

2014-3008A

厚生労働科学研究費補助金

肝炎等克服実用化研究事業

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26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 熊田 博光

平成27（2015）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、吹田医療福祉センター	総長
〃	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

1. B型慢性肝炎に対する Peg-IFN α 2a の長期治療成績に関する研究 35
岡上 武
2. テノホビル使用例での腎機能障害、低リン血症の頻度の検討に関する研究 43
中牟田 誠
3. 内服 2 剤治療での耐性ウイルスの変異の有無と治療効果に関する研究 50
鈴木 文孝

III. 分担研究報告

1. 核酸アナログ投与例の HBcrAg および HBsAg の長期経過に関する研究 53
松本 晶博
2. HIV/HBV 重複感染者におけるテノホビル投与に関する研究 55
四柳 宏
3. B型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法による肝硬度の改善と発癌についての
検討に関する研究 59
吉岡健太郎
4. IFN フリー治療における HCV 薬剤耐性変異と治療効果に関する検討 64
上野 義之
5. 薬剤耐性変異からみた C 型肝炎の治療法の選択に関する検討 66
坂本 穰
6. TVR/PegIFN/RBV 併用療法後の予後についての検討に関する研究 73
川上 由育
7. C 型慢性肝炎における DAA 耐性変異と simeprevir 併用療法の治療効果
に関する研究 80
黒崎 雅之
8. C 型肝炎に対する SMV/PegIFN/RBV 併用療法の抗ウイルス効果と副反応
についてに関する研究 82
竹原 徹郎
9. 耐性変異を考慮した ASV+DCV 併用療法に関する研究 86
中牟田 誠

10. Invader 法と Direct sequencing 法を用いた HCV 薬剤耐性評価に関する検討 に関する研究	92
	清家 正隆
11. 抗 HCV 治療後の肝機能改善効果と線維化・腫瘍マーカーの推移 -IFN-free DAA2 剤併用例と IFN 併用治療例の比較-に関する研究	94
	豊田 成司
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	99
V. 研究成果の刊行物・別刷	119

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 26 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 27 年 1 月版は、HCV genotype 1, C 型慢性肝炎に対する治療のガイドラインにおいて IFN 不適格/不耐容の症例において高・低ウイルス量ともに IFN フリーの薬剤 Daclatasvir + Asunaprevir 24 週間投与、前治療無効例は、Daclatasvir + Asunaprevir 24 週間、Peg-IFN(24 週)+Ribavirin(24 週)+Simeprevir(12 週)、Peg-IFN(24 週)+Ribavirin(24 週)+Vaniprevir(12 週)投与とした。前治療無効例で Daclatasvir + Asunaprevir の治療を行う場合は治療前に NS5A・NS3 領域の耐性ウイルスの有無を測定することが望ましく測定法感度と結果の意義を十分理解して DAA を開始するか否かの判断に用いるべきである。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する。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 Log IU/mL 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。Peg-IFN + Ribavirin (24 週間) + Simeprevir 治療で無効となった例では NS3 領域の D168 の耐性が高頻度に見られることから、Daclatasvir + Asunaprevir の治療開始にあたっては D168 の耐性がないことを確認するか、Peg-IFN + Ribavirin (24 週間) + Simeprevir 治療が終了後少なくとも 24 週間以上経過してから Daclatasvir + Asunaprevir の治療を開始すべきである。平成 27 年 1 月版の HCV genotype 1, C 型慢性肝炎に対する治療のガイドラインの選択肢は、インターフェロン適格の初回・再燃例は、Peg-IFN(24 週)+Ribavirin(24 週)+Simeprevir(12 週)、Peg-IFN(24 週)+Ribavirin(24 週)+Vaniprevir(12 週)の 3 剤併用投与とし、NS5A/NS3 領域の耐性検査が可能であれば、耐性変異株ありの症例では、3 剤併用投与とした。一方、耐性変異がない症例及びインターフェロン不適格/不耐容は

