

持つ患者が SVR 群で有意に高率であった (58% vs. 38%, $P=0.030$)。KIR2DL2 とそのリガンドである HLA-C1 を持つ患者では、SVR 率が有意に低下していた (26% vs. 54%, $P=0.015$)。

3) KIR-HLA、IL28B を用いた SVR 予測 IL28B SNP と KIR3DL1-HLA-Bw4、HLA2DL2-HLA-C1 をそれぞれ組み合わせると有意な傾向を示すことが分かった。(図 1、2)

D. 結論

KIR3DL1-HLA-Bw4、KIR2DL2-HLA-C1、そして IL28B SNP の組み合わせが、日本人における genotype 1 型 C 型慢性肝炎患者の PEG-IFN/RBV 併用療法に対する治療効果の予測因子になり得る可能性がある。

図1 IL28BとKIR3DL1/HLA-Bw4の組み合わせ別にみたSVR率

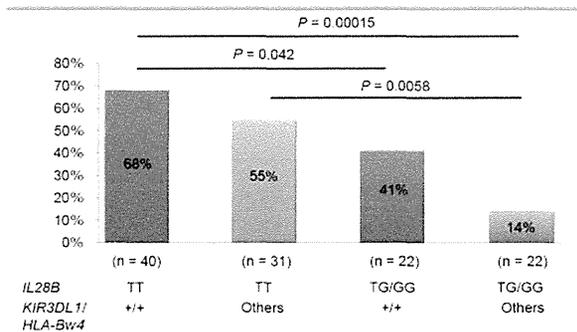
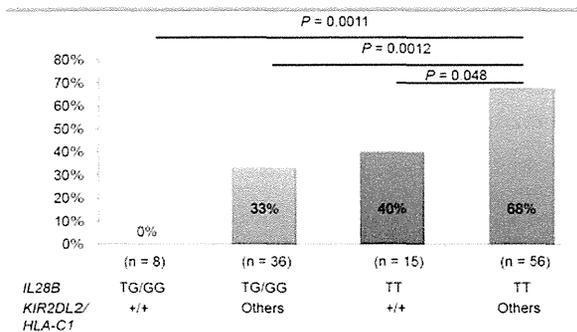


図2 IL28BとKIR2DL2/HLA-C1の組み合わせ別にみたSVR率



E. 研究発表(本研究に関わるもの)

1. 論文発表

Nozawa Y, Umemura T, Katsuyama Y, Shibata S, Kimura T, Morita S, Joshita S, Komatsu M, Matsumoto A, Yoshizawa K, Ota M, Tanaka E. Genetic polymorphism in IFNL4 and response to pegylated

interferon- α and ribavirin in Japanese chronic hepatitis C patients. *Tissue Antigens*. 2014;83:45-8.

Nozawa Y, Umemura T, Joshita S, Katsuyama Y, Shibata S, Kimura T, Morita S, Komatsu M, Matsumoto A, Tanaka E, Ota M. KIR, HLA, and IL28B Variant Predict Response to Antiviral Therapy in Genotype 1 Chronic Hepatitis C Patients in Japan. *PLoS One*. 2013 Dec 12;8:e83381.

F. 学会発表

野沢 祐一, 梅村 武司, 田中 榮司. C型慢性肝炎に対する Peg-IFN/RBV 併用療法における宿主因子の影響 KIR、HLA 遺伝子多型の意義. 第 49 回 日本肝臓学会総会

G. 知的財産権の出願・登録状況

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）

分担研究報告書

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

研究分担者 竹原徹郎 大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学 教授

研究要旨：C型慢性肝炎に対する TVR/Peg-IFN/RBV 併用療法における TVR 減量(1500mg/日)開始の有用性について検討した。Ggenotype1 型高ウイルス量の C 型慢性肝炎患者を対象とし、治療開始用量を、A 群:TVR 通常用量(2250mg/日)群又は B 群:TVR 減量用量(1500mg/日)群に無作為に割り付け、各群の有効性と安全性について前向きに検討を行った。登録された 81 例(通常量/減量=41/40 例、平均年齢:60.5 歳、男:女=46/35 例、初回治療/再治療=40/41 例)の全症例における著効率は、A 群:89%、B 群:85%とほぼ同等であり、前治療歴別(初回投与/前治療再燃/前治療無効)の著効率は、A 群:92%/85%/100%、B 群:87%/88%/75%であった。また、3 剤中止率/TVR 中止率は、A 群:9.8%/24.4%、B 群:10.0%/22.5%とほぼ同等であったが、A 群において、Grade2 以上の重篤な皮疹の頻度は高く、治療早期に出現した。また、A 群の治療早期の腎機能悪化は、B 群に比し、程度が強かった。以上より、C 型慢性肝炎に対する TVR/Peg-IFN/RBV 併用療法における減量用量(1500mg/日)投与は、通常用量(2250mg/日)投与に比し抗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。

共同研究者

平松直樹 大阪大学消化器内科学 講師

小瀬嗣子 大阪大学消化器内科学

原田直毅 大阪大学消化器内科学

向きに検討を行った(当院臨床研究倫理審査委員会承認、UMIN:000007313、000007330)。

C. 研究結果

A. 研究目的

C 型慢性肝炎に対する TVR/Peg-IFN/RBV 併用療法では、TVR の適正投与量について十分な検討がなされていない。今回、3 剤併用療法における TVR 減量(1500mg/日)開始例の TVR 通常量(2250mg/日)開始例に対する治療効果の非劣性について検討した。

B. 研究方法

Ggenotype1 型高ウイルス量(HCV-RNA \geq 5LogIU/ml)の C 型慢性肝炎患者を対象とし、治療開始用量を、A 群:TVR 通常用量(2250mg/日)3 剤併用療法群又は、B 群:TVR 減量用量(1500mg/日)3 剤併用療法群に無作為に 1:1 で割り付け、各群の有効性と安全性について前

2012 年に本比較試験に登録された 81 例(通常量/減量=41/40 例、平均年齢:60.5 歳、男:女=46/35 例、初回治療/再治療=40/41 例)について検討した(表 1)。治療開始前の HCV-RNA 量は、A 群:6.9IU/ml、B 群:6.8IU/ml とほぼ同等であった。全症例における RVR(4 週 HCV-RNA 陰性化)率、EVR(12 週 HCV-RNA 陰性化)率ならびに著効率は、A 群:79%、100%、89%、B 群:89%、95%、85%とほぼ同等であった。また、前治療歴別(初回投与/前治療再燃/前治療無効)の著効率は、A 群:92%/85%/100%(5/5)、B 群:87%/88%/75%(6/8)であった(図 1)。

3 剤中止率/TVR 中止率は、A 群:9.8%/24.4%、B 群:10.0%/22.5%と同等であったが、A 群において、Grade2 以上の重篤な皮疹の頻度は高く、治療早期に出現した(図 2, 3)。また、A 群の治

表 1. 患者背景

| Baseline characteristics | | | |
|---------------------------------------|------------|-----------|---------|
| Factor | 2250mg | 1500mg | P value |
| Number | 41 | 40 | |
| Age (y.o) | 60.1±8.7 | 61.0±8.8 | 0.50 |
| Sex: male/female | 23/18 | 23/17 | 1.00 |
| Past history of IFN: naive/relapse/nr | 15/20/5 | 15/17/8 | 0.63 |
| HCV-RNA (median, Log IU/ml) | 6.9 | 6.8 | 0.87 |
| Liver histology: Activity:A0/1/2/3 | 0/22/6/0 | 0/21/4/0 | 0.73 |
| Fibrosis:F0/1/2/3/4 | 1/12/8/5/2 | 2/9/9/4/1 | 0.89 |
| WBC (/μl) | 4943±1266 | 4980±1499 | 0.79 |
| Neutrophils (/μl) | 2578±919 | 2559±1131 | 0.85 |
| RBC (x10 ⁴ /μl) | 451±53 | 447±65 | 0.65 |
| Hemoglobin (g/dl) | 14.5±1.4 | 14.3±1.2 | 0.46 |
| Platelets (x10 ⁴ /μl) | 16.5±4.4 | 17.3±5.7 | 0.84 |
| AST (IU/l) | 55±68 | 42±26 | 0.16 |
| ALT (IU/l) | 63±87 | 50±39 | 0.15 |
| BUN (mg/dl) | 15.2±3.5 | 13.7±3.7 | 0.04 |
| Scr (mg/dl) | 0.74±0.19 | 0.72±0.17 | 0.36 |
| UA (mg/dl) | 5.5±1.4 | 5.5±1.4 | 0.70 |
| IL28B SNP: TT/TG/GG | 19/4/1 | 18/6/0 | 0.49 |
| HCV core 70: wild/mutant | 17/3 | 16/2 | 1.00 |
| TVR dose (median, mg/kg/day) | 38.4±7.3 | 25.7±5.0 | <0.001 |
| Peg-IFN dose (median, μg/kg/week) | 1.49±0.12 | 1.47±0.13 | 0.44 |
| RBV dose (median, mg/kg/day) | 11.3±1.5 | 11.5±1.7 | 0.63 |

