

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

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25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 熊田 博光

平成26(2014)年 3月

目 次

. 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

. 共同研究報告書

1. B型慢性肝炎核酸アナログ治療例からの肝発がんリスク因子の検討……………27
松本 晶博
2. Telaprevir/PegIFN/RBV 併用療法における不適格基準についての検討……………30
川上 由育

. 分担研究報告

1. 肝線維化進展度評価における RTE (Real-time Tissue Elastography) ……………39
清家 正隆
2. C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療による肝硬度の変化についての検討……………41
吉岡健太郎
3. PNPLA3 遺伝子多型と C 型肝炎の病態についての検討……………45
黒崎 雅之
4. テラプレビルによる脂質代謝への影響……………47
中牟田 誠
5. C型肝炎の治療法に関わる遺伝子変異の検討……………49
坂本 穰
6. C型慢性肝炎の抗ウイルス治療効果と KIR、HLA、IL28B 遺伝子多型の関連……………54
松本 晶博
7. C型肝炎に対する TVR/Peg-IFN/RBV 療法における TVR 減量投与の
有用性について……………56
竹原 徹郎
8. Telaprevir 三剤併用療法における PEG/RBV 延長投与の有用性……………60
豊田 成司
9. 高齢線維化進展 C 型肝炎に対する PEG-IFN/RBV/TVR の効果……………64
岡上 武
10. HBe 抗体陽性非活動性キャリアおよび核酸アナログ投与例の HBV 関連マーカー
とジェノタイプの関連……………66
上野 義之
11. アデホビルによる腎・尿細管障害の実態……………69
四柳 宏

12. B型慢性肝炎に対するペグインターフェロン 2a の長期治療成績……………74

鈴木 文孝

. 研究成果の刊行に関する一覧表……………77

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)
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
総括報告書

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 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 26 年は、C 型慢性肝炎で第二世代の protease inhibitor が認可され C 型慢性肝炎治療の基本指針を以下の如く作成した。C 型慢性肝炎・肝硬変において肝機能の異常値が長期化や高齢化すると肝細胞がん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かぎり早期に治療を開始すべきでゲノタイプ、SNPs(IL28)、ウイルスの変異(ISDR、Core70、IRRD R)、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を開始すべきである。DAA 製剤は治療前から薬剤耐性が一定頻度で存在し、さらに治療後にも新たな薬剤耐性が出現し治療が無効となることを留意する必要がある。治療法は今後も毎年新たな治療薬が開発されていることから、治療法の進歩に注視する必要がある。とした。また、本年度から Genotype 1 高ウイルス量症例には、Peg-IFN (24 週)+Ribavirin(24 週)+Simeprevir(12 週)の保険認可がおりたことから初回治療のガイドラインの第一選択とした。Genotype2 低ウイルス量症例の IFN 単独治療では、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とした。再治療ガイドラインは、Genotype 1 前治療無効例では、安全性の面から simeprevir 3 剤併用療法を第一選択とするが、telaprevir 3 剤併用療法への安全性が高いと考えられる症例では、telaprevir の投与量は 1500mg を基本とし適宜増減する。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 IFN +Ribavirin 併用療法を選択する。IFN 不耐用症例では、IFN free の次世代治療を待つのも選択肢とした。B 型慢性肝炎治療の基本指針は、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。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事が重要である。治療薬剤には IFN(PEG-IFN)と核酸アナログ(lamivudine, adefovir, entecavir, tenofovir)がある。IFN(PEG-IFN)の抗ウイルス効果は弱いが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 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, ALT31IU/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, ALT31 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 抗原陰性化は困難で、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。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 型肝炎の治癒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
東京大学大学院医学系研究科生物統計学教室
東京大学大学院生態防御感染症学
国家公務員共済組合連合会虎の門病院・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

、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

、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。

、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

、統一研究

(1) B 型慢性肝炎治療

B 型慢性肝炎治療ガイドラインの基本指針(表.1)

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。

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事が重要である。

治療薬剤には IFN (PEG-IFN) と核酸アナログ (lamivudine, adefovir, entecavir, tenofovir) がある。IFN (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 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 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 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 抗原陰性化は困難で、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。

以下、各薬剤別の基本指針とした。(表.2)

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。

35 歳未満の治療のガイドライン(表.3)

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、2.1log copies/mL 以上の症例とした。HBe 抗原陽性例の治療法は、Peg-IFN 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、HBV DNA が 7 Log copies/mL 以上の症例は、Peg-IFN 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 ヶ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。

35 歳以上の B 型慢性肝炎治療のガイドライン(表.4)

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 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、Entecavir または Tenofovir DF Peg-IFN 2a または IFN 長期投与(~48 週)

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、Entecavir または Tenofovir DF Peg-IFN 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。

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 5)

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/day¹⁾ 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。

Entecavir 単剤投与も長期間となり Entecavir 単剤投与中 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を作成した。(表.6)

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 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.7)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減量の目安(表.8)

Adefovir または Tenofovir 投与例での Fanconi 症候群発症予防のための Adefovir/Tenofovir 減量の目安として血清リン値 < 2.5mg/dL 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 血清リン値 < 2.0mg/dL 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.9-10)

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きたすことがあるため注意が必要である。

2. HBs 抗原が陰性例でも、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きた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 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 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-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-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

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-naïve chronic hepatitis B patients. *J Hepatol.* 2012;57:508-14. (Level 2b)

TDF

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 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;41:505-511. (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

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)

C型慢性肝炎・肝硬変の治療ガイドラインの基本指針 (表.11)

C型慢性肝炎・肝硬変は肝機能値の異常値が長期化したり、年齢が高齢化するとともに肝細胞がん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かぎり早期に治療を開始すべきである。

ゲノタイプ、SNPs(IL28)、ウイルスの変異(ISDR、Core70、IRRD R)、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を開始すべきである。

DAA製剤は治療前から薬剤耐性が一定頻度で存在し、さらに治療後にも新たな薬剤耐性が出現し治療が無効となることを留意する必要がある。

治療法は今後も毎年新たな治療薬が開発されていることから、治療法の進歩に注視する必要がある。

初回治療(表.12)

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 2a:Pegasys(24-48週間)とした。一方、Genotype 2 の高ウイルス量症例は、Peg-IFN 2b:Peg-Intron + ribavirin:Rebetol(24 週間)、IFN :Feron + ribavirin:Rebetol(24 週間)とした。低ウイルス量は、IFN の 8 週から 24 週間連日及び間歇投与法、あるいは Peg IFN 2a の 24 週から 48 週間投与が標準投与法とした。

Genotype 1, 2(高ウイルス量)ともうつ病・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 + Ribavirin 併用療法を考慮する。IFN 不耐用症例では、IFN free の次世代治療まで待つのも選択肢となる。

Genotype2 低ウイルス量症例の IFN 単独治療では、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。とした。

IFN 単独または PEG/RBV 再燃例の再治療のガイドライン-1(表.13)

Genotype 1 (高・低ウイルス量)ともに Peg-IFN + Ribavirin(24 週間) + Simeprevir:Sovriad (12 週間)併用療法とした。しかし、Genotype 1 前治療無効例では、安全性の面から simeprevir3 剤併用療法を第一選択とするが、telaprevir 3 剤併用療法への安全性が高いと考えられる症例では、telaprevir 3 剤併用を選択することも可能である。Telaprevir の投与量は 1500mg を基本とし適宜増減する。とした。Genotype 2 の(高・低ウイルス量)ともに Peg-IFN 2b :Peg-Intron + Ribavirin(36 週間)、Peg-IFN 2a:Pegasys + Ribavirin(36 週間)または IFN :Feron + Ribavirin (36 週間)のいずれかとした。

Genotype 1、IFN 不適格/不耐容、前治療無効例に対して経口2剤(Daclatasvir + Asunaprevir 24 週間)の治療

が可能になった場合のガイドライン(表.14)

FN 不適格/不耐容および前治療無効例は、Daclatasvir + Asunaprevir 24 週間となる。ただし、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し、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 log10 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。

IFN 単独または PEG/RBV 無効例の再治療のガイドライン-2(表.15)

Genotype 1、前治療無効例では、安全性の面から simeprevir 3 剤併用療法を第一選択とするが、telaprevir の薬剤投与量を調節することにより telaprevir3 剤併用療法の治療効果も上昇する可能性があることから、安全性が高いと考えられる症例では、telaprevir3 剤併用を選択することも可能である。

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、IFN + ribavirin 併用療法を選択する。IFN 不耐用症例では、IFN free の次世代治療を待つのも選択肢となる。

C 型慢性肝炎に対する再治療ガイドライン-3(表.16)

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 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 2a 製剤を使用する場合は 90 μg/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で治療する。

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 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.17) 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 26 年の C 型慢性肝炎に対する治療の中止基準 (表.18)

1. Peg-IFN + 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 または + Ribavirin 2 剤併用療法の場合
Peg-IFN 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 週で治療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。

(3) 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.19)

A) C 型肝硬変

治療目的の IFN 療法

1. C 型代償性肝硬変に対する治療法は治療率を考慮して、Peg-IFN + Ribavirin 併用療法を選択することが望ましい。

2. Genotype1 かつ高ウイルス量の C 型代償性肝硬変症例への Peg-IFN + 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. Genotype1 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 : Feron あるいは IFN : Sumiferon) 療法を選択することが望ましい。(なお、IFN 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)。

B) B 型肝硬変 治療目的の核酸アナログ治療 (表.20)

B) B 型肝硬変

治療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 を、一方、Lamivudine または Entecavir 耐性株出現例では Lamivudine + Adefovir 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

1. C 型肝硬変で治療目的の IFN 治療が無効であった症例には ALT、AFP 値の低下を目指し IFN (IFN : 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療後の症例で 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 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。

肝硬変に対するガイドライン補足(表.21)

1. Peg-IFN + 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 週間-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。

ガイドラインエビデンス

[C 型肝炎]

SMV

Norio Hayashi , Chiharu Seto, Mai Kato et al.

Once-daily simeprevir (TMC435) with

peginterferon/ribavirin for treatment-naïve hepatitis C genotype 1-infected patients in Japan: the DRAGON study. J Gastro 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, 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; doi:10.9851/IMP2706 (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, Nakamuta 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. *Hepatology 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-2a in patients with chronic hepatitis C: a nation multicenter cooperative study. *J Gastroenterol* 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. *Hepatology 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

Arase Y, Kawamura Y, Suzuki Y, et al. Efficacy of reduction therapy of natural human 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))

内服 2 剤

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

臨床共同研究

研究班の共同研究として以下の 2 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た。

B 型慢性肝炎核酸アナログ治療例からの肝発がんリスク因子の検討-松本晶博班員

目的: B 型慢性肝炎に対する核酸アナログ治療は肝発癌を抑制することが報告されているが、肝硬変例では核酸アナログを投与しても年 2%の発癌がみられた。慢性肝炎例からの発癌もみられることから、これらの症例のリスク因子を解析し、これらの症例を囲い込むことによって、核酸アナログ治療に加えて肝発癌抑制を目指す治療を開発することを目的とした。

全国の班員・班友の施設 B 型慢性肝疾患 195 例(男性

141例 年齢中央値 55歳)発癌前導入例 A群 156例 観察期間中央値 9年 発癌 16例 (10%)今後導入例 B群 39例 観察期間中央値 6年 発癌 29例 (74%)発癌率は、A群 1%/年、B群 16%/年であった。

Study design

1. アンケート調査(全数調査)例数と観察期間

A-1群 HCC非発症例、A-2群 NA導入後HCC発症例、A-1群とA-2群の case-control study

核酸アナログ治療における新規発癌率は 0.9%/年であった。発癌に関連する因子は、開始時血小板 14万未満、肝硬変、BCP変異、男性、開始時AFP 6.0ng/μl以上、高齢であった。上記因子を用いた多変量解析モデルの感度は 59.8%、特異度は 89.4%であり、より詳細な解析を必要とすると思われた。

Telaprevir/PegIFN/RBVの3剤併用療法における不適格基準についての検討-川上由育班員

目的: 2011年11月に第一世代のProtease Inhibitor(PI)であるTelaprevirが市販された。TelaprevirはIFN/RBVとの併用により、治療期間の短縮および高い有効性をもたらしたが、特に重篤な皮膚疾患を認めたため皮膚科との連携が必要であり、また腎機能障害、高度貧血による中止症例を多く認めた。今回の研究目的は、Telaprevir/PegIFN/RBVの治療成績から3剤併用療法の不適格、適格基準を研究し第二世代のPIであるSimeprevirでの最適症例への導入につなげるようにする。共同研究施設においてTelaprevir/PegIFN/RBVを開始し、以下の要件を満たしたC型慢性肝疾患601例を対象とした。治療完遂、中止関係なく登録をおこなった。対象は、2013年10月時点で治療終了12週間以上経過しており24週治療(PR延長は除く)例で中止例も含む。TTの治療効果は非常に高い(87%)が、TG/GGにおいても約50%SVRが得られていた。IFN前治療無効は再燃より治療効果は低いがNullにおいても約50%SVRが得られていた。中止ではSVRが約38%低かった。中止にいたった副作用は、皮膚障害・貧血・腎障害が52%を占めていた。治療不適格例の検討を行なうために薬剤による中止および再燃例を除いた476例を解析した。TG/GGの場合、治療完遂しても約30%が無効であった。AFPが9以上の高値の場合、治療完遂しても約

20%が無効であった。以上から不適格基準は、IL28B TGあるいはGG、AFP高値(9μg/dl)とIFN継続困難が予測される患者と考えられた。

、個別研究

(1) B型肝炎

上野らは、核酸アナログ投与例およびHBe抗体非活動性キャリアのHBV関連マーカーとジェノタイプの関連を研究しジェノタイプB型高浸淫地域でも、HBe抗体陽性キャリアにおける肝線維化進展、HBs抗原自然陰性化などの肝病態とジェノタイプとの関連が示唆されたが、年齢をマッチさせた多数例での検討が今後必要であり、NA投与例ではジェノタイプB症例の反応性がジェノタイプC例に比し良好であり、リスクスコアの低下に寄与する因子は、GTおよびNA開始時年齢であった。B型肝炎の病態・治療効果にジェノタイプは密接に関わってと考えられることを報告した。

四柳らは、アデホビルによる腎・尿管障害の実態に着いて検討しeGFR<50 ml/min/1.73 m²の症例に関してはアデホビルを減量して開始することが推奨され、血中リン、eGFRの定期的モニタリングが必要である。低リン血症が高度な場合、骨軟化症の評価が必要である。骨粗鬆症として治療が行われている可能性もあることから低リン血症でADFを減量する症例に対してはHBV DNAのモニタリングが重要であると報告した。

鈴木らは、B型慢性肝炎に対するPEG-IFN-2aの長期治療成績について研究しPEG-IFN-2a治療における長期成績(4年)は、HBe抗原陽性例21.4%(3/14)、HBe抗原陰性例20%(1/5)であった。HBe抗原陽性例での著効例は、48週投与例のみであった。HBe抗原陰性、PEG-IFN-2a 90μg 48週投与した1例においてHBs抗原の消失を認め、さらに180μg 48週投与した1例において、ALT値のrebound後にIFN投与にてHBs抗原の消失を認めたことを報告した。

(2) C型肝炎

黒崎らは、PNPLA3遺伝子多型とC型肝炎の病態についての検討し、PNPLA3遺伝子多型とC型肝炎の病態は、男性で肥満のない症例で、Steatosisと関連し、非高齢者で、肝線維化と関連し、性別、線維化、年齢と独立

した発癌関連因子であることを示唆されたことを報告した。

中牟田らは、Telaprevir による脂質代謝への影響について研究し、LDL値は3剤併用治療効果に影響を与え、線維化とHCV増殖状況を反映している。TVR治療中はLDL値は増加しTVRは直接、脂質合成を抑制しLDL値の上昇はLDLRの発現低下を反映しHCVの再感染を抑制している。現治療薬のTVRは、脂質代謝に影響を及ぼし、抗ウイルス効果を発揮している。ことを報告した。

坂本らは、NS3 protease 阻害剤の耐性変異とNS5A 阻害剤の耐性変異の検討を行ない Deep-sequencer を用いた検討では、治療 12 時間後にわずかな耐性変異が出現しており IFN に感受性が低い IL28B minor type で変異ウイルス出現率が高い傾向があった。とくに、第2世代 protease+IFN の阻害剤で問題になる変異は重要と考えられたことを報告した。

松本らは、C 型慢性肝炎の抗ウイルス治療効果と KIR,HLA,IL28B 遺伝子多型の関連について研究し、C 型慢性肝炎の TVR3 剤併用療法の検討では RVR と IL-28B SNP が SVR と有意な関連を示す一方、KIR と HLA は関連が低いと考えられたことを報告した。

竹原らは、TVR/Peg-IFN/RBV 併用療法における TVR2250mg vs.1500mg の非劣性試験を比較検討し C 型慢性肝炎に対する TVR/Peg-IFN/RBV 併用療法において、TVR1500mg/日投与は、TVR2250mg/日投与に比しウイルス効果は同等で安全性が向上する可能性を示唆されたことを報告した。

豊田らは、Telaprevir 三剤併用療法における PEG/RBV 延長投与の有用性について研究し Telaprevir 三剤併用療法を施行した 11 例に対し PEG/RBV を延長投与した結果、IL28B minor allele かつ non RVR であった三例を含め全例で SVR12 以上が得られ PEG/RBV 延長投与は再燃抑制に有用と推察されたことを報告した。

岡上らは、高齢線維化進展 C 型肝炎に対する PEG-IFN/RBV/TVR の治療効果について検討し、高齢・線維化進展例は、アドヒアランスが低く、中止率が高く、SVR 率が低値であり、安全性を考慮し治療開始時から RBV, TVR を減量して開始し、RVR が得られれば 3 剤とも基準量を下回っても比較的高率に SVR が得られる

可能性が高いことを報告した。

D. 考察

、統一研究

平成 25 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、Peg-IFN+Ribavirin+Simeprevir 3 剤併用療法の位置づけを明確にしたガイドラインを作成するとともに IFN 単独または PEG-IFN/RBV 療法の再燃例の再治療のガイドラインと無効例の再治療のガイドラインを明確にした。また、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 ALT 値が 31-40IU/L を呈した症例は、血小板値が高値でも慢性肝炎の治療に準ずることを明記した。B型肝炎では、核酸アナログ製剤の Tenofovir 製剤が認可されたことから Entecavir とともに追記した。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喚起した。また、減量基準も明記した。Entecavir も長期投与となることからより Tenofovir への切り替え基準も追記した。

HCV genotype 1b, C 型慢性肝炎に対する治療の主として次年度も班員・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。

、個別研究

B 型肝炎は、核酸アナログ製剤の長期投与による副作用の骨軟化・骨粗鬆症、腎障害がみられることから投与開始時・投与中の、血中リン、eGFR の定期的モニタリングが必要であることを示唆した。PEG-IFN -2a の長期治療成績から、今後適応症例の選択基準を明確にする必要があると思われた。

C 型肝炎は、宿主側・ウイルス側遺伝子の研究が進みウイルス排除できる症例の選択基準を確立できる方向性を示唆した。

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、第2世代の3剤併用療法が開始されC型慢性肝炎の治療の副作用も軽減され治療を受けられる適応基準が拡大したことにより将来の肝発癌抑制効果に繋がるものと思われた。

慢性肝炎に関しては原則的に抗ウイルス剤を主体とした治療をガイドラインとして提示した。さらに、ガイドラインでの基本的な治療を念頭に入れ、その上で個々の症例に対する治療を考慮する際にガイドラインの補足を参考に治療法を決定していただきたい。肝硬変に対する治療のガイドラインは、予後を考慮に入れながら治療を選択していただきたい。

今後これらの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今後治療を進めていくが、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) 平松直樹、林紀夫、竹原徹郎 C型慢性肝炎に対するTelaprevir/Peg-IFN/RBV3剤併用療法の有効性と安全性について-多施設(OLF)共同研究-シンポジウム 1 第99回日本消化器病学会総会 2013.3.22
- 2) 瀬崎ひとみ、鈴木文孝、熊田博光 C型慢性肝炎に対するTelaprevir 3剤併用療法のTVR量別の治療効果と安全性の比較 シンポジウム 1 第99回日本消化器病学会総会 2013.3.22
- 3) 狩野吉康、髭修平、豊田成司 三剤併用療法における腎機能障害、貧血からみたTelaprevir, RibavirinのDrug-interaction シンポジウム 1 第99回日本消化器

病学会総会 2013.3.22

- 4) 川上由育、今村道雄、茶山一彰 C型慢性肝炎に対するTelaprevir/PegIFN/RBV併用療法の治療成績-多施設共同-シンポジウム 1 第99回日本消化器病学会総会 2013.3.22
- 5) 黒崎雅之、鈴木祥子、泉並木 Peg-IFN/Ribavirin リードイン先行投与によるウイルス減衰とTelaprevir併用療法の治療効果 シンポジウム 1 第99回日本消化器病学会総会 2013.3.22
- 6) 鈴木文孝、芥田憲夫、熊田博光 C型肝炎治療とIL28BおよびITPA geneの遺伝子多型との関係 パネル 4 第99回日本消化器病学会総会 2013.3.22
- 7) 前川伸哉、坂本穰、榎本信幸 C型慢性肝炎の病態における肝脂肪化とPNPLA3およびIL28B遺伝子多型の意義の検討 パネル 4 第99回日本消化器病学会総会 2013.3.22
- 8) 川上由育 多施設でのC型慢性肝炎に対するTelaprevir/PegIFN/RBV併用療法の治療成績 シンポジウム 1 第49回日本肝臓学会総会 2013.6.6
- 9) 黒崎雅之 Lead-in治療反応性に基づくTelaprevir併用療法の治療効果予測 シンポジウム 1 第49回日本肝臓学会総会 2013.6.6
- 10) 坂本穰 発がんリスクと治療反応性を考慮した最新のC型肝炎治療 シンポジウム 1 第49回日本肝臓学会総会 2013.6.6
- 11) 松本晶博 高感度HBV RNA定量系によるB型慢性肝炎核酸アナログ治療例の病態解析 シンポジウム 4 第49回日本肝臓学会総会 2014.6.7
- 12) 鈴木文孝 B型慢性肝炎治療におけるHBs抗原陰性化に関する検討 シンポジウム 4 第49回日本肝臓学会総会 2014.6.7
- 13) 川上由育、1型高ウイルス量のC型慢性肝疾患に対するテラプレビル 1500mg/12時間毎(2回投与法)と2250mg/8時間毎(3回投与法)の有効性および安全性に関するランダム化比較臨床試験 シンポジウム 7 第17回日本肝臓学会大会 2013.10.10
- 14) 黒崎雅之 Peg-interferon・ribavirin先行投与の反応性に基づくC型肝炎の治療法の選択と抗ウイルス治療による発がん抑止効果の検討 シンポジウム 7 第17

回日本肝臓学会大会 2013.10.10

15) 鈴木文孝 C型慢性肝炎に対するDAA製剤の治療成績 シンポジウム 7 第17回日本肝臓学会大会 2013.10.10

16) 黒崎雅之 B型慢性肝炎に対するpeg-interferon単独およびsequential療法の治療効果 パネルディスカッション 2 第17回日本肝臓学会大会 2013.10.9

17) 松本晶博 B型慢性肝炎の核酸アナログ治療中止におけるシーケンシャル療法の検討 パネルディスカッション 2 第17回日本肝臓学会大会 2013.10.9

18) 坂本穰 B型慢性肝炎治療における肝疾患進展と発がんに関わるウイルスマーカー パネルディスカッション 2 第17回日本肝臓学会大会 2013.10.9

2. 論文発表

(1) Suzuki Y, Ikeda K, Suzuki F, Toyota J, Karino Y, Chayama K, Kawakami Y, Ishikawa H, Watanabe H, Wenhua Hu, Timothy Eley, McPhee F, Eric Hughes, Kumada H. Dual oral therapy with daclatasvir and asunaprevir for patients with HCV genotype 1b infection and limited treatment options. *J Hepatol.* 2013; 58: 655-662.

(2) Nishimura T, Yamaguchi K, Fujii H, Okada Y, Yokomizo C, Niimi T, Sumida Y, Yasui K, Mitsuyoshi H, Minami M, Umemura A, Shima T, Okanoue T, Itoh Y. Prediction of a favorable clinical course in hepatitis C virus carriers with persistently normal serum alanine aminotransferase levels: A long-term follow-up study. *Hepatol Res.* 2013; 43: 557-62.

(3) Toyota J, Ozeki Ik, Karino Y, Asahina Y, Izumi N, Takahashi S, Kawakami Y, Chayama K, Kamiya N, Aoki K, Yamada I, Suzuki Y, Suzuki F, Kumada H. Virological response and safety of 24-week telaprevir alone in Japanese patients infected with hepatitis C virus subtype 1b. *J Viral Hepat.* 2013 Mar; 20(3):167-73.

(4) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Miyazaki M, Iio S, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Inui Y, Hijioka T, Inada M, Tamura S, Yoshihara H, Inoue A, Imai Y, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kanto T, Kasahara A, Hayashi N,

Takehara T. Using early viral kinetics to predict antiviral outcome in response-guided pegylated interferon plus ribavirin therapy among patients with hepatitis C virus genotype 1. *J Gastroenterol.* 2014; Doi 10.1007/s00535-013-0824-z

(5) Ito K, Yotsuyanagi H, Yatsushashi H, Karino Y, Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, Kurosaki M, Umemura T, Ichida T, Toyoda H, Yoneda M, Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Maeshiro T, Tanuma J, Tanaka Y, Sugiyama M, Murata K, Masaki N, Mizokami M; the Japanese HB Study Group. Risk factors for long-term persistence of serum hepatitis B surface antigen following acute hepatitis B virus infection in Japanese adults. *Hepatology.* 2014; 59: 89-97.

(6) Morita S, Mastumoto A, Umemura T, Shibata S, Kamijo N, Ichikawa Y, Kimura T, Joshita S, Komatsu M, Yoshizawa K, Tanaka E. Characteristics and prediction of hepatitis B e-antigen negative hepatitis following seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Res.* 2013 Jul 16. doi:10.1111/hepr.12208 [Epub ahead of print]

(7) 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; 58: 98-107.

(8) Kurosaki M, Tanaka Y, Nishida N, Sakamoto N, Enomoto N, Matsuura K, Asahina Y, Nakagawa M, Watanabe M, Sakamoto M, Maekawa S, Tokunaga K, Mizokami M, Izumi N. Model incorporating the ITPA genotype identifies patients at high risk of anemia and treatment failure with pegylated-interferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *J Med Virol* 2013; 85: 449-58.

(9) 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; doi:10.9851/IMP2706

(10) K. Hayashi, Y. Katano, H. Masuda, Y. Ishizu, T. Kuzuya, T. Honda, M. Ishigami, A. Itoh, Y. Hirooka, I. Nakano, T. Ishikawa, F. Urano, K. Yoshioka, H. Toyoda, T. Kumada, H. Goto. Pegylated interferon monotherapy in patients with chronic hepatitis C with low viremia and its relationship to mutations in the NS5A region and the single nucleotide polymorphism of interleukin-28B. *Hepatol Res* 2013; 43: 580-8.

