

文献

- 1) Furusyo N, Nakashima H, Kashiwagi K, et al : Clinical outcomes of hepatitis B virus (HBV) genotypes B and C in Japanese patients with chronic HBV. *Am J Trop Med Hyg* 67 : 170-175, 2002.
- 2) Hayashi J, Kashiwagi S, Nomura H, et al : Hepatitis B virus transmission in nursery schools. *Am Epidemiol* 125 : 492-498, 1987.
- 3) Furusyo N, Hayashi J, Sawayama Y, et al : The elimination of hepatitis B virus infection ; Changing seroepidemiology of hepatitis A and B virus infection in Okinawa, Japan over a 26 year period. *Am J Trop Med Hyg* 59 : 693-698, 1998.
- 4) 林 純, 古庄憲浩 : 我が国における B 型肝炎の疫学的動向. *日本臨床* 62(増刊 8) : 180-185, 2004.
- 5) 林 純, 古庄憲浩, 中牟田誠, ほか : HBs 抗原消失の機序とその後の問題点. *日本臨床* 62(増刊 8) : 106-111, 2004.
- 6) Hayashi J, Kashiwagi S, Okeda T, et al : Electrocardiographic changes induced by hypersecretion of catecholamine in the patient with fulminant hepatitis. *J J Med* 27 : 187-190, 1988.
- 7) 林 純, 柏木征三郎, 池松秀之, ほか : 医療従事者における HB ワクチン接種後の長期観察と追加接種について. *感染症誌* 62 : 805-810, 1988.
- 8) Hayashi J, Kashiwagi S, Nomura H, et al : The control of hepatitis B virus infection with vaccine in Japanese nursery schools. *Am J Epidemiol* 126 : 474-479, 1987.
- 9) Hayashi J, Kashiwagi S, Noguchi A, et al : Intradermal hepatitis B vaccination for mentally retarded patients. *J Infect* 19 : 119-125, 1989.
- 10) Hayashi J, Ohmiya M, Kishihara Y, et al : A statistical analysis of predictive factors of response to human lymphoblastoid interferon in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 89 : 2151-2156, 1994.
- 11) Hayashi J, Nakashima K, Kajiyama W, et al : Prevalence of antibody to hepatitis C virus in hemodialysis patients. *Am J Epidemiol* 134 : 651-657, 1991.
- 12) Hayashi J, Kishihara Y, Yamaji K, et al : Transmission of hepatitis C virus by health care workers in a rural area of Japan. *Am J Gastroenterol* 90 : 794-799, 1995.
- 13) 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 Acta Med* 82 : 648-654, 1991.
- 14) Hayashi J, Nakashima K, Noguchi A, et al : An epidemiologic survey of hepatitis C virus in Japan. *J Epidemiol* 3 : 41-45, 1993.
- 15) Hayashi J, Kishihara Y, Yamaji K, et al : Hepatitis C viral quasispecies and liver damage in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 25 : 697-701, 1997.
- 16) Hayashi J, Furusyo N, Ariyama I, et al : A relationship between the evolution of hepatitis C virus variants, liver damage, and hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C viremia. *J Infect Dis* 181 : 1523-1527, 2000.
- 17) Nomura H, Sou S, Nagahama T, et al : Short-term interferon- α therapy for acute hepatitis C ; A randomized controlled trial. *Hepatology* 39 : 1213-1219, 2004.
- 18) Nakashima K, Kashiwagi S, Hayashi J, et al : Sexual transmission of hepatitis C virus among female prostitutes and patients with sexually transmitted diseases in Fukuoka, Kyushu, Japan. *Am J epidemiol* 136 : 1132-1137, 1992.
- 19) Furusyo N, Ariyama I, Chong Y, et al : A patient with primary human immunodeficiency virus infection for whom highly active antiretroviral therapy was successful. *J Infect Chemother* 8 : 361-364, 2002.
- 20) Ariyama I, Chong Y, Murata M, et al : The effectiveness of anti-retroviral drug therapy for HIV-1 proviral DNA levels and viral selection. *J Intern Med Res* 30 : 289-300, 2002.
- 21) 村岡正人, 田所憲治 : 輸血後ウイルス感染症の実態. *現代医療* 36 : 2275-2282, 2004.
- 22) Furusyo N, Kubo N, Nakashima H, et al : Confirmation of nosocomial hepatitis C virus infection in a hemodialysis unit. *Infect Cont Hosp Epidemiol* 25 : 584-590, 2004.

特集／肝機能検査値 — その上手な読み方

検査値の読み方

肝炎ウイルスマーカー

林 純 古 庄 憲 浩

はじめに

肝炎ウイルスとして、現在 A, B, C, D, E, G 型および TTV が認められている。A 型肝炎ウイルスを (Hepatitis A Virus: HAV), B 型肝炎ウイルスを (Hepatitis B Virus: HBV), 以下同様にして HCV, HDV, HEV, HGV と記す。HBV は DNA ウイルスであるが、その他は RNA ウイルスであり、HAV および HEV は経口感染であるが、その他は主として血液を介した感染である。

これらウイルス肝炎のウイルスマーカーの意義を理解することは、ウイルスに感染した時期、肝炎の状態および他人への感染性などを予測することができ、臨床的に有用と考えられる。なお、現在 HGV および TTV は肝炎との関連性が明確でないため、本稿では省略する。

I. A 型肝炎

1. ウイルスの特徴

HAV はエンベロープを有さない直径 27nm の正 20 面体の粒子で、ウイルスの分類上ではピコルナウイルス科に属し、エンテロウイルス 72 型に分類されている。その蛋白は 5 種類の構造と 6 種類の非構造蛋白からなる。また、ウイルスのゲノムとしては約 7.5kb の線状 1 本鎖 RNA であることが知られ、その全塩基配列が明らかにされている。

2. ウイルスマーカーと臨床経過

A 型急性肝炎の臨床的特徴は、38℃ 以上の発熱をきたす率が高く、食欲不振、悪心、嘔吐などの消化器症状、全身倦怠感、黄疸も高頻度にみられるが、慢性化することはない。

A 型肝炎は、血清中に IgM 型 HA 抗体を検出することで診断される。IgM 型 HA 抗体は、一

九州大学大学院医学研究院感染環境医学分野
九州大学病院総合診療部

般に A 型肝炎の発症早期より血中に出現し、3～6 ヶ月間みられる。IgG 型 HA 抗体は HAV 感染がごく最近なものでも、かなり過去のものでも陽性となる。IgG 型 HA 抗体のみで、A 型肝炎の診断をする場合は、時期をおいて再検査し、抗体価の上昇を確認する必要がある。

II. B 型肝炎

1. ウイルスの特徴

HBV は直径 42nm の粒子で、エンベロープとそれに囲まれた直径 27nm 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 3.2kb 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 種の蛋白の遺伝子がコードされている。

2. ウイルスマーカーと臨床経過 (図 1)

B 型急性肝炎の場合の HBV 関連マーカーとしては、現在 HBVDNA および HBV の遺伝子産物である HBs 抗原、HBe 抗原、HBc 抗原があり、感染宿主が産生する HBs 抗体、HBe 抗体、HBc 抗体があるが、HBc 抗原は肝細胞の中には存在するが、血液中には存在していない。

血液中の HBVDNA 量はウイルス量そのものを表し、その増減はウイルスの複製の状態を示している。HBVDNA は血清アミノトランスフェラーゼ値が上昇する約 2 週間前に増加し、血清ア

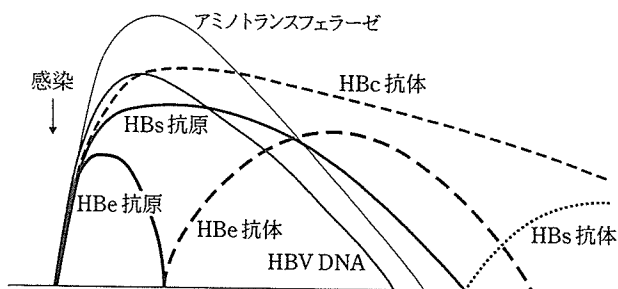


図 1 HBV 関連のマーカーの推移

ミノトランスフェラーゼ値が下降する約2週間前には低下する。このような時間的ずれは、肝細胞にウイルスが増加することに対して、感染宿主の細胞障害性Tリンパ球が反応し、肝細胞が破壊され、その結果として血清アミノトランスフェラーゼ値が上昇するためと考えられる。すなわち、HBVDNA量の推移をみると、血清アミノトランスフェラーゼ値の推移を予測でき、インターフェロンの投与時期の決定などにも有用である¹⁾。

HBs抗原の臨床的意義としては、現在HBVに感染していることを示しているのみで、それ以上の意義はない。しかし、HBVDNAに比較し測定が容易であり、またその感度も有意に高いため、HBV感染のスクリーニング検査としては有用である。また、HBs抗原量については、急性肝炎の回復期に有意に減少し、最終的に陰性となり、臨床的意義もあると思われるが、慢性肝炎などでのHBs抗原量の推移は血清アミノトランスフェラーゼ値の推移と関連はなく、臨床的意義は少ない。また、HBV持続感染者におけるHBs抗原は加齢とともに年間1%は陰性化する²⁾。

一般にHBs抗体はHBVの中和抗体とされ、感染防御に役立つ抗体であり、一般にHBs抗原が陰性化した後に陽性となり、その後持続して陽性であるが、陰性化することもある。また、HBワクチンによっても陽性となる³⁾。その一方で、HBs抗原陽性者、すなわちHBV持続感染者、の約15%は同時にHBs抗体も陽性である⁴⁾。その際のHBs抗体のsubtypeはHBs抗原と異なっていることから、subtypeの異なるHBVの重複感染、subtypeの変異による結果によるものと考えられたが⁴⁾、現在、このようなHBs抗原/抗体共存例の臨床的意義はないとされている。