表 2. 薬剤中止率と中止理由

| 3剤中止 | | | TVR中止 (Peg-IFN/RBV継続例を含む) | | |
|-------|----------------|----------------|------------------------------|------------------|-----------------|
| 中止理由 | 2250mg | 1500mg | 中止理由 | 2250mg | 1500mg |
| Hb減少 | 1例 | 1例 | Hb減少 | 5例 | 1例 |
| 発疹 | 2例 | 1例 | 発疹 | 2例 | 3例 |
| 倦怠感 | 1例 | 1例 | 倦怠感 | 1例 | 1例 |
| Bil上昇 | | 1例 | Bil上昇 | 1例 | 1例 |
| 中止率 | 9.8% (4/41) | 10% (36/40) | 消化器症状 | 1例 | 2例 |
| | | | 腎機能障害 | | 1例 |
| | | | 中止率 | 24.4% (10/41) | 22.5% (9/40) |

療早期の腎機能は、B群に比し、程度が強かった。

D. 考察

今回、Ggenotype1型高ウイルス量(HCV-RNA $\geq 5\text{Log IU/ml}$)のC型慢性肝炎患者を対象として、TVR開始用量を、通常用量(2250mg/日と減量用量(1500mg/日)に無作為に割り付け、各群の有効性と安全性について前向きに検討を行った。この結果、治療効果はほぼ同等であっ

たが、治療早期の重篤な皮疹や腎障害の悪化は減量群でより軽減されることが示され、TVR減量(1500mg/日)開始投与は、有効性を減じることなく、安全性を高める可能性が示唆された。

また、本研究での前治療無効例の著効率は、通常用量で100%(5/5)、減量用量(1500mg/日)で75%(6/8)であった。組み入れられた前治療無効例のうち、null responder(治療開始12週でHCV-RNA量減少が2Log未満)が4例存在

著効率（前治療効果別）

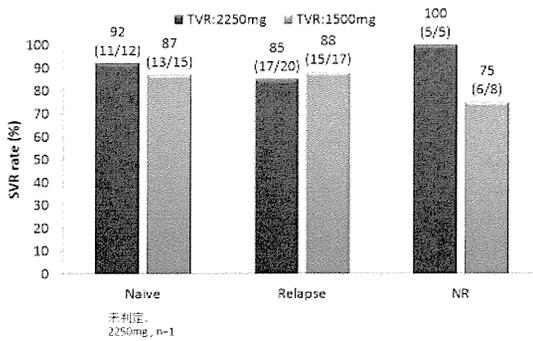


図1. 前治療効果別著効率 (TVR2250mg/day vs. TVR1500mg/day)

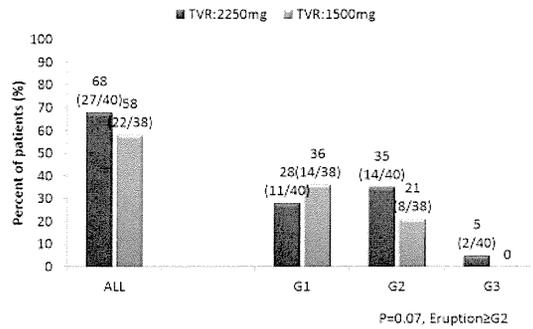
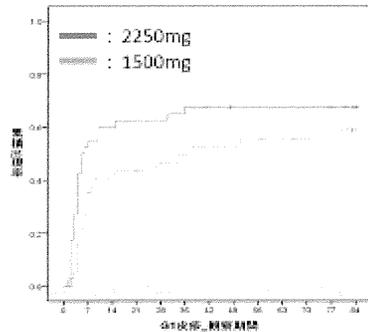


図2. Grade別皮疹出現率 (TVR2250mg/day vs. TVR1500mg/day)

全体 (p=0.121)



Grade2以上 (p=0.046)

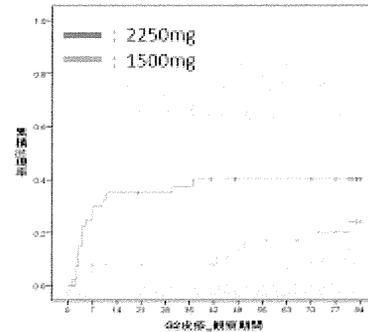


図3. 経時的皮疹出現率 (TVR2250mg/day vs. TVR1500mg/day)

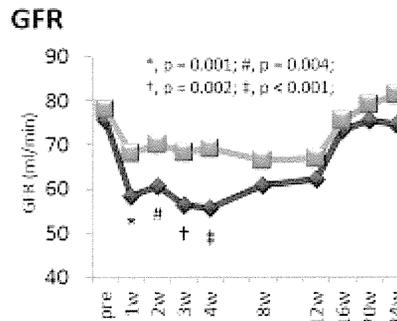
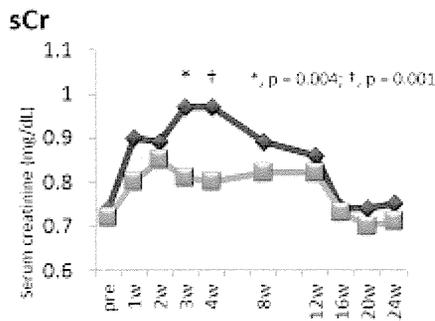


図4. 腎機能の推移 (TVR2250mg/day vs. TVR1500mg/day)

したが、これらがすべて減量用量(1500mg/日)群に割り付けられ、このうち2例が非著効となったため、減量開始群での著効率が低くなったものと考えられる。

E. 結論

C型慢性肝炎に対するTVR/Peg-IFN/RBV併用療法において、減量用量(1500mg/日)投与は、通常用量(2250mg/日)投与に比し、抗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。

G. 研究発表

1. 論文発表：

- 1) Harada N, Hiramatsu N, Oze T, Morishita N, Yamada R, Hikita H, Miyazaki M, Yakusijin T, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kanto T, Kasahara A, Oshita M, Mita E, Hagiwara H, Inui Y, Katayama K, Tamura S, Yoshihara H, Imai Y, Inoue A, Hayashi N, Takehara T. Risk factors for hepatocellular carcinoma in hepatitis C patients with normal alanine aminotransferase treated with pegylated interferon and ribavirin. *J Viral Hepat.* in press
- 2) 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.* in press

2. 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/RBV 併用療法 - 多施設 (OLF) 共同研究 -” シンポジウム「C型肝炎治療の最前線」第99回日本消化器病学会大会(鹿児島) 2013
- 2) 平松直樹、林 紀夫、竹原徹郎. “難治性C型肝炎に対する Telaprevir/Peg-IFN/RBV3 剤併用療法における治療効果ならびに副反応に関与する因子について - 多施設 (OLF) 共同研究 -” シンポジウム「C型肝炎の治療最先端」第49回日本肝臓学会総会(東京) 2013
- 3) 平松直樹、竹原徹郎、林 紀夫. “難治性C型肝炎に対する TVR/Peg-IFN/RBV 併用療法ならびに Simeprevir (TMC435)/Peg-IFN/RBV 併用療法の有効性と安全性について” シンポジウム「C型肝炎治療の新展開」第17回日本肝臓学会大会、第55回日本消化器病学会大会(東京) 2013

H. 知的所有権の出願・登録状況

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）

分担研究報告書

Telaprevir 三剤併用療法における PEG/RBV 延長投与の有用性

研究分担者 豊田成司 札幌厚生病院 院長

[要旨]

Telaprevir 三剤併用療法において、患者背景や投与開始後の抗ウイルス効果などから再燃の可能性が高いと判断した 11 例に 12 週あるいは 24 週の PEG/RBV 延長投与をおこなった。その結果 11 例全例が SVR₁₂ 以上となり、IL28B minor allele かつ non RVR であった 3 例でも SVR が得られた。これらのことより、PEG/RBV 延長投与は前治療無効例や IL28B minor allele 症例での SVR 率向上に有用であることが示唆された。

A. 研究目的

C 型肝炎の抗ウイルス療法は、PEG-IFN(PEG) および Ribavirin(RBV) に protease 阻害剤を加えた三剤併用療法の導入によりその効果が飛躍的に向上した。また、初回治療例および前治療再燃例では高率に SVR が得られる一方、前治療無効例および IL28B Genotype が minor allele の症例ではその効果が低下することも明らかとなった。そこで、三剤併用療法後の再燃例を減少させることを目的として PEG/RBV 延長投与の効果について検討した。

