

慢性肝疾患(B型・C型)の高齢化の病態と対策

池田健次 熊田博光

「肝胆臓」 第53巻 第1号 別刷

(2006年7月)

アークメディア

慢性肝疾患(B型・C型)の高齢化の病態と対策

池田 健次* 熊田 博光*

索引用語：高齢化，B型肝炎，C型肝炎，インターフェロン，肝癌

1 はじめに

わが国の人口構成は着実に高齢化し、先進国の中でも急速に高齢者が増加している。1980年に入り医療資材のディスポーザブル化が加速し、B型肝炎では輸血でのB型肝炎ウイルス(HBV)スクリーニングとワクチンによる母子感染予防を行い、C型肝炎でもC型肝炎ウイルス(HCV)の献血スクリーニングを早々と始めたため、新たなHBV・HCV感染者は激減している。これに伴って、両ウイルス感染者の診療は必然的に高年齢層に移行している。ここでは、実地臨床で見られる、B型慢性肝疾患・C型慢性肝疾患の高齢化の現状を集計した。

2 通院中のB型・C型慢性肝疾患患者の経年推移

1. HBV陽性慢性肝疾患患者の年齢推移

1975年から2005年まで、当院消化器科(肝臓科)に通院していたHBV陽性患者について、それぞれの一断面でみた年齢分布を調査

した。1975年から5年毎に、それぞれの1月1日現在通院中の患者について、10歳毎の年齢分布を百分率で表した(図1)。症例の中には、腹腔鏡肝生検で確定診断された慢性肝炎・肝硬変、画像診断で診断された肝硬変・肝細胞癌はもとより、通院のみで経過観察されている慢性肝炎例・組織学的診断が不明な症例などすべてのHBs抗原陽性例が含まれている。

1975年1月1日には、B型肝炎通院患者の年齢分布は、30歳代がもっとも多く、これに次いで40歳代、50歳代、20歳代であった。1980年1月1日には、やはりこの30歳代が最多であり、1985年にも30歳代が最多、次いで40歳代、50歳代と同様の傾向であった。1990年に入ると、最多の層は40歳代で、これに30歳代が続いた。1995年にも40歳代が最多であるが、これに50歳代が続き、徐々に高齢化の傾向が見られはじめた。2000年には初めて50歳代が最多となり、これに40歳代、30歳代が続いた。

B型肝炎ウイルス陽性肝疾患患者の年齢

Kenji IKEDA et al: Chronic viral liver diseases in an aging society

*国家公務員共済組合連合会虎の門病院肝臓センター [〒105-8470 東京都港区虎ノ門2-2-2]

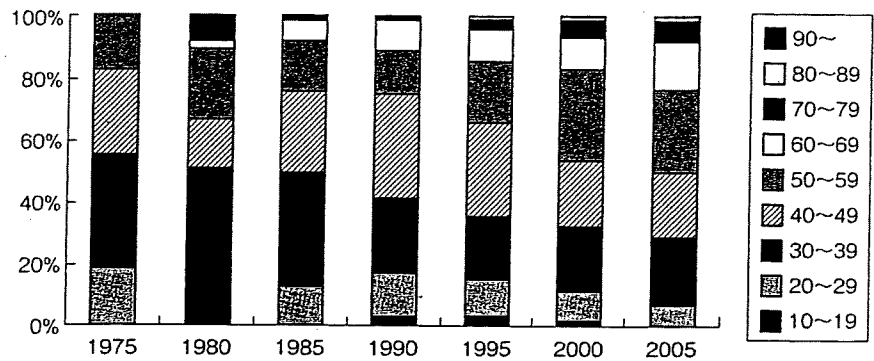


図1 当院通院中のB型慢性肝疾患患者の年齢(各年度1月1日現在の年齢で表示)

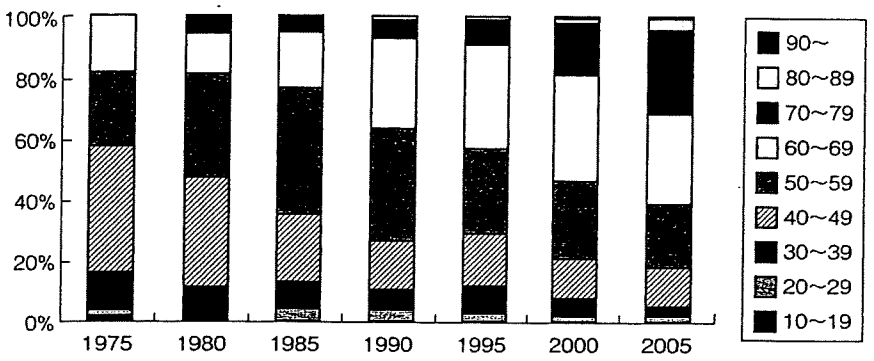


図2 当院通院中のC型慢性肝疾患患者の年齢(各年度1月1日現在の年齢で表示)

を、5年毎の中央値で比較した。1975年の通院患者の年齢の中央値は38歳、1980年は39歳、1985年39歳、1990年42歳、1995年44歳、2000年47歳、2005年49歳と着実に年齢が上昇している。B型肝炎ウイルス陽性での通院患者は、中央値でみると、1975年から2005年の30年感じ10歳年齢が上昇した。

2. HCV陽性慢性肝疾患患者の年齢推移

1975年から2005年まで、当院消化器科(肝臓科)に通院していたHCV陽性患者について、それぞれの一断面でみた年齢分布を調査した。1975年から5年毎に、それぞれの1月1日現在通院中の患者について、10歳毎の年齢分布を百分率で表した(図2)。症例の中には、腹腔鏡肝生検で確定診断された慢性肝炎・肝硬変、画像診断で診断された肝硬変・

肝細胞癌はもとより、通院のみで経過観察されている慢性肝炎例・組織学的診断が不明な症例などすべてのHCV抗体・HCV RNA陽性例が含まれている。

1975年1月1日には、C型肝炎通院患者の年齢分布は、40歳代がもっとも多く、これに次いで50歳代、60歳代、30歳代であった。1980年1月1日には、この年齢分布はほぼ同様であったが、1985年には50歳代が最多の年齢層となり、次いで40歳代、60歳代、30歳代となった。1995年には、新規HCV感染者の減少を受けて全体の年齢層が明らかに高齢化し、最多の年齢層は60歳代となった。2000年には60歳代最多となり、50歳代に続いて、70歳代が3番目に多い年齢層となった。2005年には高齢化の流れは加速し、最

