

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）

総括研究報告書

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（H24-肝炎-一般-003）

研究代表者 田中榮司 信州大学医学部内科学第二講座 教授

研究要旨；

核酸アナログ薬（NA 薬）を単純中止できる症例は少なく、同薬の効率的な中止には積極的な治療介入が必要と考えられた。本研究班では NA 薬の中止に際しインターフェロン（IFN）を併用することの有用性およびその効果予測因子を検討することを目的とする。

本班の前向き共同研究である「B型慢性肝炎の治療における、NA薬中止時のPEG-IFN 2a投与に関する有効性の検討」、通称 RESET 研究（Release from NAs with Sequential Therapy）は初年度にプロトコールを作成し UMIN 登録を行った。プロトコールは大きく A 群と B 群に分かれ、A 群では NA 薬中止後直ぐに Peg-IFN を投与し、B 群では中止後肝炎が再燃した時点で Peg-IFN の投与（B-1）か NA 薬の再投与（B-2）を行う。このプロトコールの主要な部分は A 群であり、ここで Peg-IFN をシークエンシャルに使用した場合の治療効果とその予測因子を検討する。IFN は全て Peg-IFN 2a を使用し、基本的に 180 μg/日を開始し、48 週間投与とした。

RESET 研究の登録は 2012 年 2 月 1 日に開始し、2013 年 12 月 31 日に終了した。合計 147 例が登録され、A 群が 106 例、B 群が 41 例であった。本年度は 2013 年 10 月の時点でデータが集積された A 群の 96 例の中間解析を行った。中間解析では観察期間が短いため、主に HBV DNA 量、HBs 抗原量、HBcr 抗原量の推移に注目して解析を行った。

HBV DNA 量は、NA 薬中止後に約 2/3 の症例で有意に上昇した。この中には、Peg-IFN 投与中に上昇する症例と投与終了後に上昇する症例があった。経過中 HBV DNA 量が 5.7 log を超えるような症例は最終的に HBV DNA の安定化は難しいと考えられた。HBs 抗原量と HBcr 抗原量は Peg-IFN 投与中に緩徐な低下傾向を示したがその傾向は HBs 抗原量で強かった。NA 薬中止基準で用いた HBs 抗原量と HBcr 抗原量のカテゴリーを用いると、HBs 抗原量は低値群が 20% 近く増加し、その分高値群の割合が低下した。これに対し HBcr 抗原量では明らかな変化はなかった。ウイルス抗原量から NA 薬単純中止後の再燃リスクを推定すると、低リスク群の増加はないが、中リスク群が 20% 近く増加し、その分、高リスク群が減少した。このリスク群改善効果は NA 薬単独では得られにくく、シークエンシャル治療の効果であると考えられた。

Peg-IFN 治療終了時に HBs 抗原量が 1.9 log IU/ml 未満に低下する症例を HBs 抗原量低下群とし、この低下群を予測する因子を検討した。多変量解析では、NA 中止時の HBs 抗原量低値、ETV の非使用、Peg-IFN 治療中の ALT 高値が有意な因子であった。

Peg-IFN の安全性評価では中等度以上の副作用が約 10% にみられたが、これまでの報告と明らかな差はなかった。

前向き共同研究である RESET 研究は順調に進み、その登録を終了した。Peg-IFN 投与中の HBs 抗原量と HBcr 抗原量の低下傾向には差があり、両抗原間で質的な差があることが示唆された。シークエンシャル治療により NA 薬単純中止のリスク群が改善する可能性が示唆された。ETV 投与例では Peg-IFN に切り替えた後に HBs 抗原量が低下しにくかったが、その機序を明らかにすることはできなかった。

