

Fig. 2. Mean (\pm SD) of viral load in the serum during the first 14 days of treatment for patients chronically infected with HCV genotype 1b and super-high viral load (>500 KIU). The two treatment groups included: (1) twice-daily administration of IFN- β (groups 1 and 3) (○) and (2) combination therapy with ribavirin and daily IFN- α_{2b} (groups 2 and 4) (●). * $p < 0.05$.

<8.5 g/dl and serum albumin level <3.0 g/dl. Incidences of hypoalbuminemia (<3.5 g/dl) and proteinuria were observed only in patients treated with the β -induction. A total of 8 patients had severe proteinuria (>3.5 g/day). ALT elevation (twofold against the baseline) was significantly higher in the β -induction group (groups 1 and 3) (9/26 vs. 3/52; $p < 0.01$). However, 2 weeks of β -induction therapy was completed in all patients and these adverse events recovered after the completion of β -induction. During maintenance IFN monotherapy (groups 3 and 4), the laboratory abnormalities and adverse events were not observed. No patients discontinued because of these adverse events during the therapeutic periods.

Discussion

Genotype 1 is the most prevalent genotype of HCV in most geographical areas, including Japan. Recent studies have revealed important information about viral dynamics following initiation of IFN therapy [30–32]. For genotype 1 patients, the antiviral effectiveness of IFN (blocking virus production, free virion clearance rate, and HCV-infected cell death rate) has been shown to be significantly lower than that for non-genotype 1 patients [32]. Failure to clear the virus can be observed at three different phases: during the initial treatment period (non-response), during maintenance treatment after an initial

Table 3. Sustained virological response rate to two different antiviral regimens with or without β -induction

	β -Induction group (groups 1 and 3, n = 26)	Standard combination group (groups 2 and 4, n = 52)	p value
Short treatment protocol	38% (5/13)	11% (3/27)	<0.05
Maintenance treatment protocol	46% (6/13)	32% (8/25)	n.s.

n.s. = Not significant.

Table 4. Number of patients who had laboratory abnormalities or adverse events

	β -Induction group (groups 1 and 3, n = 26)	Standard combination group (groups 2 and 4, n = 52)
Leukocytes $<1,000/\text{mm}^3$	0	0
Hb <10 g/dl	6	19
Hb <8.5 g/dl	0	0
Platelets $<50,000/\text{mm}^3$	2	2
Albumin <3.5 g/dl	14	0
Albumin <3.0 g/dl	0	0
Proteinuria/day		
<1 g	7	0
1–3.5 g	10	0
>3.5 g	8	0
ALT elevation*	9	3

* ALT elevation was considered positive when ALT of anytime during IFN therapy increased more than twofold of the baseline ALT.

response (breakthrough), and after treatment discontinuation (relapse) [20, 22]. In IFN-resistant patients, a high prevalence of those three reactions was observed. Thus to obtain a high SVR rate, high prevalence of undetectable HCV-RNA and low rates of breakthrough and relapse would be desirable.

In the present study, an HCV-RNA-negative status at 24 weeks was significantly high and early in the β -induction group, while an HCV-RNA-negative status at 24 weeks was obtained in 79% of the patients in the standard combination group. While ribavirin combination achieved similar results even for 48 weeks [20, 22], the early disappearance and high rate of an HCV-RNA-nega-

tive status was obtained in the genotype-1-infected patients of super-high viral load (>500 KIU) by the induction of twice-daily administration of IFN- β . Twice-daily administration of IFN- β is associated with early virus elimination [33–37]. However, adverse events during administration of IFN- β can include marked elevation of serum alanine aminotransferase, decreased platelet count, and proteinuria especially in the patients treated with twice-daily administration [33–38]. To take advantage of the antiviral efficacy, the upper limit of duration of twice-daily administration of IFN- β needs to be established. Some reports demonstrated that about 70–85% of the patients treated with twice-daily administration of IFN- β could tolerate continuing treatment for 4 weeks [33, 34]. In our study, all patients treated with the twice-daily IFN- β induction protocol could tolerate continuing induction treatment for 2 weeks. The patients treated with β -induction had a relatively high SVR rate with or without IFN monotherapy. Although the significance of induction therapy remains unclear, our results suggest that induction therapy might be beneficial for genotype-1-infected patients of super-high viral load (>500 KIU).

A relatively high rate of breakthrough (approx. 40%) might be caused by the short duration of ribavirin usage or background of super-high viral load (>500 KIU). In Japan, the oral administration of ribavirin has been permitted for only 24 weeks by medical insurance until December 2004 [27]. Thus, it was our design for this study that prolonged IFN monotherapy would be continued for 48 weeks from the time of first negative HCV-RNA PCR result. As a result, we obtained a relatively low prevalence of relapse. The relapse rates were 33% in patients treated with standard combination therapy and 25% in those treated with IFN- β induction therapy. These low rates of relapse were similar to the result of pegylated IFN/ribavirin combination therapy for 48 weeks [23–25]. We obtained a relatively high SVR rate for the patients with genotype 1 and super-high viral load (>500 KIU) by the limited treatment with a 6-month course of ribavirin. In addition, the SVR rates were higher in the β -induction group than in the standard combination group with or without IFN monotherapy. In particular, patients treated with IFN monotherapy followed by combination therapy with twice-daily pre-administration of IFN- β had a SVR rate of 46%. Moreover, no patients discontinued because of adverse events during the treatment protocol.

Generally, the beneficial effect of induction therapy remains controversial. In non-1b patients, high rates of SVR are obtained without induction [32]. In patients with genotype 1b and a high viral load, various studies

including induction-dosing trials showed greater rates of early viral clearance. However, there were a few reports suggesting that early viral clearance was associated with a high prevalence of SVR [37, 39, 40]. Vrolijk et al. [41] demonstrated that daily induction therapy might be beneficial for IFN-resistant patients, but only when combined with adequate maintenance therapy of long duration. Drusano and Preston [28] demonstrated that not only the treatment duration but also the duration of therapy with an undetectable HCV-RNA load are associated with the probability of a long-term antiviral response during pegylated IFN + ribavirin combination therapy, and that patients infected with genotype 1 require a continuous non-detectable viral load in serum at least for 32 weeks. Indeed, some reports described that a sustained negative status of HCV-RNA for 2 or more years by long-term IFN therapy correlated with SVR in patients with genotype 1b and high viral load. However, a limitation was found in the patients with viral load over 3 Meq/ml or 500 KIU who were treated with IFN monotherapy [42, 43]. Long-term IFN therapy can be associated with an increased risk of development of adverse effects. In the present study targeted for the patients with genotype 1b and super-high viral load (>500 KIU), relatively high rates of SVR were obtained by combination therapy for 24 weeks followed by prolonged IFN monotherapy for an average of totally 56 weeks with twice-daily pre-administration of IFN- β as induction. The SVR rate of prolonged group was not inferior to 48 weeks of pegylated IFN/ribavirin combination therapy [23–25]. However, the significance of induction therapy was diluted in the maintenance protocol, because a prolonged negative HCV-RNA status led to a decrease in the relapse rate in the standard combination group.

The reason for the importance of a sustained long-term negative HCV-RNA status is unclear. One line of speculation suggests that after the disappearance of HCV-RNA in serum, HCV persists in hepatocytes. In the presence of IFN, which blocks viral production, newly infected hepatocytes would not be observed. Although the considerable variation in infected cell half-life could reflect individual differences in cellular immunity against HCV, immune control through faster killing of infected cells may have an important role in successful IFN treatment [30]. If the killing of infected cells by cytotoxic T lymphocytes functions adequately, removal of infected cells would be completed and SVR would be observed. Even if cytotoxic T lymphocytes do not function due to a quasi-species diversity and high viral load [14, 15], we could attain SVR to be sustained for 48 weeks from the time of the first

negative HCV-RNA PCR result. As normal hepatocytes turn over every 1 year and in chronic inflammation, the duration would be shorter [44, 45].

Although pegylated IFN/ribavirin combination is now available and a most promising therapy, undetectable HCV-RNA at the end of treatment is obtained in about 80% of patients with genotype 1 and high viral load [23–25]. Pegylated IFN/ribavirin combination has the advantage of a low rate of breakthrough or relapse. However, SVR would never be achieved in a residual HCV-RNA-positive patient. Thus to obtain a further high SVR rate,

more high prevalence of undetectable HCV-RNA would be necessary. In the present study, a high rate (96%) of HCV-RNA-negative status was obtained by the induction of twice-daily administration of IFN- β followed by ribavirin combination therapy. Although a too small number of patients was enrolled and complicated protocols were included, our data may indicate that twice-daily administration of IFN- β followed by pegylated IFN/ribavirin combination therapy could obtain a further high rate of HCV-RNA-negative status in patients with genotype 1 and high viral load.

