

201320014A

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）

科学的根拠に基づくウイルス性肝炎診療ガイドラインの
構築に関する研究

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 熊田 博光

平成26（2014）年3月

科学的根拠に基づくウイルス性肝炎診療ガイドラインの 構築に関する研究

班員・班友名簿

代表	熊田博光	国家公務員共済組合連合会 虎の門病院分院	院長
分担	岡上武	大阪府済生会吹田病院	院長
〃	豊田成司	北海道厚生連 札幌厚生病院	院長
〃	大橋靖雄	東京大学大学院医学系研究科生物統計学	教授
〃	竹原徹郎	大阪大学大学院医学系研究科消化器内科	教授
〃	四柳宏	東京大学医学部附属病院感染症内科	准教授
〃	黒崎雅之	武蔵野赤十字病院消化器科	部長
〃	松本晶博	信州大学医学部附属病院肝疾患診療相談センター	准教授
〃	鈴木文孝	国家公務員共済組合連合会虎の門病院肝臓センター	部長
〃	坂本穰	山梨大学医学部肝疾患センター	准教授
〃	川上由育	広島大学病院臨床研究部	講師
協力者	吉岡健太郎	藤田保健衛生大学肝胆膵内科	教授
〃	清家正隆	大分大学医学部肝疾患相談センター	診療教授
〃	中牟田誠	国立病院機構九州医療センター肝臓センター	部長
〃	上野義之	山形大学医学部消化器科	教授

[事務局]

虎の門病院 肝臓研究室

〒213-8587 神奈川県川崎市高津区梶ヶ谷1-3-1

TEL : 044-857-9333

FAX : 044-860-1623

目 次

I. 総括研究報告

- 科学的根拠に基づくウイルス性肝炎診療ガイドラインの構築に関する研究 1
熊田 博光

II. 共同研究報告書

1. B型慢性肝炎核酸アナログ治療例からの肝発がんリスク因子の検討 27
松本 晶博
2. Telaprevir/PegIFN/RBV 併用療法における不適格基準についての検討 30
川上 由育

III. 分担研究報告

1. 肝線維化進展度評価における RTE (Real-time Tissue Elastography) 39
清家 正隆
2. C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療による肝硬度の変化についての検討 41
吉岡健太郎
3. PNPLA3 遺伝子多型と C型肝炎の病態についての検討 45
黒崎 雅之
4. テラプレビルによる脂質代謝への影響 47
中牟田 誠
5. C型肝炎の治療法に関わる遺伝子変異の検討 49
坂本 穰
6. C型慢性肝炎の抗ウイルス治療効果と KIR、HLA、IL28B 遺伝子多型の関連 54
松本 晶博
7. C型肝炎に対する TVR/Peg-IFN/RBV 療法における TVR 減量投与の
有用性について 56
竹原 徹郎
8. Telaprevir 三剤併用療法における PEG/RBV 延長投与の有用性 60
豊田 成司
9. 高齢線維化進展 C型慢性肝炎に対する PEG-IFN/RBV/TVR の効果 64
岡上 武
10. HBe 抗体陽性非活動性キャリアおよび核酸アナログ投与例の HBV 関連マーカー
とジェノタイプの関連 66
上野 義之
11. アデホビルによる腎・尿細管障害の実態 69
四柳 宏

12. B型慢性肝炎に対するペグインターフェロン α 2aの長期治療成績……………74

鈴木 文孝

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表……………77

V. 研究成果の刊行物・別刷

I. 総括研究報告

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 25 年度 科学的根拠に基づくウイルス性肝炎診療ガイドラインの構築に関する研究

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 25 年度科学的根拠に基づくウイルス性肝炎診療ガイドラインの構築に関する研究班のガイドラインは、日本におけるエビデンスデータを基にウイルス性肝炎診療ガイドラインを作成した。平成 26 年は、C 型慢性肝炎で第二世代の protease inhibitor が認可され C 型慢性肝炎治療の基本指針を以下の如く作成した。C 型慢性肝炎・肝硬変において肝機能の異常値が長期化や高齢化すると肝細胞がんの発生頻度が上昇することからウイルス排除が可能な症例はできるかぎり早期に治療を開始すべきでゲノタイプ、SNPs (IL28)、ウイルスの変異 (ISDR、Core70、IRRDR)、および薬剤耐性等により治療効果が異なることから、治療前に治療効果に関与する因子を十分検討して治療を開始すべきである。DAA 製剤は治療前から薬剤耐性が一定頻度で存在し、さらに治療後にも新たな薬剤耐性が出現し治療が無効となることを留意する必要がある。治療法は今後も毎年新たな治療薬が開発されていることから、治療法の進歩に注視する必要がある。とした。また、本年度から Genotype 1 高ウイルス量症例には、Peg-IFN α (24 週)+Ribavirin(24 週)+Simeprevir(12 週)の保険認可がおりたことから初回治療のガイドラインの第一選択とした。Genotype2 低ウイルス量症例の IFN 単独治療では、2 週以内に HCV RNA が陰性化する症例では、8~16 週に短縮することも可能とした。再治療ガイドラインは、Genotype 1 前治療無効例では、安全性の面から simeprevir 3 剤併用療法を第一選択とするが、telaprevir 3 剤併用療法への安全性が高いと考えられる症例では、telaprevir の投与量は 1500mg を基本とし適宜増減する。認容性の観点から、うつ症状・うつ病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リスクの高い症例に対しては IFN β +Ribavirin 併用療法を選択する。IFN 不耐用症例では、IFN free の次世代治療を待つのも選択肢とした。B 型慢性肝炎治療の基本指針は、血中 HBV DNA 量が持続的に一定以下となれば ALT も正常値が持続し、肝病変の進展や発癌が抑制され、さらに HBs 抗原が陰性化すればより一層発癌率が低下少する。したがって治療目標は、核酸アナログと IFN(PEG-IFN)を使用し、HBe 抗原陰性化と HBV DNA 量を持続的に低用量に保つことを第一目標とし、最終的には HBs 抗原陰性化を目指す。ただし、HBV 持続感染者は通常、1)免疫寛容期、2)HBe 抗原陽性慢性肝炎期、3)HBe 抗体陽性慢性肝炎期、4)非活動性慢性肝炎期、5)回復期 (HBs 抗原陰性期) のいずれかの時期にあり、多くは自然経過で 1)~5)の経過をとるため、治療に際しては HBV carrier の natural history を十分理解した上で、個々の症例に適した治療開始時期や治療法を決める事が重要である。治療薬剤には IFN(PEG-IFN)と核酸アナログ(lamivudine, adefovir, entecavir, tenofovir)がある。IFN(PEG-IFN)の抗ウイルス効果は弱いが耐性株の出現はなく免疫増強作用がある。核酸アナログ製剤は強い抗ウイルス効果を発揮するが耐性株出現の危険性を有する。ただし、entecavir, tenofovir では耐性ウイルス出現の可能性は極めて低い。治療適応決定には HBV DNA 量、ALT 値、肝病変(炎症、線維化)の程度が重要で、年齢、性、HBV 遺伝子型(母子感染で genotype C かつ高ウイルス量例は IFN に抵抗性)なども参考にする。治療に際しては、特に 35 歳未満、genotype A, B, ALT3IU/L 以上の症例では、HBs 抗原陰性化を目指すことが望ましい。一方、35 歳以上で genotype C, ALT31 IU/L 以上の例は病期の進展と肝発癌抑制を第一目標とするが、HBs 抗原陰性化は困難で、治療効率と患者負担を考慮して治療法を選択することが重要である。科学的根拠に基づくウイルス性肝炎診療ガイドラインの構築に関する研究により基礎・臨床研究に基づいたガイドラインは、日本人のエビデンスデータを基に作成し B 型・C 型肝炎の治癒率を向上させ日本における肝癌の発生を減少させることを目的とした。

