entry factor. *Nat Med*. 2012; 18: 281-285.
- 20) Murakami E, Aikata H, Miyaki D, Nagaoki Y, Katamura Y, Kawaoka T, Takaki S, Hiramatsu A, Waki K, Takahashi S, Kimura T, Kenjo M, Nagata Y, Ishikawa M, Kakizawa H, Awai K and Chayama K. Hepatic arterial infusion chemotherapy using 5-fluorouracil and systemic interferon-alpha for advanced hepatocellular carcinoma in combination with or without three-dimensional conformal radiotherapy to venous tumor thrombosis in hepatic vein or inferior vena cava. *Hepatol Res*. 2012; 42: 442-453.
- 21) Ohishi W and Chayama K. Treatment of chronic hepatitis B with nucleos(t)ide analogues. *Hepatol Res*. 2012; 42: 219-225.
- 22) Nagaoki Y, Hyogo H, Aikata H, Tanaka M, Naeshiro N, Nakahara T, Honda Y, Miyaki D, Kawaoka T, Takaki S, Hiramatsu A, Waki K, Imamura M, Kawakami Y, Takahashi S and Chayama K. Recent trend of clinical features in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res*. 2012; 42: 368-375.
- 23) Ochi H, Hayes CN, Abe H, Hayashida Y, Uchiyama T, Kamatani N, Nakamura Y and Chayama K. Toward the establishment of a prediction system for the personalized treatment of chronic hepatitis C. *J Infect Dis*. 2012; 205: 204-210.
- 24) 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 and 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.
- 25) Chayama K, Takahashi S, Toyota J, Karino Y, Ikeda K, Ishikawa H, Watanabe H, McPhee F, Hughes E and Kumada H. Dual therapy with the nonstructural protein 5A inhibitor, daclatasvir, and the nonstructural protein 3 protease inhibitor, asunaprevir, in hepatitis C virus genotype 1b-infected null responders. *Hepatology*. 2012; 55: 742-748.
- 26) Kumada H, Toyota J, Okanoue T, Chayama K, Tsubouchi H and Hayashi N. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naive patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. *J Hepatol*.

2012; 56: 78-84.

27) Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Chayama K, Nakamura Y and Kumada H. Amino acid substitution in HCV core/NS5A region and genetic variation near IL28B gene affect treatment efficacy to interferon plus ribavirin combination therapy. Intervirology. 2012; 55: 231-241.

28) Tanimoto Y, Tashiro H, Aikata H, Amano H, Oshita A, Kobayashi T, Kuroda S, Tazawa H, Takahashi S, Itamoto T, Chayama K and Ohdan H. Impact of pegylated interferon therapy on outcomes of patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma after curative hepatic resection. Ann Surg Oncol. 2012; 19: 418-425.

2. 学会発表

- 1) 茶山一彰 C 型肝炎抗ウイルス療法
法の現状と成績 日本肝移植研究会 シンポジウム 6 福岡 2012/6/22
- 2) 茶山一彰 C 型肝炎に関する研究
手法の進歩と臨床応用 第 77 回 日本
インターフェロン・サイトカイン学会 神
戸 2012/6/14

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。

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

PEG IFN α 2a48 週投与による HBs 抗原陰性化・低下率

研究分担者 泉 並木 武蔵野赤十字病院副院長・消化器科部長

研究要旨;B型慢性肝炎では核酸アナログ投与によって肝機能の改善やHBVDNAの陰性化が得られていても、肝発癌をきたす症例が存在し、このB型肝炎由来の肝発癌にはHBs抗原量の関与が示されている。一方、2011年よりペグインターフェロンがB型肝炎に対して使用できるようになったため、研究班の共同によってペグインターフェロンの投与によってHBs抗原量の低下や陰性化について解析した。8施設から78例が集計された。HBe抗原陽性例は50例、HBe抗原陰性例が28例であった。HBe抗原陽性例では、48週間の投与終了時のALT正常化は39%に得られ、HBVDNAが <5.0 log copies/mlになったのが57%、HBe抗原のセロコンバージョンが38%に認められた。またHBs抗原量が100 IU/ml以下に低下したのが13%にみられたが、HBs抗原が陰性化した症例はみられなかった。ゲノタイプA 4例とBの1例で解析するとHBVDNAが5 log copies/ml以下の低下は50%に、HBe抗原のセロコンバージョンが50%に得られたが、HBs抗原量が100 IU/ml以下に低下した症例はなく、HBs抗原が陰性化した症例も認めなかった。48週間の投与を完遂した症例で最終経過観察時点では、ALTの正常化は78%に得られ、HBVDNAが5 log copies/ml以下になったのは67%、HBe抗原のセロコンバージョンは78%に得られた。HBs抗原量が100 IU/ml以下に低下したのが23%であり、HBs抗原の陰性化は8%に得られた。HBe抗原陰性例では48週間の投与終了時にはALT正常化が70%にみられ、HBVDNAが5 log copies/ml以下に低下したのが70%であった。HBs抗原量が100 IU/ml以下になったのは33%にみられ、HBs抗原の陰性化は1例(10%)にみられた。48週間の投与完遂例で最終経過観察時点で解析すると、ALT正常化は83%と高率であり、HBVDNAが4 log copies/ml以下になったのは50%で、HBs抗原が100 IU/ml以下になったのが29%であり、HBs抗原が陰性化したのが14%であった。まだ少数例であるが、48週間のペグインターフェロンの投与によってHBe抗原のセロコンバージョンやHBs抗原量の低下がみられ、HBs抗原が陰性化する例がみられたため、肝発癌抑制効果が期待される。

研究協力者

武蔵野赤十字病院消化器科

黒崎雅之部長

A. 研究目的

B型慢性肝炎や肝硬変から肝癌を発症する症例は年間5千人程度で減少していない。これまでのB型肝炎に対する治療によって肝発癌を十分抑制できていなかったことが考えられ、さらに有効な肝発癌防止のための対策が重要な課題となっている。2011年にペグインターフェロンがB型肝炎に対して使用できるようになったため、これをいかに役立てるのが重要な課題である。

最近、B型慢性肝炎からの肝発癌にHBVDNA量のみ

ならずHBs抗原量が重要であることが示された。また、ペグインターフェロンの投与によって、HBs抗原量が低下するか否かについては十分明らかにされていない。そこで、研究班所属の班員と班友の施設でペグインターフェロン治療を行った症例を集計して、その効果について解析した。

B. 研究方法

厚生労働省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班員と班友の所属施設に対して、2011年以降にB型肝炎に対してペグインターフェロン投与によって治療を受けている症例について調