

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型慢性肝炎の治療ガイドライン
(治癒目的の再治療)

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癒する可能性が高いことから、治癒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、その時点で治癒目的の治療は諦め、発癌予

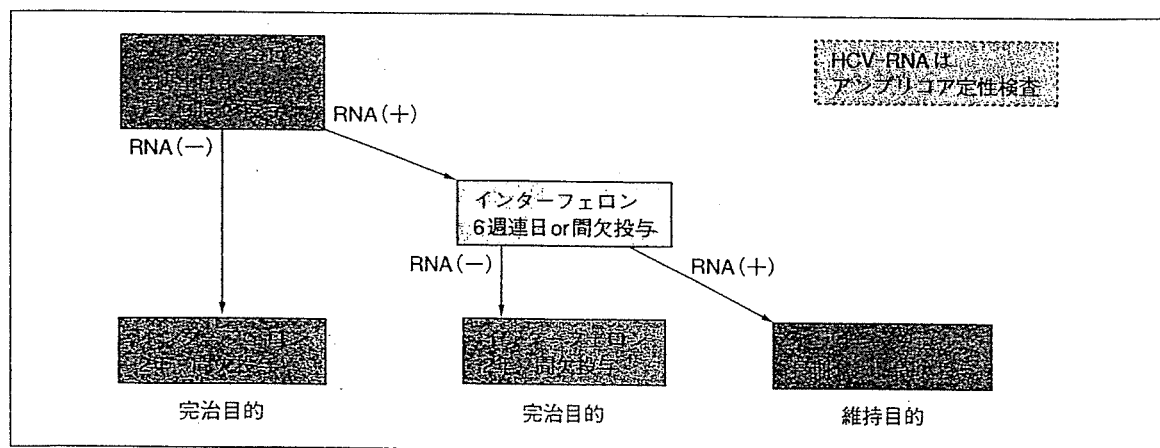


図1 1b型高ウイルス量のPeg-IFN α 2b+ribavirin非適用症例に対するIFN単独長期療法のガイドライン(2005年度)

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ヵ月以内のみである. しかし、ラミブジンを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

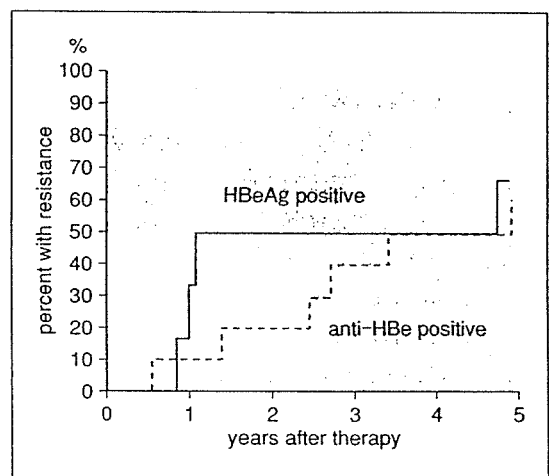


図2 5年以上経過観察例のHBeAg別にみたYMDD Mutant出現率

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8LGE/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 JAMA
Lancet Endocr Rev Science
Ann Neurol
Ann Rev Biochem
Ann Surg Gastroenterology
Cell J Natl Cancer Inst
Nature Annu Rev Neurosci
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, 膵の内視鏡治療 <真口宏介> 173
胆道疾患に対する内視鏡治療 膵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後膵炎の予防対策 EUS-FNAを応用した胆, 膵の内視鏡治療 経胃的胆嚢摘出術
6. 消化器臓器(肝・膵・小腸)の移植 <赤松延久 菅原寧彦 幕内雅敏> 178
肝移植 膵移植の動向 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, 膵胆管合流異常 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. 膵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
膵癌 嚢胞性膵疾患 膵内分泌腫瘍 急性膵炎 慢性膵炎
膵移植 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, 膵胆管合流異常 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) トロンピン液 (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を中止する場合は嚴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にいかに関与するかが重要な点となる。

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⁸⁾。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った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, 治療終了時での 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良好であるが、YMDD motif mutant 出現率で効果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, 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、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癌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

CONTENTS

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 目的とした肝庇護療法	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 (齊藤聡)	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

