

品名, 規格単位	適応, 用法・用量	警告, 禁忌, 副作用等
肝臓加水分解物配合剤(liver hydrolysate combined)		
肝機能改善薬 肝臓加水分解物	プロヘパール (科研) 錠 (肝臓加水分解物, 塩酸システイン, 重酒石酸コリン, イノシトール, シアノコバラミン) 1錠 7.6	慢性肝疾患における肝機能の改善 ➡ 1回1~2錠を1日3回 ㊟ 肝性昏睡
	臨床情報 腎機能 腎不全時: A, 透析時: A 調剤・薬学管理のPoint アンモニア血症を助長することがあるため, 肝性昏睡には投与しない	
肝臓エキス・フラビンアデニンジヌクレオチド (liver extract・flavin adenine dinucleotide)		
肝機能改善薬 (肝臓抽出製剤)	アデラビン9号 (三和化学) 注 1mL 169(60~91), 2mL 289(79~106) いずれも1mL中肝臓エキス15μL, フラビンアデニンジヌクレオチド10mg	慢性肝疾患における肝機能の改善, 次の疾患(湿疹・皮膚炎群, 口唇炎・口角炎・口内炎, びまん性表層角膜炎)のうちビタミンB ₂ の欠乏又は代謝障害が関与すると推定される場合, ビタミンB ₂ の需要が増大し, 食事からの摂取が不十分な際の補給(消耗性疾患, 妊産婦, 授乳婦等) ➡ 1日1~2mLを1~2回に分けて皮下注, 筋注, 静注 (後発品) アスルダム, アセラート, エフェーミック, ヒノマリン, ベマカスト, リバレス, レバサルト
	臨床情報 腎機能 腎不全時: A, 透析時: B (投与間隔延長) 調剤・薬学管理のPoint (指導) 尿を黄変させる可能性がある	
グリチルリチン酸・DL-メチオニン配合剤(glycyrrhizic acid・DL-methionine combined)		
アレルギー用薬	グリチロン (ミノファーゲン) 錠 (グリチルリチン酸25mg, グリシン25mg, DL-メチオニン25mg) 1錠 6.2 粉砕○	慢性肝疾患における肝機能異常の改善. 湿疹・皮膚炎, 小児ストロフルス, 円形脱毛症, 口内炎 ➡ 1回2~3錠(小児1錠)を1日3回, 食後 ㊟ アルドステロン症, ミオパシー, 低K血症, 血清アンモニウム値上昇傾向にある末期肝硬変症 ㊟ (重大) 偽アルドステロン症 (併注) ループ利尿薬, サイアザイド系・類似利尿薬, モキシフロキサシン
	臨床情報 腎機能 腎不全時: A, 透析時: A 調剤・薬学管理のPoint (モニタ) 血圧, 血清K, 尿量, 体重, CPK, 甘草を含む製剤の併用 (指導) 頭痛, むくみ, 脱力感, 筋肉痛	
マロチラート(malotilate)		
肝臓代償改善薬	カンテック (第一三共) 錠 200mg 111.9 粉砕(▽)	肝硬変(代償性)における肝機能の改善 ➡ 1日600mgを3回に分服 ㊟ 黄疸, 腹水, 肝性脳症 ㊟ (重大) 黄疸, 腹水, AST・ALT・Bilの高度上昇等の重篤な肝障害 (その他(5%以上) 食欲不振・嘔吐等の消化器症状, Bil上昇等の肝機能異常)

29

肝疾患治療薬

●...後発品 ●...剤形が見出し製品と異なるものあり ■...適応が見出し製品と異なるものあり

品名, 規格単位	適応, 用法・用量	警告, 禁忌, 副作用等
(半減期) (未変) 6.7時間, (活性) 8.4時間(200mg) (授乳婦) 授乳回避		
プロパゲルマニウム(propagermanium)		
セロシオン (三和化学=アステラス) ② 10mg ≒ 203.5 ④ 粉砕(○)	HBe抗原陽性B型慢性肝炎におけるウイルスマーカーの改善 ➡ 1日30mgを3回に分服, 食後, 開始16週目にウイルスマーカー(HBe抗原等)を含めた臨床検査を実施し, ウイルスマーカーの改善がみられなかった場合には他の療法を考慮	① 慢性肝炎が急性増悪することがあり, 死亡例の報告あり ② 黄疸, 肝硬変又はその疑い ③ (重大) B型慢性肝炎の急性増悪 (半減期) 2.4時間(15mg) (授乳婦) 授乳中止 (高齢者) 1日20mgから開始するなど慎重に投与
	④ 臨床情報 ⑤ 調剤・薬学管理のPoint B型慢性肝炎重症化の可能性を有するため, 黄疸, 肝硬変, 肝硬変疑いには投与しない	
L-アルギニンL-グルタミン酸塩水和物(L-arginine L-glutamate hydrate)		
アルギメート (味の素=味の素ファルマ) ⑥ (10%)20g/200mL ≒625	高アンモニア血症 ➡ 1日2~20gを1~数回に分けて点滴静注	(併注) 全身麻酔薬, イソニアジド, イオン交換樹脂, サイアザイド系利尿薬 (授乳婦) 授乳回避
L-グルタミン酸ナトリウム水和物(sodium L-glutamate hydrate)		
アンコーマ (東亜薬工=鳥居) ⑦ [点滴静注]4g/20mL ≒225	高アンモニア血症 ➡ 4~8gを5%⑧に混合したものを約100mLを点滴静注	
ラクチトール水和物(lactitol hydrate)		
ポルトラック (日本新薬) ⑨ 1g ≒ 7.5	非代償性肝硬変に伴う高アンモニア血症 ➡ 1日量18~36gを3回に分けて, 用時水に溶解後経口投与, 下痢が引き起こされることがあるので初回投与量は1日量18gとして漸増, 便通状態として1日2~3回程度の軟便がみられる量を投与(1日最高)36g, 水様便が現れた場合には減量又は一時中止	⑩ ガラクトース血症 (併注) αグルコシダーゼ阻害薬
	⑪ 臨床情報 ⑫ 腎機能 腎不全時: A, 透析時: A ⑬ 調剤・薬学管理のPoint ガラクトース血症の患者には投与しない	
ラクツロース(lactulose)		
モニラック (中外) ⑭ 1g ≒ 7.7 ⑮ (65%)650mg/mL ≒6.4(後)4.8	⑯ ⑰ ⑱ ⑲ ⑳ ㉑ ㉒ ㉓ ㉔ ㉕ ㉖ ㉗ ㉘ ㉙ ㉚ ㉛ ㉜ ㉝ ㉞ ㉟ ㊱ ㊲ ㊳ ㊴ ㊵ ㊶ ㊷ ㊸ ㊹ ㊺ ㊻ ㊼ ㊽ ㊾ ㊿ ㉑ 高アンモニア血症に伴う精神神経障害・手指振戦・脳波異常の改善 ➡ (モニラック ㉑) 1日19.5~39gを3回に分服, (ラクツロー	㉒ ガラクトース血症 ㉓ (その他(5%以上))(モニラック, ラクツロース)下痢 (併注) αグルコシダーゼ阻害薬