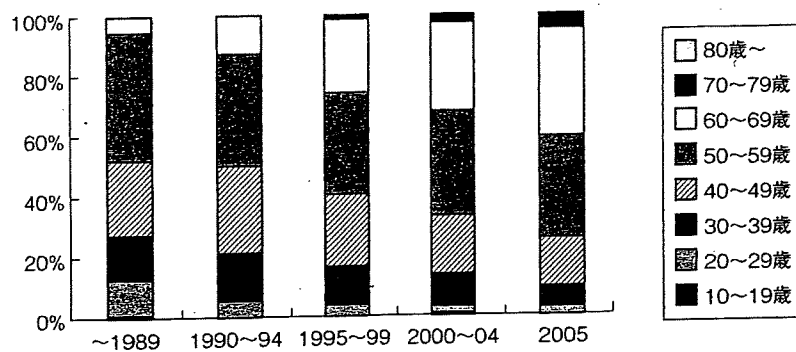


図3 インターフェロン治療施行C型慢性肝疾患の年齢推移

多の60歳代に続いて急増した70歳代が2番目に多い年齢層となり、5年後の2010年には70歳代が最多年齢層になる可能性が高くなった。

C型肝炎ウイルス陽性肝疾患患者の年齢を、5年毎の中央値と比較した。1975年の通院患者の年齢の中央値は47歳、1980年は51歳、1985年53歳、1990年56歳、1995年57歳、2000年60歳、2005年63歳と着実に年齢が上昇している。1990年から1995年にかけて年齢分布および年齢中央値の変化が少ない理由として、1992年よりインターフェロン単独療法の保険認可に伴う大量の患者発掘による若年層の増加が寄与しているものと考えられる。

C型慢性肝疾患通院中の患者年齢は、中央値と比較すると、1975年から2005年の30年間に16歳高齢化し、B型より高齢化の勢いは強い。

インターフェロン治療施行C型慢性肝疾患患者の年齢

主として根治的な目的で行われたインターフェロン治療施行C型慢性肝疾患患者の年齢層の推移を各年度別に比較した。1975年から5年毎に、それぞれの5年間に治療された

慢性肝炎・肝硬変について、治療開始時の年齢分布を百分率で表した(図3)。症例のほぼ全例が、少なくとも一度は腹腔鏡肝生検で確定診断された慢性肝炎・肝硬変を有している。

1989年以前の時期は、治療開始時には非A非B型慢性肝疾患と診断されていた症例であり、全例が治験によるインターフェロン治療例である。1990～1994年に行われたインターフェロン治療例はほとんどが1992年のインターフェロン保険認可後の症例であるが、もっとも多い治療年齢層は50歳代、次いで40歳代であった。1995～1999年にも50歳代が最多であるが、すでに60歳代と40歳代がほぼ同率でこれに次いでいる。2000～2004年では50歳代が辛うじて最多であるが、60歳代がこれに次いでインターフェロン治療を多く受けた。2005年には、60歳代と50歳代が同数となりこの両者を合わせるとインターフェロン治療開始患者の70%を占める状況となっている。

インターフェロン治療開始患者の年齢を、5年毎の経時的な中央値と比較した。1989年までは治療症例の年齢の中央値は48歳、1990～1994年は49歳、1995～1999年53歳、2000～2004年55歳、2005年は57歳で、

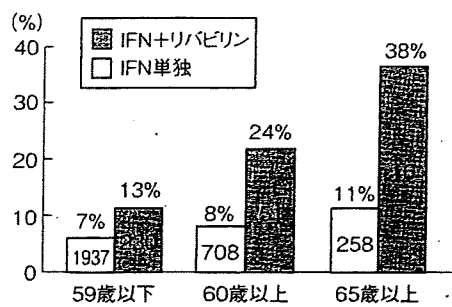


図4 年齢別に見たインターフェロン治療の副作用中止率

着実に年齢が上昇している。

C型慢性肝疾患に対して行ったインターフェロン治療時の患者年齢は、中央値と比較すると、1990～1994年から2000～2004年の10年間に6歳高齢化している。

徐々に高齢者に対するインターフェロン治療例が増えているが、これまでは治療効果が期待できる低ウイルス例・2型ウイルス例を主として施行されてきたが、昨今では1b高ウイルスの難治性C型肝炎が治療対象になるケースが多い。高齢者では治療の副作用が問題になることが少なくなく、インターフェロン治療で副作用により中止に至った症例を、年齢別に検討した(図4)。インターフェロン単独治療を行った例についてみると、59歳以下の1937例では7%、60歳以上の708例では8%症例が副作用中止となったが、65歳以上の258例のみでみると11例が副作用中止となっており明らかに高率であった。インターフェロン・リバビリン併用療法を行った例についてみると、59歳以下の230例では13%、60歳以上の51例では24%と高率で、65歳以上の16例では38%の症例が副作用中止に至っている。インターフェロン単独治療に比し、リバビリン併用治療では、高齢者での副作用中止率が著しく高率になることに留意が必要である。

4 肝癌初発時背景の経年推移

虎の門病院肝臓科の肝細胞癌の新規発生症例数を1978年から2004年までの間にどのように推移してきたかを集計した。この期間を、1978年から1984年までの7年間(第一期)、以後は5年毎で、1985～89年(第二期)、1990～94年(第三期)、1995～99年(第四期)、2000～04年(第五期)の5つの期間に区切り、この間の肝癌新規発生数をまとめた。肝癌診断数は、当科に入院後肝癌に対する治療を行った症例とし、進行癌のため対症療法しか行わなかった末期癌症例は除外して集計した。

肝癌の新規診断数は、第一期61例、第二期126例、第三期297例、第四期385例、第五期489例と経年的に増加の一途を辿った。このうちB型肝炎例は、第一期8例、第二期25例、第三期60例、第四期75例、第五期95例、C型肝炎は、第一期53例、第二期101例、第三期237例、第四期310例、第五期394例であった。C型肝炎が他院でも増加傾向であるのは同じ傾向であるが、当院ではB型肝炎も最近まで増加傾向がみられているが、これは当院の特殊性の可能性が高い。

肝癌症例について診断時年齢がどのように推移したかを、B型肝炎・C型肝炎別に比較した。B型肝炎での発癌年齢の中央値は、第一期から第五期の順に、53歳、53歳、53歳、51歳、57歳であり(図5)、C型肝炎のそれは、62歳、60歳、63歳、64歳、67.5歳であった(図6)。B型肝炎は第五期のみ年齢が高くなっているが、これがB型肝炎の「高齢化」を意味しているかどうかは不明である。一方、C型肝炎は経年的に徐々に高齢化傾向が見られており、最近のC型肝炎診断時には67.5歳と高くなっていた。

