

図-5 最終観察時のHBVDNA量

まとめ(1)

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

まとめ(2)

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

厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）

分担研究報告書

B型慢性肝炎に対するインターフェロン長期投与の効果に関する検討

研究分担者 四柳 宏 東京大学大学院医学系研究科 生体防御感染症学 准教授

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

C. 研究結果

1. 対象症例の背景因子

対象症例は103例（1年以上の投与1回のみ92例、2回9例、3回2例）

であった。短期の治療成績に関しては初回投与時の成績を用いて検討した。

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

2) B型肝炎の家族歴のある者が78名、ないものが25名であった。

3) インターフェロンの平均投与期間は84週間であった。

4) 投与開始後平均観察期間は12.6年であった。

2. 治療開始時の検査値

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

3. 治療開始時のウイルスマーカー

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

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

た。

4. インターフェロン投与終了時の検査

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

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

5. 治療終了後の臨床検査値の変化

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

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

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

6. 最終治療効果判定

2010年の最終観察時点での効果は、著効(HBe抗原陰性、HBV DNA $10^{2.6}$ コピー/mL未満、ALT値正常)は20例(19%)、有効(HBe抗原陰性、HBV DNA $10^{2.6}$ コピー/mL以上 $10^{5.0}$ コピー/mL未満、ALT値正常)は17例(17%)、無効(それ以外)65例(64%)であった。7. 肝細胞癌の合併

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

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

D. 考察

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

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

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

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

ると考えられる。

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

E. 結論

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

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
特になし

2. 学会発表
特になし

H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）

共同研究報告書

B型慢性肝炎に対する核酸アナログ、インターフェロン連続療法の効果

研究分担者 岡上 武 大阪府済生会吹田病院 院長

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

対象と方法：B型慢性肝炎31例平均年齢43±10歳、ALT値267±326IU/l、血小板数 $17.1 \pm 5.0 \times 10^4 / \mu l$ 、HBeAg陽性15例 HBe抗体陽性11例（5例はHBe抗原・抗体の測定無し）。HBV DNA量 $7.2 \pm 2.0 \log IU/ml$ 、使用核酸アナログはLAM16例、ETV15例、その投与期間24±25か月、IFN投与期間176±11週であった。成績：治療終了6か月後のALT値が37IU/l未満をbiochemical response(BR)、HBV DNA $5.0 \log IU/ml$ 未満をvirological response(VR)と定義した。HBe抗原陽性例のBR, VR, SC率はそれぞれ53%, 60%, 36%, HBe抗原陰性例でのBR, VRは64%, 73%であった。LAM使用例でのBR, VR, SC率はそれぞれ56%, 76%, 0%, ETV例ではそれぞれ60%, 60%, 50%で、全症例ではそれぞれ58%, 68%, 36%であった。

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

研究協力者

南 祐仁 京都府立医科大学消化器内科 講師

A. 研究目的

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

B. 研究方法

HBV DNA $5.0 \log IU/ml$ 以上を示すB型慢性肝炎に対し、核酸アナログ投与後IFNを原則24週間以上投与し、その後24週間以上フォロー出来た症例を対象にしたretrospectiveな多施設共同研究(表1)。対象は表2に示した31例で平均年齢43±10歳、治療前のALT値267±326IU/l、血小板数 $17.1 \pm 5.0 \times 10^4 / \mu l$ 、HBeAg陽性16例、HBe抗体陽性15例、5例は治療前

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

(倫理面の配慮)

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

C. 研究結果

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

D. 考察

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

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

E. 結論

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

F. 健康危険情報

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

G. 研究発表

1. 論文発表

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

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

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

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

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

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

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

7) Chamaya K, Hayes N, Yoshioka K, Moriwaki H, Okanoue T, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Toyota J, Izumi N, Hisa Y, Matsumoto A, Nomura H, Saike M, Ueno Y, Yotsuyanagi H, Kumada H. Accumulation of refractory factors for pegylated interferon plus ribavirin therapy in older female patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 30: 1155–1167, 2010

