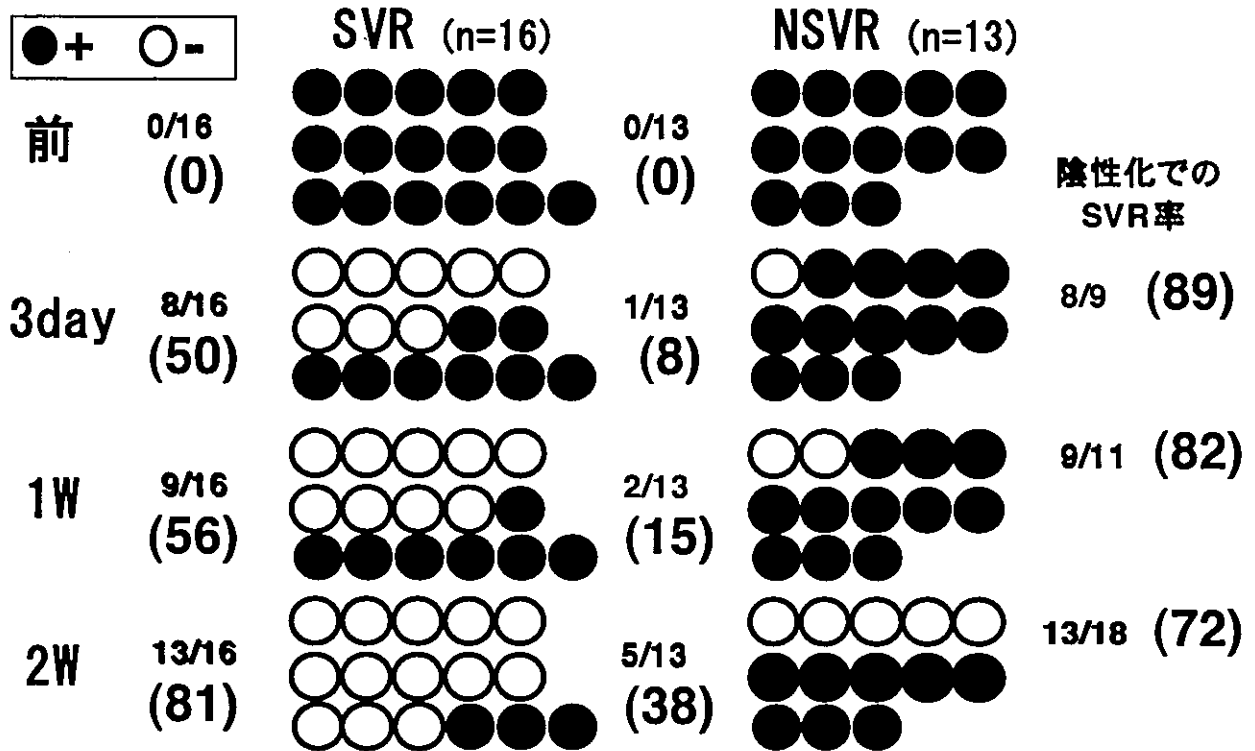


図 2. C 型慢性肝炎に対する IFN+リバビリン併用療法における治療効果別
HCV 抗原の陰性化率 (<50 fmol / L)



厚生労働科学研究費補助金 エイズ対策研究事業

HIV感染症に合併する肝疾患に関する研究

III. 研究成果に関連した刊行物（総説抜粋）

HIV・HCV 重複感染症の現状

塚 田 訓 久, 小 池 和 彦*
東京大学医学部附属病院 感染症内科 (*科長)

重複感染の疫学

2003 年末の時点で、全世界で約 4,000 万人がヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus ; HIV) に感染していると推測されている¹⁾。国内での感染者数も年々増加しており、非加熱凝固因子製剤などの血液製剤投与による感染例 (血友病例を代表とするいわゆる「薬害エイズ」例：以下血友病例) を除いて、2003 年末までの累計で 9,000 人近くが報告されている (厚生労働省エイズ動向委員会)。感染に気付いていない例も含めると、さらに多くの感染者が存在すると考えられる。

HIV は血液・体液を介して感染するため、同様の経路で感染する C 型肝炎ウイルス (hepatitis C virus ; HCV) との重複感染が生じ得る。海外からの報告では、HIV 感染者のうちかなりの割合が HCV に重複感染しているとされる (2000 年の Greub らの報告²⁾ では 37.2%、2002 年の Sulkowski らの報告³⁾ では 44.6% など)。ただし、2003 年までに国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター (AIDS Clinical Center ; ACC) を受診した症例に関する筆者の検討 (2003 年エイズ学会報告) では、国内の

HIV 感染者の HCV 重複感染率は、血友病例を除けば 5% 程度であり、海外と比較して低い。

国内で重複感染率が低い真の理由を知ることは難しいが、HIV 感染の主要な経路 (血液製剤による感染を除く) は性行為によるものと静注薬物濫用に伴うものであり、一般に前者での HCV 感染リスクは低く、後者ではきわめて高い。厚生労働省エイズ動向委員会の報告によれば、報告された平成 15 年度の新規感染者の 8 割以上が性行為による感染者であり、静注薬物濫用によるものは 1% 未満と考えられていることから、静注薬物濫用の頻度の差が重複感染率の差に影響していると推測できる。

血友病例においては、HIV に感染している例のほとんどが HCV にも重複感染しており、総数においても国内での HIV・HCV 重複感染例のかなりの割合を占めると考えられる。

重複感染の問題点

HIV・HCV 重複感染の問題点を考える際は、HIV の重複感染が HCV 感染症に与える影響と、HCV の重複感染が HIV 感染症に与える影響に分けて考える必要がある (表 1)。

HIV の重複感染が HCV 感染症に与える影

表 1. 重複感染の相互作用

HIV 重複感染の HCV 感染症への影響	HCV 重複感染の HIV 感染症への影響
<ul style="list-style-type: none"> ・肝線維化の進行が速くなる。 ・インターフェロン療法の成績が低下する。 ・抗 HIV 薬の長期毒性がリバビリンにより増強される可能性がある。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ HIV 感染症の進行には影響しない(これに反対する意見もある)。 ・抗 HIV 薬による肝機能障害がより高頻度に出現する。

響としては、①HIV の重複感染により肝線維化の進行が速くなる⁴⁾、②HIV の重複感染例では、HCV 単独感染例と比較してインターフェロン (IFN) 療法の有効性が低い、が挙げられる。

HCV の重複感染が HIV 感染症に与える影響については、重複感染例で AIDS 指標疾患の発症率・死亡率がより高いとする報告もときにみられるが、影響しないとする意見が現在の主流である。ただし、HCV 重複感染例では、HIV 単独感染例と比較して抗 HIV 薬による肝障害がより高頻度に出現することが知られている。

最近では、抗 HIV 療法の進歩に伴い、日和見疾患のために死亡する HIV 感染者数は減少している。とくに血友病例は、いわゆる「非加熱製剤」が流通していた時期、すなわち 1980 年代までに HIV・HCV に重複感染しており、感染から約 20 年を経過していることから、C 型肝炎・肝硬変が生命予後を規定する最大の因子となりつつある。

重複感染例の現状

筆者による 2003 年現在 ACC に通院中の重複感染例の検討では、血友病例以外の症例で、①HIV 感染症のコントロールはより良好で、②肝機能も良好に保たれている例が多かった。この理由として、血友病例以外の症例の多くが 1997 年頃、すなわち HIV 感染症に対する 3 剤併用療法 (highly active anti-retroviral therapy; HAART) が広く行われるようになった

時期以降の HIV 感染例であり、最初から有効な抗 HIV 療法を行うことが可能であったこと、HCV 感染からの期間が血友病例と比較して短いことが考えられる。非代償性肝硬変と判断される例は血友病例で 7 例、それ以外の例で 2 例であったが、後者の 2 例はいずれも 50 歳以上であり、HIV に感染したことが推定される時期よりも前に HCV に感染していたことが疑われ、HCV の感染経路と HIV の感染経路が同一であるか否かについても不明であった。

