

be considered for an exercise test. However, it is difficult to do such a test in high-risk patients like the acute ischemic stroke patients in this study, making it difficult to diagnose PAD from the ABI alone, particularly when vessels below the knee are involved. Therefore, we defined PAD as being present when either lower extremity MRA or ultrasonography showed severe stenosis or occlusion, or when at least two out of three clinical factors (ABI <0.9, a pulseless artery, and symptoms) were positive. The prevalence of PAD has varied in previous studies, depending on the age distribution of the subjects and the presence or absence of underlying disease.

The majority of patients with PAD are asymptomatic; in fact, only 22% of them have symptoms like leg pain or intermittent claudication²²⁾. In the present study, no attempt was made to identify PAD on the basis of symptoms such as intermittent claudication for the following two reasons: 1) it is difficult to distinguish PAD from other diseases based on symptoms alone and 2) PAD is usually asymptomatic (most of our patients had early disease).

Our findings were consistent with the results of some previous studies that have addressed the relationship between PAD and ischemic stroke. Risk factors for an abnormal ABI have been investigated by several authors. In the ARIC study, a high total cholesterol level was found to be a major risk factor for PAD¹⁴⁾. In another study, the non-HDL cholesterol level was more strongly correlated with ApoproteinB than LDL cholesterol as a predictor of coronary atherosclerosis²³⁾. We found that both non-HDL and LDL levels were higher in men without PAD, while logistic regression analysis showed that the apoprotein A1 level was strongly correlated with the occur-

rence of stroke in patients who had PAD. However, this was a small sample size and cross-sectional study, so a causal relationship cannot be deduced from our results. Therefore, a large-scale investigation will be necessary to determine the relationship between PAD and ischemic stroke.

PAD not only interferes with daily activities and affects QOL, but also worsens the prognosis of patients with ischemic stroke. The present study revealed that that PAD is frequently associated with ischemic stroke, suggesting that it is important to screen stroke patients for PAD.

ACKNOWLEDGEMENT

We thank Naoko Kinukawa, Ph.D. (Department of Medical Information, Kyushu University Hospital) for assistance with the statistical analysis.

REFERENCES

- 1) Danesh J, Collins R and Peto R: Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet* 350: 430-436, 1997.
- 2) Lehmann ED: Clinical value of aortic pulse wave velocity measurement. *Lancet* 354: 528-529, 1999.
- 3) Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, Target R and Levy BI: Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement: validation and clinical application studies. *Hypertension* 26: 485-490, 1995.
- 4) Cohn JN: Vascular wall function as a risk marker for cardiovascular disease. *J Hypertens* 17 (Suppl 5): S41-S44, 1999.
- 5) van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, Asmar R, Topouchian J, Reneman RS, Hoeks AP, van der Kuip DA, Hofman A and Witteman JC: Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam study. *Stroke* 32: 454-460, 2001.
- 6) Yamashina A, Tomiyama H, Takeda K, Tsuda H, Arai T, Hirose K, Koji Y, Hori S and Yamamoto Y: Validity, re-

- producibility, and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement. *Hypertens Res* 25 : 359-364, 2002.
- 7) Newman AB, Siscovick DS and Manolio AL : Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the cardiovascular health study : cardiovascular heart study (CHS), collaborative research group. *Circulation* 88 : 837-845, 1993.
 - 8) Hatano S : Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report. *Bull World Health Organ* 54 : 541-553, 1976.
 - 9) Von Reutern G-M and Budingen HJ : *Ultrasound Diagnosis in Cerebrovascular Disease*. Stuttgart, Germany/New York, NY : Georg Thieme Verlag ; 1989.
 - 10) De Bray JM and Glatt B : Quantification of atheromatous stenosis in the extracranial internal carotid artery. *Cerebrovasc Dis* 5 : 414-426, 1995.
 - 11) Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL and Marsh EE 3rd : Classification of subtype of acute ischemic stroke : definitions for use in a multicenter clinical trial : TOAST : Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 24 : 35-41, 1993.
 - 12) Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Schneider D, Diez-Tejedor E and Trouillas P : Randomized doubleblind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischemic stroke (ECASS II) : Second European-Australasian acute stroke study investigators. *Lancet* 352 : 1245-1251, 1998.
 - 13) Criqui MH, Denenberg JO, Langer RD and Fronek A : The epidemiology of peripheral artery disease : importance of identifying the population at risk. *Vasc Med* 2 : 221-226, 1997.
 - 14) Fowkes FG : The measurement of atherosclerotic peripheral arterial disease in epidemiological surveys. *Int J Epidemiol* 17 : 248-254, 1988.
 - 15) Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, Bots ML, Hofman A and Grobbee DE : Peripheral arterial disease in the elderly : the Rotterdam study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18 : 185-192, 1998.
 - 16) Zheng ZJ, Sharrett AR and Chambless LE : Associations of ankle-brachial index with clinical coronary heart disease, stroke and preclinical atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Atherosclerosis* 13 : 115-125, 1997.
 - 17) Fowkes FG, Housley E, Cawood EH, Macintyre CC, Ruckley CV and Prescott RJ : Edinburgh artery study : prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral artery disease in the general population. *Int J Epidemiol* 20 : 384-392, 1991.
 - 18) Stoffers HE, Rinke PE, Kester AD, Kaiser V and Knottnerus JA : The prevalence of asymptomatic and unrecognized peripheral arterial occlusive disease. *Int J Epidemiol* 25 : 282-290, 1996.
 - 19) Kudoh M, Kimura K, Yamada N and Ishigame M : The frequency and factors promoting arteriosclerosis obliterans in NIDDM patients. *Diabetes J* 39 : 91-96 (in Japanese), 1996.
 - 20) Chiba S, Yoshida H and Itoh I : Epidemiological survey of arteriosclerosis obliterans by determination of the ankle pressure index. *Jpn J Vasc Surg* 5 : 549-555 (in Japanese), 1996.
 - 21) Orchard TJ and Strandness DE : Assessment of peripheral vascular disease in diabetes : report and recommendations of an international workshop sponsored by the American Diabetes Association and the American Heart Association September 18-20, 1992, New Orleans, Louisiana. *Circulation* 88 : 819-828, 1993.
 - 22) Ballantyne CM, Andrews TC, Hsia JA, Kramer JH and Shear C : ACSESS study group. Correlation of non-high-density lipoprotein cholesterol with apoprotein B : effect of 5 hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on non-high-density lipoprotein cholesterol levels. *Am J Cardiol* 88 : 265-269, 2001.
 - 23) Kazunori K, Ueda H, Kasagi F, Masunari N. Epidemiological study on the prevalence of peripheral arterial disease of lower extremities in a fixed population in Hiroshima. The Collection of Kyoei-Seimei Corporation Research Support Papers 13 : 61-65, 1997.

(Received for publication September 6, 2006)

(和文抄録)

末梢動脈閉塞と虚血性脳卒中との関連

¹⁾九州大学大学院 感染環境医学 (総合診療部)

²⁾原三信病院 循環器科

澤山泰典¹⁾, 濱田真紀¹⁾, 大田黒 滋¹⁾, 前田晋至¹⁾

大西八郎¹⁾, 平 祐二²⁾, 林 純¹⁾

【目的】脳血管障害における末梢動脈閉塞 (PAD) の関与を明らかにするために、虚血性脳卒中を対象に末梢動脈閉塞合併率および動脈硬化の危険因子を検討した。

【方法】対象は平成14年7月から平成15年12月まで原三信病院救急外来に救急搬送された虚血性脳卒中と診断された70例 (平均年齢71歳) である。NINDS (1990年) の分類に従ってラクナ脳梗塞 (LAC)、アテローム血栓性脳梗塞 (ATI)、心原性脳梗塞 (CE) に分けた。採血、心電図、頭部CT、MRI・MRA、超音波 (頸動脈、心、下肢動脈)、下肢造影MRA、フォルム (ABI/baPWV)、ホルター心電図等の検査を施行。下肢造影MRA、下肢動脈エコーで閉塞あるいは有意狭窄を認め、かつABI<0.9、動脈触知不良、自覚症状のうち2つ以上を満たすものをPADと診断した。

【結果】PADの合併は、70例 (83.3%) と高率にみられ、病型別では、LACで51例

(72.8%)、ATIで7例 (10.0%)、CEで12例 (17.2%) であった。Fontaine分類では、I度が38例 (58.5%)、II度が29例 (41.0%) でIII度が3例 (0.5%) と、半数以上がI度の無症候性のPADであった。ABIはPAD群で1.09±0.13と非PAD群 (1.15±0.08) 比較し、低値傾向を示すも有意差は認めなかったが、baPWV、IMTはPAD群が非PAD群と比較し有意に高値を示した。血清CRP、D-D、及びTATでは有意差は認めなかったが、PAD群で高値を示し、HDL-CはPAD群が非PAD群と比較し有意に低値を示した。modified Rankin Scaleは入院時 (3.21 vs 2.64) 及び退院時 (1.96 vs 1.78) のいずれもPAD群が高値傾向を示した。

