

病診連携における最新ウイルス肝炎の診療

● 総論

C 型肝炎について知っておくべき事

こばやし まさかず*¹ そで やま たけし*¹ きよ さわ けん どう
 小林 正和*¹ 袖山 健*¹ 清澤 研道*²

Key Words

C 型肝炎ウイルス
 慢性肝炎
 肝硬変

*¹ 独立行政法人国立病院機構中松本病院消化器科
 *² 信州大学医学部第二内科

はじめに

1989 年の C 型肝炎ウイルス (HCV) 発見以降, 約 15 年が経過した. HCV の遺伝子研究や蛋白質の機能解析などの基礎研究は進み, 最近では *in vitro* での感染モデル実験系が成功している¹⁾. 新たなる治療薬の開発や病態の解析の解明が待たれている.

一方, 臨床面でも診断や治療法を中心に, HCV 発見以降, C 型肝炎の病態について多くのことが判明してきた. 日本における肝疾患の大部分は肝炎ウイルスが原因であり, その中でも主因は HCV である. 特に肝癌増加の原因として HCV 感染が問題となっている. このため, 厚生労働省では, 平成 14 年度から「C 型肝炎等緊急総合対策」として,

- ① 広報の実施や継続的な情報提供などの啓発普及
- ② 現行の健康診査体制を活用したウイルス検査の実施 (老人保健法による住民健診, 政府管掌健康保険による生活習慣病予防健診など)
- ③ 「肝炎等克服緊急対策研究事業」の創設など, 治療方法等の研究開発の推進

④ 標準的治療法の開発及び普及など治療体制の整備等の施策に取り組んでいる.

本稿では, C 型肝炎の基本的事項を中心に述べる.

疫学

ウイルス性慢性肝炎のなかで, C 型肝炎は約 70 ~ 80% を占める. HCV 感染者は, 日本では約 200 万人と推定されているが, 正確な統計はない. 健診で, HCV 抗体検査が追加されることにより, 潜在している感染者が発見されると予想される. 年齢では, 50 歳以上の比較的高齢者に多く, 30 歳以下の若年者には少ない

感染経路

HCV の感染源は, HCV が感染している血液であり, これが何らかの原因で被汚染者の血液中に入ることである. 1980 年代半ばまでは, 輸血後 C 型肝炎が受血者の約 15% に発症していた. しかし, HCV 抗体検査や核酸増幅検査 (NAT) の導入により, 輸血後の HCV 感染はほぼ完全になくなった.

輸血以外では, 手術, 採血, 注射等のさま

さまざまな医療行為、刺青や観血的な民間療法などが感染の原因として挙げられる。最近では、感染予防が確立されており、医療行為を介する感染も殆ど見られない。よって、新規のC型慢性肝炎患者の成立は激減すると予想される。

性行為や母子感染の確率は低く、5%以下と報告されている。

C型肝炎の特徴

C型慢性肝疾患（慢性肝炎、代償期肝硬変）では、ほとんど自覚症状がない。肝炎発見時に症状を有する頻度は約13%と低い（表1）。自覚症状が少ないのを反映し、健診、人間ドック、献血時などで肝機能異常が発見されたり、他の疾患で加療中にHCV抗体が発見されC型肝炎と診断されることが多い。なお、HCV抗体陽性であっても、血液中HCV-RNAが陰性である場合は、ほとんどがHCV既感染であり、C型肝炎とは言わない。

C型肝炎は、急性悪化をきたすことなく軽度・中等度の肝炎が長期にわたり持続し、肝硬変、肝細胞癌に進展する。しかし、全例が慢性肝炎や肝硬変の状態ではなく、C型肝炎感染者でも、肝機能が正常である無症候性キャリアが約20%占める。キャリアでも、長期経過観察中に慢性肝炎を発症することはあり、定期的な観察が必要である。

また、C型肝炎の特徴として、血液検査でIgG高値、抗核抗体やリウマチ因子陽性など

の自己免疫的検査の異常を合併しやすい。自己免疫性肝炎（AIH）と診断される症例の数がHCV-RNA陽性であり、それらは自己免疫現象を伴ったC型慢性肝炎とみなされる。IgG高値例、自己抗体陽性のC型慢性肝炎患者に対するインターフェロン（IFN）使用により、自己免疫性肝炎の顕在化も報告されており注意が必要であり、ステロイドの使用も考慮する²⁾。この現象の理由としては、宿主内でのHCVに対する複雑な抗体産生やHCVのリンパ球への感染などが言われているが、原因は不明である。

また、疾患としてはクリオグロブリン血症、慢性腎炎、晩発性皮膚ポルフィリン症、シェーグレン症候群などの肝臓以外の病変を頻度は少ないが、合併することが有名である。

自然経過

HCV感染者の多くは、慢性肝炎、肝硬変に進行することが知られ、肝癌の発症と密接に関連する。

C型肝炎は、経過中自然寛解することはいずれもまれで、HCVが自然排除されることはない。輸血後肝炎の長期観察より、HCVに感染してから慢性肝炎、肝硬変、肝癌へ進行するには各々10年、20年、30年の年月がかかると推定されている³⁾（図1）。とくに、肝組織の線維化が進むと、肝癌のリスクが高まることはコンセンサスが得られている。

一方で、急性肝炎発症後、無症候性キャリアとなる例が証明されており、生涯、キャリアのまま経過する人も存在する。C型肝炎の自然経過は個人差が大きいと言える。

自然経過に影響する因子として、初感染時の年齢、飲酒、性別、ALT値などが挙げられる。年齢に関しては、小児では成人に比較し肝線維化の進行は緩徐である⁴⁾。また、成人では40～50歳以上で進行速度が速くなることが報告されている。性別では、男性が女性

表1 C型慢性肝炎の発見の契機

契機	症例数 (%)
健康診断	154 (71.0%)
献血	
人間ドック	
他の病気の際	20 (9.2%)
急性肝炎の慢性化	15 (6.9%)
自覚症状あり	28 (12.9%)
計	217 (100%)

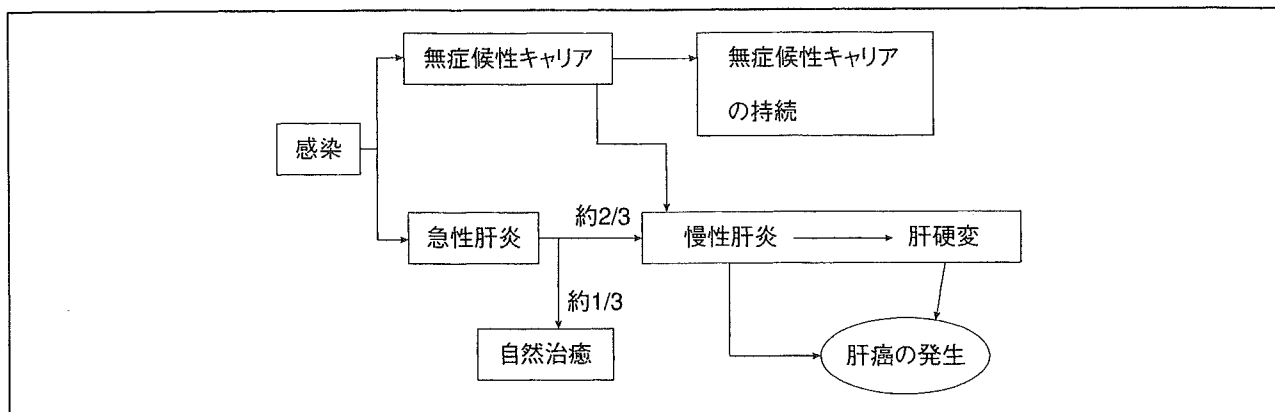


図1 C型肝炎の自然経過

に比較し線維化の進行速度が速い⁹⁾。

ウイルス側の要因としては、遺伝子型、ウイルス量などの報告があるが、結論は得られていない。

治療

C型肝炎の治療は、病気の進行状態と患者の年齢によって方法や効果が異なる。

基本的に肝機能異常を認める症例は治療を考慮する。無症候性キャリアは、炎症に乏しく治療の対象にはならない。

C型慢性肝炎の治療法は、大きく抗ウイルス療法と肝庇護療法に分けられる。抗ウイルス療法での主な治療目標はHCVの排除であり、肝庇護療法での目標は血清ALT値の低下である。

治療の理想としては、HCVの排除およびそれに続く肝炎の沈静化である。よって、抗ウイルス療法の適応を検討する必要がある。

抗ウイルス療法としては、IFNが唯一の薬剤である。IFNにはいくつかの種類があるが、現在、主には、IFN α 2b (イントロンA)・ribavirin (レボトール) 併用治療、またはPEG-IFN α 2a (ペガシス) が使用されている。IFNはウイルスの遺伝子型や量によって、治療効果に差があることと副作用の問題があり、治療薬や治療方針の選択については専門医による判断が必要と考える。