2. 学会発表

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

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

hepatitis C. 62th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD). 2010 Nov 3; Boston, USA

3) Chihiro Yokomizo, Yoshito Itoh, Kanji Yamaguchi, Takeshi Nishimura, Takeshi Okanoue, Toshikazu Yoshikawa. High expression of a transcriptional cofactor p300 in HCC downregulates E-cadherin, promotes tumor invasion, and predicts shortened overall survival of HCC patients. 62th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD). 2010 Nov 3; Boston, USA

4) 南 祐仁、岡上 武、吉川敏一。エンテカビルとインターフェロンの sequential 併用投与、エンテカビル単剤投与の検討。パネルディスカッション 14 B 型肝炎に対する新たな治療戦略。第 14 回日本消化器病学会大会。2010.10.15 (横浜)

知的所有権の出願・取得状況

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

表1. 参加施設名

- 虎ノ門病院 肝臓内科(熊田博光班長)
- 藤田保健衛生大学 肝胆膵内科(吉岡健太郎班員)
- 広島大学 分子病態制御内科学(茶山一彰班員)
- 東北大学 消化器病態学(上野義之班員)
- 信州大学 消化器内科(田中栄司班員)
- 東京大学 感染症内科学(四柳 宏班員)
- 大阪府済生会吹田病院 消化器内科(岡上 武班員)
- 京都府立医科大学 消化器内科学(南 祐仁研究協力者)

表2. 核酸アナログとIFNのsequential療法患者背景
(n=31)

	m±SD	range
性別(男:女)	25:6	
年齢	43±10	median 40, 29-64
	2: 29	ジェノタイプ(B:C)
e抗原(陽性:陰性)	15:11	
種類(LAM:ETV)	16:15	
NA投与期間(months)	24±25	median 17, 4-103
IFN投与期間(days)	176±11	median 175, 161-216
開始時のHBV DNA量 (logIU/ml)	7.2±2.0	median 7.7, <2.0->9.0
開始時のALT (IU/l)	267±326	median 192, 11-1664
開始時の血小板数 (x10 ⁴ /ml ³)	17.1±5.0	median 16.9, 9.0-29.8

表3. 核酸アナログとIFNのsequential療法の効果
(治療終了6か月後)

	n	BR %	VR %	SC %
e抗原陽性	15	53	60	36
e抗原陰性	11	64	73	
LAM	16	56	75	0
ETV	15	60	60	50
すべて	31	58	68	36

表4. 投与終了24週のBRかつVRに寄与する因子
(単変量解析)

	有意確率		有意確率
性別	.533	IFN開始時BR (ALT < 35)	.006
Genotype	.892	IFN開始時DNA 3.7以下	.448
開始時年齢	.169	IFN開始時セロネガティブ	.435
開始時HBe抗原	.954	IFN開始時HBe抗原	.377
開始時HBe抗体	.341	IFN開始時HBe抗体	.449
開始時ALT	.698	IFN開始時DNA値	.452
開始時DNA	.656	IFN開始時HBcr抗原値	.003
開始時PLT	.520	IFN終了時セロネガティブ	.626
precore変異	.710	IFN終了時HBe抗原	.492
CP変異	.851	IFN終了時HBe抗体	.833
核酸アナログの種類	.876	IFN終了時DNA値	.026
核酸アナログ投与期間	.039	IFN終了時HBcr抗原値	.073

図1. 単変量解析

治療終了6か月後：無効例 (n=14)

治療終了6か月後：有効例(BRかつVR) (n=17)

