

201227002B (1/4)

総合研究
報告書

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

平成22年度～平成24年度 総合研究報告書

研究代表者 熊田 博光

平成25（2013）年3月

総目次

1. 平成 22 年度—平成 24 年度総合研究報告	1
	熊田 博光
2. 平成 22 年度総括分担研究報告書	29
I. 共同研究報告	35
II. 分担研究報告	69
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	117
IV. 平成 22 年度研究成果の刊行物・別刷	333
3. 平成 23 年度総括分担研究報告書	139
I. 共同研究報告	145
II. 分担研究報告	169
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	209
IV. 平成 23 年度研究成果の刊行物・別刷	657
4. 平成 24 年度総括分担報告書	231
I. 共同研究報告	237
II. 分担研究報告	265
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	303
IV. 平成 24 年度研究成果の刊行物・別刷	1129

1. 平成22年度～24年度総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）

総括研究報告書

平成 22～24 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 24 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、B 型慢性肝炎治療の基本指針は、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、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。B型慢性肝炎の35歳未満は、e抗原陽性症例の第一選択は、Peg-IFN α 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 α 2a(48週)とした。35歳以上では、発癌抑制も考え核酸アナログ製剤を長期投与とし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、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。B型代償性・非代償性肝硬変は、HBV DNAが2.1Log copies/ML以上が持続する場合は、ALT値<31 IU/Lでも発癌抑制のために核酸アナログを投与する。Adefovir併用投与が長期化するとFanconi症候群を発症する症例が認められてきたことから本年度のガイドラインには、Adefovir減量の目安として血清リン値が2.5mg/dL未満が持続しAdefovir開始時と比較して、eGFRが30%以上低下する症例や血清リン値が2.5mg/dL未満が持続する症例は、Adefovir 10mgを連日から10mgを隔日とし減量することとした。C型慢性肝炎の治療法は、初回治療のガイドラインは、Genotype 1、高ウイルス量症例は、Peg-IFN α 2b+Ribavirin+Telaprevir 24週間投与とした。Peg-IFN+Ribavirin+Telaprevir 三剤併用療法の至適量を年齢、Hb値から示し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、Hb値などを考慮して開始する。開始時Hb値が、14.0以上は、Ribavirinは、通常用量、Telaprevir 2250mg または1500mg 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、三剤併用療法の安全性は保たれていない。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。また、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、これら重篤な副作用が発現した場合には三剤すべてを直ちに中止する。一方、三剤併用療法が困難と予測される鬱病・うつ状態などの副作用の出現が予測される症例に対してはIFN β + RBV併用療法を選択することとした。IL28Bの遺伝子rs8099917がTG,GGで、ISDRがwild(0-1)、Core aa70がmutantの症例は、三剤併用療法でも治療効果が低くまた、前治療無効例は次世代治療を待つことも選択肢のひとつとした。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、三剤併用療法の24週間とした。Genotype 2は、PEG-IFN α または β + Ribavirinの36週間投与とした。C型代償性肝硬変の治療法は治癒率を考慮して、PegIFN α + Ribavirin併用療法を選択することが望ましくGenotype1かつ高ウイルス量例へのPegIFN α + Ribavirin併用療法の投与期間を72週間投与とする。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は、IFN療法(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。)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型肝炎の治癒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 24 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) B 型慢性肝炎治療

B 型慢性肝炎の治療ガイドラインの基本指針(表 1) 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。

35 歳未満の治療のガイドライン(表 2)

治療開始基準は、平成 24 年度から HBe 抗原陽性・陰性ともに ALT>31 IU/L で HBV DNA 量 4 log copies/mL 以上とし、肝硬変症は、2.1log copies/mL 以上の症例とした。HBe 抗原陽性例の治療法は、① Peg-IFN α 2a (48 週)または IFN 長期投与 (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。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 とし、陰性例は、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。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 とした。代償性・非代償性肝硬変例は、Entecavir 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。とした。HBe 抗原陽性者は、12-24 ヶ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する。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。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。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 consent 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。

35 歳以上の B 型慢性肝炎治療のガイドライン(表 3)

35 歳以上の治療開始基準は、35 歳未満と同様に HBe 抗原陽性・陰性ともに ALT>31 IU/L で HBV DNA 量 4 log copies/mL 以上とし、肝硬変症は、2.1log copies/mL 以上の症例とした。HBe 抗原陽性の治療法は、① Entecavir 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。陰性の治療法は、① Entecavir 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。代償性・非代償性肝硬変例は、Entecavir 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。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 4)

