

Aoki T, Kokudo N, Matsuyama Y, <u>Izumi N</u> , Ichida T, Kudo M, Ku Y, Sakamoto M, Nakashima O, Matsui O, Makuuchi M	Prognostic Impact of Spontaneous Tumor Rupture in Patients With Hepatocellular Carcinoma: An Analysis of 1160 Cases From a Nationwide Survey.	Ann Surg	in press		2014
Takayasu K, Arii S, Sakamoto M, Matsuyama Y, Kudo M, Ichida T, Nakashima O, Matsui O, <u>Izumi N</u> , Ku Y, Kokudo N, Makuuchi M; Liver Cancer Study Group of Japan.	Clinical implication of hypovascular hepatocellular carcinoma studied in 4,474 patients with solitary tumour equal or less than 3 cm.	Liver Int	33	762-70	2013
Kudo M, Matsui O, Sakamoto M, Kitao A, Kim T, Ariizumi S, Ichikawa T, Kobayashi S, Imai Y, <u>Izumi N</u> , Fujinaga Y, Arii S.	Role of gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced magnetic resonance imaging in the management of hepatocellular carcinoma: consensus at the Symposium of the 48th Annual Meeting of the Liver Cancer Study Group of Japan.	Oncology	84S	21-7	2013
Toyota J, Ozeki I, Karino Y, Asahina Y, <u>Izumi N</u> , Takahashi S, Kawakami Y, Chayama K, Kamiya N, Aoki K, Yamada I, Suzuki Y, Suzuki F, Kumada H.	Virological response and safety of 24-week telaprevir alone in Japanese patients infected with hepatitis C virus subtype 1b.	J Viral Hepat	20	167-73	2013
Hosokawa T, Kurosaki M, Tsuchiya K, Matsuda S, Muraoka M, Suzuki Y, Tamaki N, Yasui Y, Nakata T, Nishimura T, Suzuki S, Ueda K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, <u>Izumi N</u> .	Hyperglycemia is a significant prognostic factor of hepatocellular carcinoma after curative therapy.	World J Gastroenterol	19	249-57	2013
<u>Izumi N</u> , Asahina Y, Kurosaki M, Yamada G, Kawai T, Kajiwara E, Okamura Y, Takeuchi T, Yokosuka O, Kariyama K, Toyota J, Inao M, Tanaka E, Moriwaki H, Adachi H, katsuyama S, Kudo M, Takaguchi K, Hiasa Y, Cahyama K, Yatsuhashi H, Oketani M, Kumada H.	Inhibition of hepatocellular carcinoma by PegIFN α -2a in patients with chronic hepatitis C : a nationwide multicenter cooperative study.	J gastroenterol	in press		2013
Oze T, Hiramatsu N, Mita E, Akuta N, Sakamoto N, Nagano H, Itoh Y, Kaneko S, <u>Izumi N</u> , Nomura H, Hayashi N, Takehara T.	A multicenter survey of re-treatment with pegylated interferon plus ribavirin combination therapy for patients with chronic hepatitis C in Japan.	Hepatol Res	43	35-43	2013

Tamaki N, Kurosaki M, Tanaka K, Suzuki Y, Hoshioka Y, Kato T, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Tsuchiya K, Nakanishi H, Itakura J, Asahina Y, <u>Izumi N.</u>	Noninvasive estimation of fibrosis progression overtime using the FIB-4 index in chronic hepatitis C.	J Viral Hepat	20	72-6	2013
Ueda T, Tsuchiya K, Hashimoto S, Inoue T, Enomoto N, Inao M, Tanaka A, Kaito M, Imazeki F, Nishiguchi S, Mochida S, Yokosuka O, Yatsuhashi H, <u>Izumi N, Kudo M.</u>	Retreatment with peginterferon α -2a + ribavirin in patients who failed previous peginterferon α -2b + ribavirin combination therapy.	Dig Dis	30	554-60	2012
Toyoda H, Kumada T, Shimada N, Takaguchi K, Ide T, Sata M, Ginba H, Matsuyama K, <u>Izumi N.</u>	Significance of a reduction in HCVRNA levels at 4 and 12 weeks in patients infected with HCV genotype 1b for the prediction of the outcome of combination therapy with peginterferon and ribavirin.	BMC Infect Dis	12	324	2012
Hasegawa K, Kokudo N, Makuuchi M, <u>Izumi N,</u> Ichida T, Kudo M, Ku Y, Sakamoto M, Nakashima O, Matsui O, Matsuyama Y.	Comparison of resection and ablation for hepatocellular carcinoma: a cohort study based on a Japanese nationwide survey.	J Hepatol	in press		2013
Toyoda H, Kumada T, Shimada N, Takaguchi K, Ide T, Sata M, Ginba H, Matsuyama K, <u>Izumi N.</u>	Baseline factors and early viral response (week 4) to antiviral therapy with peginterferon and ribavirin for predicting sustained virologic response in patients infected with hepatitis C virus genotype 1: a multicenter study.	J Med Virol	85	65-70	2013
Ikeda K, <u>Izumi N,</u> Tanaka E, Yotsuyanagi H, Takahashi Y, Fukushima J, Kondo F, Fukusato T, Koike K, Hayashi N, Kumada H.	Fibrosis score consisting of four serum markers successfully predicts pathological fibrotic stages of chronic hepatitis B.	Hepatol Res	in press		2013
Osaki Y, Ikeda K, <u>Izumi N,</u> Yamashita S, Kumada H, Hatta S, Okita K.	Clinical effectiveness of bipolar radiofrequency ablation for small liver cancer.	J Gastroenterol	in press		2013
Arao T, Ueshima K, Matsumoto K, Nagai T, Kimura H, Hagiwara S, Sakurai T, Haji S, Kanazawa A, Hidaka H, Iso Y, Kubota K, Shimada M, Utsunomiya T, Hirooka M, Hiasa Y, Toyoki Y, Hakamada K, Yasui K, Kumada T, Toyoda H, Sato S, Hisai H, Kuzuya T, Tsuchiya K, <u>Izumi N,</u> Arii S, Nishio K, Kudo M.	FGF3/FGF4 amplification and multiple lung metastasis in responders to sorafenib in hepatocellular carcinoma	Hepatology	in press		2012

