

Medical Practice

2006 vol. 23 no. 1 別冊

肝疾患の实地診療へのアプローチ

その 1

最新の治療コンセンサスに基づいた实地診療

ウイルス性肝炎治療ガイドライン 2006 年 1 月

熊田博光

虎の門病院副院長／くまだ・ひろみつ

東京 文光堂 本郷

肝疾患の実地診療へのアプローチ

その1

最新の治療コンセンサスに基づいた実地診療

ウイルス性肝炎治療ガイドライン

2006年1月

熊田博光

虎の門病院副院長／くまだ・ひろみつ

はじめに

厚生労働省では平成14年度から、節目検診すなわち日本国民の40歳以上の人すべてを対象にB型肝炎ウイルスとC型肝炎ウイルスのスクリーニングを開始した。初年度は40歳、45歳、50歳と5年おきに節目検診を行い、5年間かけてすべてを網羅することとなった。こうした節目検診によって発見されたC型肝炎・B型肝炎患者を、治療の必要の有無に分け、肝臓専門医の指導の基に適切な治療を行うこととした。その一方、全国で行われる標準的な治療を定めるため、B型およびC型肝炎ウイルス感染者に対する治療の標準化に関する臨床的研究班(班長 熊田博光)を立ち上げ、コンセンサスの得られた治療のガイドラインを作ることになった。

C型慢性肝炎のガイドライン

平成16年度の班研究として、10名の班員と4名の班友で、過去5年間に於いてC型慢性肝炎に対してインターフェロン療法を行った症例のデータ解析を行った。その解析結果を示す。表1は、現在発売可能となっているすべてのインターフェロン療法を対象とした3,081例である(対象は1997年から2002年まで)。性別は男性1,800例、女性1,281例、年齢の中央値53歳。初回インターフェロン開始例2,020例、2回目開始例879例、3回目以上648例である。表2は、効果判定が可能

表1 C型肝炎に対するインターフェロン療法
—アンケートの成績—

性 別	男：女＝1,800：1,281
年 齢	中央値53歳(17～83歳)
投与回数	初回 2,020例、2回目 879例、3回目以上 648例
肝 組 織	staging F0-1/2/3/4 1,365/879/482/166
IFNの種類	advaferon, canferon A, feron, intron A, β Mochida, OIF, pegasys ribavirin併用療法 (intron A, Peg-intron, pegasys)

表2 C型肝炎に対するインターフェロン療法
—治療成績(全体2,264例の完全著効率)—

	グループ1	グループ2
高ウイルス量 (100 KIUまたは1 Meq/ml以上)	237/1,176 (20.2%)	351/613 (57.3%)
低ウイルス量 (100 KIUまたは1 Meq/ml以下)	149/209 (71.3%)	219/266 (82.3%)

となった2,264例の完全著効率(治癒率)である。グループ1の高ウイルス量は1,176例中237例で20.2%であり、グループ1の低ウイルス量は209例中149例で71.3%であった。グループ2の高ウイルス量は613例中351例で57.3%、グループ2の低ウイルス量は266例中219例で82.3%

の著効を示し従来から報告されているとおり、グループ1の高ウイルス量が最も治療効果が低く、グループ2の低ウイルス量が最も治療効果が高かった。しかし、5年前の厚生省の研究班(飯野班)の結果と比較すると、グループ1の高ウイルス量は5%から20%に、グループ2の高ウイルス量も40%から57%に著効率が上がっている。これはこの5年間に新たに認可されたリバビリンの併用療法が要因と考えられた。一方、低ウイルス量に関しては、治療効果はやや高いという結果であった。

そこで、グループ1の高ウイルス量に関してインターフェロン単独療法とインターフェロン+リバビリン併用療法の6ヵ月投与と1年投与の成績を比較した。

インターフェロン単独6ヵ月投与494例の完全著効率は13%、6ヵ月以上の長期投与91例での完全著効率は26%であった(表3)。一方、インターフェロン+リバビリンの6ヵ月投与例は494例で、その完全著効率は19%であり、6ヵ月以上(大部分は48週)投与した113例では、完全著効率は45%と過去最高の成績を示した(表4)。

以上から、グループ1の高ウイルス量の場合、インターフェロン+リバビリン併用療法は最も治療効果が高いことが班の成績でも実証された(表3~5)。しかし、リバビリンには貧血、血小板減少など種々の副作用があることから、リバビリンが使用できないケースに関しては通常のインター

表3 C型肝炎に対するインターフェロン療法
—治療成績—

グループ1: 高ウイルス量, IFN単独(587例)	
完全著効	16%, 不完全著効 25%, 無効 60%
1. IFN単独6ヵ月投与(494例)	完全著効 13%, 不完全著効 22%, 無効 63%
2. IFN単独6ヵ月以上投与(91例)	完全著効 26%, 不完全著効 37%, 無効 38%

表4 C型肝炎に対するインターフェロン療法
—治療成績—

グループ1: 高ウイルス量, IFN+ribavirin併用(571例)	
完全著効	25%, 不完全著効 15%, 無効 60%
1. IFN+ribavirin併用6ヵ月投与(494例)	完全著効 19%, 不完全著効 15%, 無効 66%
2. IFN- α 2b+ribavirin併用6ヵ月以上投与(113例) (peg-interferonを含む)	完全著効 45%, 不完全著効 19%, 無効 27%
* 700KIU以上の症例の完全著効率	
IFN 6ヵ月投与	: 6% (3/48)
IFN 長期投与	: 23% (3/13)
IFN+ribavirin 6ヵ月投与	: 16% (33/210)

