

しました。(図 10)

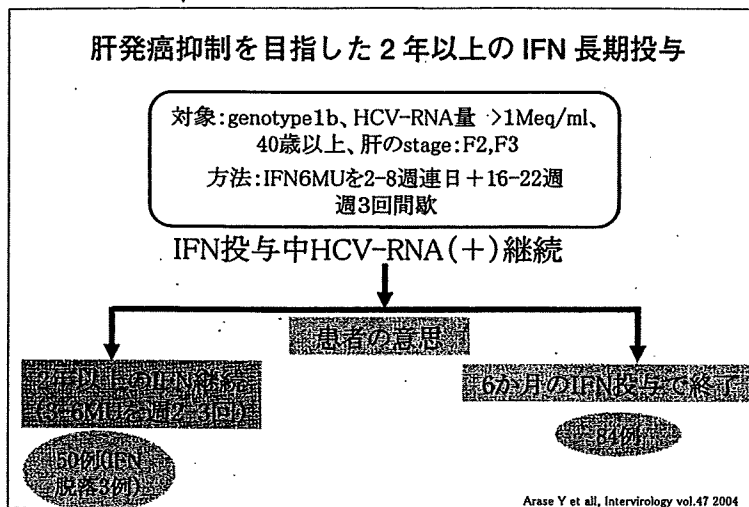


図 10 肝発癌抑制を目指した2年以上のIFN長期投与

その結果、インターフェロンを長期投与した群では、発癌率は10年発癌率3%と著しく発癌抑制が可能であったが、6ヶ月で終了した群では、10年発癌率は20%を越えていた。このように、治療不可能な症例に対して発癌予防目的の治療も必要となる。(図 11)

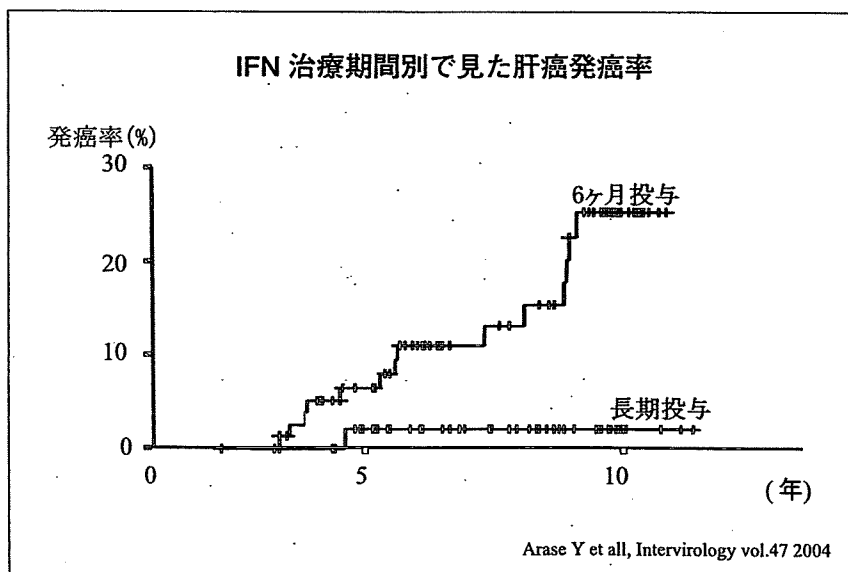


図 11 IFN治療期間別で見た肝癌発癌率

更に最近、肝硬変からの治療も可能となった。

肝硬変はC型肝炎の最終の組織像ではあるが、発癌という面から見ると、最も癌に近い疾患となる。その為、この肝硬変を治療させること

は、最も早く肝癌の発生を抑える治療となる。現在我が国では、C型肝硬変でも、インターフェロンで治りやすい1b高ウイルス量以外に対して、βインターフェロンが保険適応となっている。(図12)

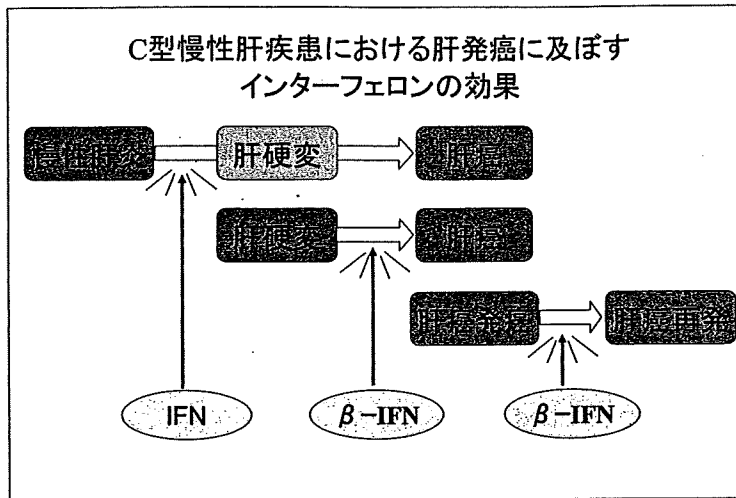


図12 C型慢性肝疾患における肝発癌に及ぼすインターフェロンの効果

実際にこの1b高ウイルス量以外の肝硬変についてインターフェロン療法を行ったところ、全体では、123例中59例(48%)が治癒している。中でも、低ウイルス量と言われる症例は、77例中47例(61%)の著効が得られている。実際にC型肝炎の患者さんは、肝硬変への進展も恐れているが、肝癌の発生を最も恐れていることから、肝癌抑止の為の肝硬変のインターフェロンは、現時点では大変有効と思われる。(図13)

当院にて1b高ウイルス量以外のC型肝炎硬変で
インターフェロン治療を開始した症例の著効率

genotype ウイルス量	1b	2a	2b	3a	Total
高ウイルス量	—	8/29 (27.6%)	4/16 (25.0%)	0/1 (0%)	12/46 (26%)
低ウイルス量	11/24 (45.8%)	35/50 (70.0%)	1/3 (33%)	—	47/77 (61%)
					59/123 (48%)

