

いた検討が報告され、ラミブジン治療中止後の肝炎再燃の指標になりうる可能性が示唆された<sup>11)</sup>。HB コア関連抗原測定検査は2008年●月に日本で保険認可されたばかりであり、今後の検討課題であると考ええる。

現在、核酸製剤治療中止の指標として最も簡便かつ安全性が高い可能性のあるものの1つにHBs 抗原陰性化があげられる。当院では3年以上ラミブジン治療を施行した486人のB型慢性肝炎患者のうち、17人がHBs 抗原陰性化を獲得している。そのうち、HBs 抗原陰性化後にラミブジンを中止した症例は3症例あり、全例中止後HBs 抗原陰性を維持し、ウイルス再燃を認めていない<sup>12)</sup>。しかしHBs 抗原の測定系(RPHA法、CLEIA法、CLIA法)の感度の違いや、HBs 抗原のアミノ酸変異(escape mutant)に伴う偽陰性化症例の存在によりラミブジン中止後ウイルス再燃を~~みと~~めた報告<sup>13)</sup>もあることから、今後さらに症例を蓄積し検討していく必要があると考える。

#### おわりに

現在、変異ウイルスの出現率の低さからB型慢性肝炎に対する核酸アナログ治療の第1選択はラミブジンからエンテカビルへと移行したが、核酸アナログ作用機序は類似しており、いずれの薬剤も短期的に中止することによる肝炎の再燃率は非常に高い。安全な中止基準が確立されていない現時点では長期投与が望ましいと考える。

#### 文献

- 1) Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007; 45: 507-39.
- 2) Ryu SH, Chung YH, Choi MH, et al. Long-term additional lamivudine therapy enhances durability of lamivudine-induced HBeAg loss: a prospective study. *J Hepatol*. 2003; 39: 614-9.
- 3) Lee HC, Suh DJ, Ryu SH, et al. Quantitative polymerase chain reaction assay for serum hepatitis B virus DNA as a predictive factor for posttreatment relapse after lamivudine induced hepatitis B e antigen loss or seroconversion. *Gut*. 2003; 52: 1779-83.
- 4) 河本まどか, 木岡清英, 岡 博子, 他. ラミブジン中止後の再燃におよぼすラミブジン投与期間とIFN併用の有効性に関する検討. *消化器科*. 2005; 41: 532-6.
- 5) Byun KS, Kwon OS, Kim JH, Factors related to post-treatment relapse in chronic hepatitis B patients who lost HBeAg after lamivudine therapy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005; 20: 1838-42.
- 6) 宮坂昭生, 熊谷一郎, 遠藤龍人, 他. B型慢性肝疾患の病態別にみたラミブジンの治療効果と限界. *消化器科*. 2005; 41: 525-31.
- 7) Gish RG, Lok AS, Chang TT, et al. Entecavir treatment for up to 96 weeks in patients with HbeAg positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2007; 133: 1437-44.
- 8) Santantonio T, Mazzola M, Iacovazzi T. Long-term follow-up of patients with anti-HBe/HBV DNA-positive chronic hepatitis B treated for 12 months with lamivudine. *J Hepatol*. 2000; 32: 300-6.
- 9) 北田学利, 葛下典由, 三善英知, 他. HBe 抗原陰性 B 型慢性肝炎患者におけるラミブジン投与中止時期についての検討. *肝臓*. 2006; 47: 516-7.
- 10) Sung JJY, Wong ML, Bowden S, et al. Intrahepatic hepatitis B virus covalently closed circular DNA can be a predictor of sustained response to therapy. *Gastroenterology*. 2005; 128: 1890-7.
- 11) Matsumoto A, Tanaka E, Minami M, et al. Low serum level of hepatitis B core-related antigen indicates unlikely reactivation of hepatitis after cessation of lamivudine therapy. *Hepatology*. 2007; 37: 661-6.
- 12) Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, et al. Loss of hepatitis B surface antigen from the serum of patients with chronic hepatitis treated with lamivudine. *J Med Virol*. 2007; 79: 1472-7.

