

【 B 型肝炎の治療学 】

Therapeutics of hepatitis B

岡上 武

Takeshi Okanoue

Key words

HBV, 核酸アナログ, ヘグインターフェロン,
HBV DNA, HBs 抗原

要 約

B 型慢性肝炎の抗ウイルス療法の現状と問題点を述べた。HBV 持続感染者の経過は個々の症例で大きく異なり、自然経過で臨床的治癒をきたす例から、HBe 抗原が消失してもウイルス増殖が持続し肝硬変・肝癌に至る例など様々である。年齢、HBe 抗原の有無、HBV DNA 量、ALT 値をみて、IFN (PEG-IFN) を選択するか核酸アナログを選択するかを決める。ウイルス増殖が長期に抑制され、HBs 抗原価が一定以下になれば、核酸アナログの投与を中止しても臨床的治癒の状態が持続する可能性が高い。

はじめに

B 型肝炎ウイルス (HBV) 表面マーカーである HBs 抗原は 1965 年オーストラリア原住民から分離され当初オーストラリア抗原 (Au 抗原) と命名された。その後、HBe 抗原・抗体、HBe 抗体、DNP-polymerase, precore/core promoter 変異、HBV DNA、HBV 遺伝子型など、次々と HBV 関連マーカーが発見・開発され、HBV 持続感染者 (HBV carrier) の病態解明も進んだ。わが国の HBV 持続感染者のほとんどが母子感染や幼少時の感染に起因し、遺伝子型 C が主である。

1986 年 HBIG と HB ワクチンによる母子感染防止対策ができ、献血時の HBs 抗原や HBV DNA 検査の導入も加わり医療行為や母子感染に起因する新たな感染者はほとんどなくなった。1992 年にはインターフェロン (IFN) が認可され、原因療法の幕開けとなった。

HBV 持続感染者は様々な病態・経過を示すため、治療に際してはその病態・経過を正しく理解することが何よりも重要で、その点も含めて治療学の進歩・現状・問題点を述べる。

1. B 型肝炎の病態と経過

HBV carrier のほとんどは周産期や 3 歳未満時の感染に起因する。HBV carrier は図 1 に示すように 1) immune tolerance phase (免疫寛容期), 2) immune clearance phase (HBe 抗原陽性免疫反応期), 3) inactive residual phase (HBe 抗体陽性非活動期), 4) HBsAg-negative phase のいずれかの時期に当てはまる¹⁾。多くの HBV carrier は 1) の後に肝炎を発症し、HBe 抗原陰性・HBe 抗体陽性 (seroconversion: SC) となり (一部は HBe 抗原・HBe 抗体ともに陰性)、ウイルス増殖が著明に低下し、3) に移行する。しかし 15% 前後は 2) の後に 3) に入った後も、HBe 抗原陰性・HBe 抗体ともに陰性でウイルスが増殖し肝炎が持続する例や、HBe 抗体陽性のままでウイルスが増殖 (変異ウイルスの増殖) し肝炎が持続する例もあり複雑である (ウイルスの再活性化)。このような HBe 抗原陰性でウイルス増殖が続き (HBV DNA 高値) 肝炎が持続する例は、肝硬変や肝癌のリスクが高くなる。自然経過で 4) に至る例は 60 歳までは極めて少なく、60 歳過ぎても年率 1-2% の割合で HBs 抗原消失が見られるに過ぎない。自然経過で SC が起きやすいのは、若年、ALT 高値、女性例の HBe 抗原陽性者で、治療に際してはこのことを十分に考慮する必要がある。

大阪府済生会吹田病院

Saiseikai Suita Hospital

〒564-0013 大阪府吹田市川園町 1-2 TEL:06-6382-1521

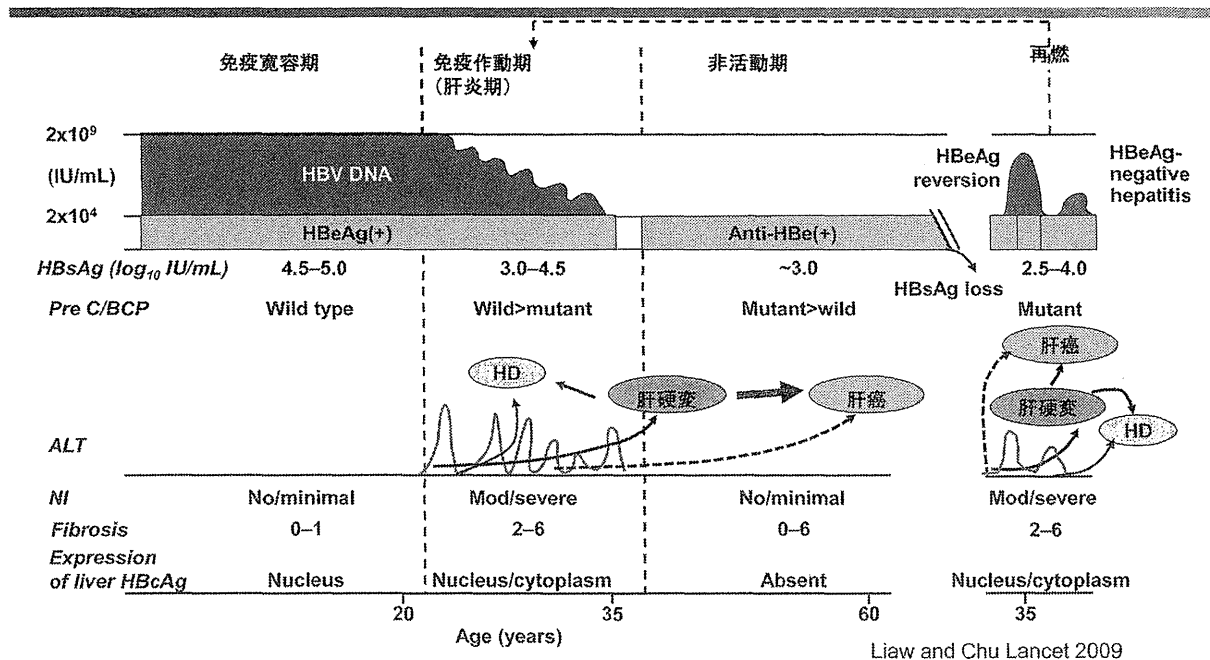


図1 HBV carrier の自然経過

なお、成人感染で慢性化 (carrier 化) する率は遺伝子型 A では 5-10%、わが国に多い遺伝子型 C では 1% 前後である。近年の成人の急性 B 型のほとんどは性交渉での感染で、都会では元来欧米に多い遺伝子型 A の感染例が 30-40% 占め、慢性化する例をしばしば経験する。

2. 治療薬の開発と治療法の進歩

肝炎ウイルスマーカー発見以前は、いわゆる肝庇護療法と高タンパク高カロリー中心の食事療法、安静が治療の主流であった。しかし、ウイルスマーカーの発見と病態解析の進歩が原因療法の発展を促進した。1987年3月 HBe 抗原陽性で組織学的に活動性の病変を示す慢性肝炎に IFN 28 日投与が認可されたが、わずか 28 日間の投与では SC に至る例はほとんどなく、2002年1月に 24 週間投与が認可され SC 率は上昇したが、それでも 20% 前後で、しかも治療終了 2-3 年以内に再度 HBe 抗原が陽性になる例が多かった。この間 2000年9月には強い抗ウイルス効果を発揮する核酸アナログ製剤のラミブジン (LAM) が認可され広く使用されたが、残念ながら 1 年で 20-30%、5 年で 60-70% に耐性株が出現した。