表5 C型肝炎に対するインターフェロン療法
—治療成績—

グループ2: 高ウイルス量(613例)	
完全著効	57%, 不完全著効 20%, 無効 22%
1. IFN単独6ヵ月投与(405例)	完全著効 51%, 不完全著効 26%, 無効 23%
2. IFN単独6ヵ月以上投与(49例)	完全著効 55%, 不完全著効 18%, 無効 27%
→再治療例に対する効果: 60% (6/10)	
3. IFN, ribavirin併用投与(158例)	完全著効 73%, 不完全著効 8%, 無効 18%

- 日本人に最も多い HCV グループ 1 の高ウイルス症例の治療法は、Peg-IFN+リバビリン併用の 48 週間投与が最適である。

表6 平成16年度C型慢性肝炎の治療ガイドライン初回投与

初回投与	グループ1	グループ2
高ウイルス量 1 Meq/ml 100 Kcopy/ml以上	Peg-IFN α 2b + ribavirin (48週間) * IFN長期(2年間) ** Peg-IFN α 2a (48週間)	IFN α 2b + ribavirin (24週間) Peg-IFN α 2a (48週間) * IFN (24～48週間)
低ウイルス量 1 Meq/ml 100 Kcopy/ml未満	IFN (24週間) Peg-IFN α 2a (24～48週間)	IFN (8～24週間) Peg-IFN α 2a (24～48週間)

* Peg-IFN α 2b + ribavirin 非適応症例

** 高ウイルス症例のうち中等度 (100～500 KIU) の症例

表7 C型慢性肝炎に対するインターフェロン再治療の原則

C型慢性肝炎に対してインターフェロンの再治療は初回治療の無効例の要因を検討し、治療目的の治療か、進展予防(発癌予防)の少量長期療法を選択すべきである。

フェロンの長期療法も選択肢の中に入った。また、ペグインターフェロン α 2a の 48 週間も高ウイルス量のうち中等度、すなわち 100～400 Kcopy/ml の症例についても第二選択となった。グループ 2 の高ウイルス量に関しては、インターフェロン単独療法の完全著効率は、6ヵ月投与 51% と長期投与 55% であったが、インターフェロン+リバビリン併用療法の完全著効率は、73% であった(表 5)。

低ウイルス量では、グループ 1 に関しては、インターフェロンの 24 週あるいはペグインター

フェロン α 2a の 24～48 週とした。グループ 2 の場合は、通常のインターフェロンでは 8～24 週間の投与で十分であり、ついでペグインターフェロン α 2a の 24～48 週間投与とした。低ウイルス量の場合、インターフェロン+リバビリン併用療法は通常のインターフェロン単独療法と効果がほとんど変わらないことから、通常のインターフェロンのみを標準的治療法とした。以上の結果より、平成 16 年度 C 型慢性肝炎治療ガイドラインの初回投与(表 6)に関しては、グループ 1 の高ウイルス量、ペグインターフェロン+リバビリン併用療法の 48 週間投与が第一選択となった。

C 型慢性肝炎に対してインターフェロンを再投与する場合、初回治療の無効要因を検討し、治療目的の治療あるいは進展予防の少量長期療法を選択することを原則とした(表 7)。インターフェロンに関しては、新しい薬剤が次々と承認される中、初回治療時の無効要因と同様の要因が発生す

ることを避けなければならない。つまり、初回治療時に α インターフェロンでうつ状態が出現したにもかかわらず、再び α インターフェロンのペグインターフェロンとリバビリンの長期療法を行うことがないよう、治療の選択肢を考えるべきである。したがって、治療のガイドラインでは、再投与に関してはペグインターフェロン+リバビリンの48週をはじめ、種々のインターフェロン療法が列挙された(表8)。

また、1b型高ウイルス量でペグインターフェロン+リバビリンの非適用症例(高齢者、ヘモグロビンが低い症例など)に関しても、インターフェロン単独長期療法のガイドラインを示した。インターフェロン単独療法は、2週間連日あるいは週3回の間欠投与を行い陰性となった場合は、

表8 平成16年度C型肝炎の治療ガイドライン
(治療目的の再治療)

再投与	グループ1	グループ2
高ウイルス量 1Meq/ml 100Kcopy/ml 以上	Peg-IFN α 2b + ribavirin (48週間) Peg-IFN α 2a (48 週間) IFN長期(2年間)	
低ウイルス量 1Meq/ml 100Kcopy/ml 未満	Peg-IFN α 2b + ribavirin (24週間) Peg-IFN α 2a (48週間) IFN (48週間)	

2年近い長期投与により治療の可能性が高いことから、治療目的の治療を行うこととした。しかし、8週以内にHCV-RNAが陰性にならないケースは、その時点で治療目的の治療は諦め、発癌予

