

比較検討を行い、報告している⁴⁾。IFN α -2a 投与例には1回300万単位を週3回で48週間、PEG-IFN α -2a 投与例は1回投与量を45 μ g、90 μ g、180 μ g、270 μ gの4群に層別し、週1回で48週間投与した。対象症例全体のウイルス学的著効 (SVR) 率はIFN α -2a 投与例で3%、PEG-IFN α -2a 投与例で(用量別に)10%、30%、36%、29%で、PEG-IFN α -2a 90 μ g以上の投与例で有意に著効率の上昇を認めた。さらに、genotype 1型症例に限定した場合の著効率はそれぞれ、4%、7%、14%、31%、12%であり、PEG-IFN α -2aの1回180 μ gが至適投与量と考えられた。また、Zeuzemらは肝硬変患者を含む初回治療例に対して、PEG-IFN α -2a投与群(週1回180 μ g、48週間投与)と、IFN α -2a投与群(週3回600万単位で12週間投与後、週3回300万単位で36週間投与)との比較試験を行い、ウイルス学的著効が、それぞれ39%、19%で、PEG-IFN α -2a投与群で有意に効果の増強を認めた⁵⁾。

わが国におけるPEG-IFN α -2aの臨床試験は、初回治療例を対象として、従来の標準的な治療であったIFN α -2a 900万単位の24週間投与(2週間連日投与後、週3回22週間投与)と、PEG-IFN α -2aの週1回48週間投与(1回量は90 μ gまたは180 μ gの2群に層別)との比較で検討された⁶⁾。対象症例全体のウイルス学的著効 (SVR) 率はIFN α -2a投与群で20.3%、PEG-IFN α -2a 90 μ g群で27.1%、180 μ g群で36.1%であった。genotype 1bかつ高ウイルス量群に限定した場合には、それぞれ、5.9%、12.5%、15.5%の著効率であったが、ウイルス量を100~500 (kIU/mL)の症例に限定すると、著効率はそれぞれ、14.3%、21.4%、32.4%となり、中等量までのウイルスレベルの症例を対象を限定すると、良好な成績が得られた。Genotype 2型の症例に対する著効率は、それぞれ、42.1%、50.0%、70.6%で、PEG-IFN α -2aの180 μ g投与例では、単剤投与でも良好な成績が示された。

PEG-IFN α -2bに関して、本邦では現時点でC型慢性肝炎に対する単剤投与は認められていないが、海外ではLindsayらがIFN α -2b(300万単位、週3回)、あるいは、PEG-IFN α -2b(用量を0.5、1.0、1.5 μ g/kgに層別し、週1回)の各々48週間投与の治療成績を報告している⁷⁾。その結果は、対象症例全体のウイルス学的著効 (SVR) 率は、IFN α -2b投与例で12%、PEG-IFN α -2b投与例で(用量別に)18%、25%、23%で、PEG-IFN α -2b投与例で有意に著効率の上昇がみられた。対象をgenotype 1症例に限った場合の著効率はそれぞれ、6%、10%、14%、14%であるが、さらに、

genotype 1かつ高ウイルス量群に限定した場合には著効率はそれぞれ、2%、5%、8%、7%に低下した。

1.4.4 組織学的効果

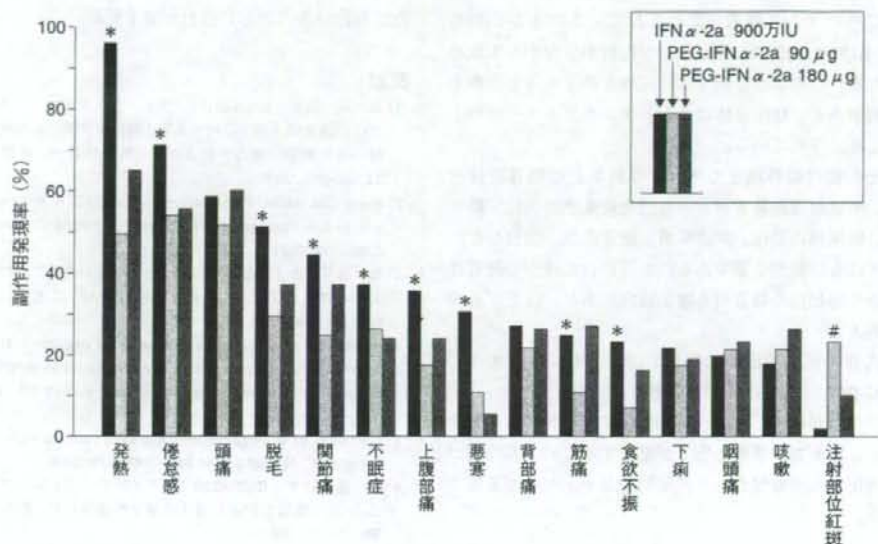
Heathcoteら⁸⁾は、代償性肝硬変を含むC型慢性肝炎症例に対するPEG-IFN α -2aの組織学的効果をIFN α -2a投与例と比較した。対象症例をPEG-IFN α -2aの1回90 μ g投与例と180 μ g投与例、さらにIFN α -2aの1回300万単位、週3回投与例の3群に分け、48週間の治療が終了した後の28週後の組織検査でHAIスコアが治療前に比べて2ポイント以上の改善を示した症例の割合はIFN α -2a投与群の31%に比較して、PEG-IFN α -2aの90 μ g投与群で44%、180 μ g投与群で54%と有意に増加した。Cammàら⁹⁾も同様に、PEG-IFN α -2a投与例のほうがIFN α -2a投与例に比べて、肝硬変の有無にかかわらず、肝の線維化を改善させると報告している。

1.5 PEG-IFN α 治療による副作用

PEG-IFNの自覚的副作用は基本的には従来型IFNと同様であるが、半減期の延長自体あるいは、蓄積性の影響などによる副作用の増強・遷延化に注意が必要である。

自覚的な症状では、インフルエンザ様症状(発熱、悪寒、全身倦怠感、頭痛、関節痛など)、食欲不振、脱毛、発疹、などがみられるがPEG-IFN投与時のほうが軽減する傾向がある。これは、PEG-IFN投与では血中濃度の上昇が緩徐となり、比較的一定に保たれることなどが関係していると考えられている。わが国におけるPEG-IFN α -2aの臨床試験の際の副作用発現率をIFN α -2a投与群と比較すると、PEG-IFN α -2a投与例では、発熱、倦怠感、脱毛、関節痛、不眠症、上腹部痛、悪寒、筋痛、食欲不振などの発現がIFN α -2a投与群よりも10ポイント以上低かった⁶⁾。一方で、注射部位の反応(紅斑、掻痒感など)はPEG-IFN投与のほうが高率に出現する(図2.1.3)。

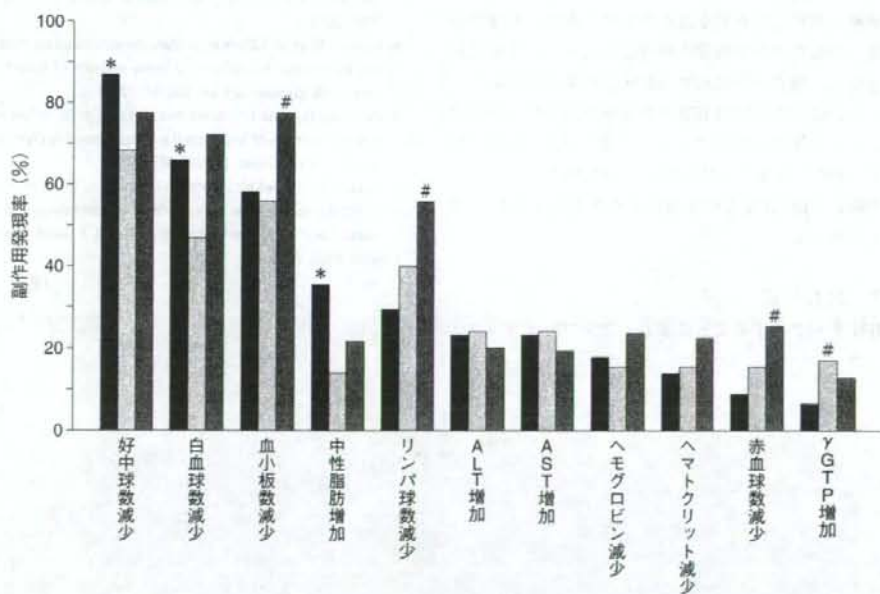
血液検査異常に関する、わが国におけるPEG-IFN α -2aの臨床試験例の副作用発現率をIFN α -2a投与群と比較すると、好中球数減少、白血球数減少、中性脂肪増加を認める例は10ポイント以上少なく、逆に血小板数増加、リンパ球数減少、赤血球数減少、 γ -GTP増加は10ポイント以上多く認められた(図2.1.4)。血球減少の発現時期に関しては、好中球減少が投与開始1~2週間以内に起こり、血小板減少が投与開始3~6週間以内に目立つ例が多い。従来型に比べてPEG-IFN投与時のほうが血球減少は強い傾向がみられる。稀では

