

肝炎を起こしながら SC して肝炎は沈静化するため、自然経過で SC する可能性が低く、ALT 異常値を繰り返すような進行する可能性が高い症例が治療対象となる。

C 型慢性肝炎治療も同様で、ALT 値の上昇が頻回に起きてくる症例では肝硬変・肝癌まで早期に進展する。よって、第 1 の治療目標は HCV RNA を陰性化させて肝炎を沈静化させることであり、第 2 の目標は HCV RNA 量や ALT 値を持続的に低値安定化させることとなる。

3 B 型・C 型慢性肝炎の治療法と成績

1. B 型慢性肝炎

表 1 に各種治療法の比較を示す。

1) ステロイド離脱療法

プレドニゾロン(prednisolone : PSL)中止後に起こる強い免疫賦活現象を利用した治療である。具体的には PSL 40 mg/日を 1 週間、その後、30 mg/日、20 mg/日と漸減して中止する²⁾。ただし、症例選択と治療開始のタイミングが重要であり、中止後の肝炎増悪の可能性もあるため注意を要する。

SC 率は 1 年 27.8 %、2 年 38.9 %。HBe 抗原陰性化率は 1 年 33.3 %、2 年 38.9 %である³⁾。

2) IFN 療法

現在、HBe 抗原陽性かつ HBV DNA 陽性の症例に対する 6 ヶ月間の間歇投与が主流である。また、HBe 抗原陰性でも ALT、HBV DNA が異常値を繰り返す症例に対する IFN 間歇投与は肝炎沈静化に有効である。

表 1 B 型慢性肝炎に対する各種治療法の比較

	適応および有効例	禁忌および要注意例
1) ステロイド離脱療法	・ HBe 抗原陽性のみ ・ ALT 上昇傾向	・ AST 値が ALT 値よりも優位に上昇 ・ 過去、現在に黄疸歴を有する ・ AFP 高値 ・ 肝硬変症例 ・ HBV DNA 量高値 (1,000 Meq/mL 以上)
2) IFN 療法	・ HBe 抗原陽性・陰性(保険上は HBe 抗原陽性かつ HBV DNA 陽性の症例が適応) ・ ALT 低下傾向(HBe 抗原陽性例)	・ 血小板数、白血球数の減少 ・ うつ病などの精神疾患 ・ 眼底出血などの網膜微小循環障害 ・ 自己免疫疾患
3) ラミブジン単独療法	・ HBe 抗原陽性・陰性 ・ 黄疸を伴う肝炎重症化例*	・ HBe 抗原陽性かつ HBV DNA 量高値例は要注意(耐性株由来の肝炎再燃を高率に起こす) ・ genotype C では耐性株由来の肝炎再燃が黄疸を伴う肝炎重症化*まで至ることがある ・ genotype B の subgroup Ba は Bj**よりも耐性株由来の肝炎再燃を起こしやすい

* : 総ビリルビン 3.0 mg/dL 以上、ALT 300 IU/L 以上に上昇し、プロトロンビン時間が 75 %未満まで低下する肝炎の増悪。

** : Ba (アジア型)、Bj (日本型)。

(文献 5 より引用)

4週間連日投与の1年後のHBe抗原陰性化率は10～20%と不良であったが、当施設で1年間投与した症例のHBe抗原陰性化率は40.7%である⁴⁾。

3) ラミブジン(LAM)単独療法

逆転写酵素阻害剤のLAMは1年間投与で約90%の症例にHBV DNAの陰性化とALT値の正常化を期待できる。また、HBVキャリアーから自然発症した黄疸を伴う肝炎重症化例にLAMで早期対処することで肝炎を沈静化させることができる。しかしLAMは投与中止後の肝炎急性増悪と、長期継続投与に伴うLAM耐性株出現による肝炎再燃に注意を要する。最近では、このLAM耐性株出現由来の肝炎再燃にアデホビルで対処できるようになっている。

HBe抗原陰性化率は1年後39%、2年後45%である。また、耐性株出現率は1年13%、2年26%、3年30%、耐性株出現由来の肝炎再燃率は1年4%、2年14%、3年27%である。肝炎再燃に関してはgenotypeやsubgroup別で経過が異なることもわかってきている⁵⁾。

2. C型慢性肝炎

C型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法はIFN治療が主流であり、それによるウイルス排除(持続的ウイルス学的著効(sustained virological response : SVR))率はHCV遺伝子型とHCV RNA量で異なる。特にわが国に多いgroup 1(特にgenotype 1b)の高ウイルス量の症例は非常にIFN抵抗性である。表2に各種IFN療法の長所・短所の比較を示す。

1) IFN単独療法

従来の24週間以内投与でのSVR率はgroup 1で20～30%、group 2で60～70%であった⁶⁾。しかし最近では長期投与が可能となり、genotype 1bの高ウイルス量症例(難治例)のSVR率は約40%まで向上している⁷⁾。

現在、IFN単独療法を行う場合、まず2週間は連日投与し、この時点でHCV RNAが陰性化している場合は2年間の間歇投与に切り替えSVRを目指す。2週終了時点のHCV RNAが陽性の場合はさらに連日で6週間追加投与し、8週終了時点でHCV RNA陰性化が確認されたら2年間の間歇投与に切り替えSVRを目指す。しかし、8週終了時点でもHCV RNAが陽性の場合は、IFN少量長期間歇投与もしくはその他の肝庇護療法で血清ALTの低値安定化を目指す治療へと移行している。

2) コンセンサスIFN療法(cIFN)

cIFNは遺伝子組換え型IFNであり高用量を投与できるのが特徴である。group 1のSVR率は18.2%、group 2は50%、また難治例に対しても16.7%と良好な成績を挙げている⁸⁾。ただし、副作用として高度の血小板・白血球減少に注意を要する。