References

- ▶1 World Health Organization: Hepatitis C: global prevalence. *Wkly Epidemiol Rec* 1997;72: 341–344.
- ▶2 Yano M: Epidemiology of hepatitis C virus infection in Japan (in Japanese). *Nippon Rinsho* 1995;53:346–350.
- ▶3 Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, Gibo E, Yoshizawa K, Nakano Y, Furuta S, Akahane Y, Nishioka K, Purcell RH, Alter HJ: Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology* 1990;12:671–675.
- ▶4 Poynard T, Bedossa P, Opolon P, for the OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups: Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997;349:825–832.
- ▶5 Seeff LB: Natural history of hepatitis C. *Am J Med* 1999;107:10S–15S.
- ▶6 Ohishi W, Kitamoto M, Aikata H, Kamada K, Kawakami Y, Ishihara H, Kamiyasu M, Nakanishi T, Tazuma S, Chayama K: Impact of aging on the development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection in Japan. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:894–900.
- ▶7 Di Bisceglie AM, Martin P, Kassianides C, Lisker-Melman M, Murray L, Waggoner J, Goodman Z, Banks SM, Hoofnagle JH: Recombinant interferon alpha therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1989;321: 1506–1510.
- ▶8 Manabe N, Chevallier M, Chossegros P, Causse X, Guerret S, Trepo C, Grimaud JA: Interferon- α_{2b} therapy reduces liver fibrosis in chronic non-A, non-B hepatitis: a quantitative histological evaluation. *Hepatology* 1993;18:1344–1349.
- ▶9 Sobesky R, Mathurin P, Charlotte F, Mousalli J, Olivi M, Vidaud M, Ratzu V, Opolon P, Poynard T for the MULTIVIRC group: Modeling the impact of interferon alpha treatment on liver fibrosis progression in chronic hepatitis C: a dynamic view. *Gastroenterology* 1999;116:378–386.
- ▶10 Shiratori Y, Imazeki F, Moriyama M, Yano M, Arakawa Y, Yokosuka O, Kuroki T, Nishiguchi S, Sata M, Yamada G, Fujiyama S, Yoshida H, Omata M: Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy. *Ann Intern Med* 2000;132:517–524.
- ▶11 Yoshioka K, Kakumu S, Wakita T, Ishikawa T, Itoh Y, Takayanagi M, Higashi Y, Shibata M, Morishima T: Detection of hepatitis C virus by polymerase chain reaction and response to interferon- α therapy: relationship to genotypes of hepatitis C virus. *Hepatology* 1992;16: 293–299.
- ▶12 Tsubota A, Chayama K, Ikeda K, Arase Y, Koida I, Saitoh S, Hashimoto M, Iwasaki S, Kobayashi M, Kumada H: Factors predictive of response to interferon- α therapy in hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1994;19:1088–1094.
- ▶13 Martinot-Peignoux M, Marcellin P, Pouteau M, Castelnau C, Boyer N, Poliquin M, Degott C, Descombes I, Breton VL, Milotova V, Benhamou JP, Erlinger S: Pretreatment serum hepatitis C virus RNA levels and hepatitis C virus genotype are the main and independent prognostic factors of sustained response to interferon alpha therapy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1995;22:1050–1056.
- ▶14 Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, Kurosaki M, Murakami T, Yamamoto C, Ogura Y, Izumi N, Marumo F, Sato C: Mutations in the nonstructural protein 5A gene and response to interferon in patients with chronic hepatitis C virus 1b infection. *N Engl J Med* 1996;334: 77–81.
- ▶15 Chayama K, Tsubota A, Kobayashi M, Okamoto K, Hashimoto M, Miyano Y, Koike H, Kobayashi M, Koida I, Arase Y, Saitoh S, Suzuki Y, Murashima N, Ikeda K, Kumada H: Pretreatment virus load and multiple amino acid substitutions in the interferon sensitivity-determining region predict the outcome of interferon treatment in patients with chronic genotype 1b hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1997;25:745–749.
- ▶16 Shiratori Y, Kato N, Yokosuka O, Imazeki F, Hashimoto E, Hayashi N, Nakamura A, Asada M, Kuroda H, Tanaka N, Arakawa Y, Omata M, for the Tokyo-Chiba hepatitis research group: Predictors of the efficacy of interferon therapy in chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 1997;113:558–566.
- ▶17 Suzuki H, Tongo T, Consensus Interferon Research Group: A multicenter, randomized, controlled clinical trial of interferon alfacon-1 in comparison with lymphoblastoid interferon- α in patients with high-titer chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2002;22:1–12.
- ▶18 Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley GE, Dusheiko GM, Lee SS, Balart L, Reindollar R, Reddy RK, Wright T, Lin A, Hoffman J, Pampaloni JD: Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000;343:1673–1680.
- ▶19 Zeuzem S, Feimann SV, Rasenack J, Heathcote EJ, Lai MY, Gane E, O'Grady J, Reichen J, Diago M, Lin A, Hoffman J, Brunda MJ: Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000;343:1666–1672.
- ▶20 McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, Goodman ZD, Ling MH, Cort S, Albrecht JK, for the Hepatitis Interventional Therapy Group: Interferon- α_{2b} alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;339:1485–1492.
- ▶21 Reichard O, Norkrans G, Fryden A, Braconier JH, Sonnerborg A, Weiland O, for the Swedish Study Group: Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of interferon- α_{2b} with and without ribavirin for chronic hepatitis C. *Lancet* 1998;351:83–87.
- ▶22 Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, Bain V, Heathcote J, Zeuzem S, Trepo C, Albrecht J, for the International Hepatitis Interventional Therapy Group: Randomised trial of interferon- α_{2b} + ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon- α_{2b} + placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998;352:1426–1432.

- ▶23 Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling MH, Albrecht JK, and the International Hepatitis Interventional Therapy Group: Peginterferon alfa-2b + ribavirin compared with interferon alfa-2b + ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-965.
- ▶24 Bruno S, Camma C, Di Marco V, Rumi M, Vinci M, Camozzi M, Rebucci C, Di Bona D, Colombo M, Craxi A, Mondelli MU, Pinzello G: Peginterferon alfa-2b + ribavirin for naive patients with genotype 1 chronic hepatitis C: a randomised controlled trial. *J Hepatol* 2004; 41:474-481.
- ▶25 Fried MW, Shiffman ML, Reddy R, et al: Peginterferon alfa-2a + ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347:975-982.
- ▶26 Kobayashi M, Kumada H, Chayama K, Arase Y, Saitou S, Tsubota A, Koida I, Ikeda K, Hashimoto M, Iwasaki S: Prevalence of HCV genotype among patients with chronic liver disease in Tokyo metropolitan area. *J Gastroenterol* 1994;29:583-587.
- ▶27 Okanoue T, Itoh Y: Indication of prolonged interferon therapy for chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 2003;38:204-205.
- ▶28 Drusano GL, Preston SL: A 48-week duration of therapy with pegylated interferon- α_{2b} + ribavirin may be too short to maximise long-term response among patients infected with genotype-1 hepatitis C virus. *J Infect Dis* 2004;189: 964-970.
- ▶29 Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Sheuer PJ: Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994;19:1513-1520.
- ▶30 Neumann AU, Lam NP, Dahari H, Gretch DR, Wiley TE, Layden TJ, Perelson AS: Hepatitis C viral dynamics in vivo and antiviral efficacy of interferon- α therapy. *Science* 1998; 282:103-107.
- ▶31 Yasui K, Okanoue T, Murakami Y, Itoh Y, Minami M, Sakamoto S, Sakamoto M, Nishi-ji K: Dynamics of hepatitis C viremia following interferon- α administration. *J Infect Dis* 1998;177:1475-1479.
- ▶32 Neumann AU, Lam NP, Dahari H, Davidian M, Wiley TE, Mika BP, Perelson AS, Layden TJ: Differences in viral dynamics between genotype 1 and 2 of hepatitis C virus. *J Infect Dis* 2000;182:28-35.
- ▶33 Fujiwara K, Mochida S, Matsuo S, Ogata I, Hayashi S, Sato Y: Randomized control trial of interferon- β injections at 12-hour intervals as a therapy for chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 1998;12:240-251.
- ▶34 Kakizaki S, Takagi H, Yamada T, Ichikawa T, Abe T, Sahara N, Kosone T, Kaneko M, Takezawa J, Takayama H, Nagamine T, Mori M: Evaluation of twice-daily administration of interferon- β for chronic hepatitis C. *J Viral Hepatitis* 1999;6:315-319.
- ▶35 Shiratori Y, Perelson AS, Weinberger L, Imazeki F, Yokosuka O, Nakata R, Ithori M, Hirota K, Ono N, Kuroda H, Motojima T, Nishigaki M, Omata M: Different turnover rate of hepatitis C virus clearance by different treatment regimen using interferon- β . *J Hepatol* 2000;33: 313-322.
- ▶36 Izumi N, Kumada H, Hashimoto N, Harada H, Imawari M, Zeniya M, Toda G: Rapid decrease of plasma HCV-RNA in early phase of twice daily administration of 3 MU doses interferon- β in patients with genotype 1b hepatitis C infection. A multicenter randomized study. *Dig Dis Sci* 2001;46:516-523.
- ▶37 Asahina Y, Izumi N, Uchihara M, Noguchi O, Tsuchiya K, Hamano K, Kanazawa N, Itakura J, Miyake S, Sakai T: A potent antiviral effect on hepatitis C viral dynamics in serum and peripheral blood mononuclear cells during combination therapy with high-dose daily interferon alfa + ribavirin and intravenous twice-daily treatment with interferon- β . *Hepatology* 2001; 34:377-384.
- ▶38 Festi D, Sandri L, Mazzella G, Roda E, Sacco T, Staniscia T, Capodicasa S, Vestito A, Colechia A: Safety of interferon- β treatment for chronic HCV hepatitis. *World J Gastroenterol* 2004;10:12-16.
- ▶39 Ferenci P, Brunner H, Nachbaur K, Datz C, Gschwantler M, Hofer H, Stauber R, Hackl F, Jessner W, Rosenbeiger M, Munda-Steindl P, Hegebarth K, Gangl A, Vogel W, for the Austrian Hepatitis Study Group: Combination of interferon induction therapy and ribavirin in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;34: 1006-1011.
- ▶40 Di Marco V, Ferraro D, Almasio P, Parisi P, Cappello M, et al: Early viral clearance and sustained response in chronic hepatitis C: a controlled trial of interferon and ribavirin after high-dose interferon induction. *J Viral Hepatitis* 2002;9:354-359.
- ▶41 Vrolijk JM, Bekkering FC, Brouwer JT, Hansen BE, Schalm SW: High sustained virological response in chronic hepatitis C by combining induction and prolonged maintenance therapy. *J Viral Hepatitis* 2003;10:205-209.
- ▶42 Nomura H, Tanimoto H, Sou S, Nagahama T, Hayashi J, Kashiwagi S, Ishibashi H: Pilot study of prolonged interferon- α retreatment in chronic hepatitis C patients with genotype 1b. *Hepatol Res* 2003;27:266-271.
- ▶43 Arase Y, Suzuki F, Tsubota A, Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, Akuta N, Someya T, Hosaka T, Kobayashi M, Sezaki H, Ikeda K, Kumada H: 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* 2004;47:19-25.
- ▶44 Diehl A, Rai RM: Liver regeneration. 3. Regulation of signal transduction during liver regeneration. *FASEB J* 1996;10:215-227.
- ▶45 Aikata H, Takaishi H, Kawakami Y, Takahashi S, Kitamoto M, Nakanishi T, Nakamura Y, Shimamoto F, Kajiyama G, Ide T: Telomere reduction in human liver tissues with age and chronic inflammation. *Exp Cell Res* 2000; 256:578-582.

