

総説

B型・C型慢性肝炎の最新治療

吉岡健太郎*、川部直人*

はじめに

最近ウイルス性肝炎は薬害肝炎問題などで注目を浴びています。しかし400万人もいるといわれるB型・C型肝炎ウイルスキャリアの治療は十分行われていないのが現状です。肝炎ウイルスに罹患していることに気づいてない人や、キャリアであることを知っているのに、症状がないことを理由に適切な治療を受けてない人が多くいます。そしていつの間にか肝癌になってしまっているのです。肝炎の治療はここ数年で非常に進歩しています。肝炎ウイルスキャリアを見つけ出し、適切な治療を受けさせる努力が今必要とされています。

(I) 肝癌の増加

2006年のわが国の総死亡者数は1,084,450人で、そのうち悪性腫瘍による死亡者数は329,314人でした。肝の悪性腫瘍による死亡者数は33,662人で、

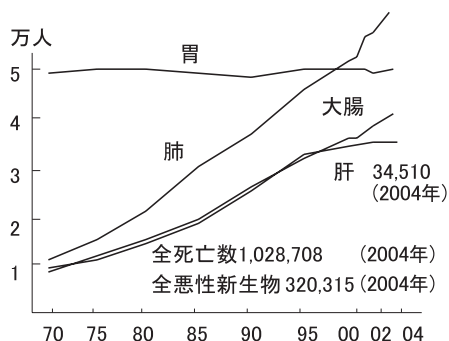


図1 悪性新生物の部位別死亡数年次推移
(厚生労働省人口動態統計)

肺、胃、大腸について、4番目です。胃の悪性腫瘍による死亡者は1970年頃から、常に5万人程度で推移していますが、肺、大腸、肝の悪性腫瘍は、急激に増加しています(図1)。肝の悪性腫瘍による死亡者数は、1970年に年間1万人程度でしたが、その後急速に増えてきました。最近やっと増加が停止し、2002年の34,637人をピークとして、その後少しずつ減少し始めています。

肝癌の原因の90%以上はB型とC型の2つの肝炎ウイルスです(図2)。当院の調査ではC型肝炎ウイルス(HCV)が77%を占め、B型肝炎ウイルス(HBV)は17%でした。全国的にもHCVが80%、HBVは10%程度といわれています。

(II) C型慢性肝炎

(1) C型慢性肝炎の自然経過

HCVが感染すると30%の人はウイルスが排除されて治ってしまいましたが、70%の人ではウイルスが体の中に居ついて、持続感染者(キャリア)になってしまいます。そのうち45%の人は肝硬変

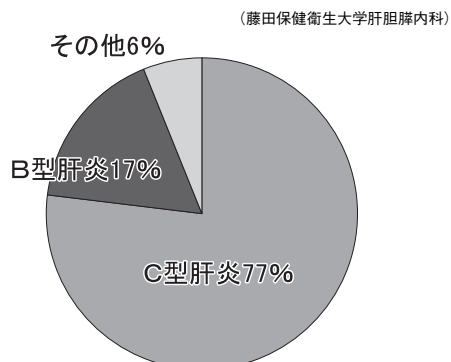


図2 肝癌151例の原因

* 藤田保健衛生大学 肝胆脾内科
(よしおか けんたろう)
(かわべ なおと)

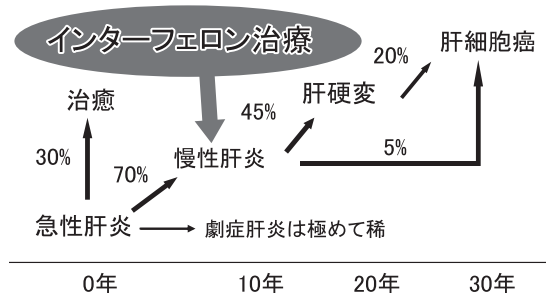


図3 C型肝炎の自然経過

へと進行し、25%の人が肝細胞癌を発症します(図3)。大雑把な言い方ですが、感染してから肝硬変になるまで20年、肝細胞癌になるまで30年と言われています。この間肝炎による症状はほとんどありません。そのため肝臓は「沈黙の臓器」と呼ばれます。血液検査をしないと慢性肝炎や肝硬変、肝細胞癌ですら発見することができないのです。HCVによる肝硬変および肝癌の発症を防ぐためには、慢性肝炎の段階で発見して、インターフェロン(IFN)治療により治癒させてしまうことが最良の方法です。

