

Ⅲ. これからの IFN 治療

1. IFN・ラミブジン併用治療

HBc 抗原陽性例に対する IFN 治療は24週の長期投与でも、満足できる成績は得られていない。また、ラミブジン治療においても HBc 抗原陽性の HBV-DNA 高値例では HBc 抗原陰性化率は低率である。われわれの施設では HBc 抗原陽性例に対する IFN・ラミブジン併用治療と IFN 単独治療の比較検討を行っている。併用治療のプロトコールは IFN α 6MU2週連投後22週週3回投与とラミブジン100mg 連日投与を同時に投与開始し、24週後よりはラミブジン単独投与を継続するものである。現在、治療成績を解析中であるが、併用群において Merigan の Type I 効果にあたる HBs 抗原陰性化例を2例 (genotype A および C) 認めている。HB ステージ Ib, IIb はともに HBc 抗原陽性期であるが、われわれはこの時期においても大半の例は pre C mutant の出現が確認され、また、IFN は pre C wild, pre C mutant のいずれの株にも同等に有効であることを報告⁴⁾した。ラミブジンは pre C mutant 株に対してより強い抗ウイルス効果が得られる⁷⁾こと、また、ラミブジンの YMDD 変異株は IFN 前投与あるいは併用群において出現率が低率であること(自験例、未発表)を考慮すると、ステージ Ib, IIb 群にはラミブジン単独よりも IFN との併用がより有効ではないかと考えている。Schalm ら⁸⁾、Serfaty ら⁹⁾も IFN/ラミブジン併用治療の有効性について報告している。

2. ペグ IFN 治療

C 型慢性肝炎には国内で2003年12月より週1回投与のペグ IFN α -2a 治療が保険適用になったが、B 型慢性肝炎に対しても海外ではペグ IFN α -2a を用いたトライアルが行われている。まず、Cooksley ら¹⁰⁾は HBc 抗原陽性例に対する phase II study を実施し、従来の IFN α -2a 製剤に比し

ペグ IFN α -2a 製剤は有意に有効性が高いと報告している。また、Marcellin ら¹¹⁾は HBc 抗原陰性例に対してペグ IFN α -2a 単独、ペグ IFN α -2a/ラミブジン併用およびラミブジン単独の比較試験を行い、ペグ IFN α -2a 単独群およびペグ IFN α -2a/ラミブジン併用群はラミブジン単独群に比し、投与終了後6ヵ月での HBV-DNA 陰性化率、ALT 正常化率はともに高率であったと報告している。

3. HBc 抗原陰性例に対する IFN 治療

HBc 抗原陰性例に対する IFN 治療の有用性に関しては一定の見解が得られていないが、積極的に使用を勧める報告¹²⁾¹³⁾は少なく、わが国では現在保険適用になっていない。HBc 抗原陰性例は HB ステージの III と IV にあたるが、臨床的治癒の状態であるステージ IV は治療の必要はなく、pre C mutant の増殖が持続するステージ III が抗ウイルス治療の対象となる。ステージ III の平均年齢は53歳¹⁾で、大半の症例が40歳以上である。ラミブジン治療では HBc 抗原陰性例の方が YMDD 変異株出現率が低く治療効果も良好で、アデホビルも使用可能となったことから、HBc 抗原陰性例に対してはラミブジン治療が第一選択と考えられる。IFN 治療としてはペグ IFN 長期投与に期待したいところである。

Ⅳ. IFN 治療例の長期予後と肝発癌

最後に IFN 治療例の長期予後について述べる。1981年8月より1992年12月までに IFN 治療を開始した B 型慢性肝炎102例(平均観察期間7.3年)を対象に長期予後と肝癌発癌について検討した¹⁴⁾。102例の性別は男性64例、女性38例、平均年齢はそれぞれ34.3歳、35.7歳で、使用した IFN の総投与量は6.8MU~1284MU(平均143.6MU)であった。投与終了後12~15年後(平均年齢約50歳)の累積 HBc 抗原陰性化率は90%、累積 ALT 正常化率は80%と80%の症例は臨床的治癒の状態とな

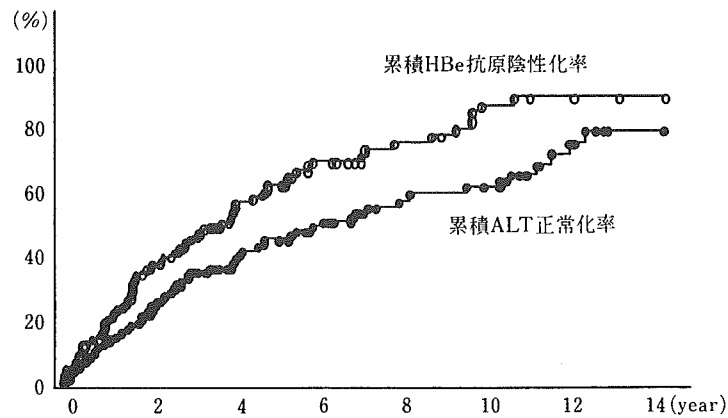


図3 累積HBe抗原陰性化率と累積ALT正常化率(カプラン・マイヤー法)

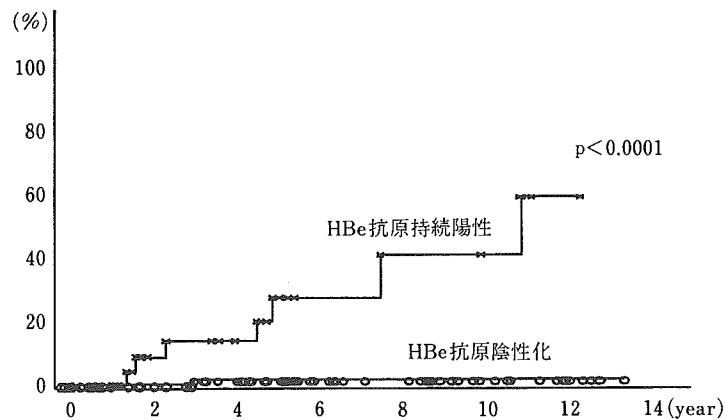


図4 累積HCC発癌率(カプラン・マイヤー法) HBe抗原陰性化の有無による検討

るが、20%はALTの異常が持続することが判った(図3)。ALT異常が持続する半数はHBe抗原持続陽性例でHBステージIb、IIbに相当し、残りの半数はHBe抗原陰性でpre C mutantの増殖が持続するステージIIIと考えられる。肝癌発癌は8例(全例男性)に認められた(年率1.08%)。そのうちHBe抗原持続陽性例は7例(年率4.1%)、HBe抗原陰性化例は1例(年率0.29%)でHBe抗原持続陽性例の発癌リスクはHBe抗原陰性化例の約14倍であった。累積肝癌発癌率の検討でもHBe抗原持続陽性例で有意に高率であった(図4)。HBe抗原陰性化は、年齢が若年であるほど、壊死、炎症が高度なほど有意に高率であり、若年齢で組織学的に壊死、炎症の強い時期にIFN治療を開始することがHBe抗原陰性化さらに発癌

抑制につながると考えられた。

おわりに

これまでIFNとラミブジンのみが保険適用の抗ウイルス剤であったが、本年12月よりアデホビルが保険適用となり、B型慢性肝炎に対する抗ウイルス治療も新しい局面を迎えた。B型はC型に比し治療対象の選択がより重要で、それぞれを対象に対する適切な治療方法の選択と的確な治療の遂行が肝不全や発癌を防止し、予後の改善に寄与すると考えられる。今後、B型慢性肝炎に対しても早期のIFN自己注射とペグIFNの使用が望まれるところである。