図 2.1.3 PEG-IFN α -2a の自覚的副作用

IFN α -2a の 900 万単位投与群、PEG-IFN α -2a の 90 μ g 投与群および 180 μ g 投与群の 3 群で比較した。

: PEG-IFN α -2a 投与群のほうが IFN α -2a 投与群より 10 ポイント以上高率に発現した症候。

* : IFN α -2a 投与群のほうが PEG-IFN α -2a 投与群より 10 ポイント以上高率に発現した症候。

図 2.1.4 PEG-IFN α -2a の血液検査異常

#あるいは*の条件は、図 2.1.3 と同様。

あるが、40週以降の投与後期に重篤な血小板減少を来した症例も報告されている。また、PEG-IFN α -2a投与中に抗ウイルス効果が認められているにもかかわらず、ALTやASTの上昇が目立つ症例が少なからず認められる。このような例では、投与を終了すると改善する例が多く、IFN自体によるトランスアミナーゼの上昇と考えられている。

その他の副作用として、うつ病などの精神神経症状、甲状腺機能異常などの自己免疫疾患の悪化・顕在化、糖尿病の悪化、網膜疾患（眼底出血、白斑など）などにも注意が必要である。さらに、治療中の間質性肺炎や脳出血の報告例も増加傾向にあり、注意が必要である。

抗IFN抗体の出現に関しては、IFN α -2aに比べてPEG-IFN α -2aの出現率が低率であった。

副作用が出現した場合、PEG-IFN投与時には治療を中止しても血中濃度の低下が遅延するため、副作用が重篤化する可能性があり、定期的なチェックが重要である。

1.6 PEG-IFN α の治療応用

現在、わが国ではPEG-IFNの使用はC型慢性肝炎の治療にのみ適応の承認が得られているが、本稿で示した通り、治療効果やコンプライアンスの面など、従来の治療と比較して有利な点もみられており、代償性肝硬変への投与や肝予備能の維持を目的とした少量長期投与など、他の病態に対する臨床応用も期待される。さらに、欧米ではPEG-IFNのB型慢性肝炎への治療においても有用性が報告¹⁰⁾されている。近年、肝癌に対する5-FUとIFNの併用治療が注目を浴びているが、その際にPEG-IFNとの併用による有用性も報告¹¹⁾されてきている。

1.7 おわりに

IFNをベグ化することにより、コンプライアンスの

改善、治療効果の増強、副作用の軽減などのメリットが得られる。今後、適切な治療対象の選択や他疾患への応用につき、さらに検討が望まれる。

文献

- 1) 東 純一ほか：Ro25-8310(ペグインターフェロン α -2a)の健康成人男子に対する第I相臨床試験—単回皮下投与時の薬物動態、薬力学および安全性の検討—。薬理と治療 **31**: 945-958, 2003
- 2) Perry CM, et al: Peginterferon- α -2a(40kD)A review of its use in the management of chronic hepatitis C. *Drugs* **61**: 2263-2288, 2001
- 3) 髙 修平ほか：C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療と2'-5'オリゴアデニル酸合成酵素(2-5 AS)の変動。消化器内科 **20**: 1849-1854, 2005
- 4) Reddy KR, et al: Efficacy and safety of pegylated(40-kd)interferon α -2a compared with interferon α -2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* **33**: 433-438, 2001
- 5) Zeuzem S, et al: Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* **343**: 1666-1672, 2000
- 6) 髙 隆弘ほか：Ro25-8310(ペグインターフェロン α -2a)のC型慢性肝炎に対する第II相臨床試験。医学と薬学 **50**: 655-672, 2003
- 7) Lindsay KL, et al: A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* **34**: 395-403, 2001
- 8) Heathcote EJ, et al: Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* **343**: 1673-1680, 2000
- 9) Cammà C, et al: Effect of peginterferon alfa-2a on liver histology in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Hepatology* **39**: 333-342, 2004
- 10) Cooksley G, et al: Peginterferon alpha 2a(40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* **10**: 298-305, 2003
- 11) Kurokohchi K, et al: Successful treatment of advanced hepatocellular carcinoma by combined administration of 5-fluorouracil and pegylated interferon. *World J Gastroenterol* **11**: 5401-5403, 2005

(髙 修平)

1 A型・B型急性肝炎

髭 修平

I 疾患の解説

A型およびB型急性肝炎は、A型肝炎ウイルス(HAV)あるいはB型肝炎ウイルス(HBV)の急性感染に起因する急性肝障害で、基本的には一過性の肝障害を認めたあとに治癒するself-limited diseaseであることが多い。しかし一部の症例では重症化・劇症化をきたすことがあり、注意が必要である。最近、日本国内で発症するB型急性肝炎の起因ウイルス genotype の変化により、B型の急性感染からも遷延化・慢性化をきたす例が散見される。またこれらの肝炎ウイルスの感染には性感染症(STD)の可能性もあり、HIVあるいは梅毒などとの重複感染にも注意が必要である。

1 A型急性肝炎

A型肝炎ウイルスの経口感染により発症する。HAVは肝細胞で増殖し胆汁から腸管を経て体外に排泄されるが、そのHAVを糞口経路で感染、あるいはカキなどの魚介類の生食により感染する。わが国のHA抗体陽性率は、60歳以上は約90%であるが、40歳未満では1%以下と低率である。陽性者の分布は経年的にそのまま高齢化しておりHAVに対する感受性者が増加傾向にある。3月をピークに冬から春先にかけての感染が多いとされるが、近年、大規模な集団発生はみられなくなった。

慢性化せず、予後は良好である。高齢者、免疫不全患者の感染では重症化の可能性があり、C型慢性肝炎例へのHAV重複感染は劇症化の危険性が高まるとの報告もある¹⁾。

2 B型急性肝炎

B型肝炎ウイルスの血液を介した感染により発症するが、乳幼児期に母子間で感染する垂直感染と、その後の水平感染の可能性がある。乳幼児期のHBV感染は遷延化してキャリアの状態になるため、HBVによる急性肝炎は主に成人における感染時にみられる。最近の感染原因では性交渉に関連したものが多く、その他に刺青、薬物常用などの可能性も指摘されている。

汚染血液中のHBVがprecore変異株でHBe抗体陽性、かつ高ウイルス量の場合には重症化・劇症化の可能性が高くなる。また、近年のわが国の急性感染の原因となるHBVの genotype に関して、従来から高頻度でみられる genotype CやBのほか genotype Aによる症例の増加傾向を認めている。当初は外国人との性的接触などが想定されていたが、最近国内に広く蔓延してきていると考えられる。欧米型の genotype Aeの急性感染では約20%の成人が遷延化するとの報告もあり²⁾、感染経路の広がりや慢性化の可能性などから注意が必要である。