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。

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

HBV 耐性株に対して Adefovir 投与が長期間となる症例

の Fanconi 症候群発症の報告があり平成 24 年度のガイドラインに Fanconi 症候群発症予防のための Adefovir 減量の目安として血清リン値 < 2.5mg/dL が持続し、Adefovir 開始時と比較して、eGFR が 30%以上低下する症例または血清リン値 < 2.0mg/dL が持続する症例は、Adefovir 10mg/日から 10mg/隔日投与へ減量することとした。

薬剤耐性時の治療ガイドライン(表 6)

核酸アナログ製剤の長期投与に伴い耐性獲得時の治療戦略として 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 \geq 31IU/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。

免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策(表 7.8)

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。)

(2) C 型慢性肝炎

初回治療(表 9)

C 型慢性肝炎に対する初回投与のガイドラインは、Genotype 1・高ウイルス量症例は、Peg-IFN α 2b+Ribavirin 24 週+Telaprevir 12 週間併用投与とした。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。として慎重に治療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 α 2b+Ribavirin 併用療法、IFN β + Ribavirin 併用療法の 24 週間投与とした。低ウイルス量については従来法どおり Genotype 1 に関しては、IFN 単独療法の 24 週間投与、あるいはペグ IFN α 2a の 24 週から 48 週間投与を標準投与とした。低ウイルス量の Genotype 2 に関しては、IFN の 8 週から 24 週間連日及び間歇投与方法、あるいはペグ IFN α 2a の 24 週から 48 週間投与が標準投与方法とした。

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) (表.10)

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。

Peg-IFN α 2b + Ribavirin + Telaprevir 三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 11)

66 歳以上の高齢者については Telaprevir を 1500 mg とし、Ribavirin を 200 mg 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。

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。

開始時 Hb 値が、14.0 以上は、Ribavirin は、通常用量、Telaprevir 2250mg または 1500mg

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、三剤併用療法の安全性は保たれていない。

初回治療例 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宿主側の因子 (IL28B) およびウイルス側の因子 (ISDR, Core aa70) からみた治療適応 (表 12)

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。

C 型慢性肝炎に対する再治療のガイドライン(表 13)

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 α 2b + Ribavirin(24 週間) + Telaprevir(12 週間)併用療法とする。HCV genotype 2 は、Peg-IFN α 2b + Ribavirin(36 週間)または Peg-IFN α 2a + Ribavirin(36 週間)または IFN β + Ribavirin(36 週間)を基本とした。

C 型慢性肝炎に対する再治療ガイドライン-1(表 14)

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宿主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. Genotype 1 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。

C 型慢性肝炎に対する再治療ガイドライン-2(表 15)

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。

C 型慢性肝炎に対する再治療ガイドライン-3(表 16)

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 ≤ 30IU/L に control する。

平成 25 年の C 型慢性肝炎に対する治療の中止基準(表 17)

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 週で治療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 ヶ月以内に 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。

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(表 18)

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。

(3)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) C 型肝硬変 治療目的の IFN 療法(表 19)

1. C 型代償性肝硬変に対する治療法は治療率を考慮して、PegIFN α + 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 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 LogIU/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 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。)

B) B 型肝硬変 治療目的の核酸アナログ治療(表 20)

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 31IU/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(表 20)

1. C 型肝硬変で治療目的の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 などの肝底護療法を行う。

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。

肝硬変に対するガイドライン補足(表 21)

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 ヶ月以内に 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。

共同研究

研究班の共同研究として以下の 5 つの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 Lamivudine から Entecavir へ切り替えた症例の長期予後-茶山一彰班員

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 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。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。

② PEG IFN α 2a48 週投与による HBs 抗原陰性化・低下率に関する研究-泉並木班員

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 型慢性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 週間の投与完遂例の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。