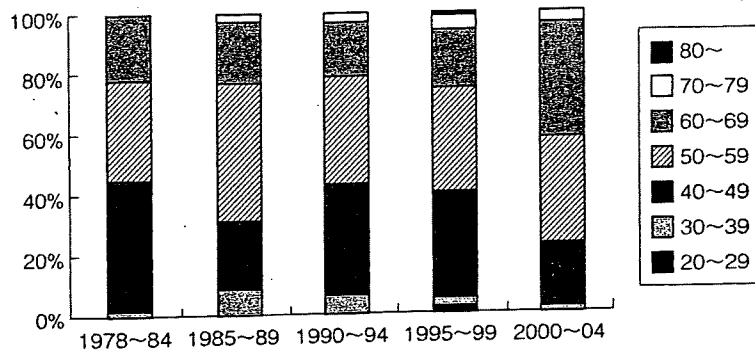


図5 C型肝細胞癌初発年齢の年次的推移

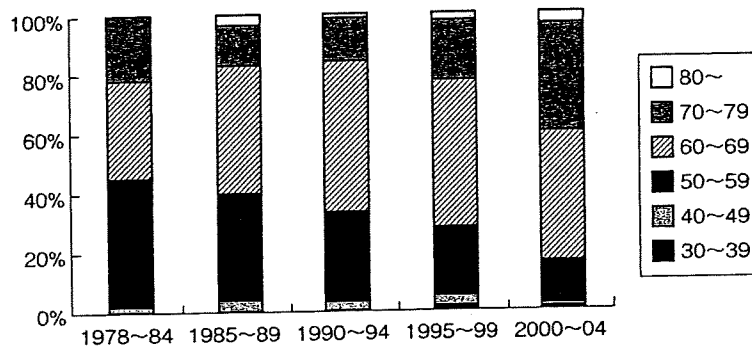


図6 B型肝細胞癌初発年齢の年次的推移

肝癌診断時の男女比を経年的に比較した。B型肝炎では、第一期は症例数が少なく8例全例が男性、第二期は17:8、第三期52:8、第四期63:12、第五期83:12であった。男女比に若干のばらつきはあるものの、およそ5:1であり、経年的に大きな相違は認められなかった。一方、C型肝炎での男女比は、第一期41:12、第二期は77:24、第三期175:62、第四期225:85、第五期263:132であり、経年的に女性比率が増加の一途を辿っている。

5 肝疾患患者の高齢化と治療

新規のC型肝炎ウイルス感染が極めて少なくなった現在、わが国のHCV感染者の平均的な年齢分布は必然的に経年的に高くなって

いる。同時に、肝疾患の進行とともに、慢性肝炎は肝癌高危険群である肝硬変に、さらに肝細胞癌発癌例が増加しつつある。発癌していない症例では、1b型・高ウイルス量の難治性肝炎症例がほとんどを占め、さらに、治療効果がやや低く副作用の起こりやすい高齢層に移行しつつある。これら高齢者層でのQOLを保ちつつ、副作用の少ない安全で効果的なインターフェロン治療が早急に必要とされている。

C型肝炎発癌症例の高齢化は関心がもたれる。最近の約15年間に発癌年齢が5歳高くなったことは、これまでに行ってきたインターフェロン治療(BR・NR例も含めて)の影響かもしれないし、ウルソデオキシコール酸やグリチルリチン製剤の長期投与の効果かも

しれない。栄養状態や免疫状態の改善による発癌年齢の先延ばし効果であるのかなどまだ不明な点も残されている。実際的には発癌年齢高年齢化がC型肝炎の予後を改善したこと

を示しているのかも知れず、臨床病理学的のみならず、疫学的・社会構造的な分析も必要とされている。

* * *

特集II

高齢者 C 型慢性肝炎の実態と治療

60歳以上の高齢者
C 型肝炎の実態と治療*

池田 健次**

Key Words : old patients, chronic hepatitis, hepatitis C virus, interferon, hepatocellular carcinoma

はじめに

わが国の人口構成は着実に高齢化し、先進国の中でも急速に高齢者が増加している。1980年に入り医療資材のディスポーザブル化が加速し、さらにC型肝炎の献血スクリーニングを早々と始めた日本では、新たなHCV感染者は激減している。これに伴って、C型肝炎ウイルス(HCV)感染者の診療は必然的に高年齢層に移行していく。ここでは、実地臨床でみられる、C型慢性肝疾患の高齢化の現状について集計した。

当院通院中のHCV陽性者の年齢推移

1975年から2005年まで、当院消化器科(肝臓科)に通院していたHCV陽性患者について、それぞれの一断面でみた年齢分布を調査した。1975年から5年ごとに、それぞれの1月1日現在通院中の患者について、10歳ごとの年齢分布を百分率で表した(図1)。症例の中には、腹腔鏡肝生検で確定診断された慢性肝炎・肝硬変、画像診断で診断された肝硬変・肝細胞癌はもとより、通院のみで経過観察されている慢性肝炎例・組織学的診断が不明な症例などすべてのHCV抗体・HCV RNA陽性例が含まれている。

1975年1月1日には、C型肝炎通院患者の年齢分布は、40歳代がもっとも多く、これに次いで50歳代、60歳代、30歳代であった。1980年1月1日には、この年齢分布はほぼ同様であったが、1985年には50歳代が最多の年齢層となり、次いで40歳代、60歳代、30歳代となった。1995年には、新規HCV感染者の減少を受けて全体の年齢層が明らかに高齢化し、最多の年齢層は60歳代となった。2000年には60歳代が最多となり、50歳代に続いて、70歳代が3番目に多い年齢層となった。2005年には高齢化の流れは加速し、最多の60歳代に続いて急増した70歳代が2番目に多い年齢層となり、5年後の2010年には70歳代が最多年齢層になる可能性も高くなった。

C型肝炎ウイルス陽性肝疾患患者の年齢を、5年ごとの中央値で比較した。1975年の通院患者の年齢の中央値は47歳、1980年は51歳、1985年53歳、1990年56歳、1995年57歳、2000年60歳、2005年63歳と着実に年齢が上昇している。1990年から1995年にかけて年齢分布および年齢中央値の変化が少ない理由として、1992年よりインターフェロン単独療法の保険認可に伴う大量の患者発掘による若年層の増加が寄与しているものと考えられる。

C型慢性肝疾患通院中の患者年齢は、中央値で比較すると、1975年から2005年の30年間に16歳高齢化していることが明らかである。

* Situation and treatment of chronic hepatitis type C in an aging society.