(2)IFN 治療の進歩

C型肝炎を根治することができる治療法としてはIFN療法しかありません。IFN治療終了後6ヵ月たって、ウイルスが陰性であれば著効と判断され、alanine aminotransferase (ALT^{*1})値の正常が持続し、その後再発することはありません。最近発売された新薬や新型のIFNにより、著効率は格段に向上してきています。

治療効果にはHCVの型(ジェノタイプ^{*2})とウイルス量が関係します。わが国ではジェノタイプ1型が多く(70%)、その他に2型があります。残念ながら、著効率は1型が低く、2型が高いです。またウイルス量が多い患者は著効になりにくいことが知られています。1型でウイルス量が多い患

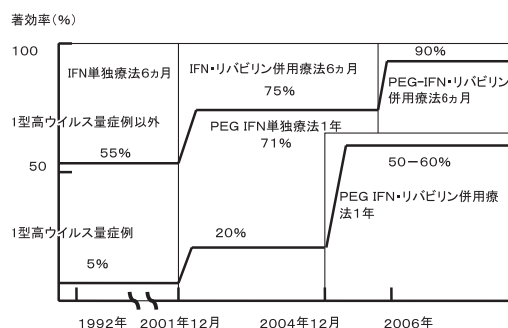


図4 C型慢性肝炎に対するIFN療法の進歩

者(1型高ウイルス量症例)はC型肝炎患者の半数以上を占めており、著効率は最も低いのです。

C型慢性肝炎全体の著効率は、従来のIFN治療では30%程度でしたが、最近の治療法の進歩により、70%まで向上してきました(図4)。治療抵抗性である1型高ウイルス量症例については、1992年に6ヵ月間のIFN単独療法が保険認可された当時の著効率は5%でしたが、2001年12月に認可されたIFN・リバビリン併用療法(6ヵ月間)では20%になり、2004年12月に認可されたPEG-IFN・リバビリン併用療法(1年間)では50-60%まで向上しました。また1型高ウイルス量症例以外の症例では、IFN単独療法では著効率は55%でしたが、IFN・リバビリン併用療法では75%になり、polyethylene glycol-interferon (PEG-IFN)・リバビリン併用療法では90%までになりました。1型高ウイルス量症例はC型慢性肝炎患者の約半分を占めているので、C型慢性肝炎患者全体の著効率はIFN単独療法では30%でしたがPEG-IFN・リバビリン併用療法により70%程度になったのです。

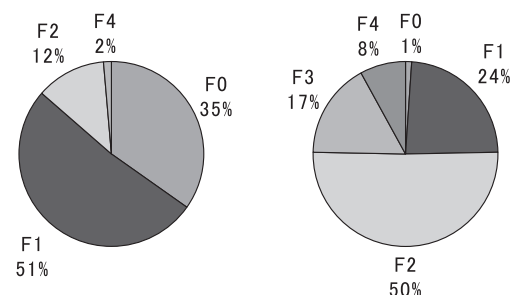
(3)ALT値正常症例に対するIFN治療

C型慢性肝炎に対するIFN治療の効果がこのように非常に向上したために、ALT値が持続的に正常である症例に対しても、最近積極的にIFN治療をすることが多くなってきています。それにはその他にいくつかの要因が関係しています。まずひとつはALT値が持続的に正常であっても、肝組織をみると線維化がみられる症例があ

