

肝疾患の診療はこの5年ほどの間に大きく様変わりした。B型・C型肝炎に対する新たな抗ウイルス薬が登場し、その適応や使用の際に遵守すべき点を盛り込んだ詳細なガイドラインが作成された。また、画像診断の分野でも著しい進歩がみられ、幅広い知識とともに、どの程度まで自分で施行しなければならないかの判断が重要になってきている。さらに、肝臓に対する内科的治療も大きく進歩した。非アルコール性脂肪性肝炎の増加や、肝移植の適応における判断基準など、実地医家が知っておくべき知識が非常に多くなっている。

現在、医療は高度に専門分化しており、実地診療にあたる若手医師や開業医が知っておくべきガイドラインやコンセンサスは疾患ごとに数多く出されている。しかも、毎年のように改訂されているので、すべての分野にわたってこれらの知識を得ておくことは容易ではない。しかし、患者の権利意識が高まってきており、ガイドラインから大きく外れた診療を行っている、不信を招くのみならず医療訴訟にさえつながりかねない。

こうしたなかで、up-to-dateな知識がコンパクトにまとめられた、実地医家にとって使いやすいハンドブックが必要と考え、本書を企画することとした。当院で肝臓診療全般について研鑽した若手医師を中心に執筆してもらい、実臨床に有用な最新のガイドラインや、診断基準、コンセンサス、治療基準など、実地医家や若手臨床医に必要な知識を余すところなく盛り込むことをめざした。可能な限り見やすい図表としてまとめ、短時間で重要なポイントを把握できるように心掛けた。とくに留意すべき点については色文字のゴシック体にして示すなどの工夫も施した。

肝疾患については都道府県で医療費助成を行うなど、重点的な診療が行われている。ぜひ本書を活用していただき、現代の高度医療にマッチした診療に役立てていただくことを願ってやまない。

2007年9月吉日

編者

## Ⅰ章 日常診療で見逃してはならないポイント

- |                    |      |    |
|--------------------|------|----|
| 1. 注意を要する症候        | 泉 並木 | 2  |
| 2. 急性肝不全の早期診断のポイント | 板倉 潤 | 7  |
| 3. 画像診断の適切な選択      | 土谷 薫 | 10 |

## Ⅱ章 身体所見と検査

- |                 |       |    |
|-----------------|-------|----|
| 1. 知っておきたい肝臓の解剖 | 渡邊秀樹  | 18 |
| 2. 身体所見の特徴      | 野口 修  | 21 |
| 3. 血液・生化学       | 細川貴範  | 26 |
| 4. ウイルス学的検査     |       |    |
| A. A型肝炎ウイルスマーカー | 朝比奈靖浩 | 34 |
| B. B型肝炎ウイルスマーカー | 朝比奈靖浩 | 35 |
| C. C型肝炎ウイルスマーカー | 朝比奈靖浩 | 40 |
| D. D型肝炎ウイルスマーカー | 朝比奈靖浩 | 43 |
| E. E型肝炎ウイルスマーカー | 朝比奈靖浩 | 44 |
| 5. 肝生検          | 松永光太郎 | 45 |
| 6. 画像診断         |       |    |
| A. 腹部超音波        | 土谷 薫  | 51 |
| B. CT           | 北村敬利  | 55 |
| C. MRI          | 北村敬利  | 62 |
| D. シンチグラフィ      | 北村敬利  | 68 |

## Ⅲ章 肝臓病の診方とアプローチ

- |               |       |     |
|---------------|-------|-----|
| 1. A型肝炎, E型肝炎 |       |     |
| A. A型肝炎       | 平山慈子  | 72  |
| B. E型肝炎       | 平山慈子  | 75  |
| 2. B型急性肝炎     | 安井 豊  | 78  |
| 3. C型急性肝炎     | 濱野耕晴  | 80  |
| 4. 劇症肝炎       | 金澤信彦  | 84  |
| 5. B型慢性肝炎     | 黒崎雅之  | 89  |
| 6. C型慢性肝炎     | 朝比奈靖浩 | 95  |
| 7. 自己免疫性肝炎    | 板倉 潤  | 102 |

8. 原発性胆汁性肝硬変	板倉 潤	107
9. 原発性硬化性胆管炎	板倉 潤	113
10. 薬物性肝障害	内原正勝	117
11. アルコール性肝障害	内原正勝	123
12. 脂肪肝, NAFLD・NASH		
A. 脂肪肝	細川貴範	127
B. NAFLD・NASH	細川貴範	129
13. 代謝性肝疾患		
A. Wilson 病	櫻井 幸	133
B. ヘモクロマトーシス	櫻井 幸	134
C. 体質性黄疸	櫻井 幸	136
D. その他の代謝性肝疾患	櫻井 幸	138
14. 肝嚢胞性疾患——肝嚢胞, 肝膿瘍		
A. 肝嚢胞	高橋有香	139
B. 化膿性(細菌性)肝膿瘍	高橋有香	140
C. アメーバ性肝膿瘍	高橋有香	142
15. 寄生虫症	高橋有香	144
16. 肝硬変		
A. 病態と重症度	中西裕之	148
B. 門脈圧亢進と腹水	中西裕之	153
C. 肝性脳症	中西裕之	156
D. 肝不全・黄疸	中西裕之	158
17. 肝良性腫瘍	北村敬利	162
18. 肝細胞癌——診断のガイドラインを中心に	土谷 薫	167
19. 胆管細胞癌	北村敬利	172
20. 転移性肝癌	北村敬利	175

**IV 肝炎・肝硬変の主な治療法**

1. 薬物療法		
A. 抗ウイルス療法		
A-1. B 型慢性肝炎	黒崎雅之	180
A-2. C 型慢性肝炎	朝比奈靖浩	189
B. DAAs —— C 型肝炎に対する新規治療薬	泉 並木	219
C. 肝庇護療法	泉 並木	225

2. 輸液と栄養		
A. 輸液	上田 研	229
B. 栄養	上田 研	230
3. 食道静脈瘤内視鏡治療	小松信俊	233
4. 腹水の治療	中西裕之	237
5. 肝性脳症の治療	中西裕之	240
6. 肝移植	板倉 潤	244
7. 肝疾患の栄養管理	泉 並木	252

**V 肝癌の主な治療法**

1. 肝癌治療のガイドライン	土谷 薫	258
2. 外科手術	高松 督	262
3. 肝癌に対する局所療法——ラジオ波・エタノール注入療法	泉 並木	267
4. 肝細胞癌に対する肝動注化学療法	姫野佳郎	273
5. 分子標的治療薬	葛谷貞二	278

**VI 他疾患の肝障害の鑑別と治療**

1. 糖尿病患者	内原正勝	284
2. 心疾患患者	内原正勝	287
3. 血液疾患患者	野口 修	290
4. 肝臓以外の癌患者——化学療法の留意点	細川貴範	294

**付録**

1. 各種ガイドライン, 診断基準, 疾患分類	300
2. 薬剤一覧	309

索引	325
----	-----

## 4 ウイルス学的検査

### A A型肝炎ウイルスマーカー

#### 1. HA 抗体

- A型肝炎ウイルス (HAV) に初感染した場合、特異抗体である HA 抗体が発症前後より血中に検出されるため、診断はこの HA 抗体を用いる。

#### 2. IgM-HA 抗体

- IgM-HA 抗体は肝炎急性期に出現する抗体であるため、A型急性肝炎の診断に有用である。
- まれに発症早期に陽性とならないことがあり、IgM-HA 抗体が陰性でも A型肝炎が疑われる例では再検査する必要がある。
- IgM-HA 抗体は感染後 3~6 ヶ月間持続する。
- HA 抗体は、IgM-HA 抗体と過去の感染で獲得した IgG-HA 抗体の両者を測定するものであり、HA 抗体が陽性の場合には感染の既往と現在の感染とが区別できない (表 1)。
- ワクチンで抗体が獲得された場合は HA 抗体陽性となる。
- HAV RNA はリアルタイム PCR 法により研究室レベルで検査が可能である。