Kudo M, Tateishi R, Yamashita T, Ikeda M, Furuse J, Ikeda K, Kokudo N, <u>Izumi N</u> , Matsui O.	Current status of hepatocellular carcinoma treatment in Japan: case study and discussion-voting system.	Clin Drug Investig	32	37-51	2012
Akiba T, Hora K, Imawari M, Sato C, Tanaka E, <u>Izumi N</u> , Harada T, Ando R, Kikuchi K, Tomo T, Hirakata H, Akizawa T.	2011 Japanese society for dialysis therapy guidelines for the treatment of hepatitis C virus infection in dialysis patients.	Ther Apher Dial	16	289-310	2012
Kurosaki M, Tanaka Y, Nishida N, Sakamoto N, Enomoto N, Matsuura K, Asahina Y, Nakagawa M, Watanabe M, Sakamoto M, Maekawa S, Tokunaga K, Mizokami M, <u>Izumi N</u> .	A model incorporating the ITPA genotype identifies patients at high risk of anemia and treatment failure with pegylated-interferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C.	J Med Virol	85	449-58	2013
Nishida N, Sawai H, Matsuura K, Sugiyama M, Ahn SH, Park JY, Hige S, Kang JH, Suzuki K, Kurosaki M, Asahina Y, Mochida S, Watanabe M, Tanaka E, Honda M, Kaneko S, Orito E, Itoh Y, Mita E, Tamori A, Murawaki Y, Hiasa Y, Sakaida I, Korenaga M, Hino K, Ide T, Kawashima M, Mawatari Y, Sageshima M, Ogasawara Y, Koike A, <u>Izumi N</u> , Han KH, Tanaka Y, Tokunaga K, Mizokami M.	Genome-wide association study confirming association of HLS-DP with protection against chronic hepatitis B and viral clearance in Japanese and Korean.	PLoS One	7	E39175	2012
Sawai H, Nishida N, Mbarek H, Matsuda K, Mawatari Y, Yamaoka M, Hige S, Kang JH, Abe K, Mochida S, Watanabe M, Kurosaki M, Asahina Y, <u>Izumi N</u> , Honda M, Kaneko S, Tanaka E, Matsuura K, Itoh Y, Mita E, Korenaga M, Hino K, Murawaki Y, Hiasa Y, Ide T, Ito K, Sugiyama M, Ahn SH, Han KH, Park JY, Yuen MF, Nakamura Y, Tanaka Y, Mizokami M, Tokunaga K.	No association for Chinese HBV-related hepatocellular carcinoma susceptibility SNP in other East Asian populations.	BMC Med Genet	13	47	2012
Ito K, Kuno A, Ikehara Y, Sugiyama M, Saito H, Aoki Y, Matsui T, Imamura M, Korenaga M, Murata K, Masaki N, Tanaka Y, Hige S, <u>Izumi N</u> , Kurosaki M, Nishiguchi S, Sakamoto M, Kage M, Narimatsu H, Mizokami M.	Lec-Hepa, a glycol-marker derived from multiple lectins, as a predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients.	Hepatology	56	1448-56	2012

Asahina Y, Tsuchiya K, Muraoka M, Tanaka K, Suzuki Y, Tamaki N, Hoshioka Y, Yasui Y, Katoh T, Hosokawa T, Ueda K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M, Enomoto N, Nitta S, Sakamoto N, <u>Izumi N.</u>	Association of gene expression involving innate immunity and genetic variation in interleukin 28B with antiviral response.	Hepatology	55	20-9	2012
Kurosaki M, Hiramatsu N, Sakamoto M, Iwasaki M, Tamori A, Matsuura K, Kakinuma S, Sugauchi F, Sakamoto N, Nakagawa M, <u>Izumi N.</u>	Data mining model using simple and readily available factors could identify patients at high risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C.	J Hepatol	56	602-8	2012
Kurosaki M, Hiramatsu N, Sakamoto M, Suzuki Y, Iwasaki M, Tamori A, Matsuura K, Kakinuma S, Sugauchi F, Sakamoto N, Nakagawa M, Yatsugasgi H, <u>Izumi N.</u>	Age and ribavirin dose are independent predictors of relapse after interferon therapy in chronic hepatitis C revealed by data mining analysis.	Antivir Ther	17	35-43	2012
<u>Izumi N.</u>	Prediction and prevention of intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma.	Hepatol Res	42	226-32	2012
Kamezaki H, Kanda T, Arai M, Wu S, Nakamoto S, Chiba T, Maruyama H, Fujiwara K, Kanai F, <u>Imazeki F</u> , Nomura F, Yokosuka O.	Adherence to medication is a more important contributor to viral breakthrough in chronic hepatitis B patients treated with entecavir than in those with Lamivudine.	Int J Med Sci	10(5)	567-574	2013
Miyauchi T, Kanda T, Shinozaki M, Kamezaki H, Wu S, Nakamoto S, Kato K, Arai M, Mikami S, Sugiura N, Kimura M, Goto N, <u>Imazeki F</u> , Yokosuka O.	Efficacy of lamivudine or entecavir against virological rebound after achieving HBV DNA negativity in chronic hepatitis B patients.	Int J Med Sci	10(6)	647-652	2013
Wu S, Kanda T, Imazeki F, Nakamoto S, Tanaka T, Arai M, Roger T, Shirasawa H, Nomura F, Yokosuka O.	Hepatitis B virus e antigen physically associates with receptor-interacting serine/threonine protein kinase 2 and regulates IL-6 gene expression.	J Infect Dis.	206	415-420	2012.
Mori K, Hayashi Y, Akiba T, Nagano M, Tanaka T, Hosaka M, Nakama A, Kai A, Saito K, <u>Shirasawa H</u> ,	Multiplex real-time PCR assays for the detection of group C rotavirus, astrovirus, and Subgenus F adenovirus in stool specimens.	Journal of Virological Methods	191	141-147	2013.
Minekawa T, Takehara S, Takahashi M, <u>Okamoto H</u>	Development of a highly sensitive bioluminescent enzyme immunoassay for hepatitis B virus surface antigen capable of detecting divergent mutants.	Clin Vaccine Immunol	20(8)	1255-65	2013

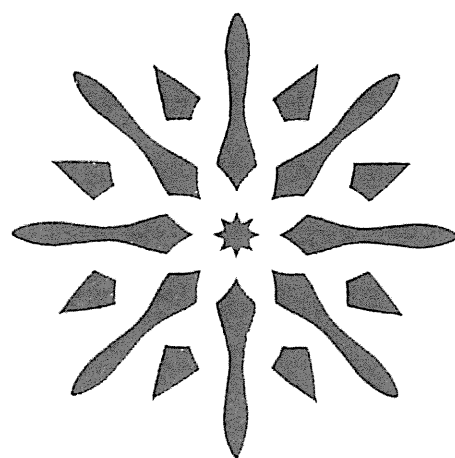
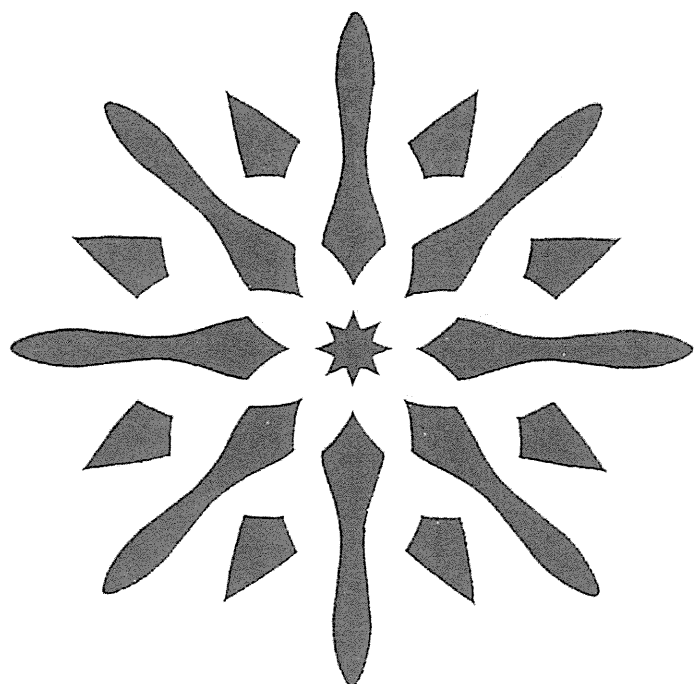
相川達也、津田文男、上野ちさと、間宮 孝、杉山弘明、添田敦子、池澤和人、長嶋茂雄、高橋雅春、岡本宏明.	配偶者間及び同性愛者間で認められた B 型急性肝炎例を感染源とする B 型肝炎ウイルス A2 型株感染.	肝臓	54(6)	373- 80	2013
---	--	----	-------	---------	------

