

**ウイルス性慢性肝疾患に対する核酸アナログ製剤・
インターフェロン製剤等の有効性・安全性について**

肝炎治療戦略会議報告書

平成 21 年 12 月 25 日

ウイルス性慢性肝疾患に対する核酸アナログ製剤・

インターフェロン製剤等の有効性・安全性について

平成 21 年 12 月 25 日

1. はじめに

我が国では、B型・C型ウイルス性肝炎について、早期発見・早期治療の推進を目的として、平成 20 年度からインターフェロン^{※1} (IFN) 医療費助成を柱とした肝炎総合対策を実施している。昨年度の肝炎治療戦略会議では、肝炎研究の方向性を示した『肝炎研究 7 カ年戦略』を取りまとめ、また、C型肝炎に対するペグインターフェロン^{※2} (PEG-IFN) とリバビリン^{※3} (RBV) の併用療法について、一定条件の下、投与期間を標準より延長することの意見を取りまとめた。

現在、B型慢性肝疾患に対する治療は、我が国において平成 12 年にラミブジン (LAM) が承認されて以降、平成 16 年にアデホビル (ADV) が、平成 18 年にエンテカビル (ETV) が承認されており、3 剤の核酸アナログ製剤^{※4} の有効性の知見が集積されている。

また、C型慢性肝疾患に対する治療は、IFN 治療の進歩により、難治といわれるセログループ 1^{※5}・高ウイルス量症例の根治率は改善されているものの、依然として初回治療で約 50% が根治に至ることは難しい現状がある。この初回治療で根治に至らなかった症例のうち、その条件によっては、再治療による効果が期待できるとの知見も出ているところである。さらに、根治が難しい症例に対して、IFN の少量長期投与による炎症と肝線維化^{※6} 抑制、肝発がん抑制に関する有効性の報告も散見される。

以上のような状況を背景として、本肝炎治療戦略会議において、(1) B型慢性肝疾患に対する核酸アナログ製剤治療、(2) C型慢性肝疾患に対する IFN の複数回治療、(3) C型慢性肝疾患に対する IFN 少量長期投与、の有効性、安全性について、現時点で得られた知見に基づき議論を行い、より一層、適切な肝炎治療が促進されるよう、医学的知見を取りまとめた。

2. 有効性・安全性について

(1) B型慢性肝疾患に対する核酸アナログ製剤治療

○ 有効性・安全性に関する論文等及び議論

B型慢性肝疾患に対する核酸アナログ製剤治療の有効性に関して、台湾からの報告¹⁾では、HBs抗原^{※7}陽性、HBe抗原^{※8}陽性、肝線維化高度 (Ishak score^{※9}で4点以上) の651例を対象にしたランダム化比較試験^{※10}において (LAM群: 436例、プラセボ^{※11}群: 215例、平均観察期間: 32.4ヶ月)、プライマリエンドポイントを病態進行とした結果、LAM群: 7.8%、プラセボ群: 17.7%とLAM群での病態進行率が有意に低く、2年目の時点での肝発がん率は、LAM群: 3.9%、プラセボ群: 7.9%とLAM群が有意に低いとの結果であった。

また、国内の専門施設が共同で行った、LAM使用と肝発がん抑制との関係を検討した症例対照研究²⁾ ^{※12}でも、肝発がん率は、LAM群: 0.4%/年、コントロール群: 2.5%/年と有意にLAM群で低かった。

B型肝炎の肝発がん予測因子としては、HBV DNA量^{※13}が 10^6 copies/ml未滿の症例では、肝がんによる死亡リスクが低かったとの報告³⁾もある。また、ETVも肝線維化の改善はLAMと遜色ないとの報告⁴⁾がある。

安全性に関しては、我が国でのLAMの治療で耐性出現や投与中止による肝炎増悪の報告がある。ETVに関しては、核酸アナログ製剤の初回投与では耐性が出現しにくいものの、LAM耐性例への投与では、ETV耐性が出現しやすいとの報告⁵⁾ ^{※14}が国内外からある。

以上を踏まえ議論を行ったところ、次のような見解となった。

B型慢性肝疾患に対する核酸アナログ製剤治療による、肝線維化抑制及び肝発がん抑制に関しては、その有効性が国内外における多くの論文で報告されており、我が国でも、B型慢性肝疾患に対する核酸アナログ製剤は、IFNと並び治療の2本柱となっている。ただし、母子感染等によるB型肝炎ウイルス持続感染者の多くは20~25歳までに自然経過で肝炎は沈静化し、その後も自然経過において一定の確率で沈静化するため、治療適応は慎重に判断する必要がある。

一方、安全性に関しては、核酸アナログ製剤の投与中止による肝炎の増悪を起すことがあることから、①患者が自己の判断で投与を中止しないように医師等が十分指導すること、②B型慢性肝疾患の治療に十分な知識と経験を持つ医師の下で使用すること等に十分留意する必要がある。

LAM投与中の耐性ウイルス出現による肝炎増悪には注意すべきであり、薬剤投与中のウイルス量、及び肝機能値の慎重なモニタリングが必要である。また、注意すべきその他の副作用として、ADV投与による腎障害があり、薬剤投与中のクレアチニン値の慎重なモニタリングにより、早期発見・早期対応が可能である。

LAM耐性ウイルス出現例に対するETV投与では、ETV耐性ウイルスが出現しやすい

ため、LAM 耐性ウイルス及び ETV 耐性ウイルス出現例には、原則 LAM+ADV 投与が推奨される。

なお、現在、初回治療第一選択の ETV の長期投与に関するデータは十分ではないため、今後データの更なる収集が必要である。

(2) C型慢性肝疾患に対する IFN の複数回治療

○ 有効性・安全性に関する論文等及び議論

C型慢性肝疾患に対する IFN の複数回治療の有効性は、国内からの報告⁷⁾では、初回治療が IFN 単独療法の場合、PEG-IFN/RBV 併用療法による再治療により、SVR^{※14} (sustained virological response) が初回治療再燃例で 61%、初回治療無効例で 43% と有効であり、米国からの報告⁸⁾においても、PEG-IFN/RBV48 週併用療法の再燃例に PEG-IFN/RBV72 週併用療法による再治療を行った場合、SVR が 50%と比較的良好であった。

一方、PEG-IFN α 2b/RBV 療法が無効であった症例に、PEG-IFN α 2a/RBV で 72 週、48 週の再治療を行った報告⁹⁾では、SVR はそれぞれ 14%、9%と低いという結果であった。

安全性に関しては、PEG-IFN α 2b/RBV 療法が無効であった症例に、PEG-IFN α 2a/RBV で 72 週、48 週の再治療を行った報告¹⁰⁾において、重篤な副作用の発現頻度は、初回治療と同程度であるとの結果であった。

以上を踏まえ議論を行ったところ、次のような見解となった。

C型慢性肝疾患に対する IFN の複数回治療の有効性は、すべての患者について、再治療による効果が期待できるわけではないが、初回治療による結果(無効、再燃等)、及び初回治療方法(IFN 単独、PEG-IFN/RBV 併用療法等)により、再治療の効果は異なる。

初回治療方法が IFN 単独の場合、再治療による効果は期待でき、また、初回治療が PEG-IFN/RBV 併用療法で結果が 再燃の場合 (36 週までにウイルスが消失し、その後再燃した者)、再治療による効果は期待できる一方で、現在治療が進行しているプロテアーゼ阻害剤^{※15}を用いる併用治療の有効性の知見が得られつつあり、PEG-IFN/RBV 併用療法とどちらの治療法を選択するかに関しては、専門医からの十分な説明が必要である。なお、初回治療方法が PEG-IFN/RBV 併用療法で、その結果が無効の場合、PEG-IFN の種類を変えたとしても、再治療による効果は低い。

また、安全性に関しては初回治療と同程度であり、初回治療同様、慎重な対応が望ましいとの結論に至った。

(3) C型慢性肝疾患に対する IFN 少量長期投与

○ 有効性・安全性に関する論文等及び議論

C型慢性肝疾患に対する IFN 少量長期投与の有効性は、米国からの報告¹⁰⁾では、前治療として PEG-IFN/RBV 併用療法を行い無効であった肝線維化進行例に対し、PEG-IFN α 2a 90 μ g 投与群、非投与群に分けて 3.5 年観察したランダム化試験において、抗炎症効果はあったが、肝線維化抑制・肝発がん抑制効果はないという結果であった。また、ヨーロッパの研究¹¹⁾においても、PEG-IFN/RBV 併用療法で 12 週目までに HCV RNA が陰性化しない症例に PEG-IFN の 5 年間の長期投与を施行したランダム化試験で、門脈圧亢進症状を改善したものの、肝発がんリスクは変えないという結果であった。また、AASLD^{®16)} (米国肝臓病学会) のガイドライン¹²⁾では、前治療 PEG-IFN/RBV 併用療法が効果のなかった肝線維化進行例及び肝硬変例にメンテナンス療法^{®17)}を行うことは推奨されていない。日本の症例対照研究^{13) 14)}では、3~4 年以降に肝発がん抑制効果があったという研究結果があるが、対象症例数が少ない。

安全性に関しては、米国の研究で、3.5 年の観察期間で、IFN 少量長期投与の重篤な副作用の報告はなく、日本での研究からも重篤な副作用は報告されていなかった。

以上を踏まえ議論を行ったところ、次のような見解となった。

C型慢性肝疾患に対する IFN 少量長期投与の有効性は、我が国の症例対照研究において 5 年を超える長期投与での肝発がん抑制効果が示される一方、欧米の 3.5~5 年のランダム化比較試験において、抗炎症効果はあったものの、肝線維化抑制・肝発がん抑制効果はなかったと結論付けられている。欧米の研究結果をもって、我が国における IFN 少量長期投与の有効性が否定されるものではないが、今後、対象患者の設定、投与期間やエンドポイントの設定等を行った精度の高いデータ収集等が必要であるとの結論に至った。

3. 取りまとめ

(1) B型慢性肝疾患に対する核酸アナログ製剤治療について

- B型慢性肝疾患患者に対して、核酸アナログ製剤を投与することは、有効性・安全性の観点から、極めて効果的である。このため、最新のガイドライン等を参照の上、適応となるB型慢性肝疾患患者に対して、核酸アナログ製剤投与を推奨することは、政策的にも有効であると考えられる。
- 核酸アナログ製剤投与に当たっては、薬剤投与中のウイルス量及び肝機能値を慎重にモニタリングし、耐性ウイルス出現による肝炎増悪の発現を早期に察知する必要がある。また、クレアチニン値を慎重にモニタリングすることにより、ADV投与による腎機能障害の早期発見に努める必要がある。
- なお、安全性の観点から、患者が自己の判断で投与を中止しないように十分に指導した上で投与すること、また、B型慢性肝疾患の治療に十分な知識と経験を持つ医師の下で使用することが必要である。

(2) C型慢性肝疾患に対するIFNの複数回治療について

- 初回治療による結果が再燃（36週までにウイルスが消失し、その後再燃した者）の場合、また、初回治療の内容がIFN単独であった場合には、有効性・安全性の観点から、PEG-IFN/RBV併用療法による再治療の効果は十分に期待できる。つまり、初回治療による結果・初回治療の内容によって、再治療を推進することは政策的にも有効であると考えられる。
- 一方で、現在治験が進行しているプロテアーゼ阻害剤を用いる併用治療の有効性の知見が得られつつあり、PEG-IFN/RBV併用療法とどちらの治療法を選択するかに関しては、専門医からの十分な説明が必要である。
- 初回治療で十分量の薬剤投与が行われたPEG-IFN/RBV併用療法無効例に対して、PEG-IFN/RBV併用療法による再治療を行った場合には効果が低く、また、IFN治療による副作用の観点も踏まえ、政策的な有効性は低いと考えられる。

