

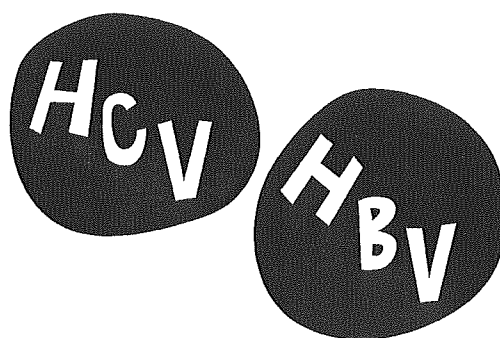
| | | | | | |
|----|---|----|-----|--------------------------------------|----|
| 9 | C型肝炎ウイルス感染者の 肝機能が悪くなる原因 | 11 | 15 | 肝硬変患者に対する インターフェロン α の治療例 | 17 |
| 10 | C型肝炎ウイルス感染者における 肝癌の推定累積発症率 | 12 | 16 | 肝癌治療後のC型慢性肝炎に対する インターフェロン療法 | 18 |
| 11 | HCV感染者に対するインターフェロン療法 | 13 | 17 | 血小板が減ったC型慢性肝硬変に対する インターフェロン療法 | 19 |
| 12 | インターフェロンの効果とその有効因子 および難治性C型慢性肝炎における治 療効果の変遷 | 14 | 18 | 肝癌に対する治療方法 | 20 |
| 13 | C型慢性肝炎におけるインターフェロン 療法の肝癌発症抑制効果 | 15 | 19 | おわりに | 21 |
| 14 | インターフェロンによる肝癌細胞株の 増殖抑制効果 | 16 | [附] | 参考までに A型肝炎・B型肝炎・C型肝炎・E型肝炎に ついて | 23 |

1 肝炎ウイルス感染から肝臓まで

肝炎ウイルスの種類としては、A、B、C、D、およびE型肝炎ウイルスがありますが、現在のところ、肝臓の原因ウイルスとしては、B型肝炎ウイルス(HBV)およびC型肝炎ウイルス(HCV)の二つのウイルスがあります。

これら二つのウイルスの共通点としては、主に血液を介して感染することと、持続感染者(キャリア)が存在することです。この持続感染者の一部(B型では約20%、C型では60%)が、慢性肝炎、肝硬変さらには肝臓へと病態が進展します。HBV感染とHCV感染の違いは、HBVでは、乳幼児期あるいは免疫不全状態で感染すると持続感染となる可能性があります、健康成人が感染しても持続感染にはなりません。しかし、HCVは健康成人でも感染すると、その60~80%は持続感染となります。

私どもが日常の診療でみる肝臓の85%は、HCVによるもので、15%はHBV感染です。



2 肝炎ウイルス・マーカーおよび腫瘍マーカーとその意義

基本的に抗原は、ウイルスが産生する蛋白であり、抗体は感染した患者のリンパ球が産生している蛋白です。また、HBVはDNAウイルスですのでHBV DNA量はHBVのウイルスの量を、HCVはRNAウイルスですので、HCV RNA量もHCVのウイルスの量を表しています。最近、HCVの量を表すマーカーとして、容易に測定できるHCVコア蛋白量が使用されています。

HBV感染者のHBe抗原は加齢とともに陰性化し、HBe抗体へ変わります。HBe抗原を産生するHBVを野生ウイルス、HBe抗原を産生しないものを変異ウイルスと呼んでいます。したがって、HBe抗原陰性で、HBe抗体陽性のHBV感染者の血液中に、HBV DNAが検出される場合、そのウイルスは変異ウイルスと考えられます。

肝炎ウイルス・マーカーとその意義

●HBVマーカー

HBs抗原：現在HBVに感染している

HBs抗体：過去HBVに感染し、現在HBVに対して抵抗力を持っている

HBe抗原：現在感染しているHBVの増殖力が強い

HBe抗体：現在感染しているHBVの増殖力が弱い

HBV DNA量：血液中出现しているHBVの量

●HCVマーカー

HCV抗体：現在HCVに感染しているか、あるいは過去に感染したことがある

HCV RNA量：血液中出现しているHCVの量

HCVコア蛋白量：血液中出现しているHCVの量

●腫瘍マーカー

AFP：肝癌の存在が疑われる(確定ではない)

PIVKA II：肝癌の存在が疑われる(確定ではない)