表 1 HAV マーカーの臨床的意義

	臨床的意義
IgM-HA 抗体	急性の (現在の) 感染
HA 抗体	現在の感染または感染の既往 ワクチンによる免疫獲得状態

### B B型肝炎ウイルスマーカー

- B型肝炎の検査法には、B型肝炎ウイルス (HBV) 遺伝子の DNA、HBV の抗原蛋白およびそれに対する抗体を検出するものなどがある (表 2)。

表 2 HBV マーカーの臨床的意義

	臨床的意義	
HBs 抗原	HBV 感染状態	
HBs 抗体	過去の HBV 感染、ワクチン接種後 (感染防御抗体)	
HBc 抗体	低力価	過去の HBV 感染 (多くは HBs 抗体陽性)
	高力価	HBV 持続感染状態 (ほとんどの場合 HBs 抗原陽性)
IgM-HBc 抗体	低力価	B型急性肝炎とその数ヵ月後、B型慢性肝炎の急性増悪
	高力価	B型急性肝炎
HBe 抗原	血中 HBV 量が多い (感染力が強い)、肝炎例では HBV が増殖状態にある	
HBe 抗体	多くは血中 HBV が少ない (感染力が弱い)、HBV が増殖状態でない*	
HBV DNA	血中 HBV 量を反映 (病態把握や抗ウイルス効果の指標)	

\* HBe 抗体陽性で高 HBV 量を呈する場合は、HBe 抗原非産生変異株 (プレコアまたはコアプロモーター変異株) の増殖状態が推定される。

#### 1. HBs 抗原

- HBs 抗原は HBV のエンベロープに存在する外被蛋白で、陽性の場合 HBV の感染状態を意味する。
- HBs 抗原の測定系には、スクリーニング目的の逆受身赤血球凝集 (RPHA) 法や粒子凝集 (PA) 法および精密検査目的の酵素免疫測定 (EIA) 法、ラジオイムノアッセイ (RIA) 法、化学発光免疫測定 (CLIA) 法がある。

- B型急性肝炎発症後3~6ヵ月以上HBs抗原が持続陽性の場合、慢性化を考える。
- HBs抗原の主要抗原決定基であるa-loopに遺伝子変異が生じると、HBV感染状態であってもHBs抗原が検出されないことがある。
- HBs抗原量(CLIA法)は抗ウイルス療法の治療効果と密接に関連しているため、治療効果のモニター、治療方針の決定、治療効果の判定に必須で、きわめて重要な臨床検査である。

## 2. HBs抗体

- HBs抗原に対する中和抗体であり、過去のHBV感染およびワクチンによる免疫獲得状態で陽性となる。
- HBs抗体の測定系には、スクリーニング目的の受身赤血球凝集(PHA)法やPA法および精密検査目的のEIA法、RIA法、CLIA法がある。
- B型急性肝炎の場合、HBs抗原が消失してから通常2~3ヵ月後にHBs抗体が出現するが、10~15%の症例では出現をみずに肝炎が収束することがある。
- HBVキャリアではHBs抗原と同時に共存することはないが、B型慢性肝炎の約10%にHBs抗原とHBs抗体が同時に検出されることがある。
- HBs抗体がワクチン接種後EIA法、RIA法でS/N比10以上あれば感染を防御できる。
- HBs抗原陰性でもHBs抗体のみ陽性の血清や肝組織中には、感染性のある微量のHBV粒子が存在していることがある。このような症例に化学療法や生物学的製剤などの免疫抑制を行う際には、B型肝炎を発症する可能性があり(*de novo*肝炎)、HBV DNAが上昇する症例では核酸アナログ投与などの対策が必要である。

## 3. HBe抗原

- HBVのプレコア・コア遺伝子から翻訳される蛋白で、HBVの増殖に伴いHBV粒子とは別に分泌される可溶性

- 蛋白である。
- 通常EIA法またはRIA法で測定される。
- HBV遺伝子のプレコア領域に終止コドン変異が入ったり(プレコア変異株)、コアプロモーター領域に変異が入り(コアプロモーター変異株)、その活性が低下するとHBe抗原の分泌量が低下し陰性となる。
- HBe抗原はプレコア野生株の増殖状態と相関する。

## 4. HBe抗体

- HBe抗原に対する抗体で、HBV感染時には早期より血中に存在するが、HBe抗原が多量に存在するとHBe抗原と免疫複合体を形成して検出されない、HBe抗原量が減少するとHBe抗体が検出されるようになる。
- HBe抗体が検出されるということは、一般的にはHBV、特にプレコア野生株の増殖状態が低下したことを意味する。
- HBe抗体が陽性でも、約10~15%に活動性の肝炎を認める。この肝炎はHBe抗原を分泌しない変異株による。
- B型急性肝炎の初期から検出される場合は、変異株による急性感染が疑われ、重症化や劇症化の危険があるため注意が必要である。

## 5. HBc抗体

- HBc抗原に対する抗体であり、主としてIgG-HBc抗体を意味する。通常HBc抗原は血中で検出できない。
- B型急性肝炎の場合はHBc抗体陽性となるが、肝炎が終息に向かうと、次第に抗体価は低下する。
- HBVキャリアではHBc抗原刺激が持続するために、HBc抗体は高力価陽性となる。CLIA法でS/CO(サンプル値/カットオフ値)が10以上を高力価陽性と判定する。
- したがって、ALT上昇を認めるHBs抗原陽性患者がB型急性肝炎なのか、HBVキャリアからの急性発症かは、HBc抗体の力価で判断する。一般的には、低力価の場合は急性の感染あるいは既往を、高力価陽性の場合は持続感

染を意味する。

- HBs 抗原陰性でも HBe 抗体のみ陽性の血清や肝組織中には、感染性のある微量の HBV 粒子が存在していることがある。このような症例に化学療法や生物学的製剤などの免疫抑制を行う際には、B 型肝炎を発症する可能性があり (*de novo* 肝炎)、HBV DNA が上昇する症例では核酸アナログ投与などの対策が必要である。また、HBe 抗体陽性者からの輸血や肝移植は避ける。

## 6. IgM-HBc 抗体

- HBe 抗原に対する急性期の抗体である。B 型急性肝炎では、HBs 抗原の出現後まもなく IgM-HBc 抗体が検出され高値となり、約 2 ヶ月間持続する。
- HBV キャリアからの急性増悪時にも陽性となるため、IgM-HBc 抗体は B 型急性肝炎に特異的とはいえない。しかし、HBV キャリアからの急性増悪時には B 型急性肝炎に比し、低力価である。

## 7. HBV DNA

- 血清 HBV DNA 量は血中 HBV 量を直接反映するため、ウイルスの増殖や感染性の指標となる。
- HBV DNA 量は病態と密接に関連しているため、病態の把握、治療方針の決定、治療効果の判定に必須で、きわめて重要な臨床検査である。

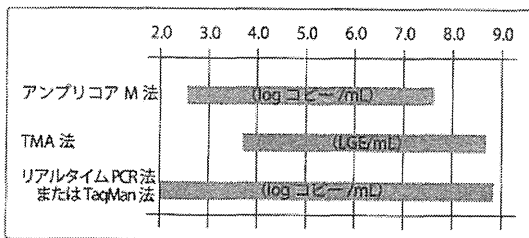


図 1 HBV 各定量検査の感度、定量域の比較

- HBV DNA の測定には核酸増幅 (TMA) 法や PCR 法を用いることが多い (図 1)。測定感度や定量域に注意を要する。

## 8. プレコアおよびコアプロモーター変異

- プレコア遺伝子変異は、HBV プレコア遺伝子の 1,896 番目の塩基に生じる遺伝子変異で、この変異により終止コドンが形成され、HBe 抗原の翻訳が停止し HBe 抗原が分泌されなくなる。
- コアプロモーター変異は、HBV コアプロモーター領域の 1,762 番と 1,764 番に生じる変異である。この変異により HBe 抗原の産生量は低下するが、HBV 増殖力は保たれる。
- プレコア遺伝子変異は enzyme linked mini-sequence assay (ELMA) 法で、コアプロモーター変異は specific probe 法で検出され、キット化され保険適用がある。
- プレコアおよびコアプロモーター変異は HBV ゲノタイプ B に大きく依存している。プレコア遺伝子変異率はゲノタイプ B において C に比し有意に高い。ゲノタイプ A ではプレコア遺伝子変異はまれである。コアプロモーター変異は反対にゲノタイプ C において B に比し有意に高率である。
- わが国に多いゲノタイプ B と C において、臨床的にはプレコア変異は HBe 抗原の陽性・陰性に関連し、コアプロモーター変異は肝線維化と密接に関連していると考えられている。
- わが国における劇症肝炎例では、自然治癒する急性肝炎とはまったく異なりほぼ 100% にプレコアまたはコアプロモーター変異が検出される。

