

- M, Tsubouchi H, Sato C, Kiyosawa K, Tanikawa K, Seriu T, Ishikawa H, Takaki A, Iwasaki Y, Osawa T, Takaki T, Sakaguchi K, Shiratori Y, Yamamoto K, Tenny DJ, Omata M : Two cases of development of entecavir resistance during entecavir treatment for nucleoside-naive chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 3 : 403-410, 2009
- 124) Shindo M, Cyayama K, Mochida S, Toyota J, Tomita E, Kumada H, Yokosuka O, Sata M, Hayashi N, Suzuki K, Okanoue T, Tsubouchi H, Ishikawa H, Seriu T, Omata M : Antiviral activity, dose-response relationship, and safety of entecavir following 24-week oral dosing in nucleoside-naive Japanese adult patients with chronic hepatitis B : a randomized double-blind, phase II clinical trial. *Hepatol Int* 3 : 445-452, 2009
- 125) 保坂哲也, 鈴木文孝, 小林正宏, 平川美晴, 川村祐介, 八辻寛美, 瀬崎ひとみ, 芥田憲夫, 鈴木義之, 斎藤 聡, 荒瀬康司, 池田健次, 小林万利子, 熊田博光 : 核酸アナログ療法中のB型関連肝臓に対する肝臓再発予測マーカーとしてのHBコア関連抗原の有用性. *肝臓* 50 (10) : 588-589, 2009

## 2010年

- 126) Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, Yatsuji H, Hosaka T, Sezaki H, Kobayashi M, Kawamura Y, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Mineta R, Iwasaki S, Watahiki S, Kumada H : Correlation of YMDD mutation and breakthrough hepatitis with hepatitis B virus DNA and serum ALT during lamivudine treatment. *Hepatol Res* 40 (2) : 125-134, 2010
- 127) Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Akuta N, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Miyakawa Y, Kumada H : Adefovir dipiroxil for lamivudine-resistant hepatitis B virus mutants. *Hepatol Res* 40 (2) : 145-152, 2010
- 128) Kumada H, Okanoue T, Onji M, Moriwaki H, Izumi N, Tanaka E, Cyayama K, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Suzuki F, Toyota J, Nomura H, Yoshioka K, Seike M, Yotsuyanagi H, Ueno Y : Guidelines for the treatment of chronic hepatitis and cirrhosis induced by hepatitis B virus infection for the fiscal year 2008 in Japan. *Hepatol Res* 40 (1) : 1-7, 2010
- 129) Hashimoto Y, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Saitoh S, Suzuki Y, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Kumada H : Clinical and virological effects of long-term (over 5 years) lamivudine therapy. *J Med Virol* 82 : 684-691, 2010
- 130) 八辻寛美, 鈴木文孝, 平川美晴, 川村祐介, 瀬崎ひとみ, 保坂哲也, 芥田憲夫, 小林正宏, 鈴木義之, 斎藤 聡, 荒瀬康司, 池田健次, 岩崎里美, 峰田理恵, 綿引祥予, 小林万利子, 熊田博光 : 核酸アナログ未使用のB型慢性肝炎症例へのエンテカビル治療中にrtA181Tウイルスが増殖した一症例. *肝臓* 51 (4) : 196-198, 2010
- 131) Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, Hosaka T, Sezaki H, Yatsuji H, Kobayashi M, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Watahiki S, Iwasaki S, Kumada H : Correlation of YMDD mutation and breakthrough hepatitis with hepatitis B virus DNA and serum alanine aminotransferase during lamivudine treatment in hepatitis B. *Hepatol Res* 40 (2) : 125-134, 2010

## 2011年

- 132) Tadokoro K, Suzuki F, Kobayashi M, Yamaguchi T, Nagano M, Egashira T, Kumada H : Rapid detection of drug-resistant mutations in hepatitis B virus by the PCR-Invader assay. *J Virol Med* 171 : 67-73, 2011
- 133) Yokosuka O, Kurosaki M, Imazeki F, Arase Y, Tanaka Y, Chayama K, Tanaka E, Kumada H, Izumi N, Mizokami M, Kudo M : Management of hepatitis B : Consensus of the Japan Society of Hepatology 2009. *Hepatol Res* 41 : 1-21, 2011

# 索引

## 【和文】

### あ行

アデホビル	39,54,63,68,89
—— 耐性ウイルス	45
—— の治療成績	64
—— 併用治療	39
アラニンアミノトランスフェラーゼ	76
遺伝子型	9,33,36
遺伝子変異	40
インターフェロン	39,48,89
—— が効きやすい症例	52
—— 製剤	48,82
—— 治療	82
—— の副作用	49
—— 療法	39,49
インフォームドコンセント	49
ウイルスマーカー	32,34
エコー検査	23
エンテカビル	39,54,63,68,89
—— 耐性ウイルス	45
—— 治療	39,68
凹凸肝	18

### か行

ガイドライン	60
核酸アナログ製剤	39,84,89
肝炎の再燃	61,69
陥凹肝	18

肝癌	82
—— 診療ガイドライン	25
—— 発癌	74
肝硬変	74
肝細胞癌（肝癌）	74
肝細胞特異性造影剤	29
肝生検	16
—— と腹腔鏡検査との関係	20
肝発癌率	21
肝表面所見	20
肝表面の分類	17
グレード診断	17
血液・生化学検査	15
結節肝	18
コア関連抗原	87
コアプロモーター変異	41
抗ウイルス療法	82
高危険群（ハイリスク・グループ）	75

### さ行

再発抑制	86
自然経過での肝癌発癌率	74
持続感染（キャリア）	32
持続性炎症	14
脂肪肝	24
新犬山分類別	75
ステージ診断	17
ゼフィックス®	63
セロコンバージョン	33,54

造影 CT 検査	27
組織学的変化	56
ソナゾイド®造影エコー	26

## た行

耐性ウイルス	57,58,60,85
耐性変異ウイルス	68
超音波エラストグラフィ	25
超音波画像	24
治療抵抗性のウイルス変異	68
テノホビル	66,69,93

## は行

発癌群	77
発癌ハザード	76
発癌抑制	82
発癌予測	76
発癌率曲線	75
バラクルード®	63
斑紋結節肝	18
ヒト免疫不全ウイルス	66
ピリアード®	66
フォローアップ	18
腹腔鏡	16
—— 所見と肝生検診断との比較	21
プレコア変異	40
平滑肝	17
ヘプセラ®	63

## ま行

慢性肝炎	15
未発癌群	77

メツシュ・パターン	24
-----------	----

## ら行

ラミブジン	39,54,63,89
—— 耐性ウイルス	43
—— 長期投与	55
—— 治療	39

## わ行

ワクチンエスケープミュータント	42
-----------------	----

## 【欧文】

### A・B

ADV	63,68
ALT	76
breakthrough hepatitis	54
BTH	58,60
B型肝炎ウイルス	9,14,31,36,74
—— マーカー	14
B型急性肝炎	32
B型慢性肝炎	14,48
—— とB型肝炎硬変からの発癌率	75
—— の治療のガイドライン	89

### C・E・G

core promoter 変異	41
C型肝炎硬変	81
EOB・プリモビスト®	29
ETV	63,68
—— 切り替え療法	72
—— 耐性	69

- ETV への切り替え .....56
- genotype .....36
- A .....13,37
- B .....37
- C .....38
- の違い .....9
- H**
- HAI スコア .....56
- HBc 抗体 .....32
- HBe 抗原 .....33
- HBe 抗体 .....33
- HBs 抗原 .....31,55
- 消失 .....60
- 消失率 .....59
- HBs 抗体 .....31
- HBV .....74
- genotype .....9,33
- 遺伝子 .....40
- キャリア .....34
- 定量 .....33
- HBV DNA .....19,76
- 量 .....70
- hepatitis B virus : HBV .....9,14,31,36
- human immunodeficiency virus : HIV .....66
- I · L · M**
- IFN .....38,50,51,89
- LAM .....54,63
- 耐性変異 .....70
- lamivudine .....54
- MR-Laparoscopy .....29
- MRI .....28
- P · S · T · Y**
- precore 変異 .....40
- sequential therapy .....53
- seroconversion .....54
- TDF .....66,69
- TMA-HPA .....77
- YMDDmotif .....57
- YMDD 変異 .....61
- 【数字】**
- 3D-CT 像 .....28
- 3D 画像 .....28

