

総説

慢性肝炎(B、C型)の最近の治療動向

塚田 勝比古*

はじめに

ウイルス性慢性肝炎は、肝硬変、さらに肝細胞癌へ増悪することが知られ、近年肝細胞癌の増加が著しいためその治療が急務となっている。治療法としては、慢性肝炎の原因となっているB型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)を排除、または増殖を抑制する原因療法と、肝細胞の破壊を抑制し病変の増悪を阻止する対症療法がある。

2001年から2002年にかけて新しい原因療法の薬剤として、B型肝炎に対しては「ラミブジン」が、C型肝炎にはインターフェロン(IFN)併用薬としての「リバビリン」、または新しいIFN製剤としての「コンセンサスインターフェロン」が使用承認され、治療に応用されている。また2002年2月にはIFN製剤の使用の制限が緩和され、新しいウイルス性慢性肝炎の治療が開始されている。

本稿では、B型、C型慢性肝炎の実態と、臨床的特徴、さらに新しい治療薬の選択について述べる。

1、ウイルス性慢性肝炎の実態

当院において、1996年1月から2000年12月までの5年間に入院した症例は207例で、そのうちB型が16.9%、C型が83.1%であった。死亡例は37例で、肝硬変による肝不全で死亡した症例は2例のみであった。1例は胆石が原因による急性胆

う炎を発症し肝不全死した症例で、他の1例は急性腎盂腎炎より急性腎不全、さらに肝不全に至った症例であり、食道静脈瘤の破裂による出血死などは1例もなかった。その他の死亡例は全て肝細胞癌発生による痛死であった(表1)。肝細胞癌の内容はB型によるものが11.6%、C型によるものが88.4%を占め、C型の重要性が示唆された(表2)。

表1 ウイルス性慢性肝疾患の入院症例

原因	n	男	女	
HBV	慢性肝炎	17	14	3
	肝硬変	9	5	4 (1) [†]
	肝細胞癌	9	7 (6)	2 (2)
	35	26	9	
HCV	慢性肝炎	70	48	22
	肝硬変	34	16 (1)**	18
	肝細胞癌	68	49 (19)	19 (8)
	172	113	59	
	207	139	68	

() 死亡例 1996.1.1~2000.12.31 NTT西日本東海病院
*急性胆のう炎合併 **急性腎盂腎炎合併

表2 肝細胞癌

原因	男	女
肝細胞癌		
HBV	9 (11.6%)	7 (78.0)
HCV	68 (88.4%)	49 (72.0)
計	77	56 (72.7)

() % 1996.1.1~2000.12.31 NTT西日本東海病院

*NTT西日本東海病院副院長(内科)(つかだ かつひこ)

2、ウイルス性慢性肝炎の臨床経過と問題点

(1)B型慢性肝炎

従来B型慢性肝炎の治療の目標は、HBe抗原がHBe抗体へ変化するセロコンバージョンが重要視されてきたが、図1に示す症例のようにe抗原が持続陰性で、e抗体が陽性の症例においても肝機能が異常値を示す症例が多数認められ、これらの症例では血中HBV-DNAを測定すると高値を示すことにより、セロコンバージョンは必ずしもHBV増殖の停止を意味せず、B型慢性肝炎の増悪阻止につながらないことが明らかとなった。²⁾

当院において、B型慢性肝疾患で加療中の52例で検討すると、HBe抗体陽性で、HBV-DNAが3.7LGE/ml(TMA法で測定)を示す症例が61.5%を占め、それらの症例には、肝硬変、肝細胞癌も認められた(表3)。

表3 B型慢性肝疾患

	n	eAg/eAb			
		+/-		-/+	
		HBV DNA*			
		+/-	+/-		
肝機能正常	19	3	0	6	10
慢性肝炎	25	9	0	14	2
肝硬変	6	2	0	2	2
肝癌	2	1	0	1	0
	52	15	0	23	14

*HBV-DNA:TMA法にて測定

1998.9.1~1998.12.31 NTT東海総合病院

HBVに感染し、HBs抗原陰性でHBc抗体陽性例のドナーより肝移植を受けたレシピエントにおいて全例に、HBVが感染することが生体肝移植の経験から報告され、一度HBVに感染した場合、肝組織内にはHBVの遺伝子が存在していることが明らかになった。²⁾

