

# ガイドラインに基づいたB型・C型慢性肝炎の治療方針

小橋 春彦

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器・肝臓内科学

## Treatment strategy for chronic hepatitis B and C based on the guidelines

Haruhiko Kobashi

Department of Gastroenterology and Hepatology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

ガイドライン

### 1. はじめに

B型およびC型肝炎ウイルス(HBV・HCV)は持続感染から慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌を引き起こす重大な健康問題であり、新たな国民病として社会的にも強い関心が持たれている。わが国のキャリア率はHBV約1%, HCV約1.5~2%と推定される。若年層でのキャリア率は減少している一方、慢性肝炎・肝硬変・肝細胞癌患者の高齢化が進んでおり、肝細胞癌を減少させるためには早急に治療を行なうことが重要となる。

B型肝炎およびC型肝炎に対する抗ウイルス療法はここ数年急速な進歩を遂げている。最新かつ最適な治療法を選択するうえで、ガイドラインは重要な指針となる。B型およびC型慢性肝炎治療に関するガイドラインとしてわが国で最も広く用いられるのは厚生労働省研究班(熊田博光班長)による「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患治療の標準化に関するガイドライン」<sup>1)</sup>である。毎年改訂され最新の治療方針が簡潔に示され

ている。本稿では平成22年3月に発表された平成21年度版(2010年版)ガイドラインと、日本肝臓学会による治療ガイド<sup>2)</sup>に基づいてB型・C型慢性肝炎および肝硬変の治療方針について概説する。

### 2. B型肝炎の治療

HBVキャリアの自然経過は多様である。多くは出生時から乳児期の垂直感染によりHBe抗原陽性・高ウイルス量の無症候性キャリアとなり、そのうち1割が成人期以降に慢性肝炎に移行する。多くの症例では自然経過の中でHBe抗原の陰性化とHBe抗体の陽性化(HBeセロコンバージョン)とともにウイルス量が低下しHBe抗体陽性・肝機能正常の無症候性キャリアとなる。しかし慢性肝炎の約3割が肝硬変に移行し、一部の症例では肝細胞癌が発生する。肝発癌の危険因子として高ウイルス量、肝硬変、男性、高年齢が挙げられている。

B型肝炎の診療において最も重要なことは治療適応の有無を決定することである。若年者では自然経過で鎮静化する例が多い一方、短期間で急速に肝硬変に至る症例もある。年令、HBe抗原・抗体、血中HBV DNA量(リアルタイムPCR法)、AST、ALT、血小板数、肝予備能、

腹部画像診断などから進行度、活動性を評価する。いきなり抗ウイルス療法を開始するのではなく、半年程度は経過観察したうえで、血液肝機能検査の異常値が持続または出沒し、肝炎の活動性があり今後病態がさらに進行すると思われる症例を治療対象とする。治療適応の決定に際しては肝生検(可能なら腹腔鏡下)を実施することが望ましい。

B型肝炎に対する治療法は抗ウイルス療法、肝庇護療法、免疫賦活療法に大別される。抗ウイルス療法の長期目標は肝内におけるHBV増殖を低下させ肝炎を鎮静化し、その結果肝硬変、肝細胞癌への移行を防止することである。短期目標は、第1にHBeセロコンバージョン、第2に血中HBVDNAの低下(HBe抗原陽性例では5 Log Copies/mL未満、HBe抗原陰性例では4 Log Copies/mL未満)、第3にALTの正常化である。ガイドラインではB型肝炎の治療対象はALTが31IU/L以上で、HBe抗原陽性例はHBV DNA 5 Log copies/mL以上、HBe抗原陰性例は4以上、肝硬変例は3以上とされている(表1)。

抗ウイルス療法にはインターフェロン(IFN)と核酸アナログ製剤—ラミブジン(ゼフィックス®)、アデホビル(ヘプセラ®)、エンテカビル

平成22年1月受理  
〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1  
電話: 086-235-7219  
FAX: 086-225-5991  
E-mail: hkobashi@md.okayama-u.ac.jp