免疫賦活薬

高アンモニア血症改善薬

	品名, 規格単位	適応, 用法・用量	警告, 禁忌, 副作用等
高アンモニア血症改善薬	ラクツロース (興和=興和創薬) 散〔P〕1g≒10 ㊟(60%)600mg/mL ≒6.6 カロリール (佐藤製薬) 内用ゼリー(40.496%) 1g [▼] ≒4.1(㊟4.1)	ス) 1日18~36gを用時溶解し(㊟は1日本剤30~60mL), 2~3回に分服。(モニラック㊟) 1日本剤30~60mLを3回に分服 内用ゼリー 本剤48.1~96.2gを3回に分服 ②(ラクツロース除く)産婦人科術後の排ガス・排便の促進 ➡ 散 1日19.5~39gを2回に分服, 朝夕㊟ 1日本剤30~60mLを2回に分服, 朝夕 内用ゼリー 本剤48.1~96.2gを2回に分服, 朝夕 ③(ラクツロース, カロリール除く)小児における便秘の改善 ➡ 散 1日0.33~1.3g/kgを3回に分服, ㊟ 1日本剤0.5~2mL/kgを3回に分服	
		(後発品) カロリール, ピアーレ, ラゲノス, リフォロース 臨床情報 腎機能(モニラック, ラクツロース)腎不全時: A. 透析時: A 調剤・薬学管理のPoint ガラクトース血症の患者には投与しない	
肝炎ワクチン	乾燥組織培養不活化A型肝炎ワクチン		
	エイムゲン	予防接種用薬 ➡1258頁参照	
	組換え沈降B型肝炎ワクチン		
	ビームゲン	予防接種用薬 ➡1258頁参照	
	ヘプタボックス-Ⅱ 沈降B型肝炎ワクチン		
	小柴胡湯		
	小柴胡湯	漢方薬 ➡1339頁参照	

▼...後発品 ●...剤形が見出し製品と異なるものあり ■...適応が見出し製品と異なるものあり

今日の消化器疾患 治療指針

編集 幕内雅敏 菅野健太郎 工藤正俊

**TODAY'S THERAPY IN
GASTROENTEROLOGY**

への曝露により感染したとする報告もない。HCVはHBVに比し、ウイルスを混入している血液による環境汚染が、医療ケアにおける伝播の重大な危機とはならない。例外は血液透析の現場であり、ここでは環境汚染と不十分な環境制御に関連したHCV伝播が起こっていると推察されている。

●曝露後予防：HCV陽性血液への曝露後予防に免疫グロブリン製剤や抗ウイルス薬は推奨されない。

曝露後対応の主眼は、早期に慢性化したC型肝炎を同定し、治療の選択を行うことである。

HCV曝露のフォローアップは次のように行う。

1) 曝露源の人のHCV抗体検査を施行する。

2) 曝露した人には

・HCV抗体およびALTのベースライン検査を行う。

・HCV抗体およびALTのフォローアップを行う(例えば、4~6か月後)。さらに早期に診断が望まれるのであればHCV-RNAを4~6週目に測定してもよい。

3) 酵素免疫アッセイで陽性の結果はすべて遺伝子組み換え免疫プロットアッセイ(RIBA)で確認する。

HCV感染の急性期での治療を行うためのガイドラインはない。しかし、HCV感染の早期に抗ウイルス治療を行った場合は晩期に行うよりも有効性が高い可能性が示されている。HCV感染が早期に同定された場合、患者はこの領域に詳しい専門家に紹介されるべきである。

C型肝炎の診療ガイドライン

guidelines of diagnosis and treatment of chronic hepatitis C

熊田博光 虎の門病院分院長

毎年C型慢性肝炎に対する治療のガイドラインが、厚生労働省の班会議で作成され公表されている。本項では、平成19年度の、現在最も新しいC型慢性肝炎に対するガイドラインを示す。

まず、C型慢性肝炎に対する初回治療のガイドライン(表18)は、genotype 1の高ウイルス量症例では、ペグインターフェロン α -2bとリバビリン併用療法の48週間、あるいはペグインターフェロン α -2aとリバビリン併用療法48週間を標準投与とし、genotype 2の高ウイルス量症例は、ペグインターフェロン α -2bとリバビリン併用療法の24週間投与を標準投与とした。

一方、低ウイルス量のgenotype 1に関

しては、インターフェロン単独療法の24週間投与、あるいはペグインターフェロン α -2aの24~48週間投与を標準投与とした。低ウイルス量のgenotype 2に関しては、インターフェロンの8~24週間連日および間欠投与法、あるいはペグインターフェロン α -2aの24~48週間投与が標準投与である。

一方、C型慢性肝炎に対する再治療のガイドラインの基本概念は、初回治療の無効の要因を検討し、治癒目的の治療か、進展予防(発癌予防目的)をめざしたALT値の正常化あるいは安定化のための治療法かを選択すべきであるとしている(表19)。

さらに、平成19年度のC型慢性肝炎治

表 18 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 1 Meq/mL 5.0 log IU/mL 300 fmol/L 以上	ペグインターフェロン α -2b(ペグイン トロン)+リバビリン(レベトール)(48 週間)	ペグインターフェロン α -2b(ペグイン トロン)+リバビリン(レベトール)(24 週間)
低ウイルス量 1 Meq/mL 5.0 log IU/mL 300 fmol/L 未満	ペグインターフェロン α -2a(ペガシ ス)+リバビリン(コペガス)(48週間) インターフェロン(24週間) ペグインターフェロン α -2a(ペガシ ス)(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 α -2a(ペガシ ス)(24~48週間)

表 19 C型慢性肝炎に対する再治療ガイドライン

C型慢性肝炎に対してインターフェロン(IFN)の再治療は初回治療の無効の要因を検討し、治癒目的の治療か、進展予防(発癌予防)をめざしたALT値の正常化、あるいは安定化のための治療法かを選択すべきである

1. 初回 IFN 無効例への再投与は IFN + リバビリン併用療法が、治療の基本である
2. リバビリン併用療法の非適応例あるいはリバビリン併用療法で無反応例では、IFN の長期投与が望ましい。なお、IFN α 製剤(peg 製剤を除く)は、在宅自己注射が可能
3. IFN 非適応例および IFN で ALT 値の改善が得られない症例は肝庇護薬(SNMC, UDCA)、瀉血療法を単独あるいは組み合わせて治療する
4. 進展予防(発癌予防)をめざした治療の ALT 目標値は Stage 1 (F1)では、持続的に基準値の 1.5 倍以下に control する。Stage 2~3 (F2~F3)では、極力正常値 ALT \leq 30 IU/L に control する
5. リバビリン併用療法を行う場合には治療効果に寄与する因子である、年齢、性別、肝疾患進行度、HCV ウイルスの遺伝子変異(core 領域 70, 91 の置換、ISDR 変異)などを参考にし、治療法を選択することが望ましい

表 20 C型慢性肝炎の治療(ガイドラインの補足)