図13 当院にて1b高ウイルス量以外のC型肝炎硬変でインターフェロン治療を開始した症例の著効率

そこで、1b 高ウイルス量以外の肝硬変に対するインターフェロンの長期予後をみてみると、著効例からは10年発癌率は6%、著効以外でも21%と、自然経過の年間発癌率7%、すなわち10年発癌率70%より大きく減少していることが解る。(図14)

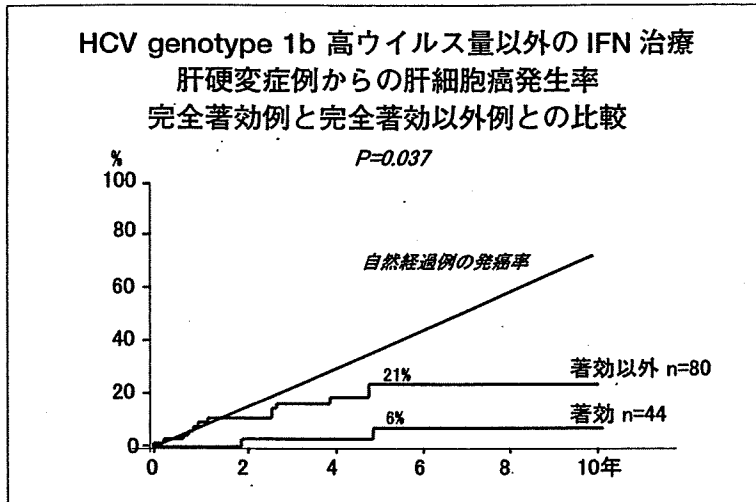


図14 HCV genotype 1b 高ウイルス量以外の IFN 治療肝硬変症例からの肝細胞癌発生率

このように、我が国においては、C型肝炎は輸血及び医療行為によって広く感染したと思われることから、早急にその終息を迎えるありとあらゆる治療の手段が必要と思われます。

■■■ B型肝炎ウイルス ■■■

B型肝炎は、C型肝炎の陰に隠れあまり注目されませんでした。最近、外国由来のC型肝炎が我が国に蔓延していることから、改めてB型肝炎にも注目が集まっている。

当院で、1972年から2001年の間に虎の門病院を受診した日本人の、HBs抗原陽性例5002例について検討すると、そのうち古来日本型のgenotypeCは3257例(81%)、次いで2番目に日本で土着しているgenotypeBが535例(13%)であったが、外国由来のgenotypeAが162例認められた。これを、ALT正常例、急性肝炎、慢性肝炎、肝硬変、肝癌に分けてみると、全体の43%がALT正常であり、急性肝炎2%、慢性肝炎44%、肝硬変7%、肝癌3%の比率である。(図15)

更にこれを年次別にみると、1970年代前半は、外国由来のgenotypeAはほとんど認められなかったが、70年代後半から徐々に

genotypeA が増え始めているのが解る。(図 16)

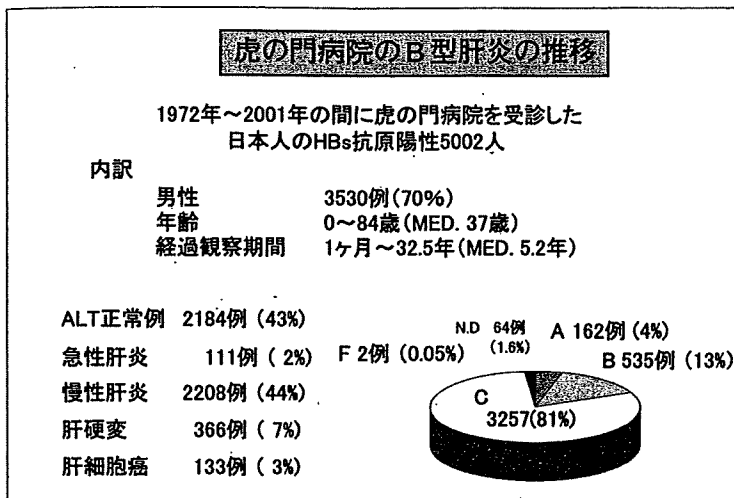


図 15 虎の門病院の B 型肝炎の推移

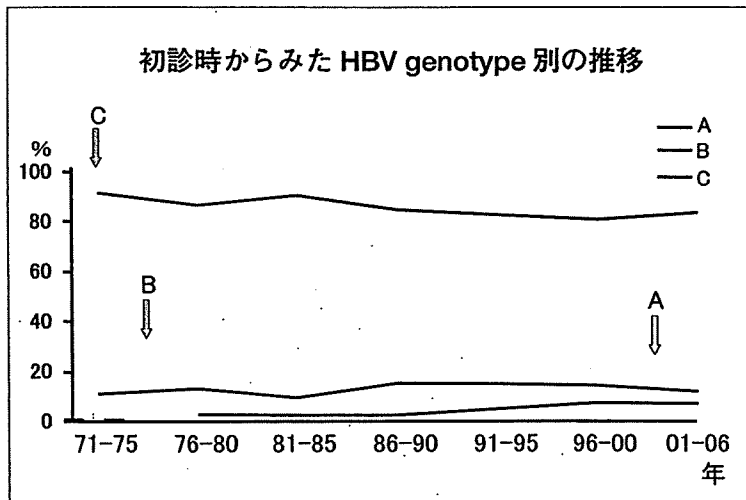


図 16 初診時からみた HBV genotype 別の推移

また、年齢別に分けてみると、特に genotypeA では、1972 年から 1979 年ではいずれの年齢群にも 1 例も存在しなかったが、1980 年代になると 40 歳以下で 4%、40～59 歳で 2% がみられ、更に 1990 年代になると、40 歳以下で 7%、40～59 歳で 5% と、年ごとに増える傾向がある。これは、現在の我が国の性風土の変遷にも関係し、また genotypeA が、急性肝炎で治るはずの B 型肝炎が、自然経過で慢性化することなどによると考えられる。いずれにしても、B 型肝炎は我が国では今の段階では無くなる可能性は極めて少ないといえます。(図 17)

