

図3 lamivudine breakthrough hepatitis に対する adefovir 投与の経過
(n = 216)

図3に示すようにALTは投与後速やかに低下し、8週から12週の間中央値で基準値以下に低下し、100週目では100%の症例が基準値以下となり良好な経過を呈している。また、HBV DNA量の変化を示すが、lamivudineにadefovirを加えることで、ウイルスの耐性化により増殖したウイルスは見事に抑えられている。ただし、adefovirの効果が認められるまで多少の時間を要するため、重症化が懸念された症例については当初よりIFNやステロイドを併用している。

このように、重症化が疑われる場合には他の薬剤を併用することでより効果的にbreakthrough hepatitisに対処できるわけであるが、肝組織の進行した症例においては肝酵素の上昇を待たずにadefovirの投与を開始することが肝要である。

3. entecavir

シクロペンチルグアノシン類縁体であるentecavirは、ウイルスDNA複製のプライミングおよび伸長の過程を阻害する。Hep G2.2.15ヒト肝細胞を用いた*in vitro*の系において、lamivudineのEC50は10 μ Mであるのに対し、entecavirのEC50は0.00375 μ Mと1,500倍も強力な抗ウイルス効果を示した。

1) 海外での成績

entecavirとlamivudineの抗ウイルス活性は177例の慢性HBV感染患者でlamivudine未治療例を対象にentecavirの3用量(0.01, 0.1および0.5 mg/day)とlamivudine 100 mg/dayの24週間投与による無作為化二重盲検試験により評価された。その結果、entecavirの用量反応性は明確に示された。0.01 mg投与群は抗ウイルス活性を示したものの(投与22週目のPCR法によるlog₁₀ HBV DNA減少の平均値は2.41)、0.1 mgおよび0.5 mg投与群の減少(各々4.31および4.72)に比べて明らかに劣っていた。0.1 mgおよび0.5 mg投与群はlamivudine投与群(投与22週目のlog₁₀ HBV DNAの減少の平均値は3.36)と比較してもHBV DNA量の減少は優れたものであった。さらに、抗ウイルス活性においてもentecavir 0.5 mg投与群は0.1 mg投与群に比較して有意(p = 0.018)に優っていた。また、ALTの正常化率においてもlamivudine投与群が59%であったのに対してentecavir 0.1 mg投与群は69%、0.5 mg投与群は83%とより効果的であることが示された¹⁰。

2) 本邦での成績

adefovirと違い本邦ではまだ保険認可後の日数が浅いため数少ない症例ではあるが、当院での成績について述べる。今回は、lamivudine 変異ウイ

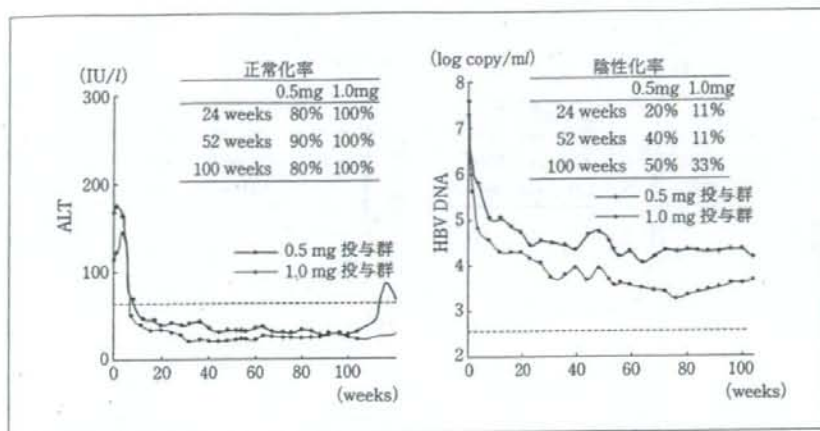


図4 lamivudine breakthrough hepatitis に対する entecavir 投与の経過

ルスの出現した症例に対して lamivudine を中止すると同時に entecavir に switch するといった形で行った。その際投与する entecavir は 0.5 mg または 1.0 mg の二重盲検試験で行われた。

当院での 19 症例を対象とした検討では、図 4 に示すように ALT の低下についても 90% 以上の正常化率を示し、0.5 mg 投与群と 1.0 mg 投与群との間には差がなく良好な結果が得られた。また、HBV DNA は投与開始後に低下するものの adefovir に比べ緩徐であり、陰性化率は低かった。さらに、lamivudine 抵抗例に対する投与症例においては最近さらなる変異と肝炎の再燃が認められており、投与開始にあたっては今後も慎重に検討することが重要と思われる。

おわりに

B 型慢性肝炎治療は lamivudine の登場により大きく様変わりしたといえるが、一方で変異ウイルスの出現が問題となっている。本稿では、ポスト lamivudine としてこのような変異ウイルスに対しても有望でかつ実用可能な二つの薬剤に関して述べてきた。実際の臨床の場において治療の選択肢が広がるのは喜ばしいことであるが、やはり核酸アナログにはまだまだわれわれの知ることの

ない問題点が隠されているように感じざるをえない。1 例 1 例しっかりと経過をみながら、慎重に使用していくことが望ましいと考える。

文 献

- 1) Peters MG, Singer G, Howard T, et al : Fulminant hepatic failure resulting from lamivudine-resistant hepatitis B virus in a renal transplant recipient. *Transplantation* 1999 ; 68 : 1912-1914
- 2) Perrillo R, Schiff E, Yoshida E, et al : Adefovir dipivoxil for the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B mutants. *Hepatology* 2000 ; 32 : 129-134
- 3) Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, et al : Safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients co-infected with HIV-1 and lamivudine-resistant hepatitis B virus : an open-label pilot study. *Lancet* 2001 ; 358 : 718-723
- 4) Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al : Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 808-816
- 5) Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al : Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 800-807
- 6) Perrillo R, Schiff E, Yoshida E, et al : Adefovir dipivoxil for the treatment of lamivudine-resistant