Daclatasvir + Asunaprevir の内服剤とした。近未来には HCV genotype 1 においては、初回・再燃においても Daclatasvir + Asunaprevir 内服剤における治療が可能になると思われる。HCV genotype 2 の再治療においては、Peg-IFN α 2b + Ribavirin (24 週間) + Telaprevir (12 週間) 投与へ改訂した。B 型慢性肝炎治療の基本指針は、平成 26 年版と同様で血中 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こととした。第 3 世代の Tenofovir 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 を選択する。Tenofovir は Adefovir と同様で、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 < 50 mL/min/1.73 m²)の場合は、Tenofovir の投与は推奨されない。Tenofovir 使用中は 3～6 ヶ月毎に血清リン値、eGFR の測定を行い、Adefovir に準じて減量を行う。Tenofovir を投与しても HBV DNA 量が 4 Log copies/mL を切らない場合、Entecavir を併用することも選択肢となる。平成 26 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 型肝炎の治療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
中央大学理工学部人間総合理工学学科生物統計学
国家公務員共済組合連合会虎の門病院本院・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) 平成 27 年 C 型慢性肝炎・肝硬変の治療ガイドラインの基本指針(表.1)

C 型慢性肝炎・肝硬変では肝機能の持続異常や高齢化

に伴い肝細胞癌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限り早期に抗ウイルス療法を開始すべきである。

IFN ベースの治療では Genotype、SNPs(IL28B)、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法を決定することが望ましい。

DAA 製剤での治療では治療前から薬剤耐性関連ウイルスが一定頻度で存在し、さらに治療後も新たな薬剤耐性ウイルスが出現し、ウイルス排除ができない場合があることに留意する必要がある。

新たな治療薬の開発・治験が進んでおり、治療法の進歩を注視する必要がある。

平成 27 年 HCV genotype 1 C 型慢性肝炎に対する初回治療ガイドライン(表.2)

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+ ribavirin (24 週)+ simeprevir :Sovriad(12 週間)併用投与または Peg-IFN+ Ribavirin(24 週間)+Vaniprevir(12 週間)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。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。肝疾患進行例への Simeprevir 3 剤併用療法では、ビリルビン値が上昇し肝不全など重篤な副作用が出現する可能性があり、十分注意して治療を行う必要がある。

平成 27 年 IFN 単独または PEG/RBV 再燃例の再治療のガイドライン-1(表.3)

Genotype 1 (高・低ウイルス量)ともに Peg-IFN + Ribavirin(24 週間) + Simeprevir:Sovriad (12 週間)併用療法または Peg-IFN + Ribavirin(24 週間)+Vaniprevir(12 週間)併用療法とした。しかし、Genotype 1 前治療再燃例では、安全性の面から Simeprevir 3 剤併用療法ま

たは Vaniprevir(24 週間)3 剤併用療法を第一選択とするが、薬剤の耐性変異などを考慮して Telaprevir 3 剤併用療法の安全性が高いと考えられる症例では、選択することも可能である。その場合、Telaprevir の投与量は 1,500mg を基本とし、適宜増減する。

平成 27 年 Genotype 1、IFN 不適格/不耐容、前治療無効例のガイドライン(表.4)

FN 不適格/不耐容は、Daclatasvir + Asunaprevir 24 週間。前治療無効例は、Daclatasvir + Asunaprevir (24 週間)、Peg-IFN + Ribavirin (48 週間) + Simeprevir (12 週間)または Peg-IFN + Ribavirin (24 週間) + Vaniprevir(24 週間)とした。

前治療無効例では治療前に NS5A・NS3 領域の耐性ウイルスの有無を測定することが望ましい。

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する。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 Log IU/mL 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。Genotype 1a 型に対する Daclatasvir + Asunaprevir の治療効果は限定的である (22%;2/9)。

平成 27 年 IFN 単独または PEG/RBV 無効例の再治療のガイドライン-2(表.5)

Genotype 1、前治療無効例では、Daclatasvir + Asunaprevir (24 週間)を考慮する。ただし治療前に NS5A (L31M/V, Y93H)・NS3 (D168)領域の耐性ウイルスが存在する症例では著効率が低下する可能性が高いことから、Simeprevir もしくは Vaniprevir 3 剤併用療法も考慮する。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、Daclatasvir+Asunaprevir (24 週間) を考慮するが、

IFN β + Ribavirin 併用療法も選択可能である。

平成 27 年 HCV Genotype 1 薬剤耐性の観点からみた Daclatasvir + Asunaprevir の治療を行う場合の注意点(表.6)

Daclatasvir + Asunaprevir の治療を行う場合、NS5A・NS3 領域の耐性ウイルスの有無を測定することが望ましいが、測定法感度と結果の意義を十分理解して DAA 製剤での治療を開始するか否かの判断に用いるべきである。