2001 年エイズ学会における矢崎らの報告によれば、1997 年以降に ACC で死亡した症例を検討した結果、血友病例の半数 (6 例中 3 例) が肝硬変・肝細胞癌による死亡であり、残り 3 例中 2 例でも進行性肝疾患の所見がみられたのに対し、それ以外の原因による HIV 感染例 (HCV 重複感染例とは限らない) の死亡原因は、そのほとんど (12 例中 11 例) が日和見疾患による死亡 (いわゆる「エイズ死」) であった。このことから、少なくとも血友病例においては、日和見疾患より C 型肝炎関連疾患が現在より大きな問題であると考えられることができるだろう。

重複感染の治療：HIV

HIV 感染症の治療の目標は、抗 HIV 薬を使用して体内での HIV の増殖を可能な限り抑制し、これにより HIV による細胞性免疫システムの破壊を抑制することである。この目標自体は、HIV・HCV 重複感染例においても変わらない。

現在の HIV 感染症の標準的治療は、3 剤以上の抗 HIV 薬を組み合わせるという HAART である。現在使用可能な抗 HIV 薬はおおまかに、核酸系逆転写酵素阻害薬 (nucleoside reverse transcriptase inhibitor ; NRTI)、非核酸系逆転写酵素阻害薬 (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor ; NNRTI)、プロテアーゼ阻害薬 (protease inhibitor ; PI) の 3 系統に分類され、通常は二種類の NRTI に 1 種類の NNRTI あるいは PI を組み合わせた 3 剤が選択される (詳細は成書および最新のガイドラインを参照のこと)。

重複感染例における HIV 感染症治療で考慮すべき点として、前述のように薬剤性肝障害がより高頻度に発生することが挙げられる。肝障害が理由で有効であるはずの抗 HIV 療法を継続できない例も存在することから、これは大きな問題である。2003 年の Puoti らの報告⁵⁾によれば、IFN による C 型肝炎の先行治療によって、HAART による肝障害の発生を抑えることが可能であった。これは、この肝障害に細胞性免疫能の改善によりそれまで見かけ上沈静化していた C 型肝炎が顕在化する、いわゆる「免疫再構築症候群」が関与している可能性を示唆する。

重複感染の治療 : HCV

HCV を体内から排除できる可能性のある治療法として、現時点で広く利用できるのは IFN 投与のみであり、リバビリンの併用によりその治療効果は増強される。

2000 年の Landau らの報告⁶⁾以降、HIV・HCV 重複感染例においてもリバビリン併用療法の報告が相次いでおり、現在では主流となっている。ただしその治療成績については、重複感染例においてもリバビリン併用により IFN 単独投与による治療と比較して治療成績は改善されるものの、HCV 単独感染例との比較では重複感染例で治療成績が劣るとするものが多

い。我が国では欧米諸国と比較して IFN 投与量が多くリバビリン投与量が少なめであるという違いがあるが、治療成績についてはおおむねこのような傾向を示す。HCV 単独感染例より劣る治療成績の理由として、HIV 感染による細胞性免疫能の障害や、(一部関係するが)高い HCV-RNA 量などが考えられている。

HIV・HCV 重複感染例における併用療法の問題点として、①血球減少など IFN による副作用が HCV 単独感染例と比較して強く出る可能性がある、②IFN 使用中は CD4 陽性 T リンパ球数が低下する (ただしこれは必ずしも日和見疾患の増加とは関連しないとされる)、③ NRTI とリバビリンの併用により NRTI の副作用 (ミトコンドリア障害によるとされるもの) が増強される可能性がある、などが挙げられる。

現在では PEG-IFN の導入など新たな試みが行われており、その治療成績が注目される。ただし我が国の現状として、現在でも HCV による活動性肝炎が残存している血友病例には、過去に IFN 投与による治療を試みたものの副作用のため完遂できなかった例、過去の治療が失敗に終わった例も含まれており、このような症例で今後再度の IFN 投与を行った場合の成績はより劣ることが予想される。このような症例に対しては、必要に応じて対症的に肝庇護療法を行っているのが実情であるが、肝線維化の進行は免れない。

重複感染例に対する肝移植 : 背景

非代償性肝硬変に至った症例では、内科的治療による肝機能の改善は期待できない。腹水・食道静脈瘤・血小板減少など一般的な肝硬変の合併症に加え、HIV 重複感染例においては肝予備能の低下のために抗 HIV 薬の使用に制限が生じることが大きな問題である。また、肝予備能が保たれていても、抗 HIV 薬の肝障害が強く現れるために有効な HAART を行うことが

できず、結果として免疫不全が進行する症例もみられる。

肝硬変に対する根治療法は、現時点では肝移植のみである。HCV 抗体陽性例に対する肝移植は世界中で広く行われているが、HIV・HCV 重複感染例においては HCV 単独感染例と比較して、以下に述べるように、より多くの考慮すべき点があり、脳死ドナーの絶対的な不足もあって、ごく限られた施設でしか行われていないのが現状である。我が国においては、2001 年に我々の施設で重複感染例に対する世界初の生体部分肝移植術⁷⁾が行われて以来、本稿執筆時点の 2004 年 6 月までに 5 例の同様の手術が行われている。

重複感染例に対する肝移植：問題点

肝移植後には移植片拒絶の予防・治療のため免疫抑制剤やステロイドが投与され、細胞性免疫が低下した状態にある。このため、移植後にはサイトメガロウイルス (cytomegalovirus ; CMV) 感染症をはじめとする各種の日和見疾患のハイリスク状態となるが、HIV 感染症の合併によりこのリスクはさらに増大すると考えられる。通常の HIV 感染症診療においては、CD4 陽性 T リンパ球数を免疫能の指標として日和見感染症の検索・予防内服を行うが、移植後においては必ずしも CD4 陽性 T リンパ球数が免疫状態と比例しないため、予防内服については明確な基準がない状態である。実際に我々の施設においても、重複感染例の肝移植術後に CMV 感染症を発症し、最終的に小腸病変からの出血により死亡した例を経験しているが、この例では CD4 陽性 T リンパ球数が比較的高い値を示していた時点ですでに CMV 抗原血症が遷延していた。

肝移植後の C 型肝炎の再発は必発であるが、これに対しては術後 IFN とリバビリンの併用療法が行われる。症例数が少ないためいまだその成績を評価できる段階にはないが、肝移植後

においても通常の C 型肝炎治療時と同様 HIV 重複感染例では HCV 単独感染例と比較して効果が低い可能性がある。肝移植後に C 型肝炎が再燃した場合には、HIV の重複感染によりその進行は速くなることが予想される。

重複感染例に対する肝移植：

移植後の HIV 感染症治療

肝移植後の HIV 感染症治療に関して大きな問題となるのは、①抗 HIV 薬の肝障害、②抗 HIV 薬と免疫抑制剤の相互作用の 2 点である。とくに生体肝移植の場合には、脳死全肝移植と異なり、術後数週間の間移植片の容積が急速に増加するが、この期間中に抗 HIV 薬を投与することによる影響はいまだ不明である。また、とくに PI と免疫抑制剤との相互作用は強く、併用によりタクロリムス (tacrolimus) やシクロスポリン (cyclosporine) の血中濃度が数十倍にも上昇するため、免疫抑制剤の血中濃度の微調節を必要とする術後急性期の投与は、可能な限り避けたい。しかし、逆に HAART 開始を遅らせることにより HIV 感染症が進行した場合、日和見疾患を発症するリスクが高くなる。症例ごとに経過が大きく異なるため、明確な基準を作ることは将来的にも難しいことが予想されるが、術後しばらくの間は HAART を行うことができないという前提で(その間の HIV 感染症の進行も視野に入れた上で)、手術適応を判断する必要があるだろう。