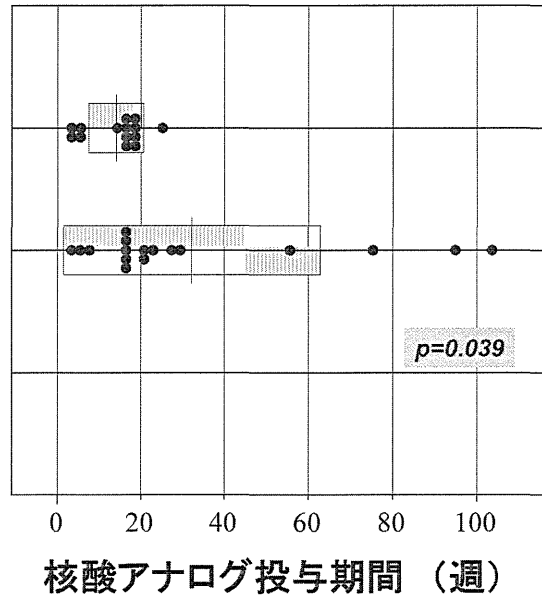


図2. 単変量解析

治療終了6か月後：無効例 (n=14)

治療終了6か月後：有効例 (BRかつVR) (n=17)

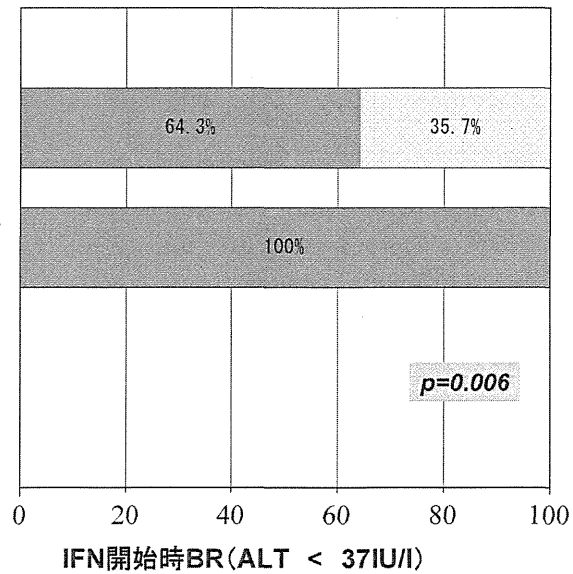


図 3. 単変量解析

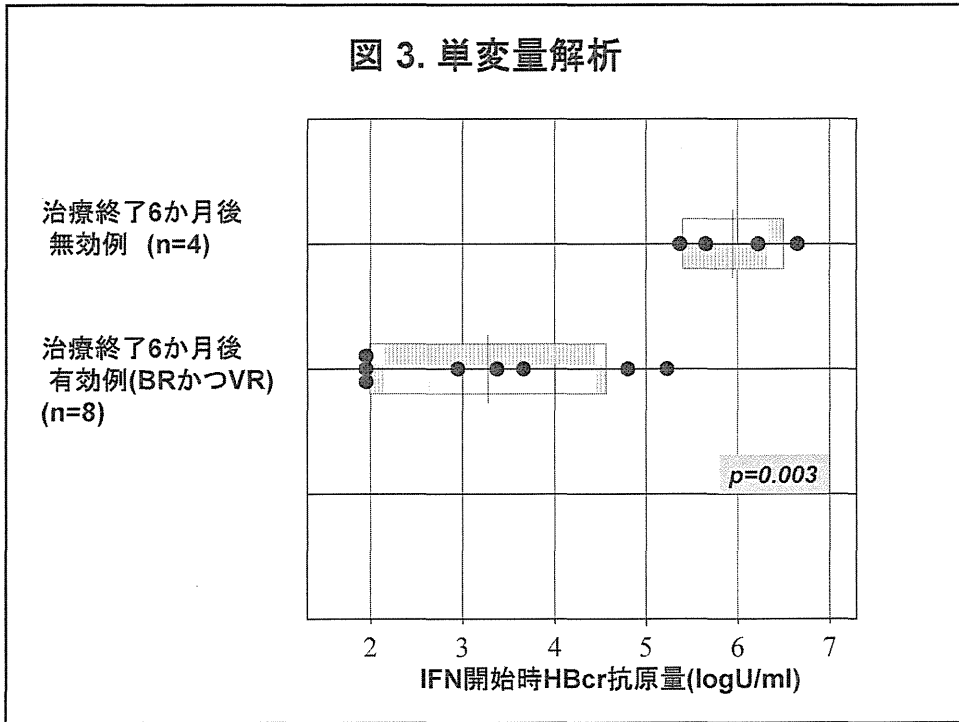
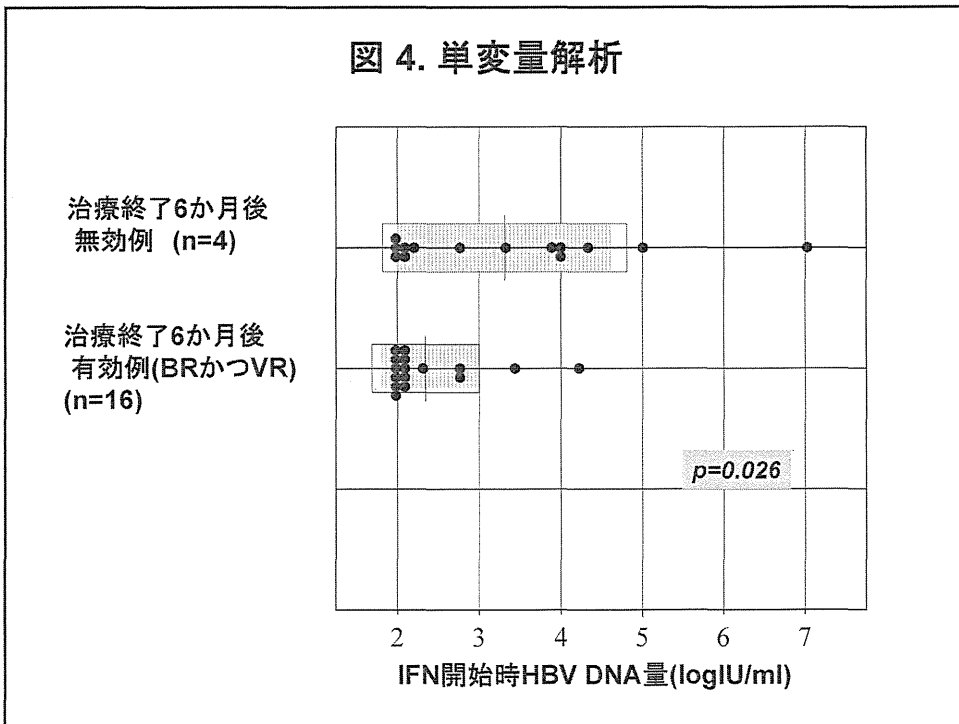


図 4. 単変量解析



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

De novo B 型肝炎に関する研究

研究分担者 田中榮司 信州大学医学部内科学第二 教授

研究要旨：HBs 抗原陰性、HBc 抗体陽性/HBs 抗体陽性者で免疫抑制剤、抗腫瘍化学療法を施行中・後に急性 B 型肝炎を発症するものを de novo B 型肝炎という。劇症化症例は死亡率が高いため、「免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策」としてガイドラインが発表された。本年度も引き続き疫学調査を施行したところ 4 例の発症例が登録された。背景疾患として関節リウマチ、Wegener 肉芽腫の症例からの発症報告が初めてされた。平成 12 年度からの調査とまとめると 39 例の de novo B 型肝炎が登録されており 11 例が劇症化していた。劇症化症例は核酸アナログを投与されているにも関わらず全例死亡しており救命がきわめて困難である。今後、ガイドラインの啓発活動を積極的に行う事と検証のために全国調査が必要と考えられる。

共同研究者

信州大学医学部 内科学第二 梅村武司

信州大学医学部 内科学第二 松本晶博

A. 研究目的

HBs 抗原陰性、HBc 抗体陽性/HBs 抗体陽性者で免疫抑制剤、抗腫瘍化学療法を施行中・後に B 型肝炎を発症するものを de novo B 型肝炎という。平成 12 年から 16 年における本疾患の病態を明らかにする全国調査を行い、発症すると重症・劇症肝炎となり死に至ることが多く注意を要する病態である事を明らかにした。その結果をもとに厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班 劇症肝炎分科会と「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」班合同報告と共同で「免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策」を発表した。そこで本年は引き続き de novo AHB の発生数とその背景因子について全国調査を継続した。平成 19 年から本年度までの de novo AHB 症例と以前の症例とを比較して劇症化の要因や予後などについて検討を加えた。