(バラクルード®) ーがある。それぞれ長所と短所がありウイルス側要因と宿主側要因を考慮して選択する。IFNはHBe抗原陽性の活動性肝炎に対して従来型IFNすなわちIFN $\alpha$  (皮下注射)とIFN $\beta$  (静脈または点滴注射)が現在保険適応となっている。有効性はセロコンバージョン誘導3割程度、ALT安定化率4~5割(いずれも24週投与)で必ずしも十分とは言えず、種々の副作用を伴う。しかし耐性化がないことと投与期間が限られており永続的な投与ではないのが利点であり、若年者に適している。一方、核酸アナログ製剤は経口投与が可能で副作用がほとんどなく、血中HBV DNAの低下とALT正常化が高率に得られ、肝線維化の改善、肝予備能の改善や肝発癌抑制効果が得られる<sup>3,4)</sup>。反面、一旦投与を開始すると終了できる条件が明確ではなく長期間の投与を要することと、長期投与に伴い薬剤耐性変異ウイルスの出現による耐性化が起こることが重大な問題となる。これらの点からガイドラインでは年齢を重視し、HBe抗原の有無、HBV DNA量に応じて抗ウイルス療法を選択することを推奨している。35歳未満では自然経過でのHBeセロコンバージョンが期待できること、妊娠に対する安全性への懸念、核酸アナログ長期投与による耐性化の問題を考慮して、HBe抗原陽性例ではIFN長期投与(24週間、有効例では48週間)を第一選択としている(表1)。しかし、血小板15万未満またはF2以上の線維化進行例など肝硬変への進行が懸念される症例では核酸アナログ(エンテカビル(バラクルード®))が選択される。35歳以上の症例では自然経過におけるセロコンバージョン率が低くIFNの有効率も低いことから、核酸アナログ(エンテカビル)を第一選択としており、

表1 B型慢性肝炎の治療ガイドライン

治療対象は、ALT  $\geq$  31 IU/L で：

HBe抗原陽性は、HBV DNA量 5 log copies/mL 以上

HBe抗原陰性は、HBV DNA量 4 log copies/mL 以上

肝硬変症例では、HBV DNA量 3 log copies/mL 以上

35歳未満	HBV DNA量	$\geq$ 7 log copies/mL	< 7 log copies/mL
	HBe抗原		
e抗原陽性		①IFN長期投与(24-48週) ②エンテカビル*	①IFN長期投与(24-48週) ②エンテカビル
e抗原陰性		①エンテカビル-IFN連続療法 ②エンテカビル	①経過観察又はエンテカビル ②IFN長期投与(24週)
		血小板数15万未満またはF2以上の進行例は最初からエンテカビル	

  

35歳以上	HBV DNA量	$\geq$ 7 log copies/mL	< 7 log copies/mL
	HBe抗原		
e抗原陽性		①エンテカビル ②エンテカビル-IFN連続療法*	①エンテカビル ②IFN長期投与(24-48週)
e抗原陰性		エンテカビル	①エンテカビル ②IFN長期投与(24-48週)

\*エンテカビルを使用しe抗原が陰性化しHBV-DNAが陰性化が持続した症例はSequential療法に切り替え、Drug Freeを目指す

表2 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

ラミブジン投与期間	治療法	
HBV DNA量		
<2.1log copies/mL 持続	原則としてエンテカビル0.5mg/日に切り替え	
$\geq$ 2.1log copies/mL	VBT* なし	エンテカビル**0.5mg/日に切り替え可
	VBT* あり	アデホビル10mg/日併用