《研究分担者》

新海 登

名古屋市立大学大学院医学系研究科 臨床研究医

平松 直樹

大阪大学大学院医学系研究科 講師

鈴木 義之

虎の門病院肝臓センター 医長

八橋 弘

長崎医療センター臨床研究センター センター長

西口 修平

兵庫医科大学内科学 教授

柘植 雅貴

広島大学自然科学研究支援開発センター 助教

神田 達郎

千葉大学大学院医学研究院 講師

姜 貞憲

手稲溪仁会病院消化器病センター 主任医長

黒崎 雅之

武蔵野赤十字病院消化器科 部長

向坂 彰太郎

福岡大学医学部消化器内科 教授

《研究協力者》

松本晶博

信州大学医学部附属病院消化器内科 准教授

奥瀬千晃

聖マリアンナ医科大学消化器肝臓内科 副部長

榎本 大

大阪市立大学大学院医学研究科 准教授

津田 泰宏

大阪医科大学第二内科 講師

加川 建弘

東海大学医学部消化器内科 准教授

山本 和秀

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 教授

日野 啓輔

川崎医科大学肝胆膵内科学 教授

上野義之

山形大学医学部消化器内科 教授

斉藤 聡

横浜市立大学附属病院消化器内科 准教授

宮瀬志保

くまもと森都総合病院肝臓・消化器内科 医長

佐々木裕

熊本大学大学院生命学研究部 教授

榎本信幸

山梨大学医学部第一内科 教授

高口浩一

香川県立中央病院肝臓内科 主任部長

A. 研究目的

核酸アナログ薬 (NA 薬) は抗ウイルス効果に優れ、B 型慢性肝炎の治療に広く用いられているが、HBV を駆除することはできない。このため、同薬を安易に中止すると肝炎が再燃することが問題点として残されている。一方、インターフェロン (IFN) 治療では drug free となることが期待されるが、著効例が少ないことが問題点である。我々はこれまで NA 薬を単純に中止することのリスクを検討してきたが、単純中止できる症例の比率は低く、効率的な中止には積極的な治療介入が必要と考えられた。本研究班では NA 薬の中止に際し IFN を併用することの有用性、およびその効果予測因子を後向きおよび前向きに検討することを目的とする。昨年度は後向き研究を中心にまとめたので、本年度は前向き検討の進捗状況および中間解析の結果を報告する。

B. 研究方法

本班の前向き共同研究である「B 型慢性肝炎の治療における、NA 薬中止時の PEG-IFN 2a 投与に関する有効性の検討」、通称 RESET 研究 (Release from NAs with Sequential Therapy) は初年度にプロトコールを作成し UMIN 登録を行った。対象は、基本的に NA 薬を 2 年以上投与し HBe 抗原陰性かつ HBV DNA 陰性の症例としたが、HBe 抗原陽性の患者も比較対照とするため登録可能とした。プロトコールの概略を図 1 に示した。プロトコールは大きく A 群と B 群に分かれ、A 群では NA 薬中止直後に Peg-IFN を投与し、B 群では中止後肝炎が再燃した時点で Peg-IFN の投与か NA 薬の再投与を行う。A 群か B 群かの選択や B-1 と B-2 群の選択は任意とした。このプロトコールの主要な部分は A 群であり、ここでは治療効果とその予測因子を検討する。B 群の主な目的は、再燃した時点で Peg-IFN を投与した場合の効果を見ることであるが (B-1)、安全を考慮し NA 薬の再投与も可能とした (B-2)。また、B 群では単純中止でも再燃しない症例の特徴を前向きに検討可能である。IFN は全て Peg-IFN 2a を使用し、基本的に 180 μg/日で開始し、48 週間投与とした。

治療効果予測因子として検討する因子は図 1 に示した。GWAS (genome wide association study) は、同じく厚生労働省の研究班である徳永班との協力で行う。

本研究は信州大学医学部倫理委員会および当該施設の倫理委員会の承認を受けて行った。

C. 研究結果

RESET 研究の登録は 2012 年 2 月 1 日に開始し 2013 年 12 月 31 日に終了した(図 2)。合計 147 例が登録され、A 群が 106 例、B 群が 41 例であった。B 群の 41 例中、同意撤回が 1 例、B-1 が 12 例、B-2 が 24 例、B-未定が 4 例であった。表 1 は 2013 年 10 月の時点でデータが集積された A 群の 96 例の背景を示す。性別では男性が多く、年齢の中央値は 44 歳と比較的高かった。遺伝子型は日本に多い C 型が大多数を占めた。NA 薬を中止してからの観察期間は 10.9 ヶ月と未だ短い。使用していた NA 薬の種類は、エンテカビル (ETV) 単独が 47% を占め、他剤との併用も含めると 69% で使用されていた。HBs 抗原量と HBcr 抗原量から推定する肝炎再燃リスク群 (図 3) に関しては、高リスク群 66%、中リスク群 32%、低リスク群 2% であった。

図 4 に、Peg-IFN 投与中およびその前後を含めた HBV DNA 量の推移を示した。HBV DNA 量は、NA 薬中止後に約 2/3 の症例で有意に上昇した。この中には、Peg-IFN 投与中に上昇する症例と投与終了後に上昇する症例があった。経過中 HBV DNA 量が 5.7 log copies/ml を超えるような症例は最終的に HBV DNA の安定化は難しいと考えられた。同じく HBs 抗原量の推移を図 5 に示す。Peg-IFN 投与中に HBs 抗原量の低下傾向を示す症例が少なからずみられたが、その傾向は Peg-IFN 開始時の HBs 抗原量が 2.9 log 未満の症例で顕著であった。同じく HBcr 抗原量の推移を図 6 に示した。HBs 抗原量と同様に低下傾向を示したが、その傾向はやや弱かった。

