

## V. 研究成果の刊行物・別刷

# 治療薬 ハンドブック

薬剤選択と処方のポイント

2013

監修 高久 史磨

編集 堀 正二 / 菅野 健太郎 / 門脇 孝  
乾 賢一 / 林 昌洋

JiO じほう

# 治療薬ハンドブック2013

薬剤選択と処方のポイント

定価 本体4,200円(税別)

---

平成 20年 1月 25日	2008年版発行	平成 24年 1月 15日	2012年版発行
平成 21年 1月 30日	2009年版発行	平成 25年 1月 15日	2013年版発行
平成 22年 1月 15日	2010年版発行		
平成 23年 1月 15日	2011年版発行		

---

監修 たかく ふみまる  
高久 史麿

編集 ほり まさつぐ 堀 正二 · すがの けんたろう 菅野健太郎 · かどわき たかし 門脇 孝

いぬい けんいち 乾 賢一 · はやし まさひろ 林 昌洋

発行人 武田 正一郎

発行所 株式会社 じほう

101-8421 東京都千代田区猿樂町1-5-15 (猿樂町SSビル)

電話 編集 03-3233-6361 販売 03-3233-6333

振替 00190-0-900481

<大阪支局>

541-0044 大阪府中央区伏見町2-1-1 (三井住友銀行高麗橋ビル)

電話 06-6231-7061

---

©2013 組版 (株)ピーコム・凸版印刷(株) 印刷・製本 凸版印刷(株)

Printed in Japan

訂正・追加等の情報は弊社ホームページ (<http://www.jiho.co.jp/>) に掲載予定です。

本書の複製にかかる複製、上映、譲渡、公衆送信(送信可能化を含む)の各権利は株式会社じほうが管理の委託を受けています。

**JCOPY** <(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複製は著作権法上での例外を除き禁じられています。

複製される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構(電話 03-3513-6969、FAX 03-3513-6979、e-mail: info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。

万一落丁、乱丁の場合は、お取替えいたします。

ISBN 978-4-8407-4381-5

## 治療薬使用のポイント

- B型肝炎：若年はdrug free, 最終的にはHBs抗原陰性化を目指してインターフェロン(IFN)単独治療あるいはエンテカビル(ETV)/IFNのsequential療法を基本とする
- B型肝炎：中高年は, B型肝炎ウイルスDNAの持続的陰性化およびALT値の持続正常化を目指してETVを長期投与あるいはETVとIFNを使用し, HBs抗原陰性化を目指す
- B型肝炎：ラミブジン(LAM)およびETV耐性株に対しては, LAM/アデホビル(ADV)併用療法を基本とする
- C型肝炎：初回治療・Genotype 1・高ウイルス量の難治例はPEG-IFN/リバビリン(RBV)/テラプレビル(TVR)の3剤併用療法が第一選択となる
- C型肝炎：RBV併用非適応例や無反応例のなかで肝発癌リスクの高い症例はIFN長期投与が選択肢となる

## 基本知識

肝疾患のなかで治療を要する代表的なものとしてはB型肝炎ウイルス(HBV)・C型肝炎ウイルス(HCV)に起因する肝疾患が挙げられる。本稿では肝疾患のなかでも特にB型・C型肝炎の病態・治療について解説する。

B型・C型肝炎は慢性肝炎, 肝硬変および肝癌へと進行する疾患であり, 慢性肝炎から発癌する場合もある。いずれも肝炎の活動性の高い状態が持続する症例ではより早期に病期の進展が認められる。よって最終的な治療目標はウイルス排除に伴う肝組織進展抑制と肝発癌抑制である。ただし, わが国のB型肝炎は母子感染症例が主体であり, ウイルス学的治癒といえるHBs抗原陰性化状態まで持ち込むことはかなり困難である。また, C型肝炎に関しても同様でインターフェロン(IFN)治療抵抗性の症例がわが国では大半を占めているため, HCV RNA陰性化のウイルス学的治癒状態まで持ち込むことが困難な状況である。このようにウイルス学的治癒を望めないような症例では少なくとも肝炎沈静化によって組織進展予防・発癌予防を行う必要がある。

B型慢性肝炎でHBe抗原陽性の状態はHBV DNA量が多く, ALT値も高く, 病期の進展が速い。また, HBe抗原が陰性化してHBe抗体が陽性化(sero-

conver-  
が, AI  
よって  
あり,  
キャリ  
し肝炎  
ALT異  
C型  
硬変・  
化させ  
値を持

## 治

C型  
PEG-  
症効果  
目指し  
ル酸や  
のの折  
B型  
エンラ  
ALT  
が主役

## 治

201  
指す  
ライ  
(1)C  
・初  
剤  
・PE  
疹  
・PE  
お  
か  
・Ge  
極  
(持

conversion)すればHBV DNA量の低下に伴いALT値が低下する場合も多いが、ALT値の上昇が頻回に起きてくる症例ではやはり肝硬変まで進展する。よって、B型慢性肝炎の第1の治療目標はHBe抗原陰性化に伴う肝炎沈静化であり、第2の目標はHBV DNA量やALT値の低値安定化である。ただし、HBVキャリアの多くは25歳までに自然経過中に肝炎を起こしながらseroconversionし肝炎は沈静化するため、自然経過でseroconversionする可能性が低く、ALT異常値を繰り返すような進行する可能性の高い症例が治療対象となる。

C型慢性肝炎治療も同様で、ALT値の上昇が頻回に起きてくる症例では肝硬変・肝癌まで早期に進展する。よって、第1の治療目標はHCV RNAを陰性化させて肝炎を沈静化させることであり、第2の目標はHCV RNA量やALT値を持続的に低値安定化させることとなる。