IFN α 2b・ribavirin 併用治療の治療成績は、当初のIFN単独療法より、著効率の改善が得られている。しかし、本邦の併用療法の成績は、遺伝子I型の高ウイルス量(HCV RNA 100KIU/ml以上)に対して、約20%の著効率と依然低率である⁶⁾。I型のような難治例に対しては、IFN単独長期療法も検討されている。

肝庇護療法はHCVを排除しないものの、肝炎を鎮静化し肝細胞の再生を促すことにより肝線維化を抑える対症療法である。ALT値の目標は80IU/l以下であり、低いほど望ましい。

肝庇護療法としてはウルソデオキシコール酸(UDCA)、グリチルリチン製剤(SNMC)が主に使用される。

また最近、肝炎鎮静化をもたらす方法として瀉血療法も注目を集めている。

今後の動向

感染予防がほぼ確立した現在では、C型肝炎の問題点は、現在、罹患している患者さんの治療である。いかに治癒させるか、治癒させることができない場合には、いかに進展を抑えるかが重要である。図2に国立病院肝炎疾患共同研究班でのIFN治療C型慢性肝炎症例の年齢分布を示す⁷⁾。現在主に治療対象となっている人は50代、60代であるが、今後、

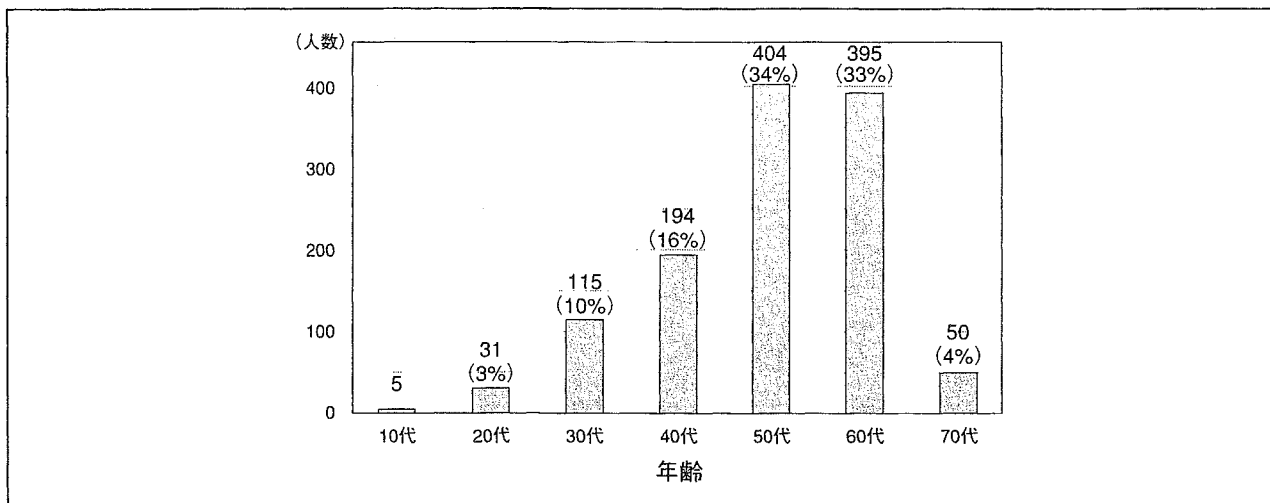


図2 国立病院療養所肝疾患専門医療施設での年齢別 C 型慢性肝炎 IFN 治療例数

(2000年1月1日～2002年12月31日の期間の導入症例数：n = 1194)

患者が高齢化し、副作用の強い治療はできなくなる可能性がある。

治療の適応を見極め、IFNのみではなく、肝底護療法などの対症的治療も駆使して、肝炎のコントロールを目指す様に、治療法の選択をすることが主治医には望まれる。

文献

- 1) Lohmann V et al.: Replication of subgenomic hepatitis C virus RNAs in a hepatoma cell line. *Science* 285:110-113, 1999
- 2) 戸田剛太郎：慢性肝炎診療マニュアル，医学書院，128-134，2001
- 3) Kiyosawa K et al.: Interrelationship between blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to

hepatitis C virus. *Hepatology* 12:671-675, 1990

- 4) Guido M et al.: Fibrosis in chronic hepatitis C acquired in infancy: Is it only a matter of time? *Am J Gastroenterol* 98:660-663, 2003
- 5) Wright M et al.: Measurement and determinants of the natural history of liver fibrosis in hepatitis C virus infection: a cross sectional and longitudinal study. *Gut* 52:574-579, 2003
- 6) 考藤達哉：コンセンサス 2004，肝疾患，治療，アークメディア，96-105，2004
- 7) 八橋 弘：B 型・C 型肝炎の病態と治療，アークメディア，160-166，2003

著者連絡先

(〒399-0021)

松本市寿豊丘 811

独立行政法人国立病院機構中松本病院消化器科

小林正和

米国のコンセンサス・ステートメント

梅村 武司* 清澤 研道*

索引用語：インターフェロン治療，C型慢性肝炎，米国肝臓学会（AASLD）

1 はじめに

欧州では Royal College of Physicians of London と British Society of Gastroenterology が 2001 年に¹⁾，米国では米国肝臓学会（American Association for the Study of Liver Diseases；AASLD）が 2004 年²⁾ にそれぞれ C 型肝炎患者における治療法のコンセンサスを発表している。欧州では European Association for the Study of Liver が 2003 年の Journal of Hepatology に Management of hepatitis C として治療法についてのコメントはあるものの recommendation としての記載はなく，本章では AASLD の発表したものを記載することとする。

2 AASLD のコンセンサス

AASLD より 2004 年 4 月号の Hepatology²⁾ に “Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C” という題名でコンセンサス・ステートメントが掲載されており，本章ではこれらの recommendation について紹介する。

最初にそれぞれの recommendation につい

ての evidence の質と recommendation の強さが記載されている。Grade I はランダム化比較試験により，II-1 は非ランダム化の臨床試験，II-2 はコホートあるいはケースコントロール研究による。II-3 はコントロールを用いない実験により，III はエキスパート委員会の報告，記述的疫学研究によるものとされている。

1. C 型肝炎ウイルス（HCV）感染の治療

HCV は初感染後高率（55～85%）に持続感染する。自然治癒は稀であり，肝硬変に進展し，肝細胞癌の合併が認められる。肝硬変への進展に影響を与える因子として初感染時の年齢，性別，飲酒，肥満，HIV 重感染などがある。肝組織上，門脈域に線維化が存在している場合は今後，線維化が進行する可能性が高く，進行の重要な予測因子である。

2. 治療目的と結果

C 型肝炎の治療目的は HCV 感染の合併症，すなわち肝線維化の進行を抑えること，さらには肝発癌を抑制することである。これは HCV の排除によって達成される。治療効果は HCV-RNA の測定結果によって決定され

Takeji UMEMURA et al : Consensus statement in the USA

*信州大学医学部第 2 内科学教室（消化器内科）[〒390-8621 松本市旭 3-1-1]

