

察し低下例には迅速に RBV 減量などの対処をすることによって CC 症例よりも高い SVR 率を得ることが出来る可能性があると考えられた。

薬剤の減量・中止率をみると TVR では 54 例で減量されまた 25% で中止となっていたが、この中止例の TVR 比体重投与量をみると 37.5mg/kg 以上投与された症例ではそれ以下の投与を受けた症例に比べて二倍の中止率となっており、低体重症例には 1,500mg 投与とすることで中止率を減少させられると思われる。RBV は 77 例と半数以上で減量されていたが PEG とともに中止となった症例は 22 例であった。その結果 24 週投与完遂例は 93 例 (69.9%) であったが、これらでは最終観察時の RNA 陰性化率が 64.5% と良好な抗ウイルス効果が得られていた。一方、TVR 中止例では 34.3%、治療中止例では 31.8% と陰性化率が著明に低下していた。また、VBT 症例を 13 例認めたが、これらはいずれも PEG/RBV 二剤へと移行後に出現しており IL-28B minor 症例では TVR12 週の投与を完遂することも重要と考えられた。国内臨床試験では中止例からも比較的高い SVR 率が得られていたが、今回の検討結果からは IL-28B minor 症例では薬剤中止の影響がその最終的な抗ウイルス効果に強く発現しており、年齢や性・体重などの背景因子から薬剤開始投与量設定に十分配慮して投与完遂を目指すことが SVR 率の向上に最も重要と考えられた。

E. 結論

IL-28B minor allele 症例に対する PEG/RBV/TVR 三剤併用療法は、個々の症例の背景因子を考慮した薬剤用量を設定して投与完遂目指すことによりその効果を向上させ得ることが示唆された。

「文献」

- 1) Tanaka Y., Nishida N., Sugiyama M. et al. :
Genome-wide association of IL28B with
response to pegylated interferon-alpha and
ribavirin therapy for chronic hepatitis C.
Nat.Genet. 41:1105-1109,2009
- 2) Ge D., Fellay J., Thompson AJ, Thomas

- DL. et al : Genetic variation in IL28B
predicts hepatitis C treatment-induced
viral clearance. Nature 461:399-401,2009
- 3) Chayama K. Nelson HC. Abe H. et al. :
IL28B but not IPTA polymorphism is
predictive of response to pegylated
interferon ,ribavirin and telaprevir triple
therapy in patients with Genotype 1
hepatitis C. JID 204:84-93,2011
 - 4) Ochi H., Maekawa T., Abe H. et al : ITPA
polymorphism affects ribavirin-induced
anemia and outcome of thrapy –a
genome-wide study of Japanese HCV
patients. Gastroenterol.
139:1190-1197,2010

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 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 (多施設共同研究)

研究分担者 向坂彰太郎 福岡大学医学部消化器内科 教授

研究要旨;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 メジャーアレル($P=0.0468$ 、オッズ比 2.85、95%CI 1.01-9.15)が抽出された。G1H、IL28B メジャーアレル患者に限定した 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 マイナーアレル群の 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。

実態調査協力施設

福岡大学消化器内科 向坂彰太郎
広島大学消化器・代謝内科学 茶山一彰
大阪大学消化器内科学 竹原徹郎
信州大学内科学第二 田中榮司
藤田保健衛生大学肝胆膵内科 吉岡健太郎
札幌厚生病院第 3 消化器科 豊田成司
武蔵野赤十字病院消化器科 泉並木
新小倉病院肝臓病センター 野村秀幸
愛媛大学消化器内科 恩地森一
鹿児島大学消化器内科 坪内博仁
大分大学肝疾患相談センター 清家正隆

済生会吹田病院消化器内科 岡上武
山形大学消化器内科 上野義之
岐阜大学消化器内科 森脇久隆
虎ノ門病院分院肝臓内科 熊田博光

A. 研究目的

C 型慢性肝炎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は、IL28B 遺伝子多型は、その治療効果予測因子として最も強力な因子である。しかしながら、本邦においては、肝硬変症例におけるインターフェロン治療効果における IL28B 遺伝子多型の影響は、充分には明らかにされていない。今回、厚生労働省班研究とし

て、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における IL28B 遺伝子多型の影響を検討した。本研究の目的は、最新の肝硬変症例への抗ウイルス治療ガイドライン作成のための基礎データを集積、解析することである。

B. 研究方法

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に参加した肝疾患専門 15 施設において、C 型肝硬変患者への抗ウイルス治療としてリバビリンを併用したインターフェロン治療を施行された症例を対象とした。肝硬変の診断基準は、肝生検で F4、あるいは、以下に示す「慢性肝炎と肝硬変の判別式」の計算結果が正であり、肝硬変と診断された患者を登録した。

慢性肝炎と肝硬変の判別式(A)

$$A = 0.124 \times \gamma \text{グロブリン}(\%) + 0.001 \times \text{ヒアルロン酸}(\mu \text{g/dl}) + (-0.413) \times \text{性別}(\text{男}=1, \text{女}=2) + (-0.075) \times \text{血小板数}(\text{万}/\mu \text{l}) - 2.005$$

判定 A が - なら慢性肝炎、A が + なら肝硬変と判定。正診率 91.2%

倫理面への配慮

共同研究施設より、電子メールで患者背景、治療方法、治療効果のデータを収集したが、その際に、患者を特定する姓名、イニシャル、カルテ番号の記載欄はなく、施設ごとに通し番号を付け、患者が特定できないように配慮した。

C. 研究結果

289 症例のデータが集積された。このうち、インターフェロン投与期間不明症例、治療効果判定不能症例は除外した。解析可能症例は 261 例であった。患者背景を表 1 に示す。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。インターフェロン治療前のアルブミン値は 3.7g/dl、プロトロンビン活性は 85.5%であった。IL28B メジャーアレル(T/T)とマイナーアレル(non T/T)はそれぞれ 184:77 でありメジャーアレルが 70.5%であった。使用されたインターフェロン製剤は、ペグインターフェロン α -2b

が 224 症例(85.8%)、ペグインターフェロン α -2a が 20 症例(7.7%)、インターフェロン β が 12 例(4.6%)、インターフェロン α -2b が 5 例(1.9%)であった。

インターフェロン、リバビリン治療終了後のウイルス持続陰性(SVR)率は、32.2%(84/261)、再燃率 24.9%、無効 33.3%、副作用中止 9.6%であった。副作用中止の原因としては、血球減少、全身倦怠感、皮膚症状が多かった。重篤な副作用として、肝不全死が 2 例、間質性肺炎が 2 例、脳出血が 1 例であった。HCV ジェノタイプとウイルス量別に治療効果を検討すると、HCV 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。

IL28B 遺伝子多型別の治療成績では、メジャーアレル(T/T)群とマイナーアレル(non T/T)群の SVR は、それぞれ 37.0%と 20.8%であり、メジャーアレル群で有意に SVR が高かった($P=0.01321$)。また、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は有意に SVR が高かった。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、統計学的有意差はなかった(表 2)。

SVR に寄与する因子は、単変量解析では治療前 BMI、白血球数、アルブミン値、ISDR 変異 2 以上、G1H 以外と IL28B メジャーアレルであったが、多変量解析では、G1H 以外($P=0.0046$ 、オッズ比 6.49、95%CI 1.77-26.43)と IL28B メジャーアレル($P=0.0468$ 、オッズ比 2.85、95%CI 1.01-9.15)が抽出された(表 3)。