ウイルス性肝炎：B型肝炎 2 インターフェロン療法

高橋祥一 茶山一彰

たかはし しょういち、ちやま かずあき：広島大学大学院 分子病態制御内科学

B型慢性肝炎ではウイルスの完全な排除が難しいため、HBV DNAの増殖を持続的に抑制していくこと、肝炎を沈静化させて肝病変を改善し、肝硬変や肝がんへの進展を防いでいくことが重要になる。したがって、治療目標は、①HBe抗原陽性からHBe抗体陽性へのセロコンバージョン、②HBV DNAの陰性化、③トランスアミナーゼの正常化、をめざすべきである。近年の核酸アナログ製剤の登場により、B型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法は確実に進歩しており、上述の目標を容易に達成できるようになったが、一方で核酸アナログ製剤投与中止後の肝炎の再燃や変異株の出現は大きな問題である。したがって日常診療において、いかなる抗ウイルス薬をどのようなタイミングで投与すべきであるかについては依然として多くの問題点が残されており、判断に苦渋する症例も多く存在する。本稿ではB型慢性肝炎に対するインターフェロン（IFN）の治療効果と問題点について述べる。

● HBe抗原陽性例に対するインターフェロン療法

B型慢性肝炎に対するIFN治療の保険適用は厳しく制限され、対象はHBe抗原陽性例で投与期間は連日4週間であったため、効果は決して満足できるものではなかった。わが国では

2000年4月から、HBe抗原陽性、HBV DNAポリメラーゼ陽性のB型慢性肝炎に対し、6ヵ月間までのIFN投与が保険上認められ、治療成績の改善が報告されるようになってきた。

自然経過によるセロコンバージョン（SC）率は年率8～15%であるが、わが国のIFN4週投与の治療成績では、治療終了1年後、2年後のHBe抗原陰性化 seronegative（SN）率は29%、55%、SC率は12%、29%であり、自然経過によるSCをやや早めていると考えられる。IFN4週投与と24週投与の比較では、治療6ヵ月後のSN率は4週投与の4%に対し24週投与の26%、SC率は4週投与の4%に対し24週投与の20%と、IFNの長期投与の有効性が報告されている。

IFNの治療効果には、30歳未満の若年者であること、投与前のHBV DNAが低値であること、ALTが高値変動例であること、ALT値が上昇してピークを越えた直後で、HBV DNAが低下傾向の時期にIFN投与を開始することが、良好な治療効果が得られる背景因子としてあげられている。

NiedererらはHBe抗原陽性例103例にIFNを投与し、HBe抗原、HBs抗原の消失を53例（51%）、10例（10%）に認め、非投与群の28.1%、0%に比べ有意に高率であり、さらにHBe抗原の消失により生存率も改善したことを報告し

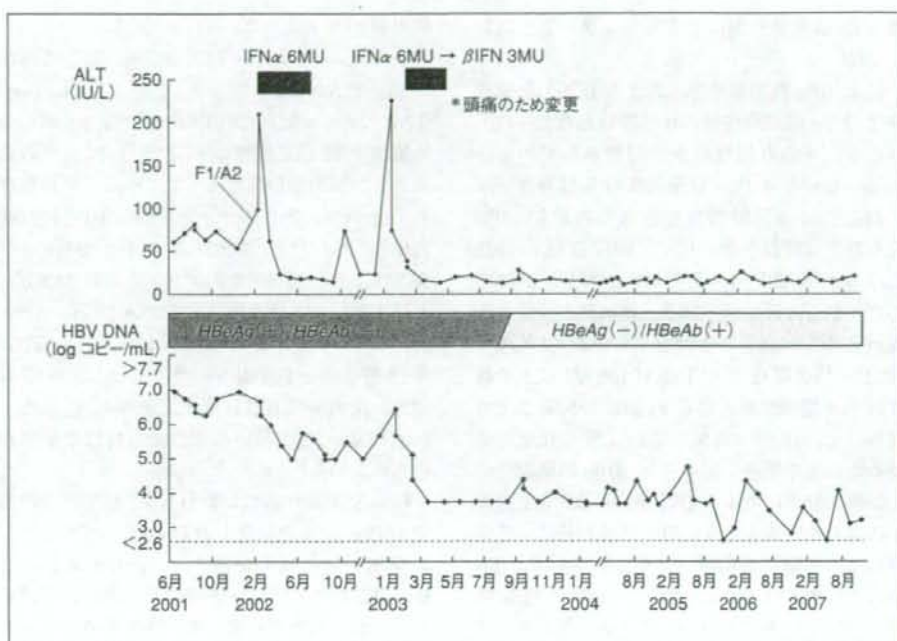


図1 インターフェロン療法を施行したB型慢性肝炎患者(HBe抗原陽性)の治療経過

た¹⁾。さらなる長期投与として、Janssenらは32週間のIFN投与によりHBe抗原の消失を28%に認め、16週間の投与による12%に比べ有意に高率であったことを報告している²⁾。国内の長期投与の報告として、金井らはIFN24週投与によりHBe抗原の消失を24.7%に認めたが、50週投与により35.1%に増加したことより、IFNのさらなる長期投与の有用性を報告している³⁾。しかしIFNの長期投与にもかかわらず、HBe抗原の消失やALTの正常化が得られない症例も多く存在し、HBe抗原陽性例に対するIFN療法はその投与量、投与期間について今後のさらなる検討が必要である。

広島大学医学部附属病院にてIFN療法を施行したHBe抗原陽性のB型慢性肝炎患者の経過を示す(図1)。症例は25歳女性。2001年7月、ALT50~100IU/LとALT高値が持続するため、第1内科を紹介受診した。HBe抗原陽性例でHBVDNA量は7.0logコピー/mLであり、

肝生検を施行したところ、F1/A2の慢性肝炎の所見であった。経過観察中にALTが200IU/Lを超え、急性増悪をみとめたため、ピークを越えたところでIFN療法を開始した。インターフェロンアルファ(IFNα)6MUを週3回、計24週投与したところ、IFN投与開始後ALTは速やかに低下したが、HBeのセロコンバージョンはみとめず、HBVDNA量も5.0logコピー/mL程度までしか下がらなかった。その後経過観察していたが、再度急性増悪をみとめたため、IFNα6MU投与を開始した。途中で頭痛による副作用でβIFNに変更し、24週間投与した。ALTは投与開始直前から低下し、HBVDNAも4.0logコピー/mL未満に低下した。その後HBe抗原はセロコンバージョンを起こし、ALTは正常化した。HBVDNAも3log前後で推移している状況で、現在外来経過観察中である。

● HBe 抗原陰性例に対するインターフェロン療法

従来、HBe 抗原陰性例に対する IFN の治療成績は、HBe 抗原陽性例に比べ悪いと考えられているが、その有用性も多く報告されている。Lampertico らは HBe 抗原陰性の B 型慢性肝炎に対し、24 ヶ月間 IFN を投与した結果、IFN 投与群では非投与群に比べ、HBV DNA の陰性化率および ALT 値の正常化率が有意に高値であり、さらに肝生検の結果、線維化や炎症の改善が認められたことを報告している⁴⁾。荒瀬らは HBe 抗体陽性で ALT 値が 100 KU 以上を繰り返す B 型慢性肝炎患者 24 例に IFN を 3 ヶ月間投与し、14 例 (58%) で ALT 値の正常化を認めたことを報告している⁵⁾。HBe 抗原陰性の B 型慢性肝炎に対する IFN 療法により、生存率が改善した報告もあり、ALT 高値が持続する症例には、年齢や肝組織の状態をふまえて、IFN 療法を考慮すべきと思われる。しかし、HBe 抗原陰性例では IFN 終了後、ALT 値の再上昇を認めることが多く、このような症例に対して、広島大学第 1 内科では IFN の反復投与により ALT を低値に保っている。