IV. 研究成果の刊行物・別刷

今日の処方

改訂第5版

編集 | 浦部 晶夫
大田 健
川合 眞一
島田 和幸
菅野健太郎



南江堂

21 B型慢性肝炎

● 基本的知識 ●●●

B型慢性肝炎は、乳幼児期にB型肝炎ウイルス (hepatitis B virus : HBV) に感染し、その後も持続感染となったいわゆる“キャリア”にみられる病態である。近年、欧米型 genotype のHBVは成人での感染においても持続感染状態になる場合があることが注目されている。病態は多彩であり、年齢、肝臓の炎症や線維化の程度などを総合的に鑑み、治療方針の決定が求められるため、マニュアル化が困難な疾患の1つである。約80%以上の症例は、肝機能は正常で、肝線維化の進行もない無症候性キャリアである。したがって治療対象となるのは、肝炎による肝障害がみられる、もしくは進行した肝線維化がみられる症例となる。

GL 平成24年度厚生労働省科学研究費肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎分野)ウイルス性肝炎における最新の治療法の標準化を目指す研究班：平成25年B型C型慢性肝炎・肝硬変治療のガイドライン〈<http://www.vhfj.or.jp/04.support/pdfdir/h25guideline.pdf>〉。平成24年度総括・分担研究報告書、平成25年3月

● 処方例 ●●●

① 35歳以上で肝炎の活動性が高い症例

STEP 1 核酸アナログ製剤

- ① バラクルード 錠 0.5 mg 1回1T 1日1回 食後2時間以上、食前2時間以上あけた空腹時

STEP 2 エンテカビル耐性ウイルス出現時

- ① ゼフィックス 錠 100 mg 1回1T 1日1回
ヘプセラ 錠 10 mg 1回1T 1日1回

【A：解説】

「厚生労働省研究班による平成25年B型C型慢性肝炎・肝硬変治療のガイドライン」では、35歳以上でHBVによる肝炎がみられる症例に対し

ては、核酸アナログ製剤の使用が推奨され、肝硬変例、HBV DNA 量の多い症例には積極的な使用が勧められている。35 歳未満であっても、インターフェロン (IFN) が使用しづらい、もしくは無効例に対して用いられることもある。現在 B 型慢性肝炎に対して、国内で使用可能な核酸アナログ製剤は 3 種類あるが、その耐性ウイルスの出現頻度の低さから、エンテカビル (バラクルード) が第一選択とされている。バラクルードは、食物と同時に摂取することにより吸収が阻害されるため、厳密な内服指導をしなければならない。一般的には、就寝前に内服することを勧める。催奇形性については、バラクルード、アデホビル (ヘプセラ) は集積症例が少なく判断は困難である。一方、ラミブジン (ゼフィックス) は慎重投与が望ましいとされている。複数の核酸アナログ製剤の使用の組み合わせについては、保険診療上の限定はないが、バラクルードに対する耐性ウイルスには、ゼフィックス (あるいはバラクルード) とヘプセラの併用療法が勧められる。

㊦ 35 歳未満で肝炎の活動性が高い症例 (肝硬変例は除く)

STEP 1-a IFN による抗ウイルス療法 (e 抗原陽性例)

- ① ペガシス 注 1 回 90 μ g または 180 μ g 週 1 回 皮下注
48 週間
- ② スミフェロン 注 1 回 600 万単位 週 3 回 皮下注または
筋注 24 週間
- ③ イントロン A 注 1 回 600 万単位 週 3 回 皮下注または
筋注 24 週間
- ④ フェロン 注 1 回 600 万単位 週 3 回 (はじめの 2~4 週は
連日) 静注 24 週間

- ▶ ①~④のいずれか。
- ▶ ②の代わりにオーアイエフ注 (1 回 500 万単位) でもよい。
- ▶ ④の代わりに IFN β モチダ注 (1 回 600 万単位) でもよい。

STEP 1-b IFNによる抗ウイルス療法 (e抗原陰性例)

- ① ペガシス 注 1回 90 μ g または 180 μ g 週1回 皮下注
48週間

STEP 2 IFNが無効もしくは禁忌例

- ① バラクルード 錠 0.5 mg 1回 1T 1日1回 食後2時間
以上, 食前2時間以上あけた空腹時

STEP 3 エンテカビル耐性ウイルス出現時

- ① ゼフィックス 錠 100 mg 1回 1T 1日1回
ヘプセラ 錠 10 mg 1回 1T 1日1回

【B：解説】

35歳未満でe抗原陽性であり、HBVによる肝炎がみられる症例に対しては、e抗原のセロコンバージョン、肝炎の鎮静化を目標としたIFN治療が行われている。2011年に週1回投与型IFN (PEG-IFN) が保険収載された。今後、利便性などからPEG-IFNの使用が主となると予想される。

●処方上の注意●●●

IFNは、インフルエンザ様症状、血球減少、うつなどさまざまな副作用がみられ、一部で重篤な副作用もみられるため、その使用にあたっては十分な経験を有する臨床医が行うべきである。核酸アナログ製剤は比較的副作用が少ない薬剤であるが、一方で、耐性ウイルスの問題、中止のタイミングの見極めが困難であることなどから、核酸アナログ製剤の使用開始については、専門医による総合的な判断が好ましい。

●専門医紹介のタイミング●●●

HBVキャリアの大多数を占める無症候性キャリア、特にウイルス量が少ない症例については、経過観察のみで十分であり、専門医の判断を要することは多くない。一方で、肝機能障害が継続する、あるいは血小板が減少している(肝線維化が進行した)症例は、一度専門医にコンサルトしたうえで治療方針を決定すべきであり、安易な治療介入は避けるべきである。

(横須賀 收)

HEPATOLOGY PRACTICE VOL. ①

B型肝炎

の診療を極める

基本から最前線まで

ゲスト編集

田中榮司 信州大学教授

常任編集

竹原徹郎 大阪大学教授

持田 智 埼玉医科大学教授

Ⅲ 治療編

1. 治療の基本方針

D 無症候性キャリア

要点

- 無症候性HBVキャリアの定義は、“肝機能検査所見が正常のHBV持続感染者”である。
- 免疫寛容期のHBVキャリアと免疫監視期の非活動性キャリアを合わせて、無症候性キャリアと称されることが多い。
- 血液検査(ALT値、血小板数、HBV DNA量、HBs抗原量など)と画像検査を組み合わせ、無症候性HBVキャリアの適切なフォローアップを行うべきである。