## 9. lamivudine 耐性遺伝子変異 (YMDD モチーフ変異) など

- lamivudine 耐性遺伝子変異は lamivudine 投与により引き起こされる。HBV ポリメラーゼ遺伝子の逆転写酵素の活性中心である YMDD モチーフに生じる遺伝子変異で、こ

の遺伝子変異により lamivudine 耐性となる。

- YMDD モチーフ変異には YVDD 変異と YIDD 変異があり、前者は B ドメインの rt180L → M 変異を伴い、ブレークスルー肝炎発症率が高い。
- adefovir 耐性変異や entecavir 耐性変異も報告され、耐性変異の測定は臨床的意義があるが、保険適用はない。

## 10. ゲノタイプ検査

- HBV には A~H の少なくとも 8 つのゲノタイプが存在するが、最近さらにサブゲノタイプ (Aa/Ae, Ba/Bj など) が存在することも明らかとなってきた。ゲノタイプの測定は臨床的にきわめて重要で保険適用がある。
- わが国のキャリアにおいてはゲノタイプ C と B (Bj) がほとんどを占める。
- ゲノタイプ C では B (Bj) に比し肝病変の進行が早く、より早期に肝硬変に進展したり肝癌を発症する。
- わが国の都市部の B 型急性肝炎において、近年ゲノタイプ A の割合が増加している。
- ゲノタイプ A による急性肝炎の特徴は、抗原消失までの期間が長くゲノタイプ B や C に比し慢性化しやすいことであり、欧米の報告では慢性化率は約 10% である。

## 11. HBV コア関連抗原 (HBVcrAg)

- HBc 抗原と HBe 抗原両方に関連した抗原。核酸アナログ治療下で肝細胞中の HBV cccDNA 量を反映するマーカーであり、同治療に伴う耐性株の出現予測や治療中止時期の決定に役立つことが期待されている。

# C 型肝炎ウイルスマーカー

## 1. HCV 抗体

- C 型肝炎ウイルス (HCV) 抗体は、検出する抗体の部位と

種類により第一～第三世代まであり、現在は感度と特異度が改良された第三世代 HCV 抗体検査が用いられている。

- HCV 抗体の陽性は、HCV 感染状態または感染の既往を意味する。
- cut off index 1 以上が陽性と判断される。高力価陽性 (cut off index 50 以上) の場合は、ほぼ 100% ウイルス血症を認めるが、反対に 4.0 未満の低力価陽性の場合にはウイルス血症を認めないことが多い。したがって、特に中・低抗体価 (cut off index 50 未満) の場合は HCV RNA 検査などによるウイルス血症の有無の確認が必要である。
- HCV 感染から HCV 抗体陽性となる期間は約 3 ヶ月である。C 型急性肝炎の HCV 抗体陽性率は発症時は 50~70%、3 ヶ月後は約 90% となる。
- 血液透析患者や免疫不全患者では、HCV 感染状態でも HCV 抗体が陰性のことがある。

## 2. HCV RNA 核酸検査

- HCV の核酸検査は、HCV の感染状態の診断、C 型慢性肝炎における治療前の治療効果予測および治療中の病態把握にきわめて重要となる。必須の検査項目である。

- HCV 定量法には、ウイルス核酸測定法とウイルス蛋白測定法があり、前者にはリアルタイム PCR 法 (TaqMan HCV やアキュジーン m-HCV など) があり、後者には高感度コア抗原法がある。

### a 核酸定量法 (リアルタイム PCR 法)

- 感度が高く感染状態の確定診断に用いる。
- ダイナミックレンジが広いため治療中の抗ウイルス効果のモニタリングに用いられる。

### b ウイルス蛋白測定法

- 高感度コア抗原測定法は、アンプリコア HCV モニター法に比し感度は若干落ちるが、測定範囲は 20~400,000 fmol/L で、アンプリコア HCV モニター法より広く高ウイルス量域まで定量性に優れる。
- 高感度コア抗原測定法は、簡便で短時間で結果を得ること

ができ、かつ安価である。

- 高感度コア抗原測定法は、①急性肝炎の迅速診断（短時間で結果が得られる）、②IFN療法の効果予測（高ウイルス量域まで測定可能）、③抗ウイルス療法中のHCVモニタリング（ダイナミックレンジが広い）、④肝炎ウイルス検診（HCV抗体低～中力価陽性者の二次検査に使用）において有用な検査法である。
- おおむね高感度コア抗原のfmol/L値から1桁小さくした値が1mL中のHCV RNAキロ・国際単位数と考えるとわかりやすい。

### 3. ゲノタイプ測定

- HCVは6つのゲノタイプとさらにそれぞれサブタイプに分かれる。
- わが国にはゲノタイプ1b、2a、2bが存在し、1bが70%、2aが20%、2bが10%を占める。IFNの感受性は、ゲノタイプ2a、2b、1bの順に高い。
- HCVゲノタイプにより治療成績がまったく異なるため、特に抗ウイルス療法の対象となる患者では、治療方針を決定するためにゲノタイプ測定はきわめて重要であるが、保険適用はない。
- ゲノタイプと病態進展とは、明らかな関連がないが、ゲノタイプ3は肝脂肪化を伴うことが特徴である。

### 4. セロタイプ

- セログループ測定法には保険適用がある。一般的にセログループ1はゲノタイプ1にセログループ2はゲノタイプ2

表3 HCVセロタイプとゲノタイプとの関係とわが国における頻度

セロタイプ	グループ1		グループ2	
	1a	1b	2a	2b
ゲノタイプ	1a	1b	2a	2b
わが国における頻度	0%	70%	20%	10%
IFN治療効果	低い	低い	高い	中等度

に相当する（表3）。

- セログループ1はIFN抵抗性であるが、セログループ2はIFN治療成績がよい。
- 抗ウイルス療法が考慮されるすべての患者において、測定されるべきである。
- 一部同定不能・不一致例があり、また1型、2型以外のゲノタイプが検出できないことと、サブタイプ（ゲノタイプ1aと1bあるいは2aと2b）が区別できない点の問題である。

### 5. NS5A変異

- HCV遺伝子の非構造領域であるNS5Aの後半部に存在するaa2,209～2,248の40アミノ酸の変異数がIFN療法の治療効果と密接に関連しており、IFN感受性決定領域（ISDR）と名づけられている。
- ゲノタイプ1bにおいてそのプロトタイプであるHCV-Jと比べて、ISDRにアミノ酸変異を認めないHCVを野生型（wild type）、1～3個認めるものを中間型（intermediate type）、4個以上を変異型（mutant type）と分類される。
- 野生型HCVはIFN抵抗性で変異型はIFN感受性である。

### 6. コア・アミノ酸変異

- ゲノタイプ1bにおいてHCV遺伝子の構造領域であるコア・アミノ酸の70番および91番の変異がPEG-IFN+ribavirin併用療法の治療効果と密接に関連している。
- コア・アミノ酸の70番または91番が変異型は治療効果が低い。

## D D型肝炎ウイルスマーカー

- D型肝炎ウイルス（HDV）は、単独では存在できず、HBV

キャリアへの重複感染あるいはHBVとの同時感染の様式をとり、HBs抗原を必要とする。

診断は血清HDV抗体またはHDV RNAの検出で行われるが、現在のところ一般臨床ではこれらの測定は困難である。

## E E型肝炎ウイルスマーカー

- 診断はE型肝炎ウイルス(HEV)抗体またはHEV RNAの検出で行われる。
- HEV抗体は、ORF2とORF3の組み換え蛋白を用いたEIA法によりIgA-HEV抗体とIgG-HEV抗体の測定が可能である。

# 5 肝生検

## 1. 目的と適応(表1)

- 肝生検による組織診断は侵襲的検査手技であり、重篤な偶発症を伴う可能性や、腫瘍生検では播種のリスクがあるため、慎重に適応を見極めて行わなくてはならない。

表1 肝生検の適応

### 急性・慢性肝障害、肝硬変の病因診断

- ウイルス性肝炎(血清学的に診断困難なもの)
- 自己免疫性肝疾患(AIH, PBC, PSC)
- 薬物性肝障害
- アルコール性肝障害/非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)
- 代謝性疾患(ヘモクロマトーシス, Wilson病, アミロイドーシス, 糖原病)
- 肉芽腫性疾患(サルコイドーシス, 結核)