NA 薬中止基準で用いた HBs 抗原量と HBcr 抗原量のカテゴリーを用いて、Peg-IFN 治療前後での変化を図 7 に示した。HBs 抗原量は低値群が 20% 近く増加し、その分高値群の割合が低下した。これに対し、HBcr 抗原量では明らかな変化はなかった。

図 8 は、ウイルス抗原量から NA 薬単独中止後の再燃リスクを推定し、Peg-IFN 投与前後で比較したものである。低リスク群の増加はないが、中リスク群が 20% 近く増加し、その分、高リスク群が減少した。このような効果は NA 薬単独治療では得られにくく、シーケンシャル治療の効果であると

考えられた。

Peg-IFN 治療終了時に HBs 抗原量が 1.9 log IU/ml 未満に低下する症例を HBs 抗原量低下群とし、この低下群を予測する因子を検討した。単変量解析では(表 2-4)、BMI、NA 薬の種類、NA 薬治療期間、HBs 抗原量、最大 ALT 値などが有意の因子であった。多変量解析では(表 5)、Peg-IFN 投与前の因子だけで解析すると NA 中止時の HBs 抗原量低値と ETV 非使用の 2 因子が有意な因子として抽出された。さらに、Peg-IFN 投与中の因子を合わせて解析すると、治療中の ALT 高値が有意な因子として加わった。

図 9 は使用した NA 薬の種類別に HBs 抗原量低下群の比率を比較したものである。おしなべて ETV が含まれている群では低下群の率が低いことが分かる。図 10 は、NA 薬治療期間を 74 ヶ月で分け、ETV 投与の有無で HBs 抗原量低下群の率を比較したものである。NA 薬の投与期間にかかわらず ETV 使用群では低下群の比率が低いことが分かる。

Peg-IFN の安全性評価では中等度以上の副作用が約 10% にみられたが(表 3)、これまでの報告と明らかな差はなかった。ALT 値の上昇から NA 薬の再投与を必要とした症例が 3 例存在した。

D. 考察

前向き共同研究である「B 型慢性肝炎の治療における、核酸アナログ中止時の PEG-IFN 2a 投与に関する有効性の検討」、通称 RESET 研究の登録症例数は順調に増え、登録を終了した 2013 年 12 月 31 日の時点で A 群 106 例、B 群 41 例となった。A 群は目標としていた 100 例を達成した。B 群はパイロット研究として A 群に付け加えられており、登録数は問題ないと考えられた。

今回解析可能であった A 群 96 例の背景をみると、男性が多く、年齢中央値が 44 歳であることから、対象には NA 薬投与を必要とする比較的難治の症例が集まったと考えられる。治療薬は 70% 近くが ETV を使用しており、これに LAM+ADV の 23% が続いた。LAM 単独は 3% のみであり、NA 薬治療の現状を反映していると考えられた。

RESET 研究登録症例の観察期間は未だ短いため、本年度は短期の治療効果を検討した。具体的には Peg-IFN 投与中の HBs 抗原量と HBcr 抗原量の変化に焦点を絞って解析を行った。特に HBs 抗原量の変化は、その低下が陰性化にも繋がるため注目さ

れる。

Peg-IFN 投与中、HBs 抗原量と HBcr 抗原量は緩徐な低下傾向を示したが、低下傾向は HBs 抗原量で強く、両抗原間で差が見られた。この事は、両抗原間で質的な差があることを示しており、Peg-IFN 治療効果の予測や判定に両者の併用が有用である可能性が示された。Peg-IFN 投与により低リスク群の増加はないが、中リスク群が 20%近く増加し、その分、高リスク群が減少したことは大きな変化と言える。すなわち、HBs 抗原量と HBcr 抗原量は肝細胞中の HBV cccDNA 量と相関することが報告されており、これらの抗原量で評価されるリスク群が改善することは大きな効果と言える。また、の様な効果は NA 薬単独治療では得られにくいとされており、シークエンシャル治療の長所と考えられた。

Peg-IFN 治療終了時に HBsAg 量を 1.9 log IU/ml 未満に低下させる因子を単変量で解析すると多くの因子が有意となった。次にこれを多変量で解析すると、NA 薬中止時の因子では HBs 抗原量と ETV 治療が、Peg-IFN 投与中の因子としては ALT 値が有意の因子として算出された。HBs 抗原量が低いほど低下しやすいのは理解しやすいが、ETV 治療例で低下しにくい理由は明らかではない。他の NA 薬との併用や投与期間との関連でサブ解析を行ったが、いずれも ETV 投与自身が有意な因子として示されるため、交絡因子は明らかではなかった。Peg-IFN 投与中に ALT 値が 50 IU/l を超える症例では HBs 抗原量が低下しやすく、ALT 値の上昇は HBV 感染肝細胞が破壊されていることを示すと考えられた。HBs 抗原量を低下させる因子を明らかにすることは、将来、HBs 抗原消失にも繋がるため重要な検討と考えられた。