B. 研究方法

PEG/RBV/Telaprevir 三剤併用療法を最長 48 週まで延長投与した。なお、延長例は患者背景や三剤併用中の抗ウイルス効果などから再燃の可能性が高いと判断した症例を選択し、当科での三剤併用療法 24 週投与例の抗ウイルス効果と比較して検討した。

C. 研究結果

延長投与した 11 例の背景は、男性 6 例、女性 5 例であり初回治療例 2 例、前治療再燃例 4 例、前治療無効例 3 例であり 2 例は他院での

治療のため詳細な抗ウイルス効果は不明であった。Core70 番変異は 6 例で認め IL28B Genotype(rs 80099917)は TT 5 例、TG/GG 6 例であったが、TT の 1 例は Duke SNP では CT であり triple9 との乖離のある症例であった。また、Telaprevir の投与量は 1,000mg 1 例、1,500mg 4 例、2,250mg 6 例であった（表—1）。

これらの症例に PEG/RBV を 2 例に 12 週、9 例に 24 週追加して投与した。RNA の陰性化時期は 2 週 1 例、4 週 4 例、6 週 3 例、8 週 3 例と non RVR 例を 6 例含んでいたが、11 例全例が SVR₁₂ 以上を達成した。また、症例 10 は IL28B TT,Core70/91 double wild,Intron/RBV24 週投与後再燃と良好な背景因子を有していたにもかかわらず Simeprevir 三剤併用療法でも再燃した症例であったが、今回の Telaprevir 三剤延長投与では SVR₁₂ が得られていた（図—1、図—2）。

D. 考察

protease 阻害剤を加えた三剤併用療法の抗ウイルス効果は極めて強力であり、今後は前治療無効例および IL28B minor allele 症例の SVR 率をいかに向上させるかが課題となって

いる。

Telaprevir 第三相試験の際の TG/GG 44 例の検討では半数の 22 例が non SVR となったが、その詳細をみると NVR, Viral Breakthrough はそれぞれ 2 例と 3 例の 5 例のみで残りの 17 例は TVR であり TG/GG であっても再燃例が大半を占めていた¹⁾。また、この第三相試験全体で Telaprevir 12 週完遂したにもかかわらず再燃した症例を 19 例認めた²⁾が、これらの症例での再燃時のウイルス変異を clonal sequence 法で見ると、wild type のまま再燃したものは 5 例のみであり V36A/M/C and/or T54A の耐性変異が 10 例、A156S/V の耐性変異が 4 例と 19 例中 14 例では再燃時 Telaprevir 耐性ウイルスを主体に再増殖していた。一方、Telaprevir 第三相試験に先行して Telaprevir 単剤投与の臨床試験が行われた²⁾が、当院からも 5 例が本試験に参加した。このうち viral breakthrough となった 4 例に間隔を空けずに PEG/RBV を追加投与したがいずれも SVR となり、Telaprevir 耐性変異株に対する PEG/RBV の抗ウイルス効果は良好であると推察された³⁾。これらのことを踏まえて再燃の可能性が高いと判断した Telaprevir 三剤併用例 11 例に PEG/RBV を延長投与した。その成績は 11 例全例 SVR₁₂ 以上となり、Simeprevir 三剤併用臨床試験で RNA が 2 週で陰性となったにもかかわらず再燃した症例でもこの延長投与により SVR₁₂ を達成した。

当科での効果判定可能な Telaprevir 三剤併用 24 週投与例 79 例のうち non RVR 例は 13 例であったが、これらで SVR となったのは 5 例のみであった。うち TT の 5 例では 3 例で SVR が得られたが、TG/GG では 8 例中 2 例 (25%) にしか SVR が得られていない。今回の延長投与例のうち TG/GG かつ non RVR の 3 例がいずれも SVR となったことから PEG/RBV 延長投与の再燃抑制効果が示唆された (図—3)。

E. 結論

Telaprevir 三剤併用療法において、その患者背景や治療開始後の抗ウイルス効果などから判断して PEG/RBV を延長投与することは効果向上に有用と考えられる。

「文献」

- 1) 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
- 2) Toyota J.Ozeki I.Karino Y. et al : Virological response and safety of 24-week telaprevir alone in Japanese patients infected with hepatitis C virus subtype 1b. J Viral Hep. 20;167-173,2013
- 3) Ozeki I.Akaike J.Karino Y. et al : Antiviral effects of peginterferon alpha-2b and ribavirin following 24-week monotherapy of telaprevir in Japanese hepatitis C patients. J Gastroenterol. 46:929-937 2011

表1 P/R 延長投与例の背景

| | Gen. | Age | IL28B | Core 70 | 陰性化 時期(w) | F score | 前治療 | RBV 24w 比体重投与量 | 延長 期間(w) |
|----|------|-----|-------|---------|--------------|---------|---------|-------------------|-------------|
| 1 | M | 61 | GG | M | 8 | 2 | nonSVR | 10.8 | 48 |
| 2 | F | 32 | TG | W | 8 | 1 | NVR | 8.1 | 48 |
| 3 | M | 35 | TG | M | 2 | 4 | TVR | 10.1 | 48 |
| 4 | F | 62 | TG | M | 4 | 4 | NVR | 5.2 | 48 |
| 5 | F | 63 | TG | W | 4 | 2 | nonSVR | 2.6 | 48 |
| 6 | M | 52 | TG | W | 6 | N.D. | Na ì ve | 9.5 | 48 |
| 7 | F | 62 | TT | W | 6 | 2 | TVR | 5.0 | 48 |
| 8 | M | 62 | TT | M | 4 | 4 | Na ì ve | 2.9 | 36 |
| 9 | M | 61 | TT | M | 4 | 2 | NVR | 6.1 | 48 |
| 10 | F | 56 | TT | W | 8 | 1 | TVR | 12.9 | 48 |
| 11 | F | 67 | TT | M | 6 | 3 | TVR | 6.2 | 36 |