\*VBT: viral breakthrough \*\*ラミブジン変異のないことを確認後投与

表3 B型慢性肝炎の治療(ガイドラインの補足)ー抜粋ー

- 35歳未満はdrug freeを目指してIFNあるいはSequential療法が基本。35歳以上はHBV DNAの持続的陰性化を目指して、初回核酸アナログ製剤はエンテカビル。ラミブジン及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。
- HBV genotype A, Bでは第一選択はIFN投与。
- IFN投与期間は24週間が原則、有効症例は48週間が望ましい。
- ラミブジンまたはエンテカビル耐性例にはラミブジン+アデホビル併用。ただしラミブジン+アデホビル併用を3年行っても効果不良例ではエンテカビル+アデホビル併用を考慮。
- ラミブジン、エンテカビル、アデホビルの三者耐性例はエンテカビル+アデホビル併用療法。
- アデホビル長期投与による腎機能低下例ではアデホビル隔日投与。
- IFN長期投与例はQOLを考慮して在宅自己注射を推奨。
- 肝硬変、肝細胞癌治療後も核酸アナログ治療の適応。
- 抗ウイルス療法の適応はALT31以上だが、35歳以上、F2以上はALT30以下でも考慮。
- ラミブジンからエンテカビルに切り替える場合は耐性がないことと、HIVが合併していないことを確認。(HIV合併例はエンテカビル耐性化しやすい)
- HBV DNA低値例でも、免疫抑制作用のある薬や抗癌剤投与によりHBV DNA上昇と高度の肝障害が起こる危険性がある。

高ウイルス量 (HBV DNA 7 log-copies/mL以上) では核酸アナログ・IFN 連続療法, 低ウイルス量症例 (7 未満) では IFN 長期投与も第 2 選択としている。ただし年齢に関わらず, HBV ジェノタイプ A と B の症例 (わが国では HBV キャリアのうちそれぞれ約 2% と 12% と少数) では IFN の有効率が高いため IFN が第一選択となる。核酸アナログ製剤の中で, 最初 (2000 年) に認可されたラミブジン (ゼフィックス)<sup>®</sup> は耐性化率が高率であるのに対して, 2006 年に認可されたエンテカビルは核酸アナログ未治療例に対して耐性化率が最も低いため, 核酸アナログ未治療例では第一選択薬となる。しかし, ラミブジンに耐性化した症例ではエンテカビル投与によりラミブジン・エンテカビル二重耐性ウイルスが出現しやすいので, この場合はラミブジンとアデホビル (ヘプセラ)<sup>®</sup> の併用療法が推奨される。肝硬変例, 肝細胞癌治療後症例に対しても核酸アナログは有効である。

### 3. C 型慢性肝炎の治療

C 型慢性肝炎は長期間に渡って徐々に線維化が進行し, 20~30 年の経過で肝硬変に至る。また肝硬変から年 8% と高率に肝細胞癌が発生する。C 型慢性肝炎治療の目標は血中 HCV RNA の低下~消失, ALT の正常化, その結果として肝硬変への進行および肝細胞癌発生の抑制である。治療法は抗ウイルス療法と肝庇護療法に大別される。現在最も強力な抗ウイルス療法はペグ化インターフェロン (PEG-IFN) とリバビリン (RIBA) の併用療法である。IFN 療法の有効率は HCV ジェノタイプ (わが国では主に 1b, 2a, 2b) と血中ウイルス量, HCV 遺伝子変異 (Core 領域 70, 91 の置換, NS5A 領域 ISDR 変異) などのウイルス条件

や宿主条件 (年齢, 性別, IL28B の SNP (遺伝子多型), 肝疾患の進行度) によって異なる。ガイドラインではこれらの条件によって異なった IFN の用法を推奨している (表 4)。

#### (1) ジェノタイプ 1 かつ高ウイルス量

最も難治性であるジェノタイプ 1・血中高ウイルス量 (5.0 Log IU/mL 以上, 以下測定法はリアルタイム PCR 法) の症例では PEG-IFN $\alpha$  2b (ペグイントロン)<sup>®</sup> + RIBA (レベトール)<sup>®</sup> または PEG-IFN $\alpha$  2a (ペガシス)<sup>®</sup> + RIBA (コペガス)<sup>®</sup> の併用療法 48 週間投与が推奨される。