2004年10月には LAM 耐性株に LAM との併用で有効な adefovir (ADV) が認可され、2005年9月には

LAM が肝硬変にも適応となった。2006年9月には長期投与でも耐性株出現が 3-5% の entecavir (ETV) が認可され、殆どの症例でウイルス増殖が著明に抑制され持続的肝炎沈静化が可能となり肝硬変から肝不全となり死亡する例がほとんどなくなった。欧米で認可されている tenofovir (TVR) は我が国では現在治験中で使用できないが、TVR は ETV とともに最も高い抗ウイルス効果を発揮し²⁾、肝硬変にも安全に投与できる。Tenofovir は ETV 耐性株に有効であり、我が国でも 1, 2 年先には認可される可能性が高い。

2011年9月にはペグインターフェロン (Peg-IFN) 1 年投与が認可され、治療の選択肢が広がった。

IFN は低ウイルス効果が弱いものの免疫増強作用を有し、治療期間が一定という利点がある一方、注射で副作用の頻度が高いのが欠点である。核酸アナログは内服剤で抗ウイルス効果が極めて強く、耐性株の出現を除けば副作用が少ないのが利点である。ただ治療期間が長く、かつ投与中止の時期が明らかでない点が欠点で、頻度は低いながら耐性株が出現することも欠点である。

3. 治療目的

肝硬変への進展阻止、肝発癌抑制が治療目標である。肝硬変³⁾、肝癌⁴⁾に進展する危険因子の第一はウイル

ス量 (HBV DNA 量), ついで持続する炎症 (ALT 高値持続) で, ウイルス増殖を持続的に抑制 (HBV DNA 量を 4.0logIU/ml 以下に抑制) すれば ALT も正常化する。したがって抗ウイルス療法により HBe 抗原陽性者では SC を目指し, 最終目標は HBs 抗原消失である。HBe 抗原陰性で低ウイルス量患者からの発癌には HBs 抗原量が重要との報告³⁾があり, HBs 抗原の消失が究極の目標である。

4. 治療法の選択と実際

B 型肝炎治療に際しては 4 つの W が重要と考えている。すなわち, 誰 (who) を何時 (when), どの薬剤 (which) で治療を開始し, いつ治療を中止するか (when) が重要かつ難しい課題である。自然経過で SC しがたい例, HBe 抗原が消失してもウイルス増殖が持続する慢性肝炎・肝硬変は抗ウイルス療法の絶対適応で, このことは HBV carrier の病態を十分に理解した上で治療を行う事が肝要であることを意味している。その際に, IFN (Peg-IFN) を使用するのか核酸アナログを選択するのかを決める必要がある。

比較的若い患者は自然経過で SC する可能性があり, まずは IFN (Peg-IFN) を第一選択とするが, 抗ウイルス作用の弱い IFN では十分に効果を発揮しがたい例 (HBV DNA 量が 8.0logIU/ml 以上) には核酸アナログを先行投与し, その後 IFN を使用するいわゆる sequential therapy も選択枝の一つで, 基本的には HBe 抗原が陰性化するまでは核酸アナログを投与し, その後 IFN に切り替える。なお, IFN (Peg-IFN) と核酸アナログ (ETV または ADV) のそれぞれの長所を考慮し, HBe 抗原陽性者で HBV DNA 量の多い例には一年間の併用も試みられている。

なお, 比較的若い患者 (35 歳未満) で遺伝子型 A, B は治療反応性が高く, HBs 抗原の消失を目指すことも可能である。ただし 35 歳を過ぎると自然経過で SC

表 1 35 歳未満 B 型慢性肝炎の治療ガイドライン

	治療開始基準		治療戦略
	HBV DNA 量	ALT 値	
HBe 抗原陽性 ¹⁾	≥ 4 log copies/mL	≥ 31 IU/L	① Peg-IFN α 2a (48週) または IFN 長期投与 ²⁾ (24-48週) ・ HBV DNA が 7 log 以上の症例は, Entecavir の先行投与を考慮する ³⁾ 。 ・ 線維化進行例 (血小板 15 万未満 or F2 以上) には, 最初から Entecavir ② Entecavir ⁴⁾
HBe 抗原陰性	≥ 4 log copies/mL	≥ 31 IU/L	① Peg-IFN α 2a (48週) ・ HBV DNA が 7 log 以上の症例は, Entecavir の先行投与を考慮する ³⁾ 。 ・ 線維化進行例 (血小板 15 万未満 or F2 以上) には, 最初から Entecavir ② Entecavir ⁴⁾
陽性/陰性肝硬変	≥ 2.1 log copies/mL	—	① Entecavir ⁴⁾ (代償性・非代償性) ・ HBV DNA 量が 2.1 log 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。

1) HBe 抗原陽性者は, 6~12 ヶ月間経過観察し自然経過で HBe 抗原の血清コンバージョンがみられなければ治療も考慮
2) IFN 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。
3) 高ウイルス量 (7 log 以上) の症例は, IFN の効果は限定的である為, まず Entecavir を投与しウイルス量を十分に抑制した後に IFN への切り替えるも考慮する。

表 2 35 歳以上 B 型慢性肝炎の治療ガイドライン

	治療開始基準		治療戦略
	HBV DNA 量	ALT 値	
HBe 抗原陽性	≥ 4 log copies/mL	≥ 31 IU/L	① Entecavir ⁴⁾ ② Peg-IFN α 2a (48週) または IFN 長期投与 (24-48週) ・ Genotype A, B では IFN の効果が期待できることから, 可能な限り IFN を第一選択にすることが望ましい
HBe 抗原陰性	≥ 4 log copies/mL	≥ 31 IU/L	① Entecavir ⁴⁾ ② Peg-IFN α 2a (48週) ・ Genotype A, B では IFN の効果が期待できることから, 可能な限り IFN を第一選択にすることが望ましい
陽性/陰性肝硬変	≥ 2.1 log copies/mL	—	① Entecavir ⁴⁾ (代償性・非代償性) ・ 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。

4) HIV 合併症例は, Entecavir の使用により HIV 陽性ウイルスが出現する可能性があるため, Entecavir は原則として使用すべきでない。従って Entecavir 開始時にはインフォームド コンセンを取った上で HIV 抗体の測定を行うことが望ましい。

表 3 薬剤耐性時の治療ガイドライン

	薬剤耐性アミノ酸変異部位	5年耐性率	耐性獲得時の治療戦略
Lamivudine 耐性	204 and/ or 180	70%	Lamivudine, Adefovir, Entecavir のいずれの薬剤にも耐性である多剤耐性株出現例には, Entecavir+Tenofovir, あるいは Lamivudine+Tenofovir 併用療法も選択のひとつとなる。
Adefovir 耐性	181 or 236	29%	
Entecavir 耐性	204+180 + 184 or 202 or 250	1.6%	

Viral breakthrough (HBV DNA 量が最低値より 1 log copies/mL 以上の上昇) がみられた患者では, まず服薬コンプライアンスを確認すること。

する可能性が低く, HBe 抗原陰性であってもウイルス増殖が持続する例はより進行性であり核酸アナログ長期投与が基本となる。厚労省肝炎等克服緊急対策事業の中で肝炎, 肝硬変の治療の標準化を目指す研究班 (研究代表者熊田博光) で作成した平成 24 年度の治療が