また、従来はHBV既感染と考えられていた状況からHBV再活性化が惹起されることが明らかにされてきており、注意を要する。これらはHBs抗体・HBc抗体陽性のドナーからの生体肝移植後ではレシビエントがB型肝炎を発症する可能性が高いこと³⁾や、HBs抗体・HBc抗体陽性者の骨髄移植後にHBs抗体価が低下しB型肝炎を起こす可能性があること⁴⁾などが報告されている。

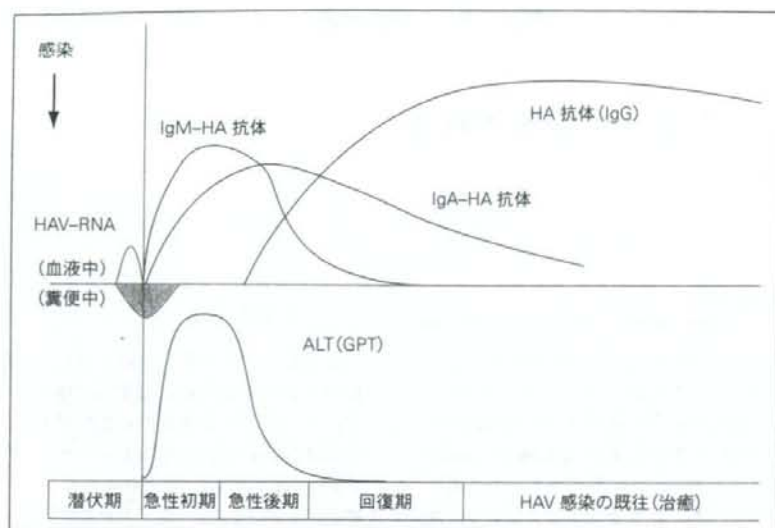


図1 A型急性肝炎の経過とウイルスマーカーの推移

II 診断と検査

急性肝炎の診断は、最終的にはウイルスマーカーの検査による。

1 A型急性肝炎

臨床所見としては、2～6週（平均4週間）の潜伏期を経て、発熱、腹痛、全身倦怠感、黄疸などが出現する。若年齢では症状が軽度で不顕性の症例も多い。肝外合併症として、急性腎不全や貧血などが知られている。診断に際しては、東南アジアなどへの旅行歴、家族や学校・保育園などでの肝炎発生の有無なども参考になる。

一般検査では、ALT、AST、ビリルビンなどの上昇を認める。さらに、チモール混濁反応(TTT)やIgMの上昇も特徴的である。

ウイルス学的検査では、IgM型HA抗体が陽性であれば急性感染であることが確定し、治癒期には陰性化する。IgA型HA抗体も急性期に高値を示すが、回復期から治癒期にかけても陽性の値を示す。IgG型HA抗体は急性後期から出現し、以後、陽性が持続する。HAV-RNAの検出も有用であるが、血清中には発症前の潜伏期間中

に陽性になる。糞便中には、急性初期にもHAV-RNAは検出される(図1)。

2 B型急性肝炎

臨床所見としては、1～6ヵ月の潜伏期の後に全身倦怠感、食欲不振、黄疸などの症状が出現する。A型肝炎と同様にALT、AST、ビリルビンなどの上昇を認めるが、特徴的なものはない。

B型肝炎の場合には、HBs抗原が陽性で、IgM型HBc抗体が高値であることが多い(図2)。発症初期には、HBe抗原陽性、HBe抗体陰性、HBV-DNA量は測定可能であることが多いが、ピークを過ぎた場合や重症化・劇症化例では、すでにHBe抗原陰性、HBV-DNA量測定感度以下のこともある。IgM型HBc抗体は、キャリアの急性増悪の際にも陽性値をとることがあるが通常は低力価であり、高力価の場合には急性感染と判断できる。従来は、MRIA法やEIA法で測定されていたHBc抗体やIgM型HBc抗体は、最近化学発光免疫測定(chemiluminescent immunoassay: CLIA)法での測定が可能となった。IgM型HBc抗体は、急性感染以外に慢性肝炎の急性増悪時にも上昇することがあるが高力価

る。

トピックス

【わが国における genotype A による B 型急性肝炎発症後の抗ウイルス療法¹⁾】

Suzuki らは、31 例の genotype A による B 型急性肝炎症例に 7 例の遷延化例を認め、6 例に対してインターフェロン、ラミブジンによる抗ウイルス療法を施行した。HBs 抗原陰性化が得られた症例は 1 例のみで、2 例は HBe 抗原が陰性化、ほかの 3 例は HBe 抗原陽性を持続した。対象となった遷延例 7 例は全例、肝生検で F1 以上の線維化を認め、治療時期も発症数年後の例も含まれている。今後、遷延化の可能性予知、治療のタイミングなどの検討が望まれる。

1. Suzuki Y et al: Persistence of acute infection with hepatitis B virus genotype A and treatment in Japan. *J Med Virol* **76**: 33-39, 2005

◀ 文 献 ▶

- 1) Vento S et al: Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* **338**: 286-290, 1998
- 2) Suzuki Y et al: Persistence of acute infection with hepatitis B virus genotype A and treatment in Japan. *J Med Virol* **76**: 33-39, 2005
- 3) Uemoto S et al: Transmission of hepatitis B virus from hepatitis B core antibody-positive donors in living related liver transplants. *Transplantation* **65**: 494-499, 1998
- 4) Onozawa M et al: Progressive disappearance of anti-hepatitis B surface antigen antibody and reverse seroconversion after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with previous hepatitis virus infection. *Transplantation* **79**: 616-619, 2005

腹水

腹水大量排液時のアルブミン点滴は意味があるのか？ 腎機能温存への寄与、また、その至適補充量は？

髙 修平

腹水大量排液時のアルブミン点滴は意味があるのか？

腹水を有する肝硬変患者の治療の基本は、安静・Na制限・水制限・利尿剤投与、などである。しかし、進行した非代償性肝硬変のなかには反応の不良な例を認める。欧米においては、International Ascites Clubの診断基準により、「不応性腹水」および「不耐性腹水」を含めた「難治性腹水 (refractory ascites)」が定義されている。

難治性腹水に対する治療として腹水穿刺が以前より行われていた。腹水の排液で腹圧が低下することにより、腹部膨満感・食欲低下・呼吸困難などの改善が期待されるほかに、腎血流の改善、腹腔内の循環改善などが得られる可能性がある。欧米では、1回の穿刺で5L前後の腹水を排出する

「大量腹水穿刺 (large volume paracentesis)」や、ほぼ全量を一度に排出する「全量腹水穿刺 (total volume paracentesis)」などが多く行われる。しかし、その一方で、大量排液時に血圧低下を招く問題点が指摘されている。腹水穿刺排液後の循環不全はPICD (paracentesis-induced circulatory dysfunction) と称され、腎不全や肝不全を悪化させる可能性もある。

アルブミンは、主に肝臓で合成される蛋白で、生体内の膠質浸透圧の維持に重要な役割を有する。本稿では、大量の腹水穿刺排液時におけるアルブミン補充の有用性について、従来の報告から検討した。

腹水大量排液時のアルブミン投与についてのrandomized controlled trial (RCT)

1980年代後半から、腹水排液後の循環不全を防ぐために腹水穿刺後のアルブミン補充が行われるようになったが、大量腹水排液時に投与するアルブミン補充自体の意義に関するRCTは少ない(表1)。1988年にGinèsらが、1回に4~6Lの腹水排液を貯留が消失するまで繰り返した肝硬変患者を、無作為にアルブミン補充群と非補充群に分けて術後評価を行い、腎機能、血漿レニン活性(PRA)、アルドステロン濃度(PAC)、血清Na濃度などの維持においてアルブミン補充の有効性を示した。排液量が少ない場合には他の補液でも代替可能であるとの報告もあるが、少なくとも4~6L以上の腹水排液時にはアルブミン補充の有効性が確立されている。

