

ウイルス性肝炎診療 傾向と対策

片山 和宏

大阪府立成人病センター肝胆膵内科

(平成 27 年 2 月 23 日受付)

要旨：肝炎ウイルスは、現在 A 型から E 型まで 5 種類あるが、特に B 型と C 型は持続感染を起こすことで、肝臓に慢性肝炎から肝硬変・肝細胞癌を引き起こす。日本では、肝硬変の約 7 割、肝細胞癌の約 9 割が B 型もしくは C 型肝炎ウイルスが原因であるため、肝炎ウイルスキャリアを診断し、適切な治療に誘導する意義は大きい。しかしながら、慢性肝炎や肝硬変の初期ではまったく自覚症状が無いことより、ウイルス感染に気付いていないキャリアも多い上に、検診で指摘されても放置されることも多く、検診や検診後フォローの重要性が指摘されている。治療方法に関しては、昨今の抗ウイルス薬の進歩は目覚ましい。インターフェロンによる抗ウイルス療法で始まった B 型および C 型慢性肝炎治療も、この 20 年の間にインターフェロン製剤の改善や、ウイルス増殖機構の解明を介して内服の抗ウイルス剤が次々と開発されてきている。このため、インターフェロン製剤と内服抗ウイルス剤を併用したり、別々に使用することで、血中 B 型肝炎ウイルス量を極少量にコントロールできるようになり、C 型肝炎ウイルスはほぼ排除することが可能となってきた。特にインターフェロンを使用しない内服剤のみによる治療選択肢が出来たことにより、適応できる症例の幅がおおきく広がっている。このように、肝臓での慢性炎症を鎮静化するのがほぼ可能な時代になってきた。但し、ウイルスが排除されても、特に線維化が進行してしまっている症例などでは、肝炎が鎮静化してから後に、肝細胞癌の発生をみることも多いため、画像検査を含んだ定期的なフォローは重要である。特に C 型慢性肝炎で、抗ウイルス治療でウイルス排除がされた後は、治療無しで AST や ALT などの肝機能検査が正常化するため、患者としては、フォローの必要性を認識しにくくなりがちとなるため、注意を要する。

(日職災医誌, 63 : 132—137, 2015)

—キーワード—

インターフェロン, 核酸アナログ剤, Direct Acting Agents (DAA)

1. はじめに

ウイルス性肝炎は、肝細胞で増殖する肝炎ウイルスによって、肝臓に炎症 (=肝炎) が起こる病態である。肝炎が持続すると慢性肝炎から肝硬変、さらには肝細胞癌に進展していくが、適切なフォローと治療によって、病態の進展を阻止したり、また早期診断早期治療することにより、予後を改善させることが可能であるため、その対処方法が重要となる。

2. 診断方法

肝機能障害のある症例に対し、まず治療対象となるような原因の有無を調べる必要がある。B 型、C 型のウイルス肝炎の有無、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎などがそれに相当する。それらが否

定される場合は、アルコール摂取の程度に関する問診や身体所見、腹部エコー検査などより、アルコール性肝障害、非アルコール性脂肪性肝疾患、などの可能性を考慮することになる (図 1)。原因が特定されたら、同時に肝病変の進展度 (線維化の程度) を診断する必要がある。特に肝硬変まで進行している場合は、肝発癌の危険性も高く、また食道静脈瘤など合併する可能性が出てくるためである。肝硬変の診断は、基本的に肝生検や画像検査によるが、血液検査でもある程度予測可能であり、特に血小板数や血中アルブミン濃度は簡便な指標である (図 2)。