(11) Maeshima K, Ishii K, Inoue M, Himeno K, Seike M. Behçet's disease complicated by multiple aseptic abscesses of the liver and spleen. *World J Gastroenterol* 2013; 28: 3165-8.

H.知的所有権の出願・取得状況

1.特許取得

今回の研究内容については特になし。

表1. B型慢性肝炎治療ガイドラインの基本指針

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、HBs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。

ただし、HBV持続感染者は通常、1)免疫寛容期、2)HBs抗原陽性慢性肝炎期、3)HBs-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。

治療薬にはIFN(Peg-IFN)と核酸アナログ(Lamivudine, Adefovir, Entecavir, Tenofovir DF)がある。IFN(Peg-IFN)の抗ウイルス効果は弱いが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-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。

表2. B型肝炎の抗ウイルス療法の基本

Peg-IFN

48週投与を基本とし、HBs抗原陽性、陰性にかかわらずHBV DNA量が4 Log copies/mL以上でALT値31 IU/L以上を呈する症例をその適応とする。

核酸アナログ製剤

Lamivudine (LAM)は耐性株出現頻度が高く、Adefovir (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 DF (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ないが、もし耐性株が出現すればETVを加える。

表3. 平成26年35歳未満B型慢性肝炎の治療ガイドライン

	治療開始基準		治療戦略
	HBV DNA量	ALT値	
HBs抗原陽性 ¹⁾	≥ 4 Log copies/mL	≥ 31 IU/L	① Peg-IFNα2aまたはIFN投与 ²⁾ (24~48週) ・特にALT値 > 5 IU/Lは第一選択。ただし、HBV DNA量が7 Log copies/mL以上の症例は、Entecavirまたは Tenofovir DFの先行投与も考慮する ³⁾ 。 ② Entecavirまたは Tenofovir DF ・ALT値例に適合し、特に線維化進行例(血小版15万未満 or P2以上)には第一選択。
HBs抗原陰性	≥ 4 Log copies/mL	≥ 31 IU/L	① Peg-IFNα2a (48週) ・HBV DNA量が7 Log copies/mL以上の症例は、Entecavirまたは Tenofovir DFの先行投与も考慮する ³⁾ 。 ・線維化進行例(血小版15万未満 or P2以上)には、最初から Entecavir または Tenofovir DF。 ② Entecavirまたは Tenofovir DF
陽性/陰性肝硬変	≥ 2.1 Log copies/mL	—	① Entecavirまたは Tenofovir DF ⁴⁾ (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31 IU/L未満でも治療対象となる。

1) HBs抗原陽性者は、6~12ヵ月間経時的に自然経過でHBs抗原のseroconバージョンがみられなければ治療を考慮。
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 copies/mL以上)症例は、IFNの効果が限定的であり、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で乳癌リスクを減らすことが定期的なフォローが必要。

表4. 平成26年35歳以上B型慢性肝炎の治療ガイドライン

	治療開始基準		治療戦略
	HBV DNA量	ALT値	
HBs抗原陽性	≥ 4 Log copies/mL	≥ 31 IU/L	① Entecavirまたは Tenofovir DF ¹⁾ ② Peg-IFNα2aまたはIFN長期投与(〜48週) ・ 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、7 Log 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IFN(Peg-IFN)を選択。
HBs抗原陰性	≥ 4 Log copies/mL	≥ 31 IU/L	① Entecavirまたは Tenofovir DF ¹⁾ ② Peg-IFNα2a (48週) ・ Genotype A, BではIFNの感受性が高く、投与可能な例にはIFN製剤の投与が好ましい。
陽性/陰性肝硬変	≥ 2.1 Log copies/mL	—	① Entecavirまたは Tenofovir DF ¹⁾ (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31 IU/L未満でも治療対象となる。

1) HIV併存症例は、Entecavirの使用によりHIV陽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。

表5. 平成26年Lamivudine単剤投与中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

HBV DNA量	Lamivudine治療		治療戦略
	HBV DNA量	VBТ ²⁾	
< 2.1 Log copies/mL持続 ¹⁾	なし	なし	原則Entecavir 0.5mg/日あるいは Tenofovir DF 300mg/日に切り替え
≥ 2.1 Log copies/mL	なし	なし	Entecavir 0.5mg/日あるいは Tenofovir DF 300mg/日に切り替え
	あり	あり	Entecavir + Tenofovir DFまたは Lamivudine + Tenofovir DF併用療法 ³⁾

1) 持続期間は、6ヵ月以上を目安とする。
2) VBТ: viral breakthrough (HBV DNA量が最低値より1 Log copies/mL以上の上昇)
3) Tenofovir DF併用療法は長期にわたる、腎機能の悪化や骨質の減少を減らす可能性があることから、注意を要する。

表6. 平成26年Entecavir単剤投与中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

HBV DNA量	Entecavir治療		治療戦略
	HBV DNA量	VBТ ²⁾	
< 2.1 Log copies/mL持続 ¹⁾	なし	なし	原則Entecavirの継続投与
≥ 2.1 Log copies/mL	なし	なし	3年以上経過しても≥ 2.1 Log copies/mLの症例はTenofovir DFに切り替えも可
	あり	あり	Entecavir耐性が存在する場合は Lamivudine + Tenofovir DF併用療法あるいはEntecavir + Tenofovir DFを併用投与する。

1) 持続期間は、6ヵ月以上を目安とする。
2) VBТ: viral breakthrough (HBV DNA量が最低値より1 Log copies/mL以上の上昇)

表7. Tenofovir DFの使用に際して [補足]

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 DFの投与は推奨されない。Tenofovir DF使用中は3~6ヵ月毎に血清リン値、eGFRの測定を行い、Adefovirに準じて減量を行う。

Tenofovir DF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。

表8. 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

- ・血清リン値<2.5mg/dL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
- ・血清リン値<2.0mg/dLが持続する症例



Adefovir 10mg/日から10mg/隔日投与
Tenofovir DF 300mg/日から300mg/隔日投与へ減量

表12. 平成26年C型慢性肝炎に対する初回治療ガイドライン

	Genotype 1	Genotype 2
高ウイルス量 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL以上	Peg-IFN + Ribavirin (24週間) + Simeprevir (12週間)	Peg-IFN α 2b + Peg-Intron + Ribavirin + Rebeto (24週間) IFN β + Peron + Ribavirin + Rebeto (24週間)
低ウイルス量 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL未満	IFN (24週間) Peg-IFN α 2a + Peguysys (24~48週間)	IFN (8~24週間) Peg-IFN α 2a + Peguysys (24~48週間)

- 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、年齢により加減する)。
- Genotype 1, 2(高ウイルス量)ともうつ病・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IFNβ + Ribavirin併用療法を考慮する。IFN不耐用症例では、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。
- Genotype 2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。

表9. 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策 [補足]

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)

表13. 平成26年C型慢性肝炎に対する再治療ガイドライン-1 (IFN単独またはPeg-IFN/RBV再燃例)

	Genotype 1	Genotype 2
高ウイルス量 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL以上	Peg-IFN + Ribavirin (24週間) + Simeprevir (12週間)	Peg-IFN α 2b + Ribavirin (36週間) Peg-IFN α 2a + Ribavirin (36週間) IFN β + Ribavirin (36週間)
低ウイルス量 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL未満		

Genotype 1 前治療無効例では、安全性の面からSimeprevir 3剤併用療法を第一選択とするが、Telaprevir 3剤併用療法へ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1500mgを基本とし適宜増減する。

表10. 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(2013年9月改訂版)

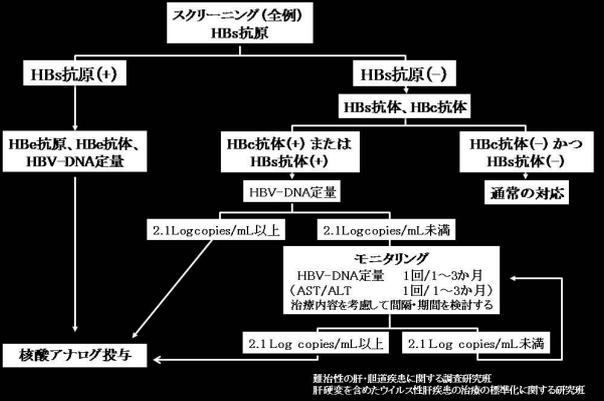


表14. Genotype 1 におけるIFN不適格/不耐容、前治療無効例に対して経口2剤(Daclatasvir + Asunaprevir 24週間)の治療が可能になった場合のC型慢性肝炎に対する治療ガイドライン

	Genotype 1	
IFN不適格/不耐容例	高ウイルス量 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL以上	Daclatasvir + Asunaprevir (24週間)
	低ウイルス量 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL未満	
前治療無効例	Null Responder	Daclatasvir + Asunaprevir (24週間)
	Partial Responder	

- 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)が現れた場合は、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。

表11. C型慢性肝炎・肝硬変の治療ガイドラインの基本指針

C型慢性肝炎・肝硬変は肝機能値の異常値が長期化したり、年齢が高齢化するとともに肝細胞がん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だけ早期に治療を開始すべきである。

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を開始すべきである。

DAA製剤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、さらに治療後にも新たな薬剤耐性ウイルスが出現し治療が無効となる可能性があることに留意する必要がある。

治療法は今後も毎年新たな治療薬が開発されていることから、治療法の進歩に注視する必要がある。

表15. 平成26年C型慢性肝炎に対する再治療ガイドライン-2 (IFN単独またはPeg-IFN/RBV無効例)

Genotype 1、前治療無効例では、安全性の面からSimeprevir 3剤併用療法を第一選択とするが、Telaprevirの薬剤投与量を調節することによりTelaprevir 3剤併用療法の治療効果も上昇する可能性があることから、安全性が高いと考えられる症例では、Telaprevir 3剤併用療法を選択することも可能である。

認容性の観点から、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リスクの高い症例に対しては、IFN β + Ribavirin併用療法を選択する。IFN不耐用症例では、IFN freeの次世代治療を待つことも選択肢のひとつとなる。

表16. 平成26年C型慢性肝炎に対する再治療ガイドライン-3

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 α 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で治療する。
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。

表17. 平成26年肝炎の治療および発癌抑制を目指した血清ALT値正常C型肝炎例への抗ウイルス治療ガイドライン

血小板数	$\geq 15 \times 10^4 / \mu\text{L}$	$< 15 \times 10^4 / \mu\text{L}$
ALT値		
≤ 30 IU/L	2~4ヵ月毎に血清ALT値フォロー。ALT値異常を呈した時点で完治の可能性、発癌リスクを評価し、抗ウイルス療法を考慮*	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、2~4ヵ月毎に血清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。
31~40 IU/L	慢性肝炎治療に準じる。	慢性肝炎治療に準じる。

※ 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)。

表20. 平成26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

B) B型肝炎変
治療目的の核酸アナログ治療

1. HBV DNA量が $2.1 \text{ Log copies/mL}$ 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型肝炎変(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型肝炎変(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

1. C型肝炎変で治療目的の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型肝炎変および肝細胞癌治療後の症例でHBV DNA量 $2.1 \text{ Log copies/mL}$ 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。

表21. 肝硬変に対するガイドライン補足

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の単独療法について、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ヵ月以内に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型肝炎変では、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。

表18. 平成26年C型慢性肝炎に対する治療の中止基準

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 または β + Ribavirin 2剤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値が正常化しない症例は36週で治療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ヵ月以内に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。

表19. 平成26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-1

A) C型肝炎変
治療目的のIFN療法

1. C型代償性肝硬変に対する治療法は治療率を考慮して、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)。

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）

共同研究報告書

B 型慢性肝炎核酸アナログ治療例からの肝発がんリスク因子の検討

研究分担者 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
研究協力者 田中榮司 信州大学医学部消化器内科 教授

研究要旨：【目的】核酸アナログ治療例における治療中の肝発癌に関わる因子を検討した。【方法】アンケート調査では、核酸アナログ治療導入後の肝細胞癌発症例および肝細胞癌根治術後の再発例について年間発癌率を計算した。Case-control study では、治療開始後肝細胞癌発癌に関連する因子を検討した。【結果】アンケート調査では、核酸アナログ投与開始後初発肝細胞癌の年間発症率は 0.9%であった。肝細胞癌根治後再発については、年間発症率は 4.6%と初発群に比べて高率であった。Case-control については、共同研究施設より 196 例の発癌群と 416 例の非発癌 control 群が集積された。核酸アナログ開始時の DATA を用いた多変量解析では、血小板 14 万/ μ l 以上、肝硬変、BCP 変異、男性、開始時 AFP >6.0ng/ml および年齢が独立した有意な因子として抽出された。ロジスティックモデルによる検討では、感度 59.8%、特異度 89.4%、PPV 72.5%、NPV 82.7%であり、発癌の予測には因子が不足していることが示された。【考察】今回示された発癌率および発癌因子は、先行研究とほぼ一致していた。しかしながらこれらの因子で予測できない症例もあることがわかり、今後の検討が必要である。

A. 研究目的

B 型慢性肝炎に対する核酸アナログ治療は肝発癌を抑制することが報告されている。しかしながら、肝硬変例では核酸アナログを投与しても年 2%の発癌がみられる。また、慢性肝炎例からの発癌もみられる。これらの症例のリスク因子を解析し、これらの症例を囲い込むことによって、核酸アナログ治療に加えて肝発癌抑制を目指す治療を開発する。

B. 研究方法

研究は、アンケート調査および Case-control study にて行った。アンケート調査では、各施設における核酸アナログ投与例数と観察期間を A-1 群 肝細胞癌非発症例、A-2 群 核酸アナログ導入後肝細胞癌発症例、B-1 群 肝細胞癌根治術後非発症例、B-2 群 肝細胞癌根治術後核酸アナログ導入後肝細胞癌発症例について、投与期間の平均値を調べ、年間発癌率を計算した。

Case-control study では、治療開始後肝細胞癌発症例と投与 3 年以上経過している非発症例について、背景因子、血液生化学検査 DATA および肝生検の結果より、発癌に関連する因子を比較検討した。

（倫理面への配慮）

各症例は各施設において連結可能匿名化を行っている。

C. 研究結果

アンケート結果では、DATA 取得可能であった 5 施設について検討した。核酸アナログ投与後初発肝細胞癌の検討については、A-1 群の非発症例は 44,988 人年であり、A-2 群の投与後発症例は 5,183 人年であり、年間発症率は 0.9%であった。肝細胞癌根治後再発については、B-1 非再発群 3,033 人年、B-2 再発群 3,681 人年であり、年間発症率は 4.6%と初発群に比べて高率であった。

Case-control については、共同研究施設より 196 例の発癌群と 416 例の非発癌 control 群が集積された。発癌群における発癌年齢の中央値は 60.3 歳(28.5-91.7 歳)であり、核酸アナログ投与開始から発癌までの期間の中央値は 2.5 年(0.1-12.6 年)であった。発癌群と非発癌群で比較すると、核酸アナログ開始年齢は、56.6 vs 46.9 歳であり、発癌群において有意に高齢であった ($p < 0.001$)。男性の割合 (79.6 vs 70.0%, $p = 0.014$)、飲酒歴 (5.6 vs 1.7%, $p < 0.001$)、糖尿病の割合 (16.3 vs 9.9%, $p < 0.001$) は発癌群が有意に高率であった。経過観察期間 (6.8 vs 7.8 年)、BMI (23.0 vs 22.4)、肝細胞癌家族歴 (11.7 vs 8.2%)、IFN 治療歴 (27.6 vs 22.8%) には有意差は見られなかった。死亡率 (17.9 vs 0.7%, $p < 0.001$) は発癌群で有意に高率であった。核酸アナログ投与前の肝生検では、肝炎の活動性については両群間で有意さは見られなかったが、線維化について

は、F0:F1:F2:F3:F4 がそれぞれ、6:20:41:33:1% vs 33:32:27:6:0%であり、発癌群で有意に線維化の程度が進んでいた。重複を含むラミブジンの使用率(59.7 vs 59.1%)、アデホビルの使用率(33.7 vs 39.7%)およびエンテカビルの使用率(58.2 vs 53.1%)はいずれも有意差は見られず、核酸アナログとインターフェロンの併用率(5.1 vs 8.4%)も有意差は見られなかった。各核酸名ログの耐性出現率も有意差は無かった。HBeAg の陰性化率 (80.6 vs 79.3%) および HBV DNA の陰性化率(76.8 vs 74.8%)も有意差は見られなかった。ALT の正常化率 (ALT<30IU/L) (89.1 vs 94.2%, P=0.030) は発癌群が有意に低率であった。治療開始時の血液生化学検査については、Alb (3.8 vs 4.0, p<0.001)、血小板(11.4 vs 16.0, p<0.001)、ALT (62 vs 87 IU/L, p<0.001)、HBsAg (3.1 vs 3.3 logIU/ml, p=0.006)、HBcrAg (5.6 vs 6.4 log U/ml, p=0.004)、HBeAg 陽性率 (46.4 vs 51.9%, p<0.001) で発癌群が有意に低く、 γ -GTP (61 vs 47 IU/L, p<0.001)、AFP (10.0 vs 3.3 ng/ml, p=0.006) が有意に高値であった。発癌時と最終観察時の DATA の比較では、ALT (27 vs 19 IU/L, p<0.001)、HBV DNA (1.3 vs negative, p<0.001)、HBsAg (3.1 vs 2.7 logIU/ml, p=0.003)、HBcrAg(4.4 vs 3.7 logU/ml, p<0.001)が開始時と比べて逆転し、発癌群で有意に高値となっていた。Precore における野生株の割合(38.8 vs 26.0%, p=0.025)は発癌群で有意に高く、Basal core promotor 変異の割合(57.1 vs 36.5%, p<0.001)は有意に高率であった。核酸アナログ開始時の DATA を用いた多変量解析では、血小板 14 万 / μ l 以上 (OR 8.5, 95%CI 2.4 - 30.7, p=0.001)、肝硬変 (OR 5.4, 95%CI 2.1 - 11.8, p<0.001) BCP 変異 (OR 5.0, 95%CI 2.1 - 11.8, p<0.001)、男性 (OR 2.6, 95%CI 1.5 - 4.5, p<0.001)、開始時 AFP >6.0ng/ml (OR 2.1, 95%CI 1.3 - 3.6, p=0.005) および年齢 (OR 1.1, 95%CI 1.0 - 1.1, p<0.001) が独立した有意な因子として抽出された。ロジスティックモデルによる検討では、感度 59.8%、特異度 89.4%、PPV 72.5%、NPV 82.7%であり、発癌の予測には因子が不足していることが示された。

D. 考察

今回示された発癌率および発癌因子は、先行研究とほぼ一致していた。核酸アナログ治療中の発癌を規定するのは、大きく治療開始時の肝硬変の有無、男性であること、血小板低値、BCP 変異 AFP 高値が関与していた。しかしながらこれらの因子で予測できない症例もあることがわかった。

E. 結論

核酸アナログ治療における新規発癌率は 0.9%/年であった。

発癌に関連する因子は、開始時血小板 14 万未満、肝硬変、BCP 変異、男性、開始時 AFP 6.0ng/ μ l 以上、高齢であった。

上記因子を用いた多変量解析モデルの感度は

59.8%、特異度は 89.4%であり、より詳細な解析を必要とすると思われる。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Matsumoto A, Tanaka E, Suzuki Y, Kobayashi M, Tanaka Y, Shinkai N, Hige S, Yatsushashi H, Nagaoka S, Chayama K, Tsuge M, Yokosuka O, Imazeki F, Nishiguchi S, Saito M, Fujiwara K, Torii N, Hiramatsu N, Karino Y, Kumada H. Combination of hepatitis B viral antigens and DNA for prediction of relapse after discontinuation of nucleos(t)ide analogs in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Res.* 2012; 42: 139-149.
- 2) Matsumoto A, Tanaka E, Morita S, Yoshizawa K, Umemura T, Joshita S. Changes in the serum level of hepatitis B virus (HBV) surface antigen over the natural course of HBV infection. *J Gastroenterol.* 2012; 47: 1006-1013.
- 3) Morita S, Matsumoto A, Umemura T, Shibata S, Kamijo N, Ichikawa Y, Kimura T, Joshita S, Komatsu M, Yoshizawa K, Tanaka E. Characteristics and prediction of hepatitis B e-antigen negative hepatitis following seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Res.* 2013 Jul 16.

2. 学会発表

- 1) 松本 晶博, 吉澤 要, 田中 榮司. HBV ジェノタイプと B 型肝炎の病態 核酸アナログ中止後の肝炎再燃に対する HBV genotype の関与. 第 99 回日本消化器病学会総会 2013.
- 2) 松本 晶博, 森田 進, 田中 榮司. 高感度 HBV RNA 定量系による B 型慢性肝炎核酸アナログ治療例の病態解析. 第 49 回日本肝臓学会総会 2013.

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

実態調査協力施設

大阪府済生会吹田病院

武蔵野赤十字病院消化器科

山梨大学医学部肝疾患センター

東京大学医学部附属病院感染症内科

信州大学医学部附属病院 消化器内科

大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学

北海道厚生連札幌厚生病院

国家公務員共済組合連合会虎の門病院 肝臓センター

藤田保健衛生大学肝胆膵内科

山形大学医学部内科学第二 (消化器内科学)

大分大学医学部総合内科学第一

国立病院機構 九州医療センター消化器内科

広島大学病院消化器・代謝内科

解析協力施設

東京大学大学院医学系研究科生物統計学教室

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）

共同研究報告書

Telaprevir/PegIFN/RBV 併用療法における不適格基準についての検討

研究分担者 川上由育 広島大学 講師

研究要旨：Genotype 1b、高ウイルス量(G1H)のC型慢性肝疾患に対する Peginterferon 2b/Ribavirin(PEG-IFN 2b/RBV)+Telaprevir 併用の治療効果を検討する多施設共同の観察研究を行った。対象は601例でSVRに寄与する独立した背景要因はIL28B遺伝子(TT) ($p<0.001$)、前治療歴(NR以外) ($p<0.001$)、年齢(若い) ($p=0.003$)、性別(男性) ($p=0.012$)の4因子であり治療要因はリバビリンの完遂(あり) ($p<0.001$)であった。治療中断に寄与する独立した背景要因は糖尿病(あり) ($p=0.010$)、年齢(高い) ($p=0.023$)であった。治療が継続できた場合においてウイルス陰性化なし(NR)あるいはウイルス再上昇(BT)に寄与する独立した背景要因はIL28B遺伝子(TT以外) ($p<0.001$)、AFP($9\text{ng/ml}<$) ($p=0.002$)、前治療歴(再燃以外) ($p=0.007$)の3因子であり治療要因はIFN投与率(低い) ($p<0.001$)であった。今回の検討から、IL28B遺伝子(TT以外)、AFP($9\text{ng/ml}<$)、前治療歴(再燃以外)でIFNが十分投与できそうにない症例はウイルス陰性が得られない可能性が高い。また糖尿病合併、高齢者は治療継続困難が予測されるためこれらに当てはまる患者に対しての3剤併用療法は不適格と考える。

A. 研究目的

2011年11月に第一世代のProtease Inhibitor(PI)であるTelaprevirが市販された。TelaprevirはPegIFN/RBVとの併用により、治療期間の短縮および高い有効性をもたらしたが、安全性にいくつかの問題があった。特に重篤な皮膚疾患を認めたため皮膚科との連携が必要であり、また腎機能障害、高度貧血による中止症例を多く認めた。

2013年12月、第二世代のPIであるSimeprevirが市販された。SimeprevirはTelaprevirで認められた有害事象はなく、投与方法も1日1回と忍容性にも優れている。しかし、SimeprevirもPegIFN/RBVとの併用による治療であることから、適格および不適格基準に大きな違いはないと考えられる。

今回の研究目的は、3剤併用療法(Telaprevir/PegIFN/RBV)の治療成績から不適格、適格基準を

見いだすことである。

B. 研究方法

多施設共同の観察研究として行った。Telaprevir/PegIFN/RBVを開始して2013年10月時点で治療終了12週間以上経過している症例を収集した(24週以内の中止例は含むが治療延長例は除外した)。

背景要因(年齢、性、体重、白血球数、Hb値、血小板数、AST値、ALT値、GTP値、Cr値、AFP値、HCV-RNA量、Core aa70置換の有無、前治療反応、IL28B遺伝子、ITPA遺伝子、合併症(高血圧、糖尿病))および治療要因(治療薬剤の完遂の有無、投与率)を用いて下記の検討を行った。単変量解析はMann-Whitney's U test あるいはsquare test、多変量解析はLogistic

regression analysis を SPSS にて行った。

1. SVR に寄与する独立因子
2. 中止（薬剤副作用による治療中断）に寄与する独立因子
3. 治療無効（NR、BT）に寄与する独立因子

（倫理面への配慮）

データ収集は連結不可能匿名化において行うことにより被験者の個人情報の漏洩がないよう配慮した。

C. 研究結果

601 例の患者背景（中央値（IQR））は、年齢 61 歳（66 歳以上 140 例 23.3%）、男 329 例/女 272 例、体重 60kg(53-69)、WBC 4525/mm³(3800-5500)、Hb 14 g/dl (13-15)、PLT 16.1X10⁴/L(12.0-19.7)、AST 47 IU/L(30-65)、ALT 42 IU/L(30-76)、GTP 28 IU/L(18-45)、Cr 0.7 mg/dl (0.6-1.0)、AFP 6.0ng/ml(3.7-9.8)、HCV 量 7Log/ml(6-7)、HCVcore70aa(Wild 372 例 mutant173 例 mix 6 例 ND50 例)、前治療効果（初回 234 例 再燃 202 例 無効 131 例（BT30 例/PR49 例/NR52 例） 不明 34 例）、IL28B(rs8099917) (TT438 例 TG/GG153 例 ND10 例)、ITPA(rs1127354) (CC387 例 CA/AA 128 例 ND86 例)。Telaprevir 開始量(2250mg 246 例 /1500mg 334 例)。

1. SVR に寄与する独立因子の検討

（単変量（SVR あり、なし、P 値）、多変量(P 値、オッズ比、95%信頼区間)）

対象は 601 例(SVR あり 464 例、なし 137 例)。背景要因として単変量(表 1)にて年齢(60 歳、62 歳、P<0.001)、性(男性)(59%、40%、P<0.001)、Hb 値(14.0、13.8、P=0.012)、血小板数(15.9、12.7、P<0.001)、AST 値(41、47、P=0.020)、AFP 値(5.0、8.5、P<0.001)、Core aa70(wild)(71%、60%、P=0.041)、前治療反応(NR 以外)(79%、50%、

P<0.001)および IL28B 遺伝子(TT)(83%、45%、P<0.001)の 9 因子が抽出された。この 9 因子にて多変量を行った結果、年齢(P=0.003、0.950、0.920-0.982)、性（男性）(P=0.012、2.138、1.178-3.878)、前治療反応(NR 以外) (P=0.002、3.821、1.651-8.846) および IL28B 遺伝子(TT) (P<0.001、4.028、2.274-7.137)が独立因子として抽出された。治療要因としては*Telaprevir 開始量(2250mg) (45%、34%、P=0.031) (図 1)、Telaprevir 完遂（あり）(85%、61%、P<0.001)、PegIFN 完遂（あり）(94%、51%、P<0.001) および RBV 完遂（あり）(94%、45%、P<0.001) の 4 因子が抽出され、多変量にて RBV 完遂（あり）(P<0.001、10.212、3.310-31.511)のみが独立因子であった。