これだけは知っておきたい  
B型慢性肝炎の診断と治療

定価 3,360 円 (本体 3,200 円 + 税 5%)

2011年 5月20日初版発行

編集 虎の門病院 肝臓センター  
発行者 岩見 昌和

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。  
ISBN978-4-7532-2490-6 C3047 ¥3200E

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。

・ **JCOPY** <(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>

小社の全雑誌、書籍の複写は、著作権法上の例外を除き禁じられています。小社の出版物の複写管理は、(社)出版者著作権管理機構 (**JCOPY**) 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。」あるいは、「(株)日本著作出版権管理システム (**JCLS**) に委託しております。」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 (社) 出版者著作権管理機構 (電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979) の許諾を得てください。

本書を無断で複製する行為 (コピー、スキャン、デジタルデータ化など) は、著作権法上での限られた例外 (「私的使用のための複製」など) を除き禁じられています。大学、病院、企業などにおいて、業務上使用する目的 (診療、研究活動を含む) で上記の行為を行うことは、その使用範囲が内部的であっても、私的使用には該当せず、違法です。また私的使用に該当する場合であっても、代行業者等の第三者に依頼して上記の行為を行うことは違法となります。

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

### III. B 型肝炎

#### B 型慢性肝炎に対する治療学の進歩

## B 型慢性肝炎に対する治療学の進歩と展望

The past, present and future treatment for chronic hepatitis B

岡上 武<sup>1</sup> 南 祐仁<sup>2</sup>

**Key words** : B 型慢性肝炎, interferon, 核酸アナログ, 耐性株

#### はじめに

B 型肝炎ウイルス (HBV) 持続感染者の多くは 20-25 歳までに肝炎を発症しウイルス増殖が極端に低下し, 肝機能検査値 (ALT 値) が正常化し臨床的治癒の状態になる. その後自然経過で再燃することもあるが, 治療に際しては HBV キャリアの自然経過の特徴を十分に理解し治療適応と使用薬剤を決めることが極めて大切である.

#### 1. B 型慢性肝炎治療の歴史

我が国の B 型慢性肝炎のほとんどは産道感染をはじめとする母子感染など 3 歳未満時の感染でキャリア化したもので, 治療抵抗性の遺伝子型 C 感染例が圧倒的に多い.

我が国で B 型慢性肝炎への積極的治療を最初に試みたのは虎ノ門病院の熊田らによるステロイド離脱療法 (steroid rebound therapy) である<sup>1)</sup>. この治療は HBe 抗原陽性血清トランスアミナーゼ (ALT) 高値 (通常 100 IU/L 以上) の活動性慢性肝炎 (CAH) 患者 (多くは F2/A2 以上例) に, prednisolone 1 日 40 mg を 1 週間投与し, 以後 1 週ごとに 10 mg ずつ減量し, 4 週後に 1 日 10 mg で治療中断し, rebound を期待する治療である. 治療終了数週間後に増殖した HBV の c 抗原を標的に強い免疫反応が起き, 急性肝炎類似

の病態を引き起こし感染肝細胞の多くが排除され肝炎が沈静化することを期待した治療である. HBe 抗原陽性 CAH にこの治療を施行し, HBe 抗原消失・HBe 抗体陽性 (seroconversion: SC) をきたし, 肝炎の鎮静化をきたす例は 20-30% で, 一定の効果が得られた. しかし, 肝予備能の乏しい進行した慢性肝炎 (F3/A3 のような例) や肝硬変例にこの治療を行うと rebound によりいわゆる acute on chronic の状態をもたらし, 重症化, 劇症化する例があることや, 後述する核酸アナログの登場により, 最近ではほとんど行われていない.

1988 年 HBe 抗原陽性 DNP polymerase (DNA+P) 陽性 CAH に interferon (IFN) 4 週間投与が認可されたが, IFN の抗ウイルス効果は弱く, SC 率は 20% 未満であった. ウイルス増殖の活発な例に免疫調節作用を期待して抗ウイルス効果の弱い IFN を投与しても効果は不十分であり, 2002 年に IFN 24 週間投与が認可されやや治療効果は向上し, 2008 年には nIFN $\alpha$  の自己注射が認可され便利になった.

そして, 待望の核酸アナログ製剤として, 2000 年にラミブジン (LAM) が, 2004 年に LAM 耐性株出現例に LAM との併用でアデホビル (ADV) が認可され, 2006 年により強力な抗ウイルス効果を発揮し, かつ耐性株のできにくい

<sup>1</sup>Takeshi Okanou: Center of Gastroenterology and Hepatology, Saiseikai Suita Hospital 大阪府済生会吹田病院

<sup>2</sup>Masahito Minami: Department of Gastroenterology, Kyoto Prefectural University of Medicine 京都府立医科大学 消化器内科

表 1 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"> <li>免疫賦活作用をもつ</li> <li>投与中止が容易である</li> <li>有効例では治療中止後も効果が持続する</li> <li>耐性ウイルスはない</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>非経口投与である</li> <li>発熱などの副作用が必発である</li> <li>genotype により有効性が違う</li> </ul>
核酸アナログ	<ul style="list-style-type: none"> <li>経口投与である</li> <li>副作用がほとんどない</li> <li>強力なウイルス増殖抑制</li> <li>genotype による有効性の差はない</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>投与中止が困難なことがある</li> <li>治療中止後の再燃が高頻度である</li> <li>耐性ウイルスが出現する</li> <li>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</li> </ul>
lamivudine	<ul style="list-style-type: none"> <li>アデホビルとの併用では耐性の出現の可能性は極めて低い</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>単剤での耐性出現率 20-30%/年</li> </ul>
adefovir	<ul style="list-style-type: none"> <li>ラミブジン耐性ウイルスに有効</li> <li>ラミブジンとの併用では耐性の可能性は極めて低い</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>単剤での耐性出現率 3%/2年</li> <li>時に腎障害</li> </ul>
entecavir	<ul style="list-style-type: none"> <li>耐性出現率 &lt; 1%/2年</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ラミブジン耐性ウイルスに使用した場合、10%/2年に耐性が出現する</li> </ul>

エンテカビル(ETV)が認可され現在に至っている。

## 2. 現在の治療法

現在の抗ウイルス療法は IFN と 3 種の核酸アナログでの治療である。それぞれの薬剤の特徴は表 1 に示した。

核酸アナログである LAM の登場はそれまでの B 型肝炎治療を劇的に変え、慢性肝炎はもとよりウイルス増殖が持続し(HBV DNA 4log/mL 以上)、血清 ALT 高値の非代償性肝硬変例にも極めて有効で、肝発癌率も有意に減少させた<sup>2,3)</sup>。ただ、LAM は 1 年投与で約 30%、5 年投与すると 70% 前後に薬剤耐性株が出現し、breakthrough hepatitis をきたすことから、このような例には ADV 併用が必要である。

2006 年には耐性株のできにくい核酸アナログである ETV が認可され、以来 ETV が第一選択剤として使用されている。本剤は投与 3 年で耐性株出現率は 3% 前後と比較的安心して使用できるが、今後 5 年 10 年以上と使用するとその率が高くなることは確実で、ETV 耐性株に対する新たな薬剤の登場が待たれている。