1. HCV genotype 1b. 高ウイルス症例へのペグインターフェロン+リバビリン併用療法の投与期間延長(72週間投与)の基準：投与開始12週後にHCV-RNA量が前値の1/100以下に低下するがHCV-RNAが陽性(real time PCR)で、36週までに陰性化した例では、プラス24週(トータル72週間)の投与期間延長が望ましい
2. 1b. 高ウイルス症例へのペグインターフェロン+リバビリン併用療法で、投与開始24週後にHCV-RNAが陽性(real time PCR)でもALT値正常化例は、48週まで継続治療を行い、治療終了後の長期ALT値正常化維持をめざす
3. ペグインターフェロン+リバビリン非適応例・無反応例に対するインターフェロン単独長期療法は、最初の2週間は通常量の連日または週3回間欠投与とし、最大8週間でHCV-RNAが陰性化しない症例は通常量の半分を長期投与する

表 21 発癌抑制をめざした血清 ALT 正常 C 型肝炎例への抗ウイルス治療ガイドライン

ALT 値	血小板数	
	$\geq 15 \times 10^4/\mu\text{L}$	$< 15 \times 10^4/\mu\text{L}$
≤ 30 IU/L	2~4 か月ごとに血清 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。肝生検非施行例は 2~4 か月ごとに血清 ALT 値を測定し、異常を示した時点で抗ウイルス療法を考慮
31~40 IU/L	65 歳以下は抗ウイルス療法を考慮	慢性肝炎治療に準じる*

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

療の補足として表 20 を推奨することとした。

また、発癌抑制をめざした ALT 値正常症例に対する抗ウイルス治療のガイドライン(表 21)は、従来と同様に、血小板と ALT 値を基準にして 4 つの群に分けている。ALT 値正常症例に対する治療効果の検討では、ALT 値異常例と同等の治療効果が得られている。したがって、血小板が 15 万/ μL 以上で ALT 30 IU/L 以下の症例では、2~4 か月ごとに血清 ALT 値をフォローし、異常を呈した時点で完治の可能性・発癌リスクを考慮して抗ウイルス療法を考慮した。

一方、血小板 15 万/ μL 未満の症例は、線維化がかなり進行している症例が存在することから、可能であれば肝生検を施行し F2/A2 以上の症例に抗ウイルス療法を考慮した。一方、ALT 値が 31~40 IU/L に関しては、血小板 15 万/ μL 以上で、65 歳以下の症例は、抗ウイルス療法治療を考慮した。血小板 15 万/ μL 未満に関しては、慢性肝炎の治療に準じることとした。

現在、こうしたガイドラインにより、C 型肝炎の治療率は全体で約 70% まで効果が上がっており、標準投与のガイドラインとして広く使われている。

NASH・NAFLD の診療ガイドライン

guideline for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis (NASH)/non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)

橋本悦子 東京女子医科大学教授・消化器内科

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) は、病態がほとんど進行することのない単純性脂肪肝と、肝硬変や肝細胞癌に進行する非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) からなる。NAFLD は、メタボリックシンドロームの肝病変といわれ、メタボリックシンドロームの急増に伴いその頻度はわが国

の成人男性の 10~30%、女性では約 10% となった。NAFLD は比較的新しい疾患概念で、病態解析、診断、治療がまだまだ十分に確立されていない。NAFLD、NASH に対する理解を広め、共通の基盤のもとに治療法や予後を検討する必要がある。本ガイドラインでは、定義・分類、疫学、病因・

に大きくかわるため、抗ウイルス療法の対象となる患者では重要な検査である(保険適用は認められていない)。また、HCV-NS5A 遺伝子の ISDR (interferon sensitivity determining region: インターフェロン感受性決定領域)の変異によりインターフェロンの感受性が予測され、ISDR 野生型ではインターフェロン抵抗性であり、ISDR 変異型ではインターフェロン感受性である。

HCV ウイルス量の測定には 2007 年 12 月から保険収載されたリアルタイム PCR 法 (TaqMan PCR 法) が一般に用いられている。

【慢性肝炎の評価】

慢性肝炎による肝線維化・活動性の評価法は肝生検が gold standard である。線維化を評価するより簡便なマーカーは血小板数である。すなわち、血小板数 20 万/ μ L 以上であれば肝線維化はほとんどなく、17 万・15 万・13 万/ μ L と減少するにつれ線維化のステージは F1・F2・F3 と進行していることが推測される。血小板数が 10 万/ μ L 以下に低下している場合は、肝硬変が疑われる。

一方、肝炎の活動性の評価には、血清トランスアミナーゼ値が用いられる。値が高いほど、肝線維化の進行速度が速くなる。このほか、血清アルブミン値やプロトロンビン時間が肝病変の進展度を評価する目的に使用される。

【肝癌のスクリーニング】

C 型肝炎感染状態では線維化の進展度に比例して肝癌の発生頻度が高くなるが、線維化の進んでいない症例の中にも肝癌を発生する例もある。このため、すべての慢性 C 型肝炎患者に対して腫瘍マーカーおよび画像診断による定期的な肝癌スクリーニングを行う必要がある。

慢性肝炎の治療 (B 型)

treatment of chronic hepatitis B

岡上 武 大阪府済生会吹田病院院長

治療方針

B 型肝炎ウイルス (HBV) を排除する薬剤はない。HBV 感染ではウイルス量が一定以下になると免疫反応がほとんど起きず肝障害(炎症)をきたさなくなるため、持続的にウイルス量を一定以下に抑制することが治療目標で、HBe 抗原陽性者では HBV-DNA $< 10^5$ copies/mL (real time PCR で 5 log IU/mL 未満)、HBe 抗原陰性者では HBV-DNA $< 10^4$ copies/mL (real time PCR で 4 log IU/mL 未満) に保持することが治療目標である。

わが国の HBV キャリアのほとんどが母子感染をはじめとする 3 歳未満までの垂直感染であり、85% 前後は 25 歳ごろまでに肝炎を発症し、HBe 抗原は陰性化して HBe 抗体が出現し (seroconversion: SC)、ウイルスの増殖が極端に低下し、ALT は基準値あるいは基準値近くの無症候性キャリアとなり臨床的治癒となる。このころまでに SC しない例でも、強い炎症が持続する例では 30~35 歳ごろまでに男性で年率 5% 前後、女性で 7% 前後の確率で自然に SC する。ただ、この年齢になっても SC しない例や HBe 抗原陰性化、あるいは SC してもウイルスが増殖する例 (変異ウイルス増殖による HBV-DNA 高値) では肝硬変への進展や肝発癌の危険性が高く積極的治療の対象となる。

B 型肝炎では治療適応を決めることがきわめて重要で、その基本的な考えを表 11-6 に示し、核酸アナログの適応を表 11-7 にまとめた。

表 11-6 B 型肝炎治療の基本方針

- 原則：母子感染などでキャリア化した 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、HBe 抗原が消失し HBe 抗体が出現し (seroconversion: SC), ウイルス増殖が低下し、肝炎は鎮静化する。治療法の選択には、患者の年齢、ウイルス量、炎症の程度 (grade), 線維化の程度 (stage) を評価し、自然経過で SC する可能性が低く、かつ進行性の確率が高い症例を積極的な治療対象とする
- 自然経過で SC しやすい例：若年者で (30 歳以下), 血清 ALT 高値 (150 IU/L 以上), 肝組織所見が F2A2 以上, HBV-DNA 量があまり高値でない (7 log IU/mL 未満) 例。女性の SC 率は男性より高率
- 自然経過で SC し難く、進行性の確率の高い例：30~35 歳以上, 肝組織所見が F2A2 以上の例 (HBe 抗原, HBe 抗体に無関係)。HBV-DNA 高値例 (7 log IU/mL 以上) は自然経過で SC しにくく、治療抵抗性

