

肝臓内科レター



発行：飯塚病院肝臓内科 発行日：2017年3月13日

TEL0948-22-3800 〒820-8505 福岡県飯塚市芳雄町 3-83 <http://aih-net.com>

「肝臓内科レター第26号」発行にあたって

飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

少しずつ日差しが暖かくなってまいりました。先生方にはいつも大変お世話になっております。今回からは、B型慢性肝炎の治療について述べていきます。

B型肝炎の治療目標

日本肝臓学会のB型肝炎治療ガイドラインでは、HBV持続感染者に対する抗ウイルス療法の治療目標は「肝炎の活動性と肝線維化伸展の抑制による慢性肝不全の回避ならびに肝細胞癌発生の抑止、およびそれによる生命予後ならびにQOLの改善」と記載されています。そして「長期目標」として、「HBs抗原消失」が挙げられていますが、これを確実に達成できる治療法はないので、「短期目標」が定められています。

短期目標は、慢性肝炎例で

- ① ALT持続正常 (<30U/L以下)
- ② HBe抗原陰性
- ③ 核酸アナログ継続治療例ではHBV-DNA陰性
インターフェロン終了例・核酸アナログ中止例ではHBV-DNA<4.0LC/ml (2000 IU/ml)

肝硬変例では

- ① ALT持続正常 (<30U/L以下)
- ② HBe抗原陰性
- ③ HBV-DNA陰性

とされています。

ガイドラインは過去の臨床研究のエビデンスが必要なもので、このような記載になるのですが、前号のHBV-REVEAL studyの解説で述べましたように最も大事なものはHBV-DNA量です。例えば①ALT持続正常、を目指して強力ネオミノファーゲンCのような肝庇護剤を投与しても②③は得られません。①②の項目は、実際には③を達成することで同時に達成できることが多いのです。臨床データを統計学的に解析すると、HBe抗原陽性例はHBV-DNA量が多いため、どうしても発癌リスクに挙がってしまうのですが、本質的な発癌リスクは、HBe抗原陽性であることではなくHBV-DNA量が多いこと（HBVの増殖が活発であること）なので、シンプルに③のみを短期目標と考えるのみでも十分です。

ただし、現在は核酸アナログ製剤が実に強力で、処方して服用してもらえば短期目標は容易に達成可能なのですが、これを継続すれば必ず長期目標に達するわけではありません。実臨床で大事なものは、長期目標に近づくにはどうするかという視点を持つ、ということになります。

インターフェロンと作用機序

現在、B型肝炎の治療薬として使用されているのは、インターフェロン製剤と核酸アナログ製剤（逆転写酵素阻害剤）です。いずれもウイルス量を減らすことで肝炎を鎮静化させようとするわけですが、機序は大きく異なります。

インターフェロンは、脊椎動物の体細胞内で産生される物質で、ウイルス・細菌感染に際して即時対応する自然免疫系というシステムで重要な働きをしています。殆どのウイルス感染症はインターフェロンと、自然免疫系から情報を得た獲得免疫系による特異的な抗体産生で片付くようになっていきます。逆に、持続感染可能なウイルスは、これらインターフェロンを中心とした自然免疫系の防御を突破して感染の拡大を行う機能を持っています（蛋白質 核酸 酵素 49;501-508:2004）。

B型肝炎の場合は、インターフェロンの抗ウイルス作用は、①（抗ウイルス蛋白質の産生により）ウイルスの中間増殖体であるRNAを破壊する、②ウイルス増殖を抑えるのに必要な細胞性免疫を賦活する、という機序によるものとされています（東京大学感染症内科 四柳宏先生によるまとめ）。

B型肝炎のインターフェロン治療の変遷

インターフェロンのB型肝炎患者への投与は1976年に米国から初めて報告されました（NEJM 295;517-522:1976）。対象は4例のみでスケジュールも用量もまちまち、投与量は40~150万単位/日程度（原著はU/Kg/日で記載されているので類推です）と少ない量ですが、DNAポリメラーゼ活性低下、HBe抗原陰性化、HBs抗原量低下が得られる良い結果だったのです。現在の知識から考えると、少なくとも4例中3例はインターフェロンへの反応性が良いゲノタイプAの症例だったのではないかと思います。

