

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
「我が国のウイルス肝炎対策に資する医療経済評価に関する研究」
平成 27 年度分担研究報告書

B 型肝炎硬変に対する抗ウイルス療法の合併症抑制効果

研究分担者：正木尚彦（国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター
肝炎情報センター長）

研究要旨

B 型肝炎硬変に対する抗ウイルス療法の合併症抑制効果に関するエビデンスを確認するために、文献検索を行った。最新のメタアナリシスによると、インターフェロン α 治療は肝発がんリスクを有意に低下させるが、全死亡・非代償性肝硬変への進展への抑制効果はなかった。一方、核酸アナログ製剤は肝発がん・全死亡・非代償性肝硬変への進展のリスクすべてを有意に低下させた。核酸アナログ製剤による全死亡抑制効果は非代償性肝硬変においても確認された。以上から、B 型肝炎硬変に対する抗ウイルス療法は合併症抑制効果を有しており、特に、核酸アナログ製剤治療は積極的に導入されるべきであることが確認された。

はじめに

厚生労働科学研究疫学班（研究代表者 広島大学田中純子教授）による推計（2011 年時点）では、わが国には B 型肝炎ウイルス（HBV）、C 型肝炎ウイルス（HCV）キャリアが各々 110～125 万人、100～150 万人存在する¹⁾。B 型肝炎関連では、無症候性キャリアも含めた慢性肝疾患患者数は 2008 年 25 万人、2009 年 29 万人、2010 年 26 万人と推定されており²⁾、HBV キャリアの約 20% が積極的な診療対象であると想定される。そのうち、肝硬変、肝細胞癌に到っている肝病変進行例は 2008 年 2.6 万人、2009 年 3.2 万人、2010 年 2.8 万人と推定されており、各年次ともに 10% 前後である²⁾。これら肝病変進行例では各種合併症による患者 QOL の低下（効用値、

アブセンティーズム、プレゼンティーズム）が大きな社会的課題となっており、高額な治療費による経済的負担（患者、保険者）の問題も含めて、肝病変の進展抑制対策をより効率的に図る必要があることは言うまでもない。

B 型肝炎治療はインターフェロン治療（IFN）、核酸アナログ治療（NUCs）を 2 本柱として進められてきた。本分担研究では、これらの抗ウイルス療法が B 型肝炎硬変患者における各種合併症の発現を抑制し得たか否かについて、最新のエビデンスを中心に概括することとする。

1 . 食道静脈瘤出血に対する NUCs の効果
中国の Li らは、食道静脈瘤（EV）を有する B 型肝炎硬変 117 例を対象とし、患者の

意思に基づいて NUCs 投与ないし無治療で 5 年間の経過観察を行った (2005 ~ 2009 年)³⁾。各々 79 例、38 例が登録された (EV 出血に対する既治療例の比率は 47%、45% で有意差なし)。無治療群に比べて NUCs 群では、AST 値/ALT 値/T.Bil 値/PT 秒が有意に低下し、Alb 値/PLT 数が有意に改善した。同時に、門脈径、脾臓面積の上昇が NUCs 群で有意に抑制され ($P < 0.001$ 、 $P = 0.012$)。EV 出血率は NUCs 群で 29.1%、無治療群で 65.8% と前者で有意に低下した ($P < 0.001$)。本邦の門脈圧亢進症学会による EV 判定基準を用いた検討にて、EV スコアの上昇率は EV 未治療例において有意に抑制された ($P = 0.003$)。EV 無出血期間は NUCs 群で有意に延長しており、特にその効果はエンテカビル (ETV)、アデホビル投与例で著明であった。

2 . 肝発がんに対する NUCs の効果

台湾の Su らは、無治療群 367 例 (1983 ~ 2008 年) と ETV 投与群 1315 例 (2008 ~ 2014 年) について累積肝発がん率、肝硬変合併症累積発現率、累積死亡率に関する後ろ向き研究を行い、2015 年アメリカ肝臓学会で発表した⁴⁾。累積肝発がん率は ETV 群でオッズ比 0.44 (95% C.I. [0.31-0.62]) と 56% の低下を認めた。同様に、ETV 群では EV 出血、特発性細菌性腹膜炎、肝臓関連死亡および全死亡のすべてを有意に抑制した。