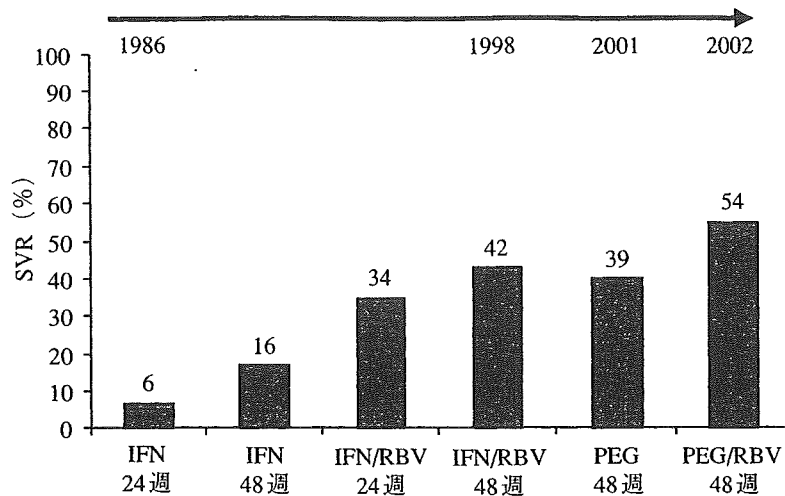


図1 C型慢性肝炎の治療の変遷

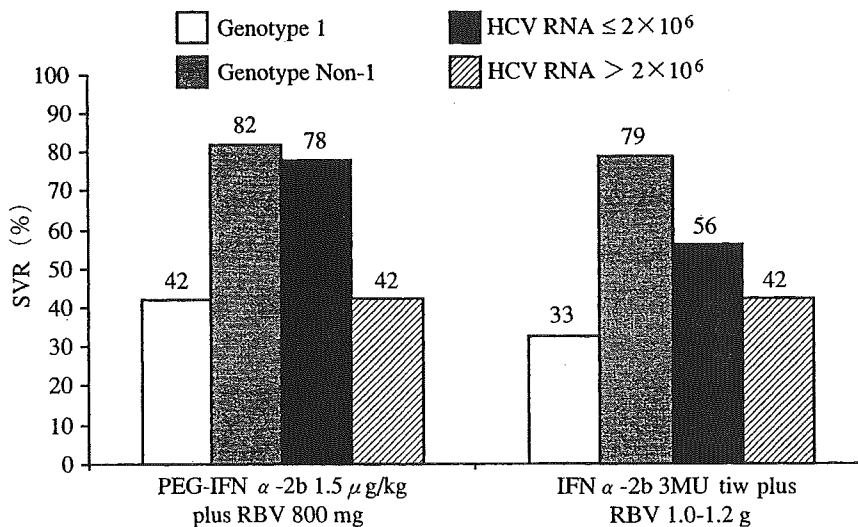


図2 Peginterferon alpha-2b とリバビリン 48 週間治療における SVR 率

る。HCV の排除，すなわち，IFN 投与終了 6 カ月後も HCV-RNA が持続陰性化している場合 sustained virologic response (SVR) と称す。SVR となった患者の多くは治療初期にウイルス量の減少を認めており，治療後 12 週目で HCV-RNA が陰性もしくは治療前と比較して 2 log 減少する状態を early virologic response (EVR) と表し，治療終了時に HCV-RNA が陰性化した場合は end of treatment response (ETR) としている。Relapse とは治療中に HCV-RNA は陰性化した，治療終了後陽性となった場合であり，治療中でもウイ

ルスが陽性の場合には nonresponders としている。

3. 適切な C 型慢性肝炎への治療

図 1 にインターフェロン治療の変遷を示す。1986 年に 6 % であった SVR 率は 2002 年には 54 ~ 56 % に上昇しており治療効果は明らかに改善してきている。欧米での 3 つのランダム化比較試験の結果³⁻⁵⁾(図 2, 図 3, 図 4) から，peginterferon (PEG-IFN) とリバビリンの併用療法における SVR 率は今までの interferon alfa とリバビリンの併用療法や PEG-IFN 単独療法より高いことが明らか

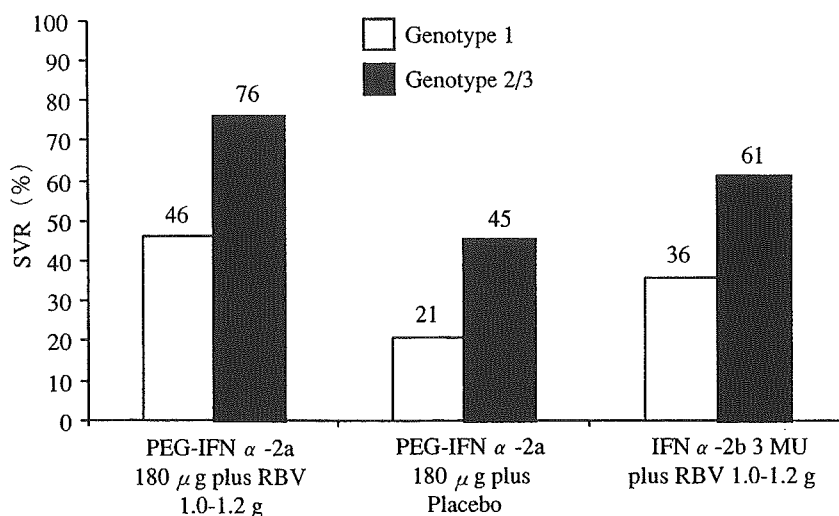


図3 Peginterferon alfa-2a とリバビリン 48 週間治療における SVR 率

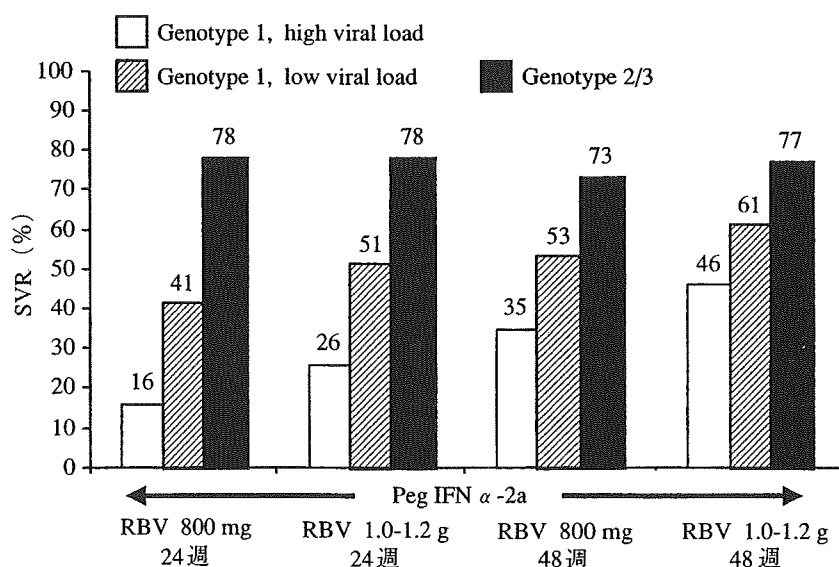


図4 Peginterferon alfa-2a とリバビリン治療 24 週と 48 週における SVR 率

となり C 型慢性肝炎における標準療法とされた。

4. 治療効果の予測

3つのランダム化比較試験³⁻⁵⁾の結果から治療効果の重要な予測因子は2つあり、HCVのgenotypeと治療前のウイルス量であった。特にgenotype 1の感染者では48週間の投与でもSVRは42～46%であったが、genotype 2もしくは3の場合、SVRは76～82%と高率であった。

5. EVR

PEG-IFN alfa-2aの併用療法ではEVRと

なった患者の65%はSVRとなったが、逆にEVRとならなかった患者では97%がSVRを得ることができなかった。PEG-IFN alfa-2bの併用療法の場合も同様にEVRとなった患者の72%がSVRとなったが、EVRとならなかった患者の中でSVRとなったものはいなかった。

6. 治療期間とリバビリンの投与量

PEG-IFN alfa-2aとリバビリン療法では治療期間を24もしくは48週、リバビリンの投与量を800mgかそれ以上という、4群に分けられて施行された⁵⁾。結果はgenotype

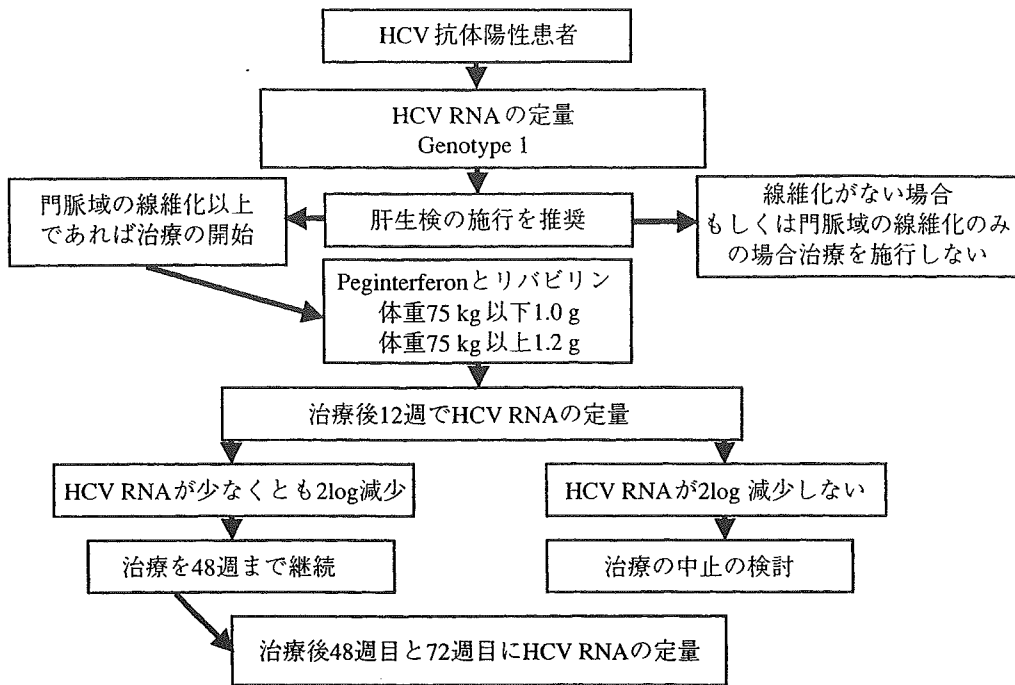


図5 C型慢性肝炎患者の治療へのステップ (genotype 1)