G1H 群の IL28B メジャーアレル症例のみでの検討では、インターフェロン投与期間が 48 週以上と 48 週未満の SVR がそれぞれ 34.6%(27/78)、16.7%(9/54)であり、両群間に有意差を認めた($p=0.0287$)。G1H、IL28B メジャーアレル症例へのインターフェロン、リバビリン治療における SVR に寄与する因子を多変量解析すると、血小板数、アルブミン値、インターフェロン治療 48 週以上が抽出された(表 4)。一方、G1H、IL28B マイナーアレル症例では、インターフェロン治療期間 72 週以上と 72 週未満の SVR は、それぞれ 37.5%(3/8)、4.2%(2/48)であり有意差($p=0.0174$)を認めたが、多変量解析では有意差はなかった。以上の結果より、G1H、IL28B SNP、インターフェロン治療期間のフローチャートを作成した(図 1)。

D. 考察

本邦におけるC型代償性肝硬変を対象としたインターフェロン、リバビリン併用療法の臨床試験結果が報告された。それによると、重篤な有害事象は13.7%で、有害事象により投与を中止した患者の割合は14.7%であり、適切な減量、休薬により安全に治療ができたと報告されている。今回の共同研究でも、副作用中止率は9.6%と低かった。また、本研究でみられた有害事象は、これまでのC型慢性肝炎に対するインターフェロン治療の有害事象と同様であった。したがって、C型代償性肝硬変患者へのインターフェロン、リバビリン治療は、患者年齢を考慮しながら臨床検査値の変動に注意し、必要に応じた減量・休薬を行うことで、安全に治療が継続できると考えられた。

IL28B 遺伝子多型は、C型慢性肝炎患者へのインターフェロン、リバビリン併用療法における治療効果を予測する因子として最も強力である。今回の共同研究において、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。したがって、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な抗ウイルス療法を勧めることが重要であると考えられた。

本研究の結果より、C型肝硬変患者に対する治療方針として、まず、G1Hであるかどうかを判定し、G1H以外であれば、IL28B 遺伝子多型に関係なくインターフェロン、リバビリン併用療法で高いウイルス排除が期待できると考えられる。G1Hであれば、IL28Bの測定を行い、メジャーアレルであればインターフェロン、リバビリン治療を開始し48週以上の治療期間を得るようにすることでSVRが向上する可能性が考えられた。また、IL28B マイナーアレル患者であれば、インターフェロン、リバビリン治療を開始し72週以上の治療期間を得るようにすることでSVRが向上する可能性が考えられた。しかしながら、肝硬変症例への長期にわたるインターフェロン、リバビリン併用療法の安全性は、いまだ確認されておらず、また保険適用されていたに。したがって、患者の全身状態を十分に考

慮して投与するべきであると考えられる。

今回の共同研究では、インターフェロン投与期間が重要であることが明らかとなったが、薬剤投与量に関しての十分な検討はできなかった。インターフェロン投与量、リバビリン投与量、治療期間は、症例ごとに、さまざまな治療選択がなされていた。したがって、薬剤総投与量、治療期間、薬剤減量率などは、SVRに寄与する因子として抽出されなかった。これは、ひとつには、各主治医により、患者の状態を考慮し重篤な副作用を回避するために、様々な投与方法や投与の調節が選択されていたものと考えられる。本研究への参加施設は、肝疾患専門施設であるため、患者の状態、肝臓の状態を十分考慮した上で、インターフェロンやリバビリンの副作用に熟知した医師が治療に当たっていたと考えられる。そのため重篤な有害事象をおこすことなく、安全に治療が行えたものと思われる。ガイドライン作成にあたっては、肝臓専門医以外の医師が、いかに安全に治療を行えるかが重要である。したがって、今後は、本研究の予後解析を進め、安全なガイドライン作成のためのデータを収集していく必要がある。また、インターフェロン治療後発がんの予測因子の解析も重要であるため、さらなる、追跡調査が必要である。

E. 結論

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では

- ① 1型、高ウイルス量では、IL28B 遺伝子多型がメジャーアレルでは、マイナーアレルに比し有意に高いSVRが得られることが明らかとなった。また、メジャーアレルでは、インターフェロン治療48週以上、マイナーアレルではインターフェロン72週以上の治療期間を得ることで、さらにSVRを高める可能性が示唆された。
- ② 1型、高ウイルス量以外では、SVRは60.6%と良好であり、IL28B 遺伝子多型による治療効果の差はなかった。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1 論文発表

(1)Yokoyama K, Anan A, Iwata K, Nishizawa S, Morihara D, Ueda S, Sakurai K, Iwashita H, Hirano G, Sakamoto M, Takeyama Y, Irie M, Shakado S, Sohda T, Sakisaka S. Limitation of Repeated Radiofrequency Ablation in Hepatocellular Carcinoma: Proposal of a 3 (times)-3 (years)-INDEX. J Gastroenterol Hepatol 2012;27(6):1440-1450

(2)Hirano G, Sakurai K, Sohda T, Kunimoto H, Yotsumoto K, Fukunaga A, Iwashita H, Ueda S, Yokoyama K, Morihara D, Takeyama Y, Sakamoto M, Irie M, Iwata K, Shakado S, Sakisaka S. Systemic Chemotherapy Using Carboplatin and 5-Fluorouracil for Extrahepatic Metastasis of Hepatocellular Carcinoma. Hepatogastroenterology 2012;29(2):

(3)Morihara D, Iwata K, Hanano T, Kunimoto H, Kuno S, Fukunaga A, Yotsumoto K, Takata K, Tanaka T, Sakurai K, Iwashita H, Ueda S, Hirano G, Yokoyama K, Nakane H, Nishizawa S, Yoshikane M, Anan A, Takeyama Y, Kakumitsu S, Kitamura Y, Sakamoto M, Irie M, Shakado S, Sohda T, Watanabe H, Sakisaka S. Late-evening snack with branched-chain amino acids improves liver function after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. 2012;42:658-667

(4)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

2 学会発表

1)横山圭二、入江真、阿南章、横山昌典、土屋直壮、國本英雄、四本かおる、櫻井邦俊、岩下英之、田中崇、平野玄竜、上田秀一、森原大輔、西澤新也、坂本雅晴、竹山康章、岩田郁、釈迦堂敏、早田哲郎、向坂彰太郎 ウイルス性肝硬変患者におけるバルーン閉塞下逆行性経静脈的塞栓術(B-RTO)が肝細胞癌の発生、発育に

及ぼす影響 第16回日本肝臓学会大会 神戸 2012.10

2)横山圭二、入江真、阿南章、横山昌典、土屋直壮、國本英雄、四本かおる、櫻井邦俊、岩下英之、田中崇、平野玄竜、上田秀一、森原大輔、西澤新也、坂本雅晴、竹山康章、岩田郁、釈迦堂敏、早田哲郎、向坂彰太郎 イルソグラジンマレイン酸塩投与による門脈圧亢進性胃症(PHG)改善効果の検討 第19回日本門脈圧亢進症学会総会 東京 2012.9

3)櫻井邦俊、早田哲郎、土屋直壮、國本英雄、四本かおる、田中崇、平野玄竜、森原大輔、横山圭二、西澤新也、坂本雅晴、竹山康章、入江真、岩田郁、釈迦堂敏、向坂彰太郎、乗富智明、山下佑一 肝細胞癌におけるトランスフェリン受容体2発現の増加 第48回日本肝臓学会 金沢 2012.7