術後の抗 HIV 薬選択に関しては、通常の HAART の際の薬剤選択と同様、耐性のない薬剤から 3 種類を選択することが原則となる。しかし実際には、血友病例では過去に長期間の薬剤投与歴を有するものが多く、単剤投与の繰り返しにより複数の薬剤に耐性を獲得している場合も珍しくない。また、外科的合併症などさまざまな理由により、一時的に抗 HIV 薬の投与を中止せざるを得ない場合があり、これにより HIV が耐性を獲得してしまう可能性もある。過

去に耐性を獲得していない薬剤を中心に最も有効と考えられる治療薬を組み合わせるようになるが、周術期の合併症(腎機能障害・貧血など)により、術前に予定していた薬剤を使用できなくなる可能性があることに注意が必要である。術後に使用できる有効と考えられる抗 HIV 薬が存在しない場合は、新規薬剤の開発状況と合わせ移植自体の適応を再検討する必要があるだろう。

このように、重複感染例に対する肝移植についてはその長期成績も含めいまだ不明な点もあるが、実際に移植が成功した例においては、生命予後は勿論のこと、その生活の質の改善には著しいものがあり、IFN が無効で将来的に非代償性肝硬変に至ることが予想される例では、治療法の一つとして考慮すべきものとする。

文 献

- 1) UNAIDS Website (<http://www.unaids.org/>)
- 2) Greub G *et al* : Clinical progression, survival, and immune recovery during anti-retroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 356 : 1800, 2000.
- 3) Sulkowski MS *et al* : Hepatitis C and progression of HIV disease. *JAMA* 288 : 199, 2002.
- 4) Benhamou Y *et al* : Factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus -and hepatitis C virus-coinfecting patients: impact of protease inhibitor therapy. *Hepatology* 34 : 283, 2001.
- 5) Puoti M *et al* : Severe hepatotoxicity during combination antiretroviral treatment: incidence, liver histology, and outcome. *J Acquir Immune Defic Syndr* 32 : 259, 2003.
- 6) Landau A *et al* : Efficacy and safety of combination therapy with interferon-alpha2b and ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 14 : 839, 2000.
- 7) Sugawara Y *et al* : Living-donor liver transplantation in an HIV-positive patient with hemophilia. *Transplantation* 74 : 1655, 2002.

HIV・HCV重複感染時の診療ガイドラインについて

東京大学大学院医学系研究科感染制御学

小池 和彦 Kazuhiko KOIKE

はじめに

多剤併用抗レトロウイルス療法 (highly active anti-retroviral therapy: HAART) が1995年に導入されて以降、HIV感染例の予後は著しく改善してきている。その結果、HIV感染者の死因は従来に比べて大きく変化してきている。米国のCHORUS (Collaborations in HIV Outcomes Research-United States) というデータベースによると、1997年8月～2000年12月に135人のHIV (+) 患者が死亡したが、AIDS関連死 (例えば、非定型抗酸菌症、カリニ肺炎、サイトメガロウイルス感染症等の日和見感染症による死亡) は約半数に留まり、非AIDS関連死が約半数であったという。そのうちの約90%が肝疾患関連であり、多くは慢性C型肝炎ウイルス (HCV) 感染症による死と報告されている¹⁾。我が国においても同様な傾向がみられ、肝疾患、特にC型慢性肝炎とその合併症による死亡が増加してきている。

従って、HCVに重複感染しているHIV感染例 (HIV・HCV重複感染例) をどう治療していくか、言い換えると、HIV感染例に重複感染しているHCV感染症をいかにして指導、治療していくかが大きな問題であり、その対策を立てることが急務となっているといえる。

その事態に対して、平成14年度厚生労働省科学研究費補助金・エイズ対策研究事業「日和見感染症の治療に関する研究」班によって、HIV・HCV重複感染例への疾患管理・治療に関するガイドラインが作成された²⁾。本稿では、このガイドラインから要点をまとめ、現状と今後の見通しについて解説する。

C型肝炎ウイルス (HCV) 感染症とは

HCVキャリア、すなわちHCV慢性感染症例は世界中におよそ1億7千万人、日本中におよそ180万人存在すると推定されている。HCVは、現在知られている5つの肝炎ウイルスとしては最後に1989年に発見された³⁾。

HCVはB型肝炎ウイルスと同じく、血液が直接体内に入ることによって感染する。その経路は、昔の輸血、HCV

の混入した血液製剤、覚醒剤の注射、鍼治療、入れ墨、等である。HCV感染の問題点は、非常に高い慢性化率にある。通常の感染で60～70%が慢性化する。輸血による感染では、ウイルス量が多いためか慢性化率は80%に達するといわれる。

HCV感染症の診断は、HCV抗体とHCV-RNAで行われる (図1)。日本で現在使用されている第三世代HCV抗体では、低抗体価のものが多く捕捉されるが、それらのほとんどは過去の感染の既往である。従って、第三世代HCV抗体で陽性と出ても、すぐに患者に「あなたはC型肝炎ウイルスに感染している」と告げてはならない。まず抗体価を見て、低値であれば過去の感染の既往 (現在は治癒) の可能性を考える。確認のためHCV-RNA測定 (PCR定性法) が必要となる。

また、感染初期 (感染から2～3ヵ月間) にはHCV抗体は陽性化しない (ウインドウピリオド) ので、一般に急性C型肝炎の診断をHCV抗体測定でつけるのは難しい。HCV-RNAの測定によって診断を行う。

HCV急性感染後、30～40%は自然に治癒する。残りは持続感染を起こす。非活動期を経ていったん肝炎の活動期に入ると、自然な沈静化は期待しにくい。肝硬変へ進展する例も多い (図2)。肝硬変になると肝がん発生の危険性が高くなる。その可能性は年率5～7%とされている⁴⁾。すなわち、ひとたびC型肝炎と診断されると、15年間で約90%の人が肝がんを合併するということになる。従って、理想的にはC型肝炎の非活動期の間に診断を受け、活動期に移行したらずちにHCV駆除のための治療 (抗HCV療法) を始めることが最善といえる。

HIV・HCV重複感染症の臨床経過

1. HIV・HCV重複感染症の疫学

HIVとHCVは共に血液を介して感染する感染症であるため、重複感染を起こす可能性は高い。過去の血液製剤や輸血による感染がHCV・HIV重複感染症を引き起こす最大の感染経路であるが、他に、麻薬常習者、MSM (men who have sex with men) においても重複感染を起こしうる。その正確な数はつかめていないが、米国で

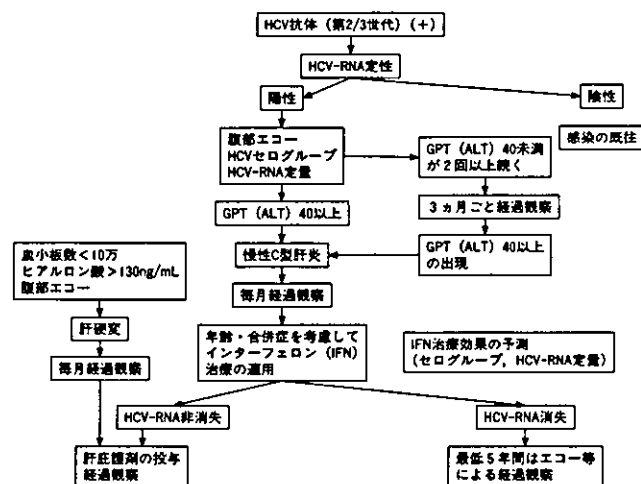


図1 HCV抗体陽性者の経過観察フローチャート

は約30万人、すなわちHIV感染例の約30%がHCVに重複感染していると推定されている。日本でも実数はつかめていないが、国立国際医療センター・エイズ研究治療開発センターによると、HIV感染例の約1/3が血液製剤によってHIVに感染しているが、そのうちの97%がHIV・HCV重複感染例である。MSMのHIV感染例でもその約10%がHIV・HCVに重複感染しているとされる。