だけでなくウイルス量 (2×10^6 copies/mL 以上もしくは未満) の違いでも解析された。Genotype 1 群ではリバビリンの投与量が多く、投与期間も 48 週と長い方が SVR 率は高かった (低ウイルス量の患者群では 61 %、高ウイルス量群でも 46 %)。対照的に Genotype 2 もしくは 3 群では治療期間とリバビリン投与量による有意な差はなく、リバビリン 800 mg で治療期間 24 週が妥当と考えられた。

7. 副作用

一般に副作用は従来の interferon とリバビリン併用療法と同じであり、75 % の患者が最低 1 つ以上の副作用を経験した。

8. 患者の選択

C 型慢性肝炎の治療を行うかどうかは、治療の危険性と恩恵をきちんと評価することが要求される。うつ病を合併した患者や他に特殊な状況の患者 (幼児や小児など) ではコントロール試験は行われておらず、ほとんど情報もない。最後に C 型慢性肝炎における治

療の recommendations を掲載する。

Recommendations :

- 1) C 型慢性肝炎患者への治療の第一選択は PEG-IFN とリバビリンの併用療法である (Grade, I)。
- 2) 肝組織が採取されている患者の場合 portal fibrosis 以上の組織所見を認めた場合は治療の適応となる (Grade, III)。
- 3) 治療方法は肝疾患の重症度、重篤な副作用の出現の可能性、治療効果の予測、現在の状態などをふまえて、個々の患者において決定されるべきである (Grade, III)。

Genotype 1 の HCV 感染

- 4) PEG-IFN とリバビリンの併用療法を 48 週施行すべきである。リバビリンの量は 75 kg 以下で 1,000 mg、それ以上の体重では 1,200 mg を投与すべきである (Grade, I)。
- 5) 血清の HCV RNA 量は治療開始時もしくは開始直後と治療開始後 12 週目で測定すべきである (Grade, I)。
- 6) 治療後 12 週目で HCV RNA が陰性もし

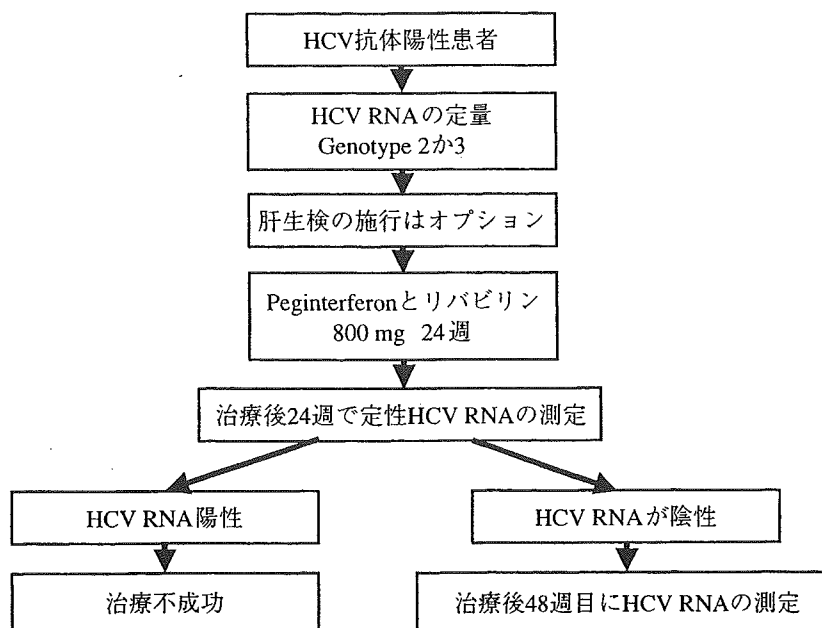


図6 C型慢性肝炎患者の治療へのステップ (genotype 2 か 3)

くは治療前と比較して2 log 減少する状態 early virologic response (EVR) にならない場合は治療を終了すべきである。ただし、治療への耐用性、肝疾患の重篤度、ある程度の生化学的もしくはウイルス学的な反応が認められるような場合は、個々の症例で治療の継続について考慮すべきである (Grade, I, III)。

7) 48 週まで治療を継続することができ、終了時に定性法にて HCV RNA が陰性である患者では治療終了 24 週目でも HCV RNA を測定し SVR であることを確かめる必要がある (Grade, II-1)。

Genotype 2 もしくは 3 の HCV 感染

8) PEG-IFN と 800 mg のリバビリンの併用療法を 24 週すべきである (Grade, I)。

9) 24 週まで治療を継続することができ、終了時に定性法にて HCV RNA が陰性である患者では治療終了 24 週目でも HCV RNA を測定し sustained virologic response (SVR) であることを確かめる必要がある (Grade, II-1)。

再治療患者

10) 線維化が進行した状態もしくは肝硬変の状態である治療無効例もしくは再燃例、前回の治療で通常の interferon 療法施行症例では PEG-IFN とリバビリンの併用療法を施行すべきである (Grade, II-3)。

11) 以前に PEG-IFN とリバビリンの併用療法で非著効例の症例に対して、種類の違う PEG-IFN とリバビリンの再治療を施行してもこの治療は HCV の駆除を目的としている訳ではない (Grade, III)。

特殊な場合

12) 血清トランスアミナーゼの値にかかわらず、interferon とリバビリンによる治療方法の決定は肝生検の結果による肝疾患の重症度、重篤な副作用の出現の可能性、治療効果の予測、現在の状態などをふまえて、個々の患者において決定されるべきである (Grade, III)。

13) C 型肝炎に感染した 3 から 17 歳の小児で治療の適切な候補者の考えられた症例は interferon α -2b とリバビリン療法を小児の

治療経験のある医師によって施行されるべきである (Grade, I, III).

14) 3歳以下の小児に対する治療は禁忌である (Grade, III).

15) HIV/HCV 重複感染患者のうち、重篤な肝障害の可能性があり、治療効果が治療の副作用の発生する危険性より勝っていると判断された場合 C 型肝炎の治療は施行すべきである (Grade, III).

16) ほとんどの HIV 感染者に対する C 型肝炎の最初治療は PEG-IFN α とリバビリンの 48 週間投与である (Grade, III).

17) 副作用の発生率が高いので、HIV/HCV 重複感染患者における HCV への治療は経過観察を短期間で行うべきである (Grade, III).

18) リバビリンの投与は骨髄系の抑制されている患者や zidovudine や stavudine を内服している患者では注意すべきである。可能であれば、ddI を内服している患者ではリバビリンの投与を開始する前に同等の抗レトロウイルス薬に変更すべきである (Grade, III).

19) 非代償性肝疾患の HIV 感染患者は肝移植の候補者とすべきである (Grade, III).

20) 腎疾患の患者に対して肝生検を施行するかどうかは治療のために必要な臨床的評価と肝疾患の進行度の推測に基づいて個々の患者において決定すべきである (Grade, III).

21) 腎障害もしくは終末腎障害が合併していても治療の望ましい HCV 感染者では interferon で治療することもあり得る (Grade, II-2).

22) 透析中の患者では短期間での経過観察をしながら 135 μ g SQ/wk 量にて PEG-IFN α -2a の治療を考慮する。しかし、PEG-

IFN 単独療法に関する recommendation は現在進行中のコントロール研究の結果を待たねばならない (Grade, III).

23) 腎不全の患者にはリバビリンを使用すべきではない (Grade, II-2).

24) 臨床的に非代償性肝硬変の患者は治療として肝移植を考慮すべきである (Grade, I, III).

25) 成長因子は治療関連性の貧血と白血球減少に使用可能であり、非代償性肝硬変の患者において抗ウイルス剤の減量を抑えることができるかもしれない (Grade, III).

26) 肝移植後の HCV 関連肝疾患の治療は副作用の出現率が高いため注意して施行されるべきであり、移植治療の経験のある内科医の指導のもとで施行すべきである (Grade, II-2).

27) 抗ウイルス療法は心・肺・腎グラフトの患者には一般的には禁忌である (Grade, III).

急性肝炎患者

28) Interferon 単独療法を施行した非コントロール研究では非常に良好な結果であったが、投与の簡便さから PEG-IFN の使用を考慮に入れるのが良いと思われる (Grade, III).

29) リバビリンの併用についての recommendation はできない。決定は個々の症例に応じて考えるべきである (Grade, III).

30) ランダム化比較試験のデータはないので、治療開始時期の recommendation はできない。しかし、自然治癒する時期を待ち、急性肝炎発症 2 ~ 4 カ月後まで治療を遅らせるのが適当と思われる (Grade, II-3).

31) 急性 C 型肝炎の治療に必要な治療期間についての明確な recommendation はないが、少なくとも 6 カ月は継続するのが適当

である (Grade, II-3).