3) ペグIFN単独療法(PEG-IFN)

PEG-IFNはIFN分子にポリエチレングリコール(polyethylene glycol : PEG)を付加したものである。PEG付加により持続的な体内動態を示すことが確認され、週1回の投与が可能となった。わが国でも2003年より保険認可され期待が寄せられている。難治例のSVR率はPEG-IFN α -2aで15.5%と良好な成績を挙

表2 C型慢性肝炎に対する各種IFN療法の長所・短所(ウイルス排除を目指した治療)

1) IFN 単独療法
(長所) ・ genotype 1 b, 高ウイルス量の SVR 率は約 40 % (2 年間以上の長期投与)。 ・ genotype 2 a, 低ウイルス量の SVR 率は 86 % (24 週間投与)*。 ・ リバビリン併用療法に適さない症例でも投与可能。 (短所) ・ SVR 率の向上には長期間の治療が必要。
2) コンセンサス IFN 療法
(長所) ・ 高用量を投与できる。 ・ 治療終了時のウイルス陰性化率が高い。 ・ genotype 1 b, 高ウイルス量の SVR 率 16.7 % (24 週間投与)。 (短所) ・ 高度な血小板・白血球減少。
3) ペグ IFN 単独療法
(長所) ・ 注射が週 1 回である。 ・ genotype 1 b, 高ウイルス量の SVR 率は 15.5 % (48 週間投与)。 (短所) ・ 高度な血小板・白血球減少(血液学的検査を頻回に行う必要がある)。
4) IFN/リバビリン併用療法
(長所) ・ genotype 1 b, 高ウイルス量の SVR 率は 18.0 % (24 週間投与)であり、現行の 24 週間治療のなかで SVR 率が最も高い。 ・ 将来的にはコンセンサス IFN やペグ IFN との併用で SVR 率のさらなる向上が期待される。 (短所) 副作用, 合併症に注意を要する。 ・ 溶血性貧血(ヘモグロビンが低下するため心疾患を有する症例は要注意)。 ・ 脳出血(糖尿病または高血圧を有する症例は要注意)。 ・ 催奇形性(妊娠の可能性のある女性患者は禁忌。パートナーが妊娠する可能性のある男性患者は避妊)。 ・ ヘモグロビン 13 g/dL 未満, 65 歳以上の症例でリバビリン減量や副作用脱落の可能性があり注意を要する。

(文献 6 より一部(*部)引用)

げている⁹⁾。ただし、週 1 回の注射でよいという利便性の反面、血小板・白血球減少には十分な経過観察を必要とする。

4) IFN/リバビリン併用療法

リバビリン(Rib)はプリン骨格をもつ合成核酸アナログで、IFN との併用で SVR 率を向上させる。難治例に対する 24 週間の IFN α -2 b/Rib の SVR 率は 18.0 %であり、現行の 24 週間治療のなかでは最も強力である。さらに、最近では PEG-IFN/Rib, cIFN/Rib といった併用でより良好な治療効果が得られることが報告されており今後が期待される¹⁰⁾¹¹⁾。併用療法は強力な治療である反面、溶血性貧血などの副作用から脱落する症例が高齢者層を中心に目立つ。よって当施設の併用療法適応基準は 65 歳未満で Hb 13 g/dL 以上の症例としている。

表3 IFNα 単独療法のクリニカルパス

総括項目	外来(もしくは肝生後まで)	IFN 治療開始前	月 日()	IFN 治療開始日	月 日()	IFN 治療 2-3 日目	月 日()	IFN 治療 4 日目	月 日()
総括項目 身体所見・ 症状		☐ 身長・体重測定 ☐ 血圧・体温・脈拍測定：1 検		☐ 血圧・体温・脈拍測定：3 検 ☐ 全身倦怠感 ☐ 関節痛 ☐ 視力障害 ☐ 食欲低下 ☐ 不眠 ☐ 不安 ☐ 焦燥感 ☐ 咳 ☐ 呼吸困難 ☐ その他		☐ 血圧・体温・脈拍測定：3 検 ☐ 全身倦怠感 ☐ 関節痛 ☐ 視力障害 ☐ 食欲低下 ☐ 不眠 ☐ 不安 ☐ 焦燥感 ☐ 咳 ☐ 呼吸困難 ☐ その他		☐ 血圧・体温・脈拍測定：3 検 ☐ 全身倦怠感 ☐ 関節痛 ☐ 視力障害 ☐ 食欲低下 ☐ 不眠 ☐ 不安 ☐ 焦燥感 ☐ 咳 ☐ 呼吸困難 ☐ その他	
活動		☐ フリー		☐ フリー		☐ フリー		☐ フリー	
処置		☐ 入院時診察		☐ αIFN プリックテスト		☐ αIFN プリックテスト		☐ αIFN プリックテスト	
検査	☐ 血算・生化学 ☐ HCV genotype ☐ HCV Amplicor 定量 ☐ 尿定性 ☐ 尿糖 ☐ 血糖 ☐ 肝臓機能検査			☐ 血算・生化学(Plt, WBC, 好中球数, Hb, AST/ALT, T-Bil, 血糖を含む) ☐ 尿定性 ☐ HCV Amplicor 定量		☐ 血算・生化学(Plt, WBC, 好中球数, Hb, AST/ALT, T-Bil, 血糖を含む)		☐ 血算・生化学(Plt, WBC, 好中球数, Hb, AST/ALT, T-Bil, 血糖を含む)	
患者	☐ 心電図 ☐ 胸部 X 線 ☐ 出血時間								
薬剤 注射				☐ IFNα 筋肉注射		☐ IFNα 筋肉注射		☐ IFNα 筋肉注射	
内服		☐ 外来薬継続		☐ 胃薬		☐ 胃薬		☐ 胃薬	
栄養		☐ 肝臓病食		☐ 肝臓病食		☐ 肝臓病食		☐ 肝臓病食	
排泄	☐ 蓄尿 ☐ 便秘時：下剤			☐ 蓄尿 ☐ 便秘時：下剤		☐ 蓄尿 ☐ 便秘時：下剤		☐ 蓄尿 ☐ 便秘時：下剤	
清潔	☐ 入浴			☐ 入浴		☐ 入浴		☐ 入浴	
患者・家族 関係/説明・ 教育・指導	☐ 病歴聴取 ☐ 入院時オリエンテーション ☐ IFN 治療前オリエンテーション ☐ IFN 治療内容説明			☐ IFN 治療前オリエンテーション再確認					
安全・安楽	☐ 不眠時：催眠鎮静剤 ☐ 発熱時：解熱消炎鎮痛剤			☐ 不眠時：催眠鎮静剤 ☐ 発熱時：解熱消炎鎮痛剤		☐ 不眠時：催眠鎮静剤 ☐ 発熱時：解熱消炎鎮痛剤		☐ 不眠時：催眠鎮静剤 ☐ 発熱時：解熱消炎鎮痛剤	
書類	☐ 入院診療計画書 ☐ IFN 承諾書 ☐ 入院傷病名								
バリアンス									
記事 サイン	深夜 日勤 準夜			深夜 日勤 準夜		深夜 日勤 準夜		深夜 日勤 準夜	