はじめに

B型肝炎ウイルス(hepatitis B virus: HBV)感染症は、急性感染と持続感染に分けられ、いわゆるキャリアは持続感染者のことを指す。そしてその多くは、前項で述べられたような、肝硬変や肝細胞癌とは関連がない、いわゆる無症候性キャリアとして、その一生を終える。すでに、持続的な肝炎を発症し、医療機関で検査等がなされる症例は、実は一部の症例であり、大多数は無症候性キャリアとして、自然経過を経ている。したがって、キャリアの病態の把握は非常に重要であるのだが、その多くは医療機関に受診することもないためか、十分に把握されていないのが現状である。

I 無症候性キャリアの定義

HBVキャリアの経過は、ALT値、HBe抗原、

HBV DNA量、HBs抗原などのマーカーから、免疫寛容期、免疫排除期、免疫監視期の病気に分けられる。HBVキャリアの病期とその病態の分類については、54頁の表1のように定義されている。無症候性キャリア(ASC)の定義は、最新の日本肝臓学会の診療ガイドラインでは、“肝機能検査所見が正常のHBV持続感染者”である¹⁾。また、“肝機能所見が正常”の定義は、議論が分かれるところであるが、現在では、ALT 30 IU/L以下であることとされている。免疫寛容期は、いわゆる“無症候性キャリア(ASC)”といわれ、HBe抗原陽性でかつHBV DNA量も高値である。ウイルスの増殖能は高度であるのに対して、ALTは正常であることが多い。一方、母子感染対策が行われている国内において、新規のHBVキャリアは減少しており、それとともに若年者に多い無症候性キャリアも減少していると考えられる。“非活動性キャリア”と称されるHBe抗体陽性かつ低ウイルス症例も、“HBe抗体陽性の無症候性キャリア”と呼ばれることが多い。

II 長期予後および予測因子

1 無症候性キャリア(HBe抗原陽性、HBV DNA量高値)

無症候性キャリアの多くは、10歳代後半から、20歳代で、免疫寛容期から、免疫排除期に移行する。その際に、多くの症例ではALTの上昇を伴い、肝炎が発症するとされている。無症候性

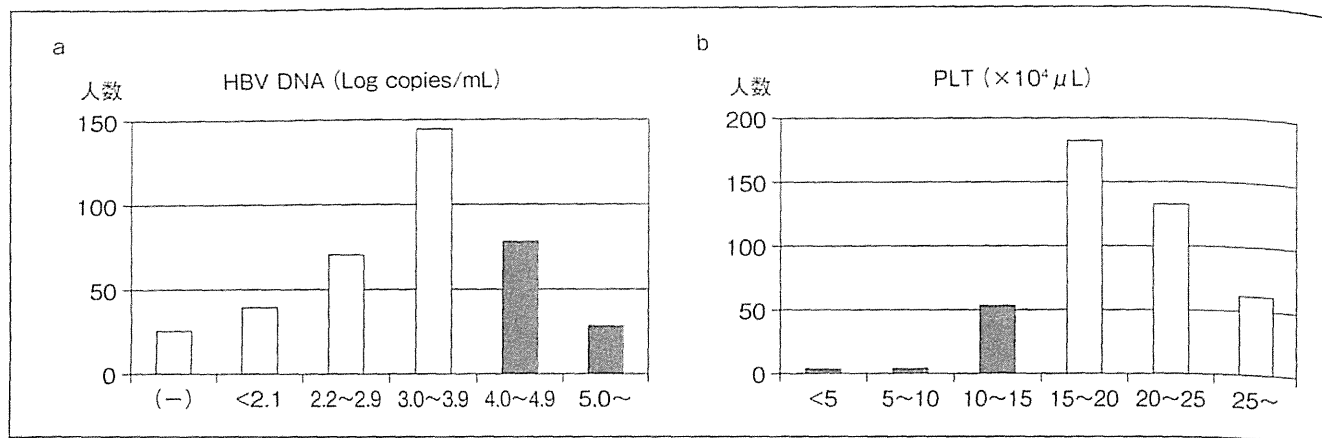


図1 HBe抗体陽性無症候キャリアにおけるHBV DNA量(a)と血小板数の分布(b)

キャリアは、HBVキャリアほぼすべての症例が経る過程であり、肝組織上も炎症はないかあるいはごく軽度にとどまる。慢性肝炎へ移行する場合と、一過性の肝炎を起こしその後非活動性キャリアに推移する例との間には、明確に予測する因子は明らかではない。以前われわれは、HBe抗原陽性の症例において、いわゆるHBe抗原のセロコンバージョンを起こしやすい因子として genotype Bを挙げており、genotypeの差は重要であると思われる²⁾。

2 HBe抗体陽性の無症候性キャリア(HBe抗体陽性、HBV DNA量低値)

HBe抗体陽性の無症候性キャリアの臨床的予後を決定することとして、肝炎の再燃と発癌があげられる。肝炎の再燃は、肝線維化を進行させ、肝硬変に至るリスクが高まる。また持続する肝炎は、核酸アナログ製剤やインターフェロンによる治療適応となり、適切な対応が求められる。肝細胞癌の発生は、当然ではあるがHBVキャリアにとって、重要な出来事の一つである。

平成24年度厚生労働科学研究費補助金事業(B型肝炎ウイルスe抗体陽性無症候性キャリアの長期予後に関する検討、研究代表者 横須賀收)では、HBe抗体陽性無症候性キャリアを対象にその予後や臨床的背景を検討している。全国12施設に通院中の443人のHBe抗体陽性の無症候性キャリアを対象に、その臨床的背景を検討した。

既報の通り、HBV DNA量が少ない例も多いが、HBV DNAが4.0 Log copies/mL以上と高値を示す例も少なからず認められた(図1a)。また、血小板数も少ない症例を一定の割合で見られることが明らかとなった(図1b)。これらの症例は、線維化が進行した例が疑われる。HBe抗体陽性の無症候性キャリアは、肝機能が正常であることなどから、積極的に肝生検の対象とはなりにくい。そのため、肝線維化の程度が、活動性肝炎の症例と比較して十分に検討されていない。近年、フィブロスキャン[®]のような、非侵襲的に肝線維化を推定する機器も開発されており、これらの症例での肝線維化の評価が待たれるところである。これらHBVキャリアのうち、ASCと判断される症例の多くは、長期のフォローアップがなされておらず、10年以上の経過観察がなされている症例は20%以下であった。すなわち、その多くが基幹病院では経過観察がなされていないと予想される。

一方、進行した肝病変から発癌が多くみられるC型肝炎ウイルス(hepatitis C virus: HCV)と比較して、HBV関連肝癌は必ずしも肝硬変を母地としない肝臓からの発癌をきたすことが知られている。国内においては、慢性肝炎、肝硬変の症例の多くは医療機関での介入がなされており、定期的な画像検査によって早期で肝細胞癌は発見されることが多い。一方、無症候性キャリアと考えられていた症例の多くは、上記の通り十分な経過観察がなされておらず、すでに進行した肝癌として発