また最近当院で、数年来B型慢性肝炎で経過観察中の65歳の男性で、HBs抗原が血中検出不能で肝機能も安定例で肝腫瘍マーカーの高値に気づき画像検査をしたところ、右葉を中心とする巨大な肝細胞癌と診断された紹介例を経験した(図2)。このようにB型慢性肝炎の臨床経過は複雑であり、慎重な臨床的観察が重要である。

(2)C型慢性肝炎

C型慢性肝炎は諸家の報告の如く、多くの症例が急性肝炎から慢性肝炎、さらに肝硬変と増悪し、肝硬変症例から、年間7~8%の肝細胞癌が発生することが知られている³⁾。

HCVの発見以来、HCV感染症例は輸血後肝炎の激減などに伴い減少しているが、慢性肝炎から肝硬変と増悪してきた症例が肝細胞癌を合併してくることにより、先に述べた様に近年肝細胞癌の発生が増加しており、この増加傾向は2010年頃まで持続すると推定され、現在C型慢性肝炎の治療では肝細胞癌の発生をいかに予防するかが最も重要な問題となっている⁴⁾⁵⁾。

図1



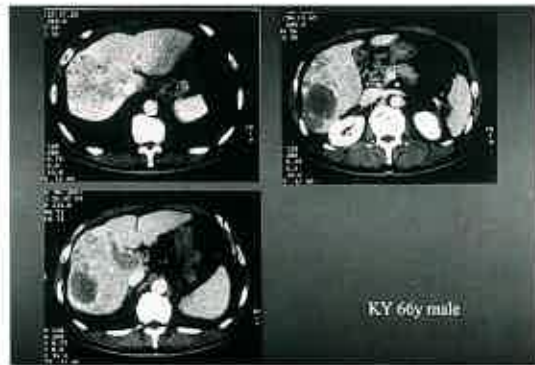
図2

入院時検査成績 (Y.K. 65歳.M) ID1251669

末梢血検査		プロトロンビン時間	59%
白血球	9630	ヘパプラスチンテスト	63%
赤血球	466万	ICG R15=	24.9%
ヘモグロビン値	14.2g/dl	K =	0.104
ヘマトクリット値	44.2%	AFP	5338ng/ml
血小板	20.2万	L3分画	74.0%
		PIVKA II	57100mAU/ml
肝機能検査		肝炎ウイルスマーカー	
T.P	7.6g/dl	HBs抗原(凝集法)	(-)
Alb	4.0g/dl	HCV抗体(Ⅲ)	(-)
ZTT	17.5	HBs抗原(CLIA)	0.50 (+) IU/ml
TTT	5.8	HBs抗体(CLIA)	105.0 (+) IU/ml
T.Bil	0.9mg/dl	HBe抗原(RIA)	157.0 (+)
Alp	633 IU/l	HBe抗体(RIA)	(-)
AST	47 IU/l	HBe抗体(RIA)	100%
ALT	23 IU/l	HBV-DNA (TMA法)	5.3LGE/ml
LDH	195 IU/l		
γGTP	327 IU/l		

臨床経過 (Y.K. 65歳.M) ID1251669

凝集法にてHBs抗原陰性にて肝機能を経過観察。今回精査のため入院。入院時肝炎ウイルスマーカー、肝機能検査よりB型肝炎と診断。また、腫瘍マーカー、腹部CT、腹部超音波像より肝右葉全体を占める肝細胞癌と診断した。平成13年7月18日より腹部血管造影施行。同時にリビオドール、アドリアシンを注入し、以後、外来にて経過観察中である。



3、ウイルス性慢性肝炎の最近の治療

(1)B型慢性肝炎

B型慢性肝炎に対して現在実施、また実施されようとしている治療法の一覧を示す(表4)。臨床経過のところで述べたように、HBe抗原からHBe抗体へのセロコンバージョンは治療の最終目標とならない。現在考えられる最終目標はHBs抗原の消失と考えられるが、HBs抗原を消失し得る可能性のある薬剤は開発されていないのが現状であり、当面の目標として持続する血中のHBV-DNAの減少あるいは消失とするのが妥当と考えられる。

