

B型慢性肝炎

竹越國夫

竹越内科クリニック（富山県）

I 診断

わが国には、B型肝炎ウイルス（HBV）の持続感染者（キャリア）は約130～150万人いる。そのHBVキャリアの大部分は、乳幼児期の母子感染や家族内の水平感染により、キャリアとなったものである。

HBVキャリアは、まず、**図1**の自然経過¹⁾に照らし合わせて、①免疫寛容（immune tolerance）期、②肝炎（immune clearance）期、③非活動（inactive carrier state）期、④再燃（reactivation）期のどの時期なのかを判断する。HBVキャリアの時期判断には、肝機能検査（ALT）、血小板数、HBe抗原/抗体、HBV DNA量（TaqMan[®]）、腹部超音波、腹部CT検査などが必要となる。肝生検は、できれば実施したほうがよいが、プライマリ・ケア領域の一般診療では困難なことが多い。一時点で時期判断をすることは困難なことが多

く、3～6ヵ月の経過観察後の判断となる。

各時期の特徴を以下に述べる。

①免疫寛容期：HBe抗原陽性、HBV DNA高値、ALT正常（正常値²⁾：男性で30IU/L、女性で19IU/L以下）時期をいう。

②肝炎期：HBe抗原陽性、HBV DNA高値、ALT持続高値で肝組織像でも活動性炎症を呈する、いわゆるHBe抗原陽性慢性肝炎である。ついには、HBe抗原陽性からHBe抗体陽性へのセロコンバージョン（SC）が起こる。肝炎の急性増悪が繰り返されると、肝硬変・肝癌に移行するリスクが高まる。

③非活動期：HBe抗原陰性、HBe抗体陽性、HBV DNA低値または感度以下、ALT正常で、肝組織像では肝炎が沈静化する。しかし、非活動性肝硬変も存在する。

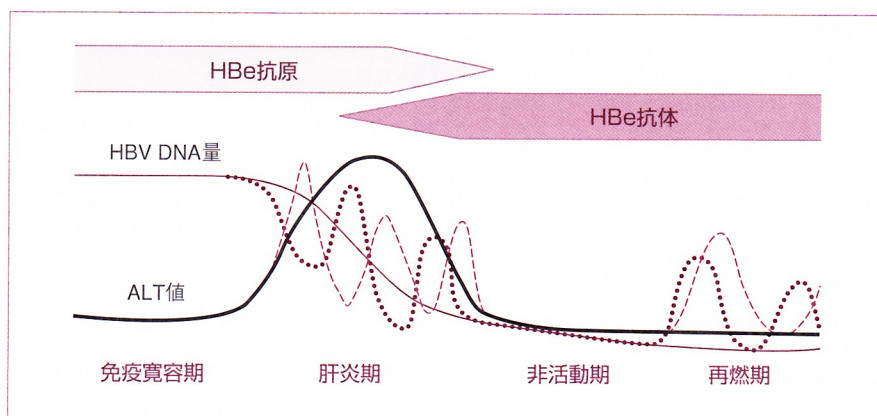


図1 慢性HBV感染の自然経過

（文献1より）

④再燃期：HBe抗原陰性，HBe抗体陽性，HBV DNA検出（core promoterやprecore領域の変異

を伴う），ALT高値で，肝組織像では持続的壊死炎症である．いわゆるHBe抗体陽性慢性肝炎である．

Ⅱ 治療

1 治療の対象

HBVキャリアの経過時期のうち，②肝炎期および④再燃期が治療の対象となる．わが国の「平成19年度B型慢性肝炎の治療ガイドライン」(表1)³⁾では，年齢が考慮され，35歳未満では自然経過で改善することがあるため，抗ウイルス薬は慎重に投与し（進行例は除く），35歳以上では，ALT \geq 30IU/Lであれば抗ウイルス薬の対象としている．しかし，高齢者やHBe抗原陰性例，抗ウイルス薬投与が難しい例では，肝庇護療法（SNMC，UDCA）で経過を見ることも可能とされる．一方，海外では，HBe抗原陽性/陰性を問わず，HBV DNA高値（ $>10^5$ copies/mL）でALT異常（正常上

限の1～2倍）であれば，肝生検施行の有無にかかわらず，抗ウイルス薬投与を勧めている²⁾．

抗ウイルス薬投与の適否は，年齢・HBV DNA量・ALT値で判断するが，実際の臨床の場では迷うことが多い．その際，参考になるのが，肝硬変への進展および肝発癌の危険因子¹⁾である．すなわち，肝硬変に進展する危険因子は，高齢，男性，HBV DNA高値，遺伝子型C，HCV重感染およびアルコール摂取であり，肝発癌の危険因子は，加えて，肝硬変合併，肝癌家族歴などである．当院では，近年抗ウイルス薬を投与しなかった38歳男性（HBe抗原陽性，HBV DNA $>10^{7.6}$ copies/mL，ALT 88 IU/L）と72歳女性（HBe抗体陽性，HBV