*1 ALTはGPT (glutamic pyruvic transaminase) と同義。

*2 HCVのジェノタイプ検査は有用だが保険適用されない。その代りにHCVグルーピング検査が保険適用となっており、1型と2型を区別することができる。

ALT値持続正常者66例 ALT値上昇患者798例



ALT値正常者の2/3ですでに肝の線維化が始まっている
Pradat P. et al. Hepatology 36: 973, 2002 より一部改変

図5 HCV キャリアの組織像

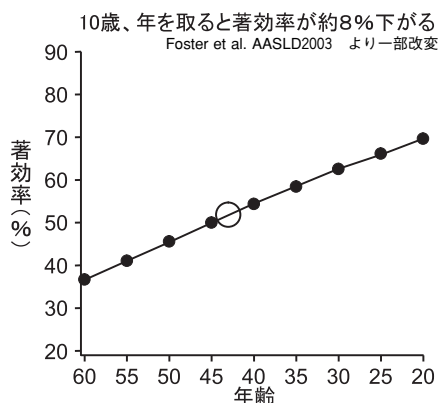


図7 年齢と著効率との関係

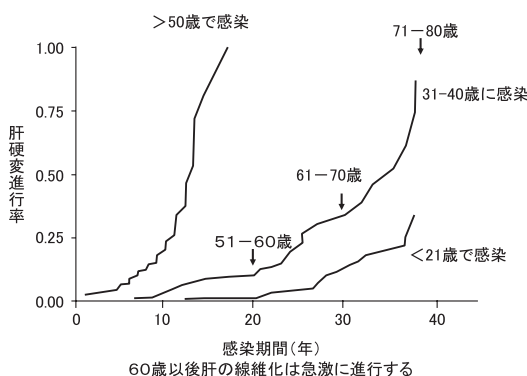


図6 感染時の年齢とF4（肝硬変）への進行

ALT正常例の治療効果は異常例と同等である

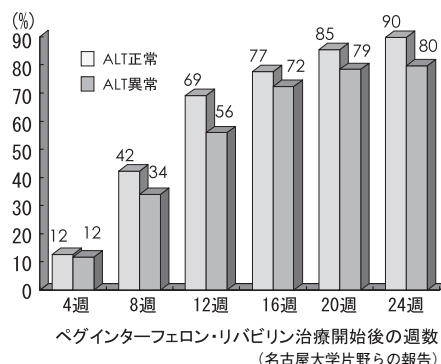


図8 ウイルス陰性化率：ALT 正常 vs 異常

という事実です。このような症例は、ALT 値が持続的に正常であっても、IFN 治療の対象になります。Pradat らの報告では、ALT 値正常症例の65%が線維化度がF1以上でした(図5)¹⁾。線維化度はF0が正常でF4が肝硬変です。F1ということは線維化が始まりかけているということです。すでに肝硬変になっていた患者も1人いたほどです。

第2の要因は、ALT 値が持続的に正常であっても、その後一定の割合でALT 値が異常になる人がいるということです。また第3の要因として60歳以降肝の線維化が急激に進行するという事実があります(図6)。Poynard らの報告によれば、21歳未満でHCVに感染した場合30年たっても肝硬変に進行している症例は多くありませんが、50

歳以上で感染すると10年後の60歳以上になってから線維化が急速に進行していました²⁾。また31歳から40歳で感染した場合は30年後の61歳から71歳以後線維化が急速に進行しました。このように60歳以降は肝の線維化が急激に進行するようです。第4の要因として考慮すべきことは、10歳年をとると著効率が約8%低下することがFoster らにより報告されていることです(図7)³⁾。したがって60歳までALT 値正常であっても、その後急速に肝線維化が進行する可能性があるが、そのときになって治療をしようとしても、治療効果が低下してしまっている危険があるということになるわけです。また第5の要因としてALT 値正常例のPEG-IFN・リバビリン併用療法に対する反応性は異常例と同様であるということがあります(図

8)。したがってALT値が正常でも、若いうちにPEG-IFN・リバビリン併用療法をしてウイルスを排除してしまったほうがよいという考えが出てきているのです。

(4)感染早期の患者に対するIFN治療

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ります。残念ながら、多くの患者は感染後長期間経過しています。しかし特に若い患者の場合、感染してから間がないことがしばしばあります。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す。感染早期の患者はIFN治療によりほとんどの場合著効となるので、ALT値が正常でも、出来るだけIFN治療をすべきです。

針刺しなどの汚染事故によるHCVの感染率は0-7%（平均1.8%）です。HBVのように感染予防のためのワクチンや免疫グロブリンはありません。またC型急性肝炎は劇症化することはほとんどありませんが、70%程度慢性化します。しかし慢性化が疑われたら、1年以内にIFN治療を行えば、90%以上が著効となるので、少し安心できるのではないのでしょうか。

(Ⅲ) B型慢性肝炎

(1)自然経過

HBVに乳幼児期に感染すると、免疫が未熟なためにウイルスを排除することができず持続感染者（HBVキャリア）になってしまいます。3歳以下の感染では80%、4歳から10歳まででは30%がキャリア化したという報告があります。また以前はキャリアの60-70%を占めていた垂直感染（母子感染）では、母親がe抗原陽性の場合90%がキャリア化していました。1985年から母子感染予防対策事業が始まり、HBs抗原（+）のキャリアから生まれた児に対し、生後48時間以内と2ヵ月後にHB免疫グロブリン（HBIG）、生後2、3、5ヵ月後にHBワクチンを投与することにより、キャリアは1%以下に減少してきています。母子感染予防対策は1995年まではe抗原（+）の