50

- 848 -

表3 IFN α 単独療法のクリニカルパス(つづき)

総括項目	IFN治療12-13日目【月 日()】	IFN治療14日目【月 日()】(退院前日)	IFN治療15日目【月 日()】(退院日)
身体所見・ 症状	☐ 血圧・体温・脈拍測定：2検 ☐ 全身倦怠感 ☐ 関節痛 ☐ 視力障害 ☐ 食欲低下 ☐ 不眠 ☐ 不安 ☐ 焦燥感 ☐ 咳 ☐ 呼吸困難 ☐ その他 ☐ フリー	☐ 血圧・体温・脈拍測定：1検 ☐ 全身倦怠感 ☐ 関節痛 ☐ 視力障害 ☐ 食欲低下 ☐ 不眠 ☐ 不安 ☐ 焦燥感 ☐ 咳 ☐ 呼吸困難 ☐ その他 ☐ フリー	1) ☐ は看護師が実施した項目について「レ」点でチェックを行う。 ☐ の項目には全てチェックが行われることになる。 2) ☐ の項目は適宜(必ずしも行われるとは限らない)の指示である。 実施した場合はのみチェックをする。 3) ☐ の項目は医師が自ら実施した医療行為についてチェックを行う。 ☐ の項目はすべてチェックがされることになる。
活動	☐ フリー	☐ フリー	☐ フリー
処置			
検査			☐ 血算・生化(Plt, WBC, 好中球数, Hb, AST/ALT, T-Bil, 血糖を含む) ☐ 尿定性 ☐ HCV Amplicore 定性
患者			
薬剤 注射	☐ IFN α 筋肉注射	☐ IFN α 筋肉注射	
内服	☐ 胃薬	☐ 胃薬	☐ 胃薬
栄養	☐ 肝臓病食	☐ 肝臓病食	☐ 肝臓病食
排泄	☐ 蓄尿 ◇便秘時：下剤	☐ 蓄尿 ◇便秘時：下剤	☐ 蓄尿 ◇便秘時：下剤
清潔	☐ 入浴	☐ 入浴	☐ 入浴
患者・家族 関係・説明・ 教育・指導		☐ 退院時指導 ☐ 外来注射指導	
安全・安楽	◇不眠時：催眠鎮静剤 ◇発熱時：解熱消炎鎮痛剤	◇不眠時：催眠鎮静剤 ◇発熱時：解熱消炎鎮痛剤	◇不眠時：催眠鎮静剤 ◇発熱時：解熱消炎鎮痛剤
書類		☐ 退院伝票 ☐ 退院証明書 ☐ 退院療養計画書 ☐ 外来予約表 ☐ 退院時処方 ☐ IFNカード	
バリアンス			
記事			
サイン	深夜 日勤 準夜	深夜 日勤 準夜	深夜 日勤 準夜

(虎の門病院消化器科作成)

表 4 IFN α 単独療法のクリニカルパス(患者用)

