
総 説

慢性ウイルス性肝炎の最新の治療

Current therapy for chronic viral hepatitis type B and type C and its future

吉 岡 健 太 郎*

キーワード：HBV, HCV, interferon, lamivudine, ribavirin, PEG-interferon

はじめに

B型慢性肝炎に対しては2000年暮れにラミブジンが保険認可され、2001年春からはインターフェロン（IFN）の6カ月投与が可能となった。ラミブジンについてはすでに多くの症例に使用され、効果を挙げている。しかし一方では耐性ウイルスや中止後のリバウンドの問題点があり、ラミブジンの使用を躊躇する傾向もあった。その後ラミブジン耐性株に有効な薬剤（アデフォビル）が個人輸入により使用可能となった。さらに2004年暮には保険認可された。このためB型慢性肝炎に対しては、IFN治療はあまり行なわれなくなり、ラミブジンを使用することが多くなっている。

C型慢性肝炎に対してはリバビリンが2001年暮れに保険認可され、2003年暮にはPEG-IFNが保険認可された。リバビリン・IFN併用療法はC型慢性肝炎に対する治療効果を向上させたが、注意しなければならない副作用もある。またPEG-IFNは従来のIFNに比べて副作用が軽減され、有効性も優れているが、リバビリン・IFN併用療法に比べると有効性がやや劣っている。2004年暮にはPEG-IFNとリバビリンの併用療法が保険認可され、治療効果は驚異的に向上すると思われる。今後はPEG-IFN単独とリバビリン・PEG-IFN併用療法の使い分けを考慮して治療していくこと

になるだろう。

本稿ではこれらの薬剤の使用法、効果、副作用、問題点について述べる。

I. B型慢性肝炎の治療

これまでB型慢性肝炎の治療の目標は、HBe抗原からHBe抗体へのseroconversionに置かれてきた。seroconversion後には、良好な経過をたどることが多いからである。しかしseroconversion後のHBe抗原陰性例でも、高ウイルス血症が残存し、ALT値の異常が持続する症例も数多くみられ、HBe抗原陽性者と同様に治療の対象になる。

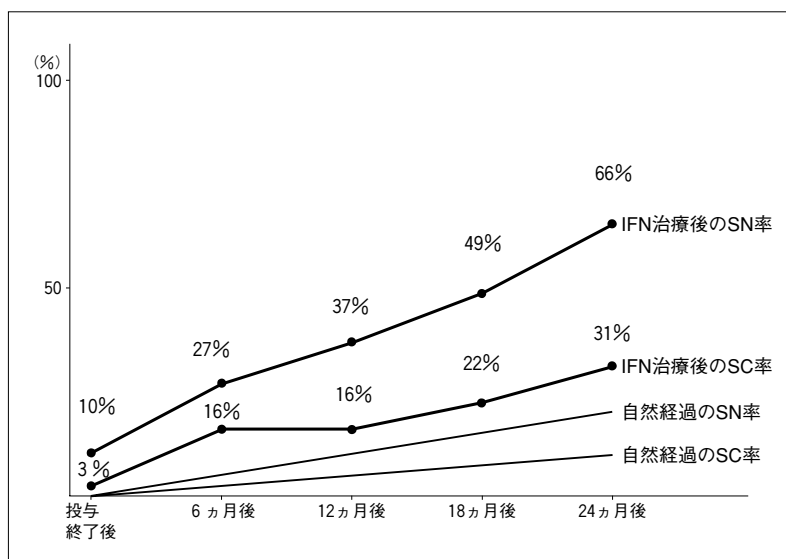
HBVキャリアの90%は自然経過でseroconversionし、その後肝炎が再発することはない。したがってALT値の異常を6-12カ月以上繰り返しており、自然経過ではHBe抗原の陰性化やALT値の正常化が期待できにくいと思われる症例が治療の対象となる。年齢が30歳以下では自然経過でseroconversionがよくおこるので、よく経過観察してから、慎重に治療を開始すべきである。