- hepatitis B mutants. *Hepatology* 2000; 32: 129-134
- 7) Angus P, Vaughan R, Xiong S, et al: Resistance to adefovir dipivoxil therapy associated with the selection of a novel mutation in the HBV polymerase. *Gastroenterology* 2003; 125: 292-297
- 8) Suzuki Y, Kumada H, Ikeda K, et al: Histological changes in liver biopsies after one year of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 1999; 30: 743-745
- 9) 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: 164-170
- 10) 福富康幸, 片瀬香子, 永濱裕康, 他: ラミブジン投与中YMDD変異株出現に伴い重症化したbreakthrough hepatitis に対しAdefovir dipivoxilが奏功したB型慢性肝炎の1例. *肝臓* 2003; 44: 371
- 11) 井上和明, 山田雅哉, 井上紫津子, 他: ラミブジン耐性慢性B型肝炎患者に対するアデフォビルの使用経験. *肝臓* 2003; 44: 428
- 12) 角田圭雄, 金政和之, 立花俊治, 他: Lamivudine耐性株出現に対して adefovir dipivoxil が奏功したB型肝炎硬変の1例. *日消誌* 2004; 101: 521-524
- 13) Hosaka T, Suzuki F, Suzuki Y, et al: Adefovir dipivoxil for treatment of breakthrough hepatitis caused by lamivudine-resistant mutants of hepatitis B virus. *Intervirology* 2004; 47: 362-369
- 14) 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: 1831-1838

コンセンサス

肝疾患

B型肝炎・C型肝炎の治療

監修


坪内 博仁

編集

岡上 武／小俣 政男

林 紀夫／熊田 博光

2007

 日本メディカルセンター

コンセンサス肝疾患 2007
B型肝炎・C型肝炎の治療

2007年6月11日 第1版1刷発行

監修 坪内 博仁
編集 岡上 武, 小俣 政男, 林 紀夫, 熊田 博光
発行者 増永 和也
発行所 株式会社 日本メディカルセンター
東京都千代田区神田神保町1-64 (神保町協和ビル)
〒101-0051 TEL 03 (3291) 3901代
印刷所 社光舎印刷株式会社

ISBN978-4-88875-197-1 ¥3400E

©2007 乱丁・落丁は、お取り替えいたします。

本書に掲載された著作物の複写・転載およびデータベースへの取り込みに関する許諾権は日本メディカルセンターが保有しています。

図録<©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©日本著作出版権管理システム(☎03-3817-5670 FAX 03-3815-8199)の承諾を得てください。

6 ICで特に留意すること

B型慢性肝炎の一般的な自然経過に関しては、炎症がある場合に放置すると肝硬変・肝癌に進行する可能性が高いことを明示すべきである。また、無症候性キャリアであっても肝癌発生のリスクがあること、そのため画像診断のチェックを継続すべきことを了解して頂くことが重要になる。

抗ウイルス治療にあたっては、予測される効果と副作用について説明することはもちろん必要であるが、特に核酸誘導体の使用に際し、自己判断で治療中断をしないこと、および避妊の必要性に関して、徹底した指導が必要となる。

●おわりに

B型慢性肝炎は、女性では男性に比べ症例数は少なく予後良好な傾向はあるが、薬剤の選択や母子間感染予防の観点から注意すべき重要なポイントがある。これらの点を踏まえながら、各症例の病態を慎重に判断して診療することが重要である。

(長谷部千登美)

●文 献

- 1) 横須賀収，新井誠人：B型肝炎障害，肝胆膵51：189-197，2005。
- 2) 岡上 武，佐田通夫：肝疾患治療におけるRecommendation 2；B型肝炎，コンセンサス2004肝疾患治療，市田隆文，岡上 武，川崎誠治，ほか(編)，pp 33-41，アークメディア，東京，2004。
- 3) 長谷部千登美，後藤賢一郎，富永吉春，ほか：B型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法の選択，消化器科41：513-519，2005。
- 4) 矢野右人，田島平一郎：B型肝炎；B型肝炎に

18. C型慢性肝炎

●はじめに

わが国でのC型慢性肝炎ウイルス罹患者は200万人を超え、世界では17,000万人に上るとされている。感染の最大の原因は輸血によるものであり、血液製剤のスクリーニングが進んだ現在でも、性交渉、drug user、刺青などによる感染により新たな感染者が認められている。B型肝炎と異なり、C型肝炎ウイルス(HCV)感染が成立すると健康成人においても60~80%の高い確率でキャリア状態となり、自然治癒はほとんど望めず慢性肝炎へと移行する。肝細胞癌をはじめとする肝疾患関連死の中にHCVを原因とするものは70~80%を占めており、1992年のインターフェロン(IFN)治療開始以後、さまざまな治療の工夫がなされたことで、現行の治療では約半数にウイルスの完全排除を期待できるところまで治療成績が向上してきた。本稿では、最近治療の主流になっているPEGインターフェロンとリバビリン併用療法(PEG-Riba療法)を中心に女性患者に特に留意する点を述べることとする。