総括項目	外来 (もしくは肝生検まで)	インターフェéron治療開始前 [月 日()]	インターフェéron治療2-13日目 [月 日()]	インターフェéron治療14日目(退院前日) [月 日()]	インターフェéron治療15日目(退院日) [月 日()]
身体所見	入院時診察 ・身長/体重測定 ・血圧/体温/脈拍測定：1 検	血圧/体温/脈拍測定：3 検 ・治療開始7日目までは3検、 8日目から2検、14日目以降 は1検となります。 ・体温は各自でも熱型を確認し し解熱剤投与時間を検討し ます。	血圧/体温/脈拍測定：2-3 検	血圧/体温/脈拍測定：1 検	血圧/体温/脈拍測定：1 検
インターフェéron治療に伴う身体所見の確認		以下の症状の有無を確認して ください。 ・全身倦怠感 ・関節痛 ・視力障害 ・食欲低下 ・不眠 ・不安 ・焦燥感 ・咳 ・呼吸困難 ・その他	全身倦怠感 ・関節痛 ・視力障害 ・食欲低下 ・不眠 ・不安 ・焦燥感 ・咳 ・呼吸困難 ・その他	全身倦怠感 ・関節痛 ・視力障害 ・食欲低下 ・不眠 ・不安 ・焦燥感 ・咳 ・呼吸困難 ・その他	全身倦怠感 ・関節痛 ・視力障害 ・食欲低下 ・不眠 ・不安 ・焦燥感 ・咳 ・呼吸困難 ・その他
安静度	フリー	フリー	フリー	フリー	フリー
処置		インターフェéronに対するアレ ルギー反応を確認します			
検査	・採血/採尿/採便 ・腹部超音波検査 ・上部内視鏡検査 ・眼科検査 ・肝生検	・心電図 ・胸部X線 ・出血時間	・インターフェéron治療4日 目と11日目は採血、8日目は 採血/採尿があります。		・採血/採尿
薬剤 注射		インターフェéron筋肉注射開始	インターフェéron筋肉注射	インターフェéron筋肉注射	
内服		胃薬内服開始	胃薬内服	胃薬内服	胃薬内服
栄養		肝臓病食	肝臓病食	肝臓病食	肝臓病食
排泄		・蓄尿開始 ・便秘時は下剤使用可能で す	・蓄尿 ・便秘時は下剤使用可能です	・蓄尿 ・便秘時は下剤使用可能です	・蓄尿 ・便秘時は下剤使用可能です
清潔		入浴	入浴	入浴	
説明・指導		入院生活・インターフェéron 治療の説明・指導があり ます	インターフェéron治療前の最 終確認があります	退院時指導・外来でのインター フェéron注射指導があります	
安全・安楽		不眠時・発熱時は薬剤で対 処可能です	不眠時・発熱時は薬剤で対処 可能です	不眠時・発熱時は薬剤で対処可 能です	不眠時・発熱時は薬剤で対処可 能です
受け取る書類など		・入院診療計画書 ・インターフェéron承諾書		・退院伝票 ・退院証明書 ・退院薬処方計画書 ・外来予約表 ・退院時処方 ・インターフェéronカンカード	

(虎の門病院消化器科作成)

4 クリニカルパスの実際

肝炎治療のクリニカルパスを実現するためには、まずB型・C型慢性肝炎個々の症例に最適な治療を選択することが重要である。たとえばC型慢性肝炎治療一つを取ってみても治療法・治療経過・副作用は多岐にわたり、不適切な治療を選択した時点でバリエーションの頻度は高くなる。そこで今回は肝炎治療のクリニカルパスのあくまで原案として、C型慢性肝炎に從來から行われているIFN α 単独療法(2週間連日+間歇投与)の実例を提示する(表3, 4)。なお本来なら治療前肝生検からの流れの説明が必要ではあるが、今回は慢性肝炎の確認がすでになされているものとして、あくまで治療経過のクリニカルパスを重点的に提示する。

■文 献

- 1) Ikeda K, et al : Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis type C : a long-term observation study of 1643 patients using statistical bias correction with proportional hazard analysis. *Hepatology* 29 : 1124-1130, 1999
- 2) 熊田博光 : コルチコステロイドのHBe抗原抗体及びHBs抗原抗体系のseroconversionに及ぼす影響. 岐阜大学医学部紀要 29 : 1013-1031, 1981
- 3) Akuta N, et al : Long-term clinical remission induced by corticosteroid withdrawal therapy (CSWT) in patients with chronic hepatitis B infection. *Dig Dis Sci* 47 : 405-414, 2002
- 4) Arase Y, et al : Randomized, controlled trial of natural interferon- α therapy for e-antigen-positive chronic hepatitis B patients. *Hepatology Research* 23 : 98-104, 2002
- 5) 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* 38 : 315-321, 2003
- 6) Akuta N, et al : Efficacy of interferon monotherapy to 394 consecutive naive cases infected with hepatitis C virus genotype 2a in Japan : therapy efficacy as consequence of tripartite interaction of viral, host and interferon treatment-related factors. *J Hepatol* 37 : 831-836, 2002
- 7) Arase Y, et al : Sustained negativity for HCV-RNA over 24 or more months by long-term interferon therapy correlates with eradication of HCV in patients with hepatitis C virus genotype 1b and high viral load. *Intervirology* 47 : 19-25, 2004
- 8) Suzuki H, et al : A multicenter, randomized, controlled clinical trial of interferon alfacon-1 in comparison with lymphoblastoid interferon-alpha in patients with high-titer chronic hepatitis C virus infection. *Hepatol Res* 22 : 1-12, 2002
- 9) 堺 隆弘, 他 : Ro 25-8310 (ベグインターフェロン アルファ-2a)のC型慢性肝炎に対する第II相臨床試験. 医学と薬学 50 : 655-672, 2003
- 10) Fattovich G, et al : A randomized trial of consensus interferon in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 39 : 843-849, 2003
- 11) Manns MP, et al : Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C : a randomized trial. *Lancet* 358 : 958-965, 2001

肝疾患クリニカルパス実例集

定価 本体3,800円(税別)

2005年 8月10日 第1版第1刷発行©

監修 森脇 久隆

発行者 松岡 光明

発行所 株式会社メディカルレビュー社

〒113-0034 東京都文京区湯島3-19-11 イトーピア湯島ビル
TEL/03-3835-3041(代)

編集室 TEL/03-3835-3062
✉meditor-3@m-review.co.jp

販売部 TEL/03-3835-3049 FAX/03-3835-3075
✉sales@m-review.co.jp
<http://www.m-review.co.jp>