		HBV genotype		
年齢		A	B	C
初診時 1972~1979	0~39歳 n=197	0	34(17%)	163(83%)
	40~59歳 n=143	0	24(17%)	119(83%)
	60~84歳 n=33	0	7(21%)	26(79%)
初診時 1980~1989	0~39歳 n=742	32(4%)	87(12%)	623(84%)
	40~59歳 n=417	7(2%)	60(14%)	350(84%)
	60~84歳 n=58	0	12(21%)	46(79%)
初診時 1990~2001	0~39歳 n=628	43(7%)	83(13%)	502(80%)
	40~59歳 n=426	20(5%)	70(16%)	336(79%)
	60~84歳 n=41	0	9(22%)	32(78%)

図 17 HBV genotype 別にみた初診時年齢の検討

それでは、過去の B 型慢性疾患から肝硬変、肝癌への経過についてはどのようになっているかを調べることにした。

B 型肝炎は、e 抗原陽性と e 抗原陰性で大きく分かれます。

実際に無治療例の B 型慢性肝炎と肝硬変での 10 年発癌率をみると、F1 では e 抗原陽性例では 4%、e 抗原陰性例では 3%、F2-F3 では e 抗原陽性が 18%、e 抗原陰性が 8%、肝硬変では e 抗原陽性は実に 48% の人が将来肝癌になることが解りました。e 抗原陰性では 27% でした。このように B 型肝炎では、e 抗原陽性であろうと e 抗原陰性であろうと経過を追うごとに組織の進行度とともに発癌率が高くなることが解ります。

(図 18)

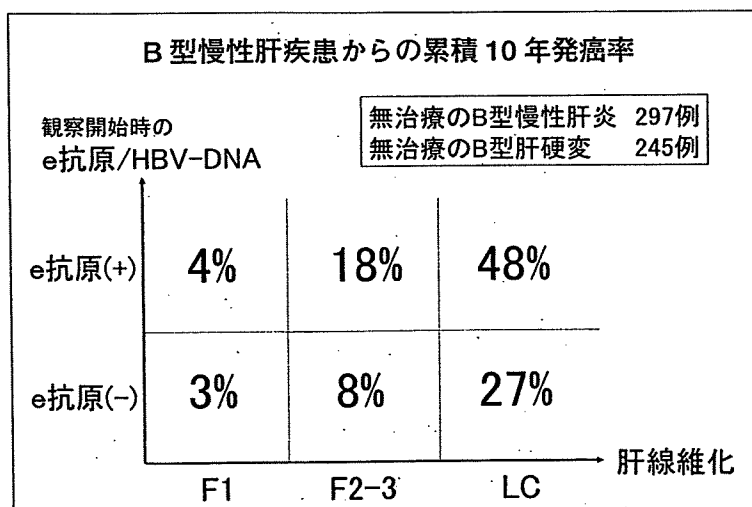


図 18 B 型慢性肝疾患からの累積 10 年発癌率

しかし、一方でウイルス量によってもその予後は大きく違う事が解り
 ます。すなわち、HBV-DNA の経過が比較的低い群では、発癌率は極
 めて少ないわけですが、ウイルス量が多い人、すなわち 106copy 以
 上では発癌率が極めて高いことが解っております。

その為 B 型肝炎では、このウイルス量を減らすということが治療の主
 な目的となります。(図 19)

肝硬変診断時の臨床情報からみた発癌予測			
無治療B型肝炎肝硬変246例。Cox比例ハザードモデル			
因子	カテゴリー	ハザード比(95%信頼限界)	P
年齢	1: <44歳	1	0.0001
	2: ≥45歳	4.33 (2.12-8.87)	
性別	1: 女性	1	0.029
	2: 男性	2.63 (1.11-6.25)	
血小板数	1: ≥10万/mm ³	1	0.0079
	2: <10万/mm ³	2.44 (1.27-4.76)	
e抗原	1: (-)	1	0.019
	2: (+)	2.19 (1.14-4.22)	
ICG15分値	1: <25%	1	0.052
	2: ≥25%	1.94 (0.99-3.80)	

図 19 肝硬変診断時の臨床情報からみた発癌予測

一般に、肝硬変から肝臓癌になる症例は、C型肝炎においては、トラ
 ンスアミナーゼの経過で高い人程肝臓癌が発癌しやすいことが解っている
 が、B型肝炎でもその傾向は存在する。実際に、トランスアミナーゼ正
 常例からの発癌は、少ないながらも 48 例中 2 例あり、また途中から正
 常化した 4 例も含めてみると、48 例中 6 例に肝臓癌が発生している。

一方、トランスアミナーゼが時々上がる症例、あるいは持続異常例から
 の発癌率は極めて高いと言わざるを得ない。(図 20)

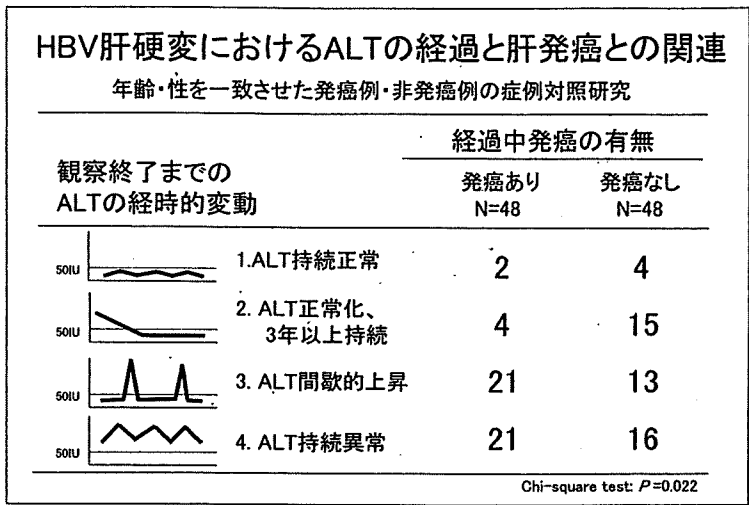


図 20 HBV 肝硬変における ALT の経過と肝発癌との関連

しかし、これを HBV-DNA の観点からみると、HBV-DNA が、持続陰性の場合からの発癌率は無く、また 3 年以上 HBV-DNA の陰性化が持続している症例からの発癌率も見受けられない。しかし、HBV-DNA 3.7LGE/ml 以上が間歇的に起こる症例や、持続的に高い症例では、48 例中のほとんどがこの群にあたるということが知られている。(図 21)