イドラインを示す(表1, 2, 3)。

前述のように、我が国のHBV carrierの多くは遺伝子型Cの母子感染例で、治療抵抗性のことが多く、遺伝型Aが半数近くを占め、しかも水平感染により慢性化した例が多い欧米とはかなり異なる状況である。アジア太平洋肝臓学会(APASL)⁶⁾、米国肝臓学会(AASLD)⁷⁾、欧州肝臓学会(EASL)⁸⁾がそれぞれ治療ガイドラインを公表しているが、APASL, AASLD, EASLのなかで最も新しいガイドラインはEASLからのもので、詳細なガイドラインが提示されている。そのガイドラインでも治療適応はHBV DNA量, ALT値, 組織の重症度で決めると記載されている。Peg-IFN投与はHBe抗原陽性者には通常週一回180 μ gを1年間投与するが、SCしやすい例はHBV DNA量が8logIU/ml以下, ALTが上限値の2-5倍以上, 肝生検でactivityがA2以上と報告している。治療開始12週後にHBV DNAが5log未満に低下しない例ではSCする可能性は低く, 12週の時点でHBs抗原価が1500IU/ml以下になる例はSCする可能性が高い⁹⁾とされているが、わが国に多い母子感染遺伝子型C例ではこのような経過を取る例は少ない。

5. 核酸アナログ投与中止基準

核酸アナログを長期投与しHBe抗原が消失しても投与を中止すると多くはHBe抗原が再出現し、肝炎が再燃する。肝硬変症例では再燃すると肝不全に陥る可能性もあり、肝硬変例は基本的には半永久的に投与を継続する。

HBe抗原陽性慢性肝炎例では、HBe抗原が消失し、HBコア関連抗原(HBcrAg)が3.0U/ml以下が持続し、HBs抗原価が2.0logU/ml未満になれば、核酸アナログ製剤を中止してもALT正常, HBV DNA 4.0log以下が持続することが多く、この基準を満たせば投与中止を考慮してもよいと考えられている¹⁰⁾。ただし、核酸アナログ投与でこのような状態に持って行ける例は極めて少ない。またHBe抗原陰性例ではこのような投与中止基準はない。

(謝辞)

織田敏次先生はわが国におけるウイルス肝炎、特にB型肝炎の感染予防と治療法の開発に情熱を注がれ、大きな成果を挙げられた。織田先生の追悼企画において、B型肝炎の治療学の執筆を担当させていただくことは大変光栄で、織田敏次先生のご冥福をお祈りするとともに、執筆の機会を与えてくださった小池和彦教授に感謝する次第である。

文 献

- 1) Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. *Lancet* 373: 582-592, 2009
- 2) Woo G, Tomlinson G, Nishikawa Y, *et al.* Tenofovir and entecavir are the most effective antiviral agents for chronic hepatitis B: A systematic review and Bayesian meta-analyses. *Gastroenterology* 139: 1218-1229, 2010
- 3) Iloeje UH, Yang H-I, Su J, *et al.* Predicting cirrhosis based on the level of circulating hepatitis B virus load. *Gastroenterology* 130: 678-686, 2006
- 4) Chen C-J, Yang H-I, Su J, *et al.* Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 295:65-73, 2006
- 5) Tseng TC, Lu 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) Liaw Y-F, Leung N, Kao J-H, *et al.* Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatology* 48: 200-217, 2008
- 7) Sorrell MF, Belongia EA, Costa J, *et al.* NIH conference. National institutes of health consensus development conference statement: management of hepatitis B. *Ann Intern Med* 150:104-110, 2009
- 8) European association for the study of the liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 57: 167-185, 2012
- 9) Gane E, Jia J, Han K, *et al.* Neptune study: on-treatment HBsAg level analysis confirms prediction of response observed in phase 3 study of peginterferon alfa-2a in HBeAg-positive patients. *J Hepatol* 54: S31, 2011
- 10) Matsumoto A, Tanaka E, Suzuki Y, *et al.* Combination of hepatitis B viral antigens and DNA for prediction of relapse after discontinuation of nucleos(t) ide analogs in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 42: 139-149, 2012

最新の有効な実地診療の実際

C型肝炎

C型肝炎に対する三剤併用療法(テラプレビル/ペグインターフェロン/リバビリン)のすすめかたと留意点

狩野吉康・小関 至・豊田成司

札幌厚生病院肝臓科/かりの・よしやす おぜき・いたる とよた・じょうじ

はじめに

C型慢性肝炎に対してテラプレビル(TVR)/ペグインターフェロン(Peg-IFN)/リバビリン(RBV)の三剤併用療法が2011年12月からわが国でも保険適応となり、実臨床の場で治療症例が集積されてきた。これに伴い国内の臨床試験では問題とされなかった新たな副作用も浮かび上がってきた。本稿では、現状でのTVRを含む三剤併用療法の導入および施行時の留意点を概説する。

TVR/Peg-IFN/RBV 三剤併用療法の効果予測因子

国内臨床試験では、1b型高ウイルス量(HCV-RNA $\geq 5 \log \text{IU/ml}$) 65歳以下が対象となり第Ⅲ相試験が実施されている。ウイルス学的著効 sustained viral response (SVR) は初回治療例で73.0% (92/126)¹⁾、前治療後再燃例で88.1% (96/109)、前治療無効例で34.4% (11/32)²⁾と報告されている。さらに、国内第Ⅲ相試験参加症例うち、IL28B 遺伝子型、ITPA 遺伝子型、HCV コア 70、NS5A アミノ酸変異のデータがそろった94例の検討では、SVRに寄与する因子はIL28B SNP メジャータイプ、早期(4週目まで)のHCV-RNA 陰性化 rapid viral response (RVR)、前治療後再燃例であった³⁾(図1)。逆にTVR/Peg-IFN/RBV 三剤併用療法の効果不良(SVR非達成)の因子として、前治療(Peg-IFN/RBV 併用療法)無効例を対象とした検討ではHCV コア 70 番アミノ酸置換、前治療 null

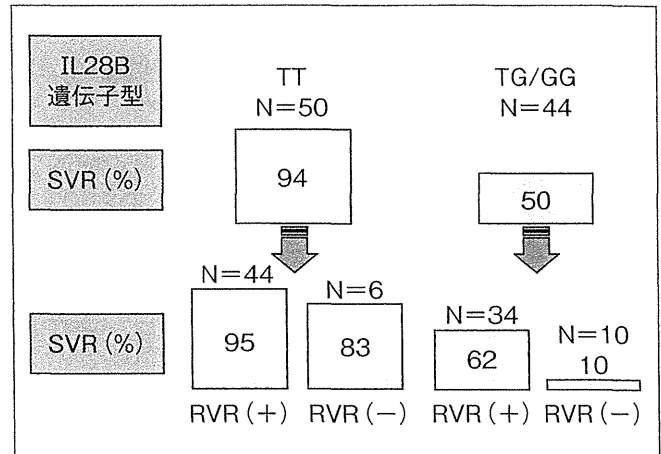


図1 IL28B genotype, RVR 達成と SVR 率 (札幌厚生病院, 虎の門病院, 広島大学病院の94例)

responder, AFP 高値が報告されている⁴⁾。札幌厚生病院, 虎の門病院, 広島大学病院の第Ⅲ相試験参加94例のうち、より難治性のIL28B 遺伝子型非メジャー(rs8099917 TG/GG) 44例の検討では、SVR率は50% (22/44)であり、男女別には男64% (16/25)、女31.6% (6/19)とSVR率は女性で低率であり、HCV コア 70 アミノ酸置換例に限定するとSVR率は男60% (9/15)に対して女は17% (2/12)とその差はさらに拡大した(図2)。

