

F. 健康危険情報

当研究における Peg-IFN による重篤な副作用は無かった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Posuwan N, Payungporn S, Tangkijvanich P, Ogawa S, Murakami S, Iijima S, Matsuura K, Shinkai N, Watanabe T, Poovorawan Y, Tanaka Y. Genetic association of human leukocyte antigens with chronicity or resolution of hepatitis B infection in thai population. PLoS One. 2014;9(1):e86007.

1. 学会発表

1) B型慢性肝疾患に対する核酸アナログ著効例における肝発癌リスクの検討

新海登、松浦健太郎、田中靖人

2014年5月30日 東京

2) HBe抗原陰性キャリアにおける肝発癌リスクの検討

新海登、飯尾悦子、田中靖人

第18回肝臓学会大会

2014年10月23日

3) High alpha-fetoprotein is risk factor of hepatocellular carcinoma in hepatitis B patients with good efficacy of nucleoside analogues therapy

Noboru Shinkai, Etsuko Iio, Tsunamasa Watanabe, Kentaro Matsuura, Kei Fujiwara, Shunsuke Nojiri, Yasuhito Tanaka

AASLD 2014 Boston, MA

2014. 11. 11

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

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

エンテカビル投与継続症例における肝発癌抑制効果

研究分担者 平松直樹 大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学 講師

研究要旨：B 型慢性肝炎に対するエンテカビル (ETV) 治療中の肝発癌に關与する因子については明らかではない。本研究では、核酸アナログ治療歴がなく、ETV 開始前に肝発癌歴のない B 型慢性肝疾患 496 例を対象として肝発癌抑制効果について検討を行った。発癌解析には、Kaplan-Meier 法、Log-rank 検定、Cox 比例ハザードモデルを用いた。平均観察期間は 49.9±17.5 ヶ月 (14-109) であった。治療開始 24 週後の AFP は 5.7±7.9 ng/mL で、開始時に比して有意な低下を認めた (p=0.002)。肝発癌に關与する因子について多変量解析による検討では、治療前因子として高齢 (≥55 歳) (Hazard ratio(HR), 2.648 ; p = 0.028)、肝硬変 (HR, 5.359 ; p<0.001) が有意な因子であり、治療後因子では治療開始 24 週後の AFP 高値 (≥10ng/mL) (HR, 2.298 ; p = 0.043) が唯一の有意な独立因子であった。

【結語】B 型慢性肝疾患に対する ETV 治療中の発癌には、HBV DNA 陰性化、ALT 正常化は影響せず、24 週時の AFP 値が治療により変動しうる唯一の発癌予測因子であることが示唆された。

A. 研究目的

B 型慢性肝炎に対するエンテカビル (ETV) の抗ウイルス効果は明らかにされてきたが、ETV 治療中の肝発癌抑制効果ならびに肝発癌に關与する因子については明らかではない。

B. 研究方法

核酸アナログ治療歴がなく、ETV 開始前に肝発癌歴のない B 型慢性肝疾患 496 例を対象とした。治療開始時平均年齢:52.6±12.0 (15-82) 歳、男性/女性:288/208 例、血小板数:16.0±5.8×10⁴/μL、ALT 値:143.7±199.3IU/L、AFP:29.0±137.1ng/mL、HBV-DNA (中央値):6.9log copies/mL (LC/mL)、非肝硬変/肝硬変:404/92 例であった。発癌解析には、Kaplan-Meier 法、Log-rank 検定、Cox 比例ハザードモデルを用いた。

C. 研究結果

平均観察期間は 49.9±17.5 ヶ月 (14-109) であった。治療開始 24 週後における HBV DNA 陰性化 (<2.6LC/mL) 率は 68%、ALT 正常化 (≤30IU/L) 率は 62% であった。治療開始 24 週後の AFP は 5.7±7.9 ng/mL で、開始時の 29.0±137.1 ng/mL に比し、有意な低下を認めた (p<0.05)。観察期間中に肝発癌を 42 例に認め、累積発癌率は 3 年で 6%、5 年で 9.6%、7 年で 17.2% であった。肝発癌に關与する因子についての多変量解析による検討では、治療前因子として高齢 (≥55 歳) (Hazard ratio(HR), 2.648 ; p=0.028)、肝硬変 (HR, 5.359 ; p<0.001) が有意な因子であり、治療後因子では治療開始 24 週後の AFP 高値 (≥10ng/mL) (HR, 2.298 ; p=0.043) が唯一の有意な独立因子であった。24 週後の HBV DNA 陰性化ならびに ALT 正常化は発癌に關連しなかった (p = 0.685、p = 0.080)。

なお、治療後 24 週の AFP 値が肝発癌に及ぼす影

響についての時間依存性 ROC 曲線を用いた解析において、発癌予測における 24 週後の AFP 値のカットオフ値が 12.2ng/mL であったため、今回の検討では AFP を 10ng/mL で分けて解析を行った。

D. 考察

本研究では、B 型慢性肝疾患に対する ETV 治療中の肝発癌に関与する因子について検討した。治療前因子では、高齢、肝硬変が肝発癌の有意な高リスク因子であった。高齢者や肝硬変症例では、ETV 治療により ALT 正常化、HBV DNA 陰性化しても肝発癌に注意し、十分なサーベイランスを行う必要があるものと考えられた。

治療開始後因子では、上記 2 因子に加え、24 週後の AFP 高値が肝発癌の高リスクであった。一方、ETV 開始 24 週後の HBV DNA 陰性化の有無は、肝発癌の有意なリスク因子ではなかった。したがって、ETV 投与により HBV DNA 陰性化が得られても、治療後に AFP が十分に低下しない症例では、発癌リスクが高く、十分なサーベイランスを要するものと考えられた。また、ETV 治療開始後も AFP 高値が持続する症例では、Sequential therapy などの IFN 治療の候補となりうるものと考えられた。

E. 結論

B 型慢性肝疾患に対する ETV 治療中の発癌には、HBV DNA 陰性化、ALT 正常化は影響せず、24 週時の AFP 値が治療により変動しうる唯一の発癌予測因子であることが示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表：

- 1) Yamada R, Hiramatsu N, Oze T, Morishita N, Harada N, Yakushijin T, Iio S, Doi Y, Yamada A, Kaneko A, Hagiwara H, Mita E, Oshita M, Itoh T, Fukui H, Hijioka T, Katayama K,

Tamura S, Yoshihara H, Imai Y, Kato M, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kasahara A, Hamasaki T, Hayashi N, Takehara T; the Osaka Liver Forum. Impact of alpha-fetoprotein on hepatocellular carcinoma development during entecavir treatment of chronic hepatitis B virus infection. J Gastroenterol. in press

2. 学会発表：

- 1) 山田涼子、平松直樹、竹原徹郎. “エンテカビル投与中の B 型慢性肝疾患症例における治療開始後 AFP 値の肝発癌リスクへの影響—多施設共同研究—” シンポジウム「肝癌の予防・制御をめざす B 型肝炎の治療戦略」第 18 回日本肝臓学会大会、第 56 回日本消化器病学会大会 2014

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

核酸アナログ中止を目指した sequential 療法後の再燃例の検討

研究分担者 鈴木義之 虎の門病院 肝臓内科 医長

研究要旨：B 型慢性肝炎に対する治療薬として核酸アナログ製剤は本邦で広く使用され、B 型慢性肝疾患で悩む患者の長期予後の改善とともに QOL の向上に果たしてきた意義は非常に大きな意味をもっている。しかしながら、2014 年に 4 番目の核酸アナログ製剤が登場しながらも未だ確固たる中止基準は設定されておらず、また治療終了のゴールも明らかではない。このため当院でも中止を目指した取り組みとして、過去の症例の解析とともに sequential therapy を導入した症例の検討を行っているが、初期に導入した症例は 5 年の節目を迎えその長期予後を検討することでこの治療の効果、適応を解析し治療中止に関わる因子を検討したので報告する。