③ Adefovir 投与例での Fanconi 症候群発症の頻度 -熊田博光研究代表

Lamivudine 投与による耐性ウイルス出現に対し Adefovir 併用療法が、長期に投与されるにつれ腎機能障害と低リン血症をはじめとして Fanconi 症候群を発症する症例も散見されたことより平成 24 年度の研究において他施設で Adefovir 投与 1 年以上の 898 例の腎機能障害と低リン血症、Fanconi 症候群の症例の有無について実態を調査した。腎機能障害の頻度は、Adefovir 投与後 eGFR が 50ml/min 以下に低下した症例は、9.6%であった。eGFR が 20ml/min 以下は、56.8%、20-30ml/min 22.9%、30-50ml/min 18.5%、50ml/min 以上 1.7%とおおよそ半数以上の低下が認められていた。eGFR が 50ml/min 未満に低下した症例の累積出現率は、1 年で 1.4% 2 年で 7.5% 5 年で 10.4%であり、eGFR が開始時と比較して 30%以上低下した症例の累積出現率は、1 年で 5.9% 3 年で 16.2% 5 年で 22.7%といずれも投与期間が長期になるにつれて腎機能障害の出現率が増加していた。

投与開始から血清リン値が 2.5 未満であった症例は、27.1%でそのうち、21.9%は、一時的な低リン血症であったが、14 例 5.2%では低リン血症が持続していた。低リン

血症の累積出現率は、1 年で 6.8%、3 年で 20.6%、5 年で 26.7%とリンも、ADV 内服期間が長期になるにつれて、頻度が増加していた。低リン血症を持続し骨折した Fanconi 症候群は、0.3%認められた。経過中 Adefovir を 10mg/日から隔日 10mg 投与へ減量後、eGFR は 50ml/min 以上に回復していた。定期的に、腎機能 (Cr 及び eGFR) 並びに血清リン値を評価し、機能障害及び低リン血症が認められた場合は、の ADV 減量等による対応が必要であると思われた。

④ IL-28B minor allele 症例の Telaprevir3 者併用療法の治療効果-豊田成司班員

IL-28B SNP が TG/GG である 144 例を対象として PEG/RBV/TVR 三剤併用療法の抗ウイルス効果を検討した。HCV RNA の累積陰性化率は、4 週 65.3%、8 週 91.0%であり、最終観察時には 55.6%で陰性化を持続していた。また、陰性化時期と抗ウイルス効果の関連では、RVR 達成例で高い SVR 率が期待される一方、途中で治療が中止された症例では著明に陰性化率が低下した。以上より背景因子に配慮して薬剤投与量を設定し投与完遂することが本療法の抗ウイルス効果向上に寄与するものと推察された。

⑤ IL28B からみた、C 型肝硬変症例へのインターフェロン、リバビリン併用療法の治療効果-向坂彰太郎班員

共同研究施設でインターフェロン、リバビリン併用療法を受けた C 型肝硬変患者 261 例を対象として、治療効果に及ぼす IL28B 遺伝子多型の影響を検討した。平均年齢 60.7 歳、男女比は 132:129(男性 50.6%)、インターフェロン治療歴を有する症例は 124 例(47.5%)、肝癌治療歴を有する症例は 108 例(41.4%)であった。全体のウイルス持続陰性化(SVR)は 32.2%、再燃率 24.9%、無効 33.3%、副作用中止 9.6%であった。HCV セロタイプ 1 型あるいはジェノタイプ 1 型かつ高ウイルス量(以下 G1H)の SVR は 21.6%(41/191)、G1H 以外では 60.6%(43/71)であった。G1H では、IL28B メジャーアレルの SVR は 27.1%(36/133)、マイナーアレルでは 8.8%(5/57)であり、IL28B メジャーアレル群で有意に SVR が高かった (p=0.004)。一方、G1H 以外では、IL28B メジャーアレルで SVR が高い傾向にあったが (62.8% vs 55.0%)、統計学的有意差は無かった。多変量解析において、SVR に寄与する因子は、G1H 以外 (P=0.0046、オッズ比 6.49、

95%CI 1.77-26.43)と IL28B メジャーアリル (P=0.0468、オッズ比 2.85、95%CI 1.01-9.15)が抽出された。G1H、IL28B メジャーアリル患者に限定した SVR の検討では、インターフェロン治療 48 週以上群ではと48週未満群に比して有意に SVR が高かった (34.6% vs 16.7%、 $p=0.0287$)。一方、IL28B マイナーアリル群の SVR では、インターフェロン治療期間 72 週以上と72週未満で有意差を認めた (37.5% vs 4.2%、 $p=0.0174$)。本研究において、日本人 C 型肝硬変患者へのインターフェロン、リバビリン併用療法においても、IL28B 遺伝子多型は治療効果予測因子として重要であることが明らかとなった。また、ウイルス遺伝子型ならびにウイルス量も同様にインターフェロン、リバビリン治療効果に影響を及ぼす重要な因子であった。以上より、肝硬変症例においても、HCV セロタイプ、ウイルス量、さらには IL28B 遺伝子多型を考慮して、SVR が期待される症例には積極的にインターフェロン、リバビリン併用療法を勧めることが重要であると考えられた。