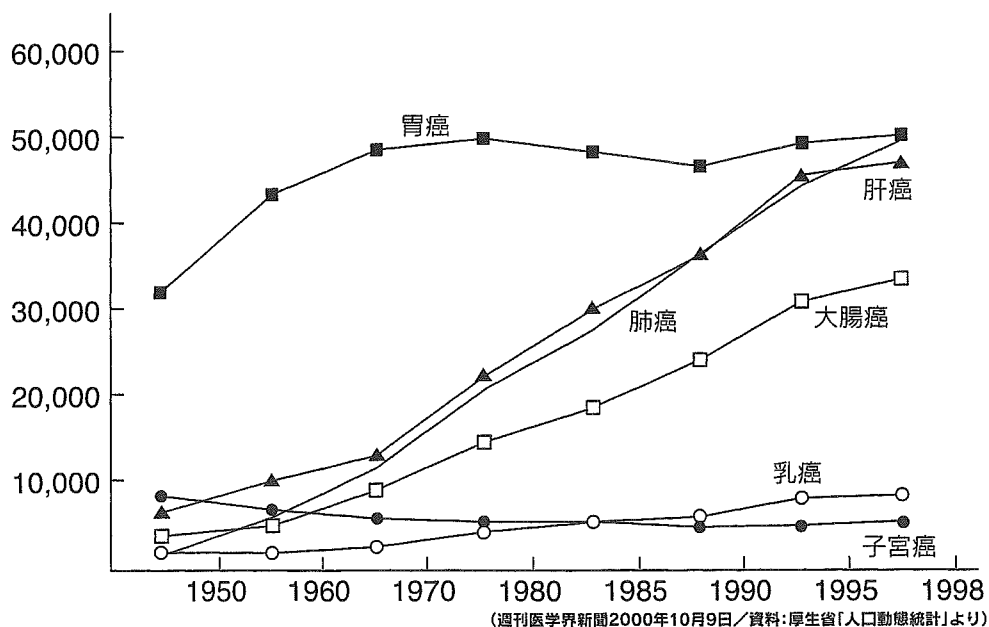
3 肝癌患者の動向

この本では、肝炎ウイルスに感染している人が、慢性肝炎にどのようにして進展するのか？ 肝癌にはどういう人になるのか？ さらにその治療法はどのようなものがあるのか？ などについて説明します。

とにかく肝癌は年々増加し、胃癌、肺癌と、ほぼ同程度の死亡率となっており、今後、ますます肝癌は増えることが予想されています。

福岡県は肝癌の死亡率が1・2番目に高い地区で、隣の佐賀県とトップを競っています。続いて、広島県、大阪府の順で、最も少ないところは沖縄県※です。

※沖縄県は戦後、アメリカの統制下のもと売血の制度がなかったため、HCVの感染が広がらなかった。



癌の部位別死者数の年次推移

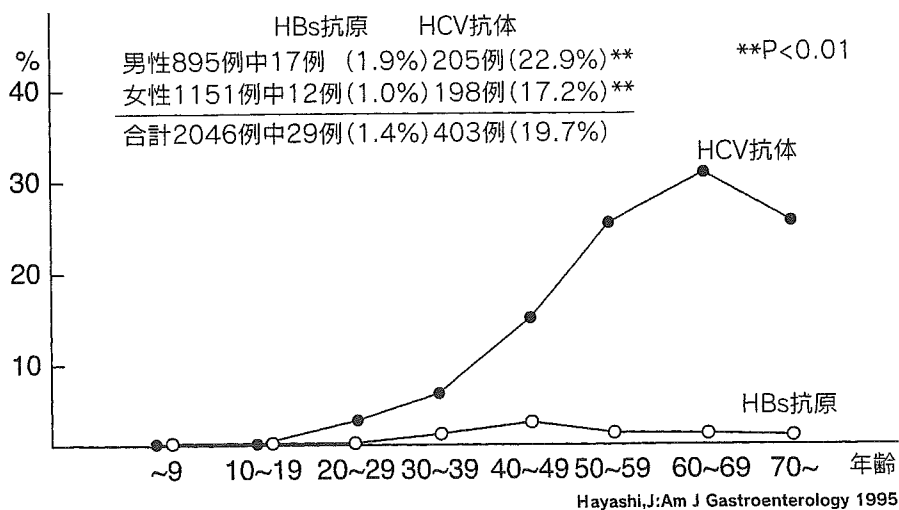
4 福岡県某地区におけるHBs抗原およびHCV抗体陽性率（1993年）

福岡県のある地区の1993年のデータですが、HCV抗体陽性率が19.7%で、HBs抗原陽性率が1.4%です。特徴的なのは、HCV抗体陽性率は年齢とともに右肩上がり、60歳では陽性率が30%を超えています。逆に若い世代、特に19歳以下ではひとりもいません。全国的にも同様のパターンの陽性率と思われます。

実際にウイルスがその人に感染している場合、HCV RNAが陽性となりますが、HCV抗体陽性者におけるHCV RNA陽性率は約85%です。男性と女性を比較すると、男性がウイルスを持っている率は高く、これは一度感染した場合、男性のほうが持続感染者になりやすいことを示しています。

HCV抗体のみが陽性で、HCV RNAが陰性の方は、過去にHCVに感染したのですが、ウイルスを排除し、現在はウイルスに感染していないと考えられています。

HBs抗原はHBVに実際に感染しており、ウイルスを持っている人が陽性となります。



福岡県ある地区の1993年のデータ

5 B型肝炎ウイルスの遺伝子型

HBVの遺伝子型としては、世界的にはAからF型までありますが、日本ではBとC型が主流で、沖縄県ではB型が優勢であり、九州から関西まではC型が優勢です。そして、北に行くほどB型が増え、東北でB型が優勢となります。この説明としては、東南アジアではB型、中国、朝鮮ではC型が主流であることから、2万年前B型を持っていた原日本人である縄文人が、日本列島にアマネク住んでいました。その後C型を持っていた弥生人が、朝鮮半島から九州を含む西日本に渡来し、さらに日本列島を北上していることを表しているものと考えられています。

HBVの遺伝子型がB型の感染者は、77.2%が肝機能の正常な無症候性キャリアで、慢性肝炎、肝硬変は少なく、肝臓も1.8%でしたが、遺伝子型がC型の感染者は20%が無症候性で、大部分が慢性肝炎、肝硬変で、肝臓も12.5%でした。したがって、沖縄を除く西日本のHBV感染者は、肝臓の病態が進行するC型が多いため、治療を要する例が多いものと考えられます。

