

## 討 論

【沖田】 どうもありがとうございました。インターフェロン治療を積極的に行うかどうかが、このセッションの一つのテーマですが、全体的にみると発癌率はあまり変わらないけれども、当然SVRになった症例は非常に低いということです。

それからもう一つは他病死が少ない。要するに、生存期間が長くなるということが出ていますので、発癌という観点以外からも興味のあるようなデータです。何かご質問、ご意見等ありますか。

【熊田 (卓)】 大変すばらしいお話ありがとうございました。一つお聞きしたいのは、今回の解析にALTの値が出てきませんでした。肝硬変でALTはあまり関係ないと考えるのか、もしくは先生はBRや長期投与例で、そこにALTの要素が含まれてしまっているから今回の結果になったと考えておられるのか、その辺はどうでしょうか。

【池田】 初めのrandomized control trial導入の話で、AST、ALTはほとんど相関しています。肝硬変で、特にインターフェロンをしようというような症例は、ASTが高い症例はALTも高いです。

ただ今回ASTだけで、スペースの関係もありますが、トランスアミラーゼの基準値は50までが正常ということもあって、意外と正常値扱いになっている症例も多くて、ASTの方が差を出しやすいというところから、ASTだけ出しました。基本的には相関します。

【熊田 (卓)】 わかりました。

【河田】 お聞きしたいのは、発癌をみられているのですが、それ以外の肝硬変の合併症、たとえばポータルハイパーテンションやバリックス、あるいはそれ以外の合併症に対しても、インターフェロンは効果があるとみられるかどうか、先生のお考えはどうでしょうか。

【池田】 そういう合併症に対しても効果があると思います。発癌率よりも生存率に少し差があることに意味があるのではないかと。そういう意識でお話いたしました。

ただ、治療が必要な静脈瘤、腹水や肝不全に至ったという具体的な比較は今回はできていません。

【岡上】 肝硬変に関してはSVRにならない限り、肝発癌は有意に抑制できないという考えが世界的と思うのですが、問題は継続投与です。

継続投与は、おそらく著明にALTが下がらない限り、発癌抑制にならないと思いますが、池田先生はどういう基準で継続されているか、あるいはどこで止めているのか、先生方の基準を教えてくださいたいと思います。

【池田】 保険外ということもありますし、現実には担当ドクターそれぞれの考えがあります。ただ共通していることは、トランスアミラーゼがよく下がった症例にはできるだけ励まして長く続けていこうということです。特に中止の基準も現在はありません。

【岡上】 一般的には、あまりALTが下がらないのは注意する傾向があります。

【池田】 ありがとうございました。

【沖田】 今の岡上先生のご意見は維持療法の意義ということですか。

【岡上】 そうです。ALTが有意に下がらない場合、インターフェロン投与に発癌抑制を期待して長期に投与することに意味があるのかどうかということです。

【沖田】 これは重要なディスカッションのポイントになると思いますから、後でまた総合討論で議論をお願いしたいと思います。

\* \* \*

*The Proceedings of The 26th Inuyama Symposium 2007*

# B型, C型肝炎治療における 新たな問題点

犬山シンポジウム記録刊行会 編

メディカル・ジャーナル社

第26回犬山シンポジウム

**B型, C型肝炎治療における新たな問題点**

定価：3,990円（本体3,800円＋税）

---

2008年1月20日発行

編集 犬山シンポジウム記録刊行会

発行 (株)メディカル・ジャーナル社

〒102-0073 東京都千代田区九段北1-12-4  
電話 (03) 3265-5801 (代表)

---

本書内容の無断転載はお断りいたします。  
落丁・乱丁はお取替えいたします。

< 主題演題 >

# 新しい拡散アナログ製剤によるB型肝炎の治療

虎の門病院肝臓センター 熊田 博光

B型慢性肝炎に関しては, 従来インターフェロンを中心とした治療が行われてきた。しかし, インターフェロンの4週間の短期投与では全く効果が無く, 6ヵ月間の投与で初めて30%のe抗原の陰性化, HBV-DNAの陰性化, またトランスアミナーゼが正常化し, 効果があることが明らかとなっている。

しかし, 残りの70%については, 核酸アナログが使われているのが現状である。そこで, 現在当院で行われている核酸アナログの実態について報告する。

現在虎の門病院では, ラミブジンの単独投与が1,048例, またラミブジンの耐性株に対してアデフォビルの併用療法が263例, エンテカビルの単独投与が227例である(表1)。

このうち, まずラミブジンの単独投与のデータについて述べることにする。

表1 虎の門病院でのB型肝炎に対する核酸アナログ製剤による治療の実態 (重複例を含む)

・ Lamivudine	・ Lamivudine (長期治療)	20例
	・ Lamivudine 単独	1,048例
・ Adefovir dipivoxil	・ Lamivudine耐性株	263例
	・ Adefovir 単独 (治療)	22例
・ Entecavir	・ Entecavir (治療)	26例
	・ Entecavir	227例

## I. 慢性肝炎・肝硬変に対するラミブジン治療

対象は, 1995年~2006年6月までにラミブジン治療を開始した855例とした。性別は男性668例・女性187例, 年齢は中央値43歳(18~87歳), 治療期間は53ヵ月(12~134ヵ月), 肝臓の組織は, 慢性肝炎695例・肝硬変160例である。ALTの中央値は112 IU/l (11~3,447), ビリルビンは0.8mg/dl (0.1~20.7), e抗原陽性例: 476例・陰性例: 379例, HBV-DNAは中央値7.3 logcopy/ml, GenotypeはA: 22例, B: 60例, C: 638例, D: 2例, F: 2例である。