またseroconversion後のHBe抗原陰性例でもALT値の異常を繰り返し、自然経過ではALT値の正常化が期待できにくいと思われる症例も治療の対象となる。HBe抗原陰性例で、年に1、2回肝障害が起り、それ以外の期間はALT値が正常の症例などは、治療すべきか、そのまま様子を見ていいのか、迷うことがある。このような症例では肝組織像が活動性であれば治療をすべきである。

無症候性キャリアは治療の対象とはならない。

* 藤田保健衛生大学医学部 消化器内科
(よしおか けんたろう)

図1 インターフェロン（IFN）治療後のSeronegative（SN：HBe抗原陰性化）率とSeroconversion（SC：HBe抗体陽性化）率の推移



(1) IFN治療

IFNの抗ウイルス作用と免疫系への作用が相まって、ウイルスを排除すると考えられている。

i) IFNの4週間投与

我が国では1988年にB型慢性肝炎のIFN治療が保険診療の適用になり、IFN α は6－9 MU、IFN β は3－6 MUの4週間連日投与が標準的投与方法であった。IFN α では1－2週の連日投与後、週3回程度の間歇投与が行われることもあるが、いずれも合計28回という保険上の制限があった。

IFNの効果は多くは一過性である。投与中ウイルスが陰性化しても、多くの場合終了後再出現する。しかし治療後のリバウンドにより、ウイルスが排除されて、seroconversionが起こることがあり、ある程度の効果が得られた。治療1年後のHBe抗原の陰性化率は約37%であり、自然経過における年間約10%のHBe抗原陰性化と比べて効果があると従来報告されていた（図1）。投与前にHBe抗原量が多く、HBV DNA値が高い症例は、無効の場合が多い。

ii) IFNの6ヵ月投与

IFNは2001年春より6ヵ月の長期投与が可能となった（表1）。大阪大の林はIFN α 6 MU 4週連日投与と3 MUまたは6 MU 4週連日投与後週3回20週投与を比較している。その報告によると治療6ヵ月後のHBe抗原の陰性化率は、4%と26%で有意な差があった。4週連日投与のHBe抗原の陰性化率が従来の報告と比べて極端に低いのは、検査時期が治療6ヵ月後と1年後と異なっていることと、対象とした患者の違いのためと思われる。おそらく林の報告では、ウイルス量が多く自然の

表1 B型慢性肝炎に対するインターフェロン短期投与と長期投与（6ヵ月）の比較

発表者	治療6ヵ月のHBe抗原陰性化率	
阪大 林	4週連続投与	4%
	4週連日投与後週3回20週投与	26%
菊池	28回投与	10－13%
	24週投与	52%
熊田	4週連日投与	22%
	6ヵ月間歇投与	43%

表2 ゼフィックスによるGPT値、HBV DNAの改善効果

		GTP値正常化率	HBV DNA陰性化率
海外	1年間投与	72%	98%
	2年間投与	50%	52%
	3年間投与	49%	44%
日本	24週投与	65.5%	81.4%
	52週投与	64.8%	63.8%

HBe抗原の陰性化率が低い患者が対象となっていると思われる。熊田は治療1年後のHBe抗原の陰性化率は6カ月間欠投与例では43%と4週連日投与例の22%より明らかに高かったと報告している。

欧米ではIFN α の週3回間歇、4-6カ月投与が中心である。これらの治療では投与終了6-12カ月間の経過観察中、HBe抗原の陰性化率は33%で、自然経過の12%と比較して有意に高いと報告されている。

(2) ラミブジン（ゼフィックス）

i) 作用機序

ラミブジンは、ヌクレオシド誘導体の抗ウイルス剤である。本剤はHIVの逆転写酵素を特異的に阻害することから、HIV治療薬として用いられた。ラミブジンはHBV感染細胞内で活性型の三リン酸誘導体にリン酸化され、HBVの逆転写酵素を阻害するとともに、基質としてウイルスDNAに取り込まれ、DNAの伸長を止めることにより、抗ウイルス活性を示すと考えられている。

ii) 治療効果

わが国で実施された第三相の二重盲検比較試験ならびに6カ月ないしは1年の長期試験の結果、ラミブジンのHBV DNA、HBe抗原およびALT値に対する有効性が確認された（表2）。しかし、ラミブジン投与中に特有な耐性株の出現による肝炎の再燃（break-through）と、投与中止後の残存ウイルスの急増により、ときには肝不全を伴う、肝炎の急性増悪〔posttreatment flare (PTF)〕が