3. B 型慢性肝炎

B 型慢性肝炎の場合、肝発癌リスクが高い要因として、血中のウイルス量が多い (HBV-DNA 量が多い : 特に 5

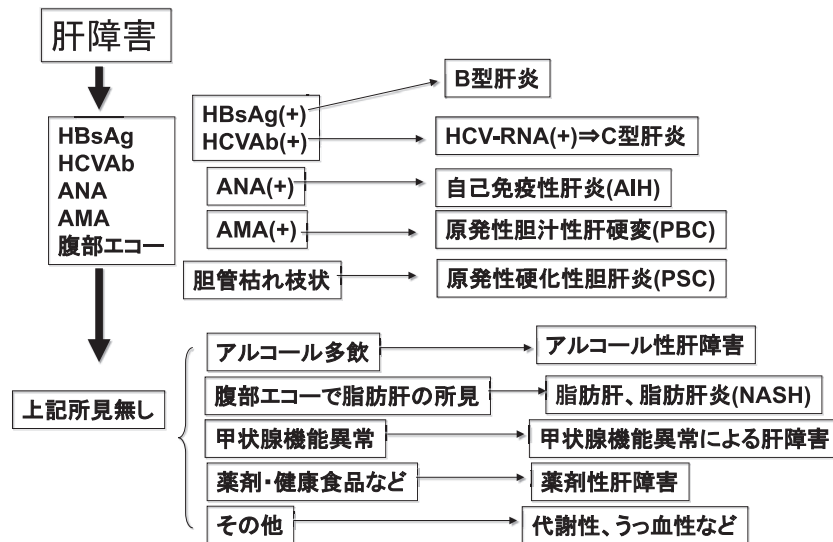


図1 慢性肝障害の原因診断のおおまかな流れ

HBsAg: HBs 抗原, HCVAb: HCV 抗体, ANA: 抗核抗体, AMA: 抗ミトコンドリア抗体,

Alb (g/dL)	3.5 以下(3.6~3.7)
血小板(x10 ⁴ /μL)	10万 以下(11~13)
PT (%)	80(%) 以下
ヒアルロン酸(ng/ml)	50 以上

図2 血液検査で肝硬変を疑うレベル

・抗ウイルス療法：(ペグ)インターフェロン(注射)

核酸合成阻害剤(内服)
 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(バラクルード®)
 テノホビル(テノゼット®)

・抗炎症療法：グリチルリチン製剤(注射)
 ウルソデオキシコール酸(内服)

図3 B型慢性肝炎の治療薬

log copy/ml 以上), HBe 抗原が陽性, 血中 ALT 値が高い, 既に肝硬変になっている症例であることが指摘されている。但し, これに当てはまらなくとも, ウイルス保持者というだけでも肝発癌リスクは非保持者に比較すれば約 400 倍程度高いため, 定期的な画像診断は必ず必要である。治療法には, 抗ウイルス療法として, インターフェロン(主にペグインターフェロン)と核酸アナログ剤としてラミブジン, アデホビル, エンテカビル, テノホビルがあり, 抗炎症療法としては, グリチルリチン製剤やウルソデオキシコール酸などがある(図3)。インターフェロンは, 1年間投与にて人の免疫力を促進することでウイルス排除を目指す治療であり, 最終的に薬剤無し状態で肝炎が鎮静化させることが目標となる。これに対し, 核酸アナログ剤は, 直接的なウイルス増殖抑制効果は強いものの, 人の免疫力促進力は軽微であるため, 長期投与することが前提となるなどの特徴がある(図4)。両者のHBe抗原陽性, 陰性例での治療効果を図5A, Bに示す¹⁾。このように肝炎を鎮静化させる率は, 核酸アナログ剤の方が高いが, 非常に長期に服用しなければならないのに対し, インターフェロンは, 副作用の問題や, 著効率が低い反面, 治療の1クールに期間的な区切りがあること, また若年者の方が相対的に効果が高いことなどより, 若年者はインターフェロン治療を優先させることになる。核酸アナログ治療のもうひとつの問題点として, 長期使用により耐性株が出現してくる可能性がある。

核酸アナログ剤発売初期のラミブジンは, 3年投与で約50%の耐性株出現をみたが, エンテカビルやテノホビルの5年投与での耐性株出現が約1%もしくはそれ以下であることより, 核酸アナログ剤を開始する場合, この2剤を使用する。肝臓学会のガイドラインを図6に示す¹⁾。

4. C型慢性肝炎

C型慢性肝炎の場合, 肝発癌リスクの高い要因として, 血中ALTが高い, 高齢者, 既に肝硬変になっている症例であることなどが挙げられ, B型肝炎と違って, ウイルスの量は関係が無い。特に線維化の進行程度と肝発癌の関連性の高いことが指摘されており, 血中血小板値との関連性が示されている(図7)。しかし, これらに当てはまらなくとも, C型肝炎ウイルス保持者は, 非保持者と比べ, 約1,000倍の肝発癌率があるため, 画像を含む定期フォローは必須である。治療法は, ウイルスの型(血清タイプ:I型, II型)とウイルス量によって異なる。治療効率から, I型高ウイルス量群とそれ以外に分けられ, 前者が相対的に難治, 後者は易治である。2011年末に内服抗ウイルス剤であるテラプレビルが出るまでは, 前者の標準治療は, ペグインターフェロン+リバビリン併用治