A. 研究目的

B 型慢性肝疾患に対する治療は IFN と核酸アナログ製剤であり、臨床の間ではその状況に応じて選択を行い、時によっては繰り返し治療が行われている。核酸アナログ製剤が B 型慢性肝疾患に対する治療、予後に多大な貢献をしたことは周知の事実である。厚生労働省班会議におけるガイドラインでも B 型慢性肝疾患患者の治療において核酸アナログ製剤は 35 歳以上の症例では第一選択の座を維持し続け、現在最も使用されている薬剤といえる。しかしながら長期投与が原則であり、一生飲み続ける可能性がある本薬剤を中止する手段や指標となる検査で確立されたものは未だ見出せておらず、また最終目標として掲げられている HBs 抗原の陰性化についても十分な効果が示されているとは言えない。このため長期化する核酸アナログ治療をいかに安全かつ効率よく、中止するかを目標に我々も IFN を用いた Sequential 治療を試み、その成果を昨年度までに報告してきた。しかしながら、一部に再燃をきたし、再治療を余儀なくされる症例が存在することも事実である。今年

度は Sequential を行った症例の 5 年後の長期の経過を検討することで、より安全に中止し得る症例を検討しその因子見出すことを目標とした。

B. 研究方法

2009 年より核酸アナログ製剤の中止を目的として sequential therapy を導入している。本療法導入の条件は核酸アナログ投与中、HBe 抗原は陰性で、肝酵素の正常化を維持し、HBV-DNA が感度以下 (2.1log copy/ml 未満) もしくは HBcrAg が感度以下 (3.0log U/ml 未満) を達成している患者とした。これまでに 14 症例に導入し、全例 IFN 投与を終了し経過観察期間 (drug free) に入っている。それぞれの症例の中止理由、背景因子、その後の経過につき検討した。(検討(1))。さらにこのうち HBs 抗原陰性化症例を解析するとともに、再治療例の HBs 抗原量、サイトカインの動態が治療反応性にどのように関わっているかの要因について検討した(検討(2))。

(倫理面への配慮)

臨床試験の目的・方法、治療の副作用、患者

に関する個人情報の守秘義務、患者の権利保護等について十分な説明を行い、患者が熟考するに十分な時間と理解の後に書面による同意を得た上で臨床試験を遂行した(新GCPに遵守)。既に医療保険が認められている治療法においても上記に準じて書面の同意書を得ている。本研究の遂行にあたっては、必要な申請を行い当院の倫理規定を遵守した。

C. 研究結果

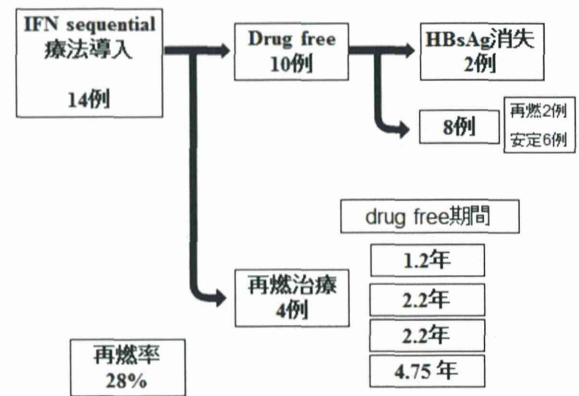
Sequential 治療導入症例の背景は表1に示した。男性 12 例(86%)、sequential therapy 導入のための IFN 開始時年齢 43.5 歳(34 歳~60 歳)、使用していた核酸アナログは lamivudine (LMV) 10 例、entecavir (ETV) 4 例、投与期間は 77.5 か月(20~123)、genotype は B が 2 例で C が 12 例であった。治療終了後の drug free 期間は中

	核酸アナログ開始時	IFN開始時
年齢(歳)	36.5 (25-57)	
性別	男:女 12(85.7%):2(14.3%)	34(85.7%):6(14.3%)
AST (IU/L)	97.5 (29-1356)	19.5 (15-26)
ALT (IU/L)	192 (32-2412)	16.5 (12-26)
HBc抗原陽性	3例(21.4%)	0例(0%)
HBV DNA (log copy/ml)	7.4 (3.0-8.1)	2.1> (検出せず-2.9)
HBV genotype	B; 2例(14.3%), C; 12例(85.7%)	
核酸アナログの種類	Lamivudine: 10例	Entecavir: 4例

表1. IFN sequential療法 14症例の背景

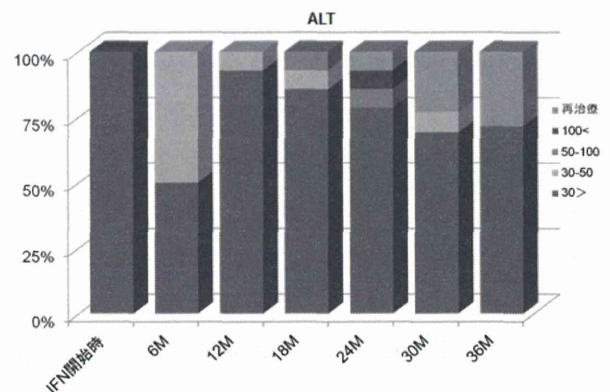
央値 54 か月(48~60)である。経過中の ALT は治療終了後に一過性に上昇する症例も認められるもののその後は沈静化するケースがほとんどであったが、その後の再燃で再治療を導入した症例が 4 例認められた。図1に今回の 14 症例の経過を示した。10 例に drug free を達成しこのうち 2 例は HBs 抗原の消失まで得ることができた。再燃例、再治療例は 4 例存在したが、このうち 3 例は当初の目標である 2 年以上の drug free

図1. IFN sequential療法 14症例の経過



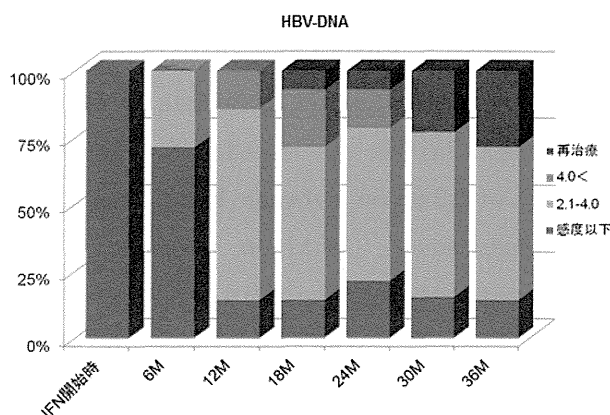
を達成している。単純中止例で当院が報告してきた再燃率 68%に比べ本治療法の再燃率が 28%と有意に低いことが示されている。経過中の HBV-DNA と ALT の正常化率と陰性化率を図 2, 3 に示した。図 2 に示すように ALT は IFN 開始後 12 か月目をピークにやや正常化率は低下するものの再治療に至らなかった症例では約 3 年後には 100%安定という数字であった。一方 DNA は

図2. IFN sequential療法中のALTの安定化率



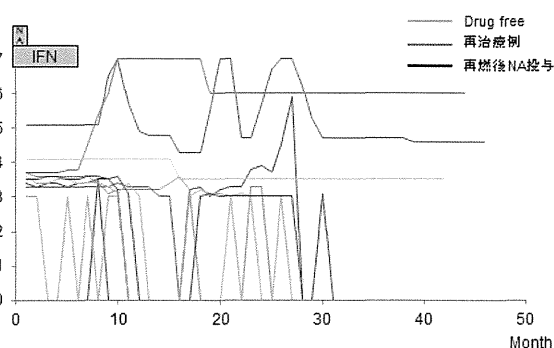
感度以下を維持できている症例は少なく治療域には至らないものの 2.1 から 4.0 の範囲内で変動している症例が 50%近く認められている。再治療となった 4 例の要因を解析するため経過中の HBcAg の経過を示したのが図 4 である。IFN 終了直後は不安定であるが再治療に至らなかった症例は 1 例を除きすべて 3 以下まで低下し安定している。一方再治療を余儀なくされた 4 症

図3. IFN sequential 療法中のHBV-DNAの安定化率



例はいずれも HBcrAg が高いままで再治療を導入され2例は依然として高値を維持している。これをまとめると経過中HBcrAgが3.6以下の症例からは1例の再燃があり、4年以上経過後に再治療となった。残りの再治療となった3例はHBcrAgが5.9が1例と6.8$$が2例であった。また、今回図表としては示さないがTNF- α の推移をみると再治療となった症例はIFN終了時よりTNF- α の上昇が認められており宿主の免疫賦活が生じていることが分かる。核酸アナログやIFNによる抗ウイルス療法が途切れた途端に宿主の免疫応答にswitchが入り、HBVに対する攻撃が始まっている可能性が示唆される結果である。

