

かかりつけ医のための

# 肝炎ウイルスキャリア診療の手引き

国は、従来からすすめてきた総合的な肝炎対策に、医療費助成を加えて、平成20年度から新たな肝炎総合対策「肝炎治療7か年計画」をすすめています。

C型及びB型肝炎ウイルス持続感染者（キャリア）の経過は長期にわたり、その中から肝硬変や肝がんに進行するものもあることから、かかりつけ医と肝臓専門医が連携し、適切な医療を提供する必要があります。

かかりつけ医の皆様方にこのリーフレットをご活用いただき、キャリアの方々が安心して適切な医療を受けることができるよう御指導、御支援いただきますようよろしくお願いいたします。

岡山県・岡山県肝炎対策協議会

岡山県肝疾患診療連携拠点病院連絡協議会

## B型肝炎ウイルス(HBV)およびC型肝炎ウイルス(HCV)キャリアの診断と自然経過について

### (1) はじめに

わが国には約130～150万人のHBVキャリア、150～200万人のHCVキャリアがいると推定されます。HBV、HCVいずれも慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌の原因として重要ですが、自覚症状がないため検査を受けず、進行してから発見される症例が多いのが現状です。肝炎ウイルスの有無を確認し、キャリアであることが分かった方に対しては、かかりつけ医と肝臓専門医が連携して継続的な経過観察と適切な治療を行なうことが重要です。

### (2) 診断

#### C型肝炎

HCV抗体が陽性の場合、HCVコア蛋白測定またはHCV-RNA検査(リアルタイムPCR法)を行ない、陽性であればHCVキャリアと診断される。インターフェロン療法を選択するためには、HCV遺伝子型(ゲノタイプ)またはセロタイプと血中ウイルス量を参考にします。

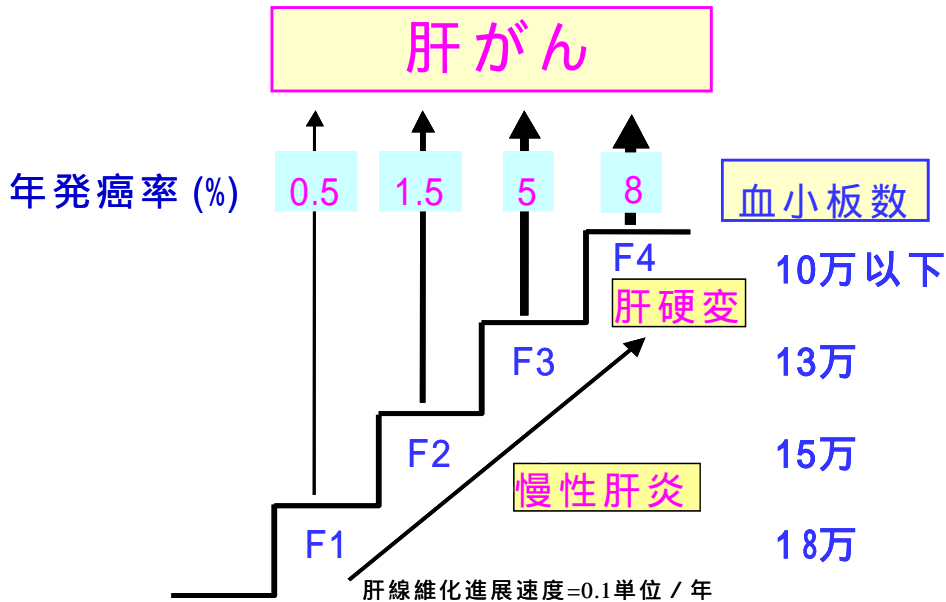
#### B型肝炎

HBs抗原陽性の場合、HBVキャリアと診断されます。さらにHBe抗原・抗体、HBc抗体、血中HBV-DNA量(PCR法またはTMA法)、プレコア・コアプロモーター変異、HBV遺伝子型(保険適応外)、HBVコア関連抗原(保険適応外)などのウイルスマーカーを測定して病態を判定し、治療方針を検討します。