** Kenji IKEDA, M.D., Ph.D.: 虎の門病院肝臓科(〒105-8470 東京都港区虎ノ門2-2-2); Department of Hepatology, Toranomon Hospital, Tokyo 105-8470, JAPAN

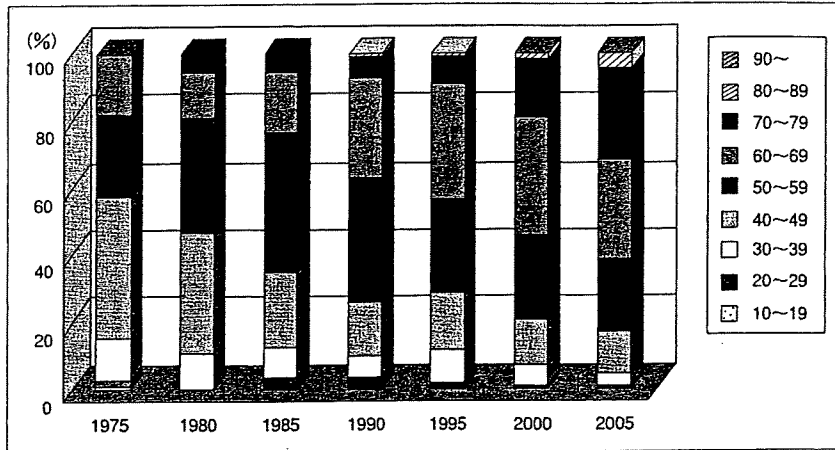


図1 当院通院中のC型慢性肝炎患者の年齢(各年度1月1日現在の年齢で表示)

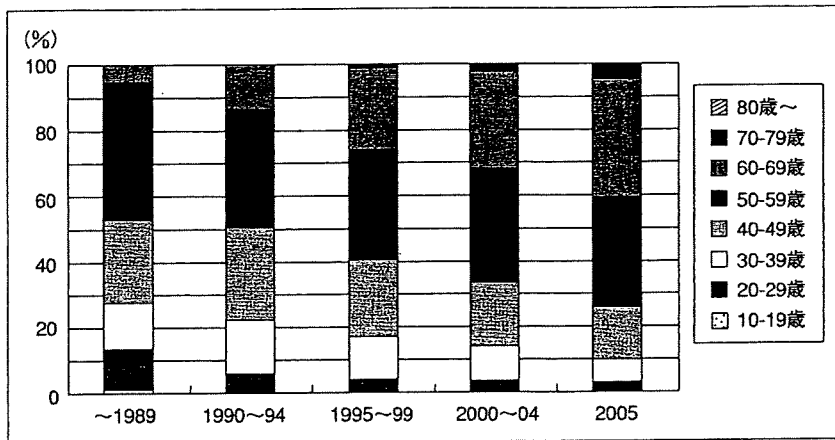


図2 インターフェロン治療を行ったC型慢性肝炎患者の年齢

インターフェロン治療施行 C型慢性肝炎患者の年齢

主として根治的な目的で行われたインターフェロン治療施行C型慢性肝炎患者の年齢層の推移を各年度別に比較した。1975年から5年ごとに、それぞれの5年間に治療された慢性肝炎・肝硬変について、治療開始時の年齢分布を百分率で表した(図2)。症例のほぼ全例は、少なくとも一度は腹腔鏡肝生検で確定診断された慢性肝炎・肝硬変を有していた。

1989年以前の時期は、治療開始時には非A非B型慢性肝炎と診断されていた症例であり、

全例が治験によるインターフェロン治療例である。1990~1994年に行われたインターフェロン治療例はほとんどが1992年のインターフェロン保険認可後の症例であるが、もっとも多い治療年齢層は50歳代、次いで40歳代であった。1995~1999年にも50歳代が最多であるが、すでに60歳代と40歳代がほぼ同率でこれに次いでいる。2000~2004年では50歳代が辛うじて最多であるが、60歳代がこれに次いでインターフェロン治療を多く受けた。2005年には、60歳代と50歳代が同数となりこの両者を合わせるとインターフェロン治療開始患者の70%を占める状況となっている。

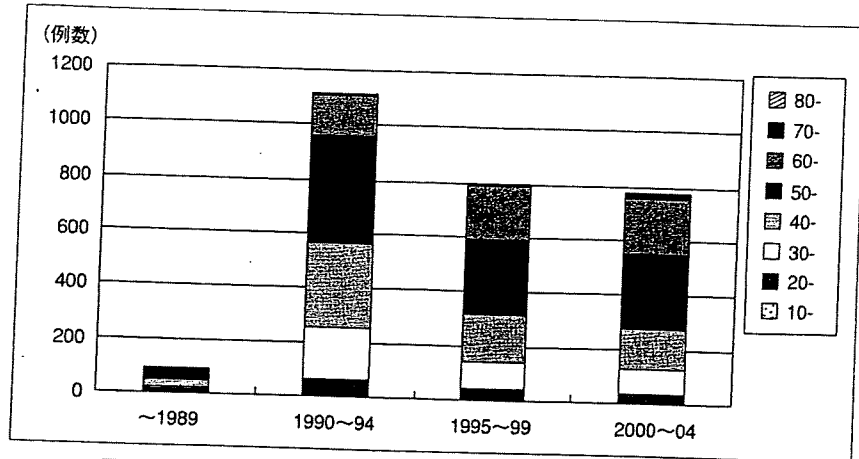


図3 初回インターフェロン治療を行ったC型慢性肝疾患症例の年齢分布

インターフェロン治療開始患者の年齢を、5年ごとの経時的な中央値と比較した。1989年までは治療症例の年齢の中央値は48歳、1990~1994年は49歳、1995~1999年53歳、2000~2004年55歳、2005年は57歳で、着実に年齢が上昇している。

C型慢性肝疾患に対して行ったインターフェロン治療時の患者年齢は、中央値と比較すると、1990~1994年から2000~2004年の10年間に6歳高齢化している。

初回インターフェロン治療・再治療時の患者の年齢

主として根治的な目的で行われたインターフェロン治療施行C型慢性肝疾患患者の年齢層の推移を各年度別に比較した。1989年以前と以後5年ごとに、それぞれの5年間に治療された慢性肝炎・肝硬変について、治療開始時の年齢分布を治療実数で表した(図3)。

1989年以前の時期は、全例が治験によるインターフェロン治療例で、総数89例のみであるが、50歳代38例、40歳代23例で全体の69%を占めている。1990~1994年に行われた治療はほとんどが1992年のインターフェロン保険認可後の症例で、全体で1,112例であった。もっとも多い治療年齢層は50歳代で397例、次いで40歳代の314例であった。1995~1999年に初回治療を行った799例では、50歳代が273例と最多で、60歳代が199例とこれに次ぎ、40歳代は175例でこれに次いだ。

2000~2004年では775例が初回インターフェロン治療を受けたが、50歳代が276例で最多で、60歳代が207例でこれに次いで多く、40歳代の143例より大幅に多かった。

初回インターフェロン治療開始患者の年齢を、この5年ごとの経時的な中央値と比較すると、1989年までは48歳、1990~1994年は49歳、1995~1999年53歳、2000~2004年54歳で、徐々に年齢が上昇している。

次に、再治療でインターフェロンを投与した患者に限って経時的な年齢の推移をまとめた(図4)。1989年までにインターフェロン再治療を行ったのは全体で9例のみであった。1990~1994年に再投与を行った236例の年齢の中央値は51歳、1995~1999年の262例では52歳、2000~2004年の532例では56歳、2005年では57歳と上昇傾向であり、とくに2000年以後の高年齢化が目立つ。

