

厚生科学研究費補助金（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 Peg-IFN 2a 投与後5年間の経過観察研究

研究分担者 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

研究要旨：B型慢性肝炎への Peg-IFN 2a 90 µg または 180 µg を 24 または 48 週間投与の治験に参加した施設中の 26 施設から治療終了5年以上経過観察できた 138 例を集計した。患者背景は男性 85 例（平均年齢 37 歳）、女性 53 例（37 歳）、遺伝子型 C が 122 例と多く、HBe 抗原陽性 101 例、HBe 抗原陰性 37 例で、HBV DNA 量の平均は 7.1log, ALT 平均値は男性 148, 女性 108IU/L であった。効果判定を HBe 抗原陰性例では 5 年後に ALT40IU/L 以下、HBV DNA4log 未満が 6 か月以上、HBe 抗原陽性例では ALT40IU/L 以下、HBe DNA5log 未満が 6 か月以上持続した例を著効とすると、著効率は 24% で、治療終了後抗ウイルス療法や UDCA 投与のない例は 45 例で、他は経過観察中に HBV DNA の増加や ALT の上昇を来し、核酸アナログや IFN の再投与が行われていた。症例数が少なく、投与量別、男女別、遺伝子型別などの層別解析は困難であったが、IFN の投与期間は 48 週で量は 90 µg の方がやや優れた成績であった。治療終了 5 年後の著効に寄与する因子を多変量解析すると、女性であることと治療終了時の HBV DNA 量が 5.0log 未満であることであった。

A. 研究目的

HBV carrier の 80% 以上は 25 歳までに seroconversion(SC)を来しウイルス増殖が低下し肝炎が沈静化する。この研究班では HBV carrier の自然経過を考慮し、HBe 抗原陽性で肝機能異常のみられる 35 歳以下の若年者では核酸アナログよりも治療期間が限定された IFN を第一選択とすることを推奨してきた。しかし、遺伝子型 C で母児感染が原因で carrier 化した患者の多い我が国で、IFN(Peg-IFN)治療の長期予後を検討した報告はほとんどない。そこで、Peg-IFN 治療終了 5 年間の経過を検討し、B 型肝炎治療における IFN(Peg-IFN)の治療の長期予後を明らかにし、B 型肝炎治療における IFN(Peg-IFN)の位置づけを明らかにすることとした。

研究目的について

厚生労働行政の課題との関連性を含めて記入すること。

B. 研究

対象患者は B 型肝炎に対する Peg-IFN 2a90 µg または 180 µg を 24 週または 48 週投与した国内第 1 と第 2 相試験に参加した患者の一部である（表 1）。この治験では HLB1300 万単位週 3 回 24 週間投与と優劣を比較している。今回の解析対象患者の背景は表 2 に示す如く、遺伝子型 C で HBe 抗原陽性例が多く、HBV DNA 量も比較的高い。Peg-IFN 2a を週 1 回 90 µg または 180 µg、24 週あるいは 48 週間投与した。治療中、治療終了後定期的に肝機能、HBe 抗原、HBe 抗体、HBV DNA 量を測定し、一部の例では HBs 抗原量も測定した。治療効果の判定は HBe 抗原陽性例では ALT40IU/L 以下、seroconversion(SC)、HBV DNA5log 以下を著効、HBe 陰性例では ALT40IU/L 以下、HBV DNA4log 以下を著効とした。

研究方法について

実施経過が分かるように具体的に記入すること。

（倫理面への配慮）

本治療に際しては各施設の治験審査委員会で承認を得た。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ている。