いずれも PEG-IFN は週 1 回皮下注射で, 1 回の投与量はペグイントロン<sup>®</sup> は 1.5  $\mu$ g/体重 kg, ペガシス<sup>®</sup> は体重に関わらず 180  $\mu$ g である。副作用として白血球数 (好中球数), 血小板数が減少するため, それに応じて投与量を調節する。RIBA は体重に応じて 600~1000mg (3~5 錠またはカプセル) 連日内服とし, Hb の低下に応じて減量する。有効率としては約 5 割で持続的ウイルス陰性化 (sustained viral response, SVR, 投与終了 6 か月後 HCV RNA 陰性が続くこと) が得られる<sup>5)</sup>。なお, うつ病を誘発する可能性がある症例では IFN  $\beta$  (フェロン)<sup>®</sup> + RIBA 併用

表 4 C 型慢性肝炎に対する治療ガイドライン

#### 初回例

	ジェノタイプ 1	ジェノタイプ 2
高ウイルス量 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL 以上	PEG-IFN $\alpha$ 2b (ペグイントロン) +リバビリン (レベトール) (48-72 週間) PEG-IFN $\alpha$ 2a (ペガシス) +リバビリン (コペガス) (48-72 週間) IFN- $\beta$ (フェロン) +リバビリン (レベトール) (48-72 週間)	PEG-IFN $\alpha$ 2b (ペグイントロン) +リバビリン (レベトール) (24 週間) IFN- $\beta$ (フェロン) +リバビリン (レベトール) (24 週間)
低ウイルス量 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL 未満	IFN (24 週間) PEG-IFN $\alpha$ 2a (ペガシス) (24-48 週間)	IFN (8-24 週間) PEG-IFN $\alpha$ 2a (ペガシス) (24-48 週間)

#### 再投与例

初回治療での無効の要因を検討し, 治療目的の治療か, 進展予防 (発癌予防) を目指した ALT 値と AFP 値の正常化~安定化を目的とした治療かを選択すべきである。

#### ●治療目的の再治療

1. 初回 1 型高ウイルス量で再燃・無効例への再投与は IFN ( $\alpha$  または  $\beta$ ) + リバビリン併用療法 48 週間~72 週間投与が基本。
2. 初回 1 型高ウイルス量で IFN + リバビリン併用療法再燃 (治療後 36 週までに HCV RNA 陰性化) 例への再投与は IFN + リバビリン併用療法 72 週間。
3. 初回低ウイルス量で IFN 再燃・無効例への再投与は IFN + リバビリン併用療法
4. うつ病など IFN $\alpha$  が不適応および, PEG-IFN $\alpha$  + RBV 併用療法でうつ状態を出現した症例には IFN $\beta$  + リバビリン併用療法を選択
5. リバビリン併用療法を行なう場合には, 年齢, 性別, 肝疾患進行度, IL28B の SNP, HCV 遺伝子変異 (Core 領域 70, 91 の置換, ISDR 変異), Real time PCR 法によるウイルス量などを参考にし, 治療法を選択することが望ましい。

#### ●進展予防 (発癌予防) の治療

1. リバビリン併用療法の非適応例・無反応例では, 発癌予防目的の IFN の長期投与が望ましい。なお, IFN $\alpha$  製剤 (Peg 製剤を除く) は, 在宅自己注射が可能。
2. IFN 非適応例および IFN で ALT, AFP の改善が得られない症例は肝庇護療法 (SNMC, UDCA), 瀉血療法を。
3. ALT 目標値は F1 では, 基準値の 1.5 倍以下, F2~F3 では, 極力 30 IU/L 以下にコントロールする。

療法を考慮する(表4)治療開始後の血中HCVRNA量の推移により有効性を予測することが可能で、それに応じて投与期間の延長を試みる。すなわち、PEG-RIBA併用療法開始12週後の血中HCV RNAが前値の1/100以下に低下するも陽性で、36週までに陰性化した例では24週延長し、計72週間の投与とする(表6)。また50歳以上の女性、血小板13万以下、肝生検でF3のいずれかの症例は開始後9週目~11週目にHCV RNAが陰性化した場合にも72週間投与を考慮する。