1 一般的な概念

1989年、HCVは米国においてChooらのグループにより発見され、その後の調査により非A非B型肝炎とされていた疾患

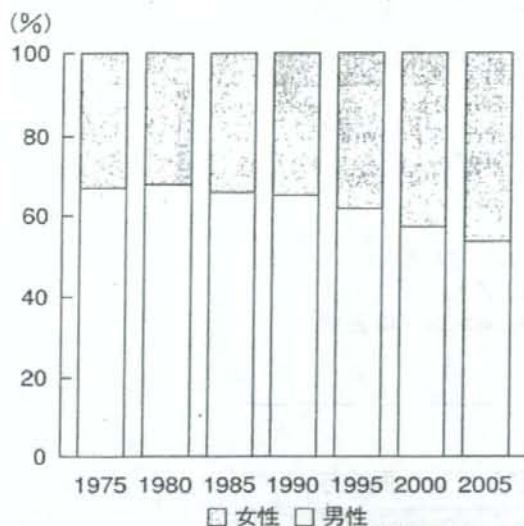


図 13 ●虎の門病院通院中の C 型慢性肝疾患患者の性別
各年 1 月 1 日現在通院中患者の集計

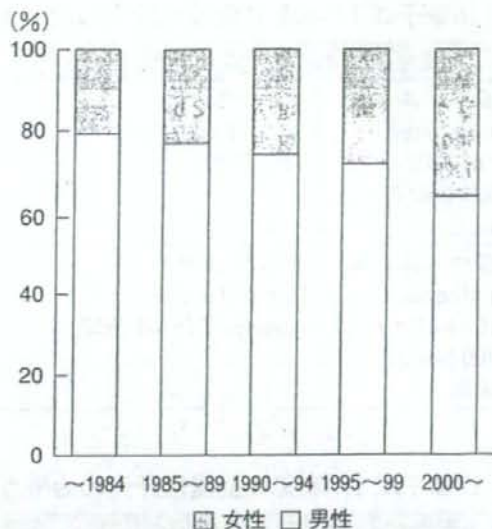


図 14 ●HCV 陽性肝細胞癌診断例の性別

の 90%近くが HCV 感染によることが明らかとなった。これに対して、日赤は世界に先駆け、1989 年 11 月以後第一世代 HCV 抗体スクリーニングを開始し、1992 年には第二世代抗体スクリーニングに変更し輸血後肝炎の発症を減少させてきた。このことは、売血時代に 50%強あった輸血後肝炎が、1990 年代半ばには 0.48%まで減少したことからも明らかである。しかしながら、前述のようにわが国には 200 万人以上の HCV キャリアが存在し、慢性肝炎、肝硬変、肝癌と進展することにより現在でも肝細胞癌による死者が年間 3 万人を超えている。この数はこの 30 年間で 3 倍となっており、男性では癌による死亡の第 3 位、女性では第 4 位である。最近の推計によると、2030 年まではこの数は増加すると予測があり、いかに多くの罹患者を早期に発見し治療していくかが今後の鍵となる

と思われる。

2 性差と頻度、好発年齢

HCV 感染は従来男性に多いとされ、肝硬変移行率、肝癌発癌率も男性優位であった。ところが、図 13 に示すように虎の門病院での C 型慢性肝疾患患者数の推移をみると、年を追うごとに女性の比率が高くなり、この傾向が続けば近い将来には男女比の逆転が起こるのではないかと推測される。これに伴い肝発癌についても最近では全体の 40%を超えるところまで女性の比率が増加している (図 14)。この原因は、女性の検診受診者の増加と平均寿命の延びにあると考えられ、今後この傾向が強くなっていく可能性が高い。このような現状を考えれば特に高齢女性に対する治療が今後の大きな課題と思われる。

表 16●平成 17 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 2 b : Peg-Intron + Ribavirin (48 週間)	Peg-IFN α 2 b : 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 2 a : Pegasys (24~48 週間)	IFN (8~24 週間) Peg-IFN α 2 a : Pegasys (24~48 週間)

表 17●平成 17 年度 C 型慢性肝炎の治療ガイドライン：再投与

再投与	Genotype 1	Genotype 2
高ウイルス量 1 Meq/ml 100 KIU/ml 300 fmol/l 以上	Peg-IFN α 2 b : Peg-Intron + Ribavirin (48 週間)	
低ウイルス量 1 Meq/ml 100 KIU/ml 300 fmol/l 未満		Peg-IFN α 2 a : Peg-Intron + Ribavirin (24 週間)

3 女性特有の症状、特殊な病態

男性に比べ特徴的な症状は認められないが、多くの患者が男性よりヘモグロビンが低いいため、治療に際しては注意が必要である。また、閉経後の女性に肝病態の進行にかかわらず血小板が低値となることがあり、肝生検を行うなどして肝病期の正確な把握をすることが肝要である。

4 診断・治療方針

血液生化学的検査により肝機能障害が指摘された後の検査や、献血、検診などで HCV 抗体が陽性の場合には肝炎ウイルス

による肝障害を疑い、また viremia の状態かどうかを確定診断するために HCV-RNA 検査を行う。まず、HCV-RNA 定性検査 (amplicor 法) を行い血中にウイルスが存在するのかそれとも既往感染かの判断を行う。急性感染期であっても、一番鋭敏でかつ最初に血中に出てくる HCV-RNA を捉え得るので、この定性検査は有用である。ここで、感染が明らかとなった場合にはその後の治療方針決定のためにも HCV-RNA 量ならびに HCV genotype の検索が必要である。ウイルス側の因子が判明し、慢性肝炎と診断 (従来の IFN 治療においては肝生検による組織学的証明が必

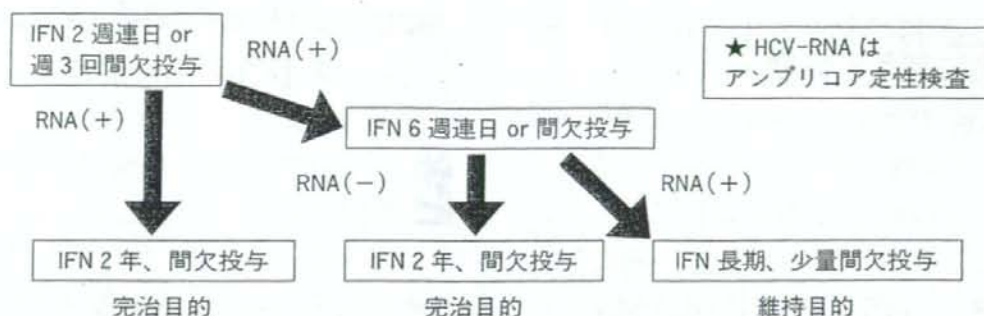


図 15 ● 1b 型、高ウイルス量の Peg-IFN+Ribavirin 非適応症例に対する IFN 単独長期療法のガイドライン(2005 年度)