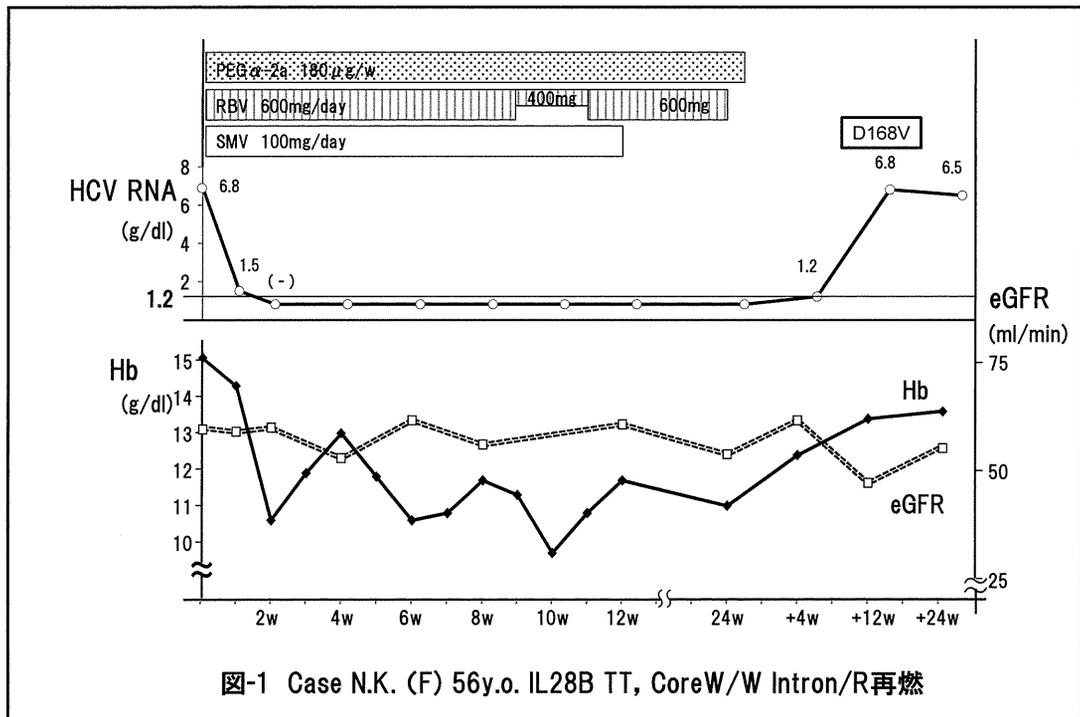


図-1 Case N.K. (F) 56y.o. IL28B TT, Core W/W Intron/R再燃

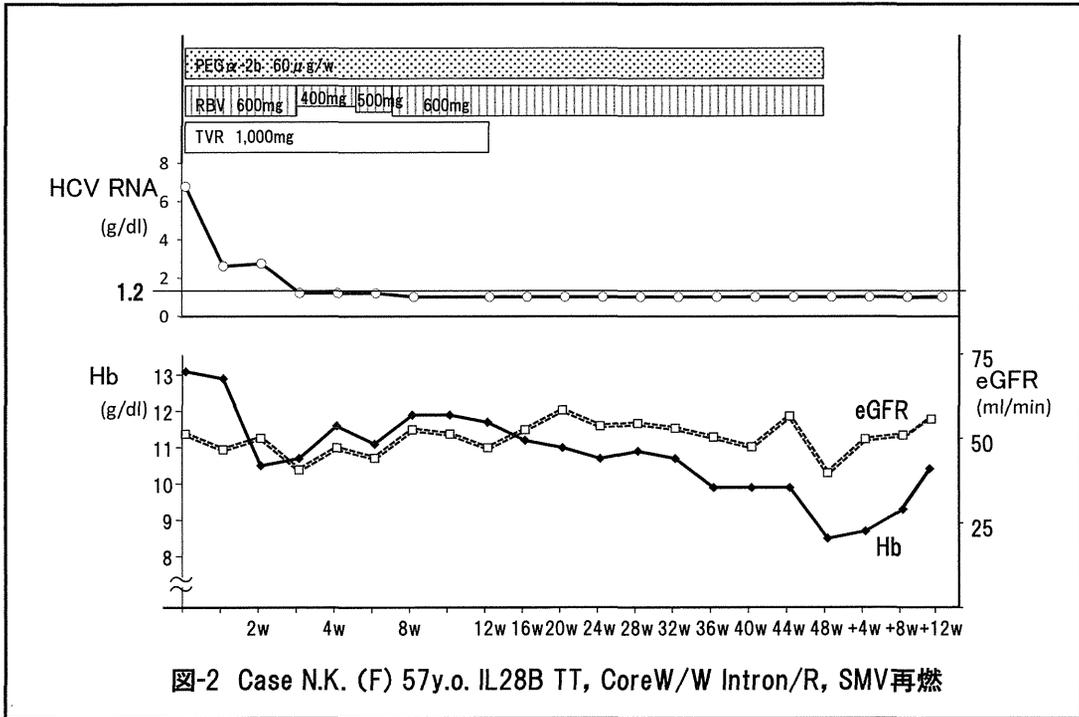


図-2 Case N.K. (F) 57y.o. IL28B TT, CoreW/W Intron/R, SMV再燃

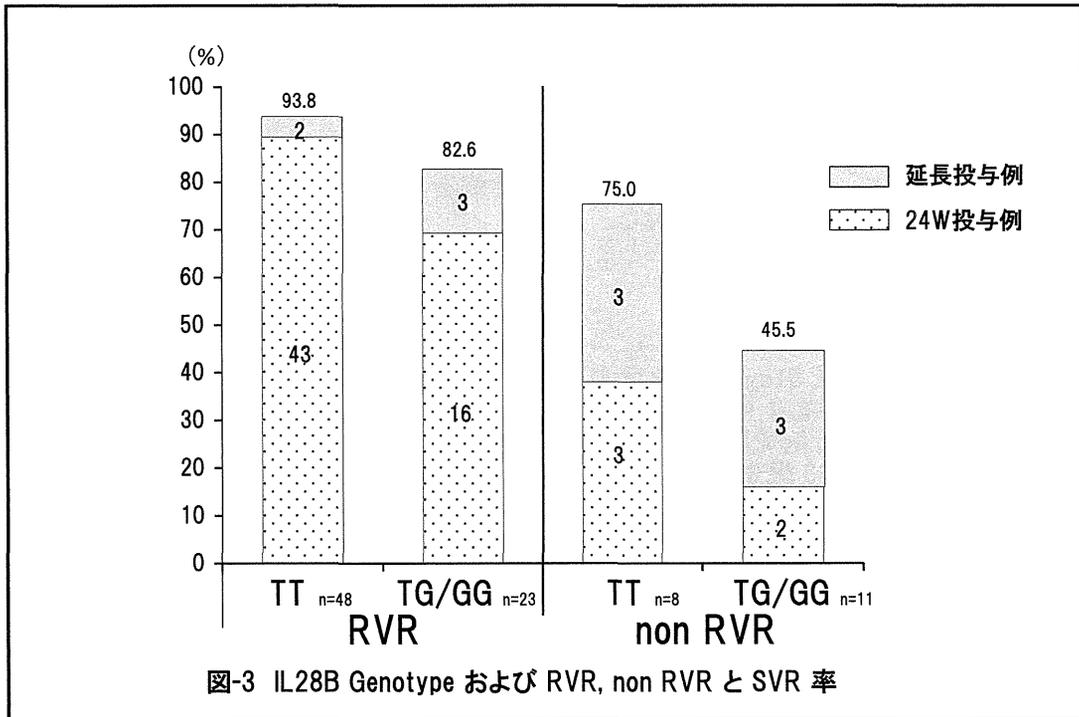


図-3 IL28B Genotype および RVR, non RVR と SVR 率

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

高齢線維化進展 C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN/RBV/TVR 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：PEG-IFN/RBV/TVR の 3 剤併用療法では高い著効率（SVR 率）が得られる。しかし種々の副作用が出現する率が高く高齢線維化進展 C 型肝炎例への投与は推奨されていないが、高齢線維化進展例は発癌リスクが高く早急に SVR を目指した治療が必要である。65 歳以上の線維化 F3 以上または血小板数 12 万以下の 9 症例に 3 剤併用療法を行った。男性 1 例、女性 8 例、平均年齢・体重・血小板数は 68 歳、53.5kg、9.9 万で HCV RNA 量 6.7log、全例 TVR1500mg/日以下の投与量。SVR 率は 44.4%(4/9)で、65 歳未満 F2 以下の 87.5%(7/8)に比し低率で、3 剤ともに減量、中断、中止率が高かった。SVR の 4 例とも投与開始 6 週間以内に HCV RNA は陰性化した。副作用で治療開始 2-8 週間以内に 3 剤共減量、中断し、副作用回復後治療を再開し SVR を得た。治療中止例では全例 SVR が得られなかった。3 剤併用療法では、重篤な副作用を避けるため規定量以下の投与量や早期の減量・中断により、重篤な副作用を避け、副作用の回復を待って治療を再開すれば高齢線維化進展例でも比較的安全に高い SVR 率が得られる。

A. 研究目的

わが国では C 型肝炎患者の高齢化に伴い肝発癌例が増加し、特に高齢女性患者でその傾向が強く、このような患者ではウイルス排除による肝発癌抑制が喫緊の課題である。2011 年 11 月から使用可能となった PEG-IFN/RBV/TVR の 3 剤併用療法は高い著効率（SVR 率）が得られるものの、種々の副作用が高率に発生するため、重篤な副作用のリスクが高い高齢かつ線維化進展例への投与はあまり推奨されていない。今回高齢線維化進展例への 3 剤併用療法の安全性、有効性を検討し、より安全で効果的な治療法を明らかにすることとした。

B. 研究方法

対象は遺伝子型 1b, HCV RNA 量 5log 以上を示す C 型肝炎 36 例で、1) 群：65 歳以上、肝生検で F3 以上あるいは肝生検未施行例では血小板 12 万以下の 9 例である。2) 群：65 歳未満の C 型肝炎 27 例である（表 1, 2）。コントロール不良の糖尿病、高血圧などの合併症を有する例は対象外とした。1) 群の内訳は男性 1 例、女性 8 例で、平均年齢 68 歳（最高齢 74 歳）、平均体重 53.5kg で、初回治療 2 例、再燃 1 例、無効 6 例である。安全性を考慮し PEG-IFN, RBV の投与量は最初から減量し、TVR は 1500mg 以下とし、体重 50kg 以下の例は 1000mg で開始し、PEG-IFN, RBV も体重、末梢血所見を加味して多くは規定量以下で治療を開始した。

（倫理面への配慮）

本治療に際しては事前に IL28 β の SNP 解析や HCV core aa 70 のアミノ酸置換の有無を調べるため、大阪府済生会吹田病院倫理委員会の承認を得た。また稀に種々の重篤な副作用が出現し治療中止に至ること、あるいは生命予後に影響を及ぼすような副作用が発現する可能性があることを説明し、その危険性が生じた際には直ちに治療を中止することなどの同意を得たうえで治療を実施した。