<h3>IFN(インターフェロン)</h3> <ul style="list-style-type: none"> ・ ペグIFNを1年間投与 ・ IFN特有の副作用あり ・ 人の免疫力を活性化する ・ 人の免疫力が高い時期が効きやすいため、治療タイミングが大事 :(ALT高、HBV-DNA低) ・ 1回治療奏効率は20-30%だが、繰り返し治療は可能 ・ 若い人が対象 	<h3>核酸アナログ剤</h3> <ul style="list-style-type: none"> ・ 年単位の長期投与必要 ・ 副作用きわめて軽微で、高齢者や肝硬変でも治療しやすい ・ 直接ウイルス増殖抑制する ・ 人の免疫力が高い時期が効きやすいが、治療タイミングは、IFNほど考慮する必要が無い ・ 中止基準はあるが、該当する症例は、少ない。 ・ 長期使用で、耐性株が出現する危険性がある。
--	--

図4 B型慢性肝炎の治療
IFNと核酸アナログ剤の特徴

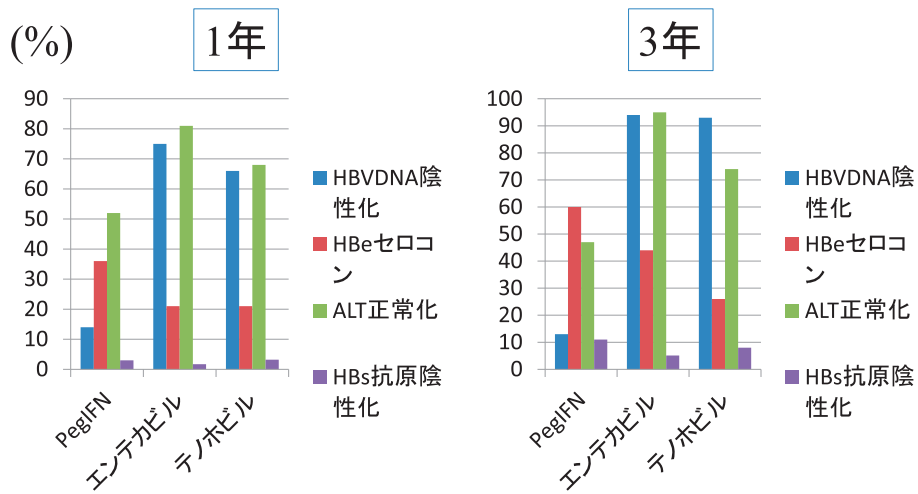


図5A HBe抗原陽性例における各治療の効果
HBVガイドライン(肝臓学会)データより作図

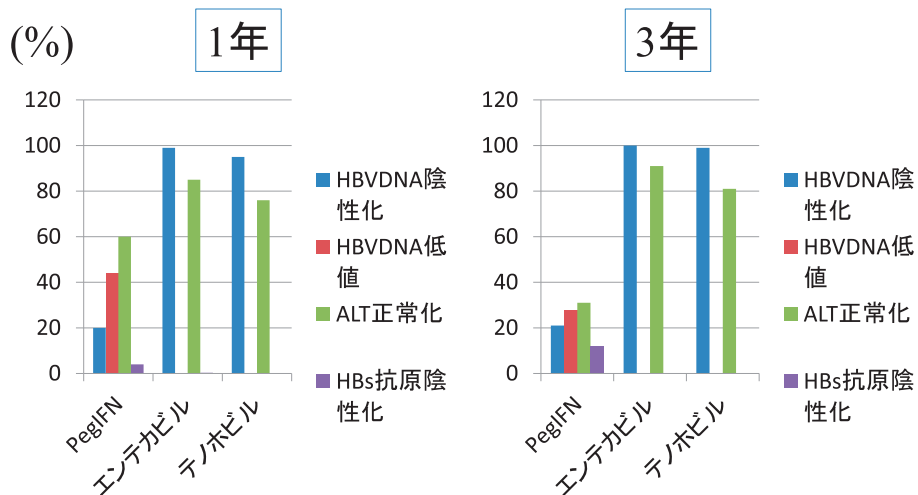
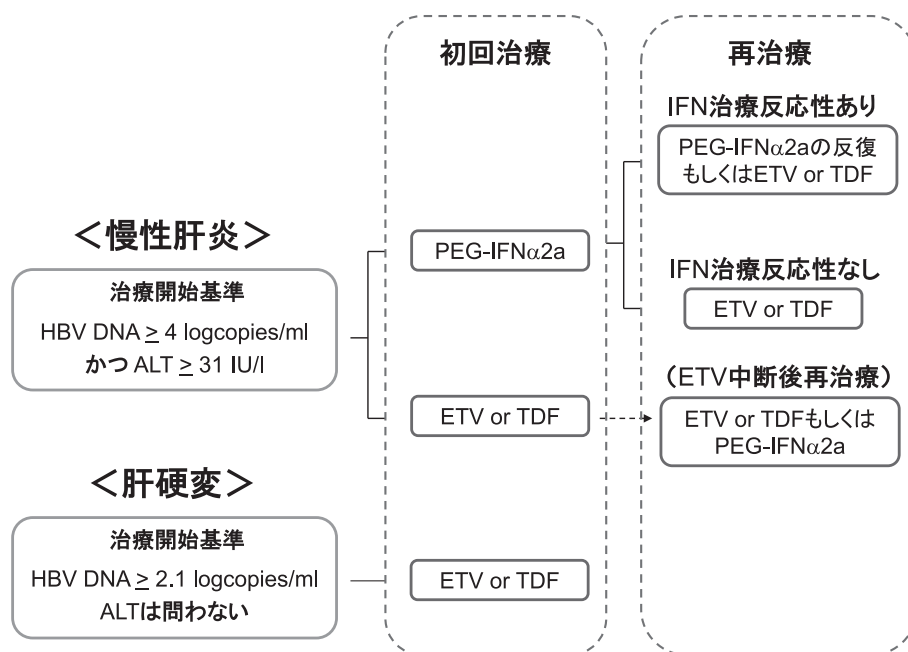