● ペグインターフェロン療法

現在わが国では、B 型慢性肝炎に対してペグインターフェロン (Peg-IFN) 療法が保険適応となっていないが、近年欧米、特にヨーロッパでは B 型慢性肝炎に対して積極的に Peg-IFN 療法が行われ、良好な成績が得られている。Marcellin らは HBe 抗原陰性例に対して Peg-IFN α -2a 単独、ラミブジン単独、Peg-IFN α -2a+ラミブジンの併用療法の 3 とおりの治療法のランダム化比較試験 (RCT) を行った⁶⁾。その結果、ラミブジン単独群に比して、Peg-IFN 単独群と Peg-IFN+ラミブジン併用群は ALT 正常化率、HBV DNA 低下率の両方で有意に良好な結果を得た。ALT の正常化率は、ラミブジン単独群 44%、Peg-IFN α 単独群 59%、Peg-IFN+ラミブジン併用群 60% で、HBV DNA 2 万コピー/mL 未満は、ラミブジン単独群 29%、Peg-IFN α 単独群 43%、Peg-IFN+ラミブジン

併用群 44% であった。

また、Lau らは HBe 抗原陽性例に対して同様に Peg-IFN α -2a 単独、ラミブジン単独、Peg-IFN α -2a+ラミブジンの併用療法の 3 とおりの治療法で 48 週間投与の RCT を行った。その結果ラミブジン単独群に比して、Peg-IFN 単独群と Peg-IFN+ラミブジン併用群は HBe 抗原陰性化率 (ラミブジン単独群 22%、Peg-IFN α 単独群 32%、Peg-IFN+ラミブジン併用群 34%) および HBV DNA 低下率 (HBV DNA 10 万コピー/mL 未満: ラミブジン単独群 19%、Peg-IFN α 単独群 32%、Peg-IFN+ラミブジン併用群 27%) において有意に高率であった⁷⁾。また、Peg-IFN α -2b を用いた報告でも同様の結果が得られている⁸⁾。

HBe 抗原の状況にかかわらず、いずれの検討でも Peg-IFN を使用した群のほうがラミブジン単独群より結果が良く、Peg-IFN 単独群と Peg-IFN+ラミブジン併用群との間で差を認めなかった。したがって、Peg-IFN 単独で十分な結果が得られるというのが結論であった。現在国内でも B 型慢性肝炎に対する Peg-IFN 製剤の臨床試験が行われており、近い将来わが国でも Peg-IFN が使用可能になるとと思われる。

● インターフェロン+ラミブジン併用療法

ラミブジンは細胞質内で強力に HBV の合成を阻害するが、核内に存在する ccc DNA は排除されない。したがって、投与中止により HBV の増殖は再開し、しばしば肝炎の再燃が起こるため、投与の中止は一般的には困難と考えられている。しかし、ラミブジンの長期投与の問題点を考えると、特に若年者においてはその中止が可能なのは大きなメリットである。Serfaty らはラミブジン先行投与後、IFN- α を併用し、ラミブジンを中止したところ、IFN 投与終了 24 週後の HBe 抗原の消失率を 45%、HBV DNA の陰性化率を 57%、ALT 正常化率を 57% に認めたことを報告している⁹⁾。

広島大学第一内科においても、ラミブジン投与中、IFN- α を 4 週併用し、その後ラミブジンを中止し、IFN を単独投与した症例を検討した。

表 1 治療終了後 6 ヶ月における著効率

	IFN 単独療法*	IFN・ ラミブジン 併用療法	ラミブジン 単独中止 療法**
全体	22%(14/64)	24%(11/46)	19%(4/21)
HBe 抗原 陽性例	19%(8/43)	15%(4/26)	13%(1/8)
HBe 抗体 陽性例	29%(6/21)	35%(7/20)	23%(3/13)

*インターフェロン (IFN) 投与期間: 6 ヶ月。

**ラミブジン投与期間: 12 ヶ月, () 内は症例数

IFN 投与終了 6 ヶ月後, HBV DNA 陰性化かつ ALT 正常化率は 28% であり, 併用療法による治療効果の改善ははっきりとは認められなかった (表 1)。しかし, 組織学的に進行していない症例の一部には, IFN 併用によるラミブジン中止後, 良好な経過が得られた症例も存在した。

これらのことより, 若年で組織学的に進行していない症例に対しては, IFN を併用し, ラミブジンを中止することも選択肢のひとつになりうると思われる。しかし, ラミブジン中止後の肝炎の増悪から死亡した症例も報告されていることから¹⁰⁾, その適応, 方法については慎重な検討が必要であると思われる。

● 予後および発がんに対する影響

B 型慢性肝炎に対する IFN 投与により, 長期予後の改善が得られることが期待される。実際に IFN 療法によって HBe 抗原の陰性化や ALT の正常化, HBV DNA の消失が認められた症例では, 生存率が有意に改善された報告は多くある。Di Marco らは HBe 抗原陽性の B 型慢性肝炎 109 例に対し IFN を投与した結果, 統計学的解析により, 肝硬変の非代償化のリスクが IFN 治療群で 0.311 倍に低下したと報告している¹¹⁾。B 型肝硬変では肝不全のみならず, 肝がんの発がん率およびその進行の早さが大きな問題であり, 日常診療においても初診時すでに治療困難な症例にもしばしば遭遇する。Ikeda らは B 型肝硬変 94 例に対し IFN を長期間投与し, 投与終了 5 年後および 10 年後の肝がん発がん率は 7% および 17% で, 非治療群の 19.6%

および 38% に比べて有意に低率であったことを報告している¹²⁾。また, Lin らは B 型慢性肝炎患者に対する IFN 療法により, HBV DNA の有意な低下のみならず, 肝がん発がん率が 1.5% と非治療群の 12% に比べて有意に低値であり, IFN 治療は累積肝がん発がん率および累積死亡率を有意に低下させたことを報告している¹³⁾。B 型肝硬変の肝がん発がん予防は非常に重要な課題であり, IFN 療法による発がん抑制は今後のさらなる検討を要すると思われる。

● まとめ

IFN 療法は核酸アナログ製剤と比べ, HBV DNA 陰性化率や ALT 正常化率は低いが, 著効例は薬剤中止が可能であり, 耐性株が出ない点, 一部の症例では HBsAg の消失をも期待できる点から, 有利な点があることも忘れてはならない。Peg-IFN 療法ではさらに良好な成績が得られていることから考えて, 今後わが国で Peg-IFN 療法が認可された際に, どの症例に IFN を用い, どの症例に核酸アナログ製剤を使用すべきか, 再度検討しなければならないであろう。

文献

- 1) Niederau C, Heintges T, Lange S, et al. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alpha for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996; 334: 1422-7.
- 2) Janssen HLA, Gerken G, Carreno V, et al. Interferon alpha for chronic hepatitis B infection; Increased efficacy of prolonged treatment. *Hepatology* 1999; 30: 238-43.
- 3) 金井弘一, 賀古真, 相川達也ほか. B 型慢性肝炎に対するインターフェロン 50 週投与. *肝臓* 2000; 41: 254-61.
- 4) Lampertico P, Del Ninno E, Manzin A, et al. A randomized controlled trial of a 24-month course of interferon alpha 2B in patients with chronic hepatitis B who had hepatitis B virus DNA without hepatitis B e antigen in serum. *Hepatology* 1997; 26: 1621-5.
- 5) 荒瀬康司, 熊田博光, 池田健次ほか. Transaminase 値異常を示す e 抗体陽性 B 型慢性肝炎に対するインターフェロン投与の有効性に関する検討. *肝臓* 1999; 31: 504-9.
- 6) Marcellin P, Lau GK, Bsonino F, et al. Peginterferon alpha-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.
- 7) Lau GK, Piratysuth T, Luo KX, et al. Peginterferon alpha-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-

- positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 2682-95.
- 8) Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B : a randomized trial. *Lancet* 2005 ; 365 : 123-9.
 - 9) Serfaty L, Loria A, Poupon R. Sequential treatment with lamivudine and interferon monotherapies in patients with chronic hepatitis B not responding to interferon alone : results of a pilot study. *Hepatology* 2001 ; 34 : 573-7.
 - 10) Lim SG, Wai CT, Rajnakova A, et al. Fatal hepatitis B reactivation following discontinuation of nucleoside analogues for chronic hepatitis B. *Gut* 2002 ; 51 : 597-9.
 - 11) Di Marco V, Lo Iacono O, Camma C, et al. The long-term course of chronic hepatitis B. *Hepatology* 1999 ; 30 : 257-64.
 - 12) Ikeda K, Saitoh S, Kobayashi M, et al. Interferon decreases hepatocellular carcinogenesis in patients with cirrhosis caused by the hepatitis B virus : *Cancer* 1998 ; 82 : 827-35.
 - 13) Lin SM, Tai DI, Chien RN, et al. Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1999 ; 29 : 971-5.