## 3. 治療目標

現在の治療では HBV を排除することは困難である。B 型肝炎ではウイルス量が一定以下になれば肝障害(炎症)が起きず、また病期進展・発癌リスクはウイルス量と ALT 値に左右されるため<sup>4-6)</sup>、治療目標は HBe 抗原陽性者では HBV DNA < 10<sup>5</sup> copies(5log)/mL、e 抗原陰性者では HBV DNA < 10<sup>4</sup> copies(4log)/mL に持続的に抑制し、最近肝硬変では < 10<sup>3</sup> copies(3log)/mL に抑制することが推奨されている。

## 4. 抗ウイルス療法の適応決定と薬剤選択

ウイルス増殖が持続し ALT が 100 IU/L 以上を持続するような慢性肝炎例では、30-35 歳頃までに男性で年率 5% 前後、女性で 7% 前後は自然に SC し、臨床的治癒に至る。この年齢になっても SC しがたい例や HBe 抗原が陰性化してもウイルス(変異ウイルス)が増殖する例では肝硬変への進展や肝発癌の危険性が高いため、抗ウイルス療法が必要である。

治療に関しては我が国や欧米から治療ガイドラインが作成されているが<sup>7-9)</sup>、病態解明の進歩

表2 35歳未満B型慢性肝炎の治療ガイドライン(平成22年)

HBV DNA 量 HBe 抗原	≥7 log copies/mL	<7 log copies/mL
	e 抗原陽性	① IFN 長期投与 (24-48 週) ② entecavir*
e 抗原陰性	① sequential 療法 (entecavir+IFN 連続療法) ② entecavir	① 経過観察または entecavir 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 entecavir	

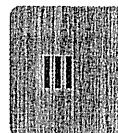
治療対象は、ALT ≥31 IU/L で：

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

肝硬変では、3 log copies/mL 以上

\* entecavir を使用し e 抗原が陰性化し HBV DNA が陰性化持続した症例は sequential 療法に切り替え、drug free を目指す。



B  
型  
肝  
炎

表3 35歳以上B型慢性肝炎の治療ガイドライン(平成22年)

HBV DNA 量 HBe 抗原	≥7 log copies/mL	<7 log copies/mL
	e 抗原陽性	① entecavir ② sequential 療法* (entecavir+IFN 連続療法)
e 抗原陰性	entecavir	① entecavir 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

肝硬変では、3 log copies/mL 以上

\* entecavir を使用し e 抗原が陰性化し HBV DNA が陰性化持続した症例は sequential 療法に切り替え、drug free を目指す。

や新しい薬剤の登場により、B型肝炎治療ガイドラインは変更され、かつ治療の難しさが再認識されているのが現状である。

本稿では厚生労働省肝炎等克服緊急研究事業の治療の標準化に関する研究班(熊田博光班長)が作成した平成22年のB型肝炎治療のガイドライン(表2-6)を中心に治療適応や治療の実際について述べる。

遺伝子型Cの多いアジア諸国のHBVキャリアアでは、SCする平均年齢は35歳で、自然経過でSCしがたく、かつ進行性の可能性が高い例、すなわち30-35歳以上で、血清ALT高値でHBV DNA ≥10<sup>5</sup> copies/mLを示すHBe抗原陽

性例とHBe抗原陰性でHBV DNA ≥10<sup>4</sup> copies/mLを示しかつALT高値例(多くは肝生検でF2/A2以上)が積極的治療の対象者で、この年齢以下の若年者でも急速に進展する可能性の高い例や自然経過でSCしがたい活動性肝炎例は治療対象となる。しかし、HBe抗原陽性、ALT軽度高値でHBV DNA 7log以上の若年者は将来肝炎を発症し、自然経過でSCする可能性が高いため、原則治療せずにフォローする。

35歳以上では自然経過でSCする可能性は低いため、高ウイルス量でALT高値例には核酸アナログを第一選択とする(表3)。

IFNの抗ウイルス作用は弱いが免疫増強作用



表 4 B型慢性肝炎の治療(ガイドラインの補足-1)(平成 22 年)

1. B型慢性肝炎の治療は、35歳未満は drug free を目指して IFN あるいは sequential 療法を基本とする。35歳以上は、HBV DNA の持続的陰性化を目指して初回核酸アナログ製剤を entecavir とする。なお、IFN・sequential 治療とは核酸アナログ治療で e 抗原が陰性化した(または陰性症例)症例で drug free にするため IFN と核酸アナログを 1 カ月間併用しトータル IFN 6 カ月使用し治療を中断する治療と定義する。
2. B型肝炎は、HBV genotype により治療効果が異なるため、genotype を測定して治療法を決定することが望ましく、特に、genotype A, B は、35歳以上でも IFN の効果が高率であることから、第一選択は IFN 投与が望ましい。
3. IFN の投与期間は、24 週間を原則とするが、有効症例(HBV DNA 低下、ALT 値正常化)では、48 週間投与が望ましい。
4. lamivudine および entecavir 耐性株に対しては、lamivudine+adefovir 併用療法を基本とする。しかし lamivudine+adefovir 併用療法を行って 3 年以上経過しても HBV DNA が 4 log copies/mL 以上でかつ ALT あるいは AST が  $\geq 31$  IU/L の症例は entecavir+adefovir 併用療法も選択肢の一つとなる。
5. lamivudine, adefovir, entecavir のいずれの薬剤にも耐性株が出現した症例に対しては、entecavir+adefovir 併用療法も選択肢の一つとなる。

表 5 B型慢性肝炎の治療(ガイドラインの補足-2)(平成 22 年)

6. adefovir 併用療法を長期に行い、腎機能が悪化する症例では、adefovir は隔日投与にする。
7. IFN 在宅自己注射可能な症例は、QOL を考慮して在宅自己注射を推奨する。
8. 肝硬変および肝細胞癌治療後の症例も、核酸アナログの治療を行い HBV DNA を低下させ再発予防を目指す。
9. 抗ウイルス療法は、ALT 値が  $\geq 31$  IU/L の場合に考慮する。35歳以上では F2 以上の進行例には ALT  $< 31$  IU/L でもウイルス増殖が持続する症例は抗ウイルス療法の対象となる。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(SNMC, UDCA など)で経過をみることも可能である。
10. lamivudine 投与中で HBV DNA の陰性化が持続する場合は、原則 entecavir に切り替える。また、entecavir の耐性変異がないことを確認することが望ましい。
11. lamivudine から entecavir に切り替える場合は、HIV が合併していないことを確認してから entecavir を使用する。
12. HIV 合併症例は、entecavir 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、entecavir は使用できない。
13. HBV DNA 量が低値・ALT 値が正常であっても免疫抑制作用のある薬剤や抗癌剤投与時には 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。

表 6 Lamivudine 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(平成 22 年)

HBV DNA 量	治療法	
<2.1 log copies/mL 持続	原則 entecavir 0.5 mg/日に切り替え	
$\geq 2.1$ log copies/mL	*VBT なし	entecavir 0.5 mg/日に切り替え可
	*VBT あり	adefovir 10 mg/日併用

\*VBT: viral breakthrough.