表3 YMDD変異株出現頻度—ゼフィックス

1年間投与	14-23%
2年間投与	38-39%
3年間投与	49-53%
4年間投与	66%

みられ、注意深い観察が必要であることが分かった。

ラミブジンは、抗ウイルス活性が強く、1年投与のHBVDNA陰性化率は約90%とする報告もある。しかしIFNにみられるような免疫賦活作用はない。Seroconversion率は1年間で15%程度とされているが、投与を終了すると約60%の症例で再びHBe抗原陽性になってしまう。耐性ウイルスは1年で14-23%、3年で49-53%出現する（表3）。ウイルス量がTMA法で8 LGE/ml以上では耐性ウイルスの出現率が高く1年間投与してもウイルスの陰性化率は40%程度である。

iii) ラミブジン投与終了の目安

ラミブジンの投与終了の決定は慎重にすべきである。治療前HBe抗原陽性の症例ではSeroconversion 6カ月後に、HBe抗原陰性例ではHBVDNA陰性かつALT正常が6カ月持続した場合、投与終了を考えるという一応の目安がある。終了時、HBe抗原陽性またはHBVDNA陽性であれば、重いPTFを来しやすいと報告されている。HBe抗原とHBVDNAがともに陰性化し（HBVDNAはTMAより感度の高いアンプリコアモニターで2.6 logコピー/ml未満）、6カ月後に終了した例で、重い急性増悪（PTF）が起こったという報告があるので、更に慎重に10カ月以上経過したのち終了した方が無難という意見もある。投与終了後4カ月はALTとHBVDNAを2週毎に、さらに2カ月は4週毎に検査して急性増悪PTFを監視する。PTFに対してはラミブジン再投与を行なう。PTF

により亡くなった症例があり、上記の条件に合致する場合以外では投与終了しない方がよい。

PTFの危険があるため、実際にはラミブジン投与を終了せず、継続している場合が多い。したがって今のところラミブジン投与を開始したら、一生続けると考えていた方がよい。こういう状態になればPTFを起こさず、ラミブジンを中止できるという信頼できる目安がないからである。ラミブジンは催奇形性の可能性があるので、これから子供をつくる可能性のある患者では、出来るだけ使用を避けるべきである。

iv) YMDD耐性ウイルス対策

ラミブジン耐性ウイルスは、HBVの逆転写酵素の活性の中心であるチロシン (Y)、メチオニン (M)、アスパラギン酸 (D)、アスパラギン酸 (D) の4つのアミノ酸が並んでいるYMDD配列のメチオニン (M) がバリリン (V) やイソロイシン (I) に変異しており、ラミブジンが作用できなくなっている。

投与中耐性ウイルスが出現しても肝障害 (breakthrough) は必発ではない。Breakthrough肝障害に対しては強力ネオミノファーゲンCがIFNで対処する。このときラミブジンは中止してはいけない。強いPTFが起こる可能性があるからである。2004年暮にラミブジン耐性株にも有効なアデフォビルが保険認可された。

ラミブジンにはPTF、Breakthrough肝障害など問題があるが、アデフォビルの出現により、使いやすくなった。

II. C型慢性肝炎治療

C型肝炎ウイルスによる肝硬変および肝癌の発生を防ぐためには、慢性肝炎の段階でIFN治療により治癒させてしまうことが最良の方法である。IFN治療により著効 (ウイルスが消失し、GPT値の正常が持続する) が得られるのは、従来のIFN治療では30-40%程度であったが、最近の治療法

