

肝炎治療のABC

—ここまでは定石、
ここから先はさじ加減—

いつでもどこでもだれでもよりよい治療が
受けたい。

→Evidenceに基づいた標準治療(EBM)を！

患者さんにより医学的要因、社会的要因
など背景が異なる

→自分だけの治療が受けたい。

定石とevidenceに基づいたさじ加減

慢性肝炎・肝癌症例への 標準治療への取り組み

2001年10月

日本肝臓学会総会（京都）にて
コンセンサスミーティング開催

→ 2002年3月

日本肝臓学会として

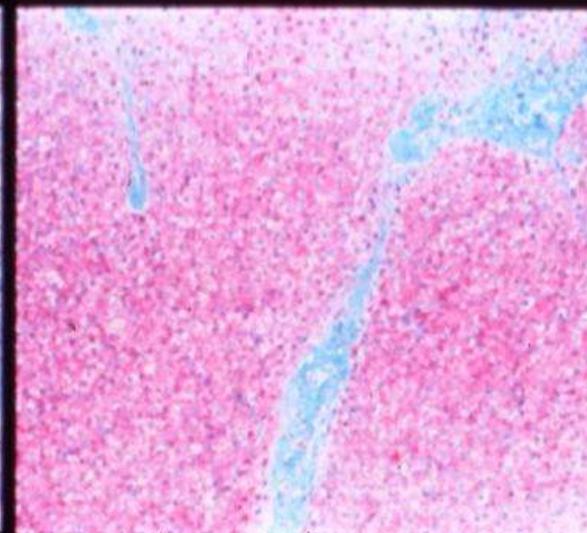
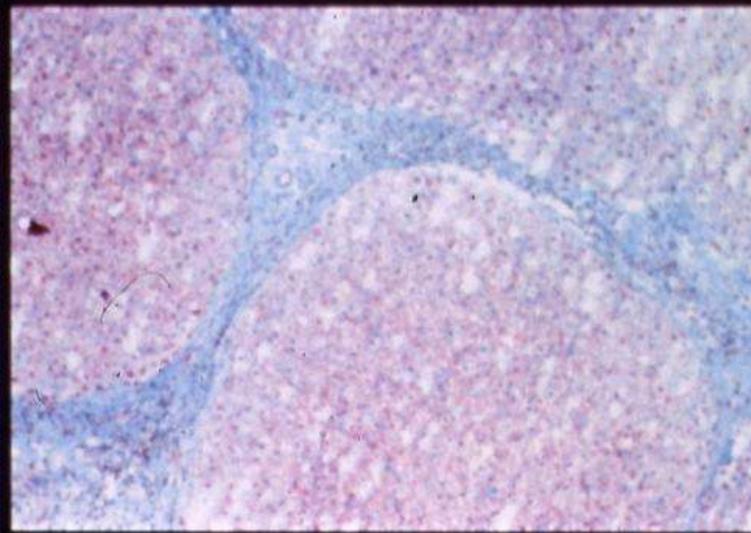
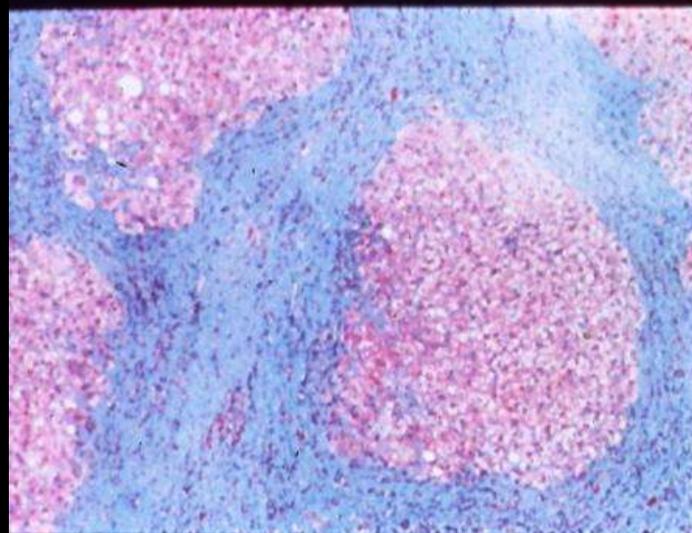
Recommendation作成 (Recom.)

我が国の標準治療の目安(定石)として...

'93.2

'94.8

'97.7



'93.2

'94.8

'97.7

'99.2

ヒアルロン酸

195

198

134.8

104.6

P-III-P

1.5

1.3

0.4

IV型コラー
ゲン

7.1

6.8

4.6

慢性肝炎 新犬山分類 (1995年)

1) 病期 (stage)

F0: 線維の増生なし

F1: 門脈域の線維性拡大

F2: 架橋形成

F3: 小葉改築傾向

F4: 肝硬変

2) 程度 (grade)

A0: 壊死・炎症なし

A1: 軽度の壊死・炎症

A2: 中等度の壊死・炎症

A3: 高度の壊死・炎症

例: CH(A2/F3)と表記

C型慢性肝炎の病期と年率肝発癌率

病期	血小板	年率発癌率
F0	21万	0%
F1	20万	0.50%
F2	17万	1-2%
F3	14万	3-4%
F4	10万	7-8%

**C型肝炎肝硬変の発癌率はB型肝炎肝硬変の2倍以上！
幸い発癌は線維化の進行に伴い増加**

Recom. II—12

C型慢性肝炎線維化の進行速度は平均で約0.1線維化スコア／年であるが線維化が進行するほどその速度は速くなる。

Recom. II—13

C型慢性肝炎ではF0ステージの発癌はまれでF4ステージでは6-7％／年と高率である。

Recom. II-16 C型慢性肝炎の治療目的

1.完治(ウイルス排除)

IFN : IFN- α , - β , consensus-IFN, Peg-IFN

IFN + リバビリン

2.肝発癌抑制(炎症と線維化の抑制)

IFN(反復・少量長期)

UDCA

SNMC

小柴胡湯

瀉血

Recom.II-16 C型慢性肝炎の対象患者設定

1.発癌の可能性の検討:

病期・炎症の程度、年齢、性別

2.完治の可能性の検討:

ウイルス量、遺伝子型、病期

Recom. C型慢性肝炎への抗ウイルス療法

— 初回治療 —

1. 遺伝子型 Group 1 (1a, 1b)

低ウイルス量 (1Meq/mL以下) 例

IFN単独: 投与開始後2ヶ月でHCV RNA陽性例は
投与中止。発癌抑制のためには6ヶ月以上投与

IFN+リバビリン併用: 著効率が上昇

高ウイルス量 (1Meq/mL以上) 例

IFN+リバビリン併用 (第一選択): 6ヶ月以上投与

IFN単独: 高用量6ヶ月以上投与

2. 遺伝子型 Group 2 (2a, 2b)

IFN単独: 投与開始後2ヶ月でHCV RNA陽性例は
投与中止。発癌抑制のためには6ヶ月以上投与

IFN+リバビリン併用: 多くの例が著効を呈する

Recom.II-18 C型慢性肝炎への抗ウイルス療法 －適応と禁忌の基準－

- **年齢**:原則70歳以下(65歳以上は慎重投与)
- **健康状態(以下のものは禁忌)**:
 - 重篤な循環器・腎疾患・精神神経疾患、
 - コントロール不良の糖尿病・自己免疫疾患、
 - 白血球数 <2000 ・血小板数 <5 万
 - IFN+リバビリンの場合Hb >13.0 g/dL以上
- **炎症と線維化の程度**:高齢のA1/F1は適応外
- **副作用出現の素因**:CBC,ECG,自己抗体,X-p,眼底
- **効果予測因子**:ウイルス量、遺伝子型、線維化の程度
(Ib患者:NS5Aアミノ酸変異数)

C型慢性肝炎1370例のIFN治療成績

症例	著効	一過性有効	無効
F1(229)	44%	33%	23%
F2(710)	33%	27%	40%
F3(383)	22%	21%	57%
F4(48)	4%	15%	77%
計	33%(426)	26%(358)	43%(586)

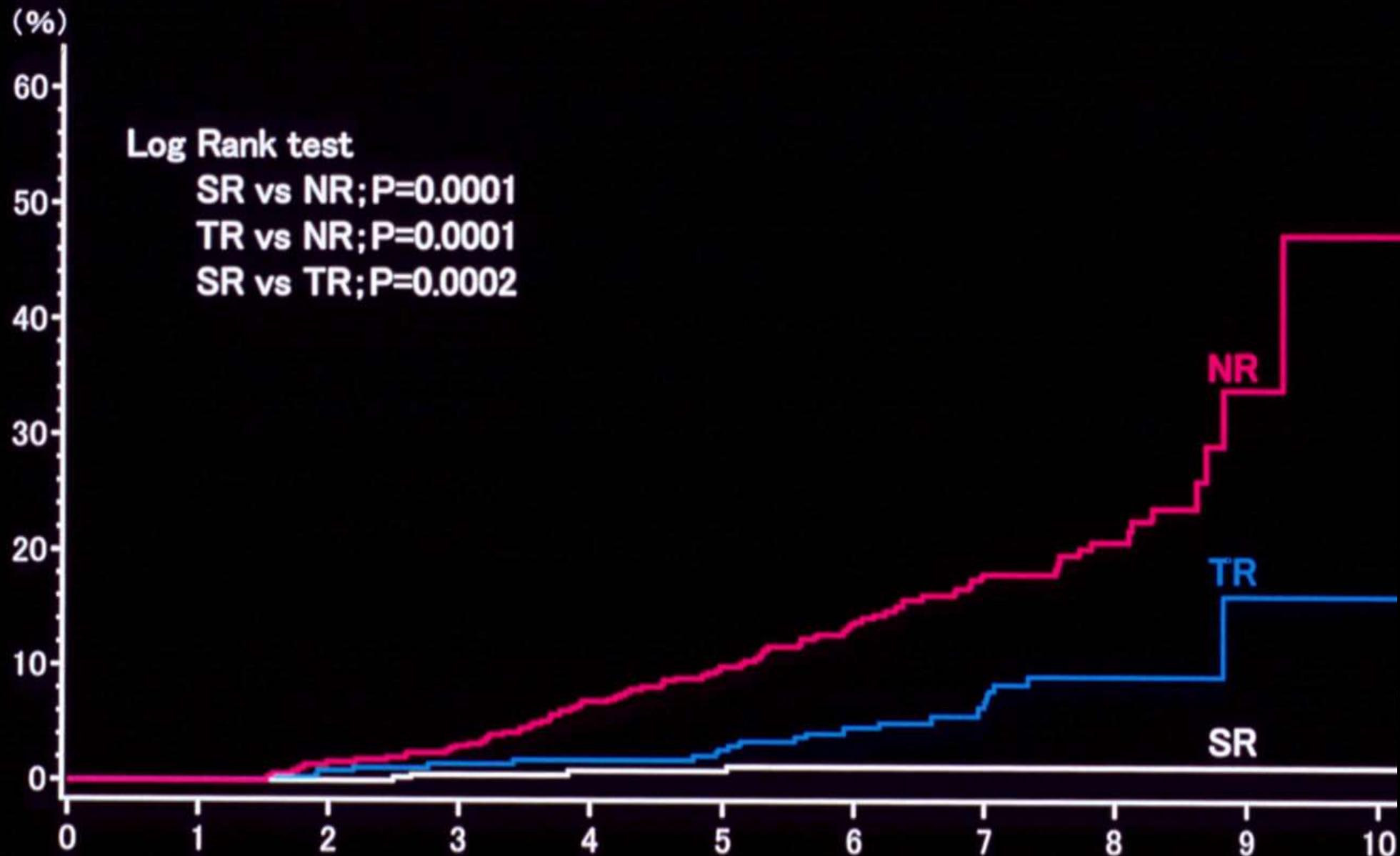
IFN治療後の血小板数の変化

病期		前	2年後	4年後	6年後
F2	著効	18.2±5.0	19.7±4.9	19.5±4.6	20.1±4.9
	有効	17.8±4.8	17.8±4.5	16.9±4.5	16.6±5.3
	無効	17.5±5.8	16.3±5.4	16.5±5.2	14.8±5.6
F3	著効	14.7±4.1	17.8±5.0	17.5±4.9	18.4±5.2
	有効	14.8±4.7	14.4±5.1	13.6±4.3	13.5±4.7
	無効	14.1±4.2	13.4±4.5	12.7±4.8	11.8±5.0

IFN治療後のC型慢性肝炎の年率肝発癌率

	SR	TR	NR	全体
F1 (229)		0.3%		0.1%
F2 (710)		0.5%	1.3%	0.7%
F3 (383)	0.9%	2.8%	4.0%	3.1%
F4 (46)		4.7%	7.3%	6.3%
	0.2%	1.0%	2.7%	0.8%
対照F4 (54)				8.7%