B型慢性肝炎に対する一般的投与方法によるIFN

治療成績は投与終了時、熊田らはe抗原消失率は17.4%、1年後で21.7%と報告⁹⁾し、佐藤らはe抗原消失、DNA-P陰性、トランスアミナーゼ正常は29例中1例であり⁷⁾その治療効果は不十分とし、近年IFN長期投与が検討されている。IFNをe抗原陽性B型慢性肝炎に24週間投与し終了時24週目のALTの正常化率が48%とする金井らの報告⁸⁾がありB型慢性肝炎のIFN治療は長期投与が一般化しつつある。

IFN以外のB型慢性肝炎の新しい治療法として、HBV-DNAの複製を阻害する逆転写酵素阻害剤ラミブジン(LMV)がB型慢性肝炎に有効であると報告され、わが国での投与成績でもLMV

表 4

B型慢性肝炎の治療

1. 抗ウイルス剤
 - 1) インターフェロン
 - 2) 核酸アナログ (ラミブジン, ファンシクロビル等)
 - 3) サイモンα1
 - 4) インターロイキン
2. 免疫調節剤
 - 1) ステロイド剤
 - 2) プロパゲルマニウム (セロシオン)
3. ワクチン療法: HBワクチン
4. 肝底療法
 - 1) グリチルリチン製剤: (SNMCなど)
 - 2) ウルソデオキシコール酸: (ウルソ)
5. その他

100mg/日、4週間投与にてHBV-DNA陰性化率は70.8%と高率であることが報告され、さらに1年間の長期投与においてHBV-DNAの改善度は81.4%と高く、有用性が高いことが報告されている。

る⁹⁾。2001年より一般臨床での使用が可能となっている。本剤投与でHBV-DNAの血中からの消失に伴い、すみやかに肝機能も改善する。しかし本剤の問題点は長期投与に伴う耐性株 (YMDD耐性株) が高頻度に出現することであり、耐性株の出現した症例では肝機能の悪化を伴い、時には重症化することである¹⁰⁾。当院での2001年1月より10例のLMV使用例では、2例の耐性株 (YIDD 1例, YVDD 1例) の出現とともに肝機能の上昇を、また1例ではHBV-DNAが血中より消失したにもかかわらず肝機能の持続高値例が認められた。また急性肝炎の遷延例に使用し著効が得られた (表5-1、表5-2)。現在までのLMV投与の問題としては、①耐性株出現時の肝機能増悪に対する対策、②B型慢性肝疾患に対してLMVの適応症例の決定 (特に肝硬変症例)、③劇症化、重症化例の有用性の確立、④発痛抑制に対する効果などが挙げられるが、早急にLMVの投与のガイドラインが決定されることが期待されている。

表 5-1 当院でのラミブジン投与症例

症例	年齢	性	投与前 HBs Ag	HBe Ag	HBe Ab	HBV-DNA	GPT
1. H.S	47	M	4096	130	0	8.6	98
2. I.S	35	M	512	21	62	6.6	91
3. U.N	53	M	32	2.3	58	7.0	187
4. O.T	52	F	1024	0.5	100	6.2	86
5. M.S	46	M	2048	0.3	73	5.4	170
6. N.K	54	M	4096	0.3	100	8.3	83
7. M.K	67	M	128	0.3	100	6.2	160
8. A.Y	59	F	1042	0.3	100	6.3	124
9. H.Y	57	M	1024	2.3	46	7.3	82
10. S.N	21	F	1024	8.3	0	7.1	935

(NTT西日本東海病院内科)

表 5-2 ラミブジン投与後の効果

病態	投与開始時期	投与期間	効果		変異株
			ウイルス量	肝機能	
1. CH	H13.1.23	1年 (終了)	著効	著効	—
2. CH	H13.6.14	9カ月	著効	著効	—
3. CH	H13.4.12	11カ月	著効	不変	—
4. CH	H13.1.22	1年 (終了)	著効*	著効*	—
5. CH	H13.6.28	7カ月 (終了)	著効	著効	—
6. CH	H13.1.24	1年1カ月	無効	不変	YVDD
7. CH	H13.9.12	6カ月	著効	有効	—
8. CH	H13.9.26	6カ月	著効	著効	—
9. LC	H13.8.2	7カ月	無効	不変	YIDD
10. AH	H13.12.18	3カ月	著効	著効	—

CH: 慢性肝炎, LC: 肝硬変, AH: 急性肝炎

* 中止後再燃

(NTT西日本東海病院内科)