その後日本では1986年に保険適応となり、治療対象はHBe抗原陽性の慢性肝炎（AST/ALT値が上昇している）症例で、治療内容はインターフェロン300~600万単位/日を4週間連日投与というものでした。2000年までのB型肝炎診療の場では、HBV-DNA量は測定できず、代わりはHBVのDNAポリメラーゼ活性でした。この検査法は感度が低く、定量性が出てくる30cpmが、今のリアルタイムPCR法のHBV-DNA6.0LC/ml程度に相当します。DNAポリメラーゼ活性とHBe抗原・抗体と肝機能検査、肝生検で活動性を評価していました。B型肝炎の病態の理解もまだ進んでおらず、治療目標はHBe抗原・抗体のセロコンバージョンでした。

ずいぶん期待されて導入されたのですが、このインターフェロン4週間投与の治療の効果は、投与終了時のHBe抗原陰性化は17.4%、終了1年後では21.7%と、いまひとつでした（肝臓 41;461-473:2000）。たとえば、私が治療した30代男性は、インターフェロン4週間投与で一旦HBe抗原・抗体セロコンバージョンしましたが、治療終了後2~3ヶ月程度で逆セロコンバージョン（HBe抗体陰性化とHBe抗原再陽転）を生じてしまったのを覚えています。

その後、長期投与のほうが成績が良いことが明らかとなり（肝臓 41;461-473:2000）、2002年から24週投与、さらによろやく、2011年に対象にHBe抗原陰性例も含めたペグインターフェロンの48週投与が認められましたが、これらは海外に比べてかなり遅れました。

日本のB型肝炎患者でのインターフェロンの治療成績

インターフェロン治療の効果については核酸アナログとの比較も含め、今までに数多くの報告が出ていますが、インターフェロンに対する反応性の違いを規定するHBVのゲノタイプの分布と、C型肝炎の治療効果を左右する因子として明らかになったIL28b遺伝子のSNP（一塩基多型）は、国・地域で独特なものがあります。

そこで、日本人のデータとして、飯塚病院も参加したペグインターフェロン（PEG-IFN） α -2a（ペガシス®）の第II/III相試験を挙げたいと思います（肝臓 53;135-146:2012）。2007~2008年に行われたもので、対象はHBe抗原陽性・陰性のB型慢性肝炎患者で、HBe抗原陽性例はペグインターフェロン α -2a 90 μ g、180 μ g/週の各々24週、48週投与または天然型インターフェロン（IFN） α 6MIU週3回24週投与の5群に無作為割付けし、投与

終了24週時のALT正常化、HBe セロコンバージョン、及びHBV-DNA 量抑制の複合評価で有効性を評価しています。HBe 抗原陰性例は従来型 IFN が保険適応が得られていなかったため、非劣性試験にはできず、無作為化の用量間試験で90 μ g、180 μ g/週の48週投与でした。

HBe抗原陽性例におけるペグインターフェロン α -2aの効果

	PEG-IFN α -2a				従来型IFN
	90 μ g/24週 (41人)	180 μ g/24週 (41人)	90 μ g/48週 (41人)	180 μ g/48週 (41人)	6MU・週3回24週 (43人)
年齢 (mean \pm SD)	32.8 \pm 7.1	34.7 \pm 7.4	33.8 \pm 7.3	33.8 \pm 7.2	32.4 \pm 6.2
男性 (%)	61	51.2	65.9	58.5	67.4
HBV-DNA (LC/ml, mean \pm SD)	7.5 \pm 0.4	7.4 \pm 0.5	7.3 \pm 0.7	7.4 \pm 0.7	7.4 \pm 0.6
ALT (U/L, mean \pm SD)	147.4 \pm 132.9	143.2 \pm 117.5	171.7 \pm 161.8	150.7 \pm 100.2	138.7 \pm 95.9
治療終了後24週後					
①HBV-DNA<5.0 LC/ml (%)	0.9	17.1	31.7	26.8	11.6
②HBe抗原・抗体セロコン (%)	7.3	17.1	24.4	24.4	14
③ALT正常化 (%)	22	39	36.6	36.6	25.6
①+②+③達成率 (%)	4.9	9.8	17.1	19.5	3 (7.0)
35歳未満, n/n (%)	2/25 (8.0)	3/20 (15.0)	7/24 (29.2)	5/21 (23.8)	3/30 (10.0)
35歳以上, n/n (%)	0/16 (0.0)	1/21 (4.8)	0/17 (0.0)	3/20 (15.0)	0/13 (0.0)
男性, n/n (%)	1/25 (4.0)	0/21 (0.0)	4/27 (14.8)	2/24 (8.3)	2/29 (6.9)
女性, n/n (%)	1/16 (6.3)	4/20 (20.0)	3/14 (21.4)	6/17 (35.3)	1/14 (7.1)
HBV-DNA<7.0 LC/ml, n/n (%)	0/4 (0.0)	2/7 (28.6)	1/10 (10.0)	3/6 (50.0)	2/6 (33.3)
HBV-DNA \geq 7.0 LC/ml, n/n (%)	2/37 (5.4)	2/34 (5.9)	6/31 (19.4)	5/32 (14.3)	1/37 (2.7)