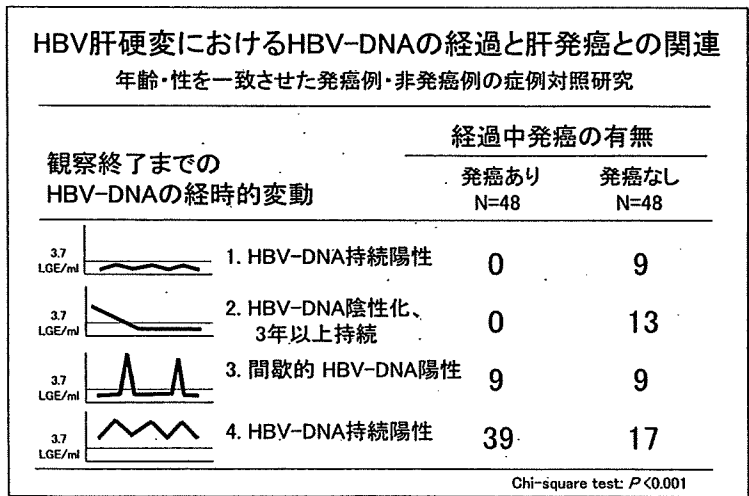


図 21 HBV 肝硬変における HBV-DNA の経過と肝発癌との関連

その為、B 型慢性疾患における肝癌は、慢性肝炎からは年率 0.5 ~ 1%、肝硬変からは 3% の発癌率となり、HBV-DNA 量が間歇的・持続陽性例には発癌リスクがあると考えられる。

また、HBV-DNA 陰性が 3 年以上持続した症例からの発癌はほとんど無いことが解る。

(図 22)

B型慢性肝疾患における肝癌発癌

- ・慢性肝炎からは年率0.5~1%、肝硬変からは3%の発癌率
- ・HBV DNA量が間歇的・持続的陽性例に、発癌リスクがあると考える
- ・HBV DNA陰性($<10^{3.7}$)が3年以上持続症例からの発癌は、ほとんどない

図 22 B型慢性肝疾患における肝癌発癌

以上から、B型の肝臓癌にならないためには、HBs抗原の陰性化か、HBV-DNAの持続陰性化が求められる。(図 23)

B型肝臓癌にならないためには



1. HBs抗原の陰性化
2. HBV-DNAの持続陰性化

図 23 B型肝臓癌にならないためには

■■■ B型肝炎の治療法 ■■■

次に、B型慢性肝炎の治療法の推移について述べる。

1979年6月に、我々はステロイド剤を短期に使用し、自己の持つ免疫賦活現象を利用してe抗原を陰性化させる方法をあみ出した。一方、1988年3月になり、e抗原に対するインターフェロンの4週間投与の承認、2000年11月に、画期的な核酸アナログの第1号であるラミブジンの承認、2002年1月に、インターフェロン6ヶ月間長期投与の承認、2004年12月に、ラミブジンの変異株に対するアデフォビルの承認、

2005年9月に、肝硬変に対するラミブジンの承認、そして2006年7月に、慢性肝炎・肝硬変に対するエンテカビルの承認がなされた。この核酸アナログは、従来のインターフェロン療法とは異なり、内服薬であり、長期にわたってその患者さんのQOLは著しく改善された為、日本では広がった。(図24)

B型慢性肝炎治療法の推移	
1979年6月	ステロイド離脱療法(虎の門病院)
1988年3月	e抗原陽性例に対して、インターフェロン4週投与承認
2000年11月	慢性肝炎にラミブジンの承認
2002年1月	インターフェロン6ヶ月長期投与の承認
2004年12月	ラミブジンの変異株に対してアデフォビルの承認
2005年9月	肝硬変に対するラミブジンの承認
2006年7月	慢性肝炎、肝硬変に対するエンテカビルの承認

図24 B型慢性肝炎治療法の推移

そこで、虎の門病院のB型肝炎に対する治療法の実際としては、抗ウイルス療法であるインターフェロンが321例、ラミブジン1048例、アデフォビル246例である。

一方、エンテカビルも近年になり著しく使用例数が増え、現在148例である。また、免疫賦活療法は、若年を中心にステロイド離脱療法が253例行われている。(図25)

虎の門病院でのB型慢性肝炎に対する治療法の実際 (重複例を含む)		
抗ウイルス剤療法		
・インターフェロン	321例	
・Lamivudine	1048例	
・Adefovir dipivoxil	・Lamivudine耐性株	246例
	・Adefovir単独(治験)	22例
・Entecavir	・Entecavir(治験)	26例
	・Entecavir	148例
免疫賦活剤療法		
・ステロイド離脱療法	253例	
・Thymosin- α 1	19例	

図25 虎の門病院でのB型慢性肝炎に対する治療法の実際

一般的にインターフェロン療法は、副作用は存在するが、短期間で治療法が済み、その後薬剤の長期投与の必要がない。しかし核酸アナログは、長期にわたって使用することから、若年者に対してはなるべく薬剤を使う時期が少ない方法が現実的と思われる。

そこで、インターフェロンを開始した症例で、年齢別に25歳以下、25～30歳、30～35歳、35歳以上に分けて、ALTの正常化、HBV-DNAの陰性化、e抗原の陰性化をみると、全体では337例中66例(19.6%)に著効がみられ、35歳以下では20%以上であったが、35歳以上になると9.9%となり、若年層にインターフェロンの著効率が高いことが明らかとなった。(図26)