HBe抗原はHBVが感染初期から中期に産生する蛋白で、感染後期ではHBVDNAのPrecore領域あるいはCorepromoter領域のpoint mutationによりHBVはHBe抗原の産生が中止される⁵⁾。そのためHBV持続感染者の血液中ではHBe抗原が陰性化しHBe抗体が陽性となるseroconversionがみられる。これはウイルス側からみると肝細胞に感染しているHBVが野生ウイルスから変異ウイルスに置き換わったことを意味している。HBe抗原はHBVの感染性の指標と考えられていたが、これは野生ウイルスの方が変異ウイルスより複製力が強く、血液中のHBV量が増加するためと思われる。最近、HBe抗原の役割とし

て感染宿主の細胞障害性Tリンパ球の活性化を抑制することが知られている⁶⁾。HBV持続感染者でHBe抗原量が減少してくると肝炎の急性増悪がおこり、あるいはHBe抗原陰性のHBV感染者から感染した場合、劇症肝炎になる⁷⁾とされているが、これらのことは細胞障害性Tリンパ球の抑制解除と関連しているのかもしれない。

HBe抗原は、血液中ではHBVの中に存在し、HBs抗原に包まれているため測定できない。一方、HBe抗体は感染初期より陽性となり、その後HBs抗原が陽性の場合、必ず陽性であり、HBs抗原が陰性となっても陰性となることはない。上述したようにHBs抗体は陰性化することがしばしばみられるが、HBe抗体はHBVの感染が一度成立すると持続陽性を示すため、最も感度の良いHBVの感染マーカーといえる⁸⁾。

IgM型HBe抗体はHBVの感染初期に出現する抗体である。B型急性肝炎では早期にHBs抗原が陰性化することがあるが、IgM型HBe抗体は比較的長期に陽性であることから、診断の手助けとなる。一方、B型慢性肝炎の急性増悪でも陽性となることがあるが、その値は急性肝炎に比べて低い⁹⁾。

近年、血液中のHBe抗体は陽性であるが、HBs抗原およびHBVDNAは陰性で、現在HBVの感染が存在しないと考えられる例をドナーとして肝移植が行われた場合、レシピエントにB型急性肝炎(劇症肝炎)が発症することが知られている。すなわち、HBVにいったん感染すると血液中にはウイルスは存在しなくなった後でも、肝臓にはかなり長期に存在すると考えられている¹⁰⁾。

その他のマーカーとして、保険適応ではないがgenotype(AからG)の測定が容易になった。わが国では主としてBとCで、genotype Bの感染者は無症候性が多いのに比べ、Cは慢性肝炎、肝硬変、肝癌が多く予後不良である¹¹⁾。最近、わが国では欧米で主流のgenotype Aが増加している¹²⁾。一般に成人でHBVに感染しても持続感染に移行しないが、genotype AのHBVに感染すると成人でも持続感染に移行するとされている。

現在、B型慢性肝炎に対してはラミブジンの投与が行われており、著者らの312例の3年間治療成績ではそのウイルス学的効果は6ヵ月後で85%みられたが、ラミブジン耐性ウイルスの出現による再燃があり、36ヵ月後で55%と減少していた。

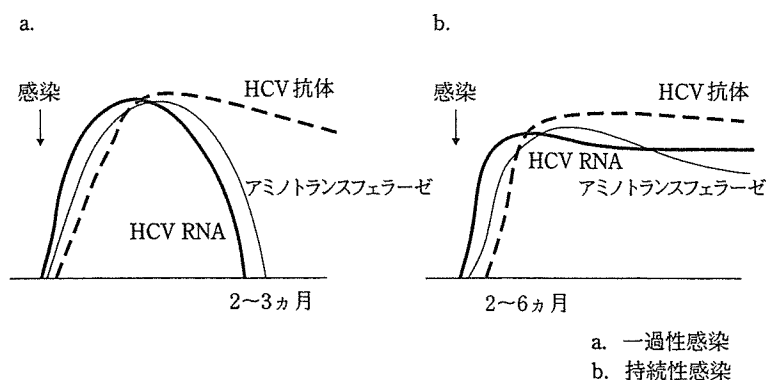


図 2 HCV 関連マーカーの推移

その際の効果予測因子としては、HBVDNA 量が少ないこと、HBe 抗原が陰性であることであった¹³⁾。

Ⅲ. C 型 肝 炎

1. ウイルスの特徴

HCV のゲノムは約9.5kb の線状一本鎖 RNA であることが判明しているが、HAV および HBV と異なり HCV のウイルス粒子は未だ分離されていないため、ウイルス由来の蛋白からおのこの遺伝子をゲノム上に求めることは出来ない。このため、推定アミノ酸配列の解析により、類似ウイルス (フラビウイルス、ペスチウイルス) のそれと比較することにより、構造蛋白・非構造蛋白遺伝子の位置が推定された。その結果、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 1a 型、1b 型、2a 型、2b 型、3 型に分類されている。本邦では 1a 型および 3 型は極めて少なく、HCV 感染者の80%以上が 1b 型である¹⁴⁾。HCV の genotype はインターフェロンの有効性の指標となり臨床的に重要である¹⁵⁾。

2. ウイルスマーカーと臨床経過 (図 2)

C 型急性肝炎の症状および経過は他のウイルス肝炎に比べて軽度で、劇症化はまれである。しかし、A 型あるいは E 型肝炎と異なり、HCV 感染には HBV 感染と同様に持続感染と一過性感染がある。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 に感染すると高率に持続感染に移行することが知られている。すなわち、急性肝炎の60~80%は慢性肝疾患へ移

行するとされている。

HCV に感染すると、まず HCV RNA が陽性となり、感染後 3 から 6 ヶ月して HCV 抗体が陽性となる。以後、HCV 抗体は陰性化することはなく、また、6 ヶ月以上 HCV RNA が陽性の場合、持続感染が成立したと考えられ、その後、HCV RNA は自然に陰性化することはない¹⁶⁾。HCV RNA が陽性で HCV 抗体が陰性の場合、HCV の感染初期と考えられる。逆に、HCV 抗体が陽性で HCV RNA が陰性の場合、過去の一過性感染か、あるいはインターフェロン療法を受けた著効例 (インターフェロン療法にて、持続的な HCV RNA の陰性化および肝機能の正常化) と考えられる。

HCV RNA の測定には定性と定量があるが、感度が良いのは定性であるため、定量にて感度以下の場合、定性検査を行い陰性かどうかを確認する必要がある。

ウイルスの定量としては、上述した PCR 法による HCV RNA 定量と、最近開発された ELISA 法による HCV コア抗原量がある。HCV RNA 量は短期的にも、長期的にも変動に乏しく¹⁶⁾、肝病態およびその進行とも関連がみられないが¹⁷⁾、インターフェロン療法の有効性を予測する重要な因子としての臨床的意義がある。すなわち、HCV RNA 量が低値の症例はインターフェロン療法によりウイルスが持続的に排除しやすく、著効例となる確率が高い¹⁵⁾。HCV コア抗原量の臨床的意義は未だ確立されていないが、その値は HCV RNA 量と相関がみられることから¹⁸⁾、HCV RNA 量と同等に扱ってよいと考えられ、測定法が簡便で安価であるため HCV RNA 量に置き換わる可能性がある。

セロタイプも HCV RNA 量と同様にインター

フェロン療法の有効性を予測する重要な因子としての臨床的意義がある。セロタイプ1型は genotype 1a, 1b を, 2型は genotype 2a, 2b を含んでいる。

インターフェロン療法とウイルスマーカーの関連についてまとめると, セロタイプ2型は HCVRNA 量に関係なくインターフェロン療法が有効で¹⁹⁾, セロタイプ1型は HCVRNA 量が低値の症例では有効であるが, 高値の症例では無効であることが多い¹⁵⁾。以上のことから, セロタイプ1型で, HCVRNA 量が高値のC型慢性肝炎は難治性C型慢性肝炎と呼ばれている。

IV. D 型 肝 炎

D型肝炎ウイルス (HDV) は自身では増殖不能な欠陥ウイルスであるため, HBV と常に共存している。すなわち, 直径36nmのHDV粒子の中心にHD抗原が存在し, 粒子の表面はHBs抗原に覆われた形態で感染肝細胞核中に検出される。マーカーとしてHD抗体であるが, 現在ウイルスが存在するかどうかはHDVRNAを検査する必要がある。

HDV感染は急性期には肝炎の重症化, 慢性期には肝病態の増悪を起こす頻度が, HBV単独感染に比較して高いといわれているが, いずれにしてもわが国のHBV感染者における感染率は1%以下と低い²⁰⁾。

V. E 型 肝 炎

E型肝炎ウイルス (HEV) は直径約30nmの球形ウイルスで, エンベロープはもたない。遺伝子はプラス鎖, 一本のRNAで, 全長は約7.2kb塩基である。

E型肝炎はわが国ではまれとされていたが, 近年経口感染を主とした肝炎の発症例が報告されている。その具体例としては, 豚の内臓, 猪の肉および肝臓, 鹿の肉の生あるいは生焼けの状態を摂取し感染している。

E型急性肝炎はA型肝炎と症状も似ており, 同様に慢性化することはなく治癒する。A型肝炎では発熱が70%以上にみられるが, E型肝炎では40%にしかみられない。しかし, 劇症化はE型では10%とA型に比較して高率にみられる²¹⁾。

ウイルスマーカーとしては, E型肝炎はわが国ではまれなため, 一般的に肝炎症状があり, 血液中のIgG型HEV抗体が陽性であればそれだけで

診断して良いと考えられる。さらに, 急性期の確認にはIgM型HEV抗体を, ウイルス血症の検討にはHEVRNAを測定することも可能である。

お わ り に

A型およびE型は急性肝炎のみであるが, B型 (D型) およびC型は病態として慢性肝炎もあるため, 肝炎ウイルスマーカーの意義を熟知する必要があると考えられる。肝炎ウイルスマーカーは, ウイルス肝炎の病態の把握, さらに治療方針の決定に役立つ重要な臨床検査の一つと考えられる。