わが国における最新の治療ガイドライン

高橋 祥一^{***} 茶山 一彰^{*}
たかはし しょういち ちやま かずあき

- 初回投与高ウイルス量症例、再投与例に対してはペグインターフェロン+リバビリン併用療法が治療の基本である。
- インターフェロンの再治療は、ウイルス排除目的の治療か、進展予防（発癌予防）の少量長期療法かを選択すべきである。
- 72週の併用療法長期投与で著効率が高くなる可能性がある。

Key Words C型慢性肝炎、ガイドライン、ペグインターフェロン、リバビリン

C型慢性肝炎に対する治療ガイドラインは新規薬剤の開発にともない毎年改定されているが、現在もっとも新しい平成18年度の厚生労働省肝炎等克服緊急対策研究事業の研究報告（主任研究者 熊田博光）で示されたC型慢性肝炎の治療ガイドラインを表1に示す。初回投与例で、genotype 1b 高ウイルス症例に対しては、ペグインターフェロン（Peg-IFN）+リバビリンの併用療法が現段階ではもっとも有効な治療法と考えられている。今回のガイドラインには2004年から行われているPeg-IFN α -2b（ペグイントロン[®]）とリバビリン（レバトール[®]）併用療法の48週投与に加えて、新たにPeg-IFN α -2a（ペガシス[®]）とリバビリン（コベガス[®]）併用療法の48週投与がガイドラインに収められ、いずれの薬剤も、これまでのIFN療法をはるかに凌駕する良好な

SVR率が得られている。ちなみに国内治験の成績では、1b高ウイルス症例に対するSVR率がPeg-IFN α -2b+リバビリンの48%に対し、Peg-IFN α -2a+リバビリンでは59%であった。若干後者が良いSVR率を呈しているが、これは、治験の症例数が後者で少なかったこと、また海外では前者の成績が良かったという報告もあり、今後の市販後調査の結果が待たれる。

両薬剤ともSVRが得られる重要な因子として48週間の治療の完遂が抽出されている。Peg-IFNあるいはリバビリンを途中で減量しても48週間投与継続した症例は、投与中止した症例に比較して有意に高いSVR率が得られており、適切な薬剤減量の判断が重要になる。薬剤の減量については、添付文章では基準値を下回った場合「Peg-IFN製剤は半量に減量すること」となっている。

表1 平成18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	genotype 1	genotype 2
高ウイルス量 1 Meq/ml 100 KIU/ml 300 fmol/l 以上	Peg-IFN α -2b : Peg-Intron + Ribavirin (48週間)	Peg-IFN α -2b : Peg-Intron + Ribavirin (24週間)
低ウイルス量 1 Meq/ml 100 KIU/ml 300 fmol/l 未満	IFN (24週間) Peg-IFN α -2a : Pegasys (24~48週間)	IFN (8~24週間) Peg-IFN α -2a : Pegasys (24~48週間)

* 広島大学大学院 分子病理制御内科学 ** 広島大学自然科学研究支援開発センター

表2 平成18年度C型慢性肝炎の治療(ガイドラインの補足)

- ① 初回投与の高ウイルス量症例、再投与例ではインターフェロンとリバビリンの併用療法が、治療の基本である。
- ② 高ウイルス量症例、再投与症例でのリバビリンの非適応例ではインターフェロンの長期投与が必要である。
- ③ インターフェロン治療中にHCV RNAの陰性化が得られない症例では、肝機能正常化または発癌予防を目指した治療も検討する。

表3 C型慢性肝炎に対する再治療ガイドライン

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。

いるが、最近の国内学会ではSVRを得るためには予定総投与量の70~80%程度の総投与量が必要である、との報告が散見される。そのためにはPeg-IFNの減量を半量ではなく、1/4減量などのより少ない量の減量で、血球減少が改善すればまた元に戻すなどの、きめ細やかな投薬量管理が必要と思われる。

genotype2の高ウイルス症例に対しては、Peg-IFN α -2bとリバビリンが保険適応となっており、24週間投与で約90%の高いSVR率が得られている。またHCV RNAが100 KIU/ml以下の低ウイルス量症例に対する初回治療ではPeg-IFN+リバビリン併用療法は適応がなく、従来型のIFNの8~24週間投与あるいはPeg-IFN α -2aの24~48週間投与が適応である。

再燃例におけるインターフェロン再投与は、前回の治療の無効の要因を検討し、治療目的(ウイルス排除目的)の治療か、進展予防(発癌予防)目的の少量長期療法のいずれかを選択すべきである(表2, 3)。現在のPeg-IFN+リバビリン併用療法以前にIFN(+リバビリン)治療を受けて、いったんHCV RNA陰転化後に再陽転化した症例では、HCVはIFNに感受性を示すが、①投与されたIFNの量が十分でなかった、②投与期間が短かった、③リバビリンの投与を受けてなかった、などの理由でSVRが得られなかったと考えられる。このような症例ではPeg-IFN+リバビリン併用療法48週間投与でSVRが得ら

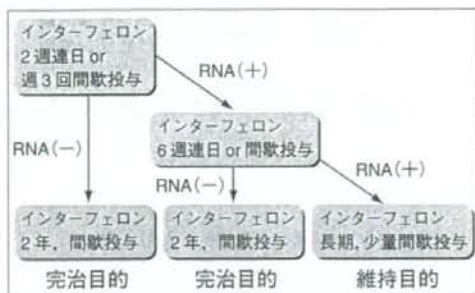


図1 1b型、高ウイルス量のPeg-IFN+リバビリン非適応症例に対するIFN単独長期療法のガイドライン(2006年度)

れる可能性がある。実際に、Peg-IFN α -2b+リバビリン併用療法の国内臨床試験では、再燃群に対する併用療法のSVR率は63%と初回治療群と再投与群を含めた全体のSVR率48%に比して著明に高かった。また再投与例でリバビリンの非適応例ではインターフェロンの長期投与が必要である(図1)。一方で、高齢・腎機能低下・貧血その他の理由でPeg-IFN+リバビリン併用療法の48週完遂が困難であることが予測される症例は、肝炎の進展予防あるいは発癌予防のためのIFN少量長期投与を考慮すべきである。特にウルソデオキシコール酸やグリチルリチン酸製剤による肝庇護療法を行ってもトランスアミナーゼが正常化しない症例で、以前のIFN治療中にはトランスアミナーゼが正常化していた症例はIFNの少量長期投与が強く推奨される。

Peg-IFN α -2b+リバビリンの国内臨床試験の結果では、投与開始後12週までにウイルスが消失した症例では76%でSVRが得られたが、12週から24週の間HCVが消失した症例では36%のSVR率であった。したがって、これらの比較的遅い時期にHCVが陰転化する症例(LVR: Late viral responder)をどのように治療するかが大きな問題であるが、最近多数の施設で治療期間を延長することによりSVR率を上げる工夫がなされている(表4)。具体的にはEVRが得られなかった症例は72週間に投与期間を延長し、SVR率が10~20%上昇すると最近の学会で報告がある。まだ症例の集積が少なく、最終的な結論

表4 平成18年度の genotype 1, 高ウイルス量症例に対する Peg-IFN+リバビリン併用療法のガイドライン (補足)

- ① 12週以内に RNA 陰性化例
48週併用療法で SVR を期待
- ② 13週から24週までに RNA 陰性化例
72週の併用療法長期継続で SVR を目指す
- ③ 高齢, 合併症併存, Hb・WBC 低値例など通常量での治療では副作用中止が予測される症例
減量開始, あるいは, 早期に減量して (48~72週) 完遂を目指す
- ④ 24週目で RNA 陽性かつ ALT 正常化例
48週の治療継続により長期 ALT 正常化維持を目指す

は出ていないが, いったんウイルスが陰性化する症例に対しては, 投与期間を延長することにより SVR 率の改善が得られると考えられる。以前の IFN 単独療法の結果から類推して, Peg-IFN+リバビリン併用療法も治療期間を長くすればするほど SVR 率が高くなることが予想される。

平成18年度の厚生労働省 肝炎等克服緊急対策研究事業の研究報告では血清 ALT 正常 C 型肝炎例への抗ウイルス治療ガイドラインがまとめられている (分担研究者 岡上 武)。ここでは血清 ALT 値 30 IU/l 以下と 31~40 IU/l の 2 群, また血小板数 15 万以上と 15 万未満の 2 群に分け, 合わせて 4 群に ALT 正常者を分別したうえで抗ウイルス治療の適応を決めている。ALT 値は肝生検における activity を反映し, ALT 値 31~40 IU/l はその時点における肝内での炎症が少なからず起きていることを示し, 一方血小板数は C 型肝炎における肝内の線維化をよく反映し, 血小板数 15 万未満は肝線維化の進行を示唆するものである (表5)。

① ALT 31~40 IU/l, 血小板数 15 万未満: これは肝内での炎症が持続し, そのため肝線維化も

ある程度以上進行していると考えられる症例で, 慢性肝炎に準じて治療が行われるべきである。② ALT 31~40 IU/l, 血小板数 15 万以上: 肝内での炎症は持続しているが, まだそれほど線維化は進展していないと考えられる症例である。このまま炎症が続けば肝線維化の進行が予想されるため, 現段階で抗ウイルス療法の適応である。③ ALT 30 IU/l 以下, 血小板数 15 万未満: 現時点において肝内の炎症はわずかであるが, 長年の炎症の持続により線維化はある程度以上進行した症例と考えられる。可能であれば肝生検を施行し, F2/A2 以上の症例に対しては抗ウイルス療法を考慮すべきである。④ ALT 30 IU/l 以下, 血小板数 15 万以上: これらの症例は肝内の炎症もごく軽度で, 線維化も進行していないことから現段階では必ずしも抗ウイルス療法が必要ではない。しかし厳重な経過観察が必要であり, 2~4ヵ月ごとに血清 ALT 値, 血小板数をフォローして, ALT 値が異常値になった段階で抗ウイルス療法を考慮すべきである。なお抗ウイルス療法の内容については HCV の遺伝子型, ウイルス量, 年齢などを考慮し, 通常の C 型肝炎治療に準じて選択すべきである。