Peg-IFN の安全性に関しては、既存の副作用のみであり大きな問題はなかった。ALT 値の上昇に伴い NA 薬による再治療を必要とする症例が 3 例みられたが、これは B 型肝炎で観察されやすい事象と考えられた。

本年度は短期での治療効果を検討したが、今後治療および経過観察を継続し、来年度は Peg-IFN 投与終了後の治療効果とこれを予測する因子を検討する。

E. 結論

1. 前向き共同研究である「B 型肝炎慢性肝炎の治療に

おける、核酸アナログ中止時の Peg-IFN 2a 投与に関する有効性の検討」、通称 RESET 研究の登録症例数は順調に増え、登録を終了した 2013 年 12 月 31 日の時点で A 群 106 例、B 群 41 例となった。

2. Peg-IFN 投与中、HBs 抗原量と HBcr 抗原量は緩徐な低下傾向を示した。この低下傾向は HBs 抗原で強く、両抗原間で質的な差があることから、Peg-IFN 治療効果の予測や判定に両者の併用が有用である可能性が示された。
3. Peg-IFN 投与による中リスク群の増加と高リスク群の減少はシークエンシャル治療の効果と考えられた。
4. Peg-IFN 投与終了時に HBs 抗原量が低下することを予測する因子としては、NA 薬中止時の HBs 抗原量低値、ETV 以外の NA 薬使用、Peg-IFN 投与中の ALT 高値が有意の因子であった。
5. 今後、治療および経過観察を継続し、来年度は Peg-IFN 投与終了後の治療効果とこれを予測する因子を検討する。

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) 松本晶博、吉澤要、田中榮司：核酸アナログ中止後の肝炎再燃に対する HBV genotype の関与（ワークショップ 2）。第 99 回日本消化器病学会総会、鹿児島、2013
- 2) 松本晶博、森田進、田中榮司：高感度 HBV RNA 定量系による B 型肝炎慢性肝炎核酸アナログ治療例の病態解析（シンポジウム 4）。第 49 回日本肝臓学会総会、東京、2013
- 3) 松本晶博、吉澤要、田中榮司：B 型肝炎慢性肝炎の核酸アナログ治療中止におけるシークエンシャル療法の検討（パネルディスカッション 2）。第 17 回日本肝臓学会大会、東京、2013

2. 論文発表

- 1) Tanaka E, Matsumoto A: Guidelines for avoiding risks resulting from discontinuation of nucleoside/nucleotide analogs in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Res* 44: 1-8, 2014
- 2) Hagiwara S, Kudo M, Osaki Y, Matsuo H, Inuzuka

T, Matsumoto A, Tanaka E, Sakurai T, Ueshima K, Inoue T, Yada N, Nishida N: Impact of peginterferon alpha-2b and entecavir hydrate combination therapy on persistent viral suppression in patients with chronic hepatitis B. J Med Virol 85: 987-995, 2013

3) Ikeda K, Izumi N, Tanaka E, Yotsuyanagi H, Takahashi Y, Fukushima J, Kondo F, Fukusato T, Koike K, Hayashi N, Kumada H: Fibrosis score consisting of four serum markers successfully predicts pathological fibrotic stages of chronic hepatitis B. Hepatol Res 43: 596-604, 2013

4) Morita S, Matsumoto A, Umemura T, Shibata S, Kamijo N, Ichikawa Y, Kimura T, Joshita S, Komatsu M, Yoshizawa K, Tanaka E: Characteristics and prediction of hepatitis B e-antigen negative hepatitis following seroconversion in patients with chronic hepatitis B. Hepatol Res 2013 (in press)