Peg-IFN + Ribavirin (24 週間) + Simeprevir 治療で無効となった例では NS3 領域の D168 の耐性が高頻度にみられることから、Daclatasvir + Asunaprevir の治療開始にあたっては D168 の耐性がないことを確認するか、Peg-IFN + Ribavirin (24 週間) + Simeprevir 治療が終了後少なくとも 24 週間以上経過してから Daclatasvir + Asunaprevir の治療を開始すべきである。

各薬剤の NS3/4A 領域および NS5A/B 領域の耐性変異と交叉耐性の図を示す。(表.7.8.9)

HCV Genotype 1 インターフェロン治療と経口剤治療の選択肢(2015 年 1 月 28 日改訂)(図 1)

Interferon 適格の初回・再燃例は、Simeprevir または Vaniprevir 3 剤併用療法とした。

Interferon non-responder で耐性検査が可能であり NS5A/NS3 の耐性変異株ありは、Simeprevir または Vaniprevir 3 剤併用療法とした。

NS5A/NS3 の耐性変異株なし、再度の Interferon 治療を希望しない患者および不適格未治療/不耐容は、Daclatasvir + Asunaprevir の経口 2 剤とした。

平成 27 年 HCV Genotype 2C 型慢性肝炎に対する治療ガイドライン(表.10)

Genotype 2 初回治療で高ウイルス量症例は、Peg-IFN α 2b : Peg-Intron + Ribavirin (24 週間)または IFN β + Ribavirin (24 週間)とし、低ウイルス量症例は、IFN (8~24 週間)または Peg-IFN α 2a (24~48 週間)とした。再治療症例は、Peg-IFN α 2b + Ribavirin (24 週間) + Telaprevir (12 週間)投与とした。Genotype 2 高ウイルス量症例においては、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 不耐容症例では、IFN free の次世代治療まで待つことも選択肢のひとつとなる。Genotype2 低ウイルス量症例の IFN 単独治療においては、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。Genotype 2 再治療では、Telaprevir 3 剤併用療法を第一選択とするが、Telaprevir の投与量は 1,500 mg を基本とし適宜増減する。認容性の観点から、Telaprevir を含む 3 剤併用療法を行うことが困難と予測される場合は、Peg-IFN α 2b または 2a/RBV、または IFN β /RBV 併用療法を選択する。

C 型慢性肝炎に対する再治療ガイドライン-3(表.11)

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庇護剤(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 \leq 30 IU/L に control する。

肝炎の治療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.12)

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 27 年の C 型慢性肝炎に対する治療の中止基準(表.13)

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。

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.14)

A) C 型代償性肝硬変

経口 2 剤(Daclatasvir + Asunaprevir 24 週間)

1. IFN 不適格/不耐容例、前治療無効例に対して経口2剤(Daclatasvir+Asunaprevir 24 週間)の治療が推奨される。この際、NS5A・NS3 領域の耐性ウイルスの有無を測定することが望ましい。

治癒目的の IFN 療法

1. C 型代償性肝硬変に対する Daclatasvir + Asunaprevir 24 週間が適応外の場合は、治癒率を考慮して、副作用に注意しながら Peg-IFN α + Ribavirin 併用療法を選択することが望ましい。

2. Genotype 1 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. Genotype 1 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)。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)。

平成 27 年肝硬変に対するガイドライン補足(表.15)

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 48-72 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 型肝硬変では、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。

平成 27 年ウイルス性肝硬変に対する包括的治療のガイドライン-2(表.16)

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 または Tenofovir DF を、一方、Lamivudine または Entecavir 耐性株出現例では Lamivudine + Tenofovir DF または Entecavir + Tenofovir DF 併用療法とする。

3. B 型肝硬変(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

C 型肝硬変で治癒目的の IFN 治療が無効であった症例には ALT 値、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 などの肝庇護療法を行う。

2. B 型肝硬変および肝細胞癌治癒後の症例で 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 量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。

ガイドラインエビデンス

[C 型肝炎]

DCV+ASV

Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, et al. Once-daily s Daclatasvir Plus Asunaprevir for Chronic HCV Genotype 1b infection. Hepatology 2014; 59: 2083-91. (Level 2a (6))

Phil McEwan, Thomas Ward, Kumada H, et al. Estimating the Long-Term Clinical and Economic Outcomes of Daclatasvir Plus Asunaprevir in

Difficult-to-Treat Japanese Patients Chronically infected with Hepatitis C Genotype 1b. *VHRI* 2014; 3C: 136-45. (Level 2b (3))

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 Hepatol* 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 Hepatol* 2013; 58: 655-62. (Level 2a (6))

SMV

Kumada H, Hayashi N, Izumi N, et al. Simeprevir (TMC435) once daily with peginterferon- α 2b and ribavirin in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection; The CONCERTO-4 study.