Peg/RBV 併用療法では女性例、HCV-RNA 高値例で効果が不良であるが、TVR/Peg-IFN/RBV 三剤併用療法ではIL28B 遺伝子型メジャー例では性別に差を認めず、HCV-RNA 高値例でも良好な効果を認めているが、初回治療例全体で見ると、49歳以下では85.4%と高率にSVRが得られたのに対し、50歳以上ではSVRは67.1%であり、若年者で治療効果が良好であった¹⁾。国内臨床試験では65歳以下が対象であ

- 前治療無効例，特に null responder (HCV-RNA 低下 2 log IU/ml 未満) では，三剤併用療法の効果が不良である。
- IL28B 遺伝子型非メジャータイプではコア 70 アミノ酸置換例，女性例では効果が不良である。
- TVR は多彩な副作用を有し，中でも貧血，皮膚障害，腎機能障害に注意を要する。
- 65 歳以上の高齢者への三剤併用療法の治療導入は慎重に判断すべきである。

性は確認されておらず，また有害事象に対する認容性も低下していると考えられ，治療導入は慎重に判断すべきである。

TVR の投与量

国内第Ⅲ相試験では，Peg-IFN と RBV は体重ベースで投与されたのに対し，TVR は 2,250 mg/日の固定用量で投与されており，実臨床でも 2,250 mg/日が標準投与量とされている。しかしながらわが国の臨床試験の参加者の体重は欧米の臨床試験に比較し，約 20 kg 軽量であり，症例によっては過量投与になっている可能性がある。市販後は Hb 低値の女性例を中心に TVR 1,500 mg/日の投与が多く行われており，抗ウイルス効果と貧血を中心とした副作用の両面からの検討が行われている。

TVR/Peg-IFN/RBV 三剤併用療法施行中の留意点

三剤併用療法を導入した後は，抗ウイルス効果と副作用を経時的に観察していく必要がある。前述したように，抗ウイルス効果の指標としては，治療 4 週目までの HCV-RNA の陰性化が重要であり，必須の採血ポイントである。日本肝臓学会の C 型肝炎治療のガイドラインでは，① 治療開始 4 週で HCV-RNA 量が 3 log IU/ml 以下にならない症例，② 12 週時に HCV-RNA が陰性化しない症例，③ 治療中に HCV-RNA 量が 2 log IU/ml 以上上昇する症例では，三剤併用療法を中止すべきとしている。無用な治療を避ける意味でも，HCV の TVR に対す

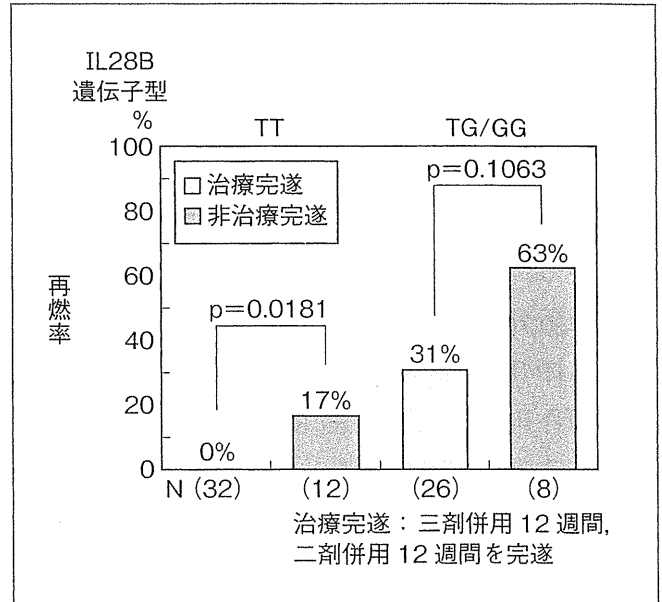


図 3 RVR 達成例のアドヒアランス別の再燃率 (札幌厚生病院，虎の門病院，広島大学病院の 94 例)

る耐性変異出現を可能な限り回避するためにも，HCV の動態を定期的に見ていく必要がある。RVR 達成例では高率に SVR が得られるが，24 週の三剤併用療法が完遂されなければ再燃が IL28B 遺伝子型にかかわらず高率となる(図 3)。治療の初期反応が良好な症例においても，可及的に良好なアドヒアランスを保つ必要がある。

副作用に関しては，予想される症状を事前に患者に周知しておく必要がある。三剤併用期間中は，特に① Hb 減少，② 皮膚障害，③ 腎機能障害を重点的に観察していく必要がある。Hb 減少に関しては，三剤併用期間中は毎週採血し，必要に応じて RBV あるいは TVR を減量し，高度の貧血による治療の中止を回避する必要がある。②皮膚障害に関しては予測が困難なため，毎週定期的な観察を行いグレード 2 以



メタボ 肝臓

第一内科

小俣 政男

山梨県立病院機構 (県立中央・北病院) 理事長

山梨大学



2013010634

アークメディア

メタボ肝癌とファイブロスキャン

FibroScan™ for metabolic syndrome-related hepatocellular carcinoma

辰巳 明久*¹ 坂本 穰*¹ 榎本 信幸*¹*¹山梨大学医学部附属病院消化器内科

索引用語：FibroScan™, メタボ肝癌, NAFLD, NASH, CAP

1 はじめに

メタボリックシンドローム患者の増加により、非B非C(NBNC)型肝疾患、特に非アルコール性脂肪性肝疾患/非アルコール性脂肪肝炎(NAFLD/NASH)が急増しており、またそれに関連すると考えられる肝癌が急増していると報告されている。またアルコール性肝障害は依然として、NBNC型肝疾患の多くを占めており、肝硬変、肝癌の原因となりうる。それらメタボリックシンドロームに関連した肝癌がメタボ肝癌と定義される。

従来NAFLD/NASHの診断、進行度の評価は肝生検によって行われていたが、侵襲的であり、全症例に行われることは一般的ではない。FibroScan™によって得られる肝硬度が、NAFLD/NASHの肝線維化と関連があるとされており、肝硬度により線維化評価が可能と考えられる。しかし肝硬度とNASH肝癌やアルコール性肝癌との関連性を示唆する報告は少なく、いまだ明確になっていないのが現状である。今回、肝硬度とメタボリックシンドロームに関連した肝癌との関連について検討した。線維化進行例からの肝癌も認められるが、肝硬度が低く線維化が進行していないと考えられる群にも肝癌群が多く含まれてお

り、今後の課題と考えられる。肝硬度を用いた経時的線維化評価が可能となることで、メタボ肝癌の線維化における病態解明が望まれる。

2 NAFLD, NASHの線維化評価の必要性

非アルコール性脂肪性肝疾患(Nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD)は比較的良好な経過をたどり、線維化が進展しない単純脂肪肝(Simple steatosis: SS)と、炎症、線維化を伴い肝硬変や肝癌に進展する非アルコール性脂肪肝炎(Nonalcoholic steatohepatitis: NASH)を含む。NAFLD診断における肝生検の役割は、SSとの鑑別のみならず、脂肪化や炎症の程度、病期(肝線維化)の進展度を評価するうえで重要である。しかしながら、今後増加することが予測されているNAFLD症例全例に肝生検を行うことは、NAFLDの多くが良好な経過をたどることからも、実際の臨床現場では非現実的である。そのため、非侵襲的に簡便かつ効率的にNASHを囲い込む方法が望まれており、さまざまなバイオマーカーや、スコアリングシステム、画像検査や、新たな技術であるelastographyによる診断法が報告されている。