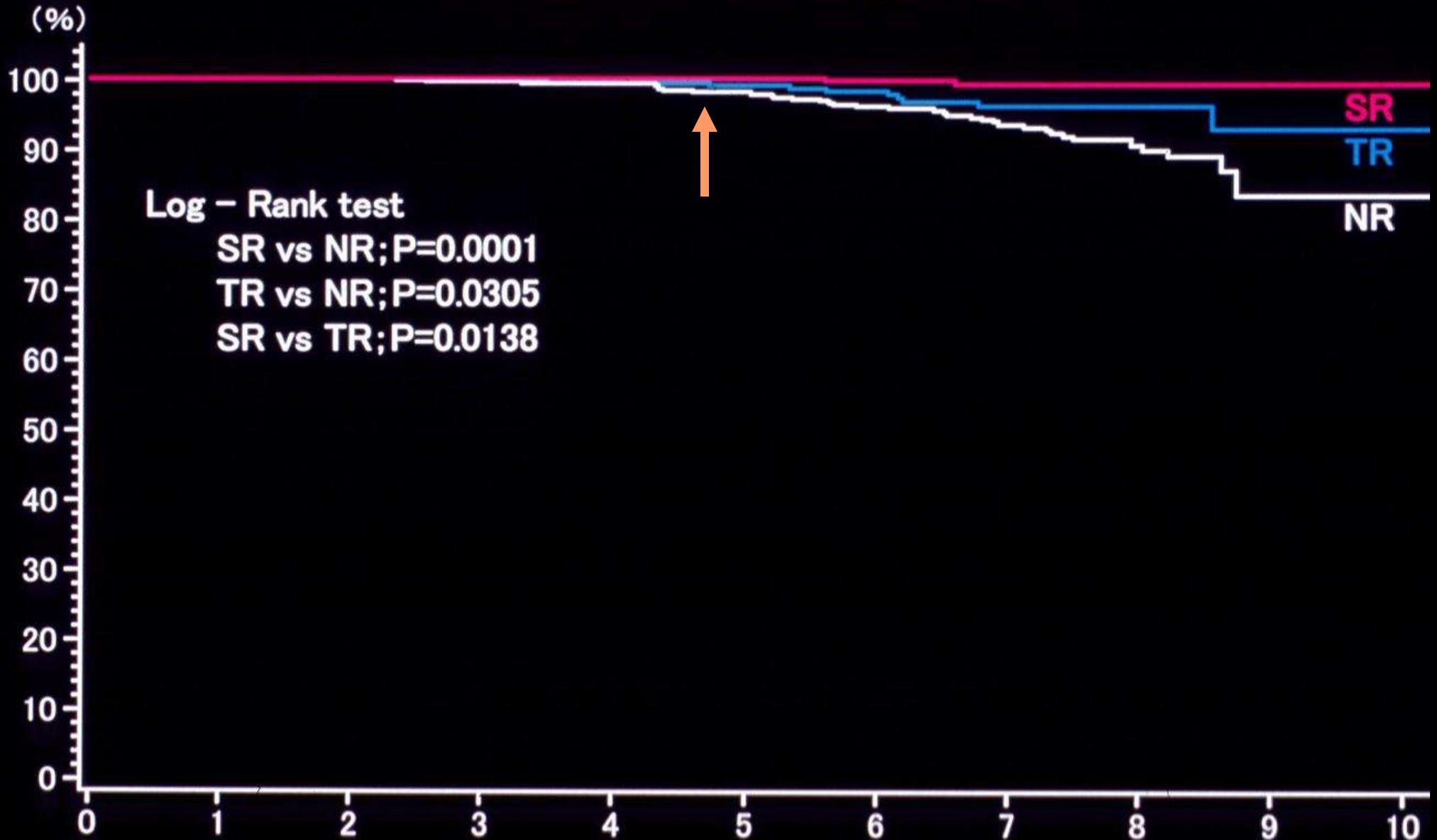
治療効果別累積肝癌発生率(N=1370)



IFN治療後C型慢性肝炎からの発癌 risk factor

	p-value	Hazard ratio
性(男 V.S. 女)	0.0002	0.455
年齢	<0.0001	1.073
病期		
F2 V.S. F1	0.239	3.331
F3 V.S. F1	0.0248	9.9825
F4 V.S. F1	0.0087	15.529
IFN治療効果		
SR V.S. NR	<0.0001	0.100
TR V.S. NR	0.0156	0.552
血小板数	0.016	0.603
血清ALT値	0.4793	1.148

IFN治療を受けた 1370例の C型慢性肝炎の 肝疾患死からの累積生存率



IFN治療後C型慢性肝炎と 対照肝硬変の例の死因の比較

	IFN投与症例				対照F4(54例)
	SR(426例)	TR(358例)	NR(586例)	F4(48例)	
肝疾患	0例	4例	30例	5例	22例
肝癌	0	1	28	3	20
肝硬変	0	2	2	2	2
胆管癌	0	1	0	0	0
非肝疾患	2例	6例	7例	2例	1例
癌	1	4	4	0	0
非癌	1	2	3	2	1
	2例	10例	37例	7例	23例

C型慢性肝炎治療により

- 著効例はもちろん一過性有効例でも有意に肝癌の発症が抑制されるとともに肝疾患、非肝疾患を合わせた累積生存率においても有意の差があった。
 - 著効のみが最終目標でない。
 - 有効を目指した治療も大切。
 - 副作用に応じて減量・中止する決断。
- 一過性有効例の発癌抑制効果はIFN終了後5年までで特に顕著であった。
 - IFN反復投与による肝癌発症の先送り。
- 肝硬変へのIFN治療は投与群と非投与群で累積生存率に有意差を認めた。

難治性C型慢性肝炎の治療

〈抗ウイルス療法〉

著効率の向上

IFN長期投与

IFN+リバビリン

Peg-IFN

Consensus IFN

発癌抑制

IFN再投与

IFN長期投与

〈抗炎症・線維化療法〉

UDCA

SNMC

小柴胡湯

瀉血・鉄制限食

Recom. C型慢性肝炎への抗ウイルス療法 —再投与—

1.再燃例 (relapser)

IFN+リバビリン 6ヶ月投与にて20%が著効
IFN単独療法の場合は初回の1.3倍以上の投与期間
発癌抑制のためIFN単独長期投与

2.無効例 (non-responder)

IFN+リバビリン併用療法:6ヶ月間投与後に
IFN単独長期投与が望ましい。
発癌抑制のためIFN単独長期投与

C型慢性肝炎IFN再投与例の効果予測因子

	odds ratio	p-value
年齢	0.987	0.7056
性	0.476	0.3284
血清ALT	1.002	0.7163
HCV RNA量	0.858	0.1459
HCV 遺伝子型	5.714	0.0727
病期	0.619	0.3795
IFN総投与量	7.875	0.0216
IFN投与期間	15.3	0.0034

IFN投与時のHCV dynamics

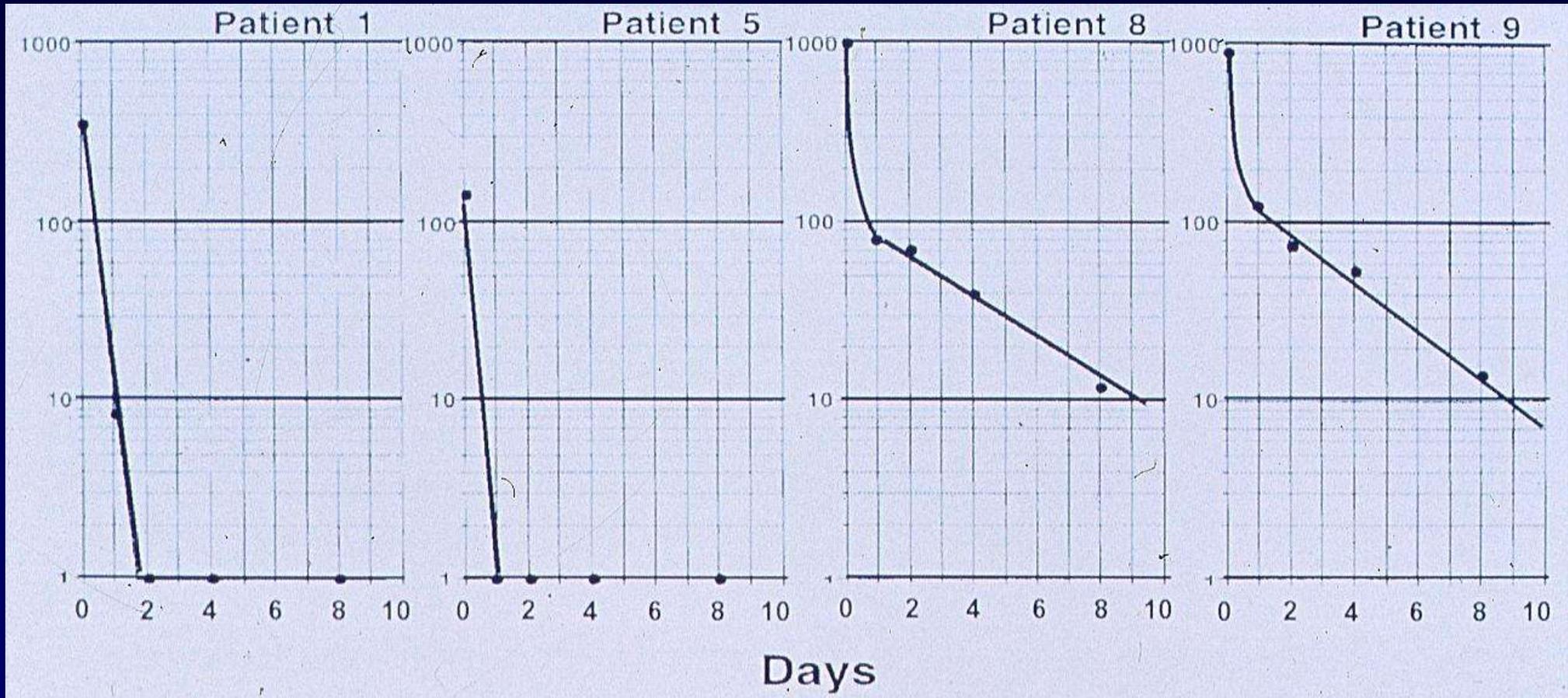
- First phase : 投与24時間以内
IFNの抗ウイルス効果を反映
- Second phase : 投与24時間以降
抗ウイルス効果とCTLによる感染肝細胞の排除

C型慢性肝炎の新たな治療戦略

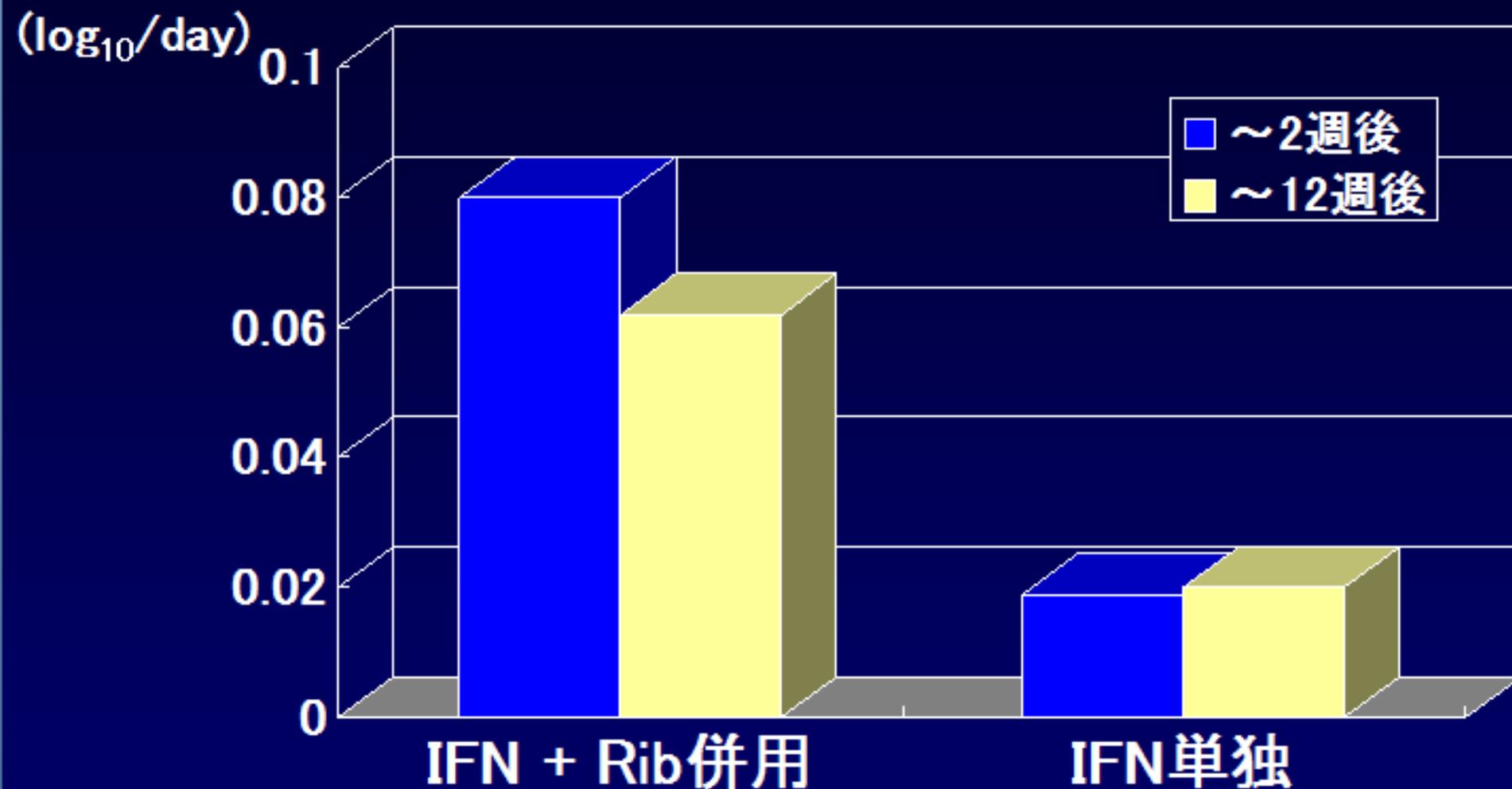
抗ウイルス効果の向上とCTLの活性化

→リバビリンの併用 (IFN- γ の併用)