C. 研究結果

第 1 相、第 2 相試験の治療終了 6 か月後の著効率（SC、HBV DNA5log 未満、ALT40IU/L 以下）は HLB124 週投与では 7.0%、Peg-IFN90 µg24 週で 4.9%、180 µg で 9.8%、48 週投与群では 90 µg17.1%、180 µg19.5%で、24 週投与群に比し 48 週投与群で有意に著効率が高かった。投与終了 5 年後の全症例の著効率を男女別に示した（表 3）。残念ながら多くの症例で治療終了 6 か月時の効果判定後に HBV DNA 量の増加、ALT 上昇を来し核酸アナログや IFN(Peg-IFN)を投与された例が 86 例、UDCA 長期投与例が 7 例あり、治療終了後これらの治療を受けることなく 5 年以上フォローされた例は 45 例であった。45 例中 5 年後に著効を示したのが 33 例、非著効が 12 例であった。45 例の経過観察中の HBV DNA 量の減衰率を表 4 に示した。投与終了時の HBV DNA 量 5.0log 未満と 5.0log 以上例での 5 年後の著効率を比較すると、終了時 5.0log 未満例で有意に長期予後が良好であった（表 5）。ALT の減衰率を表 6 に、HBe 抗原の減衰率を表 7 に示した。これ 45 例の投与終了 5 年後の著効率は 24 週投与群の 90 µg、180 µg でそれぞれ 16%、21%、48 週投与の 90 µg、180 µg 群でそれぞれ 31%、25%で、24 週投与に比し、48 週投与で著効率が高く、かつ 90 µg 投与群の方が 180 µg 投与群よりやや優れた著効率であった。

治療終了5年後の著効率に寄与する因子を単変量解析した成績を表8,9に示した。多変量解析を行うと投与終了5年後の著効に寄与する因子は、女性であることと投与終了時にHBV DNAが低値(5.0log未満)を示すことであった(表10)。

D. 考察

B型慢性肝炎治療ではウイルスを排除することが困難であるが、ウイルス量(HBV DNA量)を持続的に一定以下の量に抑制すると炎症は沈静化(ALT正常化)し病期の進展と発癌も抑制されることから、治療の第一目標は抗ウイルス剤療法による持続的ウイルス増殖抑制で、最終的にはHBs抗原の陰性化である。HBV carrierの多くは25歳頃までに肝炎を発症し、HBe抗原が消失し、HBV DNA量が低下し肝炎は沈静化するが、10~15%は35歳過ぎてもウイルス増殖が持続し、慢性肝炎から肝硬変・肝臓に進展する危険性が高い。

核酸アナログは強力な抗ウイルス活性を有するが基本的に極めて長期にわたって服用する必要があることから、若年者では治療期間が限定されている(基本的には48週投与)IFN(Peg-IFN)が第一選択となる。

しかし我が国ではHBV carrierの多くは母児感染でしかも遺伝子型Cの感染者が多く、欧米とは感染様式や遺伝子型の分布が大きく異なる。今回我が国で初めてPeg-IFN48週(一部24週)投与例の長期予後を検討したが、著効率は25%前後で、多変量解析では比較的若年女性患者に有効との結果であった。症例数が少なく結論を述べるには問題があるが、著効を得るにはまず治療終了時にHBV DNAが5.0log以下になることが重要で、B型慢性肝炎へのIFN(Peg-IFN)治療においては性、年齢、HBV DNA量などを考慮しIFNを投与するか核酸アナログを選択するか慎重に考慮すべきである。

E. 結論

B型慢性肝炎へのPeg-IFN 2a治療では24週間投与よりも48週間投与が長期的治療効果が高く、週一回90 μ gと180 μ gの比較では90 μ gの方がやや優れていた。長期予後を左右する因子は女性特に25歳以下で、かつ治療終了時にHBV DNAが低値を示すことであった。

発表者氏名・演者氏名について

- ・ご自分の氏名にアンダーラインを引いて下さい。
- ・共著者、演者全員の氏名を記載して下さい。

記載項目について

- ・論文は、著者名、タイトル、発表誌名、年、巻、頁の順に記載。
- ・学会については、演者名、学会名、開催地、年の順に記載。

記入順について

- ・新しい順に並べて下さい。

1. 論文発表

- 1) Shakado S, Sakaida S, Okanoue T, Chayama K, Izumi N, Toyoda J, Tanaka E, Ido A, Takehara T, Yoshioka K, Hiasa Y, Nomura H, Seiki M, Ueno Y, Kumada H. Interleukin