ラミブジンの長期にわたる耐性ウイルス出現率と, breakthrough Hepatitisの出現頻度をみたものが図1である。耐性ウイルスの出現率は, Genotype間に差があり, Genotype Aでは2年で62%, 4年で87%であった。一方, Genotype Cでは, 4年で56%, 5年で63%と最も耐性ウイルスの出現頻度が高く, Genotype Bが2年で25%, 4年43%と耐性ウイルスの出現頻度は, この3つのGenotype間では最も少なく, 優位差が認められた(p=0.016)。

一方, breakthrough Hepatitisの出現頻度についてみると, Genotype Aがやはり最も高く, 2年で50%, 4年で75%である。Genotype Cは2年で15%, 4年で30%, 5年で35%であった。Genotype Bは3年で8%, 4年で26%でここでもGenotype Bが最もbreakthrough Hepatitisの出現頻度が低く, Genotype Aが最も高かった。

次に, ラミブジンを投与し10年以上経過した20例の予後についてみると, 現在でも継続投与し

Genotype別

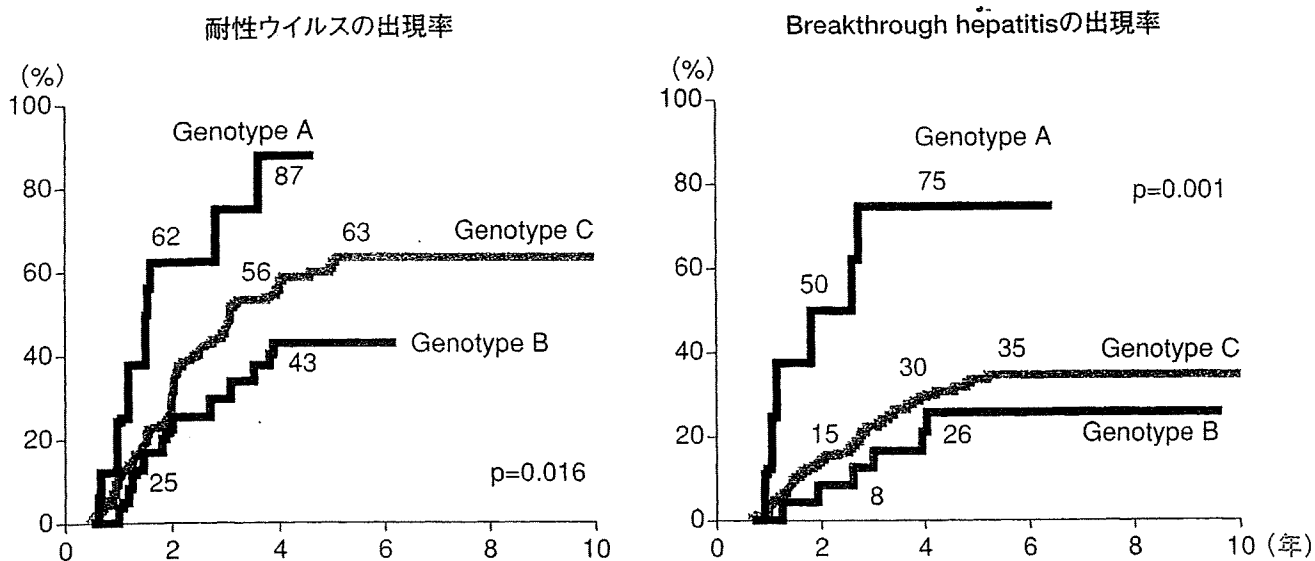


図1 Lamivudine治療（長期投与）

表2 ラミブジン長期経過（10年以上）例の経過

20例	継続 12例 (投与期間平均11年)	経過良好 7例 (HBsAg消失2例)
		BT 5例 <ul style="list-style-type: none"> <li>無治療 2例</li> <li>IFNで正常化 1例</li> <li>ADV導入 2例</li> </ul>
	中止 8例 (投与期間平均6年)	中止希望 2例 (HBsAg消失1例)
		妊娠希望 2例
		転居 2例
		BTにIFNを施行2例 (HBsAg消失1例)

BT: Breakthrough hepatitis

ている症例が12例で、そのうち7例は経過良好であり、その7例中2例にHBs抗原が陰性化した。一方breakthrough Hepatitisは5例で、無治療で経過している症例が2例、インターフェロン導入が1例、アデフォビル導入が2例であった。一方、中止した症例は8例あり、そのラミブジンの平均投与期間は6年であった。中止理由は、本人の希望が2例で、この2例中1例にHBs抗原が消失した。また妊娠希望が2例、転居が2例、breakthrough Hepatitisにインターフェロンを併用した症例が2例あり、このうち1例がHBs抗原が陰性化し、ラミブジン10年以上の長期症例の予後は、breakthrough Hepatitisは高頻度に起こすものの、20例中4例(20%)にHBs抗原が陰性化した(表2)。

次に、エンテカビルについて述べることにする。

## II. エンテカビル

当院で初回エンテカビルを投与し、3ヵ月以上経過したB型肝炎患者は111例である。性別は男性78例・女性33例、年齢は中央値50歳(27~76歳)、GenotypeはA:3例、B:13例、C:93例、H:1例、判定不能:1例であった。HBV-DNAは中央値6.8 logcopy/mlであった。組織像はF0:3例、F1:21例、F2:10例、F3:6例、F4:3例であった。