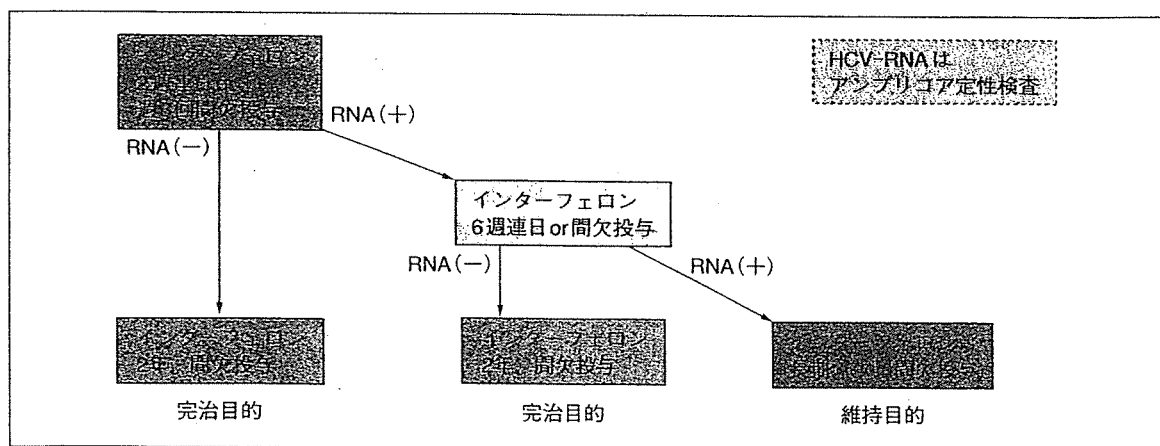


図1 1b型高ウイルス量のPeg-IFN α 2b + ribavirin非適用症例に対するIFN単独長期療法のガイドライン(2005年度)

表9 C型慢性肝炎の血清トランスアミナーゼの目標値

1. C型慢性肝炎 grade 1 (F1) では、持続的に正常値の1.5倍以下にcontrol する
2. C型慢性肝炎 grade 2~3 (F2~F3) では、極力正常値にcontrol する

防目的の少量長期間欠療法を行うこととした(図1)。発癌予防目的のC型慢性肝炎に対する血清トランスアミナーゼの目標値は、C型慢性肝炎のgrade 1 (F1)では持続的に正常値の1.5倍以下と定めた。しかし、grade 2~3 (F2~F3)では極力正常値にコントロールすることとした(表9)。

B型慢性肝炎のガイドライン

B型慢性肝炎の治療は、C型慢性肝炎より古くからインターフェロン療法が行われていたが、現在その投与期間は未だ6ヵ月以内のままである。しかし、ラミブジンははじめとした新しい拡散アナログが使用できるようになり、今回のガイドラインはインターフェロン、ラミブジンまたステロイド離脱療法といった種々の治療に及んだ。一方、新たに導入された拡散アナログにおいては、長期に投与するとe抗原陽性例もe抗体陽性例のいずれも50~60%のラミブジン抵抗株が出現する(図2)ことから、若年層にこうした拡散アナログをむやみに使うことを禁止した。そこで、今回のB型慢性肝炎ガイドラインでは、35歳以上と35歳未満の症例でその治療ガイドラインを分け

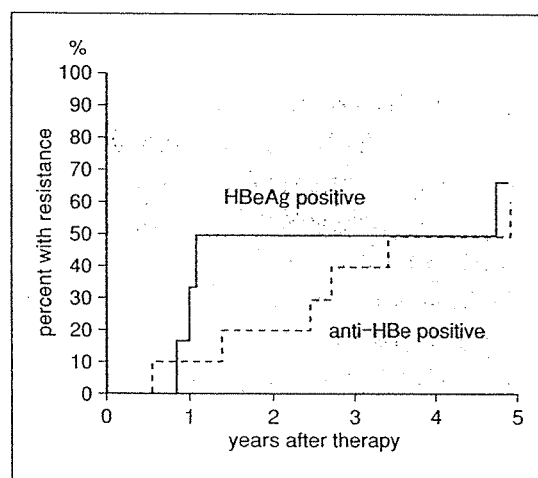


図2 5年以上経過観察例のHBeAg別にみたYMDD Mutant出現率

ることとなった。

35歳未満の場合、e抗原陽性例で特にウイルス量が8 LGE/ml以上の高ウイルス量においてはラミブジンを使用せず、インターフェロン長期間欠療法はステロイド離脱ラミブジン短期療法、ステロイド離脱インターフェロン療法、あるいはラミブジン短期インターフェロン療法など、短期に完結する治療を第一選択とした。また、低ウイルス量においてもステロイド離脱ラミブジン、ステロイド離脱インターフェロン、インターフェロン長期の治療法を第一選択とした。e抗原陰性例に関しては、明らかに肝硬変に近い進行例を除いては

- B型肝炎の治療は35歳未満、肝線維化の低い症例は自然経過。
- 35歳以上は lamivudine 療法。

経過観察とした(表10)。

35歳以上に関しては、早期にe抗原陽性で高ウイルス量の症例は、e抗原の陰性化が望めないことからラミブジン長期療法、およびインターフェロン長期療法とした。また、低ウイルス量に対してもラミブジン長期療法とした。e抗原陰性例に対しては、変異株は出現するものの、break-through hepatitis の出現頻度は低いことから、ラミブジンを第一選択肢とした(表11)。ラミブジンの変異株に対しては、アデフォビルの使用が認可されたことから、トランスアミナーゼの上昇が起こった場合にはできるだけ速やかにラミブジン+アデフォビル併用療法を行うこととした。

まとめ

以上、C型慢性肝炎およびB型慢性肝炎に対する現時点のガイドラインは完成された。B型肝炎に対しての新たな薬剤としてはエンテカビル、またC型慢性肝炎に対しては protein kinase inhibitor など、種々の薬剤が開発されていることから、今後毎年新しいガイドラインを作成する予定である。

表10 平成16年度B型慢性肝炎の治療ガイドライン
(35歳未満)

