

研修医のための教育講座

ウイルス性慢性肝炎

萩原 智 工藤正俊

近畿大学医学部内科学教室 (消化器内科部門)

はじめに

本邦における慢性肝炎のほとんどは、B型肝炎ウイルス (HBV)、もしくはC型肝炎ウイルス (HCV) によるものである。HBV キャリアは現在150万人、HCV キャリアは200万人ほど存在すると考えられている。HBV キャリアでは約2割が進行性で肝硬変、肝臓に至り、HCV キャリアの半数は安定しているが、活動性の慢性肝炎では病状が進行性で、30年程度の経過で肝臓を発症する。

近年、B型、およびC型慢性肝炎に対する、診断、治療両面において大きな飛躍¹⁻³があり、多くのデータが蓄積された。ここでは、B型、C型慢性肝炎の診断、治療に焦点を当てて概説する。

ウイルスマーカーの見方

1) B型肝炎ウイルス (HBV) 検査 (表1)

HBV 感染後 HBe 抗原陽性の無症候性キャリアとなり、いずれかの時期 (約20から40歳) に、肝炎を発症し数年の経過で約80%のキャリアは HBV が産生されなくなり、肝炎は沈静化する。この時、HBe 抗原が消失し、HBe 抗体が陽性になり HBe seroconversion をおこすが、これは増殖力の弱い HBV

変異株が出現するためと考えられている。つまり、HBV 遺伝子の Core 領域のすぐ上流に存在する Pre-C 領域は、Pre-C、Core から翻訳されるペプチドを HBe 抗原として血中に放出する。Pre-C 領域の変異としては1) 28番目がストップコドンとなる、2) 83番目の G to A point mutation などがあり、このような HBV 変異株では HBe 抗原を産生できない状態になる。HBe seroconversion とは、HBe 抗原を産生できない Pre-C 領域変異株へと置換されていく現象と考えることができる。このことで多数の症例では、肝炎の沈静化した状態が維持 (inactive carrier state 期) されるが、HBe 抗体陽性となったにもかかわらず、長期的な肝炎沈静化が得られない (reactivation 期) 症例が2割程度認められ、実際にこのような症例が肝臓癌のハイリスクグループであることが、近年明らかとなってきた。つまり HBe seroconversion を以前ほど過大評価するべきではないと考えられる。

また最近では、HBV genotype の測定が可能となっている (保険適応外)。本邦では genotype C が約85%を占め、ついで genotype B が約12%、genotype A が3%程度を占めている⁴。我々が以前に関西圏において行った多施設共同研究 (n=241) においても

表1 B型肝炎ウイルスマーカー

HBs 抗原		HBV 感染状態
HBs 抗体		過去の HBV 感染 (感染防御抗体) re-activation を起こす可能性あり
Hbc 抗体	低抗体価 高抗体価	過去の HBV 感染 (多くの場合、HBs 抗体陽性) HBV 感染状態 (ほとんどの場合、HBs 抗原陽性) re-activation を起こす可能性あり
IgM・Hbc 抗体	低抗体価 高抗体価	B 型慢性肝炎の急性増悪、B 型急性肝炎とその数ヵ月後 B 型急性肝炎
HBe 抗原	野生株	血中 HBV 多い (感染性強い)、肝炎例では肝炎の持続性 (HBV 増殖マーカー)
HBe 抗体	変異株	血中 HBV 少ない (感染性弱い)、肝炎例少ない
HBV DNA (PCR 法)		血中 HBV 量を示す (TMA 法より、感度がよい)
HBV DNA (TMA 法) ポリメラーゼ		血中 HBV 量を示す、 活動性を示す