28B polymorphism predicts interferon plus ribavirin treatment outcome in patients with hepatitis virus-related liver cirrhosis: A multicenter retrospective study in Japan. *Hepatol Res* 2014; 44: 983-992

- 2) Izumi N, Hayashi N, Kumada H, Okanoue T, Tsubouchi H, Yastuhashi H, Kato M, Ki R, Komada Y, Seto C, Goto S. Once-daily simeprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-experienced HCV genotype 1-infected patients in Japan: the CONCERT-2 and CONCERT-3 studies. *J Gastroenterol* 2014; 49: 941-953
- 3) Hayashi N, Izumi N, Kumada H, Okanoue T, Tsubouchi H, Yatsushashi H, Kato M, Ki R, Komada Y, Seto C, Goto S. Simeprevir with peginterferon/ribavirin for treatment-naive hepatitis C genotype 1 patients in Japan: the CONCERT-1. A phase trial. *J Hepatol* 2014; 61: 219-227
- 4) Kumada H, Hayashi N, Izumi N, Okanoue T, Tsubouchi H, Yatsushashi H, Kato M, Rito K, Komada Y, Seto C, Goto S. Simeprevir (TMC435) once daily with peginterferon-2b and ribavirin in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection: The CONCERTO-4 study. *Hepatol Res* 2014 Jun 24 doi : 10.1111/hepr. 12375 [Epub ahead of print]
- 5) Kumada H, Sato K, Takehara T, Nakamuta M, Ishigami M, Chayama K, Toyota J, Suzuki F, Nakayasu Y, Ochi M, Yamada I, Okanoue T. Efficacy of telaprevir-based therapy for difficult-to-treat patients with genotype 2 chronic hepatitis C in Japan. *Hepatol Res* 2014 Sep 5. Doi : 10.1111/hepr.12416 [Epub ahead of print]

6) Yasui K, Kawaguchi T, Shima T, Mitsuyoshi H, Seki K, Sendo R, Mizuno M, Itoh Y, Matsuda F, Okanoue T. Effect of *PNPLA3* rs738409 variant (I148M) on hepatic steatosis, necroinflammation, and fibrosis in Japanese patients with chronic hepatitis C. J Gastroenterol 2014 in press



1. 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

作成上の留意事項

1. 「A. 研究目的」について
 - ・厚生労働行政の課題との関連性を含めて記入すること。
2. 「B. 研究方法」について
 - (1) 実施経過が分かるように具体的に記入すること。
 - (2) 「(倫理面への配慮)」には、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意(インフォームド・コンセント)に関わる状況、実験に動物に対する動物愛護上の配慮など、当該研究を行った際に実施した倫理面への配慮の内容及び方法について、具体的に記入すること。倫理面の問題がないと判断した場合には、その旨を記入するとともに必ず理由を明記すること。

なお、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成16年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)、疫学研究に関する倫理指針(平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号)、遺伝子治療臨床研究に関する指針(平成16年文部科学省・厚生労働省告示第2号)、臨床研究に関する倫理指針(平成20年厚生労働省告示第415号)、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針(平成18年厚生労働省告示第425号)、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針(平成18年6月1日付厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知)及び申請者が所属する研究機関で定めた倫理規定等を遵守するとともに、あらかじめ当該研究機関の長等の承認、届出、確認等が必要な研究については、研究開始前に所定の手続を行うこと。
3. 「C. 研究結果」について
 - ・当該年度の研究成果が明らかになるように具体的に記入すること。
4. その他
 - (1) 日本工業規格A列4番の用紙を用いること。
 - (2) 文字の大きさは、10～12ポイント程度とする。