の進歩により、最も治療抵抗性である1型高ウイルス症例でも数%であった著効率が50%近くに向上してきている。著効になるかどうかは、治療前に種々の因子から予測できるので、著効になる可能性の高い患者のみを治療するという考え方もあった。しかしIFN治療を受けた大部分の患者でその後の肝発癌が抑制されていることが明らかになり、肝硬変や肝癌へ進展する可能性が高い患者はすべて、IFN治療の対象とすべきとされている。

(1) どういう患者を治療するか

肝硬変や肝癌へ進展する可能性が高く治療を必要とする患者すべてがIFN治療の対象となる。しかしIFN治療によりなんらかの恩恵がなければ、負担の大きいIFN治療を受ける価値がない。著効になれば、もちろんIFN治療を受けた価値は充分ある。しかし著効にならなくても、IFN治療を受けた患者の大部分で発癌抑制効果があり、IFN治療を受ける価値は充分ある。

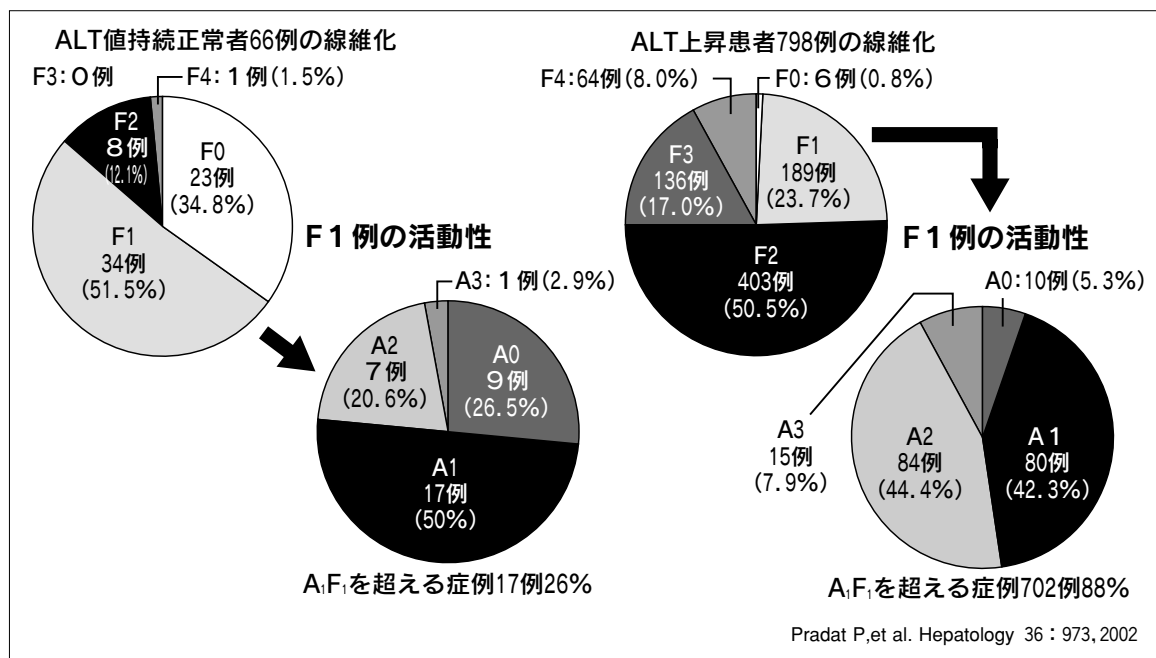
i) 治療を必要とする患者

肝硬変や肝癌へ進展する可能性が高い患者にはなんらかの治療が必要である。肝硬変への進展には、肝線維化の程度とALT値の高さが関係する。

熊田は、ALT値と肝硬変への進展との関係を報告している¹⁾。ALT積算値 [平均ALT値/ALT正常値上限x観察期間 (年)] を計算してみると、F1 (新犬山分類では線維化の程度をF1からF4の4段階に分類しており、F4は肝硬変) ではALT積算値が20未満 (たとえばALT正常値上限の2倍未満の異常値が10年間続いた場合) では、ほとんど肝硬変に進んだ患者はなかった。しかしF2ではALT積算値が20未満でも半数以上が、F3では全員が肝硬変へ進行していた。ALT積算値が10未満 (たとえばALT正常値が10年間続いた場合) でも、F2では17%が、F3では半数以上が肝硬変へ進行していた。