その後、アルブミン併用下の腹水大量排液とそ

他の治療法との比較に関するRCTの結果が報告されてきている(表1)。有効性評価に関しては、有効循環血液量への影響に関するもの(心拍出量、平均動脈圧、PRA、PAC)、腎機能(クレアチニン濃度、尿素窒素、糸球体濾過率)、肝機能への影響(ビリルビン、肝性脳症)、電解質異常、合併症の頻度(消化管出血、感染症)、入院期間、再入院率、生存率、費用などの項目の中から検討されている。

最近では、大量排液後の循環不全予防効果としてnoradrenalineや合成バゾプレッシン製剤であるterlipressin投与の有効性も報告されている。3.5% saline solution補充の検討では、6L以下の場合のPRA、PAC、Crなどの変化はアルブミンと同等で悪化は認めなかったとの報告もある。

●腹水大量排液+アルブミン補充に対する治療法のRCT (表1)

| 報告者 | 症例数 (A:B) | 比較治療 | 治療内容 | 平均 排液量 (L) | アルブ ミン 補充量 | 結果 | アルブミン併用 治療の評価 |
|--|--------------|---------------------------------------|---|------------------|------------------|--|----------------------------------|
| Ginès P ¹⁾ (1988) | 105 (66%) | A: Alb.併用群 B: 腹水穿刺のみ | 1回4~6Lの排液を消失まで 1回4~6Lの排液を消失まで | 計11.9 計11.9 | 40g/回 — | A群: GFR上昇 B群: PRA・PAC・BUN 上昇, Na低下 | 有効 |
| García-CD ²⁾ (1993) | 35 (71%) | A: Alb.併用群 B: 腹水穿刺のみ | 全量排出 全量排出 | 8.4 8.2 | 5g/ 腹水1L | B群: PRA・PAC上昇, 心拍出量低下 | 有効 |
| Ginès P ³⁾ (1987) | 117 (71%) | A: Alb.併用群 B: 利尿剤のみ | 1回4~6Lの排液を消失まで furosemide & spironolactone (40~200mg & 200~400mg/日) | 1回4.2 | 40g/回 — | B群: BUN・Cr上昇, Na低下, 脳症増加 | 有効 |
| Salerno F ⁴⁾ (1987) | 41 (49%) | A: Alb.併用群 B: 利尿剤のみ | 1回4Lの排液を消失まで spironolactone 200mg/日から 開始 反応不良時に増量+furosemide | 計12.2 | 20~ 60g/回 | A群: 腹水消失期間短縮 両群: PRA, PAC, MAP 変化率に差なし | 有効 |
| Runyon BA ⁵⁾ (1989) | 19 | A: Alb.併用群 B: 利尿剤のみ | 1回5Lの排液を消失まで furosemide & spironolactone (40~240mg & 100~400mg/日) | | 50g/回 — | A群: Na上昇 B群: MAP低下 | 有効 |
| Lenaerts A ⁶⁾ (2005) | 20 (100%) | A: Alb.併用群 B: 利尿剤のみ | 1回4~5Lの排液を消失まで clonidine & spironolactone (0.15mg & 200~400mg/日) | | 7g/ 腹水1L | B群: PRA・PAC・再 入院率低下, GFR 上昇 | 短期治療に有効 (長期コントロール には他法が有効) |
| Planas R ⁷⁾ (1990) | 88 (67%) | A: Alb.併用群 B: 排液+ Dextran-70 | 全量排出 腹水1L当たり6%Dextran- 70を8g | 9.5 9.4 | 8g/ 腹水1L | B群: PRA・PAC上昇 | 有効 |
| Fassio E ⁸⁾ (1992) | 41 (83%) | A: Alb.併用群 B: 排液+ Dextran-70 | 1回5Lの排液を消失まで 腹水1L当たり6%Dextran- 70を8g | 計10.9 計12.9 | 6g/ 腹水1L | B群: BII低下, 安価 両群: PRA, BUN, Cr, Na変化率に差なし | 他法の代替可 |
| Salerno F ⁹⁾ (1991) | 54 (46%) | A: Alb.併用群 B: 排液+ Hemaccel | 全量排出 腹水1L当たり150mL | 8.9 8.3 | 6g/ 腹水1L | A群: BUN上昇 B群: Na低下 両群: PRA, PAC, GFR などに差なし | 他法の代替可 |
| Moreau R ¹⁰⁾ (2002) | 20 (85%) | A: Alb.併用群 B: 排液+ Terlipressin | 全量排出 術当日に合計3mg i.v. | 4.9 6.0 | 8g/ 腹水1L | 両群: PRA, PAC, MAP 変化率に差なし | 他法の代替可 |
| Sola- Vera J ¹¹⁾ (2003) | 72 (56%) | A: Alb.併用群 B: 排液+saline | 全量排出 腹水1L当たり 3.5% saline170mL | 6.4 6.4 | 8g/ 腹水1L | B群: PRA・PAC・Cr・ PICD発生率上昇 (排液量が6L以下の場合 は同等) | 有効 (6L以下では他法 の代替可) |
| Singh V ¹²⁾ (2006) | 40 (65%) | A: Alb.併用群 B: 排液+ Noradrenaline | MAPを術前より10mmHg上 昇させる | 6.8 7.1 | 8g/ 腹水1L | 両群: PRA, PAC, Cr, MAP変化率に差なし B群: 安価 | 他法の代替可 |

A: 腹水穿刺+アルブミン補充群, B: 比較治療群

GFR: glomerular filtration rate, PRA: plasma renin activity, PAC: plasma aldosterone concentration, MAP: mean arterial pressure, PICD: paracentesis-induced circulatory dysfunction

アルブミン点滴の腎機能温存への寄与

肝硬変症患者では、有効循環血流量や腎血流は減少することが多いが、腹水貯留時の低下はさらに著明となる。このような全身的な血管拡張に対し、腎では交感神経系、レニン-アンジオテンシン系、抗利尿ホルモン分泌などが亢進し血圧の維持を図る。これら血管収縮物質の増加は腎皮質動脈の攣縮をきたし、腎血管抵抗の増加を招く可能性

がある。腹水排液により有効循環血流量はさらに低下し、障害が高度の場合には肝腎症候群へ進展する可能性もある。腹水大量排液時の腎機能や有効循環血流量への影響に対して、アルブミンの補充は、悪循環を防ぐ点において有効性が示されている(表1)。

アルブミンの至適補充量は？

腹水穿刺後のアルブミン投与量に関しては、欧米で大量腹水穿刺後のアルブミン補充が広く検討され始めた1980年代後半は、穿刺後に20~60gのアルブミンが補充されていた。1990年頃からは、腹水1L当たり6~8gのアルブミンを補充することが一般的となったが、腹水穿刺時のアルブミンの至適投与量を決定するための無作為用量設定試

験はこれまでに行われていない。これは腹水穿刺排液後のアルブミン補充の有効性を、補充量のみと単純に比較できない要因が多いことも関係していると思われる。現在も大量排液後に穿刺腹水1L当たり6~8gのアルブミンを、20%あるいは25%のアルブミン製剤で補充するのが一般的である。

腹水穿刺排液におけるわが国と欧米の違い

従来の欧米からの報告の多くはアルコール性肝硬変患者を多数含み(表1)、わが国で大多数を占めるウイルス性肝硬変患者とは、病態、予後、治療反応性などが大きく異なることに注意が必要である。アルコール性肝硬変と比較し、ウイルス性肝硬変では肝萎縮が著明で肝機能の低下も強く、有効循環血流量や肝血流量が低下していることが多い。したがって、腹水穿刺による血圧低下、腎不全、肝不全などの合併症を起こす可能性が高くなる。欧米での全量腹水排液では1回10L前後の症例が主な対象であるが、ウイルス性肝硬変が全

体の9割前後を占めるわが国においては大量の排液を避け、1回量は2L以内とするのが一般的であり、さらに、腹水再貯留量低下の目的も含めてアルブミンの補充も行われることが多い。