薬物使用者

32) 治療すべきか否かの決定は予測される危険性と個々に対する利益から考慮されるべきである (Grade, III).

33) 薬物濫用と精神神経科的なカウンセリングのサービスの継続的なサポートは薬物使用者における HCV 感染の治療に対して重要なことである (Grade, III).

3 おわりに

米国においては, PEG-IFN と RIB の併用療法がすでに広く行われている. 日本では, 2004 年 12 月からの開始であり, これから広くその有用性が検証されなければならない.

文 献

1) Booth JC, O'Grady J, Neuberger J : Thr Royal

College of Physicians of London and the British Society of Gastroenterology. Clinical guidelines on the management of hepatitis C. Gut 49 (1) : 1-21, 2001

2) Strader DB, Wright T, Thomas DL et al : American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. Hepatology 39 : 1147-1171, 2004

3) 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

4) 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

5) Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR et al : Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: randomized study of the effect of treatment duration and ribavirin dose. Ann Intern Med 140 : 346-355, 2004

*

*

*

特集II

C型肝炎の自然経過と治療介入

C型肝炎の自然経過*

梅村 武司**
清澤 研道**

Key Words : fibrosis, interferon therapy, hepatocellular carcinoma(HCC), hepatitis C virus (HCV)

はじめに

本邦ではC型肝炎ウイルス(HCV)感染者は約150~200万人いると推定され、国民の健康を脅かす社会問題となっている。C型慢性肝炎は、肝線維化が緩徐に進行し肝硬変、肝癌に至る。わが国では、毎年3万人を超える人が肝癌で亡くなっており、近年急激にその数が増加している。肝癌患者の8割以上はHCV感染者が占めている。C型慢性肝炎の根本的治療としてインターフェロンが用いられており、近年ではリバビリンとの併用、さらにペグインターフェロンの導入によって、ウイルス駆除率は劇的な改善を認めている。その治療効果、ことにウイルス駆除効果と長期的治療効果が明らかにされてきており、本稿ではC型肝炎の自然史について概説する。

自然史を明らかにすることは難しい

通常、病気の自然史を明らかにするためにはいくつかの事柄が正確に把握されなければならない。これらは感染、病気の発症時期がはっきりとし、治療によって修飾されず、前向きコホー

トで観察されている、罹病率、死亡率は判明していることなどである。しかし、アルコールの多飲、HBVやHIVの重複感染など他の因子の影響が関与する場合や抗ウイルス療法が行われている状況では、C型肝炎の自然史を正確に観察することは非常に困難である。輸血などの感染時期が明らかな症例を除けば感染時期も特定することは難しい状況であり、C型肝炎の自然史は完全に理解されてはいない。

C型肝炎の自然史

急性C型肝炎を発症した患者のうち倦怠感や黄疸などの症状を呈するものは少なく、大多数のHCV感染者は無症状であり気づかずにいる。急性C型肝炎のうち54~86%の症例で慢性化することが報告されている(図1)^{1)~9)}。急性肝炎から慢性肝炎、さらに肝硬変へと進展する場合も症状が出現しないことが多い。症状が出現したときは非代償性肝硬変になり、時には肝癌の合併を認めている時である。しかし、ここまでに何十年という経過を経ているのが実際のところである。よって、C型肝炎の自然史を確定するのは非常に難しいため、さまざまな研究デザインを用いて明らかにする努力がなされている。ここでは代表的な後ろ向きコホート(retrospective study)、前向きコホート(prospective study)、これらを合わせた後ろ向き-前向きコホート

* Natural history of hepatitis C.

** Takeji UMEMURA, M.D., Ph.D. & Kendo KIYOSAWA, M.D., Ph.D.: 信州大学医学部消化器内科[〒390-8621 松本市旭3-1-1]; Department of Medicine, Gastroenterology and Hepatology, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto 390-8621, JAPAN

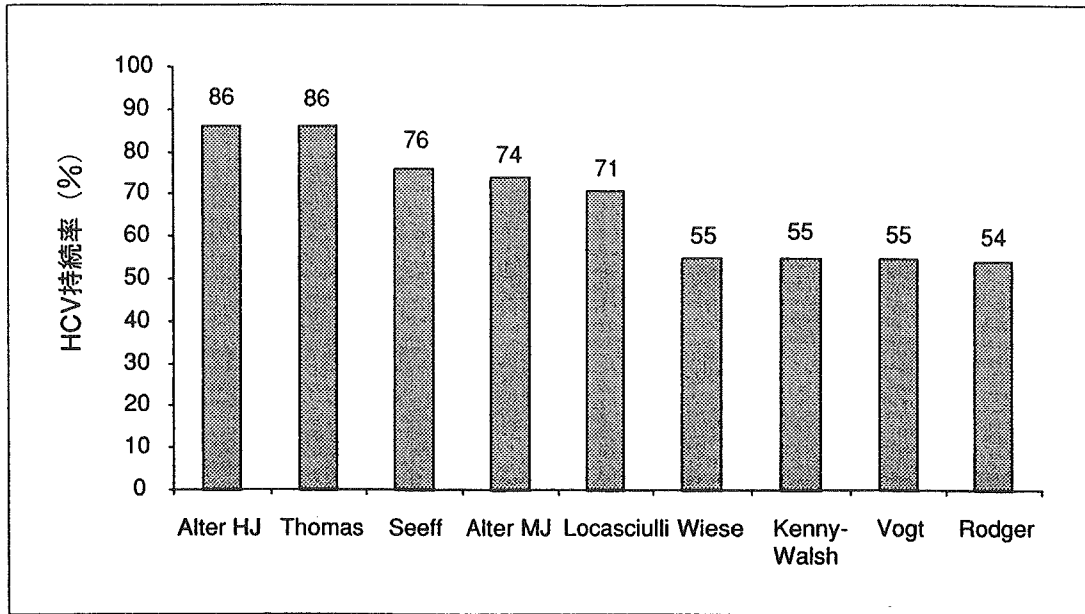


図1 急性C型肝炎後のHCV感染の持続率(文献¹⁰⁾より引用改変)

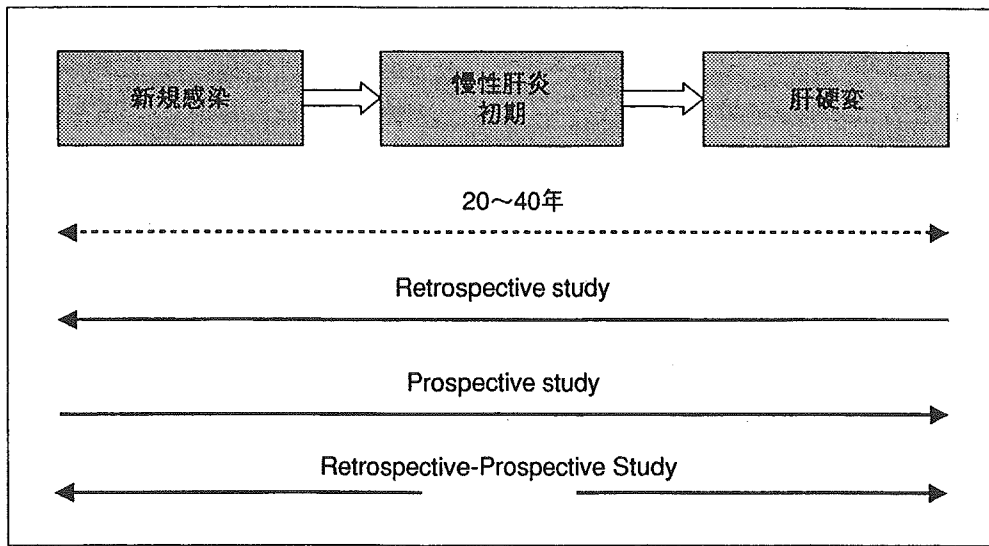


図2 C型肝炎の自然史を明らかにするための研究デザイン(文献¹⁰⁾より引用改変)

(retrospective-prospective study)での研究について解説する(図2)¹⁰⁾。

1. 後ろ向きコホート

1990年にKiyosawaらが231名の非A非B型慢性肝疾患においてHCV抗体を測定することによってC型肝炎の長期経過を明らかにした¹¹⁾。さらに輸血歴のあるC型肝炎症例の経過から感染から慢性肝炎、肝硬変、肝癌へ至るまでの平均年数をそれぞれ、10年、21年、29年であることを初めて示した。同様のデータがアメリカのTongらのグループからも報告された¹²⁾。

C型肝炎の20年、30年にわたる長期の経過の後には、肝硬変、肝癌へと進展することが明ら

かになった(図3)。ただし、この数字についてはあくまでも平均であり、輸血年齢(感染時期)が若年と高齢では病状進展度が相違することがわかっている¹³⁾¹⁴⁾。

2. 前向きコホート

欧米では輸血後急性非A非B肝炎患者についての経過観察を行うことでその大部分を占める急性C型肝炎患者の自然史が明らかになっている。これらの結果から肝硬変、肝癌の発生はそれぞれ7~16%(平均11%)、0.7~1.3%であり、後ろ向きコホートと比較すると低いことが判明している^{15)~18)}。