年齢	著効率
<25	14/57(24.6%)
25≤, <30	24/104(23.1%)
30≤, <35	20/95(21.1%)
35≤	8/81(9.9%)
total	66/337(19.6%)

* P<0.01

著効: P12MのALT正常化, HBV-DNA陰性化, HBeAg陰性化

図26 IFN 開始時年齢と治療効果 (終了後 12M) の比較

更に、このインターフェロンを行った症例を投与期間別に著効率をみると、6ヶ月以下では11.7%、1年未満では28.1%、1年以上では34.9%のことから、やはりC型肝炎と同様、B型肝炎のインターフェロンは、長期投与の方が良いということが明らかとなっている。(図27)

35才未満症例でのIFN投与期間と治療効果(終了後12M)の比較(n=256)	
投与期間(w)	著効率
<24	13/111(11.7%)
24≤, <48	23/82(28.1%)
48≤	22/63(34.9%)
total	58/256(22.7%)

** P<0.01
*** P<0.001

著効:P12MのALT正常化,HBV-DNA陰性化,HBeAg陰性化率

図 27 35才未満症例でのIFN投与期間と治療効果(終了後12M)の比較(n=256)

以上のことから、B型肝炎の基本的な考えは、35歳未満のe抗原陽性例ではインターフェロンの長期間投与が原則となり、35歳以上では核酸アナログの長期投与が原則となった。(図 28)

平成17年度厚生労働省生科学研究費肝炎克服緊急対策研究事業(肝炎分野)
「B型及びC型肝炎ウイルス感染者に対する治療の標準化に関する臨床的研究」班

B型慢性肝炎の治療の基本的考え

1. 35歳未満のHBe抗原陽性例では、IFNの長期間投与が原則と考える。
2. 35歳以上では、核酸アナログの長期投与が原則と考える。

図 28 B型慢性肝炎の治療の基本的考え

そこで、核酸アナログについて述べる。
核酸アナログの第一世代であるラミブジンは、ウイルスの増殖を抑える薬剤ですが、症例のようにラミブジンを使用後、速やかにHBV-DNAの陰性化が長期にわたって続くことと肝機能も著しく改善することが知られています。(図 29)

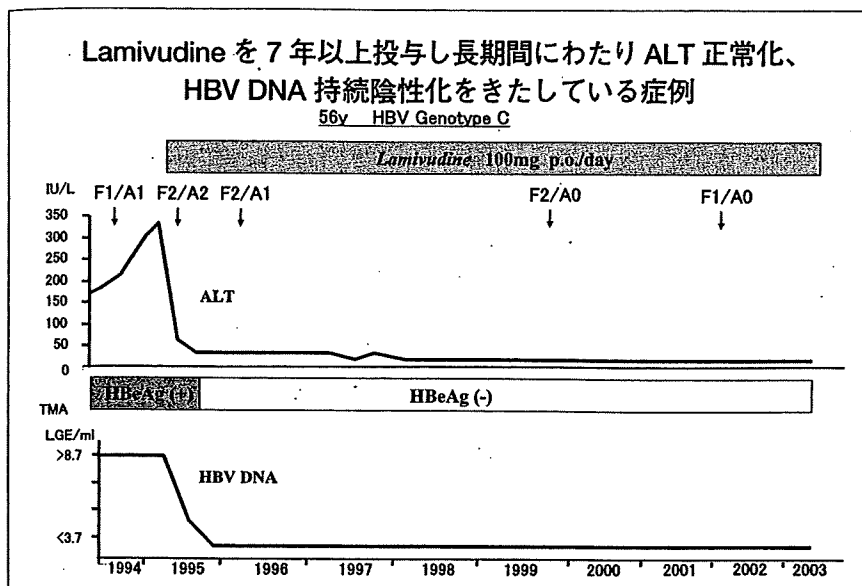


図 29 Lamivudine を 7 年以上投与し長期間にわたり ALT 正常化、HBV DNA 持続陰性化をきたしている症例

また、最近新しい核酸アナログとして、エンテカビル（バラクルード）が使用可能となった。現在まだ使用例数は少ないが、当院での最初からバラクルードを開始した 58 例の HBV-DNA の推移をみると、開始時 Amplicor 7.0 (log) /ml であったのが、3 ヶ月で 2.9 (log) /ml まで減少している。(図 30)

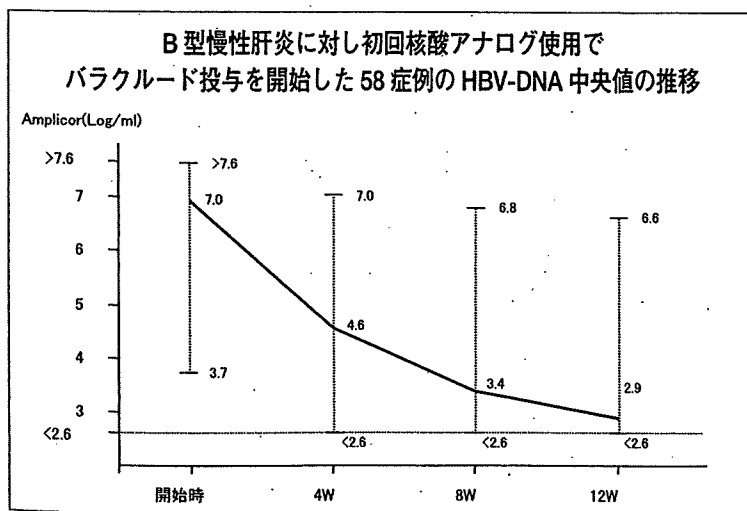


図 30 B 型慢性肝炎に対し初回核酸アナログ使用でバラクルード投与を開始した 58 症例の HBV-DNA 中央値の推移

そこで、各種核酸アナログ製剤の初回投与例の変異株出現率をみると、ラミブジンでは 1 年で 17%、2 年 42%、3 年 53%、またアデフォビル（ヘ

プセラ) では、1年で0%、2年2%、3年11%である。一方、エンテカビルに関しては、現在確定した数字ではないが、1年0%、2年3.3%、3年3.3%と、明らかにラミブジンよりも少ないことが解る。(図31)

各種核酸アナログ製剤の初回症例の変異株出現率			
	Lamivudine	Adefovir	Entecavir 66例(0.1mg or0.5mg)
resistant 48week	17%	0%	0
Cumulative resistant 96week	42%	2%	2(3.3%)?
Cumulative resistant 144week	53%	11%	2(3.3%)?