文 献

- 1) Hayashi, J., Kajiyama, W., Nakashima, K. et al.: Glycyrrhizin withdrawal followed by human lymphoblastoid interferon in the treatment of chronic hepatitis B. *Gastroenterol Jpn*, 82: 648-654, 1991.
- 2) Furusyo, N., Hayashi, J., Sawayama, Y. et al.: Hepatitis B surface antigen disappearance and hepatitis B surface antigen subtype: a prospective, long-term, follow-up study of Japanese residents of Okinawa, Japan with chronic hepatitis B virus infection. *Am J Trop Med Hyg*, 60: 616-622, 1999.
- 3) Hayashi, J., Kashiwagi, S., Nomura, H., Kajiyama, W., Ikematsu, W.: The control of hepatitis B virus infection with vaccine in Japanese nursery schools. *Am J Epidemiol*, 126: 474-479, 1987.
- 4) Hayashi, J., Noguchi, A., Nakashima, K. et al.: Frequency of concurrence of hepatitis B surface antigen in a large number of carriers in Okinawa, Japan. *Gastroenterol Jpn*, 25: 593-597, 1990.
- 5) Nakashima, H., Furusyo, N., Kubo, N. et al.: Double point mutation in the core promoter region of hepatitis B virus (HBV) genotype C may be related to liver deterioration in patients with chronic HBV infection. *J Gastroenterol Hepatol*, 19: 541-550, 2004.
- 6) Milich, D. R., Chen, M. K., Hughes, J. L. et al.: The selected hepatitis B precore antigen can modulate the immune response to the nucleocapsid: a mechanism for persistence. *J Immunol*, 160: 2013-2021, 1998.
- 7) Omata, M., Ehata, T., Yokosuka, O. et al.: Mutations in the precore region of hepatitis B virus DNA in patients with fulminant and severe hepatitis. *N Engl J Med*, 324: 1699-1704, 1991.
- 8) 林 純, 柏木征三郎, 野村秀幸ほか: 沖縄および九州地区におけるHBc抗体の保有状況とその疫学的意義について. *感染症誌*, 57: 512-518, 1983.
- 9) Hayashi, J., Kashiwagi, S., Noguchi, A. et al.: Prevalence of IgM anti-HBc among HBsAg carriers in Okinawa, Japan. *Gastroenterol Jpn*, 25: 36-40, 1990.
- 10) 林 純, 古庄憲浩, 中牟田誠ほか: HBs抗原消失の機序とその後の問題点. *日本臨床*, 62(増刊: ウイルス肝炎): 106-111, 2004.
- 11) Furusyo, N., Nakashima, H., Kashiwagi, K. et al.: Clinical outcomes of hepatitis B virus (HBV) genotypes B and C in Japanese patients with chronic HBV. *Am J Trop Med Hyg*, 67: 170-175, 2002.
- 12) Kubo, N., Furusyo, N., Sawayama, Y. et al.: A patients in whom only hepatitis B virus (HBV) was thought to have been contracted, by kissing, from a

- same-sex partner coinfecting with HBV and human immunodeficiency virus-1. *J Infect Chemother*, 9: 260-264, 2003.
- 13) Furusyo, N., Takeoka, H., Toyoda, K. et al.: Long-term lamivudine treatment of chronic hepatitis B in Japanese patients: A project of the Kyushu University Liver Disease Study. *World J Gastroenterol* (in press).
 - 14) Hayashi, J., Kishihara, Y., Yamaji, K. et al.: Transmission of hepatitis C virus by health care workers in a rural area of Japan. *Am J Gastroenterol*, 90: 794-799, 1995.
 - 15) Hayashi, J., Ohmiya, M., Kishihara, Y. et al.: A statistical analysis of predictive factors of response to human lymphoblastoid interferon in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*, 89: 2151-2156, 1994.
 - 16) Hayashi, J., Furusyo, N., Ariyama, I. et al.: A relationship between the evolution of hepatitis C virus variants, liver damage, and hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C viremia. *J Infect Dis*, 181: 1523-1527, 2000.
 - 17) Hayashi, J., Kishihara, Y., Tani, Y. et al.: Relationship of genotype to level of hepatitis C viraemia determined by competitive polymerase chain reaction. *J Infect*, 30: 235-239, 1995.
 - 18) 片山恵子, 熊谷純子, 小宮裕ほか: HCV コア抗原定量試験の基礎的検討. *医学と薬学*, 46: 1023-1029, 2001.
 - 19) Furusyo, N., Katoh, M., Tanabe, Y. et al.: Interferon alpha plus ribavirin combination treatment of Japanese chronic hepatitis C patients with HCV genotype 2: A project of the Kyushu University Liver Disease Study. *World J Gastroenterol* (in press).
 - 20) 矢野右人, 井上長三: δ 型肝炎の臨床と日本における現況. *日本臨床*, 47: 715-720, 1989.
 - 21) Okamoto, H., Takahashi, M., Nishizawa, T. et al.: Feature of hepatitis E virus infection in Japan. *Intern Med*, 42: 1065-1071, 2003.
-

特集/病院でよく使われる薬物療法

各種薬剤の副作用とその予防対策

インターフェロンの副作用と その対策

林 純^{①②} 古 庄 憲 浩^{①②}
村 田 昌 之^② 貝 沼 茂 三 郎^③

はじめに

わが国は世界的にみてもC型肝炎ウイルス(HCV)の高浸淫地区であり¹⁾,その感染者は150~200万人いると推定されている。その60%以上は程度の差こそあれ慢性肝疾患に罹患していると考えられる。

一方、インターフェロン(IFN)は1992年にC型肝炎慢性肝炎に対して保健適応になって以来、売り上げは飛躍的に増加し、1993年には1,900億円となった。その後低下気味ではあるが、年間600億円の市場となっている。IFNはC型肝炎慢性肝炎に対する唯一の原因療法の薬剤である。従来のIFN単独療法(α 型は6ヵ月、 β 型は2ヵ月投与)では、C型肝炎慢性肝炎患者の約25%が持続的にHCVが消失し、肝機能の正常化がみられる著効例となった²⁾³⁾。IFNの効果が得られない例はHCVのgenotypeが1b型で、高ウイルス量であることが明らかとなり²⁾⁴⁾,このような例にはIFN単独投与では効果が5%以下であることがわかり、難治性C型肝炎慢性肝炎と呼ばれるようになった。このようなことから、経口の抗ウイルス薬であるribavirinとの併用が行われるようになり、この難治性C型肝炎慢性肝炎に対する著効率は25%となり⁵⁾,さらに週1回の投与で有効性がみられるpegIFN α との併用では治療期間が12ヵ月となり、著効率は50~60%と高率になった⁶⁾。

また、C型肝炎慢性肝炎患者は年間5~6%は肝癌を発症することが判明している⁷⁾。彼らが癌年齢に達してきた現在、わが国における肝癌による年間死亡者数は1970年頃の約10,000人から、この30

年間に3倍に増加し、現在では34,000人に達し、悪性新生物の中では胃癌、肺癌とほぼ肩を並べている。

IFNはC型肝炎慢性肝炎を治癒させるということだけでなく、IFN療法を受けたC型肝炎慢性肝炎患者は、治療を受けていない患者に比べて肝癌の発症が有意に少なく、IFNはC型肝炎慢性肝炎に対して肝癌発症抑制効果があるということも報告されている⁸⁾⁹⁾。さらにはin vitroでも肝癌増殖抑制効果が認められている¹⁰⁾。このためC型肝炎慢性肝炎患者に対して肝癌発症抑制効果のみを期待したIFNの少量長期投与(一部自己注射)が、昨年より保険適応となった。

現在、IFN療法はウイルスの完全除去を目指す場合、わが国に最も多い難治性C型肝炎慢性肝炎に対しては、pegIFN α +ribavirin併用療法が、それ以外のC型肝炎慢性肝炎に対してはIFN α および β の単独療法も推奨されている。さらには、上述したように肝癌発症抑制を目指すIFN少量長期投与も始まり、肝臓病専門医だけでなく一般臨床医にもC型肝炎慢性肝炎患者に対してIFN療法を行う機会が増加すると思われる。この治療法を安全に長期に続けるためにも、IFNの副作用とその対策を十分に理解することは重要と考えられる。

I. IFN の 副 作 用

IFNの副作用にはインフルエンザ様症状で代表される全身症状のほかに、消化器症状、精神神経症状、皮膚症状、眼症状、耳症状、まれに間質性肺炎、甲状腺疾患などさまざまな症状や疾患がある。表1¹¹⁾で示すように症状により発現時期に若干のずれがみられる。

①九州大学大学院感染環境医学分野

②九州大学病院総合診療部 ③麻生飯塚病院漢方診療科

表 1 IFN の 副 作 用

I. 自覚症状	
1. IFNの初期症状(1週間以内)	<ul style="list-style-type: none"> インフルエンザ様症状 発熱・頭痛・関節痛・四肢筋肉痛・腰痛・背部痛・全身倦怠感
2. IFNの中期症状(1～8週間)	<ul style="list-style-type: none"> 全身症状 微熱・軽度倦怠感・疲労感・体重減少 消化器症状 食欲不振・嘔気・下痢・口内炎, 味覚・嗅覚異常 皮膚症状 発疹・尋常性乾癬・口内扁平苔癬 精神神経症状 不眠・眠気・眩暈・抑うつ状態・不安感・意欲低下・自殺念慮 眼症状 眼痛・視力低下・眼底異常(出血・白斑)・全眼球炎 代謝異常 糖尿病の発症・増悪(血糖値の上昇)・中性脂肪上昇 循環器症状 不整脈・動悸・息切れ・虚血性心疾患・心不全・心筋症 腎症状 尿蛋白・ネフローゼ症候群・急性腎不全
3. IFNの後期症状(2ヵ月以降)	<ul style="list-style-type: none"> 疲労感・意欲低下 脱毛 自己免疫異常 甲状腺機能異常(機能低下症・亢進症) 間質性肺炎 自己免疫性肝炎 溶血性貧血 関節リウマチ 潰瘍性大腸炎
II. 検査所見の異常	
	<ul style="list-style-type: none"> 末梢血: 白血球減少(特に好中球減少) 血小板減少 赤血球減少(軽度) 尿: 蛋白尿

