

201423002A

厚生労働科学研究費補助金  
肝炎等克服実用化研究事業  
(肝炎等克服緊急対策研究事業)

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)

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 田中 榮司

平成27(2015)年3月

## 目次

I. 総括研究報告	
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 (信州大学 田中 榮司)	1
II. 分担研究報告	
1. B型慢性肝炎に対するペグインターフェロン単独療法の有用性 (名古屋市立大学 新海 登)	14
2. エンテカビル投与継続症例における肝発癌抑制効果 (大阪大学 平松直 樹)	18
3. 核酸アナログ中止を目指した sequential 療法後の再燃例の検討 (虎の門病院 鈴木 義之)	20
4. 核酸アナログ治療例における肝発癌に関わる因子の検討 (長崎医療センター 八橋 弘)	25
5. B型慢性肝炎治療における核酸アナログ中止時の PEG-IFN $\alpha$ 2a 投与による drug free と HBs 抗原量の検討 (兵庫医科大学 西口 修平)	28
6. HBV 感染者に対するインターフェロンの効果 (広島大学 柘植 雅貴)	37
7. B型肝炎に対するペグインターフェロンによる核酸アナログ薬中止の検討 (千葉大学 神田 達郎)	43
8. RESET study 登録症例における HBs 抗原量の推移について (手稲溪仁会病院 姜 貞憲)	46
9. Peg-interferon Sequential 治療の効果 (武蔵野赤十字病院 黒崎 雅之)	51
10. B型慢性肝炎における核酸アナログ中止症例の検討 (東海大学 峯 徹哉)	54
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	59
IV. 研究成果の刊行物・別刷	64

# I . 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金  
(肝炎等克服実用化研究事業 (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 教授

研究要旨: 本研究班では、NUC 中止に際し IFN または Peg-IFN をシークエンシャルに併用することの有  
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。2014 年度は、後向  
き研究の成績をまとめるとともに、前向き研究では Peg-IFN 投与終了時点までのデータで中間解析を行  
った。

NUC/IFN シークエンシャル治療の後向き研究では、NUC 終了時に通常型 IFN を 4 週間併用し、さらに  
20 週間 IFN 単独で投与した。効果判定は IFN 投与終了後 24 ヶ月の時点で行い、HBV DNA <4.0 log  
copies/ml、ALT <30 IU/L、HBeAg 陰性 3 条件を満たすものを著効とした。対象とした 50 例の背景では、  
年齢の中央値は 35 歳と比較的若く、男性が 3/4 を占めた。NUC の投与期間中央値は 6 ヶ月と比較的短  
く、IFN へ切替時の NUC は LVD が 80%を占めた。著効と関連する因子の多変量解析では、IFN 開始時の  
HBs 抗原量 <3.0 log IU/ml (OR = 17.7、P = 0.002) と HBcr 抗原量 <4.5 log U/ml (OR = 15.0、P =  
0.003) の二つが有意の因子として抽出された。IFN 投与終了後の経過観察期間において、ALT と HBV DNA  
の最高値が 24 ヶ月著効と有意に関連していた。すなわち、ALT 値は 128 IU/l 以上となることが非著効  
を予測する有意な因子 (AUC = 0.839, P < 0.001) であり、HBV DNA 量は 4.5 log copies/ml 以上にな  
ることが非著効を予測する有意な因子 (AUC = 0.868, P < 0.001) であった。ALT 値が 128 IU/l 以上にな  
った時点を再燃とすると、IFN 終了後 6 ヶ月までは再燃が高頻度であり、その後は比較的低頻度とな  
った。以上のことから、NUC/IFN シークエンシャル治療において、IFN へ切替時の HBs 抗原量と HBcr  
抗原量はシークエンシャル治療の導入を判断する指標になる可能性が示唆された。また、同治療の効果  
判定は、治療終了後の少なくとも 6 ヶ月以降に行うべきである。

NUC/Peg-IFN シークエンシャル治療の前向き研究のプロトコールは大きく A 群と B 群に分かれ、A 群  
では NUC 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 (B-1)  
か NUC 薬の再投与 (B-2) を行う。全例 Peg-IFN  $\alpha$  2a を使用し、基本的に 180  $\mu$ g/日で 48 週間投与とし  
た。登録期間内に合計 146 例が登録され、A 群が 104 例、B 群が 42 例であった。2014 年度は、10 月の  
時点で Peg-IFN の 48 週投与が終了した A 群の 83 例を対象に、NUC から Peg-IFN 投与へ切り替えた後、  
Peg-IFN 投与中の HBs 抗原量の低下速度に関連する因子を検討した。対象とした 83 例の背景因子では、  
年齢中央値は 44 歳と後向き研究に比較して 9 歳高齢であるが、性別は同様に男性が多かった。NUC 投  
与期間の中央値は 5.6 年と長く、使用 NUC も LVD 単独は少なく、LVD+ADV、ETV 単独、ETV+ADV が主であ  
った。Peg-IFN 投与中の HBs 抗原量の推移は、切替時の HBs 抗原量が 3.6 log IU/ml 以上の症例では経  
過中ほとんど変化しなかったのに対し、3.6 log IU/ml 未満の症例では比較的急速に低下する症例が少  
なからずみられた。HBs 抗原量が Peg-IFN 投与終了時に 2.0 log IU/ml になる低下速度を ROC 解析した  
結果より、HBs 抗原量が年間 0.56 log IU/ml 以上低下する症例を急速低下例と定義した。この急速低  
下例の予測因子の多変量解析では、Peg-IFN へ切替時の Factor X 量  $\geq 15.0$  pg/ml (OR = 8.6、P = 0.005)  
と HBs 抗原量 <3.0 log IU/ml (OR = 6.4、P = 0.006) が有意の因子として算出された。Peg-IFN へ切  
替時の HBs 抗原量が高値例 ( $\geq 3.6$  log IU/ml) では、Factor X の低値例、高値例とも急速低下例はな  
かったのに対し、HBs 抗原の非高値例 (<3.6 log IU/ml) では、Factor X の高値例 (57%、8/14) で低  
値例 (18%、7/40) に比較して有意 (P = 0.012) に HBs 抗原急速低下例が多い傾向がみられた。Peg-IFN  
へ切替時の Factor X 量の分布をみると、Cut-off 値として用いた 15.0 pg/ml を境に 2 峰性の分布を示  
した。また、使用する核酸アナログの種類により Factor X 量が明らかに異なっていた。以上のことよ  
り、NUC/Peg-IFN シークエンシャル治療において、Peg-IFN へ切替時の HBs 抗原量低値と Factor X 量高  
値が Peg-IFN 投与中の HBs 抗原量急速低下を予測する有意の因子であり、HBs 抗原消失を目指す治療の  
指標となる可能性が示唆された。Peg-IFN  $\alpha$  の安全性評価では、副作用による中止が解析可能であった  
100 例中 7 例にみられた。副作用の内容はこれまでの報告と明らかな差はなかった。

《研究分担者》

新海 登

名古屋市立大学病院 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 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 部長