〒541-0046 大阪市中央区平野町1-7-3 吉田ビル
TEL/06-6223-1468(代) FAX/06-6223-1245

印刷・製本／日本ハイコム株式会社

用紙／第一紙業株式会社

本書に掲載された著作物の複写・複製・転載・翻訳・データベースへの取り込みおよび送信(送信可能化権を含む)・上映・譲渡に関する許諾権は(株)メディカルレビュー社が保有しています。

JCLIS 〈(株)日本著作出版権管理システム委託出版物〉

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き、禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に(株)日本著作出版権管理システム(電話03-3817-5670)の許諾を得てください。

乱丁・落丁の際はお取り替えいたします。

ISBN 4-89600-868-5 C3047

新臨床研修ガイドラインに基づく

消化器内科

Q&A

— 研修医からの質問319 —

編集：高橋信一 杏林大学医学部教授

I 総 論

- Q 1 腹痛の鑑別診断について 亀田夏彦, 斯波将次, 樋口和秀, 荒川哲男 8
- Q 2 吐血, 下血, 血便患者の鑑別診断と治療について 若林貴夫, 芳野純治 14
- Q 3 便秘異常の患者から何を考えるか 伊東友弘, 櫻井幸弘 19
- Q 4 黄疸の鑑別診断とその初期管理について 渡邊光行 25
- Q 5 腹水の診断について 浅葉宣之, 松岡弘泰, 根津佐江子, 高橋信一 31
- Q 6 造影X線検査の適応について 渡 二郎, 高後 裕 36
- Q 7 消化器病と内視鏡 酒井義浩 42
- Q 8 腹部超音波検査の意義, 適応, 検査方法と注意点について 丸山紀史, 松谷正一, 税所宏光 49
- Q 9 腹部CTおよびMRIが有用な疾患について 松浦 稔, 千葉 勉 55
- Q 10 腫瘍マーカーが陽性である患者を診察したら 江口 寛, 川野 淳 61

II 食 道

- Q 11 胃食道逆流症の診断・治療について 木下芳一, 古田賢司 68
- Q 12 食道静脈瘤の治療について 吉川敏一 74
- Q 13 食道がんの診断と内視鏡的治療について 幕内博康 81

III 胃・十二指腸

- Q 14 機能性Dyspepsiaの診断と治療について 春間 賢 90
- Q 15 *H. pylori*の感染診断は どのように行えばよいのか? 加藤元嗣, 浅香正博 96
- Q 16 胃・十二指腸潰瘍の診断と治療について 佐藤貴一, 菅野健太郎 101
- Q 17 胃がんの診断法と内科的治療について 峯 徹哉 106

IV 小腸・大腸

- Q 18 小腸病変の最新の診断法について 白川勝朗, 中村哲也 112
- Q 19 便潜血陽性者の取り扱いについて 山形和史, 石黒 陽, 棟方昭博 118
- Q 20 腸管感染症およびその注意点 都築義和, 穂刈量太, 三浦総一郎 124
- Q 21 クロウン病を疑う時, その診断と治療について 市川仁志, 岡本 晋, 日比紀文 131

Q22	潰瘍性大腸炎を疑う時、診断法や治療の実際について	久保田大輔、渡辺 守	137
Q23	過敏性腸症候群の概念——患者への説明・治療について——	本郷道夫、唐橋昌子	143
Q24	イレウスの初期管理、鑑別診断について	石井良幸、長谷川博俊、北島政樹	149
Q25	GIST の概念、診断、最新の治療法について	太田慎一、今井幸紀	156
Q26	大腸がんの初期症状、高リスク者、診断法と内科的治療について	工藤進英、下田 良	159

V 肝 臓

Q27	急性肝不全の最新知識	藤原研司、持田 智	166
Q28	B型慢性肝炎の抗ウイルス療法の実際について	芥田憲夫、熊田博光	174
Q29	C型慢性肝炎の抗ウイルス療法の実際について	五藤 忠、加藤直也、小俣政男	178
Q30	肝硬変の症候とその治療について	佐藤悦久、川村直弘、高橋信一	184
Q31	非アルコール性脂肪性肝障害の概念と治療法	中村仁美、森山光彦、荒川泰行	190
Q32	自己免疫性肝疾患を診断するコツとその治療法について	戸田剛太郎	196
Q33	肝臓内に腫瘍がみられた患者を受け持ったら	井上達夫、工藤正俊	203
Q34	軽度の肝障害患者をみたら	伊藤敬義、井廻道夫	209

VI 胆・膵

Q35	胆嚢内結石の成因とその治療について	田中 篤、滝川 一	216
Q36	胆管結石の内科的治療について——ドレナージ法・結石除去の実際について——	山口康晴、勝見直也、阿部展次、高橋信一	221
Q37	胆道がんの診断と悪性胆道狭窄のドレナージ法について	岡部義信、豊永 純	225
Q38	急性膵炎の原因と治療——正確な診断のために必要なこと——	大槻 眞	231
Q39	慢性膵炎の原因と治療——最善の管理法について——	田原純子、前出幸子、白鳥敬子	240
Q40	膵臓腫瘍の鑑別とそれぞれの治療法について	長尾 玄、阿部展次、杉山政則、跡見 裕	245

VII その他

Q41	緩和ケアの実際について	蔵 康秀	256
-----	-------------	------	-----

索引	261
----	-----

B型慢性肝炎の抗ウイルス療法 の実際について

回答：虎の門病院 消化器科 あくとりのりお 芥田憲夫, くまだひろみつ 熊田博光



B型慢性肝炎の疫学・病態・予後について教えてください

B型慢性肝炎は現在わが国で150万人前後存在すると推定されています。1986年以降実施されているワクチンを使用した母子感染予防により現在では母子感染をほぼ防御することが可能となり新規の症例は激減しました。そのため現在確認されるB型慢性肝炎は成人症例が大半を占めています。