IFN治療中のHCV RNA dynamics

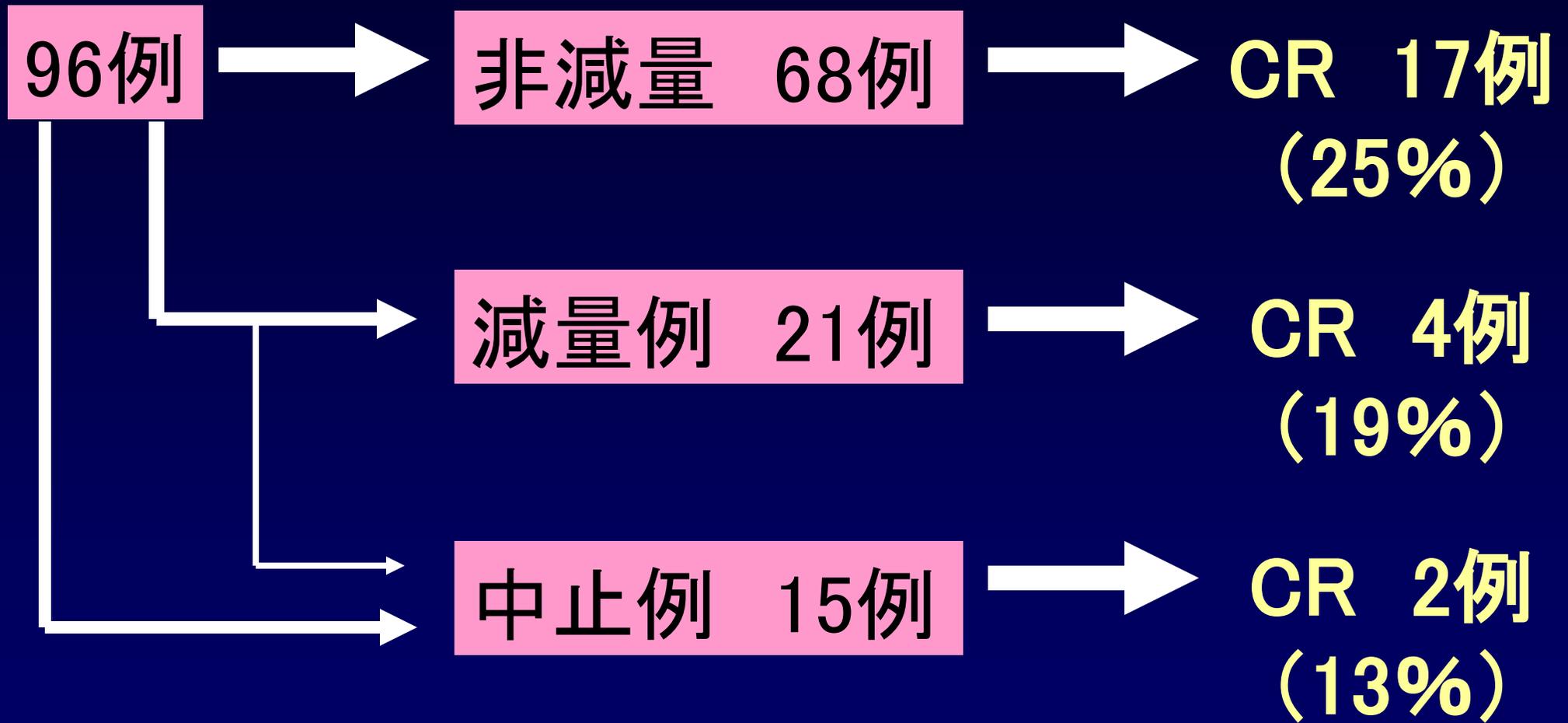


抗ウイルス療法 第2相における血中HCV消失率



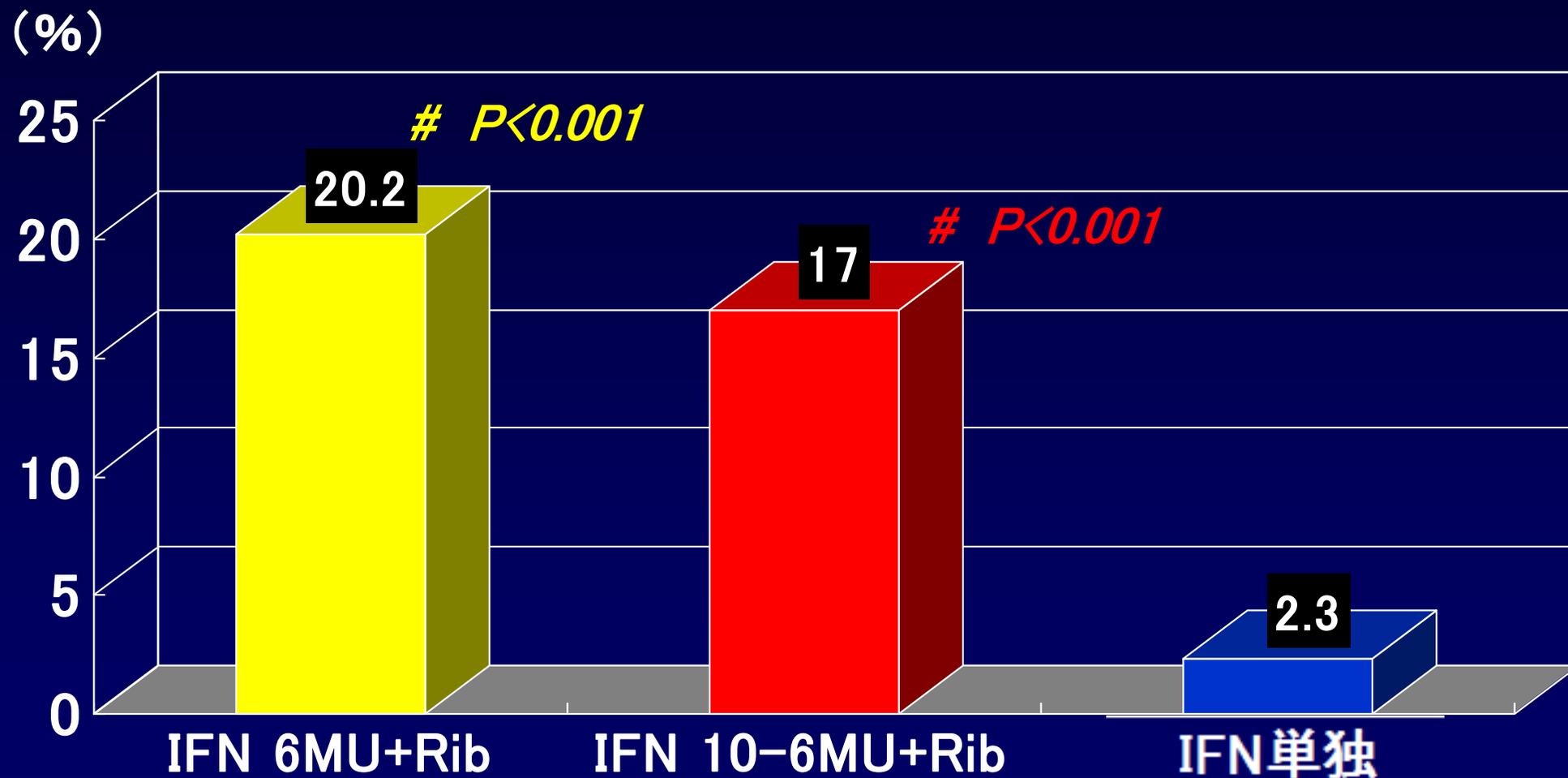
(泉 武蔵野赤十字病院)

IFN/リバビリン併用療法のリバビリン減量・中止例

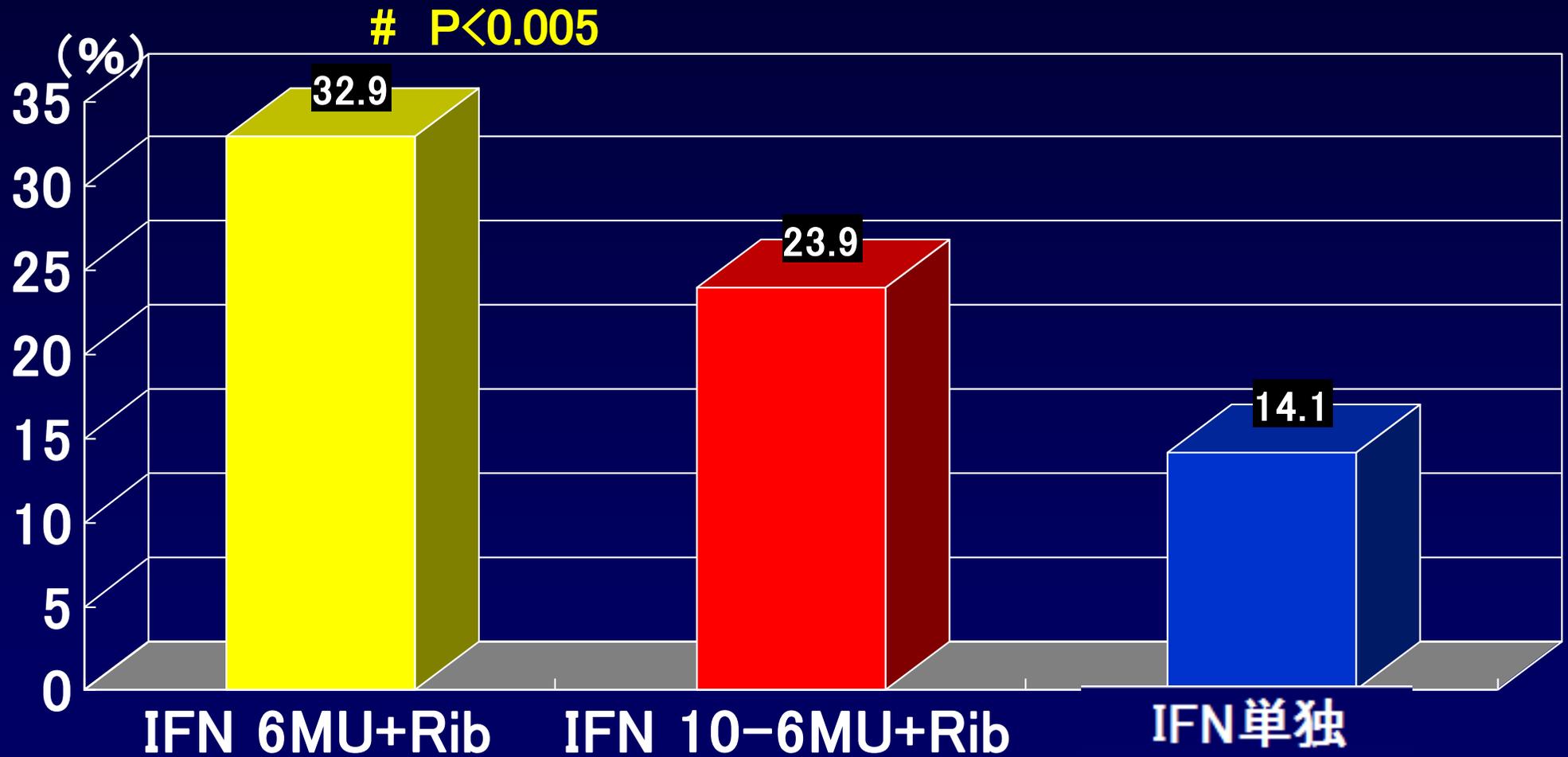


(熊田 虎の門病院)