H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

今回の研究内容については特になし。

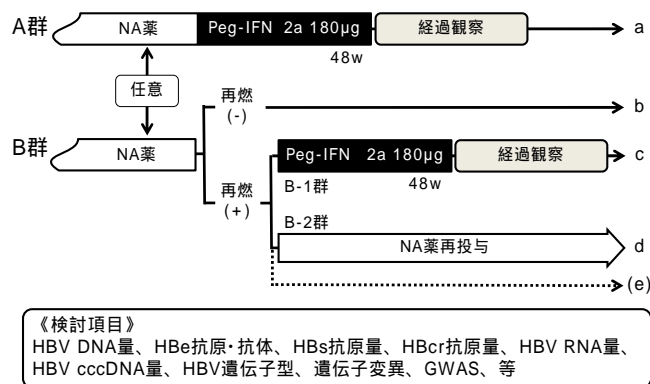


図1 RESET研究のデザイン

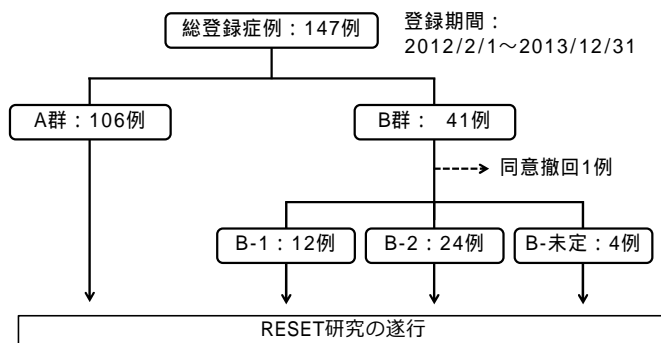


図2 RESET研究の登録状況

表1 RESET研究-A群登録症例の背景 (2013/10時点での中間集計)

登録症例数	96例
男性：女性	68：28
年齢中央値	44歳 (26～74歳)
遺伝子型 (A:B:C:ND)	7：4：76：9
観察期間中央値	10.9 M (2.0～32.5 M)

NA治療		NA単純中止のリスク群	
LMV	3% (3/96)	高リスク	66% (57/87)
LMV+ADV	23% (22/96)	中リスク	32% (28/87)
LMV+ETV	9% (9/96)	低リスク	2% (2/87)
ETV	47% (45/96)		
ETV+ADV	13% (12/96)		
他	5% (5/96)		

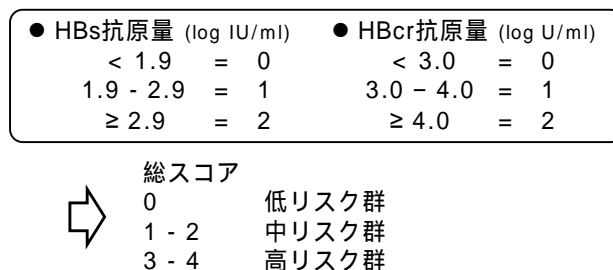


図3 HBs抗原量とHBcr抗原量のスコア化とNA薬中止後の再燃リスク (B型肝炎の核酸アナログ薬治療における治療中止基準の作成と治療中止を目指したインターフェロン治療の有用性に関する研究 H21 - H23)

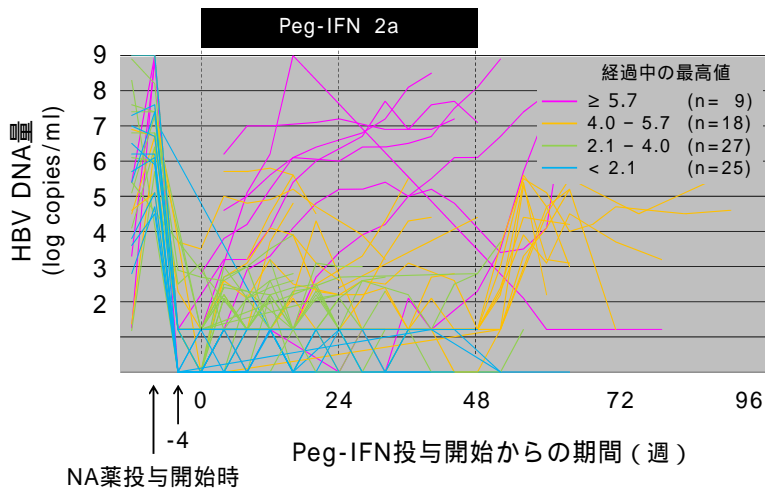


図4 Peg-IFN投与によるHBV DNA量の変化 (RESET研究-A群)

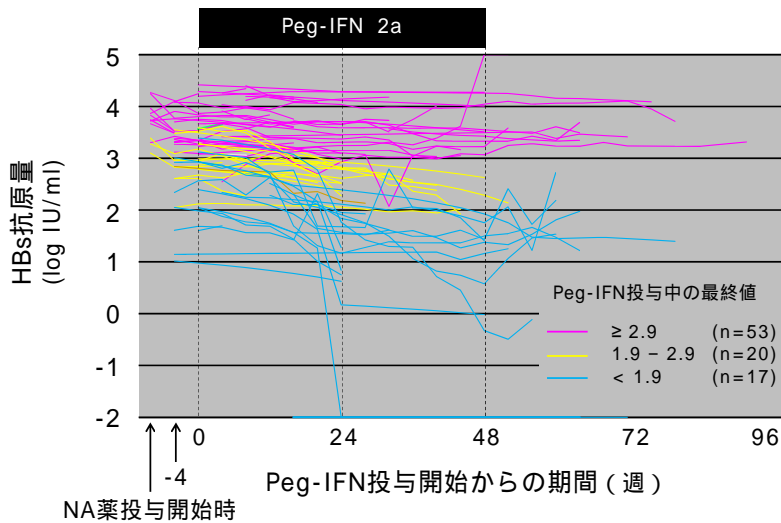


図5 Peg-IFN投与によるHBs抗原量の変化 (RESET研究-A群)