HBVの遺伝子型別の臨床診断

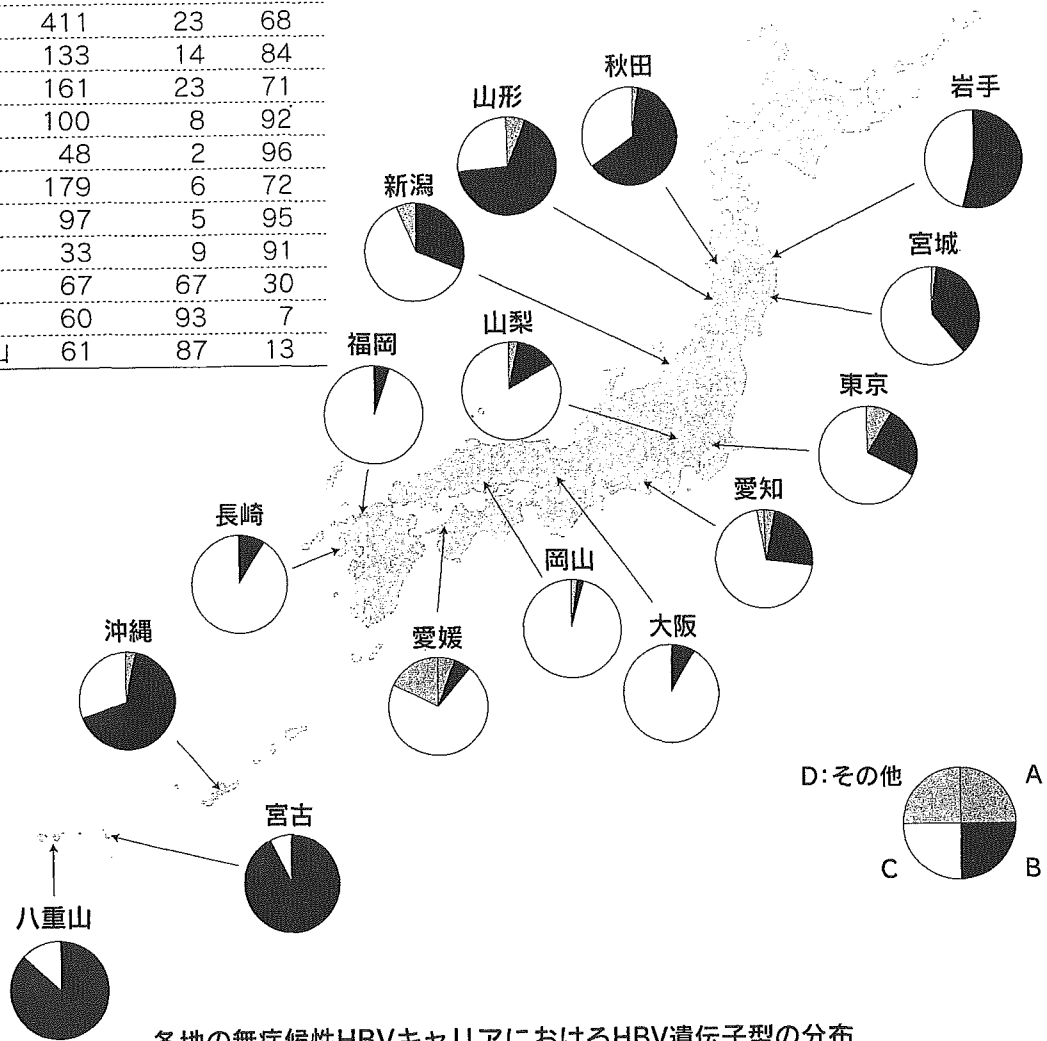
| 臨床診断 | 遺伝子型 B 例数 (%) | 遺伝子型 C 例数 (%) | Odds比* (95%信頼区間) | P値 |
|---------|------------------|------------------|---------------------|---------|
| 無症候 | 44(77.2) | 16(20.0) | 0.07(0.03-0.17) | <0.0001 |
| 慢性活動性肝炎 | 12(21.1) | 49(61.3) | 5.9(2.7-12.9) | <0.0001 |
| 肝硬変 | 1(1.8) | 15(18.8) | 12.9(1.7-100.9) | <0.01 |
| 原発性肝癌 | 1(1.8) | 10(12.5) | 8.0(1.0-64.4) | <0.01 |
| 合計 | 57(100) | 80(100) | | |

*遺伝子型 Bを1として

Furusyo N, Hayashi J: Am J Trop Med Hyg 2002

※Odds比：危険の度合。例えば慢性活動性肝炎において、遺伝子型がC型では、B型に比較して5.9倍多いという意味。

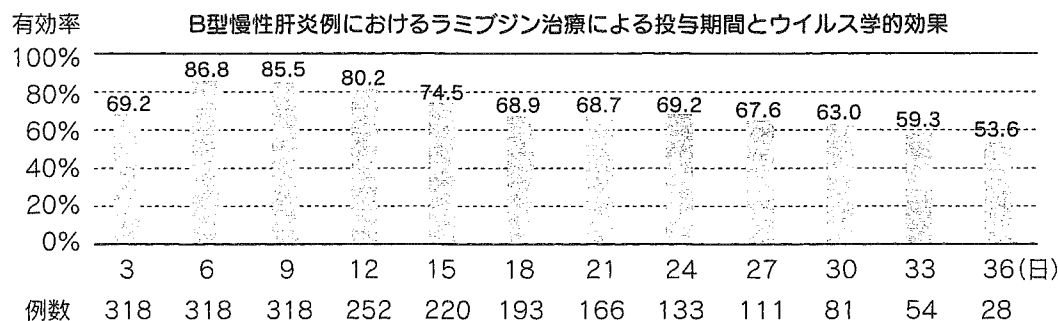
| 地域 | HBV キャリア数 | 遺伝子型 | |
|-----|--------------|------|-----|
| | | B型% | C型% |
| 岩手 | 50 | 54 | 46 |
| 秋田 | 86 | 65 | 34 |
| 山形 | 95 | 66 | 26 |
| 宮城 | 82 | 38 | 61 |
| 新潟 | 16 | 31 | 63 |
| 東京 | 411 | 23 | 68 |
| 山梨 | 133 | 14 | 84 |
| 愛知 | 161 | 23 | 71 |
| 大阪 | 100 | 8 | 92 |
| 岡山 | 48 | 2 | 96 |
| 愛媛 | 179 | 6 | 72 |
| 福岡 | 97 | 5 | 95 |
| 長崎 | 33 | 9 | 91 |
| 沖縄 | 67 | 67 | 30 |
| 宮古 | 60 | 93 | 7 |
| 八重山 | 61 | 87 | 13 |