図31 各種核酸アナログ製剤の初回症例の変異株出現率

以上のことから、B型慢性肝炎では、初回からのエンテカビル投与例でも長期投与の変異株は出現するが、その頻度に関してはラミブジンよりも明らかに少ない。(図32)

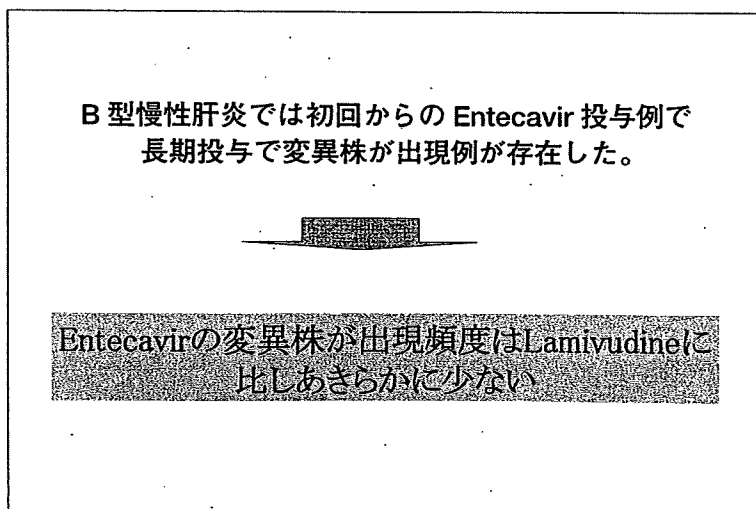


図32 B型慢性肝炎では初回からの Entecavir 投与例で長期投与で変異株が出現例が存在した。

よって、B型肝炎の初回核酸アナログの治療法の選択は、慢性肝炎・肝硬変とも、e抗原陽性、陰性の場合にはエンテカビル投与となる。但し肝硬変症例については、発癌を注意深く観察する必要がある。(図33)

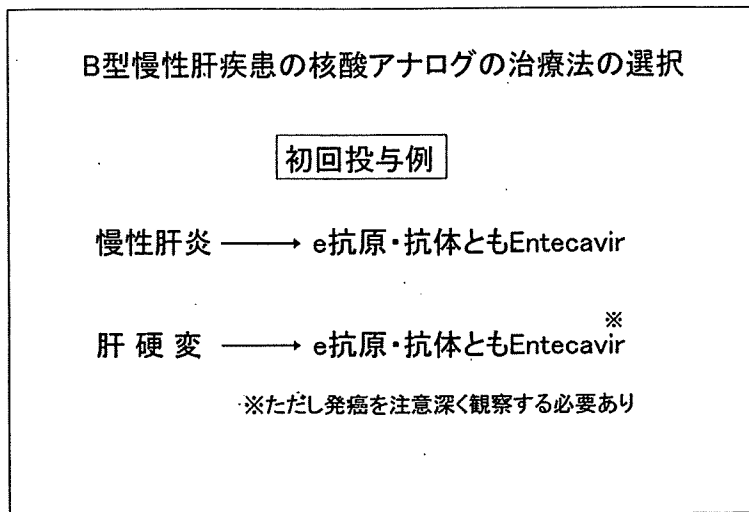


図 33 B型慢性肝疾患の核酸アナログの治療法の選択

それでは、ラミブジン耐性株に対するエンテカビルの経過をみてみると、当院での 19 例中 6 例にエンテカビルの耐性株も出現している。(図 34)

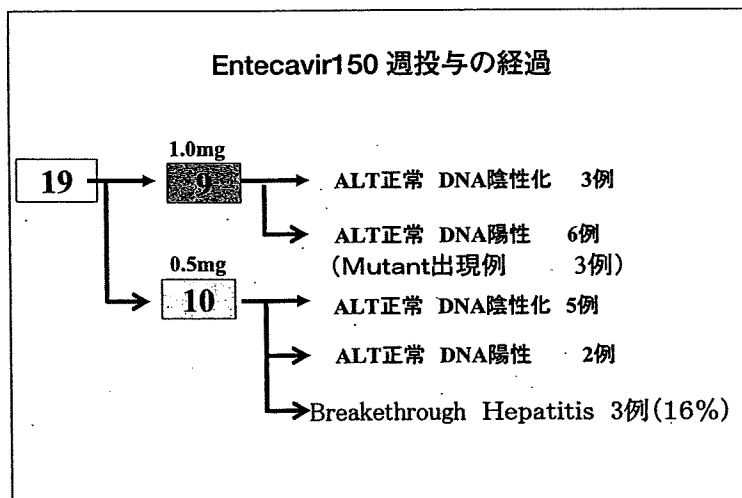


図 34 Entecavir150 週投与の経過

実際に症例を提示すると、58 歳の女性で genotypeC である。2000 年からラミブジンを投与していたが、約 1 年の時点でラミブジンの変異株である YVDD と YIDD が出現した。その為、2003 年よりエンテカビルに切换え、しばらくは経過良好であったが、やはりエンテカビル投与 1 年後に、エンテカビルの変異株が出現している。本症例は、その後アデフォビルとラミブジンを投与することにより、e 抗原は陰性化している。(図 35)