2. HIV感染とHCV感染の相互作用

HCV単独感染例に比べ、HIVに重複感染したC型慢性肝炎例は進行が速い。HIV感染に合併したC型慢性肝炎は、HCV単独感染に比べ慢性C型肝炎の進行が速い。Benhamouらによれば⁹⁾、肝線維化速度を年率で表現すると重複感染例では0.18/年であり、計算上26年で肝硬変となるのに対して、HCV単独感染例では0.13/年であり、計算上32年で肝硬変になる。C型慢性肝炎の線維化に関連した因子を多変量解析すると、HIV陽性であること、アルコール1日50g以上の摂取、HCV感染時の年齢が25歳以下であること、免疫不全の進行 (CD4 < 200 μ L)、が線維化を進行させる有意な因子として挙げられている。これに対して、HCV感染のHIV感染症に対する影響は明らかではない。

3. HAARTと薬剤性肝障害 (表1)

HIV・HCV重複感染例では、HAART施行時に薬剤性肝障害の頻度が高い。特に、プロテアーゼ阻害剤の投与時に多くみられる⁶⁾。

HIV・HCV重複感染症の治療

1. HIV・HCV重複感染時の抗HCV療法

HIV・HCV重複感染例に対するC型慢性肝炎治療は、HCV単独感染例に準じて行われてきたが、概して単独

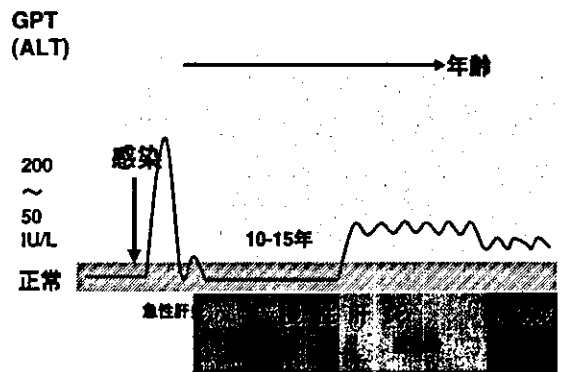


図2 C型肝炎の自然経過

感染例に比して効果がやや低いという結果となっている。

1) インターフェロン単独療法 (～2000年)

CD4数が > 350/ μ L程度で安定ならHCV単独感染例と同等に近い効果が得られるが、前述のごとくHIV・HCV重複感染例においてはHCV一般にウイルス量が多いためか、SVR率はHCV単独感染例に比しやや低い結果に終わっている⁷⁾。

2) リバビリン併用インターフェロン療法 (1999年～)

IFN単独療法に比べると効果は明らかに高いが、HCV単独感染例に比べると、やはり著効率はやや低いようである。IFN単独療法に比べて高い治療効果の報告が多いが、IFN単独療法とさほど変わらないとする報告もある⁸⁾。CD4数が安定していること、HIV-RNA量が少ないか陰性であることが、HCV治療の好結果のための条件である。問題点として、NRTI (nucleoside reverse transcriptase inhibitor) との併用で乳酸アシドーシスの報告が散見されていることが挙げられる^{9,10)}。

3) リバビリン併用Peg・インターフェロン療法

HCV単独感染例では従来型のIFNに比べて高い効果があることが報告されているが、HIV・HCV重複感染例に対するパイロットスタディーでは、従来型IFNとリバビリンとの併用療法に比較して、現在のところ、さほど高い治療効果をもたらしていない¹¹⁾。将来的にはこのリバビリン併用Peg-IFN療法が治療の主役になっていくと考えられるが、副作用については十分な検討が必要である。

4) 抗HCV療法の適応の考え方

以上のような考察から、現時点 (2003年3月) における、HIV・HCV重複感染症における抗HCV療法の適応の考え方は以下になると考えられる。まず、HCV単独感染症の場合と同様に、

- ①C型慢性肝炎は治療すべき状態にあるか?
- ②IFN投与の禁忌がないか?

表1 HIV感染のC型慢性肝炎に対する影響

- ・慢性C型肝炎の進行が速い
- ・HCV-RNA量が多い
- ・肝線維化速度を年率で表現すると、重複感染例では0.18/年であり、計算上26年で肝硬変となるのに対して、HCV単独感染例では0.13/年であり、計算上32年で肝硬変になる。

③C型慢性肝炎治療効果の予測はどうか？

の3つのポイントを考慮して、治療するか否かを決定する。

5) HIV・HCV重複感染時の抗HCV療法への提言

①HIV・HCV重複感染例においては、GPTが「真の正常値」(概ね、男性<30IU/L、女性<19IU/L)を持続する例以外では、C型慢性肝炎に対する抗ウイルス治療の適応を考慮すべきである¹²⁾。また、GPT値だけではなく画像所見や肝予備能を総合的に評価して、C型慢性肝炎の活動性を慎重に検討する。もし可能であれば肝生検を施行し、肝炎の活動性、進展度を検討する。

②CD4数が保たれている(>350/ μ L)時期のうちに、HCVに対する抗ウイルス治療を考慮すべきである。リバビリンによる副作用との関連性を考慮し、特にNRTIとリバビリンによるミトコンドリア毒性の増強を避けるため、できる限りHAARTの開始前に抗HCV療法を施行するのが望ましい。

③すでにCD4数が低下しており、HAARTの速やかな導入が必要な場合はHIV感染症治療が優先されるべきである。HAART導入後のCD4数の経過を評価しつつHCV感染症に対する抗ウイルス治療を検討する。この場合には、リバビリンとNRTIの併用による高乳酸血症、乳酸アシドーシス等の副作用の出現に十分な注意を払う。

2. HIV・HCV重複感染時の抗HIV治療

もし状況が許されるのであれば、慢性肝炎進行例、すなわち肝硬変への進展例などでは薬剤選択に配慮することが望ましい。薬剤性肝障害のところでも述べたごとく、HCV感染症を合併したHIV感染症では肝障害の出現頻度が高く、GPT値の上昇、ビリルビンの上昇が起こり、HAARTの中断、中止を余儀なくされることがしばしば認められるからである。現在用いられている抗HIV薬の中では、プロテアーゼ阻害剤で肝障害の頻度が高いので、プロテアーゼ阻害剤を含まないHAARTをデザインする等である。

3. HIV感染例に対する肝移植

HIV感染例に対する肝移植¹³⁾も選択肢の1つとなってきている。肝予備能、HIV感染症の双方からの評価が必要である。

1) 適応の考え方

HIV・HCV重複感染例に対する(生体)肝移植の適応

には、大まかにいって2つあると考えられる。

①C型肝硬変が進行して慢性肝不全の状態となり、予後が1~2年程度と推定される場合。

②肝不全には至っていないが、HAARTによる(C型慢性肝炎をベースとした)肝障害が高度で、HAARTの中断・中止を余儀なくされる場合。

ただし、生体肝移植というのは、あくまでドナーが存在して初めて成立するものである。家族内に強い葛藤をもたらすこともしばしば見受けられる。医療サイドから、生体肝移植をオプションとして持ち出すべきかどうかについては、慎重に考慮されたい。

2) 日本におけるHIV感染例に対する生体肝移植

2004年6月の段階では、国内でのHIV・HCV重複感染例に対する肝移植は、東京大学人工臓器移植外科・感染症内科チームで4例¹⁴⁾、広島大学で1例が施行されている。肝予備能、HIV感染症の状況の双方からの適応検討が必要であるが、まだ、適応については明らかでない点も多い。現在のところ、CD4数が250/ μ L以上であること、エイズを発症していないこと、HAARTによって血中HIV量が測定感度以下であることを条件としているが、今後の検討によって変更されていくものである。

おわりに

最近問題となっているHIV・HCV重複感染症の現状と対処を厚生労働省研究班のガイドラインに基づいて解説した。なお、今後も改訂(改良)されていくものであることを最後に付け加えておきたい。