Hepatol Res 2014; Epub ahead of print. (Level 1b (6))

Izumi N, Hayashi N, Kumada H, et al. Once-daily simeprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-experienced HCV genotype 1-infected patients in Japan: the CONCERTO-2 and CONCERTO-3 studies. *J Gastroenterol* 2014; 49: 941-53. (Level 1b (6))

Hayashi N, Izumi N, Kumada H, et al. Simeprevir with peginterferon/ribavirin for treatment-naive hepatitis C genotype 1 patients in Japan: CONCERTO-1, a phase III trial. *J Hepatol* 2014; 6: 1219-27. (Level 1b (6))

Akuta N, Suzuki F, Sezaki H, et al. Evolution of simeprevir-resistant variants over time by ultra-deep sequencing in HCV genotype 1b. *J Med Virol* 2014; 86: 1314-22. (Level 2b (4))

Hayashi N, Seto C, Kato M, et al. Once-daily simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment-naïve hepatitis C genotype 1-infected patients in Japan: the DRAGON study. *J Gastroenterol* 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, Sato K, Takehara T, et al. Efficacy of telaprevir-based therapy for difficult-to-treat patients with genotype 2 chronic hepatitis C in Japan. *Hepatol Res* 2014 Epub ahead of print. (Level 1b (6))

Kishi A, Hayashi N, Kumada H, et al. Biphasic skin reactions during telaprevir-based therapy of Japanese patients infected with hepatitis C virus. *J AM ACAD DERMATOL* 2014 ; 70(3) : 584-6. (Level 2b (4))

Akuta N, Suzuki F, Fukushima T, et al. Utility of Detection of Telaprevir-Resistant Variants for Prediction of Efficacy of Treatment of Hepatitis C

Virus Genotype 1 Infection. JCM 2014 ; 52 : 193-200. (Level 2b (4))

Sezaki H, Suzuki F, Hosaka T, Kumada H, et al. Effectiveness and safety of reduced-dose telaprevir-based triple therapy in chronic hepatitis C patients. Hepatol Res 2014 Epub ahead of print (Level 2b (4))

Toyota J, Okanoue T, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naive 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-alfa-2b and ribavirin to Japanese patients with HCV-1b IL28B rs8099917 TT. Antivir Ther 2014; 19: 277-85. (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-alpha-2b and ribavirin in hepatitis C patients. Hepatol Res 2013; 43: 691-701. (Level 1b (6))

Furusyo N, Ogawa E, Nakamura 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. Hepatol 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 Gastro 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. Hepatol 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))

(2) B型慢性肝炎治療

平成 27 年 B 型慢性肝炎治療ガイドラインの基本指針 (表.17)

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 量を持続的に低値に保つことを第一とし、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) 核酸アナログ (Lamivudine, Adefovir, Entecavir, Tenofovir DF) がある。

(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。た治療開始時期や治療法を決める事が重要である。

平成 27 年 B 型肝炎の抗ウイルス療法の基本 (表.18)

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 31 IU/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。

平成 27 年 35 歳未満の治療のガイドライン (表.19)

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、2.1 log 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。

平成 27 年 35 歳以上の B 型慢性肝炎治療のガイドライン(表.20)

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 以上で 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 DF ② Peg-IFN α 2a または IFN 長期投与(~48 週)とする。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。

平成 27 年 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.21)

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/day 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。

平成 27 年 Entecavir 単剤投与中の 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(表.22)

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.23)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 Adefovir/Tenofovir DF 減量の目安(表.24)

①血清リン値 2.5mg/dL 以下が持続し、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 以下が持続する症例は、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.25、図.2)

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来すことがあるため注意が必要である。
- 2 HBs 抗原陰性例でも、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来すことがあるため、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

Hara T, Suzuki F, Kawamura Y, et al. Long-term entecavir therapy results in falls in serum hepatitis B surface antigen levels and seroclearance in nucleos(t)ide-naive chronic hepatitis B patients. J Viral Hepat 2014; 21: 802-8. (Level 2b (4))

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-naive chronic hepatitis B patients.

