

表2 B型慢性肝炎に対するIFN4週投与と24週投与の比較検討

	投与終了時	投与終了6ヵ月後
ALT正常化		
S群	2/26(7%)	3/23(13%)
L群	10/25(40%)	8/25(32%)
H群	20/25(80%)	9/25(36%)
HBV-DNA陰性化		
S群	5/26(19%)	3/23(13%)
L群	6/23(26%)	5/20(25%)
H群	11/22(50%)	8/23(35%)
Seronegative		
S群	2/25(8%)	1/25(4%)
L群	4/25(16%)	6/22(27%)
H群	7/25(28%)	6/24(25%)
L+H群	11/50(22%)	12/46(26%)
Seroconversion		
S群	2/25(8%)	1/25(4%)
L群	4/25(16%)	4/22(18%)
H群	6/25(24%)	5/24(21%)

\*p&lt;0.02, \*\*p&lt;0.0001, \*\*\*p&lt;0.05

の必要な症例には有用な治療法と考えている。

## 2. 4週連日投与

西口<sup>3)</sup>はわが国のIFN4週投与の成績をまとめ、投与終了1年後、2年後のHBe抗原陰性化率はそれぞれ29%、55%、HBe抗原抗体seroconversion率は12%、29%で自然経過よりも高率であるとしている。われわれ<sup>4)</sup>もHBe抗原陽性例23例(男性16例、女性7例、平均年齢36.3歳)に対してIFN $\alpha$ -2a 9MU 3日間連日投与後、18MU 25日間連日投与の計477MUの投与を行った。成績は投与終了1年後のHBe抗原陰性化率50.0%、ALT正常化率36.8%およびHBV-DNA陰性化率41.2%であった。4週投与においても1回投与量高用量の製剤を用いることによって、6ヵ月投与と同等の総投与量を投与でき、また、対象に若年例が多かったことが、良好な成績が得られた要因と考えている。

## 3. 長期24週投与

2000年4月より24週の長期投与が可能となった。24週投与の最大の利点は投与期間中にHBe抗原抗体seroconversionが生じる可能性が高く、

投与終了後の急性増悪の出現を防止できることである。4週投与との比較として大阪大学旧第1内科関連病院肝臓グループで行ったIFNの長期投与試験の成績<sup>5)</sup>を紹介する。IFN投与スケジュールはS群600万単位4週間連日投与、L群300万単位4週間連日投与後、週3回20週投与、H群600万単位4週間連日投与後、週3回20週投与の3群間の比較試験である。治療成績は表2に示すようにALTの改善率、HBV-DNAの消失率とも4週投与(S群)に比較して24週投与(L群、H群)の方が、投与直後および投与6ヵ月とも高率であった。また、HBe抗原陰性化率、HBe抗原抗体seroconversion率でも、4週投与(S群)に比較して24週投与(L群、H群)の方が高率であり、24週の長期投与の有効性が高いと考えられた。西口の国内治療成績の集計でも、投与終了6ヵ月後のHBe抗原陰性化率は4週投与、24週投与でそれぞれ11%、28%と長期投与の有効性が確認されている。欧米では6ヵ月投与が標準投与方法であるが、Wongら<sup>6)</sup>の比較対照試験の集計でも投与終了後6ヵ月の時点でのHBe抗原陰性化率33%と、自然経過例12%に比し有意に高率であったとしている。

### Ⅲ. これからの IFN 治療

#### 1. IFN・ラミブジン併用治療

HBe 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 HBe 抗原陽性の HBV-DNA 高値例では HBe 抗原陰性化率は低率である。われわれの施設では HBe 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ルは IFN $\alpha$ 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 I b, II b はともに HBe 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<sup>4)</sup>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<sup>7)</sup>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 I b, II b 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<sup>8)</sup>、Serfaty ら<sup>9)</sup>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 $\alpha$ -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 $\alpha$ -2a を用いたトライアルが行われている。まず、Cooksley ら<sup>10)</sup>は HBe 抗原陽性例に対する phase II study を実施し、従来の IFN $\alpha$ -2a 製剤に比し