4)森原大輔、釈迦堂敏、西澤新也、國本英雄、福永篤志、四本かおる、田中崇、平野玄竜、岩下英之、櫻井邦俊、上田秀一、横山圭二、吉兼誠、坂本雅晴、竹山康章、入江真、岩田郁、早田哲郎、渡邊洋、向坂彰太郎 B型肝炎核酸アナログ製剤治療におけるHBコア関連抗原<3.0の予測因子の解析ー核酸アナログ薬中止の可能性ー 第48回肝臓学会総会 金沢 2012.6

5)早田哲郎、松崎友絵、結城万紀子、森原大輔、横山圭二、西澤新也、坂本雅晴、竹山康章、入江真、岩田郁、釈迦堂敏、大久保久美子、向坂彰太郎 当院における浅在性HBV再活性化奨励の検討ーHBVマーカー測定の意義とその実態ー 第48回肝臓学会総会 金沢 2012.6

H. 知的所有権の出願・取得状況

特になし

表1 患者背景 (n=261)

年齢 (歳)	60.7±8.9 (34~85)
性別 (M:F)	132:129 (M 50.6%)
体重 (Kg)	61.8±11.8
BMI (Kg/m ²)	23.7±3.4
インターフェロン治療歴あり	124 (47.5%) 無効 75 再燃 33 中止 5 不明 5
肝癌治療歴あり	108 (41.4%)
食道静脈瘤合併あり	85 (32.6%)
WBC (/μl)	4348±1667
Hb (g/dl)	13.1±1.8
PLT (x10 ⁴ /μl)	11.8±6.6
総ビリルビン (mg/dl)	1.1±1.2
アルブミン (g/dl)	3.7±0.5
PT活性 (%)	85.5±15.1
セロタイプ (1:2:不明)	212:46:3 (セロ1=81.2%)
ウイルス量 (高:低:不明)	229:30:2 (高=87.7%)
IL28B (TT: non TT)	184:77 (TT=70.5%)
ITPA (CC: non CC)	147:50 (CC=74.6%)
コア70 (Wild: Mutant)	67:76 (Wild=46.9%)
コア91 (Wild: Mutant)	108:62 (Wild=63.5%)
ISDR変異数 (0-1: 2以上)	77:41 (2以上=34.8%)

表2 C型肝硬変患者へのインターフェロン、リバビリン治療効果に及ぼすIL28B遺伝子多型の関係

	IL28B:T/T SVR	IL28B:non T/T SVR	P
全例 (n=261)	37.0% (68/184)	20.8% (16/79)	0.01321
1型、高ウイルス量 (n=190)	27.1% (36/133)	8.8% (5/57)	0.00404
1型、高ウイルス量以外 (n=71)	62.8% (32/51)	55.0% (11/20)	n.s.

SVR: sustained virological response

表3 多変量解析によるC型肝炎患者へのインターフェロン、リバビリン治療効果(SVR)に影響を及ぼす因子

	単変量	多変量	オッズ比	95%CI
BMI (Kg/m ²)	0.0185	n.s.		
WBC (/μl)	0.0130	n.s.		
アルブミン (g/dl)	0.0184	n.s.		
ISDR変異2以上	0.0059	n.s.		
1型、高ウイルス量以外	0.0001	0.0046	6.49	1.7744~26.4289
IL-28B (TT)	0.0119	0.0468	2.85	1.0144~9.1539

SVR: sustained virological response

表4 多変量解析によるHCVセロタイプ1かつ高ウイルス量のIL28BメジャーアレルC型肝炎患者へのインターフェロン、リバビリン治療効果(SVR)に影響を及ぼす因子

	単変量	多変量	オッズ比	95%CI
血小板数	0.0239	0.0148	1.0819	1.0133~1.1177
アルブミン値	0.0177	0.0242	2.7787	1.1377~7.4238
IFN投与週数48週以上	0.0201	0.0350	2.5341	1.0657~6.4903

SVR: sustained virological response

○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ける持続ウイルス陰性化率SVR(%)

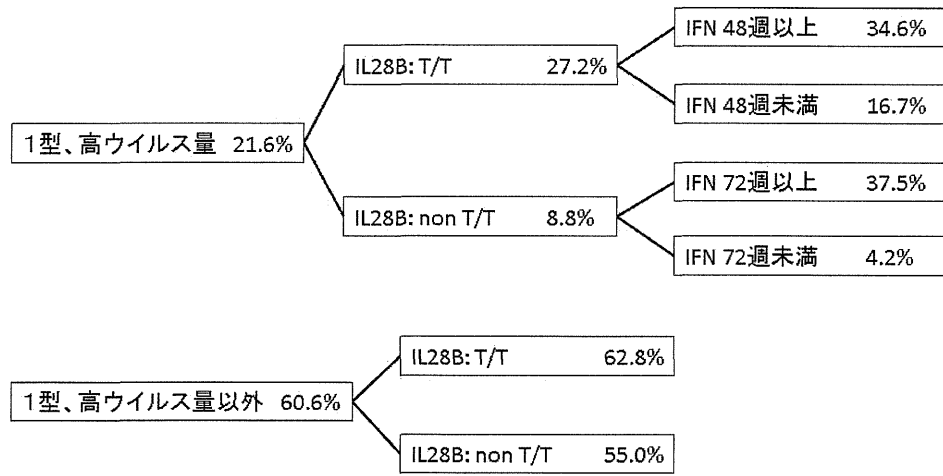


図1 ○型肝硬変患者へのインターフェロン、リバビリン併用療法における持続ウイルス陰性化率(SVR)
 HCVセロタイプ1型かつ高ウイルス量群では、IL28B遺伝子多型TT(メジャーアリル)がnon TTに比して有意にSVRが高かった。メジャーアリルでは、インターフェロン治療期間48週以上、マイナーアリル群ではインターフェロン治療72週以上の治療期間を得ることで高いSVRが得られた。
 1型、高ウイルス量以外の群では、IL28B遺伝子多型の違いによる治療効果の差は無かった。

II. 分担研究報告

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）

分担研究報告書

HBV ジェノタイプからみた核酸アナログ 2 年以上投与例の予後に関する研究

研究分担者 上野義之 山形大学医学部消化器内科

研究要旨; B 型慢性肝炎に対する治療の現状を分析し、とくに核酸アナログ (NA) を長期投与された症例について、HBV genotype (GT) からみた治療効果を評価し、ウイルス抗原量スコア化に基づいた中止可能例の検討を行った。

NA を 2 年以上長期投与した B 型慢性肝炎 57 例について、開始時、6 か月後、12 か月後、24 か月後および直近の肝機能、HBV 関連マーカーを測定し、治療反応性と NA 中止に伴うリスク回避のための指針に基づいたスコアの検討を行った。解析対象の内訳は GT-B 27 例、GT-C 30 例であり、GT-C 症例では HBeAg 陽性例が多く、HBV DNA 量、HBcrAg 量が高値であった。NA 開始 6 か月後の ALT 正常化率は、HBeAb 陽性例に限ると GT-B 症例で有意にその頻度が高かった (GT-B vs. GT-C; 76% vs. 45.5%, $P < 0.05$)。HBV DNA 量は GT に関わらず速やかに低下したが、HBsAg 量の低下は緩徐であった。HBcrAg 量は GT-B 例において速やかに低下し、HBcrAg 3.0 LogU/mL 未満に至る頻度は GT-B 例において有意に高率であった (GT-B vs. GT-C; 44% vs. 8%, $P < 0.01$)。NA 中止に伴うリスク回避のための指針 2012 に基づき、HBsAg 量と HBcrAg 量をスコア化したところ、GT-B 例では GT-C 例に比べてウイルス抗原量総スコアが治療開始早期より低下し、低～中再燃リスク群に至った症例が多くみられた (GT-B vs. GT-C; 53% vs. 10%, $P < 0.01$) が、HBsAg 陰性化に至った例は少なかった。