J Hepatol. 2012; 57: 508-14. (Level 2b)

TDF

Suzuki F, Akuta N, Suzuki Y, et al. Virologic breakthrough in a patient with chronic hepatitis B by combination treatment with tenofovir disoproxil fumarate and entecavir. Drug Des Devel 2014; 8: 869-73. (Level 2b (4))

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)

Kitrinos 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+ADV

Suzuki F, Hosaka T, Suzuki Y, et al. Long-term efficacy and emergence of multidrug resistance in patients with lamivudine-refractory chronic hepatitis B treated by combination therapy with adefovir plus lamivudine. *J Gastroenterol. J Gastroenterol* 2014; 49: 1094-104. (Level 2b (4))

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: 505-11. (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 減量の目安のガイドラインエビデンス

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)

臨床共同研究

研究班の共同研究として以下の3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平成27年の治療効果・副作用対処について報告した。

- ① B型慢性肝炎に対する Peg-IFN α 2a の長期治療成績-岡上 武班員
目的: B型慢性肝炎に対する Peg-IFN α 2a の5年間の長期治療成績をまとめた。治療後の各治療効果判定結

果の推移、治療中・後の HBV DNA, HBeAg, ALT の経過、治療5年後の著効に関連する因子の検討を行った。全国の班員・班友の施設で Peg-IFN α 2a 24-48 週投与した B 型慢性肝炎 163 例中治療終了後 5 年間経過観察できた 127 例(男性 82 例 年齢中央値 67 歳) 治療効果判定は、著効: 治療終了 5 年後 HBeAg(-)で ALT 30IU/L 以下且つ、治療開始時 HBeAg(+)の場合、HBV DNA 5log 以下開始時 HBeAg(-)の場合、HBV DNA 4log 以下、非著効、他治療と判定した。治療終了5年後判定は、著効:29 例 (23%)、著効以外:98 例(77%)であった。PEG-IFN α 2a 単独治療で治療終了 5 年後に著効を呈する事に寄与する因子は、性別で女性は、男性に比し優位 (P=0.003) 高率であったが、年齢、HBV genotype、過去の IFN 歴、投与期間、開始量、減量の有無、総投与量に差は認められなかった。著効と著効以外の背景因子で差が認められたのは、終了時 HBV DNA が低く(P=0.003)、開始時と終了時の HBV DNA の差が大きく(P=0.019)、投与終了後 1 年後および 3 年後の HBV DNA が低値(P<0.001:0.033)であることであった。Peg-IFN α 2a 治療終了後5年間経過観察可能:127 例中他の抗ウイルス治療を行わず経過観察可能は、40 例(31.4%)であった。40 例の治療成績は、著効は 29 例(72.5%)であった。B 型慢性肝炎への Peg-IFN α 2a 投与後 5 年間の血清 HBV DNA, HBe 抗原, ALT 値の推移は、血清 HBV DNA, HBeAg, ALT は、治療終了時低下したのち、終了6か月後に増加した。終了後 1~5 年に HBV DNA, HBeAg, ALT が再度低下した。著効例が増加したこともあるが、肝炎が再燃した症例は他治療に移行したことが主な理由であった。5年後の著効に寄与する因子は、Peg-IFN α 2a 開始前の因子で、著効に有意に関連した因子は、女性(性別)のみであった。35 歳未満の女性に著効の割合が高い傾向を認めた。開始前の HBV DNA や、投与量・投与期間は、著効と著効以外の間で差を認めなかった。

② テノホビル使用例での腎機能障害、低リン血症の頻度の検討-中牟田 誠班員

対象:市販後のテノホビル投与症例の全体像、初回投与症例、前治療からのテノホビル切り替え症例の現状を検討した。TDF 使用の多くは全治療からの変更症例で

初回・変更ともにより抗ウイルス抑制作用であった。しかし、初回症例では血清クレアチニンが上昇し切り替え症例では血清リンが低下していたが、切り替え3ヶ月めでは今のところ腎機能の改善は認められていなかった。テノホビルは、保険承認からまだ経過期間が短いこともあり今後以下の課題を来年度も検討することとなった。

2015 年 5 月より長期投薬可能となることから症例数の増加が見込まれることから観察期間の延長・長期投与の効果の検討・腎機能・血清リン値の長期推移・腎障害・血清リン値低下の有無による背景比較・テノホビルによるアデホビルの腎障害の改善の有無