図4. IFN sequential 療法中のHBcrAgの推移



また今年度は2例目のHBs抗原消失例が認められており、sequential療法開始から約5年後の経過でHBs抗原が消失しており、HLADPA1とHLADPB1はともにGAで消失に関わる要因をもっていたといえる。

D. 考察

核酸アナログ治療が一般的となり10年以上が経過し本邦でのB型肝炎治療は大きく変化してきた。第一世代のLMVは確かに画期的な治療薬であったが、耐性ウイルスの出現率が高く現在では第一選択の座をETVにゆずり、実臨床ではあまり処方されなくなっているのが現状である。我々は、かつてLMV投与において経年的に肝生検を行いその組織学的改善度につき報告してきた。その中でも述べたように、抗ウイルス剤投与により肝炎の鎮静化を維持することができれば、肝臓の線維化についても改善が認められることを示した。

また耐性ウイルスについての問題であるが、長期化する核酸アナログ投与においては特に第一世代のLMVではその頻度は高く年とともに増加している。このような耐性ウイルスの出現を来さないためにも核酸アナログを中止する方法が期待される場所である。また、現在の第一選択であるETVも耐性ウイルスの出現率こそ低く抑えられてはいるが、HBs抗原の陰性化率は低く、今後さらに治療が長期化していくことが懸念される。長期化すれば耐性ウイルスの問題だけではなく腎障害などの副反応も必ずや増えていくと考えられ、そのためにも本薬剤を中止する基準は是非とも必要と考える。これまでに我々は、過去に中止した症例の予後の検討を行い報告してきた。その結果、HBV-DNAの陰性化が得られても核酸アナログ中止により肝炎が再燃し再投与を行わざるを得ない症例が多く存在することが明らかとなった。そのため積極的な試みとして当科では、sequential therapyを開

始しているが、治療終了後5年の経過では抗ウイルス効果の持続は十分とはいえないもののALT正常化率は高く、特にIFN開始時のHBcrAgが低値であり genotypeB以外の症例においては良好な結果が得られ、有用な治療法であることが示された。特に核酸アナログ長期投与症例においては良好な結果が得られ、さらにはHBs抗原の陰性化にも結び付けられる可能性があることを今年度は示すことができた。本治療法を背景因子を検討することでより有効に drug free を獲得し、またウイルス排除にまで目的を広げることができればさらに有用な方法であると考えられる。

以上のような観点から当科で取り組んでいる drug free を目指した積極的な試みである sequential therapy の成績を検討してきた。療終了後4年の経過で、症例数が少ないもののサイトカインやHBs抗原も一つの指標になることが示され、アナログ投与長期の症例、IFN開始時のHBcrAgが低値の症例において良好な結果が得られ、有用な治療法であることが示された。さらには宿主の遺伝子要因を解析することや経過中のTNF- α を調べることでより有効な選択基準の策定と治療法を模索していく予定である。

E. 結論

当科で取り組んでいる drug free を目指した積極的な試みである sequential therapy の長期成績をまとめると、治療終了後5年の経過から再燃に寄与する要因、また、HBs抗原陰性化に寄与する要因が明らかとなってきた。再燃、再治療の4例とHBs抗原消失2例を比較検討し、より有効な選択基準の策定と治療法を模索していく予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Akuta N, Suzuki F, Kobayashi M, Hara T, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kumada H. Correlation between hepatitis B virus surface antigen level and alpha-fetoprotein in patients free of hepatocellular carcinoma or severe hepatitis. J Med Virol. 2014;86(1):131-8.

2) 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. Clearance of hepatitis B surface antigen during long-term nucleot(s)ide analog treatment in chronic hepatitis B: results from a nine-year longitudinal study. J Gastroenterol. 2013 ;48(8):930-41.

3) 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 Jul;58(1):98-107.

2. 学会発表

1) パネルディスカッション6: ウイルス性肝疾患治療ガイドラインの妥当性
第96会日本消化器病学会総会 新潟
2010.4.23

2) B型慢性肝疾患に対する核酸アナログ治

療中止の検討 第 46 回日本肝臓学会総会
山形 2010. 5. 27

- 3) 核酸アナログ治療中止を目指した sequential therapy の有用性 第 47 回日本肝臓学会総会 東京 2011. 6. 2
- 4) 核酸アナログ治療における drug free 獲得因子の検討 第 48 回日本肝臓学会総会 金沢 2012. 6. 8

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

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

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

研究分担者 八橋 弘 国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター長

研究協力者 長岡進矢 国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター室長

研究要旨：核酸アナログ製剤(NUC)を投与された B 型慢性肝疾患症例における発癌に寄与する治療前、治療中の因子の検討をおこなう。対象は当院にて NUC 導入後 1 年以上経過観察された HCC 合併のない 201 例。方法 1. NUC 投与前の肝発癌に寄与する因子の検討をおこなう。2. Kaplan-Meier 法にて累積肝発癌率を検討する。3. 治療開始後の因子を比較し肝発癌寄与因子の検討をおこなう。結果 1. NUC 投与前の肝発癌寄与因子は年齢 (HR : 3.72 , p=.009)、肝硬変合併(HR 3.22, p=0.03)であった。2. NUC 投与例における累積肝発癌率は 5 年 : 7.7%、10 年 : 19.6%であった。3. NUC 治療中の肝発癌に寄与する因子は、年齢 (HR : 2.76, p=0.04)であり、24 週時点の AFP 値 \geq 5ng/ml、48 週時点での血小板数 $<$ 12 万/ μ l も発癌に寄与する傾向がみられた。

A. 研究目的

核酸アナログ製剤(NUC)を投与された B 型慢性肝疾患症例における発癌に寄与する治療前、治療中の因子の検討をおこなう。

B. 研究方法

対象は当院にて 1999~2012 年の間に NUC 導入後、1 年以上経過観察された HCC 合併のない、B 型慢性肝疾患症例 201 例。方法 1. NUC 投与例における肝発癌に寄与する因子(治療前)に関して、Cox 比例ハザードモデルを用い多変量解析をおこなった。2. Kaplan-Meier 法にて累積発癌率の検討をおこなった。3. NUC 開始後 24、48 週における HBV-DNA 量、Alb 値、ALT 値、血小板数、AFP 値を比較し治療後の発癌寄与因子の検討をおこなった。

(倫理面への配慮)

患者に対しては血液検体の保存、研究使用に関する説明をおこない、紙面にて同意を取得した。

C. 研究結果

対象の臨床背景を表に示す(表 1)。発癌例は 201 例中、24 例(11.9%)であった。NUC の内訳は LAM : 45 例、LAM+ADV : 39 例、ETV : 117 例であった。

表1. 臨床背景 (n=201)

	全体	非発癌例 (n=177)	発癌例 (n=24)	p値
初診時年齢: 中央値	50.0	48.0	54.0	<0.001
男性: n(%)	124 (62)	113 (63)	11 (46)	0.09
HBe抗原陽性: n(%)	120 (60)	106 (60)	14 (58)	0.88
肝硬変合併例: n(%)	77 (38)	58 (33)	19 (79)	<0.0001
T.Bil, mg/dL	0.9	0.9	0.9	0.46
Alb, g/dL	4.1	4.1	3.8	0.03
ALT値, IU/L	129	142	63	<0.001
血小板数, 万/ μ l	14.1	14.4	8.5	<0.01
AFP値, ng/ml	11	11	23	<0.01
HBsAg量, logIU/mL	3.5	3.5	3.5	0.94
HBV-DNA量, logcopies/mL	7.2	7.3	6.6	0.02
観察期間, 年	6.4	6.6	4.8	0.05

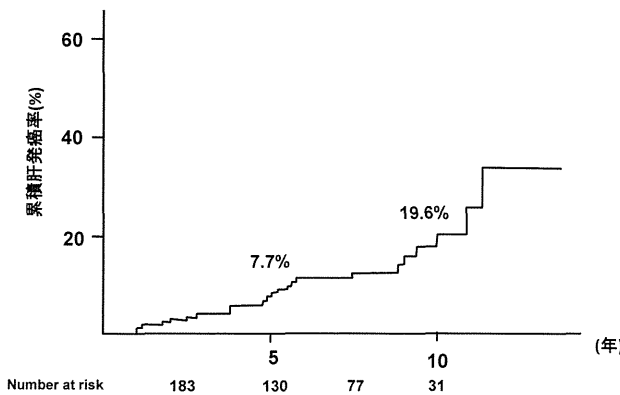
1. NUC 投与例における肝発癌に寄与する治療前因子は単変量解析では年齢、肝硬変合併、ALT 高値であり、多変量解析では年齢、肝硬変合併であった(表 2)。