### 治療薬の分類

C型肝炎治療はIFN単独療法・IFN/リバビリン(IFN/RBV)併用療法・PEG-IFN/リバビリン/テラプレビル併用療法といった抗ウイルス効果・抗炎症効果の両者を期待したIFN関連療法が主体である。また、ALT持続低値を目指したIFN以外の治療としてはグリチルリチン製剤、ウルソデオキシコール酸や瀉血療法などが挙げられる。これらは抗ウイルス効果は期待できないものの抗炎症療法(肝庇護療法)として有用である。

B型肝炎治療は核酸アナログ療法[ラミブジン(LAM)、アデホビル(ADV)、エンテカビル(ETV)]・IFN療法といったHBe抗原陰性化・HBV DNA量低下・ALT低値安定化といった抗ウイルス効果・抗炎症効果の両者を期待した治療が主体である。

### 治療薬の使用にあたって

2012年3月に厚生労働省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から発表された平成24年B型C型慢性肝炎・肝硬変治療のガイドラインを示す(表1~4)<sup>1)</sup>。

#### (1)C型慢性肝炎の治療ガイドライン

- ・初回治療・Genotype 1・高ウイルス量の難治例はPEG-IFN/RBV/TVRの3剤併用療法が第一選択となる
- ・PEG-IFN/RBV/TVR併用療法は高い治癒率が期待される反面、貧血・皮疹・腎機能障害・薬剤耐性の副作用に注意を要する
- ・PEG-IFN/RBV/TVR併用療法中の高度貧血への対策としては、Hb絶対値および減少量の両方を考慮したRBV早期減量を基本とする。さらに、Hb値からみたRBVとTVRの両薬剤減量開始の目安も提示されている
- ・Genotype 1の前治療PEG-IFN/RBV再燃例へのTVR併用療法の治療効果が極めて高い(治癒率88%)が、前治療無効例のなかでも特にNull responder(投与前値から投与開始12週時のHCV RNA減少量が2Log IU/mL未満)で

症療法

化を目  
カビル

生化お  
るいは

ては、

例は  
併用

スク

イルス  
稿では

り、慢  
続する  
はウイ  
B型肝炎  
陰性化  
同様で  
るた  
な状況  
も肝

高く、  
sero-

表1 平成24年の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 5.0Log IU/mL 300fmol/L 1Meq/mL 以上	ペグインターフェロン $\alpha$ -2b(ペグイントロン) (24週間) +リバビリン(レベトール) (24週間) +テラプレビル(テラビック) (12週間)	ペグインターフェロン $\alpha$ -2b(ペグイントロン) +リバビリン(レベトール) (24週間) インターフェロン $\beta$ (フェロン) +リバビリン(レベトール) (24週間)
低ウイルス量 5.0Log IU/mL 300fmol/L 1Meq/mL 未満	インターフェロン(24週間) ペグインターフェロン $\alpha$ -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 $\alpha$ -2a(ペガシス) (24~48週間)

※ Genotype 1・高ウイルス量症例では、治療効果に寄与する宿主側の因子である *IL28B* の遺伝子およびウイルス側の因子である遺伝子変異 (ISDR および Core 領域 aa70) などを参考にし、治療の開始を決定するのが望ましい

※ 年齢、Hb 値、性別を考慮して、テラプレビルを含む3者併用療法を行うことが困難と予測される場合は、インターフェロン+リバビリン併用療法を選択する

※ Genotype 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、高齢者などの副作用出現のリスクが高い症例に対してはインターフェロン $\beta$ +リバビリン併用療法を選択することが望ましい

熊田博光：厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎分野) 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，平成24年B型C型慢性肝炎・肝硬変治療のガイドライン，2012より一部改変

表2 ペグインターフェロン $\alpha$ 2b+リバビリン+テラプレビル 3者併用療法のヘモグロビン値からみた開始時の両薬剤の減量の目安

開始時Hb値(g/dL)	リバビリン	テラプレビル
14.0以上	通常用量	通常用量(2,250mg)
13.0~14.0未満	女性のみ 200mg 減量	女性のみ 減量(1,500mg)
12.0~13.0未満	200mg 減量	減量(1,500mg)
12.0未満	3者併用療法の安全性は保たれていない	

上記のHb値からみたりバビリンおよびテラプレビルの開始使用量はあくまでも臨床試験からの推定量であって、年齢・体重などを考慮して専門医が判断し決定する必要がある

熊田博光：厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎分野) 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，平成24年B型C型慢性肝炎・肝硬変治療のガイドライン，2012より一部改変

表3 35歳未満B型慢性肝炎の治療ガイドライン

治療対象はALT ≥ 31IU/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

HBe抗原	HBV DNA量	
	≥ 7 log copies/mL	< 7 log copies/mL
e抗原陽性	①ペグインターフェロンα2a (48週) またはインターフェロン長期投与(24~48週) ②Sequential療法 ③エンテカビル	①ペグインターフェロンα2a (48週) またはインターフェロン長期投与(24~48週) ②エンテカビル
e抗原陰性	①Sequential療法 ②エンテカビル	①経過観察またはエンテカビル ②ペグインターフェロンα2a (48週)
血小板15万未満またはF2以上の進行例には最初からエンテカビル		

熊田博光：厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎分野)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，平成24年B型C型慢性肝炎・肝硬変治療のガイドライン，2012より一部改変

表4 35歳以上B型慢性肝炎の治療ガイドライン

治療対象はALT ≥ 31IU/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

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 ②Sequential療法	①エンテカビル ②ペグインターフェロン(48週) またはインターフェロン長期投与(24~48週)
e抗原陰性	①エンテカビル ②ペグインターフェロンα2a(48週)	①エンテカビル ②ペグインターフェロンα2a(48週)

熊田博光：厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎分野)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，平成24年B型C型慢性肝炎・肝硬変治療のガイドライン，2012より一部改変