場合にのみ施行されていましたが、e抗原（-）でも10%程度感染することが判明したため、e抗原（-）でも施行されるように改正されました。

キャリアになっても、しばらくはALT値正常の健康キャリアの期間があり、20歳前後で一過性の肝炎を経て、80-90%は自然経過でe抗原陽性からe抗体陽性となります（図9）。これをセロコンバージョンといいます。セロコンバージョンするとウイルス量は極端に少なくなり、大部分の患者では肝炎が再発することはない、健康キャリアとなり、予後は良好です。

しかしHBVキャリアの10%程度は、肝炎がおこってもe抗原からe抗体へのセロコンバージョンが起こらず、ウイルス量も少し減少するのみで、肝炎が継続し、慢性肝炎になります。そして慢性肝炎から肝硬変や肝癌に進行します（図10）。ウイルス量は以前はDNAポリメラーゼ量を測定して評価していましたが、感度が低いため今は使われていません。最近が高感度のHBVDNA量測定によりウイルス量を評価しています。

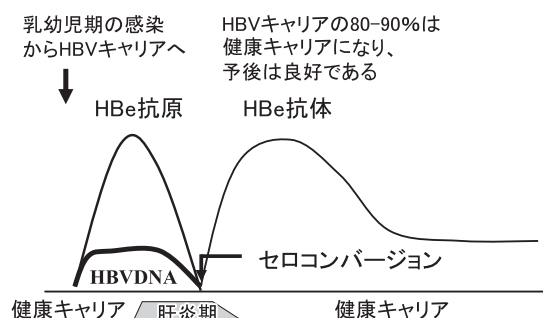


図9 e抗原からe抗体へセロコンバージョン 80-90%

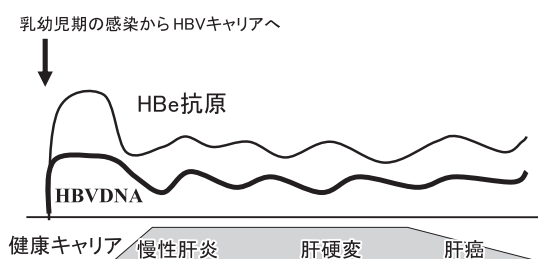


図10 e抗原陽性の慢性肝炎 10%

(2) ラミブジン (ゼフィックス) とアデフォビル (ヘプセラ)

現在は後述するエンテカビルがB型慢性肝炎の治療薬の第一選択になっていますが、核酸アナログ製剤として最初に保険認可されたラミブジンを使用している患者もまだたくさんいるのでラミブジンについてまず述べます。

ラミブジンは、スクレオシド誘導体の抗ウイルス剤で、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ていましたが、HBVにも抗ウイルス作用があることが分かり、2000年暮れに保険認可されました。ラミブジンはHBV感染細胞内でリン酸化され活性型の三リン酸誘導体になり、HBVのポリメラーゼ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ます。

ラミブジン投与により高率にALT値が正常化しHBV DNAが陰性化します(表1)。すでに肝硬変になっている患者に対してもラミブジンを投与することによりALT値が低下し、多くの患者で肝臓の働きの指標であるアルブミン値も回復し

表1 ラミブジン (ゼフィックス) による ALT 値、HBVDNA の改善効果 (国内臨床試験)

	ALT正常化率	HBVDNA陰性化率
24週間投与	66%	81%
52週間投与	65%	64%

表2 ラミブジン耐性ウイルス (YMDD 変異株) 出現頻度 (国内の報告のまとめ)

1 年間	14—23%
2 年間	38—39%
3 年間	49—53%
4 年間	66%

HBV ポリメラーゼのYMDD配列がYIDDやYVDDに変異することによりHBVはラミブジンに耐性となる。Y=チロシン、M=メチオニン、D=アスパラギン酸、I=イソロイシン、V=バリン

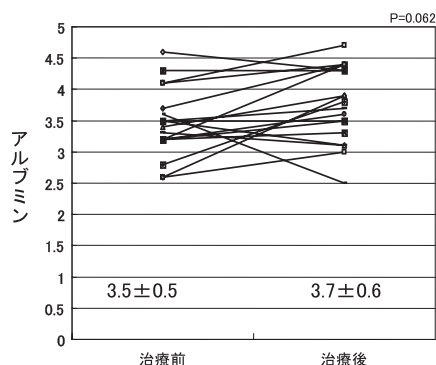


図11 B型肝硬変に対するラミブジン投与アルブミン値の変化 (名古屋大学 消化器内科)