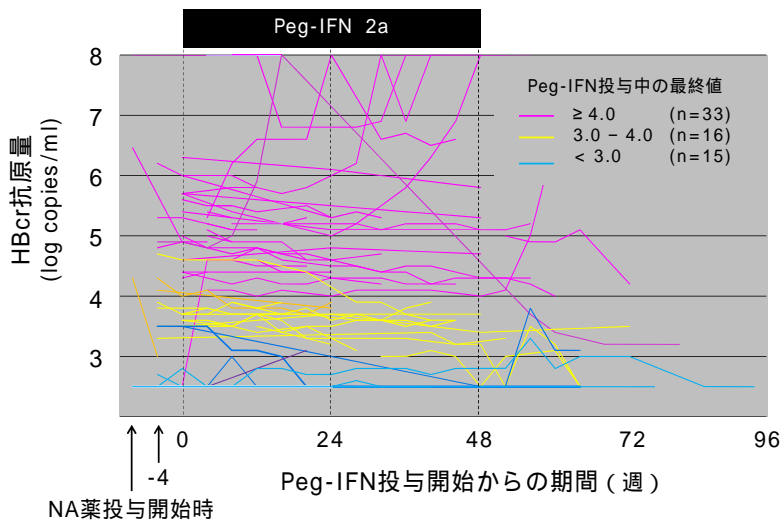


図6 Peg-IFN投与によるHBcRAg量の変化 (RESET研究-A群)

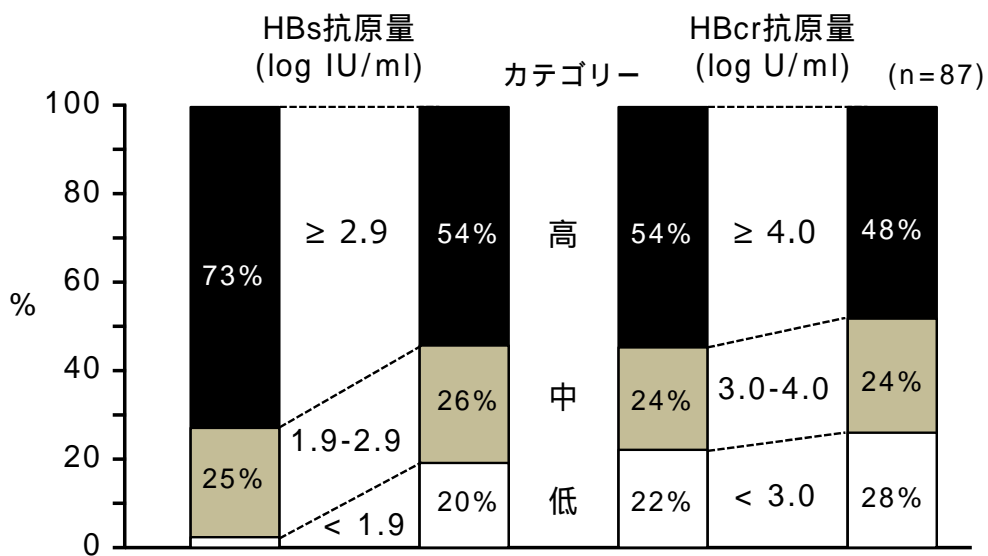


図7 Peg-IFN投与によるHBs抗原量とHBcr抗原量のカテゴリの変化 (RESET研究-A群)

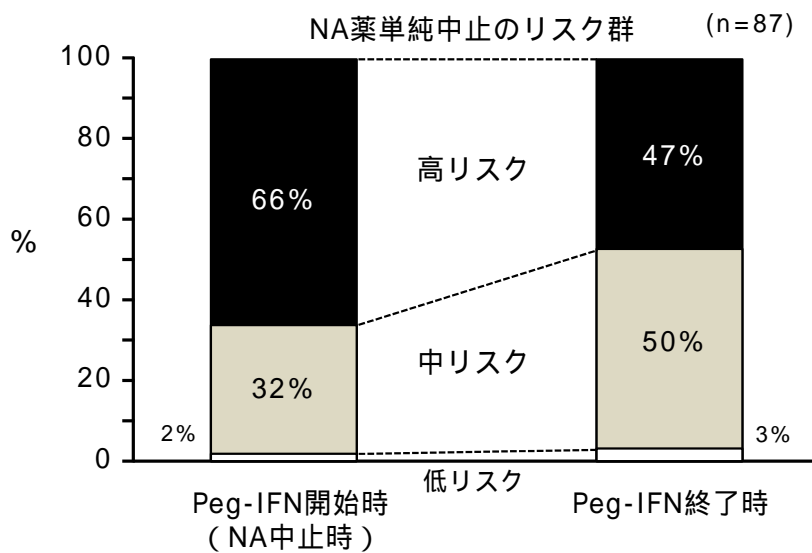


図8 Peg-IFN投与によるNA薬単純中止リスク群の変化 (RESET研究-A群)