はTVR併用療法の治療効果が低い

- RBV併用非適応例や無反応例のなかで肝発癌リスクの高い症例は肝発癌抑制を目的としたIFN長期投与が選択肢となる

## (2) B型慢性肝炎の治療ガイドライン

- 若年(35歳未満)はdrug free, 最終的にはHBs抗原陰性化を目指してIFN単独治療あるいはETV/IFNのsequential療法を基本とする
- 中高年(35歳以上)は, HBV DNAの持続的陰性化およびALT値の持続正常化を目指してETVを長期投与あるいはETVとIFNを使用し, HBs抗原陰性化を目指す
- HBV genotype A, Bは, 35歳以上でもIFNの効果が高率であることからIFNを第一選択にする
- LAMおよびETV耐性株に対しては, LAM/ADV併用療法を基本とする
- HBs抗原が陰性例でも, HBc抗体, あるいはHBs抗体陽性例に免疫抑制剤や抗癌剤投与中, あるいは投与終了後にHBV DNA量が上昇して重度の肝障害を来すことがあるため経時的にHBV DNA量を測定し, HBV DNAが陽性化した症例には核酸アナログ製剤を早期に使用することが望ましい

## 服薬指導

- B型肝炎の核酸アナログ製剤は毎日欠かさず内服してください。自己判断による内服中断は肝炎悪化の危険性があり注意が必要です
- B型肝炎の核酸アナログ製剤は長期内服に伴う耐性ウイルスの出現から肝炎が悪化する可能性があります。定期採血が必要です
- C型肝炎のPEG-IFN/RBV/TVR併用療法は貧血・腎機能障害・高尿酸血症に注意を要します。薬剤減量・休薬のタイミングを見逃さないためにも定期採血が必要です
- C型肝炎のRBV併用療法は催奇形性の問題から治療期間中と、治療終了後6カ月間は避妊が必要です

## Topics

- IL28B遺伝子多型とHCV core領域の70番目のアミノ酸置換の組み合わせがPEG-IFN/RBV/TVR併用治療効果予測に有用である。さらにCore領域の70番目のアミノ酸置換は肝発癌率にも影響している<sup>2,3)</sup>
- 核酸アナログ製剤のETVはLAMと比較して耐性ウイルスの出現率が低い<sup>4,5)</sup>
- C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善へのPEG-IFN  $\alpha$  2a/RBV併用療法あるいはPEG-IFN  $\alpha$  2b/RBV併用療法の適応が拡大された。さらに, B型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善へのPEG-IFN  $\alpha$  2aの適応も拡大された



## ◆ 文献

- 1) 熊田博光：厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎分野) 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, 平成24年B型C型慢性肝炎・肝硬変治療のガイドライン, 2012
- 2) Akuta N, et al : Amino acid substitution in hepatitis C virus core region and genetic variation near interleukin 28B gene predict viral response to telaprevir with peginterferon and ribavirin. *Hepatology*, 52 : 421-429, 2010
- 3) Akuta N, et al : The complicated relationships of amino acid substitution in HCV core region and *IL28B* genotype influencing hepatocarcinogenesis. *Hepatology*, 2012 [Epub ahead of print]
- 4) Colonna RJ, et al : Entecavir resistance is rare in nucleoside naïve patients with hepatitis B. *Hepatology*, 44 : 1656-1665, 2006
- 5) Ono A, et al : Long-term continuous entecavir therapy in nucleos(t)ide-naïve chronic hepatitis B patients. *J Hepatol*, 57 : 508-514, 2012

(芥田 憲夫, 熊田 博光)

印  
単  
常  
注  
ら  
劑  
肝  
が  
に  
炎  
症  
期  
後6

月刊誌

# 消化器疾患 最新の治療

## 2013-2014

編集

菅野健太郎 自治医科大学

上西紀夫 公立昭和病院

井廻道夫 新百合ヶ丘総合病院

オンライン  
アクセス権  
付き

### 巻頭トピックス

- ① 新しいプロトンポンプ阻害薬
- ② FD の疾患概念と新規薬剤
- ③ 慢性便秘の病態と薬剤開発
- ④ 消化管非吸収性抗菌薬, rifaximin とその適応
- ⑤ robotic surgery の現状と展望
- ⑥ ERAS (enhanced recovery after surgery) の現状と課題
- ⑦ 単孔式内視鏡手術の現状と展望
- ⑧ C 型慢性肝炎に対するテーラーメイド治療
- ⑨ 免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎
- ⑩ NASH と遺伝子多型

## 消化器疾患最新の治療 2013-2014

2013年2月10日 発行

編集者 菅野健太郎, 上西紀夫, 井廻道夫

発行者 小立鉦彦

発行所 株式会社 南江堂

〒113-8410 東京都文京区本郷三丁目42番6号

☎(出版) 03-3811-7426 (営業) 03-3811-7239

ホームページ <http://www.nankodo.co.jp/>

振替口座 00120-1-149

印刷・製本 小宮山印刷工業

© Nankodo Co., Ltd., 2013

定価は表紙に表示してあります。  
落丁・乱丁の場合はお取り替えいたします。

Printed and Bound in Japan  
ISBN978-4-524-26992-1

本書の無断複写を禁じます。

**JCOPY** (社)出版者著作権管理機構委託出版物)

本書の無断複写は、著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構(電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。

本書をスキャン、デジタルデータ化するなどの複製を無許諾で行う行為は、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、内部的に業務上使用する目的で上記の行為を行うことは私的使用には該当せず違法です。また私的使用のためであっても、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です。