峯 徹哉

東海大学医学部 教授

《研究協力者》

松本 晶博

信州大学医学部附属病院 准教授

向坂 彰太郎

福岡大学医学部 教授

奥瀬 千晃

聖マリアンナ医科大学 病院教授

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 講師

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 教授

上野 義之

山形大学医学部 教授

斉藤 聡

横浜市立大学附属病院 准教授

宮瀬 志保

くまもと森都総合病院 医長

佐々木 裕

熊本大学大学院 教授

榎本 信幸

山梨大学医学部 教授

高口 浩一

香川県立中央病院 診療科長

A. 研究目的

核酸アナログ(NUC)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、B型肝炎ウイルス(HBV)を完全に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。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である。我々はこれまでNUC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NUCの中止に際しIFNまたはPeg-IFNをシークエンシャルに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。最終年度となる2014年度は、後向き研究はその成績をまとめるとともに、前向き研究ではPeg-IFN投与終了時点までのデータで中間解析を行った。H26年度中に最終効果判定はできなかったが、中間解析でHBs抗原量低下と関連する新規因子を明らかにした。

B. 研究方法

1) NUC/IFN シークエンシャル治療の後向き研究

シークエンシャル治療の後向き研究では、NUC終了時に通常型IFNを4週間併用し、さらに20週間IFN単独で投与した(図1)。効果判定はIFN投与終了後24ヶ月の時点で行い、図1に示す3条件を満たすものを著効とした。また、効果判定までにNUCの再投与を必要とした症例は非著効とした。

2) NUC/Peg-IFN シークエンシャル治療の前向き研究

シークエンシャル治療の前向き研究(RESET研究)では、プロトコールを2012年1月10日にUMIN登録し、2012年2月1日から2013年12

月 31 日まで症例登録を行った (図 2)。プロトコール (図 3) は大きく A 群と B 群に分かれ、A 群では NUC 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 (B-1) か NUC 薬の再投与 (B-2) を行う。全例 Peg-IFN  $\alpha$  2a を使用し、基本的に 180  $\mu$ g/日で 48 週間投与とした。登録期間内に合計 146 例が登録され、A 群が 104 例、B 群が 42 例であった。2014 年度は、10 月の時点で Peg-IFN の 48 週投与が終了した A 群の 83 例を対象に、特に HBs 抗原量の推移に注目して中間解析を行った。

(倫理面への配慮)

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

### 1) NUC/IFN シークエンシャル治療の後向き研究

対象とした 50 例の背景を表 1 に示した。年齢の中央値は 35 歳と比較的若く、男性が 3/4 を占めた。NUC の投与期間中央値は 6 ヶ月と比較的短く、切替時の NUC は LVD が 80%を占めた。

24 ヶ月著効例と非著効例の背景因子を表 2 に比較した。NUC 投与期間は著効例で長い傾向がみられた。IFN  $\alpha$  投与終了後の観察期間が非著効例で短いのは、NUC が再投与された時点で観察を打ち切ったためである。24 ヶ月効果判定前の NUC 再投与は、非著効例で約半数にみられた。24 ヶ月効果判定後の NUC 再投与は、著効例で 1 例のみであり極めて低率であった。ALT 値および HBV マーカーの比較では (表 3)、HBe 抗原は NUC 開始時、IFN 開始時、IFN 終了時とも著効例で有意に陽性率が低かった。HBV DNA 量は IFN 終了時のみが有意であり、HBs 抗原量と HBcr 抗原量は IFN 開始時と終了時に有意の差がみられた。多変量解析 (表 4) では IFN 開始時 HBs 抗

原量  $<3.0 \log \text{ IU/ml}$  (OR = 17.7、P = 0.002) と IFN 開始時 HBcr 抗原量  $<4.5 \log \text{ U/ml}$  (OR = 15.0、P = 0.003) の二つが有意の因子として抽出された。IFN 開始時の HBs 抗原量と HBcr 抗原量が両者とも基準値以上の 23 例では著効となる症例はなかったが、どちらか一方が基準値以下となる 27 例では 18 例 (67%) が著効であった。また、両者とも基準値以下の症例は、今回は含まれていなかった。

IFN 投与終了後の経過観察期間中において、ALT と HBV DNA の最高値が 24 ヶ月著効と有意に関連していた (図 4)。すなわち、ALT 値は 128 IU/1 以上となることが非著効を予測する有意な因子 (AUC = 0.839, P < 0.001) であり、HBV DNA 量は 4.5  $\log \text{ copies/ml}$  以上になることが非著効を予測する有意な因子 (AUC = 0.868, P < 0.001) であった。図 5 は ALT 値が 128 IU/1 以上になった時点を再燃と判定した場合の非再燃率の推移を示したものである。IFN 終了後 6 ヶ月までは再燃が高頻度で有り、その後は比較的低頻度となった。

### 2) NUC/Peg-IFN シークエンシャル治療の前向き研究

RESET 前向き研究の中間解析では、NUC から Peg-IFN 投与へ切り替えた後、Peg-IFN 投与中の HBs 抗原量の低下速度に関連する因子を検討した。対象とした 83 例の背景因子を表 5 に示した。年齢中央値は 44 歳と後向き研究に比較して 9 歳高齢であるが、性別は同様に男性が多い。NUC 投与期間の中央値は 5.6 年と長く、使用 NUC も LVD 単独は少なく、LVD+ADV、ETV 単独、ETV+ADV が主であった。

Peg-IFN 投与中の HBs 抗原量の推移を NUC から Peg-IFN へ切替時の HBs 抗原量別にみると (図 6)、切替時の HBs 抗原量が 3.6  $\log \text{ IU/ml}$  以上の症例では経過中ほとんど変化しなかったのに対し、3.6  $\log \text{ IU/ml}$  未満の症例では比較的急

速に低下する症例が少なからずみられた。HBs 抗原量が Peg-IFN 投与終了時に 2.0 log IU/ml になる低下速度を ROC 解析した結果より、HBs 抗原量が年間 0.56 log IU/ml 以上低下する症例を急速低下例と定義した。この急速低下例の予測因子の多変量解析では、Peg-IFN へ切替時の Factor X 量  $\geq 15.0$  pg/ml (OR = 8.6、P = 0.005) と HBs 抗原量  $< 3.0$  log IU/ml (OR = 6.4、P = 0.006) が有意の因子として算出された(表 6)。Peg-IFN へ切替時の HBs 抗原量が高値例 ( $\geq 3.6$  log IU/ml) では、Factor X の低値例、高値例とも急速低下例はなかったのに対し、HBs 抗原の非高値例 ( $< 3.6$  log IU/ml) では、Factor X の高値例 (57%、8/14) で低値例 (18%、7/40) に比較して有意 (P = 0.012) に HBs 抗原急速低下例が多い傾向がみられた(図 7)。Peg-IFN へ切替時の Factor X 量の分布を図 8 に示した。Cut-off 値として用いた 15.0 pg/ml を境に 2 峰性の分布を示した。また、使用する核酸アナログの種類により Factor X 量が明らかに異なっていた。

Peg-IFN  $\alpha$  の安全性評価では、副作用による中止が解析可能であった 100 例中 7 例にみられた(表 7)。副作用の内容はこれまでの報告と明らかかな差はなかった(表 8)。Peg-IFN  $\alpha$  の減量は好中球減症と血小板減少によるものであった。