図2は、B型慢性肝炎に対して、初回核酸アナログ使用で開始した症例のHBV-DNAの中央値の

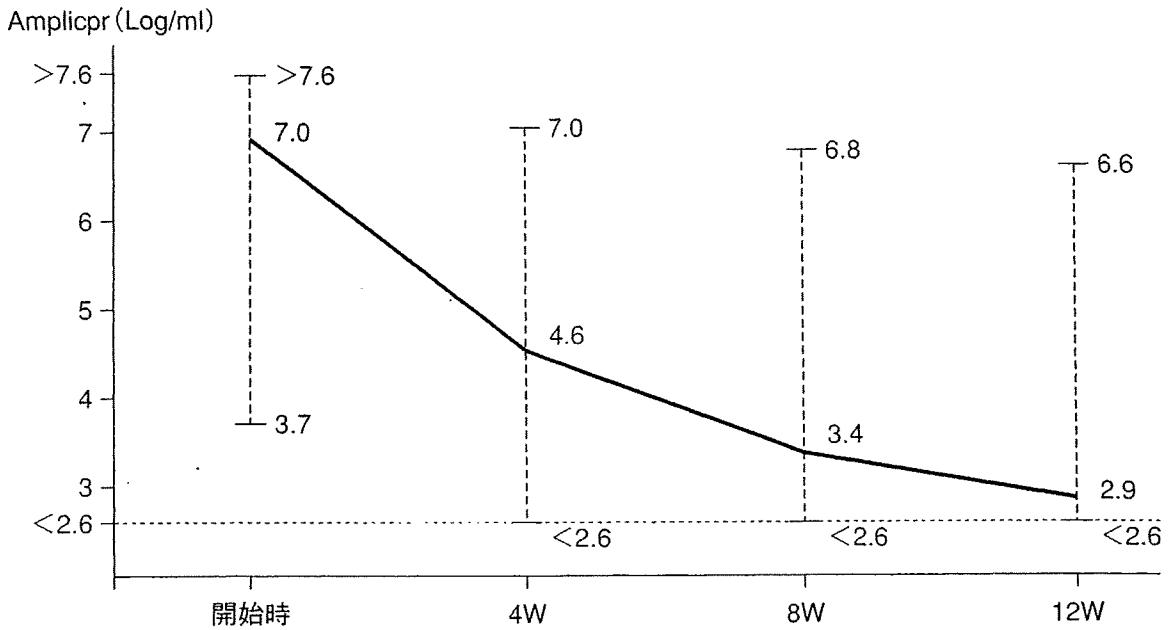


図2 B型慢性肝炎に対し初回核酸アナログ使用でバラクルード投与を開始した症例のHBV-DNA中央値の推移

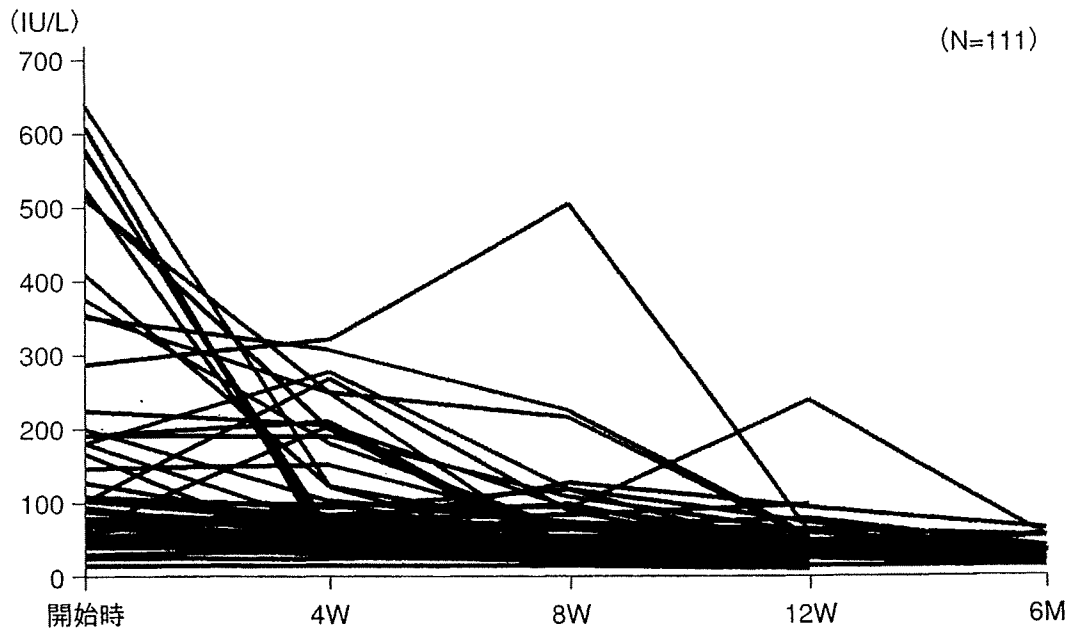


図3 B型慢性肝炎に対する初回核酸アナログ使用でエンテカビル投与を開始し、3ヵ月以上経過した症例のALTの推移

推移を示す。

開始時の中央値は7.0 logcopy/mlであったが、4週目には4.6 logcopy/ml、8週目には3.4 logcopy/ml、12週目には2.9 logcopy/mlと、エンテカビル投与によりHBV-DNAの明らかな低下が見られた。

次に、血清トランスアミナーゼの推移であるが、血清トランスアミナーゼはエンテカビル開始とともに改善を認めたが、4週から8週目でトランスアミナーゼが上昇する症例が存在した。しかし、重大な副作用は認められなかった(図3)。

エンテカビルの副作用の疑いにて中止となった

表3 エンテカビルの副作用の疑いにて中止となった症例

NO.	年齢	性別	genotype	中止時期	副作用
1	57	女	C	3day	血圧上昇, 動悸
2	66	男	C	2W	頭痛
3	67	女	B	8W	動悸
4	57	男	C	22W	湿疹