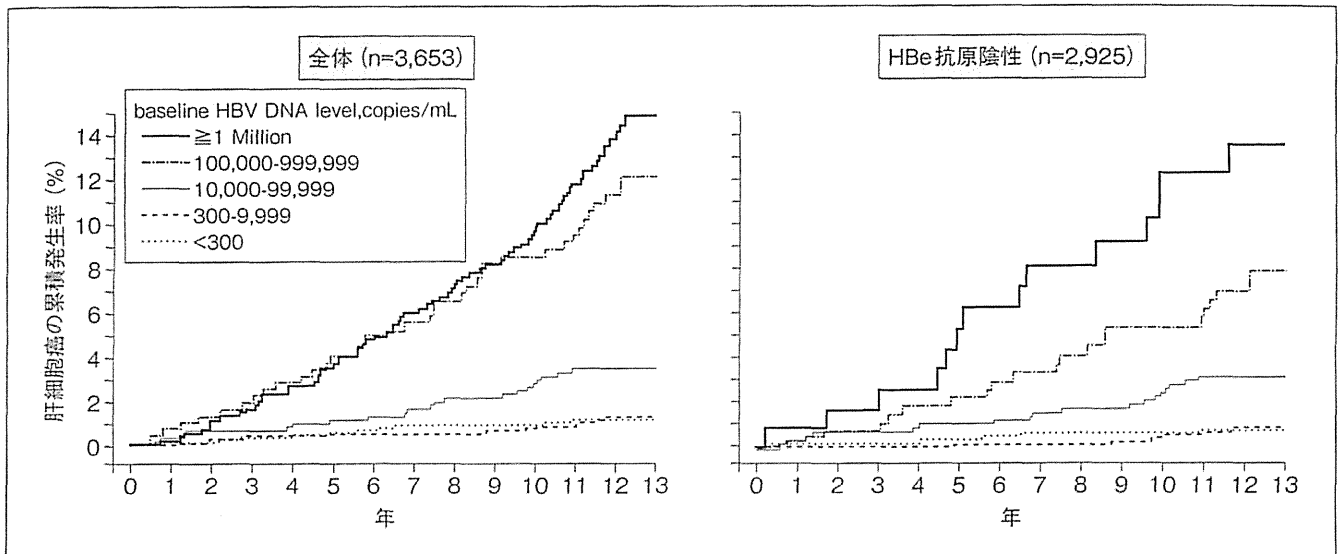


図2 観察開始時のHBV DNA量別の肝細胞癌の累積発生率

HBVキャリア全体でも、またHBe抗体陽性例での検討でも、HBV DNA量は、将来の発癌のリスクを規定する因子である。

(文献3より改変)

見られる可能性がある。Chenらは、3,653名のHBVキャリアを追跡調査し、HBV DNA量が、発癌との関連性を示している³⁾。そのうちHBe抗原消失例では、より明確にHBV DNA量と発癌との関連性が認められる(図2)。したがって、無症候性キャリアのフォローアップにおいて、HBV DNA量は発癌の予測因子となることが示しているといえる。以前われわれは、ALT 42 IU/L未満のHBe抗体陽性158症例を対象に、ALTが42 IU/L以上となる予測因子を検討した。ALTが異常値を示す因子として、HBV DNA高値が挙げられた(図3)⁴⁾。一方、ALTが31 IU/L以上42 IU/L未満の症例では、30 IU/L以下の症例と比較して、有意にALT 42 IU/L以上になりやすいことも明らかにした。ALTが31 IU/L以上42 IU/L未満の症例は、ALTの変動が大きく、肝炎が持続している可能性を示唆するものであり、現在ALT 30 IU/L以下をASCの基準とすることが正しいことの裏付けとなるものである。

近年、定量測定が可能となったことから、HBs抗原量は注目を集めている。特にHBV DNAが低値の症例において、HBs抗原値が、発癌との関連性が示されたことが報告され、さらに注目を集めることとなった(表1)。同様に、Tsengらも、

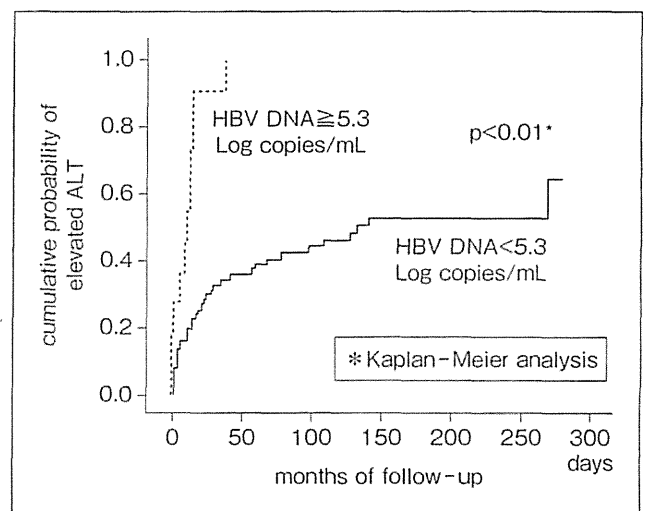


図3 HBe抗体陽性かつALT 42 IU/L未満の症例におけるALTの増悪(42 IU/L以上)の累積発生率

HBV DNA量は、将来の肝炎の再燃を規定する因子である。

(文献4より改変)

1,068名のHBe抗原陰性でHBV DNAが2,000 IU/mLの症例を対象に検討したところ、HBs抗原量が1,000 IU/mL以上の症例では、1,000 IU/mL未満の症例と比較して、13.0(95% CI 4.6~37.0)倍という高い発癌リスクを示した⁵⁾。前述したとおり、HBV DNAが低値になればHCCのリスクが低くなると考えられていたが、これらの報告から、よりHBV DNA量が低いレベルでは、

表1 HBs 抗原定量と HBV DNA 量の発癌リスクと関連性

ハザード比 (95%信頼区間)		HBV DNA 量 [copies/mL]		
		<10 ⁴	10 ⁴ ~<10 ⁵	≥10 ⁵
HBs 抗原量 [IU/mL]	<100	1 (reference)	1.53 (0.32~7.24)	5.64 (1.79~17.73)
	100~999	2.91 (1.17~7.24)	2.91 (1.60~10.83)	11.1 (4.91~25.07)
	≥1,000	5.66 (2.50~12.85)	6.06 (2.56~14.34)	13.27 (6.06~29.07)

(Chen C et al : REVEAL Study, AASLD 2011)

HBs 抗原量が主要な臨床マーカーになることが示された。国内における症例においても、HBe 抗体陽性の無症候性キャリアでは HBV DNA 量が少ない症例が多数を占めており、HBs 抗原量の測定がその後の発癌予測につながる可能性がある。一方、肝炎の再燃については、genotype D の症例を対象とした検討ではあるが、Brunetto らは、HBV DNA 量 2,000 IU/mL 未満かつ ALT 40 IU/mL 以下が 1 年間維持された症例を inactive carrier と定義し、その予測因子を検討したところ、HBs 抗原定量値と HBV DNA 量を組み合わせることにより、inactive carrier を維持する症例を的確に予測できると報告しており⁶⁾、genotype B, C が多いわが国においても、HBs 抗原定量検査を組み合わせ、HBe 抗体陽性の無症候性キャリアの予後予測につながる検討が望まれる。