表2. NUC投与例における肝発癌に寄与する因子の検討 (n=201)

	単変量解析			多変量解析		
	p値	HR	95%CI	p値	HR	95%CI
年齢, ≥40歳	.001	5.09	2.01-12.9	.009	3.72	1.39-9.92
男性	0.05					
HBe抗原陽性	0.34					
肝硬変あり	<.0001	6.13	2.29-16.4	0.03	3.22	1.13-9.12
T.Bil, ≥0.8mg/dl	0.83					
Alb, <4.1 g/dL	0.60					
ALT値, ≥86 IU/L	<0.01	0.29	0.13-0.67			
血小板数, <14.8万/μL	0.10					
AFP値, ≥7ng/ml	0.22					
HBsAg量, ≥3.5 logIU/mL	0.25					
HBV-DNA量, ≥7.1 LC/mL	0.94					

2. NUC 投与例における累積肝発癌率は 5 年 : 7.7%、10 年 : 19.6%であった(図)。

図 NUC投与例の累積肝発癌率 (n=201)



3. NUC 開始後 24 週における肝発癌に寄与する因子は単変量解析では年齢、肝硬変、Alb 低値、血小板低値、AFP 高値であり、多変量解析では年齢のみが有意な因子であった(表 3)。48 週時点の因子は単変量解析では年齢、肝硬変、HBV-DNA、Alb、血小板、AFP であり、多変量解析では年齢のみが有意な因子であった(表 4)。

表3. NUC開始後24週における肝発癌に寄与する因子の検討 (n=201)

	単変量解析			多変量解析		
	p値	HR	95%CI	p値	HR	95%CI
年齢, ≥53歳	.001	5.09	2.01-12.9	0.04	2.71	1.03-7.11
男性	0.05					
肝硬変あり	<.0001	6.13	2.29-16.2			
HBV-DNA量, ≥2.5 LC/mL	0.83					
Alb, <4.3g/dL	.002	4.07	1.68-9.84			
ALT値, ≥28 IU/L	0.47					
血小板数, <12.7万/μL	.003	3.83	1.58-9.25			
AFP値, ≥5 ng/ml	.001	5.08	2.00-12.9	0.06	2.60	0.96-7.05

表4. NUC開始後48週における肝発癌に寄与する因子の検討 (n=201)

	単変量解析			多変量解析		
	p値	HR	95%CI	p値	HR	95%CI
年齢, ≥53歳	.001	5.09	2.01-12.9	0.03	3.00	1.14-7.93
男性	0.05					
肝硬変あり	<.0001	6.13	2.29-16.2			
HBV-DNA量, ≥2.5 LC/mL	0.02	0.30	0.11-0.82			
Alb, <4.4g/dL	.002	3.73	1.59-8.74			
ALT値, ≥24 IU/L	0.77					
血小板数, <12.0万/μL	<.001	6.79	2.69-17.1	0.08	2.79	0.87-9.01
AFP値, ≥4 ng/ml	0.03	3.21	1.09-9.45			

D. 考察

NUC 投与により B 型慢性肝疾患の予備能、予後は明らかに改善された。しかし、肝発癌の抑止に関しては未だ議論されている。今回の検討では、治療前、治療中ともに年齢、肝硬変合併が多変量解析で有意な因子として抽出され、AFP、血小板数などの肝線維化に関係した因子も有意な傾向がみられた。HBV-DNA 量、HBsAg 量といったウイルス因子は NUC 治療例における発癌寄与因子としては抽出されなかった。サンプルサイズの影響もあるが、年齢、肝線維化が NUC 治療例の発癌にはより強く影響していると考えられた。

E. 結論

1. NUC 開始前の肝発癌に寄与する因子は、年齢 (HR : 3.72 , p=.009)、肝硬変合併 (HR 3.22, p=0.03)であった。
2. NUC 投与例における累積肝発癌率は 5 年 : 7.7%、10 年 : 19.6%であった。
3. NUC 治療中の肝発癌に寄与する因子は、年齢 (HR : 2.76, p=0.04)であり、24 週時点の AFP 値 $\geq 5\text{ng/ml}$ 、48 週時点での血小板数 $< 12\text{万}/\mu\text{l}$ も傾向がみられた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Bae SK, Yatsushashi H, Takahara I, Tamada Y, Hashimoto S, Motoyoshi Y, Ozawa E, Nagaoka S, Yanagi K, Abiru S, Komori A, Ishibashi H. Sequential occurrence of acute hepatitis B among members of a high school Sumo wrestling club. Hepatol Res. 2014 Oct;44(10):E267-72.

2. 学会発表

なし。

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

なし。

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 型慢性肝炎治療における核酸アナログ中止時の
PEG-IFN α 2a 投与による drug free と HBs 抗原量の検討

研究分担者 西口修平 兵庫医科大学 内科学 肝胆膵科 教授
研究協力者 齋藤正紀 兵庫医科大学 内科学 肝胆膵科 准教授

研究要旨：【目的】B 型慢性肝炎の治療は核酸アナログ製剤による HBV DNA の持続的低値と肝機能の安定化であったが、HBs 抗原定量と HB コア関連抗原測定法の進歩により核酸アナログ製剤の中止と HBs 抗原の陰性化を目指す治療指針へと転換した。厚生労働省班研究、田中班により核酸アナログ製剤の中止基準が示されたが、中止基準を満たす症例は一部に限られており、HBs 抗原の陰性化につながる治療は未だ確立されていない。田中班の多施設共同研究として Drug free を目指した核酸アナログ製剤中止時の PEG-IFN α 2a 療法の前向き研究が企画、実施されているが、今回、当施設登録症例においてその有用性と HBs 抗原定量の相関を検討した。【方法】当施設の核酸アナログ長期投与患者中、同意が得られた 54 症例に対して核酸アナログ製剤を中止し PEG-IFN α 2a 180 μ g 週 1 回投与に切り替えた。主要評価項目は治療終了後の臨床的安定化 (Drug free) で、副次評価項目は HBs 抗原定量と HB コア関連抗原量の推移、および Drug free との相関性の検討である。【成績】登録時の背景は、年齢 46.5 歳 (26-74)、核酸アナログ投与期間 4.85 年 (1.13-11.26)、HBs 抗原 1527.6 IU/ml (40.1-22031.0)、HB コア関連抗原 4.8 logIU/ml (3.0-6.8) であった。登録時の drug free 予測達成率は 22.6% であったが、PEG-IFN α 2a 治療終了 48W 時点の drug free 維持率は 53.8% で大きく向上した。また、HBs 抗原量も PEG-IFN α 2a 治療により、年間平均 -0.577 log IU/ml と著明な低下を認めた。しかし単変量解析では、drug free に強く相関したのは HBe 抗原であり、HBs 抗原の低下は有意差を認めなかった。HBs 抗原の推移を各関連因子で検討すると、HBs 抗原が著明に低下した症例では、PEG-IFN α 2a 治療終了時点での HBs 抗原が陰性化するか、十分に低下していれば drug free を達成するが、不十分であれば再燃を起こし核酸アナログの再投与が必要となっていた。しかし、再燃した肝炎に対する核酸アナログの再投与は PEG-IFN α 2a 治療による HBcr 抗原や HBs 抗原の低下を維持させた。一方で PEG-IFN α 2a で HBs 抗原の低下を認めない症例は肝炎の再燃も認めず、drug free を維持した。【考案】長期核酸アナログ投与の中止時に PEG-IFN α 2a の併用療法は、drug free 達成率向上だけでなく、著明な HBs 抗原量の低下を認め、その有用性が示唆された。また、PEG-IFN α 2a 治療終了後に肝炎の再燃をおこしても核酸アナログ製剤再投与により HBs 抗原の低下は維持され、HBs 抗原の陰性化を目指す手段となる可能性が考えられた。