ペグ IFN $\alpha$ -2a 製剤は有意に有効性が高いと報告している。また、Marcellin ら<sup>11)</sup>は HBe 抗原陰性例に対してペグ IFN $\alpha$ -2a 単独、ペグ IFN $\alpha$ -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 $\alpha$ -2a 単独群およびペグ IFN $\alpha$ -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. HBe 抗原陰性例に対する IFN 治療

HBe 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<sup>12)13)</sup>は少なく、わが国では現在保険適用になっていない。HBe 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<sup>1)</sup>で、大半の症例が40歳以上である。ラミブジン治療では HBe 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、HBe 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<sup>14)</sup>。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 HBe 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

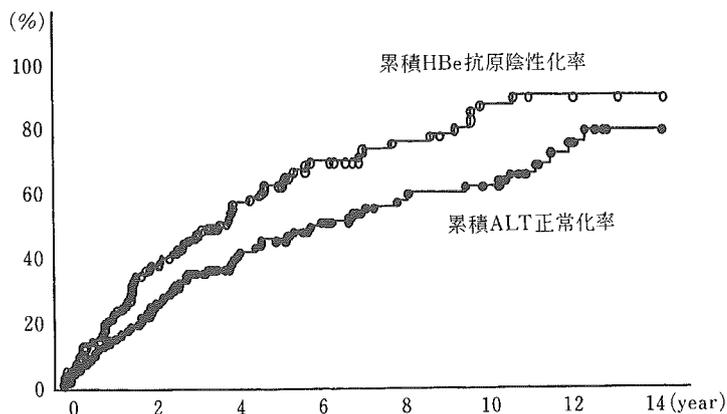


図3 累積 HBe 抗原陰性化率と累積 ALT 正常化率(カプラン・マイヤー法)

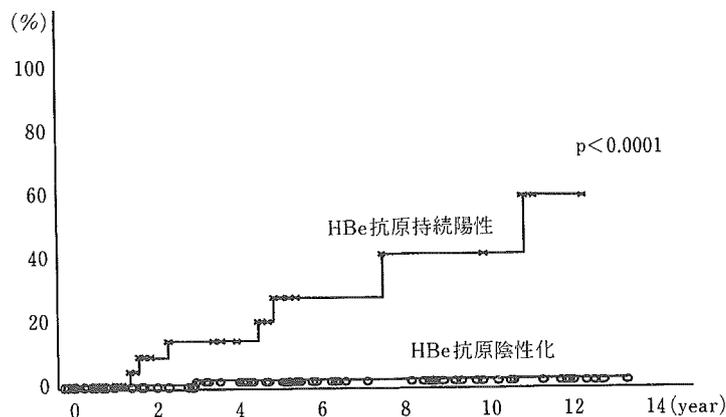


図4 累積 HCC 発癌率(カプラン・マイヤー法) HBe 抗原陰性化の有無による検討

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

抑止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一切な抗ウイルス治療の選択に向けて一. 肝臓 45: 581-588, 2004.
- 2) 加藤道夫, 益沢 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, 益沢 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型肝炎癌死亡者数も年間約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<sup>1)</sup>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<sup>2)</sup>。

### 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<sup>3)</sup>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<sup>2)</sup>(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<sup>4),5)</sup>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<sup>6)</sup>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 $3.5 \text{ Meq/ml}$ 、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

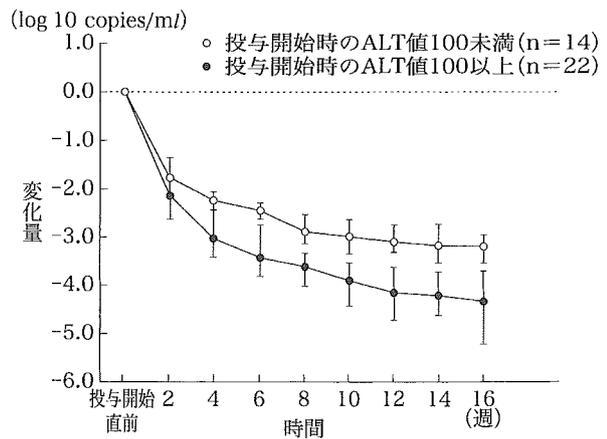


図1 アデホビル投与開始時のALT値別HBV-DNA変化量(国内第Ⅲ相臨床試験)