参考文献

- 1) HCV in HIV: Challenges and Opportunities. The PRN NOTEBOOK 6, 14-18, 2001. <http://www.prn.org>
- 2) HIV・HCV重複感染時の診療ガイドライン. 平成14年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「日和見感染症の治療に関する研究」班.
- 3) Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M: Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome, *Science*, **244**, 359-362 (1989).
- 4) Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, Kobayashi M, Tsubota A, Koida I, Arase Y, Fukuda M, Chayama K, Murashima N, Kumada H: Disease progression and hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic viral hepatitis: a prospective observation of 2215 patients, *J Hepatol*, **28**, 930-938 (1998).
- 5) Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, Vidaud M, Bricaire F, Opolon P,

- Katlama C, Poynard T: Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group, *Hepatology*, **30**, 1054-1058 (1999).
- 6) Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD: Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection, *JAMA*, **283**, 74-80 (2000).
- 7) Hayashi K, Fukuda Y, Nakano I, Katano Y, Yokozaki S, Toyoda H, Takamatsu J, Hayakawa T: Poor response to interferon treatment for chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus-infected haemophiliacs, *Haemophilia*, **6**, 677-681 (2000).
- 8) Nasti G, Di Gennaro G, Tavio M, Cadorn L, Tedeschi RM, Talamini R, Carbone A, Tirelli U: Chronic hepatitis C in HIV infection: feasibility and sustained efficacy of therapy with interferon alfa-2b and ribavirin, *AIDS*, **15**, 1783-1787 (2001).
- 9) Lefeuille A, Hittinger G, Chadapaud S: Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection, *Lancet*, **357**, 280-281 (2001).
- 10) Salmon-Ceron D, Chauvelot-Moachon L, Abad S, Silbermann B, Sogni P: Mitochondrial toxic effects and ribavirin, *Lancet*, **357**, 1803-1804 (2001).
- 11) Perez-Olmeda M, Nunez M, Romero M, Gonzalez J, Castro A, Arribas JR, Pedreira J, Barreiro P, Garcia-Samaniego J, Martin-Carbonero L, Jimenez-Nacher I, Soriano V: Pegylated IFN-alpha2b plus ribavirin as therapy for chronic hepatitis C in HIV-infected patients, *AIDS*, **17**, 1023-1028 (2003).
- 12) Bruce R. Bacon: Treatment of patients with hepatitis C and normal serum aminotransferase levels, *Hepatology*, **36**, s179-s184 (2002).
- 13) Sugawara Y, Makuuchi M, Imamura H, Kaneko J, Ohkubo T, Matsui Y, Kokudo N: Living donor liver transplantation in adults: recent advances and results, *Surgery*, **132**, 348-352 (2002).
- 14) 小池和彦, 森澤雄司, 新谷良澄, 木村 哲, 立川夏夫, 菊池嘉, 岡 慎一, 菅原寧彦, 幕内雅敏: HIV感染血友病合併C型肝硬変患者に対する成人間生体肝移植, 第21回犬山シンポジウム, B型・C型肝炎治療の新たな展開, アークメディア, 2002, p. 174-177.

C 型肝炎

KOIKE KAZUHIKO

小池和彦

◎東京大学大学院内科学専攻生体防御感染症学

はじめに

C型肝炎ウイルス(HCV)キャリア、すなわちHCV慢性感染例は、世界中におよそ1億7千万人、日本中におよそ180万人存在すると推定されている。

HCVは、フラビウイルス科(Family Flaviviridae)、ヘパシウイルス属(Genus Hepacivirus)に属し、約9,600塩基のプラス鎖である一本鎖RNAを遺伝子としてもつ。HCV粒子はコア粒子とそれを包む外被蛋白(エンベロープ蛋白)とからなり(図1)、コア蛋白によって構成されるコア粒子の内部にHCVのゲノムであるRNAが入っている¹⁾。

■HCVの感染経路

HCVは、血液が直接体内に入ることによって感染する。その経路は、昔の輸血、HCVの混入した血液製剤、覚醒剤の注射、鍼治療、入れ墨などである。民間療法や脱毛処置などでも、観血的な行為でデバイスがディスポーザブルでない場合には、感染の可能性があると考えべきである。厚生労働省の調査資料では、感染が疑われるケースとして「1992年以前に輸血を受けた人」「輸入された非加熱血液製剤を投与されたことのある人」などがあげられている(表1)²⁾。しかし、現在では、検査体制が十分整っているため、輸血や輸入

血液製剤による感染はほとんどないといえる。

HCV感染の問題点は、非常に高い慢性化率である。通常の感染で60~70%が慢性化する。輸血による感染では、ウイルス量が多いためか80%に達するといわれる。

■HCV感染症のウイルスマーカー

HCVには以下に述べるごとく、いくつかのマーカーがある。これらを利用したHCV抗体陽性者の経過観察フローチャートを図2に示す。

1. HCV抗体

日本では現在、HCV第2および第3世代抗体が使用されている。第3世代HCV抗体では低抗体価のものが多く捕捉されるが、低抗体価のほとんどは過去の感染の既往である。したがって、第3世代HCV抗体で陽性と出ても、すぐに患者に「あなたはC型肝炎ウイルスに感染している」と告げてはならない。まず抗体価をみて、低値(キットによって数値は異なるので、いくつとはいえないが)であれば、過去の感染の既往(現在は治療)を考える。確認のためHCV-RNA測定(PCR定性法)が必要となる。

また、感染初期(感染から2~3カ月間)にはHCV抗体は陽性化しない(ウインドウピリオド)ので、一般に急性C型肝炎の診断をHCV抗体測定でつけるのは難しい。次項のHCV-RNAの測

◎〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1

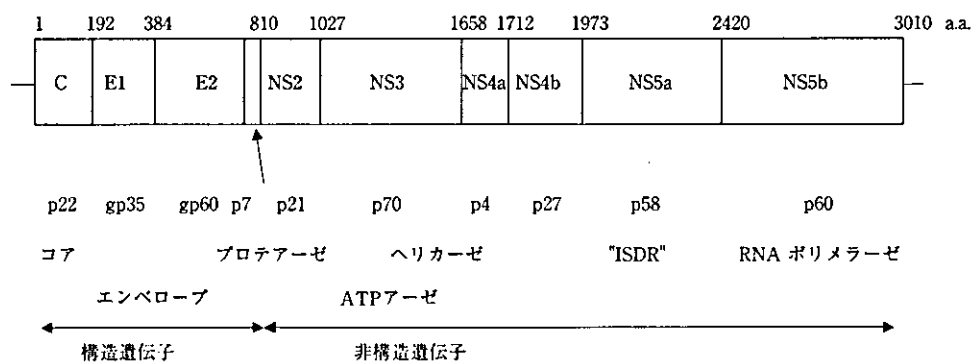


図1 C型肝炎ウイルスの遺伝子構造

表1 HCV感染が疑われるケース

a. 1992(平成4)年以前に輸血を受けた者
b. 長期に血液透析を受けている者
c. 輸入非加熱血液凝固因子製剤(平成8年調査対象製剤)を投与された者
d. cと同等のリスクを有する非加熱血液凝固因子製剤を投与された者
e. フィブリノゲン製剤(フィブリン糊としての使用を含む)を投与された者
f. 大きな手術を受けた者
g. 臓器移植を受けた者
h. 薬物濫用者, 入れ墨をしている者
i. ボディピアスを施している者
j. そのほか(過去に健康診断などで肝機能検査の異常を指摘されているにもかかわらず、その後肝炎の検査を実施していない者, 感染率の高い地域に住んでいる者など)

定によって診断を行う。

2. HCV-RNA

HCV存在の有無をみるにはPCR法(アンプリコア法)によるHCV-RNAの定性法を用いる。インターフェロン(IFN)治療の効果予測のためには、HCV-RNAの定量法を用いる。

3. HCVコア抗原定量

方法の簡便性、保存血清での安定性、そしてHCV-RNA測定より安価であることから、今後のHCV量測定(定量)の主役になってゆくと考えられる。ただし、現在のところPCR定性法までの感度はないので、ウイルスの有無をみるには適していない。