各地の無症候性HBVキャリアにおけるHBV遺伝子型の分布
佐久川 廣(琉球大学)による

6 B型慢性肝炎に対する治療

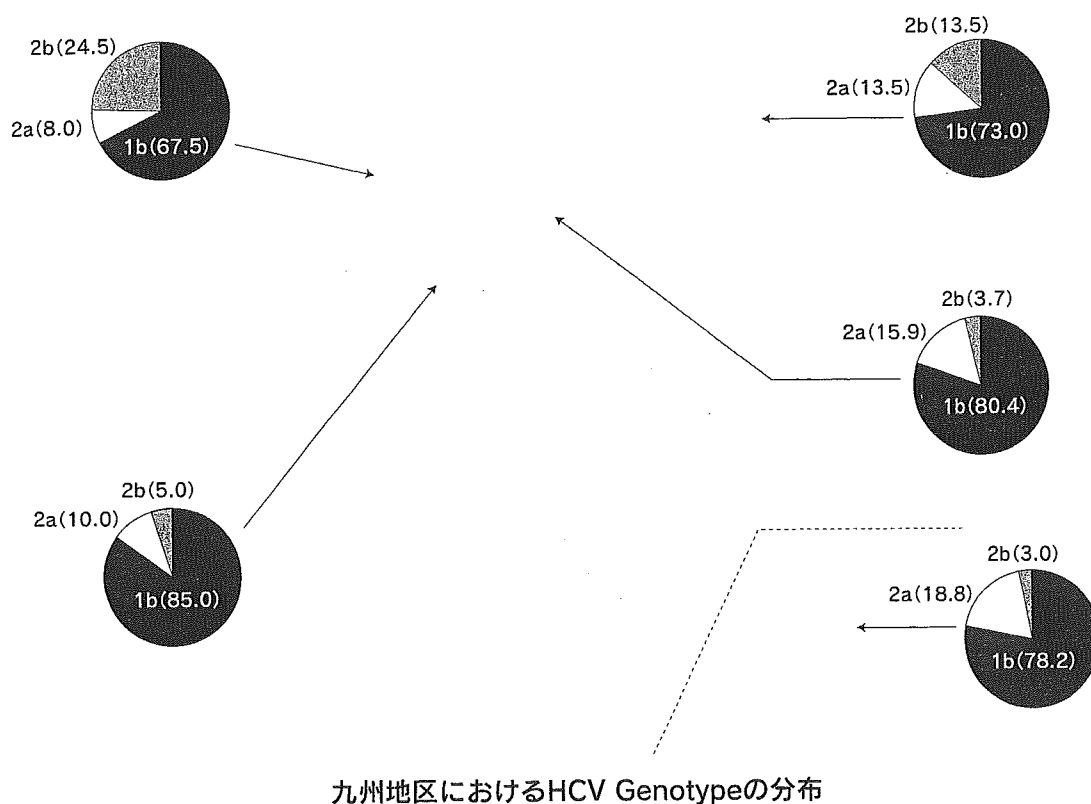
B型慢性肝炎に対する治療としては、以前はインターフェロンの注射を行っていましたが、その効果は充分ではありませんでした。現在はラミブジンが治療の中心となっています。ラミブジンは副作用もなく、1錠の経口投与であることから、患者さんのクオリティ・オブ・ライフ(QOL)も良く、効果もかなりみられています。九州大学関連肝疾患研究会で、ラミブジンが投与されたB型慢性肝炎および肝硬変318例についてその効果を検討しました。ウイルス学的効果(HBV DNAの陰性化)はグラフに示すように、治療開始6ヶ月が86.8%と最高となり、その後低下傾向を示し36ヶ月で53.6%となっていますが、これはラミブジンを長期に投与した場合、ラミブジンに対して抵抗するウイルスが出現し、抗ウイルス効果が減弱するためです。現在、このような患者さんに対しては、他の抗ウイルス剤アデフォビルを併用し、再び十分な抗ウイルス効果がみられるようになっていきます。また、HBe抗原陰性、低HBV DNA量および肝硬変でない患者さんでは、ラミブジン単独投与で長期に持続してウイルス学的効果が得られることも今回の研究調査でわかりました。



九州大学関連肝疾患研究会

7 C型肝炎ウイルスの遺伝子型

HCVの遺伝子型は、世界的には主に1a、1b、2a、2b、3、4型に分類されますが、日本では1b、2a、2bが存在し、1b型が80%以上を占めています。遺伝子型と肝臓の病態との関連は定かではありませんが、1b型のHCV感染者は、後に述べるインターフェロンの効果が期待しにくいとされています。