てきます(図11)。しかし一方ではラミブジンには耐性ウイルスの問題点があります。1年で14—23%、3年で49—53%という高率で耐性ウイルスが出現します(表2)。

ラミブジン耐性ウイルスでは、HBVのポリメラーゼ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)がバリン(V)やイソロイシン(I)に変異し、ラミブジンが作用できなくなっています。

投与中耐性ウイルスが出現すると、ウイルス量が増加し、肝炎が再発してきます。しかしウイルス量が増加しても、すぐに肝炎がおこるわけではなく、時間的にずれがあります。また肝炎が起きないこともあります。2004年暮れ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ました。ラミブジン耐性ウイルスによりウイルス量が増加し、ALT値が上昇していても、アデフォビルを併用投与すると、ウイルス量が減少し、ALT値は正常化します(図12、表3)。

(3) エンテカビル (バラクルード)

2006年9月耐性ウイルス出現率が低い核酸アナログであるエンテカビルが保険認可されました。エンテカビルもHBVに対して強力な抗ウイルス作用があります(表4)。エンテカビルはラミブジンと比べて耐性ウイルス出現率が低いので、今

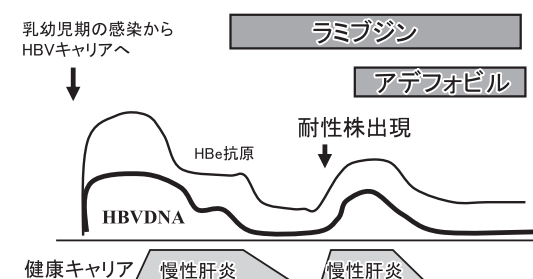


図12 ラミブジン投与によるHBVマーカーの推移
HBe抗原陽性例（ラミブジン耐性株出現）

表3 ラミブジン耐性ウイルスに対するアデフォビル（ヘプセラ）の治療効果

	ALT正常化率	HBVDNA陰性化率
6ヶ月	78%	55%
12ヶ月	89%	65%
18ヶ月	94%	84%

N=87 虎の門病院肝臓センター

ではB型慢性肝炎の第一選択薬になっています。ラミブジン耐性の変異に新たな変異が加わるとエンテカビル耐性となるので、ラミブジン耐性ウイルスがすでに出現している患者にエンテカビルを投与すると早期に耐性ウイルスが出現します。そのためラミブジン耐性ウイルスがすでに出現している患者にはエンテカビルを使用することはありません。この場合はアデフォビルをラミブジンと併用します。

ラミブジン、エンテカビルなどの核酸アナログ製剤はウイルス増殖を抑制するだけなので、投与を中止するとほとんどの場合、再びウイルスが増殖してきて、肝炎が再発します。まれに中止してもウイルス増殖が起らないこともあります。そのような患者を識別する確実な方法は、今のところありません。したがって一旦核酸アナログ製剤を内服し始めると、一生継続しなければなりません。この点が核酸アナログ製剤の大きな欠点といえるでしょう。

(4)IFN 治療

IFNは抗ウイルス作用と免疫系への作用が相

表4 エンテカビル（バラクルード）の治療効果（国内臨床試験）

48週間後	エンテカビル(34例)
ウイルス検出限界未満	68%
ALT正常化	94%
セロコンバージョン率	30%
組織学的改善率	80%

エンテカビル耐性変異はみられなかったが、3年間で5～10%みられるとする報告もある

表5 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ヶ月）の比較

発表者	治療 6ヶ月後のHBe	抗原陰性化率
菊池	28回投与 24週投与	10～13% 52%
熊田	4週連日投与 6ヶ月間歇投与	22% 43%

(治療1年後)

まって、ウイルスを排除すると考えられています。

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、4週間連日投与が標準的投与方法でした。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りましたが、いずれも合計28回という保険上の制限がありました。

IFNの効果は多くは一過性です。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します。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、セロコンバージョンが起こることがあり、ある程度の効果が得られました。治療1年後のHBe抗原の陰性化率は約35%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いわれていました。

2001年春より6ヵ月間の長期投与が可能となり、IFN治療の効果が向上しました(表5)⁴⁾⁵⁾。熊田は治療1年後のHBe抗原の陰性化率は6ヵ月間欠投与例では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ます。

(5)治療ガイドライン（表6）

35歳未満では自然経過でセロコンバージョンして、肝炎が治る可能性が高いので、エンテカビル

表6A 35歳未満B型肝炎の治療ガイドライン

治療対象は、ALT $\geq$ 31IU/Lで：
HBe抗原陽性は、HBV DNA量5 log copies/mL以上、
HBe抗原陰性は、4 log copies/mL以上