### 慢性肝炎の病期(Stage)・活動性(Grade)の評価

- B型・C型ウイルス性肝炎
- 自己免疫性肝疾患
- 非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)

### 肝内腫瘍性病変の組織学的診断

- 画像診断による確定診断が困難な腫瘍性病変(最近ではEOB-MRIの普及に伴い、非古典的肝細胞癌の検出が増加している)
- 肝細胞癌の特に初回治療前の組織学的悪性度評価(RFAなどの局所治療に際して行うことが多い)

### 治療後の評価

- 慢性肝疾患の治療効果判定
- 肝移植後の拒絶反応の確認や移植肝の評価

## 2. 検査の種類

- 安全性と低侵襲性から、一般的に超音波誘導下経皮的肝生検が行われている。



- 別項の治療基準に基づき抗ウイルス療法を考慮する。
- 定期検査では一般肝機能検査に加えて、血算、PT、HBVマーカーと腫瘍マーカー（AFP、PIVKA-IIなど）を適宜追加する。腹部超音波検査も3～6ヵ月ごとに行う。

## 6 C型慢性肝炎

### 1. C型肝炎の疫学と自然経過

- C型慢性肝炎はHCVの慢性持続的感染により、肝組織に壊死炎症反応が起こる疾患である。
- わが国の推定キャリア数は150～200万人、HCV抗体陽性率は1.4～1.7%であるが60歳以上では抗体陽性率が高い。
- HCVの初感染時にウイルスが排除されるのは約20～30%にすぎず、その他は持続感染化し高率に慢性肝炎を引き起こす。
- C型慢性肝炎の病態は一般に緩徐であるが、自然治癒はまれであり、20～30年で肝硬変となり、線維化が進行すると高率に肝細胞癌を合併する。ALT上昇を伴う活動性の慢性肝炎は、最終的に60歳代後半～70歳代に肝細胞癌に至ることが多い。
- HCVキャリアから20年後に肝硬変に進展する頻度は、約10～15%で、最終的に肝疾患で死亡するのは20%前後と推定されている。
- 肝硬変に進展すると、肝細胞癌を合併する危険性が高くなる（年発癌率は約5～8%）。
- F0からF4（肝硬変）に至るまでの肝線維化進行速度は、平均0.10～0.133/年と報告されているが（図1）、初回生検時の肝線維化が進展している症例ほど進行速度が速い（F0～1=0.048～0.086/年、F2～4=0.0108～0.162/年）。
- 肝線維化進行速度は、年齢が進むほど（>50歳）加速する。
- ウイルス量やウイルス型は肝病変の進行にはほとんど影響しないが、ALT値の高さとその持続期間は肝病変の進行に強く関与する。
- ALT正常の無症候性キャリアの線維化進展率は0.05/年であり、ALT異常の慢性肝炎の0.13/年より緩徐である。

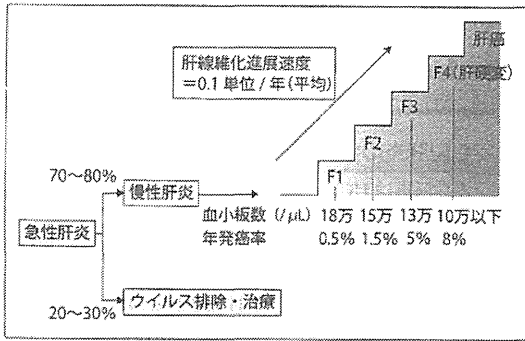


図1 C型肝炎の自然経過と肝臓への進展

- F2以上の線維化を有する進行した肝病変では、ALTが低値でも炎症や線維化が進行することがある。
- C型肝炎の肝病変に進展する危険因子を考慮して、診断・治療方針を決定する(表1)。

表1 肝病変進展に関する因子

◦ 持続的ALT上昇	◦ 肥満、糖尿病の合併
◦ 肝増死炎症所見高度	◦ 肝脂肪化・脂肪肝炎の合併
◦ 高齢あるいは高齢初感染	◦ HBVキャリア合併
◦ 男性	◦ HIV感染合併
◦ 飲酒	◦ 免疫抑制状態

## 2. C型肝炎のスクリーニングと感染状態の診断

- C型肝炎は自覚症状に乏しいのが特徴で、発症時に症状を有する頻度は13%と低い。そのため、スクリーニングとして血液検査は必須である。
- HCV感染のハイリスク者(表2)には、C型肝炎のスクリーニングを行うべきである。
- 急性肝炎の発症から6ヵ月以上ALT高値が持続する症例や、6ヵ月の間に説明不能なALT上昇を認めた症例は慢性肝炎を疑いC型肝炎の検査を行う。

表2 HCV感染ハイリスク者

- 1992年以前に輸血や大きな手術を受けたことがある人
- 過去に肝機能異常を指摘されたことがある人
- 1994年以前にフィブリノゲン製剤を投与されたことがある人
- 透析患者
- 頻回の経皮的曝露の危険がある人(針、刺青、麻薬常習など)
- HIV感染者
- HCV感染者の家族歴を有する人\*

\*ただし、母児感染は4~10%、夫婦間感染は0~0.6%/年とされ低率である。

- C型肝炎のスクリーニングには、HCV抗体と血清ALTを用いる。
- HCV抗体陽性ならHCV RNA定性検査などでHCV感染を確認する。HCV抗体陽性でHCV RNA陽性であればHCVの感染状態、陰性であれば既往感染の可能性が高い。
- 肝炎ウイルス検診でHCV抗体陽性となった場合は、二次検査としてHCV抗原検査(高感度コア抗原)を測定することとなっている(図2)。

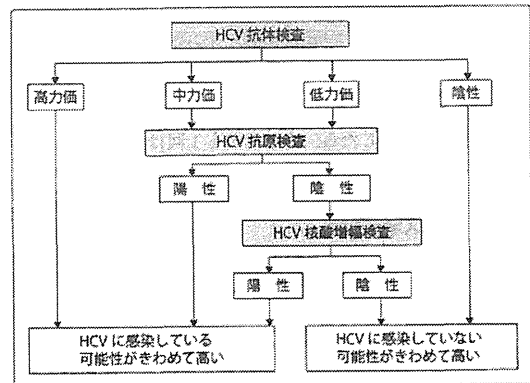


図2 肝炎ウイルス検診(節目・節目外)の実施要綱

### 3. HCV感染が証明された症例のさらなる診断

- HCVの感染状態が証明された症例では、HCV RNA量やゲノタイプ(セロタイプ)などの、①ウイルス学的検査、②肝病変進展度の評価、③肝臓合併の有無などの診断を行い、治療方針を決定する(図3, 表3)。

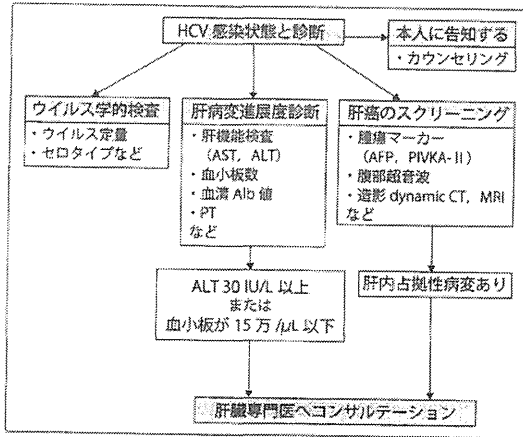


図3 HCV感染状態と診断した場合の診療方針

- C型肝炎と診断したら、少なくとも1回は抗ウイルス療法の適応を検討すべきで、その後も状況に応じて再検討する。
- a** ウイルス学的検査
  - 抗ウイルス療法が考慮されるすべての患者で、ウイルス量(コア抗原またはHCV RNA定量)、セロタイプを測定する。
  - HCV RNA量やゲノタイプ(セロタイプ)やNS5A:IFN感受性決定領域(ISDR)の変異数などのウイルス学的検査および宿主IL28B遺伝子多型は、抗ウイルス療法の適応