### (3) 自然経過

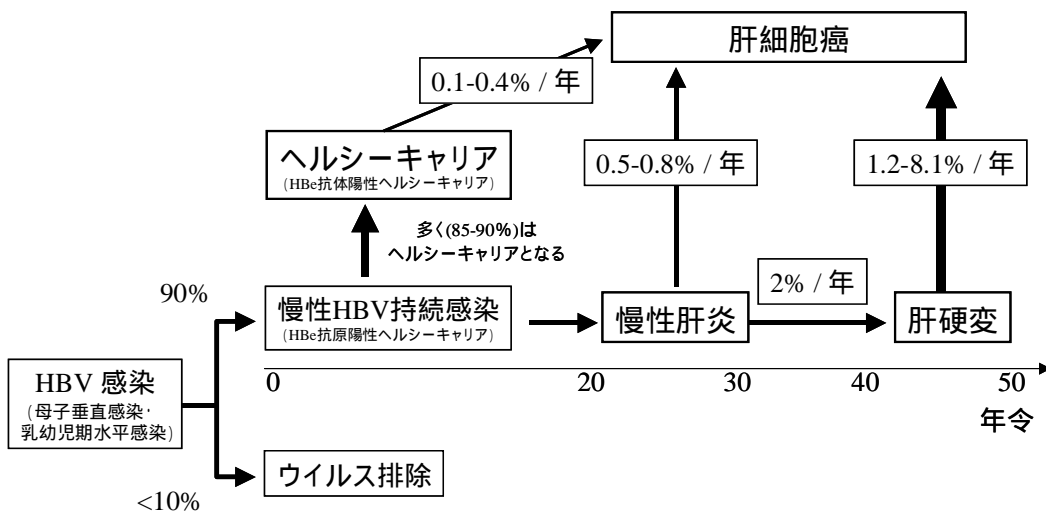
#### C型肝炎

C型肝炎ウイルスは血液・血液製剤・汚染した注射針などを介して感染します。C型急性肝炎は高率(70～80%)に持続感染状態に移行します。C型慢性肝炎はゆっくりと線維化が進行し、20～30年の経過で肝硬変へ進行します。線維化の状態を、線維化なし(F0)、慢性肝炎:線維化軽度(F1)、中等度(F2)、高度(F3)、肝硬変(F4)の5段階に分け、線維化の進行速度は0.1線維化単位/年と報告されています。肝線維化の段階(F)は血小板数により推定できます。線維化の進行と共に肝細胞癌の発生危険度が増加し、肝硬変から年8%と高率に発癌します。



### B型肝炎の自然経過

B型肝炎は多彩な自然経過を示します。HBV陽性の母親からの垂直感染あるいは幼小児期の水平感染によりHBe抗原陽性・HBe抗体陰性・高ウイルス量・肝機能正常の無症候性キャリア（免疫寛容期）に移行します。そのうち9割は気づかぬうちに一過性肝炎を経てHBe抗原陰性・HBe抗体陽性・低ウイルス量・肝機能正常の無症候性キャリアとなりますが、1割は活動性の慢性肝炎に移行します。そのうち約3割が肝硬変へ移行すると考えられています。C型肝炎に比べて肝硬変への進行速度が速く40歳代で肝硬変へ移行する症例が多く見られます。肝細胞癌発生の危険因子として肝硬変、高ウイルス量、HBe抗原陽性、男性などが挙げられますが、肝機能が正常な無症候性キャリアからも発癌することがあり、すべての段階で注意することが必要です。



注:成人期水平感染(多くは性行為感染)からキャリア(持続感染状態)への移行はほとんどない。ただし近年増加しつつある遺伝子型(ゲノタイプ)AのHBV場合、1割がキャリアに移行する。