③ 内服2剤治療での耐性ウイルスの変異の有無と治療効果-鈴木 文孝班員

DCV+ASV 併用療法施行例 140 例で治療前耐性ウイルスの有無と治療効果について検討しところ SVR 率は 84% であった。PCR direct-sequence 法での NS5A aaY93H 測定した結果、耐性なしの症例の SVR 率は 97% であったが、耐性ありの症例は SVR 率は 54% と低率であった。NS3 領域の aaD168、NS5A 領域の aaL31 と aaY93 の 3 ヲ所すべて wild の症例での SVR 率は 98%と高率であった。

副作用中止 9 例中 1 例で開始前 NS5A 領域の aa93H の耐性ウイルスを認めたが、全例 SVR になった。

II、個別研究

(1)B 型肝炎

松本らは、核酸アナログ投与例の HBcrAg および HBsAg の長期経過を研究し HBsAg の自然変化には緩徐に低下する時期と急速に低下する時期が見られる。LAM,LAM+ADV、ETV の治療においては、HBsAg の変化は自然経過の範囲内であった。HBcrAg の自然経過は、seroconversion の年齢が遅れるほど緩徐に低下していた。炎症の強い時期には抗原量は一時的に高値を示すが、炎症が治まると基底の変化に戻ることを報告した。

四柳らは、HBV/HIV 重複感染例に対する抗 HBV 療法について検討し抗 HBV 作用を有する核酸アナログを2剤投与することで多くの症例で HBs 抗原の消失が得られるたが、感染からの経過が短いこと、HBV Genotype A

かつ HBeAg 陽性例であることなどが高い効果の原因と推測されたことを報告した。

吉岡らは、B 型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法による肝硬度の改善と発癌について研究し今年度は 2004 年から測定を開始した B 型慢性肝炎患者のその後の肝硬度測定の結果をまとめて、抗ウイルス療法による肝硬度の低下と肝発癌の関係を検討した。治療経過における肝硬度の変化は、治療前から治療 2 年後までは有意に低下し、その後は低値を維持した。発癌に関する検討では、発癌群の肝硬度は、治療前と最終測定時に有意差は認めなかった。一方非発癌群では最終測定時は治療前に比べ有意に低値を示した。発癌群は治療前から非発癌群に比べ有意に高値を示し、さらに最終測定時においても有意差を認めた。以上から FibroScan を用いた非侵襲的に計測可能な肝硬度測定は、B 型慢性肝炎の治療経過観察に有用であることが示唆されたことを報告した。

(2) C 型肝炎

上野らは、山形県における新規治療薬導入に対する標準的治療体制の構築 IFN フリー治療は忍容性が高い反面、薬剤耐性の評価と治療対象の選択について、これまで以上に高い専門性が必要とされている。一方耐性変異の測定は保険適応外であり、一般病院における治療導入の課題となっている。本県ではより安全に新規治療薬導入ができるよう、医療費助成申請の際に耐性変異測定の有無を記載する項目がある。そのため、やまがた肝炎ネットワーク内の専門医療機関を対象に、診療連携拠点病院が中心となり、治療前耐性変異スクリーニングを実施することで IFN フリー治療の標準的治療体制の構築を試みており、その中間解析を行った。NS5A を含む過去の IFN フリー治療完遂例における再燃例の耐性変異の推移を研究した。本県の DAA 未治療例における薬剤耐性変異は 18%にみられ、とくに Y93 変異が高頻度であった。IFN フリー治療の標準化を目指し、県内の肝炎専門医療機関を対象に治療前耐性変異を測定し、治療導入支援を試みた。現時点では本県の治療導入は耐性変異を有していない症例に積極的に行われていた。治療完遂例の中の再燃例では、変異の残存と新たな耐

性変異が出現している例がみられ、より治療抵抗性となっている可能性が示唆された。このような耐性変異例に対する治療選択をどうするのか、今後の課題であることを報告した。

坂本らは、薬剤耐性変異からみた C 型肝炎の治療法を選択するために NS3 protease 阻害剤および NS5A 阻害剤耐性の変異を研究した。SMV failure 例ではいずれも D168 の耐性変異が出現していた。D168 の minor mutation は治療前から存在していた可能性がある。Direct sequencing では検出できない変異を Invader assay では検出できる可能性がある。Invader assay の結果は、ASV+DCV 治療の早期の治療反応性と関連する可能性がある。NS5A-Y93H 変異は、IL28B TT、コア 70 アミノ酸置換、ISDR/IRRDR と関連する。とくに、IFN 感受性が高いと考えられる症例での頻度が高い。現時点では、NS3 および NS5A 領域の DAA 耐性変異を検討して治療方針を検討する必要がある。今後、未治療例に ASV+DCV 治療が適応になってもとくに Y93H 変異例は、IFN base の治療効果が高い可能性があることも考慮する必要があることを報告した。