表2 C型肝炎ウイルスマーカー

HCV 抗体	1st 2nd, 3rd	NS3, 4 領域に対応したリコンビナント抗原 (C100-3) のみを用いており、偽陰性や偽陽性を示す欠点がある。 コア領域, NS3, NS4, NS5 (第3世代のみ) に対応したリコンビナント抗原を用いた抗体測定系で、3種類の抗原を用いることで、感度、特異性に優れているため、スクリーニングに最も適している。
HCV RIBA	イムノブロット法 (補足的な検査、EIA 陽性を確認する為に用いる)	スクリーニング検査実施後の確認及び特異的診断が可能である。またC型慢性肝疾患における陽性率が非常に高いことから、他検査において偽陽性及び偽陰性が疑われる場合の確認に有用である。
HCV core 抗体		コア領域に対応した c22-3 蛋白を抗原として用いる。コア抗体価は HCVRNA の消長と関連しており、HCV RNA 陽性例は陰性例に比して抗体価が高力価であることから、ウイルス血症の鑑別に有用である。また、慢性肝疾患でコア抗体価が 10Unit 以上の場合、HCV RNA 陽性 (HCV 感染者) が多く見られる。
HCV core 抗原		HCV 粒子から効率よくコア粒子を露出・分解することによって従来の HCV コア蛋白測定法に比し高感度にコア蛋白質を検出するものである。<感度 103copies/ml > PCR 定量法に比べて、測定ダイナミックレンジが 20~400,000fmol/l と広域に測定が可であり、PCR 定量法と良好な相関関係があり、PCR 定量法に比べて、安価な実施料である。 高ウイルス量としては、300fmol/l 以上とされる。
HCV RNA 量	分岐 DNA プローブ法 RT-PCR オリジナル法 ハイレンジ法 定性法	基準値：0.50 未満 (Meq/ml) <感度 105.3copies/ml > 高ウイルス量としては 1Meq/ml 以上とされる。 基準値：0.5 未満 (KIU/ml) 0.5~850 <感度 103copies/ml > 高ウイルス量としては 100KIU/ml 以上とされる。 基準値：5 未満 (KIU/ml) 5~5,000 <感度 104copies/ml > 高ウイルス量としては 100KIU/ml 以上とされる。 基準値：陰性 50IU/ml
HCV RNA type	HCV genotype RT-PCR HCV serotype	塩基配列とアミノ酸配列の相同性により 6 つのグループに少なくとも分類され、日本においては 2 つのグループ 1a, 1b, 2a, 2b に分類される。 NS4 領域の抗原性が遺伝子型により異なることから、これらに対する特異抗原 (C14-1, C14-2) を用いて血清学的に HCV を 2 つのグループに分類する。

genotype C が約89%，ついで genotype B が約8% であり、同様の傾向を示したが、やや genotype B が少数例であった。これは genotype B は東北、沖縄に多く存在しているため、日本国内においても地域差があることを知っておく必要がある。また長い間、成人の一過性急性B型肝炎は慢性化することはないと考えられてきたが、HBV genotype A では約10% において慢性化する。つまり genotype によっては急性肝炎症例においても慢性化予防の観点から抗ウイルス剤の投与を考慮する必要がある、このように genotype によって臨床経過、治療方針が大きく左右され、genotype 測定は臨床的に非常に重要であることが明らかとなった⁵。

2) C型肝炎ウイルス (HCV) 検査 (表2)

HCV 抗体陽性の場合には、既感染とキャリアの鑑別が困難なために HCV-RNA 検査を行う。血液中の RNA 量の測定法として cDNA プローブ法、アンプリコア PCR 法があるが、アンプリコア PCR 法の方が感度に優れているため広く用いられてきた。現在比較的少ないウイルス量 (0.5~500 KIU/ml) の測定に有用なオリジナル法と、比較的多いウイルス

量 (5~5000 KIU/ml) の測定に有用なハイレンジ法があり使い分けがされている。平成19年12月からは Taq Man PCR 法が導入され、これは測定範囲が $15\sim6.9\times 10^7$ IU/ml とかなり広範囲であり、今後はすべてこの測定法に代わると考えられる。

HCV は遺伝子の違いにより分類されている。NS4領域の抗原性が遺伝子型により異なることから、これに対する特異抗原を用いて血清学的に HCV を 2 つのグループに分類する serotype 測定法と、PCR 法を応用する genotype 測定法とがある。本邦では、genotype 1a, 1b, 2a, 2b に分類され、1b が約70%，ついで 2a が約20% を占めている。これら genotype の相違はインターフェロン治療反応性とも関連があることが知られている⁶。

高肝発癌群としてのスクリーニング検査の実際

肝細胞癌は、他臓器の癌に比べ、原因疾患が推定可能な場合が多い。なかでも HBV や HCV が肝発癌と密接な関連があることは、臨床的にも疫学的にも疑いのない事実である。第17回原発性肝癌追跡調査報告 (委員長：工藤正俊教授) によれば、肝癌患