*Telaprevir 開始量(2250mg)については、治療バイアスあり（1500mg は高齢女性、Hb 低値症例に使用されていた）(表 2)。

2. 中止（薬剤副作用による治療中断）に寄与する独立因子の検討

（単変量（中止あり、なし、P 値）、多変量(P 値、オッズ比、95%信頼区間)）

対象は 601 例(中止あり 81 例、なし 527 例)。副作用による治療中止の SVR は 40%未満と低率であった（図 2）。副作用の理由の半数は Telaprevir によるものであった(図 3)。背景要因として単変量(表 3)にて年齢(63 歳、60 歳、P<0.001)、性(女性)(57%、44%、P=0.031)、体重(56kg、61kg、P=0.016)、Hb 値(13.8、14.0、P=0.036)、eGFR 値(77、84、P=0.029)、高血圧(あり)(40%、25%、P=0.006) および糖尿病（あり）(26%、11%、P=0.001)の 7 因子が抽出され多変量にて年齢(P=0.023、0.960、0.927-0.995)、糖尿病(あり) (P=0.010、2.205、1.206-4.032)のみが独立因子であった。

3. 治療無効（NR、BT）に寄与する独立因子の検討

(単変量(治療無効あり、なし、P値)、多変量(P値、オッズ比、95%信頼区間))

治療しても無効となる症例を抽出することが目的のため、薬剤副作用による治療中断および再燃例は対象より除外した。よって対象は SVR、NR および BT の 476 例(治療無効 41 例、なし 435 例)。背景要因として単変量(表 4)にて性(女性)(59%、40%、 $P=0.023$)、血小板数(12、16、 $P<0.001$)、AST 値(52、41、 $P=0.006$)、AFP 値(13.0、5.0、 $P<0.001$)、Core aa70(mutant)(47%、30%、 $P=0.015$)、前治療反応(NR)(53%、17%、 $P<0.001$)および IL28B 遺伝子(TT 以外)(85%、17%、 $P<0.001$)の 7 因子が抽出された。この 7 因子にて多変量を行った結果、AFP 値($P=0.002$ 、1.048、1.017-1.079)、前治療反応(NR) ($P=0.002$ 、3.821、1.651-8.846) および IL28B 遺伝子(TG) ($P<0.001$ 、4.028、2.274-7.137) が独立因子として抽出された。治療要因としては、Telaprevir 完遂(あり)(78%、87%、 $P=0.087$)、PegIFN 投与率(86%、94%、 $P=0.005$) および RBV 投与率(52%、57%、 $P=0.101$)と PegIFN 投与率が独立因子であった(図 4)。AFP については ROC 曲線にて cut off 値を設定し、9ng/ml を選択した。(感度 72%、特異度 80%、AUC 0.799)(図 5)。

D. 考察

Genotype 1b かつ高ウイルス量の C 型慢性肝疾患に対する Peginterferon 2b/Ribavirin (PEG-IFN 2b/RBV)+Telaprevir 併用の治療において適格基準といえる SVR に寄与する独立した背景要因は IL28B 遺伝子が TT であること、前治療歴が再燃あるいは初回治療であること、治療開始の年齢が若いことおよび男性であることであった。また治療要因としては薬剤を中止することなく投与することが重要であり、特に SVR を得るにはリバビリンの完遂が必要であった。治療中断しないことが重要であることから、治療中断に寄与する背景要因を同様に検討したところ糖尿病合併および高齢が独立因子であった。

最後に不適格基準といえる薬剤継続投与できたにも拘らずウイルス陰性化しない(NR)あるいはウイルス再上昇(BT)した患者に寄与する背景および治療要因の検討を行った。独立した背景要因は IL28B 遺伝子が TT 以外であること、AFP が 9ng/ml 以上であることおよび前治療歴が再燃以外であることであり、治療要因は IFN 投与率が低いことであった。

AFP 高値例は発癌率が高いことが予測されるため抗ウイルス治療が必要と考えられる。しかし今回の検討においては AFP が 9ng/ml 以上の患者はウイルス排除の可能性が低いことから 3 剤併用療法の不適格基準の 1 因子となった。AFP 値については SVR 後発癌にも関与しているとの報告もあることから AFP 高値例の場合、ウイルス排除と発癌の両方を視野に治療戦略をたてる必要があると思われる。

E. 結論

今回の検討から、IL28B 遺伝子(TT 以外)、AFP(9ng/ml<)、前治療歴(再燃以外)の背景因子をもち、RBV の継続困難かつ IFN が十分投与できそうにない症例はウイルス陰性が得られない可能性が高い。また糖尿病合併、高齢者は治療継続困難が予測されるためこれらに当てはまる患者に対しての Peginterferon 2b/Ribavirin (PEG-IFN 2b/RBV)+Telaprevir 療法は不適格と考える。

Genotype 1b かつ高ウイルス量の C 型慢性肝疾患に対する治療方針をたてる場合得られた 3 剤療法の知見(SVR が得られやすい症例、治療中断する症例、NR/BT になる可能性が高い症例)を参考に、次世代の経口剤を見据え決定することが重要である。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

2. 論文発表

- 1) Fujino H, Imamura M, Nagaoki Y, Kawakami Y, Abe H, Hayes CN, Kan H, Fukuhara T, Kobayashi T, Masaki K, Ono A, Nakahara T, Honda Y, Naeshiro N, Urabe A, Yokoyama S, Miyaki D, Murakami E, Kawaoka T, Hiraga N, Tsuge M, Hiramatsu A, Hyogo H, Aikata H, Takahashi S, Miki D, Ochi H, Ohishi W, Chayama K; Hiroshima Liver Study Group. Predictive value of the IFNL4 polymorphism on outcome of telaprevir, peginterferon, and ribavirin therapy for older patients with genotype 1b chronic hepatitis C. J Gastroenterol. 2013
- 2) Kawakami Y, Suzuki F, Karino Y, Toyota J, Kumada H, Chayama K. 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. 2013

3. 学会発表

- 3) 川上由育、今村道雄、茶山一彰、第 17 回 JDDW、東京、2013
- 4) 川上由育、今村道雄、茶山一彰、第 49 回肝臓学会、東京、2013
- 5) 川上由育、今村道雄、茶山一彰、第 99 回消化器病学会、鹿児島、2013

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

4. 特許取得
なし
5. 実用新案登録
なし
6. その他
なし

実態調査協力施設

大阪府済生会吹田病院
武蔵野赤十字病院消化器科
山梨大学医学部肝疾患センター
東京大学医学部附属病院感染症内科
信州大学医学部附属病院 消化器内科
大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学
北海道厚生連札幌厚生病院
国家公務員共済組合連合会虎の門病院 肝臓センター
藤田保健衛生大学肝胆膵内科
山形大学医学部内科学第二 (消化器内科学)
大分大学医学部総合内科学第一
国立病院機構 九州医療センター消化器内科
広島大学病院消化器・代謝内科
解析協力施設
東京大学大学院医学系研究科生物統計学教室

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）

分担研究報告書

肝線維化進展度評価における RTE（Real-time Tissue Elastography）

研究分担者 清家正隆 大分大学医学部肝疾患相談センター 診療教授

研究要旨：肝疾患の線維化評価は肝生検により行われるが、合併症やサンプリングエラーといった問題が認識されている。近年肝臓の硬さ、すなわち弾性度と線維化の相関性が示され、RTE や FibroScan など、エコーを用いた非侵襲的な方法や、血液検査の指標を用いた線維化評価が試みられている。今回肝線維化進展度評価を RTE を用いて LF Index を算出しその有用性について検討を行った。肝生検を行った 94 例に対して、肝線維化ステージ、肝組織の炎症、血清 AST/ALT、FIB-4、AST 血小板比 (APRI : aspartate aminotransferase to platelet ratio index)、および LF Index の相関を検討した。その結果 F3、F4 の評価に LF Index が最も優れていた。一方で肝組織の炎症と LF Index の相関はなかった。また、F0、F1 の同一ステージ内で、LF Index は BMI と相関するため、肥満者の場合その評価には十分留意する必要があることが示唆された。肝線維化の評価に肝の相対的なひずみを描出する Strain imaging 法による LTE を用いた LFX Index が有用であった。

共同研究者

遠藤美月 (大分大学医学部消化器内科)

本田浩一 (大分大学医学部消化器内科 助教)

A. 研究目的

肝疾患の治療において、肝線維化の程度を評価することは非常に重要である。確定診断は肝生検による診断がゴールドスタンダードであるが、侵襲的である。そのため、エコーを用いた非侵襲的な方法や、血液検査データを用いたスコアリングが注目されている。肝線維化進展度の非侵襲的な評価法として、肝の相対的なひずみを描出する Strain imaging 法である RTE の有用性について検討を行った。

B. 研究方法

対象は、当科にて 2010 年 9 月から 2013 年 8 月までに RTE を施行した 138 例中、同時期に肝生検を行なった 94 例 (表 1)。男性 44 例、女性 50 例、平均年齢は 53.5 ± 14.2 。BMI は $24.8 \pm 4.1 \text{ kg/m}^2$ 。AST、ALT の平均はそれぞれ $73.4 \pm 79.2 \text{ IU/L}$ 、 $106 \pm 143 \text{ IU/L}$ 、血小板数の平均は $19.2 \pm 8.0 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 。総ビリルビンは $0.78 \pm 0.42 \text{ mg/dl}$ 、Alb 値は $4.24 \pm 0.39 \text{ g/dl}$ 。肝生検による肝線維化および肝組織の炎症の評価は新犬山分類に従った。藤本ら (肝臓、59、539~541、2010) の方法を用い、RTE で得られた Liver Fibrosis Index (LF Index) および血液検査をベースとした線維化パラメーター (AST/ALT、FIB-4、APRI) の線維化診断能について検討を行った。また、肝線維化診断に寄与する因子の検討を行った。LF

Index は 4 回算出し、その平均値を求めた。解析ソフトは IBM SPSS Statistics ver.21 を用いた。超音波装置は HI VISION Ascendus、HI VISION Preirus (日立アロカディカル、日本、東京) を用いた。

(倫理面への配慮)

肝生検は文書で同意を得て行った。RTE は口頭による同意を得て、通常 US の際に、併せて評価した。

C. 研究結果

1. 線維化ステージと LF Index の比較

線維化ステージが上昇するにつれて、LF Index も高値になり、特に F3、F4 では明らかに LF Index が高値であった。(図 1)

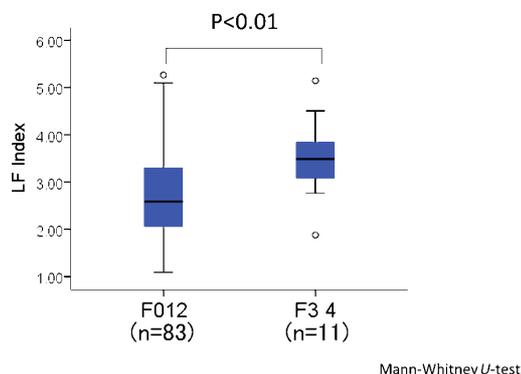


図1 線維化ステージと LF Index:
F0-2 と F3-4 における LF Index の比較

2. 線維化と LF Index および血清マーカーとの相関 (表 1)

線維化と各種血清マーカーおよび LF Index を示す。単変量解析では Alb、PT、LF Index が抽出された、多変量解析では LF Index が有意に F3、4 の診断に寄与する因子であった。また、AUROC 解析では LF Index が最も線維化評価として優れていた。

表 1. advanced fibrosis(F3-4)の診断に寄与する因子の検討

	F0-2(n=83)	F3-4(n=11)	P-value (Univariate)	Odds ratio(95%CI) (Multivariate)
Age(years)	53.7±14.6	52.2±11.5	0.548	
BMI(kg/m ²)	24.7±4.2	26.1±3.4	0.174	
Plt	19.4±8.1	17.0±6.3	0.208	
TB	0.79±0.44	0.73±0.25	0.897	
Alb	4.27±0.38	4.02±0.44	0.035	
AST	71.8±81.5	84.9±60.6	0.087	
ALT	102.5±134.3	132.4±202.9	0.356	
PT	108.1±13.9	95.2±9.2	0.003	
LF index	2.68±0.89	3.49±0.88	0.005	2.151(1.018-4.544)
Fib4index	2.36±1.75	2.89±1.40	0.148	
AST/ALT	0.85±0.31	1.00±0.40	0.202	
APRI	1.26±1.94	1.67±1.31	0.053	

Multivariate analysis : Logistic regression

3. 肝組織の炎症と LF Index の相関

肝組織の炎症の程度 (A0-3) と LF Index には有意な相関はなかった。

4. LF Index における肥満の影響

F0、F1 の同一線維化ステージで、LF Index と肥満の影響を検討すると、BMI が高値になるにつれ LF Index は高くなり、相関が見られた。

相関係数 (r)	P値	相関係数 (r)	P値		
age	0.043	0.826	age	0.202	0.267
BMI	0.691	<0.001	BMI	0.736	<0.001
PLT	-0.248	0.194	PLT	-0.086	0.641
AST	-0.244	0.202	AST	-0.278	0.123
ALT	-0.210	0.275	ALT	-0.233	0.199
T-Bil	-0.174	0.366	T-Bil	0.066	0.722
Alb	-0.098	0.614	Alb	-0.012	0.948
PT	-0.278	0.153	PT	-0.032	0.863
F0		F1			

図2 F0(n=29)、F1(n=32)と診断された症例における検査データとLF Indexの相関

D. 考察

肝生検による線維化評価は gold standard であるが、侵襲的であること、サンプリングエラーがあることなどの問題点も指摘されている。そのため、肝生検の代替として、線維化を評価するため、非侵襲的なモダリティの開発が行われている。transient elastography (TE)、acoustic radiation force impulse (ARFI) や RTE がその代表的なもので、RTE は日本で開発された相対的なひずみを描出する Strain imaging を用いた非侵襲的かつリアルタイムに肝線維化を予測し得る検査法である。剪断波を用いた FibroScan に比し、炎症、黄疸、うっ血の影響を受けないとされ

る。今回の検討では炎症との相関はなかったが advanced fibrosis の鑑別に有用であった。一方 F0、F1 などの minimal fibrosis では、BMI が高値の例で LF Index が高くなる傾向が認められ、肥満者では肝線維化を過大評価する恐れがあり、注意が必要と考えられた。LF Index は血清学的なマーカーに比し有用であったが、肥満者での評価に限界がみられた。対象例に肝線維化進展例が少なかったため、今後は症例を増やして検討する必要である。また Transient elastography による評価との相違点など明らかにしそれぞれの評価法の特長と限界を認識し、肝線維化進展度を評価する必要があると考えられた。

E. 結論

RTE は相対的なひずみを描出する Strain imaging で比較的進行した線維化評価に有用である。肝組織の炎症の影響を受けないが、比較的線維化の進んでいない症例では肥満の影響を受け、評価に限界がみられた。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
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
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緊急対策研究事業（肝炎分野）

分担研究報告書

C 型慢性肝炎に対するインターフェロン治療による肝硬変の変化についての検討

研究分担者 吉岡健太郎 藤田保健衛生大学 肝胆膵内科 教授

研究要旨：C 型慢性肝炎に対する IFN 治療による肝線維化 stage の改善を評価するために、IFN 治療を施行した 74 例の C 型慢性肝炎患者の肝硬変の変化を ARFI を用いて検討した。測定は IFN 治療前、治療終了時、治療後 1 年の 3 点で行った。治療前の Vs 値は SVR 群では NR 群に比べて有意に低かった。IFN 治療による Vs 値の変化については、SVR 群では治療終了時に有意に低下し、1 年後にさらに有意に低下しており、肝線維化が改善していることが示唆された。一方 Relapser 群と NR 群では、治療終了時、治療後 1 年で Vs 値の有意な改善が認められなかった。

C 型慢性肝炎に対する IFN 治療による肝硬変の変化を評価することにより、治療効果の予測や効果判定（肝線維化進展度の改善）などについて有用な情報を提供できるものと考えられる。

A. 研究目的

C 型慢性肝炎に対して、C 型肝炎ウイルス（HCV）の除去を目的としてインターフェロン（IFN）治療が行われている。HCV の消失が効果判定の指標とされている。しかし治療の最終的な目標は肝硬変や肝癌への進展を防ぐことであり、治療後の肝線維化 stage の改善を評価することが必要である。近年、開発された ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse) を用いた肝硬変測定は、超音波により直接肝臓の硬さを評価する技術であり、肝線維化 stage の評価に有用な方法として確立されつつある。そこで、C 型慢性肝炎に対する IFN 治療による肝線維化 stage の改善を評価するために、ARFI を用いて肝硬変の変化を検討した。

B. 研究方法

藤田保健衛生大学病院肝胆膵内科にて 2009 年 9 月～2012 年 8 月までに IFN 治療を行った C 型慢性肝炎患者のうち、肝硬変測定を施行した 74 例（男性 35 例、女性 39 例、平均年齢 57.1 ± 12.0 歳）を対象とした。

ARFI の測定は、シーメンス・ジャパン株式会社製超音波診断装置 ACUSON S2000 を用いて行っ

た。右肋間走査にて計 10 回行い、中央値を測定値（Vs ; m/sec）として用いた。なお、測定は IFN 治療前、治療終了時、治療後 1 年の 3 点で行った。IFN の治療効果により著効（SVR）群、再燃（Relapser）群、無効（NR）群に分け検討した。

（倫理面への配慮）

本研究では医療保険の適応が認められている範囲で治療が行われた。ARFI は非侵襲的に肝硬変を測定でき、患者に苦痛や健康被害をきたすものではない。また患者の個人情報の守秘については十分な注意を払った。

C. 研究結果

IFN 治療前における検査値の比較（表 1）：治療前のヒアルロン酸値は、SVR 群では NR 群に比べ有意に低値を示した（ $p = 0.0152$ ）。肝線維化 stage は NR 群、Relapser 群、SVR 群の順に高い傾向があった（ $p = 0.0570$ ）

	SVR群 (36)	Relapser群 (16)	NR群 (22)
性別 (女性/男性)	20/16	4/12	11/11
Age (year)	53.5(43.5-65.8)	62.5(54.0-66.8)	60.0(47.0-69.0)
AST (IU/L)	36.0(23.3-56.0)	45.5(37.8-76.5)	62.0(44.8-88.0)
ALT (IU/L)	42.5(25.0-62.3)	47.0(36.3-116.5)	58.0(34.8-95.0)
血小板数 (X10 ³ /μL)	15.8(12.9-19.1)	15.4(12.6-20.6)	11.8(9.0-18.8)
ヒアルロン酸 (ng/mL)	50.0(34.5-78.0)*	132.0(60.5-185.3)	121.0(85.0-257.5)*
肝線維化 stage (0/1/2/3/4)	3/9/7/4/1**	1/3/3/3/3**	1/1/1/7/3**
炎症 grade (0/1/2/3)	5/8/1/1/0	0/6/6/1	1/2/8/2

* : $p=0.0152$ ** : $p=0.0570$

IFN 治療前、治療終了時、治療後 1 年における治療効果別の Vs 値の比較 (表 2): 治療前の Vs 値は、SVR 群では NR 群に比べ有意に低値を示した ($p=0.0101$)。治療終了時の Vs 値は、SVR 群では NR 群に比べ有意に低値を示した ($p < 0.0001$)。治療後 1 年の Vs 値は、SVR 群では Relapser 群に比べ有意に低値を示し ($p=0.0163$) SVR 群では NR 群に比べ有意に低値を示した ($p=0.0003$)。

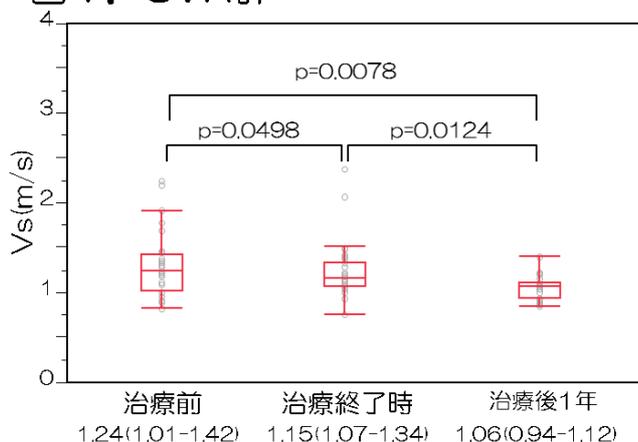
表 2. 治療効果別の Vs 値の変化

	治療前	治療終了時	治療後 1 年
SVR 群	1.24 (1.01-1.42)*	1.15 (1.07-1.34)**	1.06 (0.94-1.12)***,****
Relapser 群	1.34 (1.19-1.61)	1.27 (1.15-1.55)	1.20 (1.09-1.80)***
NR 群	1.63 (1.21-1.96)*	1.54 (1.25-1.89)**	1.64 (1.16-1.81)***

* : $p=0.0101$ ** : $p<0.0001$ *** : $p=0.0163$ **** : $p=0.0003$

IFN 治療経過における Vs 値の変化: SVR 群では、治療前と治療終了時 ($p=0.0498$)、治療前と治療後 1 年 ($p=0.0078$)、治療終了時と治療後 1 年 ($p=0.0124$) の間に有意差を認めた (図 1)。

図 1. SVR 群



一方、Relapser 群および NR 群では有意差は認められなかった (図 2、図 3)。

図 2. Relapser 群

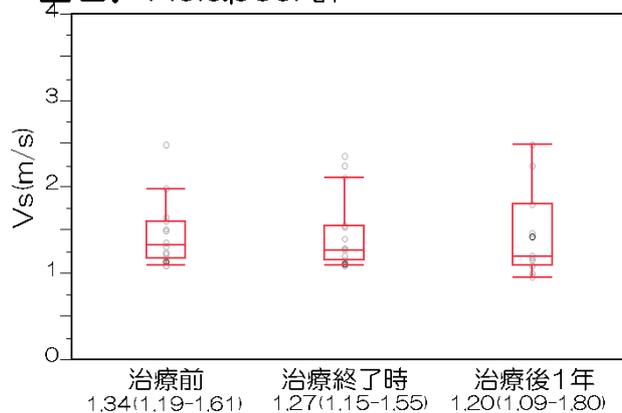
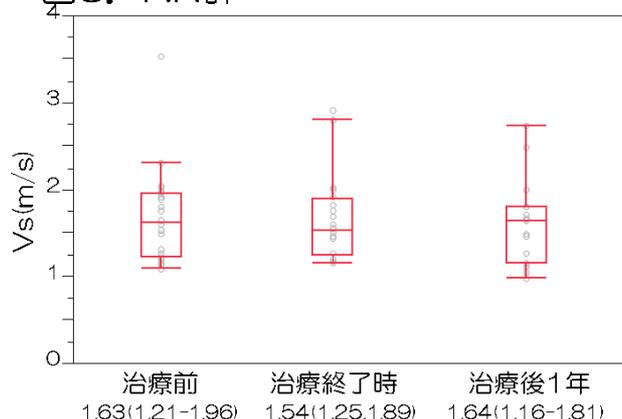


図 3. NR 群



D. 考察

治療前の Vs 値は SVR 群では NR 群に比べて有意に低かった。IFN 治療による Vs 値の変化については、SVR 群では治療終了時に有意に低下し、1 年後にさらに有意に低下しており、肝線維化が改善していることが示唆された。一方 Relapser 群と NR 群では、治療終了時、治療後 1 年までに Vs 値の有意な改善が認められなかった。SVR 群と Relapser 群では、治療終了時点でウイルスが消失している点では同様であるが、Relapser 群では Vs 値が改善しておらず、肝線維化の改善において差があることを示唆する所見であり、今後症例数を増やしてさらなる検討が必要と思われる。

E. 結論

C 型慢性肝炎に対する IFN 治療による肝硬度の変化を評価することは、治療効果の予測や効果判定 (肝線維化進展度の改善) などについて有用な情報を提供できるものと推測された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) T. Nishikawa, S. Hashimoto, N. Kawabe, M. Harata, Y. Nitta, M. Murao, T. Nakano, Y. Mizuno, H. Shimazaki, T. Kan, K. Nakaoka, Y. Takagawa, M. Ohki, N. Ichino, K. Osakabe, K. Yoshioka. Factors correlating with acoustic radiation force impulse elastography in chronic hepatitis C. World J Gastroenterol. 2014; 20(5): 1289-1297.
- 2) Yoshioka K. What is the benefit of computer-assisted image analysis of liver fibrosis area? J Gastroenterol 2013; **48**(8): 996-997
- 3) Yoshioka K. How to adjust the inflammation-induced overestimation of liver fibrosis using transient elastography? Hepatol Res 2013; **43**(2): 182-184
- 4) Hayashi K, Katano Y, Masuda H, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Ishikawa T, Urano F, Yoshioka K. Toyoda H, Kumada T, Goto H. Pegylated interferon monotherapy in patients with chronic hepatitis C with low viremia and its relationship to mutations in the NS5A region and the single nucleotide polymorphism of interleukin-28B. Hepatol Res 2013;43(6):580-8.