8 HCV RNA陽性306例の10年間の肝機能推移パターン

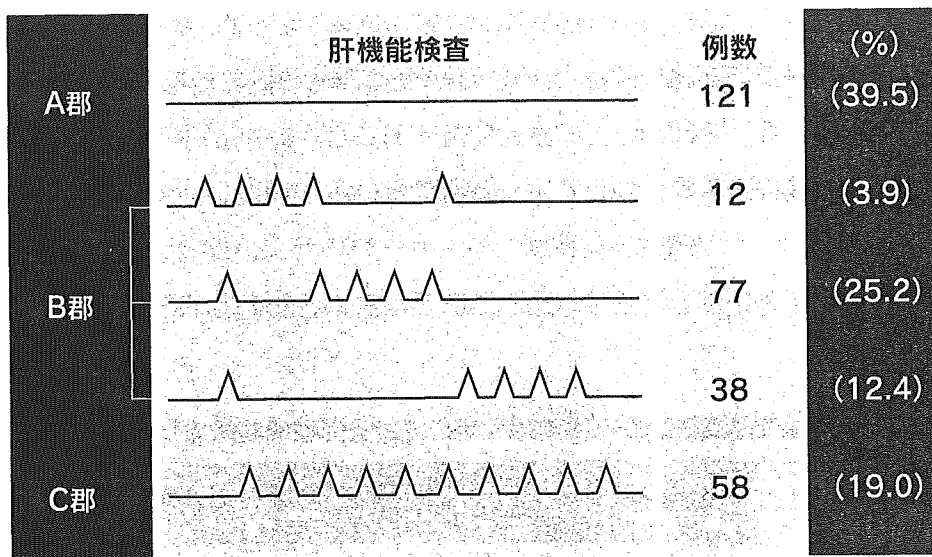
HCVに感染している人(HCV RNA陽性者)で、どのような人が肝機能が悪くなるのかを検討しました。A群は、まったく肝機能が悪くなっていない人で、C群というのは毎回の肝機能検査で異常がみつきり、B群はその中間です。

男性は女性に比べて肝機能が悪い人が多くみられ、女性は感染しても男性に比べてウイルスを排除しやすく、肝機能も悪くなりやすいといえます。

肝機能異常とウイルスのタイプやウイルス量には関連がありませんでした。そこで、さらに詳しいウイルス学的な解析を試みました。HCVは変異を起こしやすいウイルスですが、ウイルスのコア領域というのはあまり変異を起こさない所です。したがって、ここで変異があることが1つ何か意味があるのではないかと考えました。このコア領域からみると、持続肝機能正常群のA群ですが、この群の人から取り出したウイルスはすべて同じ顔をしています。持続肝機能異常群のC群では、4種類の顔の異ったウイルスに分かれるという患者さんもいました。

細胞障害性T細胞(CTL)というものが、ウイルスを攻撃する時、コア領域を認識して攻撃しますので、このコア領域に変異があることが肝障害と関係しているのではないかと考えられています。

Hayashi J:Hepatology 1997



Hayashi J: Hepatology 1997

福岡県某地区1986～1995年の肝機能推移パターン



9 C型肝炎ウイルス感染者の肝機能が悪くなる原因

HCV感染者の60%は、肝機能検査に異常がみられますが、その原因については、ウイルス側の因子である遺伝子型やHCV RNA量との関連はみられず、男性であること、飲酒歴が長いこと、2時間以上の重労働をすることでした。HCVに感染していない例における肝機能検査異常については、飲酒指数のみが関連し、重労働は関連しませんでした。したがって、HCV感染者は、サッカーやマラソンなどの体力を著しく消耗するような運動を毎日することは、避けたほうが良いと思われます。

福岡県某地区のHCV非感染者における肝機能異常に及ぼす因子

| 因子 | Odds比 (95%信頼区間) | P値 |
|------|--------------------|--------|
| 飲酒指数 | 1.06 (1.02-11.0) | 0.0001 |

福岡県某地区のHCV感染者における肝機能異常に及ぼす因子

| 因子 | Odds比 (95%信頼区間) | P値 | |
|--------|--------------------|--------------------|-------|
| 性別 | 男 | 5.98 (1.69-21.2) | 0.003 |
| 重労働 | 2時間未満 | 1.82 (0.52-6.30) | 0.002 |
| | 2時間以上 | 20.60 (3.25-130.0) | |
| 飲酒歴(年) | | 1.04 (1.01-1.08) | 0.007 |

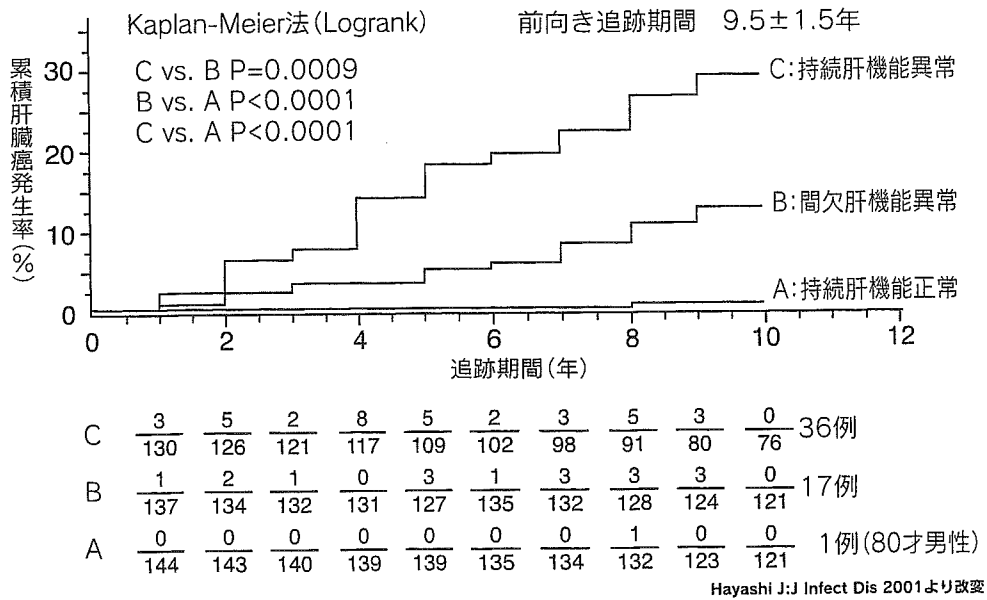
解析には、年齢、性別、輸血歴、喫煙数、喫煙歴、Brinkmann index(1日の喫煙数×喫煙歴)、飲酒量、飲酒歴、飲酒指数、重労働、HBc抗体、HCV型、HCV量を用いた