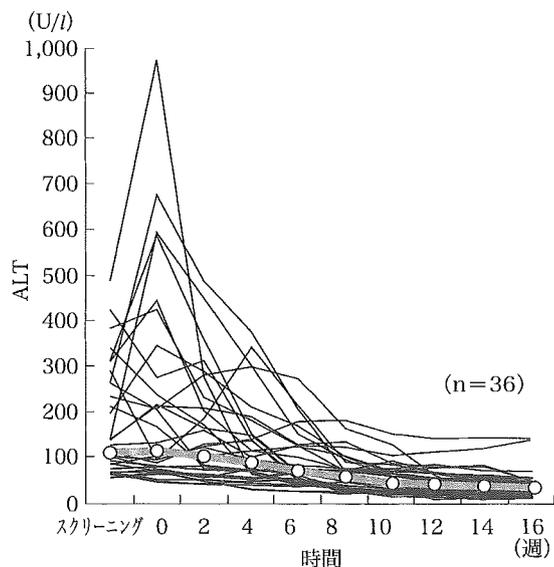


図2 アデホビル投与期間中のALT値の推移(国内第Ⅲ相臨床試験)

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 $2.6 \text{ g/dl}$ 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

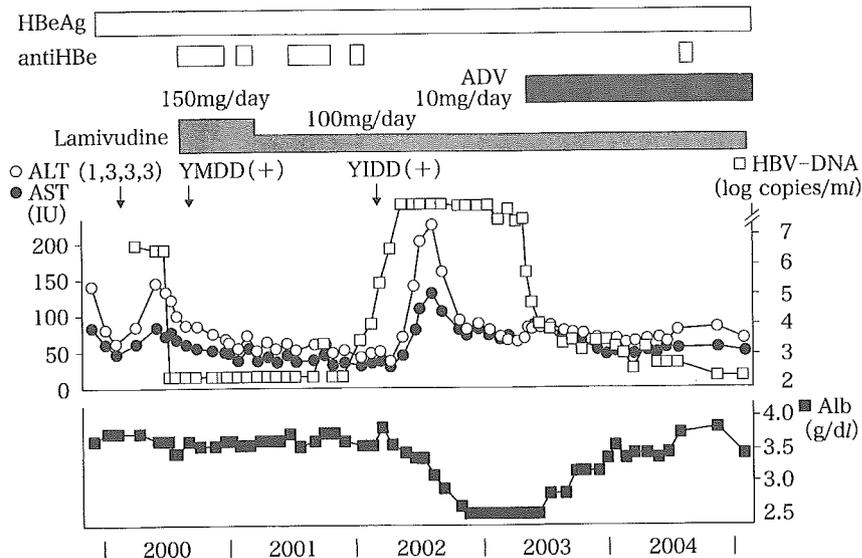


図3 アデホビル投与が有効であったYMDD変異株出現B型慢性肝炎例

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<sup>6)</sup>、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

&lt;原 著&gt;

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

**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<sup>1,2)</sup>。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<sup>3~5)</sup>，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<sup>6~16)</sup>。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<sup>17)</sup>，これについては異論もあり<sup>18)</sup>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

<sup>1)</sup> NTT 西日本大阪病院内科

<sup>2)</sup> 大阪警察病院内科

<sup>3)</sup> 大阪厚生年金病院内科

<sup>4)</sup> 大阪府立成人病センター消化器科

<sup>5)</sup> 大阪府立急性期総合医療センター消化器代謝内科

<sup>6)</sup> 大阪労災病院消化器内科

<sup>7)</sup> 関西労災病院内科

<sup>8)</sup> 済生会千里病院内科

<sup>9)</sup> 独立行政法人国立病院機構大阪医療センター消化器科

<sup>10)</sup> 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

<sup>11)</sup> 東大阪市立総合病院消化器科

<sup>12)</sup> 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.