表2 Peg-IFN投与終了時にHBs抗原量が1.9 log IU/ml未満に低下した群（低下群）と非低下群の背景因子の比較 - 1

		低下群 (n=19)	非低下群 (n=71)	p
性別	男	16 (84%)	46 (65%)	0.162
中止時年齢 a		47 (33 - 87)	44 (27 - 73)	0.146
身長cm a		167 (153 - 185)	168.25 (142.7 - 186)	0.820
体重kg a		68 (53 - 88.5)	64.8 (40 - 83.2)	0.067
BMI a		24.0 (19.2 - 30.6)	23.1 (17.3 - 29.2)	<u>0.023</u>
Genotype		0 (0%)	2 (3%)	0.462
	?	1 (5%)	2 (3%)	
	A	2 (11%)	5 (7%)	
	B	1 (5%)	3 (4%)	
	C	14 (74%)	56 (79%)	
	ND	1 (5%)	0 (0%)	
	その他	0 (0%)	3 (4%)	
輸血歴		0 (0%)	3 (4%)	0.423
手術歴		4 (21%)	18 (25%)	0.587
肝癌既往		2 (11%)	2 (3%)	0.311
糖尿病		1 (5%)	2 (3%)	0.440
家族歴		9 (47%)	38 (54%)	0.797
家族HCC歴		1 (5%)	16 (23%)	0.108

表3 Peg-IFN投与終了時にHBs抗原量が1.9 log IU/ml未満に低下した群（低下群）と非低下群の背景因子の比較 - 2

		低下群 (n=19)	非低下群n=71	p
肝生検				
A	0	1 (6%)	4 (7%)	0.546
	1	7 (39%)	26 (43%)	
	2	9 (50%)	21 (34%)	
	3	1 (6%)	10 (16%)	
F	0	0 (0%)	4 (7%)	0.130
	1	5 (28%)	26 (43%)	
	2	4 (22%)	17 (28%)	
	3	7 (39%)	13 (21%)	
	4	2 (11%)	1 (2%)	
肝硬変		2 (11%)	1 (1%)	0.380
IFN治療歴		10 (53%)	27 (38%)	0.299
NA	LMV	14 (74%)	19 (27%)	<u>0.000</u>
	ADV	13 (68%)	16 (23%)	<u>0.001</u>
	ETV	5 (26%)	59 (83%)	<u>0.000</u>
NA治療期間(月) a		89 (17 - 145)	51 (3 - 1353)	<u>0.004</u>
経過期間(月) a		18.7 (2 - 32.5)	9.8 (2.1 - 21.2)	<u>0.003</u>

表4 Peg-IFN投与終了時にHBs抗原量が1.9 log IU/ml未満に低下した群（低下群）と非低下群の背景因子の比較 - 3

		低下群 (n=19)	非低下群n=71	p
Alb a		4.3 (4 - 5)	4.4 (3.6 - 5.3)	0.818
T_Bil a		0.75 (0.3 - 1.2)	0.6 (0.3 - 1.4)	0.239
Cr a		0.79 (0.5 - 1.1)	0.705 (0.4 - 5)	0.269
AFP a		2.45 (1 - 5)	2.4 (1 - 7)	0.723
WBC a		4695 (2070 - 11200)	4390 (1600 - 8300)	0.575
neut a		2796.0 (1159 - 7828)	2400 (843 - 7304)	0.304
Hb a		15.4 (12.2 - 19)	14.8 (9.5 - 16.7)	0.061
Plt a		15.25 (5.2 - 25)	15.4 (4.7 - 29.7)	0.893
PegIFN治療開始時				
HBeAg陽性		8 (42%)	26 (37%)	0.629
ALT a		33.0 (2.0 - 49.0)	20.0 (1.0 - 83.0)	0.164
-GTP a		30.5 (4 - 188)	16 (1 - 55)	<u>0.001</u>
DNA a		1.2 (0.0 - 3.9)	1.2 (0.0 - 6.2)	0.897
HBsAg a		2.3 (-2 - 3)	3.39 (2 - 4)	<u><0.001</u>
HBcrAg a		4.0 (2.5 - 6.0)	4.4 (2.5 - 8.0)	0.822
PegIFN治療中				
HBeAg陽性		3 (16%)	15 (21%)	0.550
最大ALT IU/L		88 (35 - 937)	44.5 (12 - 517)	<u><0.001</u>
最大-GTP IU/L		93 (0 - 399)	33 (1 - 386)	<u><0.001</u>
最大HBV DNA		1.2 (0.0 - 9.0)	2.2 (0.0 - 8.9)	0.665
最小 HBsAg		1.0 ((2.0) - 1.6)	3.2 (1.9 - 4.3)	<u><0.001</u>
最小 HBcrAg		3.7 (2.5 - 5.7)	4.0 (1.9 - 8.0)	0.463