山形大学教授 河田純男

熊本大学教授 佐々木 裕

現場の疑問に答える

# 肝臓病診療

## Q&A

中外医学社

Question

18

## 非代償性肝硬変に対する HBV 核酸アナログ製剤の投与は有効か？

### Key point

- ⇨ 非代償性 B 型肝硬変患者に対する核酸アナログ（ラミブジン，エンテカビル）治療の国内臨床試験は施行されておらず，安全性と有効性が確認されていない，このため現時点では慎重投与となっている。
- ⇨ しかし非代償性肝硬変に対するラミブジン治療は，肝予備能および予後の改善に有効であるという国内外からの報告がいくつもある。そして今後は耐性ウイルス出現率の低さから，エンテカビル治療が第 1 選択薬になりうると考える。<sup>1</sup>
- ⇨ ただし非代償期肝硬変患者では核酸アナログ製剤投与終了後の肝炎増悪，また耐性ウイルス出現による肝炎増悪により致命的な肝不全をきたすおそれがあり，注意深い経過観察と迅速な対応が必要である。

B 型慢性肝炎に対し 2000 年 11 月に本邦で最初に認可された核酸アナログ製剤ラミブジンは，2005 年 9 月に代償性肝硬変に対しても保険適応が認められた。また，ラミブジン耐性株に対して，2004 年 12 月に B 型慢性肝炎，肝硬変いずれにもアデホピルの併用投与が認められ，高い治療効果を示している。そして，さらに強力な抗ウイルス効果を有し，耐性ウイルス出現率が非常に低いエンテカビルが，2006 年 9 月に B 型慢性肝炎，代償性肝硬変ともに本邦において保険認可された。しかし，非代償性肝硬変患者を対象とした核酸アナログ（ラミブジン，エンテカビル）治療の国内臨床試験は施行されておらず，安全性と有効性が確認されていないため，現時点では慎重投与となっている。

本稿では，非代償性肝硬変に対する HBV 核酸アナログ製剤の有効性を，長期観察し得て多数文献報告のあるラミブジン治療を中心に述べる。

### ① ラミブジン治療

#### ラミブジン治療の有効性

代償性肝硬変に対するラミブジンの治療効果は Liaw らによる大規模な二重盲検比較試験の報告がある<sup>1)</sup>。651 人の B 型代償性肝硬変患者を対象に検討を行い，治療開始後 3 年での CPT score 悪化症例がラミブジン群 3.3%，プラセボ群 8.8%であり，ラミブジン治療による肝病態進展抑制効

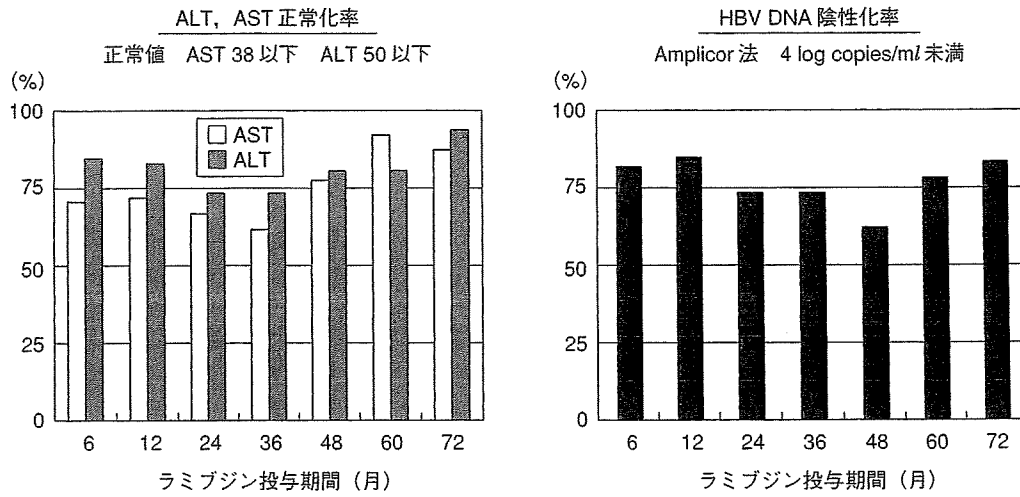
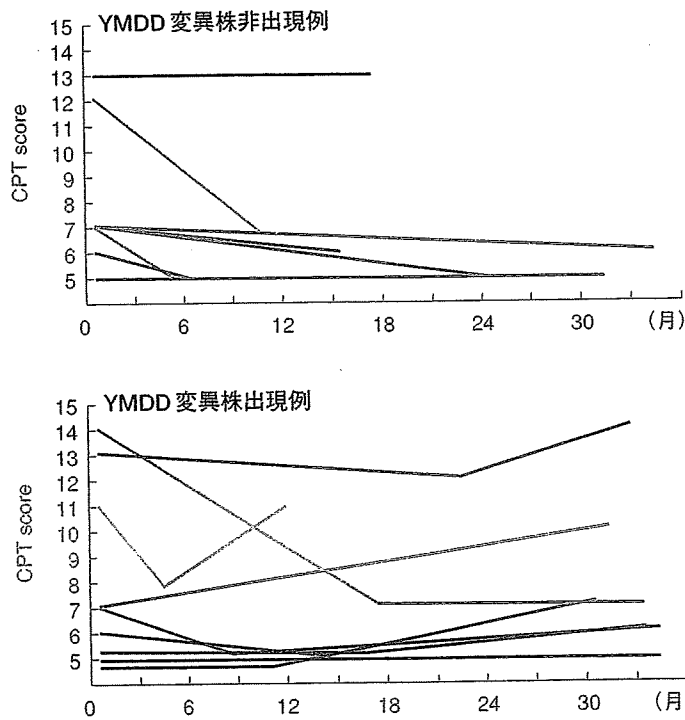