II、個別研究

(1) B 型肝炎

上野らは、genotype B は C に比し、HBV 関連マーカーの推移からみた NA 治療への反応性が良好であったことから、B 型肝炎の NA 治療効果の予測に genotype は有用と考えられた。とくに B は NA 中止を考慮できる可能性が高く、さらなる検討により、HBsAg 陰性化も視野に入れた、genotype に応じた抗ウイルス治療の標準化が必要であると考えられたことを報告した。

田中らは、HBe 抗原の SC に伴う肝炎の沈静化は主に SC 後 2 年目までに起こり、これ以降に起こる肝炎を HBe 抗原陰性慢性肝炎と定義することが妥当と考えられた。HBe 抗原陰性慢性肝炎の発症予測には SC 後 2 年目の ALT 値の異常が有意な因子であった。しかし、ALT 値が正常であっても HBV DNA または HBcr 抗原が高値の症例では HBe 抗原陰性慢性肝炎を発症する可能性が高く注意が必要であることを報告した。

森脇らは、B 型非代償性肝硬変に対する核酸アナログの効果に及ぼす門脈-体循環シャントの影響の研究を行い、非代償性肝硬変において抗ウイルス療法は安全かつ高い有効性を示すが、大きな門脈-体循環シャント

が存在する場合には、ウイルスが抑制されても肝血流・肝予備能の回復と非代償症状の消失が遅れる症例があることを報告した。

(2) C 型肝炎

日浅らは、HBV と HCV の共感染における相互の影響に着目し、増殖 HCV に対するインターフェロン治療効果と脂肪酸との関連について検討し、パルミチン酸低値は RVR、EVR、SVR の全てに寄与する因子であり、さらに多変量解析ではパルミチン酸低値と HCV genotype 2 型のみが IFN 治療効果に寄与する因子として抽出された。また in vitro の検討でも、パルミチン酸は、HCV genotype 1 型 2 型ともに IFN+リバビリン(RBV)の抗ウイルス効果を有意に減弱させた。パルミチン酸は IFN 治療効果を減弱させ、投与前の血清パルミチン酸値は治療効果予測に寄与する独立因子として臨床上有用な指標となり得ることが示唆されたことを報告した。

四柳らは、C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン・リバビリン併用療法の治療効果を予測する新たな因子として血清 C3f-dR は C 型慢性ウイルス性肝炎に対するペグインターフェロン・リバビリン併用療法の効果を予測する因子として有用であると思われた。殊に IL28B minor allele の患者で治療を行う際の指標として有用であることが示唆されたことを報告した。

岡上らは、PEG-IFN、RBV、TVR の三剤併用療法の治療開始早期の抗ウイルス効果と副作用を検討し三剤併用療法は PEG-IFN/RBV の 2 剤併用療法に比して明らかに抗ウイルス効果が高く、早期のウイルス陰性化が得られた。ただし、皮疹、腎障害、高尿酸血症の出現頻度が高く、注意深いフォローと副作用に対する迅速な対応が必要である。欧米人に比して日本人の平均体重は 10kg 近く少なく、しかも高齢患者の頻度が高いことから、必要最小限の投与量で良好な治療効果を得るための検討が必要である。TVR は 1500mg で十分な抗ウイルス効果が得られる可能性が高く、今後 TVR はもとより、RBV、PEG-IFN の初期投与量や減量基準を詳細に検討する必要があることを報告した。野村らは、高齢者への PEG-IFN/RBV/TVR 三剤併用療法について研究し、66 歳以上の患者へは、副作用中止がなく完遂治療が行えれば治療効果が良好であるので、効果および副作用