文 献

- 1) 加藤道夫, 伊与田賢也, 結城暢一, ほか: HBV マーカーと発癌リスクよりみた HBV キャリアのステージ分類—切な抗ウイルス治療の選択に向けて—. 肝臓 45: 581-588, 2004.
- 2) 加藤道夫, 益澤 学, 奥山卓正, ほか: B 型慢性肝炎に対するヒト白血球インターフェロン少量間歇投与. 肝臓 27: 552-560, 1986.
- 3) 西口修平: IFN 治療. コンセンサス肝疾患2002—診断・治療と病態“B 型肝炎治療”, 矢野右人監修, p71-77, 日本メディカルセンター, 東京, 2002.
- 4) Kato M, Yuki N, Kaneko A, et al: Changes in virus loads and precore mutations in chronic hepatitis B patients treated with 4 weeks of daily interferon alfa-2a therapy. *Hepatology* 28: 73-78, 2004.
- 5) 林 紀夫, 加藤道夫: B 型慢性肝炎に対する IFN 治療の長期予後と IFN の長期投与. 第22回犬山シンポジウム, B 型肝炎の新しい展開. 犬山シンポジウム記録刊行会編, p68-69, 中外医学社, 東京, 2001.
- 6) Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, et al: Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B: A meta-analysis. *Ann Intern Med* 119: 312-323, 1993.
- 7) Cho SW, Hahn KB, Kim JH, et al: Reversion from precore/core promoter mutants to wild type hepatitis B virus during the course of lamivudine therapy. *Hepatology* 32: 1163-1169, 2000.
- 8) Schalm SW, Heathcote J, Cianciara J, et al: Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomized trial. *Gut* 46: 562-568, 2000.
- 9) Serfaty L, Thabut D, Zoulim F, et al: Sequential treatment with lamivudine and interferon monotherapies in patients with chronic hepatitis B not responding to interferon alone. *Hepatology* 34: 573-577, 2001.
- 10) Cooksley WGE, Piratvisuth T, Lee S-D, et al: Peginterferon alfa-2a (40kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepatitis* 10: 298-305, 2003.
- 11) Marcellin P, Lau G, Bonino F, et al: Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 351: 1206-1217, 2004.
- 12) Kako M, Kanai K, Aikawa T, et al: Response to interferon-alpha 2a in patients with e antigen-negative chronic hepatitis B. *J Clin Gastroenterol* 25: 440-445, 1997.
- 13) Lampertico P, Ninno ED, Vigano M, et al: Long-term suppression of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B by 24-month interferon therapy. *Hepatology* 37: 756-763, 2003.
- 14) 加藤道夫, 益澤 学: インターフェロン治療を行った B 型慢性肝炎の長期予後について. 肝臓 39: 679-681, 1998.

● 薬の知識

アデホビル

加藤 道夫*

はじめに

B型肝炎ウイルス(HBV)キャリアはHBe抗原陽性無症候性キャリアから慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌あるいは臨床的治癒とされているHBe抗体陽性無症候性キャリアまで、さまざまな病態が存在する。そして、その経過もさまざまであるが、大別すると肝硬変、肝細胞癌に進行する群と臨床的治癒の状態に落ち着く群に二分される。約80%は後者になると考えられるが、B型肝炎死亡者数も年間約5,000名を数え、これに肝不全死や劇症化による死亡を加えるとB型肝炎疾患による死亡者数は年間7,000~8,000名に上ると考えられている。

B型肝炎疾患の予後改善はHBe抗原が陰性化しHBV-DNA量低値が持続することによって得られ、対象例には適切な抗ウイルス治療がきわめて重要と考えられる。これまでB型慢性肝炎に対する抗ウイルス薬としてはインターフェロンとラミブジンの2薬のみが保険適用薬であったが、2004年12月より新たにアデホビルが保険適用となり、抗ウイルス治療の幅が広

がってきた。

I. アデホビルピボキシル

アデホビルは、1986年に発見された核酸誘導体の抗ウイルス薬で、ウイルス遺伝子の複製にDNAポリメラーゼ/逆転写酵素を必要とするHBV、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)などのレトロウイルス、ヘルペスウイルスなどに強い抗ウイルス活性を示した。しかし、バイオアベイラビリティが低かったため、ピボキシル基を導入したバイオアベイラビリティの高いアデホビルピボキシル(ヘプセラ®錠)が合成された。

当初、HIV感染症治療薬、B型慢性肝炎治療薬として開発が開始された¹⁾が、HIV感染症治療薬としての開発は途中断念され、B型慢性肝炎治療薬として米国で2002年9月に承認された。2004年現在、39カ国で承認されている。

II. 安全性

腎機能障害と乳酸アシドーシスおよび脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝)が重大な副作用

Key words : アデホビル, アデホビルピボキシル, ラミブジン, B型慢性肝炎, YMDD変異

Michio Kato

*独立行政法人国立病院機構大阪医療センター消化器科(〒540-0006 大阪市中央区法円坂2-1-14)

と考えられる。本剤投与中は腎機能障害の発現に注意し、とくに、腎機能障害のある患者やその既往歴のある患者においては、血清クレアチニンおよび血清リンの変動を定期的に観察する必要がある。国内第III相臨床試験(36例)における副作用としては悪心嘔吐、背部痛、NAG増加およびALP増加が各1例報告されている²⁾。

III. 臨床効果

アデホビルはYMDD野生株に対する有効性も報告されている³⁾が、現在、本邦での保険適用はラミブジン投与中にHBVの持続的な再増殖を伴う肝機能の異常が確認されたB型慢性肝炎およびB型肝炎硬変例である。国内第III相臨床試験²⁾(16週投与)においてHBV-DNA変化量はラミブジンとの併用投与によって、16週後 $-3.75 \log_{10} \text{copies/ml}$ と著明に減少した(図1)。またALT正常化率も16週後に72%(26/36)と高率であった(図2)。耐性ウイルスに関しては少数報告されている^{4),5)}が、これらはラミブジンに対して感受性をもっているため、ラミブジンとの併用時には大きな障害にはならないと考えられる。

IV. 症 例

アデホビル投与が有効であったHBe抗原陽性B型慢性肝炎の1例を呈示する(図3)。

HBステージ⁶⁾IIb。ラミブジン投与前の肝組織診断は新犬山分類A2F3。投与直前のHBV-DNA量は 3.5 Meq/ml 、ALTは 126 IU/l であった。

2000年7月11日よりラミブジン 150 mg/day を開始、2001年2月より 100 mg/day とし、現在まで続行中である。HBV-DNA量は

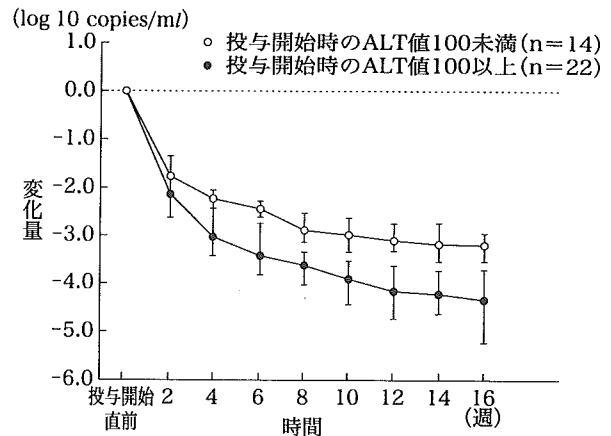


図1 アデホビル投与開始時のALT値別HBV-DNA変化量(国内第III相臨床試験)

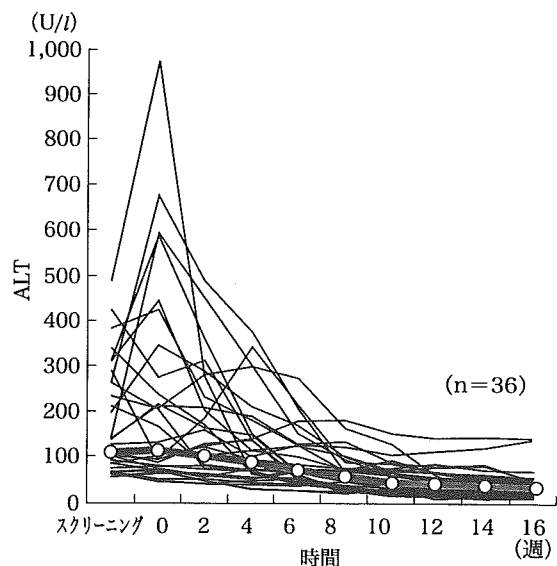


図2 アデホビル投与期間中のALT値の推移(国内第III相臨床試験)