表1 平成19年度B型慢性肝炎の治療ガイドライン

	HBV DNA	$\geq 10^7$ copies/mL	$< 10^7$ copies/mL
35歳未満	HBe抗原陽性	①インターフェロン（IFN）長期投与（3ヵ月以上） ②エンテカビル	IFN長期投与（3ヵ月以上）
	HBe抗原陰性	①経過観察 ②IFN長期投与（3ヵ月以上）あるいはエンテカビル	経過観察（F ₂ 以上の進行例にはIFN，エンテカビル）
35歳以上	HBe抗原陽性	①エンテカビル ②エンテカビル＋IFN長期投与（3ヵ月以上）	①エンテカビル ②IFN長期投与（3ヵ月以上）
	HBe抗原陰性	エンテカビル	エンテカビル

●治療対象は，ALT \geq 30IU/Lで，HBe抗原陽性はHBV DNA 10^5 copies/mL以上，HBe抗原陰性はHBV DNA 10^4 copies/mL以上．

【ガイドラインの補足】

1. 抗ウイルス療法は，ALT値がALT \geq 30IU/mLの場合に考慮する．しかし高齢者やHBe抗原陰性例，抗ウイルス薬の投与が難しい例では，肝庇護療法（SNMC，UDCAなど）で経過を見ることも可能である．
2. 若年（35歳未満）症例では，IFN長期投与（3ヵ月以上）あるいはエンテカビル投与が原則．なお，ステロイド，IFN，核酸アナログの短期併用療法も考慮すること．ただし，組織像の軽い症例では，自然経過でのHBe抗原のセロコンバージョンを期待しfollow upすることもある．
3. 中高年（35歳以上）症例では，核酸アナログ未使用症例は，エンテカビルが第一選択薬になる．
4. 母子感染例はIFN抵抗性のことが多く，エンテカビル単独あるいはエンテカビル＋IFN連続療法も適応になる．
5. ラミブジン耐性ウイルスによる肝炎に対しては，アデホビルが第一選択になる．組織学的進行例では，HBV DNA量が上昇した時点でアデホビルを開始する．
6. 肝病変例および肝細胞癌治療後の症例も，核酸アナログの治療を行う．

【注意】

1. HIVを合併している症例では，エンテカビルの使用によりHIV耐性ウイルスが出現する可能性があるため，エンテカビルは使用できない．
2. HBV DNA量が低値でALT値が正常の症例であっても，免疫抑制作用のある薬剤や抗がん剤投与時にはHBV DNA量が上昇して高度の肝障害をきたすことがあるため，注意が必要である．

（文献3）より

DNA $10^{3.5}$ copies/mL, ALT 34 IU/L, 血小板数 12.4 万/mm³) の肝癌発症例を経験した。

2 治療の最終目標

B型慢性肝炎治療の最終目標は、HBV複製を抑制し、肝硬変・肝癌への進行を予防することである。HBV DNA量を可能な限り低値に維持することで、ALT正常化、肝組織像の改善が認められる。HBe抗原陽性者では、HBe抗体陽性へのSCを目指す。

3 治療の実際

表2に、2009年1月現在、わが国で保険適応のある抗ウイルス薬を比較表示した。

a. インターフェロン (IFN)

B型慢性肝炎に保険適応のある製剤は、通常型IFN (IFN $\alpha 2b$: インترون®A, IFN- α 天然型: スミフェロン®・オーアイエフ®, IFN- β : フェロン®・IFN- β モチダ)のみである (PEG-IFN $\alpha 2a$ については治験中)。IFNはHBe抗原陽性例にのみ保険適応とされる。

IFNの投与方法・期間については、一日当たり300~1000万単位を週3回、16~24週間投与が推奨されている⁴⁾。IFN単独長期投与の効果は、ALT正常化、HBe抗原陰性化を基準にすると、33%に効果があったとされるが⁴⁾、再燃率も高い。図2aにIFN長期投与不完全治療例を示す。IFN単独無効例に対して、ラミブジン (LAM)投与に続いてIFN投与を行うsequential therapyが行われ、高率のSC率(45%)があったと報告されているが⁵⁾、いまだ最適の対象選択・投与方法についてのコンセンサスがなく、今後の課題となる。

b. エンテカビル (ETV)

ETV (バラクルード®)は、わが国では、LAM・アデホビル (ADV)に続いて3番目(2006年)に保険適応となった核酸アナログ製剤である。ガイドラインでは、35歳以上の新規導入者に対する第一選択薬はETVであり、その理由として、他薬剤に比し、有効性が高く耐性株出現が少ないことがあげられる。海外のデータとして、HBe抗原陽性患者に対するETVとLAMの比較では、HBe抗原のSC率は変わらなかった (ETV: 21%, LAM:

表2 日本におけるB型慢性肝炎治療法の比較 (2009年1月現在)

治療法	インターフェロン (IFN)	エンテカビル (ETV)	アデホビル (ADV)	ラミブジン (LAM)
商品名	イントロン®Aなど	バラクルード®	ヘプセラ®	ゼフィックス®
常用量	300~1000万単位/日 週3回, 皮下注・筋注	0.5mg/日 (食間) 毎日, 経口	10mg/日 毎日, 経口	100mg/日 毎日, 経口
投与期間	16~24週推奨	規程なし	規程なし	規程なし
適応	HBe抗原陽性	ALT \geq 30 IU/L 初回治療	ALT \geq 30 IU/L	ALT \geq 30 IU/L
作用機序	2-5AS誘導による 抗ウイルス作用	核酸アナログ ウイルス増殖抑制	核酸アナログ ウイルス増殖抑制	核酸アナログ ウイルス増殖抑制
有効性SC率		48週投与 21% ⁶⁾	48週投与 12% ⁹⁾	48週投与 18% ⁶⁾
耐性株	1年目	出現せず	0% ¹⁰⁾	14~32% ⁴⁾
	2年目		0% ⁷⁾	
	3年目		3.3% ⁷⁾	
副作用	うつ病, 間質性肺炎	重篤なものなし	腎障害	重篤なものなし
費用 (円)	9,569/イントロン®A 600万単位	1,032/錠	1,252/錠	622/錠
医療費助成*	+	-	-	-
承認年月	2002年1月 (長期投与)	2006年7月	2004年10月	2000年9月

*: 認定基準は、HBe抗原陽性かつHBV DNA陽性のB型慢性活動性肝炎でIFN治療を行う予定、またはIFN治療実施中のうち、肝癌の合併のないもの(2008年4月~2015年3月の期間限定)

ETVが第一選択薬となり、LAMには耐性株出現が多いことから、新たに投与されることは少ない。わが国のガイドラインでは、LAM3年以上投与例では、ETVに切り替えてもETV耐性株が出現しやすいことからLAMを継続するとされる³⁾。

LAMの投与方法については、100mg/日を毎日経口投与する。副作用は、ヒトでは重篤なものはない。LAM耐性株出現時は、ADVを併用する。

4 核酸アナログ製剤の中止時期

中止時期について、HBe抗原陽性例では、HBe抗体へのSC後6ヵ月以上経れば中止可能だが、中止後、肝炎の再燃があり得るので3~6ヵ月ごとの経過観察は欠かせない。HBe抗体陽性例では、現在中止時期についてコンセンサスは無いが、HBs抗原消失までとされる⁴⁾。中止時期を判断するとき、HBコア抗原測定が参考となる⁸⁾。

おわりに

B型慢性肝炎治療は、肝硬変・肝癌への進行を防ぐための核酸アナログ製剤投与が主体である。そのため、対象者選択が重要で、いったん投与し

たら長期間投与を余儀なくされる。耐性株出現が今後の課題である。

参考文献

- 1) Yim HJ, Lok ASF : Natural History of Chronic Hepatitis B Virus Infection : What We Knew in 1981 and What We Know in 2005. *Hepatology*, 433 : S173-281, 2006.
- 2) Keefe EB, et al : A Treatment Algorithm for the Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States : 2008 Update. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 6 : 1315-1341, 2008.
- 3) 熊田博光 : 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研究. 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). 平成19年度総括・分担研究報告書, 2008.
- 4) Lok ASF, McMahon BJ : Chronic Hepatitis B. *Hepatology*, 45 : 507-539, 2007.
- 5) Serfaty L, et al : Sequential Treatment With Lamivudine and Interferon Monotherapies in Patients With Chronic Hepatitis B Not Responding to Interferon Alone: Results of a Pilot Study. *Hepatology*, 34 : 573-577, 2001.
- 6) Chang TT, et al : A Comparison of Entecavir and Lamivudine for HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B. *N Engl J Med*, 354 : 1001-1010, 2006.
- 7) 小橋春彦, 他 : B型慢性肝炎に対するエンテカビル長期投与における耐性関連遺伝子変異の出現. *消化器科*, 47 : 445-449, 2008.
- 8) Matsumoto A, et al : Low Serum level of hepatitis B core-related antigen indicates unlikely reactivation of hepatitis after cessation of lamivudine therapy. *Hepatol Res*, 37 : 661-666, 2007.
- 9) Marcellin P, et al : Adefovir Dipivoxil for the Treatment of Hepatitis Be Antigen-Positive Chronic Hepatitis B. *N Engl J Med*, 348 : 808-816, 2003.
- 10) Locarnini S, et al : Incidence and Predictors of Emergence of Adefovir Resistant HBV During Four Years of Adefovir Dipivoxil (ADV) Therapy for Patients with Chronic Hepatitis B (CHB). *J Hepatol*, 42 (suppl 2) : 17, 2005.