肝癌の増加と高齢化

ウイルス性肝疾患では、慢性肝炎・肝硬変と悪化していく一連の経過中に、肝癌の発癌がみられることが知られている。

C型肝硬変の患者は年率7%もの高い肝癌の発癌率を示し、このうち男性や高齢者ではいっそう高い発癌の危険性を有している。肝癌が高齢となって発生しやすい理由として、肝硬変がより進行した段階になっていること、高齢化による免疫能・体力的な低下があること、さらに高齢者には副作用の懸念から積極的な肝疾患治療が控えられること、など種々な要因が考えられている。

ウイルス肝炎の減少と 脂肪肝の微増

B型・C型肝炎ともに新規の慢性肝炎患者の発生は著しく減少しているなかで、A型サブタイプのB型肝炎感染が増加しつつある。これは成人になって急性肝炎として初感染するが、高率に慢性化することが知られており、急性肝炎の段階で治療させる努力が必要である。

C型肝炎も、輸血スクリーニングや医療現場での注射器などの使い捨て化により、医療提供の過程を感染経路とする新規感染はほとんどなくなった。

しかし、医療現場の外ではピアス・入れ墨・覚せい剤自己注射などを介して、少ないながらもいまだに新規感染者は後を絶たない。

ウイルス肝炎の減少傾向に対して、アルコール性肝疾患・非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)は徐々に増加しつつある。アメリカ合衆国など欧米諸国に比べると比率は低いものの、肥満者のなかには肝硬変に進行する可能性のある脂肪肝が潜んでいることを認識

刻々と変化する肝疾患 周辺 事情



しなければならない。

新しい薬剤による ウイルス肝炎の治療

● B型肝炎の新しい治療薬 「核酸アナログ製剤」

1980年代から用いられていたインターフェロンに加えて、核酸アナログ製剤がB型肝炎ウイルスを強力に抑える薬剤として使用されるようになった。このうちラミブジン(商品名:ゼフィックス)は、ウイルス増殖を強力に抑制することでトランスアミナーゼ(ALT値)を低下させ、肝炎の安定化を目指すものである。

ラミブジンには、目をみはるような高い治療効果とともに、大きな弱点が存在する。ラ

NOTE
NASH

non-alcoholic steatohepatitis の略。



ミブジン内服を中断すると非常に強い肝炎の活性化を惹起して、時に劇症化の危険なども伴う場合があること、ラミブジン治療が長期にわたると、高率にB型肝炎ウイルスの「耐性化」が起こることである。

ラミブジンの長期投与が余儀なくされる一方、3年で半数前後の患者にウイルスの耐性株が出現するというジレンマを解決する薬剤として、アデフォビル（商品名：ヘプセラ）やエンテカビルが使用可能となった。これらの薬は、内服を忘れると肝炎の強い急性増悪を起こすことがあるため、長期持続的に内服継続が必要である。

B型肝炎の治療で、インターフェロンか核酸アナログか、どちらが優れているか、どちらを選択すべきかについての結論は出ておらず、個々の症例について判断すべきとされている。

■ C型肝炎の新しい治療薬

従来からのインターフェロンを他の薬剤で修飾するかたちで、コンセンサス・インターフェロン、ペグ・インターフェロンなどが使用可能となった。

このうち、週1回のみ皮下注射すればよいペグ・インターフェロンは、副作用も少なく長期間使用可能となったため、1年間の長期投与が基本となり、ウイルス排除を目指す治療成績が向上した。

さらに、内服薬であるリバビリンを併用して治療を行なう「ペグ・インターフェロン／リバビリン併用療法」は、これまで治療効果不良とされてきた1b型かつ高ウイルス量の慢性肝炎に対しても48%の完治の可能性が得られるとして、いわゆる難治性C型肝炎の標準的な治療となった。

現在、C型慢性肝疾患患者の高齢化に伴っ

て、インターフェロン治療を受ける患者も高齢化が進み、若年者よりも副作用の出現が強く、その頻度も高いので問題になっている。今後は、個々の患者に合わせた、副作用の起こりにくいインターフェロン治療法を個別的に考えることが必要となる。また、うつ病の起こりにくいベータ・インターフェロンや少量長期治療などの選択をしていく必要もある。

■ ウイルス性慢性肝疾患の治療の目標

B型肝炎・C型肝炎ともにウイルス排除が第1目標である。

B型の場合には、ウイルス量が減少すれば肝炎が鎮静化し、肝癌発癌率が低下する。

C型では、ウイルス量と病変進行は相関せず、トランスアミナーゼと肝病変進行・肝癌発癌率が比例することがわかっているため、インターフェロンでウイルス排除ができない場合には、トランスアミナーゼ低下すなわち肝炎鎮静化を目指す治療が行なわれる。