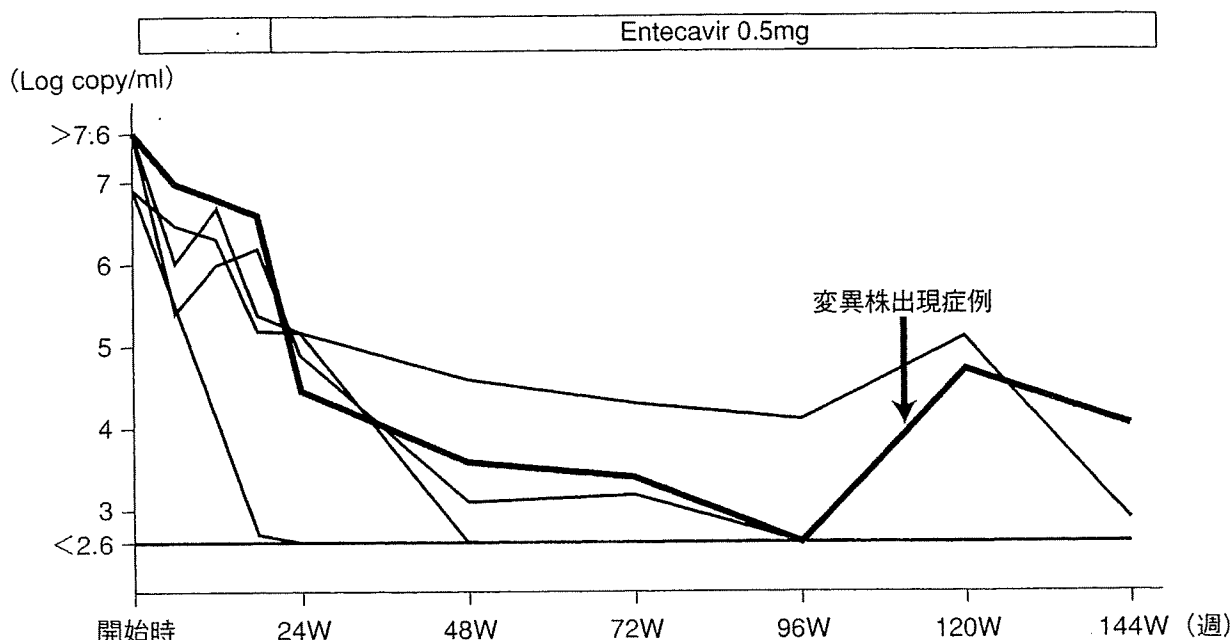


図4 核酸アナログ初回治療におけるHBV-DNAの推移

症例は、4例存在し、血圧上昇・頭痛・動悸・湿疹であり、重大な副作用は存在しなかった(表3)。

### Ⅲ. 核酸エンテカビル初回投与治療によるHBV-DNAの推移

3年以上にわたり、初回長期エンテカビル0.5mgを使用した5例をみると、5例中1例に2年半目で変異株が出現した(図4)。

変異株出現例は、38歳男性でe抗原陽性である。組織はF3/A2で、GenotypeはHであった。2004年4月からエンテカビルを開始し、順調にHBV-DNAとALTの正常化がみられたが、2006年1月になりエンテカビルに特有の変異株である180番のLがMに、202番のSがGに変異し、その後

2006年9月には血清トランスアミナーゼの上昇がみられた。この症例の変異は、ラミブジンの変異部位である204番のYMDDがYVDDに同時に変異していた(図5)。

現在まで、各種核酸アナログ製剤の初回投与例の変異株の出現頻度について考察すると、ラミブジンでは1年で17%、2年で42%、3年で53%と報告されている。一方アデフォビル単剤では、1年で0%、2年で2%、3年で11%である。今回のわが国のエンテカビル投与例からの変異は、全例について変異株を測定していないので明らかではないが、167例中5例(3.0%)と推定される(表4)。