II. IFN の 早 期 症 状

IFN投与開始後1週間以内に現れる症状は、発熱を主徴とするインフルエンザ様症状である。発熱はIFN α では筋注後4～5時間後から上昇し始め、6～9時間後には最高体温(38～40℃)になり、4～12時間後解熱する。IFN β では静注後30分後から悪寒が始まり、1～3時間後には最高体温となる。300万IU/日以上IFN投与では38℃以上の発熱は必発である。IFNの発熱には慣れの現象があり、38℃以上の発熱は初めの3～4回のIFN投与後のみであり、その後は37℃台の微熱になる。しかし、IFN β では静注のたびに38℃以上の発熱が出現することが長期間続き、慣れ現象がみられない例も存在する。発熱以外の症状には全身倦怠感、頭痛、四肢の関節痛・筋肉痛、腰痛などがある。ときに、高熱時に嘔吐をみるこ

がある。しかし、近年登場したpegIFN α ではインフルエンザ症状は軽微とされている。

対策としては、一般的には鎮痛解熱剤の投与でコントロール可能であるので、そうでない場合は他の疾患の合併を考慮しなければならない。

III. IFN の 中 期 症 状

IFNの中期(1～8週間)の全身症状は初期症状に比べれば一般に軽度となる。体温も微熱か37℃以下となる。軽度の倦怠感や疲労感を伴うことが多い。この時期には食欲不振など消化器症状が高頻度にみられる。食欲不振は程度の差はあるが、70～80%の患者にみられる。嘔気、下痢も伴うことが多い。味覚変化もときにみられる。消化器症状は2～4週間以内の早期に軽快することが多い。この時期に体重が減少し、2ヵ月で5kg以上の減量となることがしばしばある。

対策としては、いわゆる胃腸薬の投与でよいが、軽度のうつ状態が含まれていることもあり、抗うつ剤で食欲増進作用もみられるスルピリドなどの投与が有効な場合が多い。

皮膚症状に関しては、風疹様の赤色の丘疹が下腹部、下肢に出現し、時には紅斑となる。さまざまな中毒疹として観察されるが、軽度の中毒疹であれば、抗ヒスタミンあるいは副腎皮質ホルモンが含まれているクリームおよび軟膏の塗布を行い、通常IFNは継続する。乾癬が発症したり、顕在化することがある。この場合、IFN療法は皮膚科にて相談しながら継続となるが、重症化することもあるので、IFN投与中止も念頭に置かなければならない。

精神神経症状は軽症のものも含めれば、しばしば認められる重大な副作用の一つである。軽い抑うつ症状から、口もきかないほど落ち込んだり、イライラ感や精神的不安状態が強まり、自殺念慮することもある。

軽症の頃からの対応が必要であり、頻回の面談と抗うつ剤投与を行い、IFNの治療効果予測因子(genotypeが2aあるいは2b、または低ウイルス量)、さらにIFN投与開始後4週間でHCVRNAが陰性化しているかどうかなど¹²⁾、その時点での効果を予測し、全く望めないと判断できる場合は、IFNの投与を中止する。しかし、効果が期待できる場合は、心療内科や精神神経科と相談しながら、できるだけ治療の継続を図る。その際、家族などによる観察も必要となる。

IFN投与前よりうつ傾向がみられたり、既往歴にうつ病がある患者ではIFN投与により、うつ病の再燃や、顕在化がみられる。IFN投与前に充分に問診し、人格障害やうつ病の疑いがあればIFN療法の選択を避けるべきであるが、IFN β はうつ病に関する副作用が極めて少ないため、本剤による治療も選択の一つである。

傾眠、見当識障害、錯乱、昏睡などの意識障害や四肢・全身の痙攣発作などの中枢神経症状の出現も報告されている¹³⁾。このような症例の脳波では、び漫性 α 波の徐派がみられ、 θ 波から δ 波へと変化する汎性徐波の出現、前頭葉における間欠性 δ 波も出現する¹⁴⁾。いずれにしても、IFN投与による精神神経症状の出現には充分注意を払う必要がある。

眼症状もIFNの比較的早期に出現する。眼底出血、綿花様白斑、網膜血管閉塞症などがしばし

ばみられるが、一過性であるため、IFN療法を中止する必要はない。しかし、IFN投与開始後8週よりぶどう膜炎を発症し、髄液検査からVogt-小柳-原田病と診断された例もあるため¹⁵⁾、眼のかすみなどを訴える場合は注意を要する。

糖尿病患者にIFNを投与しても、投与前に血糖コントロールが充分されていればIFN療法は可能であるが、ときにIFN投与後血糖値が上昇することがある。対策としては、血糖低下剤やインスリンの増量を行うことで充分である。

IFN投与により末梢血の白血球や血小板が減少する。特に投与開始2~4週間に最も減少し、その後やや増加し安定する。血小板数については、5万/ μ l以下では出血傾向がなければ経過観察し、3万/ μ l以下ではIFNの減量や休止を考慮する。漢方薬の十全大補湯は骨髓増殖作用があり、血小板数の回復が速やかにみられるため、その併用投与は有用である¹⁶⁾。白血球減少については特に問題なく治療継続できる場合が多いが、感染症に対する注意が必要であることは当然である。著者らも細菌性肺炎や胆石保有者での胆のう炎発症などを経験した。

IFN β については投与開始後2週から1ヵ月で蛋白尿が出現することがあるが¹⁷⁾、重症化しない限り治療継続は可能である。

IV. IFN の 後 期 症 状

IFN投与開始2ヵ月以降では、発熱は38°C以上のことは少なく、微熱程度である。IFN投与後の慢性疲労感、仕事をやろうとする意欲の低下、物事に消極的になったり、性格の変化がしばしば生じる。この場合も上述したように、抗うつ剤投与を行い、頻回の面談と、IFNの治療効果を予測し、その時点で効果が全く望めないと判断できる場合は、IFNの投与を中止する。

脱毛は、IFNの投与量が多ければ、1ヵ月半ぐらいから始まることがあるが、一般には2~3ヵ月で始まり、毛髪が多い場合目立つが、禿になることはない。通常、IFN投与終了後1~3ヵ月で毛髪は回復するが、投与継続中でも生えてくる。IFN β では脱毛がほとんどみられない。

C型慢性肝炎患者には種々の自己抗体が陽性である場合があるが、IFNによりさらに出現頻度が高まる。そのようなことから自己免疫疾患の合併には注意を払わなければならない。甲状腺疾患が最も多く、甲状腺機能亢進症や甲状腺機能低下症

の頻度が高い。IFN 投与前の抗甲状腺抗体やマイクロゾーム抗体がその予測因子として役立つが、甲状腺に対する治療を行いながら、IFN 投与は継続可能と思われる。

間質性肺炎の発症がしばしば報告されており、特に漢方薬の小柴胡湯との併用で多くみられたため、現在、この薬剤との併用は禁忌となっている。間質性肺炎を放置すれば予後が非常に悪いため、IFN 投与中の乾性咳嗽、労作時呼吸困難などの呼吸症状が出現した場合には、本症を念頭に置く必要がある。胸部 X 線で異常陰影みられ KL-6 の上昇があれば、本症を強く疑い、IFN 療法を速やかに中止するべきである¹⁸⁾。関節リウマチや全身性エリテマトーデス、潰瘍性大腸炎の発症や顕在化がまれに起きることがある。自己免疫性肝炎に IFN 療法を行うと肝炎が重症化することもある。以上のことから、自己免疫が関与していると考えられる疾患が合併している患者に対しては、基本的には IFN 療法を行わない方針が良いと思われる。

その他に、免疫に関することでは IFN 投与開始後 3 ヶ月目より LDH が IgG とリンクし、LDH が上昇することがある。しかし、IFN 投与は続行しても害がない¹⁹⁾。

V. IFN の副作用に対する漢方薬 —麻黄湯

C 型慢性肝炎のなかには IFN の副作用のために治療が中断されたり、高齢やうつ症状の既往があるため適応とされない症例も多い。そこで、IFN 治療中の患者を詳細に観察すると、悪寒、発熱、頭痛、関節痛など漢方医学的には太陽病期の病態を呈している。

著者らは IFN β 投与後に出現するインフルエンザ様症状は、麻黄湯の適応病態に極めて類似することを発見し、IFN β と麻黄湯の併用療法を検討した。その結果、IFN β と麻黄湯を併用することにより副作用が軽減、生化学的著効率が向上し²⁰⁾、その機序の一つとして麻黄湯併用による interleukin-1 receptor antagonist の上昇が関与する可能性を報告した²¹⁾。一般的には発熱などのインフルエンザ様症状に対して消炎鎮痛剤が使用されている。消炎鎮痛剤の使用により解熱はするが、倦怠感などの症状が残ることが多い。それに対して麻黄湯は温熱産生援助剤であり、生体にとって不必要な悪寒戦慄を伴うことなく、体温を

上昇させ、発汗解熱させる。その結果として倦怠感などの症状が残すことなく、インフルエンザ様症状を軽減させる。

インフルエンザ様症状は IFN 投与中に次第に軽減することが多いものの、治療中止や治療期間の QOL 低下の一因となることから、麻黄湯併用の意義は大きいと考える。さらに著者らは、麻黄湯の併用がうつ症状の発症抑制につながる可能性があり、微小循環障害の改善がその作用機序の一つである可能性を報告した²²⁾。上述したように、同じ漢方薬である小柴胡湯と IFN の併用では副作用として間質性肺炎が多く報告されている。しかし、著者らが行った麻黄湯と IFN β の併用療法では、間質性肺炎を発症した症例は 1 例も認めず、安全で有用な副作用対策の一つと考えられる。