# 4 B型慢性肝炎

鈴木文孝, 熊田博光

## ❖ 患者への説明のポイント

- B型慢性肝炎の治療は、インターフェロン (IFN) と核酸アナログ製剤が中心である。
- IFN療法は、35歳未満の症例、genotype A または B の症例で効果が高い。
- IFNには、発熱 (90%)、全身倦怠感 (80%)、頭痛 (50%)、うつ病 (5%未満)、間質性肺炎 (0.1%未満) などの副作用がある。
- 核酸アナログ製剤は、35歳以上の症例、肝炎重症化例、肝組織像が進行した症例で適応になる。
- 核酸アナログ製剤には副作用はほとんどないが、長期投与にて耐性ウイルス出現のリスクがある。
- B型慢性肝炎の治療のガイドラインが示されている。

## 疾患の解説

日本には、100~150万人のHBVキャリアが存在すると推定されている。日本のHBVキャリアの多くは生後3年以内の免疫能の未熟な時期に感染したものであり、出産時HBVキャリアの母親から感染することが多かった。現在は母親がHBVキャリアである場合、γグロブリンとワクチン接種が行われており25歳以下のキャリア数は減少している。一方、HBVのgenotype Aの感染例では成人でも慢性化する可能性があり、現在感染症例の増加が認められている<sup>1)</sup>。

HBVキャリアの自然経過は、若年時HBe抗原陽性でウイルス量が多いにもかかわらずALT値正常の時期 (immune tolerance期) から始まる。その後宿主の免疫応答 (細胞性免疫によるHBV感染細胞の破壊) によって肝炎が起こりHBe抗体へとseroconversionを認め (immune clearance期)、最終的にはALT値正常、ウイルス量の低下したHBe抗体陽性の無症候性キャリアになる (low replicative期)。さらにHBs抗原が消失する症例も認められる (recovery期)。seroconversionの時期は10~30歳代に認められることが多く、この時期に一時的な肝炎の発症が認め

られる。しかし一部の症例では肝炎が持続し慢性肝炎、肝硬変症へと進行する。またlow replicative期に移行した後にHBVが再増殖しALT値が変動する症例もある (reactivation期)。

治療の対象となるのは、immune clearance期およびreactivation期の両者で、トランスアミナーゼが変動し、肝病変が活動性で進行性を示す症例である。さらにHBVキャリアの場合無症候性キャリアとなっても肝発癌の可能性はあり、定期的な経過観察は必ず必要である。

## 診断と検査

HBVキャリアの病態を把握するうえで、HBV DNA量、HBe抗原の測定、肝機能検査は定期的に必要である。また、genotypeによって治療成績が異なるため、初回検査時にはHBV genotypeを一度測定しておくことが望ましい。

治療の目標は、HBe抗原の陰性化、ALT値の正常化、HBV DNA量が4~5 log copies/mL以下を持続することである。最終的には、HBs抗原の陰性化が得られるとその後の肝炎の再燃はほとんど認められなくなり、発癌のリスクも低下する<sup>2)</sup>。しかし日本においてはHBVキャリアからのHBs抗原の陰性化例は少ない。

## 治療の一般方針

### 治療方針の立て方

B型慢性肝炎の治療に対しては、厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）における「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」班においてB型慢性肝炎治療のガイドラインを作成している<sup>3)</sup>。このガイドラインでは、治療対象をALT $\geq$ 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以上としている。また年齢、HBe抗原の有無、ウイルス量によって分類し治療法を提示している（表1, 2）。

若年症例（35歳未満）は自己の免疫力によってHBe抗原の陰性化や肝炎の収束が期待されるため核酸アナログ製剤の長期投与ではなくIFN長期間歇を基本治療としている。中高年では、核酸アナログ製剤の長期投与を基本治療としている。

### 薬物療法

#### a. インターフェロン（IFN）療法

日本では、従来のIFN（スミフェロン、フェロンなど）はHBe抗原の慢性肝炎に対して6ヵ月間投与が保険にて認められている。さらに2011年9月よりペグインターフェロン（PEG-IFN、ペガシス）がHBe抗原陽性例、陰性例のB型慢性肝炎症例で保険適用になった。HBe抗原陽性例のIFN療法の治療成績（治療6ヵ月後の時点）は約

表1 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	
	$\geq 7$ log copies/mL	$< 7$ log copies/mL
e 抗原陽性	①PEG-IFN $\alpha$ -2a (48週) または IFN 長期投与 (24~48週) ②sequential 療法 ③エンテカビル	①PEG-IFN $\alpha$ -2a (48週) または IFN 長期投与 (24~48週) ②エンテカビル
e 抗原陰性	①sequential 療法 ②エンテカビル	①経過観察またはエンテカビル ②PEG-IFN $\alpha$ -2a (48週)

治療対象は、ALT $\geq$ 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

血小板15万未満またはF2以上の進行例には最初からエンテカビル。

（熊田博光：厚生労働科学研究費補助金、肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）、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、平成23年度総括・分担研究報告書、2012）

表2 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	
	$\geq 7$ log copies/mL	$< 7$ log copies/mL
e 抗原陽性	①エンテカビル ②sequential 療法	①エンテカビル ②PEG-IFN $\alpha$ -2a(48週)またはIFN長期投与(24~48週)
e 抗原陰性	①エンテカビル ②PEG-IFN $\alpha$ -2a (48週)	①エンテカビル ②PEG-IFN $\alpha$ -2a (48週)

治療対象は、ALT $\geq$ 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

（熊田博光：厚生労働科学研究費補助金、肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）、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、平成23年度総括・分担研究報告書、2012）

20%が著効となると報告されている<sup>4)</sup>。著効になる症例は年齢が35歳未満、治療開始時ALT値が高い例、ウイルス量が低い症例であった。このことから、ガイドラインにおいても35歳未満のHBe抗原陽性症例では、IFN療法が推奨されている。また、genotype AまたはB型の場合は、35歳以上でもIFN療法の効果が高いため、IFN療法が推奨されている。