図 3

症例 1 : H.S. 47歳男性

ID1053034

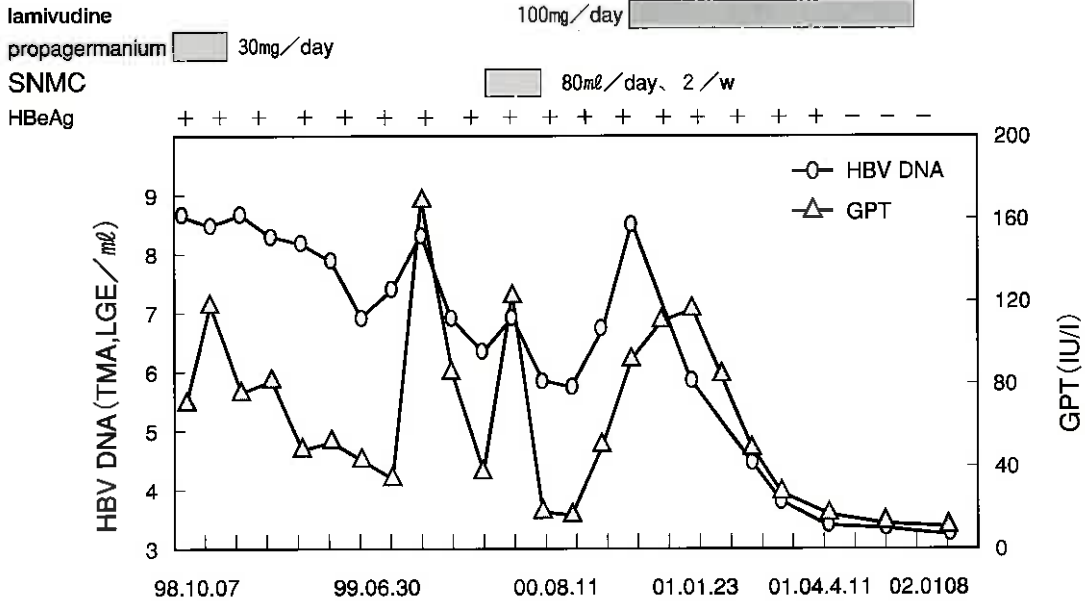


図 3 は47歳の男性でe抗原陽性慢性肝炎例であり、LMV100mg投与にてe抗原からe抗体へセロコンバージョンし、HBV-DNAも3.7LGE/mlの検出限界以下になった有効症例である。

(2)C型慢性肝炎

C型慢性肝炎の治療の目標は、肝硬変への増悪進展を阻止することのみならず、最も重要なことは肝細胞癌の発生予防である。

当院で施行したC型慢性肝炎のIFN治療例で1年以上経過観察し得た症例54例の長期予後を検討すると、当初著効例はその後も著効で推移する。また有効例と診断した症例もHCVの陽性化にもかかわらず肝機能が安定化している症例が85% (17/20) に認められ、肝細胞癌発生例は無効例で17例中2例にみられた¹¹⁾。

全国的なIFN投与の長期予後の検討でも、IFN投与群で肝組織検査の結果、著効群中90%で組織改善が得られ、無効群でも約10%は改善が得られた。また発癌抑制効果については、IFN投与群では著効例で年間0.38%、無効例で1.41%、非投与

群では3.17%と、有意にIFN投与群、さらに無効例でも非投与群に比して発癌抑制効果のあることが報告されている¹²⁾¹³⁾。

C型慢性肝炎に対するIFN療法の成績は、全体に著効例が30%前後で、遺伝子型1b(血清型1群)では5~6%とされており¹⁴⁾、これらの成績を向上させるため、各種の投与方法が検討されている(表6)。これらの方法においてもわが国のC型慢性肝炎の50%を占める遺伝子型1b高ウイ

表 6

C型慢性肝炎の抗ウイルス療法

1. インターフェロン治療 (IFN)
 - (1)IFN初回単独療法
 - (2)IFN長期投与方法、高用量投与方法
 - (3)IFN再投与方法
 - (4)IFNリバンド療法 (TIRT)
 - (5)コンセンサスIFN療法
 - (6)ペグIFN療法 (Peg-IFN)
2. リバビリン療法
3. IFN-リバビリン併用療法
4. その他