文 献

- 1) Hayashi, J., Kishihara, Y., Yamaji, K. et al.: Transmission of hepatitis C virus by health care workers in a rural area of Japan. *Am J Gastroenterol*, 89: 794-799, 1995.
- 2) 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. *An intern Med*, 158: 177-181, 1998.
- 3) Furusyo, N., Hayashi, J., Ohmiya, M. et al.: Differences between interferon- α and - β treatment for patients with chronic hepatitis C virus infection. *Dig Dis Sci*, 44: 608-617, 1999.
- 4) Hayashi, J., Ohmiya, M., Kishihara, Y. et al.: A statistical analysis of predictive factors of response to human lymphoblastoid interferon in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*, 89: 2151-2156, 1994.
- 5) 林 純: ぜひ知っておきたいウイルス肝炎から肝癌まで。大道学館出版部, 福岡, p13, 2005.
- 6) Muir, A. J., Bornstein, J. D., Killenberg, P. G. et al.: Peginterferon alfa-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in blacks and non-hispanic whites. *N Engl J Med*, 350: 2265-2271, 2004.
- 7) Hayashi, J., Furusyo, N., Ariyama, I. et al.: A relationship between the evolution of hepatitis C virus variants, liver damage, and hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C viremia. *J Infect Dis*, 181: 1523-1527, 2000.
- 8) Nishiguchi, S., Kuroki, T., Nakatani, S. et al.: Randomised trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet*, 346: 1051-1055, 1995.
- 9) Kashiwagi, K., Furusyo, N., Kubo, N. et al.: A prospective comparison of the effect of interferon-alpha and interferon-beta treatment in patients with chronic hepatitis C on the incidence of hepatocellular carcinoma development. *J Infect Chemother*, 9: 333-340, 2003.
- 10) Murata, M., Nabeshima, S., Kikuchi, K. et al.: A comparison of the antitumor effects of interferon- α and

- β on human hepatocellular carcinoma cell lines. Cytokine, 33: 121-128, 2006.
- 11) 三宅和彦: インターフェロン療法: 副作用その対策. 肝胆膵, 43: 915-922, 2001.
 - 12) Yamaji, K., Hayashi, J., Kawakami, Y. et al.: Hepatitis C viral RNA status at two weeks of therapy predicts the eventual response. J Clin Gastroenterol, 26: 193-199, 1998.
 - 13) Hosoda, S., Takimura, H., Shibayama, M. et al.: Psychiatric symptoms related to interferon therapy for chronic hepatitis C: Clinical features and prognosis. Psychiatry Clin Neurosci, 54: 565-572, 2000.
 - 14) Rohatiner, A. Z. S., Prior, P. F., Burton, A. C. et al.: central nervous system toxicity of interferon. Br J Cancer, 47: 419-422, 1983.
 - 15) 川上康修, 林 純, 中嶋孝哉ほか: 天然型インターフェロン α 投与中にVogt-小柳-原田病を発症したC型慢性肝炎の1例. 肝胆膵, 36: 719-722, 1995.
 - 16) 荻本裕子, 林 純, 山路浩三郎ほか: Interferonの副作用軽減に対する十全大補湯の効果. 漢方診療, 15: 28-31, 1996.
 - 17) Shiratori, Y., Perelson, A. S., Weinberger, L. et al.: Different turnover rate of hepatitis C virus clearance by different treatment regimen using interferon-beta. J Hepatol, 33: 313-322, 2000.
 - 18) 中嶋正光, 河野修興: IFNによる間質性肺炎. 肝胆膵, 45: 1071-1075.
 - 19) Nabeshima, S., Hayashi, J., Hirata, M. et al.: Increased lactic dehydrogenase (LDH)-linked immunoglobulin associated with interferon- α therapy in a case of chronic hepatitis C. Intern Med, 33: 446-449, 1994.
 - 20) Kainuma, M., Hayashi, J., Sakai, S. et al.: The efficacy of herbal medicine (Kampo) in reducing the adverse effects of IFN- β in chronic hepatitis C. Am J Chin Med, 30: 355-367, 2002.
 - 21) Kainuma, M., Hikiami, H., Nozaki, K. et al.: The effect of a herbal medicine (Mao-to) for the prevention of interferon-induced psychiatric complications in chronic hepatitis C: a pilot study. Hum Psychopharmacol Clin Exp, 19: 235-241, 2004.
 - 22) Kainuma, M., Sakai, S., Sekiya, N. et al.: The effects of a herbal medicine (Mao-to) in patients with chronic hepatitis C after injection of IFN- β . Phytomedicine, 11: 5-10, 2004.

臨 牀 経 験

C 型 慢 性 肝 炎 に 対 す る インターフェロン β の 意 義

林 純 古 庄 憲 浩 村 田 昌 之

は じ め に

1989年にC型肝炎ウイルス(HCV)に対する抗体が測定可能となり、1992年にはこの抗体測定系が改良され、第二世代HCV抗体として、一般医療機関でも測定されるようになった。その結果、わが国は世界的にみてもHCVの感染の高浸淫国であることが判明した¹⁾。HCVの感染経路としては母子感染²⁾、性行為感染³⁾、薬物乱用のための注射器の共用、あるいは刺青などもあるが、わが国では輸血やデイスポータブルではなかった注射器による医療行為も重要であり、HCVの感染を拡大したものと考えられた⁴⁾。さらに、HCVに感染すると60~80%が持続感染に移行し、慢性肝炎、肝硬変をへて、肝癌を高率に発症することから⁵⁾、このウイルスの感染はB型肝炎ウイルスにも増して重要な肝炎ウイルスと考えられる。衛生教育・環境の整ってきている現在では、新たなHCV感染はほとんど無くなっているが、既に感染しているものが癌年齢になり、肝癌による年間死亡者数は1970年頃の約10,000人から、この30年間に3倍に増加し、現在では34,000人に達し、悪性新生物の中では胃癌、肺癌とほぼ肩を並べている。

以上のことから、現在、肝癌発症抑制を目的として、C型肝炎に対するinterferon(IFN)療法が推進されているところである。IFN療法は1992年から始まっており、当初はIFN単独療法で α 型は24週、 β 型は6~8週投与であった。治療終了後もウイルスが持続して血中から消失し、肝機能が正常となる著効率は全体の約25%であった。しかし、genotype 1b型で、高ウイルス量の例における著効率は5%と低率で⁶⁾、そのため、

これらの例は難治性C型肝炎と呼ばれるようになった。2002年からはribavirin(RIB)とIFN α -2bの併用投与が行われ、これら難治性C型肝炎の著効率は、著者ら九州大学関連病院肝疾患研究会の成績では413例中95例、23.0%と上昇した。2004年末からは週1回の投与で効果が得られるpegIFN α -2bとRIBとの併用療法(1年間)が保険適応となった。難治性C型肝炎に対する著効率が50~60%と高いため⁷⁾、現在、最も行われているIFN療法と考えられる。

また、従来のIFNの単独長期投与、さらにはIFN α の少量長期の自己注射も認可され、C型肝炎からの肝癌発症の予防に対するテーラーメイドのIFN療法が、今後ますます盛んになると考えられる。以上のことを踏まえて、C型肝炎に対するIFN β 投与の意義について述べたい。

I. C 型慢性肝炎に対する IFN β (8週)と IFN α (24週)との 比較

欧米ではIFN β はIFN α に比較してC型肝炎に対しては、わが国と異なりあまり使用されていない。しかし、IFN α で効果がみられなかった例に対するIFN β の再投与効果の報告⁸⁾⁹⁾や、また、IFN β では抗ウイルス効果が早期にみられることが報告され¹⁰⁾、近年、C型肝炎に対してはその強い抗ウイルス効果が注目されるようになった。

C型肝炎に対するIFN β と α の効果を比較するために、著者らは120例の症例のうち40例(genotype 1b型30例)にはIFN β 、600万単位を1日1回、静脈内投与8週間行い(β -1群)、20例(genotype 1b型14例)には投与開始2週間は300万単位を1日2回静脈内投与し、その後600万

九州大学大学院感染環境医学分野
九州大学病院総合診療部

表 1 インターフェロン (IFN) β の 8 週投与と天然型 IFN α の 24 週投与による HCV RNA 陰性化

IFN 療法	症例数	HCV RNA 陰性化			
		2 週目 例数 (%)	4 週目 例数 (%)	終了時 例数 (%)	終了後 6 ヶ月 例数 (%)
β 600万 \times 1回/日	40	11 (27.5)	12 (30.0)	32 (80.0)	12 (30.0)
β 300万 \times 2回/日	20	16 (80.0)	16 (80.0)	17 (85.0)	3 (15.0)
α 600万 \times 1回/日	60	25 (41.6)	34 (56.6)	44 (73.3)	19 (31.6)

単位を 1 日 1 回、静脈内投与 6 週間行った (β -2 群)。60 例 (genotype 1b 型 39 例) には α , 600 万単位を 2 週間毎日筋肉内投与し、その後、週 3 日、22 週間筋肉内投与した (α 群) (表 1)。著効率は β -1 群で 30%、 β -2 群で 15% と、 α 群の 31% と有意な差はみられなかった¹¹⁾。ここで注目されたのは治療開始後 2 週目の HCV RNA 陰性化率で、 β -2 群では 80% と β -1 群の 27.5% および α 群の 41.6% に比較して有意に高率であった。一般に HCV RNA が早期に陰性化する例は著効例が多く、著者らも IFN α 単独療法では治療開始後 2 週間以内に HCV RNA が陰性化した 34 例中 17 例、50% が著効例となったことを報告した¹²⁾。