表1 NAFLDにおける肝線維化stageを分ける肝硬度のcut off値(文献1より引用)

Liver stiffness values for the determination of liver fibrosis in NAFLD					
	Cut off value (kPa)	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)
F>1 (F0 vs. F1~4)	5.90	86.1	88.9	97.1	59.3
F>2 (F0, 1 vs. F2~4)	6.65	88.2	73.9	78.9	85.0
F>3 (F0~2 vs. F3, 4)	9.80	85.2	81.4	63.9	93.4
F>4 (F0~3 vs. F4)	17.5	100	96.6	75.0	100

Se : sensitivity Sp : specificity PPV : positive predictive value
NPV : negative predictive value

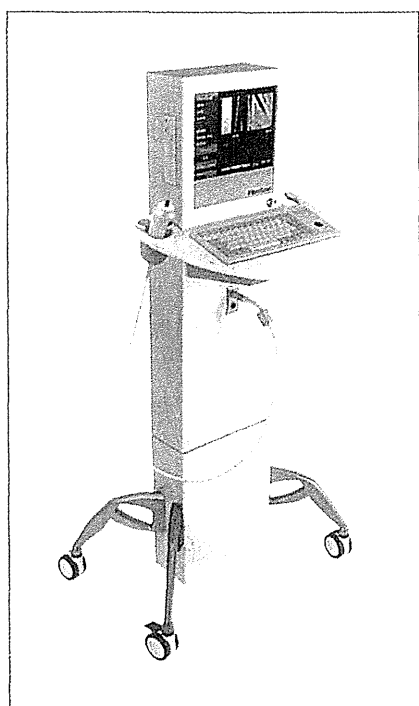


図1 FibroScan™本体

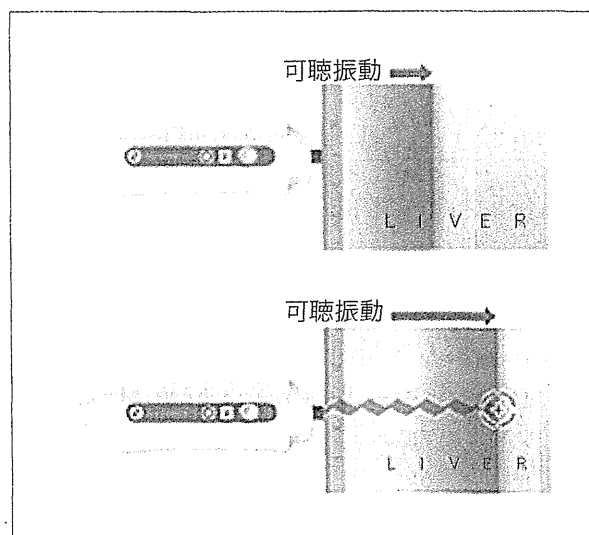


図2 専用プローブと肝硬度測定原理

3 FibroScan™による肝硬度と線維化診断

近年、transient elastographyの技術を用いたFibroScan™が開発され、非侵襲的に肝硬度測定が可能となった。ウイルス肝炎において、肝硬度と肝線維化stage (F因子)には相関関係があり、線維化stageが進むにつれ、肝硬度が高くなる。われわれのC型肝炎102例の検討では、F2以上を判定する最適なcut off値は7.6 kPa、F3は11.8 kPa、F4は16.3

kPaであった。

NAFLD患者においても、肝硬度と線維化Stageには良好な正の相関がみられると報告されており、Yonedaら¹⁾は、NAFLD患者97例の検討で、F1以上を判定するcut offとして5.90 kPa、F2以上は6.65 kPa、F3以上は9.80 kPa、F4以上が17.5 kPaにて良好に分別できると報告されている(表1)。

4 FibroScan™の測定方法

FibroScan™は(図1)、専用プローブを用いて右肋間から肝臓にせん断波を送り、超音波でそのせん断波を追跡し肝臓内での伝播速度を測定し、肝硬度として算出する。肝

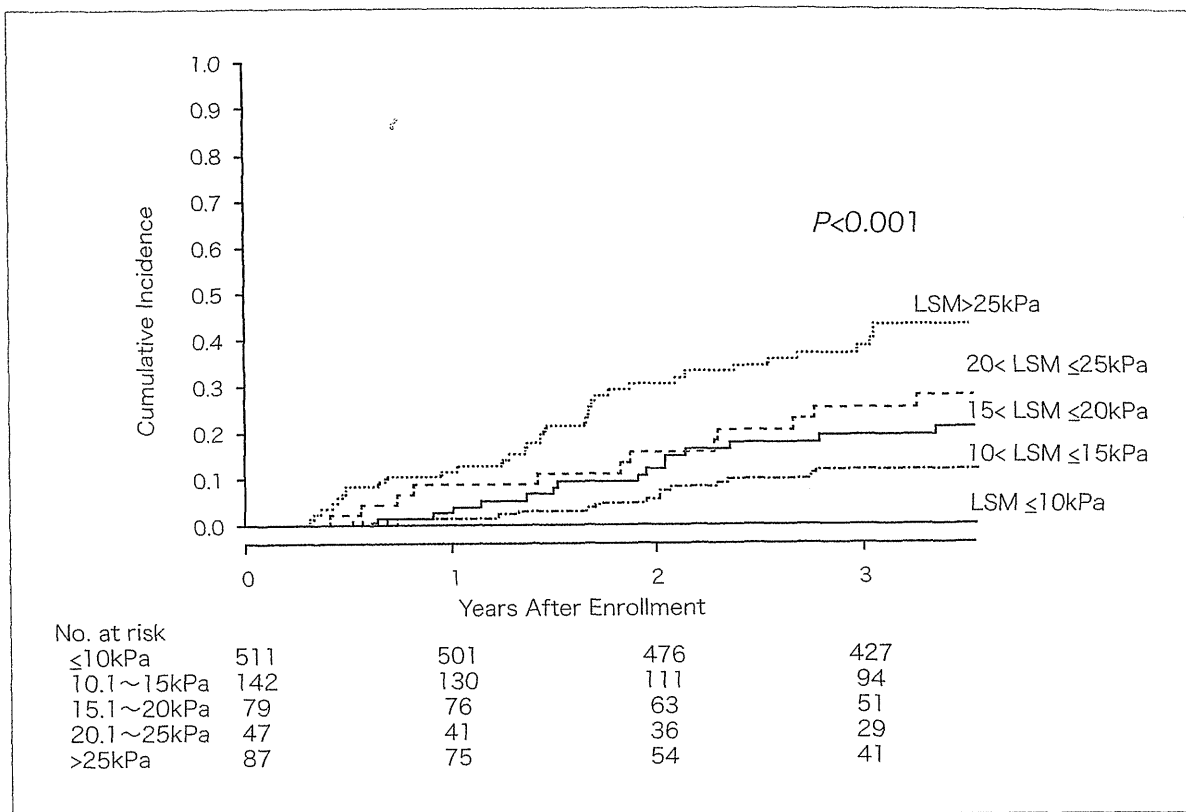


図3 C型肝炎における肝硬度別の発癌率(文献3から引用)