ルス量群においては、著効例は約5%と報告されており、より有効な抗ウイルス療法が望まれてきた。この目的のため2001年より一般臨床で使用可能となったIFN併用リバビリン療法、コンセンサスインターフェロン(Con-IFN)がある。

①リバビリン療法(IFN併用)

リバビリン(Ribavirin)は、核酸構造類似体でRNA、DNAウイルス共に抗ウイルス効果を示す抗ウイルス剤であり、インフルエンザ、ヘルペス感染症などですでに欧米で投与されている。

C型慢性肝炎治療に対しては、単独投与では殆ど治療効果を有しないが、IFNとの併用ですぐれた抗ウイルス効果が報告された¹⁵⁾¹⁶⁾。

わが国においても多施設間での治療が実施された。わが国に多いIFN抵抗性とされるHCV遺伝子型1b、かつ高ウイルス量群(アンプリコア法で100Kcopies/ml以上、プローブ法で1Meq/ml以上)に対してIFN α 2bを600万~1000万単位/日筋注、連日2週間、以後週3回600万単位を22週間投与、リバビリンは800mg(体重60kgを超えるとき)から600mg(体重60kg以下)1日2回投与、24週間の内服の成績が報告された。その結果、IFN単独群では2%に過ぎなかったが、併用群で約20%と統計的に有意差を示した。また従来の方法でも比較的著効率の高い遺伝子型1b以外で低ウイルス量の症例では80%以上の著効率が得られており新しい治療法として許可された¹⁷⁾。

ただし、リバビリンの副作用として、溶血性貧血を始めとしてIFNの副作用も単独投与より強い可能性があること、催奇形性などの報告があり、投与に関しては慎重な配慮が必要である。

②コンセンサスインターフェロン(Con-IFN)

Con-IFNは、IFN- α の亜型13種類のそれぞれのアミノ酸配列を決定し、共通のアミノ酸を選択して作成した遺伝子組換え型のIFN製剤である。欧米で開発され、C型慢性肝炎に対して有効な成績が得られたことにより¹⁸⁾、わが国においても1994年より臨床試験が開始された。100Kcopies/ml以

上のC型慢性肝炎に対してCon-IFN、1800万IU/日、対照はIFN- α 900万IUを2週間連投、その後22週間、週3回投与で、投与終了後24週目でのHCV-RNA陰性化率は、Con-IFN26.3%(25/93)、対照20.7%(19/92)で有意差はなかったが、遺伝子型1bで100Kcopies/ml以上では、Con-IFNが16.7%(11/66)、対照3.3%(2/61)と有意差が認められた。また100Kcopies/ml以下の低ウイルス量では、HCV-RNA陰性化率は72.7%(24/33)であった。初回IFN投与で有効例であり再燃した症例での成績は、同様のスケジュールで6カ月後の陰性化率は40.0%(14/35)であったとされ、従来のIFN治療効果よりすぐれていることが示された¹⁹⁾。

100~850Kcopies/mlの高ウイルス症例については、IFN α 2bとリバビリンとの併用療法と同程度の有効性が示されているが、850Kcopies/ml以上の症例についての著効がないことが本剤の限界とされている。以上のことによりわが国に多い遺伝子型1b型、850Kcopies/ml以上の症例については、貧血などの副作用が問題とならない場合、第一選択治療薬は現在のところ、IFN α 2b+リバビリンの併用療法と考えられる。

③今後のIFN療法

肝細胞癌発生抑制のIFN療法の有効性は明らかとなっているが、従来わが国においてIFN治療期間が24週以内、さらに再投与に対しての厳密な制限が加えられてきたが、2002年2月よりIFN投与の制限が緩和され、必要な症例に対しては24週投与以上の投与が許可されたことにより、従来のIFN治療における長期投与方法が一般的となりその有効性が今後報告されるものと考えられる。

④新たなIFN製剤

ペグインターフェロン(Peg-IFN)

ポリエチレングリコール(Peg)は共有結合によって種々蛋白と結合し、結合蛋白の血中クリアランスを低下させ、血中濃度を長期間維持することが知られており、PegとIFNと結合させてIFN