2. 学会発表

- 1) 兒玉俊彦・高川友花・大城昌史・中岡和徳・水野裕子・嶋崎宏明・中野卓二・新田佳史・村尾道人・原田雅生・川部直人・橋本千樹・吉岡健太郎：B およびC型肝炎ウイルス検診陽性者に対するアンケート調査.第40回日本肝臓学会西部会一般演題 岐阜 2013.12.6
- 2) 嶋崎宏明・川部直人・吉岡健太郎：NAFLDにおけるPNPLA3のSNPとARFIによるVs値との関係.第40回日本肝臓学会西部会ワークショップ 岐

阜 2013.12.6

- 3) K. Yoshioka, H. Shimazaki, N. Kawabe, M. Harata, Y. Nitta, M. Murao, T. Nakano, Y. Arima, T. Kan, M. Ohki, K. Nakaoka, T. Yuka, T. Nishikawa, K. Osakabe, N. Ichino, S. Hashimoto. Genetic variant I148M in PNPLA3 is associated with acoustic radiation force impulse imaging in patients with NAFLD. The 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Washinton 2013.11.2.
- 4) N. Kawabe, S. Hashimoto, M. Harata, Y. Nitta, M. Murao, T. Nakano, H. Shimazaki, Y. Arima, T. Kan, N. Kazunori, M. Ohki, T. Yuka, T. Nishikawa, K. Osakabe, N. Ichino, K. Yoshioka. Impact of patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 (PNPLA3) polymorphism on steatosis and fibrosis in patients with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon plus ribavirin. The 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Washinton 2013.11.4.
- 5) T. Kan, K. Osakabe, N. Kawabe, S. Hashimoto, M. Harata, Y. Nitta, M. Murao, T. Nakano, Y. Arima, H. Shimazaki, M. Ohki, K. Nakaoka, T. Yuka, T. Nishikawa, N. Ichino, K. Yoshioka. Acoustic radiation force impulse imaging for evaluation of antiviral treatment response in chronic hepatitis C. The 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Washinton 2013.11.5.
- 6) 菅敏樹・高川友花・大城昌史・中岡和徳・水野裕子・嶋崎宏明・中野卓二・新田佳史・村尾道人・原田雅生・川部直人・橋本千樹・吉岡健太郎：当院におけるC型慢性肝炎に対するTelaprevirを含む3剤併用療法の使用経験.第17回日本肝臓学会大会 ポスターセッション 東京 2013.10.9-10
- 7) 嶋崎宏明・川部直人・橋本千樹・原田雅生・村尾道人・新田佳史・中野卓二・水野裕子・菅敏樹・中

岡和徳・大城昌史・高川友花・青山和佳奈・西川徹・吉岡健太郎：NASH 診断における肝硬度測定の有
用性 ARFI による検討 . 第 17 回日本肝臓学会大会
ポスターセッション 東京 2013.10.9-10

8) 川部直人・橋本千樹・原田雅生・村尾道人・新田
佳史・中野卓二・水野裕子・菅敏樹・中岡和徳・大
城昌史・高川友花・西川徹・刑部恵介・市野直浩・
吉岡健太郎：C 型慢性肝炎に対するインターフェ
ロン治療による肝硬度の変化 ARFI による検討
第 17 回日本肝臓学会大会 ポスターセッション
東京 2013.10.9-10

9) 村尾道人・川部直人・橋本千樹・原田雅生・新田
佳史・中野卓二・嶋崎宏明・水野裕子・菅敏樹・中
岡和徳・大城昌史・高川友花・吉岡健太郎：C 型肝
炎に対するペグインターフェロン+リバビリン併用
療法後の発癌についての検討 . 第 17 回日本肝臓学会
大会 ポスターセッション 東京 2013.10.9-10

10) 川部直人・橋本千樹・市野直浩・刑部恵介・西
川徹・大城昌史・菅敏樹・水野裕子・嶋崎宏明・中
野卓二・新田佳史・村尾道人・原田雅生・吉岡健太
郎：肝脂肪化と PNPLA3 遺伝子多型の関係 C 型慢
性肝炎における検討 . 第 49 回日本肝臓学会総会 ポ
スターセッション 東京 2013.6.7

11) 菅敏樹・高川友花・大城昌史・中岡和徳・水野
裕子・嶋崎宏明・中野卓二・新田佳史・村尾道人・
原田雅生・川部直人・橋本千樹・吉岡健太郎：当院
における C 型慢性肝炎に対する 3 剤併用療法の使用
経験 . 第 49 回日本肝臓学会総会 ポスターセッショ
ン 東京 2013.6.7

12) 菅敏樹・大城昌史・水野裕子・嶋崎宏明・中
野卓二・村尾道人・新田佳史・原田雅生・川部直人・
橋本千樹・吉岡健太郎：当院における C 型慢性肝炎
に対する Telaprevir を含む 3 剤併用療法の使用経験 .
第 99 回日本消化器病学会総会 ポスターセッショ
ン 鹿児島 2013.3.21-23

13) 川部直人・橋本千樹・吉岡健太郎：C 型肝炎
治療困難例に対する瀉血、IFN 療法、脾摘/PSE
後の PEG-IFN 療法の検討 . 第 99 回日本消化器病学
会総会 ワークショップ 鹿児島 2013.3.21-23

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
特になし

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）

分担研究報告書

PNPLA3 遺伝子多型と C 型肝炎の病態についての検討

研究分担者 黒崎雅之 武蔵野赤十字病院 消化器科部長

研究要旨：

C 型慢性肝炎では高頻度に肝脂肪化がみられる。我々はこれまで、肝脂肪化の程度が肝線維化の進行や発癌と関連することを報告してきた（Kurosaki, Izumi et al. *Journal of Hepatology* 2008, Kurosaki, Izumi et al. *Hepatol Res* 2010）。近年 NAFLD の疾患感受性遺伝子として PNPLA3 が同定され、肝線維化や肝脂肪化の程度と関連することが示された。しかしながら同遺伝子と C 型慢性肝炎との関連性は不明である。そこで、これまでの我々の臨床的知見が PNPLA3 遺伝子から説明可能であるかを検証した。157 例の肝生検を施行した C 型慢性肝炎を対象として研究を行った。PNPLA3 遺伝子は、肝脂肪化の程度と相関し、また線維化のステージとも関連した。さらに IFN 治療が無効で経過観察した症例において、PNPLA3 遺伝子は発癌とも有意な関連を示した。PNPLA3 遺伝子は、年齢、肝線維化とは独立した発癌関連因子であった。

A. 研究目的

C 型慢性肝炎は、無治療で放置すると肝線維化が進行し、発癌をきたす疾患である。病期の進行を抑制するためには、原因である HCV 駆除を行うほかに、病期進行の感受性を決める宿主遺伝子を同定する新たな視点も重要である。今回、NAFLD において肝脂肪化と肝線維化と関連する PNPLA3 遺伝子に着目した。C 型肝炎に置いても高頻度に肝脂肪化がみられ、その程度と肝線維化の進行や発癌と関連することを我々は報告してきた（Kurosaki, Izumi et al. *Journal of Hepatology* 2008, Kurosaki, Izumi et al. *Hepatol Res* 2010）。この我々の臨床的知見が PNPLA3 遺伝子から説明可能であるかを検証した。

B. 研究方法

当院で肝生検を施行した 157 例の C 型慢性肝炎を対象として研究を行った。全例でインターフェロン治療を行い非 SVR であった。肝線維化ステージは新犬山分類で 4 段階に分類した。PNPLA3 遺伝子は Taqman 法で決定した。脂肪化の程度、肝線維化の程度と PNPLA3 遺伝子との関連性を比較した。また長期経過での発癌リスクについても検討した。

（倫理面への配慮）

遺伝子解析においては、当院の臨床研究委員会に置いて妥当性を審議し、承認を得ている。研究に当たっては、文書で説明し遺伝子解析研究の同意を取得している。試料は匿名化し、個人情報を実質的に保護している。

C. 研究結果

対象症例の年齢は平均で 57 歳、肝線維化のステージは F1、F2、F3、F4 がそれぞれ 34%、34%、22%、10% であった。肝脂肪化の程度が 0%、1-9%、10-29%、30% 以上がそれぞれ 31%、41%、16%、9% であった。PNPLA3 遺伝子は GG が 20%、CG/CC が 80% であった。PNPLA3 遺伝子と臨床背景（年齢、性別、AST、ALT、血小板数、AFP）に差はなかった。

肝脂肪化の程度は、CC と比較し CG・GG で高い傾向にあり ($p=0.06$)、特に BMI < 2.5 の症例では CC では 80% が肝脂肪化 0% に対して、GG では 71% が肝脂肪化を有していた。性別ごとの比較では、女性では有意差はないものの、男性では有意な相関関係を認めた。

肝線維化との関連は、全体では有意差はないが、65 歳未満では GG に置いて有意に線維化進展例が多く、CC では F3/4 が 23% に対して、GG では 46% であった。

累積の発癌率を検討すると、GG は CG/CC と比較し、有意に発癌率が高く、ハザード比は 2.5 倍であった。特に、65 歳以下、女性での発癌と有意に関連した。

D. 考察

PNPLA3 遺伝子は、C 型慢性肝炎の肝脂肪化、線維化と関連し、さらに発癌とも関連した。その機序は不明であるが、C 型慢性肝炎の診療において重要な情報となる。

E. 結論

PNPLA3 遺伝子は、C型慢性肝炎の病態進行と関連する重要な宿主因子である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tamaki N, **Kurosaki M**, Matsuda S, Muraoka M, Yasui Y, Suzuki S, et al. Non-invasive prediction of hepatocellular carcinoma development using serum fibrosis marker in chronic hepatitis C patients. *J Gastroenterol.* 2013

2 学会発表

- 1) Kurosaki M et al. Impact of genetic polymorphism in PNPLA3 gene in chronic hepatitis C. APASL 2014

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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緊急対策研究事業（肝炎分野）

分担研究報告書

テラプレビルによる脂質代謝への影響

研究分担者 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

研究要旨：新規プロテアーゼ阻害剤であるテラプレビル（TVR）が登場し、大幅な治療期間の短縮と飛躍的な治療効果の向上がもたらされた。C型肝炎ウイルス（HCV）のライフサイクルは肝内の脂質代謝と密接な関連があり、その脂質合成抑制によりHCV増殖が抑制されることが知られている。今回、TVRが肝脂質代謝にどのような影響を与えるのかを検討したので報告する。臨床検討においては、TVR投与期間中は有意に血中LDLコレステロール値は上昇しており、著効例においては非著効例に比べてより高値である傾向を認めた。培養肝細胞（HepG2）を用いた基礎検討においては、TVRはHCVの侵入に必要なLDLレセプター、コレステロール合成酵素であるHMG-CoA還元酵素、脂肪酸合成酵素などの発現を著明に抑制した。これらのことにより、TVRはプロテアーゼを阻害するのみならず、脂質代謝を直接変化させることによりHCV侵入や増殖を抑制し、その抗ウイルス効果を発揮している可能性が示唆された。

研究共同者

九州医療センター： 国府島庸之、中村吏、大橋朋子、吉本剛志、福泉公仁隆

A. 研究目的

本邦におけるC型肝炎ウイルス（HCV）罹患者は200万と推測されており、HCVが主要な原因とされる肝細胞癌による死亡者は年3万人にも及ぶ。従って、HCV感染を制圧することが極めて重要であり、2011年9月に新規抗HCV治療薬であるテラプレビル（TVR）が認可された。現在までにすでに1万例を超える症例にTVR+ペグインターフェロン（pegIFN）+リバビリン（RBV）の3剤併用療法が施行され、著効率（SVR）80%を超える高い治療効果が得られている。九州大学関連肝疾患研究会（KULDS）の検討では、血中LDLコレステロール（LDL-C）値が独立した治療効果規定因子のひとつとして抽出された（Ogawa E, et al. Antiviral Res. 2014 Jan 23）。血中LDL-C値はそのレセプターであるLDLレセプター（LDLR）の発現に大きく左右される。また、HCVはLDLRを介して肝細胞に侵入する。さらに、TVR治療データにおいては、TVR投与期間中はLDL-Cが上昇することが示されている。以上のことは、TVRが直接肝細胞内の脂質代謝に影響を与えている可能性を示唆しており、今回の研究の対象とした。

B. 研究方法

臨床研究：当院でTVR3剤併用療法を施行した127名の治療経過中の総コレステロール（TC）値とLDL-Cの推移を検討した。また、SVRの有無による推移の比較を行った。

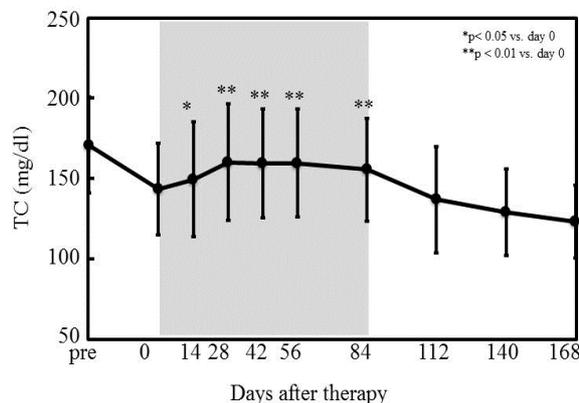
基礎研究：培養肝細胞（HepG2）にTVRを添加して、脂質代謝関連遺伝子である、LDLR、コレステロール合成酵素HMG-CoA還元酵素（HMG-CoAR）

LDLRとHMG-CoARの遺伝子発現を正に制御する転写因子sterol regulatory element-binding protein（SREBP）2、脂肪酸合成酵素（FASとACC1）、これらの遺伝子発現を正に制御するSREBP1cの遺伝子発現をreal-time RT-PCRにより解析を行った。

C. 研究結果

臨床研究：TVR投与により有意にTC値とLDL-C値は上昇した。この上昇はTVR投与中は継続し、投与終了に伴い低下し投与前値に戻った（図1）。これらの推移は、SVR症例では非SVRに比べて有意ではなかったが高く推移する傾向にあった。

図1 TVR3剤併用療法中のTCの推移



基礎研究:HepG2 に TVR を添加したが、服用後の肝組織中の濃度であると推測されている 20 μ M 濃度では、LDLR、HMG-CoAR、SREBP2、FAS、ACC1、SREBP1c の発現を有意に低下させた(図 2)。また、これらの抑制効果は、5~30 μ M の範囲において、濃度依存的であった。

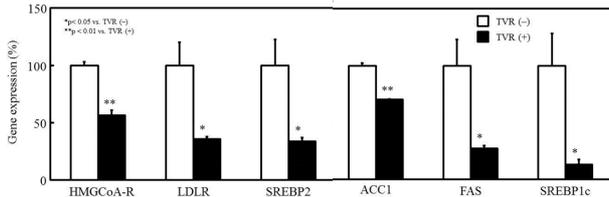


図 2 TVR の脂質代謝関連遺伝子の発現に対する影響 (HepG2 細胞)

D. 考察

KULDS の解析において治療効果規定因子のひとつとして LDL-C が抽出されているが、これは肝線維化の進行(肝硬変)に伴うコレステロール合成低下を反映しているものと思われる。しかしながら、F0~F2 症例においても、やはり高 LDL-C 高値症例が低値症例に比べて、有意に SVR が高値であることから、この LDL-C 値は線維化のみならず、その他の臨床的な意義を示唆しているものと推測される。

LDL-C は今回の TVR 3 剤併用療法のみならず、すでに pegIFN + RBV 2 剤併用療法においても、治療規定因子であることが報告されている(Akuta N, et al. J Hepatol. 2007;46(3):403-10)。脂質代謝学的には、一般に血中 LDL-C が低値であることは、それを取り込む LDLR の発現が少ないことを意味している。一方で、LDLR は HCV が肝細胞に侵入する際の第一ステップにもなっている(Ploss A, et al. Nature. 2009; 457:882-6)。従って、高 LDL-C は、LDLR の発現が低下していることと同時に、HCV

の LDLR を介した肝細胞への侵入も少ないことを意味している。この HCV の侵入は、精密性にかける HCV の複製・増殖維持において、常に増殖・感染能力を有する野生型の鋳型(RNA)を感染細胞内に供給する点から重要と思われる。IFN が投与された場合に、細胞内の複製は抑制されるが、HCV エントリーの少ない高 LDL-C の場合には、鋳型の供給途絶により細胞内よりウイルスが消失してしまうことになる。一方、HCV エントリーの多い低 LDL-C の場合には、その逆に鋳型の供給が維持され、細胞内のウイルスが排除できず、最終的に非 SVR に至ってしまうのであろうと推測される。

従って、TVR 投与期間中に血中 LDL-C が上昇することは、TVR が直接的に介入的に関与し、LDLR の発現が投与中に低下していることが推測される。TVR が HepG2 細胞の LDLR の発現を抑制する結果は、TVR 投与中の LDLR の上昇は TVR による直接作用であることを意味しており、このことは同時に、TVR により HCV の肝細胞への侵入が抑制されていることを意味している。なお、第二世代のプロテアーゼ阻害剤であるシメプレビルには TVR のような LDL-C 増加作用はない(治験

データ)。

HCV の一日の産生量は 1 兆ウイルス粒子と言われており、それを維持するには大量の脂質(コレステロールや脂肪酸)が必要とされ、事実、感染細胞では HMG-CoAR や FAS の発現は亢進しており、コレステロール合成や脂肪酸合成が亢進している。TVR はこれらの脂質合成を直接抑制するので、プロテアーゼ阻害による HCV 増殖抑制に加えて、脂質合成を抑制することでの HCV 増殖抑制効果も期待される(図 3)。

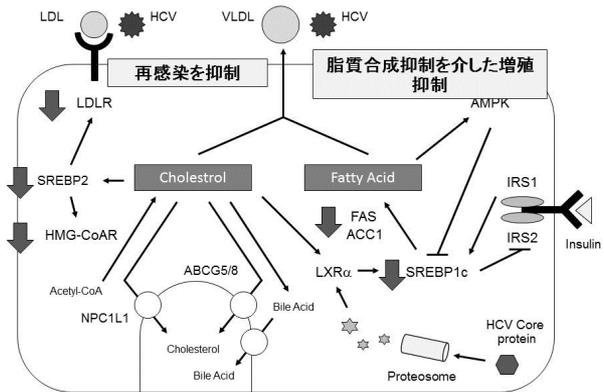


図 3 TVR の脂質代謝に対する影響

我々は、脂質合成抑制による HCV 増殖抑制効果を期待し、スタチン + EPA を pegIFN + RBV 併用療法に Add-on し治療効果を高めて来た(Kohjima M, et al. J Med Virol. 2013;85(2):250-60)。スタチンによりコレステロール合成が、EPA により脂肪酸合成が抑制されるが、さらに EPA はスタチン投与により増加した LDLR の発現を相殺する働きがある。テラプレビルによる脂質合成抑制作用はまさにスタチン + EPA による作用とほぼ同一であった。我々は、TVR 3 剤併用療法においても、スタチン + EPA の Add-on 療法を行っているが、現時点では 2 剤併用療法時のような大きな乗せ効果は得られていないようである。そのひとつの要因として、TVR そのものに脂質合成抑制作用や LDLR を介した HCV 侵入抑制作用があるためである可能性がある。

E. 結論

TVR はプロテアーゼ阻害剤による HCV 増殖抑制作用以外にも、脂質合成抑制や LDLR を介した HCV 侵入抑制による HCV 増殖抑制作用が期待される。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 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緊急対策研究事業（肝炎分野）

分担研究報告書

C型肝炎の治療法に関わる遺伝子変異の検討

研究分担者 坂本 穰 山梨大学医学部附属病院肝疾患センター センター長・准教授

研究要旨：C型肝炎に対する抗ウイルス療法は近年急速に進歩している。とくにNS3 protease阻害剤とNS5A阻害剤の経口2剤併用療法は、きわめて近い将来使用可能となり、治療ガイドラインに盛り込まれる可能性が高い。しかし、これらの薬剤未投与例であっても自然獲得薬剤耐性変異が一定の確率で存在することが明らかになり、しかもこれらは本来、IFN併用療法の有効性が高いと考えられる、PEG-IFN+RBV再燃例やIL28B TT症例に多い傾向にあった。一方、PEG-IFN+RBV+TVR治療失敗例で出現するTVR耐性変異は、少なくとも24週間持続する症例も存在し、今後の治療の支障になる可能性もあることから治療前にはこれら薬剤耐性変異を測定することが望ましいと考えられた。

A. 研究目的

C型肝炎に対する治療法は急速に進歩し、C型肝炎ウイルス（HCV）に直接作用する抗ウイルス剤（Direct acting antivirals: DAA）の開発が進んでいる。とくにNS3 protease阻害剤とNS5A阻害剤の組合せによる経口2剤併用治療法は極めて近い将来可能となり、わが国の治療ガイドラインに盛り込まれる可能性が高い。しかし、この治療法は極めて高い抗ウイルス効果を示す反面、薬剤耐性ウイルスの出現・誘導が問題となる。しかもこれら薬剤未使用例における、自然獲得耐性変異（naturally-occurring resistant HCV）の存在も知られている。そこで本研究では、これらの臨床的意義につき検討するとともに、治療による薬剤耐性変異につき検討し、新規治療法選択に必要な情報に資することを目的とする。

B. 研究方法

（検討1）NS3 Protease阻害剤およびNS5A阻害剤未投与例における、自然獲得NS3およびNS5A阻害剤耐性変異の検討

当科で経過観察中のHCV持続感染者110例（genotype1b、PEG-IFN+RBV未治療例59例、再燃30例、無効21例）を対象とし、Roche GS Juniorを用いて、既知のNS3 protease阻害剤およびNS5A阻害剤耐

性変異を含む領域のアミノ酸配列について検討し、臨床的因子との関連を検討した。

（検討2）PEG-IFN+RBV+Telaprevir（TVR）投与例における薬剤耐性変異の検討

2011年から当科で導入したPEG-IFN+RBV+TVR症例34例を対象とし、治療前および治療中のTVR耐性変異の出現を検討した。

（倫理面の配慮）

研究については目的・方法・副作用、患者に関する個人情報の守秘義務、患者の権利・保護等に関し十分に説明し、文書で同意を取得し研究をおこなった。なお、これらの研究の実施計画については、山梨大学医学部倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

（検討1）NS3領域の耐性変異は、変異率0.1%を基準とし検討すると、110例中21例（19%）に認め、この内訳は未治療15例（25%）、再燃6（20%）であったが、無効例では1例も認めず、PEG-IFN+RBV無効例で有意にNS3耐性変異が少なかった（ $p < 0.05$ ）。また、IL28B別では、TTでは71例中17例（24%）で耐性変異を認めたのに対し、TG+GGでは39例中4例（10%）であった。

しかし、高度耐性変異として知られている R155Q、A156T、D168A/V/T/H、V170A の耐性変異は稀であった。一方、NS5A 阻害剤耐性変異は、Y93H を、未治療・再燃・無効例で、それぞれ 21 (36%)、10 (33%)、3 (14%) に認めた。同様に L31M/V/F 変異は、8 (14%)、4 (13%)、1 (5%) に認め、いずれも無効例に比して、未治療例や再燃例で変異が多い傾向にあった。とくに Y93H 変異に関連する因子につき検討すると、IL28B TG+GG、コア R70Q、IRRDR 変異数 5 と関連した。

厚生労働省「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」

C型肝炎の治療法選択に関わる遺伝子変異の検討

PEG-IFN+RBV+TVR未投与例における耐性変異の割合

NS5A

PEG+R成績 N	Naïve 59	Relapse 30	Null 21	Total 110
L31M/V/F	8 (14%)	4 (13%)	1(5%)	13(12%)
P32L	0	0	0	0
Y93H	21(36%)	10(33%)	3(14%)	34(31%)
L93M/V/F-Y93H	4	0	0	4
Total	29(49%)	14(47%)	4(19%)	47(19%)

GS juniorを用いた検討で変異率0.1%以上の症例数の割合

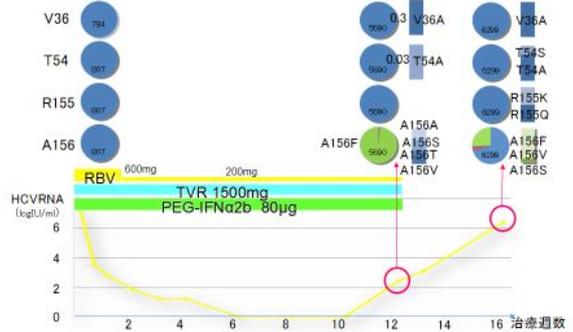
(検討 2) PEG-IFN+RBV (24W) +TVR (12W) の治療成績は、SVR 79% (30/38) であったが、非SVR 例 8 例 (副作用中止 3 例、再燃 2 例、breakthrough[BT] 1 例) の薬剤耐性変異につき検討した。BT 例は TVR 投与中にウイルスが再出現し、ウイルス増殖時には A156F/A/S/T/V 変異が出現していた。しかし時間とともに耐性ウイルスは減少し野生型の比率が増加した。このほか、ウイルス増殖時には V36A、T54A、A156V/T などの変異が出現したが、一定の傾向はなかったが治療 24 週後にも耐性変異が主体をなっている症例も存在していた。

厚生労働省「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」

C型肝炎の治療法選択に関わる遺伝子変異の検討

PEG-IFN+RBV+TVR無効例における耐性変異の出現と推移

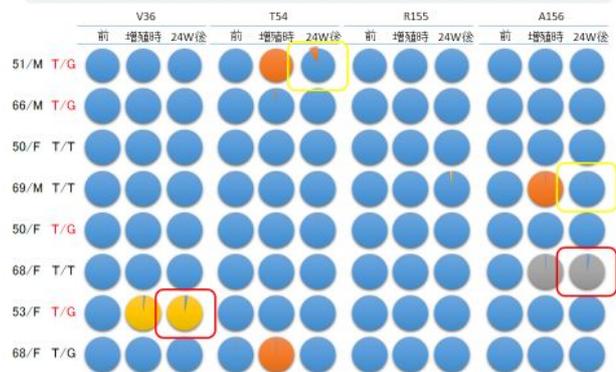
69歳男性、前治療無効、IL28B T/T、ITPA C/C
7.3 log/ml、ISDR 0/IRRDR 3、コア70R



厚生労働省「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」

C型肝炎の治療法選択に関わる遺伝子変異の検討

PEG-IFN+RBV+TVR無効例における耐性変異の出現と推移



E. 結論

Deep sequencerでの検討では、DAA未治療例においても一定頻度でNS3 protease阻害剤およびNS5A阻害剤耐性変異を認めた。しかも、PEG-IFN+RBV未治療例や再燃例に多く、IL28B TT例に多く認め、本来PEG-IFN+RBV療法で効果が高いと思われる症例に、自然獲得耐性変異が多い傾向にあった。また、TVRで一旦耐性変異が出現すると、少なくとも24週間、耐性変異が持続する症例が存在することが明らかになった。したがって、治療法選択とくにNS3protease阻害剤+NS5A阻害剤による治療を行う際には、これら薬剤耐性変異を測定することが重要であると考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1.論文発表

- 1) Kurosaki M, Tanaka Y, Nishida N, Sakamoto N, Enomoto N, Matsuura K, Asahina Y, Nakagawa M, Watanabe M, Sakamoto M, Maekawa S, Tokunaga K, Mizokami M, Izumi N. Model incorporating the ITPA genotype identifies patients at high risk of anemia and treatment failure with pegylated-interferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C J Med Virol. 2013; 85(3): 449-58. Article first published online: 7 JAN 2013 | DOI: 10.1002/jmv.23497
 - 2) Miura M, Maekawa S, Takano S, Komatsu N, Tatsumi A, Asakawa Y, Shindo K, Amemiya F, Nakayama Y, Inoue T, Sakamoto M, Yamashita A, Moriishi K, Enomoto N. Deep-Sequencing Analysis of the Association between the Quasispecies Nature of the Hepatitis C Virus Core Region and Disease Progression. J. Virol. 2013; 87: 12541-12551. Published ahead of print 14 August 2013, doi: 10.1128/JVI.00826-13
 - 3) Miura M, Maekawa S, Sato M, Komatsu N, Tatsumi A, Takano S, Amemiya F, Nakayama Y, Inoue T, Sakamoto M, Enomoto N. Deep sequencing analysis of variants resistant to the NS5A inhibitor daclatasvir in patients with genotype 1n hepatitis C virus infection. Hepatol Res 2014 in press.
 - 4) 坂本穰、榎本信幸、C 型肝炎治療における宿主因子とウイルス因子 実地診療での臨床応用のすすめかた、Medical Practice 30 (2) ; 323 - 328、2013
 - 5) 坂本穰、榎本信幸、慢性肝炎・肝硬変 (C 型)、治療過程で一目でわかる消化器薬物療法 STEP 1・2・3 (一瀬雅夫、岡政志、持田智編集)、174-178、2013、メジカルビュー社、東京
 - 6) 坂本穰、榎本信幸、C 型肝炎硬変における抗ウイルス療法、Modern physician 33 (4) 454-458、2013
 - 7) 辰巳明久、坂本穰、榎本信幸、メタボ肝癌とファイブロスキャン、メタボ肝癌 (小俣政男編集)、163-168、2013、アークメディア、東京
 - 8) 坂本穰、榎本信幸、ウイルス変異と宿主ゲノムからみたインターフェロン療法の治療成績と発癌リスクを考慮した新規治療法への展望、消化器内科 56 (4)、437-442、2013
 - 9) 小松信俊、坂本穰、榎本信幸、透析患者に対する薬の使い方 疾患別・病態別 [消化器] 549-552
 - 10) 坂本穰、榎本信幸、発癌リスクと治療反応性を考慮した C 型肝炎の最新治療、消化器内科 57 (3)、379-384、2013
 - 11) 坂本穰、榎本信幸、C 型肝炎診療 up-to-date、発癌リスクと新規治療法、診断と治療 101 (9)、1277-1282、2013
 - 12) 坂本穰、榎本信幸、C 型肝炎、カラー版消化器病学 基礎と臨床 (浅香正博、菅野健太郎、千葉勉編)、1177-1188、2013
 - 13) 坂本穰、榎本信幸、C 型肝炎の自然経過と発癌リスク、成人病と生活習慣病 43 (11)、1310-1315、2013
 - 14) 坂本穰、榎本信幸、C 型肝炎ウイルスと治療、HIV 感染症と AIDS の治療 4 (2)、55-59、2013
 - 15) 坂本穰、榎本信幸、プロテアーゼ阻害剤に対する耐性変異と意義、肝胆膵 67 (6)、893-898、2013
 - 16) 坂本穰、B 型肝炎のインターフェロン治療 : sequential thrapy を含めて、Phama Medica 31 (12)、49-52、2013
- ### 2.学会発表
- 1) 坂本穰、前川伸哉、榎本信幸. 発癌リスクと治療反応性を考慮した C 型肝炎の最新治療、第 99 回日本消化器病学会総会 (シンポジウム)、2013.3.22、鹿児島
 - 2) 前川伸哉、坂本穰、榎本信幸. C 型慢性肝炎の病態における肝脂肪化と PNPLA3 および IL28B 遺伝子多型の意義の検討、第 99 回日本消化器病学会総会 (シンポジウム)、2013.3.22、鹿児島
 - 3) 辰巳明久、進藤邦明、田中佳祐、津久井雄也、佐藤光明、三浦美香、中山康弘、井上泰輔、前川伸哉、坂本穰、榎本信幸. 肝硬度における肝