A. 研究目的

B 型慢性肝炎に対する抗ウイルス治療の目的は、B 型肝炎ウイルス (HBV DNA) の持続的抑制

により肝炎の鎮静化を図り、肝不全や肝発癌を予防することにある。抗ウイルス薬として、わが国ではインターフェロンと核酸アナログ製剤

(ラミブジン、アデホビル、エンテカビル、テノホビル) が認可されている。核酸アナログ製剤は投与期間中、多くで HBV DNA の低下と ALT 値の正常化をもたらすが、長期投与により薬剤耐性変異が出現し、投与を中止すると肝炎が再燃する。一方、インターフェロンは抗ウイルス作用以外に免疫調整作用を併せ持ち、効果が得られた場合は投与終了後もその効果が持続して drug free となるが、その有効率は低い。そのため、現在は核酸アナログ製剤による治療が中心で、インターフェロン治療は 35 歳未満の限定された若年者に使用されるにとどまっている。近年、HBs 抗原定量と HB コア関連抗原の測定法の進歩により、新たな治療評価指標が出現し、B 型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法は核酸アナログ製剤の中止と HBs 抗原の陰性化を目指す治療指針へと変化した。そして、厚生労働省田中班の班研究により核酸アナログ製剤の中止基準が示された。核酸アナログ製剤投与開始後 2 年以上経過し、血中 HBeAg 陰性かつ血中 HBV DNA 量が陰性 (3.0 log copies/ml 未満) であることを中止の必要条件として、HBs 抗原定量と HBeAg 抗原のスコアリングにより、合計スコアから 3 群に分類した。

I 群 (スコア 0) : 中止成功率は 90% で中止可能群。

II 群 (スコア 1 or 2) : 中止成功率は約 50% で中止考慮群。

III 群 (スコア 3 or 4) : 中止成功率は約 10% で治療の継続推奨群。
である。

しかし、当施設の 6 ヶ月以上の核酸アナログ製剤治療を行った B 型慢性肝炎患者 274 名を対象とした検討で、HBs 抗原定量と HB コア関連抗原は核酸アナログ投与期間中、ともに低下傾向を示したが非常に緩やかであり、中止基準の I

群に至る症例は 10% 未満と少数で、II 群を含めても約 50% 程度であった。また、HBs 抗原は長期の自然経過において年率 3% 程度で陰性化することが報告されているが、HBs 抗原の陰性化につながる積極的な治療は未だ確立されていない。

田中班の多施設共同研究として、B 型慢性肝炎の Drug free を目指した核酸アナログ製剤中止時に、PEG-IFN α 2a 療法を行うことの有効性と安全性について前向き研究 (RESET STUDY) が企画された。今回、2 年以上の核酸アナログ治療から PEG-IFN α 2a 療法への切り替え群 (A 群) に関して、当施設登録症例について PEG-IFN α 2a 療法の有用性を検討した。

B. 研究方法

B 型慢性活動性肝炎の核酸アナログ長期治療症例で、同薬の中止を考慮している患者のうち、以下の基準を満たし、かつ除外基準に該当しないものを対象として、核酸アナログ中止条件の低リスク群、中リスク群、高リスク群を評価した上でエントリーを行う。

1. 対象 適格基準

- 1) 核酸アナログ薬投与開始後 2 年以上経過している。
- 2) 血中 HBe 抗原陰性かつ血中 HBV DNA 量が 3.0 log copies/ml 未満 (リアルタイム PCR 法で HBV DNA 陰性が望ましい) である。
- 3) 肝線維化が軽度で肝予備能が良好であり、肝炎が再燃した場合でも重症化しにくい症例である。(F2 まで)
- 4) 中止による肝炎再燃の危険性を患者またはその家族が十分理解しており、さらに、中止後の経過観察が可能である。
- 5) 本試験の参加にあたり、十分な説明を受けた後、十分な理解の上、文書による患者本人の自由意思による同意が得られた患者

である。

核酸アナログの中止条件

核酸アナログ中止 4 週間前に測定した HBs 抗原量と HBcr 抗原量をスコア化し、合計スコアが 0 点を低リスク群、1~2 点を中リスク群、3~4 点を高リスク群として分類する。

除外基準

- ① 重篤な肝障害（総ビリルビン \geq 2.0mg/dL、プロトロンビン時間 $<$ 60%、アルブミン $<$ 3.6g/dLのうち、2項目以上に抵触する）患者
- ② 自己免疫性肝炎、アルコール性肝炎等その他の慢性肝疾患患者、肝硬変または肝不全を伴う患者
- ③ 重篤な合併症を有する患者、特に骨髄機能、腎機能、心機能、呼吸機能が十分に保たれていない患者
- ④ 妊娠している可能性のある女性、妊婦、授乳婦。
- ⑤ 間質性肺炎の既往歴のある患者
- ⑥ ペグインターフェロン α -2a または他のインターフェロン製剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- ⑦ 重度のうつ病、自殺念慮または自殺企図等の重度の精神病状態にある患者又はその既往歴のある患者
- ⑧ その他、試験担当医師が本試験への参加が不適当と判断した患者

2. 研究デザイン

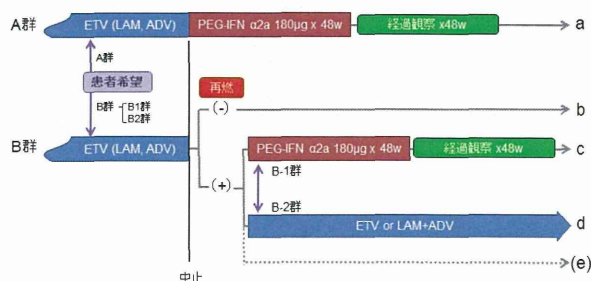


図1 研究デザイン (RESET STUDY: 田中班)

田中班の多施設共同研究では、A群とB群が存在するが、本報告はA群のみを対象としている。同意が得られた核酸アナログ長期投与患者に対して、核酸アナログ製剤を中止し PEG-IFN α 2a 180 μ g 週 1 回投与に切り替え、48 週間の治療終了後、drug free として経過観察を行う。期間中 HBV DNA 量が 5.8 log copies/ml 以上もしくは ALT が 80 IU/L 以上に上昇する場合は再燃と定義し、持続する場合は核酸アナログによる治療を再開した (図1)。

3. 評価項目と研究期間

主要評価項目：治療終了後の臨床的安定化率 (Drug free)

- i 著効：一過性の HBV DNA や ALT 値の上昇にかかわらず、治療終了後 24 週または 48 週で、HBV DNA $<$ 4.0log copies/ml かつ ALT $<$ 30 IU/L となり臨床的に安定化する症例
- ii 有効：一過性の HBV DNA や ALT 値の上昇にかかわらず、治療終了後 48 週で核酸アナログ薬の再投与を必要としない症例。

副次的評価項目：臨床的安定化と関連する因子

- i HBs 抗原量
- ii HBcr 抗原量
- iii HBe 抗原/HBe 抗体
- iv HBV genotype
- v PC/CP 変異
- vi IL-28B SNP
- vii IP10
- viii 臨床的背景因子、その他

研究予定期間

症例集積期間：2012年3月~2015年4月

症例追跡期間：2012年3月~2016年11月

(倫理面への配慮)

本試験は GCP を準用するものとする。また、

ヘルシンキ宣言（2000年改定）を遵守して実施する。疾患の特殊性と将来の探索的研究を踏まえて連結可能匿名化・データ分割管理とし、個人同定情報（対応表）は各共同研究施設の研究分担者が保管する。

本研究の遂行にあたっては、兵庫医科大学倫理審査委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

平成27年11月31日時点での田中班の多施設共同研究(RESET STUDY)の登録症例は156症例、当院の登録症例はA群55症例、B群7症例の計62症例である。今回は、drop outした1症例を除くA群登録54症例を対象として、核酸アナログ中止時のPEG-IFN α 2a投与の有効性、さらにdrug freeとPEG-IFN α 2aによるHBs抗原の変動率との相関性について検討した。

登録時の背景は、年齢46.5歳（中央値；最大-最小26-74）、性別（M/F）36/18、核酸アナログ投与期間4.85年（1.13-11.26）、HBe抗原（陽性/陰性）20/34、遺伝子型（A/B/C）4/1/49、病理組織像（F0/F1/F2/F3）1/25/18/8、HBV DNA（陰性/<2.1/>=2.1）27/17/10、HBs抗原1527.6 IU/ml（40.1-22031.0）、HBコア関連抗原4.8 log IU/ml（3.0-6.8）であった。中止基準による再燃リスク評価（低リスク/中リスク/高リスク）は、0/17/37症例と低リスク患者は存在せず、中止基準を満たさない症例が多く、このまま核酸アナログ製剤を中止した場合に予測されるdrug free達成率は22.6%と非常に低い対象群である（表1）。