C. 研究結果

1) 群、2) 群の著効率（SVR 率）は図 1 に示す如くで、1) 群の SVR 率は 44.4%(4/9)で、2) 群の SVR 率 59.3%(16/27)に比して低率であった。1, 2 群の治療経過中の HCV RNA 陰性化率を比較すると 1) 群での経過中 HCV RNA 陰性化率は 2) 群に比して低率であった（図 2）。また 3 剤の adherence 率は図 3 に示すように 2) 群がより低く、中止率は逆に 1) 群の方が 2) 群より低率であった。これは 1) 群ではより少量で治療を開始している例の率が高いことに起因していると思われる。1) 群において、治療中副作用で 3 剤とも投与を中断し、副作用の改善を待って治療を再開し、SVR に至った 3 例の内 2 例を提示する（図 4、図 5）。図に示すように治療中断時には HCV RNA は陰性化しており、治療再開前に HCV RNA 陰性を確認後、規定の投与量以下の量で治療を再開し SVR に至った。なお、36 例中副作用で投与開始 12 週以内に治

療を中止した10例ではSVRは得られなかった。これら症例の多くは治療開始時に3剤ともに規定の投与量で開始され、血球減少、皮膚病変、腎機能低下、全身倦怠感などの副作用で中止に至っている。

D. 考察

PEG-IFN/RBV/TVRの3剤併用療法は従来の治療法に比し有意に高い著効率が得られるが、高頻度に種々の副作用が出現し、減量・中断・中止に至る例も多いことが欠点で、わが国に多い高齢線維化進展例への適応は慎重にならざるを得なかった。本治療はわが国への導入に際してdrug lagを避けるために、欧米での臨床治験計画に準じた投与量で行われ、その成績を基に保険適応となったため、欧米人に比して10kg前後体重が少なく、かつ患者の平均年齢が10歳余り高齢の日本人には過量投与や重篤な副作用発現の可能性が指摘されてきた。それを裏付けるように、第3相試験の結果を解析すると、TVRは勿論、PEG-IFN、RBVともにadherence50-60%でも80%以上のadherence例にあまり遜色のない高いSVR率が得られている。ただし、無効の治療歴を有するC型肝炎例への投与では3剤ともに80%以上のadherenceを得ないと高いSVR率が得られていない。

今回、発癌リスクや副作用発生リスクが高い高齢線維化進展例への治療に際し、より安全に高い著効率を得る方法を検討した。対象は65歳以上F3以上あるいは血小板数12万以下のC型肝炎例である。安全性を最優先し、TVRのみならずPEG-IFN、RBVも当初から規定量以下で開始し、治療中減量しても投与開始8週以内にHCV RNAが陰性化した例では、種々の副作用で治療を数週間中断してもHCV RNA陰性が持続する例では、その後比較的少ない投与量で治療を再開してもSVRが得られる例が多いことが明らかになった。まだ少数例での検討であるが、高齢線維化進展C型肝炎で、IL28βのSNPがTTの症例や過去の抗ウイルス療法で再燃を呈した例では、PEG-IFN、RBV、TVRともに50-60%のadherenceで比較的高い著効率が得られたことから、安全性と治療効果の両面から今後の治療法として有用と思われる。

E. 結論

高齢線維化進展C型肝炎で、IL28βのSNPがTTの患者や過去の抗ウイルス療法で再燃を呈した例では、PEG-IFN、RBV、TVRともに50-60%のadherenceで比較的高い著効率が得られる。高齢者では重篤な副作用発現の確率が高く、少ない投与量で開始し、投与開始早期にHCV RNA陰性化が得られれば副作用で治療を一旦中止し、副作用改善後に治療を再開しても比較的高率に著効が得られる。

F. 健康危険情報

従来の報告以上のものは無い。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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* 43: 557-562, 2013
2. Mitsuyoshi H, Yasui K, Yamaguchi K, Minami M, Okanoue T, Itoh Y. Pathogenic role of iron deposition in reticuloendothelial cells during the development of chronic hepatitis C. *Int J Hepatol* 686420, 2013
3. 岡上 武、島 俊英、水野雅之。特集 C型肝炎治療 2014: 経口ウイルス薬時代の到来。DAA時代のPNALT治療方針は? 肝胆膵特大号。67:1016-1020, 2013
4. 岡上 武。特集 肝臓治療学。B型肝炎の治療学。細胞 45: 4-7, 2013。

2. 学会発表

- 1) 関耕次郎、島俊英、旭爪幸恵、西脇聖剛、堀元隆二、大矢寛久、加藤隆介、天野一郎、千藤 麗、天方義郎、松本淳子、田中いずみ、澤井直樹、水野智恵美、水野雅之、岡上 武。当院のC型慢性肝炎3剤併用療法におけるTelaprevir減量投与の有用性について。第99回日本消化器病学会総会。鹿児島市。2013年3月21日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
特記事項なし。

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

研究分担者 上野義之 山形大学医学部消化器内科 教授

研究要旨;ジェノタイプによる B 型肝炎の自然経過に及ぼす影響(ALT 値、HBV 関連マーカーなど)の一端を明らかにするために、平成 25 年度分担研究では、無治療の非活動性キャリア例(HBe 抗体陽性)を対象に、自然経過とジェノタイプとの関連を検討した。また NA 内服例についても、ウイルス抗原量からみた治療効果に及ぼすジェノタイプの関与についても比較検討した。HBe 抗体陽性非活動性キャリア例の自然経過では、HB コア関連抗原や HBV DNA 量は低い症例が多かったが、10 年間の累積 ALT 値異常化率はジェノタイプ間で差はなかった。HBs 抗原が陰性化した症例はジェノタイプ C 例に多く見られ、そのような症例では初診時すでに HB コア関連抗原量や HBV DNA が低い例が多かった。FIB-4 index はジェノタイプ B で上昇率が高い傾向であったが、年齢をマッチさせた更なる検討が必要と思われた。一方 NA 投与例では、ジェノタイプ B 例の治療反応性がジェノタイプ C 例に比し良好であり、NA 中止に伴う肝炎再燃リスクスコアの低下に寄与する因子としてジェノタイプは重要な因子であった。

A. 研究目的

平成 24 年度の分担研究では、B 型肝炎ジェノタイプ B 高浸淫地域である当院の B 型慢性肝疾患に対する核酸アナログ(NA)治療の現状を分析した。

しかし、ジェノタイプによる B 型肝炎の自然経過に及ぼす影響(ALT 値、HBV 関連マーカーなど)の違いが明らかでなかったことから、今年度は、無治療の非活動性キャリア例(HBe 抗体陽性)を対象に、自然経過とジェノタイプとの関連を検討した。また NA 内服例についても、ウイルス抗原量からみた治療効果に及ぼすジェノタイプの影響についても比較検討した。

B. 研究方法

<検討1>当科外来で長期に経過観察し得た HBe 抗体陽性慢性肝疾患無治療例 111 例において、初診時からの (1) ALT、(2) ウイルスマーカー、(3) 線維化マーカー (FIB-4 index) の推移を調べた。また、(4) HBs 抗原陰性化例について、その背景因子を解析した。

<検討2>当科で NA を 2 年以上長期投与した B 型慢性肝疾患例 57 例において、開始時、6 か月後、12 か月後、24 か月後および直近の HBV DNA 量、HBs 抗原

量、HB コア関連抗原量を測定し、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化の検討を行った。さらに無治療例と NA 投与例における、長期のウイルス抗原量の変化についても比較した。

C. 研究結果

<検討1>当科の 645 人の HBs 抗原陽性例のうち、全体の 65%が無治療であり、NA 投与例は 20%、IFN 投与例は 15%であった。長期に経過観察し得た HBe 抗体陽性慢性肝疾患患者は 111 例、そのうちジェノタイプが判明したのは 94 例であった(ジェノタイプ A:2 例、ジェノタイプ B:72 例、ジェノタイプ C:20 例)。初診時のデータでは、ジェノタイプ C はジェノタイプ B よりも若年であり(ジェノタイプ B vs. ジェノタイプ C;45.7 歳 vs. 55.3 歳、 $P < 0.01$)、HBV DNA 3.7 未満の症例が多かった(ジェノタイプ B vs. ジェノタイプ C;49% vs. 75%、 $P < 0.05$)。

1. ALT の変化

初診時の ALT 値異常例の割合は 32%で、ジェノタイプ B 24 例 (34%)、ジェノタイプ C 8 例 (40%) で差はなかった。初診時 ALT 値正常例の中で、経過中 ALT 値が持続正常だったのは、ジェノタイプ B 34/47 例、ジェノタ

イプ C 7/11 例であり、経過中に異常値を呈したものはジェノタイプ B 13/47 例、ジェノタイプ C 4/11 例であった。10 年間の累積 ALT 値異常化率はジェノタイプ B 28%、ジェノタイプ C 28%で差はなかった。