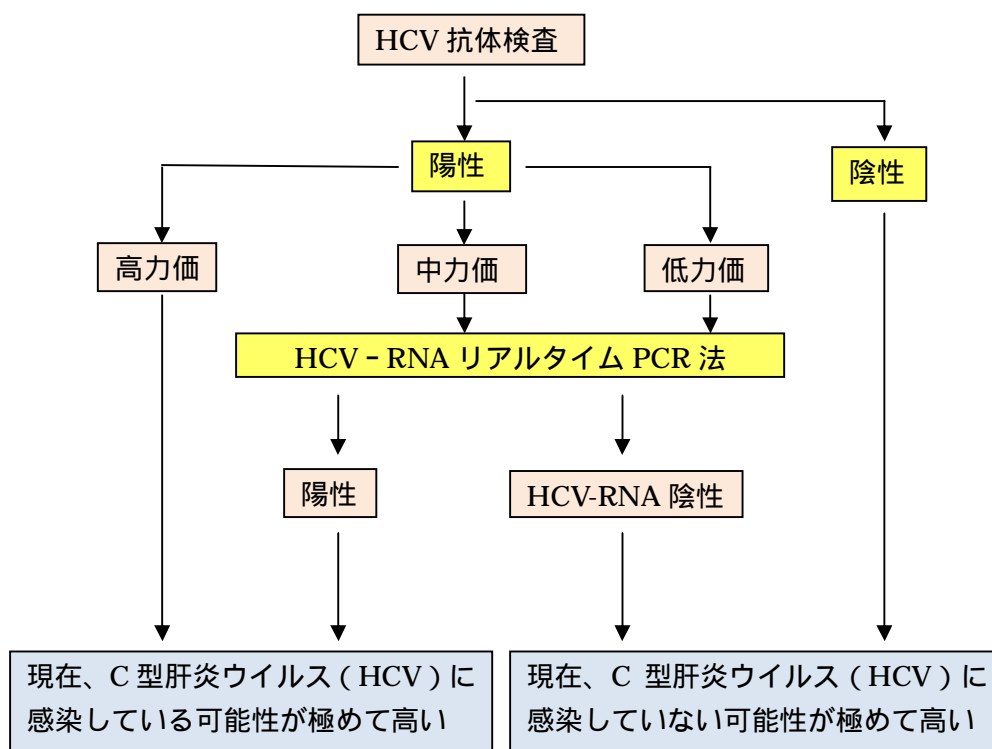
## 肝炎ウイルス検査

### 【C型肝炎ウイルス（HCV）】

#### 1. C型肝炎ウイルス（HCV）抗体検査とは？

検査は次のフロー図のとおりです。「現在、C型肝炎ウイルス（HCV）に感染している可能性がきわめて高い」と判定された方が、精密検査の対象となります。

#### C型肝炎ウイルス検査の指針



#### 2. 「現在、C型肝炎ウイルスに感染している可能性が極めて高い」と判定された人とは？

C型肝炎ウイルス（HCV）が血液中に存在している（持続感染している）状態にあり、HCV キャリアのことです。

検診などの機会に「HCV に感染していた」ことが初めてわかった人の 60～80%の方が HCV キャリアであることがわかっています。

ウイルスが血液中にいる限り、肝硬変や肝がんに行進していく可能性がありますので、定期的に肝臓専門医に精密検査を依頼してください。

## 【B型肝炎ウイルス（HBV）】

### 1．B型肝炎検査とHBVキャリアとは？

HBs 抗原検査を行い、陽性又は陰性と判定しています。この陽性者が精密検査の対象となります。

### 2．HBVキャリアのフォローの手順は？

初診時、基本健康診査の結果を参考にして、理学的検査、肝機能検査を実施してください。

- 1) 理学的所見、肝機能検査値に異常がない場合
  - ・引き続き血液検査を定期的に行ってください。
  - ・少なくとも年に1回程度は肝臓専門医へ紹介するなどして、精密検査をすすめてください。
- 2) 理学的所見、肝機能検査値に異常がある場合
  - ・初診時の理学的所見、検査値等に異常を認めた場合は、直ちに肝臓専門医へ紹介してください。
  - ・以後は肝臓専門医との連携のもとに治療、経過の観察等を行い、定期的に病期の判定、治療方針の検討を行ってください。
  - 「参考」以降の資料を参照してください。