速やかに低下し、2001年9月にPCR法で感度以下となった。その後、順調に経過していたが、2002年2月ごろより、HBV-DNA量の増加が持続し、2002年3月にYMDD変異株(YIDD)の出現を確認した。同時期よりALTの上昇とともに血清アルブミン値が低下し始め、同年11月には 2.6 g/dl まで低下し、その状態が持続したため、2003年4月21日より個

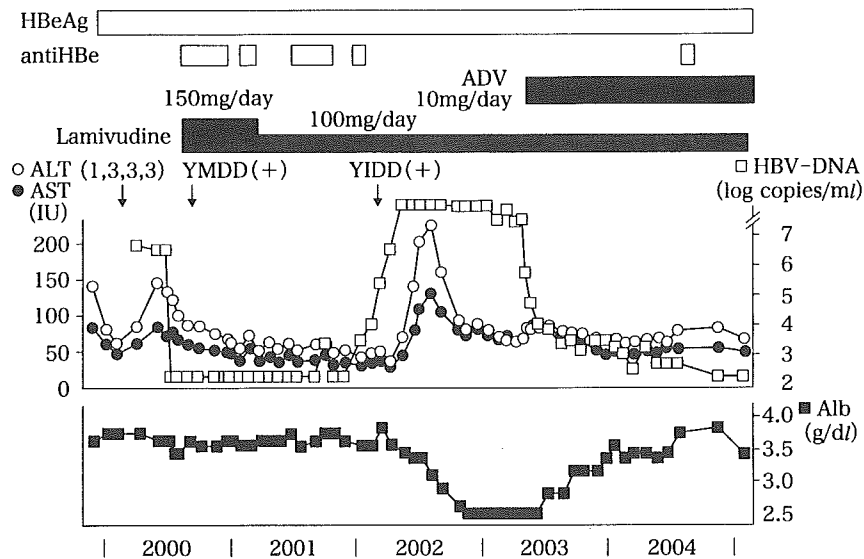


図3 アデホビル投与が有効であった YMDD 変異株出現 B 型慢性肝炎例

人輸入にてアデホビル 10 mg/day の投与を開始した。

HBV-DNA 量はアデホビル投与開始時 7.2 log copies/ml であったが、投与 1 カ月後 4.7, 2 カ月後 3.9, 6 カ月後 3.3 と低下し、2004 年 9 月より感度以下が持続している。血清アルブミン値もアデホビル投与開始時 2.6 g/dl であったが、2 カ月後 2.9, 6 カ月後 3.3 と増加し、2004 年 10 月には 4.0 g/dl まで増加した。HBe 抗原価もアデホビル投与開始後、漸次低下し、最終観察時点で 3.9 C. O. I となり、HBe 抗原の陰性化が期待できる状態である。

V. YMDD 変異株出現と breakthrough hepatitis

前述の症例では YMDD 変異株出現に伴って、いわゆる breakthrough hepatitis が生じたが、HBV-DNA 量の増加は認められるが、AST, ALT は正常値が持続し、breakthrough hepatitis を起こさない例や YMDD

変異株が出現しても HBV-DNA 量がほとんど増加しない例も存在する。breakthrough hepatitis が生じた群を A 群、HBV-DNA 量の増加は認められるが breakthrough hepatitis を起こさない群を B 群、YMDD 変異株が出現しても HBV-DNA 量がほとんど増加しない群を C 群とすると、A 群、B 群では HBV の RNA 依存性 DNA ポリメラーゼの C-ドメインの変異(YVDD, YIDD)とともに B-ドメイン 180 番目のロイシンからメチオニンへの変異がきわめて高頻度で認められるが、C 群では C-ドメインの変異のみであることが多い。

A 群と B 群の判別は現在、明らかではないが、時期の問題か、生体側の因子が関係している可能性が考えられる。C-ドメインの変異(YVDD, YIDD)が認められたら、慎重に経過を観察し、breakthrough hepatitis 増悪時には速やかなアデホビルの導入を考慮する必要がある。

おわりに

B型慢性肝炎でHBe抗原陽性持続例やHBe抗原は陰性化してもHBV-DNA量5.0 log copies/ml以上が持続する例は発癌リスクが高く⁹⁾、抗ウイルス治療の導入が必要となる。ラミブジン治療においてはYMDD変異株の高頻度の出現が導入を逡巡させる一因であったが、アデホビルがB型慢性肝炎治療の選択肢に加わったことで、抗ウイルス治療の安全性と利便性が大きく広がったと考えられる。

文 献

- 1) Deeks, S. G., Collier, A., Lalezari, J., et al. : The safety and efficacy of adefovir dipivoxil, a novel anti-human immunodeficiency virus(HIV)therapy, in HIV-infected adults : a randomised, double blind, placebo-controlled trial. *J. Infect. Dis.* 176 ; 1517-1523, 1997
- 2) 谷川久一, 熊田博光, 佐田通夫, 他 : YMDD変異ウイルスの増殖により肝機能の異常が認められたB型慢性肝炎患者(B型肝硬変患者を含む)に対するヘプセラ錠(アデホビルピボキシル)の臨床効果. *肝胆膵* 50 ; 193-211, 2005
- 3) Marcellin, P., Chang, T. T., Lim, S. G., et al. : Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N. Engl. J. Med.* 348 ; 808-816, 2003
- 4) Angus, P., Vaughan, R., Xiong, S., et al. : Resistance to adefovir dipivoxil therapy associated with the selection of a novel mutation in the HBV polymerase. *Gastroenterology* 125 ; 292-297, 2003
- 5) Villeneuve, J. P., Durantel, D., Durantel, S., et al. : Selection of a hepatitis B virus strain resistant to adefovir in a liver transplantation patient. *J. Hepatol.* 39 ; 1085-1089, 2003
- 6) 加藤道夫, 伊与田賢也, 結城暢一, 他 : HBVマーカーと発癌リスクよりみたHBVキャリアのステージ分類—適切な抗ウイルス治療の選択に向けて. *肝臓* 45 ; 581-588, 2004

講 座

肝外閉塞性黄疸に対する初期治療としての
経鼻ドレナージならびに胆管ステント

日野 昌力* 角谷 宏* 田尻 久雄*
炭山 和毅* 内山勇二郎* 池田 圭一*
佐藤 泰弘* 加藤 智弘* 浦島 充佳**

はじめに

肝外胆管閉塞による黄疸では、短期的には胆管炎が、長期的には肝障害に加えて、循環、腎障害などの全身合併症を起こす。また近年は、本病態における免疫系の異常と敗血症や多臓器不全などの術後合併症との関連性が報告されている^{1)~5)}。

閉塞性黄疸に対する初期の内視鏡的減圧法としては、経鼻ドレナージならびにステント留置が行われており、前者は胆汁を体外に誘導する外瘻術、後者は十二指腸内に誘導する内瘻術として特徴づけられる。いずれも良好な減黄効果と安全性が報告されているが、両者を詳細に比較した検討は意外に少ない⁶⁾。本研究の目的は、閉塞性黄疸に対する初期治療法として、減黄率および合併症、術前処置としての妥当性を明らかにすることである。さらに、両者を比較することによって、外瘻術あるいは内瘻術の局所あるいは全身の免疫機構に与える影響を検討

する。

I. 経鼻ドレナージとステント留置の
臨床比較試験

1. 対象と方法

本研究のデザインは、閉塞性黄疸に対する経鼻ドレナージならびにステント術の無作為化臨床比較試験である。対象は、胆管炎の有無、閉塞原因の良悪性にかかわらず血清ビリルビン値が5 mg/dl以上の症例とした。胆管造影で、狭窄部位が肝門部に及ぶ例は除外した。内視鏡的逆行性胆管造影時にガイドワイヤーが閉塞部を越えたことを確認した後、割付を行った。方法は、ブロック割付で、胆管炎の有無ならびに原因疾患の良悪性によって層化した。

2. 比較基準

一次エンドポイントは、①閉塞性黄疸に対する減黄効果で、術後1週間での血清総ビリルビン値の低下率を算出する。二次エンドポイン

Key words : 閉塞性黄疸, 内視鏡的減黄術, 無作為化臨床比較試験, サイトカイン

Shoryoku Hino/Hiroshi Kakutani/Hisao Tajiri/Kazuki Sumiyama/Yujiro Uchiyama/Keiichi Ikeda
Yasuhiro Sato/Tomohiro Kato/Mitsuyoshi Urashima