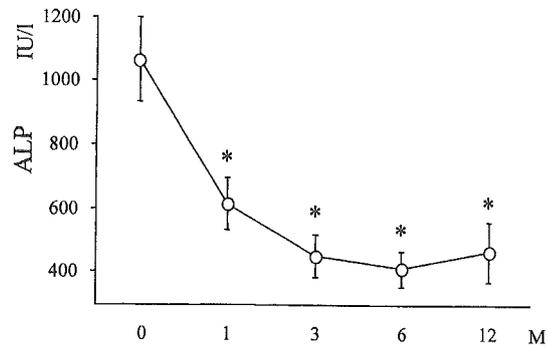
例), 症候性の症例のうち s1-PBC に相当する症例が 7 例(うち PBC の診断基準より外れる症例は 1 例), s2-PBC が 2 例であった。この症候性の 9 例のうち黄疸を伴う症例は, s1-PBC のうちの 1 例(T-bil 1.8 mg/dl)と s2-PBC 2 例(T-bil 2.2 mg/dl, 3.7 mg/dl)の合わせて 3 例であった。投与開始前の 2 年以内に肝生検が行われた症例は 12 例で, Scheuer 分類の Stage I 5 例, Stage II 5 例, Stage III 1 例, Stage IV 1 例であった。

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 が投与されておらず 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。

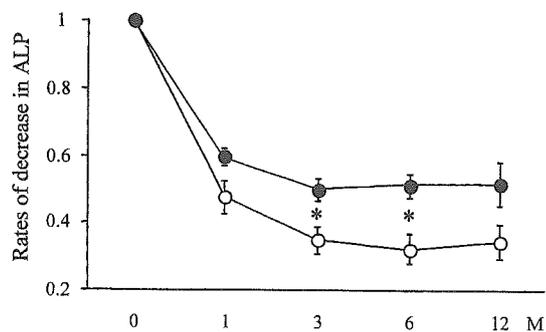
統計学的数値は平均±標準誤差で表し, 各群の比較は  $\chi^2$  検定, paired *t* および unpaired *t* 検定を用いて行った。

### 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

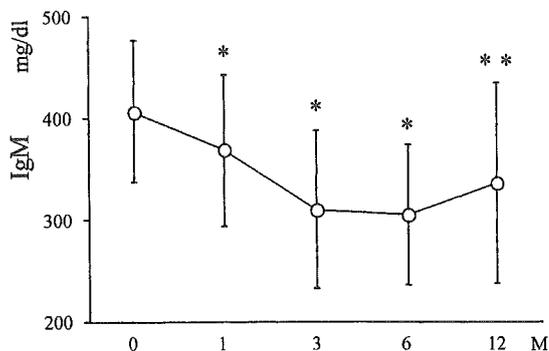


Fig. 3 Changes in IgM levels after the administration of bezafibrate in whole patients. Data are expressed as mean  $\pm$  SEM. \* $p < 0.005$ , \*\* $p < 0.05$  vs. pretreatment levels.

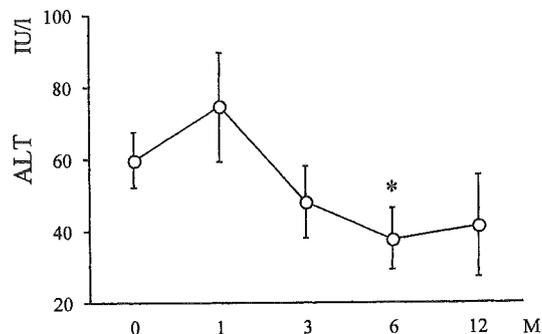


Fig. 4 Changes in alanine aminotransferase (ALT) levels after the administration of bezafibrate in whole patients. Data are expressed as mean  $\pm$  SEM. \* $p < 0.05$  vs. pretreatment levels.