年齢別にみた インターフェロン治療の効果

当院でインターフェロン治療を行ったC型慢性肝疾患の背景と治療効果をまとめた。

初回インターフェロン治療開始時のウイルス学的背景を年齢別に比較すると(図5)、59歳以下の2,096例では、1型高ウイルス量症例が1,077例、1型低ウイルス量症例が301例、2型高ウイルス量が434例、2型低ウイルス量症例が284例で

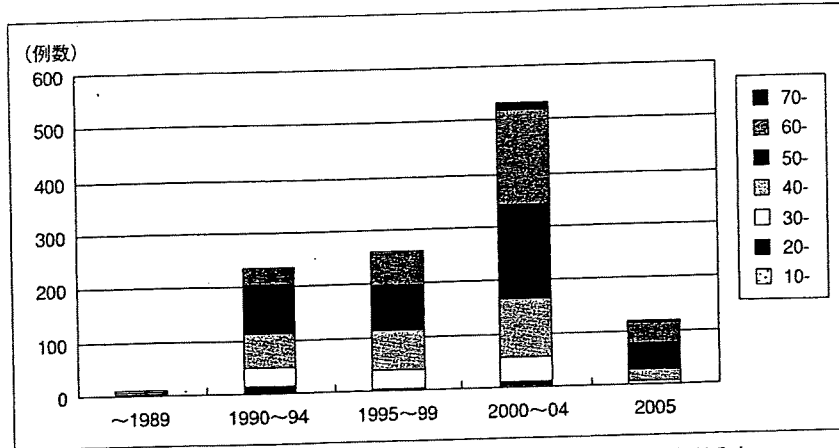


図4 インターフェロン再治療を行ったC型慢性肝炎症例の年齢分布

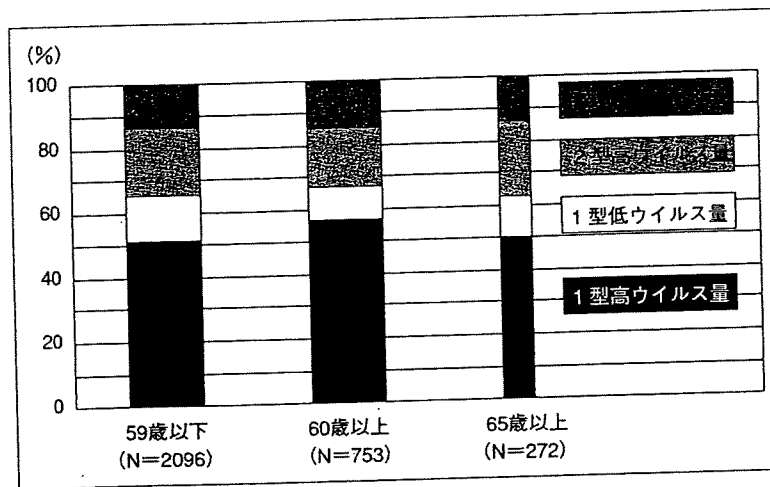


図5 年齢別にみたインターフェロン治療症例のウイルスの背景

あった。一方、60歳以上の753症例でみると、1型高ウイルス量429例、1型低ウイルス量77例、2型高ウイルス量138例、2型低ウイルス量109例で、60歳以上の症例では、2型低ウイルス量症例と1b型高ウイルス量の症例が多い傾向にあった。このうち、初回インターフェロンを投与した65歳以上の272症例のみについてみると、1型高ウイルス量137例、1型低ウイルス量34例、2型高ウイルス量63例、2型低ウイルス量38例で、65歳以上の症例に限ると、2型ウイルスの症例が多い傾向にあった。

投与中や経過観察不能例を除く症例でインターフェロンの治療効果を年齢別に比較した(図6)。

投与中・転院などの症例は集計から除外し、再投与症例では最終の治療効果で判定した。59歳以下の1,876例ではSVR(sustained virological response, インターフェロン終了6か月後HCV RNAが陰性化持続)が883例(42%)、BR(biochemical response, HCV RNAは陰性化に至らないが治療終了後6か月間以上ALT正常持続)が340例(16%)、NR(no response, ウイルス持続かつ治療終了後ALT以上持続)が653例(42%)であった。60歳以上でインターフェロン治療を開始した373症例では、SVR 140(38%)、BR 69例(18%)、NR 164例(44%)で、60歳以上の群ではSVR率がやや低率であった($P=0.073$)。これを65歳以上の103

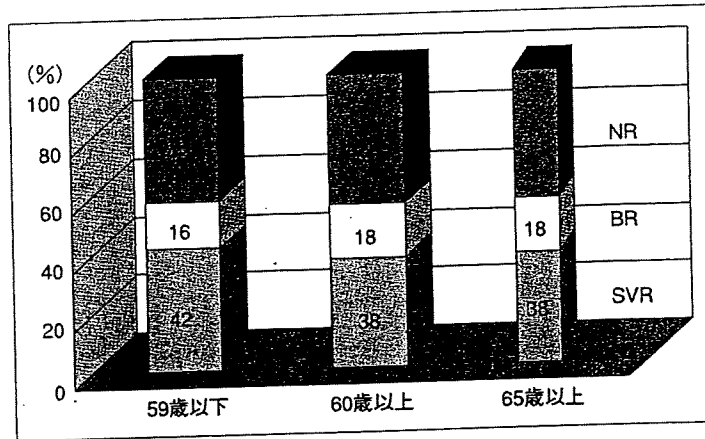


図6 年齢別にみたインターフェロン治療の効果

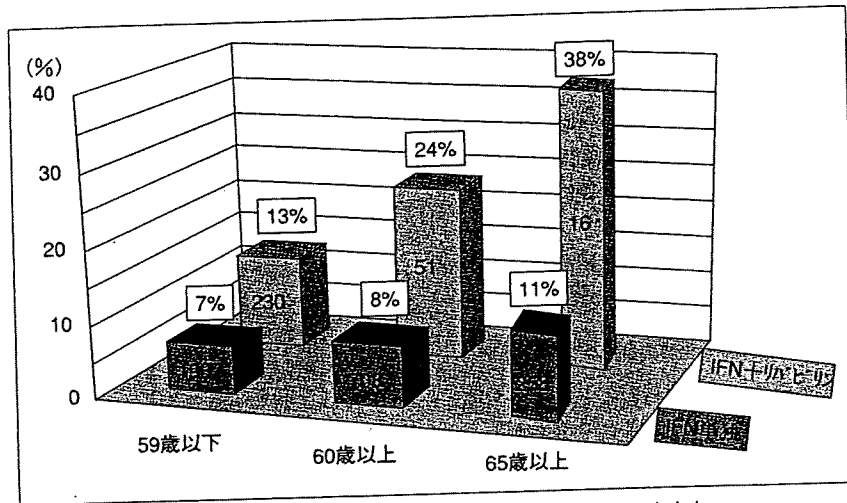


図7 年齢別にみたインターフェロン治療での副作用中止率

例についてみると、SVR 39例(38%)、BR 19例(18%)、NR 45例(44%)であった。

これらの成績は、「効果判定可能症例」の検討であり、retrospectiveな集計であるうえ、per protocol baseの集計であるため、60歳以上群では判定可能症例が極端に減少していることに留意すべきである。60歳以上症例では、もともとインターフェロンを根治目的で短期(6~12か月)使用した症例の比率が低く、肝炎抑制・発癌率低下を目指して現在も継続投与中の症例が多いことを示している。さらに、副作用中止症例がこの群では多いことを反映して、判定可能な分母が373例と減少している。若年群と高齢群では、