(3) C型慢性肝疾患に対するIFN少量長期投与について

- IFN少量長期投与の有効性は、我が国の症例対照研究において5年を超える長期投与での有効性が示される一方、欧米の3.5～5年のランダム化比較試験において有効性が示されない結果が出る等、一定の見解が得られておらず、現時点での政策的な有効性は低いと考えられる。
- 我が国と欧米の研究結果では治療対象・治療期間等が異なり、今後、対象患者、投与期間やエンドポイントの設定等を行った上で、更なるデータ収集が必要である。

【参考文献】

1. Liaw TF, Sung JJ, Chow WC et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 1521-31.
2. Matsumoto A, Tanaka E, Rokuhara A et al. Efficacy of lamivudine for preventing hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: A multicenter retrospective study of 2795 patients. *Hepatol Res* 2005; 32: 173-84.
3. Sherman M. Risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis B and prevention through treatment. *Cleve Clin J Med* 2009; 76 Suppl 3: S6-9.
4. Schiff E, Simsek H, Lee WM et al. Efficacy and safety of entecavir in patients with chronic hepatitis B and advanced hepatic fibrosis or cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103: 2776-83
5. Tenney DJ, Rose RE, Pokornowski KA et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to Entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology* 2009; 49: 1503-14.
6. Suzuki Y, Suzuki F, Kawamura Y et al. Efficacy of entecavir treatment for lamivudine-resistant hepatitis B over 3 years: Histological improvement or entecavir resistance? *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 429-35.
7. Hiramatsu N, Kurashige N, Oze T et al. Early decline of hemoglobin can predict progression of hemolytic anemia during pegylated interferon and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 2008; 38: 52-9.
8. Kaiser S, Lutze B, Hass HG et al. High sustained virologic response rates in HCV genotype 1 relapser patients retreated with peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin for 72 weeks. *Hepatology* 2008; 48 Suppl 1: 1140A.
9. Jensen DM, Marcellin P, Freilich B et al. Re-treatment of patients with chronic hepatitis C who do not respond to peginterferon-alfa2b: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150: 528-40.
10. Di Bisceglie AM, Shiffman ML, Everson GT et al. Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon. *N Engl J Med* 2008; 359: 2429-41.
11. Bruix J, Poynard T, Colombo M et al. Pegintron maintenance therapy in cirrhotic (METAVIR F4) HCV patients who failed to respond to interferon/ ribavirin (IR) therapy: final results of the EPIC³ cirrhosis maintenance trial. *J Hepatol* 2009; 50 Suppl 1: S22.
12. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009; 49: 1335-74.
13. Nomura H, Kashiwagi Y, Hirao R et al. Efficacy of low dose long-term interferon monotherapy in aged patients with chronic hepatitis C genotype 1 and its relation to alpha-fetoprotein: a pilot study. *Hepatol Res* 2007; 37: 490-7.
14. 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: 1095-102.

【用語集】

- ※ 1 インターフェロン：ウイルスの増殖を抑制する生理活性物質として発見され、その後、体内で産生されることが明らかになった。肝炎ウイルスの増殖抑制に大きな効果があることから、治療薬として用いられている。
- ※ 2 ペグインターフェロン：インターフェロンにペグ（PEG：ポリエチレングリコール）を付加し、体内での抗ウイルス効果が持続するように改良した製剤の総称。
- ※ 3 リバビリン：インターフェロン、ペグインターフェロン等と併用することで、相乗的に抗ウイルス効果を上昇させる薬剤。C型肝炎治療に用いられる。
- ※ 4 核酸アナログ製剤：DNA（デオキシリボ核酸）の材料となる物質に似た構造を持つため「核酸アナログ」と呼ばれる。B型肝炎ウイルスのDNA合成を阻害する作用があり、ウイルス増殖を抑制する抗ウイルス薬。経口薬。
- ※ 5 セログループ1：C型肝炎ウイルスは遺伝子型の違いにより1a、1b、2a、2b等に分類される。セログループ1は遺伝子そのものを測定せずに、その領域に対する抗体により大まかに分別するセロタイピングの型の一つで、セログループ1（1a、1b）と2（2a、2b）に大別される。
- ※ 6 肝線維化：強いそして持続する肝臓の炎症に伴い肝細胞脱落部が生じ、再生がうまくいかずに、線維が増生するもので、進行すると肝硬変になる。
- ※ 7 HBs抗原：B型肝炎ウイルス（HBV）粒子の外殻を構成するタンパク質の一つ。陽性の場合、現在HBVに感染していることを示す。
- ※ 8 HBe抗原：B型肝炎ウイルス（HBV）粒子の内側に存在し、過剰増殖の際に血液中出现する。陽性の場合、肝細胞におけるウイルスの増殖が盛んで、血液中のウイルス量も多いことを示す。
- ※ 9 Ishak score：Ishak氏の提唱する肝線維化のスコアリングシステム。
- ※ 10 ランダム化比較試験：RCT（Randomized Controlled Trial）。ランダムに被験者群を処置群（新薬を投与した群：治療群）と、比較対照群（既存の治療薬群、およびプラセボ群）に分け、効果を判定する試験。
- ※ 11 プラセボ：偽薬。本物の薬のように見える外見をしているが、薬として効く成分は入っていない、偽物の薬の事。
- ※ 12 症例対照研究：既に疾病にかかった人を「症例（case）」として選出し、この「症例」と性別や年齢等の要因が似た人を「対照（control）」として選び、「症例」と「対照」の双方に対して、疾病の原因と考えられる要因を過去に遡って調査し、両者を比較解析する研究手法で、後ろ向き研究。
- ※ 13 HBV DNA量：B型肝炎ウイルス（HBV）のDNA量。高値は、血中の多量の存在もしくはウイルスが増殖中であることを示す。
- ※ 14 SVR（sustained virological response）：持続性ウイルス学的著効、例えばC型肝炎におけるインターフェロン治療後のSVRは、持続的なウイルス陰性化、すなわち治癒を意味する。
- ※ 15 プロテアーゼ阻害剤：ウイルスが複製するためにはウイルス蛋白が酵素（プロテアーゼ）によって切断される必要があり、このプロテアーゼ活性を阻害する薬剤。C型肝炎ウイルス増殖抑制効果が期待される。
- ※ 16 AASLD（American Association for the Study of Liver Diseases）：米国肝臓病学会。
- ※ 17 メインテナンス療法：インターフェロンを長期にわたって少量投与し続ける維持療法。

平成21年12月25日

肝炎治療戦略会議報告書

ウイルス性慢性肝疾患に対する核酸アナログ製剤・ インターフェロン製剤等の有効性・安全性について (概要)

1. B型慢性肝疾患に対する核酸アナログ製剤治療について

B型慢性肝疾患患者に対して、核酸アナログ製剤を投与することは、有効性・安全性の観点から、極めて効果的である。このため、最新のガイドライン等を参照の上、適応となるB型慢性肝疾患患者に対して、核酸アナログ製剤投与を推奨することは、政策的にも有効であると考えられる。

2. C型慢性肝疾患に対するインターフェロンの複数回投与について

初回治療による結果が再燃（36週までにウイルスが消失し、その後再燃した者）の場合、また、初回治療の内容がインターフェロン単独であった場合には、有効性・安全性の観点から、ペグインターフェロン/リバビリン併用療法による再治療の効果は十分に期待できる。つまり、初回治療による結果・初回治療の内容によって、再治療を推進することは政策的にも有効であると考えられる。

3. C型慢性肝疾患に対するインターフェロン少量長期投与について

IFN少量長期投与の有効性は、我が国の症例対照研究において5年を超える長期投与での有効性が示される一方、欧米の3.5～5年のランダム化比較試験において有効性が示されない結果が出る等、一定の見解が得られておらず、現時点での政策的な有効性は低いと考えられる。

ウイルス性慢性肝疾患に対する核酸アナログ製剤・インターフェロン製剤等の有効性・安全性について〔追加報告〕

平成 22 年 3 月 15 日

ウイルス性慢性肝疾患に対する核酸アナログ製剤・インターフェロン製剤等の有効性・安全性については、平成 21 年 11 月 11 日及び 18 日における当会議での議論を踏まえ、同年 12 月 25 日に、その報告書を取りまとめたところである。

しかしながら、「C 型慢性肝疾患に対するインターフェロンの複数回投与」及び「B 型慢性肝疾患に対する核酸アナログ製剤治療」に関する有効性等について、一部、議論が行われなかった事例が存在することなどから、今般、当該事例に関する有効性等について、以下のとおり意見を取りまとめたので報告する。

1. 「C 型慢性肝疾患に対するインターフェロンの複数回投与について」の意見の追加

C 型慢性肝疾患に対するインターフェロンの複数回投与に関する有効性・安全性について、昨年 11 月の当会議で議論が行われなかった次の事例について意見を追加する。

- (1) 前回の治療が、ペグインターフェロンおよびリバビリン併用療法の 72 週投与であり、再燃又は無効であった者については、現時点でのペグインターフェロンおよびリバビリン併用療法による再治療の有効性は明らかではなく、また、安全性に関しても検証されていない。
- (2) 前回の治療が、セログループ 1 かつ高ウイルス量症例に対する十分量のペグインターフェロンおよびリバビリン併用療法の 48 週投与であって、36 週目までに HCV-RNA が陰性化した者が再燃した者であり、ペグインターフェロンおよびリバビリン併用療法による再治療で、36 週目までに HCV-RNA が陰性化した症例については、48 週プラス 24 週（トータル 72 週間）の投与による効果が期待される。

セログループ 1 型かつ高ウイルス量症例で、初回ペグインターフェロンおよびリバビリン併用療法の 48 週投与での再燃例（36 週目までに HCV-RNA が陰性化）に対し、2 回目の十分量のペグインターフェロンおよびリバビリン併用療法を達成した治療完遂症例 18 例の結果は、投与中止：2 例、48 週投与：4 例、72 週投与 12 例（36 週目までに HCV-RNA が陰性化）であった。投与を終了した症例のうち、効果判定が可能な症例における著効率は、48 週：25% (1/4)、72 週：75% (6/8) であった。

[OLF (大阪肝臓フォーラム) (多施設臨床研究、中心施設：大阪大学附属病院、林紀夫ら) データ]

[参考]

平成 21 年 12 月 25 日付けの肝炎治療戦略会議報告書（関連部分抜粋）

- PEG-IFN α 2b/RBV 療法が無効であった症例に、PEG-IFN α 2a/RBV で 72 週、48 週の再治療を行った報告⁹⁾では、SVR はそれぞれ 14%、9%と低いという結果であった。
- 米国からの報告⁸⁾においても、PEG-IFN/RBV48 週併用療法⁸⁾の再燃例に PEG-IFN/RBV72 週併用療法による再治療を行った場合、SVR が 50%と比較的良好であった。
- 安全性に関しては、PEG-IFN α 2b/RBV 療法が無効であった症例に、PEG-IFN α 2a/RBV で 72 週、48 週の再治療を行った報告において、重篤な副作用の発現頻度は、初回治療と同程度であるとの結果であった。

2. 「B 型慢性肝疾患に対する核酸アナログ製剤治療について」の意見の追加

B 型慢性肝疾患に対する核酸アナログ製剤治療について、昨年 11 月の当会議においては、投与中の留意事項等について報告したところであるが、定期的な受診の具体的な頻度については議論が行われなかったため、次の意見を追加する。

- 核酸アナログ製剤治療を受ける者は、1 か月に 1 回程度受診し、状態をチェックすることが望ましい。また、専門医が、状態が安定していると判断する者においても、少なくとも 1~3 か月に 1 回の受診が望ましい。

[参考]

平成 21 年 12 月 25 日付けの肝炎治療戦略会議報告書（関連部分抜粋）

- 核酸アナログ製剤投与に当たっては、薬剤投与中のウイルス量及び肝機能値を慎重にモニタリングし、耐性ウイルス出現による肝炎増悪の発現を早期に察知する必要がある。また、クレアチニン値を慎重にモニタリングすることにより、ADV 投与による腎機能障害の早期発見に努める必要がある。
- 安全性に関しては、核酸アナログ製剤の投与中止による肝炎の増悪を起こすことがあることから、①患者が自己の判断で投与を中止しないように医師等が十分指導すること、②B 型慢性肝疾患の治療に十分な知識と経験を持つ医師の下で使用すること等に十分留意する必要がある。