GT-B 例では GT-C 例に比し、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 GT は有用と考えられた。とくに GT-B 症例では 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、GT 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。

A. 研究目的

B 型肝炎診療における核酸アナログ (NA) 製剤治療の標準化を目指す上で、治療を継続すべき例や中止可能例の血液生化学的、ウイルス学的特徴を明らかにすることは重要な課題と考えられる。

当地域は HBV genotype (GT)-B 高浸淫地域であることから、GT に着目し、NA を長期投与された B 型慢性肝炎症例の治療の現状を分析し、GT による治療効果の評価とウイルス抗原量スコア化による NA 中止可能症例の検討を行った。

B. 研究方法

当院の HBs 抗原陽性例 645 例のうち、急性肝疾患例を除き、GT の測定が可能であった症例の中で、NA 内服例は 75 例であった。このうち NA を 2 年以上内服した 57 例を解析対象とした。治療開始時、6 か月後、12 か月後、24 か月後および直近の ALT 値、HBV DNA 量、HBs 抗原 (Ag) 量、HBcrAg 量を測定し、治療反応性の評価と、NA 中止に伴うリスク回避のための指針に基づいたウイルス抗原量スコアの検討を行った。

なお、本研究に用いた臨床データは匿名化にて解析されており、個人情報保護されている。また患者本人には事前に検体および臨床データ使用に関する説明を行い、文書による同意を得ている。本研究は採血により

行われるものであるため、侵襲性はない。

C. 研究結果

1. HBsAg陽性例のGT頻度と治療内訳

GTが測定可能であった359人のGTの内訳は、GT-Bが194人(54%)、GT-Cが150人(42%)、GT-Aが11人(3%)、GT-Dが4人(1%)であった。このうち全体の65%が抗ウイルス治療無治療であり、NA投与例は20%、IFN投与例は15%であった。NAの種類はEntecavirが55%、Lamivudine単独が34%、LamivudineとAdefovir併用が11%であったが、2008年以降の導入例はほとんどがEntecavirであった。

2. NA長期投与による治療効果

NA2年以上投与例57例をGT別にみると、GT-Bが27例、-Cが30例であった。臨床背景は、年齢、性別、肝線維化程度、肝機能に差を認めなかったが、GT-C症例ではNA開始時年齢がより若年(50.5歳 vs. 56.3歳)であった。またGT-CではHBeAg陽性例が多く、HBV DNA量、HBcrAg量は有意に高値であった。NA内服期間はGT-Cで有意に長期間であった。

NA投与後のALT値の推移をみると、GTにかかわらず治療開始6か月後にはALT値はほぼ正常化した。HBeAb陽性例に限ってみると、6か月後のALT正常化率は、GT-B感染例において高かった(76% vs. 45.5% ; $P < 0.05$)。

HBV DNA量については、GT-B、GT-Cいずれの群でもその低下は良好であったが、HBsAg量の低下は緩徐であり、今回の解析対象例中のHBsAg消失例は1例のみであった。

HBcrAg量はGT-B症例がGT-C症例に比べ速やかに低下し、HBcrAg $< 3.0 \text{ LogU/mL}$ となった頻度は、GT-Bで有意に高率であった(GT-B vs. GT-C; 44% vs. 8%, $P < 0.01$)。

3. NA長期投与例における投与中止可能例の検討

NA中止に伴うリスク回避のための指針2012に基づき、HBsAg量とHBcrAg量をスコア化し、経時的に比較した。

総スコアは、GT-B感染例でGT-C感染例に比し早期に低下したが($P < 0.07$)、低再燃リスク群に至る症例はごく少数であった。中再燃リスク群となった症例を含めた

場合、GT-Bで有意にその頻度が高かった(GT-B vs. GT-C; 53% vs. 10%, $P < 0.01$)。

4. NA長期内服例からの発癌

NA開始後に発癌した症例は、GT-B 4例、GT-C 1例であった。年齢中央値は59歳(56~78歳)、すべて男性、背景肝は肝硬変が2例、慢性肝炎が3例であった。発癌までの内服期間の中央値は11か月(8~83か月)であった。

発癌時のHBV DNA量は未検出が3例であり、HBsAg量はいずれも300 IU/mL以上の高値であったが、HBcrAg量は2例で3.0 LogU/mL未満だった。

D. 考察

当施設ではHBsAg陽性例の54%がGT-Bを占めるGT-B高浸淫地域であることより、NA2年以上投与例の治療効果とウイルス抗原量の推移を、GTの視点から検討した。

HBeAb陽性例ではNA投与によりHBcrAg陰性化が高率に認められた。GT-B症例はNA開始6か月後のALT値正常化率が高く(HBeAb陽性例)、HBcrAg量 $< 3.0 \text{ LogU/mL}$ 達成率も高かった。NA投与後2年の期間では、当施設ではNA中止に伴う肝炎低再燃リスク群に至る例は少なかったが、GT-Bではスコア化による中~低再燃リスク群に至る例が有意に多く、NA治療への反応性がGT-Cに比し良好であると思われた。

一方GT-C症例では、HBcrAg量の低下はGT-B症例に比べ緩徐であったが、HBsAg量はNA開始後2年目以降に低下する例がみられ、より長期間のウイルスマーカーの推移を評価する必要があると思われた。

これまでの報告からは、GT-B感染例はGT-C感染例に比し、自然経過でも肝炎の沈静化が得られやすいことが知られており、GTのNA治療効果に及ぼす影響の評価には、無治療経過観察例におけるGT別のHBV関連マーカーの推移との比較検討が必要と考えられた。

肝発癌例は2例と少なかったものの、HBcrAg量低値例からも発癌を認めており、今後より多数例での検討が必要と考えられた。

E. 結論

B型肝炎のNA治療効果とGTの関連が示唆された。

GT-B 症例では GT-C 症例に比し、NA 中止を考慮できる可能性が高く、HBsAg 陰性化も視野に入れた、GT 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。

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) Watanabe H, Saito T, Tomita K, Sato C, Ishii R, Haga H, Okumoto K, Nishise Y, Ueno Y and Kawata S. Transition in hepatitis B virus genotypes responsible for acute hepatitis B in a hyperendemic area for genotype B infection – 20 years follow-up study in Japan. DDW2012, San Diego, USA, May 20, 2012

2. 論文発表

(1) Ninomiya M, Ueno Y, Funayama R, Nagashima T, Nishida Y, Kondo Y, Inoue J, Kakazu E, Kimura O, Nakayama K, Shimosegawa T. Use of illumina deep sequencing technology to differentiate hepatitis C virus variants. J Clin Microbiol. 2012;50(3):857-66.

(2) 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):1323-35.

(3) Inoue J, Ueno Y, Kawamura K, Yamamoto T, Mano Y, Miura M, Kobayashi T, Niitsuma H, Kondo Y, Kakazu E, Ninomiya M, Kimura O, Obara N, Kawagishi N, Kinouchi Y, Shimosegawa T. Association between S21 substitution in the core protein of hepatitis B virus and fulminant hepatitis. J Clinical Virol 2012;55(2):147-52.