注：1. B 型ではウイルスを完全に排除できる治療法はない。

2. 現在検討中の治療法や長期治療成績のない薬剤もあり、治療法の選択に関しては現時点では完全な統一見解はなく、特に核酸アナログ使用例では治療中止基準が明確ではない。
3. IFN 長期投与で肝炎の鎮静化や SC 例があるが、IFN 投与中や投与後に肝機能が悪化することがあり、肝予備能の悪い例 (肝硬変例など) への使用には慎重でなければならない。

表 11-7 B 型肝炎への核酸アナログ (エンテカビル, ラミブジン) の適応

- 絶対適応
重症化、劇症化が予想される慢性肝炎
短期間に肝硬変への進展が予想される慢性肝炎 (F3A3)
ウイルスの増殖を伴う肝硬変
化学療法を行う HBV キャリア
- 適応
30~35 歳以上の活動性慢性肝炎 (F2A2 以上が好ましい)
IFN 適応外の活動性慢性肝炎
- 禁忌
無症候性キャリア
高ウイルス量で若年の軽度慢性肝炎 (F1A1)

治療法

保険適用の抗ウイルス薬であるインターフェロン (IFN) と核酸アナログの特徴を表 11-8 に示した。第 1 選択は変異株出現率がきわめて低いエンテカビル (ETV) である。ラミブジン (LAM) 抵抗株にはアデホビル (ADV), ETV が有効であるが、LAM 抵抗株に ETV を単独投与すると数年以内に抵抗株が出現する率が高く、

LAM 抵抗例には LAM, ADV を併用する。ADV は単独投与も可能であるが LAM 抵抗株には併用する。

治療に際しては HBe 抗原陽性の有無、HBV-DNA 量の多寡、炎症の程度、年齢を重視するが、2008 年度に厚生労働省研究班 (班長：虎の門病院熊田博光) が出した治療ガイドラインを表 11-9, 10 に示す。

HBV-DNA 量の多い例には ETV が第 1 選択薬であるが、ALT 高値の比較的若い患者では、自然経過での SC の可能性や核酸アナログ長期使用による抵抗株出現の可能性を考慮し、IFN 治療に重きが置かれている。ただ、わが国に多い遺伝子型 C 母子感染例でウイルス量が多い例には IFN は効きにくく、ETV と IFN の連続療法も選択の 1 つと思われる。なお、2008 年 4 月から IFN α (スミフェロン) の自己注射も認められ、都道府県によっては 1 年間投与を認めている。通常 IFN は 1 回 3~6 MU, 週 3 回注射する。現在、LAM 投与中の患者には LAM 抵抗株出現を食い止めるために表 11-11 のような指針を出している。なお、2008 年度から HBV-DNA 量はより高感度な real time PCR 法 (測定

表 11-8 HBV に対する抗ウイルス薬の特徴

	長所	短所
IFN	<ul style="list-style-type: none"> ・免疫賦活作用をもつ ・投与中止が容易である ・有効例では治療中止後も効果が持続する ・耐性ウイルスはない 	<ul style="list-style-type: none"> ・非経口投与である ・発熱などの副作用が必発である ・genotype により有効性が違う
核酸アナログ	<ul style="list-style-type: none"> ・経口投与である ・副作用がほとんどない ・強力なウイルス増殖抑制 ・genotype による有効性の差はない 	<ul style="list-style-type: none"> ・投与中止が困難なことがある ・治療中止後の再燃が高頻度である ・耐性ウイルスが出現する ・投与中断や耐性の出現により、時に致死的な増悪をきたす
ラミブジン(LAM)	<ul style="list-style-type: none"> ・アデホビルとの併用では耐性の報告なし 	<ul style="list-style-type: none"> ・耐性出現率 20%/年
アデホビル(ADV)	<ul style="list-style-type: none"> ・ラミブジン耐性ウイルスに有効 ・ラミブジンとの併用では耐性の報告なし 	<ul style="list-style-type: none"> ・耐性出現率 3%/2年 ・時に腎障害
エンテカビル(ETV)	<ul style="list-style-type: none"> ・耐性出現率 < 1%/2年 	<ul style="list-style-type: none"> ・ラミブジン耐性ウイルスに使用した場合、10%/2年に耐性出現する

表 11-9 35 歳未満 B 型慢性肝炎の治療ガイドライン

HBe 抗原	HBV-DNA 量	
	≥ 7 log copies/mL	< 7 log copies/mL
e 抗原陽性	<ol style="list-style-type: none"> 1. IFN 長期投与(24~48 週) 2. エンテカビル 	<ol style="list-style-type: none"> 1. IFN 長期投与(24~48 週) 2. エンテカビル
e 抗原陰性	<ol style="list-style-type: none"> 1. sequential 療法 (エンテカビル+ IFN 連続療法) 2. エンテカビル 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 経過観察 2. IFN 長期投与(24 週)

血小板 15 万/μL 未満または F2 以上の進行例には最初からエンテカビル

治療対象は、ALT ≥ 31 IU/L で：

HBe 抗原陽性例は、HBV-DNA 量 5 log copies/mL 以上

HBe 抗原陰性例は、4 log copies/mL 以上

肝硬変症例では、3 log copies/mL 以上

(厚生労働省研究班(班長：熊田博光)：肝炎等克服緊急対策事業(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 20 年度総括・分担研究報告書より転載)

限界 1.8 log IU/mL)での測定が保険認可され、2009 年度中にすべて real time PCR 法に変更されている。

【治療中止基準】

IFN 治療の保険適用は 6 か月以内となっており(一部の都道府県では 1 年投与

が可)，その範囲内で治療を終了する。

核酸アナログによる治療では、HBe 抗原陽性例では SC 後高感度定量法で HBV-DNA 定量感度以下(real time PCR 法では 1.8 log IU/mL 未満)が 6~12 か月以上持続すればいったん治療を中止してもよい。

表 11-10 35 歳以上 B 型慢性肝炎の治療ガイドライン

HBe 抗原	HBV-DNA 量	
	≥ 7 log copies/mL	< 7 log copies/mL
e 抗原陽性	1. エンテカビル 2. sequential 療法 (エンテカビル + IFN 連続療法)	1. エンテカビル 2. IFN 長期投与 (24~48 週)
e 抗原陰性	エンテカビル	1. エンテカビル 2. IFN 長期投与 (24~48 週)

治療対象は、ALT ≥ 31 IU/L で：

HBe 抗原陽性例は、HBV-DNA 量 5 log copies/mL 以上

HBe 抗原陰性例は、4 log copies/mL 以上

肝硬変症例では、3 log copies/mL 以上

[厚生労働省研究班(班長：熊田博光)：肝炎等克服緊急対策事業(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 20 年度総括・分担研究報告書より転載]

表 11-11 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

HBV-DNA 量		ラミブジン投与期間	
		3 年未満	3 年以上
< 1.8 log copies/mL 持続		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
	VAT* ¹ なし	エンテカビル* ² 0.5 mg/日 に切り替え可	
≥ 1.8 log copies/mL	VAT* ¹ あり	アデホビル 10 mg/日併用	アデホビル 10 mg/日併用

*¹ VAT : viral breakthrough.