(2) ジェノタイプ2または低ウイルス量

ジェノタイプ2または低ウイルス量の症例はIFNの有効率が高い。ジェノタイプ2・高ウイルス量の症例ではペグイントロン®+レボテール®の24週間投与、低ウイルス量(ジェノタイプ1, 2いずれも)の場合はペガシス®単独24~48週間または従来型IFN(IFNα2a, IFNα2b, IFN-β)の(8~)24週間投与を推奨している(表4)。

(3) 再投与例

再投与例の場合は初回治療が無効であった要因を検討し、治療(ウイルス排除)を目的とするか、肝硬変への進行と肝細胞癌予防を目指したALTとAFPの正常化~安定化を目的とするかを選択すべきとしている。PEG-RIBA併用療法無効例や非適応例では進展・発癌予防を目的としたIFN長期投与や肝庇護療法(強力ネオミノファーゲンC®, ウルソデオキシコール酸), 瀉血療法を行なう。

(4) ALT正常C型肝炎例の治療方針

従来ALTの正常値は40~45IU/L以下とされることが多かったが、ALT値が持続的に正常値(PNALT)例であってもALTが31

表5 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

血小板数 ALT	15万×10 <sup>4</sup> /μL以上	15万×10 <sup>4</sup> /μL未満
30 IU/L以下	2-4か月毎にALT値フォロー。ALT異常を呈した時点で抗ウイルス療法を考慮	可能なら肝生検を施行し、F2 A2以上の抗ウイルス療法を考慮。肝生検非施行例は2-4か月毎に血清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	抗ウイルス療法の適応	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。

表6 C型肝炎治療ガイドラインの補足 (抜粋)

<p>中止基準: PEG-IFNα+リバビリン併用療法を開始12週後にHCV RNA量が前値の1/100以下に低下がなく, 36週までにHCV RNA陰性化がなく, かつALT・ASTが正常化しない症例は36週で治療目的の治療は中止する。</p> <p>1. ジェノタイプ1高ウイルス症例へのPEG-IFN+リバビリン併用療法開始12週後に, HCV RNA量が投与前値の1/100以下に低下するがHCV RNAが陽性(Real time PCR法)で, 36週までに陰性化した例では, プラス24週(トータル72週間)の投与期間延長する。(なお, 50歳以上の女性, 血小板が13万以下の症例, または肝生検でF3の症例では投与開始9週目以降にHCV RNAが陰性化した症例では72週間投与も考慮する)</p> <p>2. ジェノタイプ1高ウイルス症例へのPEG-IFN+リバビリン併用療法で, 投与開始36週後にHCV RNAが陽性(Real time PCR法)でもALT正常化例は48週まで継続治療を行い, 治療終了後の長期ALT値正常化維持を目指す。</p> <p>3. PEG-IFN+リバビリン非適応例・無反応例に対するIFN単独長期療法は, 最初の2週間は通常量の連日または週3回間歇投与とし, 最大8週間でHCV RNAが陰性化しない症例は通常量の半分を長期投与する。</p>
---

表7 ウイルス性肝硬変に対する包括的治療のガイドライン

<p>代償性肝硬変は, IFNまたはEntecavirを主体とした治療で, ウイルス排除。非代償性肝硬変は, 代償性肝硬変への改善を目標とした発癌予防。</p>
<p>1. 原因ウイルスの駆除及びウイルスの減少によりAST・ALT値の正常化を目指す。</p> <p>a) C型代償性肝硬変 1b・高ウイルス量以外… IFNβ: フェロン, IFNα: スミフェロン 1b・高ウイルス量…………… IFNα: スミフェロン</p> <p>b) B型肝炎(代償性・非代償性) …… エンテカビル (ラミブジンまたはエンテカビル耐性例はラミブジン+アデホビル併用)</p> <p>2. 肝機能の維持(AST・ALT値, アルブミン値を改善)し肝発癌の抑制を目指す。</p> <p>a) 肝庇護剤…………… 強ミノ, ウルソ, 等</p> <p>b) 分岐鎖アミノ酸製剤…………… リーバクト</p> <p>c) 瀉血療法</p> <p>3. 栄養補助療法(非代償性肝硬変)により肝機能の安定化を目指す。</p>

