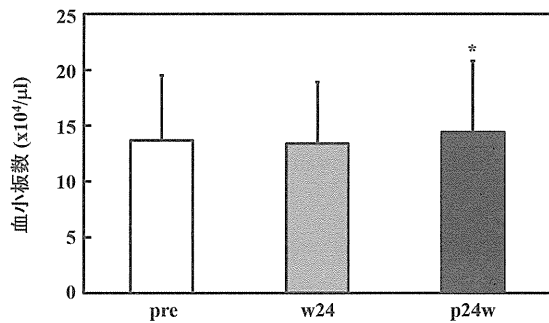
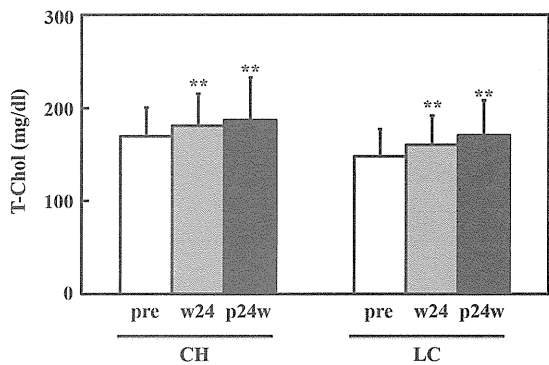


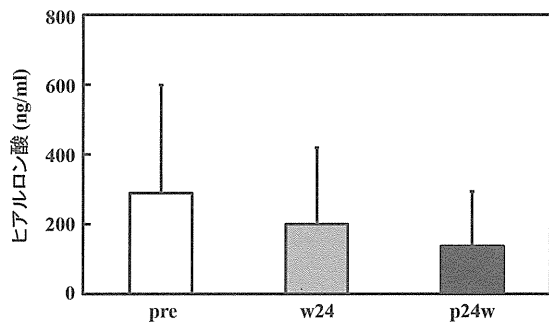
\*p < 0.05 vs. pre, \*\*p < 0.01 vs. pre



\*p < 0.05 vs. pre, \*\*p < 0.01 vs. pre



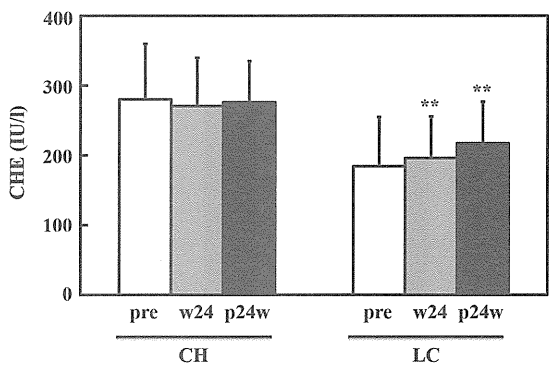
\*p < 0.05 vs. pre, \*\*p < 0.01 vs. pre



\*p < 0.05 vs. pre, \*\*p < 0.01 vs. pre

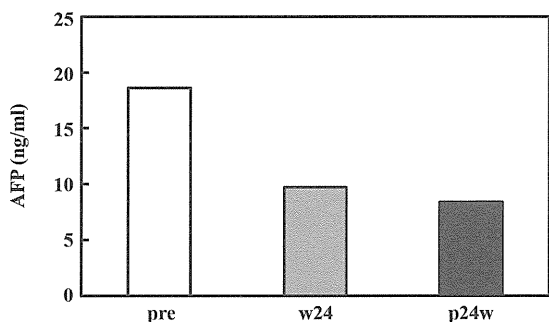
血清Alb、T-Chol、LDL-Cholは治療開始後早期より上昇し、治療前後で有意に上昇した。

治療開始時と治療終了時での血小板数には差を認めなかったが、SVR24達成時の血小板数は有意な上昇を認めた。線維化マーカーとして測定したIV型コラーゲン 7S、P-III-P、血清ヒアルロン酸はそれぞれ低下傾向を示した。



\*p < 0.05 vs. pre, \*\*p < 0.01 vs. pre

血清ChEは肝硬変 (LC) 症例において治療前後で有意な上昇を認めたが、PT活性は大きな変化を認めず、LC症例に限った解析でも同様の結果であった。



\*p < 0.05 vs. pre, \*\*p < 0.01 vs. pre

AFPは治療開始後早期より低下し、統計学的有意差はないものの治療前後で低下を認めた。

## D. 考察

本研究におけるSVR24達成率は先行する臨床試験と同等の成績であったと考えられる。治療開始後、速やかにHCV-RNAは低下し、それに伴いトランスアミナーゼや自覚症状の改善を認めた。今回、治療開始後早期より血清AlbやT-Choの上昇を認めたが、この現象はHCV-RNAの速やかな低下が直接影響していると考えられる。すなわちHCV-RNAの存在自体がAlbuminやCholesterol合成に大きく影響しているために、HCV-RNA量の低下に伴い速やかな血清Alb、T-Choの上昇につながったと推察される。一方、ChEやPTは大きな変化を認めなかったが、これらの合成にはもともとHCV-RNA自体の影響が小さいためと考えられる。

また、今回、線維化マーカーやAFPの低下傾向を認めたが、肝炎の鎮静化に伴う低下である可能性も考えられる。しかし、治療終了時よりも終了6ヶ月後でさらに低下傾向を認めており、やはり肝組織における線維化の改善や発癌ポテンシャルの低下などを反映していると考えられた。

## E. 結論

DCV+ASV併用療法治療によって肝予備能の改善を認め、6ヶ月の短期間ながらも肝線維化改善効果も認められた。一方AFPについても治療前後で改善を認めた。肝線維化やAFP値はウイルス排除後の発癌リスクと密接に関与しており、DCV+ASV併用療法においても発癌抑制効果が認められる事が期待される。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

なし。

### 2. 学会発表

- 1) AASLD 2015
- 2) 第51回日本肝臓学会総会
- 3) 第105回日本消化器病学会九州支部例会
- 4) JDDW 2015
- 5) 第41回日本肝臓学会西部会
- 6) 第106回日本消化器病学会九州支部例会

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）  
分担研究報告書

Genotype 2型のC型慢性肝疾患に対するSofosbuvir・Ribavirin併用療法時の心機能評価

研究分担者 三田 英治 国立病院機構大阪医療センター 総合診療部長

**研究要旨** Genotype 2型のC型慢性肝疾患に対する抗ウイルス療法は、インターフェロンを基軸とした治療からポリメラーゼ阻害剤であるSofosbuvirにRibavirinを併用したインターフェロンフリー治療に大きく変貌した。Sofosbuvirに続くポリメラーゼ阻害剤は心毒性のため開発中止が報告されているため、当科でSofosbuvir・Ribavirin併用療法を行った17例について、治療前と治療中に左室駆出率を測定することで、心機能に対する影響を評価した。その結果、有意な左室駆出率の低下を認めず、安全に治療を遂行することが可能であった。

**研究協力者**

石田 永 大阪医療センター消化器内科  
西尾公美子 大阪医療センター消化器内科  
石原 朗雄 大阪医療センター消化器内科  
田代 拓 大阪医療センター消化器内科

**A. 研究目的**

Genotype 2型のC型慢性肝疾患に対する抗ウイルス治療は長らくインターフェロン（interferon、以下IFN）を基軸としたもので、ペグIFN（pegylated IFN以下Peg-IFN）とRibavirin（以下RBV）の併用24週治療が主流であった。Peg-IFN・RBV併用療法で持続的ウイルス陰性化（Sustained virological response、以下SVR）が得られなかった一部の症例にはさらにプロテアーゼ阻害剤Telaprevirを併用したオプションも用意された。

2015年5月に、日本でもようやくSofosbuvir（以下SOF）・RBV併用12週治療が認可され、IFNフリー治療の時代を迎えた。Genotype 2型のC型慢性肝疾患に対するSOF・RBV併用療法では抗ウイルス療法未治療例に対し98%（88/90）、既治療例に対し95%（60/63）

のSVRが得られた（Omata M et al. J Viral Hepat. 2014;21:762-8）。一方で、SOFと同じchain terminatorである核酸型ポリメラーゼ阻害剤BMS-986094は心毒性のため開発中止となった（Ahmad T, et al. Hepatology 2015;62:409-16）。SOF・RBV併用療法は欧米で多くの経験はあるものの、日本では大半が高齢者に投与されるものと思われ、SOFの心機能に対する影響は再評価すべき課題と考える。今回、当科でgenotype 2型のC型慢性肝疾患に対しSOF・RBV併用療法を行った症例において心エコーでの左室駆出率（left ventricular ejection fraction、以下LVEF）を治療前、治療中に測定し、心機能評価を行うことが本研究の目的である。