*² ラミブジン変異のないことを確認後投与.

[厚生労働省研究班(班長：熊田博光)：肝炎等克服緊急対策事業(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 20 年度総括・分担研究報告書より転載]

ただし，中止後再燃する例もある。

HBe 抗原陰性例では世界的にも治療中止基準がきちんと決められていないが，筆者は HBV-DNA 量が高感度定量法で定量感度以下が 1 年持続すれば中止している。

なお，肝硬変例は上記の条件以上に長期投与するのを原則としている。

【経過観察・生活指導】

B 型慢性肝炎は C 型肝炎と異なり，自然経過で HBe 抗原陽性例ではウイルス量 (HBV-DNA 量) が急激に増加し，その 2~3 週間後に血清 ALT 値が急に高くなり，またウイルス量が低下し，肝炎が沈静化す

ることがあり，安定した経過を示さないことをしばしば経験する。また肝機能が安定し，あまり線維化の進行していない例から肝癌が発生することもあり，画像検査を含めて定期的な観察が必要である。血清 ALT 値が 100 IU/L 以上あっても，黄疸がなく，血小板数が正常範囲内で，プロトロンビン時間の延長がない例では，運動や食事に制限はないが，1 日エタノール換算で 20 g (日本酒換算で約 1 合) 以上の飲酒は避けるべきである。

Annual Review

消化器

編集 | 林 紀夫 関西労災病院病院長
日比 紀文 慶應義塾大学教授
上西 紀夫 公立昭和病院院長
下瀬川 徹 東北大学教授



中外医学社

2011

5. B型肝炎に対する抗ウイルス治療

武蔵野赤十字病院消化器科部長 黒崎雅之
同 副院長, 消化器科部長 泉 並木

key words treatment guideline, peg-interferon, entecavir, adefovir, tenofovir

動 向

HBV増殖により肝組織に活動性の炎症と線維化を伴う症例は抗ウイルス療法の適応である。各国の治療ガイドラインは、HBVDNA量とALT値をもとに治療適応基準を設定しているが、いずれのガイドラインもALT低値でも治療適応とする方向に変遷している。

B型肝炎に対する抗ウイルス療法にはinterferon (IFN) と核酸アナログがある。IFN治療は、肝硬変や発癌への進展抑止効果が証明されている。従来型IFNに代わり登場したPEG-IFNは大規模臨床試験による有効性が証明されたが、さらにPEG-IFNの治療効果予測因子としてgenotype, ALT値, HBVDNA量, および治療早期反応性が同定され、これらを用いた個別化治療戦略が報告されている。Lamivudine (LAM) に代わり第一選択薬となった核酸アナログのentecavir (ETV) は、naïve症例における大規模臨床試験の追跡調査により良好な長期的治療成績、および低い耐性変異出現率が報告された。核酸アナログ長期投与に伴い今後問題になる多剤耐性HBVに対する対策として、LAM耐性例, adefovir (ADV) 耐性例に対するETV, tenofovir (TDF) の治療成績と耐性出現率が報告された。核酸アナログ治療においても、PEG-IFNと同様に治療早期反応性と

長期治療成績が関連することが示された。核酸アナログ治療は、肝硬変や発癌への進展を抑止し、さらに線維化進行例の長期予後を改善する可能性が示唆されている。臨床家はガイドラインの治療適応基準が拡大傾向にあること、治療法の進歩により成績が向上していること、抗ウイルス療法は長期予後を改善することを認識し、日常診療を行う必要がある。

A. 治療適応基準

治療適応となるB型慢性肝炎は、HBV増殖により肝組織に活動性の炎症と線維化を伴う症例である。HBVDNA量は肝硬変¹⁾、肝癌²⁾への進展と関連するため、治療適応の重要な基準である。ALT値が正常上限から2倍程度でも発癌リスクがあること³⁾やALTが持続的に正常な症例でもHBe抗原陽性例の40%、HBe抗原陰性例の14%がF2以上の肝線維化を呈することが明らかとなっている⁴⁾。従来はALTが低値の症例は治療反応性が悪いことから治療対象から除外されていたが、ALTが正常の1.3～2.0倍のHBe抗原陰性症例における核酸アナログの治療成績は、ALT高値の症例と同様であることも示された⁵⁾。このような背景から、近年は治療適応となるALTの基準値

は下がり、より積極的な治療介入を推奨する傾向にある。

治療適応基準を示したガイドラインとしては、日本では厚生労働省研究班（熊田博光班長）のガイドライン⁶⁾、海外では2008年のアジア太平洋肝臓学会(APASL)⁷⁾、2009年の米国肝臓学会(AASLD)⁸⁾、2009年のヨーロッパ肝臓学会(EASL)⁹⁾のガイドライン、および米国における治療アルゴリズム¹⁰⁾が示されている(表1a, b, c)。ALTが正常値の2倍以上で、HBVDNAがHBe抗原陽性例では5logコピー/ml以上、HBe抗原陰性例では4logコピー/ml以上であれば、各ガイドラインとも治療適応基準に該当する。ALTについては、正常値の2倍以下でも、AASLD、APASLのガイドラインでは肝生検で中等度以上の炎症か線維化があれば治療適応、EASLのガイドラインおよび米国における治療アルゴリズムではALTが正常上限以上であれば治療適応、厚生労働省研究班の基準ではALT値が正常範囲内でも31以上であれば治療適応と記載されている。これはALT正常値でも、進行性の病態を呈する治療適応例が存在するという重要な指摘である。肝硬変の治療基準は各ガイドラインでさまざまであり、EASLの基準が最も広く、HBVDNAが陽性であればALT値が正常でも治療適応である。非代償性肝硬変は、核酸アナログ治療や肝移植の適応である。

B. Pegylated-interferon (PEG-IFN)

PEG-IFNは従来型IFNと比較し治療効果が高く^{11,12)}、また期間を限定した治療を行った場合PEG-IFNはlamivudine (LAM)単独療法と比較し治療成績が良いことが大規模なランダム化比較試験(RCT)で証明された¹³⁻¹⁵⁾。これは、PEG-IFN治療反応例では中止後も高率に効果が持続するためである。アジア人は欧米人と比較し従来型のIFN治療では効果が得られにくいことが知られ

ていたが、このRCT対象症例のアジア人を用いたサブ解析により、HBe抗原陽性例に対する48週間のPEG-IFN- α 2a治療のセロコンバージョン率は31%で、治療終了1年後も83%において持続すること、さらに69%でALT正常化とHBVDNA10,000コピー/ml未満が持続すること、またHBe抗原陰性例においても、ALT正常かつHBVDNA20,000コピー/ml未満が45%で達成され治療終了1年後も80%において治療効果が持続することが報告され¹⁶⁾、アジア人においてもPEG-IFN- α 2aの治療成績は良好であることが示された。