#### D. 考察

NUC 治療の単純中止においては、HBe 抗原陰性かつ血中 HBV DNA が陰性であることが必要条件で、さらに HBs 抗原量と HBcr 抗原量が低値であると中止後の再燃が少ないことが知られている。今回、NUC/IFN シークエンシャル治療の後向き検討でも同様の成績であり、効果予測に HBs 抗原量と HBcr 抗原量の測定が有用であることが明らかになった。両抗原量とも基準値以下の症例はなかったが、少なくとも一方が基準値以下の症例では 67%が著効となっており、IFN をシー

クエンシャルに併用することの有用性が示唆された。今後、IFN または Peg-IFN 併用の効果は前向き試験でさらに確認する必要があるが、今回の後向き検討の結果は一つの指標になると考えられた。

NUC/Peg-IFN シークエンシャル治療の前向き RESET 研究は、治療終了後 48 週の結果が出るまで後 1 年を要するため、今回は A 群の症例を対象に、HBs 抗原の動きに注目して中間解析を行った。この結果、Peg-IFN 投与中の HBs 抗原量急速低下例を予測する因子として Peg-IFN へ切替時の HBs 抗原量と Factor X 量が重要であることが明らかになった。HBs 抗原量はこれが高値のうちは低下しにくく、今回の検討では 3.6 log IU/ml 以上の症例に急速低下例はなかった。Factor X は既知のサイトカインの一種であるが、現在、特許申請中のためこの様に呼称している。微量に存在する物質であり、CLEIA 法で測定し単位は pg/ml で表示する。大変興味ある点は、投与する NUC の種類により反応性が異なることであり、この理由については今後の重要な検討課題である。結果によっては、シークエンシャル治療を行う前に NUC の種類を考慮することも考慮する必要が生ずる。いずれにしろ、今後、B 型肝炎のシークエンシャル治療を考える上で Factor X は重要な指標になる可能性があり、今後の研究の進展が期待される。

NUC/Peg-IFN シークエンシャル治療において、中等症以上の副作用の出現は 10%程度で、全てこれまで報告されたものであることから、安全性に大きな問題は無いと考えられた。

#### E. 結論

1. NUC/IFN シークエンシャル治療において、IFN へ切替時の HBs 抗原量と HBcr 抗原量が著効を予測する有意の因子であり、両抗原量はシークエンシャル治療の導入を判断する根拠になる可能性が示唆された。

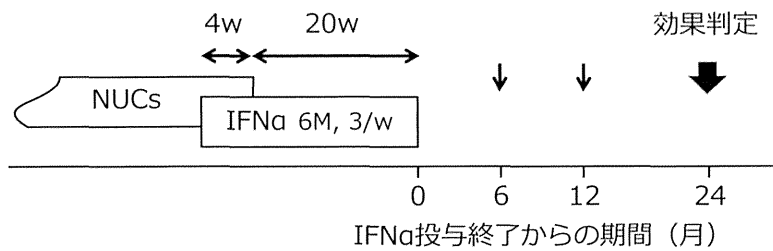
2. NUC/IFN シークエンシャル治療において、治療終了後の少なくとも6ヶ月以降に効果判定を行う必要がある。
  3. NUC/Peg-IFN シークエンシャル治療において、Peg-IFN へ切替時の HBs 抗原量低値と Factor X 量高値が Peg-IFN 投与中の HBs 抗原量急速低下を予測する有意の因子であり、HBs 抗原消失を目指す治療の指標となる可能性が示唆された。
- F. 健康危険情報  
特記すべきことなし
- G. 研究発表
1. 学会発表
    - 1) 松本晶博、西口修平、田中榮司：B型慢性肝炎の核酸アナログ/Peg-IFN シークエンシャル治療における短期効果の検討（シンポジウム1）。第18回日本肝臓学会大会、神戸市、2014
    - 2) 松本晶博、梅村武司、田中榮司：B型慢性肝炎の核酸アナログ中止における Peg-IFN シークエンシャル投与の安全性と効果（シンポジウム2）。第50回日本肝臓学会総会、東京、2014
  2. 論文発表
    1. Matsumoto A, Yatsunashi H, Nagaoka S, Suzuki Y, Hosaka T, Tsuge M, Chayama K, Kanda T, Yokosuka O, Nishiguchi S, Saito M, Miyase S, Kang JH, Shinkai N, Tanaka Y, Umemura T, Tanaka E: Factors associated with the effect of interferon- $\alpha$  sequential therapy in order to discontinue nucleos(t)ide analogue treatment in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Res* (in press)
    2. Kamijo N, Matsumoto A, Umemura T, Shibata S, Ichikawa Y, Kimura T, Komatsu M, Tanaka E: Mutations of Pre-core and BCP Before and After HBeAg Seroconversion. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 541-548.
    3. Tanaka E, Matsumoto A: Guidelines for avoiding risks resulting from discontinuation of nucleoside/nucleotide analogs in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Res* 2014; 44: 1-8.
    4. Nishida N, Sawai H, Kashiwase K, Minami M, Sugiyama M, Seto WK, Yuen MF, Posuwan N, Poovorawan Y, Ahn SH, Han KH, Matsuura K, Tanaka Y, Kurosaki M, Asahina Y, Izumi N, Kang JH, Hige S, Ide T, Yamamoto K, Sakaida I, Murawaki Y, Itoh Y, Tamori A, Orito E, Hiasa Y, Honda M, Kaneko S, Mita E, Suzuki K, Hino K, Tanaka E, Mochida S, Watanabe M, Eguchi Y, Masaki N, Murata K, Korenaga M, Mawatari Y, Ohashi J, Kawashima M, Tokunaga K, Mizokami M: New susceptibility and resistance HLA-DP alleles to HBV-related diseases identified by a trans-ethnic association study in Asia. *PLoS One* 2014; 9: e86449.
    5. Okuhara S, Umemura T, Joshita S, Shibata S, Kimura T, Morita S, Komatsu M, Matsumoto A, Yoshizawa K, Katsuyama Y, Ota M, Tanaka E: Serum levels of interleukin-22 and hepatitis B core-related antigen are associated with treatment response to entecavir therapy in chronic hepatitis B. *Hepatol Res* 2014; 44: E172-180.
    6. 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 2014; 44: E45-53, 2014