#### 処方例

- ペガシス 週1回90 $\mu$ g 皮下注  
48週間投与  
180 $\mu$ gも投与も可能であるが、血液学的副作用に注意が必要。
- スミフェロン 1日1回300万~600万単位  
皮下または筋注 2~4週間連日、その後週3回合計24週間投与
- オーアイエフ 1日1回250万~500万単位  
皮下または筋注 2~4週間連日、その後週3回合計24週間投与
- イントロンA 1日目 1回300万~600万単位  
1週目 1日1回600万~1,000万単位  
2週目 ~600万単位 筋注 2~4週連日、その後週3回合計24週間
- フェロン 初日300万単位 点滴静注または静注  
以後6日間1日1~2回、2週以降1日1回 点滴静注または静注

#### b. 核酸アナログ製剤（ラミブジン、アデホビル、エンテカビル）

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

ラミブジン耐性ウイルス出現例の対処としては、アデホビル（ヘプセラ）またはエンテカビルの使用が可能である。この場合アデホビルの使用が奨励されている。アデホビルはエンテカビルと比較して、HBV DNAの減少率で上回り、またラミブジンとの併用で両剤への耐性ウイルスの出現率が低率であることが報告されている。

一方、エンテカビルの場合は、ラミブジン耐性ウイルスが存在しウイルス量が2.1 log copies/mL以上の症例ではエンテカビル耐性ウイルスの出現の可能性があるため、その使用には慎重でなくてはならない。

#### 処方例

- ヘプセラ（10mg）1錠 分1 経口投与  
ラミブジン耐性ウイルス出現時にラミブジン100mgと併用投与。

エンテカビルは2006年9月に保険適用となった新たな核酸アナログ製剤である。エンテカビルは、ラミブジンと比較してHBV DNAの減少率で有意に上回っていること、また核酸アナログ未使用症例（naïve症例）においては耐性ウイルスの出現率が低率であることが報告されている。このことからガイドラインではnaïve症例における第一選択薬となっている。

#### 処方例

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

ラミブジンを使用していた症例での核酸アナログ製剤使用の方法についてもガイドラインは提示している（表3）。HBV DNA量が2.1 log copies/mL以上でviral breakthrough（HBV DNA量が最低値より1 log copy/mL以上の上昇）を認めた症例はラミブジンとアデホビル併用、viral breakthroughを認めていない症例ではエンテカビルに切り替え可能である。HBV DNA量が2.1 log copies/mL未満が6ヵ月以上続いている症例ではエンテカビルに切り替えを奨励している。

#### c. sequential療法

sequential療法は、核酸アナログ製剤を先行投与した後にIFNと核酸アナログ製剤の併用投与

表3 ラミブジン投与中B型慢性肝炎患者に対する核酸アナログ製剤治療ガイドライン

HBV DNA量	治療法	
<2.1 log copies/mL* <sup>1</sup> 持続	原則エンテカビル 0.5 mg/日に切り替え	
≥2.1 log copies/mL	VBT* <sup>2</sup> なし	エンテカビル 0.5 mg/日に切り替え可
	VBT あり	アデホビル 10 mg/日併用

\*<sup>1</sup> 持続期間は、6カ月を目安とする

\*<sup>2</sup> VBT: viral breakthrough (HBV DNA量が最低値より1 log copy/mL以上の上昇)

(熊田博光: 厚生労働科学研究費補助金, 肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎分野), 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, 平成23年度総括・分担研究報告書, 2012)

を4週間行いさらにIFN療法を単独で20週間使用する方法である。核酸アナログ製剤を中止した場合の治療法のひとつである。sequential療法を行う場合は、核酸アナログ治療でHBe抗原が陰性化(または陰性)症例で核酸アナログを投与後ウイルスの陰性化期間が1年以上経過し、コア関連抗原(HBcrAg)が3.0 log U/mL以下、HBsAg 1,000 IU/mL以下の症例に行うのが望ましい。

### 処方例

- バラクルード (0.5 mg) 1錠 分1 経口投与
- スミフェロン 1日1回300万~600万単位皮下または筋注 週3回合計24週間投与IFNを4週間併用したのちエンテカビルを中止する。
- バラクルード (0.5 mg) 1錠 分1 経口投与
- ペガシス 週1回90 μg皮下注 24週間投与IFNを4週間併用したのちエンテカビルを中止する。

### 3 その他

ガイドラインの補足として、治療に対する基本的な考え方が提示されている。抗ウイルス療法

### 治療のご法度

① HIV合併症例は、エンテカビルの使用によりHIV耐性ウイルスが出現する可能性がある。このためエンテカビルは原則として使用すべきでない。エンテカビル開始前にはHIVの測定を行うことが望ましい。

② 核酸アナログ製剤では、催奇形性の問題は解決していない。拳児希望がある場合は、慎重に適応を決定する必要がある。

は、ALT値が≥31 IU/Lの場合に考慮するが、35歳以上でF2以上の進行例にはALT値<31 IU/Lでもウイルス増殖が持続する場合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、抗ウイルス薬の投与が難しい例では肝庇護療法(SNMC, UDCA等)で経過をみることも可能である。

ラミブジンおよびエンテカビル耐性株に対しては、ラミブジン+アデホビル併用療法を基本とする。しかし、ラミブジン+アデホビル併用療法を行って3年以上経過してもHBV DNAが4 log copies/mL以上でかつALT値≥31 IU/Lの症例はエンテカビル+アデホビル併用療法も選択肢のひとつとなる。ラミブジン、アデホビル、エンテカビルのいずれの薬剤にも耐性株が出現した症例に対しては、エンテカビル+アデホビル併用療法あるいはテノホビルも選択肢のひとつとなる。

