

付表 8-1 アンケートデータ判別方針 (4)

ルール⑧ : [患者アンケート]

問 4 (合併症の有無) で、「他に病気はない」とともに「口内炎」などに○をつけてある場合は、すべてを集計する (すべてに○をつけてくださいと指示あり)

[患者アンケート 2例]

ルール⑨ : [患者アンケート]

問 10 (推奨の有無)、11 (断ったかどうか) が未記入であるのに、問 12、13 (断った理由) に記入がある場合、これらは集計に加えない (原則 2)

[患者アンケート 5例]

ルール⑩ : [医師アンケート]

問 14 「治療を勧めていない」のに、勧めた人が答える問 15-19 について記入している場合、問 15-19 は集計に加えない (原則 2)

[医師アンケート 1例]

特例 11 : [医師アンケート]

問 14 (推奨の有無) 未記入であるのに、勧めていない人が答える問 20-21 について記入している場合、勧めていないと判断し、問 14 「勧めていない」○として集計に加える

[医師アンケート 1例]

肝疾患の实地診療へのアプローチ

その1

最新の治療コンセンサスに基づいた实地診療

ウイルス性肝炎治療ガイドライン 2006年1月

熊田博光

虎の門病院副院長／くまだ・ひろみつ

はじめに

厚生労働省では平成14年度から、節目検診すなわち日本国民の40歳以上の人すべてを対象にB型肝炎ウイルスとC型肝炎ウイルスのスクリーニングを開始した。初年度は40歳、45歳、50歳と5年おきに節目検診を行い、5年間かけてすべてを網羅することとなった。こうした節目検診によって発見されたC型肝炎・B型肝炎患者を、治療の必要の有無に分け、肝臓専門医の指導の基に適切な治療を行うこととした。その一方、全国で行われる標準的な治療を定めるため、B型およびC型肝炎ウイルス感染者に対する治療の標準化に関する臨床的研究班(班長 熊田博光)を立ち上げ、コンセンサスの得られた治療のガイドラインを作ることになった。

C型慢性肝炎のガイドライン

平成16年度の班研究として、10名の班員と4名の班友で、過去5年間においてC型慢性肝炎に対してインターフェロン療法を行った症例のデータ解析を行った。その解析結果を示す。表1は、現在発売可能となっているすべてのインターフェロン療法を対象とした3,081例である(対象は1997年から2002年まで)。性別は男性1,800例、女性1,281例、年齢の中央値53歳。初回インターフェロン開始例2,020例、2回目開始例879例、3回目以上648例である。表2は、効果判定が可能

表1 C型肝炎に対するインターフェロン療法
—アンケートの成績—

1997年から2002年までにインターフェロン(IFN)治療を開始した3,081例(投与中の症例を含む)	
性別	男:女=1,800:1,281
年齢	中央値53歳(17~83歳)
投与回数	初回 2,020例, 2回目 879例, 3回目以上 648例
肝組織	staging F0-1/2/3/4 1,365/879/482/166
IFNの種類	advaferon, canferon A, feron, intron A, β Mochida, OIF, pegasys ribavirin併用療法(intron A, Peg-intron, pegasys)

表2 C型肝炎に対するインターフェロン療法
—治療成績(全体2,264例の完全著効率)—

	グループ1	グループ2
高ウイルス量 (100 KIUまたは1 Meq/ml以上)	237/1,176 (20.2%)	351/613 (57.3%)
低ウイルス量 (100 KIUまたは1 Meq/ml以下)	149/209 (71.3%)	219/266 (82.3%)

となった2,264例の完全著効率(治療率)である。グループ1の高ウイルス量は1,176例中237例で20.2%であり、グループ1の低ウイルス量は209例中149例で71.3%であった。グループ2の高ウイルス量は613例中351例で57.3%、グループ2の低ウイルス量は266例中219例で82.3%

の著効を示し従来から報告されているとおり、グループ1の高ウイルス量が最も治療効果が低く、グループ2の低ウイルス量が最も治療効果が高かった。しかし、5年前の厚生省の研究班(飯野班)の結果と比較すると、グループ1の高ウイルス量は5%から20%に、グループ2の高ウイルス量も40%から57%に著効率が上がっている。これはこの5年間に新たに認可されたリバビリンの併用療法が要因と考えられた。一方、低ウイルス量に関しては、治療効果はやや高いという結果であった。

そこで、グループ1の高ウイルス量に関してインターフェロン単独療法とインターフェロン+リバビリン併用療法の6ヵ月投与と1年投与の成績を比較した。

インターフェロン単独6ヵ月投与494例の完全著効率は13%、6ヵ月以上の長期投与91例での完全著効率は26%であった(表3)。一方、インターフェロン+リバビリンの6ヵ月投与例は494例で、その完全著効率は19%であり、6ヵ月以上(大部分は48週)投与した113例では、完全著効率は45%と過去最高の成績を示した(表4)。

以上から、グループ1の高ウイルス量の場合、インターフェロン+リバビリン併用療法は最も治療効果が高いことが班の成績でも実証された(表3~5)。しかし、リバビリンには貧血、血小板減少など種々の副作用があることから、リバビリンが使用できないケースに関しては通常のインター

表3 C型肝炎に対するインターフェロン療法
—治療成績—

グループ1, 高ウイルス量, IFN単独 (587例)	
完全著効 16%, 不完全著効 25%, 無効 60%	
1. IFN単独6ヵ月投与 (494例)	
完全著効 13%, 不完全著効 22%, 無効 63%	
2. IFN単独6ヵ月以上投与 (91例)	
完全著効 26%, 不完全著効 37%, 無効 38%	

表4 C型肝炎に対するインターフェロン療法
—治療成績—

グループ1, 高ウイルス量, IFN+ribavirin併用 (571例)	
完全著効 25%, 不完全著効 15%, 無効 60%	
1. IFN+ribavirin併用6ヵ月投与 (494例)	
完全著効 19%, 不完全著効 15%, 無効 66%	
2. IFN- α 2b+ribavirin併用6ヵ月以上投与 (113例)	
(peg-interferonを含む)	
完全著効 45%, 不完全著効 19%, 無効 27%	
* 700KIU以上の症例の完全著効率	
IFN 6ヵ月投与 : 6% (3/48), IFN長期投与 : 23% (3/13)	
IFN+ribavirin 6ヵ月投与 : 16% (33/210)	

表5 C型肝炎に対するインターフェロン療法
—治療成績—

グループ2, 高ウイルス量 (613例)	
完全著効 57%, 不完全著効 20%, 無効 22%	
1. IFN単独6ヵ月投与 (405例)	
完全著効 51%, 不完全著効 26%, 無効 23%	
2. IFN単独6ヵ月以上投与 (49例)	
完全著効 55%, 不完全著効 18%, 無効 27%	
→再治療例に対する効果 60% (6/10)	
3. IFN, ribavirin併用投与 (158例)	
完全著効 73%, 不完全著効 8%, 無効 18%	