### 3．HBVキャリアの初診時の検査項目は？

初診時、および経過観察時に、最低限次の項目を検査してください。

- 1．ALT ( GOT ) AST ( GOT )
- 2．ALP
- 3． - GTP
- 4．末梢血検査 ( 白血球、赤血球、血小板 )
- 5．HBe 抗原、抗体
- 6．HBc 抗体 ( ×1、×200 )
- 7．HBV - DNA 量 ( PCR 法等 )

## 【市町村等での無料検診】

市町村では、当該年度に、満40歳となる者、または41歳以上の者であって、過去に肝炎ウイルス検診に相当する検診を受けたことがなく、かつ検診を希望する方等を対象として検診を実施しています。

また、岡山県内の肝炎一次専門医療機関や県保健所・岡山市・倉敷市保健所で無料ウイルス検査を実施しています。C型肝炎ウイルス（HCV）及びB型肝炎ウイルス（HBV）の感染の有無を調べます。

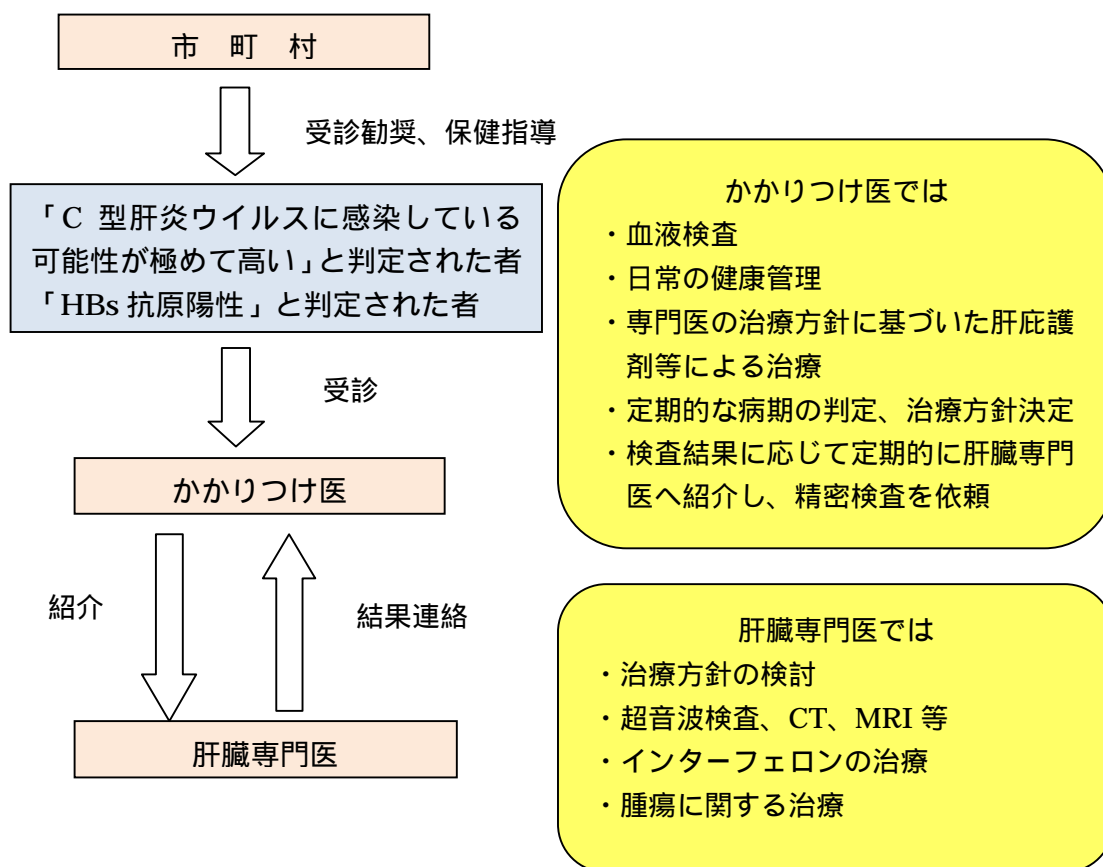
## 経過観察と治療

### 1. 経過観察の方針

- (1) B型肝炎：HBe 抗原陽性または血中 HBV-DNA 量が 5.0Log コピー / mL (PCR 法または PCR 法) 以上の場合、ALT 異常であれば 1 ~ 2 か月毎に、ALT 正常であれば 3 ~ 6 か月毎に血液検査 (肝機能、ウイルスマーカー) を行います。HBe 抗原陰性かつ HBV-DNA 量 5.0Log コピー / mL 以下の場合、ALT 異常であれば 1 ~ 2 か月毎に、ALT が持続正常であれば 6 か月毎に血液検査 (肝機能、ウイルスマーカー) を行います。
- (2) C型肝炎: ALT 異常を認める C 型慢性肝炎症例はインターフェロン療法を考えます。ALT が正常の症例では、ALT 30IU / L、血小板数 15 万 /  $\mu$ L の場合 2 ~ 4 か月毎に血液検査を行いません。ALT > 30IU / L または血小板数 < 15 万 /  $\mu$ L の場合、年齢、ウイルス遺伝子型、ウイルス量を考慮し、可能なら肝生検組織を参考にしてインターフェロン療法を選択します。