Kubo N, Hayashi J: Eur J Epidemiol 2005

10 C型肝炎ウイルス感染者における 肝臓の推定累積発症率

福岡県某地区のHCV感染者が、どのくらい肝臓を発生するのか10年間調査しました。全体では13%の方が肝臓を発生していました。特に、持続して肝臓検査が悪い方からは、28%の肝臓発生がみられました。また、60歳以上のC型慢性肝炎、肝硬変の方は肝臓を発生しやすいので、肝臓に対する検査を含めた十分なチェックを受ける必要があります。

一方、HCV感染者であっても、A群すなわち肝臓検査が長期正常であったなかからは、80歳の方が一人、肝臓を発生したのみです。したがって、この方たちは肝臓になる危険性は少ないと思われますが、定期的な検査は必要です。



福岡県某地区のHCV感染者の肝臓発生率

11 HCV感染者に対する インターフェロン療法

インターフェロン(IFN)療法について述べますが、IFN療法の大きな目的は、HCV感染者が肝癌を発症しないようにすることだと考えています。C型慢性肝炎にIFNを投与すると、うまくいけば完全にウイルスが消えて、肝機能検査も正常となりますし(著効例)、場合によってはウイルスは消えないものの、肝機能検査は正常となり、いわゆる無症候性の持続感染者となることもあります(有効例)。

C型慢性肝炎に対するIFNは、皮下注射のIFN α と静脈注射のIFN β があります。また、IFN療法はIFN単独療法と、IFN+リバビリン併用療法とに分かれます。現在、最も行われている治療方法は、IFN α -2b+リバビリン併用療法で、その著効率は全体で41%です。

PegIFN α は従来のIFNより発熱、全身倦怠感、食欲不振などの副作用が軽く、リバビリン併用療法では、貧血が起こりやすいのが特徴です。従来のIFNは連日あるいは一日おきの注射が必要ですが、PegIFN α は週一回の注射で抗ウイルス効果がみられますので、QOLが良好です。最も著効率が高いといわれるPegIFN α -2b+リバビリン併用療法は、2004年の末から保険適応となり、一般に治療が可能となっています。

C型慢性肝炎に対するインターフェロン α -2bとリバビリン併用療法による
遺伝子型とウイルス量別の著効率

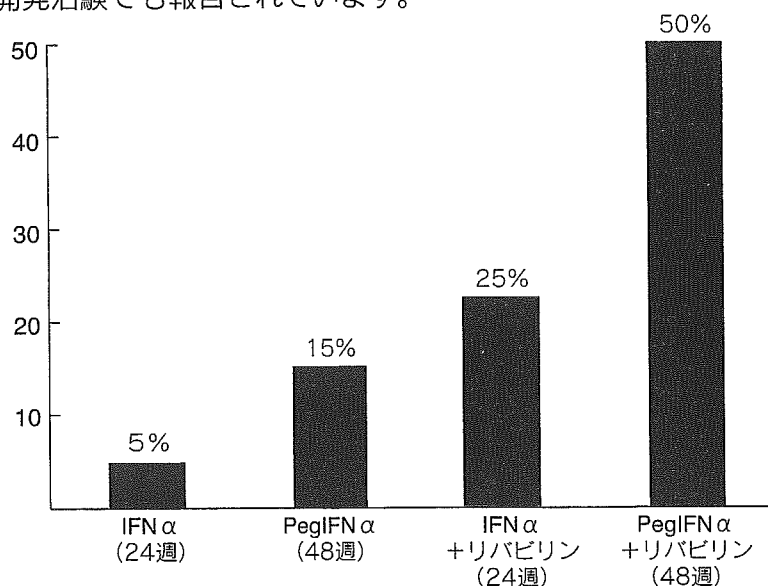
| | 1b型 | | | 2aおよび2b型 | | |
|--------|-----|-----|------|----------|-----|------|
| | 例数 | 著効例 | % | 例数 | 著効例 | % |
| 高ウイルス量 | 347 | 78 | 22.5 | 128 | 107 | 83.6 |
| 低ウイルス量 | 17 | 11 | 64.7 | 14 | 13 | 92.9 |
| 合計 | 364 | 89 | 24.5 | 142 | 120 | 84.5 |

九州大学関連肝疾患研究会

12 インターフェロンの効果とその有効因子および難治性C型慢性肝炎における治療効果の変遷

C型慢性肝炎に対するインターフェロン(IFN)の有効因子としては、ウイルスの遺伝子型が2aあるいは2b型であること、ウイルス量が少ないことです。このような例では、どのようなIFN療法でも、70%はウイルスが完全に消えてしまう著効となります。その他に肝硬変でないこと、若いこと、男性であることが挙げられます。また、九州地区に多いHTLV-1感染の重複感染がないことも、重要な因子です。