B型肝炎は慢性肝炎、肝硬変および肝がんへと進行する疾患であり、ときには肝硬変に至る前の状態から肝がんする場合もあります。よってB型肝炎の長期的な治療目標は肝組織進展抑制と肝がん抑制に伴って生命予後を改善させることとなります。特にHBe抗原陽性は肝炎の活動性が高く病期の進展が早

い状態ですが、たとえseroconversion（SC；HBe抗原陰性化かつHBe抗体陽性化）してもHBV DNAが陽性で肝機能異常が頻回に起きれば肝硬変・肝がんまで進行します。当院におけるHBe抗原陽性の慢性肝炎症例における10年後の肝硬変移行率は20％、肝がん発生率は6％です。また、HBe抗原陰性でALT値が正常上限の4倍以上を繰返す慢性肝炎症例の10年後の肝硬変移行率は16％、肝がん発生率は9％です。いずれにせよ、ALT異常を繰返すような肝炎活動性が高い状態を鎮静化させることが生命予後の改善につながります。



B型慢性肝炎の診断をするには どのようにすればよいですか？

慢性肝炎の診断は臨床的にALT値の異常が6ヵ月以上持続し、病理学的に慢性肝炎の所見を確認することによってなされます。よって、HBsAg陽性でALT値の異常があり、急性肝炎を除外できれば本疾患と診断されます。

B型肝炎のウイルスマーカーとしては、まずHBs抗原の有無を確認して、陽性ならばHBe抗原・抗体、HBV DNA量の測定を行います。IgM-HBc抗体は急性肝炎との鑑別に有用であり、急性肝炎では陽性となります。ただし、慢性肝炎の急性増悪時にも陽性を示

す場合があるので十分な病歴聴取が必要です。また近年、感染経路や治療効果の違いの面でHBV genotypeも注目されています。その他、慢性肝炎の治療開始のタイミングを決定するためにAST/ALT値の推移を確認する必要もあります。

組織学的診断には新犬山分類（1995年）が用いられています。ただし、肝生検組織といえども診断能に限界があるため、腹腔鏡診断、ICG検査、血清アルブミン値、コリンエステラーゼ値、血小板数などから総合的に肝線維化進行度を評価する必要があります。



B 型慢性肝炎の治療適応・治療目標について教えてください

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SCし、その結果ウイルスの増殖停止や低下が生じ肝炎は鎮静化します。よって、治療の原則は自然経過でSCする可能性が低く、かつALT異常値を繰返すような進行性の可能性が高い症例が治療対象となります。

最終治療目標はHBe抗原陰性化のみならずHBs抗原も陰性化させることですが、母子感染患者主体の本邦ではHBs抗原陰性化状態まで持ち込むことはかなり困難であるため、まずは肝炎の活動性を低下させることによって

肝硬変・肝がんへの進行を抑制していく治療が主体となります。そこで、第一の治療目標はSCによってHBV DNA量を減少させると同時に肝炎の活動性を低下させることとなります。しかし、SCさせることのできない症例やSCしても依然HBV DNAが陽性でALT値の上昇が頻回に起きるような症例では、第二の治療目標としてHBV DNA量やALT値を持続的に低値に保つこととなります。代表的な治療法としてはステロイド離脱療法・インターフェロン療法・ラミブジン単独療法の3種類が挙げられます(表1)。

表1 B型慢性肝炎に対する各種治療法の比較

	適応および有効例	禁忌および要注意例
①ステロイド離脱療法	・ HBe 抗原陽性のみ ・ ALT 上昇傾向	・ AST 値が ALT 値よりも優位に上昇 ・ 過去、現在に黄疸歴を有する ・ AFP 高値 ・ 肝硬変症例 ・ HBV DNA 量高値 (1000 Meq/mL 以上)
②インターフェロン療法	・ HBe 抗原陽性・陰性 (保険上は HBe 抗原陽性かつ HBV DNA 陽性の症例が適応) ・ ALT 低下傾向 (HBe 抗原陽性例)	・ 血小板数、白血球数の減少 ・ うつ病などの精神疾患 ・ 眼底出血等の網膜微小循環障害 ・ 自己免疫疾患
③ラミブジン単独療法	・ HBe 抗原陽性・陰性 ・ 黄疸を伴う肝炎重症化例*	・ HBe 抗原陽性かつ HBV DNA 量高値例は要注意 (耐性株由来の肝炎再燃を高率に起こす。) ・ Genotype C では耐性株由来の肝炎再燃が黄疸を伴う肝炎重症化*まで至ることがある。 ・ Genotype B の subgroup Ba は Bj** よりも耐性株由来の肝炎再燃を起こしやすい。

*総ビリルビン 3.0mg/dL 以上、ALT 300 IU/L 以上に上昇し、プロトロンビン時間が75%未満まで低下する肝炎の増悪。

**Ba (アジア型)、Bj (日本型)。



ステロイド離脱療法とは何ですか？

プレドニゾロン（PSL）中止後に起こる強い免疫賦活現象を利用してウイルス量減少，HBe抗原陰性化，ALT値正常化を目指す治療法です。この治療は2003年10月に開催された日本肝臓学会大会のコンセンサスミーティングでも推奨された治療で，HBe抗原陽性症例が治療対象となります。具体的にはPSL 40 mg/dayを1週間，その後，30 mg/day，20 mg/dayと漸減し中止しますが，治療開始のタイミングとしてはALTが上昇傾向の時