- (3) 肝細胞癌の 9 割が C 型肝炎 (7 割) または B 型肝炎 (2 割) を背景に発生し、いずれも慢性肝炎から肝硬変へと線維化が進行するのに伴い発癌危険率が増大します。肝細胞癌を早期に発見するために、B 型肝炎・C 型肝炎いずれも、慢性肝炎では 6 か月に一度エコー、肝硬変では 3 か月に一度エコーあるいは造影 CT (または造影 MRI) を行います。
- また、慢性肝炎では 2 ~ 3 か月毎に、肝硬変では月 1 回、肝細胞癌のマーカーである AFP と PIVKA-11 を交互に測定します。

### 2. 関係機関との連携

- \* かかりつけ医は、肝臓専門医との連携のもとに HCV キャリアおよび HBV キャリアをフォローします。
- \* 肝臓専門医は、かかりつけ医からの紹介を受け、精密検査を実施し、治療方針の検討を行います。かかりつけ医に連絡し、治療や検査に関してアドバイスをを行います。専門的な治療を要する場合は、引き続き肝臓専門医が治療を行います。



## C型慢性肝炎・B型慢性肝炎の治療方針

症例の背景によりウイルス排除を目標とするのか、肝硬変への進行と肝細胞癌の発生予防を目標とするのか、治療目標を明確にします。治療法はウイルスの減少・排除を目的とする抗ウイルス療法と、肝細胞の保護とトランスアミナーゼの低下を目標とする肝庇護療法に大別されます。

### 【C型肝炎】

C型肝炎 ALT異常を示すC型肝炎症例は基本的にインターフェロン療法を考慮します。現在最も有効な治療法はペグ化インターフェロン(2b=ペグイントロンまたは2a=ペガシス)とリバビリン(レボトルまたはコベガス)の併用療法、またはペガシス単独療法で、HCV遺伝子型とウイルス量に応じて、また初回投与か再投与かによって選択します。

## 【B型肝炎】

B型肝炎の自然経過は多彩であり、急速に肝硬変、肝不全状態へ進行する場合があります。一方、自然経過によりウイルス量の低下と肝炎の鎮静化を認める場合も多くみられます。B型肝炎の症例に対する治療方針は年齢、ウイルス量、HBe抗原・抗体の状態、肝機能（AST・ALT）線維化の状態（肝硬変に近いかどうか）などの状態を総合的に判断し、しばらく経過観察した上で治療方針を決定します。