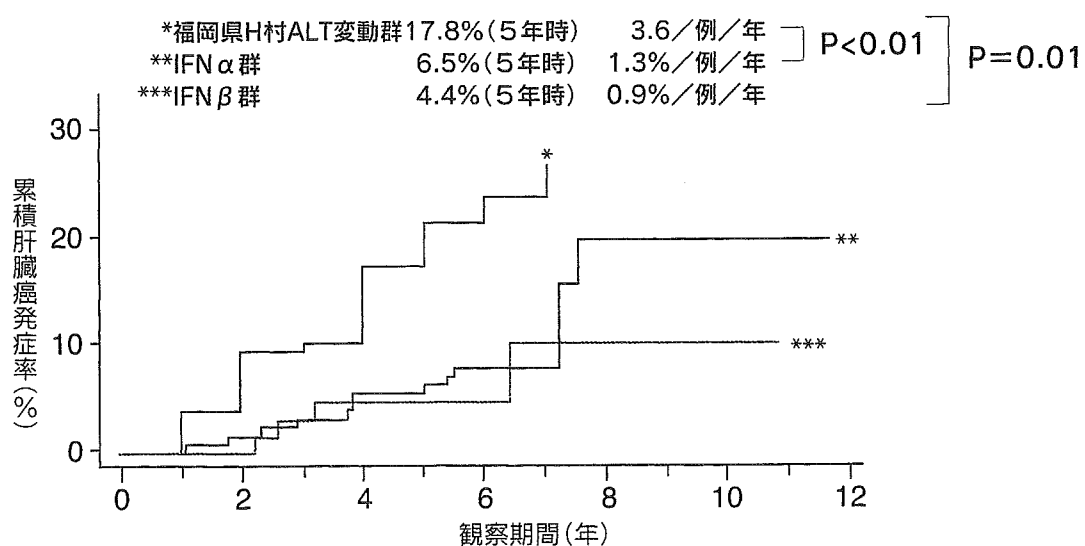
以上のことから、ウイルスの遺伝子型が1b型でウイルス量の多い例は、難治性C型慢性肝炎と呼ばれています。従来のIFN単独療法での著効率は5%でしたが、現在最も行われているIFN α -2b+リバビリン併用療法では25%と良好になっています。さらに、新たな治療法であるpegIFN α -2b+リバビリン併用療法では50%になると、欧米でも日本における開発治験でも報告されています。



難治性C型慢性肝炎に対するインターフェロン療法の著効率

13 C型慢性肝炎におけるインターフェロン療法の肝癌発症抑制効果

C型慢性肝炎あるいは肝硬変の患者さんで、インターフェロン(IFN)療法を受けると、どのくらい肝癌の発症が減るのかということ、IFN療法を受けていない患者さんと比較検討しました。IFN療法を受けなかった患者さんは、1年間に3.6%が肝癌を発症していますが、IFN α の投与を受けた患者さんでは1.3%、 β では0.9%で、肝癌の発症が1/3から1/4に減っています。同じような成績は他の研究施設からも報告されています。



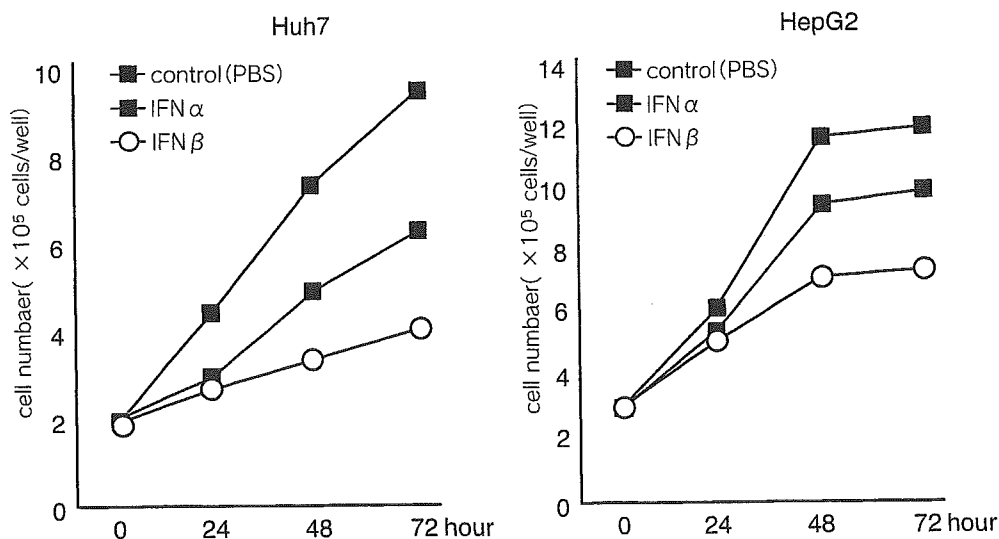
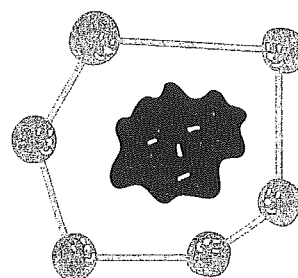
C型慢性肝炎におけるIFN療法の肝癌発症抑制効果

Kashiwagi K, Hayashi J: J Infect Chemother 2003

④ インターフェロンによる肝癌細胞株の増殖抑制効果

インターフェロン(IFN)により肝癌の発生が減少する理由としては、IFNにより完全にウイルスが消失し、肝機能が良くなった場合は当然ですが、ウイルスが消失しなくても、肝機能が良くなった場合も、肝癌になりにくいことがわかっています。

後者の場合は、肝機能検査が正常なHCV感染者からは、肝癌の発生がないことと同じと考えられますが、図に示すようにIFNが、直接肝癌細胞株の増殖を抑制したり、免疫を賦活することで、肝癌の発症が抑制されていることも考えられます。その際、IFN- β の方が肝癌抑制効果は強いようです。



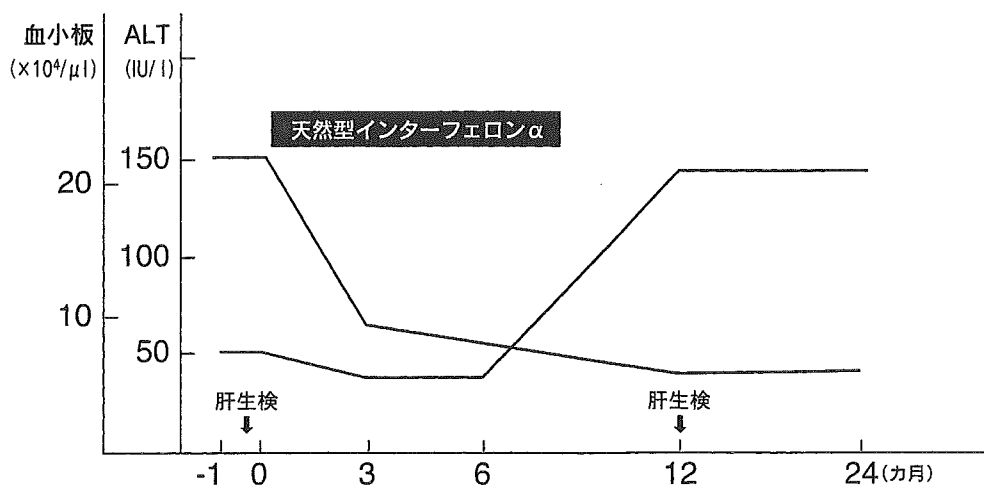
IFN α および β による肝癌細胞株の細胞増殖抑制効果

村田昌之、林 純、第72回日本感染症学会西日本地方会総会(2002年)