4. HCVセログループ・遺伝子型

慢性C型肝炎患者でのIFN感受性を知るために、セログループ(SG)の決定が有用である。SG-1(遺伝子型1a, 1b), SG-2(同2a, 2b)に分けられる³⁾。前者はIFN抵抗性、後者は感受性である。遺伝子型の判定はPCR法によってウイルスゲノムを増幅して行う。遺伝子型2aと2bではIFN感受性が異なるため、これら2つを区別するために必要であるが、残念ながら健康保険は適用されていない。また、複数の遺伝子型のウイルスが感染している場合には、セログループでは判定できないことが多く(特に血液製剤による感染例に時折見受けられる)、遺伝子でも通常の方法(RFLP法)では判定できないこともある。

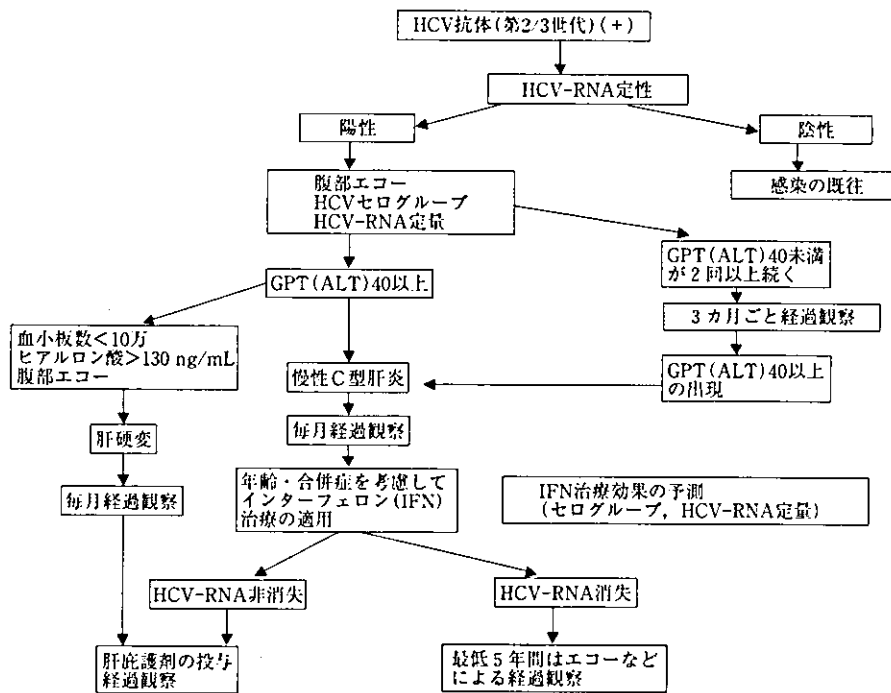


図2 HCV抗体陽性者の経過観察フローチャート

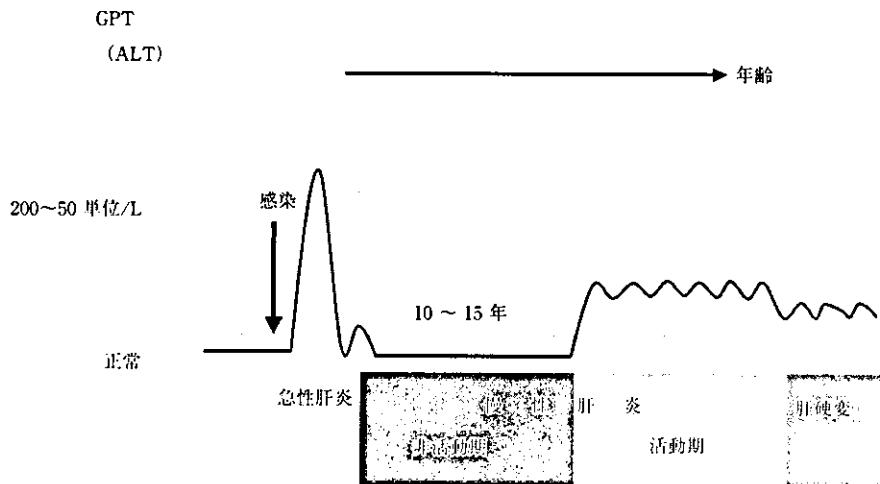


図3 HCV感染症の経過

■HCV 感染後の経過

一般に、C型肝炎は、ウイルスに感染してから2~3カ月で、「急性肝炎」を起こす。しかし、自覚症状は「体が少しだるい、食欲がない」という

程度で、黄疸も出にくいいため、気がつかない人が多い。急性肝炎を起こした人のうち、30~40%の人は自然に治るが、残りの60~70%の人は「慢性肝炎」となる(定義上は6カ月以上肝炎が継続した場合をいう)。そして、10~15年にわたる

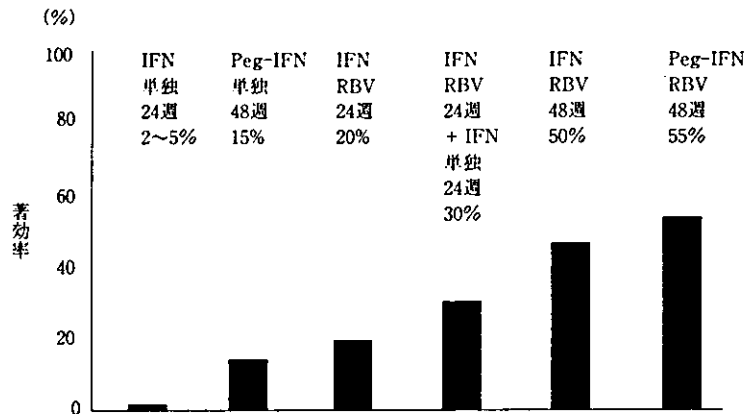


図4 難治性C型慢性肝炎に対するインターフェロン療法の効果
RBV: ribavirin

「非活動期」に入る。非活動期には、肝機能を表すGPTを測っても正常値を示すが、その間にも、ウイルス増殖は続いている(図3)。

個人差が大きいですが、10~15年を経過すると慢性肝炎が「活動期」に移行することが多い。「活動期」に入ると、GPTの値が正常範囲の2~3倍まで上昇することが多い。C型慢性肝炎で問題となるのは、いったん肝炎が活動期に入ると自然には軽快しないことである。放置していると、慢性肝炎から肝硬変へと進行してゆく危険性が高まる。徐々に、しかし確実に進行してゆくのがC型慢性肝炎の特徴である⁴⁾。

肝硬変になると、肝癌発生の危険性が高くなる。その可能性は年率5~7%とされている⁵⁾。したがって、理想的にはC型慢性肝炎の非活動期の間に診断を受け、活動期に移行したら、すぐにHCV駆除のための治療(抗HCV療法)を始めることが最善といえる。

■HCV感染症の治療

C型肝炎の治療は、インターフェロン(IFN)療法が中心になる。

1. インターフェロン単独療法

IFN単独療法では、一般に2ないし4週間IFN600万~800万単位連日投与した後、週3回

の投与を継続する。投与終了6カ月後に判定を行い、HCV-RNAが陰性化していれば、完全著効(complete response: CR)、あるいは最近ではウイルス学的著効(sustained virological response: SVR)と呼ばれ、事実上のHCV駆除と考えられる。

1995年に行われた旧厚生省の全国調査では、6カ月間のIFN単独療法(1回600万~1000万単位投与)によるウイルス駆除(SVR)率は全体で約30%であり、この数字は日本国内の各施設ではほぼ一致している⁶⁾。しかし、日本人患者の約70%を占める1型HCV、ことに高ウイルス量(HCV-RNA ≥ 10 万単位/mL)の患者では、約7%にしかSVRが得られず、それほど効果は高いとはいえない。この1型かつ高ウイルス量の患者を「難治性のC型肝炎」と呼ぶことが多いが、このような症例におけるSVRは、IFN単独療法では2~5%である。