- 日本人に最も多い HCV グループ 1 の高ウイルス症例の治療法は、Peg-IFN+リバビリン併用の 48 週間投与が最適である。

表6 平成16年度C型慢性肝炎の治療ガイドライン初回投与

初回投与	グループ1	グループ2
高ウイルス量 1 Meq/ml 100 Kcopy/ml以上	Peg-IFN α 2b + ribavirin (48週間) * IFN長期 (2年間) ** Peg-IFN α 2a (48週間)	IFN α 2b + ribavirin (24週間) Peg-IFN α 2a (48週間) * IFN (24~48週間)
低ウイルス量 1 Meq/ml 100 Kcopy/ml未満	IFN (24週間) Peg-IFN α 2a (24~48週間)	IFN (8~24週間) Peg-IFN α 2a (24~48週間)

* Peg-IFN α 2b + ribavirin 非適応症例

** 高ウイルス症例のうち中等度 (100~500 KIU) の症例

表7 C型慢性肝炎に対するインターフェロン再治療の原則

C型慢性肝炎に対してインターフェロンの再治療は初回治療の無効例の要因を検討し、治癒目的の治療か、進展予防(発癌予防)の少量長期療法を選択すべきである

フェロンの長期療法も選択肢の中に入った。また、ペグインターフェロン α 2a の 48 週間も高ウイルス量のうち中等度、すなわち 100~400 Kcopy/ml の症例についても第二選択となった。グループ 2 の高ウイルス量に関しては、インターフェロン単独療法の完全著効率は、6ヵ月投与 51% と長期投与 55% であったが、インターフェロン+リバビリン併用療法の完全著効率は、73% であった(表 5)。

低ウイルス量では、グループ 1 に関しては、インターフェロンの 24 週あるいはペグインター

フェロン α 2a の 24~48 週とした。グループ 2 の場合は、通常のインターフェロンでは 8~24 週間の投与で十分であり、ついでペグインターフェロン α 2a の 24~48 週間投与とした。低ウイルス量の場合、インターフェロン+リバビリン併用療法は通常のインターフェロン単独療法と効果がほとんど変わらないことから、通常のインターフェロンのみを標準的治療法とした。以上の結果より、平成 16 年度 C 型慢性肝炎治療ガイドラインの初回投与(表 6)に関しては、グループ 1 の高ウイルス量、ペグインターフェロン+リバビリン併用療法の 48 週間投与が第一選択となった。

C 型慢性肝炎に対してインターフェロンを再投与する場合、初回治療の無効要因を検討し、治癒目的の治療あるいは進展予防の少量長期療法を選択することを原則とした(表 7)。インターフェロンに関しては、新しい薬剤が次々と承認される中、初回治療時の無効要因と同様の要因が発生す

ることを避けなければならない。つまり、初回治療時に α インターフェロンでうつ状態が出現したにもかかわらず、再び α インターフェロンのペグインターフェロンとリバビリンの長期療法を行うことがないよう、治療の選択肢を考えるべきである。したがって、治療のガイドラインでは、再投与に関してはペグインターフェロン+リバビリンの48週をはじめ、種々のインターフェロン療法が列挙された(表8)。

また、1b型高ウイルス量でペグインターフェロン+リバビリンの非適用症例(高齢者、ヘモグロビンが低い症例など)に関しても、インターフェロン単独長期療法のガイドラインを示した。インターフェロン単独療法は、2週間連日あるいは週3回の間欠投与を行い陰性となった場合は、

表8 平成16年度C型慢性肝炎の治療ガイドライン(治癒目的の再治療)

再投与	グループ1	グループ2
高ウイルス量 1Meq/ml 100Kcopy/ml 以上	Peg-IFN α 2b + ribavirin (48週間) Peg-IFN α 2a (48 週間) IFN長期(2年間)	
低ウイルス量 1Meq/ml 100Kcopy/ml 未満	IFN α 2b + ribavirin (24週間) Peg-IFN α 2a (48週間) IFN (48週間)	

2年近い長期投与により治癒する可能性が高いことから、治癒目的の治療を行うこととした。しかし、8週以内にHCV-RNAが陰性にならないケースは、その時点で治癒目的の治療は諦め、発癌予

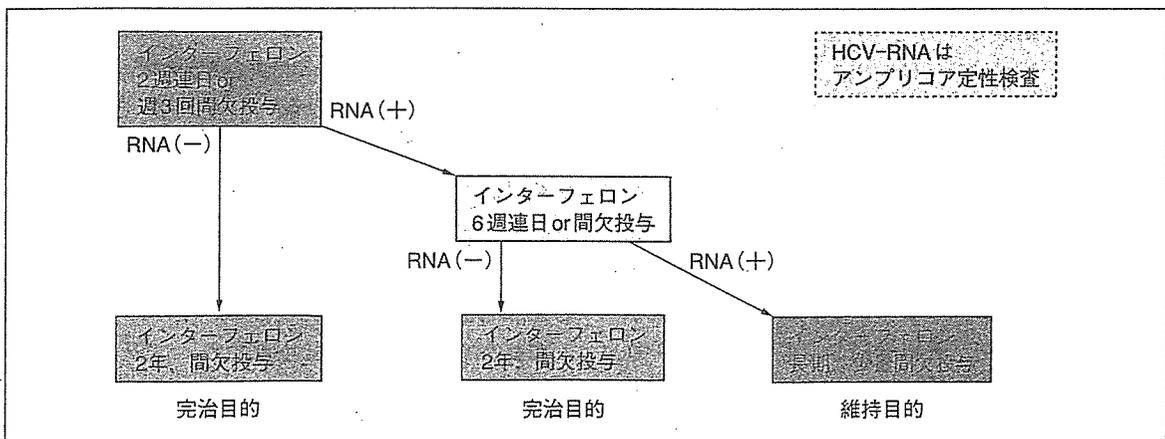


図1 1b型高ウイルス量のPeg-IFN α 2b + ribavirin非適用症例に対するIFN単独長期療法のガイドライン(2005年度)

表9 C型慢性肝炎の血清トランスアミナーゼの目標値

1. C型慢性肝炎 grade 1 (F1) では、持続的に正常値の1.5倍以下にcontrolする
2. C型慢性肝炎 grade 2~3 (F2~F3) では、極力正常値にcontrolする

防目的の少量長期間欠療法を行うこととした(図1)。発癌予防目的のC型慢性肝炎に対する血清トランスアミナーゼの目標値は、C型慢性肝炎のgrade 1 (F1)では持続的に正常値の1.5倍以下と定めた。しかし、grade 2~3 (F2~F3)では極力正常値にコントロールすることとした(表9)。

B型慢性肝炎のガイドライン

B型慢性肝炎の治療は、C型慢性肝炎より古くからインターフェロン療法が行われていたが、現在その投与期間は未だ6ヵ月以内のみである。しかし、ラミブジンをはじめとした新しい拡散アナログが使用できるようになり、今回のガイドラインはインターフェロン、ラミブジンまたステロイド離脱療法といった種々の治療に及んだ。一方、新たに導入された拡散アナログにおいては、長期に投与するとe抗原陽性例もe抗体陽性例のいずれも50~60%のラミブジン抵抗株が出現する(図2)ことから、若年層にこうした拡散アナログをむやみに使うことを禁止した。そこで、今回のB型慢性肝炎ガイドラインでは、35歳以上と35歳未満の症例でその治療ガイドラインを分け