H. 知的所有権の出願・取得状況

なし

1. 特許取得

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）

分担研究報告書

HBe 抗原のセロコンバージョンからみた HBe 抗原陰性慢性肝炎の発症

研究分担者 田中榮司 信州大学医学部消化器内科 教授

研究協力者 松本晶博 信州大学医学部消化器内科 講師

研究要旨；

HBe 抗原陰性慢性肝炎は肝硬変に進行しやすく肝細胞癌も合併しやすいことが知られており、HBe 抗原 SC 症例におけるこの肝炎の発症予測は臨床的に重要である。今回、HBe 抗原陰性慢性肝炎の特徴とその発症を予測する因子について検討したので報告する。

対象は HBe 抗原 SC の前 3 年から後 3 年以上経過観察可能であった B 型慢性肝炎例 36 例である。SC は HBe 抗原が消失後に HBe 抗体陽性となった時点と定義した。SC 前後に 1 年間以上 ALT 値が正常化 (< 30 IU/L) した場合を肝炎の終息と定義し、正常化の最初の時点を経済終息点とした。肝炎が終息後に再燃した場合に、その最初の時点を経済再燃時とした。また、SC 後の肝炎の評価は ALT 値の平均 AUC で行った。

ALT 非正常化率は SC 後 2 年までは急速に低下したが、その後はなだらかに推移した。このため、SC 後 2 年以降の ALT 値の異常が HBe 抗原陰性慢性肝炎と関連すると判断し、この期間の ALT 値を平均 AUC で評価した。HBe 抗原陰性慢性肝炎発症群 20 例と非発症群 16 例の背景因子の比較では年齢、性別に有意差はなかったが、SC 後の経過では核酸アナログ薬治療を受けた症例が発症群で有意に多かった。ALT 値は SC 時点から SC 後 3 年の時点まで発症群で有意に高い傾向がみられた。HBV DNA 量は両群間で有意の差はなかった。HBs 抗原量は非発症群でやや高い時点があったが、その減少傾向は両群間で差はなかった。HBcr 抗原は SC 後、非発症群では急速に低下したのに対し発症群での低下は軽度であった。この結果、SC 後 1、2、3 年の時点で、発症群で有意に高い傾向がみられた。多変量解析では SC 後 2 年目の ALT 値が 30 IU/L 以上であることが唯一の有意な因子であった。次に、SC 後 2 年目の時点で ALT 値が 30 IU/L 未満であった 19 例について HBe 抗原陰性慢性肝炎発症例と非発症例を比較したところ、SC 後 2 年目の HBV DNA 量と HBcr 抗原量が有意な因子として算出された。

今回の検討から以下のことが明らかになった。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。

A. 研究目的

HBV キャリアでは、通常、HBe 抗原から HBe 抗体へのセロコンバージョン(SC)に伴いウイルス量が低下し肝炎が沈静化する。しかし、一部の症例では肝炎が沈静化しないかまたは沈静化後に再燃し HBe 抗原陰性の慢性肝炎を発症する。こ

の肝炎は HBe 抗原の陽性の慢性肝炎に比較し肝硬変に進行しやすく肝細胞癌も合併しやすいことが知られている。このため、HBe 抗原の SC 例における HBe 抗原陰性慢性肝炎の発症予測は重要である。今回、SC の前 3 年から後 3 年以上経過観察可能であった B 型慢性肝炎例を対象に

肝炎やウイルスマーカーの推移と HBe 抗原陰性慢性肝炎発症との関連を検討した。

B. 研究方法

対象は HBe 抗原 SC の前 3 年から後 3 年以上経過観察可能であった B 型慢性肝炎例 36 例である。内訳は男性 26 例、女性 10 例で、年齢の中央値は 38 歳 (7~16 歳)、遺伝子型は全例 C 型であった。

SC は HBe 抗原が消失後に HBe 抗体陽性となった時点と定義した。SC 前後に 1 年間以上 ALT 値が正常化 (< 30 IU/L) した場合を肝炎の終息と定義し、正常化の最初の時点と定義した。肝炎が終息後に再燃した場合に、その最初の時点と定義した。また、SC 後の肝炎の評価は ALT 値の平均 AUC で行った。

本研究は信州大学医学部倫理委員会の承認を受けて行った。

C. 研究結果

図 1 に HBe 抗原 SC 前後での ALT 非正常化率の推移を示した。この非正常化率の推移は 2 相性の変化を示し、SC 後 2 年までは非正常化率が急速に低下したが、その後はなだらかに推移した。このため、SC 後 2 年以降の ALT 値の異常が HBe 抗原陰性慢性肝炎と関連すると判断し、この期間の ALT 値を平均 AUC で評価した。SC 後 2 年以降の ALT 値の平均 AUC の分布を図 2 に示すが、ALT 値 30 IU/L を境に 2 群に分かれて分布した。このため、平均 AUC 値が 30 IU/L 異常の症例を HBe 抗原陰性慢性肝炎発症群、未達の群を非発症群とした。

表 1 に HBe 抗原陰性慢性肝炎発症群 20 例と非発症群 16 例の背景因子を比較した。年齢、性別に有意差はなかった。総ビリルビン、血小板数に有意差はなかったが、アルブミン値は非発症群で軽度高い傾向がみられた。SC 後の経過では核酸アナログ薬治療を受けた症例が発症群で有意に多かった。

図 3 から図 6 に、ALT 値、HBV DNA 量、HBs

抗原量、HBcr 抗原量の SC 前後での推移を HBe 抗原陰性慢性肝炎発症群と非発症群で比較した。ALT 値 (図 3) は SC 時点から SC 後 3 年の時点まで発症群で有意に高い傾向がみられた。HBV DNA 量 (図 4) は両群間で有意の差はなかった。HBs 抗原量 (図 5) は非発症群でやや高い時点があったが、その減少傾向は両群間で差はなかった。HBcr 抗原 (図 6) は SC 後、非発症群では急速に低下したのに対し発症群での低下は軽度であった。この結果、SC 後 1、2、3 年の時点で、発症群で有意に高い傾向がみられた。

表 2 に多変量解析の結果を示す。通常解析で有意となった因子について多変量解析で検討した。この結果、SC 後 2 年目の ALT 値が 30 IU/L 以上であることが唯一の有意な因子であった。

次に、SC 後 2 年目の時点で ALT 値が 30 IU/L 未満であった 19 例について HBe 抗原陰性慢性肝炎発症例と非発症例を比較したところ、SC 後 2 年目の HBV DNA 量と HBcr 抗原量が有意な因子として算出された (図 7)。

D. 考察

HBe 抗原陰性慢性肝炎の存在は一般医認められているが、その定義や予測因子については必ずしも十分明らかにされていない。今回、HBe 抗原の SC に伴う肝炎の沈静化を 1 年以上の ALT 値正常化と定義したところ、SC 後 2 年目までは肝炎鎮静化例が多く、それ以後は少なくなることが明らかになった。この結果から、SC 後 2 年目以降の ALT 値の異常を HBe 抗原陰性慢性肝炎として定義するのが適切と考えられた。

HBe 抗原陰性慢性肝炎発症例と非発症例の比較ではアルブミン値が前者で有意に低い傾向がみられたが、中央値はそれぞれ 4.1 と 4.3 g/dl であり、臨床的意義は明らかではなかった。ALT 値の比較では、特に SC 後に両群間で差がみられ、発症群では SC 後も ALT 値の異常が持続する傾向にあった。HBV DNA 量の推移は両群間で有意差はなく意外な結果であったが、短期間で変動するマーカーであるので、その影響が出