HBV-DNA	≥8LGE/ml	<8LGE/ml
e抗原陽性	①IFN長期間欠 ②ステロイド離脱(短期)+lamivudine(短期) ③ステロイド離脱(短期)+IFN ④lamivudine(短期)+IFN	①ステロイド離脱(短期)+lamivudine(短期) ②ステロイド離脱(短期)+IFN ③IFN長期間欠
e抗原陰性	経過観察	経過観察
	(進行例は lamivudine)	

表11 平成16年度B型慢性肝炎の治療ガイドライン
(35歳以上)

HBV-DNA	≥8LGE/ml	<8LGE/ml
e抗原陽性	①lamivudine ②IFN長期療法	lamivudine
e抗原陰性	lamivudine	lamivudine

Annual Review

消化器

編集 | 戸田剛太郎 せんぽ東京高輪病院院長
税所 宏光 千葉大学教授
寺野 彰 獨協医科大学学長
幕内 雅敏 東京大学教授

Ann Intern Med
New Engl J Med
Circulation
Lancet
Endocr Rev
Science
Ann Neurol
Ann Rev Biochem
Ann Surg
Gastroenterology
Cell
J Natl Cancer I
Nature
Annu Rev Neurol
Annu Rev Immunol

中外医学社

2006

2. 肝細胞癌の局所治療	＜寺谷卓馬 小俣政男＞	157
ラジオ波焼灼療法 radiofrequency ablation (RFA) マイクロ波凝固療法 microwave coagulation therapy (MCT) 経皮的エタノール注入療法 percutaneous ethanol injection therapy (PEIT) その他の治療法		
3. C型慢性肝炎の治療	＜平松直樹 林 紀夫＞	162
Peg-IFN/リバビリン併用療法 新しい抗ウイルス剤		
4. B型慢性肝炎の新しい治療戦略	＜芥田憲夫 熊田博光＞	168
Lamivudine Adefovir dipivoxil Entecavir Pegylated interferon Genotypeと各種治療成績		
5. 胆, 脾の内視鏡治療	＜真口宏介＞	173
胆道疾患に対する内視鏡治療 脾疾患に対する内視鏡治療 乳頭部腫瘍に対する内視鏡治療 ERCP後脾炎の予防対策 EUS-FNAを応用した胆, 脾の内視鏡治療 経胃的胆嚢摘出術		
6. 消化器臓器(肝・脾・小腸)の移植	＜赤松延久 菅原寧彦 幕内雅敏＞	178
肝移植 脾移植の動向 小腸移植の動向		
7. 腸疾患の外科的治療	＜井原 厚 渡邊昌彦＞	185
潰瘍性大腸炎 Ulcerative colitis Crohn病		
8. 胆道疾患の外科治療	＜坂田宏樹 幕内雅敏＞	190
腹腔鏡下手術 総胆管拡張症, 脾胆管合流異常 肝門部胆管癌 中下部胆管癌 胆嚢癌 胆道悪性疾患と肝移植		
9. 脾臓疾患の外科的治療	＜宮崎 勝 木村文夫 清水宏明 吉留博之 大塚将之＞	195
脾癌 嚢胞性脾疾患 脾内分泌腫瘍 急性脾炎 慢性脾炎 脾移植 腹腔鏡手術 術後合併症 その他		
10. 小児消化器外科	＜宮野 武 宮野 剛＞	206
食道閉鎖症 ヒルシュスプルング病 胆道拡張症, 脾胆管合流異常 胆道閉鎖症, 生体肝移植 小腸移植, 再生医療		
11. 新しい消化管治療薬	＜太田慎一＞	211
ランサップ(2002年12月収載) トロンビン液(ソフトボトル: 2003年6月収載) グリベック(2003年7月効能追加) サンドスタチンLAR(2004年6月収載) オキサリプラチン(2005年4月収載)		

4. B型慢性肝炎の新しい治療戦略

虎の門病院肝臓センター 芥田憲夫

同 肝臓センター部長 熊田博光

key words HBV, lamivudine, adefovir dipivoxil, entecavir, pegylated interferon, genotype

動 向

HBV キャリアの多くは25歳までに自然経過中に肝炎を起こしながらHBe抗原陰性化しHBe抗体陽性化（seroconversion: SC）する。その結果ウイルスの増殖停止や低下が生じ肝炎は沈静化する。よって、B型肝炎治療の原則は自然経過でSCする可能性が低く、かつALT異常値を繰り返すような進行性の症例が治療対象となる。

最終治療目標はHBe抗原陰性化のみならずHBs抗原まで陰性化（ウイルス学的治癒状態）させることであるが、母子感染患者主体で難治性患者が主体の本邦においては従来型の治療でそこまでは望めない状況であった。しかし近年、本邦も含めて核酸アナログ製剤の長期治療成績がまとまりつつあり、従来型の治療では望めなかったHBs抗原消失状態までも視野に入れた治療選択が可能になりつつある¹⁾。

本稿では近年めざましい進歩を成し遂げている核酸アナログ製剤の治療成績や問題点、海外におけるpegylated interferonの治療成績、さらにgenotype別にみた各種治療成績を中心に述べる。

A. Lamivudine

1. 治療成績

逆転写酵素阻害剤のLamivudine（Lam）は強力な核酸アナログ製剤である。HBe抗原SC率は本邦を含むアジアからの報告では1年目17～22%，2年目27～29%，3年目40%と報告されている^{2,3)}。またHBe抗原陰性例では、治療開始1年目で63～87%の症例がHBV DNA陰性化とALT正常化を達成できる⁴⁾。長期投与に伴うLam耐性ウイルス（YMDD motif mutant）出現率に関しては本邦から1年目13%，2年目26%，3年目29%と報告されている³⁾。