当院で行ったラミブジンの変異株に対して、エンテカビル0.5mg・1mg群を投与した19症例について述べると、19例中8例にエンテカビルの変異

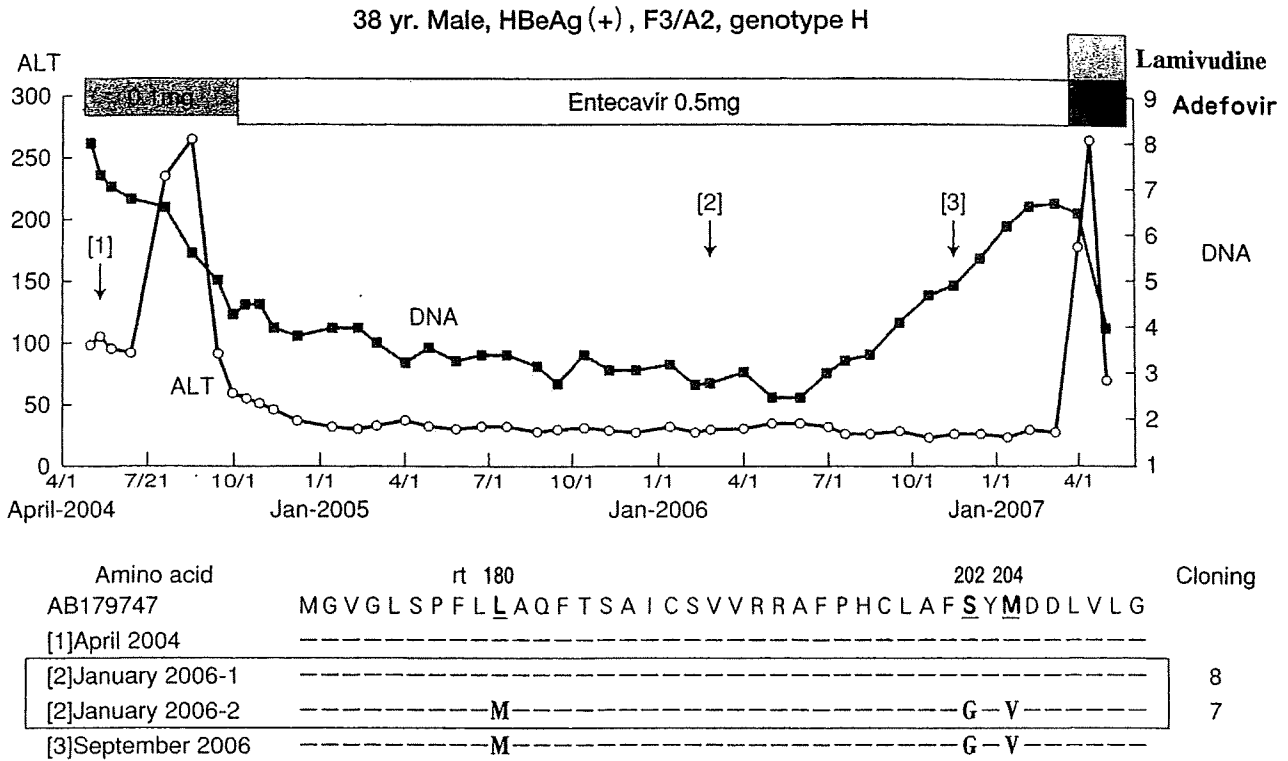


図5 核酸アナログ製剤未使用のEntecavir投与例からの耐性出現例

表4 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 167例
Resistant 48 week	17%	0%	0
Cumulative resistant 96 week	42%	2%	0 ?
Cumulative resistant 144 week	53%	11%	3% (5例/167例)

株が出現した。この8例の特徴は男性：7例・女性：1例であり、GenotypeはいずれもCであった。

また、全てエンテカビルに切り換えた時点でe抗原陽性であり、ラミブジンの変異株であるYMDDの変異株のタイプは、MIXタイプが7例、YIDD単独が1例であった。またエンテカビル開始時のHBV-DNAはいずれも>7.0 logcopy/ml以上の高値であった。エンテカビル投与後、耐性株の出現期間は0~43ヵ月と長きにわたっており、エンテカビルの変異株は、Tの184番がLに、Sの202番がGになる変異であり、このうち3例にbreakthrough Hepatitisが出現したため、アデフ

ォビル投与に切り換えたところいずれの症例も改善した(表5)。

以上のように、ラミブジンの変異株に対するエンテカビルの切換えでは、高頻度にエンテカビルの変異株が出現したことにより、後で述べるアデフォビルの併用が望ましいと思われた。

#### IV. ラミブジン耐性株に対するアデフォビルの併用投与について

ラミブジン投与症例1,069例中、39%にラミブジン耐性株が出現した。そのうち25%の症例に



表5 ETV耐性ウイルス出現8症例のまとめ

症 例	1	2	3	4	5	6	7	8
Age / Sex	47 / M	55 / F	30 / M	49 / M	36 / M	36 / M	36 / M	48 / M
HBV genotype	C	C	C	C	C	C	C	C
HBeAg	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性
YMDD変異株のタイプ	V+I	V+I	V+I	V+I	V+I	V+I	V+I	I
開始時HBV-DNA (copies/ml)	7.2	7.2	>7.6	>7.6	>7.6	>7.6	>7.6	>7.6
ETV治療中min HBV-DNA	5.0	2.9	<2.6	<2.6	5	4.3	<2.6	<2.6
ETV耐性株出現後max DNA	6.8	7.2	3.4	4.9	7.2	>7.6	4.5	3.6
ETV耐性株出現後max ALT	283	145	(-)	155		(-)	(-)	60
ETV耐性株出現までの期間(M)	0	15	25	27	28	41	42	43
ETV投与後のアミノ酸変異	S202G	S202G	S202G	T184L	T184A	T184L	S202G	S202G
ETV耐性株出現後の治療	ADV	ADV	(-)	ADV	(-)	(-)	(-)	(-)

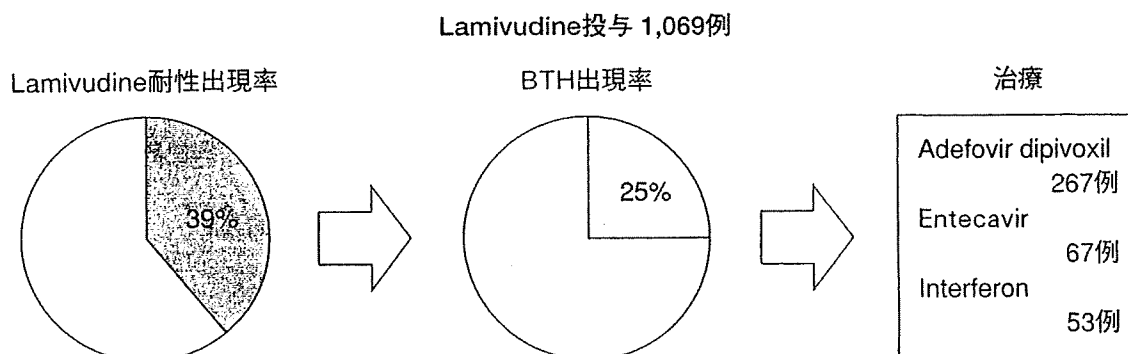


図6 Lamivudine耐性ウイルスに対するAdefovir dipivoxil併用投与成績

ラミブジンの変異株に伴う breakthrough Hepatitis が起こり、アデフォビルの併用が267例、エンテカビルの切換えが67例、インターフェロン投与が53例である(図6)。