た可能性は否定できない。HBs 抗原量は両群とも SC 前後で大きな変動はなく、一部両群間で有意の差がみられるポイントがあったがその意義は明らかではなかった。HBcr 抗原量は発症群と非発症群で SC 後に明らかな差がみられ、両群の鑑別に有用である可能性が示唆された。

SC 後 2 年経過しても ALT 値が正常化しない症例から HBe 抗原陰性慢性肝炎が有意に多く発症したことから、肝炎発症例では SC しても肝炎が沈静化しにくいことが示唆された。さらに、肝炎が一旦沈静化した症例での検討では、HBV DNA 量と HBcr 抗原量が高値の症例で HBe 抗原陰性慢性肝炎を発症しやすく、SC してもこれらのマーカーが高値を示す症例では HBe 抗原陰性慢性肝炎の発症に注意が必要であると言える。特に HBcr 抗原量は経過でみても両群間に有意の差があり、さらに、HBcr 抗原量の低値例ではその後慢性肝炎を発症した症例がないことから、臨床的に有用性が高い可能性が示唆された。

E. 結論

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。

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) 森田進、他：HBe 抗原が陰性である慢性 B 型肝炎の発症の因子についての検討。第 48 回日本肝臓学会総会 オープンワークショップ 36 金沢市 2012.6

- 2) 梅村武司、他：B 型慢性肝炎患者における血中サイトカインの網羅的検討。第 16 回日本肝臓学会大会 神戸市 2012.10

2. 論文発表

- 1) 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
- 2) 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

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: HBe抗原発症例と非発症例の背景因子の比較

臨床事象	HBe抗原陰性慢性肝炎				P
	発症群 n = 20		非発症群 n = 16		
SC時データ					
年齢(歳)	40	23 - 64	38	24 - 65	>0.2
性別(男性数、%)	15	75%	9	56%	>0.2
アルブミン (g/dl)	4.1	3.6 - 4.6	4.3	3.7 - 4.8	0.030
総ビリルビン (mg/dl)	1.0	0.4 - 2.6	0.8	0.5 - 1.3	>0.2
血小板数 (/ μ l)	13.9	8.5 - 24.3	18.1	9.6 - 22.9	>0.2
SC後の経過					
観察期間(年)	10.6	3.8 - 26.0	12.4	3.2 - 23.1	>0.2
NA薬使用	12.0	60.0	2.0	12.5	0.006
肝細胞癌合併	2	10%	1	6%	>0.2

表2: HBe抗原陰性慢性肝炎発症と関連する因子の多変量解析
(通常解析で有意差ありの因子について解析)

因子	OR	95% C.I.	P
SC後2年目ALT値 \geq 30 IU/L	42	4.3 - 405.4	0.001
sensitivity	74%		
specificity	100%		
PPV	100%		
NPV	76%		