実態調査協力施設

北海道厚生連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
東京大学大学院医学系研究科生物統計学教室
東京大学大学院生態防御感染症学
国家公務員共済組合連合会虎の門病院・分院
武蔵野赤十字病院消化器科
信州大学医学部内科学講座
山梨大学医学部肝疾患センター
藤田保健衛生大学肝胆膵内科学
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
国立病院機構九州医療センター
大分大学医学部第一内科学

A. 研究目的

I、統一研究

平成 25 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型慢性肝炎治療ガイドラインの基本指針(表.1)

血中 HBV DNA 量が持続的に一定以下となれば ALT も正常値が持続し、肝病変の進展や発癌が抑制され、さらに HBs 抗原が陰性化すればより一層発癌率が低下する。したがって治療目標は、核酸アナログと IFN (PEG-IFN) を使用し、HBe 抗原陰性化と HBV DNA 量を持続的に低用量に保つことを第一目標とし、最終的には HBs 抗原陰性化を目指す。

ただし、HBV 持続感染者は通常、1)免疫寛容期、2)HBe 抗原陽性慢性肝炎期、3)HBe 抗体陽性慢性肝炎期、4)非活動性慢性肝炎期、5)回復期(HBs 抗原陰性期)のいずれかの時期にあり、多くは自然経過で 1)~5)の経過をとるため、治療に際しては HBV carrier の natural history を十分理解した上で、個々の症例に適した治療開始時期や治療法を決める事が重要である。

治療薬剤には IFN(PEG-IFN)と核酸アナログ(lamivudine, adefovir, entecavir, tenofovir)がある。IFN(PEG-IFN)の抗ウイルス効果は弱い耐性株の出現はなく免疫増強作用がある。核酸アナログ製剤は強い抗ウイルス効果を発揮するが耐性株出現の危険性を有する。ただし、entecavir, tenofovir では耐性ウイルス出現の可能性は極めて低い。

治療適応決定には HBV DNA 量、ALT 値、肝病変(炎症、線維化)の程度が重要で、年齢、性、HBV 遺伝子型(母子感染で genotype C かつ高ウイルス量例は IFN に抵抗性)なども参考にする。治療に際しては、特に 35 歳未満、genotype A, B, ALT31IU/L 以上の症例では、HBs 抗原陰性化を目指すことが望ましい。一方、35 歳以上で genotype C, ALT31 IU/L 以上の例は病期の進展と肝発癌抑制を第一目標とするが、HBs 抗原陰性化は困難で、治療効率と患者負担を考慮して治療法を選択することが重要である。

以下、各薬剤別の基本指針とした。(表.2)

PEG-IFN: 48 週投与を基本とし、HBe 抗原陽性、陰性に拘わらず HBV DNA 量が 4 log copies/mL 以上で ALT 31IU/L 以上を呈する症例をその適応とする。¹⁾

核酸アナログ製剤: LAM は耐性株出現頻度が高く、ADV は単独投与では耐性株と腎障害の点から第一選択の薬剤とはならない。効果と副作用の面から第一選択は entecavir(ETV)または tenofovir(TDF)である。

耐性株への対応: LAM 耐性あるいは LAM & ADV 投与

例は TDF(TDF で不十分なら ADV ETV を加える)に切り替える。ETV 耐性例は稀であるが、耐性出現時は TDF あるいは ETV & TDF に切り替える。TDF は投与開始 5 年までは耐性株出現の報告は無いが、もし耐性株が出現すれば ETV を加える。

35 歳未満の治療のガイドライン(表.3)

治療開始基準は、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 または Tenofovir DF 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 または Tenofovir DF を第一選択とした。HBe 抗原陰性例は、① HBV DNA が 7 Log copies/mL 以上の症例は、Peg-IFN α 2a (48 週) を第一選択としたが、Entecavir または Tenofovir DF 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 または Tenofovir DF とした。代償性・非代償性肝硬変例は、Entecavir または Tenofovir DF とし 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。

1) HBe 抗原陽性者は、6~12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を考慮する。

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 以上)症例は、IFN の効果は限定的であり、まず Entecavir または Tenofovir DF を投与し、ウイルス量を十分に抑制した後に Peg-IFN に切り替えることを考慮する。

4)非代償性肝硬変では Tenofovir DF で乳酸アシドーシスを来すことがあり定期的フォローが必要である。

35 歳以上の B 型慢性肝炎治療のガイドライン(表.4)

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 または Tenofovir DF② Peg-IFN α 2a または IFN 長期投与(~48 週)

Genotype A, B では IFN の感受性が高く、投与可能な例には IFN(PEG-IFN)製剤の投与が好ましいが、7log copies/ml 以上の例では ETV または TDF 単独あるいはこれらを先行投与後に PEG-IFN を選択。