B. 研究方法

本研究班の分担研究者・協力者の施設に平成 22 年度に発症した de novo AHB の症例数、臨床背景、肝機能検査、ウイルス学的検査について調査を依頼した。平成 19 年から 22 年度までに登録された症例が臨床的にどのような特徴をもつか、また、平成 12 年から 16 年に施行した全国調査のデータと比較検討を行った。（倫理面の配慮）

本研究は信州大学医学部倫理委員会の承認を受け、患者さんに不利益が無いよう配慮を行った。

C. 研究結果

平成 19 年から 22 年度に発症した de novo B 型肝炎は 16 例であった。特に平成 22 年度は 4 例の発症を認めた。患者背景では年齢の中央値は 66 歳であり、男性が 56%、非ホジキンリンパ腫が 69% を占めていた（表 1）。以前の報告同様リツキシマブを含む化学療法が 63% に施行されていた。しかし、今までの報告にない関節リウマチと固形癌の症例、Wegener 肉芽腫の症例からの発症が報告された。経過中劇症肝

炎となった症例は38% (6/16)であり、全例が死亡した (表2)。いずれも平成12年から16年に発症した23例と有意な差は認めなかった。肝機能・ウイルス検査ではピーク ALT、PT (%)が低い傾向であったがウイルス量、genotype、プレコア、コアプロモーター変異の陽性率に違いは認めなかった。全39例について劇症肝炎症例11例とそれ以外の28症例について比較検討したところ劇症化症例では非ホジキンリンパ腫の割合 (91% vs. 50%; P = 0.028)、リツキシマブを含む化学療法を施行した割合

表1: De novo B型肝炎の背景

	Total (n=39)	H12-16 (n=23)	H19-22 (n=16)	P
年齢中央値 (歳)	64	63	66	0.091
男性	23 (59%)	14 (61%)	9 (56%)	>0.2
非ホジキンリンパ腫	24 (62%)	13 (57%)	11 (69%)	>0.2
リツキシマブを含む	19 (49%)	9 (39%)	10 (63%)	0.133
劇症化した症例	11 (28%)	5 (22%)	6 (38%)	>0.2
HBV genotype	(n=29)	(n=19)	(n=10)	
B	34%	42%	20%	>0.2
C	66%	58%	80%	

(82% vs. 36%; P = 0.012) と有意に高率であった。劇症化症例は核酸アナログを投与されているにも関わらず全例で死亡していた。

表2: 劇症肝不全症例の特徴

	劇症化 (N=11)	非劇症化 (N=28)	P
年齢中央値 (歳)	63	64	>0.2
男性	6 (55%)	17 (61%)	>0.2
非ホジキンリンパ腫	10 (91%)	14 (50%)	0.028
リツキシマブを含む	9 (82%)	10 (36%)	0.012
肝不全による死亡	11 (100%)	6 (4%)	<0.001

D. 考察

平成19年度以降も de novo B型肝炎の発症は継続している。背景疾患では、以前と同様、リツキシマブを含む治療を行った非ホジキンリンパ腫が多い。しかし、本年度は関節リウマチ、Wegener 肉芽腫などが新しく報告され、免疫抑制剤や分子標的治療薬の進歩により原因疾患が多様化している可能性が示唆された。劇症化症例はこれまでと同様リツキシマブ使

用例が多くを占めた。また、死亡率100%であり、一度発症すると核酸アナログ薬を使用しても救命できない。このため、de novo B型肝炎では発症予防や早期発見が重要であり、今後、ガイドラインの啓発活動を行うとともに、de novo B型肝炎を早期に発見するためのHBV DNA 検査が保健診療で認められる必要がある。

E. 結論

本邦では依然として de novo B型肝炎の発症が続いており、劇症化症例の死亡率は極めて高い。このため、今後も症例の調査と啓発活動を行っていく必要がある。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