を有しており、長期投与しても耐性株は出現しないという特徴がある。一方、核酸アナログは強い抗ウイルス効果を発揮するがウイルス量の多い例に長期投与すると薬剤耐性株(変異ウイルス)が出現する可能性があり、特にLAMはその頻度が極めて高く(表1)、2-3年以内の投与では変異株(薬剤耐性株)出現率が極めて低いETVが第一選択とされている。

比較的若い患者では原則 drug free を目指した治療法を選択するため、治療に際しては年齢、性、ウイルス量(HBV DNA 量)、炎症の程度(ALT 値)、線維化の程度を考慮し、その症例の自然経過・病態を理解したうえで、治療法を決めることが大切である。

### 5. 治療ガイドラインと治療上の注意点

核酸アナログは通常数年間以上の長期投与が原則で、投与中女性は妊娠を避けるべきであり(男性が服用の場合パートナーは妊娠を避けることが好ましい)、妊娠を希望する女性患者では可能なかぎり耐性株出現を避ける治療を行う。HBe 抗原陽性者では核酸アナログ投与でHBe 抗原が陰性化し、HBV DNA が定量感度以下で12カ月以上経過すると治療をいったん中止してもよいといわれているが、その条件で治療を中断しても再燃する例が多い。耐性株出現のリスク、治療効果、医療費などを考慮し、IFN と核酸アナログをいかにうまく使用するのが重要である。そのような意味から、年齢、炎症や線維化の程度、ウイルス量を加味して平成22年度は表2、3に示すような指針が示された。

通常ウイルス量の多い例にはETVが第一選択であるが、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耐性株出現の可能性を考慮し、IFN 治療に重きが置かれている。表4、5の付記を是非参考にさせていただきたい。なお、LAM 投与中の症例には表6のような指針が出ている。

しかし、我が国に多い遺伝子型Cの母子感染高ウイルス量例(HBV DNA 7log 以上)はIFN 抵抗性で、IFN 単独療法でSCし、長期に肝炎が沈静化する可能性は低く、著者自身は自然経過、

現在の治療薬の長所・欠点を考慮し、最初ETVを投与し、HBe 抗原が陰性化した時点でIFNに切り替え、IFN 6カ月間投与後治療を終了する。ETV & IFN sequential therapy (IFNは保険の制約上6カ月間)を第一選択にしている。この場合ETVによる変異株出現を避けるため、原則ETV投与は2-3年以内である。現在この治療例を集積中で、十分なevidenceはいまだないが比較的良い成績である。なお、IFNはnIFN $\alpha$ で3-6MUを週3回が適量であるが、Peg-IFN $\alpha$ 2aは平成23年度中に認可予定で、この場合は90 $\mu$ g、週1回でよい。

B型肝炎治療には専門的な知識が必須であり、治療に際しては肝臓専門医との連携が必要である。

### 6. 今後の新しい治療

欧米では既にpeginterferon (PEG-IFN) 48週投与が認可され、欧米に多い遺伝子型Aの慢性肝炎には比較的良好な成績である。我が国でも平成22年に臨床治験が終了し、23年度中に認可される可能性が高く、IFN 24週投与よりはseroconversion (SC) 率は高いものの、我が国に多い遺伝子型Cの高ウイルス量例にどれだけ有効か今後多数例での検討が必要である。

欧米では核酸アナログとしてtenofovir, telbivudine も使用可能で、我が国でも遅ればせながら平成23年度中にtenofovirの臨床治験が始まる予定である。米国肝臓学会(AASLD)2009年のガイドラインでは、LAM耐性株にはADVまたはtenofovirを加えること、ETV耐性株出現時にtenofovirに変更することが推奨され、telbivudine耐性株出現時にはADVあるいはtenofovirを加えることが推奨されている<sup>8)</sup>。我が国でもこれら薬剤が早く認可されることを願っている。

### おわりに

B型肝炎治療の歴史・現状・将来展望と治療に際しての注意点を述べた。抗ウイルス療法を始める前に年齢、性、HBV DNA 量、HBe 抗原、HBe 抗体、ALT 値(炎症の程度)から病態を把握

し、その患者の自然経過・予後を予測し、治療適応か否かを定める。B型肝炎治療では、どの患者(who)を何時(when)どの薬剤(which)で治療し、そしていつ(when)治療が中止できるか

を常に考えながら治療することが大切である。肝臓専門医との連携の中で常にこの4wを念頭に診療されることを推奨する。

#### 文献

- 1) Kumada H, et al: Short-term prednisolone for inducing seroconversion from hepatitis e antigen to antibody along with clinical improvement in patients with chronic active hepatitis type B. *Jpn J Med* 26: 217-222, 1987.
- 2) Liaw YF, et al: Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 341: 1521-1530, 2004.
- 3) Matsumoto A, et al: Efficacy of lamivudine for preventing hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: A multicenter retrospective study of 2795 patients. *Hepatol Res* 32: 173-184, 2005.
- 4) Iloeje UH, et al: Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 130: 678-686, 2006.
- 5) Chen CJ, et al: Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 295: 65-73, 2006.
- 6) Yuen MF, et al: Prognostic determinations for chronic hepatitis B in Asians: therapeutic implications. *Gut* 54: 1610-1614, 2005.
- 7) 熊田博光: 肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療法の標準化に関する研究. 厚生労働科学研究費肝炎等克服緊急対策研究 平成21年度研究報告書, p232-246, 2010.
- 8) Lok ASF, McMahon BJ: AASLD practice guidelines. Chronic hepatitis B: Update 2009. *Hepatology* 50: 1-36, 2009.
- 9) Lindh M, et al: Treatment of chronic hepatitis B infection: An update of Swedish recommendation. *Scan J Infect Dis* 40: 436-450, 2008.

非飲酒者（エタノール換算にて1日20g以下）でウイルス肝炎や自己免疫性肝障害が否定され、アルコール性肝障害類似の肝組織所見を呈する例を非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）と称し、NAFLDには予後良好な単純性脂肪肝（SS）と予後不良の非アルコール性脂肪肝炎（NASH）がある。多くは糖尿病、肥満、脂質異常症、高血圧などの生活習慣病を合併し、NAFLDは生活習慣病の肝臓での表現型と言われている。最近では肝細胞の10%以上に脂肪滴を認める場合、脂肪肝とする報告が多い。

NASHの成立機序についてDayら<sup>1)</sup>らは「two hit theory」を提唱しているが、当然SSと典型的なNASHの中間の組織所見を呈する例が存在し、一部の例ではSSかNASHかの診断に苦慮する。

病態の形成・進展にはインスリン抵抗性と酸化ストレスが大きな役割を果たし、30～50%の症例に鉄過剰蓄積がみられる。

NASHの発症には内臓脂肪細胞から分泌されるadiponectin, leptin, TNF $\alpha$ , angiotensin IIなどのadipocytokineが関与し、遺伝的素因も関与している。また、線維化にはrenin-angiotensin系も重要な役割を果たし、星細胞にはangiotensin II type 1 (AT1) 受容体が存在し、活性化した星細胞はangiotensin IIを分泌し、肝線維化に重要なTGF $\beta$ の分泌を促進する。

## 診断と検査

A

NASHの診断は組織で行われ、大滴性脂肪肝、肝細胞風船様変性、炎症性細胞浸潤が必須で、多くは線維化を伴う。Matteoniら<sup>2)</sup>はNAFLDをタイプ1, 2, 3, 4に分類した。タイプ1は脂肪肝のみ、タイプ2は脂肪肝プラス小葉内の炎症、タイプ3は脂肪肝プラス肝細胞風船様変性、タイプ4は脂肪肝、肝細胞風船様変性プラス肝線維化あ

るいはマロリー・デンク体形成である。タイプ1・2をSS, 3・4をNASHと診断する。NASHが進行すると脂肪滴が減少・消失するため（burn out NASHという）診断に苦慮する。

最近、肝生検なしに年齢、BMI、血小板数、血清アルブミン、AST/ALTをスコア化し肝線維化の有無を判断する方法や、IRI, ferritin, 4型コラーゲン7s値の異常の有無をスコア化し(NAFIC score) SSかNASHかのscreeningを行う試みも報告されている。高感度CRPやsoluble cytokerin 18 (CK-18)もNASHで高値を示す。