B型肝炎・C型肝炎ともに、病態が進行した場合に、肝癌が発生することが命取りになることが多く、ウイルス排除ができない場合には、「発癌を抑制する」ことが治療の目標になってくる。

肝癌診療の進歩

■ 画像診断の進歩

ここ数年間に、多くの施設はX線CT装置に multidetector CT (MDCT) を導入し、肝細胞癌の検出力・診断能の改善が進んでいる。これらは、より正確な診断によって治療方針を定める役に立つのみならず、侵襲的な生検や血管造影の肩代わりとなり患者の負担

NOTE MDCT

多列検出器型X線CT、multidetector CTの略。X線の検出器を複数用いたCTで、検出力の向上のほか、検査時間の短縮といったメリットもある。マルチスライスCTともいう。

軽減につながっている。

MRI（核磁気共鳴画像）では、超常磁性体酸化鉄（superparamagnetic iron oxide：SPIO）を使用した画像診断により、鑑別の難しかった動脈・門脈シャントや、結節状の偽病変を肝癌結節から区別しやすくなり、広く使用されるようになってきている。

■ 肝癌治療法の進歩

直径3cm以下かつ3個以内の小型肝癌の治療法として、内科的な経皮的ラジオ波凝固療法（radiofrequency ablation：RFA）が標準的治療として広く行なわれるようになった。ラジオ波凝固療法により、直径3cm以下の小型の肝癌は、外科手術に匹敵する治療成績をあげるようになり、肝硬変合併例の多い肝癌患者の身体的負担の軽減、入院期間の短縮、医療コストの低減などの波及効果が得られるようになった。

ラジオ波凝固療法により、外科治療に加えてエタノール局注療法（percutaneous ethanol injection：PEI）やマイクロ波凝固療法（percutaneous microwave coagulation：

PMCT）による治療を行なう症例はわが国全体で減少した。

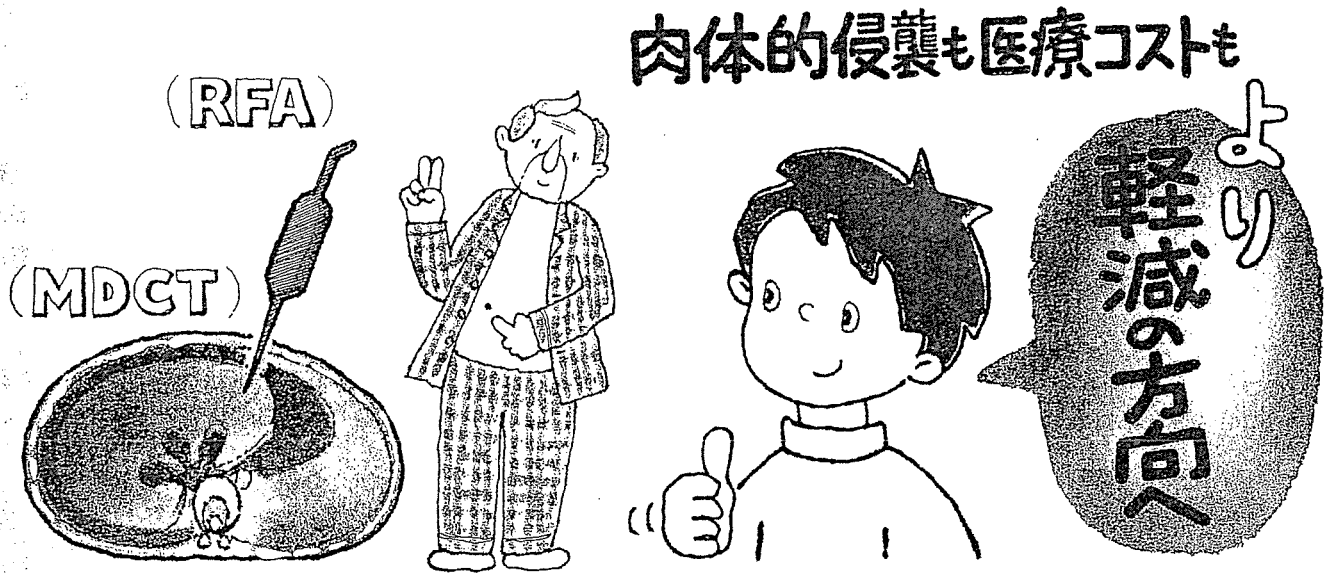
抗癌剤では、従来のアドリアマイシン、マイトマイシン、スマンクスなどの薬剤に加えてシスプラチンが肝動注用として認可され、単独で、また肝動脈塞栓術と併用して行なわれるようになった。