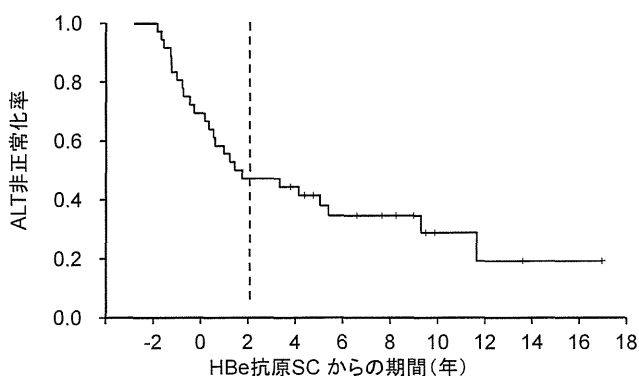


図1 HBe抗原SC前後でのALT非正常化率の推移

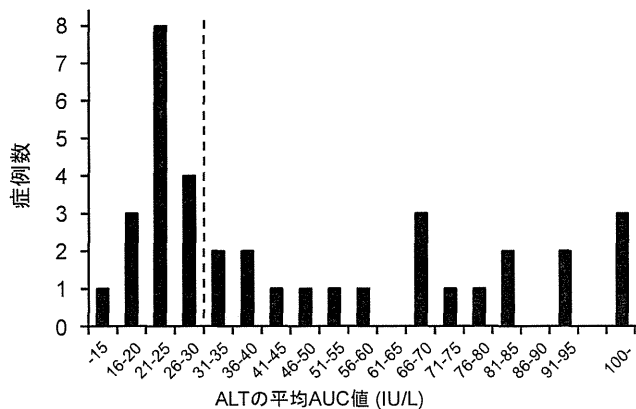


図2 HBe抗原SC後2年以降のALTの平均AUC値の分布

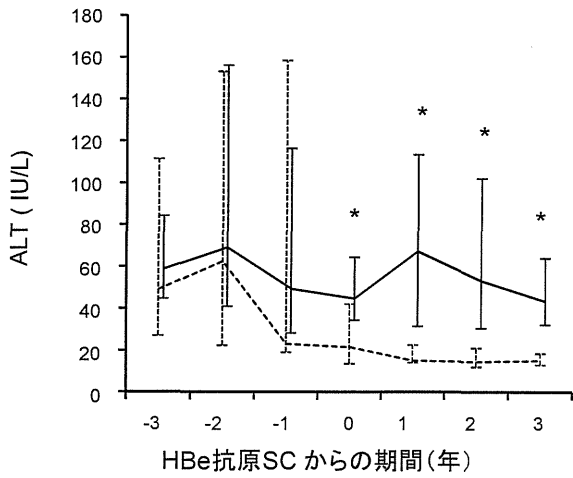


図3 HBe抗原SC前後でのALT値の推移。HBe抗原陰性慢性肝炎の発症例(実線)と非発症例(破線)での比較。

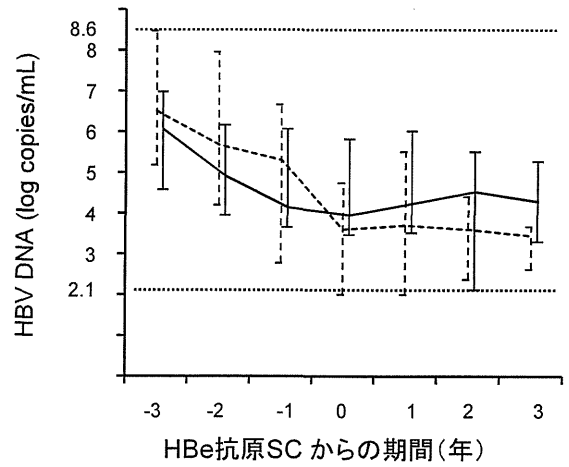


図4 HBe抗原SC前後でのHBV DNA量の推移。HBe抗原陰性慢性肝炎の発症例(実線)と非発症例(破線)での比較。

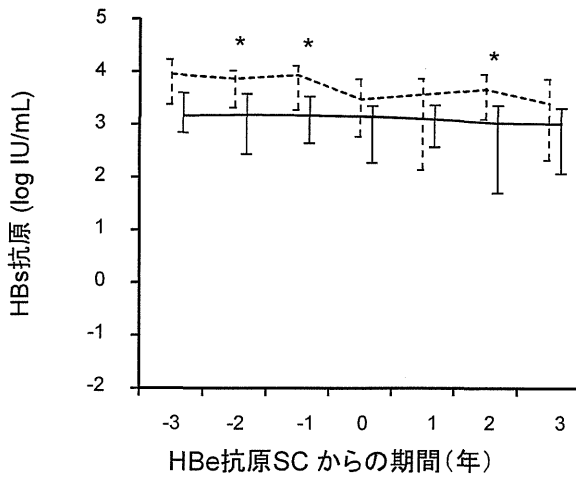


図5 HBe抗原SC前後でのHBs抗原量の推移。HBe抗原陰性慢性肝炎の発症例(実線)と非発症例(破線)での比較。

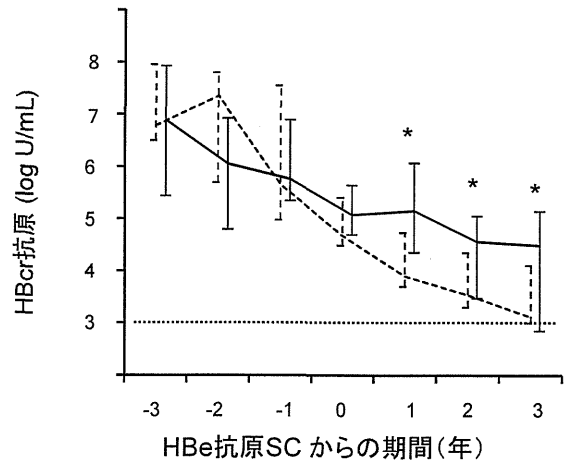


図6 HBe抗原SC前後でのHBcr抗原量の推移。HBe抗原陰性慢性肝炎の発症例(実線)と非発症例(破線)での比較。

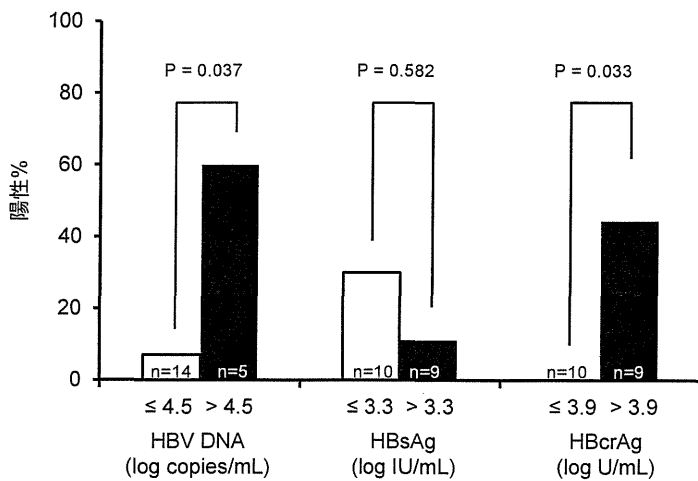


図7 HBe抗原SC後2年目の時点でALT値が正常であった19例を対象とした、HBe抗原陰性慢性肝炎発症例(黒棒)と非発症例(白棒)のウイルスマーカーの比較。

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

研究分担者 森脇久隆 岐阜大学大学院医学研究科 消化器病態学

研究要旨；昨年の当研究により B 型非代償性肝硬変に対する核酸アナログの有効性は静脈瘤の進行が影響することを明らかにした。今年度は引き続き門脈-体循環シャントの有無が核酸アナログの治療効果に与える影響を解析した。当院ならびに関連施設にて集積された核酸アナログ療法を施行した B 型非代償性肝硬変症例，Child-Pugh B 以上，AFP 値 1000 未満の 25 例を解析可能症例とした。平均使用期間は 36.1 ヶ月（0.4－83.0 ヶ月），開始時の 23 例に腹水を認め，治療後も含めた肝癌合併例は 10 例認めている。F0-1 の軽度静脈瘤症例は 8 例，F2-3 の高度静脈瘤症例は 15 例であった。6 ヶ月後の腹水消失をもって効果判定とし 14 例（56.0%）が有効と判断された。開始時の Child-Pugh は平均 10.0 ± 1.9 点であり，投与後は平均 7.8 ± 2.3 点まで改善を認めている。解析時の長期経過では 17 例の生存（68.0%，平均 44.5 ヶ月）であった。全体の長期予後としては 1 年生存率 91.8%，3 年生存率 61.6% であった。大きな門脈-体循環シャントのある高度静脈瘤症例においては，ウイルス血症の改善効果が乏しく，アルブミン値などの回復も悪い傾向があった。長期予後は軽度静脈瘤症例の方が有意に良いことが確認された。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。

調査協力施設

岐阜大学大学院医学研究科消化器病態学
岐阜市民病院消化器内科
岐阜県総合医療センター消化器科

の回復が遅く、非代償症状の消失が遅れるという仮説のもとに高度静脈瘤すなわち門脈-体循環シャントの有無が核酸アナログの治療効果に与える効果について検討した。

A. 研究目的

ラミブジンおよびエンテカビルを初めとした核酸アナログ製剤により B 型肝炎ウイルスキャリアの HBV 量をコントロールすることが可能になってきている。慢性 B 型肝炎や肝細胞癌の予防においてはその有効性が明らかにされているが，非代償性肝硬変における慢性肝不全に対する有効性は必ずしも明らかではない。昨年の検討では多施設でのレトロスペクティブな解析により抗ウイルス療法が非代償性肝硬変の状態においても有効であることを示し，その影響を与える因子として年齢，核酸アナログの反応性，発癌の有無とならんで高度静脈瘤の存在が示唆された。そのため今年度は大きなシャントを有する症例では，ウイルスが抑制されても肝血流・肝予備能

B. 研究方法

(1) これまでの検討により非代償性肝硬変症例に対する通常量の核酸アナログ投与の安全性は確立されている。当院ならびに関連施設にて集積された核酸アナログ療法を施行した B 型非代償性肝硬変症例，Child B 以上，AFP 値 1000 未満の 25 例を解析可能症例とした。平均使用期間は 36.1 ヶ月（0.4－83.0 ヶ月），核酸アナログの種類はラミブジン 7 例（うち 2 例アデフォビル併用），エンテカビル 18 例であった。開始時の 23 例に腹水を認め，治療後も含めた肝癌合併は 10 例認めている。F0-1 の軽度静脈瘤症例は 8 例，F2-3 の高度静脈瘤症例は 15 例であった。6 ヶ月後の腹水消失をもって効果判定とし 14 例（56.0%）が有効と判断された。また解析時での転帰は

17例生存(68.0%)であった。

【検討項目】非代償性肝硬変(黄疸・腹水・肝性脳症のいずれかを認める症例)における抗ウイルス療法の検討

○開始前の下記項目の評価

- ・生化学的マーカー
- ・ウイルスマーカー
- ・線維化マーカー
- ・生検(可能例)
- ・画像診断(肝の容量, 静脈瘤の程度, 発癌の有無)
- ・栄養学的評価(筋肉量, 脂肪量, その他)

○有効性の総合評価を6ヶ月経過した時点で初期検討とする。

○有効例と無効例の治療効果の差異を検討する

○長期予後因子の検討

(倫理面への配慮)

臨床研究の目的・方法, 治療の副作用、患者に関する個人情報・守秘義務, 患者の権利保護等について十分な説明を行い, 書面による同意を得たうえで臨床研究を遂行する。