B型肝炎に対する抗ウイルス療法としてインターフェロンと核酸アナログ製剤があります。インターフェロン療法はHBe抗原陽性例、血中ウイルス量が7Log/mL以下、35歳未満、肝組織像F2/A2程度の症例が適応となります。核酸アナログ製剤はHBV-DNAの複製を阻害する薬剤です。血中ウイルスを確実に減らし、肝機能正常化、肝予備能改善、肝組織像の改善、肝不全の抑制、肝発癌の抑制を示すなど高い有効性を示します。一方、一度投薬を開始すると中止するのが困難（中止により急性増悪を起こす危険性）という問題、薬剤耐性ウイルスの出現という問題があります。現在ゼフィックス™（ラミブジン）、ヘプセラ™（アデホビル・ピボキシル）、バラクルード™（エンテカビル）の3種類が保険適応となっており、核酸アナログ未投与例に対する第一選択薬は抗ウイルス活性が高く耐性化率が低いバラクルードです。治療法選択の目安として厚生労働省からガイドラインが提示されています。

## 【肝庇護療法】

肝細胞を保護し肝機能（AST、ALT）を低下させ肝炎の活動性低下と線維化の進行防止を目標とする治療法として、ウルソ™（ウルソデオキシコール酸）600mg/日内服、強力ネオミノファーゲンC™（静注）があります。

## 【その他の治療】

C型慢性肝炎に対して、食事中的鉄を制限する鉄制限食療法、また除鉄を目的とした瀉血療法が有効な症例があります。また、C型慢性肝炎に対してウイルス排除よりもウイルス量の減少により肝炎の安定化と肝発癌予防を目標とするインターフェロン少量長期投与があり、インターフェロン自己注射も保険適応となっています。



## C 型慢性肝炎治療の新ガイドライン 2008

### (1) 初回治療

		ジェノタイプ1	ジェノタイプ2
ウイルス量	高ウイルス量 1Meq./mL 以上 5.0LogIU/mL 以上 300fmol/L 以上	●ペグイントロン+レベトール併用療法(48 週間) ●ペグ IFN $\alpha$ -2a+リバビリン併用療法(48 週間)	●ペグイントロン+レベトール併用療法(24 週間)
	低ウイルス量 1Meq./mL 未満 5.0LogIU/mL 未満 300fmol/L 未満	●IFN 単独療法(24 週間) ●ペグ IFN $\alpha$ -2a 単独療法(24 ~ 48 週間)	●IFN 単独療法(8 ~ 24 週間) ●ペグ IFN $\alpha$ -2a 単独療法(24 ~ 48 週間)

### (2) 再投与

C 型慢性肝炎に対してインターフェロン (IFN) の再治療は初回治療の無効の要因を検討し、治癒目的の治療か、進展予防(発癌予防)を目指した ALT 値の正常化、あるいは安定化のための治療法を選択すべきである。

- 1 初回 IFN 無効例への再投与は IFN + リバビリン併用療法が、治療の基本である。
- 2 リバビリン併用療法の非適応例あるいはリバビリン併用療法で無反応例では、IFN の長期投与が望ましい。  
なお、IFN $\alpha$  製剤 (Peg 製剤を除く) は、在宅自己注射が可能。
- 3 IFN 非適応例および IFN で ALT 値の改善が得られない症例は肝庇護剤 (SNMC、UDCA)、瀉血療法を単独あるいは組み合わせて治療する。
- 4 進展予防(発癌予防)を目指した治療の ALT 目標値は stage1 (F1) では、持続的に基準値の 1.5 倍以下にコントロールする。stage2 3 (F2 ~ F3) では、極力正常値 ALT 30IU/L にコントロールする。
- 5 リバビリン併用療法を行う場合には治療効果に寄与する因子である、年齢、性別、肝疾患進行度、HCV ウイルスの遺伝子変異 (Core 領域 70,91 の置換、ISDR 変異)などを参考にし、治療法を選択することが望ましい。