アデフォビルの治療により、トランスアミナーゼの正常化率は、6ヵ月：78%・1年：84%・2年：95%であったが、3年目で92%にやや減少した。

HBV-DNAの陰性化は、Amplicorモニターアッセイで<2.6 logcopy/mlに低下した症例は、6ヵ月で51%・1年：62%・2年：70%、3年：85%と、良好なHBV-DNAの陰性化とALTの正常化がみられた(図7)。

しかし、このアデフォビルを投与した症例のうち、1例にアデフォビル治療前から181番のAがSに変異する症例が存在し、もう1例にアデフォビ

ル投与開始後、181番のAがTになる変異が起こり、HBV-DNAの低下が見られず肝機能の悪化を示した。

ラミブジン投与中にアデフォビルの変異株は、2年間で約1.4%にみられたことから、長期的なラミブジンとアデフォビルの併用投与による変異株の出現を注意深く観察する必要がある。

現在までラミブジン初回投与は、変異株が高率に出現することから、わが国における第一選択はラミブジンではなくエンテカビルの方が良いと思われる。

しかし将来的には、エンテカビルの単剤での長期投与による変異株の出現頻度が何%になるかは世界でもまだ解っていないことから、エンテカビ

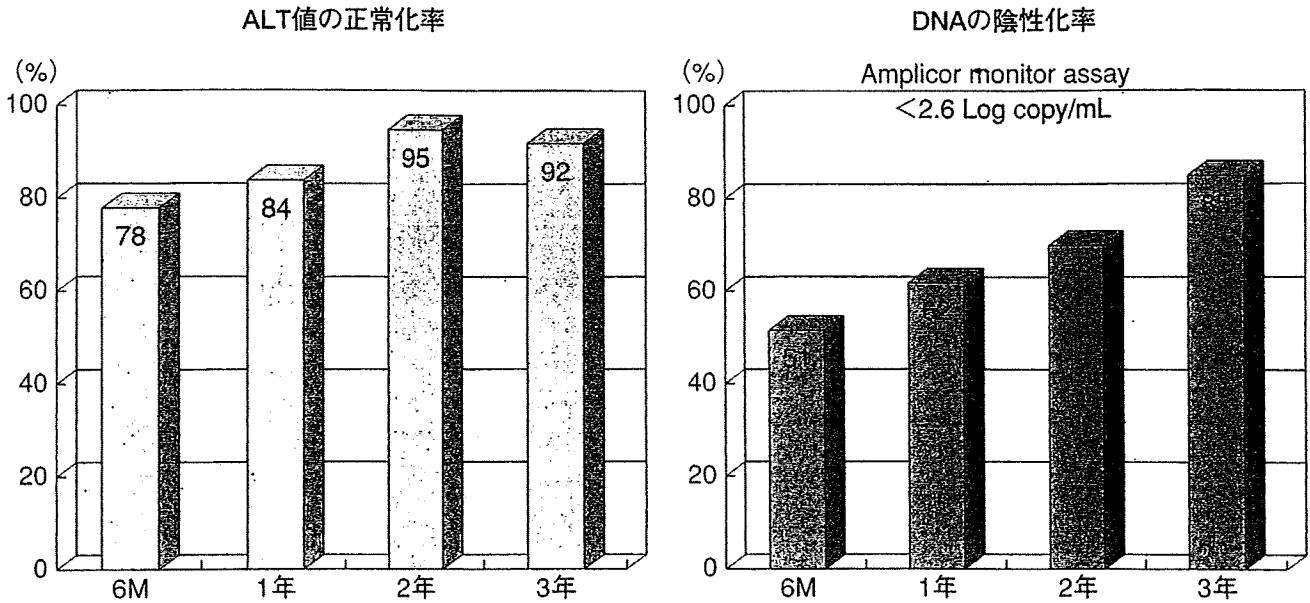


図7 Adefovir dipivoxil投与例での治療効果

ルの長期投与による変異株の出現頻度に注目すべきである。

一方、ラミブジンとアデフォビルの併用投与では、大部分の症例が、HBV-DNAとトランスアミナーゼの正常を来すことから、現時点でラミブジンを投与している症例に関しては、ラミブジンの変異株が出現したのと同時にアデフォビルの併用

投与を行うべきと考える。

しかし、こうした核酸アナログによる長期的な投与による変異株の出現は必ずあることから、今後インターフェロン・ステロイド離脱を含めた、短期間でe抗原の陰性化・HBV-DNAの陰性化・トランスアミナーゼの正常化を目指すような治療は、今後も検討すべきと思われる。

\* \* \*

# 治療薬 ハンドブック

Handbook of  
CLINICAL  
DRUG

薬剤選択と処方のポイント

2008

監修 高久 史磨

編集 堀 正二 / 菅野 健太郎 / 門脇 孝  
乾 賢一 / 林 昌洋

JiHO じほう

治療薬ハンドブック 薬剤選択と処方のポイント 2008  
別冊付録 薬効別医薬品比較一覧表

---

平成20年1月31日 発行

---

製作・発行 株式会社じほう

〒101-8421

東京都千代田区一ツ橋2-6-3 (一ツ橋ビル)

TEL 販売 03-3265-7751 編集 03-3265-7755

(大阪)

〒541-0046

大阪府中央区平野町2-3-7 (アーバンエース北浜ビル)

TEL 06-6231-7061

---

© 2008

Printed in Japan

本書の複製権・翻訳権・上映権・譲渡権・公衆送信権 (送信可能化権を含む)  
は株式会社じほうが保有します。

非売品

## 治療薬使用のポイント

- B型肝炎：若年のHBe抗原陽性例はインターフェロン(IFN)長期間歇、HBe抗原陰性例は経過観察が原則
- B型肝炎：中高年症例の核酸アナログ未使用例はエンテカビル(ETV)が第一選択
- B型肝炎：ラミブジン(LAM)投与中の耐性ウイルス出現に伴う肝炎悪化はアデホビル(ADV)併用で対処
- C型肝炎：初回治療の高ウイルス量症例、再投与例ではPEG-IFN/リバビリン(RBV)併用療法が基本
- C型肝炎：高ウイルス量症例、再投与症例のRBV非適応例ではIFN単独長期投与が必要