### 文献

- 1) Suzuki Y et al: Persistence of acute infection with hepatitis B virus genotype A and treatment in Japan. J Med Virol 2005; 76: 33-39
- 2) Arase Y et al: Long-term outcome after hepatitis B surface antigen seroclearance in patients with chronic hepatitis B. Am J Med 2006; 119: e9-16
- 3) 熊田博光: 厚生労働科学研究費補助金, 肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎分野), 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, 平成23年度総括・分担研究報告書, 2012
- 4) Suzuki F et al: Efficacy of 6-month interferon therapy in chronic hepatitis B virus infection in Japan. J Gastroenterol 2004; 39: 969-974
- 5) Suzuki F et al: Long-term efficacy of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection in Japan. J Gastroenterol 2012; 47: 814-822

## DAA時代のPNALT治療方針は？

岡上 武\* 島 俊英\* 水野 雅之\*

索引用語：肝機能正常 HCV キャリア, PNALT, ALT, 血小板, DAA

## 1 はじめに

血清トランスアミナーゼ(ALT)が正常値(上限値以下)で自覚症状がないHCV持続感染者を“無症候性HCVキャリア”と呼称してきたが、いわゆる肝機能正常を $ALT \leq 40$  IU/L以下と定義するとHCV持続感染者の30%以上が“無症候性HCVキャリア”の範疇に属し、ALT値のみで判断すると進行した肝硬変の多くがこの範疇に属することになる。

またHCV感染による肝障害は基本的には免疫反応による炎症が主体で、当然のことながらALT値は少なからず変動し、1回のALT値測定で“肝機能が正常か否か”を判断することは危険で、またALTは肝臓の炎症を反映する検査であって肝機能を反映する検査ではない。

本稿では肝機能持続正常HCV carrier (HCV carrier with PNALT)の定義を述べ、次世代のDAA製剤認可を目前にしてのHCV carrier with PNALTへの抗ウイルス療法の適応を考察する。

## 2 ALT値の上限値

通常、無症候性とは自覚症状がなく該当臓器の機能を反映する検査が正常である状態を意味するが、肝疾患においては“肝機能正常”とはALT正常値を意味すると認識されてきた。しかし最近では世界的にnormal serum ALTという表現よりもwithin upper limit of serum ALT (ALT上限値内)という表現が使用されている。

2004年に筆者はわが国の大学附属病院におけるALT上限値の実態調査を行ったが、25 IU/L以下から50 IU/L以下の大学までさまざまに、4割以上の施設が41~50 IU/L以下の間に上限値が設定されていた。仮にALTの上限値を40 IU/Lとすると、HCV感染者の30%以上がこの中に入り、C型肝硬変患者では50%前後がこの範疇に入る。2013年にわが国の78大学附属病院を対象に同様の調査を施行したが、上限値を低下させた大学が少し増加したが、全体の傾向は2004年検討時と同じであった。

Takeshi OKANOUE et al: Therapeutic strategy for HCV carrier with PNALT using direct acting antivirals

\*大阪府済生会吹田病院肝臓病センター [〒564-0013 大阪府吹田市川園町 1-2]



表1 健常者の血清ALT上限値

	対象	男性ALT値	女性ALT値
イタリア (Ann Intern Med, 2002)	献血者対象 肝炎ウイルスマーカー BMI 24.9以下	30 IU/L	19 IU/L
韓国 (Hepatology, 2010)	肝移植 donor BMI 23以下 肝生検施行	33 IU/L	25 IU/L
米国 (Hepatology, 2012)	健診受診者 肝炎ウイルスマーカー BMI	29 IU/L	22 IU/L

筆者は以前からALTの上限値は30 IU/L以下に設定すべきと主張してきたが、2002年イタリアのグループから肝炎ウイルスマーカー陰性、非飲酒者で自己免疫性肝炎や脂肪肝などによる肝障害の存在を否定できるいわゆる非肝障害患者のALT値は男性30 IU/L以下、女性19 IU/L以下との報告がされた<sup>1)</sup>。その後韓国<sup>2)</sup>、米国<sup>3)</sup>から同様の検討成績が発表された(表1)。抗ウイルス療法でHCVが排除されると(SVR)、肥満や糖尿病などによる脂肪肝を合併している例を除外すれば、多くのSVR例ではALTは25 IU/L以下(女性は20 IU/L以下)を呈することから、これらの値は妥当と考える。

### 3 HCV carrier with PNALTの特徴

PNALTをHCV RNA陽性、1年間に3回以上ALT値を測定し常に30 IU/L以下の症例と定義すると、この中に進行した肝硬変例もかなりはいつてくるため、筆者はそれを除外するために、上記の条件を満たしかつ血小板数15万以上(過去の顕著な肝障害により線維化が進展している例を除外するため)のHCV carrierをHCV carrier with PNALTと定義してきた<sup>4)</sup>。

Kumadaらはnormal ALTを40 IU/L以下<sup>5)</sup>あるいは35 IU/L以下<sup>6)</sup>と定義し、いわゆるALT正常例からの発癌リスクを検討し、65歳以上、ALT 21 IU/L以上、血小板数(PLT) 15万以下が独立した因子であると報告した<sup>5)</sup>。また、正常ALT値をALT 20 IU/L以下、21～30 IU/L、31～35 IU/Lの3群に分類すると、31～35 IU/L群では前2者に比して有意に発癌率が高いと報告している<sup>6)</sup>。C型肝炎では線維化進展、強い炎症(ALT高値)の持続が最大の発癌リスクで、その他高齢、男性、肥満、鉄過剰蓄積などが発癌の危険因子であることから、この成績は納得できる。