【考察】虚血性脳卒中にPADを合併した場合、機能予後や生命予後に悪影響を及ぼす可能性があり、PADを早期診断をすることが重要であると考えられた。

Original Article

Efficacy of Intravenous Glycyrrhizin for the Treatment of Chronic Hepatitis C : A Comparison of the Original and Generic Drugs

Jun Hayashi, MD, PhD^{1,2}, Norihiro Furusyo, MD, PhD^{1,2}, Hiroaki Takeoka, MD², Kazuhiro Toyoda, MD², Norihiko Kubo, MD², and Yoshitaka Etoh, BS¹

¹ Department of General Medicine, Kyushu University Hospital, Fukuoka, Japan

² Department of Environmental Medicine and Infectious Disease, Faculty of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

ABSTRACT : The utilization of generic drugs in medical practice has been promoted in Japan for the purpose of minimizing drug costs. In order to determine the clinical efficacy of the original preparation of glycyrrhizin, in comparison to its generic drug, a controlled longitudinal study was done of 82 consecutive patients with chronic hepatitis C receiving the original preparation of glycyrrhizin for 6 months. Patients treated with the original preparation of glycyrrhizin for 6 months at two hospitals were separated into two groups for study : Patients who changed from the original preparation of glycyrrhizin to a generic drug and then changed back from the generic drug to the original preparation of glycyrrhizin (Group A, n=46) ; and, patients who were continuously treated with the original preparation of glycyrrhizin (Group B, n=36). HCV RNA levels were serially determined by Cobas Amplicor HCV Monitor assay. In Group A, the ALT level significantly elevated 3 months after switching treatment from the original preparation of glycyrrhizin to the generic drug (from 65.1 ± 22.7 IU/L to 112.4 ± 39.9 IU/L) ($P < 0.05$), then significantly decreased 3 months after the change back to the original preparation of glycyrrhizin (from 112.4 ± 39.9 IU/L to 62.1 ± 23.0 IU/L) ($P < 0.05$). In Group B, however, the ALT level did not significantly change during the same observation period. The serum HCV RNA level did not significantly change in either group, even in Group A patients whose ALT levels significantly changed. The efficacy on ALT of the original preparation of glycyrrhizin and the generic drugs differed in patients with chronic hepatitis C.

KEY WORDS : glycyrrhizin, chronic hepatitis C, generic drug

Gen Med : 2006 ; 7 : 1-8

Chronic hepatitis C virus (HCV) infection has become the most frequent cause of chronic liver disease worldwide. Population based surveys in Japan have reported the prevalence of HCV to be 0.7-3.7%.¹⁻³ Chronic HCV viremia often follows a progressive course over many years and can ultimately result in cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC).^{4,5} Over the past decade, more than 80% of Japanese patients with HCC were found to have chronic HCV viremia.^{6,7} The risk of HCC development

Author for Correspondence : Jun Hayashi, MD, PhD Department of General Medicine, Kyushu University Hospital, Higashi-Ku, Fukuoka, 812-8582 Japan Phone : +81-92-642-5909, Fax : +81-92-642-5916, E-mail : hayashij@genmedpr.med.kyushu-u.ac.jp
Received for publication : May 17th, 2005 Accepted for publication : Feb. 19th, 2006

has been reported to be higher in HCV-infected patients who have biochemically and histologically active chronic hepatitis, suggesting that necroinflammation and its associated regenerative processes play a pivotal role in hepatic carcinogenesis.⁸ Interferon (IFN) has been shown to eliminate HCV viremia and to reduce serum alanine aminotransferase (ALT).⁹⁻¹¹ However, IFN is not effective for all patients, and is sometimes not possible because of its high cost and side effects. Stronger Neo-Minophagen C[®] (SNMC), a preparation of glycyrrhizin, is a well-known Japanese medicine that is commonly administered to improve the serum ALT level of chronic hepatitis C patients, especially those resistant to IFN or who relapse after IFN treatment.¹²

SNMC is used for the treatment of allergic diseases and hepatitis in Japan. In 1977, intravenous injection with SNMC was permitted for patients with chronic hepatitis or liver cirrhosis, most of whom were infected with hepatitis viruses.¹³ SNMC is reported to be effective for the reduction of elevated ALT levels in patients with chronic hepatitis B¹⁴ and chronic hepatitis C.¹⁵ Recently, van Rossum, TG and colleagues have done serial clinical studies on the pharmacokinetics, effectiveness, and adverse effects in European patients with chronic hepatitis C receiving SNMC.¹⁶⁻¹⁹

A generic drug is identical, or bioequivalent to a brand name drug in dosage form, safety, strength, route of administration, quality, performance characteristics, and intended use. Although generic drugs are chemically identical to their branded counterparts, they are typically sold at substantial discounts from the branded price. The utilization of generic drugs in medical practice has been promoted in Japan for the purpose of minimizing drug costs; however, the use of generic drugs has not increased as much as expected. Reasons for this may include concerns about the insufficiency of the information provided on generic drugs, especially about the clinical efficacy.

To determine the efficacy of SNMC (a preparation of glycyrrhizin) and generic drugs, we did a controlled, longitudinal study of Japanese patients with chronic hepatitis C treated with these drugs.

METHODS

Patients

A prospective, controlled study of Japanese patients with chronic hepatitis C was done from 2001 to 2002 in

which the efficacy and safety of a single generic glycyrrhizin based drug was accurately compared with SNMC. In the present study, we analyzed the changes of ALT levels and HCV viremic level and the differences of the safety and glycyrrhizin concentration. All 82 patients enrolled in study (43 men and 39 women; mean \pm SD age of 63.6 ± 6.0 years; age range 37-70 years; serum mean \pm SD ALT levels at the start of SNMC treatment, 149.9 ± 48.9 IU/L) were seen during routine visits to Kyushu University Hospital, Fukuoka, and Mitsutake Internal Medicine and Circulatory Disease Hospital, Iki Island, Nagasaki, Japan. All patients had serum ALT levels at least 2 times the upper limit of normal (ULN, 35 IU/L) for 12 weeks before SNMC treatment. The SNMC treatment was started for each patient with the aim of normalizing persistently high ALT to reduce the progression of liver disease. After receiving SNMC treatment for 6 months, patients were allocated to the treatment group of their choice: Group A, 46 patients receiving the switching treatment from SNMC to a generic drug, then returning to treatment with SNMC; and, Group B, 36 patients receiving continuous SNMC treatment. The present study was not randomized, but controlled between the patients of the two hospitals. The Group A patients were followed at Mitsutake Internal Medicine and Circulatory Disease Hospital and the Group B patients at Kyushu University Hospital. Patient characteristics at the start of the initial SNMC treatment are given in **Table 1**. About 70% of the patients were prior IFN treatment non-responders. No significant differences in characteristics were observed between Group A and B patients at baseline, including height and weight. All patients were positive for serum antibody to HCV and HCV RNA for over 6 months. No patients positive for serum hepatitis B virus surface antigen or antibody to human immunodeficiency virus or having other possible causes of hepatocellular injury, such as autoimmunity or drug-induced liver disease, were included. No patients had received antiviral or corticosteroid therapy within the 12 months prior to inclusion. Needle biopsy of the liver was done for each patient within 6 months before the start of treatment, and two pathologists examined the biopsy specimens independently without previous knowledge of the patients. Using the histological classification by Desmet, et al.²⁰ and the most widely used "histological activity index" (HAI) by Knodell, et al.,²¹ minimal chronic hepatitis (CH) (a score from 1-3 that summed periportal necrosis, intralobular degeneration, and portal inflammation of HAI) was diagnosed in no Group

Table 1. Patient characteristics at baseline

Characteristics	Group A (N=46)	Group B (N=36)	P value
Male N (%)	24 (52.2)	19 (52.8)	NS
Mean body mass index (kg/m ²)	23.1	22.9	NS
Mean age (yrs)	63.3	64.6	NS
Prior interferon N (%)	32 (69.6)	25 (69.4)	NS
HCV RNA (100 kIU/ml)	953±246	1156±289	NS
Genotype 1b N (%)	41 (89.1)	31 (86.1)	NS
Cirrhosis N (%)	12 (26.1)	10 (27.8)	NS
Mean ALT level (IU/L)	152.8	150.6	NS
ALT within 2 times ULN N (%)	0—	0—	NS

HCV, hepatitis C virus ; ALT, alanine aminotransferase ; ULN, upper limit of normal (35 IU/L) ; NS, not significant

Baseline is at the start of Stronger-Neo-Minophagen-C treatment.