川上らは、Telaprevir/PegIFN/RBV の 3 剤併用療法における効果および予後について研究を行ない Telaprevir/PegIFN/RBV 併用療法治療後の発癌は 1.7 年の観察期間において HCVcore70aa に変異がある治療後 AFP 高値 ($10 \mu\text{g/dl} \leq$) の症例に多く認めたことを報告した。

黒崎らは、C 型慢性肝炎における DAA 耐性変異と Simeprevir 併用療法の治療効果について研究し direct sequencing 法における NS3 領域の Q80L と NS5A 領域の Y93H の変異は、Simeprevir 併用療法の治療効果と関連はない。ことを報告した。

竹原らは、C 型肝炎に対する SMV/Peg-IFN/RBV 併用療法の抗ウイルス効果と副反応について研究し SMV/Peg-IFN/RBV 併用療法の安全性は、治療 8 週以降に ALT 上昇を伴う症例を認め高ビリルビン血症には、ITPA SNP が関係しており治療中止率は 7.2%であり、年

齢による差を認めなかった。SMV/Peg-IFN/RBV 併用療法の治療効果は、著効率(SVR4)は、初回投与例で85%、再燃例で94%、無効Partial response例で50%、Null response例で31%であり著効(SVR4)には、前治療歴、肝線維化進展度、IL28B SNP、Core70 変異、血小板数、 γ GTP 値、RBV 投与量が関与する可能性が示唆された。TVR/Peg-IFN/RBV 非著効例に対する治療効果は、TVR/Peg-IFN/RBV 非著効例8例において、治療前にTVRとSMVの交叉耐性は認めなかった。著効4例、再燃2例、Breakthrough2例であった。Peg-IFN/RBV 無効例において、SMV/Peg-IFN/RBV が非著効となる可能性が示唆されたことを報告した。

中牟田らは、耐性変異を考慮した ASV+DCV 併用療法の耐性変異の実態と治療成績(治験)、実臨床における耐性変異の位置づけ、耐性変異に対する方策の研究を行い、Y93H+L31M の二か所に変異がある症例は、次世代薬が有効と考えられ Y93 の変異株ありの症例には、スタチン製剤を併用すると HCV RNA の減量が大きいことを報告した。

清家らは、Invader 法と Direct sequence 法を用いた HCV 薬剤耐性評価に関する研究を行い両者の測定結果は大部分が一致していたが、一部乖離する症例があり、今後のさらなる研究が必要であると考えられた。内服2剤の導入後の経過は概ね良好であることを報告した。

豊田らは、C 型慢性肝障害(肝炎、非代償性肝硬変)に対し、daclatasvir (DCV)、asunaprevir (ASV)の経口2剤による IFNフリーDAA 治療が可能となり、高い抗 HCV 効果を示している。しかし、DCV/ASV 治療における長期的肝疾患の進展抑制効果(肝線維化、肝発癌)に関しては、現時点では明らかではないことから、IFN free DAA 2 剤(DCV/ASV)治療における、肝機能・線維化マーカー・腫瘍マーカーの改善効果について、IFN 併用治療[PEG-IFN+RBV の2剤、あるいは、プロテアーゼ阻害剤(PI)との3剤併用]の研究を行い IFN free DAA 2 剤(DCV/ASV)治療例では、治療開始後早期に HCV RNA 量、ALT 値の低下傾向を認め、治療終了後へ続く肝機能改善傾向を示した。SVR に限定して IFN ベースの治

療例(PR2 剤、あるいは PI との 3 剤併用)と比較しても、線維化進展例が多めの DCV/ASV 群において、AFP や FIB-4 index の低下、肝癌発生に関して、不良な結果は認めなかった。今後、観察期間を延長した多数例での検討が必要であると報告した。

D. 考察

平成26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、NS5A+NS3 製剤 Dacrasvir + Asunaprevir 併用療法の Interferon 不耐容または不適格、前治療無効の症例のガイドラインを明確にしたが、平成27年には適応症例の撤廃なども見込まれていることから適応範囲の訂正を行うことになる。また、平成27年には新たな経口剤である ledipasvir/sofosbuvir の認可も予定されていることから C 型慢性肝炎の治療のガイドラインも大きく変更されることになると思われる。