者のうち HBV 陽性は16%, HCV 陽性は70%であり, 本邦の肝癌患者の約90%近くが, 背景にB型あるいはC型慢性肝炎を有している。つまり, HBV, HCV 慢性肝疾患患者を肝発癌危険群として囲い込み, 肝発癌リスクを推定することで, 効果的なスクリーニングが可能と思われる。

1) HBV と肝細胞癌

HBV キャリアでは, 慢性肝炎から肝硬変へと病期が進展するのに伴い, 肝発癌率は上昇する。自然経過での発癌率は, 無症候性キャリアでは年率0.1%, 慢性肝炎では0.5~1%, 肝硬変では2.5~10%と推定されている。

HBV 関連肝細胞癌患者において, 約半数は肝硬変を合併しているとされるが, その頻度は HCV 関連肝癌に比べて低い。特に, 若年で線維化の程度の軽い慢性肝疾患に合併する肝癌の多くは HBV に関連している。また HBV 関連肝癌患者の発癌時年齢の中央値は, 55歳前後であり, HCV 関連肝癌患者に比べ10歳程度若い。C型肝炎患者が高齢になるにつれて発癌率が上昇する一方で, HBV 関連肝癌患者の発癌時年齢の分布は幅広く, 時に20歳以下でも発癌がみられる。また, 最近では, HBV DNA 量や mutant DNA 測定により発癌率を推測できる。我々は HBV X 遺伝子変異 (aa38) を有する患者では高率に肝癌を合併することを世界で初めて報告した (EASL 2006)。このようなことを意識した肝癌スクリーニングとフォローアップが重要である。

2) HCV と肝細胞癌

HCV キャリアでは約半数の症例で肝炎が長期間にわたり持続した結果, 肝臓の線維化が F1 から F4 へと進展する。発癌率は, 背景肝の線維化の進行とともに上昇し, C型肝硬変からの年率発癌率は5~8%程度とされている⁷⁾。

HCV 関連肝癌患者の発癌時年齢の中央値は65歳前後にあり比較的幅の狭い分布を示すが, 近年高齢化がすすんでいる。HBV 関連肝癌と違って, 50歳未満での発癌は稀である。また線維化が同程度であっても, 高齢者ほど発癌リスクは高く, またアルコール多飲は, B型, C型慢性肝疾患において, 肝発癌のリスクを高めることが知られている。

近年のC型肝炎に対するインターフェロン (IFN) 療法の進歩により, その治療成績は著明に向上した。IFN 投与により持続的ウイルス陰性化 (SVR; sustained virological response) が得られた患者においては, 発癌リスクは約20%低下するとされている。その一方で SVR 後10年を経過して発癌する症例の報告もある。特に IFN 投与時に F3 以上, 年齢55歳以上の男性では, それ以外の患者に比べ, 発癌率は

高いとされており, SVR 後も引き続き肝癌スクリーニングは必須である。

3) 肝癌のスクリーニング

肝癌スクリーニングの基本は, 超音波検査を軸に CT, MRI を併用した定期的な画像診断と, 腫瘍マーカーの測定である。肝癌診療ガイドラインでは, B型, C型慢性肝疾患患者を肝癌高危険群とし, そのなかでも肝硬変患者をさらに【肝癌超高危険群】としているが, これらの患者に対しては, 3~4ヶ月に1回の超音波検査と腫瘍マーカー測定が提案されている⁸⁾。基本的には超音波検査は, 結節性病変の拾い上げと考え, 病変が指摘された場合, CT あるいは MRI を施行し画像診断を行う。ただし超音波検査は描出困難例の存在や, 術者の熟練度などの問題があり, 特に肝癌超高危険群に対しては, 半年に1回程度の CT あるいは MRI 検査を併用することが望ましい。腫瘍マーカーは本邦では AFP, PIVKA II, AFP-L3 分画が測定可能である。肝癌の診断において2種類以上の腫瘍マーカーを測定することの意義は大きい。特に, 小肝細胞癌において, AFP と PIVKA II を組み合わせて測定する事で, 特異度の低下を抑えつつ感度を向上させる。また AFP 上昇患者において AFP-L3 分画測定は有用であり, カットオフ値を15%としたときの感度は40~60%, 特異度は95%以上である。さらに AFP-L3 分画陽性の肝癌は悪性度が高く, 陰性例に比べ門脈浸潤を起しやすく, 予後不良である⁹⁾。