図1 B型肝硬変に対するラミブジン長期投与の治療効果



2 図2 ラミブジン長期投与による肝予備能に対する効果  
 CPT score を用いた評価

ラミブジン治療を行っても6カ月以内の死亡率が非常に高い。また多数の報告において、著効例ではLAM治療開始6カ月以内に血清アルブミン、ビリルビン、CPT scoreの改善を認め、予後が改善しており、すなわち逆に6カ月以内にこれらの改善を認めない症例は予後が改善されない可能性が示唆される。

000-00000

## ② エンテカビル

エンテカビルは、ラミブジンと同等以上の抗ウイルス効果を示し、さらに耐性ウイルス出現率がラミブジンと比較し非常に少ないことから、現在、B型肝硬変患者の第1選択薬と考えられる。代償性肝硬変患者に対するエンテカビル治療は海外臨床試験にて有効性が示されているが、非代償性肝硬変患者を対象とした臨床試験は現在海外で進行中である。Child B、C症例の肝予備能、予後の改善をもたらすかどうか、安全性はどうか、エンテカビル長期投与の成績が今後待たれるところである。また核酸製剤未使用のB型慢性肝炎症例へのエンテカビル療法において国内外で低率ながらもエンテカビル耐性ウイルスの出現症例が報告されている（3年約4%<sup>8)</sup>）。このため、エンテカビル治療においてもラミブジン同様、耐性株出現及びそれに伴う肝炎再燃の可能性を常に念頭において慎重に治療を継続しなければならない。

### おわりに

以上、非代償期肝硬変症例に対する核酸アナログ治療の有効性について述べた。非代償性肝硬変に対するラミブジン治療は肝予備能改善および予後の改善に有効であるという報告が多く、さらに今後はこれに続く新規薬剤であるエンテカビルがラミブジンに代わり第1選択薬になりうると考える。しかし慢性肝炎と異なり、耐性ウイルス出現に伴う肝不全進行のリスクが非常に高いため、使用する核酸製剤の特徴を十分理解し、耐性ウイルス出現時に迅速に対応できる環境を整えてから治療を開始するべきである。

### 文献

- 1) Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1521-31.
- 2) Yao FY, Terrault NA, Freise C, et al. Lamivudine treatment is beneficial in patients with severely decompensated cirrhosis and actively replicating hepatitis B infection awaiting liver transplantation: a comparative study using a matched, untreated cohort. *Hepatology.* 2001; 34: 411-6.
- 3) Villeneuve JP, Condeelis LD, Willems B, et al. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2000; 31: 207-10.
- 4) Fontana RJ, Hann HW, Perrillo RP, et al. Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy. *Gastroenterology.* 2002; 123: 719-27.
- 5) Ooga H, Suzuki F, Tsubota A, et al. Efficacy of lamivudine treatment in Japanese patients with hepatitis B virus-related cirrhosis. *J Gastroenterol.* 2004; 39: 1078-84.
- 6) Hann HW, Fontana RJ, Wright T, et al. A United States compassionate use study of lamivudine treatment in non-transplantation candidates with decompensated hepatitis B virus-related cirrhosis. *Liver Transpl.* 2003; 9: 49-56.
- 7) 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: 362-9.
- 8) 熊田博光. 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). 肝硬変を含めたウイルス性肝炎の治療の標準化に関する研究. 平成 19 年度総括・分担研究報告書. 平成 20 年 3 月.