IFN β , 600 万単位の 2 回分割投与は薬物動態的および血中ウイルス動態的にみて、1 回投与に比較してウイルスを早期に血中から排除することが証明されたが¹³⁾¹⁴⁾、副作用として高度な蛋白尿がみられることも同時に報告された¹³⁾。また、IFN β 投与中では IFN α 投与中に比較して、血清アミノトランスフェラーゼの上昇がみられ、IFN β , 2 回分割投与ではより著明に上昇した (図 1a)。この上昇と一致して、IFN β 投与群では血清中の interleukin (IL)-6 の上昇がみられた (図 1b)。IFN β は IL-6 を誘導することにより強い抗ウイルス作用を現しているのではないかと考えられた¹¹⁾。IFN β の初期の強い抗ウイルス作用を利用して、難治性 C 型慢性肝炎に対して IFN β を先行投与し、その後 IFN α による維持療法を行うことも¹⁵⁾、IFN β の利用の一つと考えられる。

II. C 型慢性肝炎に対する IFN β の 6 ヶ月投与

C 型慢性肝炎 57 例 (1b 型 32 例) に IFN β 600 万単位を 2 週間連日、その後週 3 日、22 週間静脈内投与し (β 長期群)、74 例 (1b 型 65 例) に IFN α -2b 600 万単位を 2 週間連日、その後週 3 日、22 週

間筋肉内投与し、同時にリバビリン 600~800mg を連日経口投与した (α +リバビリン群)。治療が完遂できた例についてその著効率を検討すると、genotype 1b 型で、高ウイルス量のいわゆる難治性 C 型慢性肝炎例では、 β 長期群は 36 例中 2.8% で、 α +リバビリン群の 53 例中 22.6% に比較し有意に低い成績であった。しかし、それ以外の症例に対しては、 β 群は 16 例中 75% で、 α +リバビリン群の 10 例中 70% と同等であった (表 2)。以上のことから、IFN β 長期投与は難治性 C 型肝炎に対しては有効でないが、それ以外の C 型肝炎には有効と考えられた。

IFN 療法の副作用として、血小板数の減少は必発で、しばしば治療の休止あるいは中断となる。この血小板数の変化率について検討すると、 α +リバビリン群では治療開始後 2 週で -33.3%、1 ヶ月で -29.9%、2 ヶ月で -21.8% であったが、 β 群では 2 週では -19.9% であったが、1 ヶ月では -2.4% となり、2 ヶ月では +5.9% と増加傾向がみられた。さらに、治療終了後の β 群では +14.9% と血小板数の増加がみられた (図 2a)。特に血小板数が少ない症例でその傾向が著しく、IFN 投与中にもかかわらず血小板数の増加傾向がみられた (図 2b)。したがって、病態が進行した慢性肝炎や肝硬変などのように血小板が少ない症例にも、比較的安全に投与できるのではないかと考えられた。特に最近、難治性 C 型慢性肝炎でウイルスの排除が望めない症例に対し、肝癌発症抑制を目的とした IFN の少量長期投与が推奨されているが、この点からも使用しやすい薬剤と考えられた。

III. IFN β 療法による肝癌発症抑制効果

IFN α が投与された C 型慢性肝炎患者では、IFN の投与を受けていない患者に比較して、肝癌

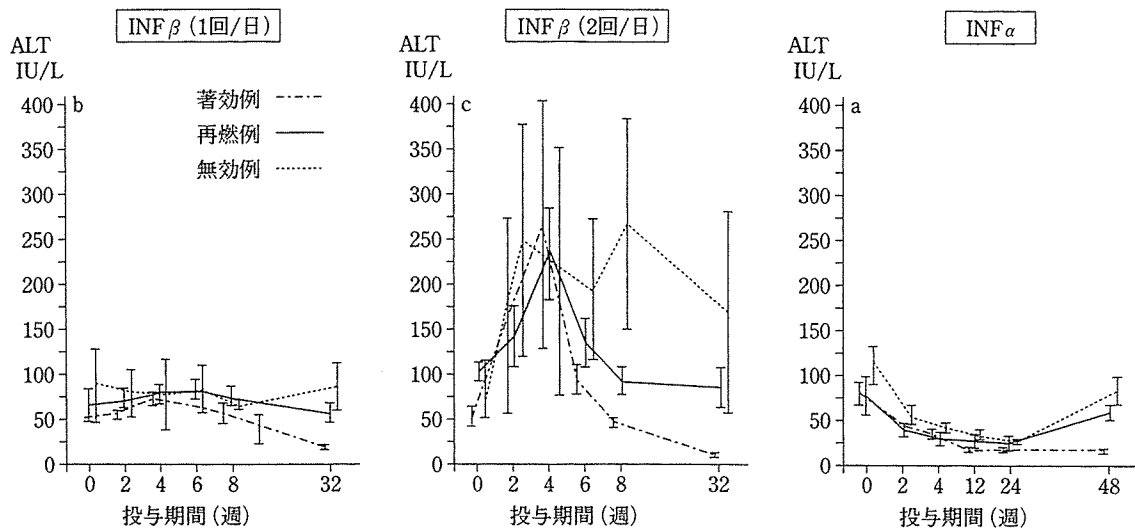


図 1a インターフェロン (IFN) β (1回/日および2回/日) および天然型 IFN α による血清アミノトランスフェラーゼ (ALT) の推移

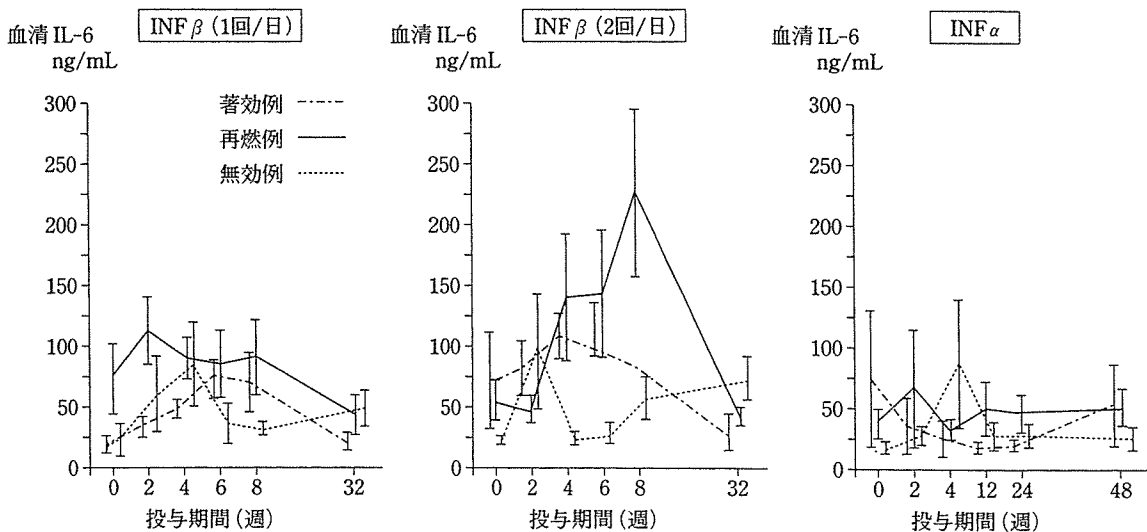


図 1b インターフェロン (IFN) β (1回/日および2回/日) および天然型 IFN α による血清インターロイキン (IL)-6の推移

表 2 インターフェロン (IFN) β および IFN α -2b+リバビリン (RIB) 併用24週投与による終了6ヵ月の HCV RNA 陰性化

IFN療法	ウイルス学的背景	例数	HCV RNA 陰性化 (%)
β	Genotype 1b かつ 100kIU/mL 以上	36	1 (2.8) ^a
	上記以外	16	12 (75.0)
α -2b+ リバビリン	Genotype 1b かつ 100kIU/mL 以上	53	12 (22.6) ^b
	上記以外	10	7 (70.0)

a Vs b ; P<0.05

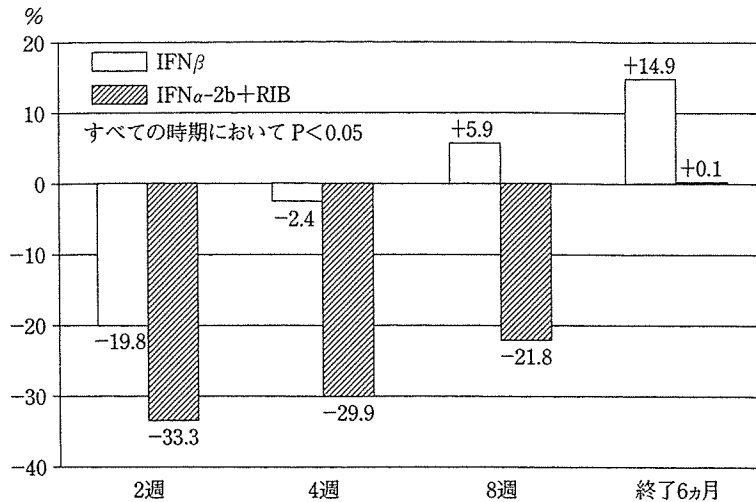


図 2a インターフェロン (IFN) β および IFN α -2b+リバビリン (RIB) 併用24週投与による血小板数の変化率の推移

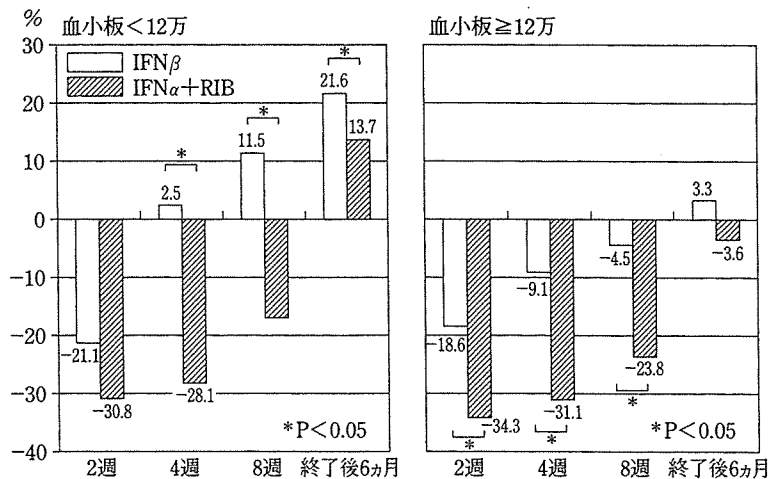


図 2b インターフェロン (IFN) β および IFN α -2b+リバビリン (RIB) 併用24週投与による血小板数の変化率の推移 (治療前血小板数別)