**C型慢性肝炎難治症例に対する
ペグインターフェロンおよび
リバビリン併用療法における
延長投与（72週投与）について**

肝炎治療戦略会議報告書

平成20年11月14日

C型慢性肝炎難治症例に対するペグインターフェロンおよびリバビリン併用療法における延長投与(72週投与)について

平成20年11月14日

1. はじめに

C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療の進歩により、ここ数年間で目覚ましい治療結果が得られ、C型慢性肝炎の根治率(※1)は上昇した。本邦において頻度が高く、かつ根治率が低いC型慢性肝炎の遺伝子型(以下、ジェノタイプ)1b、高ウイルス量症例(いわゆるC型慢性肝炎難治症例)に対しても、ペグインターフェロンおよびリバビリン併用療法(48週投与)が標準的治療となって以来、十数%であった根治率が約50%まで大幅に改善している。しかし、逆に言えば、現行の48週投与では、依然として約50%が治癒に至ることは難しい。

これらの症例のうち、インターフェロン治療初期においてHCV-RNAが陰性化しないものの、その後の治療経過中にC型肝炎ウイルスが陰性となる一部症例(Late Viral Responder; 以下LVR症例)については、標準的治療の48週投与では治療効果が不十分であり、根治率を上昇させる工夫のひとつとして、72週まで延長投与を行うことが望ましいとする指摘(※2)があり、医療現場での治療実績も積み重ねられつつある。

このような状況を背景として、本戦略会議において、C型慢性肝炎難治症例に対するペグインターフェロンおよびリバビリン併用療法における延長投与(72週投与)の有効性、安全性について、現時点で得られた知見に基づき議論を行い、意見としてとりまとめた。

(※1) 治療終了後24週時のHCV-RNA陰性化率

(※2) 厚生労働科学研究補助金肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎分野)「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」(主任研究者:熊田博光先生)において、C型慢性肝炎の治療ガイドラインの補足として、以下の記載がなされている(平成19年度研究報告書から関連部分抜粋)。

C型慢性肝炎の治療(ガイドラインの補足)

1b、高ウイルス症例へのPeg-IFN+Ribavirin併用療法 投与期間延長(72週間投与)の基準:

投与開始12週後にHCV-RNA量が前値の1/100以下に低下するが、

HCV-RNA が陽性 (Real time PCR) で、36 週までに陰性化した例では、プラス 24 週 (トータル 72 週間) の投与期間延長が望ましい。

2. 有効性について

- (1) 本邦で実施された C 型慢性肝炎難治症例 (ジェノタイプ 1b 型かつ高ウイルス量症例) に対するペグインターフェロンおよびリバビリン併用療法の投与期間延長の試行結果 (有効性)

施設 1 京都府立医科大学付属病院関連病院の投与実態 (多施設臨床研究、中心施設：京都府立医科大学付属病院、岡上ら)

- i C 型慢性肝炎難治症例に対するペグインターフェロンおよびリバビリン併用療法 48 週、72 週投与症例：300、57 症例。
- ii 全症例における 48 週、72 週投与の根治率：49. 3% (148/300 症例)、52. 6% (30/57 症例)。
- iii 治療開始後 13-24 週で HCV-RNA 陰性化した LVR 症例における 48 週、72 週投与の根治率：26. 7%、42. 9%。

施設 2 虎の門病院の投与実態 (単施設臨床研究、虎の門病院、熊田ら)

- i C 型慢性肝炎難治症例に対するペグインターフェロンおよびリバビリン併用療法開始後 13 週以降に HCV-RNA が陰性化した症例について、72 週投与 65 症例と条件を一致させた 48 週投与 130 症例を比較。
- iii 治療開始後 13-36 週で HCV-RNA 陰性化した LVR 症例における 48 週、72 週投与の根治率：28. 1% (18/64 症例)、63. 0% (29/46 症例)。

施設 3 OLF (大阪肝臓フォーラム) の投与実態 (多施設臨床研究、中心施設：大阪大学付属病院、林紀夫ら)

- i C 型慢性肝炎難治症例に対するペグインターフェロンおよびリバビリン併用療法 48 週、72 週投与症例：769、129 症例。
- ii 全症例における 48 週、72 週投与の根治率：40. 7% (313/769 症例)、45. 0% (58/129 症例)。
- iii 治療開始後 13-24 週で HCV-RNA 陰性化した LVR 症例における 48 週、72 週投与の根治率：33. 7% (29/86 症例)、62. 8% (49/78 症例)。($p < 0.001$)

施設 4 武蔵野赤十字病院の投与実態 (単施設臨床研究、武蔵野赤十字病院、泉ら)

- i C 型慢性肝炎難治症例に対するペグインターフェロンおよびリバビリン併用療法 48 週、72 週投与症例：225、36 症例。
- ii 全症例における 48 週、72 週投与の根治率：48% (108/225 症例)、41% (14/36 症例)。
- iii 治療開始後 13-24 週で HCV-RNA 陰性化とした LVR 症例における 48 週、72 週投与の根治率：31. 8% (14/44 症例)、47. 6% (10/21 症例)。

施設 5 九州大学関連肝疾患研究会 (KULDS) の投与実態 (多施設臨床研究、中心施設：九州大学付属病院、林純ら)

- i C 型慢性肝炎難治症例に対するペグインターフェロンおよびリバビリン併用療法 39-52 週、72-79 週投与症例：705、31 症例。
- ii 全症例における 39-52 週、72-79 週投与の根治率：48. 9%、54. 8% (17/31 症例)。
- iii 治療開始後 13 週以降で HCV-RNA 陰性化とした LVR 症例における 39-52 週、72-79 週投与の根治率：12. 5% (35/279 症例)、54. 5% (12/22 症例)。

施設 6 国立病院機構全国医療センターにおける投与実態 (多施設臨床研究、中心施設：長崎医療センター、八橋ら)

- i C 型慢性肝炎難治症例に対するペグインターフェロンおよびリバビリン併用療法 46-52 週、70-84 週投与症例：377、38 症例。
- ii 全症例における 46-52 週、70-84 週投与の根治率：50. 6% (191/377 症例)、57. 9% (22/38 症例)。
- iii 治療開始後 13-24 週で HCV-RNA 陰性化とした LVR 症例における 39-52 週、72-79 週投与の根治率：24% (18/76 症例)、68% (17/25 症例)。

各施設における全症例における延長投与と標準投与の根治率に有意差を認めなかったが、LVR 症例では、延長投与の方が、標準投与と比較しすべての施設で根治率が上昇 (15. 8~44%) していた。

(2) 海外における報告

ペグインターフェロンおよびリバビリン併用療法を本邦より早く承認認可してきたヨーロッパにおける延長投与に関する臨床結果を示した報告として、T. Berg らの報告 (Gastroenterology 2006;130:1086-1097) がある。

ジェノタイプ 1 型 (1a 型及び 1b 型を含む) かつ高ウイルス量の C 型慢性肝炎 455 症例について、ペグインターフェロン α 2a (180 μ g/週) とリバビリン (800mg/日) を 48 週投与する群 (230 症例) と 72 週投与する群 (225 症例) に無作為に群別し、

治療結果について検討した。

全症例において、治療終了時の HCV-RNA 陰性化率は、48 週投与群 71%、72 週投与群 63%、また C 型慢性肝炎の根治率（治療終了後 24 週時の HCV-RNA 陰性化率）は、48 週投与群 53%、72 週投与群 54%と両群間で差を認めなかったが、治療開始後 12 週時に HCV-RNA 量が治療前値から 2log 以上（もしくは 1/100 以下）低下したものの HCV-RNA が陰性化しなかった症例において、48 週投与群の根治率が、17%（17/100 症例）であるのに対し、72 週投与群では、29%（31/106 症例）と、根治率が有意に高く（ $p=0.040$ ）、ウイルス陰性化時期の遅い症例における延長投与の有効性を示した。

以上（1）、（2）から、C 型慢性肝炎難治症例に対するペグインターフェロンおよびリバビリン併用療法として、投与開始後 12 週までに陰性化はしないもののその後 24 週ないし 36 週までに陰性化した症例に対して 72 週延長投与を行うことは、有効性の面から妥当であろうと考えられた。

なお、治療開始 12 週時までに HCV-RNA がどの程度下がることが望ましいか検討したところ、従来法であるアンプリコア法などの HCV-RNA 定量法で治療開始後 12 週時の HCV-RNA 量が治療前値から 2log 以上（もしくは 1/100 以下）低下した症例であれば根治率が高いが、HCV-RNA 量が 2log 未満の低下にとどまる症例では根治率が低くなることから、治療開始後 12 週時までに HCV-RNA 量が治療前値から 2log 以上（もしくは 1/100 以下）低下する症例であることが望ましいとの結論に至った。

また、いつまでに陰性化すべきか検討した結果、従来法であるアンプリコア法などの HCV-RNA 定性法で治療開始後 24 週時の HCV-RNA 陰性とした症例の中に、最新の Real-time PCR 法（TaqMan-PCR 法など）では陽性となる症例があるという議論から、陰性化時期は 36 週とすることが適当であるとの結論に至った。

3. 安全性について

- (1) 本邦で実施された C 型慢性肝炎難治症例（ジェノタイプ 1b 型かつ高ウイルス量症例）に対するペグインターフェロンおよびリバビリン併用療法の投与期間延長の試行結果（安全性）

施設 1 京都府立医科大学付属病院関連病院の投与実態（多施設臨床研究、中心施設：京都府立医科大学付属病院、岡上ら）

投与期間延長（49 週以上投与）症例のうち副作用による中止例：0 症例

施設 2 虎の門病院の投与実態（単施設臨床研究、虎の門病院、熊田ら）

投与期間延長（49 週以上投与）症例のうち副作用による中止例：3 症例

症例 1	54 週：61 歳女性	顔面神経麻痺	／回復	／IFN との因果関係不明
症例 2	55 週：59 歳女性	心不全	／回復	／IFN との因果関係不明
症例 3	63 週：58 歳女性	左眼中心静脈血栓症	／未回復	／IFN との因果関係不明

施設3 OLF（大阪肝臓フォーラム）の投与実態（多施設臨床研究、中心施設：大阪大学付属病院、林紀夫ら）

投与期間延長（49週以上投与）症例のうち副作用による中止例：0症例

施設4 武蔵野赤十字病院の投与実態（単施設臨床研究、武蔵野赤十字病院、泉ら）

投与期間延長（49週以上投与）症例のうち副作用による中止例：0症例

施設5 九州大学関連肝疾患研究会（KULDS）の投与実態（多施設臨床研究、中心施設：九州大学付属病院、林純ら）

投与期間延長（49週以上投与）症例のうち副作用による中止例：1症例

症例 64週：注射部位潰瘍 /回復 /IFNとの因果関係あり

なお、本症例については、インターフェロン治療の専門ではない「非専門医」において通院中同部位への複数回注射の結果生じたものであり、投与期間の延長により生じた副作用中止症例とはいえない。

施設6 国立病院機構全国医療センターの投与実態（多施設臨床研究、中心施設：長崎医療センター、八橋ら）

投与期間延長（49週以上投与）症例のうち副作用による中止例：0症例

投与期間延長（49週以上投与）が行われた6施設のうち、4施設では副作用により中止した症例が認められず、2施設では副作用により中止した症例が計4症例認められたものの、いずれもこれまでのところ投与期間延長との因果関係を有するとは認められていない。

（2）海外における報告

前述の文献（Gastroenterology 2006;130:1086-1097）において、C型慢性肝炎難治症例に対するペグインターフェロンおよびリバビリン併用療法の48週投与群と72週投与群における副作用による中止およびその発現の程度は変わらない、と報告されている。