これらのバイアスが背景にみられるため、prospectiveな研究でないと十分な成績が出せないことを示している。

年齢別にみた インターフェロン治療の副作用

インターフェロン治療で副作用により中止に至った症例を、年齢別に検討した(図7)。

インターフェロン治療単独治療を行った例についてみると、59歳以下の1,937例では7%、60歳以上の708例では8%症例が副作用中止となったが、65歳以上の258例のみでみると11%が副作用中止となっており明らかに高率であった。

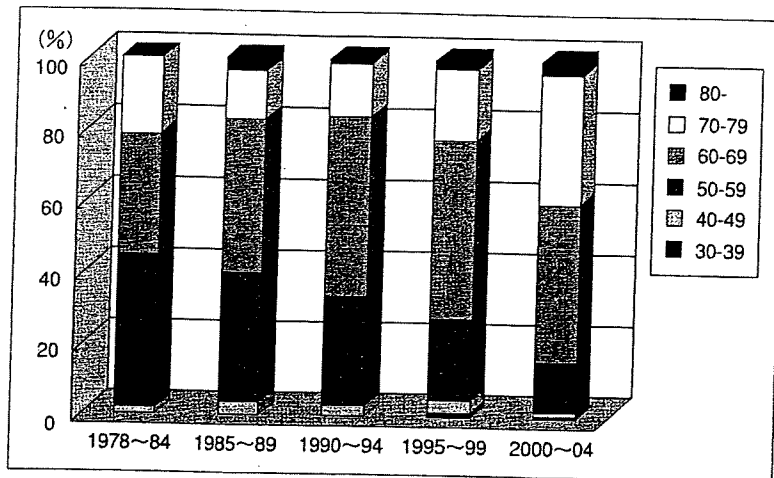


図8 C型肝細胞癌初発年齢の年次的推移

インターフェロン・リバビリン併用療法を行った例についてみると、59歳以下の230例では13%、60歳以上の51例では24%と高率で、65歳以上の16例では38%の症例が副作用中止に至っている。インターフェロン単独治療に比し、リバビリン併用治療では、高齢者での副作用中止率が著しく高率になることに留意が必要である。

肝細胞癌症例の年次的推移

1970年代は肝癌の診断能が低く、大型にならないと発見・診断できない時代であり、それ以後の時代と比較するとlead-time biasとなる懸念があるため、1978年以後に診断した症例に限って肝細胞癌診断時の年齢推移を示した(図8)。


1978~1984年に診断されたHCV陽性肝細胞癌の年齢は50歳代が最多で、これに60歳代、70歳代が続いた。1985~1989年の5年間では、50歳代より60歳代が多くなり、以後60歳代が最多の群となっている。2000~2004年でも60歳代がもっとも頻度の高い発癌年齢となっているが、70歳代が急速に増加し、肝細胞癌の高齢化傾向が明らかである。

発癌年齢の中央値で比較すると、1978~1984年は61歳、1985~1989年は62歳、1990~1994年は63歳、1995~1999年は65歳、2000~2004年は67歳と、高齢化のスピードは加速しているように見える。

高齢化の観点からみた C型肝炎診療の将来

新規のC型肝炎ウイルス感染がきわめて少なくなった現在、わが国のHCV感染者の平均的な年齢分布は必然的に経年的に高くなっている。同時に、肝疾患の進行とともに、慢性肝炎は肝癌高危険群である肝硬変に、さらに肝細胞癌発癌例が増加しつつある。発癌していない症例では、1b型・高ウイルス量の難治性肝炎症例がほとんどを占め、さらに、治療効果がやや低く副作用の起こりやすい高齢層に移行しつつある。これら高齢者層でのQOLを保ちつつ、副作用の少ない安全で効果的なインターフェロン治療が早急に必要とされている。

C型肝炎発癌症例の高齢化は関心がもたれる。最近の約15年間に発癌年齢が5歳高くなったことは、これまでに行ってきたインターフェロン治療(BR・NR例も含めて)の影響かもしれないし、ウルソデオキシコール酸やグリチルリチン製剤の長期投与の効果かもしれない。栄養状態や免疫状態の改善による発癌年齢の先延ばし効果であるのかなどまだ不明な点も残されている。実際的には発癌年齢高齢化がC型肝炎の予後を改善したことを示しているのかも知れず、臨床病理学的のみならず、疫学的・社会構造的な分析も必要とされている。


特集 新たな薬物の登場——透析患者への適応

Ⅲ 各臓器における新たな薬物

(3) 肝疾患

池田 健次*

要旨 透析患者でのインターフェロン単独治療は通常量かやや減量することで治療可能である。1b型高ウイルスのいわゆる難治性C型肝炎では、リバビリン併用治療が一般的であるが、リバビリン投与量は腎障害の程度に応じて減量することが必須であり、透析患者では禁忌である。B型慢性肝疾患に対する核酸アナログ製剤はインターフェロンと並び非常に有効であるが、腎障害の程度に応じてラミブジン・アデホビルともに投与量を減量することが必要である。近年、肝癌に対してシスプラチンの保険認可が得られたが、白金製剤は腎障害を起こす頻度が高率で、大幅な減量投与を要し、重篤な腎障害では禁忌である。

〈key point〉

はじめに

C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療は、肝炎ウイルス(HCV)排除を達成することが第一の目標であり、難治性C型慢性肝炎に対しては、通常(腎機能正常者)はリバビリン併用や長期投与など「強い」治療が行われる。腎機能障害でウイルス排除不能な場合には、インターフェロン単独少量長期投与により肝炎進行予防・発癌抑制が可能となるので、考慮すべきである。

高ウイルス量でALT異常のB型肝炎では、核酸アナログやインターフェロンで、ウイルス量低下を目指す治療を積極的に行うべきである。

Key words B型肝炎ウイルス, C型肝炎ウイルス, 肝細胞癌, 慢性肝炎

* 虎の門病院肝臓科

I. ウイルス性肝炎に対するインターフェロン

ここでの重要なポイント

- インターフェロンは、B 型肝炎に対してはウイルス抑制(安定化)、C 型肝炎に対してはウイルス排除(完治)または肝炎抑制(安定化)を目指して行う。
- 1b 型高ウイルス量の難治性 C 型肝炎でのリバビリン併用は禁忌扱いである。