〈熊田博光 八辻寛美〉

# 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

2009

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

JiO じほう

# 治療薬ハンドブック2009

## 薬剤選択と処方のポイント

定価 本体4,200円(税別)

平成20年1月25日 2008年版発行  
平成20年4月15日 2008年版第2刷発行  
平成21年1月30日 2009年版発行

監修 高久 史麿  
編集 堀 正二・菅野健太郎・門脇 孝  
乾 賢一・林 昌洋

発行人 武田 正一郎

発行所 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)

電話 編集 03-3265-7755 販売 03-3265-7751

振替 00190-0-900481

〈大阪支局〉

541-0044 大阪市中央区伏見町2-1-1(三井住友銀行高麗橋ビル)

電話 06-6231-7061

©2009 組版 (株)ピーコム・凸版印刷(株)／印刷 凸版印刷(株)／製本 (株)星共社  
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。

万一落丁、乱丁等の場合は、お取替えいたします。

ISBN978-4-8407-3909-2

・JCLIS<(株)日本著作出版権管理システム委託出版物>

本書の無断複製は著作権法上での例外を除き禁じられています。

複製される場合は、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。

## 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(sero-conversion)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

2008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 C型慢性肝炎に対する初回治療ガイドライン

	Genotype 1	Genotype 2
高ウイルス量 1Meq/mL 5.0Log IU/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(レベトール) (48週間) ペグインターフェロンアルファ-2a +リバビリン(コペガス) (48週間)	ペグインターフェロンアルファ-2b +リバビリン(レベトール) (24週間)
低ウイルス量 1Meq/mL 5.0Log IU/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)

熊田博光：肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究。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19年度総括・分担研究報告書。7-10, 2008

表2 35歳未満B型慢性肝炎の治療ガイドライン

治療対象はALT ≥ 30IU/Lで：HBe抗原陽性はHBV DNA量5 log copies/mL以上  
HBe抗原陰性は4 log copies/mL以上

HBV DNA量	≥ 7 log copies/mL	< 7 log copies/mL
e抗原陽性	①インターフェロン長期投与 (3カ月以上) ②エンテカビル	インターフェロン長期投与 (3カ月以上)
e抗原陰性	①経過観察 ②インターフェロン長期投与(3カ 月以上)あるいはエンテカビル	経過観察 (F2以上の進行例にはインターフ ェロン, エンテカビル)

熊田博光：肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究。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19年度総括・分担研究報告書。7-10, 2008

表3 35歳以上B型慢性肝炎の治療ガイドライン

治療対象はALT ≥ 30IU/Lで：HBe抗原陽性はHBV DNA量5 log copies/mL以上  
HBe抗原陰性は4 log copies/mL以上

HBV DNA量	≥ 7 log copies/mL	< 7 log copies/mL
e抗原陽性	①エンテカビル ②エンテカビル+インターフェロ ン連続療法(3カ月以上)	①エンテカビル ②インターフェロン長期投与 (3カ月以上)
e抗原陰性	エンテカビル	エンテカビル

熊田博光：肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究。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19年度総括・分担研究報告書。7-10, 2008

## (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  $\geq$  30IU/Lの場合に考慮する。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。組織学的進行例ではHBV DNA量が上昇した時点でADVを開始する
- 若年でも母子感染例はIFN抵抗性のことが多く、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ヵ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：肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究. 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19年度総括・分担研究報告書. 7-10, 2008
- 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)

# 消化器疾患 最新の治療

[編集]

菅野健太郎  
自治医科大学教授

上西紀夫  
公立昭和病院院長

井廻道夫  
昭和大学教授

## 巻頭トピックス

1. *H.pylori* 除菌治療の現状と展望
2. カプセル内視鏡の最新情報
3. Rome III基準とわが国のFGID
4. ESDの適応拡大の現状と問題点
5. エビデンスに基づいた進行胃癌の手術
6. 肥満に対する内視鏡的および外科的治療
7. 肝癌に対する免疫療法
8. C型肝炎ウイルス変異と治療反応性
9. 肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法