以上（1）、（2）から、C型慢性肝炎難治症例におけるペグインターフェロンおよびリバビリン併用療法において投与期間を延長し48週を超えて投与することにより、標準的な48週投与の場合と比較して、重篤な副作用が発生するリスクが高まることはないと推測される。

（3）本邦における長期投与の参考事項

国内臨床試験において、ペグインターフェロン α 2b およびリバビリン併用療法 48 週投与を実施し、投与中に発現した副作用を器官別大分類し、発現件数・発現率を投与期間前半の 1-24 週、後半の 25-48 週に分け、対比した（表 1）（ペグインターフェロン α 2b 承認時第Ⅲ相国内臨床試験副作用発現件数から熊田ら改変）。

表 1 において、投与期間の前半よりも後半に副作用の発現件数・発現率が増加した「内分泌障害」には、十分留意する必要があると考えられた。なお、「内分泌障害」の内訳として、投与期間前半の 1-24 週までは甲状腺機能亢進症 2 症例および自己免疫性甲状腺炎 1 症例の計 3 症例であったのに対し、後半の 25-48 週では甲状腺機能亢進症 2 症例および甲状腺機能低下症 4 症例の計 6 症例であった。

これ以外の副作用については、投与期間が長くなることによる明らかな副作用発現件数・発現率の上昇傾向はみられなかった。

（表 1 ペグインターフェロン α 2b およびリバビリン併用治療に伴う副作用を器官別大分類した発現件数・発現率の対比表）

	1-24W	25-48W
血液およびリンパ系障害	6.7% (17/254)	4.0% (9/223)
心臓障害	16.5% (42/254)	5.4% (12/223)
耳および迷路障害	9.4% (24/254)	3.1% (7/223)
内分泌障害	1.2% (3/254)	2.7% (6/223)
眼障害	35.4% (90/254)	17.9% (40/223)
胃腸障害	85.0% (216/254)	41.3% (92/223)
全身障害および投与局所様態	99.2% (252/254)	16.1% (36/223)
免疫系障害・季節性アレルギー	11.0% (28/254)	4.4% (10/223)
感染症および寄生虫症	32.3% (82/254)	24.2% (54/223)
傷害、中毒および処置合併症	5.5% (14/254)	4.9% (11/223)
代謝および栄養障害	81.9% (208/254)	3.1% (7/223)
筋骨格系および結合組織障害	89.8% (228/254)	13.0% (29/223)
神経系障害	94.1% (239/254)	21.1% (47/223)
精神障害	68.9% (175/254)	10.8% (24/223)
腎および尿路障害	8.7% (22/254)	1.8% (4/223)
生殖系および乳房障害	3.9% (10/254)	2.2% (5/223)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	59.1% (150/254)	15.2% (34/223)
皮膚および皮下組織障害	89.0% (226/254)	32.3% (72/223)
血管障害	13.8% (35/254)	3.6% (8/223)
臨床検査異常	99.6% (253/254)	59.2% (132/223)

なお、医薬品医療機器総合機構の報告副作用一覧のうち、ペグインターフェロン製剤において、2007 年度の報告では、49 週以上投与した患者において、49 週以降に副作用が発現した件数をまとめると、下表（表 2）のようになっている（2007 年度ペグ

インターフェロン製剤を対象とする報告副作用一覧（器官別大分類）については別紙参照）。

（表2 ペグインターフェロン製剤の副作用報告件数より集計）

	ペグインターフェロン α 2a	ペグインターフェロン α 2b
49 週以上投与した患者において、49 週以降に副作用が発現した件数	34 件	15 件

4. とりまとめ

以上より、「C型慢性肝炎ジェノタイプ1b型、高ウイルス量症例へのペグインターフェロンおよびリバビリン併用療法の投与期間延長（72週間投与）の基準として、投与開始後12週後にHCV-RNA量が前値の1/100以下に低下するが、HCV-RNAが陽性（Real time PCR）で、36週までに陰性化した症例において、プラス24週（トータル72週間）の投与期間延長が望ましい。」とする見解は、有効性、安全性の両面から否定されるものではないと考える。

なお、今回各施設から収集したデータは、症例数も必ずしも十分とは言えず、症例背景の相違などから、その評価には限界があるのも事実である。このため、今後も引き続きデータ収集を行い、必要に応じて見直しを行う必要があると考える。また、治療においては、個人差もあり、投与期間を通じて起こり得る副作用など安全性には十分配慮しながら、慎重に行っていく必要があると考える。

【2007年度】

ペガシス ペグインターフェロン アルファ-2a		
器官別大分類	副作用	49週以上投与した患者において、49週以降に副作用が発現した件数
血液およびリンパ系障害	赤芽球癆	
	再生不良性貧血	
	播種性血管内凝固	
	顆粒球減少症	
	溶血性貧血	
	特発性血小板減少性紫斑病	
	好中球減少症	
	汎血球減少症	
	血小板減少症	
	出血性素因	
心臓障害	心室性期外収縮	
内分泌障害	甲状腺機能亢進症	1
	甲状腺機能低下症	1
	慢性甲状腺炎	
眼障害	網膜滲出物	
	網膜出血	1
	網膜裂孔	
	網膜静脈血栓症 網膜症	1
胃腸障害	虚血性大腸炎	1
	下痢	
	痔核	
	口腔扁平苔癬	
	口内炎 嘔吐	
全身障害および投与局所様態	死亡	
	顔面浮腫	
	倦怠感	
	多臓器不全	
	発熱	
肝胆道系障害	自己免疫性肝炎	1
	肝機能異常	
	脂肪肝	
	劇症肝炎	
	過形成性胆嚢症	
	黄疸	
免疫系障害	アナフィラキシー反応	
感染症および寄生虫症	丹毒	1
	大葉性肺炎	
	肺炎	
	肺結核	
	敗血症	
	レンサ球菌性敗血症 細菌性肺炎	1
傷害、中毒および処置合併症	硬膜下血腫	1
臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	
	血圧上昇	
	顆粒球数減少	
	ヘモグロビン減少	
	好中球数減少	1
	血小板数減少 白血球数減少	

【2007年度】

ペガシス ペグインターフェロン アルファ-2a		
器官別大分類	副作用	49週以上投与した患者において、49週以降に副作用が発現した件数
代謝および栄養障害	食欲不振 糖尿病 1型糖尿病 2型糖尿病	1
筋骨格系および結合組織障害	関節リウマチ	
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	肝の悪性新生物 直腸癌	1 1
神経系障害	脳幹出血 小脳出血 脳出血 脳梗塞 顔面神経麻痺 多発性硬化症 パーキンソニズム くも膜下出血 視床出血 被殻出血	1 3 2 1 1 1 1
精神障害	うつ病 自殺念慮 自殺企図 精神障害	2 2
腎および尿路障害	急性腎不全	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	間質性肺疾患 呼吸不全	7
皮膚および皮下組織障害	皮膚筋炎 多形紅斑 ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	

【2007年度】

ペグイントロン ペグインターフェロン アルファ-2b		
器官別大分類	副作用	49週以上投与した患者において、49週以降に副作用が発現した件数
血液およびリンパ系障害	貧血 播種性血管内凝固 特発性血小板減少性紫斑病 汎血球減少症 血小板減少症 血栓性血小板減少性紫斑病 自己免疫性血小板減少症 出血性素因 骨髄機能不全	
心臓障害	狭心症 不安定狭心症 心房細動 完全房室ブロック 第一度房室ブロック 第二度房室ブロック 心停止 心不全 急性心不全 動悸	
耳および迷路障害	難聴 聴覚障害 片耳難聴 突発難聴	1
内分泌障害	副腎機能不全 バセドウ病 甲状腺機能亢進症 甲状腺機能低下症 原発性アルドステロン症 下垂体出血	1 1 1
眼障害	一過性失明 片側失明 虚血性視神経症 網膜滲出物 網膜出血 網膜静脈閉塞 網膜症 視覚障害 硝子体出血 フォークト・小柳・原田症候群 網膜血管血栓症 潰瘍性角膜炎	1 1
胃腸障害	腹水 虚血性大腸炎 出血性腸憩室 十二指腸潰瘍 便失禁 歯肉出血 血便排泄 イレウス 腸管虚血 口唇腫脹 急性隣炎	

【2007年度】

ペグイントロン ペグインターフェロン アルファ-2b		
器官別大分類	副作用	49週以上投与した患者において、49週以降に副作用が発現した件数
	腹膜炎 直腸炎 上部消化管出血 心窩部不快感 腸間膜脂肪織炎	
全身障害および投与局所様態	胸痛 死亡 顔面浮腫 歩行障害 注射部位壊死 注射部位潰瘍 注射部位小水疱 倦怠感 末梢性浮腫 疼痛 発熱	1
肝胆道系障害	急性肝不全 胆汁うっ滞 肝機能異常 黄疸 胆汁うっ滞性黄疸 肝障害	
免疫系障害	肝移植拒絶反応 サルコイドーシス	1
感染症および寄生虫症	虫垂炎 蜂巣炎 心内膜炎 感染 髄膜炎 壊死性筋膜炎 肺炎 腎盂腎炎 子宮留膿症 卵管炎 敗血症 細菌性関節炎 腰筋膿瘍 腹部膿瘍 細菌性肺炎	
傷害、中毒および処置合併症	硬膜下血腫 挫傷 動静脈瘻部位合併症	
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 血中クロール減少 血中コレステロール減少 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 血中ブドウ糖増加 血中ナトリウム減少 CD4リンパ球減少 脳波異常	

【2007年度】

ペグイントロン ペグインターフェロン アルファ-2b		
器官別大分類	副作用	49週以上投与した患者において、49週以降に副作用が発現した件数
臨床検査	γ-グルトミルトランスフェラーゼ増加 リンパ球数減少 好中球数減少 好中球数増加 血小板数減少 体重減少 白血球数減少 CD8リンパ球減少 尿量増加 抗甲状腺抗体陽性 細胞マーカー増加	2
代謝および栄養障害	食欲不振 糖尿病 糖尿病性ケトアシドーシス 高血糖 高カリウム血症 低アルブミン血症 低ナトリウム血症 1型糖尿病	1
筋骨格系および結合組織障害	筋骨格痛 多発性筋炎 横紋筋融解 シェーグレン症候群	
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	胃癌	
神経系障害	意識変容状態 大脳萎縮 脳出血 脳梗塞 痙攣 多発性脳神経麻痺 認知症 糖尿病性昏睡 両麻痺 浮動性めまい 脳症 顔面神経麻痺 ギラン・バレー症候群 出血性脳梗塞 肝性脳症 高血圧性脳症 意識消失 多発性単ニューロパチー 重症筋無力症 神経系障害 眼振 精神運動亢進 破裂性脳動脈瘤 くも膜下出血 失神 血管迷走神経性失神	1

【2007年度】

ペグイントロン ペグインターフェロン アルファ-2b		
器官別大分類	副作用	49週以上投与した患者において、49週以降に副作用が発現した件数
	固有感覚の欠如 認知障害 視床出血 被殻出血	
精神障害	激越 不安 自殺既遂 錯乱状態 妄想 うつ病 幻覚 幻視 不眠症 気分変化 落ち着きのなさ 統合失調症様障害 自殺念慮 自殺企図 抑うつ症状 精神障害 異常行動	
腎および尿路障害	急性腎不全 尿失禁	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	発声障害 喀血 間質性肺疾患 胸水 肺胞出血 鼻腔腫瘤	1
皮膚および皮下組織障害	水疱 剥脱性皮膚炎 薬疹 多形紅斑 点状出血 発疹 紅斑性皮膚疹 全身性皮膚疹 丘疹 そう痒性皮膚疹 小水疱性皮膚疹 全身紅斑	
血管障害	起立性低血圧	