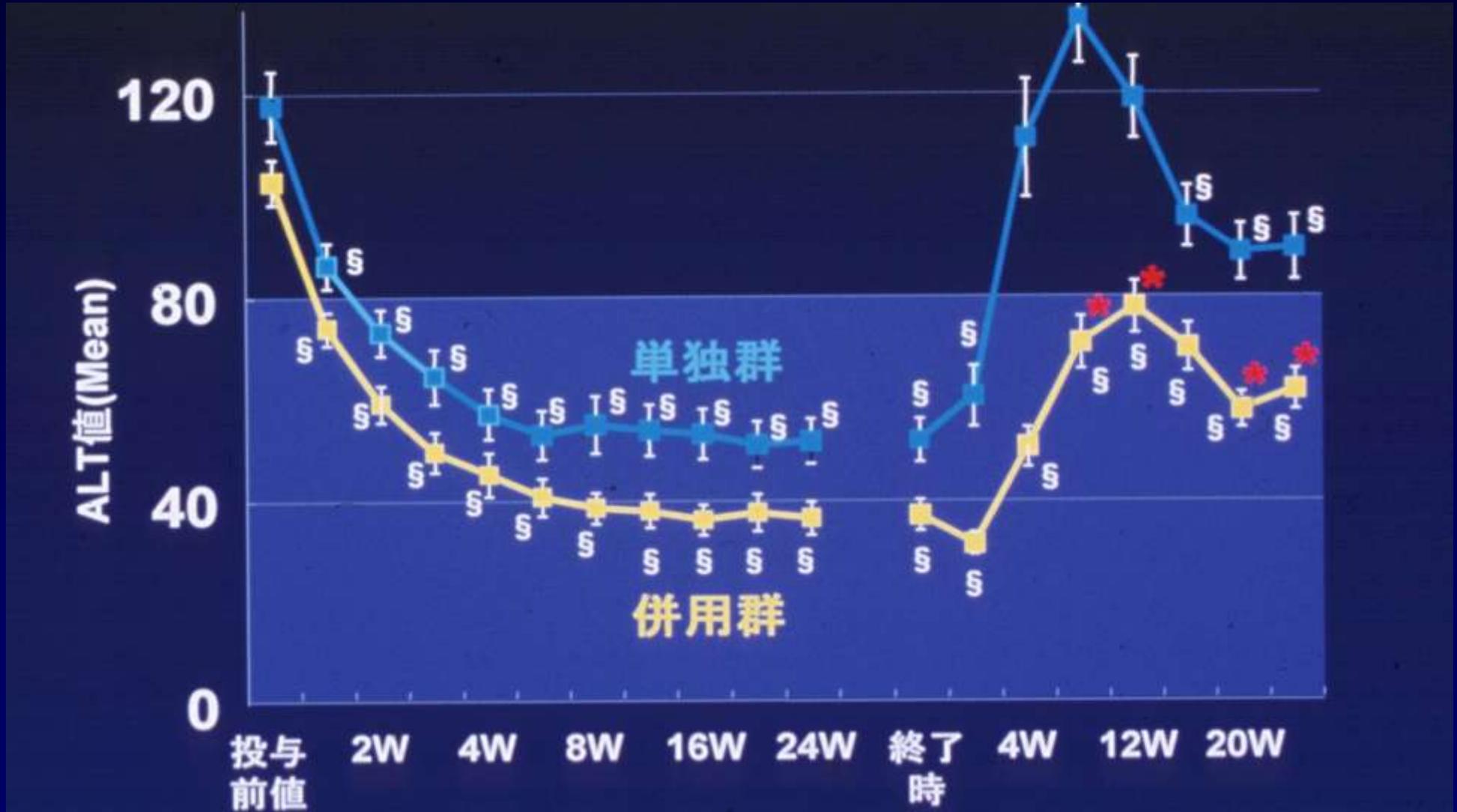
投与24週時のウイルス陰性化率



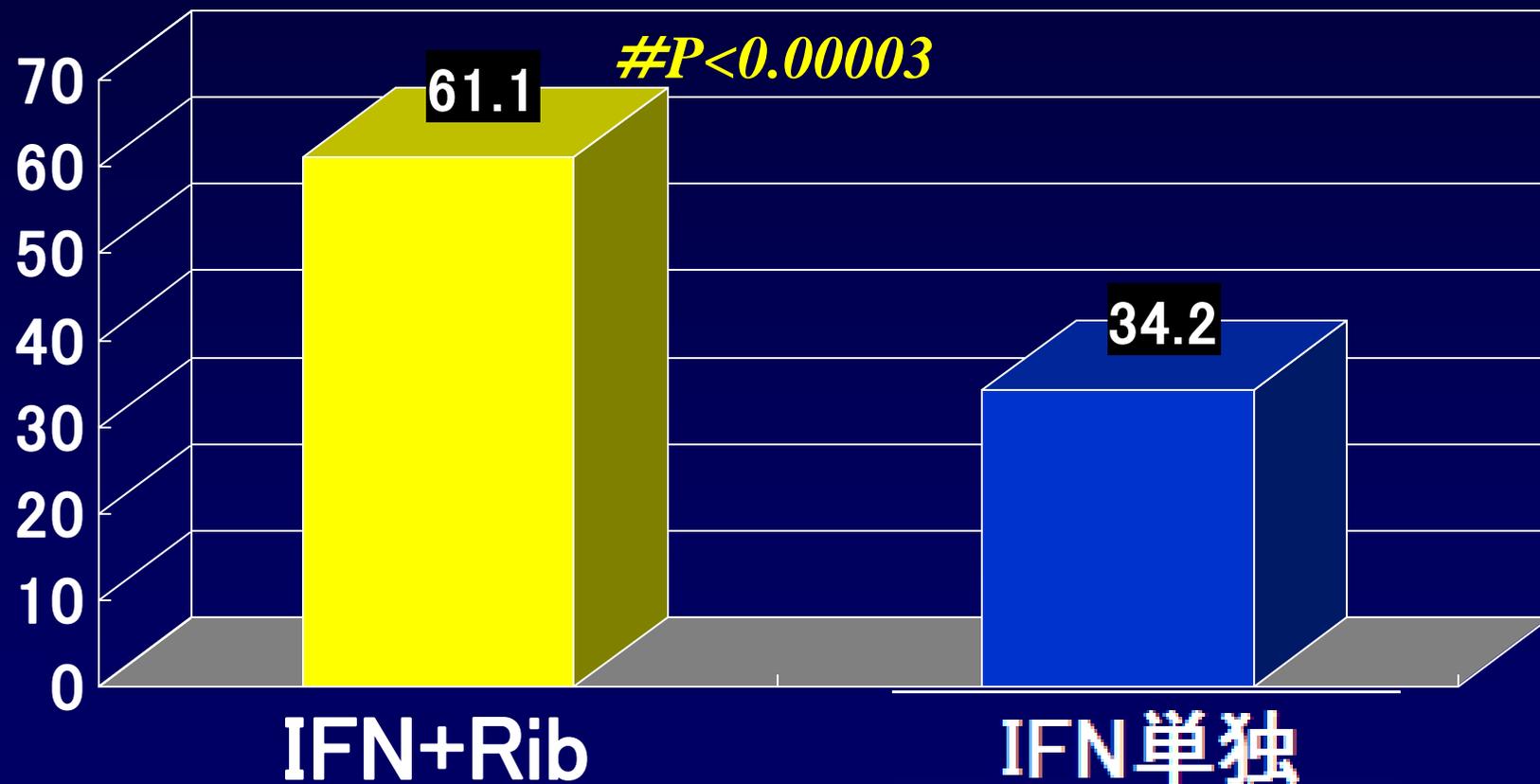
投与終了24週時のALT正常化率



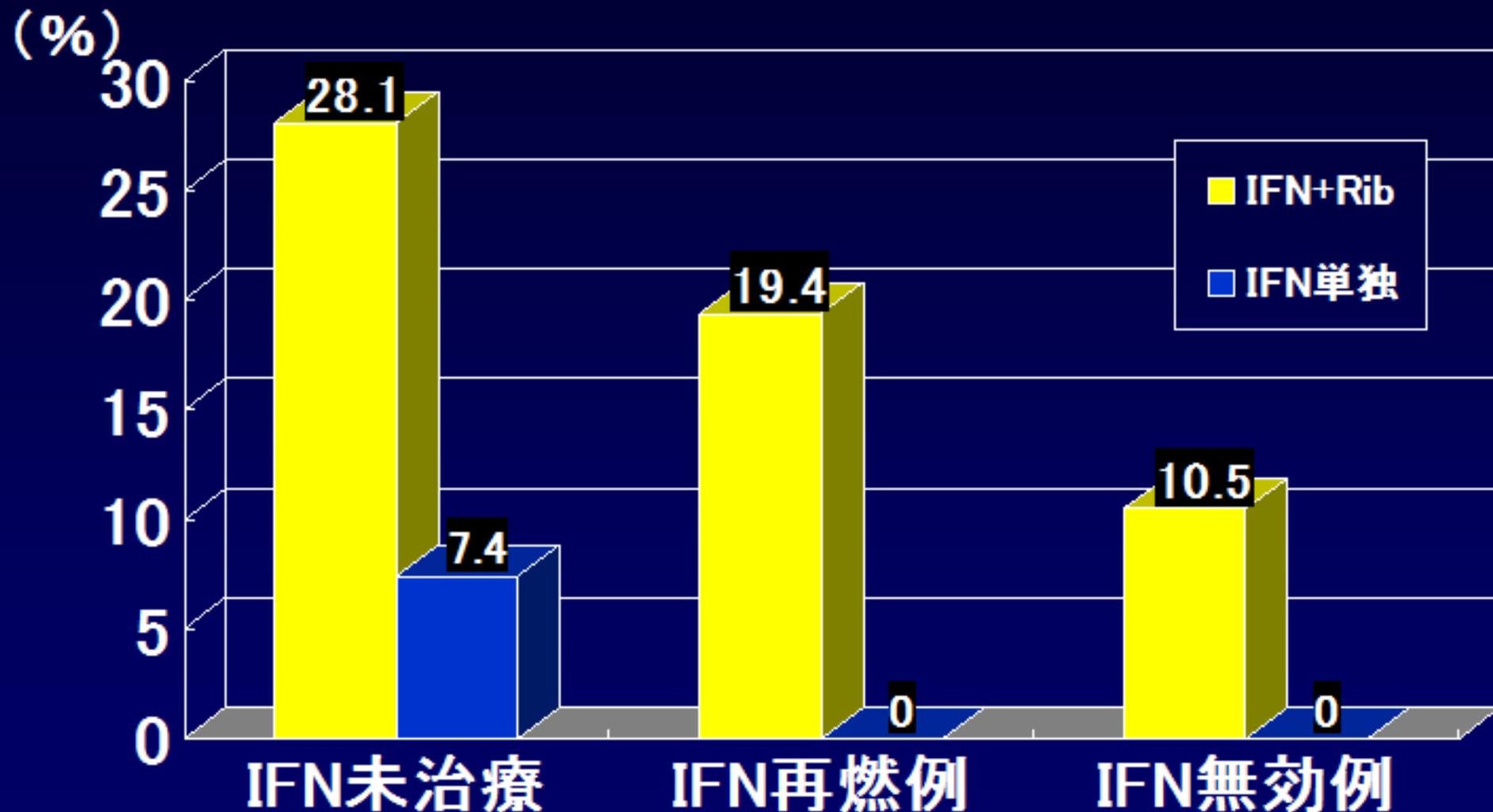
IFN・リバビリン投与中/投与後のALTの推移 (併用群: N=237, 単独群: N=146)



投与後24週間ALT値が常に 正常上限の2倍以内であった症例



前治療別ウイルス陰性化率



IFN・リバビリン投与中のウイルス消失時期の比較

Genotype 1b 高ウイルス量 症例

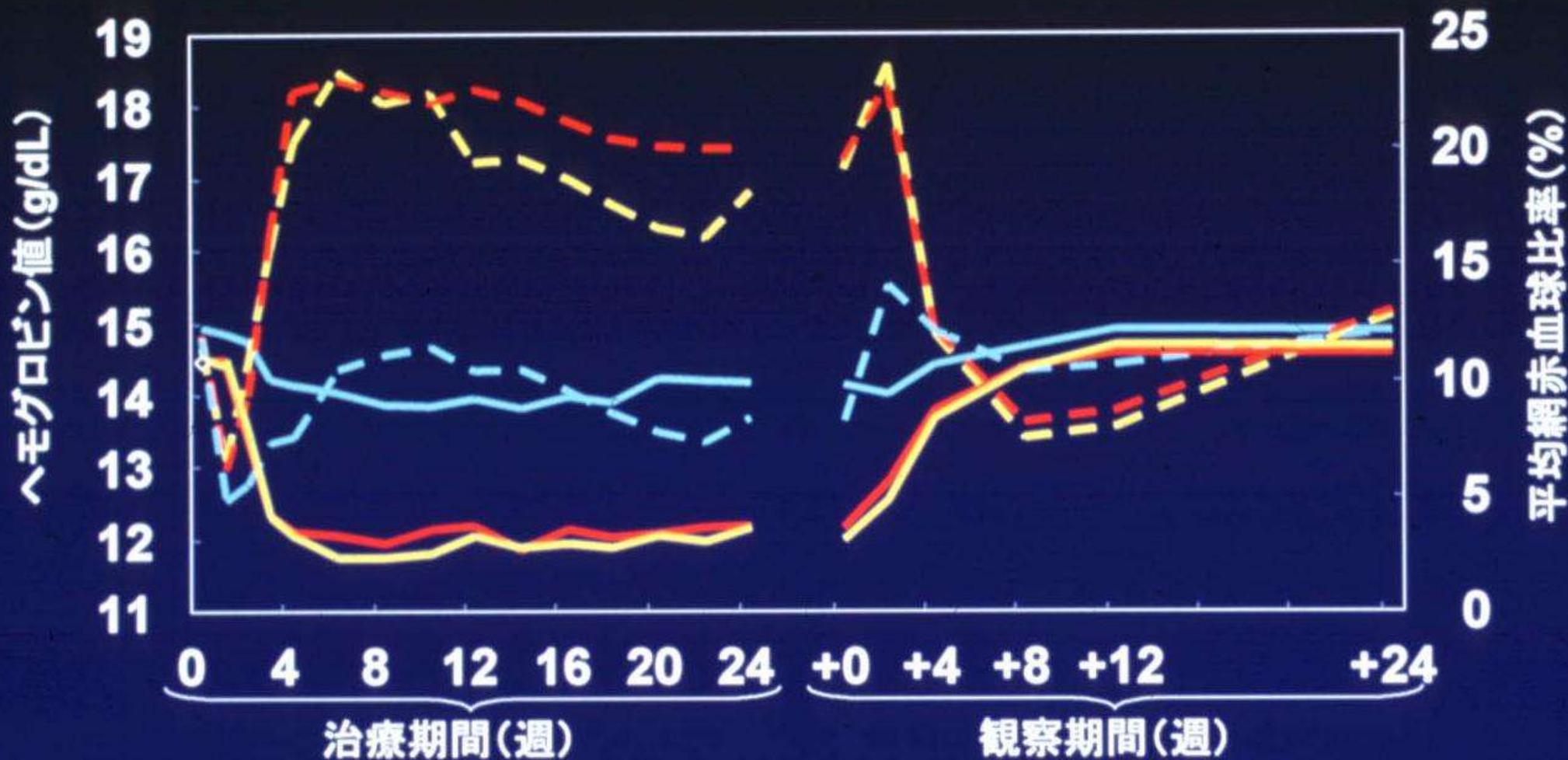
ウイルス消失時期	IFN 6MU +リバビリン		IFN 10-6MU +リバビリン		IFN 10-6MU 単独	
	RNA消失	著効	RNA消失	著効	RNA消失	著効
投与4週後	16	9 (56%)	21	12 (57%)	5	2 (40%)
投与12週後	33	9 (27%)	38	2 (5%)	24	0
投与24週後	14	0	11	0	5	0

IFN+リバビリン投与中のウイルス消失時期の比較

Genotype 1b 高ウイルス量 症例

- IFN単独では4週目までにRNA消失が必須条件
- リバビリン併用療法では4週目にRNAが陰性化した症例の著効率は高く投与後12週までにRNAが陰性化すれば著効する可能性がある。