の発症が有意に減少していることが報告されている¹⁶⁾。著者らは、IFN β (6~8週) および α (24週) の単独療法を受けたC型慢性肝炎患者、それぞれ91例と260例について、3~11年 (平均 5.7 ± 2.6 年) 間、経過観察を行い、肝臓の発症について比較検討した。 β 投与群では4例、4.4% (1.1%/人年)、 α 投与群では17例、6.5% (1.5%/人年) の肝臓発症率であった (図 3a)¹⁷⁾。これは福岡県H村におけるC型慢性肝炎患者の5年間の肝臓発症率16.9% (3.4%/人年)¹⁸⁾に比較しても低いものと考えられ、IFN β も α 同様に肝臓発症抑制効果があるものと考えられた。

IFN療法の効果別に肝臓発症を検討すると、著効例と非著効例では β 群ではいずれも1.1%/人年と差がなかったが、 α 群ではそれぞれ0.4%/人年、1.8%/人年と著効例で有意な減少がみられた (図 3b)。

また、ウイルスの消失に関係なく、血清アミノトランスフェラーゼ値の持続正常化例と非正常化例との比較でも、 β 群ではそれぞれ0.7%/人年、1.3%/人年と差がなかったが、 α 群ではそれぞれ0.2%/人年、2.4%/人年と正常化例で有意な減少がみられた ($p < 0.01$) (図 3c)¹²⁾。すなわち、IFN β の投与を受けたC型慢性肝炎患者は、その効果

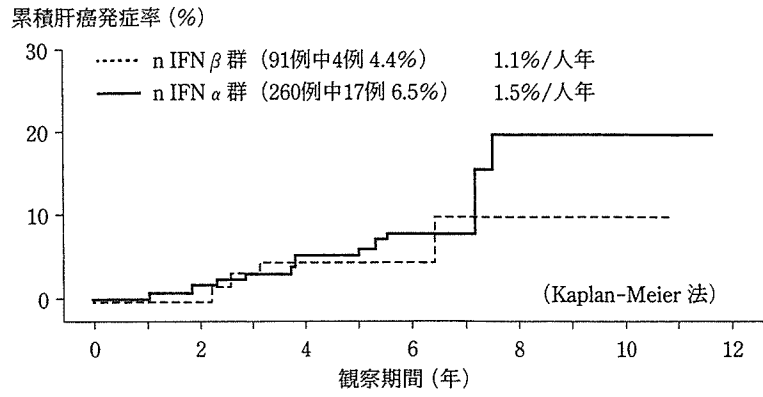


図 3a インターフェロン (IFN) 治療後の肝臓癌発症率

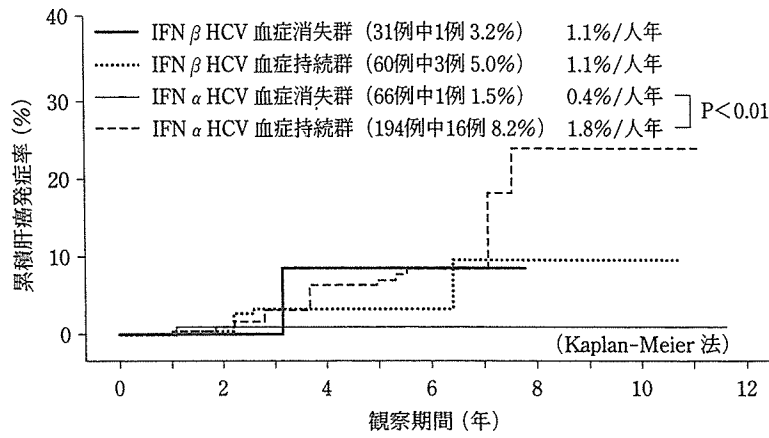


図 3b インターフェロン (IFN) 治療後の肝臓癌発症率
—ウイルス血症消失別—

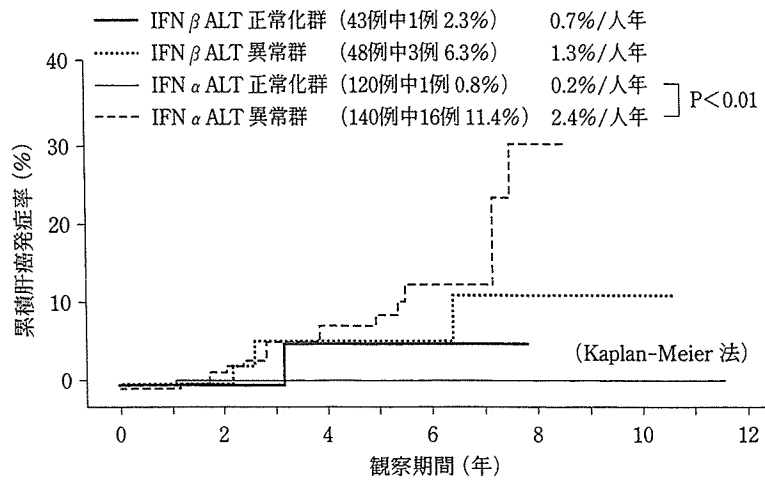


図 3c インターフェロン (IFN) 治療後の肝臓癌発症率
—ALT 正常化別—

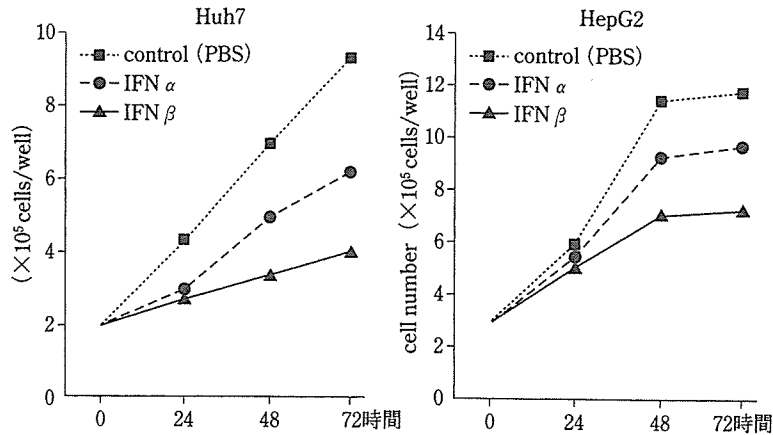


図 4 インターフェロン (IFN) α および β による肝癌細胞株の細胞増殖抑制効果

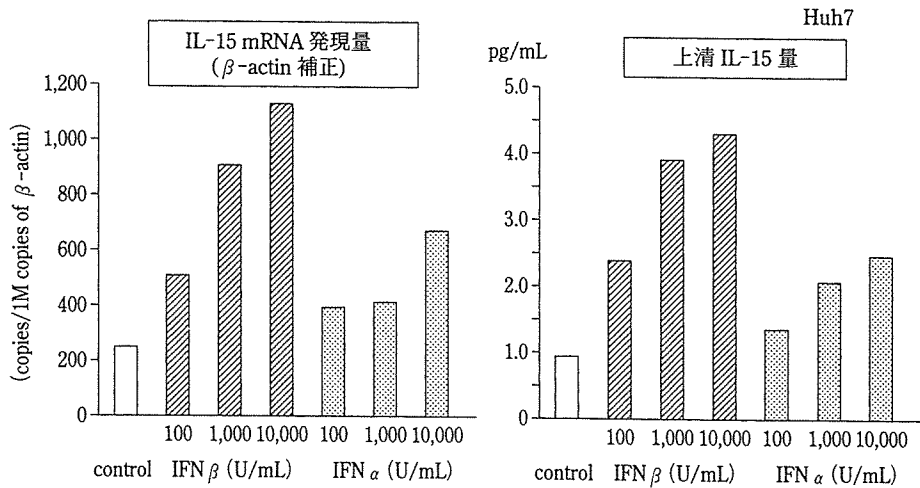


図 5 インターフェロン (IFN) β と天然型 IFN α による IL-15 発現量の比較

に関係なく肝癌発症率が減少しており、IFN β の肝癌抑制効果は α に比較して強いことが推測された。外科的切除など肝癌に対する治療を受けた HCV 感染による肝硬変患者に対して、IFN β を長期に投与し肝癌の再発を抑制したとの報告もある¹⁹⁾。以上のことから、IFN β は肝癌発症抑制を目的とした投与にも適していることが考えられる。

IV. IFN β の抗腫瘍作用の基礎的検討

I 型 IFN である IFN β と α は、2-5AS, Mx protein, PKR protein kinase, HLA-class I を介した抗ウイルス作用があるため²⁰⁾、C 型慢性肝炎に対して HCV の排除を目的として使用されている。また、I 型 IFN は悪性黒色腫、腎臓癌、慢

性骨髄性白血病に対しての抗腫瘍効果が報告されている²¹⁾。著者らは IFN β および α の抗腫瘍効果をみるために、IFN β あるいは α が添加されている培養液の中で、肝癌細胞株 HepG2, Huh7, JHH4 を96時間培養し、その増殖抑制効果を検討した。IFN β および α は時間依存的に、有意に肝癌細胞の増殖を抑制し、さらにその効果は β の方が α よりも強かった。また、 β の方が α に比較して濃度依存的に、有意に肝癌細胞の増殖を抑制していた (図4)²²⁾。