### 4 HCV carrier with PNALT例への治療の実際と治療指針および注意点

C型肝炎の治療目的の第一はウイルス排除(完治)で、次いで炎症・線維化抑制による病期の進展抑制・発癌抑制である。肝機能正常C型肝炎例への抗ウイルス療法での著効率は肝機能異常を呈する慢性肝炎例と同じであることはすでに明らかになっており<sup>7)</sup>、ウイルス排除という点ではHCV carrier with PNALTは抗ウイルス療法の適応である<sup>8)</sup>。

表2 肝炎の治癒および発癌抑制を目指した血清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	
	$\geq 15 \times 10^4 / \mu\text{L}$	$< 15 \times 10^4 / \mu\text{L}$
$\leq 30 \text{ IU/L}$	2～4カ月ごとに血清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F2A2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カ月ごとに血清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の考慮。	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。

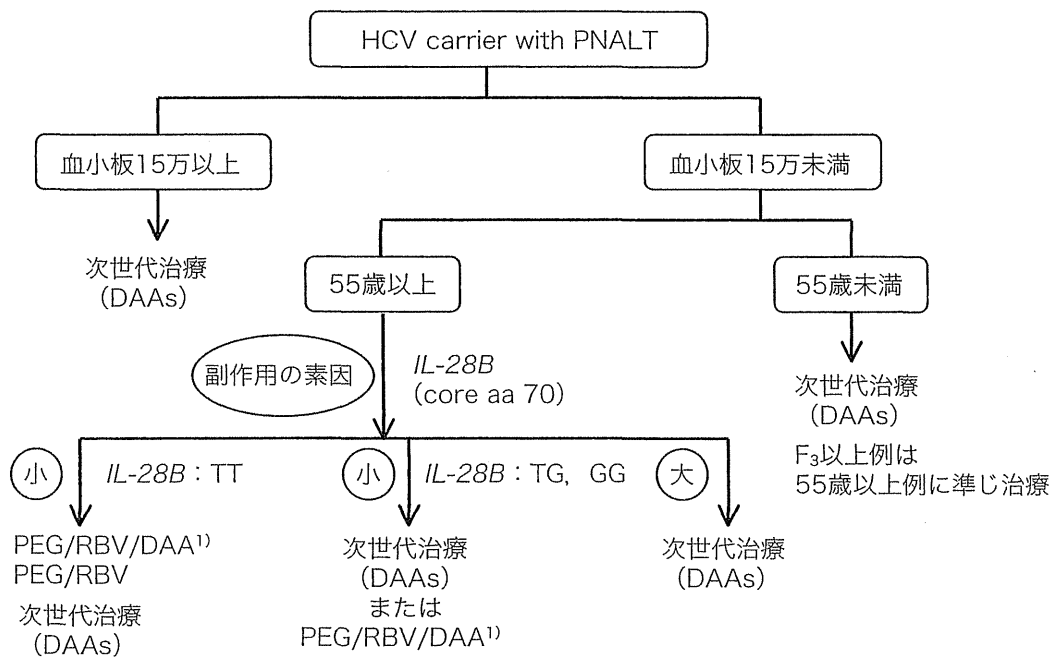
しかし、C型肝炎患者ではごく軽度の線維化(F1)例での線維化進展は極めて遅く、かつ5年以内に肝癌が発生することは稀で、QOLは健常者と同じように良好であることから、65～70歳以上の高齢患者で線維化や炎症が軽微(F1A1以下の軽度慢性肝炎)でALTが30 IU/L前後を持続する場合、生命予後を考慮すると副作用の強い抗ウイルス療法を現時点で施行する必要性はあまりない。その点を念頭に厚労省肝炎研究班(班長：熊田博光)では肝機能正常HCV carrierへの治療指針を作成した(表2)<sup>9)</sup>。発癌抑制の点から、この治療指針が適切であることがいくつかの施設から証明されている。すなわち、いわゆる肝機能正常HCV carrierへの抗ウイルス療法を考慮する際、ALT値のみで判断することは極めて危険で、炎症と線維化の組み合わせが重要で、ALT値と血小板数を組み合わせた表2の基準は妥当である。

2013年11月から新しいDAA製剤(シメプレビル：SPV)が使用可能になり、さらに2014年にはDAA2剤での治療が1年後に認可される可能性が高いことを前提に、現在筆者が実施しているHCV carrier with PNALTへの抗ウイルス療法の適応を図1に示す。

肝機能正常HCV carrierの抗ウイルス療法

の選択に際しては、数年以内に肝発癌の可能性が極めて低いか否かという点を最も重視している。次いでPEG-IFN/RBV/TVRやPEG-IFN/RBV/SPV治療における副作用の素因、有効・無効因子の解析と患者の治療に対する意欲を考慮し、現在の治療を行うか次世代治療(DAAsなど)を待つかを決めているのが現状である。すなわち、線維化進展の目安となる血小板数、年齢、副作用の素因(糖尿病などの合併症の有無、白血球数、Hb値、血小板数)、治療効果予想因子の解析(*IL28B*のSNP、HCV core aa 70のアミノ酸置換の有無)で判断している。

ALTが30 IU/L以下で血小板数が15万以上であっても肝生検でF2以上である例や線維化マーカー高値例では*IL28B*のSNPやHCV core aa 70のアミノ酸置換の有無を調べ、*IL28B*がTTでHCV core aa 70がwild typeの場合にはPEG-IFN/RBVあるいはPEG-IFN/RBV/TVRの治療効果と副作用を説明し、患者が治療に前向きの場合には治療を行ってきたが、2013年11月からTVRよりも副作用が軽微なDAA製剤であるSPVが使用可能になり、その点を念頭において治療法の選択を患者に説明する必要がある。なお、来年認可予定のDAA2剤での1b高ウイルス量例への著