都道府県における
肝炎検査後肝疾患診療体制に関する
ガイドライン

全国C型肝炎診療懇談会報告書

平成19年1月26日

はじめに

肝炎対策については、国又は地方公共団体において、従来より検査体制の充実、治療法の研究開発、国民に対する普及啓発・相談指導の充実など様々な対策に取り組んできた。平成14年からは、「C型肝炎等緊急総合対策」が開始され、特に新たな抗ウイルス薬の開発、医療保険上の承認、老健健診・政府管掌健康保険等の健診の場での肝炎ウイルス検査の導入など肝炎対策が一層強化されてきた。

一方で、健診受診率が低いこと、肝炎ウイルス検査で要診療と判断された者が医療機関を受診しないこと、また、たとえ医療機関を受診しても、必ずしも適切な医療が提供されていないという問題点が指摘されている。

これらの問題点を解決するため、平成17年度に開催された「C型肝炎等に関する専門家会議」の報告書「C型肝炎対策等の一層の推進について」を受け、平成18年度より感染症対策特別促進事業の中に各都道府県における肝炎診療協議会の設置が盛り込まれた。都道府県等は、医師会、肝炎に関する専門医、関係市区町村や保健所等の関係者によって構成される肝炎診療協議会を設置し、同協議会においては、各都道府県等の実情に応じて、

- ①要診療者に対する保健指導
- ②かかりつけ医と専門医療機関の連携
- ③高度専門的ないし集学的な治療を提供可能な医療機関の確保
- ④受診状況や治療状況等の把握
- ⑤医療機関情報の収集と提供
- ⑥人材の育成

等について必要な検討を行うとともに、関係者との連絡・調整を図ることが期待されている。同協議会において上記のテーマを検討するに当たり、参考となる事項についてガイドラインとして取りまとめたので、各都道府県等が活用されることを願っている。

なお、肝疾患の診療体制については、B型肝炎ウイルス由来の肝疾患とC型肝炎ウイルス由来の肝疾患の間で本質的な相違はないことから、B型肝炎ウイルス由来の肝疾患の診療においても当ガイドラインを準用されたい。

目 次

1. 要診療者に対する保健指導	3
2. 肝疾患診療体制——かかりつけ医と専門医療機関との連携	6
3. 肝疾患診療に関する医療機関に求められる役割とその要件	8
4. 肝疾患診療に関わる人材の育成	10
都道府県における肝疾患診療ネットワークイメージ図	11
おわりに	12

1. 要診療者に対する保健指導

肝炎検診で要診療とされた者が医療機関を受診することは、検診後肝炎診療の第一歩であり、受診率の低下は、検診後肝炎診療全体の有効性を大きく低下させるものである。しかし、一般にウイルス性慢性肝炎は、自覚症状に乏しく、治療・経過観察の必要性について理解が得られにくい場合がある。受診率の向上・維持のためには、検診で要診療とされた者に対する啓発が不可欠である。

したがって、検診において要診療とされた者に対して、保健所又は市町村の医師や保健師が、以下の流れに沿って、肝疾患に関する基本的事項の説明及び医療機関への受診勧奨を行うこととする。

1) 方法

- ① 要診療者が検査結果の意味や精密検査の必要性和意義、今後の対応等について正しく理解することができるよう、要診療者に対する保健指導は、プライバシーに配慮しつつ、医師や保健師が家庭訪問または来所相談等を通じ、直接本人に面接等で対応することが望ましい。
- ② 要診療者の都合により面接ができない場合は、プライバシーに配慮しつつ検査結果を通知し、併せて肝疾患に関する基本的事項や受診の必要性、希望に応じて医師や保健師が相談対応すること等を記載したパンフレット等を送付するなどして受診を勧奨する。
- ③ 後日、当該要診療者が受診したか否か、またその診療内容について確認することが望ましい。

2) 内容

下記の内容が含まれた媒体（パンフレット等）を用いて、要診療者に対し肝疾患に関する基本的事項の説明及び受診勧奨を行う。

- ① 肝炎ウイルスの身体への影響（肝炎から肝硬変・肝がんへの進行の可能性、自覚症状のないことが多いこと等）
- ② 精密検査の必要性や治療の意義（肝機能検査が正常であっても定期的

な経過観察を必要とすること、治療が必要な場合、適切に行うことによ
ってウイルス排除も可能であること等)

- ③ 地域の医療提供体制（それぞれの地域における肝疾患診療に関する医
療提供体制、専門医療機関とかかりつけ医との連携があること等）
- ④ 日常生活の留意点（飲酒、食生活、運動等）
- ⑤ 感染予防対策（通常の日常生活では感染しないことや感染予防の留意
点（B型肝炎とC型肝炎で原因ウイルスやその特性に相違があることを
含む）等）
- ⑥ 定期的な医療機関受診の必要性
- ⑦ 自己管理の重要性（受診結果を記録する等）
- ⑧ その他（肝炎ウイルスに感染していること自体で就業制限を受けない
こと、患者団体の情報等）

3) 留意点

- ① プライバシーに配慮して対応する。
- ② 要診療者の疑問、不安について、丁寧に対応する。
- ③ 疑問や不安について、引き続き相談対応することを伝えておく。

なお、要診療者の認識を高めるためには、肝疾患の治療や感染経路等に
関して、肝臓病教室や肝臓病相談会等を通じて一般住民に対し日頃から啓
発を行っておくことが重要である。

4) 受診勧奨後の要診療者の状況把握について

保健所や市町村においては、要診療者に対する支援のため、

- ① 受診勧奨後の要診療者の受診状況や診療内容について、把握しておく
ことが望ましい。この際、本人の同意を得る必要がある。
- ② また、同意を得られた者のうち、未受診者又は受診中絶者に対しては、
再度、面接や文書等により、相談・受診勧奨を行うことが望ましい。

なお、上記により把握された要診療者に関するデータ（受診状況や診療内
容）については、本人に対する支援に活用するほか、個人非特定とする等個
人情報保護に十分配慮した上で、都道府県等に設置する肝炎診療協議会[※]に

において評価を行い、その後の肝炎対策に活用することが望ましい。

※ 都道府県等に設置する肝炎診療協議会

医師会、肝炎に関する専門医、関係市区町村や保健所等の関係者によって構成され、各都道府県等の実情に応じた肝疾患の診療体制等に関する事項について必要な検討を行う場。

2. 肝疾患診療体制——かかりつけ医と専門医療機関との連携

1) 肝疾患における診療体制

肝炎検査で発見される肝炎患者は自覚症状に乏しく、多くはトランスアミナーゼ値等血液検査における肝機能の指標値も基準範囲内である。この場合、一見すると健常者のように思われがちであるが、組織学的には肝炎が存在することもあり、場合によっては肝硬変や肝がんの合併がみられることもある。

また、治療についても近年の進歩は目覚ましく、高いウイルス排除率が期待される時代となった。ウイルスが排除された場合、肝がん合併率が明らかに低下することから、治療方法の選択も重要となっている。

このように、検査で発見された肝炎患者を適切な医療に結びつけることが極めて重要であるが、正確な病態の把握や治療方針の決定には、肝疾患に関する専門的な医療機関の関与が不可欠となる。

一方、患者が安定した病態を示す場合や治療方針に大きな変化がない場合はかかりつけ医による診療を中心に行うことが望ましい。

以上のように、肝疾患の診療においては、行政及び医師会等の関係団体の積極的な関与のもと、かかりつけ医と専門医療機関等との連携が必須であり、都道府県においては、地域の実情にあわせ、次項に掲げる役割及び要件を参考にしつつ、それぞれの役割に応じた診療体制構築を図る必要がある。

2) 要診療者に対する受診勧奨に際する留意点

要診療者に対する受診勧奨に際しては、各都道府県の実情に配慮する必要があるが、保健所及び市町村は、

- ・要診療者に対して、正確な病態の把握、適切な治療方針の決定がなされるよう、可能な限り一度は肝疾患に関する専門医療機関を受診するよう指導する。
- ・要診療者が最初にかかりつけ医を受診した場合も、専門医療機関の関与の下治療方針が決定されるよう啓発活動を行う。
- ・専門医療機関において正確な診断および治療方針の決定を行い、状態が落ち着いた場合は、その段階でかかりつけ医へ紹介するよう啓発活動を

行う。

- ・状態が安定し、定期的にかかりつけ医を受診している場合であっても、肝がんの早期診断等のため、専門医療機関にも定期的を受診するよう啓発する。

等の点に留意する。

3) 肝疾患診療に関する医療機関の情報の収集と提供

都道府県及び市町村は、肝疾患診療に関する医療機関の情報を積極的に収集するとともに、インターネット、広報誌、ポスター等の媒体を活用するなどして専門医療機関等の名称や肝疾患診療関連情報を積極的に公表するなど、地域における肝疾患に関する診療ネットワークについて、住民に周知することが重要である。

3. 肝疾患診療に関する医療機関に求められる役割及びその要件

前項でみたように、肝疾患の診療においては、かかりつけ医と肝疾患に関する専門医療機関との連携が極めて重要であるが、以下にかかりつけ医及び専門医療機関、さらに肝疾患に関して高度先進的な医療に対応する医療機関に求められる役割及びその要件を示す。

1) かかりつけ医

かかりつけ医は、患者に最も身近な存在であり、内服処方・注射・定期的な検査等日常的な処置を行い、患者に病状の変化等がある場合には、適宜肝疾患に関する専門医療機関を紹介することが求められる。また、状態が安定している場合においても、かかりつけ医は、少なくとも1年に1度は専門医療機関に診察を依頼することによって病態及び治療方針を確認することが重要である。

2) 肝疾患に関する専門医療機関

肝疾患に関する専門医療機関については、

- ① 専門的な知識を持つ医師による診断（活動度及び病期を含む）と治療方針の決定
- ② インターフェロンなどの抗ウイルス療法
- ③ 肝がんの高危険群の同定と早期診断

のいずれも行うことができる必要がある。なお、上記①から③の要件を満たし、かつ肝がんに対する治療にも対応できる医療機関も、専門医療機関の対象となるものである。また、専門医療機関においては、学会等の診療ガイドラインに準ずる標準的治療を行っていること、肝疾患についてセカンドオピニオンを提示する機能を持つか施設間連携によって対応できる体制を有すること、かかりつけ医等地域の医療機関への診療支援等の体制を有すること、可能な限り要診療者の追跡調査に協力することが望ましい。

2次医療圏に1カ所以上存在することが望ましいが、肝疾患に関する専門知識を有する医師（日本肝臓学会や日本消化器病学会の専門医等）の常

勤施設及び各医療機関発行の診療状況や診療症例数等の情報から総合的に判断するとともに、人口分布、有病率、交通の利便性等地域の実情に配慮し、都道府県等に設置する肝炎診療協議会において選定を行う。

なお、都市部では、こうした医療機関の間で、就業地など隣接都府県での医療機関受診となることも考慮した診療ネットワークを構築することが望ましい。

3) 肝疾患診療連携拠点病院（仮称）

肝疾患診療連携拠点病院（仮称）については、

- ① 肝疾患診療に係る一般的な医療情報の提供
- ② 都道府県内の肝疾患に関する専門医療機関等に関する情報の収集や紹介
- ③ 医療従事者や地域住民を対象とした研修会や講演会の開催や肝疾患に関する相談支援に関する業務
- ④ 肝疾患に関する専門医療機関と協議の場の設定

を行うこととする。

これらの医療機関については、肝疾患に関する専門医療機関の条件を満たし、かつ肝がんに対する集学的治療を行うことのできる医療機関のうち、都道府県の中で肝疾患の診療ネットワークの中心的な役割を現在果たしている、または将来果たすことが期待される医療機関を、肝炎診療協議会において各都道府県につき原則一カ所選定することとする。