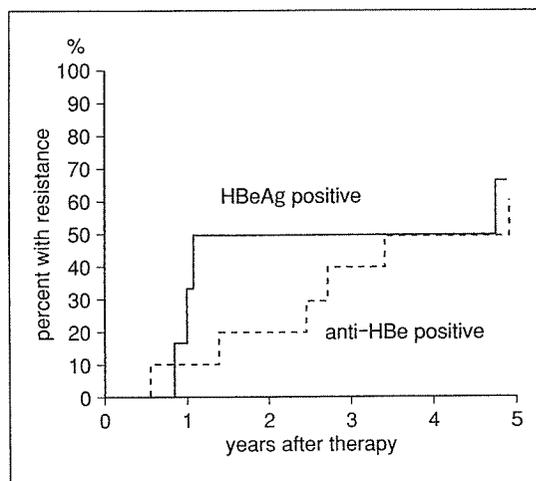


図2 5年以上経過観察例のHBeAg別にみたYMDD Mutant出現率

ることとなった。

35歳未満の場合、e抗原陽性例で特にウイルス量が8 LGE/ml以上の高ウイルス量においてはラミブジンを使用せず、インターフェロン長期間欠療法はステロイド離脱ラミブジン短期療法、ステロイド離脱インターフェロン療法、あるいはラミブジン短期インターフェロン療法など、短期に完結する治療を第一選択とした。また、低ウイルス量においてもステロイド離脱ラミブジン、ステロイド離脱インターフェロン、インターフェロン長期の治療法を第一選択とした。e抗原陰性例に関しては、明らかに肝硬変に近い進行例を除いては

- B型肝炎の治療は35歳未満、肝線維化の低い症例は自然経過。
- 35歳以上は lamivudine 療法。

経過観察とした(表10)。

35歳以上に関しては、早期にe抗原陽性で高ウイルス量の症例は、e抗原の陰性化が望めないことからラミブジン長期療法、およびインターフェロン長期療法とした。また、低ウイルス量に対してもラミブジン長期療法とした。e抗原陰性例に対しては、変異株は出現するものの、break-through hepatitis の出現頻度は低いことから、ラミブジンを第一選択肢とした(表11)。ラミブジンの変異株に対しては、アデフォビルの使用が認可されたことから、トランスアミナーゼの上昇が起こった場合にはできるだけ速やかにラミブジン+アデフォビル併用療法を行うこととした。

まとめ

以上、C型慢性肝炎およびB型慢性肝炎に対する現時点のガイドラインは完成された。B型肝炎に対しての新たな薬剤としてはエンテカビル、またC型慢性肝炎に対しては protein kinase inhibitor など、種々の薬剤が開発されていることから、今後毎年新しいガイドラインを作成する予定である。

表10 平成16年度B型慢性肝炎の治療ガイドライン (35歳未満)

HBV-DNA	≥ 8LGE/ml	< 8LGE/ml
e抗原陽性	①IFN長期間欠 ②ステロイド離脱(短期)+lamivudine(短期) ③ステロイド離脱(短期)+IFN ④lamivudine(短期)+IFN	①ステロイド離脱(短期)+lamivudine(短期) ②ステロイド離脱(短期)+IFN ③IFN長期間欠
e抗原陰性	経過観察	経過観察
	(進行例は lamivudine)	

表11 平成16年度B型慢性肝炎の治療ガイドライン (35歳以上)

HBV-DNA	≥ 8LGE/ml	< 8LGE/ml
e抗原陽性	①lamivudine ②IFN長期療法	lamivudine
e抗原陰性	lamivudine	lamivudine

VI. 予防・治療・管理

ライフスタイルへの介入によるメタボリックシンドロームの予防と治療
禁煙指導

メタボリックシンドローム診療における 禁煙指導の重要性

Importance of smoking cessation intervention for subjects
with metabolic syndrome

石坂裕子¹ 石坂信和² 山門 實¹

Key words : 喫煙, 禁煙, メタボリックシンドローム, インスリン抵抗性

はじめに

厚生労働省の平成16年国民健康・栄養調査によると、中高年の男性の2人に1人、女性では5人に1人がメタボリックシンドローム、もしくは、その“予備軍”である。メタボリックシンドロームは虚血性心疾患、動脈硬化性疾患の危険因子の一つであり¹⁾、その予防、治療は、国民の健康維持および、医療費の削減の両方の観点から、重要な課題であるといえる。

喫煙の有害性は、発癌、動脈硬化性疾患、慢性閉塞性肺疾患などに対しては周知のとおりであり、‘タバコを吸わないこと’は、重要な生活習慣上のポイントであることは、一般にも広く認識されつつある。日本における嫌煙権運動の始まりは30年ほど前にさかのぼるが、最近10年間は殊に‘職場における喫煙対策のためのガイドライン’の策定、健康増進法の施行、各学会からの禁煙宣言、禁煙関連9学会合同禁煙ガイドラインなどの発表などがあり、禁煙への意識がますます高まっている。しかしながら、我が国の成人男性の喫煙率は43%と欧米諸国に比べ高く、女性においても若い年齢層の喫煙率

は上昇傾向にある。

喫煙は糖代謝に悪影響を与えることが知られており、糖尿病の発症率を増加させることも報告されている。本稿では、喫煙がどの程度メタボリックシンドロームの頻度を増加させているのか、その機序としてどのようなことが考えられているのか、また、禁煙はどのような効果があるのかについて、現在までに報告されていることについて概説する。

1. 喫煙・禁煙とインスリン抵抗性

メタボリックシンドロームの発症および進展の基盤には、インスリン抵抗性が存在すると考えられている。Facchiniら²⁾は、喫煙者では非喫煙者に比較して、インスリン抵抗性が上昇していることから、喫煙がインスリン抵抗性亢進を介して動脈硬化を促進する可能性を示唆している。また彼らは、喫煙群では、非喫煙群より中性脂肪が高く、HDLコレステロールが低いことも示しており、喫煙は脂質代謝にも好ましくない影響を与える、と報告している。Eliassonら³⁾は、1日10本以上を20年以上喫煙していた症例を対象に8週間禁煙させた群と、喫煙継続

¹Yuko Ishizaka, Minoru Yamakado: Center for Multiphasic Health Testing and Services, Mitsui Memorial Hospital 三井記念病院 総合健診センター ²Nobukazu Ishizaka: Department of Cardiovascular Medicine, University of Tokyo Graduate School of Medicine 東京大学医学部附属病院 循環器内科