図5B HBe抗原陰性例における各治療の効果
HBVガイドライン(肝臓学会)データより作図

療(48~72週投与)で、その著効率は40~60%、後者の標準治療は、ペグインターフェロン単独もしくはリバビリンとの併用治療(24~48週投与)で、著効率は約80%であった。しかし、テラプレビル以降、シメプレビルの

登場により、I型高ウイルス量の標準治療は、ペグインターフェロン+リバビリン+シメプレビルの3剤併用24週間治療となり、その著効率は80~90%に達している。また、2014年9月には、ダクラタスビル+アスナブ



註：ETV, エンテカビル, TDF, テノホビル

図6 B型肝炎ウイルス治療ガイドラインによる基本方針

血小板数	肝線維化	発癌率
18万	F1	0.5%
15万	F2	1.5%
13万	F3	5%
<10万	F4	8%

新犬山分類
 Staging : 線維化の評価 (Fibrosis:F)
 F0:線維化なし
 F1:門脈域の線維化拡大
 F2:線維性架橋形成
 F3:小葉のひずみを伴う線維性架橋形成
 F4:肝硬変

図7 C型慢性肝疾患における血小板数と肝線維化、肝発癌率の関連

- インターフェロン
 ペグインターフェロン (PEG-IFN)
 従来型インターフェロン (IFN)
- リバビリン (RBV)
- 経口直接作用型抗ウイルス剤 (DAA)
 テラプレビル・シメプレビル(IFN+リバビリンと併用)
 アスナプレビル+ダクラタスビル併用療法、
 パニプレビル(IFN+リバビリンと併用、2014年予定)
 ソフォスブビル、ファルダプレビル(2015年予定)、等

図8 C型肝炎ウイルスの治療薬 (2014年11月時点)

レビルの2剤併用療法 (インターフェロン無の治療) が登場し、24週間投与での著効率は80%以上と良好な成績を示しており、インターフェロンにより治療困難な症例に対し効果を発揮している。これら内服の抗C型肝炎

ウイルス剤は、DAA (Direct Acting Agent) と呼ばれ、今後多くの種類の発売が予定されており、2015年には、C型肝炎ウイルスに対する抗ウイルス治療は、インターフェロンを使用しないDAAの組み合わせエリバピリンによる治療が主流となる見込みである (図8)。現在DAAの時代を迎えつつあるが、忘れてはならない注意点がある。薬剤耐性株の問題である。B型肝炎に対する核酸アナログ剤同様、薬剤耐性により治療効果は減弱する。C型肝炎に対するDAAは、ウイルスの増殖時に働いているNS3、NS5A、NS5Bという非構造蛋白の一つに作用を阻害する。ダクラタスビルは、NS5Aを阻害する薬剤であるが、治療前のウイルスのNS5Aに相当する部位の中に、Y93H、L31M/Kという変異があると、2剤併用療法の治療効果は50%以下に低下する。治療失敗例では、使用薬剤に対する耐性株が出現している場合が多い。また、本2剤併用療法では、約10~15%に肝機能障害の副作用が見られ、うち5~7%では治療中止を余儀なくされる程度