- 線維化、発癌リスク評価、第 99 回日本消化器病学会総会、2013.3.22、鹿児島
- 4) Shinya Maekawa, Mika Miura, Nobutoshi Komatsu, Akihisa Tatsumi, Yukiko Asakawa, Shinichi Takano, Mitsuaki Sato, Kuniaki Shindo, Fimitake Amemiya, Yasuhiro Nakayama, Taisuke Inoue, Minoru Sakamoto, Nobuyuki Enomoto. An Association between Quasispecies Nature of Hapatitis C Virus Core Region and Disease Progression Analysis by Deep Sequencing. The 2nd JSGE International topic conference. 2013.3.23, Kagoshima
 - 5) 坂本穰、前川伸哉、榎本信幸. 発癌リスクと治療反応性を考慮した最新の C 型肝炎治療、第 49 回日本肝臓学会総会 (シンポジウム)、2013.6.7、東京
 - 6) 小松信俊、坂本穰、榎本信幸、EOB-MRI 肝細胞相を用いた新しいサーベイランスの可能性 ~ clean liver からの発癌経過、第 49 回日本肝臓学会総会 (パネルディスカッション)、2013.6.7、東京
 - 7) 佐藤光明、坂本穰、榎本信幸、肝癌と鑑別が必要な肝良性腫瘍の画像診断の実際、第 49 回日本肝臓学会総会 (ワークショップ)、2013.6.7、東京
 - 8) 前川伸哉、三浦美香、辰巳明久、小松信俊、佐藤光明、進藤邦明、雨宮史武、中山康弘、井上泰輔、坂本穰、榎本信幸、C 型肝炎の病態進展に対する MICA、DEPDC5 遺伝子多型の意義の検討、第 49 回日本肝臓学会総会 (ワークショップ)、2013.6.7、東京
 - 9) 辰巳明久、進藤邦明、田中佳祐、津久井雄也、佐藤光明、三浦美香、中山康弘、井上泰輔、前川伸哉、坂本穰、榎本信幸. 肝硬度における肝線維化、発癌リスク評価、第 49 回日本肝臓学会総会、2013.6.7、東京
 - 10) 三浦美香、前川伸哉、高野伸一、小松信俊、辰巳明久、進藤邦明、雨宮史武、中山康弘、井上泰輔、坂本穰、榎本信幸. 次世代シーケンサーを用いた NS5A 阻害剤耐性変異の検討、第 49 回日本肝臓学会総会、2013.6.7、東京
 - 11) 三浦美香、前川伸哉、高野伸一、小松信俊、辰巳明久、雨宮史武、中山康弘、井上泰輔、坂本穰、榎本信幸. 次世代シーケンサーを用いた NS5A 阻害剤耐性変異の検討、第 23 回ウイルス療法研究会、2013.6.14、東京
 - 12) 辰巳明久、前川伸哉、三浦美香、小松信俊、田中佳祐、津久井雄也、佐藤光明、雨宮史武、進藤邦明、中山康弘、井上泰輔、坂本穰、榎本信幸. 次世代 deep sequencer を用いた Telaprevir 耐性変異株の検討、第 23 回ウイルス療法研究会、2013.6.14、東京
 - 13) 坂本穰、発癌リスクと治療反応性からみた 3 剤併用療法 Y-PERS から、第 7 回東京肝疾患研究会 (PERFECT)、2013.6.29、東京
 - 14) 坂本穰、前川伸哉、榎本信幸、発癌リスクと宿主・ウイルス遺伝子からみた C 型肝炎治療、第 17 回日本肝臓学会大会 (JDDW) (シンポジウム)、2013/10/10、東京
 - 15) 坂本穰、井上泰輔、榎本信幸、B 型肝炎治療における疾患進展と発癌に関わるウイルスマーカー、第 17 回日本肝臓学会大会 (JDDW) (パネルディスカッション)、2013/10/10、東京
 - 16) 坂本穰、渡邊真里、柏木賢治、榎本信幸、肝疾患コーディネーターとインターネットを用いた診療支援システムの構築、第 17 回日本肝臓学会大会 (JDDW)、2013/10/9、東京
 - 17) 前川伸哉、坂本穰、榎本信幸、C 型肝炎発癌における MICA、DEPDC5、IL28B 遺伝子多型の意義の検討、第 17 回日本肝臓学会大会 (JDDW) (ワークショップ)、2013/10/10、東京
 - 18) 三浦美香、前川伸哉、高野伸一、小松信俊、辰巳明久、雨宮史武、中山康弘、井上泰輔、坂本穰、榎本信幸、次世代シーケンサーを用いた HCV NS5A 阻害剤耐性変異の検討、第 17 回日本肝臓学会大会 (JDDW)、2013/10/10、東京
 - 19) 雨宮史武、早川宏、津久井雄也、小林祥司、門倉信、山口達也、大塚博之、進藤邦明、中山康弘、井上泰輔、前川伸哉、坂本穰、榎本信幸、初発肝細胞癌の臨床背景検討、第 17 回日本肝臓学会大会 (JDDW)、2013/10/10、東京

- 20) 辰巳明久、進藤邦明、加藤亮、倉富夏彦、佐藤光明、小松信俊、三浦美香、中山康弘、井上泰輔、前川伸哉、坂本穰、榎本信幸、肝硬度による慢性肝疾患の肝癌リスク評価、第 17 回日本肝臓学会大会 (JDDW)、2013/10/10、東京
- 21) 辰巳明久、佐藤光明、前川伸哉、鈴木雄一郎、広瀬純穂、小松信俊、三浦美香、中山康弘、井上泰輔、坂本穰、榎本信幸、次世代シークエンサーにて耐性変異を確認した telaprevir を含む 3 剤併用療法で breakthrough をおこした 1 例、第 53 回日本消化器病学会甲信越支部例会、2013/11/23

H.知的所有権の出願・取得状況

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緊急対策研究事業（肝炎分野）

分担研究報告書

C 型慢性肝炎の抗ウイルス治療効果と KIR、HLA、IL28B 遺伝子多型の関連

研究分担者 松本晶博 信州大学医学部消化器内科
研究協力者 梅村武司 信州大学医学部消化器内科
野沢祐一 信州大学医学部消化器内科
田中榮司 信州大学医学部消化器内科

研究要旨：

killer immunoglobulin-like receptor (KIR)は、そのリガンドである特定の HLA アリルを認識することで NK 細胞の働きをコントロールしている。KIR と HLA の組み合わせが白人における HCV の治療効果や自然排除に関連しているとの報告があるが、日本人患者におけるその自然免疫遺伝子の働きは十分にわかっていない。本研究では PEG-IFN/RBV 併用療法を施行した genotype1 型 C 型慢性肝炎患者 115 人を対象とし、16 種類の KIR 遺伝子および HLA-B、C、および IL28B SNP(rs8099917)を測定し、治療効果との関連性を検討した。HLA-Bw4 が SVR と有意に関連していた ($P=0.017$; $OR=2.50$)。KIR2DL2 または KIR2DS2 遺伝子を持つ患者は有意に SVR 率が低かった ($P=0.015$; $OR=0.30$ 、 $P=0.025$; $OR=0.32$)。多変量解析では、IL28B TT genotype ($P=0.00009$; $OR=6.87$)、KIR2DL2/HLA-C1 ($P=0.014$; $OR=0.24$)、KIR3DL1/HLA-Bw4 ($P=0.008$, $OR=3.32$)、白血球数 ($P=0.009$; $OR=3.32$) が独立した SVR 予測因子であった。本検討では、IL28B TT と KIR3DL1-HLA-Bw4 が治療反応患者と関連があり ($P=0.0019$)、また一方で IL28B TT と同時に KIR2DL2-HLAC1 を持つ患者は治療抵抗性患者と関連していた ($P=0.0067$)。日本人 genotype 1 型 HCV 患者において、KIR3DL1/HLA-Bw4、KIR2DL2/-HLA-C1 は PEG-IFN/RBV 併用療法に対する治療効果予測因子となる可能性が示唆された。

A. 研究目的

C 型慢性肝炎の治療効果予測因子として、これまで IL28B SNPs、ウイルス Genotype、core アミノ酸変異、ISDR 変異などが報告されている。killer immunoglobulin-like receptor (KIR)は、そのリガンドである特定の HLA アリルを認識することで NK 細胞の働きをコントロールしている。KIR と HLA の組み合わせが白人における HCV に対する治療効果や自然排除に関連しているとの報告があるが、日本人でその検討はされていない。今回、我々は PEG-IFN/RBV 併用療法を施行した日本人患者を対象に IL28B、HLA、KIR を測定し、治療効果に寄与する因子について検討した。

B. 研究方法

PEG-IFN/RBV48 週間投与した genotype1 型 C 型慢性肝炎患者 115 人を対象とした。患者 DNA を抽出し、PCR-SSOP 法で KIR、HLA-B

および HLA-C の遺伝子タイピングを行った。併せて IL28B SNP の測定も行い、SVR に寄与する因子の解析を行った。
(倫理面の配慮) 本研究は信州大学医学部遺伝子倫理委員会で承認されており、倫理上の問題は無い。

C. 研究結果

1)HLA 単独についての検討

HLA-Bw および HLA-C アリルについて SVR 群と Non-SVR 群で比較し、HLA-Bw4Bw6 を持つ患者が SVR 群で有意に高かった ($55\%vs36\%$, $P=0.033$)。HLA-Bw6 ホモ接合体患者は、Non-SVR 群で有意に高かった ($32\%vs54\%$, $P=0.017$)。HLA-Bw4 を持つ患者が SVR 群で有意に高かった ($68\%vs46\%$, $P=0.017$)。HLA-C は両群間で有意差はなかった。

2)KIR、HLA での検討

KIR3DL1 とそのリガンドである HLA-Bw4 を

持つ患者が SVR 群で有意に高率であった (58% vs. 38%, $P=0.030$)。KIR2DL2 とそのリガンドである HLA-C1 を持つ患者では、SVR 率が有意に低下していた (26% vs. 54%, $P=0.015$)。

3) KIR-HLA、IL28B を用いた SVR 予測 IL28B SNP と KIR3DL1-HLA-Bw4、HLA2DL2-HLA-C1 をそれぞれ組み合わせると有意な傾向を示すことが分かった。(図 1、2)

D. 結論

KIR3DL1-HLA-Bw4、KIR2DL2-HLA-C1、そして IL28B SNP の組み合わせが、日本人における genotype 1 型 C 型慢性肝炎患者の Peg-IFN/RBV 併用療法に対する治療効果の予測因子になり得る可能性がある。

図1 IL28BとKIR3DL1/HLA-Bw4の組み合わせ別にみたSVR率

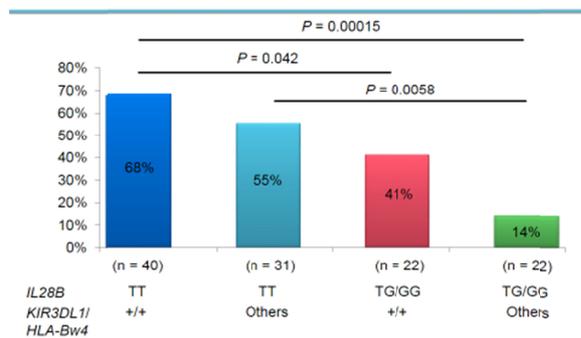
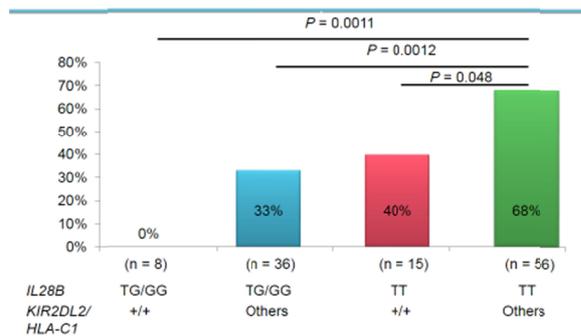


図2 IL28BとKIR2DL2/HLA-C1の組み合わせ別にみたSVR率



E. 研究発表(本研究に関わるもの)

1. 論文発表

Nozawa Y, Umemura T, Katsuyama Y, Shibata S, Kimura T, Morita S, Joshita S, Komatsu M, Matsumoto A, Yoshizawa K, Ota M, Tanaka E. Genetic polymorphism in IFNL4 and response to pegylated

interferon- and ribavirin in Japanese chronic hepatitis C patients. *Tissue Antigens*. 2014;83:45-8.

Nozawa Y, Umemura T, Joshita S, Katsuyama Y, Shibata S, Kimura T, Morita S, Komatsu M, Matsumoto A, Tanaka E, Ota M. KIR, HLA, and IL28B Variant Predict Response to Antiviral Therapy in Genotype 1 Chronic Hepatitis C Patients in Japan. *PLoS One*. 2013 Dec 12;8:e83381.

F. 学会発表

野沢 祐一, 梅村 武司, 田中 榮司. C型慢性肝炎に対する Peg-IFN/RBV 併用療法における宿主因子の影響 KIR、HLA 遺伝子多型の意義. 第49回 日本肝臓学会総会

G. 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緊急対策研究事業（肝炎分野）

分担研究報告書

C型肝炎に対する TVR/Peg-IFN/RBV 療法における TVR 減量投与の有用性について

研究分担者 竹原徹郎 大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学 教授

研究要旨：C型慢性肝炎に対する TVR/Peg-IFN/RBV 併用療法における TVR 減量(1500mg/日)開始の有用性について検討した。Ggenotype1 型高ウイルス量の C 型慢性肝炎患者を対象とし、治療開始用量を、A 群:TVR 通常用量(2250mg/日)群又は B 群:TVR 減量用量(1500mg/日)群に無作為に割り付け、各群の有効性と安全性について前向きに検討を行った。登録された 81 例(通常量/減量=41/40 例、平均年齢:60.5 歳、男:女=46/35 例、初回治療/再治療=40/41 例)の全症例における著効率は、A 群:89%、B 群:85%とほぼ同等であり、前治療歴別(初回投与/前治療再燃/前治療無効)の著効率は、A 群:92%/85%/100%、B 群:87%/88%/75%であった。また、3 剤中止率/TVR 中止率は、A 群:9.8%/24.4%、B 群:10.0%/22.5%とほぼ同等であったが、A 群において、Grade2 以上の重篤な皮疹の頻度は高く、治療早期に出現した。また、A 群の治療早期の腎機能悪化は、B 群に比し、程度が強かった。以上より、C 型慢性肝炎に対する TVR/Peg-IFN/RBV 併用療法における減量用量(1500mg/日)投与は、通常用量(2250mg/日)投与に比し抗ウイルス効果は同等で安全性が向上する可能性が示唆された。

共同研究者

平松直樹 大阪大学消化器内科学 講師

小瀬嗣子 大阪大学消化器内科学

原田直毅 大阪大学消化器内科学

向きに検討を行った(当院臨床研究倫理審査委員会承認、UMIN:000007313、000007330)。

A. 研究目的

C 型慢性肝炎に対する TVR/Peg-IFN/RBV 併用療法では、TVR の適正投与量について十分な検討がなされていない。今回、3 剤併用療法における TVR 減量(1500mg/日)開始例の TVR 通常量(2250mg/日)開始例に対する治療効果の非劣性について検討した。

B. 研究方法

Ggenotype1 型高ウイルス量(HCV-RNA 5LogIU/ml)の C 型慢性肝炎患者を対象とし、治療開始用量を、A 群:TVR 通常用量(2250mg/日)3 剤併用療法群又は、B 群:TVR 減量用量(1500mg/日)3 剤併用療法群に無作為に 1:1 で割り付け、各群の有効性と安全性について前

C. 研究結果

2012 年に本比較試験に登録された 81 例(通常量/減量=41/40 例、平均年齢:60.5 歳、男:女=46/35 例、初回治療/再治療=40/41 例)について検討した(表 1)。治療開始前の HCV-RNA 量は、A 群:6.9IU/ml、B 群:6.8IU/ml とほぼ同等であった。全症例における RVR(4 週 HCV-RNA 陰性化)率、EVR(12 週 HCV-RNA 陰性化)率ならびに著効率は、A 群:79%、100%、89%、B 群:89%、95%、85%とほぼ同等であった。また、前治療歴別(初回投与/前治療再燃/前治療無効)の著効率は、A 群:92%/85%/100%(5/5)、B 群:87%/88%/75%(6/8)であった(図 1)。

3 剤中止率/TVR 中止率は、A 群:9.8%/24.4%、B 群:10.0%/22.5%と同等であったが、A 群において、Grade2 以上の重篤な皮疹の頻度は高く、治療早期に出現した(図 2,3)。また、A 群の治

表 1 . 患者背景

Baseline characteristics			
Factor	2250mg	1500mg	P value
Number	41	40	
Age (y.o)	60.1±8.7	61.0±8.8	0.50
Sex: male/female	23/18	23/17	1.00
Past history of IFN: naive/relapse/nr	15/20/5	15/17/8	0.63
HCV-RNA (median, Log IU/ml)	6.9	6.8	0.87
Liver histology: Activity:A0/1/2/3	0/22/6/0	0/21/4/0	0.73
Fibrosis:F0/1/2/3/4	1/12/8/5/2	2/9/9/4/1	0.89
WBC (/μl)	4943±1266	4980±1499	0.79
Neutrophils (/μl)	2578±919	2559±1131	0.85
RBC (x10 ⁶ /μl)	451±53	447±65	0.65
Hemoglobin (g/dl)	14.5±1.4	14.3±1.2	0.46
Platelets (x10 ⁶ /μl)	16.5±4.4	17.3±5.7	0.84
AST (IU/l)	55±68	42±26	0.16
ALT (IU/l)	63±87	50±39	0.15
BUN (mg/dl)	15.2±3.5	13.7±3.7	0.04
Scr (mg/dl)	0.74±0.19	0.72±0.17	0.36
UA (mg/dl)	5.5±1.4	5.5±1.4	0.70
IL28B SNP: TT/TG/GG	19/4/1	18/6/0	0.49
HCV core 70: wild/mutant	17/3	16/2	1.00
TVR dose (median, mg/kg/day)	38.4±7.3	25.7±5.0	<0.001
Peg-IFN dose (median, μg/kg/week)	1.49±0.12	1.47±0.13	0.44
RBV dose (median, mg/kg/day)	11.3±1.5	11.5±1.7	0.63

表 2 . 薬剤中止率と中止理由

3剤中止			TVR中止 (Peg-IFN/RBV継続例を含む)		
中止理由	2250mg	1500mg	中止理由	2250mg	1500mg
Hb減少	1例	1例	Hb減少	5例	1例
発疹	2例	1例	発疹	2例	3例
倦怠感	1例	1例	倦怠感	1例	1例
Bil上昇		1例	Bil上昇	1例	1例
中止率	9.8% (4/41)	10% (36/40)	消化器症状	1例	2例
			腎機能障害		1例
			中止率	24.4% (10/41)	22.5% (9/40)

療早期の腎機能は、B群に比し、程度が強かった。

D. 考察

今回、Ggenotype1型高ウイルス量(HCV-RNA 5LogIU/ml)のC型慢性肝炎患者を対象として、TVR開始用量を、通常用量(2250mg/日と減量用量(1500mg/日)に無作為に割り付け、各群の有効性と安全性について前向きに検討を行った。この結果、治療効果はほぼ同等であっ

たが、治療早期の重篤な皮疹や腎障害の悪化は減量群でより軽減されることが示され、TVR減量(1500mg/日)開始投与は、有効性を減じることなく、安全性を高める可能性が示唆された。

また、本研究での前治療無効例の著効率は、通常用量で100%(5/5)、減量用量(1500mg/日)で75%(6/8)であった。組み入れられた前治療無効例のうち、null responder(治療開始12週でHCV-RNA量減少が2Log未満)が4例存在

著効率（前治療効果別）

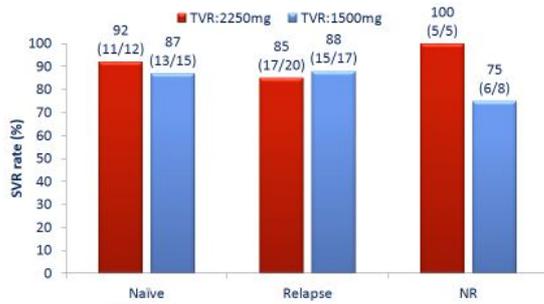


図1. 前治療効果別著効率
(TVR2250mg/day vs. TVR1500mg/day)

未判定: 2250mg, n=1

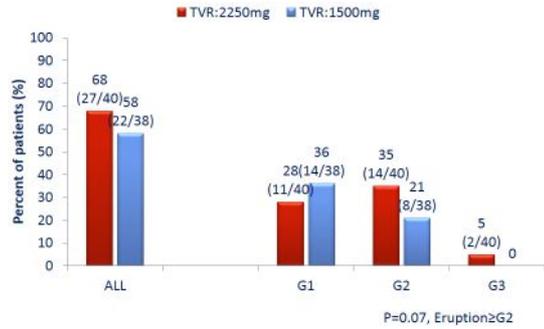
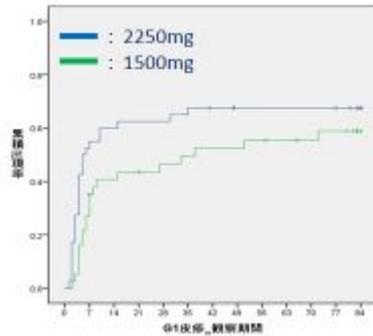


図2. Grade別皮疹出現率
(TVR2250mg/day vs. TVR1500mg/day)

全体 (p=0.121)



Grade2以上 (p=0.046)

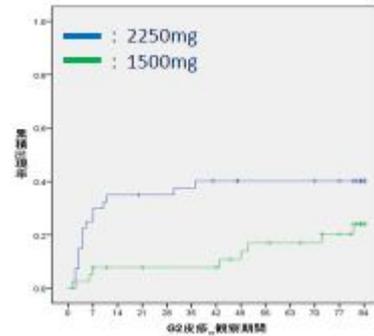
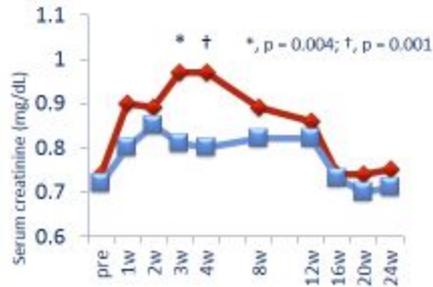


図3. 経時的皮疹出現率
(TVR2250mg/day vs. TVR1500mg/day)

sCr



GFR

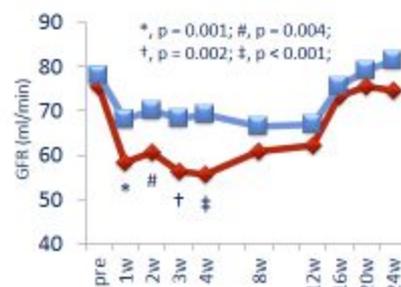


図4. 腎機能の推移
(TVR2250mg/day vs. TVR1500mg/day)

したが、これらがすべて減量用量(1500mg/日)群に割り付けられ、このうち2例が非著効となったため、減量開始群での著効率が低くなったものと考えられる。

E. 結論

C型慢性肝炎に対するTVR/Peg-IFN/RBV併用療法において、減量用量(1500mg/日)投与は、通常用量(2250mg/日)投与に比し、抗ウイルス効果は同等で安全性が向上する可能性が示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表：

- 1) Harada N, Hiramatsu N, Oze T, Morishita N, Yamada R, Hikita H, Miyazaki M, Yakusijin T, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kanto T, Kasahara A, Oshita M, Mita E, Hagiwara H, Inui Y, Katayama K, Tamura S, Yoshihara H, Imai Y, Inoue A, Hayashi N, Takehara T. Risk factors for hepatocellular carcinoma in hepatitis C patients with normal alanine aminotransferase treated with pegylated interferon and ribavirin. J Viral Hepat. in press
- 2) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Miyazaki M, Iio S, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Inui Y, Hijioka T, Inada M, Tamura S, Yoshihara H, Inoue A, Imai Y, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kanto T, Kasahara A, Hayashi N, Takehara T. Using early viral kinetics to predict antiviral outcome in response-guided pegylated interferon plus ribavirin therapy among patients with hepatitis C virus genotype 1. J Gastroenterol. in press

2. 学会発表：

- 1) 平松直樹、林 紀夫、竹原徹郎．“C型慢性肝炎に対する Telaprevir/Peg-IFN/RBV 併用療法 - 多施設(OLF)共同研究 -” シンポジウム「C型肝炎治療の最前線」第99回日本消化器病学会大会(鹿児島) 2013
- 2) 平松直樹、林 紀夫、竹原徹郎．“難治性C型肝炎に対する Telaprevir/Peg-IFN/RBV3 剤併用療法における治療効果ならびに副反応に關与する因子について 多施設(OLF)共同研究 ” シンポジウム「C型肝炎の治療最先端」第49回日本肝臓学会総会(東京) 2013
- 3) 平松直樹、竹原徹郎、林 紀夫．“難治性C型肝炎に対する TVR/Peg-IFN/RBV 併用療法ならびに Simeprevir (TMC435)/Peg-IFN/RBV 併用療法の有効性と安全性について” シンポジウム「C型肝炎治療の新展開」第17回日本肝臓学会大会、第55回日本消化器病学会大会(東京) 2013