適 応：B 型慢性肝炎，C 型慢性肝炎，その他，悪性黒色腫，膠芽腫，髓芽腫，星細胞腫，慢性骨髄性白血病，腎癌などの悪性腫瘍。

作 用：抗ウイルス作用増強作用，NK (natural killer) 細胞やマクロファージ活性化を介したウイルス感染細胞排除による直接的・間接的抗ウイルス作用がある。抗悪性腫瘍活性もある。ウイルス性肝炎に対しては，下記のどのインターフェロンも保険適用があるが，薬理的・生物学的な特性はやや異なるので，以下，個別に記載する。

1. インターフェロン α

1) 腎障害での用量・用法

蓄積効果

おもに腎代謝であり，透析患者では非透析日は透析日に比して最高血中濃度が5倍に達し，血中半減期も2~10倍(反復投与の場合の非透析日)前後に延長する。インターフェロン α の連投により蓄積効果が認められるが，週2~3回投与では蓄積はほとんどない。透析中にイントロンAを点滴投与すれば蓄積性は認められないとの研究結果がある。週3回透析例では，週1回のペグ化インターフェロン投与よりも，透析終了ごとの週3回通常のインターフェロン α のほうが治療効果良好との報告もある。

健常人では1回600万単位，週3~7回投与(維持療法では週3回)する。維持透析例では一般に，1回量300万~600万単位のインターフェロン α を透析後に週3回筋肉注射する。

2) 副作用

インフルエンザ様症状(発熱・倦怠感・悪寒・関節痛など)，血球減少，消化器症状(食欲不振など)，脱毛・掻痒，精神神経症状(うつ病など)。

2. ペグ化インターフェロン α -2b

1) 腎障害での用量・用法

健常人では通常，週1回1.5 μ g/kg(体重)を皮下注射する。慢性腎

不全・クレアチニンクリアランス (Ccr) が 50 ml/min 以下の腎機能障害患者は、血中濃度が高まるため慎重投与。軽度腎障害 (Ccr 50~79 ml/min) で 1.0 μg/kg (体重) 投与では健常人とほぼ同じ。中等度腎障害 (Ccr 30~49 ml/min) で 1.0 μg/kg (体重) 投与では最高血中濃度が 1.5 倍、全身クリアランスが 2/3 に低下。高度腎障害 (Ccr 10~29 ml/min) では、1.0 μg/kg (体重) 投与で最高血中濃度が約 2 倍、全身クリアランスは約 1/2 に低下する。ペグ化インターフェロン α-2b は血液透析によってほとんど除去されない。

併用法

ペグイントロンとリバビリン併用療法では、リバビリンが Ccr 50 ml/min 未満で禁忌扱いとなっているため、原則的に併用治療は行えない。

禁忌

2) 副作用

インフルエンザ様症状 (発熱・倦怠感・悪寒・関節痛など)、血球減少、消化器症状 (食欲不振など)、脱毛・瘙痒、精神神経症状 (うつ病など)。

3. ペグ化インターフェロン α-2a

1) 腎障害での用量・用法

健常人では通常、週 1 回 180 μg の皮下注射を行う。単回投与による薬物動態の調査からは、透析患者では 135 μg/week の減量治療がほぼ同等である結果が出ているが、腎障害による減量投与に加えて、肝障害に基づく血球減少分の調整が必要で、90 μg/week もしくはそれ以下の減量も必要となる。

血球減少分の調整

2) 副作用

インフルエンザ様症状 (発熱・倦怠感・悪寒・関節痛など)、血球減少、消化器症状 (食欲不振など)、脱毛・瘙痒、精神神経症状 (うつ病など)。

本インターフェロンでは、数カ月経過後の急速な血小板減少や間質性肺炎にも留意すべきである。

4. インターフェロン β

1) 腎障害での用量・用法

インターフェロン β は、腎障害で生物学的半減期・減衰速度が遅延し、一時的には血中濃度が高くなる可能性はある。しかし、静脈内投与であるため透析患者でも生物学的半減期が 10 数分で、蓄積性はほとんどないと考えられている。このため、腎機能正常患者と同様の投与量・投与法で治療が行える。透析廃液からはほとんど検出されず、透析性はない。

蓄積性はほとんどない

このため、腎障害患者でも健常人と同じ1回量600万単位で週3~7回の通常の投与が可能である。

2) 副作用

インフルエンザ様症状(発熱・倦怠感・悪寒・関節痛など)、血球減少、消化器症状(食欲不振など)、精神神経症状。

本インターフェロンは、脱毛や精神神経症状の発症が少ない一方で、網膜症や可逆的な蛋白尿が発生しやすいので、観察の際に注意が必要である。

5. リバビリン (ribavirin)

1) 適応

インターフェロンと併用

C型慢性肝炎でのウイルス排除を目的として、インターフェロンと併用して用いる(2006年4月現在、イントロンAまたはペグイントロンとの併用のみが認可)。とくに、1b型高ウイルス量のC型慢性肝炎(いわゆる難治性C型肝炎)での48週間投与では、インターフェロン+リバビリン併用投与により48%という高い治癒率が得られる。

2) 作用

本剤とインターフェロンとの併用で抗ウイルス作用が増強され、その程度は相乗的である。詳細な作用機序は明らかではないが、HCV由来RNA依存性RNAポリメラーゼによるグアノシン3リン酸のRNAへの取り込みを抑制する一方で、HCVのRNAに取り込まれることにより、抗HCV作用を示すと考えられている。

3) 腎障害での用量・用法

禁忌

健常人では1日600~800mgの内服を行うが、体重、ヘモグロビン値によりその量を増減する。リバビリンは約2/3が肝排泄、約1/3が腎から排泄とされ、Ccrが50ml/min以下では禁忌となっている。透析症例で、エリスロポエチンを大量に併用しながらリバビリンを使用した報告(リバビリン1日200mg・週3回投与など)もあるが、原則的に使用すべきではない。

高度の貧血

腎機能+体重

腎障害患者に対しては、試験的な投薬による成績がいくつか報告されているが、腎障害により血漿中リバビリン濃度が4,000ng/mlと高くなり、高度の貧血が起こることが知られている。現在は体重ごとにリバビリン内服量が決められているが、これより腎機能に依存する部分が多い。少なくとも腎機能+体重でリバビリン投与量を設計すべきであるとの意見が多い。リバビリン血中濃度からの検討では、体重62kgで貧血がまったくない患者では1日800mgの投与であるべきところ、Ccrが60ml/minであれば1日600mg、Ccrが30ml/minであれば1日200~