■ 肝癌発癌抑制・再発抑制の方向性

肝細胞癌は、背景にウイルス性慢性肝疾患があることが多く、肝切除やラジオ波凝固療法により現存する肝癌腫瘍を除去もしくは壊死に陥らせても、他部位から新規の肝癌が出現する「異所再発」の可能性が高い。実際に、これらの「根治的な」治療を行なっても、この異所再発が患者生命を脅かすことがほとんどである。

このため、生存率向上のためには、新規発癌予防・肝癌再発予防の観点が欠かせない。

現在、インターフェロンのほか、ビタミンK製剤やレチノイド（ビタミンA）が肝癌再発抑制に有用であろうと考えられ、研究が進められている。



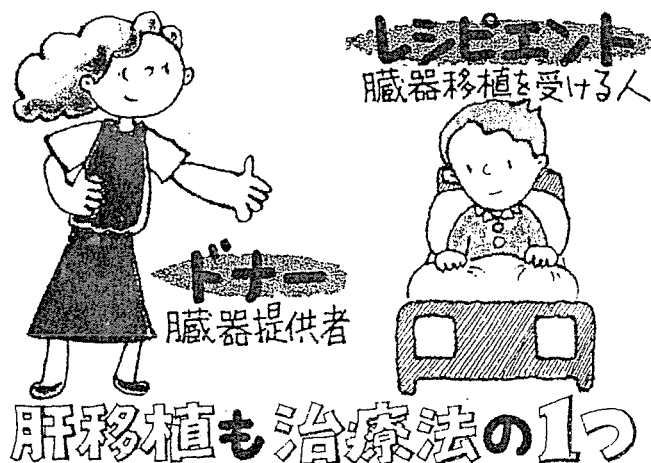
肝移植をめぐる状況

わが国でも移植ネットワークが完備し、脳死による肝移植が可能となって5年経過しているが、国内での脳死肝移植はまだ数十例に過ぎない（2006年までに33例）。臓器提供の意思を示している人が少ないうえに、脳死判定となる症例が少ないことがその理由である。

このためわが国では、ほとんどが近親者をドナーとする生体肝移植として行なわれ、その数はすでに数千人の単位となっている。

肝移植の適応は、これまで小児・先天性代謝疾患などが優先的と考えられていたが、生体肝移植ではドナーとレシピエントがそろって意思を示している場合には、多くの肝疾患が治療適応となる。ウイルス性肝硬変はもちろんのこと、肝癌合併肝硬変も肝移植の適応疾患で、患者に予後や治療を説明する際には、「肝移植も治療法の1つである」ことを説明する必要がある。

生体肝移植には、技術的な側面にとどまらない多くの課題が伴うため、配慮が必要である（▶ p.169）。



肝疾患治療に関するガイドライン

従来は専門医の知識・技術などのノウハウをもとに、治療法の裁量性が広く認められていた。しかし、最近では科学的な根拠の説明が求められ、また治療の場も外来に移りつつあるなどの時代背景から、診断・治療に関する「マニュアル」「ガイドライン」が整備されつつある。これにより、一般内科医や患者にも診療の概観ができるとともに、個々の患者全員が「標準的な治療」を受けることが期待できるようになった。

われわれ専門医は、これまで開発してきた診断・治療技術が一般的な診療として普及することを願う一方で、今後もよりよい治療を探求し続けているため、これらのガイドラインは今後も改訂されていくと思われる。ここでは、現時点の最新版を紹介したい。

慢性肝炎治療ガイドライン

日本肝臓学会から「慢性肝炎診療マニュアル」（2001年）¹⁾、厚生労働省研究班から「慢性肝炎治療ガイドライン」（2003年、2004年、2005年）²⁾が相次いで出版された。

前者は、ウイルス性肝炎を中心として、疫学、ウイルス学、血液検査、診断の手順と手法、B型肝炎・C型肝炎の治療方針が網羅され、肝癌予防の立場による広範な啓発書になっている。

後者は、肝炎患者の個々の背景に合わせて「推奨される」治療方法の具体的方向性を示している。