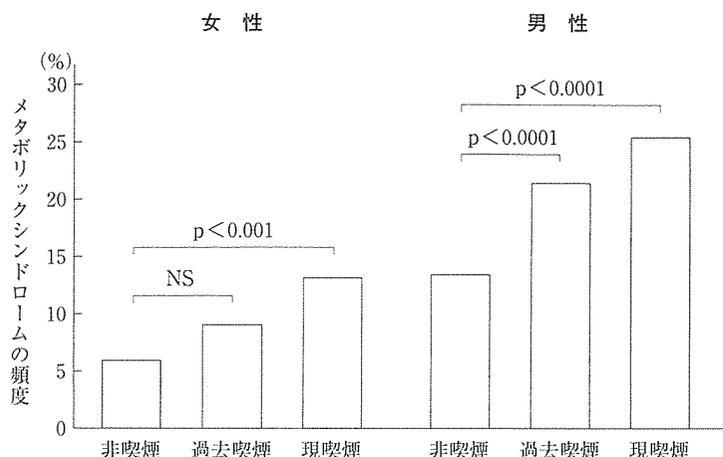


図1 喫煙状況別のメタボリックシンドロームの頻度(文献⁷⁾より改変)

群に分けることにより、禁煙がインスリン感受性に与える影響を比較している。その結果、禁煙群でのみ、インスリン感受性が改善していた。彼らはまた、禁煙は、BMI、体脂肪の増加に働くものの、LDLコレステロール、HDLコレステロールなどの脂質プロファイルは改善することを報告している。

2. 喫煙・禁煙とメタボリックシンドローム

a. 喫煙とメタボリックシンドローム

喫煙とメタボリックシンドロームの関連について、受動喫煙の事例を含めて幾つかの報告がなされている⁴⁾。Ohら⁵⁾は、The Korea National Health and Nutrition Examination Surveyの結果から、喫煙が用量依存性にメタボリックシンドロームの頻度を増加させることを示している。彼らはまた、喫煙が用量依存性に中性脂肪上昇とHDLコレステロール低下の頻度を増加させていることも見いだしており、前述のFacchini、Eliassonらの報告と同様の知見であるといえる。彼らの検討では、現喫煙者では、用量依存性に腹部肥満が増大していた。日常臨床においては、禁煙すると太る、というケースを少なからず経験する。しかし、Ohらの知見や、Brinkman indexが554以上の喫煙者において、内臓脂肪が増加していた、という我が国の知見⁶⁾を合わ

せて考えると、内臓脂肪という観点からは、喫煙は必ずしも有利に働かないと考えられる。

人間ドックを受診した5,033症例のデータを解析することにより、著者らも喫煙とメタボリックシンドロームの関連について検討した⁷⁾ところ、男女とも喫煙によりメタボリックシンドロームの頻度は増加していた(図1)。多変量解析においても、現喫煙、過去喫煙は、用量依存性にメタボリックシンドロームの頻度が上昇しており、1日10本超の喫煙はメタボリックシンドロームの頻度を有意に増加した(図2-a, b)。

b. 禁煙とメタボリックシンドローム

では、禁煙により、メタボリックシンドロームの頻度は減少するのであろうか。著者らの検討⁷⁾では、禁煙期間が長いほど、メタボリックシンドロームのオッズ比は低下するという結果であった(図2-c)。これは、禁煙がメタボリックシンドロームの頻度を減少させる可能性を示唆しているが、cross-sectionalスタディなのではっきりとは結論づけられない。

前述のEliassonらの論文⁸⁾でも述べられているとおり、禁煙で中性脂肪は減少、HDLコレステロールは上昇する⁸⁾。中性脂肪、HDLコレステロールがメタボリックシンドロームのコンポーネントであることを考えると、禁煙はやはりメタボリックシンドロームの頻度を減少させる可能性がある。

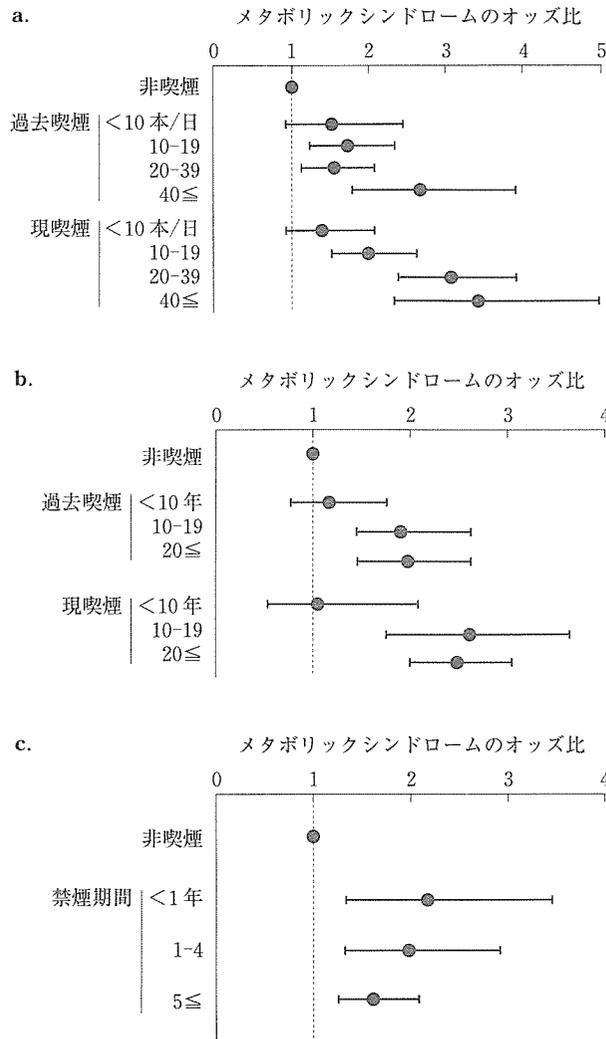


図2 喫煙本数、年数、禁煙期間とメタボリックシンドロームの頻度 (文献⁷⁾より改変)
 年齢、性別、総コレステロール値で補正したロジスティック回帰分析の結果。
 a: 喫煙本数別, b: 喫煙年数別, c: 禁煙期間別。

一方、著者らのデータでは、年齢、総コレステロール値で補正したロジスティック回帰分析では、男性においてメタボリックシンドロームに対するオッズ比は現喫煙群では2.3(95%CI 1.4-2.2)であるが、5年以上禁煙している症例でも、依然として非喫煙者に比較してメタボリックシンドロームの頻度が高い(図2-c)。Tonstadら⁹⁾の報告でも、メタボリックシンドロームのオッズ比は、非喫煙群と比較して現喫煙群、