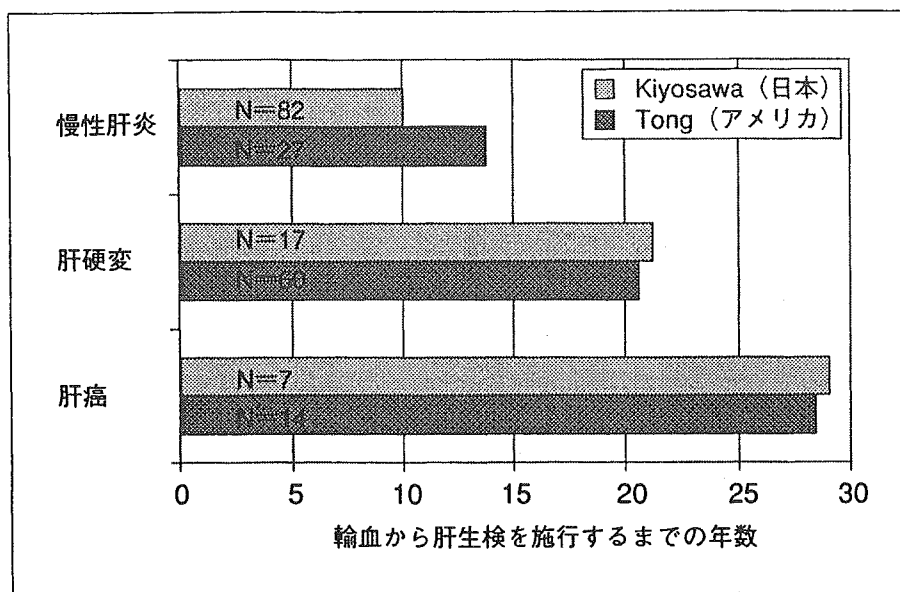


図3 輸血によるHCV感染から慢性肝疾患発症までの期間

表1 C型肝炎の後ろ向き-前向きコホートの研究

研究	集団	期間(年数)	肝硬変(%)	肝癌(%)	肝臓死(%)
Vogt	子供	17	0.3	0	0
Kenny-Walsh	若い女性	17	2.0	0	0
Wiese	若い女性	20	0.4	0	0
Seeff	若い男性	45~50	5.9	0	0
Thomas	薬物濫用者	9~15	1.0	0	2.1
Rodger	Community	25	4.0	0	1.0
Seeff	輸血後肝炎	23	15.0	1.9	2.8

(文献¹⁰)より引用改変)

3. 後ろ向き-前向きコホート

過去に急性C型肝炎を発症した患者群を集め、その群を前向きに経過観察しなおしたものである。代表的な7つの研究を表1に示す。それぞれの背景を簡単に説明するとVogtら⁸⁾は3歳までに心臓手術を施行された458名の子供達について、Kenny-Walshら⁷⁾、Wieseら⁶⁾はHCVに感染した免疫グロブリンを使用された若い女性についてそれぞれ62,667名、2,867名について検討している。Thomasら²⁾は1,667名の薬物濫用者、Rodgerら⁹⁾もほとんどが薬物濫用者である95名について、Seeffら¹⁹⁾は連鎖球菌の抗体を測定した約9,000例の兵士についてHCVを測定している。これらの結果からは肝硬変、肝癌への進展はそれぞれ0.3~5.9%(平均2.1%)、0%といずれの群の中でもっとも低率であった。

肝硬変の出現する頻度は後ろ向きでは42%、前向きでは11%、後ろ向き-前向きでは2.1%で

あった。後ろ向きコホートの研究はすでに症状が出現し、病状が進行している患者たちが集中しやすく、急性肝炎が自然に治癒した例や、比較的軽度な肝障害の患者は集まりにくい。前向きコホートは輸血後に発症したC型肝炎を観察しているが、経過観察期間が8~16年と短いため、まだ結論を導き出すには至らない。しかし、後ろ向き-前向きコホートではさまざまな性、年齢の人々を対象としており、ほとんどの例で急性発症の時期が判明しており経過観察の期間も前向きコホートより長期である。

最近ではオーストラリアのグループがC型肝炎の自然史について過去に発表された論文を解析し、報告している²⁰⁾。著者らは過去に報告のあった145編の論文のうち20例未満の報告、年齢もしくは感染期間が明言されていない論文を除いた57編について解析している。著者らはこれらの論文を4つの群

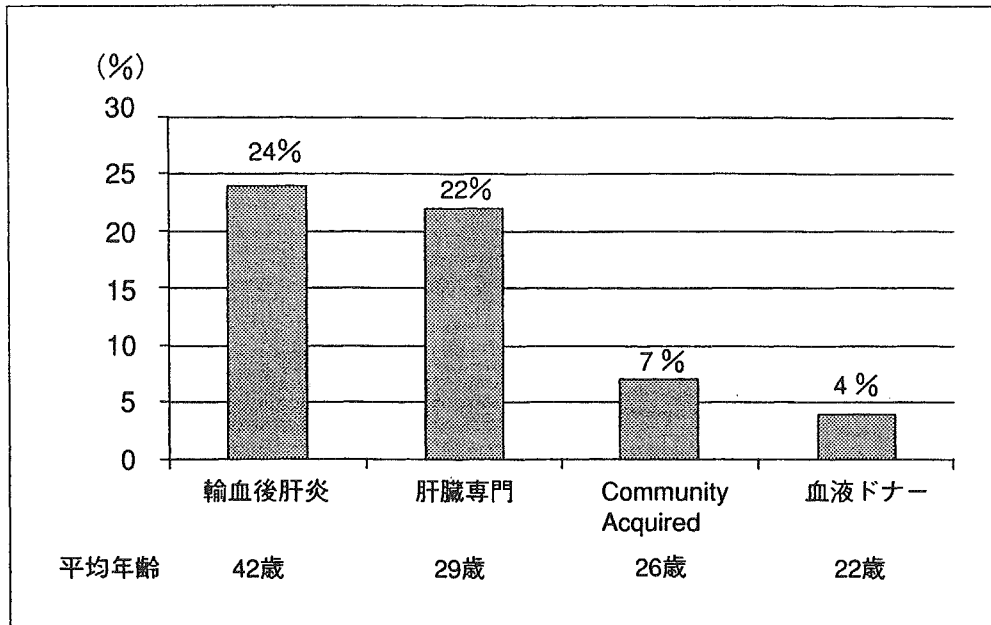


図4 HCV感染後20年で肝硬変に進行する割合(文献¹⁰⁾より引用改変)

- 1)肝臓病専門クリニックにおける断面調査(cross-sectional)
- 2)輸血後肝炎の長期経過観察
- 3)血液ドナーのスクリーニングの際にHCV感染を指摘された断面調査
- 4)Community-basedの長期経過観察

に分けて分析した。図4に示すようにHCV感染20年後に肝硬変が出現する頻度は輸血後肝炎のコホートでは24%(感染者の平均年齢は42歳)、肝臓専門クリニックにおけるコホートでは22%(平均年齢29歳)であった。一方、community-basedでは7%(平均年齢26歳)、血液ドナーでは4%(22歳)と低率であった。

肝線維化進展速度

慢性肝炎では肝障害の持続、すなわち肝組織の壊死・炎症の持続とともに線維化が進展し、肝硬変さらには肝癌発症へと至る。慢性肝炎から肝硬変に至るまでの進展度を正確に評価するための指標として、肝組織所見が重要である。肝炎の活動性は肝組織における壊死・炎症の程度を表し、進展度は肝線維化の程度すなわちF因子で表され、F0~F4の5段階に分類されている。F0は肝線維化がなく、慢性肝炎では通常軽度の線維化であるF1ないしは高度線維化のF3と表し、肝硬変はF4に相当する。つまり肝線維化

の程度で慢性肝炎の進展度を判断しており、肝線維化の程度の評価は重要である。

Poynardらは感染時期を輸血や薬物使用の時期と推定したうえで、肝生検の線維化の程度から年間の肝線維化の進展率を計算したところ、C型慢性肝炎全体では0.133単位/年、男性；0.154単位/年、女性；0.111単位/年、アルコール飲酒者；0.167単位/年、非飲酒者；0.125単位/年であった。これらの値は1回の肝生検と病歴からの推定の感染期間に基づいている²¹⁾。一方、Shiratoriらは、同一症例で2回の肝生検の線維化の程度の違いを両肝生検の期間で除して計算し、本邦における肝線維化進展率は0.10単位/年と報告している²²⁾。