南江堂

消化器疾患最新の治療 2009-2010

2009年2月15日 発行

編纂者 菅野健太郎、上西紀夫、井廻道夫

発行者 小立鉦彦

発行所 株式会社 南江堂

〒113-8410 東京都文京区本郷三丁目42番6号

☎(出版)03-3811-7426 (営業)03-3811-7239

ホームページ <http://www.nankodo.co.jp/>

振替口座 00120-1-149

印刷・製本 小宮山印刷工業

© Kentaro Sugano, Michio Kaminishi, Michio Imawari, 2009

定価は表紙に表示してあります。

Printed and Bound in Japan

落丁・乱丁の場合はお取り替えいたします。

ISBN978-4-524-25074-5

本書の無断複写を禁じます。

**JCS** 〈併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、そのつど事前に併日本著作権管理システム(TEL 03-3817-5670, FAX 03-3815-8199)の許諾を得てください。

# 4

## B 型慢性肝炎

鈴木文孝, 熊田博光

### I 疾患の解説

わが国における B 型肝炎ウイルス (HBV) 感染者はかつて人口の 3%, 300 万人が存在するといわれていたが, 近年母子感染事業による感染防御の実施や衛生環境の改善などにより HBV キャリアは減少傾向にある。実際, 青年層でのキャリア率は低下し中高年でのキャリア率も 1~2% と考えられている。わが国の HBV キャリアの多くは生後 3 年以内の免疫能の未熟な時期に感染したものであるが, その多くは出産時 HBV キャリアの母親から感染することが多かった。現在は母親が HBV キャリアである場合は,  $\gamma$ グロブリンとワクチン接種が行われており 20 歳以下のキャリア数は減少している。一方 HBV の genotype A の感染例では成人でも慢性化する可能性があり, 現在感染症例の増加が懸念されている。

HBV キャリアの自然経過は, 若年時 HBe 抗原陽性でウイルス量が多いにもかかわらず ALT 値正常の時期 (HBe 抗原陽性の無症候性キャリア) から始まる。その後, 宿主の免疫応答によって HBe 抗体へと seroconversion を認め, 最終的には ALT 値正常, ウイルス量の低下した HBe 抗体陽性の無症候性キャリアになると考えられている。seroconversion の時期は 10~30 歳代に認められることが多く, 女性のほうがより早い。seroconversion が起こる時期には多くの症例で一時的な肝炎の発症が認められる。しかし一部の症例では肝炎が持続し, 慢性肝炎, 肝硬変症へと進行する症例も認められる。また HBV キャリアの場合, 無症候性キャリアとなっても肝癌発癌の可能性はあり, 定期的な経過観察は必要である。

### II 診断と検査

HBV キャリアの病態を把握するうえで, HBV

DNA 量, HBe 抗原の測定, 肝機能検査は定期的に必要な。また初回検査時には HBV genotype を一度測定しておくことが望ましい (しかし現在保険適用が認められていない)。治療の目標は, HBe 抗原の陰性化, ALT 値の持続的正常化, HBV DNA 量が 5 log copies/mL 以下を持続することである。最終的には, HBs 抗原の陰性化が得られるとその後の肝炎の再燃はほとんど認められなくなり, 発癌のリスクもかなり低下する。しかしわが国においては HBV キャリアからの HBs 抗原の陰性化はまれな現象である。

### III 治療の一般方針

#### ① 治療方針の立て方

B 型慢性肝炎の治療に対しては, 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) における「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」の研究班において B 型慢性肝炎治療のガイドラインを作成している<sup>1)</sup>。このガイドラインでは, 年齢, HBe 抗原の有無, ウイルス量によって分類し治療法を提示している (表 1, 2)。若年症例 (35 歳未満) は自己の免疫力によって HBe 抗原の陰性化や肝炎の収束が期待されるため, 核酸アナログ製剤の長期投与ではなく IFN 長期間欠投与を基本治療としている。中高年では, 核酸アナログ製剤の長期投与を基本治療としている。

#### ② 薬物療法

##### a. インターフェロン (IFN) 療法

わが国では, IFN 療法は HBe 抗原の慢性肝炎に対して 6 ヶ月間投与の保険治療が認められている。わが国での IFN 療法の治療成績は約 20% が治療 6 ヶ月後の時点で著効となると報告され