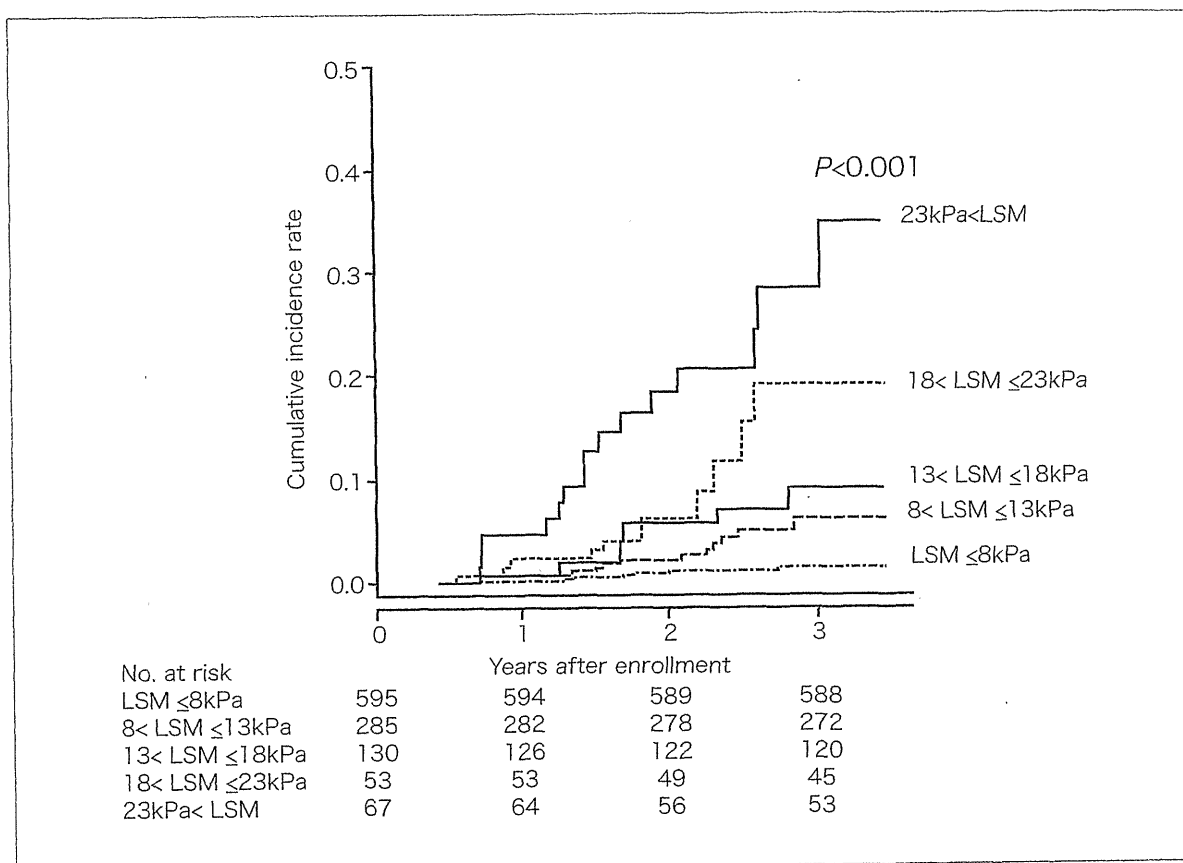


図4 B型肝炎における肝硬度別の肝発癌率(文献4から引用)

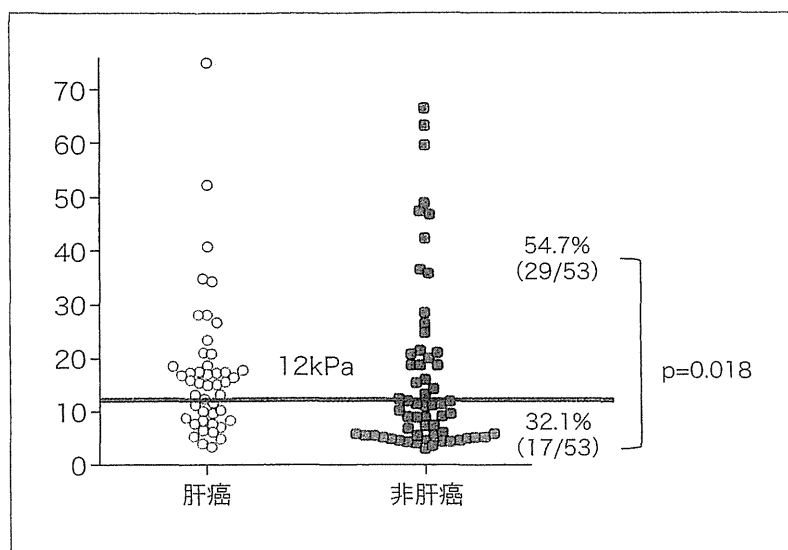


図5 肝癌、非肝癌別の肝硬度の分布
12 kPa以上/未満での比較

硬度はキロパスカル(kPa)という単位で2.5 kPa～75 kPaの範囲で表示される。実際の測定方法は、被験者の右肋間から垂直に専用プローブ(図2)をあてる。Aモード、Mモードにて表示されるエコー画面を確認し、肺や、大きな脈管をさけ測定を行う。体表から2.5～6.5 cmが肝硬度の測定範囲である。測定困難の場合、通常Bモードエコーで確認することも有効である。10回以上測定し中央値を測定値とする。有効とされる測定値の条件は、測定成功が10回以上、また成功率60%以上、検査値のばらつきを表すIQR(interquartile range)が30%未満とされている²⁾。FibroScan™の利点は、非侵襲的であり外来で検査可能であり、結果がその場で表示される、また検査者間の差が少なく客観性が高いことである。しかし欠点としては、腹水のある症例、高度肥満症例、肝萎縮が硬度な症例、肋間の低い症例は再現性が低下ないしは測定不能となることがある。

5 FibroScan™による肝硬度とメタボ肝癌の関連

ウイルス肝炎においては肝硬度と肝発癌リスクにて関連が明らかになっており、Masuzakiら³⁾は866例のC型肝炎で、またJungら⁴⁾は1,130例のB型肝炎でこれを示している。(図3, 図4)一方、非ウイルス肝炎においては、肝硬度と肝癌リスクとの関連を示唆する報告はみられない。そこで当科でFibroScan™にて肝硬度測定を行った非ウイルス性肝疾患患者は171例でメタボリックシンドロームに関連していると考えられる106例の検討を行った。肝癌症例は46例であった。肝癌患者、非肝癌患者を肝硬度12 kPa以上/未満に分類すると、12 kPa以上では肝癌は29例/53例(54.7%)、12 kPa未満では17例/53例(32.1%)と有意に(p=0.018)肝硬度が高い群からの肝癌症例が多く認められ、肝硬度とメタボ肝癌の関連が示唆された(図5)。