ヘモグロビン値と網赤血球数の推移



— I 群:ヘモグロビン

- - I 群:網赤血球

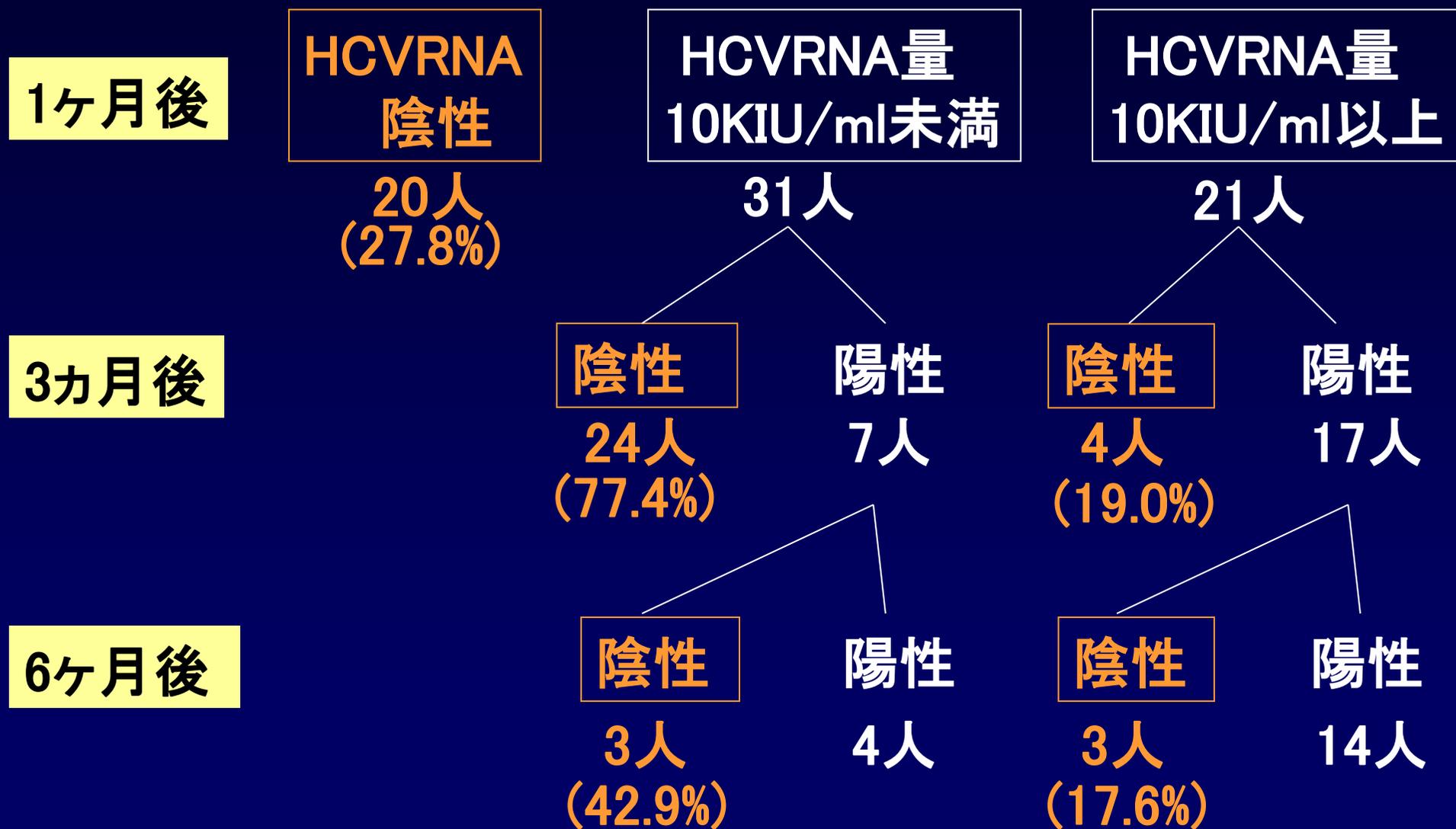
— II 群:ヘモグロビン

- - II 群:網赤血球

— III 群:ヘモグロビン

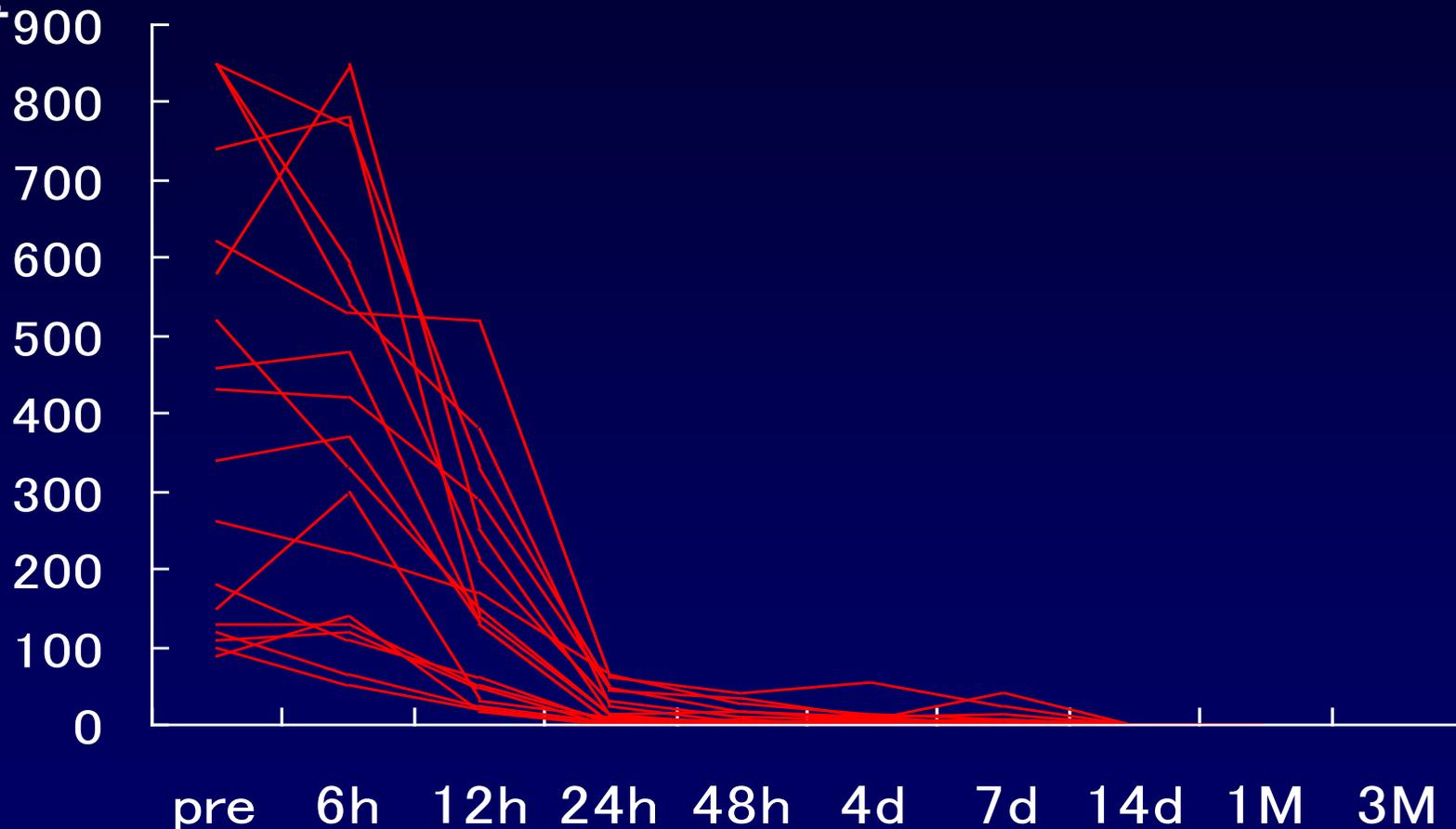
- - III 群:網赤血球

投与開始1ヶ月後のHCVRNA量によるその後の経過



投与開始1ヶ月後のHCVRNAが陰性の症例の HCVRNA dynamics(n=20)

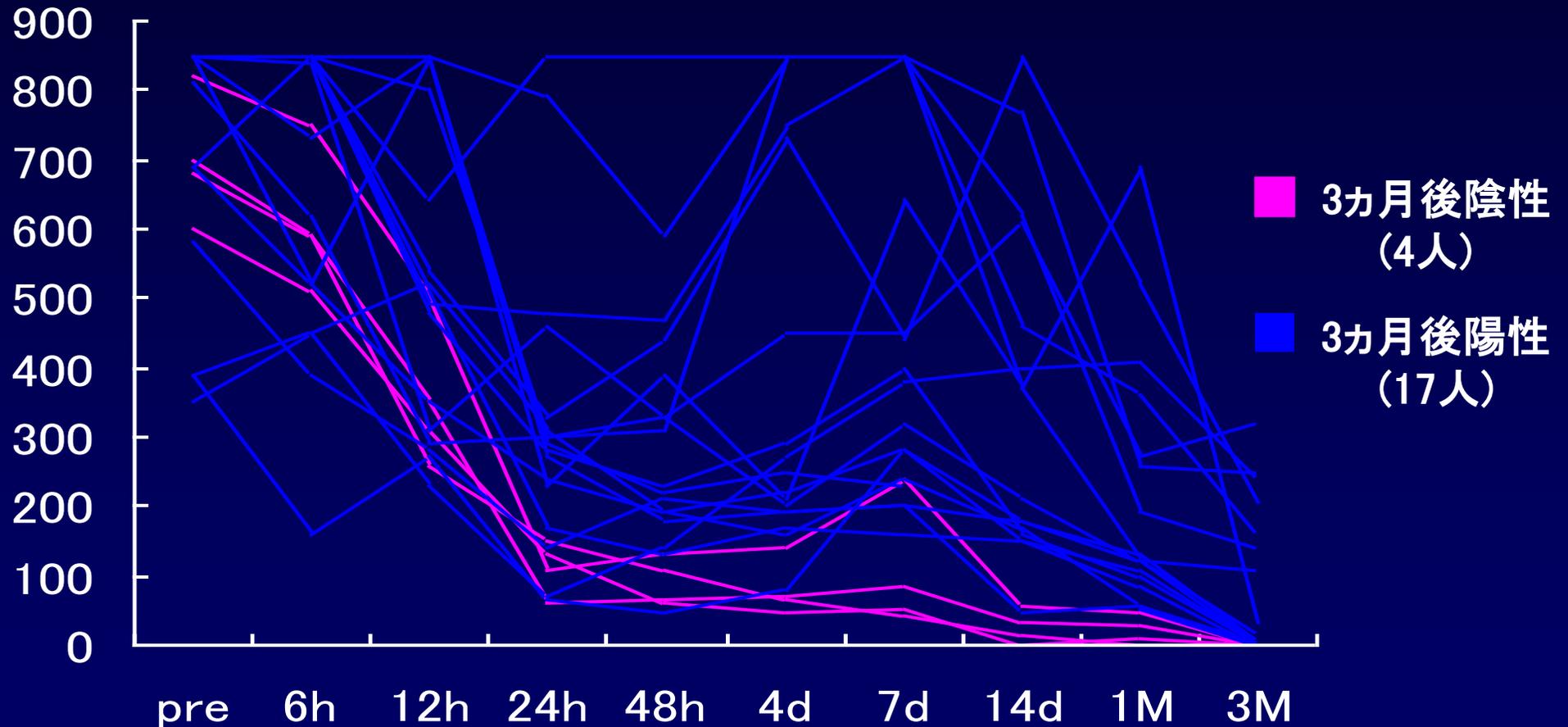
HCVRNA量
(KIU/ml)



投与開始からの期間

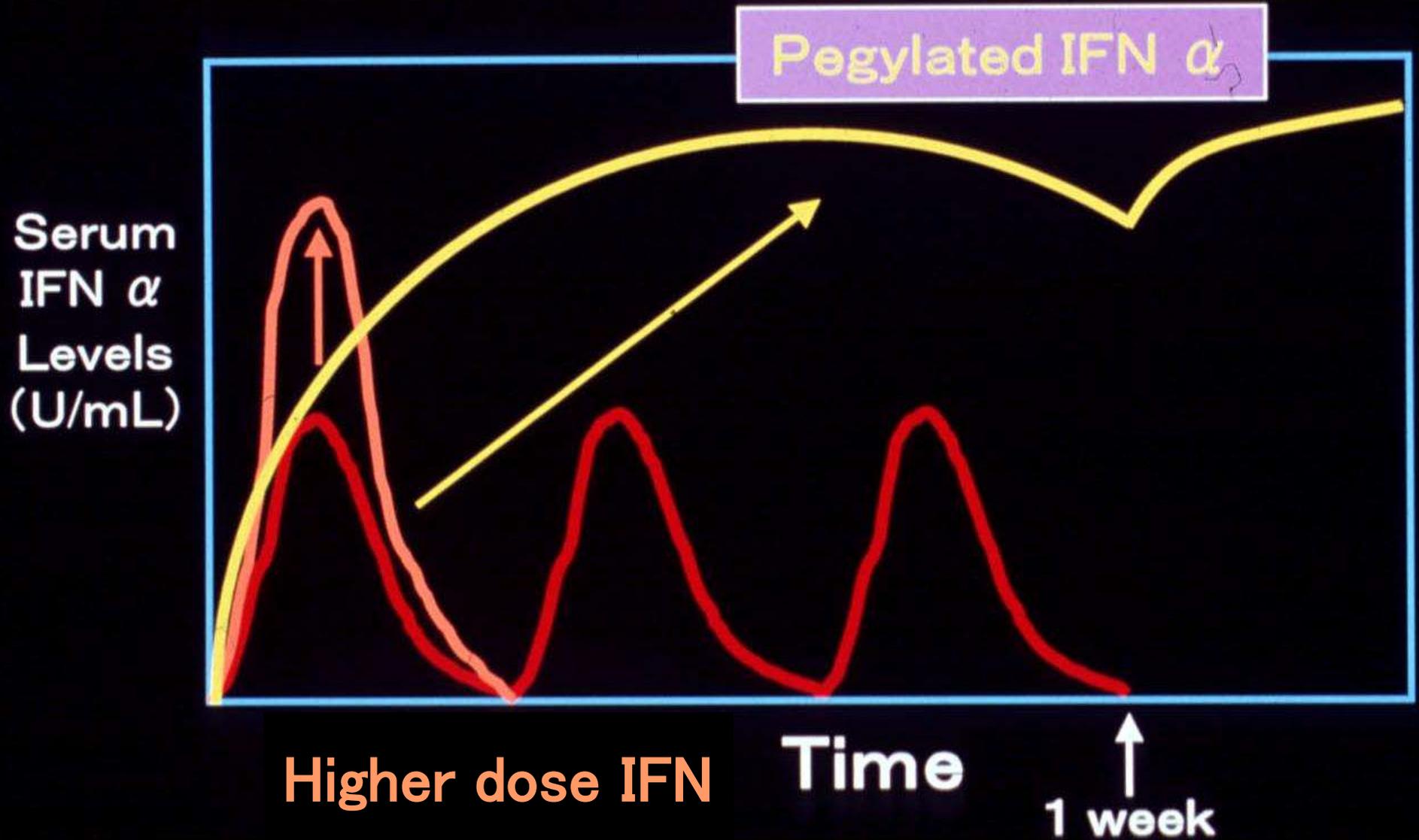
投与開始1ヶ月後にHCVRNAが10KIU/ml以上の症例のHCVRNA dynamics(n=21)

HCVRNA量
(KIU/ml)