## 治療の一般方針

B

### ① 治療方針の立て方（生活指導が第一）

NASHの成立には2段階で種々の因子が関与し、肥満・糖尿病・脂質異常症・高血圧などの生活習慣病（1st hit）によりSSが発症し、そこに内臓脂肪細胞から分泌されるTNF $\alpha$ などのadipocytokine, 脂質過酸化, 鉄蓄積などの因子（2nd hit）や遺伝的素因が加わりNASHが発症するといわれており、治療の基本は1st hit, 2nd hitの各因子の除去、すなわち生活習慣の改善でかなり改善する。肝機能の改善が得られない場合は薬物療法を選択する。

### ② 薬物療法

抗酸化薬やインスリン抵抗性改善薬が有効で、前者ではビタミンE (Vit. E) やウルソデオキシ

### TOPICS インスリン抵抗性と浸潤リンパ球

治療に関するトピックはないが、最近内臓脂肪組織に浸潤しているある種のリンパ球がインスリン抵抗性に関与していることが報告され、肝臓への浸潤リンパ球の役割とともに、病態形成における免疫学的側面が注目されている。

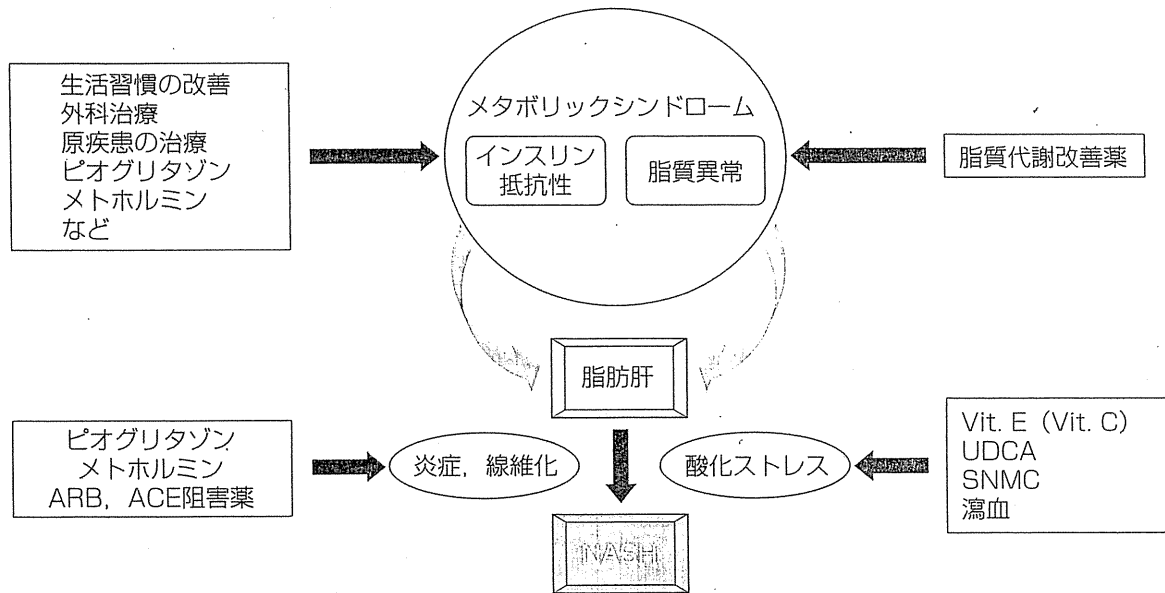


図1 NASHの治療

SNMC：強力ネオミノファーゲンシー

コール酸 (UDCA), 後者ではメトホルミン, ピオグリタゾンなどの治験が行われてきたが, 残念ながら NASH に対する標準的な治療法はいまだ確立していない. 薬物療法に際しては, 個々の症例の病態を考慮し抗酸化薬, インスリン抵抗性改善薬や抗線維化薬などを選択する (図1).

#### a. 糖尿病合併, 非合併 NASH に対するピオグリタゾン投与

PPAR $\gamma$ リガンドである thiazolidinediones (TZDs) 系誘導体はインスリン抵抗性改善作用を発揮し糖尿病に有効で, 中でもピオグリタゾンは, ①脂肪組織からの肝臓への脂肪酸動員を抑制する, ②AMP kinase の活性化を介して脂肪酸 $\beta$ 酸化を抑制する. さらに, TNF $\alpha$  の血中レベル低下作用があり, 線維化改善も期待される.

ピオグリタゾン投与で糖代謝, ALT 値, 肝組織所見 (脂肪肝, 肝細胞風船様変性, 炎症) の有意な改善が見られ<sup>3)</sup>, 糖尿病を合併していない NASH 例でもピオグリタゾン 12 ヶ月間投与で有意な体重増加が見られたが, 空腹時血糖値, HbA1c 値, インスリンCペプチド値, ALT 値,  $\gamma$ -GTP 値, ferritin 値は有意に改善し, 肝組織所見においても肝細胞障害, 線維化の改善が見られている. 本剤投与による体重増加と leptin 値上昇は治療の妨げにはならないと考えられるが, より長期投与での検討が望まれる. 投与に際しては食

事療法・運動療法を併用しない限り治療効果は得られないことを心得ておく必要がある<sup>4)</sup>.

#### b. メトホルミン

本剤は肝臓での糖新生抑制, グルコース吸収阻害, グルコースの取り込みと利用促進によるインスリン抵抗性改善作用を有する糖尿病治療薬で, AMP-activated protein kinase 活性化作用を有するが, その詳細な作用機序は明らかでない. NASH 患者に投与すると, ALT 値の有意な低下と画像検査での脂肪肝の改善が報告されている. 副作用がほとんどなく非糖尿病患者にも推奨されているが, 欧米で現在いくつかの study が進行中で, NASH での有効性が期待される.

#### c. 他の脂質異常症改善薬

HMG-CoA 還元酵素阻害薬や小腸コレステロールトランスポーター阻害薬が NAFLD における肝機能や脂肪肝の改善をもたらすとの報告が多いが, RCT での検討はほとんどなされておらず, 今後の検討が期待される.

#### d. 抗線維化療法

肝星細胞には angiotensin II type I receptor が存在し, angiotensin II は TGF $\beta$  活性化を介して星細胞が活性化され肝線維化が促進される. したがって, 降圧薬の angiotensin II type I receptor 阻害薬 (ARB) や angiotensin converting enzyme (ACE) 阻害薬の NASH での肝線維化抑制作用

が期待され、NASHにARB（ロサルタンカリウム50mg/日）を48週間投与し肝線維化が抑制されたとの報告がある。ARBはインスリン抵抗性も改善することからロサルタンカリウムのみならずテルミサルタン、カンデサルタンシレキセチルもNASHの有望な薬剤の可能性が高く、大規模スタディの結果が待たれる。

#### e. その他の薬剤

UDCA, SNMCは抗酸化ストレス作用を有し、NASHに有効との報告があるが、多数例での検討やRCTの成績はなかった。しかし、最近フランスのグループからNASHにUDCA 28~35mg/kg/日を12ヵ月間投与し、対照群に比してALT値、線維化マーカーのFibro Test、血糖値、インスリン濃度、HOMA-IRが有意に改善したと報告された<sup>5)</sup>。Vit. Eは脂質過酸化を抑制することにより生体膜を安定化させる作用があると考えられており、Vit. E単独やVit. Cとの併用が有効との報告がある。現在、海外で大規模スタディやRCTが進行中である。

#### ㊦ その他の治療法

##### a. 瀉血

SSやNASHでは30~50%に肝臓への鉄の過剰蓄積がみられ、このような例では血清ferritin高値で、鉄は毒性の強いヒドロキシラジカルを産生し肝細胞傷害や核DNA障害を引き起こすため瀉血が有効であるが、大規模臨床研究やRCTは施行されていない。治療終了後は鉄制限食を継続