**B. 研究方法**

対象は当科に通院中のgenotype 2型のC型慢性肝炎および代償性肝硬変患者で、SOF 400mg/日（ソバルディ®400mg錠を1日1回）、RBV 600mg/日（体重60kg未満）もしくは800mg/日（体重60kg以上80kg未満）（コペガス®200mg錠を1日3錠もしくは4錠）を12週間投与した。RBVの減量基準は添付文書

にしたがった。腎機能が保たれていることなど、投薬は両剤の添付文書を遵守し、併用禁忌薬及び併用注意薬の内服はないものとした。

HCV-RNAの測定は、投与前、3日目、1週目、2週目、4週目、以降は4週毎とし、治療終了後は4週後、12週後とした。心エコーは治療前、治療開始4週目以降の治療中に施行した。また、血漿BNP値を治療前、4週目、8週目、12週目（＝治療終了時）に測定した。

（倫理面への配慮）

個人情報取り扱いに関しては厳重に注意を払い、単施設の検討ながら、匿名化してデータを解析した。

C. 研究結果

17例の患者背景を示す（表1）。男性5例、女性12例で、年齢の中央値は59歳であった。前治療はnaïve例が13例と最も多かったが、これはgenotype 2型はIFN治療でのSVR率が高いためと考えられた。eGFRが47mL/minと、50mL/min未満の症例があったが、この症例は治療方針決定時にはeGFRが50mL/min以上であったが、開始当日に47mL/minであった。慎重に経過観察したが、有害事象なく12週治療を完遂した。

表1. 患者背景

性別	男性：5例	女性：12例
年齢（歳） [range]	59	[ 37 - 83 ]
前治療歴	naïve：13例 IFN-α mono：NR 1例 IFN-β mono：NR 1例 Peg-IFN mono：relapser 2例	
臨床診断	慢性肝炎：15例 肝硬変：2例	
T-Bil (mg/dL) [range]	0.7	[ 0.3 - 1.7 ]
AST (U/L) [range]	38	[ 16 - 107 ]
ALT (U/L) [range]	44	[ 15 - 114 ]
ALP (U/L) [range]	225	[ 146 - 663 ]
γ-GTP (U/L) [range]	26	[ 12 - 123 ]
Alb (g/dL) [range]	4.0	[ 3.2 - 4.8 ]
Cre (mg/dL) [range]	0.62	[ 0.48-0.92 ]
eGFR (mL/min) [range]	77	[ 47 - 106 ]
Hb (g/dL) [range]	13.1	[ 10.3-15.5 ]
Plt (x 10 <sup>4</sup> /μL) [range]	15.4	[ 1.5 - 25.3 ]
HCV-RNA (log IU/L) [range]	5.7	[ 3.2 - 7.1 ]

HCV-RNAの陰性化率は、3日目11.8%（2/17）、1週目11.8%（2/17）、2週目23.5%（4/17）、4週目94.1%（16/17）、8週目100%（17/17）、12週目100%（17/17）であった。現在、終了後のフォロー中である。有害事象としては、貧血を3例に認め、RBVの減量を必要としたが、治療中止には至らなかった。頭痛を3例（1週目に2例、4週目に1例）、咽頭痛を1例（1週目）に認めた。

心エコーにおけるLVEFを治療前と治療中で検討したが、有意な低下は認めなかった（図1）。

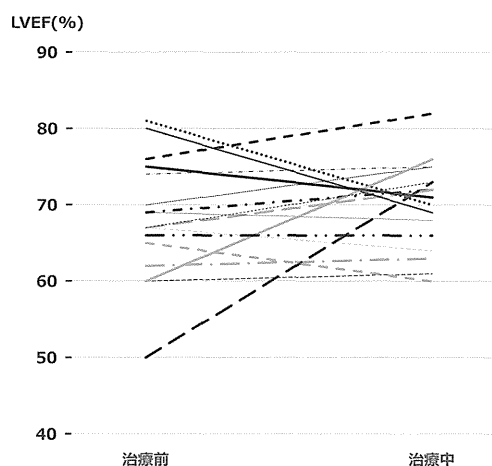


図1. SOF・RBV併用療法前、治療中のLVEF

血漿中のBNPも測定したが、測定値にバラツキが出て、心機能の評価には適さないと考えた（図2）。

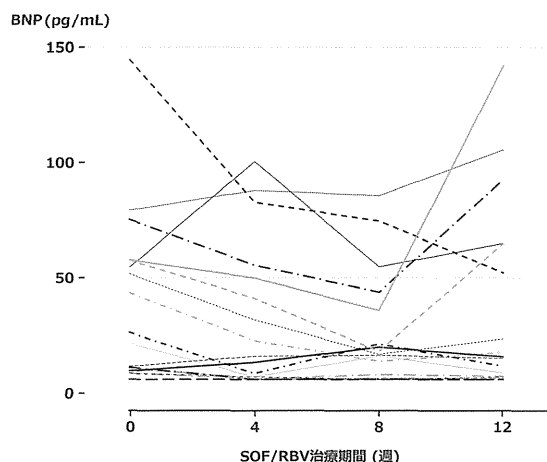


図2. SOF・RBV併用療法中のBNPの推移

一方、ALT値の推移を見ると、HCV-RNAの陰性化にもかかわらず、ALT値が上昇している症例があり、薬剤性の肝障害の可能性も考えられた（図3）。

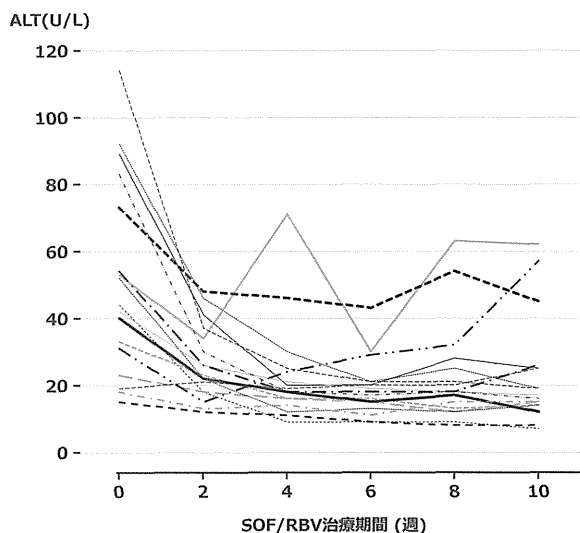


図3.

以上、少数例の検討ながら、心エコーにおけるLVEFからみて、SOF・RBV併用療法では憂慮すべき心毒性を認めなかった。

#### D. 考察

海外で承認された抗ウイルス剤が国内で上市された場合、たとえ治験を経ていても経験豊富な医師が当初は慎重に投薬すべきである。欧米人と日本人では、C型肝炎に対するプロテアーゼ阻害剤 Simeprevir が人種差によって血中濃度に差が出ることが報告されている。また同じくプロテアーゼ阻害剤 Telaprevir は治験の際には問題にならなかった腎障害を経験した。SOF の場合、欧米の治験対象、日本での治験対象、日本において実臨床で使用が想定される対象、それぞれの年齢を考慮することが重要である。当科では原則 80 歳までを IFN フリー治療の対象としており、高齢者では心疾患の合併率は高く、予期せぬ心血管イベントがおこる可能性は否定できない。今回、より慎重な導入を意識

して、genotype 2 型の C 型慢性肝疾患に対する SOF・RBV 併用療法では心エコーを行い、LVEF で心機能を評価した。少数例の検討ながら、心機能に対する影響が少ないことを報告できたことは重要なことと考える。今後は症例数を増やして、安全性に関する知見を発信していきたい。

#### E. 結論

Genotype 2 型の C 型慢性肝疾患に対する SOF・RBV 併用療法では、心機能に関する有害事象は調べた範囲で認めなかった。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Imanaka K, Ohkawa K, Tatsumi T, Katayama K, Inoue A, Imai Y, Oshita M, Iio S, Mita E, Fukui H, Yamada A, Hijioka T, Inada M, Doi Y, Suzuki K, Kaneko A, Marubashi S, Fukui YI, Sakamori R, Yakushijin T, Hiramatsu N, Hayashi N, Takehara T, Forum OL. Impact of branched-chain amino acid supplementation on the survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib; a multicenter retrospective cohort study. *Hepatology Res.* 2016 in press.
- 2) Okanoue T, Shima T, Hasebe C, Karino Y, Imazeki F, Kumada T, Minami M, Imai Y, Yoshihara H, Mita E, Morikawa T, Nishiguchi S, Kawakami Y, Nomura H, Sakisaka S, Kurosaki M, Yatsushashi H, Oketani M, Kohno H, Masumoto A, Ikeda K, Kumada H. Long-term follow-up of peginterferon- $\alpha$ -2a treatment of HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic hepatitis B patients in phase II and III studies. *Hepatology Res.* 2016 in press.
- 3) Tahata Y, Hiramatsu N, Oze T, Morishita N, Harada N, Yamada R,