点で開始することが大切です。ただし，HBV DNA量高値（1000 Meq/mL以上），肝硬変，AFP高値，AST値がALT値よりも優位に上昇している症例，黄疸歴のある症例では肝炎重症化をきたす可能性があるため禁忌とされています。このように，症例の選択と治療開始のタイミングが非常に重要であり，肝炎増悪の可能性もあるため専門医での施行が望ましい治療法であるといえます（表1）。



インターフェロン（IFN）療法とは何ですか？

B型慢性肝炎に対するIFN療法は，2000年4月より24週間の長期投与が可能となり，治療成績の向上が期待されています。治療開始のタイミングとしては，まずHBeAg陽性症例ではALT高値で低下傾向にあることと，HBV DNA量が少ない時点で開始することが大切です。また，保険上ではまだ認可されていないものの，HBe抗原陰性でもALT，HBV DNAが異常値を繰返す症例に対する

IFN間欠投与が肝炎鎮静化に有効なこともわかってきています。その他にも，HBV DNAやHBe抗原の陰性化による肝機能正常化と免疫賦活効果をはじめとする多面的な生理活性作用によって発がん抑制作用や予後改善作用がもたらされる可能性があります。ただし，血小板・白血球数低下，うつ状態，網膜微小循環障害のような副作用には注意を要します（表1）。



ラミブジン（LAM）単独療法とは何ですか？

逆転写酵素阻害薬のLAM（ゼフィックス）は強力な抗ウイルス薬です。HBe抗原陽性・陰性いずれの症例も治療対象であり，治療を開始すると4週間以内に速やかにウイルス量の減少がみられ，ALT値もそれに伴い高率に正常化します。その他，最近では黄疸を伴う肝炎重症化例の劇症化進展阻止効果にも期待が寄せられています（表1）。

しかし，このように強力な抗ウイルス作用を有する反面で使用する際の注意点も存在します²⁾。まず，第一にはLAM中止後の肝炎再燃です。第二には長期投与による耐性ウイルス（YMDD motif mutant）出現に伴う肝炎再燃です（breakthrough hepatitis）。特に，HBe抗原陽性でHBV DNA量が多い症例ではbreakthrough hepatitisが起こりやすいため，

HBe抗原陰性でHBV DNA量が高値でない症例が治療適応となります。もしもbreakthrough hepatitisが起きてしまった場合、現在はIFNや強力ネオミノファーゲンC (SNMC) の併用で対処していますが、将来的にはLAM以外の新たな抗ウイルス薬 (Adefovir dipivoxil, Entecavir等) との併用療法が期待されています。

HBV genotypeとlamivudine耐性についても近年研究が進んできています。まず、当院

でbreakthrough hepatitisを起こし黄疸を伴う肝炎重症化状態まで進行した症例はいずれもGenotype CのHBe抗原陽性例です。またGenotype BはHBe抗原陰性例からも耐性株が出現する傾向があります。さらにGenotype Bはアジア型 (Ba) と日本型 (Bj) のsubgroupに分かれ、それらは耐性株出現率が異なることもわかってきているため、投薬前にgenotypeも加味する必要があります³⁾。



B型慢性肝炎の各種治療成績は どのようなものですか？

1. ステロイド離脱療法

SC率は1年 27.8%, 2年 38.9%。HBe抗原陰性化率は1年 33.3%, 2年 38.9%です⁴⁾。

2. IFN療法

4週間連日短期投与の1年後のHBe抗原陰性化率は10~20%と不良でしたが、300万単位を週2回で1年間投与した当院のHBe抗原

陰性化率は40.7%です⁵⁾。

3. LAM単独療法

HBe抗原陰性化率は1年後39%, 2年後45%です。耐性ウイルス出現率は1年 13%, 2年 26%, 3年 30%で、breakthrough hepatitis出現率は1年 4%, 2年 14%, 3年 27%です。

[文 献]

- 1) 熊田博光：慢性肝炎。“新臨床内科学，第8版”高久史磨，尾形悦郎，黒川 清 他 監修。医学書院，pp 863-868, 2002
- 2) Yuen MF, Sablon E, Hui CK et al : Factors associated with hepatitis B virus DNA breakthrough in patients receiving prolonged lamivudine therapy. Hepatology 34 : 785-791, 2001
- 3) 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 38 : 315-321, 2003
- 4) Akuta N, Suzuki F, Tsubota A et al : Long-term clinical remission induced by corticosteroid withdrawal therapy (CSWT) in patients with chronic hepatitis B infection. Dig Dis Sci 47 : 405-414, 2002
- 5) Arase Y, Tsubota A, Saitoh S et al : Randomized, controlled trial of natural interferon- α therapy for e-antigen-positive chronic hepatitis B patients. Hepatology Research 23 : 98-104, 2002

検印省略

新臨床研修ガイドラインに基づく

消化器内科Q&A

— 研修医からの質問 319 —

定価(本体 5,700 円 + 税)

2005 年(平成 17 年) 4 月 23 日発行

第 1 版第 1 刷©

編 者 ^{たか はし しん いち}
高 橋 信 一

発行者 渡 辺 嘉 之

発行所 株式会社 総合医学社

〒101-0061 東京都千代田区三崎町 1-1-4

電話 03-3219-2920 FAX 03-3219-0410

URL : <http://www.sogo-igaku.co.jp>

Printed in Japan

株式会社シナノ

ISBN4-88378-172-0 C3047 ¥5700E

・本書に掲載する著作物の複製権・翻訳権・上映権・譲渡権・公衆送信権(送信可能化権を含む)は株式会社総合医学社が保有します。

・**JCLIS** <(株)日本著作出版権管理システム委託出版物>

本書の無断複製は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、その都度事前に(株)日本著作出版権管理システム(電話 03-3817-5670, FAX 03-3815-8199)の許諾を得てください。