抗腫瘍効果の機序として、IFN の細胞周期への影響、アポトーシスの誘導、細胞性免疫の不活化などがあるが、最近 IFN β による IL-15 の誘導が注目されている。I 型 IFN は樹状細胞から IL-15 の産生を増加させ²³⁾、NK 細胞や CD8 陽性

T細胞を活性化させる²⁴⁾。すなわち、IL-15は防御免疫の中心的役割を果たすものと考えられている。著者らは非免疫担当細胞である肝癌細胞株Huh7にIFN β および α を添加し、IL-15の発現をmRNA濃度および蛋白量で検討した。IFN添加により時間依存的に、肝癌細胞株のIL-15産生が増加していたが、 β の方が α に比較して有意に高値を示した(図5)。以上のことから、IFN β が α よりIL-15産生能が強²⁵⁾く、細胞性免疫を介した抗腫瘍作用の強さを示唆するものと考えられた。

お わ り に

IFN β は難治性C型慢性肝炎以外、すなわちgenotype 2型あるいは低ウイルス量のC型慢性肝炎に対するウイルス除去を目的とした投与、さらには病態が進行したC型慢性肝炎あるいは肝硬変で血小板が減少した症例などに対する投与も有用と考えられる。また、抗腫瘍作用も強いことから、肝癌発症抑制を目的とした長期投与にも適しており、肝癌に対する動注化学療法にも使用する価値があると考えられた。

文 献

- Hayashi, J., Nakashima, K., Noguchi, A. et al.: An epidemiologic survey of hepatitis C virus in Japan. *J Epidemiol*, 3: 41-45, 1993.
- Ohto, H., Terazawa, S., Sasaki, N. et al.: Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. *N Engl J Med*, 330: 744-750, 1991.
- Nakashima, K., Kashiwagi, S., Hayashi, J. et al.: Prevalence of hepatitis C virus infection among female prostitutes in Fukuoka, Japan. *J Gastroenterol*, 31: 664-668, 1996.
- Hayashi, J., Kishihara, Y., Yamaji, K. et al.: Transmission of hepatitis C virus health care workers in a rural area of Japan. *Am J Gastroenterol*, 90: 794-799, 1995.
- 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 Acta Med*, 82: 648-654, 1991.
- Hayashi, J., Ohmiya, M., Kishihara, Y. et al.: A statistical analysis of predictive factors of response to human lymphoblastoid interferon in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*, 89: 2151-2156, 1994.
- Muir, A. J., Bornstein, J. D., Killenberg, P. G. et al.: Peginterferon alfa-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in blacks and non-hispanic whites. *N Engl J Med*, 350: 2265-2271, 2004.
- Kishihara, Y., Hayashi, J., Ohmiya, M. et al.: A preliminary study of retreatment of chronic hepatitis C with interferon. *Fukuoka Acta Med*, 86: 113-120, 1995.
- Nomura, H., Sou, S., Nagahama, T. et al.: Efficacy of early retreatment with interferon β for relapse in patients with genotype 1b chronic hepatitis C. *Hepatology Res*, 28: 36-40, 2004.
- Fukutomi, T., Nakamura, M., Fukutomi, M. et al.: Decline of hepatitis C virus load in serum during the first 24h after administration of interferon-beta as a predictor of the efficacy of therapy. *J Hepatol*, 34: 100-107, 2001.
- Furusyo, N., Hayashi, J., Ohmiya, M. et al.: Differences between interferon- α and β treatment for patients with chronic hepatitis C virus infection. *Dig Dis Sci*, 44: 618-623, 1999.
- Yamaji, K., Hayashi, J., Kawakami, Y. et al.: Hepatitis C viral RNA status at two weeks of therapy predicts the eventual response. *J Clin Gastroenterol*, 26: 193-199, 1998.
- Shiratori, Y., Perelson, A. S., Weinberger, L. et al.: Different turnover rate of hepatitis C virus clearance by different treatment regimen using interferon-beta. *J Hepatol*, 33: 313-322, 2000.
- Ikeda, F., Shimomura, H., Miyake, M. et al.: Early clearance of circulating hepatitis C virus enhanced by induction therapy with twice-a-day intravenous injection of IFN- β . *J Interf Cytok Res*, 20: 831-836, 2000.
- Watanabe, H., Iwata, K., Sohda, T. et al.: Interferon beta induction/interferon alpha therapy in patients with interferon-resistant chronic hepatitis C. *Hepatology Res*, 24: 355-360, 2002.
- Nishiguchi, S., Kuroki, T., Nakatani, S. et al.: Randomised trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet*, 346: 1051-1055, 1995.
- Kashiwagi, K., Furusyo, N., Kubo, N. et al.: A prospective comparison of the effect of interferon-alpha and interferon-beta treatment in patients with chronic hepatitis C on the incidence of hepatocellular carcinoma development. *J Infect Chemother*, 9: 333-340, 2003.
- Hayashi, J., Furusyo, N., Ariyama, I. et al.: A relationship between the evolution of hepatitis C virus variants, liver damage, and hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C viremia. *J Infect Dis*, 181: 1523-1527, 2000.
- Ikeda, K., Arase, Y., Saitoh, S. et al.: Interferon beta prevents recurrence of hepatocellular carcinoma after complete resection or ablation of the primary tumor—a prospective randomized study of hepatitis C virus-related liver cancer. *Hepatology*, 32: 228-232, 2000.
- Stark, G. R., Kerr, I. M., Williams, B. R. et al.: How cells respond to interferons. *Annu Rev Biochem*, 67: 227-264, 1998.
- Jonasch, E., Haluska, F. G.: Interferon in oncological practice: review of interferon biology, clinical application, and toxicities. *Oncologist*, 6: 34-55, 2001.
- Murata, M., Nabeshima, S., Kikuchi, K. et al.: A comparison of the antitumor effects of interferon- α and β on human hepatocellular carcinoma cell lines. *Cytokine*, 33: 121-128, 2006.
- Mattei, F., Schavoni, G., Belardelli, F. et al.: IL-15 is expressed by dendritic cells in response to type I IFN, double-stranded RNA, or lipopolysaccharide and promotes dendritic cell activation. *J Immunol*, 167: 1179-1187, 2001.
- Carson, W. E., Giri, J. G., Lindeman, M. J. et al.: Interleukin (IL) 15 is a novel cytokine that activates hu-

- man natural killer cells via components of the IL-2 receptor. *J Exp Med*, 180: 1395-1403, 1994.
- 25) Yamaji, K., Nabeshima, S., Murata, M. et al.: Interferon- α/β ipregulate IL-15 expression in vitro and in vivo: analysis in human hepatocellular carcinoma cell lines and in chronic hepatitis C patients during interferon- α/β treatment. *Cancer Immunol Immunother*, 55: 394-403, 2006.
-

C型肝炎治療による発癌抑止効果

今井康陽*¹・田中英夫*²・田村信司*³・林 紀夫*⁴

abstract

C型肝炎における肝細胞癌の発症率はきわめて高く、C型肝炎硬変では年間約7%の発癌率であり、わが国の肝細胞癌の約8割がC型肝炎疾患を基礎に発症している。C型肝炎においてインターフェロン（IFN）投与による発癌抑止効果が認められ、HCV RNAの持続陰性化が得られた症例においては無治療群に比し発癌率は約5分の1に低下する。IFN治療によりHCV RNAの排除が得られなくても、ALTの正常化が得られた症例では発癌抑止効果が認められ、IFNの少量長期投与も行われている。これらのIFN治療による発癌抑止作用により、C型肝炎患者の生命予後が改善される。また、IFN非適応症例、IFN無効例においては、強力ネオミノファーゲンシー®などの肝庇護療法のみならずALTの低下により発癌を抑止することが期待できる。高齢化するわが国のC型肝炎患者においては、安全性と効果を考慮し、個々の患者に即した適切な治療法の選択が発癌抑止、生命予後改善の観点からも重要と考えられる。

はじめに

わが国において肝細胞癌（HCC）の基礎疾患の約8割がC型肝炎疾患であることが知られている。C型肝炎におけるHCC発症機序は明らかにされていないが、持続する炎症が発癌に関与していることが示唆されている。C型肝炎におけるHCCの発症率はきわめて高く、肝硬変に至ると年間約7%の発癌率となる。一方、C型肝炎に対するインターフェロン（IFN）治療によるHCV RNAの持続消失（sustained virological response：SVR）やALT値の低下が、肝硬変への進展、発癌を抑止し、さらには生命予後を改善することが報告されている^{1)~13)}。特に、SVRが得られた場合には、発癌抑止効果は顕著で、肝予備能、肝の線維化の改善もみられる。また、SVRが得られなくても、ALTの正常化がIFNにより得られた症例でも、発癌抑止効果は認められて

いる。

わが国において2004年12月にC型肝炎に対して、ペグインターフェロン・リバビリン併用療法が保険適応となり、IFN抵抗性のI型高ウイルス量のC型肝炎症例に対しても約50%でHCV RNAの持続陰性化が得られるようになった。また、IFN単独療法の自己注射も保険適応となり、IFN治療によりSVRが得られなかった症例に対する発癌抑止を目指したIFN少量長期投与が行われている¹⁴⁾。しかしながら、わが国においてはC型肝炎患者の高齢化がみられ^{15)~18)}、IFN治療が適応とならない患者も多く存在する。このようなIFN非適応症例、IFN無効例に対しては、肝庇護療法による発癌予防が重要となる。

本稿では、C型肝炎におけるIFN治療による発癌抑止効果および生命予後改善効果について概説する。また、IFN治療以外のC型肝炎に対する肝庇護療法の発癌抑止効果についても触れてみたい。

*1 市立池田病院副院長

*2 大阪府立成人病センター調査部疫学課長

*3 大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学講師

*4 大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学教授