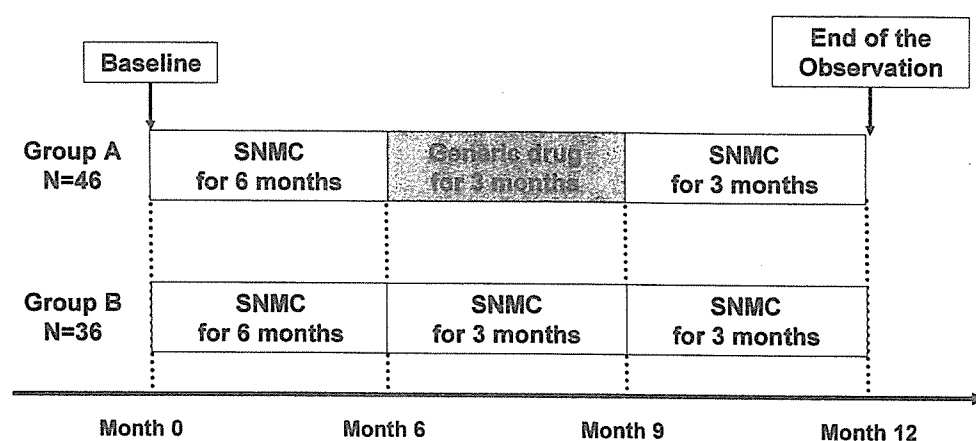


Figure 1. Intervention and study timeline of Group A and B patients. SNMC, Stronger Neo-Minophagen C. Baseline is at the start of SNMC treatment.

A and no Group B patients ; mild CH (a score of 4-8) in 12 Group A and 9 Group B patients ; moderate CH (a score of 9-12) in 11 Group A and 9 Group B patients ; severe CH (a score of 13-18) in 11 Group A and 7 Group B patients ; and, histologically proven liver cirrhosis (a staging (fibrosis) score of 4 on HAI) in 12 Group A and 10 Group B patients. No significant differences in histological findings were observed between Group A and B patients at baseline. Changes in serum ALT, HCV RNA, the potassium level, and the blood pressure of each patient were measured during the observation period. All patients gave written informed consent before the enrolment of this study. The study was approved by the ethics committee of each hospital. All procedures in the present study were done in accordance with the Helsinki Declaration of 1964 (1996 amended version).

Treatment protocol

Figure 1 shows the intervention and study timelines. The patients of both groups were initially given 60 mL SNMC (Stronger Neo-Minophagen C[®], Minophagen Pharmaceutical Co., Ltd, Tokyo, Japan) intravenously three times per week for 6 months (from Month 0 to Month 6). At Month 6, the patients were allocated to the following treatment groups : Group A, 46 who received the switching treatment of the generic drug (Neophagen[®], TAIHO Pharmaceutical Co., Ltd, Tokyo, Japan) from Month 6 to Month 9, and then returned for 3 more months of SNMC administration, from Month 9 to Month 12 ; and, Group B, 36 receiving continuous SNMC treatment for 6 months from Month 6 to Month 12. The weekly dosage of each patient was not changed during the observation period.

The package inserts of SNMC and the other generic drugs report that each drug contains 2 mg of

glycyrrhizin, 1 mg of cysteine, and 20 mg of glycine per mL of saline. Neophagen, has the best sales volume of the generic glycyrrhizin drugs sold in Japan.

Serum assay methods

Serum samples were drawn during the observation period and stored at -20°C . They were frozen and thawed only once before doing the qualitative analysis of HCV RNA.

HCV RNA was extracted from $50\ \mu\text{L}$ of serum by Sep Gene RV (Sanko Junyaku, Tokyo, Japan). Complementary DNA was synthesized by the use of random primers and reverse transcriptase (Super Script II ; Life Technologies, Gaithersburg, MD, USA). HCV RNA was detected by 2-stage PCR with primers from the 5' non-coding region of the HCV genome²¹ :

5'-CTGTGAGGAACTACTGTCTT-3' (sense) ;

5'-AACACTACTCGGCTAGCAGT-3' (antisense)

in the first stage ;

5'-TTCACGCAGAAAGCGTCTGT-3' (sense) ;

and,

5'-GTTGATCCAAGAAAGGACCC-3' (antisense)

in the second stage.

The HCV RNA genotype of each patient was determined by 2-stage PCR using universal and type-specific primers from the putative core region of the HCV genome by a modification of the method of Okamoto, et al.²² and our previous report.⁵ The genotype nomenclature was based on the system proposed by Simmonds, et al.²³

Serum HCV RNA levels were determined by the second-generation Cobas Amplicor HCV Monitor assay (COBAS v2.0, Roche Diagnostics Systems, Meylan, France) (Amplicor monitor). The range of the linear relationship provided was 0.5×10^3 international unit per milliliter (kIU/mL) to 850 kIU/mL for Amplicor monitor.²⁴ Samples over 850 kIU/mL by Amplicor monitor were re-measured after 10 or 100 times dilution to determine accurate HCV RNA levels.

High-performance liquid chromatography

Seventeen generic SNMC drugs are approved for clinical use with patients in Japan. We analyzed the concentration of glycyrrhizin in SNMC and five of the generic drugs (Neophagen[®] and the other generic drug A (Glyphagen-C[®]), generic drug B (Hishipagen-C[®]), generic drug C (Kyominotin[®]), and generic drug D (Kebera-S[®])) by a validated high-perfor-

mance liquid chromatographic (HPLC) method. Neophagen and the generic drugs A to D were the top five sold in the Japanese market at the time of the study. The concentration of glycyrrhizin was determined by HPLC from 3 different lots of each drug. Five mL methanol was added to $10\ \mu\text{L}$ aliquots of 20-times diluted saline from each drug. After mixing and centrifugation, the supernatant was decanted into another test tube with flushing nitrogen and evaporated at 50°C . After vortexing and centrifugation, $10\ \mu\text{L}$ of the supernatant was injected into the HPLC system. The extract was separated on a Shimadzu-ODS (M) (Shimadzu, Kyoto, Japan) column with an acetonitrile/citrate buffer at a flow of 0.8 mL/min at the ambient temperature. Detection was ultraviolet absorption at 254 nm with the diode array detector by Shimadzu-C-R4A (Shimadzu).

Statistical Analysis

Continuous data were expressed as mean values \pm standard deviation (SD) of the mean. Statistical differences in the continuous data were determined by paired t-test, unpaired t-test, Kruskal-Wallis test, or Wilcoxon signed rank test, and categorical data were compared by chi-square test and Fisher's exact test.

A P value less than 0.05 was regarded as being statistically significant.

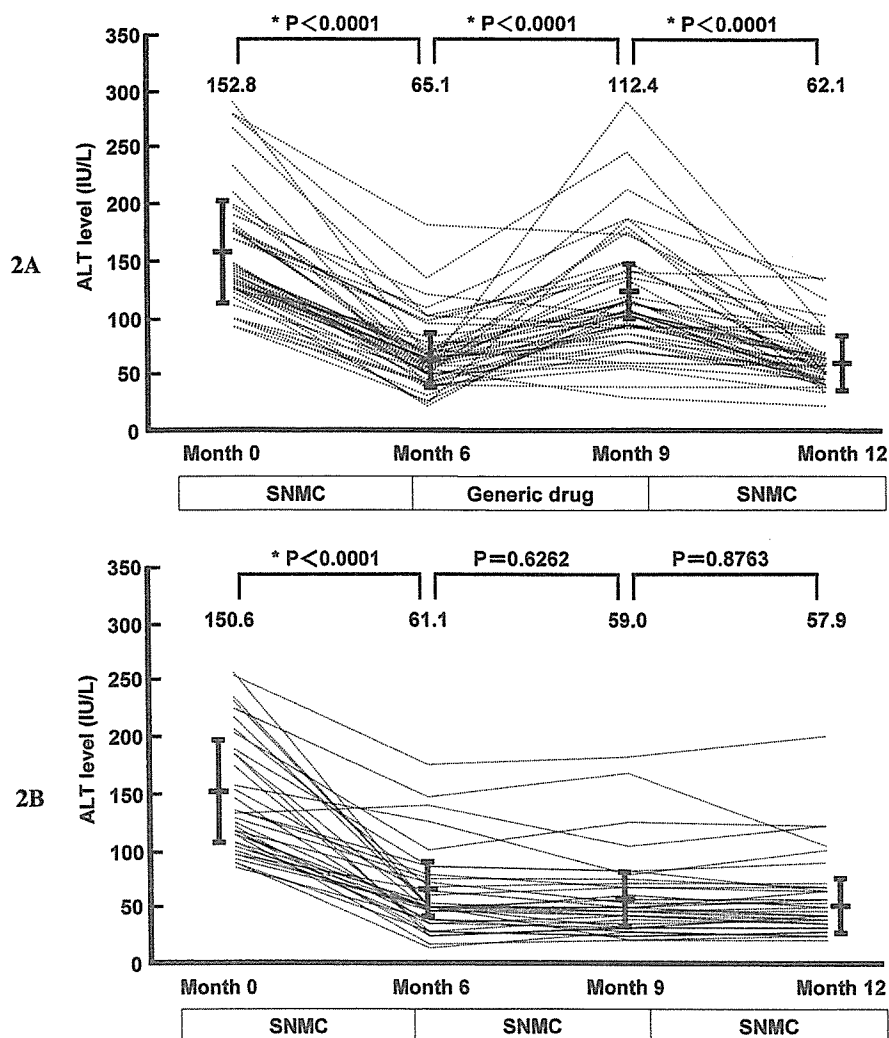
Conflict of Interest

We have no financial interests linked to this study.