HBe 抗原陰性の治療法は、① Entecavir または Tenofovir DF ② Peg-IFN α 2a(48 週) Genotype A, B では IFN の感受性が高く、投与可能な症例には IFN 製剤の投与が好ましい。²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾ 代償性・非代償性肝硬変例は、Entecavir または Tenofovir DF (代償性・非代償性) HBV DNA 量が 2.1 log copies/mL 以上の状態が持続する場合は、ALT 値が 31IU/L 未満でも治療対象となる。とした。

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、Tenofovir DF を投与する。

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 5)

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/day¹⁾ または Tenofovir DF 300mg/日に切り換えとした。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 または Tenofovir DF 300mg/日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、Entecavir+ Tenofovir または Lamivudine + Tenofovir 併用療法とした。

Entecavir 単剤投与も長期間となり Entecavir 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を作成した。(表.6)

2.1 log copies/mL 未満が持続する症例は、原則 Entecavir の継続投与とした。3年以上経過しても \geq 2.1 log copies/mL の症例で Entecavir 耐性存在する場合は

Lamivudine + tenofovir 併用療法あるいは Entecavir + tenofovir を併用投与する。なしの場合でも tenofovir DF に切り替えも可とした。

Tenofovir DF の使用に際しては、以下の事項を参考(表.7)または注意をすること、tenofovir DF は、entecavir に比較して妊婦に対する安全性が高い。従って妊娠を希望する場合あるいは妊娠中に核酸アナログ製剤を使用する場合は tenofovir DF を選択する。

Tenofovir DF は、adefovir 同様尿細管障害に引き続いて糸球体障害、骨軟化症を起こす場合がある。中程度以上の腎機能障害 (eGFR < 50ml/min/1.73m²) の場合は、Tenofovir の投与は推奨されない。Tenofovir DF 使用中は 3 - 6ヶ月毎に血清リン、eGFR の測定を行い、Adefovir に準じて減量を行う。Tenofovir DF を投与しても HBV DNA が 4 logcopies/mL を切らない場合、Entecavir を併用することも選択肢となる。

Adefovir または Tenofovir DF 投与例での Fanconi 症候群発症予防のための減量の目安(表.8)

Adefovir または Tenofovir 投与例での Fanconi 症候群発症予防のための Adefovir/Tenofovir 減量の目安として①血清リン値 < 2.5mg/dL が持続し、治療開始時と比較して、eGFR が 30% 以上低下する症例②血清リン値 < 2.0mg/dL が持続する症例は、Adefovir の場合は、10mg/日から 10mg/隔日投与とし、Tenofovir の場合は、300mg/日から 300mg/隔日投与へ減量することとした。

免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策(表.9-10)

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。

(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。)

ガイドラインエビデンス
[B 型肝炎]

PEG-IFN α 2a

林 紀夫、清澤研道、坪内博仁、他。B 型慢性肝炎患者に対するペグインターフェロン α -2a の有効性及び安全性の検討。肝臓、2012;53:135-146.(Level 1b)

IFN

Arase Y, Chayama K, Tsubota A, *et al.* A randomized, double-blind, controlled trial of natural interferon- α therapy for e-antigen-negative chronic hepatitis B patients with abnormal transaminase levels. J Gastroenterol 1996;31:559-564. (Level 1b)

Arase Y, *et al.* Rndomized, controlled trial of natural interferon- α therapy for e-antigen-positive chronic hepatitis B patients. Hepatol Res 2002;23: 98-104.(Level 1b)

Suzuki F, *et al.* Efficacy of 6-month interferon therapy in chronic hepatitis B virus infection in Japan. J Gastroenterol 2004;39: 969-974.(Level 2b)

Suzuki F, *et al.* Long-term efficacy of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection in Japan. J Gastroenterol 2012;47:814-22. (Level 2b)

ETV

Yokosuka O, Takaguchi K, Fujioka S, Shindo M, Chayama K, Kobashi H, *et al.* Long-term use of entecavir in nucleoside-naive Japanese patients with chronic hepatitis B infection. Journal of Hepatology 2010; 52: 791-799. (Level 1b)

Ono A, Suzuki F, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Suzuki Y, Saitou S, Arase Y,

Ikeda K, Kobayashi M, Watahiki S, Mineta R, Kumada H. Long-term continuous entecavir therapy in nucleos(t)ide-naïve chronic hepatitis B patients. *J Hepatol.* 2012;57:508-14. (Level 2b)

TDF

Law YF, Sheen IS, Lee CM et al. Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF), Emtricitabine/TDF, and Entecavir in Patients with Decompensated Chronic Hepatitis B Liver Disease. *Hepatology* 2011; 53:62-72. (Level 1b)

Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, et al. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2011;140:132-143. (Level 1b)

Kitrinis KM, Corsa A, Liu Y, et al. No detectable resistance to tenofovir disoproxil fumarate after 6 years of therapy in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2013 Aug 12. doi: 10.1002/hep.26686. (Level 2b)

LAM から TDF に切り替え

van Bommel F, de Man RA, Wedemeyer H, et al. Long-term efficacy of tenofovir monotherapy for hepatitis B virus-monoinfected patients after failure of nucleoside/nucleotide analogues. *Hepatology* 2010;51:73-80. (Level 2b)

LAM から ETV に切り替え

Kurashige N, Ohkawa K, Hiramatsu N, et al. Lamivudine-to-entecavir switching treatment in type B chronic hepatitis patients without evidence of lamivudine resistance. *J Gastroenterol.* 2009;44:864-70. (Level 2b)

Suzuki F, Akuta N, Suzuki Y, et al. Efficacy of switching to entecavir monotherapy in Japanese lamivudine-pretreated patients. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25:892-8. (Level 2b (3))

Matsuura K, Tanaka Y, Kusakabe A, et al.