H. 知的財産権の出願・登録状況

本研究班からの出願・登録はない。



著効例の定義

1. HBV DNA < 4.0 log copies/ml
2. ALT < 30 IU/L
3. HBeAg 陰性

図1 研究のデザイン（後向き研究）

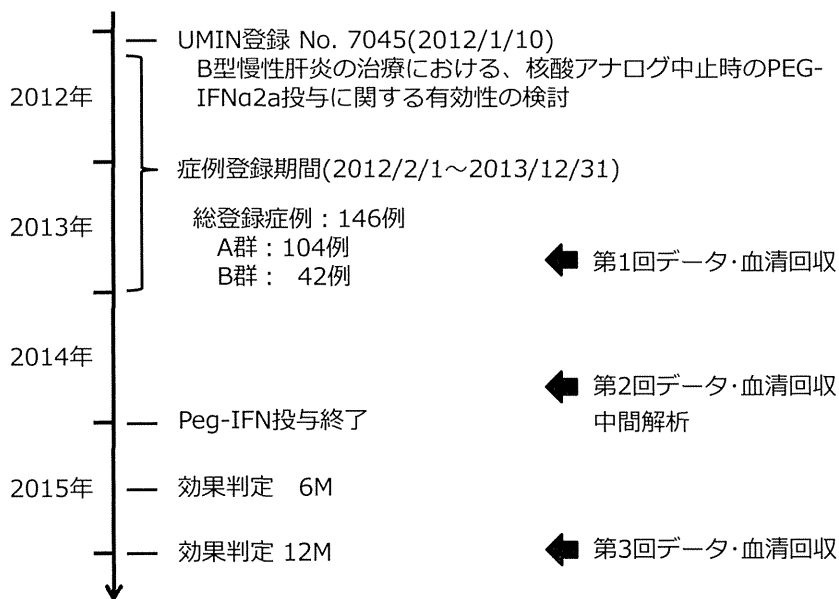


図2 進捗状況（RESET前向き研究）

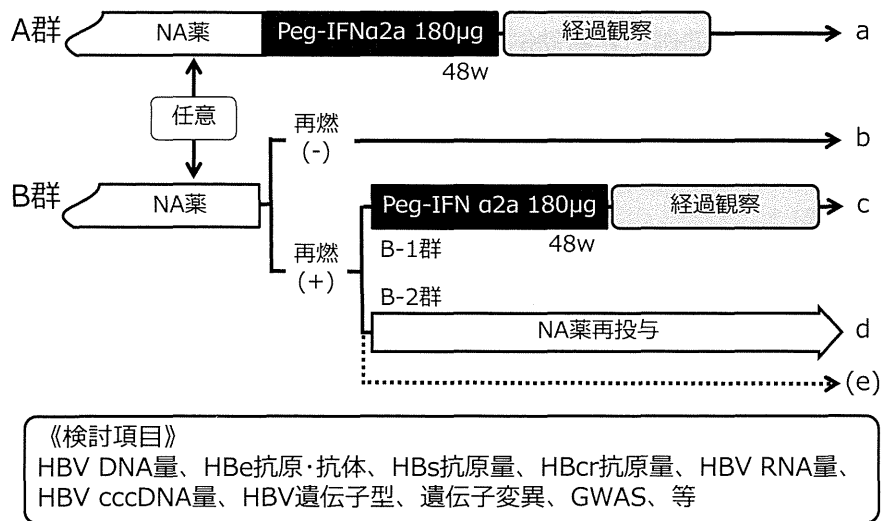


図3 研究デザイン (RESET前向き研究)

表1 対象の背景 (後向き研究)

背景因子	値
総数	50
NUC開始時年齢 (年) *	34 (21 - 57)
NUC終了時年齢 (年) *	35 (22 - 62)
性別 (男 : 女)	38 : 12
Genotype (B : C : UD)	3 : 36 : 11
開始時NUC (LVD : ETV)	43 : 7
終了時NUC (LVD : ETV : LAM+ADV : ETV+ADV)	40 : 8 : 1 : 1
NUC投与期間 (月) *	6 (4 - 121)
NUC開始時のHBe抗原陽性率 **	70% (35/50)
NUC終了時のHBe抗原陽性率 **	42% (21/50)
IFN投与終了後の観察期間 (月) *	28 (2 - 102)
NUC再投与症例 **	50% (25/50)
HCC合併症例 **	0% (0/50)

\* 中央値 (範囲) \*\* 陽性率 (陽性数 / 総数)

表2 単変量解析による著効例と非著効例の背景因子の比較（後向き研究）

背景因子	24ヶ月著効 (n = 18)	24ヶ月非著効 (n = 32)	P
NUC投与開始年齢 (年) *	36 (21 - 56)	34 (21 - 57)	0.486
性別 (男 : 女)	15 : 3	23 : 9	0.497
Genotype (B : C : UD)	1 : 16 : 1	2 : 20 : 10	0.101
開始時NUC (LVD : ETV)	16 : 2	27 : 5	1.000
終了時NUC (LVD : ETV : LAM+ADV : ETV+ADV)	16 : 2 : 0 : 0	24 : 6 : 1 : 1	0.610
NUC 投与期間 (月) *	51 (5 - 121)	5 (4 - 72)	0.001
IFNa投与終了後の観察期間 (月) *	30 (23 - 102)	22 (2 - 81)	0.014
NUC再投与・24ヶ月効果判定前 **	0% (0/18)	53% (17/32)	< 0.001
NUC再投与・24ヶ月効果判定後 **	6% (1/18)	47% (7/15)	0.012

\* 中央値 (範囲) \*\* 陽性率 (陽性数/総数)

表3 単変量解析による著効例と非著効例のALT値とHBVマーカーの比較（後向き研究）

ALT値/HBVマーカー	24ヶ月著効 (n = 18)	24ヶ月非著効 (n = 32)	P
NUC開始時			
ALT (IU/L) *	242 (32 - 2274)	281 (22 - 1044)	0.872
HBeAg **	44% (8/18)	84% (27/32)	0.008
HBV DNA (log copies/ml) *	8.0 (<2.1 - >9.0)	7.8 (<2.1 - >9.0)	0.866
HBsAg (log IU/ml) *	3.5 (1.8 - 4.9)	3.5 (2.5 - 4.4)	1.000
HBcrAg (log U/ml) *	>6.8 (3.7 - >6.8)	>6.8 (<3.0 - >6.8)	0.121
IFN開始時			
ALT (IU/L) *	29 (12 - 103)	29 (12 - 111)	0.779
HBeAg **	11% (2/18)	59% (19/32)	0.001
HBV DNA (log copies/ml) *	<2.1 (neg. - 3.9)	<2.1 (neg. - 4.8)	0.142
HBsAg (log IU/ml) *	2.9 (1.5 - 4.1)	3.7 (2.5 - 4.3)	0.028
HBcrAg (log U/ml) *	3.6 (<3.0 - 5.9)	5.6 (<3.0 - >6.8)	0.002
IFN終了時			
ALT (IU/L) *	25 (10 - 48)	28 (12 - 134)	0.384
HBeAg **	6% (1/18)	59% (19/32)	<0.001
HBV DNA (log copies/ml) *	<2.1 (neg. - 4.1)	4.6 (<2.1 - >9.0)	<0.001
HBsAg (log IU/ml) *	2.8 (1.9 - 4.0)	3.6 (2.6 - 4.7)	0.007
HBcrAg (log U/ml) *	3.4 (<3.0 - 5.5)	5.5 (<3.0 - >6.8)	0.017

\* 中央値 (範囲) \*\* 陽性率 (陽性数/総数)

表4 多変量解析による24ヶ月非著効と関連する因子（後向き研究）

関連因子	OR	95%CI	P
IFN開始時HBsAg $\geq 3.0$ log IU/ml	17.7	2.9 - 108.2	0.002
IFN開始時HBcrAg $\geq 4.5$ log U/ml	15.0	2.5 - 88.6	0.003