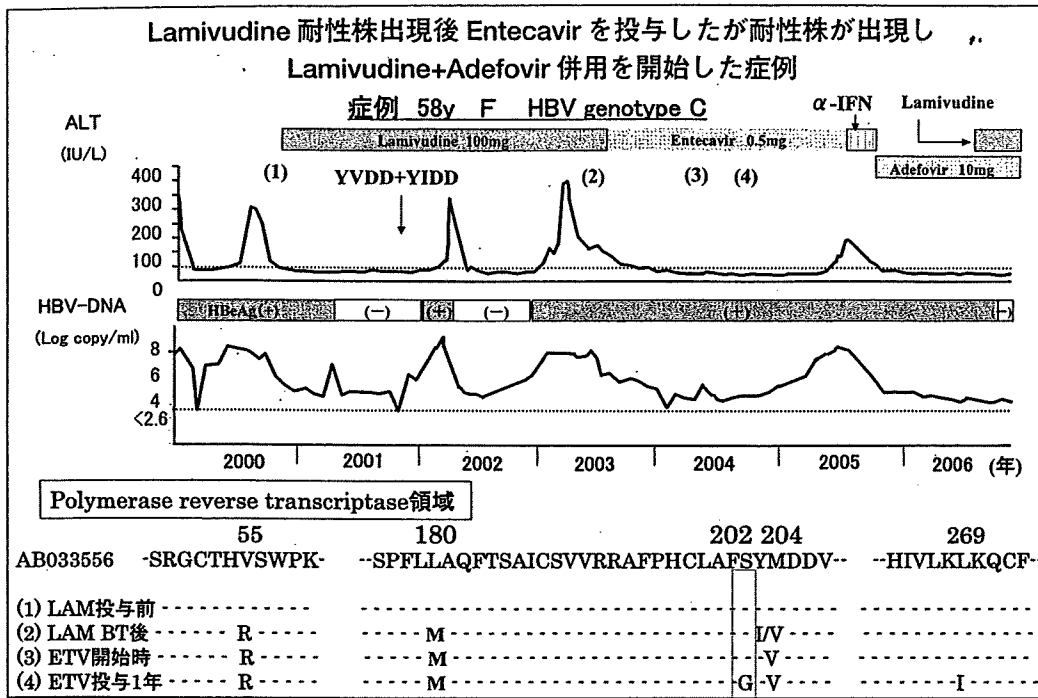


図 35 Lamivudine 耐性株出現後 Entecavir を投与したが耐性株が出現し
Lamivudine+Adefovir 併用を開始した症例

一方、ラミブジンの変異株に対して、アデフォビル投与の治療効果を示す。

実際 856 例のラミブジン投与例のうち、耐性株出現例は約 40% で、その後 breakthrough hepatitis 出現例は 26% である。この 26% の症例のうち、アデフォビルが 200 例、エンテカビルが 19 例、インターフェロンが 7 例である。(図 36)

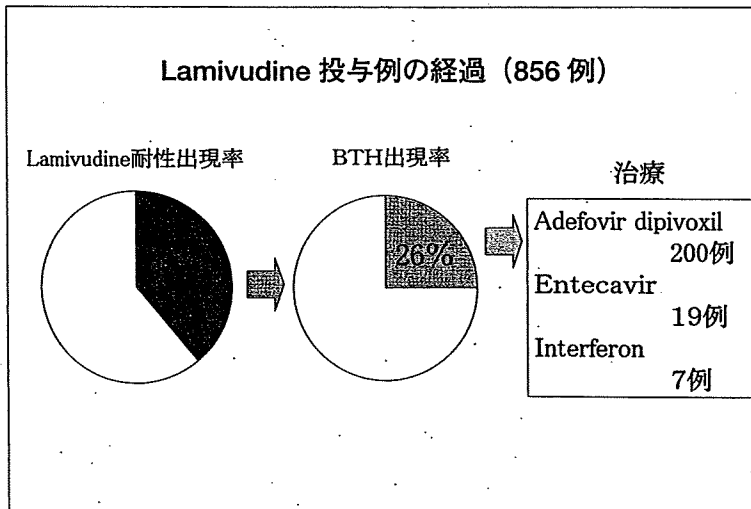


図 36. Lamivudine 投与例の経過 (856 例)

そこでアデフォビルを投与した成績を（図 37）に示す。

Lamivudine 耐性ウイルスに対する Adefovir dipivoxil の投与成績	
Adefovir dipivoxil 10mg/dayをLamivudine 100mg/dayと併用投与	
症例数	200例
年齢*	47歳(26-75)
性別	男性 165, 女性 35
投与期間*	80週(4-189)
肝組織像	CH 142, LC 58
HBV genotype	A 8, B 7, C 163
HBeAg	(+) 123, (-) 77
HBV DNA (baseline)*	7.1 (<2.6- 7.6<) (Log copies/mL)
ALT (baseline)*	124 (15-1563) (IU/L)
T.Bil (baseline)*	0.8 (0.2-16.9) (mg/dL)
YMDD mutant (I/V/Mix)	66/38/44 * Median (range)

図 37 Lamivudine 耐性ウイルスに対する Adefovir dipivoxil の投与成績

Genotype は A : 8 例、B : 7 例、C : 163 例、e 抗原陽性例が 123 例、陰性例が 77 例、YMDD mutant は、YIDD : 66 例、YVDD : 38 例、MIX : 44 例である。（図 37）

アデフォビルを投与したことによる HBV-DNA は、Amplicor monitor assay でみると、半年で 48%、1 年半で 75%、2 年で 74% と高頻度に HBV-DNA の陰性化がみられた。