要であったが、PEG-Riba 療法においては肝生検は義務づけられていない)された場合は、患者側の因子(年齢、合併症、血液学的データ)によって治療方法を決定していく。表 16、17 に厚生労働省班会議において示された平成 17 年度の治療のガイドラインを提示する。今回のガイドラインでは、genotype 2 a、2 b にも PEG-Riba 療法は 24 週投与が認められており、今後も毎年のように改訂されていくことが予想される。また、リバピリン併用療法の適応外と判断された場合(貧血、高齢者といった観点から比較的多くの女性がこのように判断される場合がある)、図 15 に示すような完全著効を目標としない治療を行い、肝炎の進行や発癌を抑制していくことも重要である。

5 女性の場合に注意する点

リバピリン併用療法においては、溶血性貧血が最大の副作用の 1 つであり、投与開始前のヘモグロビンは 14 g/dl 以上であることが推奨されている。また、投与後の減量、中止についても同様に 10 g/dl と

8.5 g/dl で一定の線引きがなされている。このため、ヘモグロビン値の低い女性においては投与開始時から一定の減量が必要なことも多く、また開始後も 1 週間ごとに貧血の進行具合を観察する必要がある。さらに最近では高齢女性(特に閉経後の女性)の完全著効率が同年代の男性に比べ低いことが明らかになっており、今後治療の工夫が望まれる。

6 本症による他疾患への影響

C 型慢性肝炎に罹患し適切な治療が施されず、肝障害が進行すれば多くの人が肝硬変、肝癌へと進展していくことは明らかである。C 型肝硬変からの発癌は年率 5~7% と高率であり、慢性肝炎のうちに治療を行い病期を進行させないことが重要である。女性は肝硬変移行率、肝癌出現率とも低いといわれてきたが、最近の統計でも示されたように出現時期が遅いのみで決して低くはなく、今後の高齢化社会においては高齢女性の肝癌がさらに増加すると予想している。

7 妊娠時の対応の仕方/妊娠・出産に与える影響

妊娠中の女性には原則的には治療は行わない。妊娠中は生体側は免疫学的寛容状態となっているため肝酵素は低値となっていることも多く、またリパビリンの催奇形性を考慮し、治療に際しては避妊を徹底することが重要である。

8 専門医へのコンサルト

HCV-RNA が陽性で肝障害が認められる症例では、自覚症状の有無にかかわらず、一度早めに肝臓専門医の受診を勧めるべきである。慢性肝疾患においては、自覚症状、他覚所見を伴うことはほとんどなく、病期が進行し治療の適応から外れ、さらには発癌し予後が不良となるまで気がつかないことが多いことから一度は専門家に紹介しておくことが大切である。

9 IC で特に留意すること

前述のように自他覚症状の乏しい疾患であると同時に、確実に進行し、さらには発癌を招くことが予想される疾患であることを十分に説明することが重要である。

(鈴木義之、熊田博光)

●参考文献

- 1) 厚生労働科学研究費補助金、肝炎等克服緊急対策研究事業、肝炎分野、B型及び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、平成17年度総括・分担研究報告書、pp1-11, 2006.

19. アルコール性肝障害

1 女性はアルコール性肝障害に罹患しやすい

近年女性を対象とした性差医療(gender-specific medicine)が推進されつつあることも背景にあり、アルコール性臓器障害の性差に関心が寄せられるようになった。エタノール消費と死亡率にはいわゆるJカーブが存在し、少量のアルコール消費はむしろ死亡率を低減させることが知られるが、女性ではこのJカーブの最小値に相当する飲酒量はより少量であり、消費量増大による死亡率の増加もより著しい。

アルコール性肝障害の発生頻度は積算飲酒量に依存して増加するが、性差が存在し、女性はより少量もしくは短期間のエタノール摂取によって肝障害が生じ、またより高度の病態に進展しやすい¹²⁾。Beckerらは、週に7~41単位(1単位はエタノール換算10ml)のアルコール飲料を摂取する層では、女性は男性に比しアルコール性肝障害のリスクが約2倍に高まることを報告している³⁾。

2 アルコール性肝障害における性差の機構

アルコールに対する感受性に性差が存在する機序として、これまでに摂取量、栄養状態、遺伝的・代謝的特性、性ホルモンの関与などの面からの検討がなされてきた。

① アルコール代謝における性差

女性は男性に比し、血中アルコールが高値になりやすいという観察があり、エタ

3. 内科 C. 消化器

別刷

必携 女性の医療学 一外来で役立つ実践ガイド一

発行：株式会社 永井書店

〒553-0003 大阪市福島区福島 8-21-15

B型肝炎

B型慢性肝炎に対する経口抗ウイルス薬（ラミブジン、アデホビル、エンテカビル）の投与はいつまで必要か？

鈴木義之・熊田博光

B型慢性肝炎の診断、治療における genotype による違い

本書のタイトルでもあるエビデンスに基づき以下の項目について解説を行うが、慢性B型肝炎の診断、治療を行う際には genotype による違いを認識したうえで取り組んでいただきたい。欧米、日本以外の東アジア諸国からHBVに関連する論文は数多く発表されているが対象となっている患者の genotype はまちまちであり、特に2003年ごろまでは genotype についての記載があまりなく、最近のものでも欧米は genotype はA、Dがほとんど