などを十分に説明し、慎重投与を行うべきであることを報告した。

竹原らは、血清 ALT 値正常 C 型肝炎に対する PEG-IFN/RBV 併用療法の発がん抑制効果について検討し、ALT 正常 C 型肝炎に対する Peg-IFN/RBV 併用療法の Responder では肝発癌が抑制され、ALT 正常 C 型肝炎は治療対象として妥当であることが示された。但し、PNALT(ALT \leq 30IU/L)の治療適応については慎重に判断すべきであると考えられたことを報告した。

吉岡らは、C 型肝炎ウイルス関連肝発癌に関係する SNP の検討を行い、60 歳以上患者を男女別に検討すると、60 歳以上の女性で DEPDC5 の SNP と肝癌の関係は $p=0.1030$ であり、関係があることが示唆されたことを報告した。

清家らは、ラジオ波治療における肝機能維持のための肝炎制御の意義について検討し RFA に伴う肝機能低下は背景肝の肝炎や肝癌の腫瘍因子によるもので、RFA によるものではないことが明らかになった。背景肝治療の制御は肝発癌を予防するのみならず、治療に伴う肝機能低下を防ぎ長期的予後の向上が期待されることを報告した。

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 型肝炎慢性肝炎の治療では、Peg-IFN+Ribavirin+Telaprevir 三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 型肝炎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)の三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。今年度から全国で三剤併用療法が開始され C 型肝炎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 型肝炎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 型肝炎慢性肝炎では、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三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があることが示唆され、今後核酸アナログ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 型肝炎慢性肝炎では、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 型肝炎慢性肝炎に対する治療の標準化ガイドラインを補足修正²⁷⁾²⁸⁾し、ウイルス性肝炎における最新の治療法の標準化ガイドラインを作成した。

今年度からは、全国で三剤併用療法が開始され C 型肝炎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) 豊田成司、中島知明 狩野吉康

C型肝炎三剤併用(TVR/PEG/RBV)療法におけるテラプレビル投与量の検討 シンポジウム 第98回日本消化器病学会総会 2012.4.20

2) 芥田憲夫、鈴木文孝、熊田博光

C型肝炎治療はPEG-IFN/RibavirinからTelaprevir併用療法の時代へ 第98回日本消化器病学会総会シンポジウム 2012.4.20

3) 朝比奈靖浩 泉並木

インターフェロン不応性の予測とプロテアーゼ阻害剤3剤併用療法の治療効果 シンポジウム 第98回日本消化器病学会総会シンポジウム 2012.4.20

4) 今村道雄 高橋祥一 茶山一彰

IL28B 遺伝子多型からみた3剤併用療法に対する難治性要因の検討 シンポジウム 第98回日本消化器病学会総会 2012.4.20

5) 平松直樹 竹原徹郎 林紀夫

C型肝炎に対する第2世代Protease阻害剤(TMC435)の治療効果と現時点での治療待機の妥当性について シンポジウム 第98回日本消化器病学会総会 2012.4.20

6) 狩野吉康 茶山一彰 熊田博光

テラプレビル・ペグインターフェロン・リバビリン三剤併用国内臨床試験の検証 シンポジウム 第48回日本肝臓学会総会 2012.6.17

7) 柘植雅貴 今村道雄 茶山一彰

HBV 薬剤耐性変異株に対するテノフォビルの抗ウイルス効果 シンポジウム 第48回日本肝臓学会総会 2012.6.17

8) 小関至 狩野吉康 豊田成司

Adefovirにおける腎機能障害の検討-Tenofovirの投与

を見据えて シンポジウム 第48回日本肝臓学会総会 2012.6.17

2 論文発表

(1) Kumada H, Toyota J, Okanou T, Chayama K,

Tubouchi H, 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.

(2) Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Koyabashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Chayama K, Nakamura Y,

Kumada H. Amino acid substitution in HCV core region and genetic variation near the IL28B gene affect viral dynamics during telaprevir, peginterferon and ribavirin treatment. Intervirology 2012; 55: 417-425.

Chayama K, Takahashi S, Toyota J, Karino Y, Ikeda K, Ishikawa H, Watanabe H, F McPhee, E Hughes, 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

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, Kumada H. Intervirology 2012; 55(3): 231-241.

Suzuki F, Arase Y, Suzuki Y, Akuta N, Sezaki H, Seko Y, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayabashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H. Long-term efficacy of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection in Japan. J Gastroenterol 2012; 47: 814-822.