RESULTS

Biochemical response to the initial SNMC treatment

After initial treatment with SNMC from Month 0 to Month 6, both Group A and Group B patients showed a significant decrease in mean ALT levels : Group A from 152.8 ± 50.1 IU/L to 65.1 ± 22.7 IU/L, and Group B from 150.6 ± 49.2 IU/L to 61.1 ± 30.7 IU/L (both $P < 0.0001$) (Figures 2A and 2B). The number of patients in both groups with an ALT level within 2 times ULN by SNMC, which indicated good response to SNMC, significantly increased during the period : Group A from 0% (0 of 46) to 73.9% (34 of 46), and Group B from 0% (0 of 46) to 75.0% (27 of 36) (both $P < 0.0001$). No significant difference in good response to SNMC was found between Groups A and B. Also, no



Figures 2A and 2B. Changes in serum alanine aminotransferase (ALT) levels in Groups A and B during the observation period. Figure 2A : Group A patients. Figure 2B : Group B patients. SNMC, Stronger Neo-Minophagen C.

significant difference between histological findings and response to SNMC was found either in Groups A or B.

Comparison of biochemical response of the switching and continuous treatment groups

From Month 6 to Month 9, Group A showed a significant increase in mean ALT levels (from 65.1 ± 22.7 IU/L to 112.4 ± 39.9 IU/L) ($P < 0.0001$), whereas Group B showed no significant change (from 61.1 ± 30.7 IU/L to 59.9 ± 29.9 IU/L) ($P = 0.6262$) (Figures 2A and 2B).

Figure 3 shows the rate of times increase of the serum ALT level of each patient from Month 6 to Month 9. In 46 Group A patients the following increases in ALT were observed : less than 1.25 times in 11 (23.9%) ; 1.25

times to 1.4 times in 9 (19.6%) ; 1.5 times to 1.9 times in 12 (26.1%) ; 2.0 times to less than 2.9 times in 7 (15.2%) ; and, 3.0 times or over in 7 (15.2%). For 36 Group B patients, the results were less than 1.25 times in 31 (86.1%) ; 1.25 times to less than 1.4 times in 4 (11.1%) ; 1.5 times to less than 1.9 times in 1 (2.8%) ; 2.0 times to less than 2.9 times in none ; and, 3.0 times or over in none.

A significant increase in mean ALT level was observed for the 34 Group A patients who had good response to the initial 6 months of SNMC treatment (from 41.9 ± 9.9 IU/L to 110.0 ± 48.8 IU/L) ($P < 0.0001$). However, no significant increase was observed for the remaining 12 Group A patients without a good response (102.7 ± 40.9 IU/L and 124.3 ± 51.3 IU/L) ($P = 0.0921$).

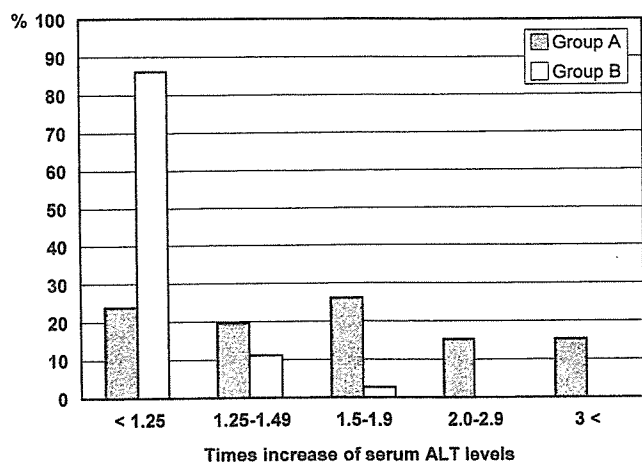


Figure 3. The rate of times increase of serum alanine aminotransferase (ALT) levels in Groups A and B from Month 6 to Month 9.

The Group A patients returning to treatment with SNMC after switching to the generic drug showed a significant decrease in mean ALT level from Month 9 to Month 12 (from 112.4 ± 39.9 IU/L to 62.1 ± 23.0 IU/L) ($P < 0.0001$) (Figure 2A). Continuous SNMC treatment of Group B patients resulted in no significant change of the mean ALT level during the same period (from 59.9 ± 29.9 IU/L to 57.9 ± 32.2 IU/L) ($P = 0.8763$) (Figure 2B).

The above analysis was done in patients classified by histological findings and no significant difference between histological findings and treatment response was found either in Groups A or B.

Comparison of Virological response to switching and continuous treatment

The mean HCV RNA levels at Months 0, 6, and 9 were 953 ± 246 kIU/mL, 1163 ± 222 kIU/mL, and 1052 ± 210 kIU/mL in Group A, and 1156 ± 289 kIU/mL, 1313 ± 249 kIU/mL, and 1284 ± 328 kIU/mL in Group B. No significant differences in serum mean HCV RNA levels during the period were observed in either Group A or B patients. No patients had viremic clearance during the treatment.

Comparison of adverse reactions to switching and continuous treatment

The expected adverse effects of glycyrrhizin preparation administration include pseudo-aldosteronism with hypokalemia, sodium retention, elevated blood pressure, and retention of body fluids. No Group A or B

Table 2. Concentration of glycyrrhizin in SNMC and the five generic drugs, by the HPLC method

	Glycyrrhizin concentration	
	mg/ml**	Ratio to SNMC (%)
SNMC	2.00	—
Neophagen*	1.71	85.9
Generic drug A	1.88	94.4
Generic drug B	1.58	79.1
Generic drug C	1.65	82.7
Generic drug D	1.64	82.3

SNMC, stronger neo-minophagen C ; HPLC, high-performance liquid chromatographic

*was used in Group A patients of the present controlled study.

**shows the mean values from 3 different lots of each drug

patients had any symptoms of pseudo-aldosteronism. The mean serum potassium levels at Months 0, 6, and 9 did not significantly decrease in Group A or B patients : Group A, 4.3 ± 0.4 mMol/L, 4.1 ± 0.4 mMol/L and 4.2 ± 0.3 mMol/L ; Group B, 4.0 ± 0.4 mMol/L, 4.0 ± 0.3 mMol/L, and 4.2 ± 0.3 mMol/L. The mean systolic blood pressure at Months 0, 6, and 9 did not significantly rise in Group A or B patients : Group A, 129.1 ± 19.9 mmHg, 130.3 ± 23.3 mmHg, 132.1 ± 18.7 mmHg ; Group B, 131.1 ± 15.7 mmHg, 134.1 ± 19.2 mmHg, and 132.1 ± 13.9 mmHg.

Concentration of glycyrrhizin in SNMC and the five other generic drugs by HPLC

Table 2 shows the average concentration of glycyrrhizin in 3 different lot numbers of each drug, determined by HPLC. The average concentration of glycyrrhizin in Neophagen and generic drugs A to D was lower than that in SNMC, with a range in the ratio to SNMC of from 79.1 to 94.4%. No significant difference was found in the concentration of glycyrrhizin among different lot numbers of each drug.

DISCUSSION

To our knowledge, no study comparing the clinical efficacy of SNMC, the original preparation of glycyrrhizin, with any other generic drugs has been published. Although the study was not randomized or blinded, we were able to document differences in efficacy between SNMC and the generic drugs in a longitudinally controlled study of chronic hepatitis C patients.

The effect on ALT of the 6-month SNMC treatment was significantly more often lost in the patients that switched to the generic drug than in those receiving continuous treatment, especially among patients with an initially good response. These findings suggest that a blind, randomized, control trial of the effectiveness of SNMC and its generic drugs is needed.

SNMC, the most popular glycyrrhizin based drug in Japan, is derived from the roots of the plant *Glycyrrhiza glabra* (licorice). Glycyrrhizin has been used for the treatment of chronic hepatitis for more than 20 years in Japan.¹³ The exact mechanism by which glycyrrhizin reduces the progression of liver disease without clearing the virus is unknown. A few in vitro and animal studies suggest that glycyrrhizin or its metabolite glycyrrhetic acid inhibits lipid peroxidation, thereby protecting the hepatocytes.²²

It was reported that up to half of patients with chronic HCV infection treated with SNMC either had an improved or normal ALT level, depending on the frequency of SNMC administration.²³ The effect on ALT was also lost after cessation of SNMC treatment, suggesting a rebound phenomenon. The present study found SNMC to have a 5.6% to 20.9% higher concentration of glycyrrhizin than the generic drugs, even though the package inserts stated that each drug contained 2 mg of glycyrrhizin per mL in saline. The Japanese Pharmacopoeia states that any glycyrrhizin drug must be a derivative of licorice and contain at least 2.5% glycyrrhizin. Glycyrrhizin based drugs cannot be synthesized, but must be a naturally occurring compound. Therefore, the drug purity depends on the purification process: the method of licorice extraction, the temperature, time, solvent, and medium used for purification, and the purifying method, HPCL or absorption. It is possible that the processes used resulted in the observed differences in glycyrrhizin concentration in the SNMC and the generic drugs tested in this study. Whatever the reason for these differences, however, our findings suggest that these differences in concentration lead to differences in efficacy in reducing the ALT level of the patients switching to generic drug.