2. 短期療法と長期療法の比較

Lamの問題点は短期投与に伴う中止後の肝炎再燃と長期投与に伴うYMDD motif mutant出現由来の肝炎再燃〔Breakthrough hepatitis (BKH)〕である。この2点から短期投与と長期投与のどちらがよいかという問題の結論はついていない。また倫理的にも、これらの無作為比較試験を行うことは非常に困難であると思われる。

当院ではLam中止群25例と継続投与群75例とでmatched case-control studyを行ったところ、治療開始からのウイルス学的再燃・生化学的再燃

は継続群よりも中止群の方でより早期に起こることを報告している。この両群を生化学的再燃例に限定して再燃後の肝炎重症度を比較しても有意差を認めなかった。さらに、両群をYMDD motif mutant出現例に限定して再燃後の肝炎重症度を比較しても同様に有意差を認めていない。また、中止例にLamを再投与することで62.5%のALT正常化は得られたが、YMDD motif mutant出現後にLamをいったん中止した症例にLam再投与を行うと黄疸を伴う肝炎重症化に至る可能性も示唆された⁵⁾。

このように本邦における成績からみても、Lamを中止する場合は厳重な経過観察が必要であり、特にYMDD motif mutant出現後にLamを中止した症例にLam再投与を行う場合は十分に注意する必要があるといえる。またHBe抗原陽性でHBV DNA量が多い症例ではBKHが起りやすいため、従来はHBe抗原陰性でHBV DNA量が高値でない症例がLam長期投与の最適症例であったが、2004年12月にBKHに対するADV併用投与が保険適用となったことによってBKHが懸念される症例にも長期投与を比較的行いやすくなりLam長期療法の適応症例が拡大される傾向にある。

3. 長期療法における肝組織進展抑制・肝発癌抑制効果

Liawらは3年間のLam長期療法で肝組織進展抑制と肝発癌抑制効果が得られたことを報告している⁶⁾。HBV DNAを持続的に低値に維持することは肝発癌抑制のためにも重要であり、長期療法で持続的にHBV DNAを低値に維持できれば肝発癌抑制に伴う生命予後の改善につながると考えられる。しかし、YMDD motif mutantが出現してもLamを継続することが長期予後改善につながるかについて依然結論はついていない。当院でLam導入から8年以上経過した20例の中には

BKH出現例も含まれているが、肝硬変・肝癌まで進行した症例は確認されていない⁷⁾。さらにこのうち16例で治療開始後3年目の肝組織評価を施行しているが、BKH出現の有無によらず組織学的改善傾向を認めた⁷⁾。ただし、これらはあくまでBKHを起こした場合に適切な対処ができていた症例であった。このようにLam長期療法を議論するにあたって、BKHにいかに対応できるかが重要となる。

4. 長期療法によるHBs抗原消失

母子感染患者で難治例主体の本邦では従来型の治療でHBs抗原陰性化まで望むことは困難な状況であった。しかし当院におけるLam長期経過症例の約10%でHBs抗原消失まで至っている¹⁾。このように本邦を含めた核酸アナログ製剤の長期使用経験より、HBs抗原消失状態までも視野に入れた治療選択が可能になりつつある。

B. Adefovir dipivoxil

Adefovir dipivoxil (ADV) は*in vitro*でLamと同等の抗ウイルス効果を有するのみならず、Lam耐性ウイルスに対しても有効であることが示されている。

本邦においては2004年12月にBKHに対してADV 10mgの投与が保険適用となっている。この場合ADV/Lamを併用投与する必要がある。当院におけるBKHに対してADVを投与した50例の治療成績を示す。HBV DNA陰性化率は24週72%、48週77%。またALT正常化率は24週81%、48週88%であった。このようにBKHに対するADV併用投与は良好な治療成績を示している。

ADV単独投与の有効性も報告されている。MarcellinらはHBe抗原陽性例を対象にADV10mg、ADV30mg、placeboの3群で48週

間投与の比較試験を行った。ALT正常化率はplacebo群16%, 10mg群48%, 30mg群55%。SC率はplacebo群6%, 10mg群12%, 30mg群14%でありいずれのデータもADVの有用性が確認された。しかし安全性に関しては腎毒性が認められ米国では1日投与量が10mgとなっている⁸⁾。また, HadziyannisらはHBe抗原陰性例にplaceboをコントロールとした比較試験を行いADV10mgが良好な治療成績を示したことを報告した⁹⁾。

しかし最近ADVでも耐性ウイルスの報告がなされている。これはHBV polymerase reverse transcriptase領域のN236T変異であるが、この耐性ウイルスはLam感受性がありLam投与でHBV DNA量低下とALT改善が認められている¹⁰⁾。

C. Entecavir

核酸アナログ製剤のEntecavir (ETV) は*in vitro*ではLamよりも強力な抗ウイルス作用を示す。

LaiらはHBe抗原陽性例を対象に0.01mg, 0.1mg, 0.5mgのETVを24週間投与し、Lam 100mg投与例と比較した¹¹⁾。その結果、Lamと比較してETV 0.1mg, 0.5mg群ではウイルス低下が良好であった。最終的に、HBV DNA陰性化率はLam群57.5%, ETV 0.5mg群83.7%。また、ALT正常化率はLam群59.1%, ETV 0.1mg群83.3%, 0.5mg群69%であった。このようにいずれのデータもLam群を上回り、重篤な副作用は認められなかった。さらに、LAM耐性に効果があることも確認されているため今後非常に期待される治療である。しかし最近ETVでも耐性ウイルスの報告がなされており今後の検討が必要である¹²⁾。