以上近年の C 型肝炎治療ガイドラインはやや複雑になってきているが, これは肝炎の進行度, 過去の治療歴に応じたオーダーメイド的な治療を目指して作成されていると考えるべきであろう。新規 C 型肝炎治療薬の登場はまだ数年先になると予想されるので, 現在治療すべき C 型肝炎患者に対してはやはり現状の Peg-IFN+リバビリン療法が当面の第一選択になるとと思われる。今後さらに集積されるであろう新しい知見をもとに, 個々の患者にマッチしたガイドラインの作成とその遂行が望まれる。

表5 血清 ALT 正常 C 型肝炎例への抗ウイルス治療ガイドライン

	血小板数 \geq 15万	血小板数<15万
ALT \leq 30 IU/l	2~4ヵ月ごとに血清 ALT 値フォロー, ALT 異常を呈した時点で完治の可能性, 発癌リスクを評価し, 抗ウイルス療法を考慮	線維化進展例がかなり存在する。可能なら肝生検を施行し, F2/A2 以上の例に抗ウイルス療法を考慮
ALT 31~40 IU/l	抗ウイルス療法の適応	慢性肝炎治療に準ずる

遺伝子型, ウイルス量, 年齢などを考慮し, 通常の C 型肝炎治療に準じて, 治療法を選択する。

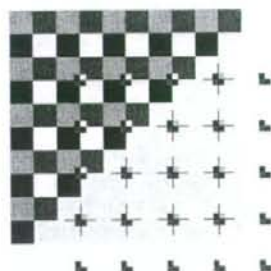
肝臓病の 原因とメカニズム

高橋祥一

広島大学大学院医歯薬学総合研究科分子病理制御内科学講師

茶山一彰

広島大学大学院医歯薬学総合研究科分子病理制御内科学教授



肝臓は人体最大の化学工場であり、糖質、脂質、タンパク質の貯蔵・代謝、ビリルビン・アンモニア代謝、アルコールを含む薬物代謝、毒性物質の解毒、胆汁酸産生など種々の役割を果たしています。

とくに腸管で吸収された各種栄養成分、薬物、毒物などは、すべて門脈を通して肝臓内に流入するため、肝臓は外来物質に対する大きな関門と考えることができます。したがって、つねに肝臓は病原体や毒性物質に曝露されており、また心臓からの血流量も多いことから、多くの疾患が発症します。本稿では種々の肝疾患をその原因別に分類し、またそれぞれの疾患の肝細胞障害のメカニズムについて概説します。

まず肝疾患の原因については、①感染症、②代謝性疾患、③アルコール性肝障害、④薬物性肝障害、⑤自己免疫性疾患、⑥肝血流障害、⑦肝寄生虫症に分類します(表1)。

そのうえで、疾患の肝細胞障害のメカニズムについて、①原因が直接肝細胞障害性をもつもの、②原因自体でなく宿主側の免疫応答が肝障害をひき起こすもの、③胆汁のうっ滞によるもの、④占拠性病変による肝細胞の置換・圧排によるもの、⑤その他、に分類します(表2)。

感染症

肝臓に局限したびまん性疾患で、もっとも多い疾患がウイルス性肝炎です。現在のところその原因として、A型肝炎ウイルス(HAV)、B型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)、D型肝炎ウイルス(HDV)、E型肝炎ウイルス(HEV)の5種類が知られています。これらの肝炎ウイルスによる感染は、リンパ球による感染肝細胞の破壊、すなわち肝炎をひき起こします。HAVおよびHEVは急性肝炎をおこしますが、すべて一過性感染です。一方HBVおよびHCV感染は、急性肝炎と慢性肝炎のいずれもおこせます。またHDVは、HBVの持続感染者においてHBV/HDV重感染のかたちでのみ存在します。

肝炎ウイルス感染による肝細胞障害は、おもに宿主側の免疫応答によってひき起こされます。肝細胞に肝炎ウイルスが感染すると、ウイルスタンパクが細胞表面に表出し、それを認識した樹状細胞が細胞障害性Tリンパ球(CTL)を誘導して、感染肝細胞を破壊します。近年の研究によれば、toll-like receptorなどを介した自然免疫の機構もウイルス排除に関与することが知られています。またHAVは直接肝細胞障害性をもつことが示唆されています。

表1 肝臓病の原因別分類

1. 感染症	ウイルス性肝炎, 肝臓癌, 肝結核, 肝梅毒
2. 代謝性疾患	非アルコール性脂肪肝炎 (NASH), ヘモクロマトーシス, ウイルソン病, アミロイドーシス, ボルフィリン症, α_1 -アンチトリプシン (α_1 -AT) 欠損症, 糖原病, 体質性黄疸
3. アルコール性肝障害	
4. 薬物性肝障害	中毒性肝障害, 薬物特異体質性肝障害
5. 自己免疫性疾患	自己免疫性肝炎, 原発性胆汁性肝硬変, その他の膠原病
6. 肝血流障害	肝外門脈閉塞症, 特発性門脈圧亢進症, Budd-Chiari 症候群, うっ血肝, ショック肝
7. 肝寄生虫症	日本住血吸虫症, 肝包虫症, 肝吸虫症, 肝蛭症

表2 肝障害のメカニズム別分類

1. 原因が直接肝細胞障害性をもつもの	非アルコール性脂肪肝炎 (NASH), ヘモクロマトーシス, ウイルソン病, ボルフィリン症, α_1 -アンチトリプシン (α_1 -AT) 欠損症, 糖原病, アルコール性肝障害, 中毒性薬物性肝障害, ショック肝
2. 宿主側の免疫応答が肝障害をひきおこすもの	ウイルス性肝炎, 薬物特異体質性肝障害, 自己免疫性肝炎, SLE, 関節リウマチ, 全身性強皮症, シェーグレン症候群, 日本住血吸虫症
3. 胆汁のうっ滞によるもの	原発性胆汁性肝硬変
4. 占拠性病変による肝細胞の置換・圧排によるもの	肝臓癌, 肝結核, 肝梅毒, 肝包虫症
5. その他	Budd-Chiari 症候群, うっ血肝

肝炎ウイルス以外の肝細胞特異的親和性のないウイルスによる肝炎として, Epstein-Barr ウイルス (EBV) 肝炎, サイトメガロウイルス (CMV) 肝炎などがあります。これらのウイルスによる肝炎においても, 宿主側の免疫応答によって肝細胞障害がひきおこされます。

肝臓癌, 肝結核, 肝梅毒は, 細菌, 赤痢アメーバ, 結核菌, 梅毒スピロヘータが血行性, 経胆道性に感染し, 肝内に focal に菌の増殖巣をつくる疾患です。いずれも膿瘍, 結節, 肉芽腫などの占拠性病変を形成し, 圧排性に肝細胞を障害します。

代謝性疾患

……………

非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) は, 肝臓で合成された過剰な中性脂肪が肝細胞に蓄積することにより生じた単純性脂肪肝に, 酸化ストレス, インスリン抵抗性, 脂質過酸化, 炎症性サイトカインなどが加わることに生じます。脂肪の蓄積が直接肝細胞障害をひきおこしていると考えられています。

ヘモクロマトーシス, ウイルソン (Wilson) 病は, 遺伝子異常によって, 小腸での過剰な鉄吸収あるいは胆汁中への銅排泄障害により, 肝内に鉄あるいは銅が過剰に蓄積す

ることから生じる肝障害で、いずれの疾患とも最終的には肝硬変にいたります。鉄あるいは銅の過剰な蓄積が直接、肝細胞障害をひきおこしています。

アミロイドーシスは、アミロイド線維が全身の臓器の細胞外に沈着することにより機能障害をおこします。肝アミロイドーシスは肝腫大をおこしますが、肝実質障害をひきおこすことは少ないです。

ポルフィリン症は、おもに肝臓と骨髄で合成されるヘムの合成経路における酵素の先天性欠損症であり、酵素欠損によりヘム合成経路の中間産物の異常蓄積がおこり、多彩な症状が出現します。これら中間産物の蓄積により肝障害をひきおこすもので、直接の肝細胞障害と考えられます。

α_1 -アンチトリプシン (α_1 -AT) 欠損症は、遺伝子異常により血中に分泌されない異常 α_1 -AT が肝臓に蓄積する疾患で、肺気腫、慢性気管支炎、肝障害をひきおこします。肝障害の原因は、過剰に蓄積した異常 α_1 -AT の毒性効果によります (直接の肝細胞障害)。

糖原病は、グリコーゲン代謝に関する種々の酵素の遺伝的欠損により、肝臓や筋肉にグリコーゲンが病的に蓄積して生じる疾患で、過剰なグリコーゲンが直接的な肝細胞障害作用をもちます。

体質性黄疸は、非抱合型ビリルビン優位となる疾患と抱合型ビリルビン優位となる疾患に大別されます。前者は Crigler-Najjar 症候群 (I 型, II 型) と Gilbert 症候群がありますが、いずれも UDP グルクロン酸転移酵素 (UGT1A1) の酵素の欠損または活性低下によります。後者は Dubin-Johnson 症候群と Roter 症候群があり、Dubin-Johnson 症候群は MRP2 酵素の欠損または異常によります。Roter 症候群については原因酵素は見つかっていませんが、いずれにせよ、グルクロン酸抱合後の抱合ビリルビンの輸送障害で肝内にビリルビンが蓄積した状態です。体