アルブミンは、価格や血液製剤である点などから、適正な使用が望まれている製剤でもある。残念ながら、わが国においては、本テーマに関連した大規模無作為試験の報告はみられず、ウイルス性肝硬変患者を対象とした治療のエビデンスの集積が望まれる。

現時点における腹水大量排液時のアルブミン点滴に対する考え方

- 腹水穿刺後の循環不全・腎不全の予防にアルブミン投与は有効である。
- 排液量が少ない場合は、アルブミン以外の血漿増量剤の使用も有用である。
- 欧米からの報告対象例はアルコール性肝硬変が中心であり、ウイルス性が大多数のわが国の肝硬変症例と異なることに注意が必要である。
- わが国の症例に対しては、1回の腹水排液量や、アルブミン投与を施行する排液量のレベルを、欧米の報告よりも低めに設定すべきであるが、これらの視点からの検討が望まれる。

肝細胞癌患者の肝移植適応評価と起因肝炎ウイルス

髭 修平*

❖はじめに

わが国の生体肝移植患者の病因において肝細胞癌の占める割合が高率になる傾向にある。これは、近年の肝癌患者の増加傾向に加えて、2004年から肝硬変、肝細胞癌の生体肝移植が保険適応となったことも関連している。肝細胞癌の治療方針を決定する際、特に、肝移植選択の可否やタイミングを判断する場合には、内科的、保存的治療による予後予測と肝移植後の予後予測との比較は現実的で有用な要因であると考えられる。近年、肝細胞癌の予後予測におけるスコアリングシステムが提唱され、臨床的な有用性が報告されてきたが、肝炎ウイルスの差異を考慮した検討はいまだ十分ではない。近年のB型あるいはC型肝炎に対する抗ウイルス治療の進歩は大きく、これらの治療効果・反応性が肝癌患者の予後にも影響を及ぼす可能性も検討が必要と思われる。一方、肝移植後の抗ウイルス治療においても、B型とC型では効果や副作用などに差がある。本稿では、肝細胞癌患者に対する肝移植の評価時における起因肝炎ウイルス考慮の意義を当科の成績から述べる。

❖肝細胞癌患者の予後予測のためのスコアリングシステム

肝細胞癌患者の予後の解析、あるいは、治療方針を検討する場合には、肝癌の進行程度のみならず肝自体の予備能の評価が重要である。近年、この両者を含めてスコア化し統合的に検討可能なスコアリングシステムが提唱され、BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer)¹⁾あるいはCLIP (Cancer of Liver Italian Program)²⁾などのスコアリングシステムが臨床的に検討されてきた。わが国では、2003年にKudoらによりJIS (Japan Integrated staging) scoreシステムが提唱され^{3,4)}、有用性が確認されてきている。この他にもTokyo score⁵⁾、CUPI (Chinese University Prognostic Index)⁶⁾、GRETCH (Groupe d' Etude de Traitement du Carcinoma Hepatocellulaire)⁷⁾など、多くの報告があるが、本稿ではJISスコアを用い以下の検討を行った。

❖JISスコアでみた肝細胞癌患者の予後と肝炎ウイルスによる差

当科および市立札幌病院消化器内科で1988年3月以降に診断され、経過の検討が可能な肝細胞癌患者410名を対象にJISスコアに

*北海道大学大学院医学研究科消化器内科学

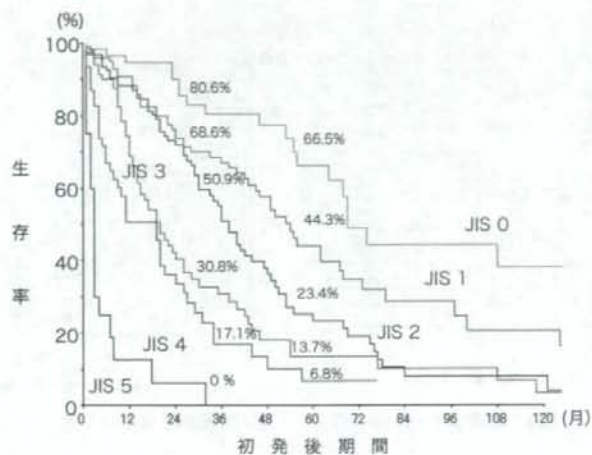


図1 肝細胞癌初発後の予後とJISスコア

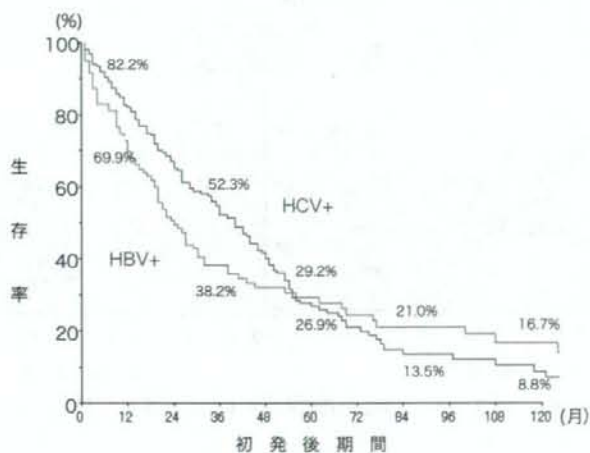


図2 起因ウイルス別の肝細胞癌初発後の生存率

よる初診後の予後を解析した。肝障害の原因別には、HBs抗原陽性例121例(29.5%)、HCV抗体陽性例254例(62.0%)、その他35例(8.5%)であった。Child分類別には、Aが240例(58.6%)、Bが124例(30.2%)、Cが46例(11.2%)であった。肝癌のstage分類では、Iが82例(20.0%)、IIが152例(37.1%)、IIIが61例(14.9%)、IVが115例(28.0%)であった。肝癌発見時のJISスコア別には、スコ

ア0:59例(14.4%)、1:103例(25.1%)、2:96例(23.4%)、3:85例(20.7%)、4:47例(11.5%)、5:20例(4.9%)であった。JISスコア別の肝細胞癌患者の肝癌発見時からの生存率をKaplan-Meier法で示すと、JISスコア値と相関して生命予後が不良になることが示された(図1)。肝癌初発後3年後の生存率は、JISスコア0から5において、それぞれ、80.6%、68.6%、50.9%、30.8%、17.1%、0%、