表1 35歳未満B型慢性肝炎の治療ガイドライン

HBV DNA 量 HBe 抗原	≥7 log copies/mL	<7 log copies/mL
e 抗原陽性	①IFN 長期投与(3 ヶ月以上) ②エンテカビル	IFN 長期投与(3 ヶ月以上)
e 抗原陰性	①経過観察 ②IFN 長期投与(3 ヶ月以上)あるいはエンテカビル	経過観察(F2以上の進行例にはIFN, エンテカビル)

治療対象は、ALT ≥ 31 IU/L で、HBe 抗原陽性は、HBV DNA 量 5 log copies/mL 以上、HBe 抗原陰性は、4 log copies/mL 以上 (文献1より引用)

表2 35歳以上B型慢性肝炎の治療ガイドライン

HBV DNA 量 HBe 抗原	≥7 log copies/mL	<7 log copies/mL
e 抗原陽性	①エンテカビル ②エンテカビル+IFN 連続投与(3 ヶ月以上)	①エンテカビル ②IFN 長期投与(3 ヶ月以上)
e 抗原陰性	エンテカビル	エンテカビル

治療対象は、ALT ≥ 31 IU/L で、HBe 抗原陽性は、HBV DNA 量 5 log copies/mL 以上、HBe 抗原陰性は、4 log copies/mL 以上 (文献1より引用)

ている<sup>2)</sup>。著効になる症例は年齢が35歳未満。治療開始時ALT値が高い例であった。このことから、ガイドラインにおいても35歳未満のHBe抗原陽性症例では、IFN療法が推奨されている。

- 処方例 ○ .....
- ①スミフェロン 1日1回300万～600万単位、皮下または筋肉注射、2～4週間連日その後週3回合計24週間投与
  - ②インテロンA 1週目1日1回600万～1,000万単位、2週目より1日1回600万、筋肉注射。ただし投与開始日は300万～600万単位を投与する  
投与法は①と同じ
  - ③オーアイエフ 1日1回250万～500万単位、筋肉注射  
投与法は①と同じ
  - ④フェロン 初日300万単位、点滴静注または静注、以後6日間1日1～2回、2週以降1日1回、点滴静注または静注

b. 核酸アナログ製剤(ラミブジン、アデフォビル、エンテカビル)

核酸アナログ製剤であるラミブジンは、逆転写酵素阻害作用を有しウイルスのDNAポリメラーゼに選択的に作用する。ラミブジンは成人で腎機能が正常の症例には1日100mg(ゼフィックス1錠)を経口投与する。ラミブジンには副作用がほとんど認められず、また強力なウイルス増殖抑制作用があり2000年の保険適用以来多くの症例で適用されてきた。しかしラミブジンは投与中により多くの症例で肝炎の再燃を認めることと、長期投与によって耐性ウイルスが高率に出現するという問題点がある。このため現在ではより耐性ウイルスの出現率が低いエンテカビル(バラクルード)の使用が奨励されている。

- 処方例 ○ .....
- ①ゼフィックス(100mg) 1錠/日(分1)、経口投与。原則的に長期投与を行う

ラミブジン耐性ウイルス出現例の対処としては、アデフォビルまたはエンテカビルの使用が可能である。この場合アデフォビルの使用が奨励さ



表3 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

ラミブジン投与期間		3年未満	3年以上
HBV DNA 量			
<2.6 log copies/mL 持続		エンテカビル 0.5 mg/日に切り替え可	
≥2.6 log copies/mL	BTH* なし	エンテカビル**0.5 mg/日に切り替え可	ラミブジン 100 mg/日を継続
	BTH* あり	アデフォビル 10 mg/日併用	アデフォビル 10 mg/日併用

\* BTH : breakthrough hepatitis

(文献1より引用)

\*\* ラミブジン変異のないことを確認後投与

れている。アデフォビルはエンテカビルと比較して、HBV DNA の減少率で上回り、またラミブジンとの併用で両剤への耐性ウイルスの出現率が低率であることが報告されている。一方エンテカビルの場合は、ラミブジン耐性ウイルスが存在する症例ではエンテカビル耐性ウイルスの出現の可能性があるのでその使用には慎重でなくてはならない。

○ 処方例 ○ .....