B型慢性肝炎に対するエビデンスに基づいた治療方針の選択

1) B型慢性肝炎の治療対象

どのような症例に治療が必要かは, 基本的には, ウイルス量とトランスアミナーゼ値により治療の必要性を決める。若年期のウイルスキャリアの時期には e 抗原陽性, 高ウイルス量であってもトランスアミナーゼが正常であれば治療を要しない (immune tolerance 期)。成人期以降でこの healthy carrier を過ぎると, e 抗原陽性, 高ウイルス量であれば, トランスアミナーゼ変動が起こってくるものが多く, 肝病変の進行が起るため治療の対象となる (immune clearance 期)。e 抗原陰性であっても, 高ウイルス量, トランスアミナーゼ高値であれば肝病変の進行が起るため治療対象となる (reactivation 期)。ただし B型肝炎患者においては自然経過で肝炎沈静化が誘導される症例も多く, 年齢や肝線維化 (肝生検) など, 個々の患者の病態を把握した上で, 治療介入の適応を決定する必要がある。

2) 厚生労働省研究班による B型肝炎治療ガイドラ

イン

IFN と核酸アナログ製剤は、B型慢性肝炎治療の主要な2本柱である。この選択に関しては、日本人の治療成績をもとに、厚生労働省研究班からガイドラインが作成されている(表3)。35歳を境に、これより若年では主としてIFN、これより高齢では主と

して核酸アナログを考慮する。本邦ではすでにラミブジン投与中の症例が多いと考えられるため、これら症例に対する核酸アナログ製剤治療のガイドラインも作成されている(表4)。さらに、ガイドラインの補足として、治療症例の選択や核酸アナログ製剤の中での薬剤選択の標準的な指針を示している(表

表3 平成18年度 B型慢性肝炎の治療ガイドライン

■ 35歳未満		
HBV DNA	≥ 10 ⁷ copies/ml	< 10 ⁷ copies/ml
e抗原陽性 e抗原陰性	IFN 長期間歇 経過観察 (進行例ではエンテカビル)	IFN 長期間歇 経過観察 (進行例ではエンテカビル)
原則：35歳未満のHBe抗原陽性例には、IFNの長期間歇投与を原則とする。なおHBe抗原陰性例については、基本的に経過観察を行い、進行例にはエンテカビルを投与する		
■ 35歳以上		
HBV DNA	≥ 10 ⁷ copies/ml	< 10 ⁷ copies/ml
e抗原陽性	1. エンテカビル 2. IFN 長期間歇	エンテカビル
e抗原陰性	エンテカビル	エンテカビル
原則：35歳以上ではIFN治療の効果が低いため、HBe抗原の陽性・陰性を問わず、エンテカビルの長期単独投与を第一選択とし、HBe抗原陽性・高ウイルス量にはIFN長期間歇投与も考慮する		

表4 現在ラミブジン投与中の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		3年未満	3年以上
HBV DNA	< 10 ^{2.6} copies/ml 持続	エンテカビル0.5mg/日に切り替え可能	ラミブジン100mg/日を継続
HBV DNA	≥ 10 ^{2.6} copies/ml	BTH*なし	エンテカビル0.5mg/日に切り替え可能#
		BTH*あり	アデホビル10mg/日を併用
			ラミブジン100mg/日を継続
			アデホビル10mg/日を併用

* BTH : breakthrough hepatitis

#ラミブジン変異のないことを確認後投与

表5 平成18年度 B型慢性肝炎の治療(ガイドラインの補足)