熊田の成績から、F2ではALT値の平均値が正常値上限の2倍未満の患者、F3ではALT値の平均値が正常値の患者でも、10年

図2 HCVキャリアの組織像



間で半数以上が肝硬変に進行すると推測される。このような肝硬変へ進展する可能性が高い患者にはなんらかの治療が必要である。またすでに肝硬変に進行している患者では年間7%と高率に肝癌が発生するので、肝硬変患者こそもっとも治療すべきである。ただし肝硬変患者に対するIFN治療については、保険適用や血小板数低下など問題がある。

ii) ALT値正常症例に対するIFN治療

ALT値が持続的に正常である症例に対してIFN治療をするかどうか、は2つの点から考察すべきである。まずひとつはALT値が持続的に正常であっても、肝組織をみると活動性の肝炎がある症例があり、このような症例は、当然治療の対象になる。Pradatらの報告では、IFN治療の対象となる肝炎活動度A1、線維化度F1を超える症例は66例中17例26%であった(図2)。もうひとつ考慮すべきことは最近の治療法の進歩により副作用が軽減され、著効率が著明に高くなったことである。現在はALT値正常で肝炎はほとん

どない患者でも、将来肝炎が起こってくる可能性がある。その時には高齢化していて治療が充分行えなくなっているかもしれない。そこで予測される著効率が50%以上であれば、ALT値が正常でも治療を試みる価値があると思われる。

(2) IFN治療効果

IFN治療における患者の負担は大きい。したがって治療の必要性、効果、副作用について患者に充分説明し、同意を得た上で治療を開始する必要がある。とくにIFN治療の目的が完全なウイルス排除(著効)なのか、肝発癌抑制(著効の確率が低い場合)なのか、区別して説明する必要がある。

IFN治療により著効になるかどうか、治療前の検査成績などから予測することが可能である。治療法の進歩により著効率が目覚しく向上してきているが、IFN単独治療の頃から指摘されてきた治療効果予測因子は現在でも健在である。

i) 感染からの期間が短い患者、若い患者

感染早期の患者ではIFN治療を行なうと、ほとんどの患者が著効となる。しかし残念な

表4 新しい治療薬による治療効果の向上

Genotypeと ウイルス量	IFN単独 (6 カ月)	リバビリン (6 カ月)	ペガシス (1 年)
1 型高ウイルス量	2－7%	16－19% (1 年投与では約50%)	15%
1 型低ウイルス量	53－67%	－	57%
2 型高ウイルス量	22－53%	73%	64%
2 型低ウイルス量	62%	－	62%

が臨床で出会う患者のほとんどは感染後長期間経過している。注意しなければならないのは、感染早期の患者ではしばしばALT値が正常値になることである。このような患者はIFN治療によりほとんどの場合著効となるので、ALT値が正常値でも、出来るだけIFN治療をすべきである。

若い患者では著効率が高い。これは感染からの期間が短いことと関係しているかもしれない。我々の成績では1型高ウイルス量症例に対するリバビリン・IFN併用療法の著効率は、40歳未満で55% (6/11)、40歳以上では21% (19/92) であった。

ii) serogroup 1 (genotype 1 b) 以外の患者

我が国のHCV genotypeの頻度は、genotype 1 bがもっとも多く (68%)、つぎに2 a (20%)、2 b (8%) が続く (表4)。残念ながら、著効率はgenotype 1 bが最も低く、2 aが最も高い。2 bの著効率は2 aより少し落ちる²⁾。Genotype検査は保険の適用になっていないが、HCVグルーピング検査が保険適用となっている。グループ1型はgenotype 1 bに相当し、2型は2 a、2 bに相当する。

iii) ウイルス量が少ない患者

当然のことと思われるが、ウイルス量の少ない患者は著効率が高い。表1のようにウイルス量とserogroupを組み合わせるとかなり治療効果を予測できる。

iv) 線維化が軽度の患者

肝組織の線維化の程度 (肝組織の進展度)