III HBs 抗原消失例

無症候性キャリアから、HBs 抗原が消失する例については、回復期と称され、その臨床的な予後が良好であることはこれまで多くの報告がある。自然経過で HBs 抗原が消失する率は、年率 1% 程度とされている。本院に通院中の HBV キャリアのうち、年 1 回以上の経過観察を長期に行った 423 症例 (平均観察期間 6.1 年) での検討では、25 例の HBs 抗原消失例を認めた (年率 0.97%)。HBs 抗原量の変化をみると、消失の数年前から HBs 抗原の低下を認めることも明らかとなった

(図 4a)。HBs 抗原消失例の臨床的背景をみると、HBs 抗原消失例では、HBs 抗原量が低値であることが、その予測因子として重要であった。すなわち、無症候性キャリアにおいて、HBs 抗原量が低値である場合は、その後の自然消失が期待できることを示した⁷⁾。特に、HBs 抗原が 1,000 IU/mL 未満の症例では、HBs 抗原消失の可能性が高いことが明らかとなった (図 4b)。

また、メタアナライシスにより、IFN の治療歴が、HBs 抗原の消失と関連があるとの報告もある⁸⁾。しかしながら、これらの報告の多くが病院への通院者を対象とした hospital based study であり、住民を対象とした community based study ではないことに注意は要する。一方で、当院で経験した HBs 抗原消失例を経過観察すると、一部の症例で、低値であるが HBs 抗原量が再び検出される例もあることも明らかになった。今後 HBs 抗原定量検査の感度が向上することにより、これまでは HBs 抗原消失と判断した症例が、HBs 抗原が検出感度以下だけであり、消失はしていない例も含まれていると考えられる。したがって、いわゆる“回復期”と判断することは、実は困難なことかもしれない。免疫抑制薬、抗癌剤などの投与による回復期からの HBV 再活性化と考えられていた症例が、HBs 抗原の感度がよくなるにつれ、HBe 抗体陽性の無症候性キャリアからの急性増悪と考えるべき症例が増加するかもしれない。

一方 Yuen らは、高齢で HBs 抗原が消失した例については、発癌のリスクが残存することを示

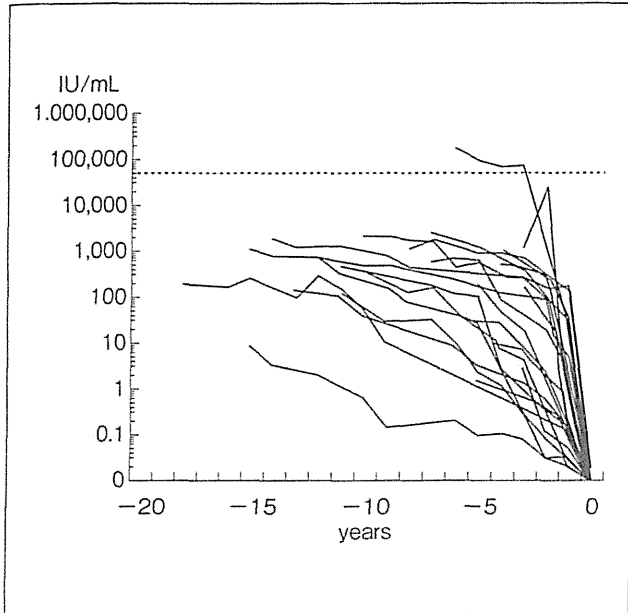


図4a HBs 抗原消失例における HBs 抗原量の推移
HBs 抗原消失の数年前から、急速な HBs 抗原量の低下を認める。点線は、検討した HBV キャリアの観察開始時における HBs 抗原量の平均値を示しており、観察開始時より HBs 抗原量が低い例が多い。

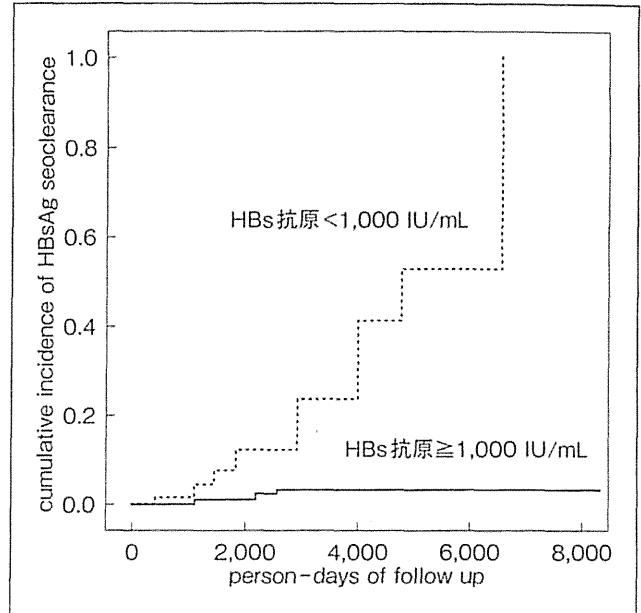


図4b 観察開始時の HBs 抗原量別の HBs 抗原消失累積発生率
HBs 抗原量が 1,000 IU/mL 未満の症例では、高率に HBs 抗原が消失する。(文献 7 より改変)

している(図5)⁹⁾。HBs 抗原蛋白自体に病原性、すなわち発癌性や炎症を惹起する機能がある可能性は低く、HBV 自体の活動性の指標と考えるべきである。したがって、HBV DNA が低値になった症例においても、HBs 抗原量が高値で維持されている場合は、ウイルスの活動性は維持されていると考えるべきである。

まとめ

B型肝炎ウイルス感染者の救済のための特別措置法に基づき、HBV キャリアに対して給付金が支給されているが、HBV キャリアの病態によって、その補償額は大きく異なる。しかし、慢性肝炎と無症候性キャリアの鑑別は非常に困難であり、ALT 値のみで判断することは不可能であり、最終的には肝生検による肝組織の病理診断が必要である。しかしながら、肝機能正常で良好な予後がおおむね期待できる ASC 症例全例に対して、侵襲を伴う肝生検を行うことは、現実的には難しい。どのような HBV キャリアが、将来 ASC となりやすいのか？あるいは ASC を維持できるのか？

これらに対する回答は依然として得られていないが、これまでの報告をまとめると、HBe 抗体陽性無症候性キャリア(非活動性キャリア)症例を診療時には、

ALT, HBV DNA 量, HBs 抗原量を測定するとともに、血小板数や各種画像診断から、進行した肝線維化(肝硬変あるいはそれに近い病態)がないかを検討する。その上で以下のように症例を分類し、診療方針を決定する。