4. 肝疾患診療に関わる人材の育成

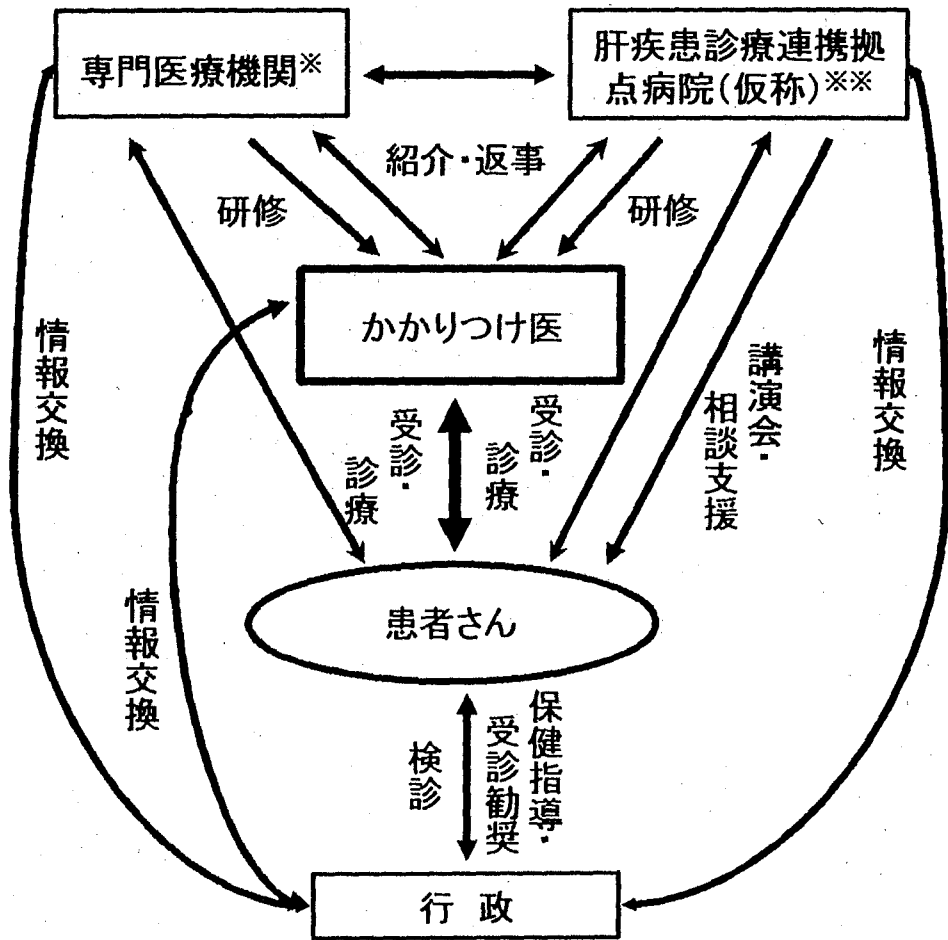
要診療者が、確実に医療機関を受診するためには、保健所又は市町村の医師や保健師が、肝疾患に関する基本的事項の説明や医療機関への受診勧奨を行う際に専門的知識を十分に有している必要がある。また、肝疾患に関する治療は近年大きく変化しており、検査・受診勧奨を行う医師や保健師は、新しい知識、情報を得ておくことが、要診療者の意識の昂揚につながる。

したがって、都道府県又は市町村は、要診療者への受診勧奨やその後の治療中の者・治療中断者への支援が有効に実施できるよう、従事する医師や保健師を対象とする研修会参加の機会を確保するとともに、対策の情報交換及び検討会を実施することが望ましい。

また、都道府県は、医療従事者の更なる知識・技能の向上を図るために、肝炎診療協議会の意見を聞いた上で、医師会や学会等関係機関と連携して、医療従事者に対する各種研修会・講演会の開催、職員の研修会への参加促進等を行うことが望まれる。研修会については、原因ウイルスの相違や患者の病態に応じた診療における留意点等実践的な内容を含むこととし、地域における肝疾患診療に関する医療提供体制についても周知徹底させる必要がある。

さらに、肝疾患診療連携拠点病院（仮称）等は、地域の医療機関の肝疾患診療のレベルアップを図るため、医療従事者や地域住民を対象とした研修会や講演会を開催することが望ましい。

都道府県における肝疾患診療ネットワーク(イメージ図)



※ 専門医療機関

- ① 専門的な知識を持つ医師による診断と治療方針の決定
 - ② インターフェロンなどの抗ウイルス療法
 - ③ 肝がんの高危険群の同定と早期診断
- } が可能

※※ 肝疾患診療連携拠点病院(仮称)

- ① 肝疾患診療に係る一般的な医療情報の提供
- ② 都道府県内の専門医療機関等に関する情報の収集や紹介
- ③ 医療従事者や地域住民を対象とした研修会や講演会の開催や肝疾患に関する相談支援
- ④ 肝疾患に関する専門医療機関と協議の場の設定

おわりに

以上、各都道府県における肝疾患の医療水準の向上を目指して、

1. 要診療者に対する保健指導
2. 肝疾患診療体制
3. 肝疾患診療に関する医療機関に求められる役割とその要件
4. 肝疾患診療に関わる人材の育成

についてガイドラインとしてとりまとめた。ウイルス性肝炎は感染者数も多く、発症前後を通じ長期間の経過をたどる疾病であって国民の関心も高いが、一方で近年の医学の進歩により、早期に発見して早期に治療すれば治癒する可能性が高い病気になりつつある。国、都道府県を通じ検診機会の拡大に一層努力するとともに、当ガイドライン自体についても、今後の医学医術の進展にあわせて適宜見直しを行っていく必要がある。なお、肝炎対策の均てん化をより一層推進する観点から、我が国の感染症医療の中核となっている国の医療機関において肝炎対策の中核的役割を付与することについて検討すべきであると考えらる。

平成22年度診療報酬改定関係法令（肝炎対策関係部分抜粋）

※「診療報酬の算定方法の一部を改正する件」（平成22年厚生労働省告示第69号）の「第2章 医学管理等」の抜粋

B005-8 肝炎インターフェロン治療計画料 700点

- 注1 別に厚生労働大臣が定める施設基準に適合しているものとして地方厚生局長等に届け出た保険医療機関が、長期継続的にインターフェロン治療が必要な肝炎の患者に対して、患者の同意を得た上で、治療計画を作成し、副作用等を含めて患者に説明し、文書により提供するとともに、地域において治療を担う他の保険医療機関に当該患者に係る治療計画及び診療情報を文書により提供した場合に、1人につき1回に限り所定点数を算定する。
- 2 注1の規定に基づく他の保険医療機関への文書の提供に係る区分番号B009に掲げる診療情報提供料(1)の費用は、所定点数に含まれるものとする。

B009 診療情報提供料(1) 250点

- 注1 保険医療機関が、診療に基づき、別の保険医療機関での診療の必要を認め、これに対して、患者の同意を得て、診療状況を示す文書を添えて患者の紹介を行った場合に、紹介先保険医療機関ごとに患者1人につき月1回に限り算定する。
- 2 保険医療機関が、診療に基づき患者の同意を得て、当該患者の居住地を管轄する市町村又は介護保険法第46条第1項の規定により都道府県知事が指定する指定居宅介護支援事業者等に対して、診療状況を示す文書を添えて、当該患者に係る保健福祉サービスに必要な情報を提供した場合に、患者1人につき月1回に限り算定する。
- 3 保険医療機関が、診療に基づき保険薬局による在宅患者訪問薬剤管理指導の必要を認め、在宅での療養を行っている患者であって通院が困難なものの同意を得て、当該保険薬局に対して、診療状況を示す文書を添えて、当該患者に係る在宅患者訪問薬剤管理指導に必要な情報を提供した場合に、患者1人につき月1回に限り算定する。
- 4 保険医療機関が、精神障害者である患者であって、障害者自立支援法（平成17年法律第123号）に規定する障害福祉サービスを行う施設若しくは福祉ホーム又は同法附則第48条の規定によりなお従前の例により運営をすることができることとされた同条に規定する精神障害者社会復帰施設（以下「精神障害者施設」という。）に入所している患者又は介護老人保健施設に入所している患者の同意を得て、当該精神障害者施設又は介護老人保健施設に対して、診療状況を示す文書を添えて、当該患者の社会復帰の促進に必要な情報を提供した場合に、患者1人につき月1回に限り算定する。
- 5 保険医療機関が、診療に基づき患者の同意を得て、介護老人保健施設に対して、診療状況を示す文書を添えて患者の紹介を行った場合に、患者1人につき月1回に限り算定する。
- 6 保険医療機関が、認知症の状態にある患者について、診断に基づき認知症疾患医療センター等での鑑別診断等の必要を認め、当該患者又はその家族の同意を得て、認知症疾患医療センター等に対して診療状況を示す文書を添えて患者の紹介を行った場合に、患者1人につき月1回に限り算定する。
- 7 保険医療機関が、患者の退院日の属する月又はその翌月に、添付の必要を認め、患者の同意を得て、別の保険医療機関、精神障害者施設又は介護老人保健施設に対して、退院後の治療計画、検査結果、画像診断に係る画像情報その他の必要な情報を添付して紹介を行った場合は、所定点数に200点を加算する。

- 8 区分番号B005-4に掲げるハイリスク妊産婦共同管理料中の施設基準に適合しているものとして地方厚生局長等に届け出た保険医療機関が、ハイリスク妊産婦共同管理料中に規定する別に厚生労働大臣が定める状態等の患者の同意を得て、検査結果、画像診断に係る画像情報その他の必要な情報を添付してハイリスク妊産婦共同管理料中に規定する別の保険医療機関に対して紹介を行った場合は、当該患者の妊娠中1回に限り所定点数に200点を加算する。
- 9 保険医療機関が、認知症の疑いのある患者について専門医療機関での鑑別診断等の必要を認め、当該患者又はその家族の同意を得て、当該専門医療機関に対して、診療状況を示す文書を添えて、患者の紹介を行った場合は、所定点数に100点を加算する。
- 10 保険医療機関が、認知症の専門医療機関において既に認知症と診断された患者であって入院中の患者以外のものについて症状が増悪した場合に、当該患者又はその家族の同意を得て、当該専門医療機関に対して、診療状況を示す文書を添えて当該患者の紹介を行った場合は、認知症専門医療機関連携加算として、所定点数に50点を加算する。
- 11 精神科以外の診療科を標榜する保険医療機関が、入院中の患者以外の患者について、うつ病等の精神障害の疑いによりその診断治療等の必要性を認め、患者の同意を得て、精神科を標榜する別の保険医療機関に当該患者が受診する目的の予約を行った上で患者の紹介を行った場合は、精神科医連携加算として、所定点数に200点を加算する。
- 12 保険医療機関が、治療計画に基づいて長期継続的にインターフェロン治療が必要な肝炎の患者であって入院中の患者以外のものの同意を得て、当該保険医療機関と連携して治療を行う肝疾患に関する専門医療機関に対して、治療計画に基づく診療状況を示す文書を添えて当該患者の紹介を行った場合は、肝炎インターフェロン治療連携加算として、所定点数に50点を加算する。

※「診療報酬の算定方法の一部改正に伴う実施上の留意事項について（通知）」
（平成22年3月5日保医発第0305第1号）の別添1「医科点数表」の抜粋

B005-8 肝炎インターフェロン治療計画料

- (1) 肝炎インターフェロン治療計画料は、インターフェロン治療を受ける肝炎患者に対して、治療計画に沿って治療を行うことについて患者の同意を得た上で、治療計画を作成し、副作用等を含めて患者に説明し、文書により提供するとともに、地域で連携して当該インターフェロン治療を行う保険医療機関に当該患者に係る治療計画及び診療情報を文書により提供した場合に、1人につき1回に限り算定する。患者に交付した治療計画の写しを診療録に貼付すること。
- (2) 治療計画の策定にあたっては、患者の求めに応じて夜間や休日に診療を行っている医療機関を紹介するなど、当該患者が長期の治療を継続できるよう配慮を行うこと。
- (3) 入院中の患者については退院時に算定すること。