D. Pegylated interferon

持続型IFN製剤であるPegylated interferon (PEG-IFN) は従来型IFNと比較して簡便である上に、核酸アナログ製剤のような長期投与に伴う耐性ウイルスの問題もないため将来期待される治療である。

HBe抗原陽性例では、JanssenらがPEG-IFN単独とPEG-IFN/Lam併用の2群で52週間投与の比較試験を行っている。その結果、治療終了時のHBe抗原陰性化率は併用群44%、単独群29%で併用群の方が良好な成績であったが、最終的に治療終了後24週時点では併用群35%、単独群36%と両群で差は認められなかった。このようにHBe抗原陽性例に対するPEG-IFN/Lam併用療法はPEG-IFN単独療法よりも良好な治療効果が得られなかったことを報告している¹³⁾。また、ChanらはLam単独とPEG-IFN/Lam併用療法の比較試験を行いLam単独よりもPEG-IFN/Lam併用療法で良好な治療成績が得られたことを報告している¹⁴⁾。

HBe抗原陰性例では、MarcellinらがPEG-IFN単独、PEG-IFN/Lam併用、Lam単独の3群で48週間投与の比較試験を行っている。その結果、治療終了後24週時点でのALT正常化率はLam単独群44%、PEG-IFN単独群59%、併用群60%、またHBV DNA陰性化率もLam単独群29%、PEG-IFN単独群43%、併用群44%であった。このようにHBe抗原陰性例でもHBe抗原陽性例と同様に、Lam単独療法よりもPEG-IFN単独療法やPEG-IFN/Lam併用療法のようなPEG-IFNを軸とした治療の方が効果的であることを報告している¹⁵⁾。

E. Genotype と各種治療成績

HBV genotype別にみた各種治療効果が注目さ

る。まずLamに関しては、本邦を含むアジアから genotype BはCと比較して治療反応性が良好であるが、YMDD motif mutant出現率で差を認めないことが報告されている^{3,16,17)}。またPEG-IFNでJanssenらはHBe抗原消失率が genotype A 47%, B 44%, C 28%, D 25%で、A, BはC, Dよりも治療反応性が良好であることを報告している¹³⁾。ただしADVでWestlandらが、HBV DNA減少量からみた治療反応性は genotype A, B, C, D間で有意差を認めなかったことを報告している¹⁸⁾。

このような genotype 別にみた各種治療効果を検討するにあたり注意すべき点がある。国別・地域別・人種別・施設別で、各 genotype 別にみた肝炎病期の進行度・感染経路・感染期間などの報告は多彩であるため、各施設からの genotype と治療効果に関する報告を同一の土俵で比較検討することは危険である。よって今後 genotype 別にみた各種治療効果を正確に検討していくためには、肝炎病期の進行度を含む患者背景を一致させたような多施設かつ多数例での prospective studyが必要になると思われる。

おわりに

B型慢性肝炎の治療は近年めざましい進歩を成し遂げているが、治療の選択肢が広がった分医師の裁量にまかされるようになった。各種薬剤の治療成績、長所、短所を充分理解した上で、より効果的かつ安全に肝炎を沈静化させて肝硬変、肝癌への移行率を改善するような治療を個々の症例別に選択する必要がある。

文献

- 1) Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, et al. Favorable efficacy of long-term lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B: an 8-year follow-up study. *J Med Virol*. 2005; 75: 491-8.
- 2) Leung NWY, Lai CL, Chang TT, et al. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: result after 3 years of therapy. *Hepatology*. 2001; 33: 1527-32.
- 3) Suzuki F, Tsubota A, Arase Y, et al. Efficacy of lamivudine therapy and factors associated with emergence of resistance in chronic hepatitis B virus infection in Japan. *Intervirology*. 2003; 46: 182-9.
- 4) Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV, Dimou E, et al. Efficacy of long-term lamivudine monotherapy in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2000; 32: 847-51.
- 5) Akuta N, Suzuki F, Kobayashi M, et al. Virological and biochemical relapse after discontinuation of lamivudine monotherapy for chronic hepatitis B in Japan: comparison with breakthrough hepatitis during long-term treatment. *Intervirology*. 2005; 48: 174-82.
- 6) Liaw YF, 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.
- 7) Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, et al. Histological improvements after a three-year lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B in whom YMDD mutants did not or did develop. *Intervirology*. 2003; 46: 164-70.
- 8) Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Adefovir dipivoxil for treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2003; 348: 808-16.
- 9) Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Adefovir dipivoxil for treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2003; 348: 800-7.
- 10) Angus P, Vaughan R, Xiong S, et al. Resistance to adefovir dipivoxil therapy associated with the selection of novel mutation in the HBV polymerase. *Gastroenterology*. 2003; 125: 292-7.
- 11) Lai CL, Rosmawati M, Lao J, et al. Entecavir is superior to lamivudine in reducing hepatitis B virus DNA in patients with chronic hepatitis B infection. *Gastroenterology*. 2002; 123: 1831-8.
- 12) Tenney DJ, Levine SM, Rose RE, et al. Clinical emergence of entecavir-resistant hepatitis B virus requires additional substitutions in virus already resistant to lamivudine. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004; 48: 3498-507.