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

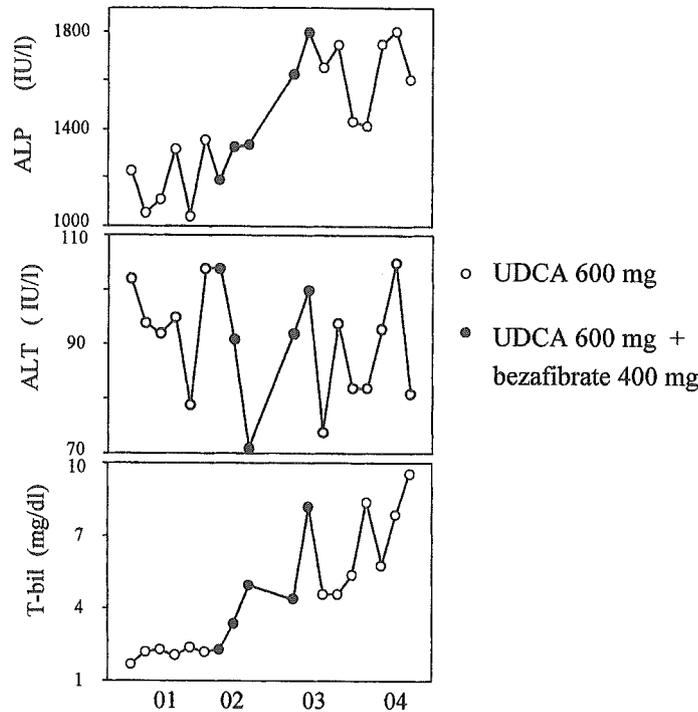


Fig. 5 Clinical course of an s2-PBC patient (pretreatment total bilirubin 2.2 mg/dl) treated with bezafibrate. ALP and total bilirubin levels continued to increase despite of the administration of bezafibrate.

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<sup>19)</sup>, 1 例は UDCA の増量と SNMC, bezafibrate の併用により有効<sup>20)</sup>, 1 例は無効<sup>21)</sup>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 の低下率が両群間にわずかに有意差を認めたが,

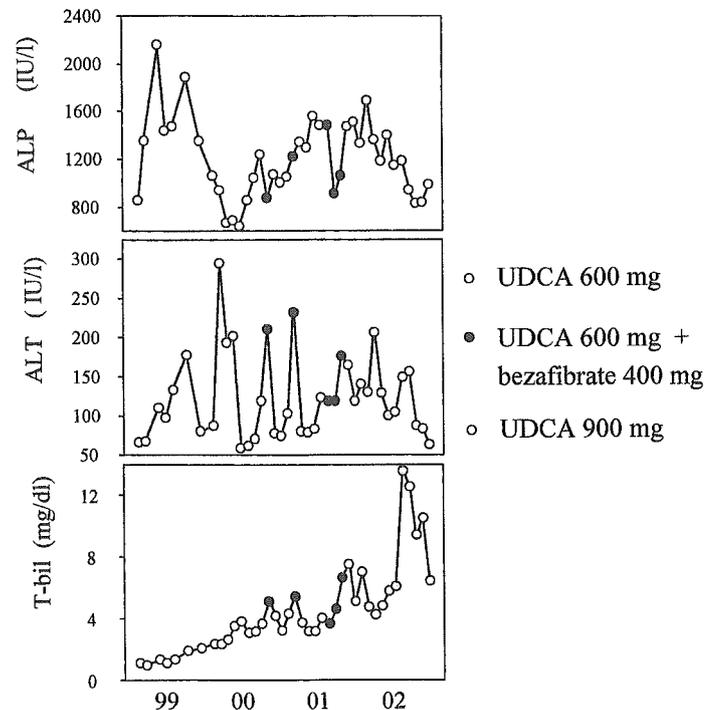


Fig. 6 Clinical course of an s2-PBC patient (pretreatment total bilirubin 3.7 mg/dl) treated with bezafibrate. Bezafibrate was administered three times, but in each time she was forced to give up the administration by the elevation of ALT and total bilirubin levels.