400mg に減量する必要がある。

4) 副作用

貧血、体重、治療前のヘモグロビン値、腎障害の程度に依存して、さまざまな程度の貧血が起こり、ヘモグロビン 10 g/dl 未満で減量、8.5 g/dl 未満で中止する必要がある。そのほか、インターフェロンと併用して用いるので、白血球減少、血小板減少、精神神経症状などが副作用として挙げられる。さらに、高齢者・糖尿病・高血圧のいずれかを合併した患者での治療で、脳血管障害などの副作用が高率になることが指摘されている。

脳血管障害

5) 注意点

インターフェロン単独療法よりリバビリン併用治療のほうが副作用は高率となるため、1b 型かつ高ウイルス量の難治性肝炎以外では、まず単独治療などを考慮してみることも大切である。

単独治療

II. B 型肝炎に対する核酸アナログ製剤

ここでの重要なポイント

- 核酸アナログは強力な抗ウイルス作用を有し、次々に開発が進められている。
- ラミブジンは高率に耐性株が出現するが、この場合も投薬を中止せず、アデホビルやインターフェロンの併用をして治療する。

1. ラミブジン (lamivudine)

1) 適 応

B 型肝炎ウイルス (HBV) の増殖を伴う肝機能異常が確認された B 型慢性肝炎、肝硬変。投与に先立ち、HBV DNA 量、DNA ポリメラーゼあるいは e 抗原の測定を行い、ウイルス増殖を確認する。

2) 作 用

HBV の逆転写を阻害することにより、直接ウイルスの増殖を抑制し抗 HBV 効果を発揮する。e 抗原の状態にかかわらず、HBV DNA 量が多い場合に、ウイルス量低下、トランスアミナーゼ低下、肝組織改善の効果を示す。

3) 腎障害での用量・用法

腎障害のない健常人の常用量は 1 日 1 回 1 錠 (100 mg) 内服。Ccr 50 ml/min 以上の腎障害であれば 100 mg/day, Ccr 30~49 ml/min であれば初回 100 mg, その後 50 mg を 1 日 1 回, Ccr 15~29 ml/min であれば初回 35 mg, その後 15 mg を 1 日 1 回, Ccr 5 ml/min 未満 (血液透析患者) では初回 35 mg, その後 10 mg を 1 日 1 回投与。

4) 副作用

頭痛、まれだが重篤な副作用として、血液障害（赤芽球癆、汎血球減少、貧血、白血球減少、血小板減少）、膵炎、乳酸アシドーシス、横紋筋融解、錯乱・痙攣、心不全などが報告されている。

5) 注意点

中断

長期投与が推奨
耐性株が出現

本剤は中止せず

本剤を開始しても HBV の低下・肝炎抑制までに数週間の時間がかかることがあり、肝予備能低下患者では十分な観察が必要である。本剤を中断（患者の飲み忘れを含む）すると、ウイルスの再増殖による急速な肝炎の悪化をきたすことがあるため、数年以上に及ぶ長期投与が推奨されている。投与開始 6 カ月以上経過後には、高率に本剤に対する耐性株が出現し（3 年で 30～50 %）、内服を継続しているにもかかわらず、ウイルス増加、トランスアミナーゼ上昇が起こりうる。この場合には、本剤は中止せず、アデホビルの併用治療やインターフェロン併用治療を考慮する。耐性株の出現時に本剤の中止を行うと、肝炎劇症化の危険があるといわれている。

2. アデホビル (adefovir)

1) 適 応

ラミブジン
と併用

ラミブジン投与中に HBV の再増殖（ラミブジン耐性株出現）と肝機能異常が出現した B 型慢性肝炎、肝硬変。通常、ラミブジンと併用して用いる。

2) 作 用

HBV 増殖抑制により、HBV の血中濃度・肝組織中濃度を低下させ、トランスアミナーゼ低下、肝組織改善作用を示す。

3) 腎障害での用量・用法

腎障害のない患者では 1 日 1 回 10 mg を経口投与する。腎機能障害患者では、血中濃度が増大するため、Ccr に応じて、投与間隔を延ばすことが必要である。軽度腎障害（Ccr 50 ml/min 以上）では通常量で 1 日 1 回 10 mg 内服。中等度腎障害（Ccr 20～49 ml/min）では 10 mg を 2 日 1 回、高度腎障害（Ccr 10～19 ml/min）では、10 mg を 3 日に 1 回投与する。血液透析患者では透析後に 10 mg を週に 1 回投与する。

4) 副作用

悪心など一般的な副作用のほか、血清クレアチニン増加、脂肪肝など。

5) 注意点

ラミブジンを併用しない単独投与では治療効果がやや低く、アデホビルに対する耐性株の出現率が高いとの報告がある。ラミブジン、アデホ

長期の内服
継続が基本

ビルともに、治療中断（患者の飲み忘れを含む）によりウイルスの急速な増殖により肝炎の重症化をきたすことがあるので、長期の内服継続が基本である。

Ⅲ. 肝癌に対する化学療法

ここでの重要なポイント

- 単剤としては肝癌にもっとも効果的なシスプラチンは、腎障害の副作用にもっとも留意すべきである。
- シスプラチンは腎障害に応じた減量が必要で、透析例は禁忌である。

〈シスプラチン (cisplatin, CDDP)〉

1) 適 応

肝細胞癌などの悪性腫瘍。肝癌では肝動脈動注として認可されている。

2) 作 用

癌細胞内の DNA と結合し、DNA 合成およびそれに引き続く癌細胞の分裂を阻害すると考えられており、正常細胞への障害が少ない。

3) 腎障害での用量・用法

腎機能障害や血球減少の程度により投与量は調節するが、腎機能正常者では 80~100 mg を動注する。透析患者では腎障害を悪化させ、腎からの排泄が遅れ、重篤な副作用が発現するため重篤な腎障害では禁忌になっている。Ccr 30 ml/min 未満では 50 % 以下に減量投与することが必要で、かつ投与間隔を 2 週間以上に延長する。透析前に投与し、透析後に除去するとする試験的な投薬法も報告されているが、透析性は必ずしも良好でなく、透析症例での使用は禁忌扱いである。

4) 副 作 用

嘔気・嘔吐、腎障害、胃腸障害、骨髄障害。総投与量により聴力障害、知覚障害などの神経毒性がある。

5) 注 意 点

シスプラチン投与そのものが腎障害の副作用を有するため、前日・当日の十分な点滴により hydration を行っておくことが必要である。

おわりに

B 型・C 型ともに肝炎治療の際には、肝臓（消化器）専門医との連携が必須で、肝炎病態に応じた治療が必要である。インターフェロンや核酸アナログにこだわらず、腎移植可能性・肝癌発癌率予測・予後規定臓器・生命予後を考え、柔軟な治療姿勢を示すことが患者のもっともメリットとなることを肝（キモ）に銘ずるである。

重篤な腎障害では禁忌