A 群 HBV DNA 量が高い症例は、ALT の上昇(肝炎の再燃)や発癌のリスクが高いため、嚴重なフォローアップを要する

B 群 HBV DNA 量が低い症例においても、HBs 抗原量が高値の症例では、発癌や肝炎の再燃のリスクが残っており、フォローアップを要する

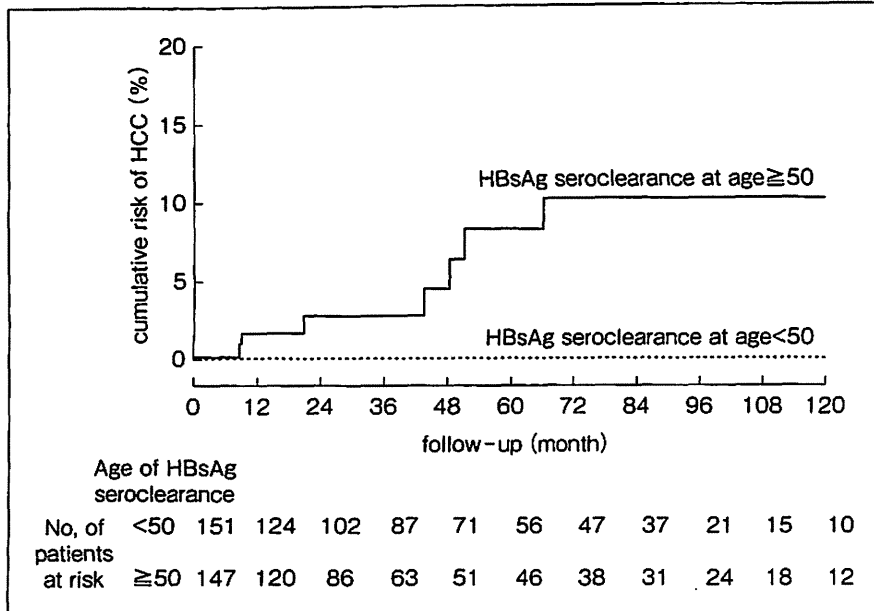
C 群 HBV DNA 量, HBs 抗原量がともに低い症例では、その後の HBs 抗原の自然消失が期待され、予後が良好であることが期待される

III 治療編

図5 HBs抗原消失時の年齢による肝細胞癌累積発生率

HBs抗原消失例は一般人は予後良好とされているが、消失の時期が高齢の場合は、発癌のリスクが残ることを示している。

(文献9より改変)



A, B, C群いずれであっても肝線維化が進行した症例は、発癌や肝不全のリスクが高いことから
 厳重なフォローアップが必要である

(新井誠人, 横須賀収)

文献

- 1) 日本肝臓学会 編：慢性肝炎・肝硬変の診療ガイド 2013, 文光堂, 2013
- 2) Sumi H, Yokosuka O, Seki N, et al. : Influence of hepatitis B virus genotypes on the progression of chronic type B liver disease. *Hepatology* 37 : 19-26, 2003
- 3) Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. : Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 295 : 65-73, 2006
- 4) Bekku D, Arai M, Imazeki F, et al. : Long-term follow-up of patients with hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 26 : 122-128, 2011

- 5) Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, et al. : High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load. *Gastroenterology* 142 : 1140-1149, 2012
- 6) Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, et al. : Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. *Gastroenterology* 139 : 483-490, 2010
- 7) Arai M, Togo S, Kanda T, et al. : Quantification of hepatitis B surface antigen can help predict spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 24 : 414-418, 2012
- 8) Yang YF, Zhao W, Xia HM, et al. : Long-term efficacy of interferon alpha therapy on hepatitis B viral replication in patients with chronic hepatitis B : a meta-analysis. *Antiviral Res* 85 : 361-365, 2010
- 9) Yuen MF, Wong DK, Fung J, et al. : HBsAg Seroclearance in chronic hepatitis B in Asian patients : replicative level and risk of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 135 : 1192-1199, 2008

C 肝硬変

要点

- B型肝硬変症例は、肝硬変の進行による予備能低下や肝発癌により予後不良となる。
- 治療の基本は、HBVの長期的抑制を維持し肝病変進行を抑制することにある。
- 肝硬変症例への抗HBV治療は、核酸アナログ製剤の投与である。
- 核酸アナログ製剤投与により、HBV DNA量低下、組織学的改善、肝発癌や肝癌再発への抑制効果などが示されている。
- 核酸アナログ製剤投与により、B型肝硬変患者の長期予後改善効果が明らかにされてきた。

はじめに

B型肝炎ウイルス(HBV)の持続感染による慢性的な肝障害により、一部の症例では肝硬変への進行がみられる。B型肝炎の場合、肝硬変への進行の状況や肝硬変へ進展後の状態には大きな個人差を認め、一様ではないことに注意が必要であり、病態の正確な把握がなにより重要である。その上で、今後、予想される問題点を想定し、検査および治療計画を立てていく。

B型肝硬変に対する抗ウイルス治療の薬物は、現在は核酸アナログ製剤のみであり、作用機序や治療の意義に関しての理解が必要である。

I B型肝硬変の現況

わが国の肝硬変の成因に関する2008年の全国

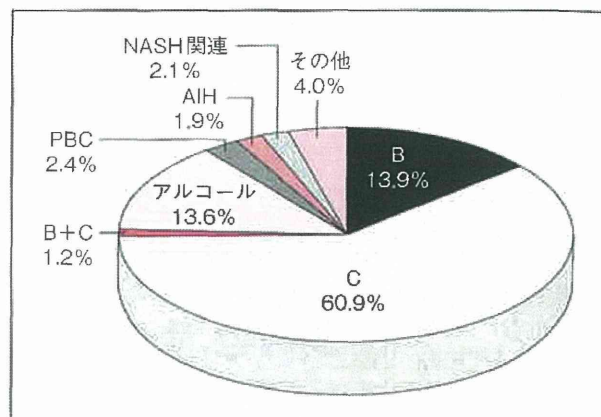


図1 わが国の肝硬変の成因別頻度 (2008年調査 n = 33,379)

(文献1より改変)

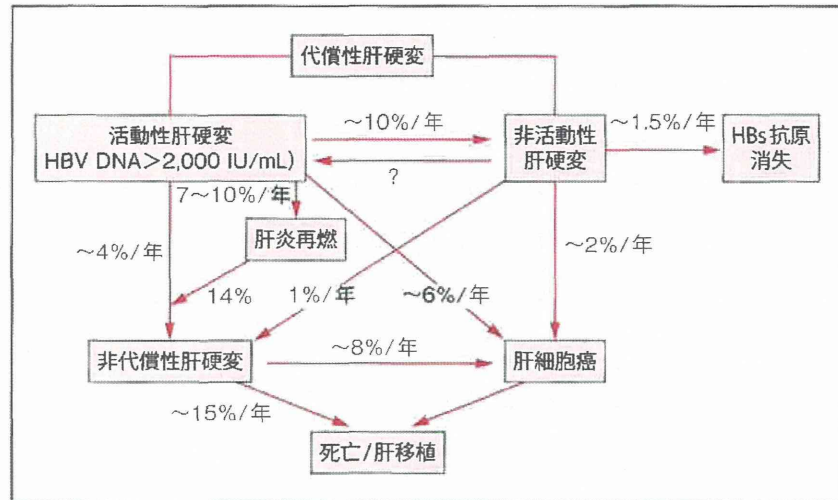
調査の結果を示す¹⁾(図1)。合計33,379例の肝硬変症例の原因は、C型が60.9%と最多で、B型が13.9%、アルコール性が13.6%の順となっている。過去の調査でB型が肝硬変の原因である頻度は、1983年に8,172例中23.3%、1991年に8,567例中20.4%、1998年では11,187例中12.0%であり、1990年以前とそれ以降との比較においては、HBV由来の肝硬変は減少している。