1. HBe抗原陰性例における治療反応性と治療効果

C型肝炎に対するPEG-IFN・リバビリン併用療法では、治療早期の反応性に基づくresponse-guide治療が標準的に行われている。B型慢性肝炎においても、特にHBe抗原陰性例では治療開始前の効果予測法は確立していないため、治療中のウイルス学的反応性による最終的治療効果の予測が注目されている。PEG-IFN- α 2a治療において、治療中にHBs抗原量が1log/ml以上減少することがHBs抗原持続陰性化と有意に関連すること¹⁷⁾、また治療12週時のHBs抗原減少0.5log/ml以上、および24週時のHBs抗原減少1log/ml以上が治療終了後24週時点でのHBVDNA陰性化と有意に関連する¹⁸⁾ことが報告されていたが、Rijckborstらは治療中のHBs抗原減少およびHBVDNA減少を組み合わせることで、治療効果予測の精度が向上することを示した¹⁹⁾。107例のHBe抗原陰性例に対する48週間のPEG-IFN- α 2a治療において、持続的治療効果(治療終了24週後にALT正常化とHBVDNA10,000コピー/ml未満が持続)は22%であったが、治療開始後12週時点でHBs抗原が減少しHBVDNA減少が2log以上だと39%、2log未満だと25%、治療開始後

12週時点でHBs抗原減少がなくHBVDNA減少が2log以上だと24%, 2log未満だと0%で持続的治療効果が得られた。この結果をもとに、治療開始後12週時点でHBs抗原減少がなくかつHBVDNA減少が2log未満の場合には治療中止を推奨するという、response-guideによるstopping

ruleが提唱された。これはC型肝炎に対するPEG-IFN・リバビリン併用療法のresponse-guide治療と同様の考え方であるが、その妥当性については多数例での検証が必要であろう。

表1a HBe抗原陽性の慢性肝炎に対する治療適応

HBe抗原陽性	厚労省 (2010)	AASLD (2009)	US algorithm (2008)	EASL (2009)	APASL (2008)
HBV DNA log cp/ml	≥5	≥5	≥5 (<5 ^{*1})	≥4	≥5
ALT	≥31 IU/l	①>2X ULN ②1-2X ULN >40yrs Family history of HCC →肝生検	①>1X ULN ②<1X ULN >35~40yrs →肝生検	①>1X ULN ②<1X ULN →肝生検	①>2X ULN ②≤2X ULN >40yrs →肝生検

表1b HBe抗原陰性の慢性肝炎に対する治療適応

HBe抗原陰性	厚労省 (2010)	AASLD (2009)	US algorithm (2008)	EASL (2009)	APASL (2008)
HBV DNA log cp/ml	≥4	≥4	≥4 (<4 ^{*2})	≥4	≥4
ALT	≥31 IU/l	①>2X ULN ②1-2X ULN →肝生検	①>1X ULN ②<1X ULN →肝生検	①>1X ULN ②<1X ULN →肝生検	①>2X ULN ②≤2X ULN >40yrs →肝生検

表1c 肝硬変に対する治療適応

肝硬変	厚労省 (2010)	AASLD (2009)	US algorithm (2008)	EASL (2009)	APASL (2008)
HBV DNA	≥3	≥4 (<4 ^{*4})	≥4 (<4 ^{*3})	Detectable	≥4
ALT	≥31 IU/l	>1X ULN (>2X ULN ^{*4})	Normal	Normal	Normal

*1: 組織学所見が明らかであればHBV DNAが<5 log cp/mlでも治療適応

*2: 組織学所見が明らかであればHBV DNAが<4 log cp/mlでも治療適応

*3: 経過観察あるいは治療

*4: ALT>2X ULNであれば、HBV DNAが<4 log cp/mlでも治療適応

2. HBe抗原陽性例における治療効果

関連因子

HBe抗原陽性例においても、治療反応性は最終治療効果と関連する。48週間のPEG-IFN- α 2a単独療法におけるHBe抗原減少はセロコンバージョン予測因子であり、治療24週時のHBe抗原量100PEIU/mlのNPVは96%である²⁰⁾。これはHBVDNAのNPV86%よりも有用であり、B型肝炎の治療効果のモニタリングには、HBe抗原陽性例・陰性例ともに、HBVDNAではなくHBVの産生する蛋白であるHBs抗原、HBe抗原の重要性が注目されている。一方Busterらはgenotypeに注目し、HBe抗原陽性例に対するPEG-IFN- α 療法の大規模試験に登録された721例^{13,15)}を解析し、genotype別に持続的治療効果（治療終了24週後にセロコンバージョンとHBVDNA10,000コピー/ml未満が持続）と関連する因子を検討した²¹⁾。その結果、genotype AではALTが正常値の2倍以上あるいはHBVDNAが9logコピー/ml未満であれば持続的治療効果が35～54%、genotype BとCではALTが正常値の2倍以上かつHBVDNAが9logコピー/ml未満であれば持続的治療効果がそれぞれ27%、32%、genotype Dでは条件にかかわらず持続的治療効果は7～15%であると報告した。Busterらは、genotypeごとに上記条件を症例選択基準として推奨し、一方genotype Dには治療を推奨しないと結論し、個別化治療戦略の可能性を示した。

3. 長期治療成績

大規模RCT症例の長期追跡により、長期的な治療成績が報告された。HBe抗原陽性例に対する52週間のPEG-IFN- α 2b単独あるいはLAM併用治療例の平均3年間の追跡研究では、治療終了後24週時点でHBe抗原の陰性化が得られた症例（initial responder）64例では、観察終了時点で

のHBe抗原陰性化率は81%、HBs抗原陰性化率は30%であり、特にgenotype AではHBe抗原陰性化率が96%、HBs抗原陰性化率が58%であった²²⁾。これはHBe抗原の陰性化が得られなかった症例（initial non-responder）のHBe抗原陰性化率76%、およびHBs抗原陰性化率11%と比較し有意に高率であった。WongらはPEG-IFN- α 2bとLAM併用治療を行ったHBe抗原陽性85例を平均6.1年間追跡し、治療終了時にセロコンバージョンとHBVDNA10,000コピー/ml未満が達成された症例では、観察終了時に82%でセロコンバージョンが持続し、79%でALTが正常値で、57%でセロコンバージョンかつHBVDNA 10,000コピー/ml未満が持続したと報告した²³⁾。治療5年後の持続的治療効果と関連したのは、治療開始16週後のHBVDNA量、治療終了時のセロコンバージョンおよびHBVDNA陰性化であった。このようにHBe抗原陽性例に対するPEG-IFN- α 2bでは、セロコンバージョンは長期持続し、特にgenotype Aにおいては高率にHBs抗原も陰性化することが示され、このような長期治療効果は治療中、あるいは治療終了時治療効果と密接に関連することが示された。従来型IFNでは、さらに長期間にわたる効果について報告されている。Moucariらは、従来型IFN治療を行った97例のHBe抗原陽性例を平均14年間追跡し、観察終了時点でのHBs抗原陰性化が29%、特に治療終了後48週時点でHBe抗原がセロコンバージョンしHBVDNAが陰性化していた症例の64%でHBs抗原が陰性化したことを示した²⁴⁾。

HBe抗原陰性例ではHBe抗原陽性例と比較し従来型IFNでは持続的効果が得られにくいだが、MarcellinらはHBe抗原陰性例に対する48週間のPEG-IFN- α 2a単独（116例）あるいはLAM併用治療（114例）、およびLAM単独治療（85例）のRCT症例を追跡し、48週間のPEG-IFN- α 2a単独あるいはLAM併用治療例の治療終了3年時

点でのALT正常化率は31%, HBVDNA 10,000コピー/ml未満は25～28%, HBVDNA 400コピー/ml未満は13～18%であり, いずれもLAM単独療法より良好であったと報告した²⁵⁾. HBs抗原の陰性化は8%だが, HBVDNAが400コピー/ml未満となった症例に限定すれば43～47%においてHBs抗原が陰性化した. 一方, LAM単独療法では0%であった. このようにHBe抗原陰性例でもPEG-IFN- α 2a治療により約25%が3年時点で持続的な治療効果を達成し, LAM治療では得られないHBs抗原の陰性化も達成されることが示された.