一方 genotype 別にみると、genotype B が 80% と最も高く、genotype A が 50% と最も低かった。（図 38）

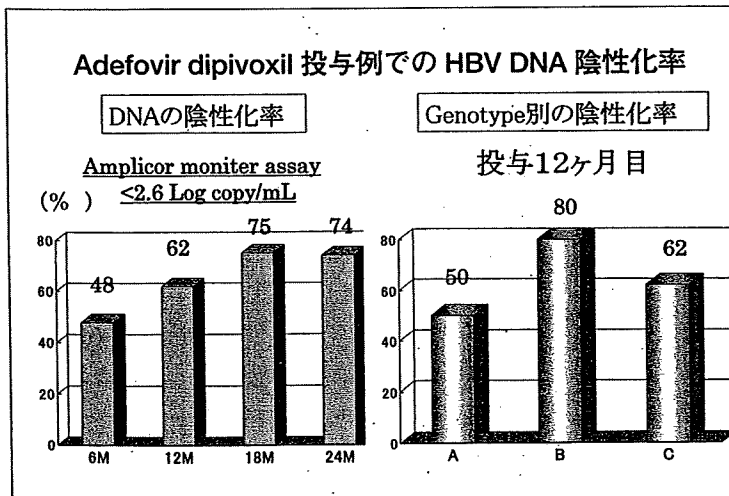


図 38 Adefovir dipivoxil 投与例での HBV DNA 陰性化率

そこで、このHBV-DNAの動きをエンテカビルとアデフォビルで比較してみると、エンテカビルでは24週で約20%、アデフォビルは71%、48週でエンテカビルは40%、アデフォビルは76%、120週でエンテカビルは50%、アデフォビルは82.5%とアデフォビルが良く、B型慢性肝炎のラミブジン変異株の出現例に対する治療としては、慢性肝炎・肝硬変ともアデフォビルの基本となった。(図39,40)

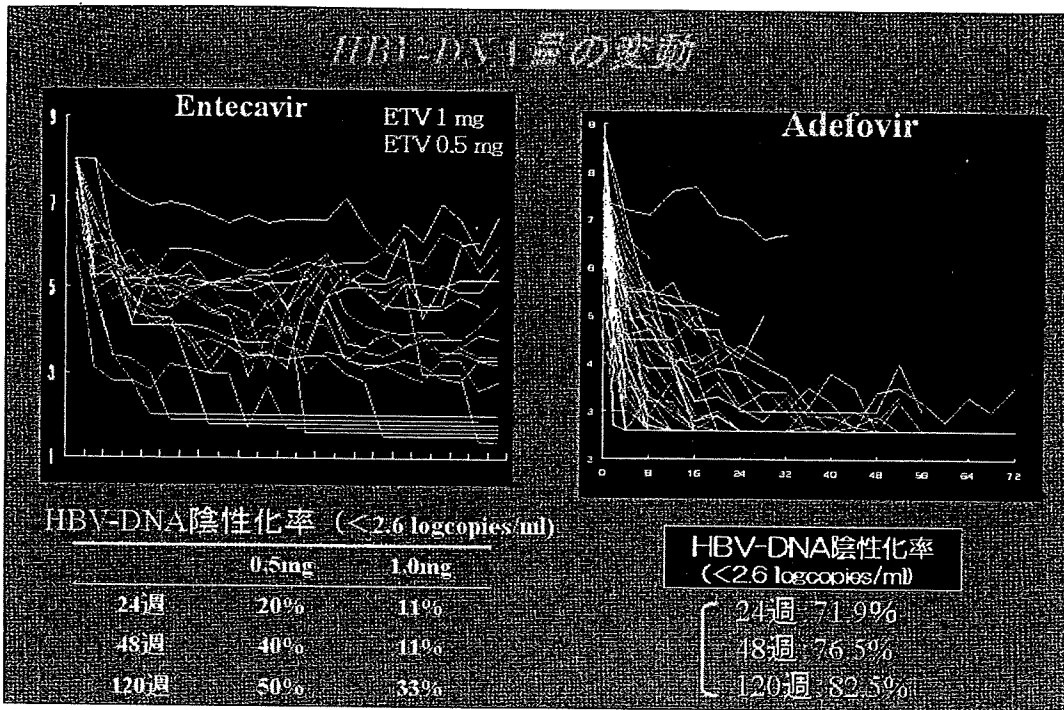


図39 HBV-DNA量の変動

B型慢性肝疾患の
Lamivudine 変異株出現例に対する治療

慢性肝炎・肝硬変ともに
Adefovirの併用を基本とする。

図40 B型慢性肝疾患のLamivudine 変異株出現例に対する治療

■■■ B型肝炎治療のガイドライン ■■■

平成18年度のガイドラインは、核酸アナログに関しては、Breakthrough Hepatitisの問題により、長期に投与せざるを得ないことから35歳未満のe抗原陽性例ではインターフェロンの長期療法が主体となります。一方、e抗原陰性の症例では経過観察となります。(図41)

平成18年度 B型肝炎慢性肝炎の治療ガイドライン		
35歳未満		
HBV-DNA	≥ 7 LGE/mL	< 7 LGE/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)

図41 平成18年度 B型肝炎慢性肝炎の治療ガイドライン

また、35歳以上ではe抗原陽性でもエンテカビルあるいはインターフェロンの長期投与、e抗原陰性ではエンテカビルが第一選択となり、核酸アナログによる長期的なHBV-DNAの陰性化をおさめることにより将来の肝癌を防ぐことが治療の主な目的になっております。(図42,43)

平成18年度 B型肝炎慢性肝炎の治療ガイドライン		
35歳以上		
HBV-DNA	≥ 7 LGE/mL	< 7 LGE/mL
e抗原陽性	① Entecavir ② IFN長期間歇	Entecavir
e抗原陰性	Entecavir	Entecavir

図42 平成18年度 B型肝炎慢性肝炎の治療ガイドライン

平成 18 年度 B 型慢性肝炎の治療（ガイドラインの補足）

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難しい例では肝庇護療法(UDCA、SNMC等)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歇、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。(但し、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。

図 43 平成 18 年度 B 型慢性肝炎の治療（ガイドラインの補足）

このように B 型及び C 型いずれの治療が毎年新しい薬剤が開発され治療に応用されているのが現在の現状です。

■講 師：熊田 博光

国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 分院長

- 略 歴：1972 年 岐阜大学医学部 卒業
1972 年 虎の門病院 病理学科
1977 年 虎の門病院 消化器科
1986 年 虎の門病院 消化器科 医長
1989 年 虎の門病院 消化器科 部長 (2005 年 7 月～ 肝臓センターに変更)
2003 年 虎の門病院 治験センター センター長 (兼務)
2004 年 虎の門病院 副院長
2007 年 虎の門病院 分院長 現在に至る

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