- Yakushijin T, Mita E, Hagiwara H, Yamada Y, Ito T, Hijioka T, Inada M, Katayama K, Tamura S, Yoshihara H, Inoue A, Imai Y, Irishio K, Kato M, Hikita H, Sakamori R, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Hamasaki T, Hayashi N, Takehara T. The impact of an inosine triphosphate pyrophosphatase genotype on bilirubin increase in chronic hepatitis C patients treated with simeprevir, pegylated interferon plus ribavirin. *J Gastroenterol*. 2016 in press.
- 4) Ito K, Yotsuyanagi H, Sugiyama M, Yatsuhashi H, Karino Y, Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, Kurosaki M, Umemura T, Ichida T, Toyoda H, Yoneda M, Tanaka Y, Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Maeshiro T, Tanuma J, Korenaga M, Murata K, Masaki N, Koike K, Mizokami M; Japanese AHB and CHB Study Group. Geographic distribution and characteristics of genotype A hepatitis B virus infection in acute and chronic hepatitis B patients in Japan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016 in press.
- 5) Yoshio S, Sugiyama M, Shoji H, Mano Y, Mita E, Okamoto T, Matsuura Y, Okuno A, Takikawa O, Mizokami M, Kanto T. Indoleamine-2,3-dioxygenase as an effector and an indicator of protective immune responses in patients with acute hepatitis B. *Hepatology*. 2016 Jan;63(1): 83-94.
- 6) Migita K, Jiuchi Y, Furukawa H, Nakamura M, Komori A, Yasunami M, Kozuru H, Abiru S, Yamasaki K, Nagaoka S, Hashimoto S, Bekki S, Yoshizawa K, Shimada M, Kouno H, Kamitsukasa H, Komatsu T, Hijioka T, Nakamura M, Naganuma A, Yamashita H, Nishimura H, Ohta H, Nakamura Y, Ario K, Oohara Y, Sugi K, Tomizawa M, Sato T, Takahashi H, Muro T, Makita F, Mita E, Sakai H, Yatsuhashi H. Lack of association between the CARD10 rs6000782 polymorphism and type 1 autoimmune hepatitis in a Japanese population. *BMC Res Notes*. 2015 Dec 12;8(1):777.
- 7) Migita K, Komori A, Kozuru H, Jiuchi Y, Nakamura M, Yasunami M, Furukawa H, Abiru S, Yamasaki K, Nagaoka S, Hashimoto S, Bekki S, Kamitsukasa H, Nakamura Y, Ohta H, Shimada M, Takahashi H, Mita E, Hijioka T, Yamashita H, Kouno H, Nakamura M, Ario K, Muro T, Sakai H, Sugi K, Nishimura H, Yoshizawa K, Sato T, Naganuma A, Komatsu T, Oohara Y, Makita F, Tomizawa M, Yatsuhashi H. Circulating microRNA Profiles in Patients with Type-1 Autoimmune Hepatitis. *PLoS One*. 2015 Nov 17;10(11):e0136908.
- 8) Sakakibara Y, Nakazuru S, Yamada T, Iwasaki T, Iwasaki R, Ishihara A, Nishio K, Ishida H, Kodama Y, Mita E. Anaplastic lymphoma kinase-negative anaplastic large cell lymphoma with colon involvement. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Oct;29(7):345-6.
- 9) 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; Osaka Liver Forum. Impact of alpha-fetoprotein on hepatocellular carcinoma development during entecavir treatment of chronic hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol*.

2015 Jul;50(7):785-94.

10) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Yamada R, Harada N, Morishita N, Oshita M, Mita E, Ito T, Inui Y, Inada M, Tamura S, Yoshihara H, Imai Y, Kato M, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kasahara A, Hayashi N, Takehara T. The real impact of telaprevir dosage on the antiviral and side effects of telaprevir, pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C patients with HCV genotype 1. *J Viral Hepat.* 2015 Mar;22(3):254-62.

11) Asazawa H, Kamada Y, Takeda Y, Takamatsu S, Shinzaki S, Kim Y, Nezu R, Kuzushita N, Mita E, Kato M, Miyoshi E. Serum fucosylated haptoglobin in chronic liver diseases as a potential biomarker of hepatocellular carcinoma development. *Clin Chem Lab Med.* 2015 Jan;53(1):95-102.

## 2. 学会発表

なし。

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）  
分担研究報告書

自然経過で再活性化したoccult/既往HBV感染例

研究分担者 上司 裕史 国立病院機構東京病院 消化器内科医長

**研究要旨** 免疫抑制剤や抗癌剤の投与なく、自然経過で再活性化したoccult/既往HBV感染例を経験した。症例1は73歳の男性。2008年10月に冠動脈バイパス術を受けたが、この時、ALTは22 IU/l、HBs抗原が陰性、HBs抗体は陽性であった。2009年5月にALTが上昇し、7月23日に当科を初診した。ALTは318 IU/lで、HBs抗原とHBV DNAはともに陽性であったが、IgM-HBc抗体は陰性であった。直ちにエンテカビルを開始したところ、8月10日にはHBs抗原、HBV DNAとも検出できなくなった。症例2は73歳の男性。2009年に薬物誤用で当院を初診したが、HBs抗原は陰性であった。その後糖尿病のため通院していた。2012年8月23日にもHBs抗原は陰性であったが、8月31日の保存血清ではHBV DNAが陽性（2.2 log copies/ml）であった。9月3日に食道癌の手術を受けたが、腹膜播種を診断された。12月6日にはALTが11 IU/lで、HBs抗原とHBV DNA（5.1 log copies/ml）がともに陽性であったが、IgM-HBc抗体は陰性であった。12月17日よりエンテカビルを開始したが、2013年2月17日に癌により死亡した。HBVの全塩基配列の解析から、症例1はsubgenotype C2でwild typeの、症例2はsubgenotype B2でprecore変異（G1896A）のHBV感染が確認された。結論：自然経過で再活性化したoccult/既往HBV感染例を報告した。再活性化は、wild type、precore mutantのどちらにもみられた。また高齢、手術侵襲と、癌、動脈硬化性疾患、糖尿病などの免疫低下状態を伴う疾患が、再活性化の誘因となった可能性が示唆された。

**A. 研究目的**

B型肝炎ウイルス（HBV）既往感染例におけるHBVの再活性化は通常、免疫抑制剤や抗がん剤投与、あるいはHIV感染などによりもたらされ、このような危険因子がなく発症した例の報告はない。

今回、我々は自然経過での再活性化が確認できたoccult/既往HBV感染例を経験したので報告する。

**B. 研究方法**

自然経過でHBVの再活性化がみられた2症例について臨床的検討を、さらにはこれらから分離されたHBVの全塩基配列を解析しウイルス学的検討を行った。

**C. 研究結果**

①症例1（表1）

症例：74歳、男性。



主訴：特になし。肝機能障害。

現病歴：2008年10月17日に、冠動脈バイパス術を受けたが、この時、ALTは22 IU/l、HBs抗原が陰性で、HBs抗体は陽性（12.7mIU/l）であった。2009年4月にはALT値は12 IU/lであったが、5月28日に79 IU/l、7月9日には273 IU/lと上昇し、HBs抗原の陽転も確認された。7月23日に、当科初診し入院となる。

既往歴：1970年に虫垂炎のため手術、2001年に脳梗塞。

アルコール歴：焼酎、2合/日、35年

入院時検査所見（表2）：AST、ALTはそれぞれ436 IU/l、318 IU/lと高値を呈し、Albは3.5 g/dlと低下し、T-Bil.は1.98 mg/dlと上昇していた。PTは34.0%と延長していたが、ワーファリン内服中であった。HBs抗原、HBe抗原、HBV DNAは陽性（6.4 log copies/ml; genotype C）であったが、IgM-HBc抗体（0.2 S/CO）、IgM-HAV抗体、HCV抗体、HDV抗体、IgM/IgA-HEV抗体はいずれも検出されなかった。なお、HIV1/2抗体、HTLV1抗体も陰性であった。