C. Entecavir (ETV)

核酸アナログ治療naïve症例に対するentecavir (ETV) の治療効果はLAMと比較し優れていることが大規模なRCTにより示された^{26,27)} が, 治療中止後もHBVDNA陰性化が持続する症例は少ない. Shouvalらは, HBe抗原陰性で治療48週時点でHBVDNAが陰性化し, ALTが正常化した症例における治療中止後の臨床経過を検討し²⁸⁾, 治療終了時にHBVDNAが陰性(300コピー/ml未満)であった症例のうちETV治療中止後24週時点までHBVDNA陰性化が持続したのは3%, 治療終了時にALT値が正常であった症例のうち治療中止後24週時点までALT正常化が持続したのは49%にとどまると報告し, 長期継続治療の必要性を示した. WuらはALT値と治療効果の関連性を検討し, ALTが正常の1.3～2.0倍の症例と2.0倍以上の症例に対するETV治療効果を比較し, HBe抗原陽性例では, 組織学的改善は62% vs 75%, HBVDNA陰性化は48% vs 73%, ALT正常化は55% vs 73%, セロコンバージョンは8% vs 26%とALT低値では治療効果が低いものの, HBe抗原陰性例における組織学的改善は66% vs 72%, HBVDNA陰性化は86% vs 91%,

ALT正常化は76% vs 78%と同等であることを示した⁵⁾. ガイドラインでは治療適応となるALT値の基準値が低くなりつつあるが, HBe抗原陰性例ではALT低値でも治療効果は同等であることを示した重要なデータである.

1. naïve症例に対する長期治療成績

国内臨床試験の長期成績が報告された. 96週時点でのHBVDNA陰性化は83～88%, ALT正常化は88～90.1%, セロコンバージョンは20～26%であった. 3年後の肝生検で組織学的改善は100%, 線維化の改善は57%であり, 良好な治療成績が示された. 3年間の耐性出現率は, 全体では3.3%だが, 十分量のETV (0.5mg) が投与された症例では1.7%と低率であった²⁹⁾. 国外におけるETV長期継続投与試験においては, HBVDNA陰性化率が5年94%, ALT正常化が5年80%³⁰⁾, ETV耐性変異の出現率は5年1.2%, ウイルス学的breakthroughを伴う耐性変異は5年0.8%であり³¹⁾, naïve症例に対するETV治療の耐性変異出現率は低率であることが確認され, 長期治療の有効性と安全性が示された.

2. LAM・ADV不応症例に対する治療効果

LAM不応症例に対するETV治療では, 耐性変異の出現率が3年36%, 5年51%, ウイルス学的breakthroughを伴う耐性変異は3年27%, 5年43%と高率であることが示されている³¹⁾. Shimらは, LAM耐性38例, LAM・ADV耐性50例に対するETV治療効果を検討し, LAM・ADV耐性例はLAM単独耐性例と比較し, 48週時点でのALT正常化率は同等だが(74% vs 73.7%), HBVDNA陰性化率は有意に低いと報告した(10% vs 34.2%). しかし, LAM・ADV耐性例でも12週時点で1logコピー/ml以上HBVDNAが減少したresponderでは, 48週時点でのHBVDNA減少が-4.18logコピー/ml得られるの

に対し、non-responderではHBVDNA減少が $-0.97\log$ コピー/mlであるため、12週時点でのresponse guideにより治療継続を判断すべきと考察している点が注目される³²⁾。

D. Adefovir (ADV) と Tenofovir (TDF)

LAM耐性症例に対するLAM・ADV併用療法の治療成績は良好で、HBVDNA陰性化は12カ月で69%、24カ月で81%であり、ADV耐性変異出現は1.6%と低率であることが国内のデータで示されている³³⁾。

TDRとADVの比較試験では、HBe抗原陽性例に対する48週間のTDR治療の成績はHBVDNA陰性化(400コピー/ml未満)76%、ALT正常化68%、HBs抗原陰性化3%、組織学的改善74%、セロコンバージョン21%でありADVと比較し同等あるいは有意に効果良好であった³⁴⁾。HBe抗原陰性例に対する治療成績は、HBVDNA陰性化93%、ALT正常化77%、組織学的改善72%であり、やはりADVと比較し同等あるいは有意に効果良好であった³⁴⁾。このRCTにはLAM耐性例も含まれているが、TDFはLAM耐性例に対しても非耐性例と同様の治療効果を有し、TDF耐性変異は検出されなかった。一方、ADVに対する治療反応性が悪い症例においてもTDFへの変更は有効であることが示されたが³⁵⁾、TDFとADVとは交差耐性が存在するためADV耐性変異例に対するTDF治療効果は不完全とされる。van Bömmelらは、各種核酸アナログ薬が無効であった131例に対するTDFの治療効果を報告した³⁶⁾。前治療はLAM18例、ADV8例、ETV3例、LAMからADVに変更した症例73例、LAMとADVの併用29例であり、LAM耐性変異例が62%、ADV耐性変異例が19%存在していたが、平均23カ月の治療でHBVDNA陰性化(400コピー/ml未満)が79%、HBe抗原陰性化が24%、HBs抗原陰性化が3%で

あった。TDFはLAM耐性変異例に対しても非耐性変異例と同様の治療効果を有したが、ADV耐性変異例ではHBVDNA陰性化率が低下した(52% vs 100%)。TDRはHIVとHBVに対する抗ウイルス活性を有する薬剤であり、日本では現在はHIV治療薬としてのみ保険承認されているが、核酸アナログ剤の長期使用に伴う多剤耐性HBVに対する治療薬として期待される。今後のデータの集積が必要である。

E. 長期予後改善効果

1. IFN治療

MoucariらはIFN治療を行ったHBe抗原陽性例を平均14年間追跡し、HBs抗原が陰性化した28例では肝癌の発症および死亡が0%で、肝線維化の改善が70%で達成されたのに対し、HBs抗原持続陽性の69例では、肝癌の発症が6例、死亡が4例あり、肝線維化の改善は30%であることを示し、IFN治療によるHBs抗原陰性化により長期予後が改善することを示した²⁴⁾。メタ解析では、IFN治療が肝硬変への進展を抑制すること³⁷⁾、および肝癌発生を抑制すること^{37,38)}が示された。