Suzuki F, Sezaki H, Akuta N, Suzuki Y, Seko Y, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Mineta R, Watahiki S, Miyakawa Y, Kumada H. Prevalence of hepatitis C virus variants resistant to NS3 protease inhibitors or the NS5A inhibitor (BMS-790052) in hepatitis patients with genotype 1b.

J Clin Virol 2012; 54: 352-354.

- Ono A, Suzuki F, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Watahiki S, Mineta R, Kumada H. Long-term continuous entecavir therapy in nucleos(t)ide-naive chronic hepatitis B patients. *J Hepatol* 2012; 57: 508-514.
- Arase Y, Kawamura Y, Suzuki Y, Suzuki F, Akuta N, Matsumoto N, Seko Y, Sezaki H, Kobayashi M, Hosaka T, Hirakawa M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H. Efficacy of reduction therapy of natural human β -interferon and ribavirin in elderly patients with chronic hepatitis C, genotype 1b and high viral load. *Hepatol Res* 2012; 42: 949-957.
- Matsumoto A, Tanaka E, Suzuki F, Kobayashi M, Tanaka Y, Shinkai N, Hige S, Yatsunami H, Nagaoka S, Chayama K, Tsuge M, Yokosuka O, Imazeki F, Nishiguchi S, Saitoh 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. 2012 *Hepatol Res*; 42: 139-149.
- Akuta N, Suzuki F, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Association of IL28B Genotype and Viral Response of Hepatitis C Virus Genotype 2 to Interferon Plus Ribavirin Combination Therapy *J Med Virol* 2012; 84: 1593-1599.
- Takeyasu M, Akuta N, Suzuki F, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Long-term interferon monotherapy reduces the risk of HCV-associated hepatocellular carcinoma. *J Med Virol* 2012; 84: 1199-1207.
- Akuta N, Suzuki F, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Determinants of response to triple therapy of telaprevir, peginterferon, and ribavirin in previous non-responders infected with HCV genotype 1 *J Med Virol* 2012; 84: 1097-1105.
- Karino Y, Toyota J, Ikeda K, Suzuki F, Chayama K, Kawakami Y, Ishikawa H, Watanabe H, Dennis Hernandez, Fei Yu, Fiona McPhee, Kumada H. Characterization of virologic escape in hepatitis C virus genotype 1b patients treated with the direct-acting antivirals daclatasvir and asunaprevir *J Hepatol* 2012.11.012 in press
- Suzuki Y, Ikeda K, Suzuki F, Toyota J, Karino Y, Chayama K, Kawakami Y, Ishikawa H, Watanabe H, Wenhua Hu, Timothy Eley, Fiona McPhee, Eric Hughes, Kumada H. Dual Oral Therapy with Daclatasvir and Asunaprevir for Patients with HCV Genotype 1b Infection and Limited Treatment Options *J Hepatol* 2012.09.037 In press
- Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, Akuta N, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H. Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection *Hepatology* 2012 10.1002 In press
- Suzuki F, Suzuki Y, Sezaki H, Akuta N, Seko Y, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Mineta R, Watahiki S, Kobayashi M, Nakayasu Y, Tsuda H, Aoki K, Yamada I, Kumada H. Exploratory study on telaprevir given every 8 h at 500 mg or 750 mg with peginterferon-alpha-2b and ribavirin in hepatitis C patients *Hepatol Res* 2012 10.1111 In press
- Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, Akuta N, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H. Clearance of hepatitis B surface antigen during long-term nucleos(t)ide analog treatment in chronic hepatitis B: results from a nine-year longitudinal study *J Gastroenterol* 2012 10.1007/0535-012-0688-7 In press
- Yamada I, Suzuki F, Kamiya N, Aoki K, Sakurai Y, Kanou M, Matsui H, Kumada H. Safety, pharmacokinetics, and resistant variants of telaprevir alone for 12 weeks in hepatitis C virus genotype 1b infection *J Viral Hepat* 2012; 19: 112-119.
- Hayashi N, Okanoue T, Tsubouchi H, Toyota J,

Chayama K, 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; 19:134-142.

原祐、芥田憲夫、福島泰斗、瀬古裕也、川村祐介、瀬崎ひとみ、保坂哲也、小林正宏、斎藤聡、鈴木義之、鈴木文孝、荒瀬康司、池田健次、小林万利子、熊田博光 高齢者C型慢性肝炎に対するテラプレビル1500mg減量投与のパイロット・スタディ 肝臓 2012; 53(10): 624-626.