※「特掲診療料の施設基準等の一部を改正する件」(平成22年厚生労働省告示第73号)
の抜粋

八の五 肝炎インターフェロン治療計画料の施設基準

- (1) 肝疾患に関する専門の保険医療機関であること。
- (2) 当該保険医療機関内に肝炎インターフェロン治療を行うにつき十分な経験を有する専任の医師が配置されていること。

※「特掲診療料の施設基準等及びその届出に関する手続の取扱いについて（通知）」
（平成22年3月5日保医発第0305第3号）の抜粋

第IIの4 肝炎インターフェロン治療計画料

1 肝炎インターフェロン治療計画料に関する施設基準

- (1) 肝疾患に関する専門的な知識を持つ医師による診断（活動度及び病期を含む。）と治療方針の決定が行われていること。
- (2) インターフェロン等の抗ウイルス療法を適切に実施できる体制を有していること。
- (3) 肝がんの高危険群の同定と早期診断を適切に実施できる体制を有していること。

2 届け出に関する事項

肝炎インターフェロン治療計画料の施設基準に係る届出は、別添2の様式13の6を用いること。

別添 2

特掲診療料の施設基準に係る届出書

保険医療機関コード 又は保険薬局コード	
連絡先 担当者氏名： 電話番号：	
(届出事項) [] の施設基準に係る届出	
<input type="checkbox"/> 当該届出を行う前6か月間において当該届出に係る事項に関し、不正又は不当な届出（法令の規定に基づくものに限る。）を行ったことがないこと。	
<input type="checkbox"/> 当該届出を行う前6か月間において療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等第三に規定する基準に違反したことがなく、かつ現に違反していないこと。	
<input type="checkbox"/> 当該届出を行う前6か月間において、健康保険法第78条第1項及び高齢者の医療の確保に関する法律第72条第1項の規定に基づく検査等の結果、診療内容又は診療報酬の請求に関し、不正又は不当な行為が認められたことがないこと。	
<input type="checkbox"/> 当該届出を行う時点において、厚生労働大臣の定める入院患者数の基準及び医師等の員数の基準並びに入院基本料の算定方法に規定する入院患者数の基準に該当する保険医療機関又は医師等の員数の基準に該当する保険医療機関でないこと。	
標記について、上記基準のすべてに適合しているので、別添の様式を添えて届出します。	
平成 年 月 日	
保険医療機関・保険薬局の所在地 及び名称	
開設者名	印
殿	
備考1 [] 欄には、該当する施設基準の名称を記入すること。	
2 □には、適合する場合「√」を記入すること。	
3 届出書は、正副2通提出のこと。	

肝炎インターフェロン治療計画料の施設基準に係る届出書添付書類

肝疾患に関する専門的な知識を有する常勤医師の氏名等	
常勤医師の氏名	肝疾患診療の経験年数
	年

[記載上の注意]

当該医師の肝疾患治療に係る経験、当該保険医療機関における勤務状況がわかる書類を添付すること。

肝炎研究7カ年戦略

平成20年6月20日

はじめに

- 我が国における肝炎研究は、血清肝炎調査研究班（昭和38年度）として開始され、非A非B型肝炎研究班等研究事業名や研究テーマを変更しながら継続的に行われてきた。
その後、平成10年度に新興・再興感染症研究事業の中で、ウイルス肝炎及びその進展した病態としての肝硬変、肝がんについての研究が進められてきた。
また、平成14年度から、独立した肝炎の研究事業として「肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎研究分野）」が開始され、基礎から臨床応用分野まで幅広く研究が進められ、現在まで継続している。
- ウイルス肝炎は、国内最大の感染症であり、感染した状態を放置すると重篤な病態を招く疾患である。平成19年11月に与党肝炎対策プロジェクトチーム（座長：川崎二郎衆議院議員）において、「新しい肝炎総合対策の推進について」が取りまとめられ、その中で「研究の促進」が指摘された。
また、肝炎患者団体や薬害肝炎原告団を始め、多くの患者関係者や国民から、肝炎に対する治療成績の向上に向けた取組を期待する声が上がられた。
- こうした動きを受けて、国内の肝炎研究の専門家が集まり、ここに肝炎研究の今後の方向性やその実現に向けた対策について記した「肝炎研究7カ年戦略」を取りまとめた。厚生労働省としてはこれを受けて、本年度から7年間で、肝炎治療実績の大幅な改善につながる成果の獲得を目標とし、その取組が肝炎患者、国民に還元されるよう、肝炎、肝硬変及び肝がんを含めた肝疾患の研究の充実・強化に全力で取り組むべきである。

1. 研究の現状及び課題

- (1) 臨床研究
 - ① B型肝炎

インターフェロン※₁による治療効果（臨床的治癒率）は約30%であり、臨床的治癒に至らない多くの症例では、ウイルス増殖抑制目的の逆転写酵素阻害剤※₂の継続投与に依存している。

しかし、この逆転写酵素阻害剤を長期間投与した場合、高率でウイルスの遺伝子変異（変異株）が生じ、薬剤耐性化したウイルスによる肝炎の悪化が問題となっている。

② C型肝炎

根治治療と言えるインターフェロンの治療効果は、近年飛躍的に上昇し、インターフェロン治療を断念していた患者の再チャレンジを促した。ペグインターフェロン※₃とリバビリン※₄併用療法において、難治症例である1b型※₅の高ウイルス量症例以外では、90%近くの根治率となっている。

しかしながら、1b型の高ウイルス量症例の根治率に関しては、依然として50%程度にとどまり、特に高齢の女性への治療効果は男性に比して有意に低率で、またインターフェロンに対する副作用のための離脱者及び非適応者が存在することが問題となっている。

③ 肝硬変

B型肝炎由来でウイルス増殖を伴う代償性肝硬変では、逆転写酵素阻害剤の投与で著明な病態改善が見られている。また、C型肝炎由来の代償性肝硬変では、血小板減少状態にある患者に対して脾臓摘出手術を行い、さらにインターフェロンを投与することにより、一部の症例において、著効を得ている。

ただし、非代償性肝硬変※₆に関しては、根治治療は困難であり、多くの症例で肝底護療法※₇や食道静脈瘤への対処など対症療法が主体となっていることから、新たな根治治療が求められている。

④ 肝がん

早期がんではラジオ波焼灼療法※₈や手術により、局所の治療の成績は良いものの、ウイルスそのものは残存しており、肝炎の根治は困難である。このため、肝がんの再発率は極めて高く、肝がん再発防止策の確立が急務である。

また、肝がん全体では、5年生存率は約25～30%にとどまっている。

(2) 基礎研究

基礎的分野では、困難と言われた培養細胞におけるC型肝炎ウイル

ス増殖系を確立するとともに、安定した動物感染モデルであるヒト肝細胞キメラマウス※⁹を世界に先駆けて作成した。これを用いて、C型肝炎ウイルスの増殖阻止の機序を解明し、C型肝炎ワクチン開発の基礎を確立するなど、臨床応用が今後期待される研究を実施している。

しかし、肝炎ウイルス感染後の病態進行過程や抗ウイルス薬に対するウイルスの耐性化など、そのメカニズムが解明されていない。

(3) 疫学研究

疫学研究としては、肝炎ウイルス感染者数の推計の基になるデータ収集を行い、様々な行政施策の立案に生かされてきたものの、その一方で、調査地域の偏在が見られ、全国規模の研究が十分に行われていない。

2. 7カ年戦略について

(1) 今後の研究における方向性

① 臨床研究

B型肝炎については、多剤耐性ウイルスの機序の解明を目指した研究を行うとともに、臨床的治癒率の改善を目指した新規治療法の開発等の研究を行う。

C型肝炎については、次世代的なインターフェロンの治療法による根治率の改善やより副作用の少ない治療薬・治療法の開発を目指した研究を行う。

肝硬変については、肝線維化※¹⁰の機序を解明し、治療に結びつける研究や再生医療を利用した根治治療を考慮した研究を行う。

肝がんについては、がんの診断マーカーや最新の画像機器を用いた超早期発見技術の開発や新規治療法の開発に関する研究を行う。

② 基礎研究

安定したウイルス培養系及び感染モデル動物を用いた研究を推進して、肝炎ウイルス感染後の病態進行過程、抗ウイルス薬に対するウイルスの耐性変異に関わる過程、さらにウイルス感染に関わる宿主因子※¹¹に関する研究を進める。

さらに肝炎ウイルスに関する基礎研究及び疫学研究から得られる研究情報を統合し、肝炎の研究及び臨床などに有用なデータベースを構築する。

③ 疫学研究

肝炎対策の推進につなげるため、感染者数の実態を明確にするための

全国規模でかつ継続的な研究を行う。

④ 行政研究

肝炎対策を効果的に推進するため、検診、予防や医療体制等に関する研究を行う。

上記の臨床、基礎、疫学等各分野における研究を支持し、基盤となる人材の養成を図る。

(2) 今後期待される新たな研究課題

① 臨床研究

(i) B型肝炎

- B型肝炎における最新のインターフェロン治療（ペグインターフェロン、長期間投与、逆転写酵素阻害剤の投与終了を目指した新規治療法等）の開発に関する研究
- 多剤薬剤耐性ウイルスのため難治化したB型肝炎における新規逆転写酵素阻害剤による治療に関する研究
- B型肝炎ジェノタイプ※12に応じたインターフェロン及び逆転写酵素阻害剤の投与規準の標準化に関する研究

(ii) C型肝炎

- C型肝炎における免疫賦活作用の増強（樹状細胞※13における Toll-Like Receptor アゴニスト※14など）を治療に応用した研究
- C型肝炎に対する薬物以外の方法を用いた新規治療の適正化に関する研究（血液浄化など）
- C型肝炎におけるインターフェロンの副作用発現の低減を目指す研究（アデノシン三リン酸製剤※15、部分的脾動脈塞栓術※16、脾臓摘出手術、肝臓への DDS（ドラッグ・デリバリー・システム）※17 確立など）
- C型肝炎に対する抗原虫※18薬（Nitazoxanide※19など）の効果に関する研究

(iii) 肝硬変

- ヒト iPS 細胞※20、骨髄幹細胞※21、脂肪細胞由来幹細胞、肝細胞増殖因子（HGF）※22などを利用した肝再生及び肝臓機能回復に資する研究
- 肝硬変からの発がん予防を念頭においた治療法（がんワクチン、免疫細胞導入などの免疫賦活療法など）に関する研究

(iv) 肝がん

- 放射線治療や免疫療法を従来の化学療法と組み合わせた集学的治療法に関する研究
- 肝がんの幹細胞に対する治療法の開発に関する研究

② 基礎研究

- ヒト iPS 細胞を利用した肝炎ウイルス研究
- 肝炎ウイルスによる発がん機構の解明に関する研究
- C型肝炎に対する治療的ワクチンの開発に関する研究
- 機能性食品によるウイルス性肝炎の病態の改善に関する研究

③ 疫学研究

- 肝炎ウイルス感染後の長期経過・予後調査に関する全国規模のデータベース構築に関する研究

④ 行政研究

- 肝炎診療における専門医と一般医の連携に関する地域ごとの取組に関する研究

(3) 今後も継続して取り組み、早急に成果を得るための研究課題

① 臨床研究

(i) B型肝炎

- ジェノタイプA型のB型肝炎ウイルス感染の慢性化の予防に関する研究
- 免疫抑制・化学療法中に再活性化するB型肝炎の治療に関する研究

(ii) C型肝炎

- C型肝炎におけるインターフェロン難治例（無効例、再燃例）を対象にした治療方法（ペグインターフェロン、サイクロスポリンA^{※23}併用療法など）に関する研究
- ペグインターフェロン、リバビリン、プロテアーゼ阻害剤^{※24}による3剤併用療法の評価研究
- C型肝炎ウイルス遺伝子の非翻訳領域^{※25}を標的とした新規薬剤の開発研究
- C型肝炎に対するウイルス選択的抗ウイルス剤（プロテアーゼ阻害剤・ポリメラーゼ阻害剤^{※26}など）の評価に関する研究
- ウイルス肝炎において、最新の治療法（治療薬、治療期間など）の標準化に関する臨床研究
- C型肝炎において宿主因子の強化に関する研究