*東京慈恵会医科大学内視鏡科 **同 臨床研究開発室(〒105-8461 東京都港区新橋3-25-8)

トは、②手技の成功率と③早期合併症(自己抜去, 胆管炎, 膵炎)の発生率である。非胆管炎例かつ悪性腫瘍例では、術前と術1週間後において、④血清IL6ならびにIL8を測定する。さらに、非胆管炎例で手術を行った例に関しては、切除標本において、⑤胆管壁の組織学的変化を検討する。経鼻チューブは6Fr, ステントは8.5Frのプラスチックステントを使用した。統計解析は、Intention To Treat (ITT)解析を原則として用いた。本研究は大学倫理委員会の承諾を得て実施した。

II. 現在までの結果

2003年12月から2004年4月までに、17例(経鼻ドレナージ10例, ステント7例)が登録された(表1)。減黄効果(表2)は、血清ビリルビンの1週間の低下率が、経鼻ドレナージ群39±40%に対してステント群66±16%(p=0.118)であった。

合併症は、経鼻ドレナージ群で胆管炎が2例みられた。いずれもステント留置によって症状の改善と良好な減黄効果が得られた。

胆管炎のない経鼻ドレナージ3例, ステント5例でIL8とIL6を測定したが、現在のところ

ろいずれも一定の傾向がみられていない。ただし、術後、胆管炎を生じた経鼻ドレナージの1例では、IL6の著しい上昇がみられた。

手術が行われたのは、経鼻ドレナージ群5例に対してステント群1例のみである。胆管壁の病理組織学的変化をみると、いずれも炎症の程度は軽微であり、明らかな壁の肥厚はみられなかった。

III. 欧米と日本における閉塞性黄疸に対する治療法の違い

閉塞性黄疸に対する初期の減黄術は、欧米に

表1 症例の内訳

	経鼻ドレナージ	ステント
症例数	10	7
性別(男)	8	4
平均年齢(歳)	69(58~83)	75(58~81)
基礎疾患		
膵癌	5	4
胆管癌	3	2
乳頭部癌	1	
胆管結石	1	1
胆管炎の併発	1	1

表2 結果

	経鼻ドレナージ		ステント	
	前	後	前	後
ビリルビン低下率, %*	39±40		66±16	
手技成功率(%)	10/10(100)		7/7(100)	
合併症	3		0	
胆管炎	2			
自己抜去	1			
サイトカイン, pg/ml**				
IL8	20(12~33)	19(15~21)	28(16~59)	25(7~143)
IL6	12(2~23)	22(15~185)	15(0~102)	19(5~33)
胆管壁の組織学的変化	軽微		軽微	

* : mean±SD, ** : median(range)

においては短期入院が好まれ、もっぱらステント留置が選択されている。一方、わが国では、保険制度の違いからいまだ経鼻ドレナージが容認され広く行われている。後者は、胆汁の排泄量をモニタリングできる、洗浄できる、細胞診や培養のための胆汁採取ができるなどの利点がある。

IV. 減黄効率と胆管炎発症

減黄効率に関しては、ITT解析でステントのほうが1週後のビリルビン低下率が大きいように見えるが、術後に胆管炎を生じた2例を除いて比較すると同等であり、減黄効率に対する胆管炎の影響が示唆される。当初は、十二指腸-胆管の交通が持続的に開放されるステントにおいてより逆行性感染が生じやすいと予測していたが、経験した胆管炎2例は、いずれも経鼻ドレナージで生じている。ドレナージ経路の径や長さの違いは、胆汁の流出速度に影響を及ぼすとの報告がある⁷⁾。8と10 Frの2種のステントの比較検討においても、減黄効果に差はないものの、胆管炎の発生率において有意な差がみられた。

病理学的には、胆管壁に対する組織傷害の程度は、経過中に胆管炎を生じた例を除けば、いまのところ両手技ともに軽微である。

V. サイトカインとの関係

胆道悪性腫瘍に対する術後合併症(多臓器不全、敗血症)の発生頻度は、黄疸例において有意に高いという。腸肝循環障害に伴う bacterial translocation や、エンドトキシンの血中への移行に伴う術後サイトカイン血症が原因とされている。近年、Kimmingsらによって、閉塞性黄疸例で種々のサイトカイン濃度が上昇

していること、ステント留置によって低下することが示された⁸⁾。

われわれは、さらに外瘻術である経鼻ドレナージと比較することにより、内瘻術の妥当性の検証と病態のさらなる解明をはかった。IL8は、好中球の活性化に関与しており、血清濃度の上昇は遊走能を減弱させる。一方、IL6は、Kimmingsらの検討では、胆管炎との相関が示唆された。今後、症例を蓄積して検討していく予定である。胆管炎の発生と腸管循環保持といった観点からステントの優位性が示されれば、経鼻ドレナージの適応は限られると考えられる。

謝辞：本研究は、一部、東京慈恵会医科大学研究振興費に依った。

文 献

- 1) Bemelmans, M. H. A., Greve, J. W., Gouma, D. J., et al. : Cytokines tumor necrosis factor and IL 6 in biliary obstruction in mice. *Hepatology* 15 ; 1132-1136, 1992
- 2) Bemelmans, M. H. A., Greve, J. W., Gouma, D. J., et al. : Increased concentrations of tumor necrosis factor and soluble TNF receptors in biliary obstruction in mice : soluble TNF receptors as prognostic factors for mortality. *Gut* 38 ; 447-453, 1996
- 3) Mathison, J. C., Tobias, P. S., Wolfson, E., et al. : Plasma lipopolysaccharide(LPS) binding protein. A key component in macrophage recognition of Gram-negative LPS. *J. Immunol.* 149 ; 2000-2006, 1992
- 4) Wright, S. D. : CD 14 and innate recognition of bacteria. *J. Immunol.* 155 ; 6-8, 1995
- 5) Maara, M. N., Wilde, C. G., Collins, M. S., et al. : The role of bactericidal/permeability increasing protein as a natural inhibitor of bacterial endotoxin. *J. Immunol.* 148 ;

- 532-537, 1992
- 6) Lee, D. W. H., Chan, A. C. W., Lam, Y., et al. : Biliary decompression by nasobiliary catheter or biliary stent in acute suppurative cholangitis : a prospective randomized trial. *Gastrointest. Endosc.* 56 ; 361-365, 2002
- 7) Speer, A. G., Cotton, P. B. and MacRae, K. D. : Endoscopic management of malignant biliary obstruction : stents of 10 French gauge are preferable to stents of 8 French gauge. *Gastrointest. Endosc.* 34 ; 412-417, 1988
- 8) Kimmings, A. N., Devanter, S. J. H., Ober-top, H., et al. : Endotoxin citokines and endotoxin binding proteins in obstructive jaundice and after preoperative drainage. *Gut* 46 ; 725-731, 2000
-

<原 著>

原発性胆汁性肝硬変に対する bezafibrate 療法の有効性と問題点

金子 晃¹⁾ 久保 光彦¹⁾ 渡辺晋一郎¹⁾ 東谷 光庸¹⁾
 山本 守敏¹⁾ 巽 信之¹⁾ 中間 昭弘¹⁾ 尾下 正秀²⁾
 片山 和宏³⁾ 井上 敦雄⁴⁾ 春名 能通⁵⁾ 吉原 治正⁶⁾
 久保田真司⁷⁾ 三田 英治⁸⁾ 鈴木 都男⁸⁾ 加藤 道夫⁹⁾
 肱岡 泰三¹⁰⁾ 萩原 秀紀¹¹⁾ 平松 直樹¹²⁾ 林 紀夫¹²⁾

要 旨：原発性胆汁性肝硬変(PBC)26例，その他の胆道系酵素優位の肝障害4例を対象に bezafibrate の投与を行い，その有効性と問題点について検討した．s2-PBC 1例を除くすべての症例で ALP は bezafibrate 投与1カ月後より低下し始め，3カ月後には36～78%の低下を認め，その有効性が確認された．また，UDCA の前投与があった群においても相加的な ALP の低下が認められ，併用療法が有効と考えられた．しかし，黄疸を伴う症候性 PBC 3例中1例は無効，他の2例は transaminase の上昇を認めており，投与の是非は今後の課題と考えられた．さらに，副作用はほとんどなく安全性の高い薬剤と報告されているが，我々の検討では黄疸を伴う症候性 PBC 2例を含む6例に transaminase の上昇が，高齢者の1例に横紋筋融解症が認められ，このような症例においては特に慎重な投与が必要と考えられた．