質性黄疸では血液中のビリルビン値は高値となりますが、肝障害はおこしません。

アルコール性肝障害

……………

アルコール性肝障害は、非ウイルス性肝疾患のなかではもっとも頻度が高いびまん性肝疾患です。アルコールの長期にわたる過剰摂取に由来する肝障害で、肝細胞障害の原因はアルコールの直接的障害作用によります。アルコール摂取により中性脂肪が過剰に産生され、肝の脂肪化が生じます。エタノールの酸化物であるアセトアルデヒドは直接肝細胞障害作用をもち、消化管のエンドトキシン透過性を高めることから、門脈血のエンドトキシン血症をひきおこします。

薬物性肝障害

……………

薬物性肝障害は、①中毒性肝障害と②薬物特異体質性肝障害の二つに大別されます。中毒性肝障害は薬剤自体による肝細胞障害であり、アセトアミノフェンや四塩化炭素などによるものがあるが有名で、肝障害はすべての人に出現します。一方薬物特異体質性肝障害は、免疫学的機序によるアレルギー性肝障害と遺伝的に異常な薬物代謝が主因である肝障害の二つがあります。いずれも薬物に対する生体の反応が特殊な場合に発症し、服用者のうち少数例でのみみられ、肝毒性を予測することは困難です。

アレルギー性肝障害は宿主の免疫反応が肝障害をひきおこしますが、ほぼすべての薬物性肝障害がこのタイプです。一部の薬剤に対する遺伝的な薬物代謝異常は、その中間産物による直接的な肝細胞障害です。イソニアジド、パルブロン酸、トログリタゾンなどによる肝障害にこのタイプがみられることが知られています。

自己免疫性疾患

自己免疫性肝炎は、免疫機能の異常により、白血球が自己の肝細胞膜を外來抗原と認識し、肝細胞障害をおこす疾患であり、宿主の免疫応答による肝細胞障害と考えられます。

原発性胆汁性肝硬変は、原因は不明ですが、小葉間胆管レベルでの単核球による胆管炎が本疾患の主座で、胆管炎の進行により徐々に胆汁うっ滞がおこり、胆汁うっ滞性の肝硬変となります。ももとの病変の主座は胆管ですが、肝細胞障害は胆汁の直接障害作用によります。

その他の膠原病として、全身性エリテマトーデス (SLE)、関節リウマチ、全身性強皮症、シェーグレン症候群などで肝障害を認めることが知られています。いずれも肝障害の程度は軽度で、宿主側の免疫性反応が肝障害性をもつと考えられます。

肝血流障害

肝外門脈閉塞症は、種々の原因により肝外での門脈が閉塞し、門脈圧亢進症が生じる疾患ですが、多くの場合、門脈血は肝門部でももとの門脈周囲に発達した cavernous transformation を介して肝内に流入します。一般に本疾患では門脈圧亢進症はきたしますが、肝実質障害は出現しません。

特発性門脈圧亢進症 (IPH) の本態は類洞前の肝内門脈閉塞であり、原因不明の門脈圧亢進症をきたしますが、多くの場合肝細胞障害をおこしません。

Budd-Chiari 症候群とうっ血肝は類似した病態をとります。Budd-Chiari 症候群は肝静脈の閉塞により、またうっ血肝はうっ血性心不全によって、肝静脈血のうっ滞がおこり、中心静脈の長期のうっ血とそれにひきつづく中心静脈周囲の線維化、中心静脈肝の線維性架橋形成などが出現してきます。

ショック肝は急性循環不全にともない生じる肝障害です。肝細胞は低酸素状態となり、とくに供血路であるグリソン鞘から離れた小葉中心部は肝障害を受けやすくなります。低酸素状態は肝細胞のアポトーシスを誘導し、また血液再循環時は多量のフリーラジカルが産生されるため、肝細胞が障害を受けます。

肝寄生虫

日本住血吸虫はセルカリア幼生の状態で人体に入り、肝臓に到達した後成熟し、門脈壁に寄生して産卵します。最初は虫卵が血管を閉塞しますが、孵化してミラシジウム幼生になると、アレルギー反応による血管炎をひきおこし、門脈周囲に強い炎症と線維化をもたらします。宿主の免疫応答反応が肝障害性を惹起すると考えられています。

肝包虫症では、虫卵が経口摂取された後、十二指腸で六鉤条虫となり、小腸壁を穿通し、門脈を介して肝臓に到達して寄生します。肝臓に定着した虫卵は嚢胞状となり、嚢胞が外生出芽によってサボテン状に連続した充実性の腫瘍を形成します。肝障害の程度は通常軽度ですが、病変が肝細胞を圧排性に発育し、末期では肝不全にいたります。

肝吸虫症は、メタセルカリア幼生を経口摂取することにより感染し、成虫は胆管枝に寄生します。寄生胆管は胆管周囲炎や虫卵による胆汁うっ滞をおこしますが、顕性黄疸をおこすことはめったにありません。肝吸虫による肝硬変症例はきわめてまれです。

肝絛虫症は、メタセルカリアを経口摂取することにより感染し、腹腔内から肝表面、さらに肝実質から胆管に入って胆管内に寄生します。胆管内に虫卵を産むことにより胆石様症状が出現することがありますが、肝実質障害はほとんどおこしません。

[たかはし・しょういち/消化器内科]

[ちゃやま・かずあき/消化器内科]

C型肝炎治療の進歩

Progress of treatment for chronic hepatitis C

診断の指針 治療の指針



高橋 祥一 茶山 一彰*

TAKAHASHI Shoichi CHAYAMA Kazuaki

日本では約150万人、全世界では約1億5千万人が罹患していると推測されているC型肝炎であるが、C型肝炎ウイルス(HCV)の存在が確認されたのは1989年のことであった。わが国では1992年にインターフェロン(IFN)療法が認可されたが、当初の著効率は約3割程度であった(著効:IFN投与終了6ヵ月後のHCV RNA陰性[SVR:sustained viral response])。後にこの理由はgenotypeによるIFNへの反応性の違いと、HCVウイルス量の違いによることが判明し、Genotype 1b, HCV RNA 100KIU/ml以上のいわゆる難治性のHCVに対しては、IFN単独療法の著効率は10%以下で成績は非常に悪かった。しかし2001年IFN α -2b+リバビリン(RBV)の併用療法の開始、2003年のpegIFN α -2a単独療法の開始を経て、2004年の12月にpegIFN α -2b+RBVの併用療法がわが国で認可された。わが国の全国治験のデータでは、Genotype 1b, 高ウイルス量の患者に対し、47.6%の著効率が得られた。これは従来のIFN+RBV併用療法における著効率:約20%やpegIFN α -2a単独投与における著効率:約28%と比較して大きな進歩といえる。またウイルス陰性化時期別に著効率をみると、治療開始4週目までにウイルスが陰性化した症例については著効率100%、治療開始4週から12週目までに初めてウイルスが陰性化した症例は著効率71.1%、治療開始12週から24週目までに初めてウイルスが陰性化した症例は著効率36.4%であった。すなわち、ウイルスがいったん血液検査上陰性化してから、さらにいかに長く治療継続するかが、著効が得られるためのポイントになると思われる。また薬剤の減量中止と著効率の関係は、pegIFNとRBVの両方を減量なく完遂した症例は62.5%と高値であったが、どちらか一方を減量した症例で52-53%、両剤減量例でも45.7%と、投与中止例の著効率19.2%と比して著明に高値であり、減量してでも48週間継続することがまず肝要であることが示されている。またpegIFNは週1回の投与であり、従来型のIFNに比して発熱

等の自覚症状としての副作用の出現頻度が低く、患者のQOLも大きく改善されている。

このC型慢性肝炎に対する標準的な治療法について「B型および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」班(熊田博光班長:厚生労働科学研究補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業)よりC型慢性肝炎治療の新ガイドライン2007が発表されている(表1)。このガイドラインによるとgenotype1の高ウイルス量の患者に対しては上述のごとくpegIFN α -2bまたは α -2a+RBVの併用療法の48週間投与、genotype2の高ウイルス量症例に対してはpegIFN α -2b+RBVの併用療法の24週間投与が推奨されており、低ウイルス量症例に対してはgenotypeに関係なく、従来型のIFN単独療法24週間またはpegIFN α -2a単独療法の24-48週間投与が推奨されている。

IFNの治療効果判定は、投与終了6ヵ月後のHCV RNAの消失をもって著効(SVR)としており、2004年12月に投与開始となった症例の効果判定が2006年6月であるため、市販後の著効率はようやく最近になって判明し始めてきている。全国規模でのpegIFN α -2b+RBVの併用療法の著効率については今後の報告を待たねばならないが、おそらく1b高ウイルス症例に対する著効率は40-50%とほぼ治験と同等のデータが示されるものと思われる。

当科および広島大学消化器内科関連病院で構成された広島肝臓スタディグループにおけるpegIFN α -2b+RBVの併用療法の途中経過を紹介すると、2004年12月から2007年6月までにpegIFN α -2b+RBVで治療を行ったHCV陽性慢性肝炎患者は1,185例で、このうちgenotype 1bかつ高ウイルス量(>100KIU/ml)(1b/高)は926例(78%)、1b高ウイルス量以外(others)は259例(22%)であった。pegIFN α -2b+RBV療法長期投与を除く48週間治療での現段階でのSVR率は全体で50.1%、1b/高で42.5%、othersで79.3%であった。1b/高での男女別SVR率は男性46.9%、女性34.2%