することが重要である。

##### b. 外科的治療

BMIが40を越すような超肥満者が多い米国などでは、foregut bariatric surgeryといわれ多量の食物摂取を不可能にして減量を図るために、Roux-en-Y胃バイパス術、胃形成術、胃結紮術などが多くは腹腔鏡下に行われ、肝機能改善、肝組織所見の改善が得られている。わが国の肥満症治療ガイドライン2006では、BMI $\geq$ 40kg/m<sup>2</sup>かBMI $\geq$ 35kg/m<sup>2</sup>以上で重症の肥満関連健康障害をもつ肥満症患者が適応である。なお食事療法や運動療法などによる体重減少は5~10%/年または3~6ヵ月でベースライン体重の5%減を目安とする。

#### 文献

- 1) Day C et al: Steatohepatitis: a tale of two "hits"? (editorials). *Gastroenterology* 82: 535-548, 1998
- 2) Matteoni CA et al: Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 116: 1413-1419, 1999
- 3) Belfort R et al: A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 355: 2297-2307, 2006
- 4) Aithal GP et al: Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 135: 1176-1184, 2008
- 5) Leuschner UF et al: High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 52: 472-479, 2010

## 第2章 慢性肝炎の治療

# 8) C型慢性肝炎 PEG-IFN/RBV 併用療法の再燃・無効例をいかに治療するか

狩野吉康, 豊田成司

C型慢性肝炎は抗ウイルス療法によって著効 (SVR) が達成されれば, その後の肝炎の進展は阻止され, 肝予備能は経年的に回復し肝癌発症のリスクも低減する. 一方, 抗ウイルス療法の効果が不十分でC型肝炎ウイルス (HCV) の感染が持続すると慢性肝炎から肝硬変へ進展し肝癌発症のリスクも高まる. 肝庇護療法では, 肝炎の進展を完全に抑制するのは困難であり, 抗ウイルス療法が施行可能な症例では再度抗ウイルス療法を導入しHCVの駆除を目指すことが望まれる.

本稿では実際の前治療再燃・無効例の経験をふまえて対策を概説する.

### 1 PEG-IFN/RBV 併用療法の再燃・無効例の特徴

C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン (PEG-IFN) /リバビリン (RBV) 併用療法の効果は宿主因子, ウイルス因子および治療因子により規定される. 宿主因子としては年齢, 性別, 肝組織進展度, インスリン抵抗性, さらに2009年に報告された*IL28B*近傍の遺伝子多型が挙げられる. ウイルス因子としては遺伝子型, ウイルス量, ウイルス変異 (コア領域70および91, ISDR, IRDRR領域アミノ酸変異), 治療因子としては治療期間 (十分な期間治療が行われたか否か), 治療コンプライアンス (IFN, RBVが十分量投与されたか否か) が挙げられる.

### 2 再燃・無効例に対する治療方針 — 治癒目的の治療か進展予防か —

C型慢性肝炎に対する治療は原因療法である抗ウイルス療法が第一選択であることは衆目の一致するところであるが, 必ずしもすべてのC型慢性肝炎症例がPEG-IFN/RBV併用療法, あるいは今後承認される予定のプロテアーゼ阻害薬 (Teraprevir) + PEG-IFN/RBVの3剤併用療法の適応となるわけではない. 3剤併用療法は抗ウイルス効果が強力である一方, 血球系検査値異常, 皮膚症状などの副作用はPEG-IFN/RBV併用療法より高度になっており適応症例も限定される. 再燃・無効例に対する治療方針を定める場合, 治癒目的 (ウイルス駆除) の治療を目指すのか, あるいは進展予防の治療を目指すかがdecision treeの最初の分岐となる (図1).

治癒目的の治療を選択した場合, genotype 1bの症例では3剤併用療法 (保険収載後) を施行可能か否かが次の選択となる. Teraprevir/PEG-IFN/RBVの3剤併用療法は国内臨床試験ではPEG-IFN/RBV併用療法再燃例で88.1%, 無効例で34.4%の著効が達成されており, 非常に強力な抗ウイルス療法であるが, 貧血・皮膚症状などの副作用がPEG-IFN/RBV療法に比較し高度である. 臨床試験の

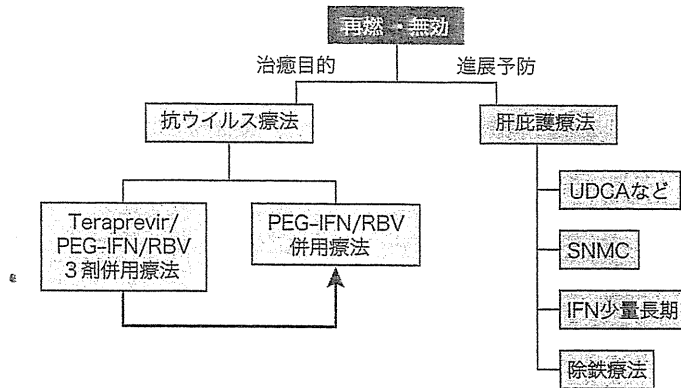
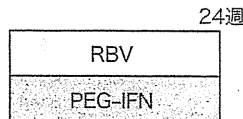
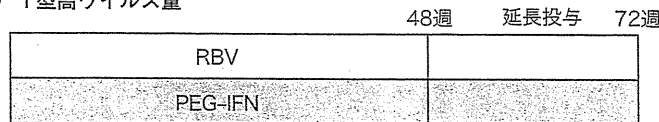


図1 ◆ 再燃・無効例治療の decision tree

(1) 1型/2型低ウイルス量または2型高ウイルス量



(2) 1型高ウイルス量



(3) Teraprevir/PEG-IFN/RBV 療法

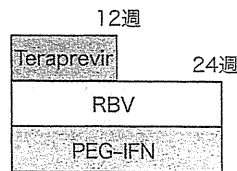


図2 ◆ PEG-IFN/RBV療法と Teraprevir/PEG-IFN/RBV療法  
の標準的な治療スケジュール

対象は65歳以下のC型慢性肝炎であり、70歳以上の高齢者に対しての適応は慎重に考慮する必要がある。進展予防の治療を選択した場合はUDCA（ウルソ<sup>®</sup>）、SNMC（強力ネオミノファーゲンシー<sup>®</sup>）の投与、除鉄療法、IFN少量長期投与などから単独あるいは複数を併用して治療にあたる。

### 3 再燃・無効例に対する治療の実際

#### 1) 抗ウイルス療法 (図2)

##### a. PEG-IFN/RBV 併用療法

HCV 駆除を目的に抗ウイルス療法の再治療を行う場合、初回治療より強力な治療が必要である。1型あるいは2型低ウイルス量症例で初回治療にIFN単独療法を選択した場合はPEG-IFN/RBV併用療法が再治療の基本となる。1型高ウイルス量症例でPEG-IFN/RBV併用療法48週投与の再燃例（治療