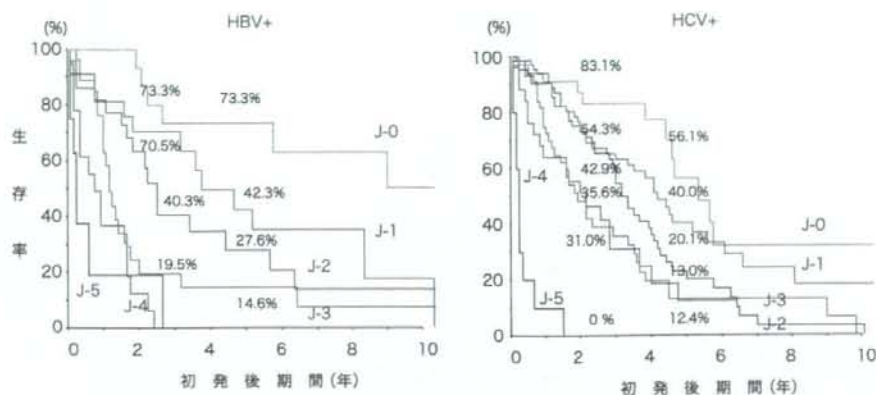


図3 起因ウイルス別、JISスコア別の肝細胞癌症例の予後

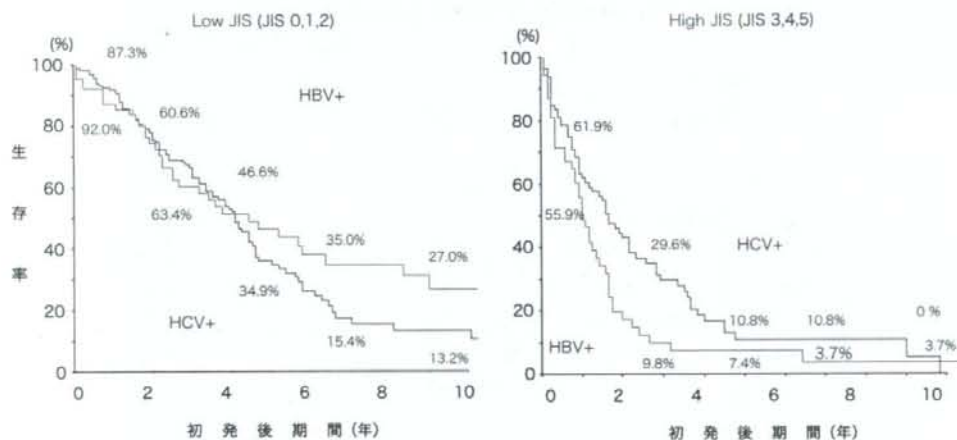


図4 JISスコアの高低と肝細胞癌の予後—起因ウイルス別

5年後の生存率はそれぞれ、66.5%、44.3%、23.4%、13.7%、6.8%、0%であった。原因ウイルス別の症例全体における生存率をKaplan-Meier法で表すと、全体としては有意差を認めないものの、初発後5年以内ではHBV陽性例の予後がHCV陽性例に比較して不良の傾向を認めた(図2)。さらに、原因ウイルス別にJISスコアと生存率の関係を示すと、スコア別の予後に分布の差がみられた(図3)。そこで、JISスコアを0から2の低値群と3から5の高値群の2群に分けて、予後を比較し

た(図4)。JISスコア低値群では、初発後4年までは、HBV陽性例、HCV陽性例の予後に差を認めなかったが、4年後以降はHBV陽性例の死亡がHCV陽性例に比べ緩徐になる傾向を認めた。一方、JIS高スコア群は低スコア群に比べて予後は不良で、HBV陽性例では初発後3年、HCV陽性例では初発後5年で、生存率はそれぞれ10%まで低下したが、原因ウイルス別には、明らかにHBV陽性群で予後不良であった。

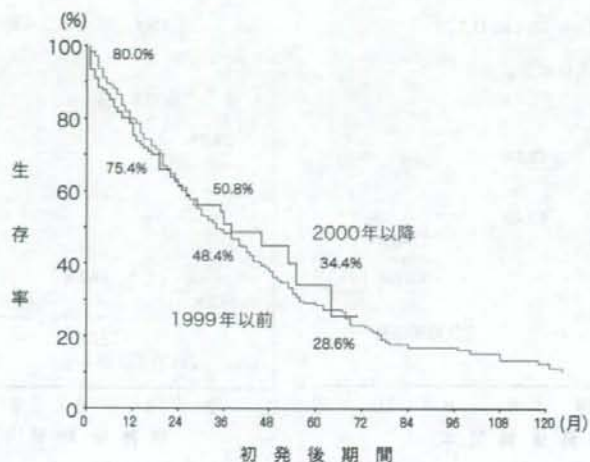


図5 肝癌初発の時期と予後

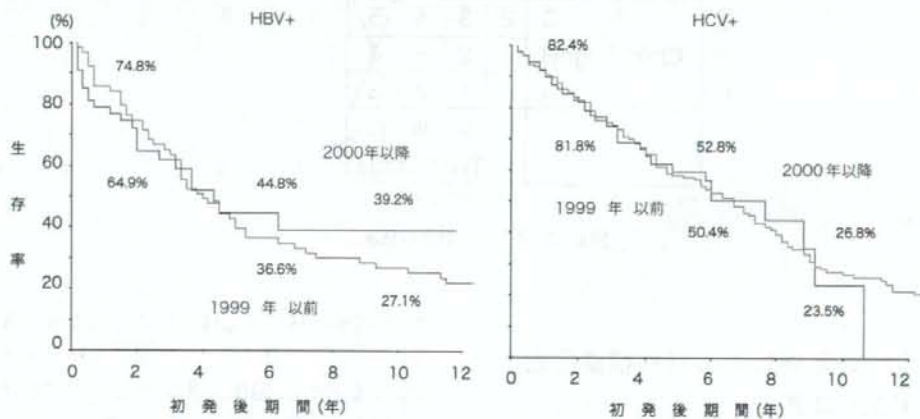


図6 起因ウイルス別の肝癌初発時期と予後

❖肝癌発見時期と肝癌患者の予後

肝癌患者の予後を、肝癌発見時期により1999年以前の症例と2000年以後の症例に分けて、初発後の生存率を比較したが、2群に予後の差はみられなかった(図5)。肝癌発見時期と初発後6年までの生存率の推移を原因ウイルス別に比較すると(図6)、HCV陽性例では生存曲線に全く差を認めず生存率の推移

は同一であった。HBV陽性例も有意差を認めないが、2000年以降の初発例では3年後以降の死亡が1999年以前の例に比べて緩徐になる可能性が示された。同様に、肝癌発見時期の違いによる予後の比較を低JISスコア群と高スコア群で行うと(図7)、2000年以降に発見された高JISスコア群では、1999年以前の症例に比して予後が不良である傾向を認めた。

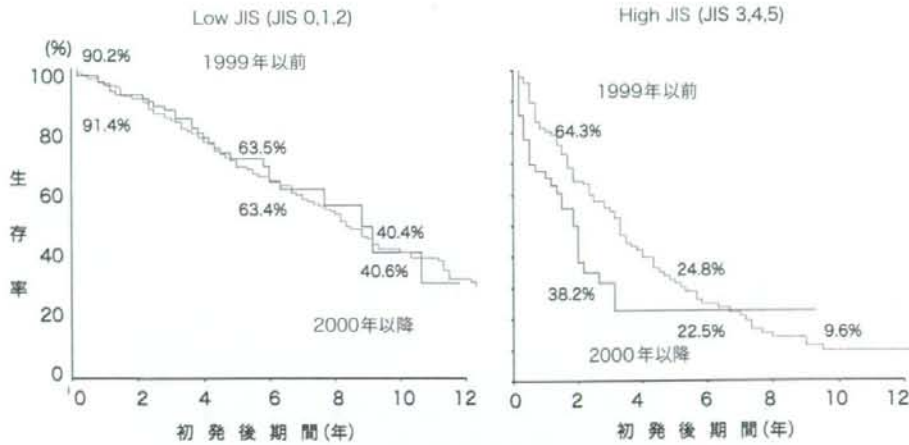


図7 JISスコアの高低と肝細胞癌の予後—初発時期別

| | | | | | |
|-------|--------------|-----------|----|-----|----|
| 肝の予備能 | C | 2 | 3 | 4 | 5 |
| | Child-Pugh B | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | A | 0 | 1 | 2 | 3 |
| | | I | II | III | IV |
| | | TNM Stage | | | |
| | | 肝癌の進行度 | | | |

T4 (胆管浸潤)
N1
M1

図8 JISスコアと肝癌移植適応

❖ミラノ基準による肝移植適応と JISスコア

ミラノ基準⁸⁾は、現在の肝細胞癌患者の肝移植適応評価時に標準的な指標と考えられ、わが国の肝移植の保険適応もこの基準を満たすことが必要な状況にある。図8は、JISスコアの配点を示しているが、肝癌の移植適応を検討する場合には、肝癌の進行状況から除外される条件のものが含まれる。肝癌の移植適応基準は施設による違いがあるが、基本的には、肝癌に明らかな脈管浸潤、リンパ節転移、他臓器転移が認められる症例は除外されている。したがって、肝癌進行度のstage IVの症例は移植対象から除外されるため、JISスコア

A5の症例に移植適応はないことになる。当科の症例におけるJISスコア別のミラノ基準合致率を示すと(図9)、スコア0から5にかけて、100%、82%、63%、24%、27%、0%と、スコア高値になるほどミラノ基準から逸脱する例が高率であった。