	実数・中央値(最小-最大)
年齢	46.5(26-74)
性別(M/F)	36/18
NA投与期間(Y)	4.85(1.13-11.3)
Genotype(A/B/C)	4/1/49
HBeAg(+/-)	20/34
組織(F0/F1/F2/F3)	1/25/18/8
HBV DNA(ゲノムコピー数/<2.1/>=2.1)	27/17/10(2.1-5.8)
HBsAg(IU/ml)	1527.6(40.1-22031.0)
Score(0/1/2)	4/12/38
HBcrAg(logIU/ml)	4.8(<3.0->=6.8)
Score(0/1/2)	2/15/37
リスク(低/中/高)	0/17/37

表1 登録時の中止基準による対象者背景(n=54)

登録54症例中、PEG-IFN α 2a投与中が2症例、48週投与終了が52症例である。この52症例は、3ヶ月から24ヶ月間の経過を観察することができた。drug freeはPEG-IFN α 2a治療終了後の臨床的安定化であり、24Wもしくは48Wでの著効基準、有効基準を満たした症例であるが、今回は3ヶ月毎に評価を行った。また、経過観察期間中に核酸アナログ製剤が再投与された症例は22症例であった。

PEG-IFN α 2a投与終了後、多くの症例で3ヶ月から6ヶ月にかけてHBV DNAやALTの上昇を認めた。その後、一過性に収束してくる群と収束しない群に分かれ、再燃基準を持続して超えた症例では核酸アナログ製剤の再投与が行われた。PEG-IFN α 2a療法によるdrug free達成率を3ヶ月毎に示すと、3ヶ月目50/52(96.2%)、6ヶ月目42/50(84.0%)、12ヶ月目21/39(53.8%)、18ヶ月目12/25(48.0%)、24ヶ月目4/10(40.0%)であった。drug free達成率は12ヶ月目までは徐々に低下してくるが、それ以降はほぼ50%前後で維持していた。これらは登録時点での中止達成予測率22.6%を大きく上回っており、長期投与の核酸アナログ製剤中止時におけるPEG-IFN α 2a治療の有用性が示された(図2)。

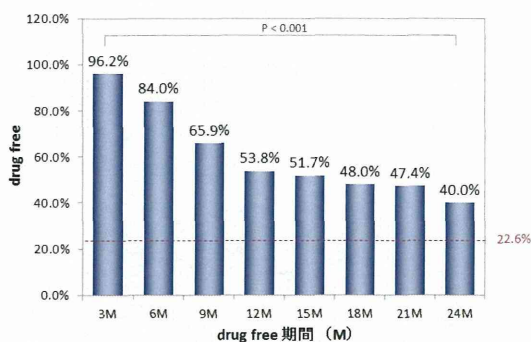


図2A PEG-IFN α 2a併用によるdrug free達成率 (drug free: 核酸アナログ非再開率)

また当施設では、本研究においてPEG-IFN α 2a治療により、著明なHBs抗原の低下を認めることを明らかにしてきた。今回の集計結果でも、HBcr抗原の変動は核酸アナログ製剤投与期間中とPEG-IFN α 2a治療期間中で有意差はなく、 $-0.3 \log \text{IU}/\text{年}$ 前後の低下率であったが、HBs抗原は核酸アナログ投与期間とPEG-IFN α 2a治療期間で明らかな有意差を認め、 $-0.577 \log \text{IU}/\text{年}$ の低下率を認めた(図3)。そして、今回の52症例中におけるPEG-IFN α 2a治療によるHBs抗原の陰性化は、治療中に2症例、治療終了後に1症例の計3症例で認め、5.8%の陰性化率であった。このようにPEG-IFN α 2a治療はHBs抗原を低下させる非常に有効な手段となることが示唆された。

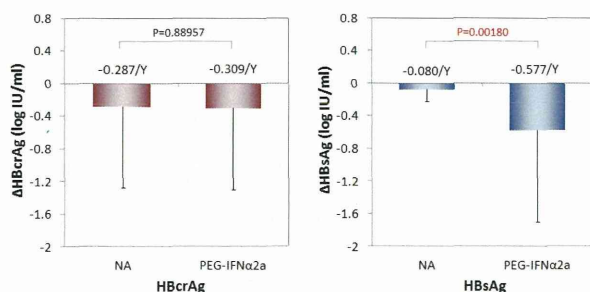


図2B HBcr抗原とHBs抗原の年間変動率

次にdrug free達成にどのような因子が関与しているのか検討を行った。Drug freeを維持している26症例と核酸アナログ製剤を再投与

した20症例に群別し、各種関連因子を単変量解析した。有意差を認めたのは、登録時のHBe抗原 ($p=0.00029$)、HBV DNA ($p=0.00206$)、HBcr抗原 ($p=0.03587$)、HBcr抗原の変動率

($p=0.03230$)、そしてPEG-IFN α 2a開始後のIP10 ($p=0.03587$)の5因子であった(表2A)。この中で最も相関性が高いのはHBe抗原であり、登録時のHBe抗原陽性症例でdrug freeを維持しているのはHBe抗原がセロコンバージョンした3症例のみであった。そこで、登録時のHBe抗原陰性の29症例で再度単変量解析を行うと、有意差を認めたのは、PEG-IFN α 2a治療開始後のIP10 ($p=0.02909$)のみとなった(表2B)。しかし、いずれの検討においても、HBs抗原量やHBs抗原量の変動率は有意差を認めず、drug freeには関連しないという結果となった。

	Drug free (+) (n=26)	Drug free (-) (n=20)	p
Gender (M/F)	16/10	15/5	$p=0.34530$
Age	44.4 ± 11.0	47.6 ± 12.0	$p=0.35182$
Genotype (A/B/C)	3/1/22	1/0/19	$p=0.32253$
F (F0/F1/F2/F3)	1/11/9/5	0/14/5/1	$p=0.19594$
NA投与期間 (year)	4.62 ± 2.78	5.66 ± 3.41	$p=0.26018$
IL28B (TT/non-TT)	22/4	16/4	$p=0.55120$
HBeAg (登録時) (-/+)	22/4	7/13	$p=0.00029$
ALT (Peg-IFN 48W 終了時)	42.9 ± 52.0	58.7 ± 78.6	$p=0.427334$
HBV DNA (Peg-IFN 48W 終了時)	2.08 ± 1.59	4.49 ± 2.90	$p=0.002062$
HBcrAg (Peg-IFN 48W 終了時)	4.02 ± 1.19	5.09 ± 1.87	$p=0.035879$
HBsAg (Peg-IFN 48W 終了時)	2.60 ± 1.46	2.75 ± 1.46	$p=0.758663$
中止基準 (登録時) (L/M/H)	0/6/20	0/4/16	$p=0.706784$
中止基準 (Peg-IFN 48W 終了時)	1/11/14	0/9/11	$p=0.377273$
Δ HBcrAg (Peg-IFN 48W)	-0.336 ± 0.606	0.076 ± 0.527	$p=0.032302$
Δ HBsAg (Peg-IFN 48W)	-0.682 ± 0.978	-0.388 ± 1.169	$p=0.398575$
IP10 (登録時)	159.3 ± 66.8	197.8 ± 79.1	$p=0.091021$
IP10 (Peg-IFN 48W 終了時)	271.6 ± 101.8	365.1 ± 138.6	$p=0.035879$

表2A Drug free関連因子の検討(単変量解析)

	Drug free (+) (n=22)	Drug free (-) (n=7)	p
Gender (M/F)	8/14	2/7	$p=0.71764$
Age	45.1 ± 11.1	51.0 ± 11.3	$p=0.23370$
Genotype (A/B/C)	3/1/22	1/0/19	$p=0.32253$
F (F0/F1/F2/F3)	1/9/8/4	0/4/1/0	$p=0.19594$
NA投与期間 (year)	4.96 ± 2.86	6.06 ± 3.52	$p=0.41250$
IL28B (TT/non-TT)	15/4	4/1	$p=0.96106$
ALT (Peg-IFN 48W 終了時)	45.7 ± 62.1	79.3 ± 124.9	$p=0.386257$
HBV DNA (Peg-IFN 48W 終了時)	1.78 ± 1.56	2.26 ± 1.34	$p=0.511025$
HBcrAg (Peg-IFN 48W 終了時)	3.85 ± 1.23	3.20 ± 1.65	$p=0.313352$
HBsAg (Peg-IFN 48W 終了時)	2.38 ± 1.50	2.57 ± 1.22	$p=0.783250$
中止基準 (登録時) (L/M/H)	0/6/16	0/4/3	$p=0.164086$
中止基準 (Peg-IFN 48W 終了時)	1/11/10	0/5/2	$p=0.667624$
Δ HBcrAg (Peg-IFN 48W)	-0.306 ± 0.615	-0.133 ± 0.121	$p=0.509235$
Δ HBsAg (Peg-IFN 48W)	-0.775 ± 1.047	-0.346 ± 0.348	$p=0.341628$
IP10 (登録時)	163.0 ± 68.3	221.7 ± 93.4	$p=0.098854$
IP10 (Peg-IFN 48W 終了時)	280.7 ± 101.5	420.7 ± 123.9	$p=0.029096$