索引用語： PBC bezafibrate symptomatic 副作用

はじめに

原発性胆汁性肝硬変(PBC)に対する治療としては，有効性が認められ副作用も少ないことより ursodeoxycholic acid (UDCA) が広く用いられてきた^{1,2)}．しかし，UDCA による治療の限界についての報告があるように^{3～5)}，UDCA のみでは十分な効果が得られない症例も多く，さらなる有効な治療法の出現が望まれる中，bezafibrate の投与により血液検査データの改善が得ら

れることが報告され注目を集めている^{6～16)}．血液検査データのみでなく，長期投与により組織学的な改善も得られるとの報告もあるが¹⁷⁾，これについては異論もあり¹⁸⁾今後の課題である．これまでのところ大きな副作用の報告はなく，極めて安全性の高い薬剤と考えられているが，いまだ報告例が少なく安全性についてはさらに多症例での検討が必要であると考えられる．

今回我々は，関連施設の症例を含めた30例の検討で bezafibrate についてこれまでの報告同様の有効性を確認したが，同時に複数の副作用についても経験したので合わせて報告する．

対象と方法

当院および関連の11施設において，PBCまたは胆道系酵素優位の肝障害に対して bezafibrate が投与された症例を集積し，解析を行った．対象は，厚生省「難治性の肝炎」調査研究班による診断基準(1992年)より PBC と診断された症例26例と，診断基準より外れるものの胆道系酵素優位の肝障害を認めた症例4例の合計30例である．平均年齢は59.8歳(36～88歳)であり，男性4例，女性26例，無症候性の a-PBC に相当する症例が21例(うち PBC の診断基準より外れる症例は3

1) NTT 西日本大阪病院内科

2) 大阪警察病院内科

3) 大阪厚生年金病院内科

4) 大阪府立成人病センター消化器科

5) 大阪府立急性期総合医療センター消化器代謝内科

6) 大阪労災病院消化器内科

7) 関西労災病院内科

8) 済生会千里病院内科

9) 独立行政法人国立病院機構大阪医療センター消化器科

10) 独立行政法人国立病院機構大阪南医療センター消化器科

11) 東大阪市立総合病院消化器科

12) 大阪大学大学院分子制御治療学

<受付日 2004年12月10日><採択日 2005年2月8日>

Table 1 Characteristics of UDCA-treated and untreated patients before the administration of bezafibrate

	UDCA+	UDCA-	<i>p</i>
M/F	4/21	0/5	N.S.
Age	59.5±2.6	61.6±4.1	N.S.
ALT IU/l	61.1±8.8	52.8±16.1	N.S.
ALP IU/l	1087±152	964±207	N.S.
IgM mg/dl	404±85	417±79	N.S.
AMA +/-	22/3	4/1	N.S.
Stage a/s1/s2	16/7/2	5/0/0	N.S.

Data are expressed as mean±SEM.

例), 症候性の症例のうち s1-PBC に相当する症例が 7 例(うち PBC の診断基準より外れる症例は 1 例), s2-PBC が 2 例であった。この症候性の 9 例のうち黄疸を伴う症例は, s1-PBC のうちの 1 例(T-bil 1.8 mg/dl)と s2-PBC 2 例(T-bil 2.2 mg/dl, 3.7 mg/dl)の合わせて 3 例であった。投与開始前の 2 年以内に肝生検が行われた症例は 12 例で, Scheuer 分類の Stage I 5 例, Stage II 5 例, Stage III 1 例, Stage IV 1 例であった。

これらの症例のうち, すでに UDCA が投与されており bezafibrate 400 mg/日が追加投与された症例は 25 例(UDCA 600 mg/日 22 例, 300 mg/日 2 例, 150 mg/日 1 例)であり, UDCA の投与期間は 3 カ月から 14 年, 中央値で 3 年であった。一方, UDCA が投与されおらず bezafibrate 400 mg/日が単独投与された症例は 5 例であった。UDCA の前投与の有無で分けた 2 群の患者背景を Table 1 に示した。両群間で各項目に有意差は認めなかったが, 単独投与群の方が UDCA を投与されていないにもかかわらず bezafibrate 投与前の ALP の値が低い傾向にあり, かつ全例無症候性の症例であるなど, 軽症例が多い傾向にあった。我々は, bezafibrate 投与前後の臨床症状および検査結果から, 有効性および安全性についての検討を行った。なお, bezafibrate の投与にあたっては, 治療効果や副作用などにつき十分な説明を行い informed consent を得た。

統計学的数値は平均±標準誤差で表し, 各群の比較は χ^2 検定, paired *t* および unpaired *t* 検定を用いて行った。

結 果

ALP は bezafibrate 投与前の平均値 1067 IU/l(正常値 109~344 IU/l)から 1 カ月後 614 IU/l, 3 カ月後 450 IU/l とそれぞれ 42.5%, 57.8%の有意な低下を認

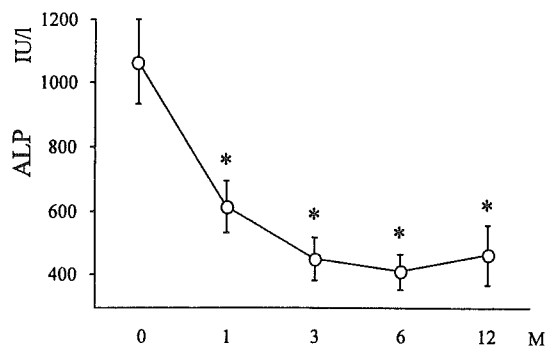


Fig. 1 Changes in alkaline phosphatase (ALP) levels after the administration of bezafibrate in whole patients. Data are expressed as mean±SEM. **p*<0.0001 vs. pretreatment levels.

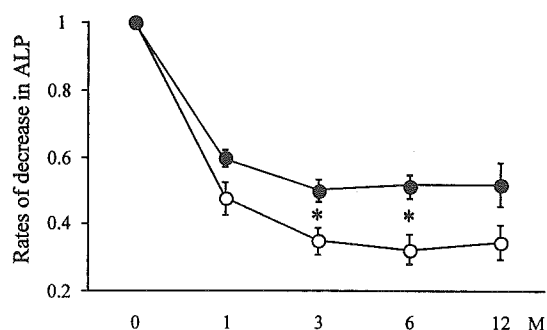


Fig. 2 Rates of decrease in ALP levels after the administration of bezafibrate in patients who had been treated with (●) or without (○) UDCA. Data are expressed as mean±SEM. **p*<0.05 between the groups.

め, その後はほぼ横ばいの状態となった(Fig. 1)。個々の症例でも s2-PBC の 1 例を除いた全例において, 3 カ月の時点で 36%から 78%の ALP の低下を認めた。UDCA の前投与のあった群となかった群で比較すると, ALP の低下率は 3 カ月後, 6 カ月後の 2 点でわずかに有意差を認めたものの, 両群とも同様な ALP の低下傾向を示した(Fig. 2)。病期別の比較では a-PBC およびそれに相当する群と, s1-PBC およびそれに相当する群の 2 群間での ALP の低下率に有意差は認めなかった。s2-PBC の症例は 2 例と少なく比較はできなかったが, 2 例中 1 例は ALP の低下を認めなかった。

IgM も bezafibrate 投与後のすべての期間において有意な低下を示し, 6 カ月の時点では 25.1%の低下を認

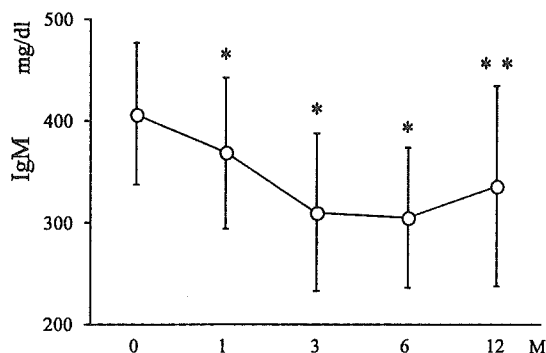


Fig. 3 Changes in IgM levels after the administration of bezafibrate in whole patients. Data are expressed as mean \pm SEM. * $p < 0.005$, ** $p < 0.05$ vs. pretreatment levels.