広島大学大学院医歯薬学総合研究科分子病態制御内科学 助教 *教授

Key words C型肝炎 ペグインターフェロン リバビリン

表1 平成18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	Genotype 1	Genotype 2
高ウイルス量 1 Meq/mL 100KIU/mL 300fmol/L 以上	Peg-IFN α 2b : Peg-Intron + Ribavirin (48週間) Peg-IFN α 2a : Pegasys + Ribavirin (48週間)	Peg-IFN α 2b : Peg-Intron + Ribavirin (24週間)
低ウイルス量 1 Meq/mL 100KIU/mL 300fmol/L 未満	IFN (24週間) Peg-IFN α 2a : Pegasys (24~48週間)	IFN (8~24週間) Peg-IFN α 2a : Pegasys (24~48週間)

で有意に男性で高く、年齢別、男女別で見ると65歳以下男性、65歳以上男性、65歳以下女性、65歳以上女性の順にSVR率は低下し、65歳以上の女性のSVR率は25.4%であった。線維化の程度とSVR率は既報通り逆相関を認め、F1で54.1%に対し、F4で25%であった。薬剤の投与状況とSVR率の関係はpegIFN、RBVとも減量しなかった群ではSVR率は66.1%、pegIFN減量、RBV減量群ではそれぞれ52.2%、55.7%であったが、48週完遂できず中止した症例では8.1%と非常に低いSVR率であった。薬剤のadherenceとSVR率の関係を見るとpegIFN、RBVともに総投与量の80%以上投与し得た症例はSVR率が64.9%と良好であったが、pegIFNのみ80%以上では52.3%、RBVのみ80%以上では41.7%、pegIFN、RBVともに総投与量の80%未満であった症例はSVR率は20.3%であり、仮に48週間完遂できたとしても不十分な薬剤投与量ではSVRは見込めないことが示された。またALT 40IU/L以下の肝機能正常例に対するIFN治療であるが、SVR率はALT 40IU/L以上で45.3%であるのに対し、ALT 40IU/L以下では40.2%で若干低い有意差は認めなかった。またIFN投与中にALTのflare upを認める症例はほとんどなく、肝機能正常例でも問題なく治療できると考えられた。一方、othersでは男女別SVR

率は男性73.3%、女性83.5%で女性の方が高いが有意差はなく、年齢別男女別のSVR率もいずれも群も比較的高いSVR率を示し、やはりothersでは高い確率でSVRが期待できることが判明した。

欧米の報告では投与開始後12週目でのウイルス陰性化が得られない症例は着効が得られる可能性が低いいため、投与中止するよう勧告されているが、結局はウイルス陰性化が得られてから、いかに長く薬剤投与するかが着効率に大きく関係すると思われるので、保険上の問題はありますが、可能ならば48週を超えて72週あるいは96週の治療を行えば、着効率はさらに上がるものと思われる。この点についても今後の報告が待たれる。

今後のC型肝炎治療であるが、現在HIVに対する治療薬開発の研究を応用してHCVに対するプロテアーゼ阻害剤やRNAポリメラーゼ阻害剤が開発中で、米国ではすでに治験中でかなり高い効果が期待されており、近日中に本邦でも治験開始予定である。単剤ではHIVと同様に薬剤耐性株の出現が懸念されているが、IFNを含めた多剤併用療法を確立することにより、難治性の1b抗ウイルス群に対しても、現在の40~50%のSVR率が70%、80%と上昇し、完全根治が得られる日が近づいているのかもしれない。

B 型肝炎

高橋 祥一・茶山 一彰

ポイント

- B 型肝炎ウイルスに対しては、重症、劇症化例でなければ、抗ウイルス薬、肝底護薬を投与せず、B 型肝炎ウイルスの自然排除を待つ。
- B 型肝炎ウイルスは若年、非進行例ではインターフェロン治療、中年、肝炎進行例ではエンテカビル投与が第一選択となる。

B 型肝炎ウイルス (hepatitis B virus : HBV) 感染によって起きる B 型肝炎は、一過性感染である急性肝炎と持続性感染である慢性肝炎に大別され、その臨床像、治療法、予後は大きく異なる。

B 型急性肝炎の病態と治療

B 型急性肝炎は、そのほとんどが成人間の性感染であり、HBV 持続感染者 (HBV キャリア) から非感染者へ血液 (体液) を介して感染する。数カ月の潜伏期の後に、全身倦怠感、食欲不振、嘔気、褐色尿、顕性黄疸として発症し、肝トランスアミナーゼ (AST, ALT) が異常高値 (1,000 IU/l 以上) を呈する。その約 2 週間後に黄疸のピークが出現するが、ほとんどの症例で増殖した HBV は自己の免疫機能で自然排除され、数週間後には肝内の HBV はほぼ消失し、AST, ALT は正常化する。この間、抗 HBV 薬は特に投与の必要はなく、HBV が自然排除されるまで、食欲低下が強ければ補液す

る程度である。強力ネオミノファーゲン C[®] などの肝底護薬はウイルスの排除を遅延させるため、投与してはならない。一方で稀に劇症化する場合があるが、これに対しては後述の慢性肝炎急性増悪例と同様に、核酸アナログ製剤を中心とした集学的治療が必要である。

B 型慢性肝炎の病態と治療目標

B 型慢性肝炎は、HBV キャリアの母からの産道感染、あるいは免疫能が十分発達していない乳幼児期での感染によって起こり、思春期になり肝炎を発症する。約 8 割の症例では一過性のトランスアミナーゼの上昇の後、HBe 抗体が出現して肝炎は鎮静化し、臨床的治癒の状態となって安定化するが、残りの 2 割の症例では持続性、あるいは間欠的に AST, ALT は上昇し、慢性肝炎から肝硬変、肝不全、あるいは肝細胞癌を発症する。これらの慢性肝炎症例に対しては積極的に治療介入する必要があるが、

たかはし しょういち、ちやま かずあき：広島大学大学院分子細胞制御内科学 734-8551 広島市南区露 1-2-3

0025-7699/07/¥500/論文/JCLS

medicina vol.44 no.9 2007-9 1707

C型慢性肝炎治療と比較して根本的に異なるのは、HBVは宿主(患者)からのウイルス完全排除が非常に困難な点である。このためB型慢性肝炎の治療目標は、①HBe抗原陽性からHBe抗体陽性へのセロコンバージョン、②HBV DNAの陰性化、③トランスアミナーゼの正常化であり、HBV DNAの増殖を持続的に抑制し、肝炎を沈静化させて、肝硬変や肝癌への進展を防いでいくことが重要になる。

B型慢性肝炎の治療

B型慢性肝炎治療については「B型および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」班(厚生労働科学研究補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業)より「B型慢性肝炎治療の新ガイドライン2007」が発表されている¹⁾。35歳未満の若年者でHBe抗原陽性例に対しては、自己の免疫力によりHBe抗原の陰性化や肝炎の収束が期待されるため、インターフェロン(IFN)長期間欠投与を行う。HBe抗原陰性例に対しては原則的に経過観察を行うが、すでに肝硬変に至った症例、ALT高値で数年で肝硬変へ進行すると思われる線維化の進んだ肝炎例ではエンテカビル投与も考慮する。一方、35歳以上の中高年者に対しては、エンテカビル投与が原則となる。

IFN長期間欠投与は、HBe抗原陽性例に対するIFN α 製剤の週3回・24週間の投与が保険適応となっている。IFN24週投与によるセロコンバージョン率は20~40%であり、有効率は高くないが、いったん臨床的治癒に落ち着けば投薬の必要がなくなり、経過観察のみでよい。そのため、肝炎の進行していない若年者に対しては第一選択となる。本邦ではHBe抗原陰性例には保険適応がないが、海外のデータでは有効性が証明されており、欧州ではpeg-IFNの48週投与が行われ、さらに高い効果が報告さ

れている²⁾。本邦でも2007年からpeg-IFN投与の治療が始まり、今後の認可が待たれる。

IFNの副作用としてはインフルエンザ様症状、汎血球減少(以上必発)、ときに間質性肺炎、精神神経症状、甲状腺異常、糖尿病の増悪、蛋白尿、眼底出血、脱毛などがあり、特に間質性肺炎、精神疾患は死亡例があるため、注意が必要である。

35歳以上の中高年者あるいは肝病変の進行した症例に対しては、核酸アナログ製剤であるエンテカビルを第一選択とする。核酸アナログとは、細胞内で宿主のデオキシリボ核酸と競合し、ウイルス由来の逆転写酵素によるウイルスDNAの合成を阻害し、ウイルスの複製を抑える働きをする逆転写酵素阻害薬のことである。エンテカビルは、ラミブジン、アデホビルに続く本邦で3番目に認可された核酸アナログ製剤で、ラミブジンと同等の強い抗ウイルス効果をもつ点と、ラミブジンの問題点である薬剤耐性株の出現率が初回治療例では圧倒的に低い点から、現段階では第一選択薬とされている³⁾。なお、ラミブジン耐性であるYMDD変異株に対しては、エンテカビル耐性株の出現頻度が高いため、ラミブジン+アデホビルの併用が推奨されている。

エンテカビル投与は十分な抗ウイルス効果が得られる反面、中止すると肝炎の再燃はほぼ必発であり、一度内服を開始すると中止するのが難しい。自己中止すると、その後のリバウンドにより肝炎の重症化が起きるため、厳重な内服指導を必要とする。エンテカビル耐性株の出現にも注意が必要である。核酸アナログ製剤未治療症例では2年で変異株の出現は0%であるが、長期投与に伴う変異株の出現のリスクは未知である。また、妊娠、授乳に関する安全性は確認されていない。