が軽い程、IFN治療により著効となる率が高い。我々のIFN単独療法の成績では著効率はF1で43%、F2で45%、F3で31%、F4で22%であった。

v) IFN感受性決定領域の変異数が4以上の患者

genotype 1 bでは、榎本らの報告のように、NS5 AのIFN感受性決定領域(ISDR)の変異数が4以上あれば、著効率は90%を越える³⁾。反対にウイルス量が1 Meq/ml未満であっても、ISDRの変異数が3以下であれば、著効率は10%以下である。リバビリン・IFN併用治療では13%程度に著効率が向上している。

このように著効率を予測して、メリット、デメリットを勘考して治療を開始することが必要である。

(3) IFN治療の肝発癌抑制効果

IFN投与中は70%程度の患者でウイルスは陰性化し、ALT値は正常化する。しかしそのうちの多くがIFN終了後3カ月以内に再発する (一過性有効例)。IFN治療患者の長期予後調査により、一過性有効例でも、その後の肝発癌が抑制されていることが分かってきた。このように一過性有効例でも発癌が抑制されることより、IFN治療の対象は著効になる確率が高い患者のみではなく、肝硬変や肝癌に進展する可能性のあるC型慢性肝炎患者をすべて治療対象とすべきであると考えられる。

i) IFN治療の長期予後の検討成績

IFN治療を受けた1022例を対象に、その治

図3 IFN治療後の効果別肝細胞癌の累積発症率

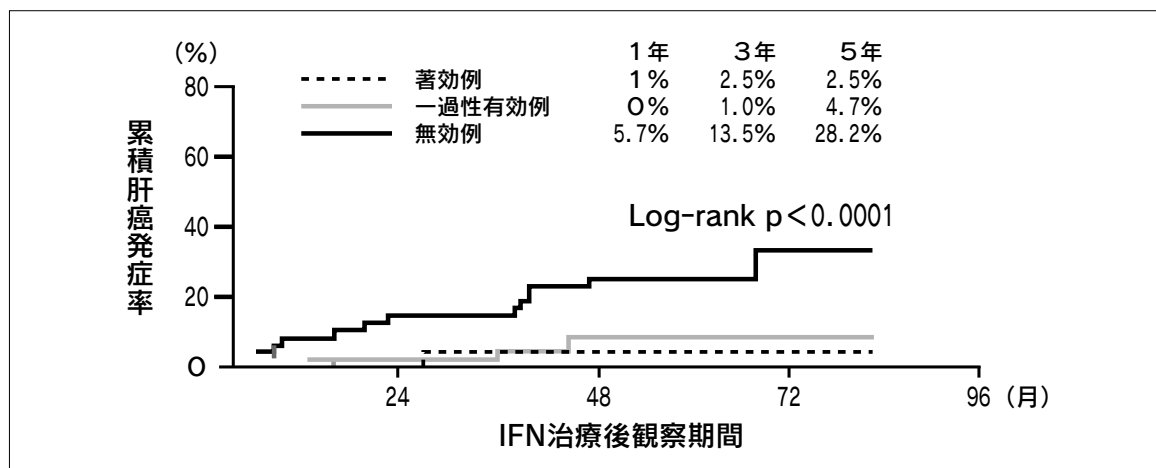
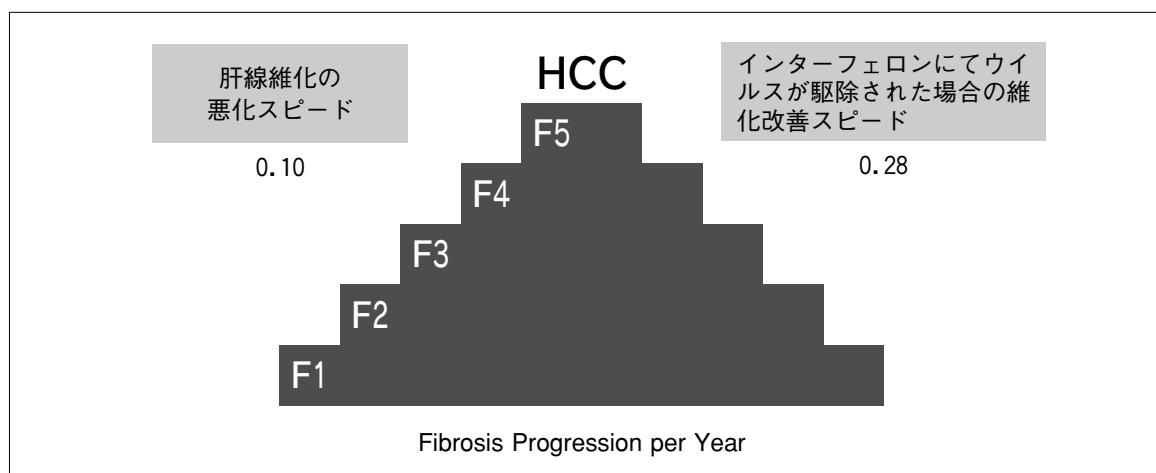