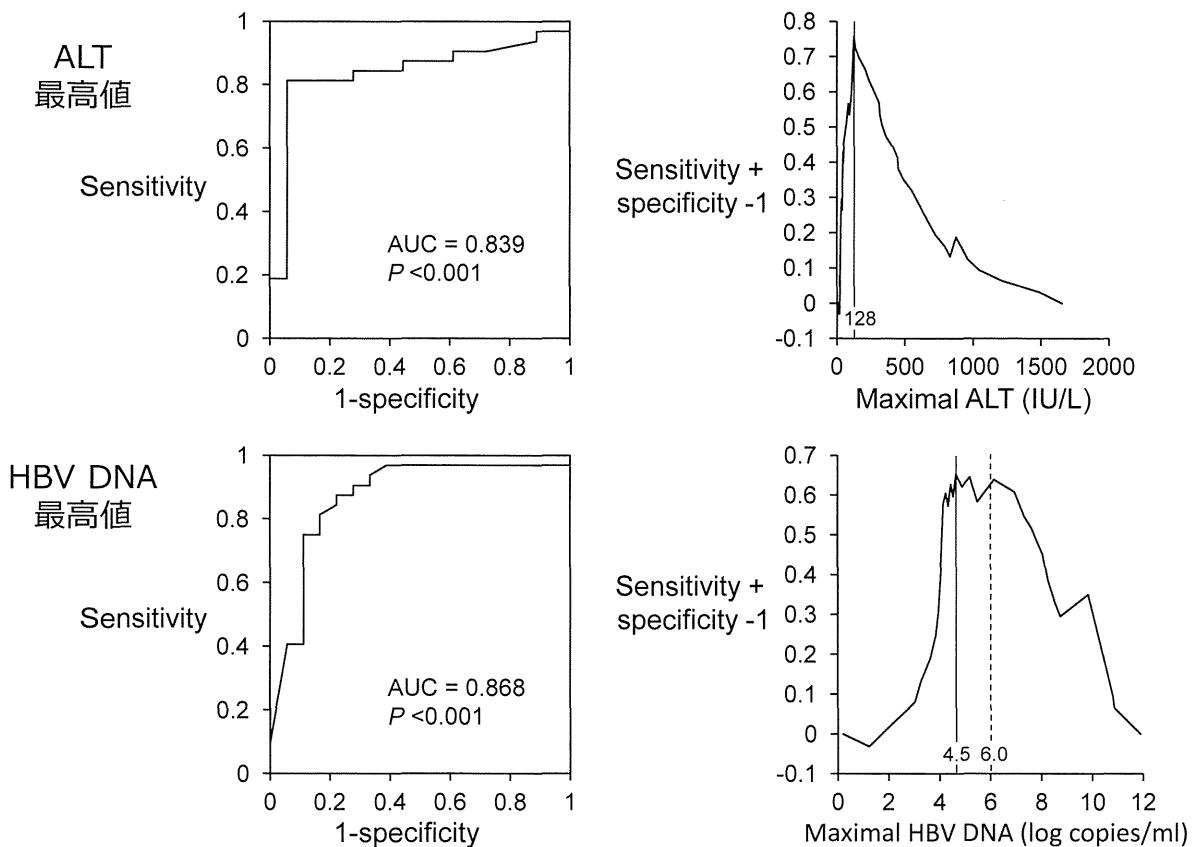


図4 IFN投与終了後の経過観察期間における、ALTおよびHBV DNAの最高値による治療効果予測（後向き研究）

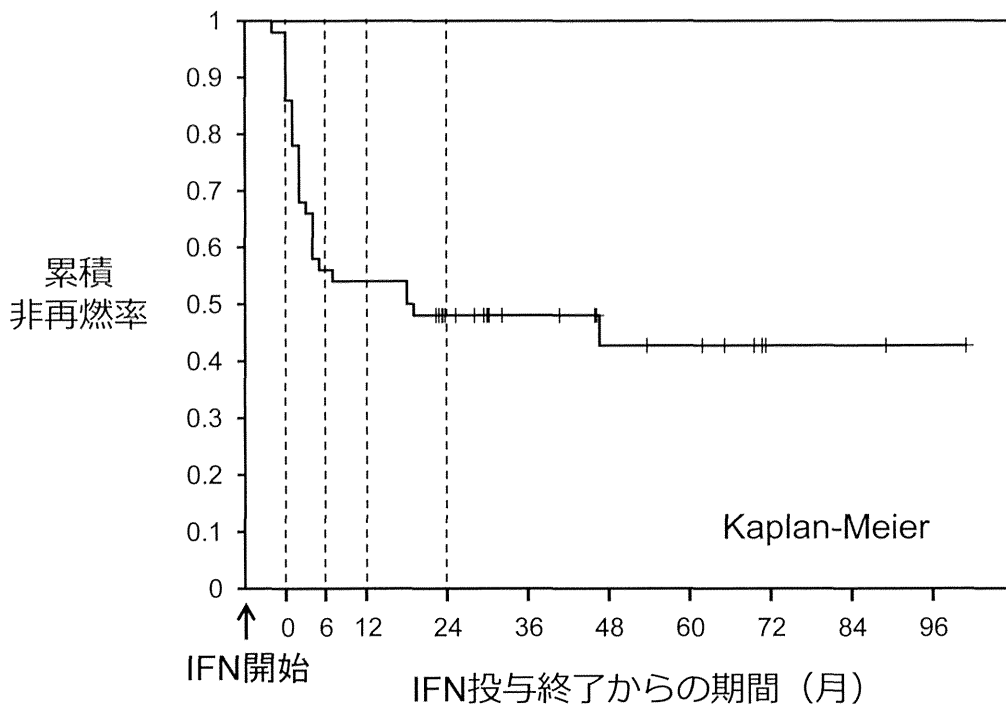


図5 IFN投与終了後の経過観察期間中において、ALT値  $\geq 128$  IU/lを再燃と定義した場合の非再燃率の推移（後向き研究）

表5 対象の背景（RESET前向き研究）

対象	83
年齢（歳）*	44 (27 - 87)
性別（男：女）	54 : 29
遺伝子型（A : B : C : 他 : UD）	5 : 3 : 68 : 3 : 4
NUC投与期間（年）*	5.6 (1.6 - 114)
最終投与NUC（LVD : LVD+ADV : ETV : ETV+ADV）	1 : 20 : 52 : 10
Peg-IFN開始時のHBVマーカー	
HBeAg陽性	28 (34%)
HBV DNA量 (log copies/ml) *	<2.1 (neg. - 5.7)
HBsAg量 (log IU/ml) *	3.3 (-1.3 - 4.4)
HBcrAg量 (log U/ml) *	4.2 (<3.0 - >6.8)