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<sup>22)</sup>、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<sup>17, 18)</sup>、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、

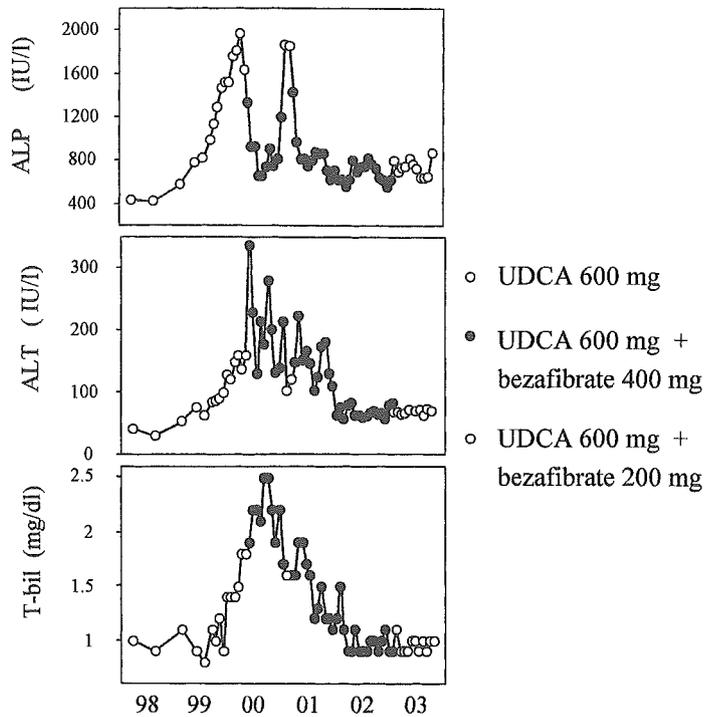


Fig. 7 Clinical course of an s1-PBC patient (pretreatment total bilirubin 1.8 mg/dl) treated with bezafibrate. ALT and total bilirubin levels transiently increased after the administration of bezafibrate, but they gradually decreased to the levels lower than the pretreatment levels.

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

- 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) Gouilis 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ラート(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ゲンC®, ベザフィプ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 KANEKO<sup>1)</sup>, Mitsuhiko KUBO<sup>1)</sup>, Shin-ichiro WATANABE<sup>1)</sup>, Koyo HIGASHITANI<sup>1)</sup>, Moritoshi YAMAMOTO<sup>1)</sup>, Nobuyuki TATSUMI<sup>1)</sup>, Akihiro NAKAMA<sup>1)</sup>, Masahide OSHITA<sup>2)</sup>, Kazuhiro KATAYAMA<sup>3)</sup>, Atsuo INOUE<sup>4)</sup>, Yoshimichi HARUNA<sup>5)</sup>, Harumasa YOSHIHARA<sup>6)</sup>, Shinji KUBOTA<sup>7)</sup>, Eiji MITA<sup>8)</sup>, Kunio SUZUKI<sup>8)</sup>, Michio KATO<sup>9)</sup>, Taizo HIJIOKA<sup>10)</sup>, Hideki HAGIWARA<sup>11)</sup>, Naoki HIRAMATSU<sup>12)</sup>, Norio HAYASHI<sup>12)</sup>

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

---

<sup>1)</sup> Department of internal medicine, NTT West Osaka Hospital (Osaka)

<sup>2)</sup> Department of internal medicine, Osaka Police Hospital (Osaka)

<sup>3)</sup> Department of internal medicine, Osaka Kouseinenkin Hospital (Osaka)

<sup>4)</sup> Department of gastroenterology, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases (Osaka)

<sup>5)</sup> Department of internal medicine, Osaka Prefectural Hospital (Osaka)

<sup>6)</sup> Department of gastroenterology, Osaka Rousai Hospital (Osaka)

<sup>7)</sup> Department of internal medicine, Kansai Rousai Hospital (Hyogo)

<sup>8)</sup> Department of internal medicine, Saiseikai Senri Hospital (Osaka)

<sup>9)</sup> Department of gastroenterology, Osaka National Hospital (Osaka)

<sup>10)</sup> Department of gastroenterology, National Osaka South Hospital (Osaka)

<sup>11)</sup> Department of gastroenterology, Higashiosaka City Central Hospital (Osaka)

<sup>12)</sup> Department of Molecular Therapeutics, Osaka University Graduate School of Medicine (Osaka)