H. 知的所有權の出願・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緊急対策研究事業（肝炎分野）

分担研究報告書

Telaprevir 三剤併用療法における PEG/RBV 延長投与の有用性

研究分担者 豊田成司 札幌厚生病院 院長

[要旨]

Telaprevir 三剤併用療法において、患者背景や投与開始後の抗ウイルス効果などから再燃の可能性が高いと判断した 11 例に 12 週あるいは 24 週の PEG/RBV 延長投与をおこなった。その結果 11 例全例が SVR₁₂ 以上となり、IL28B minor allele かつ non RVR であった 3 例でも SVR が得られた。これらのことより、PEG/RBV 延長投与は前治療無効例や IL28B minor allele 症例での SVR 率向上に有用であることが示唆された。

A. 研究目的

C 型肝炎の抗ウイルス療法は、PEG-IFN(PEG) および Ribavirin(RBV) に protease 阻害剤を加えた三剤併用療法の導入によりその効果が飛躍的に向上した。また、初回治療例および前治療再燃例では高率に SVR が得られる一方、前治療無効例および IL28B Genotype が minor allele の症例ではその効果が低下することも明らかとなった。そこで、三剤併用療法後の再燃例を減少させることを目的として PEG/RBV 延長投与の効果について検討した。

B. 研究方法

PEG/RBV/Telaprevir 三剤併用療法を最長 48 週まで延長投与した。なお、延長例は患者背景や三剤併用中の抗ウイルス効果などから再燃の可能性が高いと判断した症例を選択し、当科での三剤併用療法 24 週投与例の抗ウイルス効果と比較して検討した。

C. 研究結果

延長投与した 11 例の背景は、男性 6 例、女性 5 例であり初回治療例 2 例、前治療再燃例 4 例、前治療無効例 3 例であり 2 例は他院での

治療のため詳細な抗ウイルス効果は不明であった。Core70 番変異は 6 例で認め IL28B Genotype(rs 80099917)は TT 5 例、TG/GG 6 例であったが、TT の 1 例は Duke SNP では CT であり triple9 との乖離のある症例であった。また、Telaprevir の投与量は 1,000mg 1 例、1,500mg 4 例、2,250mg 6 例であった(表 1)。

これらの症例に PEG/RBV を 2 例に 12 週、9 例に 24 週追加して投与した。RNA の陰性化時期は 2 週 1 例、4 週 4 例、6 週 3 例、8 週 3 例と non RVR 例を 6 例含んでいたが、11 例全例が SVR₁₂ 以上を達成した。また、症例 10 は IL28B TT,Core70/91 double wild,Intron/RBV24 週投与後再燃と良好な背景因子を有していたにもかかわらず Simeprevir 三剤併用療法でも再燃した症例であったが、今回の Telaprevir 三剤延長投与では SVR₁₂ が得られていた(図 1、図 2)。

D. 考察

protease 阻害剤を加えた三剤併用療法の抗ウイルス効果は極めて強力であり、今後は前治療無効例および IL28B minor allele 症例の SVR 率をいかに向上させるかが課題となって

いる。

Telaprevir 第三相試験の際の TG/GG 44 例の検討では半数の 22 例が non SVR となったが、その詳細をみると NVR, Viral Breakthrough はそれぞれ 2 例と 3 例の 5 例のみで残りの 17 例は TVR であり TG/GG であっても再燃例が大半を占めていた¹⁾。また、この第三相試験全体で Telaprevir 12 週完遂したにもかかわらず再燃した症例を 19 例認めたが、これらの症例での再燃時のウイルス変異を clonal sequence 法でみると、wild type のまま再燃したものは 5 例のみであり V36A/M/C and/or T54A の耐性変異が 10 例、A156S/V の耐性変異が 4 例と 19 例中 14 例では再燃時 Telaprevir 耐性ウイルスを主体に再増殖していた。一方、Telaprevir 第三相試験に先行して Telaprevir 単剤投与の臨床試験が行われた²⁾が、当院からも 5 例が本試験に参加した。このうち viral breakthrough となった 4 例に間隔を空けずに PEG/RBV を追加投与したがいずれも SVR となり、Telaprevir 耐性変異株に対する PEG/RBV の抗ウイルス効果は良好であると推察された³⁾。これらのことを踏まえて再燃の可能性が高いと判断した Telaprevir 三剤併用例 11 例に PEG/RBV を延長投与した。その成績は 11 例全例 SVR₁₂ 以上となり、Simeprevir 三剤併用臨床試験で RNA が 2 週で陰性となったにもかかわらず再燃した症例でもこの延長投与により SVR₁₂ を達成した。

当科での効果判定可能な Telaprevir 三剤併用 24 週投与例 79 例のうち non RVR 例は 13 例であったが、これらで SVR となったのは 5 例のみであった。うち TT の 5 例では 3 例で SVR が得られたが、TG/GG では 8 例中 2 例 (25%) にしか SVR が得られていない。今回の延長投与例のうち TG/GG かつ non RVR の 3 例がいずれも SVR となったことから PEG/RBV 延長投与の再燃抑制効果が示唆された (図 3)。

E. 結論

Telaprevir 三剤併用療法において、その患者背景や治療開始後の抗ウイルス効果などから判断して PEG/RBV を延長投与することは効果向上に有用と考えられる。

「文献」

- 1) Chayama K. Nelson HC. Abe H. et al. : IL28B but not IPTA polymorphism is predictive of response to pegylated interferon ,ribavirin and telaprevir triple therapy in patients with Genotype 1 hepatitis C. JID 204;84-93,2011
- 2) Toyota J.Ozeki I.Karino Y. et al : Virological response and safety of 24-week telaprevir alone in Japanese patients infected with hepatitis C virus subtype 1b. J Viral Hep. 20;167-173,2013
- 3) Ozeki I.Akaike J.Karino Y. et al : Antiviral effects of peginterferon alpha-2b and ribavirin following 24-week monotherapy of telaprevir in Japanese hepatitis C patients. J Gastroenterol. 46;929-937 2011

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）

分担研究報告書

高齢線維化進展 C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN/RBV/TVR の効果

研究分担者 岡上 武 大阪府済生会吹田病院 院長

研究要旨：PEG-IFN/RBV/TVR の 3 剤併用療法では高い著効率（SVR 率）が得られる。しかし種々の副作用が出現する率が高く高齢線維化進展 C 型肝炎例への投与は推奨されていないが、高齢線維化進展例は発癌リスクが高く早急に SVR を目指した治療が必要である。65 歳以上の線維化 F3 以上または血小板数 12 万以下の 9 症例に 3 剤併用療法を行った。男性 1 例、女性 8 例、平均年齢・体重・血小板数は 68 歳、53.5kg、9.9 万で HCV RNA 量 6.7log、全例 TVR1500mg/日以下の投与量。SVR 率は 44.4%(4/9)で、65 歳未満 F2 以下の 87.5%(7/8)に比し低率で、3 剤ともに減量、中断、中止率が高かった。SVR の 4 例とも投与開始 6 週間以内に HCV RNA は陰性化した。副作用で治療開始 2-8 週間以内に 3 剤共減量、中断し、副作用回復後治療を再開し SVR を得た。治療中止例では全例 SVR が得られなかった。3 剤併用療法では、重篤な副作用を避けるため規定量以下の投与量や早期の減量・中断により、重篤な副作用を避け、副作用の回復を待って治療を再開すれば高齢線維化進展例でも比較的安全に高い SVR 率が得られる。

A. 研究目的

わが国では C 型肝炎患者の高齢化に伴い肝発癌例が増加し、特に高齢女性患者でその傾向が強く、このような患者ではウイルス排除による肝発癌抑制が喫緊の課題である。2011 年 11 月から使用可能となった PEG-IFN/RBV/TVR の 3 剤併用療法は高い著効率(SVR 率)が得られるものの、種々の副作用が高率に発生するため、重篤な副作用のリスクが高い高齢かつ線維化進展例への投与はあまり推奨されていない。今回高齢線維化進展例への 3 剤併用療法の安全性、有効性を検討し、より安全で効果的な治療法を明らかにすることとした。

B. 研究方法

対象は遺伝子型 1b、HCV RNA 量 5log 以上を示す C 型肝炎 36 例で、1)群：65 歳以上、肝生検で F3 以上あるいは肝生検未施行例では血小板 12 万以下の 9 例である。2)群：65 歳未満の C 型肝炎 27 例である（表 1,2）。コントロール不良の糖尿病、高血圧などの合併症を有する例は対象外とした。1)群の内訳は男性 1 例、女性 8 例で、平均年齢 68 歳（最高齢 74 歳）、平均体重 53.5kg で、初回治療 2 例、再燃 1 例、無効 6 例である。安全性を考慮し PEG-IFN、RBV の投与量は最初から減量し、TVR は 1500mg 以下とし、体重 50kg 以下の例は 1000mg で開始し、PEG-IFN、RBV も体重、末梢血所見を加味して多くは規定量以下で治療を開始した。

（倫理面への配慮）

本治療に際しては事前に IL28 の SNP 解析や HCV core aa 70 のアミノ酸置換の有無を調べるため、大阪府済生会吹田病院倫理委員会の承認を得た。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たうえで治療を実施した。

C. 研究結果

1)群、2)群の著効率(SVR 率)は図 1 に示す如くで、1)群の SVR 率は 44.4%(4/9)で、2)群の SVR 率 59.3%(16/27)に比して低率であった。1,2 群の治療経過中の HCV RNA 陰性化率を比較すると 1)群での経過中 HCV RNA 陰性化率は 2)群に比して低率であった(図 2)。また 3 剤の adherence 率は図 3 に示すように 2)群がより低く、中止率は逆に 1)群の方が 2)群より低率であった。これは 1)群ではより少量で治療を開始している例の率が高いことに起因していると思われる。1)群において、治療中副作用で 3 剤とも投与を中断し、副作用の改善を待って治療を再開し、SVR に至った 3 例の内の 2 例を提示する(図 4、図 5)。図に示すように治療中断時には HCV RNA は陰性化しており、治療再開前に HCV RNA 陰性を確認後、規定の投与量以下の量で治療を再開し SVR に至った。なお、36 例中副作用で投与開始 12 週以内に治

療を中止した 10 例では SVR は得られなかった。これら症例の多くは治療開始時に 3 剤ともに規定の投与量で開始され、血球減少、皮膚病変、腎機能低下、全身倦怠感などの副作用で中止に至っている。

D. 考察

PEG-IFN/RBV/TVR の 3 剤併用療法は従来の治療法に比し有意に高い著効率が得られるが、高頻度に種々の副作用が出現し、減量・中断・中止に至る例も多いことが欠点で、わが国に多い高齢線維化進展例への適応は慎重にならざるを得なかった。本治療はわが国への導入に際して drug lag を避けるために、欧米での臨床試験計画に準じた投与量で行われ、その成績を基に保険適応となったため、欧米人に比して 10kg 前後体重が少なく、かつ患者の平均年齢が 10 歳余り高齢の日本人には過量投与や重篤な副作用発現の可能性が指摘されてきた。それを裏付けるように、第 3 相試験の結果を解析すると、TVR は勿論、PEG-IFN, RBV とともに adherence 50-60% でも 80% 以上の adherence 例にあまり遜色のない高い SVR 率が得られている。ただし、無効の治療歴を有する C 型肝炎例への投与では 3 剤ともに 80% 以上の adherence を得ないと高い SVR 率が得られていない。

今回、発癌リスクや副作用発生リスクが高い高齢線維化進展例への治療に際し、より安全に高い著効率を得る方法を検討した。対象は 65 歳以上 F3 以上あるいは血小板数 12 万以下の C 型肝炎例である。安全性を最優先し、TVR のみならず PEG-IFN, RBV も当初から規定量以下で開始し、治療中減量しても投与開始 8 週以内に HCV RNA が陰性化した例では、種々の副作用で治療を数週間中断しても HCV RNA 陰性が持続する例では、その後比較的少ない投与量で治療を再開しても SVR が得られる例が多いことが明らかになった。まだ少数例での検討であるが、高齢線維化進展 C 型肝炎で、IL28 の SNP が TT の症例や過去の抗ウイルス療法で再燃を呈した例では、PEG-IFN, RBV, TVR とともに 50-60% の adherence で比較的高い著効率が得られたことから、安全性と治療効果の両面から今後の治療法として有用と思われる。

E. 結論

高齢線維化進展 C 型肝炎で、IL28 の SNP が TT の患者や過去の抗ウイルス療法で再燃を呈した例では、PEG-IFN, RBV, TVR とともに 50-60% の adherence で比較的高い著効率が得られる。高齢者では重篤な副作用発現の確率が高く、少ない投与量で開始し、投与開始早期に HCV RNA 陰性化が得られれば副作用で治療を一旦中止し、副作用改善後に治療を再開しても比較的高率に著効が得られる。

F. 健康危険情報

従来の報告以上のものは無い。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nishimura T, Yamaguchi K, Fujii H, Okada Y, Yokomizo C, Niimi T, Sumida Y, Yasui K, Mitsuyoshi H, Minami M, Umemura A, Shima T, Okanoue T, Itoh Y. Prediction of a favorable clinical course in hepatitis C virus carriers with persistently normal serum alanine aminotransferase levels: A long-term follow-up study. Hepatol Res 43: 557-562, 2013
2. Mitsuyoshi H, Yasui K, Yamaguchi K, Minami M, Okanoue T, Itoh Y. Pathogenic role of iron deposition in reticuloendothelial cells during the development of chronic hepatitis C. Int J Hepatol 686420, 2013
3. 岡上 武、島 俊英、水野雅之。特集 C 型肝炎治療 2014: 経口ウイルス薬時代の到来。DAA 時代の PNALT 治療方針は? 肝胆膵特大号。67:1016-1020, 2013
4. 岡上 武。特集 肝臓治療学。B 型肝炎の治療学。細胞 45: 4-7, 2013。

2. 学会発表

- 1) 関耕次郎、島俊英、旭爪幸恵、西脇聖剛、堀元隆二、大矢寛久、加藤隆介、天野一郎、千藤 麗、天方義郎、松本淳子、田中いずみ、澤井直樹、水野智恵美、水野雅之、岡上 武。当院の C 型肝炎 3 剤併用療法における Telaprevir 減量投与の有用性について。第 99 回日本消化器病学会総会。鹿児島市。2013 年 3 月 21 日

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
特記事項なし。

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）

分担研究報告書

HBe 抗体陽性非活動性キャリアおよび核酸アナログ投与例の HBV 関連マーカーとジェノタイプの関連

研究分担者 上野義之 山形大学医学部消化器内科 教授

研究要旨;ジェノタイプによる B 型肝炎の自然経過に及ぼす影響(ALT 値、HBV 関連マーカーなど)の一端を明らかにするために、平成 25 年度分担研究では、無治療の非活動性キャリア例(HBe 抗体陽性)を対象に、自然経過とジェノタイプとの関連を検討した。また NA 内服例についても、ウイルス抗原量からみた治療効果に及ぼすジェノタイプの関与についても比較検討した。HBe 抗体陽性非活動性キャリア例の自然経過では、HB コア関連抗原や HBV DNA 量は低い症例が多かったが、10 年間の累積 ALT 値異常化率はジェノタイプ間で差はなかった。HBs 抗原が陰性化した症例はジェノタイプ C 例に多く見られ、そのような症例では初診時すでに HB コア関連抗原量や HBV DNA が低い例が多かった。FIB-4 index はジェノタイプ B で上昇率が高い傾向であったが、年齢をマッチさせた更なる検討が必要と思われた。一方 NA 投与例では、ジェノタイプ B 例の治療反応性がジェノタイプ C 例に比し良好であり、NA 中止に伴う肝炎再燃リスクスコアの低下に寄与する因子としてジェノタイプは重要な因子であった。

A. 研究目的

平成 24 年度の分担研究では、B 型肝炎ジェノタイプ B 高浸淫地域である当院の B 型慢性肝疾患に対する核酸アナログ(NA)治療の現状を分析した。

しかし、ジェノタイプによる B 型肝炎の自然経過に及ぼす影響(ALT 値、HBV 関連マーカーなど)の違いが明らかでなかったことから、今年度は、無治療の非活動性キャリア例(HBe 抗体陽性)を対象に、自然経過とジェノタイプとの関連を検討した。また NA 内服例についても、ウイルス抗原量からみた治療効果に及ぼすジェノタイプの影響についても比較検討した。

B. 研究方法

<検討1> 当科外来で長期に経過観察し得た HBe 抗体陽性慢性肝疾患無治療例 111 例において、初診時からの (1) ALT、(2) ウイルスマーカー、(3) 線維化マーカー (FIB-4 index) の推移を調べた。また、(4) HBs 抗原陰性化例について、その背景因子を解析した。

<検討2> 当科で NA を 2 年以上長期投与した B 型慢性肝疾患例 57 例において、開始時、6 か月後、12 か月後、24 か月後および直近の HBV DNA 量、HBs 抗原

量、HB コア関連抗原量を測定し、治療反応性と NA 中止に伴うリスク回避のための指針に基づいたスコア化の検討を行った。さらに無治療例と NA 投与例における、長期のウイルス抗原量の変化についても比較した。

C. 研究結果

<検討1> 当科の 645 人の HBs 抗原陽性例のうち、全体の 65%が無治療であり、NA 投与例は 20%、IFN 投与例は 15%であった。長期に経過観察し得た HBe 抗体陽性慢性肝疾患患者は 111 例、そのうちジェノタイプが判明したのは 94 例であった(ジェノタイプ A:2 例、ジェノタイプ B:72 例、ジェノタイプ C:20 例)。初診時のデータでは、ジェノタイプ C はジェノタイプ B よりも若年であり(ジェノタイプ B vs. ジェノタイプ C;45.7 歳 vs. 55.3 歳、 $P < 0.01$)、HBV DNA 3.7 未満の症例が多かった(ジェノタイプ B vs. ジェノタイプ C;49% vs. 75%、 $P < 0.05$)。

1. ALT の変化

初診時の ALT 値異常例の割合は 32%で、ジェノタイプ B 24 例 (34%)、ジェノタイプ C 8 例 (40%) で差はなかった。初診時 ALT 値正常例の中で、経過中 ALT 値が持続正常だったのは、ジェノタイプ B 34/47 例、ジェノタ

イブ C 7/11 例であり、経過中に異常値を呈したものはジェノタイプ B 13/47 例、ジェノタイプ C 4/11 例であった。10 年間の累積 ALT 値異常化率はジェノタイプ B 28%、ジェノタイプ C 28%で差はなかった。

2. ウイルスマーカーの変化

HB コア関連抗原や HBV DNA 量は、ALT 値に関わらず低い症例が多かった。ジェノタイプ別のウイルス抗原量の推移については後述する。

3. 線維化マーカー (FIB-4 index) の推移

FIB-4 index は経過中に軽度上昇する例が多かった。FIB-4 index 3.25 以上到達率は、ジェノタイプ B で高い傾向があったが、有意差はみられなかった。FIB-4 index の年上昇度はジェノタイプ B がジェノタイプ C に比し高かった (ジェノタイプ B vs. ジェノタイプ C; 0.03/年 vs. 0.01/年)。

4. HBs 抗原陰性化例

経過中に HBs 抗原が陰性化した症例は、ジェノタイプ B (3/73 例) よりジェノタイプ C (7/20 例) に多かった ($P < 0.01$)。初診時から陰性化までの期間の中央値はジェノタイプ B が 397 か月、ジェノタイプ C が 309 か月であった。HBs 抗原が陰性化した症例は、2 例を除いて初診時すでに HB コア関連抗原量が 3 LogU/mL 未満、HBV DNA 量が 3.7 Log 未満の症例であった。

< 検討 2 > 当科の NA 投与例は Entecavir が 55%、Lamivudine 単独が 34%、Lamivudine と Adefovir 併用が 11% であったが、最近の導入例はほとんどが Entecavir であった。

解析対象 57 例の背景は、ジェノタイプ B が 27 例、ジェノタイプ C が 30 例であり、年齢はジェノタイプ B 例 56.3 歳に比べ、ジェノタイプ C の方が低い傾向があった (50.5 歳)。ジェノタイプ C 例では HBe 抗原陽性例が多く、HBV DNA、HB コア関連抗原量はジェノタイプ B より有意に多かった ($P < 0.05$)。

1. NA 長期投与の治療効果

HBV DNA はジェノタイプ B、C いずれの群でも、NA 投与開始 6 か月後にはそのほとんどが未検出となった。しかしながら、HBs 抗原量の低下はジェノタイプに関わらず緩徐であり、差は認めなかった。

一方、HB コア関連抗原量は、ジェノタイプ B 例ではジ

エノタイプ C 例に比べて早期より低下を認め、HB コア関連抗原 3.0 未満への到達頻度は、ジェノタイプ B で有意に高かった (ジェノタイプ B vs. ジェノタイプ C; 44% vs. 8%、 $P < 0.01$)。

2. NA 長期投与例における投与中止可能例の検討

「NA 中止に伴うリスク回避のための指針 2012」に基づき、HBs 抗原量と HB コア関連抗原量をスコア化した。総スコアは、ジェノタイプ B 例がジェノタイプ C 例に比べて早期に低下を認め、総スコア 0 - 2 (中 ~ 低再燃リスク群) への累積到達率はジェノタイプ B で有意に高かった ($P < 0.01$, Log-rank test)。総スコア (0 - 2) への到達に関与する因子を解析したところ、単変量解析では高齢であることと、ジェノタイプ B が有意な因子であり、それらは多変量解析でも独立して寄与する因子であった ($P < 0.05$)。

3. 無治療例と NA 投与例のウイルスマーカーの推移

HBe 抗体陽性で無治療の非活動性キャリア例では、ジェノタイプに関わらず初診時の HB コア関連抗原量が 3.0 未満の例がほとんどであり、経過中にその頻度はさらに増えた。一方 NA 投与例では、治療導入前の HB コア関連抗原量が無治療例と比べて高い例が多く、治療に伴い次第に低下したが、特にジェノタイプ B 例で HB コア関連抗原量 3.0 未満となる例が増加した。

また非活動性キャリア例における HBs 抗原量の推移を検討すると、ジェノタイプ B 例では初診時より HBs 抗原量が 80 未満と少ない例が多いのに対して、ジェノタイプ C 例では自然経過中に 80 未満の低値となる例が次第に増加していた。

D. 考察

ジェノタイプ B 高浸淫地域において、HBe 抗体陽性非活動性キャリア例における HBV 関連マーカーの自然経過とジェノタイプとの関連を検討した。また NA 内服例の治療効果に及ぼすジェノタイプの影響についても比較検討した。

非活動性キャリア例においては、ALT 値の変動、HBV DNA 量の経年的変化は、ジェノタイプ間で差が見られなかった。HBs 抗原陰性化はジェノタイプ C 例で多くみられ、FIB-4 index はジェノタイプ B で年上昇率が高い傾向であったが、両群間で初診時年齢に差があり、解

析にあたってのバイアスも影響していると考えられる。今後、年齢をマッチさせた多数例での検討とともに、自然経過に影響を及ぼす宿主の遺伝的背景も含めて解析する必要があると思われる。

一方NA投与例では、ジェノタイプB例の治療反応性がジェノタイプC例に比し良好であり、NA中止に伴う肝炎再燃リスクスコアの低下に寄与する因子としてジェノタイプは重要な因子であった。無治療の非活動性キャリア例とNA投与例のウイルスマーカーの推移を比較すると、初診時のウイルス抗原量に差があるため一概に言えないものの、自然経過においてもジェノタイプに関わらずHBコア関連抗原量の緩徐な低下を認めることが明らかとなり、NA投与例ではその低下はより大きかった。

E. 結論

無治療のHBe抗体陽性非活動性キャリアにおける病態、とくにウイルスマーカーの推移(HBs抗原自然陰性化など)や肝線維化進展と、ジェノタイプとの関連が示唆された。またNA治療効果の予測にもジェノタイプは有用な因子であり、B型肝炎の病態にはジェノタイプが密接に関わっていることが示唆された。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 渡辺久剛、上野義之：B型肝炎の自然予後（無治療住民検診での長期予後）肝胆膵疾患；「予後」の変遷。肝胆膵 66(3)：399-407, 2013.

2. 学会発表

1) Watanabe H, Saito C, Mizuno K, Katsumi T, Tomita K, Okumoto K, Nishise Y, Saito T, and Ueno Y. Predictive Value of hepatitis B Virus Genotypes on the Responses to Long-term Nucleoside Analogue Therapy in Patients with Chronic Hepatitis B. The 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Washington DC, USA, November 2013.