- 13) Janssen HL, Zonneveld M, Senturk H, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet*. 2005; 365: 123-9.
- 14) Chan HL, Leung NW, Hui AY, et al. A randomized, controlled trial of combination therapy for chronic hepatitis B: comparing pegylated interferon-alpha 2b and lamivudine with lamivudine alone. *Ann Intern Med*. 2005; 142: 240-50.
- 15) 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*. 2004; 351: 1206-17.
- 16) Akuta N, Suzuki F, Kobayashi M, et al. The influence of hepatitis B virus genotype on the development of lamivudine resistance during long-term treatment. *J Hepatol*. 2003; 38: 315-21.
- 17) Chien RN, Yeh CT, Tsai SL, et al. Determinants for sustained HBeAg response to lamivudine therapy. *Hepatology*. 2003; 38: 1267-73.
- 18) Westland C, Delaney WT, Yang H, et al. Hepatitis B virus genotypes and virologic response in 694 patients in phase III studies of adefovir dipivoxil. *Gastroenterology*. 2003; 125: 107-116.

実践 肝疾患ケア

編集 池田 健次 虎の門病院 肝臓科部長
宗村美江子 虎の門病院 看護部長

医学書院

本書を読まれるみなさんへ

＜JJN スペシャル＞ No.54『肝疾患ナーシング』を編集してから9年が経ちましたが、この間に肝臓病の診療は大きく変わりました。当時としては最先端の治療・看護を網羅して紹介したにもかかわらず、いま読み返してみると実際の臨床には「役立たない」といえるほどの変化です。

肝臓病の診療の変化は、特に治療方法の変化として現れました。

たとえば、C型慢性肝炎の治療では、最も一般的なタイプである「1b型高ウイルス量」という難治型の慢性肝炎に対して、従来のインターフェロン単独治療ではなく、ペグ・インターフェロン／リバビリン併用療法が標準的治療となっています。この併用療法には従来の治療では出てこなかった副作用もあり、患者さんのケアの仕方も変わりつつあります。B型肝炎の治療では、ラミブジンやアデフォビル・エンテカビルといった核酸アナログ製剤が保険認可となって、治療現場が大きく変わりました。また当時は、高度進行肝硬変の症例に対して、日本国内では限られた施設でのみ生体肝移植が行なわれていましたが、今では多くの病院で肝疾患に対する「根治療法」の1つとして広く行なわれるようになりました。

肝細胞癌の治療をみても、ごく小型の肝癌に限って当時はエタノール局注療法やマイクロ波凝固療法が外科治療との兼ね合いで行なわれていましたが、現在ではラジオ波凝固療法が外科治療よりも一般的に行なわれるようになりました。さらに、進行肝硬変を合併した肝癌症例では、肝移植も治療として盛んに行なわれるようになり、患者さんに肝癌治療方法の1つとして説明しなくてはならなくなりました。

この間に、わが国の肝疾患そのものにも少しずつ変化がみられました。B型肝炎はかつて、「成人になって初感染すれば慢性化することなく治癒する」といわれていましたが、ここ数年間にA型サブタイプのB型肝炎ウイルスが急増し、これらに感染した成人が高率に慢性化し、肝硬変に向かって進行することがわかりました。また、欧米型のライフスタイルになるとともに、

わが国でも脂肪肝の患者さんが増えてきましたが、このうち肝硬変や肝臓に進行する非アルコール性脂肪性肝炎という特殊型で進行性の病気があることもわかってきました。最近数年間に明らかになってきたこれらの「新しい病態」は、現在も増加しつつあり、確実に把握しておかなければならない知識となりました。

肝疾患は、自覚症状のない患者さんが入院して、侵襲的な検査や治療を受けることになることが多く、1人ひとりの患者さんが納得してさまざまな診療を進めていくことが必要で、これに携わる医療スタッフには最低限の知識をもっていることが要求されます。特に「インターネットで得た知識を携えてくる」患者さんに対して、医療現場で医学的説明をするのは容易なことではありません。

このような新しい時代の肝臓病理解の助けになるように、本書はタイムリーな内容を系統的に記載するとともに、トピック的な知識もふんだんに扱うことで、肩の凝らないガイドブックになるように努力しました。執筆者は全員、毎日患者さんと接して診療にあたっている、現場の医師と看護師です。具体的な診断・治療・看護のノウハウをあますことなく書き下ろした本書は、間違いなく日常の診療と看護に役立つものであると信じています。看護学生・看護師の方のみならず、医学生・研修医・一般勤務医の方にも一読いただければ幸いです。

2006年9月 虎の門病院肝臓科 池田健次

著者一覧

【編集】

池田 健次 虎の門病院・肝臓科部長
宗村美江子 虎の門病院・看護部長

【執筆】（五十音順）

芥田 憲夫 虎の門病院・肝臓科
明木 歳恵 虎の門病院・看護部チーフナース
荒瀬 康司 虎の門病院・肝臓科医長
池田 健次 虎の門病院・肝臓科部長
熊倉 尚子 虎の門病院・看護部チーフナース
小林 正宏 虎の門病院・肝臓科
斎藤 聡 脳神経疾患研究所付属
総合南東北病院・消化器内科
佐々木誠子 虎の門病院・看護部チーフナース
鈴木 文孝 虎の門病院・肝臓科
鈴木 義之 虎の門病院・肝臓科
瀬崎ひとみ 虎の門病院・肝臓科
染谷 貴志 そめや内科クリニック
原 智沙子 前・虎の門病院・看護部チーフナース
保坂 哲也 虎の門病院・肝臓科
村島 直哉 三宿病院・消化器科部長
若本 恵子 虎の門病院・看護部スーパーバイザー