表2B Drug free関連因子の検討(HBe抗原陰性症例)

そこで HBs 抗原量の推移を、いくつかの関連因子別に検討した。drug free 維持別に HBs 抗原の推移を見ると、drug free 維持群と核酸アナログ再投与群どちらも HBs 抗原が低下している症例が数多く存在し (図 3A)、核酸アナログ製剤の再投与を必要とする多くの症例で HBs 抗原が低下していることは、PEG-IFN α 2a 治療に対して反応性が高い症例で肝炎の再燃が起きていることが示唆された。次いで、登録時の HBe 抗原別の HBs 抗原の推移でも、HBe 抗原の陽性、陰性関係なく両群で HBs 抗原が低下する症例が存在した。HBe 抗原陽性群で、↓で示すセロコンバージョン症例では drug free を維持している (図 3B)。登録時の HBs 抗原量別の推移では、HBs 抗原が著明に低下するのは、登録時の HBs 抗原量が 8,000 IU/ml 以下であった。登録時の HBs 抗原量と HBs 抗原量の変動率の間には相関は認めなかったが、HBs 抗原の消失を認めたのは登録時の HBs 抗原量が低い症例であった。一方、登録時の HBs 抗原量が 8,000 IU/ml 以上の症例では PEG-IFN α 2a 治療に対して反応が悪く、HBs 抗原量の変動は少なく、8,000 IU/ml 以下でも変動しない症例が存在した。(図 3C)。

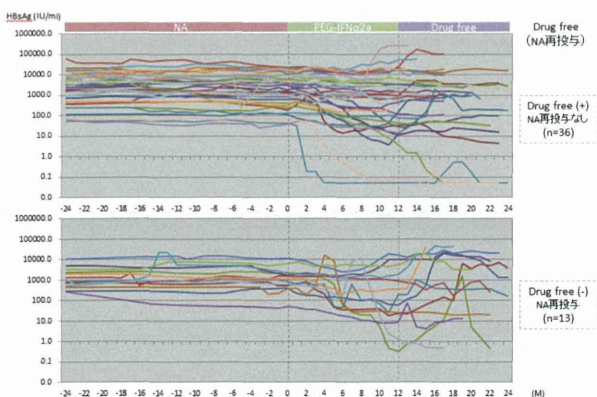


図3A Drug free (NA再開)別のHBs抗原の推移

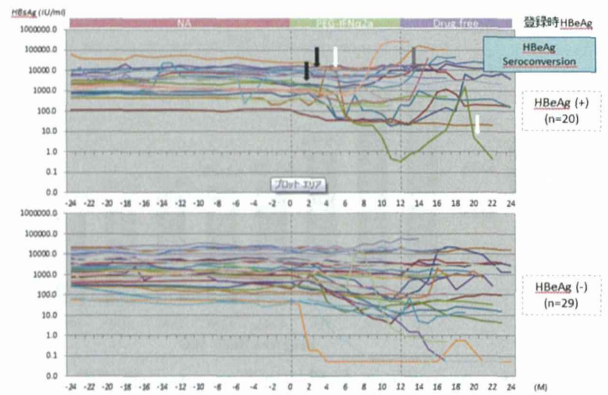


図3B 登録時のHBeAg (+/-)別のHBs抗原の推移

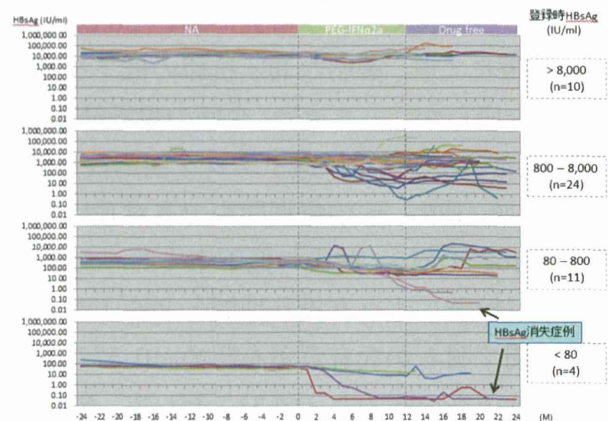


図3C 登録時のHBs抗原値別のHBs抗原の推移

さらに、肝炎が再燃し核酸アナログ製剤が再投与された 22 症例の経過を検討した。再投与された核酸アナログは、多くの症例で中止時と同じものが投与されているが、一部でエンテカビルがテノホビルに、エンテカビル+アデホビルはエンテカビル+テノホビルに変更された。この 22 症例の PEG-IFN α 2a 治療開始前の HBcr 抗原、HBs 抗原の変動率は、図 2B で示す全対象症例と同様に低いが、再投与後の変動率は -1.4 log IU/年以上と著明に低下した (図 4A)。さらに個々の症例の分布を検討すると、核酸アナログ製剤再投与によって PEG-IFN α 2a 治療終了時よりさらに低下した症例が、HBcr 抗原で 10/22 症例 (45.0%)、HBs 抗原で 13/22 症例 (59.1%) 存在した (図 4B)。このように今回、肝炎の再燃により drug free を維持できなかった症例に

においても、核酸アナログ製剤再投与によって HBcr 抗原と HBs 抗原量は登録時より低下を認め、PEG-IFN α 2a の有効性が示唆された。

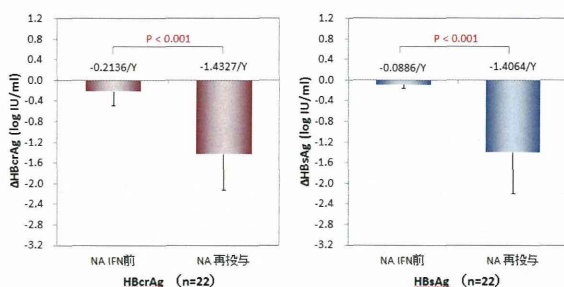


図4A PEG-IFN α 2a投与前後のNA投与時におけるHBcr抗原とHBs抗原の年間変動率

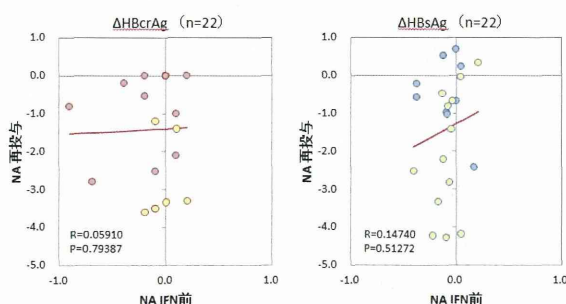


図4B PEG-IFN α 2a投与前後に核酸アナログ投与時の Δ HBcr抗原と Δ HBs抗原の分布

D. 考察

核酸アナログ製剤とインターフェロン治療の併用療法である Sequential 療法は今まで数多くの報告があるが、未だ明らかなエビデンスはなくコンセンサスが得られているとは言い難い。今回、田中班の多施設共同研究として行われている核アナログ治療と PEG-IFN α 2a の併用療法は、従来の Sequential 療法とは概念と評価方法が大きく異なり、新たな成果が期待される。従来の Sequential 療法の多くはインターフェロンの効果を高めることを目的とした核酸アナログ治療の併用であり、対象者はインターフェロンの効果が期待される若年者を中心として、インターフェロンや核酸アナログ製剤の種類や投