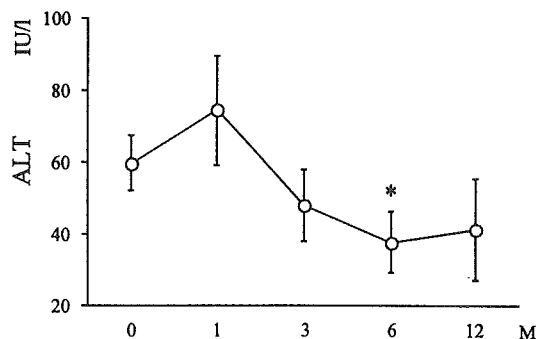


Fig. 4 Changes in alanine aminotransferase (ALT) levels after the administration of bezafibrate in whole patients. Data are expressed as mean \pm SEM. * $p < 0.05$ vs. pretreatment levels.

Table 2 List of 6 patients whose ALT levels increased after the administration of bezafibrate

No	Age	Sex	T-bil	ALT	ALP	Stage	Bezafibrate
1	43	F	3.7	120 \rightarrow 212	1246	s2	discontinued
2	39	F	1.8	160 \rightarrow 230	1637	s1	continued
3	69	M	1.2	61 \rightarrow 115	1172	a	discontinued
4	70	F	0.8	49 \rightarrow 114	766	a	continued
5	36	F	0.7	98 \rightarrow 308	991	a	continued
6	43	F	0.6	76 \rightarrow 290	669	a	discontinued

めた (Fig. 3).

ALTは全体としては大きな変動は認めなかったが (Fig. 4), 6例において1カ月後54~214 IU/lの上昇を認めた。Table 2にこの6例を示したが、このうちの3例は1カ月の時点で投与が中止され、すみやかに投与前の値にまで回復した。他の3例は継続投与されたが、1例 (No 4の症例)は6カ月後には投与前の値にまで回復、1例 (No 2, Fig. 7の症例)も変動しながら6カ月後には投与前の値にまで回復した後、18カ月後には投与前の値より低下した状態で安定した。残りの1例 (No 5の症例)は自己免疫性肝炎の合併と診断され、ステロイドの投与により投与前の値にまで回復した。

今回の症例のうち総ビリルビンの上昇 (1.8~3.7 mg/dl)を認めた症候性PBCは3例で、うち1例が無効、2例がtransaminaseの上昇 (Table 2のNo 1, 2)を認めており、bezafibrateの投与には問題があると考えられた。この3例の経過をFig. 5からFig. 7に示した。Fig. 5は54歳、女性。無効症例で、bezafibrateの投与後もALPは低下せず、徐々にALPと総ビリルビン

の上昇を認めた。約1年間の投与後中止されたが、その後も徐々に肝機能は悪化し、中止から1年半後に生体肝移植が施行された。Fig. 6は43歳、女性。transaminaseが上昇したためbezafibrateの投与を中止した症例である。bezafibrateの投与によりALPは低下したが、transaminaseと総ビリルビンが上昇したため1カ月で投与を中止し、transaminaseと総ビリルビンはすみやかに投与前の値にまで回復した。期間において3回投与しているが、いずれも同様の経過で中止している。その後、UDCAを900 mgに増量しALPは低下傾向となったが、総ビリルビンは徐々に上昇し、やはり生体肝移植が施行された。Fig. 7は39歳、女性。bezafibrateの投与によりtransaminaseと総ビリルビンの上昇を認めたが投与を継続した症例である。bezafibrateの投与によりtransaminaseと総ビリルビンは一過性の上昇を認めたが、ALPが2000 IU/l前後から600 IU/l台にまで低下したため投与を継続したところ、その後徐々に低下した。経過中、腰椎の圧迫骨折で他院に入院した2カ月間は投与が中止されていたが、最

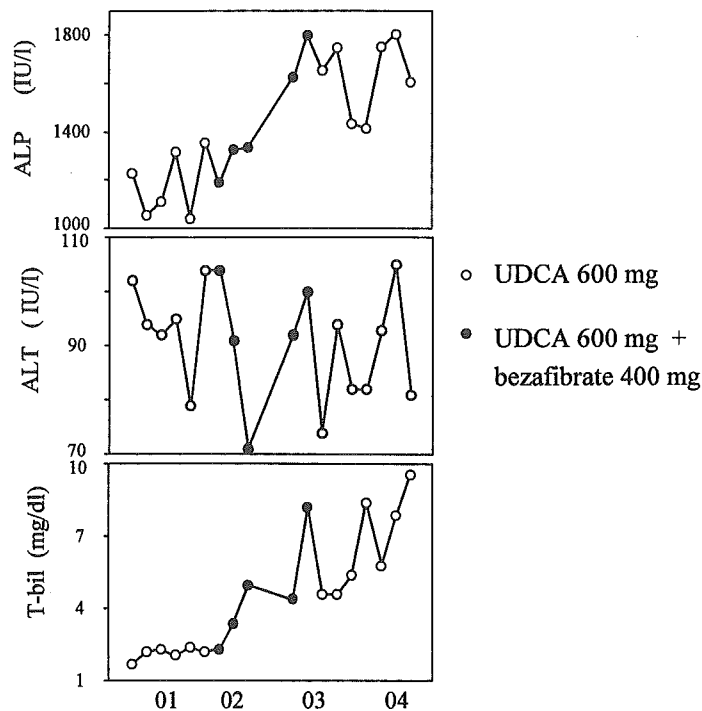


Fig. 5 Clinical course of an s2-PBC patient (pretreatment total bilirubin 2.2 mg/dl) treated with bezafibrate. ALP and total bilirubin levels continued to increase despite of the administration of bezafibrate.

最終的には transaminase, 総ビリルビンとも投与前の値より低下し, 総ビリルビンについては正常値まで改善した。その後, bezafibrate を 200 mg に減量したが肝機能の悪化は認めていない。

transaminase 上昇以外の副作用としては, 88 歳と高齢の女性で横紋筋融解症を認めたが, bezafibrate の中止と輸液の投与によりすみやかに改善した。また, もともと胆石のある症例で胆石発作を認めたが, bezafibrate の中止および絶食と抗生剤の投与にて改善した。投与中に軟便を認めた 1 例については中止のみですみやかに改善した。

考 察

今回の我々の検討においても, これまでの報告同様 bezafibrate は ALP および IgM を低下させ, PBC に対して有効な薬剤であることが確認された。唯一 bezafibrate が無効であったのは黄疸を伴う s2-PBC の症例であったが, s2-PBC の症例に対する bezafibrate 投与の報告は調べた限り 3 例のみであり, 1 例は UDCA との

併用で有効¹⁹⁾, 1 例は UDCA の増量と SNMC, bezafibrate の併用により有効²⁰⁾, 1 例は無効²¹⁾と報告されており, 評価は一定していない。我々の検討でも黄疸を伴う症候性 PBC 3 例において有効 1 例, 無効 1 例, ALP は低下したが transaminase, 総ビリルビンの上昇により中止した症例が 1 例と治療効果はまちまちであった。有効であった 1 例においても一過性の transaminase, 総ビリルビンの上昇が認められていることより, 黄疸を伴う症候性 PBC に対する bezafibrate の投与は慎重に行う必要があると考えられるが, 進行性の症候性 PBC に対しては生体肝移植以外に有効な治療法がないこと, 今回の症例のような有効症例もあることなどを考えると, bezafibrate の投与も選択肢の一つとして検討されるべきであり, 今後症例を増やして検討していく必要があるものと考えられた。

Fig. 2 の UDCA の前投与のある群とない群との比較では, bezafibrate 投与後 3 カ月および 6 カ月時点での ALP の低下率で両群間にわずかに有意差を認めたが,