過去喫煙群において、いずれも2.2-2.3と大差ない。過去喫煙者においてもメタボリックシンドロームの頻度が非喫煙者より高いということは、‘はじめから吸わないこと’の重要性を示唆しているといえるだろう。

c. 喫煙とメタボリックシンドロームを結びつけるもの

喫煙やニコチンの薬理学的作用については多くの研究がなされているが、喫煙がメタボリッ

クシンドロームをどのような機序で増加させるのかについては不明な点も多い。喫煙がインスリン抵抗性を亢進させる可能性^{2,3)}については前述した。Eliasson ら¹⁰⁾は、ニコチンガムの使用でもインスリン抵抗性が増加することから、ニコチンがタバコ成分の中でインスリン抵抗性増加に強く関与している因子の一つであろう、と結論している。一方、イタリアの Masulli ら¹¹⁾のグループは、喫煙がメタボリックシンドロームの頻度を増加させることや、用量依存性に中性脂肪上昇・HDL コレステロール低下と関連があることを確認する一方、喫煙が(インスリン抵抗性亢進によって生じてくるであろう)高血圧や高血糖の頻度は増加させないことから、必ずしも喫煙とメタボリックシンドロームの関連をインスリン抵抗性の亢進ということで説明できない可能性を指摘している。喫煙が血圧を上昇させるか、また、禁煙が血圧を下げるか、という議論は、禁煙による肥満の問題と相まって単純ではないかもしれない¹²⁾。

Iwashima ら¹³⁾は、喫煙がメタボリックシンドロームの発症に密接に関連しているアディポネクチンの血中濃度を低下させることを報告している。そのほか、喫煙とメタボリックシンドロームを結ぶものとして、ニコチンの遊離脂肪酸増加作用、抗エストロゲン作用による HDL コレステロールの低下、慢性炎症状態などの関与の可能性がある。

3. メタボリックシンドローム診療における禁煙指導

メタボリックシンドロームという診断がなされても、動脈硬化性疾患や糖代謝疾患への危険性が一層増加している、と感じている人は少なく、禁煙に対する本人の動機付けが十分でない場合も多い。メタボリックシンドローム診療では、無関心期や関心期にある人を準備期、実行期へ導くことが重要である。そのためには、禁

煙を含めた食事、運動などの生活習慣の改善が必須である。また、診療のたびに、喫煙状況、禁煙への意思、禁煙への決断の障害などを尋ね、定期的に助言していかなくてはならない。

著者らの検討では、過去喫煙群でも、メタボリックシンドロームの頻度が非喫煙群より高かった⁷⁾。しかし、喫煙本数が1日10本以下、喫煙年数が10年以下の場合は、現喫煙群、過去喫煙群ともメタボリックシンドロームの頻度の有意な増加を認めていない(図2-a, b)ことから、早期に喫煙習慣を解消することは有意義であると考えられる。禁煙後もメタボリックシンドロームのリスク上昇が依然として残存していることに関しては、禁煙後の肥満が悪影響を及ぼしている可能性もある⁹⁾。我が国においても、Nakanishi ら¹⁴⁾は、禁煙した症例では7年の経過観察中に、21%の症例において5kg以上の体重増加を認め、同じ期間で、非喫煙者、喫煙継続者では5kg以上体重が増加したのは9-11%であったことと比較してより高率であったと報告している。これらの知見は、メタボリックシンドロームの予防・改善のために、禁煙後の体重増加に対する指導も重要であることを意味している。

おわりに

喫煙はメタボリックシンドロームの危険因子である。その影響は用量依存性であり、また、禁煙後もメタボリックシンドロームのリスクは依然高い。それゆえ‘やめること’と同時に、‘最初から吸わない’ことが重要である。喫煙は飲酒と並んで個人の嗜好ととらえられがちである。しかし、受動喫煙もメタボリックシンドロームの危険因子となる可能性があり、喫煙が本人のみならず周囲の人にとってどのような問題であるかをきちんと説明し禁煙に導く必要がある。また、禁煙後の体重増加を抑制することも禁煙指導上重要なポイントである。

■ 文 献

- 1) Kannel WB: Update on the role of cigarette smoking in coronary artery disease. *Am Heart J* 101: 319-328, 1981.
- 2) Facchini FS, et al: Insulin resistance and cigarette smoking. *Lancet* 339: 1128-1130, 1992.
- 3) Eliasson B, et al: Smoking cessation improves insulin sensitivity in healthy middle-aged men. *Eur J Clin Invest* 27: 450-456, 1997.
- 4) Weitzman M, et al: Tobacco smoke exposure is associated with the metabolic syndrome in adolescents. *Circulation* 112: 862-869, 2005.
- 5) Oh SW, et al: Association between cigarette smoking and metabolic syndrome: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 28: 2064-2066, 2005.
- 6) Komiya H, et al: Smoking as a risk factor for visceral fat accumulation in Japanese men. *Tohoku J Exp Med* 208: 123-132, 2006.
- 7) Ishizaka N, et al: Association between white blood cell count and carotid arteriosclerosis in Japanese smokers. *Atherosclerosis* 175: 95-100, 2004.
- 8) Maeda K, et al: The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis. *Prev Med* 37: 283-290, 2003.
- 9) Tonstad S, Svendsen M: Premature coronary heart disease, cigarette smoking, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 96: 1681-1685, 2005.
- 10) Eliasson B, et al: Long-term use of nicotine gum is associated with hyperinsulinemia and insulin resistance. *Circulation* 94: 878-881, 1996.
- 11) Masulli M, Vaccaro O: Association between cigarette smoking and metabolic syndrome. *Diabetes Care* 29: 482; author reply 482-483, 2006.
- 12) Niskanen L, et al: Inflammation, abdominal obesity, and smoking as predictors of hypertension. *Hypertension* 44: 859-865, 2004.
- 13) Iwashima Y, et al: Association of hypoadiponectinemia with smoking habit in men. *Hypertension* 45: 1094-1100, 2005.
- 14) Nakanishi N, et al: Cigarette smoking and the risk of the metabolic syndrome in middle-aged Japanese male office workers. *Ind Health* 43: 295-301, 2005.

Keyword

メタボリックシンドローム, 喫煙, 動脈硬化, 炎症, 白血球

はじめに

メタボリックシンドロームの根底にはインスリン抵抗性があると考えられており、喫煙が、インスリン抵抗性を亢進することについては、以前からいくつか報告され

よくなるのであろうか? メタボリックシンドロームは、さまざまな動脈硬化の危険因子の重複した状態ととらえることもできる。喫煙がメタボリックシンドロームを増加させるならば、メタボリックシンドローム発症により、喫煙が動脈硬化を増加させているのであろうか? さらに、喫煙者のなかにもメタボリックシンドロームを合併しない症例があるわけだが、喫煙者のなかで、メタボリックシ

3,300症例、女性1,733症例)のデータを解析し、メタボリックシンドロームの頻度を検討した。平均年齢は、男性53.3歳、女性53.5歳であった。

本検討では、メタボリックシンドロームの診断基準は、以下の5項目のうち3項目以上を満たした場合とした。

- (1) 中性脂肪 150 mg/dl 以上
- (2) HDL-コレステロール 40 mg/dl 未満(男性), 50 mg/dl 未満(女性)
- (3) 空腹時血糖 110 mg/dl 以上か糖尿病治療中
- (4) 収縮期/拡張期血圧 130/85 mmHg 以上か降圧剤使用中
- (5) BMI 25 kg/m² 以上