HCV RNA (TaqMan法にて測定) の陰性化時期

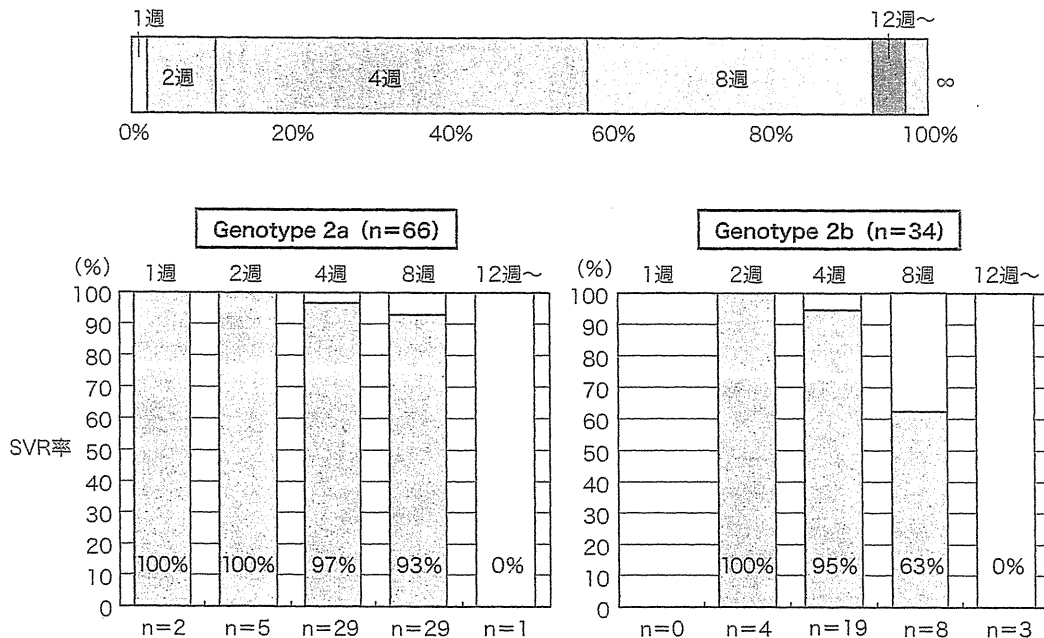


図3 ◆ 当院でのHCV RNA陰性化時期別の臨床効果  
PEG-IFN/RBV併用療法24週投与例, N = 103

開始後36週までにHCV RNA陰性化例) に対してはPEG-IFN/RBV併用療法72週投与が再治療の基本となる。初回治療で36週までに陰性化が得られなかった症例はPEG-IFN/RBV併用療法72週投与にても著効(SVR)を得ることは困難であり、後述の3剤併用療法を保険収載後に選択、あるいは肝庇護療法を選択することになる。

2型高ウイルス量症例に対するPEG-IFN/RBV併用療法24週投与では80~90%でSVRが得られ、再燃・無効は少数例に留まる。PEG-IFN/RBV併用療法にて4週以内にHCV RNAが陰性化する症例はほとんどでSVRが達成されるが、8週目以降の陰性化例では再燃例が増加する。当科では8週目以降のHCV RNA陰性化例に対して36~48週の長期投与を行ってSVR率の向上を認めており、前治療再燃例に対しては延長投与が有効である。2型では治療期間を通じてHCV RNAが陰性化しない無効例は非常に稀であり、当院の治療例では約2%である。無効例に対しては現状ではウイルス駆除の方策はなく、肝庇護療法が選択される(図3, 4)。

#### b. Teraprevir/PEG-IFN/RBV併用療法(3剤併用療法)

3剤併用療法は未だ保険未収載であるが2011年度中の保険収載が見込まれており、今後は1型高ウイルス量のC型慢性肝炎治療の第一選択の治療になると思われる。新規薬剤のTeraprevirは直接的にHCVのNS3/4プロテアーゼを阻害しHCV増殖をブロックする作用を有するDAAs(direct acting antivirals)と呼ばれる抗HCV剤であり、強力なHCV増殖抑制作用を有している。

国内臨床試験ではTeraprevir/PEG-IFN/RBV併用療法(3剤併用療法)12週+PEG-IFN/RBV併用療法12週が基本的な治療スケジュールとなっており、現在の標準治療であるPEG-IFN/RBV併用療法48週の半分の治療期間となる。前治療再燃・無効例を対象に行われた国内臨床試験では、前治療再燃例で88.1%と高率にSVRが得られており、前治療のPEG-IFN/RBV併用療法で一過性にもHCV

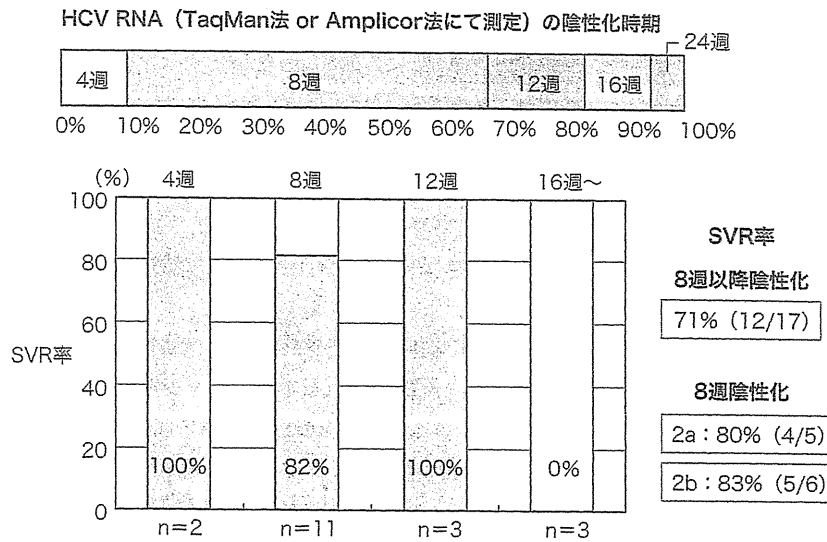


図4◆ 当院でのPEG-IFN/RBV長期投与例の臨床効果  
N = 19 (34~36週: n = 5, 48週: n = 14)

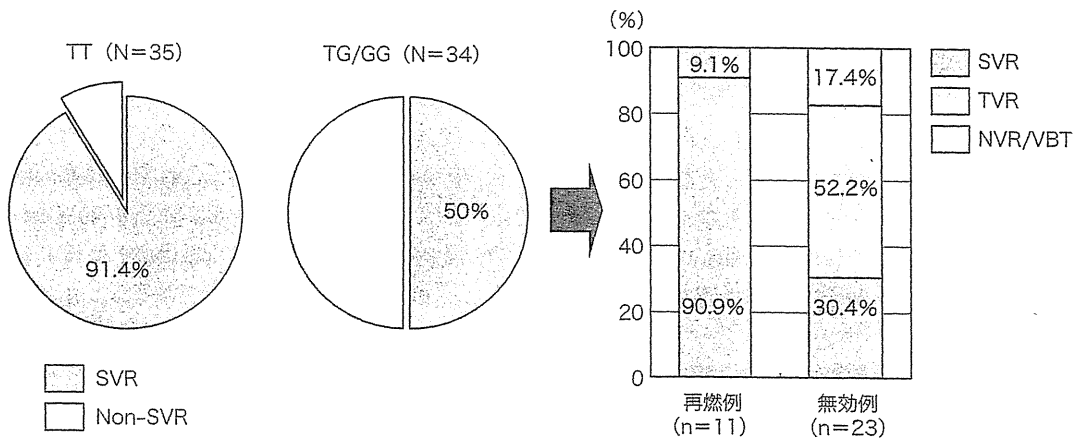


図5◆ 前治療再燃・無効例の3剤併用療法の効果 -IL28B SNP別-  
国内臨床試験 (rs8099917) より  
VBT: viral breakthrough

RNA陰性化が得られていれば、3剤併用療法では高率にSVRが達成される。

再燃・無効例に対する3剤併用療法の治療効果をIL28B SNPs (rs8099917) 別 (札幌厚生病院, 虎の門病院, 広島大学消化器代謝内科症例) にみると, 再燃例ではTT (major) で33例中31例 (93.9%), TG/GG (minor homo or hetero) で11例中10例 (90.9%) と高率にSVRが達成された。一方, 前治療無効例ではTT 2例中1例 (50%), TG/GG 23例中7例 (30.4%) でSVRが達成された。すなわち前治療再燃・無効例に対する3剤併用療法では, 前治療再燃例ではIL28B SNPにかかわらず高率にSVRが期待される。一方, 前治療無効例でIL28B SNPがTG/GG (minor homo or hetero) の症例では3剤併用療法でもSVRが30%ほどにとどまることになる。3剤併用療法にてもSVRが得られない場合は肝庇護療法に移行することになる。(図5)