The efficacy of glycyrrhizin for liver disease has been well documented in Japan. Although SNMC decreases the ALT level in chronic hepatitis C patients, SNMC does not have any significant effect on viral clearance.²⁴ We also documented no significant effect on the HCV RNA level by either SNMC or the generic drugs. However, SNMC is used extensively for chronic hepatitis C, in particular for patients who did not respond to

IFN treatment. SNMC has been reported to reduce the cumulative risk of HCC by more than half, from 25% to 12% at 15 years.¹⁵ Glycyrrhizin acts in a cytoprotective manner, possibly by its ability to inhibit tumor necrosis factor α -mediated apoptosis²⁵ and/or by inhibition of anti-Fas antibody-induced hepatitis.²⁶

It is also very important to consider cost-effectiveness analysis of the generic drugs. The utilization of low price generic drugs has been promoted to minimize the cost of drugs in Japan. The difference in price of a single ampoule of SNMC and the generic drugs is under one U. S. dollar. However, because nearly 100 million ampoules of SNMC are used each year in Japan for the treatment of chronic hepatitis, even a slight difference in price of one ampoule leads to a significant difference in total drug cost. Nevertheless, the lower clinical efficacy of the generic drugs does not warrant their use, even though there may be a substantial cost savings.

Although we already reported a part of the present study in a Japanese journal,²⁷ the present study includes additional data about the influence on HCV RNA levels by intravenous glycyrrhizin and the concentrations of glycyrrhizin among different glycyrrhizin products.

In concluding, one potential limitation of the present study should be noted: There may be study bias, because we divided our patients into two groups, SNMC and generic drug treatment groups, according to treatment hospitals. Nevertheless, the two groups of patients had no significant difference in baseline data. Therefore, we believe that our findings offer physicians important information on the efficacy of SNMC and similarly used generic drugs. In conclusion, SNMC and the generic drugs differed in their ability to reduce ALT in patients with chronic hepatitis C.

The authors gratefully acknowledge Takashi Naitoh, PhD., Section Manager of the Medical Information Department, Minophagen Pharmaceutical Co., LTD, Tokyo, Japan for providing advice on pharmacology. The compilation and analysis of the data were not supported by the company.

References

1. Nishioka K, Watanabe J, Furuta S, et al. Antibody to the hepatitis C virus in acute hepatitis and chronic liver diseases in Japan. *Liver* 1991; 11: 65-70.
2. Watanabe J, Matsumoto C, Fujimura K, et al. Predictive value of screening tests for persistent hepatitis C virus infection evidenced by viraemia. Japanese experience.

- Vox Sang 1993 ; 65 : 199-203.
3. Hayashi J, Yoshimura E, Nabeshima A, et al. Seroprevalence of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients and the general population in Fukuoka and Okinawa, Japan. *J Gastroenterol* 1994 ; 29 : 276-281.
 4. Colombo M, Kuo G, Choo QL, et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Italian patients with hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1989 ; 8670 : 1006-1008.
 5. Hayashi J, Furusyo N, Ariyama I, Sawayama Y, Etoh Y, Kashiwagi S. A relationship between the evolution of hepatitis C virus variants, liver damage, and hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C viremia. *J Infect Dis* 2000 ; 181 : 1523-1527.
 6. Shiratori Y, Shiina S, Imamura M, et al. Characteristic difference of hepatocellular carcinoma between hepatitis B- and C-viral infection in Japan. *Hepatology* 1995 ; 22 : 1027-1033.
 7. Hayashi J, Hirata M, Nakashima K, et al. Hepatitis C virus is a more likely cause of chronic liver disease in the Japanese population than hepatitis B virus. *Fukuoka gaku Zasshi* 1991 ; 82 : 648-654.
 8. Tarao K, Ohkawa S, Shimizu A, et al. Significance of hepatocellular proliferation in the development of hepatocellular carcinoma from anti-hepatitis C virus-positive cirrhotic patients. *Cancer* 1994 ; 73 : 1149-1154.
 9. Furusyo N, Hayashi J, Ueno K, et al. Human lymphoblastoid interferon treatment for patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Clin Ther* 1997 ; 19 : 1352-1367.
 10. Hayashi J, Kishihara Y, Ueno K, et al. Age-related response to interferon alfa treatment in women vs men with chronic hepatitis C virus infection. *Arch Intern Med* 1998 ; 158 : 177-181.
 11. Furusyo N, Hayashi J, Ohmiya M, et al. Differences between interferon-alpha and -beta treatment for patients with chronic hepatitis C virus infection. *Dig Dis Sci* 1999 ; 44 : 608-617.
 12. Arase Y, Ikeda K, Murashima N, et al. The long term efficacy of glycyrrhizin in chronic hepatitis C patients. *Cancer* 1997 ; 79 : 1494-1500.
 13. Kumada H. Long-term treatment of chronic hepatitis C with glycyrrhizin [stronger neo-minophagen C (SNMC)] for preventing liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2002 ; 62 Suppl 1 : 94-100.
 14. Hayashi J, Kajiyama W, Noguchi A, et al. Glycyrrhizin withdrawal followed by human lymphoblastoid interferon in the treatment of chronic hepatitis B. *Gastroenterol Jpn* 1991 ; 26 : 742-746.
 15. Arase Y, Ikeda K, Murashima N, et al. The long term efficacy of glycyrrhizin in chronic hepatitis C patients. *Cancer* 1997 ; 79 : 1494-1500.
 16. van Rossum TG, Vulto AG, Hop WC, Brouwer JT, Niesters HG, Schalm SW. Intravenous glycyrrhizin for the treatment of chronic hepatitis C : a double-blind, randomized, placebo-controlled phase I/II trial. *J Gastroenterol Hepatol* 1999 ; 14 : 1093-1099.
 17. van Rossum TG, Vulto AG, Hop WC, Schalm SW. Pharmacokinetics of intravenous glycyrrhizin after single and multiple doses in patients with chronic hepatitis C infection. *Clin Ther* 1999 ; 21 : 2080-2090.
 18. van Rossum TG, Vulto AG, Hop WC, Schalm SW. Glycyrrhizin-induced reduction of ALT in European patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2001 ; 96 : 2432-2437.
 19. van Rossum TG, de Jong FH, Hop WC, Boomsma F, Schalm SW. 'Pseudo-aldosteronism' induced by intravenous glycyrrhizin treatment of chronic hepatitis C patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2001 ; 16 : 789-795.
 20. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis : diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994 ; 19 : 1513-1520.
 21. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981 ; 1 : 431-435.
 22. Nagai T, Egashira T, Yamanaka Y, Kohno M. The protective effect of glycyrrhizin against injury of the liver caused by ischemia-reperfusion. *Arch Environ Contam Toxicol* 1991 ; 20 : 432-436.
 23. Iino S, Tango T, Matsushima T, et al. Therapeutic effects of stronger neo-minophagen C at different doses on chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2001 ; 19 : 31-40.
 24. Tsubota A, Kumada H, Arase Y, et al. Combined ursodeoxycholic acid and glycyrrhizin therapy for chronic hepatitis C virus infection : A randomized controlled trial in 170 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999 ; 11 : 1077-1083.
 25. Yoshikawa M, Toyohara M, Ueda S, et al. Glycyrrhizin inhibit TNF-induced, but not Fas-mediated, apoptosis in the human hepatoblastoma line HepG. *Biol Pharm Bull* 1999 ; 22 : 951-955.
 26. Okamoto T. The prospective effect of glycyrrhizin on anti-Fas antibody-induced hepatitis in mice. *Eur J Pharmacol* 2000 ; 387 : 229-232.
 27. Furusyo N, Nakashima H, Ariyama I, et al. Intravenous glycyrrhizin in comparison with the generic drug for the treatment of chronic hepatitis C. *Japanese Journal of Clinical and Experimental Medicine* 2003 ; 80 : 179-184 (In Japanese).