肝細胞癌合併の有無別にみた肝硬変の成因は、B型の頻度はいずれも14%前後で、肝発癌による差は認めなかった。

II HBV持続感染者の自然経過とB型肝硬変の病態

わが国のHBV持続感染者の多くは、genotype

図2 B型肝硬変の自然経過
(文献3より改変)



BまたはCのHBVの垂直感染，あるいは，幼少期の水平感染が原因で数十年の経過を示すが，その自然経過には大きな個人差がある。

肝硬変期への進展時期も，HBe抗原陽性の肝炎活動期に大きな肝障害をきたして20歳前後までに肝硬変が完成する症例がある一方で，HBe抗体陽性期に長期に慢性肝炎が持続した結果として肝硬変に進展する症例もみられる。

一部には，肝硬変に進展した時点でHBVの活動性が著明に低下し，安定化する症例もある。その場合，その後の肝障害が進行せず，形態的には肝硬変であるが生化学的には全く異常値を認めないこともある。

III B型肝硬変の予後

B型肝硬変患者の肝病変において，以下の諸点に留意する必要がある。

1 肝硬変の進行

肝硬変が進展すると黄疸や腹水の増悪や肝性脳症が出現し，非代償性の肝不全状態となる。また，門脈圧亢進状態が進行し，胃食道静脈瘤破裂や門脈圧亢進性胃症(portal hypertensive gastropathy: PHG)などによる出血が問題となる。

2 肝癌発生

B型無症候性キャリアや慢性肝炎に比べて，肝硬変症例で肝癌発生のリスクは高く，特に，抗ウイルス治療により肝機能の維持が可能となり肝不全死が減少した現在，主要な死亡原因となる。

Wongら²⁾は，HBV持続感染者における肝発癌リスクをスコア化により予測した。スコア化因子は，アルブミン，肝硬変の存在，HBV DNA量，年齢，ビリルビンの5項目で，最大配点は，それぞれ，20点，15点，4点，3点，1.5点であった。すなわち，肝硬変の存在が肝癌発生の大きな因子であることが示されている。

代償性肝硬変症例の自然経過について，海外では，ウイルス学的に活動性が維持されている場合[HBV DNA量が4.0 Log copies/mL(あるいは2,000 IU/mL)以上]に，肝炎再燃が年率7~10%，非代償期への移行が年率4%まで，肝癌発生が年率6%までと報告されている³⁾(図2)。代償期から非代償期に進行した場合，5年生存率は84%から14~35%に低下し，予後は不良となる。

IV 治療の目的と基本方針

B型肝硬変患者の治療の目的は，肝病変の進行を抑制し，長期的な予後を維持することにある。具体的には，肝予備能・代償性の維持と，肝発癌

表 1

- A. B 型肝炎変に対する治療目的の核酸アナログ製剤治療
- 1) HBV DNA 量が 2.1 Log copies/mL 以上の状態が持続する場合は、ALT 値が 31 IU/L 未満でも治療対象となる。
 - 2) 初回の核酸アナログ製剤はエンテカビルを、一方、ラミブジンまたはエンテカビル耐性株出現例ではラミブジン+阿德ホビル併用療法とする。
 - 3) 核酸アナログ製剤投与は、HBs 抗原が陰性化するまで長期投与する。
- B. 発癌予防および肝癌再発予防目的の治療
- 1) B 型肝炎変および肝細胞癌治療後の症例で HBV DNA 量が 2.1 Log copies/mL 以上を示す例では核酸アナログ製剤で HBV DNA を低下させ再発予防を目指す。

の抑制である。根本的にはウイルスに対する治療が中心であり、厚生労働省の研究班から、わが国のウイルス性肝硬変に対する包括的治療のガイドラインが示されている(表 1)。

従来、B 型肝炎変に対する抗ウイルス治療の対象は、HBV DNA 量が 3.0 Log copies/mL 以上とされていたが、新たな指針では、2.1 Log copies/mL 以上の症例を治療対象としている。

さらに、2013 年 5 月には、日本肝臓学会より B 型肝炎治療ガイドラインが作成・公開され、新たな指針が示されている。

V 治療の実際

B 型肝炎に対する抗ウイルス薬としては、核酸アナログ製剤とインターフェロン(IFN)製剤があり、後者では徐放製剤であるペグインターフェロン(PEG-IFN)も使用が可能となったが、肝硬変に対する IFN 治療は、副作用や肝炎増悪のリスクがあるため適応とならない。したがって、**B 型肝炎変に対する抗ウイルス治療には核酸アナログ製剤を使用する。**

現在、わが国で使用可能な核酸アナログ製剤には、導入時期順に、ラミブジン(ゼフィックス®)、阿德ホビル(ヘプセラ®)、エンテカビル(バラクルード®)の 3 剤がある。さらに、現在、テノホビルの臨床試験が進行中である。ガイドラインに示されるように、初回投与例にはエンテカビルを、す

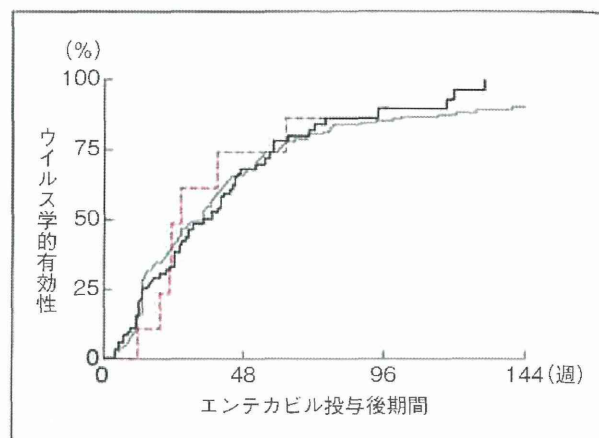


図 3 エンテカビル投与後のウイルス学的有効性

Kaplan-Meier 法による HBV DNA 量 80 IU/mL 未満への累積進展率を示す。

肝硬変(黒実線)、非代償性肝硬変(破線)、慢性肝炎(灰色実線)の 3 群間に有意差を認めない。(文献 5 より改変)

で治療開始後でラミブジンあるいはエンテカビルに対する耐性出現例にはラミブジン+阿德ホビル併用療法を基本とする。

VI 治療成績

1 HBV DNA 減少効果

a. 肝硬変に対する核酸アナログ製剤の効果

B 型肝炎変に対する核酸アナログ製剤の抗 HBV 効果は、慢性肝炎症例と同等である。

Wong ら⁴⁾の報告では、エンテカビル投与開始後 1 年、2 年、3 年後に HBV DNA 量が測定感度(20 IU/mL)未満に低下する例は、肝硬変症例で 63.6%、72.2%、76.5%で、非硬変症例の 65.8%、74.6%、77.9%と比較して同等の効果を示した。

Zoutendijk ら⁵⁾は、エンテカビル投与 1 年、2 年、3 年後後に HBV DNA 量が 80 IU/mL 未満に低下する例は、それぞれ、68%、87%、93%で、肝病変の程度に関連せず、同等の効果であったことを報告している(図 3)。

b. 代償性・非代償性肝硬変における治療効果の差

肝硬変に対する核酸アナログ製剤の抗 HBV 効果は、非代償性であっても代償例と比較して同等