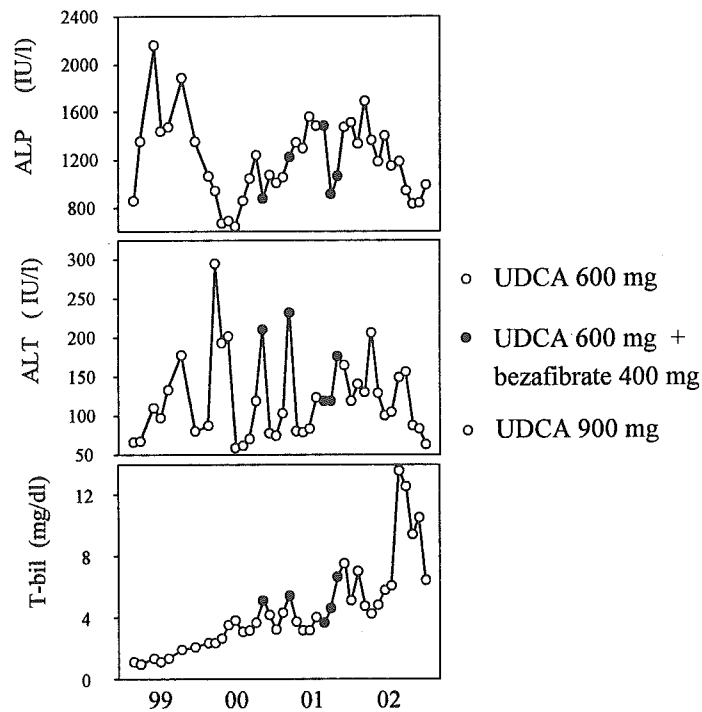


Fig. 6 Clinical course of an s2-PBC patient (pretreatment total bilirubin 3.7 mg/dl) treated with bezafibrate. Bezafibrate was administered three times, but in each time she was forced to give up the administration by the elevation of ALT and total bilirubin levels.

UDCA の前投与のない群は5例と少なく、かつ全例無症候性で軽症例が多かったことより、両群間での比較で結論を出すことは難しく、今後の prospective な比較試験が必要と考えられる。今回の Fig. 2 の結果から言える重要なポイントは、UDCA の前投与のある群においても ALP は50%前後の低下が認められており、UDCA に対して相加的な効果が期待できる点であり、UDCA を投与していても ALP が高値を持続する症例においては、積極的に bezafibrate の投与を検討すべきであると考えられた。

今回の我々の検討は症例数が少なく、また対照をおいた prospective な比較試験ではないので、これらの結果のみからでは bezafibrate の有効性や UDCA との併用療法の有効性に関する厳密な結論を導き出すことは難しい。最近、Itakura らは randomized crossover trial にて併用療法の有効性を報告しているが²²⁾、今後はさらに多症例の prospective な比較試験での検討が必

要である。また、今回は bezafibrate の投与期間が短期間であるため、効果判定は1年間の ALP の変動を指標とし、組織学的な有効性の検討はできていない。最終的な有効性の判定には長期投与後の組織学的改善の有無の検討が必要であるが、これまでの報告からも今のところ結論は得られておらず^{17, 18)}、今後の検討課題と考えられる。

一方で、これまでの報告では副作用はほとんど認めず、極めて安全性の高い薬剤であるとされているが、我々の検討ではいくつかの副作用を経験した。30例中6例と頻度の高かったのは transaminase の上昇である。特に黄疸を伴う症候性 PBC においては3例中2例と頻度が高く、かつもともと肝予備能が低下していることより肝不全の悪化を招く危険性も高く、大きな問題点と考えられた。前でも述べた通り、このような症例での有効性に疑問があることも考え合わせると、bezafibrate の投与には慎重にならざるを得ないと考えられ、

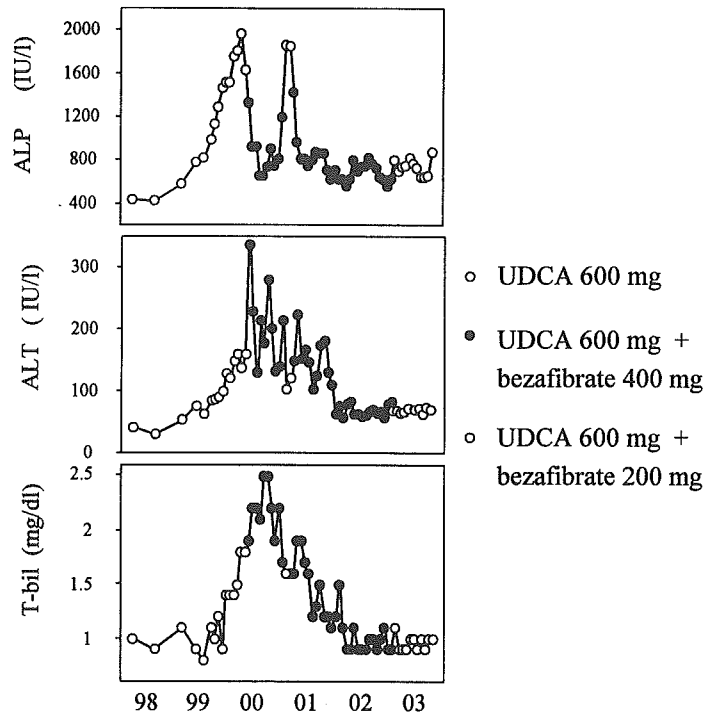


Fig. 7 Clinical course of an sI-PBC patient (pretreatment total bilirubin 1.8 mg/dl) treated with bezafibrate. ALT and total bilirubin levels transiently increased after the administration of bezafibrate, but they gradually decreased to the levels lower than the pretreatment levels.

今後こうした症例に対する治療指針の作成が必要と考えられた。今回の検討で bezafibrate が有効であった黄疸を伴う症候性 PBC 症例では、bezafibrate を 200 mg に減量後も肝機能は安定していることより、200 mg でも有効な可能性があり、このような症例においては 200 mg より開始し、問題がなければ 400 mg へ増量する方が安全であろうと考えられた。黄疸を伴わない症例においては 27 例中 4 例に transaminase の上昇を認めたが、このような症例では肝予備能がありすぐに肝不全になる危険性は低いこと、投与継続中に改善してくる症例があることより、transaminase の上昇の程度が強くなければしばらく継続して様子を見るのも一つの方法と考えられた。

横紋筋融解症を発症した症例は 88 歳と高齢であり、血清クレアチニンは 0.86 mg/dl と正常値であったが、推定式からクレアチニンクリアランスを計算すると 31.7 ml/min と低下しており、これが発症の一因と考えられ

た。高齢者においては加齢により腎機能の低下を認めても、筋肉量の低下から血清クレアチニン値の上昇は軽微であるため、見かけ上腎機能は正常であることがある。高齢者ではクレアチニンクリアランスを測定するか、推定式を用いて算定し、投与の是非や投与量の検討をすることが重要と考えられた。胆石発作を認められた症例はもともと胆石のある症例であり、bezafibrate の投与が原因かどうかは不明であるが、胆石のある症例でも bezafibrate の投与には注意が必要であると考えられた。

文 献

- 1) Poupon R, Chretien Y, Poupon RE, et al. Is ursodeoxycholic acid an effective treatment for primary biliary cirrhosis? Lancet 1987 ; 1 : 834-6
- 2) 和田達郎, 古賀郁利子, 吉武正男, 他. 原発性胆