- (1) 抗ウイルス療法は、ALT値が正常値の1.5倍以上を持続する場合に考慮する。ALT値が正常値の1.5倍以内の場合も異常値が持続する場合は抗ウイルス剤の投与が望ましい。しかし高齢者やHBe抗原陰性例、抗ウイルス剤の投与が難しい例では、肝庇護(UDCA, SNMC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、抗ウイルス療法のインターフェロン長期間歇、またはステロイド、インターフェロン、核酸アナログの短期併用投与が原則。ただし、組織像の軽い症例では自然経過でのHBe抗原のseroconversionを期待しfollow upすることもある。
- (3) 抗ウイルス療法の中老年(35歳以上)症例の核酸アナログ未使用例ではエンテカビルが第一選択となる。
- (4) 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。また慢性肝炎でHBe抗原陽性例では、ALT値が100以上の投与が効果的である(ただし、組織学的進行例ではHBV-DNAが上昇した時点でアデホビルを開始する)。
- (5) 若年でも肝病変進行例(組織所見がF3以上)では、エンテカビルの投与を考慮する。

注意：HIVを合併している症例では、エンテカビルの使用によってHIV耐性ウイルスが出現する可能性があり、注意が必要である。

5).

IFN 治療

IFN 治療は、通常週3回で6ヶ月またはそれ以上の間歇長期投与で行われる。この長期投与期間のうち、治療開始初期4週間程度を連日投与すると、抗ウイルス効果が高まるとされている。自然経過に比して約10～15%の効果上乗せがあると考えられ、後述の核酸アナログ製剤を長期的に用いたくない症例、35歳未満の若年例などを中心に IFN 治療を行う。

核酸アナログ治療

ヌクレオチドアナログ（核酸誘導体）であるラミブジン（ゼフィックス®）は、逆転写酵素阻害作用を有し、ウイルスの DNA ポリメラーゼに選択的に作用する。多くの内服抗ウイルス薬が開発された中で、HBV に対する核酸アナログ製剤として最初に認可され、IFN に比べると一般的な自他覚的副作用が少なく、これまで各国で広く使用されてきた。e 抗原陰性例や e 抗原陽性例でも DNA が 10^8 copy/ml 以下であれば効果良好であるが、e 抗原陽性でかつ DNA が 10^8 copy/ml を越える症例には治療効果に限界がある。また6ヶ月以上の長期投与により HBV ポリメラーゼをコードする遺伝子、特に YMDD モチーフにおいて高頻度に遺伝子変異が生じて薬剤耐性となり、変異出現例の約半数の症例で肝炎が再燃する。ラミブジンによる YMDD 変異出現の頻度は、投与1年目13～17%、2年目26%、3年目39～49%と報告されている。このような耐性株出現による肝炎急性増悪にたいしてはアデホビル（ヘプセラ®）併用が有効である。

2006年9月、本邦で第3番目の HBV に対する核酸アナログ製剤としてエンテカビル（バラクルード®）が保険認可された。ラミブジン非投与例での成績では、エンテカビル3年間の投与期間内に薬剤耐性は数%以下であり、エンテカビルではラミブジンより持続的な抗ウイルス効果を発揮する点が最大の特徴となっている。したがって現在ではナイーブ症例では第一選択薬となっている。しかしラミブジン不応例（YMDD 変異例）では、エンテカビルにも耐性を示す変異（交叉耐性）を来していることが多く、このような場合はラミブジンからエンテカビルへの変更は勧められない。

また劇症化が危惧されるような症例では、ステロイド、IFN とともに核酸アナログを投与する。この場合、短期的なウイルス抑制が治療の目的であり、薬剤耐性が問題なることはない。まだ明確なエビデ

ンスはないが、短期的なウイルス抑制に関してはラミブジンの方が、エンテカビルに比べて良好との報告が多く、さらに検討が必要である。

C型慢性肝炎に対するエビデンスに基づいた治療方針の選択

1) 治療の目的

C型慢性肝炎患者では肝線維化が進展するほど、肝発癌率が上昇する。本邦の肝細胞癌による死亡者数は、年間約3万人に達し、悪性新生物による死亡の第3位を占め、このうち72%は HCV 感染を背景としている。C型慢性肝炎に対する治療の目的は、HCV の排除と、これによる肝機能の正常化、肝硬変への進展予防と、これによってもたらされる肝発癌の抑止である。すなわち、HCV の排除が第1目標であるが、これが達成できない場合は、肝硬変への進展予防、発癌抑止が目標となる。つまり症例によって治療目標を明確にすることが、IFN による合併症予防の観点からも重要である。