HBe抗原	HBV-DNA量 $\geq 7 \log \text{ copies/mL}$	$< 7 \log \text{ copies/mL}$
e抗原陽性	①IFN長期投与(3ヵ月以上) ②Entecavir	IFN長期投与 (3ヵ月以上)
e抗原陰性	①経過観察 ②IFN長期投与(3ヵ月以上)あるいはEntecavir	経過観察 (F2以上の進行例にはIFN、Entecavir)

表6B 35歳以上B型肝炎の治療ガイドライン

治療対象は、ALT $\geq$ 31IU/Lで：
HBe抗原陽性は、HBV DNA量5 log copies/mL以上、
HBe抗原陰性は、4 log copies/mL以上

HBe抗原	HBV-DNA量 $\geq 7 \log \text{ copies/mL}$	$< 7 \log \text{ copies/mL}$
e抗原陽性	①Entecavir ②Entecavir+IFN連続療法 (3ヵ月以上)	①Entecavir ②IFN長期投与 (3ヵ月以上)
e抗原陰性	Entecavir	Entecavir

厚生労働科学研究費補助金肝炎克服緊急対策研究事業（肝炎分野）
肝硬変を含めたウイルス性肝炎治療の標準化に関する研究
平成19年度 総括・分担研究報告書

ではなく、IFN治療が推奨されています。エンテカビルなどの核酸アナログ製剤には催奇形性があるため、これから子供を作る可能性のある年齢では避けたいということもエンテカビルが選択されない理由です。

35歳以上ではエンテカビルが第一選択です。

(6)e抗体陽性のB型慢性肝炎

当院のHBVによる肝細胞癌をみるとe抗体陽性例が7割以上を占めています（表7）。e抗体陽性の患者でも肝癌に注意する必要があります。e抗体陽性患者の20%程度はウイルス量がセロコンバージョン後もあまり低下せず、ALT値の異常が持続します。このようにセロコンバージョン後も安心するのではなく、HBVDNA量、ALT値の測定を定期的に行い、時には画像診断により肝の線維化の状態や肝癌の有無を評価する必要があります。

おわりに

C型慢性肝炎に対するIFN治療の著効率は当初30%程度でしたが、最近ではPEG-IFN・リバ

表7 B型肝炎細胞癌13例

年齢	55 $\pm$ 9 (41-69 中間値56)
性別(男/女)	11/2
e抗原陽性/e抗体陽性	4/10
preC(野生株/混在/変異株)	2/3/8
HBVDNA	5.7 $\pm$ 1.6 (2.6-7.6 中間値6.4)
GPT	76 $\pm$ 55 (18-207 中間値64)

藤田保健衛生大学 肝胆臓内科

ビリン併用療法により著効率は70%まで向上し、副作用も軽減されてきました。

B型慢性肝炎に対しては、治療効果が不確実であったIFN治療をすることが少なくなり、エンテカビルによる治療がもっぱら行われ、確実な治療効果が得られています。

このようにウイルス性肝炎の治療は非常に進歩しました。今必要なことは肝炎ウイルスの感染者を見つけ出し、治療の必要性を評価し、適切な治療を行っていくことです。そのためにかかりつけ医と専門医療機関がそれぞれの役割を果たしながら、連携していくことが必要です。

追記

本稿は愛知県保険医協会第452回社保研究会（2007年11月17日）の講演内容に加筆したものです。

【文 献】

1. Pradat, P., Alberti, A., Poynard, T., et al.: Predictive value of ALT levels for histologic findings in chronic hepatitis C: a European collaborative study. *Hepatology* 36: 973-977, 2002.
2. Poynard, T., Ratziu, V., Charlotte, F., et al.: Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 34: 730-739, 2001.
3. Foster, G. R., Fried, M. W., Hadziyannis, S. J., et al.: Treatment of chronic hepatitis C with peginterferon alfa-2a (40kd) (PEGASYS) and ribavirin (COPEGUS): patient age has a marked influence on the individual estimated probability of achieving a sustained virological response. *Hepatology*, 38: 264A, 2003.
4. 菊池健太郎、賀古眞: B型肝炎のインターフェロン治療(1) B型慢性肝炎に対するインターフェロン治療—長期投与は有効なのか。 *臨床消化器内科* 15: 1443-1447, 2000.
5. 熊田博光: B型肝炎の治療法 慢性肝炎診療マニュアル 日本肝臓学会監修 医学書院: 52-59, 2001.