肝線維化と発癌率

信州大学第二内科の検討から、C型慢性肝炎における肝線維化の進展度別に年間発癌率を計算したところF1では0.5%、F2で1.5%、F3で2.6%、F4で5.8%であった(図5)²³⁾。また、YoshidaらもC型慢性肝炎490例の検討からもそれぞれ0.4%、2%、5%、8%とほぼ同様の成績が報告されており²⁴⁾、C型肝炎ウイルス群では肝硬変がもっとも強い危険因子であることが分かる。

現在までに慢性肝疾患の進展や肝発癌に影響

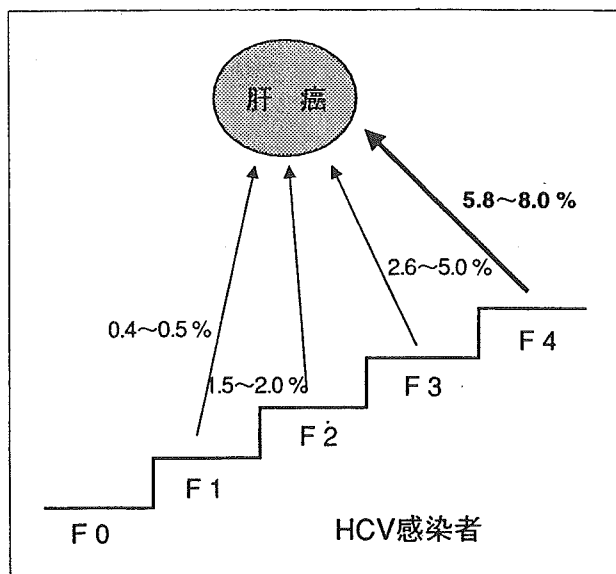


図5 C型慢性肝炎の自然経過と肝線維化

を及ぼしている因子がいくつか報告されている¹⁴⁾。

宿主側の要因：高齢者や感染時年齢が高齢の場合は進展が早い。性差(男性)，人種差(黒人)も重要な要因である。糖尿病，肥満の合併なども進展を早める。肝線維化の進展度(肝硬変)も発癌に影響を与える。

ウイルス側の要因：われわれは以前，genotype 1に感染した群はgenotype 2に感染した群より肝癌患者が多いと報告したがgenotype 1と慢性C型肝炎の進展の関連性には否定的な報告もあり明らかとなっていない。ウイルス量，超可変領域(Hypervariable region)のquasispeciesが線維化の進展に関与するという報告は現在までにない。HBVやHIVとの重複感染は慢性肝炎の進展に関与するという報告もされている。

環境因子：大量のアルコール摂取は進展を早めることが報告されている。

おわりに

C型肝炎の自然史としてC型慢性肝炎の経過，肝線維化の進展，肝発癌の危険因子について概説した。従来，線維化の評価は肝生検によって行われてきた。しかし，肝生検は危険が0でないこと，時にサンプリング・エラーや読み違いなどが起こる可能性もある。感度の高い線維化の血清マーカーは存在しないため，簡単に線維化の状態を推定する計算式や最近では肝臓の“硬さ”を非侵襲的に測定できるFibroscan®の開発も行わ

れてきている²⁵⁾²⁶⁾。しかし，感度，特異度，コストなどに問題がある。肝線維化の進展を正確に評価できるマーカーの開発は今後の重要な課題である。2004年，アメリカではNational Institutes of Healthが中心となって“Action Plan for Liver Disease Research”(http://www.niddk.nih.gov/fund/divisions/ddn/ldrb/ldrb_action_plan.htm)を発表している。肝臓病を16の分野に分けておのおのの専門家たちがその分野において現在までに明らかになっていること，今後明らかにしなくてはならないことについて優先順位を示している。肝線維化の分野では血清マーカーの開発が最重要プロジェクトとしてあげられている。また，今後の研究はC型肝炎の進展に関する病態を明らかにし，線維化の進展に寄与しているかもしれない未知の因子の同定などにも力を入れる必要がある。

文 献

- 1) Alter HJ, Conry-Cantilena C, Melpolder J, et al. Hepatitis C in asymptomatic blood donors. *Hepatology* 1997; 26 Suppl 1: 29S-33S.
- 2) Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, et al. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *JAMA* 2000; 284: 450-6.
- 3) Seeff LB, Hollinger FB, Alter HJ, et al. Long-term mortality and morbidity of transfusion-associated non-A, non-B, and type C hepatitis: A National Heart, Lung, and Blood Institute collaborative study. *Hepatology* 2001; 33: 455-63.
- 4) Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K, et al. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. The Sentinel Counties Chronic non-A, non-B Hepatitis Study Team. *N Engl J Med* 1992; 327: 1899-905.
- 5) Locasciulli A, Testa M, Pontisso P, et al. Prevalence and natural history of hepatitis C infection in patients cured of childhood leukemia. *Blood* 1997; 90: 4628-33.
- 6) Wiese M, Berr F, Lafrenz M, et al. Low frequency of cirrhosis in a hepatitis C (genotype 1b) single-source outbreak in Germany: a 20-year multicenter

- study. *Hepatology* 2000 ; 32 : 91-6.
- 7) Kenny-Walsh E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. Irish Hepatology Research Group. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 1228-33.
 - 8) Vogt M, Lang T, Frosner G, et al. Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac surgery before the implementation of blood-donor screening. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 866-70.
 - 9) Rodger AJ, Roberts S, Lanigan A, et al. Assessment of long-term outcomes of community-acquired hepatitis C infection in a cohort with sera stored from 1971 to 1975. *Hepatology* 2000 ; 32 : 582-7.
 - 10) Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002 ; 36 : S35-S46.
 - 11) Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, et al. Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma : analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology* 1990 ; 12 : 671-5.
 - 12) Tong MJ, El-Farra N, Reikes AR, et al. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 1463-6.
 - 13) Hamada H, Yatsushashi H, Yano K, et al. Impact of aging on the development of hepatocellular carcinoma in patients with posttransfusion chronic hepatitis C. *Cancer* 2002 ; 95 : 331-9.
 - 14) Kiyosawa K, Umemura T, Ichijo T, et al. Hepatocellular carcinoma : recent trends in Japan. *Gastroenterology* 2004 ; 127 : S17-S26.
 - 15) Di Bisceglie AM, Goodman ZD, Ishak KG, et al. Long-term clinical and histopathological follow-up of chronic posttransfusion hepatitis. *Hepatology* 1991 ; 14 : 969-74.
 - 16) Koretz RL, Abbey H, Coleman E, et al. Non-A, non-B post-transfusion hepatitis. Looking back in the second decade. *Ann Intern Med* 1993 ; 119 : 110-5.
 - 17) Mattsson L, Sonnerborg A, Weiland O. Outcome of acute symptomatic non-A, non-B hepatitis : a 13-year follow-up study of hepatitis C virus markers. *Liver* 1993 ; 13 : 274-8.
 - 18) Tremolada F, Casarin C, Alberti A, et al. Long-term follow-up of non-A, non-B (type C) post-transfusion hepatitis. *J Hepatol* 1992 ; 16 : 273-81.
 - 19) Seeff LB, Miller RN, Rabkin CS, et al. 45-year follow-up of hepatitis C virus infection in healthy young adults. *Ann Intern Med* 2000 ; 132 : 105-11.
 - 20) Freeman AJ, Dore GJ, Law MG, et al. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2001 ; 34 : 809-16.
 - 21) Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997 ; 349 : 825-32.
 - 22) Shiratori Y, Imazeki F, Moriyama M, et al. Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy. *Ann Intern Med* 2000 ; 132 : 517-24.
 - 23) 梅村武司, 清澤研道. 肝癌発生の母地 : ヒトでは? カレントセラピー 2004 ; 22 : 8-13.
 - 24) Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, et al. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma : national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of Hepatocarcinogenesis by Interferon Therapy. *Ann Intern Med* 1999 ; 131 : 174-81.
 - 25) Zioli M, Handra-Luca A, Kettaneh A. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005 ; 41 : 48-54
 - 26) Castera L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, fibrotest, apri and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005 ; 128 : 343-50.