入院後の経過：HBV既往感染からの再活性化と診断し、7月24日よりエンテカビル（0.5mg/日）を開始したところ、8月10日に

はHBs抗原、HBV DNAとも検出できなくなった。

## ②症例2（表3）

症例：73歳、男性。

主訴：特になし。HBs抗原陽転。

現病歴：2009年2月に薬物誤用のため当院を初診したが、HBs抗原は陰性であった。その後糖尿病のため当院に通院していた。2012年8月23日にもHBs抗原は陰性であったが、後日8月31日の保存血清を測定したところ、HBV DNA（2.2 log copies/ml）が低値で陽性であった。9月3日に、食道癌のため下部食道切除術、胃全摘術、脾摘術を受け、その際腹膜播種を診断された。12月6日に化学療法目的で当院外科に入院したが、HBs抗原が陽転（9.9 COI）していたため、当科を紹介された。

既往歴：2002年に食道癌のため内視鏡的粘膜下層剥離術。2004年に胆嚢結石のため胆嚢摘出術。

アルコール歴：日本酒、5合/日、40年、2007年より断酒。

輸血歴：食道癌手術時と術後に濃厚赤血球10単位（5パック）。

表1. 肝機能とHBVマーカーの推移（症例1）

Date of sampling (yr/mon/day)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	T-Bil (mg/dl)	HBsAg (COI)	Anti-HBs (mIU/ml)	Anti-HBc (COI)	HBeAg (COI)	Anti-HBe (%)	HBV DNA	
									TaqMan (log copies/ml)	In-house (copies/ml)
2008/10/10	29	22		-	+ (12.7)					
2009/02/23	22	20		-	+ (16.3)					
2009/05/28	58	79								
2009/07/09	449	273		+ (>2000)			+ (1590)	-	+ (8.0)	
2009/07/23 <sup>a</sup>	436	318	2.0	+ (2000)	+ (118.0)	+ (100.0)	+ (1600)	-	+ (6.4)	
2009/07/25 <sup>b,c</sup>				+						+ (1.4 x 10 <sup>7</sup> )
2009/07/27 <sup>b</sup>	302	254	2.1	+						+ (2.2 x 10 <sup>5</sup> )
2009/07/30	316	245	1.9							
2009/08/03	254	246	1.6							
2009/08/06	77	125	1.3							
2009/08/10 <sup>b</sup>	28	49	1.1	-						
2009/09/14 <sup>b</sup>	16	9	0.8	-			+ (5.6)	-	-	-
2009/11/16	19	8	0.8	-			+ (1.2)	-	-	-
2009/12/21 <sup>b</sup>	17	11	0.7	-			-	-	-	-
2010/01/26	23	12	0.9	-			-	-	-	-
2010/03/29 <sup>b</sup>	27	15	0.8	-		+ (100.0)	-	+ (93.8)	-	-
2010/04/27	20	13	0.7	-	+ (28.0)		-	+ (71.1)	-	-
2011/09/26 <sup>b</sup>	18	9	1.0	-			-	+ (75.1)	-	-
2012/04/09	16	9	0.8	-			-	+ (66.6)	-	-

<sup>a</sup>On admission.

<sup>b</sup>Stored serum samples were available.

<sup>c</sup>The entire genomic sequence of HBV was determined.

表2. 入院時検査所見（症例1、2）

	Patient 1	Patient 2
<b>Hematology</b>		
WBC	5,300/ $\mu$ l	5,500/ $\mu$ l
RBC	360 x 10 <sup>3</sup> / $\mu$ l	324 x 10 <sup>3</sup> / $\mu$ l
Hemoglobin	11.9 g/dl	10.0 g/dl
Hematocrit	35.9%	31.2%
Platelet	14.1 x 10 <sup>3</sup> / $\mu$ l	24.6 x 10 <sup>3</sup> / $\mu$ l
<b>Blood Chemistry</b>		
Total protein	8.0 g/dl	5.5 g/dl
Albumin	3.5 g/dl	2.2 g/dl
Total bilirubin	2.0 mg/dl	0.6 mg/dl
AST	436 IU/L	14 IU/L
ALT	318 IU/L	11 IU/L
ALP	860 IU/L	540 IU/L
$\gamma$ -GT	219 IU/L	39 IU/L
BUN	19.1 mg/dl	9.9 mg/dl
Creatinine	1.1 mg/dl	1.0 mg/dl
Total Cholesterol	96 mg/dl	72 mg/dl
<b>Coagulation</b>		
PT%	34%	74%
APTT	45.5 sec	31.0 sec
<b>Viral markers</b>		
Anti-HAV IgM	(-)	(-)
Anti-HCV	(-)	(-)
Anti-HDV	(-)	(-)
Anti-HEV IgM/IgA	(-)/(-)	(-)/(-)
HBsAg	2000.0 c.o.i (-)	9.9 c.o.i (-)
Anti-HBs	118.0 IU/ml (-)	<5.0 IU/ml (-)
Anti-HBc (whole)	100 c.o.i (-)	9.1 c.o.i (-)
Anti-HBc IgM	0.2 S/CO (-)	0.1 S/CO (-)
HBeAg	1600.0 S/CO (-)	<1.0 S/CO (-)
Anti-HBe	<5.0% (-)	92.7% (-)
HBV DNA	6.4 log copies/ml	5.1 log copies/ml
HBV genotype	C	B
Anti-HIV1/2	(-)	(-)
Anti-HTLV1	(-)	(-)
<b>Immunology</b>		
IgA	386 mg/dl	354 mg/dl
IgG	2577 mg/dl	1394 mg/dl
IgM	76 mg/dl	92 mg/dl
ANA	40x	80x

表3. 肝機能とHBVマーカーの推移（症例2）

Date of sampling (yr/mon/day)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	T-Bil (mg/dl)	HBsAg (COI)	Anti-HBs (mIU/ml)	Anti-HBc (COI)	HBeAg (COI)	Anti-HBe (%)	HBV DNA	
									TaqMan (log copies/ml)	In-house (copies/ml)
2009/02/24	24	18		-						
2009/08/10	34	25		-						
2010/07/30	29	30								
2011/08/04	32	30								
2012/08/02	30	28	0.6							
2012/08/23	43	34	1.7	-						
2012/08/27	55	48								
<b>2012/08/31<sup>a,b</sup></b>				-	-	+ (12.4)			+ (2.2)	+ (2.1 x 10 <sup>3</sup> )
2012/09/04	43	19	2.8							
2012/11/05	22	21	0.5							
2012/12/06 <sup>c</sup>	14	11	0.6	+ (9.9)	-	+ (9.1)	-	+ (92.7)	+ (5.1)	
<b>2012/12/10<sup>a,b</sup></b>				+ (43.5)	-		-			+ (1.9 x 10 <sup>6</sup> )
<b>2012/12/14<sup>a,b</sup></b>	15	9								+ (2.5 x 10 <sup>6</sup> )
2012/12/23	15	10	0.5							
<b>2013/01/16<sup>a</sup></b>				+ (310.1)		+ (50.0)	-	+ (89.3)	+ (2.6)	+ (7.0 x 10 <sup>3</sup> )
2013/01/17	61	28	0.6							
2013/01/23	19	14	0.7							
2013/02/04	123	110	0.7							

<sup>a</sup>Stored serum samples were available.

<sup>b</sup>The entire genomic sequence of HEV was determined.

<sup>c</sup>On admission.