15 肝硬変患者に対するインターフェロンαの治療例

一般的に、慢性肝炎より病態が進展している肝硬変には、効果が低いということですが、ウイルス量が少ない場合インターフェロン(IFN)の投与により、この例のようにウイルスも消え肝機能もよくなることもあります。この例では、肝臓の状態を表す血小板数も増加し、肝臓の働きの予備能力をみるICGやヘパラスチンテストも改善しました。

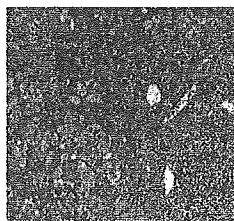
| | | |
|---------|---------|-------|
| ICG | 30.1% | 14.4% |
| ヘパラスチン | 65.0% | 99.0% |
| HCV RNA | + + - - | - - |



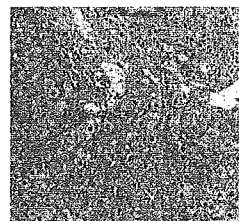
58才男性、肝硬変、遺伝子型1b、0.5Meg/ml以下

肝硬変の人の肝臓の組織の変化です。IFN投与前では炎症細胞(小円型の青く染まったもの)が多くみられますが、投与後ではほとんどみられなくなっています。

インターフェロン投与前



インターフェロン投与後



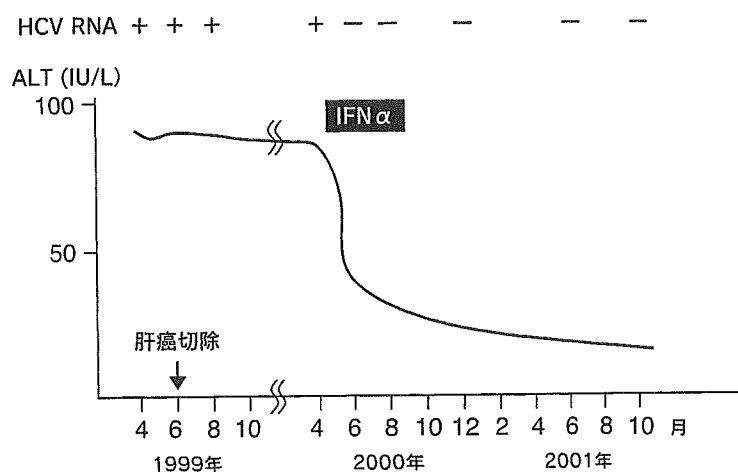
インターフェロン投与前後の肝臓の組織像

Furusyo N.Hayashi:J:Clin Ther 1997

16 肝癌治療後のC型慢性肝炎に対する インターフェロン療法

インターフェロン(IFN)療法を希望して病院に来られた患者さんですが、外来の腹部エコー検査で肝癌が発症していることが判明し、まず、肝癌を外科的に切除しました。その後IFN療法を行い、ウイルスも完全に消失した著効例となりました。約10年を経過しましたが、肝癌の再発もありません。

C型肝炎ウイルスによる肝癌は再発が多いのですが、このように早めにインターフェロン療法を行うと肝癌の再発を防ぐことも可能と思います。



50才 女性、肝硬変、遺伝子型 2b、0.5Meq/ml以下

17 血小板が減ったC型肝硬変に 対するインターフェロン療法

インターフェロン(IFN)を投与すると、血液の成分が減少しますが、特に止血作用のある血小板の減少が、治療を続ける上で問題となります。慢性肝炎の病態が進行し肝硬変になると、血小板が減少するため、IFN療法がさらに困難となります。そこで私どもは外科にお願いし、開腹手術でなく腹腔鏡を用いて脾臓を摘出し、血小板数を増加させ、その後、IFN療法を行っています。

現在、8例(5例は肝癌切除後)に同様の治療を行い、全例、肝癌の発症、再発はありません。

血小板が減少したC型肝硬変例に対する脾臓摘出+インターフェロン療法

| 症例 | 年齢 | 性 | 血小板数(万/mm ³) | | 肝癌 既往歴 | 観察期間 (年) | 肝癌発症 再発 |
|----|----|---|--------------------------|------|-----------|-------------|------------|
| | | | 摘出前 | 摘出後 | | | |
| 1 | 61 | 女 | 4.3 | 15.3 | あり | 3 | なし |
| 2 | 66 | 男 | 2.9 | 15.2 | あり | 3 | なし |
| 3 | 68 | 女 | 5.3 | 18.9 | あり | 8 | なし |
| 4 | 64 | 女 | 5.5 | 18.8 | あり | 4 | なし |
| 5 | 60 | 女 | 4.6 | 11.9 | あり | 4 | なし |
| 6 | 55 | 男 | 6.0 | 21.5 | なし | 2 | なし |
| 7 | 49 | 男 | 4.6 | 20.4 | なし | 3 | なし |
| 8 | 67 | 女 | 3.6 | 22.5 | なし | 2 | なし |

(九州大学病院第2外科との共同)