表3 HCV感染状態と診断された患者に対する検査

	初歩的検査	一歩進んだ検査	専門的検査
抗ウイルス療法治療効果寄与因子	◦ 高感度コア抗原 ◦ HCV RNA 定量 ◦ セロタイプ	◦ ゲノタイプ ◦ ISDR 変異数 ◦ IRRDR 変異数 ◦ HCV コア変異	◦ IL28B 遺伝子多型
肝病変進展度診断	◦ 肝機能検査 (AST, ALT) ◦ 血小板数 ◦ 血清 Alb 値 ◦ PT	◦ ヒアルロン酸 ◦ IV型コラーゲン ◦ P-III-P ◦ FibroScan	◦ 肝生検 ◦ 腹腔鏡
肝癌のスクリーニング	◦ 腹部超音波 ◦ 腫瘍マーカー (AFP, PIVKA-II, AFP-L <sub>3</sub> 分画)	◦ dynamic CT ◦ EOB-MRI ◦ SPIO-MRI ◦ 造影超音波	◦ 動注 CT アンギオグラフィ ◦ 腫瘍生検

表4 IFN感受性に関するウイルス学的因子

IFN感受性	大(良好)	中	小
ゲノタイプ	2a	2b	1b
HCV RNA 量	低ウイルス (<100 kIU/mL)	中ウイルス (100~500 kIU/mL)	高ウイルス (>500 kIU/mL)
ISDR 変異数	4個以上 (変異型)	1~3個 (中間型)	0個 (野生型)
HCV コア変異	野生型		変異型
IL28B 遺伝子多型 (rs8099917)	TT		TG または GG

決定や治療効果予測、治療期間を決定するのに有用である(表4)。

### b 肝病変進展度の評価

- 血液検査、生化学検査、血液凝固学的検査で肝病変の進展度を予測する。
- 血小板数は肝線維化進行度と相関し、F1では約18万、F2では15万、F3では13万、F4(肝硬変)では10万/μL以下であるが、個人差やばらつきも大きい(図1)。
- 肝線維化の進展・肝硬変を示す検査所見は、AST>ALT。

肝臓病の診療とアプローチ

Alb 値低下, PT 延長, 血小板数減少などである。

- ヒアルロン酸やIV型コラーゲンなどの線維化マーカーは肝線維化の補助的診断に用いられる。
- 血液検査や身体所見から末期肝硬変を診断することは容易であるが、慢性肝炎 (F3) と肝硬変 (F4) を鑑別するのは容易ではない。
- 低周波せん断波と超音波を用いた肝の硬さ (弾性度) 測定 (FibroScan) は、肝線維化の予測に有用である。
- 肝炎の進展度診断のゴールドスタンダードは現在のところ肝生検組織所見である。
- ①活動性のある慢性肝炎 (>ALT 30 IU/L), ②線維化の進展が予測される症例 (血小板低値など) や IFN 療法を考慮する症例では肝生検を行う。
- HCV 感染患者で ALT 30 IU/L 以上の症例または血小板 15 万 /  $\mu$ L 以下の症例および肝占拠性病変を有する患者は、速やかに肝臓専門医への紹介やコンサルテーションが必要である (図 3)。

#### ⑥ 肝癌のスクリーニング

- C 型肝炎感染状態と診断された場合は、必ず腫瘍マーカーと肝画像診断による肝癌のスクリーニングを行わなければならない。
- 肝癌のスクリーニングは定期的に行わなければならない。

#### ⑦ 肝外臓器合併症の診断

- HCV 感染を診断したら、肝外臓器合併症の有無も念頭に置くべきである (表 5)。
- HCV 感染における肝外臓器合併症は、HBV 感染におけるそれよりも高頻度である。
- HCV 感染に関連する免疫異常と関連して発症することが多く、必ずしも肝炎の活動性とは関連しない。
- 血液疾患、自己免疫疾患、腎疾患、皮膚症状および眼疾患などが多く、とくに口腔内扁平苔癬の頻度が高い。
- 最も高頻度であるのは混合型クリオグロブリン血症および晩発性皮膚ポルフィリン症による皮膚病変である。
- AIH の合併がまれにある。

- IFN などの抗ウイルス療法は、腎障害や皮膚病変を改善させる可能性があるが、甲状腺疾患、自己免疫疾患、溶血性貧血などを悪化させることもある。

表 5 C 型慢性肝炎における肝外臓器合併症

◦ 混合型クリオグロブリン血症	◦ 膜性腎症
◦ B 細胞性非 Hodgkin リンパ腫	◦ 自己免疫性甲状腺炎
◦ 単クローン性 $\gamma$ グロブリン血症	◦ 自己免疫性血小板減少性紫斑病
◦ 晩発性皮膚ポルフィリン症	◦ Sjögren 症候群
◦ 扁平苔癬 (口腔, 四肢など)	◦ ぶどう膜炎, 強膜炎
◦ メサンギウム増殖性糸球体腎炎	◦ 特発性肺線維症
◦ 膜性増殖性糸球体腎炎	◦ 心筋炎

免疫抑制薬や抗癌剤を投与すると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、経時的にHBV DNA量を測定し、HBV DNAが陽転化した症例には核酸アナログ製剤を早期に使用する(図1)。

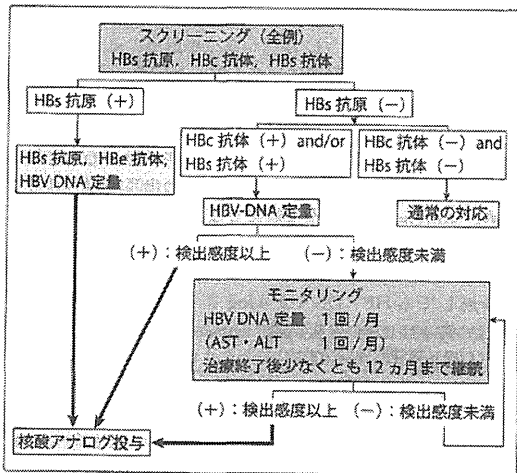


図1 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン

[坪内博仁ほか：肝臓50(1)：38-42, 2009]

### 7. 抗ウイルス療法による発癌の抑制

- 抗ウイルス療法によるHBV増殖抑制と肝炎沈静化は肝発癌抑制につながる。
- メタ解析により、IFN、核酸アナログともに肝細胞癌抑制効果が証明されている。

## A-2. C型慢性肝炎

### 1. 治療の目的

- C型慢性肝炎治療のゴールは、肝硬変への進展および肝発癌の抑止である。
- ゴール達成のための抗ウイルス療法の第一目標は、HCVの駆除である。
- HCV駆除不能例における治療の第二目標は、ALTの低下による肝炎進行防止と肝発癌抑制である。難治例や高齢者および合併症保有例などが対象となる。
- C型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法は、IFNが中心である。

### 2. 治療に用いる薬剤

#### ① IFNの種類(表6, 7)

- C型慢性肝炎に対するIFN療法には、①telaprevir+PEG-IFN- $\alpha$ 2b+ribavirin併用療法、②PEG-IFN- $\alpha$ +ribavirin併用療法、③天然型IFN- $\beta$ +ribavirin併用療法

表6 C型肝炎に対するIFN製剤

種類	型	修飾	投与方法	1回投与量	商品名
$\alpha$ 型	天然型	非修飾型	筋注	300万~900万単位	スミフェロン
				500万~1,000万単位	オーアイエフ
	遺伝子組み換え型	2a	ペグ化(分岐鎖40kDa)	皮下注	90~180 $\mu$ g
		非修飾型	筋注	300万~1,000万単位	イントロンA
				2b	ペグ化(1本鎖12kDa)
$\beta$ 型	天然型	非修飾型	静注または点滴静注	100万~600万単位	フェロン