消化器疾患 診療実践ガイド

診察室ですぐに役立つ卓上リファレンス

著者 勉
田道夫

編集協力
伊藤俊之

文光堂

●AIDS の消化器病変	榊 信廣	816
●GVHD の消化器病変	大岡真也・渡辺 守	817

11 消化器領域における遺伝性疾患

●消化器領域における遺伝性疾患(カウンセリングを含めて)	石川秀樹	820
------------------------------	------	-----

付 録

823

●消化器領域における診療ガイドライン

a. EBM に基づく胃潰瘍診療ガイドライン	佐藤貴一・菅野健太郎	824
b. <i>H. pylori</i> 感染の診断と治療のガイドライン —2003 年改訂版—	浅香正博	829
c. 胃癌治療ガイドライン	佐々木常雄	833
d. 急性膵炎の診療ガイドライン	平田公一	837
e. 消化器内視鏡ガイドライン	岡崎和一	842
f. C 型慢性肝炎治療ガイドライン	鈴木文孝・熊田博光	848
●偶発症とその対策—偶発症の実態と医療過誤	金子榮藏	850
●特定疾患制度について	鈴木康夫	855
●統計の基礎知識	森實敏夫	860
●肝区域, 胆道系の区分, 腹部血管像	井上達夫・工藤正俊	867
●消化管の正常組織像	岩永敏彦	872
●performance status(PS), 効果判定基準, 体表面積換算表, TNM 分類	松本繁己	883
●薬剤一覧表		893
●主訴・診察所見の用語集	伊藤俊之	937
●英会話	伊藤俊之	942
●略語		954

索 引

957

との文字が読めるような状態で訂正する。紙であれば訂正部分に一本線で線を引き、署名と訂正日付を入れる。電子媒体を訂正するときには古いバージョンのデータと訂正データの双方を残す。その際にも、訂正前後のデータをそれぞれバックアップ保存する。

6) 記録の開示

- 医療記録の作成は医師に委ねられるが、その所有権や使用権は患者本人に帰するので、患者の要求に応じて記録のコピーを渡す義務がある。
- 未成年者や禁治産者では親権者が責任をもつ。

文 献

- 1) 日本消化器内視鏡学会監修：消化器内視鏡ガイドライン，第2版，医学書院，東京，2002
(岡崎和一)

●消化器領域における診療ガイドライン

C 型慢性肝炎治療ガイドライン

厚生科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）における「C型肝炎ウイルスの感染者に対する治療の標準化に関する臨床的研究」の研究結果に基づきC型慢性肝炎治療のガイドラインを作成した¹⁾。

■2005 年度版 C 型慢性肝炎に対する治療のガイドライン

2005 年度版の C 型慢性肝炎に対する治療のガイドラインは 2004 年度に提示した治療の標準化ガイドラインを補足，修正し作成した（表 1，2）。治療はインターフェロン療法とインターフェロン以外の治療に分けて記載した。

1) インターフェロン治療

2005 年度版は genotype 1 の高ウイルス量症例に対してペグインターフェロン（Peg-IFN） $\alpha 2b$ と ribavirin 48 週間併用療法が保険適応になり genotype 1 の高ウイルス量症

例ではこの治療が基本となる。またインターフェロン（IFN）単独長期（2 年間），Peg-IFN $\alpha 2a$ （48 週間）などの治療も症例によっては優先される。ただし Peg-IFN $\alpha 2a$ はウイルス量 500 KIU/ml 以上（アンプリコア法）の高ウイルス量症例では効果が少なく 500 KIU/ml 以下の症例を適応とした。IFN 単独長期投与は Peg-IFN $\alpha 2b$ と ribavirin の併用療法が施行できない症例（高齢である症例や糖尿病，高血圧症などの合併症を有する症例）で優先される治療法である。

genotype 1 の低ウイルス量の症例は初回投与の場合 IFN（24 週間），Peg-IFN $\alpha 2a$ （24～48 週間）投与とした。genotype 2 の低ウイルス量の症例は初回投与の場合 IFN（8～24 週間），Peg-IFN $\alpha 2a$ （24～48 週間）投与とした。genotype 2 の低ウイルス量症例で早期に RNA が陰性化した場合は短期投与も考慮すべきである。genotype 2 で高ウイルス量症例では，低ウイルス症例よりも治療効果が劣るため IFN（Intron A）と ribavirin 併用療法（24 週間），IFN 単独長期（24～48 週間），Peg-IFN $\alpha 2a$ （48 週間）投与が必要である。

一方 C 型慢性肝炎に対する IFN の再治療の原則は，初回治療の無効例の要因を検討し，治癒目的の治療か，進展予防（発癌予防）の少量長期療法を選択すべきである。治癒目的の治療の再投与症例では genotype 1 の高ウイルス量症例の場合，初回投与と同様の治療方針となる。また genotype 1 の低ウイルス量症例と genotype 2 の再投与症例では，IFN（Intron A）と ribavirin 併用療法（24 週間），Peg-IFN $\alpha 2a$ （48 週間），IFN 単独長期（48 週間）が適切と判断した。さらに 1b 型，高ウイルス量の Peg-IFN と ribavirin 併用療法の非適応症例に対する IFN 単独長期療法のガイドライン（図 1）を提示した。血清 HCV RNA の陰性化が困難な症例では維持目的（進展予防，発癌予防）での IFN 長期少量間歇投与も考慮すべきである。