* * *

特集・C型肝炎の最新治療—治療方針のたて方と治療効果—

治療方針とその効果

高ウイルス量の患者への治療方針と効果

松本品博*・田中榮司*¹⁾・清澤研道*²⁾

Summary

C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療が始まって15年以上が経過している。従来難治とされてきた1b型高ウイルス量の患者についても、ペグインターフェロンとリバビリンの併用48週間投与法の登場により約50%の著効率が得られるようになった。しかしながら、残りの50%の非著効例や、高齢者や血小板の低い症例など副作用の強いインターフェロン治療が難しい症例に対する治療法の工夫が望まれる。今後シクロスポリンA併用療法、新たな抗ウイルス剤の開発により治療効果がさらに改善されることを期待する。

Key Words

C型肝炎ウイルス (HCV) / 1b型高ウイルス量 / ペグインターフェロン / リバビリン

はじめに

C型慢性肝炎患者に対するインターフェロン療法が始まって15年以上が経った。その間、治療効果に関係する因子について多くのことが解明され、初期の治療に比べ、投与方法の改良、新しいインターフェロンの開発により、治療効果は格段に高まってきた。さらに経口の抗ウイルス剤であるリバビリンの併用により、従来難治であったC型肝炎ウイルス(HCV) 1b型高ウイルス量の患者についてもめざましく治療効果が改善されてきている。

HCV ウイルス量とウイルス型

HCVの定量系には現在PCR法(ポリメラーゼ連鎖増幅法)を用いたアンプリコアモニター法、分岐鎖DNAプローブ法および、HCVコア抗原測定法がある。3者の相関は良く、ウイルス量からみたインターフェロン治療効果予測能はほぼ同等である。高ウイルス量の定義は、アンプリコアモニター法で100 KIU/mL以上、分岐鎖DNAプローブ法で1.0 Meq/mL以上、コア抗原測定法で300 fmol/mL以上である。

現在わが国には主に3つの遺伝子型(1b, 2a, 2b型)のC型肝炎ウイルスが分布して

*信州大学医学部消化器内科(まつもと あきひろ), (たなか えいじ), (きよさわ けんどう) 1) 助教授, 2) 教授

いる。インターフェロンの治療効果はウイルス型によっても大きく異なり、同じウイルス量でも1b型に比べ2a, 2b型では著効率が高い¹⁾。この3つの遺伝子型の中で1b型が約70%を占めており、インターフェロン抵抗性の1b型高ウイルス量患者の割合が約50%と最も多い。

インターフェロンの治療法とその効果

インターフェロンの治療効果は投与方法で異なっている。現在まで臨床の場で主に用いられてきた治療方法は以下の7通りである。

- ①インターフェロン単独24週投与方法、②コンセンサスインターフェロン単独24週投与方法、③ペグインターフェロン単独48週投与方法、④インターフェロン+リバビリン併用24週投与方法、⑤インターフェロン+リバビリン48週投与方法、⑥ペグインターフェロン+リバビリン併用48週投与方法、⑦インターフェロンまたはペグインターフェロン単独長期（2年以上）投与方法である。①から⑥はこの順番にしたが

って治療効果が上昇している。一般に、インターフェロン投与期間が長いほど、また、リバビリンを併用するほど効果が高くなる。特に1b型高ウイルス量患者についてはこの差が著明である。1b型高ウイルス量の症例に対する著効率は、インターフェロン単独24週間投与方法で約5%程度、コンセンサスインターフェロン単独24週投与方法で約10%、ペグインターフェロン単独48週投与方法で約20%、インターフェロン+リバビリン併用24週投与方法で約20%、インターフェロン+リバビリン併用48週投与方法で約45%、ペグインターフェロン+リバビリン併用48週投与方法で約50%である（図1）²⁾。

インターフェロン治療の問題点

インターフェロン治療の最大の問題点はその副作用の強さにある。副作用はペグインターフェロンに比べて従来のインターフェロンで強く、リバビリンを併用するとインターフェロンの副作用の増強効果が見られる。また、

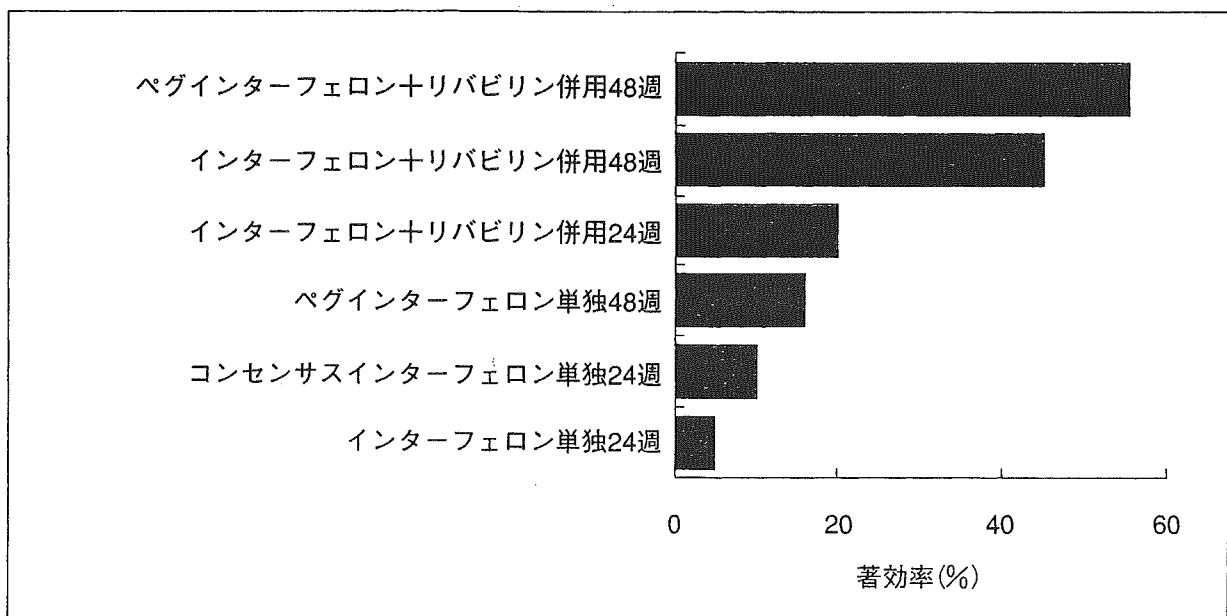


図1 インターフェロン投与方法と HCV 1b 高ウイルス量患者に対する効果

リバビリンはその代謝特徴により血中濃度依存性に溶血がおき、ヘモグロビン量の少ない患者では溶血性貧血が現れる。また、腎排泄のため腎機能の低下した高齢者では副作用が強く現れることがあり注意が必要である。ペグインターフェロンでは発熱や食欲不振などの副作用は従来のインターフェロンに比べて少ないが、血小板減少が強く現れる例も報告されている。

インターフェロンおよびリバビリンは高価であり、患者の経済的な負担も強く費用対効果も念頭に置いて治療する必要がある。

これらの副作用や治療費について患者に十分なインフォームド・コンセントを行い、代替治療についても説明し、治療に対しての理解を得てから治療を開始することが重要である。

▶ ペグインターフェロン＋リバビリン併用療法

HCV 1b 型高ウイルス量患者に対する治療はやはり治療効果が高いペグインターフェロン＋リバビリン併用48週間投与方法が第1選択となる。現在行われている方法はペグインターフェロン α -2b を週1回1.5 μ g/kg 皮下投与を行い、同時にリバビリンを1日12mg/kg 経口投与する。この治療法により約50%から60%の症例で著効が得られる。著効に関連する因子は現在のところまだ解明されていないが、従来著効率に関連のあったウイルス量や非構造領域5Aの変異はその関連性が薄れている。しかしながらウイルス量がアンプリコアモニター法のハイレンジ法で5,000 KIU/mLを超えるような症例ではやはり著効率が低下する。また、高齢者では治療中止率が高く、著効率が低下する。インターフェロンやリバビリンを投与予定量の80%程度ま

で減量しても効果はそれほど変わらないが、中止すると著効率が低下するため、副作用が出た場合早めに減量して治療を継続することが重要である²⁾。

▶ 血小板減少例に対する治療

ペグインターフェロンを使用する場合に注意すべき点は、作用持続期間が長いため副作用が現れた場合にすぐ血中濃度を下げるのが難しいことである。特に血小板減少には注意が必要である。C型肝炎の場合、肝線維化が進んでいる症例では脾機能亢進により血小板が減少している。ペグインターフェロンを安全に使用できる血小板値は開始時に10万/ μ L以上とされている。血小板の値がこれ以下で治療を開始した場合はすぐに減量したり中止したりしなければならず、十分な治療ができないことが多い。治療開始時の血小板が低い症例では、脾動脈塞栓術や脾臓摘出術を行って血小板値を上げてからインターフェロン療法を行う例もある³⁾。血小板値がコントロールしにくい場合は、インターフェロンの体内濃度を調整しやすい従来のインターフェロン＋リバビリン併用48週間投与も考慮すべきであろう。

▶ 非著効例、副作用が強い例、高齢者に対する治療

ペグインターフェロンまたはインターフェロン＋リバビリン併用48週療法非著効例や副作用による治療継続困難例に対してはウイルス消失効果を得ることが難しいため、発癌抑制を狙ってインターフェロン少量長期投与を考慮する。特に肝線維化進行例で、ウルソデオキシコール酸やグリチルリチン製剤によるトランスアミナーゼ抑制効果が低い場合に導