IV章 肝炎・肝硬変の主な治療法

表7 IFNの副作用と対策

	副作用	主な対策
投与初期	インフルエンザ様症状：発熱、関節痛、頭痛、悪寒	N5AIDsが有効である
	血球減少：白血球減少、血小板減少	血液検査を実施し、減量・中止基準を遵守する
投与中期	精神症状：うつ病、せん妄	軽～中等度の精神症状に対しては、精神科併診のうえ向精神薬の投与でコントロールできることが多い。重度の精神症状に対しては、ただちに投与を中止し、専門医の診察を仰ぐ
	神経症状：意識消失、知覚異常	症状があれば検査する
	血球減少：白血球減少、血小板減少	投与中血液検査をモニターし減量・中止基準を遵守する
	腎疾患：浮腫、腎不全	定期的な血液検査を実施する
	循環器系疾患：浮腫、不整脈	症状があれば検査する
	眼疾患：眼底出血、眼痛、視野狭窄	投与中は定期的な眼底検査を実施する
	皮膚症状：皮疹、皮膚炎、脱毛、注射部位の発赤	外用剤が有効である
	甲状腺疾患：甲状腺機能低下または亢進	投与中は3ヵ月ごとに甲状腺機能検査を実施する
	消化器疾患：肺炎、下痢	整腸剤など
	呼吸器疾患：間質性肺炎、肺線維症	乾性咳などを認めたら、ただちにX線検査などを行い、間質性肺炎の鑑別を行う
投与後期	自己免疫疾患：関節リウマチ、AIH、甲状腺炎など	症状があれば検査する
	糖尿病またはその悪化	定期的な検査を実施する
	感染症誘発	うがい・手洗いの励行
	脳血管障害	高齢者・高血圧、糖尿病合併例では注意する
	横紋筋融解	定期的な検査を実施する
	PEG-IFN- $\alpha$ 2a投与中後期に突然血小板減少が起こることがあるため特に注意を要する	投与中血液検査をモニターし、減量・中止基準を遵守する

法、④ PEG-IFN- $\alpha$ 2a 単独療法、⑤ IFN- $\alpha$  または  $\beta$  単独療法がある。

**b** PEG-IFN

- IFN にポリエチレングリコール (PEG) を結合させたものが、PEG-IFN である。
- ペグ化の目的は、薬剤を蛋白分解酵素による分解と宿主の免疫系による認識と排除から守ることであり、体内での薬物動態を有利に変化させる。
- PEG-IFN は週 1 回の投与で血中濃度が維持されるため、自覚症状の副作用が軽減され、忍容性が向上した。
- PEG-IFN には、IFN- $\alpha$ 2a に 40 kDa の分岐鎖 PEG を共有結合させた PEG-IFN- $\alpha$ 2a と IFN- $\alpha$ 2b に 12 kDa の 1 本鎖 PEG をウレタン結合させた PEG-IFN- $\alpha$ 2b があり、それぞれの  $t_{max}$  は 72~96 時間および 15~44 時間で、単回投与によりそれぞれ約 168 時間および 80 時間にわたり治療域の血中濃度が維持される (図 2)。

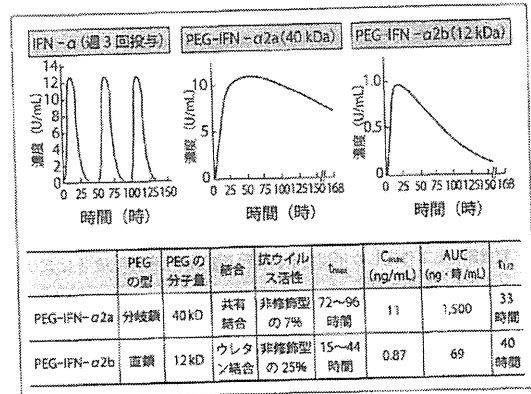


図2 各IFNの血中薬物動態

### c ribavirin (表 8~10)

- DNA ウイルス・RNA ウイルスともに広い抗ウイルス活性を有する核酸アナログ誘導体である。
- 血中半減時間は非常に長く蓄積性があるため、肝内には長時間高濃度で残存し、赤血球中や筋肉中にも長く残る。
- 排泄は主として腎であり、腎障害例では血中濃度が高くなる可能性があり、特にクレアチニンクリアランスが 50 mL/分以下の症例では禁忌である。
- 胎盤通過性があり、乳汁中へも移行する。妊婦および授乳婦では禁忌である。
- C 型慢性肝炎には ribavirin は単独では効果がないため、IFN と併用して用いる。

表 8 ribavirin と併用が認められている IFN

ribavirin (商品名)	一般名	IFN (商品名)
レボトルカプセル	IFN- $\alpha$ 2b	イントロン A
	PEG-IFN- $\alpha$ 2b	ペグイントロン
	天然型 IFN- $\beta$	フエロン
コペガス	PEG-IFN- $\alpha$ 2a	ペガシス

表 9 ribavirin の作用機序

- イノシンリン酸脱水素酵素阻害により細胞内の GTP プールを減少させウイルスの増殖を抑制する
- 宿主の免疫系を Th1 優位に誘導することによりウイルス排除を促進する
- ウイルスの RNA 依存性 RNA ポリメラーゼを阻害しウイルスの複製を抑制する
- 変異原として作用しウイルスに誤った変異を促進することによりウイルスを抑制する

表 10 ribavirin の副作用とその対策

溶血性貧血	投与中は血液検査を行い減量基準を遵守する
催奇形性	妊娠する可能性のある女性患者およびパートナーが妊娠する可能性のある男性患者は投与中および投与終了後 6 か月は避妊する
皮膚症状：かゆみ、皮疹など	外用剤が有効なことが多い
心不全	Hb 減量基準を遵守
乾性咳・呼吸困難	症状があれば X 線検査を施行
下痢	整腸剤が有効
嘔気	内服薬が有効
脳出血*	高血圧・糖尿病合併例には投与しない

\* ribavirin 療法中の脳出血の発症確率は 0.6/1,000 人・年で、40 歳以上の一般人口における発生率 1.0/1,000 人・年と差がない。

### d telaprevir

- telaprevir は  $\alpha$ -ketoamide 系に属する経口投与可能な新規抗ウイルス薬で、HCV の増殖に必要な HCV 遺伝子の非構造蛋白の NS3-4A プロテアーゼを直接阻害することにより、ウイルス増殖を強力に阻害する。
- ウイルス増殖に必要なウイルス蛋白を標的として直接阻害する新規抗ウイルス薬を direct-acting antiviral agents (DAAs) と総称するが、telaprevir は HCV に対する DAAs の中で最も早く臨床応用された薬剤である (詳細は 219 頁)。

### 3. IFN 療法の適応 (表 11, 12)

- 原則として、HCV 感染者で ALT が異常値を示すすべての成人が適応対象となる。
- 肝硬変進展・肝発癌のリスクと治療効果・副作用を総合して判断する。
- 原則として肝硬変・肝発癌のリスクが高い、より進行した症例に適応がある。しかし、非進行例や高いウイルス学的効果が期待できる症例でも治療が考慮される。

【表 11 C 型慢性肝炎に対する IFN 療法の適応】

治療が強く推奨される症例
<ul style="list-style-type: none"> <li>18 歳以上 65 歳未満</li> <li>ALT 上昇例 (30 IU/L 以上)</li> <li>F2 以上の線維化を認める症例</li> <li>今までに一度も治療を受けていない症例</li> </ul>
適応を個別に決定する必要がある症例
<ul style="list-style-type: none"> <li>18 歳未満<sup>1)</sup>, 65 歳以上<sup>2)</sup></li> <li>ALT 持続正常 HCV キャリア<sup>3)</sup></li> <li>F0・F1 の軽度線維化例</li> <li>以前の IFN 治療が無効または再燃例</li> <li>C 型急性肝炎</li> <li>軽～中等度の精神疾患 (うつ病) 合併例</li> <li>軽～中等度の腎臓病例</li> <li>軽～中等度の高血圧・糖尿病合併例</li> <li>血球減少例</li> <li>HIV 感染合併例</li> <li>肝移植例</li> <li>現在アルコール依存症、薬物常習者</li> <li>肝外病変に対する治療目的</li> </ul>

<sup>1)</sup> 小児には原則として治療適応がない。小児 HCV キャリアは軽症が多いため、通常は成人になった時点で治療を検討する。  
<sup>2)</sup> 適応年齢は、IFN 単独療法では 75 歳、ribavirin 併用療法では 65～70 歳が上限とされるが、実年齢よりも全身的な健康状態 (心疾患、腎疾患、糖尿病、癌など)、肝病変進展度 (発癌のリスク)、HCV ゲノタイプや HCV RNA 量などで総合的に判断する。  
<sup>3)</sup> 厚生労働省のガイドラインが作成されている。

【表 12 禁忌】

<ul style="list-style-type: none"> <li>非代償性肝硬変</li> <li>重篤な精神疾患</li> <li>AIH</li> <li>未治療の甲状腺機能亢進症</li> <li>妊婦</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>重篤な心肺疾患・高血圧・糖尿病</li> <li>3 歳未満*</li> <li>治療薬に対し過敏症を有する症例</li> <li>小柴胡湯投与中</li> <li>腎不全 (ribavirin 併用療法)</li> </ul>
---	---