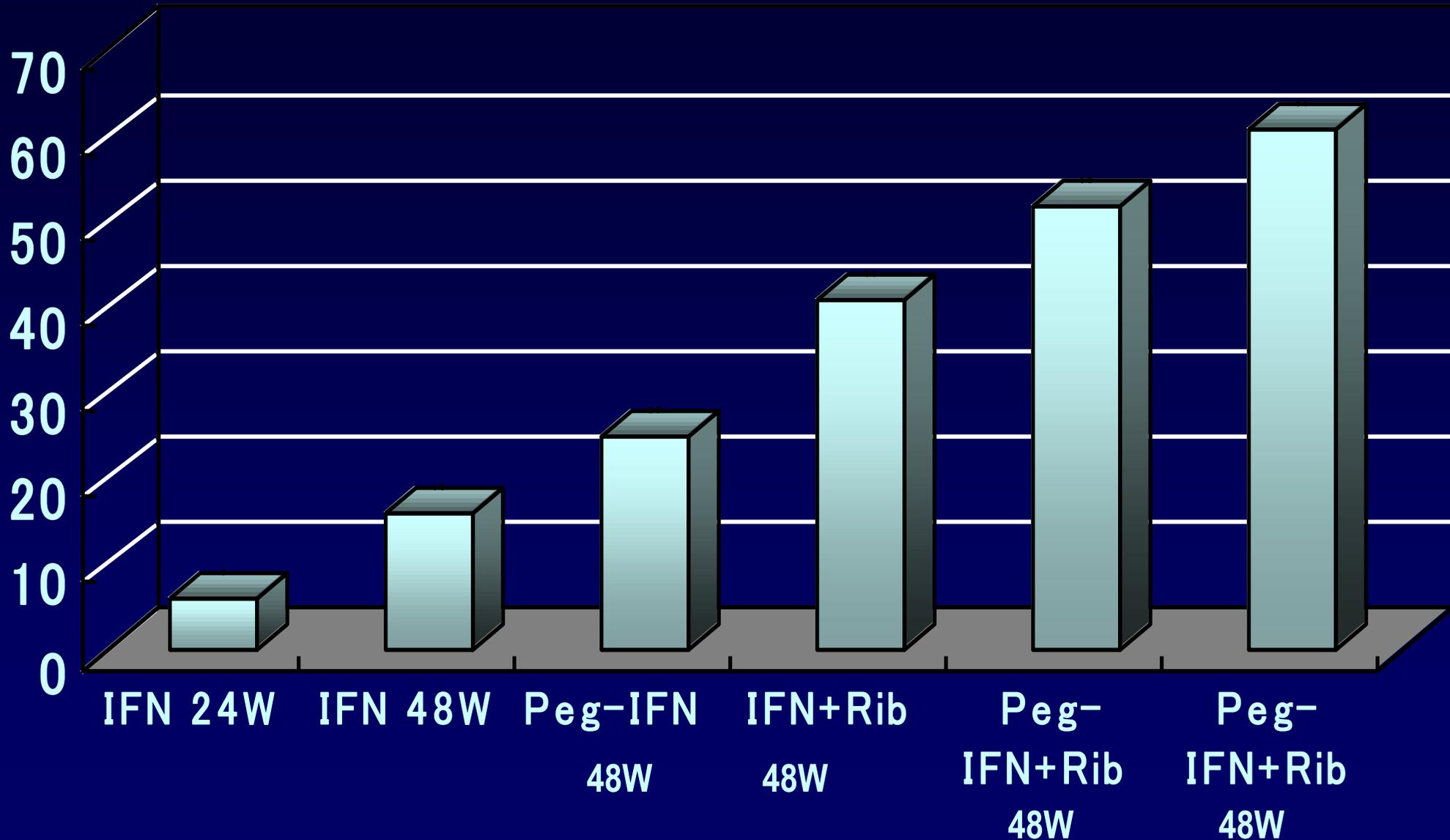


投与開始からの期間

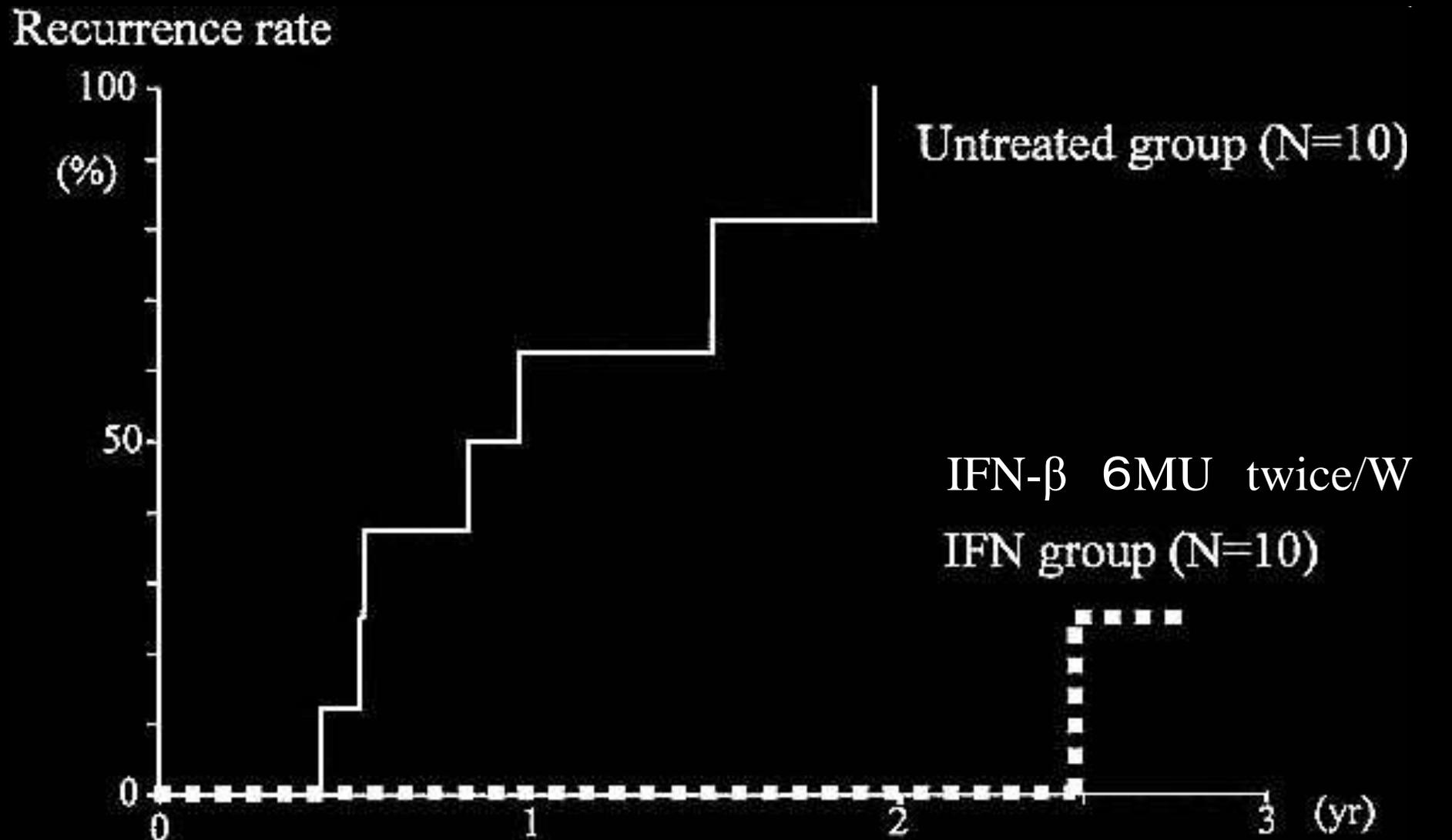
PEG-IFN α と IFN α TIW の kinetics



欧米での最近10年間のC型慢性肝炎治療の進歩



肝癌治療後C型肝炎硬変に対するIFN治療後の肝癌再発率



(Ikeda et al. Hepatology 2000)

C型肝炎では長期間欠投与は肝癌発生を有意に抑制した。C型肝炎例でもこうした治療が有用である可能性はあるがevidenceはない。

ただし、ALT値を正常上限の2倍以下に保つことが有意に肝癌の発生を抑制することからIFN、SNMC、UDCA、瀉血ほかで長期に肝機能の安定を図り線維化の進行を予防することが重要。

将来的にはウイルス完全排除の目的でなく肝機能安定化のためのIFN反復投与、IFN長期間欠投与、Peg-IFNも考慮

Recom. C型慢性肝炎の対症療法

1.炎症の抑制(血清ALT値を60 IU/mL以下とする)

UDCA 300-600mg/day 長期投与

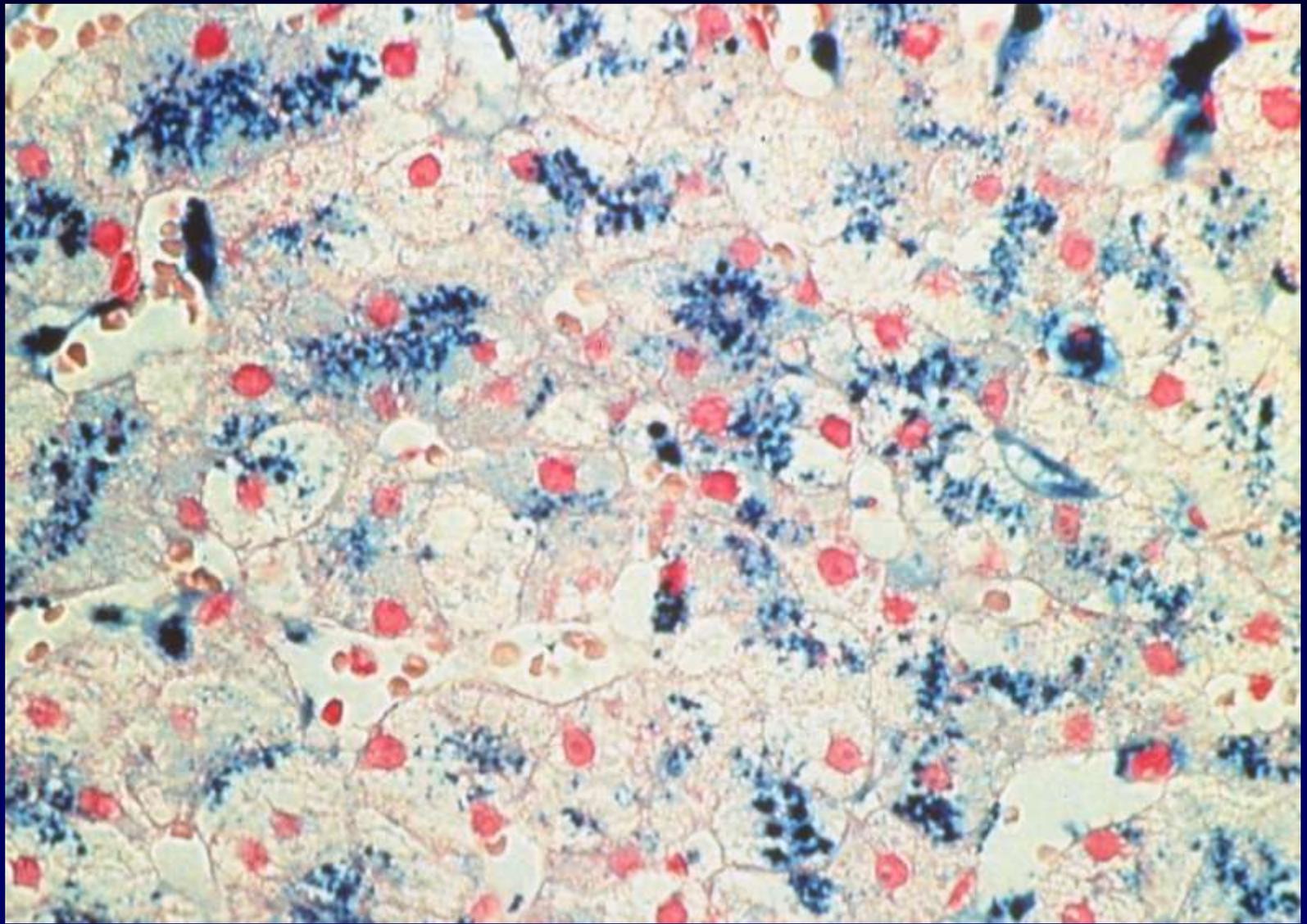
SNMC 40-100mL/day iv.

瀉血 300-400mL/day 1-2回/月

小柴胡湯

2.線維化抑制

小柴胡湯 ?