2) 厚生労働省研究班によるC型肝炎治療ガイドライン（表6）

C型慢性肝炎に対する治療ガイドラインは初回治療と再治療とに分けてまとめられている。本邦では HCV RNA 量が100 KIU/ml または1 Meq/ml 以上を高ウイルス量とし、初回治療の genotype 1 かつ高ウイルス量症例では、PEG-IFN α 2b（ペグイントロン®）+リバビリン（レベトール®）ないしは PEG-IFN α 2a（ペガシス®）+リバビリン（コペガス®）併用を48週間行い、genotype 2 かつ高ウイルス量症例では PEG-IFN α 2b+リバビリン併用を24週間行う。一方低ウイルス量症例では IFN 単独療法とリバビリン併用療法では治療効果に差がないことから、副作用の少ない IFN 単独療法が推奨されている。またガイドラインの補足として治療中に HCV RNA の陰性化が得られない症例では肝機能正常化、または肝発癌予防を目指した治療も検討するように明記されている。

一方、C型慢性肝炎に再治療を行う場合には、初回治療で無効となった要因（副作用、効果、投与期間など）を十分に検討、考慮したうえで治療するように明記されている。また最近では、HCV RNA 陽性で ALT 正常のいわゆる無症候性キャリアと考えられていた症例においても、血小板が15万以下では、肝線維化が進展している症例が多く存在することが明らかとなり、ALT が31～40であっても慢性肝炎に準じた治療法が推奨されている。

3) 標準治療のエビデンス

Genotype 1 かつ高ウイルス量症例に対して、48週

表6 C型慢性肝炎の治療ガイドライン 初回投与

初回投与	Genotype 1	Genotype 2
高ウイルス量 1Meq/mL 100KIU/mL 300fmol/L 以上	Peg-IFN α 2b + Ribavirin (48 週間) Peg-IFN α 2a + Ribavirin (48 週間)	Peg-IFN α 2b + Ribavirin (24 週間)
低ウイルス量 1Meq/mL 100KIU/mL 300fmol/L 未満	IFN (24 週間) Peg-IFN α 2a (24 ~ 48 週間)	IFN (8 ~ 24 週間) Peg-IFN α 2a (24 ~ 48 週間)

Genotype 1, 高ウイルス量以外の代償性肝硬変には IFN- β : Feron の投与を原則とする

C型慢性肝炎の治療 (ガイドラインの補足)

1. 初回投与の高ウイルス量症例, 再投与例ではインターフェロンとリバビリンの併用療法が, 治療の基本である.
2. 高ウイルス量症例, 再投与症例でリバビリンの非推奨例ではインターフェロンの長期投与が必要である.
3. インターフェロン治療中に HCV-RNA の陰性化が得られない症例では, 肝機能正常化または発癌予防を目指した治療も検討する.

Genotype 1・高ウイルス量症例に対する Peg-IFN + リバビリン併用療法のガイドライン (補足)

- ① 12 週以内に RNA 陰性化例
48 週併用療法で SVR を期待
- ② 13 週から 24 週までに RNA 陰性化例
72 週の併用療法長期継続で SVR を目指す
- ③ 高齢, 合併症併存, Hb-WBC 低値例など通常量での治療では副作用中止が予測される症例
減量開始, あるいは, 早期に減量して (48 週 ~ 72 週) 完遂を目指す
- ④ 24 週目で RNA 陽性かつ ALT 正常化例
48 週の治療継続により長期 ALT 正常化維持を目指す

C型慢性肝炎に対する再投与ガイドライン

インターフェロン再投与の原則

C型慢性肝炎に対してインターフェロンの再投与は初回治療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) の少量長期療法を選択すべきである.

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 \geq 15 万	血小板数 < 15 万
ALT \leq 30IU/L	2 ~ 4 カ月毎に血清 ALT 値フォロー. ALT 異常を呈した時点で完治の可能性, 発癌リスクを評価し, 抗ウイルス療法を考慮.	線維化進展例がかなり存在する. 可能なら肝生検を施行し F2A2 以上の例に抗ウイルス療法を考慮.
ALT 31 ~ 40IU/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 型肝炎治療に準じて, 治療法を選択する.