\* 乳児 HCV キャリアでは 2 歳までに 3/4 が HCV RNA が消失する。

4. 治療ガイドライン

IFN の治療効果には、HCV ゲノタイプ (セロタイプ) と HCV 量が密接に関与している。これに基づき厚生労働省

治療標準化研究班では、HCV 駆除を目的とした「C 型慢性肝炎の治療ガイドライン」が作成されている (表 13)。

【表 13 C 型慢性肝炎の治療ガイドライン (一部改変) (厚生労働省治療標準化研究班, 2011)】

初回治療	ゲノタイプ 1	ゲノタイプ 2
高ウイルス量 1 Meq/mL 以上 100 kIU/mL 以上 300 fmol/L 以上	telaprevir+PEG-IFN- $\alpha$ 2b+ribavirin (24 週間)	PEG-IFN- $\alpha$ 2b+ribavirin 併用療法 (24 週間)
低ウイルス量 1 Meq/mL 未満 100 kIU/mL 未満 300 fmol/L 未満	IFN 単独療法 (24 週間) PEG-IFN- $\alpha$ 2a 単独療法 (24～48 週間)	IFN 単独療法 (8～24 週間) PEG-IFN- $\alpha$ 2a 単独療法 (24～48 週間)

Hb 値を考慮して、プロテアーゼ阻害薬を含む 3 者併用療法を行うことが困難と予測される場合は、IFN+RBV 併用療法を選択する。  
 ゲノタイプ 1, 2 ともにうつ病・うつ状態などの副作用の出現が予測される症例に対しては天然型 IFN- $\beta$ +ribavirin 併用療法を選択する。

治療目的の再治療の考え方

- ゲノタイプ 1・高ウイルス量例に対する IFN+ribavirin 併用療法再燃例への再治療は telaprevir+PEG-IFN- $\alpha$  2b+ribavirin 3 剤併用療法 (治療期間 24 週間) の治療効果がきわめて高い (治癒率 88%)。
- 低ウイルス量例や 2 型高ウイルス量例で IFN 再燃・無効例への再投与は IFN+ribavirin 併用療法 24～36 週間投与が再治療の基本である。
- うつ病・うつ状態など IFN- $\alpha$  が不適応、および PEG-IFN- $\alpha$ +ribavirin 併用療法でうつ状態が出現した症例に対しては天然型 IFN- $\beta$ +ribavirin 併用療法を選択する。

進展予防 (発癌予防) の治療

- ribavirin 併用療法の非適応例あるいは ribavirin 併用療法で無反応例の中で発癌リスクの高い例 (50 歳以上 F2 以上の例) では、IFN の副作用の要因を考慮し、発癌予防目的の IFN の長期投与が選択肢となる。なお、IFN- $\alpha$  製剤は 300 万単位/日を 3 回/週を原則とし、在宅自己注射 (PEG 製剤を除く) も可能である。また PEG-IFN- $\alpha$  2a 製剤を使用する場合は、90  $\mu$ g/日を 1 回/1～2 週を使用する。
- IFN 非適応例および IFN で ALT 値、AFP 値の改善が得られない症例は肝庇理薬 (SNMC, UDCA)、瀉血療法を単独あるいは組み合わせで治療する。
- 進展予防 (発癌予防) を目指した治療の ALT 目標値は、stage 1 (F1) では持続的に基準値の 1.5 倍以下にコントロールする。stage 2～3 (F2～F3) では、極力正常値 ALT  $\leq$  30 IU/L にコントロールする。



5. IFN 療法の効果判定

a ウイルス学的効果 (表 14)

- 治療終了後 24 週時点で HCV RNA 定性検査で陰性の症例は著効 (SVR) と判定する。
- 治療終了後 24 週時点で HCV RNA 陽性の非著効例のうち、治療中に HCV RNA が陰転化していたものを再燃とし、治療中も HCV RNA が陽性の症例は無効と判定する。再治療の治療成績は、再燃例のほうが無効例に比し良好である。
- 治療中の HCV RNA 陰性化時期や HCV RNA 減少率は、最終治療効果と密接に関連しているため、治療中はこれらをモニターする。

表 14 IFN のウイルス学的治療効果

	治療終了時 HCV RNA	治療終了後 24 週時 HCV RNA
著効	陰性	陰性
再燃	陰性	陽性
無効	陽性	陽性

b 生化学的効果

- 治療終了時から 24 週以上 ALT が正常である症例は、生化学的著効 (SBR) と判定する。
- SBR は HCV RNA の陰性が達成された完全著効 (CR) と、HCV RNA の陰性が達成されなかった不完全著効 (ICR) に分類され、治療例の約 10~15% が ICR となる。

6. IFN 療法の治療効果に関与する因子

- 治療効果に関連する因子には、ゲノタイプ (セロタイプ)、HCV RNA 量、肝組織所見、年齢、感染期間、性別などがある (表 15)。

表 15 IFN の治療効果に関連する因子

ウイルス学的因子	◦ ゲノタイプ 1 以外 ◦ 低ウイルス量 (5 logIU/mL 未満) ◦ ISDR 変異数が多い ◦ コア 70 番・91 番のアミノ酸が野生型
宿主因子	◦ IL28B 遺伝子 rs8099917 TT ◦ 若年 (45 歳以下) ◦ 感染期間が短い (5 年以内) ◦ 男性 ◦ 肥満でない ◦ 線維化非進行例 ◦ 肝脂肪化がない
治療因子	◦ 治療完遂例 ◦ アドヒアランスがよい ◦ 治療早期の抗ウイルス効果あり*

\* PEG-IFN + ribavirin 併用療法。

7. telaprevir + PEG-IFN- $\alpha$  + ribavirin 併用療法

a ポイント

- ゲノタイプ 1 の高ウイルス量に対する第一選択である。
- 過去の IFN 治療の再燃例における SVR 率は、未治療例より高い。
- 過去の PEG-IFN- $\alpha$  + ribavirin 併用療法の無効例における SVR 率は低率である。
- IL28B の遺伝子 rs8099917 が TT で、HCV コア 70 番アミノ酸変異が野生型の症例は、治療効果が高い。
- IL28B の遺伝子 rs8099917 が TC, GG で、HCV コア 70 番アミノ酸変異が変異型の症例は、治療効果が低い。
- 本治療無効例では、telaprevir 耐性変異を生じることが多い。
- telaprevir 単剤では用いない。
- telaprevir は必ず食後に服用するように患者に指導する (空腹時では十分な血中濃度が得られない)。
- 高脂肪食後の服用のほうが低脂肪食後より血中濃度が高い。

- 8時間ごとの服用が望ましい。
- 貧血は約90%に認められ、かつ進行が早い。
- 投与開始前のHb濃度が14g/dL未満、好中球数が2,000/ $\mu$ L未満あるいは血小板数が120,000/ $\mu$ L未満の患者、高齢者および女性では投与開始から2週間は原則入院させる。
- 血算は、投与前および投与開始12週間は少なくとも毎週、その後は4週間に1度実施する。また、生化学検査(電解質を含む)は投与開始後1週間以内に少なくとも2度実施し、さらに2週後および4週後に1度、その後は4週間に1度、甲状腺機能検査は12週間に1度実施する。
- 皮膚症状は約40%に認められ次の特徴がある。①罹患面積が広い、②進行が早い、③発熱・リンパ節腫脹など全身症状を伴うものが多い、④Stevens-Johnson症候群(SJS)・drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)など重篤となることもある(表16)。
- 皮膚症状への対処は、皮膚科医との連携が必要であり、時期を逸することなくステロイド外用・内服を考慮する。

表16 皮膚症状に対する対応

- グレード分類を設定し、皮膚科と連携
- 軽度の場合は抗アレルギー薬・ステロイド外用剤の一般的な治療指針で行う
- グレード3\*の皮膚症状が発現した際は、原則 telaprevir の投与を中止する
- 重症の場合には、ステロイドを早期に全身投与するなどの処置が必要である
- SJS, DIHS などの重篤な皮膚症状が発現することがあるため、これらの発現が疑われる症状を認めた場合には、すべての薬剤の投与をただちに中止する