4

血液由来ウイルス感染症

はじめに

血液由来ウイルス (Blood Borne Virus) としては、肝炎ウイルスとして B 型肝炎ウイルス (Hepatitis B Virus ; HBV) と C 型肝炎ウイルス (Hepatitis C Virus ; HCV)、およびレトロウイルスとしてヒト免疫不全ウイルス (Human Immunodeficiency Virus ; HIV) とヒト T リンパ球好性ウイルス 1 型 (Human T Lymphotropic Virus Type 1 ; HTLV-1) が一般的に知られている。これら血液由来ウイルスの特徴としては、キャリアと呼ばれる持続感染者が存在しており、それらが感染源となり、血液および体液を介してほかへ感染し、また、キャリアの一部は発病し予後不良となることである。

HTLV-1 は CD 4 陽性リンパ球にのみ感染しており、血漿中に出現することはなく細胞間感染 (cell to cell infection) 様式をとるため、感染成立が容易でない。また、感染しても発病するまで約 50 年かかることなどから、院内感染対策の対象から除外されていることも多いため本稿では省略する。近年、血液感染を起こす肝炎ウイルスとして D 型肝炎ウイルス (HDV)、G 型肝炎ウイルス (HGV) と Torque Teno Virus (TTV) などが報告されているが、HDV は HBV キャリアにのみ感染すること、また、HGV は肝障害とあまり関係ないとされていること、TTV はその感染経路が完全には明確にされていないこともあり、これらも本稿では省略する。したがって、本稿では主に HBV、HCV および HIV について述べ、さらに輸血後感染あるいは院内感染についても述べる。

1 B 型肝炎ウイルス (HBV)

[1] 特徴

HBV は発見者の名前に因んで Dane 粒子とも呼ばれ、直径 42 nm の粒子で、エンベロープとそれに囲まれた直径 27 nm の芯 (コア) を有する二重構造をなしている。ウイルスのゲノムは約 3.2 kb の二本鎖環状 DNA であるが、コア抗原 (HBc 抗原)、表面抗原 (HBs 抗原)、ポリメラーゼ、X の 4 種の蛋白遺伝子がコードされている。HBs 抗原の subtype には adr、adw、ayr、ayw の 4 種類があるが、近年、感度のよい genotype が測定されるようになり、わが国では subtype adw (ほぼ genotype B) および subtype adr (ほぼ genotype C) が主流で、adw の HBV キャリアは adr と比較して、ウイルスの replication が早期に低下しており、予後がよいものと考えられている。

[2] 感染経路と疫学

HBV の感染経路としては、血液を介しての感染で輸血、医療行為などが主であるが、ヒトとヒトとの密接な接触でも感染する。HBV 感染様式には持続感染と一過性感染がある。免疫機能の未熟な3歳以下の乳幼児が HBV に感染すると高率に持続感染、すなわちキャリアに移行することが知られている。その感染経路としては、出産時の産道感染を含む母子感染、父子および同胞感染など家族内感染が重要であるが、保育園内感染なども認められる²⁾。

沖縄県八重山地区は HBV の高浸淫地区であるが、その感染マーカーである HBc 抗体の陽性率の推移をみると 1970 年では 73%、1980 年では 60%、1988 年では 45%、1996 年では 41% で、それぞれ統計学的に有意に減少していた³⁾。また、1980 年における保育園児(4歳以下)のキャリア(HBs 抗原陽性者)率は、1,215 例中 13 例、1.1%であったが、1988 年では 1,646 例中 1 例、0.06%と著明に減少し⁴⁾、1991～2005 年は 1 例のキャリアも認められていない。

[3] 臨床経過と診断

HBV に感染すると血液中に HBs 抗原、HBe 抗原、HBV DNA が検出されるようになり、その後感染ウイルスが変異ウイルスに置き換わっていくため HBe 抗原が陰性となり HBe 抗体が陽性となる、いわゆる seroconversion がみられる。この seroconversion 前後に炎症が起こるが、キャリアでこの炎症が激しく長期に起こる例が、慢性肝炎、肝硬変となり、さらには肝癌へと進展する。一方、炎症が軽く、短期間で治まる例はいわゆる無症候性キャリアとなる。変異ウイルスはウイルスの増殖能が低いため HBV DNA 量も徐々に低下し、炎症も治まっていく。さらに HBs 抗原価も低下し、HBV DNA が陰性(感度以下)となり、次いで HBs 抗原も陰性となり、HBs 抗体が出現する。HBc 抗体は HBV に感染した例では感染初期より終始陽性で、陰性となることはない(図1)。

このような血液中の HBV 関連マーカーの推移が急性肝炎では 3ヵ月間以内で起こり、キャリアでは 40～50 年以上を経て起こる。

血液中の HBs 抗原および HBV DNA が陰性で、HBs 抗体や HBc 抗体が陽性の例は、HBV 感染が終息したものとして考えられていた。しかし、このような例をドナーとして肝移植が行わ

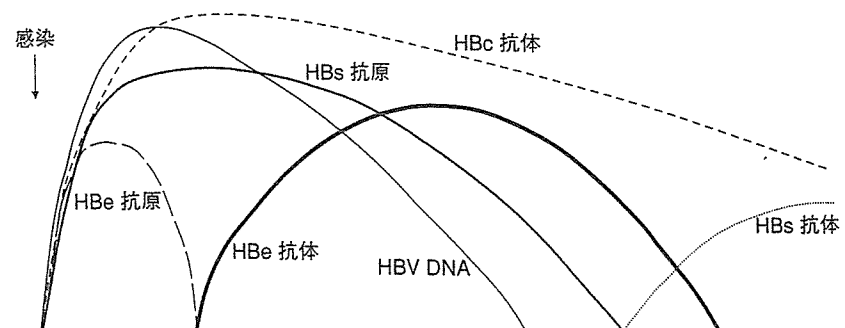


図 1. HBV 関連マーカーの推移

れた場合、レシピエントに B 型急性肝炎が発症することが知られるようになった。すなわち、HBV に感染すると血液中にウイルスが存在しなくなった状態でも、肝臓には存在するというのである⁵⁾。

一過性感染には不顕性感染と急性肝炎があり、前者が約 80%で、後者が 20%である。不顕性感染では無症状で HBs 抗体が検出されて治癒する。B 型急性肝炎では、一定の潜伏期の後に、黄疸、発熱、消化器症状、倦怠感などで発症し、血液生化学的には、AST、ALT、LDH が著明に上昇し、総ビリルビンも上昇することが多い。HBV の変異ウイルス、すなわち HBe 抗原を産生しない HBV に感染した場合、劇症肝炎となり予後が厳しい。

キャリアの 10%は慢性肝炎から肝硬変、さらには肝癌に進展するが、末期の肝硬変あるいは肝癌になるまで自覚症状に乏しい。

[4] 治療法

B 型急性肝炎は、特別な治療を要さず、自然に HBV は排除されて完治し、慢性化することはない。臨床問題となるのは 1~2%にみられる劇症化例である⁶⁾。その治療としては血漿交換などの維持療法を行い、肝臓の再生を期待することであるが、近年、肝移植が良好な成績を修めている。

B 型慢性肝炎に対する治療としては、本邦では 1986 年よりインターフェロン (IFN) の投与が行われたが、2000 年から HIV に対する抗ウイルス薬として使用されていたラミブジンが投与されるようになった。著者ら九州大学関連肝疾患研究会のまとめによると、B 型慢性肝疾患患者 318 例 (慢性肝炎 216 例、肝硬変 102 例) において、一時的にもウイルス学的効果 (HBV DNA 量 < 3.7 LEG/ml) が 91%にみられ、生化学的効果 (血清 ALT 値 < 40 IU/l) も 86%にみられた。しかし、長期にみるとラミブジン耐性株が出現し、36ヵ月ではその効果は 50%と減少する。とはいえ、1日 1回、100 mg、1錠内服と簡便であり副作用もなく、安心して投与できる薬剤の 1つである。ラミブジン投与を中止すると急性増悪を起こすことも知られており、服用患者への十分な説明が必要である。

耐性株出現による急性増悪がみられた場合、同様な抗ウイルス薬であるアデフォビルを投与すると再び抗ウイルス効果がみられ、ラミブジンはさらに安心して投与できるようになった。現在、重症の急性肝炎などにもラミブジンの投与が行われることがあり、今後ますます使用頻度が増えるのではないかと考えられる。

[5] 予防

感染防止対策として、HBV キャリアに他人への感染予防を指導する必要がある。①血液による汚染の可能性のあるカミソリ、歯ブラシ、タオルなどは専用とし、②外傷などの出血はなるべく自分で処置し他人に血液が付着しないように配慮する、③血液、体液で汚染されたものは包んで廃棄する、④輸血のための献血は行わない、などを指導する。入浴、プール、理髪、食器などについては特別な配慮は必要としない。

性行為による HBV 感染は、セックスパートナーの一方がキャリアである場合に起こる。HBV

B. 感染症各論

キャリアのパートナーが HBV に未感染 (HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体のいずれもが陰性) であれば、HB ワクチンの接種が勧められる。

HB ワクチンの接種方法は、初回、1ヵ月後、6ヵ月後の計 3 回の接種で、皮下あるいは筋肉内接種である。3 回接種後の HBs 抗体獲得率は 80~95% である⁷⁾。感染防止に対する有効性については、母子感染だけでなく、保育園内⁸⁾や心身障害患者施設内⁹⁾での水平感染に対しても認められている。