間の PEG - IFN α 2b + リバビリンと 24 週間の IFN α 2b + リバビリンの無作為比較試験が行われた. これによれば患者背景として IFN 抵抗性要因を有する症例が多く分布していたにも関わらず, PEG - IFN α 2b + リバビリン併用療法の SVR 率は 47.6% (121/254) であり, 従来の IFN α 2b + リバビリン併用療法の SVR 率 44.8% (113/252) を凌ぐ結果であった. のちに行われた PEG - IFN α 2a + リバビリン併用療法に関しても, ほぼ同様の結果が得られた.

肝移植の現況と問題点

ウイルス性肝硬変は肝移植の最大の適応疾患であり, 欧米における waiting list の半数以上が HCV 陽性患者であるとされる. 本邦においても肝疾患の多くはウイルス性肝炎に起因しており, 2004 年にはウイルス性肝硬変に対する生体肝移植が保険適応となった. ウイルス保持者に対する移植成績の向上のためには併存する肝炎ウイルスに対する治療が不可欠である. HBV 肝硬変では高力価 HBs 抗体含有ガ

ンマグロブリン (HBIG) とラミブジンにより移植後の HBV 再発がほぼ制御されるようになった。一方、HCV 肝硬変ではほぼ全例に HCV 再感染が認められ、肝移植の長期成績が HCV 陰性患者よりも不良であり、今後の大きな課題となっている¹⁰。

おわりに

B 型、C 型慢性肝炎の診断、治療について概説した。ともに治療ガイドラインが作成されているが、個々の患者において病態が多様であり、このため必ずしもガイドラインに当てはまらない症例も存在する。B 型、C 型慢性肝炎患者においては、肝臓専門医でも治療方針に迷う場合があるが、このようなときにはデータのみにとらわれるのではなく、ウイルス動態や宿主免疫など多方面から病態を把握するように努めることが重要である。

近畿大学消化器内科において肝炎、肝癌患者は日本でも 1, 2 を争う症例数を誇り、日本トップレベルの治療実績をあげている。研修医の先生方にも、このような恵まれた環境で研究、診療に関わっていただければ幸いである。

文 献

1. Kudo M (2003) Contrast harmonic imaging in the diagnosis and treatment of hepatic tumors. Berlin: Springer
2. Kudo M, Chung H, Haji S, Osaki Y, Oka H, Seki T, Kasugai H, Sasaki Y, Matsunaga T (2004) Validation of a new prognostic staging system for hepatocellular carcinoma: the JIS score compared with the CLIP score. *Hepatology* 40: 1396-1405
3. Hagiwara S, Kudo M, Nakatani T, Sakaguchi Y, Nagashima M, Fukuta N, Kimura M, Hayakawa S, Munakata H (2007) Combination therapy with PEG-IFN- α and 5-FU inhibits HepG2 tumour cell growth in nude mice by apoptosis of p53. *Br J Cancer* 97: 1532-1537
4. Orito E, Ichida T, Sakugawa H, Sata M, Horiike N, Hino K, Okita K, Okanoue T, Iino S, Tanaka T, Suzuki K, Watanabe H, Hige S, Mizokami M (2001) Geographic distribution of hepatitis B virus (HBV) genotype in patients with chronic HBV infection in Japan. *Hepatology* 34: 590-594
5. Hagiwara S, Kudo M, Minami Y, Chung H, Nakatani T, Fukunaga T, Osaki Y, Yamashita Y, Kajimura K (2006) Clinical significance of the genotype and core promoter/pre-core mutations in hepatitis B virus carriers. *Intervirology* 49: 200-206
6. Manns MP, Mchuntchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK (2001) Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 358: 958-965
7. Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, Kobayashi M, Tsubota A, Koida I, Arase Y, Fukuda M, Chayama K, Mura-shima N, Kumada H (1998) Disease progression and hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic viral hepatitis: a prospective observation of 2215 patients. *J hepatol* 28: 930-938
8. 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン作成に関する研究班：肝癌診療ガイドライン2005年版。金原出版，東京
9. Hagiwara S, Kudo M, Kawasaki T, Nagashima M, Minami Y, Chung H, Fukunaga T, Kitano M, Nakatani T (2006) Prognostic factors for portal venous invasion in patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 41: 1214-1219
10. Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, Feldman HI, Lucey MR (2002) The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 122: 889-896