Recommendation of lamivudine-to-entecavir switching treatment in chronic hepatitis B responders: Randomized controlled trial. *Hepatol Res.* 2011;41:505-511. (Level 1b (3))

Adefovir または Tenofovir DF 投与例での Fanconi 症候群発症予防のための Adefovir/ Tenofovir DF 減量の目安

Tamori A, Enomoto M, Kobayashi S, Iwai S, Morikawa H, Sakaguchi H, et al. Add-on combination therapy with adefovir dipivoxil induces renal impairment in patients with lamivudine-refractory hepatitis B virus. *J Viral Hepat.* 2010;17:123-9. (Level 2b)

Tanaka M, Suzuki F, Seko Y, Hara T, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H. Renal dysfunction and hypophosphatemia during long-term lamivudine plus adefovir dipivoxil therapy in patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol.* 2013 Mar 26. (Level 2b)

C型慢性肝炎・肝硬変の治療ガイドラインの基本指針 (表.11)

C型慢性肝炎・肝硬変は肝機能値の異常値が長期化したり、年齢が高齢化するとともに肝細胞がんの発生頻度が上昇することからウイルス排除が可能な症例はできるかぎり早期に治療を開始すべきである。

ゲノタイプ、SNPs (IL28)、ウイルスの変異 (ISDR、Core 70、IRRDR)、および薬剤耐性等により治療効果が異なることから、治療前に治療効果に関与する因子を十分検討して治療を開始すべきである。

DAA製剤は治療前から薬剤耐性が一定頻度で存在し、さらに治療後にも新たな薬剤耐性が出現し治療が無効となることを留意する必要がある。

治療法は今後も毎年新たな治療薬が開発されていることから、治療法の進歩に注視する必要がある。

初回治療(表.12)

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 + ribavirin (24 週)+ simeprevir :Sovriad(12 週間)併用投与とした。Genotype 1 高ウイルス量症例には、TVR・PEG-IFN・RBV 併用も使用可能(ただし安全性、有効性を考慮し、TVR の投与量は原則 1500mg (3-0-3)とし体重、年齢により増減する。)とした。低ウイルス量症例は、IFN(24 週間)または Peg-IFN α 2a:Pegasys(24-48 週間)とした。一方、Genotype 2 の高ウイルス量症例は、Peg-IFN α 2b:Peg-Intron+ribavirin:Rebetol(24 週間)、IFN β :Feron + ribavirin :Rebetol(24 週間)とした。低ウイルス量は、IFN の 8 週から 24 週間連日及び間歇投与法、あるいはペグ IFN α 2a の 24 週から 48 週間投与が標準投与法とした。

Genotype 1, 2(高ウイルス量)ともうつ病・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 併用療法を考慮する。IFN 不耐用症例では、IFN free の次世代治療まで待つのも選択肢となる。

Genotype2 低ウイルス量症例の IFN 単独治療では、2 週以内に HCV RNA が陰性化する症例では、8~16 週に短縮することも可能である。とした。

IFN 単独または PEG/RBV 再燃例の再治療のガイドライン-1(表.13)

Genotype 1 (高・低ウイルス量)ともに Peg-IFN α + Ribavirin(24 週間) + Simeprevir:Sovriad (12 週間)併用療法とした。しかし、Genotype 1 前治療無効例では、安全性の面から simeprevir3 剤併用療法を第一選択とするが、telaprevir 3 剤併用療法への安全性が高いと考えられる症例では、telaprevir 3 剤併用を選択することも可能である。Telaprevir の投与量は 1500mg を基本とし適宜増減する。とした。Genotype 2 の(高・低ウイルス量)ともに Peg-IFN α 2b :Peg-Intron + Ribavirin(36 週間)、Peg-IFN α 2a:Pegasys + Ribavirin(36 週間)または IFN β :Feron + Ribavirin (36 週間)のいずれかとした。

Genotype 1、IFN 不適格/不耐容、前治療無効例に対して経口2剤(Daclatasvir + Asunaprevir 24 週間)の治療

が可能になった場合のガイドライン(表.14)

FN 不適格/不耐容および前治療無効例は、Daclatasvir + Asunaprevir 24 週間となる。ただし、Daclatasvir + Asunaprevir 投与期間中、肝機能(ALT/AST)の上昇する症例が存在することから、投与期間中は肝機能のモニタリングを定期的に行うこと。ALT (GPT)が基準値上限の5倍以上に上昇した場合は治療の投与中止も含め治療法を再検討し、10 倍以上に上昇した場合には、投与を中止する。ウイルス学的 breakthrough (投与中に血中 HCV RNA 量が最低値から 1 log₁₀ を超えて増加)が発現した場合は、Daclatasvir + Asunaprevir の投与中止を考慮する。Daclatasvir + Asunaprevir は内服剤であるため投与にあたっては、飲み忘れ等がないよう服薬コンプライアンスを十分指導する。

IFN 単独または PEG/RBV 無効例の再治療のガイドライン-2(表.15)

Genotype 1、前治療無効例では、安全性の面から simeprevir 3 剤併用療法を第一選択とするが、telaprevir の薬剤投与量を調節することにより telaprevir3 剤併用療法の治療効果も上昇する可能性があることから、安全性が高いと考えられる症例では、telaprevir3 剤併用を選択することも可能である。

認容性の観点から、うつ症状・うつ病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リスクの高い症例に対しては、IFN β + ribavirin 併用療法を選択する。IFN 不耐用症例では、IFN free の次世代治療を待つのも選択肢となる。

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. プロテアーゼ阻害剤を含む 3 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底護剤 (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)を目指した治療の ALT 目標値は stage 1 (F1) では、持続的に基準値の 1.5 倍以下に control する。stage 2-3 (F2-F3) では、極力正常値 ALT ≤ 30 IU/L に control する。

肝炎の治癒および・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.17) 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・発癌リスクを考え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、線維化進展例がかなり存在するため、慢性肝炎治療に準じて抗ウイルス療法を考慮。経過観察の場合は、2-4 ヶ月毎に血清 ALT 値を測定し、異常を示した時点で抗ウイルス療法を考慮。

一方、ALT 値が 31 から 40 IU/L に関しては、本年は血小板値、年齢に拘わらず、慢性肝炎の治療に準じることとした。PNALT であっても高齢化とともに発がんリスクが高くなることから年齢を考慮して治療を決定することが望ましい (IFN free の次世代治療を待つ場合も、高齢者では発癌リスク高くなることに留意する必要がある。)

平成 26 年の C 型慢性肝炎に対する治療の中止基準(表.18)

1. Peg-IFN α + Ribavirin + Protease Inhibitor 3 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 2 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 量が開始時に比し 2 Log IU/mL 以上低下がなく HCV RNA が陽性 (Real time PCR 法) で、

36 週までに陰性化がなく、かつ ALT・AST が正常化しない症例は 36 週で治癒目的の治療は中止する。

しかし、投与開始 12 週後に HCV RNA 量が開始時に比し 2 Log IU/mL 以上低下し、ALT 値が正常化した症例は、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 か月以内に ALT 値 and/or AFP 値の有意な改善が見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) ウイルス性肝硬変に対する包括的治療のガイドライン (表.19)