## 発癌抑制を目指した血清 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 15 万/ $\mu$ L 以上	血小板数 15 万/ $\mu$ L 未満
血清 ALT 値 30IU/L 以下	<ul style="list-style-type: none"> <li>●2～4 ヶ月毎に血清 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。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●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。肝生検非施行例は2～4 ヶ月毎に血清 ALT 値を測定し、異常を示した時点で抗ウイルス療法を考慮。</li> </ul>
血清 ALT 値 31～40IU/L	<ul style="list-style-type: none"> <li>●65 歳以下は抗ウイルス療法の考慮。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●慢性肝炎治療に準ずる。</li> </ul>

遺伝子型、ウイルス量、年齢などを考慮し、通常の C 型慢性肝炎治療に準じて、治療法を選択する。

## B 型慢性肝炎治療の新ガイドライン 2008

### (1) 初回治療

治療対象は、ALT 値 30IU / L 以上で、

HBe 抗原陽性は、HBV-DNA 量 5log copies / mL 以上

HBe 抗原陰性は、HBV-DNA 量 4log copies / mL 以上

年齢	HBe 抗原	HBV-DNA 量 7Log copies / mL 以上	HBV-DNA 量 7Log copies / mL 未満
35 歳未満	陽性	インターフェロン (IFN) 長期注射 (3 ヶ月以上) エンテカビル (バラクルード) 内服	IFN 長期投与 (3 ヶ月以上)
	陰性	経過観察 インターフェロン (IFN) 長期注射 (3 ヶ月以上) あるいはエンテカビル (バラクルード) 内服	経過観察 (F2 以上の肝線維化進行例にはインターフェロン (IFN)、エンテカビル (バラクルード) 内服)
35 歳以上	陽性	e 抗原陽性 エンテカビル (バラクルード) 内服 エンテカビル (バラクルード) 内服 + IFN 長期注射 (3 ヶ月以上)	エンテカビル (バラクルード) 内服 IFN 長期投与 (3 ヶ月以上)
	陰性	エンテカビル (バラクルード) 内服	エンテカビル (バラクルード) 内服

(2) 現在、ラミブジン投与中 B 型慢性肝炎に対する核酸アナログ製剤治療  
ガイドライン

		3年未満	3年以上
< 2.6Log copies / mL		エンテカビル(バラクルード) 0.5mg / 日に切り替え可	ラミブジン 100mg / 日を継続
2.6Log copies / mL	BTH なし	エンテカビル(バラクルード) 0.5mg / 日に切り替え可	
	BTH あり	アデフォビル 10mg / 日併用	アデフォビル 10mg / 日併用

BTH : Breakthrough Hepatitis

**肝炎治療特別促進事業**

平成 20 年 4 月 1 日より、B 型ウイルス性肝炎及び C 型ウイルス性肝炎の治療を目的として行うインターフェロン治療で、保険適応となっているものを対象とした医療費の公費負担制度が開始されています。

詳細につきましては、岡山県ホームページ保健福祉部健康対策課（下記アドレス）を御参照ください。

[http://www.pref.okayama.jp/soshiki/detail.html?lif\\_id=20074](http://www.pref.okayama.jp/soshiki/detail.html?lif_id=20074)

**【参考文献】**

- ・ 日本肝臓学会編．慢性肝炎の治療ガイド 2008．東京：文光堂；2007
- ・ 熊田博光：平成 19 年度厚生労働省科学研究費補助金，肝炎等克服緊急対策研究事業「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報告」平成 20 年 3 月
- ・ LokASF,McMahon B. Chronic Hepatitis B.Hepatology 2007;47:507-539
- ・ Cholongitas E, Papatheodoridis GV. Review article: novel therapeutic options for chronic hepatitis C.Aliment Pharmacol Ther.2008 ; 27:866-84.
- ・ Heathcote EJ. Antiviral therapy:chronic hepatitis C.J Viral Hepat.2007; 14 Suppl1 :82-8 . Review