入院時検査所見（表2）：ALTは11 IU/lであったが、Albは2.2 g/dlと低下し栄養状態は不良であった。HBV DNA量は8月31日より増えていたが（5.1log copies/ml; genotype B）、IgM-HBc抗体は陰性（0.1 S/CO）であった。HDV抗体は陽性であったが、HDV RNAは検出されず、HDV感染の既往と考えられた。

入院後の経過：12月17日よりエンテカビル（0.5 mg/日）が投与されたが、2月17日癌

のため死亡した。

③症例1、2から得られたHBVの全塩基配列からの検討

症例1の2009年7月25日の血清（P1-090725）を用い、HBVの全塩基配列を検討した。分離されたHBVは3215塩基長で、全塩基配列に基づく分子系統解析により subgenotype C2に属することが判明した（図1）。分離HBVはcore promoterおよび

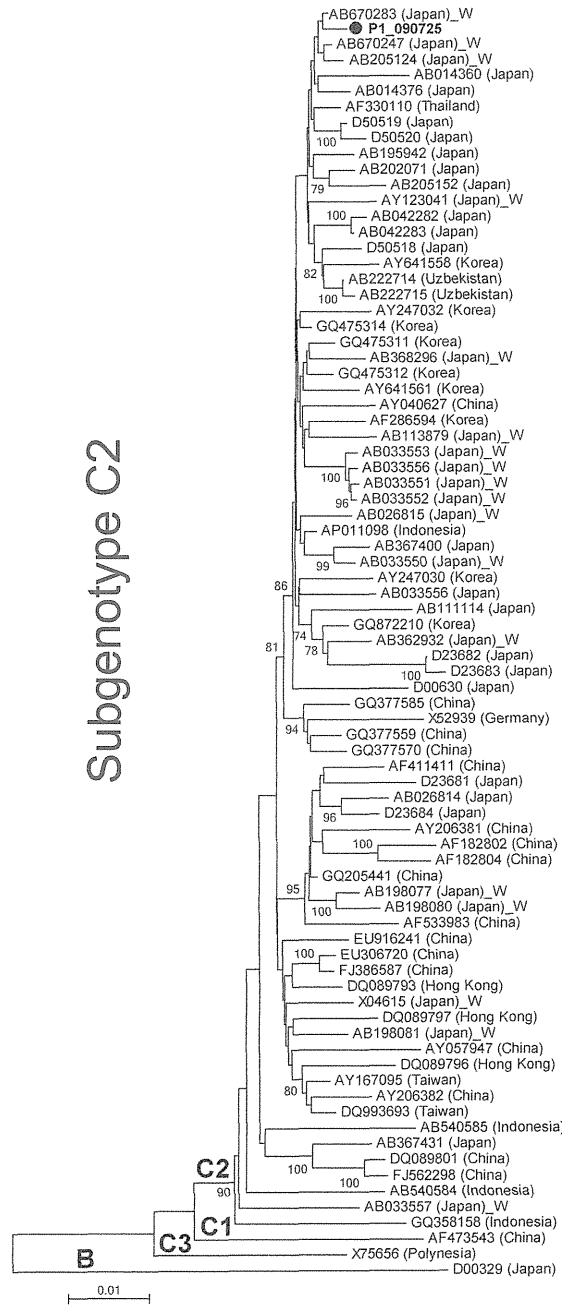


図1. 全塩基配列に基づくHBVの分子系統樹（症例1）

precore領域に変異を認めず、最も相同性が高いNon-HCC\_pt\_No.10 (AB670283) とは99.5%、日本のHBe抗原陽性の無症候性キャリアから得られたpNDR260 (AB033550) とは98.6%、さらに18株の日本のwild-type subgenotype C2から得られた consensus sequence とは99.3%、遺伝子配列が一致していた (表4)。以上よりP1-090725から分離されたHBVはwild typeと考えられた。

症例2では、再活性化前の1検体 (P2-120831) と再活性化後の2検体 (P2-121210、P2-121214) からHBVを分離した。分離されたHBVはいずれも3215塩基長で、全塩基配列に基づく分子系統解析により subgenotype B2に属することが判明した (図2)。いずれもprecore変異 (G1896A) を認めたが、core promoterの変異はなかった。

表4. 症例1から分離されたHBVと既報の日本におけるSubgenotype C2でwild type HBVとの遺伝子配列の一致率の比較

HBV isolates compared <sup>a</sup>	Nucleotide sequence identity%				
	Entire genome (3,215 nt)	P gene [2,529 nt (843 aa)]	preS1/preS2/S gene [1,200 nt (400 aa)]	X gene [462 nt (154 aa)]	C gene [549 nt (183 aa)]
P1_090725 vs. AB033550 <sup>a</sup>	98.6	98.5 (98.5)	99.1 (98.2)	97.8 (96.1)	98.6 (100)
P1_090725 vs. AB670283 <sup>b</sup>	99.5	99.6 (99.7)	99.8 (99.5)	99.1 (99.3)	99.8 (100)
P1_090725 vs. Cons <sup>c</sup>	99.3	99.4 (99.5)	99.7 (99.3)	98.4 (98.7)	99.6 (100)

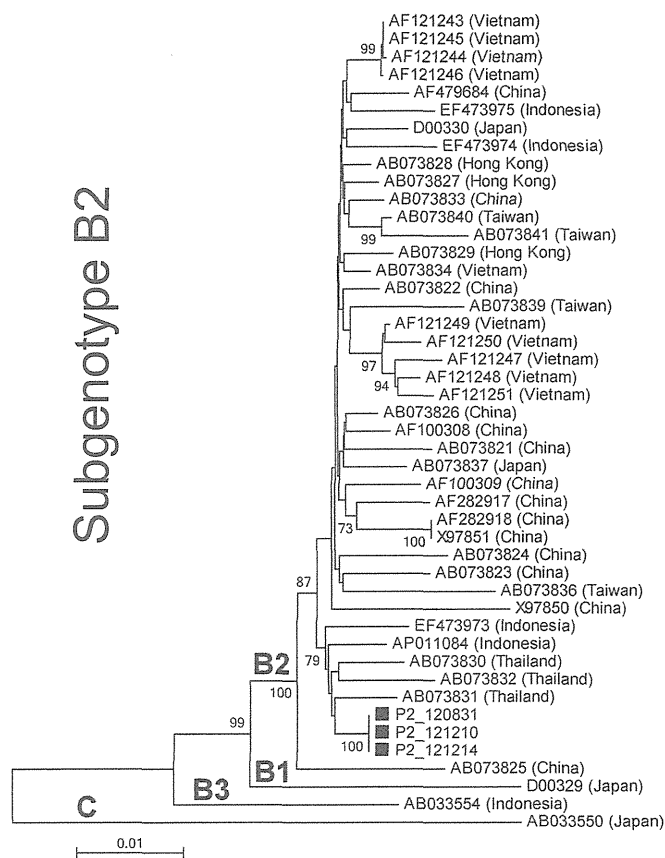


図2. 全塩基配列に基づくHBVの分子系統樹 (症例2)

## D. 考察

近年、分子標的薬や生物学的製剤などの新たな薬剤の出現によりHBVの再活性化例が増加しており、また再活性化例は重症化しやすいことが知られている。

通常、再活性化は免疫抑制剤や抗がん剤投与、あるいはHIV感染などにより惹起されるが、今回報告した2例はこれらの危険因子がないにもかかわらず、自然経過で再活性化した。いずれも高齢で手術後に発症しており、症例1は動脈硬化性疾患を、症例2は進行癌と糖尿病を合併していた。高齢、手術侵襲と、癌、動脈硬化性疾患、糖尿病などの免疫低下状態を伴う疾患が、再活性化の誘因となった可能性がある。

症例1からはwild typeが、症例2からはprecore mutantが検出されており、自然経過での再活性化はこれらのどちらにもみられることが示された。

## E. 結論

免疫抑制剤や抗癌剤の投与なく、自然経過で再活性化した既往HBV感染の1例と、occult HBV感染の1例を報告した。再活性化は、wild type、precore mutantのどちらにもみられた。また高齢、手術侵襲と、癌、動脈硬化性疾患、糖尿病などの免疫低下状態を伴う疾患が、再活性化の誘因となった可能性が示された。

謝辞：HBVの遺伝子解析をして頂いた、自治医科大学医学部感染・免疫学講座ウイルス学部門、岡本宏明教授に深謝いたします。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Hiroshi Kamitsukasa, Masanobu Iri, Akihisa Tanaka, Shigeo Nagashima, Masaharu Takahashi, Tsutomu Nishizawa, and Hiroaki Okamoto. Spontaneous

reactivation of hepatitis B virus (HBV) infection in patients with resolved or occult HBV infection. J Med Virol 87: 589-600, 2015

### 2. 学会発表

なし。

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）  
分担研究報告書

当科におけるdaclatasvir/asunaprevir併用療法の治療成績

研究分担者 高野 弘嗣 国立病院機構呉医療センター 消化器内科科長  
研究協力者 河野 博孝 国立病院機構呉医療センター 消化器内科医長

**研究要旨** daclatasvir/asunaprevir経口2剤併用療法は、genotype 1bのHCV慢性感染患者でIFN不適格/不対応症例、IFN無効症例に対し治療適応となり、高い治癒率が期待される。当院における治療成績等について検討したので報告する。

**【方法】**

対象は当院にて経口2剤併用療法を導入し、SVR12の効果判定が可能であった130例である。患者背景、ウイルス学的反応性、安全性の検討を行った。患者背景：

観察期間の中央値は42ヶ月であった、年齢中央値は72歳（41-85）、性別は男性53人（41%）と女性が多く認められた。HCV耐性変異は194人中52人に耐性変異を認めた。52人に対し説明を行い28人に治療希望があった。28人の耐性変異はY93H-21人、L31M-5人、D168-2人であった。