しかし、肝硬度が低い群での肝癌症例や、肝硬度が高い群での非肝癌症例も多くみられ、メタボ肝癌には、肝線維化に関連しない

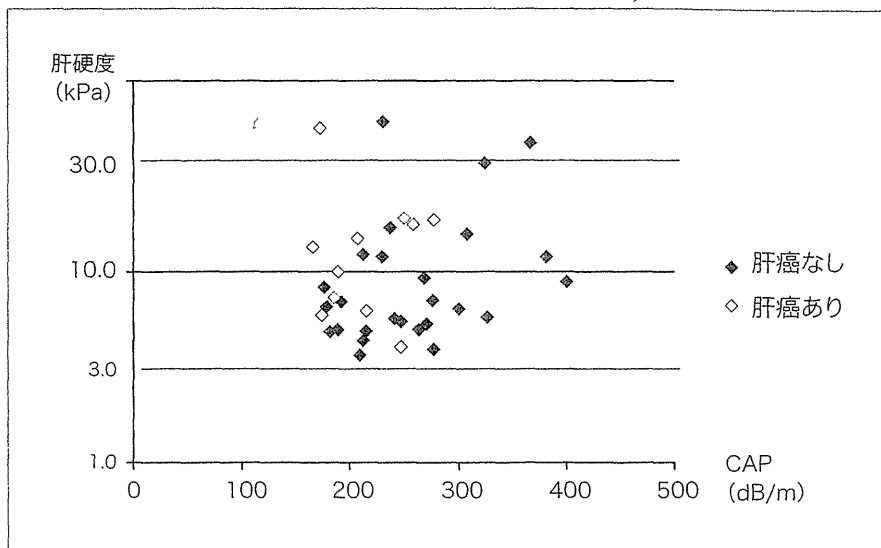


図6 NBNC型肝炎の肝硬度, CAP別の分布

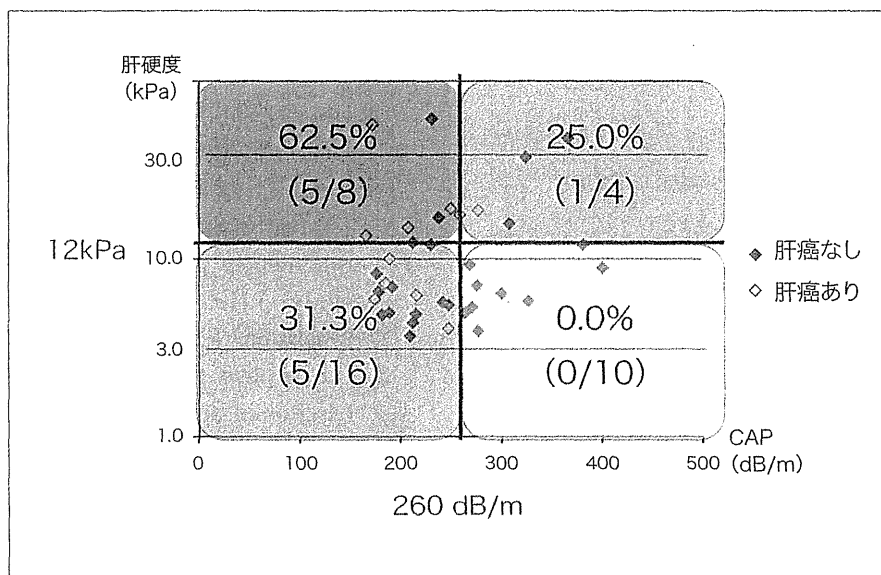


図7 肝硬度 12 kPa, CAP 260 dB/m で分けたNBNC肝炎の分布と肝癌の割合

発癌様式があることが示唆された。また肝硬度が高い群での非肝癌症例には24例中12例にアルコール多飲歴のある症例がみられ、肝硬度へのアルコールの影響が考えられた。これらの症例群においてはさらなる検討が必要と考えられた。

6 FibroScan™による肝脂肪測定

FibroScan™には脂肪によるエコーの減衰を定量化するCAP (controled attenuation

parameter)が導入され、脂肪肝の定量的評価が可能となった。榎奥ら⁵⁾は非B非C肝炎において肝癌の罹患率は、肝硬度が高く、CAP値が低い症例で高く、CAP値が300以上にて肝癌罹患症例はいないことから、肝脂肪は肝癌の危険性を低下させると述べている。

また当院でFibroScan™による肝硬度, CAPを測定したNBNC肝疾患38例で検討を行った。11例が肝癌, 27例が非肝癌であった。肝硬度は12 kPa以上/未満, CAP値は中等度

脂肪肝を表す260 dB/m以上/未満で4群に分類すると、肝硬度が高い(肝線維化が進行)群に肝癌が多いこと、またCAP値が低い(肝脂肪が少ない)群に肝癌が多いことが認められた。また肝硬度が低く、肝脂肪が多い単純脂肪肝(SS)を疑う群での肝癌は認めなかった。肝硬度が低く、肝脂肪が少ない、いわゆる正常と考えられる群の肝癌は5例中4例に糖尿病を合併しており、糖尿病を背景にした発癌の可能性が示唆された(図6, 図7)。

7 まとめ (メタボ肝癌における、FibroScan™による肝硬度測定の課題と展望)

肝硬度はNAFLDにおける肝線維化との関連性は明らかになっているが、メタボ肝癌においては十分な報告はない。FibroScan™による肝硬度は、肝臓の硬さを簡便に検査可能であり、線維化を介しての発癌の評価は可能と考えられる。しかしメタボリックシンドロームによる肝障害のメカニズムは複数の疾患が組み合わさっているため、メタボ肝癌の成因は症例ごとに異なる。肝硬度が低い症例でも肝癌がみられるように、線維化が進展しないままに発癌する症例群もみられ、その一部には糖尿病の関与が示唆された。

しかしながら、当院での症例からいえるとおり、肝硬度の高い線維化進行症例において有意に肝癌が多く認められる。FibroScan™による肝硬度測定は、非侵襲的かつ簡便な線

維化評価、肝癌リスク評価が可能なツールとして有用であると考えられる。

メタボ肝癌においては、肝硬度と肝発癌リスクとの関連についてまとまった報告はなく、今後前向き研究が望まれるが、どのような背景疾患群に対して行うかは詳細な検討が必要と考えられる。FibroScan™による肝硬度測定にてメタボ肝癌の経時的な線維化評価が可能となり、メタボ肝癌の線維化における病態解明が望まれる。

文献

- 1) Yoneda M, Yoneda M, Mawatari H et al : Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Liver Dis* 40 : 371-378, 2008
- 2) Degos F, Perez P, Roche B et al : Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). *J Hepatology* 53 : 1013-1021, 2010
- 3) Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H et al : Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography. *Hepatology* 49 : 1954-1961, 2009
- 4) Jung KS, Kim SU, Ahn SH et al : Risk assessment of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma development using liver stiffness measurement (FibroScan). *Hepatology* 53 : 885-894, 2011
- 5) 榎奥健一郎, 建石良介, 小池和彦 : 非B非C肝炎において肝脂肪は発癌の危険性を低下させる。 *日本消化器病学会雑誌* 110 : 34, 2013

*

*

*

治療過程で一日でわかる

消化器薬物療法

STEP 1・2・3

初期治療
の選択

治療効果
の判定

薬物療法終了
の判断

■編集

一瀬雅夫

和歌山県立医科大学第二内科 教授

岡 政志

埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科 教授

持田 智

埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科 教授/診療科長

MEDICAL VIEW

坂本 穰 (山梨大学医学部附属病院肝疾患センター)

榎本信幸 (山梨大学医学部内科学講座第1教室)