本邦の Hosaka らは、Propensity score matching 法を用いて肝硬変患者における累積肝発がん率を ETV 群 (n=79)、ラミブジン (LMV) 群 (n=49)、無治療群 (n=85) で比較し、5 年累積肝発がん率が各々 7.0%、

22.2%、38.9% と ETV 群 ($P < 0.001$)、LMV 群 ($P = 0.019$) において有意に低下することを報告した⁵⁾。

3 . システマティックレビュー、メタアナリシスによる検討

最近、Lok らは慢性 B 型肝炎に対する抗ウイルス療法に関するシステマティックレビューを行い、特に、抗ウイルス療法群と無治療群とを比較した 7 件の RCTs と 35 件の観察研究に関するメタアナリシスの結果を報告している⁶⁾。RCTs に関するメタアナリシスでは、全死亡、および肝発がんについては有意差を認めなかった。尚、RCT 1 件ずつではあるが、非代償性肝硬変、肝硬変への進展が抗ウイルス療法によりオッズ比 0.44 [0.29-0.68]、0.37 [0.19-0.71] に抑制された。観察研究に関するメタアナリシスでは、肝発がん (オッズ比 0.5 [0.4-0.7]、23 件)、全死亡 (オッズ比 0.6 [0.5-0.8]、23 件)、肝硬変への進展 (オッズ比 0.6 [0.4-0.8]、4 件) は有意に抑制されたが、非代償性肝硬変への進展リスクは低下しなかった (オッズ比 0.7 [0.3-1.9]、6 件)。

抗ウイルス療法のうち、インターフェロン (IFN) - α 治療と無治療を比較した 5 件の観察研究に関するメタアナリシスでは、IFN- α 治療は肝発がんリスクを有意に低下させたが (オッズ比 0.6 [0.4-0.9])、全死亡と非代償性肝硬変への進展は抑制されなかった。一方、LMV 治療と無治療とを比較した 4 件の観察研究に関するメタアナリシスでは、LMV 治療は肝発がん (オッズ比 0.6 [0.4-0.96]、4 件)、全死亡 (オッズ比 0.4 [0.3-0.6]、1 件)、非代償性肝硬変への進展 (オッズ比 0.3 [0.3-0.5]、1 件) のリスクす

べてを有意に低下させた。

非代償性肝硬変に対する LMV 治療と無治療とを比較した観察研究に関するメタアナリシスでは、LMV 治療は全死亡を有意に抑制した（オッズ比 0.5 [0.3-0.8]、2 件）。

おわりに

わが国では新規肝細胞癌の成因として C 型肝炎の比率が漸減しているにもかかわらず、B 型肝炎の比率はこの 20 年間 15% 程度と全く変化していない。IFN- α 治療、および NUCs 治療には肝発がん抑制効果があること、特に NUCs 治療には非代償性肝硬変への進展（合併症発現）と全死亡に対する抑制効果もあることから、B 型肝炎硬変に対する抗ウイルス療法はより積極的に実施されるべきである。

参考文献

1. 田中純子 . 第 13 回肝炎対策推進協議会配布資料（平成 27 年 2 月 26 日開催）.
<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10905750-Kenkoukyoku-Kanentaisakusuishinshitsu/0000075723.pdf>
2. Ohisa M, et al. Estimated numbers of patients with liver disease related to hepatitis B or C virus infection based on the database reconstructed from medical claims from 2008 to 2010 in Japan. *Hepatol Res* 2015; 45:1228-40.
3. Li C-Z, et al. Antiviral therapy delays esophageal variceal bleeding in hepatitis B virus-related cirrhosis. *World J Gastroenterol* 28; 19:6849-56.
4. Su T, Kao J. Reduction of hepatocellular carcinoma in hepatitis B-related

cirrhosis patients with long-term entecavir therapy- The final report of C-TEAM study. Abstract ID: 1996. The 66th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, San Francisco, CA, November 17, 2015.

5. Hosaka T, et al. Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2013; 58:98-107.
6. Lok ASF, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016; 63:284-306.