HB ワクチンに関する問題点として、①母子感染の防止目的以外では、比較的高価な自費で行うこと、②無反応例の存在、③獲得抗体価の低下および消失、である。その対策としては、通常量の 1/4~1/3 の量の皮内接種で行うと、経費節減となり、その抗体反応も、通常の皮下および筋肉内接種と差がない。また、通常の接種での無反応例に対しても、この皮内接種が有効なことがある。HB ワクチンの接種により獲得した抗体の約 20% は、3~4 年後に消失するので、1 年に 1 回の HBs 抗体の経過観察が必要であり、抗体価が著明に低下した例や抗体が消失した例に対しては、追加接種が必要である。その際少量の皮内接種でも十分な効果が得られる⁷⁾⁹⁾。

2. C型肝炎ウイルス (HCV)

[1] 特徴

HCV のゲノムは約 9.5 kb の線状一本鎖 RNA であることが判明しているが、HBV と異なり HCV のウイルス粒子はいまだ分離されていないため、ウイルス由来の蛋白から各々の遺伝子をゲノム上に求めることはできない。そのため、構造蛋白としてコア蛋白、エンベロープ蛋白 (糖蛋白)、非構造蛋白としては NS1 (糖蛋白)、NS2、NS3、NS4、NS5 の蛋白が推定された。また、HCV のゲノム RNA の塩基配列をウイルス株間で比較すると、かなりの多様性がみられ、現在、主として 1~6 型に分類されている。わが国では 1a 型は極めて少なく、HCV 感染者の 80% 以上が 1b 型で、次いで 2a 型、2b 型である。HCV の genotype は IFN の有効性の指標となり臨床的に重要である¹⁰⁾。

[2] 感染経路と疫学

HCV の感染マーカーである HCV 抗体は、頻回の輸血や血液製剤を受ける透析患者および血友病患者では、それぞれ 30%、91% と著明に高率であった¹¹⁾。また、手術歴のある者ほど HCV 感染率も高く、わが国では輸血だけでなく、注射器などがデイスポーズブルでなかった時代の医療行為が HCV 感染の重要な感染経路であったと推定された¹²⁾。

HCV の家族内感染については、多くの研究がなされている。母子の感染率は 5.6% とされ、その際 HCV RNA 量の高い母親から感染するとされており、夫婦感染については、HCV の分子生物学的検討を加えると 4.5% は存在すると報告されている。

わが国での慢性肝疾患に占める HCV 感染は 63.0% で、病型別では慢性肝炎の 53%、肝硬変の

70%、肝癌の79%である¹³⁾。福岡県はHCVの高浸淫地区で、1992年のHCV抗体陽性率は3.3%であった。年齢別にみると9歳以下では陽性例は1例もなく、10～29歳までで1%以下、その後加齢とともに増加し、70歳以上で10.1%となっていたが、これは逆に若年齢層で減少していると考えられている¹⁴⁾。小児にHCV感染者がほとんどいないことや、輸血に用いられる血液はHCV抗体のスクリーニングを受けていることから、HCV感染もHBVと同様に、将来的にはなくなるものと思われる。

[3] 臨床経過と診断

HCVに感染すると血液中にHCV RNAが検出され、その後3～6ヵ月してHCV抗体が検出されるようになる。一過性感染の場合は2～3ヵ月でHCV RNAが陰性化するが、持続性感染が成立すると、この2つのHCV関連マーカーは特に変化することなく推移する(図2)。

C型急性肝炎の症状、経過は他のウイルス肝炎とほぼ同様であるが、一般にはB型急性肝炎に比べ軽度で、劇症化は稀である。さらに、HBV感染と異なる点としては、免疫能の発達した成人でも、HCVに感染すると60～80%がキャリアに移行する。キャリアの60%は慢性肝炎、肝硬変、肝癌に進展することが知られている¹⁵⁾¹⁶⁾。

肝機能検査に異常があり、第二世代HCV抗体が陽性であれば、C型肝炎の可能性が高い。しかし、実際の臨床の場では、現在HCVに感染しているかどうかを検討するため、ウイルスの存在を示すHCV RNAを測定する必要がある。

[4] 治療法

C型急性肝炎は高率に慢性化するため、慢性化の防止対策として、IFNの投与が最も効果的である。感染後3ヵ月以内にIFNを投与すれば、4週間の投与期間でも80%が完治し、再発した場合20週間の追加投与を行えば、これらの再発例も完治する¹⁷⁾。しかし、針刺し事故などでは労働災害として保険適応となっているが、一般の急性肝炎ではいまだ保険適応ではない。

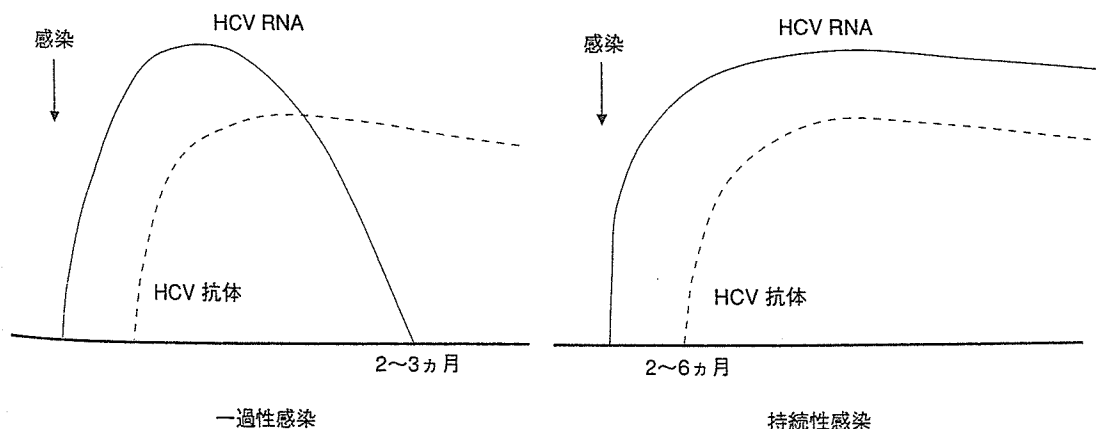


図 2. HCV 関連マーカーの推移

B. 感染症各論

慢性肝炎には1992年から一般にIFN療法が行われるようになったが、IFNは肝機能の改善だけでなく、ウイルスの排除、さらには肝癌発症の防止効果も報告されている。著者らは311例のC型慢性肝炎あるいは肝硬変に天然型IFN α の単独療法を行い、HCV RNAが持続的に陰性化し肝機能も正常化する、いわゆる著効例は81例、26%であった。その予測因子を多変量回帰分析を用いて検討した。その結果、低HCV RNA量、genotypeで1b型以外がIFNの有効因子であった¹⁰⁾。このような結果から、IFN療法の効果が期待しにくいgenotype 1b型かつ高HCV RNA量の例は難治性C型慢性肝炎と呼ばれ、その著効率は5%であった。

近年、新たなIFNの開発および新たなIFN療法が試みられているが、2001年12月より、難治性C型慢性肝炎をターゲットとして、IFN α -2bとリバビリン併用療法が保険適応となった。九州大学関連肝疾患研究会ではいわゆる難治性C型慢性肝炎347例に対して、IFN α -2bとリバビリン併用療法を行い、23%の著効率を得た。さらに、2004年末からは週1回の投与で十分な効果が得られるPegIFN α -2bとリバビリン併用療法が認可された。難治性C型慢性肝炎に対する欧米およびわが国の治験成績での著効率は50%以上を示している。また、週1回の注射でよいことから、副作用も軽度で患者のQOLも良好となり、期待できる治療法である。

C型慢性肝炎に対するIFNの投与はB型肝炎の場合と異なり長期間となるため、血小板減少、間質性肺炎、うつ病、甲状腺機能異常などの副作用が指摘されており、注意を払う必要がある。

その他の治療として、肝機能の改善には強力ネオミノファーゲンC[®]も有効であるが、肝癌発症の予防には漢方製剤である小柴胡湯も有効であるとの報告もある。

[5] 予防

B型肝炎の予防の項で述べたように、HCVキャリアへ日常の自己管理と他人への感染予防について、B型肝炎の場合と同様のことを指導する必要がある(125頁参照)。

性行為によるHCV感染は、セックスパートナーの一方がキャリアである場合に起こる。ワクチンも開発されておらず、コンドームの使用以外、予防方法はないが、幸いに夫婦間感染率も少なく、特別な措置は必要ないと思われる。しかし、特殊浴場女性従業員でのHCV感染率が高いことから¹⁸⁾、夫婦間以外での性行為による感染の危険は高く、米国のCDCが指導しているように、セックスパートナーを減少させることも、1つの予防対策と考えられる。

3 ヒト免疫不全ウイルス(HIV)