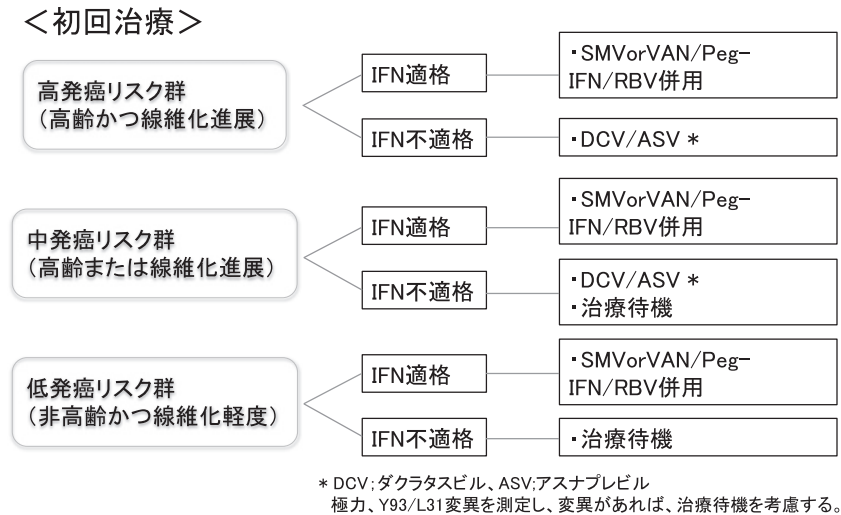


図9 C型肝炎ウイルス治療ガイドラインによる基本方針

の肝障害が見られる。今後多くのDAAの登場が予定されているが、メリットとデメリットを把握したうえで、治療戦略を立てることが重要である。2014年時点での肝臓学会の治療ガイドラインの一部を示す(図9)²⁾。

5. 終わりに

肝炎ウイルスに対する抗ウイルス治療は、この20~30年の間に飛躍的進歩が見られ、C型肝炎ウイルスに対する抗ウイルス治療は、2015~2016年にはほぼ完成の域に達する。また、B型肝炎についても、薬剤使用を継続する必要性は残っているものの、肝炎鎮静化率は極めて高くなった。従って、肝炎ウイルス保持者を効率よくスクリーニングし、適切な治療を導入することが、現段階での有効かつ重要な課題である。但し、ウイルス慢性肝疾患の問題がすべて解決できたわけではない。すでに線維化を起こしてしまっている症例では、ウイルス排除後も肝細胞癌の発生するリスクが無視できないレベルで残って

いること。またB型肝炎ウイルスの核酸アナログ治療は、多くの場合、非常に長期にわたらざるを得ないことなど、解決すべき課題は多い。

利益相反：利益相反基準に該当無し

文 献

- 1) 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会編：B型肝炎治療ガイドライン(第2版)。2014。
- 2) 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会編：C型肝炎治療ガイドライン(第3.2版)。2014。

別刷請求先 〒537-8511 大阪市東成区中道1-3-3
大阪府立成人病センター肝胆膵内科
片山 和宏

Reprint request:

Kazuhiro Katayama
Osaka Medical Center for Cardiovascular Diseases and Cancers, 1-3-3, Nakamichi, Higashinari-ku, Osaka, 537-8511, Japan

The Management of Patients Infected with Hepatitis Virus

Kazuhiro Katayama

Osaka Medical Center for Cardiovascular Diseases and Cancers

At present, 5 hepatitis virus types (type A to E) are recognized worldwide. Among them, type B and C viral infections are often persistent, leading to liver cirrhosis or hepatocellular carcinoma. In Japan, hepatitis B or C viral infection accounts for 70% and 90% of cases of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma, respectively, demonstrating the importance of the management of infected patients. The establishment and practice of an effective screening system are paramount to the management of hepatitis viral infection. Many patients with chronic viral hepatitis or early stage liver cirrhosis are asymptomatic, and may be unaware of their condition. In addition, even when screening confirms the presence of infection, many patients do not visit the hospital because they are asymptomatic, thus underscoring the importance of patient education. Moreover, some patients do not visit the hospital because they believe that the efficacy of interferon-based treatment for viral hepatitis is poor, and that the side-effects associated with treatment are physically demanding. However, with recent developments, the efficacy and safety of the treatment has improved markedly, including the availability of several interferon-free regimens. Such regimens have greatly few side-effects, and have increased the eligible patient population. Twelve- to 24-week administration of newer anti-hepatitis C agents cleared the virus in >80% of patients, whereas long-term administration of newer anti-hepatitis B virus agents suppressed viral replication to under the detectable levels in >80% of patients. Therefore, although a few problems remain, the efficacies of these newer anti-viral treatments are promising. However, a follow-up examination is essential in patients in whom the virus is cleared, because although clearance markedly reduces the risk of hepatocellular carcinoma, it does not completely eradicate it, particularly in patients with advanced liver fibrosis.

(JJOMT, 63: 132—137, 2015)