表5 Peg-IFN治療終了時にHBsAg量を1.9 log IU/ml未満に低下させる因子の多変量解析

多変量解析1 (Peg-IFN治療前項目) n=90

関連因子	OR	95% C.I.	P
NA中止時HBs抗原量 > 3.0 log IU/ml	0.052	0.008 - 0.356	0.003
ETV治療	0.005	0.008 - 0.295	0.001

多変量解析2 (全項目) n=90

関連因子	OR	95% C.I.	P
NA中止時HBs抗原量 > 3.0 log IU/ml	0.049	0.006 - 0.399	0.005
ETV治療	0.006	0.008 - 0.429	0.005
Peg-IFN 投与中 max ALT > 50 IU/L	10	1.2 - 83.3	0.034

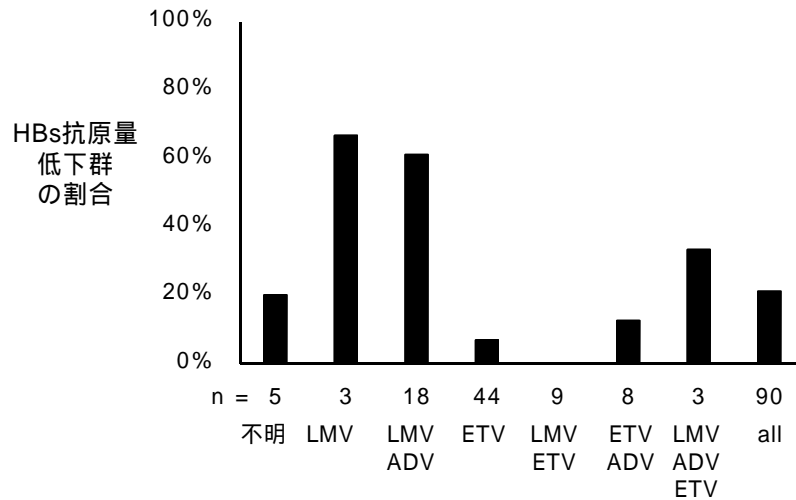


図9 投与したNA薬別にみたHBs抗原量低下群 (PegIFN投与終了時にHBs抗原量が1.9 logIU/ml未満に低下) の割合

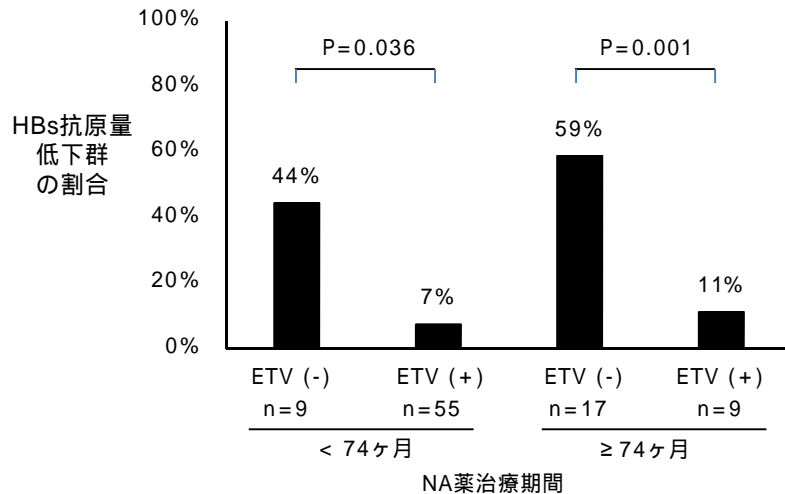


図10 NA薬投与期間およびETV投与の有無別にみたHBs抗原量低下群 (PegIFN投与終了時にHBs抗原量が1.9 logIU/ml未満に低下) の割合

表6 中等症以上の副作用報告（RESET研究-A群）

発症率10/96（10.4%）

副作用	重症度	対応
右脳出血	重症	中止
間質性肺炎	中等症	中止
抑うつ状態	中等症	中止
橋本病疑い	中等症	中止
てんかん発作	中等症	中止
眼底出血	中等症	中止
ALT上昇	中等症	NA再治療
ALT上昇	中等症	NA再治療
ALT上昇	中等症	NA再治療
筋肉痛	中等症	薬物治療