\* 中央値（範囲）

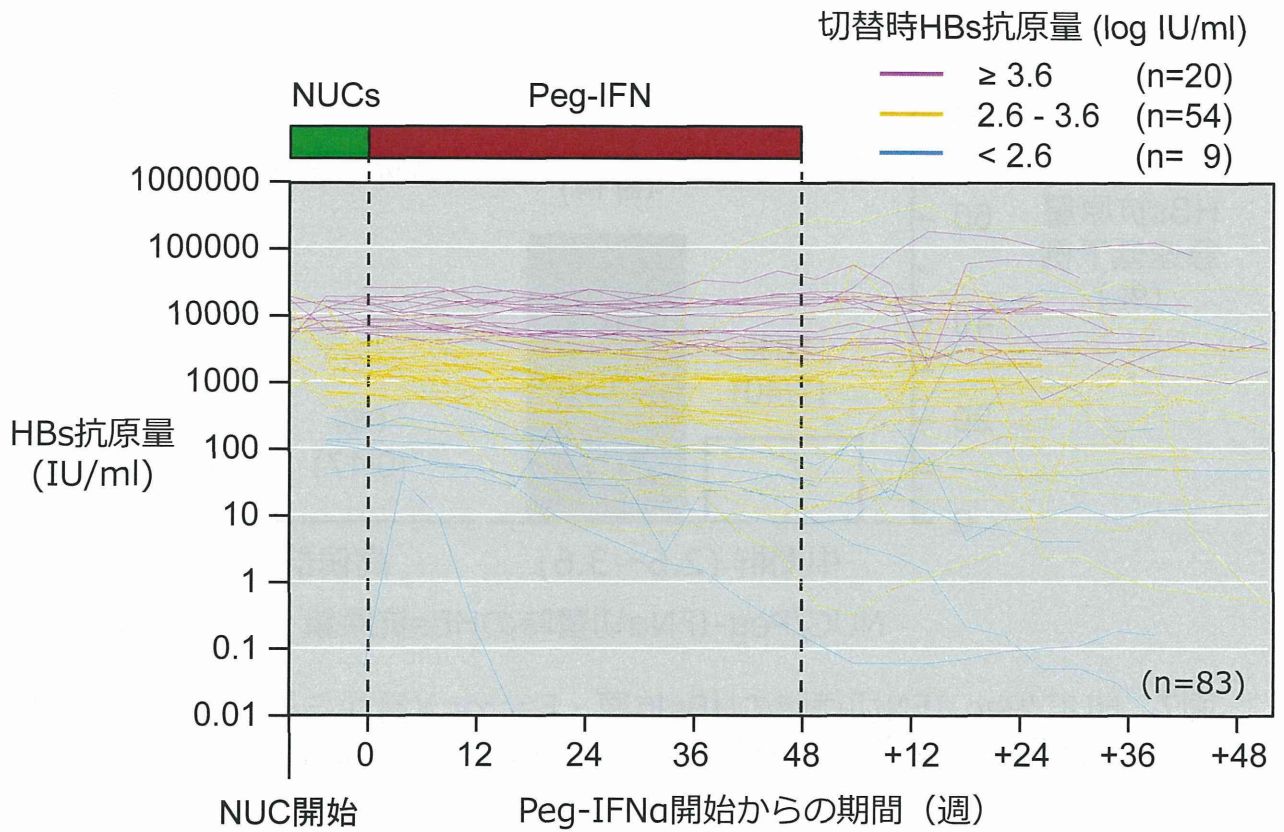


図6 NUC/Peg-IFN切替時のHBs抗原量別にみたHBs抗原量の推移 (RESET前向き研究)

表6 HBs抗原量急速低下症例を予測する因子の多変量解析 (RESET前向き研究)

関連因子	OR	95%CI	P
Peg-IFN開始時Factor X $\geq$ 15.0 pg/ml	8.6	1.9 - 38.6	0.005
Peg-IFN開始時HBsAg $<$ 3.0 log IU/ml	6.4	1.7 - 23.8	0.006

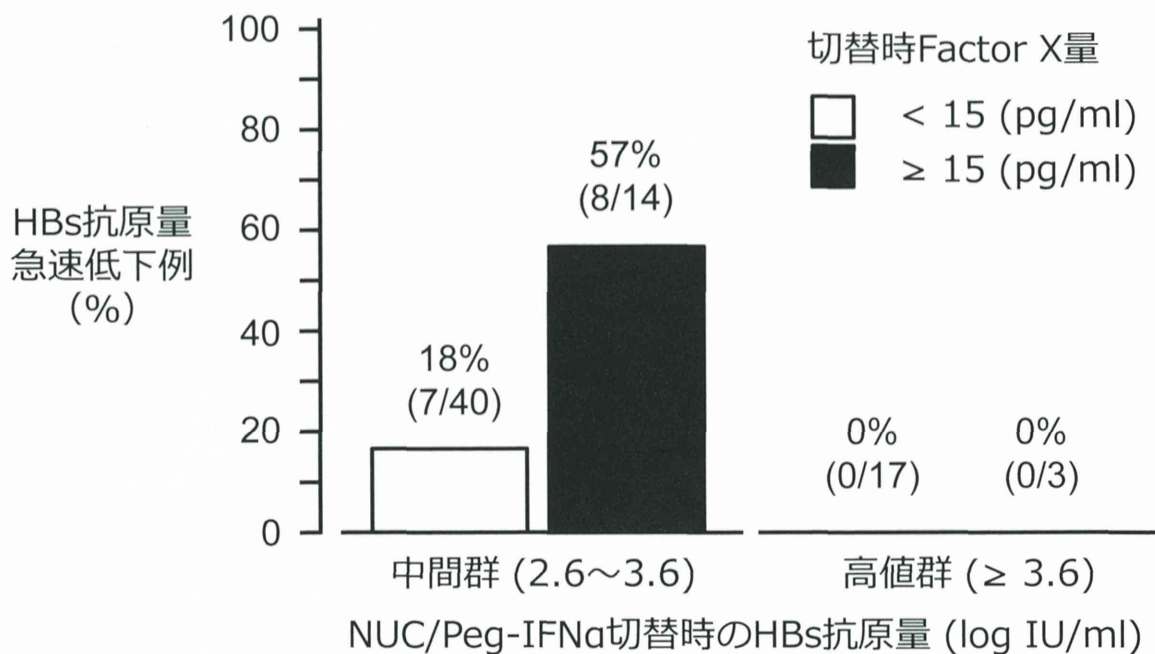


図7 NUC/Peg-IFN切替時のHBs抗原・Factor X量からみたHBs抗原量急速低下例の頻度 (急速低下例： $\Delta$ HBs抗原  $\geq 0.56$  log IU/ml/年)