C. 研究結果

レトロスペクティブな検討により非代償性肝硬変における抗ウイルス療法の有効性を検討し静脈瘤の程度をもって門脈-体循環シャントが抗ウイルス療法の治療有効性に与える影響を検討した。当院ならびに関連施設にて集積された核酸アナログ療法を施行したB型非代償性肝硬変症例, 慢性肝炎急性増悪による肝不全は今回の検討では除外している。今回の平均使用期間は36.1ヶ月(0.4-83ヶ月)である。開始時の23例に中等度以上の腹水があり, 肝性脳症の併発は3例に認めた。開始時において肝癌合併は治療歴も含め10例に認めている。門脈塞栓症例に関しては今回は除外している。投与開始時(平均)はAlb 2.8g/dl, PT 54.2%, T.Bili 3.8mg/dl, AST 159.9IU/dl, ALT 153.6IU/dl, plt 7.4万/ul, HBV-DNA 6.4Log copy/ml。肝予備能の評価としてはChild-Pugh C 22例, B 3例, 平均10.1点(7-13点)であった。投与開始6ヶ月後を効果判定とし, 検討すると, 投与6ヶ月での治療効果(平均)はAlb 2.9g/dl, PT 59.8%, T.Bili 2.3mg/dl, AST 46.8IU/dl, ALT 32.7IU/dl,

plt 7.3万/ul, HBV-DNA 3.0Log copy/ml, Child-Pughスコアは平均7.3点へと改善を認めている。

治療効果 (全体)

	投与開始前	効果判定時	P
有効率	25例	24例	
Child-Pugh	10.1±1.5	8.4±2.0	.0005
TB	3.8±3.3 mg/dl	2.3±1.5 mg/dl	.058
Alb	2.8±0.4 g/dl	2.9±0.6 g/dl	N.S.
PT	54.2±13.9 %	59.8±12.8 %	.052
AST	159.9±291 IU/dL	46.8±19.4 IU/dL	.076
ALT	153.6±321 IU/dL	32.7±13.2 IU/dL	.082
Hb	11.4±2.6 g/dl	11.5±2.1 g/dl	N.S.
Plt	7.4±4.0万/ul	7.3±3.8万/ul	N.S.
HBV-DNA	6.4±2.0 Log	3.0±1.6 Log	<.0001

いずれの症例も安全に抗ウイルス剤の投与が施行できた。6ヶ月後の判定において, 有効と考えられた症例が14例, 未回復の症例が11例と考えられた。Child-Pughスコアの改善はアルブミンの増加, 腹水の消失と, 黄疸の改善が寄与していると考えられた。平成24年10月末までの最終転帰の検討では17例生存し, 8例の死亡を認めている。

全体の長期予後としては1年生存率は91.8%, 3年生存率は61.6%であり, 以前の当科におけるHCVも含めた非代償性肝硬変の予後の検討より長いと考えられた。予後に影響を与える因子を解析すると前回から指摘されているstage3以上の肝細胞癌の合併と, 著明なシャント(F2以上の食道静脈瘤やCT等で確認出来るもの)症例が予後を悪くする因子と考えられた。

静脈瘤症例比較 (時系列)

Child	開始時	6M時	最終確認時
軽度静脈瘤	10.4±0.6	9.1±0.7	5.8±0.6
高度静脈瘤	9.9±0.4	7.9±0.5	7.2±0.4

HBV-DNA	開始時	6M時	最終確認時
軽度静脈瘤	6.5±0.8 Log	2.8±0.6 Log	2.2±0.5 Log
高度静脈瘤	5.8±0.5 Log	3.2±0.4 Log	3.0±0.3 Log

ALB値	開始時	6M時	最終確認時
軽度静脈瘤	2.8±0.13 g/dL	3.0±0.19 g/dL	3.7±0.29 g/dL
高度静脈瘤	2.8±0.13 g/dL	3.0±0.14 g/dL	3.2±0.20 g/dL

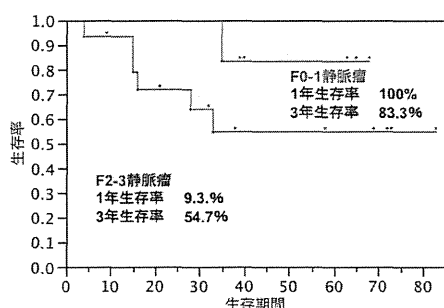
Plt値	開始時	6M時	最終確認時
軽度静脈瘤	8.3±1.2 万/ul	6.6±1.2 万/ul	10.3±1.5 万/ul
高度静脈瘤	6.3±0.9 万/ul	7.0±0.9 万/ul	8.6±1.0 万/ul

静脈瘤の程度, すなわち門脈-体循環シャントによる核酸アナログの治療効果に与える影響を検討した。

ウイルス量のそのものは静脈瘤の程度に差はなかったが(高度静脈瘤症例HBV-DNA 6.6Log copy/ml: 軽度

静脈瘤症例 HBV-DNA 5.8Log copy/ml), 治療効果を現すウイルスの減少量は軽度静脈瘤症例において大きい傾向が認められた。また, Child-Pugh 値, アルブミン値, 血小板値など効果判定までの 6 ヶ月程度では有意差が見られないが, 長期間の経過では, いずれも有意差をもって軽度静脈瘤症例の方が改善が高いことが認められた。

長期予後 (非代償性肝硬変)



長期予後に対する影響では軽度静脈瘤症例では 3 年生存率 83.3%に対し, 高度静脈瘤症例では 54.7%と軽度静脈瘤症例では有意に良好と確認出来た。

D. 考察

前年までの多施設のレトロスペクティブな検討において, 非代償性肝硬変の抗ウイルス療法による治療効果における有用な因子として静脈瘤の程度が確認されている。今回の検討においても軽度静脈瘤症例の方が各種パラメータは改善を認めており, 特にウイルス量の改善はより良好であることが確認された。その直接的な要因は明らかではないが, 可能性としては静脈瘤の程度, 換言すれば肝線維化が軽度である症例の方がその経過においてウイルス量が多い可能性はあり, 今回でも有意差は無いもののその傾向認めている。さらに高度静脈瘤の症例において Child-Pugh を代表とする予備能の改善は高度静脈瘤症例の方が改善に乏しいことが認められた。Child 分類のパラメーター毎で評価すると, 腹水, 脳症の出現, およびアルブミン値が有意ではないものの軽度静脈瘤症例の方が長期間の加療において改善が得られやすい結果であった。このことは抗ウイルス剤によりウイルス量は十分改善し, 肝細胞レベルではある程度予備能は改善していると考えられるも, 非代償期での高度門脈-

体循環シャントを有する症例は肝内外での血流動態の改善までにさらに長期間を要する可能性が考えられた。

E. 結論

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。ただし大きな門脈-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。

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) 内木隆文他: 新劇症肝炎肝移植ガイドラインを用いた治療効果判定への応用 第 48 回日本肝臓学会総会 ワークショップ 1 金沢 2012.6
- 2) 内木隆文他: 新劇症肝炎肝移植ガイドラインの治療効果判定への応用 JDDW2012 ワークショップ 4 神戸 2012.10

論文発表

- 1) Naiki T, Nakayama N, Mochida S, Oketani M, Takikawa Y, Suzuki K, Tada SI, Ichida T, Moriwaki H, Tsubouchi H; the Intractable Hepato-Biliary Disease Study Group supported by the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan. Novel scoring system as a useful model to predict the outcome of patients with acute liver failure: Application to indication criteria for liver transplantation. *Hepato Res* 2012;42:68-75.
- 2) Shimizu M, Shirakami Y, Sakai H, Iwasa J, Shiraki M, Takai K, Naiki T, Moriwaki H. Combination of acyclic retinoid with branched-chain amino acids inhibits xenograft growth of human hepatoma cells in nude mice. *Hepato Res* 2012; 42: 1241-1247
- 3) Terakura D, Shimizu M, Iwasa J, Baba A, Kochi T, Ohno T, Kubota M, Shirakami Y, Shiraki M, Takai K, Tsurumi H, Tanaka T, Moriwaki H. Preventive