- 1) 梅村武司、清澤研道、田中榮司、de novo B型肝炎におけるHBV 遺伝子型および遺伝子変異と予後の関連、第46回日本肝臓学会総会、山形、2010
- 2) Umemura T, Kiyosawa K, Tanaka E, and the Japan de novo hepatitis B Group, Clinical and Virological Features of Patients with Fulminant Hepatic Failure Due to Hepatitis B Virus Reactivation from HBsAg-negative Status 46th Annual Meeting of the European association for the Study of the Liver, Vienna, Austria

H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。

3. その他
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

IL28B, ITPA 遺伝子の多型から PEG-IFN/RBV の治療効果に関する研究

研究分担者 茶山一彰 広島大学大学院医歯薬学総合研究科 教授

研究要旨：C 型慢性肝炎に対する治療法としては、ペグインターフェロン+リバビリン併用療法が標準的な治療として行われている。この治療の治療効果を予測する因子に関しては、これまでにウイルスサブタイプ、性、年齢、組織学的進行度の宿主側の要因、Interferon sensitivity determining region (ISDR; NS5A 領域)のアミノ酸変異、core 領域のアミノ酸変異などがあげられてきた。最近 IL28B 遺伝子近傍の single nucleotide polymorphism (SNP)がペグインターフェロン+リバビリン併用療法の治療効果と密接な関連を有する報告がなされた。また、inosine triphosphate pyrophosphatase (ITPA)遺伝子の SNP により、リバビリンによる貧血の起こりやすさが異なることも明らかにされた。本研究では特に genotype 1B、高ウイルス量の難治例に関してこれら新たに発見された因子も勘案して治療効果の予測を行うことが可能かどうかに関して検討を行った。その結果、ウイルス量、性、年齢、組織学的進行度、core 領域のアミノ酸変異、IL28B の遺伝子多型が有意に治療硬貨に寄与する因子であることが明らかとなった。一方 ITPA 遺伝子の多型に関しては、治療中のリバビリンの減量を適切に行うことにより、治療効果に対する影響は排除されていることが明らかになった。

A. 研究目的

C 型肝炎ウイルスに対するインターフェロン治療は、1991 年に 6 ヶ月間一回のみの単独療法が認可されて以来改善が重ねられ、現在はペグインターフェロン+リバビリンの併用療法が主として行われるようになった。この治療の治療効果を予測する因子に関しては、これまでにウイルスサブタイプ、性、年齢、組織学的進行度の宿主側の要因、Interferon sensitivity determining region (ISDR; NS5A 領域)のアミノ酸変異、core 領域のアミノ酸変異などがあげられてきた。最近 IL28B 遺伝子近傍の single nucleotide polymorphism (SNP)がペグインターフェロン+リバビリン併用療法の治療効果と密接な関連を有する報告がなされた。また、最近我々は inosine triphosphate pyrophosphatase (ITPA) 遺伝子の SNP により、リバビリンによる貧血の起こりやすさが異なることを見いだした。本研究ではこれら新たに発見された因子も勘案して治療効果の予測を行うことが可

能かどうかに関して検討を行った。

厚生労働省厚生労働科学研究費補助金による肝炎等克服緊急対策研究事業、ウイルス型肝炎における最新の治療法の標準化を目指す研究の研究班の班員の協力を得て解析を行った。
(倫理面の配慮)

ヒト血清の提供については広島大学の倫理委員会で承認を得た手続きを経てインフォームドコンセントを取得した。ヒトゲノムに関する研究では法律に基づいてヒトゲノム倫理審査委員会の審査を受け、インフォームドコンセントを取得した

C. 研究結果

genotype 1B、高ウイルス量の C 型肝炎症例 1031 例に関して解析を行った。標準的な投与期間である症例では、SVR に寄与する要因として、simple logistic regression では、「性別」「年齢」「体重」「糖尿病の有無」「Fibrosis」「WBC」「Plt」「AST」「 γ GTP」「Alb」「FBS」「HCV-RNA」