- 汁性肝硬変に対するウルソデオキシコール酸の効果。臨床と研究 1987 ; 64 : 2590-4
- 3) Combes B, Carithers RL Jr, Maddrey WC, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1995 ; 22 : 759-66
 - 4) Goulis J, Leeandro G, Burroughs AK. Randomized controlled trials of ursodeoxycholic-acid therapy for primary biliary cirrhosis: A meta-analysis. *Lancet* 1999 ; 354 : 1053-60
 - 5) Poupon R. Management of primary biliary cirrhosis resistant to ursodeoxycholic acid therapy. *J Hepatol* 2000 ; 32(Suppl 2) : 19-20
 - 6) 福生吉裕, 北見聡章, 野本達也, 他. 高脂血症剤 Bezafibrate の肝胆道系酵素に及ぼす効果について。臨床成人病 1996 ; 26 : 893-9
 - 7) 栗原 毅, 柳沢明子, 北村容子, 他. 原発性胆汁性肝硬変に対する bezafibrate の効果の検討。臨床医薬 1997 ; 13 : 4255-8
 - 8) 福生吉裕, 多田紀夫, 山本匡介. 原発性胆汁性肝硬変における bezafibrate の効果に関する研究。臨床成人病 1999 ; 29 : 1367-72
 - 9) Iwasaki S, Tsuda K, Ueta H, et al. Bezafibrate may have a beneficial effect in pre-cirrhotic primary biliary cirrhosis. *Hepatol Res* 1999 ; 16 : 12-8
 - 10) Kurihara T, Furukawa M, Tsuchiya M, et al. Effect of bezafibrate in the treatment of primary biliary cirrhosis. *Curr Ther Res Clin Exp* 2000 ; 61 : 74-82
 - 11) Miyaguchi S, Ebinuma H, Imaeda H, et al. A novel treatment for refractory primary biliary cirrhosis? *Hepatogastroenterology* 2000 ; 47 : 1518-21
 - 12) Nakai S, Masaki T, Kurokohchi K, et al. Combination therapy of bezafibrate and ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: a preliminary study. *Am J Gastroenterol* 2000 ; 95 : 326-7
 - 13) Ohmoto K, Mitsui Y, Yamamoto S. Effect of bezafibrate in primary biliary cirrhosis: a pilot study. *Liver* 2001 ; 21 : 223-4
 - 14) 矢野公士, 加藤浩之, 森田茂樹, 他. 原発性胆汁性肝硬変に対する bezafibrate の長期投与効果。肝臓 2002 ; 43 : 115-20
 - 15) 喜多竜一, 大崎往夫, 高松正剛, 他. 胆道系酵素異常を呈する慢性肝疾患に対する bezafibrate の有用性。肝臓 2002 ; 43 : 299-300
 - 16) Kanda T, Yokosuka O, Imazeki F, et al. Bezafibrate treatment: a new medical approach for PBC patients? *J Gastroenterol* 2003 ; 38 : 573-8
 - 17) Kurihara T, Niimi A, Maeda A, et al. Investigation into the efficiency of bezafibrate against primary biliary cirrhosis, with histological references from cases receiving long term monotherapy. *Am J Gastroenterol* 2002 ; 97 : 212-4
 - 18) Yano K, Kato H, Morita S, et al. Is bezafibrate histologically effective for primary biliary cirrhosis? *Am J Gastroenterol* 2002 ; 97 : 1075-7
 - 19) 鮫島庸一, 渡辺一正, 鳥井圭子, 他. 原発性胆汁性肝硬変(PBC)におけるベザフィブレート(BF)の有用性。肝臓 1997 ; 38(suppl) : A179
 - 20) 松本慎二郎, 岡村正造, 大橋信治, 他. ウルソデオキシコール酸 強力ネオミノファージェン[®], ベザフィブレートにて経過良好な原発性胆汁性肝硬変の1例。第186回日本内科学会東海地方会抄録集 2002 ; A35
 - 21) 三井康裕, 大元謙治, 国枝武美, 他. 原発性胆汁性肝硬変に対する bezafibrate 療法。肝臓 2000 ; 41 : 352-3
 - 22) Itakura J, Izumi N, Nishimura Y, et al. Prospective randomized crossover trial of combination therapy with bezafibrate and UDCA for primary biliary cirrhosis. *Hepatology Research* 2004 ; 29 : 216-22

Efficacy and problems in bezafibrate treatment for PBC

Akira KANEKO¹⁾, Mitsuhiko KUBO¹⁾, Shin-ichiro WATANABE¹⁾, Koyo HIGASHITANI¹⁾,
Moritoshi YAMAMOTO¹⁾, Nobuyuki TATSUMI¹⁾, Akihiro NAKAMA¹⁾, Masahide OSHITA²⁾,
Kazuhiro KATAYAMA³⁾, Atsuo INOUE⁴⁾, Yoshimichi HARUNA⁵⁾, Harumasa YOSHIHARA⁶⁾,
Shinji KUBOTA⁷⁾, Eiji MITA⁸⁾, Kunio SUZUKI⁸⁾, Michio KATO⁹⁾,
Taizo HIJIOKA¹⁰⁾, Hideki HAGIWARA¹¹⁾, Naoki HIRAMATSU¹²⁾, Norio HAYASHI¹²⁾

We investigated about the efficacy and problems in bezafibrate treatment for patients with primary biliary cirrhosis (PBC). Bezafibrate was administered to 26 patients with PBC and 4 with cholestasis condition, and we observed ALP reduction by 36 to 78% in 3 months in all but one with hyperbilirubinemia. We also observed the additional ALP reduction in the patients who had been treated with UDCA, and the combination therapy with bezafibrate and UDCA was considered favorable. But the effects of bezafibrate for 3 patients with hyperbilirubinemia were various and we need further investigation for patients with such conditions. Moreover, we observed transaminase elevation in 6 patients including 2 with hyperbilirubinemia, and rhabdomyolysis in an aged patient, so we need to pay attention to the bezafibrate treatment especially for the patients with hyperbilirubinemia or the elderly.

Kanzo 2005 ; 46 : 200 – 207

-
- 1) Department of internal medicine, NTT West Osaka Hospital (Osaka)
 - 2) Department of internal medicine, Osaka Police Hospital (Osaka)
 - 3) Department of internal medicine, Osaka Kouseinenkin Hospital (Osaka)
 - 4) Department of gastroenterology, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases (Osaka)
 - 5) Department of internal medicine, Osaka Prefectural Hospital (Osaka)
 - 6) Department of gastroenterology, Osaka Rousai Hospital (Osaka)
 - 7) Department of internal medicine, Kansai Rousai Hospital (Hyogo)
 - 8) Department of internal medicine, Saiseikai Senri Hospital (Osaka)
 - 9) Department of gastroenterology, Osaka National Hospital (Osaka)
 - 10) Department of gastroenterology, National Osaka South Hospital (Osaka)
 - 11) Department of gastroenterology, Higashiosaka City Central Hospital (Osaka)
 - 12) Department of Molecular Therapeutics, Osaka University Graduate School of Medicine (Osaka)
-

第4章

急性肝炎，劇症肝炎の診断と治療

急性肝炎の診断と治療（各論）：

(2) B型急性肝炎とB型慢性肝炎急性増悪

要旨

B型急性肝炎やB型慢性肝炎急性増悪は，その重症度によって，適切な治療方針を立てなければならない。抗原抗体系やウイルス量などの血清学的検査を中心に診断を行う。急性感染は多くが一過性で軽快する。急性増悪ではインターフェロンやラミブジンによる治療を行う。重症化や劇症化時には肝移植を含めての治療を考慮する。劇症化の有無を的確に判断し，早期に適切な治療を行うことが重要である。

はじめに

我が国におけるB型肝炎ウイルス（HBV）の感染者は人口の約1%，100万人強と考えられている。しかし，医療機関を受診しない無症候性キャリアも多いため，その正確な感染率はいまだに明らかでない。HBVによる感染は，日本ではほとんどが，母児による垂直感染である。それも，HBワクチンや抗HBs免疫グロブリン（HBIg）の開発により，予防可能となっている。しかし，不幸にも感染が成立した場合，そのほとんどはHBキャリアとなり，終生感染が持続し，自然治癒することはまれである。年齢を経るにつれて，肝機能異常（AST，ALTの上昇）が出現し，やがて慢性肝炎や肝硬変，中には肝癌を発症する。一方，成人になってからの感染は水平感染が主で，急性肝炎として一過性感染を起し，持続感染することはまれである。しかし，時に重症化や劇症化を引き起す。B型肝炎の診断については，以前から知られる抗原抗体系の血清マーカーに加え，HBV-DNAやprecore変異株やcore promoter変異株およびgenotypeの測定などが可能となり，病態の詳細な把握が可能となった。治療に関しては，近年新しい抗ウイルス薬の登場により，選択肢が広がった。そこで本稿では，前半でB型急性肝炎の診断と治療について，後半でB型慢性

● キーワード

B型肝炎ウイルス
B型急性肝炎
B型慢性肝炎急性増悪