最新情報

- C型肝炎の治療の最終目的は、肝線維化進展と肝発癌抑止である。目標達成のためにはC型肝炎ウイルス(HCV)の排除は最も重要である。しかし現在これを可能とするのはインターフェロン(IFN)を中心とした治療法のみである。現在は症例に応じてリバビリン(RBV)やHCVプロテアーゼ阻害薬のテラプレビル(TVR)を併用する。
- IFNは効果が限定されるのみならず、多くの重篤な副作用がみられることから、発癌リスクとウイルス排除の可能性と副作用を考慮して治療適応を決定する必要がある。すなわち高齢・肝線維化進展例は発癌リスクが高く、抗ウイルス療法を検討する必要があるが、その反面副作用も問題となる。
- ウイルス排除を目指した治療が困難な場合は、肝線維化進展と肝発癌抑止を目指した治療を行う。すなわち肝庇護薬[強力ネオミノファーゲンシー(SNMC)、ウルソデオキシコール酸(UDCA)]や少量IFN長期投与を考慮する。さらに不十分な場合で鉄過剰が疑われる場合には瀉血療法も考慮する必要がある。

1st STEP | 初期治療の選択

- IFNの治療効果は、HCVの遺伝子型(genotype)とウイルス量によって規定される。すなわち、1型は難治で2型はIFN感受性が高い。またウイルス量は5 Log IU/mL以上(または300 fmol/Lまたは1 Meq/mL以上)の高ウイルス量症例は、これ未満の症例に比較して難治である。

- ④ 表に従い、1型かつ高ウイルス量症例は Peg-IFN α -2b + RBV (24週) + TVR (12週) を用い、1型以外の高ウイルス例は (Peg-IFN α -2b または IFN β) + RBV (24週) で治療する。また低ウイルス量例は RBV や TVR 併用が認められていないため、IFN 単独療法 (8～24週) を行う。
- ⑤ 1型のうち、日本人で多くを占める 1b 型の場合には、IFN 感受性を規定する因子として、IL28B 遺伝子多型や HCV-NS5A 内の ISDR 変異数、コア 70 番アミノ酸変異が明らかになっている。
- ⑥ ペグイントロン、レベトール、テラビックは体重によって投与量が決まっており、詳細は添付文書を参照すること。レベトールやテラビックの投与量は、副作用防止の観点から、Hb 値と性別から減量投与が考慮されているが、年齢・体重などを考慮して専門医が判断することが望ましい。
- ⑦ ペグイントロン、レベトール、テラビックの3薬併用療法は Stevens-Johnson 症候群、薬物過敏症症候群などの重篤な皮膚障害が発生する恐れから、皮膚科医との連携で使用することが求められている。

表 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

	遺伝子型 1 型	遺伝子型 2 型
高ウイルス量 5.0 Log IU/mL, 300 fmol/L, 1 Meq/mL 以上	・ Peg-IFN α -2b : ペグイントロン (24 週間) + リバヒリン : リベトール (24 週間) + テラプレビル : テラビック (12 週間)	・ Peg-IFN α -2b : ペグイントロン + リバヒリン : リベトール (24 週間) ・ IFN β : フェロン + リバヒリン : リベトール (24 週間)
低ウイルス量 5.0 Log IU/mL, 300 fmol/L, 1 Meq/mL 未満	・ IFN (24 週間) ・ Peg-IFN α -2a : ヘカシス (24～48 週間)	・ IFN (8～24 週間) ・ Peg-IFN α -2a : ヘカシス (24～48 週間)

[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に関する研究 平成 23 年度総括・分担研究報告書より引用]

◎ 1 型かつ高ウイルス量例

- ・ペグイントロン注：1回80～120 μ g, 週1回, 皮下注, 24週間
- ・レベトールカプセル(200mg)：2～5カプセル, 分2(朝・夕食後), 連日, 24週間
- ・テラビック錠(250mg)：6錠[分2～3(朝・夕食後または毎食後)]～9錠[分3(毎食後)], 連日, 12週間

◎ 1 型以外の高ウイルス量例

- ・ペグイントロン注：1回80～120 μ g, 週1回, 皮下注, 24週間
- ・レベトールカプセル(200mg)：2～5カプセル, 分2(朝・夕食後), 連日, 24週間

◎ 低ウイルス量例

- ・ペガシス注：1回180 μ g, 週1回, 皮下注, 24週間

 患者への説明ポイント

C型肝炎の治療の目標は、HCVを排除することだが、これを可能とするIFN効果は、HCV遺伝子型やウイルス量によって異なるため、これらを測定し、場合によっては、宿主遺伝子変異やウイルス変異を測定したうえで、予測される治療効果と副作用を考慮し、発癌リスクを考慮したうえで、治療適応と治療法を説明する必要がある。

2nd STEP | 治療効果の判定

- ◎ IFN治療効果は、治療終了後6カ月間のウイルス持続陰性化(sustained viral response: SVR)で判定する。
- ◎ ウイルス陰性化が持続すれば、ウイルスは排除され、ウイルス学的には治癒したと判定する。

効果が得られた場合

- 治療開始前の肝線維化は残存し、発癌リスクも完全には消失しないため、治療前の肝線維化の程度に応じ、3～6カ月間ごとの経過観察が必要である。

効果が得られなかった場合

- 治療が不成功に終わった要因を詳細に検討し、可能な場合は再治療を検討する。
- 現在選択しうる治療よりも弱いと考えられる治療法で、抗ウイルス反応がみられていた場合には、より強力な治療法を選択することで効果が得られる場合がある。


✓ 患者への説明ポイント

治療が奏効した場合でも発癌リスクは当面残っていること、治療が成功しなかった場合では、肝発癌リスクを説明しこれを避けるべき方策と、今後新規治療法によるウイルス排除の可能性を説明する。

3rd STEP**肝線維化進展および肝発癌予防の治療**

- ウイルス排除ができなかった場合や、ウイルス排除を目指した抗ウイルス療法が困難な場合は、下記のいずれか、または組合せて、肝線維化進展および肝発癌予防の治療を行う。

- ・強力ネオミノファーゲンシー注：1回60～100mL，週3～5回，静注
- ・ウルソ錠(100mg)：6～9錠，分3(毎食後)，連日
- ・スミフェロン注DS：300万単位，週3回，皮下注(自己注射)

 患者への説明ポイント

ウイルス排除ができなかった場合や、ウイルス排除を目指した抗ウイルス療法が困難な場合は、肝庇護薬による、肝線維化進展と肝発癌抑止をめざした治療を行う。



保険適用外

現在は、IFN を中心とした治療が中心であるが、最新薬の TVR は貧血・皮膚障害などの副作用が多い。これに代わり、さらに治療効果を高め、副作用を減弱させた第二世代のプロテアーゼ阻害薬 [TMC435, BI201335, Vaniprevir (MK7009)] が開発中である。また IFN を用いない、経口 2 薬 (HCV プロテアーゼ阻害薬 + HCV NS5A 阻害薬) による治療の臨床試験も行われており、治療効果が著しく高く、副作用もほとんどみられないことから、次世代の治療法として期待が寄せられている。



専門医からのワンポイント！

C 型肝炎治療は急速に進歩しており、今後 5 年間で様変わりすることが予想される。したがって現時点では、肝発癌リスクを適切に評価し、高リスク者にはすみやかな抗ウイルス療法の導入を目指し、低リスク者には治療待機も含め、ウイルス排除の可能性と副作用を考慮して治療適応を決定する必要がある。

カラー版

消化器病学

基礎と臨床

編集

浅香 正博

佐野 大郎

西村書店