与期間、併用方法などが重要視されてきた。それに対して今回の研究は、長期間の核酸アナログ治療を行っている患者を対象として核酸アナログ製剤の中止、Drug free を目的としたインターフェロン治療の有用性の検討である。そのため対象者は、少なくとも2年以上の核酸アナログ治療者であり、若年者だけでなく、35歳以上も含まれる。主要評価項目はBRやVRではなく、臨床的安定化 (drug free) であり、副次項目として肝細胞内の cccDNA を反映する HB コア関連抗原や HBs 抗原定量による評価で、その減少や陰性化を目指す。さらに併用期間は、従来の報告で明らかなエビデンスが得られていないことから設定せず、切替えとした。これにより核酸アナログ治療中止時の HBV DNA や ALT 上昇に伴う肝炎再燃とインターフェロンの免疫賦活効果の相乗効果が期待される。このように本研究は従来とは異なる観点から企画されている。

今回の対象群は年齢が 46.5 歳と従来の Sequential 療法の報告より高く、核酸アナログ製剤の平均投与期間は 4.85 年、最長期間は 11 年と長期間投与が行われていた。多くの症例で ALT は 30 以下、HBV DNA は < 2.1 と肝機能は安定化していたが、HBsAg や HBcrAg は必ずしも低下していなかった。中止基準の低リスク群は存在せず、drug free 達成予測率も 22.6% と非常に低く、核酸アナログ製剤の中止困難症例群と考えられた。

PEG-IFN α 2a の 48 週投与終了後、多くの症例で、HBV DNA や ALT の上昇を認めるため、どの時期に drug free を評価するか非常に難しい。臨床的安定化として著効、有効基準を設定しているが、今回は3ヶ月毎の評価を行った。その結果、48W までは経過時間とともに drug free 維持率は低下してくるが、48W 以降で肝機能は安定化し維持率も安定化した。評価時期は、少なくとも 48W 必要であると考えられた。本研究における 48W 以降の drug free 維持率は 50% 前

後であり、登録時の予想達成率 22.6%を大きく上回り、PEG-IFN α 2a 治療の有用性が示された。HBV DNA や ALT は登録時より PEG-IFN α 2a 治療時点で高値を示す症例が多かったが、核酸アナログ製剤の中止基準スコアは向上していることから、PEG-IFN α 2a の効果で HB コア関連抗原や HBs 抗原定量が低下したことが drug free 達成に寄与していると考えられた。

HBs 抗原量の低下は自然経過や核酸アナログ製剤治療においては、 $-0.1 \log \text{ IU/年未満}$ と非常に緩徐であるが、本研究において PEG-IFN α 2a 治療により平均で $-0.6 \log \text{ IU/年}$ 低下し、最大で $-3.0 \log \text{ IU/年}$ 以上の低下を認める症例が存在することが明らかとなった。さらに HBs 抗原の陰性化を 3 症例、5.8%に認め、自然消失率は年率 3.0%程度といわれていることから、PEG-IFN α 2a 治療はそれを大きく向上させる有効な手段となると考えられた。HBcr 抗原の変動率は、核酸アナログ治療と PEG-IFN α 2a 治療で有意差を認めないが、PEG-IFN α 2a 治療により、HBe 抗原の陰性化を 5 症例認め、これらの症例では HBcr 抗原が $-1.0 \log \text{ IU/年}$ 以上低下し drug free を達成していた。

しかし、HBs 抗原の低下と Drug free の関連性の検討では、HBs 抗原量、HBs 抗原量の変動率、さらに中止基準も有意差を認めず drug free には寄与しないという結果となった。Drug free 達成に最も強く関連したのは HBe 抗原であり、有意差を認めた HBV DNA や HBcr 抗原、その変動率等は HBe 抗原陰性症例のみでは関連性が消失したことから、HBe 抗原に附随した反応であったと考えられる。drug free 達成が期待できるのは HBe 抗原陰性症例であるが、HBe 抗原陽性でも PEG-IFN α 2a 治療により HBe 抗原のセロコンバージョンをおこした症例では肝機能は安定化し drug free を維持している。今後、HBe 抗原のセロコンバージョンはどのような症例で起こりやすいのか検討することが必要である。ま

た、IFN 誘導蛋白である IP10 の変動率が有意差を認めたのは、PEG-IFN α 2a に対する反応性を示したものと考えられた。

このような結果に対して、HBs 抗原の推移を各関連因子で比較検討を試みた。その結果、HBs 抗原が著明に低下しても、Drug free が維持できるとは限らず、むしろ PEG-IFN α 2a 投与終了後に肝炎が再燃し、核酸アナログ製剤の再投与が必要とされた症例の多くは HBs 抗原が大きく低下した症例であった。(図 3A)。しかし、HBs 抗原の陰性化症例では肝炎の再燃は認めないことから、PEG-IFN α 2a 終了時に HBs 抗原量が陰性、もしくは十分に低下していることが drug free には必要であるかもしれない。その時の評価に中止基準は役立つかもしれない。

一方で、PEG-IFN α 2a 治療に対して反応性が乏しく、HBs 抗原がほとんど低下しなかった症例は、PEG-IFN α 2a 治療後も肝炎の再燃を起さず drug free を維持していた。このような症例では、長期の核酸アナログ投与により HBV に対する免疫能が低下し、非活動性キャリア化していると考えられ、PEG-IFN α 2a 治療を行わなくても drug free が達成できる可能性が示唆された。

また、PEG-IFN α 2a 治療後の肝炎再燃症例における核酸アナログ再投与時の HBcr 抗原と HBs 抗原量の変動率はどちらも大きく、PEG-IFN α 2a 治療終了時の値より低下した症例が存在した。このことから、PEG-IFN α 2a 治療による HBs 抗原量の低下は drug free を達成することはできなかったが、HBs 抗原の低下は維持され、HBs 抗原の陰性化を目指す観点から PEG-IFN α 2a 治療の有用性が示唆された。PEG-IFN α 2a 治療後の有効な核酸アナログ製剤の投与は、これを繰り返すことによって、drug free の達成と HBs 抗原の陰性化を目指す治療法となる可能性が考えられた。

E. 結論

今回の前向き研究において、長期核酸アナログ製剤投与の中止時に PEG-IFN α 2a 療法は非常に有効な手段となると考えられ、HBcr 抗原と HBs 抗原量による中止基準の有効性が示唆された。

また、PEG-IFN α 2a 療法と核酸アナログ製剤の併用は HBs 抗原陰性化を目指す治療においても有効となる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Aizawa N, Enomoto H, Takashima T, Sakai Y, Iwata K, Ikeda N, Tanaka H, Iwata Y, Saito M, Imanishi H, Iijima H, Nishiguchi S. Thrombocytopenia in pegylated interferon and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C. J Gastroenterol. 2014; 8: 1253-1263
- 2) Nishikawa H, Enomoto H, Saito M, Aizawa N, Tsuda Y, Higuchi K, Okazaki K, Seki T, SR Kim, Hongo Y, Jyomura H, Nishida N, Kudo M, Osaki Y Nishiguchi S. Treatment Response and Tolerability in Elderly Patients with Chronic Hepatitis C: Subgroup Analysis in ReGIT-J Study. J Virology & Antiviral Res. 2014; 3:
- 3) Aizawa N, Enomoto H, Takashima T, Sakai Y, Iwata K, Ikeda N, Tanaka H, Iwata Y, Saito M, Imanishi H, Iijima H, Nishiguchi S. Trombocytopenia in pegylated interferon and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C. J Gastroenterol 49: 1253-1263, 2014
- 4) Enomoto H, Aizawa N, Nakamura H, Sakai Y,

Iwata Y, Tanaka H, Ikeda N, Aoki T, Yuri Y, Yoh K, Hasahimoto K, Ishii A, Takashima T, Iwata K, Saito M, Imanishi H, Iijima H, Nishiguchi S. An Increased Ratio of Glycated Albumin to HbA1c Is Associated with the Degree of Liver Fibrosis in Hepatitis B Virus-Positive Patients. Gastroenterol Res Pract 2014: 351396, 2014

- 5) Iwata Y, Enomoto H, Sakai Y, Aizawa N, Tanaka H, Ikeda N, Takashima T, Ishii A, Hasegawa K, Yuri Y, Iwata K, Saito M, Imanishi H, Iijima H, Nishiguchi S. Elevation of the AST to ALT ratio in association with the severity of esophageal varices in patients with HCV-related compensated liver cirrhosis. Hepato gastroenterology 2013; 60: 149-152

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(※予定を含む)

1. 特許取得
特になし。
2. 実用新案登録
特になし。
3. その他
特になし。