図4 C型肝炎から肝癌へ



療効果とIFN治療後の肝癌の発症率の関係を検討した（阪大、信州大、山口大、名古屋大4施設共同研究）⁴⁾。IFN治療終了7年後の累積肝癌発症率は、著効例では約4%で、一過性有効例では約5%、その他の無効例では約26%であり、著効例、一過性有効例では、無効例に比べて、肝癌の発症率が1/4－1/5に低下していた。図3には名古屋大学の症例の成績を示した。

また白鳥らは、IFN治療を受けウイルスが消失し著効となった症例では肝の線維化が年間0.28のスピードで改善したと報告している

（図4）。一方著効にならなかった症例でも肝線維化のスピードは年間0.02と、自然経過の年間0.1と比較して有意に抑制されていた⁵⁾。

このようにIFN治療により、著効にならなくても、肝線維化の進展や発癌を抑制できている可能性がある。我々の施設の成績では、全IFN治療例の37%を占める著効例（発癌率0.2%/年）と41%を占める一過性有効例（発癌率0.9%/年）を併せてIFN治療例全体の78%で発癌が抑制されたと考えられる。

残念ながら22%を占める無効例（発癌率

6.7%/年)では、IFN治療により発癌が抑制されてはいないと思われる。IFN治療中ALT値、ウイルス量の改善が得られない患者が無効例である。このような患者では肝発癌抑制効果も得られないと思われるのでIFN治療は中止すべきであろう。しかしIFN治療により症例全体の78%で発癌が抑制されることより、肝硬変や肝臓に進展する可能性があり、治療を必要としている患者すべてにIFN治療を行うべきである。

(4) リバビリン・IFN α 2b (イントロンA) 併用療法

2001年12月リバビリン併用療法が保険認可された。欧米では、著効率はIFN単独療法の10-20%からリバビリン併用療法により30-50%と2倍以上上昇した。しかし我が国では、従来のIFN治療により30-40%の著効率が得られている。したがってリバビリン併用療法により欧米でのような著明な著効率の向上が得られるかどうか心配された。しかし治療成績をみると、genotype 1b高ウイルス症例(未治療例、再治療例を含む)ではIFN単独療法の著効率2.4%であったが、リバビリン併用療法では19.4%と有意に高かった(表4)。またgenotype 1b高ウイルス症例以外の症例(再治療例のみ)ではIFN単独療法の著効率は27.3%であったが、リバビリン併用療法では76.2%と有意に高かった。このようにリバビリン併用療法により著明な著効率の向上が得られた。また治療終了時のウイルス陰性化率をみると、genotype 1b高ウイルス症例でIFN単独療法は39.8%であったが、リバビリン併用療法では74.6%と有意に高かった。このように一過性有効例の率も上昇すると思われ、発癌抑制効果の向上も期待できる。リバビリン併用療法は初回治療の場合は、genotypeに関わらず高ウイルス例(100KIU/mlまたは1 Meq/ml以上)が保険適用となる。再治療の場合は、genotype、ウイルス量に関わらず、また前回治療に関わらず保険適用となる(再燃、無効ともに適用)。リバビリンの副作用としては、溶血性貧血と催奇形性が問題となる。治療前にヘモグロ