\*体表面積の50%を超える全身性発疹、発疹に関連した全身症状など(発熱、リンパ節腫脹など)を認める場合。

## ⑤ telaprevir+PEG-IFN- $\alpha$ +ribavirin 併用療法の禁忌

表17

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 本剤の服用により重篤な皮膚障害が発現したことのある患者
- コントロールの困難な心疾患(心筋梗塞、心不全、不整脈など)のある患者
- 異常Hb症(サラセミア、鎌状赤血球性貧血など)の患者
- 次の薬剤を使用中の患者
  1. 抗不整脈薬のうち次の薬剤：quinidin, bepridil, flecainide, propafenone, amiodarone
  2. 交角アルカロイド：エルゴタミン酒石酸塩, dihydroergotamine, ergometrine, methylethergometrine
  3. HMG-CoA還元酵素阻害薬のうち次の薬剤：lovastatin, simvastatin, atorvastatin
  4. PDE-5阻害薬のうち次の薬剤： sildenafil, sildenafil citrate (肺高血圧症を適応とする場合), tadalafil (肺高血圧症を適応とする場合)
  5. その他：pimozide, triazolam, alfuzosin, bionanserlin, colchicine (肝臓または腎臓に障害のある患者に使用する場合), rifampicin

## ⑥ telaprevir+PEG-IFN- $\alpha$ +ribavirin 併用療法の慎重投与

表18

- 本剤の服用により皮膚障害が発現したことのある患者
- IFN製剤やribavirinの使用により、高度の副作用(発疹など)が発現したことのある患者
- 投与開始前のHb濃度が14g/dL未満、好中球数が2,000/ $\mu$ L未満あるいは血小板数が120,000/ $\mu$ L未満の患者および女性
- 中枢・精神神経障害またはその既往歴のある患者
- 心疾患またはその既往歴のある患者
- 痛風またはその既往歴のある患者
- アレルギー素因のある患者
- 高齢者
- 中等度の肝機能障害患者
- PEG-IFN- $\alpha$ 2b(遺伝子組換え)あるいはribavirinにおいて慎重投与とされている患者

**① telaprevir+PEG-IFN- $\alpha$ 2b+ribavirin 併用療法の治療の実際**

表 19

保険適用	セログループ1のC型慢性肝炎で下記のいずれかの症例 1. 血中HCV RNA量が高値(5 logIU/mL以上)の未治療患者 2. IFN製剤の単独療法、またはribavirinとの併用療法で無効または再燃となった患者
投与量の目安	<ul style="list-style-type: none"> <li>telaprevir (テラピック) は1回750 mgを1日3回食後経口投与する</li> <li>PEG-IFN-<math>\alpha</math>2b (ペグイントロン) : 1.5 <math>\mu</math>g/kgの体重別投与 (PEG-IFN-<math>\alpha</math>2b+ribavirin 併用療法を参照)</li> <li>ribavirin (レベトール) : 体重別投与 (表20参照)</li> </ul>
投与期間	telaprevir+PEG-IFN- $\alpha$ +ribavirin 3剤併用で12週間、以後PEG-IFN- $\alpha$ 2b+ribavirin 2剤併用で12週間 (合計24週)
開始基準	ribavirin について望ましい基準が定められている (表21参照)
減量・中止基準	表22参照
効果判定	ウイルス学的効果・生化学的効果・治療中の抗ウイルス効果を判定
治療成績	表24参照
禁忌・慎重投与	表17, 18を参照

表 20 ribavirin (レベトール) の投与量

体 重	ribavirin の投与量 (mg)		
	1日投与量	朝食後	夕食後
60 kg 以下	600	200	400
60 kg を超え 80 kg 以下	800	400	400
80 kg を超える	1,000	400	600

投与開始前のHb濃度が13 g/dL未満の患者には、ribavirinの投与量を200 mg減量し、表21の用法・用量で経口投与する。なお、Hb濃度が12 g/dL以上であることが望ましい。

表 21 Hb濃度によるribavirinの投与基準 (Hb13 g/dL未満の症例)

体 重	投与開始前のHb濃度が13 g/dL未満の患者のribavirinの投与量 (mg)		
	1日投与量	朝食後	夕食後
60 kg 以下	400	200	200
60 kg を超え 80 kg 以下	600	200	400
80 kg を超える	800	400	400

投与中にHb濃度の低下が認められた場合には、表22を参考にribavirinの用量を調節あるいは投与を中止する。なお、ribavirinの最低用量は200 mg/日までとする。

表 22 Hb濃度による薬剤減量・中止基準

Hb濃度	ribavirin	PEG-IFN- $\alpha$ 2b (遺伝子組換え)	telaprevir
12 g/dL 未満に減少	200 mg 減量 : 1,000 mg/日投与の場合は400 mg減量	用量変更なし	
10 g/dL 未満に減少	200 mg 減量		
8.5 g/dL 未満に減少	投与中止	投与中止	投与中止

上記の基準に加えて、Hb濃度が1週間以内に1 g/dL以上減少し、その値が13 g/dL未満の場合は、ribavirinをさらに200 mg減量する。

投与開始前の白血球数が4,000/ $\mu$ L以上または好中球数が1,500/ $\mu$ L以上、血小板数が100,000/ $\mu$ L以上であることが望ましい。また、投与中に白血球数、好中球数または血小板数の低下が認められた場合には、表23を参考に用量を調節あるいは投与を中止する。

【表 23】白血球数、好中球数および血小板数による薬剤投与基準

検査項目	数値	ribavirin	PEG-IFN- $\alpha$ 2b (遺伝子組換え)	telaprevir
白血球数	1,500/ $\mu$ L 未滿に減少	用量変更なし	半量に減量	用量変更なし
好中球数	750/ $\mu$ L 未滿に減少			
血小板数	80,000/ $\mu$ L 未滿に減少			
白血球数	1,000/ $\mu$ L 未滿に減少	投与中止	投与中止	投与中止
好中球数	500/ $\mu$ L 未滿に減少			
血小板数	50,000/ $\mu$ L 未滿に減少			

### ④ telaprevir+PEG-IFN- $\alpha$ 2b+ribavirin 併用療法の治療成績

【表 24】

ゲノタイプ1かつ高ウイルス量例に対する24週投与の国内開発治療の成績		
		ウイルス学的著効率
IFN 前治療効果	初回	73.0% (92/126)
	再燃	88.1% (96/109)
	無効	34.4% (11/32)

## 8. PEG-IFN- $\alpha$ + ribavirin 併用療法

### ④ ポイント

- 最も難治のゲノタイプ1bかつ高ウイルス量の症例における48週投与のウイルス学的著効率は約50%である。
- 治療期間は、ゲノタイプ1型かつ高ウイルス例では48週、それ以外では24週である。
- IFNのベグ化により週1回の注射で血中濃度が維持されるようになり、インフルエンザ様症状などの自覚症状が緩和

された。

- 治療前のウイルス量による治療効果の差は認めないが、①IL28B遺伝子近傍の遺伝子多型(rs8099917) TT、②HCV-ISDR変異数(非野生型)、③HCVコア70番アミノ酸変異(野生型)、④年齢(若年)、⑤性別(男性)、⑥線維化の程度(F2以下)、⑦治療歴(前IFN治療が無効でない)、⑧アドヒアランス(投与期間80%以上)が著効に関与する。
- 薬剤の減量が不要の場合の著効率は63%、薬剤の減量・休薬の場合でも著効率は46~53%と高率であるが、薬剤の投与中止に至った場合の著効率は19%と不良で、減量・休薬しても最後まで治療を完遂させることが重要である。
- 投与前のHb濃度が14g/dL未滿、好中球数2,000/ $\mu$ L、あるいは血小板数12万/ $\mu$ L未滿の患者および女性では薬剤減量を要する頻度が高い。
- 65歳以上の高齢者、高血圧や糖尿病の合併例では、副作用出現率が高い。
- 治療開始後のHCV量のモニターが治療効果予測に有用である。

### ④ PEG-IFN- $\alpha$ + ribavirin 併用療法の禁忌

【表 25】

- 妊娠している可能性のある婦人、妊婦、または授乳中の婦人
- ribavirin または他の核酸アナログに対し過敏症のある患者
- コントロール困難な心疾患
- 異常Hb症
- 慢性腎不全またはクレアチニンクリアランスが50 mL/分以下の腎機能障害
- 重度のうつ病、自殺念慮または自殺企図などの重度の精神病状態、またはその既往
- 重篤な肝予備能障害をきたしている患者
- AIHの患者
- 小柴胡湯を投与中の患者
- IFNに対し過敏症のある患者
- 3歳未滿