### c. 3剤併用療法を選択するか、PEG-IFN/RBV 併用療法を選択するか

わが国のC型肝炎の患者の年齢層は諸外国のC型肝炎の患者に比べ高齢化しており、すべての症例が3剤併用療法のような強力な抗ウイルス療法の恩恵にあずかれるわけではない。ただ、前治療再燃・無効例に対しての3剤併用療法の有効性のアドバンテージは大きく、可能であれば3剤併用療法を選択するべきと考える。初回治療例を対象とした3剤併用療法では中止例（3剤中止あるいはTeraprevirのみ中止）においても50～60%のSVRが得られており、治療は3剤併用療法で開始し、副作用で3剤併用療法の継続が不可能なときはPEG-IFN/RBV 併用療法への変更も治療のオプションとなる。

3剤併用療法で留意しなければならない副作用は皮膚症状と血球系検査値異常である。皮膚症状はスティーブンス・ジョンソン症候群などの重篤な病態も報告されており、皮膚症状出現時には皮膚科医とコンサルトのうえ治療にあたる必要がある。血球系検査値異常では貧血と血小板減少がPEG-IFN/RBV 併用療法と比較し高度に出現する。Teraprevir, RBVともに貧血を惹起する薬剤であり、可能な限り薬剤の減量で対処するが、高度の貧血（Hb < 8.5mg/dL）の場合は休薬・中止もやむを得ない。RBV誘起性の貧血に関与する宿主因子としてinosine triphosphatase (ITPA) 遺伝子多型との強い関連が報告されており、特にHb低値例への治療導入の際には事前の測定が望ましい。

3剤併用療法は今後、保険収載される予定の治療で国内データが十分蓄積されているとはいえない。Teraprevirの強力な抗HCV作用から、*IL28B* SNPなどの宿主因子やウイルス因子から難治が予想される症例に対しては血球系のハードル（治験対象：Hb 12g/dL以上）を下げた3剤併用療法が選択されるケースも想定されるが、血球系の厳重な観察が望まれる。

## 2) 肝庇護療法

抗ウイルス療法が施行できない場合、あるいはウイルス駆除が達成できない、見込めない場合は肝庇護療法が治療の中心となる。肝庇護療法の目標はALTを可能な限り低値に保ち肝炎の進展を予防することである。ALTの目標値は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 ≤ 30 IU/Lにcontrolする。実際には内服薬（ウルソ<sup>®</sup> など）、強力ネオミノファーゲンシー<sup>®</sup>、除鉄療法、IFN少量長期投与などから単独あるいは複数を併用して治療にあたることになる。以下に代表的な治療法の実際を提示する。

### a. ウルソデオキシコール酸（ウルソ<sup>®</sup>）

エビデンスが確立された内服薬である。副作用はほとんどなく、肝炎沈静化のためには1回量200～300mg、1日3回の投与が望ましい。

### b. グリチルリチン製剤（強力ネオミノファーゲンシー<sup>®</sup>）

1回量40mL、1日1回、週3回投与から開始する。ALTの低下が不良であれば1回量100mLまで増量、あるいは投与回数を連日まで増やすことが可能。投与量の増加に伴い血圧上昇、電解質異常（低カリウム血症）、糖尿病の悪化などがみられる場合があり、注意が必要である。

### 症例1

65歳男性、genotype 1b高ウイルス量症例（F3A2）で、IFN単独治療を施行するも効果は一過性で、治療終了後肝機能障害が持続し血小板も漸減した。強力ネオミノファーゲンシー<sup>®</sup> 1回量40mL、1日1回、週3回投与を開始後、ALT値は20～30 IU/Lで経過し、血小板（PLT）も徐々に増加に転じた。当症例はその後、PEG-IFN/RBV 併用療法を導入しSVRを達成した（図6）。

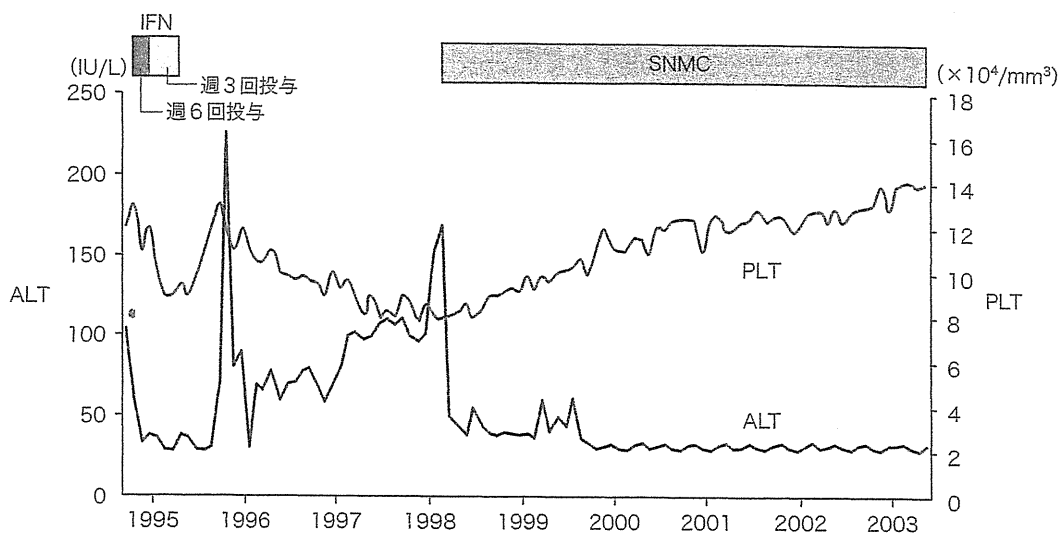


図6 ◆ 症例1：65歳男性，C型慢性肝炎（genotype 1b）

### c. IFN少量長期投与

PEG-IFN/RBV併用療法にてSVRが達成されなくても、治療期間中にALTが正常化する症例は少量のIFN投与によりALT低値を維持する症例が多く認められ、ウイルス駆除が見込めない場合はIFN少量長期投与の良い適応となる。IFNは長期の治療となるため、PEG-IFN $\alpha$ -2a（ペガシス<sup>®</sup>）または自己注射のデバイスが付属するIFN $\alpha$ （スミフェロン<sup>®</sup>）を使用し、ペガシス<sup>®</sup>の場合は1回量90～180 $\mu$ g、週1回を隔週投与、スミフェロン<sup>®</sup>DSの場合は1回量300MIU、1日1回を週3回投与する。いずれの場合も効果・副作用により適宜増減し、治療は可及的に長期間行う。

#### 症例2

72歳女性、genotype 1b高ウイルス量症例（F3A2）で、IFN/RBV併用療法を施行するもHCV RNAの陰性化は得られなかった。ALTは正常化したためIFN $\alpha$ -2bからPEG-IFN $\alpha$ -2a（ペガシス<sup>®</sup>）少量間歇投与に変更、現在に至るまで約8年間ALT正常を維持している（図7）。

### d. 除鉄療法

慢性肝炎で過剰に肝臓に蓄積した鉄が肝炎の進展、肝発癌に関与していることが報告されている。除鉄療法は肝臓内の鉄沈着のマーカーである血清フェリチン値が100 $\mu$ g/mL以上の症例が対象となる。2～4週ごとに血清フェリチン値10ng/mLあるいはHb値10～11g/dLを目標にして1回200～400mLの瀉血を行う。目標のフェリチン値・Hb値に達した後は瀉血を中止して経過観察する。

#### 症例3

61歳男性、genotype 2a高ウイルス量症例（F3A2）で、3回の抗ウイルス療法を行ったが、いずれも再燃し強力ネオミノファーゲンシー<sup>®</sup>の効果も十分ではなかったため瀉血を併用した。瀉血併用後ALTは低下し、2年以上にわたり正常値を維持している（図8）。