2. ウイルスマーカーの変化

HB コア関連抗原や HBV DNA 量は、ALT 値に関わらず低い症例が多かった。ジェノタイプ別のウイルス抗原量の推移については後述する。

3. 線維化マーカー(FIB-4 index)の推移

FIB-4 index は経過中に軽度上昇する例が多かった。FIB-4 index 3.25 以上到達率は、ジェノタイプ B で高い傾向があったが、有意差はみられなかった。FIB-4 index の年上昇度はジェノタイプ B がジェノタイプ C に比し高かった(ジェノタイプ B vs. ジェノタイプ C; 0.03/年 vs. 0.01/年)。

4. HBs 抗原陰性化例

経過中に HBs 抗原が陰性化した症例は、ジェノタイプ B (3/73 例)よりジェノタイプ C (7/20 例)に多かった($P < 0.01$)。初診時から陰性化までの期間の中央値はジェノタイプ B が 397 か月、ジェノタイプ C が 309 か月であった。HBs 抗原が陰性化した症例は、2 例を除いて初診時すでに HB コア関連抗原量が 3 LogU/mL 未満、HBV DNA 量が 3.7 Log 未満の症例であった。

<検討2> 当科の NA 投与例は Entecavir が 55%、Lamivudine 単独が 34%、Lamivudine と Adefovir 併用が 11%であったが、最近の導入例はほとんどが Entecavir であった。

解析対象 57 例の背景は、ジェノタイプ B が 27 例、ジェノタイプ C が 30 例であり、年齢はジェノタイプ B 例 56.3 歳に比べ、ジェノタイプ C の方が低い傾向があった(50.5 歳)。ジェノタイプ C 例では HBe 抗原陽性例が多く、HBV DNA、HB コア関連抗原量はジェノタイプ B より有意に多かった ($P < 0.05$)。

1. NA 長期投与の治療効果

HBV DNA はジェノタイプ B、C いずれの群でも、NA 投与開始 6 か月後にはそのほとんどが未検出となった。しかしながら、HBs 抗原量の低下はジェノタイプに関わらず緩徐であり、差は認めなかった。

一方、HB コア関連抗原量は、ジェノタイプ B 例ではジ

ェノタイプ C 例に比べて早期より低下を認め、HB コア関連抗原 3.0 未満への到達頻度は、ジェノタイプ B で有意に高かった(ジェノタイプ B vs. ジェノタイプ C; 44% vs. 8%、 $P < 0.01$)。

2. 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、HBs 抗原量と HB コア関連抗原量をスコア化した。総スコアは、ジェノタイプ B 例がジェノタイプ C 例に比べて早期に低下を認め、総スコア 0-2 (中～低再燃リスク群)への累積到達率はジェノタイプ B で有意に高かった ($P < 0.01$, Log-rank test)。総スコア (0 - 2) への到達に関する因子を解析したところ、単変量解析では高齢であることと、ジェノタイプ B が有意な因子であり、それらは多変量解析でも独立して寄与する因子であった ($P < 0.05$)。

3. 無治療例と NA 投与例のウイルスマーカーの推移

HBe 抗体陽性で無治療の非活動性キャリア例では、ジェノタイプに関わらず初診時の HB コア関連抗原量が 3.0 未満の例がほとんどであり、経過中にその頻度はさらに増えた。一方 NA 投与例では、治療導入前の HB コア関連抗原量が無治療例と比べて高い例が多く、治療に伴い次第に低下したが、特にジェノタイプ B 例で HB コア関連抗原量 3.0 未満となる例が増加した。

また非活動性キャリア例における HBs 抗原量の推移を検討すると、ジェノタイプ B 例では初診時より HBs 抗原量が 80 未満と少ない例が多いのに対して、ジェノタイプ C 例では自然経過中に 80 未満の低値となる例が次第に増加していた。

D. 考察

ジェノタイプ B 高浸淫地域において、HBe 抗体陽性非活動性キャリア例における HBV 関連マーカーの自然経過とジェノタイプとの関連を検討した。また NA 内服例の治療効果に及ぼすジェノタイプの影響についても比較検討した。

非活動性キャリア例においては、ALT 値の変動、HBV DNA 量の経年的変化は、ジェノタイプ間で差が見られなかった。HBs 抗原陰性化はジェノタイプ C 例で多くみられ、FIB-4 index はジェノタイプ B で年上昇率が高い傾向であったが、両群間で初診時年齢に差があり、解

析にあたってのバイアスも影響していると考えられる。今後、年齢をマッチさせた多数例での検討とともに、自然経過に影響を及ぼす宿主の遺伝的背景も含めて解析する必要があると思われる。

一方NA投与例では、ジェノタイプB例の治療反応性がジェノタイプC例に比し良好であり、NA中止に伴う肝炎再燃リスクスコアの低下に寄与する因子としてジェノタイプは重要な因子であった。無治療の非活動性キャリア例とNA投与例のウイルスマーカーの推移を比較すると、初診時のウイルス抗原量に差があるため一概に言えないものの、自然経過においてもジェノタイプに関わらずHBコア関連抗原量の緩徐な低下を認めることが明らかとなり、NA投与例ではその低下はより大きかった。

E. 結論

無治療のHBe抗体陽性非活動性キャリアにおける病態、とくにウイルスマーカーの推移(HBs抗原自然陰性化など)や肝線維化進展と、ジェノタイプとの関連が示唆された。またNA治療効果の予測にもジェノタイプは有用な因子であり、B型肝炎の病態にはジェノタイプが密接に関わっていることが示唆された。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 渡辺久剛、上野義之：B型肝炎の自然予後（無治療住民検診での長期予後）肝胆膵疾患；「予後」の変遷。肝胆膵 66(3)：399-407, 2013.

2. 学会発表

1) Watanabe H, Saito C, Mizuno K, Katsumi T, Tomita K, Okumoto K, Nishise Y, Saito T, and Ueno Y. Predictive Value of hepatitis B Virus Genotypes on the Responses to Long-term Nucleoside Analogue Therapy in Patients with Chronic Hepatitis B. The 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Washington DC, USA, November 2013.

2) 西瀬雄子、奥本和夫、富田恭子、勝見智大、佐藤智佳子、阿藪里佳、渡辺久剛、斎藤貴史、上野義之：ゲノタイプB高浸淫地区における免疫抑制・化学療法を受けたHBV既往感染者のHBV再活性化の検討。第17回日本肝臓学会大会、東京；2013年10月。

3) 渡辺久剛、佐藤智佳子、上野義之：ジェノタイプの感染実態の変遷とB型肝炎キャリアおよび急性肝炎例におけるジェノタイプの臨床的意義（シンポジウム4「B型肝炎—概念の変遷とその臨床的意義」）第49回日本肝臓学会総会、東京；2013年6月。

4) 佐藤智佳子、渡辺久剛、勝見智大、富田恭子、石井里佳、奥本和夫、西瀬雄子、斎藤貴史、上野義之：HBV遺伝子型からみたB型慢性肝疾患に対する核酸アナログ治療反応性とウイルス抗原量スコア化による中止可能性の検討 第49回日本肝臓学会総会、東京；2013年6月。

5) 渡辺久剛、斎藤貴史、上野義之：HBVジェノタイプB型高浸淫地域における、ジェノタイプの感染実態の変遷および臨床経過との関連（ワークショップ2「HBVジェノタイプとB型肝炎の病態」）第99回日本消化器病学会総会、鹿児島；2013年3月。

H. 知的所有権の出願・取得状況

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）

分担研究報告書

アデホビルによる腎・尿細管障害の実態

研究分担者 四柳 宏 東京大学大学院生体防御感染症学准教授

研究協力者 奥瀬千晃 聖マリアンナ医科大学消化器・肝臓内科准教授

研究要旨：アデホビルによる腎・尿細管障害はアデホビルを長期に使用した場合の重大な副反応である。自験例 42 例において腎・尿細管障害がどの程度起きるかについて解析を行った。42 例中 11 例で腎・尿細管障害（eGFR < 50 ml/min もしくは尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン $\geq 200 \mu\text{g/g creatinine}$ ）もしくは低リン（< 2.5 mg/ml）が認められた。異常出現までの投与期間の中央値は 32 ヶ月（2～101 ヶ月）であった。異常値出現例の年齢は 62 歳（中央値）であり、非出現例の 51 歳に比べて高齢であった。薬剤の減量により腎・尿細管障害はゆっくりと改善していったが、急速な減量により HBV DNA が陽転した例も認められた。アデホビルによる腎・尿細管障害に関しては定期的にモニタリングを行い、障害出現後は適切に対処することの重要性が示された。今後テノホビルの導入に際しても注意が必要である。