A) C 型肝硬変

治癒目的の IFN 療法

1. C 型代償性肝硬変に対する治療法は治癒率を考慮して、Peg-IFN α + Ribavirin 併用療法を選択することが望ましい。

2. Genotype1 かつ高ウイルス量の C 型代償性肝硬変症例への Peg-IFN α + Ribavirin 併用療法の投与期間延長 (72 週間投与) の基準として、投与開始 12 週後に HCV RNA 量が開始時に比し 2 log IU/mL 以上低下するが、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 (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 治癒目的の核酸アナログ治療 (表.20)

B) B 型肝硬変

治癒目的の核酸アナログ治療

1. HBV DNA 量が 2.1 Log copies/mL 以上の状態が持続する場合は、ALT 値が 31 IU/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 型肝炎変(代償性・非代償性)症例への核酸アナログ投与は、HBs 抗原が陰性化するまで長期投与する。

C) 発癌予防および肝癌再発予防目的の治療

1. C 型肝炎で治療目的の IFN 治療が無効であった症例には 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 型肝炎および肝細胞癌治療後の症例で 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 カ月以内に ALT 値 and/or AFP 値の有意な改善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 型肝炎では、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。

ガイドラインエビデンス

[C 型肝炎]

SMV

Norio Hayashi , Chiharu Seto, Mai Kato et al.

Once-daily simeprevir (TMC435) with

peginterferon/ribavirin for treatment-naïve hepatitis C genotype 1-infected patients in Japan: the DRAGON study. J Gastro 2014; 49: 138-47. (Level 1b (6))

Drafting Committee for Hepatitis Management Guidelines, the Japan Society of Hepatology. JSH Guidelines for the Management of Hepatitis C Virus Infection: A 2014 Update for Genotype 1. Hepatol Res 2014; 44: 59-70. (Level 1b (3))

TVR

Kumada H, Toyota J, Okanoue T, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naïve patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. J Hepatol 2012; 56: 78-84. (Level 1b (4))

Hayashi N, Okanoue T, Tsubouchi h, et al. 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: 134-42. (Level 2a (4))

Kawakami Y, Suzuki F, Karino Y, et al. Telaprevir is effective given every 12 hours at 750 mg with peginterferon- α -2b and ribavirin to Japanese patients with HCV-1b IL28B rs8099917 TT. Antivir Ther 2014; doi:10.9851/IMP2706 (Level 1b (6))

Suzuki F, Suzuki Y, Sezaki H, et al. Exploratory study on telaprevir given every 8 h at 500 mg or 750 mg with peg-interferon- α -2b and ribavirin in hepatitis C patients. Hepatol Res 2013; 43: 691-701. (Level 1b (6))

Furusyo N, Ogawa E, Nakamuta M, et al. Telaprevir can be successfully and safely used to treat older patients with genotype 1b chronic hepatitis C. J Hepatol 2013; 59: 205-12. (Level 2a (4))

Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, et al. Region and

Genetic Variation Near the Interleukin 28B Gene Predict Viral Response to Telaprevir with Peginterferon and Ribavirin. *Hepatology* 2010; 52: 421-9. (Level 4 (6))

PNLT

Okanoue T, Itoh Y, Minami M, et al. Guidelines for the antiviral therapy of hepatitis C virus carriers with normal serum aminotransferase based on platelet counts. *Hepatology Res* 2008; 38: 27-36. (Level 4 (1))

IFN の発がん抑制

Izumi N, Asahina Y, Kurosaki M, et al. Inhibition of hepatocellular carcinoma by PegIFN α -2a in patients with chronic hepatitis C: a nation multicenter cooperative study. *J Gastroenterol* 2013; 48: 382-90. (Level 3 (3))

Nomura H, Kashiwagi Y, Hirano R, et al. Efficacy of low dose long-term interferon monotherapy in aged patients with chronic hepatitis C genotype 1 and its relation to alpha-fetoprotein: A pilot study. *Hepatology Res* 2007; 37: 490-7. (Level 3 (6))

Arase Y, Ikeda K, Suzuki F, et al. Prolonged-interferon therapy reduces hepatocarcinogenesis in aged-patients with chronic hepatitis C. *J Med Virol* 2007; 79: 1095-1102. (Level 4 (6))

PEG-IFN+RBV

熊田博光、岡上武 C型代償性肝硬変を対象としたペグインターフェロン アルファ-2b とリバビリン併用投与試験 *肝臓* 2012;12:803-13. (Level 2a (4))

IFN β

Arase Y, Kawamura Y, Suzuki Y, et al. Efficacy of reduction therapy of natural human β -interferon and ribavirin in elderly patients with chronic hepatitis C, genotype 1b and high viral load. *Hepatology Res* 2012; 42: 949-57. (Level 4 (6))

Arase Y, Suzuki Y, Suzuki F, et al. Efficacy and Safety of Combination Therapy of Natural Human Interferon Beta and Ribavirin in Chronic Hepatitis C patients. *Internal Med* 2011; 50: 2083-8. (Level 4 (6))

内服 2 剤

Chayama K, Takahashi S, Toyota J, et al. 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: 742-48. (Level 2a (6))

Karino Y, Toyota J, Ikeda K, et al. Characterization of virologic escape in hepatitis C virus genotype 1b patients treated with the direct-acting antivirals daclatasvir and asunaprevir. *J Hepatology* 2013; 58: 655-662. (Level 2a (6))

Suzuki Y, Ikeda K, Suzuki F, et al. Dual oral therapy with daclatasvir and asunaprevir for patients with HCV genotype 1b infection and limited treatment options. *J Hepatology* 2013; 58: 655-62. (Level 2a (6))

臨床共同研究

研究班の共同研究として以下の2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 B型慢性肝炎核酸アナログ治療例からの肝発がんリスク因子の検討-松本晶博班員

目的: B型慢性肝炎に対する核酸アナログ治療は肝発癌を抑制することが報告されているが、肝硬変例では核酸アナログを投与しても年2%の発癌がみられた。慢性肝炎例からの発癌もみられることから、これらの症例のリスク因子を解析し、これらの症例を囲い込むことによって、核酸アナログ治療に加えて肝発癌抑制を目指す治療を開発することを目的とした。