本書を読まれるみなさんへ（池田健次）…………… 2

I 肝疾患患者をめぐる状況

- 1** 肝疾患診療の動向（池田健次）…………… 8
- 肝疾患患者数の推移…………… 8
新しい薬剤によるウイルス肝炎の治療…………… 9
肝臓診療の進歩…………… 10
肝移植をめぐる状況…………… 12
肝疾患治療に関するガイドライン…………… 12
肝疾患診療の将来展望…………… 13
- 2** 肝疾患患者の看護に携わるナースへ
（若本恵子）…………… 14
- 肝疾患患者の状況の理解…………… 14
看護の役割…………… 15
肝疾患患者の看護問題に対するアプローチ…………… 15
PICK UP 本書における看護計画について…………… 21

II 肝疾患とは

- 1** 肝臓とは（鈴木義之）…………… 24
- 沈黙の臓器…………… 24
肝臓のつくり…………… 24
肝臓のはたらき…………… 26
肝臓の障害とその症状…………… 29

2 主な肝疾患とその特徴 (鈴木義之) 31

急性肝炎	31
劇症肝炎	33
慢性肝炎	34
肝硬変	36
肝細胞癌	37
アルコール性肝障害	37
脂肪肝	39
薬剤性肝障害	41
自己免疫性肝炎	42
原発性胆汁性肝硬変	45
原発性硬化性胆管炎	48
PICK UP 肝炎ウイルスの知識	50

III 肝疾患の検査

1 検査データの読み方 (瀬崎ひとみ) 56

肝機能検査とその意義	56
尿検査からわかること	62
肝炎ウイルスマーカーの検索	63
肝癌の発見に有用な指標	66

2 画像診断・組織学的診断 (小林正宏) 68

超音波検査	68
CT 検査	72
MRI 検査	74
PICK UP MRI の原理	74
血管造影	75
腹腔鏡検査	78
肝生検	81
細径針腫瘍生検	82

IV 慢性肝炎の治療と看護

1 B 型慢性肝炎の診断と治療 (鈴木文孝) 86

B 型慢性肝炎とは	86
B 型慢性肝炎の症状と診断	88
B 型慢性肝炎の治療方針 (治療の目標)	89
B 型慢性肝炎の治療の実際	90
B 型慢性肝炎治療のガイドライン	95
B 型慢性肝炎の経過観察	96
PICK UP 肝炎における免疫の仕組み	97

2 C 型慢性肝炎の診断と治療 (荒瀬康司) 99

C 型慢性肝炎とは	99
C 型慢性肝炎の病態・症状と診断	101
C 型慢性肝炎の治療	104
C 型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法	105
トランスアミナーゼの安定化を 目的とした肝底護療法	107

3 慢性肝炎患者の看護 (若本恵子) 110

患者の状況と看護師の役割	110
--------------	-----

4 インターフェロン療法の実際 (芥田憲夫) 115

インターフェロンとは	115
インターフェロン療法の注意点	116
B 型慢性肝炎に対するインターフェロン療法の実際	117
C 型慢性肝炎に対するインターフェロン療法の実際	119
インターフェロンの副作用	127

5 インターフェロン療法を受ける患者の看護 (熊倉尚子) 130

インターフェロン療法の患者の受け止め方	130
インターフェロン療法中の看護	131
インターフェロンの副作用と看護	132
新しいインターフェロン療法の特徴と看護	135

V 肝硬変の治療と看護

1 肝硬変の基礎知識 (保坂哲也)	140
肝硬変とは	140
肝硬変の病態	140
肝硬変の経過	143
肝硬変の症状	145
肝硬変の身体所見	148
肝硬変にまつわるその他の症状	151
2 肝硬変の診断と治療 (村島直哉)	152
肝炎の進展した状態としての肝硬変	152
肝硬変特有の病態の診断	152
肝細胞の破壊に対する治療	156
肝硬変特有の病態に対する治療	158
肝硬変治療の展望	162
3 慢性肝疾患患者の看護 (明木歳恵)	164
慢性肝炎・肝硬変の患者の受け止め方	164
自己管理に向けての看護ケア	165
症状別の看護ケア	166
治療に対する看護ケア	168

索引	205
----------	-----

VI 肝癌の治療と看護

1 肝癌の基礎知識 (斉藤聡)	176
肝腫瘍とは	176
良性肝腫瘍	176
肝細胞癌	177
胆管細胞癌	182
転移性肝癌	182
2 肝癌の診断と治療 (染谷貴志)	183
肝癌のスクリーニング	183
肝癌の確定診断	184
肝癌の治療	187
肝切除	187
局所治療	190
肝動脈塞栓術 (TACE または TAE)	194
3 肝細胞癌患者の看護 (原智沙子・佐々木誠子)	198
肝細胞癌の患者の受け止め方	198
肝細胞癌の治療と看護	198
ターミナル期の患者の看護	201

※ 16, 17, 18, 19, 20, 113, 114, 137, 138, 172, 173, 203, 204 ページの看護介入 (NIC) について: 「中木高夫・黒田裕子訳: 看護介入分類 (NIC) 原著第3版, 2002, 南江堂」より許諾を得て転載。

デザイン・DTP 製作: (有) ボンソワール・プロダクション
表紙デザイン: (有) あほうせん
表紙イラストレーション: ナツコ・ムーン
本文イラストレーション: 三上修, かとうゆみこ