である。また、東アジアでも中国、台湾では genotype Bの頻度が高く、そのうち日本のようにBj (japan) と異なりBa (asia) が多くを占めている。このようななかで韓国のみが日本に近く genotype Cが多い傾向にあり、ラミブジンの変異株の出現率をみても genotype の違いでその結果が大きく変化することは十分認識したうえで諸外国の論文を参考にしていかなければならない。

B型慢性肝炎に対する経口抗ウイルス薬（ラミブジン、アデホビル、エンテカビル）の投与の適応は？

現在、わが国での保険適応はラミブジン (LMV：ゼフィックス100mg/日)、エンテカビル (ETV：バラクルード0.5mgまたは1.0mg/日) とともにB型慢性肝炎、肝硬変 naïve 症例に対して認可されており、これに加えてエンテカビルはラミブジン耐性ウイルスによる肝炎の再燃に対してラミブジンからswitchする形で使用可能である (耐性ウイルスに対する投与は1.0mg/日が推奨されている)。また、アデホビル (ADV：ヘプセラ10mg/日) については、欧米と異なり、ラミブジ

ン耐性ウイルスによる肝炎の再燃に対してのみ、ラミブジンと併用する形で投与することが可能であり、単剤での投与は認められていない。

以上が現時点での保険に関する適応であり、表5～8に平成18年度の厚生労働省のガイドラインを示しておくが、最近2～3年の傾向としては毎年のようにガイドラインも改定され、実際の臨床の場においてまだまだ投与方法は変化していく可能性がある。

B型慢性肝炎に対する経口抗ウイルス薬（ラミブジン、アデホビル、エンテカビル）の投与期間および中止についての検討

2001年にHepatologyにAASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) よりラミブジン使用終了についてのガイドラインが掲載された¹⁾。それによれば、ラミブジン治療後1年以上を経過し、HBe抗原のseroconversionが

認められ肝炎としての安定化が2～3ヵ月持続した後は本薬剤を中止することが可能であるとしている。しかしながら、経過良好例においてもしばらくの間はウイルス、肝酵素ともに抑制されているものの、ラミブジン中止による肝炎の再燃が

●B型慢性肝炎に対するラミブジンの投与期間および中止についてのopen study（表1）

報告者	報告年	症例数	投与期間	中止基準	成績	study design
Hartman C ²⁾	2006	22	4年間	なし	不良	prospective open study
Byun KS ³⁾	2005	132	不明	HBeAg loss	中止後6ヵ月で56%再燃	prospective open study
Ryu SH ⁴⁾	2003	85	2年間以上	HBeAg loss	中止後2年間で31%再燃	prospective open study
Santantonio T ⁵⁾	2000	15	1年間	なし	中止後1年間で74%再燃	prospective open study
北田学利 ⁶⁾	2006	5	6ヵ月以上	高感度HBV-RTD感度以下	全例再燃	prospective open study
宮坂昭生 ⁷⁾	2005	63	不明	HBeAg loss	不良	prospective open study
常松 泉 ⁸⁾	2005	18	不明	なし	中止後61%再燃	open study
松嶋 喬 ⁹⁾	2002	81	1年以上	HBeAg lossまたは1~1.5年間		open study

●ラミブジン投与中止の指標となる検査法についての検討（表2）

報告者	報告年	症例数	投与期間	中止基準	成績	study design
田中靖人 ¹⁰⁾	2006	125			HBcrAg	
藤瀬清隆 ¹¹⁾	2005	8	24ヵ月以上		高感度定量法	
薄上雅史 ¹²⁾	2002	38			高感度HBV定量ダイレクト法	

高頻度に起こり現在では原則的に中止することは困難であると考えられている。表1に海外、および本邦でのトライアルを提示するがいずれも再燃率が非常に高いことが明らかである²⁻⁹⁾。このため、いかに再燃を予測し中止の指標となる検査法についても検討されているものの（表2）、現時点で実用可能なものは登場していない¹⁰⁻¹²⁾。その結果海外でもラミブジンは長期投与が推奨されてきた¹³⁻¹⁶⁾。このような状況のなか、ラミブジンは本邦の保険認可後7年を経過し、多くの症例に投与され中止後の再燃、耐性ウイルスの出現率が高く、ポストラミブジンとしての薬剤の登場が望

まれてきた。2004年にアデホビル、2006年にエンテカビルが登場し、ラミブジン変異ウイルスに対する治療法も従来のインターフェロンを併用する方法から変化してきた。変異ウイルスの出現率の低さからHBV関連慢性肝疾患に対する第一選択はエンテカビルとなり¹⁷⁾、ラミブジン変異ウイルスに対する対策は揃ったが、いずれの薬剤も短期に中止することはむずかしく、中止、終了後肝炎の再燃率が高く結局再投与を余儀なくされており、結論からすれば長期投与が主流であり、現状では三薬剤とも短期で中止することはむずかしいと考える。

B型慢性肝炎に対する経口抗ウイルス薬（ラミブジン、アデホビル、エンテカビル）の投与についてのrandomized controlled trial (RCT)

●B型慢性肝炎に対するラミブジン投与についてのrandomized controlled trial (RCT)（表3）

報告者	報告年	症例数	投与期間	中止基準	成績	study design
Liaw YF ¹⁸⁾	2000	72	1年間	なし	中止後1年間で72%再燃	randomized study
河本まどか ¹⁹⁾	2005	18	1年間、または2年間	HBeAg loss	1年間投与例は80%再燃、2年間投与例は20%再燃	randomized study

前述したように本稿のテーマである投与終了もしくは中止を目指したRCTについての論文化された報告はほとんどない。検索しえた論文は二つあ

り、これを表3に提示する^{18,19)}。両論文とも1年投与後の中止での再燃率は70%以上でありラミブジンを短期で終了することのむずかしさが証明され

●ラミブジン投与を中止した症例報告 (表4)