ビン値が12g/dl以下の症例では、最後まで治療を継続することが困難かもしれない。また妊婦に投与することが出来ないだけでなく、精子への影響が報告されているため、男性に投与する場合も避妊が必要である。また精液への移行が否定できないためパートナーが妊娠している場合は注意が必要である。

2004年暮に12カ月の投与が1型高ウイルス症例に対して保険認可された。6カ月投与に比べて著効率は著明に向上しており、1型高ウイルス症例で50%近くに達する(表4)。

(5) PEG-IFN α 2a (ペガシス)

2003年12月にPEG-IFN α 2aが保険認可された。PEG-IFN α 2aはリコンビナントIFN α 2aに40Kdのポリエチレングリコールが結合しており、皮下注射すると体内への取り込みが遅く、分解もされにくいいため、長く血中に残る。週1回の注射で有効な血中濃度を維持することが出来る。血中濃度のピークが従来のIFNのように高くないため、発熱などの副作用が軽減されている。1年間投与が認可されており、その著効率はIFN単独療法より優れているが、リバビリン併用IFN治療より劣っている(表4)。

(6) リバビリン・PEG-IFN α 2b(ペグイントロン) 併用療法

2004年12月に、リバビリン・PEG-IFN α 2b併用療法(12カ月投与)が保険認可された。1型高ウイルス量症例にのみ適用であるが、その著効率は50%近い(表4、リバビリン・IFN α 2b併用療法12カ月とほぼ同程度の著効率)。

(7) 治療選択

治療効果、副作用を考慮してPEG-IFN α 2a(ペガシス)単独治療か、リバビリン・PEG-IFN α 2b(ペグイントロン)併用療法か、選択することになる。1型高ウイルス量症例にはリバビリン・PEG-IFN α 2b(ペグイントロン)併用療法、それ以外の症例にはPEG-IFN α 2a(ペガシス)単独治療というのが、一般的な選択であろう。2型高ウイルス量症例で特にウイルス量の多い症例にはリバビリン・IFN α 2b(イントロンA)併用

療法を選択することがあるかもしれない。また血小板が少なくPEG-IFNが使いにくい症例や貧血があってリバビリンが使いにくい症例ではコンセンサスIFN（アドバフェロン）を含めたIFN単独療法の適応となる患者もいると思われる。

おわりに

B型慢性肝炎に対しては、IFN治療をすることが少なくなり、ラミブジン治療がもっぱら行われている。ラミブジンを中止するとPTFを起こすことが多いため、ラミブジン投与を終了せず、継続している場合が多い。Breakthrough肝障害に対してはアデフォビルの使用が可能となった。

C型慢性肝炎に対するIFN治療の著効率は30-40%程度であったが、リバビリン併用療法やPEG-IFNにより著効率は向上し、副作用も軽減されてきた。従来のIFN治療により一過性有効例（40%）を含めた約80%の症例で肝癌の発生が抑制されている。したがってIFN治療は、著効が期

待できる患者のみに限るのではなく、肝硬変に進展する可能性が高い症例や肝発癌率が高い肝硬変では積極的に行なうべきである。残念ながら、肝硬変に対するIFN治療は保険的用になっていない。

【文 献】

- 1) 熊田博光：C型慢性肝炎と肝発癌抑制。医学と薬学41s；49-64、1999
- 2) Yoshioka K, Kakumu S, Wakita T, et al. Hepatology16；293-299, 1992.
- 3) Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, et al: Comparison of full-length sequences of interferon-sensitive and resistant hepatitis C virus 1 b. J Clin Invest96：224-230, 1995
- 4) Kasahara A, Hayashi N, Mochizuki K, et al: Risk factors for hepatocellular carcinoma and its incidence after interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. Hepatology27：1394-1402, 1998
- 5) Shiratori Y, Imazeki F, Moriyama M, et al: Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy. Ann Intern Med132：517-524, 2000.