ウイルス学的反応性：

全症例の治療開始後のHCV RNA陰性率は、ETR-96.9%、SVR12-93.8%であった。

耐性関連変異のない患者（n=102）の経過は、ETR-99%、SVR12-98%、耐性関連変異検出患者（n=28）の経過は、ETR-85.7%、SVR12-78.6%であった。

安全性の検討：

グレード1, 2の軽微な有害事象は、肝機能障害39人（29.2%）、発熱4人（3%）、鼻咽頭炎4人（3%）、頭痛4人（3%）、下痢2人（1.5%）、掻痒感、蕁麻疹5人（4%）、脱毛2人（1.5%）が認められ、グレード3の有害事象は肝機能障害1人、脳梗塞1人に認められた。

ALT 100以上の肝機能障害出現患者（n=18）は、投与開始3週目から20週までに肝機能障害が出現し、6週から8週に多く認められた、また経過中好酸球増加を認める症例が84%に認められた。

**【まとめ】**

当科におけるdaclatasvir/asunaprevir経口2剤併用療法の患者背景、ウイルス学的反応性、安全性の検討を行った。

## A. 研究目的

当科におけるdaclatasvir/asunaprevir経口2剤併用療法の治療成績。

## B. 研究方法

対象は当院にて2014年9月より2015年3月までにdaclatasvir/asunaprevir経口2剤併用療法を導入し、SVR12の効果判定が可能であった130例。患者背景、ウイルス学的反応性、安全性の検討を行った。

## C. 研究結果

### (1) 患者背景：

観察期間の中央値は42ヶ月、年齢中央値は72歳（41-85）、性別は男性53人（41%）と女性が多く認められた。IL28 genotypeはNon-TT44人（34%）、肝硬変患者は22人（18%）、前治療あり患者は82人（63%）、前治療無効症例は39人（47%）、HCC治療歴ありは22人（18%）であった（表1）。

表1. 患者背景

N=130	
観察期間, -Median, -Range	42W(38-48W)
年齢(歳)	
-Median, -Range	72(41-85)
男性, n(%)	53(41%)
IL28 genotype, n(%)	
Non-TT	44(34%)
TT	86(66%)
HCV RNA, Mean log <sub>10</sub> U/ml ±SD	5.94 ±0.58
肝硬変, n(%)	22(18%)
前治療あり, n(%)	82(63%)
Response to prior therapy -null, n(%)	39(47%)
HCC治療歴あり, n(%)	22(18%)

HCV耐性変異判定はインバーダー法にて測定し対象194人中52人に耐性関連変異を認めた。52人に対し説明を行い28人に治療希望があった。28人の耐性関連変異はY93H変異を有する21人、L31M変異を有する5人、D168変異を有する2人であった。

### (2) ウイルス学的反応性：

全症例の治療後のHCV-RNA陰性率は、ETR-96.9%、SVR12-93.8%であった。

耐性関連変異のない患者（n=102）では、ETR-99%、SVR12-98%、耐性関連変異検出患者（n=28）では、ETR-85.7%、SVR12-78.6%であった（図1,2）。

図1. ウイルス学的効果

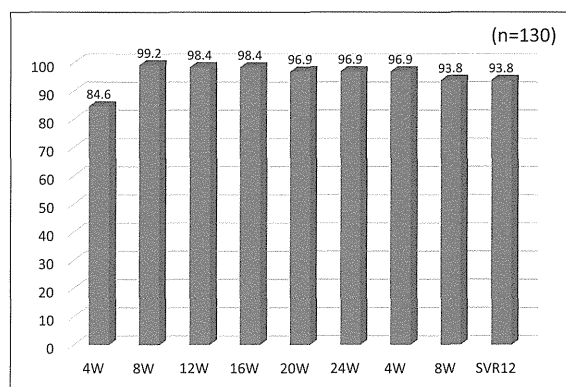
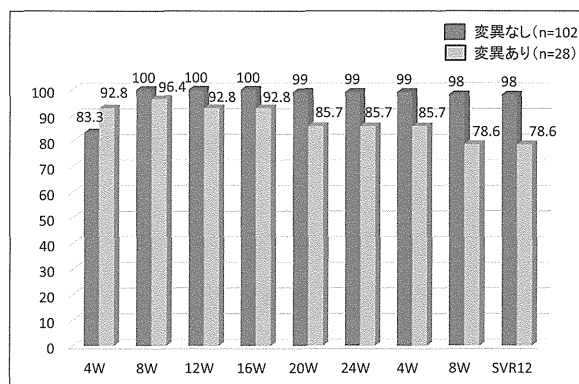


図2. 耐性変異検出別ウイルス学的効果



耐性関連変異検出患者では投与中再燃が3人、投与後再発を3人認めた（表2）。

耐性関連変異のない患者からは投与中再燃が1人、投与後再発を1人認めた。耐性関連変異のない患者かの投与中再燃を認めた1人はシメプレビル+Peg-IFN $\alpha$ +リバビリン併用療法を投与2週目で副作用のため中止した既往があった（表3）。

表2. 耐性変異検出患者(n=28)

性	年齢	背景肝	Y93H	L31M	D168	IL28	IFN既往	HCV-RNA 開始時	4W	8W	12W	16W	20W	ETR	4W	8W	SVR12
M	77	CH	mutant			TT	(+)	6.2	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
M	73	Lc	mutant			TG	(+)	6.7	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
F	71	CH	mutant			TT	(-)	5.9	(-)	(-)	5.2						
M	62	CH	Mix(Y<CH)			TT	(-)	6.8	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
F	73	CH	Mix(Y<H)			TT	(+)	6.2	<1.2*	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
M	63	CH	Mix(Y<H)			TT	(+)	6.4	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
F	80	Lc	Mix(Y<H)			TG	(-)	6	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	4.3	5.6	
F	81	Lc	Mix(Y<H)			TT	(-)	6.4	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
F	75	CH	Mix(Y<H)			TT	(-)	6.1	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	5	5.7	
M	75	CH	Mix(Y<H)			TT	(+)	6.4	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
F	85	Lc	Mix(Y<H)			TT	(+)	6.7	<1.2*	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
F	85	Lc	Mix(Y<H)			TT	(-)	5.7	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	3	5.6	
M	80	CH	Mix(Y<H)			TT	(+)	5.8	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
F	82	CH	Mix(Y<H)			TT	(+)	6.2	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
M	79	CH	Mix(Y<H)			TT	(-)	6.3	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
F	68	CH	Mix(Y<H)			TT	(+)	6.7	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
M	76	CH	Mix(Y<H)			TG	(+)	6.2	<1.2*	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
M	79	CH	Mix(Y<H)			TG	(-)	5.1	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
F	81	CH	Mix(Y<H)			TG	(+)	6	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
M	76	Lc	Mix(Y<H)			TT	(+)	5.5	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
F	83	CH	Mix(Y<H)			TG	(-)	6.2	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
M	70	CH	mutant			TT	(+)TPV	6.3	(-)	5.2							
F	83	Lc	Mix(L=MI)			TT	(-)	6.3	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
M	67	Lc	Mix(L=MI)			TG	(+)TPV	6.2	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
M	82	CH	Mix(L=I)			TT	(-)	5.3	<1.2*	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
F	72	Lc	Mix(L=I)			TT	(-)	5.7	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
F	72	CH				TG	(+)SMV	6.6	(-)	(-)	(-)	1.2		5.7		5.4	
F	76	CH				TT	(+)	6.4	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

表3. 再燃を認めた、耐性変異無し症例2例

背景												
	性別	年齢	体重 (Kg)	AST	PLT	Cre	背景肝	Y93H	L31M	D168	IL28B	IFN既往
症例1	M	74	56	24	22.5	0.6	CH	wild	wild	wild	G/G	SMV(2週中止)
症例2	M	78	52	23	7.4	1.1	CH	wild	wild	wild	T/T	-

治療経過												
	HCV-RNA 開始時	4W	8W	12W	16W	20W	ETR	4W	8W	SVR12		
症例1	5.3	(-)	(-)	(-)	(-)	<1.2*	4.7	5.0	4.9	4.9		
症例2	5.6	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	<1.2*	2.6		