報告者	報告年	症例数	投与期間	中止基準	成績	study design	備考
Nagasaki F ⁵³⁾	2006	1	23ヵ月	HBV-DNA陰性	良好	症例報告	肝硬変症例
LinPeng-Chan ⁵⁴⁾	2005	2	移植後3~10ヵ月		死亡	症例報告	造血幹細胞移植患者
隅藏大幸 ⁵⁵⁾	2006	1	2年間	自己中止	再燃	症例報告	
土谷 薫 ⁵⁶⁾	2005	1	73日	HBs抗原陰性	良好	症例報告	急性肝炎
北詰浩一 ⁵⁷⁾	2005	18	不明	なし	良好	open study	悪性リンパ腫に対する予防投与
和久井紀貴 ⁵⁸⁾	2005	1	不明	HBs抗原陰性	良好	症例報告	急性肝炎
古澤千枝 ⁶⁰⁾	2004	1	6ヵ月	HBs抗原陰性	良好	症例報告	急性肝炎
本多史奈 ⁶¹⁾	2003	1	11ヵ月		良好	症例報告	重症肝炎
浦高 裕 ⁶²⁾	2002	1	1ヵ月	HBs抗原陰性	良好	症例報告	急性肝炎
足立浩司 ⁶³⁾	2002	1	6ヵ月	なし	再燃	症例報告	

ている。これまでに本邦でも投与終了を目的として投与中に安定化がえられた症例を対象として多くのトライアルが組まれたことはあるものの、いずれも終了後の再燃率の高さから学会報告までのレベルでしかない^{20~52)}。また、症例報告としてラミブジンの投与を中止したケースがあり今後の検討課題となるものもあり表4に提示する^{53~63)}。化学療法時の予防的投与や急性肝炎例では投与中止も可能と思われるデータであるものの、ひとつ

間違えば致死的な重症肝炎を起すことがあることは肝に銘じて治療にあたらなければならないことを示している。

以上のような状況を踏まえ、今後はラミブジンのみならずアデホビルやエンテカビルについても投与法や中止、終了についてのトライアルがなされ、より良い治療法が確立されていくものと思われる。

B型慢性肝炎に対する経口抗ウイルス薬 (ラミブジン、アデホビル、エンテカビル) の投与についてのガイドライン

●平成18年度B型慢性肝炎の治療ガイドライン (35歳未満) (表5)

HBV-DNA	≥7 log copies/mL	<7 log copies/mL
e抗原陽性	IFN長期間歇	IFN長期間歇
e抗原陰性	経過観察	経過観察
	(進行例は entecavir)	

AASLDによるガイドラインのように欧米を中心に幾つかの指針が示されているが、本邦でもガイドラインは毎年改定され、より治療効果が向上し、安全な治療法が確立されるべき努力がされており核酸アナログ治療はさらに発展していくもの

●平成18年度B型慢性肝炎の治療ガイドライン (35歳以上) (表6)

HBV-DNA	≥7 log copies/mL	<7 log copies/mL
e抗原陽性	①entecavir ②IFN長期間歇	entecavir
e抗原陰性	entecavir	entecavir

と思われる。最後に厚生労働省の平成18年度のガイドラインを表5~8に示すが、これにはラミブジンからの切り替えについても言及されており治療の指針としていただきたい。

●現在、ラミブジン投与中B型慢性肝炎患者に対する核酸アナログ製剤治療ガイドライン（表7）

HBV DNA	ラミブジン 投与期間	3年未満		3年以上
		BTH*	なし	あり
<2.6 log copies/mL 持続	BTH*なし	entecavir 0.5mg/日 に切り替え可	entecavir 0.5mg/日 に切り替え可	lamivudine 100mg/日 を継続
	BTH*あり	entecavir 0.5mg/日 に切り替え可	entecavir 0.5mg/日 に切り替え可	lamivudine 100mg/日 を継続
≥2.6 log copies/mL	BTH*なし	entecavir 0.5mg/日 に切り替え可	entecavir 0.5mg/日 に切り替え可	lamivudine 100mg/日 を継続
	BTH*あり	entecavir 0.5mg/日 に切り替え可	entecavir 0.5mg/日 に切り替え可	lamivudine 100mg/日 を継続

*BTH：breakthrough hepatitis

†：ラミブジン変異のないことを確認後投与

●平成18年度B型慢性肝炎の治療（ガイドラインの補足）（表8）

1. 抗ウイルス療法は、ALT値が正常値の1.5倍以上を持続する場合に考慮する。ALT値が正常値の1.5倍以内の場合も異常値が持続する場合は抗ウイルス剤の投与が望ましい。しかし高齢者やHBe抗原陰性例、抗ウイルス剤の投与がむずかしい例では肝庇護療法（UDCA、SNMCなど）で経過をみることも可能である
2. 若年（35歳未満）症例では、抗ウイルス療法のインターフェロン長期間投与、またはステロイド、インターフェロン、核酸アナログの短期併用投与が原則。ただし組織像の軽い症例では自然経過でのHBe抗原のseroconversionを期待しfollow upすることもある
3. 抗ウイルス療法の中老年（35歳以上）症例の核酸アナログ未使用例ではエンテカビルが第一選択になる
4. ラミブジン耐性ウイルスによる肝炎に対しては、アデフォビルが第一選択になる。また慢性肝炎でHBe抗原陽性例ではALT値が、100以上での投与が効果的である。（ただし、組織学的進行例ではHBV-DNAが上昇した時点でアデフォビルを開始する）
5. 若年でも肝病変進行例（組織所見がF3以上）では、エンテカビルの投与を考慮する

注意：HIVを合併している症例では、エンテカビルの使用によってHIV耐性ウイルスが出現する可能性があり、注意が必要である

現時点でのB型慢性肝炎に対する経口抗ウイルス薬（ラミブジン、アデホビル、エンテカビル）の投与についての考え方

- 長期投与が主流であり、現状では三薬剤とも短期で中止することはむずかしいと考える。
- 今後はラミブジンのみならずアデホビルやエンテカビルについても投与法や中止、終了についてのトライアルがなされ、より良い治療法が確立されていくものと思われる。