慢性肝炎患者の高蛋白・高カロリー食は正しい？

- C型慢性肝炎患者では血清鉄、フェリチンが高値
- 鉄はラジカルを産生し肝細胞障害を起こす
- 瀉血は血清ALT値を改善する。

→ 鉄制限食のすすめ

鉄含有量の多い食事

- とりレバー、牛レバー
- カキ、あさり、しじみ、はまぐり、赤貝
- ひじき、ほうれん草、小松菜、大豆煮豆
- わかさぎ、すずき、かつお

鉄制限食による肝機能の変化

GOT/GPT

200

180

160

140

120

100

80

60

40

20

0

IFN α

Fe restriction

UDCA 600mg/day

Fe

200

150

100

50

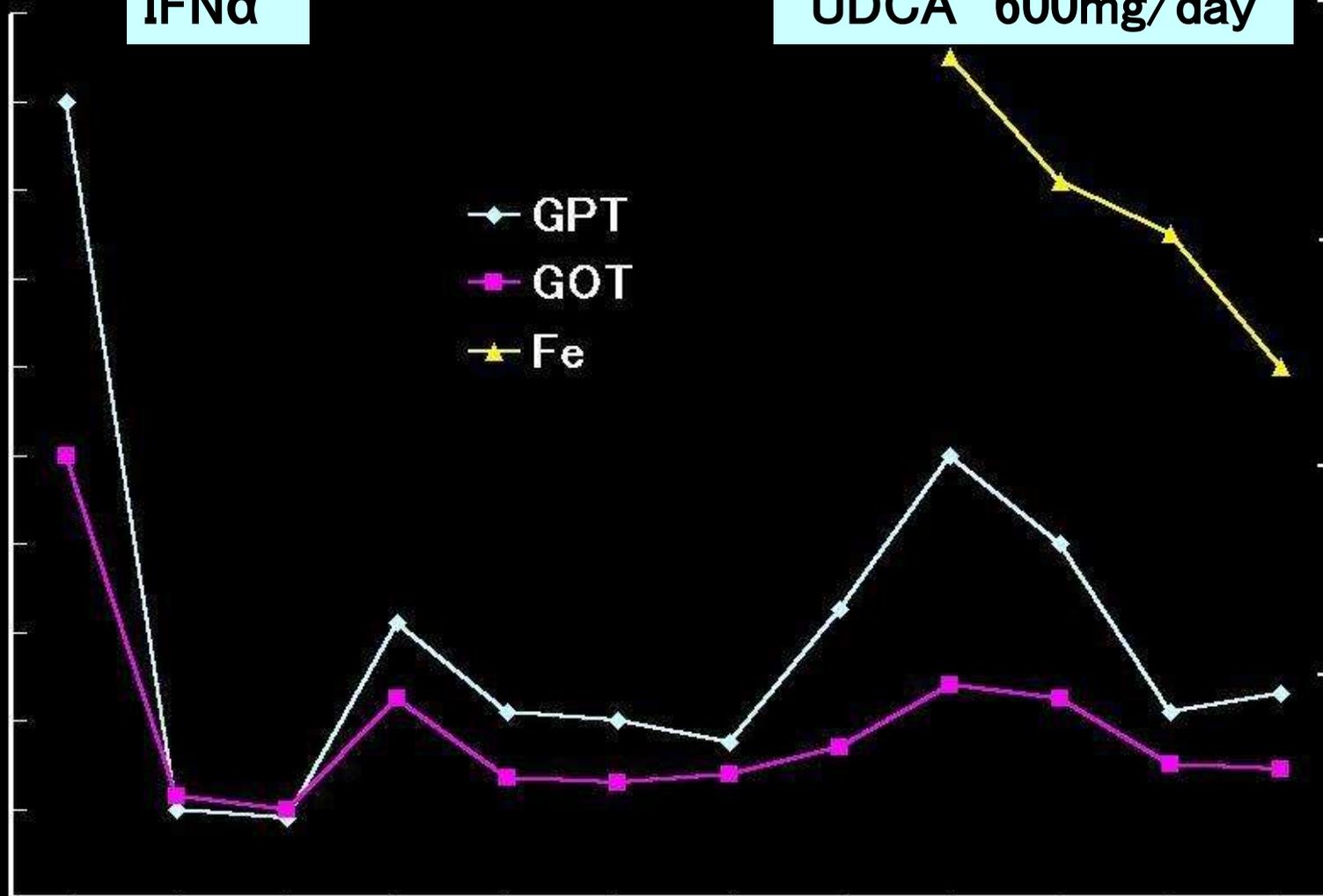
◆ GPT
■ GOT
▲ Fe

93.3

97.2 97.6

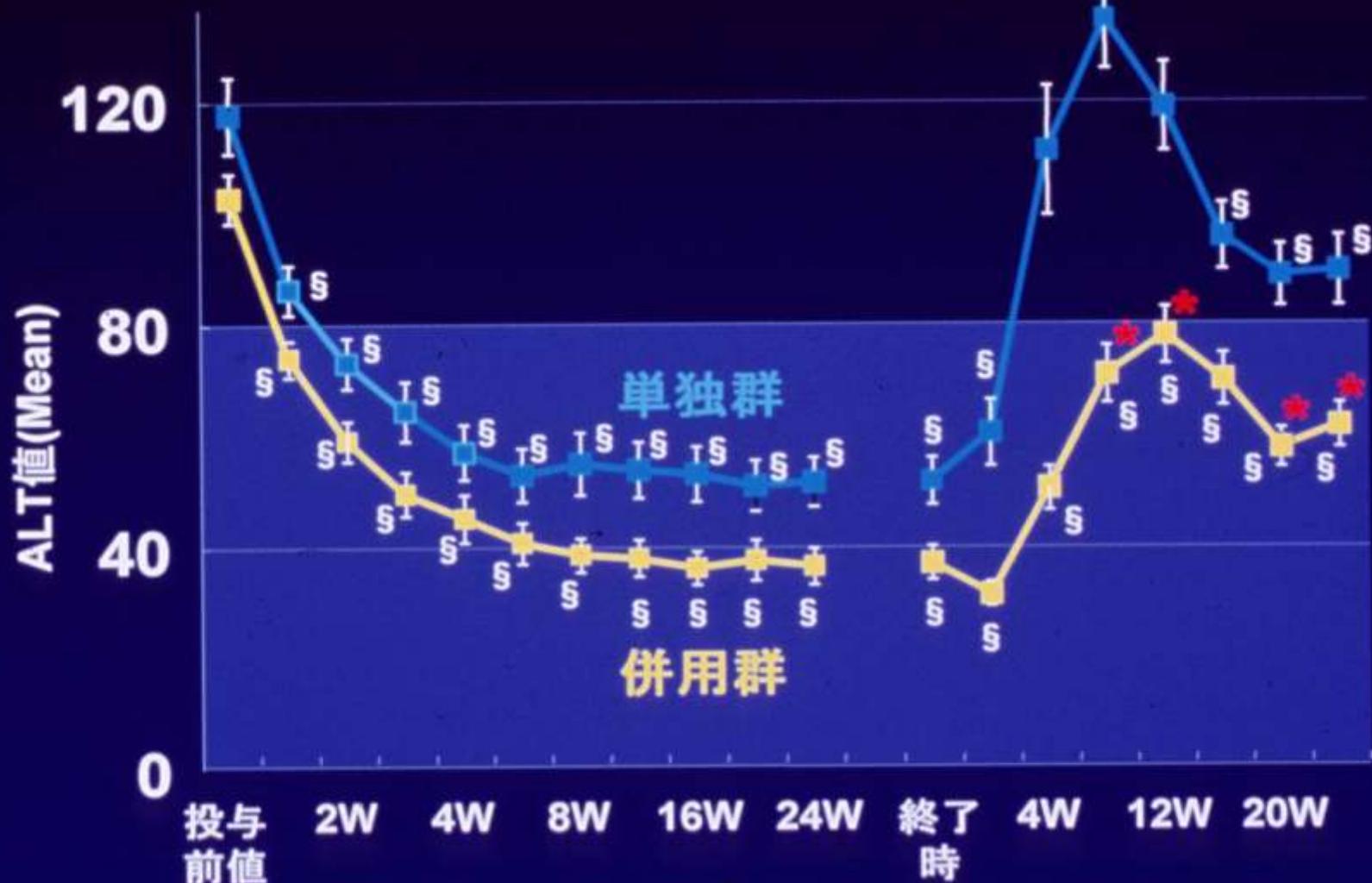
98.2

(松本 肝臓 1999)



投与中/投与後のALT値の推移

(併用群: N=237, 単独群: N=146)



単独群と比較して有意差あり、S : 投与前値との比較して有意差あり

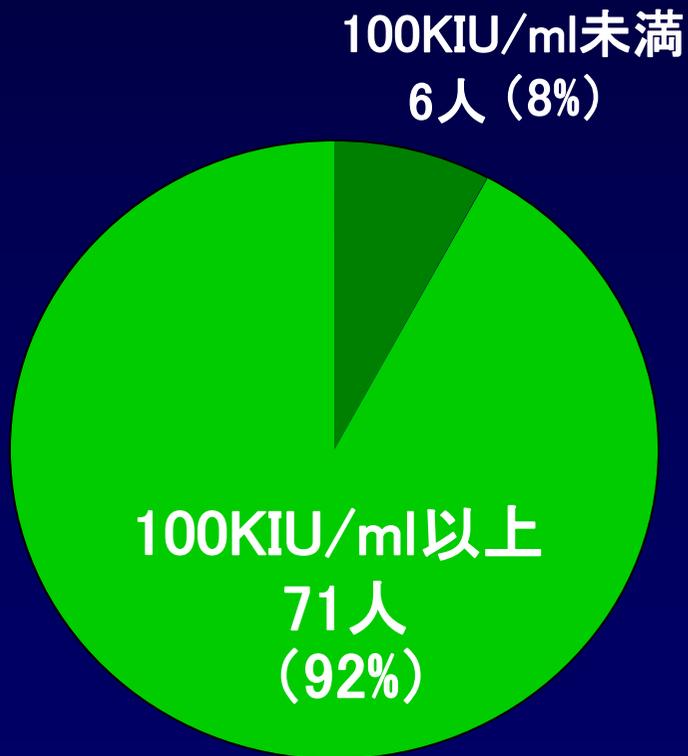
併用効果検討試験(2群比較試験)/用法・用量検討試験(3群比較試験)

IFN+リバビリン投与患者の背景(n=72)

年齢	53.4±10.0歳
性別	男性 45人、女性 27人
IFN治療歴	有り 33人、無し 39人
BMI	25未満 52人、25以上 20人
HCVRNA量	高ウイルス量 66人、低ウイルス量 6人
セログループ	1型 56人、2型 14人、不明 2人
肝組織線維化	F1 15人、F2 2人、F3 22人、未施行 7人

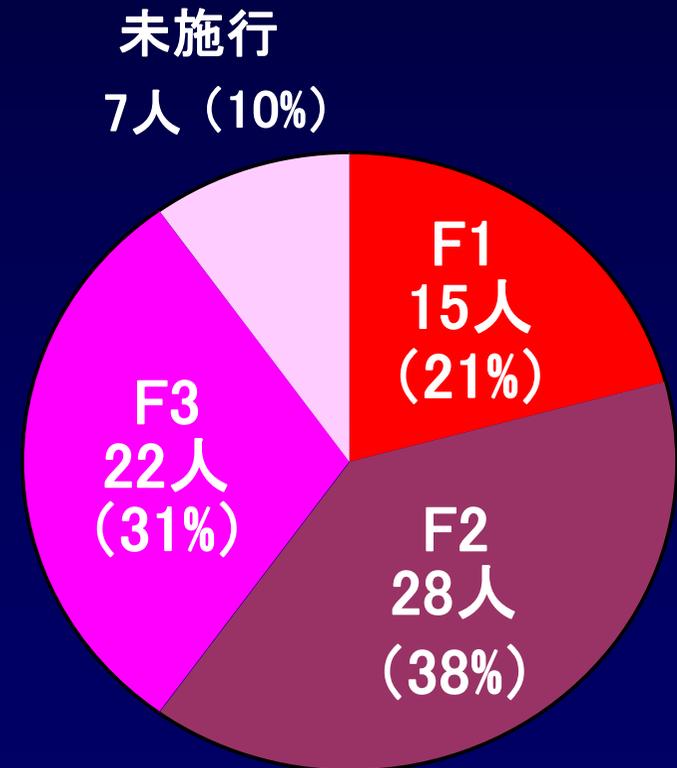
IFN+Rib投与患者の背景 (n=72)