全国の班員・班友の施設 B型慢性肝疾患 195例(男性141例 年齢中央値55歳)発癌前導入例 A群 156例

観察期間中央値 9 年 発癌 16 例 (10%) 今後導入例 B 群 39 例 観察期間中央値 6 年 発癌 29 例 (74%) 発癌率は、A 群 1%/年、B 群 16%/年であった。

Study design

1. アンケート調査 (全数調査) 例数と観察期間

A-1 群 HCC 非発症例, A-2 群 NA 導入後 HCC 発症例, A-1 群と A-2 群の case-control study
核酸アナログ治療における新規発癌率は 0.9%/年であった。発癌に関連する因子は、開始時血小板 14 万未満、肝硬変、BCP 変異、男性、開始時 AFP 6.0ng/ μ l 以上、高齢であった。上記因子を用いた多変量解析モデルの感度は 59.8%、特異度は 89.4%であり、より詳細な解析を必要とすると思われた。

② Telaprevir/PegIFN/RBV の 3 剤併用療法における不適格基準についての検討-川上由育班員

目的: 2011 年 11 月に第一世代の Protease Inhibitor (PI) である Telaprevir が市販された。Telaprevir は IFN/RBV との併用により、治療期間の短縮および高い有効性をもたらしたが、特に重篤な皮膚疾患を認めたため皮膚科との連携が必要であり、また腎機能障害、高度貧血による中止症例を多く認めた。今回の研究目的は、Telaprevir/PegIFN/RBV の治療成績から 3 剤併用療法の不適格、適格基準を研究し第二世代の PI である Simeprevir での最適症例への導入につなげるようにする。共同研究施設において Telaprevir/PegIFN/RBV を開始し、以下の要件を満たした C 型慢性肝疾患 601 例を対象とした。治療完遂、中止関係なく登録をおこなった。対象は、2013 年 10 月時点で治療終了 12 週間以上経過しており 24 週治療 (PR 延長は除く) 例で中止例も含む。TT の治療効果は非常に高い (87%) が、TG/GG においても約 50% SVR が得られていた。IFN 前治療無効は再燃より治療効果は低いが無効においても約 50% SVR が得られていた。中止では SVR が約 38% 低かった。中止にいたった副作用は、皮膚障害・貧血・腎障害が 52% を占めていた。治療不適格例の検討を行なうために薬剤による中止および再燃例を除いた 476 例を解析した。TG/GG の場合、治療完遂しても約 30% が無効であった。AFP が 9 以上の高値の場合、治療完遂しても約 20% が無効であった。以上から不適格基準は、IL28B

TG あるいは GG、AFP 高値 ($9 \mu\text{g/dl} \leq$) と IFN 継続困難が予測される患者と考えられた。

II、個別研究

(1) B 型肝炎

上野らは、核酸アナログ投与例および HBe 抗体非活動性キャリアの HBV 関連マーカーとジェノタイプに関連を研究しジェノタイプ B 型高浸淫地域でも、HBe 抗体陽性キャリアにおける肝線維化進展、HBs 抗原自然陰性化などの肝病態とジェノタイプとの関連が示唆されたが、年齢をマッチさせた多数例での検討が今後必要であり、NA 投与例ではジェノタイプ B 症例の反応性がジェノタイプ C 例に比し良好であり、リスクスコアの低下に寄与する因子は、GT および NA 開始時年齢であった。B 型肝炎の病態・治療効果にジェノタイプは密接に関わってと考えられることを報告した。

四柳らは、アデホビルによる腎・尿細管障害の実態に着いて検討し eGFR $< 50 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ の症例に関してはアデホビルを減量して開始することが推奨され、血中リン、eGFR の定期的モニタリングが必要である。低リン血症が高度な場合、骨軟化症の評価が必要である。骨粗鬆症として治療が行われている可能性もあることから低リン血症で ADF を減量する症例に対しては HBV DNA のモニタリングが重要であると報告した。

鈴木らは、B 型慢性肝炎に対する PEG-IFN α -2a の長期治療成績について研究し PEG-IFN α -2a 治療における長期成績 (4 年) は、HBe 抗原陽性例 21.4% (3/14)、HBe 抗原陰性例 20% (1/5) であった。HBe 抗原陽性例での著効例は、48 週投与例のみであった。HBe 抗原陰性、PEG-IFN α -2a $90 \mu\text{g}$ 48 週投与した 1 例において HBs 抗原の消失を認め、さらに $180 \mu\text{g}$ 48 週投与した 1 例において、ALT 値の rebound 後に IFN α 投与にて HBs 抗原の消失を認めたことを報告した。

(2) C 型肝炎

黒崎らは、PNPLA3 遺伝子多型と C 型肝炎の病態についての検討し、PNPLA3 遺伝子多型と C 型肝炎の病態は、男性で肥満のない症例で、Steatosis と関連し、非高齢者で、肝線維化と関連し、性別、線維化、年齢と独立した発癌関連因子であることを示唆されたことを報告した。

中牟田らは、Telaprevir による脂質代謝への影響について研究し、LDL値は3剤併用治療効果に影響を与え、線維化とHCV増殖状況を反映している。TVR治療中はLDL値は増加しTVRは直接、脂質合成を抑制しLDL値の上昇はLDLRの発現低下を反映しHCVの再感染を抑制している。現治療薬のTVRは、脂質代謝に影響を及ぼし、抗ウイルス効果を発揮している。ことを報告した。

坂本らは、NS3 protease 阻害剤の耐性変異とNS5A 阻害剤の耐性変異の検討を行ない Deep-sequencer を用いた検討では、治療 12 時間後にわずかな耐性変異が出現しており IFN に感受性が低い IL28B minor type で変異ウイルス出現率が高い傾向があった。とくに、第2世代 protease+IFN の阻害剤で問題になる変異は重要と考えられたことを報告した。

松本らは、C 型慢性肝炎の抗ウイルス治療効果と KIR,HLA,IL28B 遺伝子多型の関連について研究し、C 型慢性肝炎の TVR3 剤併用療法の検討では RVR と IL-28B SNP が SVR と有意な関連を示す一方、KIR と HLA は関連が低いと考えられたことを報告した。

竹原らは、TVR/Peg-IFN/RBV 併用療法における TVR2250mg vs.1500mg の非劣性試験を比較検討し C 型慢性肝炎に対するTVR/Peg-IFN/RBV併用療法において、TVR1500mg/日投与は、TVR2250mg/日投与に比しウイルス効果は同等で安全性が向上する可能性が示唆されたことを報告した。