この基準を用いた場合、対象群のメタボリックシンドロームの頻度は、男性で20%、女性で7%と、男性で約3倍近く多かった。

メタボリックシンドロームと喫煙

トピックス

石坂裕子 石坂信和 山門 実

Ishizaka, Yuko

Ishizaka, Nobuhisa

Yamamoto, Minoru

三井記念病院総合健診センター¹⁾、東京大学附属病院循環器内科²⁾

ている³⁾。また、間接喫煙であっても喫煙がメタボリックシンドロームのリスクを増加させる、ということが最近米国から報告されている⁴⁾。喫煙によるインスリン抵抗性亢進、あるいはメタボリックシンドローム合併の機序については不明な点も多いが、アディポサイトカインの分泌に変化が生じている可能性も指摘されている。

喫煙とメタボリックシンドロームに関連があるならば、いくつかの質問が思い浮かぶ。喫煙の量や期間はどのように、メタボリックシンドロームの頻度に影響を与えているのだろうか? 禁煙するとメタボリックシンドロームが

シンドロームを合併している症例の特徴はなんなのか?

メタボリックシンドロームが生活習慣病として注目されている現在、わが国の現状を解析し、これらの疑問点に対して答えることは、健康管理、予防医学の観点から重要であるといえる。

人間ドック受診者におけるメタボリックシンドロームの頻度

筆者らは、三井記念病院総合健診センターにおいて頸動脈超音波検査を含む健康評価を受けた35~65歳の5,033症例(男性

メタボリックシンドロームと喫煙状況

喫煙状況を確認したところ、男性では、非喫煙群32%、過去喫煙群30%、現喫煙群39%、女性では、非喫煙群84%、過去喫煙群4%、現喫煙群12%であった。喫煙状況別メタボリックシンドロームの頻度を図1に示す。男女とも喫煙によりメタボリックシンドロームの頻度が増加している。

つぎに喫煙本数別に検討した。その結果、喫煙数が増すほど、メタボリックシンドロームに対するオッズ比が高くなること、過去喫煙群、喫煙群いずれも、1日10本

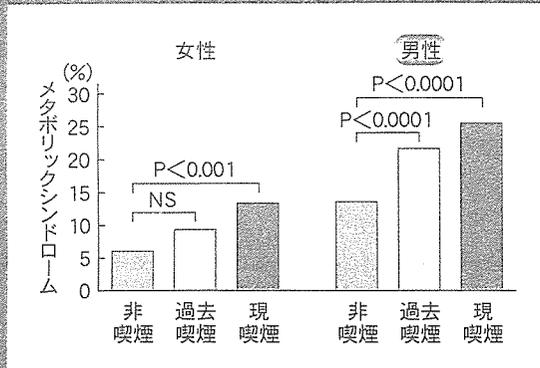


図1 喫煙状況とメタボリックシンドロームの頻度 (文献より転載して計算)

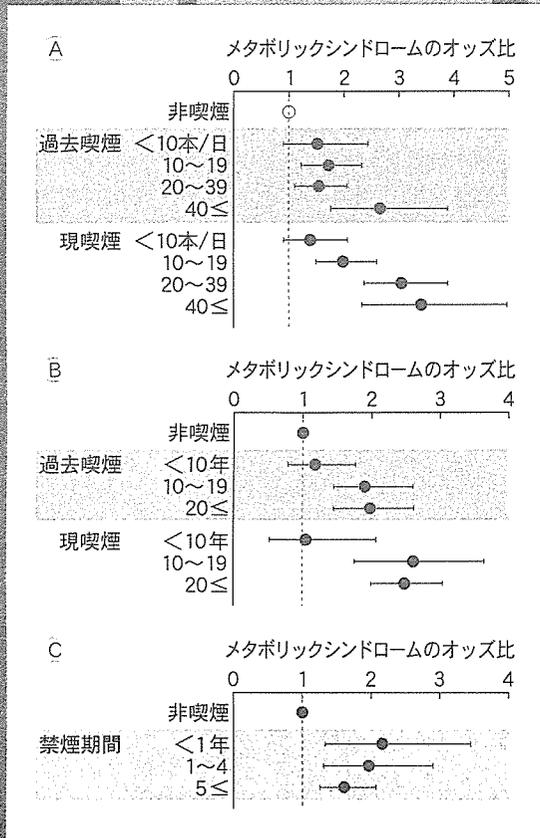


図2 喫煙本数、年数、禁煙期間とメタボリックシンドローム (文献より転載して計算)

未満の喫煙では、メタボリックシンドロームの頻度が上昇しないことなどがわかった(図2A)。喫煙年数別で同様の検討を行うと、過去喫煙群、喫煙群いずれも、10年以上の喫煙歴でメタボリックシンドロームの頻度が上昇していた(図2B)。さらに、過去喫煙群で禁煙期間別に検討すると、5年以上の禁煙期間があるで、非喫煙群より依然としてメタボリックシンドロームの頻度が有意に高かった(オッズ比1.61、95%CI 1.26~2.08、 $P=0.0002$)。

喫煙、メタボリックシンドローム、頸動脈硬化の関連

メタボリックシンドロームは、動脈硬化のリスクを増加させると考えられている。では、メタボリックシンドロームが喫煙と動脈硬化の間を介在している可能性はあるだろうか。そうであれば、メタボリックシンドローム非合併例では喫煙は動脈硬化の危険因子となっていないはずである。

そこで上記の症例から、メタボリックシンドロームの非合併例のみを抽出し、喫煙が動脈硬化(頸動脈プラーク)の危険因子となっているかどうかについて検討した。メタボリックシンドロームを合併していない症例に限定した場合、多変量解析を行った結果、過去喫煙群は、オッズ比1.45(95%CI 1.14~1.84、 $P=0.0023$)、現喫煙群は、オッズ比1.47(95%CI 1.17~1.84、 $P=0.001$)と、非喫

煙群に比較して、有意に頸動脈硬化の頻度が高かった。すなわち、メタボリックシンドロームのない症例においても、喫煙群では動脈硬化の頻度が高いということである。このことは、メタボリックシンドロームが喫煙と動脈硬化の間の介在因子である、とは必ずしも結論づけられないことを意味している。

喫煙群でメタボリックシンドロームを合併している症例の特徴とは

喫煙者のうち、メタボリックシンドローム合併例には、検査データ上になにか特徴があるだろうか。最近、メタボリックシンドロームの症例で interleukin 18 の活性化⁹⁾、白血球数の増加、CRP 亢進⁹⁾などが認められることから、メタボリックシンドロームと炎症との関連が注目されている。ただし、慢性炎症が存在するとメタボリックシンドロームが生じやすくなるのか、メタボリックシンドロームが存在すると炎症が増悪しやすいのか、ということは結論づけられない。

白血球も炎症の一つのマーカーであるが、喫煙は血中の白血球数を増加させることが報告されている。では、喫煙者でメタボリックシンドロームを合併している症例では白血球数が増加しているのだろうか？