HCVRNA定量

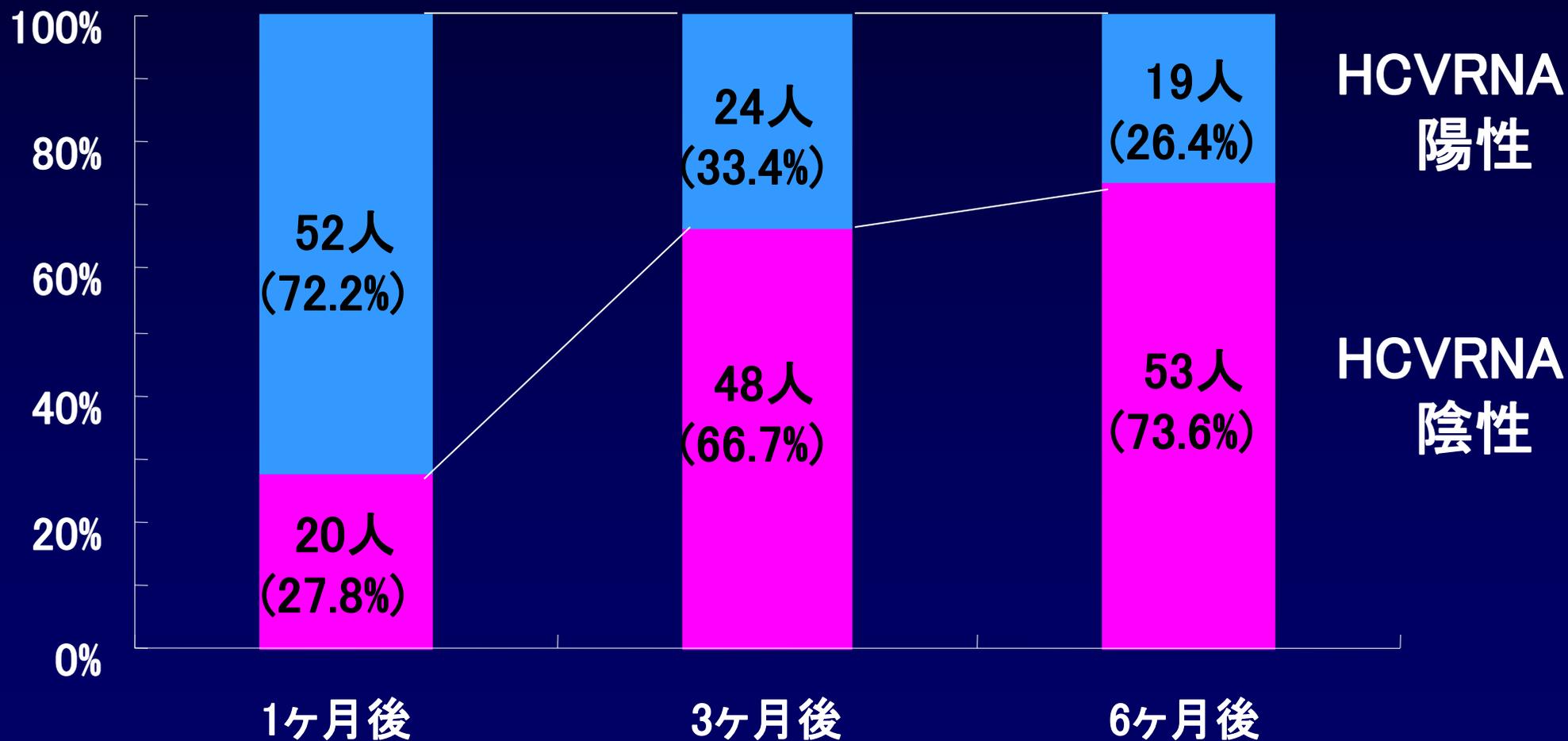


セログループ

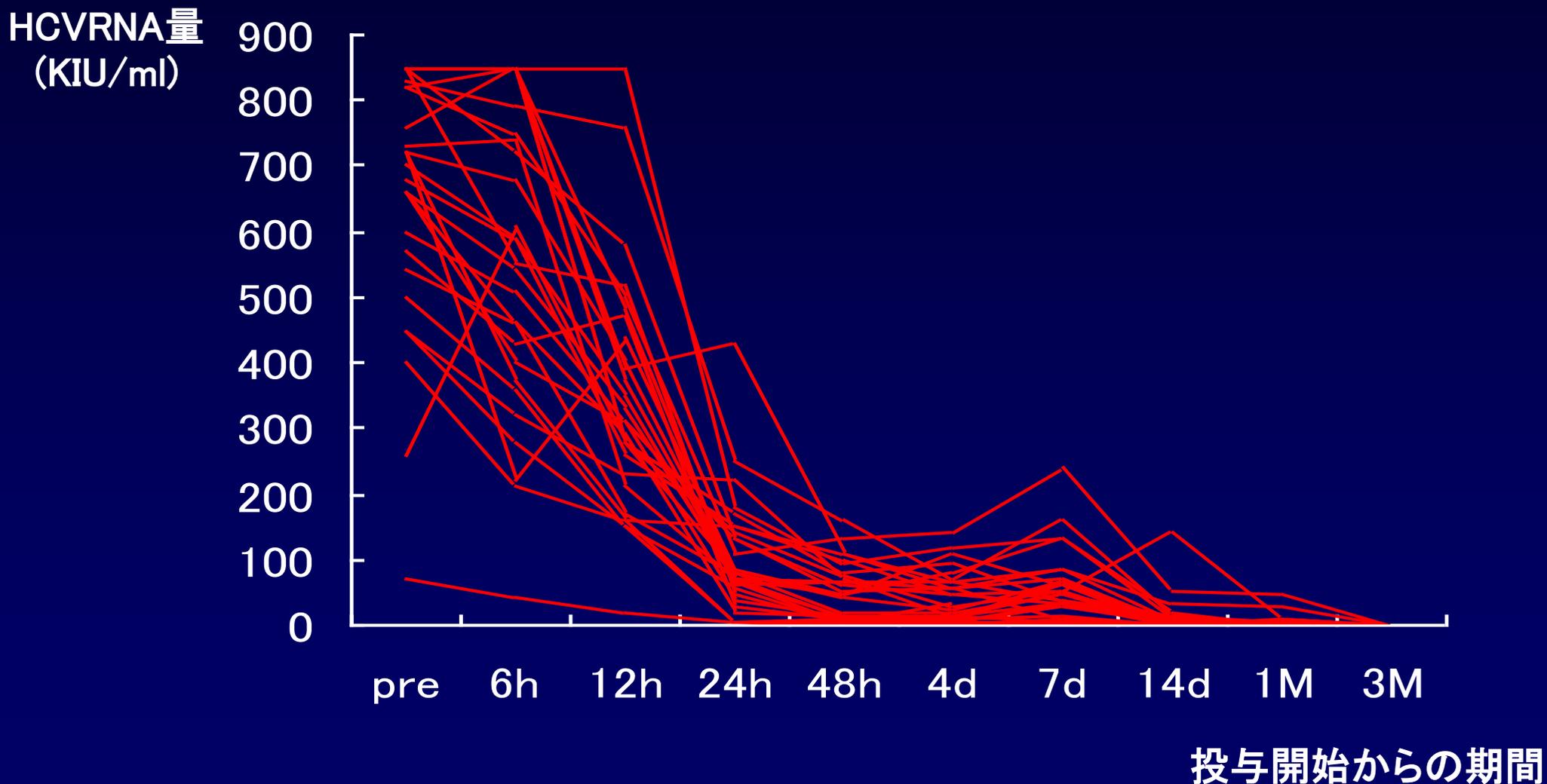
肝組織線維化



HCVRNA陰性化率の変化(n=72)



1ヵ月後にHCVRNAが陽性で、3ヵ月後に陰性となった症例 のHCVRNA dynamics(n=28)



無症候性HCVキャリアの肝組織所見

	男性 (N=18)	女性(N=83)
A0/F0	6	8
A0/F1	1	2
A1/F0	4	20
A1/F1	6	43
A2/F1	1	5
A1/F2		2
A2/F2		2
A2/F3		1

A : 炎症の程度 (A0:炎症なし、A1:軽度、A2:中程度、A3:高度)

F : 線維化の程度 (F0:線維化なし、F1:軽度、F2:中等度、F3:高度)

C型慢性肝炎患者と無症候性キャリアのHCV 遺伝子型

無症候性
(N=107)

症候性
(N=139)

serogroup 1	57 (53%)	104 (74.8%)
serogroup 2	38 (35.5%)	30 (21.6%)
分類不能	12 (11.2%)	5 (3.6%)

無症候性キャリア肝生検

ALT 持続正常例 (n= 4)

— female - - - - - male

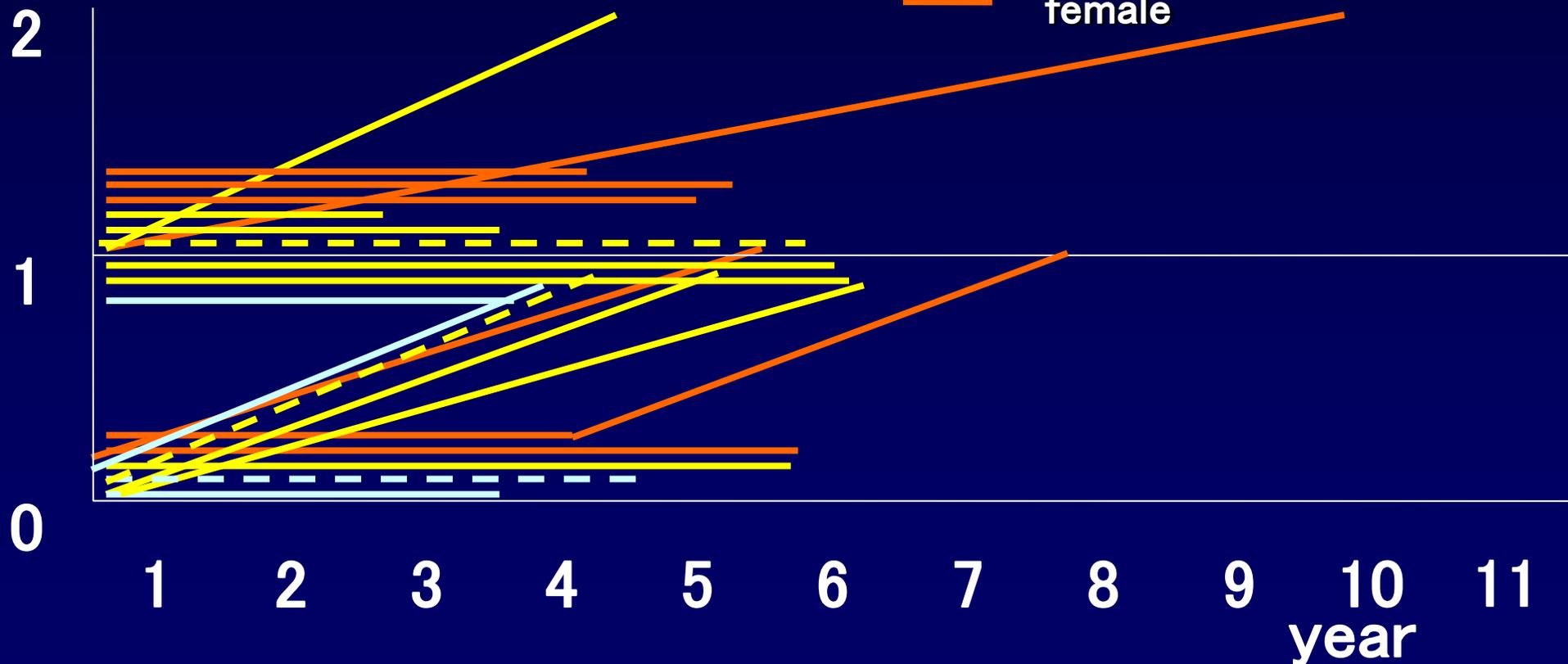
ALT 一過性異常値例 (n=10)

— female - - - - - male

ALT 異常値持続例 (n=7)

— female

Stage



無症候性HCVキャリアの肝組織フォロー

症例	年齢	性	肝組織所見		2度目肝生検までの期間
			初回	2度目	
1	53	F	A1/F0	A1/F1	5年6カ月
2	47	F	A1/F1	A1/F1	6年2カ月
3	57	F	A0/F1	A1/F2	10年10カ月
4	37	F	A1/F1	A1/F1	5年4カ月
5	55	F	A1/F0	A1/F1	3年7カ月
6	50	F	A1/F0	A1/F0	6年1カ月
7	42	F	A1/F1	A2/F2	4年3カ月
8	50	F	A1/F1	A1/F1	6年2カ月
9	53	F	A1/F0	A1/F1	4年3カ月
10	34	F	A1/F1	A2/F1	4年2カ月
11	50	F	A1/F1	A1/F1	5年4カ月
12	58	M	A1/F0	A1/F1	5年11カ月
13	55	M	A1/F1	A1/F1	6年
14	24	F	A1/F1	A1/F1	5年5カ月
15	63	F	A1/F0	A1/F1	5年2カ月

B型慢性肝炎の抗ウイルス治療の目標

→ウイルスの増殖を止め炎症を沈静化させる

血中のHBe抗原の消失

血中のHBV DNAの消失

治療上の問題点

HBe抗原陰性化後、再度陽性化する例がある。

(HBV reactivation)

HBe抗体陽性でウイルスの増殖する例がある。

(HBV mutantの増殖)

B型肝炎の抗ウイルス療法の適応

肝不全への移行阻止

対象疾患：重症化・劇症化の予想される慢性肝炎
活動性の肝硬変
A3/F3の慢性肝炎
発症早期の劇症肝炎

ウイルス増殖抑制による肝炎鎮静化

対象疾患：自然にseroconversionしにくいHBe抗原
陽性の慢性活動性肝炎
HBVDNA陽性・Hbe抗体陽性の慢性
活動性肝炎

LAMとIFN治療の違い

- SCがIFN後で起こった場合は持続 ラミブジンの場合は再燃例多い
 - ラミブジンは長期投与の可能性・妊娠出産への安全性
 - 若年者の治療選択に重要
- IFN投与中IFNの直接的な抗ウイルス作用によってHBV減少
ただし長期的なSN・SCは一過性のALT増悪の後に起こることが多く生体の免疫反応必要
 - 一方ラミブジンは核酸代謝を抑えウイルス増殖を抑制
 - 組織進行例の治療選択に重要

IFN治療が望ましいB型慢性肝炎

IFNは4-6ヶ月間の投与が重要

35歳以上の慢性活動性肝炎

HBe抗原陽性、HBV DNA比較的 low 値例

血清ALT値 150 IU/L以上

HBe抗体陽性慢性活動性肝炎

HBV DNA low 値例

HBV DNA high 値例、若年A1/F1例は**適応外**

ラミブジン治療が望ましい症例

HBe抗原陽性慢性活動性肝炎

35歳以上でA2/F2以上に進展した例

キャリアの重症化・劇症化

HBV DNA低値のHBe抗体陽性の慢性活動性
肝炎

副作用のためIFN治療が出来ない慢性活動性
肝炎

ラミブジン投与の適応

- 肝硬変の回避

現在の線維化(血小板、ヒアルロンサン、生検など)

線維化進行速度(ALT値、HBV DNA、eAg/eAb)

- 肝不全の回避

肝不全の重症度、予後

- 肝移植後HBV DNA増殖抑制

- 化学療法前

ラミブジン投与開始

- ALT上昇を伴うHBV DNA陽性慢性肝炎
ALTが正常上限の2-5倍以上のF3症例
ALTのflareを繰り返す35歳以上の症例
肝予備能の少ない症例
IFNによる副作用・頻回注射によるQOL低下
- 肝不全への進行が懸念される例
- (肝硬変予備能維持)

B型肝炎のラミブジン治療

絶対的適応

発症早期のHBV陽性の重症型肝炎・
劇症肝炎
A3/F3の慢性活動性肝炎
(ウイルス増殖を伴う活動性肝硬変)

相対的適応

35歳以上、A2/F2以上の慢性活動性肝炎

禁忌

若年の高ウイルス量の患者
無症候性キャリア
A1/F1例

HBV DNA量(TMA法)とラミブジン治療効果

治療前HBV DNA量 (LEG/mL)	DNA陰性化率
8.0以上	38%
7.0-7.9	88%
6.9以下	100%

ラミブジン抵抗株 (YMDD変異株) とは...

- 552番目のM → I、M → Vに変異
- 20例中5例にYIDD、4例にYVDDが出現
- 1/3の例でmutant出現後も肝機能は正常
このような例ではウイルス量が少ない
- YMDD変異株の出現は治療前のウイルス量が多い例に起こりやすい。

(虎ノ門病院 熊田 1999)

YDDM変異株発現頻度

投与期間	1年	2年	3年	4年
国内 (%)	20	35	47	47
アジア (%)	24	42	53	67

もともと体内に存在(選択説)? or
ラミブジン投与中に出現した(誘導説)?

ラミブジン治療抵抗株 (YMDD変異株) 出現の予知因子

total HAI score高値例

BMI (body mass index) 高値

HBV DNA高値

Lai et al. 1998

ラミブジン治療の問題点

投与中止時期: HBe抗体出現6カ月後?
投与中止後リバウンド出現?

ラミブジン抵抗株 (YMDD motif 変異ウイルス)
の出現

若年者、軽度慢性肝炎例への投与
肝硬変への適応

HBe抗体陽性慢性肝炎例への投与

YMDD motif変異ウイルス出現後血清
ALT値が治療前値より高値になる

ラミブジン抵抗株出現後の対応策

抵抗株出現後も血清ALT値の上昇の無い場合はそのまま投与

血清ALT値の上昇がある場合

ラミブジン投与継続の上 IFN 6MU × 4W or IFN

問題点

ウイルス増殖の強い例では重症化の可能性

将来の展望

他のnucleotide analogue (Entecavirなど)の投与

B型肝炎ウイルス定量法

TMA法

3.7 — 8.7 LGE/mL (5×10^3 — 5×10^8 copies/mL)

bDNA法

0.5 Meq/mL (5×10^6 copies/mL)が限界感度

Amplicor HBV monitor test

4×10^2 — 4×10^7 copies/mL

わが国の肝癌患者の背景

95%以上はHBVあるいはHCVの持続感染者
HCV関連が80%、HBV関連が15%を占めている
大多数は進行した肝傷害を基礎疾患にもつ

肝癌予防に向けて

HBV・HCVの排除：抗ウイルス療法

病期(stage：線維化)の進展を阻止する：

炎症の抑制・線維化の抑制

新しい抗ウイルス薬のHBV野生株への効果

Lamivudine

Adefovir

Entecavir

(-) Carbovir

(-)FTC

(+-)FTC

L-D4FC

L-FMAU

D-DAPD

Lamivudine 抵抗変異株にも有効

謝辞

京都府立医科大学 第三内科

岡上 武 教授

肝研グループの諸先生方

京都第一赤十字病院 消化器センター

陶山 芳一 先生

木村 浩之 先生