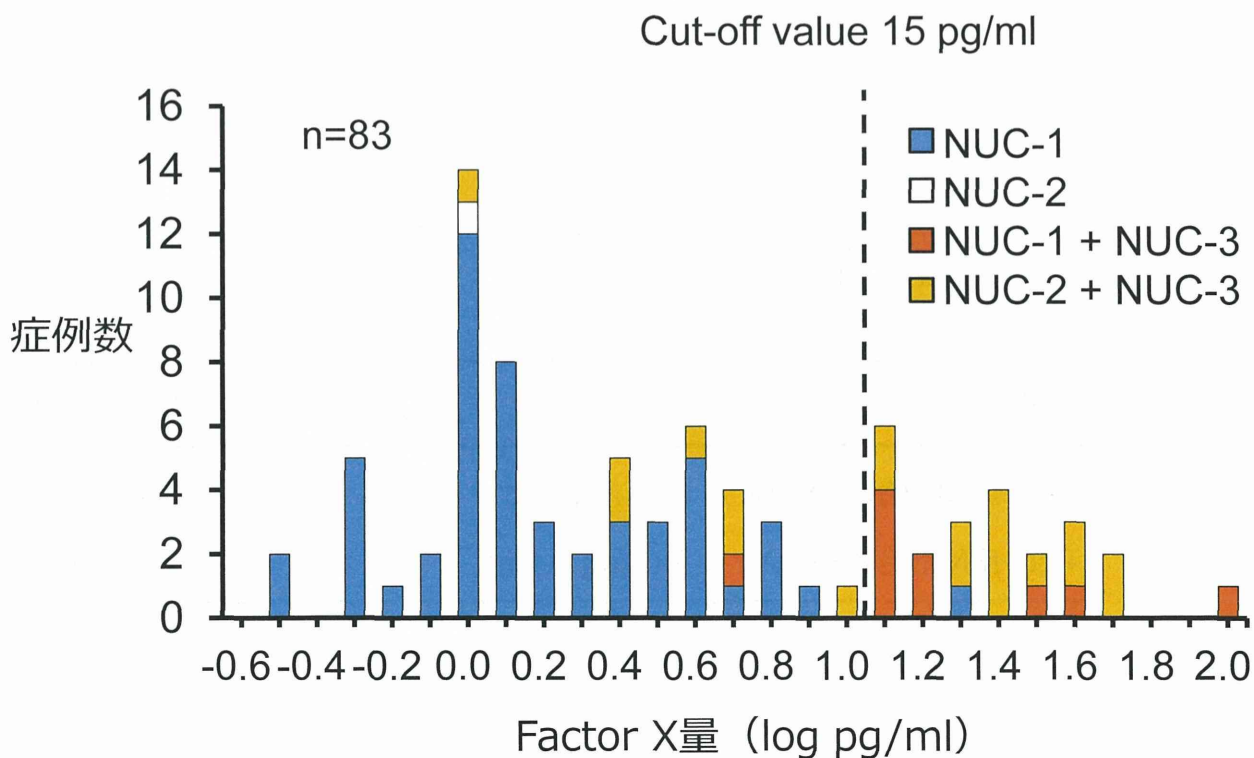


図8 NUC/Peg-IFNα切替時のFactor X量の分布

表7 Peg-IFNの副作用による中止・減量  
とNUC再投与

総解析例	100例
Peg-IFN中止	7例
Peg-IFN減量	11例
好中球減少	(7例)
血小板減少	(4例)
NUC再投与	
Peg-IFN投与中	1例
Peg-IFN投与終了後	19例

表8 副作用による中止例

副作用	年齢	性別	Peg-IFN中止時期	転帰
抑うつ状態	43	男	4w	回復
眼底出血	64	男	12w	眼底所見軽快
眼底出血	87	女	41w	眼底所見軽快
てんかん発作	63	男	15w	発作消失
間質性肺炎	57	女	20w	PSL治療で軽快
右脳出血	53	男	30w	右上肢不全麻痺
橋本病	30	女	41w	精査中



## Ⅱ. 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金  
(肝炎等克服実用化研究事業 (肝炎等克服緊急対策研究事業))

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単独療法の有用性

研究分担者 新海 登 名古屋市立大学病院消化器代謝内科学 臨床研究医  
研究協力者 田中靖人 名古屋市立大学大学院医学研究科 教授  
研究協力者 松居剛志 手稲溪仁会病院 消化器病センター 主任医長

研究要旨：核酸アナログを投与していない B 型慢性肝炎患者におけるペグインターフェロン (Peg-IFN) 単独療法の有用性を検討した。本研究班の多施設共同研究として現時点で 51 例のエントリーがあった。Peg-IFN 治療 12 週時点での HBV DNA を 4 log copies/ml 未満を治療反応性が良好 (HBV DNA VR) と定義すると HBV DNA VR は治療開始時 HBV DNA が 7 log copies/ml 未満の比較的ウイルス量の少ない症例で観察された。また、HBV DNA が 7 log copies/ml 以上のウイルス量の多い症例における HBV DNA VR 例は HBcrAg が比較的低値であった。しかしながら、HBV の活動性は様々であり、症例をさらに蓄積して検討する必要がある。

A. 研究目的

本研究班において核酸アナログ投与を投与されている B 型慢性肝炎患者が核酸アナログ投与中止後の肝炎の再燃を抑えることを期待して、ペグインターフェロン (Peg-IFN) の投与が試みられている。本研究は研究班のコントロールとして、核酸アナログを投与していない B 型慢性肝炎患者における Peg-IFN 単独療法の有用性を明らかにしたい。

B. 研究方法

全国多施設共同研究として、研究班の施設、班員の施設から B 型慢性肝炎の Peg-IFN 投与症例の登録を募り、2014 年 12 月の時点で合計 51 人が登録された。

エントリー状況

施設名	エントリー数(人)
信州大学附属病院	3
手稲溪仁会病院	9
千葉大学附属病院	6
大阪市立大学附属病院	8
広島大学附属病院	10
当院	15
合計	51

(倫理面への配慮)

データ測定のために患者から書面上で同意書を所得の上、血清サンプルを得て測定した。

また、患者のゲノム検査に関しては、本研究班でも使用している同意書を別に作成し、同意を得ている。

C. 研究結果

患者 51 人の背景は以下の通りであった。

症例の B 型肝炎ウイルス (HBV) の活動性は多様であり、HBe 抗原陽性率は 61% HBV DNA は測定感度未満から >9.1 log copies/ml であった。

背景	
前向き:後ろ向き	4:47
男性:女性	31:20
年齢	36歳 (25-66)
HBe抗原+/-	31/20
Genotype A/B/C/UD	5/2/43/1
HBV DNA (log copies/ml)	7.9 (not detected->9.1)
HBsAg (IU/ml)	11340 (0.3-147610)
HBcrAg (LogU/ml)	5.85 (<2.9-9.2)
目標:100症例 14.12.16現在 51症例の登録	

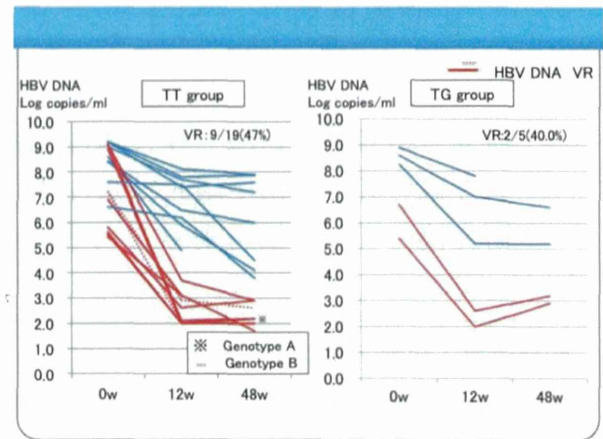
C 型肝炎患者においては宿主側のゲノム因子 IL28B SNP の多様性により、C 型肝炎の Peg-IFN 治療において SVR 率に差が出ることはよく知られている。そこで今回は B 型肝炎患者 (n=24) においても IL28B 別に検討を試みた。IL28B TT のメジャーホモは 19 人、IL28B TG のヘテロマイナーは 5 人であった。2 群の背景を以下に示す。IL28B TG のヘテロ/マイナーでは ALT が高値で IFN  $\gamma$  誘導蛋白である IP-10 は高値であった。