豊田らは、Telaprevir 三剤併用療法における PEG/RBV 延長投与の有用性について研究し Telaprevir 三剤併用療法を施行した 11 例に対し PEG/RBV を延長投与した結果、IL28B minor allele かつ non RVR であった三例を含め全例で SVR12 以上が得られ PEG/RBV 延長投与は再燃抑制に有用と推察されたことを報告した。

岡上らは、高齢線維化進展 C 型肝炎に対する PEG-IFN/RBV/TVR の治療効果について検討し、高齢・線維化進展例は、アドヒアランスが低く、中止率が高く、SVR 率が低値であり、安全性を考慮し治療開始時から RBV, TVR を減量して開始し、RVR が得られれば 3 剤とも基準量を下回っても比較的高率に SVR が得られる可能性が高いことを報告した。

D. 考察

I、統一研究

平成 25 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 型慢性肝炎の治療薬は、毎年新しい薬剤が認可されており今年度は、Peg-IFN+Ribavirin +Simeprevir 3 剤併用療法の位置づけを明確にしたガイドラインを作成するとともに IFN 単独または PEG-IFN/RBV 療法の再燃例の再治療のガイドラインと無効例の再治療のガイドラインを明確にした。また、PNALT であっても高齢化とともに発がんリスクが高くなることから ALT 値が 31-40IU/L を呈した症例は、血小板値が高値でも慢性肝炎の治療に準ずることを明記した。B 型肝炎では、核酸アナログ製剤の Tenofovir 製剤が認可されたことから Entecavir とともに追記した。Tenofovir は、腎障害および Adefovir と同じく低血清リン値になるため eGFR および血清リン値の測定を経過中おこない注意することを喚起した。また、減量基準も明記した。Entecavir も長期投与となることからより Tenofovir への切り替え基準も追記した。

HCV genotype 1b, C 型肝炎に対する治療の主として次年度も班員・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 型肝炎は、核酸アナログ製剤の長期投与による副作用の骨軟化・骨粗鬆症、腎障害がみられることから投与開始時・投与中の、血中リン、eGFR の定期的モニタリングが必要であることを示唆した。PEG-IFN α -2a の長期治療成績から、今後適応症例の選択基準を明確にする必要があると思われた。

C 型肝炎は、宿主側・ウイルス側遺伝子の研究が進みウイルス排除できる症例の選択基準を確立できる方向性を示唆した。

E. 結論

科学的根拠に基づくウイルス性肝炎診療ガイドライン

の構築に関する研究班は、日本からのエビデンスデータに基づき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。

今年度からは、第2世代の3剤併用療法が開始されC型慢性肝炎の治療の副作用も軽減され治療を受けられる適応基準が拡大したことにより将来の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)平松直樹、林紀夫、竹原徹郎 C型慢性肝炎に対するTelaprevir/Peg-IFN/RBV3剤併用療法の有効性と安全性について-多施設(OLF)共同研究-シンポジウム 1 第99回日本消化器病学会総会 2013.3.22
- 2)瀬崎ひとみ、鈴木文孝、熊田博光 C型慢性肝炎に対するTelaprevir 3剤併用療法のTVR量別の治療効果と安全性の比較 シンポジウム 1 第99回日本消化器病学会総会 2013.3.22
- 3)狩野吉康、髭修平、豊田成司 三剤併用療法における腎機能障害、貧血からみたTelaprevir, Ribavirin のDrug-interaction シンポジウム 1 第99回日本消化器病学会総会 2013.3.22
- 4)川上由育、今村道雄、茶山一彰 C型慢性肝炎に対

するTelaprevir/PegIFN/RBV 併用療法の治療成績-多施設共同- シンポジウム 1 第99回日本消化器病学会総会 2013.3.22

5)黒崎雅之、鈴木祥子、泉並木

Peg-IFN/Ribavirin リードイン先行投与によるウイルス減衰とTelaprevir 併用療法の治療効果 シンポジウム 1 第99回日本消化器病学会総会 2013.3.22

6)鈴木文孝、芥田憲夫、熊田博光

C型肝炎治療とIL28B およびITPA gene の遺伝子多型の関係 パネル 4 第99回日本消化器病学会総会 2013.3.22

7)前川伸哉、坂本穰、榎本信幸

C型慢性肝炎の病態における肝脂肪化とPNPLA3 およびIL28B 遺伝子多型の意義の検討 パネル 4 第99回日本消化器病学会総会 2013.3.22

8)川上由育 多施設でのC型慢性肝炎に対するTelaprevir/PegIFN/RBV 併用療法の治療成績

シンポジウム 1 第49回日本肝臓学会総会 2013.6.6

9)黒崎雅之 Lead-in 治療反応性に基づくTelaprevir 併用療法の治療効果予測 シンポジウム 1 第49回日本肝臓学会総会 2013.6.6

10)坂本穰 発がんリスクと治療反応性を考慮した最新のC型肝炎治療 シンポジウム 1 第49回日本肝臓学会総会 2013.6.6

11)松本晶博 高感度HBV RNA 定量系によるB型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 2014.6.7

12)鈴木文孝 B型慢性肝炎治療におけるHBs 抗原陰性化に関する検討 シンポジウム 4 第49回日本肝臓学会総会 2014.6.7

13)川上由育、1型高ウイルス量のC型慢性肝疾患に対するテラプレビル 1500mg/12時間毎(2回投与法)と2250mg/8時間毎(3回投与法)の有効性及び安全性に関するランダム化比較臨床試験 シンポジウム 7 第17回日本肝臓学会大会 2013.10.10

14)黒崎雅之 Peg-interferon・ribavirin 先行投与の反応性に基づくC型肝炎の治療法の選択と抗ウイルス治療による発がん抑止効果の検討 シンポジウム 7 第17回日本肝臓学会大会 2013.10.10

15)鈴木文孝 C型慢性肝炎に対するDAA製剤の治療

成績 シンポジウム 7 第 17 回日本肝臓学会大会
2013.10.10

16) 黒崎雅之 B 型慢性肝炎に対する peg-interferon 単
独および sequential 療法の治療効果 パネルディスカッ
ション 2 第 17 回日本肝臓学会大会 2013.10.9

17) 松本晶博 B 型慢性肝炎の核酸アナログ治療中止
におけるシーケ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 2013.10.9

18) 坂本穰 B 型慢性肝炎治療における肝疾患進展と発
がんに関わるウイルスマーカー パネルディスカッション
2 第 17 回日本肝臓学会大会 2013.10.9

2. 論文発表

(1) Suzuki Y, Ikeda K, Suzuki F, Toyota J, Karino Y,
Chayama K, Kawakami Y, Ishikawa H, Watanabe H,
Wenhua Hu, Timothy Eley, McPhee F, Eric
Hughes, Kumada H. Dual oral therapy with daclatasvir
and asunaprevir for patients with HCV genotype 1b
infection and limited treatment options. *J Hepatol.* 2013;
58: 655-662.