(3) 安全性の検討：

グレード1,2の軽微な有害事象は、肝機能障害39人 (29.2%)、発熱4人 (3%)、鼻咽頭炎4人 (3%)、頭痛4人 (3%)、下痢2人 (1.5%)、掻痒感、蕁麻疹5人 (4%)、脱毛2人 (1.5%) が認められ、グレード3の有害事象は肝機能障害1人、脳梗塞1人に認められた (表4)。

ALT/AST 100U/L以上の肝機能障害出現患者 (n=18) は、投与開始3週目から20週までに肝機能障害が出現し、6週から8週に多く認められた。また経過中好酸球増加を認める症例が84%に認められた。肝機能障害で中止となった症例は1例で、その他の症例はウル

ソデオキシコール酸、SNMC投与で肝機能の改善が得られ投与継続が可能であった。また肝機能障害に対してasunaprevirの減量を行った症例を1例認めた (表5)。

表4. 有害事象

有害事象	Grade 1,2, n(%)	Grade 3, n(%)
肝機能障害(ALT)	Grade 1, -31(23%) Grade 2, -8(6.2%)	1 (1%)
発熱	4 (3%)	-
鼻咽頭炎	4 (3%)	-
頭痛	4 (3%)	-
下痢	2 (1.5%)	-
掻痒感、蕁麻疹	5 (4%)	-
脱毛	2 (1.5%)	-
脳梗塞		1(1%)

D. 考察

耐性関連変異のない患者では、ETR-99%、SVR12-98%と良好な結果が得られた。一方耐性関連変異検出患者では、ETR-85.7%、SVR12-78.6%であった。

有害事象はグレード1,2の軽微なものが多く、グレード3の有害事象は肝機能障害1人、脳梗塞1人に認められた。



表5. 肝機能障害出現患者 (ALTorAST100以上,n=18)

性別	年齢	体重 (kg)	肝組織	Y93H	L31M	D163	トランス上昇週	トランスMax週	AST (U/L)	ALT (U/L)	Eost(%) 最大値	治療
F	73	38	CH	wild	wild	wild	3W	12W	77	140	5.1	UDCA,SNMC
M	62	73	CH	wild	wild	wild	6W	6W	89	111	6.6	UDCA,SNMC
F	77	57	Lc	wild	wild	wild	6W	8W	379	303	8.0	中止
F	78	54	CH	wild	wild	wild	6W	8W	182	169	9.2	UDCA,SNMC
M	60	73	CH	wild	wild	wild	7W	7W	139	200	4.6	UDCA,SNMC
F	69	62	CH	wild	wild	wild	8W	8W	95	104	14.2	UDCA,SNMC
F	63	43	CH	wild	wild	wild	8w	9W	164	139	2.0	UDCA,SNMC 減量
M	66	63	Lc	wild	wild	wild	8W	11W	69	102	17.3	UDCA,SNMC
F	66	69	CH	wild	wild	wild	8W	15W	97	127	5.4	UDCA,SNMC
M	64	58	CH	wild	wild	wild	9W	15W	120	112	8.0	UDCA,SNMC
M	64	50	CH	wild	wild	wild	10W	10W	108	107	10.8	UDCA,SNMC
M	76	43	CH	Mix(Y>H)	wild	wild	10W	15W	118	100	5.5	UDCA,SNMC
F	65	56	CH	wild	wild	wild	11W	13W	69	101	3.7	UDCA,SNMC
F	70	60	CH	wild	wild	wild	12W	22W	114	171	11.9	UDCA,SNMC
M	83	57	CH	wild	wild	wild	14W	15W	118	179	7.7	UDCA,SNMC
F	70	43	CH	wild	wild	wild	20W	21W	189	120	16.9	UDCA,SNMC

## E. 結語

当科におけるdaclatasvir/asunaprevir経口2剤併用療法の成績を報告した。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

なし。

### 2. 学会発表

1) 河野博孝、山口敏紀、山口 厚、桑井寿雄、高野弘嗣. 当院におけるDCV/ASV経口2剤併用療法の初期治療成績. JDDW 2015

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）  
分担研究報告書

大阪南医療センターにおけるB型慢性肝炎患者に対するペグインターフェロン $\alpha$ 2a療法

研究分担者 肱岡 泰三 国立病院機構大阪南医療センター 統括診療部長

**研究要旨** C型慢性肝炎に対する治療は、DAAs（direct-acting antiviral agents）の開発・承認により大きな進歩が得られ、現在ほとんどのC型肝炎患者においてウイルス排除を達成できることが期待されている。一方、肝細胞核内cccDNAが極めて安定なためHBV排除は困難で、B型慢性肝炎治療の長期的エンドポイントは、HBsAgの陰性化とされている。核酸アナログ療法では副作用は少なく、肝炎の沈静化を維持することは容易であるがHBsAgの陰性化達成は極めてまれとされている。一方、2011年9月に適応拡大されたPeg-interferon  $\alpha$  2a（PEG IFN）は、期間限定の治療法ではあるが、多彩な副作用が出現し、その治療効果も不安定である。しかし、治療終了後のHBeAg陰性化やHBsAg量の低下や消失が期待されることから、治療中のHBV DNA量低下という目標を設定せず、一定期間の治療を完遂することが望ましく、慢性肝炎に対する初回治療では、HBe抗原陽性・陰性やHBVゲノタイプにかかわらず、原則としてPEG IFN単独治療を第一に検討するよう推奨されている。当院でPEG IFNを投与されたB型慢性肝炎の投与方法、治療効果を検討し、当院で核酸アナログ製剤で治療継続されている患者の治療成績と比較した。当院でPEG IFN療法が導入されたのは9例（男性3例）のみで、この期間に核酸アナログ製剤（entecavir；ETV）にて新規に治療開始されたのは28例であった。その内一例は治療開始後早期に副作用の為に治療中止になっており、一例は治療開始後まだ10週目であった。一例は拳児希望でETV中止目的で導入したシークエンシャル療法によるものであった。3例でPEG IFN治療開始早期にETVを併用し、PEG IFN終了後もETV内服継続していた。PEG IFN単独で48W投与終了した4例中3例で治療終了後肝炎の再燃が認められた。ETV単独で加療されている症例のHBsAgの年間減少率は $0.10 \pm 0.10 \log \text{IU/ml}$ と推定されたのに対し、PEG IFN投与中のHBsAg減少率は $0.59 \pm 0.53 \log \text{IU/ml}$ であった。特にPEG IFN投与初期にETV内服を併用した症例の減少率は $0.84 \pm 0.26 \log \text{IU/ml}$ と大きかった。B型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法薬として、PEG IFNと核酸アナログ製剤が使用可能であるが、HBsAg量の低下・陰性化を少しでも早期に達成できる治療レジメンの策定が望まれるところである。核酸アナログ製剤投与開始直前から、又は投与途中にPEG IFNを併用するプロトコールが有用ではないかと思われた。

## A. 背景・目的

C型慢性肝炎に対する治療は、近年DAAs (direct-acting antiviral agents) の開発・承認により大きな進歩が得られ、特に2015年度に臨床応用可能となった Sofosbuvir (SOF) や Ledipasvir (LDV) の登場により、ほとんどのC型肝炎患者においてウィルス排除が達成できることが期待されている。

一方、B型慢性肝炎の治療薬として、1985年にインターフェロン療法が認可され、15年前の2000年11月に核酸アナログ製剤の Lamivudine (LAM) が保険適応となり導入された。その後、2004年12月に Adefovir (ADV)、2006年9月に Entecavir (ETV)、2014年3月に Tenofovir (TDF) が導入された。ETVは、副作用が少なく、薬剤耐性も稀で、非常に高率にHBV DNAの陰性化、ALTの正常値維持が得られることから、B型慢性肝炎患者の予後・QOLは飛躍的に改善してきたといえる。しかし、B型肝炎患者においてウィルス排除を達成するには、感染肝細胞核内に潜むcccDNAに直接作用する治療薬が必要と思われるが、未だ臨床応用できるものはない。

HBs抗原は、HBcr抗原とともに、HBV感染肝細胞核内に存在するcccDNAから作成されるmRNAから合成される産物であり、progenomicRNAから逆転写酵素により作成されることから核酸アナログ製剤の直接の影響を受けるHBV DNA量と違って、肝細胞内のHBVの活動性、cccDNA量を反映すると考えられている。

日本肝臓病学会のB型肝炎治療ガイドラインにおいて、B型慢性肝炎治療の長期的エンドポイントは、HBsAgの陰性化とされているが、核酸アナログ製剤を長期投与しても、HBsAgの陰性化を達成できる症例は少なく、当院で核酸アナログ療法を導入され長期観察可能であったB型慢性肝炎患者108例中わ