肝臓53;135-146:2012より抜粋、編集

ちなみにゲノタイプは記していませんが、HBe 抗原陽性例では全体の95%以上、HBe 抗原陰性例も88%以上がゲノタイプCです。

HBe抗原陰性例におけるペグインターフェロン α -2aの効果

	PEG-IFN α -2a	
	90 μ g・48週 (32人)	180 μ g・48週 (29人)
年齢 (mean \pm SD)	36.3 \pm 5.9	36.9 \pm 9.9
男性の人数 (%)	24 (75.0)	20 (69)
HBV-DNA (LC/ml, mean \pm SD)	6.4 \pm 0.8	6.3 \pm 0.9
ALT (U/L, mean \pm SD)	101.1 \pm 67.8	82.4 \pm 46.6
治療終了後24週後		
①HBV-DNA<4.3 LC/ml, n (%)	12 (37.5)	11 (37.9)
②ALT正常化, n (%)	22 (68.8)	19 (65.5)
①+②達成率, n (%)	12 (37.5)	10 (34.5)
35歳未満, n/n (%)	6/14 (42.9)	5/12 (41.7)
35歳以上, n/n (%)	6/18 (33.3)	6/17 (35.3)
男性, n/n (%)	8/24 (33.3)	8/20 (40.0)
女性, n/n (%)	4/8 (50.0)	3/9 (33.3)
HBV-DNA<7.0 LC/ml, n/n (%)	9/23 (39.1)	9/21 (42.9)
HBV-DNA \geq 7.0 LC/ml, n/n (%)	3/9 (33.3)	2/8 (25.0)

肝臓53;135-146:2012より抜粋、編集

症例数に限りがあるため、統計学的に断定的なデータではないのですが、実は日本人のデータはこれくらいしかありません。海外の報告と照らしあわせても、おおむね妥当な結果と判断され、現在の日本のB型肝炎診療ガイドラインにも引用されています。なお、治療効果判定でHBV-DNA 5.0LC/ml、ないしは4.3LC/mlを境として判定しているのは、試験が企画された2007年当時の日本のガイドラインによるものと思われます。

この論文の結果をまとめると下記のようになります。

- ① 終了後24週でも30%程度の症例ではHBV-DNAをある程度抑制できた。
- ② 24週よりは48週投与のほうが成績がよかった。
- ③ 48週投与では、90 μ gと180 μ g投与群の効果には差がなかった。
- ④ HBe 抗原陽性例では、35歳以上の症例、男性の奏効率が悪かった。

これらの事を念頭におきつつ、核酸アナログ製剤との使い分け・併用などを考えていくことになります。

次号からは、その核酸アナログ製剤について述べたいと思います。強力で頼りになることこの上なしですが、B型肝炎を全て解決してくれるわけではなく、影もあります。なので、C型肝炎の治療とは異なり、インターフェロンがまだ生き残っているということです。

●お知らせ●

平成 29 年 4 月 1 日より外来スケジュールが変更になります

受付時間 (○初診・●再診) 8:00~11:30

	月	火	水	木	金
本村 健太		●	●	●	
矢田 雅佳		○/●		○/●	●
千住 猛士	○/●	●			○/●
宮崎 将之	●		○/●		
田中 紘介			●	●	○
増本 陽秀	●				●

※平成 29 年 3 月 31 日まで



※平成 29 年 4 月 1 日から

受付時間 (○初診・●再診) 8:00~11:30

	月	火	水	木	金
本村 健太	○/●	●	●	●	
矢田 雅佳		○/●		○/●	●
宮崎 将之	○/●		●		○/●
田中 紘介		●	○/●	●	
増本 陽秀	●				●

平成 29 年 4 月 1 日からは、外来診療が 5 名体制での運用となります
どうぞよろしくお願い申し上げます

飯塚病院 肝臓内科