B型肝炎では、核酸アナログ製剤の Tenofovir 製剤は、平成27年に長期処方が可能となる予定もあり2週間処方から大きく変更できることとなる。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本年度も喚起した。

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。

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、Dacrasvir + Asunaprevir 併用療法が Interferon 不耐容または不適格、前治療無効の症例に開始されたこともあり高年齢層や Interferon 不適格症例、の投与がすでに班員の施設で行われていた。平成27

年にはさらに多数の症例が集積されることから真の治療効果も判明することになる。また、次世代薬の治療も開始が見込まれていることから C 型肝炎治療が進み日本人のエビデンスデータを基に作成し B 型・C 型肝炎の治療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ができると思われた。

今後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治療を進めていくが、新しい薬剤の認可と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) 髭修平、狩野吉康、豊田成司 C 型慢性肝炎に対する 2 剤および 3 剤併用治療の難治要因と対策 シンポジウム 6 第 100 回日本消化器病学会総会 2014.4.26

2) 平松直樹、林紀夫、竹原徹郎
Telaprevir/Peg-IFN/RBV3 剤併用療法における TVR 投与量が与える治療効果ならびに副作用へのインパクト
シンポジウム 6 第 100 回日本消化器病学会総会 2014.4.26

3) 芥田憲夫、鈴木文孝、熊田博光
薬剤耐性を考慮したプロテアーゼ阻害剤併用療法
シンポジウム 6 第 100 回日本消化器病学会総会 2014.4.26

4) 渡辺久剛、邵力、上野義之 日本人 C 型肝炎患者におけるインターフェロン λ 4 遺伝子多型性の検討
シンポジウム 6 第 100 回日本消化器病学会総会 2014.4.26

5) 今村道雄、川上由育、茶山一彰 C 型慢性肝炎患者における DAA 耐性株の検討-DAA 併用療法を見据えて
シンポジウム 6 第 100 回日本消化器病学会総会 2014.4.26

6) 黒崎雅之、鈴木祥子、泉並木
NS3・NS5A 阻害剤それぞれの耐性変異と IFN 治療反応性に基づく難治性 C 型肝炎の治療戦略

シンポジウム 6 第 100 回日本消化器病学会総会 2014.4.26

7) 鈴木義之、鈴木文孝、熊田博光
核酸アナログ製剤不応例に対する新規治療の有用性
ワーク 8 第 100 回日本消化器病学会総会 2014.4.26

8) 鈴木雄一郎、坂本穰、榎本信幸
核酸アナログ療法と有効性に関わるウイルス因子、宿主因子の検討 ワーク 8 第 100 回日本消化器病学会総会 2014.4.26

9) 玉城信治、黒崎雅之、泉並木
B 型慢性肝炎に対する PEG-IFN Sequential 療法の治療効果 ワーク 8 第 100 回日本消化器病学会総会 2014.4.26

10) 松本晶博、梅村武司、田中榮司
B 型慢性肝炎核酸アナログ治療例におけるシーケンシャル療法 ワーク 8 第 100 回日本消化器病学会総会 2014.4.26

11) 狩野吉康 血清 IP-10 からみた Triple therapy(Simeprevir), Dual oral therapy (Daclatasvir + Asunaprevir)の抗ウイルス効果と Interferon stimulated gene 誘導 シンポジウム 1 第 50 回日本肝臓学会総会 2014.5.29

12) 黒崎雅之 インターフェロン反応性と耐性変異に基づく DAA 治療戦略 シンポジウム 1 第 50 回日本肝臓学会総会 2014.5.29

13) 坂本穰 発がんリスクと protease を含む 3 剤併用療法の治療反応性と薬剤耐性変異を考慮した C 型肝炎に対する治療 シンポジウム 1 第 50 回日本肝臓学会総会 2014.5.29

14) 竹原徹郎 難治性 C 型肝炎に対する SMV/Peg-IFN/RBV 併用療法 シンポジウム 1 第 50 回日本肝臓学会総会 2014.5.29

12) 松本晶博 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 1 第 50 回日本肝臓学会総会 2014.5.30

15) 松本晶博 B 型慢性肝炎の自然史および治療経過における WFA+ -Hm2BP の有用性 ワーク 11 第 50 回日本肝臓学会総会 2014.5.30

16) 保坂哲也、鈴木文孝、熊田博光 核酸アナログ治療