[1] 特徴

後天性免疫不全症候群(acquired immunodeficiency syndrome; AIDS)の原因ウイルスであるHIVは直径0.1 μ mで脂質二重膜外被を有し、外被にはHIV-1の場合はgp 120、gp 41が、またHIV-2の場合はgp 105、gp 36などの糖蛋白が結合している。コアはp 24(HIV-1)/

p 26 (HIV-2) 蛋白で覆われており、中に 2 本の HIV RNA や逆転写酵素、プロテアーゼ、インテグラーゼを含んでいる。

HIV 表面の gp 120 がリンパ球の表面抗原 CD 4 と親和性が強いいため、CD 4 陽性細胞に好んで結合する。結合後、ウイルス外被膜と細胞膜が融合し交通路が開通するが、膜の融合には第二のレセプターとして、CXCR-4 あるいは CRCR-5 といったケモカインレセプターが重要な役割を担っている。感染 CD 4 陽性リンパ球の寿命は平均 2.2 日と著しく短縮しており、また未感染の CD 4 陽性リンパ球もアポトーシスを起こし、どんどん死滅していく。その結果 CD 4 陽性リンパ球が減少し、免疫不全が進行する。最終的にはリンパ組織も荒廃する。HIV-1 はいくつかの subtype に分類されているが、臨床的な差もみられていないため本稿では詳述するのを避ける。

[2] 感染経路と疫学

わが国における HIV 感染者は年々増加傾向を示しており、登録されている患者は 1,000 人であるが、世界的には 4,000 万人を超えていると思われる。わが国では血液製剤による感染者が多いが、世界的にみると異性間性行為による感染者が 60~70%、同性間性行為によるものが 5~10% で、血液によるものが 5%、母子感染による感染者が 5~10% とされている。

[3] 臨床経過と診断

HIV に感染すると血液中に HIV RNA が検出されるが、間もなく細胞性免疫が働き、中和抗体も産生されるため、血中ウイルス量は 1~2 ヶ月後には減少し、3 ヶ月後には HIV 抗体が検出されるようになる。感染から数年後に HIV RNA 量が増加し始め、CD 4 陽性リンパ球数が急速に減少し始める (図 3)。

HIV の感染 2 週~2 ヶ月後の初期では伝染性単核球症様症状を 2~3 週間呈することがあるが¹⁹⁾、無症状の場合もある。

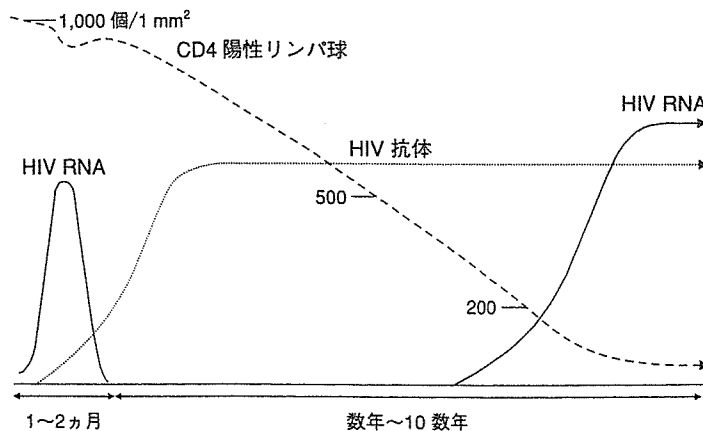


図 3. HIV 関連マーカーの推移

B. 感染症各論

慢性期に移行すると無症候性の時期にもリンパ組織では濾胞樹状細胞などを中心に HIV が大量に存在し、毎日約 1 億個のウイルスが絶え間なく複製されている。HIV 量が多いと CD 4 陽性リンパ球数の減少が早くなるのみならず、逆転写される量も多いため変異の出現も多くなり、ビルレンスの高い変異株や薬剤耐性の変異株が出現し、病状が進行しやすい。

CD 4 陽性リンパ球数はその時点の免疫状態を示すのに対し、血漿中 HIV RNA 量はその後の病状進行速度の指標といえる。治療の開始時期、治療効果の判定、治療薬変更時期の判断など臨床上の重要な判断はほとんど、これら 2 つの指標によってなされる²⁰⁾。

CD 4 陽性リンパ球数が 350~200 個/mm³では、持続性全身性リンパ節腫脹、発熱、下痢、口腔カンジダ症、体重減少などを伴う AIDS 関連症候群 (ARC) を呈する時期に入る。CD 4 陽性リンパ球数が 200 個/mm³以下になると、カリニ肺炎その他のいわゆる AIDS の指標疾患が出やすくなる。

HIV 感染の確実な診断は、抗体検査で通常は ELISA および PA 法でスクリーニングし、抗体陽性の場合と、感染後間もない場合 (window period) には PCR 法にて HIV RNA の検出を試みる必要がある。

[4] 治療法

抗 HIV 薬には、基本的にはヌクレオシド系の逆転写酵素阻害薬 (NRTI)、プロテアーゼ阻害薬 (PI) および非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬 (NNRTI) の 3 種類がある。単剤では耐性ウイルスが出現し、1~2 年以内に効果が失われることが多いため、上述した 3 種類の抗 HIV 薬の組み合わせによる多剤併用療法 (highly active antiretroviral therapy ; HAAT) が行われ、良好な成績が得られている²⁰⁾。治療開始時期については、臨床症状がない場合で、CD 4 陽性リンパ球数が 200 個/mm³以下の場合には HIV RNA 量にかかわらず、日和見感染防止のための抗菌薬投与を含めて開始し、350~200 個/mm³で HIV RNA 量が 10 万コピー/ml 以上の場合も治療開始するべきであるとされている。また、臨床症状がみられる場合は CD 4 陽性リンパ球数および HIV RNA 量にかかわらず治療は開始する²¹⁾。

[5] 予防

性行為時のコンドーム使用は感染の防止効果があることが認められているが、セックスパートナーを減少させることも、1 つの予防対策と考えられる。また、妊娠後期の抗 HIV 薬投与は母子感染率を減少させることが証明されている。

4. 輸血後感染

輸血によるウイルス感染症例は、以前と比較して激減した。その大きな要因は、従来の血清学的検査によるスクリーニングに加え、核酸増幅検査 (NAT) が導入されたことである。1997 年 11 月には、分画用原料血漿に対して HBV、HCV、HIV についてのミニプール NAT が導入された。

の後、1999年10月には全献血血液検査にHBV、HCV、HIVについての500検体プールNAT(500 pool NAT)が導入され、続いて2000年2月より50検体プールNAT(50 pool NAT)へと検体プールサイズの低減が実施された。このNAT導入により、これらウイルスの輸血後感染は大幅に減少した。

感染リスクのある場合は献血しないことや、検査目的の献血をしないことを献血者に呼びかけることが必要であり、医療現場ではリスクを考慮して必要なときのみ輸血すること、患者・家族のインフォームド・コンセントをとることと、輸血前後に感染症検査を実施することが必要である²¹⁾。

5. 院内感染

血液透析施設ではHBVおよびHCVの感染事故の報告がみられている。著者らは血液透析患者のHCV抗体陽性率は一般住民と比較して有意に高率であり、その陽性率は透析期間に比例して上昇していること¹¹⁾、さらに、医療従事者の不注意によってHCV感染者の血液が、透析中の血液凝固を防ぐための「ヘパリン+生理食塩水」に混入され、C型急性肝炎の集団発生がみられた事例を報告した²²⁾。血液透析施設では同じ室内で多くの患者に週3回は動静脈に針を刺す医療行為があるため、血液由来ウイルスの感染には十分な注意が必要である。

しかし、一般医療機関における血液媒介ウイルスに関する院内感染は、ほとんどが針刺し事故による医療従事者の感染が多い。医療従事者がHBVに曝露した場合、HBs抗原およびHBs抗体を検査し、いずれも陰性の場合、48時間以内にHBグロブリンとHBワクチンを接種し、6ヵ月間は肝機能検査を行う。この感染防止対策が施行された例ではB型肝炎を発症した例はない。いずれにしても、HBVに曝露されていない医療従事者(HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体がいずれも陰性)は、予防的にHBワクチンを接種するべきである。

医療従事者がHCVに曝露された場合、6ヵ月間はHCV抗体および肝機能検査を行う。HCV抗体が陽性化するか肝機能検査に異常が出現した場合、血液中のHCV RNAを検査し感染の成立が確認されれば、C型急性肝炎としてIFN療法を行う。

医療従事者がHIVに曝露された場合、直ちに抗HIV薬2～3剤を1ヵ月間服用し、HIV抗体を6ヵ月間検査する。

針刺し事故防止対策として、採血や注射後のリキャップ禁止などが指摘されているが、それよりも安全器材の医療機関への導入が最も効果的であり、医療経済的にも有効とされている。

●● おわりに

血液由来ウイルスは他のウイルスと異なり、感染が成立すると急性疾患から慢性疾患へと移行し予後不良となる症例もみられること、また、主に血液を介してほかに感染を起こすため、院内感染対策上も重要なウイルスである。

(林 純)