臨床に直結する 肝・胆・膵疾患 治療のエビデンス

ベッドサイドですぐに役立つリファレンスブック

編集 | 跡見 裕
上村直実
白鳥敬子
正木尚彦

EVIDENCE BASED MEDICINE

文光堂

検印省略

臨床に直結する
肝・胆・膵疾患治療のエビデンス

定価(本体 8,000 円+税)

2007年10月 2日 第1版第1刷発行

編集者	跡見裕	村上直実	白鳥敬子
	うえ	むら	なお
	しら	とり	けい
	まさ	き	なお
発行者	浅井宏	木尚	彦祐

発行所 株式会社 文光堂
〒113-0033 東京都文京区本郷7-2-7
電話 東京(03)3813-5478(営業)
東京(03)3813-9591(編集)

©跡見 裕・村上直実・白鳥敬子・木尚彦, 2007

Printed in Japan

印刷：広研印刷

乱丁・落丁の際はお取り替えいたします。

ISBN978-4-8306-1868-0

・本書に掲載された著作物の複写・複製・転載・翻訳・翻案・譲渡・データベースへの取り込みおよび公衆送信(送信可能化権を含む)に関する許諾権は株式会社文光堂が保有しています。

・JCLIS<®日本著作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、®日本著作権管理システム(電話 03-3817-5670, FAX 03-3815-8199, e-mail: info@jcls.co.jp)の許諾を得てください。

3 高齢者に対する治療

1 高齢者 C 型肝炎に対する Peg-IFN/ ribavirin 併用療法

野村秀幸, 林 純

ポイント

- コンセンサス 高齢者では SVR 率が約 30% と低く、とくに 70 歳以上では 20% 以下となる。完遂例でも SVR 率は低く Peg-IFN/ribavirin の治療効果自体が低い。
- コンセンサス 治療中の経時的 HCV RNA の陰性化率も低く、終了時でも 64 歳以下の症例に比べ低い。治療前のウイルス量が 1,000KIU/ml 以上ではより低くなる。
- コンセンサス 副作用などにより途中中止症例も多く、とくに 24 週後に増加する。
- コンセンサス 減量投与による経時的 HCV RNA の陰性化には差がみられないので、減量投与開始が望ましい。
- コンセンサス 合併症（高血圧、糖尿病、貧血など）を有する患者、体重が 40kg 以下の患者への治療は控えるべきである。
- コンセンサス 血小板減少や間質性肺炎などの重篤な副作用の出現には十分に配慮すべきで、厳重な観察が必要である。
- コンセンサス 治療効果が望まれない場合、重篤と思われる副作用出現時には早期に治療中止すべきである。

1 型・高ウイルス量の C 型慢性肝炎への peginterferon (Peg-IFN) と ribavirin による 48 週間の併用治療により、ウイルス学的著効 (sustained virologic response; 以下, SVR と略す) 率は約 50% となった^{1),2)}。2004 年 12 月より、日本でも Peg-IFN/ribavirin 併用治療が開始され 2 年間に経過し日本人のデータが集積されてきた。現在 (2007 年 1 月 31 日現在) 使用されている Peg-IFN α は Peg-IFN α 2b のみであり、保険適用上、

1 型・高ウイルス症例は 48 週間、2 型・高ウイルス症例では 24 週間の治療となっている。

日本の C 型慢性肝炎患者は高齢であり、65 歳以上の患者も多い。Peg-IFN/ribavirin 治療は 48 週間と治療期間も長く、ribavirin の併用などで副作用による中止率も高く³⁾、治療の可否などが必要となっている。欧米の患者に比べ日本の患者は高齢であるので、解析するには多くの日本人の臨床データが必要となる。今回は当院も参加してい

九州大学関連肝疾患研究会 (以下, KULDS と略す)により集積されたデータを用いて報告する。

2006年10月末日までに Peg-IFN/ribavirin 治療を開始し, KULDSに登録された C 型肝炎患者は 1,175 症例であり, このうち 24 週間以上治療を行った 768 例 (2006年3月以前に治療を開始した症例で, うち 1 型・高ウイルス症例は 625 例) について検討した。65 歳以上の症例は 203 例 (26.4%) であった。

I. IFN α -2b/ribavirin と Peg-IFN α -2b/ribavirin の年齢別登録患者数

2001年12月から開始した IFN α 2b/ribavirin 併用治療の登録患者は 614 例と, 今回の Peg-IFN/ribavirin 併用治療の 768 例の年齢別登録患者数を図 1 に示す。全体では Peg-IFN/ribavirin が 154 例多く, 今後症例数は増加するものと思われるが, 今回はこの登録患者数で検討することとした。40 歳未満, 40 歳代, 50 歳代では患者比はそれぞれ 1:0.97, 1:1.16, 1:1.12 で登録患者数にあまり差はみられなかったが, 60 歳代, 70 歳以上では患者比は 1:1.30, 1:3.43 であり, Peg-IFN/ribavirin 治療群の登録患者が増加していた。

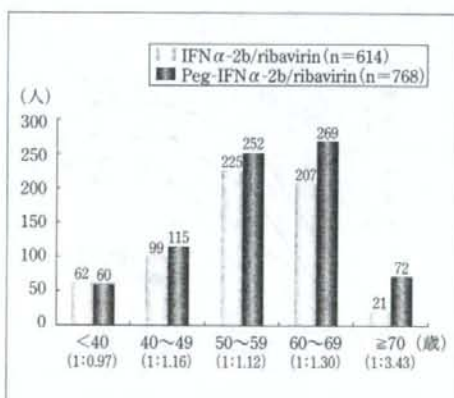


図 1 IFN α -2b/ribavirin と Peg-IFN α -2b/ribavirin の年齢別登録患者数

このことは, ① C 型肝炎患者の高齢化, ② 治療効果が約 20% から 50% へ向上した, ③ 使用 IFN がペグ化されたことにより IFN の副作用が軽減されたことなどが考えられるが, おもには, ②と③により増加したものと思われる。しかし投与期間が 24 週間から 48 週間へ延長されることにより, 治療中止症例が増加することが予想される。