## 基本知識

肝疾患のなかで治療を要する代表的なものとしてはB型肝炎ウイルス(HBV)・C型肝炎ウイルス(HCV)に起因する肝疾患が挙げられる。本稿では肝疾患のなかでも特にB型・C型肝炎の病態・治療について解説する。

B型・C型肝炎は慢性肝炎、肝硬変および肝癌へと進行する疾患であり、慢性肝炎から発癌する場合もある。いずれも肝炎の活動性の高い状態が持続する症例ではより早期に病期の進展が認められる。よって最終的な治療目標はウイルス排除に伴う肝組織進展抑制と肝発癌抑制である。ただし、わが国のB型肝炎は母子感染症例が主体であり、ウイルス学的治癒といえるHBs抗原陰性化状態まで持ち込むことはかなり困難である。また、C型肝炎に関しても同様にインターフェロン(IFN)治療抵抗性の症例がわが国では大半を占めているため、HCV RNA陰性化のウイルス学的治癒状態まで持ち込むことが困難な状況である。このようにウイルス学的治癒を望めないような症例では少なくとも肝炎鎮静化によって組織進展予防・発癌予防を行う必要がある。

B型慢性肝炎でHBe抗原陽性の状態はHBV DNA量が多く、ALT値も高く、病期の進展が速い。また、HBe抗原が陰性化してHBe抗体が陽性化(seroconversion)すればHBV DNA量の低下に伴いALT値が低下する場合も多い

が、ALT値の上昇が頻回に起きてくる症例ではやはり肝硬変まで進展する。よって、B型慢性肝炎の第1の治療目標はHBe抗原陰性化に伴う肝炎沈静化であり、第2の目標はHBV DNA量やALT値の低値安定化である。ただし、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 seroconversion し肝炎は沈静化するため、自然経過で seroconversion する可能性が低く、ALT異常値を繰り返すような進行する可能性が高い症例が治療対象となる。

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

## 治療薬の分類

C型肝炎治療はIFN単独療法・IFN/リバビリン(IFN/RBV)併用療法といった抗ウイルス効果・抗炎症効果の両者を期待したIFN関連療法が主体である。また、ALT持続低値を目指したIFN以外の治療としてはグリチルリチン製剤、ウルソデオキシコール酸や瀉血療法などが挙げられる。これらは抗ウイルス効果は期待できないものの抗炎症療法(肝庇護療法)として有用である。

B型肝炎治療は核酸アナログ療法[ラミブジン(LAM)、アデホビル(ADV)、エンテカビル(ETV)]・IFN療法といったHBe抗原陰性化・HBV DNA量低下・ALT低値安定化といった抗ウイルス効果・抗炎症効果の両者を期待した治療が主体である。

## 治療薬の使用にあたって

2006年3月に厚生労働省治療標準化に関する臨床研究班から発表されたウイルス排除を目的としたC型慢性肝炎の治療ガイドラインとB型慢性肝炎の治療ガイドラインを示す(表1, 表2, 表3)<sup>1)</sup>。

### (1) C型慢性肝炎の治療ガイドライン

- ・初回投与の高ウイルス量症例、再投与症例ではIFN/RBV併用療法が治療の基本である
- ・高ウイルス量症例、再投与症例でRBV非適応例ではIFN長期投与が必要である
- ・IFN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
- ・RBVには催奇形性の問題があり、妊娠の可能性のある女性には禁忌で、妊娠する可能性のあるパートナーがいる男性患者へ投与する場合も避妊が必要である

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 1Meq/mL 100KIU/mL 300fmol/L 以上	ペグインターフェロンアルファ-2b +リバビリン (48週間) ペグインターフェロンアルファ-2a +リバビリン(48週間)	ペグインターフェロンアルファ-2b +リバビリン (24週間)
低ウイルス量 1Meq/mL 100KIU/mL 300fmol/L 未満	インターフェロン(24週間) ペグインターフェロンアルファ-2a (24~48週間)	インターフェロン(8~24週間) ペグインターフェロンアルファ-2a (24~48週間)

Genotype 1, 高ウイルス量以外の代償性肝硬変にはインターフェロンベータ：フェロンの投与を原則とする

熊田博光：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研究. 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)平成18年度総括・分担研究報告書. 8-13, 2007

表2 平成18年度B型慢性肝炎の治療ガイドライン(35歳未満)

HBV-DNA	≥7 log copies/mL	<7 log copies/mL
e抗原陽性	インターフェロン長期間歇	インターフェロン長期間歇
e抗原陰性	経過観察	経過観察
(進行例はエンテカビル)		

熊田博光：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研究. 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)平成18年度総括・分担研究報告書. 8-13, 2007

表3 平成18年度B型慢性肝炎の治療ガイドライン(35歳以上)

HBV-DNA	≥7 log copies/mL	<7 log copies/mL
e抗原陽性	①エンテカビル ②インターフェロン長期間歇	エンテカビル
e抗原陰性	エンテカビル	エンテカビル

熊田博光：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研究. 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)平成18年度総括・分担研究報告書. 8-13, 2007

## (2)B型慢性肝炎の治療ガイドライン

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薬の投与が望ましい。しかし高齢者やHBe抗原陰性例、抗ウイルス薬の投与