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およぼす影響 肝臓 2012; 53(2): 69-77.

Nishimura T, Yamaguchi K, Fujii H, Okada Y, Yokomizo C, Niimi T, Sumida Y, Yasui K, Mitsuyoshi H, Minami M, Umemura A, Shima T, Okanoue T, Itoh Y. Prediction of a favorable clinical course in hepatitis C virus carriers with persistently normal serum alanine aminotransferase levels: A long-term follow-up study. *Hepatol Res* in press 2012

Izumi N, Asahina Y, Kurosaki M, Yamada G, Kawai T, Kajiwarra E, Okamura Y, Takeuchi T, Yokosuka O, Kariyama K, Toyota J, Inao M, Tanaka E, Moriwaki H, Adachi H, Katsuyama S, Kudo M, Takaguchi K, Hiasa Y, Cahyama K, Yatsushashi H, Oketani M, Kumada H.

Inhibition of hepatocellular carcinoma by PegIFN α -2a in patients with chronic hepatitis C : a nationwide multicenter cooperative study. *J gastroenterol* In press 2013

Oze T, Hiramatsu N, Mita E, Akuta N, Sakamoto N, Nagano H, Itoh Y, Kaneko S, Izumi N, Nomura H, Hayashi N, Takehara T. A multicenter survey of re-treatment with pegylated interferon plus ribavirin combination therapy for patients with chronic hepatitis C in Japan. *Hepatol Res* 2013; 43: 35-43.

Toyoda H, Kumada T, Shimada N, Takaguchi K, Ide T, Sata M, Ginba H, Matsuyama K, Izumi N. Baseline factors and early viral response (week 4) to antiviral

therapy with peginterferon and ribavirin for predicting sustained virologic response in patients infected with hepatitis C virus genotype 1: a multicenter study. *J Med Virol* 2013; 85: 65-70.

Kurosaki M, Tanaka Y, Nishida N, Sakamoto N, Enomoto N, Matsuura K, Asahina Y, Nakagawa M, Watanabe M, Sakamoto M, Maekawa S, Tokunaga K, Mizokami M, Izumi N. A model incorporating the ITPA genotype identifies patients at high risk of anemia and treatment failure with pegylated-interferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *J Med Virol* 2013; 85: 449-58.

Kurosaki M, Hiramatsu N, Sakamoto M, Suzuki Y, Iwasaki M, Tamori A, Matsuura K, Kakinuma S, Sugauchi F, Sakamoto N, Nakagawa M, Yatsushashi H, Izumi N. Age and ribavirin dose are independent predictors of relapse after interferon therapy in chronic hepatitis C revealed by data mining analysis. *Antivir Ther* 2012; 17: 35-43.

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.

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* 2012; 47:1006-1013.

Joshita S, Umemura T, Katsuyama Y, Ichikawa Y, Kimura T, Morita S, Kamijo A, Komatsu M, Ichijo T, Matsumoto A, Yoshizawa K, Kamijo N, Ota M, Tanaka E. Association of IL28B gene polymorphism with development of hepatocellular carcinoma in Japanese patients with chronic hepatitis C virus infection. *Hum Immunol* 2012 ; 73: 298-300.

Tanaka T, Shakado S, Takata K, Inomata S, Ueda S, Morihara D, Yokoyama K, Nishizawa S, Sakamoto M,

Anan A, Takeyama Y, Irie M, Iwata K, Sohda T, Sakisaka S. Hepatitis C virus-infected patients with persistently normal alanine aminotransferase levels whose platelet count less than 150,000/ μ L and whose age over 55 years old should be recommended antiviral therapy. *Med. Bull. Fukuoka Univ* 2012; 39(2): 103-112.

Oze T, Hiramatsu N, Song C, Yakushijin T, Iio S, Doi Y, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Inui Y, Hijioka T, Tamura S, Yoshihara H, Inoue A, Imai Y, Hayashi E, Kato M, Miyazaki M, Hosui A, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Hayashi N, Takehara T. Reducing Peg-IFN doses causes later virologic response or no response in HCV genotype 1 patients treated with Peg-IFN alfa-2b plus ribavirin. *J Gastroenterol*. 2012; 47(3): 334-342.