(2) 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. 2013; 43: 557-62.

(3) Toyota J, Ozeki Ik, Karino Y, Asahina Y, Izumi N,
Takahashi S, Kawakami Y, Chayama K, Kamiya N,
Aoki K, Yamada I, Suzuki Y, Suzuki F, Kumada H.
Virological response and safety of 24-week telaprev
ir alone in Japanese patients infected with hepatitis C
virus subtype 1b. *J Viral Hepat.* 2013 Mar;
20(3):167-73.

(4) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Miyazaki M, Iio S,
Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Inui Y, Hijioka T, Inada
M, Tamura S, Yoshihara H, Inoue A, Imai Y, Miyagi T,
Yoshida Y, Tatsumi T, Kanto T, Kasahara A, Hayashi N,
Takehara T. Using early viral kinetics to predict antiviral
outcome in response-guided pegylated interferon plus

ribavirin therapy among patients with hepatitis C virus
genotype 1. *J Gastroenterol.* 2014; Doi
10.1007/s00535-013-0824-z

(5) Ito K, Yotsuyanagi H, Yatsushashi H, Karino Y,
Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, Kurosaki M,
Umemura T, Ichida T, Toyoda H, Yoneda M, Mita E,
Yamamoto K, Michitaka K, Maeshiro T, Tanuma J,
Tanaka Y, Sugiyama M, Murata K, Masaki N, Mizokami
M; the Japanese HB Study Group. Risk factors for
long-term persistence of serum hepatitis B surface
antigen following acute hepatitis B virus infection in
Japanese adults. *Hepatology.* 2014; 59: 89-97.

(6) Morita S, Mastumoto 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 Jul 16. doi:10.1111/hepr.12208 [Epub
ahead of print]

(7) 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 2013; 58: 98-107.

(8) 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. 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.

(9) Kawakami Y, Suzuki F, Karino Y, et al. Telaprevir is
effective given every 12 hours at 750 mg with
peginterferon-alfa-2b and ribavirin to Japanese patients
with HCV-1b IL28B rs8099917 TT. *Antivir Ther* 2014;
doi:10.9851/IMP2706

(10) K. Hayashi, Y. Katano, H. Masuda, Y. Ishizu, T.
Kuzuya, T. Honda, M. Ishigami, A. Itoh, Y. Hirooka, I.

Nakano, T. Ishikawa, F. Urano, K Yoshioka, H. Toyoda, T. Kumada, H. Goto. Pegylated interferon monotherapy in patients with chronic hepatitis C with low viremia and its relationship to mutations in the NS5A region and the single nucleotide polymorphism of interleukin-28B. Hepatol Res 2013; 43: 580-8.

(11) Maeshima K, Ishii K, Inoue M, Himeno K, Seike M. Behçet's disease complicated by multiple aseptic abscesses of the liver and spleen. World J Gastro 2013 28; 3165-8.

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

血中HBV DNA量が持続的に一定以下となればALT値も正常値が持続し、肝病変の進展や発癌が抑制され、さらにHBs抗原が陰性化すればより一層発癌率が低下する。従って治療目標は、核酸アナログとIFN (Peg-IFN) を使用し、HBe抗原陰性化とHBV DNA量を持続的に低用量に保つことを第一目標とし、最終的にはHBs抗原陰性化を目指す。

ただし、HBV 持続感染者は通常、1)免疫寛容期、2)HBe抗原陽性慢性肝炎期、3)HBe抗体陽性慢性肝炎期、4)非活動性慢性肝炎期、5)回復期 (HBs抗原陰性期) のいずれかの時期にあり、多くは自然経過で1)～5)の経過をとるため、治療に際してはHBV carrierのnatural historyを十分理解した上で、個々の症例に適した治療開始時期や治療法を決めることが重要である。

治療薬剤にはIFN (Peg-IFN)と核酸アナログ (Lamivudine, Adefovir, Entecavir, Tenofovir DF)がある。IFN (Peg-IFN)の抗ウイルス効果は弱い耐性株の出現はなく免疫増強作用がある。核酸アナログ製剤は強い抗ウイルス効果を発揮するが耐性株出現の危険性を有する。ただし、Entecavir, Tenofovir DFでは耐性ウイルス出現の可能性は極めて低い。

治療適応決定にはHBV DNA量、ALT値、肝病変 (炎症、線維化)の程度が重要で、年齢、性、HBV遺伝子型 (母子感染でGenotype Cかつ高ウイルス量例はIFNに抵抗性)なども参考にする。治療に際しては、特に35歳未満、Genotype A, B、ALT値31 IU/L以上の症例では、HBs抗原陰性化を目指すことが望ましい。一方、35歳以上でGenotype C、ALT値31 IU/L以上の例は病期の進展と肝発癌抑制を第一目標とするが、HBs抗原陰性化は極めて困難なことから、治療効率と患者負担を考慮して治療法を選択することが重要である。

表2. B型肝炎の抗ウイルス療法の基本

Peg-IFN

48週投与を基本とし、HBe抗原陽性、陰性にかかわらずHBV DNA量が4 Log copies/mL以上でALT値31 IU/L以上を呈する症例をその適応とする。

核酸アナログ製剤

Lamivudine (LAM)は耐性株出現頻度が高く、Adefovir (ADV)は単独投与では耐性株と腎障害の点から第一選択の薬剤とはならない。効果と副作用の面から第一選択はEntecavir (ETV)または Tenofovir DF (TDF)である。

耐性株への対応

LAM耐性あるいはLAM+ADV投与例はTDF (TDFで不十分ならADV、ETVを加える)に切り替える。

ETV耐性例は稀であるが、耐性出現時はTDFあるいはETV+TDFに切り替える。

TDFは投与開始5年までは耐性株出現の報告はないが、もし耐性株が出現すればETVを加える。