❖JISスコアと肝移植時期、適応の評価

図10に、当科で保存的治療あるいは緩和治療を行った症例の予後およびJISスコア別の予後と、わが国の肝移植後の生存曲線(Todoらによる全国調査⁹⁾および京都大学の報告)を重ねて示した。Kaplan-Meier法による保存的治療例を移植症例と単純に比較した

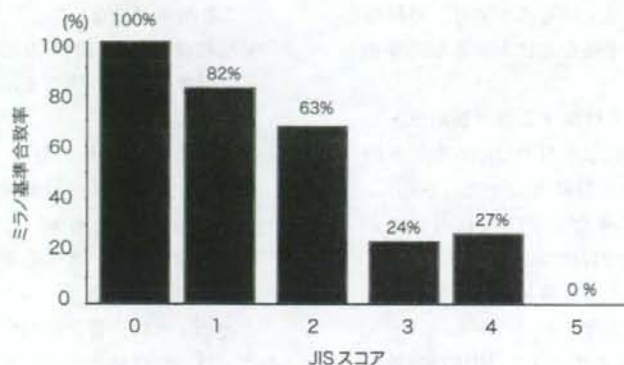


図9 JISスコア別ミラノ基準合致率

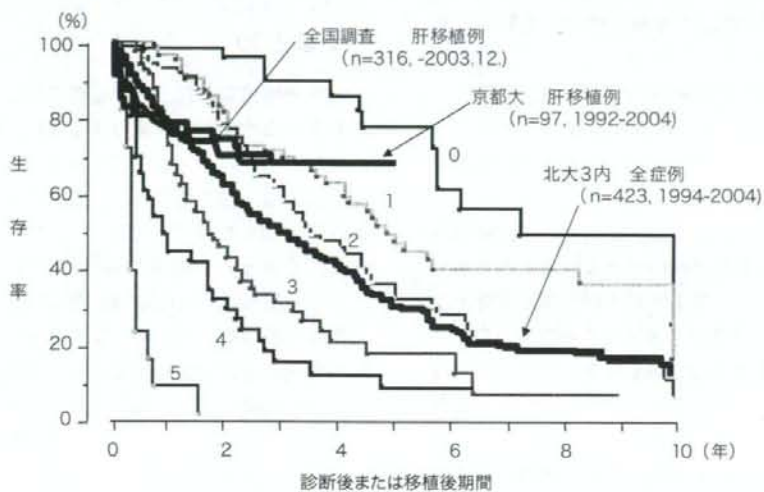


図10 肝細胞癌の保存治療例と移植例の予後

場合、JISスコア0の症例では保存的治療の方が良好な予後を期待でき、スコア4以上の保存的治療例では発見時点からすでに移植後の予後と同等あるいはそれ以下の可能性が高いと思われる。JISスコア1あるいは2の症例でも肝移植後の予後が安定化し死亡例が少なくなる移植後2～3年を越すと生存期待度自体が肝移植の予後を下回る。

内科的保存的治療による予後と、拒絶反応を含め術後合併症も軽度ではない生体肝移植

後の予後を「生存率」で比較すると、経過中の患者QOLへの考慮が不十分となるが、単に生命予後でみた場合には、多くの症例が肝癌発見後2～3年以内に肝移植による予後を下回る結果を示した。

❖ 肝炎ウイルスに対する抗ウイルス療法と移植適応の変化

近年のウイルス性肝炎における抗ウイルス

療法の進歩はめざましいものがあり、移植の適応、施行時期、予後などにも大きな影響を与えている。

B型肝炎に対する核酸アナログ製剤であるラミブジンの登場によりHBV-DNAを効果的に減少させることが可能となった。さらに、ラミブジン耐性を来したHBVに対してもアデホビルの投与で再度コントロールを可能ならしめた。これらは、肝移植の場面においても以下の諸点に影響する。

- ①B型肝炎免疫グロブリン(HBIG)の併用も含め、移植後のB型肝炎再燃のリスクが低下。
- ②高額なHBIGの移植後の使用量軽減に有益。
- ③移植前待機中のHBV-DNA減量が容易。
- ④HBVによる非代償性肝硬変、肝不全の状態を可逆的に改善させ、肝移植自体の回避も期待される。

B型肝炎は、以前は、肝癌とならば移植後再発が高く移植予後の不良な疾患と考えられていた。また、アデホビルの併用が可能となるまでは、肝移植を選択する可能性のある場合には、耐性株の出現を懸念しラミブジン投与はむしろ禁忌とされていたことを考えると非常に大きな進歩である。

C型肝炎に対する抗ウイルス治療は、インターフェロン(IFN)の除放製剤であるPEG-IFNの出現に加え、リバビリンの併用により著効率の上昇がみられる。しかし、肝移植に関連しては検討すべき課題が多いのが現状である。

- ①ウイルスの感染・増殖の場である肝臓を摘出しても体内にウイルスは残存し、移植後早期にグラフト肝への再感染が起こる。
- ②移植後再発する肝炎の活動性が強く、数年で肝硬変にまで進展する例もみられる。
- ③B型肝炎に対するHBIGのような抗体に

よる治療法はない。

- ④移植後の免疫抑制剤などの影響でウイルス増殖が強く、抗ウイルス治療効果が低下する。
- ⑤IFNあるいはリバビリンなどの副作用のために、移植後の治療開始や継続性に制限が加わることも多い。
- ⑥移植前のウイルス学的条件もIFN難治の症例が多い。

上述のように、背景肝病変の原因ウイルスの違いは、肝移植の前後に大きく影響を及ぼすことが明らかである。

◆まとめ

肝細胞癌を発見された症例に対して、移植を含めた治療方針を検討する際に、移植を選択した場合の術後生存率と移植以外の肝癌治療による予後の比較は、患者・家族にとっても現実的な判断材料の1つと思われる。ただし、それぞれの生存期間内のQOLも勘案した予後比較は今後の課題と思われる。さらに、実際に肝移植を選択する臨床の場面では肝癌再発後の症例が大部分であり、今回のような肝癌初発時の予後予測のほか、再発、再々発、それぞれの時点からの予後予測の検討も必要である。

一方で、予後比較は相対的なものであることにも留意する必要がある。肝癌の発見・治療法の進歩、抗ウイルス療法の進歩などにより保存的治療による生存も延長しているが、肝移植後の成績も改善し、安定化傾向を認めている。

本稿では、肝癌患者の予後予測評価時に起因ウイルスの差異を考慮に含める必要性を提起した。治療以前の肝病態や治療後の経過において、抗ウイルス療法の有効性の違いも含めて、B型肝炎、C型肝炎のそれぞれに対応した予後評価と治療計画の作成が必要と考えられる。

文 献

- 1) Loovet JM, Bru C, Bruix J : Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 19 : 329-337, 1999
- 2) The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators: A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: A retrospective study of 435 patients. *Hepatology* 28 : 751-755, 1998
- 3) Kudo M, Chung H and Osaki Y : Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging score (JIS score). *J Gastroenterol* 38 : 207-215, 2003
- 4) Kudo M, Chung H, Haji S et al : Validation of a new prognostic staging system for hepatocellular carcinoma: The JIS score compared with the CLIP score. *Hepatology* 40 : 1396-1405, 2004
- 5) Tateishi R, Yoshida H, Imamura H et al : Proposal of a new prognostic model for hepatocellular carcinoma: an analysis of 403 patients. *Gut* 54 : 419-425, 2005
- 6) Leung TW, Tang AM, Zee B et al : Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program staging system: a study based on 926 patients. *Cancer* 94 : 1760-1769, 2002
- 7) Chevoret S, Trinchet JC, Mathieu D et al : A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 31 : 133-141, 1999
- 8) Mazzaferro V, Regalia E, Doci R et al : Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 334 : 693-699, 1996
- 9) Todo S, Furukawa H : Living donor liver transplantation for adult patients with hepatocellular carcinoma. Experience in Japan. *Annals Surgery* 240 : 451-461, 2004