2) 西瀬雄子、奥本和夫、富田恭子、勝見智大、佐藤智佳子、阿藤里佳、渡辺久剛、斎藤貴史、上野義之：ゲノタイプB高浸淫地区における免疫抑制・化学療法を受けたHBV既往感染者のHBV再活性化の検討。第17回日本肝臓学会大会、東京；2013年10月。

3) 渡辺久剛、佐藤智佳子、上野義之：ジェノタイプの感染実態の変遷とB型肝炎キャリアおよび急性肝炎例におけるジェノタイプの臨床的意義（シンポジウム4「B型肝炎 - 概念の変遷とその臨床的意義」）第49回日本肝臓学会総会、東京；2013年6月。

4) 佐藤智佳子、渡辺久剛、勝見智大、富田恭子、石井里佳、奥本和夫、西瀬雄子、斎藤貴史、上野義之：HBV遺伝子型からみたB型慢性肝疾患に対する核酸アナログ治療反応性とウイルス抗原量スコア化による中止可能性の検討 第49回日本肝臓学会総会、東京；2013年6月。

5) 渡辺久剛、斎藤貴史、上野義之：HBVジェノタイプB型高浸淫地域における、ジェノタイプの感染実態の変遷および臨床経過との関連（ワークショップ2「HBVジェノタイプとB型肝炎の病態」）第99回日本消化器病学会総会、鹿児島；2013年3月。

H. 知的所有権の出願・取得状況

特になし。

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）

分担研究報告書

アデホビルによる腎・尿細管障害の実態

研究分担者 四柳 宏 東京大学大学院生体防御感染症学准教授

研究協力者 奥瀬千晃 聖マリアンナ医科大学消化器・肝臓内科准教授

研究要旨：アデホビルによる腎・尿細管障害はアデホビルを長期に使用した場合の重大な副反応である。自験例 42 例において腎・尿細管障害がどの程度起きるかについて解析を行った。42 例中 11 例で腎・尿細管障害（ $eGFR < 50 \text{ ml/min}$ もしくは尿中 2 ミクログロブリン $200 \mu\text{g/g creatinine}$ ）もしくは低リン（ $< 2.5 \text{ mg/ml}$ ）が認められた。異常出現までの投与期間の中央値は 32 ヶ月（2～101 ヶ月）であった。異常値出現例の年齢は 62 歳（中央値）であり、非出現例の 51 歳に比べて高齢であった。薬剤の減量により腎・尿細管障害はゆっくりと改善していったが、急速な減量により HBV DNA が陽転した例も認められた。アデホビルによる腎・尿細管障害に関しては定期的にモニタリングを行い、障害出現後は適切に対処することの重要性が示された。今後テノホビルの導入に際しても注意が必要である。

A. 研究目的

アデホビルによる腎・尿細管障害はアデホビルを長期に使用した場合の重大な副反応である。尿細管障害に気づくのが遅れると Fanconi 症候群により低リン血症、さらには骨軟化症から病的骨折に至る可能性がある。

2014 年に上市が予定されているテノホビルの導入に際しても腎・尿細管障害が起こることは既に HIV 領域で明らかにされている。従ってアデホビルによる腎・尿細管障害に関して十分な検討をしておくことが望まれる。

以上の目的で今回、アデホビル投与例における腎・尿細管障害の実態を調査することとした。

B. 研究方法

対象は当院及び聖マリアンナ医科大学附属病院で B 型慢性肝炎に対してラミブジン・アデホビル併用療法が 1 年以上にわたり行われた 42 例である。 $eGFR$ が $50 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ 未満になった場合、尿中 2 ミクログロブリンが $200 \mu\text{g/g creatinine}$ 以上になった場合、あるいは血清リンが 2.5 mg/dL 未満になった場合を腎臓・尿細管障害と定義した。

（倫理面への配慮）

本検討は東京大学倫理委員会（ ）で「ウイルス肝炎に関する病態の解析」として認可を受けているものである。

C. 研究結果

（1）腎・尿細管障害出現の頻度

42 名中 11 名（26%：男性 9 名、女性 2 名）に腎・尿細管障害を認めた。11 例の臨床背景を（表 1）に示す。年齢の中央値は 59（38～71）歳、アデホビルの投与期間は中央値で 82 ヶ月（22～107）であった。

11 例中 10 例で血清リンの低下を認めた。リンが 2.0 mg/dL を切ったのは 1 例のみであった。多くの症例では尿中 2 ミクログロブリンが上昇していたものの、上昇のない症例も認めた。血清リン 1.9 mg/mL の症例は尿中 2 ミクログロブリンの上昇はないものの、リンの再吸収率（%TRP）は低下しており、低リン血症の原因は近位尿細管障害と考えられた。

$eGFR$ の低下は 5 例に認められた。5 例はいずれも低リン血症あるいは高 2 ミクログロブリン尿症を伴っていた。

（2）腎機能障害・低リン血症出現例と非出現例との比較

腎機能障害・低リン血症の出現した 11 例と出現しなかった 31 例とを比較したものが（表 2）である。投与期間、ベースラインの腎機能（ sCr ）、性に有意差を認めなかった。また、少数例の検討ということもあり、高血圧合併の割合、肝細胞がん合併の割合にも有意差を認めなかった。

(3) 腎機能障害・低リン血症出現例の経過

腎機能障害・低リン血症出現例においてアデホビルが減量された後の経過を(表3)に示す。減量後 eGFR、血清リンとも改善傾向にはあるものの、特に eGFR の改善は緩徐であった。

(4) アデホビル減量後に HBV DNA が陽転した症例に関して

アデホビル投与例中 1 例では腎障害出現後も低リン血症の進行が進んだため、主治医の判断でアデホビルの投与を週 1 回 10mg に減量した。その 3 ヶ月後にはそれまで陰性であった HBV DNA が 3.7 logcopies/mL まで上昇した。

D. 考察

アデホビル、テノホビルによる尿細管障害は、近位尿細管における薬剤の排泄が障害されることにより、尿細管細胞に高濃度の薬剤が貯留することによるものである。アデホビル、テノホビルは糸球体毛細血管腔に面して存在するトランスポーター (OAP-1) を通じて尿細管上皮細胞に取り込まれ、尿細管腔に面して存在するトランスポーター (MRP-2, MRP-4) から排泄される。このいずれかに問題があり、尿細管上皮細胞中の薬物濃度が上昇することにより尿細管障害が起こるとされている。

虎の門病院からの既報によればアデホビルによる低リン血症の出現率は 3 年で 20.6%、5 年で 26.7% であり、我々の成績はこれに類似している。体重の軽い日本人の場合、アデホビルの血中濃度が高いことが高頻度の低リン血症に関与することが推定される。従って体重の低い患者に対してはアデホビルの投与を最初から隔日で行うことを考慮してもよいと思われる。

低リン血症は近位尿細管障害によるものである。これを直接に見るためには%TRP によりリンの再吸収を直接見るのがよいと考えられる。しかしながら%TRP の下限値を 81% と定めた場合、多くの症例を診断できないことがわかった。我々の成績から考えると%TRP の下限値を 85% とすることで多くの症例を拾いあげることが可能である。

アデホビルによる尿細管障害は必ずしも糸球体障害を伴うわけではない。糸球体障害のない症例に対し、低リン血症の改善目的にアデホビルを減量した場合、アデホビルの血中濃度は低下することになる。従って隔日投与以上に減量することで抗 HBV 効果は不十分になることを考えなければいけない。このような症例では低リン血症の改善のためにはリンの補充が必要である。また、骨軟化症による病的骨折の予防のためにビタミン D の補充を考えなければいけない。

テノホビルでもアデホビル同様の機序による腎障害が起こる可能性がある。テノホビルに関しては eGFR が 50 ml/min/1.73 m² 未満の場合、半量投与で開始することが望ましいとされている。

また、eGFR が 30 ml/min/1.73 m² 未満の場合、テノホビルの投与は行わないことが推奨されている。このようなことを知った上で適切な投与を行うことがテノホビルの使用に際して求められる。

E. 結論

アデホビルによる腎・尿細管障害は 20% 程度の症例に生じる。eGFR と血清リン値をモニタリングした上で適正な減量をすることが、Fanconi 症候群による病的骨折や慢性糸球体障害を防ぐために大切である。

F. 健康危険情報

テノホビルの減量が適正に行われぬ場合、Fanconi 症候群による病的骨折や慢性糸球体障害を生じる危険性がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Ikeda K, Izumi N, Tanaka E, Yotsuyanagi H, Takahashi Y, Fukushima J, Kondo F, Fukusato T, Koike K, Hayashi N, Kumada H. Fibrosis score consisting of four serum markers successfully predicts pathological fibrotic stages of chronic hepatitis B. *Hepatol Res.* 2013;43:596-604.

2) Okuse C, Yotsuyanagi H, Yamada N, Ikeda H, Kobayashi M, Fukuda Y, Takahashi H, Matsunaga K, Matsumoto N, Okamoto M, Ishii T, Sato A, Koike K, Suzuki M, Itoh F. Changes in levels of hepatitis B virus markers in patients positive for low-titer hepatitis B surface antigen. *Hepatol Res.* 2012;42:1236-40.

3) Okazaki T, Yamazaki K, Iwasaki T, Okano T, Kurosaki Y, Nakamura K, Fujioka T, Yotsuyanagi H. 2-HS glycoprotein is an essential component of cryoglobulin associated with chronic hepatitis C. *Clin Chem Lab Med.* 2013;51:e17-8.

4) Yotsuyanagi H, Ito K, Yamada N, Takahashi H, Okuse C, Yasuda K, Suzuki M, Moriya K, Mizokami M, Miyakawa Y, Koike K. High levels of hepatitis B virus after the onset of disease lead to chronic infection in patients with acute hepatitis B. *Clin Infect Dis.* 2013;57:935-42.

5) Ito K, Yotsuyanagi H, Yatsushashi H, Karino Y, Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, Kurosaki M, Umemura T, Ichida T, Toyoda H, Yoneda M, Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Maeshiro T, Tanuma J, Tanaka Y, Sugiyama M, Murata K, Masaki N, Mizokami M; Japanese AHB Study Group. Risk factors for long-term persistence of serum hepatitis B surface antigen following acute hepatitis B virus infection in Japanese adults. *Hepatology.*

2014;59:89-97.

6) Ikeda K, Izumi N, Tanaka E, Yotsuyanagi H, Takahashi Y, Fukushima J, Kondo F, Fukusato T, Koike K, Hayashi N, Tsubouchi H, Kumada H. Discrimination of fibrotic staging of chronic hepatitis C using multiple fibrotic markers. *Hepatol Res.* 2013 Aug 14. doi: 10.1111/hepr.12221. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

1) 南達也, 四柳宏, 建石良介, 藤原直人, 三神信太郎, 佐藤雅哉, 内野康志, 榎奥健一郎, 工藤洋太郎, 浅岡良成, 近藤祐嗣, 田中康雄, 吉田晴彦, 山田典栄, 安田清美, 小池和彦. Telaprevir/PegIFN/Ribavirin 併用療法における Telaprevir 血中濃度と副作用の関連についての検討. 第 49 回日本肝臓学会総会 東京. 肝臓 54 Suppl.1 A198.

2) 福田安伸, 北川紗里香, 路川陽介, 平石哲也, 公文大輔, 黄世揚, 馬場哲, 山田典栄, 小林稔, 池田裕喜, 高橋秀明, 松永光太郎, 松本伸行, 奥瀬千晃, 四柳宏, 鈴木通博. C 型慢性肝炎の SVR 後における HCV-RNA 一過性陽性例の検討. 肝臓 54 Suppl.1 A209

3) 山田典栄, 奥瀬千晃, 四柳宏 B 型急性肝炎の変遷 慢性化の定義をめぐって 肝臓 54 Suppl.1 A212

4) 平石哲也, 池田裕喜, 山田典栄, 北川紗里香, 路川陽介, 公文大輔, 黄世揚, 福田安伸, 馬場哲, 小林稔, 松永光太郎, 松本伸行, 奥瀬千晃, 伊東文生, 安田清美, 四柳宏, 鈴木通博 前治療不応かつ IL28B minor allele の C 型慢性肝炎に対する 3 剤治療の現状 肝臓 54 Suppl.1 A341

5) 山田典栄, 四柳宏, 池田裕喜, 小林稔, 奥瀬千晃, 森屋恭爾, 安田清美, 鈴木通博, 伊東文生, 加藤孝宣, 脇田隆字, 小池和彦 国内感染と考えられる B 型急性肝炎 genotype H の一例 肝臓 54 Suppl.2 A552

6) 四柳宏, 森屋恭爾, 小池和彦 リウマチ専門医における "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" の遵守状況 肝臓 54 Suppl.2 A615

7) 田村知大, 長瀬良彦, 北川紗里香, 路川陽介, 平石哲也, 公文大輔, 黄世揚, 福田安伸, 馬場哲, 松永光太郎, 松本伸行, 奥瀬千晃, 四柳宏, 鈴木通博 胃癌の術後、TS-1 投与中に慢性化した Genotype C の急性 B 型肝炎の一例 肝臓 54 Suppl.2 A619

8) 山田典栄, 加藤孝宣, 四柳宏 急性 B 型肝炎 B 型急性肝炎における HBV S 領域変異株の検討 肝臓 54 Suppl.3 A718

9) 伊藤清顕, 四柳宏, 溝上雅史 急性 B 型肝炎 B 型急性肝炎の慢性化に関する検討 全国調査の結果から 肝臓 54 Suppl.3 A720

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緊急対策研究事業（肝炎分野）

分担研究報告書

B 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン 2a の長期治療成績

研究分担者 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

研究要旨; B 型慢性肝炎症例に対するペグインターフェロン 2a 48 週間治療は 2011 年より保険適応になっている。しかしペグインターフェロン 2a 治療の短期的成績は報告されているが、長期的成績は明らかになっていない。今回当院にてペグインターフェロン 2a 治療を行った症例の長期成績を検討した。対象は虎の門病院にて 2007 年 9 月から 2008 年 11 月にかけてペグインターフェロン 2a 治療をおこなった B 型慢性肝炎症例 22 例。HBe 抗原陽性例 17 例、陰性例 5 例。男性 16 例、女性 6 例、HBV genotype A/B/C:2/2/18。治療法は HBe 抗原陽性例では、ペグインターフェロン 2a180 μ g 週 1 回 48 週間投与 4 例、90 μ g 48 週間投与 4 例、180 μ g24 週間投与 5 例、90 μ g 24 週間投与 4 例。HBe 抗原陰性例では、ペグインターフェロン 2a180 μ g 週 1 回 48 週間投与 2 例、90 μ g 48 週間投与 3 例。HBe 抗原陽性例の 3 年目、4 年目の著効例は 3 例(3/14;21%)であった。著効例の genotype は A 1 例、C 2 例であり、いずれも 48 週間投与(90 μ g 2 例、180 μ g 1 例)であった。HBe 抗原陰性例では、2 年目、3 年目、4 年目の著効例は 1 例(1/5;20%)であり、genotype は C で 90 μ g 投与であった。HBs 抗原量の推移は、HBe 抗原陽性例では、投与中 0.5 ~ 1.0 Log/mL の低下を認めたが投与終了後 48 週では、ほぼ投与前の値に戻った。HBe 抗原陰性例では、5 例中 4 例で 48 週間後 HBs 抗原量の低下がみられた。HBe 抗原陰性の 1 例(37 歳、男性、genotype C)で投与後 3.5 年後に HBs 抗原の陰性化を認めた。さらにその後の治療経過では、開始時 HBe 抗原陽性例 17 例中 HBe 抗原陰性化の得られなかった 12 例は、再度インターフェロン(従来型)治療を行った症例が 6 例、エンテカビル治療を行った症例が 5 例であり、インターフェロン治療を行った 6 例中 3 例とエンテカビル治療の 5 例中 4 例で HBe 抗原の陰性化が認められた。一方 HBe 抗原陰性例 5 例では、1 例が HBs 抗原の陰性化を認め、残り 4 例中 2 例でインターフェロン療法、2 例でエンテカビル治療を行った。2 回目のインターフェロン治療をおこなった 1 例でその後 HBs 抗原の陰性化が得られた。ペグインターフェロン投与後も肝機能の推移を見ながら、追加治療を行うことによって効果が得られる可能性が高いと考えられる。

A. 研究目的

B 型慢性肝炎の治療はインターフェロンと核酸アナログ製剤が主体である。インターフェロン治療は従来 IFN または の連日投与 + 週 2 ~ 3 回間歇投与合計 24 週間投与が主体であったが、2011 年よりペグインターフェロン 2a の 48 週間投与が保険適応になり、現在のインターフェロン療法の主体となっている。しかしペグインターフェロン 2a 治療の短期的成績は報告されているが、長期的成績は明らかになっていない。今回当院にてペグインターフェロン 2a 治療を行った症例

の長期成績を検討した。

B. 研究方法

対象は虎の門病院にて 2007 年 9 月から 2008 年 11 月にかけてペグインターフェロン 2a 治療をおこなった B 型慢性肝炎症例 22 例。HBe 抗原陽性例 17 例、陰性例 5 例。男性 16 例、女性 6 例、HBV genotype A/B/C:2/2/18。治療法は HBe 抗原陽性例では、ペグインターフェロン 2a180 μ g 週 1 回 48 週間投与 4 例、90 μ g 48 週間投与 4 例、180 μ g24 週間投与 5 例、90 μ g

24 週間投与 4 例。HBe 抗原陰性例では、ペグインターフェロン 2a180 μ g 週 1 回 48 週間投与 2 例、90 μ g 48 週間投与 3 例。

効果判定(著効)は HBe 抗原陽性例では、ALT 30 U/L 未満、HBe 抗原 seroconversion、HBV DNA 5.0 Log copies/mL 未満が 6 か月以上持続、HBe 抗原陰性例では、ALT 30 U/L 未満、HBV DNA 4.3 Log copies/mL 未満が 6 か月以上持続とし終了後 6 か月後、1 年後、2 年後、3 年後、4 年後に判定した。他治療に移行した場合は、移行時点で非著効と判定した。

(倫理面への配慮)

臨床試験の目的・方法、副作用、患者に関する個人情報、守秘義務、患者の権利保護等について説明し同意を文章または口頭にて取得し研究を行った。

C. 研究結果

(1) 終了 4 年後までの治療成績

HBe 抗原陽性例の 3 年目、4 年目の著効例は 3 例(3/14;21%)であった。著効例の genotype は A 1 例、C 2 例であり、いずれも 48 週間投与(90 μ g 2 例、180 μ g 1 例)であった。この 3 例の年齢、性別は 26 歳男性、30 歳女性、34 歳男性であった。HBe 抗原陰性例では、2 年目、3 年目、4 年目の著効例は 1 例(1/5;20%)であり、genotype は C で 90 μ g 投与であった。

(2) HBs 抗原量の推移

HBe 抗原陽性例(平均値)では、開始時 3.62 Log/mL、治療終了時 3.12 Log/mL、48 週後 3.52 Log/mL であった。HBe 抗原陰性例では、開始時 3.10 Log/mL、治療終了時 2.68 Log/mL、48 週後 2.67 Log/mL であった。HBe 抗原陽性例では、投与中 0.5 ~ 1.0 Log/mL の低下を認めたが投与終了後 48 週では、ほぼ投与前の値に戻った。HBe 抗原陰性例では、5 例中 4 例で 48 週間後 HBs 抗原量の低下がみられた。HBe 抗原陰性の 1 例(37 歳、男性、genotype C)で投与後 3.5 年後に HBs 抗原の陰性を認めた。

(3) ペグインターフェロン投与終了後の経過(他治療への移行例も含む)

開始時 HBe 抗原陽性例 17 例中投与中または投与終了後に HBe 抗原が陰性化した症例は 5 例であった。このうち 3 例が著効であり、2 例は転院等の経過観察中断であった。残り 12 例は、再度インターフェロン(従来型)治療を行った症例が 6 例、エンテカビル治療を行った症例が 5 例、経過観察中断 1 例であった。インターフェロン治療を行った 6 例中 3 例とエンテカビル治療の 5 例中 4 例で HBe 抗原の陰性が認められた。一方 HBe 抗原陰性例 5 例では、1 例が HBs 抗原の陰性を認め、残り 4 例中 2 例でインターフェロン療法、2 例でエンテカビル治療を行った。2 回目のインターフェロン治療をおこなった 1 例でその後 HBs 抗原の陰性が得られた。

D. 考察

B 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン 2a 24 週間または 48 週間投与の長期成績を検討した。HBe 抗原陽性例の長期成績では、48 週間投与例の 3 例から 4 年後の著効例が認められた。この 3 例はいずれも 35 歳未満であった。一方 HBe 抗原陰性例からは、1 例 HBs 抗原陰性を認め著効となった。

HBs 抗原量に関しては HBe 抗原陽性例では、ペグインターフェロン 2a 製剤投与中は、低下を認めるものの投与終了後開始前とほぼ同じ値にもどる症例が多かった。

一方、その後の治療を含めた経過では、HBe 抗原陽性例でインターフェロンまたはエンテカビル投与にて HBe 抗原の陰性が多くの症例で認められていた。このことは、ペグインターフェロン投与後も肝機能の推移を見ながら、追加治療を行うことによって効果が得られる可能性が高いと考えられる。また HBe 抗原陰性例でもその後のインターフェロンにて HBs 抗原の陰性を 1 例で認めたことから、同様の傾向があるものと考えられる。

E. 結論

B型慢性肝炎に対するペグインターフェロン 2a 24 週間または 48 週間投与の長期成績を検討した。HBe 抗原陽性例の 3 年目、4 年目の著効例は 3 例(3/14;21%)、HBe 抗原陰性例では、2 年目、3 年目、4 年目の著効例は 1 例(1/5;20%)であった。HBe 抗原陰性の 1 例で投与後 3.5 年後に HBs 抗原の陰性化を認めた。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

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;86:131-8.
2. Suzuki F, Hosaka T, Suzuki Y, Akuta N, Sezaki H, Hara T, Kawamura Y, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Watahiki S, Mineta R, Kumada H. 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.* 2013 in press.
3. Kobayashi M, Hosaka T, Suzuki F, Akuta N, Sezaki H, Suzuki Y, Kawamura Y, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Miyakawa Y, Kumada H. Seroclearance rate of hepatitis B surface antigen in 2,112 patients with chronic hepatitis in Japan during long-term follow-up. *J Gastroenterol.* 2013 in press.
4. 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 in press.

5. 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;58:98-107.
6. 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;48:930-41.

2.学会発表

榎木慶一、鈴木文孝、福島泰斗、田中崇、原 祐、川村祐介、瀬崎ひとみ、保坂哲也、芥田憲夫、小林正宏、斉藤聡、鈴木義之、荒瀬康司、池田健次、小林万利子、茶山一彰、熊田博光。B 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン 2a の長期治療成績、第 40 回日本肝臓学会西武会、岐阜、2013.12.6.

H. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容については特になし。

・研究成果の刊行に関する一覧表

書 籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
芥田憲夫 熊田博光	肝疾患治療薬 - B型・C型肝炎にお ける抗ウイルス療法 ・抗炎症療法		治療薬ハンドブ ック2013薬剤選 択と処方のポイ ント	じほう	東京	2013	538-543
鈴木文孝 熊田博光	B型慢性肝炎		消化器疾患最新 の治療2013-2014	南江堂	東京	2013	308-311
岡上 武、 島 俊英、 水野雅之	DAA時代のPNALT 治療方針は？	坂本直哉、 上野義之	肝胆膵。特集C型 肝炎治療2014:経 口抗ウイルス剤 時代の到来	アークメディア	東京	2013	1016- 1020
岡上 武	B型肝炎の治療学	小池和彦	細胞。特集肝臓治 療学	ニュー サイエンス社	東京	2013	220-223
狩野吉康、 小関 至、 豊田成司			C型肝炎に対す る三剤併用療法 (テラプレビル/ ペグインターフ ェロン/リバビリ ン)のすすめかた と留意点	文光堂		2013	313-316
四柳 宏	HBV 感染の臨床経過	持田智	de novo B型肝 炎	医薬ジャーナル社	大阪市	2013	44-54
四柳 宏	B 型肝炎の感染経路 と対策	田中榮司	B 型肝炎の診療 を極める	文光堂	東京都	2013	22-26
坂本穰、 榎本信幸	慢性肝炎・肝硬変(C 型)	一瀬雅夫、 岡政志、 持田智	治療過程で一 目でわかる消化 器薬物療法 STEP 1・2・3	メジカル ビュー社	東京	2013	174-178
辰巳明久、 坂本穰、 榎本信幸	メタボ肝癌とファイ ブロスキャン	小侯政男	メタボ肝癌	アークメディア	東京	2013	163-168
坂本穰、 榎本信幸	C型肝炎	浅香正博、 菅野健太郎、 千葉勉	カラー版消化器 病学 基礎と臨 床	西村書店	東京	2013	1177- 1188
吉岡健太郎	α 1-アンチトリプシ ン欠乏症	矢崎義雄	内科学(第10版)	朝倉書店	東京	2013	69-70
吉岡健太郎	肝腫大	矢崎義雄	内科学(第10版)	朝倉書店	東京	2013	1162- 1163
吉岡健太郎	Wilson 病	小侯政男、 千葉勉	専門医のための 消化器病学第2 版	医学書院	東京	2013	399-401

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
<u>吉岡健太郎</u>	ヘモクロマトーシス	小俣政男、 千葉勉	専門医のための 消化器病学第2 版	医学書院	東京	2013	401-403
<u>清家正隆</u>	薬物療法：インスリン センシタイザー	竹原徹郎・ 持田 智	HEPATOLOGY PRACTICE 2	文光堂	東京	2013	185-190
<u>清家正隆</u>	C型肝炎変症に対す るPSE併用IFNの有 用性	犬山シンポ ジウム記録 刊行会 編	第29回犬山シン ポジウム ウイ ルス肝炎・肝癌の 病態と治療	メディカルト リビューン	東京	2013	53-62