肝硬変に対するガイドラインの補足

- C型代償性肝硬変に対するIFNの投与法は, 初回投与量600万国際単位をできる限り連日投与(2-8週間)し, その後慢性肝炎同様48週以上の長期投与が望ましい。
- C型代償性肝硬変に対するIFN投与で, 12週以上経過してもHCV RNAが陰性化しない症例は発癌予防を目指した300万国際単位による長期投与を行うべきである。
- 血小板値が5万以下のC型肝炎硬変ではIFNの治療効果を十分検討の上, 脾摘手術あるいは脾動脈塞栓術を施行後IFN治療を行う方が望ましい。
- 発癌予防をめざす場合にはAST・ALT値, AFP値の改善を目指し, IFNのみではなく肝庇護剤(SNMC, UDCA), 瀉血療法, 分岐鎖アミノ酸製剤を単独あるいは組み合わせ治療する。

以上の場合には肝組織内では肝炎が認められることが多いことが分かってきた。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（表5）では、ALT 30以下と31～40、血小板数15万/μL以上と未満に分けて、ALT 31～40または血小板数15万未満の場合には肝生検およびIFN療法を検討するよう推奨している。

#### 4. 肝硬変

肝硬変は代償性と非代償性に分けられる。ガイドラインでは代償性肝硬変に対しては原因ウイルスの排除及び減少によりトランスアミナーゼの正常化、発癌抑制を目指して積極的な抗ウイルス療法を推奨している（表7）。具体的には、C型代償性肝硬変の場合、ジェノタイプ1bかつ高ウイルス量の場合はIFN $\alpha$ （ソミフェロン<sup>®</sup>）、それ以外ではIFN $\alpha$ またはIFN $\beta$ （フェロン<sup>®</sup>）の投与を行う。B型肝炎硬変の場合には代償性・非代償性を問わず核酸アナログ製剤の投与（核酸アナログ未治療例の場合にはエンテカビル）を推奨している。B型肝炎硬変であっても核酸アナ

ログ投与によりウイルス量が減少し、肝線維化の改善、一方、代償性・非代償性を問わず、肝機能の維持・肝予備能の改善（AST、ALT低下、アルブミン値上昇）と発癌抑制を目標として肝庇護療法（強ミノ<sup>®</sup>、ウルソデオキシコール酸等）、分岐鎖アミノ酸製剤（リーバクト<sup>®</sup>）投与、瀉血療法（C型の場合）を行う。非代償性の場合には栄養補助療法（分岐鎖アミノ酸製剤、アミノレバン EN<sup>®</sup>、ヘパン ED<sup>®</sup>、late evening snack）の指導などを行う。

#### 5. 終わりに

ガイドラインに基づいたB型・C型慢性肝炎および肝硬変に対する治療方針について概説した。近年抗ウイルス療法の有効率が向上し、また肝炎医療費助成制度により治療費負担が軽減されるなど積極的な治療の推進を後押しする環境が整ってきている。自覚症状がないことから治療適応があるのに見過ごされている症例が数多く残っていると推測されており、HBV・HCV患者を診療する医師には専門科かどうかを問わず、ガイドラインを参照して治療適応の有無を確認し、治療適応の可能性が

あれば積極的に治療へ誘導されることをお願いしたい。

#### 文 献

- 1) 熊田博光：平成21年度厚生労働省科学研究費肝炎等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疾患の治療の標準化に関する臨床的研究班：肝硬変を含めたウイルス性肝疾患治療の標準化に関するガイドライン
- 2) 日本肝臓学会編：慢性肝炎の治療ガイド2008。文光堂，東京（2007）。
- 3) Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al：Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *New England J Med* (2004) 351, 1521-1531.
- 4) Nishida T, Kobashi H, Fujioka S, et al：A prospective and comparative cohort study on efficacy and drug resistance during long-term lamivudine treatment for various stages of chronic hepatitis B and cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* (2008) 23, 794-803.
- 5) Strader DB, Wright T, Thomas DL, et al：Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* (2004) 39, 1147-1171.