2. ribavirin併用インターフェロン療法

Ribavirin併用IFN療法は、IFNとribavirinという抗ウイルス薬を併用する治療法である。IFN注射を行っている期間、ribavirin 600~800mgを1日2回に分けて内服する。Ribavirinは、合成された核酸誘導体である。Ribavirinは、HCVに対しては単独ではGPT値を低下させるが、ウイルス量は減らさないという

ことが知られていた。しかるに、それを IFN と併用すると抗ウイルス作用が増強される。

日本における ribavirin 併用 IFN 療法の臨床試験では、IFN 単独療法で効果の低い「難治性の C 型肝炎」である 1 型高ウイルス量のタイプでも、約 20% の SVR を得ている。この時、対照の IFN 単独療法では 2.3% の SVR 率であったから、約 10 倍の併用効果があったことになる⁷⁾。

2001 年 12 月に日本の健康保険で認可されて以降の治療効果もほぼ同様である。しかし副作用は、臨床試験当時に比して一般に強いようである。脱落例は 15~20% に上り、これが intention-treat で計算される SVR を下げている。高度の倦怠感、食欲不振、味覚異常など QOL を下げる副作用が、特に高齢者で著明となる例が多い。65 歳以上では ribavirin 併用 IFN 療法は避けたほうがよいと思われる。

3. インターフェロン長期療法

IFN 長期療法は、ribavirin が使用できない例では有望な治療法である。今後の展開が期待される。

4. ペグ・インターフェロン療法、ribavirin 併用ペグ・インターフェロン療法

ペグ・インターフェロン (Peg-IFN) は、ポリエチレン・グリコール (polyethylene glycol) に IFN 分子を共有結合させたものであり、徐放性の IFN 製剤である。従来型の IFN は週 3 回の投与が必要なのに比べ、治療開始当初から週 1 回の注射ですむところに特徴がある。Peg-IFN を単独で用いても従来型の IFN 単独療法に比して効果が高いが、さらに ribavirin との併用で用いると、ribavirin 併用従来型 IFN 療法に比し効果が高いことが明らかになっている^{8, 9)} (図 4)。全体としては、55% 程度の SVR が期待できるといわれている。わが国でも 2003 年 12 月に、Peg-IFN α -2a 単独療法の認可がなされた。さらに、2004 年 12 月に Peg-IFN α -2b と ribavirin との

併用が認可された。

副作用については、従来型とほぼ同様であるが、副作用が軽微な症例では、週 1 回の投与ですむため非常に QOL がよくなる。ただ、徐放製剤のため、体内への蓄積とそれによる副作用の増強がありうるので、注意深い観察が必要である。

■抗 HCV 療法の効果・予後への影響

IFN を中心とした抗 HCV 療法によって、HCV が排除された例では、肝線維化が改善し¹⁰⁾、肝癌の発生が抑制され¹¹⁾、生命予後も改善する¹²⁾ことが報告されている。すなわち、HCV 消失まで持ち込めれば、C 型慢性肝炎の予後を改善することが示されている。HCV 消失までは至らないが、(一時的にせよ) GPT の正常化が得られた例 (biochemical response と呼ばれる) では、短期的には肝癌発生が遅くなることが報告されている¹²⁾。しかし、線維化の改善は認められないことから、長期的には肝癌発生は阻止できない可能性が強い。

- 1) Choo QL, Kuo G, Weiner AJ *et al.*: Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 244: 359-362, 1989.
- 2) 厚生労働省: 肝炎対策に関する有識者会議報告書, 平成 13 年 3 月 30 日
- 3) Tanaka T, Tsukiyama-Kohara K, Yamaguchi K *et al.*: Significance of specific antibody assay for genotyping of hepatitis C virus. *Hepatology* 19: 1347-1353, 1994.
- 4) 小池和彦: B 型肝炎及び C 型肝炎に関する基本的知見。職場とウイルス肝炎, p13-66. 産業医学振興財団, 2002.
- 5) Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y *et al.*: Disease progression and hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic viral hepatitis: a prospective observation of 2215 patients. *J Hepatol* 28: 930-938, 1998.
- 6) 飯野四郎: IFN 投与後の肝細胞癌発生に関するアンケート調査。厚生省非 A 非 B 型肝炎研究班 平成 8 年度報告書, p49-52.
- 7) 豊田成司, 妻神重彦, 安田清美ほか: インターフェロン無効または再燃した C 型慢性肝炎に対するインターフェロン α -2b と SCH18908 (リバビリン) の併用投与とインターフェロン α -2b 単独投与との比較。臨床医薬 18: 539-563, 2002.

- 8) Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR *et al.* : Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 347 : 975-982, 2002.
- 9) Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC *et al.* : Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C : a randomised trial. *Lancet* 358 : 958-965, 2001.
- 10) Sobesky R, Mathurin P, Charlotte F *et al.* : Modeling the impact of interferon alfa treatment on liver fibrosis progression in chronic hepatitis C : a dynamic view. The Multivirc Group. *Gastroenterology* 116 : 3783-3786, 1999.
- 11) Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S *et al.* : Randomized trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 346 : 1051-1055, 1995.
- 12) Okanoue T, Itoh Y, Minami M *et al.* : Interferon therapy lowers the rate of progression to hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C but not significantly in an advanced stage : a retrospective study in 1148 patients. Viral Hepatitis Therapy Study Group. *J Hepatol* 30 : 653-659, 1999.

* * *

問診票を用いた C 型慢性肝炎患者に対する インターフェロン療法の副作用に関する検討

もとだて のりこ 阿久津マリコ¹ すすき せいこ 吉川喜美枝¹
本館 教子¹ 鈴木 征子¹ よしかわ きみえ
しんた やすこ よつやなぎ ひろし すすき みちひろ 伊東 文生²
陣田 泰子¹ 四柳 宏² 鈴木 通博² 伊東 文生²

(受付:平成 16 年 10 月 19 日)

抄 録

インターフェロン療法を導入された C 型慢性肝炎患者の副作用や日常生活・仕事を検討する目的で問診票を導入した。2001 年 6 月から導入した問診票を 2001 年 12 月のインターフェロン・リバビリン併用療法の導入時に改良し、52 例を対象として検討を行った。副作用は全症例に認められ、多い順に皮膚掻痒感(86%)・脱毛(86%)・息切れ(80%)であった。副作用の頻度は発売前の臨床試験での報告より高く、問診票の導入により、副作用の発生頻度をより正確に把握することが可能であると考えられた。日常生活・仕事が損なわれている患者は全体の 3 分の 1 を占めていた。副作用による治療逸脱例は認められず、問診票を導入し、きめ細かなケアを行うことが、治療を安全に継続する上で有用と思われた。

索引用語

C 型慢性肝炎, 副作用, インターフェロン, リバビリン, 問診票

緒 言

C 型肝炎ウィルスキャリアは現在全国に 200 万人いると推定されており¹⁾, 放置しておく(輸血後平均 30 年の経過で肝硬変や肝癌に進行する²⁾)。したがって、ウィルスを排除し、肝硬変や肝癌への進行をとめることが重要である。インターフェロン(IFN)はこの目的に利用され、ウィルス排除のみならず肝発癌、さらには生命予後を改善することが証明されている³⁾。さらに、2001 年 12 月より保険適応となったリバビリンとの併用療法(以下併用療法)は、今まで治療困難とされてきた遺伝子型 1b かつ高ウィルス量の症例に対しても高い奏効率を示すことが証明されている^{6,7)}。しかしその反面、種々の副