A. 研究目的

アデホビルによる腎・尿細管障害はアデホビルを長期に使用した場合の重大な副反応である。尿細管障害に気づくのが遅れると Fanconi 症候群により低リン血症、さらには骨軟化症から病的骨折に至る可能性がある。

2014 年に上市が予定されているテノホビルの導入に際しても腎・尿細管障害が起こることは既に HIV 領域で明らかにされている。従ってアデホビルによる腎・尿細管障害に関して十分な検討をしておくことが望まれる。

以上の目的で今回、アデホビル投与例における腎・尿細管障害の実態を調査することとした。

B. 研究方法

対象は当院及び聖マリアンナ医科大学附属病院で B 型慢性肝炎に対してラミブジン・アデホビル併用療法が 1 年以上にわたり行われた 42 例である。eGFR が 50 ml/min/1.73 m² 未満になった場合、尿中 $\beta 2$ ミクログロブリンが 200 $\mu\text{g/g creatinine}$ 以上になった場合、あるいは血清リンが 2.5 mg/dL 未満になった場合を腎臓・尿細管障害と定義した。

（倫理面への配慮）

本検討は東京大学倫理委員会（）で「ウイルス肝炎に関する病態の解析」として認可を受けているものである。

C. 研究結果

（1）腎・尿細管障害出現の頻度

42 名中 11 名（26%：男性 9 名、女性 2 名）に腎・尿細管障害を認めた。11 例の臨床背景を（表 1）に示す。年齢の中央値は 59（38～71）歳、アデホビルの投与期間は中央値で 82 ヶ月（22～107）であった。

11 例中 10 例で血清リンの低下を認めた。リンが 2.0 mg/dL を切ったのは 1 例のみであった。多くの症例では尿中 $\beta 2$ ミクログロブリンが上昇していたものの、上昇のない症例も認めた。血清リン 1.9 mg/mL の症例は尿中 $\beta 2$ ミクログロブリンの上昇はないものの、リンの再吸収率（%TRP）は低下しており、低リン血症の原因は近位尿細管障害と考えられた。

eGFR の低下は 5 例に認められた。5 例はいずれも低リン血症あるいは高 $\beta 2$ ミクログロブリン尿症を伴っていた。

（2）腎機能障害・低リン血症出現例と非出現例との比較

腎機能障害・低リン血症の出現した 11 例と出現しなかった 31 例とを比較したものが（表 2）である。投与期間、ベースラインの腎機能（sCr）、性に有意差を認めなかった。また、少数例の検出ということもあり、高血圧合併の割合、肝細胞がん合併の割合にも有意差を認めなかった。

(3) 腎機能障害・低リン血症出現例の経過

腎機能障害・低リン血症出現例においてアデホビルが減量された後の経過を(表3)に示す。減量後 eGFR、血清リンとも改善傾向にはあるものの、特に eGFR の改善は緩徐であった。

(4) アデホビル減量後に HBV DNA が陽転した症例に関して

アデホビル投与例中1例では腎障害出現後も低リン血症の進行が進んだため、主治医の判断でアデホビルの投与を週1回10mgに減量した。その3ヶ月後にはそれまで陰性であった HBV DNA が 3.7 logcopies/mL まで上昇した。

D. 考察

アデホビル、テノホビルによる尿細管障害は、近位尿細管における薬剤の排泄が障害されることにより、尿細管細胞に高濃度の薬剤が貯留することによるものである。アデホビル、テノホビルは糸球体毛細血管腔に面して存在するトランスポーター(OAP-1)を通じて尿細管上皮細胞に取り込まれ、尿細管腔に面して存在するトランスポーター(MRP-2, MRP-4)から排泄される。このいずれかに問題があり、尿細管上皮細胞中の薬物濃度が上昇することにより尿細管障害が起こるとされている。

虎の門病院からの既報によればアデホビルによる低リン血症の出現率は3年で20.6%、5年で26.7%であり、我々の成績はこれに類似している。体重の軽い日本人の場合、アデホビルの血中濃度が高いことが高頻度の低リン血症に関与することが推定される。従って体重の低い患者に対してはアデホビルの投与を最初から隔日で行うことを考慮してもよいと思われる。

低リン血症は近位尿細管障害によるものである。これを直接に見るためには%TRPによりリンの再吸収を直接見るのがよいと考えられる。しかしながら%TRPの下限値を81%と定めた場合、多くの症例を診断できないことがわかった。我々の成績から考えると%TRPの下限値を85%とすることで多くの症例を拾いあげることが可能である。

アデホビルによる尿細管障害は必ずしも糸球体障害を伴うわけではない。糸球体障害のない症例に対し、低リン血症の改善目的にアデホビルを減量した場合、アデホビルの血中濃度は低下することになる。従って隔日投与以上に減量することで抗HBV効果は不十分になることを考えなければいけない。このような症例では低リン血症の改善のためにはリンの補充が必要である。また、骨軟化症による病的骨折の予防のためにビタミンDの補充を考えなければいけない。

テノホビルでもアデホビル同様の機序による腎障害が起こる可能性がある。テノホビルに関してはeGFRが50 ml/min/1.73 m²未満の場合、半量投与で開始することが望ましいとされている。

また、eGFRが30 ml/min/1.73 m²未満の場合、テノホビルの投与は行わないことが推奨されている。このようなことを知った上で適切な投与を行うことがテノホビルの使用に際して求められる。

E. 結論

アデホビルによる腎・尿細管障害は20%程度の症例に生じる。eGFRと血清リン値をモニタリングした上で適正な減量をすることが、Fanconi症候群による病的骨折や慢性糸球体障害を防ぐために大切である。

F. 健康危険情報

テノホビルの減量が適正に行われない場合、Fanconi症候群による病的骨折や慢性糸球体障害を生じる危険性がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 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.* 2013;43:596-604.

2) Okuse C, Yotsuyanagi H, Yamada N, Ikeda H, Kobayashi M, Fukuda Y, Takahashi H, Matsunaga K, Matsumoto N, Okamoto M, Ishii T, Sato A, Koike K, Suzuki M, Itoh F. Changes in levels of hepatitis B virus markers in patients positive for low-titer hepatitis B surface antigen. *Hepatol Res.* 2012;42:1236-40.

3) Okazaki T, Yamazaki K, Iwasaki T, Okano T, Kurosaki Y, Nakamura K, Fujioka T, Yotsuyanagi H. α 2-HS glycoprotein is an essential component of cryoglobulin associated with chronic hepatitis C. *Clin Chem Lab Med.* 2013;51:e17-8.

4) Yotsuyanagi H, Ito K, Yamada N, Takahashi H, Okuse C, Yasuda K, Suzuki M, Moriya K, Mizokami M, Miyakawa Y, Koike K. High levels of hepatitis B virus after the onset of disease lead to chronic infection in patients with acute hepatitis B. *Clin Infect Dis.* 2013;57:935-42.

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; Japanese AHB 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) Ikeda K, Izumi N, Tanaka E, Yotsuyanagi H, Takahashi Y, Fukushima J, Kondo F, Fukusato T, Koike K, Hayashi N, Tsubouchi H, Kumada H. Discrimination of fibrotic staging of chronic hepatitis C using multiple fibrotic markers. *Hepatol Res.* 2013 Aug 14. doi: 10.1111/hepr.12221. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

1) 南達也, 四柳宏, 建石良介, 藤原直人, 三神信太郎, 佐藤雅哉, 内野康志, 榎奥健一郎, 工藤洋太郎, 浅岡良成, 近藤祐嗣, 田中康雄, 吉田晴彦, 山田典栄, 安田清美, 小池和彦. Telaprevir/PegIFN/Ribavirin 併用療法における Telaprevir 血中濃度と副作用の関連についての検討. 第49回日本肝臓学会総会 東京. 肝臓 54 Suppl. 1 A198.