① バセラ(10 mg) 1錠/日(分1), 経口投与。ラミブジン耐性ウイルス出現時にラミブジン 100 mg と併用投与する

エンテカビルは2006年9月に保険適用となった新たな核酸アナログ製剤である。エンテカビルは、ラミブジンと比較してHBV DNA の減少率で有意に上回っていること、また核酸アナログ未使用症例(naïve 症例)においては耐性ウイルスの出現率が低率であることが報告されている。このことからガイドラインでは naïve 症例における第一選択薬となっている。一方前述したようにラミブジン耐性ウイルスが出現した症例では、エンテカビル投与によってエンテカビル耐性ウイルスの出現の可能性があり、エンテカビルの使用は慎重でなくてはならない。

○ 処方例 ○ .....

① バラクルード(0.5 mg) 1錠/日(分1)  
(内服前後で2時間は食事摂取を避ける必要がある。このため眠前に投与することが多い), 経口投与

② バラクルード(1.0 mg) 1錠/日(分1),

経口投与。ラミブジン耐性ウイルス出現例では1.0 mg 投与が可能である。この場合ラミブジンから切り替える必要がある。

エンテカビルの登場によって核酸アナログ製剤の使用法も変化してきている。もともとラミブジンを使用していた症例での核酸アナログ製剤使用の方法についてもガイドラインは提示している(表3)。HBV DNA 量が2.6 log copies/mL 以上でbreakthrough hepatitis(BTH)を認めた症例はラミブジンとアデフォビル併用、BTHを認めていない3年未満の症例ではできればラミブジン耐性ウイルスの有無を確認し耐性ウイルスが認められなければエンテカビルに切り替え可能、3年以上経過している症例では耐性ウイルスが認められる可能性が高いことからラミブジンを継続しBTH出現時にはアデフォビルを併用することとしている。HBV DNA 量が2.6 log copies/mL 未満の症例のうち、投与期間が3年未満ではラミブジン耐性ウイルスの存在する可能性が低いのでエンテカビルに切り替え可能であるが、3年以上投与例では耐性ウイルスが存在している可能性が高くなるためラミブジン継続としている。

### ③ その他

ガイドラインの補足として、治療の対象や治療に対する基本的な考え方が提示されている(表4)。B型慢性肝炎の経過は個々の症例で違いがあり、年齢、ウイルスマーカー、肝組織所見、家族歴などを考慮し総合的に決定する必要がある。

表 4 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  $ALT \geq 31$  IU/L の場合に考慮する。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(SNMC, UDCA 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、インターフェロン(IFN)長期投与(3 ヶ月以上)あるいはエンテカビル投与が原則。なお、ステロイド、IFN、核酸アナログの短期併用療法も考慮すること。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。(IFN 在宅自己注射可能な症例は QOL を考慮し在宅自己注射を推奨する)
3. 中高年(35 歳以上)症例では、核酸アナログ未使用例は、エンテカビルが第一選択になる。
4. 母子感染例は IFN 抵抗性のことが多く、エンテカビル単独あるいはエンテカビル+IFN 連続療法も適応になる。
5. 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。組織学的進行例では HBV DNA 量が上昇した時点でアデフォビルを開始する。
6. 肝硬変例および肝細胞癌治癒後の症例も、核酸アナログの治療を行う。

注意

1. HIV を合併している症例では、エンテカビルの使用により HIV 耐性ウイルスが出現する可能性があるためエンテカビルは使用できない。
2. HBV DNA 量が低値で ALT 値が正常の例であっても免疫抑制作用のある薬剤や抗がん剤投与時には HBV DNA 量が上昇して高度の肝障害をきたすことがあるため注意が必要である(免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎に対する診療ガイドライン参照)。(文献 1 より引用)

文献

- 1) 熊田博光：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)，肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究，平成 19 年度総括・分担研究報告書，平成 20 年 3 月
- 2) Suzuki F et al: Efficacy of 6-month interferon therapy in chronic hepatitis B virus infection in Japan. J Gastroenterol 39 : 969-974, 2004

# 今日の治療指針

私はこちら治療している

総編集

山口 徹 北原光夫 福井次矢

## 日常診療に直結した最新治療年鑑

- 1065専門医が  
1094疾患項目の治療の実際を紹介
- 本文各項目はすべて新執筆者により毎年全面新訂
- "今日の"医学とともに積み重ねた信頼と実績

医学書院

## ④ B 再治療例

IFN 治療を受けてウイルス排除ができた場合には、最もウイルス排除力が強いベグインとリバビリン併用療法を行う。セログループ1の HCV RNA 量例では A の 48 週間の治療を完了した以外の症例では 24 週間の治療を行う。