作用が出現するため^{8,9)}, 治療を完了するまでの患者の苦痛は大きい。

インターフェロン治療は多くの副作用を伴うため、限られた診療時間内で副作用を正確に把握することは難しいと考えられる。このため、問診票を用いて症状の出現頻度を調べることに有用であると考えられる。これまで精神症状に関しては Self-rating Depression Scale (SDS), Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD 尺度) などの問診票を用いた報告が国内外からされている^{10,11)}。また、患者の Quality of Life に関しては SF36 問診票や^{11,12)} Hepatitis Quality of Life Questionnaire (HQLQ) を用いた検討^{13,14)}が海外から報告されている。しかしながら身体症状を包括的に捉えた問診票をインターフェロン治療中に導入した報告は我々の調べ得た限り見られない。

聖マリアンナ医科大学消化器・肝臓内科外来で

1 聖マリアンナ医科大学 看護部

2 同 内科学(消化器・肝臓内科)

は、2001年6月から、IFN単独療法を受けている患者に対して、不安の軽減・副作用の早期発見により、患者自身のセルフケア・安全な治療の継続を目的として問診票を用いた副作用の調査を行ってきた。さらに同年12月の併用療法導入後は、新問診票を作成し、副作用の調査を継続してきた。今回この経過の中で、セルフケアへのアプローチを行なう上で問診票の有効性を確認したので、その結果をここに報告する。

対象と方法

① インターフェロン単独療法に関する検討

2001年6月に作成した問診票 (Figure 1) を用いて IFN 単独療法施行中の6例に対して問診を行った。問診票の記入は、外来受診時の待ち時間に患者に記入してもらい、その後看護師が問診をして確認した。問診票に記載していない副作用の記載が「その他」の欄にあった場合も集計の対象とした。問診票は診察時に医師に渡され、必要に応じて医師により記載が追加された。

② インターフェロン・リバビリン併用療法に関する検討

2001年12月には、新たに作成した問診票 (Figure 2) を用いて、併用療法施行中の52例に対して問診を行った。問診票の記入・問診票にない副作用の取り扱い、問診票の利用は、単独療法と同様に行った。

③ インターフェロン・リバビリン併用療法における副作用の時系列的検討

併用療法に関しては、2002年8月から2003年8月までの間に併用療法が開始された37例中外来で3回以上の記入が行われた35例を対象に、副作用、日常生活や仕事の質の低下(治療開始前と同様の生活が営めない)の頻度、出現時期について解析を行った。

④ 主な副作用に対する対策についての検討

併用療法に関して、③と同様の35例を対象に発熱、不眠、発疹、脱毛、食欲低下、抑鬱状態、インポテンツなどの主な副作用についての対策を検討した。

なお、検討にあたっては患者個人のプライバシー保護には十分な配慮を行った。結果の公表にあたっては患者に文書による同意を得た。

IFN投与中の患者さんへ

インターフェロンは様々な副作用が現れることがあり、それらの症状が悪化するのを防ぐためにも異常の早期発見が大切となります。患者さんの体調の変化を知るために、下記の項目にお答えください。

1. 38℃以上の発熱がありますか。 (はい・いいえ)
2. 頭痛または頭が重い感じはありますか。 (はい・いいえ)
3. 筋肉痛、関節痛はありますか。 (はい・いいえ)
4. 食事は今までどおり食べられていますか。 (はい・いいえ)
5. 嘔気や嘔吐はありますか。 (はい・いいえ)
6. 不安になったり、いらいらしたりしますか。 (はい・いいえ)
7. 夜はよく眠れますか。 (はい・いいえ)
8. 胸の痛み、不快感、動悸を感じますか。 (はい・いいえ)
9. 息切れを感じますか。 (はい・いいえ)
10. 最近咳が増えましたか。 (はい・いいえ)
11. 足がむくみややすくなりましたか。 (はい・いいえ)
12. その他 ()

Figure 1. An interview form for patients receiving IFN monotherapy.

結果

① IFN単独療法における副作用出現の割合について

IFN単独療法に関して問診票(1)を用いて副作用の調査を行った。30%以上に認められた副作用は、頭痛・頭重感(67%)、筋肉痛・関節痛(50%)、38℃以上の発熱(33%)、であり、その他、食欲低下、不眠、息切れ、下腿浮腫、口内炎(その他)が認められた。

② IFN-リバビリン併用療法における副作用出現の割合について

IFN-リバビリン併用療法に関して問診票(2)を用いて行った副作用の解析結果をTable 1に示す。ほぼ全項目の副作用が50%以上の患者に認められた。上位の副作用は脱毛・皮膚掻痒感・息切れで80%以上に見られ、感冒様症状、消化器症状、呼吸器症状、精神症状と多彩な症状が高率に出現していた。副作用の頻度は国内臨床試験の際の報告より高頻度であった¹⁵⁾。また、体重は投与前65.6±9.3kg、投与終了時60.8±9.7kgであった。

問診票で「その他」に記載のあった副作用とその

ID _____ 問診日 H 年 月 日

IFN投与中の患者さんへ

インターフェロンは様々な副作用が現れることがあり、それらの症状が悪化するのを防ぐためにも、異常の早期発見が大切となります。患者さんの体調の変化を知るために、下記項目にお答えください。

1. 38℃以上の発熱がありますか。 (はい/いいえ)
2. インターフェロンを打った日は打たない日に比べて、体調が悪いですか。(はい/いいえ)
3. 頭痛または頭が重い感じがありますか。(はい/いいえ)
4. 筋肉痛、関節痛はありますか。(はい/いいえ)
5. 食事は今までどおり食べられていますか。(はい/いいえ)
6. 嘔気や嘔吐はありますか。(はい/いいえ)
7. 不安になったり、イライラしたりしますか。(はい/いいえ)
8. 夜は良く眠れますか。(はい/いいえ)
9. 胸の痛み、不快感、動悸を感じますか。(はい/いいえ)
10. 息切れを感じますか。(はい/いいえ)
11. 最近咳が増えましたか。(はい/いいえ)
12. 足がむくみややすくなりましたか。(はい/いいえ)
13. 脱毛はありますか。(はい/いいえ)
14. 皮膚のかゆみ、不快感はありますか。(はい/いいえ)
15. 発疹はありますか。(はい/いいえ)

* ある方はその部位(_____)

16. 日常生活、仕事は今までどおり行なえていますか。(はい/いいえ)

* いいえの方はその理由(_____)

17. 今日の体重は (_____)kg 前回より (+/-) (_____)kg

18. その他 何でもお書きください。 (_____)

看護師記入欄 _____

IFN名 _____	IFN投与 開始日 H 年 月 日	終了日 H 年 月 日	
投与後 週目 _____	投与前体重 _____ kg		
リバビリン服用 (有・無) (_____)mg			
眼科受診日 H 年 / (_____ 週目)			
<コメント>			

Figure 2. An interview form for patients receiving IFN-ribavirin combination therapy

出現頻度を (Table 2) に示す。易疲労感、口内炎、味覚異常、めまい・ふらつきがおのおの 50%, 34%, 23%, 23% に認められた。

③ インターフェロン・リバビリン併用療法における副作用の時系列的検討

各副作用の出現時期を示したものが (Table 3) である。どの副作用も治療期間を通して認められた。脱毛は治療を継続することにより頻度が高くなった。また、皮疹は 8 週以降で 4 週までに比較して高頻度に認められた。

患者の日常生活については (Table 4) に示す通り、経過を通じて 4 分の 1 以上の患者が、治療前と同じ生活が営めないと答えていた。全ての時点において治療前と同じ生活が営めないと訴えた患者は 35 例

中 12 例(34%)であった。

なお、今回検討を行った 35 例は、薬剤の減量や一時休業を行った症例はあったものの、全例が 24 週間の治療を完遂した。

④ 主な副作用に対する対策について

(1) 発熱

主に治療後 12 週まで見られる副作用である。35 例中 22 例に見られ、うち 15 例に坐薬や解熱鎮痛剤が使用された。患者自身が発熱の出現時期や程度に応じて解熱剤使用の時間を決めるようにアドヴァイスすること、通院日は帰宅途中で熱発しないように、診察時間を考慮して注射の時間を決めるなどの対応を行った。

(2) 不眠