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Suzuki Y, Ikeda K, Suzuki F, Toyota J, Karino Y, Chayama K, Kawakami Y, Ishikawa H, Watanabe H, Wenhua Hu, Timothy Eley, McPhee F, Eric Hughes, <u>Kumada H</u>	Dual oral therapy with daclatasvir and asunaprevir for patients with HCV genotype 1b infection and limited treatment options	J Hepatol.	58	655-662	2013
Toyota J, Ozeki I, Karino Y, Asahina Y, Izumi N, Takahashi S, Kawakami Y, Chayama K, Kamiya N, Aoki K, Yamada I, Suzuki Y, Suzuki F, <u>Kumada H</u>	Virological response and safety of 24-week telaprevir alone in Japanese patients infected with hepatitis C virus subtype 1b	J Viral Hepat.	20	167-173	2013
Tadokoro K, Kobayashi M, Suzuki F, Tanaka C, Yamaguchi T, Nagano M, Egashira T, <u>Kumada H</u>	Comparative quantitative analysis of hepatitis C mutations at amino acids 70 and 91 in the core region by the Q-Invader assay	J Virol Methods.	189	221-227	2013
Arase Y, Kobayashi M, Suzuki F, Tanaka C, Yamaguchi T, Nagano M, Egashira T, <u>Kumada H</u>	Effect of type 2 diabetes on risk for malignancies included hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C	Hepatology.	3	964-973	2013
Karino Y, Toyota J, Ikeda K, Suzuki F, Chayama K, Kawakami Y, Ishikawa H, Watanabe H, Dennis Hernandez, Fei Yu, Fiona McPhee, <u>Kumada H</u>	Characterization of virologic escape in hepatitis C virus genotype 1b patients treated with the direct-acting antivirals daclatasvir and asunaprevir	J Hepatol.	58	646-654	2013
Izumi N, Asahina Y, Kurosaki M, Yamada G, Kawai T, Kajiwara E, Okamura Y, Takeuchi T, Yokosuka O, Kariyama K, Toyoda J, Inao M, Tanaka E, Moriwaki H, Adachi H, Takeuchi T, Yokosuka O, Kariyama K, Toyoda J, Inao M, Tanaka E, Moriwaki H, Adachi H, Katsusima S, Kudo M, Takaguchi K, Hiasa Y, Chayama K, Yatsunami H, Oketani M, <u>Kumada H</u>	Inhibition of hepatocellular carcinoma by PegIFN α -2a in patients with chronic hepatitis C: a nationwide multicenter cooperative study	J Gastroenterol.	48	382-390	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hirakawa M, Ikeda K, Kobayashi M, Kawamura Y, Hosaka T, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, <u>Kumada H</u>	Randomized controlled trial of a new procedure of radiofrequency ablation using an expandable needle hepatocellular carcinoma	Hepatol Res.	43	846-852	2013
Osaki Y, Ikeda K, Izumi N, Yamashita S, <u>Kumada H</u> , Hatta S, Okita K	Clinical effectiveness of bipolar radiofrequency ablation for small liver cancer	J Gastroenterol.	48	874-883	2013
Suzuki F, Suzuki Y, Sezaki H, Akuta N, Seko Y, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saito S, Arase Y, Ikeda K, Mineta R, Watahiki S, Kobayashi M, Nakayasu Y, Tsuda H, Aoki K, Yamada I, <u>Kumada H</u>	Exploratory Study on telaprevir given every 8h at 500mg or 750mg with peginterferon-alpha-2b and rivavirin in hepatitis C patients	Hepatol Res.	43	691-701	2013
Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, Akuta N, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, <u>Kumada H</u>	Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection	Hepatology.	58	98-107	2013
Ikeda K, Izumi N, Tanaka E, Yotsuyanagi H, Takahashi Y, Fukushima J, Kondo F, Fukusato T, Koike K, Hayashi N, <u>Kumada H</u>	Fibrosis score consisting of four serum markers successfully predicts pathological fibrotic stages of chronic hepatitis B	Hepatol Res.	43	596-604	2013
Akuta N, Suzuki F, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Hara T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, <u>Kumada H</u>	Emergence of Telaprevir-Resistant Variznts Detected by Ultra-Deep Sequencing After Triple Therapy in Patients Infected With HCV Genotype 1	J Med Virol.	85	1028-1036	2013
Nakano R, Maekawa T, Abe H, Hayashi Y, Ochi H, Tsunoda T, <u>Kumada H</u> , Kamatani N, Nakamura Y, Chayama K	Single-nucleotide polymorphisms in GALNT8 are associated with the response to interferon therapy for chronic hepatitis C	J Gen Virol.	94	81-89	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Takaguchi K, Moriwaki H, Doyama H, Iida M, Yagura M, Shimada N, Kang M, Yamada H, Kumada H	Effects of branched-chain amino acid granules on serum albumin level and prognosis are dependent on treatment adherence in patients with liver cirrhosis	Hepatol Res.	43	459-466	2013
Mimura Y, Richard L Theriault, Naito Y, Suyama K, Shimomura A, Iwatani T, Miura D, Kawabata H, <u>Kumada H</u> , Takano T	The Safety of Chemotherapy Breast Cancer Patients with Hepatitis C Virus Infection	J Cancer.	4	519-523	2013
Torii H, Sueki H, <u>Kumada H</u> , Sakurai Y, Aoki K, Yamada I, Ootsuki M	Dermatological side-effects of telaprevir-based triple therapy for chronic hepatitis C in phase trials in Japan	J Dermatol.	40	1-9	2013
Kawamura Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Fukushima T, Hara T, Seko Y, Hosaka T, Kobayashi M, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Fukuzawa K, Hamada Y, Takahashi J, Kobayashi M, <u>Kumada H</u>	Three-dimensional magnetic resonance imaging for stringent diagnosis of advanced fibrosis associated with nonalcoholic steatohepatitis	Hepatol Int.	7	850-858	2013
Seko Y, Ikeda K, Kawamura Y, Fukushima T, Hara T, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Suzuki F, Kobayashi M, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, <u>Kumada H</u>	Antitumor efficacy of transcatheter arterial chemoembolization with warmed miriplatin in hepatocellular carcinoma	Hepatol Res.	43	942-949	2013
Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, Akuta N, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, <u>Kumada H</u>	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.	48	930-941	2013
Akuta N, Suzuki F, Fukushima T, Kawamura Y, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Hara T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, <u>Kumada H</u>	Prediction of Treatment Efficacy and Telaprevir-Resistant Variants after Triple Therapy in Patients Infected with HCV Genotype 1	J Clin Microbiol.	51	2862-2868	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Suzuki F, Hosaka T, Suzuki Y, Akuta N, Sezaki H, Hara T, Kawamura Y, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Watahiki S, Mineta R, <u>Kumada H</u>	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.		Epub ahead of print	2013
Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Kobayashi M, Hara T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, <u>Kumada H</u>	Utility of Telaprevir-Resistant Variant Detection for Prediction of Treatment Efficacy in HCV Genotype 1.	J Clin Microbiol.		Epub ahead of print	2013
Kawakami Y, Suzuki F, Karino Y, Toyota J, <u>Kumada H</u> , Chayama K	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.		Epub ahead of print	2013
Arase Y, Kobayashi M, Kawamura Y, Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Kobayashi M, Sezaki H, Saito S, Hosaka T, Ikeda K, <u>Kumada H</u> , Kobayashi T	Impact of virus clearance for the development of hemorrhagic stroke in chronic hepatitis C.	J Med Virol.	86	169-175	2014
Akuta N, Suzuki F, Kobayashi M, Hara T, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, <u>Kumada H</u>	Correlation between hepatitis B virus surface antigen level and alpha-fetoprotein in patients free of hepatocellular carcinoma or severe hepatitis	J Med Virol.		Epub ahead of print	2013
Hosaka T, Suzuki F, <u>Kumada H</u>	Does long-term entecavir treatment really reduce hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection?	Hepatology.		Epub ahead of print	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kawakami Y, Ikeda K, Fukushima T, Hara T, Kobayashi M, Saitoh S, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, <u>Kumada H</u>	Potential of no-touch pincer ablation procedure for small hepatocellular carcinoma that uses a multipolar radiofrequency ablation system: an experimental animal study.	Hepatol Res.		Epub ahead of print	2013
Kawamura Y, Ikeda K, Fukushima T, Seko Y, Hara T, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Saitoh S, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, <u>Kumada H</u>	What Is the Most Effective Drug Delivery System for Cisplatin during the Treatment of Hepatic Tumors with Single-Session Transcatheter Chemotherapy? A Pilot Study.	Gut Liver.	5	576-584	2013
Ikeda K, Izumi N, Tanaka E, Yotsuyanagi H, Takahashi Y, Fukushima J, Kondo F, Fukusato T, Koike K, Hayashi N, Tsubouchi H, <u>Kumada H</u>	Discrimination of fibrotic staging of chronic hepatitis C using multiple fibrotic markers.	Hepatol Res.		Epub ahead of print	2013
Hara T, Akuta N, Suzuki F, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka, Kobayashi M, Saitoh, <u>Kumada H</u>	A pilot study of triple therapy with telaprevir, peginterferon and ribavirin for elderly patients with genotype 1 chronic Hepatitis C.	J Med Virol.	85	1746-1753	2013
Sasaki K, Matsuda M, Kawamura Y, Inoue M, Hashimoto M, Ikeda K, <u>Kumada H</u> , Watanabe G	Factors associated with cancer-related death after curative hepatectomy for solitary small hepatocellular carcinoma without macroscopic vascular invasion	J Hepatobiliary Pancreat Sci.		Epub ahead of print	2013
Kobayashi M, Hosaka T, Suzuki F, Akuta N, Sezaki H, Suzuki Y, Kawamura Y, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Miyakawa Y, <u>Kumada H</u>	Seroclearance rate of hepatitis B surface antigen in 2,112 patients with chronic hepatitis in Japan during long-term follow-up	J Gastroenterol.		Epub ahead of print	2013
Abe T, Hashiguchi A, <u>Kumada H</u> , Yamazaki K, Ebinuma H, Saito H, Izumi N, Masaki N, Sakamoto M	Quantification of collagen and elastic fibers using whole-slide images of liver biopsy specimens	Pathol Int.	63	305-310	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Imai N, Ikeda K, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Saitoh S, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, <u>Kumada H</u>	Transcatheter arterial chemotherapy with miriplatin for hepatocellular carcinoma patients with chronic renal failure: report of three cases.	Gut Liver.	7	246-251	2013
Ogura S, Saitoh S, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, <u>Kumada H</u>	Magnetic resonance laparoscopy: A new non-invasive technique for the assessment of chronic viral disease.	Hepatol Res.	43	836-845	2013
Urabe Y, Ochi H, <u>Kumada H</u> , Kato N, Kumar V, Takahashi A, Muroyama R, Hosono N, Otsuka M, Tateishi R, Lo PH, Tanikawa C, Omata M, Koike K, Miki D, Abe H, Kamatani N, Toyoya J, Kubo M, Chayama K., Nakamura Y, Matsuda K	A genomu-wide association study of HCV-induced liver cirrhosis in the Japanese population identifies novel susceptibility loci at the MHC region	J Hepatol.	58	875-882	2013
Akuta N, Suzuki F, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, <u>Kumada H</u>	Efficacy and anticarcinogenic activity of ribavirin combination therapy for hepatitis C virus-related compensated cirrhosis	Intervirolology.	56	37-45	2013
Seko Y, Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, Sezaki H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K. <u>Kumada H</u>	Amino acid substitutions in the hepatitis C Virus core region and lipid metabolism are associated with hepatocarcinogenesis in nonresponders to interferon plus ribavirin combination therapy.	Intervirolology.	56	13-21	2013
Ikeda K, Izumi N, Tanaka E, Yotsuyanagi H, Takahashi Y, Fukushima J, Kondo F, Fukusato T, Koike K, Hayashi N, Tsubouchi H, <u>Kumada H</u>	Discrimination of fibrotic Staging of chronic hepatitis C using multiple fibrosis markers.	Hepatol Res.	Epub ahead of print		2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sezaki H, Suzuki F, Hosaka T, Akuta N, Fukushima T, Hara T, Kawamura Y, Kobayashi M, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, <u>Kumada H</u>	Effectiveness and safety of reduced-dose telaprevir-based triple therapy in chronic hepatitis C patients	Hepatology Res.		Epub ahead of print	2014
Nishimura T, Yamaguchi K, Fujii H, Okada Y, Yokomizo C, Niimi T, Sumida Y, Yasui K, Mitsuyoshi H, Minami M, Umemura A, SWhima T, <u>Okanoue T</u> , Itoh Y	Prediction of favorable clinical course in hepatitis C virus carriers with persistently normal serum alanine aminotransferase levels: A long-term follow-up study	Hepatology Res	43	557-562	2013
Mitsuyoshi H, Yasui K, Yamaguchi K, Minami M, <u>Okanoue T</u> , Itoh Y	Pathogenic role of iron deposition in reticuloendothelial cells during the development of chronic hepatitis C	Int J Hepatology	6864 20		2013
<u>J.Toyota</u> , I.Ozeki, Y.Karino, Y.Asahina, N.Izumi, S.Takahashi, Y.Kawakami, K.Chayama, N.Kamiya, K.Aoki, I.Yamada, Y.Suzuki, F.Suzuki and H.Kumada	Virological response and safety of 24-week telaprevir alone in Japanese patients infected with hepatitis C virus subtype 1b	J.Viral Hep.	20	167-173	2013
Y.Karino, <u>J.Toyota</u> , K.Ikeda, F.Suzuki, K.Chayama, Y.Kawakami, H.Isikawa, H.Watanabe, D Hernandez, F.Yu, F.McPhee and H.Kumada	Characterization of virological escape in hepatitis C virus genotype 1b patients treated with the direct-acting antivirals daclatasvir and asunaprevir	J.Hepatology.	58	646-654	2013
小関 至、髭 修平、狩野吉康、木村睦海、荒川智宏、中島知明、桑田靖昭、大村卓味、佐藤隆啓、 <u>豊田成司</u>	B型慢性肝疾患における核酸アナログ多剤耐性例の検討	日本消化器病学会雑誌	1	44-55	2013
Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Miyazaki M, Iio S, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Inui Y, Hijioka T, Inada M, Tamura S, Yoshihara H, Inoue A, Imai Y, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kanto T, Kasahara A, Hayashi N, <u>Takehara T.</u>	Using early viral kinetics to predict antiviral outcome in response-guided pegylated interferon plus ribavirin therapy among patients with hepatitis C virus genotype 1. J Gastroenterol. in press	J Gastroenterol.		Doi 10.1007/s00535-013-0824-z	2014

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Harada N, Hiramatsu N, Oze T, Morishita N, Yamada R, Hikita H, Miyazaki M, Yakusijin T, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kanto T, Kasahara A, Oshita M, Mita E, Hagiwara H, Inui Y, Katayama K, Tamura S, Yoshihara H, Imai Y, Inoue A, Hayashi N, <u>Takehara T.</u>	Risk factors for hepatocellular carcinoma in hepatitis C patients with normal alanine aminotransferase treated with pegylated interferon and ribavirin.	J Viral Hepat.		Doi:10.1111/1/jvh12151	2014
Ikeda K, Izumi N, Tanaka E, <u>Yotsuyanagi H</u> , Takahashi Y, Fukushima J, Kondo F, Fukusato T, Koike K, Hayashi N, Tsubouchi H, Kumada H.	Discrimination of fibrotic staging of chronic hepatitis C using multiple fibrotic markers.	Hepatol Res		doi: 10.1111/hepr.12221.	2014
Ito K, <u>Yotsuyanagi H</u> , Yatsuhashi H, Karino Y, Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, Kurosaki M, Umemura T, Ichida T, Toyoda H, Yoneda M, Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Maeshiro T, Tanuma J, Tanaka Y, Sugiyama M, Murata K, Masaki N, Mizokami M; Japanese AHB Study Group.	Risk factors for long-term persistence of serum hepatitis B surface antigen following acute hepatitis B virus infection in Japanese adults.	Hepatology	59	89 - 97	2014
<u>Yotsuyanagi H</u> , Ito K, Yamada N, Takahashi H, Okuse C, Yasuda K, Suzuki M, Moriya K, Mizokami M, Miyakawa Y, Koike K.	High levels of hepatitis B virus after the onset of disease lead to chronic infection in patients with acute hepatitis B.	Clin Infect Dis.	57	935-42	2013
Okazaki T, Yamazaki K, Iwasaki T, Okano T, Kurosaki Y, Nakamura K, Fujioka T, Yotsuyanagi H.	α 2-HS glycoprotein is an essential component of cryoglobulin associated with chronic hepatitis C.	Clin Chem Lab Med.	51	e17-8	2013
Ikeda K, Izumi N, Tanaka E, <u>Yotsuyanagi H</u> , Takahashi Y, Fukushima J, Kondo F, Fukusato T, Koike K, Hayashi N, Kumada H.	Fibrosis score consisting of four serum markers successfully predicts pathological fibrotic stages of chronic hepatitis B.	Hepatol Res.	42	1236-40	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Okuse C, <u>Yotsuyanagi H</u> , Yamada N, Ikeda H, Kobayashi M, Fukuda Y, Takahashi H, Matsunaga K, Matsumoto N, Okamoto M, Ishii T, Sato A, Koike K, Suzuki M, Itoh F.	Changes in levels of hepatitis B virus markers in patients positive for low-titer hepatitis B surface antigen.	Hepatology Res.	42	1236-40	2012
Tamaki N, <u>Kurosaki M</u> , Tanaka K, Suzuki Y, Hoshioka Y, Kato T, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Tsuchiya K, Nakanishi H, Itakura J, Asahina Y, Izumi N	Noninvasive estimation of fibrosis progression overtime using the FIB-4 index in chronic hepatitis C	J Viral Hepat	20	72-76	2013
Nozawa Y, Umemura T, Katsuyama Y, Shibata S, Kimura T, Morita S, Joshita S, Komatsu M, <u>Matsumoto A</u> , Yoshizawa K, Ota M, Tanaka E.	Genetic polymorphism in IFNL4 and response to pegylated interferon- α and ribavirin in Japanese chronic hepatitis C patients.	Tissue Antigens.	83	45-48	2014
Nozawa Y, Umemura T, Joshita S, Katsuyama Y, Shibata S, Kimura T, Morita S, Komatsu M, <u>Matsumoto A</u> , Tanaka E, Ota M.	KIR, HLA, and IL28B Variant Predict Response to Antiviral Therapy in Genotype 1 Chronic Hepatitis C Patients in Japan.	PLoS One.	8	e83381	2013
Suzuki Y, Ikeda K, <u>Suzuki F</u> , Toyota J, Karino Y, Chayama K, Kawakami Y, Ishikawa H, Watanabe H, Wenhua Hu, Timothy Eley, McPhee F, Eric Hughes, Kumada H	Dual oral therapy with daclatasvir and asunaprevir for patients with HCV genotype 1b infection and limited treatment options	J Hepatology.	58	655-662	2013
Toyota J, Ozeki I, Karino Y, Asahina Y, Izumi N, Takahashi S, Kawakami Y, Chayama K, Kamiya N, Aoki K, Yamada I, Suzuki Y, <u>Suzuki F</u> , Kumada H	Virological response and safety of 24-week telaprevir alone in Japanese patients infected with hepatitis C virus subtype 1b	J Viral Hepat.	20	167-173	2013
Tadokoro K, Kobayashi M, <u>Suzuki F</u> , Tanaka C, Yamaguchi T, Nagano M, Egashira T, Kumada H	Comparative quantitative analysis of hepatitis C mutations at amino acids 70 and 91 in the core region by the Q-Invader assay	J Virol Methods.	189	221-227	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Arase Y, Kobayashi M, <u>Suzuki F</u> , Tanaka C, Yamaguchi T, Nagano M, Egashira T, Kumada H	Effect of type 2 diabetes on risk for malignancies included hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C	Hepatology.	3	964-973	2013
Karino Y, Toyota J, Ikeda K, <u>Suzuki F</u> , Chayama K, Kawakami Y, Ishikawa H, Watanabe H, Dennis Hernandez, Fei Yu, Fiona McPhee, Kumada H	Characterization of virologic escape in hepatitis C virus genotype 1b patients treated with the direct-acting antivirals daclatasvir and asunaprevir	J Hepatol.	58	646-654	2013
Hirakawa M, Ikeda K, Kobayashi M, Kawamura Y, Hosaka T, Sezaki H, Akuta N, <u>Suzuki F</u> , Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Kumada H	Randomized controlled trial of a new procedure of radiofrequency ablation using an expandable needle hepatocellular carcinoma	Hepatol Res.	43	846-852	2013
<u>Suzuki F</u> , Suzuki Y, Sezaki H, Akuta N, Seko Y, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saito S, Arase Y, Ikeda K, Mineta R, Watahiki S, Kobayashi M, Nakayasu Y, Tsuda H, Aoki K, Yamada I, Kumada H	Exploratory Study on telaprevir given every 8h at 500mg or 750mg with peginterferon-alpha-2b and rivavirin in hepatitis C patients	Hepatol Res.	43	691-701	2013
Hosaka T, <u>Suzuki F</u> , 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.	58	98-107	2013
Akuta N, <u>Suzuki F</u> , Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Hara T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H	Emergence of Telaprevir-Resistant Variants Detected by Ultra-Deep Sequencing After Triple Therapy in Patients Infected With HCV Genotype 1	J Med Virol.	85	1028-1036	2013
Kawamura Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Fukushima T, Hara T, Seko Y, Hosaka T, Kobayashi M, Sezaki H, Akuta N, <u>Suzuki F</u> , Suzuki Y, Fukuzawa K, Hamada Y, Takahashi J, Kobayashi M, Kumada H	Three-dimensional magnetic resonance imaging for stringent diagnosis of advanced fibrosis associated with nonalcoholic steatohepatitis	Hepatol Int.	7	850-858	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Seko Y, Ikeda K, Kawamura Y, Fukushima T, Hara T, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, <u>Suzuki F</u> , Kobayashi M, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Kumada H	Antitumor efficacy of transcatheter arterial chemoembolization with warmed miriplatin in hepatocellular carcinoma	Hepatol Res.	43	942-949	2013
Hosaka T, <u>Suzuki F</u> , 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.	48	930-941	2013
Akuta N, <u>Suzuki F</u> , Fukushima T, Kawamura Y, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Hara T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H	Prediction of Treatment Efficacy and Telaprevir-Resistant Variants after Triple Therapy in Patients Infected with HCV Genotype 1	J Clin Microbiol.	51	2862-2868	2013
<u>Suzuki F</u> , Hosaka T, Suzuki Y, Akuta N, Sezaki H, Hara T, Kawamura Y, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Watahiki S, Mineta R, Kumada H	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.		Epub ahead of print	2013
Akuta N, <u>Suzuki F</u> , Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Kobayashi M, Hara T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H	Utility of Telaprevir-Resistant Variant Detection for Prediction of Treatment Efficacy in HCV Genotype 1.	J Clin Microbiol.		Epub ahead of print	2013
Kawakami Y, <u>Suzuki F</u> , Karino Y, Toyota J, Kumada H, Chayama K	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.		Epub ahead of print	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Arase Y, Kobayashi M, Kawamura Y, <u>Suzuki F</u> , Suzuki Y, Akuta N, Kobayashi M, Sezaki H, Saito S, Hosaka T, Ikeda K, Kumada H, Kobayashi T	Impact of virus clearance for the development of hemorrhagic stroke in chronic hepatitis C.	J Med Virol.	86	169-175	2014
Akuta N, <u>Suzuki F</u> , 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.	Epub ahead of print		2013
Hosaka T, <u>Suzuki F</u> , Kumada H	Does long-term entecavir treatment really reduce hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection?	Hepatology.	Epub ahead of print		2013
Kawakami Y, Ikeda K, Fukushima T, Hara T, Kobayashi M, Saitoh S, Sezaki H, Akuta N, <u>Suzuki F</u> , Suzuki Y, Arase Y, Kumada H	Potential of no-touch pincer ablation procedure for small hepatocellular carcinoma that uses a multipolar radiofrequency ablation system: an experimental animal study.	Hepatol Res.	Epub ahead of print		2013
Kawamura Y, Ikeda K, Fukushima T, Seko Y, Hara T, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Saitoh S, <u>Suzuki F</u> , Suzuki Y, Arase Y, Kumada H	What Is the Most Effective Drug Delivery System for Cisplatin during the Treatment of Hepatic Tumors with Single-Session Transcatheter Chemotherapy? A Pilot Study.	Gut Liver.	5	576-584	2013
Hara T, Akuta N, <u>Suzuki F</u> , Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka, Kobayashi M, Saitoh, Kumada H	A pilot study of triple therapy with telaprevir, peginterferon and ribavirin for elderly patients with genotype 1 chronic Hepatitis C.	J Med Virol.	85	1746-1753	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kobayashi M, Hosaka T, <u>Suzuki F</u> , Akuta N, Sezaki H, Suzuki Y, Kawamura Y, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Miyakawa Y, Kumada H	Seroclearance rate of hepatitis B surface antigen in 2,112 patients with chronic hepatitis in Japan during long-term follow-up	J Gastroenterol.		Epub ahead of print	2013
Imai N, Ikeda K, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Saitoh S, <u>Suzuki F</u> , Suzuki Y, Arase Y, Kumada H	Transcatheter arterial chemotherapy with miriplatin for hepatocellular carcinoma patients with chronic renal failure: report of three cases.	Gut Liver.	7	246-251	2013
Ogura S, Saitoh S, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, <u>Suzuki F</u> , Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Kumada H	Magnetic resonance laparoscopy: A new non-invasive technique for the assessment of chronic viral disease.	Hepatol Res.	43	836-845	2013
Akuta N, <u>Suzuki F</u> , Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H	Efficacy and anticarcinogenic activity of ribavirin combination therapy for hepatitis C virus-related compensated cirrhosis	Intervirology.	56	37-45	2013
Seko Y, Akuta N, <u>Suzuki F</u> , Kawamura Y, Sezaki H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H	Amino acid substitutions in the hepatitis C Virus core region and lipid metabolism are associated with hepatocarcinogenesis in nonresponders to interferon plus ribavirin combination therapy.	Intervirology.	56	13-21	2013
Sezaki H, <u>Suzuki F</u> , Hosaka T, Akuta N, Fukushima T, Hara T, Kawamura Y, Kobayashi M, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H	Effectiveness and safety of reduced-dose telaprevir-based triple therapy in chronic hepatitis C patients	Hepatol Res.		Epub ahead of print	2014
Kurosaki M, Tanaka Y, Nishida N, Sakamoto N, Enomoto N, Matsuura K, Asahina Y, Nakagawa M, Watanabe M, <u>Sakamoto M</u> , Maekawa S, Tokunaga K, Mizokami M, Izumi N.	Model incorporating the ITPA genotype identifies patients at high risk of anemia and treatment failure with pegylated-interferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C	J Med Virol	85 (3)	449-458	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Miura M, Maekawa S, Takano S, Komatsu N, Tatsumi A, Asakawa Y, Shindo K, Amemiya F, Nakayama Y, Inoue T, <u>Sakamoto M</u> , Yamashita A, Moriishi K, Enomoto N.	Deep-Sequencing Analysis of the Association between the Quasispecies Nature of the Hepatitis C Virus Core Region and Disease Progression	J. Virol.	87	12541-12551	2013
Miura M, Maekawa S, Sato M, Komatsu N, Tatsumi A, Takano S, Amemiya F, Nakayama Y, Inoue T, <u>Sakamoto M</u> , Enomoto N.	Deep sequencing analysis of variants resistant to the NS5A inhibitor daclatasvir in patients with genotype 1n hepatitis C virus infection.	Hepatol Res	in press		2014
<u>Kawakami Y</u> , Suzuki F, Karino Y, Toyota J, Kumada H, Chayama K.	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
Fujino H, Imamura M, Nagaoki Y, <u>Kawakami Y</u> , Abe H, Hayes CN, Kan H, Fukuhara T, Kobayashi T, Masaki K, Ono A, Nakahara T, Honda Y, Naeshiro N, Urabe A, Yokoyama S, Miyaki D, Murakami E, Kawaoka T, Hiraga N, Tsuge M, Hiramatsu A, Hyogo H, Aikata H, Takahashi S, Miki D, Ochi H, Ohishi W, Chayama K; Hiroshima Liver Study Group.	Predictive value of the IFNL4 polymorphism on outcome of telaprevir, peginterferon, and ribavirin therapy for older patients with genotype 1b chronic hepatitis C.	J Gastroenterol.			2014
T. Nishikawa, S. Hashimoto, N. Kawabe, M. Harata, Y. Nitta, M. Murao, T.Nakano, Y. Mizuno, H. Shimazaki, T. Kan, K. Nakaoka, Y. Takagawa, M. Ohki, N. Ichino, K. Osakabe, <u>K. Yoshioka</u> .	Factors correlating with acoustic radiation force impulse elastography in chronic hepatitis C	World J Gastroenterol.	20(5)	1289-1297	2014

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
K. Hayashi, Y. Katano, H. Masuda, Y. Ishizu, T. Kuzuya, T. Honda, M. Ishigami, A. Itoh, Y. Hirooka, I. Nakano, T. Ishikawa, F. Urano, <u>K. Yoshioka</u> , H. Toyoda, T. Kumada and H. Goto	Pegylated interferon monotherapy in patients with chronic hepatitis C with low viremia and its relationship to mutations in the NS5A region and the single nucleotide polymorphism of interleukin-28B	Hepatol Res	43(6)	580-8	2013
<u>K. Yoshioka</u>	What is the benefit of computer-assisted image analysis of liver fibrosis area?	J Gastroenterol	48(8)	996-7	2013
<u>K. Yoshioka</u>	How to adjust the inflammation-induced overestimation of liver fibrosis using transient elastography?	Hepatol Res	43(2)	182-4	2013
Maeshima K, Ishii K, Inoue M, Himeno K, <u>Seike M.</u>	Behçet's disease complicated by multiple aseptic abscesses of the liver and spleen.	World J Gastroenterol	28	3165-8	2013
Gotoh K, Inoue M, Masaki T, Chiba S, Shiraishi K, Shimasaki T, Matsuoka K, Ando H, Fujiwara K, Fukunaga N, Aoki K, Nawata T, Katsuragi I, Kakuma T, <u>Seike M.</u> Yoshimatsu H.	Obesity-related chronic kidney disease is associated with spleen-derived IL-10.	Nephrol Dial Transplant	28	1120-1130	2013
Inoue M, Gotoh K, <u>Seike M.</u> , Masaki T, Oribe J, Honda K, Kakuma T, Yoshimatsu H.	High alanine aminotransferase level as a predictor for the incidence of macrovascular disease in type 2 diabetic patients with fatty liver disease	Hepatol Int.	7	551-561	2013
渡辺久剛、 <u>上野義之</u>	B型肝炎の自然予後（無治療住民検診での長期予後）	肝胆膵	66(3)	399-407	2013