髭 修平 中西 満 中馬 誠 浅香正博

はじめに

肝硬変の成因に関しては、第一世代 HCV 抗体測定系による肝炎の原因検索が可能となった 1991 年（第 27 回日本肝臓学会総会）、さらに第二世代 HCV 抗体による評価が確立したあとの 1998 年（第 2 回日本肝臓学会大会）に全国的な調査が行われ、それぞれ「肝硬変の成因別実態」としてまとめられてきた^{1,2)}。肝硬変の原因を他の地域と比較すると、北海道では B 型肝炎関連の比率が高いことが報告されてきたが、近年の傾向を調査した。さらに、近年の肝硬変あるいは肝癌における性差にも注目して検討した。

対象と方法

2003 年から 2007 年までの 5 年間に当科で診療を行った肝硬変患者 495 例を対象とした。肝硬変症の診断は、腹腔鏡・肝生検・剖検などの肉眼的・組織学的検査、超音波・CT・MRI などの画像検査、内視鏡検査による胃・食道静脈瘤の存在、腹水・肝性脳症などの臨床所見、血液生化学検査、などから行った。成因の診断は、今回行われた肝臓学会総会の全国調査における基準に準じて行った。

成績

対象 495 例中、男性は 289 例 (58.4%)、女性は 206 例 (41.6%) であった。成因別には、B 型 163 例 (32.9%)、C 型 231 例 (46.6%)、B + C 型 4 例 (0.8%)、アルコール性 43 例 (8.7%)、

PBC 21 例 (4.2%)、胆汁うっ滞性 5 例 (1.0%)、自己免疫性 5 例 (1.0%)、Wilson 病 3 例 (0.6%)、うっ血性 4 例 (0.8%)、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) 5 例 (1.0%)、原因不明 11 例 (2.2%) であった (表 1)。

全体の診断時あるいは初診時平均年齢は 55.7 ± 12.3 歳で、男女別では、男性 53.6 ± 12.1 歳、女性 59.8 ± 10.9 歳と女性で高齢の傾向を認めた ($p < 0.05$)。主な原因別では、B 型では 51.3 歳 (男 50.3 歳、女 53.6 歳; $p = 0.11$)、C 型では 60.4 歳 (男 56.0 歳、女 64.8 歳; $p < 0.01$) と、B 型に比べて C 型の年齢は高く、さらに女性で高齢の傾向を認めた。

肝癌を合併した肝硬変症例は 239 例で、対象症例全体の 48.3% に合併を認めた。男性 159 例、女性 80 例で、当科診療経過中に発見された例が 130 例 (54.4%)、紹介を含めて当科初診時に合併を認めたものが 109 例 (45.6%) であった。成因別には、B 型 91 例 (38.1%)、C 型 120 例 (50.2%)、B + C 型 2 例 (0.8%)、アルコール性 17 例 (7.1%)、自己免疫性・うっ血性・NASH が各 1 例 (0.4%) ずつ、原因不明 6 例 (2.5%) であった。

肝癌診断時の平均年齢は、全体では 61.0 ± 10.4 歳で、男女別では、男性 56.3 ± 11.6 歳、女性 62.3 ± 9.4 歳であった。B 型では 55.9 歳 (男 54.8 歳、女 58.9 歳)、C 型では 64.2 歳 (男 60.5 歳、女 68.3 歳) と、肝硬変全体と同様に B 型に比べて C 型の年齢は高く、さらに女性で高齢の傾向を認めた。

肝硬変全体の成因を、1991 年、1998 年および今回で経時的に表すと、B 型、C 型、B + C 型を

北海道大学医学部消化器内科学

合わせたウイルス性肝炎が原因と考えられる症例は80%前後で、経時的には明らかな変化は認めなかった(図1)。肝硬変の原因で最も高率なのはC型で50%弱を占めているが、経時的に増加傾向は認めていない。B型は、1991年の25%から、1998年、2008年ともに30%強を示し、現時点でも比率の低下は認めなかった。同様に肝癌合併肝硬変症例における検討では、90%近くがウイルス性であった(図2)。1998年の調査では、C型由来の例が52.4%から59.1%に増加していたが、

今回は50.2%であった。逆に、B型は1998年の27.3%から38.1%に増加していた。

成因別に男女差の変化を、男性症例数を1とした場合の女性症例数の比率を指標として検討した(図3)。肝硬変症例全体では、男性症例数を1とした場合の女性症例数の比率は0.71で、1998年の0.61から上昇傾向を示していた。さらに、B型では0.32から0.42へ、C型も0.80から0.99へと上昇を認めた。肝癌合併肝硬変症例全体では0.28から0.50へと女性の占める比率が上昇を示

表 1

| | 肝硬変 | | | | | 肝癌合併例 | | | | | | | |
|--------|-----|----------|-------|-----|-----|-------|----------|-------|-----|------------|-------|-------|-----|
| | 症例数 | 平均年齢 (%) | 男 (歳) | 女 | | 症例数 | 平均年齢 (%) | 男 (歳) | 女 | 経過中発痛率 (%) | 経過中発生 | 初診時存在 | |
| B型 | 163 | 32.9 | 51.3 | 115 | 48 | 91 | 38.1 | 55.9 | 68 | 23 | 55.8 | 47 | 44 |
| C型 | 231 | 46.6 | 60.4 | 116 | 115 | 120 | 50.2 | 64.2 | 67 | 53 | 51.9 | 59 | 61 |
| B+C型 | 4 | 0.8 | 52.5 | 3 | 1 | 2 | 0.8 | | 2 | 0 | 50.0 | 2 | 0 |
| アルコール性 | 43 | 8.7 | 56.8 | 38 | 5 | 17 | 7.1 | 67.1 | 17 | 0 | 39.5 | 17 | 0 |
| PBC | 21 | 4.2 | 49.1 | 3 | 18 | | | | | | | | |
| 胆汁うっ滞 | 5 | 1.0 | 45.4 | 4 | 1 | | | | | | | | |
| AIH | 5 | 1.0 | 57.3 | 0 | 5 | 1 | 0.4 | 58.0 | | 1 | 20.0 | 0 | 1 |
| Wilson | 3 | 0.6 | 25.0 | 2 | 1 | | | | | | | | |
| うっ血 | 4 | 0.8 | 69.0 | 1 | 3 | 1 | 0.4 | 75.0 | | 1 | 25.0 | 0 | 1 |
| NASH | 5 | 1.0 | 58.4 | 1 | 4 | 1 | 0.4 | 71.0 | | 1 | 20.0 | 0 | 1 |
| 原因不明 | 11 | 2.2 | 51.0 | 8 | 5 | 6 | 2.5 | 71.0 | | 5 | 54.5 | 5 | 1 |
| 合計 | 495 | 100 | 55.7 | 289 | 206 | 239 | 100 | 61.0 | 159 | 80 | 48.3 | 130 | 109 |

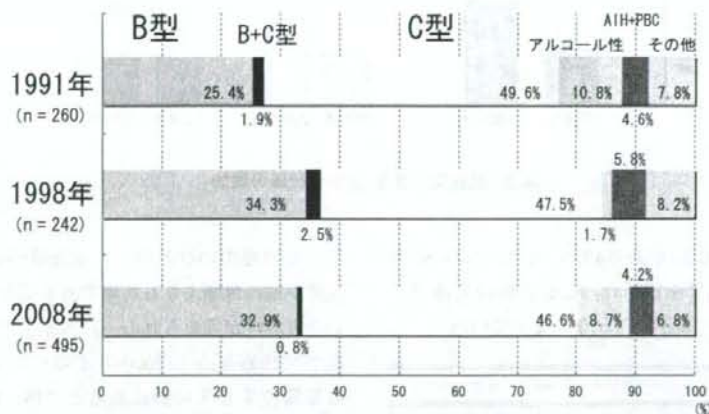


図1 肝硬変の成因一頻度の経時的変化