2. 核酸アナログ治療

LAM治療は肝硬変への進展を抑制し³⁹⁾、発癌を抑制することが報告されてきた³⁹⁻⁴¹⁾が、核酸アナログ治療により肝線維化や肝機能が改善するかは重要な課題である。Manolakopoulosらは、HBe抗原陰性のB型肝炎硬変19例に対するLAM治療において、1年時点で有意にChild-PughスコアやMELDスコアが改善し、さらに門脈圧が低下することを示した⁴²⁾。Shimらは、70例の非代償期肝硬変に対してETV治療を行い、1年時点で49%の症例で2ポイント以上Child-Pughスコアが改善し、生存率が87.1%であったと報告した⁴³⁾。またChangらは、ETV長期治療を行った

69例について平均6年後に肝生検を施行し、96%で組織学的改善が見られ、88%で1ポイント以上の肝線維化改善が見られ、特に10例の肝硬変症例では全例に肝線維化の改善が見られたと報告した⁴⁴⁾。このことから、核酸アナログ治療は線維化進行例の長期予後を改善する可能性が示唆される。ガイドラインでも、肝硬変症例に対する治療適応基準のALT値、HBVDNA量は慢性肝炎よりも低値に設定されており、積極的な治療介入を推奨している。

文献

- 1) Iloeje UH, Yang HI, Su J, et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology*. 2006; 130: 678-86.
- 2) Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*. 2006; 295: 65-73.
- 3) Yuen MF, Yuan HJ, Wong DK, et al. Prognostic determinants for chronic hepatitis B in Asians: therapeutic implications. *Gut*. 2005; 54: 1610-4.
- 4) Kumar M, Sarin SK, Hissar S, et al. Virologic and histologic features of chronic hepatitis B virus-infected asymptomatic patients with persistently normal ALT. *Gastroenterology*. 2008; 134: 1376-84.
- 5) Wu IC, Lai CL, Han SH, et al. Efficacy of entecavir in chronic hepatitis B patients with mildly elevated alanine aminotransferase and biopsy-proven histological damage. *Hepatology*. 2010; 51: 1185-9.
- 6) 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)総括研究報告書 2010.
- 7) Liaw YF, Leung N, Kao JH, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatology International*. 2008; 2: 263-396.
- 8) Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007; 45: 507-39.
- 9) European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2009; 50: 227-42.
- 10) Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 update. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008; 6: 1315-41; quiz 1286.
- 11) Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD, et al. Peginterferon alpha-2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat*. 2003; 10: 298-305.
- 12) Zhao H, Kurbanov F, Wan MB, et al. Genotype B and younger patient age associated with better response to low-dose therapy: a trial with pegylated/nonpegylated interferon-alpha-2b for hepatitis B e antigen-positive patients with chronic hepatitis B in China. *Clin Infect Dis*. 2007; 44: 541-8.
- 13) Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2005; 352: 2682-95.
- 14) Marcellin P, Lau GK, Bonino F, et al. Peginterferon alfa-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.
- 15) 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 randomised trial. *Lancet*. 2005; 365: 123-9.
- 16) Piratvisuth T, Lau G, Chao Y-C, et al. Sustained response to peginterferon alfa-2a (40 kD) with or without lamivudine in Asian patients with HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology International*. 2008; 2: 102-10.
- 17) Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, et al. Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2009; 49: 1141-50.
- 18) Moucari R, Mackiewicz V, Lada O, et al. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sus-

- tained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients. *Hepatology*. 2009; 49: 1151-7.
- 19) Rijckborst V, Hansen BE, Cakaloglu Y, et al. Early on-treatment prediction of response to peginterferon alfa-2a for HBeAg-negative chronic hepatitis B using HBsAg and HBV DNA levels. *Hepatology*. 2010; 52: 454-61.
 - 20) Fried MW, Piratvisuth T, Lau GK, et al. HBeAg and hepatitis B virus DNA as outcome predictors during therapy with peginterferon alfa-2a for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2008; 47: 428-34.
 - 21) Buster EH, Hansen BE, Lau GK, et al. Factors that predict response of patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B to peginterferon-alfa. *Gastroenterology*. 2009; 137: 2002-9.
 - 22) Buster EH, Flink HJ, Cakaloglu Y, et al. Sustained HBeAg and HBsAg loss after long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with peginterferon alpha-2b. *Gastroenterology*. 2008; 135: 459-67.
 - 23) Wong VW, Wong GL, Yan KK, et al. Durability of peginterferon alfa-2b treatment at 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2010; 51: 1945-53.
 - 24) Moucari R, Korevaar A, Lada O, et al. High rates of HBsAg seroconversion in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients responding to interferon: a long-term follow-up study. *J Hepatol*. 2009; 50: 1084-92.
 - 25) Marcellin P, Bonino F, Lau GK, et al. Sustained response of hepatitis B e antigen-negative patients 3 years after treatment with peginterferon alpha-2a. *Gastroenterology*. 2009; 136: 2169-79, e2161-4.
 - 26) Chang TT, Gish RG, de Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2006; 354: 1001-10.
 - 27) Lai CL, Shouval D, Lok AS, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2006; 354: 1011-20.
 - 28) Shouval D, Lai CL, Chang TT, et al. Relapse of hepatitis B in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients who discontinued successful entecavir treatment: the case for continuous antiviral therapy. *J Hepatol*. 2009; 50: 289-95.
 - 29) Yokosuka O, Takaguchi K, Fujioka S, et al. Long-term use of entecavir in nucleoside-naive Japanese patients with chronic hepatitis B infection. *J Hepatol*. 2010; 52: 791-9.
 - 30) Chang TT, Lai CL, Kew Yoon S, et al. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2010; 51: 422-30.
 - 31) Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naive patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology*. 2009; 49: 1503-14.
 - 32) Shim JH, Suh DJ, Kim KM, et al. Efficacy of entecavir in patients with chronic hepatitis B resistant to both lamivudine and adefovir or to lamivudine alone. *Hepatology*. 2009; 50: 1064-71.
 - 33) Yatsuji H, Suzuki F, Sezaki H, et al. Low risk of adefovir resistance in lamivudine-resistant chronic hepatitis B patients treated with adefovir plus lamivudine combination therapy: two-year follow-up. *J Hepatol*. 2008; 48: 923-31.
 - 34) Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2008; 359: 2442-55.
 - 35) Tan J, Degertekin B, Wong SN, et al. Tenofovir monotherapy is effective in hepatitis B patients with antiviral treatment failure to adefovir in the absence of adefovir-resistant mutations. *J Hepatol*. 2008; 48: 391-8.
 - 36) van Bömmel F, de Man RA, Wedemeyer H, et al. Long-term efficacy of tenofovir monotherapy for hepatitis B virus-monoinfected patients after failure of nucleoside/nucleotide analogues. *Hepatology*. 2010; 51: 73-80.
 - 37) Yang YF, Zhao W, Zhong YD, et al. Interferon therapy in chronic hepatitis B reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Viral Hepat*. 2009; 16: 265-71.
 - 38) Miyake Y, Kobashi H, Yamamoto K. Meta-analysis: the effect of interferon on development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol*. 2009; 44: 470-5.