Miyake T, Hiasa Y, Hirooka M, Tokumoto Y, Watanabe T, Furukawa S, Ueda T, Yamamoto S, Kumagi T, Miyaoka H, Abe M, Matsuura B, Onji M. High serum palmitic acid is associated with low antiviral effects of interferon-based therapy for hepatitis C virus. *Lipids* 2012; 47: 1601-1609.

Ogawa E, Furusyo N, Kajiwara E, Takahashi K, Nomura H, Maruyama T, Tanabe Y, Satoh T, Nakamuta M, Kotoh K, Azuma K, Dohmen K, Shimoda S, Hayashi J. Efficacy of pegylated interferon alpha-2b and ribavirin treatment on the risk of hepatocellular carcinoma of patients with chronic hepatitis C: A prospective, multicenter study *J Hepatol* 2012 in press

Ogawa E, Furusyo N, Kajiwara E, Takahashi K, Nomura H, Tanabe Y, Satoh T, Maruyama T, Nakamuta M, Kotoh K, Azuma K, Dohmen K, Shimoda S, Hayashi J. An inadequate dose of ribavirin is related to virological relapse by chronic hepatitis C patients treated with pegylated interferon alpha-2b and ribavirin. *J Infect Chemother* 2012; 18: 689-697.

Saito H, Ito K, Sugiyama M, Matsui T, Aoki Y, Imamura M, Murata K, Masaki N, Nomura H, Adachi H, Hige S, Enomoto N, Sakamoto N, Kurosaki M, Mizokami M, Watanabe S. Factors responsible for the discrepancy between IL28B polymorphism prediction and the viral response to peginterferon plus ribavirin therapy in Japanese chronic hepatitis C patients. *Hepatol Res*. 2012; 42: 958-965.

Ogawa E, Furusyo N, Kajiwara E, Takahashi K, Nomura H, Tanabe Y, Satoh T, Maruyama T, Nakamuta M, Kotoh K, Azuma K, Dohmen K, Shimoda S, Hayashi J. An evaluation of the adverse effect of premature discontinuation of pegylated interferon alpha-2b and ribavirin treatment for chronic hepatitis C virus infection: Results from Kyushu University Liver Disease Study (KULDS). *J Gastroenterol Hepatol*.2012; 27: 1233-1240.

Kainuma M, Furusyo N, Azuma K, Kajiwara E, Takahashi K, Nomura H, Tanabe Y, Satoh T, Maruyama T, Nakamuta M, Kotoh K, Shimoda S, Hayashi J. Pegylated interferon α -2b plus ribavirin for Japanese chronic hepatitis C patients with normal alanine aminotransferase. *Hepatol Res*.2012; 42: 33-41.

Nomura H, Miyagi Y, Tanimoto H, Yamashita N, Oohashi S, Nishiura S. Occurrence of clinical depression during combination therapy with pegylated interferon alpha or natural human interferon beta plus ribavirin. *Hepatol Res*.2012; 42: 241-247.

Nomura H, Miyagi Y, Tanimoto H, Yamashita N, Ito K, Masaki N, Mizokami M. Increase in platelet count based on inosine triphosphatase genotype during interferon beta plus ribavirin combination therapy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012; 27: 1461-1466.

Hayashi K, Katano Y, Kuzuya T, Tachi Y, Honda T, Ishigami Nakano M, Urano F, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H. Prevalence of hepatitis C virus genotype 1a in Japan and correlation of mutations in the NS5A region and single-nucleotide polymorphism of interleukin-28B with the response to combination therapy with pegylated-interferon-alpha 2b and ribavirin. *J Med Virol* 2012; 84(3): 438-444.

Honda K, Seike M, Maehara S, Tahara K, Anai H, Moriuchi A, Muro T. Lamivudine treatment enabling right hepatectomy for hepatocellular carcinoma in decompensated cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2012; 18(20):2586-90.

Kondo Y, Ueno Y, Ninomiya M, Tamai K, Tanaka Y,
Inoue J, Kakazu E, Kobayashi K, Kimura O, Miura M,
Yamamoto T, Kobayashi T, Igarashi T, Shimosegawa T.
Sequential immunological analysis of HBV/HCV
co-infected patients during Peg-IFN/RBV therapy. J
Gastroenterol. 2012; 47(12): 1323-1335.

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. 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 ³⁾ 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 ³⁾ 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⁾ 2.1 Log copies/mL以上の状態が持続する場合は、ALT値が ³⁾ 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を目指す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 ≥ 31 IU/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うと、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。