喫煙と末梢血白血球数

この点について、筆者らは、三井記念病院総合健診センターを受診した男性 27,972 症例のデータを解析し検討した。前述の検討と比較して、対象を男性に限定していながら、症例数がかなり多いのは、頸動脈超音波検査を施行していない症例も含んでいるためである。対象症例のうち、非喫煙群は 9,729 例 (35%)、過去喫煙群 7,242 例 (29%)、現喫煙群 11,001 例 (39%) であった。白血球数 ($\times 10^3/\mu\text{l}$) は、過去喫煙群で 5.4 ± 1.3 、現喫煙群で 6.4 ± 1.8 と、いずれも非喫煙群の 5.2 ± 1.3 に比較して有意に多かった。各四分位の白血球数 ($\times 10^3/\mu\text{l}$) は表 1 のとおりである。白血球数が、第 3、第 4 の四分位に入っている症例は、非喫煙群では 36%、過去喫煙群では 43%、現喫煙では 69% であった。

表 1 各四分位の白血球数

	($\times 10^3/\mu\text{l}$)
第 1	2.1~4.6
第 2	4.7~5.4
第 3	5.5~6.5
第 4	6.6~22.0

メタボリックシンドロームと白血球数

メタボリックシンドロームの診断基準は前述の検討と同じものを用いた。白血球数の四分位をとると、白血球数の低いほうから、メタボリックシンドロームの頻度は 6.7%、11.4%、15.8%、22% と白血球数に応じて明らかに増加していた。では、喫煙状況を考慮した場合、白血球とメタボリックシンドロームの関連はどのようになるのだろうか。

図 3 に喫煙状況、白血球数の四分位とメタボリックシンドロームの頻度をグラフにした。一見すると、喫煙状況のいかんにかかわらず、白血球数の増加に応じて、メ

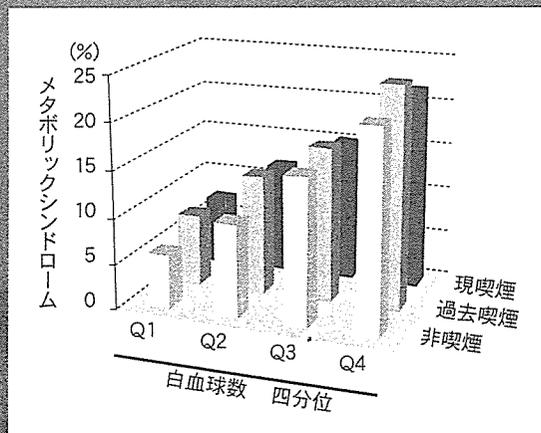


図 3 喫煙状況、白血球数とメタボリックシンドロームの頻度

タボリックシンドロームの頻度が増加しているように見える。ここではしかし、喫煙群では非喫煙群よりも白血球数の四分位が高いほうにシフトしている点に留意する必要がある。

年齢、TCで補正した多変量解析で検討すると、第1または、第2の白血球の四分位に入る症例では過去喫煙、現喫煙はいずれもオッズ比1.3~1.4のメタボリックシンドロームの独立した危険因子であった。しかし、図3からも理解されるように、第1、第2の白血球の四分位における非喫煙群のメタボリックシンドロームの頻度は比較的low、それゆえ、喫煙による増加分もあまり目立たないといえる。他方で、第3、第4の白血球の四分位に入る症例では、現喫煙も過去喫煙もメタボリックシンドロームの頻度を有意に上昇させない¹⁰⁾。

今回の検討では、喫煙が白血球増加に働くこと、喫煙の有無にかかわらず白血球数が比較的多い症例においてメタボリックシンドロームの頻度が増加していることがみてとれる。本研究がクロスセクショナルな検討であることから、喫煙、白血球数、メタボリックシンドロームの因果関係については言及できない。しかし、白血球数をみれば、喫煙者のなかから、メタボリックシンドロームの合併しやすい群を抽出できる可能性がある、と考えることもできるだろう。

まとめと今後の展望

本研究では人間ドック受診者のデータを解析し、喫煙とメタボリックシンドロームの関連を探った。その結果、喫煙が容量依存性、喫煙期間依存性にメタボリックシンドロームの頻度増加に関連していること、禁煙後5年以上経過しても、非喫煙群に比較して、メタボリックシンドロームの頻度が依然として高いことが示された。また、喫煙が白血球増加と関連していること、白血球数が多い症例では、喫煙状況のいかんにかかわらずメタボリックシンドロームの頻度が増加していることから、喫煙群のなかから、白血球数の増加の有無によって、メタボリックシンドロームのハイリスク群を抽出できる可能性があることが示された。

これらの点をふまえ、今後解決すべきいくつかの課題が残る。

①禁煙により、はたして白血球数は減少するのか、また、禁煙後、白血球数の減少した群では、上昇し続けている群に比較して、メタボリックシンドロームの頻度が低下するのか。

②メタボリックシンドロームが合併していない症例に限定した場合、喫煙群で白血球が多い群は、白血球が少ない群に比較して、「将来的なメタボリックシンドロームのリスク」が増加するのか。

③非喫煙群で白血球が多い症例

は、なにか特徴があるのか。たとえば、間接喫煙とは関連があるのか。

これらの点を解決するためには、プロスペクティブな検討も必要になると考えられる。喫煙、白血球増加、メタボリックシンドロームの関係を明らかにすることは、メタボリックシンドロームの発症機序の解明、ハイリスク群の特定、メタボリックシンドロームの予防などに役立つものと考えられ、今後の検討が期待される。

文献

- 1) Facchini F, Hallenbeck CB, Jeppesen J, Ghebri D, Reaven GH: Insulin resistance and cigarette smoking. *Lancet*, 369: 1128-1130, 2007.
- 2) Wentman M, Cook S, Allinger P, Florin TA, Daniels S, Nguyen M, Winickoff JP: Tobacco smoke exposure is associated with the metabolic syndrome in adolescents. *Circulation*, 112: 862-869, 2005.
- 3) Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Hashimoto H, Nagai R, Yamakado M: Association between cigarette smoking, metabolic syndrome, and carotid atherosclerosis in Japanese individuals. *Atherosclerosis*, 181: 381-388, 2005.
- 4) Esposito K, DiCotola M, Giugliano D: Inflammation warms up the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 25: e443, 2005.
- 5) Fichtel M, Imhof A, Berg G, Hutchinson WL, Pepys MB, Boeing H, Mücke R, Brenner H, Koening W: Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study. *Diabetes Care*, 23: 1835-1839, 2000.
- 6) Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Nagai R, Yamakado M: Association between smoking, hematological parameters, and metabolic syndrome in Japanese men. *Diabetes Care*, 23: 741, 2006.