「TaqMan PCR」 「ISDR」 「Core70」 「Core91」 「PegIFN α 2b 量」 「Rib 量」 「Rib 量/kg」 「IL28」 「ITPA」 が挙げられた。また、単回帰で得られた要因を用いステップワイズ法 (Wald 変数減少法) を利用した multiple logistic regression (多重ロジスティック回帰分析) をしたところ、「性別」 「年齢」 「糖尿病の有無」 「ISDR」 「Core70」 「Rib 量」 「IL28」 が有意に差のある ($P < 0.05$) 結果となった。NVR に寄与する要因として、simple logistic regression では、「性別」 「年齢」 「体重」 「糖尿病の有無」 「Fibrosis」 「WBC」 「Hb」 「Plt」 「 γ GTP」 「Alb」 「T-cho」 「HCV-RNA」 「TaqMan PCR」 「ISDR」 「Core70」 「Core91」 「PegIFN α 2b 量」 「PegIFN α 2b 量/kg」 「Rib 量」 「Rib 量/kg」 「IL28」 が挙げられた。また、単回帰で得られた要因を用いステップワイズ法 (Wald 変数減少法) を利用した multiple logistic regression (多重ロジスティック回帰分析) をしたところ、「WBC」 「Alb」 「Core70」 「Rib 量/kg」 「IL28」 が有意に差のある ($P < 0.05$) 結果となった。さらに、長期投与を行った症例も加えた 1436 例についても同様の解析を行った。これらの症例の SVR に寄与する要因として、simple logistic regression では、「性別」 「年齢」 「体重」 「BMI」 「糖尿病の有無」 「Fibrosis」 「WBC」 「Plt」 「Alb」 「FBS」 「HCV-RNA」 「TaqMan PCR」 「ISDR」 「Core70」 「Core91」 「PegIFN α 2b 量」 「Rib 量」 「Rib 量/kg」 「IL28」 が挙げられた。また、単回帰で得られた要因を用いステップワイズ法 (Wald 変数減少法) を利用した multiple logistic regression (多重ロジスティック回帰分析) をしたところ、「性別」 「年齢」 「IL28」 が有意に差のある ($P < 0.05$) 結果となった。同様に、NVR に寄与する要因として、simple logistic regression では、「性別」 「年齢」 「糖尿病の有無」 「Fibrosis」

「WBC」 「Hb」 「Plt」 「 γ GTP」 「Alb」 「T-cho」 「HCV-RNA」 「TaqMan PCR」 「ISDR」 「Core70」 「Core91」 「PegIFN α 2b 量」 「PegIFN α 2b 量/kg」 「Rib 量」 「Rib 量/kg」 「IL28」 が挙げられた。単回帰で得られた要因を用いステップワイズ法 (Wald 変数減少法) を利用した multiple logistic regression (多重ロジスティック回帰分析) をしたところ、「年齢」 「WBC」 「Alb」 「Core70」 「IL28」 が有意に差のある ($P < 0.05$) 結果となった。ITPA の多型は、リバビリン誘起性の貧血に有意に関連していたが、いずれの解析においても、治療硬貨との間に有意な関連は見いだされなかった。

D. 考察

ITPA の多型はリバビリン誘起性の貧血と有意な関連がみられたが、治療効果との関連は認められなかった。これは、この治療を行っている医師が、治療に習熟し、リバビリンの減量を貧血の程度にあわせて適切に行っており、治療効果との関連が現れないという結果に結びついたと考えられる。近々認可されると考えられている Telaprevir も併用した 3 者併用の治療では、リバビリンによる貧血がさらに強くなり、治療中止になる症例も多いことが予想されている。ITPA 遺伝子の多型の調査はこのような意味から、将来的には治療を行う上で参考となる検査になることが予測された。

E. 結論

本研究により、ペグインターフェロン+リバビリン治療の治療効果を予測する因子をより明確に示すことができた。これらの因子は今後ペグインターフェロン+リバビリンによる治療のみならず、プロテアーゼインヒビターを用いた治療などにも応用可能であることが期待される。