## ⑤ B の単独長期療法

IFN 治療を行ってもウイルス排除が得られない症例や、高齢者や心疾患のためリバビリンが処方できない場合には、IFN の単独長期療法を行う。これはウイルスの活動性を低下させて ALT 値を正常化し、肝硬変や肝癌への移行を抑制する目的で行われる。投与期間の制限が撤廃されている。副作用のみならず  $\alpha$  フェトプロテインを低下させることも重要な目的である。従来型 IFN は自己免疫性肝炎に処方されている。

## ⑥ 用法 下記の 1), 2) いずれかを用いる。

① 従来型 IFN- $\alpha$ 

① 1 週間療法 1 回 300 万単位 1 日 1 回 皮下注射 または サブイニオン注 1 回 500 万単位 1 日 1 回 筋注 週 2-3 回 18 週間以上

② 遺伝子複製阻害 IFN- $\alpha$ 

① 1 週間療法 1 回 900 万単位 1 日 1 回 皮下注射 週 2-3 回 18 週間以上

② 2 週間療法 1 回 900 万単位 1 日 1 回 皮下注射 18 週間以上

## ⑦ 肝保護療法

① 経口ネオミノファージェンシー ALT をできるだけ正常化し、肝硬変や肝発癌抑制を目的とする場合には、IFN 投与してもウイルス排除が得られない症例を選択である。ALT 値が 40 IU/L 以下で正常化しない場合には IFN 少量長期療法や瀉血の併用を検討する。

## ⑧

① 経口ネオミノファージェンシー注 1 回 40-100 mL 1 日 1 回 静注、毎日投与して ALT を改善し、肝硬変の改善に効果的である。

② カルソデオキシコール酸 胆汁酸製剤であるが、慢性肝炎において ALT 値の改善がみられる。副作用などで効果が十分でない場合には 900 mg まで増量する。

## ⑨

① 経口長 100 mg 3-9 日 分 3

## 薬療指導・薬剤情報 (高柳和伸)

B 型慢性肝炎にインターフェロンが処方される場合

① 副作用 エンサ様症状は投与初期にほとんどの

人に現れる副作用である。非ステロイド性抗炎症薬で対処する。

- ・抑うつや自殺企図が現れることがあり、初期症状 (寝つきがわるい、体がだるい、いらいらする、いつもと違って気分が沈む、表情に変化がなくなった、言葉が少なくなったなど) に気づいた場合にはすぐに医師に相談・受診するように患者および家族に指導する。

## B 型慢性肝炎にラミブジンが処方される場合

- ・主に腎排泄される薬剤であり、腎機能の低下した患者にはその程度に応じた投与量調節が必要なことに注意する。
- ・HIV に重複感染している患者に投与する場合には、HIV の耐性化を防止するため HIV 感染症に対する用量 (300 mg) で投与する必要がある。
- ・服薬を中止するとウイルスが再増殖し肝炎が重症化する場合があるので、自分の判断で服薬を中止することのないよう指導し、継続して服薬することの重要性を理解できるよう指導する。

## C 型慢性肝炎にリバビリンが処方される場合

- ・好発する貧血の初期症状 (めまい、ふらつき)、重大な副作用である脳出血の初期症状 (頭痛、しびれなど) が現れた場合には主治医に連絡・受診するよう指導する。

## C 型慢性肝炎にベグインターフェロンが処方される場合

- ・上記のインターフェロンの副作用に加えて血小板減少の初期症状 (思い当たる理由なしにあざができる、歯ぐきから出血する、鼻血がでる、血がとまりにくいなど) が現れた場合にはすぐに医師に相談・受診するよう指導する。

## 肝硬変

liver cirrhosis

森脇久隆 岐阜大学大学院教授・第 1 内科

## A. 病態

肝硬変は反復・持続する炎症の結果、肝臓が肉眼病理学的には肝萎縮と結節形成をきたし、また、顕微鏡病理学的には肝小葉構造の改変 (線維隔壁による偽小葉の形成) をきたした状態をいう。成因は C 型肝炎ウイルスが約 70%、B 型肝炎ウイルスが約 10%、アルコール性が約 10%、自己免疫性が約 5% で、最近では非アルコール性脂肪性肝炎 (生活習慣病) に起因する肝硬変が増加している。