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ズ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、

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

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

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 回投与と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 型慢性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 safely 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

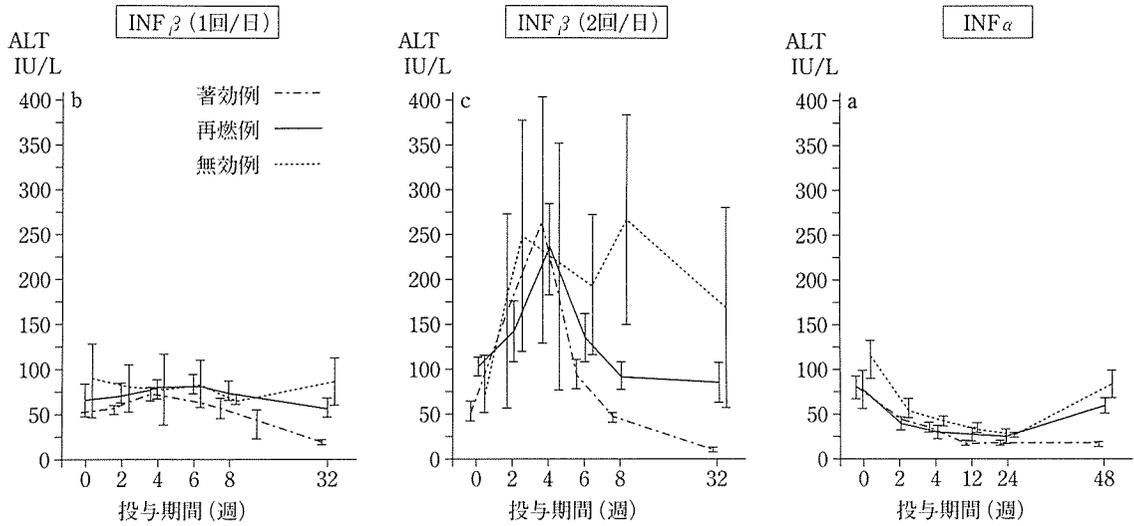


図 1 a インターフェロン (IFN) β (1 回/日および 2 回/日) および天然型 IFN α による血清アミノトランスフェラーゼ (ALT) の推移

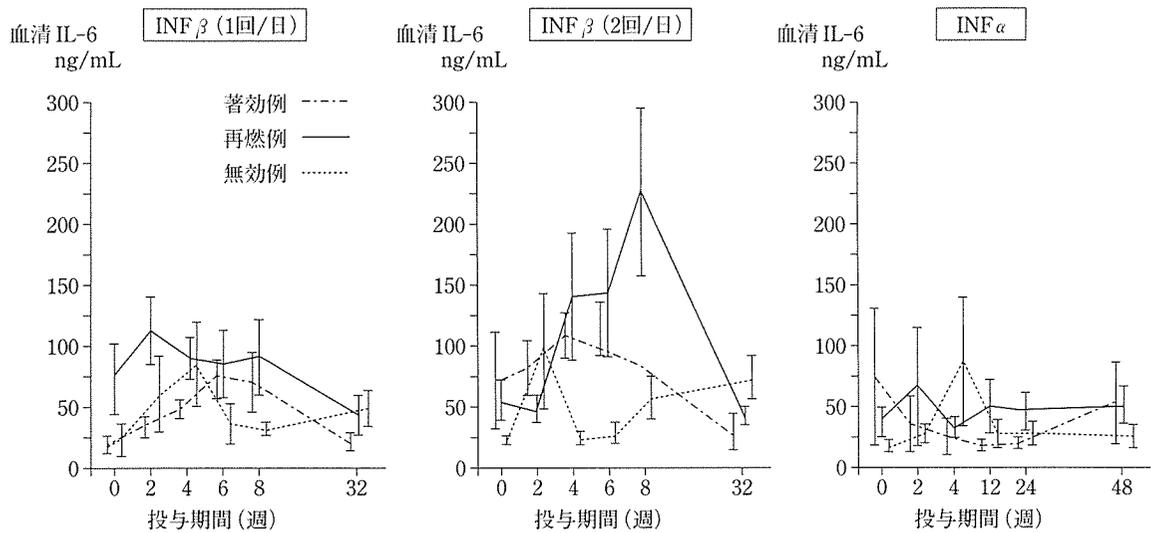


図 1 b インターフェロン (IFN) β (1 回/日および 2 回/日) および天然型 IFN α による血清インターロイキン (IL)-6 の推移

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

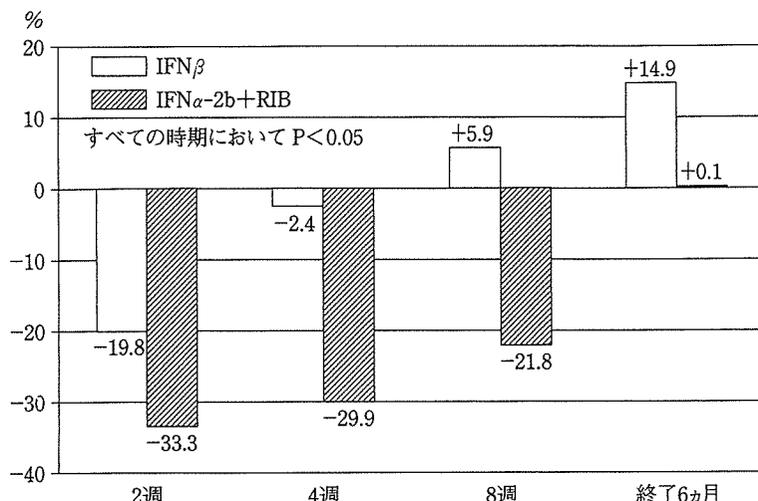


図 2a インターフェロン (IFN) β および IFN α -2b+リバビリン (RIB) 併用24週投与による血小板数の変化率の推移

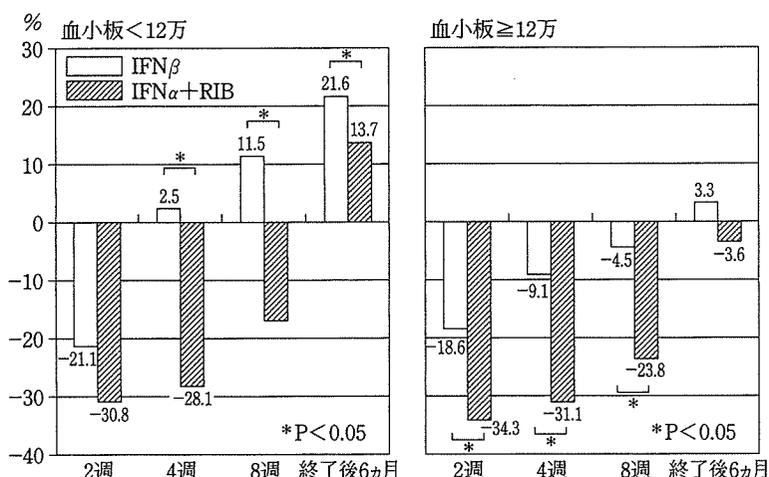


図 2b インターフェロン (IFN) β および IFN α -2b+リバビリン (RIB) 併用24週投与による血小板数の変化率の推移 (治療前血小板数別)

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⁾。これは福岡県日村における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