II. 年齢別の Peg-IFN/ribavirin 治療の治療効果

2006年10月末日現在の 1 型・高ウイルス症例の SVR 率を図 2 に示す。50 歳未満では, SVR 率は 66.0% と高率であった。50~64 歳までは 36.2% と低下し, 65 歳以上では 30.6% とより低下した。48 週間の治療完遂症例のみでの SVR 率は 50 歳未満では, 72.2%, 50~64 歳までは 44.6%, 65 歳以上は 32.4% であった。中止症例を考慮せずに完遂した高齢者のみでも治療効果は低かった。これが 70 歳以上では 19% とさらに低くなる。

2 型・高ウイルス症例への Peg-IFN/ribavirin (24 週間) 治療の結果を図 3 に示す。50 歳未満は 79.2%, 50~64 歳では 77.8%, 65 歳以上では 68.8% で全年齢を通して SVR 率は高かった。2

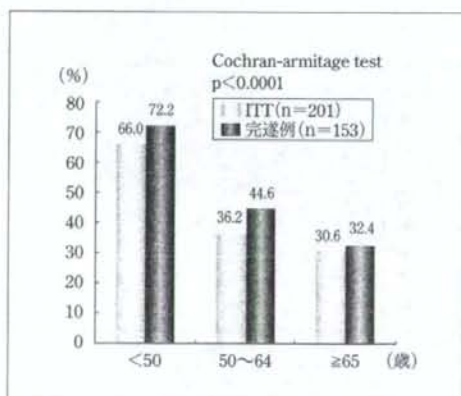


図 2 1 型・高ウイルス症例の Peg-IFN/ribavirin の年齢別 SVR 率

型・高ウイルス症例への Peg-IFN/ribavirin の 24 週間治療では、中止症例も少なく、治療効果も高いので有効であると思われる。

Ⅲ 1 型・高ウイルス症例の年齢別経時的 HCV RNA 陰性化率

年齢別の治療開始 4 週目、12 週目、24 週目、終了時 (48 週目) の HCV RNA の陰性化率を図 4 に示す。4 週目は HCV RNA の陰性化率は、50 歳未満、50～64 歳、65 歳以上では、それぞれ 27.3%、11.2%、10.3% で 50 歳未満がもっとも高かった。12 週目は、それぞれ 72.7%、52.3%、36.4% で、65 歳以上がもっとも低く、24 週目の陰性化率は、それぞれ 84.3%、72.5%、55.2% であった。終了時 (48 週目) の陰性化率はそれぞれ 85.5%、73.3%、56.7% であった。65 歳以上では全時期においてももっとも低く、24 週目と 48 週目の陰性化率はほぼ同率であった。このことから 24 週目に HCV RNA が陰性化しなければその後の HCV RNA の陰性化は困難であると思われる。

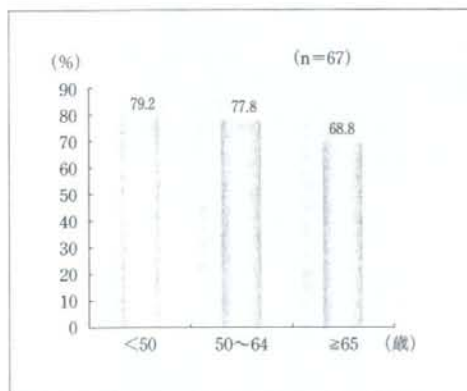


図 3 2 型・高ウイルス症例の Peg-IFN/ribavirin の年齢別 SVR 率

Ⅳ 1 型・高ウイルス高齢者の治療前のウイルス量別経時的 HCV RNA 陰性化率 (図 5)

100 KIU/ml 未満の陰性化率は高く、12 週目には 91% と高かった。100～499 KIU/ml では、12 週目には 53% であり、24 週目には 70% まで上昇した。1,000 KIU/ml 以上では、HCV RNA の陰性化率は低く、12 週目では 30% 以下であり、24 週目も 50% 以下であった。これらの症例では SVR 率も低値と予想される。

Ⅴ 年齢別経時的治療中止率

治療効果が認められないために治療を中止した症例を除いた年齢別経時的治療中止率は図 6 に示す。4 週目まで、5～12 週、13～24 週の中止率には年齢差がなかったが、24 週以後中止率には、65 歳以上が 18.7% ともっとも高く、治療後期に高齢者の中止率が上昇した。このため 48 週までの年齢別の総中止率は、50 歳未満は 14.3%、50～64 歳は 16.9%、であったが、65 歳以上は 27.6% ともっとも高かった。これが 70 歳以上では、32.4% とより高くなった。

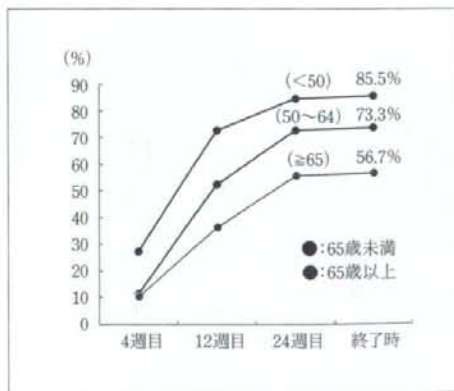


図 4 1 型・高ウイルス症例の年齢別経時的 HCV RNA 陰性化率