ずか7例 (6.5%) に過ぎない。

一方、Peg-interferon  $\alpha$  2a (PEG IFN) が、2011年9月にB型慢性肝炎にも適応拡大された。週1回の投与で治療できるようになっただけでなく、48週間の治療が可能となり、また、HBeAg陰性のB型慢性肝炎患者にまで治療対象が広がった。

B型慢性肝炎に対するPEG IFN療法は、核酸アナログ療法と比べて、期間限定で薬剤耐性はないものの、副作用は、高頻度でかつ多彩であるにもかかわらず、その治療反応例の頻度は高くなく、予後予測も困難とされている。B型肝炎治療ガイドラインでは、PEG IFN治療では、治療終了後のHBeAg陰性化やHBsAg量の低下や消失が期待されることから、治療中のHBV DNA量低下という目標を設定せず、一定期間の治療を完遂することが望ましく、慢性肝炎に対する初回治療では、HBe抗原陽性・陰性やHBVゲノタイプにかかわらず、原則としてPEG IFN単独治療を第一に検討するよう推奨されている。

B型慢性肝炎に対する抗ウィルス療法薬として、PEG IFNと核酸アナログ製剤が使用されているが、HBsAg量の低下・陰性化を少しでも早期に達成できる治療レジメンの策定が望まれるところであるが、現在のところ推奨されるレジメンは存在しない(図1)。

PegIFN又は核酸アナログを用いたB型慢性肝炎に対する治療プロトコール例

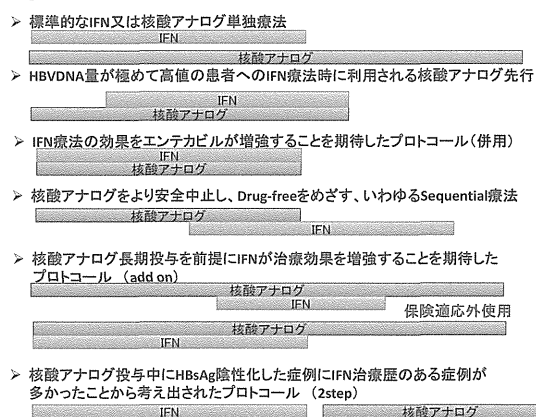


図1.

今回は、当院にてPEG IFNを用いて治療を受けたB型慢性肝炎患者の治療効果、特にHBsAg量に対する影響を核酸アナログ単独療法で治療された患者と比較し、PEG IFNの臨床的意義につき評価することとした。

### B. 研究方法

大阪南医療センター消化器科においてPEG IFNを投与されたB型慢性肝炎患者を対象に、性別、HBV genotype、PEG IFN開始年齢、その投与期間及び、ALT、HBe抗原、HBV DNA量、HBs抗原量の変動につき検討した。HBs抗原量は、シスメックス社製のHISCL HBsAg (HISCL) を用いて測定した。また、ETV単独にて治療中のB型慢性肝炎患者のHBsAg量の変化についても検討した。

### C. 研究結果

PEG IFNがB型慢性肝炎にも適応拡大された2011年9月以降に大阪南医療センター消化器科において、PEG IFN又は核酸アナログ製剤にて新規に治療開始されたのは36例であり、その内28例(77.8%)はENT単独で治療開始されていた。一方、PEG IFNを投与されたB型慢性肝炎患者は9例であり、男性が3例(33.3%)であった。HBeAg陽性は6例、HBV genotypeは全例Cであった(表1、図2-9)。

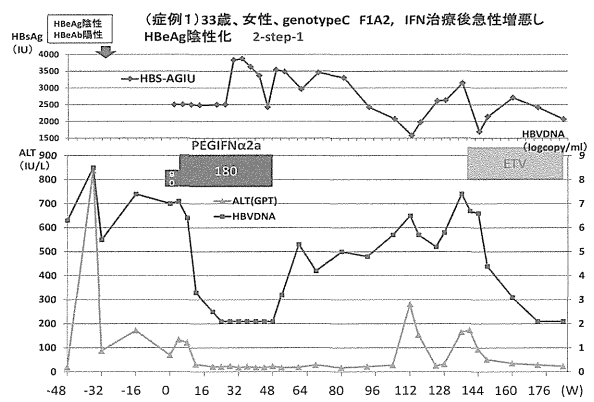


図2.

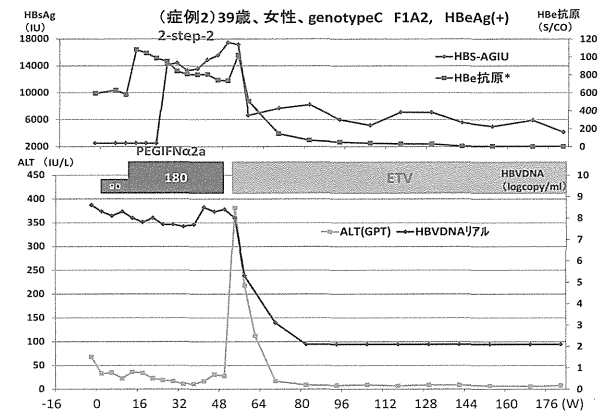


図3.

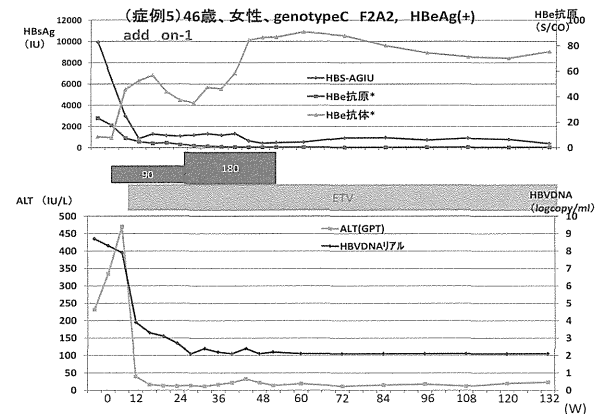


図4.

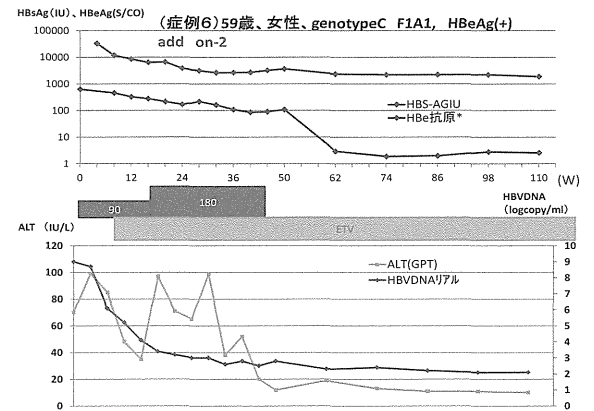


図5.

当院にて PEG-IFNα2aを投与したB型慢性肝炎症例(2011/9~)

症例	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
年齢	33	39	31	32	46	59	45	32	41	
性別	女	女	男	男	女	女	女	女	男	
肝臓	F1A2	F1A2	F2A2	F1A1	F2A2	F1A1	F1A1	F3A2	F2A2	
genotype	C	C	C	C	C	C	C	C	C	
HBeAg/A	-/+	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	-/-	+/-	
投与方法	2step	2step	IFN単独	IFN単独	add on	add on	Seq	IFN単独		
PEGIFN投与量	90μg×8 180μg×40	90μg×8 180μg×40	180μg×5 (中止)	90μg×3 180μg×45	90μg×24 180μg×24	90μg×16 180μg×26 (中止)	90μg×28 180μg×20	90μg×4 180μg×44	90μg×10 (投与中)	
経過	IFN治療後に一過性急性増悪し、HBeAg陰性化するもALT上昇見られ、PEGIFN導入。PEGIFN終了後15Wで急性増悪し、ALT変動みられるためETV開始。	PEGIFN終了後急性増悪し、ETV開始。	IFN24W投与後に急性増悪し、PEGIFN単独終了後経過観察中。	肝炎治療後に急性増悪し、PEGIFN単独終了後経過観察中。	PEGIFN投与開始後7W目よりETV追加し継続中。	PEGIFN投与開始後7W目よりETV追加し継続中。PEGIFNは、倦怠感増強のため42Wで中止。	PEGIFN投与開始後5W目よりETV追加し継続中。	IFN治療後に急性増悪し、PEGIFN終了後11WよりETV開始。PEGIFN終了後44WでHBVDNA再陽性化、10WでALT上昇、11WよりTDF。	肝炎治療なし。	

表1.