2) 福田安伸, 北川紗里香, 路川陽介, 平石哲也, 公文大輔, 黄世揚, 馬場哲, 山田典栄, 小林稔, 池田裕喜, 高橋秀明, 松永光太郎, 松本伸行, 奥瀬千晃, 四柳宏, 鈴木通博. C型慢性肝炎のSVR後における HCV-RNA 一過性陽性例の検討. 肝臓 54 Suppl. 1 A209

3) 山田典栄, 奥瀬千晃, 四柳宏 B型急性肝炎の変遷 慢性化の定義をめぐって 肝臓 54 Suppl. 1 A212

4) 平石哲也, 池田裕喜, 山田典栄, 北川紗里香, 路川陽介, 公文大輔, 黄世揚, 福田安伸, 馬場哲, 小林稔, 松永光太郎, 松本伸行, 奥瀬千晃, 伊東文生, 安田清美, 四柳宏, 鈴木通博 前治療不応かつ IL28B minor allele の C型慢性肝炎に対する3剤治療の現状 肝臓 54 Suppl. 1 A341

5) 山田典栄, 四柳宏, 池田裕喜, 小林稔, 奥瀬千晃, 森屋恭爾, 安田清美, 鈴木通博, 伊東文生, 加藤孝宣, 脇田隆字, 小池和彦 国内感染と考えられる B型急性肝炎 genotype H の一例 肝臓 54 Suppl. 2 A552

6) 四柳宏, 森屋恭爾, 小池和彦 リウマチ専門医における“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”の遵守状況 肝臓 54 Suppl. 2 A615

7) 田村知大, 長瀬良彦, 北川紗里香, 路川陽介, 平石哲也, 公文大輔, 黄世揚, 福田安伸, 馬場哲, 松永光太郎, 松本伸行, 奥瀬千晃, 四柳宏, 鈴木通博 胃癌の術後、TS-1 投与中に慢性化した Genotype C の急性 B型肝炎の一例 肝臓 54 Suppl. 2 A619

8) 山田典栄, 加藤孝宣, 四柳宏 急性 B型肝炎 B型急性肝炎における HBV S領域変異株の検討 肝臓 54 Suppl. 3 A718

9) 伊藤清顕, 四柳宏, 溝上雅史 急性 B型肝炎 B型急性肝炎の慢性化に関する検討 全国調査の結果から 肝臓 54 Suppl. 3 A720

H. 知的財産権の出願・登録状況 (※予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表1:腎機能障害・低リン血症出現例

| | アデホビル 開始時年齢 | 治療期間 (月) | 性 | eGFR | 血清リン | 尿中β2MG (<200) | %TRP (81-95%) |
|----|----------------|-------------|---|------|------|------------------|------------------|
| 1 | 64 | 107 | 女 | 77.7 | 2.2 | 16336 | 78 |
| 2 | 64 | 22 | 男 | 47.4 | 2.6 | 214 | 84 |
| 3 | 68 | 102 | 女 | 45.1 | 2 | 2077 | 91 |
| 4 | 54 | 34 | 男 | 59.5 | 2.3 | 269 | 83 |
| 5 | 59 | 60 | 男 | 46.5 | 2.1 | 589 | 82 |
| 6 | 71 | 82 | 男 | 34.1 | 2.4 | | |
| 7 | 54 | 46 | 男 | 62.5 | 1.9 | 70 | 78 |
| 8 | 38 | 83 | 男 | 46.4 | 2.3 | 70 | 84 |
| 9 | 68 | 74 | 男 | 57.9 | 2.3 | 280 | 81 |
| 10 | 46 | 105 | 男 | 53 | 2.2 | 4448 | 86 |
| 11 | 46 | 84 | 男 | 66.8 | 2.3 | 103 | |

表2:腎機能障害・低リン血症出現例と非出現例

| | 腎・尿管障害出現例 (n=11) | 非出現例 (n=31) | p |
|-------------|---------------------|------------------|-------|
| 開始年齢 | 62 (38-74) | 51 (26-76) | 0,036 |
| 投与期間 | 78 (22-107) | 72 (15-106) | 0,683 |
| sCr | 0,82 (0.57-1.09) | 0.73 (0.44-0.91) | 0.534 |
| 性(男:女) | 10: 2 | 16: 14 | 0.145 |
| 高血圧(有:無) | 4: 8 | 4: 26 | 0.281 |
| HCC治療歴(有:無) | 3: 9 | 1: 29 | 0.114 |

表3:腎機能障害・低リン血症出現例の経過

| | 減量までの期間 (月) | 減量から最終観察 までの期間 (月) | eGFR | | | リン | | |
|----|----------------|--------------------------|-------|------|-------|-----|-----|-------|
| | | | 開始時 | 減量時 | 最終観察時 | 開始時 | 減量時 | 最終観察時 |
| 1 | 101 | 3 | 73.4 | 77.7 | 75.9 | 3.6 | 2.2 | 2.9 |
| 2 | 2 | 10 | 59.1 | 47.4 | 55.5 | 3.5 | 2.6 | 3.3 |
| 3 | 76 | 13 | | 45.1 | 52.3 | 3 | 2 | 3 |
| 4 | 12 | 11 | 83.8 | 59.5 | 73.9 | | 2.3 | 2.5 |
| 5 | 20 | 20 | 68.1 | 46.5 | 62.9 | | 2.1 | 2.8 |
| 6 | 30 | 56 | | 34.1 | 40.5 | | 2.4 | 3 |
| 7 | 32 | 1 | 60.7 | 62.5 | 54.5 | | 1.9 | 2.6 |
| 8 | 61 | 11 | 101.9 | 46.4 | 47.2 | 2.8 | 2.3 | 3.3 |
| 9 | 50 | 12 | 74.5 | 57.9 | 66.5 | 3.1 | 2.3 | 2.9 |
| 10 | 13 | 59 | | | 53 | 3.2 | 2.2 | 3.2 |
| 11 | 75 | 0 | | | 66.8 | 4.2 | | 2.3 |

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ペグインターフェロン α 2aの長期治療成績

研究分担者 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

研究要旨;B型慢性肝炎症例に対するペグインターフェロン α 2a 48週間治療は2011年より保険適応になっている。しかしペグインターフェロン α 2a治療の短期的成績は報告されているが、長期的成績は明らかになっていない。今回当院にてペグインターフェロン α 2a治療を行った症例の長期成績を検討した。対象は虎の門病院にて2007年9月から2008年11月にかけてペグインターフェロン α 2a治療をおこなったB型慢性肝炎症例22例。HBe抗原陽性例17例、陰性例5例。男性16例、女性6例、HBV genotype A/B/C:2/2/18。治療法はHBe抗原陽性例では、ペグインターフェロン α 2a180 μ g週1回48週間投与4例、90 μ g48週間投与4例、180 μ g24週間投与5例、90 μ g24週間投与4例。HBe抗原陰性例では、ペグインターフェロン α 2a180 μ g週1回48週間投与2例、90 μ g48週間投与3例。HBe抗原陽性例の3年目、4年目の著効例は3例(3/14;21%)であった。著効例のgenotypeはA1例、C2例であり、いずれも48週間投与(90 μ g2例、180 μ g1例)であった。HBe抗原陰性例では、2年目、3年目、4年目の著効例は1例(1/5;20%)であり、genotypeはCで90 μ g投与であった。HBs抗原量の推移は、HBe抗原陽性例では、投与中0.5~1.0 Log/mLの低下を認めたが投与終了後48週では、ほぼ投与前の値に戻った。HBe抗原陰性例では、5例中4例で48週間後HBs抗原量の低下がみられた。HBe抗原陰性の1例(37歳、男性、genotype C)で投与後3.5年後にHBs抗原の陰性化を認めた。さらにその後の治療経過では、開始時HBe抗原陽性例17例中HBe抗原陰性化の得られなかった12例は、再度インターフェロン(従来型)治療を行った症例が6例、エンテカビル治療を行った症例が5例であり、インターフェロン治療を行った6例中3例とエンテカビル治療の5例中4例でHBe抗原の陰性化が認められた。一方HBe抗原陰性例5例では、1例がHBs抗原の陰性化を認め、残り4例中2例でインターフェロン療法、2例でエンテカビル治療を行った。2回目のインターフェロン治療をおこなった1例でその後HBs抗原の陰性化が得られた。ペグインターフェロン投与後も肝機能の推移を見ながら、追加治療を行うことによって効果が得られる可能性が高いと考えられる。

A. 研究目的

B型慢性肝炎の治療はインターフェロンと核酸アナログ製剤が主体である。インターフェロン治療は従来IFN α または β の連日投与+週2~3回間歇投与合計24週間投与が主体であったが、2011年よりペグインターフェロン α 2aの48週間投与が保険適応になり、現在のインターフェロン療法の主体となっている。しかしペグインターフェロン α 2a治療の短期的成績は報告されているが、長期的成績は明らかになっていない。今回当院にてペグインターフェロン α 2a治療を行った症例

の長期成績を検討した。

B. 研究方法

対象は虎の門病院にて2007年9月から2008年11月にかけてペグインターフェロン α 2a治療をおこなったB型慢性肝炎症例22例。HBe抗原陽性例17例、陰性例5例。男性16例、女性6例、HBV genotype A/B/C:2/2/18。治療法はHBe抗原陽性例では、ペグインターフェロン α 2a180 μ g週1回48週間投与4例、90 μ g48週間投与4例、180 μ g24週間投与5例、90 μ g