DAA<sup>1)</sup> : ここでのDAAはSPVまたはTVRを意味する

図1 HCV carrier with PNALTの抗ウイルス療法

効率は80～85%で、著効に至らない例では治療前から薬剤耐性株が存在している場合や治療中に耐性株が出現する例もあり、この治療で全例が完治するわけではない。現在欧米を中心に他のDAA製剤での治験や3剤あるいは4剤での治験、DAAとRBV併用療法などの治験が進行しており、数年以内には1b高ウイルス量例のほとんどがこれらの治療で著効が得られる可能性が高い。ただし、副作用が軽微であるからといってすべてのHCV carrier with PNALTに1～2年以内に認可されるDAAs治療を行うことには交叉耐性の点から少し危険性があり、副作用がほとんどないからとの安易な考えでHCV carrier with PNALT全例に次世代、次々世代のDAA製剤での治療を行うのは危険である。可能であれば事前κ耐性株の有無を調べ、耐性株が存在していなければDAA2剤を積極的に使用する。

京都府立医科大学とその関連病院で施行した1b高ウイルス量例にPEG-IFNα2b/RBV

治療を48週間施行しえた408例のうち、投与開始前のALT≥31 IU/L 359例とALT≤30 IU/L 49例の治療効果を比較したが、SVR率は前者では42.3%、後者は49.0%とALT正常例での治療効果が優れていた。この要因としては、後者のほうがやや若く、線維化進展例は少なく、肥満者がほとんどなくインスリン抵抗性をあまり示さない症例が多い点などがあげられる。いずれにしても、血小板数が15万以上のHCV carrier with PNALTの大多数は予後良好であり、次世代治療を念頭に診療にあたっているのが現状である<sup>10)</sup>。

欧米では多くの施設がALTの上限値を40 IU/L以下としていることから、この中には肝組織所見が正常の例から肝硬変やそれに近い例までさまざまな例が含まれており、現時点でのHCV carrier with PNALTへの抗ウイルス療法の適応に関しては一定の見解は得られていない<sup>11～13)</sup>。その点からもALTの上限値を30 IU/L以下とし、血小板数も加味し同じ土俵での議論が必要である。

2014年認可予定の内服2剤での治療成績は *IL28B* の SNP に左右されない可能性が高く、高齢者、糖尿病や高血圧などの合併症を有する患者、ウイルス側因子や宿主側因子の解析で現在の治療で著効が得られる可能性が低い患者には DAAs での治療は朗報である。

## 5 おわりに

DAAs での治療を視野に入れた現時点での血清 ALT 持続正常 C 型肝炎例の治療適応について述べた。IFN, PEG-IFN/RBV 併用療法は通常 6~12 カ月間以上の長期治療で、かつ重篤な副作用が発生する可能性もあり、1~2 年以内に IFN free の治療が認可される可能性が高いことを考慮すると、HCV carrier with PNALT の病態を把握し、予後(肝硬変への進展や発癌リスク)を考慮したうえで、今治療を行うか否かを決めるのが賢明と思われる。ただし、DAAs 治療に際しては治療前にすでに耐性株を有する患者が存在していることから、交叉耐性の問題を常に念頭に置いて治療法を選択する必要がある。

## 文 献

- 1) Prati D, Taidoli E, Zanelo A et al : Update definition of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 137 : 1-9, 2002
- 2) Lee JK, Shim JH, Lee HC et al : estimation of the healthy upper limits for serum alanine aminotransferase in Asian populations with normal liver histology. *Hepatology* 51 : 1577-1583, 2010
- 3) Ruhl CE, Everhart JF : Upper limits of normal for alanine aminotransferase activity in the United States population. *Hepatology* 55 : 446-454, 2012
- 4) Okanoue T, Makiyama A, Nakayama M et al : A

- follow-up study to determine the value of liver biopsy and need for antiviral therapy for hepatitis C virus carriers with persistently normal serum aminotransferase. *J Hepatol* 43 : 599-605, 2005
- 5) Kumada T, Toyoda H, Kiriyama S et al : Incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis C carriers with normal alanine aminotransferase levels. *J Hepatol* 50 : 729-735, 2009
- 6) Kumada T, Toyoda H, Kiriyama S et al : Long-term follow-up of patients with hepatitis C with normal alanine aminotransferase. *J Med Virol* 81 : 446-451, 2009
- 7) Zeuzem S, Diago M, Gane E et al : Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 127 : 1724-1732, 2004
- 8) Bacon BR : Treatment of patients with hepatitis C and normal serum aminotransferase levels. *Hepatology* 36 : S179-184, 2002
- 9) Okanoue T, Itoh Y, Minami M et al : Guidelines for the antiviral therapy of hepatitis C virus carriers with normal serum aminotransferase based on platelet count. *Hepatol Res* 38 : 27-36, 2008
- 10) Nishimura T, Itoh Y, Yamaguchi K et al : Prediction of a favorable clinical course in hepatitis C virus carriers with persistently normal serum alanine aminotransferase levels : A long-term follow-up study. *Hepatol Res* 43 : 557-562, 2013
- 11) Puoti C, Bellis L, Guarisco R et al : HCV carriers with normal alanine aminotransferase levels: Healthy persons or severely ill patients ? Dealing with an everyday clinical problem. *Eur J Inter Med* 21 : 57-61, 2010
- 12) Derbala MF, Amer AM, Almohanadi M et al : Hepatitis C virus genotype 4 with normal transaminase : histological changes, schistosomiasis and response to treatment. *J Viral Hepat* 18 : e258-262, 2011
- 13) Nuunari G, Pinzone MR, Cacopard B : Lack of clinical and histological progression of chronic hepatitis C in individuals with true persistently normal ALT : the result of a 17-year follow-up. *J Viral Hepat* 20 : e131-137, 2013

\* \* \*