が難しい例では肝庇護療法で経過をみることも可能である

- 若年(35歳未満)症例では、抗ウイルス療法のIFN長期間歇、またはステロイド、IFN、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を期待しフォローアップすることもある
- 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ETVが第一選択になる
- LAM耐性ウイルスによる肝炎に対しては、ADV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100IU/L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ADVを開始する)
- 若年でも肝病変進行例(組織所見がF3以上)ではETVの投与を考慮する

## 適応外の使用

- C型肝炎難治例に対するPEG-IFN/RBV併用中のHCV RNA陰性化時期が遅い症例では72週間までの延長投与によって治療成績の改善を期待できる
- C型肝炎難治例においてはプロテアーゼ阻害薬を含む多剤併用療法が将来期待される
- B型肝炎に対するPEG-IFN療法は耐性ウイルスの問題がないことから将来期待される
- B型肝炎由来の肝癌根治療法後の再発予防を目的とした核酸アナログ療法が期待される

## 服薬指導

- B型肝炎の核酸アナログ製剤は毎日欠かさず内服してください。自己判断による内服中断は肝炎悪化の危険性があり注意が必要です
- B型肝炎の核酸アナログ製剤は長期内服に伴う耐性ウイルスの出現から肝炎が悪化する可能性があり、定期採血が必要です
- C型肝炎のPEG-IFN/RBV併用療法は血球系検査を適切に行い減量・休薬のタイミングを見逃さないためにも定期採血が必要です
- C型肝炎のRBV併用療法は催奇形性の問題から治療期間中、治療終了後6か月間は避妊が必要です

## Topics

- HCV core領域の70番・91番目のアミノ酸置換はPEG-IFN/RBV併用治療効果に影響する。さらにこれらのアミノ酸置換が肝発癌率に影響し



ていることも報告されている<sup>2)</sup>

- 核酸アナログ製剤のLAMとETVではHBV DNA量低下・HBe抗原陰性化・ALT正常化のいずれにおいてもETVが優れている。さらに、ETVはLAMと比較して耐性ウイルスの出現率が低いことも報告されている<sup>3)</sup>

◆ 文献

- 1) 熊田博光：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研究. 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)平成18年度総括・分担研究報告書. 8-13, 2007
- 2) Akuta N, et al : Amino acid substitutions in the hepatitis C virus core region are the important predictor of hepatocarcinogenesis. *Hepatology*, 46 : 1357-1364, 2007
- 3) Colonna RJ, et al : Entecavir resistance is rare in nucleoside naïve patients with hepatitis B. *Hepatology* 44 : 1656-1665, 2006

(芥田 憲夫・熊田 博光)

# B型慢性肝炎の マネジメント

改訂版

虎の門病院 副院長 熊田 博光 編

Ⓜ 医薬ジャーナル社

# はじめに

B型肝炎ウイルスの研究は、ここ10年C型肝炎ウイルスの影に隠れ注目されていなかった。しかし、わが国では従来の日本固有のB型肝炎ウイルス、すなわちHBV genotype CとHBV genotype Bに変わってHBV genotype A型のウイルスが1990年代から年々増加傾向であり、このHBV genotype Aは、他のgenotypeに比べて急性肝炎から慢性化することが明らかになった。そのため、B型肝炎ウイルスのなかでもHBV genotype Aが増加しているので、再度わが国でこのB型肝炎ウイルスに対する疫学的な面および診断学的な面、治療学的な面から再検討が必要となった。

一方、治療法も従来のインターフェロンあるいはステロイド離脱療法に変わって、2000年代から核酸アナログ製剤であるラミブジンが登場した。しかし、このラミブジンの変異株による肝炎ウイルスの再燃の問題もあり、第2、第3世代のアデフォビル、エンテカビルの治療薬が登場し、この各種核酸アナログ製剤の治療法の選択も今後検討しなければならない。

本書、『B型慢性肝炎のマネジメント 改訂版』においては、こうしたB型肝炎の疫学的な問題から始まって、最新の治療までの一連の流れについてしたためることとした。

本書が日々の研究、診療に役立てれば幸いである。

2007年2月吉日

虎の門病院 副院長  
熊田 博光

## B型慢性肝炎のマネジメント 改訂版

定価 2,520 円 (本体 2,400 円 + 税 5%)

2003年5月1日初版発行  
2007年3月20日改訂版発行  
2008年2月25日改訂版第3刷発行

編者 熊田 博光  
発行者 長山 泰男

発行所 株式会社 医薬ジャーナル社  
〒541-0047 大阪市中央区淡路町3丁目1番5号・淡路町ビル21  
TEL 06-6202-7280  
〒101-0061 東京都千代田区三崎町3丁目3番1号・TKiビル  
TEL 03-3265-7681  
<http://www.iyaku-j.com/>  
振替口座 00910-1-33353

乱丁、落丁本はお取りかえいたします。  
ISBN978-4-7532-2244-5 C3047 ¥2400E

本書に掲載された著作物の翻訳・複写・転載・データベースへの取り込みおよび送信に関する著作権は、小社が保有します。弊社の全雑誌、書籍の複写は、著作権法上での例外を除き禁じられています。弊社出版物の複写管理は、(株)日本著作出版権管理システム(JCLS)に委託しております。以前に発行された書籍には、「本書の複写に関する許諾権は外部機関に委託しておりません。」と記載しておりますが、今後においては、それら旧出版物を含めた全てについて、そのつど事前に(株)日本著作出版権管理システム(電話 03-3817-5670, FAX 03-3815-8199)の許諾を得てください。

本書の内容については、最新・正確であることを期しておりますが、薬剤の使用等、実際の医療に当たっては、添付文書でのご確認など、十分にご注意をお願い致します。  
株式会社 医薬ジャーナル社