## 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

肝炎急性増悪について述べたい。

### B型急性肝炎の診断

ここでは、母児感染を除く、成人期以降の水平感染による初感染について述べる。今日では医療従事者の針刺し事故や血液汚染を除けば、性行為を介して感染するいわゆる性行為感染症（STD）が大部分である<sup>1)</sup>。輸血による感染はスクリーニング検査の確立された現在ではほぼ皆無だが、一部で occult HBV による感染血が検査をすり抜けて感染を起す例が報告されている。慢性化率は2～10%と言われ、高齢者や免疫状態の悪い患者に多い。潜伏期間は1～6ヵ月と幅がある。

診断には血清学的検査が最も有効である。HBV の抗原抗体系にはB型肝炎ウイルス表面（HBs）抗原、HBs 抗体、B型肝炎ウイルスコア（HBc）抗原、HBc 抗体、B型肝炎ウイルス e（HBe）抗原、HBe 抗体、がある（表1）<sup>2)</sup>。

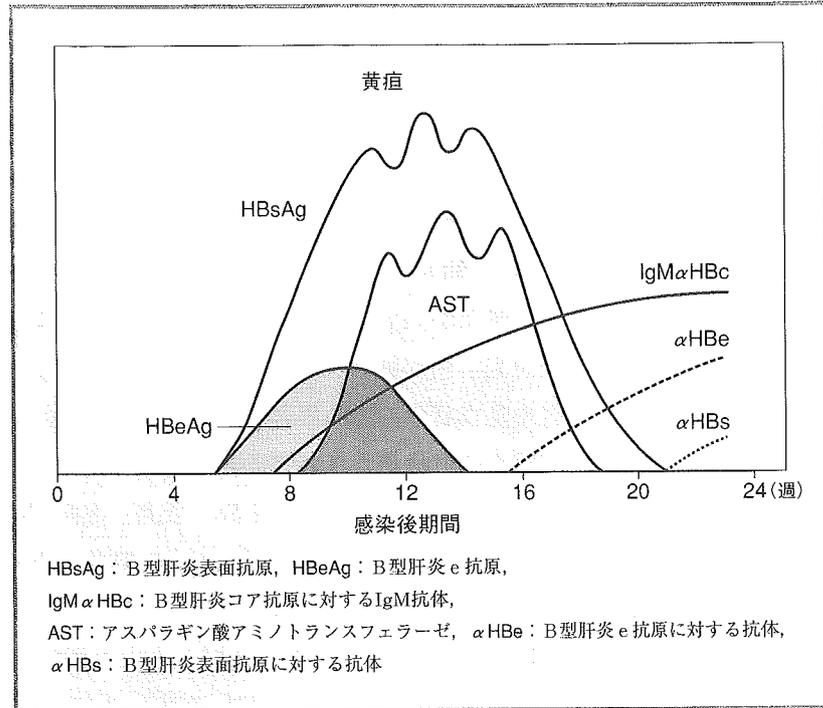
HBs 抗原は血清トランスアミナーゼ値の上昇に先立ち、感染後約6週で血中に現れ、発病後、3ヵ月までには通常消失する（図1）。6ヵ月以上持続する場合は慢性化を考える。HBs 抗体は回復期と中和抗体を意味する。HBc 抗原は抹消血中には認められない。HBc 抗体には IgM 型と IgG 型がある。高力価 IgM 型 HBc 抗体の存在は感染初期を意味し、B型急性肝炎の診断となる。IgG 型 HBc 抗体はB型慢性肝炎もしくは既往感染を意味する。HBe 抗原の存在はウイルス

産生が盛んで感染力が高いことを意味する。急性肝炎時もHBs 抗原とほぼ同時期に一過性に増加し早期に消失する。HBe 抗体は急性肝炎の回復期もしくは持続感染を意味する。急性肝炎で HBe 抗体が出現すれば、完全に回復する可能性が高い。B型急性肝炎の診断にはHBs 抗原陽性、IgM 型 HBc 抗体強陽性が有用である。なお、IgM 型 HBc 抗体はB型慢性肝