IL28B TT TG別の背景	TT (n=19)	TG (n=5)
Male:Female	10/9	2/3
Age, years	36 (25-63)	36 (33-44)
eAg+/-	14/5	4/1
Genotype A/B/C	1/2/16	0/0/5
PC wild/mutant	10/9	3/2
BCP wild/mutant	7/12	2/3
ALT (IU/L)	97.7(24-551)	180.8(23-562)
PLT ( $\times 10^4/\mu l$ )	21.9(14.7-54.0)	21.7 (19.0-26.0)
HBV DNA (log copies/mL)	8.7(5.4-9.2)	7.6(5.4-8.9)
HBsAg (log IU/mL)	3.9 (2.1-5.2)	4.0 (3.6-4.5)
HBcrAg (LogU/ml)	5.9(3.6-9.2)	6.5 (2.8-8.3)
IP10 (pg/mL)	196.9 (63.0-462.0)	306.6(117.0-510.0)

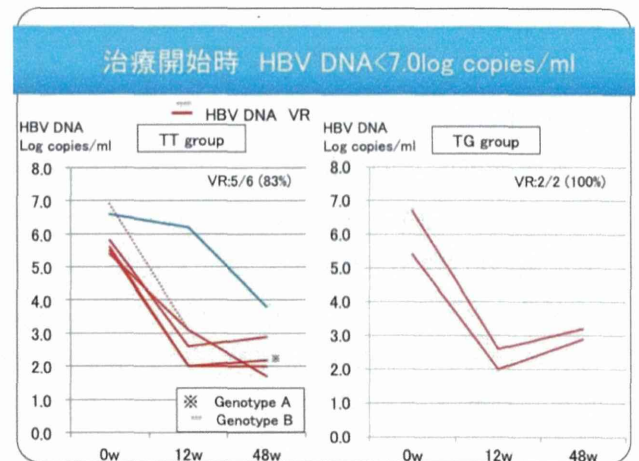
Peg インターフェロン治療 12 週時点での HBV DNA を 4 log copies/ml 未満 を Peg-IFN 治療反応性が良好 (HBV DNA VR) と定義し、IL28B の TT 群、TG 群の 2 群に分けて検討した。

HBV genotype A, B の症例は少ないが VR を達成しており genotype C の症例に対して治療反応性が良好であった。治療開始時の HBV DNA が 7 log

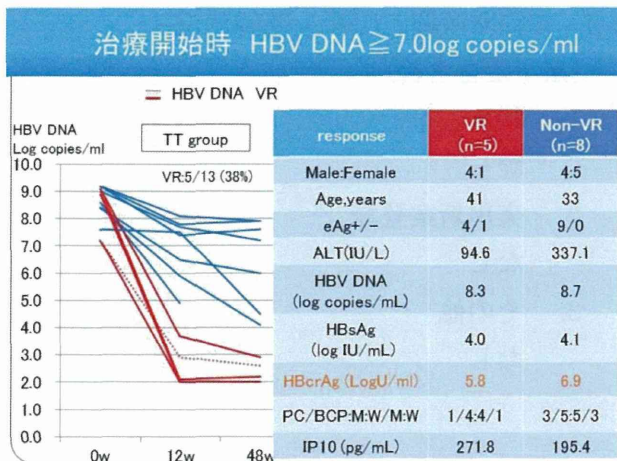
copies/ml 未満の症例は VR になりやすかった。また TT 群においては治療開始時に HBV DNA が 7 log copies/ml 以上であっても一部の症例では VR が達成された。



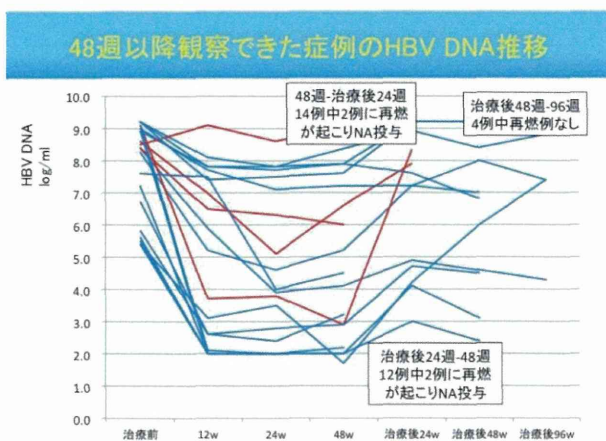
次に HBV DNA が治療開始時に 7 log copies/ml 未満の症例に限定して検討してみた。



この中で VR を達成し得なかった症例 (青線) について検討すると HBe 抗原陽性で BCP 変異を認めた。次に、治療開始時に HBV DNA 7 log copies/ml 以上の TT 群の症例について検討した。



13 例中 VR は 5 例 VR を達成できなかった non-VR は 8 例であった。HBcrAg は VR 例で低い傾向にあった。次に、Peg-IFN 治療中および治療後の HBV DNA の推移を検討した。Peg-IFN 治療 48 週後まで観察し得た症例のみ以下に示した。再燃を HBV DNA の再上昇や ALT の上昇として登録施設ごとに定義が異なっており、治療(核酸アナログ(NA)投与)の適応やタイミングも異なっているため、解析上困難ではあるが、Peg-IFN 治療 48 週から終了後 24 週までに 14 症例中 2 症例が再燃として NA が投与された。また、Peg-IFN 治療後 24 週から 48 週まで 12 例中 2 例が再燃として NA が投与された。治療後 48 週以降観察できた 4 例は再燃がみられなかった。



Peg-IFN48 週治療後の NA 投与率を以下に示す。再燃は 48 週までに起きていたため、Peg-IFN 終了後 1 年は慎重な観察が必要と考えられた。

### 48週以降観察できた症例の再燃後のNA投与率

	治療終了時	終了24週後	終了48週後	終了96週後
NA投与例	0	2 (14%)	4 (29%)	0
観察例	14	14	14	4

再燃は治療終了後48週までに起きている

NA 投与されていない 10 症例と NA を投与された 4 例を比較する NA を投与されていない症例では PC や BCP 変異が多い傾向にあった。

	Drug free	NA投与
Male:Female	5:5	2:2
Age, years	31	33
eAg +/-	8/2	4/0
IL28B TT/TG	8/2	3/1
ALT (IU/L)	52	105
HBV DNA (log copies/mL)	8.9	8.6
HBsAg (log IU/mL)	4.3	4.4
HBcrAg (LogU/ml)	5.7	5.3
Genotype A/B/C	1/0/9	1/0/3
PC/BCP M:W/M:W	7:3/4:6	4:0/3:1
IP10 (pg/mL)	139.0	321.0

また、Peg-IFN 投与時の治療反応性が良かった genotype A の症例の 1 例が NA 投与になっているが、NA の投与後に HBs 抗原は陰性化し現時点では NA は中止され、NA 投与中止後の再燃もみられていない。

### D. 考察

HBV DNA が多い症例は治療反応性が悪かったが、HBV DNA が比較的低いものは、治療反応性が良かった。VR 例は HBcrAg が低い傾向にあるため、HBe 抗原量が低値あるいは陰性の症例が多く、治療反応性が良いと考えられた。

### E. 結論

現時点では症例が十分に蓄積されていないため、検討が十分ではないが、治療開始時に HBV DNA が多いものは治療反応性が悪かった。今後さらに症例を蓄積し検討する必要がある。