- C型肝炎キャリア未治療例への対応に関する研究
- 肝移植後のC型肝炎再発に対する治療方法に関する研究

(iii) 肝硬変

- 肝線維化の抑制に結びつく新規治療法に関する研究
- ジェノミクス解析^{※27}により得られた肝臓の線維化抑止につながる分子標的治療薬^{※28}創薬を考慮した臨床研究
- 肝硬変における肝線維化の非観血的な検査法に関する研究

(iv) 肝がん

- 肝がん早期発見のための新規がん診断マーカーの開発に関する研究
- 肝がんにおける新規画像診断（造影腹部エコー^{※29}検査、RVS^{※30}など）に関する研究
- ジェノミクス解析により肝がん再発因子（遺伝的素因、がん遺伝子^{※31}異常）の同定、分子標的治療薬の新規開発・テーラーメイド治療^{※32}に関する研究
- 肝がん根治治療後の再発抑制に関する研究
- 肝がんにおける新規抗がん剤（血管新生阻害薬^{※33}等の分子標的薬）の開発に関する研究
- 新規抗がん剤の評価と適正な患者対象の選択や使用法に関する研究
- 肝がんに対する陽子線^{※34}・炭素線治療^{※35}に関する研究
- 肝臓の栄養代謝が及ぼす発がん抑止に関する研究

② 基礎研究

- 肝炎ウイルス培養系を用いたウイルス生活環の解析と新たな治療標的の同定に関する研究
- 新規抗ウイルス薬の開発、既存薬剤のスクリーニングに関する研究
- ヒト肝細胞キメラマウスを利用したC型肝炎ウイルスの複製増殖機構及び病態発現機構に関する研究
- ウイルスレセプター^{※36}を活用し、感染初期過程を標的とする新規治療法の開発に関する研究
- 感染予防のC型肝炎ワクチン及び免疫グロブリン^{※37}による感染阻止に関する研究
- 薬剤耐性B型肝炎ウイルスの解明に関する研究
- C型肝炎における酸化ストレス^{※38}の意義に関する研究
- C型肝炎における線維化と脂肪化の関係に関する研究
- 肝発がんとインスリン抵抗性^{※39}の関係に関する研究
- ウイルス性肝炎に関わるウイルス側因子、病態に応じた宿主因子も含めた情報のデータベース構築に関する研究

③ 疫学研究

- B型肝炎ジェノタイプAの感染様式及び地理的分布に関する研究
- 近未来のウイルス肝炎患者数の動向予測に関する研究

④ 行政研究

- ウイルス肝炎未検査例への対策（検診のあり方）に関する研究
- 海外渡航者の予防対策等に関する研究
- 本邦における適切なウイルス肝炎検診、肝疾患の診療が受けられる体制の確立（均てん化）に関する研究
- 肝炎ウイルスを対象とした研究情報のデータベース構築に関する研究
- B型肝炎ワクチンの在り方に関する研究
- 医療行為に伴う肝炎ウイルスの新規感染防止に関する研究

(4) 戦略の目標

以上の研究結果から、今後7年間（平成20年度～平成26年度）で、いまだ解明されていない肝炎等本態解明に迫り、さらに肝がんにおけるがん診断マーカーや画像診断等新たな肝疾患の検査法の開発や、新規治療法の開発等を行い、その成果を予防、診断及び治療に反映させる。

その結果として、これまで改善が極めて困難と言われてきた肝疾患の治療成績について、

- ① B型肝炎の臨床的治癒率を現状の約30%から約40%まで改善、
- ② C型肝炎（1b高ウイルス型）の根治率を現状の約50%から約70%まで改善、
- ③ 非代償性肝硬変（Child-Pugh C_{※40}）における5年生存率を現状の約25%から、B型肝炎由来では約50%まで、C型肝炎由来では約35%まで改善、
- ④ 進行肝がんの5年生存率を現状の約25%から約40%まで改善、

を目指す。

3. 上記研究を進めるための基盤整備

(1) 新規重要課題の早急な実施

肝炎に係る研究費として、平成14年度以降、毎年度重点化を重ねてきた。本戦略に掲げた計17の新規課題の研究に、着実に対応していくために、肝炎等克服緊急対策研究費等肝炎に係る研究費の更なる重点化が必要である。

(2) 研究の集中化と一元化の実現

肝疾患についての研究は、各地の研究機関等において行われているが、それぞれ独自に行われ、特定分野の研究が進まないといったことが生じがちであることから、研究情報を一元化し、全体を調整する機関が求められてきた。

そこで、国立感染症研究所において、研究の方向性を定め、研究成果の情報収集・解析、研究者の育成を新たに実施し、本邦における肝炎研究の中核的機関としての機能を充足させるため、体制の整備を図る必要がある。

また、肝疾患について、臨床研究や情報発信を担う国立国際医療センターの役割も重要であり、両機関が互いの機能を補完しながら、国全体の肝炎研究を先導していく必要がある。

(3) 人材育成

基礎、臨床、疫学等研究分野のすべてにおいて、肝炎研究の人材不足に対応するため、若手研究者の育成・活用に係る取組の充実・強化を図る。

(4) 国際交流

外国人研究者の招へいに係る事業費、外国への日本人研究者の派遣に係る事業費、外国の研究機関等への委託事業費などの重点化を図り、国外において実施されている研究等に関する情報を積極的に取り入れ共有し、また、人的な交流も行う。

4. 戦略の評価と見直し

本戦略は、本年度から7年間における戦略目標の達成を目指し、重点課題について集中的に研究を進めていくものであるが、研究の進捗状況を3年後に評価した上で見直し、必要な措置を講ずる。

用語集

- ※1 インターフェロン：抗ウイルス効果を有する生理活性物質であり、体内で生成されるもの。これが肝炎ウイルスの増殖抑制に大きな効果があることが判明し、同様の作用を有する薬剤が開発された。
- ※2 逆転写酵素阻害剤：ウイルスRNAをサイクリックDNAに転写するウイルス増殖のための過程（＝逆転写）等を阻止することによって、ウイルスの増殖を抑制する薬剤。ラミブジンなどに代表される核酸アナログ製剤がある。
- ※3 ペグインターフェロン：インターフェロンの抗ウイルス効果が持続するように改良した製剤の総称。
- ※4 リバビリン：インターフェロン等と併用することで、相乗的に抗ウイルス効果を上昇させる薬剤。
- ※5 1b型：C型肝炎遺伝子型の一つ、日本人の感染者患者の約70%がこの型のウイルスに感染しているという最多の遺伝子型。
- ※6 非代償性肝硬変：自覚症状がないとされる代償性肝硬変と比較し、病状が進行し、横断・腹水出現や食道静脈瘤の破裂等、有症状化する時期の肝硬変のこと。
- ※7 肝庇護療法：肝炎等における炎症を抑える対症療法。
- ※8 ラジオ波焼灼療法：局所温熱療法の一つ。腹部エコー検査等による観察下において、高周波であるラジオ波を利用した限局的な発熱作用を利用し病変の焼灼を行う治療法。
- ※9 ヒト肝細胞キメラマウス：ヒト肝細胞を移植し、動物モデルとして開発されたマウス。
- ※10 肝線維化：肝炎に伴う肝細胞脱落部に線維が増生するもので、進行すると肝硬変になる。
- ※11 宿主因子：疾病等に関する動物やヒト側の要因のこと。
- ※12 ジェノタイプ：遺伝子型。
- ※13 樹状細胞：インターフェロン産生等を惹起する免疫細胞。
- ※14 アゴニスト：生体内の受容体分子に結合するなどして、ホルモン様の作用を発する物質。
- ※15 アデノシン三リン酸製剤：慢性肝疾患における肝機能の改善作用などを有する薬剤。
- ※16 部分的脾動脈塞栓術：細長い医療用の管であるカテーテルを血管内で使用し、脾臓に至る動脈を選択的に栓塞する。結果として、脾血流が部分的に途絶することで脾臓の機能低下を図る（この結果肝硬変患者等で血小板数等の改善が見られる場合がある）。
- ※17 DDS（ドラッグ・デリバリー・システム）＝「薬物送達システム」、若しくは「薬物輸送システム」。：目標とする患部に、薬物を効果的かつ集中的に送り込む技術。薬剤を膜等で包み、途中で分解されないようにしながら、患部に到達させ、そこで薬剤を放出させる。治療効果は高く、副作用軽減が期待される。
- ※18 原虫：真核単細胞の動物性の微生物。狭義では寄生性があり、病原性を有するものを指す。
- ※19 Nitazoxanide：ニタゾキサニド（商品名はアニア）。原虫であるクリプトスポリジウム症の治療薬。
- ※20 iPS細胞：人工多能性幹細胞。高い増殖能と様々な細胞へと分化できる能力を持つ細胞。
- ※21 幹細胞：Stem-cell（ステムセル）。ある細胞に変化するという指示を受けると特定の細胞に変身（＝分化）する能力を有する細胞。また、変化を遂げる前の未分化の状態でも長期間にわたって自らを複製、再生する能力も備えている細胞。
- ※22 肝細胞増殖因子（HGF）：肝臓の再生を促す物質。

- ※23 サイクロスポリンA：免疫抑制剤の一種。C型肝炎ウイルスにおいてウイルス複製の阻害作用を有する。
- ※24 プロテアーゼ阻害剤：ウイルスRNAを適切な部分で切断し、ウイルス増殖に寄与しているタンパク（プロテアーゼ等）の合成を阻害する薬剤。C型肝炎ウイルス増殖抑制効果が期待される。
- ※25 非翻訳領域：メッセンジャーRNAのうち、タンパク質情報を有さない領域。
- ※26 ポリメラーゼ阻害剤：ウイルスRNAの転写というウイルス増殖に必要なタンパク（＝ポリメラーゼ）の合成を阻害する薬剤。C型肝炎ウイルス増殖抑制効果が期待される。
- ※27 ジェノミクス解析：新規治療薬の開発を考慮した患者遺伝子と疾患とを関連づける解析。
- ※28 分子標的治療薬：細胞増殖に関わる分子を阻害する治療薬。
- ※29 造影腹部エコー：画像上、病変部を明確化した上で行う腹部エコー（超音波）検査。
- ※30 RVS (Real-Time Virtual Sonography)：腹部CT検査と同期・同断面表示を可能とした腹部エコー検査の画像診断技術。肝がんのラジオ波焼灼療法等に利用できる。
- ※31 がん遺伝子：外科的に切除されたがん部から抽出されたDNA。（その異常を評価することから新規治療薬の開発につなげる）
- ※32 テーラーメイド治療：個人のタイプ（例えば遺伝子型）に応じて最適な医療を提供する治療。
- ※33 血管新生阻害薬：新生血管による腫瘍への酸素と栄養の供給を阻止し、腫瘍を兵糧攻めにする治療薬。
- ※34 陽子線：放射線の一種。がん等に照射する治療に利用されている。
- ※35 炭素線：放射線の一種（陽子線より粒子が重い）。がん等に照射する治療に利用されている。
- ※36 ウイルスレセプター：ウイルス感染を起こす際の生体側分子。
- ※37 免疫グロブリン：抗原と結合する抗体として働くタンパク質の総称であり、複数の分子種がある。
- ※38 酸化ストレス：体内で生成する活性酸素などにより細胞質や細胞核が障害される状態。病気の進展や発がんに関係する。
- ※39 インスリン抵抗性：血糖値を低下させるためのインスリンは多量に放出されているが、その作用が阻害されている状態。
- ※40 Child-Pugh C：進行した非代償性肝硬変。