表1 B型肝炎ウイルスマーカーの血清学的意義

マーカー	意義
HBs 抗原	急性あるいは慢性B型肝炎
IgM 型 HBc 抗体	急性B型肝炎（高力価） 慢性B型肝炎（低力価）
IgG 型 HBc 抗体	B型肝炎既往感染（HBs 抗原陰性） 慢性B型肝炎（HBs 抗原陽性）
HBs 抗体	B型肝炎に対する中和抗体
HBe 抗原	急性B型肝炎、続けば持続感染状態
HBe 抗体	回復期または持続感染状態
HBV-DNA	持続感染状態

図1 急性B型肝炎の経過



炎の急性増悪時にも弱陽性を示すことがあるが、その場合は IgG 型 HBc 抗体が 200 倍希釈でも高力価であり、両者の鑑別が可能である。

血中 HBV-DNA の検出はウイルス増殖の最も鋭敏な指標であり、血清トランスアミナーゼ値ともよく相関する。血清トランスアミナーゼ値は現在の肝炎の程度を知る最も有用なマーカーとなる。多峰性に変動を繰り返す場合は慢性化に注意が必要である。

B型急性肝炎では感染の鎮静化とともに陰性化する。しかし、肝細胞内には、一過性感染後も HBV-DNA が検出され、肝炎鎮静後も肝内からは完全にウイルスが消失していないことを当院では報告している<sup>3)</sup>。

劇症化率はB型急性肝炎全体で約2%と推定される。しかし、プロトロンビン時間が40%未満のいわゆる重症型の急性肝炎では約30%が、肝性脳症Ⅱ度以上を合併し劇症肝炎に進展する<sup>4)</sup>。劇症化の予測には、厚生労働省の研究班による予知式<sup>5)</sup>と、与芝らの予知式<sup>6)</sup>がよく用いられる(表2)。双方の式で算出される劇症化確率はしばしば異なるため、複数の式を用いて予後を判断するべきである。

表2 急性肝炎重症型の劇症化予知式

与芝の式

$$\lambda = \text{logit}(P) = -0.89 + 1.74 \times \text{成因} + 0.056 \times \text{T. Bil (mg/dl)} - 0.014 \times \text{ChE (IU/L)}$$

成因：HAV または HBV 初感染 1, その他 2

研究班の式

$$\lambda = \text{logit}(P) = -2.7469 + 0.0914 \times (\text{年齢}) + 0.1255 \times \text{T. Bil (mg/dl)} - 0.1534 \times \text{PT (\%)}$$

$$\text{劇症化確率 (p)} = 1 / (1 + e^{-\lambda})$$

### B型急性肝炎の治療

多くの場合3ヵ月以内に肝炎は鎮静化するので、入院による安静と食事療法の対処療法のみで根治可能である。食事は高タンパク、高カロリーが基本であるが、栄養過多による脂肪肝に注意が必要である。食欲低下を認める場合はビタミン剤を添加した補液が行われる。当院では全身倦怠感や食欲不振などの自覚症状の消失、血清トランスアミナーゼ値 100 IU/L 未満、血清総ビリルビン値 2.0 mg/dl 未満を退院の目処としている。

B型急性肝炎の中でも、重症化、劇症化を来す症例を数%で認める。血清総ビリルビン値やプロトロンビン時間などの肝予備能に注意しながら、劇症化の予知式<sup>5)6)</sup>などによる予測を行い、早めの対策が救命につながる。抗ウイルス薬のラミブジンをB型急性肝炎に使用し有効との報告<sup>7)</sup>もあるが、急性感染では血中のウイルスは早期に消失するため、ラミブジンがこの消失動態に影響するかは、まだ明らかなエビデンスはない。重症化、劇症化時の詳しい治療は劇症肝炎の治療の項に譲る。

### B型慢性肝炎急性増悪の診断

B型慢性肝炎や血清トランスアミナーゼ正常のHBキャリアの患者が、急激な血清トランスアミナーゼ値の上昇と、時に肝機能の低下や全身倦怠感を引き起す。これを急性増悪と呼ぶ。その際にHBe抗原陽性からHBe抗体陽性へのセロコンバージョンを起すことがある(図2)<sup>2)</sup>。自然経過でのセロコンバージョンは年率10～15%と言われ、インターフェロン(IFN)などの抗ウイルス療法後にみられるこ