の作用機序を延長させたIFN製剤であり、海外ではすでに一般使用されている。

Zeuzenらは531例の初回治療のC型慢性肝炎に対して、180mg/日のPeg-IFNを週1回48週投与例とIFN α 2a600万単位/日を週3回12週間、300万単位を以後36週間使用し、IFN終了時24週間目のHCV-RNA陰性化率はPeg-IFNが39%、 α 2aが19%と報告している。現在はわが国においても臨床試験が行われている。またリバビリンの併用IFN製剤としてPeg-IFNを使用した臨床試験も現在行われており、その成績の結果がまたれている。今後は第一選択としてPeg-IFN+リバビリンの併用が推定される。

おわりに

B型、C型慢性肝炎の最近の治療動向についてインターフェロン治療を中心に述べた。

ウイルス排除を目的とした根治的治療が積極的に行われる様になったが、現在のところ発展途上と言わざるを得ない。特にC型慢性肝炎から肝細胞癌症例の増加は抗ウイルス療法の完成が急務となっている。肝細胞癌に対しての早期の診断法の進歩、さらにラジオ波による内科的療法などの治療も開発され肝細胞癌の予後も改善しているが、発痛抑制を第一にした治療法の確立が望まれる。わが国におけるC型慢性肝炎に対しては、現在考え得る最大のインターフェロン治療にしても、約1/3程度は難治例として残ると推定されており、IFNと他の抗ウイルス剤との多剤併用療法、IFN以外の抗ウイルス剤の開発などが望まれる。

<文献>

- 1) 荒瀬康司：B型慢性肝炎の肝機能、HBVマーカーの変動よりみた長期予後 日本臨牀53(増刊号)：586-589、1995
- 2) Uemoto S et al:transplantation of hepatitis B virus from hepatitis B core antibody-positive donors in living related liver transplants.Transplantation 65:494 1998
- 3) 池田健次：C型肝炎のすべて-HCV関連肝癌の臨床像-肝胆臓 43:823-830.2001
- 4) 田中英夫ら：日本の肝がんの特徴 肝がん白書：平成11年度・P10- 日本肝臓学会
- 5) 清澤研道：前がん症変としての肝硬変の動向 肝がん白書：平成11年度・P33 日本肝臓学会
- 6) 熊田博光ら：B型慢性肝炎の抗ウイルス療法 総合臨床44:498-508、1995
- 7) 佐藤明ら：トランスアミナーゼ値の正常化とウイルスマーカーの改善を指標としたB型慢性肝炎におけるインターフェロン28週投与の効果 肝胆臓 38:361-367、1977
- 8) 金井弘一ら：B型慢性肝炎に対するIFN24週投与 肝胆臓 39:62-67、1998
- 9) 谷川久一ら：B型慢性肝炎に対するGG714(LMV)至適用量および臨床的有用性の検討 肝胆臓 35:529-547、1997
- 10) 谷川久一ら：B型慢性肝炎に対するGG714(LMV)の長期投与成績 肝胆臓 35:597-611、1998
- 11) 加藤幸正、塚田勝比古ら：C型慢性肝炎のIFN投与症例における長期予後の検討 通信医学 50:43-47、1998
- 12) Shiratori Y et al:Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy. Ann Intern Med 132:517-242,2000
- 13) Yoshida H et al:IFN therapy reduced the risk for hepatocellular carcinoma Ann Intern Med 131:174-181、1999
- 14) 塚田勝比古ら：C型慢性活動性肝炎に対するIFN α -2aの治療効果の検討 医学と薬学35:563-577、1996
- 15) Reichard O et al:Randomized,double-blind,placebo-controlled trial of interferon alpha-26 with and without ribabirin for chronic hepatitis C Lancet 351:83-87,1998
- 16) Mc Huchison J G et al:Interferon α 2 b and ribabirin as intial treatment of relapse of chronic hepatitis C New Eng J Med 399:1485-1492,1998
- 17) 飯野四郎ら：Genotype 1 bかつ高ウイルス量のC型慢性肝炎に対するインターフェロン α -2 bとリバビリンの併用投与とインターフェロン α -2 b単独投与との比較 臨床医薬 18:565-591 2002
- 18) Heathcote EJ et al:Re-treatment of chronic hepatitis C with consensus interferon Hepatology 27:1136-1143,1998
- 19) 鈴木宏、熊田博光：新規C型慢性肝炎治療薬コンセンサス・インターフェロン 肝胆臓 40:281-288,2001
- 20) Zeuzen.s et al:Peginterferon α 2 a in patients with chronic hepatitis C New Eng J Med 343:1666-1672、2000